

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜE TRİAZİNİLTİYOETER
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖR
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Merve ERTAŞ

Eskişehir 2019

**BAZI YENİ SÜBSTİTÜE TRİAZİNİLTİYOETER
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖR
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Merve ERTAŞ

DOKTORA TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Barkın BERK)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2019

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1805S113 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Merve Ertaş'ın “**Bazı Yeni Sübstitüe Triaziniltiyoter Türevlerinin Sentezi ve Siklooksijenaz İnhibitör Etkilerinin Araştırılması**” başlıklı tezi 18/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvanı-Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) :	Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Üye :	Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye :	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK	
Üye :	Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	
Üye :	Doç. Dr. Murat DURAN	

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür

ÖZET

BAZI YENİ SÜBSTİTÜE TRİAZİNİLTİYOETER TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖR ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Merve ERTAŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2019

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Prof. Dr. Barkın Berk)

1,2,4-triazin türevlerinin antiinflamatuvar, analjezik ve antikanser aktiviteleri de dahil olmak üzere geniş bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir. COX inhibitörü olarak kullanılan ilaçların yan etkilerinin azaltılması ve enzim alt tipleri arasında seçiciliğin artırılması için, yeni COX inhibitörleri geliştirilmektedir. Bu çalışmada bazı sübtitüe benzil türevleriyle tiyosemikarbazitin reaksiyona sokulmasıyla elde edilen 1,2,4-triazin-3-tiyon türevlerini, kloroasetilaminotiyazol türevleriyle reaksiyona sokarak yeni 20 adet triaziniltiyoeter türevi bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen sonuç bileşiklerinin yapı tayini ve saflık analizleri, IR (infrared), NMR (nükleer manyetik rezonans), kütle spektral analiz verileri ve elemental analiz sonuçları yardımıyla aydınlatılmıştır. Bileşiklerin COX inhibitör etkinliği araştırılmış ve etkin bileşiğin aktif yöre etkileşimleri moleküller modelleme tekniğiyle incelenmiştir. 11-15 numaralı bileşikler, COX izoenzimleri üzerine yüksek derecede ayırıcı inhibisyon göstermiştir. Bileşik 11'in COX-2 izoenzimi üzerine olan selektif etkisi daha yüksek olarak bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: 1,2,4-triazin, COX inhibitörü, Antiinflamatuvar, Triaziniltiyoeter, Moleküler modelleme

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE SYNTHESIS AND CYCLOOXYGENASE INHIBITOR EFFECTS OF SOME NEW SUBSTITUTE TRIAZINYLTHTIOETHER DERIVATIVES

Merve ERTAŞ

Department of Pharmaceutical Chemistry
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Leyla YURTTAS
(Co-Supervisor: Prof. Dr. Barkın BERK)

1,2,4-triazine derivatives are known to have a wide range of biological activities including anti-inflammatory, analgesic, and anticancer activities. New COX inhibitors are being developed to reduce the side effects of drugs used as COX inhibitors and to increase selectivity among the enzyme subtypes. In this study, at first thiosemicarbazide were reacted with benzyl derivatives to obtain 1,2,4-triazin-3-thiones where these products further reacted with chloroacetylaminothiazoles to reach new 20 triazinythioether derivatives. The structure s and purity of the resulting compounds was determined by IR (infrared), NMR (nuclear magnetic resonance), Mass spectral data and elemental analysis. The COX inhibitory activities of these compounds were investigated and active compound binding site relations were analyzed by molecular modelling studies. Compounds 11-15 showed potent inhibitory activity on COX isoenzymes. The selective effect of Compound 11 on COX-2 isoenzyme was found to be higher.

Keywords: 1,2,4-triazine, COX inhibitor, Antiinflammatory, Triazinythioether, Molecular modelling

ÖNSÖZ

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, hem yüksek lisans hem doktora da danışman hocam olmasından onur duyduğum, sabır ve nezaketiyle yanımda duran ve hiç bir yardımını esirgemeyen sevgili hocam Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ’a,

Derin laboratuvar tecrübelerinden faydalandığım, her an her soruma yaşım kadar profesörlük bilgi ve tecrübeleriyle cevap vererek beni bilgilendiren ve destekleyen, elindeki imkanları sonuna kadar sunmaktan çekinmeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK’a,

Mantıklı ve pratik çözüm yollarıyla bana hep yön veren, tezimi şekillendiren, engin kimya bilgisinden ve hayat tecrübesinden faydalandığım, her sıkıştığım anda ‘‘Halledersin Merve’’ sözüyle bana destek veren değerli hocam Prof. Dr. Barkın BERK’e,

Desteğini hep hissettiğim, hayatımın her aşamasında beni varlıklarıyla güçlendiren, tüm kararlarıma saygı gösteren, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen ve hep yanımda olan Fatma Nur ERTAŞ’a, Zeynep Ceylin ERTAŞ’a ve Canım AİLEME,

Her an desteğiyle yanımda ve arkamda olan, gece gündüz demeden her sıkıştığım da beni yeniden kaldırıp cesaretlendiren ve motive eden, her daraldığımda varlığını hissettirip beni mutlu eden Ökkeş Efe HATİBOĞLU’na,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Merve ERTAŞ

18.06./2019.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Merve İrtas

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Triazinler	2
2.1.1. Triazinler hakkında genel bilgiler	2
2.1.2. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri	3
2.1.3. 1,2,4-triazin içeren COX inhibitörü bileşikler	6
2.2. Tiyazoller	10
2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgiler	10
2.2.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri	11
2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	13
2.3.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar hakkında genel bilgiler	13
2.3.2. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmaları	14
2.4. COX Enzimi	18
2.4.1. COX-1 ve COX-2 enzimi	18
2.4.2. COX-1 ve COX-2 enziminin fonksiyonları	19

2.5. Diarilheterosiklik Yapısındaki COX Enzim İnhibitörleri	22
2.6. Bazı COX İnhibitörleri.....	23
2.6.1. Selekoksib	23
2.6.2. İndometazin	25
3. MATERYAL	26
3.1. Kimyasal Maddeler.....	26
3.2. Cihazlar.....	27
3.3. Moleküler Modelleme Programları.....	27
4. YÖNTEM.....	28
4.1. Bileşiklerin Sentezleri	28
4.1.1. Başlangıç bileşiklerinin eldesi	28
4.1.1.1. 1,2,4-Triazin türevlerinin sentezi 1.....	28
4.1.1.2. 1,2,4-Triazin türevlerinin sentezi 2.....	29
4.1.1.3. Tiyazol türevlerinin sentezi.....	30
4.1.1.4. Kloroasetamit türevlerinin sentezi 1	30
4.1.1.5. Kloroasetamit türevinin sentezi 2.....	31
4.1.2. Sonuç bileşiklerinin eldesi	32
4.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analiz Yöntemleri.....	32
4.2.1. Erime derecesi tayini	32
4.2.2. İnce tabaka kromatografisi tayini	32
4.2.3. IR spektrumlarının alınması.....	33
4.2.4. ¹ H NMR spektrumlarının alınması	33
4.2.5. ¹³ C NMR spektrumlarının alınması.....	33
4.2.6. MS spektrumlarının alınması	33
4.2.7. C, H, N, O, S, Cl tayini	33
4.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	33
4.3.1. Kullanılacak ligand setin hazırlanması.....	34

4.3.2. Kullanılacak hedefin hazırlanması.....	34
4.3.3. Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması	34
4.3.4. Docking ve skarlama.....	34
4.3.5. Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması	35
4.4. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi.....	35
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
5.1. Başlangıç Bileşikleri.....	37
5.1.1. 5,6-bis(4-süstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevleri	37
5.1.2. 2-kloro-N-(süstitüetiyazol-2-il)asetamit türevleri ve benzo[d]tiyazol-2-amin türevi	37
5.2. Sonuç Bileşikleri.....	38
5.2.1. 2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 1).....	38
5.2.2. 2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il) asetamit(Bileşik 2)	39
5.2.3. N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3- il)tiyo)asetamit (Bileşik 3)	40
5.2.4. Etil 2-(2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4- karboksilat (Bileşik 4)	41
5.2.5. N-(benzo[d]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo) asetamit (Bileşik 5)	42
5.2.6. 2-((5,6-di- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 6).....	43
5.2.7. 2-((5,6-di- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 7).....	44
5.2.8. 2-((5,6-di- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2- il)asetamit (Bileşik 8)	45

5.2.9. Etil 2-(2-((5,6-di- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4- karboksilat (Bileşik 9)	46
5.2.10. N-(benzo[d]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-di- <i>p</i> -tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo) asetamit (Bileşik 10)	47
5.2.11. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2- il)asetamit (Bileşik 11)	48
5.2.12. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol -2-il)asetamit (Bileşik 12)	49
5.2.13. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol -2-il)asetamit (Bileşik 13)	50
5.2.14. Etil 2-(2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido) tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 14)	51
5.2.15. N-(benzo[d]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4- triazin-3-il)tiyo)asetamit (Bileşik 15)	52
5.2.16. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 16)	53
5.2.17. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il) asetamit (Bileşik 17)	54
5.2.18. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol- 2-il)asetamit (Bileşik 18)	55
5.2.19. Etil 2-(2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido) tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 19)	56
5.2.20. N-(benzo[d]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin -3-il)tiyo)asetamit (Bileşik 20)	57
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	57

5.3.1. IR spektral bulgular	57
5.3.2. NMR spektral bulgular	58
5.3.3. MS spektral bulgular	58
5.4. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	58
5.4.1. COX-1.....	58
5.4.2. COX-2.....	61
5.5. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi Sonuçları	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKÇA.....	68
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 5.1. 5,6-di(4-süstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevleri.....	37
Tablo 5.2. 2-kloro-N-(süsbtitüetiyazol-2-il)asetemit türevleri.....	38
Tablo 5.3. Sentezlenen maddelerin (10µM), standart inhibitör olarak kullanılan SC-560, DuP-697, selekoksib ve indometazin'in % enzim inhibisyon değerleri ± SD.....	65
Tablo 5.4. Sentezlenen maddelerin ve standart maddelerin (COX-1 ve COX-2) IC ₅₀ değerleri.....	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Bileşiklerin genel sentez şeması.....	2
Şekil 2.1. Triazin izomerleri.....	2
Şekil 2.2. 1,2,4-triazin molekülünün sentezi.....	3
Şekil 2.3. 1,2,4-triazinlerin genel sentez mekanizması.....	3
Şekil 2.4. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 1.....	4
Şekil 2.5. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 2.....	4
Şekil 2.6. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 3.....	4
Şekil 2.7. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 4.....	5
Şekil 2.8. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 5.....	5
Şekil 2.9. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 6.....	6
Şekil 2.10. 5-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-(metiltiyo)-1,2,4-triazin.....	6
Şekil 2.11. 5,6-di(4-metoksifenil)-3-sübstitüe-1,2,4-triazin türevleri.....	6
Şekil 2.12. Etil-2-((5-(4-metoksifenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetat.....	7
Şekil 2.13. 2-sübstitüe-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on türevi bileşikler.....	8
Şekil 2.14. 2-((5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on türevleri.....	8
Şekil 2.15. 3-sübstitüe-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin türevleri.....	9
Şekil 2.16. 3-((3-klorobenzil)tiyo)-6-metil-1,2,4-triazin-5-ol.....	9
Şekil 2.17. 3-(2-(1-(4-(sek-bütil)fenil)etiliden)hidrazinil)-5-(4-bütilfenil)-1,2,4-triazin ve 5-(4-bütilfenil)-3-(2-((E)-4-fenilbüt-3-en-1-iliden)hidrazinil)-1,2,4-triazin bileşiği.....	10
Şekil 2.18. 1,2-tiyazol ve 1,3-tiyazol.....	10
Şekil 2.19. Tiyazol halka sisteminin olası rezonans sınır formları.....	11
Şekil 2.20. Hantzsch tiyazol genel sentez yöntemi.....	12
Şekil 2.21. Hantzsch tiyazol genel sentez mekanizması.....	12
Şekil 2.22. Cook-Heilbron tiyazol genel sentez yöntemi.....	12
Şekil 2.23. Gabriel tiyazol genel sentez yöntemi.....	13
Şekil 2.24. Prostaglandin biyosentezi.....	15
Şekil 2.25. Tromboksan, prostasiklin ve lökotrienlerin biyosentezi.....	16
Şekil 2.26. Lökotrienlerin biyosentezi.....	17

Şekil 2.27. COX-1 ve COX-2'nin aktif ve allosterik bölgeleri.....	21
Şekil 2.28. Selektif COX-2 inhibitörlerinin gelişimi.....	23
Şekil 2.29. Selekoksibin metabolizması.....	24
Şekil 2.30. İndometazin metabolizması.....	25
Şekil 4.1. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 1.....	28
Şekil 4.2. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 2.....	29
Şekil 4.3. Tiyazol türevlerinin sentezi.....	30
Şekil 4.4. Klorasetamit türevlerinin sentezi 1.....	30
Şekil 4.5. Klorasetamit türevlerinin sentezi 2.....	31
Şekil 4.6. Sonuç bileşiklerinin sentezi.....	32
Şekil 5.1. N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit.....	37
Şekil 5.2. Bileşik 1.....	38
Şekil 5.3. Bileşik 2.....	39
Şekil 5.4. Bileşik 3.....	40
Şekil 5.5. Bileşik 4.....	41
Şekil 5.6. Bileşik 5.....	42
Şekil 5.7. Bileşik 6.....	43
Şekil 5.8. Bileşik 7.....	44
Şekil 5.9. Bileşik 8.....	45
Şekil 5.10. Bileşik 9.....	46
Şekil 5.11. Bileşik 10.....	47
Şekil 5.12. Bileşik 11.....	48
Şekil 5.13. Bileşik 12.....	49
Şekil 5.14. Bileşik 13.....	50
Şekil 5.15. Bileşik 14.....	51
Şekil 5.16. Bileşik 15.....	52
Şekil 5.17. Bileşik 16.....	53
Şekil 5.18. Bileşik 17.....	54
Şekil 5.19. Bileşik 18.....	55
Şekil 5.20. Bileşik 19.....	56
Şekil 5.21. Bileşik 20.....	57

Şekil 5.22. Bileşik 11-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası.....	59
Şekil 5.23. Bileşik 11-COX-1 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası.....	60
Şekil 5.24. Bileşik 11-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası.....	61
Şekil 5.25. Bileşik 11-COX-2 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası.....	62
Şekil 5.26. Standart inhibitör SC-560 ve 20 maddenin 10 µM'lık COX-1 % enzim inhibisyon analizleri (Ovin COX-1 inhibisyonu).....	63
Şekil 5.27. Standart inhibitörler 20 maddenin 10 µM'lık COX-2 % enzim inhibisyon analizleri (İnsan rekombinant COX-2 inhibisyonu).....	64

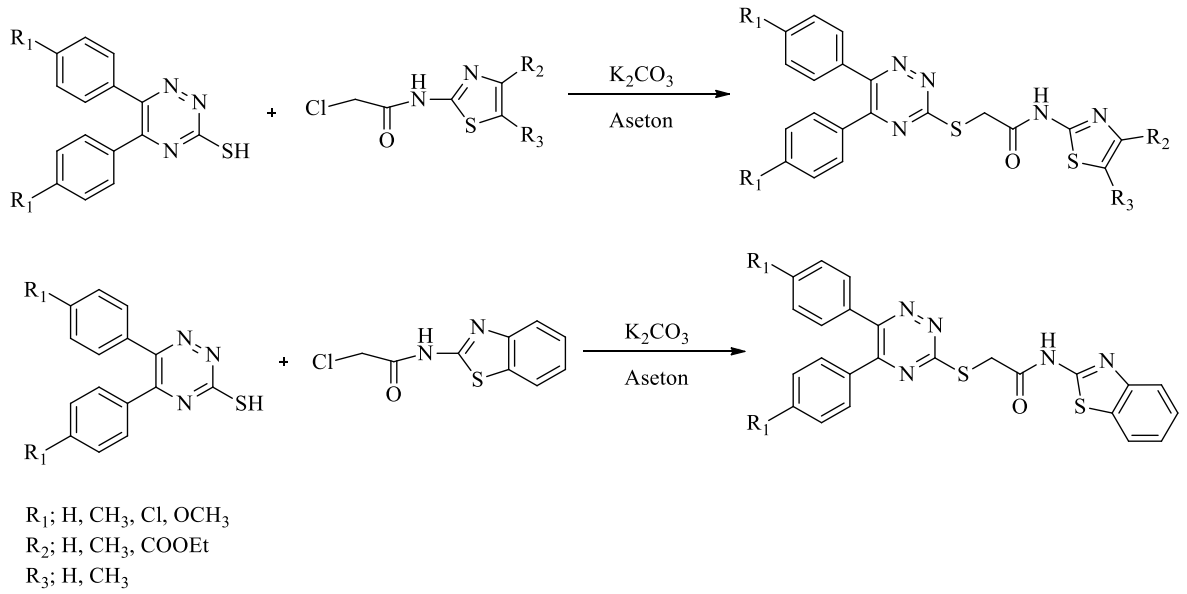
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADHP	: 10-asetil-3,7-dihidroksifenoksazin
Anti-HIV	: Anti-Human Immunodeficiency Virüs (İnsan Karşıtı İmmün Yetmezlik Virüsü)
Ar	: Aromatik
Arg	: Arjinin
COX	: Siklooksijenaz
¹³ C-NMR	: Karbon-Nükleer Manyetik Rezonans
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
FTIR	: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi)
GI	: Gastrointestinal
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü)
His	: Histidin
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi)
HTVS	: High Throughput Virtual Screening (Yüksek Verimli Sanal Tarama)
¹ H-NMR	: Hidrojen-Nükleer Manyetik Rezonans
Ile	: İzolösin
IC ₅₀	: Maksimum İnhibisyon Konsantrasyonu
IR	: İnfrared Spektrometresi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
kB	: Kappa B
LPS	: Lipopolisakkarit
m	: Multiplet
<i>m</i>	: Meta

MHz	: Megahertz
MOE	: Molecular Operating Environment (Moleküler Çalışma Ortamı)
MS	: Mass (Kütle)
m/z	: Kütle/yük
NSAİİ	: Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
<i>p</i>	: Para
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
Pdb ID	: Protein Databank Identification (Protein Veri Bankası Kimliği)
PG	: Prostaglandin
PGHS	: Prostaglandin Endoperoksit Sentaz
ppm	: Parts Per Million
RCSB	: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (Yapısal Biyoinformatikler İçin Araştırma Ortaklığı)
s	: Singlet
Ser	: Serin
SVL	: Scientific Vector Language (Bilimsel Vektör Dili)
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TMS	: Tetrametilsilan
Trp	: Tryptofan
Tyr	: Tirozin
TX	: Tromboksan
USA	: United State of America (Amerika Birleşik Devletleri)
UV	: Ultraviyole
$V_{\max}$	: Maksimum Hız
Val	: Valin
XP	: Experience Point (Deneyim noktası)
5-HPETE	: 5-hidroperoksieikosatetraenoik Asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enflamasyon, sitolojik ve kimyasal reaksiyonlar sonucu dokuların zedelenmesi ve/veya parçalanmasıyla meydana gelen patolojik süreç olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç dokuda, ağrı, sıcaklık artışı, kızarıklık, şişkinlik ve fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Artrit, karsinogenez, nörodejenerasyon ve otoimmün hastalıklar gibi, bir çok hastalığın patogenezi doğrudan veya dolaylı olarak enflamatuvar yanıtla ilişkilendirilir. Klinikte enflamasyon ve ağrının terapötik tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) birinci sırada kullanılmaktadır. NSAİİ (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç)'ların çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapötik etki ve yan etki gösteren ilaçlardır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki gösterirler. Enflamasyona neden olan uyarılar, araşidonik asitten COX (siklooksijenaz) enzimi yoluyla prostasiklin ve PG (prostaglandin) sentezini artırır ve bu sırada siklik endoperoksitler (prostaglandin G2 ve prostaglandin H2), tromboksan A2 ve trombosit aktivite edici faktör (PAF) oluşumu da artar. NSAİİ'lar, COX enzimini inhibe ederek enflamasyona aracılık eden COX ürünlerinin sentezini azaltırlar. Bu ilaçların antiinflamatuvar etki güçleri ile COX enzimini inhibe etme potensleri arasında sıkı bir korelasyon vardır. 1,2,4-triazin türevlerinin antiinflamatuvar, analjezik ve antikanser aktiviteleri de dahil olmak üzere geniş bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Biyolojik olarak aktivite gösteren, heterosiklik bileşiklerin çoğunda, 1,2,4-triazin ana halkası önemli bir yere sahiptir. Selektif, COX-2 inhibitörlerinin çoğu da bir merkezi heterosiklik halka sistemi üzerinde 1,2-diaril süstitüentlerle ile karakterizedir. COX inhibitörü olarak kullanılan ilaçların yan etkilerinin azaltılması ve enzim alt tipleri arasında seçiciliğin arttırılması için, yeni COX inhibitörleri geliştirilmektedir [1-5]. Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada 1,2,4-triazin-3-tiyon türevlerini, kloroasetilaminotiyazol türevleriyle reaksiyona sokarak yeni triaziniltiyoeter türevi bileşiklerin sentezlenmesi, elde edilen bileşiklerin COX inhibitör etkilerinin araştırılması ve moleküler modelleme tekniğiyle incelenmesi planlanmıştır (Şekil 1.1). Sonuç bileşiklerinin yapı tayini IR (infrared spektroskopisi), NMR (nükleer manyetik rezonans), Kütle spektral verileri ve elemental analizleri yardımıyla yapılacaktır.



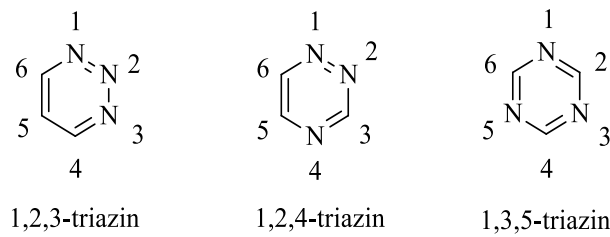
Şekil 1.1. Bileşiklerin genel sentez şeması

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Triazinler

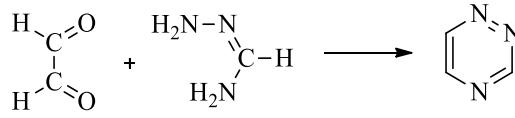
2.1.1. Triazinler hakkında genel bilgiler

Triazin molekülü yapısında 3 adet N atomu içeren C₃H₃N₃ genel formülüne sahip olan 6 üyeli heterosiklik bileşiklerdir. Azot (N) atomlarının farklı pozisyonlarda bulunması sebebiyle 1,2,3-triazin, 1,2,4-triazin ve 1,3,5-triazin olmak üzere üç tane yapısal izomeri bulunmaktadır (Şekil 2.1) [6, 7].



Şekil 2.1. Triazin izomerleri

Fiziksel görünüşü sarı renkte olan 1,2,4-triazin molekülünün erime derecesi 16 °C, kaynama noktası ise 158°C'dir. Halka yapısı, absölu metanollü ortamda trietilamin katalizörlüğünde, monomerik glioksal ve formamidrazon hidroklorürün reaksiyonuyla sentezlenmiştir (Şekil 2.2) [8].



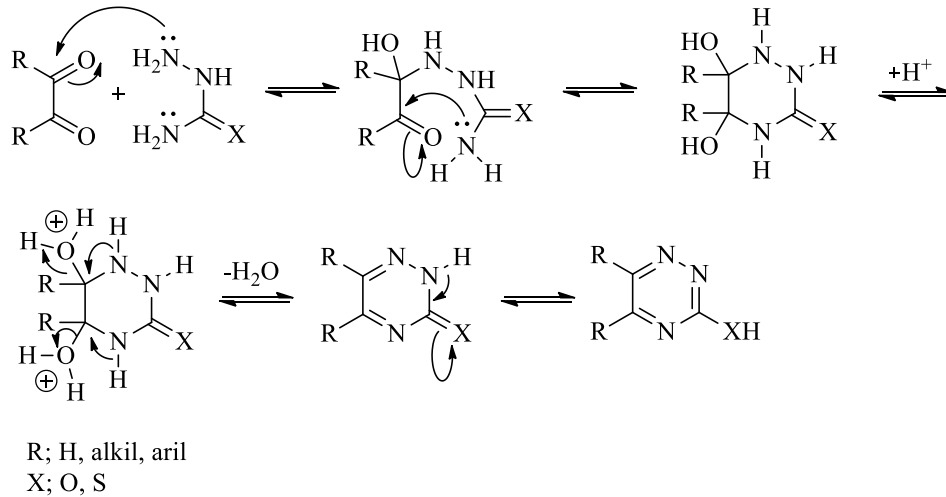
Şekil 2.2. 1,2,4-triazin molekülünün sentezi

Triazinler zayıf bazik özelliktedirler. Triazinler benzenden çok daha düşük rezonans enerjisine sahiptir. Bu nedenle nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları elektrofilik süstitüsyondan daha çok tercih edilir [9].

1,2,4-triazin türevleri antiinflamatuvar, analjezik, “anti-human immunodeficiency virüs” (anti-HIV), antifungal, antimalaryal, nöroprotektif, antimikrobiyal, antitümör gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir [1-3,10-13]. Bunların yanı sıra, triazin halka sistemi insektisitlerin, herbisitlerin ve ticari boyaların önemli bileşenlerinden birisidir [14].

2.1.2. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri

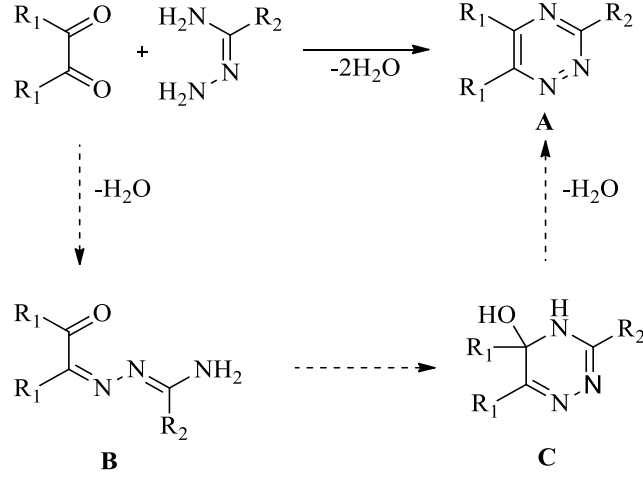
1,2,4-triazin türevi bileşikler farklı genel sentez yöntemleriyle elde edilmişlerdir. 1,2,4-triazin türevi bileşiklerin genel sentez mekanizması aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. 1,2,4-triazinlerin genel sentez mekanizması

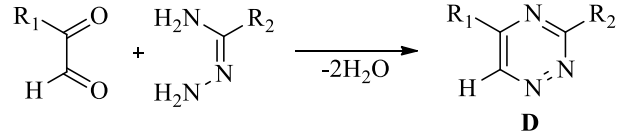
Simetrik 1,2-dikarbonil bileşiklerinin amit hidrazonlarıyla siklokondenzasyonu sonucu 3,5,6-trisüstitüe-1,2,4-triazin (A) bileşikler elde edilir. Reaksiyonun ara ürünü

bir hidrazon türevidir (B). Söz konusu ara ürün, halka kapanması sonucu önce (C)'yi bir molekül su kaybıyla (A)'yı oluşturur (Şekil 2.4).



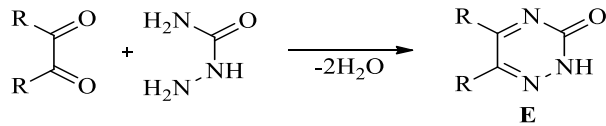
Şekil 2.4. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 1

Simetrik olmayan 1,2-dikarbonil bileşiklerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı reaksiyonlarda farklı karbonil reaktivliğinden dolayı genellikle karışım izomerik triazin bileşikleri elde edilir. Örneğin 1,2-ketoaldehitlerden 3,5-disüstitüe-1,2,4-triazinlerin (D) izomeri daha yüksek oranda elde edilmiştir (Şekil 2.5) [15].



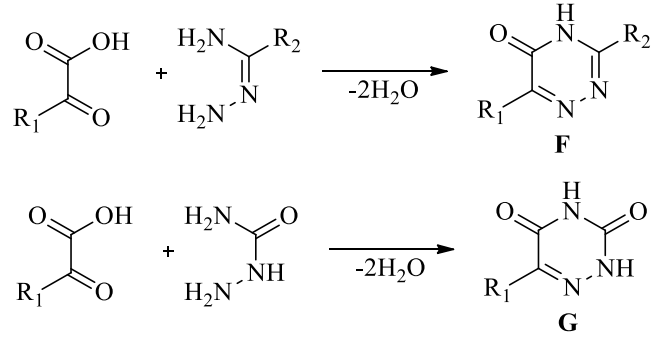
Şekil 2.5. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 2

1,2-dikarbonil bileşiklerinin, semikarbazit ile reaksiyonu 1,2,4-triazin-3(2H)-on'un (E) izomerini ürün olarak vermektedir (Şekil 2.6).



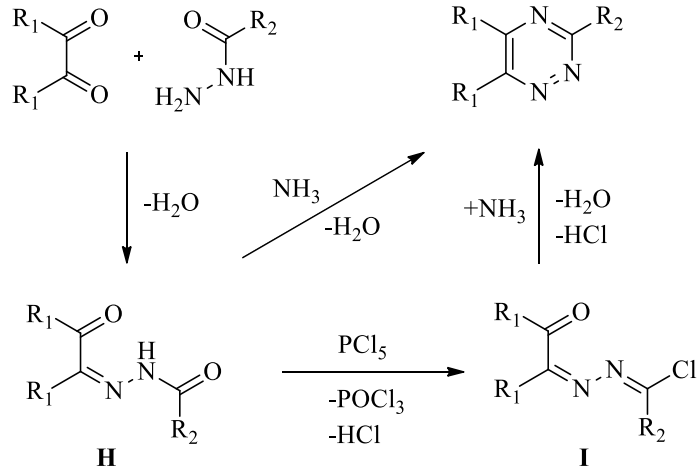
Şekil 2.6. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 3

α -Keto karboksilik asitler, amit hidrazonlarla olan reaksiyona sokulduklarında, 1,2,4-triazin-5(4*H*)-on bileşiklerini (F), semikarbazitler ile 2,3,4,5-tetrahidro-1,2,4-triazin-3,5-dion bileşiklerini (G) verirler (Şekil 2.7).



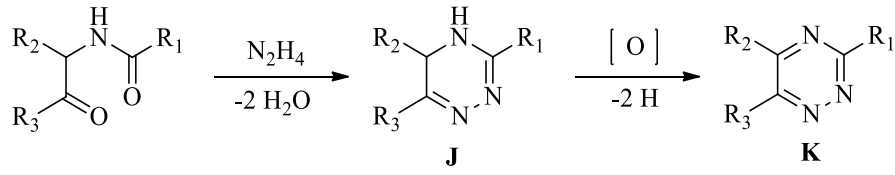
Şekil 2.7. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 4

Asit hidrazitlerinden ve 1,2-dikarbonil bileşiklerinden hareketle elde edilen α -keto-*N*-açilhidrazonlar (H), ya α -kloroazinlere (I) çevrildikten sonra ya da direkt amonyakla reaksiyona girerek 1,2,4-triazin bileşiklerini oluştururlar (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 5

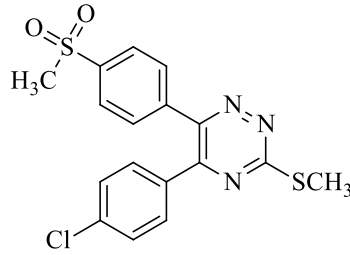
Sıkça kullanılan yöntemlerden biri de α -açilamino ketonların hidrazinlerle olan reaksiyonudur. 4,5-dihidro-1,2,4-triazinler (J) elde edildikten sonra dehidrojenasyonla 1,2,4-triazin türevi bileşikler (K) elde edilir (Şekil 2.9) [15].



Şekil 2.9. 1,2,4-triazinlerin genel sentez yöntemleri 6

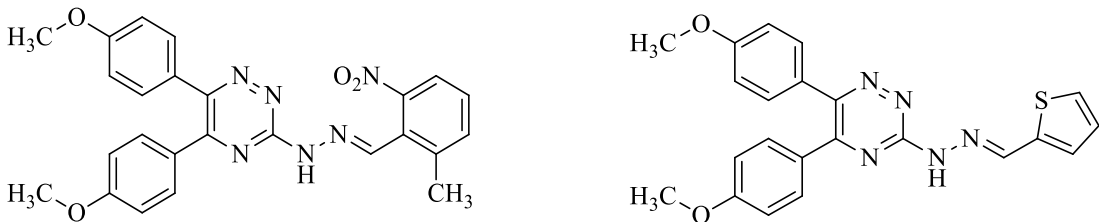
2.1.3. 1,2,4-Triazin içeren COX inhibitörü bileşikler

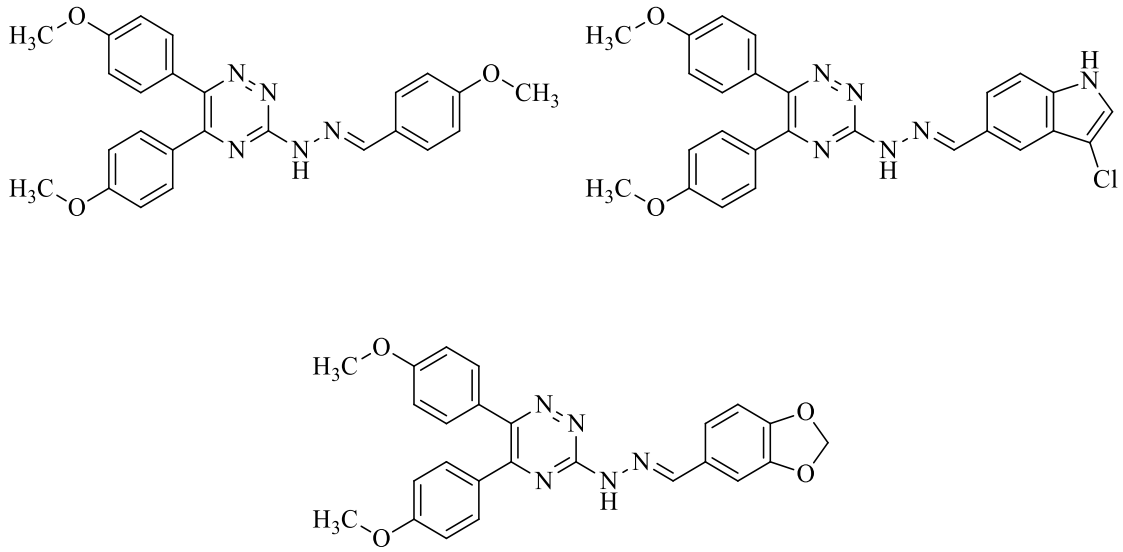
Literatürde birçok çalışma, 1,2,4-triazin türevlerinin COX-2 selektif inhibitör aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Hamid ve diğerleri 2014’de yaptıkları bir çalışmada sentezledikleri 5-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-(metiltiyo)1,2,4-triazin bileşiğinin çok güçlü ve seçici COX-2 inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu bileşiğin antiinflamatuvar ve analjezik etkileri de incelenmiş ve indometazinden daha yüksek bir potansiyele sahip olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 2.10) [16].



Şekil 2.10. 5-(4-klorofenil)-6-(4-(metilsülfonil)fenil)-3-(metiltiyo)1,2,4-triazin

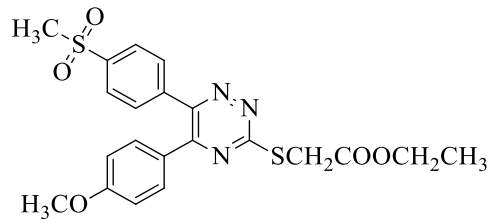
2016 yılında yapılan bir çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazin türevlerinin, COX-1 ve COX-2 aktiviteleri incelenmiş ve 5,6-di(4-metoksifenil)-3-süstitüe-1,2,4-triazin türevleri 10 mikromolar konsantrasyonda COX-2 aktivitelerinin COX-1 aktivitelerine karşı çok daha güçlü bir etki sergiledikleri bulunmuştur. (Şekil 2.11) [17].





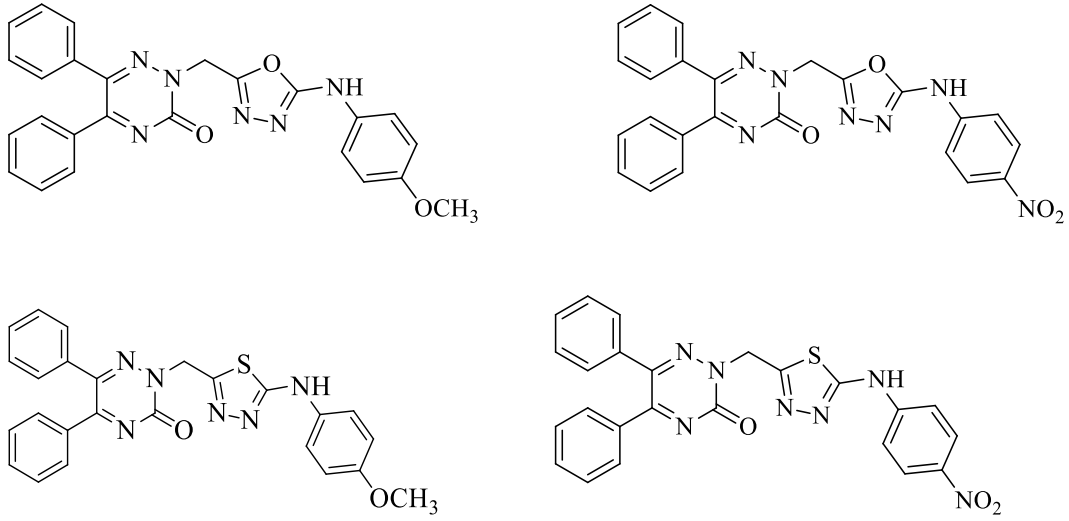
Şekil 2.11. 5,6-di(4-metoksifenil)-3-süstitüe-1,2,4-triazin türevleri

Etil 5,6-diaril-1,2,4-triazin-3-iltiyoasetat türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada türevlerin *in vitro* COX-1/COX-2 inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Türevler arasında etil-2-((5-(4-metoksifenil)-6-(4-(metilsülfolil)fenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetat'ın 10,1 μM konsantrasyonla en seçici COX-2 inhibitörü olduğu ortaya çıkmıştır (Şekil 2.12) [18].



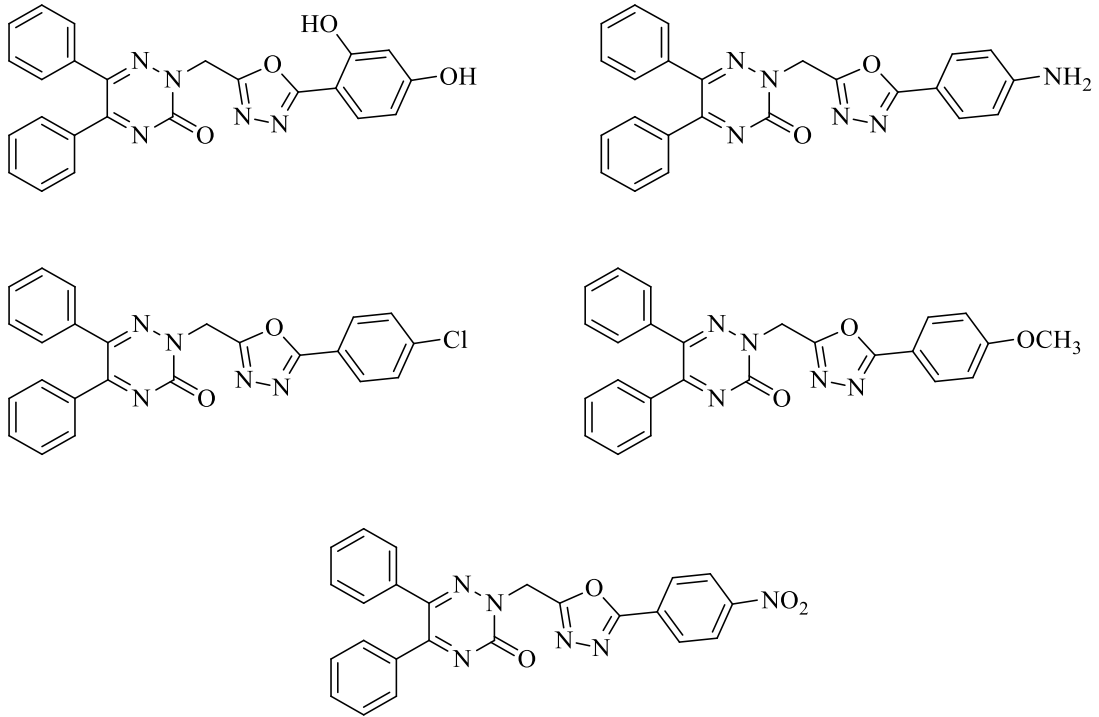
Şekil 2.12. Etil-2-((5-(4-metoksifenil)-6-(4-(metilsülfolil)fenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetat

1,2,4-triazin türevlerinden 2-süstitüe-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on bileşiklerinin *in vivo* çalışmalarında, enflamasyonu inhibe ederek antiinflatuvar etki gösterdiği bulunmuştur. En etkili bileşikler Şekil 2.13'de gösterilmiştir [19].



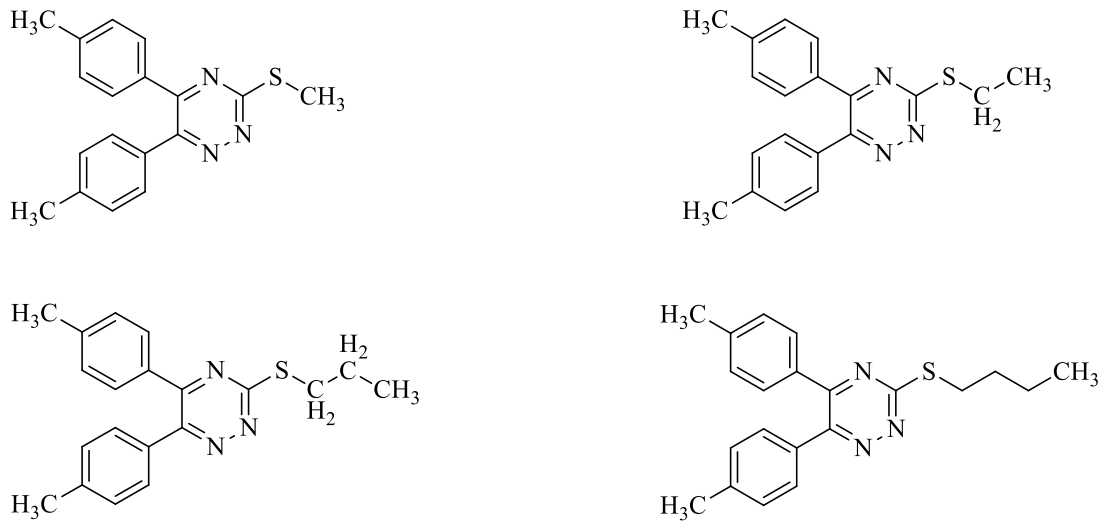
Şekil 2.13. 2-süstitüe-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on türevi bileşikler

Anupam ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada 1,2,4-triazin türevleri sentezlenmiş ve 2-((5-süstitüe-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on türevlerinden aşağıdaki 5 bileşik, standart olarak indometazine kıyasla önemli antiinflamatuvar aktivite göstermiştir. Bu türevlerin aynı zamanda *in vivo* analjezik aktivitesi değerlendirilmiş ve aktif olduğu bulunmuştur (Şekil 2.14) [20].



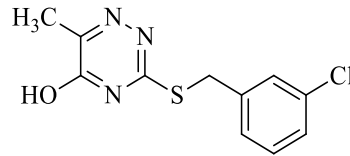
Şekil 2.14. 2-((5-süstitüe-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-on türevleri

3-süstitüe-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin türevleri, stres ve enflamatuvar tepkilere katılan bir dizi genin düzenleyicisi olan nükleer faktör-kB'nin lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş nükleer translokasyonunu inhibe etmiştir. PC12 hücrelerinin 1,2,4-triazin türevleri ile tedavisi aynı zamanda LPS-kaynaklı COX-2 ekspresyonunu baskılamıştır (Şekil 2.15) [21].



Şekil 2.15. 3-süstitüe-5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin türevleri

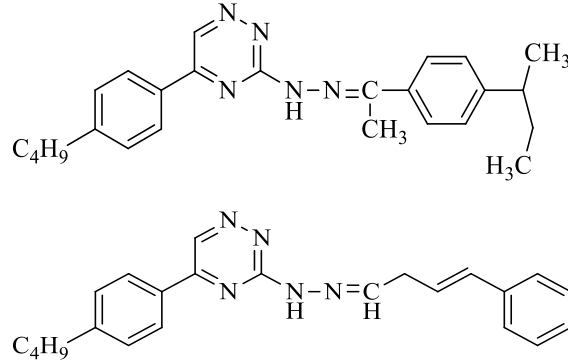
2014 yılında yapılan bir çalışmada Rehoub, sentezlediği 3-((3-klorobenzil)tiyo)-6-metil-1,2,4-triazin-5-ol bileşiğinin aspirinden daha yüksek antiinflamatuvar etki gösterdiğini bulmuştur (Şekil 2.16) [22].



Şekil 2.16. 3-((3-klorobenzil)tiyo)-6-metil-1,2,4-triazin-5-ol

Makhlouf ve diğerleri yaptığı bir çalışmada sentezlenen yeni 1,2,4-triazin bileşiklerinin arasından 3-(2-(1-(4-(sek-bütil)fenil)etiliden)hidrazinil)-5-(4-bütilfenil)-1,2,4-triazin bileşiği belirgin analjezik aktivite sergilerken, 5-(4-bütilfenil)-3-(2-((E)-4-

fenilbüt-3-en-1-iliden)hidrazinil)-1,2,4-triazin bileşiği ise en yüksek antiinflamatuvar aktivite göstermiştir (Şekil 2.17) [23].

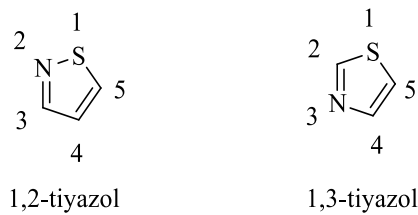


Şekil 2.17. 3-(2-(1-(4-(sek-bütıl)fenil)etiliden)hidrazinil)-5-(4-bütılfenil)-1,2,4-triazin ve 5-(4-bütılfenil)-3-(2-((E)-4-fenilbüt-3-en-1-iliden)hidrazinil)-1,2,4-triazin bileşiği

2.2. Tiyazoller

2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgiler

Tiyazol molekülü, yapısında N ve S atomu içeren C_3H_3NS genel formülüne sahip olan beş üyeli heterosiklik yapılardır. Kükürt ve azot atomunun farklı pozisyonlarda bulunması sebebi ile 1,3-tiyazol ve izotiyazol olarak da bilinen 1,2-tiyazol olmak üzere iki izomerik formu bulunmaktadır (Şekil 2.18).

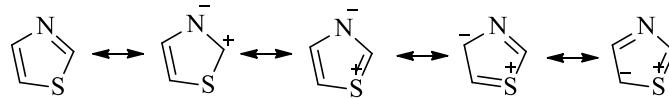


Şekil 2.18. 1,2-tiyazol ve 1,3-tiyazol

Kendisiyle aynı (beş) üyeli heterosiklik bileşiklerden, kaynama noktası, bazık özelliği, kokusu, çözünürlüğü ve reaktifliği bakımından farklılık gösterirken, altı üyeli heterosiklik bileşiklerden piridin ve pirimidine benzerlik gösterir. Tiyazol molekülünün kaynama noktası 116-118 °C 'dir ve halka zayıf bazık özelliktedir [24, 25].

Tiyazol halkası kükürt atomunun eşleşmemiş elektronlarını ve bu elektronların bulunduğu orbitali kullanarak aromatikliğin ön şartları olan Hückel kuralı ve konjuge

orbital sistemini tamamlar. Aromatik tiyazol halkasının rezonans sınır formları Şekil 2.19’da gösterilmiştir [26].

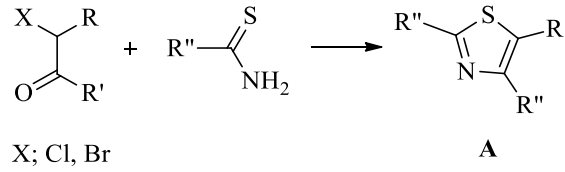


Şekil 2.19. Tiyazol halka sisteminin olası rezonans sınır formları

1,3-tiyazol türevlerinin antiinflamatuvar, analjezik, anti-HIV, antifungal, antiviral, antikonvülsan, diüretik, antiprotozoal, antikanser, antialerjik gibi farklı farmakolojik aktivitelerle sahip olduğu belirlenmiştir [27-36]. Yanı sıra, 1,3-tiyazol molekülünü içeren doğal bileşiklerde de antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar aktivite gözlenmiştir [37]. Bunların yanı sıra, pestisitlerin, herbisitlerin, bazı boya ve renklendirici maddelerin de tiyazol halka sistemi içerdiği bulunmuştur [38-40].

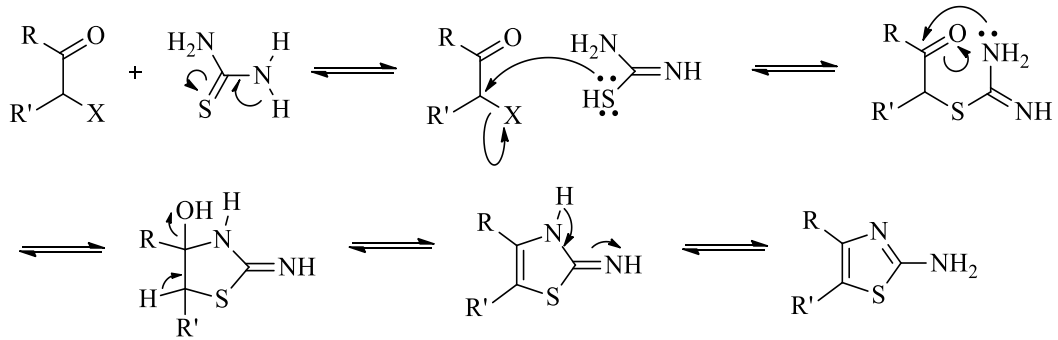
2.2.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri

Tiyazol türevi bileşikler farklı genel sentez yöntemleriyle elde edilmişlerdir. Bu yöntemler kullanılan reaktiflere, katalizörlere ve oluşturulan bağlara göre farklılık göstermektedir. Bunlar arasında en çok tercih edilen yöntem Hantzsch yöntemidir. Bu yöntemde α -halokarbonil bileşikleri tiyoamid, tiyoüre, tiyosemikarbazit ve benzeri bileşiklerle kondenzasyona sokularak tiyazol türevi bileşikler (A) elde edilmektedir [41]. Alifatik ketonların halojenlerle reaksiyonu sonucu monosüstitüe haloketonlar elde edilir. α -halokarbonil bileşikleri de karbonil türevlerinin değişik yöntemlerle halojenlenmeleriyle elde edilirler [42]. Bileşiklerimiz de, 2-amino-4 veya 4,5-disüstitüe tiyazol bileşikleri, α -haloketon türevleri ve tiyoüre kullanılarak, Hantzsch sentez yöntemine göre sentezlenmişlerdir (Şekil 2.20).



Şekil 2.20. Hantzsch tiyazol genel sentez yöntemi

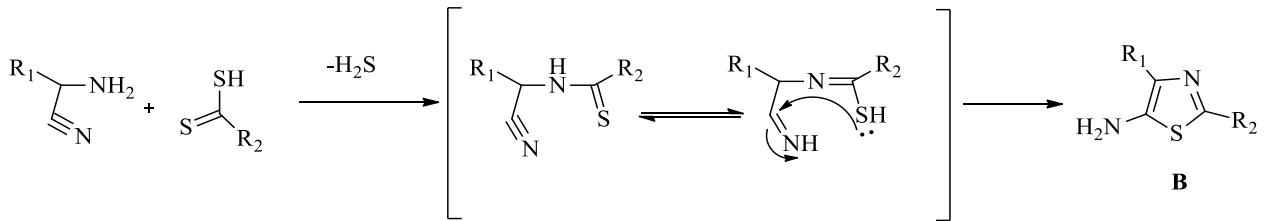
Reaksiyonun genel sentez mekanizması Şekil 2.21’de gösterilmiştir [43].



R, R'; H, alkil, aril
X; Cl, Br

Şekil 2.21. Hantzsch tiyazol genel sentez mekanizması

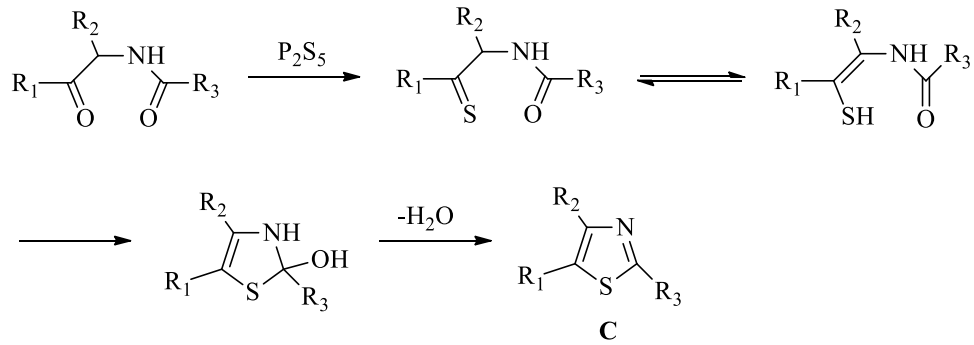
Cook-Heilbron genel sentez yöntemiyle, α -aminonitriller, ditiyoasitlerin esterleri, tuzları, karbon disülfid, karbon oksisülfid veya izotiyosiyanatlarla reaksiyona girerek sübstitüe-5-aminotiyazol türevleri (B) elde edilir. Reaksiyon Şekil 2.22’de gösterilmiştir [44].



Şekil 2.22. Cook-Heilbron tiyazol genel sentez yöntemi

α -Açilamino ketonlar fosfor pentasülfür ile reaksiyona girerek 2-sübstitüe, 5-sübstitüe ve 2,5-sübstitüe alkil, aril ve alkoksi tiyazol türevi bileşikler (C) elde edilir.

Yöntem Gabriel tiyazol sentezi olarak bilinmektedir. Reaksiyon Şekil 2.23’de gösterilmiştir [45].



Şekil 2.23. Gabriel tiyazol genel sentez yöntemi

2.3. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

2.3.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar hakkında genel bilgiler

Enflamasyon, enfeksiyon veya harabiyet yaratıcı etkene karşı dokunun, kendini savunma amacıyla gösterdiği reaksiyona karşı dokuda meydana gelen ağrı, şişme, kızarıklık, ısı artışı ve oksidasyonla beliren durumdur. Artrit, karsinogenez, nörodejenerasyon ve otoimmün hastalıklar gibi, çoğu hastalığın patogenezi doğrudan veya dolaylı olarak bir enflamatuvar yanıtla ilişkilendirilir. Enflamasyon ve ağrının terapötik tedavisinin temelinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar yatar [46-48].

NSAİİ'lerin farmakolojik etkisi, prostaglandin sentaz veya siklooksijenaz izozimlerini inhibe etmektir. COX izoenzimleri, araşidonik asidin, prostaglandin ve tromboksanın ortak biyosentetik öncüsü olan prostaglandin H₂'ye dönüşümünü içeren araşidonik asidin hız sınırlayıcı basamağını katalize ederek iltihaplanmayı tedavi eder [49]. Bu biyoaktif lipidler, ağrı, ateş, enflamasyon, hemostaz ve böbrek fonksiyonunun düzenlenmesi ve midede mukozal bütünlüğün korunması dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patofizyolojik etkilere aracılık eder [50]. NSAİİ'ların kronik kullanımı belirgin gastrointestinal (GI) irritasyona ve ülsera neden olabilir [51].

NSAİİ'ların pKa değerleri genel olarak 3,5 ile 4,5 arasındadır. Tüm NSAİİ'lar oral olarak aktiftir ve önemli ölçüde serum proteinlerine bağlanırlar. Serbest asit formunda gastrik mukozayı fiziksel olarak direkt kontakt ile tahriş ederler.

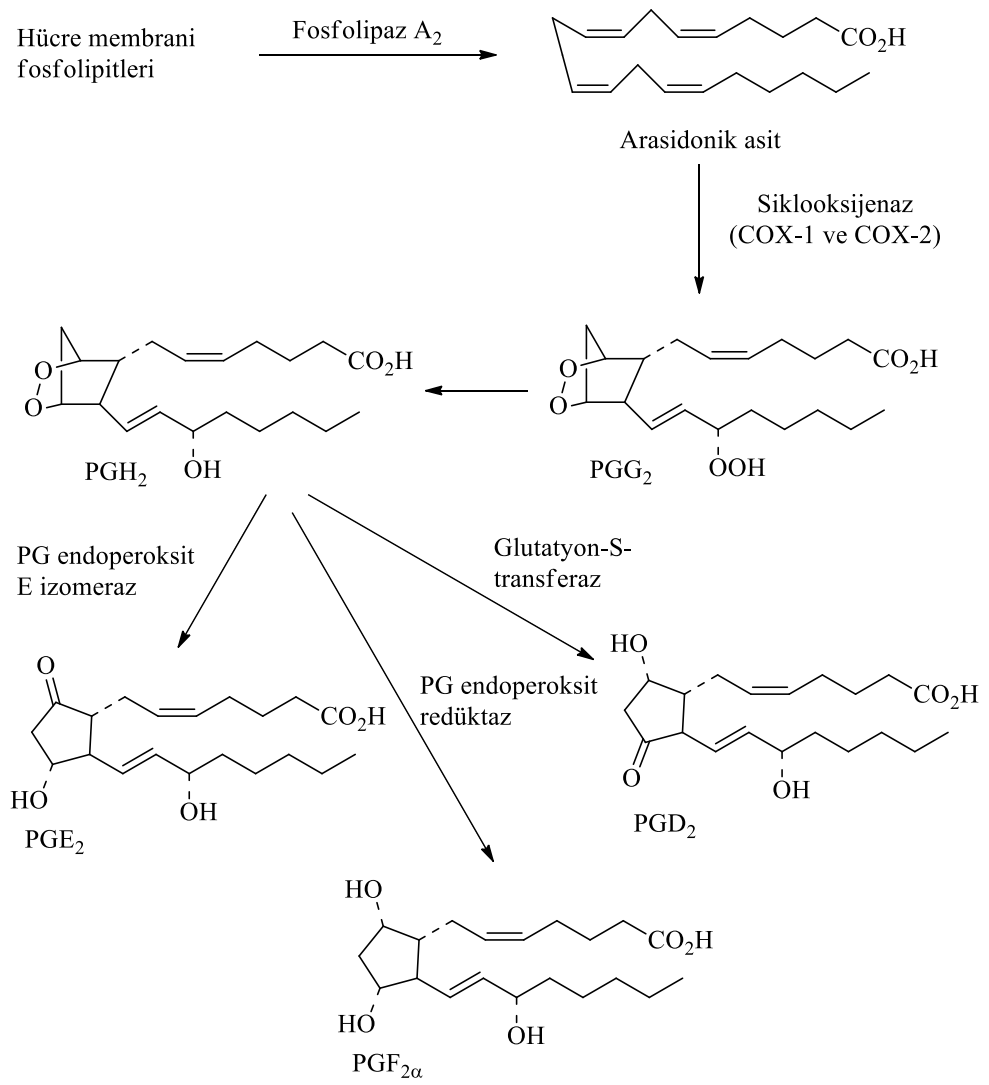
Nonselektif nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yapı etki ilişkileri incelendiğinde, NSAİİ'ların katyonik Arjinin120 (Arg120)'ye bağlanabilmesi için pH 7,4'te anyonik olması gerektiği bulunmuştur. İki aromatik halka, araşidonik asidin çifte

bağlarını taklit ederken, halkaların konjuge olması ancak koplanar olmayan bir konformasyona sahip olması gerekir. Koplanar olmayan konformasyonu zorlayan, metabolizmayı inaktive eden ve/veya lipofiliteyi arttıran yapısal özellikler antiinflamatuvar etki gücünü artırır. Aromatik halkaların metabolik olarak dayanıklı fonksiyonel gruplarla sübstitüsyonunun da etki süresini arttırdığı incelenmiştir [52].

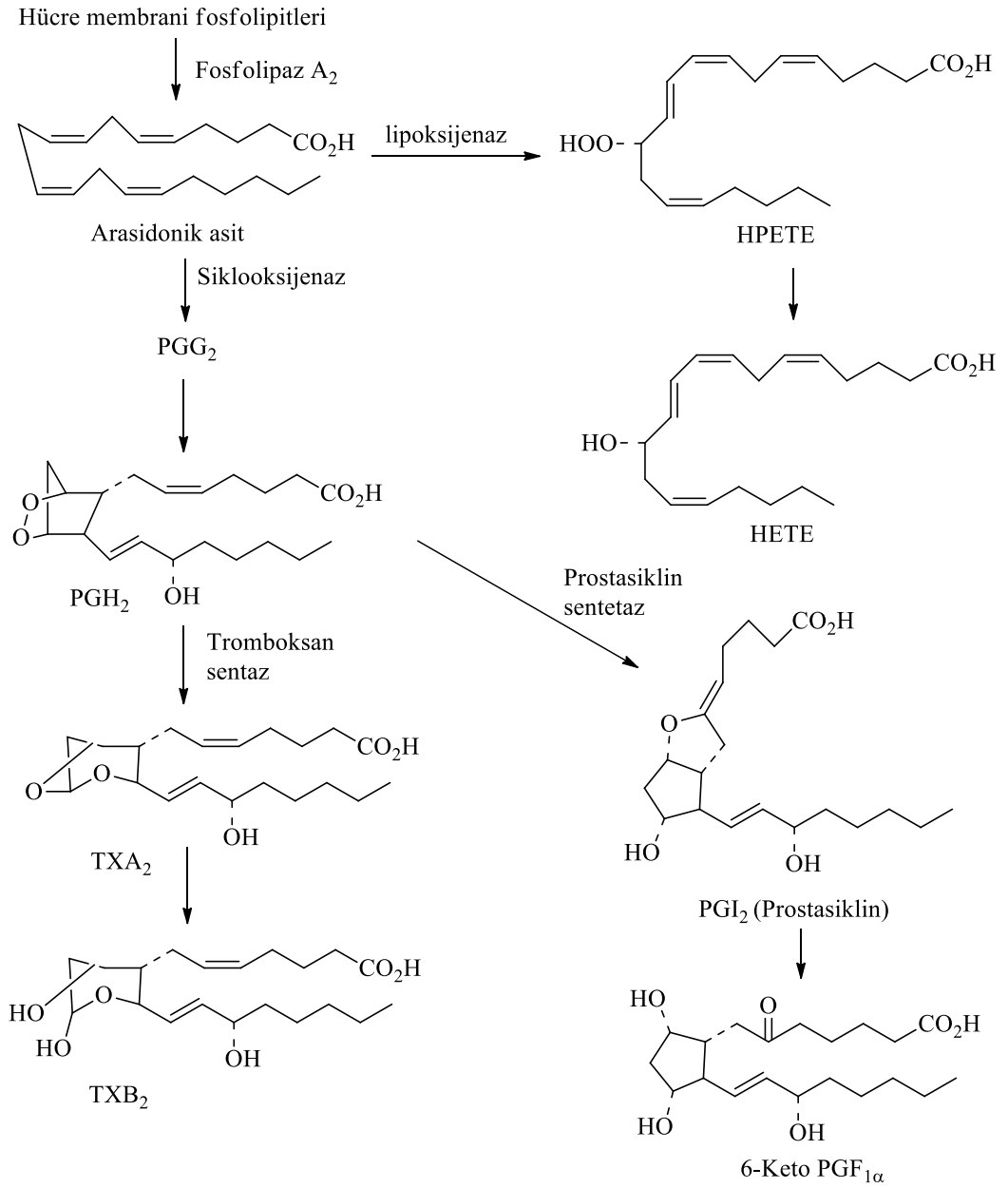
2.3.2. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmaları

Antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizmasında, prostaglandinler önemli bir yere sahiptirler. Hemen hemen her tür kimyasal veya mekanik uyaran tarafından serbest bırakılırlar. 20-karbonlu bir yağ asidi olan araşidonik asit, fosfolipaz A2 enzimi ile membrane fosfolipitlerinde salınır. Salınan araşidonik asit, iki farklı enzim, siklooksijenaz ve lipoksijenaz enzimleri ile oksitlenir.

İlk olarak, siklooksijenaz aktif bölgesi, araşidonik asidi PGG2 endoperoksite dönüştürür. İkincisi, peroksidaz aktif bölgesi, daha sonra PGG2'yi başka bir endoperoksid PGH2'ye dönüştürür. PGH2, çeşitli prostaglandinler ve prostanoitlere dönüştürülür; PGE1 ve PGE2 (inflamatuvar, düz kas uyarıcı, gastrik sitoprotektif), PGF2 (inflamatuvar, düz kas uyarıcı), Tromboksan A2 (TX A2) (vazokonstriktör, platelet agregasyonunu uyarıcı), PGI2, (vazodilator, platelet agregasyonu inhibitörü) (Şekil 2.24, Şekil 2.25) [53,54].

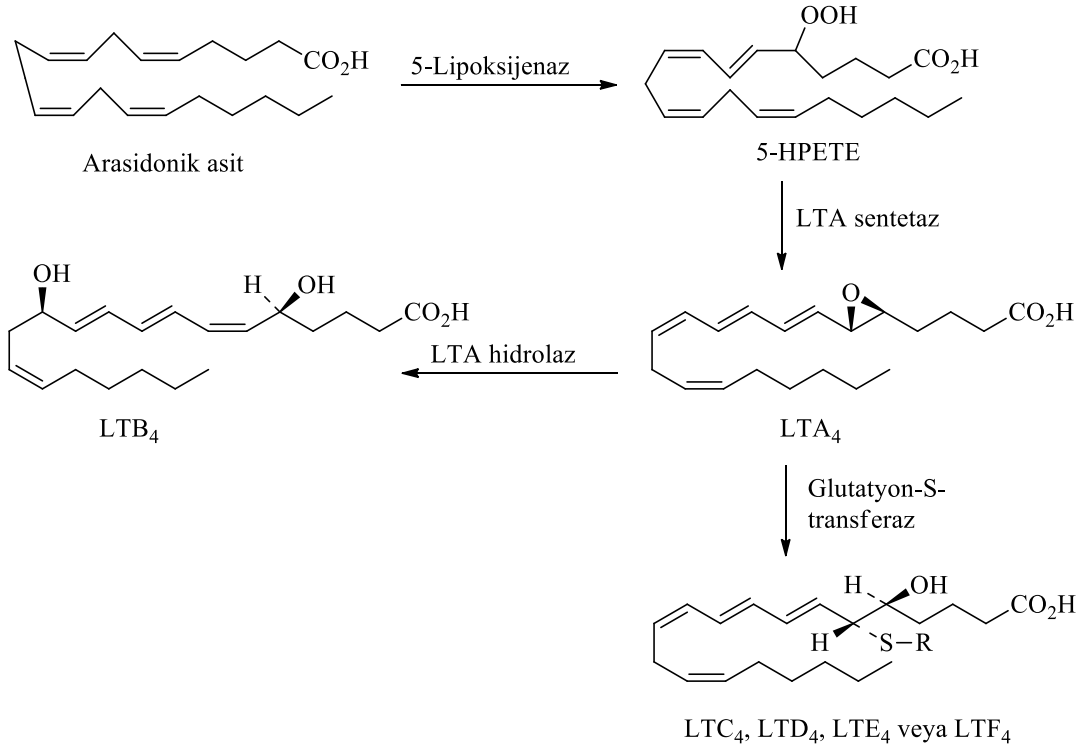


Şekil 2.24. Prostaglandin biyosentezi



Şekil 2.25. Tromboksan, prostasiklin ve lökotrienlerin biyosentezi

Lipoksijenaz oksidasyonu ile hidroperoksit 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE) oluşur (Şekil 2.26). HPETE, güçlü inflamatuvar olan sisteinil lökotrienlere metabolize edilir. Lökotrienler bronkokonstriksiyona neden olur. Kronik astım tedavisinde lökotrien reseptör antagonistleri ve biyosentez inhibitörleri kullanılır [54].



Şekil 2.26. Lökotrienlerin biyosentezi

25 yıl önce, Vane, aspirin benzeri ilaçların (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar; NSAİİ'ler) etki mekanizmasının PG biyosentezinin inhibisyonu yoluyla olduğunu öne sürmüştü ve şimdi ise bu teori kabul edilmiştir [55]. Aspirinin inhibisyon etkisi, prostaglandin endoperoksit sentaz (PGHS)'nin COX bölgesinin geri dönüşümsüz asetilasyonundan dolayı, enzimin peroksidaz aktivitesinden etkilenmez. Aspirinin bu geri dönüşsüz etkisinin aksine, ibuprofen veya indometasin gibi diğer NSAİİ'ler, enzimin aktif bölgesi için substrat olan arasidonik asit ile rekabet ederek geri dönüşümlü veya geri dönüşü olmayan COX inhibisyonu yapar.

PG sentezinin NSAİİ'ler tarafından inhibisyonu, mikrozomal enzim preparatları, hücreler ve dokulardan bütün hayvanlara ve insana kadar çok çeşitli sistemlerde gösterilmiştir. Örneğin, romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvısında PGE₂ konsantrasyonu yaklaşık 20 ng/ml'dir [56]. Bu değer aspirin alan hastalarda sıfıra düşer. Bu, ilacın PG sentezi üzerindeki etkisinin iyi bir örneğidir.

2.4. COX Enzimi

2.4.1. COX-1 ve COX-2 enzimi

Siklooksijenaz aktivitesi uzun yıllar boyunca, koyun seminal veziküllerinden elde edilen preparatlarda incelenmiş ve 1976'da saflaştırılmış, daha sonra enzimatik olarak aktif bir COX izole edilmiştir [53]. COX enziminin, COX-1 ve COX-2 olarak en az iki izoformda olduğu belirlenmiştir.

Yapısal olarak benzer olsalar da, COX-1 ve COX-2 farklı fizyolojik işlevlere sahiptirler. COX-1 sürekli olarak üretilir ve bağırsak, rahim, böbrek ve plateletlerde homeostatiktir [57].

COX-1 izoformu, belirgin fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Örneğin, endotelium tarafından serbest bırakıldığında antitrombojenik mide mukozası tarafından serbest bırakıldığında ise sitoprotektif olan prostasiklin üretimine yol açar [58, 59]. Trombositlerde de, trombosit A2 üretimine neden olur ve, trombositlerin istenmeyen kanamayı önlemek için toplanmasını sağlar [60].

Needleman ve diğerleri, insan fibroblast hücrelerinde, sitokin interlekin-1 (IL-1)'lerin ve fare peritoneal makrofajları yanı sıra insan monositlerinde bakteriyel lipopolisakkaritin, PG'lerin sentezini siklooksijenaz ekspresyon bağlantılı arttırdığını belirlemişler ve indüklenebilir ikinci bir tip siklooksijenaz izoformunun varlığını öne sürmüşlerdir [4, 61, 62]. Bu izoform deksametazon tarafından inhibe edilebilen ve yeni COX proteininin (COX-2) *de novo* sentezi ile ilişkilendirilmiştir. Bir süre sonra COX-2, COX-1'den farklı bir gen tarafından kodlanan ayrı bir izoform olarak tanımlanmıştır [5, 63-66]. COX-2'nin ekspresyonunun glukokortikoidler tarafından, inhibisyonun ise kortikosteroidler tarafından gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Hücreler içinde normalde çok düşük olan COX-2'nin seviyesi, sitokinler, hücre içi haberciler ve substrat gibi bir dizi faktör tarafından kontrol edilir.

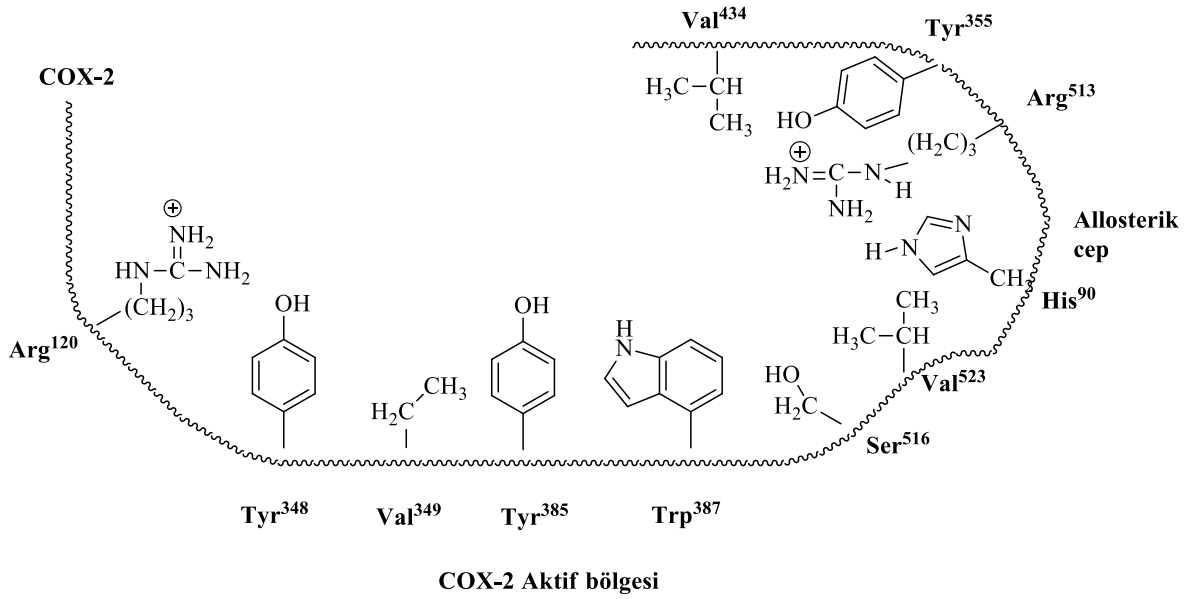
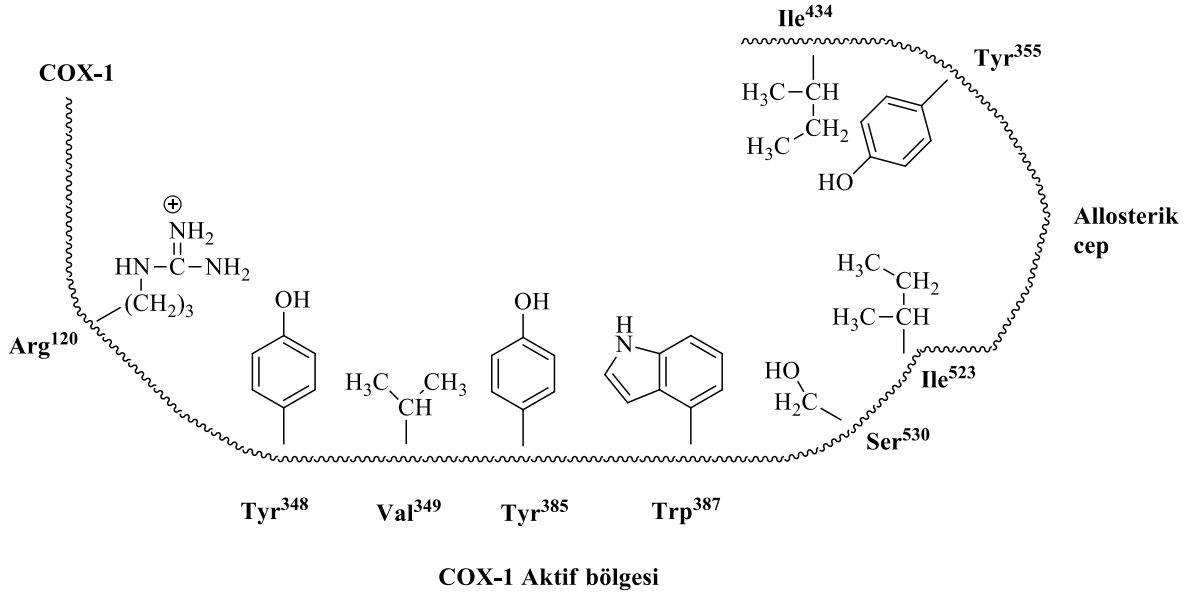
COX-2 ekspresyonu, inflamatuvar mediyatörler ve sitokinler tarafından uyarılır. NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkileri, COX-2'nin inhibisyonuna bağlı gözlemlenirken, mide çeperinin zarar görmesi ve böbrek üzerindeki istenmeyen toksik etkiler gibi yan etkiler konstitütif enzim olan COX-1'in non selektif inhibisyonuna bağlıdır [67].

2.4.2. COX-1 ve COX-2 enziminin fonksiyonları

Garavito ve meslektaşları, COX-1'in üç boyutlu yapısını kullanarak, COX inhibitörlerinin etkilerini incelemişlerdir [68]. Her bir COX-1 dimeri bir epidermal büyüme faktörü, bir membran bağlama motifi ve bir de enzimatik alan olmak üzere üç bağımsız birim içerir. Tirozin 385 ve Serin 530 amino asitleri, enzim aktif yöresinin en üst kısmındadır. Aspirin, enzimin aktif bölgesine, araşidonik asidin erişimini engeller, Serin 530'un asetilasyonu ile COX-1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Flurbiprofenin S (-) stereoizomeri, karboksilatı aracılığıyla arjinin 120 ile etkileşir ve Van der Waals bağlarıyla ikinci fenil halkasını etkileşimini sağlar. Bu kanalda ilaç bağlanması için bir dizi başka alt kısımlar da bulunabilir [69]. COX-I, normal hücre aktivitesini düzenleyen PG'lerin sentezlenmesinde koruyucu işlevi görür. Enzimin konsantrasyonu büyük ölçüde sabit kalır, ancak hormonlar veya büyüme faktörleri ile stimülasyona yanıt olarak ekspresyonda küçük (2-4 kat) artışlar meydana gelebilir [70, 71].

COX-2'nin üç boyutlu yapısı da aydınlatılmış ve COX-1'in aktif bölgesinden biraz daha büyük olduğu belirlenmiştir. Bu durum bu yöreye bağlanabilen yapıların COX-1'in aktif bölgesine ulaşabilenlerden hacimsel olarak daha büyük yapılar olmasını beraberinde getirmiştir. Bu özellik dışında COX-2 aktif yöre amino asitleri, COX-1'in yapısına çok benzemektedir [69]. Aspirin, Serin 516 (Ser 516)'yı COX-2'de de asetillemesine rağmen, araşidonik asidin 15(R)-HETE (hidroksieikosetraenoik asit)'e metabolizasyonunu engelleyemez. 15-HETE'e metabolizasyonu, seçici COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere birçok NSAİİ tarafından inhibe edilebilirken, diklofenak veya meklofenamik asit inhibisyonunda etkisizdir. [72]. Bu da, Ser 516 ile etkileşimin, fenamatların inhibitör aktivitesi için gerekli olduğunu gösterir. COX-2 inhibitörleri için seçicilik, sırasıyla, Arg ve Val ile birlikte COX-1'in Histidin 513 (His513) ve İzolösin 523 (Ile523)'in değiştirilmesiyle sağlanabilir. Bu değiştirme sekonder bölgenin girişindeki kısıtlamayı kaldırır ve daha seçici COX-2 inhibitörlerine erişim sağlar [73]. Normal şartlarda, istirahat durumunda hücrelerde az miktarda COX-2 bulunabilir. Ancak hücrelerin bakteriyel lipopolisakkarit, forbol esterler, sitokinler veya büyüme faktörlerine maruz kalmasından sonra ekspresyonu dramatik olarak artabilir. Bununla birlikte, beyin ve böbrek gibi bazı organlarda 'konstitütif' COX-2 seviyeleri tespit edilmiştir. PGF₂α'yı üreten COX-2'nin indüksiyonu uterusun kasılmasını sağlar [74].

Nonselektif NSAİİ'ların COX-1 ve COX-2'nin aktif bölgesine bağlanabilmesi için beş amino asit kalıntısı kritik öneme sahiptir. Arg 120, iyon-iyon bağları ile anyonik NSAİİ'larla etkileşir. Tirozin 348 (Tyr), Valin 349 (Val), Tyr 385 ve Triptofan 387 (Trp), hidrofobik ve van der waals kuvvetleri ile NSAİİ'ların aromatik halkaları ile etkileşir. Allosterik bağlanma bölgesi COX aktif bölgesine bitişiktir. COX-2 allosterik bölgesi, COX-1 allosterik bölgesinden daha büyük ve daha esnektir. COX-2 aktif bölgesinde, 434 ve 523 pozisyonlarında Val kalıntıları varken, COX-1'in aktif bölgesinde daha hacimli olan Ile kalıntıları vardır. COX-1'in Ile kalıntıları allosterik bölgeye erişimi kısıtlar. COX-2'nin Val kalıntıları, selektif COX-2 NSAİİ'ların allosterik bölgeye erişimine izin verir. Tyr 355'in konformasyonu COX-1'e kıyasla COX-2'de sterik olarak daha az kısıtlayıcıdır (Şekil 2.27) [75, 76].



Şekil 2.27. COX-1 ve COX-2'nin aktif ve allosterik bölgeleri

Olumsuz yan etkiler, COX-1 inhibisyonuna bağlı iken, yararlı analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik etkiler COX-2 inhibisyonuna bağlıdır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' de perforasyon ve mide kanaması gibi NSAİİ ile ilişkili toksisiteden her yıl ölen 10000 ile 20000 hasta olduğu tahmin edilmektedir. Yeni selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımı, bu mortaliteyi azaltacak ve enflamasyonla

mücadelede yeni bir döneme neden olacaktır. Yüksek selektif COX-2 inhibitörlerinin yeni sınıfı, pazara ulaştığında, şiddetli mide toksisitesinden kaynaklanan ölümlerin geçmişte kalması planlanmaktadır [74].

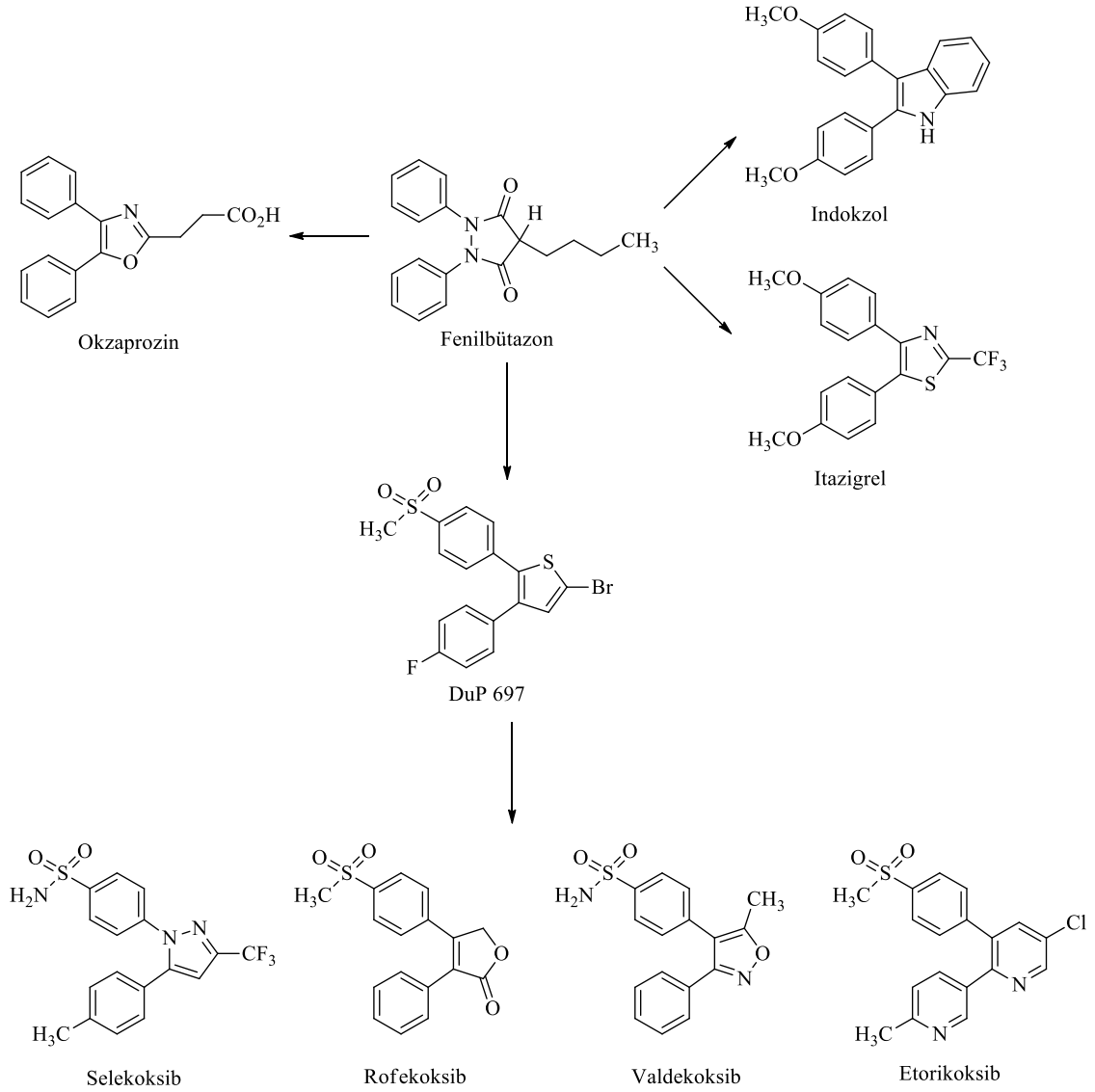
2.5. Diarilheterosiklik Yapısındaki COX Enzim İnhibitörleri

Diarilheterosiklik sınıfındaki araştırmalar, Food and Drug Administration (FDA) onayı ve selekoksib, rofekoksib ve valdekoksibin pazarlanmasıyla sonuçlanmıştır [77-79]. Etajikoksib de bu sınıftaki bileşiklerin klinik çalışmalarında kullanılan bileşiklerden biridir [80].

Diarilheterosikliklerin kimyasal yapıları 30-40 yıl önce keşfedilen bileşiklere kadar uzanabilir (Şekil 2.28). Diarilheterosiklik selektif COX-2 inhibitörlerinin (selekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib) yapıları incelendiği zaman, eski COX inhibitörü fenilbütazona çarpıcı bir benzerlik gösterdiği bulunmuştur [81, 82]. Fenilbutazonun antiinflamatuvar özelliği, kimyacıların bu tip bir yapıdan yararlanarak çalışmalarına devam etmesini sağlamıştır [83]. Antiinflamatuvar etki için klinik bir aday olarak difeniloksazol türevi oksaprozinin bulunması, diarilheterosiklik yapılı COX inhibitörlerinin bir örneğidir [84, 85]. 2,3-diarilindol indoksol, 1960'ların başlarında güçlü bir antiinflamatuvar ajan olarak bulunmuştur; ancak, insanlarda fotosensitiviteye neden olduğu için ilacın klinik gelişmelerine ara verilmiştir [71, 74, 77]. 1960'ların sonlarından 1980'lere kadar geçen süre boyunca, merkezi heterosiklik halka üzerinde varyasyonları olan çok sayıda diarilheterosiklikler, antiinflamatuvar etkili bileşik olarak değerlendirilmiş ve bunların birçoğu, klinik çalışmalara dahil edilmişlerdir [86, 87]. 4,5-diariltiyazol türevi itazigrelin aspirinden daha az ülserojenik olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir [88]. Prototip diarilheterosikliklerdeki yapısal aktivite (SAR) çalışmaları, iki fenil halkası üzerindeki para pozisyonuna metoksi veya halojen grupları dahil edildiğinde antiinflamatuvar etkide önemli bir artış olduğunu göstermiştir [89].

Heterosiklik bileşikler, yeni antiinflamatuvar ve analjezik bileşiklerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Daha güçlü ve daha az yan etkili NSAİİ'lar geliştirmek amacıyla, kimyasal modifikasyona dayanan çeşitli sentetik yaklaşımlar gerçekleştirilmiştir. Biyolojik olarak aktivite gösteren, heterosiklik bileşiklerin çoğunda, 1,2,4-triazin ana halkası bu bileşikler arasında önemli bir yere sahiptir. 1,2,4-triazin türevlerinin antiinflamatuvar, analjezik ve antikanser aktiviteleri de dahil olmak üzere geniş bir dizi biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [1, 16, 90]. COX-2

inhibitörlerinin çoğu da bir merkezi heterosiklik halka sistemi üzerinde 1,2-diaril süstitüent ile karakterize edilmiştir [91].



Şekil 2.28. *Selektif COX-2 inhibitörlerinin gelişimi*

2.6. Bazı COX İnhibitörleri

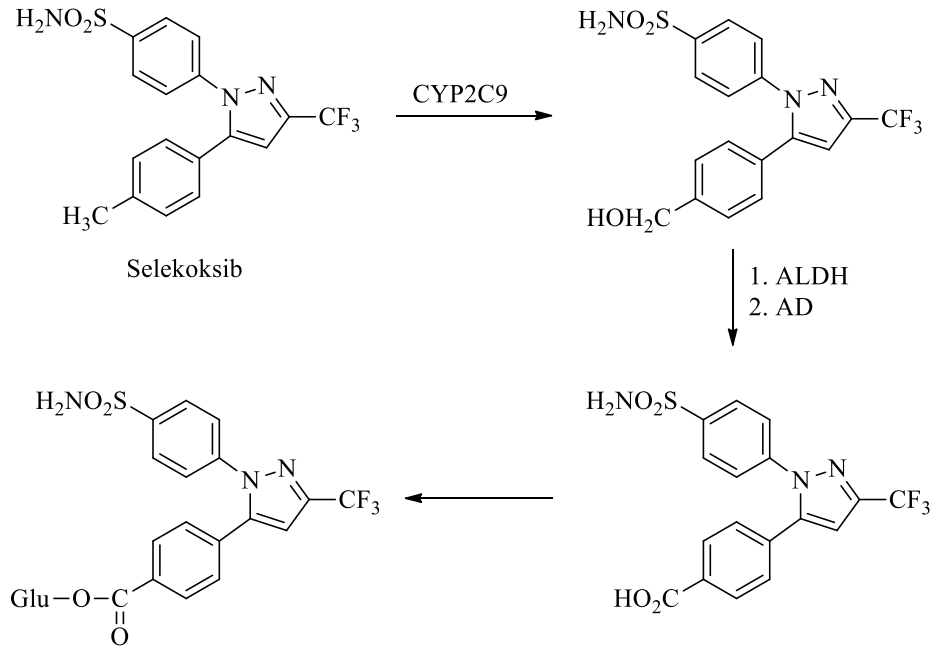
2.6.1. Selekoksisib

Enflamasyonlu dokuda ekprese edilen COX-2, NSAİİ'ların hedefidir. Damar çeperinde COX-2 inhibisyonu, PGI₂ aracılı vazodilatasyonun azalmasına yol açabilir. Plateletlerde COX-1'in dengeleyici bir inhibisyonu olmadıkça, miyokard infarktüsü ve inme de dahil olmak üzere istenmeyen kardiyovasküler sonuçlar ortaya çıkabilir. Son

derece seçici iki COX-2 inhibitörü, rofekoksib ve valdekoksib, tolere edilemeyecek kadar yüksek kardiyovasküler ölüm riski nedeniyle ABD pazarından çekilmiştir. Böbreklerde COX-2 inhibisyonu glomerüler filtrasyonu azaltır ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Selekoksisib, şu anda ABD’de mevcut olan tek selektif COX-2 inhibitörüdür.

Selekoksisib diarilheteroaromatik yapıda olan selektif COX-2 inhibitörüdür. Selekoksisibin yapı etki ilişkileri incelendiğinde, bu inhibitörler, ağırlıklı olarak COX-2 enziminin allosterik cebine bağlanırlar. Temel fonksiyonel gruplar, katyonik Ag513 ile bağlanabilen bir anyon ve iki konjuge aromatik halkadır.

Çoğu nonselektif NSAİİ’lar gibi, selekoksisib CYP2C9 tarafından metabolize edilir ve kısmen glukuronit konjugatı halinde atılır (Şekil 2.29).

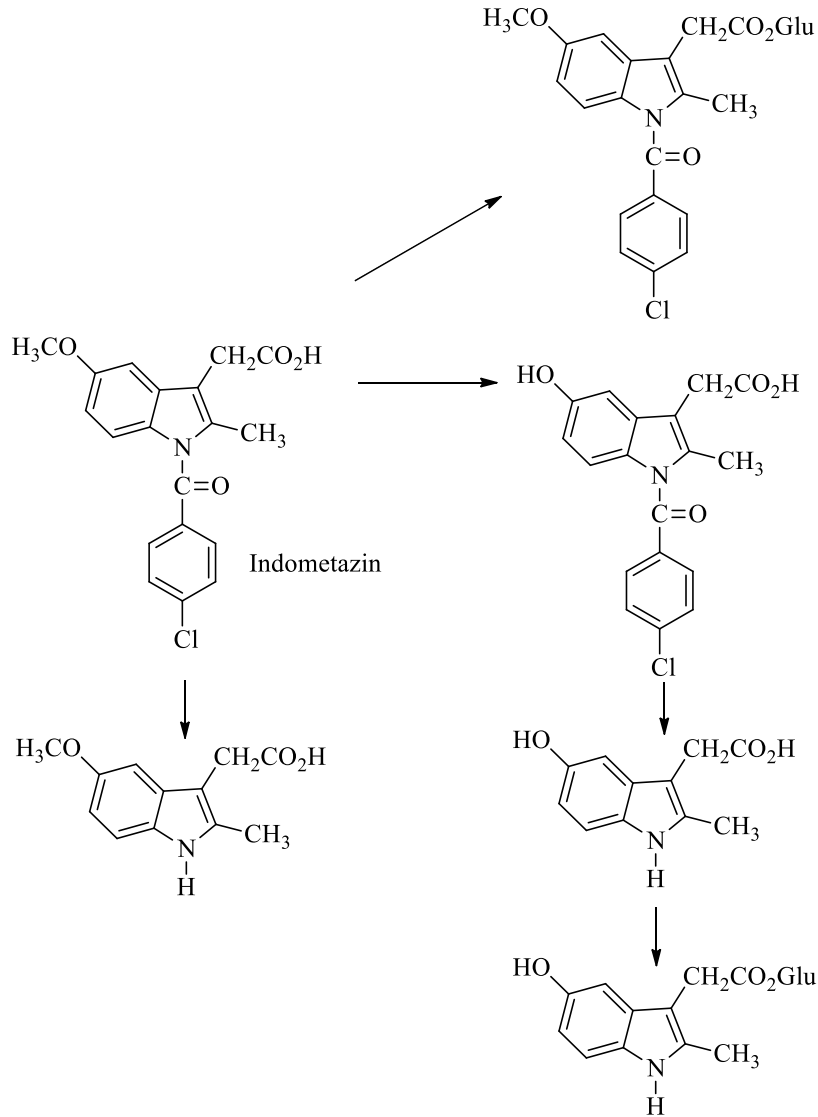


Şekil 2.29. Selekoksisibin metabolizması

Selekoksisib öncelikle osteo ve romatoit artritte antiinflamatuvar ilaç olarak kullanılır. Bu hastalıklarda kullanılan nonselektif NSAİİ’lara kıyasla gastrointestinal rahatsızlık yaratma olasılığı daha düşüktür. COX-2, bazı neoplazmlarda eksprese edilir. Selekoksisib akciğer ve kolorektal kanserlerini önleyici olarak endikasyon dışı kullanılır. CYP2D6 enzimini inhibe eder. Bu sebeple, CYP2D6 substratlarının selekoksisib ile birlikte kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır [92].

2.6.2. İndometazin

İndometazin seçilmiş arilalkanoik asit NSAİİ’lardandır. İndolasetik asit yapısındadır. COX-1 enzimine eğilim gösterir ve bu nedenle yüksek oranda ülserojeniktir. İndometazinin aktif konformasyonunda, benzoil kalıntısı indol halkasının fenil kalıntısı ile cis-benzeri oryantasyona sahiptir. 2-CH₃ ve benzoil grubu arasındaki sterik etkileşim istenen non-koplanar konformasyonu destekler. 2-CH₃ ayrıca aktif bölgeye bitişik hidrofobik bir cebe girerek, COX’un zamana bağlı pseudo geri dönüşümsüz inhibe edilmesini sağlar. Majör inaktive edici metabolik yolak CYP2C9 katalizli O-dealkilasyondur (Şekil 2.30) [93].



Şekil 2.30. İndometazin metabolizması

3. MATERYAL

3.1. Kimyasal Maddeler

Benzaldehit	: Merck
4-metilbenzaldehyit	: Merck
4-metoksibenzaldehyit	: Merck
Potasyum siyanür	: Merck
Etanol	: Merck
Bakır (II) asetat	: Merck
Amonyum nitrat	: Merck
Asetik asit	: Sigma-Aldrich
Tiyosemikarbazit	: Merck
4-klorobenzaldehyit	: Merck
3-benzil-4-(2-hidroksietil)-5-metiltiyazol-3-yum	: Merck
1-kloropropan-2-on	: Riedel de Haen
3-kloro-2-bütanon	: Merck
Etil-3-bromo-2-okzopropanoat	: Merck
Tiyoüre	: Merck
Benzo[d]tiyazol-2-amin	: Sigma-Aldrich
Tiyazol-2-amin	: Merck
2-kloroasetil klorür	: Merck
Aseton	: Merck
Trietilamin	: Sigma-Aldrich
Aseton	: Merck
Potasyum karbonat	: Sigma-Aldrich
Etil asetat	: Sigma-Aldrich
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich
DMSO	: Sigma-Aldrich
COX fluorescent inhibitör screening assay kit	: Cayman

3.2. Cihazlar

Erime Derecesi Cihazı: MP90 digital melting point apparatus (Mettler Toledo, Columbus)

¹H-NMR: Bruker 300 MHz FT-NMR Spektrometre (Bruker Bioscience, Billerica, MA)

¹³C-NMR: Bruker 75 MHz FT-NMR Spektrometre (Bruker Bioscience, Billerica, MA)

İnfrared Spektrometresi: Shimadzu, IR Affinity-1 S (Shimadzu, Japan)

Kütle Spektrometresi: Shimadzu LCMS-IT-TOF System (Shimadzu, Kyoto, Japan).

Multimod Mikroplaka Okuyucu: Molecular Devices, SpectraMax i3x (US)

3.3. Moleküler Modelleme Programları

Moleküler modelleme çalışmaları sırasında, X-ray kristal yapısı olarak, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) protein veri bankası içeriğinde yer alan “Selektif bir inhibitör SC-558 ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 2 yapısı” (Pdb ID; 1CX2) ve "Selekoksisib ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 1 kristal yapısı" na (Pdb ID; 3KK6) ait kristallografik veriler Protein Data Bank (PDB) formatında kaydedilmiş ve genel kullanıma sunulmuştur [94-96].

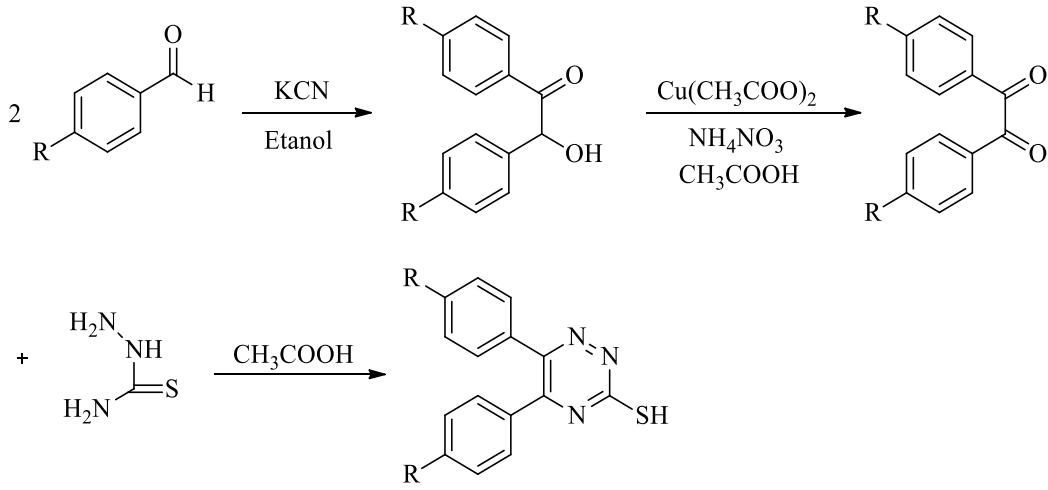
Protein yapısı, docking işlemlerinde kullanılan GRID dosyalarının hazırlanması ve çeşitli algoritmalarla gerçekleştirilen docking ve skorlama işlemleri Maestro (Schrodinger Inc, ABD) yazılımı ve ilgili alt üniteleri ile gerçekleştirilmiştir. Etkileşimin doğasının ve olasılıklarının incelenmesine ait grafikler ve şekiller, Molecular Operating Environment (MOE) (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımına ait özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) Scientific Vector Language (SVL)” yardımıyla sağlanmıştır. Bilgisayar gerektiren tüm işlemler, İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi bünyesindeki iş istasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. YÖNTEM

4.1. Bileşiklerin Sentezleri

4.1.1. Başlangıç bileşiklerinin eldesi

4.1.1.1. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 1

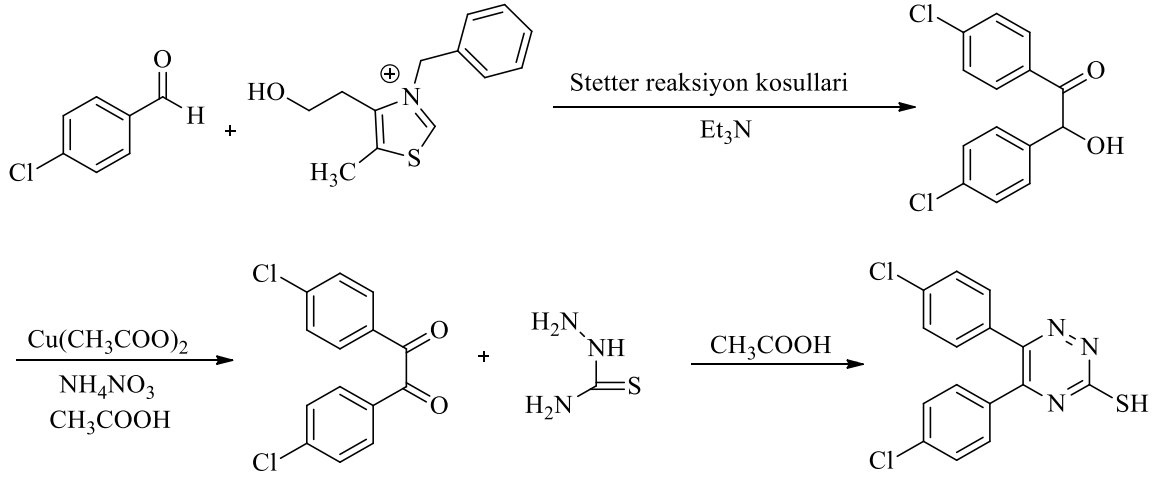


R; H, CH₃, OCH₃

Şekil 4.1. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 1

Benzaldehit türevleri (0,5 mol) etanol içinde potasyum siyanürle 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynama sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Karışım, soğumaya bırakıldıktan sonra, çöken madde süzülerek alınmıştır. Elde edilen benzoin türevleri etanolden kristallendirilmiş ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile saflık kontrolleri yapılmıştır. Daha sonra kuru bir balona benzoin türevi, amonyum nitrat, bakır (II) asetat ve asetik asit konarak geri çeviren soğutucu altında 2 saat kaynama sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Balon soğutularak ham ürünün çökmesi sağlandıktan sonra, çökeleğin üzerine su ilave edilmiş, yıkanmış ve çökelek süzülerek alınmıştır. Ürün etanolden kristallendirilmiş ve İTK ile saflık kontrolleri yapılmıştır. Elde edilen benzil türevleri de tiyosemikarbazitle, asetik asit içinde 3 saat kaynama sıcaklığında reaksiyona sokulup 1,2,4-triazin türevleri elde edilmiştir (Şekil 4.1) [97].

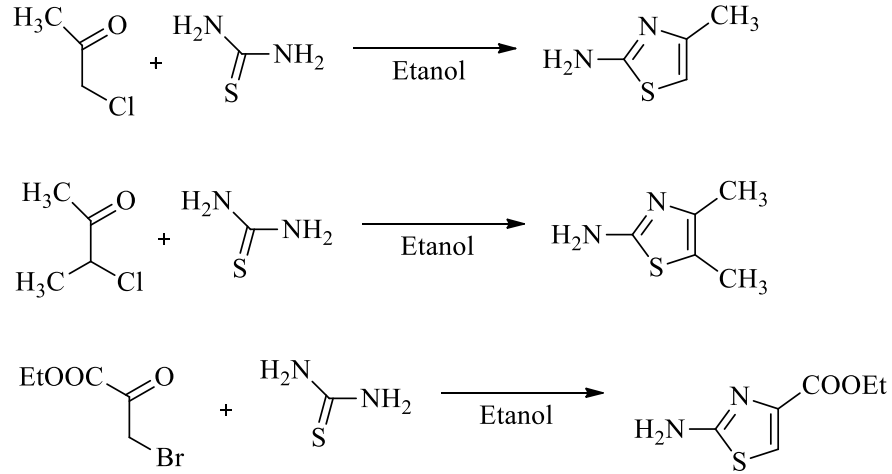
4.1.1.2. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 2



Şekil 4.2. 1,2,4-triazin türevlerinin sentezi 2

4-klorobenzaldehit (0,5 mol, 70 gram (g)), 3-benzil-4-(2-hidroksietil)-5-metiltiyazolyum'la Stetter reaksiyon koşulları (etanol içinde B₁ vitamini ve trietilamin) sağlanarak reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve 1,2-di(4-klorofenil)-2-hidroksietanon elde edilmiştir. İTK ile saflık kontrolü yapılmıştır. Elde edilen bu türev asetik asit varlığında, amonyum nitrat ve bakır (II) asetatla reaksiyona sokularak 1,2-di(4-klorofenil)etan)-1,2-dion elde edilmiştir. Son basamakta asetik asit içerisinde tiyosemikarbazitle reaksiyona sokulmuş ve 1,2,4-triazin türevi bileşik (5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol) elde edilmiştir. Ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 4.2) [97].

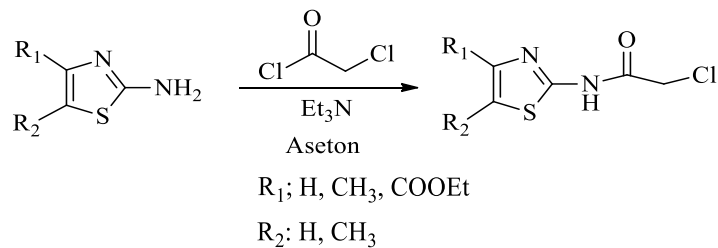
4.1.1.3. Tiyazol türevlerinin sentezi



Şekil 4.3. Tiyazol türevlerinin sentezi

1-kloropropan-2-on (0,1 mol, 9,25 g), 3-kloro-2-bütanon (0,1 mol, 9,45 g), etil-3-bromo-2-okzopropanoat (0,1 mol, 19,5 g) bileşikleri tiyoüreyle (0,1 mol, 7,6 g) etanol içinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında kaynama sıcaklığında reaksiyona sokulmuştur. Daha sonra soğumaya bırakılmış ve oluşan çökelek süzülerek alınmıştır. Suyu muamele edildikten sonra, doymuş sodyum asetat çözeltisi ile nötralize edilmiştir. Elde edilen çökelek süzülerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir. Safılık kontrolleri İTK yöntemiyle yapılmıştır. Diğer iki türev; benzo[d]tiyazol-2-amin ve tiyazol-2-amin bileşikleri satın alındıktan sonra aynı şartlarla reaksiyona koyulup tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 4.3) [42].

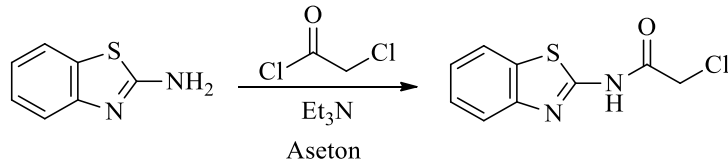
4.1.1.4. Kloroasetamit türevlerinin sentezi 1



Şekil 4.4. Kloroasetamit türevlerinin sentezi 1

Elde edilen tiyazol türevleri (0,05 mol), aseton ve trietilamin içinde buz banyosuna yerleştirilmiştir. Üzerine damla damla 2-kloroasetil klorür porsiyonlar halinde ilave edilmiştir. Reaksiyonun tamamlandığı İTK yöntemiyle kontrol edilmiştir. Reaksiyon bittikten sonra, aseton uçurulmuş ve su ilave edilmiştir. Elde edilen kloroasetamit türevleri süzülerek alınmış, İTK ile de saflık kontrolleri yapılmıştır (Şekil 4.4) [98].

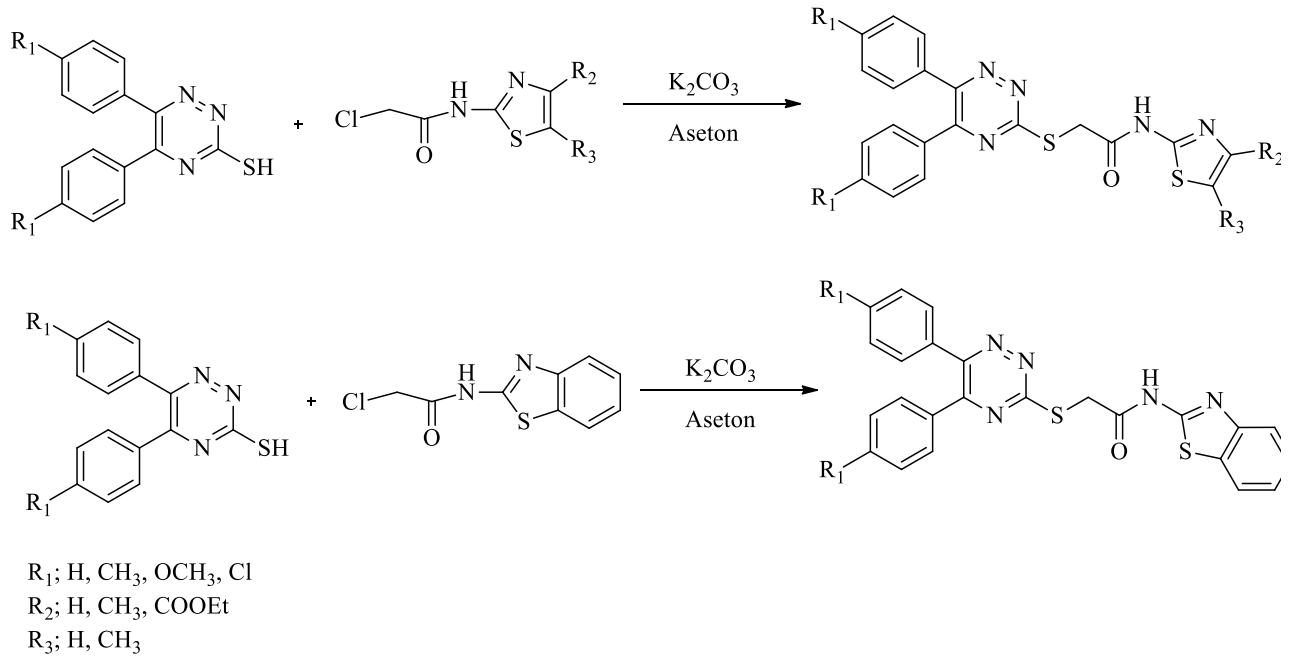
4.1.1.5. Kloroasetamit türevinin sentezi 2



Şekil 4.5. Klorasetamit türevlerinin sentezi 2

Benzo[d]tiyazol-2-amin (0,05 mol, 7,5 g) 0-5⁰ C’de aseton ve trietilamin içinde, 2-kloroasetil klorürün porsiyonlar halinde ilavesiyle reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra aseton uçurulmuş, su ilave edip madde çöktürülmüştür. Elde edilen N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit türevi süzülerek alınmış, saflık kontrolü yapılmıştır (Şekil 4.5) [98].

4.1.2. Sonuç bileşiklerinin eldesi



Şekil 4.6. Sonuç bileşiklerinin sentezi

Bu başlangıç maddeleriyle sentez prosedürünün son basamağı gerçekleştirilmiştir. 1,2,4-triazin türevleri (0,03 mol) ile kloroasetamit türevleri (0,03 mol) potasyum karbonat varlığında aseton içerisinde oda sıcaklığında reaksiyona sokulmuş, elde edilen ürünler süzülerek alınmıştır. Ürün etanolden kristallendirilmiş ve saflık kontrolleri yapılmıştır (Şekil 4.6).

4.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analiz Yöntemleri

4.2.1. Erime derecesi tayini

Elde edilen 20 bileşiğin erime derecesine Stuart Melting Point Apparatus SMP30 cihazıyla bakılmıştır. Maddelerin toz halleri, bir ucu kapalı kapiller borulara yerleştirilmiş ve erimeye başladığı andaki sıcaklıkları kaydedilip erime derecesi tayini yapılmıştır.

4.2.2. İnce tabaka kromatografisi tayini

Sentezlenen bileşikler Thin Layer Chromatography (TLC) Silica gel 60 F₂₅₄ alüminyum plaklarına tatbik edilmiştir. Plaklar etil asetat:petrol eteri (75:25, h/h) solvan

sisteminde sürüklenmiş ve 254 nanometre (nm) ve 366 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) lamba altında lekeleri gözlemlenerek İTK analizleri tamamlanmıştır.

4.2.3. IR spektrumlarının alınması

Maddeler agat havanda toz haline getirildikten sonra etüvde kurutulmuş, ardından Perkin Elmer Spektrum Two FTIR spektrofotometresiyle IR spektrumları alınmıştır.

4.2.4. ¹H NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşikler yaklaşık 10 mg olarak tartıldıktan sonra dimetilsülfoksit- *d*₆ (DMSO-*d*₆) içinde çözülmüş ve çözeltiye internal standard tetrametilsilan (TMS) eklenerek Bruker 300 megahertz (MHz) UltraShield NMR Spektrofotometresiyle ¹H NMR spektrumları alınmıştır.

4.2.5. ¹³C NMR spektrumlarının alınması

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları, Bruker 75 MHz UltraShield NMR spektrometre cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

4.2.6. MS spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin kütle spektrumları, Shimadzu LCMS-IT-TOF system cihazı kullanılarak elektron sprey yöntemiyle (ESI) alınmıştır.

4.2.7. C, H, N, O, S, Cl tayini

Kristalize bileşiklerin elemental analizi Lecho elemental analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır.

4.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmalarında, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) protein veri bankası içeriğinde yer alan “Selektif bir inhibitör SC-558 ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 2 yapısı” (Pdb ID; 1CX2) ve "Selekoksib ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 1 kristal yapısı" na (Pdb ID;

3KK6) ait kristollografik veriler PDB formatında X-ray kristal yapısı olarak kaydedilmiş ve genel kullanıma sunulmuştur [94-96].

4.3.1. Kullanılacak ligand setin hazırlanması

Maestro (Schrodinger Inc, ABD) yazılımı ve ilgili alt üniteleriyle, protein yapısı, docking işlemlerinde kullanılan GRID dosyalarının hazırlanması ve çeşitli algoritmalarla gerçekleştirilen docking ve skarlama işlemleri gerçekleştirilmiştir. Etkileşimin doğasının ve olasılıklarının incelenmesine ait grafikler ve şekiller, MOE (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımına ait özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla sağlanmıştır. Bilgisayarda yapılan bütün işlemler, İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi’nde gerçekleştirilmiştir.

4.3.2. Kullanılacak hedefin hazırlanması

Bileşilerin hepsinin yapısı üç boyutlu olarak Maestro (Schrodinger Inc, ABD) program modülleri yardımıyla çizilmiştir. Yapıların, ligprep modülü kullanılarak, enerjileri minimize edilmiştir. pH 7 (+/-2) iyonize formları ve tautomerleri hazırlanmış, tekrar eden ve tuz formunda olanlar ayıklanmıştır.

4.3.3. Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması

Maestro (Schrodinger Inc, United States of America (USA)), Glide-Grid preperation modülü kullanılarak aktif yöreye ait çeşitli etkileşim haritaları hazırlanmıştır. Dosyanın hazırlanması sırasında orijinal ligand merkez noktası olarak alınmış, Van der Waals ölçümleme faktörleri yazılıma özgü değerler kullanılarak yapılmıştır.

4.3.4. Docking ve skarlama

Daha önce hazırlanmış ligandların optimize edilmiş GRID dosyası yardımı ile Maestro (Schrodinger Inc), Glide-docking ara yüzü kullanılarak high throughput virtual screening (HTVS) ve experience point (XP) formunda dock edilmiştir. Her basamakta skarlama, maksimum docking ve maksimum e-model skorları ile ölçümlenmiş, artan

sırada düzenlenmiş ve pozlar incelenmiştir. Son basamakta biyolojik aktivitesi belirlenmiş maddeye ait seçilen poz ve hazırlanmış protein yapısı pdb uzantısı ile kaydedilmiştir.

4.3.5. Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması

Docking işlemi sırasında kaydedilen pdb dosyaları MOE (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımı yardımıyla tekrar açılmış ve olası bozulmalara karşın kontrol edilmiştir. Daha sonra modül ile kullanılabilen bir özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla ligand-aktif yöre arası etkileşim olasılıkları ve mesafe hesapları yapılmış ve yorumlanmıştır. Hesaplamalar sonucunda oluşan grafikler ve etkileşimler, yüksek çözünürlüklü resim formatında kaydedilerek metin içeriğine yerleştirilmiştir.

4.4. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi

Sentezlenen maddelerin COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edip etmediğini test edebilmek amacıyla öncelikle maddeler DMSO içerisinde çözündürülmüştür. Test maddelerinin gerçek enzim inhibisyonunu analiz etmek için DMSO’nun etkisi ortadan kaldırılmış ve solüsyonlardaki DMSO %1’e indirilmiştir.

Siklooksijenaz (COX, PGHS), hem COX hem de peroksidaz aktiviteleri sergileyen iki işlevli bir enzimdir. COX bileşeni araşidonik asidi hidroperoksi endoperoksite (PGG₂) dönüştürür.

Tez kapsamında sentezlenen maddelerin, COX-1 ve COX-2’nin iki ayrı izoformu. izozim spesifik inhibitörler için koyun COX-1 ve insan rekombinant COX-2’yi inhibe edip etmediği test edilmiştir. Reaksiyonda COX’lerin peroksidaz bileşeni kullanır. Bu deneyde, PGG₂ ve 10-asetil-3,7-dihidroksifenoksazin (ADHP) arasındaki reaksiyon, yüksek oranda floresan bileşiği olan resorufini üretir.

Enzim inhibisyon deneyi, kit “COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman, 700100)” üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve maddelerin enzim inhibisyonları multimod mikropłaka okuyucuda 530-540 nm’lik bir eksitasyon dalga boyu ve 585-595 nm’lik bir emisyon dalga boyu ile ölçülmüştür. Maddelerin 10 µM’lık konsantrasyondaki enzim inhibisyonları kit içerisinde çıkan

standartlara (COX-1 için SC-560, COX-2 için DuP-697) göre kıyaslanarak hesaplanmıştır [99].

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(\text{Başlangıç Aktivitesi} - \text{Örnek Aktivitesi}) / \text{Başlangıç Aktivitesi}] \times 100$$

(4.1)

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

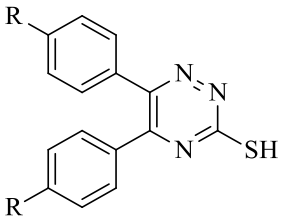
5,6-di(4-süstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevi bileşiklerinin, 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit türevleri ile potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokulmasıyla yeni türevler elde edilmiştir. Bu yeni türevlerin spektral verileri, moleküler modelleme çalışmaları ve enzim aktiviteleri değerlendirilmiştir.

5.1. Başlangıç Bileşikleri

5.1.1. 5,6-bis(4-süstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevleri

Benzaldehitten hareketle benzoin, daha sonra da benzil türevleri elde edilmiştir. Elde edilen benzil türevlerinden de başlangıç maddesi olan 1,2,4-triazin türevleri sentezlenmiştir (Tablo 5.1).

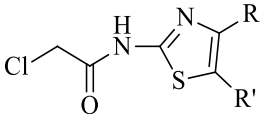
Tablo 5.1. 5,6-di(4-süstitüefenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol türevleri

Ana yapı	
R	R'
H	H
CH ₃	CH ₃
OCH ₃	OCH ₃
Cl	Cl

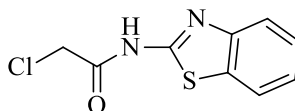
5.1.2. 2-kloro-N-(süstitüetiyazol-2-il)asetamit türevleri ve benzo[d]tiyazol-2-amin türevi

Tiyazol türevleri 2-kloroasetil klorürle reaksiyona sokularak kloroasetamit türevleri sentezlenmiştir (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. 2-kloro-*N*-(süsbttitüetiyazol-2-il)asetamit türevleri

Ana yapı	
R	R'
H	H
CH ₃	H
CH ₃	CH ₃
COOC ₂ H ₅	H

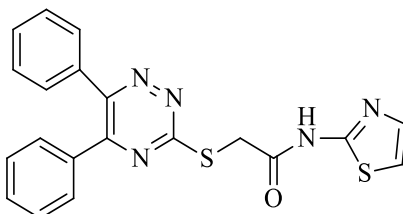
Benzo[*d*]tiyazol-2-amin türevi 2-kloroasetil klorürle reaksiyona sokularak kloroasetamit türevleri sentezlenmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit

5.2. Sonuç Bileşikleri

5.2.1. 2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 1)



Şekil 5.2. Bileşik 1

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,530 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (0,353 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 1 elde edildi (Şekil 5.2).

Verim: %70

Erime Noktası: 227,8 °C

Elemental analiz (C₂₀H₁₅N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	59,24	3,73	17,27	3,95	15,82

Bulunan: 59,20 3,76 17,26 3,99 15,80

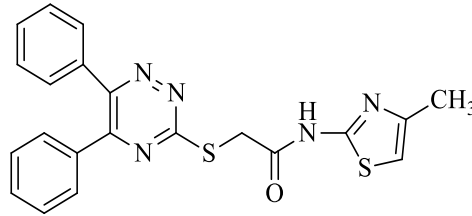
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3054 (amit N-H), 2919,3 (CH_2 C-H), 1671,2 (amit C=O), 1481,30-1438 (aromatik), 775,03 (m-süstitüe benzen), 693,71 (C-S).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,38 (2H, s, CH_2), 7,18-7,53 (12H, m, Ar-H), 12,55 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48 , 114,16, 128,70, 128,92, 129,75, 130,17, 131,26, 135,55, 138,28.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 406,0791; bulunan: 406,0784 (M+1).

5.2.2. 2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 2)



Şekil 5.3. Bileşik 2

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,530 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-N-(metiltiyazol-2-il)asetamit (0,381 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 2 elde edildi (Şekil 5.3).

Verim: %73

Erime Noktası: 170,0 °C

Elemental analiz ($\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}_2$)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	60,12	4,08	16,69	3,81	15,29
Bulunan:	60,14	4,04	16,66	3,84	15,31

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3109,9 (amit N-H), 2952,2 (CH_2 C-H), 1664,6 (amit C=O), 1540,46-1487,77 (aromatik), 745,58 (m-süstitüe benzen), 696,43 (C-S).

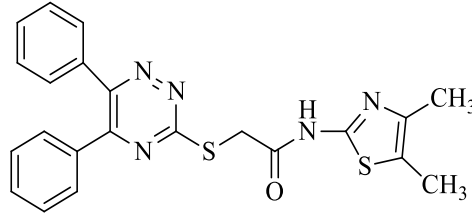
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2,29 (3H, s, CH_3), 4,35 (2H, s, CH_2), 6,77-7,42 (11H, m, Ar-H), 12,46 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 17,38, 34,60, 39,36, 39,64, 39,92, 40,20, 40,47, 108,31, 128,71, 128,92, 129,75, 129,81, 130,17, 131,26, 135,21, 135,56, 154,73,

156,09, 166,55, 169,76.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 420,0947; bulunan: 420,0939 (M+1).

**5.2.3. *N*-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamit
(Bileşik 3)**



Şekil 5.4. Bileşik 3

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,530 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (0,409 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 3 elde edildi (Şekil 5.4).

Verim: %75

Erime Noktası: 232,0 °C

Elemental analiz (C₂₂H₁₉N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	60,95	4,42	16,15	3,69	14,79
Bulunan:	60,92	4,46	16,19	3,66	14,77

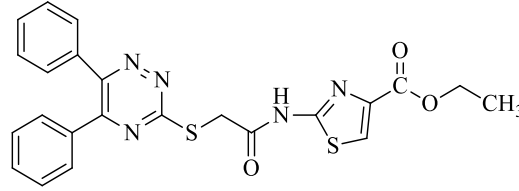
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3061,4 (amit N-H), 2913,8 (CH₂ C-H), 1551,06 (amit C=O), 1469,08-1442,06 (aromatik), 749,84 (m-süstitüe benzen), 687,23 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,04 (3H, s, CH₃), 2,13 (3H, s, CH₃), 4,08 (2H, s, CH₂), 7,35-7,50 (10H, m, Ar-H).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,65, 15,15, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 128,81, 128,90, 129,61, 129,69, 130,17, 131,11, 135,65, 135,91, 140,36, 153,88, 155,55, 168,96, 171,77.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 434,1104; bulunan: 434,1102 (M+1).

5.2.4. Etil 2-(2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 4)



Şekil 5.5. Bileşik 4

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,530 g, 0,002 mol) ve etil 2-(2-kloroasetamido)tiyazol-4-karboksilat (0,497 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 4 elde edildi (Şekil 5.5).

Verim: %65

Erime Noktası: 209,4 °C

Elemental analiz (C₂₃H₁₉N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	57,85	4,01	14,66	10,05	13,43
Bulunan:	57,81	4,04	14,68	10,01	13,46

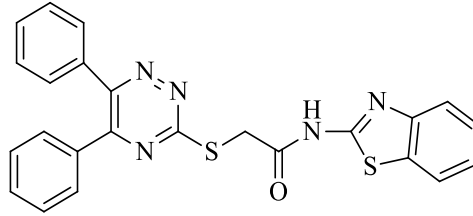
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3211,7 (amit N-H), 2978,5 (CH₂ C-H), 1710,26 (ester C=O), 1681,53 (amit C=O), 1488,57-1441,2 (aromatik), 740,14 (m-süstitüe benzen), 693,33 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,26-4,33 (2H, m, CH₂), 4,37 (2H, s, CH₂), 7,18-8,06 (11H, m, Ar-H), 13,01 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,65, 34,57, 39,09, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 40,76, 61,12, 123,33, 128,68, 128,91, 129,75, 130,13, 135,18, 135,55, 141,47, 154,75, 156,11, 158,50, 161,44, 167,47, 169,62.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 478,1002; bulunan: 478,1003 (M+1).

**5.2.5. *N*-(benzo[*d*]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamit
(Bileşik 5)**



Şekil 5.6. Bileşik 5

5,6-difenil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,530 g, 0,002 mol) ve *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (0,453 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 5 elde edildi (Şekil 5.6).

Verim: %70

Erime Noktası: 181,2 °C

Elemental analiz (C₂₄H₁₇N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	63,28	3,76	15,37	3,51	14,08
Bulunan:	63,32	3,74	15,35	3,55	14,04

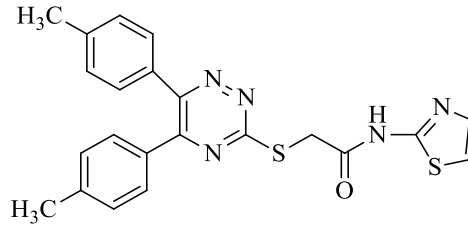
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3277,4 (amit N-H), 2968,6 (CH₂ C-H), 1710,6 (amit C=O), 1487,49-1440,19 (aromatik), 759,17 (m-süstitüe benzen), 696,12 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,45 (2H, s, CH₂), 7,13-7,99 (14H, m, Ar-H), 12,82 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 121,09, 122,24, 124,10, 126,68, 128,65, 128,91, 129,75, 130,15, 131,20, 135,21, 135,52, 149,06, 154,77, 156,14, 158,35, 167,80, 169,66.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 456,0947; bulunan: 456,0939 (M+1).

**5.2.6. 2-((5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 6)**



Şekil 5.7. Bileşik 6

5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,586 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (0,353 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 6 elde edildi (Şekil 5.7).

Verim: %78

Erime Noktası: 176,9 °C

Elemental analiz (C₂₂H₁₉N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	60,95	4,42	16,15	3,69	14,79
Bulunan:	60,91	4,45	16,17	3,66	14,81

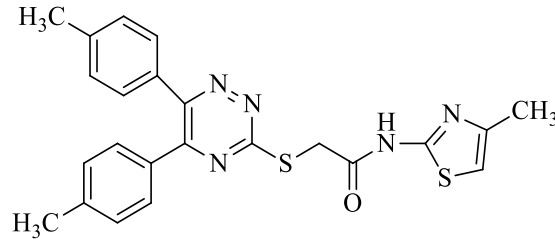
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3116,4 (amit N-H), 2916 (CH₂ C-H), 1707,34 (amit C=O), 1574,25-1487,76 (aromatik), 1343,02 (CH₃ C-H), 821,78 (*p*-disüstitüe benzen), 723,89 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (3H, s, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 4,36 (2H, s, CH₂), 7,02-7,53 (10H, m, Ar-H), 12,54 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,34, 39,09, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 40,76, 114,15, 129,38, 129,57, 130,11, 132,41, 132,81, 138,25, 139,42, 141,41, 154,51, 155,81.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 434,1104; bulunan: 434,1102 (M+1).

**5.2.7. 2-((5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 7)**



Şekil 5.8. Bileşik 7

5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,586 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(metiltiyazol-2-il)asetamit (0,381 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 7 elde edildi (Şekil 5.8).

Verim: %60

Erime Noktası: 113 °C dekompoze

Elemental analiz (C₂₃H₂₁N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	61,72	4,73	15,65	3,57	14,33
Bulunan:	61,76	4,70	15,64	3,60	14,30

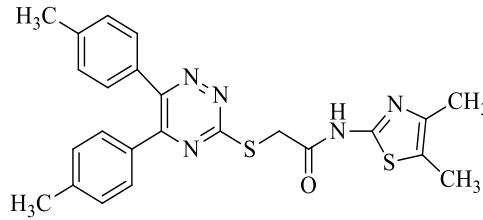
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3060,6 (amit N-H), 2919,3 (CH₂ C-H), 1687,72 (amit C=O), 1542,45-1487,94 (aromatik), 1336,5 (CH₃ C-H), 819,44 (*p*-disüstitüe benzen), 721,96 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,27 (3H, s, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 2,50 (3H, s, CH₃), 4,33 (2H, s, CH₂), 6,77-7,34 (9H, m, Ar-H), 12,47 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 17,40, 21,39, 34,57, 39,37, 39,64, 39,92, 40,20, 40,48, 108,31, 129,37, 129,57, 130,10, 132,41, 132,81, 139,41, 141,35, 147,19, 154,49, 155,81, 157,70, 166,59, 169,39.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 448,1260; bulunan: 448,1268 (M+1).

**5.2.8. 2-((5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 8)**



Şekil 5.9. Bileşik 8

5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,586 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (0,409 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 8 elde edildi (Şekil 5.9).

Verim: %66

Erime Noktası: 207,7 °C

Elemental analiz (C₂₄H₂₃N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	62,45	5,02	15,17	3,47	13,89
Bulunan:	62,49	4,99	15,16	3,50	13,86

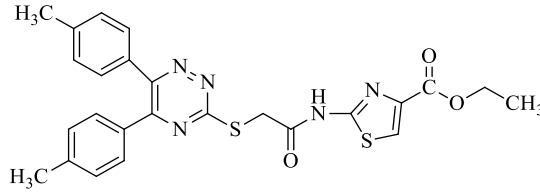
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 2919,3 (CH₂ C-H), 1694,07 (amit C=O), 1574,59-1547,88 (aromatik), 1331,38 (CH₃ C-H), 820,98 (*p*-disüstitüe benzen), 721,9 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,19 (3H, s, CH₃), 2,27 (3H, s, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 2,50 (3H, s, CH₃), 4,30 (2H, s, CH₂), 7,03-7,35 (8H, m, Ar-H), 12,27 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,83, 14,79, 21,40, 34,52, 39,09, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 40,76, 129,39, 129,57, 130,11, 132,43, 132,82, 139,41, 141,35, 154,47, 155,80, 169,38.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 462,1417; bulunan: 462,1414 (M+1).

5.2.9. Etil 2-(2-((5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 9)



Şekil 5.10. Bileşik 9

5,6-di-*p*-tolil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,586 g, 0,002 mol) ve etil 2-(2-kloroasetamido)tiyazol-4-karboksilat (0,497 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 9 elde edildi (Şekil 5.10).

Verim: %74

Erime Noktası: 223,9 °C

Elemental analiz (C₂₅H₂₃N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	59,39	4,59	13,85	9,49	12,68
Bulunan:	59,35	4,62	13,88	9,50	12,65

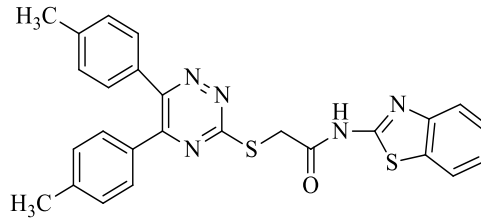
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3238 (amit N-H), 1715,89 (ester C=O), 1679,13 (amit C=O), 1539,11-1497,84 (aromatik), 1335,76 (CH₃ C-H), 817,20 (*p*-disüstitüe benzen), 741,01 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,22 (3H, s, CH₃), 2,32 (3H, s, CH₃), 4,26-4,31 (2H, m, CH₂), 4,33 (2H, s, CH₂), 6,08-8,03 (9H, m, Ar-H).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,67, 21,32, 39,09, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 40,76, 61,11, 123,32, 129,34, 129,57, 130,01, 132,37, 132,78, 139,43, 141,24, 141,41, 154,50, 155,87, 158,49, 161,47, 167,51, 169,29.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 506,1315; bulunan: 506,1299 (M+1).

5.2.10. N-(benzo[d]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamit (Bileşik 10)



Şekil 5.11. Bileşik 10

5,6-di-p-tolil-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,586 g, 0,002 mol) ve N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (0,453 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 10 elde edildi (Şekil 5.11).

Verim: %70

Erime Noktası: 205,0 °C

Elemental analiz (C₂₆H₂₁N₅OS₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	64,57	4,38	14,48	3,31	13,26
Bulunan:	64,61	4,41	14,46	3,28	13,24

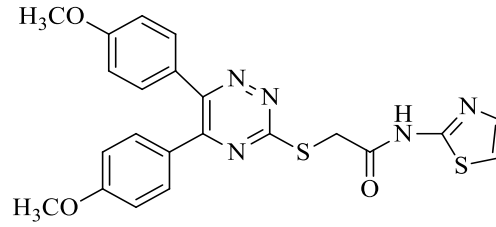
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3184,2 (amit N-H), 2919,1 (CH₂ C-H), 1692,61 (amit C=O), 1546,85-1441,06 (aromatik), 1336,67 (CH₃ C-H), 818,97 (p-disüstitüe benzen), 761,49 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,11 (3H, s, CH₃), 2,31 (3H, s, CH₃), 4,42 (2H, s, CH₂), 6,92-7,97 (12H, m, Ar-H), 12,80 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21,24, 21,32, 34,83, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 121,04, 122,21, 124,06, 126,64, 129,30, 129,56, 130,02, 131,94, 132,38, 132,78, 139,42, 141,30, 149,07, 154,51, 155,88, 158,38, 167,80, 169,28.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 484,1260; bulunan: 484,1277 (M+1).

**5.2.11. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 11)**



Şekil 5.12. Bileşik 11

5,6-bis(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,65 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (0,353 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 11 elde edildi (Şekil 5.12).

Verim: %68

Erime Noktası: 228,2 °C

Elemental analiz (C₂₂H₁₉N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	56,76	4,11	15,04	10,31	13,78
Bulunan:	56,79	4,14	15,02	10,29	13,76

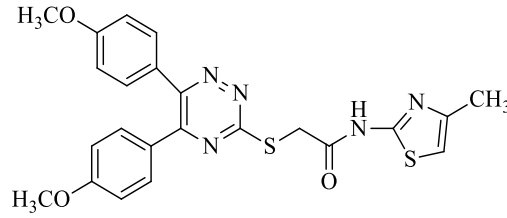
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 2840,5 (CH₂ C-H), 1704 (amit C=O), 1599-1572,6 (aromatik), 1157,13-1172,04 (eter C-O), 829,69 (p-disüstitüe benzen), 708,43 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,74 (3H, s, OCH₃), 3,78 (3H, s, OCH₃), 4,34 (2H, s, CH₂), 6,75-7,53 (10H, m, Ar-H), 12,54 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 39,09, 39,37, 39,65, 39,92, 40,20, 40,48, 40,76, 114,24, 114,50, 127,24, 127,99, 131,00, 131,96, 138,24, 154,03, 155,13, 160,52, 161,86, 166,74, 168,85.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 406,1002; bulunan: 466, 0980 (M+1).

5.2.12. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 12)



Şekil 5.13. Bileşik 12

5,6-bis(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,65 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(metiltiyazol-2-il)asetamit (0,381 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 12 elde edildi (Şekil 5.13).

Verim: %60

Erime Noktası: 74,5 °C

Elemental analiz (C₂₃H₂₁N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	57,60	4,41	14,60	10,01	13,37
Bulunan:	57,63	4,43	14,56	10,04	13,33

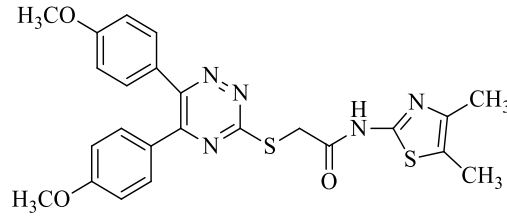
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 2942,3 (amit N-H), 2843,8 (CH₂ C-H), 1679,52 (amit C=O), 1510,2-1424,8 (aromatik), 1167,03-1104,95 (eter C-O), 843,26 (p-disübstitüe benzen), 771,19 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s, CH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.77 (3H, s, OCH₃), 4.32 (2H, s, CH₂), 6.76-7.42 (12H, m, Ar-H), 12.47 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 17,39, 19,03, 34,55, 39,08, 39,36, 39,64, 39,92, 40,20, 40,48, 40,75, 55,65, 55,68, 55,73, 55,76, 56,48, 108,34, 114,24, 114,50, 127,25, 128,00, 130,99, 131,97, 147,21, 154,00, 155,11, 157,73, 160,52, 161,86, 166,65, 168,87.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 480,1159; bulunan: 480,1172 (M+1).

5.2.13. 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 13)



Şekil 5.14. Bileşik 13

5,6-bis(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,65 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (0,409 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 13 elde edildi (Şekil 5.14).

Verim: %71

Erime Noktası: 128,5 °C

Elemental analiz (C₂₄H₂₃N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	58,40	4,70	14,19	9,72	12,99
Bulunan:	58,37	4,73	14,21	9,74	12,95

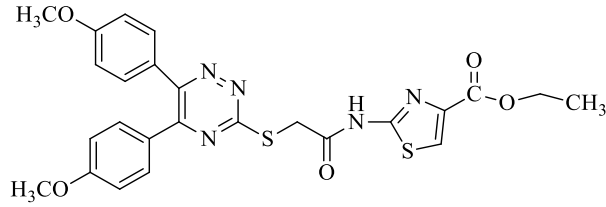
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3182,1 (amit N-H), 2919,3 (CH₂ C-H), 1677,04 (amit C=O), 1599-1551,98 (aromatik), 1152,39-1106,13 (eter C-O), 828,26 (p-disüstitüe benzen), 797,54 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,17 (3H, s, CH₃), 2,21 (3H, s, CH₃), 3,74 (3H, s, OCH₃), 3,77 (3H, s, OCH₃), 4,31 (2H, s, CH₂), 6,77-7,43 (8H, m, Ar-H), 12,34 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,82, 14,79, 19,03, 34,51, 39,08, 39,36, 39,64, 39,91, 40,19, 40,47, 40,75, 55,66, 55,74, 55,77, 114,26, 114,50, 119,21, 127,25, 128,00, 130,98, 131,99, 142,24, 153,95, 155,07, 160,51, 161,87, 166,34, 168,89.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 494,1315; bulunan: 494,1329 (M+1).

5.2.14. Etil 2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 14)



Şekil 5.15. Bileşik 14

5,6-bis(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,65 g, 0,002 mol) ve etil 2-(2-kloroasetamido)tiyazol-4-karboksilat (0,497 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 14 elde edildi (Şekil 5.15).

Verim: %76

Erime Noktası: 206,0 °C

Elemental analiz (C₂₅H₂₃N₅O₅S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	55,85	4,31	13,03	14,88	11,93
Bulunan:	55,88	4,34	13,02	14,85	11,91

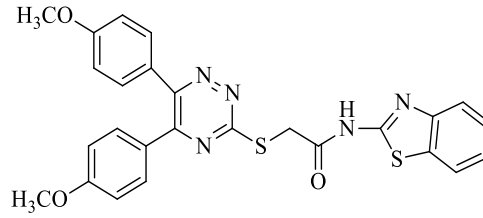
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3218,2 (amit N-H), 2978,5 (CH₂ C-H), 1714,23 (ester C=O), 1677,7 (amit C=O), 1538,96-1493,8 (aromatik), 1172,74-1151,97 (eter C-O), 830,99 (p-disüstitüe benzen), 743,66 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,70 (3H, s, OCH₃), 3,77 (3H, s, OCH₃), 4,30 (2H, s, CH₂), 4,32 (2H, s, CH₂), 6,72-8,05 (9H, m, Ar-H), 13,00 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,63, 34,50, 39,08, 39,36, 39,64, 39,91, 40,19, 40,47, 40,74, 55,64, 61,13, 114,20, 114,49, 123,37, 127,21, 127,97, 131,00, 131,90, 141,42, 154,02, 155,18, 158,54, 160,52, 161,46, 161,81, 167,58, 168,77.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 538,1213; bulunan: 538,1228 (M+1).

5.2.15. *N*-(benzo[*d*]-tiyazol-2-il)-2-((5,6-di(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamit (Bileşik 15)



Şekil 5.16. Bileşik 15

5,6-bis(4-metoksifenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,65 g, 0,002 mol) ve *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (0,453 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 15 elde edildi (Şekil 5.16).

Verim: %75

Erime Noktası: 185,5 °C

Elemental analiz (C₂₆H₂₁N₅O₃S₂)

	%C	%H	%N	%O	%S
Hesaplanan:	60,57	4,11	13,58	9,31	12,44
Bulunan:	60,53	4,14	13,54	9,34	12,46

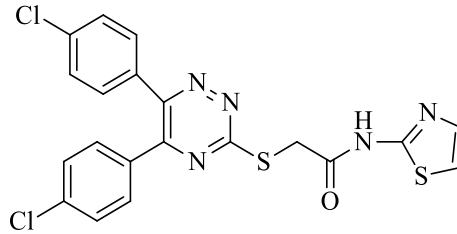
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3132,8 (amit N-H), 2919,3 (CH₂ C-H), 1687,6 (amit C=O), 1599-1546,62 (aromatik), 1146,52-1106,66 (eter C-O), 829,40 (p-disüstitüe benzen), 758,59 (C-S).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,59 (3H, s, OCH₃), 3,76 (3H, s, OCH₃), 4,40 (2H, s, CH₂), 6,65-7,98 (12H, m, Ar-H), 12,82 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 34,82, 39,08, 39,36, 39,64, 39,92, 40,19, 40,47, 40,75, 55,58, 55,67, 114,15, 114,49, 121,04, 122,26, 124,09, 126,67, 127,22, 127,96, 131,00, 131,93, 154,05, 155,18, 160,51, 161,77, 167,90, 168,80.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 516,1159; bulunan: 516,1176 (M+1).

**5.2.16. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 16)**



Şekil 5.17. Bileşik 16

5,6-bis(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,668 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (0,353 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 16 elde edildi (Şekil 5.17).

Verim: %74

Erime Noktası: 199,7 °C

Elemental analiz (C₂₀H₁₃Cl₂N₅OS₂)

	%C	%H	%Cl	%N	%O	%S
Hesaplanan:	50,64	2,76	14,95	14,76	3,37	13,52
Bulunan:	50,61	2,79	14,98	14,80	3,34	13,54

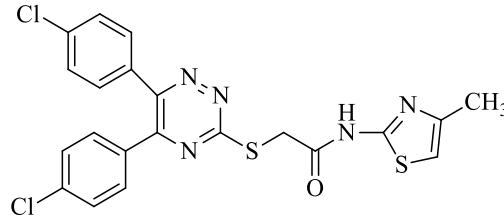
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3116,4 (amit N-H), 2909,5 (CH₂ C-H), 1700,7 (amit C=O), 1485,39-1467,66 (aromatik), 827,02 (p-disüstitüe benzen), 725,32 (C-S), 593,98 (C-Cl).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,37 (2H, s, CH₂), 7,24-7,53 (10H, m, Ar-H), 12,54 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 34,60, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 114,19, 128,90, 129,12, 131,69, 132,07, 133,97, 134,25, 134,87, 136,26, 138,25, 153,77, 155,26, 166,60, 169,98.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 474,0011; bulunan: 474,0027 (M+1).

5.2.17. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 17)



Şekil 5.18. Bileşik 17

5,6-bis(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,668 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(metiltiyazol-2-il)asetamit (0,381 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 17 elde edildi (Şekil 5.18).

Verim: %60

Erime Noktası: 210,0 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₅Cl₂N₅OS₂)

	%C	%H	%Cl	%N	%O	%S
Hesaplanan:	51,64	3,10	14,52	14,34	3,28	13,13
Bulunan:	51,68	3,14	14,48	14,30	3,24	13,17

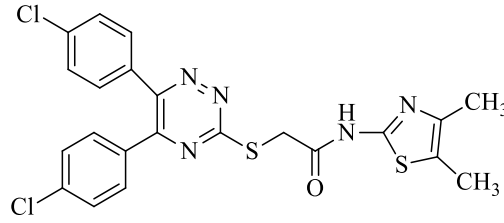
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3198,5 (amit N-H), 2926 (CH₂ C-H), 1687,6 (amit C=O), 1551,59-1470,8 (aromatik), 831,21 (p-disüstitüe benzen), 716,50 (C-S), 595,00 (C-Cl).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,29 (3H, s, CH₃), 4,33 (2H, s, CH₂), 6,76-7,42 (9H, m, Ar-H), 12,43 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 17,36, 34,64, 39,37, 39,64, 39,92, 40,20, 40,48, 108,33, 128,89, 129,11, 131,68, 132,04, 133,95, 134,23, 134,87, 136,23, 147,20, 153,72, 155,24, 157,69, 166,52, 170,05.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 488,0168; bulunan: 488,0144 (M+1).

5.2.18. 2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 18)



Şekil 5.19. Bileşik 18

5,6-bis(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,668 g, 0,002 mol) ve 2-kloro-*N*-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (0,409 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 18 elde edildi (Şekil 5.19).

Verim: %75

Erime Noktası: 211,0 °C

Elemental analiz (C₂₂H₁₇Cl₂N₅OS₂)

	%C	%H	%Cl	%N	%O	%S
Hesaplanan:	52,59	3,41	14,11	13,94	3,18	12,76
Bulunan:	52,62	3,38	14,14	13,90	3,19	12,78

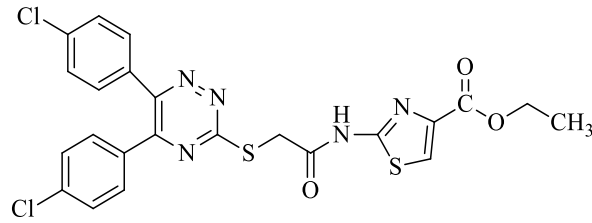
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3198,5 (amit N-H), 2919,3 (CH₂ C-H), 1687,62 (amit C=O), 1555,64-1464,2 (aromatik), 834,14 (p-disüstitüe benzen), 725,27 (C-S), 559,02 (C-Cl).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,18 (3H, s, CH₃), 2,21 (3H, s, CH₃), 4,31 (2H, s, CH₂), 7,30-7,55 (8H, m, Ar-H), 12,27 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,82, 14,77, 34,59, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 119,24, 128,90, 129,12, 131,68, 132,04, 133,97, 134,25, 134,87, 136,23, 142,21, 153,69, 155,23, 166,18, 170,06.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 502,0324; bulunan: 502,0340 (M+1).

5.2.19. Etil 2-(2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamido)tiyazol-4-karboksilat (Bileşik 19)



Şekil 5.20. Bileşik 19

5,6-bis(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,668 g, 0,002 mol) ve etil 2-(2-kloroasetamido)tiyazol-4-karboksilat (0,497 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 19 elde edildi (Şekil 5.20).

Verim: %63

Erime Noktası: 277,7 °C

Elemental analiz (C₂₃H₁₇Cl₂N₅O₃S₂)

	%C	%H	%Cl	%N	%O	%S
Hesaplanan:	50,55	3,14	12,98	12,82	8,78	11,74
Bulunan:	50,51	3,11	12,99	12,85	8,79	11,76

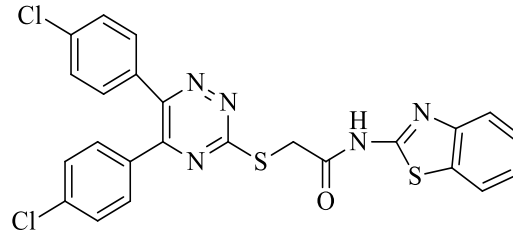
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3215 (amit N-H), 3067,2 (CH₂ C-H), 1674,53 (amit C=O), 1555,23-1503,6 (aromatik), 823,97 (p-disüstitüe benzen), 724,74 (C-S), 526,59 (C-Cl).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,29-4,31 (2H, m, CH₂), 4,33 (2H, s, CH₂), 7,27-8,03 (9H, m, Ar-H), 1298 (1H, s, NH).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 14,67, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 61,12, 123,30, 128,88, 129,11, 131,70, 131,97, 133,90, 134,23, 134,87, 136,19, 153,74, 155,31, 158,43, 161,43, 167,46, 169,94.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 546,0223; bulunan: 546,0195 (M+1).

5.2.20. *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-((5,6-di(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)asetamit (Bileşik 20)



Şekil 5.21. Bileşik 20

5,6-bis(4-klorofenil)-1,2,4-triazin-3-tiyol (0,668 g, 0,002 mol) ve *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-kloroasetamit (0,453 g, 0,002 mol) potasyum karbonatla genel sentez yöntemine göre reaksiyona sokularak bileşik 20 elde edildi (Şekil 5.21).

Verim: %72

Erimme Noktası: 236,2 °C

Elemental analiz (C₂₄H₁₅Cl₂N₅OS₂)

	%C	%H	%Cl	%N	%O	%S
Hesaplanan:	54,96	2,88	13,52	13,35	3,05	12,23
Bulunan:	54,99	2,85	13,56	13,31	3,08	12,20

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 1592,3 (amit C=O), 1479,94-1468,21 (aromatik), 827 (p-disüstitüe benzen), 758,97 (C-S), 488,16 (C-Cl).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 4,16 (2H, s, CH₂), 6,95-7,63 (12H, m, Ar-H).

¹³C NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 118,83, 120,56, 121,02, 124,56, 129,07, 129,13, 131,60, 132,15, 133,41, 134,34, 134,59, 134,67, 136,19, 151,10, 152,91, 154,64, 169,07, 171,92, 172,39.

HRMS (m/z): Hesaplanan: 524,0168; bulunan: 524,0155 (M+1).

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.3.1. IR spektral bulgular

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde, bütün bileşiklerin yapısında ortak olan amit C=O grubu bandı 1551,06-1710,60 cm⁻¹ arasında gözlemlenmiştir. Ortak aromatik halkaya sahip olan tüm bileşiklerin bantları 1424,8-1599 cm⁻¹ aralığında

görülmüştür. C-S gerilim bantları 687,23-797,54 cm^{-1} arasında tespit edilmiştir. Yapısında $-\text{OCH}_3$ grubu içeren bileşiklerin C-O gerilim bantları 1104,95-1172,74 cm^{-1} aralığında gözlemlenirken, ester yapısı bulunduran bileşiklerdeki C=O bantları 1710,26-1715,89 cm^{-1} aralığında gözlemlenmiştir.

5.3.2. NMR spektral bulgular

Tüm bileşiklerde bulunan metilen grubunun ($-\text{CH}_2-$) hidrojenleri, 4,08-4,45 parts per million (ppm) aralığında singlet pik olarak gözlemlenmiştir. Bileşiklerdeki aromatik yapılarıdaki H'ler 6,08-8,06 ppm aralığında rezonansa girerken, hepsinin yapısında bulunan NH hidrojeni ise yayvan bir pik olarak 12,27-13,01 ppm aralığında rezonansa girmiştir. Bileşik 2, 7, 12 ve 17'nin yapısında bulunan tiyazole komşu metil ($-\text{CH}_3$) grubunun H'leri 2,27 ve 2,29 da rezonansa uğramıştır. Bileşik 3, 8, 13 ve 18'deki yine tiyazole bağlı olan metil ($-\text{CH}_3$) grubunun hidrojenleri ise 2,04-2,21 ppm aralığında singlet pik olarak gözlemlenmiştir. Fenil halkasına bağlı metil ($-\text{CH}_3$) grubu içeren 6, 7, 8, 9, 10 numaralı bileşiklerdeki H'ler 2,11-2,32 ppm aralığında 3H ve singlet olarak pik vermiştir. Bileşik 11, 12, 13, 14 ve 15'in yapısındaki fenil halkasına bağlı olan metoksi ($-\text{OCH}_3$) grubunun H'leri 3,59-3,78 ppm aralığında pik vermiştir.

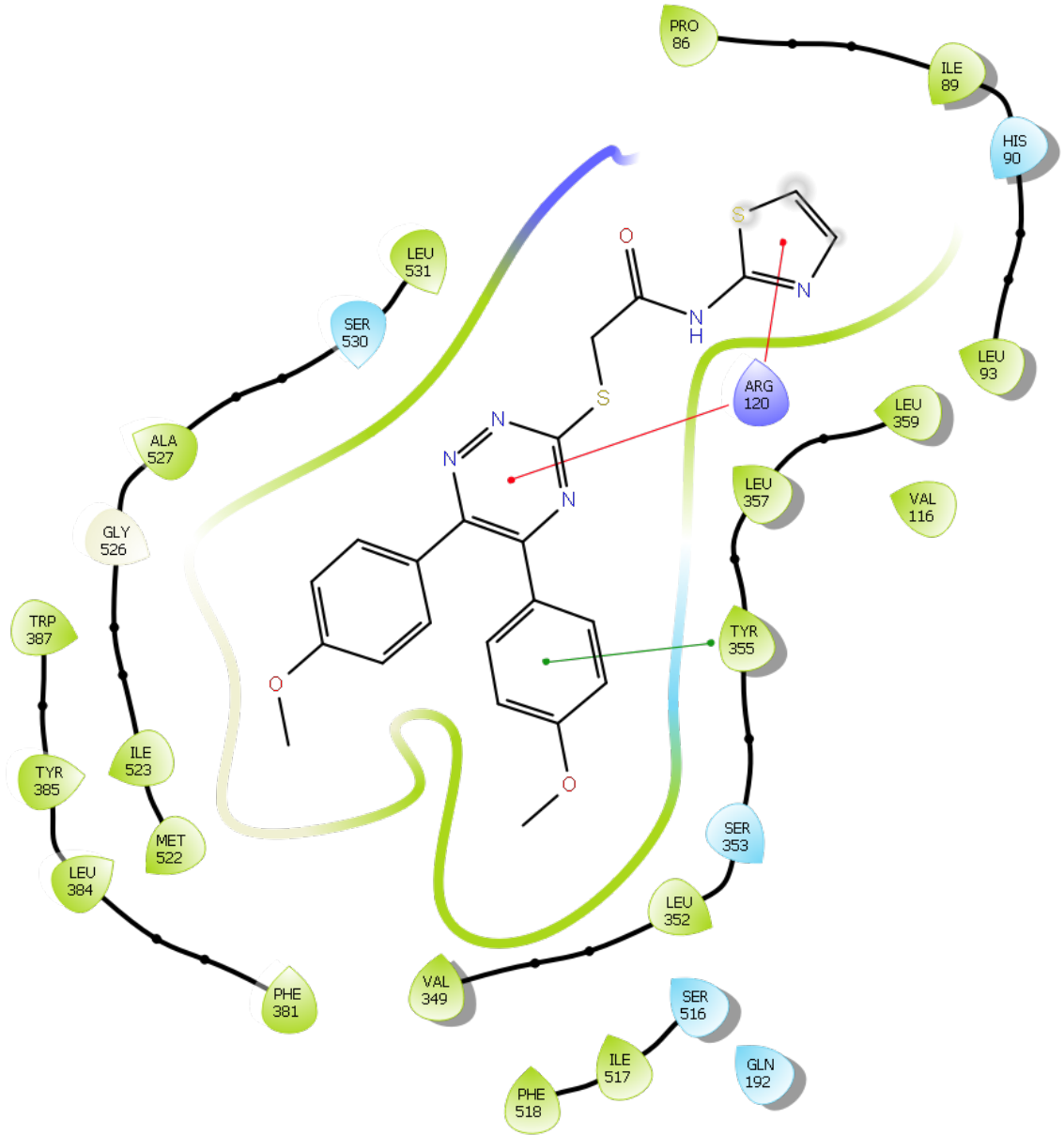
5.3.3. MS spektral bulgular

Bileşiklerin mass (MS) spektrumları alınırken, yapılan yöntem sebebiyle M+1 pikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin MS spektrumları alınmış, beklenen M+1 pikleri temel pik olarak gözlenmiştir.

5.4. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.4.1. COX 1

Dock edilmiş Bileşik 11-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası MOE üzerinde incelenerek, etkileşim potansiyalleri analiz edilmiştir. Halka içi azot, karbon, metoksi, karbonil, fenil, sekonder amin problemlerinden elde edilen görüntüler aşağıda verilmiştir (Şekil 5.22).



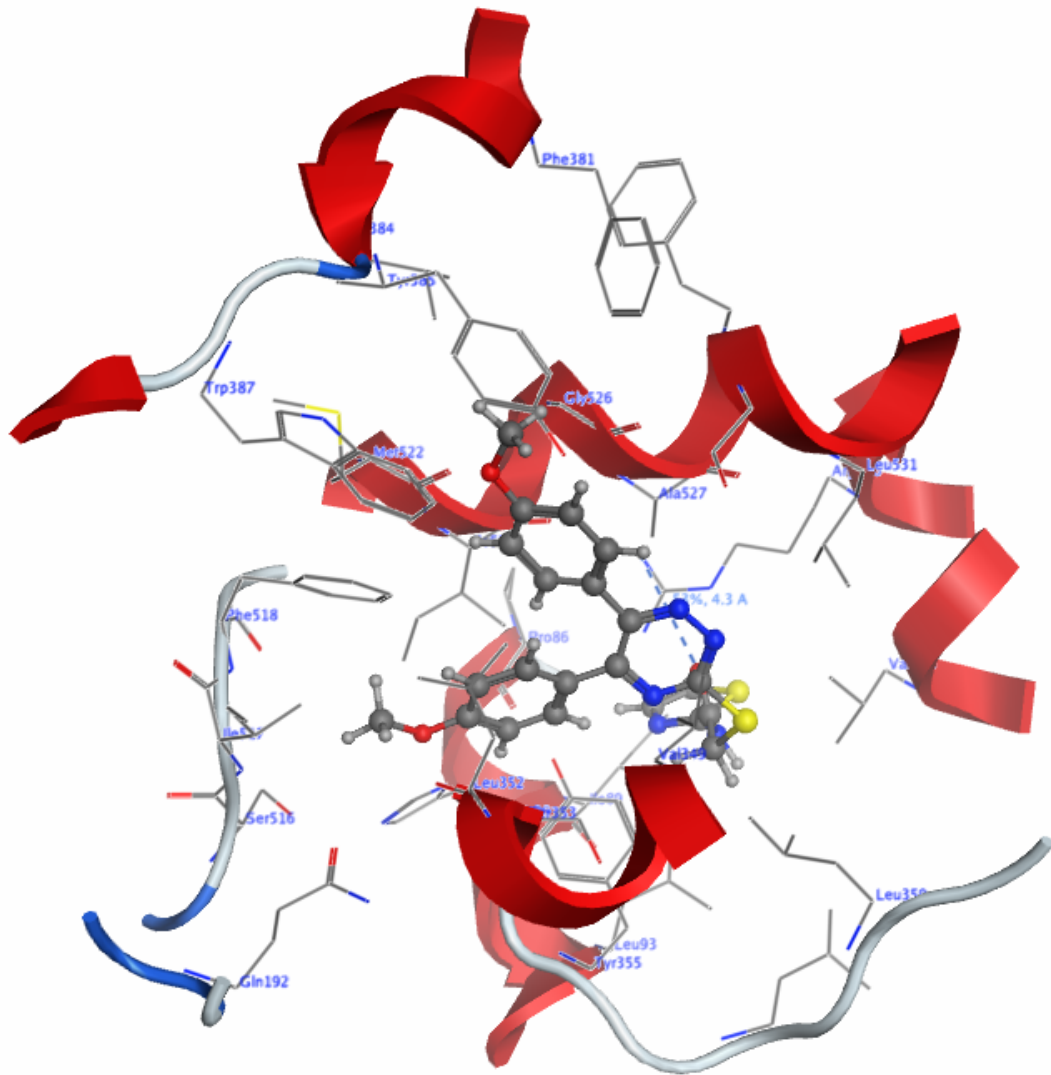
Şekil 5.22. Bileşik 11-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası

Bileşik 11'in triazin halkasının 5. ve 6. konumlarına bağlı olan fenil halkası %95 ve üstü eşik değerinde Leu 352, Phe 518, Ala 527 ve Ile 523 ile hidrofobik etkileşimler içerisindedir. Bileşikteki triazin halkasının 1. konumundaki azot atomu %98 oranında Ala 527 ile hidrofobik etkileşimler gösterirken, 6. konumundaki karbon atomu %89 oranla Val 349 ile hidrofobik etkileşim göstermektedir. Bileşik 11'in yapısında bulunan tiyazol halkasının 2. konumundaki karbon atomu %95 oranında Ile 89 ile aynı etkileşimleri göstermektedir. Val 116 ise yapıdaki amit karbonuyla hidrofobik etkileşmektedir.

Bileşik 11'in yapısında bulunan amit karbonili %50 eşik değerinde Arg 120 amino asiti ile H bağı yapmaktadır.

Molekülde fenile bağlı olan metoksi grupları kendisini çevreleyen Trp 387, Phe 518, Ile 517 amino asitlerle van der waals etkileşimi içindedir. Fenil karbonu Ser 353 ile aynı etkileşimi gösterirken, karbonil grubu da Arg 120 ile etkileşim göstermektedir.

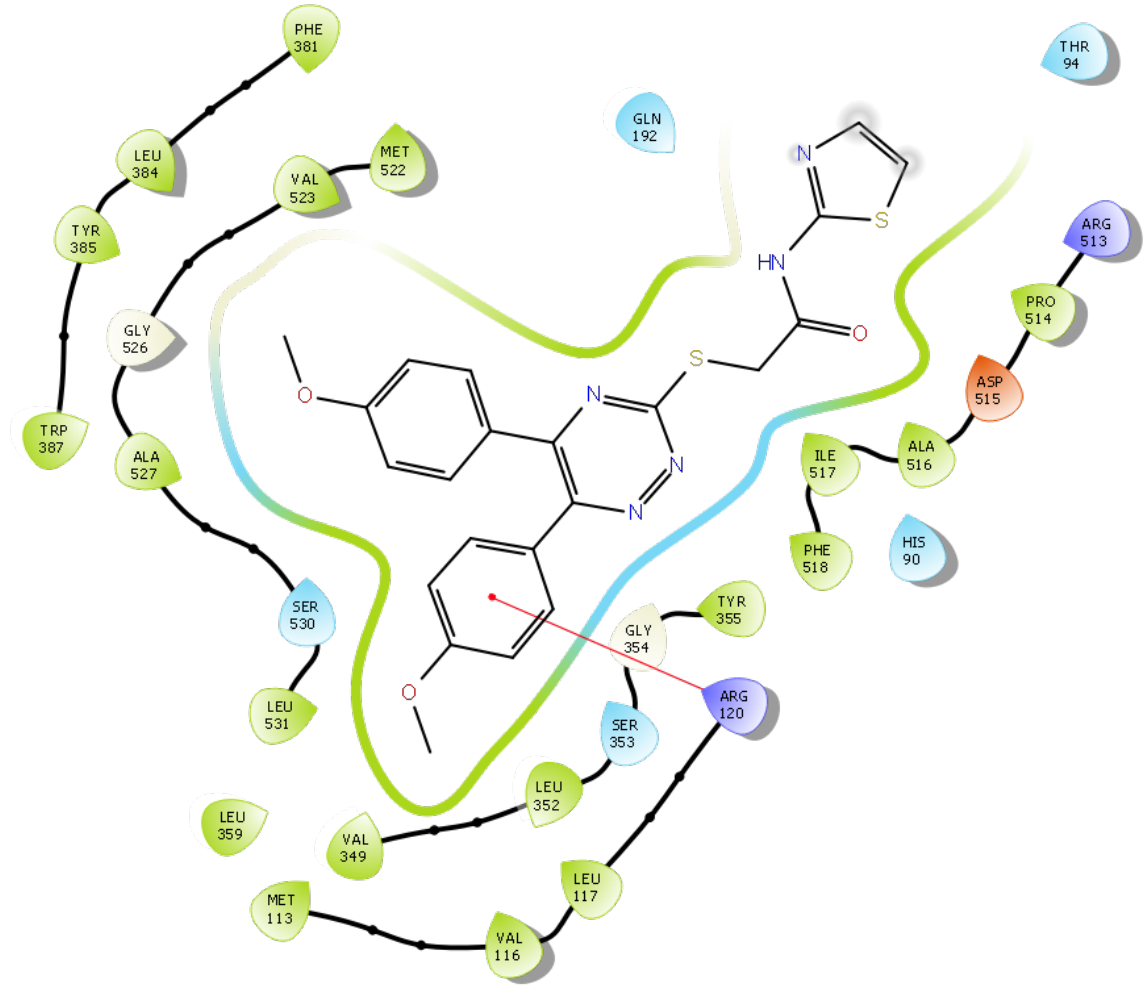
Aktif yörede bulunan Arg 120 amino asiti moleküldeki amit azotu, karbonil grubu ve tiyazol karbonu ile dipol dipol etkileşimleri göstermektedir (Şekil 5.23).



Şekil 5.23. Bileşik 11-COX-1 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası

5.4.2. COX-2

Dock edilmiş Bileşik 11-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası MOE üzerinde incelenerek, etkileşim potansiyalleri analiz edilmiştir. Halka içi azot, karbon, kükürt, metoksi, karbonil, fenil, sekonder amin problemlerinden elde edilen görüntüler aşağıda verilmiştir (Şekil 5.24).



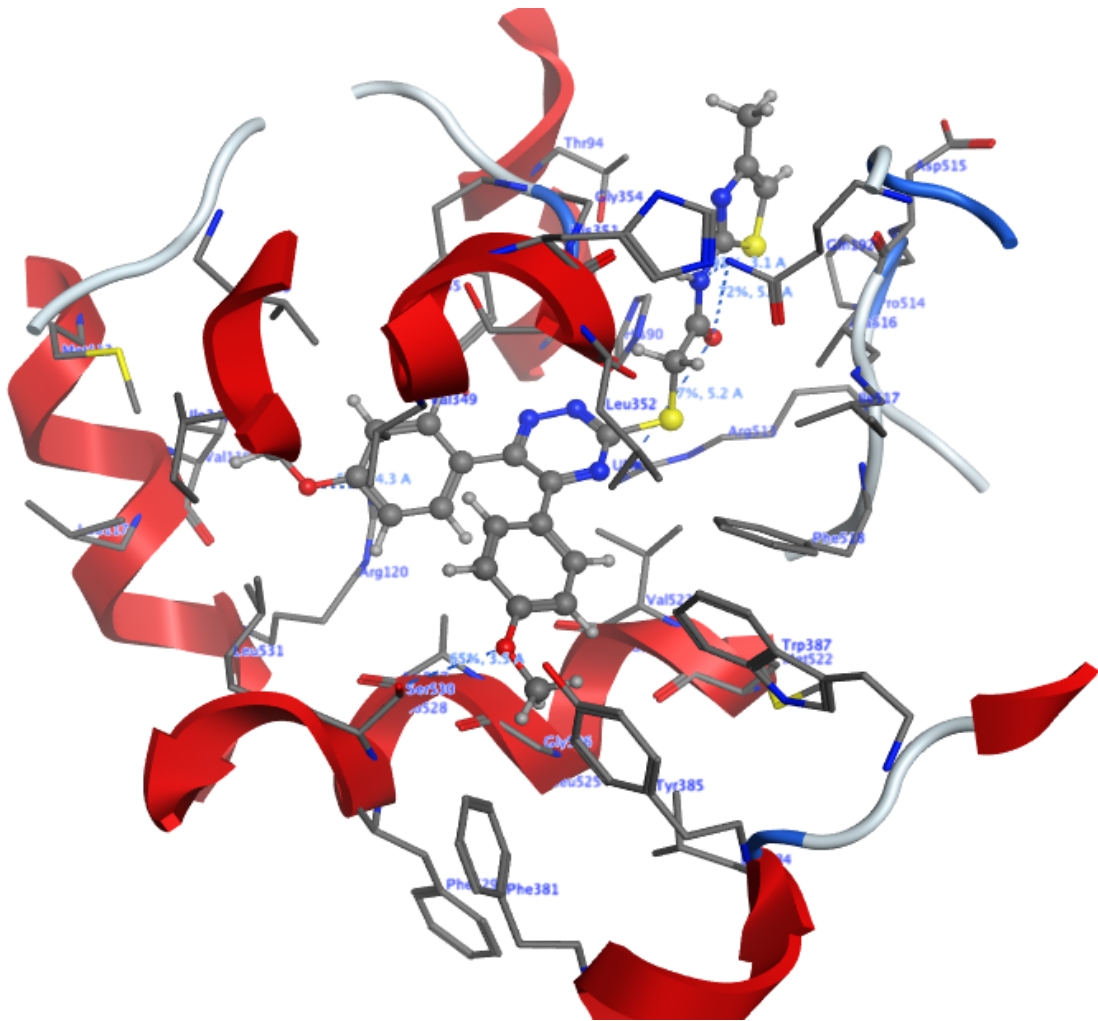
Şekil 5.24. Bileşik 11-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası

Bileşik 11'in tiyazol halkasının 4. ve 5. konumundaki karbon atomları Thr 94 amino asiti ile hidrofobik etkileşimler gösterirken, yalnızca 5. Konumundaki karbon atomu Pro 514'le %92 oranında etkileşim göstermektedir. Bileşikte yer alan tiyazol halkasının kükürt atomu Asp 515 ve Ala 516 ile hidrofobik etkileşimler göstermektedir. Yapıdaki triazin halkasının 4. konumundaki karbon atomu %99 oranla Val 523 ile aynı

etkileşim içerisindedir. Bileşik 11'in yapısında bulunan fenil halkaları %90 ve üstü eşik değerinde Leu 359, Tyr 355, Leu 531, Val 349 ve Leu 352 amino asitleriyle hidrofobik olarak etkileşimdedir.

Bileşik 11'deki karbonil oksijeni Ala 516 ile van der waals etkileşimi içindedir. Yapıdaki triazinin 1. konumundaki karbon atomu Tyr 355 amino asitiyle etkileşirken, 4. konumundaki karbon atomu Val 523 ile etkileşmektedir. Bileşik 11'in yapısında bulunan metoksi karbonları Tyr 385 ve Val 116 amino asitleriyle, metoksi oksijenleri ise Leu 531 amino asitiyle van der waals etkileşimi göstermektedir.

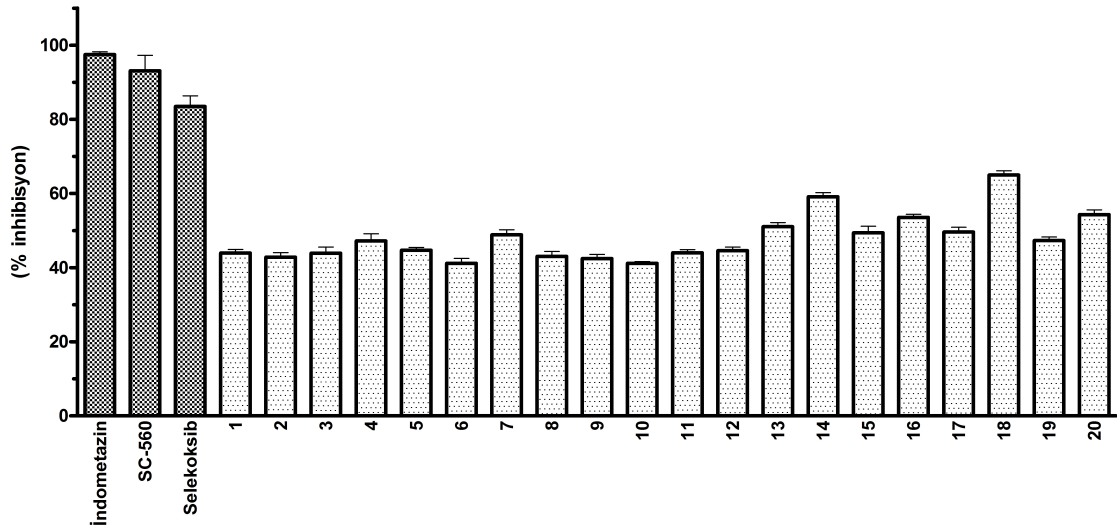
Aktif yöre içerisindeki Arg 120 ve Ser 530 amino asitleri, moleküldeki metoksi oksijenleri ile dipol dipol etkileşimler gösterirken, Arg 513 ve Gln 192 aminoasitleri, karbonil oksijeni ile dipol dipol etkileşimi göstermektedir. Amit azotu ise %92 oranla Gln 192 ile dipol dipol olarak etkileşmektedir (Şekil 5.25).



Şekil 5.25. Bileşik 11-COX-2 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası

5.5. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi Sonuçları

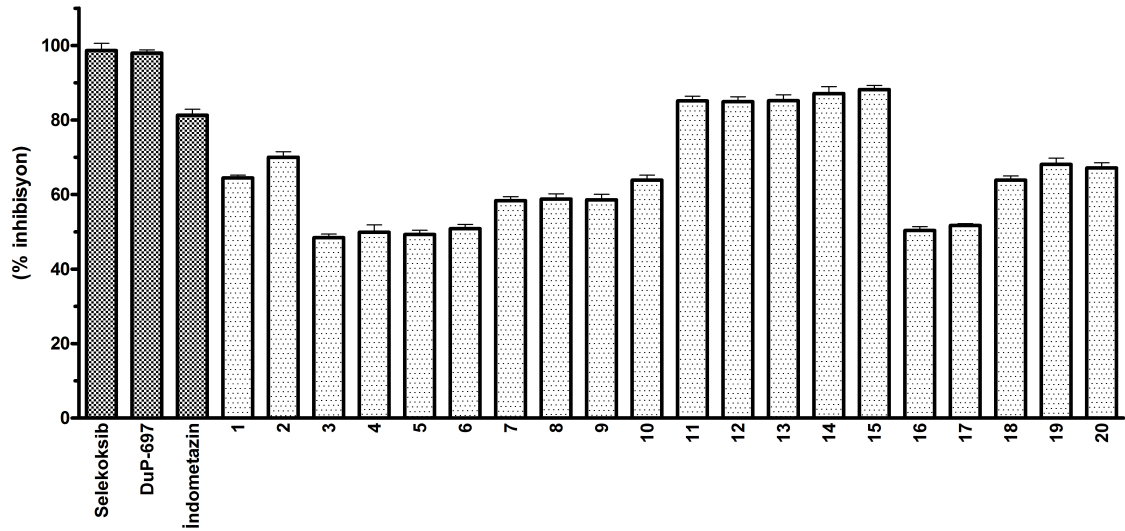
Maddelerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon etkilerini test edebilmek için üretici firmanın önerdiği şekilde işlemler yapılmıştır. Bu amaçla, öncelikle enzimler ile maddeler inkübasyona bırakılmış sonrasında içerisinde 10 μ M madde bulunan 200 μ l'lik madde-enzim koktaili plate kuyucuklarına koyulmuştur. Her madde için ölçülen enzim aktivitesi 3 tekrarlı şekilde 3 farklı zamanda yapılarak gerçekleştirilmiştir. Deney gruplarının tekrarları arasındaki tutarlılığın analizi için tek-yönlü ANOVA (one-way ANOVA) testi uygulanmıştır. Grupların standart inhibitörler (COX-1 için SC-560, COX-2 için DuP-697, selekoksib, indometazin) grubuna göre anlamlılıkları ise Dunnett's testi ile değerlendirilmiştir [100]. Standart inhibitör maddeler olarak kullanılan SC-560, DuP-697, selekoksib, indometazin ve sentezlenen 20 maddenin 10 μ M'lık konsantrasyondaki COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonları Şekil 5.26, Şekil 5.27 ve Tablo 5.3'de verilmiştir.



Şekil 5.26. Standart inhibitör SC-560 ve 20 maddenin 10 μ M'lık COX-1 % enzim inhibisyon analizleri (Ovin COX-1 inhibisyonu)

Maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan SC-560 (%98,2 inhibisyon)'ın COX-1 enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmiştir (Şekil 5.26). COX-1 enzim aktivitesini inhibe eden en güçlü madde %65 inhibisyon oranıyla Bileşik 18 olarak görülmüştür. En az enzim inhibisyonuna uğrayan maddeler yaklaşık %40 oranıyla Bileşik 6 ve Bileşik 10, yaklaşık %41 oranıyla da Bileşik 9'dır (Tablo 5.3).

Yine de sentezlenen hiçbir madde diğerlerinden farklı olarak çok fazla ya da çok az bir inhibisyon göstermemektedir. Standart olarak kullanılan SC-560'ın inhibisyon değerinden fazla bir inhibisyon gösteren madde tespit edilememiştir. Tüm değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (en az $P<0.05$).



Şekil 5.27. Standart inhibitörler ve 20 maddenin 10 μ M'lık COX-2 % enzim inhibisyon analizleri (İnsan rekombinant COX-2 inhibisyonu)

Sentezlenen maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan DuP-697 (%97,9 inhibisyon), indometazin (%81,2), selekoksib (%98,6)'in COX-2 enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmiştir (Şekil 5.27). COX-2 enzim aktivitesini inhibe etmede en güçlü maddeler %85 inhibisyon oranıyla Bileşik 11, Bileşik 12, Bileşik 13, %86 inhibisyonla Bileşik 14 ve %87 inhibisyonla Bileşik 15'tir. En az enzim inhibisyonuna uğrayan madde yaklaşık %49 inhibisyon oranıyla Bileşik 3 ve Bileşik 5'tir (Tablo 5.3). Sentezlenen maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan maddelerin farklı konsantrasyonlardaki inhibisyon değerleri belirlenerek IC_{50} değerleri bulunmuştur (Tablo 5.4).

Standart olarak kullanılan DuP-697'nin inhibisyon değerinden fazla bir inhibisyon gösteren madde tespit edilememiştir. Tüm değerler istatistiksel açıdan anlamlılık göstermektedir (en az $P<0.05$).

Tablo 5.3. Sentezlenen maddelerin (10µM), standart inhibitör olarak kullanılan SC-560, DuP-697, selekoksib ve indometazin'in % enzim inhibisyon değerleri ± SD.

Cpd No.	COX-1	COX-2	Cpd No.	COX-1	COX-2
1	43,92 ± 2,41	64,80 ± 1,90	11	43,34 ± 6,41	85,10 ± 3,21
2	42,99 ± 2,91	70,00 ± 5,64	12	45,33 ± 3,01	85,12 ± 3,02
3	44,28 ± 2,11	49,76 ± 3,78	13	51,04 ± 5,97	85,43 ± 3,02
4	47,78 ± 3,71	50,89 ± 2,30	14	58,75 ± 2,66	86,79 ± 2,66
5	45,27 ± 3,44	49,26 ± 5,59	15	50,71 ± 3,27	87,56 ± 3,07
6	40,48 ± 3,49	50,04 ± 5,73	16	53,74 ± 3,33	50,52 ± 5,04
7	48,84 ± 2,98	58,37 ± 2,93	17	50,61 ± 3,82	51,19 ± 4,39
8	43,68 ± 2,62	59,14 ± 2,86	18	65,83 ± 3,57	64,25 ± 2,23
9	41,86 ± 2,03	58,59 ± 3,19	19	47,50 ± 4,92	68,12 ± 5,34
10	40,49 ± 4,39	63,53 ± 1,07	20	54,43 ± 3,32	67,97 ± 3,03
SC-560*	97,15 ± 2,22	-	DuP-697**	-	97,95 ± 1,95
Indometazin	97,44 ± 1,94	81,26 ± 3,66	Selekoksib	79,13 ± 3,27	98,65 ± 2,71

* SC-560, kit içerisinde bulunan COX-1 enzim inhibisyon standardı olarak kullanılmıştır.

** DuP-697, kit içerisinde bulunan COX-2 enzim inhibisyon standardı olarak kullanılmıştır.

Tablo 5.4. Sentezlenen maddelerin ve standart maddelerin (COX-1 ve COX-2) IC₅₀ değerleri.

Cpd No.	IC ₅₀		SI	Cpd No.	IC ₅₀		SI
	COX-1	COX-2			COX-1	COX-2	
1	14,17	9,73	1,45	11	15,02	3,06	4,90
2	13,20	9,6	1,37	12	13,17	4,02	3,27
3	15,11	12,01	1,25	13	10,25	3,35	3,05
4	11,07	10,34	1,07	14	8,13	2,92	2,78
5	14,13	11,11	1,27	15	10,07	2,98	3,37
6	17,70	10,15	1,74	16	9,19	10,17	0,90
7	15,03	8,07	1,86	17	10,13	9,9	1,02
8	14,65	8,35	1,75	18	6,15	7,73	0,79
9	16,72	8,15	2,05	19	12,03	6,92	1,73
10	17,04	6,13	2,77	20	9,62	6,27	1,53
C*	8,02	0,73	10,98	I**	1,03	7,44	0,13

* Selekoksib. ** İndometazin; Siklooksijenaz (COX); Selektif İndeks SI= IC₅₀ COX-1/IC₅₀ COX-2.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma sonunda 20 tane orijinal süstitüe triaziniltiyoeter türevleri 6 basamaklı sentez prosedürüyle sentezlenmiştir. İlk aşamada başlangıç maddesi olan 1,2,4-triazin türevleri 2 farklı yöntemle elde edilmiştir. Ardından Hantzsch sentez yöntemine göre, α -haloketon türevleri ve tiyoüre kullanılarak süstitüe tiyazol halkası kapatılmıştır. Elde edilen tiyazol türevleri aseton ve trietilamin içinde, 2-kloroasetil klorürle reaksiyona sokularak diğer başlangıç maddesi olan kloroasetamit türevleri sentezlenmiştir. Son basamakta ise elde edilen 1,2,4-triazin türevleri ve kloroasetamit türevleri potasyum karbonatla reaksiyona sokularak sonuç bileşikleri elde edilmiştir (Bileşik 1-20). Bileşiklerin yapı aydınlatmaları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Kütle, IR spektrumları ve elemental analiz verileri kullanılarak yapılmıştır.

Bileşiklerin COX inhibisyon aktiviteleri farklı 4 standart kullanılarak incelenmiştir. COX-1 inhibisyonu için SC-560 ve indometazin standart olarak kullanılırken, COX-2 için DuP-697 ve selekoksib kullanılmıştır. Moleküldeki 1,2,4-triazinil halkasına bağlı metoksi fenil yapısı içeren bileşiklerde (Bileşik 11-15), yüksek COX-2 enzim inhibisyonu aktivitesi (%85-87) gözlenmiştir. Bunun yanı sıra standart olarak kullanılan SC-560 ve indometazin %98 inhibisyon gösterirken, bu bileşiklerin %43-58 inhibisyonla düşük COX-1 enzim inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Bu aktivite sonuçları da, 2-((5,6-di-p-tolil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(süstitüe)asetamit türevlerinin (Bileşik 11-15) selektif COX-2 inhibisyonunu desteklemektedir. Bu türevler arasından, 2-((5,6-di-p-tolil)-1,2,4-triazin-3-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 11)'in %43 COX-1 ve %85 COX-2 enzim inhibisyonu göstererek sentezlenen bileşikler arasından en aktif selektif COX-2 inhibitörü olduğuna karar verilmiştir.

COX-2'nin Val kalıntıları, selektif COX-2 NSAİİ'ların allosterik bölgeye erişimine izin verir [75, 76]. Selektif COX-2 inhibitörü olduğunu düşündüğümüz Bileşik 11'deki triazin halkasının 4. konumdaki karbon atomu Val 523 amino asitiyle %99 oranında hidrofobik ve van der Waals bağlarıyla etkileşim göstermektedir. Yapıdaki fenil halkası da Val 349 ile hidrofobik olarak etkileşim içindedir. NSAİİ'ların aromatik halkalarının hidrofobik ve Van der Waals kuvvetleriyle Tyr 348, Tyr 385, Val 349 ve Trp 387 amino asitleriyle etkileştiği bilinmektedir. Bileşik 11'in yapısında bulunan aromatik fenil ve 1,2,4-triazin halkasının Val 349 ile hidrofobik etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. Bu 4 amino asite ilave olarak Arg 120 de NSAİİ'ların COX-

1 ve COX-2'nin aktif bölgesine bağlanabilmesi için önemli olan amino asitlerden biridir. Etkin bileşimimiz Arg 120 amino asiti ile tiyazol 5. konumdaki karbonu, karbonil oksijeni ve karbonu, sekonder amin azotu, metoksi oksijeni olmak üzere dört farklı bölgeyle etkileşim göstermektedir.

Bu çalışma sonucunda sentezlenen yeni süstitüe triaziniltiyoeter türevi taşıyan bileşiklerin selektif COX-2 enzim inhibisyonu aktivitelerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, ileriki dönemlerde COX-2 enzimini optimum seviyede inhibe eden, IC50 dozu düşük olabileceği tahmin edilen bileşikler üzerinde çalışmalar planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Ashour, H.M., Shaaban, O.G., Rizk, O.H., El-Ashmawy, I.M. (2013). Synthesis and biological evaluation of thieno [2', 3': 4, 5] pyrimido [1, 2-b][1, 2, 4] triazines and thieno [2, 3-d][1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 341-351.
- [2] Sangshetti, J.N. and Shinde, D.B. (2010). One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5, 6-diphenyl-1, 2, 4-triazines as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , 20, 742-745.
- [3] Irannejad, H., Amini, M., Khodaghali, F., Ansari, N., Tusi, S.K., Sharifzadeh, M., Shafiee, A. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel 1, 2, 4-triazine derivatives as neuroprotective agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 4224-4230.
- [4] Fu, J. Y., Masferrer, J. L., Seibert, K., Raz, A., Needleman, P. (1990). The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 265, 16737-16740.
- [5] Xie, W., Chipman, J.G., Robertson, D. L., Erikson, R.L., Simmons, D.L. (1991). Expression of a mitogenresponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States*, 88, 2692-2696.
- [6] Arshad, M., Khan, T.A., Khan, M.A. (2014). 1,2,4-Triazine derivatives: Synthesis and biological applications. *Int. J. Pharm Sci. Res.*, 46(4), 0975-9492.
- [7] Schroeder, H., Grundman, C. (1956). Triazines XIV. the extension of pinner synthesis of monohydroxy-s-triazines to aliphatic series. 2,4-Dimethyl-s-triazinel-3. *J. Am. Chem. Soc.*, 78.
- [8] Neunhöffer, H. and Hennig, H. (1968). Synthesen mit formamidrazon synthese von 1.2.4-triazinen. *Chem. Ber.*, 101, 3952-3956.
- [9] Rao, D.S., Kumar G.V.P., Pooj, B., Harika, G., Kumar, Y.A., Rao, G.S. (2016). An extensive review on 1,2,3 and 1,2,4-triazines scaffold-valuble lead molecules with potent and diverse pharmacological activities. *Der Chemica Sinica*, 7(2), 101-130.
- [10] Zhan, P., Li, X., Li, Z., Chen, X., Tian, Y., Chen, W., Liu, X., Pannecouque, C., Clercq, E. (2012). Structure-based bioisosterism design, synthesis and biological

- evaluation of novel 1, 2, 4-triazin-6-ylthioacetamides as potent HIV-1 NNRTIs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 7155-7162.
- [11] El-Sayed Ali, T. (2009). Synthesis of some novel pyrazolo [3, 4-b] pyridine and pyrazolo [3, 4-d] pyrimidine derivatives bearing 5, 6-diphenyl-1, 2, 4-triazine moiety as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4385-4392.
- [12] Shaikh, B.M., Chobe, S.S., Konda, S.G., Khandare, N.T., Chavan, S.A., Dawane, B.S. (2010). An efficient synthesis and in vitro antimicrobial activity of 1, 2, 4-triazin-6-(5H)-one derivatives. *Der Chemica Sinica*, 1, 86-91.
- [13] Yurttas, L., Demirayak, Ş., Ilgin, S., Athi, Ö. (2014). In vitro antitumor activity evaluation of some 1, 2, 4-triazine derivatives bearing piperazine amide moiety against breast cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 6313-6323.
- [14] Hurst, D. T. (1995). Six-membered ring systems: Triazines, tetrazines, and fused ring polyaza systems. *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 7, 244-267.
- [15] Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles*. Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, s. 443-445. ISBN:3-527-30720-6.
- [16] Irannejad, H., Kebriaieezadeh, A., Zarghi, A., Sadegh, F. M., Shafiee, A., Assadieskandar, A., Amini, M. (2014). Synthesis, docking simulation, biological evaluations and 3D-QSAR study of 5-aryl-6-(4-methylsulfonyl)-3-(methylthio)-1,2,4-triazine as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 865-873.
- [17] Khoshneviszadeh, M., Shahraki, O., Khoshneviszadeh, M., Foroumadi, A., Firuzi, O., Edraki, N., Nadri, H., Moradi, A., Shafiee, A., Miri, R. (2016). Structure-based design, synthesis, molecular docking study and biological evaluation of 1,2,4-triazine derivatives acting as COX/15-LOX inhibitors with anti-oxidant activities. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(6), 1602-1611.
- [18] Dadashpour, S., Kucukkilinc, T.T., Tan, O. U., Ozadali, K., Irannejad, H., Emami, S. (2015). Design, synthesis and in vitro study of 5,6-diaryl-1,2,4-triazine-3-ylthioacetate derivatives as COX-2 and B-amyloid aggregation inhibitors. *Arch. Pharm.*, 348, 179-187.

- [19] Banerjee, A. G., Das, N., Shengule, S. A., Sharma, P. A., Srivastava, R. S., Shrivastava, S. K. (2016). Design, synthesis, evaluation and molecular modelling studies of some novel 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-ones bearing five-member heterocyclic moieties as potential COX-2 inhibitors: a hybrid pharmacophore approach. *Bioorganic Chem.*, 69, 102-120.
- [20] Banerjee, A. G., Das, N., Shengule, S. A., Srivastava, R. S., Shrivastava, S. K. (2015). Synthesis, chracterization, evaluation and molecular dynamics studies of 5,6-diphenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-one derivatives bearing 5-substituted 1,3,4-oxadiazole as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 101, 81-95.
- [21] Ansari, N., Khodagholi, F., Ramin, M., Amini, M., Irannejad, H., Dargahi, L., Amirabad, A. D. (2010). Inhibition of LPS-induced apoptosis in differentiated-PC12 cells by new triazine derivatives through NF-kB-mediated supression of COX-2. *Neurochem. Int.*, 57, 958-968.
- [22] Rihon, T. (2014). Synthesis and biological activities of 1,2,4-triazine derivatives. *Advanced materials research*, 1033-1034, 283-286.
- [23] Makhlof, A. A. and Maklad, Y. A. (2004). Synthesis and analgesic-antiinflammatory activites of some 1,2,4-triazine derivatives. *Arzneimittel forschung*, 54, 42-49.
- [24] Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Sha, A., Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699-718.
- [25] Metzger, J. and Vincent, J.E. (1979). Properties and reactions of thiazole, Part 1, A. Weissberger ve E.C.Taylor, *Thiazole and Its Derivatives*, 34, pp 7-8. USA: John Wiley&Sons.
- [26] Zagade, G.P. (2011). Thiazole: A valuable insight into recent advances, synthesis and biological activities. *Pharma Chem.*, 3(1), 523-537.
- [27] Rawal, R.K., Tripathi, R., Katti, S.B., Pannecouque, C., De Clercq, E. (2007). Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 15(4), 1725-1731.
- [28] Tenorio, R.P., Carvalho, C.S., Pessanha, C.S., de Lima, J.G., de Faria, A.R., Alves, A.J., Melo, E.J., Goes A.J. (2005). Synthesis of thiosemicarbazone and 4-

- thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(10), 2575-2578.
- [29] Gududuru, V., Hurh, E., Dalton, J.T., Miller, D.D. (2005). Discovery of 2-arylthiazolidine-4-carboxylic acid amides as a new class of cytotoxic agents for prostate cancer. *J. Med. Chem.*, 48(7), 2584-2588.
- [30] Brantley, E., Patel, V., Stinson, S.F., Trapani, V., Hose, C.D., Ciolino, H.P., Yeh, G.C., Gutkind, J.S., Sausville, E.A., Loaiza-Perez, A.L. (2005). The antitumor drug candidate 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole induces NF-kappaB activity in drug-sensitive MCF-7 cells, *Anticancer Drugs*, 16(2), 137-143.
- [31] Hargrave, K.D., Hess, F.K., Oliver, J.T. (1983). N-(4-substituted-thiazolyl)oxamic acid derivatives, a new series of potent, orally active antiallergy agents. *J. Med. Chem.*, 26 (8), 1158-1163.
- [32] Lee, C. G. L., Gottesman, M. M., Cardarelli, C. O., Ramachandra, M., Jeang, K.-T., Ambudkar, S. V., Dey, S. (1998). HIV-1 Protease Inhibitors Are Substrates for the MDR 1 Multidrug Transporter. *Biochemistry*, 37 (11), 3594–3601.
- [33] Marmo, E. (1979). Experimental and clinical pharmacology of fentiazac, a new, non-steroidal anti-inflammatory agent. *Curr. Med. Res. Opin.*, 6 (2), 53–63.
- [34] Potewar, T. M., Ingale, S. A., Srinivasan, K. V. (2007). Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*, 63 (45), 11066–11069.
- [35] Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S., Kumari, N. S. (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43(2), 261–267.
- [36] Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Salgado, V. L., Kaussmann, M. (2003). Thiamethoxam is a neonicotinoid precursor converted to clothianidin in insects and plants. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 76 (2), 55–69.
- [37] Vana, J., Hanusek, J., Ruzicka, A., Sedlak, M. (2009). Efficient Synthesis of 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones and 5-(2-Hydroxyethyl)-2-phenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones. *J. Heterocycl. Chem.*, 46(4), 635-639.

- [38] Wardakhan, W.W., Ibrahim, D.A., Zaki, M.Y. (2011). Utility of 2-(4,5-dihydro-4-oxothiazol-2-yl)acetonitrile in the synthesis of fused heterocyclic derivatives with anti-tumor activities, *Heterocycl. Commun.*, 17(3-4), 155-60.
- [39] Farris, R. E., (1983). In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 3rd, editor, New York, pp 918.
- [40] Fisher, J. G. and Clark, G. T. (1983). In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd, editor, New York, pp 927.
- [41] Bilgin, A. (1981). 2-piridil-4-feniltiyazoller, *Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi mecmuası*, 11.
- [42] Erian, A.W., Sherif, S.M., Mohamed, N.R. (2003). Heterocyclic synthesis with activated nitriles: An expeditious synthetic approach to polyfunctionally substituted pyrroles, heterocyclopyrimidines and coumarins. *Synth. Commun.*, 33(9), 1563-1573.
- [43] Metzger, J.V., Vincent, E.J., Chouteau, J., Mille, G. (1979). *Properties and Reactions of Thiazole*, part I, ed. Metzger, J. V., France, pp 209-210.
- [44] Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A. (2003). *The chemistry of heterocycles : structure, reactions, syntheses, and applications*. Wiley-VCH.
- [45] Koppireddi, S., Chilaka, D. R. K., Avula, S., Komsani, J. R., Kotamraju, S., Yadla, R. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(23), 5428–5431.
- [46] James, M. W. and Hawkey, C.J. (2003). Assessment of nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) damage in the human gastrointestinal tract. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 56, 146-155.
- [47] Schnider, V., Levesque, L.E., Zhang B., Hutchinson T., Brophy J.M. (2006). Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population based, nested case-control analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 164, 881-889.
- [48] Adebayo, D. and Bjarnason, I. (2006). Is non-steroidal anti-inflammatoary drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy. *Postgrad. Med. J.*, 82, 186–191.
- [49] Marnett, L. J., Rowlinson, S. W., Goodwin D. C., Kalgutkar A. S., Lanzo C. A.

- (1999). Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. *J. Biol. Chem*, 274, 22903-22906.
- [50] Barnett, J., Chow, J., Ives, D., Chiou, M., Mackenzie, R., Osen, E., Nguyen, B., Tsing S., Bach C., Freire J. (1994). Purification, characterization and selective inhibition of human prostaglandin GIH synthase 1 and 2 expressed in the baculovirus system. *Biochim. Biophys. Acta*, 1209, 130-139.
- [51] Renard, J. F., Hubert F. P., de Leval X., Pirotte B. (2014). N-(3-arylaminopyridine4-yl) alkanesulfonamides as pyridine analogs of nimesulide: cyclooxygenases inhibition, antiinflammatory studies and insight on metabolism. *Eur. J. Med. Chem.*, 74, 12-22.
- [52] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 380-381, ISBN: 9786057578136.
- [53] Hemler, M., Lands, W.E.M., Smith W.L. (1976). Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins: Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J. Biol. Chem.*, 251, 5575-5579.
- [54] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 377-378, ISBN: 9786057578136.
- [55] Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin like drugs. *Nature*, 231, 232-235.
- [56] Higgs, G.A., Vane, J.R., Hart, F.D., Wojtulewski J.A. (1974). Effects of antiinflammatory drugs on prostaglandins in rheumatoid arthritis. In: Robinson, H.J., Vane, J.R. (Eds.) *Prostaglandin synthase inhibitors*, New York, Raven Press; 165-173.
- [57] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 379, ISBN: 9786057578136.
- [58] Moncada, S., Gryglewski, R., Bunting, S., Vane, J.R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263, 663-665.
- [59] Whittle, B.J.R., Higgs, G.A., Eakins, K.E., Moncada, S., Vane, J.R. (1980). Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and

- gastric mucosa. *Nature*, 284, 271-273.
- [60] Funk, C.D., Funk, L.B., Kennedy, M.E., Pong, A.S., Fitzgerald, G.A. (1991). Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB Journal*, 5, 2304-2312.
 - [61] Raz, A., Wyche, A., Needleman, P. (1989). Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases. *Proceedings of the National Academy of Sciences the Unites States*, 86, 1657-1661.
 - [62] Masferrer, J.L., Zweifel, B.S., Seibert, K., Needleman, P., (1990). Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest.*, 86, 1375-1379.
 - [63] Xie, W., Robertson, D.L., Simmons, D.L. (1992). Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Dev. Res.*, 25, 249-265.
 - [64] O'Banion, M.K., Sadowski, H.B., Winn, V., Young, D.A. (1991). A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J. Biol. Chem.*, 266, 23261-23267.
 - [65] Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C., Lim, R.W., Herschman, H.R. (1991). TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J. Biol. Chem.*, 266, 12866-12872.
 - [66] Sirois, J. and Richards, J. S. (1992). Purification and characterisation of a novel, distinct, isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J. Biol. Chem.*, 267, 6382-6388.
 - [67] Vane, J. (1994). Towards a better aspirin. *Nature*, 367, 215-216.
 - [68] Picot, D., Loll, P.J., Garavito, R.M. (1994). The x-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-I. *Nature*, 367, 243-249.
 - [69] Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha C., Browner M. F. (1996). Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.*, 3, 927-933.
 - [70] DeWitt, D.L. (1991). Prostaglandin endoperoxide synthase: Regulation of

- enzyme expression. *Biochimi. Biophys. Acta*, 1083, 121-134.
- [71] Wu, K. K., Sanduja, R., Tsai A-L, Ferhanoglu, B., Loose-Mitchell, D. S. (1991). Aspirin inhibits interleukin I-induced prostaglandin H synthase expression in cultured endothelial cells. *Proceedings of the National academy of Sciences the Unites States*, 88, 2384-2387.
- [72] Mancini, J.A., Vickers, P.J., O'Neill, G. P., Boily, C., Falguyret, J.P. Riendeau D. (1997). Altered sensitivity of aspirin-acetylated prostaglandin G/H synthase-2 to inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Mol. Pharmacol.*, 51, 52-60.
- [73] Wong, E., Bayly, C., Waterman, H.L., Riendeau, D., Mancini, J.A. (1997). Conversion of prostaglandin G/H synthase-I into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His 513 to Arg and Ile 523 to Val mutation. *J. Biol. Chem*, 272, 9280-9286.
- [74] Fries, J. (1996). Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand. J. Rheumatol.*, 25, 3-8.
- [75] Roche, V.F. (2009). A receptor-grounded approach to teaching nonsteroidal anti-inflammatory drug chemistry and structure-activity relationships. *Am. J. Pharm. Educ.*, 73 (8), 143.
- [76] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 379-380, ISBN: 9786057578136.
- [77] McKenna, F., Arguelles, L., Burke, T., Lefkowitz, J., Geis, G.S. (2002). Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 20, 35-43.
- [78] Weaver A. L. (2001). Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin. Ther.*, 23, 1323-1338.
- [79] Ormrod, D., Wellington, K., Wagstaff, A.J. (2002). Valdecoxib. *Drugs*, 62, 2059-2071.
- [80] Gottesdiener, K., Schnitzer, T., Fisher, C., Bockow, B., Markenson, J., Ko, A., DeTora, L., Curtis, S., Geissler, L., Gertz, B.J. (2002). Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 41, 1052-1061.

- [81] Flower, R., Gryglewski, R., Herbaczynska-Cedro, K., Vane J.R., (1972). Effects of anti-inflammatory drugs on prostaglandin biosynthesis. *Nature New Biology*, 238, 104-106.
- [82] Lombardino, J. G. (1974). *Antiinflammatory agents, chemistry and pharmacology*, Academic press, New York, In: R. A. Sherrer, M.W. Whitehouse (Eds.). pp. 131-164.
- [83] Frey, H.H. and Nielsen, C.K. (1966). Contributions to the evaluation of antiphlogistic test results. 2. Comparison of the effects of phenylbutazone with various models of inflammation. *Arzneimittel Forschung*, 16, 87-89.
- [84] Brown, K., Cavalla, J.F., Green, D., Wilson, A.B. (1968). Diaryloxazole and diarylthiazolealkanoic acids: two novel series of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Nature*, 219, 164.
- [85] Rosenthale, M.E., Begany, A.J., Dervinis, A., Malis, J.L., Shriver, D.A., Datko, S.L., Gluckman, M.I. (1974). Anti-inflammatory properties of 4,5-diphenyl-2-oxazolepropionic acid (oxaprozin). *Agents Actions*, 4, 151-159.
- [86] Tanaka, A., Sakai, H., Motoyama, Y., Ishikawa, T., Takasugi, H. (1994). Antiplatelet agents based on cyclooxygenase inhibition without ulcerogenesis, Evaluation and synthesis of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-substituted-thiazoles. *J. Med. Chem.*, 37, 1189-1199.
- [87] Hsyu, P.H., Koets, M.D., Luderer, J.R. (1994). Pharmacokinetics and cyclooxygenase inhibition of itazigrel in normal volunteers after single oral doses. *J. Pharm. Sci.*, 83, 1747-1750.
- [88] Demke, D.M., Luderer, J.R., Wakefield, L.K., Euler, A.R., Brouwer, R.D., Metzler, C.M. (1987). The effect of itazigrel and aspirin on the mucosa of the esophagus, stomach, and duodenum of normal subjects. *J. Clin. Pharmacol.*, 27, 916-920.
- [89] Sharpe, T.R., Cherkofsky, S.C., Hewes, W.E., Smith, D.H., Gregory, W.A., Haber, S.B., Leadbetter, M.R., Whitney, J.G. (1985). Preparation and antiarthritic and analgesic activity of 4,5-diaryl-2-(substituted thio)-1H-imidazoles and their sulfoxides and sulfones. *J. Med. Chem.*, 28, 1188-1194.
- [90] Sztanke, K., Pasternak, K., Rzymowska, J., Sztanke, M., Kandefer-Szerszen, M. (2008). Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 43,

1085-1094.

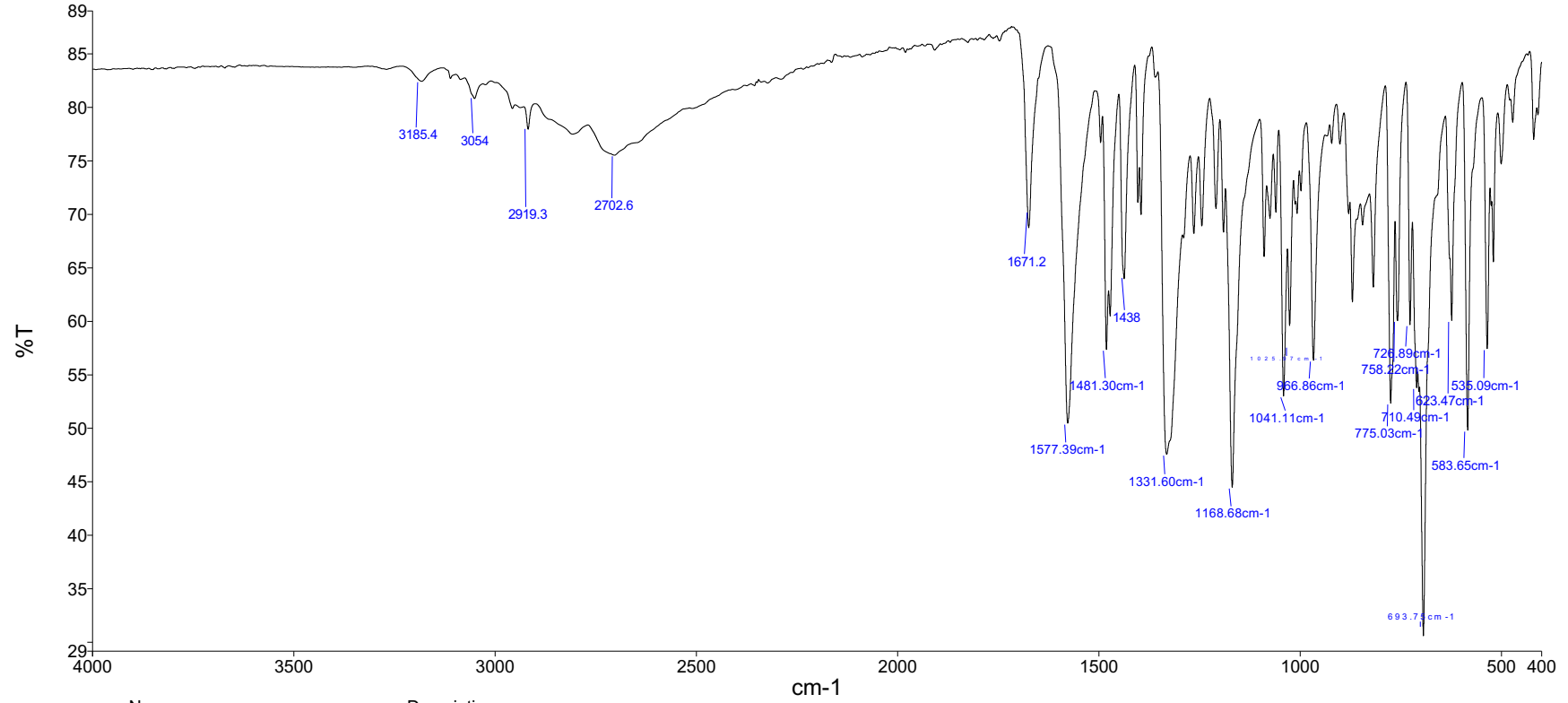
- [91] White, W.B., Faich, G., Borer, J.S., Makuch, R.W. (2003). Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am. J. Cardiol.*, 92, 411.
- [92] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 393-395, ISBN: 9786057578136.
- [93] Lemke, T., Zito, S.W., Roche, V.F., Williams, D.A. (2019). *Medisinal Kimya Temel İlkeleri*. Ankara, Türkiye, Algül, Ö., Bolelli, K. (Eds.). pp 386-387, ISBN: 9786057578136.
- [94] Chegaev, K., Lazzarato, L., Tosco, P., Cena, C., Marini, E., Rolando, B., Gasco, A. (2007). NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties. *J. Med. Chem.*, 50(7), 1449–1457.
- [95] Assadieskandar, A., Amirhamzeh, A., Salehi, M., Ozadali, K., Ostad, S.N., Shafiee, A., Amini, M. (2013). Synthesis, cyclooxygenase inhibitory effects, and molecular modeling study of 4-aryl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-alkylthio and -2-alkylsulfonyl-1H-imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(8), 2355–2362.
- [96] Chavatte, P., Yous, S., Marot, C., Baurin, N., Lesieur, D. (2001). Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors: A comparative molecular field analysis. *J. Med. Chem.*, 44(20), 3223–3230.
- [97] Aupoix, A. and Vo-Thanh, G. (2009). Solvent-free synthesis of alkylthiazolium-based ionic liquids and their use as catalysts in the intramolecular stetter reaction. *Synlett*, 1915-1920.
- [98] Deb, P.K., Kaur, R., Chandrasekaran, B., Bala, M., Gill, D., Kaki, V.R., Akkinapalli, R.R., Maliavaram, R. (2014). Synthesis, anti-inflammatory evaluation, and docking studies of some new thiazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 23(6), 2780-2792.
- [99] Kaur, A., Wakode, S., Pathak, D.P., Sharma, V., Shakya, A.K. (2018). Synthesis, cyclooxygenase-2 inhibition, anti-inflammatory evaluation and docking study of substituted-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[d]oxazole derivatives. *Med.*

Chem., 14(7), 660-673.

- [100] Rao, P. N. P., Knaus, E. E., Road, T. P., Jolla, L. (2008). Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond Drugs (NSAIDs): *North*, 11(2), 81–110.

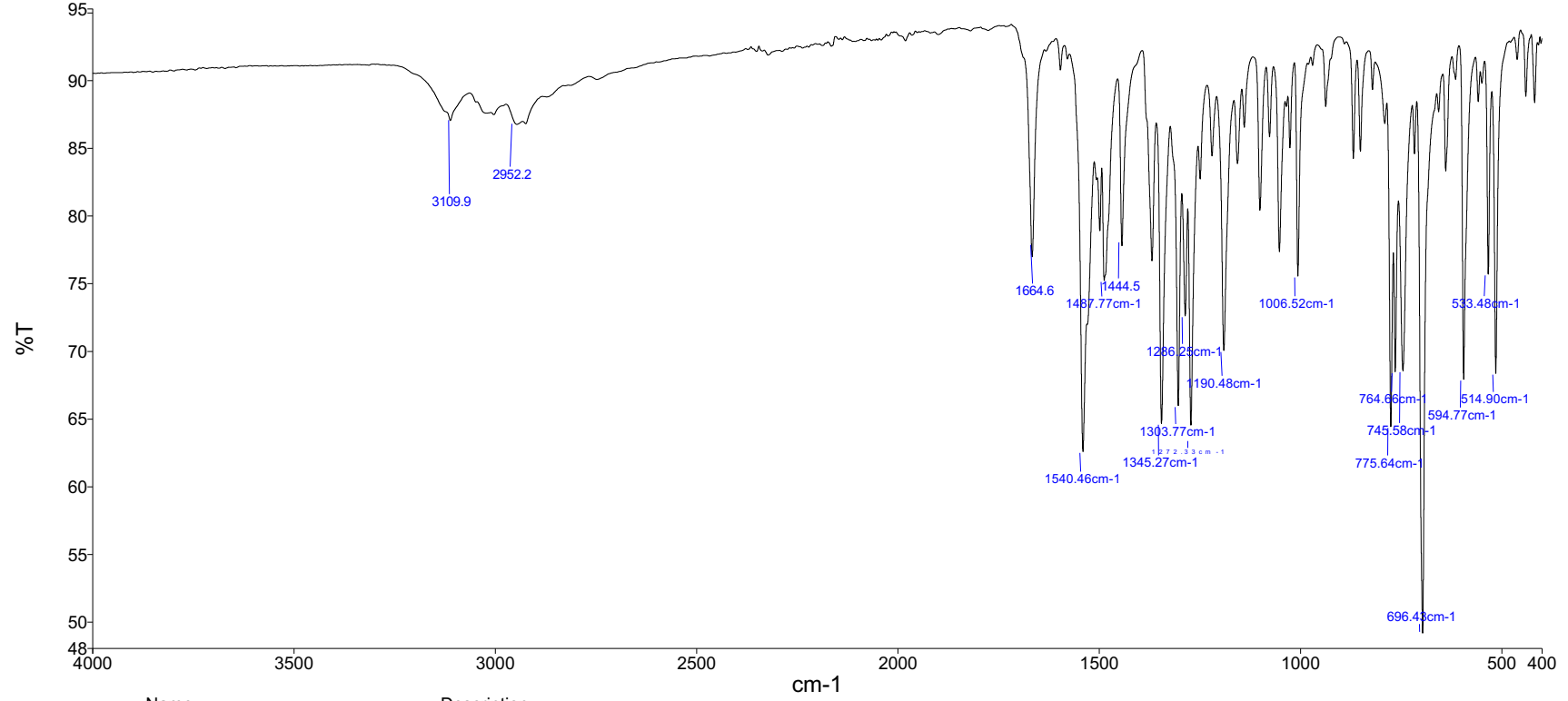
EKLER

Ek -1. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



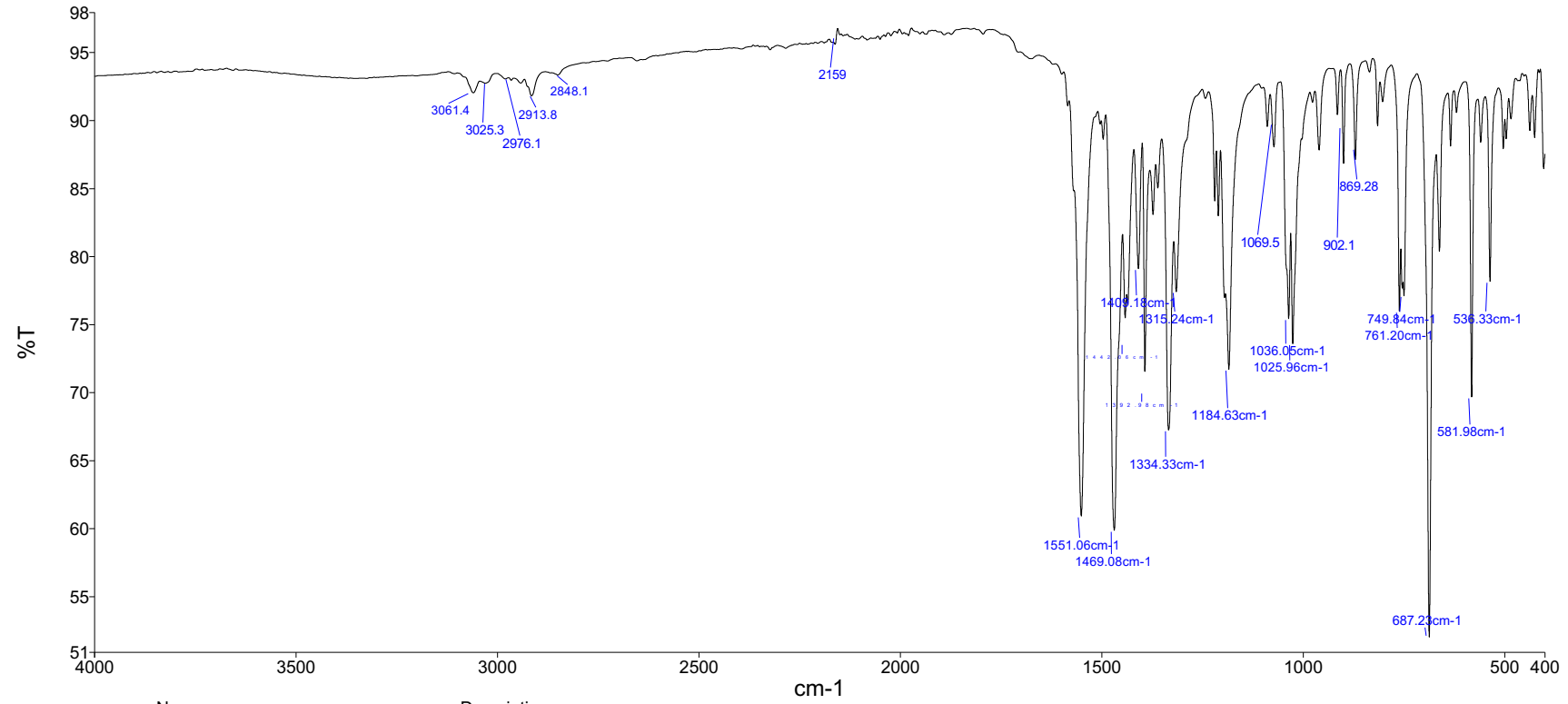
Name
Description
triazin tiyazol Sample 264 By medchem Date Monday, February 11 2019

Ek-2. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu



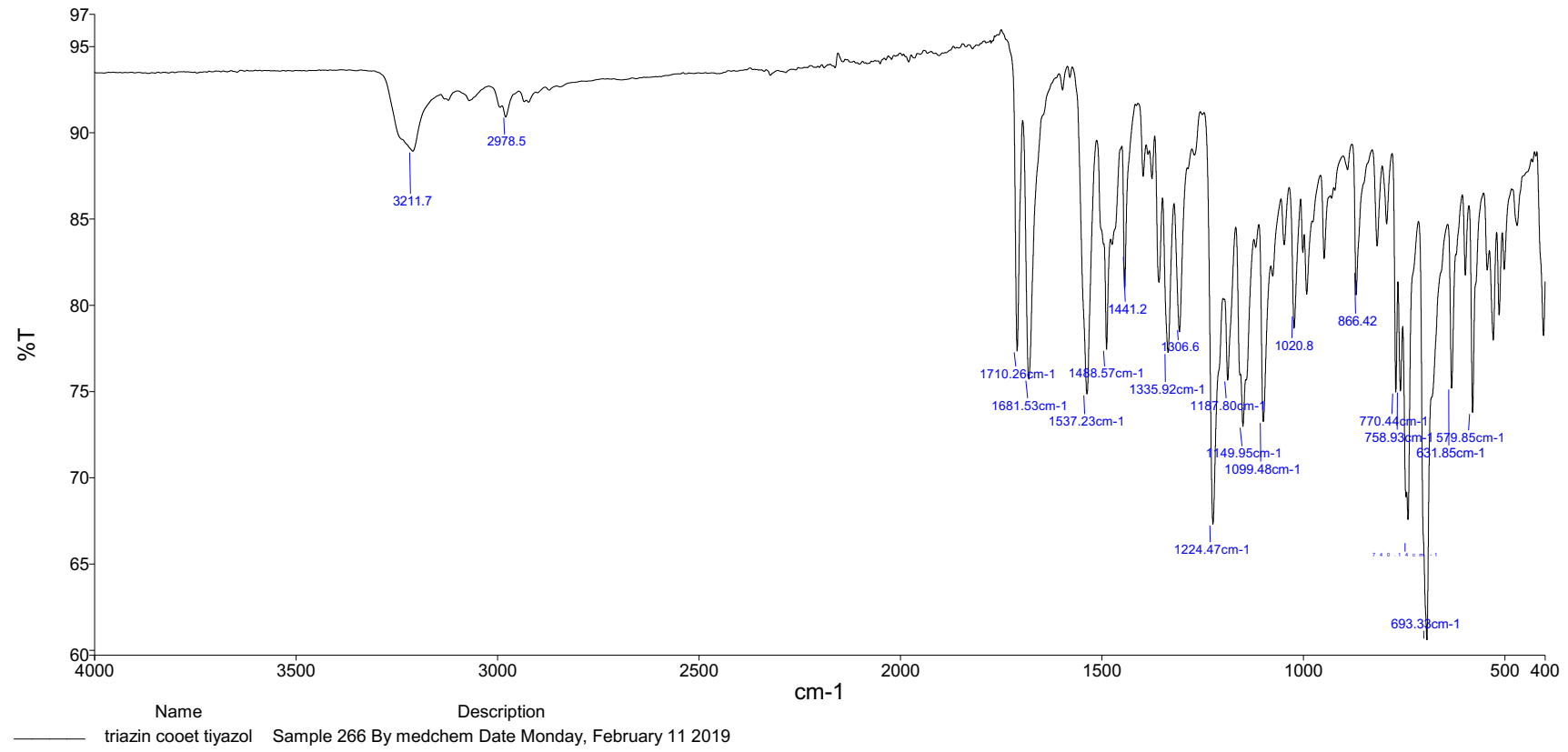
Name: triazin ch3 tiyazol
Description: Sample 265 By medchem Date Monday, February 11 2019

Ek-3. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu

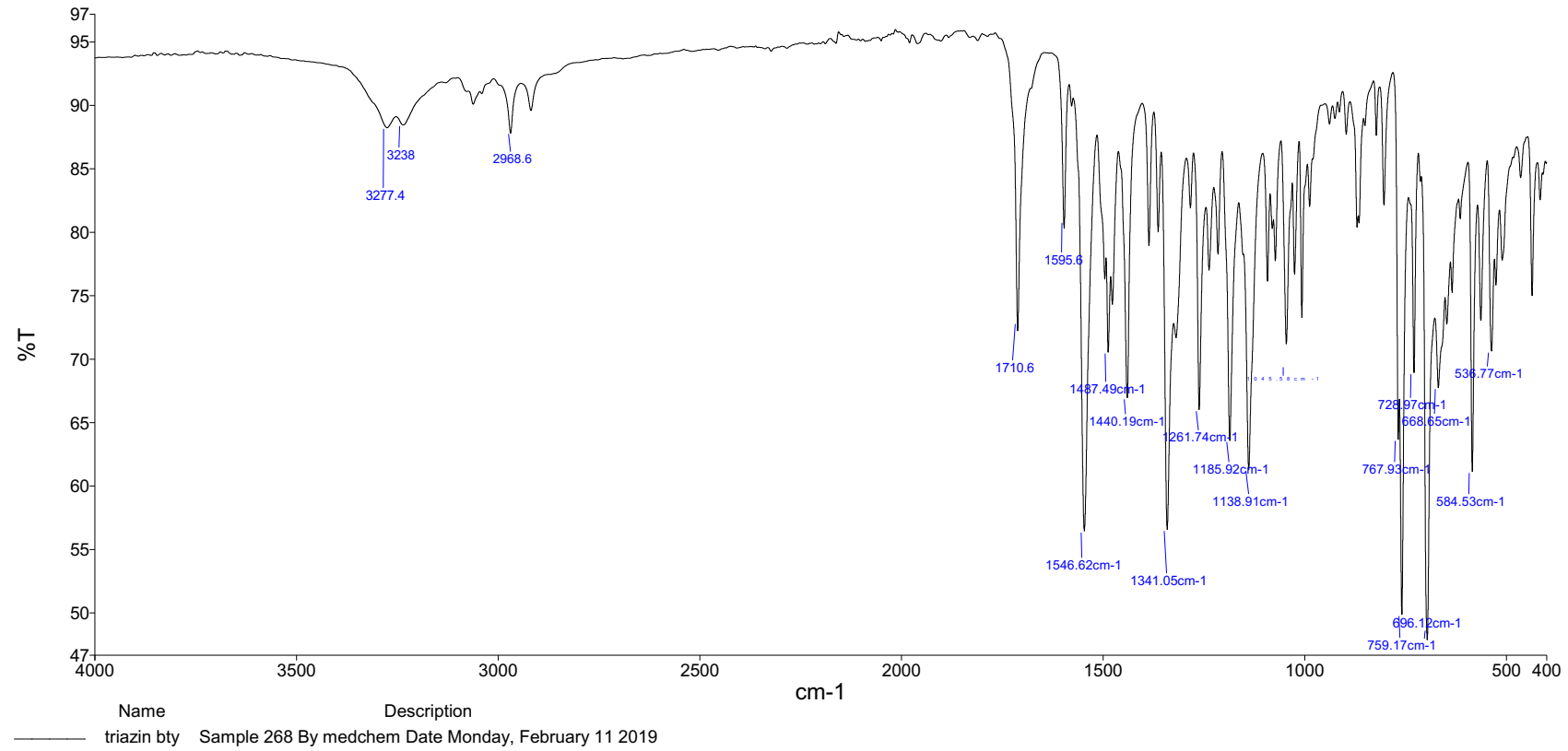


Name: triazin dimetiltiyazol
Description: Sample 267 By medchem Date Monday, February 11 2019

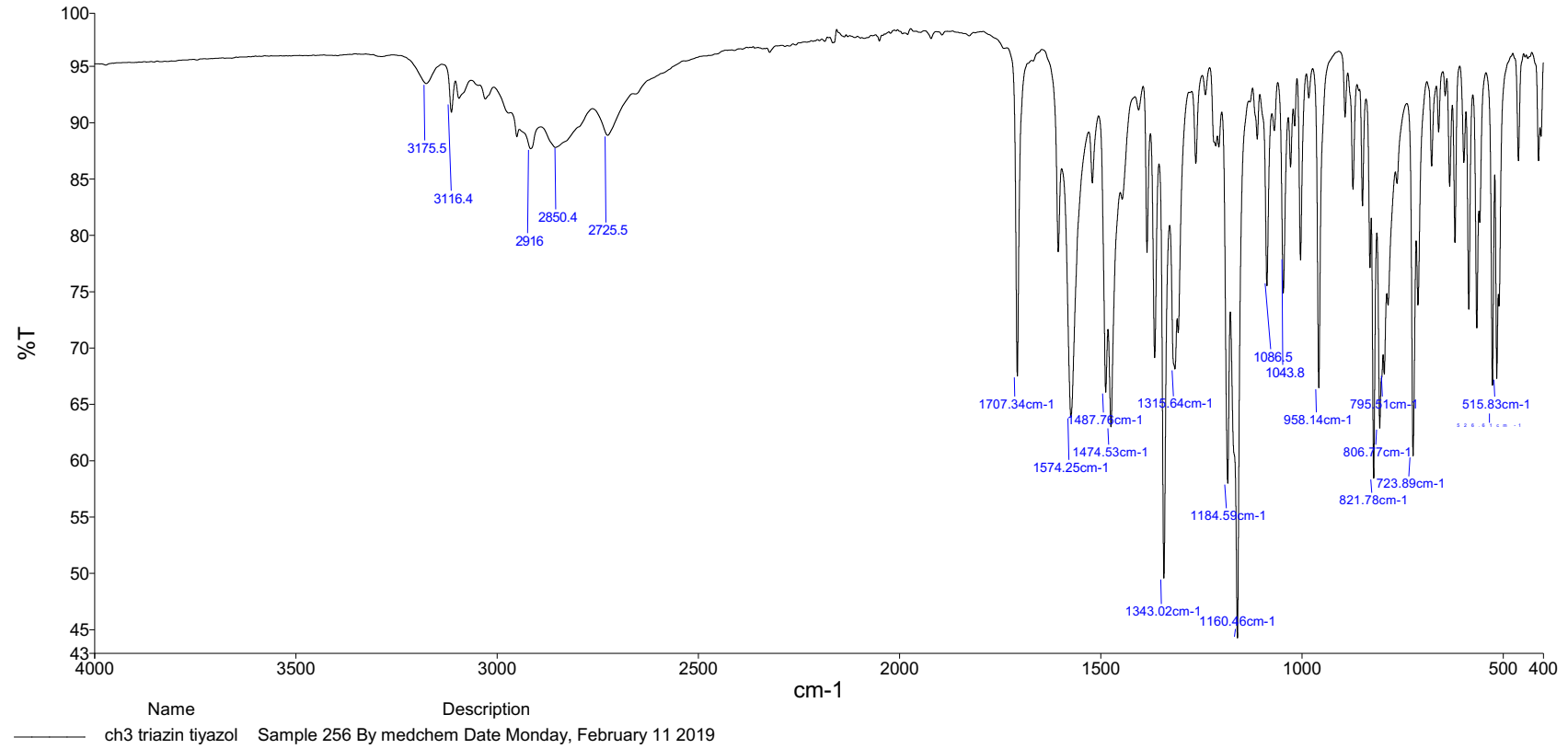
Ek-4. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu



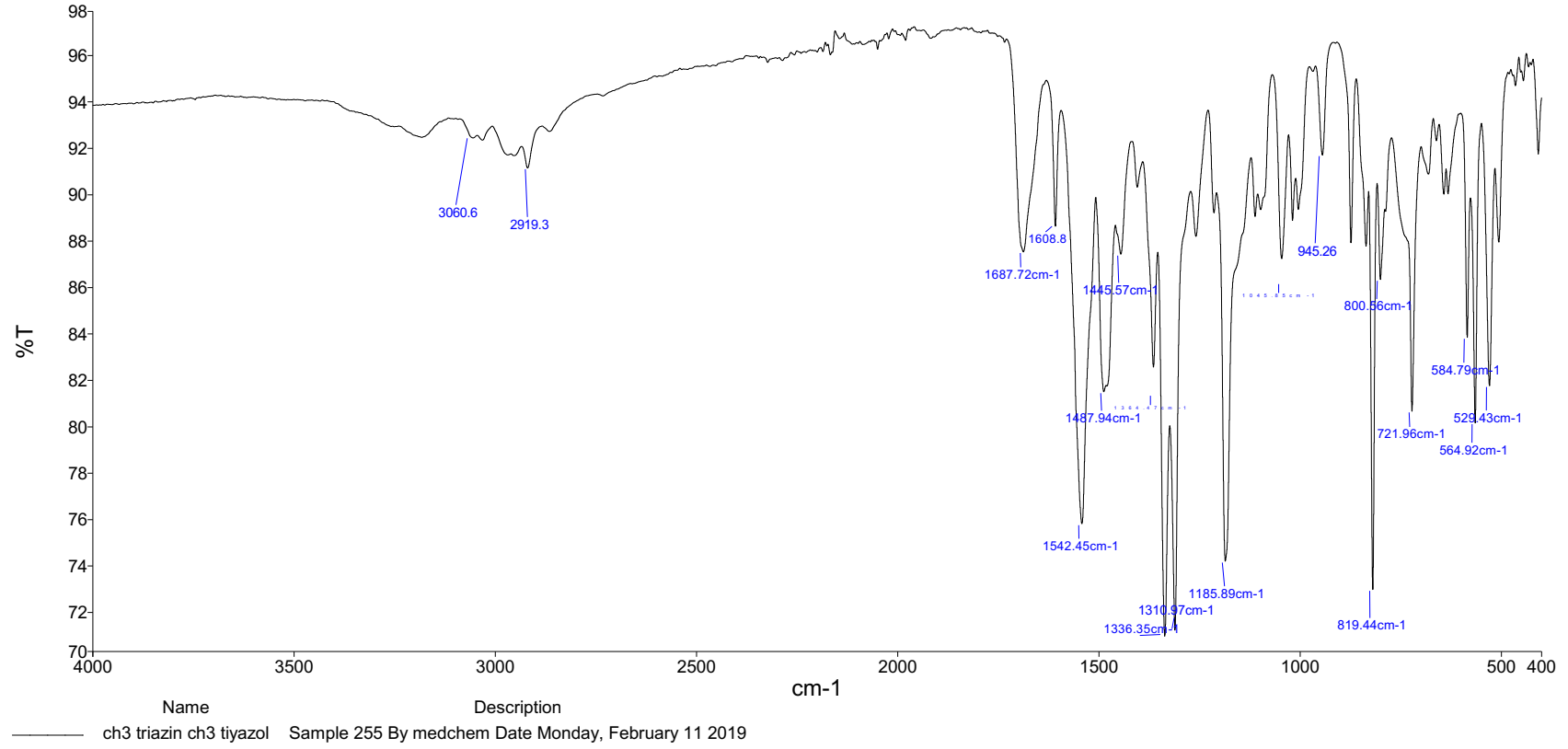
Ek-5. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu



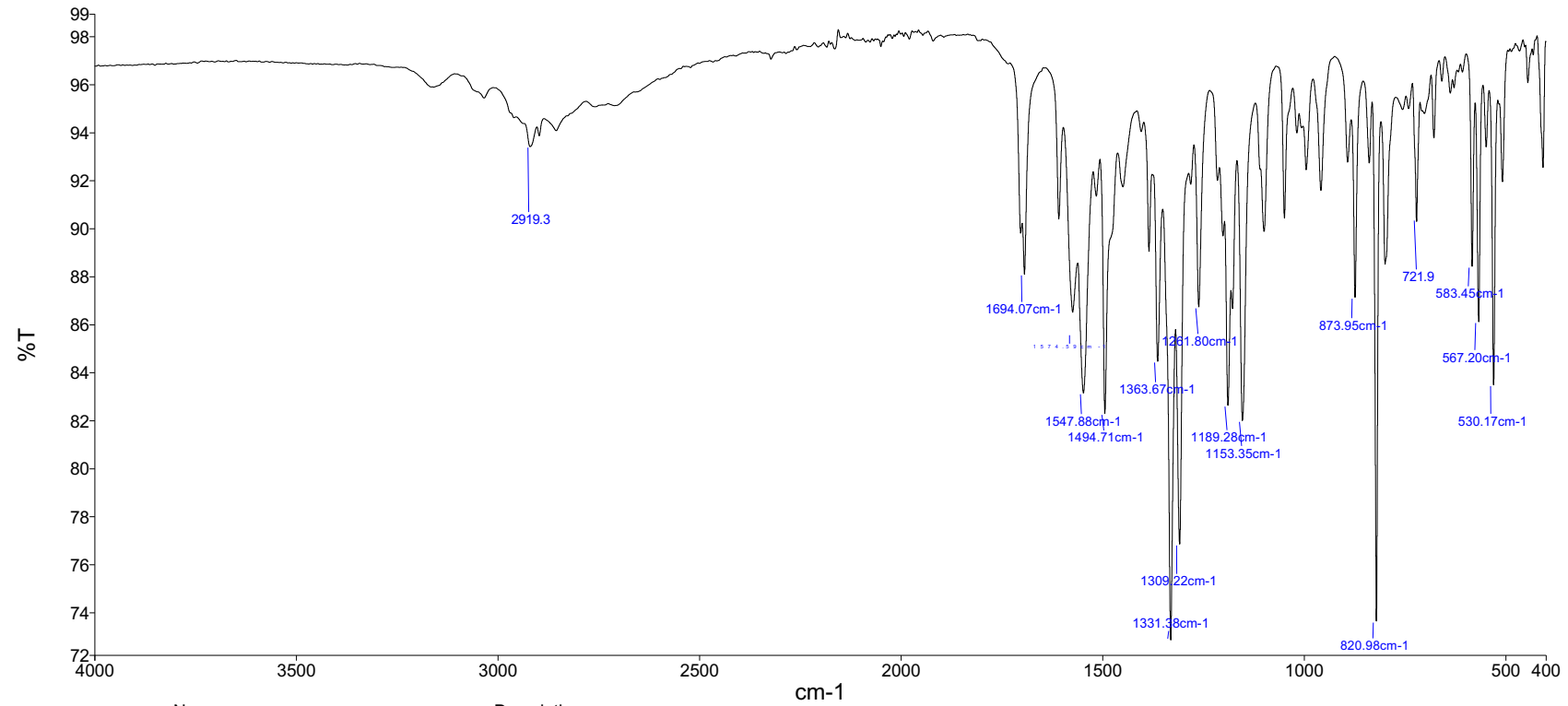
Ek-6. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu



Ek-7. Bileşik 7'ye ait IR Spektrumu

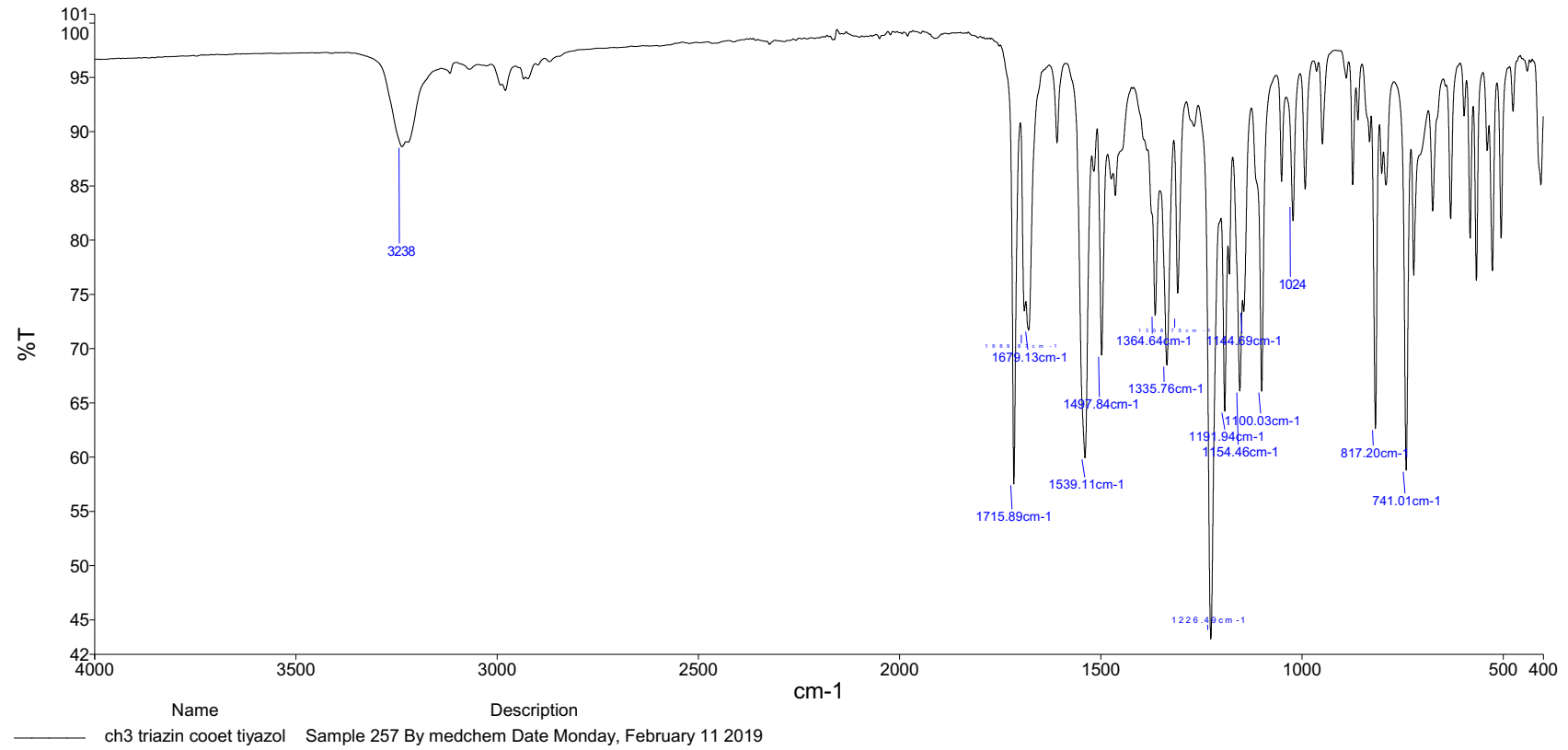


Ek-8. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu

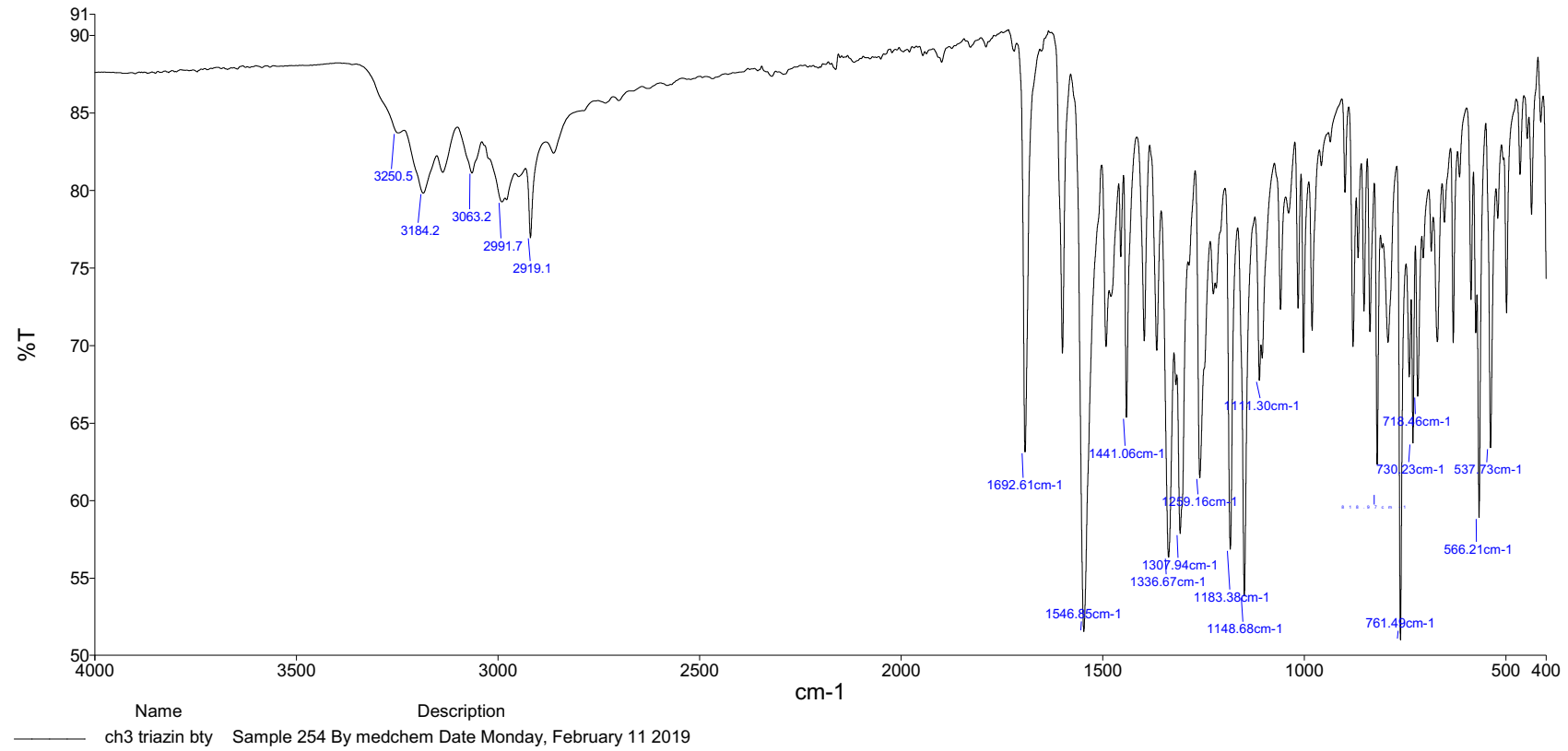


Name: ch3 triazin dimetiltiliyazol
Description: Sample 258 By medchem Date Monday, February 11 2019

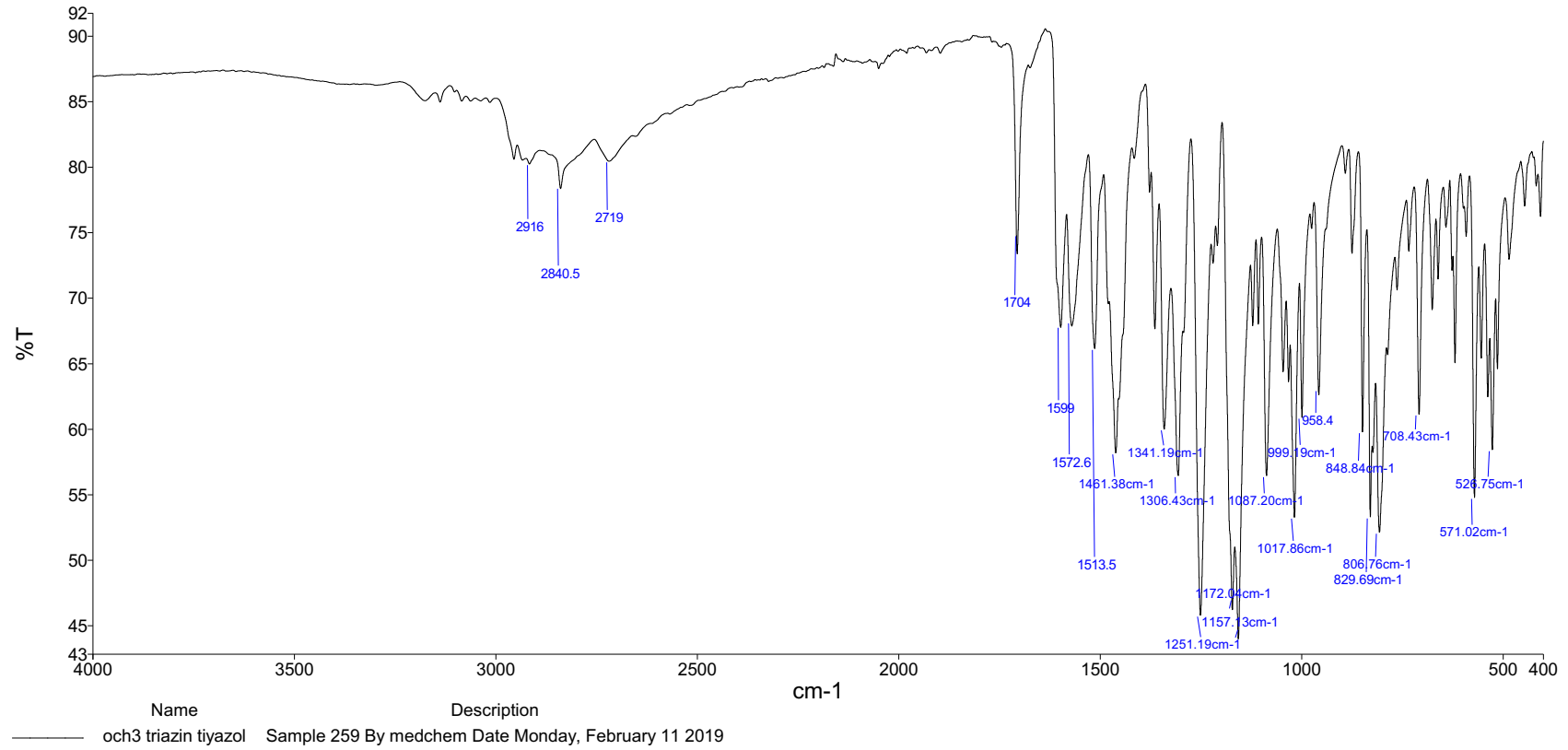
Ek-9. Bileşik 9'a ait IR Spektrumu



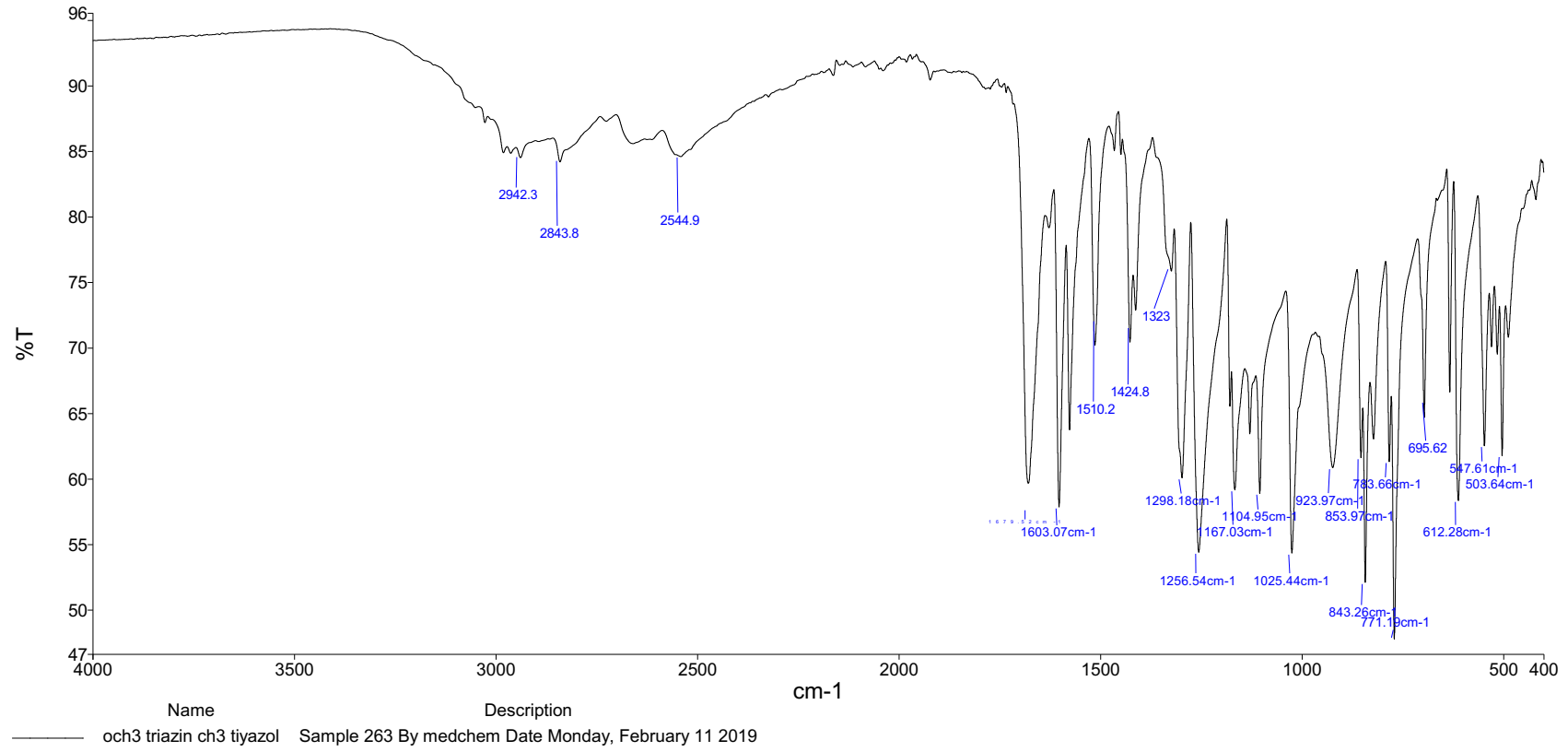
Ek-10. Bileşik 10'a ait IR Spektrumu



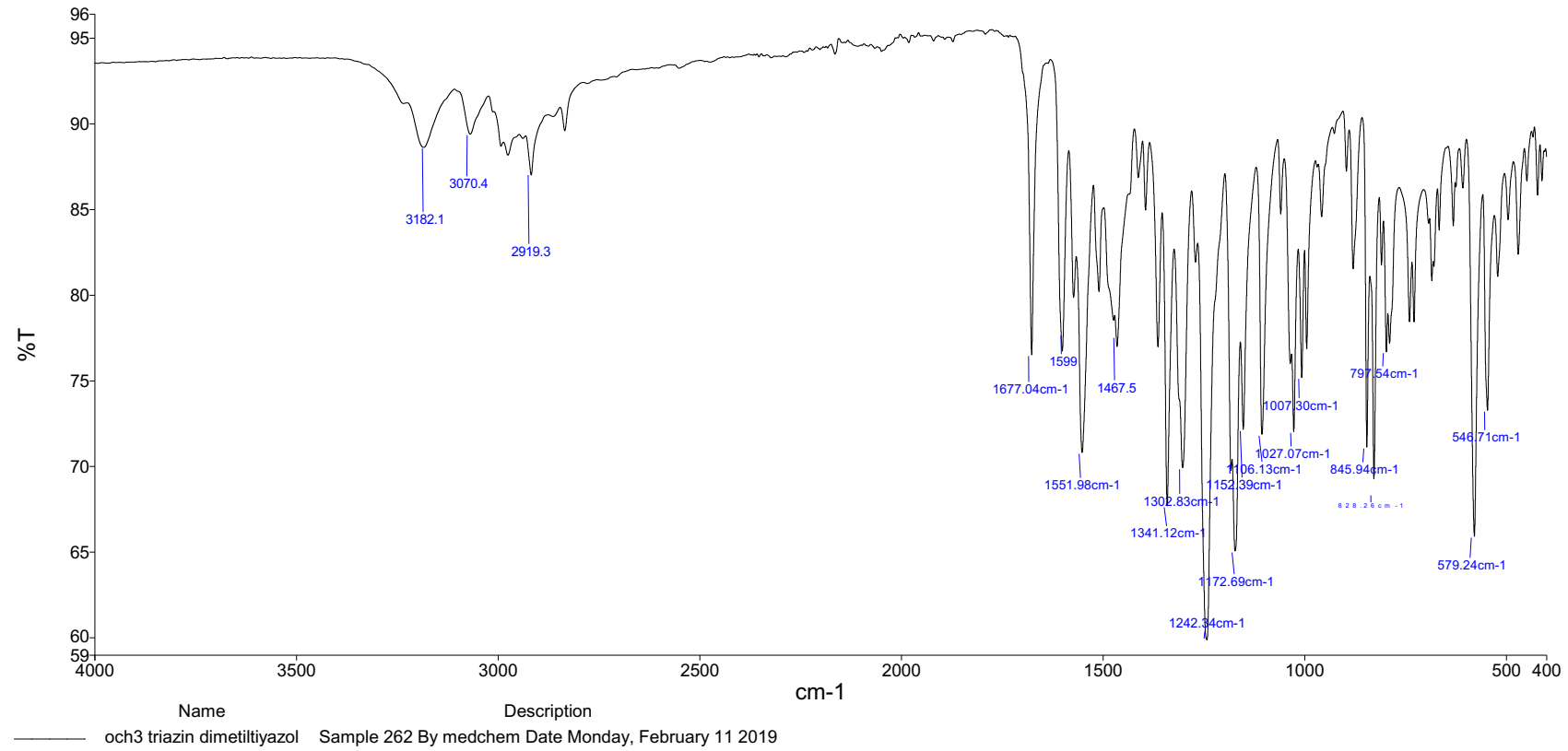
Ek-11. Bileşik 11'e ait IR Spektrumu



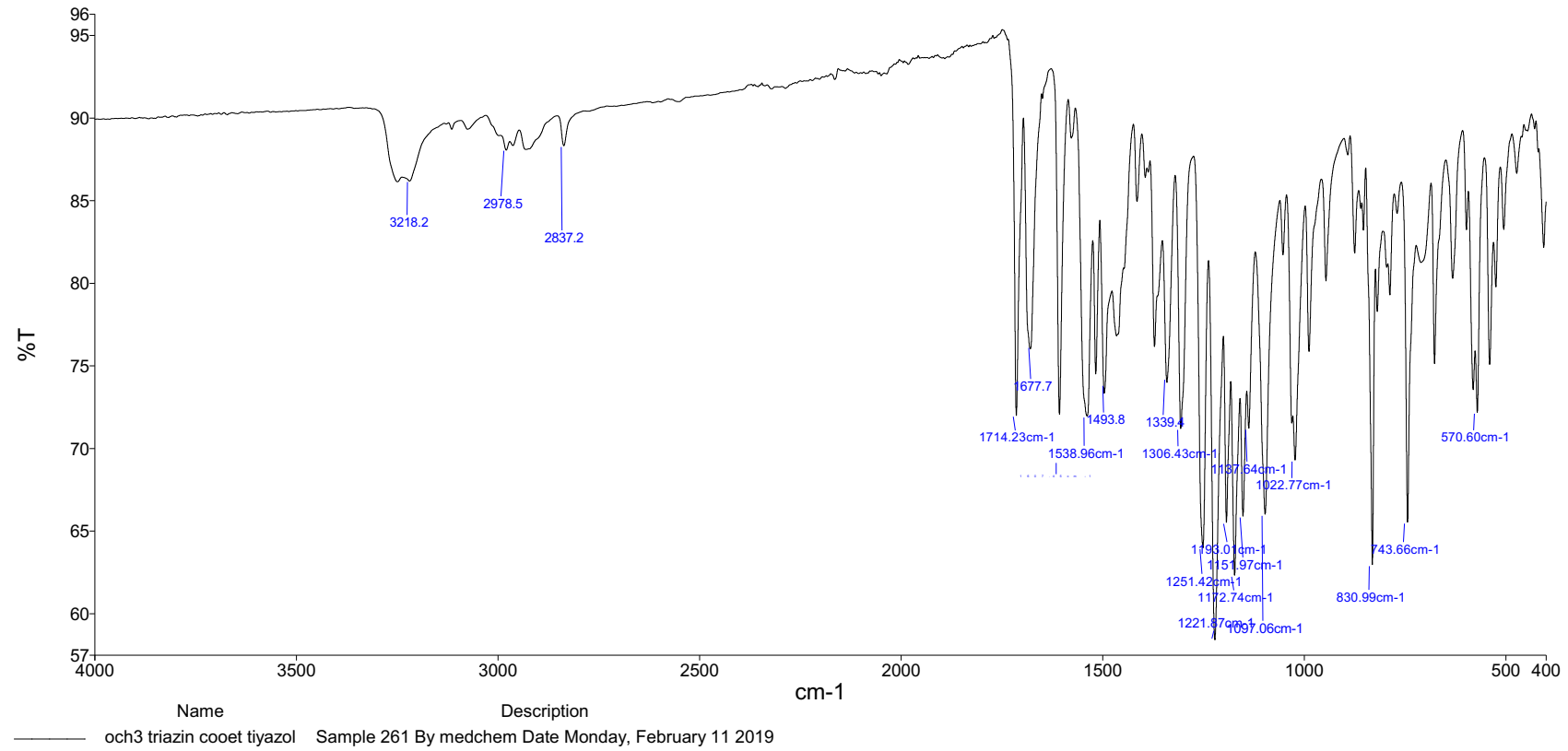
Ek-12. Bileşik 12'ye ait IR Spektrumu



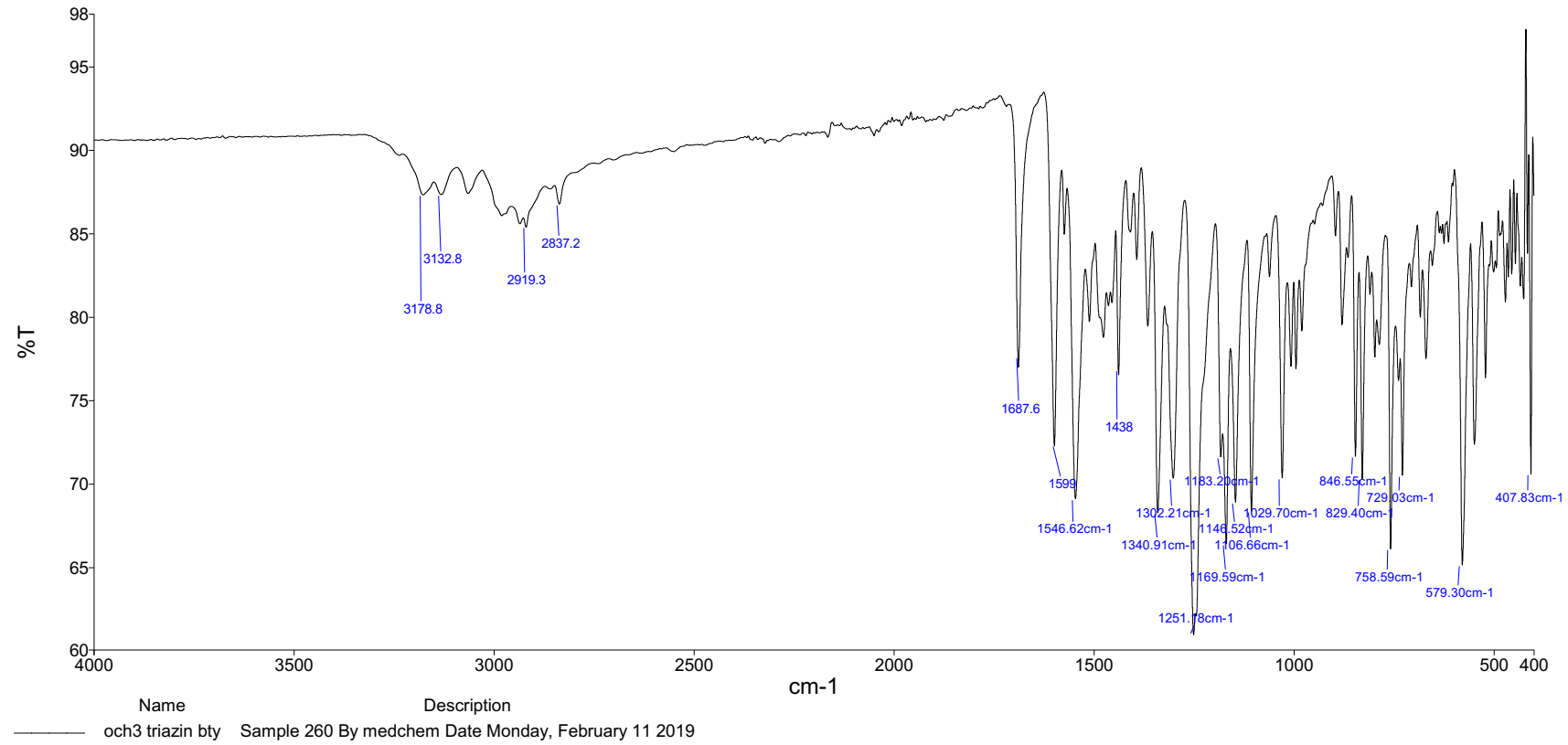
Ek-13. Bileşik 13'e ait IR Spektrumu



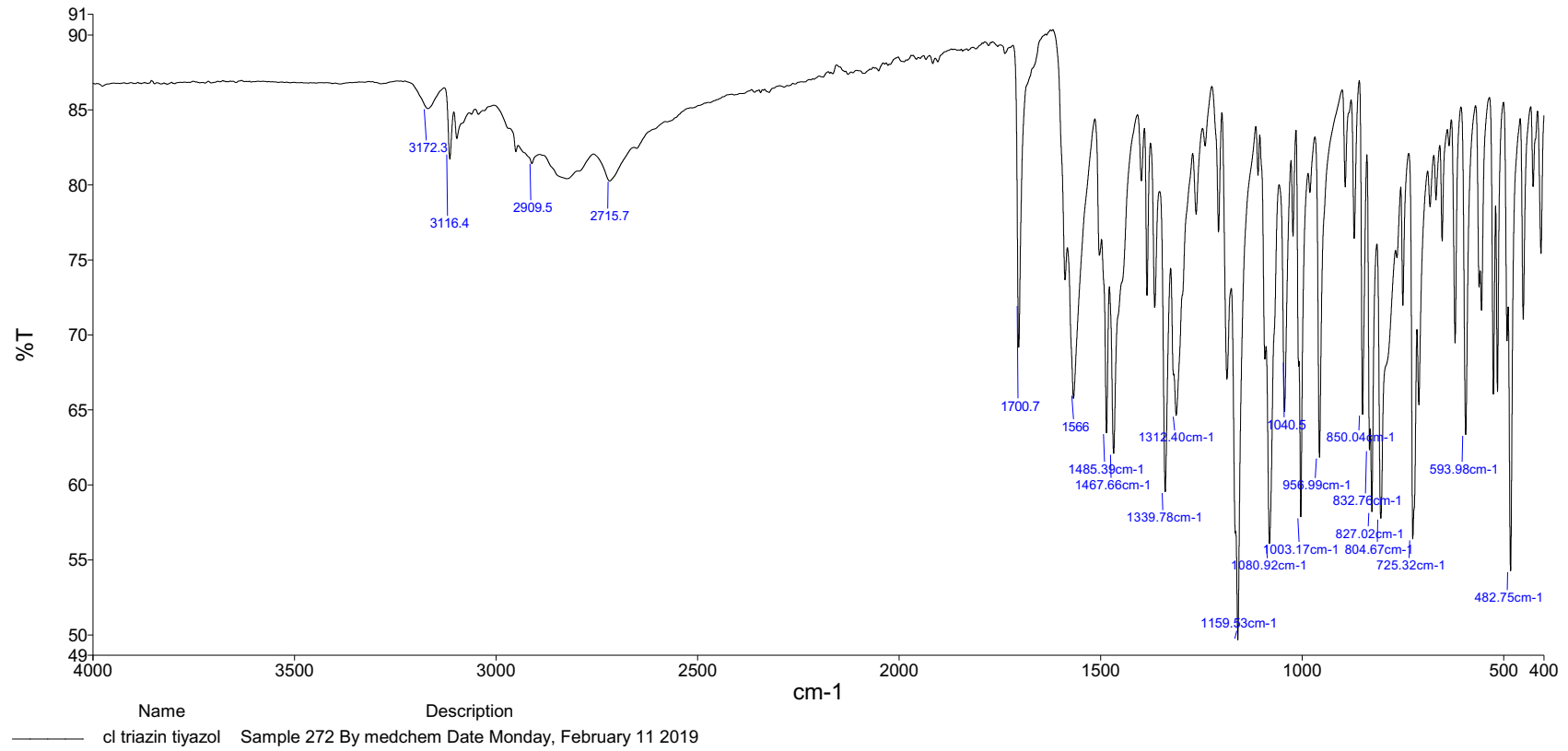
Ek-14. Bileşik 14'e ait IR Spektrumu



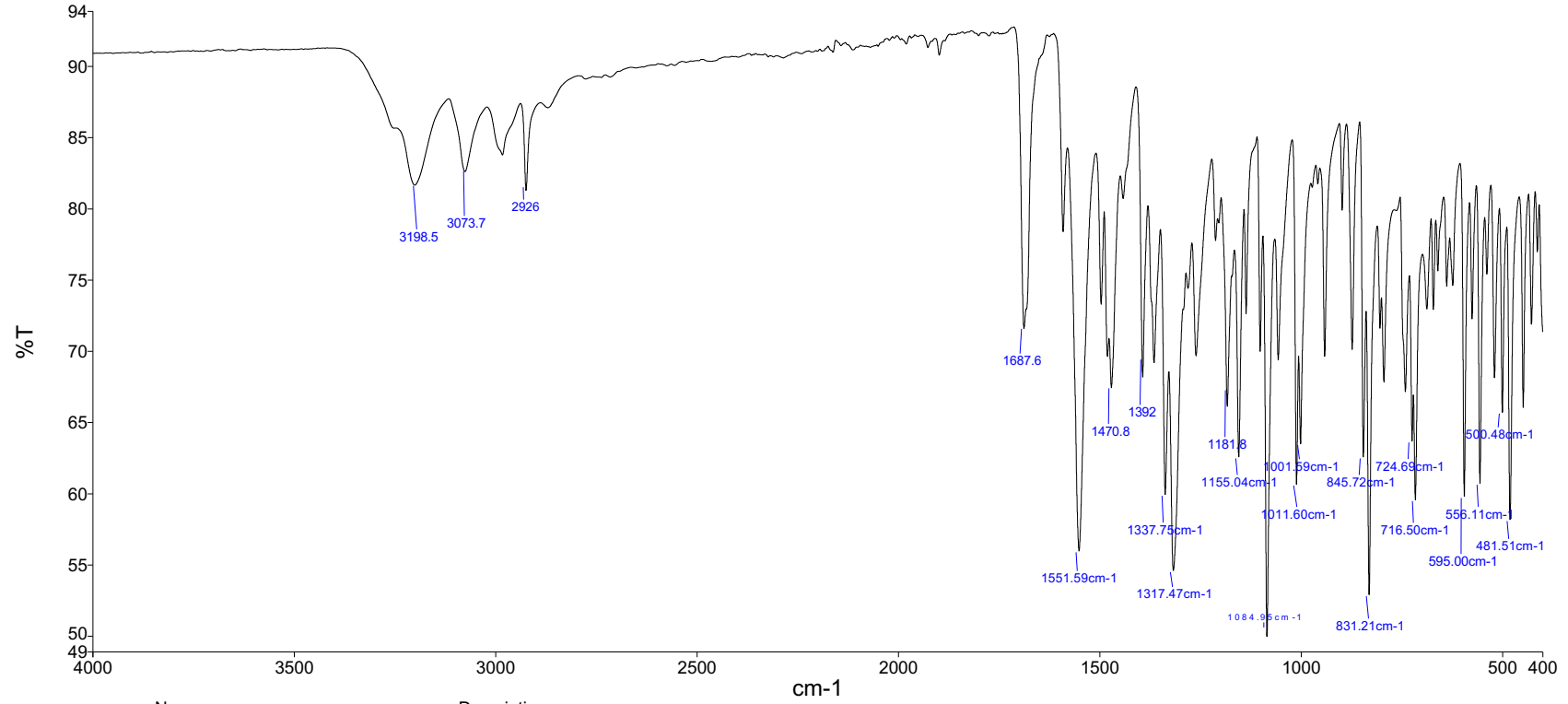
Ek-15. Bileşik 15'e ait IR Spektrumu



Ek-16. Bileşik 16'ya ait IR Spektrumu

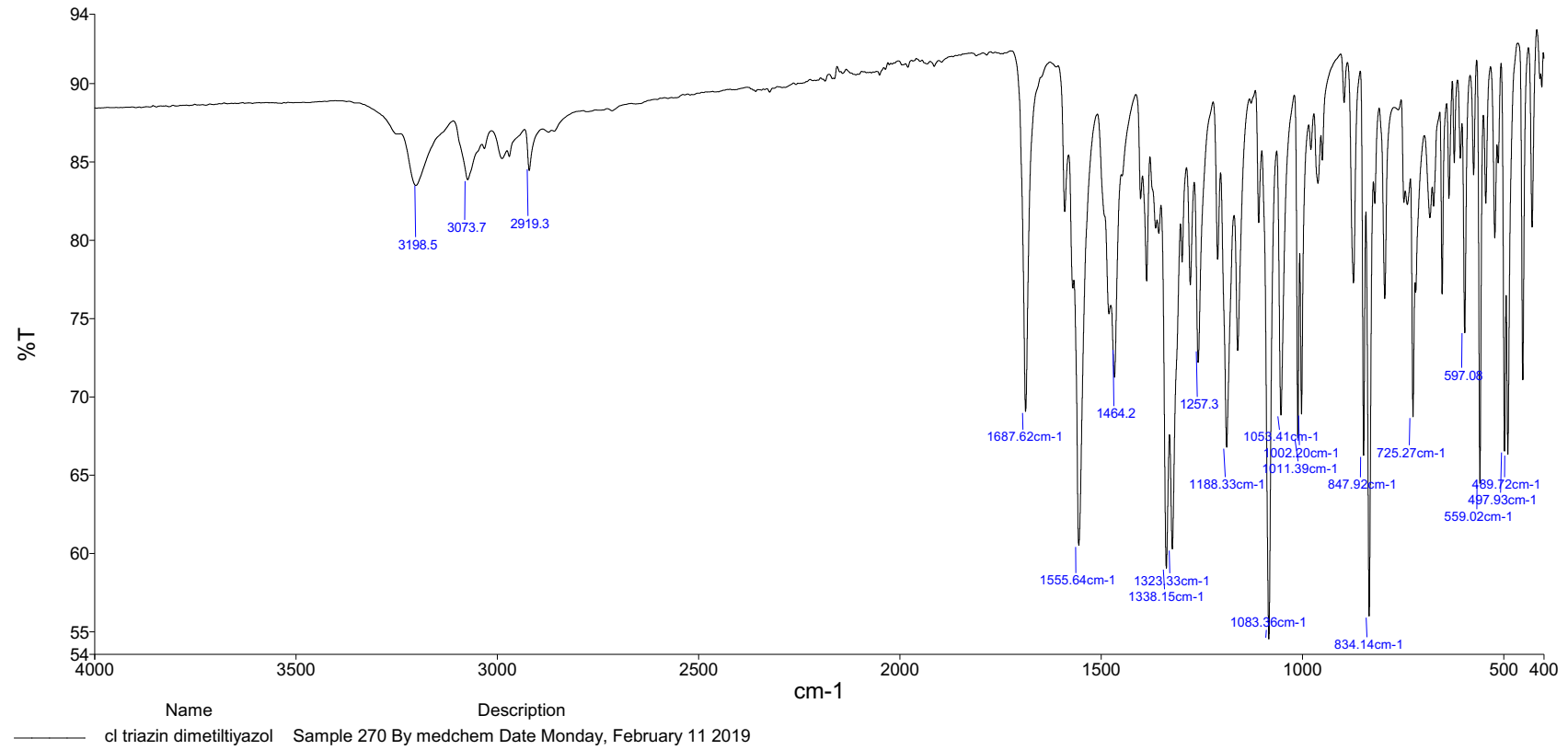


Ek-17. Bileşik 17'ye ait IR Spektrumu

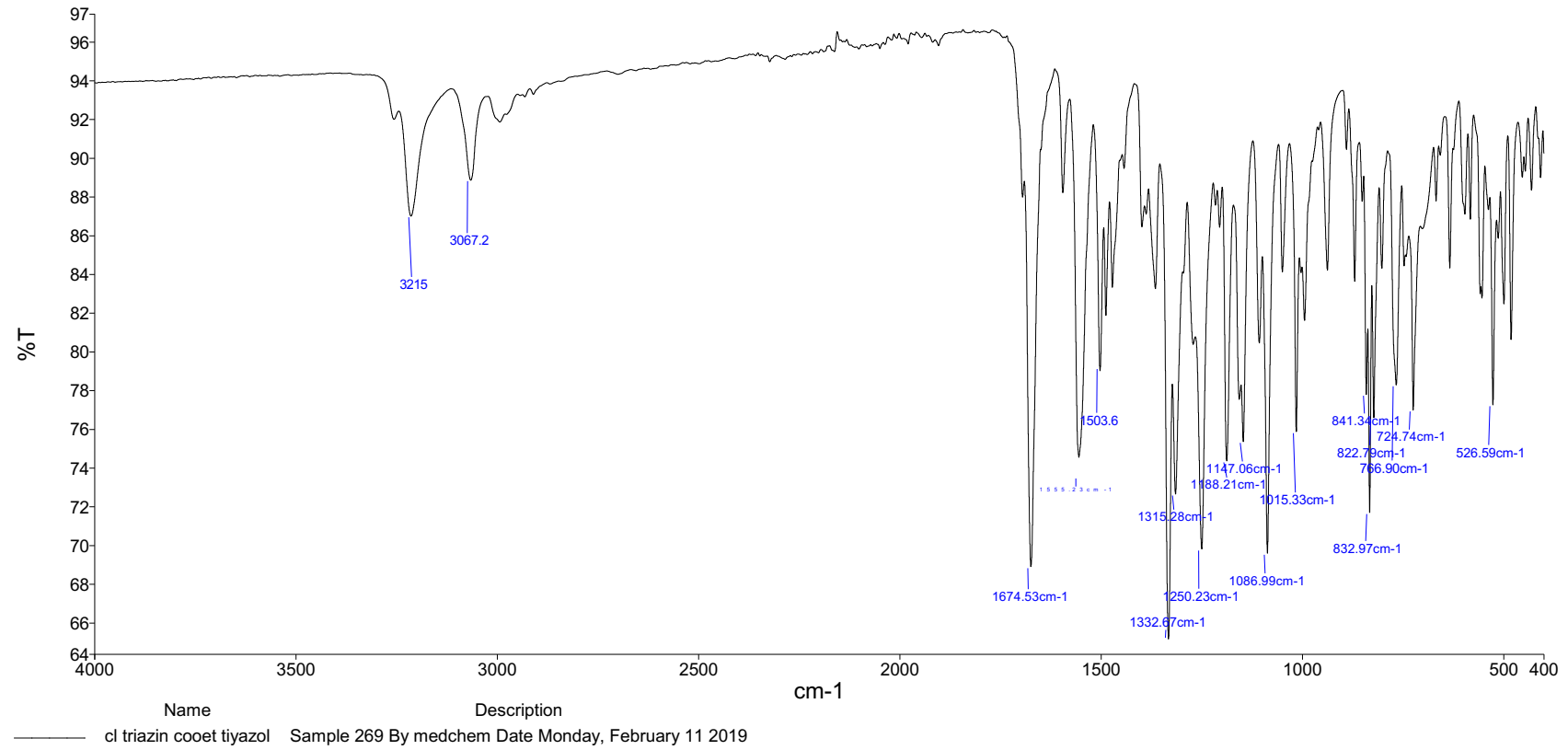


Name: cl triazin ch3 tiyazol
Description: Sample 271 By medchem Date Monday, February 11 2019

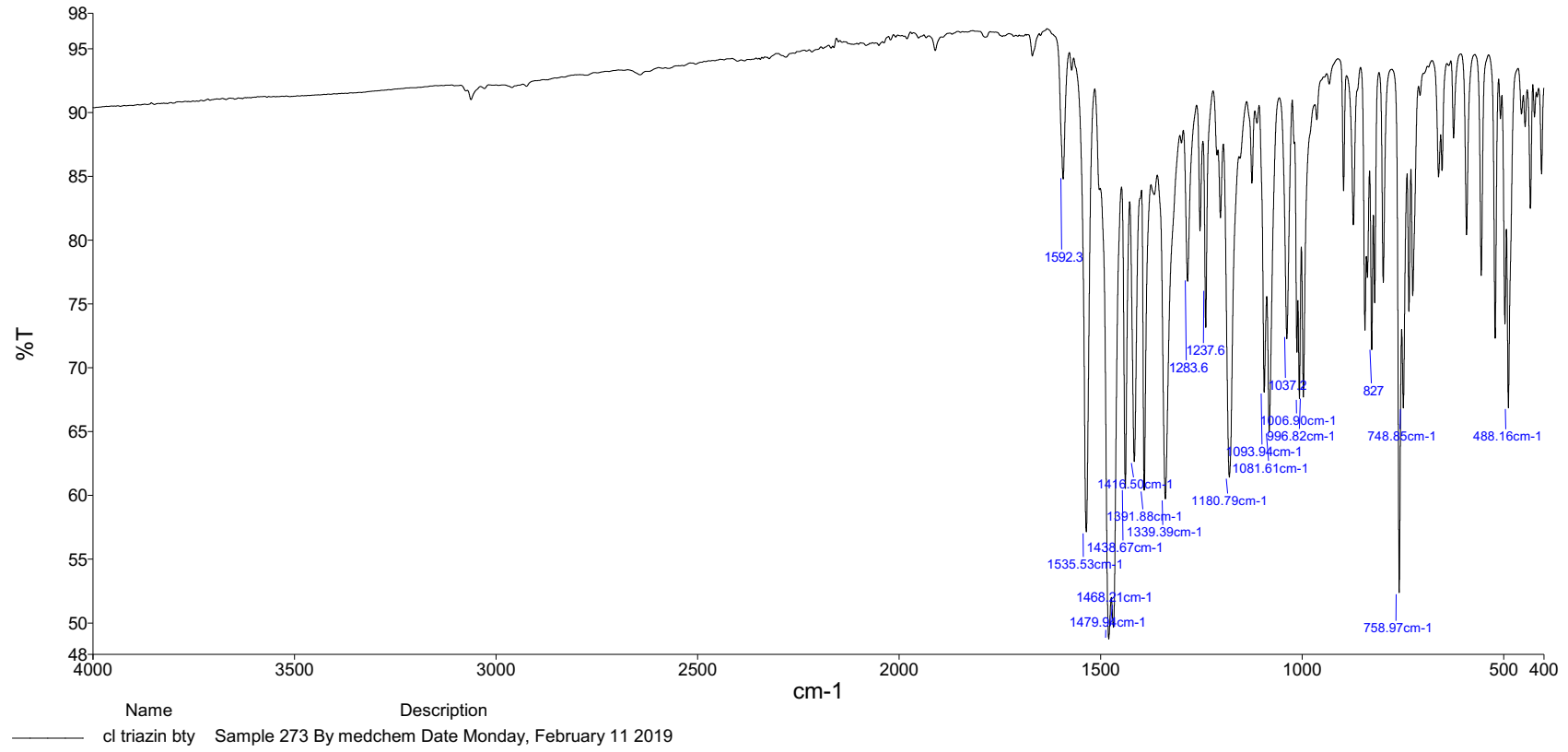
Ek-18. Bileşik 18'e ait IR Spektrumu



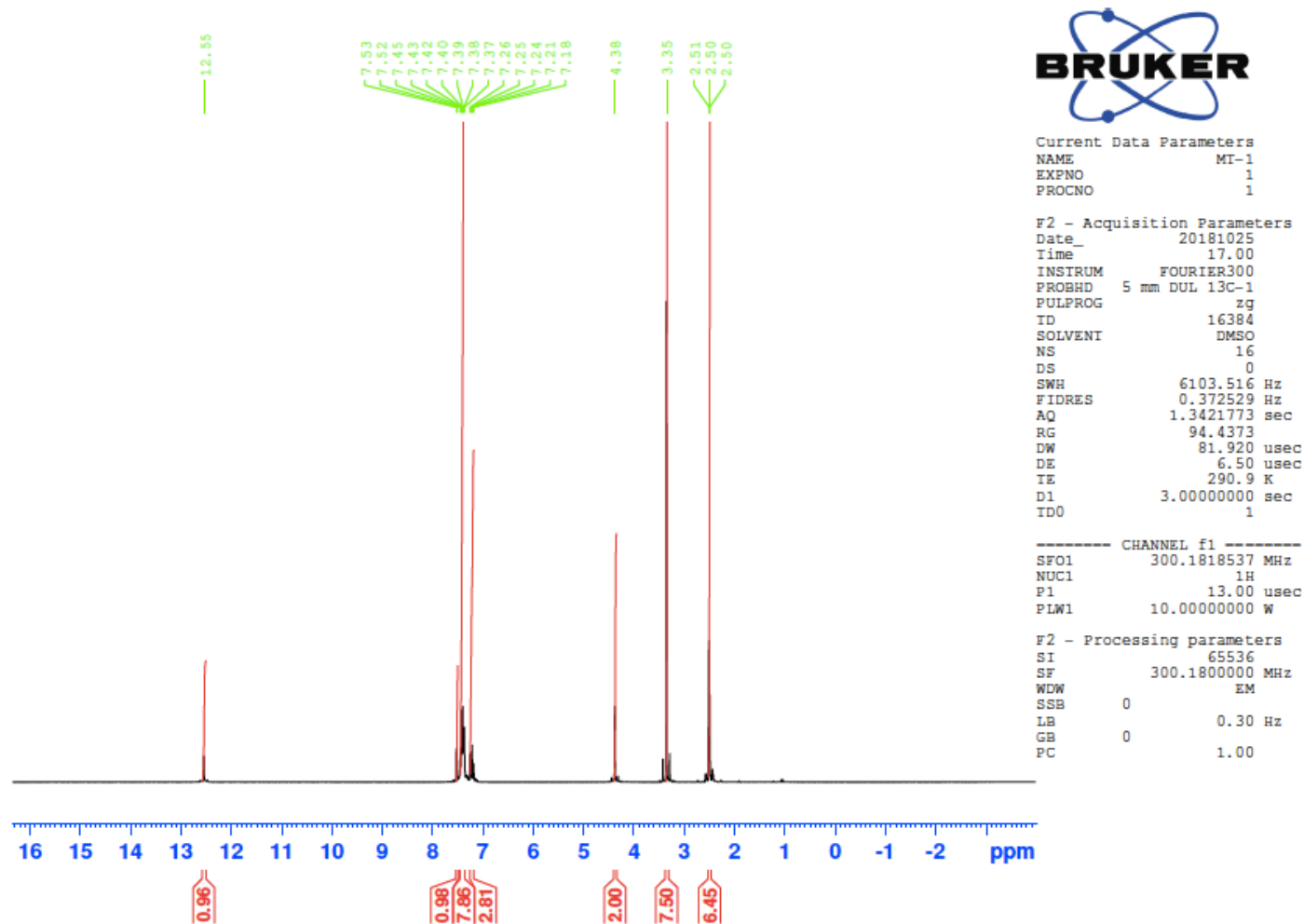
Ek-19. Bileşik 19'a ait IR Spektrumu



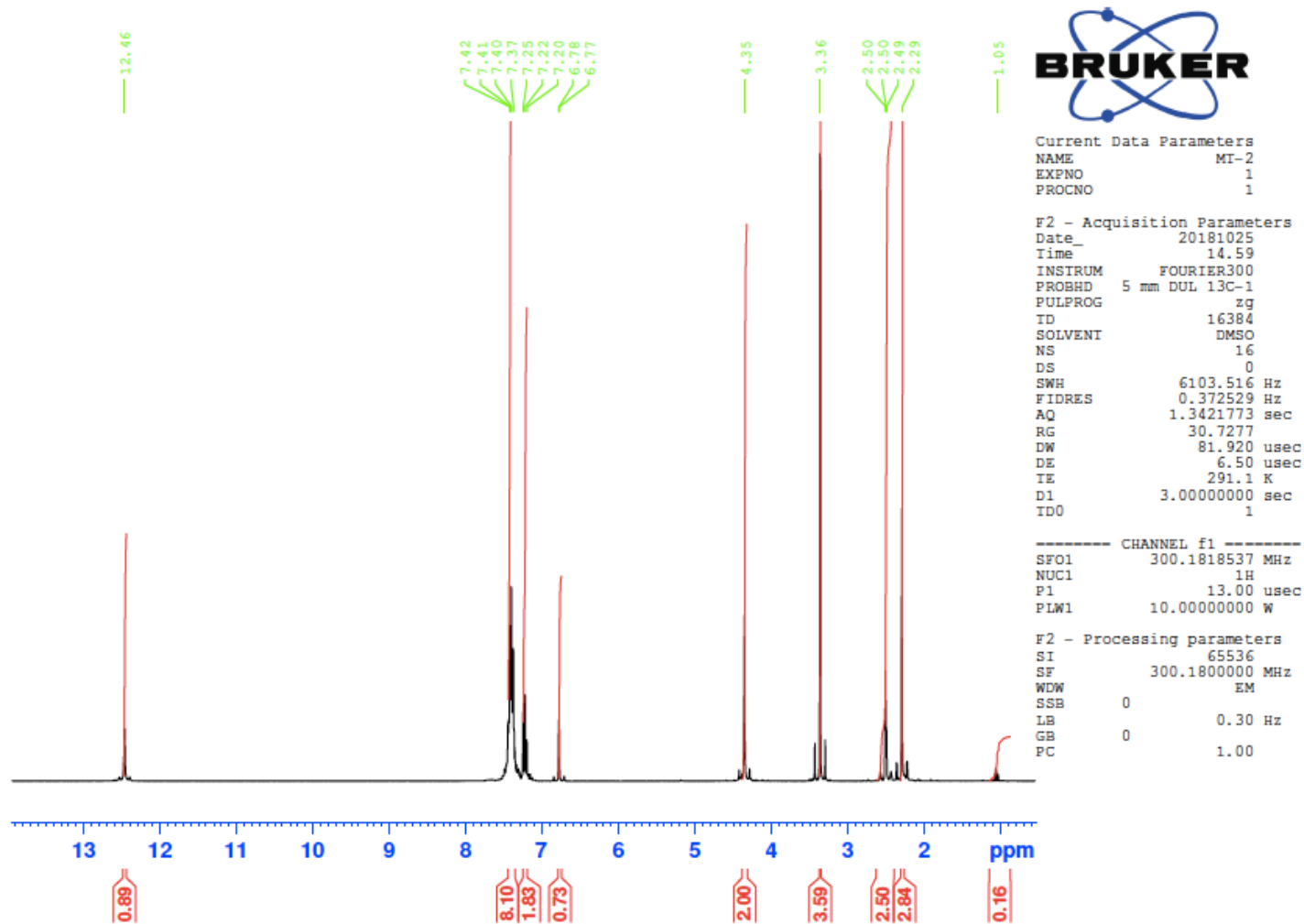
Ek-20. Bileşik 20'ye ait IR Spektrumu



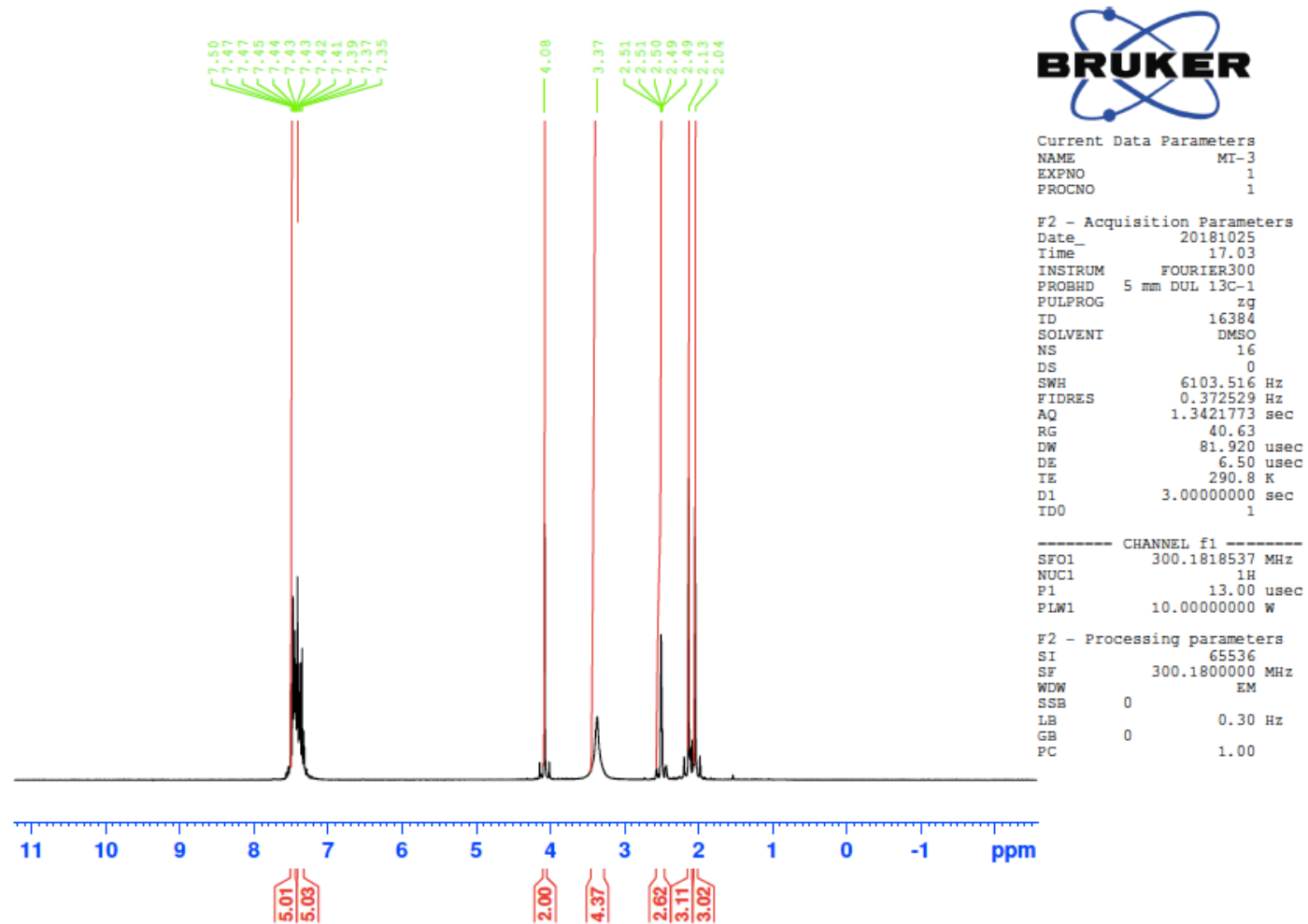
Ek-21. Bileşik 1'e ait ^1H -NMR Spektrumu



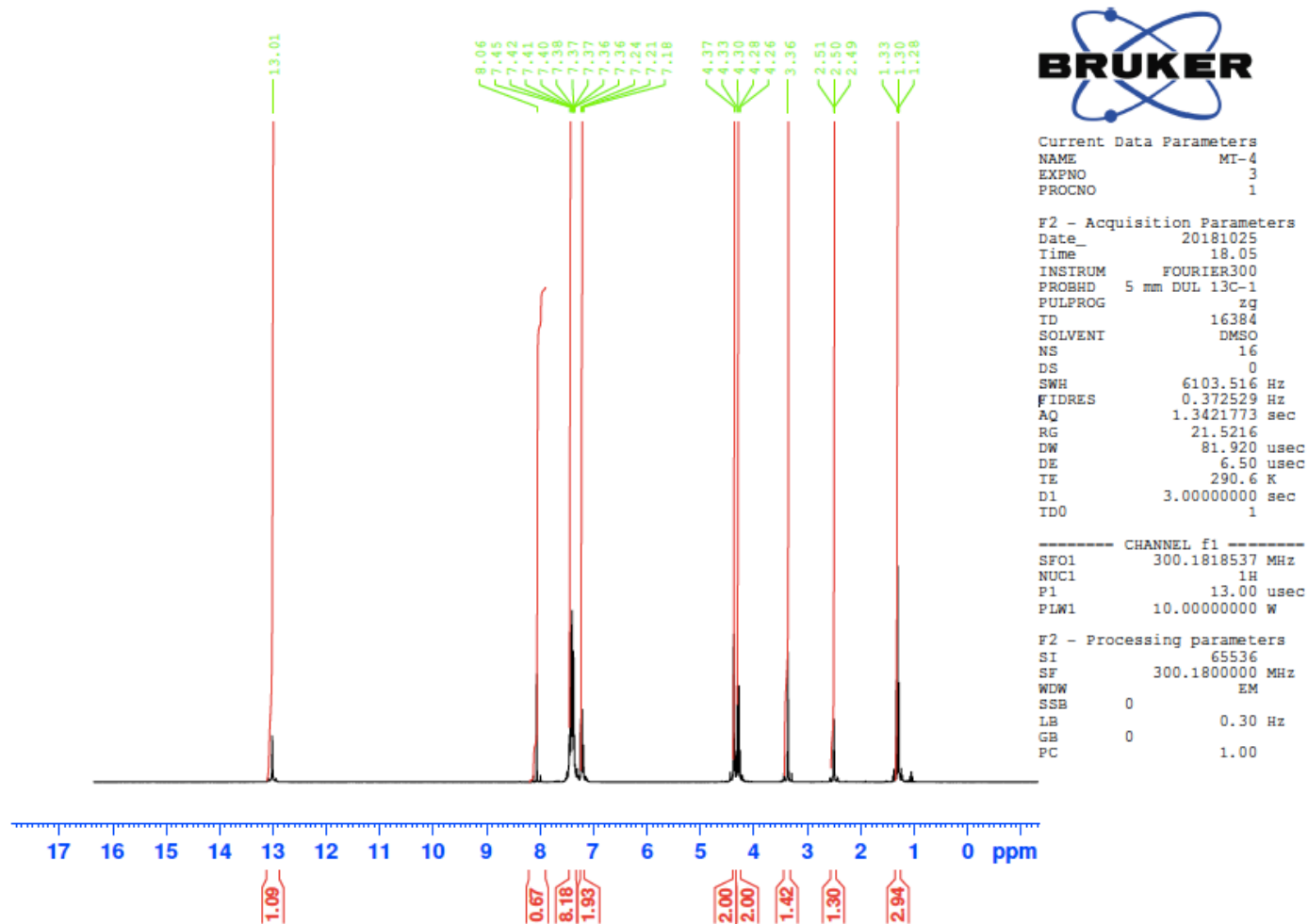
Ek-22. Bileşik 2'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



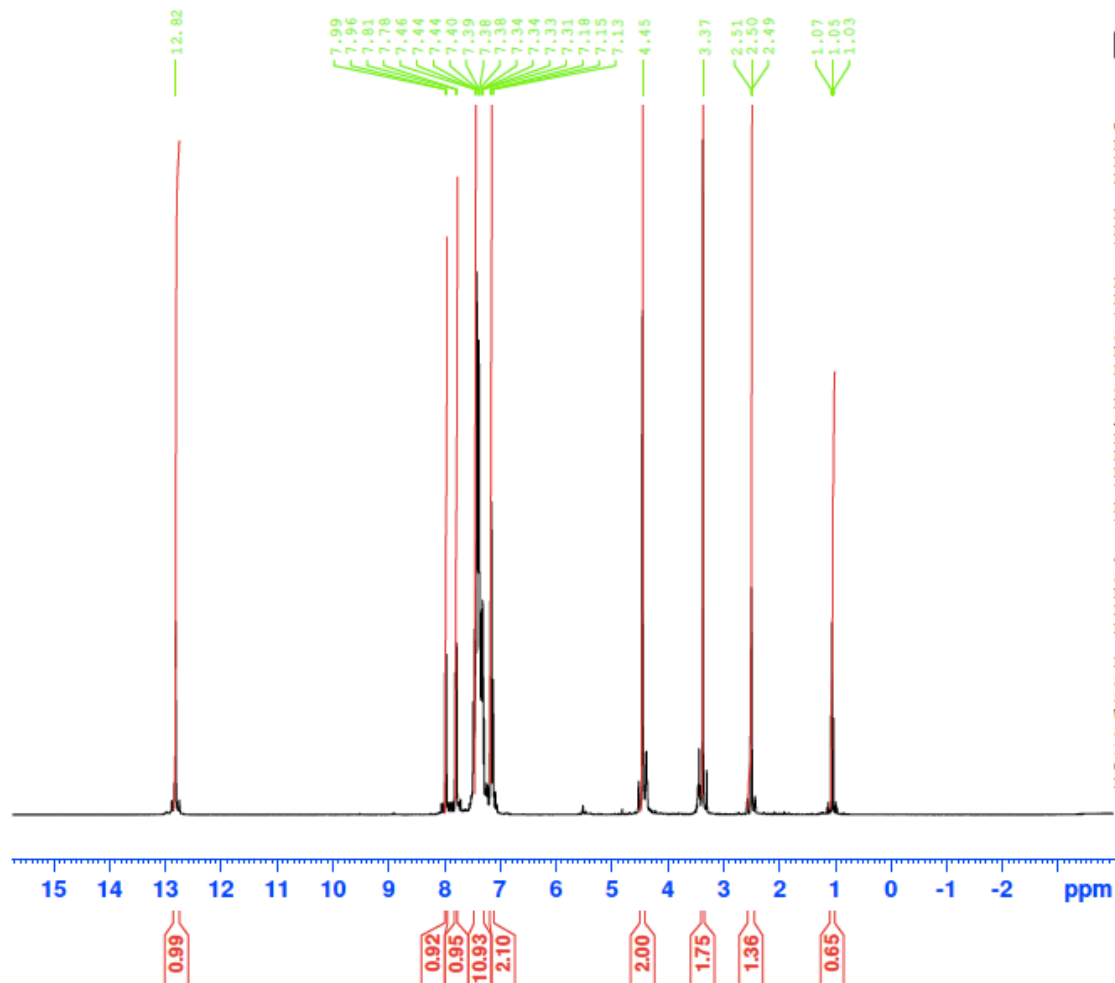
Ek-23. Bileşik 3'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek-24. Bileşik 4'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-25. Bileşik 5'e ait ^1H -NMR Spektrumu



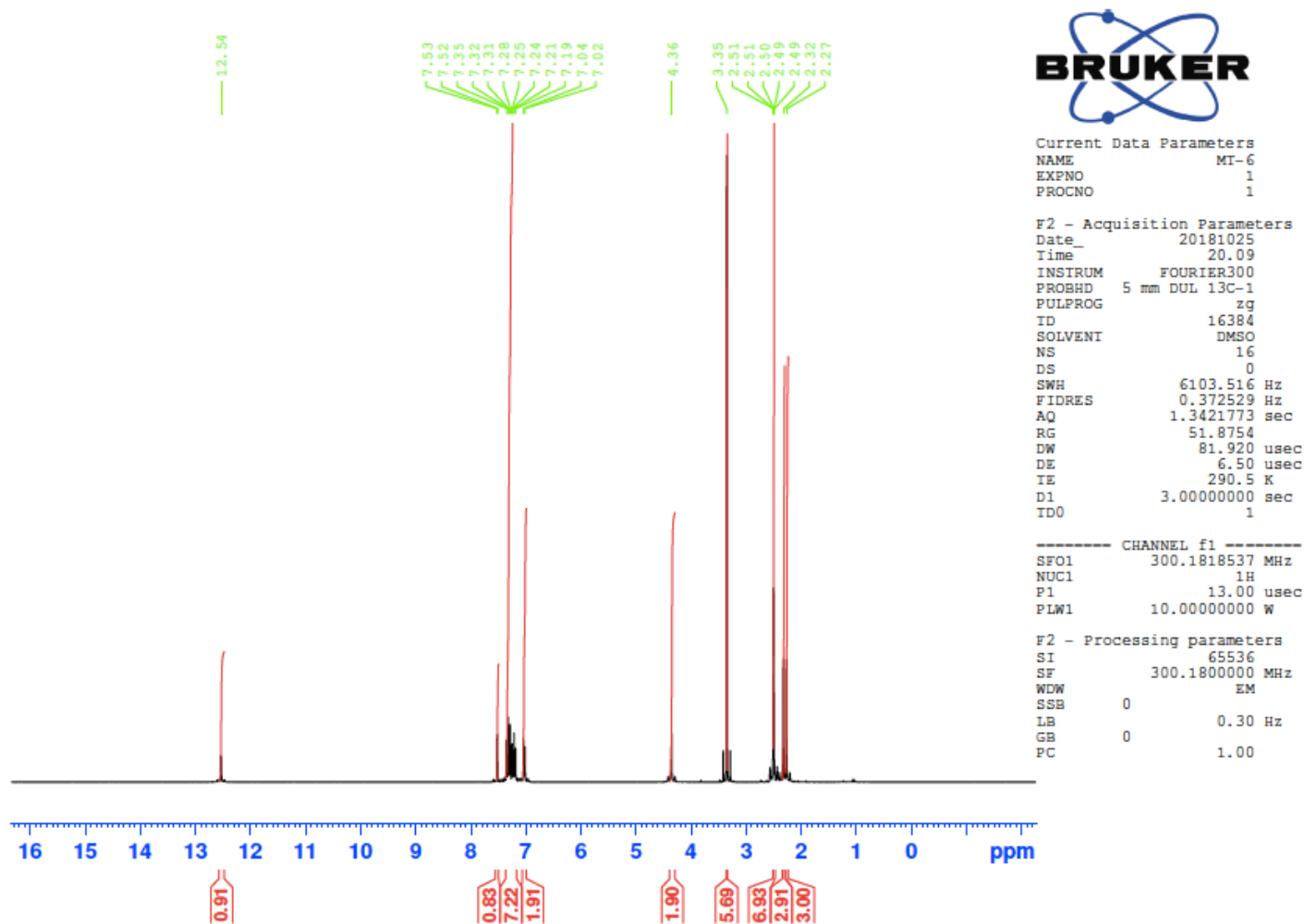
Current Data Parameters
NAME MI-5
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181025
Time 19.07
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 19.366
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.5 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

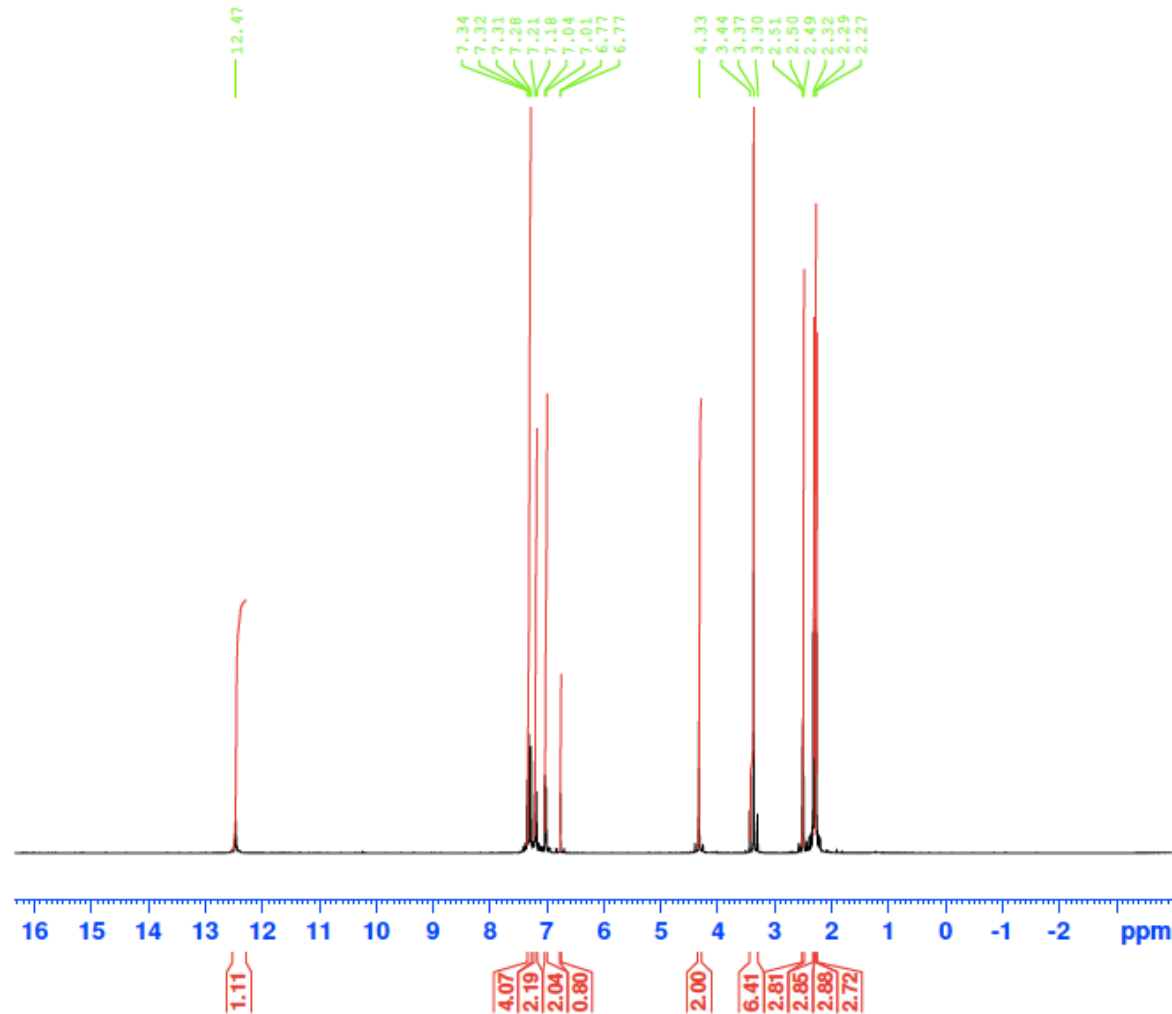
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-26. Bileşik 6'ya ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-27. Bileşik 7'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



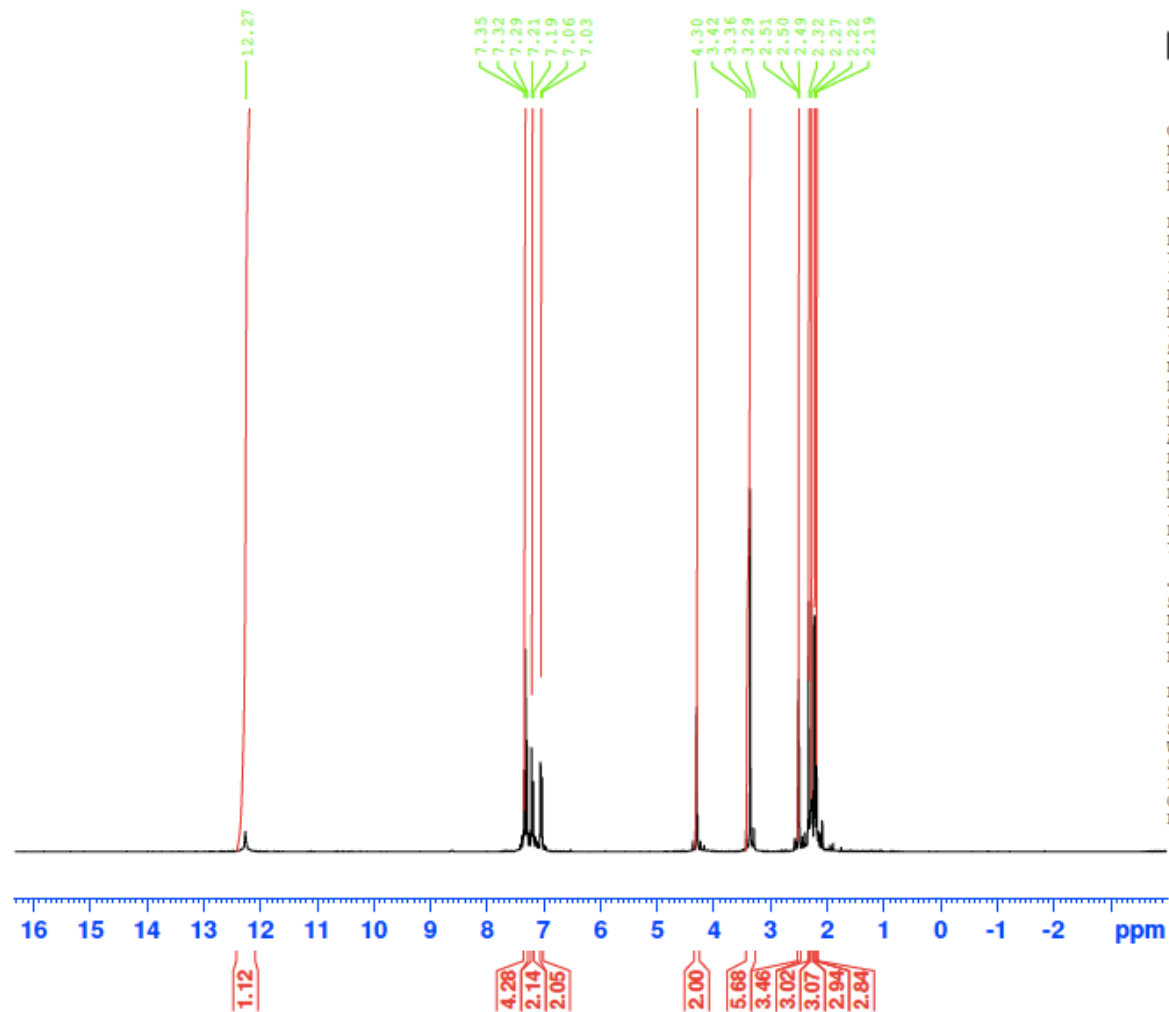
Current Data Parameters
NAME MI-7
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181025
Time_ 21.11
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
ID 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 28.0657
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.4 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-28. Bileşik 8'e ait ^1H -NMR Spektrumu



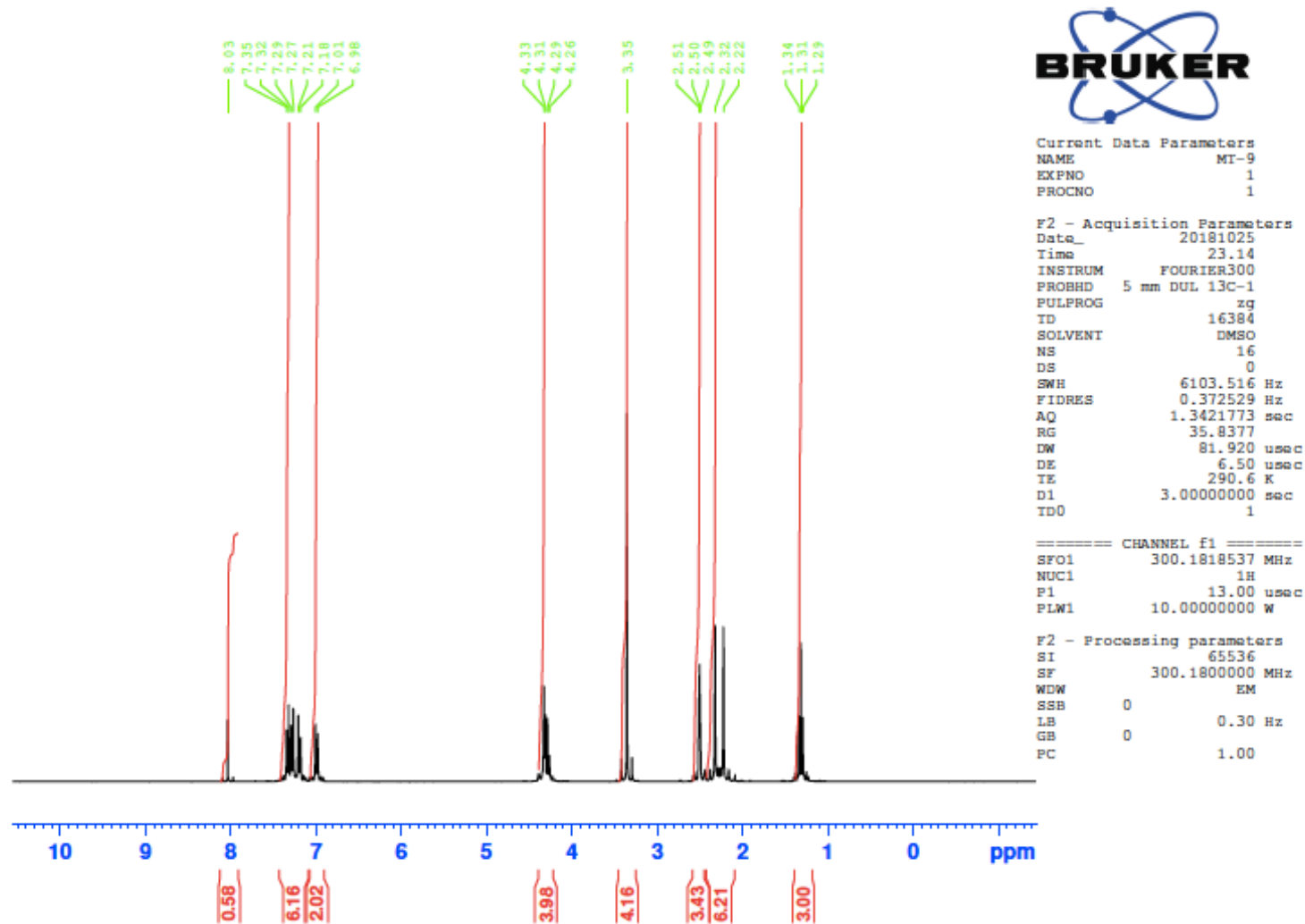
Current Data Parameters
NAME MT-8
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181025
Time 22.12
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
ID 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 34.547
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.4 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

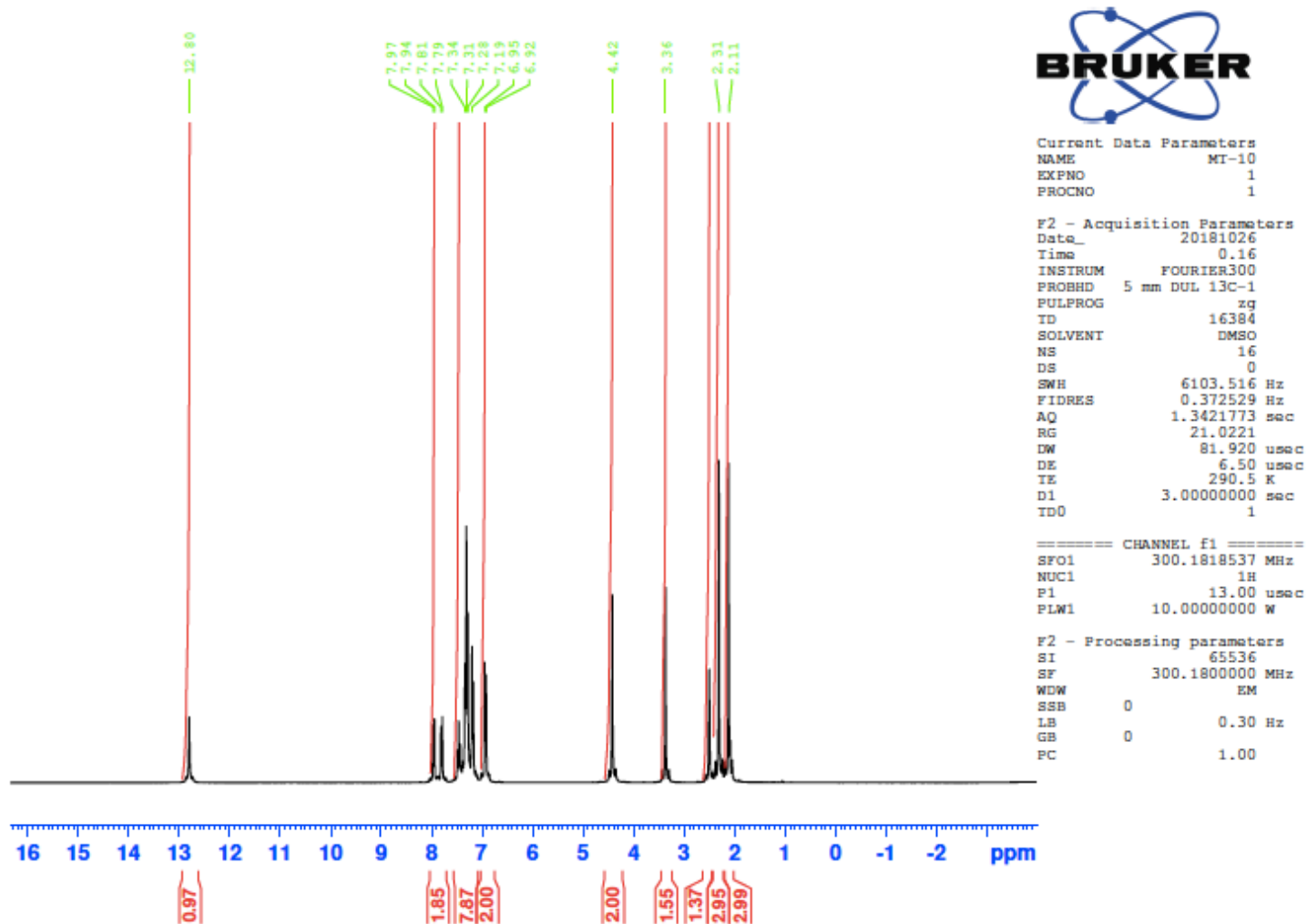
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 ^1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

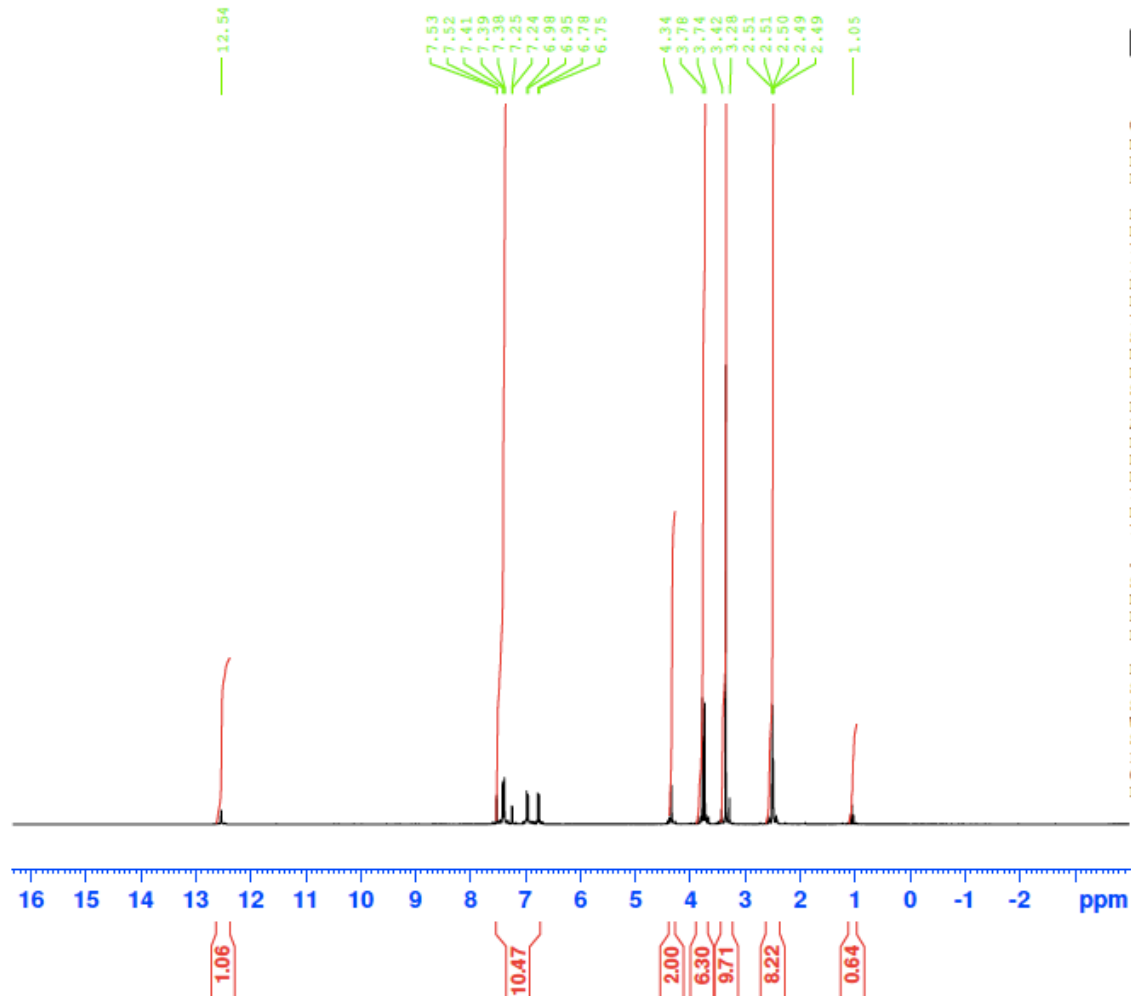
Ek-29. Bileşik 9'a ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-30. Bileşik 10'a ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-31. Bileşik 11'e ait ^1H -NMR Spektrumu



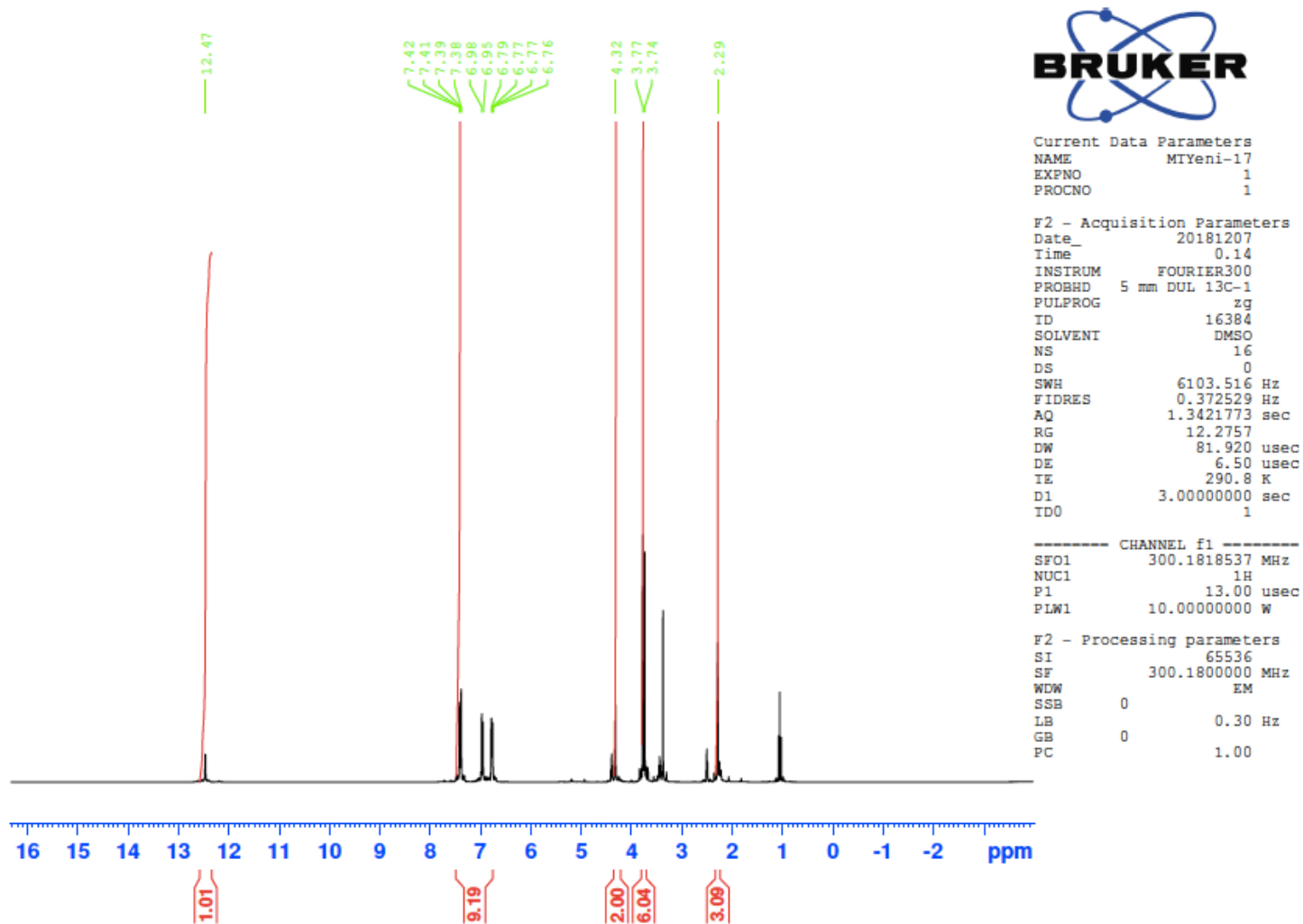
Current Data Parameters
NAME MT-16
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181026
Time 6.27
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 46.5891
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.5 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

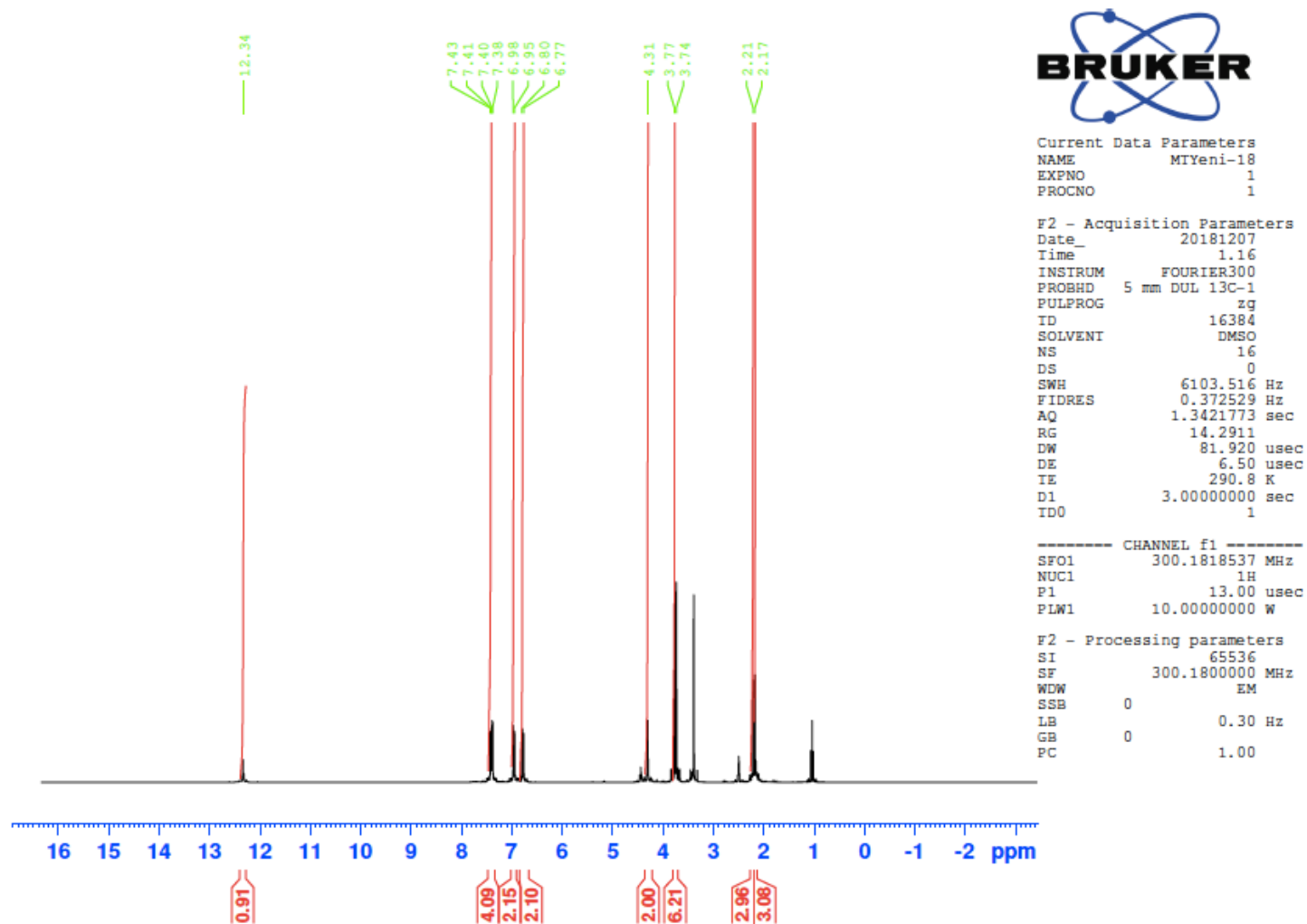
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

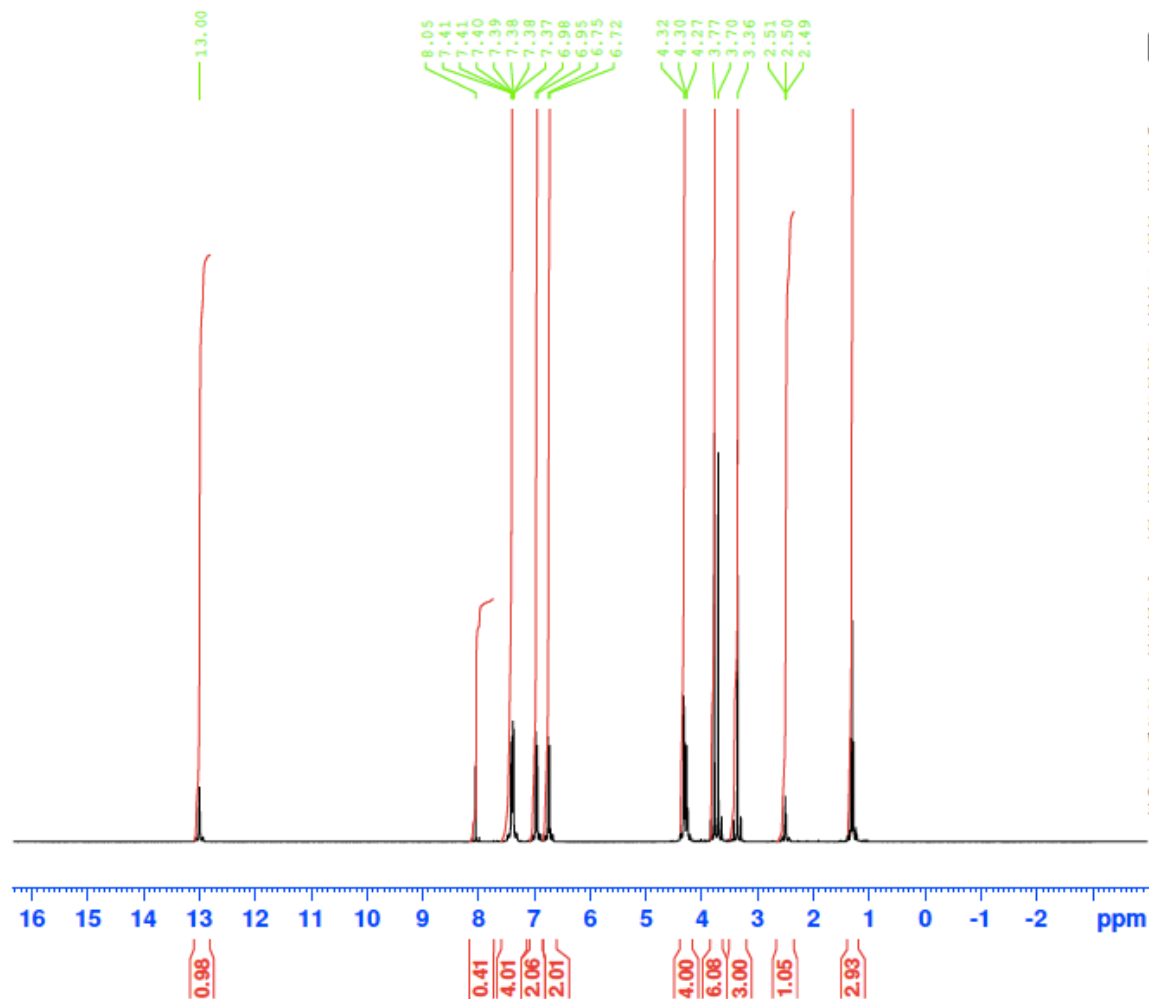
Ek-32. Bileşik 12'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-33. Bileşik 13'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-34. Bileşik 14'e ait ¹H-NMR Spektrumu



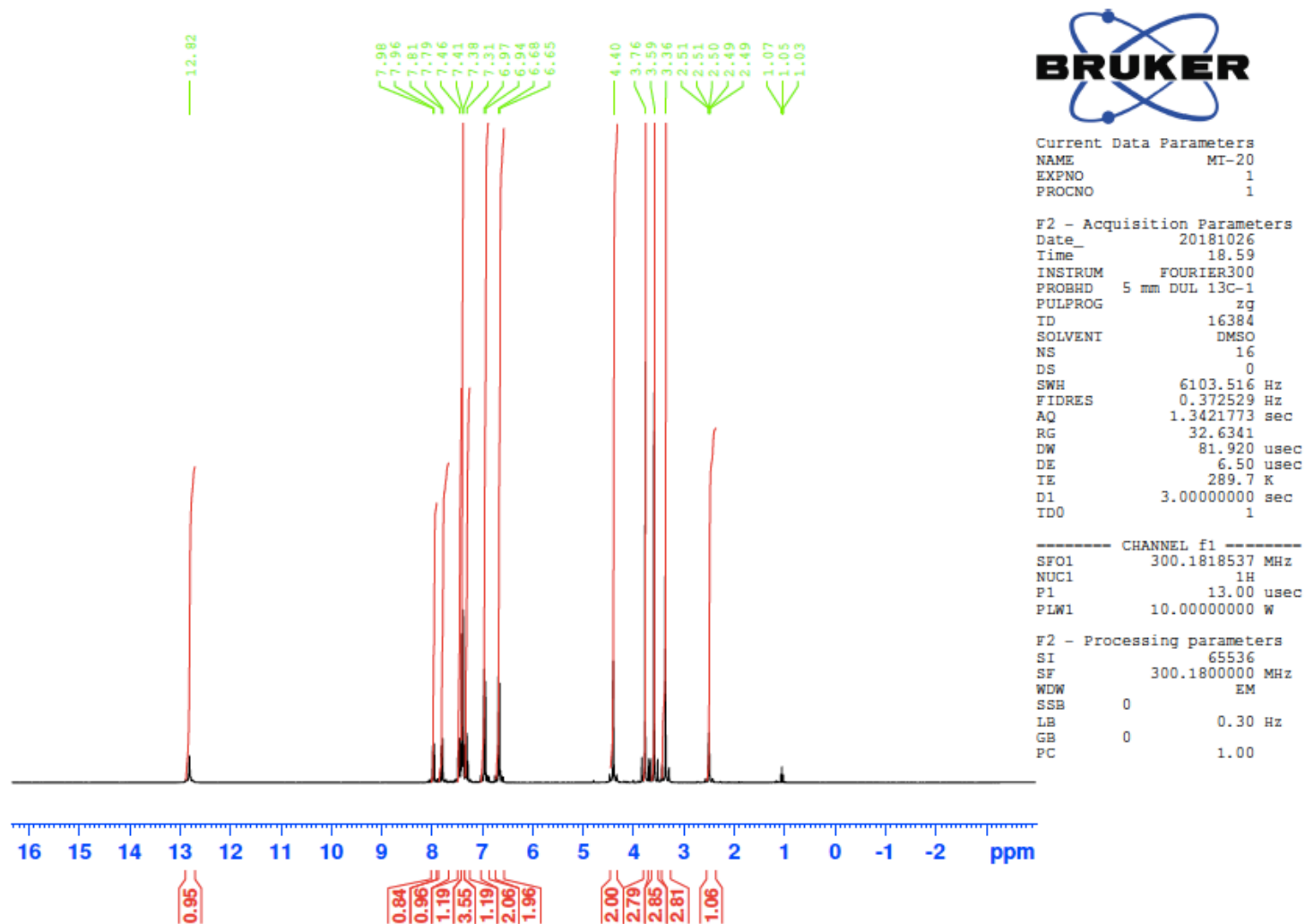
Current Data Parameters
NAME MI-19
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181026
Time 17.57
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 26.3712
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 289.8 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

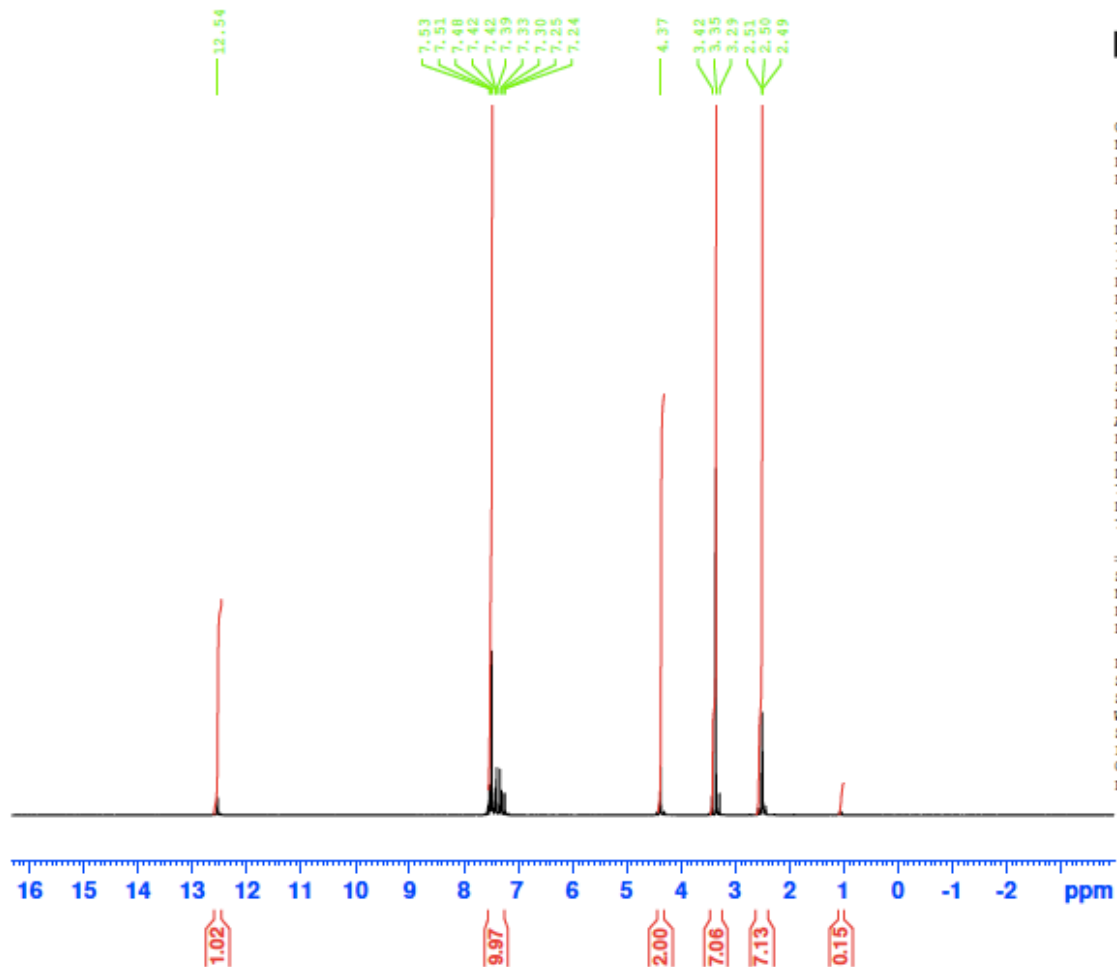
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-35. Bileşik 15'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Ek-36. Bileşik 16'ya ait ^1H -NMR Spektrumu



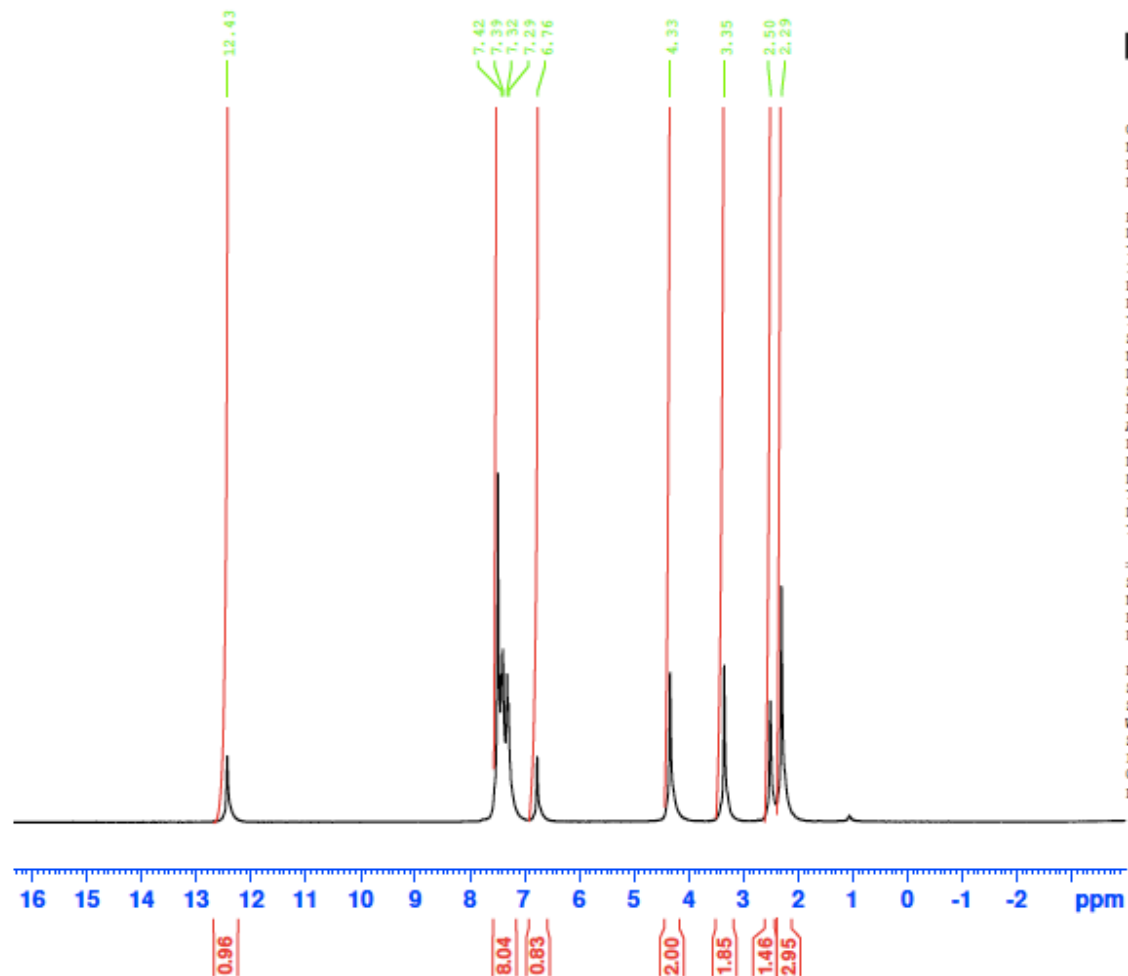
Current Data Parameters
NAME MI-11
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181026
Time 1.18
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 58.098
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.5 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-37. Bileşik 17'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



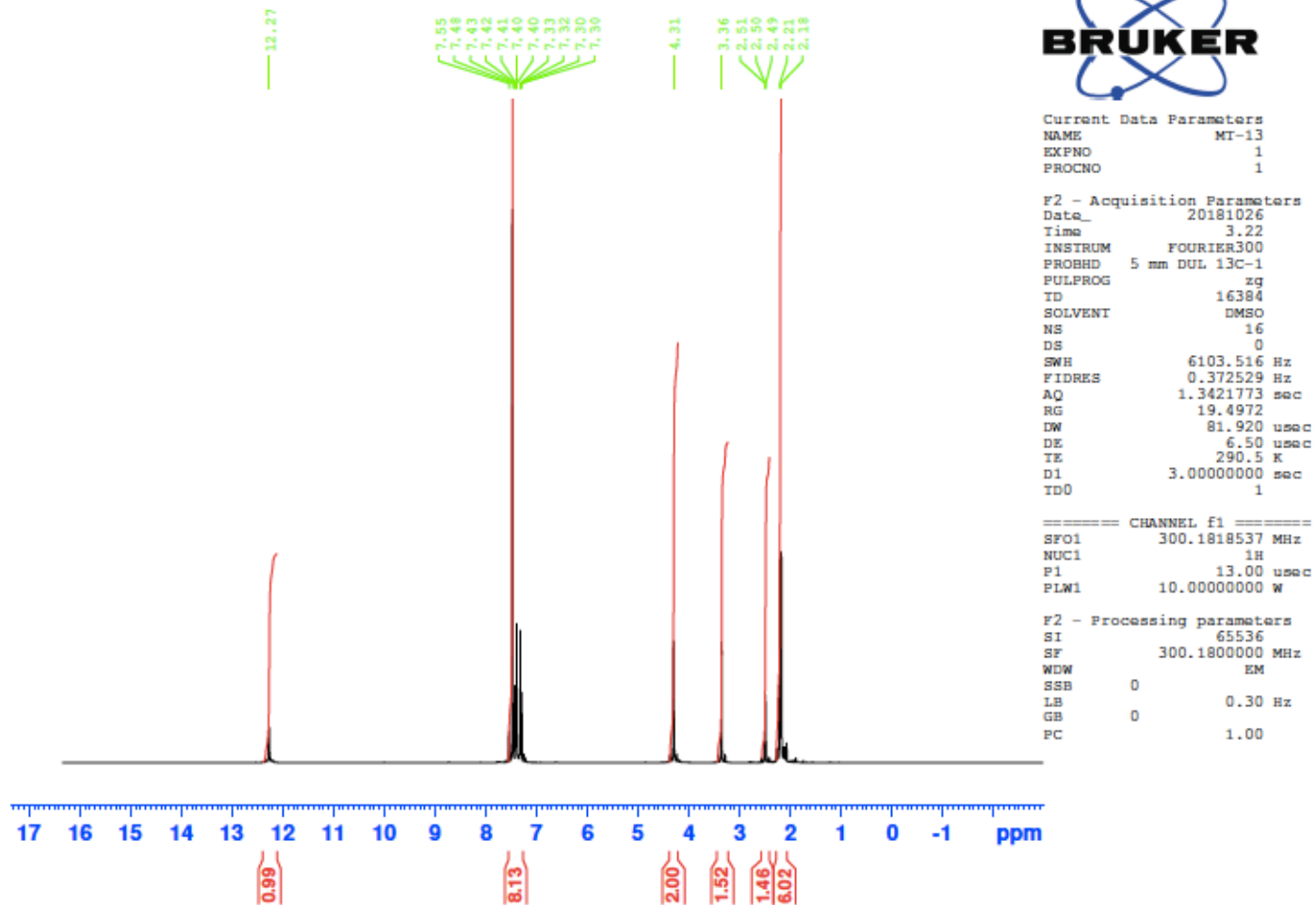
Current Data Parameters
NAME MT-12
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181026
Time 2.20
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 31.0397
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.6 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

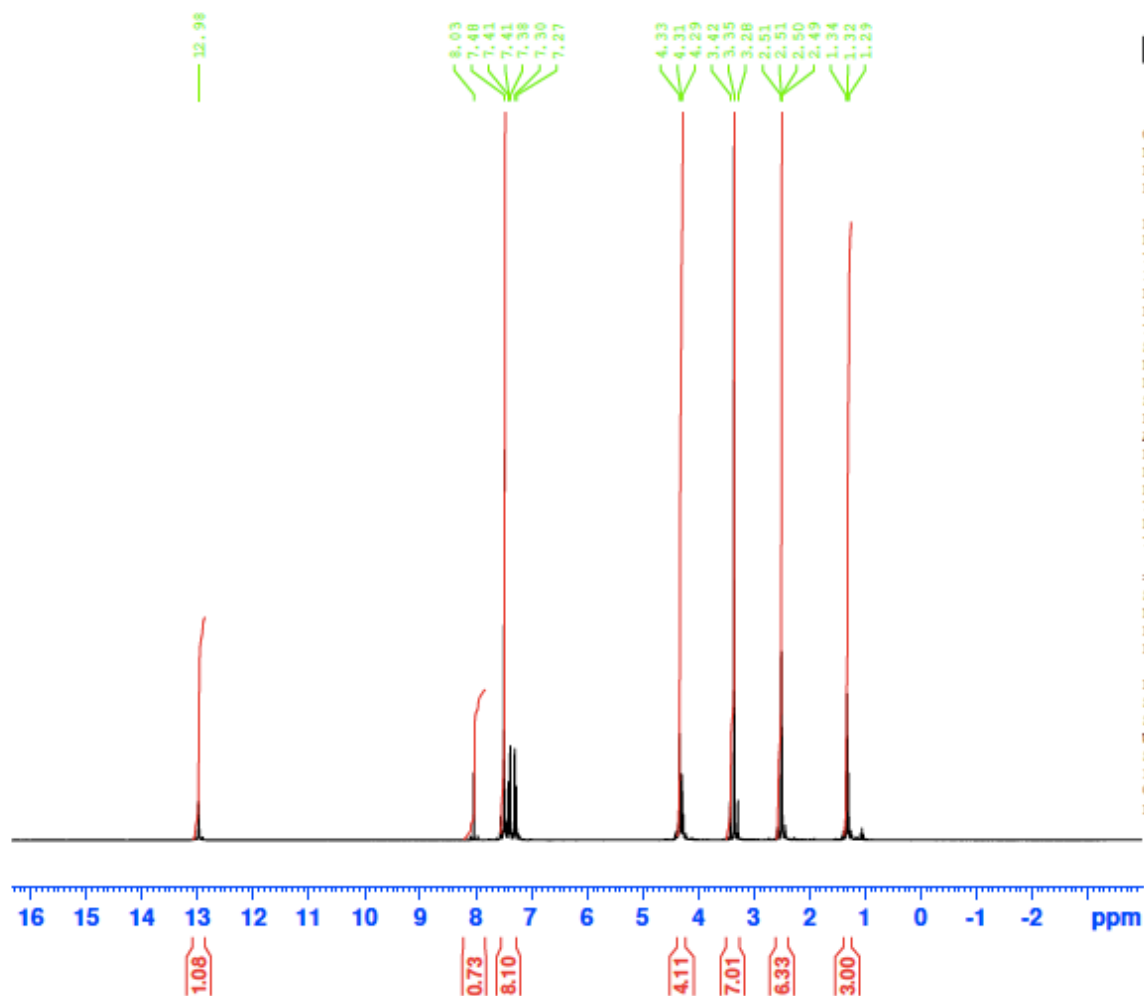
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-38. Bileşik 18'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Ek-39. Bileşik 19'a ait ¹H-NMR Spektrumu



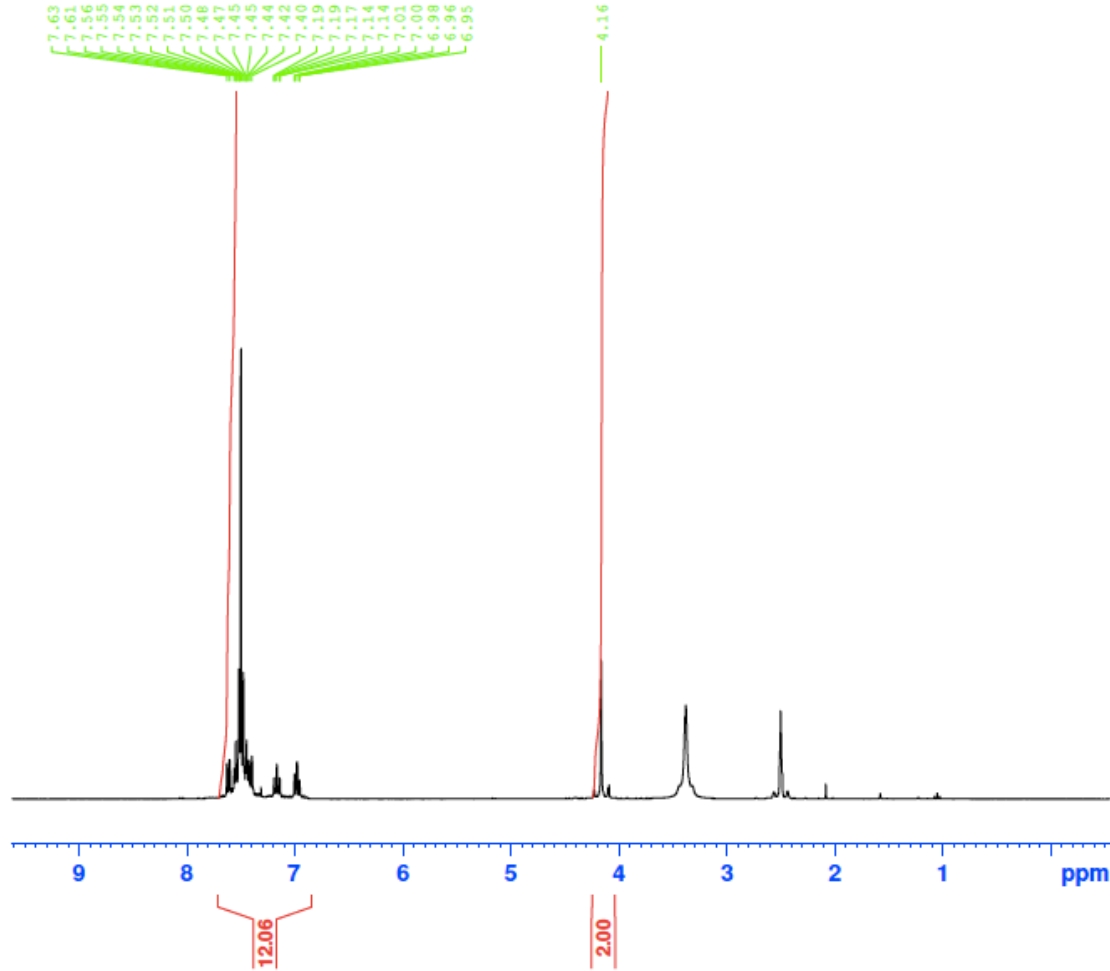
Current Data Parameters
NAME MT-14
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181026
Time 4.24
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 50.6928
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.5 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek-40. Bileşik 20'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



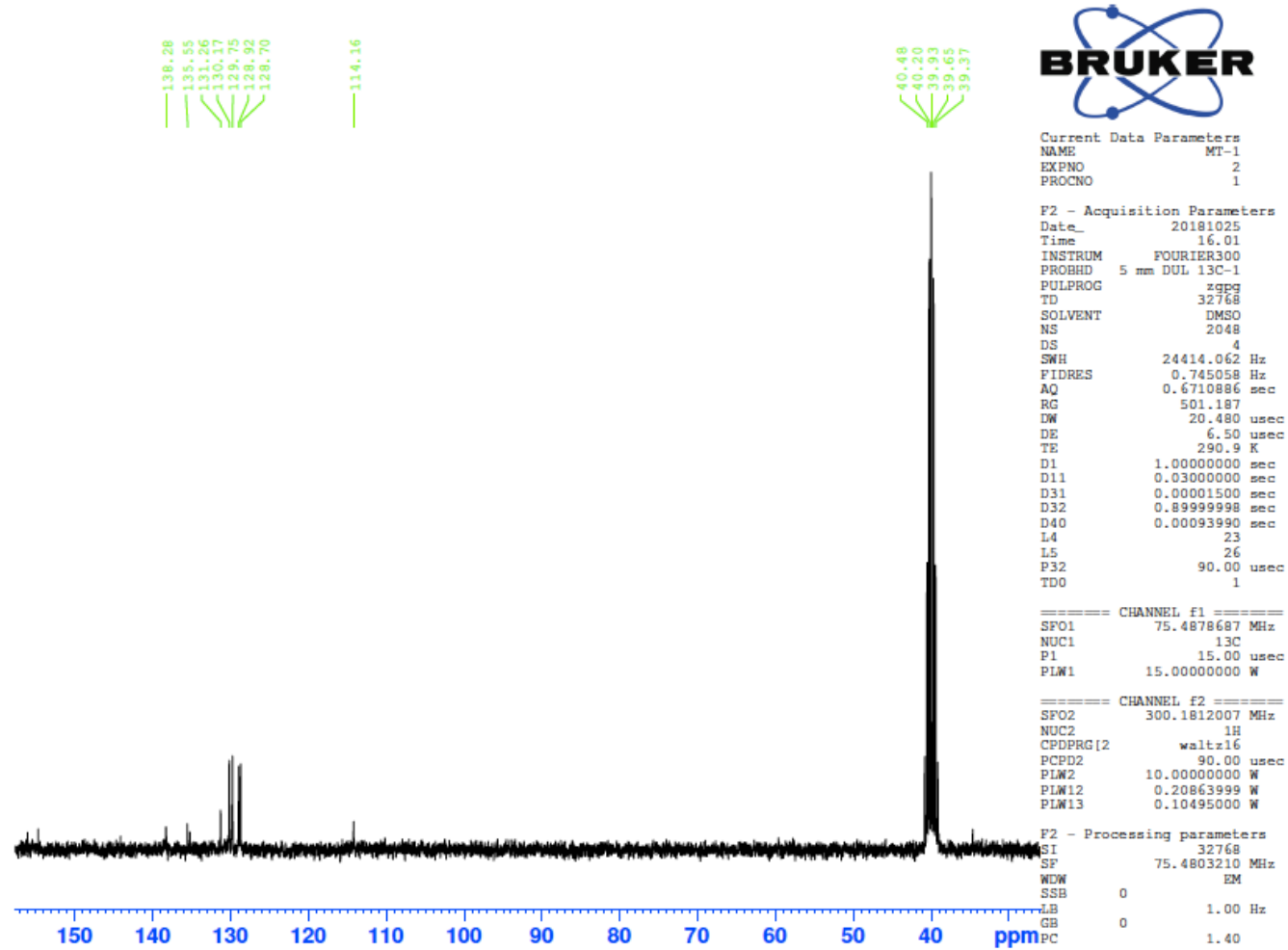
Current Data Parameters
NAME MYeni-15
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181206
Time 23.12
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 30.0852
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 290.9 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

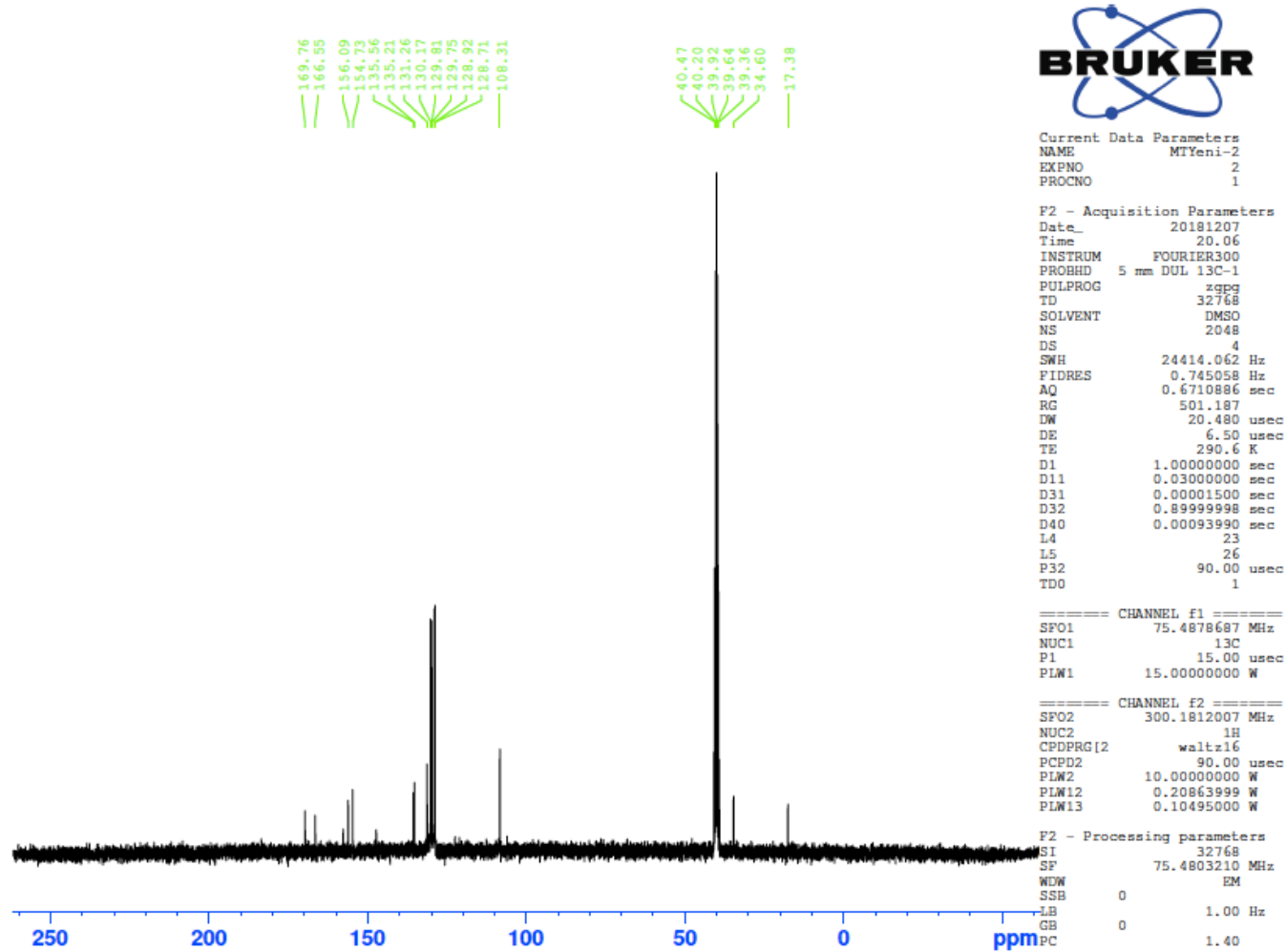
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

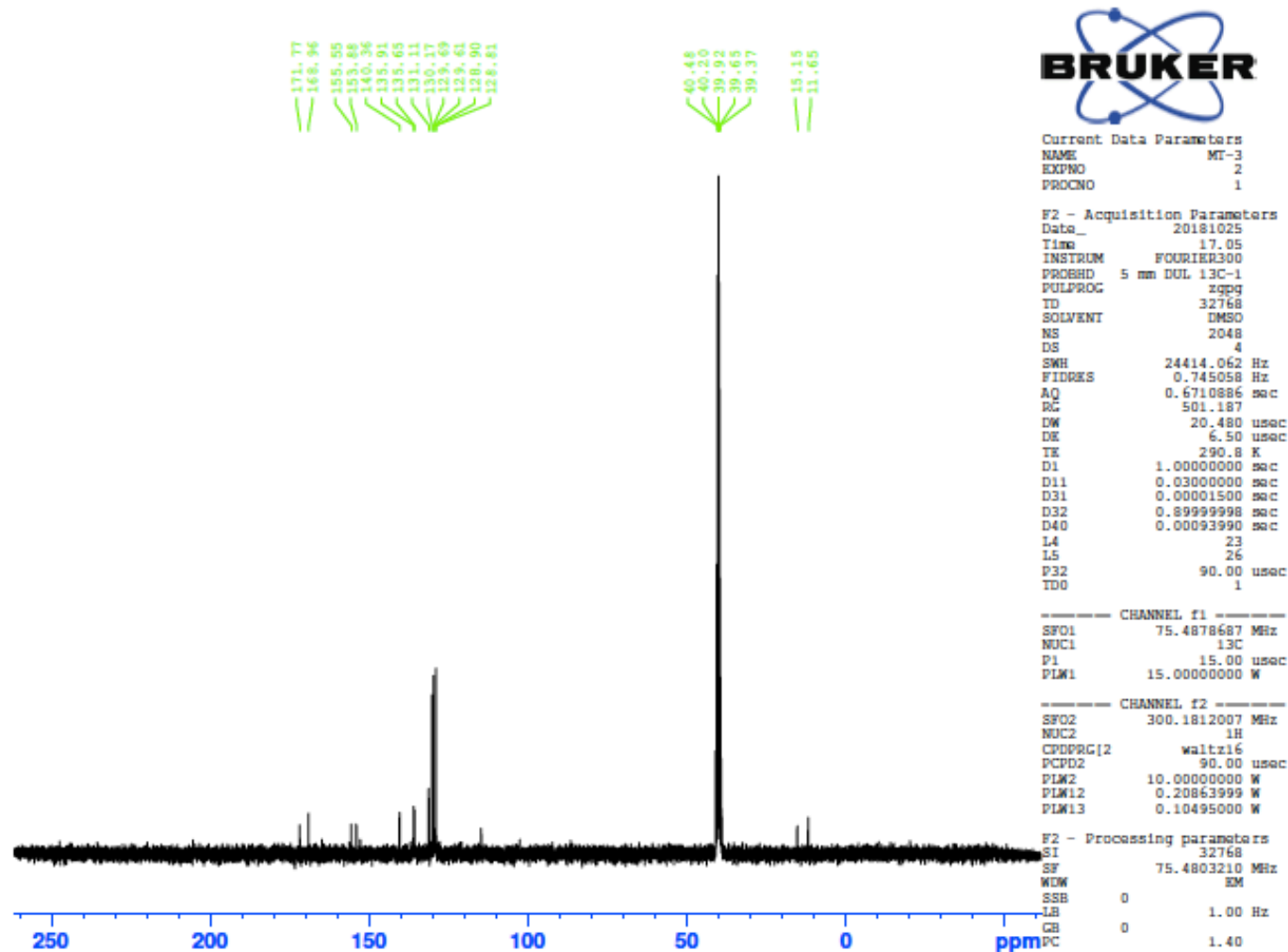
Ek-41. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



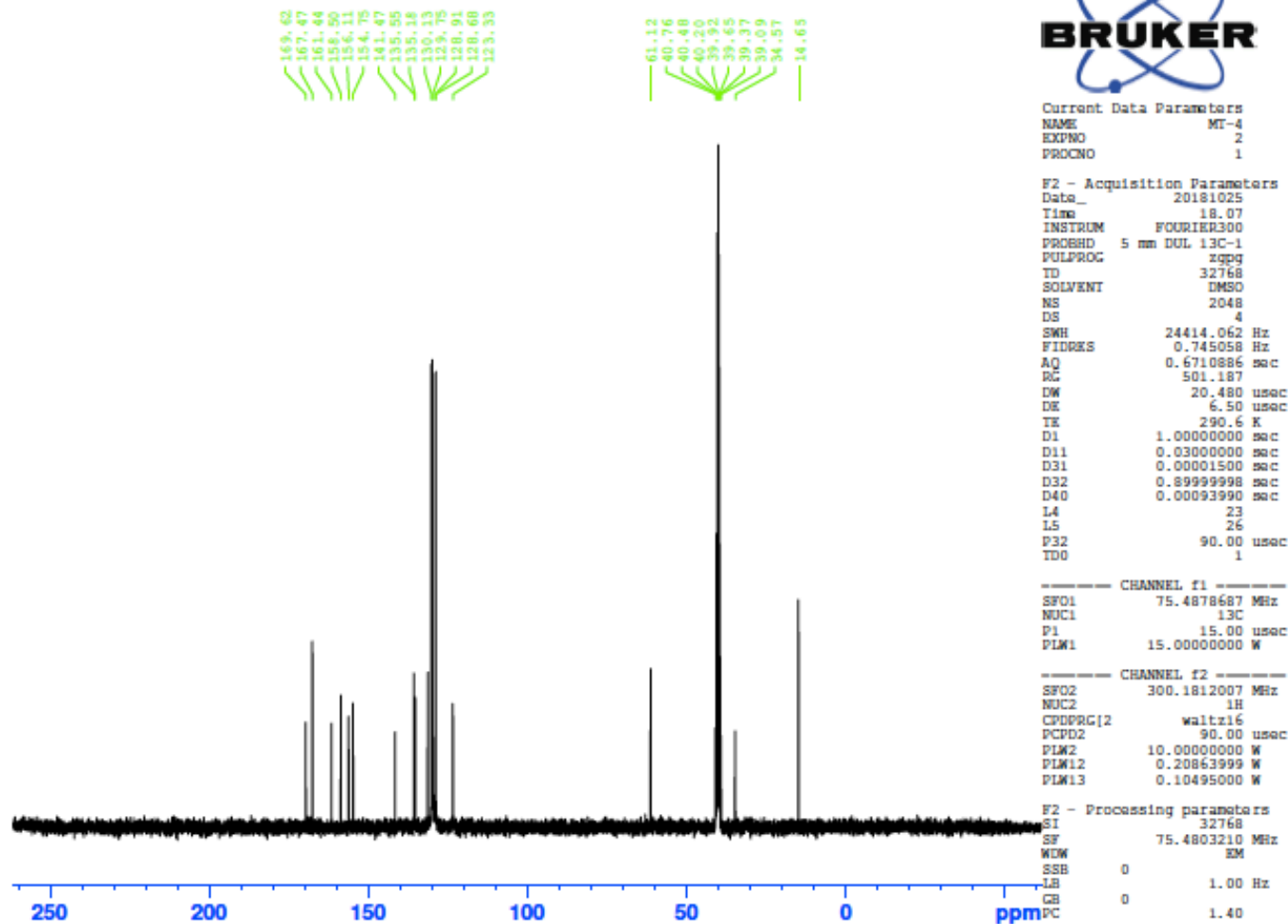
Ek-42. Bileşik 2'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu



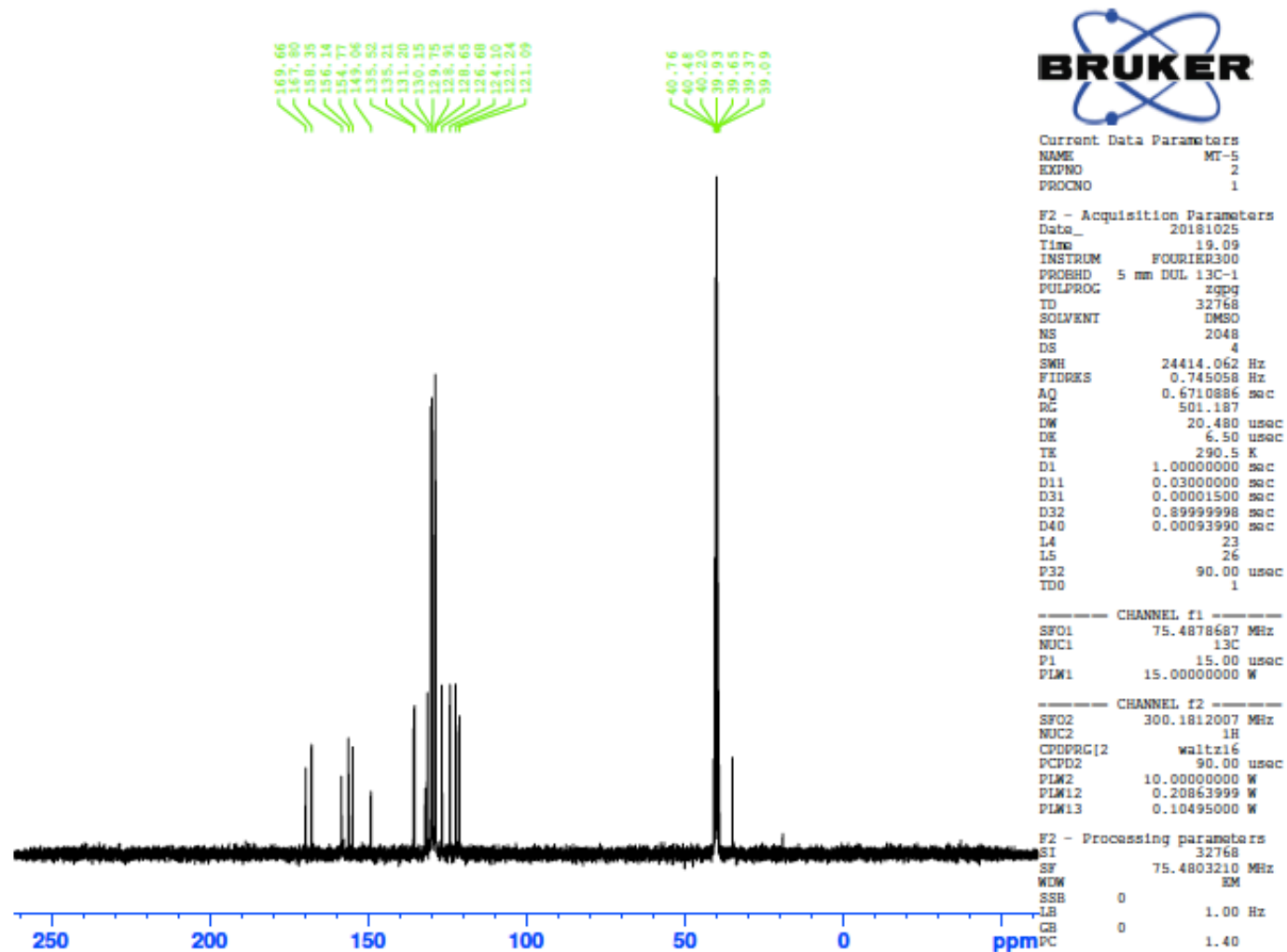
Ek-43. Bileşik 3'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



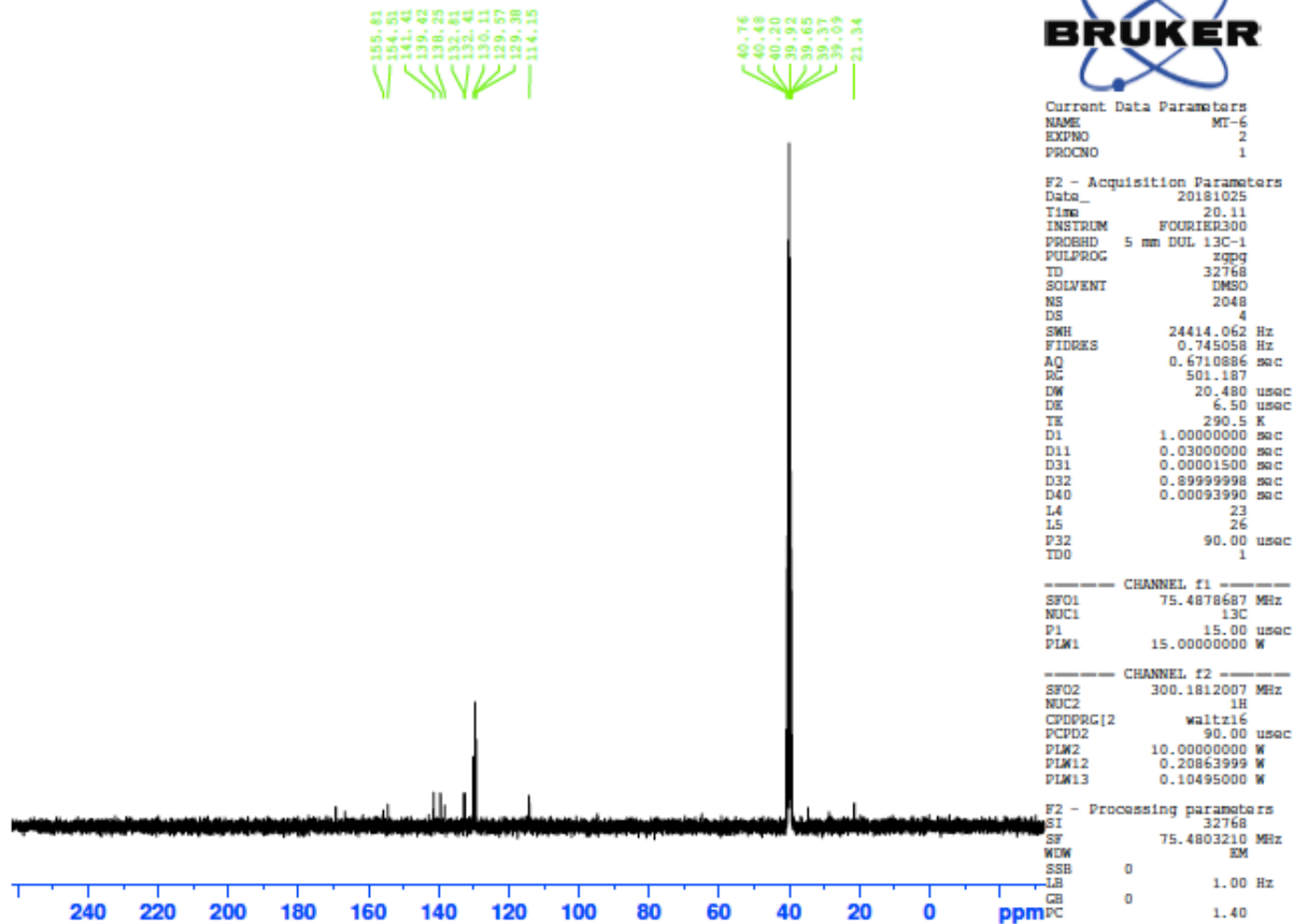
Ek-44. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



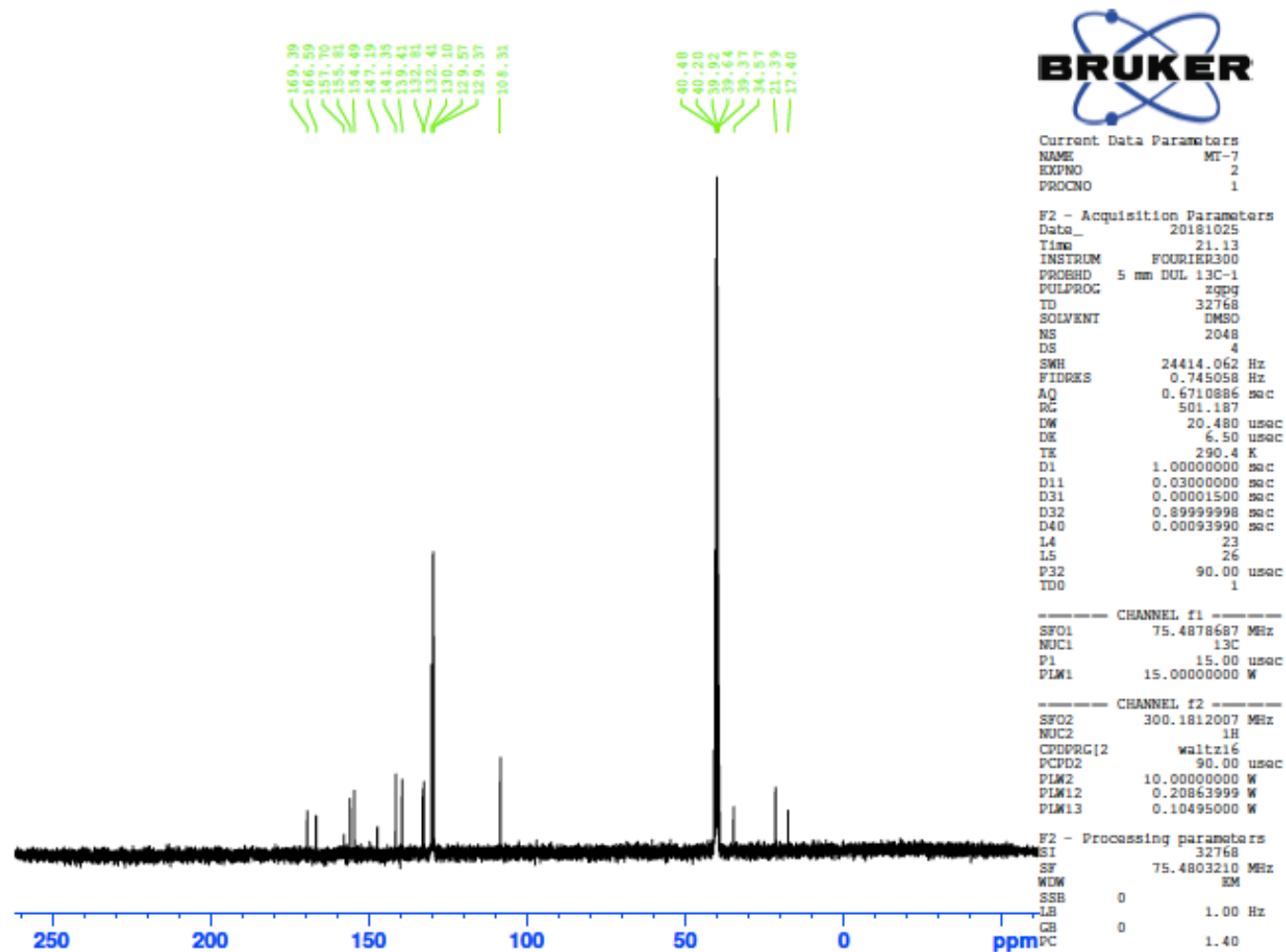
Ek-45. Bileşik 5'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



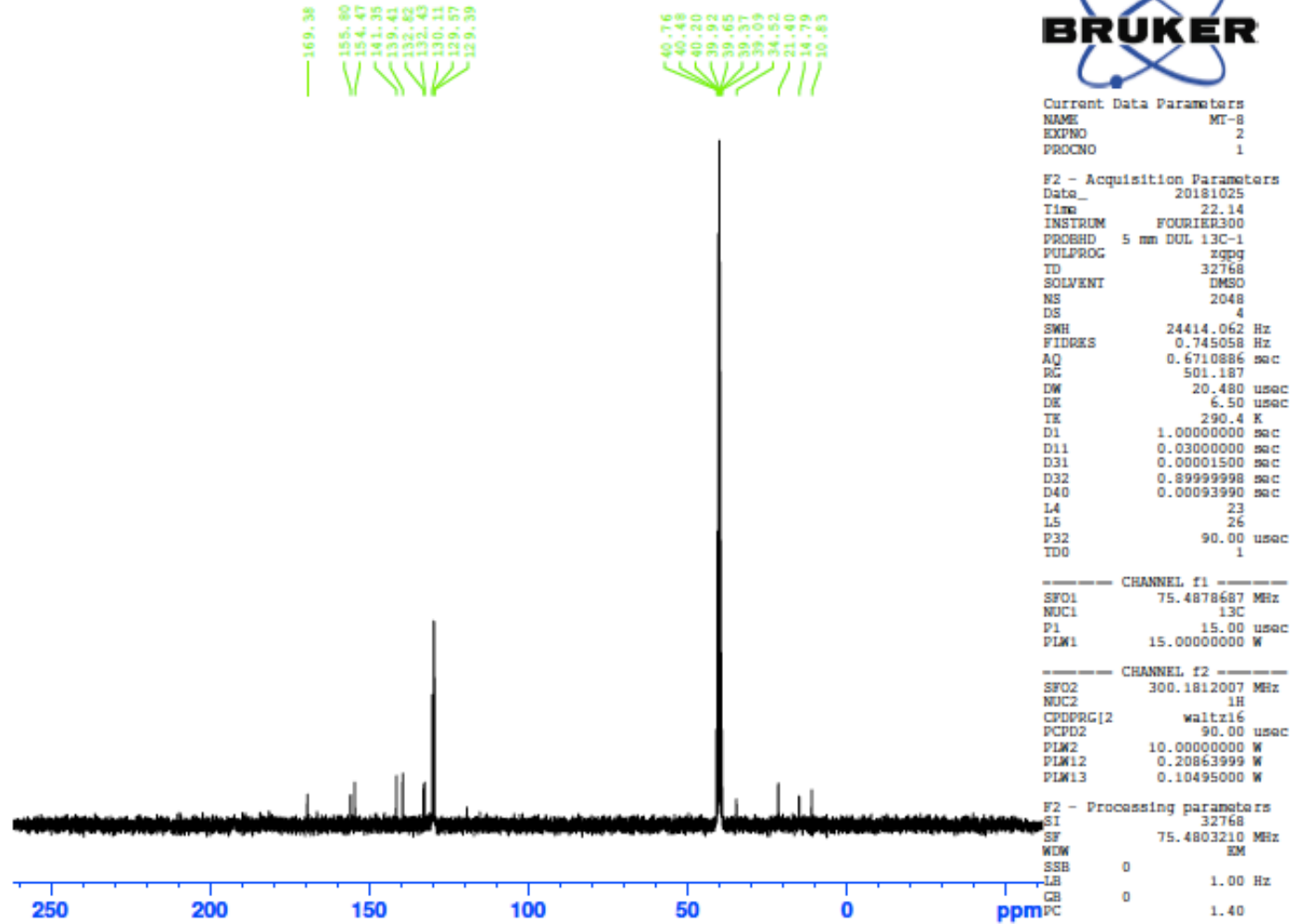
Ek-46. Bileşik 6'ya ait ¹³C-NMR Spektrumu



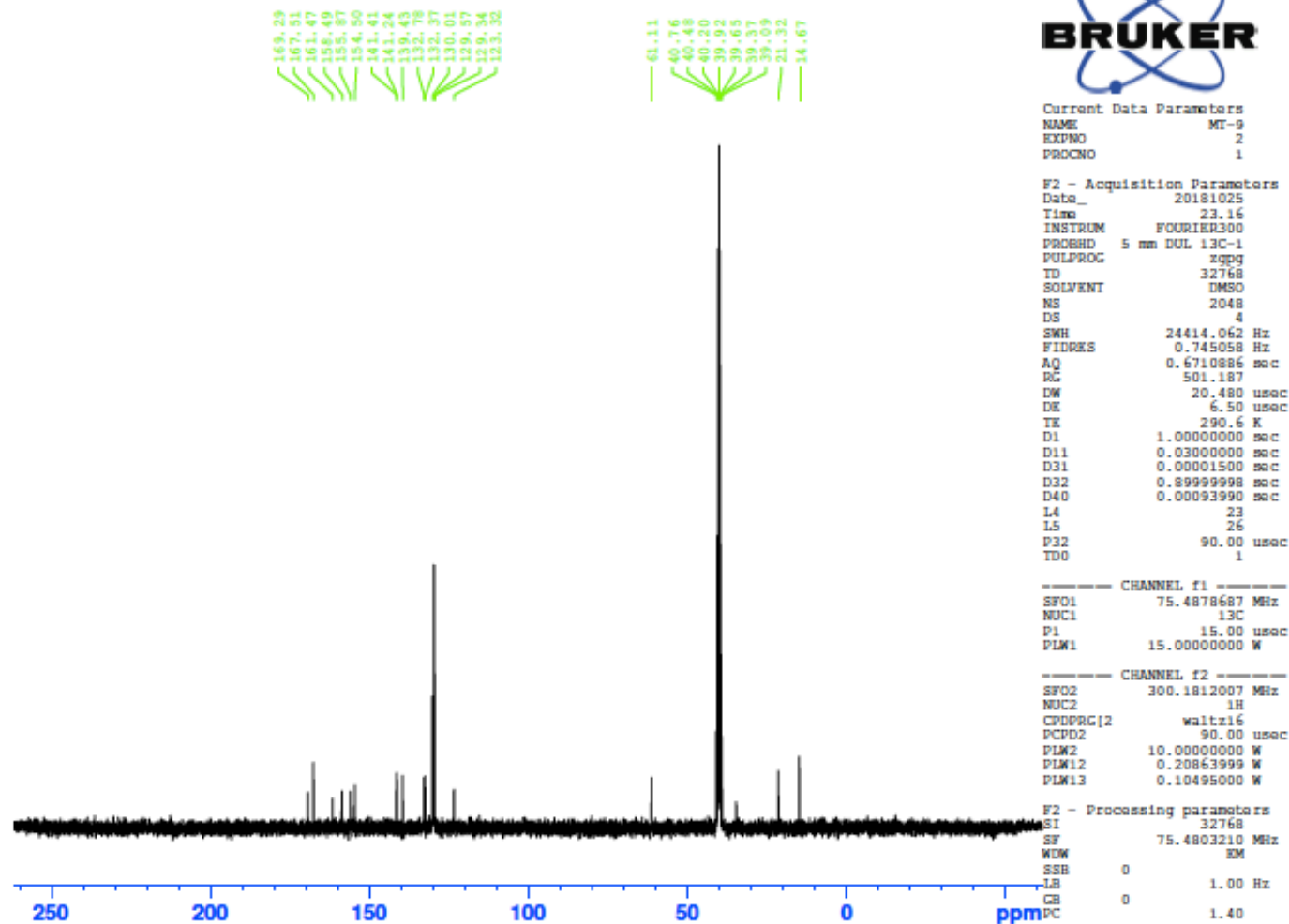
Ek-47. Bileşik 7'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu



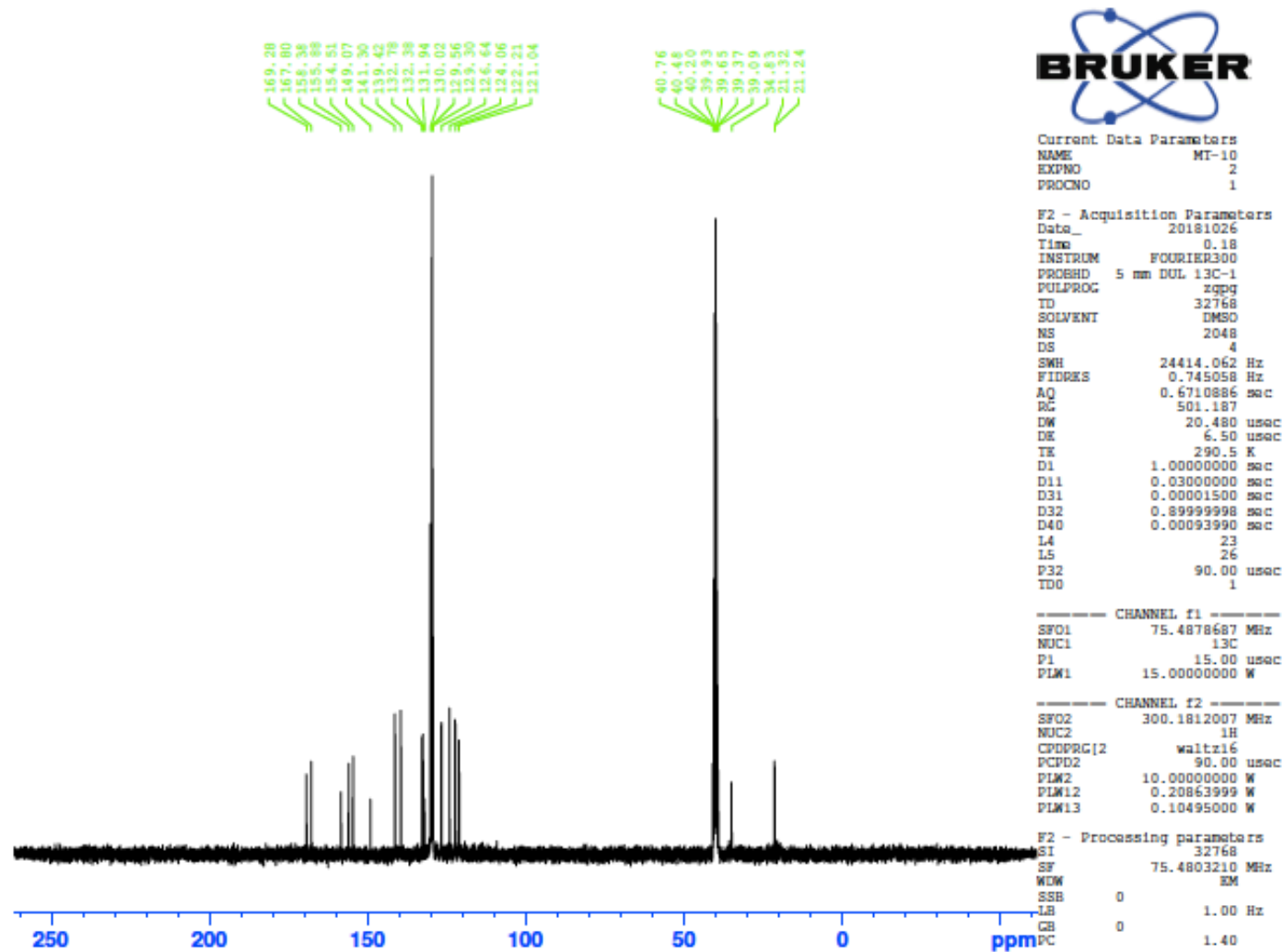
Ek-48. Bileşik 8'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



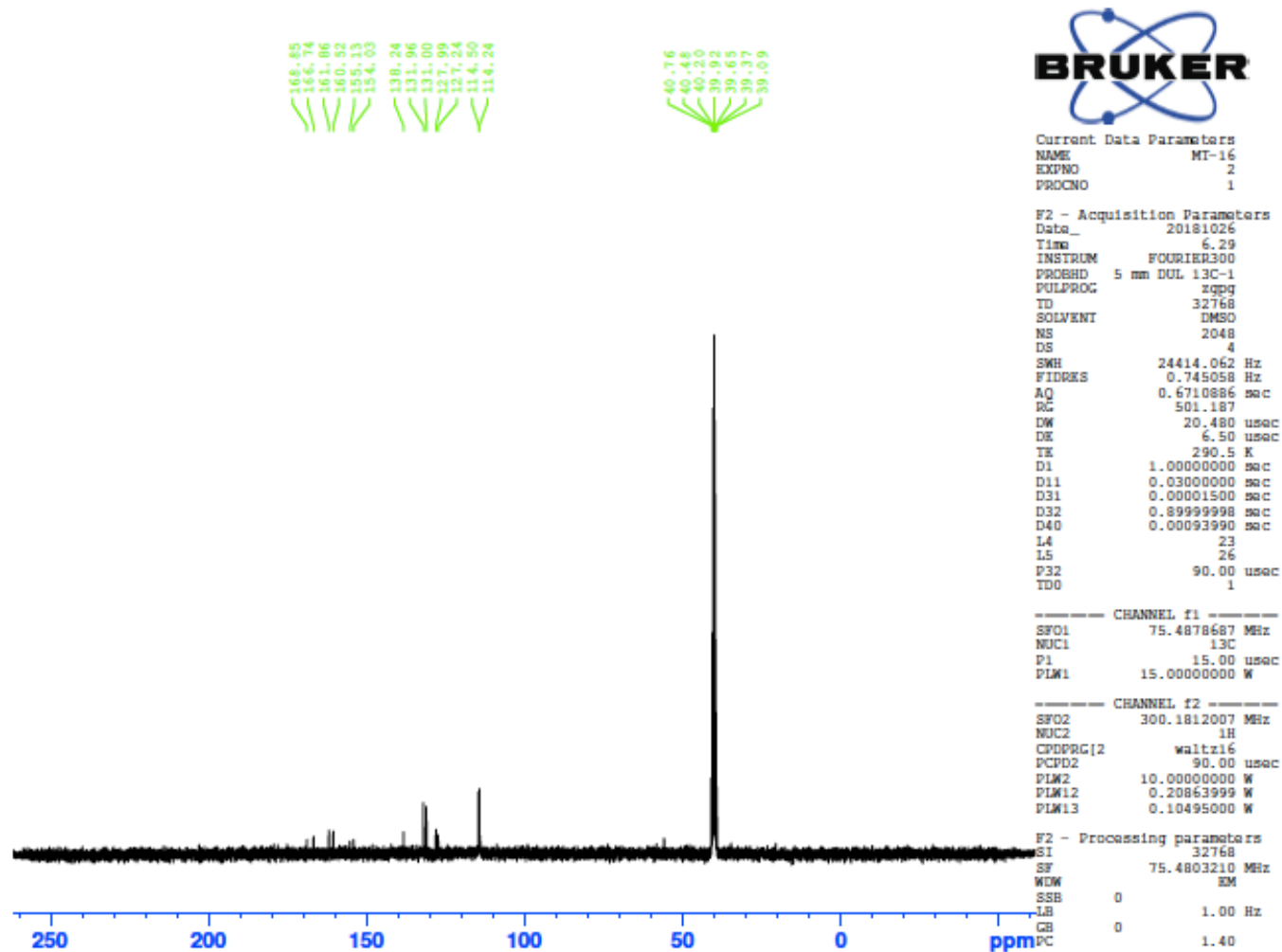
Ek-49. Bileşik 9'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



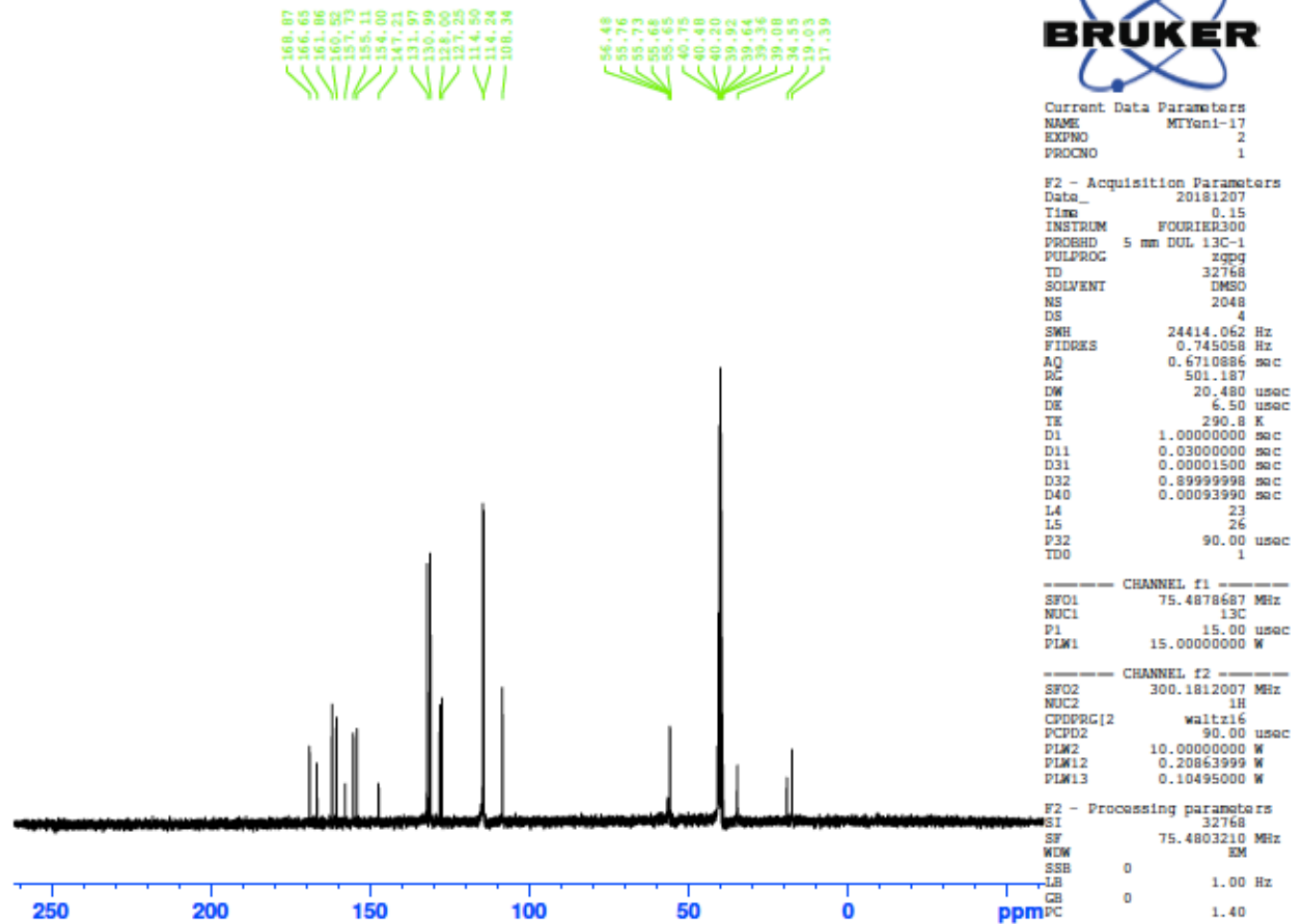
Ek-50. Bileşik 10'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



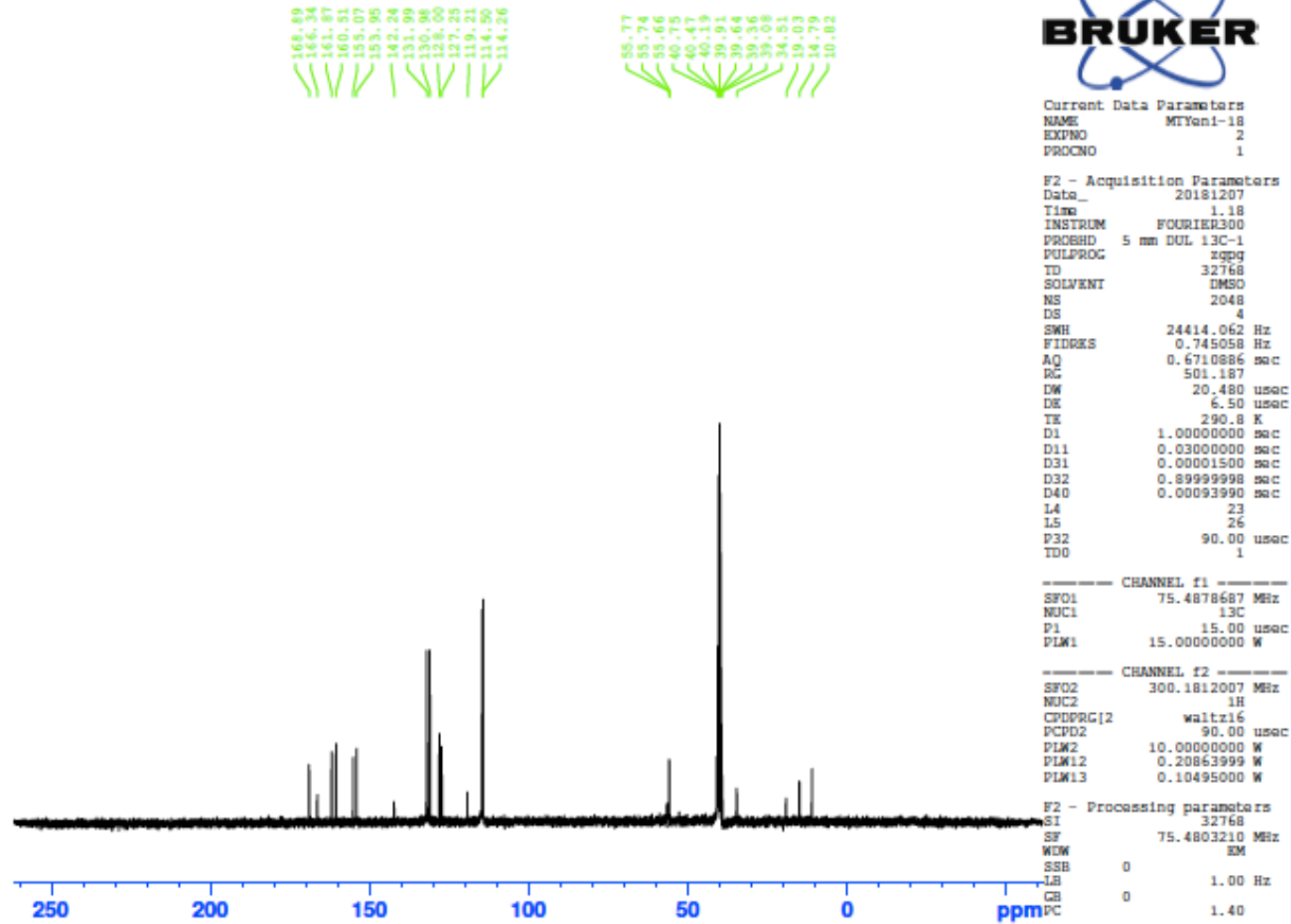
Ek-51. Bileşik 11'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



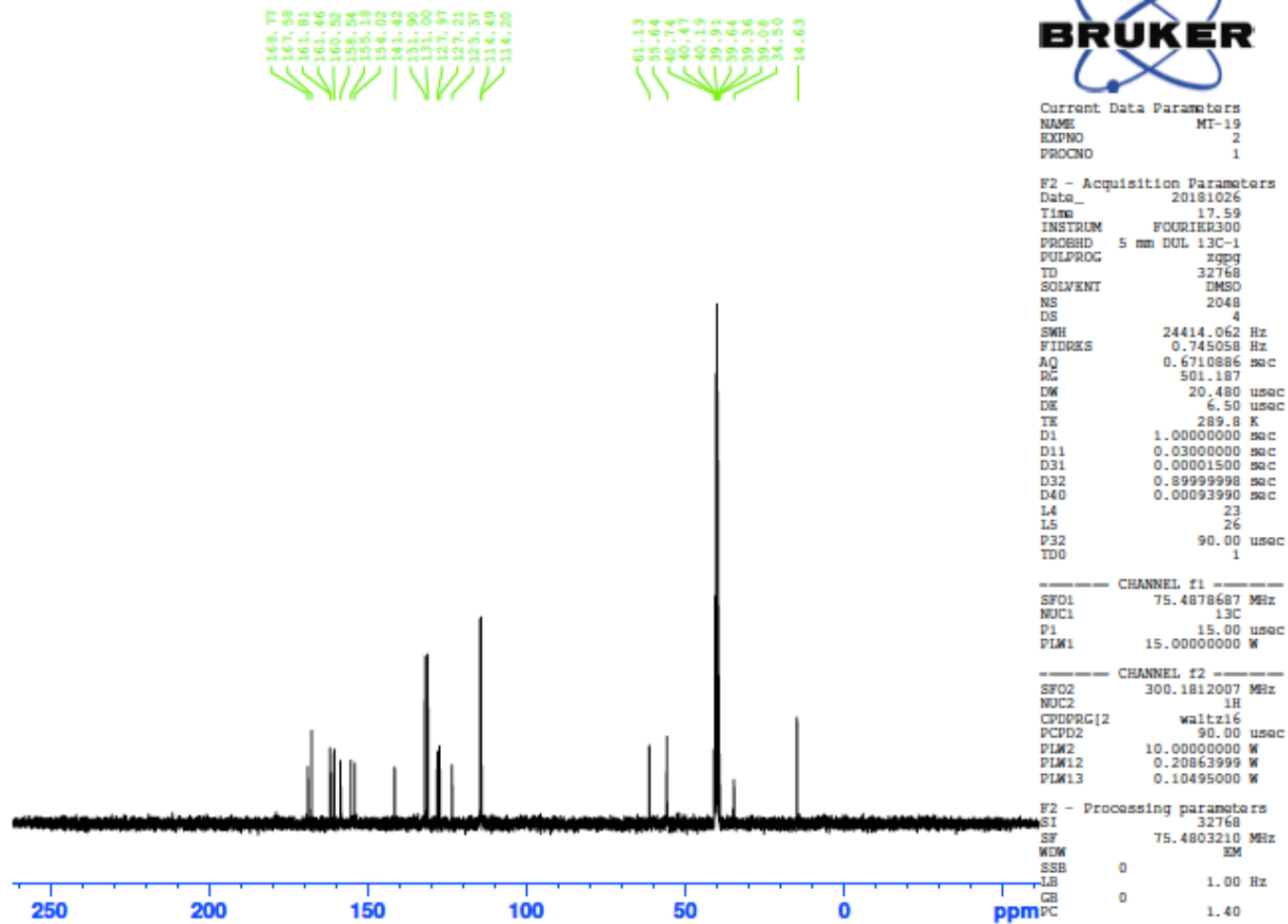
Ek-52. Bileşik 12'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu



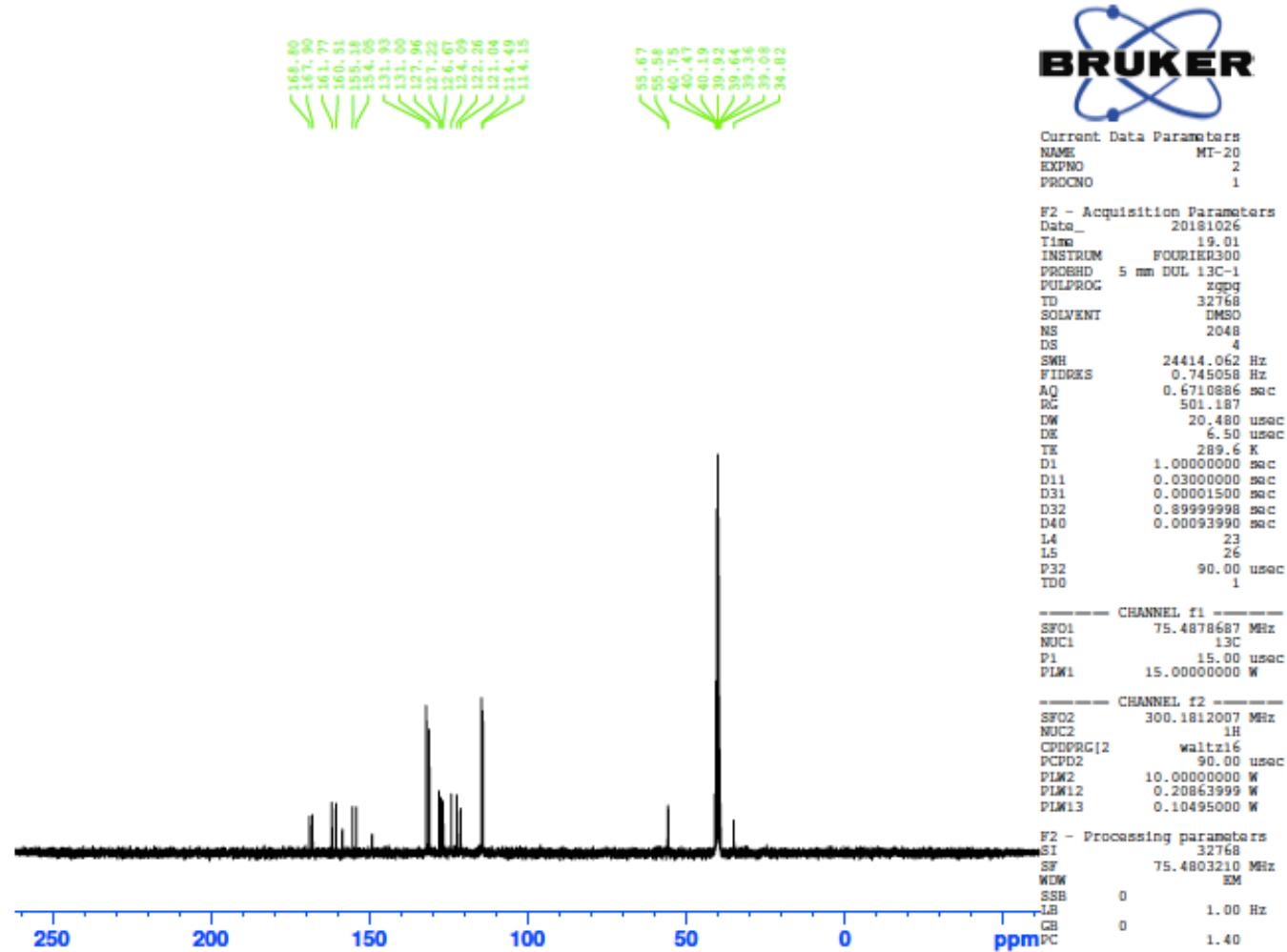
Ek-53. Bileşik 13'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



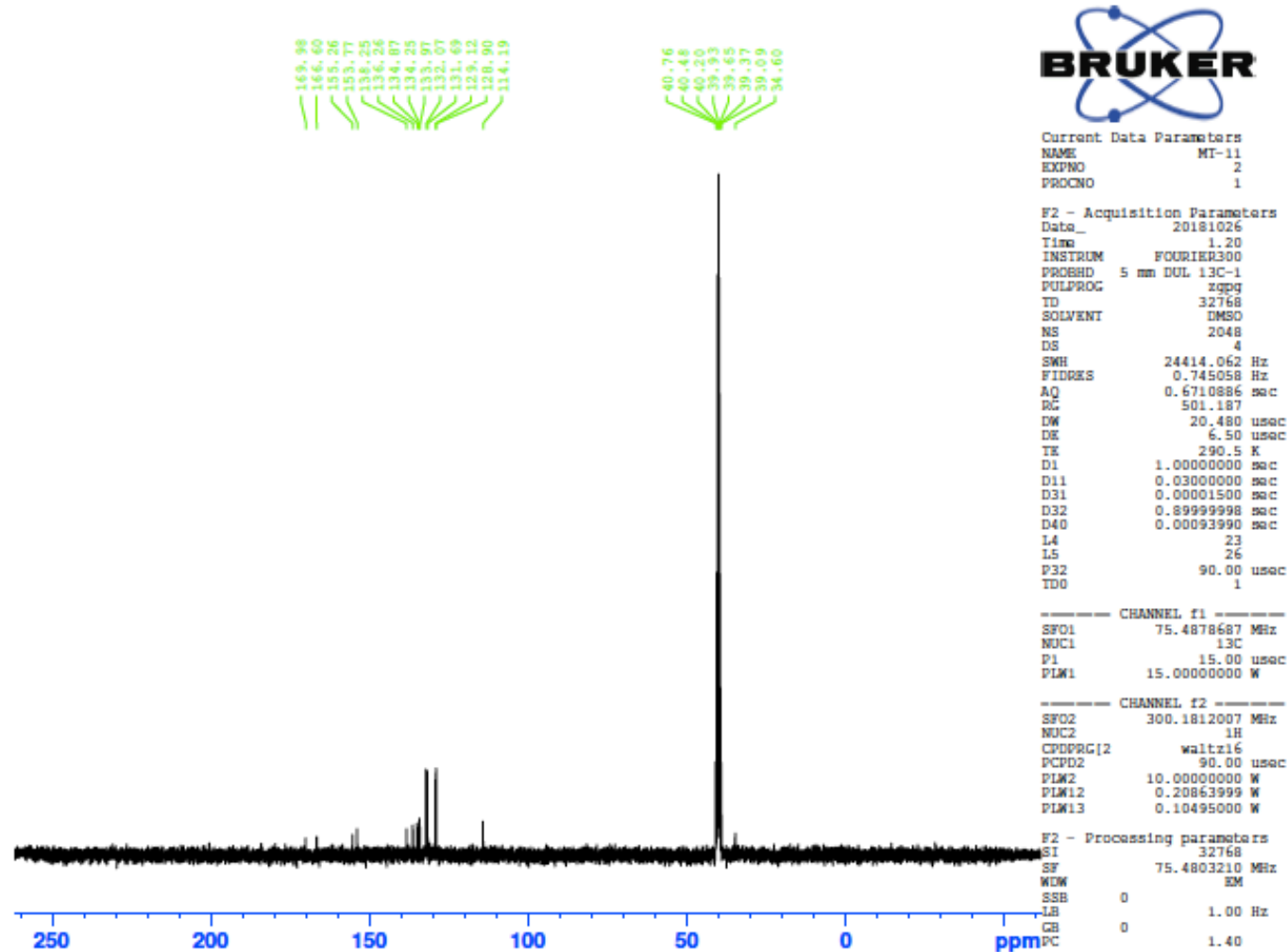
Ek-54. Bileşik 14'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



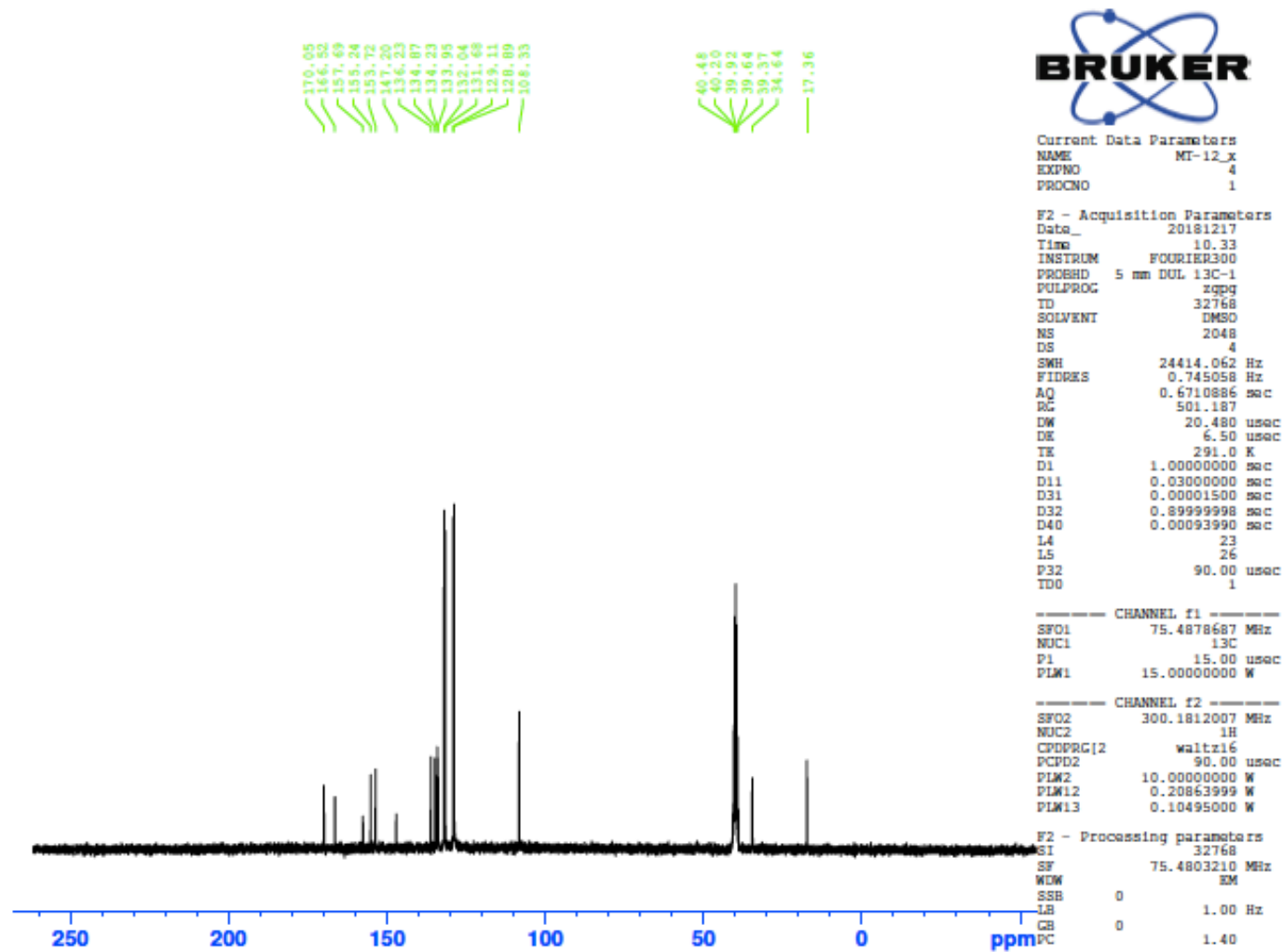
Ek-55. Bileşik 15'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



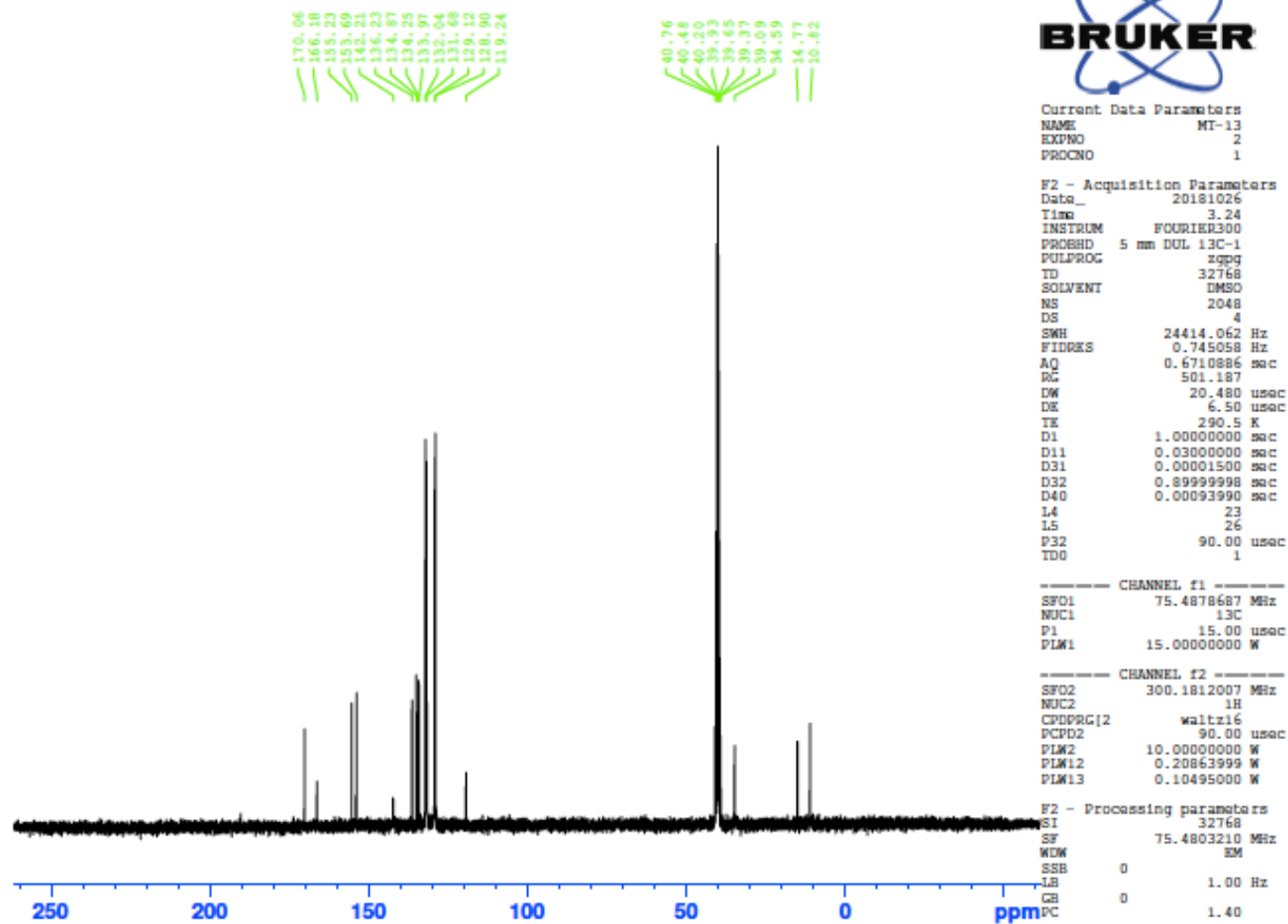
Ek-56. Bileşik 16'ya ait ¹³C-NMR Spektrumu



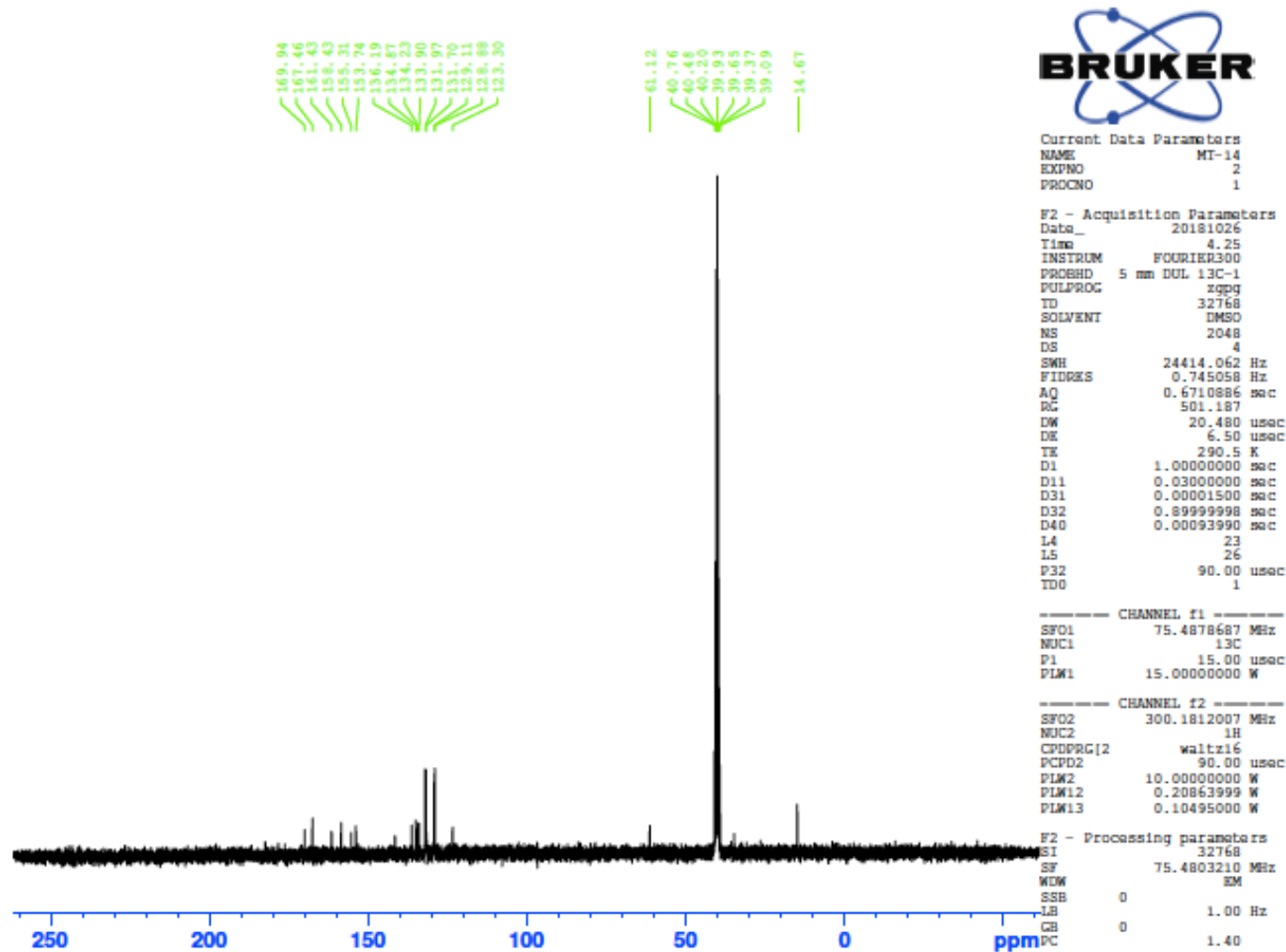
Ek-57. Bileşik 17'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu



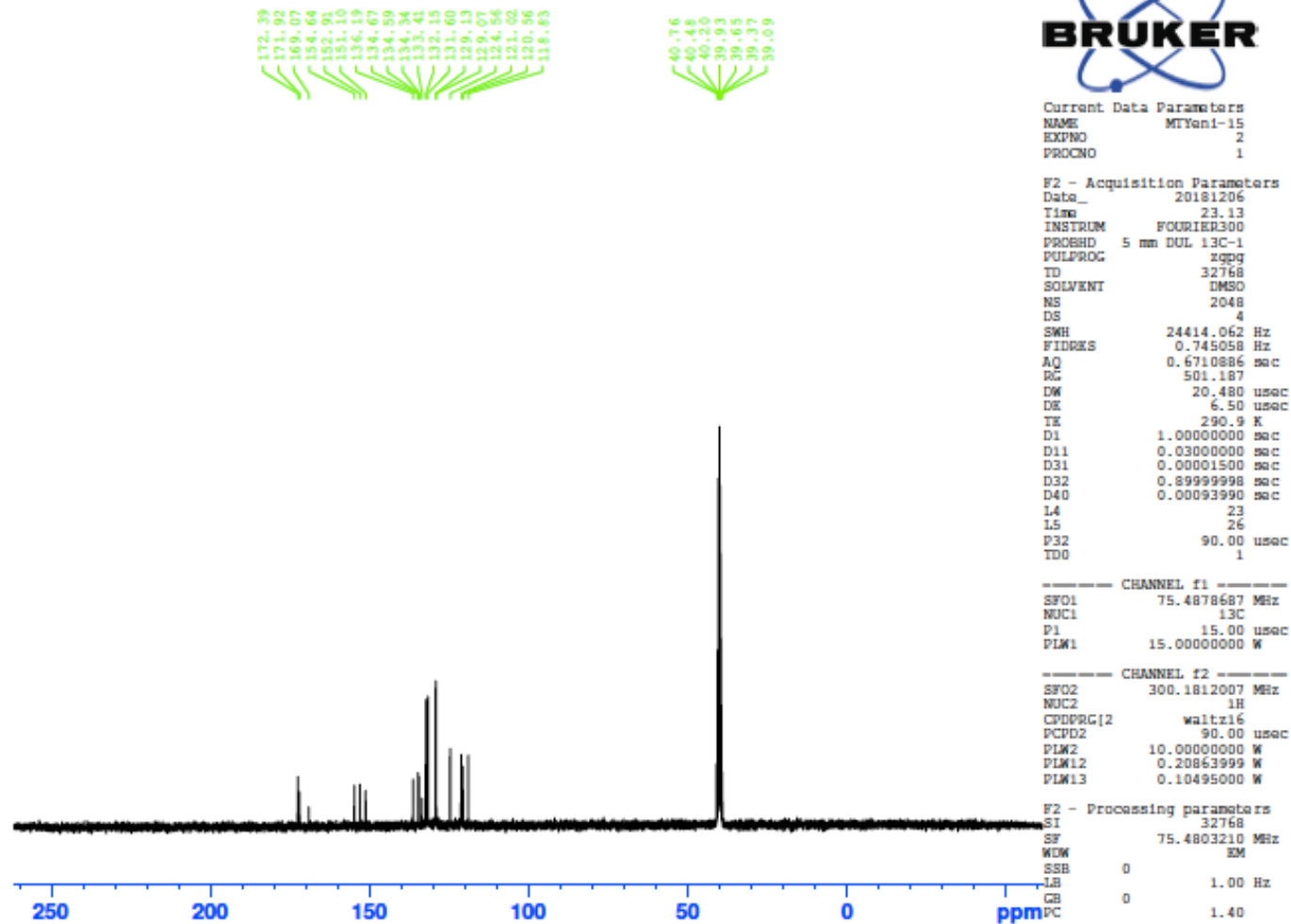
Ek-58. Bileşik 18'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu



Ek-59. Bileşik 19'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu



Ek-60. Bileşik 20'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu



Ek-61. Bileşik 1'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-1_66.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analtz\Lyttas\MT-1_66.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	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): 5

DBE Range: 15.0 - 21.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

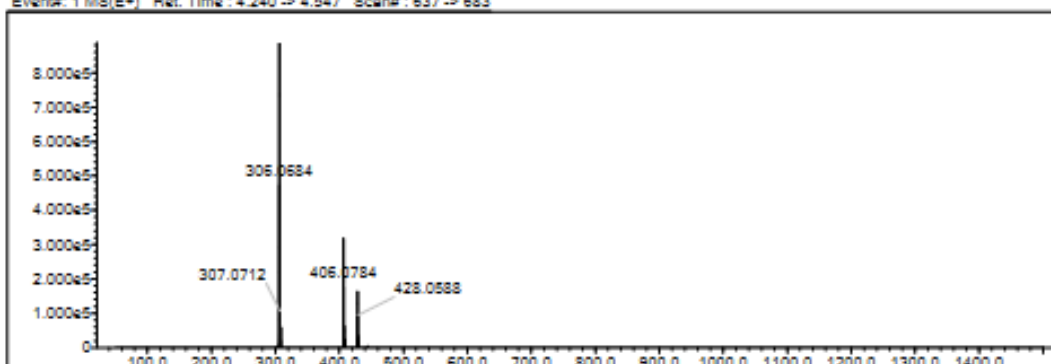
Isotope Res: 8000

MSn Iso RI (%): 10.00

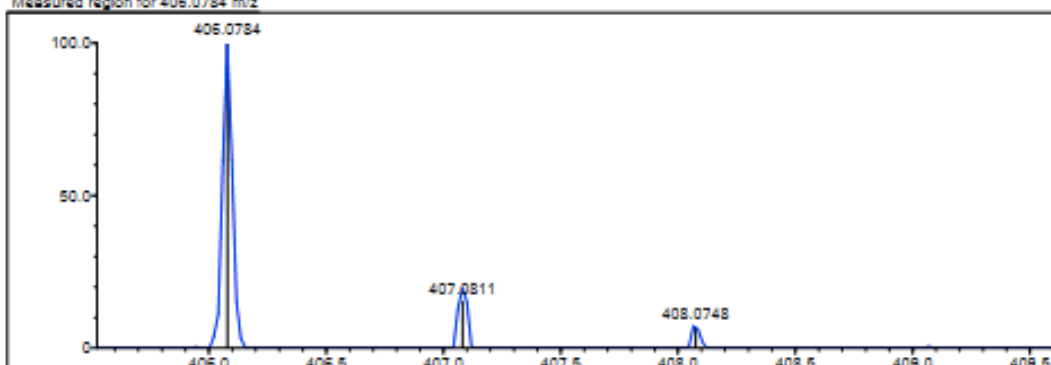
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

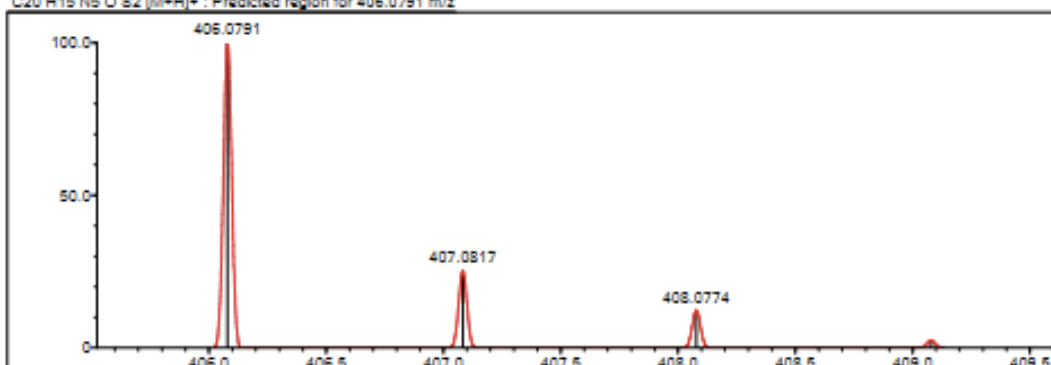
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.240 -> 4.547 Scan#: 637 -> 683



Measured region for 406.0784 m/z



C20 H15 N5 O S2 (M+H)+ : Predicted region for 406.0781 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	61.37	C20 H15 N5 O S2	[M+H]+	406.0784	406.0781	-0.7	-1.72	62.50	16.0

Ek-62. Bileşik 2'ye ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-2_58.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Lyuttas\MT-2_58.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	1	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

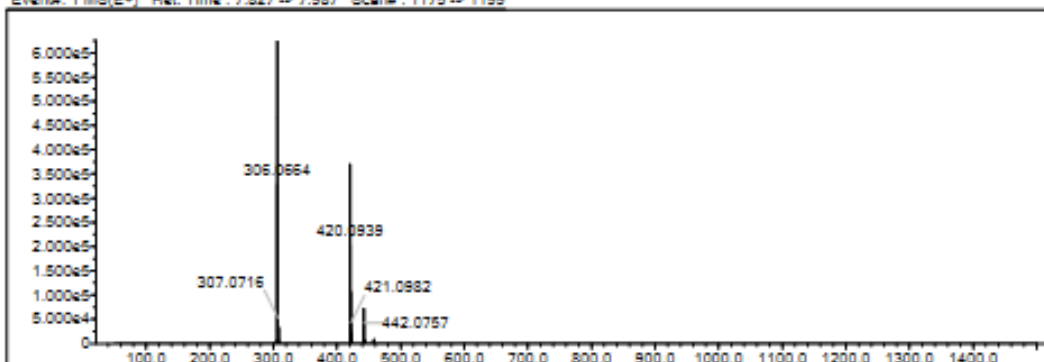
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

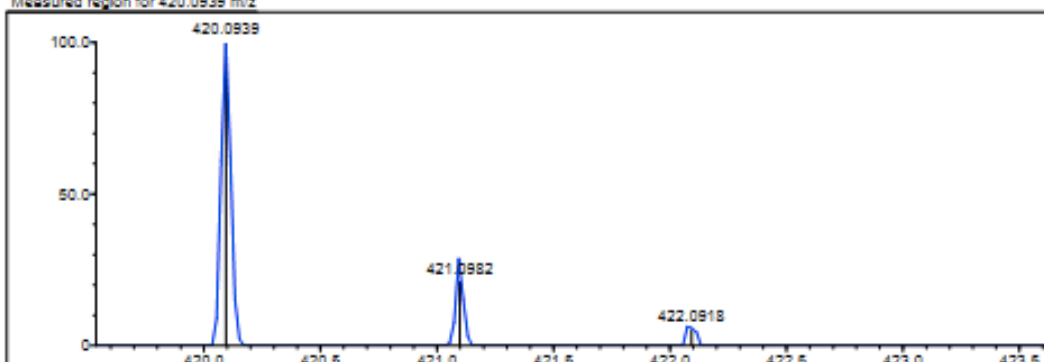
Isotope Res: 8000

Max Results: 500

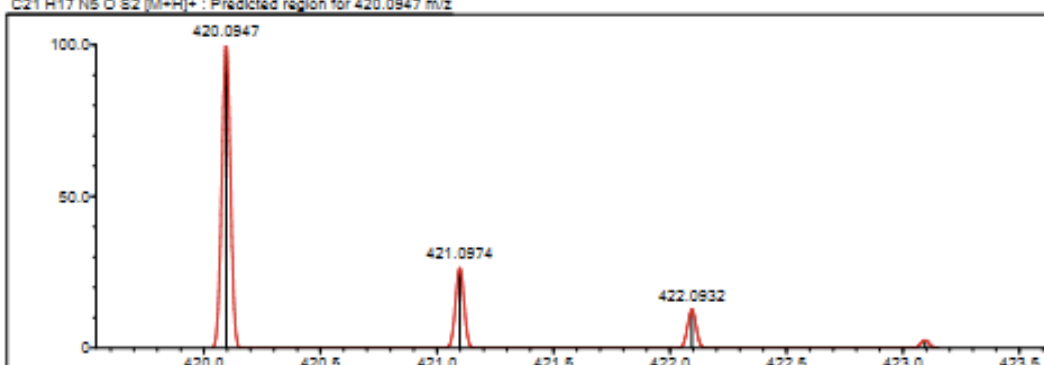
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.827 -> 7.987 Scan#: 1175 -> 1199



Measured region for 420.0939 m/z



C21 H17 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 420.0947 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	67.06	C21 H17 N5 O S2	[M+H]+	420.0939	420.0947	-0.8	-1.90	68.61	16.0

Ek-63. Bileşik 3'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-3_73.lcd

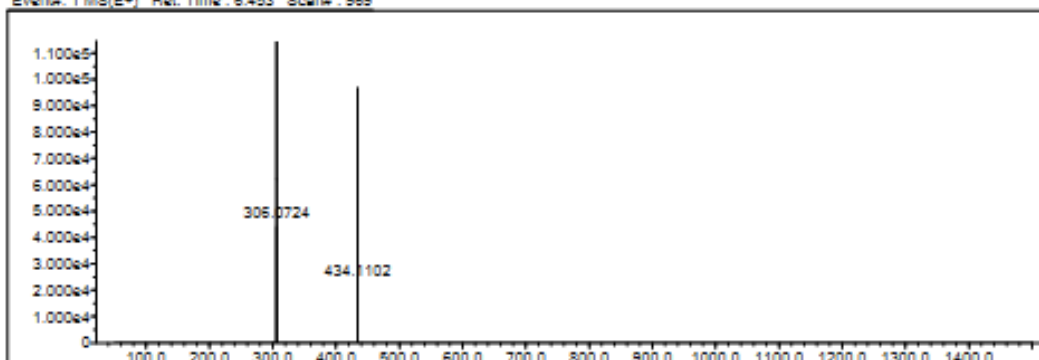
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-3_73.lcd

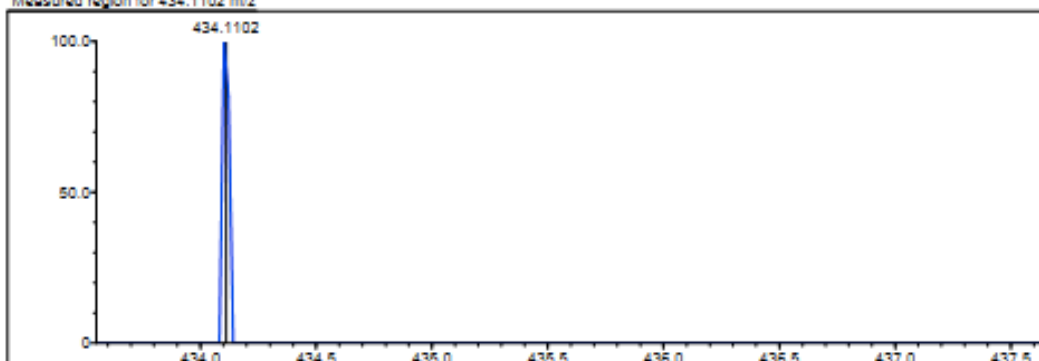
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 16.0 - 19.0 Electron Ions: both
 HD 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: 500

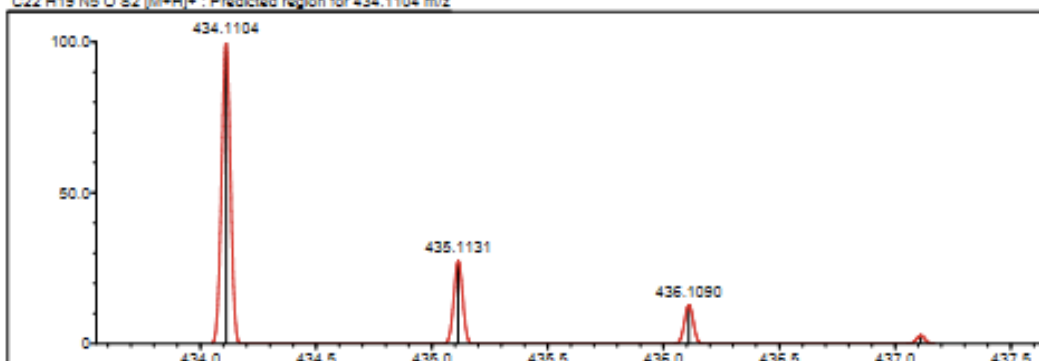
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.453 Scan#: 969



Measured region for 434.1102 m/z



C22 H19 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 434.1104 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isd	DBE
1	0.00	C22 H19 N5 O S2	[M+H]+	434.1102	434.1104	-0.2	-0.46	0.00	16.0

Ek-64. Bileşik 4'e ait Kütle Spektromu

Formula Predictor Report - MT-4_59.lcd

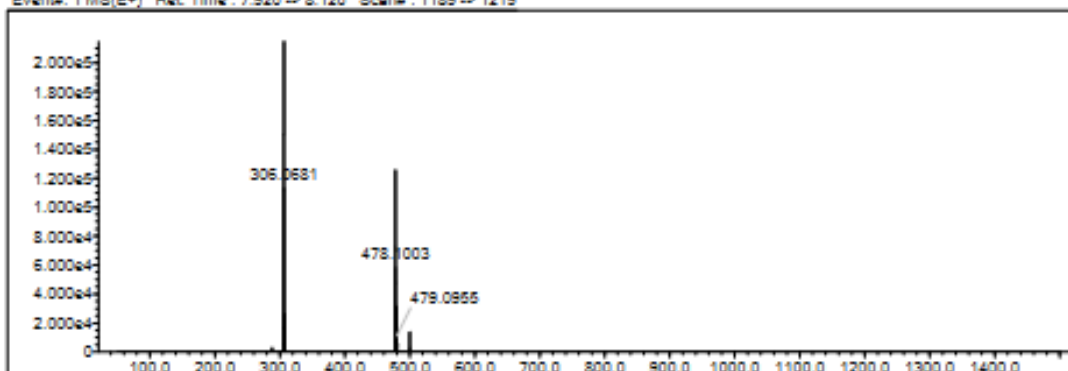
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analtz\Lyuttas\MT-4_59.lcd

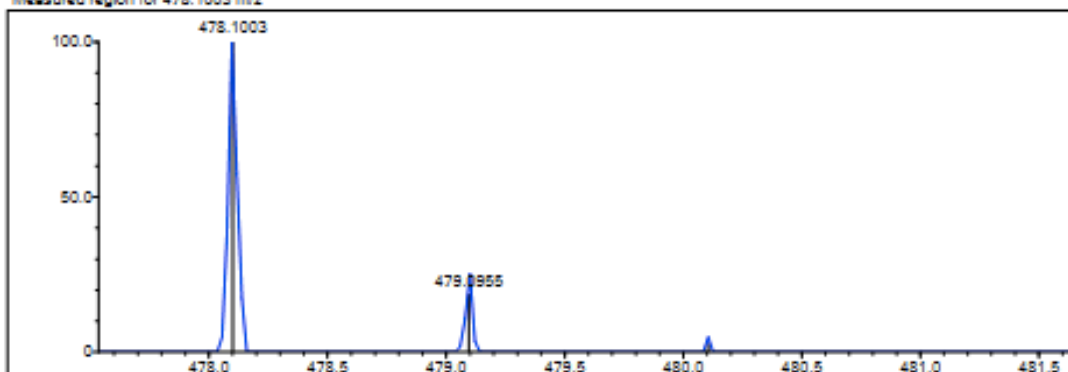
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 7.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 8000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

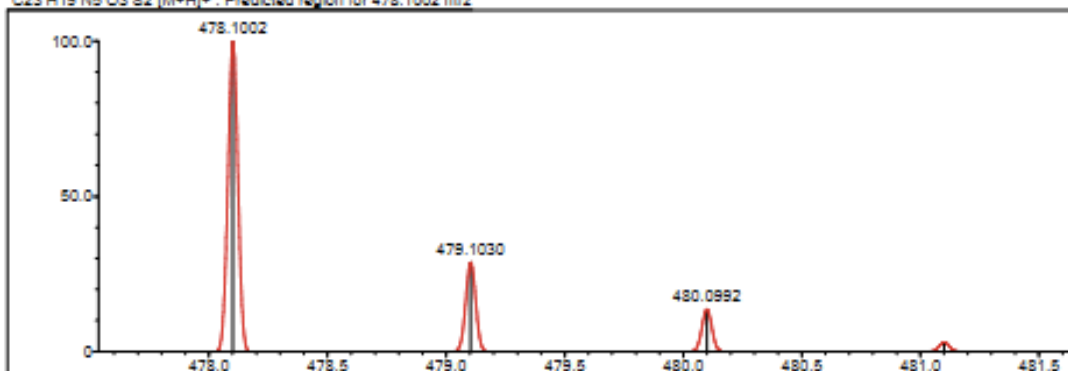
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.920 -> 8.120 Scan#: 1189 -> 1219



Measured region for 478.1003 m/z



C23 H19 N5 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 478.1002 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Diff. (mDa)	Diff. (ppm)	Isc	DBE
1	48.20	C23 H19 N5 O3 S2	[M+H] ⁺	478.1003	478.1002	0.1	0.21	48.20	17.0

Ek-65. Bileşik 5'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-5_50.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Lyuttes\MT-5_50.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 15.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

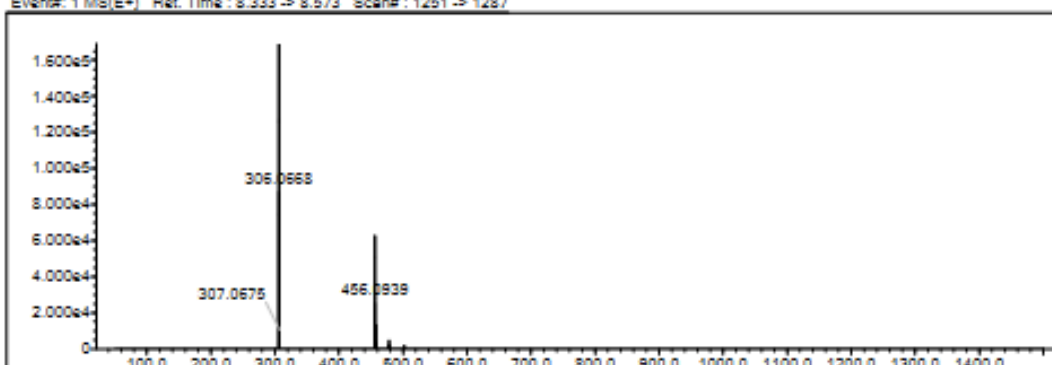
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

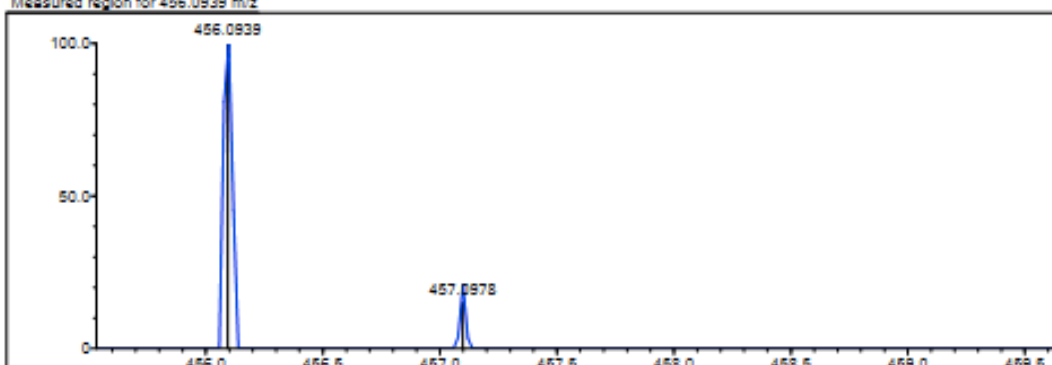
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

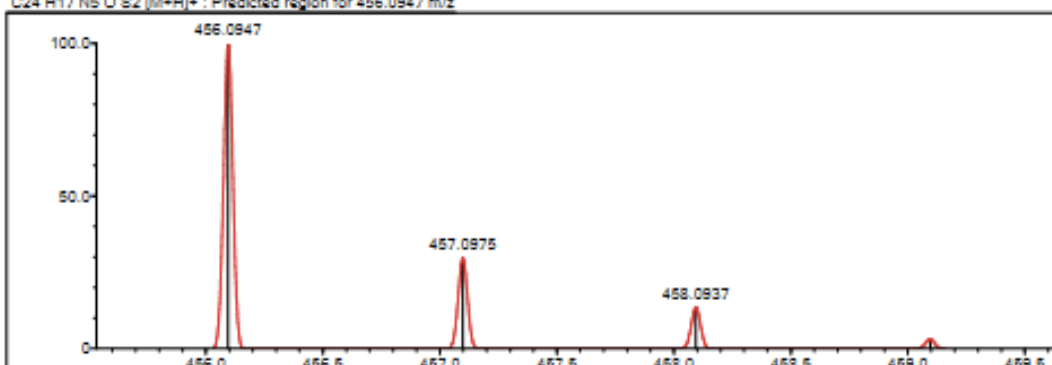
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.333 -> 8.573 Scan#: 1251 -> 1287



Measured region for 456.0939 m/z



C24 H17 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 456.0947 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isd	DBE
1	0.00	C24 H17 N5 O S2	[M+H]+	456.0939	456.0947	-0.8	-1.75	0.00	19.0

Ek-66. Bileşik 6'ya ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - 6_63.lcd

Page 1 of 1

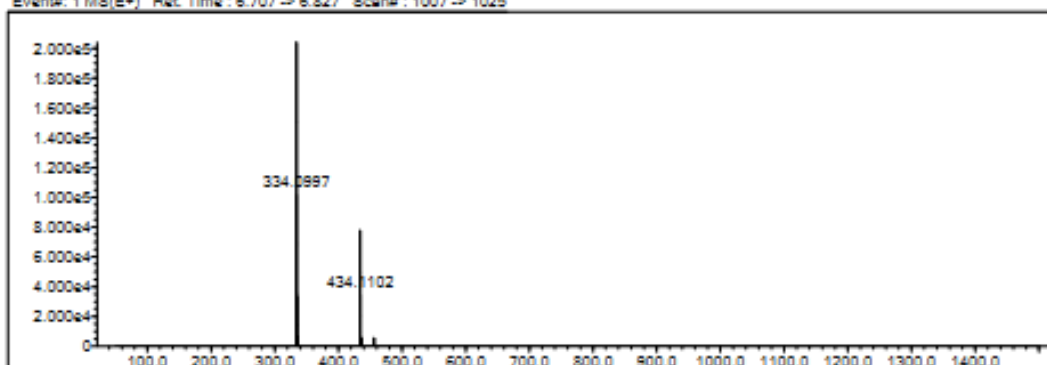
Data File: C:\LabSolutions\Data\Analtz\Lyuttas\6_63.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

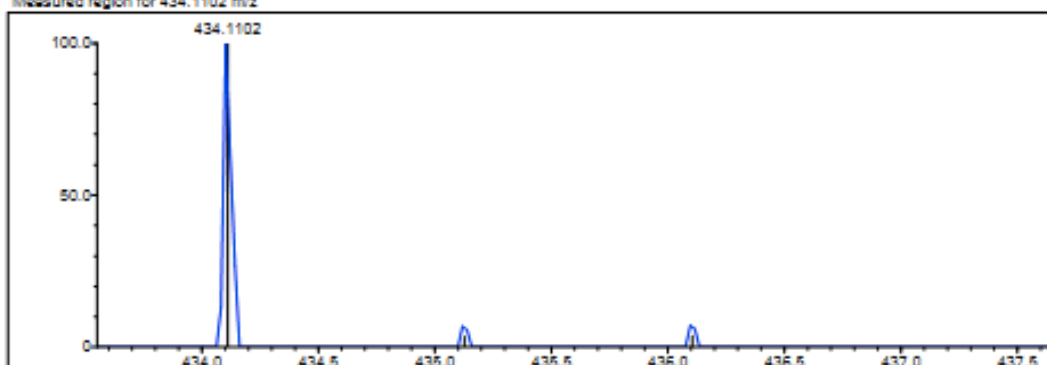
Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 16.0 - 19.0
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 8000
 Max Results: 500

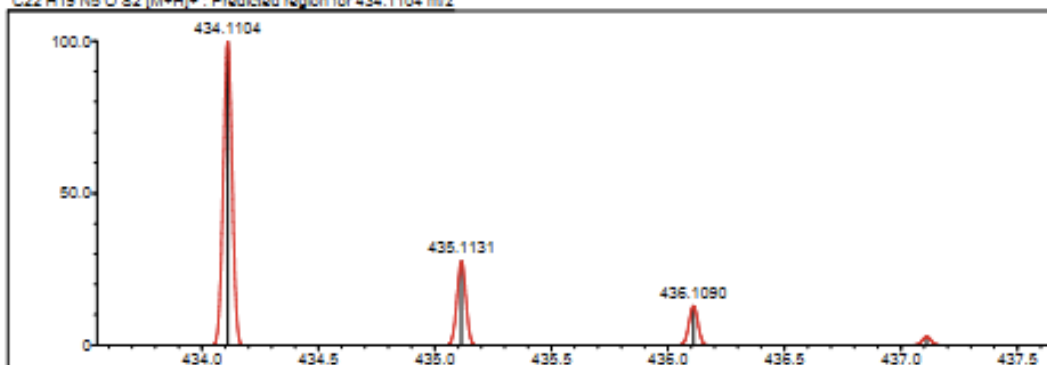
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.707 -> 6.827 Scan#: 1007 -> 1025



Measured region for 434.1102 m/z



C22 H19 N5 O 82 [M+H]+ : Predicted region for 434.1104 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	21.00	C22 H19 N5 O 82	[M+H]+	434.1102	434.1104	-0.2	-0.46	21.00	16.0

Ek-67. Bileşik 7'ye ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-7_51.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-7_51.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 16.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

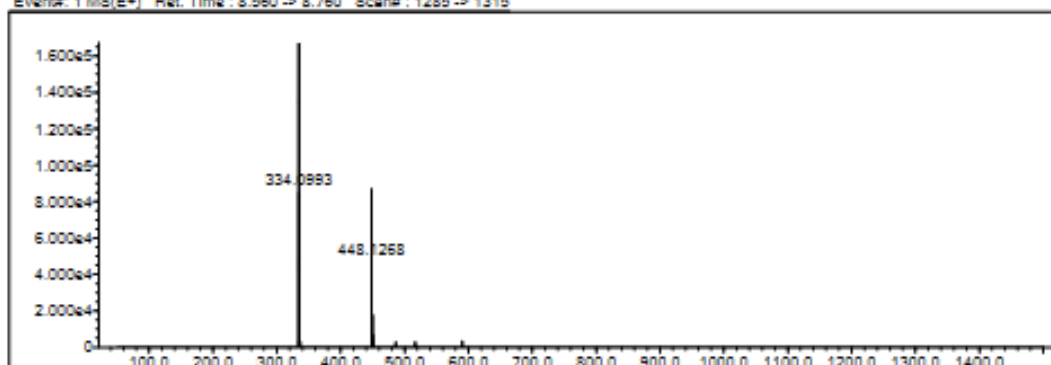
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

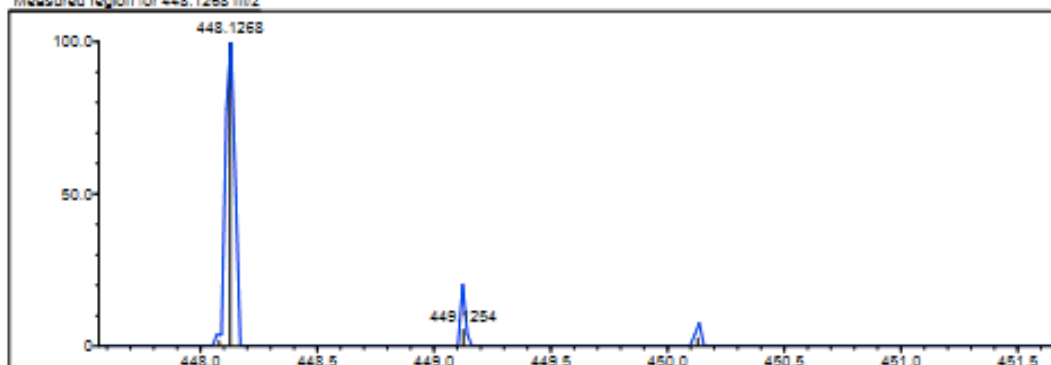
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

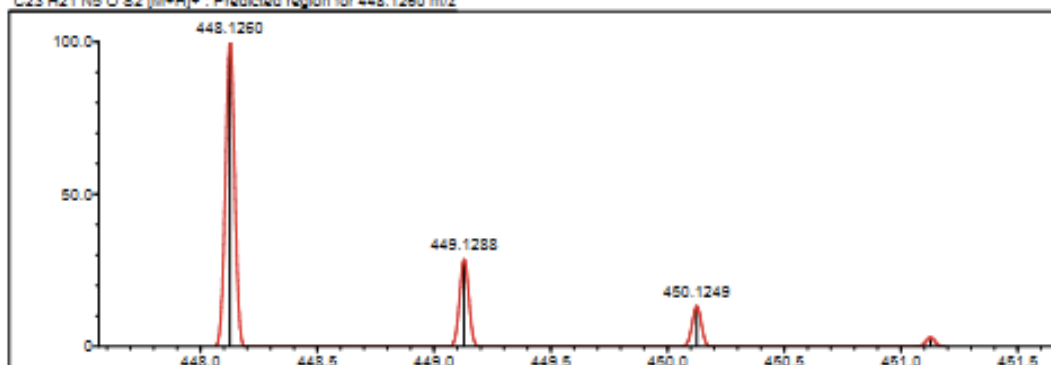
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 8.560 -> 8.760 Scan#: 1285 -> 1315



Measured region for 448.1268 m/z



C23 H21 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 448.1260 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isd	DBE
1	44.30	C23 H21 N5 O S2	[M+H]+	448.1268	448.1260	0.8	1.79	45.19	16.0

Ek-68. Bileşik 8'e ait Kütle Spektrogramı

Formula Predictor Report - S_64.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttes\8_64.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 16.0 - 19.0

Electron ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

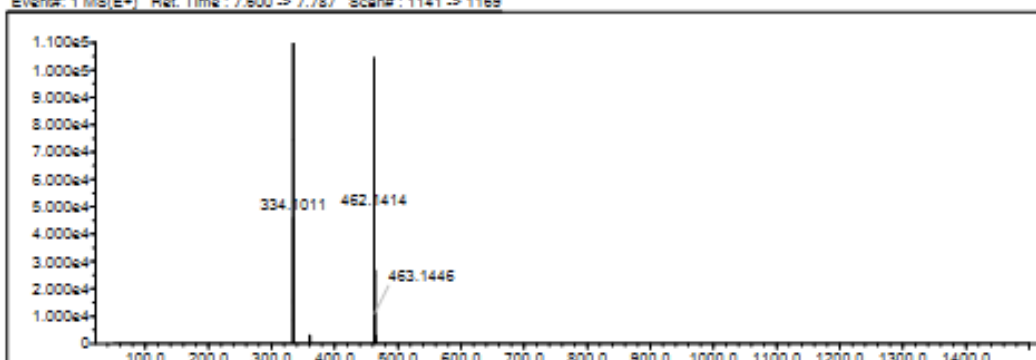
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

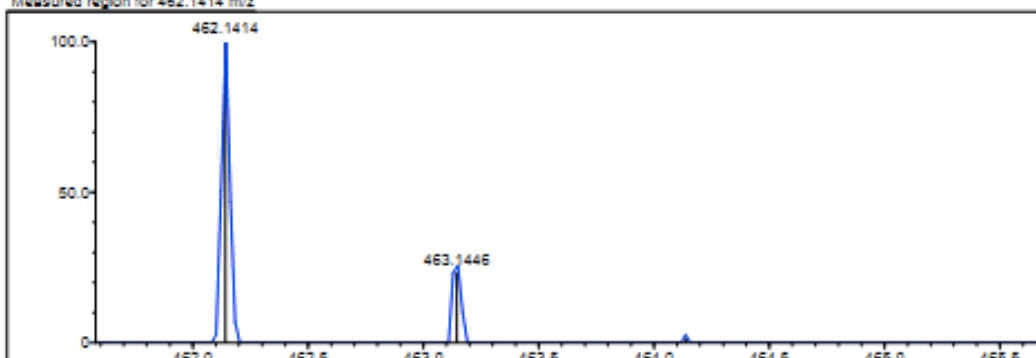
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

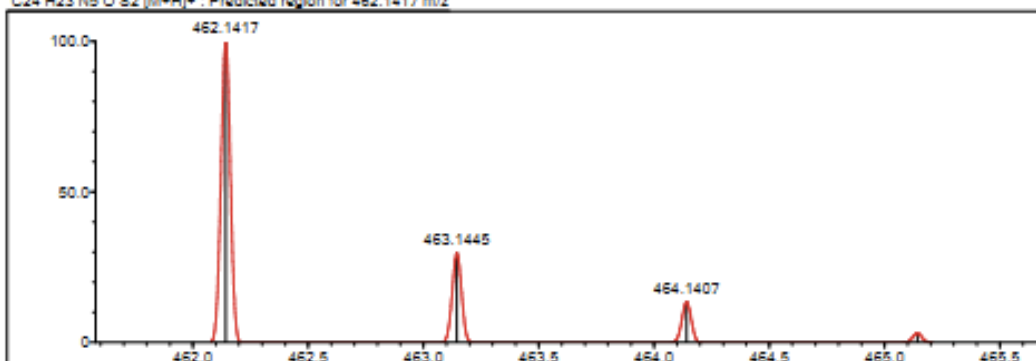
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 7.600 -> 7.787 Scan#: 1141 -> 1169



Measured region for 462.1414 m/z



C24 H23 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 462.1417 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isr	DBE
1	64.50	C24 H23 N5 O S2	[M+H]+	462.1414	462.1417	-0.3	-0.65	64.50	16.0

Ek-69. Bileşik 9'a ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-9_62.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Lyuffas\MT-9_62.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 16.0 - 19.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

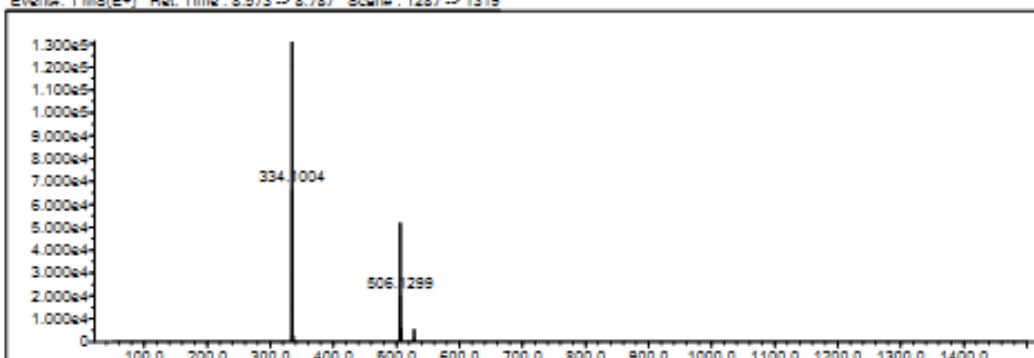
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

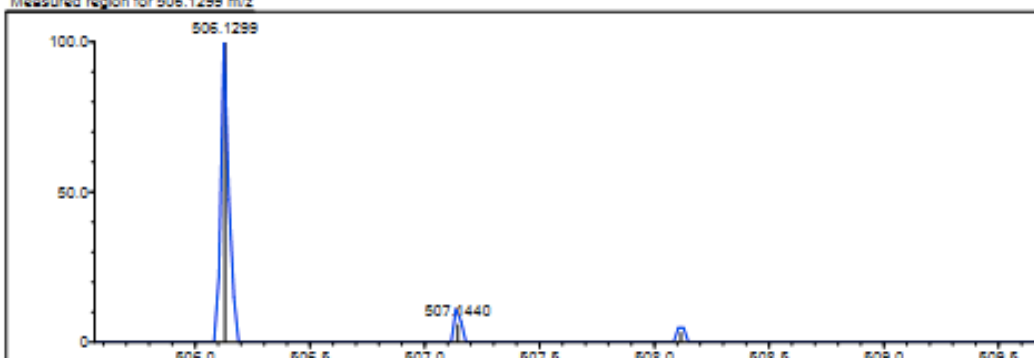
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

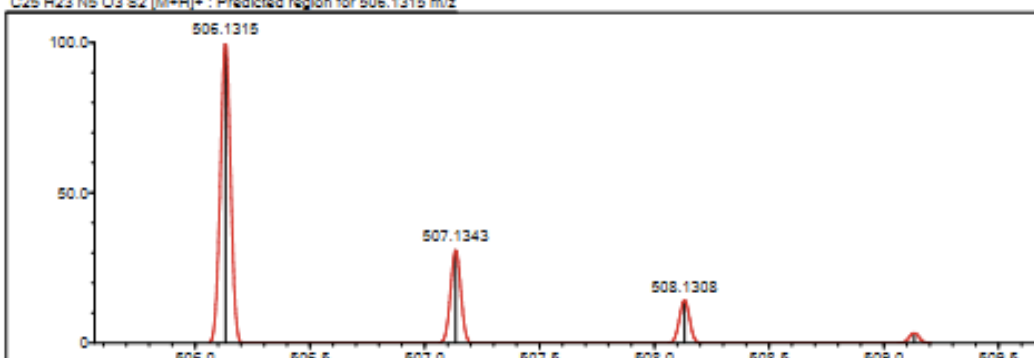
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 8.573 -> 8.787 Scan#: 1287 -> 1319



Measured region for 506.1299 m/z



C25 H23 N5 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 506.1315 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Is	DBE
1	18.79	C25 H23 N5 O3 S2	[M+H]+	506.1299	506.1315	-1.6	-3.16	19.86	17.0

Ek-70. Bileşik 10'a ait Kütle Spektromu

Formula Predictor Report - 10_65.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analtz\Lyutias\10_65.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 16.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

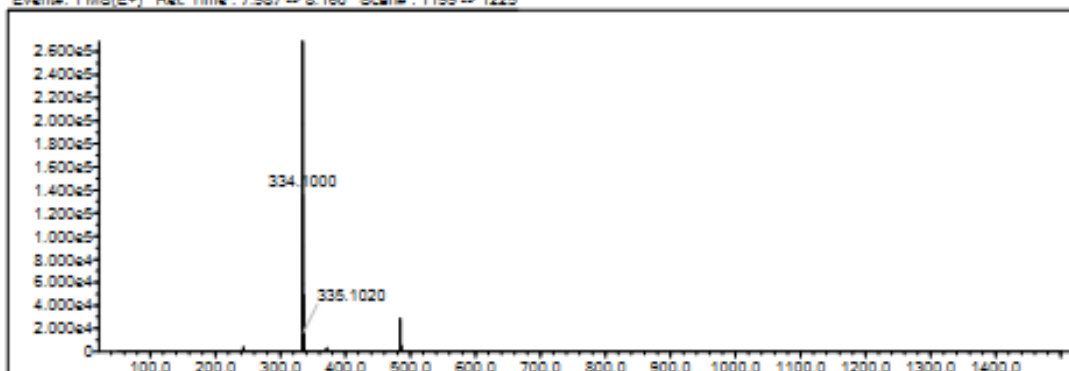
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

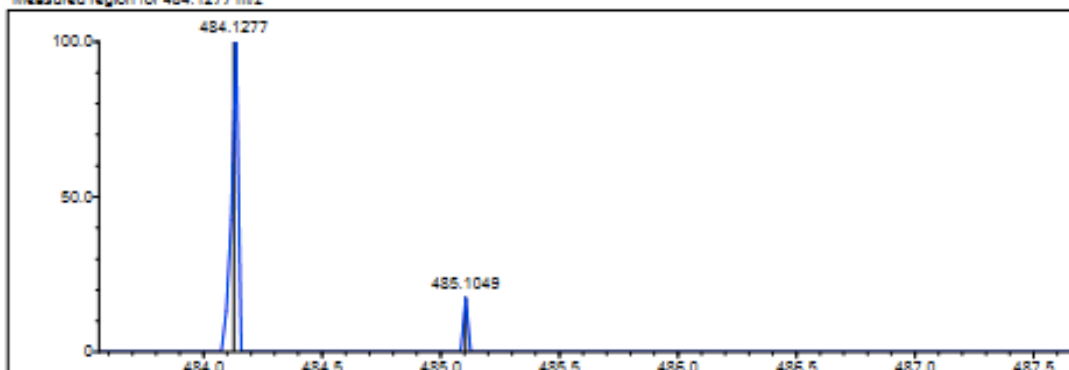
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

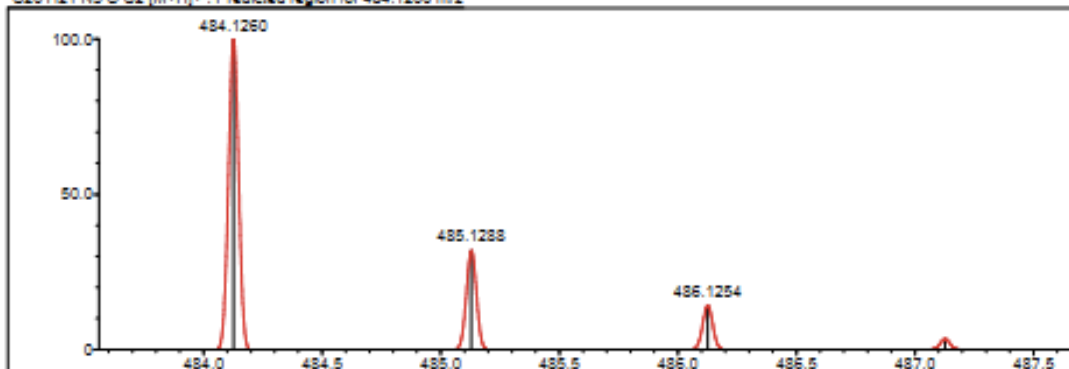
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.997 -> 8.160 Scan#: 1199 -> 1225



Measured region for 484.1277 m/z



C26 H21 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 484.1260 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	0.00	C26 H21 N5 O S2	[M+H]+	484.1277	484.1260	1.7	3.51	0.00	19.0

Ek-71. Bileşik 11'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - 16_69.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Lyttas\16_69.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 16.0 - 19.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

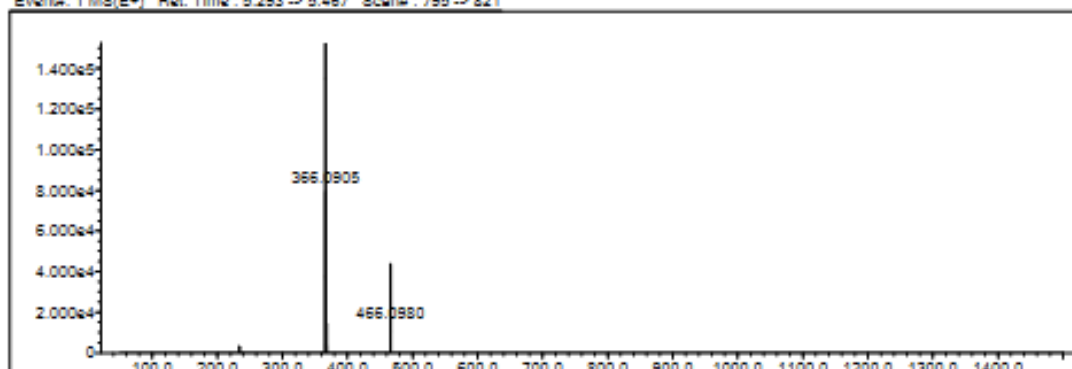
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

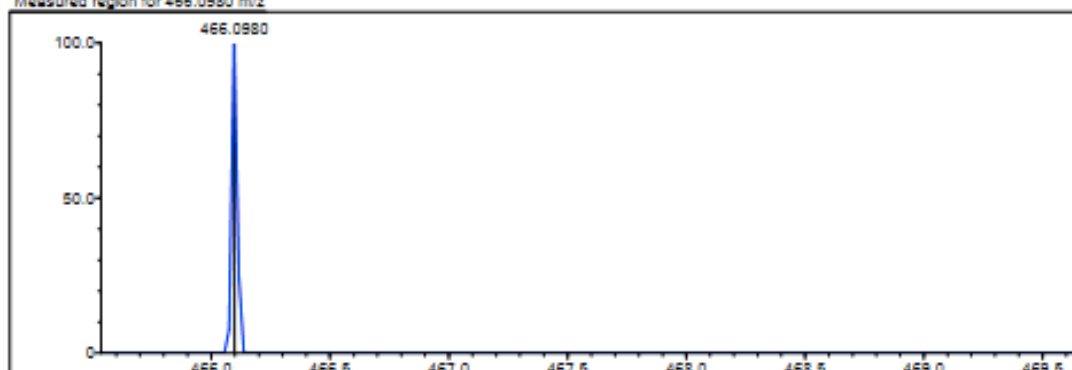
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

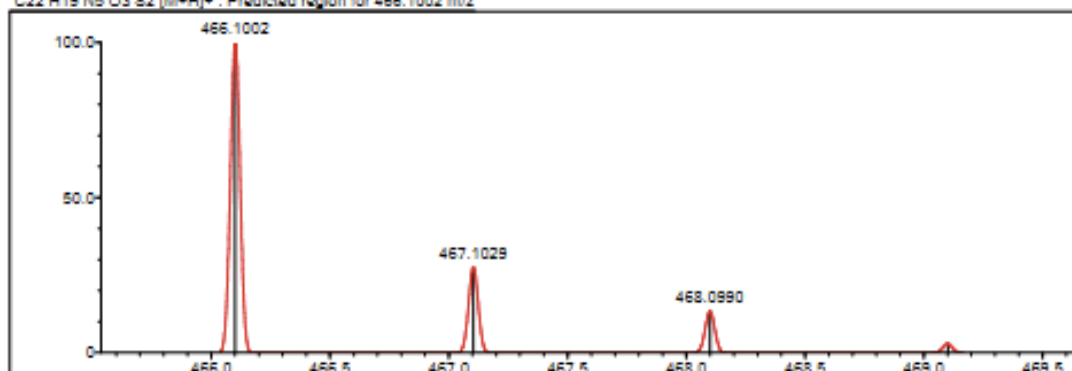
Event#: 1 MS(E+) Ref. Time : 5.293 -> 5.467 Scan#: 795 -> 821



Measured region for 466.0980 m/z



C22 H19 N5 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 466.1002 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C22 H19 N5 O3 S2	[M+H]+	466.0980	466.1002	-2.2	-4.72	0.00	16.0

Ek-72. Bileşik 12'ye ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-17_75.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-17_75.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 16.0 - 19.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

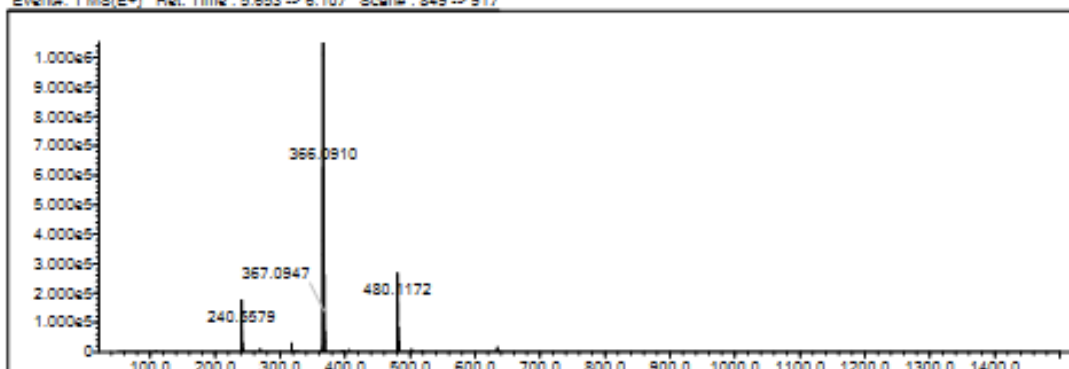
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

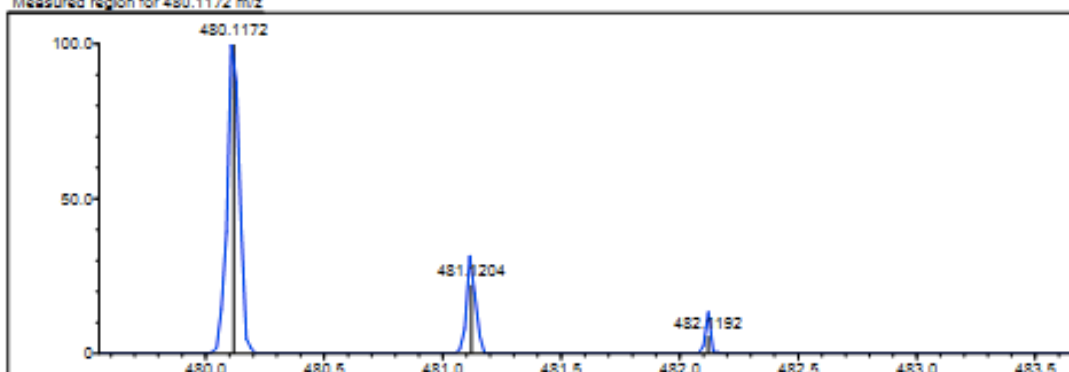
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

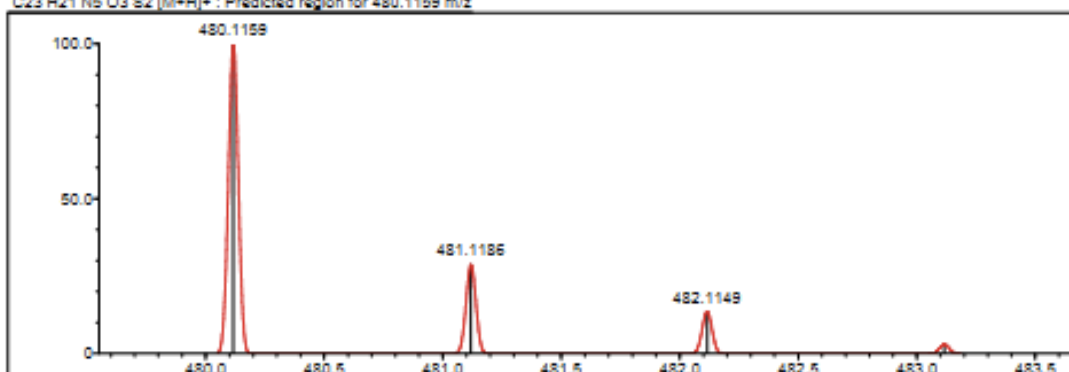
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.653 -> 6.107 Scan#: 849 -> 917



Measured region for 480.1172 m/z



C23 H21 N5 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 480.1159 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.37	C23 H21 N5 O3 S2	[M+H]+	480.1172	480.1159	1.3	2.71	80.83	16.0

Ek-73. Bileşik 13'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-18_76.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-18_76.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 16.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

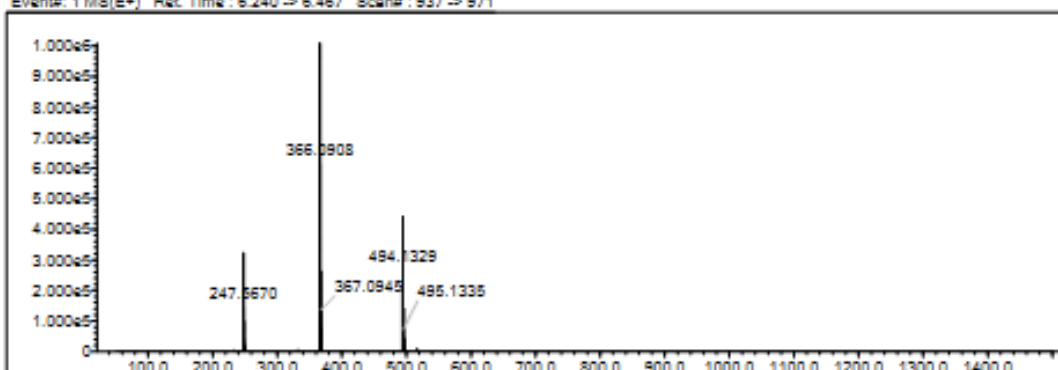
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

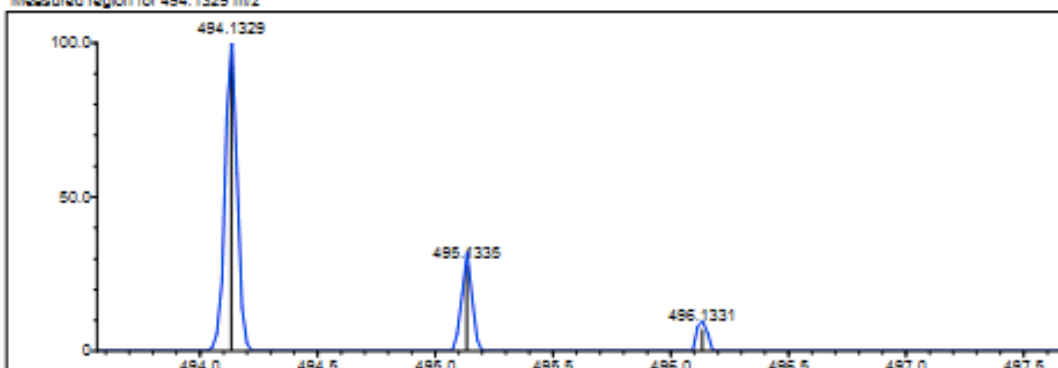
Isotope Res: 8000

Max Results: 500

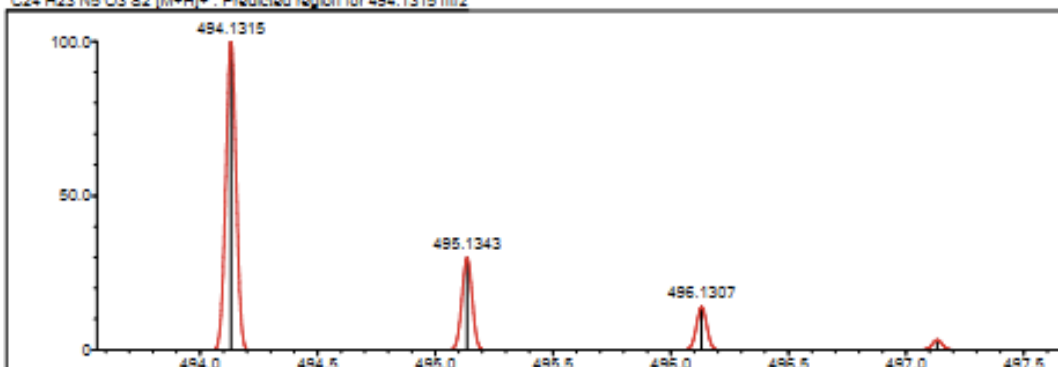
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.240 -> 6.467 Scan#: 937 -> 971



Measured region for 494.1329 m/z



C24 H23 N5 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 494.1315 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isd	DBE
1)	77.35	C24 H23 N5 O3 S2	[M+H]+	494.1329	494.1315	1.4	2.83	81.05	16.0

Ek-74. Bileşik 14'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-12_68.Icd

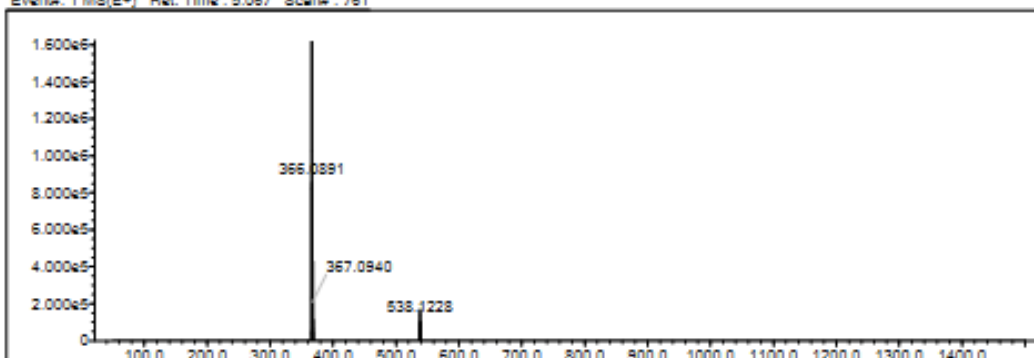
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-12_68.Icd

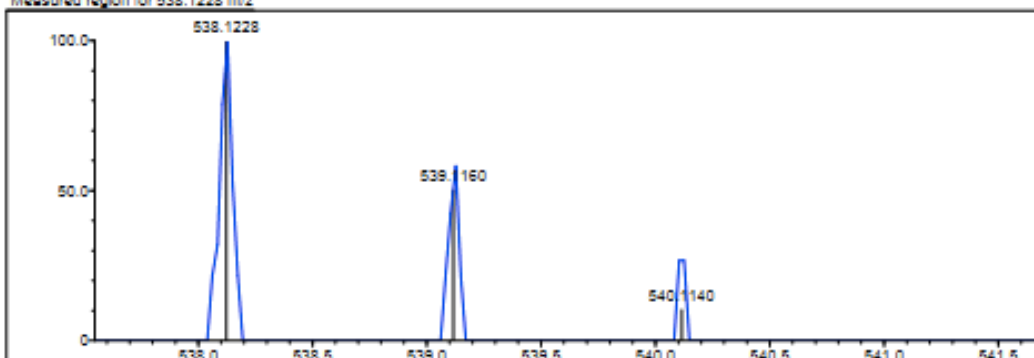
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	5	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 15.0 - 20.0
 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: 500

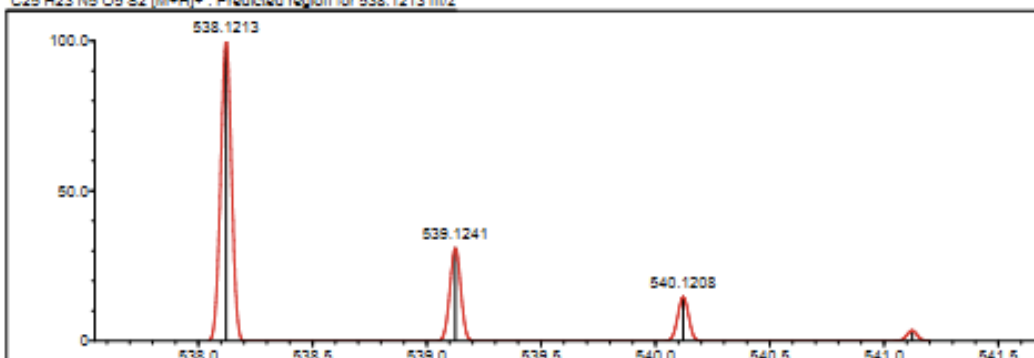
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 5.057 Scan#: 761



Measured region for 538.1228 m/z



C25 H23 N5 O5 S2 [M+H]+ : Predicted region for 538.1213 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	32.55	C25 H23 N5 O5 S2	[M+H]+	538.1228	538.1213	1.5	2.79	34.08	17.0

Ek-75. Bileşik 15'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-20_71.lcd

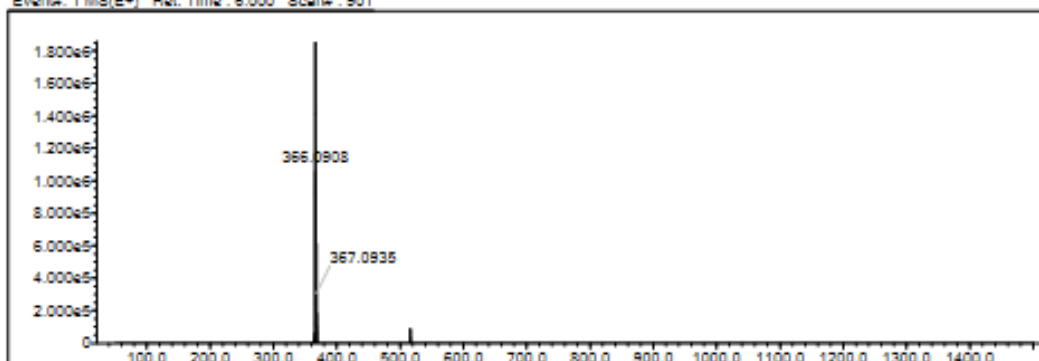
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\Lyuttas\MT-20_71.lcd

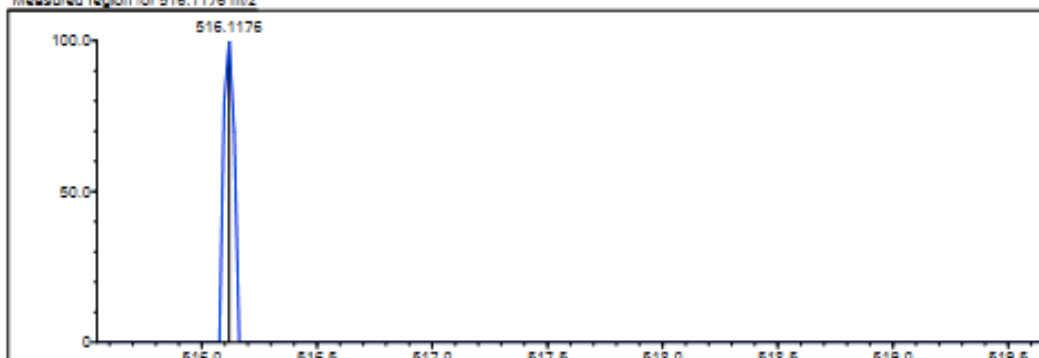
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 15.0 - 20.0 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: 500

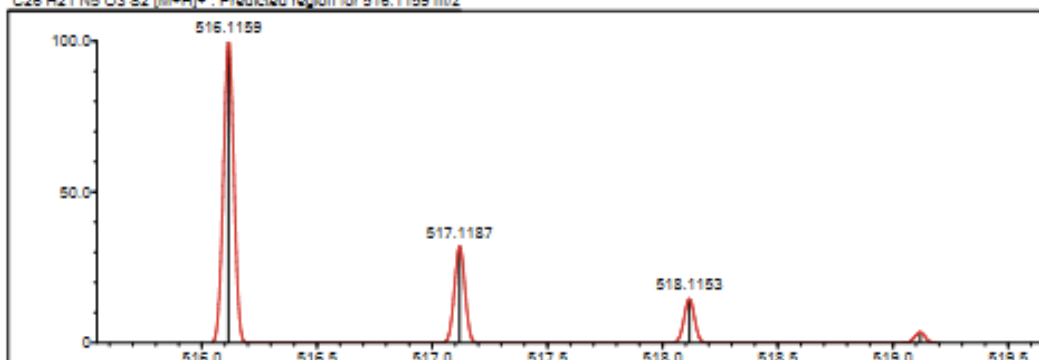
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.000 Scan#: 901



Measured region for 516.1176 m/z



C26 H21 N5 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 516.1159 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	0.00	C26 H21 N5 O3 S2	[M+H]+	516.1176	516.1159	1.7	3.29	0.00	19.0

Ek-76. Bileşik 16'ya ait Kütle Spektrogramı

Formula Predictor Report - MT-11_57.tcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyutitas\MT-11_57.tcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	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: 10.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

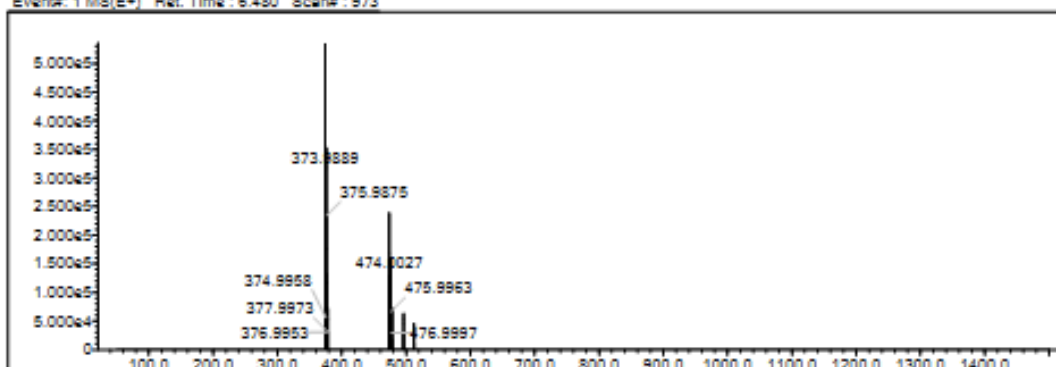
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

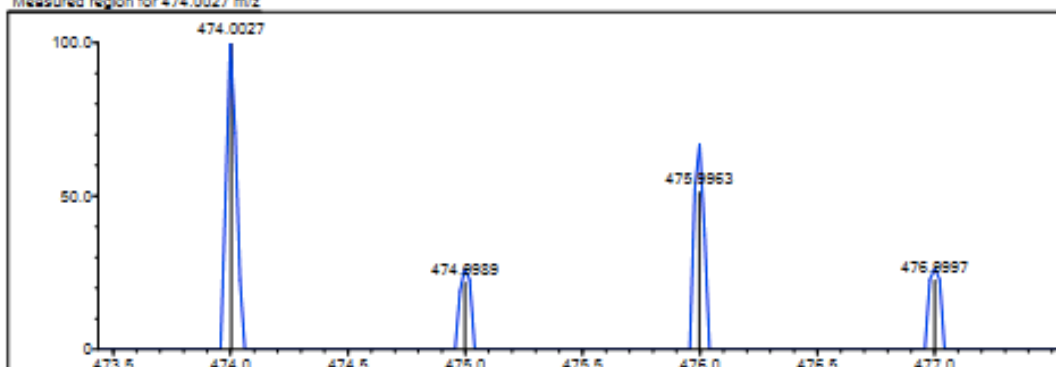
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

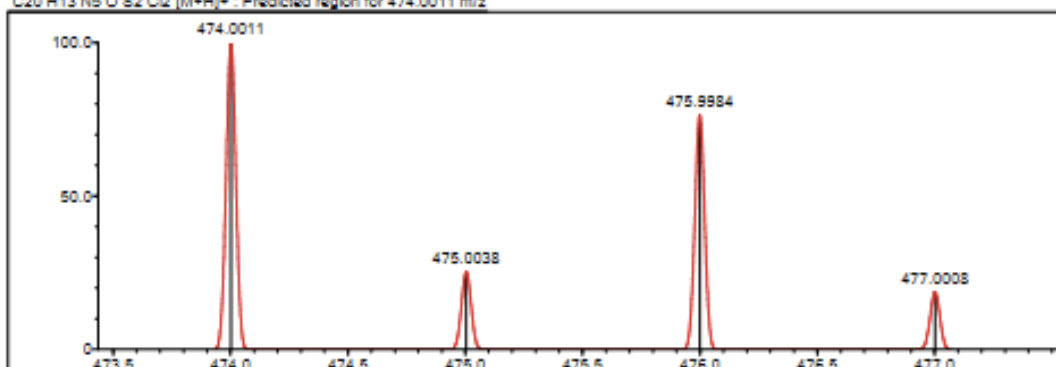
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.480 Scan#: 873



Measured region for 474.0027 m/z



C20 H13 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 474.0011 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	59.39	C20 H13 N5 O S2 Cl2	[M+H]+	474.0027	474.0011	1.6	3.38	63.15	16.0

Ek-77. Bileşik 17'ye ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - 12_67.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\12_67.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 16.0 - 19.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

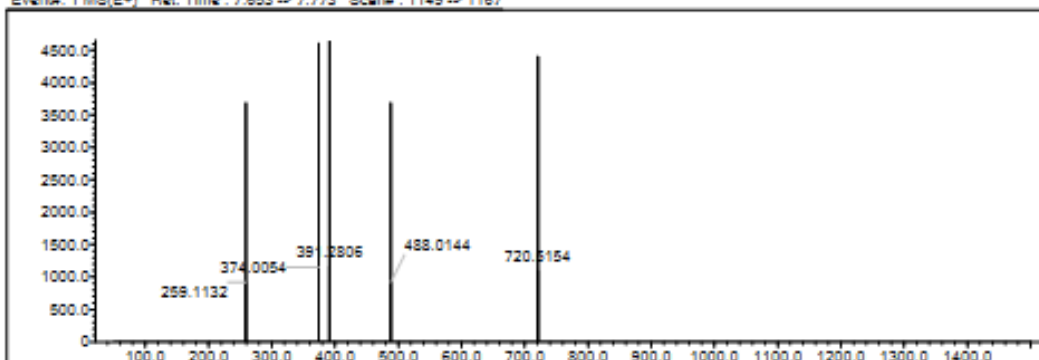
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

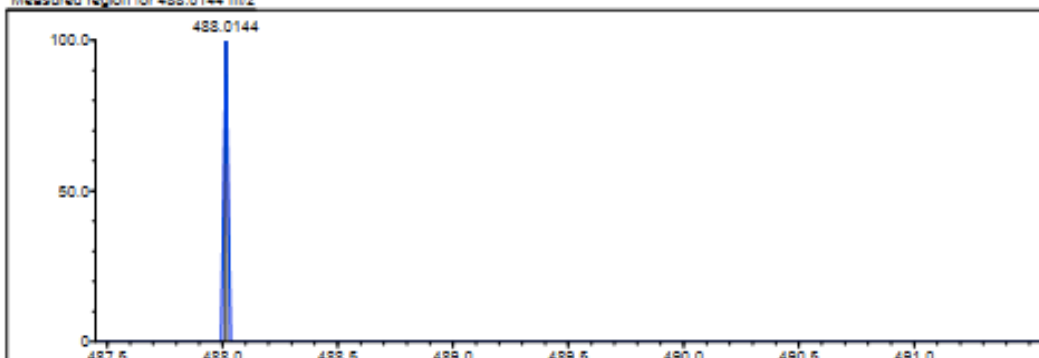
Isotope Res: 8000

Max Results: 500

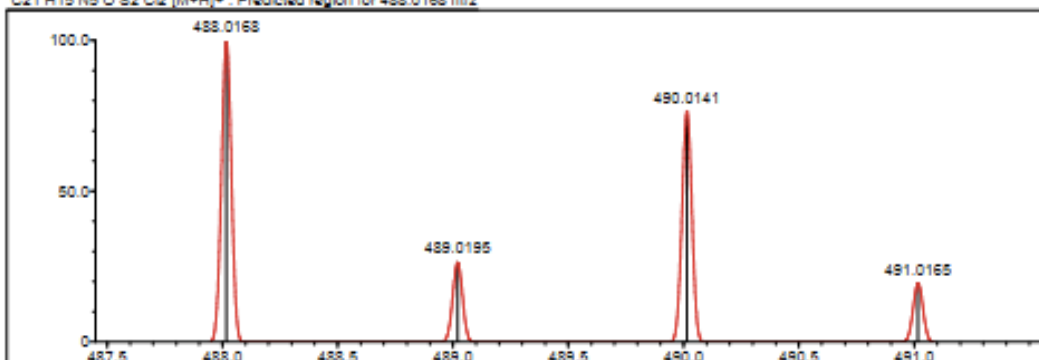
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.553 -> 7.773 Scan#: 1149 -> 1157



Measured region for 488.0144 m/z



C21 H15 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 488.0168 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass, m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isd	DBE
1	0.00	C21 H15 N5 O S2 Cl2	[M+H]+	488.0144	488.0168	-2.4	-4.92	0.00	16.0

Ek-78. Bileşik 18'e ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - 13_68.lcd

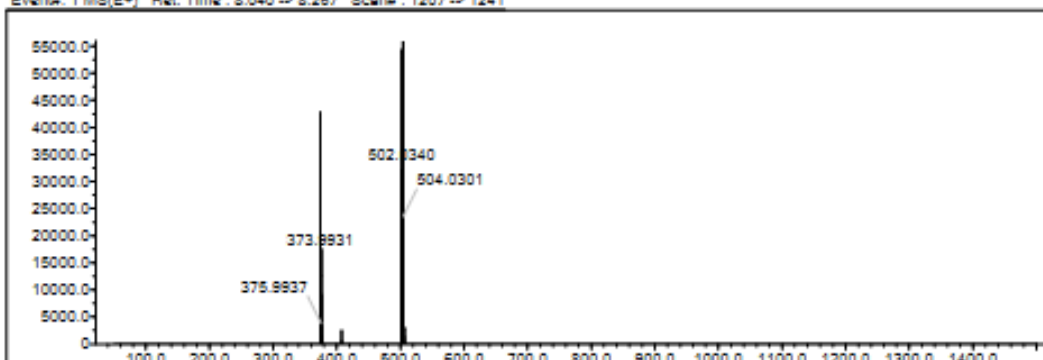
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\13_68.lcd

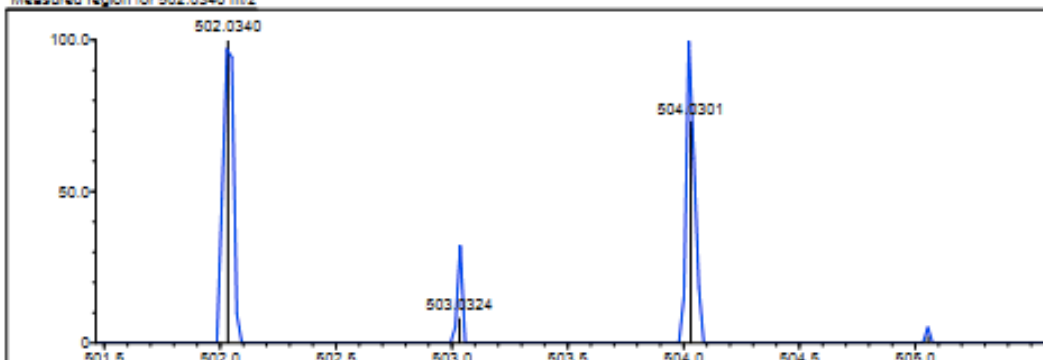
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	1	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	15	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	5	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 16.0 - 19.0
 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: 500

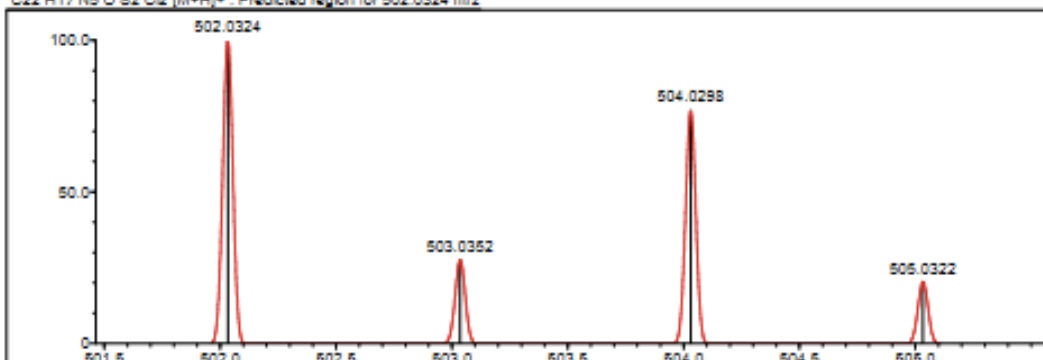
Event#: 1 MS(E+), Ret. Time : 8.040 -> 8.267 Scan#: 1207 -> 1241



Measured region for 502.0340 m/z



C22 H17 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 502.0324 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Mass. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	18.40	C22 H17 N5 O S2 Cl2	[M+H]+	502.0340	502.0324	1.6	3.15	19.47	16.0

Ek-79. Bileşik 19'a ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-14_69.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyttas\MT-14_69.lcd

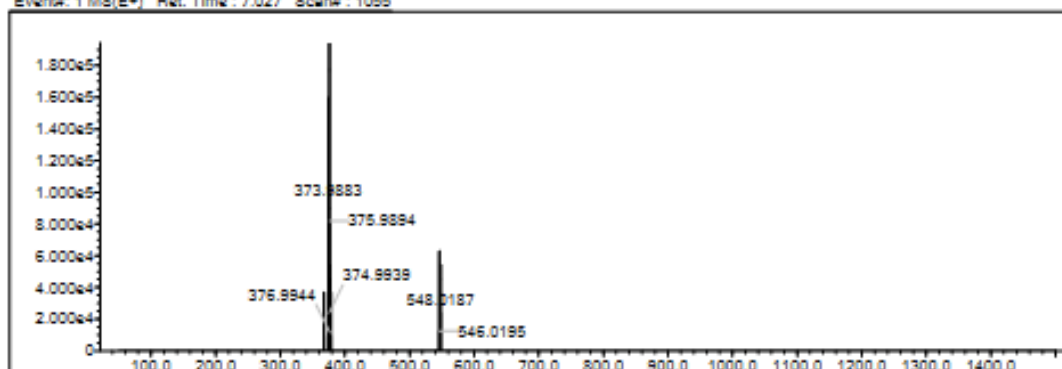
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

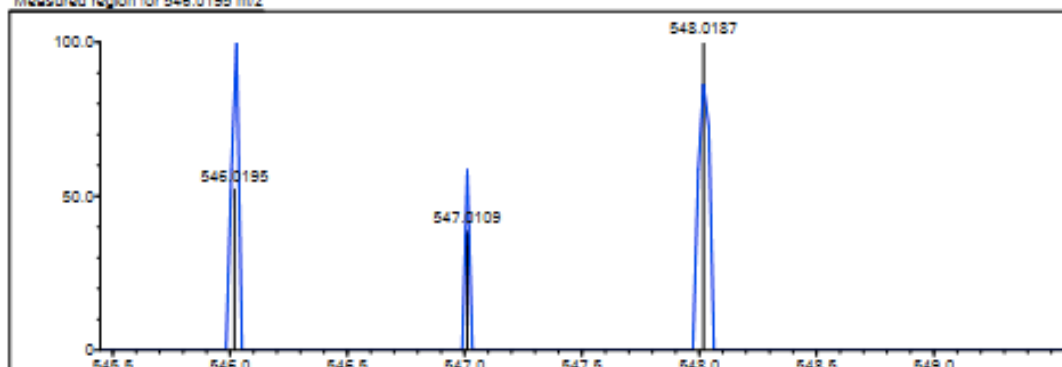
DBE Range: 10.0 - 19.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

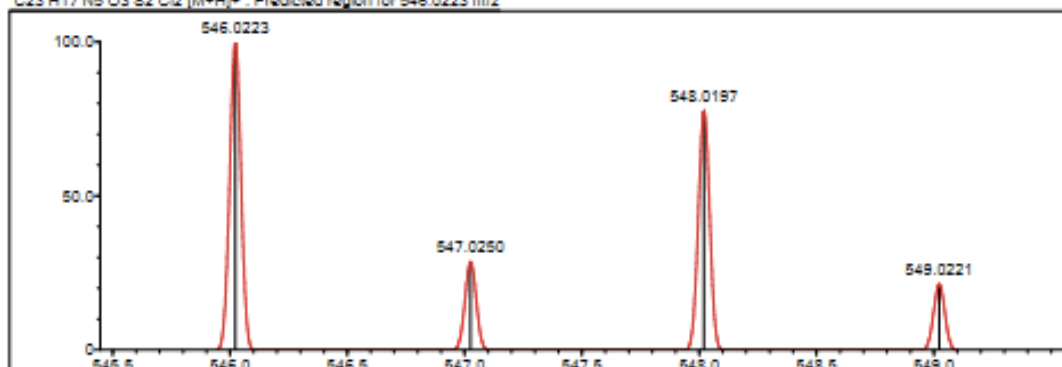
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 7.027 Scan#: 1055



Measured region for 546.0195 m/z



C23 H17 N5 O3 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 546.0223 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	35.56	C23 H17 N5 O3 S2 Cl2	[M+H]+	546.0195	546.0223	-2.8	-5.13	40.09	17.0

Ek-80. Bileşik 20'ye ait Kütle Spektrumu

Formula Predictor Report - MT-15_70.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\MT-15_70.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	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: 15.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

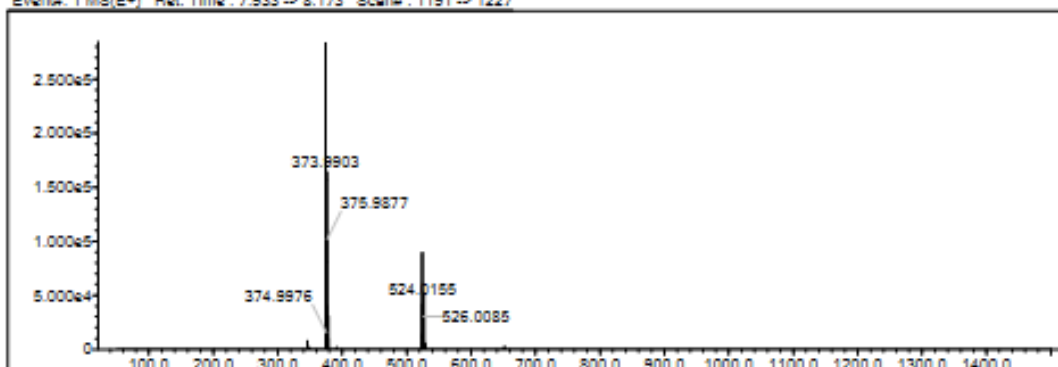
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

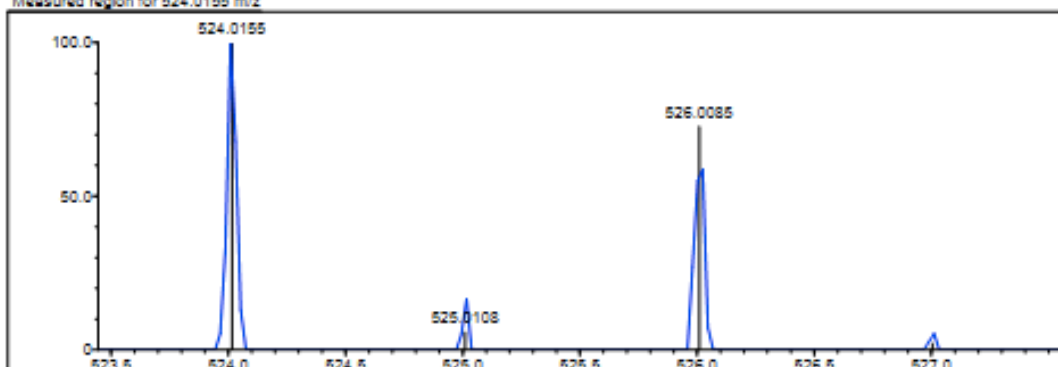
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

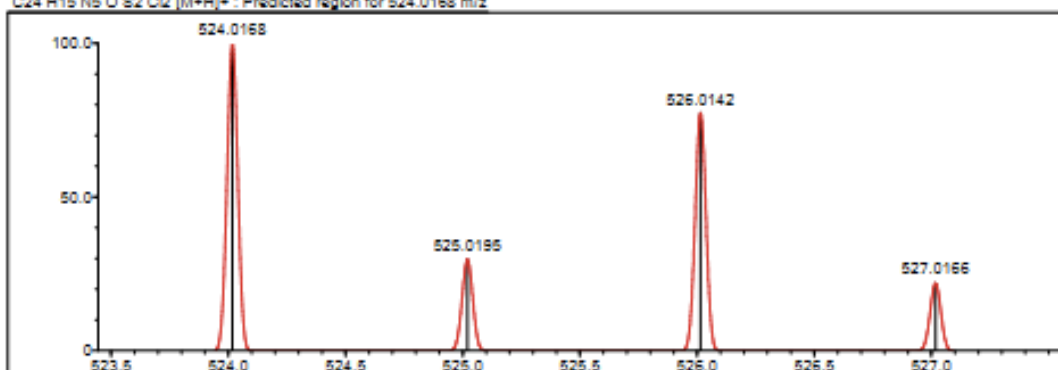
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.933 -> 8.173 Scan#: 1191 -> 1227



Measured region for 524.0155 m/z



C24 H15 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 524.0168 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	25.81	C24 H15 N5 O S2 Cl2	[M+H]+	524.0155	524.0168	-1.3	-2.48	26.80	19.0