



**YENİ SÜBSTİTÜE
PİRİMİDİNİLTİYOMETİL TİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Zafer ŞAHİN

Eskişehir 2019

**YENİ SÜBSTİTÜE PİRİMİDİNİLTİYOMETİL TİYAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zafer ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağustos 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Zafer Şahin'in "Yeni sübstitüe pirimidiniltiyometil tiyazol türevlerinin sentezi ve farmakolojik etkilerinin araştırılması" başlıklı tezi .../.../2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Leyla TURHAN	[İmza]
Üye	: Doç. Dr. Ahmet Çiğir Karaburun	[İmza]
Üye	: Doç. Dr. Mustafa Duran	[İmza]
Üye	: Prof. Dr. Baki Baki	[İmza]
Üye	: Prof. Dr. Yusuf Özkol	[İmza]

[İmza]
Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür



ÖZET

YENİ SÜBSTİTÜE PİRİMİDİNİLTİYOMETİL TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Zafer ŞAHİN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağustos 2019

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Pürin ve pirimidin bazları, vücudun en yaşamsal moleküllerinin ana yapısını oluşturur. Bu yapılar temel alınarak geliştirilen birçok aktif molekül bulunmaktadır. Urasil, sitozin ve tiyourasil, bu kimyasal grubun içinde farmakolojik çeşitliliğe sahip önemli heterosiklik farmakofor yapılarıdır. Bu farmakolojik etkilerden biri olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda adenozinin; santral sinir sistemi, böbrek, kalp damar sistemi, tümör hücreleri gibi birçok sistem üzerinde önemli fonksiyonları olduğu belirlenmiştir. Bu etkiler 4 alt tipteki G protein kaplı reseptörler üzerinden gerçekleşmektedir. Adenozin A2A ve A1 reseptörünün kristallografik verileri kullanıma sunulmuştur. Bu sayede reseptör agonist ve antagonistlerini geliştirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda bileşiklerde riboz kalıntısı vardır. Bunun yanında capadenoson gibi riboz olmayan bileşikler de yayımlanmıştır. Bu tez kapsamında sentezlenen bileşikler antitümör, antimikrobiyal, antiviral vb. birçok biyolojik etkin 5-siyanotiyourasil analogları ve riboz taşımayan adenozin reseptör ligandları temel alınarak tasarlanmış yeni kimyasal biyoaktif yapılarıdır. Sentezlenen 33 bileşiğin U87 MG glioblastoma tümör hücre hattı üzerinde antikanser etkinliği belirlenmiştir. Bu etkinin biyokimyasal temelini araştırmak üzere aktif bulunan (% 13-44 canlılık, 50 µM) 11 bileşiğin (4, 12, 25-33) adenozin reseptör bağlanma dereceleri de ölçümlenmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesiyle deneysel çalışmaların geliştirilmesi ve bileşiklerin optimize edilmesi planlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tiyourasil, Pirimidin, Tiyazol, Glioblastoma, Adenozin

ABSTRACT

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF NEW PYRIMIDINYLTHIOMETHYL THIAZOLE DERIVATIVES

Zafer ŞAHİN

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, August 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Co-Supervisor: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK

Purine and pyrimidine bases form the main structure of the most vital molecules of the body. There are many active molecules developed on the basis of these structures. Uracil, cytosine and thiouracil are important heterocyclic pharmacophores having pharmacological diversity within this chemical group. As one of these pharmacological effects, adenosine have important functions on many systems such as central nervous system, kidney, cardiovascular system, tumor cells. These effects occur through 4 subtypes of G protein-coupled receptors. Crystallographic data of the adenosine A2A and A1 receptor are available. Thus, numerous studies have been conducted to develop receptor agonists and antagonists. In most of these compounds, there is a ribose moiety have ribose moiety. Non-ribose compounds such as capadenoson have also been published. Compounds synthesized within the scope of this thesis are new chemical bioactive structures designed based on biologically active (antitumor, antiviral, etc.) 5-cyanothiouracil analogs and non-ribose-bearing adenosine receptor ligands. Antitumor activity of 33 synthesized compounds on U87 MG glioblastoma cell line was determined. Adenosine receptor binding affinity of 11 compounds (**4, 12, 25-33**) which were active (**13-44%** viability, **50 µM**) were also measured to investigate the biochemical basis of their antitumor effect. With the evaluation of the obtained results, it is planned to develop experimental studies and optimize the compounds.

Keywords: Thiouracil, Pyrimidine, Thiazole, Glioblastoma, Adenosine


TEŞEKKÜR

Akademik hayata adım atmamı sağlayan, desteğini her zaman yanımda hissettiğim yüksek lisans ve doktora danışmanım Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ'a, farmasötik kimya alanındaki tüm çalışmalarım ve manevi anlamda her zaman yanımda olan, engin deneyimlerini aktararak bana laboratuvarı ve kimyayı öğreten değerli hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a, alanımızdaki modern teknikleri ve cihaz kullanımını öğreten, çalışmalarımıza mümkün olan en geniş perspektiften mutlak bir disiplinle bakmamı sağlayan ve her konuda desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Barkın BERK'e, sıklıkla yaptığımız bilimsel sohbetlerle gerek bu tez gerek diğer çalışmalarımızda hevesimi ve bilgimi arttıran, deneysel çalışmalarla da bu teze katkıda bulunan değerli arkadaşım Sevde Nur BİLTEKİN'e, bileşiklerin analizlerinde mümkün olan en kısa sürede çözüm üreten ve yardımcı olan Serkan LEVENT'e, deneysel çalışmalarım sırasında gerektiğinde yardımını esirgemeyen teknisyenimiz Semanur SARIKAYA'ya, bileşiklerin reseptör aktivite ölçümünü yapan Dr. Kenneth A. JACOBSON ve ekibine, eğitim-öğretim hayatıma dokunmuş tüm hocalarıma, son olarak sabırla yanımda olan sevgili ailem ve hayatımı paylaştığım herkese teşekkürü bir borç bilirim.

26/08/2019

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 programıyla 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.


Zafer ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pirimidin Kimyası.....	4
2.1.1. Pirimidin halkasının tautomerizasyon durumları	5
2.1.1.1. Hidroksi-okzo tautomerizasyonu	5
2.1.1.2. Tiyol-tiyon tautomerizasyonu	5
2.1.1.3. Amino-imino tautomerizasyonu	5
2.2. Tiyourasil Hakkında Genel Bilgiler	6
2.2.1. Tiyourasil ve pirimidinon halka sentez yöntemleri	6
2.2.1.1. İki komponentli sentez yöntemleri	6
2.2.1.2. Üç komponentli sentez yöntemleri	8
2.2.1.2.1. Biginelli reaksiyonu	8
2.2.1.2.2. Etil siyanoasetat yöntemi	8
2.2.2. Tiyourasil ve benzer pirimidin türevlerinin farmakolojik etkileri	9
2.2.2.1. Antimikrobiyal etkileri	9
2.2.2.2. Antitüberküler etkileri	11
2.2.2.3. Antidiyabetik etkileri	12
2.2.2.4. Antienflamatuvar etkileri	12
2.2.2.5. İmmünoşupresan etkileri	13
2.2.2.6. Anti-HIV etkileri	13

2.2.2.7. Adenozin reseptör aktiviteleri	18
2.2.2.8. Antitümör etkileri	21
2.3. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi	25
2.3.1. Tiyazollerin fizikokimyasal özellikleri	26
2.3.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri	26
2.4. Adenozin ve Genel Etki Mekanizması	27
2.4.1. Adenozin reseptör yapısı	29
2.4.2. Adenozin reseptör ligandlarının farmakolojik etkileri	31
2.4.3. Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri	32
3. GEREÇLER	34
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3.2. Kullanılan Aletler	34
4. YÖNTEMLER	35
4.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	35
4.1.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem A)	35
4.1.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem B)	35
4.1.3. 2-Merkapto-4-hidroksi-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem C)	36
4.1.4. 4-Amino-2-merkapto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem D)	36
4.2. Sonuç Bileşiklerinin (1-33) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem E)	37
4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	37
4.3.1. Erime noktası tayini	37
4.3.2. Kromatografik analizler	38
4.3.3. Elementel analiz	38
4.3.4. Infra-red (IR) spektrumlarının alınması	38
4.3.5. ¹ H-NMR spektrumlarının alınması	38
4.3.6. ¹³ C-NMR spektrumlarının alınması	38
4.3.7. Kütle spektrumlarının alınması	38
4.4. İn silico Farmakokinetik ve Toksikite Hesaplamaları	38
4.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	39

4.5.1. Hücresel U87MG antitümör MTT aktivite ölçümü	39
4.5.1.1. Hücrelerin altkültürlenmesinde ve deneylerde kullanılan besiyerleri	39
4.5.1.2. Hücrelerin altkültürlerinin Yapılması	39
4.5.1.3. Sitotoksosite analizleri	40
4.5.2. Adenozin reseptör bağlanma derecelerinin ölçülmesi	40
4.5.2.1. Hücre kültürü ve membran hazırlanması	40
4.5.2.2. A1 ve A2A adenozin reseptör bağlanma derecelerinin ölçülmesi	41
5. BULGULAR VE YORUM	42
5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi	42
5.1.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentezi.....	42
5.1.1.1. 1-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi	42
5.1.1.2. 1-(4-Metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi	43
5.1.1.3. 1-(4-Metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi	43
5.1.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentezi	43
5.1.2.1. 2-Bromo-1-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi	44
5.1.2.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan- 1-on bileşiğinin eldesi	44
5.1.2.3. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1- on bileşiğinin eldesi	45
5.1.3. 2-Merkapto-4-hidroksi-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentezi	45
5.1.3.1. 4-Hidroksi-2-merkapto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril bileşiğinin eldesi	46

5.1.3.2. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	47
5.1.3.3. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	47
5.1.3.4. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-dimetoksifenil)pirimidin -5-karbonitril bileşğinin eldesi	48
5.1.3.5. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	48
5.1.3.6. 4-Hidroksi-2-merkaptto -6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	49
5.1.3.7. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-diklorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	49
5.1.3.8. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-metilendioksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	50
5.1.4. 4-Amino-2-merkaptto-6-süstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentezi	50
5.1.4.1. 4-Amino-2-merkaptto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	51
5.1.4.2. 4-Amino-2-merkaptto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	51
5.1.4.3. 4-Amino-2-merkaptto-6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi	52
5.2. Sonuç Bileşiklerinin Eldesi	52
5.2.1. 2-((2-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	53
5.2.2. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	54
5.2.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	55
5.2.4. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	56

5.2.5. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	57
5.2.6. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	58
5.2.7. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	59
5.2.8. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	60
5.2.9. 2-((2-(2-(4-Metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	61
5.2.10. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	62
5.2.11. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	63
5.2.12. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	64
5.2.13. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	65
5.2.14. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	66
5.2.15. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	67
5.2.16. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	68
5.2.17. 2-((2-(2-(4-Klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	69
5.2.18. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	70
5.2.19. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	71

5.2.20. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	72
5.2.21. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	73
5.2.22. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	74
5.2.23. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril	75
5.2.24. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril.....	76
5.2.25. (4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril)	77
5.2.26. (4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril)	78
5.2.27. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	79
5.2.28. 4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	80
5.2.29. 4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	81
5.2.30. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	82
5.2.31. 4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	83
5.2.32. 4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	84
5.2.33. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril	85
5.3. Sonuç Bileşiklerinin Analizi	86
5.3.1. Infra-red (FT-IR) spektrum sonuçlarının	

yorumlanması	86
5.3.2. Elementel analiz sonuçlarının yorumlanması	86
5.3.3. ¹ H NMR spektrum sonuçlarının yorumlanması	86
5.3.4. ¹³ C NMR spektrum sonuçlarının yorumlanması	87
5.3.5. Kütle spektrumlarının yorumlanması	88
5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	89
5.4.1. U87MG hücresel antitümör aktivite ölçümü	89
5.4.2. Adenozin reseptör bağlanma derece ölçümü	93
5.4.3. İn silico farmakokinetik ve toksisite hesaplamaları	95
6. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	97
KAYNAKÇA	101
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 5.1. Sentezlenen maddelerin (5 μ M, 10 μ M, 50 μ M, 100 μ M) ve sispaltinin U87MG tümör hücrelerine karşı % canlılık değerleri \pm SD	89
Tablo 5.2. Sentezlenen maddelerin insan A1 ve A2A reseptör inhibisyon değerleri	94
Tablo 5.3. Aktif tez bileşiklerinin in silico farmakokinetik parametreleri	95
Tablo 6.1. FDA onaylı ilaçların U87MG üzerindeki IC ₅₀ değerleri	99

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Tez bileşiklerine benzer adenozin ligandları	2
Şekil 1.2. Sentezlenen tez bileşikleri	3
Şekil 2.1. Pirimidin yapısı ve halka atomlarının elektronik yapısı	4
Şekil 2.2. DNA ve RNA yapısını oluşturan pirimidin türevi bazlar	4
Şekil 2.3. Pirimidinde hidroksi-okso tautomerizasyonu	5
Şekil 2.4. Pirimidinde tiyol-tiyon tautomerizasyonu	5
Şekil 2.5. Pirimidinde amino-imino tautomerizasyonu	5
Şekil 2.6. Tiyourasil yapısı	6
Şekil 2.7. 4+2 sikloadisyon ile ketenlerden urasil türev elde yöntemi	7
Şekil 2.8. 4+2 sikloadisyonu ile asit klorürlerinden urasil türev sentezi	7
Şekil 2.9. Amidin kalıntısı ve β -ketoester ile 4+2 yapısıyla tiyourasil sentezi	7
Şekil 2.10. Aril tiyourasillerin üç komponentli sentez şeması	8
Şekil 2.11. Biginelli reaksiyon şeması	8
Şekil 2.12. Baz katalizli üç komponentli siyanotiyourasil sentez yöntemi	8
Şekil 2.13. SecA inhibitörü siyanotiyourasil türevi	9
Şekil 2.14. SecA inhibitörü tiyöüre kalıntısı taşıyan S-benziltiyourasil türevi	9
Şekil 2.15. SecA inhibitörü kondanse halka kalıntısı taşıyan S- benziltiyourasil türevi	10
Şekil 2.16. Antifungal ve antimikrobiyal etkili 1,6-dihidropirimidin türevleri	10
Şekil 2.17. Antifungal etkili 1,6-dihidropirimidin türevleri	11
Şekil 2.18. Antibakteriyel etkili hidrazon kalıntısı taşıyan tiyourasil türevi	11

Şekil 2.19. Antitüberküler etkili 6-(4-bromofenil)-5-siyanotiyourasil bileşiği	11
Şekil 2.20. Antidiyabetik etkili 5-karboksi-6-(4-klorofenil)-S-2-(fenil)etil tiourasil	12
Şekil 2.21. Antidiyabetik etkili 3-hidroksi-4-siyano-5-feniltiyourasil türevi	12
Şekil 2.22. Antienflamatuvar etkili tiourasil türevi	12
Şekil 2.23. İmmünoşpresan etkili alliltiyopirimidin türevi	13
Şekil 2.24. Anti-HIV IIIB etkili benzoksazolimetiltiyopirimidin türevleri	13
Şekil 2.25. Anti-HIV etkili 2,4-bis(arilamino)pirimidin türevleri	14
Şekil 2.26. Anti-HIV etkili 2,4-disübstitüepirimidin türevleri	14
Şekil 2.27. Anti-HIV etkili tiourasil türevleri	15
Şekil 2.28. Anti-HIV etkili 2-aminopirimidin türevi	15
Şekil 2.29. Anti-HIV etkili 2-(4-siyanofenilamino)pirimidin türevi	15
Şekil 2.30. Anti-HIV etkili 1,3-disübstitüe urasil türevleri	16
Şekil 2.31. Anti-HIV etkili 2-(4-siyanofenilamino)pirimidin türevi	16
Şekil 2.32. Anti-HIV etkili trisübstitüe pirimidin türevleri	17
Şekil 2.33. Anti-HIV etkili siyanofenilaminopirimidin türevi	17
Şekil 2.34. Anti-HIV etkili halojen süstitüe benzil pirimidin türevleri	17
Şekil 2.35. A1 agonistik etkili 4-amino-6-metilendioksifenil-5- siyanotiyourasil türevleri	18
Şekil 2.36. A1 agonistik etkili 4-amino-6-sübstitüefenil-5-siyanotiyourasil türevleri	18
Şekil 2.37. A1 agonist etkili 4-alkiloksipropiloksiaril-3,5-disiyanopiridinil türevleri	19
Şekil 2.38. A1 agonist etkili 4-alkiloksietiloksiaril-3,5-disiyanopiridinil	

türevleri	19
Şekil 2.39. A1 agonist etkili 4-amino-2-benziltiyo-6-benziloksi pirimidin bileşiği	20
Şekil 2.40. A1 allosterik modülasyonu sağlayan aminotiyofen merkezli bileşik	20
Şekil 2.41. A2A ve A1 reseptörüne bağlanan Otsuka Ph. Şirketine ait bileşik	20
Şekil 2.42. Bayer firmasının BAY-60-6583 kodlu A2B agonist etkili bileşiği	21
Şekil 2.43. Antitümör etkili pirazolo pirimidin süstitüe siyanotiyourasil bileşiği	21
Şekil 2.44. Antitümör etkili pirazolinil pirimidinon türevleri	22
Şekil 2.45. Akciğer tümörü hücrelerine karşı etkili oksiran yan zincirli siyanopirimidin türevi	22
Şekil 2.46. Antitümör etkili sülfonamit-tiyourasil hibriti bileşik	22
Şekil 2.47. Antitümör etkili triazol-pirimidin hibridi bileşik	23
Şekil 2.48. Terminal alkin yan zinciri taşıyan tiyourasil türevi	23
Şekil 2.49. Arilpiperazinil okzopropil yanzinciri taşıyan tiyourasil türevleri	24
Şekil 2.50. Bromofenilasetil tiyourasil türevi antitümör etkili bileşikler	24
Şekil 2.51. Sülfizoksazol-metiltiyourasil hibriti antitümör ve antimikrobiyal bileşik	24
Şekil 2.52. Tiyazol yapısı ve halka numaralandırması	25
Şekil 2.53. Tiyazol halkası taşıyan bazı önemli ilaçlar	25
Şekil 2.54. Hantzsch tiyazol sentezinin genel gösterimi	26
Şekil 2.55. Tiyazol sentez yöntemlerinin genel gösterimi	27
Şekil 2.56. Adenozin döngüsü	27

Şekil 2.57. Adenozin reseptör çalışma mekanizması	28
Şekil 2.58. Adenozin A2A selektif antagonist ZM241385 yapısı	29
Şekil 2.59. İnsan adenozin A2A reseptörünün antagonist ZM241385 ile kompleks x-ray kristalografisi	30
Şekil 2.60. Adenozin A1 reseptör yapısı ve ligand bağlanma bölgeleri	31
Şekil 2.61. Adenozin reseptör agonistleri	33
Şekil 2.62. Adenozin reseptör antagonistleri	33
Şekil 4.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin eldesi ...	35
Şekil 4.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi	35
Şekil 4.3. 2-Merkapto-4-okzo-6-sübstitüefenilfenil-1,4-dihidropirimidin-5- karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi	36
Şekil 4.4. 4-Amino-2-merkapto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi	36
Şekil 4.5. Sonuç bileşiklerinin (1-33) genel sentez yöntemi	37
Şekil 5.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin oluşum mekanizması	42
Şekil 5.2. 1-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	42
Şekil 5.3. 1-(4-Metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	43
Şekil 5.4. 1-(4-Metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	43
Şekil 5.5. 2-Bromo-1-(4-Metil-2-(4'sübstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentez mekanizması	44
Şekil 5.6. 2-Bromo-1-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	44

Şekil 5.7. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	44
Şekil 5.8. 2-bromo-1-(4-metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı	45
Şekil 5.9. 2-merkaptto-4-hidroksi-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentez mekanizması	46
Şekil 5.10. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril yapısı	46
Şekil 5.11. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	47
Şekil 5.12. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	47
Şekil 5.13. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-dimetoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	48
Şekil 5.14. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	48
Şekil 5.15. 4-Hidroksi-2-merkaptto -6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	49
Şekil 5.16. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-diklorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	49
Şekil 5.17. 4-Hidroksi-2-merkaptto-6-(3,4-metilendioksifenil) pirimidin-5-karbonitril yapısı	50
Şekil 5.18. 4-amino-2-merkaptto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentez mekanizması	50
Şekil 5.19. 4-amino-2-merkaptto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril yapısı	51
Şekil 5.20. 4-amino-2-merkaptto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	51
Şekil 5.21. 4-amino-2-merkaptto-6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı	52

Şekil 5.22. Sonuç bileşiklerinin sentez mekanizması	52
Şekil 5.23. Bileşik 1'in kimyasal yapısı	53
Şekil 5.24. Bileşik 2'nin kimyasal yapısı	54
Şekil 5.25. Bileşik 3'ün kimyasal yapısı	55
Şekil 5.26. Bileşik 4'ün kimyasal yapısı	56
Şekil 5.27. Bileşik 5'in kimyasal yapısı	57
Şekil 5.28. Bileşik 6'nın kimyasal yapısı	58
Şekil 5.29. Bileşik 7'nin kimyasal yapısı	59
Şekil 5.30. Bileşik 8'in kimyasal yapısı	60
Şekil 5.31. Bileşik 9'un kimyasal yapısı	61
Şekil 5.32. Bileşik 10'un kimyasal yapısı	62
Şekil 5.33. Bileşik 11'in kimyasal yapısı	63
Şekil 5.34. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı	64
Şekil 5.35. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı	65
Şekil 5.36. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı	66
Şekil 5.37. Bileşik 15'in kimyasal yapısı	67
Şekil 5.38. Bileşik 16'nın kimyasal yapısı	68
Şekil 5.39. Bileşik 17'nin kimyasal yapısı	69
Şekil 5.40. Bileşik 18'in kimyasal yapısı	70
Şekil 5.41. Bileşik 19'un kimyasal yapısı	71
Şekil 5.42. Bileşik 20'nin kimyasal yapısı	72

Şekil 5.43. Bileşik 21'in kimyasal yapısı	73
Şekil 5.44. Bileşik 22'nin kimyasal yapısı	74
Şekil 5.45. Bileşik 23'ün kimyasal yapısı	75
Şekil 5.46. Bileşik 24'ün kimyasal yapısı	76
Şekil 5.47. Bileşik 25'in kimyasal yapısı	77
Şekil 5.48. Bileşik 26'nin kimyasal yapısı	78
Şekil 5.49. Bileşik 27'nin kimyasal yapısı	79
Şekil 5.50. Bileşik 28'in kimyasal yapısı	80
Şekil 5.51. Bileşik 29'un kimyasal yapısı	81
Şekil 5.52. Bileşik 30'un kimyasal yapısı	82
Şekil 5.53. Bileşik 31'in kimyasal yapısı	83
Şekil 5.54. Bileşik 32'nin kimyasal yapısı	84
Şekil 5.55. Bileşik 33'ün kimyasal yapısı	85
Şekil 5.56. Bileşiklerin ¹ H NMR yorum özeti	87
Şekil 5.57. Bileşiklerin 5 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri	89
Şekil 5.58. Bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri	89
Şekil 5.59. Bileşiklerin 50 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri	90
Şekil 5.60. Bileşiklerin 100 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri	91
Şekil 5.61. Bileşiklerin tüm konsantrasyonlarda U87 MG % canlılık düzeyleri	91
Şekil 5.62. Bileşik 26-33'ün tüm konsantrasyonlarda U87 MG % canlılık düzeyleri	92
Şekil 5.63. Adenozin reseptör bağlanma derecelerinin grafiksel gösterimi	93

Şekil 6.1. Capadenoson ve neladenoson yapıları 96

Şekil 6.2. Antitümör etkin bulunan bileşikler 97



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

^{13}C -NMR	:	Karbon 13 nükleer magnetik rezonans
^1H -NMR	:	Hidrojen nükleer magnetik rezonans
5-FU	:	5-Fluorourasil
A1AR	:	A1 Adenozin Reseptör alt tipi
A2AAR	:	Adenozin A2A alt birimi
A2BAR	:	Adenozin A2B reseptör alt tipi
AD	:	Deney grubuna ait absorbans
AK	:	Kontrol grubuna ait absorbans
Asn	:	Asparajin amino asidi
ATCC	:	American Type Culture Collection
ATP	:	Adenozin trifosfat
AZT	:	Azatiyopürin
Caco2	:	İnsan epitelyal kolorektal adenokarsinoma hücreleri
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
CHO	:	Çin hemstırı ovaryum hücreleri
CORF CEM	:	İnsan Kafkas akut lenfoblastik lösemi
COX	:	Siklooksijenaz
CYP 450	:	Sitokrom p 450
DLS	:	Drug-likeness skoru
DMEM	:	Dulbecco's modified Eagle's Medium
DMSO	:	Dimetil sülfoksit
D-PBS	:	Dulbecco's phosphate buffered saline
DPP IV	:	Dipeptidil peptidaz IV
EC-109	:	Özofagus sküamöz hücre karsinoması
ECL 2	:	Extender of the chronological lifespan protein 2
EDTA	:	Etilendiamin tetraasetik asit

E.n.	:	Erime noktası
ERK	:	Ekstrasellüler reseptör sinyal indüklenen kinaz
GPCR	:	G proteini kaplı reseptörler
hA1	:	İnsan adenozin A1 reseptörü
HCMV	:	Human cytomegalovirus
HCT-116	:	İnsan kolon kanser hücre türü
HEK 293	:	Human embrionic kidney cell line
HIA	:	Human intestinal absorbtion
HIV	:	Human Immunodefficiency virüs
HOP 292	:	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı
HRMS	:	Yüksek çözünürlüklü kütle spektrofotometresi
IC ₅₀	:	Enzimin % 50'sini inhibe eden konsantrasyon
IR	:	Infra red spektroskopisi
IUPAC	:	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
İTK	:	İnce tabaka kromatografisi
KBB	:	Kan-beyin bariyeri
LSD1	:	Lysine-specific histone demethylase 1
MAPK	:	Mitojen aktive eden protein kinaz
MCF 7	:	Michigan Cancer Foundation-7 meme tümör hücre hattı
MLR	:	Mixed lymphocyte reaction
MOLT 4	:	Lösemi hücre hattı tipi
MRC 5	:	Medical Research Council cell strain 5
MTCC	:	The Microbial Type Culture Collection and Gene Bank
MTT	:	3-(4,5-dimetiltiazol-2,5-difeniltetrazolyum
NEAA	:	Non esansiyel aminoasitler
NIDDK	:	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
NIH	:	Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
NMR	:	Nükleer Magnetik Rezonans

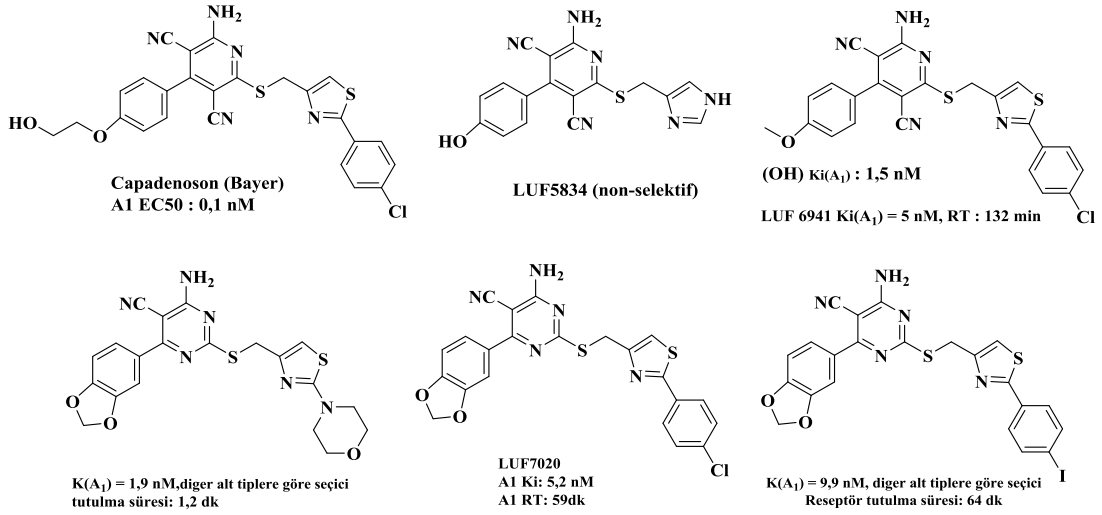
NoHBA	:	Hidrojen bağı akseptör sayısı
NoHBD	:	Hidrojen bağı donör sayısı
NoRB	:	Dönebilen bağ sayısı
NTP	:	Nükleozit taşıyıcı protein
P-gp	:	P-glikoprotein
PI3K	:	Fosfoinozitid 3-kinaz
PSA	:	Polar yüzey alanı
TMS	:	Tetrametilsilan
U87MG	:	Uppsala 87 Malignant Glioma (İnsan glioblastoma türü)
UV	:	Ultra-viyole
ν_{maks}	:	Maksimum frekans
WT	:	Wild type

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pürin ve pirimidin heterosiklik halkaları, nükleotitlerin yapısında yer alan önemli bir kimyasal gruptur. Adenin, guanin, sitozin, urasil ve timin gibi pürin ve pirimidin bazlarının hem kendilerinin, hem de fosfatlı yapılarının çeşitli reseptörler üzerinde fonksiyonları mevcuttur. Bu maddelerin kendileri dolaşımında uzun süre kalmadıklarından ilaç olarak kullanılamazlar. Ancak bu bileşikler temel alınarak pürin ve pirimidin reseptörleri ilaç hedefleri olarak ele alınmıştır (Jacobson vd., 2002).

Bu kimyasal gruplar üzerinde farklı farmakolojik etkiler araştırılmıştır. Tiyourasil, sitidin, okzopirimidin, pürin gibi önemli farmakofor gruplar üzerinde yapılan çalışmalar, alanın genişlemesine ve yeni bileşiklerin geliştirilmesine önayak olmuştur. Siyanotiyourasil türevlerinin antiviral, antitümör, antimikrobiyal, antikanser gibi birçok etkisi, 4-okzogrubunun amino grubuyla değiştirildiği siyanotiyositidin benzeri bileşiklerde ise yakın zamandaki bazı çalışmalarda özellikle adenosin reseptör affiniteleri keşfedilmiştir.

Adenosinin, kendi reseptörleri aracılığıyla ağrı, inflamasyon, böbrek hastalıkları, kalp-damar sistemi gibi çok önemli fizyolojik etkileri vardır. Agonist veya antagonist tüm adenosin ligandları azotlu bir halka ve ekzosiklik amino grubu içerir. Bu NH veya NH₂ grubu, aktif yöredeki Asn amino asit kalıntısıyla hidrojen bağı yapar. Ayrıca ilk nesil bileşiklerin çoğunda, transmembranal aktif yörenin hidrofilik kısmıyla etkileşecek bir riboz şekeri bulundurmaktadır. Bunun yanında riboz kalıntısı içermeyen adenosin agonist ve antagonistleri son yıllarda literatürde tanıtılmıştır. Bu ligandlar da ilk tanıtılan gruptaki gibi halka dışı amino grubu içermektedir. Riboz yerine ise oksijenli ve hidroksilli yapılar kullanılabilir. Hatta bazı çalışmalarda oksijenli grup yerine halojenli aromatik halkalar bulunmaktadır (Şekil 1.1) (Lane vd., 2011; Louvel vd., 2014; Louvel vd., 2015).

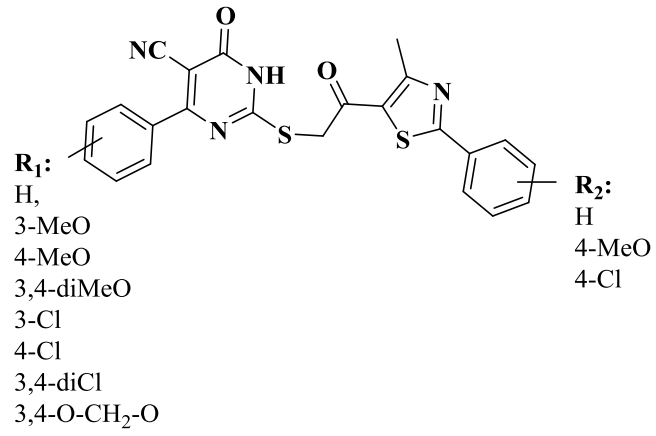


Şekil 1.1. Tez bileşiklerine benzer adenosin ligandları

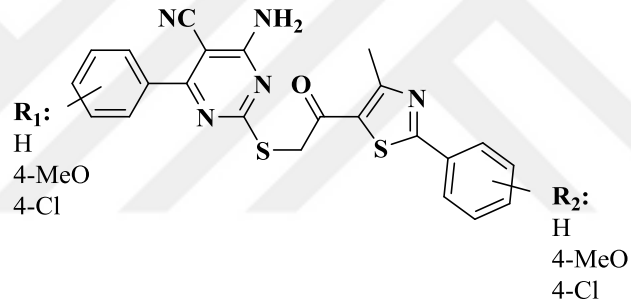
Çalışmamızda, yukarıda da açıklanan kimyasal dayanakla, capadenoson (Bayer) ve benzer A1AR (A1 Adenosin Reseptör alt tipi) agonistleri temel alınmıştır. Sentezleyeceğimiz bileşiklerin içinden bir grup, halka dışı amino grubu yerine oksijen içermektedir. Bu yapının Asn amino asit kalıntısına bağlanıp bağlanamayacağı adenosin reseptör affinitesi açısından sınırlayıcı basamaktır. Yapılan son kristalografik çalışmalar, A1 reseptörünün giriş kısmının diğer reseptör alt tiplerine göre daha geniş olduğunu ortaya koymuştur (Glukhova, 2017). İlaç geliştirmede bilindiği üzere, agonist ve antagonist yapılar birbirlerine çok benzer kimyasal yapılar olabilirler. Bu bağlamda bazı çalışmalar reseptör alt tip seçiciliğini ve agonist/antagonist özelliklerini incelemiştir.

Bileşiklerin ilk 24 grubunu oluşturan 5-siyanotiyourasil türevlerinin adenosin reseptör etkileri, **25-33** bileşikler kadar öngörülmediğinden bu türevlerin farmakolojik etkilerinin tanımlanması amacıyla antitümör etki tercih edilmiştir. U87MG (Uppsala 87 Malignant Glioma) insan glioma primer beyin tümörü hücreleri adenosin reseptörlerini (özellikle A2 ve A3) yüksek miktarda salgıladığından, her iki kimyasal grubumuzu da kapsayabilecek bir farmakolojik tarama özelliği taşımaktadır (Zeng vd., 2003; Rocha vd., 2018).

Tüm bileşiklerin antitümör etkileri saptandıktan sonra etkili bulunanlar radyoligand bağlanma dereceleri test edilmek üzere NIH'e gönderilerek adenosin bağlanma dereceleri ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin yapıları aşağıda Şekil 1.2.'de verilmiştir.



1-24



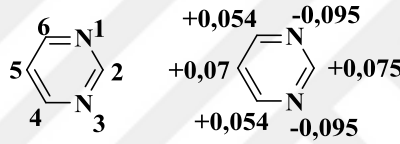
25-33

Şekil 1.2. Sentezlenen tez bileşikleri

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pirimidin Kimyası

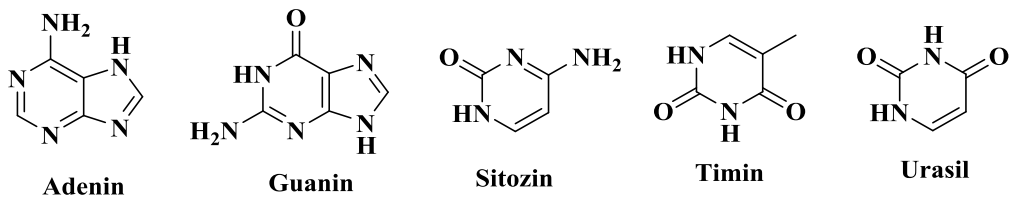
Pürin ve pirimidin türevleri, biyolojik aktivitesi çok önemli endojen bileşiklerin ana iskeletidir. Pirimidin, 1,3-diazabenzen yapısının IUPAC (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği) tarafından kabul edilen adıdır. Azotlardan birine 1, diğerine 3 numara gelecek şekilde numaralandırılır. Halkadaki azot elektronları aromatikliğe dahil olmadığından elektron çekici etkisini gösterir ve halka karbonları kısmi olarak pozitifleşir (Şekil 2.1). İki azot arasında kalan karbon diğerlerine göre en pozitif olandır. Azota komşu olmayan uzak C atomu ise en az pozitif olandır. Bu durum, pirimidinlerin NMR (Nükleer Magnetik Rezonans) sonuçlarıyla da desteklenmektedir (Undheim ve Benneche, 1996).



Şekil 2.1. Pirimidin yapısı ve halka atomlarının elektronik yapısı

Piridin yapısında 5,2 olan pKa değeri, ikinci azot varlığından dolayı pirimidinde 1,3'tür. Halkaya bağlı elektron veren gruplar bazlık derecesini arttırırken, elektron çeken gruplar ise azaltır. Urasil ve barbitürik asit gibi bileşiklerin hem asidik hem de bazik pKa değerleri bulunmaktadır. (Brown vd., 1994).

Pirimidin halkasının bazı okzo formları biyolojik sistemler için oldukça önemli yapılardır. Bu yapılardan endojen olanlar sistematik isimle değil, sitozin ve urasil gibi özel isimlerle anılırlar (Şekil 2.2). Ayrıca bu maddelerin nükleozit formları da yine sistematik isim yerine sitidin ve timidin gibi özel isimlerle anılırlar. Adenin ve guanin yapılarında da 5'li bir halkayla kondanse halde pirimidin halkası bulunmaktadır.

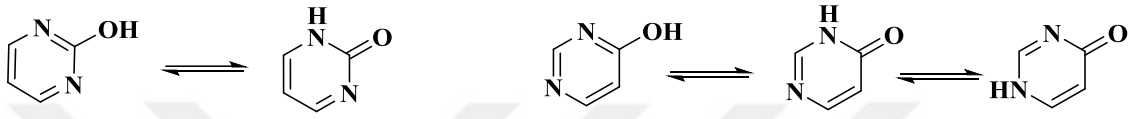


Şekil 2.2. DNA ve RNA yapısını oluşturan pirimidin türevi bazlar

2.1.1. Pirimidin halkasının tautomerizasyon durumları

Pirimidindeki hidroksi, tiyol ve amino grupları; okzo, tiyokzo ve imino formlarıyla tautomerik dengede bulunurlar. Elektrofilik karbon üzerindeki bir amino grubu, ağırlıklı olarak amino formunda bulunur ve bileşik bir amin olarak adlandırılır. Elektrofilik karbon üzerinde bir hidroksi veya tiyol grubu olan pirimidinler ise ağırlıklı okzo veya tiyokzo formunda kabul edilir ve –on ya da –tiyon son ekleriyle adlandırılır.

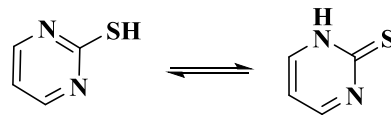
2.1.1.1. Hidroksi-okzo tautomerizasyonu



Şekil 2.3. Pirimidinde hidroksi-okzo tautomerizasyonu

2- ve 4-hidroksipirimidin türevlerinin ikisi de hem hidroksil hem de keto tautomerik formlarında bulunabilir. Bunların bağıl durumları buldukları moleküle bağlı olmakla birlikte gaz fazında 2-hidroksipirimidin esas olarak hidroksi formunda bulunurken, 4-izomeri ağırlıklı olarak okzo formunda bulunur (Şekil 2.3). Çözeltide her iki izomer için de denge okzo tautomerine dönüşme eğilimindedir (Stanovnik vd., 2006).

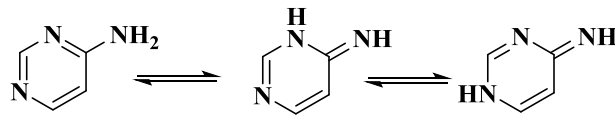
2.1.1.2. Tiyol-tiyon tautomerizasyonu



Şekil 2.4. Pirimidinde tiyol-tiyon tautomerizasyonu

Merkaptopirimidinlerin tiyol tautomerlerinin stabilitesi, hidroksipirimidinlere oranla daha iyi olmakla beraber, çözelti içinde tiyon formu halen baskın gelmektedir (Şekil 2.4) (Stanovnik vd., 2006; Freeman ve Po, 2006).

2.1.1.3. Amino-imino tautomerizasyonu

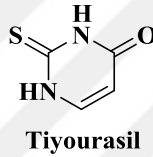


Şekil 2.5. Pirimidinde amino-imino tautomerizasyonu

Amino grubunun aromatik halkaya bağlı olduğu durumdaki g¼c¼l¼ elektron verici etkisi, 2 ve 4-aminopirimidin t¼revlerinin amino tautomerlerinin imino formuna baskın gelmesine neden olmaktadır (Şekil 2.5) (Pozharskii ve Dalnikovskaya, 1981; Zielinski ve Kudelko, 2000).

2.2. Tiyourasil Hakkında Genel Bilgiler

Urasil yapısında ikinci konumdaki okzo grubu yerine tiyokzo grubunun bulunduğu bileşige tiyourasil adı verilir (Şekil 2.6). İlk keşfedildiği g¼nden bu yana tiyourasil ve t¼revlerinin; antitiroidal (Williams ve Bissel, 1943; Awad vd., 2018), konjestif kalp yetmezliği (Clausen, 1945), antit¼berk¼ler (Pisal vd., 2017), antimikrobiyal (Chaudhary vd., 2015; Rizk vd., 2018) ve daha bir¼ok farklı farmakolojik etkileri araştırmıştır.



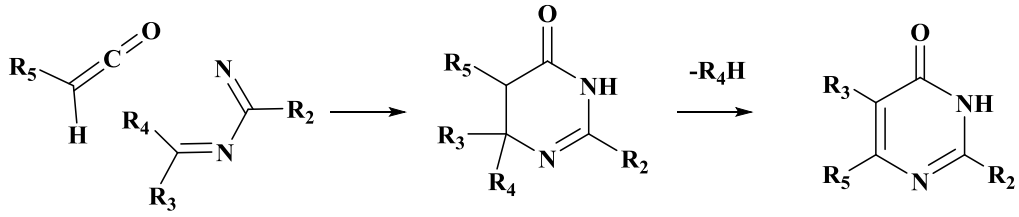
Şekil 2.6. Tiyourasil yapısı

Antitiroidal ilaç olan metiltiyourasil ve propiltiyourasil bileşiklerinde alkil grupları 6. konumdadır. Bu konuma farklı süstit¼entler bağlanarak tiyourasil t¼revleri geliştirilmiştir. Araştırma altındaki önemli kimyasal gruplardan biri de “6-aril-5-siyano-tiyourasil” t¼revleridir. Bileşiklerimizin de ana yapısını oluşturan bu farmakofor üzerinde yapılan bazı çalışmalarından Böl¼m 2.2.2’de bahsedilmiştir. Bu grup biyoaktif bileşikler “non-n¼kleozit pirimidin analogları” olarak da anılmaktadır.

2.2.1. Tiyourasil ve pirimidinon halka sentez yöntemleri

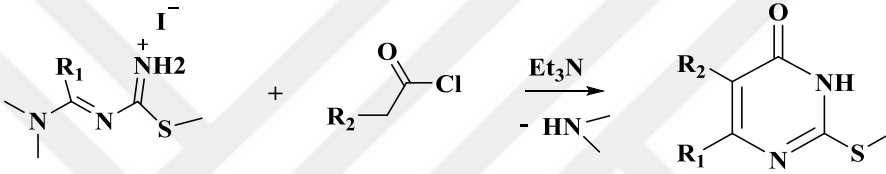
2.2.1.1. İki komponentli sentez yöntemleri

İki komponentli tiyourasil ve pirimidin sentezlerinde genellikle 4+2 halka adisyon sistemi kullanılır. Buna göre halkanın 6 ana elemanının 4 ü bir komponentten, ikisi ise başka bir komponentten gelir. Bu komponentler üzerindeki süstit¼entler halka süstit¼entlerini oluşturur.



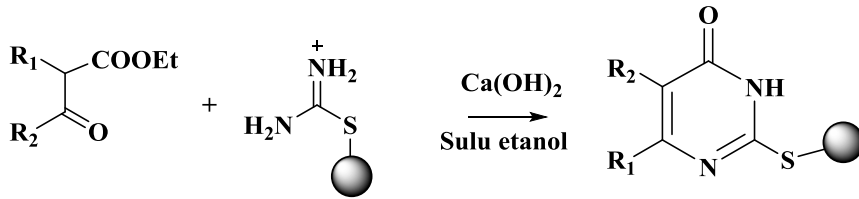
Şekil 2.7. 4+2 sikloadisyon ile ketenlerden urasil türev elde yöntemi

Bu yöntemde Şekil 2.7’de görüldüğü şekilde ketenlerin 1,3-diazabütadienlerle sikloadisyonuyla 5,6-dihidro-4-pirimidinonlar sentezlenir. Bu yöntemde R4 grubunun ayrılan grup olması gereklidir (Sharma ve Mahajan, 1997; Mukherjee vd., 1998).



Şekil 2.8. 4+2 sikloadisyonu ile asit klorürlerinden urasil türev sentezi

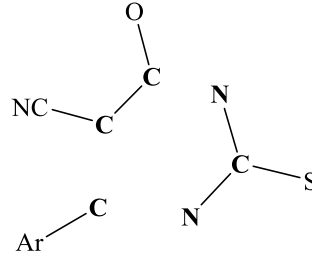
Diazadienlerin asit klorürleriyle trietilamin katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu S-metiltiyöre sentezlenebilir (Şekil 2.8). Bu metil grubu HI ile parçalanarak tiyol grubu açığa çıkarılabilir (Landreau vd., 2001).



Şekil 2.9. Amidin kalıntısı ve β -ketoester ile 4+2 yapısıyla tiyourasil sentezi

Bu yöntemde amidin yapısı kükürt üzerinden bir katı desteğe tutundurulularak keto esterle reaksiyona sokulur (Şekil 2.9). Molekül daha sonra katı destek üzerinden ayrılır (Parlato vd., 2004).

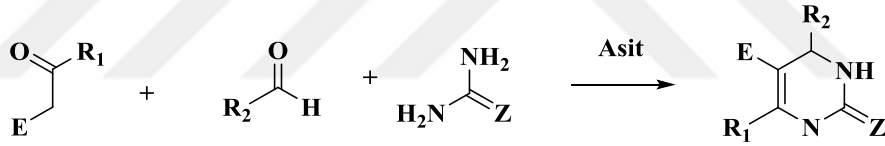
2.2.1.2. Üç komponentli sentez yöntemleri



Şekil 2.10. Aril tiyourasillerin üç komponentli sentez şeması

Bu yöntemlerde genellikle bir aldehit, üre veya tiyoüre ile aktif metilen içeren karbonil bileşiği olmak üzere 3 komponentten oluşur (Şekil 2.10). Halka; 3 üyesi üre (tiyoüre), 2 üyesi aktif metilen içeren karbonil bileşiği ve 1 üyesi aldehitten gelmek üzere 3+2+1 şeklinde oluşturulur.

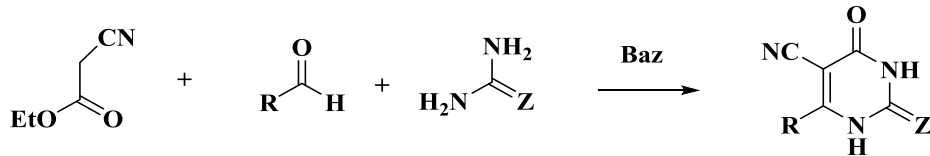
2.2.1.2.1. Biginelli reaksiyonu



Şekil 2.11. Biginelli reaksiyon şeması

Üç komponentli sentez yöntemlerinin içinde önemli yer tutan Biginelli reaksiyonunda metilen keton, aldehit ve üre (veya tiyoüre) reaksiyonuyla (Şekil 2.11) dihidro-2-pirimidintiyon elde edilir (Kappe, 1993; Kappe ve Stadler, 2004). Biginelli reaksiyonunun farklı uygulamaları da mevcuttur. Örneğin bunlardan birinde Lewis asidi (itterbiyum triflat) katalizörlüğünde asetonitril içinde mikrodalgada reaksiyon gerçekleştirilir (Desai vd., 2004).

2.2.1.2.2. Etil siyanoasetat yöntemi



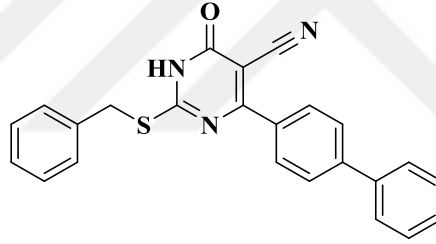
Şekil 2.12. Baz katalizli üç komponentli siyanotiyourasil sentez yöntemi

Bu yöntemde Biginelli yöntemindeki metilen keton yerine etil siyanoasetat kullanılmaktadır. Ayrıca reaksiyon asit katalizörlüğünde değil, baz katalizörlüğünde gerçekleşmektedir (Şekil 2.12). Çözücü olarak dimetilformamit, aseton ve asetonitril gibi çözücüler kullanılmaktadır (Kambe vd., 1979). Baz olarak ise en sık potasyum karbonat kullanılır. Bunun yanında reaksiyon sonunda piperidinyum tuzu halinde çöktüğü için piperidin de tercih edilebilir. Bu reaksiyonun mikrodalga uygulamaları da bulunmaktadır (Abdou ve Streckowski, 2000; Balalaie, 2006).

2.2.2. Tiourasil ve benzer pirimidin türevlerinin farmakolojik etkileri

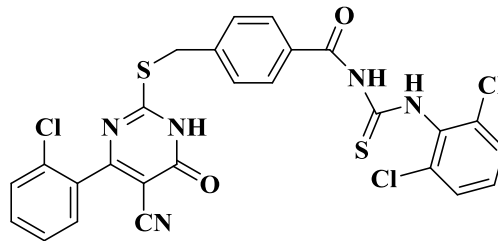
2.2.2.1. Antimikrobiyal etkileri

Siyanotiyourasil türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkileri sıklıkla araştırılmamakla birlikte, yakın zamanda bakterilerde protein transferinde rol alan SecA ATPaz inhibitörleri içinde yer bulmuştur. Mikrobiyal rezistansın sıklıkla geliştiği çağımızda bu tür yollar için geliştirilen bileşikler önem taşımaktadır.



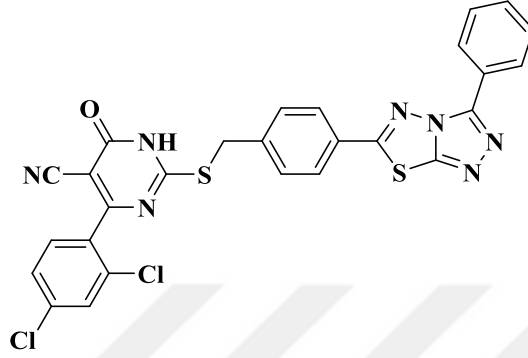
Şekil 2.13. SecA inhibitörü siyanotiyourasil türevi

Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Şekil 2.13'te yer alan siyanotiyourasil bileşiğinin 30 µM düzeyde SecA üzerinde etkinlik gösterdiği ve bazı modifikasyonlarla bu etkinin daha da arttırılabileceği raporlanmıştır (Chen vd., 2010).



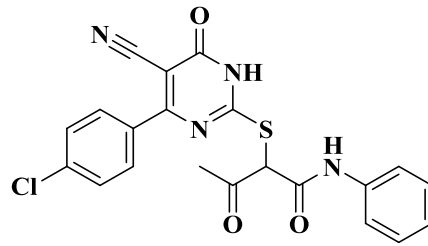
Şekil 2.14. SecA inhibitörü tiyoüre kalıntısı taşıyan S-benziltiyourasil türevi

Şekil 2.14'te yer alan bileşik *B. amyloliquefaciens*, *S. Aureus*, *B. subtilis* mikroorganizmalarına karşı sırasıyla %89, %79 ve %92 bulunmuştur. Ötesi, bu önemli antimikrobiyal etki SecA ATPaz inhibisyonuna dayandırılmıştır. Bileşiğin IC₅₀ değeri 16 µg/mL'dir. Ayrıca aynı çalışmada benzer 3 molekülün daha enzim inhibisyon değerleri yakın bulunmuştur (Cui vd., 2017a).



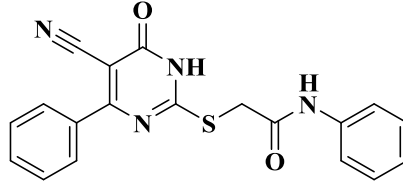
Şekil 2.15. SecA inhibitörü kondanse halka kalıntısı taşıyan S-benziltiyourasil türevi

Bir üstteki çalışmayı yapan grubun takip eden çalışmasında moleküller geliştirilerek Şekil 2.15'deki etkili bileşik keşfedilmiştir. Bu bileşiğin antimikrobiyal etkisi *B. amyloliquefaciens*, *S. aureus*, *B. subtilis* mikroorganizmalarına karşı sırasıyla %82, %88 ve %90 bulunmuştur. Bu bileşiğin SecA ATPaz üzerindeki etkisi ise 10 µg/mL'de %51 ve 20 µg/mL'de %72 bulunmuştur (Cui vd., 2017b).



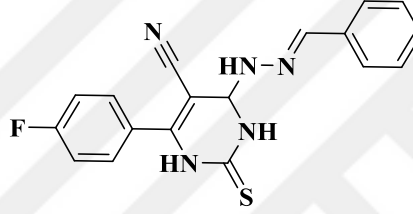
Şekil 2.16. Antifungal ve antimikrobiyal etkili 1,6-dihidropirimidin türevleri

Şekil 2.16'daki 6-aryl-5-siyano-2-tiyourasil türevi, gram negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), ve gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*) bakterilere karşı test edilmiştir. Bu bakterilere karşı inhibisyon alanı çapları 16-19 mm/mg aralığında bulunmuştur. Ayrıca aynı çalışmada bu bileşik *Aspergillus* fungusu üzerinde de 10 mm/mg örnek zone çapı gözlenmiştir. *Candida albicans* üzerinde ise etki gözlenmemiştir (Mahran vd., 2016).



Şekil 2.17. Antifungal etkili 1,6-dihidropirimidin türevleri

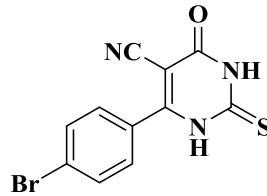
Rami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tez bileşiklerimize oldukça benzer yapıdaki 1,6-dihidropirimidin türevlerinin (Şekil 2.17) *Candida albicans* (MTCC (The Microbial Type Culture Collection and Gene Bank) 227) üzerindeki antifungal etkileri araştırılmıştır (Rami vd., 2013).



Şekil 2.18. Antibakteriyel etkili hidrazon kalıntısı taşıyan tiyourasil türevi

S. aureus (ATCC (American Type Culture Collection) 12600), *B. cereus* (ATCC 14579) *E. coli* (ATCC 11775) *C. albicans* (ATCC 26555) *A. flavus* (ATCC 11495) organizmalarına karşı test edilen Şekil 2.18'deki molekülün inhibisyon alan çapları 16 µg/ml konsantrasyonda 19-26 mm aralığında bulunmuştur (Mohamed, 2013).

2.2.2.2. Antitüberküler etkileri

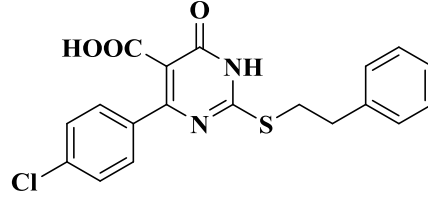


Şekil 2.19. Antitüberküler etkili 6-(4-bromofenil)-5-siyanotiyourasil bileşiği

Mohan ve arkadaşlarının çalışmasında tiyourasil türevleri (Şekil 2.19) *M. tuberculosis* H37RV hücre hattı üzerinde 100 µg/ml konsantrasyonda %75 inhibisyon

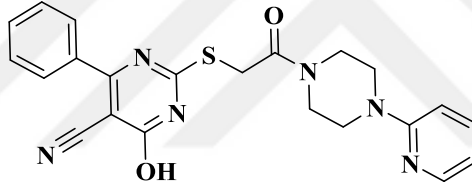
göstermiştir. Aynı çalışmada standart olarak kullanılan izoniazidin ise %98,42 inhibisyon göstermiştir (Mohan vd., 2012).

2.2.2.3. Antidiyabetik etkileri



Şekil 2.20. Antidiyabetik etkili 5-karboksi-6-(4-klorofenil)-S-2-(fenil)etil tiyourasil

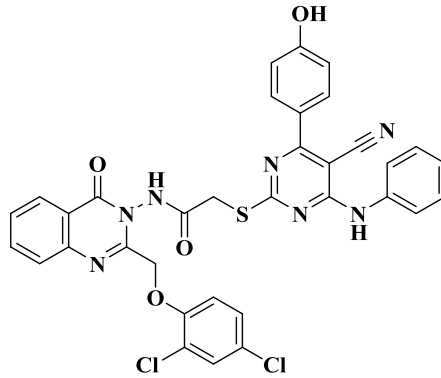
Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PTP1B adı verilen özel bir kolorimetrik deney seti yardımıyla Şekil 2.20'deki bileşiğin 125 μM etkin konsantrasyonu bulunmuştur.



Şekil 2.21. Antidiyabetik etkili 3-hidroksi-4-siyano-5-feniltiyourasil türevi

Antidiyabetik ilaç araştırmalarında önemli bir hedef haline gelen DPP IV (dipeptidil peptidaz IV) enzim inhibisyonu gösteren Şekil 2.21'deki bileşiğin DPP IV inhibisyon derecesi DPP IV IC_{50} : 0,29 μM bulunmuştur (Sharma, 2012).

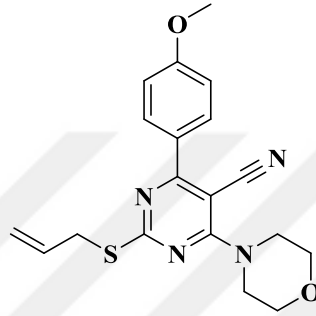
2.2.2.4. Antiinflamatuar etkileri



Şekil 2.22. Antiinflamatuar etkili tiyourasil türevi

Şekil 2.22’de verilen Abbas ve arkadaşlarına ait molekül antienflamatuvar etkilerini tespit etmek için COX (Siklooksijenaz) enzimi üzerinde test edilmiştir. Yapılan çalışmalarda COX-2’ye karşı $IC_{50}= 116,73 \mu\text{mol/kg}$ etkili bulunmakla beraber bu değer aynı zamanda COX-1 enzimine göre 2 kat selektif olduğunu göstermiştir. Bu bileşiğin ülser indeksi ise 11,38 tespit edilmiştir. Bu da bileşiğin mide hasarı yapmayan bir antienflamatuvar olma potansiyelini göstermiştir (Abbas vd., 2012).

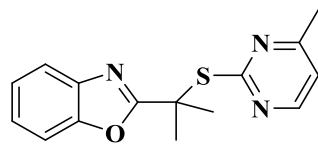
2.2.2.5. İmmünosupresan etkileri



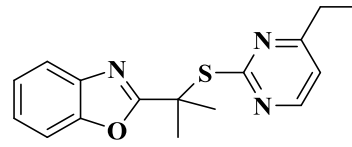
Şekil 2.23. İmmünosupresan etkili alliltiyopirimidin türevidir

Şekil 2.23’te yer alan trisüstitüe pirimidin türevidir immünosupresan etkisinin test edilmesi amacıyla özel bir yöntem olan MLR (Mixed lymphocyte reaction) testine tabi tutulmuştur. Bu testte IC_{50} değeri $1,6 \mu\text{M}$ ’dır (Stella vd., 2013).

2.2.2.6. Anti-HIV (Human Immunodeficiency virus) etkileri



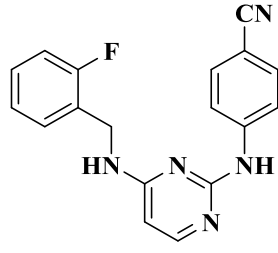
Anti HIV-1 IIIIB $EC_{50} = 0.11 \mu\text{M}$



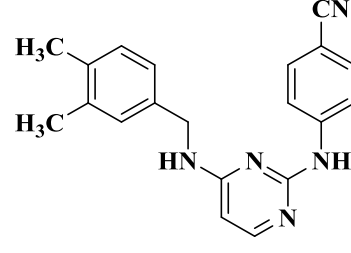
Anti HIV-1 IIIIB $EC_{50} = 6.4 \text{ nM}$

Şekil 2.24. Anti-HIV IIIIB etkili benzoksazolimetiltiyopirimidin türevleri

Boyer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Şekil 2.24’teki benzoksazolimetiltiyopirimidin türevlerinin HIV-1 IIIIB tipi virüsler üzerinde sırasıyla 0,11 ve 6,4 nM konsantrasyonlarda etkili bulunmuştur (Boyer, 2011).



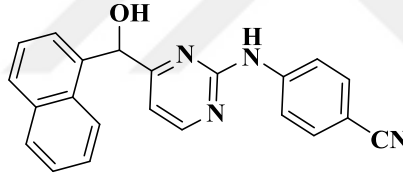
Anti-HIV: 0.0026 μM
HIV RT polimeraz IC₅₀: **0.016 μM**



Anti-HIV: 0.0030 μM
HIV RT polimeraz IC₅₀: **0.009 μM**

Şekil 2.25. Anti-HIV etkili 2,4-bis(arilamino)pirimidin türevleri

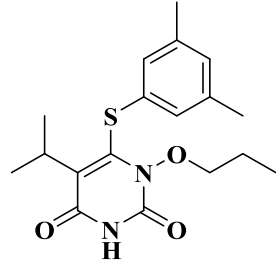
Gu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 2,4-bis(arilamino)pirimidin türevleri üzerindeki çalışmada Şekil 2.25'teki bileşiklerden ilkinde HIV infekte MT-4 leri korumak için gerekli konsantrasyon EC₅₀: 0,0026 μM , HIV-1 RT polimeraz inhibisyonu ise IC₅₀: 0,016 μM bulunmuştur. Sağdaki bileşikte ise HIV infekte MT-4 leri korumak için gerekli konsantrasyon EC₅₀ 0,0030 μM , HIV-1 RT polimeraz inhibisyonu ise IC₅₀: 0,009 μM bulunmuştur (Gu vd., 2014).



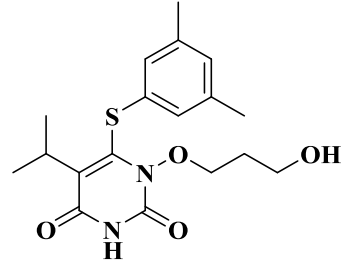
WT-HIV-1 EC₅₀ = **0.071 μM**
HIV-2 EC₅₀ = **6.5 μM**

Şekil 2.26. Anti-HIV etkili 2,4-disübstitüepirimidin türevleri

Bir başka grup 2,4-disübstitüepirimidin türevleri üzerindeki araştırmalarda wild-type HIV-1 ve HIV-2 üzerinde Şekil 2.26'daki molekülde sırasıyla EC₅₀ = 0,071 μM ve EC₅₀ = 6,5 μM etki gözlenmiştir (Gu vd., 2014).



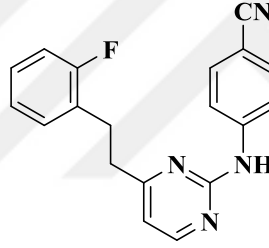
Anti HIV-1 EC_{50} : 0.064 μ M



Anti HIV-1 EC_{50} : 0.19 μ M

Şekil 2.27. Anti-HIV etkili tiyourasil türevleri

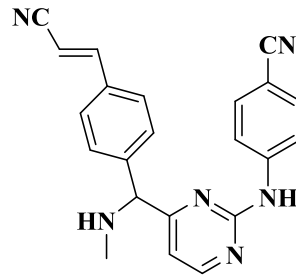
2,4-Pirimidindion türevleri üzerinde yapılan başka bir çalışmada HIV-1 üzerinde Şekil 2.27'deki bileşiklerde sırasıyla 0,064 μ M ve 0,19 μ M etkili bulunmuştur. Bu bileşikler ana iskelet olarak sentezlenen bileşiklere benzememekle birlikte, ana halka üzerinde amino grubu yerine okzo grubu taşıması açısından **1-24** bileşiklerimize benzemektedir (Kim, 1997).



WT HIV-1 EC_{50} : 5.8 nM

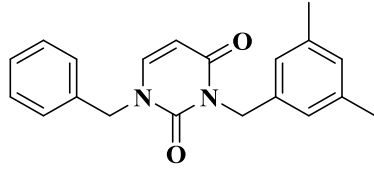
Şekil 2.28. Anti-HIV etkili 2-aminopirimidin türevi

Lu ve arkadaşları tarafından 2-aminopirimidin iskeleti üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda Şekil 2.28'deki bileşik wild-type HIV-1 üzerinde EC_{50} : 5,8 nM etkili bulunmuştur (Lu vd., 2017).

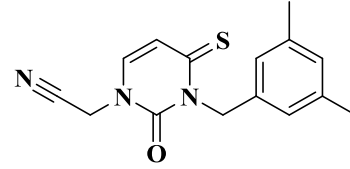


Şekil 2.29. Anti-HIV etkili 2-(4-siyanofenilamino)pirimidin türevi

Meng ve ekibi tarafından yapılan çalışmada Şekil 2.29'daki bileşiğin anti WT HIV-1 etkisi IC_{50} : 1,75 nM bulunmuştur. Bu değer standart olarak kullanılan Azatiyopürinden (AZT) 47 kat daha etkin bulunmuştur. Aynı bileşik HIV-1 double-mutant (K103N/Y181C) virüs hattına karşı IC_{50} : 5,33 μ M ve HIV-2 virüslerine karşı IC_{50} : 5,05 μ M kosastrasyonlarda etkili bulunmuştur (Meng vd., 2014).



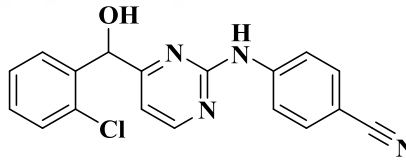
HCMV EC_{50} : 1 μ M



HIV1 IIB IC_{50} : 0.049 μ M

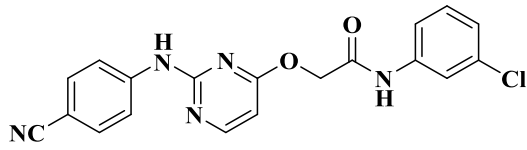
Şekil 2.30. Anti-HIV etkili 1,3-disübstitüe urasil türevleri

Bir önceki şekildeki moleküllere benzer şekilde 1,3-disübstitüe urasil ana halkası taşıyan bir grup bileşik içinde Şekil 2.30'daki bileşiklerden ilki Human cytomegalovirus (HCMV)'e karşı EC_{50} : 1 μ M ve ikincisi HIVI III-B 'ye karşı IC_{50} : 0,049 μ M etki göstermiştir (Maruyama vd, 2003).

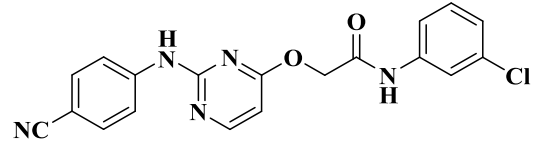


Şekil 2.31. Anti-HIV etkili 2-(4-siyanofenilamino)pirimidin türevi

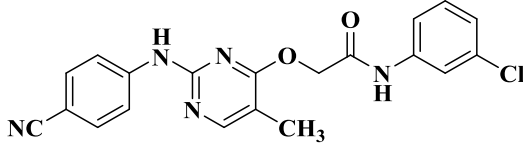
Şekil 2.31'de yer alan 2-(4-siyanofenilamino)pirimidin türevi WT (Wild-type) HIV-1 üzerinde EC_{50} : 0,009 μ M, double RT mutant (K103N + Y181C) HIV-1(IIB)üzerinde EC_{50} : 6,2 μ M ve HIV-2 (ROD) üzerinde EC_{50} : 6,0 μ M etkili bulunmuştur (Gu vd., 2011).



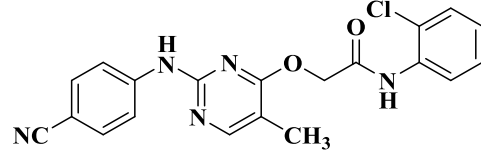
WT HIV IIIB EC₅₀: 0.035 ± 0.022 μM



WT HIV IIIB EC₅₀: 0.013 ± 0.007 μM



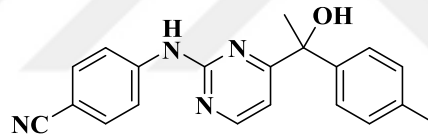
WT HIV IIIB EC₅₀: 0.050 ± 0.012 μM



WT HIV IIIB EC₅₀: 0.017 ± 0.010 μM

Şekil 2.32. Anti-HIV etkili trisüstitüe pirimidin türevleri

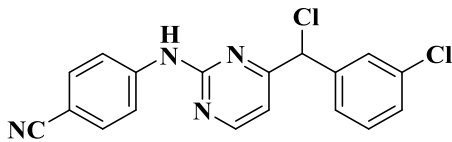
Wu ve arkadaşları tarafından Yan vd., 2014a,b çalışmalarındaki yapılar benzer olarak trisüstitüe pirimidin türevleri üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda WT HIV IIIB üzerinde denenmiş ve Şekil 2.32’de görüldüğü üzere 0,013-0,050 μM etki bulunmuştur (Wu vd., 2015).



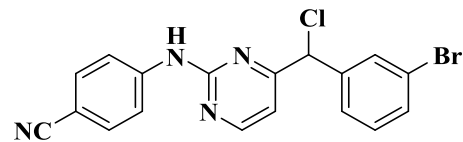
WT HIV IIIB EC₅₀ = 0.067 ± 0.006 μM

Şekil 2.33. Anti-HIV etkili siyanofenilaminopirimidin türevi

Yan ve arkadaşları tarafından siyanofenilaminopirimidin türevleri üzerinde yapılan çalışmada Şekil 2.33’teki bileşik WT HIV IIIB üzerinde EC₅₀ = 0,067 ± 0,006 μM gibi önemli bir etki tespit edilmiştir (Yan vd., 2014a).



WT HIV IIIB EC₅₀ = 0.005 μM

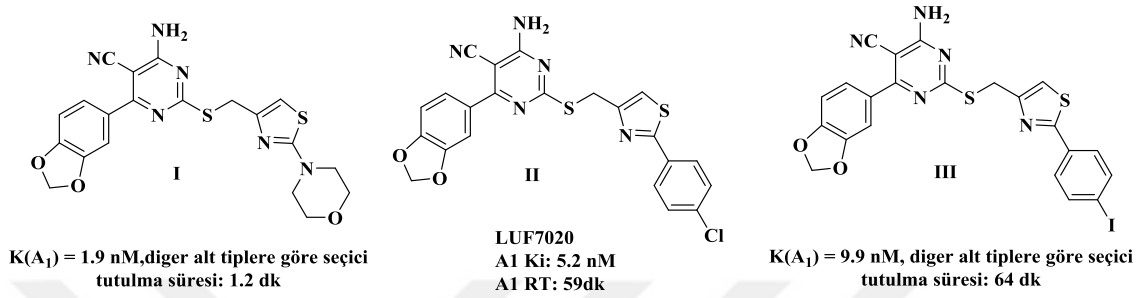


WT HIV IIIB EC₅₀ = 0.009 μM

Şekil 2.34. Anti-HIV etkili halojen süstitüe benzil pirimidin türevleri

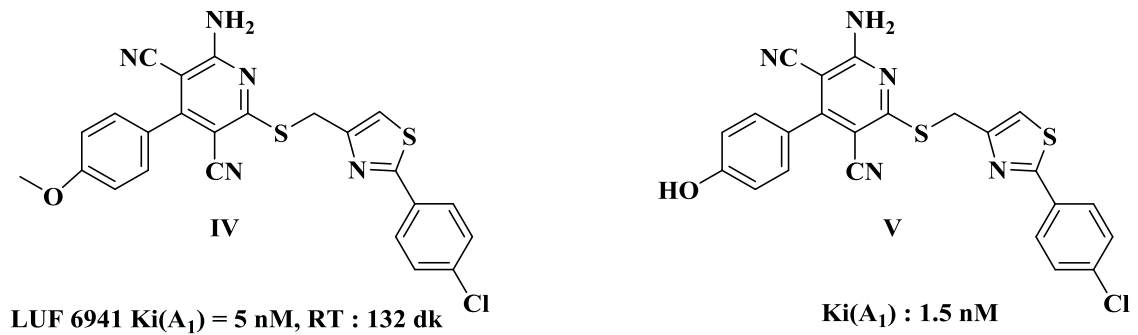
Aynı grubun yine süstitüe pirimidin türevleri üzerinde (Şekil 2.34) yaptıkları çalışmada wild-type HIV IIIB virüsü üzerinde 0,005 µM ve 0,009 µM gibi yüksek etki gözlenmiştir (Yan vd., 2014b).

2.2.2.7. Adenozin reseptör aktiviteleri



Şekil 2.35. A₁ agonistik etkili 4-amino-6-metilendioksifenil-5-siyanotiyourasil türevleri

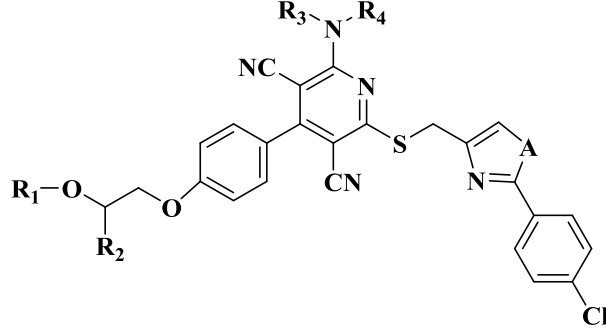
Louvel ve arkadaşları bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklere yapıcı çok yakın 5-siyanotiyourasil türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada adenozin A₁ reseptörü üzerinde etkili türevler sentezlemiştir. Bunlardan **I** ve **III** bileşikleri (Şekil 2.35), diğer adenozin reseptör alt tiplerine göre seçici etki (1,9 nM, 9,9 nM) göstermiştir. Reseptörde tutunma süresi ise 1,2 ve 64 dk'dır. Klinik çalışmaları yürütülmekte olan Reseptörde tutunma süresi ise 1,2 ve 64 dk'dır. Klinik çalışmaları yürütülmekte olan LUF7020 bileşiği (**II**) ise 5,2 nM bağlanma derecesine ve 59 dk tutunma süresine sahiptir (Louvel vd., 2014).



Şekil 2.36. A₁ agonistik etkili 4-amino-6-süstitüefenil-5-siyanotiyourasil türevleri

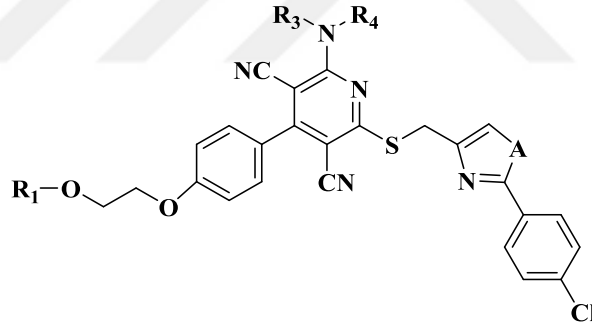
Aynı grubun yukarıdaki çalışmasının devamı niteliğinde olan bir başka çalışmada pirimidin halkası üzerindeki metilendioksi fonksiyonel grubu yerine hidroksil ve metoksi grubu olan bileşikleri tanımlamıştır (Şekil 2.36). Bu bileşikler adenozin A₁

reseptörü üzerinde sırasıyla 5 nM (IV) ve 1,5 nM (V) bağlanma derecesiyle agonistik etkiye sahiptir (Louvel vd., 2015).



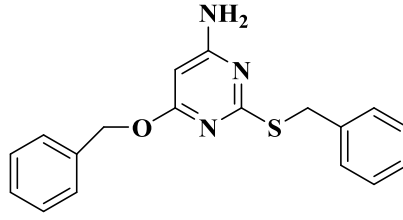
Şekil 2.37. A1 agonist etkili 4-alkiloksipropiloksiaril-3,5-disiyanopiridinil türevleri

Klar ve arkadaşları A1 agonist etkili 4-sübstitüearil-3,5-disiyanopiridinil-6-tiyometiltiyazol türevlerini (Şekil 2.37) adenozin A1 agonist etkileriyle patentlemiştir. Bu çalışmada elde edilen bileşikler göz hipertansiyon tedavisinde kullanılmak üzere tanımlanmıştır (Klar vd., 2015).



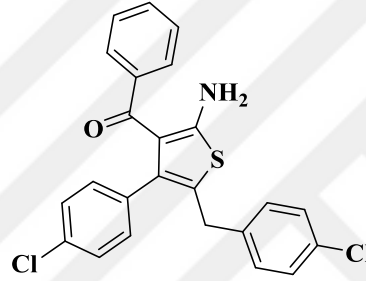
Şekil 2.38. A1 agonist etkili 4-alkiloksietiloksiaril-3,5-disiyanopiridinil türevleri

Capadenoson yapısının üzerinde modifikasyonlar yapılarak ilerletilen çalışmalarında Albrecht-Küpper ve ekibi birçok farklı süstitü aril gruplarıyla birçok farklı molekül tasarlamıştır (Şekil 2.38). Bu çalışmada prodrug olarak tasarlanan “neladenoson” molekülü tanıtılmış, bu molekül esas alınarak ve geliştirilerek tasarlanan türevler üzerinden yapı-etki ilişkilerinden de bahsedilmiştir. Bu bileşiklerin A1 adenozin aktivitesi esas alınarak böbrek hastalıkları tedavisinde kullanımı için araştırmalar yapılmıştır (Albrecht-Küpper vd., 2015; Meibom vd., 2017).



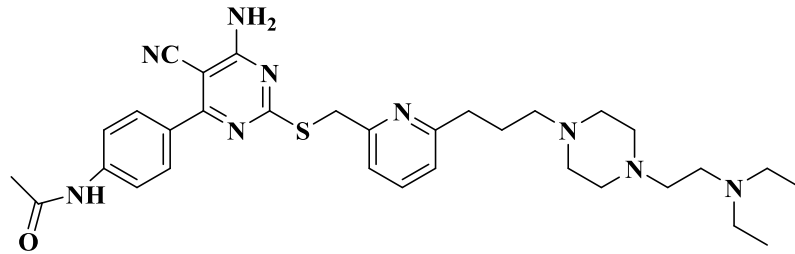
Şekil 2.39. *A1* agonist etkili 4-amino-2-benziltiyo-6-benziloksi pirimidin bileşiği

Molekülümüzün ana yapısının daha sade bir iskeletle incelendiği bir çalışmada Cosimelli ve ekibi tarafından 4-amino-2-benzil-6-benziloksipirimidin türevinin (Şekil 2.39) adenozin A1 bağlanma konsantrasyonu $K_i(A1AR)$ 1.196 nM bulunmuştur (Cosimelli vd., 2016)



Şekil 2.40. *A1* allosterik modülasyonu sağlayan aminotiyofen merkezli bileşik

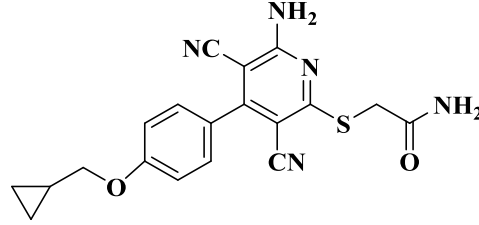
Merkez halkanın piridin ya da pirimidin olmadığı farklı bir örnek çalışmada halka üzerinde yine amino grubu ile halka üzerinde klorofenil ve benzoil sübstitüentleri varlığı durumunda (Şekil 2.40) adenozin A1 reseptörlerinin allosterik modülasyonunu sağladığı tespit edilmiştir. Bu çalışma merkez halkasının farklı olması açısından dikkat çekicidir (Romagnoli vd., 2015).



Şekil 2.41. *A2A* ve *A1* reseptörüne bağlanan Otsuka Ph. Şirketine ait bileşik

Otsuka Pharmaceuticals'a ait ve bileşiklerimize benzer Şekil 2.41'deki molekülde A2A EC_{50} : 3 nM ve A1 EC_{50} : 1 μ M bulunmuştur. Bu bileşikler çalışmamız kapsamında

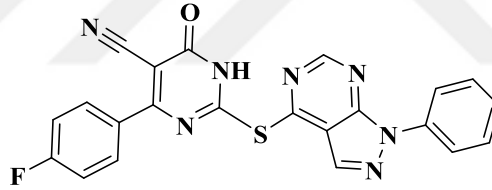
yorumlanacak olursa moleküldeki hacim artışının reseptör aktivitesi üzerinde çok olumsuz bir etkisinin olmayacağı tartışılabilir (Kato vd., 2005).



Şekil 2.42. Bayer firmasının BAY-60-6583 kodlu A2B agonist etkili bileşiği

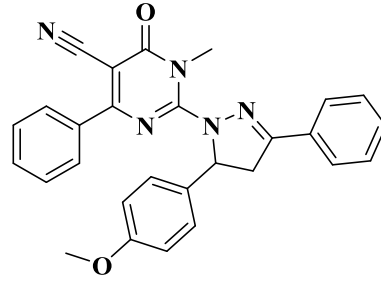
Bayer firmasına ait Şekil 2.42'deki BAY 60-6583 molekülü selektif A2BAR (Adenozin A2B reseptör alt tipi) agonist etkisi göstermiştir. Bu molekülde kükürt atomuna 1 karbon uzaklıkta bulunan karbonil grubu tez bileşiklerimizle uyumluluk göstermektedir (Baltos vd., 2017).

2.2.2.8. Antitümör etkileri



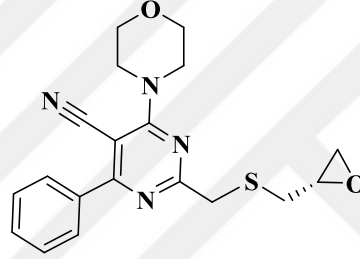
Şekil 2.43. Antitümör etkili pirazolo pirimidin süstitüe siyanotiyourasil bileşiği

4-Süstitüe-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin türevlerinin antitümör ve bağlantılı olarak tirozin kinaz enzim aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada Şekil 2.43'teki bileşiğin MCF 7 (Michigan Cancer Foundation-7 meme tümör hücre hattı) Lung A-549 akciğer hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.08 ve 0.24 µmol/mL'dir. Bu çalışmada tirozin kinaz inhibitör aktivite ise %41-91 aralığında (50 µM konsantrasyonda) bulunmuştur. Şekildeki bileşik, %91 ile en yüksek enzim inhibisyon değerini vermiştir. Enzim aktivitesinde standart olarak kullanılan gefitinibin aktivitesi ise %100'dür (Abbas vd., 2014).



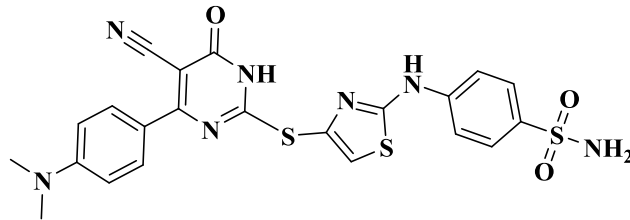
Şekil 2.44. Antitümör etkili pirazolinil pirimidinon türevleri

2. Konumda pirazolin yan zinciri taşıyan siyanopirimidinon türevleri A549 İnsan akciğer adenokarsinoma epitelyal hücreleri üzerinde test edilmiş ve Şekil 2.44'teki bileşiğin IC₅₀ değeri 1,76 µM bulunmuştur (Awadallah, 2013).



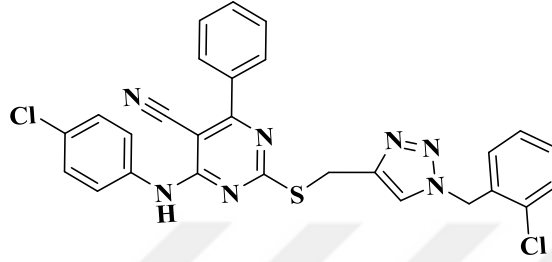
Şekil 2.45. Akciğer tümörü hücrelerine karşı etkili oksiran yan zincirli siyanopirimidin türevi

Fargualy ve ekibinin çalışmasında oksiranilmetil yanzinciri taşıyan siyanopirimidin türevi (Şekil 2.45) test edilen alt panel tümör hücre hatlarının çoğuna karşı potansiyel büyüme inhibisyon aktivitesi sergilemiştir. Özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin birkaç hücre hattına (EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H23 ve NCI-H322M) yönelik umut verici aktivite göstermiştir (Fargually vd., 2013).



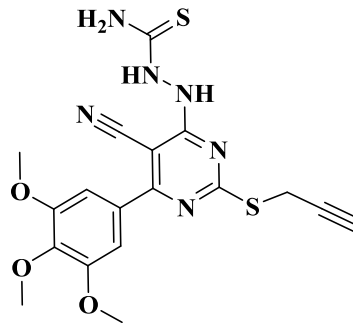
Şekil 2.46. Antitümör etkili sülfonamit-tiourasil hibridi bileşik

Antimikrobiyal ve antitümör etkilerin birarada değerlendirildiği bu çalışmada sülfatiazol bileşiği ile tiourasil yapısı kükürt üzerinden birleştirilerek bir grup madde sentezlenmiştir (Şekil 2.46). Bu bileşiklerin MCF-7 hücre hattı üzerinde antitümör etkisi 36,2 ile 150 μM aralığındadır. Aynı çalışmada standart 5-FU (5-Fluorourasil) bileşiğinin IC_{50} değeri ise 11.1 μM 'dır (Gawad vd., 2016).



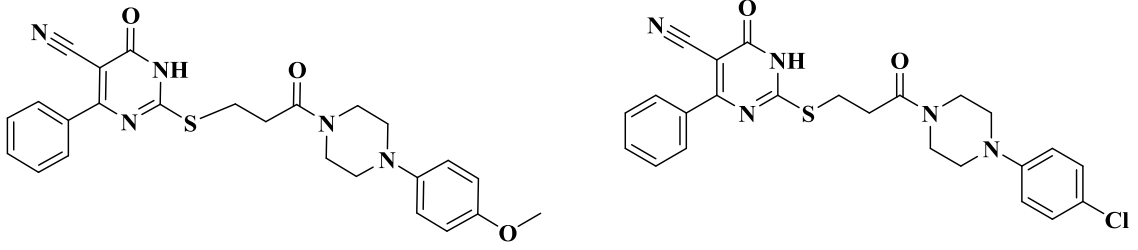
Şekil 2.47. Antitümör etkili triazol-pirimidin hibriti bileşik

Özefagus skuamöz hücre karsinoması (EC-109) ve MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde pirimidin-1, 2, 3 triazol hibritlerinin test edildiği çalışmada Şekil 2.47'deki bileşik, 5-fluorourasile göre 7 kat etkili bulunmuştur. Bileşiğin IC_{50} değerleri EC-109 üzerinde $1,42 \pm 1,25 \mu\text{M}$ ve MCF-7 üzerinde $6,52 \pm 0,23 \mu\text{M}$ 'dir (Ma vd., 2014).



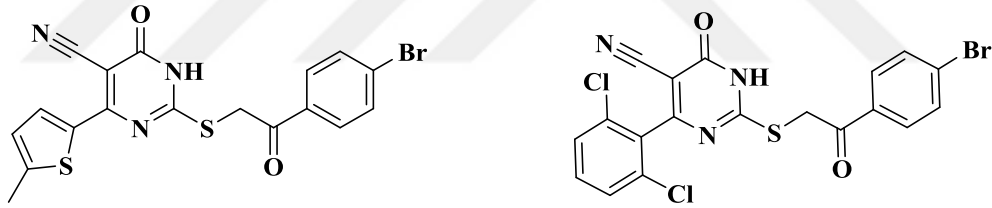
Şekil 2.48. Terminal alkin yan zinciri taşıyan tiourasil türevi

Terminal alkin yan zinciri içeren Şekil 2.48'deki bileşik, çalışmada *in vitro* olarak en güçlü ve seçici LSD1 (Lysine-specific histone demethylase 1) inhibitörü olduğu ve LSD1 aşırı eksprese eden mide kanseri hücrelerine karşı güçlü sitotoksikite sergilediği gösterilmiştir (LSD1 IC_{50} : $0,65 \pm 0,12 \mu\text{M}$). Ayrıca, oral uygulama yoluyla önemli yan etkiler olmadan hücre göçü ve yayılmasında belirgin bir inhibisyonun yanı sıra *in vivo* tümör baskılayıcı ve anti-metastaz rolünü de göstermiştir (Ma vd., 2015).



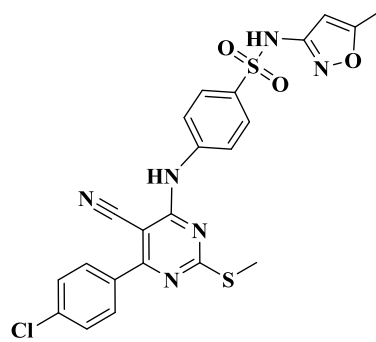
Şekil 2.49. Arilpiperazinil okzopropil yanzinciri taşıyan tiyourasil türevleri

Tiyourasil türevleri üzerindeki bir başka çalışmada Şekil 2.49'da soldaki bileşik, IC_{50} : 18,3 nM/ml ile MCF-7 hücre hattında en yüksek etkiyi gösterirken, MRC 5 (Medical Research Council cell strain 5) normal hücre hattındaki IC_{50} 'si 64,38 nM/mL bulunmuştur. Bu da MCF-7 hücresine karşı güvenilirliğini ve seçiciliğini göstermiştir. Öte yandan Şekil 2.49'da sağdaki bileşik, IC_{50} : 23,8 nM/mL ile HCT-116 (human colon cancer cell line) hücre hattında en güçlü etkiyi göstermiştir. Bu bileşik, beş kinaza karşı taranmıştır. Bileşik, IC_{50} : 11,62 μ M ile pim1 kinaza karşı seçici inhibitör aktivite göstermiştir (Said vd., 2016).



Şekil 2.50. Bromofenilasetil tiyourasil türevi antitümör etkili bileşikler

Açıl sübtitüe tiyourasil türevi Şekil 2.50'deki bu bileşikler, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri HOP-92 (%41,03) ve lösemi MOLT-4 hücre hatları üzerinde (%42,38) antiproliferatif etki göstermiştir (Taher ve Abou-Seri, 2012).

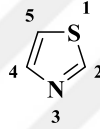


Şekil 2.51. Sülfizoksazol-metiltiyourasil hibriti antitümör ve antimikrobiyal bileşik

Sülfizoksazol ile tiyourasil bileşiğinin hibridi olan Şekil 2.51'deki bileşik, CCRF-CEM hücre hattına karşı %93 antiproliferatif etki göstermiştir. Ayrıca K-562 hücre hattı üzerinde %84 ve MOLT-4 hücre hattı üzerinde % 93 büyüme inhibisyonu göstermiştir (Taher ve Helwa, 2012).

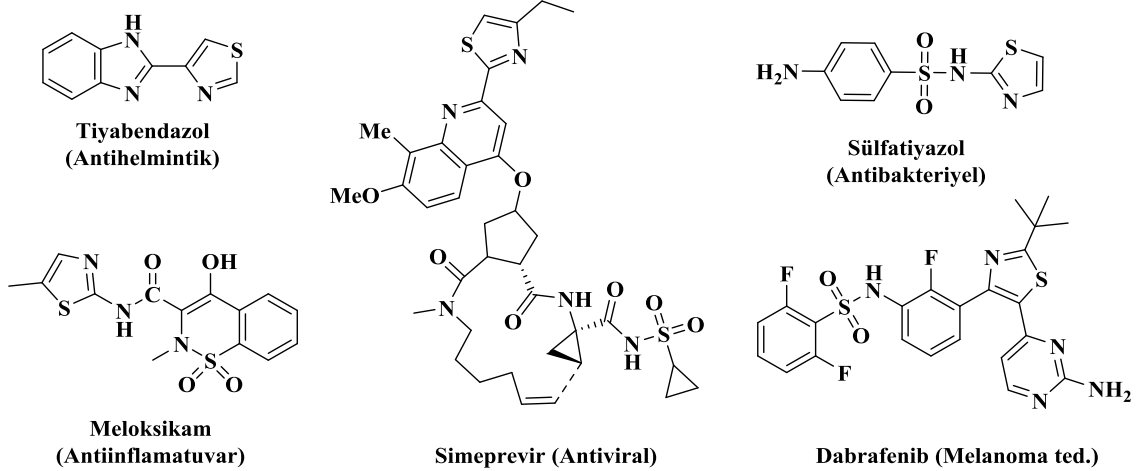
2.3. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi

Tiyazol, 5 üyeli ve birer adet S ve N, üç adet de C atomundan oluşan heterosiklik halkadır. Kükürt ve azot komşu olduğunda 1,2-tiyazol ya da izotiyazol; bir karbon köprüsüyle bağlı olduklarında ise 1,3-tiyazol yani tiyazol olarak adlandırılır. Numaralandırmada kükürte 1 numara gelecek şekilde (Şekil 2.52) başlanarak azota küçük numara gelecek şekilde yapılır (Patterson vd., 1960).



Şekil 2.52. Tiyazol yapısı ve halka numaralandırması

Doğal ve sentetik birçok biyoaktif molekülün yapısında bulunan tiyazol, heterosiklik bileşikler içinde önemli bir yer tutmaktadır (Şekil 2.53). COX2 inhibitörü meloksikam, antikanser dabrafenib, antihelmintik tiyabendazol, antiviral simeprevir, sülfatitiazol gibi önemli bileşikler bunlardan yalnızca birkaçıdır.



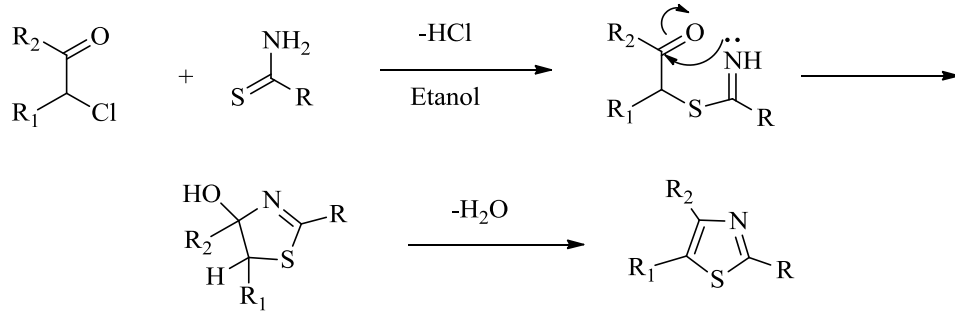
Şekil 2.53. Tiyazol halkası taşıyan bazı önemli ilaçlar

2.3.1. Tiyazollerin fizikokimyasal özellikleri

Fizikokimyasal özellikleri bakımından moleküllerin çözünürlüğüne olumlu katkısı vardır. Ayrıca kükürt taşıması açısından, logP (yağ/su partiyon katsayısı) değerini arttırarak polar bileşiklerin lipofilitesine katkıda bulunabilir. Azotun eşleşmemiş elektronları halka dışında olduğundan hidrojen bağ akseptörü özelliği taşır veya enzim aktif yöresinde metallerle kompleks yapabilir. Tiyazol 5 üyeli olmasına rağmen kaynama noktası, bazlık derecesi, suda çözünürlük, reaktivite gibi özellikleri sentezlediğimiz bileşiklerin de ana halkasını oluşturan pirimidinlere benzemektedir. Bu bakımdan diğer 5 üyeli halkalardan farklıdır. (Ganapathi, 1952).

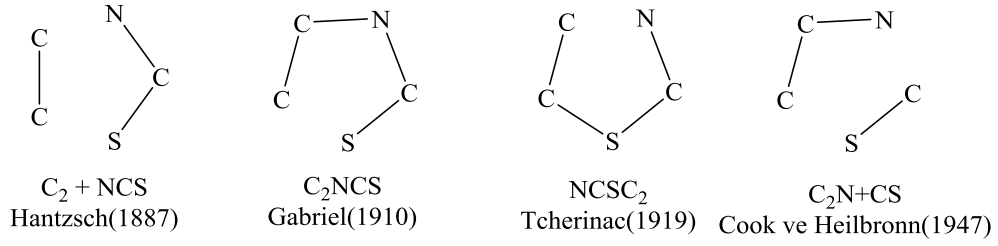
2.3.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri

Tiyazoller, 1800'lerin sonları ve 1900 lü yılların başlarında sentezlenmiştir. İlk olarak 1887'de Hantzsch, bugün halen en çok kullanılan yöntemi yayınlamıştır (Şekil 2.54) (Hantzsch ve Weber, 1887). Bu yöntemle tiyazol halkasının her konumuna farklı sübstitüentler bağlamak kolaydır. Ayrıca bu reaksiyonun verimi de oldukça iyidir (Weissberger, 1979). Tez çalışmamız kapsamında bileşiklerimizin yan zincirini oluşturan tiyazoller de bu yöntem takip edilerek hazırlanmıştır.



Şekil 2.54. Hantzsch tiyazol sentezinin genel gösterimi

Gabriel tarafından 1910'da Robinson-Gabriel oksazol sentez yönteminin farklı bir uygulamasıyla tiyazol elde edilmiştir (Gabriel, 1910). 1919'da Tcherinac, α -tiyosiyanatoketonlardan hareketle (Vernin, 1982), 1949'da ise Cook ve Heillbron, α -aminonitril ve α - aminoamitler ile karbondisülfürün reaksiyonuyla tiyazol sentez yöntemleri geliştirmiştir (Cook vd., 1949). Tiyazol sentez yöntemlerinin halka üyelerinin birleşimi şeklinde özeti Şekil 2.55.'te gösterilmiştir.

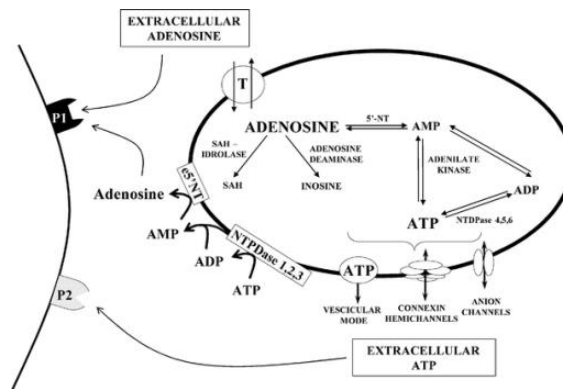


Şekil 2.55. Tiyazol sentez yöntemlerinin genel gösterimi

2.4. Adenozin ve Genel Etki Mekanizması

Ekstrasellüler adenozin; fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde doku veya organ stresine karşı salgılanan hücre koruyucu bir modülatör moleküldür (Fredholm vd., 2001; Jacobson ve Gao 2006).

Veziküller içinden sinirsel uyarıma bağlı olarak üretilip salınmadığından adenozin klasik nörotransmitterlerden değildir. Ekstrasellüler adenozin intrasellüler adenozinden veya adenozin trifosfat (ATP) gibi adenin nükleotitlerinin parçalanmasından ortaya çıkar. Normal durumda hücre içinde daha yüksek konsantrasyonda bulunan adenozin, hücre membranından kendiliğinden diffüze olamaz. Bu geçişi nükleozit taşıyıcı proteinler aracılığıyla yapar (NTP) (Şekil 2.56). Vücuttaki birçok doku ve hücreler, adenozin reseptörler üzerinde otakoid olarak ekstrasellüler adenozin salgırlar. Örneğin kalpte bazal seviyelerinin 100nM, beyinde ise 20nM civarında buldukları tahmin edilmektedir (Fredholm vd., 2005).



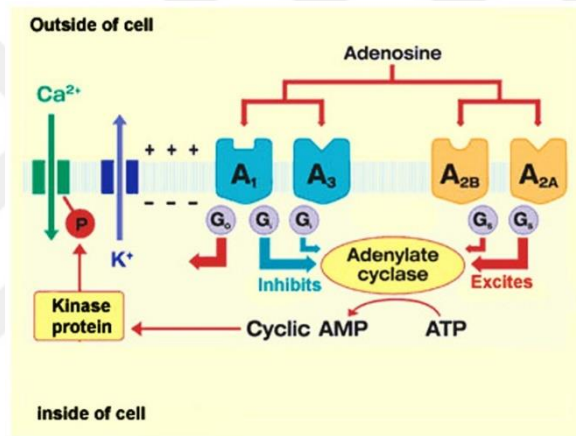
Şekil 2.56. Adenozin döngüsü (Pedata vd., 2007)

Adenozin, hücre içi sinyal mekanizmalarıyla etkileşen membran reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu membran reseptörleri, 4 farklı diziyeye sahip olan G proteini kaplı reseptörlerdir (GPCR). Bu reseptör alt tiplerinin (A1, A2A, A2B, A3) ikinci

mesajcılardan genellikle adenilat siklaz sistemiyle bağlantılıdır (Şekil 2.57) (Fredholm ve Jacobson 2009).

A1 ve A3 alt tipleri, G proteininin Gi alt birimine bağlanarak siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretimini inhibe ederler. A2A ve A2B alt tipleri ise Go veya Gs alt birimlerine bağlanarak cAMP üretiminin artmasına neden olurlar (Şekil 2.57). Ayrıca A2B alt tipinin, tüm alt tipler içinde en düşük affiniteye ($K_i > 1 \mu\text{M}$) sahip olduğu ve Gq alt birimine de bağlandığı tespit edilmiştir (Ryzhov 2006).

Adenozin en çok A1 ve A2A alt reseptörlerine karşı yüksek affinite (10–30nM) gösterirken, A3 reseptörlerine görece orta seviye affinitesi (1 μM) vardır (Jacobson vd., 1995).



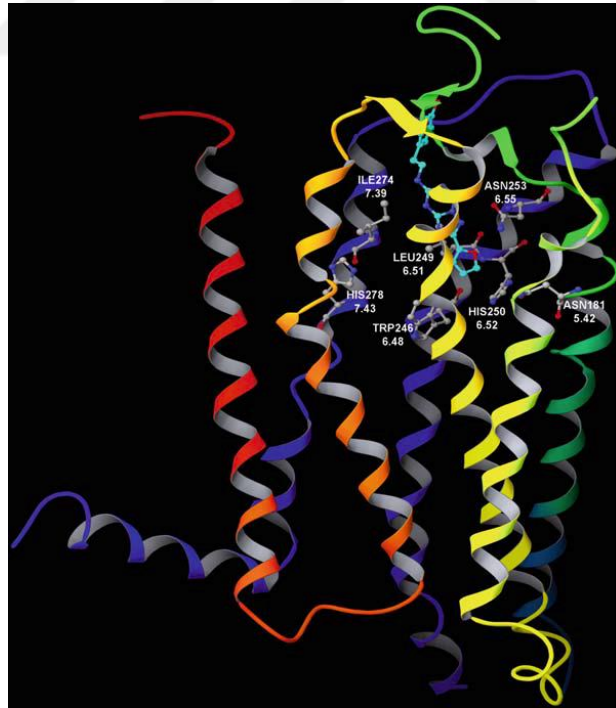
Şekil 2.57. Adenozin reseptör çalışma mekanizması (Ham ve Evans 2012).

Adenilat siklaz ve fosfolipaz C dışında bazı efektör mekanizmalar da adenozin reseptörlerinin stimülasyonunda rol oynar. Örneğin adenozin aktivasyonu, fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K), mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK), ekstrasellüler reseptör sinyal indüklenen kinaz (ERK) gibi efektör mekanizmaları da harekete geçirir (Schulte ve Fredholm, 2003). MAPK lerin hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozu üzerinde etkileri olabilir (Che vd., 2007).

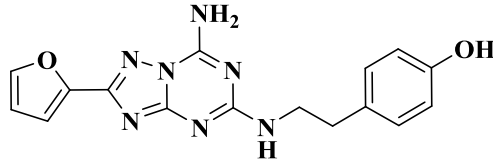
Bu etkiler muhtemelen, adenozin reseptörlerinin iyon kanallarıyla birleşmesini sağlayan G proteinlerinin β ve γ alt üniteleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Kalsiyum iyonlarının içeri alımı ve potasyum iyonlarının dışarı atımı A1 reseptörlerinin aktivasyonu ile indüklenir (Klaasse vd., 2008). A2AAR (Adenozin A2A alt birimi), Gs alt birimiyle sıkı bir kompleks oluşturur. Bu sınırla çarpışma bağlanması (restricted collision coupling) olarak tanımlanmıştır (Zezula ve Freissmuth 2008).

2.4.1. Adenozin reseptör yapısı

G protein kaplı reseptörlerden olan adenozin, bu grubun tekli polipeptid zincirlerinden oluşan, 7 li transmembran helikal yapılarından oluşur. Ekstrasellüler N terminali ve sitozolik C-terminali bulundurur (Costanzi, 2007). Her biri 25-30 aminoasitten oluşan bu helikaller birbirine 3'ü hücre dışından, üçü hücre içinden 6 loop ile bağlıdır. Hücre dışı bölgeleri glikolizasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonlardan sorumludur (Zezula ve Freissmuth 2008). Yakın tarihte insan A2A reseptörünün xray verileri GPCR ailesinin bir üyesi olarak kullanıma sunulmuştur (Şekil 2.58). Bu yapıda aktif yöre kendisine yüksek affiniteyle bağlanan A2A selektif antagonist ZM241385 (4-2-[7-amino-2-(2-furil)-1,2,4-triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5-il-amino]etilfenol) (Şekil 2.59) ile kompleks halindedir (Jaakola vd., 2008). Yapısal biyoloji ve ilaç geliştirmedeki bu kritik basamaktan önce adenozin reseptörlerinin yapısı ve mutajenezleri, rodopsin temel alınarak homoloji modelleme yoluyla çalışılmaktaydı. Bu modellemelerde varsayımsal agonist bağlanma bölgesi tanımlanmıştır (Kim vd., 2003; Costanzi, 2007)



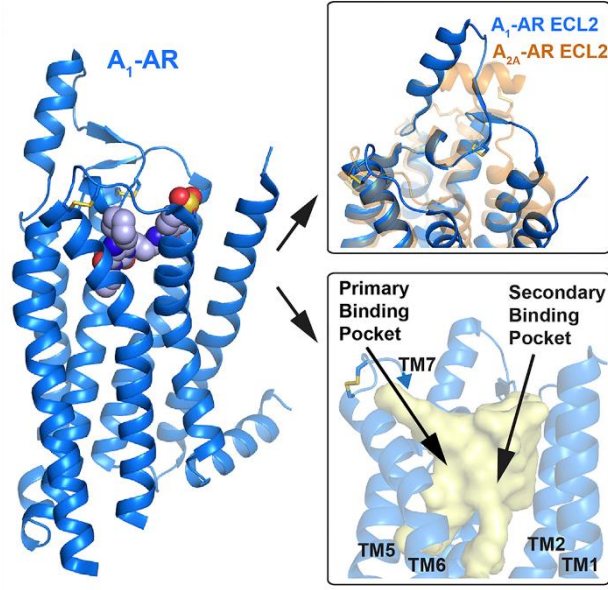
Şekil 2.58. Adenozin A2A selektif antagonist ZM241385 yapısı



Şekil 2.59. İnsan adenosin A2A reseptörünün antagonist ZM241385 ile kompleks x-ray kristalografisi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, adenosin A1 ve A2A reseptörlerinin kristalografik verileri daha detaylı olarak ortaya konulmuştur (Carpenter vd., 2016; Cheng vd., 2017). İnsan A2AAR yapısı, çeşitli agonist ve antagonist moleküllerle ko-kristalize edilerek çözülmüş, ortosterik ligand bağlanma bölgesi tespit edilmiştir (Jaakola vd. 2008; Dore vd. 2011; Lebon vd. 2015; Xu vd. 2011; Congreve vd.2012; Hino vd., 2012; Liu vd., 2012). Bu kristal yapıları, yedili transmembranal aktif yörenin ve ekstrasellüler loopun ortosterik cebin yapısına katkıda bulunduğunu önermektedir. Özellikle ECL2'nin (Extender of the chronological lifespan protein 2) helikal yöresine dikkat çekilmiş, agonist ve antagonistlerin bu bölgedeki Phe168 and Glu169 aminoasitleri ile birlikte pi bağı ve sıkı H bağı etkileşimleri gözlenmiştir (Nguyen vd., 2016).

Adenosin reseptör ligandları geliştirmede önemli bir basamak olan alt tip seçiciliği için adenosin A1 reseptör xray verileri üzerinde çalışılarak antagonist bağlanma bölgesi, birincil ve ikincil bağlanma bölgeleri tanımlanarak açıklanmıştır (Şekil 2.60). Bu çalışmada, adenosine en duyarlı alt tipler olan A2A ile A1 arasındaki en önemli farkın ekstrasellüler bölümde olduğu anlatılmıştır. Buna göre A1 reseptörünün ekstrasellüler kavitesinde daha geniş ve allosteric modülasyona uygun bir ilaç bağlanma bölgesi açıklanmıştır. Aktivitenin aktif yöre kompozisyonundan ziyade şekliyle ilişkili olduğu yönünde yorumlanmıştır (Glukhova vd., 2017).



Şekil 2.60. Adenozin A1 reseptör yapısı ve ligand bağlanma bölgeleri

2.4.2. Adenozin reseptör ligandlarının farmakolojik etkileri

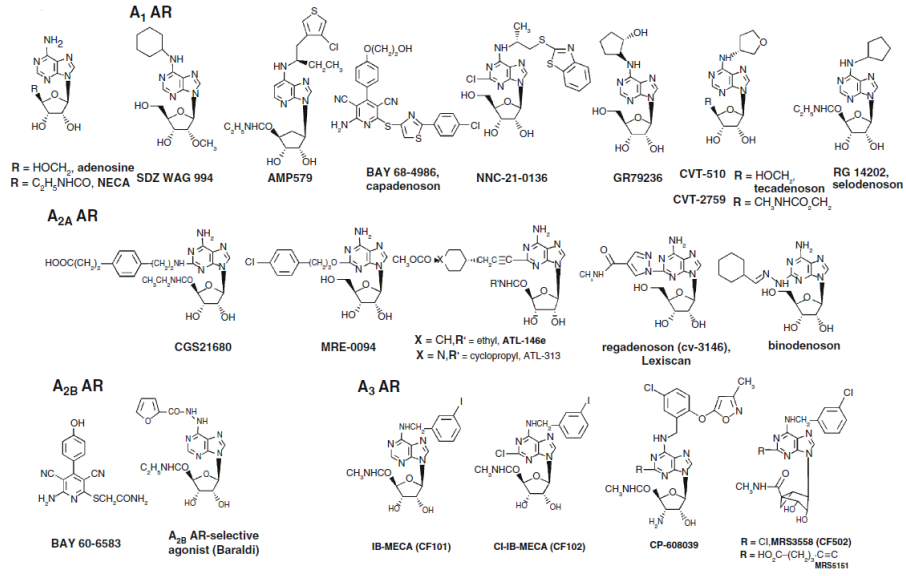
Santral ve periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, tümörler, inflamasyon, solunum yolu hastalıkları ve organ görüntüleme gibi çok yaygın farklı alanlarda selektif adenozin agonist ve antagonistleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Medisinal kimya çalışmaları 4 alt tipe seçici etki gösterecek ligandlar geliştirme temelinde ele alınmaktadır. Var olan agonist ve antagonist bileşikler ve reseptör yapıları üzerinde çalışılarak bileşikler tasarlanmaktadır. Farelerde genetik eleme yoluyla AR'ler özelleştirilerek bu çalışmalar yürütülmüştür. Bu yöntem yeni ilaç konseptlerinin ortaya konulmasını sağlamıştır (Fredholm vd., 2005). Adenozinin kendisi, dolaşımda çok kısa ömürlüdür ki bu supraventriküler taşikardi tedavisi ve radyonüklid perfüzyon görüntüleme amacıyla kullanılabilmesini sağlar (Cerqueira 2006). Selektif ve etkili adenozin agonistleri vücutta daha uzun kalır ve klinik yollara adenozine göre daha yavaş geçer. İlk adenozin agonisti regadenoson (CV Therapeutics, Palo Alto, CA, USA), A2AAR agonistidir ve diagnostik amaçla kullanılmıştır (Lieu vd., 2007). Sentetik adenozin agonistlerinin anti-inflamatuvar (A2A, A3) (Hasko vd., 2008; Ohta ve Sitkovsky 2001), kardiyoprotektif (iskemik kalp kası üzerinde A1 ve A3 aktivasyonu) (Cohen ve Downey 2008), serebroprotektif (A1 ve A3) (Chen vd., 2006; Knutsen vd., 1999; von Lubitz vd., 1994) ve antinosiseptif (A1) (Johansson vd., 2001) gibi çeşitli terapötik etkileri vardır.

Potent ve selektif adenozin reseptör antagonistleri; böbrek koruyucu (A1) (Gottlieb vd., 2002), antifibrotik (A2A) (Che vd., 2007), nöroprotektif (A2A) (Yu vd., 2004), antiastmatik (A2B) (Holgate 2005), antiglokom (A3) (Yang vd., 2005) ve antikanser gibi etkileri bulunan ajanlardır. A3AR agonistlerinin romatoid artrit, irritabl barsak sendromu, psoriasis gibi birçok otoimmün hastalığın tedavisinde ve kardiyak ve beyin iskemilerinde kullanılabileceği düşünülmektedir. (Guzman vd., 2006; Kolachala vd., 2008; Madi vd., 2007). A1AR agonistleri ise kardiyak aritminin prelinik modelleri, iskemi ve ağrı için, ayrıca beyin tümörleri için kullanılabilir. Adenozin agonistleri ayrıca uyku problemlerinde de kullanılabilir. (Porkka- Heiskanen vd., 1997). A2B reseptörlerinin aktivasyonu damar vasküler problemlerde koruyucudur. Kafein ve teofilin gibi alkilksantin türevleri, adenozin reseptörlerinin tipik antagonistleridir. Bu bileşiklerin uyarıcı etkilerinin adenozin reseptörlerinin yatıştırıcı etkisini engellemesinden kaynaklanmaktadır. (Yang vd., 2008; Fredholm ve Jacobson 2009). Non-selektif adenozin reseptör antagonisti teofilin antiastmatik ilaç olarak kullanılmaktadır. Seçiciliğe sahip çeşitli adenozin reseptör antagonistleri halen astım üzerindeki etkileri için araştırılmaktadır. (Wilson 2008). Her ne kadar alkil ksantin türevlerinin dışında klinik kullanımda çok sayıda yeni agonist ve antagonistler bulunmasa da, faz çalışmalarında ilerlemiş birçok molekül bulunmaktadır.

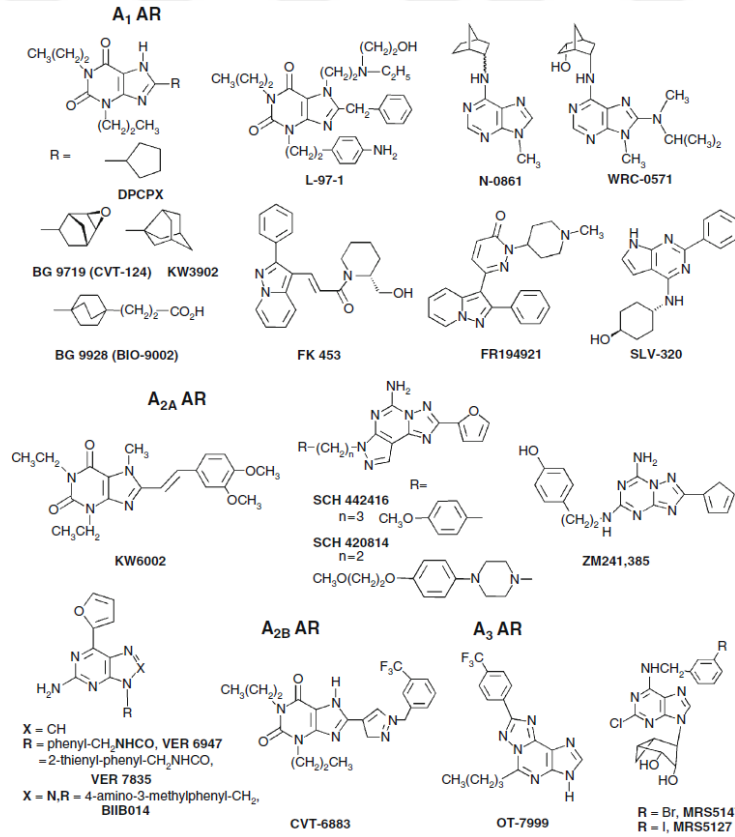
2.4.3. Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri

Agonist veya antagonist tüm adenozin ligandları azotlu bir halka ve ekzosiklik amino grubu içerir. Bu NH veya NH₂ grubu, aktif yöredeki Asn amino asit kalıntısıyla hidrojen bağı yapar. Ayrıca ilk nesil bileşiklerin çoğunda, transmembranal aktif yörenin hidrofilik kısmıyla etkileşecek bir riboz şekeri bulundurmaktadır. Bunun yanında riboz kalıntısı içermeyen adenozin agonist ve antagonistleri son yıllarda literatürde tanıtılmıştır. Bu ligandlar da ilk tanıtılan gruptaki gibi halka dışı amino grubu içermektedir. Riboz yerine oksijenli ve hidroksilli yapılar kullanılabilmektedir. Hatta bazı çalışmalarda oksijenli bir grup da bulunmayıp, halojenli aromatik halkalar bulunmaktadır. Son yapılan çalışmalarla nükleozit ve non-nükleozit analoglar geliştirilmeye devam etmektedir. Jacobson ve ekibi tarafından 2019 yılında yapılan derlemede adenozin reseptör agonistlerinin tarihsel gelişimi anlatılmıştır (Jacobson vd., 2019). Adenozin reseptör agonistleri arasında NECA, capadenoson, selodenoson, BAY-60—583 (Şekil 2.61) gibi önemli bileşikler sayılabilir. Antagonist bileşikler arasında ise ZM241385, DPCPX, (Şekil 2.62), ksantin türevleri (kafein) gibi önemli bileşikler

sayılabilir.



Şekil 2.61. Adenozin reseptör agonistleri (Jacobson, 2009 adlı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır)



Şekil 2.62. Adenozin reseptör antagonistleri (Jacobson, 2009 adlı kaynaktan değiştirilmeden alınmıştır)

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Benzaldehit	: Sigma-Aldrich
3-Metoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich
4-Metoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich
3,4-Dimetoksibenzaldehit	: Sigma-Aldrich
3-Klorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich
4-Klorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich
3,4-Diklorobenzaldehit	: Sigma-Aldrich
Piperonal	: Sigma-Aldrich
Etil 2-siyanoasetat	: Merck
Malononitril	: Merck
Tiyöüre	: Alfa Aesar
Tiyobenzamit	: Merck
4-Metoksitiyobenzamit	: Merck
4-Klorotiyobenzamit	: Merck
3-Kloro-2,4-pentandion	: Sigma-Aldrich
Brom	: Sigma-Aldrich
Potasyum karbonat	: Sigma-Aldrich
Aseton	: VWR
Etanol	: Sigma-Aldrich
Kloroform	: Sigma-Aldrich
Petrol Eteri	: Sigma-Aldrich
Silikajel kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck

3.2. Kullanılan Aletler

Erime Derecesi Aleti: Stuart Melting Point Apparatus SMP30

İnfrared Spektrofotometresi (IR): Perkin Elmer Spektrum Two FT-IR Spectrometer

¹H-Nükleer Magnetik Rezonans Spektrometresi (NMR): Bruker 300 MHz UltraShield NMR spektrometre

¹³C-Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi: Bruker 75 MHz UltraShield NMR

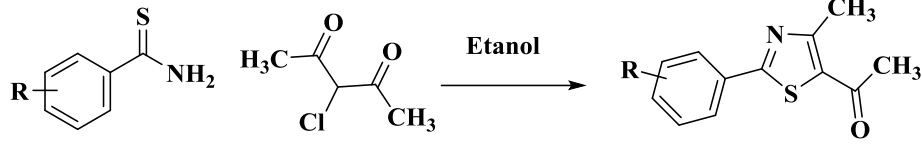
Kütle Spektrometresi (HRMS): Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Tokyo, Japan)

Rotary evaporator: Heidolph

4. YÖNTEMLER

4.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

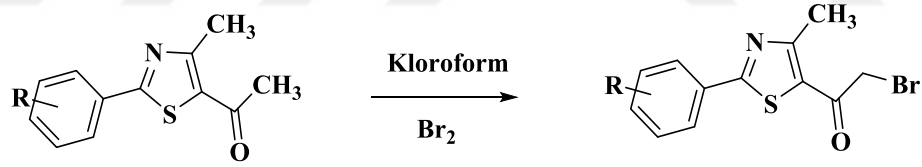
4.1.1. 1-(4-Metil-2-(4'-sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem A)



Şekil 4.1. 1-(4-Metil-2-(4'-sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin eldesi

Hantzsch yöntemine göre uygun tiyoamidin (300 mmol) absöü etanoldeki sıcak çözültisine 3-kloro-2,4-pentandion (330 mmol) eklenir (Şekil 4.1) ve 8 saat kaynamaya bırakılır. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra soğumaya bırakılır, soğuk suya dökülür ve sodyum asetat ile nötrale edilir. Çökelek süzülerek alınıp kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilir (Bondock vd., 2013).

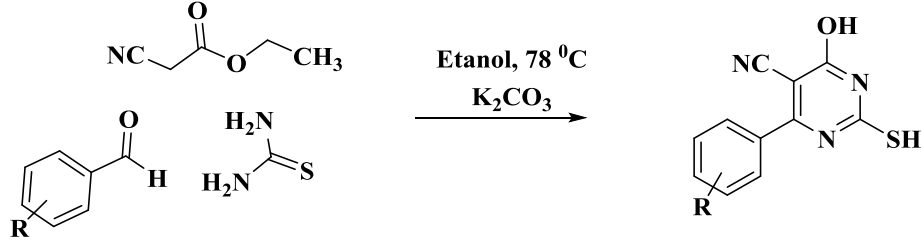
4.1.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem B)



Şekil 4.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin genel sentez yöntemi

Uygun 1-(4-metil-2-(4'-sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevi (200 mmol) kloroformda çözüdür ve reaksiyon ortamı 0 °C'ye getirilir. 10 dakika karıştıktan sonra üzerine damla damla kloroform içinde çözülmüş brom (200 mmol) ilave edilir (Şekil 4.2). Ardından 12 saat oda sıcaklığında karıştırılır. Gerekirse ısıtılarak bir süre daha karıştırılır. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile kontrol edildikten sonra sodyum bikarbonat çözeltisi ilave edilerek 10 dakika karıştırılır. Fazlar ayrılır ve sulu kısım kloroform ile tekrar ekstre edilir. Organik fazlar sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra çözücü düşük basınçta uçurularak ürün elde edilir (Abhale vd., 2015).

4.1.3. 2-Merkapto-4-hidroksi-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem C)

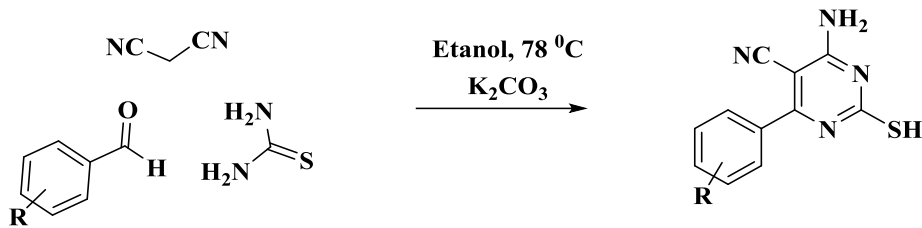


Şekil 4.3. 2-Merkapto-4-okzo-6-sübstitüefenilfenil-1,4-dihidropirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi

Uygun aldehit (100 mmol), tiyoüre (100 mmol) ve etil siyanoasetat (100 mmol) susuz etanolde (100 ml) çözündürülür ve potasyum karbonat ilave edilir (Şekil 4.3).

Reaksiyon 16 saat kaynatıldıktan sonra soğutulur. Çöken ürün 0,5 M NaOH çözeltisinde çözündürülür. 3 defa etil asetat ile ekstre edilerek yıkanır. Daha sonra yavaş 1M HCl ilavesiyle pH 2'ye getirilir ve ürünün çökmesi sağlanır. Ürün etanolden kristallendirilir (Chen vd., 2010; Kambe ve Salta, 1979; Abbas vd., 2012; Ding vd., 2006).

4.1.4. 4-Amino-2-merkapto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi (Yöntem D)



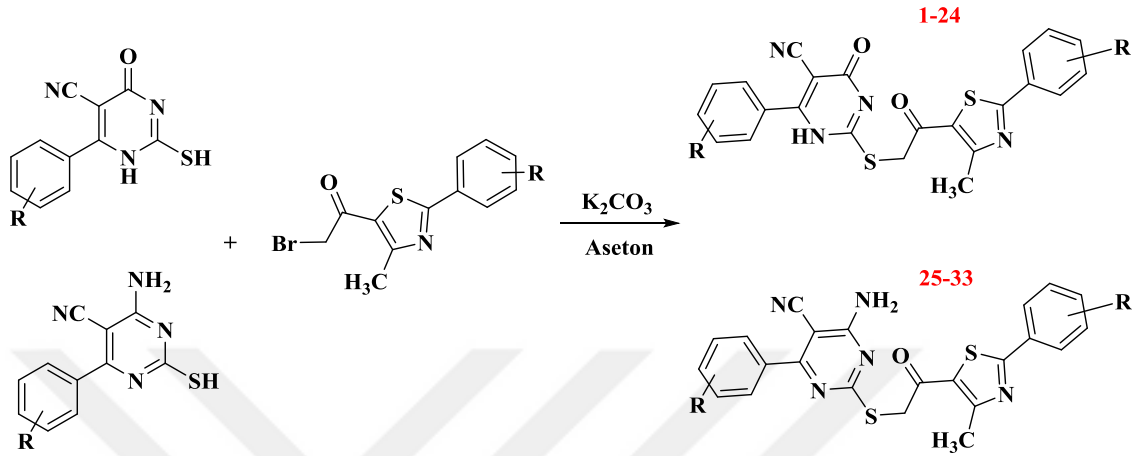
Şekil 4.4. 4-Amino-2-merkapto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin genel sentez yöntemi

Uygun aldehit (100 mmol), tiyoüre (100 mmol) ve malononitril (100 mmol) susuz etanolde (100 ml) çözündürülür ve potasyum karbonat ilave edilir (Şekil 4.4).

Reaksiyon 5 saat kaynatıldıktan sonra İTK ile kontrol edilir (Etil asetat 1:2 Petrol Eteri). Çöken ürün etanol ile yıkanır. Ham ürün sıcak suyla karıştırılıp süzülür. Süzüntü

soğuduktan sonra asetik asitle asitlendirilir. Çökelek alınır ve suyla yıkanır. Etanolden kristallendirilir (Louvel vd., 2014; Patil vd., 2010).

4.2. Sonuç Bileşiklerinin (1-33) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem E)



Şekil 4.5. Sonuç bileşiklerinin (1-33) genel sentez yöntemi

Yöntem C ve Yöntem D'ye göre elde edilen 2-merkapt-5-siyanopirimidinil türevleri (100 mmol) ile Yöntem B'ye göre elde edilen tiyazolil asetilbromür bileşikleri (110 mmol) asetonitril içinde çözündürülür ve potasyum karbonat (100 mmol) ilave edilir (Şekil 4.5). Reaksiyon oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır. Bu sürede tamamlanmadıysa reaksiyon 1 saat kaynatılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığındayken soğuk suya dökülür. Ürünün iyice çökmesi beklenir. Bu sırada potasyum karbonatın suda iyice çözünmesi sağlanmalıdır. Çöken ürün süzülerek alınır. **1-24** bileşikler %80 DMSO (Dimetil sülfoksit) - %20 su karışımından, **25 – 33** bileşikler ise etanolden kristallendirilir. Elde edilen sonuç ürünleri 1 gece 45 °C'de fosfor pentaoksit (P₂O₅) bulunan vakum etüvünde tutularak analizler öncesi tamamen kuruması sağlanır (Rami vd., 2013; Chen vd., 2010).

4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

4.3.1. Erime noktası tayini

Tüm bileşiklerin erime noktaları, toz edilmiş numuneler bir ucu kapalı kapiler borulara yaklaşık 0,5 cm yüksekliğinde konularak Stuart Melting Point Apparatus SMP30 cihazında erimeye başladıkları sıcaklık kaydedilerek ölçülmüştür.

4.3.2. Kromatografik analizler

Reaksiyonlar sırasında ve sonucunda tüm bileşikler İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile analiz edilmiştir. İnce tabaka kromatografisinde 20x20 ebatlı, Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde ise 254 ve 366 nm dalgaboyundaki Ultra viyole (UV) lambaları kullanılmıştır.

4.3.3. Elementel analiz

Kristalize bileşiklerin C, H, N yüzdelерinin analizi Leco elementel analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır.

4.3.4. Infra-red (IR) spektrumlarının alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, bileşikler agat havanda ince toz edildikten sonra vakum etüvünde kurutularak direkt sıkıştırma yöntemiyle Perkin Elmer Spektrum Two FT-IR Spectrometer cihazında alınmıştır.

4.3.5. ¹H-NMR spektrumlarının alınması

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, 20-30 mg maddenin heksadötöro dimetilsülfoksit (DMSO-*d*₆) içindeki çözeltisinde TMS (tetrametilsilan) internal standardı eklenerek Bruker 300 MHz UltraShield NMR'da alınmıştır.

4.3.6. ¹³C-NMR spektrumlarının alınması

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, Bruker 75 MHz UltraShield NMR cihazında alınmıştır.

4.3.7. Kütle spektrumlarının alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları Shimadzu LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazında yüksek çözünürlüklü olarak (HRMS) alınmıştır.

4.4. İn silico Farmakokinetik ve Toksikite Hesaplamaları

Bileşiklerin farmakokinetik ve toksisite parametrelerinin belirlenmesi için Molsoft (<http1>), PreADMET (<http2>) ve PROTOX (<http3>) programları kullanılmıştır. Programlar yardımıyla bileşiklerin; absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon, atılım, kan-beyin bariyeri penetrasyonu, tampon içinde çözünürlük değerleri, *in vitro* sitokrom P450 2C19, 2C9, 2D6, 3A4 inhibisyon dereceleri, *in vitro* plazma protein bağlanma derecesi (%), saf sudaki çözünürlük değeri (mg/L) gibi parametreleri hesaplanır.

Bileşiklerin ilaç olabirlik skorları, hidrojen bağı akseptör sayısı (NoHBA), hidrojen bağı donör sayısı (NoHBD), polar yüzey alanı (PSA), logP (oktanol/su partiyon katsayısı), drug-likeness skoru (DLS), değerleri Mol-soft 2016 yazılımının

“Drug-Likeness and molecular property toolkit” alt yazılımıyla gerçekleştirilmiştir. Proadmet yazılımı yardımıyla sitokrom p450 (CYP450) enzim (2C9, 2D6, 3A4, 2C19) inhibisyon, kan beyin bariyeri penetrasyonu (KBB), tampon ve saf su çözünürlüğü, plazma protein bağlanma dereceleri, p-glikoprotein (p-gp) inhibisyonu, %HIA (İnsan intestinal absorpsiyon) ve Caco2 (insan epitelyal kolorektal adenokarsinoma hücreleri) inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca PROTOX yazılımı kullanılarak predicted letal doz (LD₅₀) ve dönebilen bağ sayısı (NoRB) parametreleri hesaplanmıştır.

4.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

4.5.1. Hücresel U87MG antitümör MTT aktivite ölçümü

4.5.1.1. Hücrelerin altkültürlenmesinde ve deneylerde kullanılan besiyerleri

U87MG insan glioma beyin tümör hücrelerinin kültürlenmesinde 4,5 g/L D-glukoz L-Glutamin “Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium / High Glucose” (DMEM/High, Gibco) kullanılır. Bu besiyerine %10 (h/h) FBS, %1(h/h) non-esansiyel aminoasitler (Gibco) ve %1 (h/h) antibiyotik ve antimikotik çözeltisi ilave edilip pH 7,4’e ayarlanır. Elde edilen besiyeri alt kültürleme işleminde kullanılır.

4.5.1.2. Hücrelerin sltkültürlerinin yapılması

Hücreler alt kültürlenirken laminer akışlı kabinde çalışıldı. Önce 25 cm²’lik T-25 kaplarındaki besiyeri alınıp atılır (Freshney, 2010). Serum kalıntıları tripsin aktivitesini bozduğundan D-PBS (pH 7,2), Gibco (Dulbecco’s Phosphate Buffered Saline) tamponu ile yıkanır. Yıkama yapılırken PBS çözeltisinin hücre bulunmayan taraftan yavaşça ilave edilmesi ve daha sonra ortamdan alınması gerekir. Membranların kap kenarına tutunmasına neden olabilecek olan +2 yüklü katyonları kompleks yaparak uzaklaştırması amacıyla 1 ml Tripsin/EDTA (Etilendiamin tetraasetik asit) eklenerek 37⁰C’de etüve konulur. Tripsin solüsyonunun etkisiyle hücreler tabaka halinde kaptan ayrılacak hale gelene kadar yaklaşık 1 dakika etüvde tutulur. Daha sonra enzimin etkisini sona erdirip süspanse halde dağılmasını sağlamak için 5 ml (0,2 ml/cm²) besiyeri eklenip pipetleme yapılır. Daha sonra hücreler sayılır ve hücre konsantrasyonu U87MG için 5¹⁰⁴ hücre/mL olacak şekilde yeni bir kültür kabına transfer edilerek ayarlanır ve hacim 8 ml’ye tamamlanır. Tüm bu işlemlerden sonra hücreler inkübatörde (>%90 nem, 37 °C, %5 CO₂) tutuldu ve 3 günde bir bu basamaklar tekrar edildi.

4.5.1.3. Sitotoksisite analizleri

Bu çalışmada elde edilen 33 bileşiğin U87MG insan glioma beyin tümörü hücreleri üzerindeki öldürücü etkileri Mosmann (1983) makalesinde tarif edildiği şekilde MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2,5-difeniltetrazolyum) kolorimetrik yöntemiyle saptandı. Bu yöntemin temeli, canlı hücrelerin MTT tuzunu mitokondriyal dehidrojenaz etkisiyle suda çözünmeyen formazan kristalleri şekline çevirmesi ve bu kristallerin de DMSO ile çözündürülerek spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda ölçümü esasına dayanır. Bu amaçla hücreler, 96 kuyucuklu hücre kültürü kaplarına konular ve hücreler 24 saat %90'dan fazla bağıl nem ve %5 CO₂ şartlarındaki 37°C'lik etüvde inkübe edilir.

İnkübasyon sonunda kültürün üzerindeki besiyeri uzaklaştırılır ve sitotoksisite analizi yapılan maddeler hücrelere uygulanarak kültür kapları 48 saat süreyle etüvde tekrar inkübasyona bırakılır. İnkübasyon süresi sonunda hücrelerin üzerindeki besiyeri uzaklaştırılarak 30 µL MTT stok çözeltisi (5 mg/mL, D-PBS içinde hazırlanır) eklenerek 4 saat etüvde bekletilir. Oluşan formazan kristallerinin çözünmesi için inkübasyon sonunda her kuyuya 150 µL DMSO eklenir ve çözelti homojen hale gelinceye kadar kültür kabı oda sıcaklığında çalkalanır. Oluşan renkli ürünün 540 nm dalga boyundaki absorbansı mikropilaka okuyucu ile ölçüldür ve absorbans değerleri kontrole göre karşılaştırılarak hücrelerin canlılığı % olarak aşağıdaki şekilde hesaplanır (Solinas vd., 2013; Massi, 2003).

$$\% \text{ Canlılık} = (AD / AK) \times 100 \quad (\text{Denklem 4.1})$$

AD: Deney grubuna ait absorbans

AK: Kontrole ait absorbans

Deneyler en az 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi ve analiz sonuçlarına göre, tez çalışması kapsamında kullanılan maddelerin U87MG insan glioma hücrelerine uygulanacak konsantrasyonları belirlendi.

4.5.2. Adenozin reseptör bağlanma derecelerinin ölçülmesi

4.5.2.1. Hücre kültürü ve membran hazırlanması

Sentezlenen bileşiklerin adenozin A1 ve A2A reseptör alt tiplerine bağlanma dereceleri test edilmiştir. Bu amaçla yarışmalı bağlanma deneyleri NIH (Amerika

Ulusal Sağlık Enstitüsü) NIDDK birimi Dr. Kenneth A. Jacobson laboratuvarında Dr. Gao tarafından gerçekleştirilmiştir.

Rekombinant hA1 (insan adenozin A1) reseptörü üreten CHO hücreler (Çin Hamster Ovaryum hücreleri) ve hA2AAR (insan adenozin A_{2A}) reseptörü üreten HEK293 (insan embriyonik böbrek hücre hattı) hücreleri, DMEM : F12 (1:1) karışımında 10% fetal bovine serum, 100 U/ml penisilin, 100 µg/mL streptomycin, and 2 µmol/mL glutamin ilavesiyle kültür edilir. Hücreler tripsiniasyonla ekilir. Homojenizasyon ve süspansiyondan sonra hücreler 500 g da 10 dk santrifüj edilir ve oluşan çökelek 50 mM tris HCl içinde süspande edilir. Süspansiyon elektrik homojenizatörü ile 10 saniye homojenize edilir ve hemen 20 kg'da 20 dakika 4 °C'de tekrar santrifüj edilir. Oluşan pelletler 3 U/ml adenozin deaminaz tamponunda tekrar süspande edilir ve kullanılacağı zamana kadar -80 °C'de muhafaza edilir.

4.5.2.2. A1 ve A2A adenozin reseptör bağlanma derecelerinin ölçülmesi

hA1AR bağlanma ölçümü için test bileşiklerinin ve standart [3H] –DPCPX radyoligand maddesinin (2 nM, PerkinElmer, Boston, MA) artan konsantrasyonlarının 50'şer µL'si A1 AR ekspres eden CHO hücre membranlarıyla (40 µg/tüp) 50 mM Tris-HCl tamponu (pH:7.4; MgCl₂, 10mM) içinde toplam 200 µL hacimde 25 °C'de 60 dk inkübe edilir (Jarvis vd., 1989; Varano vd., 2016).

A2AR bağlanması ölçümü için test bileşiklerinin ve [3H] –DPCPX radyoligand maddesinin (15 nM American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO) artan konsantrasyonlarının 50'şer µL'si A2AR ekspres eden HEK 293 hücre membranlarıyla (20 µg/tüp) 50 mM Tris-HCl tamponu (pH:7.4; MgCl₂, 10mM) içinde toplam 200 µL hacimde 25 °C'de 60 dk inkübe edilir. Reaksiyon GF/B filtrelerinden süzülerek sonlandırılır. A1 ve A2A ölçümü için kullanılan filtreler 5 ml Hidroflor sintilasyon tamponu içeren ışıldama (sintilasyon) viallerine yerleştirilir ve PerkinElmer Tricarb 2810TR Liquid Scintillatio yardımıyla sayılır (Nayak, 2014).

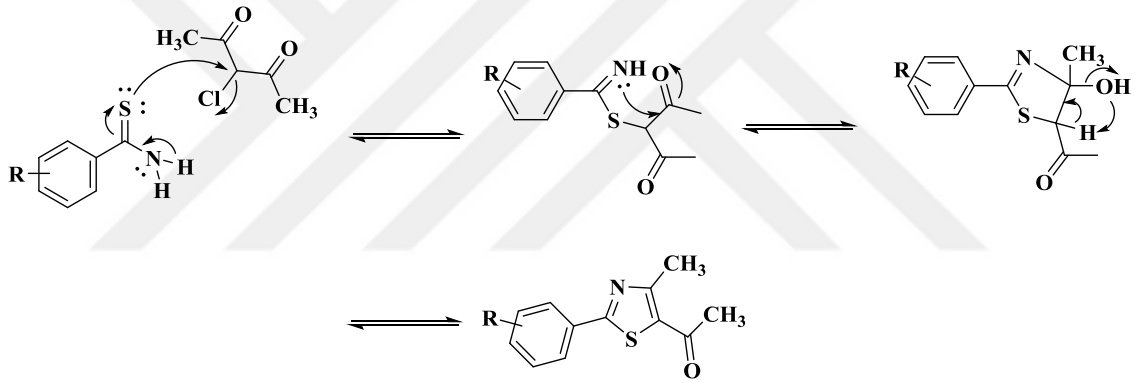
5. BULGULAR VE YORUM

Bu çalışmada 2 gruptan toplam 33 madde sentezlenmiştir. Sonuç bileşiklerinin elde edilmesi için toplam 3 basamak reaksiyon takip edilmiştir.

5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi

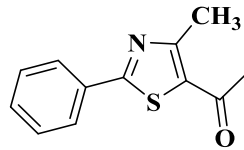
5.1.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentezi

Bu bileşikler Hantzsch tiyazol sentez yöntemi prensibine göre Yöntem A'da açıklandığı gibi sentezlenmiştir. Reaksiyon mekanizması Şekil 5.1'de önerilmiştir. Bileşiklerin eldesinde verimler %85-%90 aralığında olup, bu durum Hantzsch yöntemi için beklenen bir durumdur. (Hantzsch, 1887, Weissberger, 1979). (Weissberger ve Taylor, 1979; Hantzsch ve Weber, 1887).



Şekil 5.1. 1-(4-Metil-2-(4'sübstüüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin oluşum mekanizması

5.1.1.1. 1-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi



Şekil 5.2. 1-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

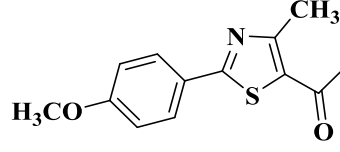
3-Kloro-2,4-pentandion (110 mmol, 14,80 g) ve tiyobenzamitin (100 mmol, 13,72 g) reaksiyonuyla Yöntem A'ya göre elde edildi.

Verim: %90

E.n. : 68⁰ C

E.n. : 68-70 ⁰C (Etanol) (Kumar vd., 2011)

5.1.1.2. 1-(4-Metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşğinin eldesi



Şekil 5.3. 1-(4-Metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

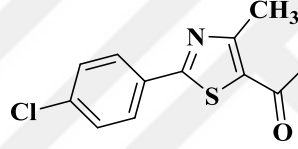
3-Kloro-2,4-pentandion (110 mmol, 14,80 g) ve 4-metoksitiyobenzamidin (100 mmol, 16,72 g) reaksiyonuyla Yöntem A'ya göre elde edildi.

Verim: %85

E.n. : 88.8 °C

E.n. : 89 °C (Etanol) (Kumar vd., 2011)

5.1.1.3. 1-(4-Metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşğinin eldesi



Şekil 5.4. 1-(4-Metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

3-kloro-2,4-pentandion (110 mmol, 14,80 g) ve 4-klorotiyobenzamitin (100 mmol, 17,16 g) reaksiyonuyla Yöntem A'ya göre elde edildi.

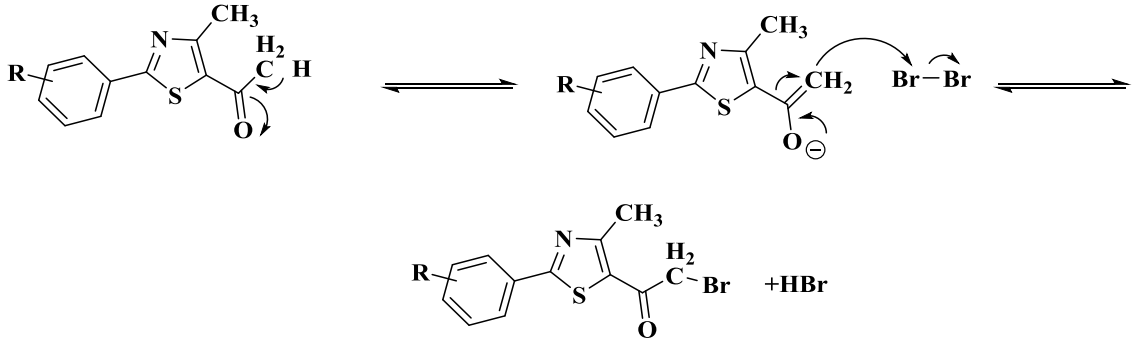
Verim: %90

E.n. : 115 °C

E.n. : 114-115 °C (Etanol) (Mayhoub vd., 2011)

5.1.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'sübstüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentezi

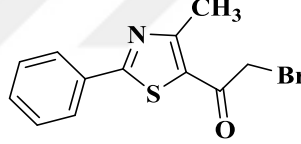
Bu bileşikler Yöntem B'ye göre kloroform içinde brom ilavesiyle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon asetik asit içinde denenmiş ama gerçekleşmediği için yöntem terk edilerek verilen referansa göre yapılmıştır. Bu yöntemde bromlama "baz ortamda bromlama" mekanizmasına benzer şekilde alkil grubu üzerinden başladığından dolayı (Şekil 5.5) ikinci bromun girmesi elektronik açıdan mümkün olup, sterik açıdan ise daha zor olur.



Şekil 5.5. 2-Bromo-1-(4-Metil-2-(4'süstitüefeniltiyazol-5-il)etan-1-on türevlerinin sentez mekanizması

Reaksiyonun ilk denemelerinde tamamlanmadığı için uzun süre ısıtıldığında ikinci brom girişi olduğu tespit edilmiştir. Brom ilavesinin 0 °C'de yapılması ve reaksiyonun özellikle ısıtıldıktan sonra sık sık kontrol edilmesi gerekir. Başlangıç maddesinin en çok tükendiği ve ikinci bir ürünün oluşmaya başladığı an reaksiyon sonlandırılıp ürün kristallendirilmiştir. Bu şekilde reaksiyonlar %60 - %70 arası verimle gerçekleştirilmiştir (Abhale vd., 2015).

5.1.2.1. 2-Bromo-1-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi



Şekil 5.6. 2-Bromo-1-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

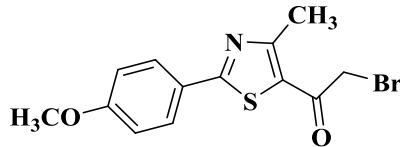
1-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)etan-1-on (75 mmol, 16,30 g) ile bromun (Br₂) (75 mmol, 11,99 g) reaksiyonuyla Yöntem B'ye göre elde edildi.

Verim: % 76

E.n. : 117,5 °C

E.n. : 117-118 °C (Etanol) (Okamiya, 1966)

5.1.2.2. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiğinin eldesi



Şekil 5.7. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

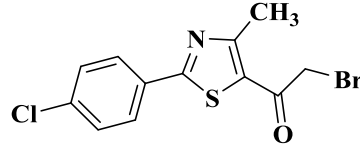
1-(4-Metil-2-(4'-metoksifeniltiyazol-5-il)etan-1-on (75 mmol, 18,55 g) ile bromun (Br₂) (75 mmol, 11,99 g) reaksiyonuyla Yöntem B'ye göre elde edildi.

Verim: % 80

E.n. : 90,2 °C

E.n. : 90-91 °C (Etanol) (Shawney vd., 1976)

5.1.2.3. 2-Bromo-1-(4-metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on bileşiminin eldesi



Şekil 5.8. 2-bromo-1-(4-metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on yapısı

1-(4-Metil-2-(4'-klorofeniltiyazol-5-il)etan-1-on (75 mmol, 18,88 g) ve bromun (Br₂) (75 mmol, 11,99 g) reaksiyonuyla Yöntem B'ye göre elde edildi.

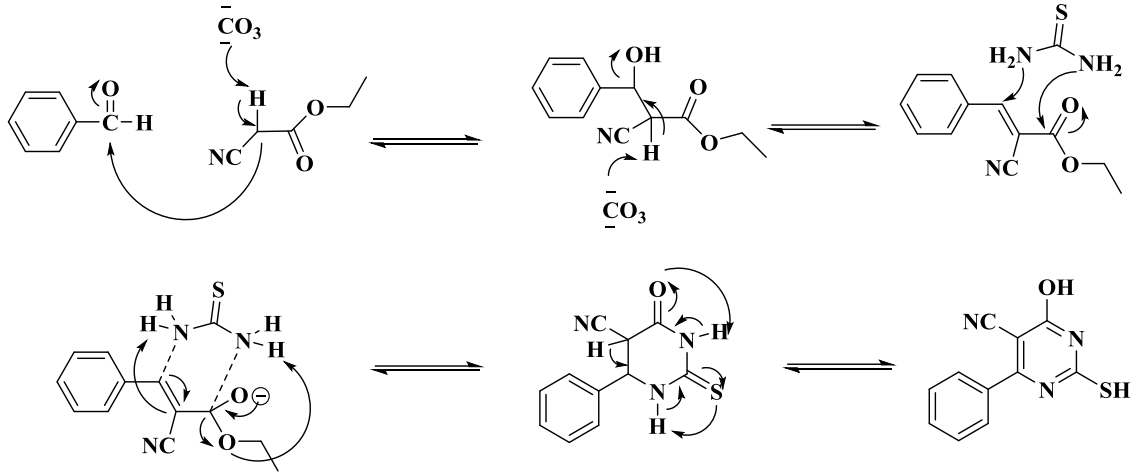
Verim: % 70

E.n. : 117 °C

E.n. : 117-118 °C (Etanol) (Shawney vd., 1976)

5.1.3. 2-Merkapto-4-hidroksi-6-süstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentezi

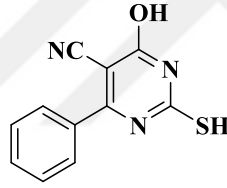
Bu türevlerin sentezi Yöntem C'ye göre gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemin benzer birçok farklı uygulaması var olmakla birlikte 2-merkaptopirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentezi için temelde aldehit, tiyoüre (veya üre) ve aktif metilen içeren siyano ester ya da disiyanometan kullanılır. Patil vd., benzer reaksiyonun mekanizmasını Şekil 5.9'da görüldüğü üzere, önce bir kondenzasyon bileşiği oluşması, ardından tiyoürenin kondenzasyon bileşiğine nükleofilik katılımı ile açıklamıştır (Patil vd., 2010).



Şekil 5.9. 2-Merkapto-4-hidroksi-6-süstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentez mekanizması (Patil vd., 2010)

8 farklı türevin (4-H, 3-MeO, 4-MeO, 3,4-diMeO, 3-Cl, 4-Cl, 3,4-diCl, 3,4-metilendioksi) elde edildiği reaksiyonlarda verim %65 - %87 arasında gerçekleşmiştir.

5.1.3.1. 4-Hidroksi-2-merkпто-6-fenilpirimidin-5-karbonitril bileşiğinin eldesi



Şekil 5.10. 4-Hidroksi-2-merkпто-6-fenilpirimidin-5-karbonitril yapısı

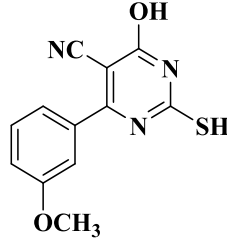
Benzaldehit (20 mmol, 2,12 g), tiiyöre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatin (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %75

E.n. : 300 °C

E.n. : 300-302 °C (Asetik asit) (Kambe vd., 1979)

5.1.3.2. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşığının eldesi



Şekil 5.11. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

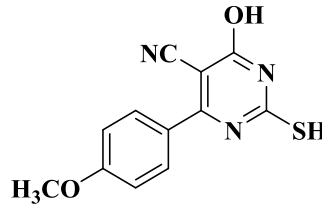
3-Metoksibenzaldehit (20 mmol, 2,72 g), tiyoüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %78

E.n. : 246 °C

E.n. : 244 °C (Etanol) (Ram, 1990)

5.1.3.3. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşığının eldesi



Şekil 5.12. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

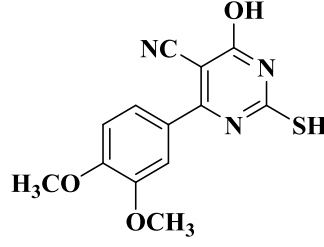
4-Metoksibenzaldehit (20 mmol, 2,72 g), tiyoüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %70

E.n. :

E.n. : 281-283 °C (Etanol) (Garcia vd., 1982)

5.1.3.4. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-dimetoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi



Şekil 5.13. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-dimetoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

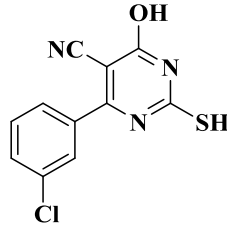
3,4-Dimetoksibenzaldehit (20 mmol, 3,32 g), tiyöüre (20 mmol, 1,5224 g) , potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %80

E.n. : 282 °C

E.n. : 280-282 °C (Asetik asit) (Salem vd., 2008)

5.1.3.5. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi



Şekil 5.14. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

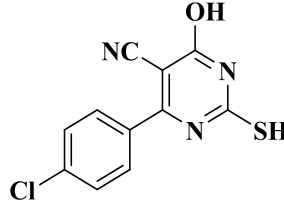
3-Klorobenzaldehit (20 mmol, 2,81 g), tiyöüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %65

E.n. : 227 °C

E.n. : 229 °C (Balalaie, 2006)

5.1.3.6. 4-Hidroksi-2-merkpto -6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi



Şekil 5.15. 4-Hidroksi-2-merkpto -6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

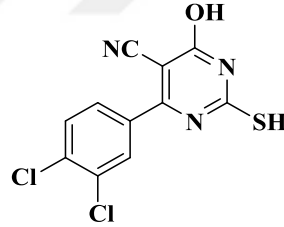
4-Klorobenzaldehit (20 mmol, 2,81 g), tiyoüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %85

E.n. : 269.6 °C

E.n. : 270-271 °C (Asetik asit) (Kambe vd., 1979)

5.1.3.7. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-diklorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi



Şekil 5.16. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-diklorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

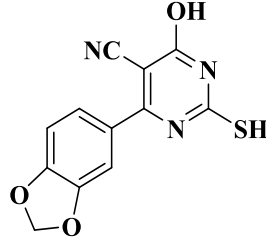
3,4-Diklorobenzaldehit (20 mmol, 3,50 g), tiyoüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

Verim: %77

E.n. : 268 °C

E.n. : -

5.1.3.8. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-metilendioksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşiminin eldesi



Şekil 5.17. 4-Hidroksi-2-merkpto-6-(3,4-metilendioksifenil) pirimidin-5-karbonitril yapısı

3,4-Metilendioksibenzaldehit (20 mmol, 3,00 g), tiyüre (20 mmol, 1,5224 g), potasyum karbonat (20 mmol, 2,76 g) ve etil siyanoasetatın (20 mmol, 2,26 g) reaksiyonuyla Yöntem C'ye göre elde edildi.

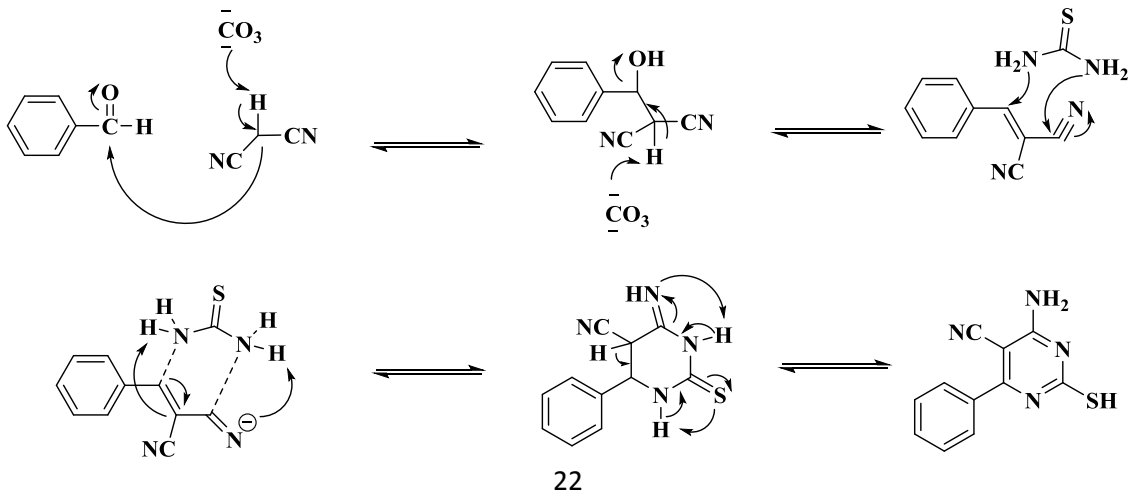
Verim: %87

E.n. : 250,5 °C

E.n. : 248-250 °C (Etanol) (Salem vd., 2008)

5.1.4. 4-Amino-2-merkpto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentezi

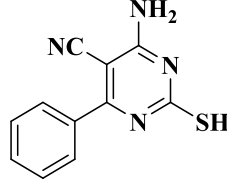
Bileşiklerin sentezi Yöntem C'ye benzer şekilde gerçekleşmektedir. Reaksiyon mekanizması da bir önceki reaksiyona benzer şekilde Şekil 5.18'de önerilmiştir.



Şekil 5.18. 4-Amino-2-merkpto-6-sübstitüefenilpirimidin-5-karbonitril türevlerinin sentez mekanizması

Bu gruba ait 3 bileşimin sentezi %35 - %55 aralığında verimle gerçekleşmiştir.

5.1.4.1. 4-Amino-2-merkpto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril bileşığının eldesi



Şekil 5.19. 4-amino-2-merkpto-6-fenilpirimidin-5-karbonitril yapısı

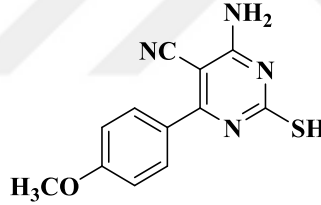
Benzaldehit (98,00 mmol, 10,4 g), tiyoüre (98,00 mmol, 7,46 g), potasyum karbonat (98,00 mmol, 13,54 g) ve malondinitrilin (98,00 mmol, 6,47 g) reaksiyonuyla Yöntem D'ye göre elde edildi.

Verim: %55

E.n. : 255 °C

E.n. : -

5.1.4.2. 4-Amino-2-merkpto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril bileşığının eldesi



Şekil 5.20. 4-amino-2-merkpto-6-(4-metoksifenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

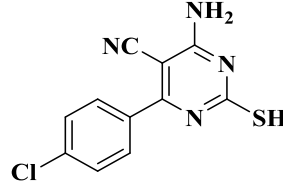
4-Metoksibenzaldehit (132,21 mmol, 18 g), tiyoüre (132,21 mmol, 10,06 g), potasyum karbonat (132,21 mmol, 36,65 g) ve malondinitrilin (132,21 mmol, 8,73 g) reaksiyonuyla Yöntem D'ye göre elde edildi.

Verim: %35

E.n. : 262 °C

E.n. : 258-260 °C (N,N-DMF) (El-Agrody vd., 2006)

5.1.4.3. 4-Amino-2-merkпто-6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril bileşğinin eldesi



Şekil 5.21. 4-amino-2-merkпто-6-(4-klorofenil)pirimidin-5-karbonitril yapısı

4-Klorobenzaldehit (177,85 mmol, 25 g), tiyoüre (177,85 mmol, 13,54 g), potasyum karbonat (177,85 mmol, 24,58 g) ve malondinitrilin (177,85 mmol, 11,75 g) reaksiyonuyla Yöntem D'ye göre elde edildi.

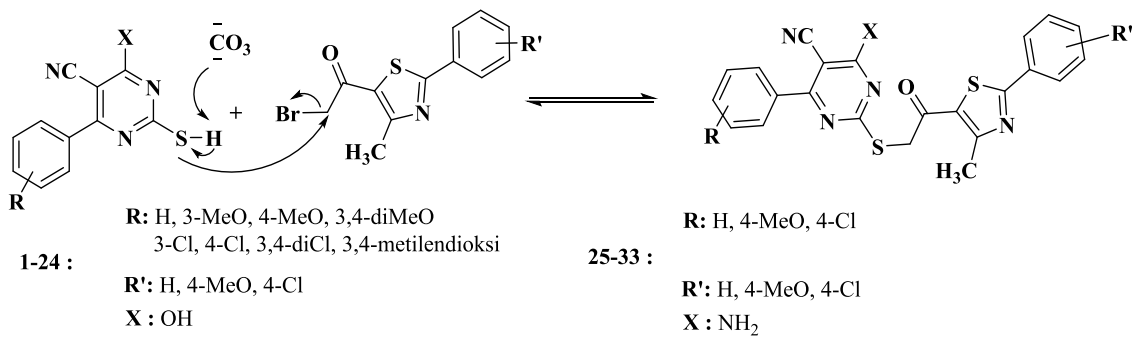
Verim: %45

E.n. : 267 °C

E.n. : 268-270 °C (1,4-dioksan) (El-Agrody vd., 2006)

5.2. Sonuç Bileşiklerinin Eldesi

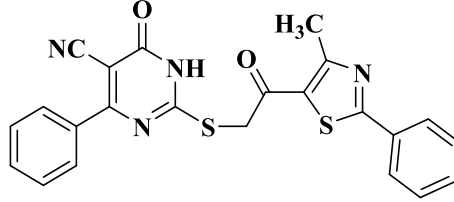
Sonuç bileşikleri 2 grupta toplam 33 bileşikten oluşmuştur. Reaksiyon nükleofilik süstitüsyon reaksiyonudur. Nükleofil olan S atomu elektron çeken pirimidin halkasına bağı olduğundan nükleofilik gücünü arttırmak amacıyla baz (potasyum karbonat) kullanılması gerekmektedir. Reaksiyon mekanizması Şekil 5.22'te gösterilmiştir.



Şekil 5.22. Sonuç bileşiklerinin sentez mekanizması

Sonuç bileşiklerinin sentezi %8 - %70 aralığında verimle Yöntem E'ye göre gerçekleştirilmiştir. Saflaştırılan maddelere ait analiz sonuçları her bileşik için aşağıda ayrı sayfalarda verilmiştir.

**5.2.1. 2-((2-(4-Metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 1)**



Şekil 5.23. Bileşik 1'in kimyasal yapısı

Verim: %17,21

E.n.: 210 °C (dekompoze)

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₆N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 62,15 H: 3,63 N: 12,60

Bulunan: C: 62,18 H: 3,66 N: 12,58

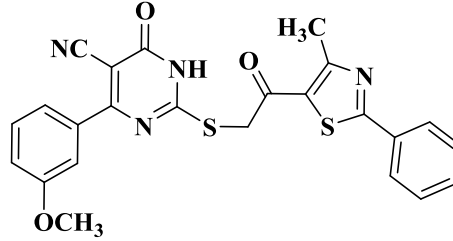
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3380,8 (NH gerilmesi), 3056-2914 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2205 (C≡N gerilmesi), 1680,33 (C=O gerilmesi), 1555-1462 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 4,52 (2H, s, CH₂), 7,29-7,37 (3H, m, Ar), 7,54 (3H, m, Ar), 7,65 (2H, d, *J*: 6,57 Hz, Ar), 7,98 (2H, d, *J*: 7,77 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 41,36, 119,72, 127,08, 128,37, 128,50, 129,89, 130,38, 130,77, 131,97, 132,58, 137,51, 159,44, 167,41, 169,03, 170,28, 188,04

HRMS (M+H): Hesaplanan: 445,0787, Bulunan: 445,0781

**5.2.2. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 2)**



Şekil 5.24. Bileşik 2'nin kimyasal yapısı

Verim: %8,92

E.n.: 283 °C (dekompoze)

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₈N₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 60,74 H: 3,82 N: 11,81

Bulunan: C: 60,76 H: 3,86 N: 11,78

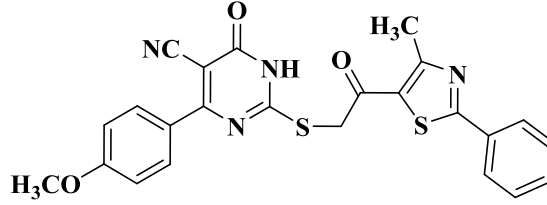
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3397,8 (NH gerilmesi), 3056,5-2899 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1675 (C=O gerilmesi), 1548-1446 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1235,85 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,66 (3H, s, OCH₃), 4,50 (2H, s, CH₂), 6,94-6,95 (1H, m, Ar), 7,22-7,26 (3H,m, Ar), 7,50-7,56 (3H, m, Ar), 7,97-8,00 (2H, m, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,72, 39,16, 39,44, 39,71, 39,99, 40,27, 40,55, 40,83, 41,41, 55,46, 90,04, 114,04, 115,79, 120,02, 120,77, 120,97, 126,54, 126,84, 127,05, 129,44, 129,68, 129,85, 130,64, 131,92, 132,62, 139,07, 159,26, 159,40, 167,10, 168,96, 188,16

HRMS (M+H): Hesaplanan: 475,0893, Bulunan: 475,0890

5.2.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril (Bileşik 3)



Şekil 5.25. Bileşik 3'ün kimyasal yapısı

Verim: %10,89

E.n.: 124,3 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₈N₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 60,74 H: 3,82 N: 11,81

Bulunan: C: 60,72 H: 3,85 N: 11,77

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3394,5 (NH gerilmesi), 3000-2836 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1671,6 (C=O gerilmesi), 1543,13-1413 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1253,63 (C-O gerilmesi)

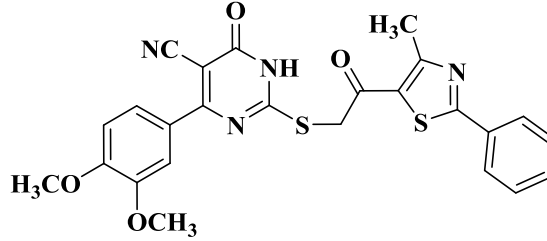
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,71 (3H, s, CH₃), 3,67 (3H, s, OCH₃), 4,45 (2H, s, CH₂), 6,85 (2H, d, *J*: 8,62 Hz, Ar), 7,52-7,56 (3H, m, Ar), 7,65 (2H, d, *J*: 8,56 Hz, Ar), 7,98-8,01 (2H, m, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,76, 39,16, 39,44, 39,72, 40,00, 40,27, 40,55, 40,83, 41,28, 55,53, 88,90, 113,63, 120,80, 127,05, 129,87, 130,01, 130,21, 130,86, 131,92, 132,62, 159,36, 160,81, 166,60, 168,92, 170,78, 170,85, 188,52

HRMS (M+H): Hesaplanan: 475,0893, Bulunan: 475,0885

5.2.4. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 4)



Şekil 5.26. Bileşik 4'ün kimyasal yapısı

Verim: %39,17

E.n.: 244 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₂₀N₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 59,51 H: 4,00 N: 11,10

Bulunan: C: 59,52 H: 3,96 N: 11,09

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 2977,8-2899 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1658,5 (C=O gerilmesi), 1568,75-1416,32 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1255,71 (C-O gerilmeleri)

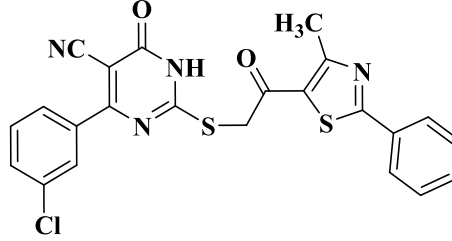
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,70 (6H, m, OCH₃), 4,49 (2H, s, CH₂), 6,88 (1H, d, *J*: 8,47 Hz, Ar), 7,32-7,38 (2H, m, Ar), 7,48-7,53 (3H, m, Ar), 7,96 (2H, d, *J*: 7,80 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,42, 39,70, 39,98, 40,26, 40,54, 41,39, 55,78, 55,81, 55,84, 55,87, 89,09, 111,24, 112,18, 120,85, 121,65, 127,02, 129,83, 130,21, 130,55, 131,91, 132,57, 148,42, 150,65, 159,50, 166,65, 168,98, 170,82, 170,99, 188,36

HRMS (M+H): Hesaplanan: 505,0999, Bulunan: 505,0988

5.2.5. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 5)



Şekil 5.27. Bileşik 5'in kimyasal yapısı

Verim: %61,86

E.n.: 231 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₅ClN₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 57,68 H: 3,16 N: 11,70

Bulunan: C: 57,64 H: 3,18 N: 11,69

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3374,8 (NH gerilmesi), 2990,9-2902,3 (C-H gerilmeleri), 2203,3 (C≡N gerilmesi), 1673,95 (C=O gerilmesi), 1560,23-1423,97 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

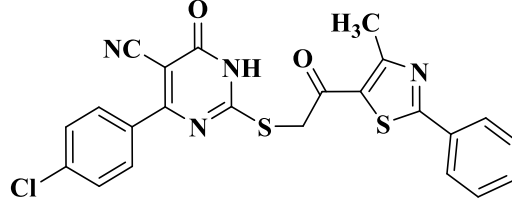
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 4,47 (2H, s, CH₂), 7,37-7,41 (2H, m, Ar), 7,51-7,54 (3H, m, Ar), 7,55-7,64 (2H, m, Ar), 7,96-7,98 (2H, m, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,44, 39,72, 40,00, 40,27, 40,55, 41,45, 89,87, 120,09, 127,05, 128,12, 129,82, 129,96, 130,28, 131,89, 132,64, 133,34, 139,87, 159,39, 165,57, 169,00, 170,41, 171,35, 188,21

HRMS (M+H): Hesaplanan: 479,0398, Bulunan: 479,0391

5.2.6. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 6)



Şekil 5.28. Bileşik 6'nın kimyasal yapısı

Verim: %70,36

E.n.: 314 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₅ClN₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 57,68 H: 3,16 N: 11,70

Bulunan: C: 57,66 H: 3,19 N: 11,67

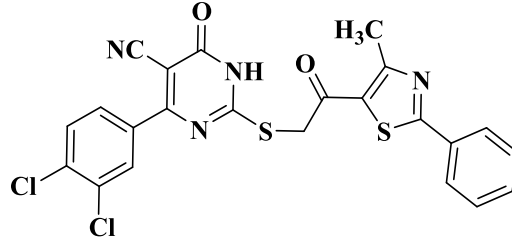
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3371,6 (NH gerilmesi), 2987,6-2895,7 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1658,5 (C=O gerilmesi), 1583-1417,96 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 4,43 (2H, s, CH₂), 7,35 (2H, dd, *J*: 6,72 Hz, *j*: 1,86 Hz, Ar), 7,51-7,53 (3H, m, Ar), 7,65 (2H, dd, *J*: 6,70 Hz, *j*: 1,88 Hz, Ar), 7,93-7,96 (2H, m, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,72, 39,37, 39,65, 39,93, 40,21, 40,48, 40,76, 41,27, 89,75, 120,18, 127,02, 128,42, 129,83, 130,18, 130,76, 131,89, 132,54, 134,91, 136,58, 159,42, 166,14, 168,98, 170,64, 171,36, 188,45

HRMS (M+H): Hesaplanan: 479,0386, Bulunan: 479,0386

**5.2.7. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 7)**



Şekil 5.29. Bileşik 7'nin kimyasal yapısı

Verim: %61,20

E.n.: 231,5 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₄Cl₂N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 53,81 H: 2,75 N: 10,91

Bulunan: C: 53,77 H: 2,78 N: 10,89

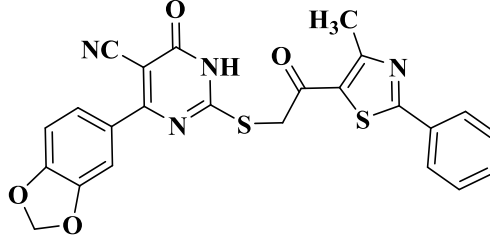
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3384,7 (NH gerilmesi), 2990,9-2902,3 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1661,8 (C=O gerilmesi), 1567,83-1420,31 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri),

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,45 (2H, s, CH₂), 7,48-7,56 (3H, m, Ar), 7,59 (1H, s, Ar), 7,66 (2H, dd, *J*: 8,4 Hz, *j*: 2,04 Hz, Ar), 7,75-7,80 (1H, m, Ar), 7,94-7,97 (2H, m, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,40, 39,68, 39,96, 40,24, 40,52, 41,42, 89,87, 119,94, 127,02, 128,46, 128,82, 129,80, 130,19, 130,53, 130,64, 130,70, 131,45, 131,87, 132,59, 132,89, 138,23, 159,36, 164,52, 168,99, 170,34, 171,50, 188,26

HRMS (M+H): Hesaplanan: 513,0008, Bulunan: 513,0011

**5.2.8. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(4-metil-2-feniltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 8)**



Şekil 5.30. Bileşik 8'in kimyasal yapısı

Verim: %23,64

E.n.: 240,8 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₆N₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 59,01 H: 3,30 N: 11,47

Bulunan: C: 59,03 H: 3,28 N: 11,49

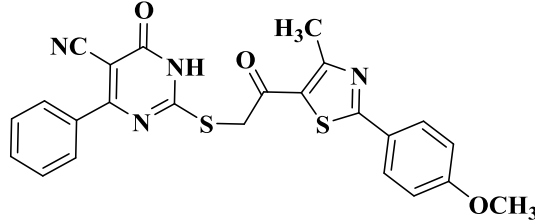
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3594,7 (NH gerilmesi), 2977,8-2915,4 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1648,64 (C=O gerilmesi), 1503,41-1415,91 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1254,60, 1242,78 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,67 (3H, s, CH₃), 4,76 (2H, s, CH₂), 5,85 (2H, s, CH₂), 6,85 (1H, d, *J*: 8,23 Hz, Ar), 7,16, (1H, s, Ar), 7,36 (1H, dd, *J*: 8,19 Hz, *j*: 1,61 Hz, Ar), 7,52-7,59 (3H, m, Ar), 7,99 (2H, dd, *J*: 7,52 Hz, *j*: 1,58 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,74, 39,18, 39,46, 39,73, 40,01, 40,29, 40,57, 40,85, 41,19, 41,49, 102,22, 108,26, 108,83, 116,55, 124,29, 127,08, 129,20, 129,86, 130,48, 132,07, 132,52, 147,77, 150,55, 159,83, 161,94, 165,38, 166,59, 169,55, 186,51

HRMS (M+H): Hesaplanan: 489,0686, Bulunan: 489,0685

5.2.9. 2-((2-(2-(4-Metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 9)



Şekil 5.31. Bileşik 9'un kimyasal yapısı

Verim: %82,93

E.n.: 288 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₈N₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 60,74 H: 3,82 N: 11,81

Bulunan: C: 60,77 H: 3,79 N: 11,84

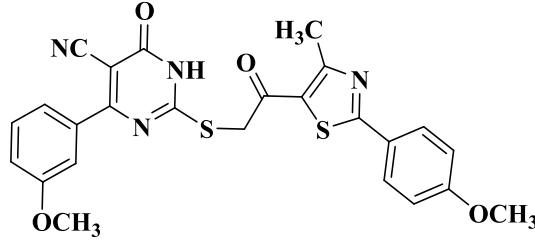
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3404,4 (NH gerilmesi), 3004-2872,7 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1672,11 (C=O gerilmesi), 1553,10-1411,21 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1265,51 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 4,45 (2H, s, CH₂), 7,08 (2H, d, *J*: 8,88 Hz, Ar), 7,32-7,35 (3H, m, Ar), 7,66 (2H, dd, *J*: 7,8 Hz, *j*: 1,65 Hz, Ar), 7,93 (2H, d, *J*: 8,83 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,77, 39,15, 39,43, 39,71, 39,99, 40,27, 40,54, 40,82, 41,30, 55,95, 89,73, 115,23, 120,40, 125,35, 128,33, 128,45, 128,84, 129,77, 130,11, 137,91, 159,46, 162,34, 167,33, 169,02, 170,58, 171,07, 188,11

HRMS (M+H): Hesaplanan: 475,0893, Bulunan: 475,0884

**5.2.10. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 10)**



Şekil 5.32. Bileşik 10'un kimyasal yapısı

Verim: %36,75

E.n.: 212,5 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₂₀N₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 59,51 H: 4,00 N: 11,10

Bulunan: C: 59,53 H: 3,99 N: 11,14

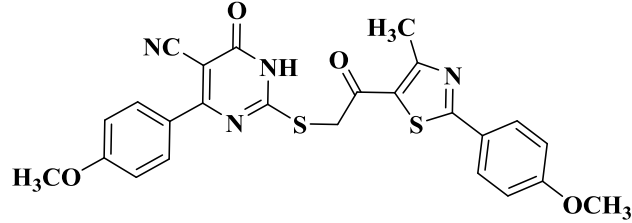
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3322,3 (NH gerilmesi), 2977,8-2902,3 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1670,63 (C=O gerilmesi), 1562,11-1442,88 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1257,20, 1236,30 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,68 (3H, s, OCH₃), 3,85 (3H, s, CH₃), 4,46 (2H, s, CH₂), 6,93-6,97 (1H, m, Ar), 7,08 (2H, dd, *J*: 6,84 Hz, *j*: 2,07 Hz, Ar), 7,22-7,26 (3H, m, Ar), 7,94 (2H, dd, *J*: 6,81 Hz, *j*: 2,08 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,16, 39,44, 39,72, 40,00, 40,27, 40,55, 40,83, 41,36, 55,45, 55,96, 89,74, 113,97, 115,22, 115,71, 120,41, 120,77, 125,39, 128,84, 129,42, 129,68, 139,31, 159,26, 159,43, 162,33, 167,04, 168,99, 170,57, 171,04, 188,08

HRMS (M+H): Hesaplanan: 505,0999, Bulunan: 505,0985

**5.2.11. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 11)**



Şekil 5.33. Bileşik 11'in kimyasal yapısı

Verim: %58,55

E.n.: 242,9 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₂₀N₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 59,51 H: 4,00 N: 11,10

Bulunan: C: 59,54 H: 3,97 N: 11,12

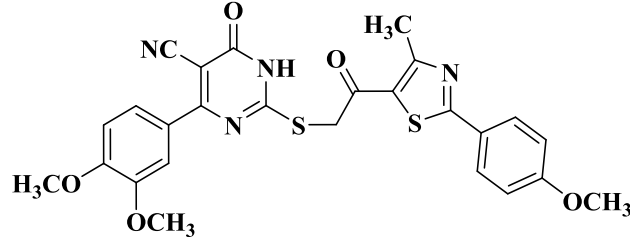
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3680 (NH gerilmesi), 2971,2-2840 (C-H gerilmeleri), 2203,3 (C≡N gerilmesi), 1642,1 (C=O gerilmesi), 1606-1416,86 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1288,33, 1242,77 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,69 (3H, s, OCH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 4,43 (2H, s, CH₂), 6,85 (2H, d, *J*: 8,89 Hz, Ar), 7,07 (2H, d, *J*: 8,88 Hz, Ar), 7,66 (2H, d, *J*: 8,83 Hz, Ar), 7,93 (2H, d, *J*: 8,82 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,79, 39,16, 39,44, 39,72, 40,00, 40,27, 40,55, 40,83, 41,25, 55,53, 56,00, 88,86, 113,65, 115,23, 120,82, 125,36, 128,82, 129,83, 130,03, 130,19, 159,45, 160,84, 162,35, 166,56, 169,00, 170,92, 188,28

HRMS (M+H): Hesaplanan: 505,0999, Bulunan: 505,0986

**5.2.12. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 12)**



Şekil 5.34. Bileşik 12'nin kimyasal yapısı

Verim: %48,37

E.n.: 243,4 °C

Elementel Analiz: (C₂₆H₂₂N₄O₅S₂)

Hesaplanan: C: 58,41 H: 4,15 N: 10,48

Bulunan: C: 58,43 H: 4,18 N: 10,44

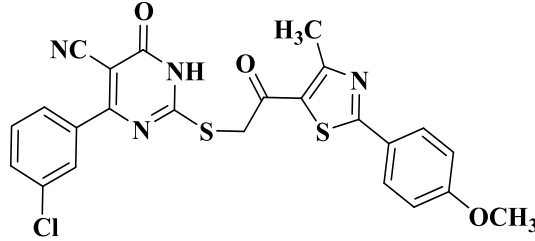
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3673,5 (NH gerilmesi), 2977,8-2836,6 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1642,1 (C=O gerilmesi), 1606-1417,63 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1255,24, 1228,20 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,71 (6H, s, OCH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 4,47 (2H, s, CH₂), 6,90 (1H, d, *J*: 8,45 Hz, Ar), 7,06 (2H, d, *J*: 8,90 Hz, Ar), 7,35 (1H, d, *J*: 8,33 Hz, Ar), 7,37-7,38 (1H, m, Ar), 7,92 (2H, d, *J*: 8,87 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,77, 39,15, 39,43, 39,71, 39,99, 40,26, 40,54, 41,36, 55,77, 55,80, 55,86, 55,89, 55,94, 55,98, 89,03, 111,26, 112,17, 115,21, 120,89, 121,64, 125,33, 128,81, 129,60, 130,26, 148,42, 150,63, 159,52, 162,35, 166,61, 169,04, 170,81, 170,90, 188,12

HRMS (M+H): Hesaplanan: 535,1104, Bulunan: 535,1084

**5.2.13. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 13)**



Şekil 5.35. Bileşik 13'ün kimyasal yapısı

Verim: %83,67

E.n.: 245 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₇ClN₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 56,63 H: 3,37 N: 11,01

Bulunan: C: 56,63 H: 3,39 N: 11,04

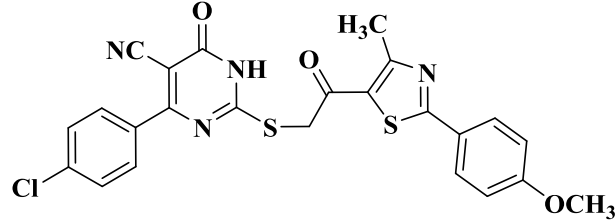
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3676,8, 3532,4 (NH gerilmesi), 2990,9-2908,8 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1670,98 (C=O gerilmesi), 1606-1406,68 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1259,41 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 4,46 (2H, s, CH₂), 7,07 (2H, brs, Ar), 7,42 (2H, brs, Ar), 7,65 (2H, brs, Ar), 7,92 (2H, brs, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,78, 39,13, 39,43, 39,70, 39,96, 40,25, 40,54, 40,79, 41,44, 55,97, 89,90, 115,20, 119,95, 125,39, 127,06, 128,16, 128,85, 129,69, 130,05, 130,30, 133,36, 139,76, 159,44, 162,32, 165,56, 169,08, 170,29, 171,31, 187,88

HRMS (M+H): Hesaplanan: 509,0503, Bulunan: 509,0493

**5.2.14. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 14)**



Şekil 5.36. Bileşik 14'ün kimyasal yapısı

Verim: %51,98

E.n.: 278 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₇ClN₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 56,63 H: 3,37 N: 11,01

Bulunan: C: 56,61 H: 3,35 N: 11,00

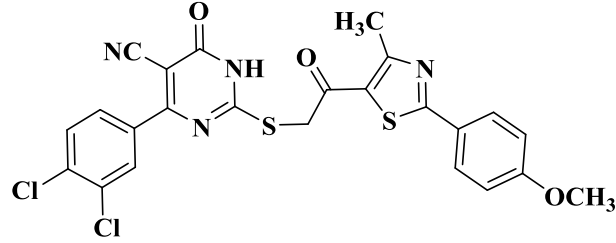
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3371,6 (NH gerilmesi), 2971,2-2902,3 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1652 (C=O gerilmesi), 1606-1411,64 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1257,08 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,67 (3H, s, CH₃), 3,83 (3H, s, CH₃), 4,42 (2H, s, CH₂), 7,07 (2H, d, *J*: 8,88 Hz, Ar), 7,38 (2H, d, *J*: 8,54 Hz, Ar), 7,67 (2H, d, *J*: 8,55 Hz, Ar), 7,91 (2H, d, *J*: 8,83 Hz, Ar),

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,76, 39,13, 39,41, 39,69, 39,97, 40,25, 40,53, 40,80, 41,25, 55,98, 89,69, 115,21, 120,23, 125,32, 128,44, 128,82, 129,79, 130,22, 134,88, 136,65, 159,46, 162,33, 166,09, 169,03, 170,52, 171,33, 188,19

HRMS (M+H): Hesaplanan: 509,0503, Bulunan: 509,0488

**5.2.15. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 15)**



Şekil 5.37. Bileşik 15'in kimyasal yapısı

Verim: %36,22

E.n.: 243 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₆Cl₂N₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 53,04 H: 2,97 N: 10,31

Bulunan: C: 53,03 H: 2,99 N: 10,34

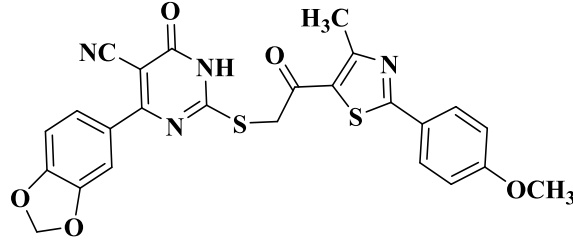
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3565,2, 3378,1 (NH gerilmesi), 2977,8-2836,6 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1665 (C=O gerilmesi), 1556,59-1410,08 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1262,69 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,84 (3H, s, CH₃), 4,44 (2H, s, CH₂), 7,06 (2H, d, *J*: 8,91 Hz, Ar), 7,60 (1H, d, *J*: 8,38 Hz, Ar), 7,68 (1H, dd, *J*: 8,4 Hz, *j*: 2,03 Hz, Ar), 7,81 (1H, d, *J*: 1,98 Hz, Ar), 7,91 (2H, dd, *J*: 6,81 Hz, *j*: 2,01 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,78, 39,14, 39,41, 39,69, 39,97, 40,25, 40,53, 40,81, 41,39, 55,97, 89,82, 115,19, 119,97, 125,36, 128,49, 128,82, 129,73, 130,21, 130,66, 131,45, 132,87, 138,28, 159,40, 162,31, 164,48, 169,06, 170,26, 171,50, 188,00

HRMS (M+H): Hesaplanan: 543,0114, Bulunan: 543,0101

**5.2.16. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 16)**



Şekil 5.38. Bileşik 16'nın kimyasal yapısı

Verim: %44,09

E.n.: 216 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₁₈N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 57,91 H: 3,50 N: 10,80

Bulunan: C: 57,93 H: 3,49 N: 10,84

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 2899 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1650 (C=O gerilmesi), 1643,63 (C=O gerilmesi), 1538,68-1429,88 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1251,39 (C-O gerilmeleri)

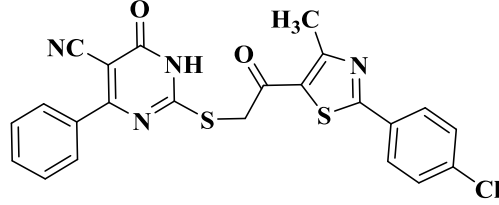
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,66 (3H, s, CH₃), 3,85 (3H, s, OCH₃), 4,59 (2H, s, CH₂), 5,92 (2H, s, CH₂), 6,86 (1H, d, *J*: 8,21 Hz, Ar), 7,08, (2H, d, *J*: 8,86 Hz, Ar), 7,17 (1H, d, *J*: 1,65 Hz, Ar), 7,32 (1H, dd, *J*: 8,18 Hz, *j*: 1,73 Hz, Ar), 7,93 (2H, d, *J*: 8,78 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,73, 39,09, 39,34, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 41,31, 55,54, 89,82, 120,30, 128,33, 128,43, 128,78, 129,97, 130,12, 131,25, 131,41, 136,52, 137,83, 159,35, 167,38, 167,48, 170,22, 170,88

HRMS (M+H): Hesaplanan: 519,0791, Bulunan: 519,0779

5.2.17. 2-((2-(2-(4-Klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-4-fenil-
1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 17)



Şekil 5.39. Bileşik 17'nin kimyasal yapısı

Verim: %53,49

E.n.: 160 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₅ClN₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 57,68 H: 3,16 N: 11,70

Bulunan: C: 57,65 H: 3,19 N: 11,74

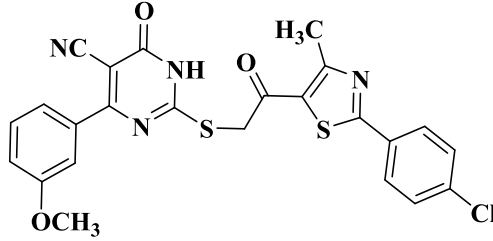
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3365 (NH gerilmesi), 2964,6-2912,1 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1670,81 (C=O gerilmesi), 1654,91 (C=O gerilmesi) 1535-1432,94 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 4,46 (2H, s, CH₂), 7,28-7,38 (3H, m, Ar), 7,59-7,64 (4H, m, Ar), 8,01 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,73, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,20, 40,48, 40,76, 41,31, 120,30, 128,33, 128,43, 128,78, 129,97, 130,12, 131,25, 131,41, 136,52, 137,83, 159,35, 167,38, 167,48, 170,22, 170,88, 188,35

HRMS (M+H): Hesaplanan: 479,0398, Bulunan: 479,0387

**5.2.18. 4-(3-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 18)**



Şekil 5.40. Bileşik 18'in kimyasal yapısı

Verim: %21,41

E.n.: 195 °C (dekompoze)

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₇ClN₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 56,63 H: 3,37 N: 11,01

Bulunan: C: 56,60 H: 3,39 N: 11,05

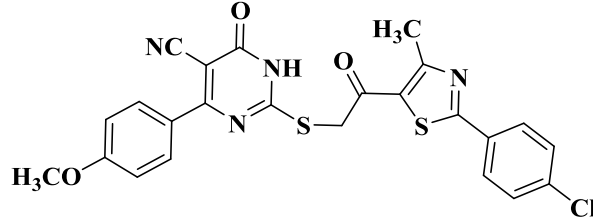
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3381,4 (NH gerilmesi), 2994,2-2908,8 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1675,57 (C=O gerilmesi), 1551,61-1433,78 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1231,89 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 3,67 (3H, s, OCH₃), 4,46 (2H, s, CH₂), 6,91-6,95 (1H, m, Ar), 7,18-7,25, (3H, m, Ar), 7,61 (2H, d, *J*: 8,53 Hz, Ar), 8,01 (2H, d, *J*: 8,52 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,67, 39,72, 40,00, 40,28, 55,47, 105,06, 113,97, 115,65, 120,30, 120,74, 128,77, 129,40, 129,93, 131,49, 136,48, 159,23, 159,33, 167,09, 188,35

HRMS (M+H): Hesaplanan: 509,0503, Bulunan: 509,0494

**5.2.19. 4-(4-Metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 19)**



Şekil 5.41. Bileşik 19'un kimyasal yapısı

Verim: %32,05

E.n.: 215 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₇ClN₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 56,63 H: 3,37 N: 11,01

Bulunan: C: 56,64 H: 3,34 N: 10,98

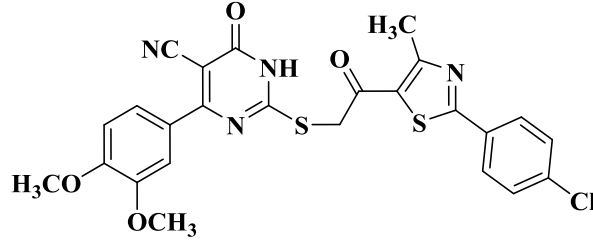
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3338,1 (NH gerilmesi), 2963,7-2838,9 (C-H gerilmeleri), 2201,6 (C≡N gerilmesi), 1669,02 (C=O gerilmesi), 1537,92-1470 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1253,44 (C-O gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,66 (3H, s, OCH₃), 4,49 (2H, s, CH₂), 6,83 (2H, d, *J*: 8,83 Hz, Ar), 7,59-7,64 (4H, m, Ar), 8,00 (2H, d, *J*: 8,57 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,74, 39,35, 39,63, 39,91, 40,18, 40,46, 40,74, 40,82, 55,50, 89,56, 113,66, 128,76, 129,67, 129,96, 130,13, 131,32, 131,38, 136,54, 159,39, 161,02, 166,68, 167,58, 188,22

HRMS (M+H): Hesaplanan: 509,0503, Bulunan: 509,0486

**5.2.20. 4-(3,4-Dimetoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 20)**



Şekil 5.42. Bileşik 20'nin kimyasal yapısı

Verim: %48,59

E.n.: 243 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₁₉ClN₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 55,71 H: 3,55 N: 10,39

Bulunan: C: 55,69 H: 3,55 N: 10,40

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3568 (NH gerilmesi), 3091,8-2842,2 (C-H gerilmeleri), 2205 (C≡N gerilmesi), 1653,76 (C=O gerilmesi), 1556,74-1433,31 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1298,61, 1257,95 (C-O gerilmeleri)

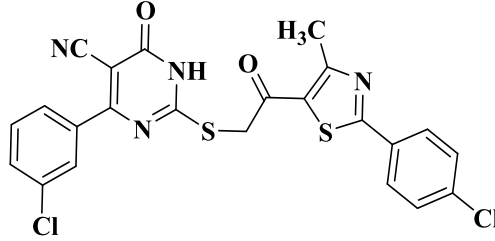
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,69 (6H, s, OCH₃), 4,49 (2H, s, CH₂), 6,89 (1H, d, *J*: 8,42 Hz, Ar), 7,29-7,34 (2H, m, Ar), 7,59 (2H, d, *J*: 8,55 Hz, Ar), 7,99 (2H, d, *J*: 8,55 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,70, 39,72, 40,00, 40,28, 55,80, 89,20, 111,24, 112,18, 120,67, 121,62, 128,75, 129,93, 130,18, 131,11, 131,42, 136,52, 148,41, 150,64, 159,37, 166,69, 167,52, 170,45, 188,35

HRMS (M+H): Hesaplanan: 539,0609, Bulunan: 539,0612

5.2.21. 4-(3-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 21)



Şekil 5.43. Bileşik 21'in kimyasal yapısı

Verim: %50,71

E.n.: 245 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₄Cl₂N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 53,81 H: 2,75 N: 10,91

Bulunan: C: 53,79 H: 2,78 N: 10,89

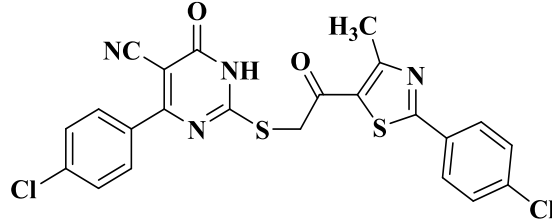
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3397,3 (NH gerilmesi), 2980,1-2904,6 (C-H gerilmeleri), 2214,8 (C≡N gerilmesi), 1671,69 (C=O gerilmesi), 1580,10-1434,03 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,50 (2H, s, CH₂), 7,37-7,42 (2H, m, Ar), 7,58-7,66 (4H, m, Ar), 8,00 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,74, 39,08, 39,36, 39,64, 39,92, 40,19, 40,47, 40,75, 40,82, 41,44, 85,43, 127,10, 128,16, 128,79, 129,94, 130,22, 130,34, 131,13, 131,44, 133,35, 136,52, 159,38, 165,65

HRMS (M+H): Hesaplanan: 513,0008, Bulunan: 513,0010

**5.2.22. 4-(4-Klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 22)**



Şekil 5.44. Bileşik 22'nin kimyasal yapısı

Verim: %70,51

E.n.: 287 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₄Cl₂N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 53,81 H: 2,75 N: 10,91

Bulunan: C: 53,80 H: 2,76 N: 10,87

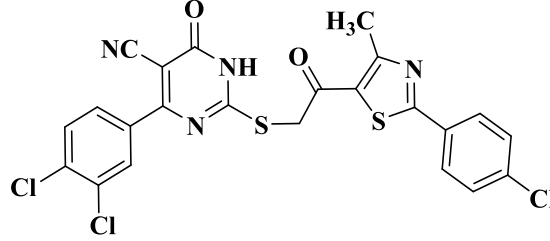
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3370 (NH gerilmesi), 2990,9-2908,8 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1668,95 (C=O gerilmesi), 1537,86-1396,57 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,47 (2H, s, CH₂), 7,36 (2H, d, *J*: 8,59 Hz, Ar), 7,57-7,64 (4H, m, Ar), 7,98 (2H, d, *J*: 8,58 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,74, 39,08, 39,36, 39,64, 39,92, 40,19, 40,47, 40,75, 40,82, 41,44, 85,43, 127,10, 128,16, 128,79, 129,94, 130,22, 130,34, 131,12, 131,44, 133,35, 136,5158, 159,38, 165,65

HRMS (M+H): Hesaplanan: 513,0008, Bulunan: 513,0008

**5.2.23. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 23)**



Şekil 5.45. Bileşik 23'ün kimyasal yapısı

Verim: %68,84

E.n.: 258 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₃Cl₃N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 50,42 H: 2,39 N: 10,23

Bulunan: C: 50,40 H: 2,36 N: 10,27

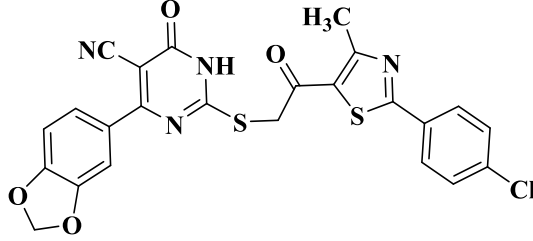
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3370 (NH gerilmesi), 2990,9-2908,8 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1665 (C=O gerilmesi), 1567,59-1432,79 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri).

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 4,44 (2H, s, CH₂), 7,57-7,66 (4H, m, Ar), 7,77 (1H, d, *J*: 1,90 Hz, Ar), 7,98 (2H, dd, *J*: 6,6 Hz, *j*: 1,98 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,70, 39,72, 39,99, 40,27, 89,90, 119,90, 128,47, 128,74, 129,91, 130,17, 130,64, 131,26, 131,40, 131,44, 132,80, 136,48, 138,29, 159,24, 164,56, 167,48, 170,06, 171,37, 188,34

HRMS (M+H): Hesaplanan: 548,0220, Bulunan: 548,0220

**5.2.24. 4-(3,4-Metilendioksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)-6-okzo-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 24)**



Şekil 5.46. Bileşik 24'ün kimyasal yapısı

Verim: %65,26

E.n.: 291,1 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₅ClN₄O₄S₂)

Hesaplanan: C: 55,12 H: 2,89 N: 10,71

Bulunan: C: 55,10 H: 2,86 N: 10,67

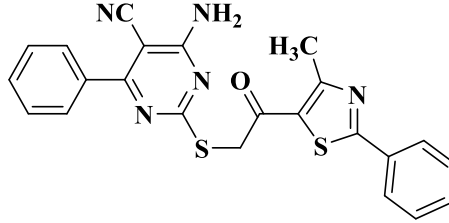
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3667 (NH gerilmesi), 2990,9-2905,9 (Aromatik C-H gerilmeleri), 2223 (C≡N gerilmesi), 1675 (C=O gerilmesi), 1642 (C=O gerilmesi), 1550-1373,04 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1248,26 (C-O gerilmesi).

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,65 (3H, s, CH₃), 4,74 (2H, s, CH₂), 5,87 (2H, s, CH₂), 6,85 (1H, d, *J*: 8,23 Hz, Ar), 7,13 (1H, d, *J*: 1,67 Hz, Ar), 7,35 (1H, dd, *J*: 8,26 Hz, *j*: 1,64 Hz, Ar), 7,60 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar), 7,98 (2H, d, *J*: 8,57 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,68, 39,73, 40,01, 40,28, 92,40, 102,26, 108,27, 108,80, 116,48, 124,29, 128,77, 129,15, 129,93, 130,92, 131,33, 136,68, 147,76, 150,55, 159,81, 161,86, 165,30, 166,56, 168,11, 186,49

HRMS (M+H): Hesaplanan: 523,0296, Bulunan: 523,0288

5.2.25. (4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril)
(Bileşik 25)



Şekil 5.47. Bileşik 25'in kimyasal yapısı

Verim: %41,04

E.n.: 196 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₇ClN₅OS₂)

Hesaplanan: C: 62,28 H: 3,86 N: 15,79

Bulunan: C: 62,25 H: 3,83 N: 15,77

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3676,8 (NH gerilmesi), 3299 (NH gerilmesi), 3145-2901,05 (C-H gerilmeleri), 2216,4 (C≡N gerilmesi), 1638,8 (C=O gerilmesi), 1525,27-1393,71 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri).

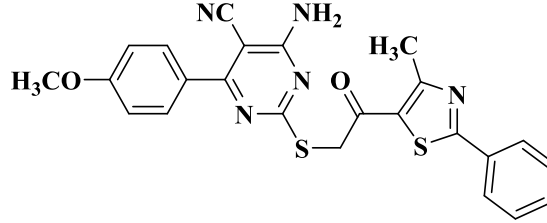
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,64 (2H, s, CH₂), 7,32-7,37 (2H, m, Ar), 7,42 (1H, d, *J*: 7,25 Hz, Ar), 7,54-7,58 (3H, m, Hz, Ar), 7,68 (2H, d, *J*: 7,07 Hz, Ar), 7,98 (2H, dd, *J*: 7,22 Hz, *j*: 1,78 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,79, 39,17, 39,45, 39,73, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84, 41,57, 83,37, 116,52, 127,09, 128,65, 128,79, 129,90, 130,81, 131,43, 132,03, 132,54, 136,11, 159,59, 163,73, 167,71, 169,2, 172,61, 187,31

HRMS (M+H): Hesaplanan: 444,0947, Bulunan: 444,0940

5.2.26. (4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril)

(Bileşik 26)



Şekil 5.48. Bileşik 26'nın kimyasal yapısı

Verim: %25,2

E.n.: 218 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₉N₅O₂S₂)

Hesaplanan: C: 60,87 H: 4,04 N: 14,79

Bulunan: C: 60,84 H: 3,03 N: 14,77

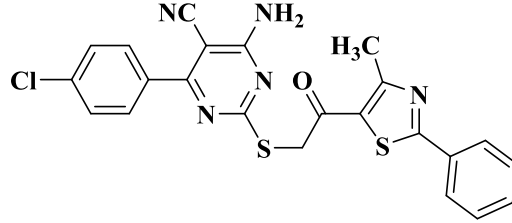
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3689,9-3663,6 (NH₂ gerilmesi), 3378, 3309,2, (NH gerilmesi), 3168-2901,11 (C-H gerilmeleri), 2213,1 (C≡N gerilmesi), 1671,6 (C=O gerilmesi), 1648,7 (C=O gerilmesi), 1541,13-1394,06 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1251,39 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,67 (3H, s, CH₃), 3,85 (3H, s, CH₃), 4,62 (2H, s, CH₂), 7,08 (2H, d, *J*: 8,01 Hz, Ar), 7,40 (3H, m, Ar), 7,69 (2H, d, *J*: 6,71 Hz, Ar), 7,94 (2H, d, *J*: 8,08 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,83, 39,45, 39,73, 40,01, 40,29, 40,57, 56,01, 85,08, 115,27, 116,54, 125,29, 128,66, 128,81, 128,88, 131,46, 136,12, 159,64, 162,43, 163,73, 167,68, 172,65, 187,07

HRMS (M+H): Hesaplanan: 474,1053, Bulunan: 474,1047

**5.2.27. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-fenil-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 27)**



Şekil 5.49. Bileşik 27'nin kimyasal yapısı

Verim: %28,20

E.n.: 231 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₆ClN₅OS₂)

Hesaplanan: C: 57,80 H: 3,37 N: 14,65

Bulunan: C: 57,81 H: 3,35 N: 14,67

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3397,3, 3325 (NH₂ gerilmesi), 3223,2 (NH gerilmesi), 2990-2894,7 (C-H gerilmeleri), 2214,8 (C≡N gerilmesi), 1669,52 (C=O gerilmesi), 1525,40-1400 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

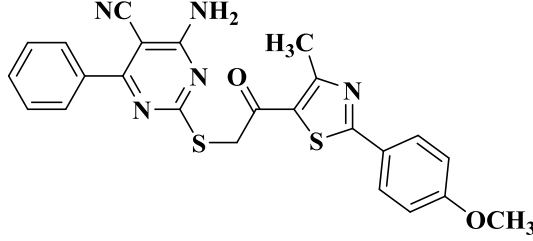
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,62 (2H, s, CH₂), 7,34-7,43 (3H, m, Ar), 7,61 (2H, d, *J*: 8,62 Hz, Ar), 7,66 (2H, d, *J*: 7,06 Hz, Ar), 7,98 (2H, d, *J*: 8,61 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,17, 39,45, 39,73, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84 41,55, 83,39, 116,50, 128,65, 128,77, 129,97, 131,25, 131,36, 131,41, 136,10, 136,63, 159,57, 163,71, 167,73, 167,79, 172,57, 187,35

HRMS (M+H): Hesaplanan: 478,0534, Bulunan: 478,0534

5.2.28. 4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 28)



Şekil 5.50. Bileşik 28'in kimyasal yapısı

Verim: %46,38

E.n.: 206 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₉N₅O₂S₂)

Hesaplanan: C: 60,87 H: 4,04 N: 14,79

Bulunan: C: 60,85 H: 4,03 N: 14,81

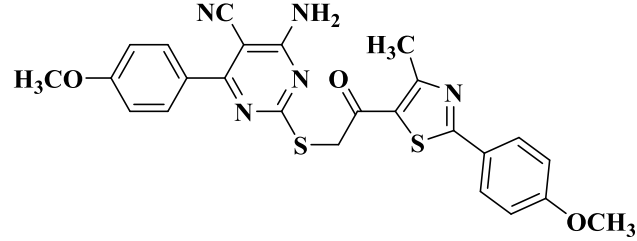
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3670,2 (NH₂ gerilmesi), 3407, 3225,6 (NH gerilmesi), 2987,53-2900 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1675 (C=O gerilmesi), 1579,8-1315,72 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1249,42 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,64 (3H, s, OCH₃), 4,62 (2H, s, CH₂), 6,85 (2H, d, *J*: 8,89 Hz, Ar), 7,54-7,56 (3H, m, Ar), 7,68 (2H, d, *J*: 8,84 Hz, Ar), 7,99 (2H, dd, *J*: 7,35 Hz, *j*: 1,85 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,82, 39,17, 39,45, 39,73, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84, 41,49, 55,64, 82,38, 114,02, 116,87, 127,07, 128,20, 129,91, 130,62, 130,91, 132,04, 132,54, 159,58, 161,92, 163,88, 166,88, 169,26, 172,34, 187,48

HRMS (M+H): Hesaplanan: 474,1053, Bulunan: 474,1050

**5.2.29. 4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 29)**



Şekil 5.51. Bileşik 29'un kimyasal yapısı

Verim: %64,28

E.n.: 199,3 °C

Elementel Analiz: (C₂₅H₂₁N₅O₃S₂)

Hesaplanan: C: 59,63 H: 4,20 N: 13,91

Bulunan: C: 59,65 H: 4,23 N: 13,88

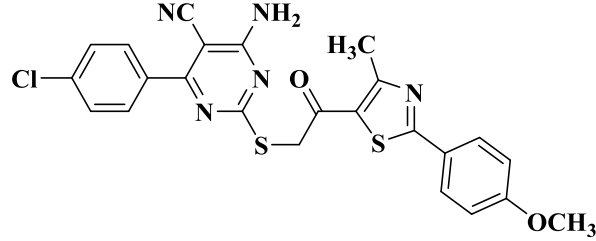
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3667 (NH₂ gerilmesi), 3476,6, 3235,5 (NH gerilmesi), 2987,51-2901,05 (C-H gerilmeleri), 2206,6 (C≡N gerilmesi), 1665 (C=O gerilmesi), 1530,15-1393,63 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1250,25 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,68 (3H, s, CH₃), 3,67 (3H, s, OCH₃), 3,85 (3H, s, OCH₃), 4,60 (2H, s, CH₂), 6,87 (2H, d, *J*: 8,96 Hz, Ar), 7,08 (2H, d, *J*: 8,93 Hz, Ar), 7,69 (2H, d, *J*: 8,90 Hz, Ar), 7,95 (2H, d, *J*: 8,86 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,86, 39,17, 39,44, 39,72, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84, 41,47, 55,67, 56,03, 82,34, 114,03, 115,27, 116,89, 125,29, 128,22, 128,87, 129,93, 130,64, 159,65, 161,94, 162,44, 163,88, 166,85, 169,33, 172,39, 187,23

HRMS (M+H): Hesaplanan: 504,1159, Bulunan: 504,1150

**5.2.30. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-(4-metoksifenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 30)**



Şekil 5.52. Bileşik 30'un kimyasal yapısı

Verim: %48,48

E.n.: 216,5 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₈ClN₅O₂S₂)

Hesaplanan: C: 56,74 H: 3,57 N: 13,79

Bulunan: C: 56,76 H: 3,54 N: 13,82

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3670,2 (NH₂ gerilmesi), 3328,9, 3181,2 (NH gerilmesi), 2987,54-2901,04 (C-H gerilmeleri), 2209,8 (C≡N gerilmesi), 1658,5 (C=O gerilmesi), 1513,68-1371,62 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1249,71 (C-O gerilmesi)

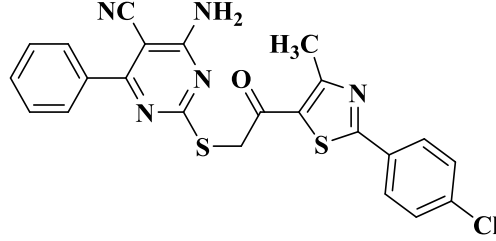
¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,67 (3H, s, OCH₃), 4,62 (2H, s, CH₂), 6,85 (2H, d, *J*: 8,96 Hz, Ar), 7,60-7,68 (4H, m, Ar), 8,01 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,78, 39,17, 39,45, 39,72, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84, 41,47, 55,66, 82,42, 114,02, 116,85, 128,21, 128,78, 129,98, 130,60, 131,37, 136,64, 159,53, 161,91, 163,86, 166,92, 167,81, 187,53

HRMS (M+H): Hesaplanan: 508,0663, Bulunan: 508,0638

5.2.31. 4-Amino-6-fenil-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril

(Bileşik 31)



Şekil 5.53. Bileşik 31'in kimyasal yapısı

Verim: %88,79

E.n.: 228 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₆ClN₅OS₂)

Hesaplanan: C: 57,80 H: 3,37 N: 14,65

Bulunan: C: 57,77 H: 3,34 N: 14,62

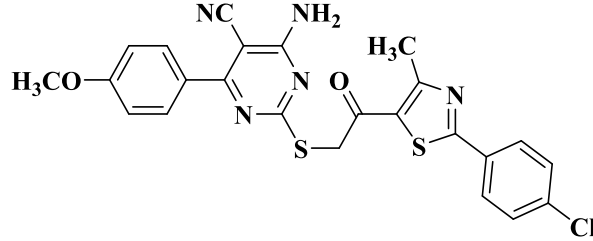
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3420,3, 3334,9 (NH₂ gerilmesi), 3233 (NH gerilmesi), 3000-2898 (C-H gerilmeleri), 2211,5 (C≡N gerilmesi), 1637,40 (C=O gerilmesi), 1521,65 -1493,19 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,62 (2H, s, CH₂), 7,40 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar), 7,54-7,57 (3H, m, Ar), 7,67 (2H, d, *J*: 8,58 Hz, Ar), 7,98 (2H, dd, *J*: 7,64 Hz, *j*: 1,93 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,82, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,21, 40,48, 40,76, 83,46, 116,35, 127,06, 128,76, 129,92, 130,60, 130,93, 132,06, 132,47, 134,85, 136,28, 159,53, 163,56, 166,62, 169,25, 172,70, 187,49

HRMS (M+H): Hesaplanan: 478,0558, Bulunan: 478,0573

**5.2.32. 4-Amino-6-(4-metoksifenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 32)**



Şekil 5.54. Bileşik 32'nin kimyasal yapısı

Verim: %31,72

E.n.: 247 °C

Elementel Analiz: (C₂₄H₁₈ClN₅O₂S₂)

Hesaplanan: C: 56,74 H: 3,57 N: 13,79

Bulunan: C: 56,76 H: 3,54 N: 13,82

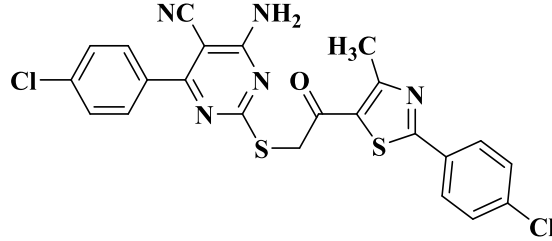
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3670,2(NH₂ gerilmesi), 3325,6, 3164,8 (NH gerilmesi), 2987,52-2900,47 (C-H gerilmeleri), 2216,4 (C≡N gerilmesi), 1652 (C=O gerilmesi), 1518,50-1373,97 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri), 1248,10 (C-O gerilmesi)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,70 (3H, s, CH₃), 3,65 (3H, s, OCH₃), 4,61 (2H, s, CH₂), 6,84 (2H, d, *J*: 8,91 Hz, Ar), 7,61 (2H, d, *J*: 8,61 Hz, Ar), 7,65 (2H, d, *J*: 8,88 Hz, Ar), 8,01 (2H, d, *J*: 8,61 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,81, 39,09, 39,37, 39,65, 39,93, 40,21, 40,48, 40,76, 41,47, 55,61, 82,38, 113,99, 116,89, 128,18, 128,77, 129,99, 130,60, 131,33, 131,42, 136,64, 159,51, 161,86, 163,83, 166,92, 167,81, 172,31, 187,57

HRMS (M+H): Hesaplanan: 508,0663, Bulunan: 508,0664

**5.2.33. 4-Amino-6-(4-klorofenil)-2-((2-(2-(4-klorofenil)-4-metiltiyazol-5-il)-2-okzoetil)tiyo)pirimidin-5-karbonitril
(Bileşik 33)**



Şekil 5.55. Bileşik 33'ün kimyasal yapısı

Verim: %8,60

E.n.: 230 °C

Elementel Analiz: (C₂₃H₁₅Cl₂N₅OS₂)

Hesaplanan: C: 53,91 H: 2,95 N: 13,84

Bulunan: C: 53,89 H: 2,94 N: 13,82

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3673,5 (NH₂ gerilmesi), 3430,6, 3335,5 (NH gerilmesi), 2987,50 - 2899 (C-H gerilmeleri), 2219,7 (C≡N gerilmesi), 1661,8 (C=O gerilmesi), 1518,24-1368,60 (C=C, C=N ikili bağ gerilmeleri)

¹H NMR (300 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2,69 (3H, s, CH₃), 4,61 (2H, s, CH₂), 7,40 (2H, d, *J*: 8,60 Hz, Ar), 7,61 (2H, d, *J*: 8,62 Hz, Ar), 7,65 (2H, d, *J*: 8,59 Hz, Ar), 7,99 (2H, d, *J*: 8,62 Hz, Ar)

¹³C NMR (75 MHz) DMSO-*d*₆) δ (ppm): 18,75, 39,17, 39,45, 39,73, 40,00, 40,28, 40,56, 40,84, 41,47, 87,84, 116,28, 128,76, 129,97, 130,56, 131,34, 134,86, 136,25, 136,62, 159,49, 163,58, 166,66, 167,79, 172,69, 187,52

HRMS (M+H): Hesaplanan: 512,0168, Bulunan: 512,0151

5.3. Sonuç Bileşiklerinin Analizi

5.3.1. Infra-red (FT-IR) spektrum sonuçlarının yorumlanması

Sonuç bileşiklerinin FT-IR spektrumunda karakteristik olarak gözlenebilecek birkaç yapı bulunmaktadır. Bunlardan en belirgin olanı üçlü bağ içeren karbonitril kısmıdır. CN üçlü bağ gerilme bandı tüm bileşiklerde 2200-2210 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bir diğer belirgin özellik ise karbonil grubudur. Bu gruba ait bantlar tüm bileşiklerde 1600-1700 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir.

Pik ataması yapılmamakla birlikte 1300-1500 cm^{-1} aralığında C=C ve C=N ikili bağ gerilme bandı bölgesi belirlenmiştir. Tüm bileşikler 2 fenil ve 1 tiyazol halkası içerdiğinden parmak izi bölgesindeki pikler yoğundur. Metoksi ve metilendioksi grubu bulunan bileşiklerde 1200-1300 cm^{-1} aralığında karakteristik C-O tekli bağ gerilme bantları gözlenmiştir (EK 1-33).

2800-3000 cm^{-1} aralığında önce alifatik ardından aromatik C-H gerilme bantları gözlenmiştir. Tautomerik yazımda görülen halka içi NH grubu bazı IR spektrumlarında gözlenebilmiştir. 25-33 grubu bileşiklerdeki NH_2 grubuna ait N-H gerilme bantları 3300 cm^{-1} civarında gözlenmiştir.

Bileşiklerin yapı aydınlatılmasına muhalif bir durum bulunmayıp, IR sonuçları bileşiklerin yapılarının doğruluğunu desteklemektedir.

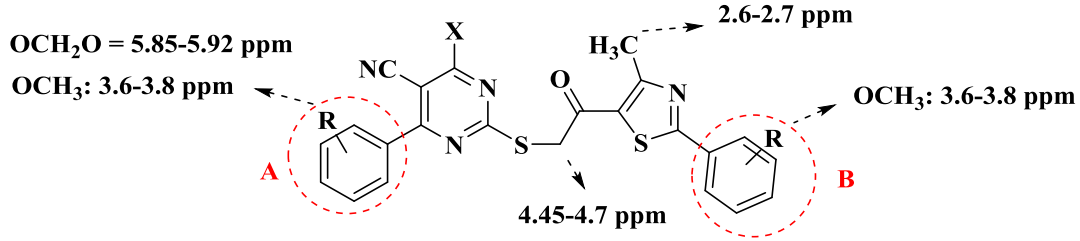
5.3.2. Elementel analiz sonuçlarının yorumlanması

Elementel analiz sonuçlarının, hesaplanandan %4 fazla sapma göstermemesi gerekir. Bileşiklerde bu sapmanın daha fazla olmadığı gözlenmiştir.

5.3.3. ^1H NMR spektrum sonuçlarının yorumlanması

Bileşiklerdeki hidrojenler alifatik, aromatik ve heteroatomlara bağlı olanlar olmak üzere 3 grupta incelenebilir. Alifatik olanlardan ilki tiyazol halkasına bağlı metil grubudur. Bu gruba ait pikler tüm bileşiklerde 2,6-2,7 ppm aralığında 3H integrasyonda singlet gözlenmiştir. İkinci alifatik hidrojenler kükürt ve karbonil komşuluğundaki metilen (CH_2) grubuna aittir. Bu grubun hidrojenleri tüm bileşiklerde 4,45-4,7 ppm aralığında 2H integrasyonla singlet gözlenmiştir. **2-4, 9-16, 18-20, 26, 28-30, 32** bileşikleri metoksi (OCH_3) grubu taşımaktadır. Oksijene bağlı bu metil grupları 3,6-3,85 ppm aralığında 3H integrasyonda singlet gözlenmiştir (Şekil 5.56). 3,4-dimetoksifenil grubu taşıyan **4, 12** ve **20** bileşiklerinde metoksi gruplarından iki tanesi çakışarak 6H integrasyonda singlet gözlenmiştir.

Metilendioksi grubu taşıyan **8**, **16** ve **24** bileşiklerindeki CH₂ hidrojenleri 5.85-5.92 ppm aralığında 2H integrasyonda singlet gözlenmiştir.



Şekil 5.56. Bileşiklerin 1H NMR yorum özeti

A ve B halkasına ait aromatik hidrojenler 6,7-8,0 ppm aralığında gözlenmiştir. Metoksi (OCH₃) grubu bulunan bileşiklerde elektron verici özelliğinden dolayı pikler 6,7 ppm'e yaklaşırken, Cl sübstitüenti içeren bileşiklerde elektron çekici etkiden dolayı 8 ppm'e yaklaşmıştır. 4-sübstitüefenil türevlerinde çakışma olanlar dışında 1-4 yarılmalarını temsil eden dublet ve 2H integrasyonda pikler gözlenmiştir. **6**, **14**, **17-24**, **27**, **30-33** bileşikler 4-Cl sübstitüenti taşıdıklarından bu türevlerde aromatik bölgede dublet ve 2H integrasyonda iki pik gözlenmiştir.

Bazı bileşiklerde çakışmalardan dolayı pikler ayırt edilememiş ve multipler gözlenmiştir. Bazı spektrumlarında ise ölçüm alınırken çözünürlük problemi veya yeterli tarama sayısının yapılmamasından dolayı pikler geniş singlet şeklinde yayvan gözlenmiş ancak integrasyonları yine hidrojen sayılarını karşılayacak şekilde tespit edilmiştir.

Şekil 5.56'da X olarak tanımlanan NH₂ veya OH protonları ise tautomerik yapı ve NMR cihazının 300 megahertz değerinde olmasından dolayı gözlenmemiştir. Ayrıca tüm spektrumlarında 2,5 ppm'de DMSO ya ait quartet, 3,2 ppm'e yakın bölgede ise DMSO içindeki suyu temsil eden geniş pik gözlenmiştir. Bu pik bazı spektrumların analiz edilmesini zorlaştırır da tüm bileşikler için alifatik ve aromatik hidrojen sayıları beklendiği şekilde sağlanmış, bileşiklerin yapısından emin olunmuştur.

5.3.4. ¹³C NMR spektrum sonuçlarının yorumlanması

Bileşiklerdeki karbon atomlarını birkaç grupta toplamak mümkündür. Bunlardan ilki tiyazol halkası 4. konumundaki CH₃ karbonudur. Bu karbona ait pik tüm bileşiklerde 18,7 ppm de gözlenmiştir.

Yapıdaki kükürt ve karbonil grubu arasındaki metilen grubunun 38-40 ppm aralığında gözlenmesi beklenir. Spektrumlarımız DMSO içinde alındığından çözücüye ait pikler de bu aralıkta gözleendiğinden CH₂ karbonu bu kısımda bulunmaktadır. Bu yüzden bu bölgedeki tüm pikler verilmiştir.

Metoksi grubu içeren tüm bileşiklerde OCH₃ karbonuna ait pik 55 ppm civarında gözlenmiştir. Birden fazla metoksi içeren bileşiklerde ise bu pikler bazılarında çakışmış, bazılarında ise yakın olmakla birlikte ayrı gözlemek mümkün olmuştur.

A halkasında siyano grubunun bağlı olduğu karbon atomu 80-100 ppm aralığında beklenir. Bileşiklerimizde de bu pik bu aralıkta gözlenmiştir. Aromatik halkaya bağlı metilendioksi grubu içeren **8**, **16** ve **24** bileşiklerinde O-CH₂-O karbonu, 102-108 ppm aralığında gözlenmiştir. CN grubuna ait karbon atomu 115 ppm civarında gözlenmiştir.

Bileşiklerde 4 adet aromatik halka vardır. Bunlardan ikisi fenil, diğer ikisi ise heteroaromatik halkalardır. Beklendiği üzere 110-148 ppm arasında fenil halkalarına ait karbonlar tespit edilir. Bu karbonların yerleri, süstitüsyon durumuna göre bu aralıkta değişir. Heteroaromatik pirimidin ve tiyazol halkasına ait karbon atomları ise 150-170 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu karbonlar simetrik durumlarına ve üç boyutlu pozisyonlanmadaki gölgelenme etkisinden dolayı bazen çakışarak gözlenebilmektedir. Son olarak bileşiklerimizin önemli belirleyici gruplarından biri olan karbonil grubuna ait pik 180-190 ppm aralığında saptanabilmektedir.

5.3.5. Kütle spektrumlarının yorumlanması

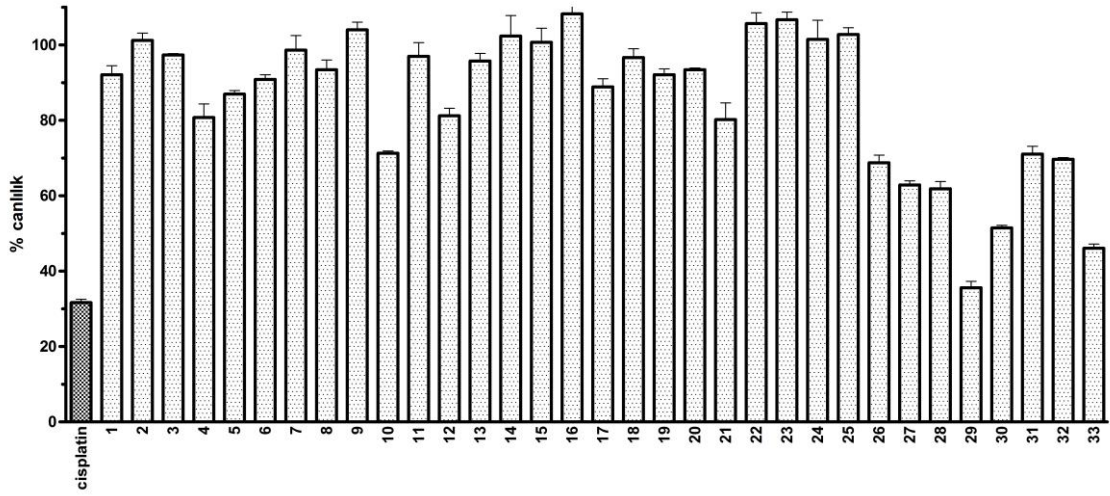
Kütle spektrumları yüksek çözünürlüklü olarak alındığından yalnızca M+H pikleri belirlenmiştir. Parçalanma verilmemiştir.

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

5.4.1. U87MG hücrel antitümör aktivite ölçümü

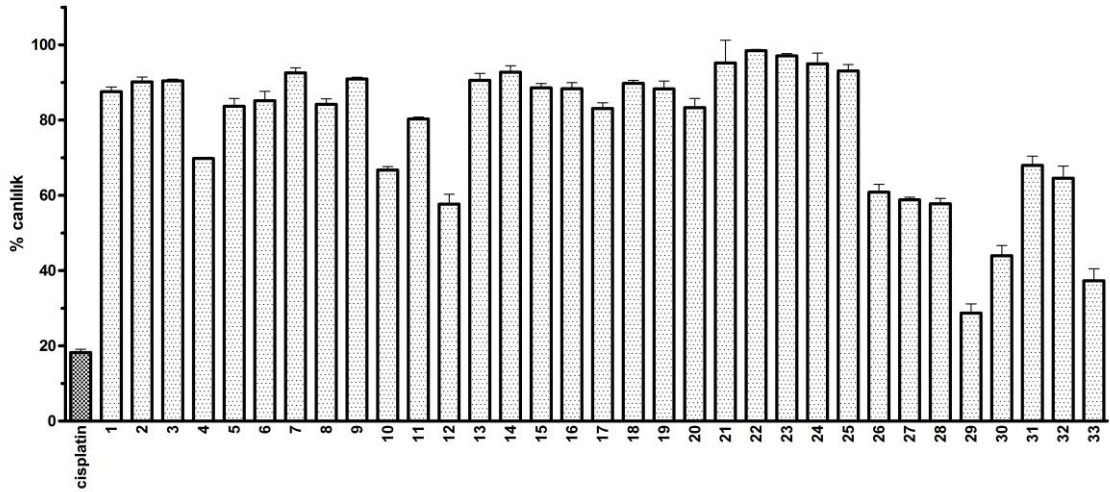
Tablo 5.1. Sentezlenen maddelerin (5µM, 10µM, 50µM, 100µM) ve sisplatinin U87MG tümör hücrelerine karşı % canlılık değerleri ± SD.

Bileşik No.	5 µM	10 µM	50 µM	100 µM
1	92,10 ± 4,14	87,5 ± 2,12	77,5 ± 2,17	9,23 ± 1,09
2	99,00 ± 3,33	90,2 ± 2,20	80,3 ± 4,10	21,8 ± 2,77
3	97,30 ± 0,62	90,4 ± 0,77	52,1 ± 1,86	1,08 ± 0,45
4	80,80 ± 6,19	69,8 ± 0,37	21,4 ± 3,52	6,48 ± 0,60
5	86,90 ± 1,67	83,7 ± 3,58	50,6 ± 2,63	10,0 ± 1,79
6	90,90 ± 2,11	85,2 ± 4,29	63,4 ± 3,37	22,5 ± 2,25
7	98,60 ± 6,68	92,5 ± 2,32	75,3 ± 1,84	24,4 ± 2,11
8	93,40 ± 4,44	84,2 ± 2,61	42,6 ± 2,39	18,7 ± 2,53
9	99,00 ± 3,48	90,9 ± 0,84	72,5 ± 2,83	10,9 ± 4,02
10	71,30 ± 1,10	66,7 ± 1,54	43,2 ± 1,18	12,4 ± 0,78
11	97,00 ± 6,31	80,3 ± 0,96	32,6 ± 2,25	11,5 ± 3,86
12	81,20 ± 3,45	57,6 ± 3,49	22,2 ± 2,57	5,39 ± 1,22
13	95,7 ± 3,53	90,6 ± 3,17	83,4 ± 3,72	40,6 ± 3,08
14	102,00 ± 9,35	92,7 ± 2,95	48,0 ± 2,64	2,85 ± 0,87
15	101,00 ± 6,46	88,6 ± 1,97	78,4 ± 3,04	31,1 ± 2,80
16	100,00 ± 4,02	88,3 ± 2,76	83,2 ± 3,65	22,9 ± 2,28
17	88,9 ± 3,72	83,1 ± 2,62	41,6 ± 1,47	11,4 ± 1,58
18	96,6 ± 4,09	89,7 ± 1,45	47,6 ± 1,30	8,54 ± 2,66
19	92,1 ± 2,73	88,3 ± 3,64	46,3 ± 3,06	16,6 ± 1,40
20	93,4 ± 0,80	83,3 ± 3,18	59,8 ± 3,56	18,7 ± 1,54
21	80,2 ± 5,63	95,2 ± 3,05	52,6 ± 2,77	12,5 ± 2,26
22	99,00 ± 4,97	98,4 ± 0,59	60,0 ± 1,71	12,8 ± 3,65
23	101,00 ± 3,46	97,1 ± 1,02	93,9 ± 1,11	36,5 ± 3,66
24	101,00 ± 3,76	95,0 ± 3,09	68,3 ± 2,86	9,91 ± 1,20
25	103,00 ± 3,08	93,0 ± 2,95	26,3 ± 3,17	6,48 ± 1,70
26	68,8 ± 3,46	60,8 ± 3,66	33,8 ± 2,51	17,2 ± 1,21
27	62,9 ± 1,93	58,8 ± 1,24	44,3 ± 3,90	17,1 ± 2,84
28	61,8 ± 3,38	57,8 ± 2,40	16,5 ± 1,27	5,25 ± 0,37
29	35,6 ± 2,95	28,7 ± 2,26	13,0 ± 1,75	0,26 ± 0,45
30	51,4 ± 1,25	44,0 ± 2,67	23,1 ± 3,02	3,90 ± 0,79
31	71,1 ± 3,57	67,9 ± 2,28	15,2 ± 2,87	4,59 ± 1,06
32	69,7 ± 0,78	64,5 ± 3,08	17,8 ± 2,40	0,79 ± 0,79
33	46,1 ± 1,95	37,3 ± 3,52	15,5 ± 2,85	1,65 ± 0,87
Sisplatin	31,7 ± 1,53	18,2 ± 1,47	6,71 ± 1,64	2,25 ± 1,86



Şekil 5.57. Bileşiklerin 5µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri

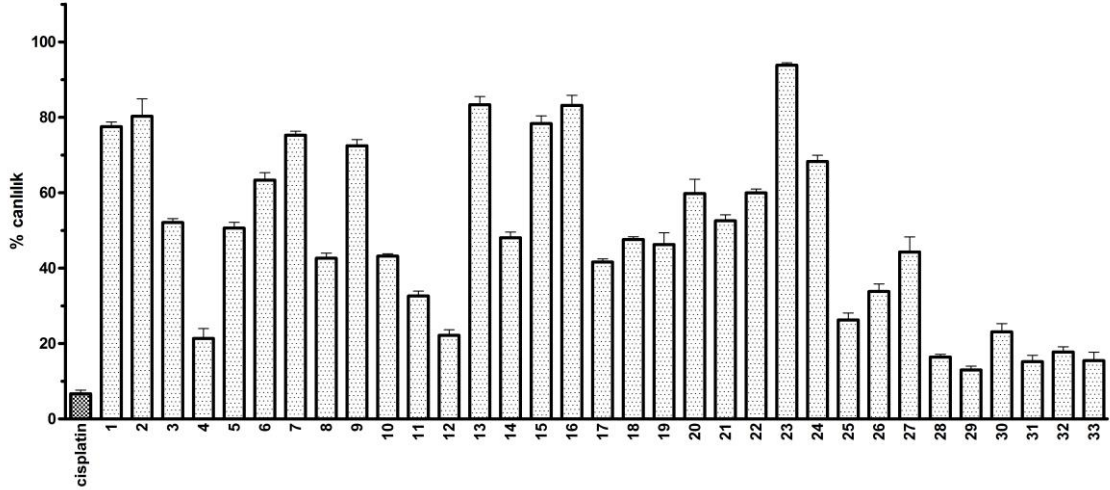
5 µM konsantrasyondaki etkilere bakıldığında (Şekil 5.57) standart cisplatinin %31,7 canlılık düzeyine kadar indirdiği saptanmıştır. Bu konsantrasyonda tez bileşiklerinin **1-28** numaralarda %60'ın altında etki saptanmamıştır. Bileşik **29** %35,6, bileşik **33** %46,1, bileşik **30** ise yaklaşık %51,4 canlılık düzeylerini sağlamıştır.



Şekil 5.58. Bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri

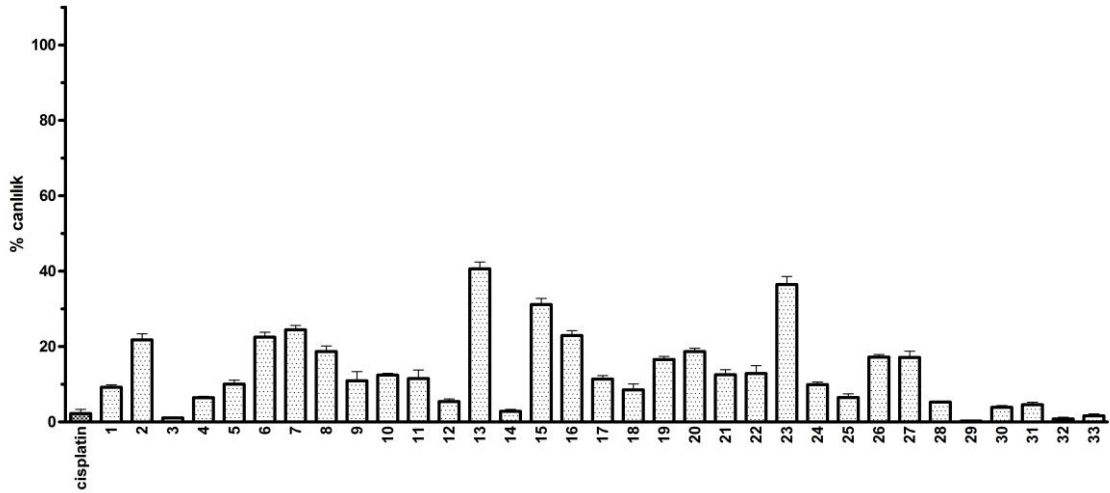
10 µM konsantrasyondaki etkilere bakıldığında (Şekil 5.58) standart cisplatinin %18,2 canlılık düzeyi sağladığı saptanmıştır. Bu konsantrasyonda tez bileşiklerinin **1-25** numaralarda (**12** hariç) %60'ın altında etki saptanmamıştır. Bileşik **12** %57,6, bileşik **26**

% 60,8, bileşik **27** %58,8, bileşik **28** %58,8, bileşik **29** % 28,7, bileşik **30** %44, bileşik **33** % 37,3 canlılık düzeylerini sağlamıştır.



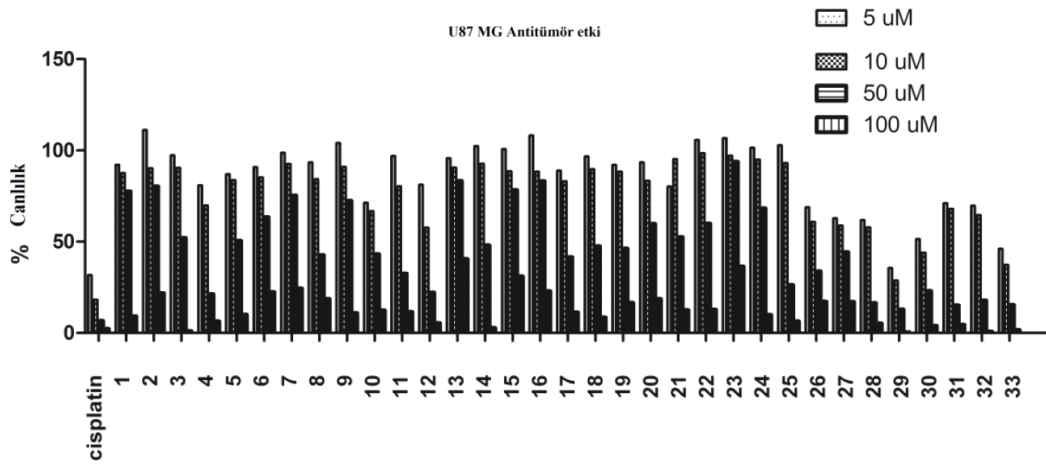
Şekil 5.59. Bileşiklerin 50 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri

50 µM konsantrasyondaki etkilere bakıldığında (Şekil 5.59) standart cisplatinin %6,71 canlılık düzeyi sağladığı saptanmıştır. Bu konsantrasyonda tez bileşiklerinden **4** %21,4, **12** %22,2, **25** %26,3, **28** %16,5, **29** %13,0, **30** %23,1, **31** %15,2, **32** %17,8, **33** %15,5 canlılık değerleri sağlamıştır. Bu konsantrasyonda dikkat çeken değişim **28-33** bileşiklerinde %25'in altında canlılık saptanması olmuştur. Ayrıca dikkat çekici olan bileşik **4**'ün canlılık değerinin 10 µM konsantrasyonda %69,8 iken 50 µM konsantrasyonda %21,4'e düşmüş olmasıdır. Bunun dışında **7, 8, 13, 15, 16** ve **23** dışında tüm bileşiklerde 10 µM konsantrasyona kıyasla önemli bir etki artışı gözlenmiştir. **12** numaralı bileşiğin %22,2 canlılık değeri de **4, 28-33** grubuna (%13-23) dahil olmuştur.



Şekil 5.60. Bileşiklerin 100 µM konsantrasyonda U87 MG % canlılık düzeyleri

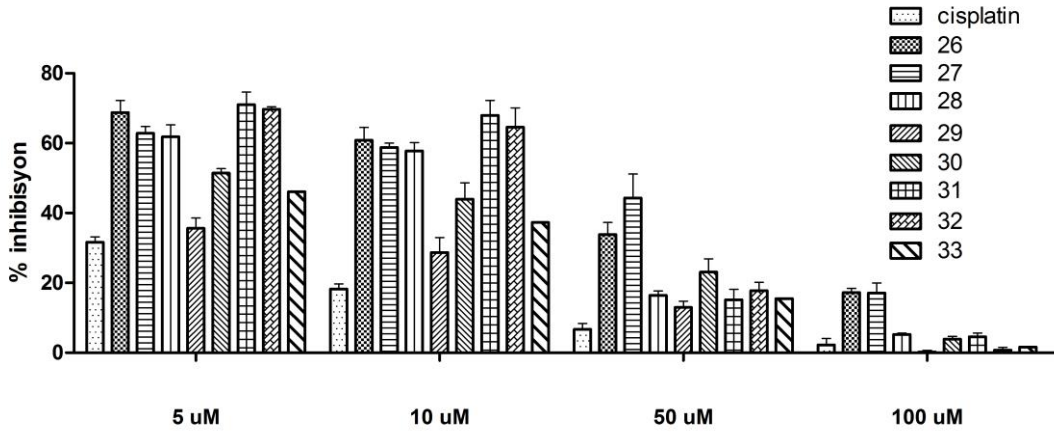
100 µM konsantrasyonda bileşiklerin aktivitelerinde ciddi bir artış olmuştur (Şekil 5.60). Bileşik 13, 15 ve 23 haricindeki bileşiklerin tamamı %24,4'ün altında canlılık düzeyi sağlamıştır. Özellikle 3, 14 ve 33 %1,08-2,85 aralığında, bileşik 3, 29 ve 32 ise %1'in altında canlılık sağlamıştır.



Şekil 5.61. Bileşiklerin tüm konsantrasyonlarda U87 MG % canlılık düzeyleri

Tüm bileşiklerin tüm konsantrasyonlardaki etkileri Şekil 5.61'de verilmiştir. Buna göre bileşiklerin inhibisyon dereceleri konsantrasyona bağlı olarak artış göstermiştir. Bu durum deneylerin doğruluğunu göstermesi açısından önemlidir. 5 µM konsantrasyonda 26-33 bileşikler %70'in altına inebilmiştir. 10 µM konsantrasyonda 26-33 aralığındaki

bileşikler bir önceki konsantrasyona göre radikal olmayan bir etki artışı gösterirken **1-24** grubundan yalnızca **4** ve **12** % 60'ın altına inebilmiştir. 50 μM 'da **1-25** arası bileşikler önemli bir etki artışı göstermesine rağmen (**4** ve **12** hariç) ortalama olarak %40'ın üzerinde kalırken, **28-33** arası bileşikler ortalama olarak %20'nin altına inebilmiştir. 100 μM konsantrasyonda tüm bileşiklerin etkinliğinde ciddi bir artış gözlenmiş, bileşik **4**, **29**, **32** ve **33** cisplatinden daha yüksek etki göstermiştir.



Şekil 5.62 Bileşik 26-33'ün tüm konsantrasyonlarda U87 MG % canlılık düzeyleri

Tüm bileşikler içinde 5, 10 ve 50 μM konsantrasyonlarda **26-33** grubu bileşikler diğer bileşiklere göre (**4**, **12** hariç) belirgin olarak daha aktiftir (Şekil 5.62). Bu bileşikler **1-24** grubundan farklı olarak pirimidin halkasının 4. pozisyonunda okzo grubu yerine amino grubu taşırlar. **25** numaralı bileşik de 4. pozisyonunda amino grubu taşımakla birlikte bileşiğin her iki ucundaki aromatik halkalar üzerinde süstitüent taşımamaktadır. Bu grup bileşiklerin etkilerinin daha anlaşılır gösteren Şekil 5.12'ye göre, 50 ve 100 μM konsantrasyonda bu kimyasal yapıdaki bileşikler yüksek etkinlik göstermiştir. Bu etkinlik 100 μM 'da standart bileşiği de geçebilmiştir. Özellikle bileşik **29**, 5 ve 10 μM konsantrasyonda dahi cisplatine oldukça yakın etki göstermiştir.

5.4.2. Adenozin reseptör bağlanma derece ölçümü

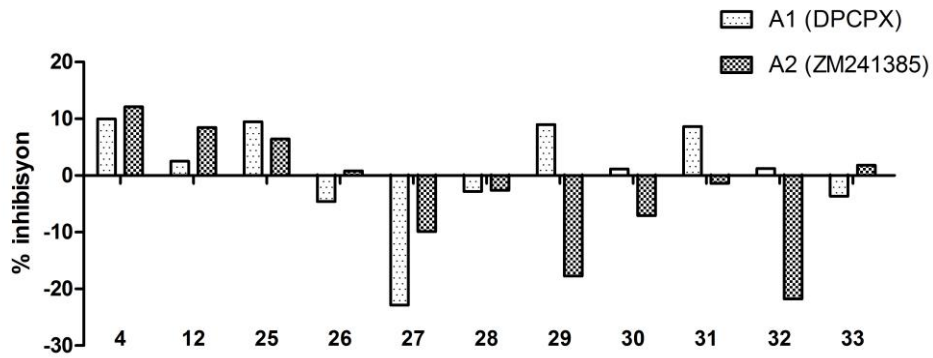
Hücre kültüründe aktif bulunan bileşiklerin adenozin reseptör A1 ve A2A alt tiplerine bağlanma dereceleri ölçümlenmiştir. Tablo 5.2'de verilen bu verilere göre değerler reseptör blokörü sayılacak kadar yüksek olmamakla birlikte 1 μM konsantrasyonda elde edilmişlerdir. A1 üzerinde en yüksek bağlanma değeri %9.99 ile

bileşik 4'tür. A2A üzerinde en yüksek bağlanma değeri ise %12.09 ile yine bileşik 4'e aittir.

Tablo 5.2. Sentezlenen maddelerin ($1\mu M$) insan A1 ve A2A reseptör bağlanma değerleri.

Bileşik No.	A1 [3H]DPCPX	A2A [3H]ZM241385	Bileşik No.	A1 [3H]DPCPX	A2A [3H]ZM241385
4	9,99	12,09	29	8,99	- 17,74
12	2,52	8,46	30	1,13	- 7,05
25	9,49	6,45	31	8,65	- 1,41
26	- 4,59	0,80	32	1,23	- 21,77
27	- 22,84	- 9,87	33	- 3,65	1,81
28	- 2,81	- 2,62			

Şekil 5.63'te reseptör bağlanma derecelerinin grafiksel gösterimi yer almaktadır. Bu değerlerden bazılarının negatif değerler olduğu görülmektedir. Metot, yapılışı esasıyla yer değiştirme (displacement) yöntemiyle radyoligand bağlama esasına dayanır. Bu yöntemde negatif (-) değerler anlamlı olmayıp, tartışma kısmında '0' olarak değerlendirilecektir. Grafiğe bakıldığında bileşik 4, 12 ve 25'in A1 ve A2A alt tiplerinin her ikisinde de zayıf bağlanma gösterdiği gözlenmiştir. Diğer bileşiklerden ise 29, 31 ve 32 yalnızca A1, 26 ve 33 ise yalnızca A2A üzerinde zayıf bağlanma gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 5.63. Adenozin reseptör bağlanma derecelerinin grafiksel gösterimi

5.4.3. İn silico farmakokinetik ve toksisite parametrelerinin hesaplanması

Tablo 5.3. Aktif tez bileşiklerinin in silico farmakokinetik parametreleri

	4	12	25	26	27	28	29	30	31	32	33
KBB	0.100	0.084	0.192	0.148	0.302	0.153	0.120	0.232	0.318	0.232	0.507
Caco2	24.61	27.18	6.16	13.03	26.82	8.74	16.31	29.37	11.78	16.80	24.38
2C19 inh	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.
2C9 inh	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.
2D6 inh	değil	değil	değil	değil	değil	değil	değil	değil	değil	değil	değil
3A4 inh	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.
HIA %	96.85	96.83	98.20	97.44	99.27	97.44	96.51	98.94	99.27	98.94	99.41
P-gp inh	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.	inh.
Plazma prot. bağ.	93.03	92.96	94.23	97.44	91.28	93.89	93.89	90.87	91.28	91.00	89.99
Saf su çöz.	0.016	0.011	0.003	0.002	0.0003	0.002	0.001	0.0002	0.0003	0.0002	0.00005
Tamp. çöz mg/L	470.1	27.18	97.14	90.14	56.90	90.14	83.31	52.56	56.90	52.56	33.15
No HBA	9	10	7	8	7	8	9	8	7	8	7
No HBD	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
LogP	4.06	4.15	4.89	4.98	5.60	4.98	5.07	5.69	5.6	5.69	6.32
PSA	90.26	97.80	79.07	86.61	94.16	86.61	94.16	86.61	79.07	86.61	79.07
Volume	505.36	537.21	405.81	437.66	423.00	473.10	469.50	454.85	423.00	454.85	440.20
DLS	0.34	0.24	0.32	0.49	0.33	0.49	0.33	0.79	1.02	0.79	0.78
LD₅₀ (mg/kg)	6200	6200	409	860	409	860	860	860	409	860	409
NoRB	8	9	6	7	6	7	8	7	6	7	6

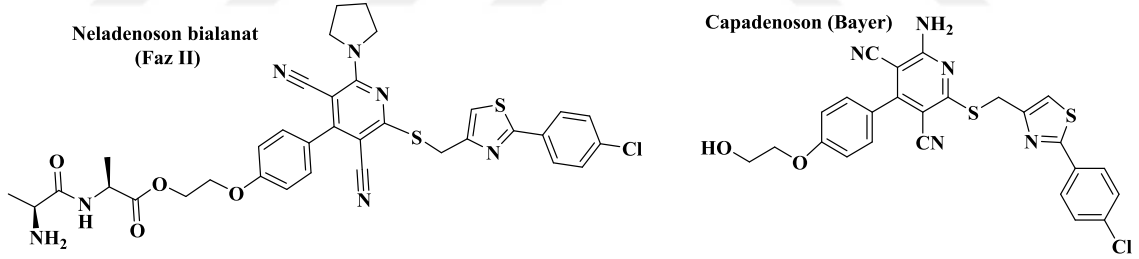
Bileşiklerin tamamının LD₅₀, PSA, LogP, NoHBA, NoHBD, DLS değerlerini içeren tablo Ek. 133'te verilmiştir. Tablo 5.3'te aktif bileşiklerin farmakokinetik parametreleri verilmiştir. Bu verileri kısaca özetleyecek olursak, CYP 2D6 haricindeki karaciğer enzimlerini inhibe edebileceği, intestinal absorpsiyon değerinin % 95 ve üzeri olacağı, p-glikoproteinini inhibe edeceği, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanacağı yorumlanabilir.

Bileşiklerin sudaki çözünürlüğü oldukça düşüktür. Tampon ortamındaki çözünürlüğün ise **4** numaralı bileşikte diğerlerine oranla oldukça yüksek olabileceği görülmektedir. **25, 26, 28** ve **29** bileşiklerinde de diğerlerine göre yüksek bir tampon çözünürlüğü öngörülmüştür. Hidrojen bağı akseptör sayıları 7-10 arasında, donör sayıları ise 1-2 arasındadır. LogP değerleri 4,06-6,32 aralığında hesaplanmıştır. Drug-likeness skorlarına bakıldığında 0,24-1,02 aralığında değişmektedir. İlaçların bu değerleri genellikle 1 civarındadır. Ancak 0'ın altındaki değerlere sahip bazı bileşikler dahi ilaç olabilmektedir. Örneğin metronidazolün ilaç olabilirlik skoru -1.14'tür. Toksikite tahminlerine bakıldığında amino grubu taşımayan **4** ve **12** numaralı bileşiğin diğerlerine oranla çok daha yüksek LD₅₀ değerine sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca bileşiğin herhangi bir protein yapısına bağlanmasında dikkate alınması gereken bir parametre olan dönebilen bağ sayıları 6-9 aralığında değişmektedir. Bileşikler bir stereomerkez taşımamaktadır.

Lipinski'nin beşli kuralına göre ilaç olma potansiyeli yüksek bileşiklerin 5'ten fazla hidrojen bağı donörü, 10'dan fazla hidrojen bağı akseptörü taşımaması gerekir. Ayrıca molekül ağırlıklarının 500 daltondan büyük olmaması istenir. Sentezlenen bileşiklerin hidrojen bağı akseptör ve donör sayıları bu kuralı sağlamakla birlikte, bazı bileşiklerin molekül ağırlığı 500'den büyüktür. Bazı bileşiklerin ise hesaplanan logP değerleri 5'ten büyüktür. Bu da istenen bir durum değildir. Bunun yanında atorvastatin, olmesartan, montelukast gibi önemli birçok ilaç logP değeri ve molekül ağırlığı açısından bu kuralı sağlamamaktadır (Gimenez vd., 2010).

6. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Pirimidin ve tiyourasil türevlerinin ilaç geliştirme çalışmalarındaki önemi son yıllarda yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konulmuştur. Tez kapsamında sentezlenmesi planlanan iki gruba ait (tiyourasil ve tiyositidin) toplam 33 bileşik, literatür verilerine uygun olarak başarıyla sentezlenmiştir. Yapı aydınlatma çalışmaları bileşiklerin yapısının doğruluğunu ispatlamıştır. Bu bileşiklerin tasarımı, kaynak bilgisinde verildiği üzere benzer literatür bileşiklerinden yola çıkılarak yapılmıştır. Pirimidiniltiyometil tiyazol türevlerine benzer iskelet taşıyan bileşiklerde antitümör, antiviral, antimikrobiyal gibi birçok farmakolojik etki saptanmıştır. Bunun dışında, non-nükleozit (riboz taşımayan) adenozin reseptör ligandlarına ait literatür çalışmaları, son yıllarda capadenoson, neladenoson bialanat (ön ilaç formu) gibi önemli bileşikler (Şekil 6.1) vermiştir. Non-nükleozit adenozin ligandlarında (agonist/antagonist) halkadışı (ekzosiklik) amino grubu varlığı, reseptör yapısındaki Asn253 ve TM6 kalıntılarıyla hidrojen bağı yapması sebebiyle aktivite için temel şart kabul edilmektedir (Jacobson, 2009). Tez bileşiklerinin son 9 adedini oluşturan **25-33** bileşikler, olası adenozin reseptör aktivitesini sağlamak amacıyla özellikle ilave edilmiştir.



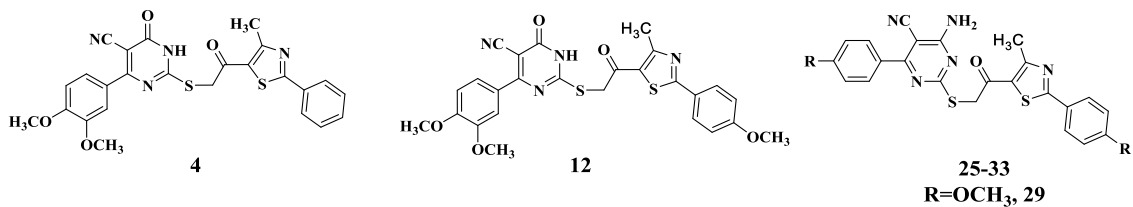
Şekil 6.1. Capadenoson ve neladenoson yapıları

Bileşiklerin farmakolojik aktivitelerinin tespiti için medisinal kimya yaklaşımıyla öncelikle reseptör aktivitelerinin tespit edilmesi düşünülse de, etkinin saptanacağı NIH birimiyle kurulan irtibata göre tüm bileşiklerin reseptör aktivitelerinin kontrol edilemeyeceği belirtilmiş, moleküllerin azaltılması talep edilmiştir. Bu bağlamda, hem tasarım açısından **1-24** bileşiklerini kapsayacak, hem de tespit edilecek etkinin temelinde adenozin reseptörleriyle bağlantı kurma ihtimali bulunan antitümör etki seçilmiştir. Genel bilgiler kısmında verilen literatür bilgisinde görüldüğü üzere, tez bileşiklerine çok benzer yapıda bileşiklerin antitümör etkinlikleri bulunmuştur.

Adenozin ligandlarının antitümör aktiviteyle ilişkisi ise temel olarak glioblastomalar üzerindedir. Glioblastomaların ekstrasellüler sıvılarındaki adenozin konsantrasyonunun (1,5 μM), normal hücrelere göre (3 μM) daha düşük olduğu bilinmektedir. Özellikle A1 ve A3 reseptörleri üzerinden olmakla birlikte tüm alt tiplerde antitümör etki çalışmaları devam etmektedir. A1 reseptörlerinin agonizması, A2A'nın ise antagonizması antitümör etkinliği sağlamaktadır. Bileşiklerin farmakolojik etkinliğinin saptanması amacıyla yukarıda açıklanan sebeplerden dolayı U87MG glioblastoma tümör hücreleri seçilmiştir. Bu sayede öncelikle bileşiklerin antitümör etkinliği tespit edilmiştir.

Bileşiklerin 5 μM konsantrasyonda belirgin etkileri olmamakla birlikte Şekil 5.7'de görüldüğü üzere **26-33** bileşikler **1-25** grubuna göre yüksek etki göstermiştir. 10 μM 'da etkide ciddi bir artış olmamakla birlikte **29** bileşiğinin etkinliği belirginleşmiş ve sisplatine yaklaşmıştır. Ayrıca **4** ve **12** bileşikler de **26-33** grubunun içinde etkinlik göstermeye başlamıştır. 50 μM konsantrasyonda aktif bileşikler ile olmayanlar belirgin şekilde ayrılmıştır. Buna göre **4, 12, 25-33** olmak üzere 11 bileşik aktif kabul edilmiştir. Bu etkinlik, 100 μM 'a çıkıldığında iyice artmıştır. Bu konsantrasyonda **3, 14, 29, 32** ve **33** bileşikleri standart sisplatinden daha etkin çıkmıştır. Antitümör etkinin 5-100 μM aralığında artmış olması, etkinin konsantrasyona bağlı olması açısından oldukça önemlidir. Artan dozlarda bileşiklerin etki artışı Şekil 5.11'de görülmektedir.

Antitümör etkinliği bulunan bileşiklerin kimyasal yapılarına bakıldığında, halka dışı amino grubu taşıyan **25-33** bileşikleri ile dimetoksifenil grubu taşıyan **4** ve **12** bileşikleri olduğu görülmektedir (Şekil 6.2). Bileşik 12'de tiyazole bağlı diğer fenil halkası üzerinde de 4-metoksi grubu bulunmaktadır.



Şekil 6.2. Antitümör etkin bulunan bileşikler

25-33 grubu içinde en aktif olan **29** bileşiğinin de her iki ucunda 4-metoksifenil grubu taşıması, **4** ve **12**'nin yapılarına paralel olarak dikkat çekicidir. Ayrıca 100 μM 'da etki gösteren **3, 14, 32** bileşikleri de fenil halkalarından biri üzerinde metoksi grubu

taşımaktadır. Piperonal ve klor süstitüenti taşıyan yapıların etkinliği görece düşük kalmıştır. U87MG hücre hattına etkili glioblastoma tümörlerine karşı en yüksek sıklıkta kullanılan temozolomid bileşiğinin IC₅₀ değeri 130-171 µM aralığındadır (Baer vd., 1993). Tablo 6.1’de U87MG hücre hattında etkili bileşiklerin IC₅₀ değerleri verilmiştir (Jiang vd., 2014).

Tablo 6.1. FDA onaylı ilaçların U87MG üzerindeki IC₅₀ değerleri

FDA ilacı	U87MG IC ₅₀ (µM)	FDA ilacı	U87MG IC ₅₀ (µM)
Triptolid	0,008631	Serivastatin	0,6683
Homoharringtonin	0,01627	Vinkristin	0,9156
Daktinmisin	0,01108	Deoksiadenozin	2,113
Doksorubisin	0,07342	Sertralin	4,871
Epirubisin	0,05927	Pitavastatin	5,76
Topotekan	0,4721	İrinotekan	8,025
İtrakonazol	0,3865	Klofazimin	8,609

Bileşiklerimizin IC₅₀ değerleri, istatistiksel olarak yeterli konsantrasyon değerleri olmadığından hesaplanmamıştır. Bunun yanında, tüm bileşiklerin konsantrasyona bağlı etki artışı gözlenmiştir. Bileşik **29**, **30** ve **33**, 10 µM konsantrasyonda, geri kalan tüm aktif bileşikler ise 50 µM’da %50’nin altında canlılık değerleri sağlamıştır. 50 µM’da **4**, **28** ve **33** bileşikleri %13-23 gibi düşük tümör canlılık düzeyleri sağlamıştır.

Bulgular kısmında da belirtildiği üzere, adenozin reseptör aktivitelerinde negatif değerler anlamsız olup, sıfır kabul edilmiştir. Adenozin bağlanma dereceleri yalnızca 1 µM konsantrasyonda ölçülmüştür. Bu konsantrasyonda bileşikler yüksek bağlanma düzeyleri göstermemiştir. Literatürde yüksek etkinliğe sahip adenozin ligandları genellikle nanomolar (nM) düzeyinde etki göstermektedir. Bunun yanında bazı bileşiklerin 10 µM konsantrasyonda A1 reseptör aktiviteleri benzer değerlerde saptanmıştır (Carlin vd., 2017; Romagnoli vd., 2015).

Adenozin reseptör sonuçları ve antitümör etki sonuçları birlikte değerlendirildiğinde; elde edilen yüksek antitümör etki sonuçlarının biyokimyasal temelini adenozin reseptörlerine dayandırmak uygun olmamıştır. Bunun yanında, antitümör etkin konsantrasyonlarının adenozin ölçüm konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve farklı konsantrasyonlarda yapılacak ölçümlerin daha belirgin yargılar

üretebileceği açıktır. Adenozin reseptörlerinde zayıf da olsa bağlanma gösteren **4** ve **12** numaralı bileşiklerin halka dışı amino grubu taşıyor olması beklenen bir durum olmamakla birlikte, antitümör etkinin adenozin reseptörlerine dayandırılmamasının bir diğer nedenidir. Antitümör etkinliği en yüksek olan bileşikler, adenozin sonuçlarında bu paralelliği göstermemiştir.

Elde edilen antitümör etkinin farklı biyokimyasal temellerle açıklanması çalışmamızın devamında planlanmaktadır. Bu amaçla kinaz fosforilasyon düzeylerinin ölçülmesi düşünülmektedir. Ayrıca bileşiklerin gösterdiği yüksek antitümör etki sebebiyle, MCF-7 ve A-549 gibi yaygın karsinom hücre hatları ve HEK 293 normal vücut hücre hattı üzerinde de test edilmesi planlanmaktadır.

Bu tez kapsamında yapılan çalışmalar, pirimidin türevlerinde halka dışı amino ve okzo gruplarının bir arada değerlendirilmesi, antitümör etkinin biyokimyasal temellerinin araştırılması ve FDA onaylı ilaçlara yakın ve üzerinde antitümör etkinlik saptanması açısından önemli olmuştur. Temozolomid ilacına karşı gelişen direnç, glioblastoma tümörlerine etkili ilaç geliştirme ve kombinasyon terapisi çalışmalarını teşvik etmektedir (Lee, 2016; Lee, 2017). Yapılacak farmakolojik ve biyokimyasal çalışmalarla bu çalışma literatüre kazandırılacaktır. Bu çalışmanın, benzer kimyasal grup ve/veya farmakolojik etki üzerinde çalışan bilim insanlarına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abbas, S. E., Awadallah, F. M., Ibrahim, N. A., Said, E. G., Kamel, G. M. (2012). New quinazolinone–pyrimidine hybrids: Synthesis, anti-inflammatory, and ulcerogenicity studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 53, 141–149.
- Abbas, S. E., Aly, E. I., Awadallah, F. M., Mahmoud, W. R. (2014). 4-Substituted-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives: Design, synthesis, antitumor and EGFR tyrosine kinase inhibitory activity. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 85(5), 608–622.
- Abdel Gawad, N. M., Amin, N. H., Elsaadi, M. T., Mohamed, F. M. M., Angeli, A., De Luca, V., Supuran, C. T. (2016). Synthesis of 4-(thiazol-2-ylamino)-benzenesulfonamides with carbonic anhydrase I, II and IX inhibitory activity and cytotoxic effects against breast cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem.*, 24(13), 3043–3051.
- Abdou, I. M., Streckowski, L. (2000). A Facile Synthesis of 6-Aryl-5-cyano-1-(β -d-pyranosyl or β -d-furanosyl)-2-thiocytosines. *Tetrahedron*, 56(44), 8631–8636.
- Abhale, Y. K., Deshmukh, K. K., Sasane, A. V., Chavan, A. P., Mhaske, P. C. (2015). Fused Heterocycles: Synthesis and antitubercular activity of novel 6-substituted-2-(4-methyl-2-substituted phenylthiazol-5-yl)H-imidazo[1,2-a]pyridine. *J. Het. Chem.*, 53(1), 229–233.
- Albrecht-Küpper, B., Leineweber, K., Kretschmer A., Meibom, D., Vakalopoulos, A., Diedrichs, N. (2015). Adenosine A1 agonists as medicaments against renal diseases. WO 2016086561 A1.
- Awad, S., Zohny, Y., Ali, S., Mahgoub, S., Said, A. (2018). Design, synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of novel thiouracil derivatives as potential antithyroid agents. *Molecules*, 23(11), 2913.
- Awadallah, F. M., Piazza, G. A., Gary, B. D., Keeton, A. B., Canzoneri, J. C. (2013). Synthesis of some dihydropyrimidine-based compounds bearing pyrazoline moiety and evaluation of their antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 273–279.

- Balalaie, S., Bararjanian, M., Rominger, F. (2006). An efficient one-pot synthesis of 6-aryl-5-cyano-2-thiopyrimidinone derivatives and their piperidinium ionic forms, x-ray crystal structures. *J. Het. Chem.*, 43(4), 821–826.
- Baltos, J., Vecchio, E. A., Harris, M. A., Qin, C. X., Ritchie, R. H., Christopoulos, A., White, P. J., May, L. T. (2017). Capadenoson, a clinically trialed partial adenosine A1 receptor agonist, can stimulate adenosine A2B receptor biased agonism, *Biochem. Pharmacol.*, 1;135:79-89.
- Baer, J., Freeman, A., Newlands, E., Watson, A., Rafferty, J., & Margison, G. (1993). Depletion of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase correlates with potentiation of temozolomide and CCNU toxicity in human tumour cells. *B. J. Cancer*, 67(6), 1299–1302.
- Bondock, S.; Naser, T.; Ammar, Y. A. (2013). Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 270-276.
- Boyer, J., Arnoult, E., Médebielle, M., Guillemont, J., Unge, J., Jochmans, D. (2011). Difluoromethylbenzoxazole pyrimidine thioether derivatives: A novel class of potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 54(23), 7974–7985.
- Brown, D. J., Evans, R. F., Cowden, W. B., Fenn D. (1994). ‘*Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*’, Vol. 52, p.1. Wiley, New York.
- Carlin, J. L., Jain, S., Gizewski, E., Wan, T. C., Tosh, D. K., Xiao, C., Reitman, M. L. (2017). Hypothermia in mouse is caused by adenosine A1 and A3 receptor agonists and AMP via three distinct mechanisms. *Neuropharmacology*, 114, 101–113.
- Cerqueira, M. D. (2006) Advances in pharmacologic agents in imaging: new A2A receptor agonists. *Curr. Cardiol. Rep.*, 8:119–122
- Chaudhary, A. S., Jin, J., Chen, W., Tai, P. C., Wang, B. (2015). Design, syntheses and evaluation of 4-oxo-5-cyano thiouracils as SecA inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(1), 105–117.

- Che, J., Chan, E. S., Cronstein, B. N. (2007). Adenosine A2A receptor occupancy stimulates collagen expression by hepatic stellate cells via pathways involving protein kinase A, Src, and extra cellular signal-regulated kinases 1/2 signaling cascade or p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Mol. Pharmacol.*, 72:1626–1636
- Chen, G. J., Harvey, B. K., Shen, H., Chou, J., Victor, A., Wang, Y. (2006). Activation of adenosine A3 receptors reduces ischemic brain injury in rodents. *J. Neurosci. Res.*, 84:1848–1855
- Chen, W., Huang, Y., Gundala, S. R., Yang, H., Li, M., Tai, P. C., Wang, B. (2010). The first low μM SecA inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(4), 1617–1625.
- Clausen, F.W. (1945). Thiouracil in the treatment of congestive heart failure. *Proc. Am. Fed. Clin. Res.*, 2,104.
- Cohen, M. V., Downey, J. M. (2008). Adenosine: trigger and mediator of cardioprotection. *Basic. Res. Cardiol.*, 103,203–215
- Congreve, M., Andrews, S. P., Dore, A. S., Hollenstein, K., Hurrell, E., Langmead, C. J., Mason, J. S., Ng, I. W., Tehan, B., Zhukov, A., Weir, M., Marshall, F. H. (2012). Discovery of 1,2,4 -triazine derivatives as adenosine A(2A) antagonists using structure based drug design. *J. Med. Chem.*, 55, 1898-903.
- Cook, A. H., Heilbron, I., MacDonald, S.F., Mahadevan, A.P. (1949). *J. Chem. Soc.*, 1064.
- Cosimelli, B., Greco, G., Laneri, S., Novellino, E., Sacchi, A., Trincavelli, M. L., Giacomelli, C., Taliani, S., Da Settimo, F., Martini, C. (2016). 4-amino-6-alkyloxy-2 -alkylthiopyrimidine derivatives as novel non-nucleoside agonists for the adenosine A1 receptor, *Chem. Biol. Drug. Des.*, 88(5), 724-729.
- Costanzi, S., Ivanov, A. A., Tikhonova, I. G., Jacobson, K. A. (2007). Structure and function of G protein-coupled receptors studied using sequence analysis, molecular modeling, and receptor engineering: adenosine receptors. *Front. Drug Design Disc.*, 3:63–79.

- Cui, P., Li, X., Zhu, M., Wang, B., Liu, J., Chen, H. (2017). Design, synthesis and antibacterial activities of thiouracil derivatives containing acyl thiourea as SecA inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27(10), 2234–2237.
- Cui, P., Li, X., Zhu, M., Wang, B., Liu, J., Chen, H. (2017). Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo-thiadiazole as SecA inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 127, 159–165.
- Desai, B., Dallinger, D., Kappe, C. O. (2006). Microwave-assisted solution phase synthesis of dihydropyrimidine C5 amides and esters. *Tetrahedron*, 62(19), 4651–4664.
- Ding, Y., Girardet, J. L., Smith, K. L., Larson, G., Prigaro, B., Wu, J. Z., Yao, N. (2006). Parallel synthesis of 5- cyano-6-aryl-2-thiouracil derivatives as inhibitors for hepatitis C viral NS5B RNA-dependent RNA polymer- ase. *Bioorg. Med. Chem.*, 34, 26–38.
- Dore, A. S., Robertson, N., Errey, J. C., Ng, I., Hollenstein, K., Tehan, B., Hurrell, E., Bennett, K., Congreve, M., Magnani, F., Tate, C. G., Weir, M., Marshall, F. H. (2011). 'Structure of the adenosine A(2A) receptor in complex with ZM241385 and the xanthines XAC and caffeine', *Structure*, 19, 1283 -93.
- El-Agrody, A. M., Ali, F. M., Eid, F. A., El-Nassag, M. A. A., El-Sherbeny, G., Bedair, A. H. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of thioxopyrimidines and related derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 181(4), 839–864.
- Elmaghraby, A. M., Mousa, I. A., Harb, A. A., Mahgoub, M. Y. (2013). Three component reaction: An efficient synthesis and reactions of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and thiones using new natural catalyst. *ISRN Org. Chem.*, ID: 706437. 1–13.
- Fargualy, A. M., Habib, N. S., Ismail, K. A., Hassan, A. M. M., Sarg, M. T. M. (2013). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of some pyrimidine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 276–295.
- Fredholm, B. B., Chen, J. F., Masino, S. A., Vaugeois, J. M. (2005). Actions of

- adenosine at its receptors in the CNS: insights from knockouts and drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 45,385–412.
- Fredholm, B. B., IJzerman, A. P., Jacobson, K. A., Klotz, K. N., Linden, J. (2001). International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 53:527–552
- Fredholm, B. B., Jacobson, K. A. John, W. (2009). Daly and the early characterization of adenosine receptors. *Heterocycles*, 79,73–83.
- Freeman, F., Po, H. N. (2006). Dimers of and tautomerism between 2-pyrimidinethiol and 2(1H)-pyrimidinethione: A density functional theory (DFT) Study. *J. Phys. Chem. A*, 110(25), 7904–7912.
- Gabriel, S., (1910). Eine synthese von oxazolen und thiazolen. *I. Ber. Dtsch. Chem.*, 43, 134.
- Ganapathi, K., (1952). Chemistry of the thiazoles. Part V. Fine structure and orientation, *P. Indian Acad. Sci. A.*, 38 (1), 45-57.
- Garcia, N., Jose, L., Lorente, A., Soto, J. L. (1982). Synthesis of heterocyclic compounds. XXII. Preparation of 6-aryl-2-thioxopyrimidines. *Heterocycles*, 19(2), 305-11.
- Giménez B.G., Santos M.S., Ferrarini, M., Fernandes, J. P.S. (2010) Evaluation of blockbuster drugs under the Rule-of-five. *Pharmazie* 65, 148–152.
- Glukhova, A., D. M. Thal, A. T. Nguyen, E. A. Vecchio, M. Jorg, P. J. Scammells, L. T. May, P. M. Sexton, A. (2017). 'Structure of the adenosine A1 receptor reveals the basis for subtype selectivity', *Cell*, 168, 867-877.
- Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*, 105,1348–1353.

- Gu, S. X., Qiao, H., Zhu, Y. Y., Shu, Q. C., Liu, H., Ju, X. L., Pannecouque, C. (2015). A novel family of diarylpyrimidines (DAPYs) featuring a diatomic linker: Design, synthesis and anti-HIV activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(20), 6587–6593.
- Gu, S. X., Zhu, Y. Y., Chen, F. E., De Clercq, E., Balzarini, J., Pannecouque, C. (2014). Structural modification of diarylpyrimidine derivatives as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Med. Chem.Res.*, 24(1), 220–225.
- Guzman, J., Yu, J. G., Suntres, Z., Bozarov, A., Cooke, H., Javed, N., Auer, H., Palatini, J., Hassanain, H. H., Cardounel, A. J., Javed, A., Grants, I., Wunderlich, J. E., Christofi, F. L. (2006). ADOA3R as a therapeutic target in experimental colitis: proof by validated high-density oligonucleotide microarray analysis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 12, 766–789.
- Hantzsch, A.R., Weber, J.H., (1887). Uerbindungen des Thiazols (Pyridins der Thiophenreihe). *Dtsch. Chem. Ges.*, 20, 3118–32.
- Hasko, G., Linden, J., Cronstein, B., Pacher, P. (2008). Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 7,759–770.
- Hino, T., Arakawa, T., Iwanari, H., Yurugi-Kobayashi, T., Ikeda-Suno, C., Nakada-Nakura, Y., Kusano-Arai, O., Weyand, S., Shimamura, T., Nomura, N., Cameron, A. D., Kobayashi, T., Hamakubo, T., Iwata, S., Murata, T. (2012). 'G-protein-coupled receptor inactivation by an allosteric inverse-agonist antibody', *Nature*, 482, 237-40.
- Holgate, S. T. (2005). The identification of the adenosine A2B receptor as a novel therapeutic target in asthma. *Br. J. Pharmacol.*, 145, 1009–1015.
- Jaakola, V. P., Griffith, M. T., Hanson, M. A., Cherezov, V., Chien, E. Y. T., Lane, J. R., IJzerman, J. R., Stevens, R. C. (2008). The 2.6 Angstrom crystal structure of a human A2A adenosine receptor bound to an antagonist. *Science*, 322(5905), 1211–1217.
- Jacobson, K. A., Gao, Z. G. (2006). Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Disc.*, 5, 247–264.

- Jacobson, K. A., Kim, H. O., Siddiqi, S. M., Olah, M. E., Stiles, G. L., von Lubitz, D.K.J.E. (1995). A3 adenosine receptors: design of selective ligands and therapeutic prospects. *Drugs Future*, 20, 689–699.
- Jacobson, K. A., Jarvis, M. F., Williams, M. (2002). Purine and pyrimidine (P2) receptors as drug targets. *J. Med. Chem.*, 45(19), 4057–4093.
- Jacobson, K. A., Tosh, D. K., Jain, S., Gao, Z.-G. (2019). Historical and current adenosine receptor agonists in preclinical and clinical development. *Front. Cell. Neurosci.*, 13. doi:10.3389/fncel.2019.00124.
- Jacobson, K.A. (2009). Introduction to adenosine receptors as therapeutic targets in: HEP adenosine receptors in health and disease, Springer, Wilson C, Mustafa J (eds) *Handb. Exp. Pharmacol.*, 193, 1–24.
- Jarvis, M. F., Schultz, R., Hutchison, A. J., Hoi Do, U., Sills, M., Williams, M. (1989). [3H]CGS21680, a selective A2 adenosine receptor agonist, directly labels A2 receptors in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 251, 888–893.
- Jiang, P., Mukthavavam, R., Chao, Y., Bharati, I., Fogal, V., Pastorino, S., ... Kesari, S. (2014). Novel anti-glioblastoma agents and therapeutic combinations identified from a collection of FDA approved drugs. *J. Trans. Med.*, 12(1), 13.
- Johansson, B., Halldner, L., Dunwiddie, T. V., Masino, S. A., Poelchen, W., Gimenez-Llort, L., Escorihuela, R. M., Fernandez-Teruel, A., Wiesenfeld-Hallin, Z., Xu, X. J, Hardemark, A., Betsholtz, C., Herlenius, E., Fredholm, B. B (2001). Hyperalgesia, anxiety, and decreased hypoxic neuroprotection in mice lacking the adenosine A1 receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 9407–9412
- Kambe, S., Saito, K., Kishi, H., (1979). A one-step synthesis of 4-oxo-2-thioxopyrimidine derivatives by the ternary condensation of ethyl cyanoacetate, aldehyde and thiourea. *Synthesis*, 287-289.
- Kato, M., Sato, N., Okada, M., Uno, T., Ito, N., Takeji, Y. Shinohara, H., Fuwa, M. (2005). Preparation of amino-cyanopyrimidine derivatives as adenosine A2a receptor agonists. From PCT Int. Appl. (2005), Patent no : WO 2005105778 A2 20051110.

- Kim, S. K., Gao, Z. G., Van Rompaey, P., Gross, A. S., Chen, A., Van Calenbergh, S., Jacobson, K. A. (2003). Modeling the adenosine receptors: comparison of binding domains of A2A agonist and antagonist. *J. Med. Chem.*, 46, 4847–4859
- Kim, D. K., Gam, J., Kim, Y. W., Lim, J., Kim, H. T., Kim, K. H. (1997). Synthesis and anti-HIV-1 activity of a series of 1-alkoxy-5-alkyl-6-(arylthio)uracils. *J. Med. Chem.*, 40(15), 2363–2373.
- Klaasse, E. C., IJzerman, A. P., de Grip, W. J., Beukers, M. W. (2008). Internalization and desensitization of adenosine receptors. *Purinergic Signal*, 4, 21–37.
- Klar, J., von Degenfeld, G., Lerchen, H., Albrecht-Küpper, B., Knorr, A., Sandner, P., Meibom, D. (2015). Bayer Intellectual Property Gmbh, Adenosine A1 agonists for the treatment of glaucoma and ocular hypertension. U.S. Patent: US9040566B2.
- Knutsen, L.J., Lau, J., Petersen, H., Thomsen, C., Weis, J. U., Shalmi, M., Judge, M. E., Hansen, A. J., Sheardown, M. J. (1999). N-Substituted adenosines as novel neuroprotective A1 agonists with diminished hypotensive effects. *J. Med. Chem.*, 42, 3463–3477.
- Kolachala, V. L., Bajaj, R., Chalasani, M., Sitaraman, S. V. (2008). Purinergic receptors in gastrointestinal inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 294, G401–G410.
- Kumar, D., Kumar, N. M., Patel, G., Gupta, S., Varma, R. S. (2011). A facile and eco-friendly synthesis of diarylthiazoles and diarylimidazoles in water. *Tetrahedron Lett.*, 52(16), 1983–1986.
- Landreau, C., Deniaud, D., Reliquet, A., Reliquet, F., Meslin, J. C. (2001). Cationic 1,3-diazadienes in annulation reactions. Synthesis of pyrimidine, thiadiazinedioxide and triazine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.*, 38(1), 93–98.
- Lane, J. R., Klein Herenbrink, C., van Westen, G. J. P., Spoorendonk, J. A., Hoffmann, C., IJzerman, A. P. (2011). A novel nonribose agonist, LUF5834, engages residues that are distinct from those of adenosine-like ligands to activate the adenosine A2a receptor. *Mol. Pharmacol.*, 81(3), 475–487.

- Lebon, G., P. C. Edwards, A. G. Leslie, C. G. Tate. 2015. 'Molecular determinants of CGS21680 binding to the human adenosine A2A receptor', *Mol. Pharmacol.*, 87, 907-15.
- Lee, S. Y. (2016). Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Genes & Diseases*, 3(3), 198–210.
- Lee, C. Y. (2017). Strategies of temozolomide in future glioblastoma treatment. *Oncotargets Ther.*, Volume 10, 265–270.
- Lieu, H. D., Shryock, J. C., von Mering, G. O., Gordi, T., Blackburn, B., Olmsted, A. W., Belardinelli, L., Kerensky, R. A. (2007). Regadenoson, a selective A2A adenosine receptor agonist, causes dose-dependent increases in coronary blood flow velocity in humans. *J. Nucl. Cardiol.*, 14, 514–520.
- Liu, W., Chun, E., Thompson, A. A., Chubukov, P., Xu, F., Katritch, V., Han, G. W., Roth, C. B., Heitman, L. H., IJzerman, A. P., Cherezov, V., Stevens, R.C. (2012). 'Structural basis for allosteric regulation of GPCRs by sodium ions', *Science*, 337, 232-6.
- Louvel, J., Guo, D., Agliardi, M., Mocking, T. A. M., Kars, R., Pham, T. P., IJzerman, A. P. (2014). Agonists for the adenosine A1 receptor with tunable residence time. A case for nonribose 4-amino-6-aryl-5-cyano-2-thiopyrimidines. *J. Med. Chem.*, 57(8), 3213–3222.
- Louvel, J., Guo, D., Soethoudt, M., Mocking, T. A. M., Lenselink, E. B., Mulder-Krieger, T., IJzerman, A. P. (2015). Structure-kinetics relationships of Capadenoson derivatives as adenosine A 1 receptor agonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 101, 681–691.
- Lu, H. H., Xue, P., Zhu, Y. Y., Ju, X. L., Zheng, X. J., Zhang, X., Gu, S. X. (2017). Structural modifications of diarylpyrimidines (DAPYs) as HIV-1 NNRTIs: Synthesis, anti-HIV activities and SAR. *Bioorg. Med. Chem.*, 25(8), 2491–2497.
- Ma, L. Y., Pang, L. P., Wang, B., Zhang, M., Hu, B., Xue, D. Q., Liu, H. M. (2014). Design and synthesis of novel 1,2,3-triazole-pyrimidine hybrids as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 86, 368–380.

- Ma, L. Y., Zheng, Y., C., Wang, S. Q., Wang, B., Wang, Z. R., Pang, L. P., Liu, H. M. (2015). Design, synthesis, and structure–activity relationship of novel LSD1 inhibitors based on pyrimidine–thiourea hybrids as potent, orally active antitumor agents. *J. Med. Chem.*, 58(4), 1705–1716.
- Madi, L., Cohen, S., Ochayin, A., Bar-Yehuda, S., Barer, F., Fishman, P. (2007). Overexpression of A3 adenosine receptor in peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis: involvement of nuclear factor-kappa B in mediating receptor level. *J. Rheumatol.*, 34, 20–26.
- Mahran, A. M., Hassan, N. A., Osman, D. A. A., Ragab, S. S., Hassan, A. A. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel pyrimidines derived from 6-aryl-5-cyano-2-thiouracil. *Z. Naturforsch. C*, 71(5-6), 133–140.
- Maruyama, T., Kozai, S., Yamasaki, T., Witvrouw, M., Pannecouque, C., Balzarini, J., De Clercq, E. (2003). Synthesis and antiviral activity of 1,3-disubstituted uracils against HIV-1 and HCMV. *Antivir. Chem. Chemother.*, 14(5), 271–279.
- Massi, P. (2003). Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 308(3), 838–845.
- Mayhoub, A. S., Khaliq, M., Kuhn, R. J., Cushman, M. (2011). Design, synthesis, and biological evaluation of thiazoles targeting flavivirus envelope proteins. *J. Med. Chem.*, 54(6), 1704–1714.
- Meibom, D., Albrecht-Küpper, B., Diedrichs, N., Hübsch, W., Kast, R., Krämer, T., Zimmermann, K. (2017). Neladenoson bialanate hydrochloride: A prodrug of a partial adenosine A1 receptor agonist for the chronic treatment of heart diseases. *ChemMedChem*, 12(10), 728–737.
- Meng, G., Liu, Y., Zheng, A., Chen, F., Chen, W., De Clercq, E., Balzarini, J. (2014). Design and synthesis of a new series of modified CH-diarylpyrimidines as drug-resistant HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 82, 600–611.

- Mohamed, M. S., Youns, M. M., Ahmed, N. M. (2013). Synthesis, antimicrobial, antioxidant activities of novel 6-aryl-5-cyano thiouracil derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 69, 591–600.
- Mohan, S. B., Ravi Kumar, B. V. V., Dinda, S. C., Naik, D., Prabu Seenivasan, S., Kumar, V., Brahmkshatriya, P. S. (2012). Microwave-assisted synthesis, molecular docking and antitubercular activity of 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carbonitrile derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(24), 7539–7542.
- Mukherjee, S., Mazumdar, S. N., Sharma, A. K., Mahajan, M. P. (1998). [2-diaza-1,3-butadienes with various monosubstituted ketenes and supporting mechanistic considerations(2]cycloaddition versus [4+2] cycloaddition reactions of 1,3). *Heterocycles*, 47, 933-950.
- Nyak, A., Chandra, G., Hwang, I., Kim, K., Hou, X., Kim, H.O., Sahu, P.K., Roy, K.K., Yoo, J., Lee, Y., Cui, M., Choi, S., Moss, S.M., Phan, K., Gao, Z.G., Ha, H., Jacobson, K.A., Jeong, L.S. (2014). Synthesis and anti-renal fibrosis activity of conformationally locked truncated 2-hexynyl-N6-substituted-(N)-methanocarbanucleosides as A3 adenosine receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, 57, 1344–1354.
- Nguyen, A. T. N., Vecchio, E. A., Thomas, T., Nguyen, T. D., Aurelio, L., Scammells, P. J., Christopoulos, A. (2016). Role of the second extracellular loop of the adenosine A1 receptor on allosteric modulator binding, signaling, and cooperativity. *Mol. Pharmacol.*, 90(6), 715–725.
- Ohta, A., Sitkovsky, M. (2001). Role of G-protein-coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature*, 41, 916–920.
- Okamiya, J. (1966). The rates of the reaction of heterocyclic (thiophene and thiazole) bromoketones with thioamides. *Nippon Kagaku Zasshi*, 87(6), 594–600.
- Oliver Kappe, C. (1993). 100 years of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. *Tetrahedron*, 49(32), 6937–6963.

- Parlato, M. C., Mugnaini, C., Renzulli, M. L., Corelli, F., Botta, M. (2004). Solid phase synthesis of 5,6-disubstituted pyrimidinone and pyrimidindione derivatives. *Arkivoc*, v, 349-363.
- Patel, A., Pasha, Y., Modi, A. (2015). Synthesis and biological evaluation of 4-aryl substituted -2-(5-carboxylicacid-1, 6-dihydro)-2-thiophenylethylene-6-oxopyrimidine as protein tyrosine phosphatase (PTP-1B) inhibitors. *Int. J. Pharmtech. Res.*, 8, 136-143.
- Patil, D.R., Salunkhe, S.M., Deshmukh M. B., and Anbhule, P.V. (2010). One step synthesis of 6-amino-5-cyano-4-phenyl-2-mercapto pyrimidine using phosphorus pentoxide. *The Open Catalysis Journal*, 2010, 3, 83-86.
- Patterson, A.M., Capell, L.T., ve Walker, D.F. (1960). The ring index, *ACS*, 2nd:1
- Pisal, M. M., Nawale, L. U., Patil, M. D., Bhansali, S. G., Gajbhiye, J. M., Sarkar, D., Borate, H. B. (2017). Hybrids of thienopyrimidinones and thiouracils as anti-tubercular agents: SAR and docking studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 127, 459–469.
- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjorkum, A. A., Greene, R. W., McCarley, R. W. (1997). Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*, 276, 1265–1268.
- Pozharskii, A. F., Dalnikovskaya, V. V. (1981). Perimidines. *Russ. Chem. Rev.*, 50, 816-835.
- Ram, V. J. (1990). Chemotherapeutic agents. Part XX. Antileishmanial and immunoadjuvant activities of rationally designed thiopyrimidines. *Indian J Chem. B.*, 29(12), 1129-33.
- Rami, C., Patel, L., Patel, C., Parmar, J. (2013). Synthesis, antifungal activity, and QSAR studies of 1,6-dihydropyrimidine derivatives. *J. Pharm. Bioallied Sci.*, 5(4), 277.
- Rizk, S. A., El-Naggar, A. M., El-Badawy, A. A. (2018). Synthesis, spectroscopic characterization and computational chemical study of 5-cyano-2-thiouracil derivatives as potential antimicrobial agents. *J. Mol. Struct.*, 1155, 720–733.

- Rocha, R., Torres, Á., Ojeda, K., Uribe, D., Rocha, D., Erices, J., Quezada, C. (2018). The adenosine A3 receptor regulates differentiation of glioblastoma stem-like cells to endothelial cells under hypoxia. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(4), 1228.
- Romagnoli, R., Baraldi, P. G., Lopez-Cara, C., Cruz-Lopez, O., Moorman, A. R., Massink, A., Jzerman, A. P., Vincenzi, F., Borea, P. A., Varani, K. (2015). Synthesis and biological evaluation of a new series of 2-amino-3-aryl thiophene derivatives as agonist allosteric modulators of the A1 adenosine receptor. A position-dependent effect study, *Eur. J. Med. Chem.*, 101, 185-204.
- Ryzhov, S. (2006). Cross-talk between Gs- and Gq-coupled pathways in regulation of interleukin-4 by A2B adenosine receptors in human mast cells. *Mol. Pharmacol.*, 70(2), 727–735.
- Said, M. M., Taher, A. T., El-Nassan, H. B., El-Khouly, E. A. (2016). Synthesis of novel S-acyl and S-alkylpyrimidinone derivatives as potential cytotoxic agents. *Res. Chem. Intermediat.*, 42(8), 6643–6662.
- Salem, M. A. I., Madkour, H. M. F., Marzouk, M. I., Azab, M. E., Mahmoud, N. F. H. (2008). Pyrimidinethiones (Part I): Utility of 2-thioxopyrimidin-6-(1H)ones as ring transformer in the synthesis of fused bi- and tri-cyclic heterocyclic compounds and their potential biological activities. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, 183(10), 2596–2614.
- Sawhney, S. N., (1976). Thiazole derivatives: Part I. Synthesis and antiinflammatory activity of some 2'-alkyl/aryl-2-aryl-4-methyl-4',5-bithiazolyls and 2'-amino-substituted amino-2-aryl-4-methyl-4',5-bithiazolyls. *Indian J Chem. B.*, 14(7), 552-5.
- Schulte, G., Fredholm, B. B. (2003). Signalling from adenosine receptors to mitogen-activated protein kinases. *Cell Signal*, 15, 813–827.
- Sharma, A. K., Mahajan, M. P. (1997). Synthesis and [4+2] cycloaddition reactions of 4-(N-allyl-N-aryl)amino-1,3-diaza-1,3-butadienes with vinyl-, isopropenyl- and chloroketenes: Entry to novel pyrimidinone/fused pyrimidinone derivatives. *Tetrahedron*, 53(40), 13841–13854.

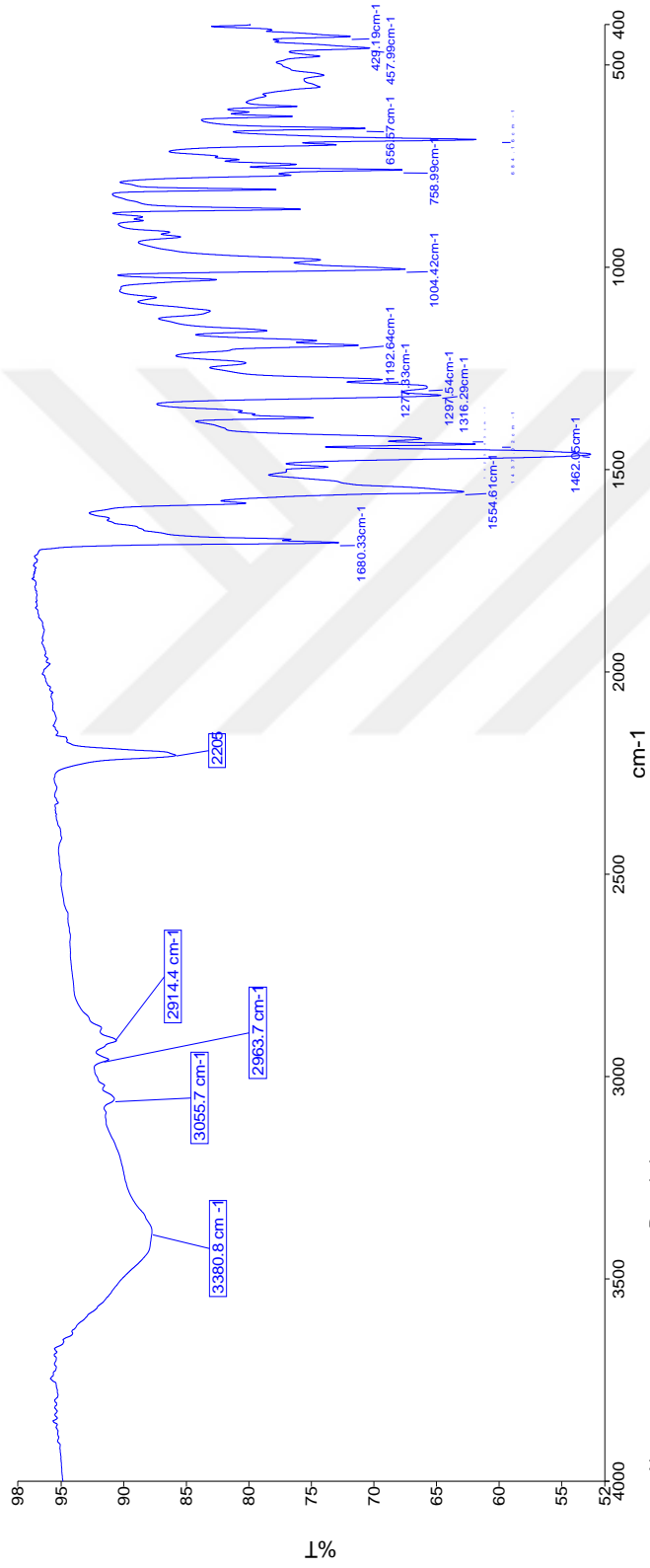
- Sharma, M., Singh, D., Gupta, M. (2012). Synthesis and evaluation of thiouracil derivatives as dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.*, 81(2), 257–264.
- Solinas, M., Massi, P., Cinquina, V., Valenti, M., Bolognini, D., Gariboldi, M., Parolaro, D. (2013). Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect. *Plos One*, 8(10), e76918.
- Stanovnik, B., Tisler, M., Katritzky, A. R., Denisko, O.V. (2006). in ‘*Advances in heterocyclic chemistry*’, Katritzky, A. R. vol. 91, p. 1. Elsevier, San Diego.
- Stella, A., Van Belle, K., De Jonghe, S., Louat, T., Herman, J., Rozenski, J., Herdewijn, P. (2013). Synthesis of a 2,4,6-trisubstituted 5-cyano-pyrimidine library and evaluation of its immunosuppressive activity in a mixed lymphocyte reaction assay. *Bioorg. Med. Chem.*, 21(5), 1209–1218.
- Taher, A. T., Abou-Seri, S. M. (2012). Synthesis and bioactivity evaluation of new 6-aryl-5-cyano thiouracils as potential antimicrobial and anticancer agents. *Molecules*, 17(8), 9868–9886.
- Taher, A. T., Helwa, A. A. (2012). Synthesis, antitumor and antimicrobial testing of some new thiopyrimidine analogues. *Chem. Pharm. Bull.*, 60(10), 1305–1313.
- Undheim, K., Benneche, T. (1996). *Six membered heterocyclic rings with two heteroatom*. in ‘*Comprehensive heterocyclic chemistry II*’. Eds.; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. V. Vol. 6, 93. Pergamon, Oxford.
- Varano, F., Catarzi, D., Vincenzi, F., Betti, M., Falsini, M., Ravani, A., Varani, K. (2016). Design, synthesis, and pharmacological characterization of 2-(2-furanyl)thiazolo[5,4-d]pyrimidine-5,7-diamine derivatives: New highly potent A2A adenosine receptor inverse agonists with antinociceptive activity. *J. Med. Chem.*, 59(23), 10564–10576.

- Vernin, G. (1982). *General synthetic methods for thiazole and thiazolium salts*. In: Vernin G, editor. *The chemistry of heterocyclic flavouring and aroma compounds*, Ellis Horwood Ltd., England, 35, 375.
- von Lubitz, D. K. J. E., Lin, R. C., Popik, P., Carter, M. F., Jacobson, K. A. (1994) Adenosine A3 receptor stimulation and cerebral ischemia. *Eur. J. Pharmacol.*, 263, 59–67.
- Weissberger, A., Taylor, E. C. (1979). *Properties and reactions of thiazole, Part 1*, in (Metzger, J.V., Ed.). *The chemistry of heterocyclic compounds*, : Wiley, New York, 34.
- Williams, R. H., Bissell, G. W. (1943). Thiouracil in the treatment of thyrotoxicosis. *Science*, 98(2537), 156–158.
- Wilson, C. N. (2008). Adenosine receptors and asthma in humans. *Br. J. Pharmacol.*, 155, 475–486 .
- Wu, H. Q., Yao, J., He, Q. Q., Chen, W. X., Chen, F. E., Pannecouque, C., Daelemans, D. (2015). Synthesis and biological evaluation of DAPY–DPEs hybrids as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(3), 624–631.
- Xu, F., H. Wu, V. Katritch, G. W. Han, K. A. Jacobson, Z. G. Gao, V. Cherezov, and R. C. Stevens. (2011). 'Structure of an agonist-bound human A2A adenosine receptor', *Science*, 332, 322-7.
- Yan, Z.H., Huang, X. Y., Wu, H. Q., Chen, W. X., He, Q. Q., Chen, F. E. Pannecouque, C. (2014). Structural modifications of CH(OH)-DAPYs as new HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22(8), 2535–2541.
- Yan, Z.-H., Wu, H.-Q., Chen, W.-X., Wu, Y., Piao, H.-R., He, Q.-Q., Pannecouque, C. (2014). Synthesis and biological evaluation of CHX-DAPYs as HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22(12), 3220–3226.

- Yang, D., Koupenova, M., McCrann, D. J., Kopeikina, K. J., Kagan, H. M., Schreiber, B. M., Ravid, K. (2008). The A2b adenosine receptor protects against vascular injury. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 105, 792-796.
- Yang, H., Avila, M. Y., Peterson-Yantorno, K., Coca-Prados, M., Stone, R. A., Jacobson, K. A., Civan, M. M. (2005). The cross-species A3 adenosine-receptor antagonist MRS 1292 inhibits adenosinetripped human nonpigmented ciliary epithelial cell fluid release and reduces mouse intraocular pressure. *Curr. Eye Res.*, 30, 747–754.
- Yu, L., Huang, Z., Mariani, J., Wang, Y., Moskowitz, M., Chen, J. F. (2004). Selective inactivation or reconstitution of adenosine A2A receptors in bone marrow cells reveals their significant contribution to the development of ischemic brain injury. *Nat. Med.*, 10, 1081–1087.
- Zeng, D., Maa, T., Wang, U., Feoktistov, I., Biaggioni, I., Belardinelli, L. (2003). Expression and function of A2 adenosine receptors in the U87MG tumor cells. *Drug Dev. Res.*, 58, 405–411.
- Zeuzla, J., Freissmuth, M. (2008). The A2A-adenosine receptor: a GPCR with unique features? *Br. J. Pharmacol.*, 153(Suppl 1), S184–S190.
- Zieliński, W., Kudelko, A. (2000). Synthesis and basicity of 4-amino-2-phenylquinazolines. *Monatsh. Chem.*, 131(8), 895–899.
- http 1 : <http://molsoft.com/mprop/> (Erişim tarihi 14.07.2019)
- http 2 : <https://preadmet.bmdrc.kr/adme/> (Erişim tarihi 14.07.2019)
- http 3: http://tox.charite.de/tox/index.php?site=compound_input (Erişim tarihi 20.06.2019)

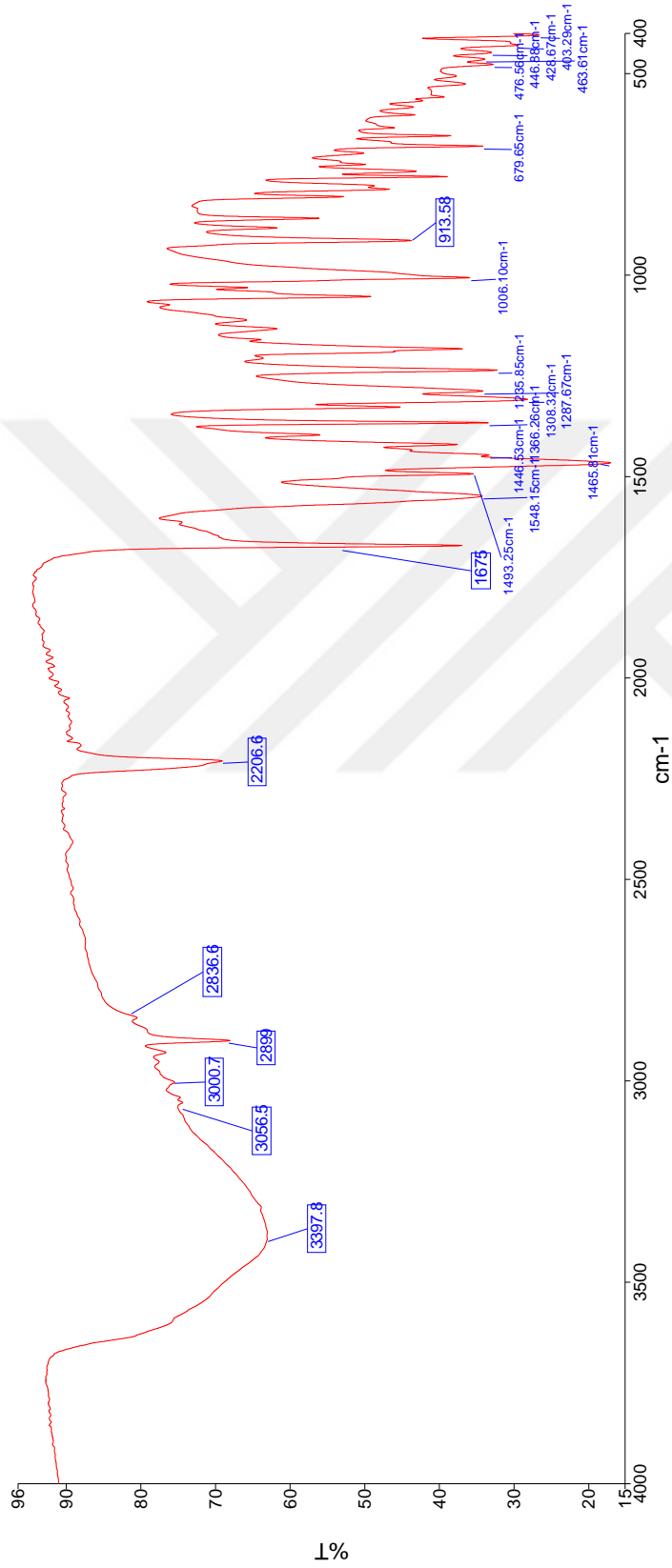
EKLER

Ek 1 Bileşik 1'e ait IR spektrumu



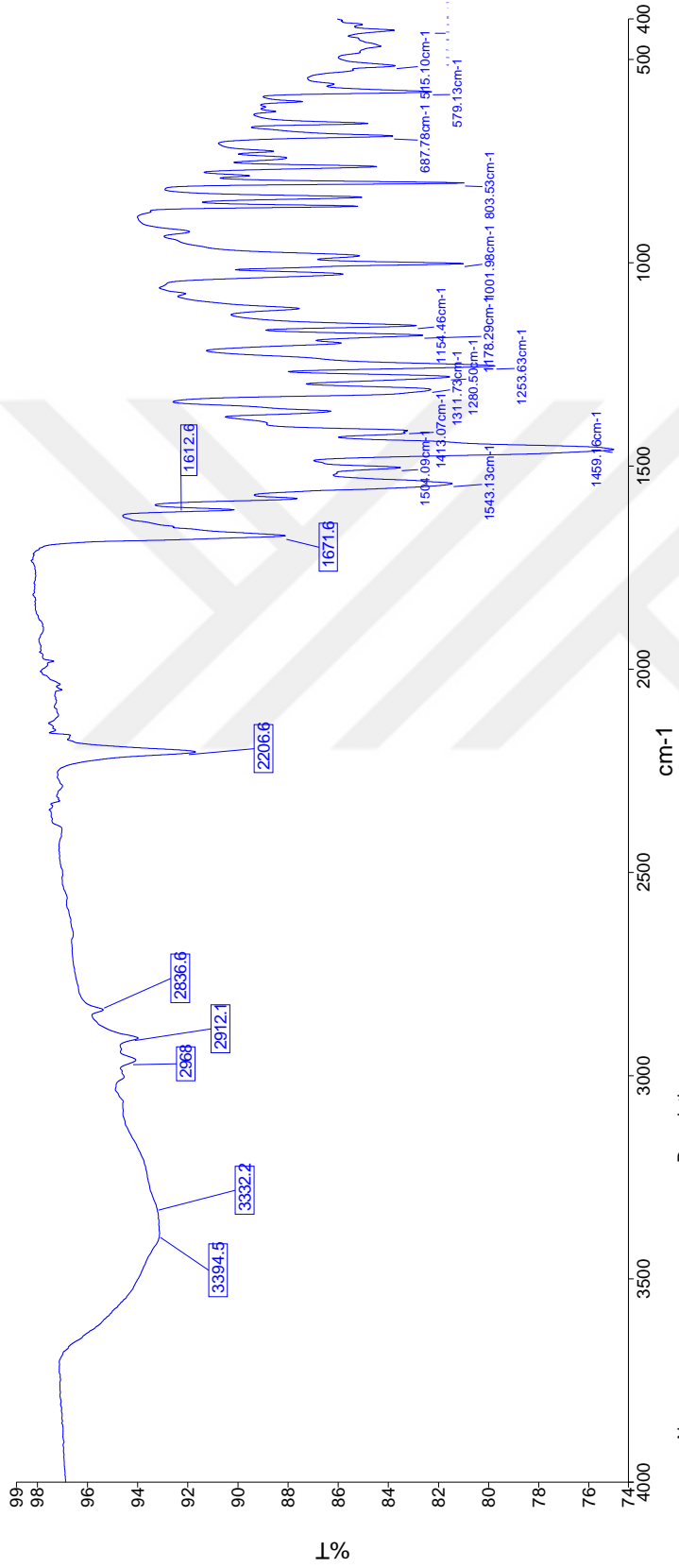
Name: z1
Description: Sample 011 By medchem Date Monday, March 06 2017

Ek 2 Bileşik 2'ye ait IR spektrumu



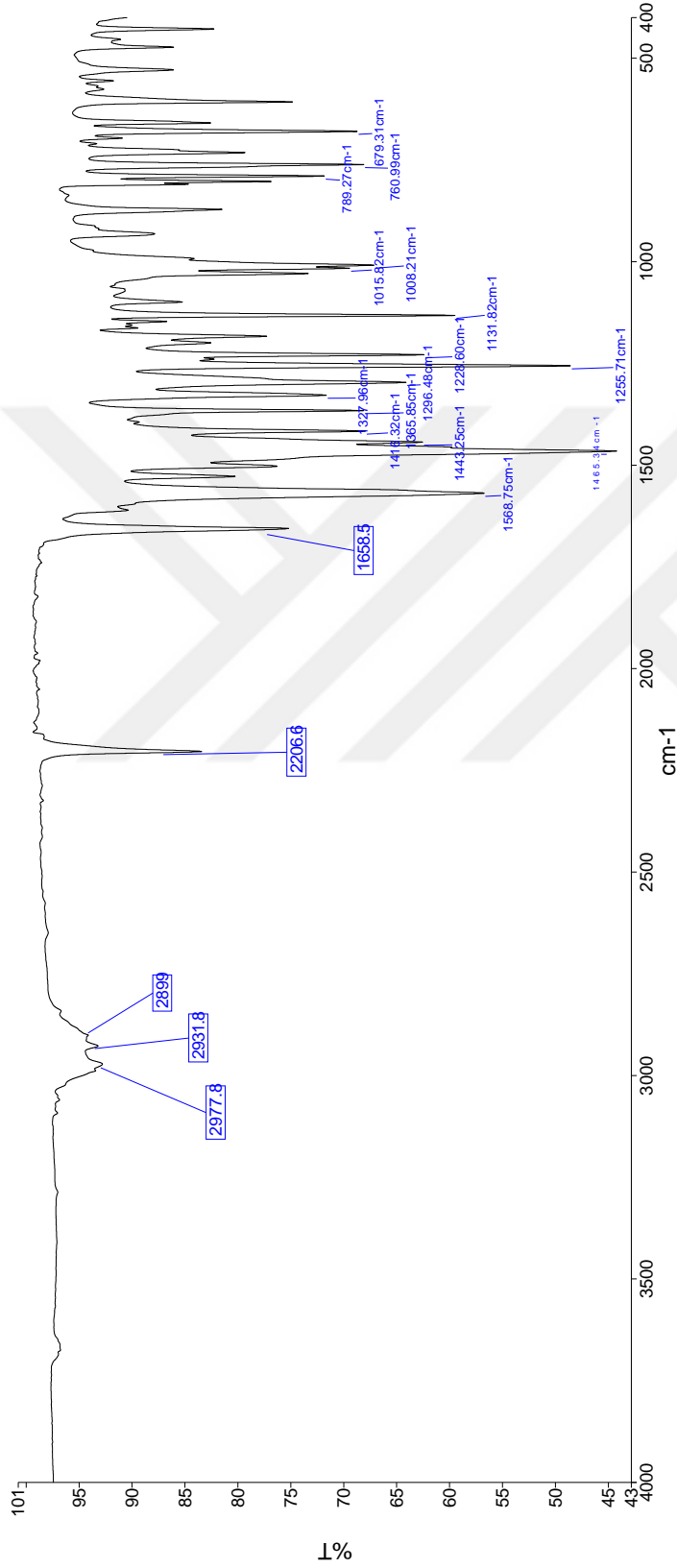
Name: medchem 06
Description: Sample 006 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 3 Bileşik 3'e ait IR spektrumu



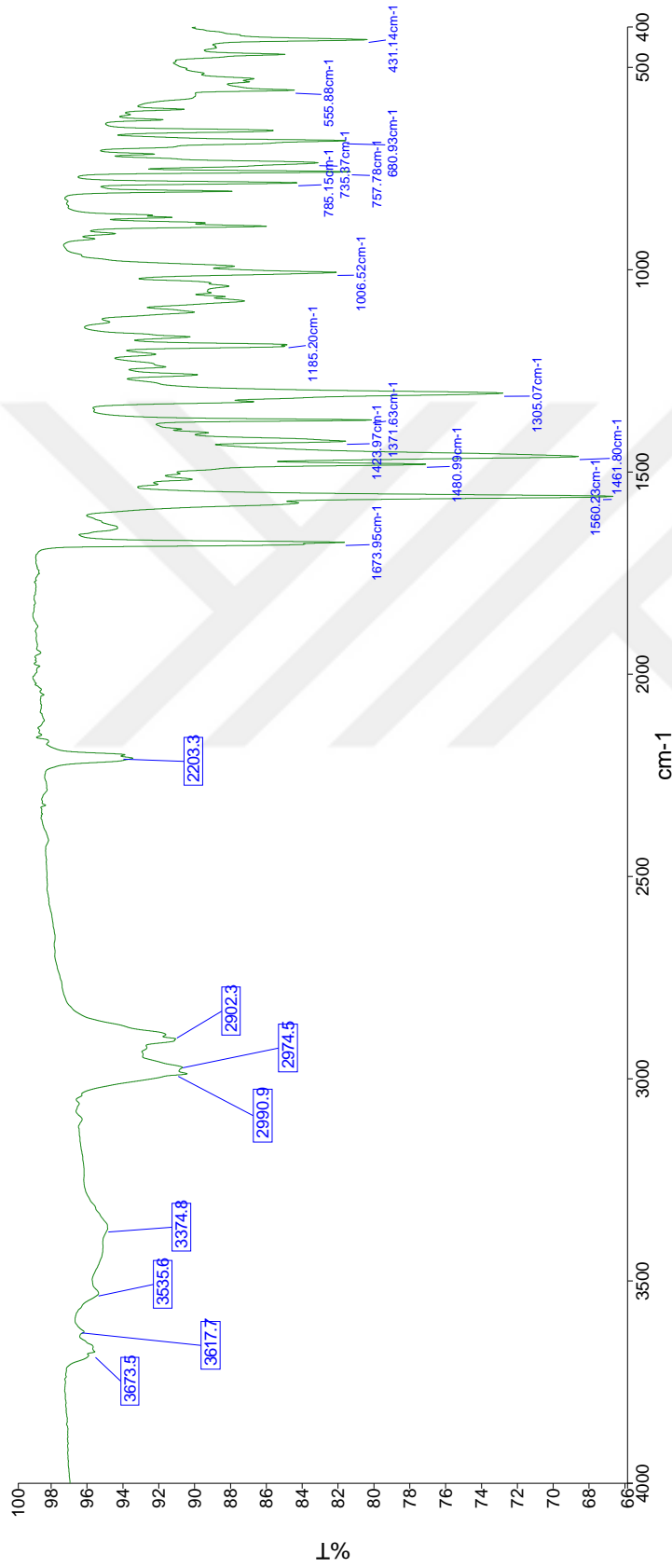
Name: medchem 184
Description: Sample 184 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 4 Bileşik 4'e ait IR spektrumu



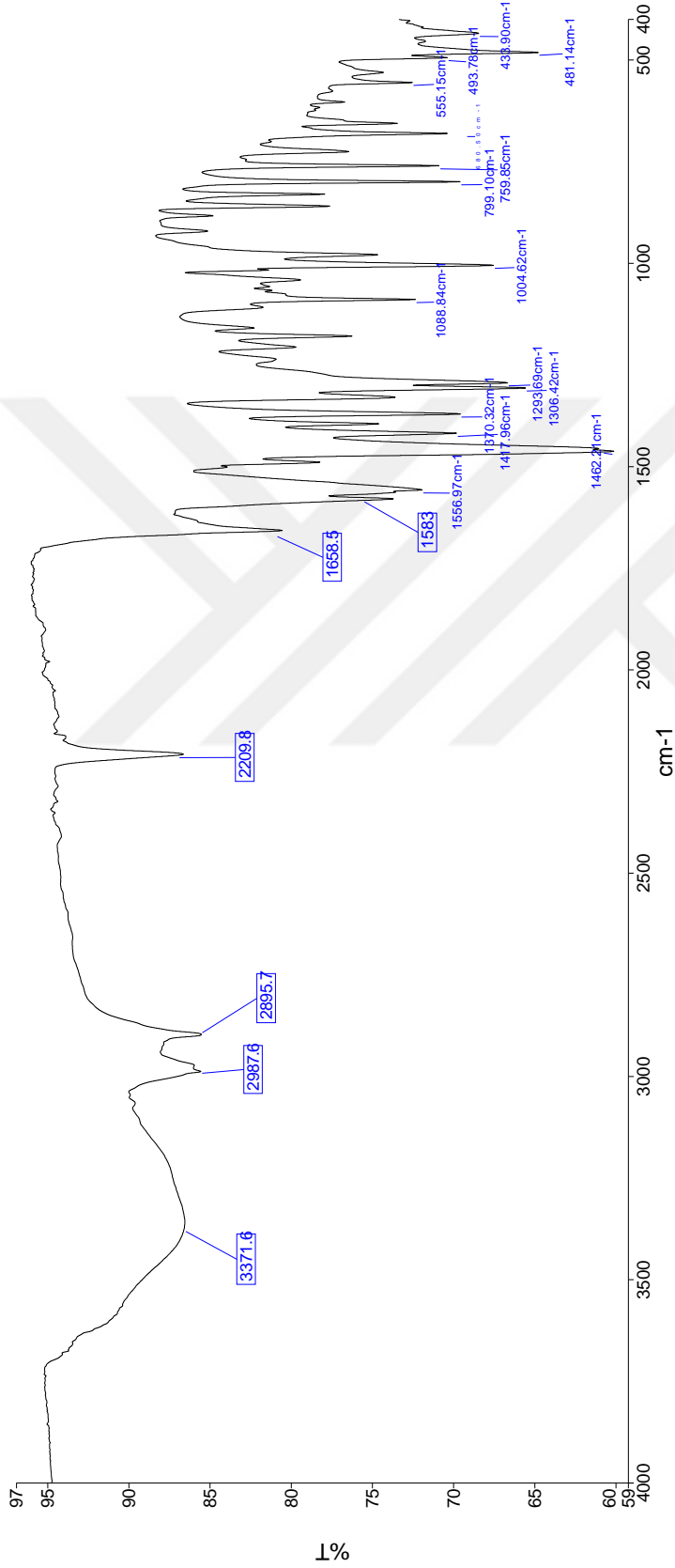
Name: medchem 185
Description: Sample 185 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 5 Bileşik 5'e ait IR spektrumu



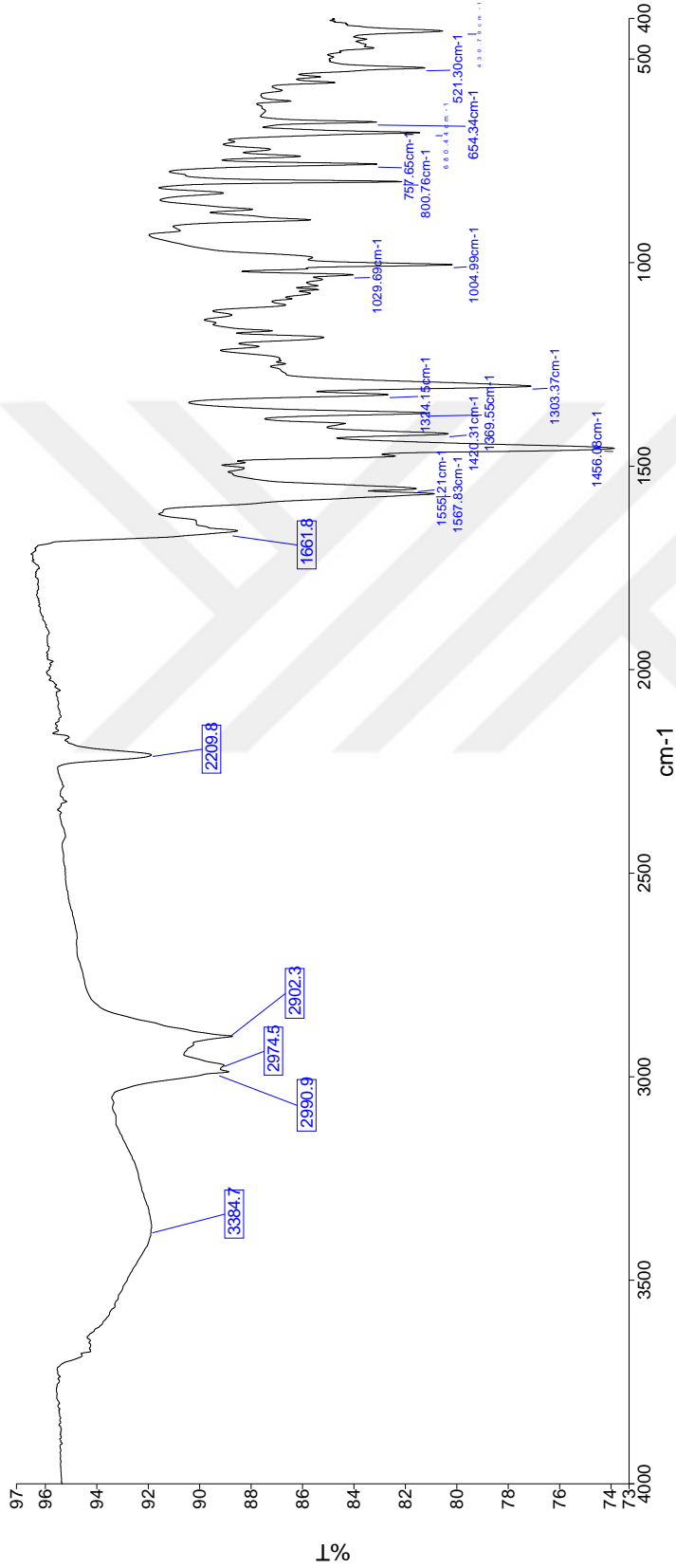
Name: medchem 186
Description: Sample 186 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 6 Bileşik 6'ya ait IR spektrumu



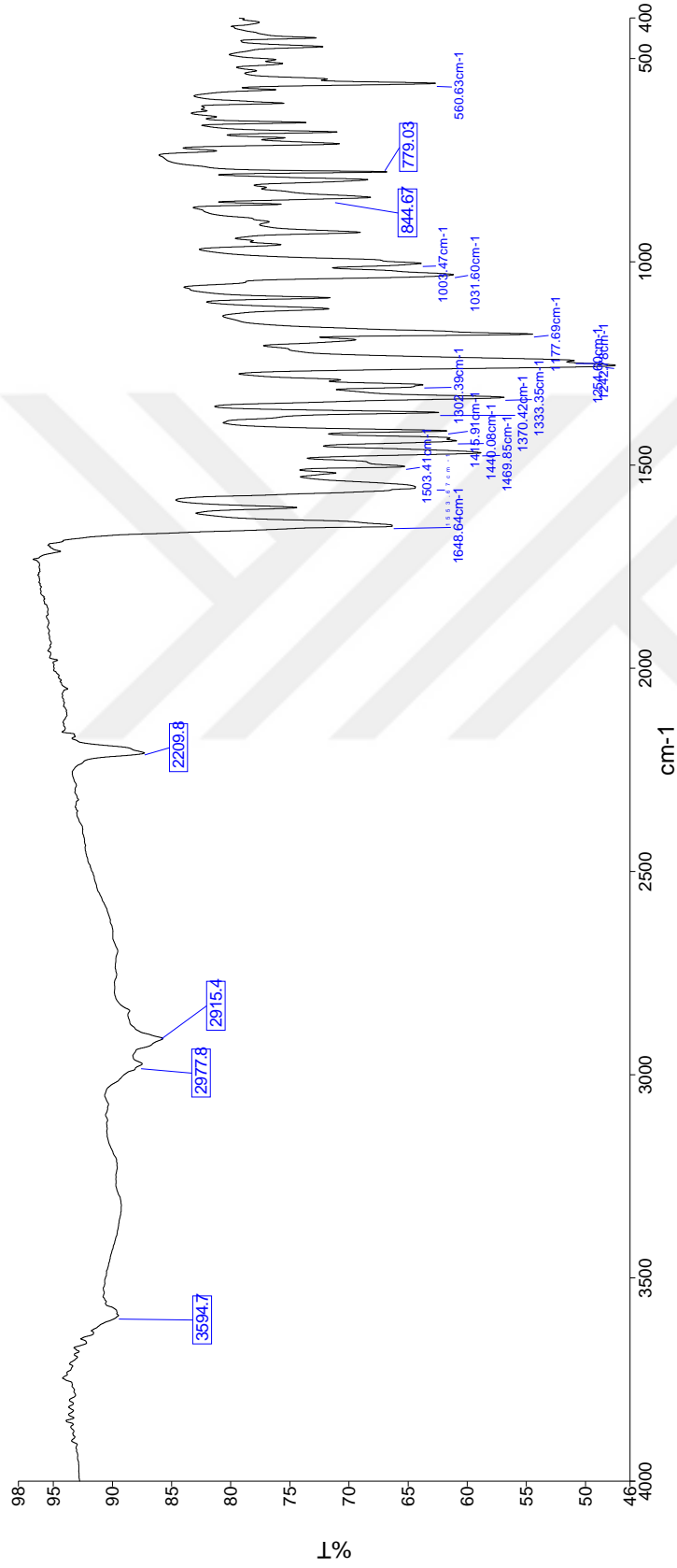
Name: medchem 187
Description: Sample 187 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 7 Bileşik 7'ye ait IR spektrumu



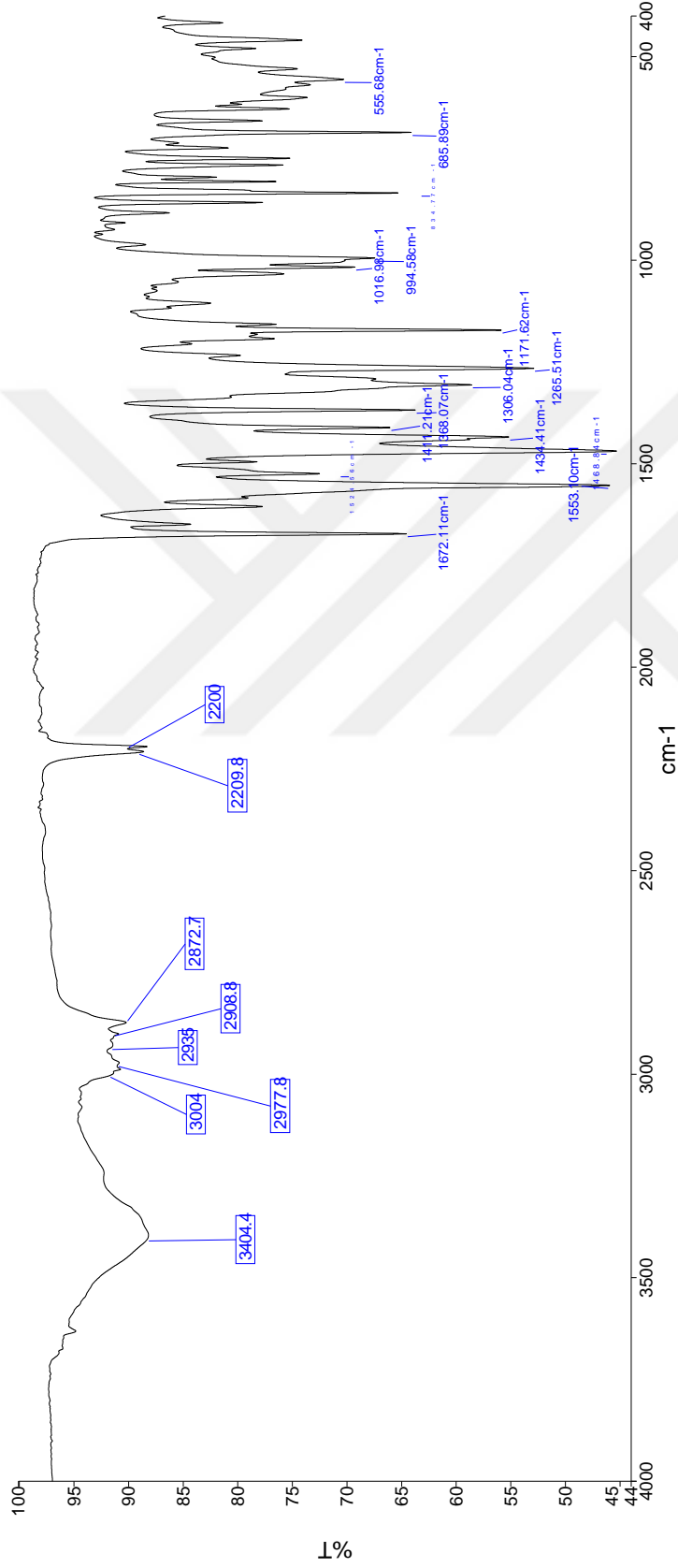
Name: medchem 188
Description: Sample 188 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 8 Bileşik 8'e ait IR spektrumu



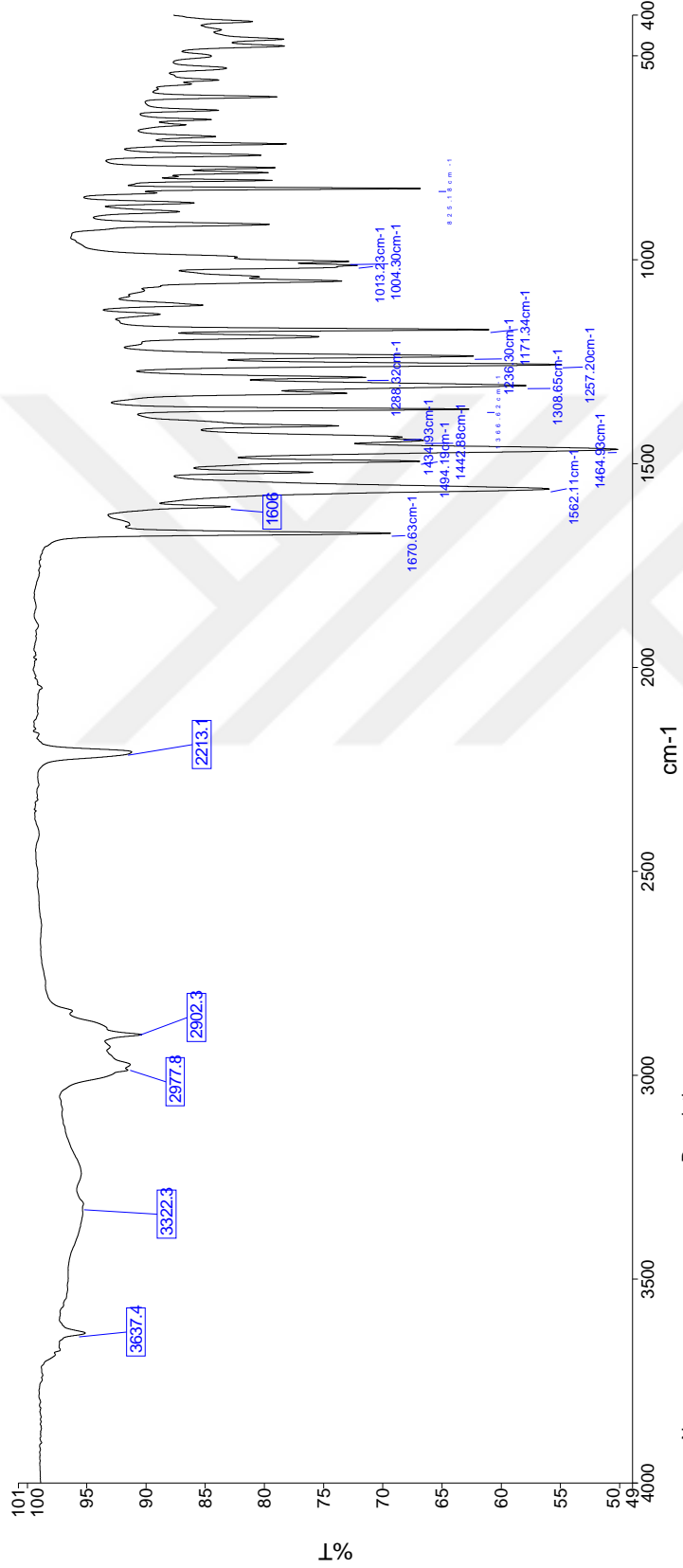
Name: medchem 00
Description: Sample 000 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 9 Bileşik 9'a ait IR spektrumu



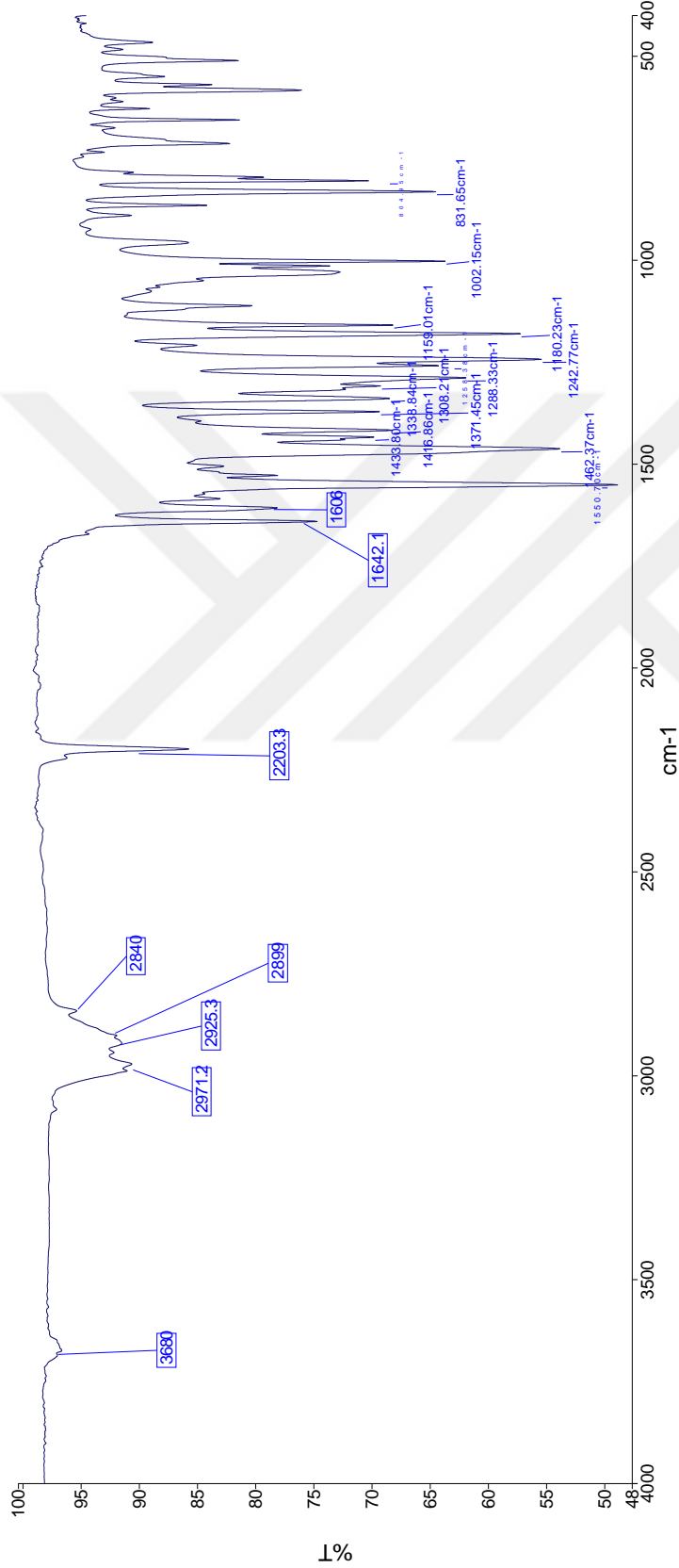
Name: medchem 189
Description: Sample 189 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 10 Bileşik 10'a ait IR spektrumu



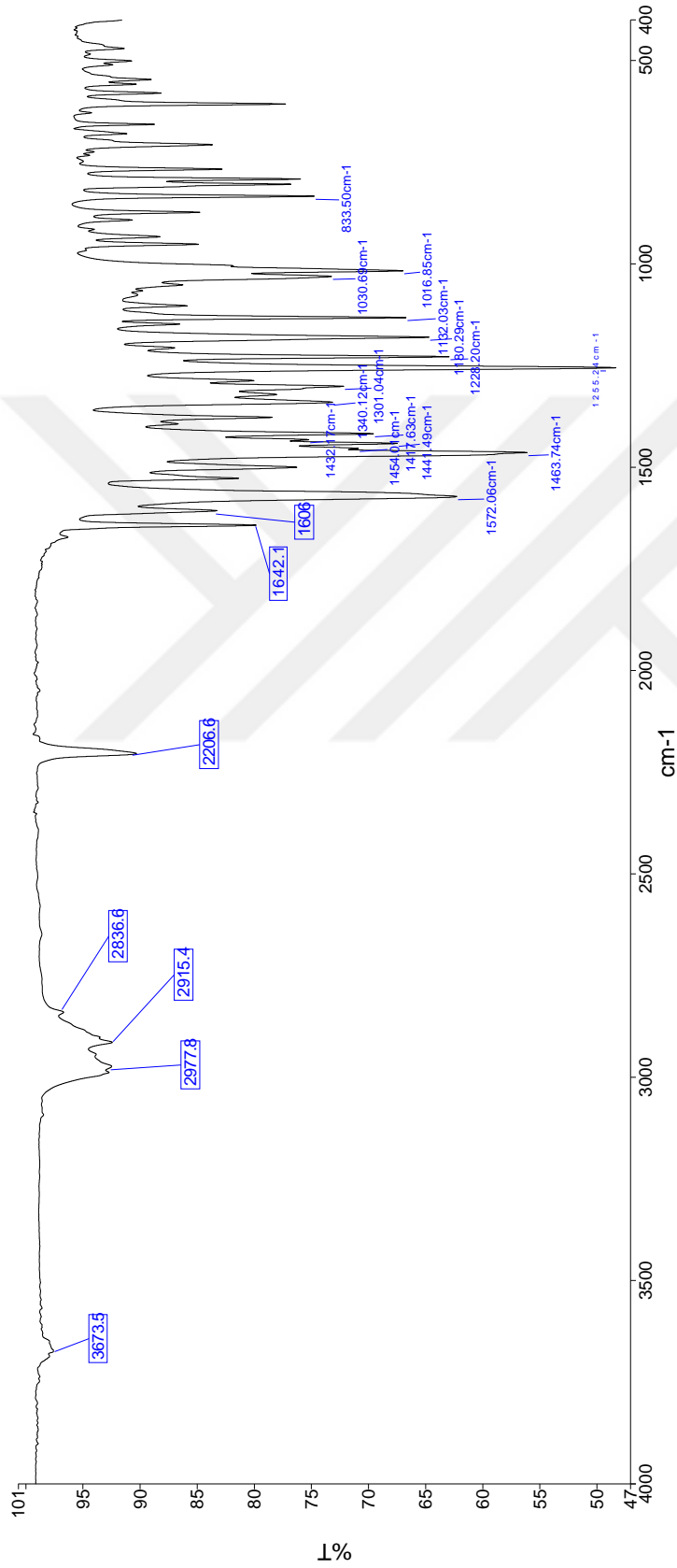
Name Description
medchem 191 Sample 191 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 11 Bileşik 11'e ait IR spektrumu



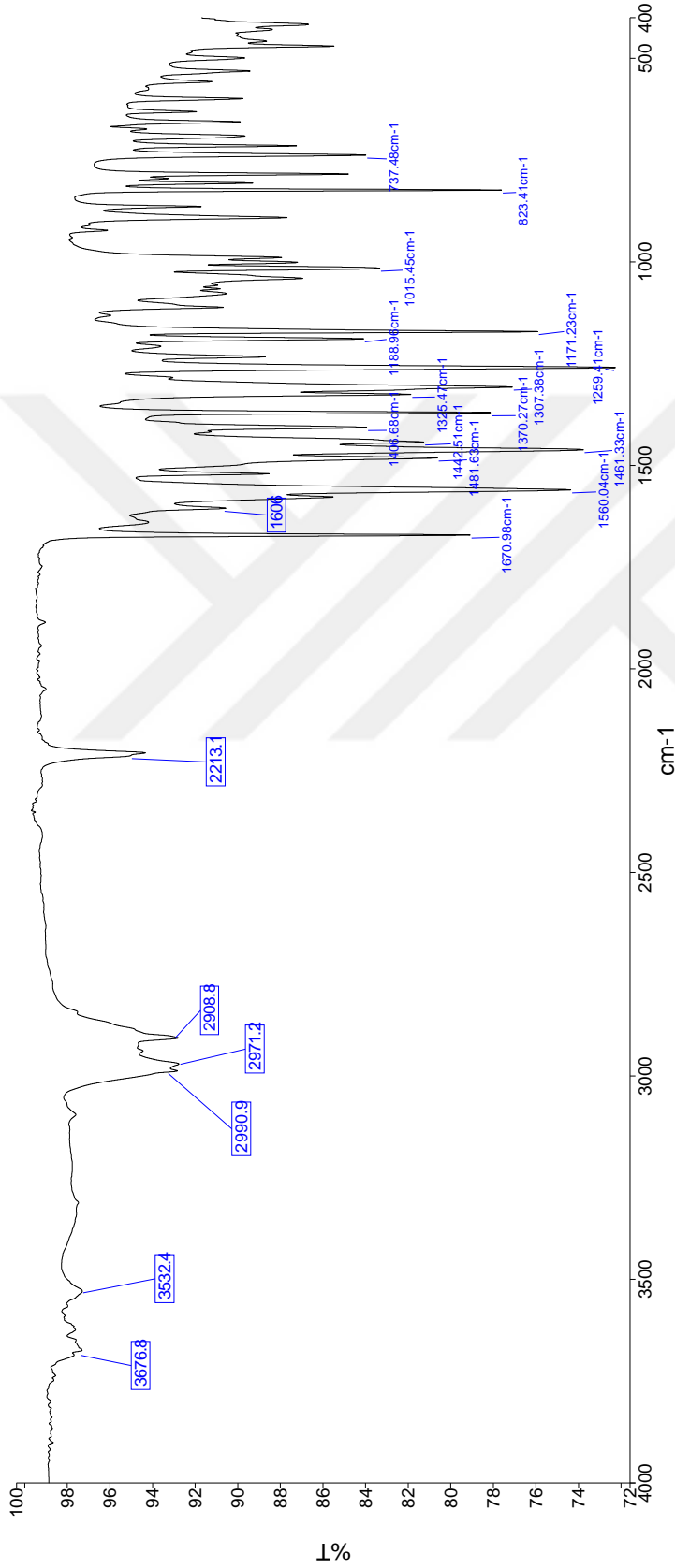
Name: medchem 192
Description: Sample 192 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 12 Bileşik 12'ye ait IR spektrumu



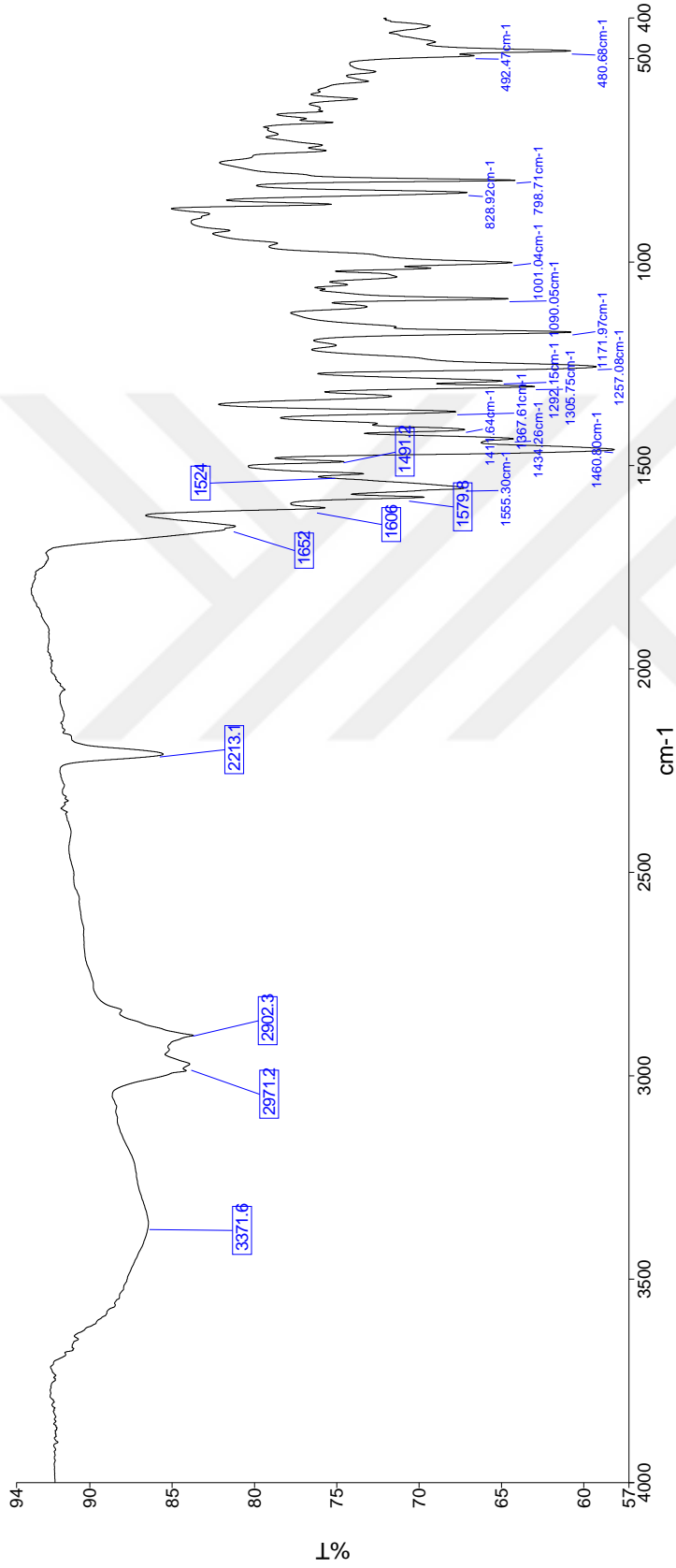
Name: medchem 193
Description: Sample 193 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 13 Bileşik 13'e ait IR spektrumu



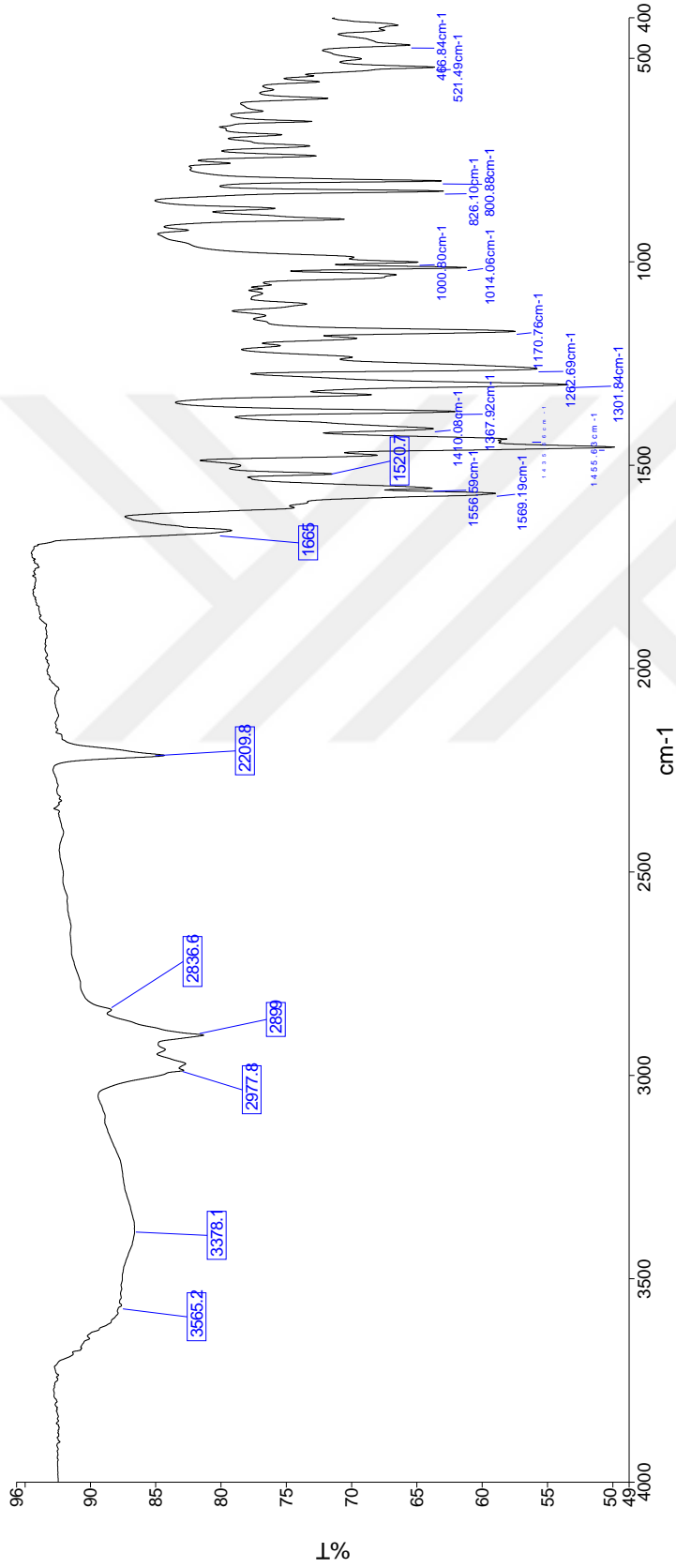
Name: medchem 194
Description: Sample 194 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 14 Bileşik 14'e ait IR spektrumu



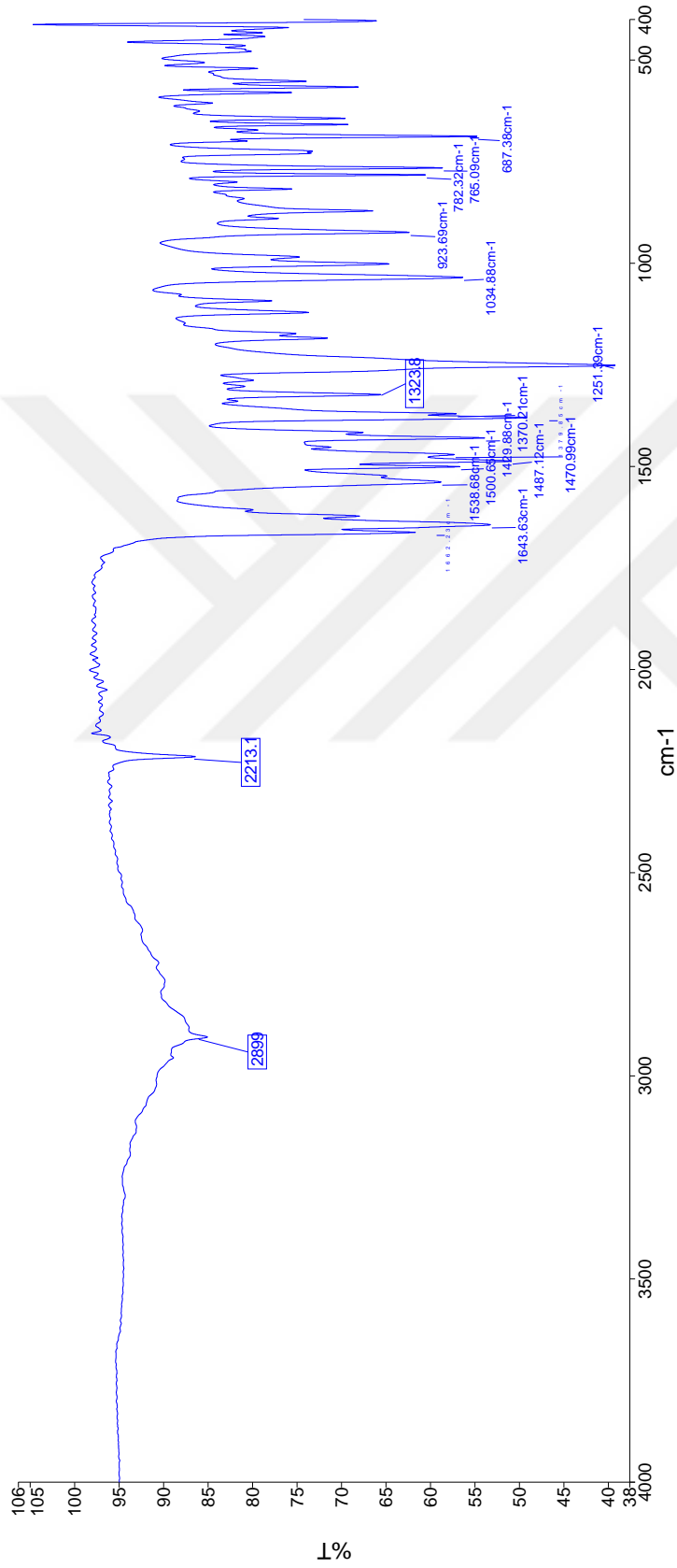
Name: medchem 195
Description: Sample 195 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 15 Bileşik 15'e ait IR spektrumu



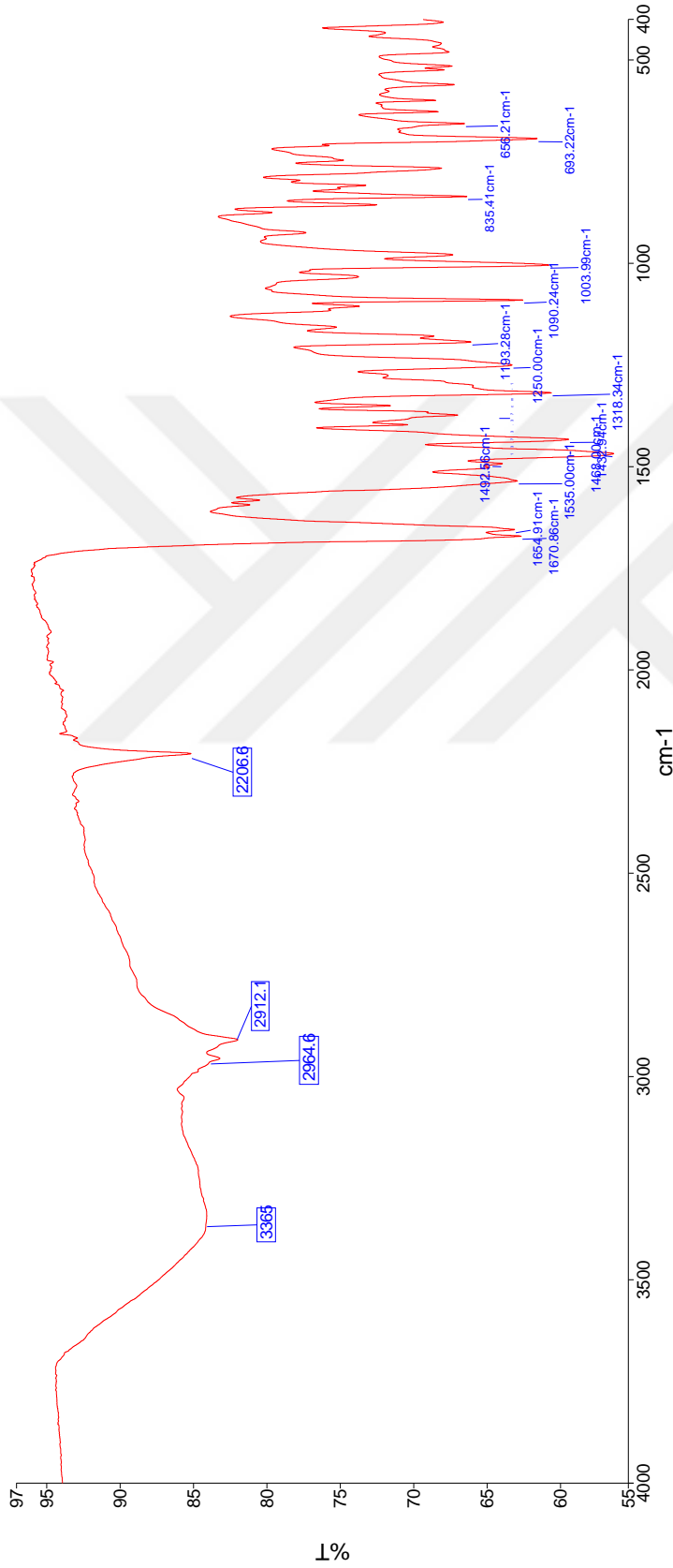
Name: medchem 196
Description: Sample 196 By medchem Date Monday, March 26 2018

Ek 16 Bileşik 16'ye ait IR spektrumu



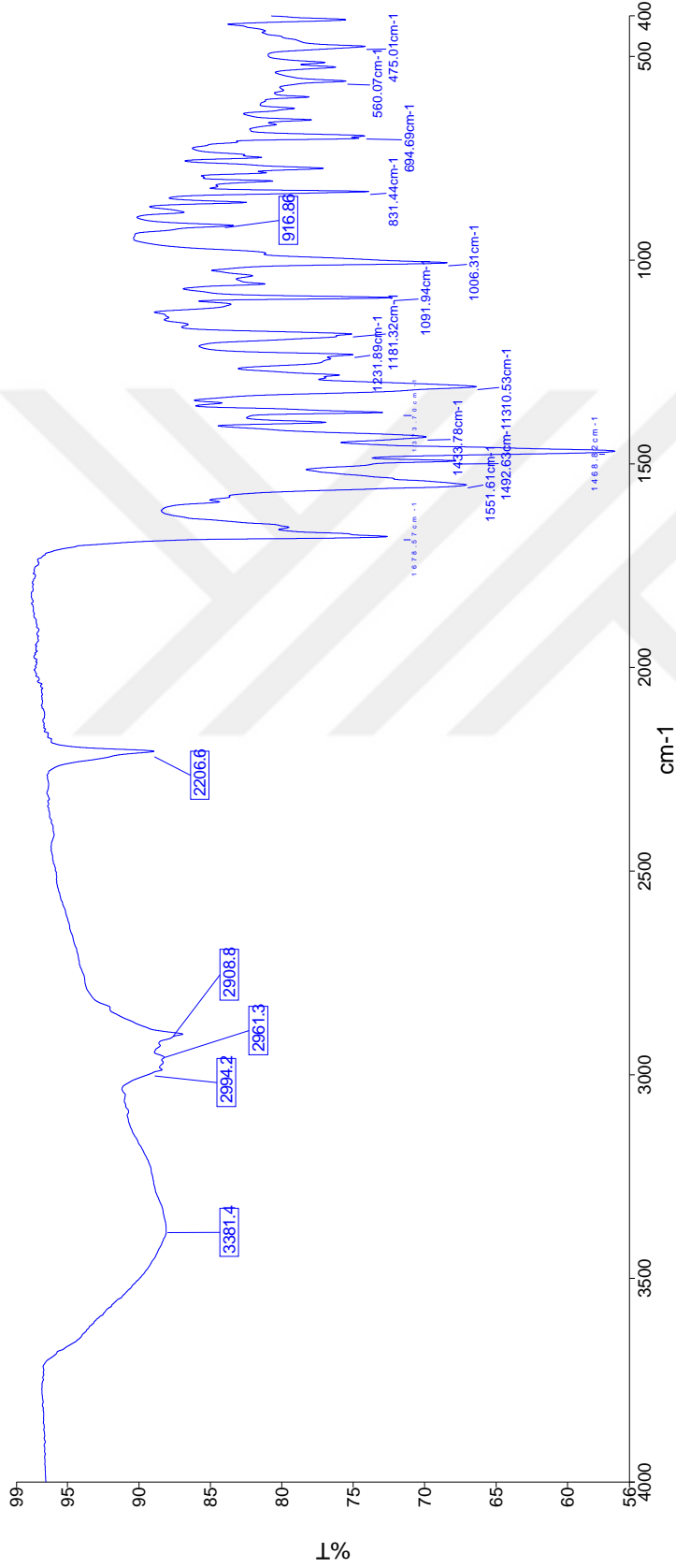
Name: medchem 07
Description: Sample 007 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 17 Bileşik 17'e ait IR spektrumu



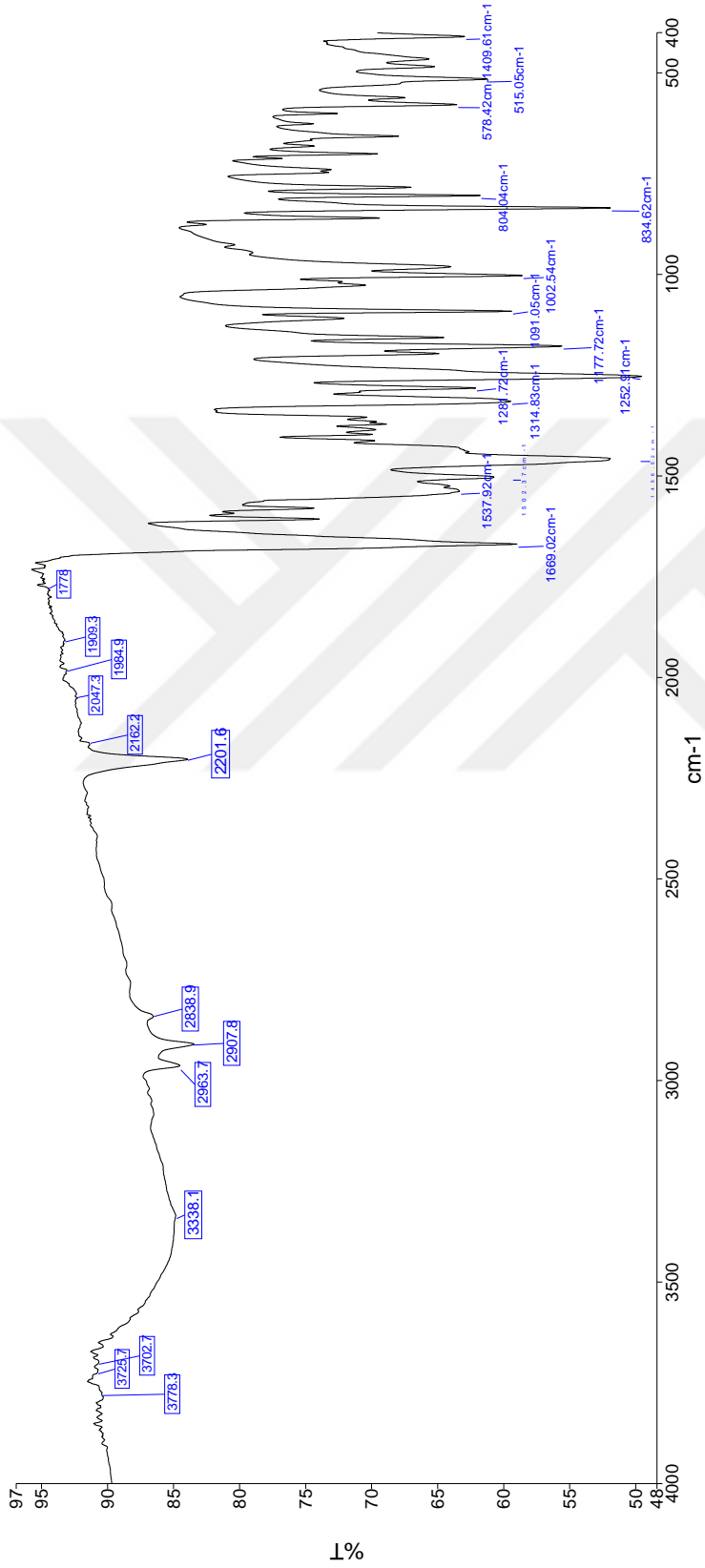
Name: medchem 01
Description: Sample 001 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 18 Bileşik 18'a ait IR spektrumu



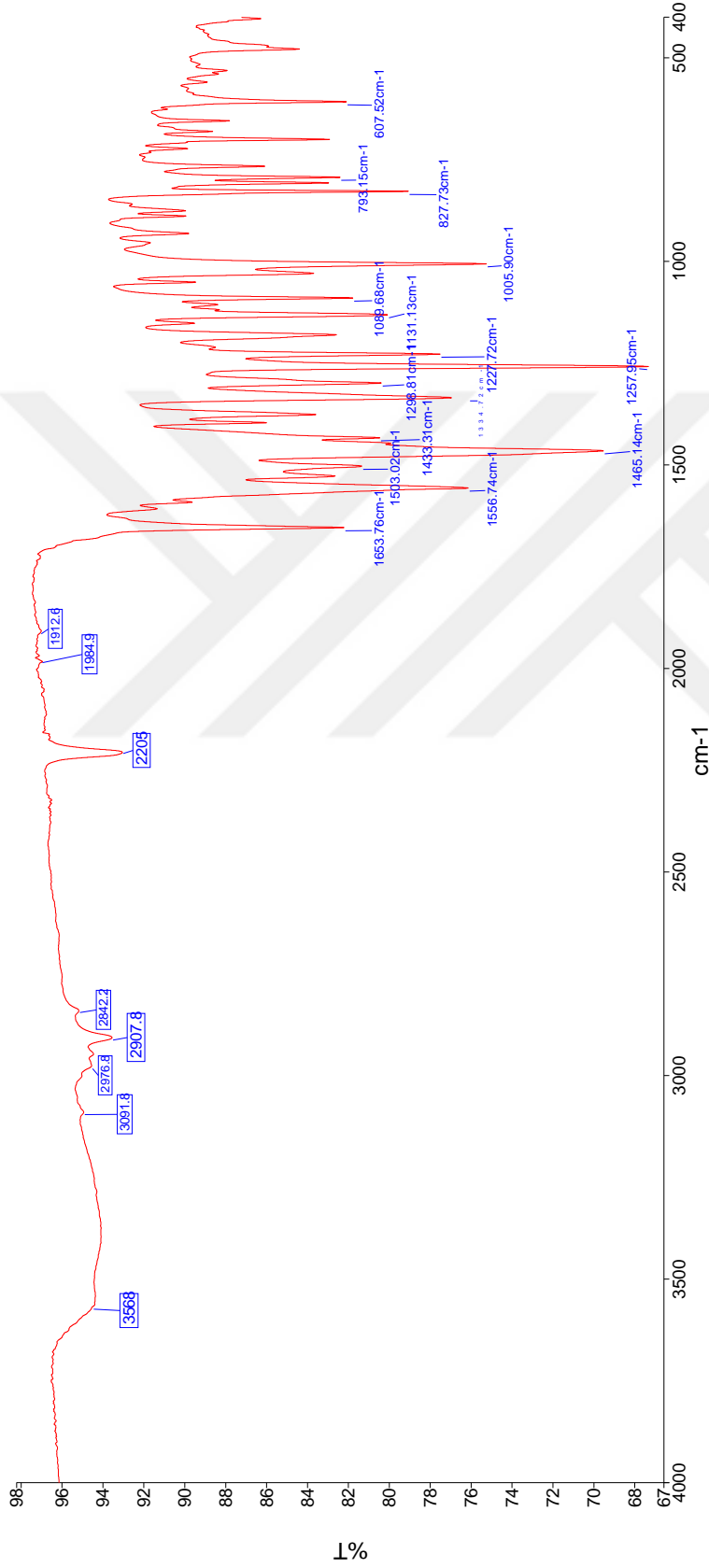
Name: medchem 02
Description: Sample 002 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 19 Bileşik 19'a ait IR spektrumu



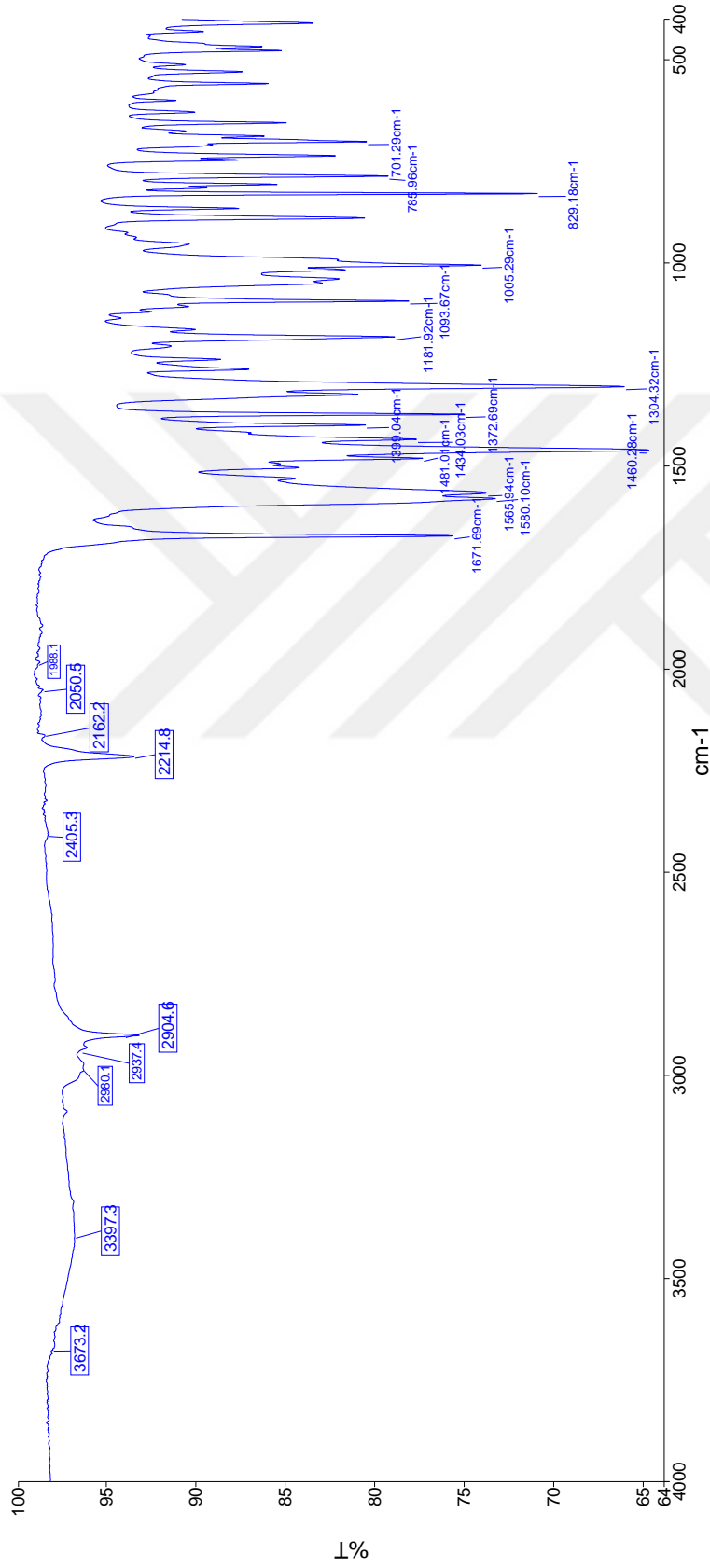
Name: medchem 249
Description: Sample 249 By medchem Date Thursday, February 07 2019

Ek 20 Bileşik 20'ye ait IR spektrumu



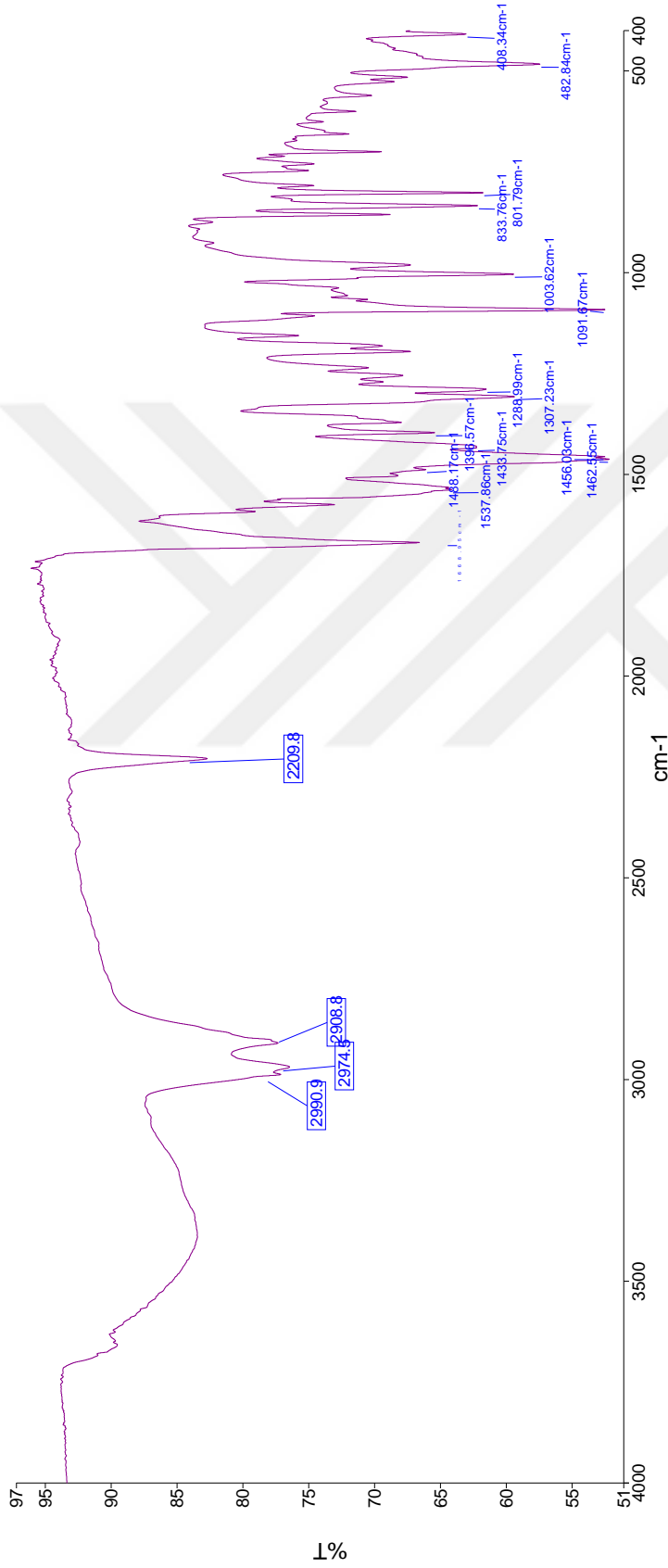
Name Description
medchem 250 Sample 250 By medchem Date Thursday, February 07 2019

Ek 21 Bileşik 21'e ait IR spektrumu



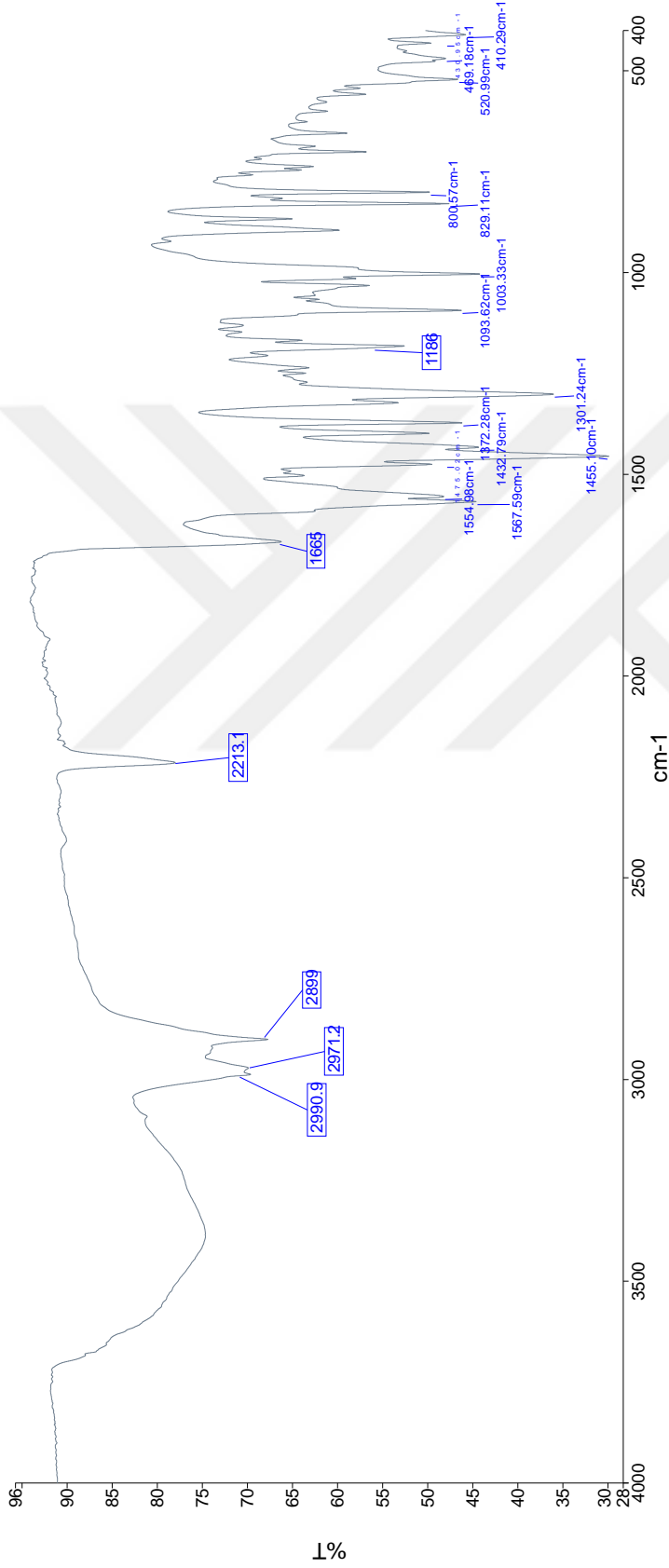
Name: medchem 251
Description: Sample 251 By medchem Date Thursday, February 07 2019

Ek 22 Bileşik 22'ye ait IR spektrumu



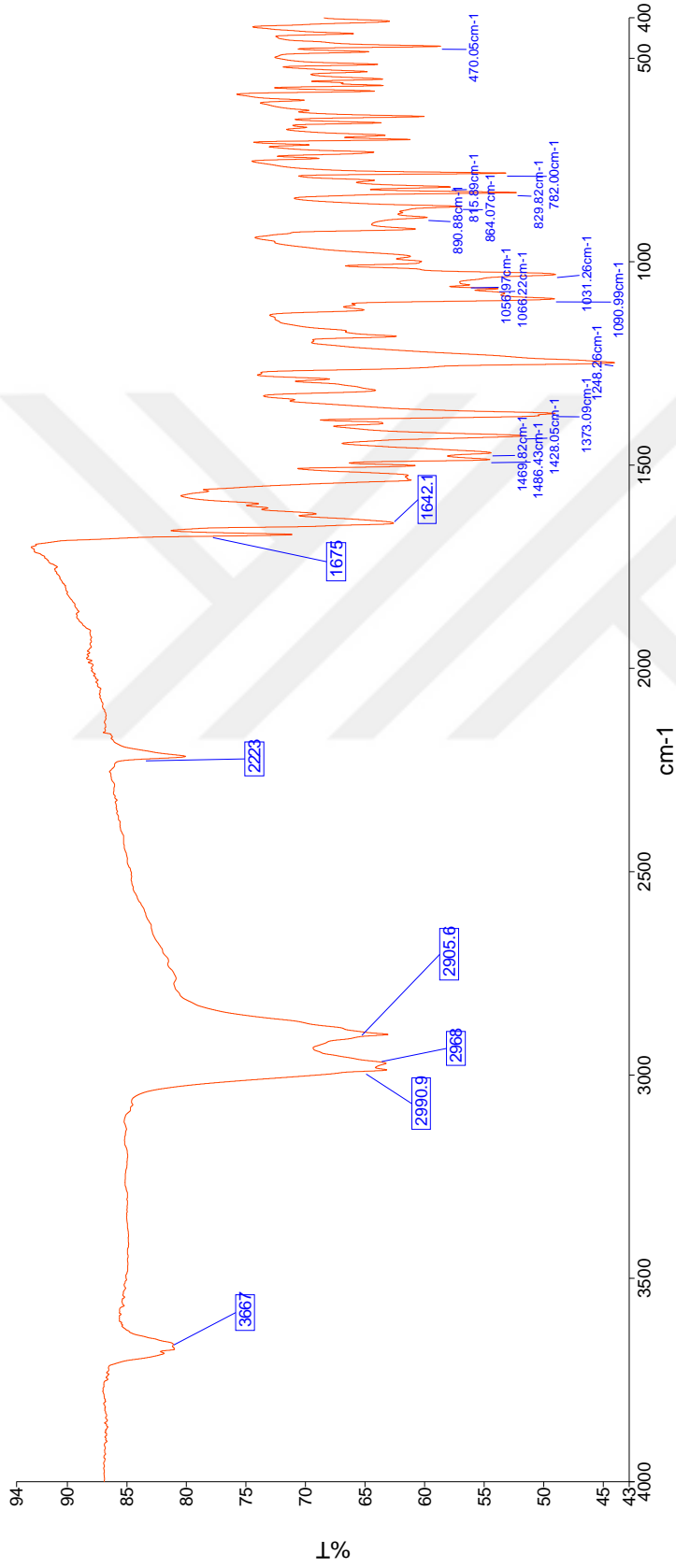
Name medchem 11 Description Sample 011 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 23 Bileşik 23'e ait IR spektrumu



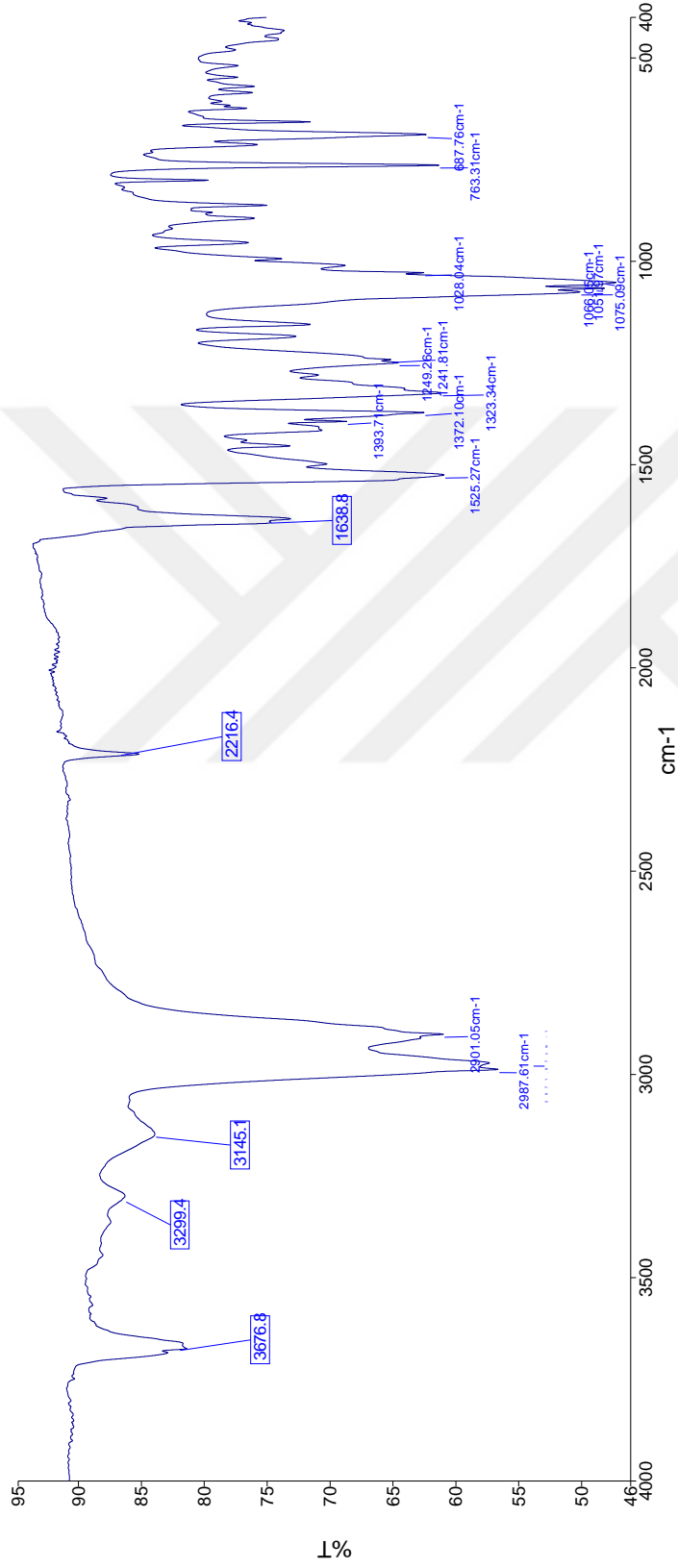
Name: medchem 12
Description: Sample 012 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 24 Bileşik 24'e ait IR spektrumu



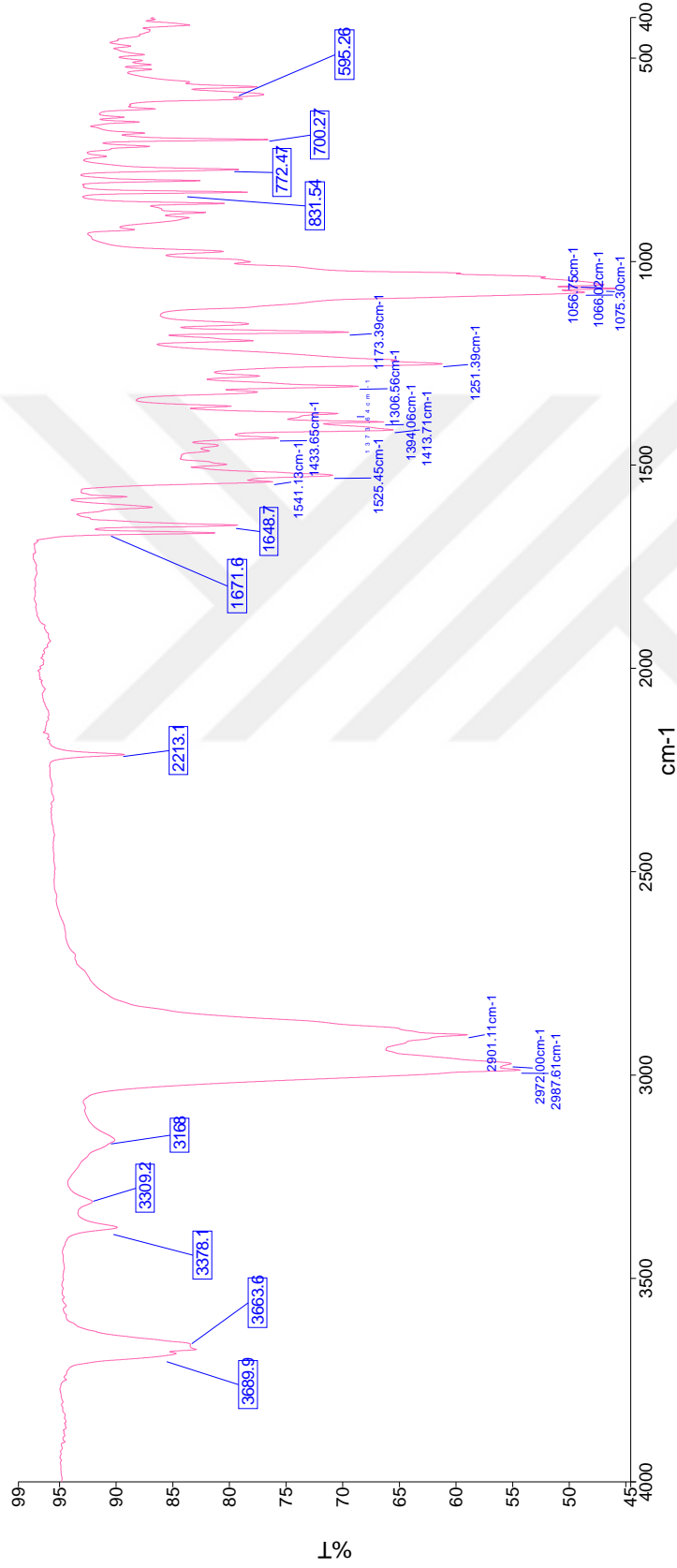
Name medchem 13
Description Sample 013 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 25 Bileşik 25'e ait IR spektrumu



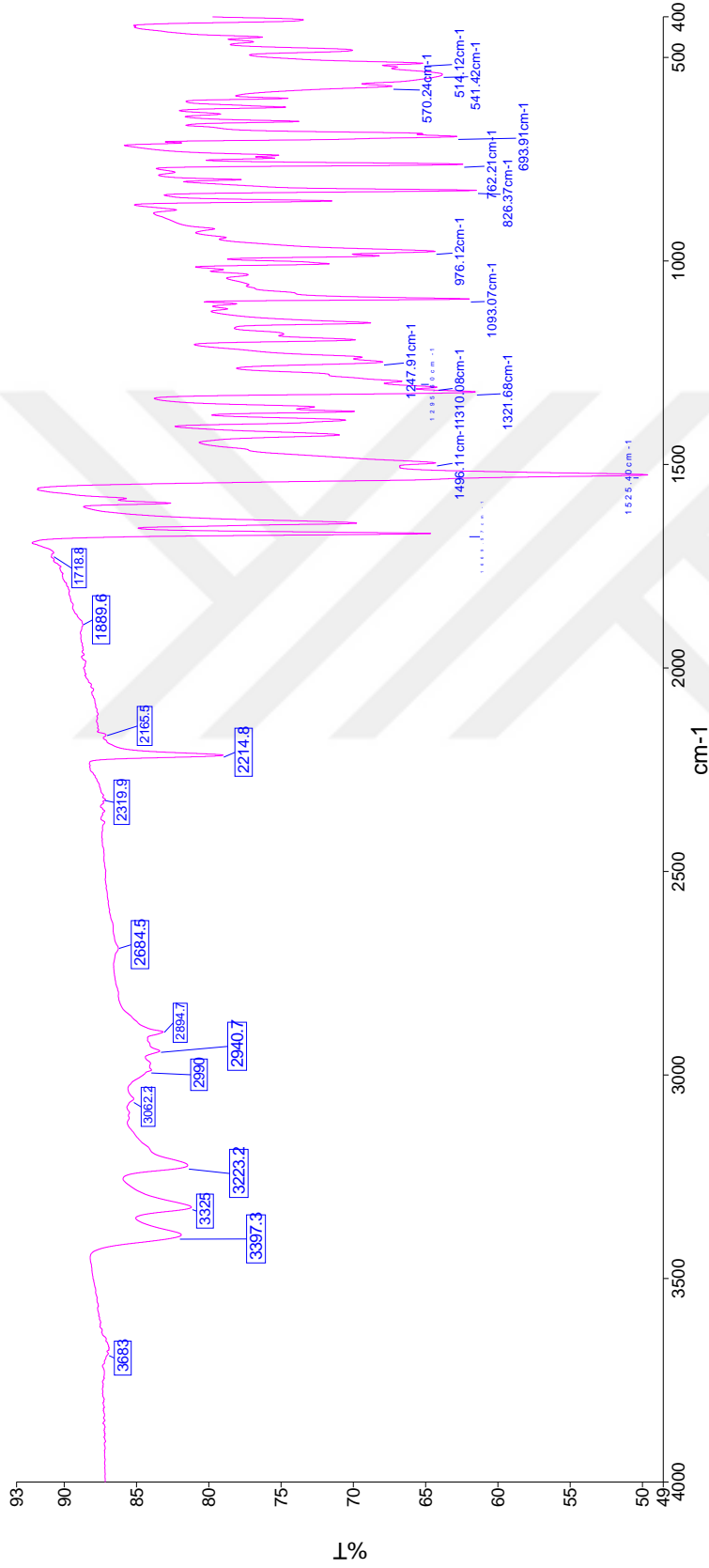
Name: medchem 14
Description: Sample 014 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 26 Bileşik 26'ya ait IR spektrumu



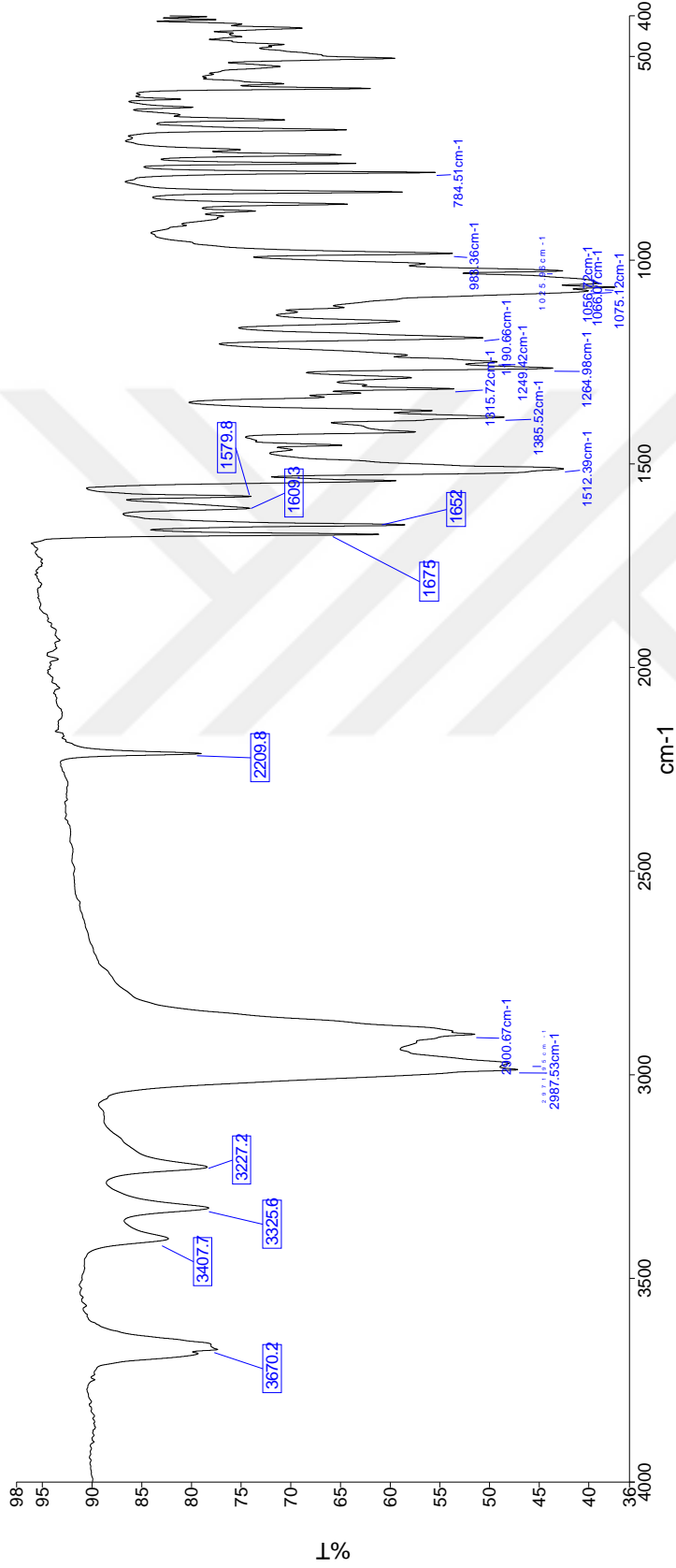
Name: medchem 15
 Description: Sample 015 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 27 Bileşik 27'ye ait IR spektrumu



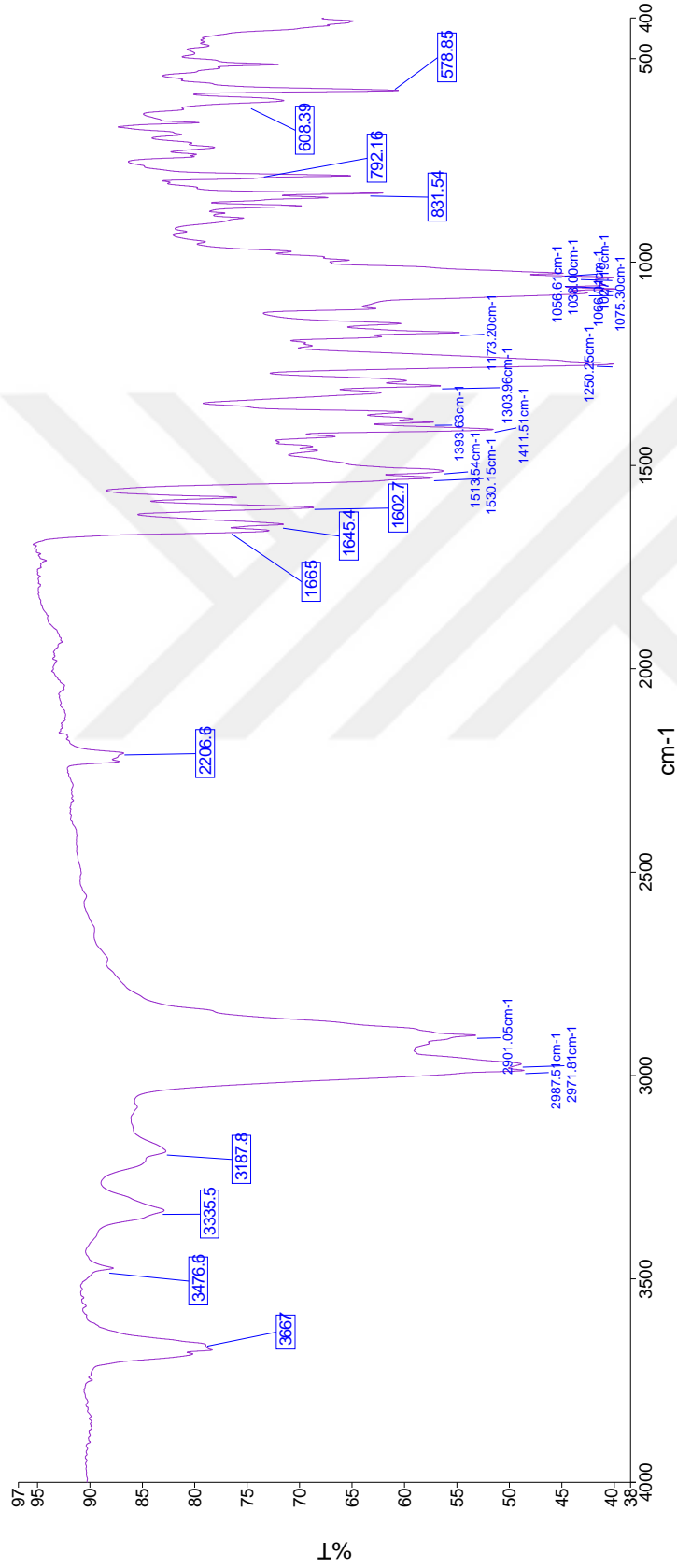
Name: medchem 252
Description: Sample 252 By medchem Date Thursday, February 07 2019

Ek 28 Bileşik 28'e ait IR spektrumu



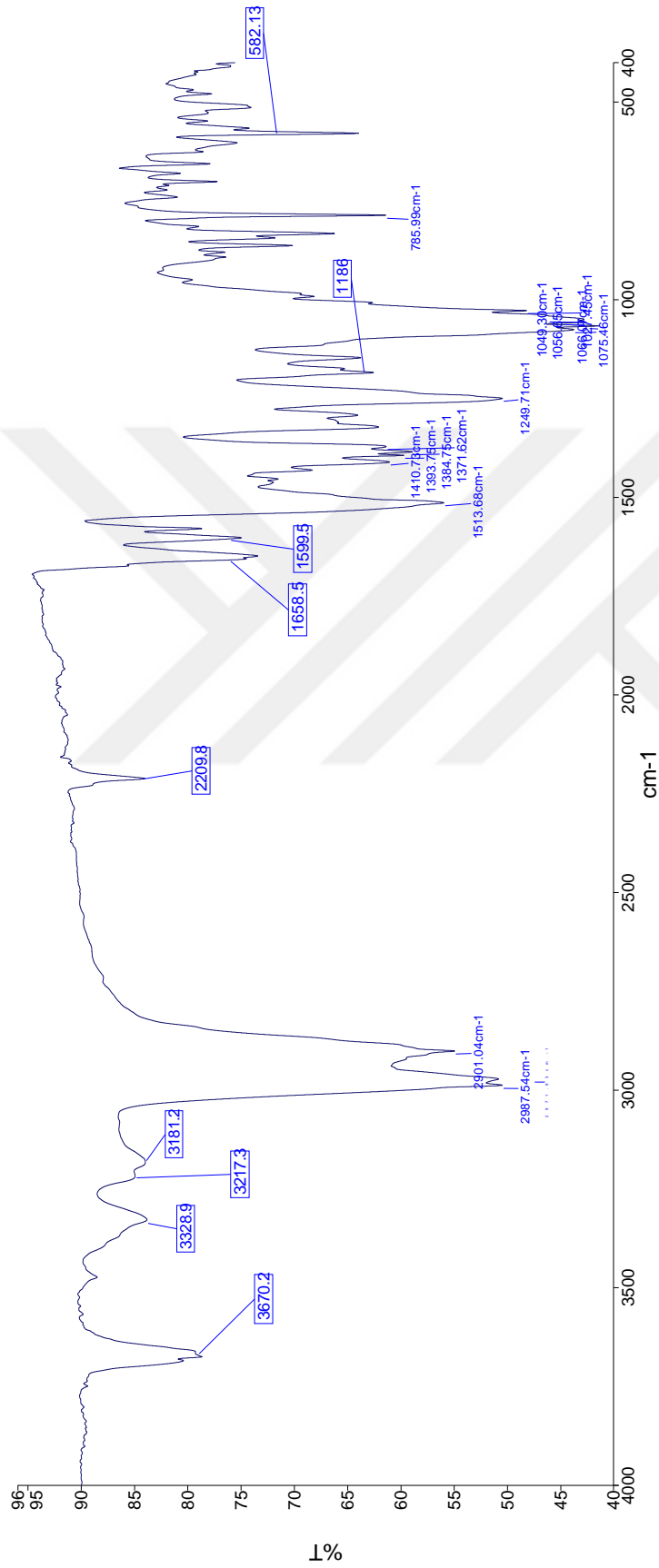
Name: medchem 17
Description: Sample 017 By medchem
Date: Tuesday, September 05 2017

Ek 29 Bileşik 29'a ait IR spektrumu



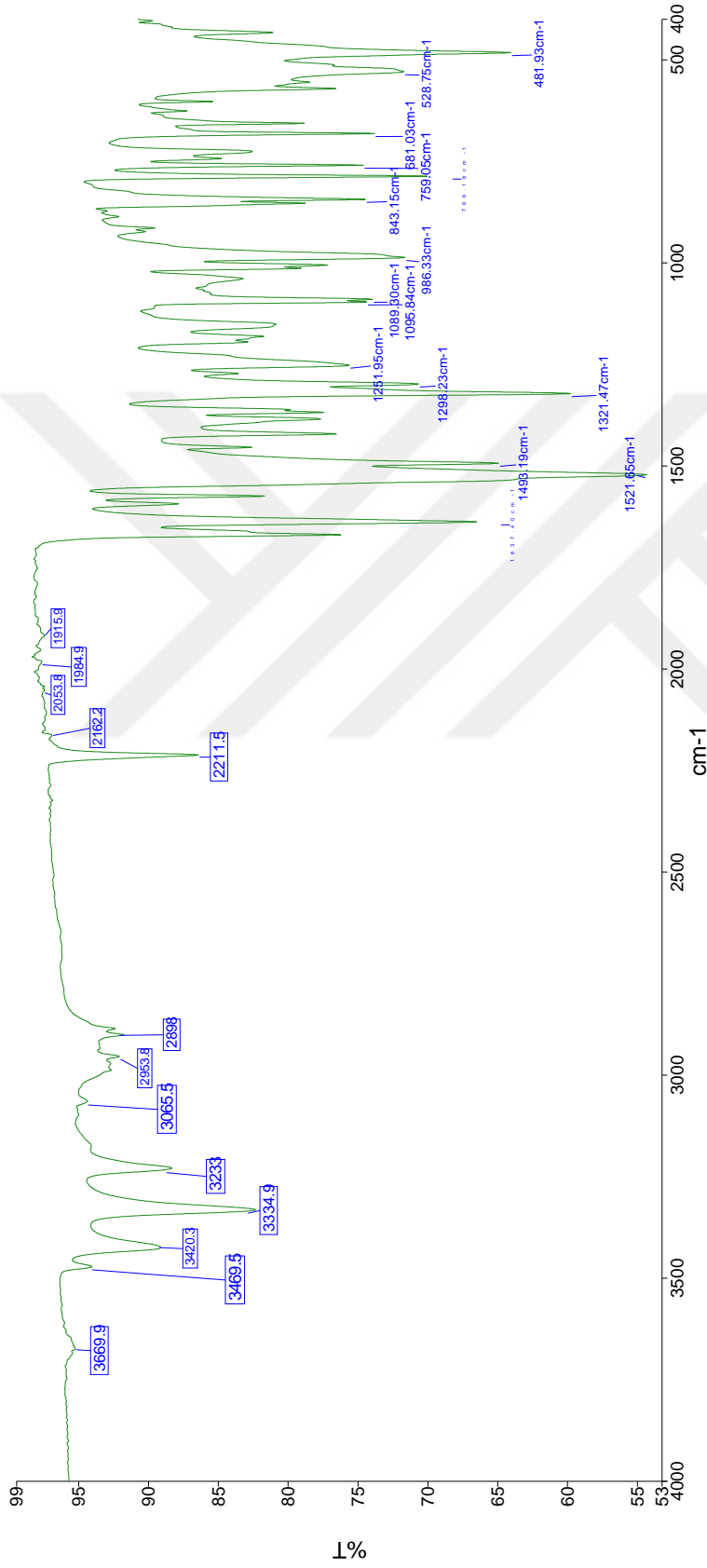
Name: medchem 18
Description: Sample 018 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 30 Bileşik 30'a ait IR spektrumu



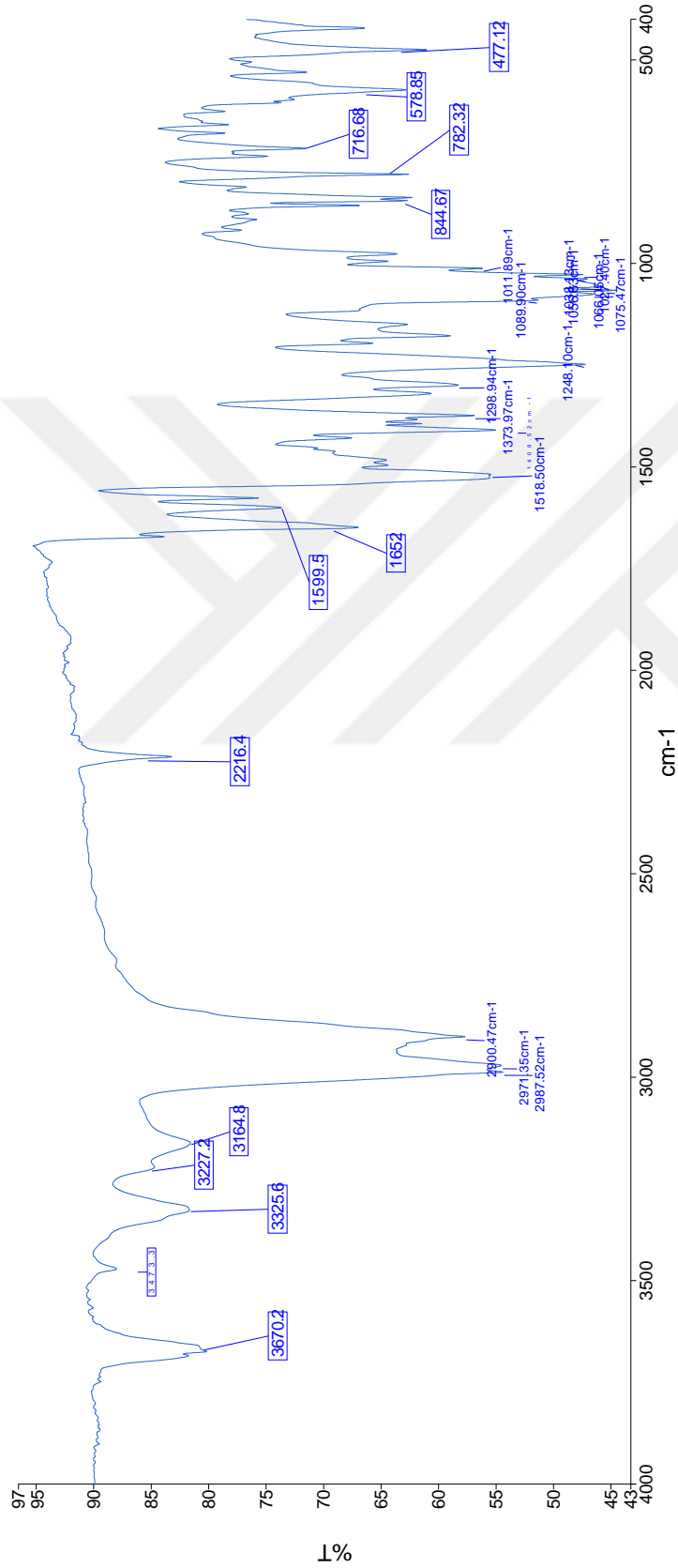
Name: medchem 19
Description: Sample 019 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 31 Bileşik 31'e ait IR spektrumu



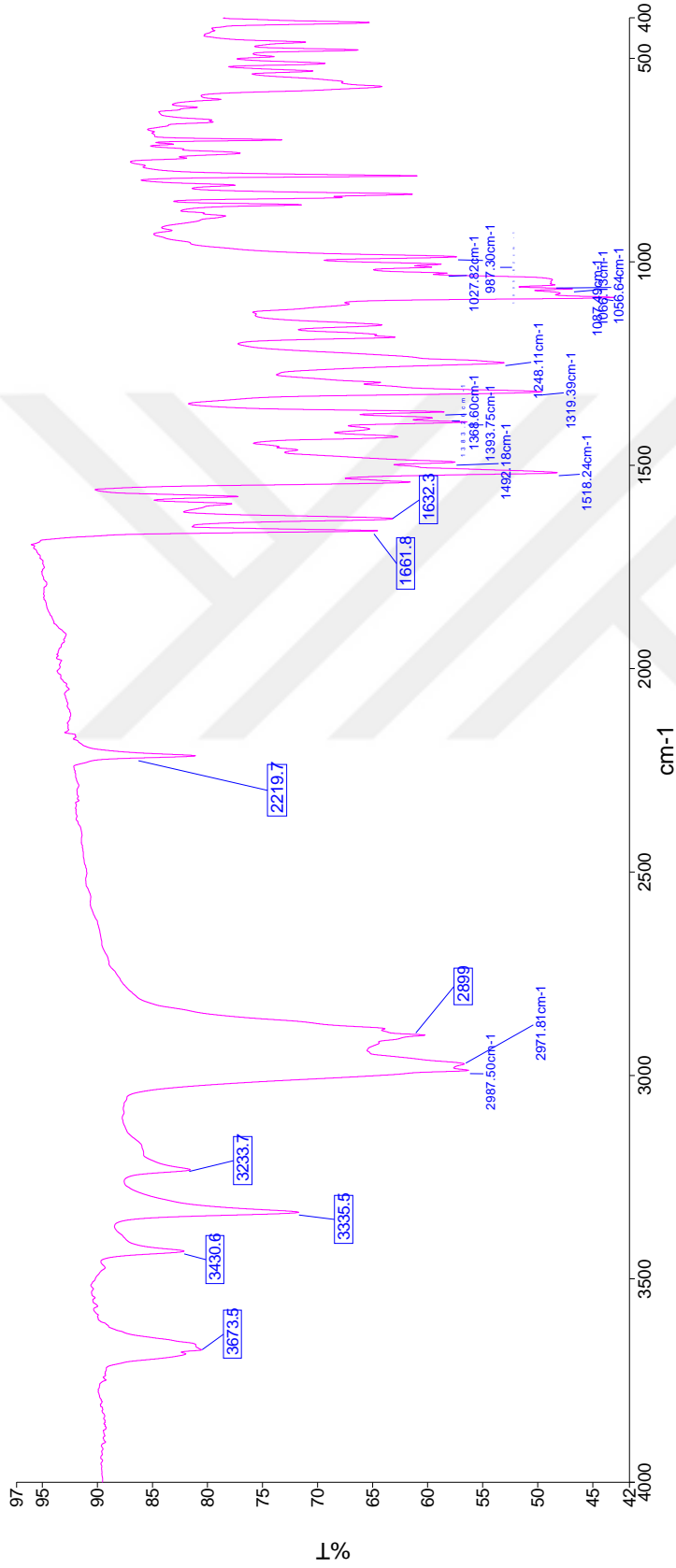
Name: medchem 253
Description: Sample 253 By medchem Date Thursday, February 07 2019

Ek 32 Bileşik 32'ye ait IR spektrumu



Name: medchem 21
Description: Sample 021 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 33 Bileşik 33'e ait IR spektrumu



Name: medchem 22
Description: Sample 022 By medchem Date Tuesday, September 05 2017

Ek 34 Bileşik 1'e ait ¹H-NMR spektrumu

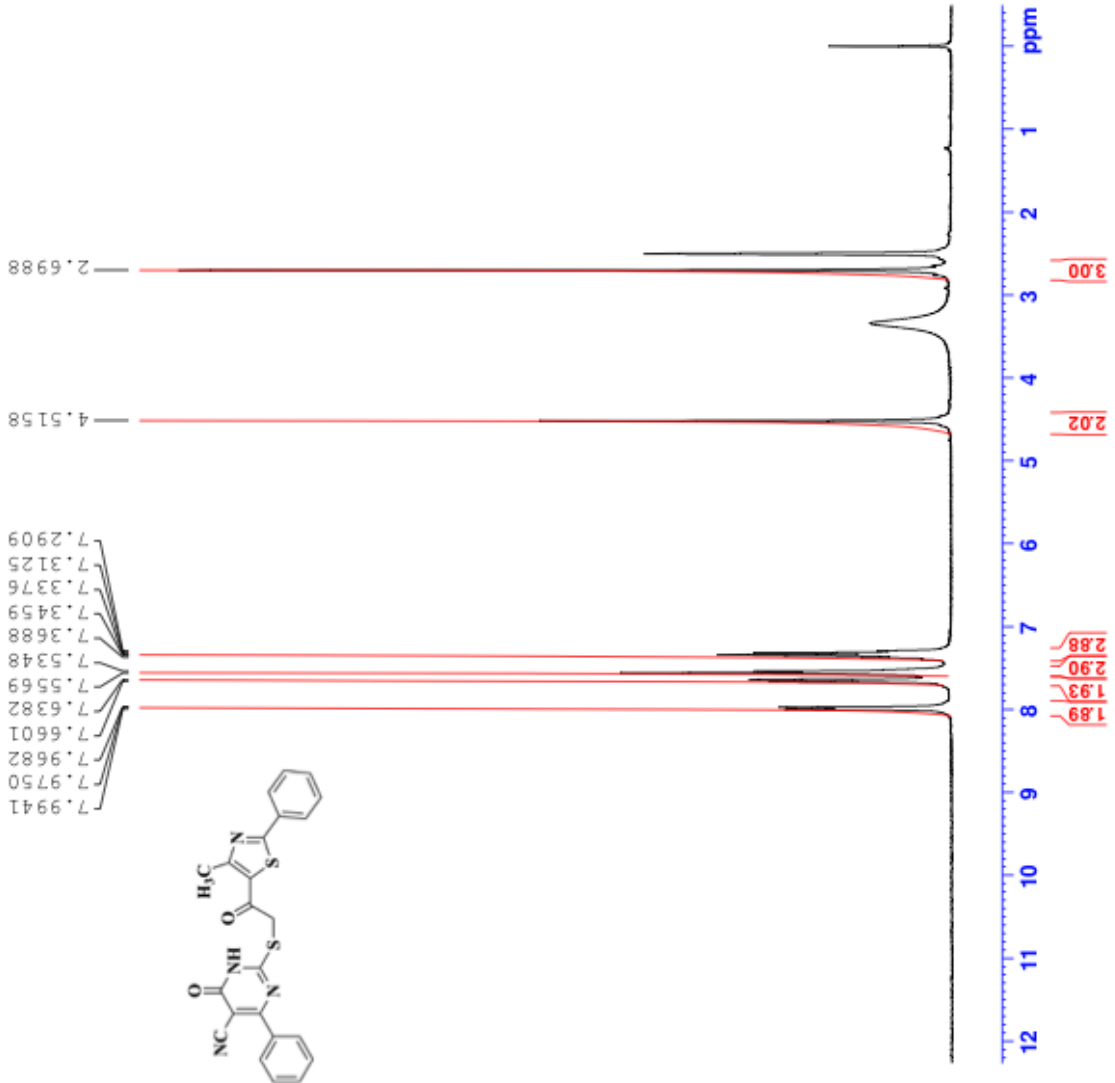


Current Data Parameters
 NAME Z-1
 EXPNO 1
 PROCNO 1

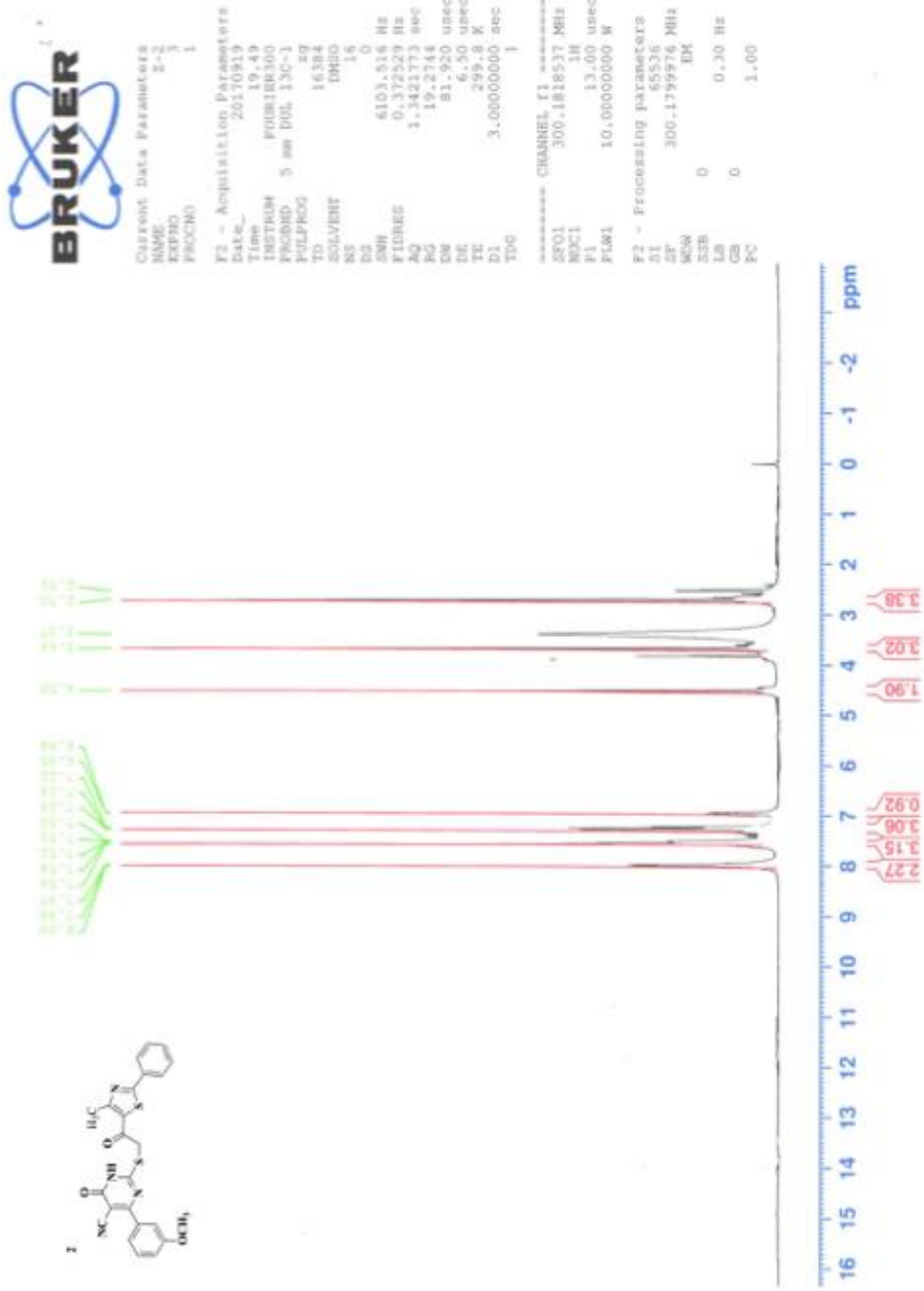
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170322
 Time 18.24
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372629 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 31.848
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 297.8 K
 D1 3.0000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 65836
 SF 300.1800000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 FC 1.00



Ek 35 Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Ek 36 Bileşik 3'e ait ¹H-NMR spektrumu

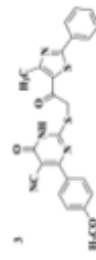
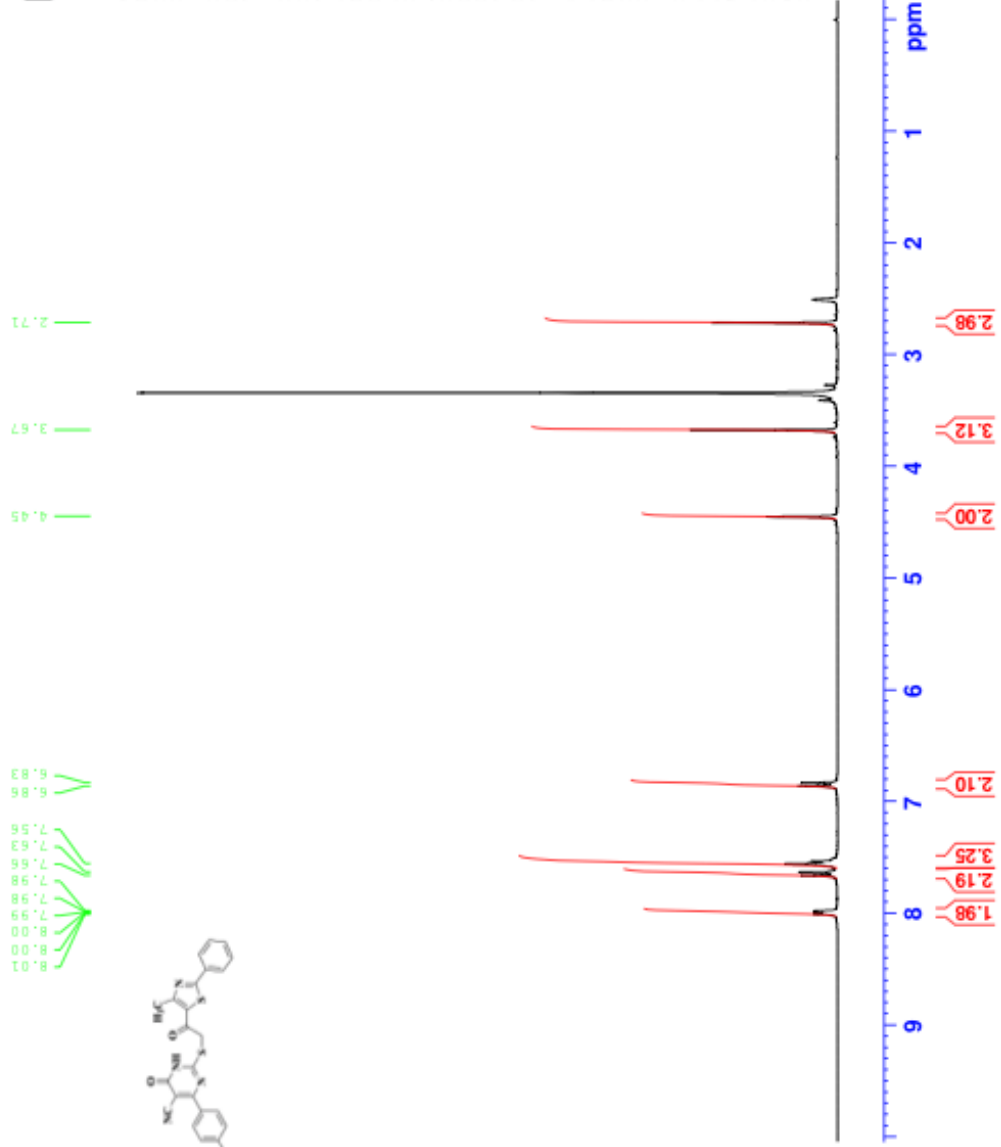


Current Data Parameters
 NAME Z-3
 EXPNO 1
 FPROGNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time_ 14.42
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 18.1786
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1799990 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 FC 1.00



8.01
8.00
8.00
7.99
7.98
7.98
7.98
7.66
7.63
7.56
5.88
5.83

1.98
2.19
3.25
2.10
2.00
3.12
2.98

Ek 37 Bileşik 4'e ait ¹H-NMR spektrumu

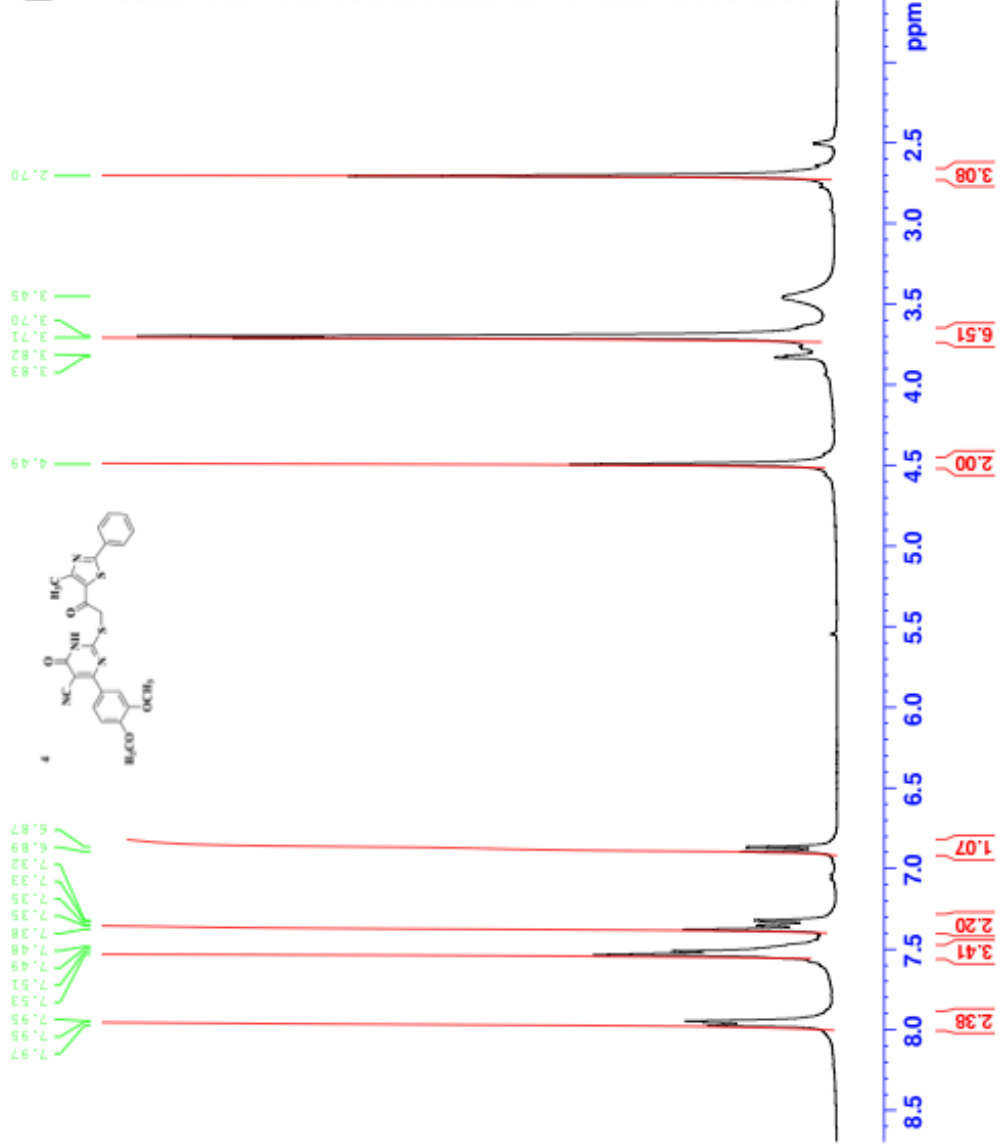


Current Data Parameters
 NAME Z-4
 EXPNO 1
 FPCNO 1

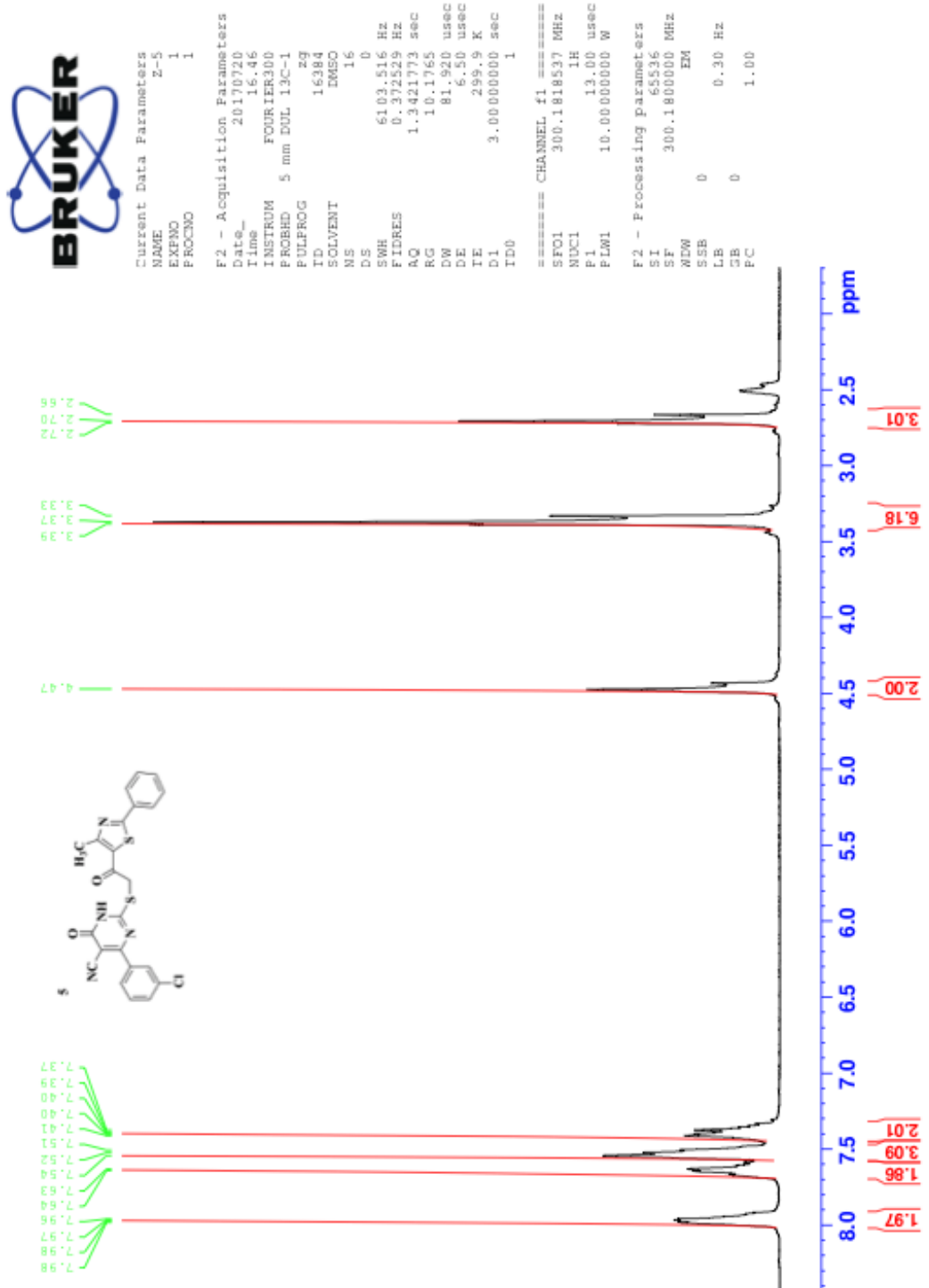
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 15.44
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 6.12477
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1800000 MHz
 EQ
 MSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Ek 38 Bileşik 5'e ait ¹H-NMR spektrumu



Ek 39 Bileşik 6'ya ait ¹H-NMR spektrumu

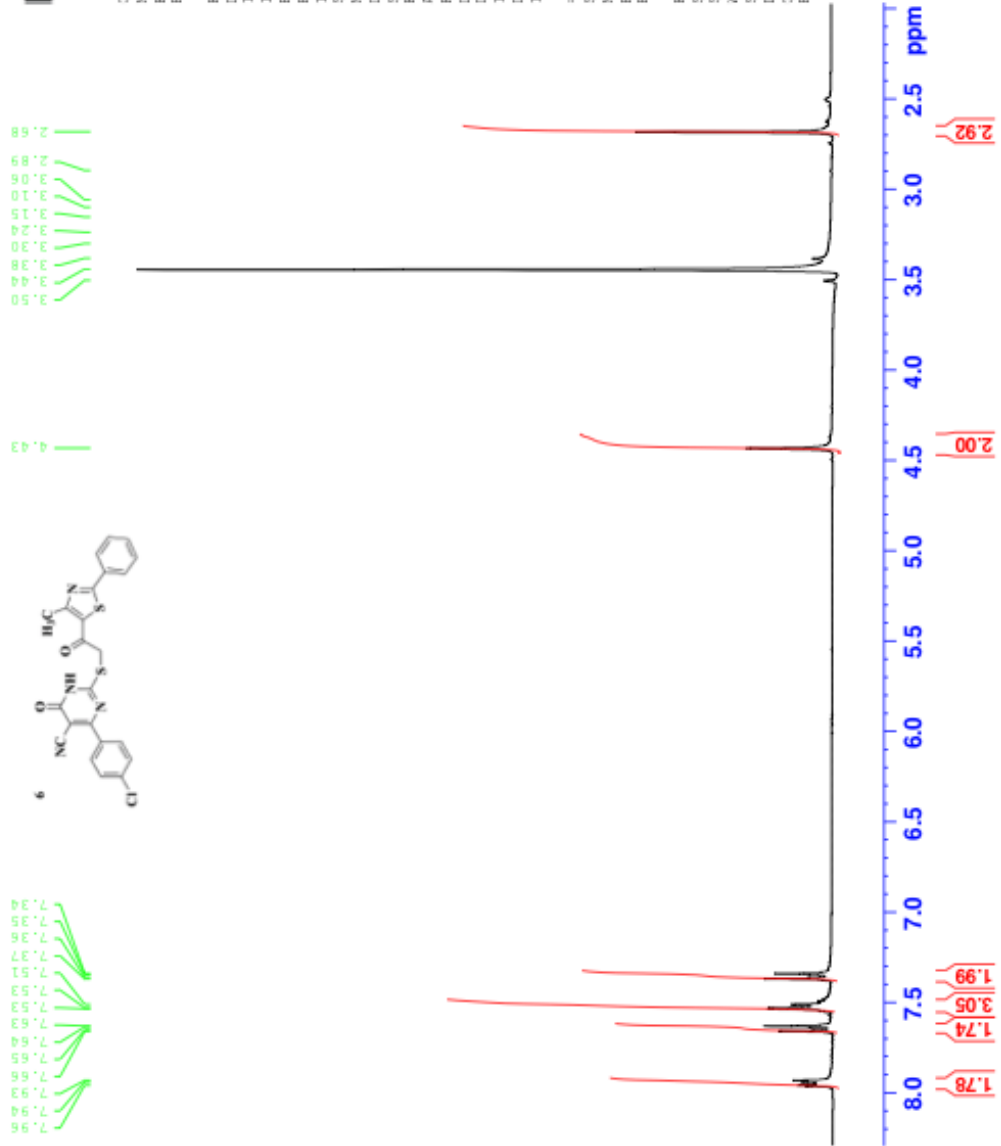


Current Data Parameters
 NAME Z-6
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 17.47
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 3.981
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1800000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Ek 40 Bileşik 7'ye ait ¹H-NMR spektrumu

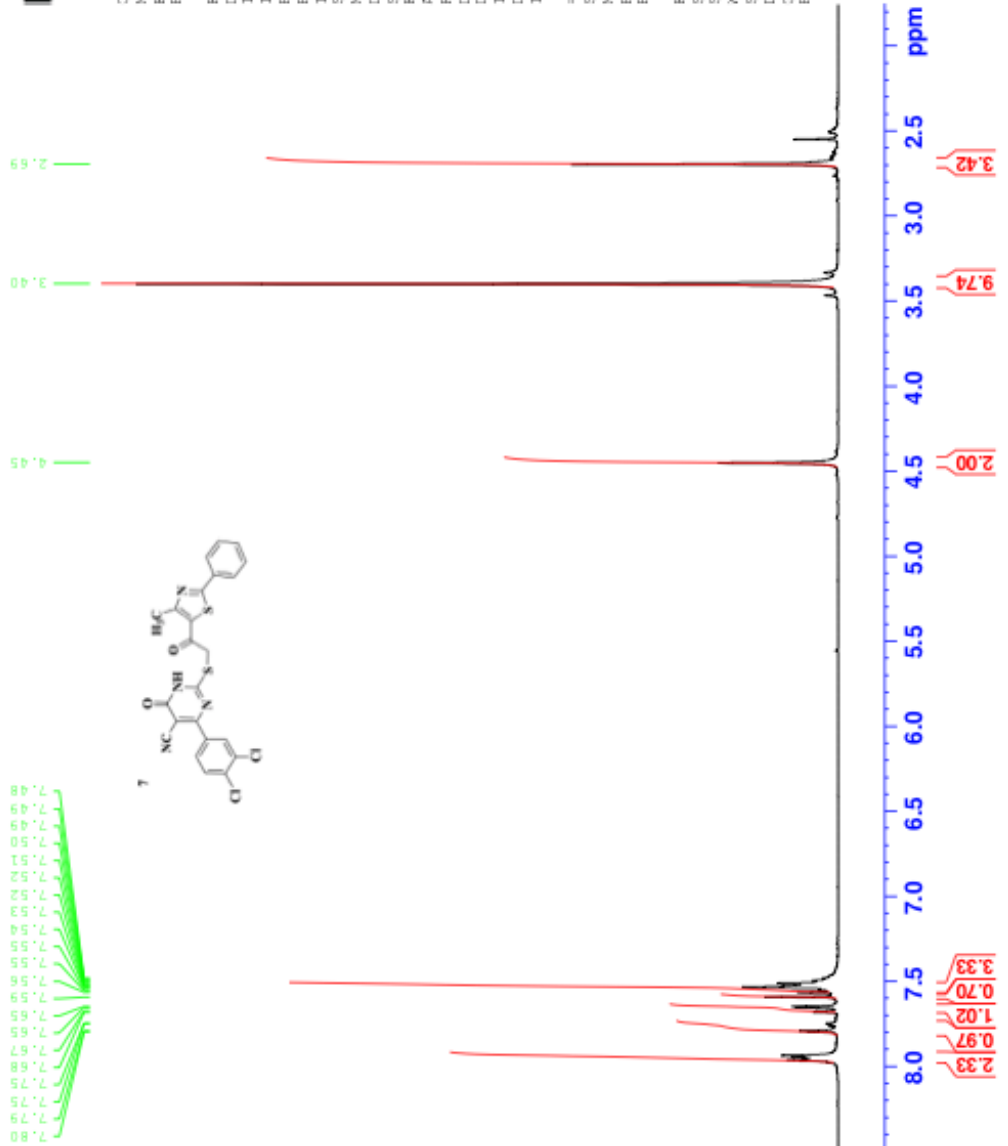
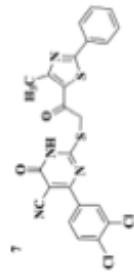


Current Data Parameters
 NAME Z-7
 EXPNO 1
 PROCNO 1

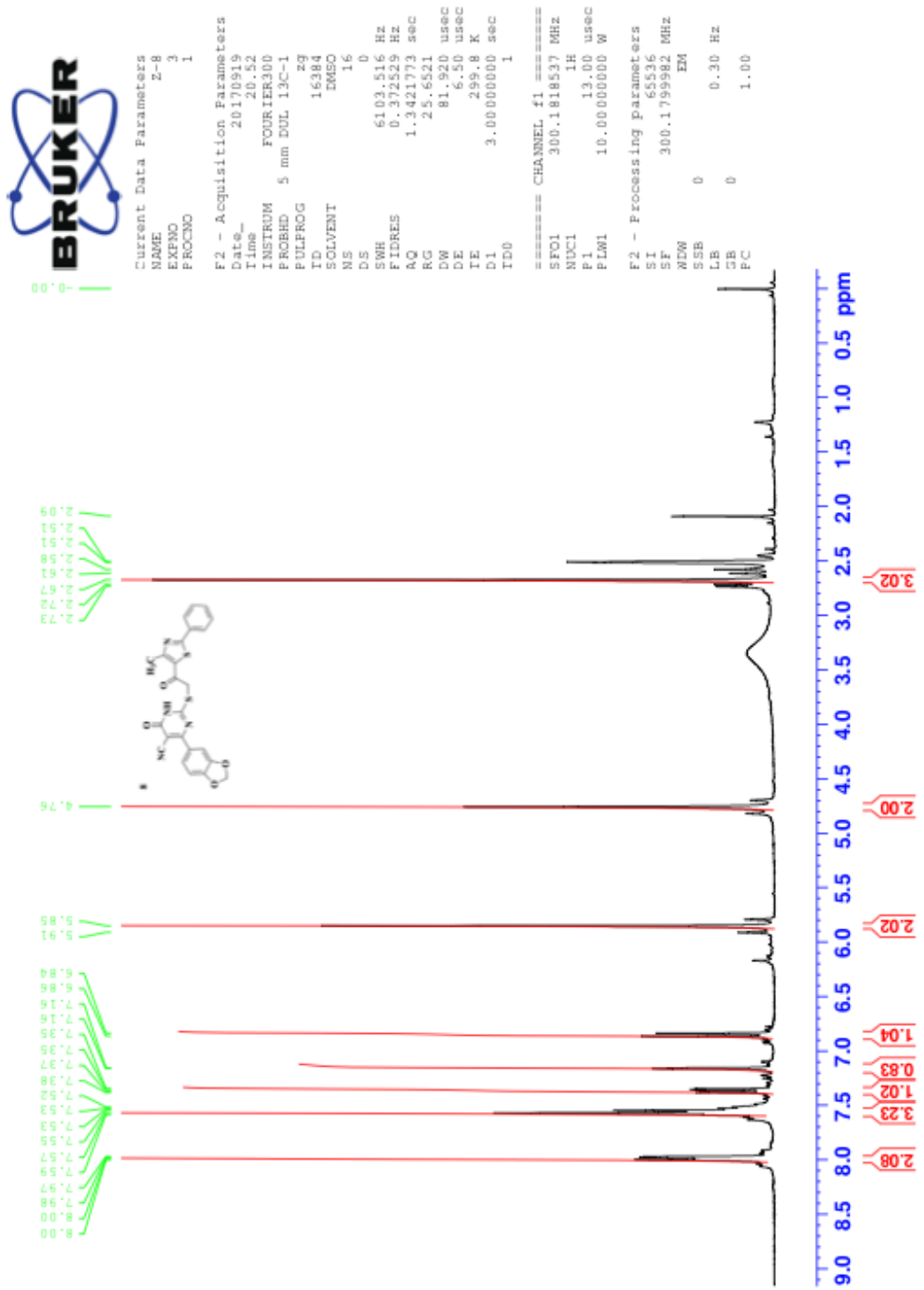
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 19.48
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 7.88627
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 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 8'e ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Ek 42 Bileşik 9'a ait ¹H-NMR spektrumu

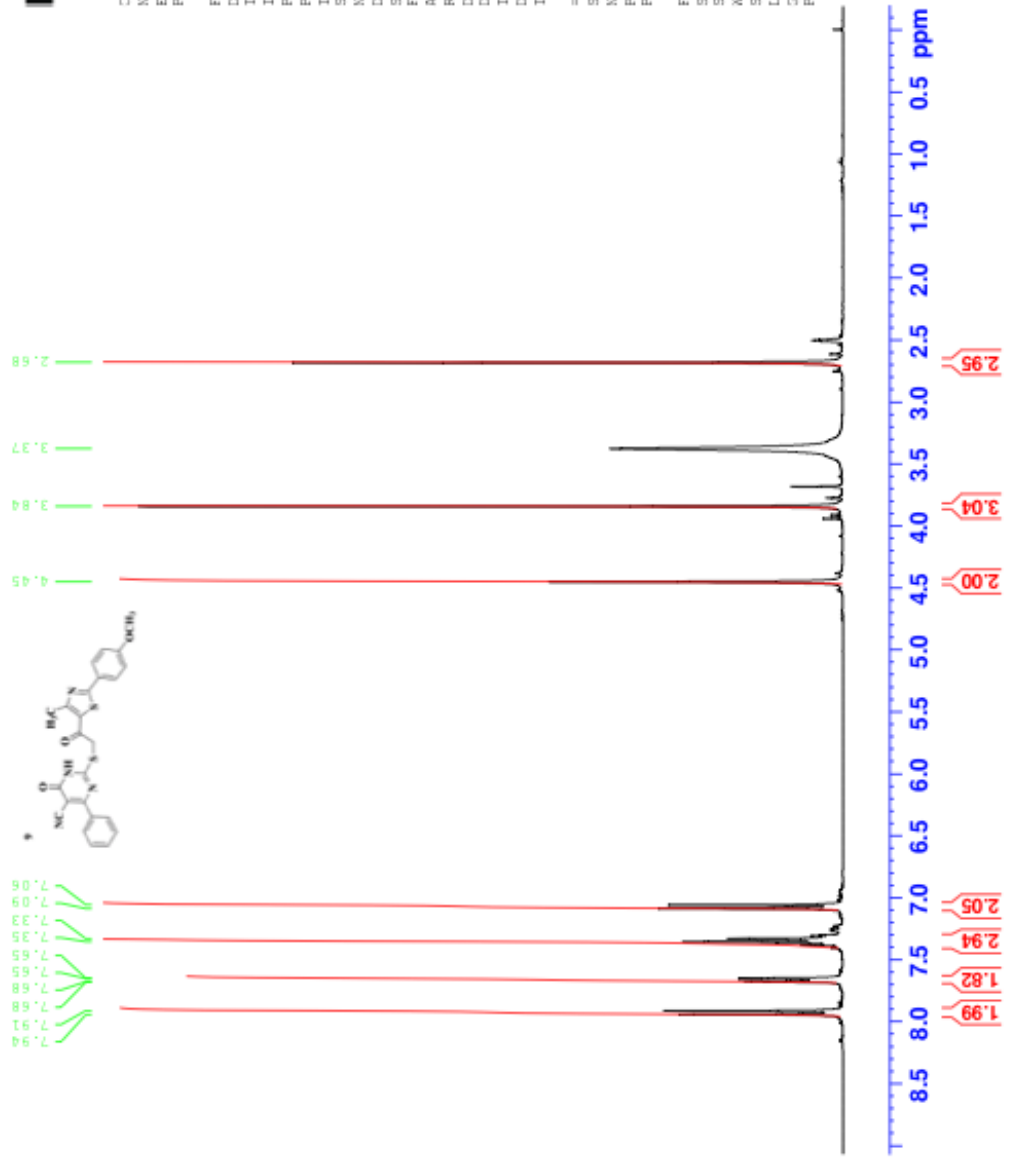
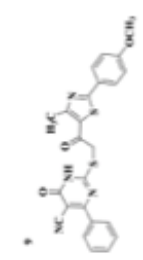


Current Data Parameters
 NAME 2-9
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time_ 19.51
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372429 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 11.4859
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 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
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Ek 44 Bileşik 11'e ait ¹H-NMR spektrumu

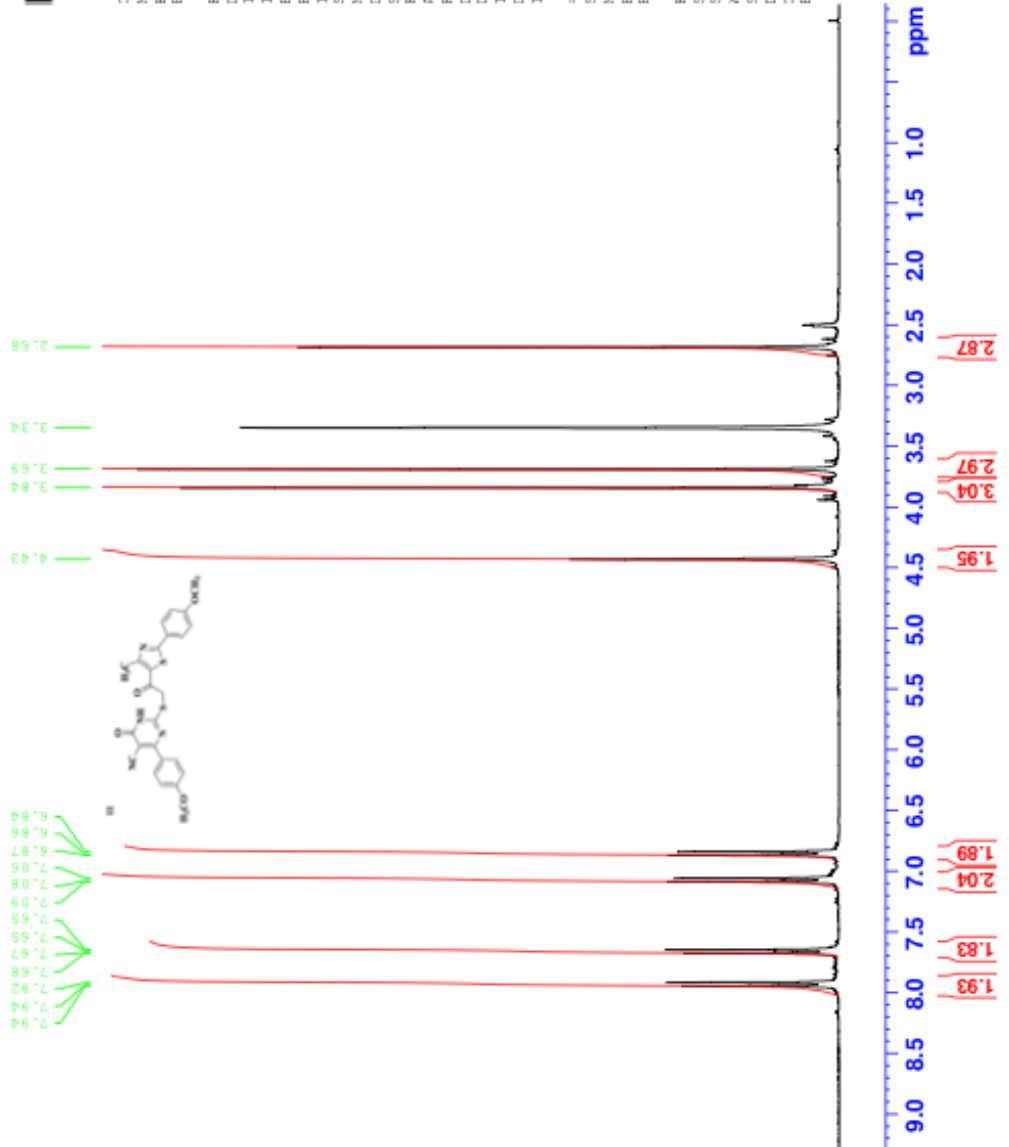


Current Data Parameters
 NAME Z-11
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 21.55
 INSTRUM FOURIER300
 PROBEHD 5 mm BBL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 13.3438
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1318537 MHz
 NUCL1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 45 Bileşik 12'ye ait ¹H-NMR spektrumu

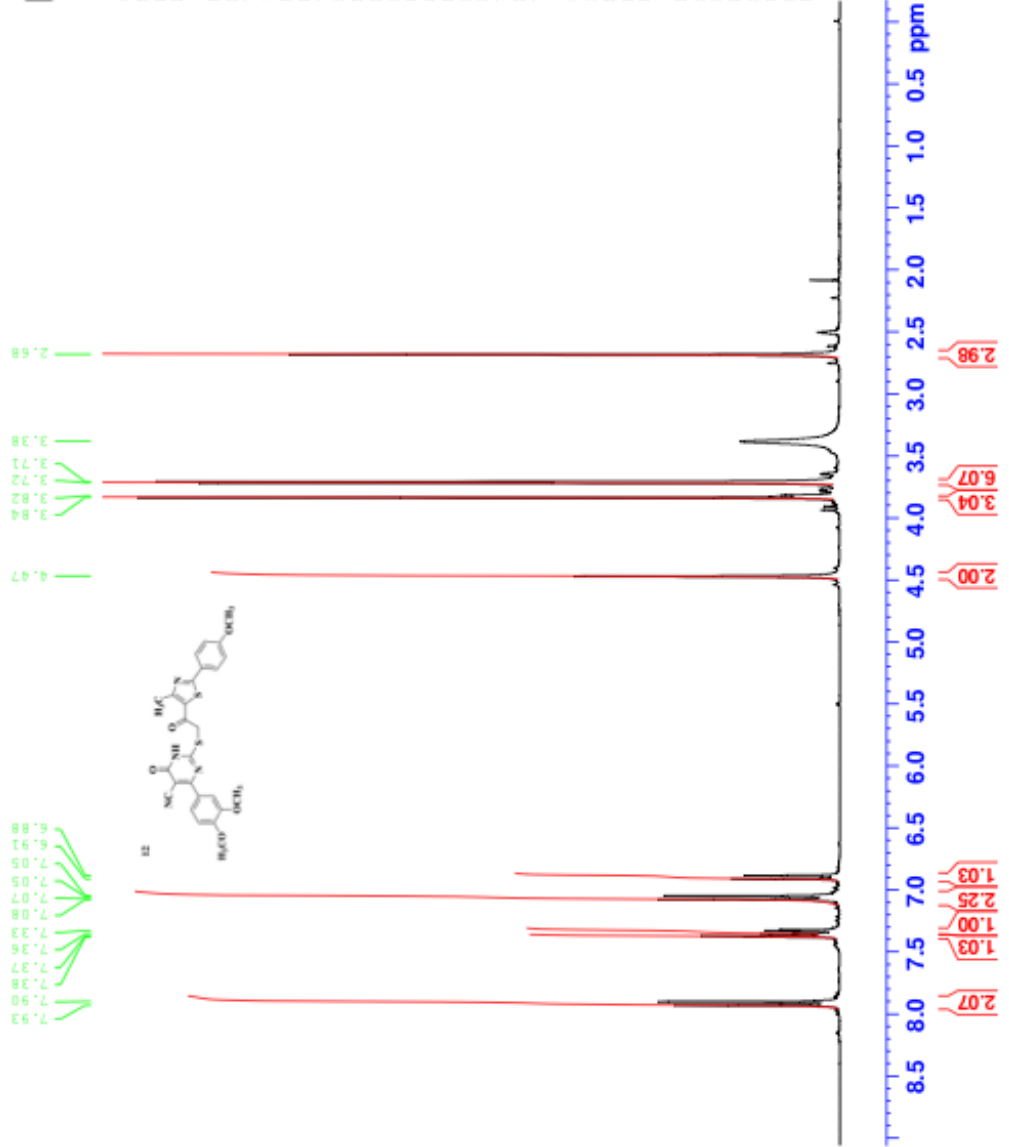


Current Data Parameters
 NAME Z-12
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time 23.55
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 7.59885
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 46 Bileşik 13'e ait ¹H-NMR spektrumu

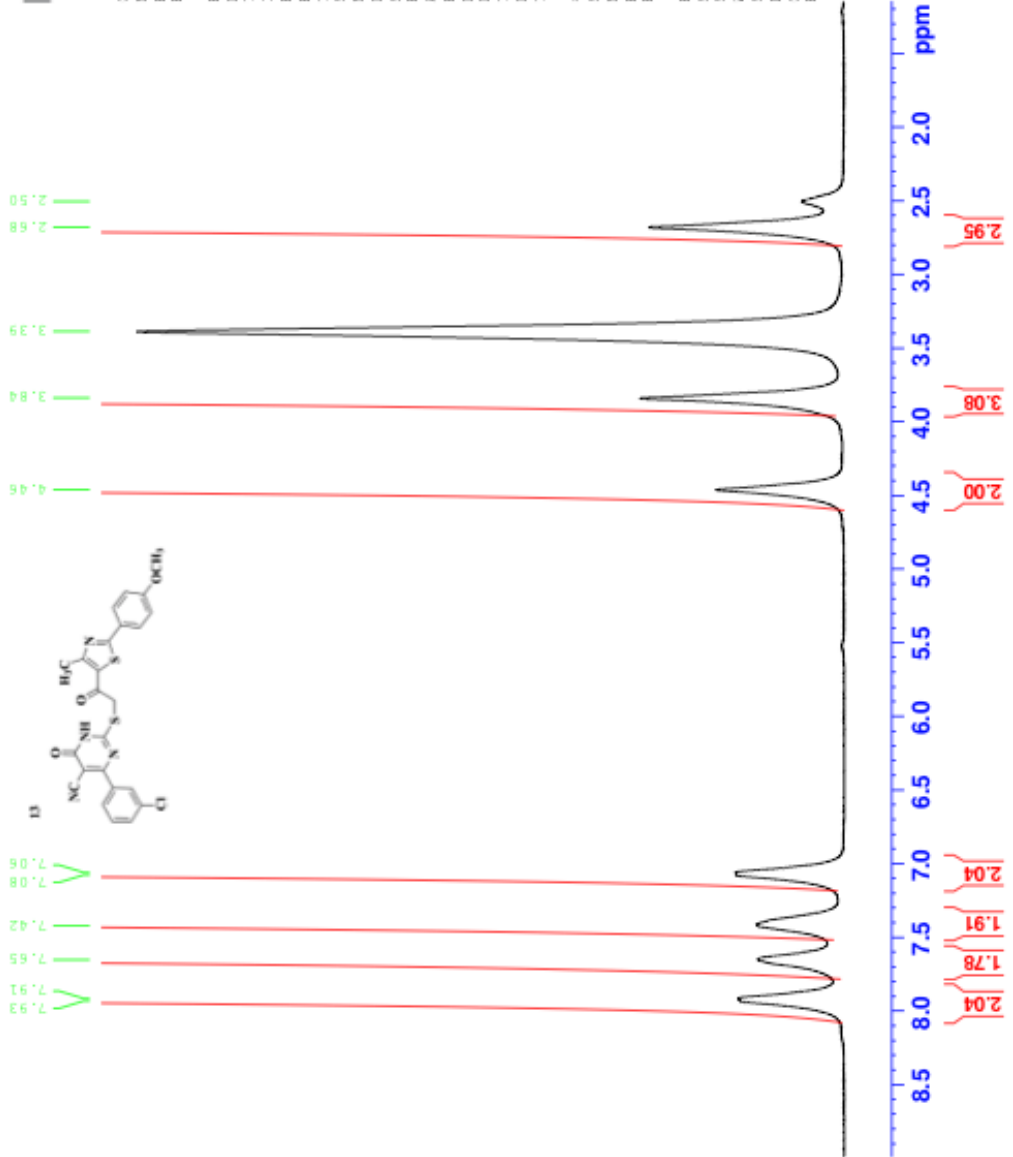
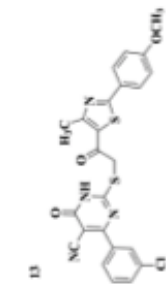


Current Data Parameters
 NAME Z-13
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170721
 Time_ 0:57
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6102.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 10.9437
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.181837 MHz
 NUCL1 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 47 Bileşik 14'e ait ¹H-NMR spektrumu



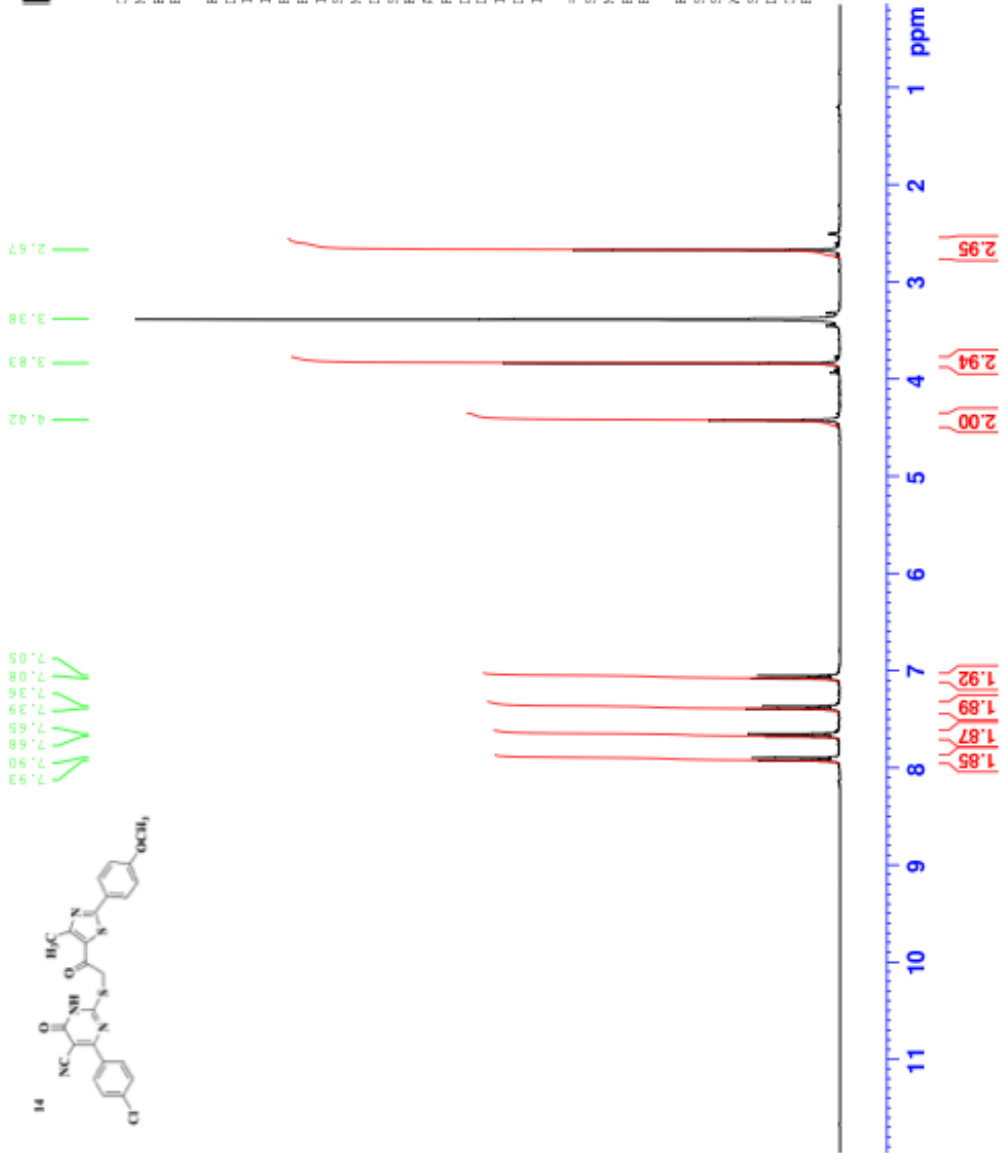
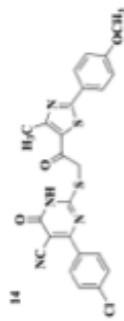
Current Data Parameters
 NAME Z-14
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170721
 Time 1.59
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 8.42116
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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

7.93
7.90
7.68
7.65
7.39
7.36
7.08
7.05



Ek 48 Bileşik 15'e ait ¹H-NMR spektrumu

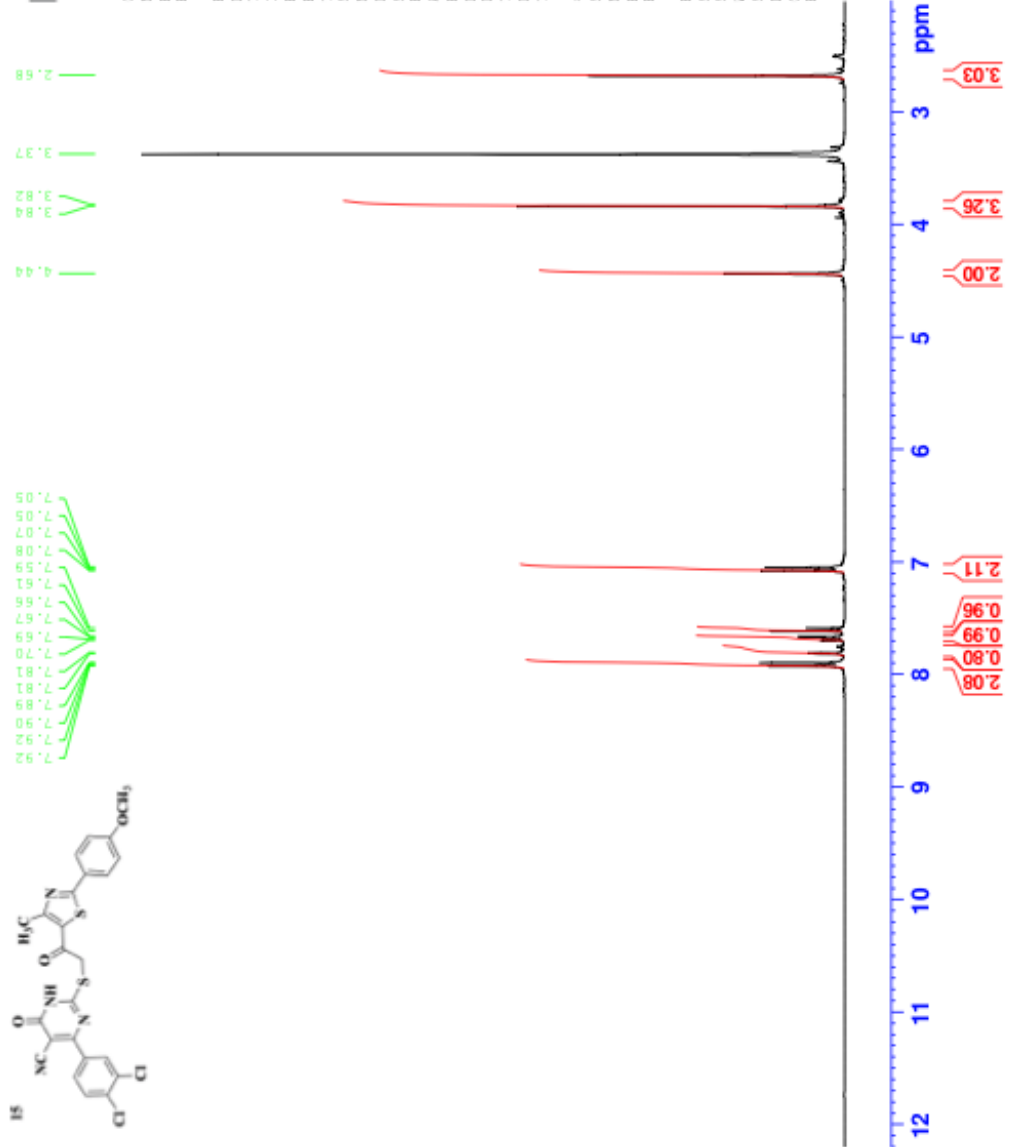
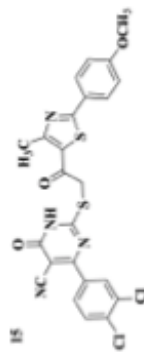


Current Data Parameters
 NAME Z-15
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170721
 Time 3.01
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 9.86838
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 49 Bileşik 16'ya ait ¹H-NMR spektrumu



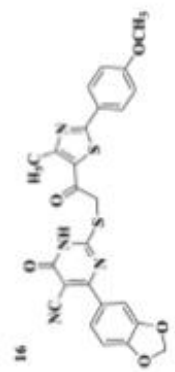
Current Data Parameters
 NAME Z-16
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170919
 Time 17.45
 INSTRUM FOURIER300
 PULPROG zgpg30
 F4PRG2 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.37229 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 21.8192
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1318537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 65536
 SF 300.1318537 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

9.82
9.80
9.78
9.76
9.74
9.72
9.70
9.68
9.66
9.64
9.62
9.60
9.58
9.56
9.54
9.52
9.50
9.48
9.46
9.44
9.42
9.40
9.38
9.36
9.34
9.32
9.30
9.28
9.26
9.24
9.22
9.20
9.18
9.16
9.14
9.12
9.10
9.08
9.06
9.04
9.02
9.00
8.98
8.96
8.94
8.92
8.90
8.88
8.86
8.84
8.82
8.80
8.78
8.76
8.74
8.72
8.70
8.68
8.66
8.64
8.62
8.60
8.58
8.56
8.54
8.52
8.50
8.48
8.46
8.44
8.42
8.40
8.38
8.36
8.34
8.32
8.30
8.28
8.26
8.24
8.22
8.20
8.18
8.16
8.14
8.12
8.10
8.08
8.06
8.04
8.02
8.00
7.98
7.96
7.94
7.92
7.90
7.88
7.86
7.84
7.82
7.80
7.78
7.76
7.74
7.72
7.70
7.68
7.66
7.64
7.62
7.60
7.58
7.56
7.54
7.52
7.50
7.48
7.46
7.44
7.42
7.40
7.38
7.36
7.34
7.32
7.30
7.28
7.26
7.24
7.22
7.20
7.18
7.16
7.14
7.12
7.10
7.08
7.06
7.04
7.02
7.00
6.98
6.96
6.94
6.92
6.90
6.88
6.86
6.84
6.82
6.80
6.78
6.76
6.74
6.72
6.70
6.68
6.66
6.64
6.62
6.60
6.58
6.56
6.54
6.52
6.50
6.48
6.46
6.44
6.42
6.40
6.38
6.36
6.34
6.32
6.30
6.28
6.26
6.24
6.22
6.20
6.18
6.16
6.14
6.12
6.10
6.08
6.06
6.04
6.02
6.00
5.98
5.96
5.94
5.92
5.90
5.88
5.86
5.84
5.82
5.80
5.78
5.76
5.74
5.72
5.70
5.68
5.66
5.64
5.62
5.60
5.58
5.56
5.54
5.52
5.50
5.48
5.46
5.44
5.42
5.40
5.38
5.36
5.34
5.32
5.30
5.28
5.26
5.24
5.22
5.20
5.18
5.16
5.14
5.12
5.10
5.08
5.06
5.04
5.02
5.00
4.98
4.96
4.94
4.92
4.90
4.88
4.86
4.84
4.82
4.80
4.78
4.76
4.74
4.72
4.70
4.68
4.66
4.64
4.62
4.60
4.58
4.56
4.54
4.52
4.50
4.48
4.46
4.44
4.42
4.40
4.38
4.36
4.34
4.32
4.30
4.28
4.26
4.24
4.22
4.20
4.18
4.16
4.14
4.12
4.10
4.08
4.06
4.04
4.02
4.00
3.98
3.96
3.94
3.92
3.90
3.88
3.86
3.84
3.82
3.80
3.78
3.76
3.74
3.72
3.70
3.68
3.66
3.64
3.62
3.60
3.58
3.56
3.54
3.52
3.50
3.48
3.46
3.44
3.42
3.40
3.38
3.36
3.34
3.32
3.30
3.28
3.26
3.24
3.22
3.20
3.18
3.16
3.14
3.12
3.10
3.08
3.06
3.04
3.02
3.00
2.98
2.96
2.94
2.92
2.90
2.88
2.86
2.84
2.82
2.80
2.78
2.76
2.74
2.72
2.70
2.68
2.66
2.64
2.62
2.60
2.58
2.56
2.54
2.52
2.50
2.48
2.46
2.44
2.42
2.40
2.38
2.36
2.34
2.32
2.30
2.28
2.26
2.24
2.22
2.20
2.18
2.16
2.14
2.12
2.10
2.08
2.06
2.04
2.02
2.00
1.98
1.96
1.94
1.92
1.90
1.88
1.86
1.84
1.82
1.80
1.78
1.76
1.74
1.72
1.70
1.68
1.66
1.64
1.62
1.60
1.58
1.56
1.54
1.52
1.50
1.48
1.46
1.44
1.42
1.40
1.38
1.36
1.34
1.32
1.30
1.28
1.26
1.24
1.22
1.20
1.18
1.16
1.14
1.12
1.10
1.08
1.06
1.04
1.02
1.00
0.98
0.96
0.94
0.92
0.90
0.88
0.86
0.84
0.82
0.80
0.78
0.76
0.74
0.72
0.70
0.68
0.66
0.64
0.62
0.60
0.58
0.56
0.54
0.52
0.50
0.48
0.46
0.44
0.42
0.40
0.38
0.36
0.34
0.32
0.30
0.28
0.26
0.24
0.22
0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00



Ek 50 Bileşik 17'ye ait ¹H-NMR spektrumu

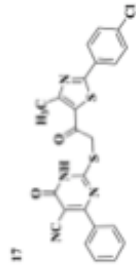
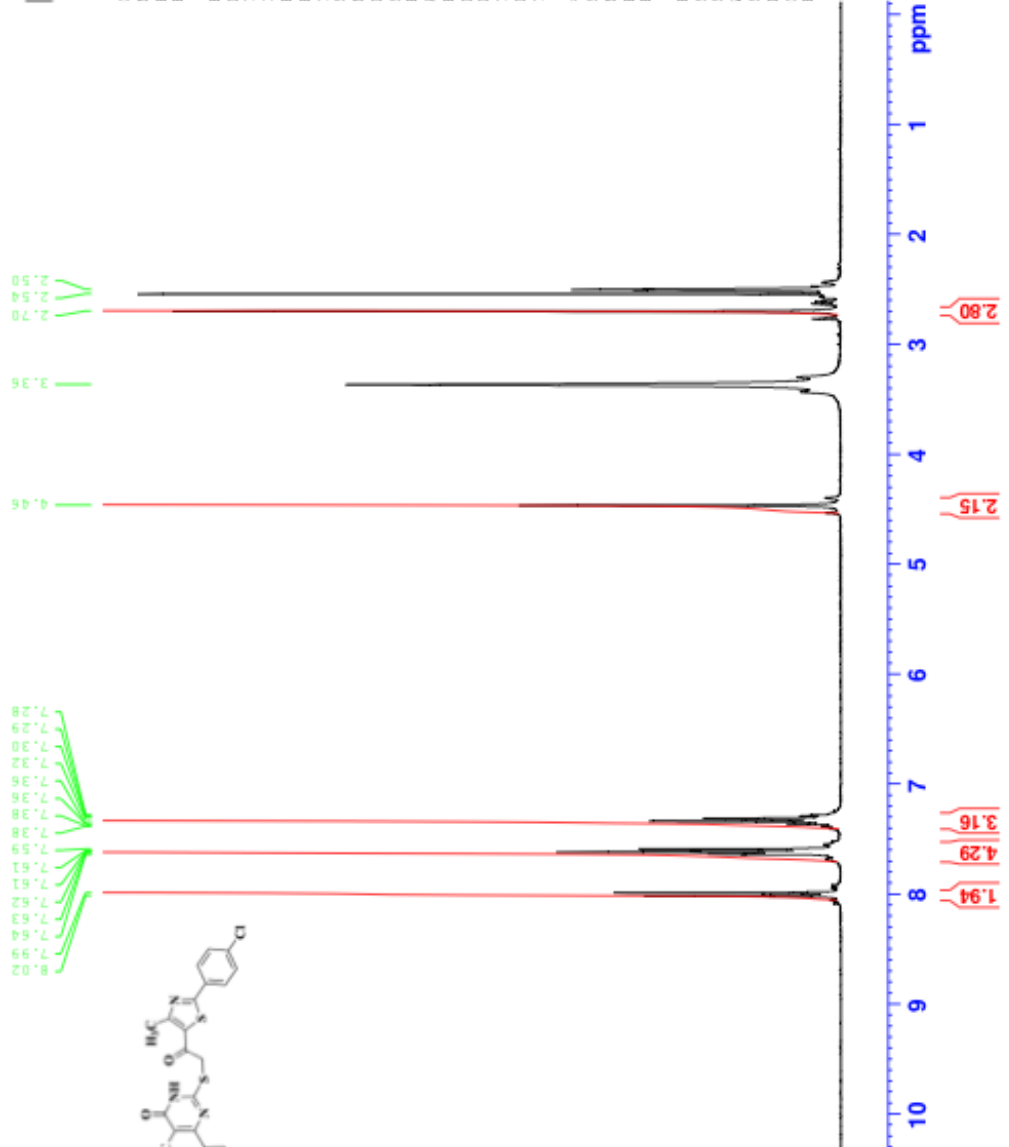


Current Data Parameters
 NAME Zy-17
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181206
 Time 19.03
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372629 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 29.1182
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 51 Bileşik 18'a ait ¹H-NMR spektrumu

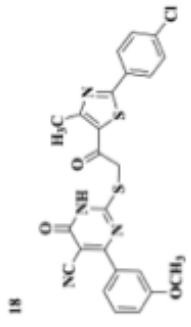
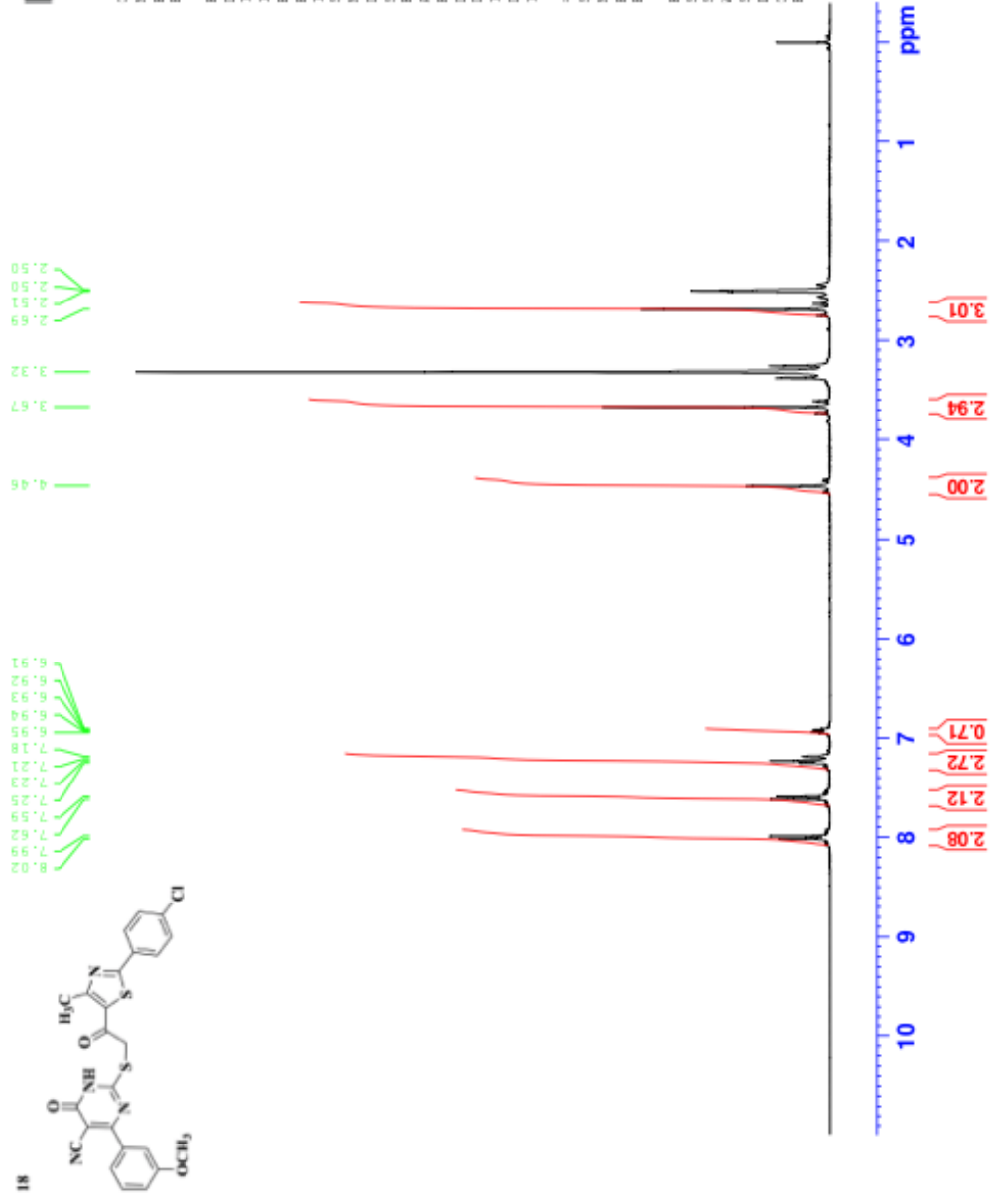


Current Data Parameters
 NAME 2-18
 EXPMO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170919
 Time 21.54
 INSTRUM FOURIER300
 PROBRD 5 mm BBO1 13C-1
 PULPROG zg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 36.1022
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1318537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 52 Bileşik 19'a ait ¹H-NMR spektrumu

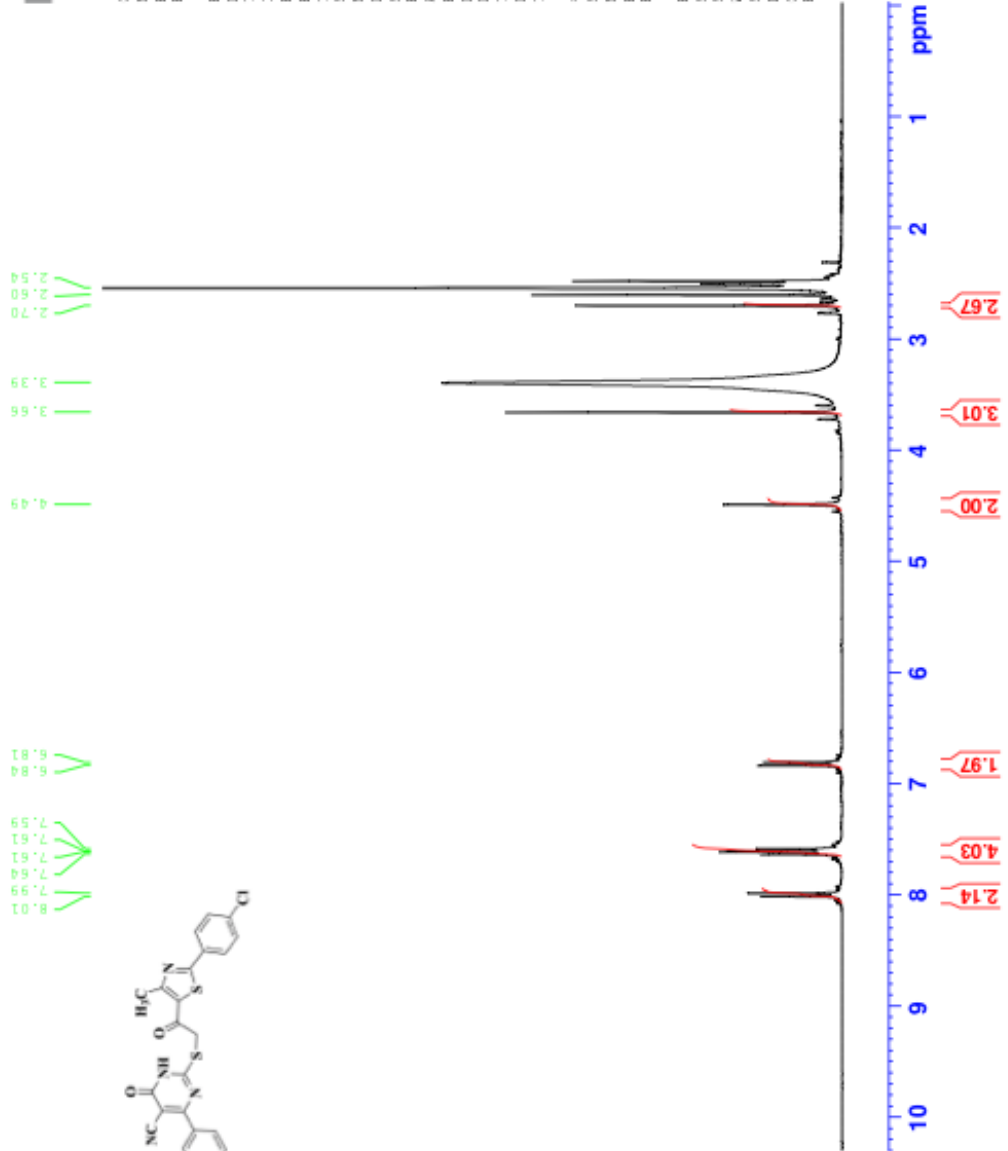
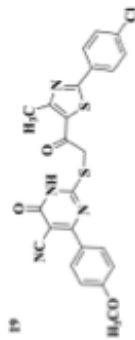


Current Data Parameters
 NAME Zy-19
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181206
 Time 20.05
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 9.52835
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.9 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 53 Bileşik 20'ye ait ¹H-NMR spektrumu

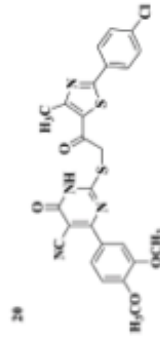
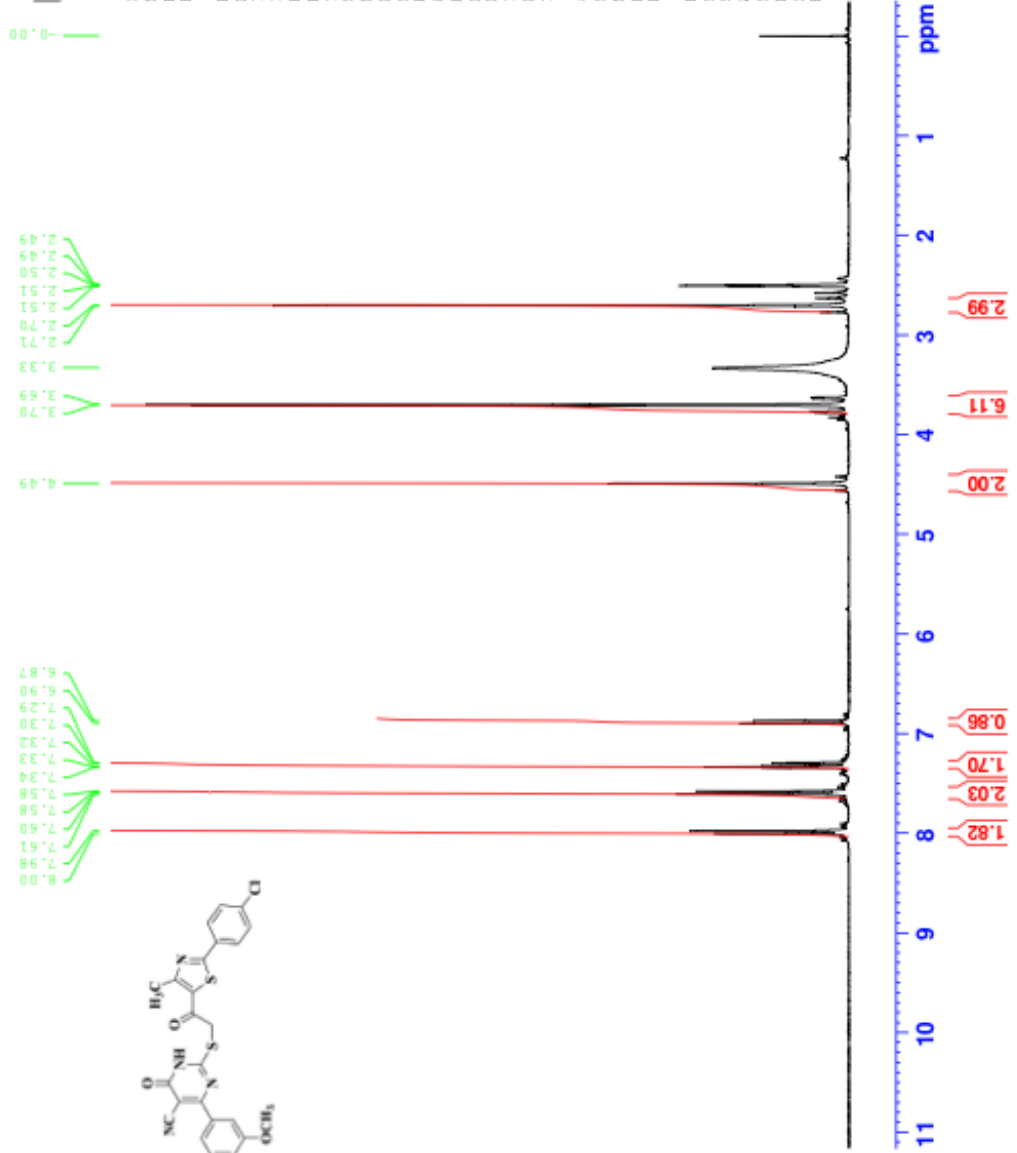


Current Data Parameters
 NAME Z-20
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170919
 Time 23.59
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372629 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 22.0851
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 54 Bileşik 21'e ait ¹H-NMR spektrumu



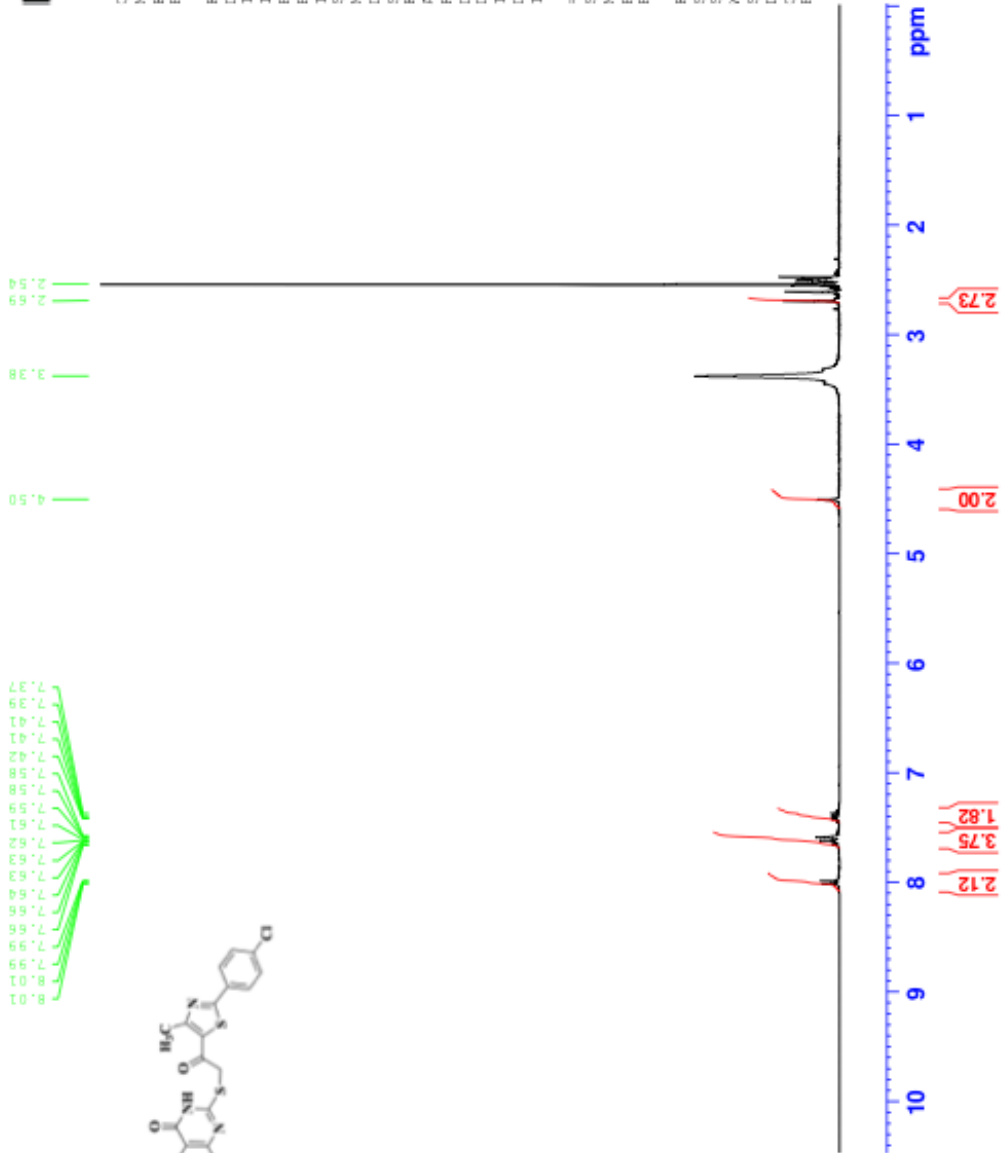
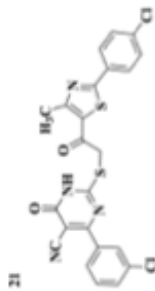
Current Data Parameters
 NAME Zy-21
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181206
 Time 21.06
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 12.4348
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.9 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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

7.37
7.39
7.41
7.41
7.42
7.58
7.58
7.59
7.61
7.62
7.62
7.63
7.63
7.64
7.66
7.66
7.99
7.99
8.01
8.01



Ek 55 Bileşik 22'ye ait ¹H-NMR spektrumu

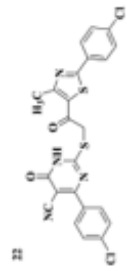
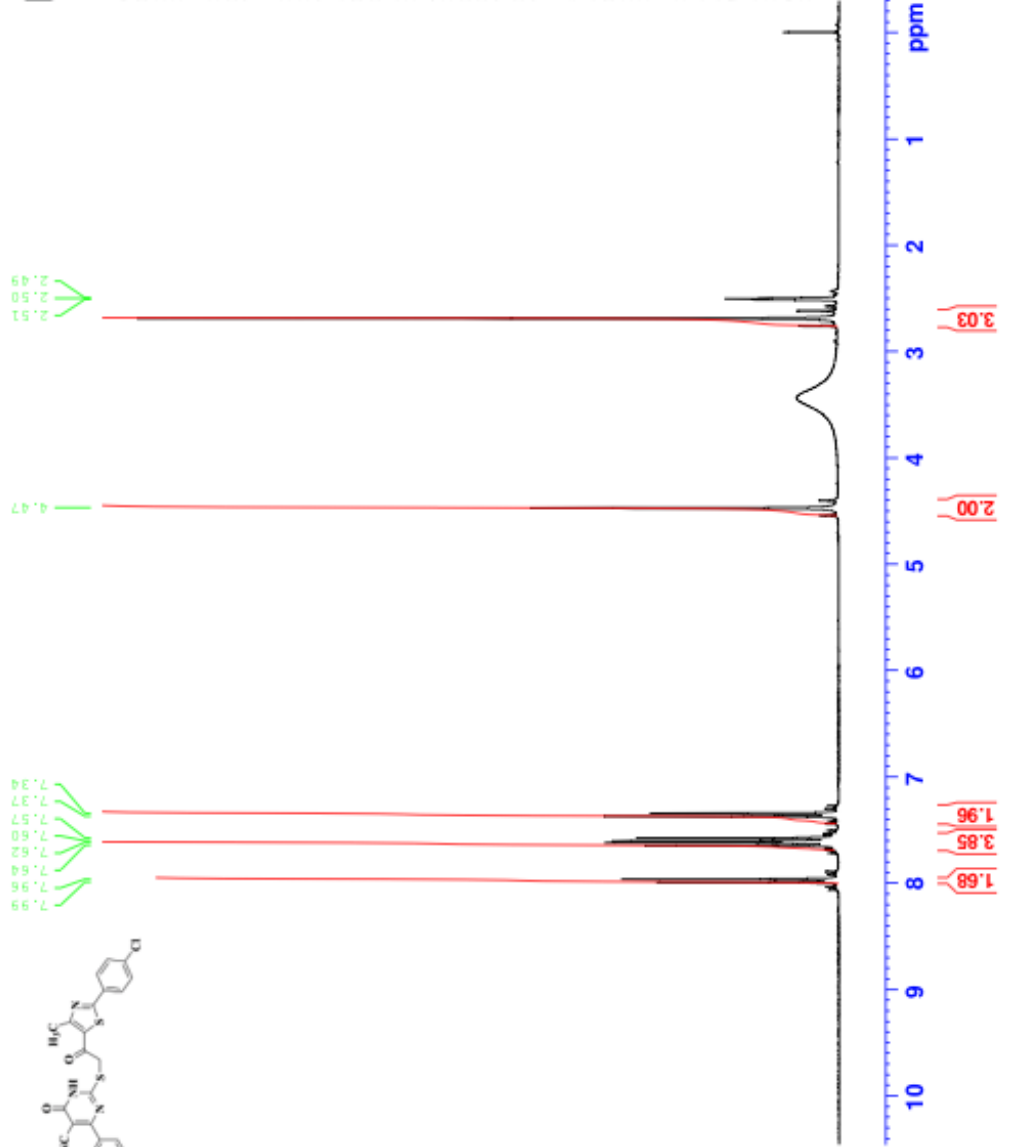


Current Data Parameters
 NAME Z-22
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 2.03
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 20.2477
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 56 Bileşik 23'e ait ¹H-NMR spektrumu

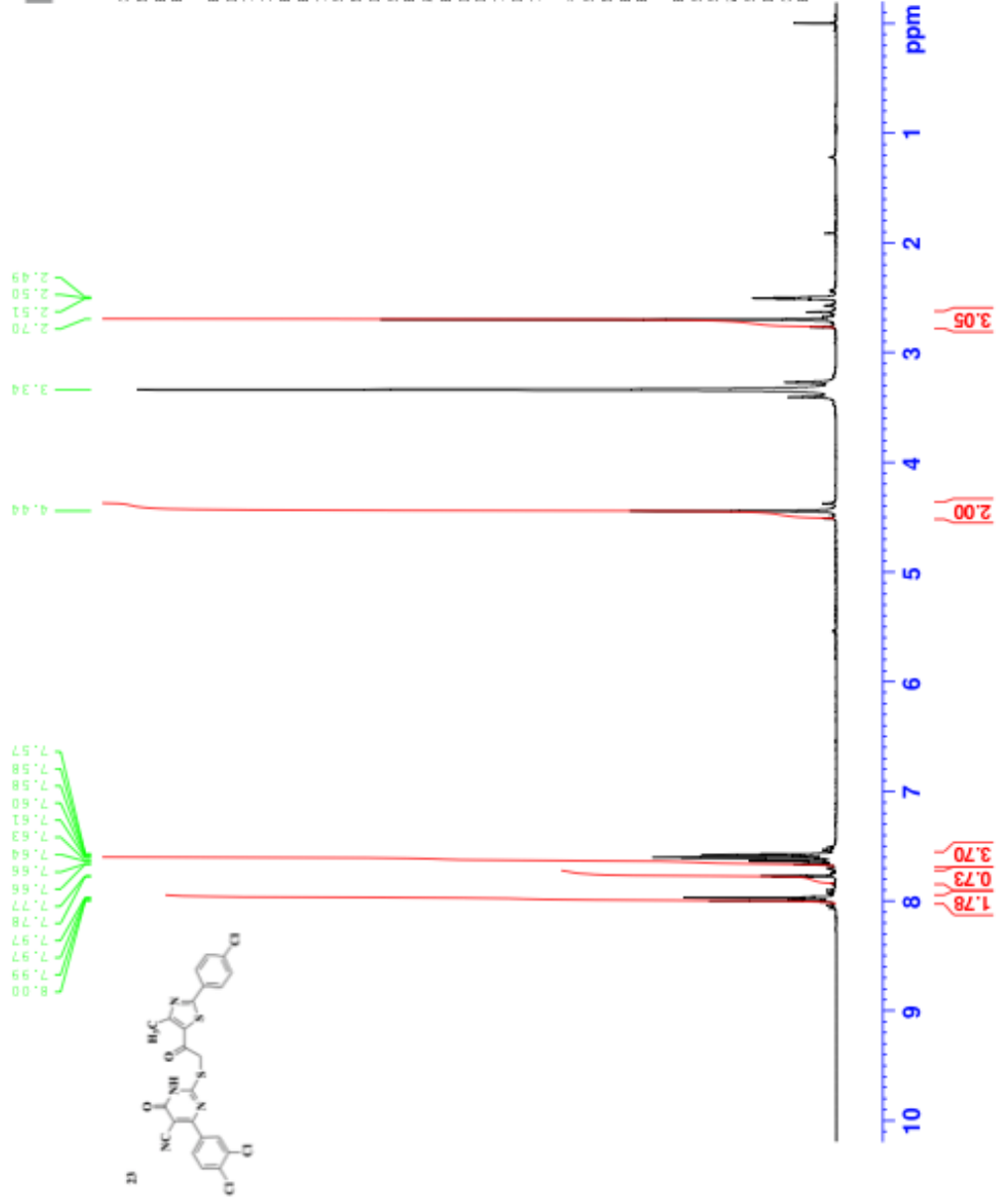


Current Data Parameters
 NAME Z-23
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 4.04
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 23.7353
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 57 Bileşik 24'e ait ¹H-NMR spektrumu

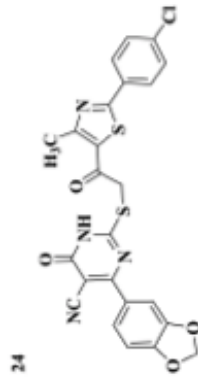
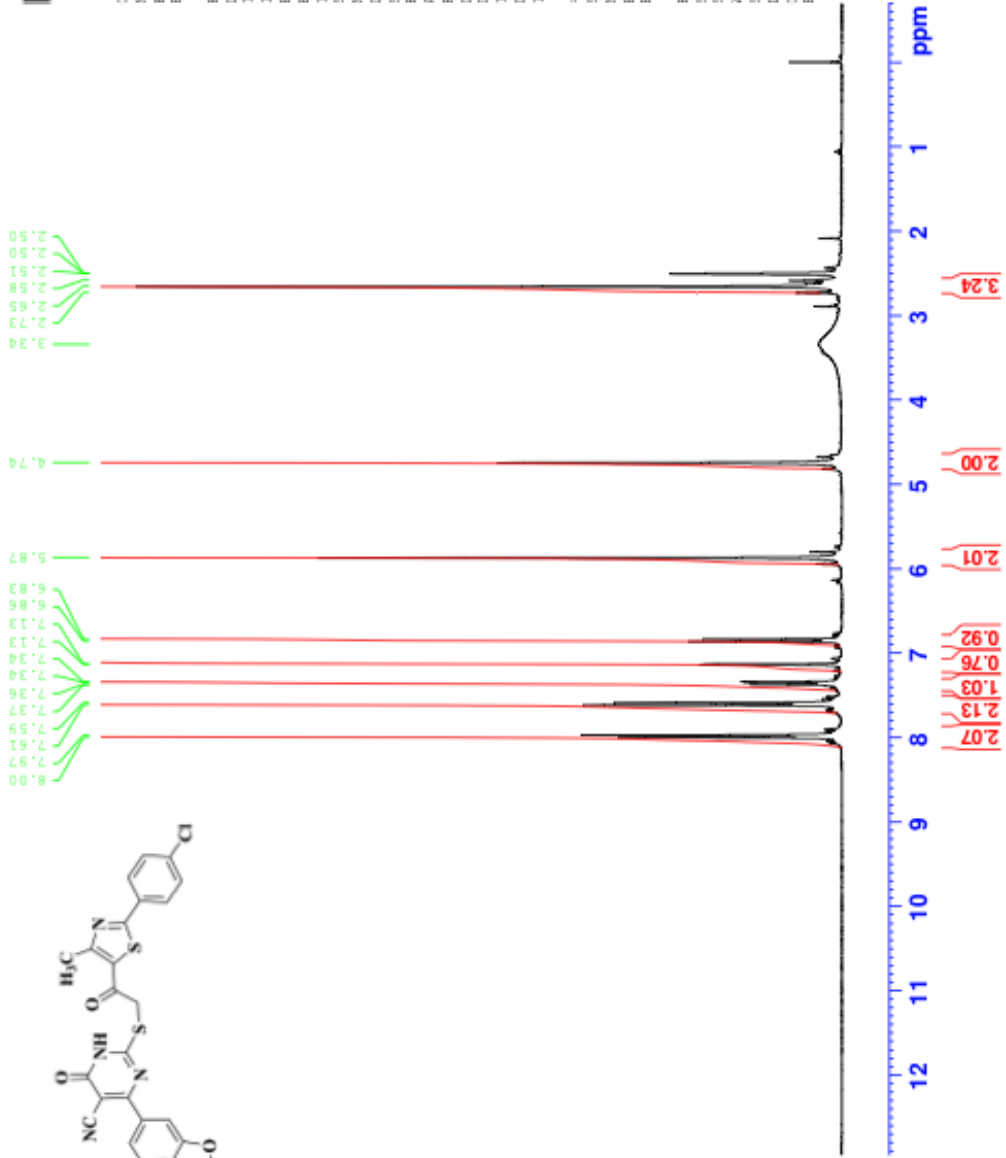


Current Data Parameters
 NAME Z-24
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 4.07
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372329 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 24.2051
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.181837 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 58 Bileşik 25'e ait ¹H-NMR spektrumu

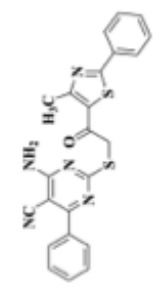
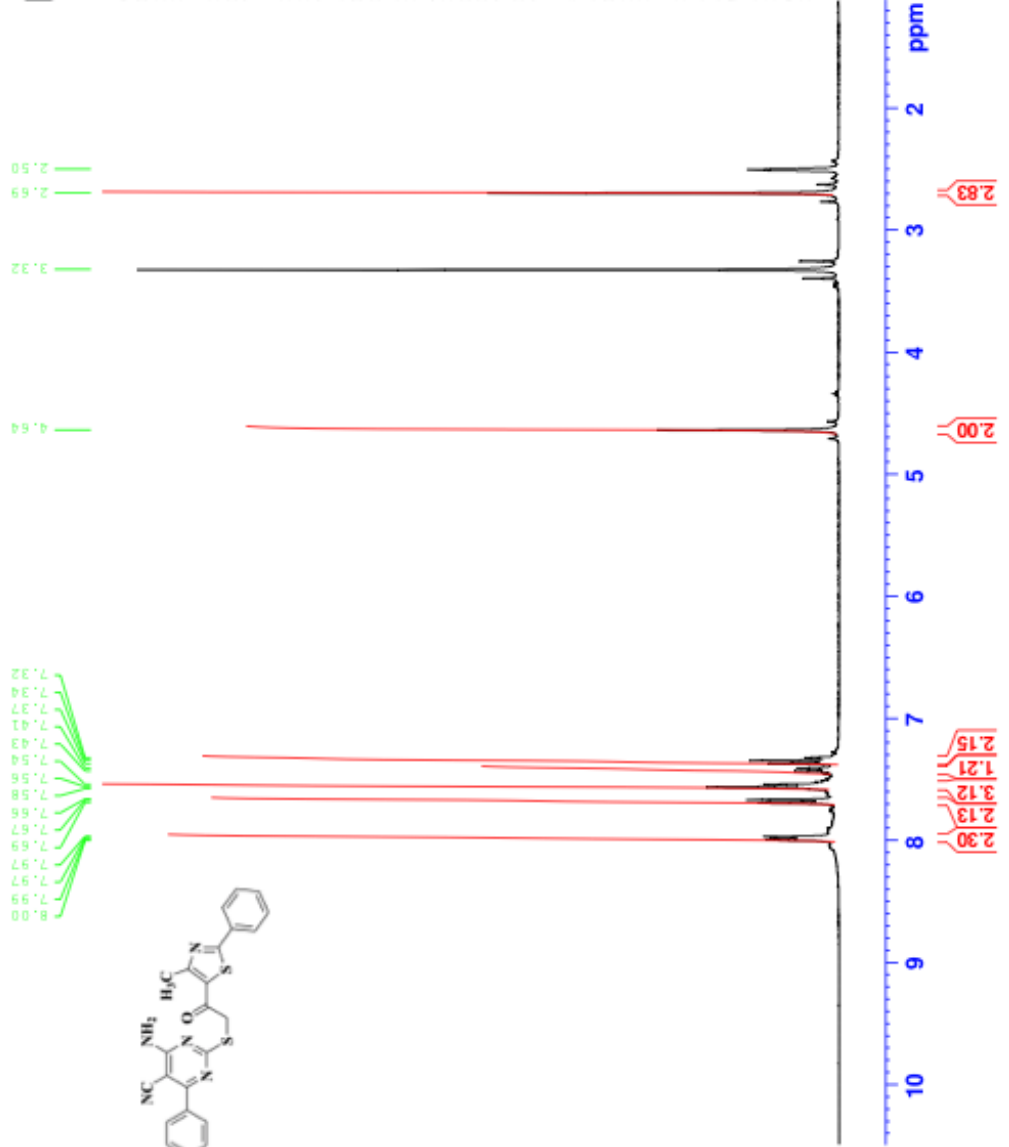


Current Data Parameters
 NAME Z-25
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 5.09
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 22.2661
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 59 Bileşik 26'ya ait ¹H-NMR spektrumu

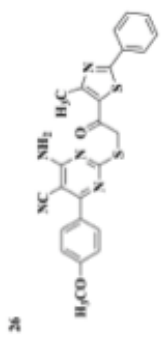
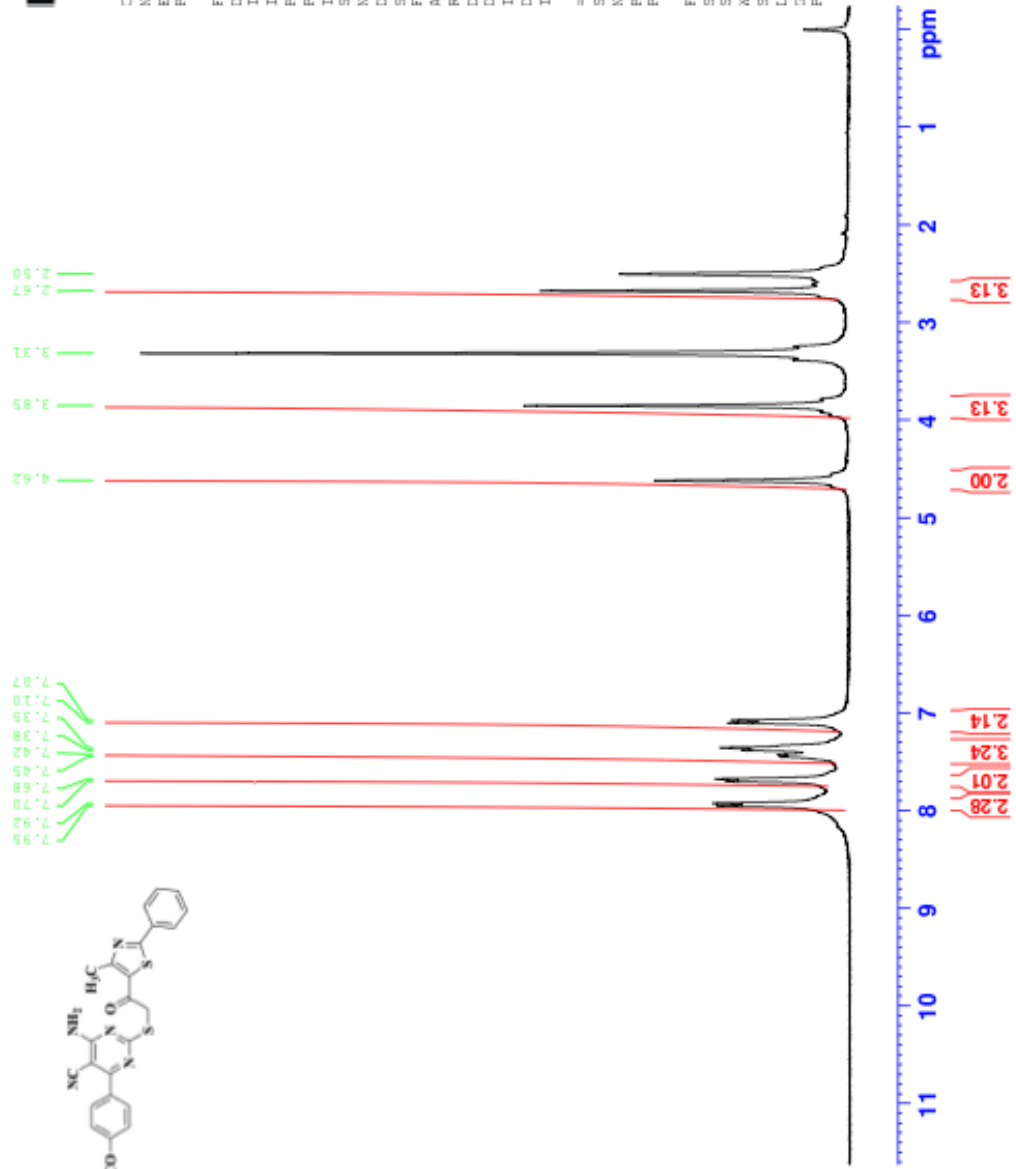


Current Data Parameters
 NAME Z-26
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time_ 6:11
 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 37.4281
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.8 K
 D1 3.0000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.181837 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 60 Bileşik 27'ye ait ¹H-NMR spektrumu

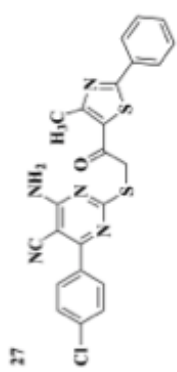
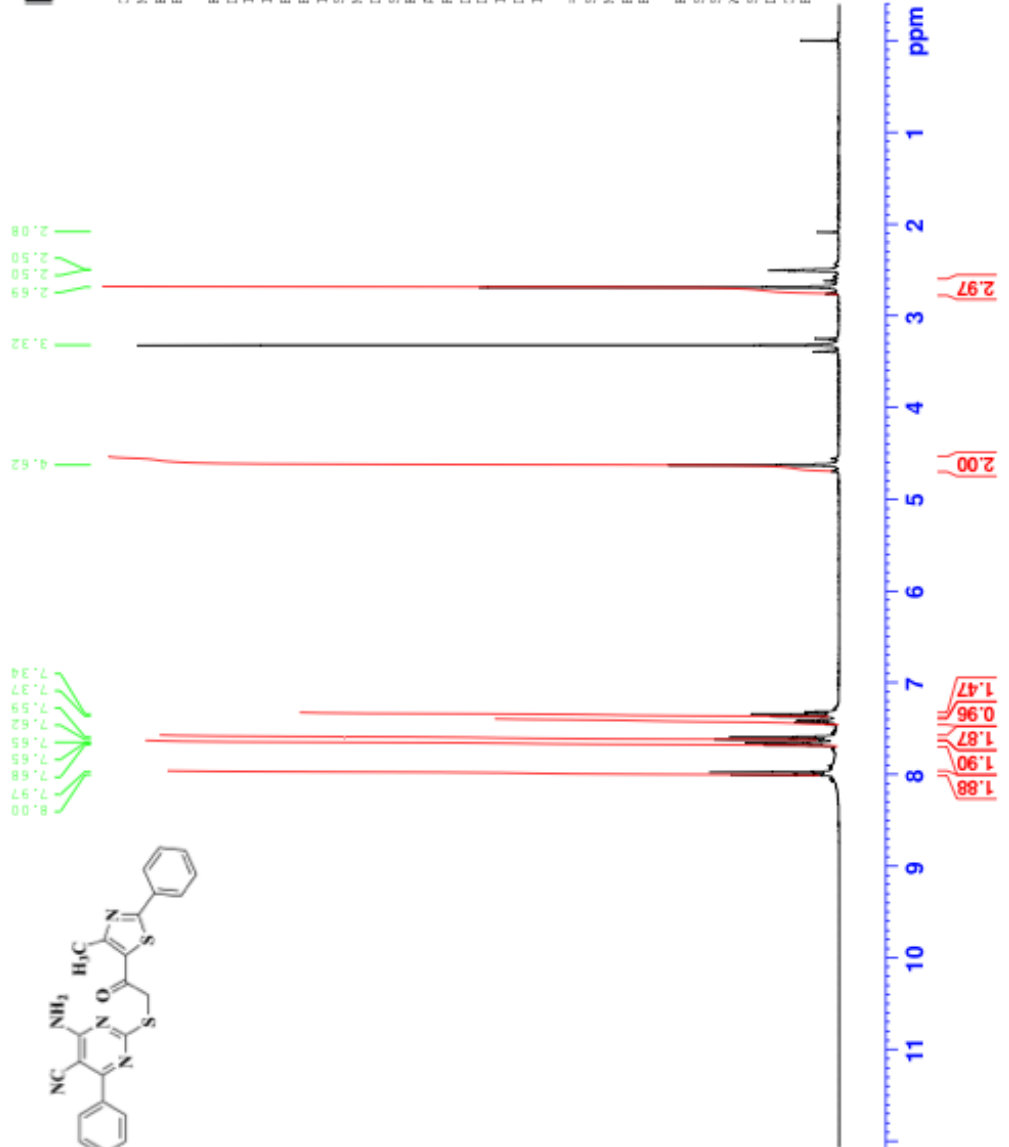


Current Data Parameters
 NAME Z-27
 EXPNO 1
 PROCNO 1

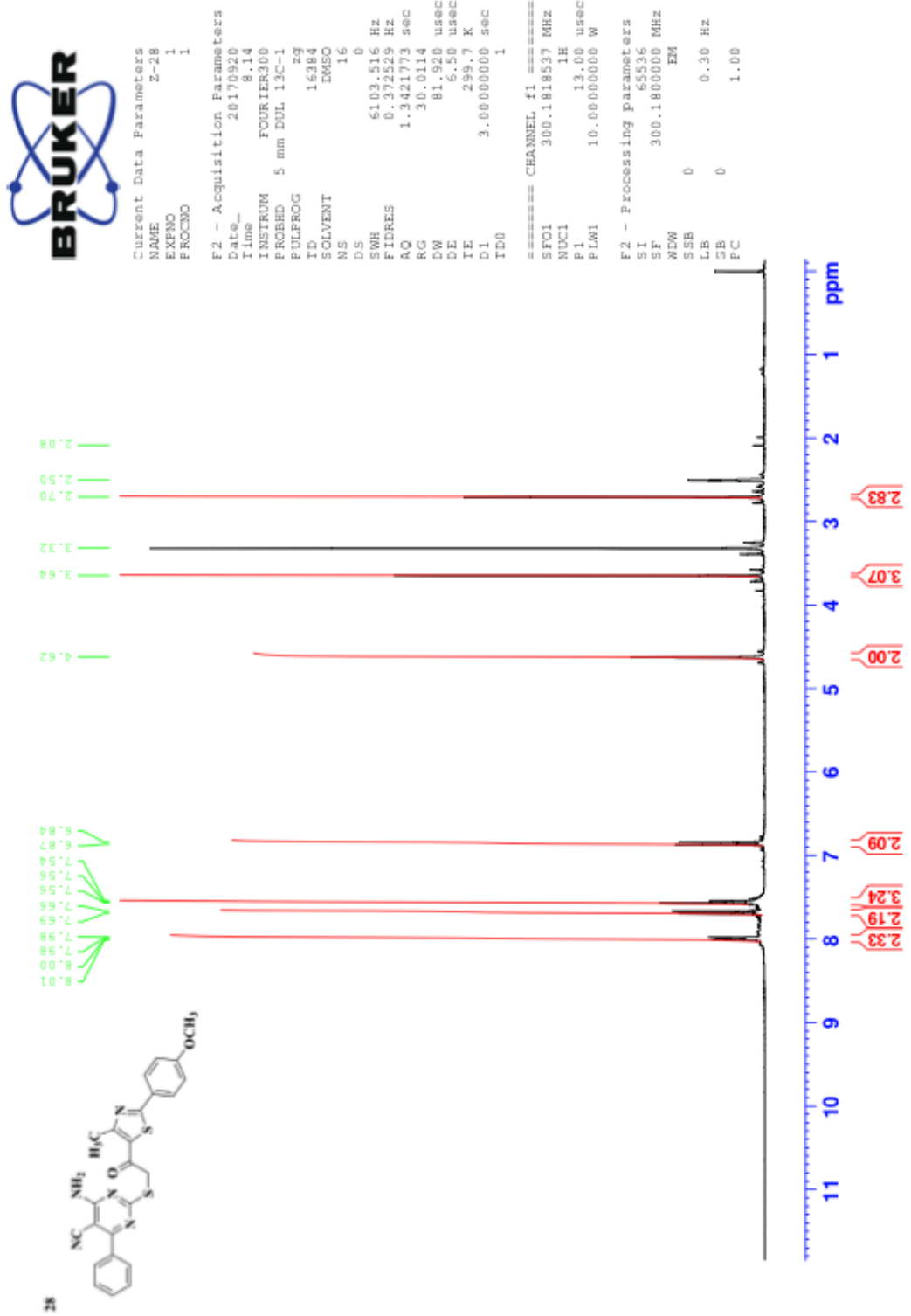
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 7.13
 INSTRUM FOURIER300
 PROBRD 5 mm BBL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 23.4254
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.8 K
 D1 3.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1318537 MHz
 NUCL1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.00000000 W

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



Ek 61 Bileşik 28'e ait ¹H-NMR spektrumu



Ek 62 Bileşik 29'a ait ¹H-NMR spektrumu



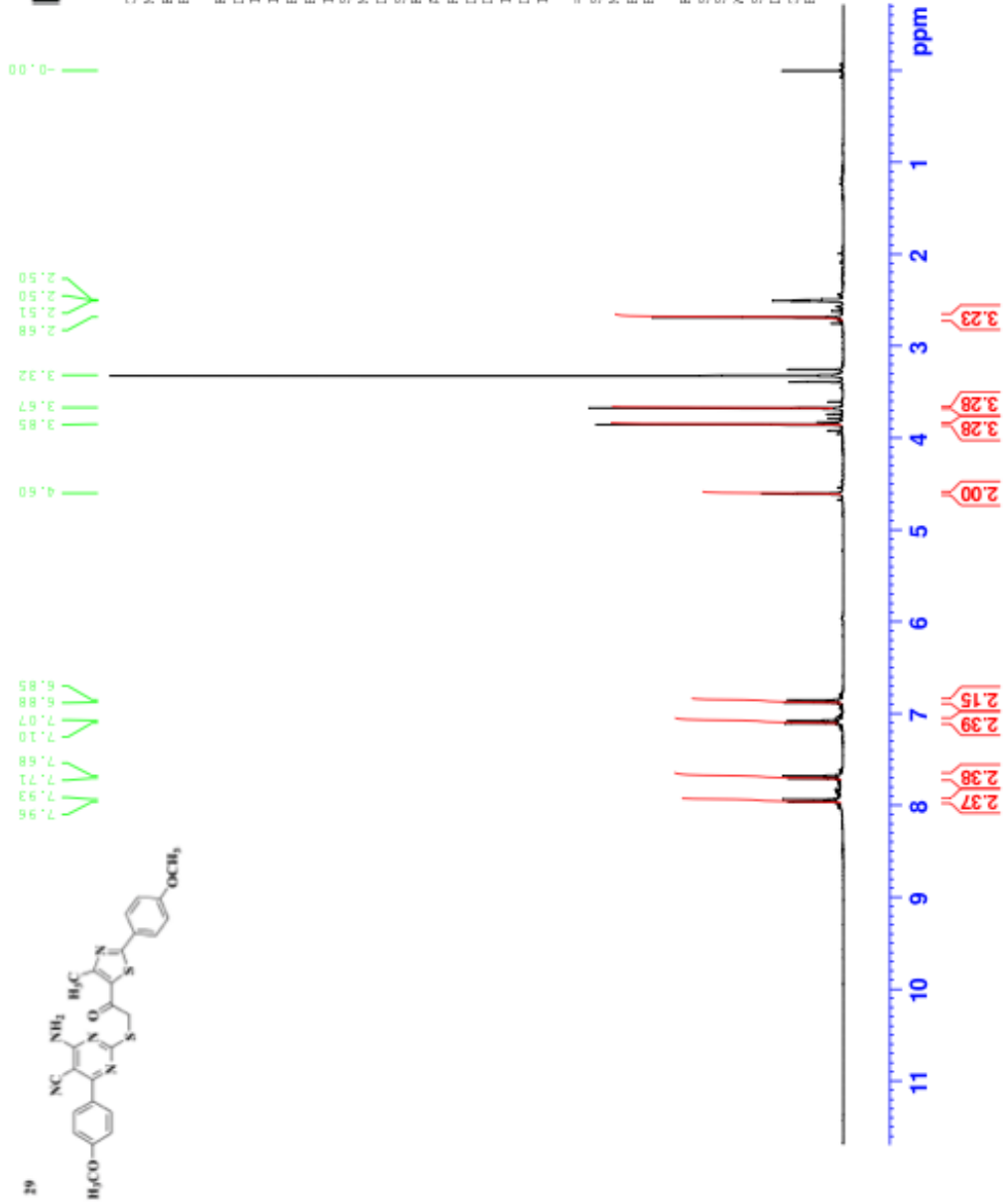
Current Data Parameters
 NAME Z-29
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20170921
 Time 12.16
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 32.8312
 DW 81.520 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.3 K
 D1 3.00000000 sec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 300.1318537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 65536
 SF 300.1799952 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Ek 63 Bileşik 30'a ait ¹H-NMR spektrumu

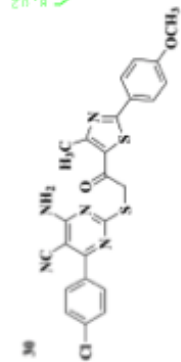


Current Data Parameters
 NAME Z-30
 EXPNO 1
 FPROGNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170921
 Time 13.18
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 ID 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 41.2815
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

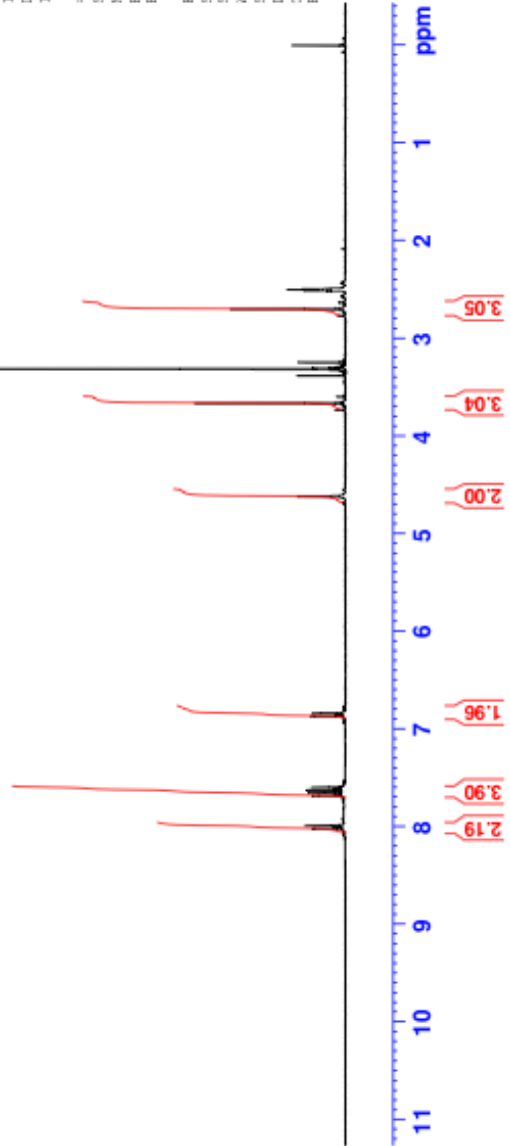
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1799997 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

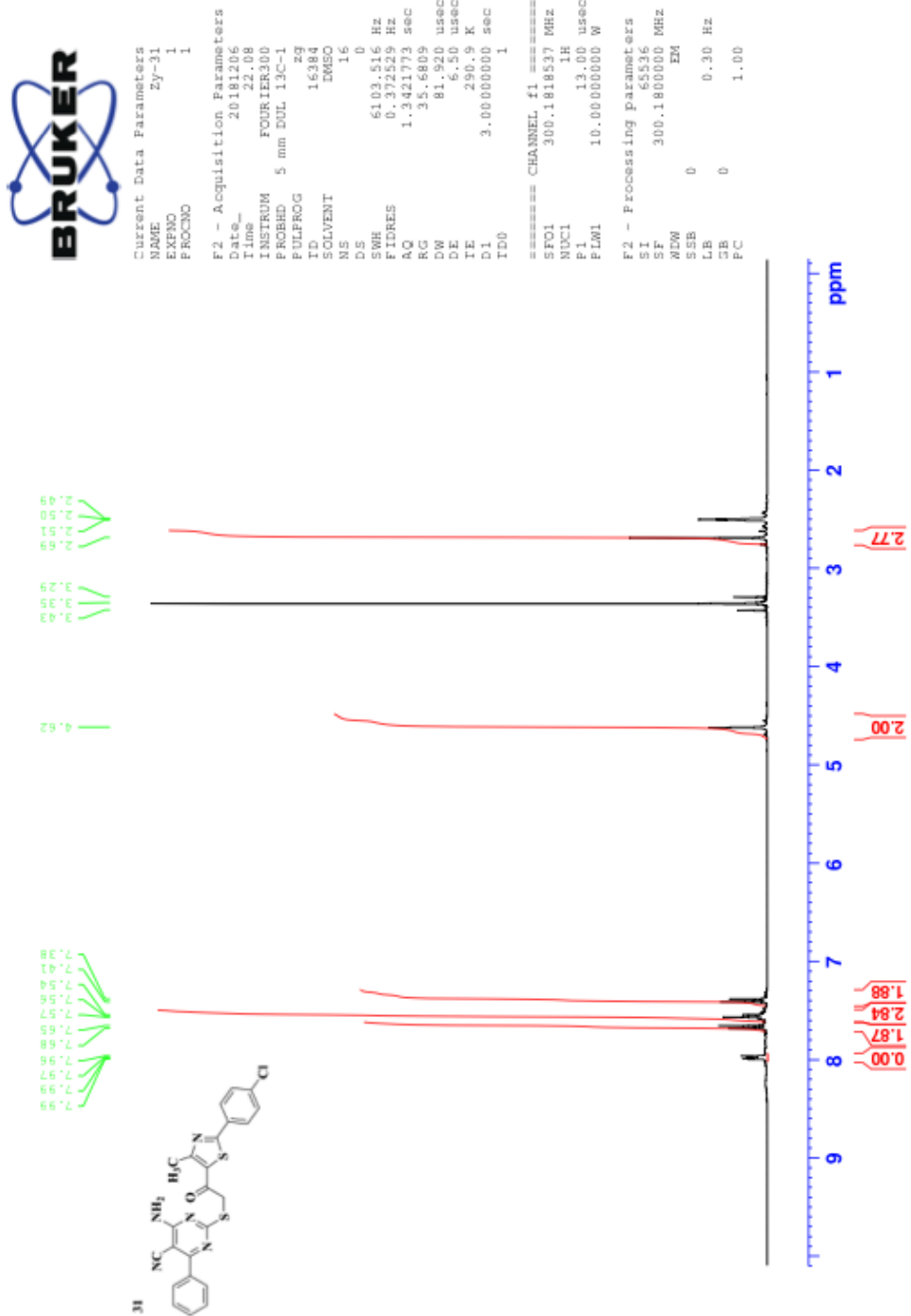


8.02
7.99
7.68
7.65
7.50
6.87
6.84

4.62
3.67
3.31
2.70
2.72
2.55
2.50
2.50



Ek 64 Bileşik 31'e ait ¹H-NMR spektrumu



Ek 65 Bileşik 32'ye ait ¹H-NMR spektrumu



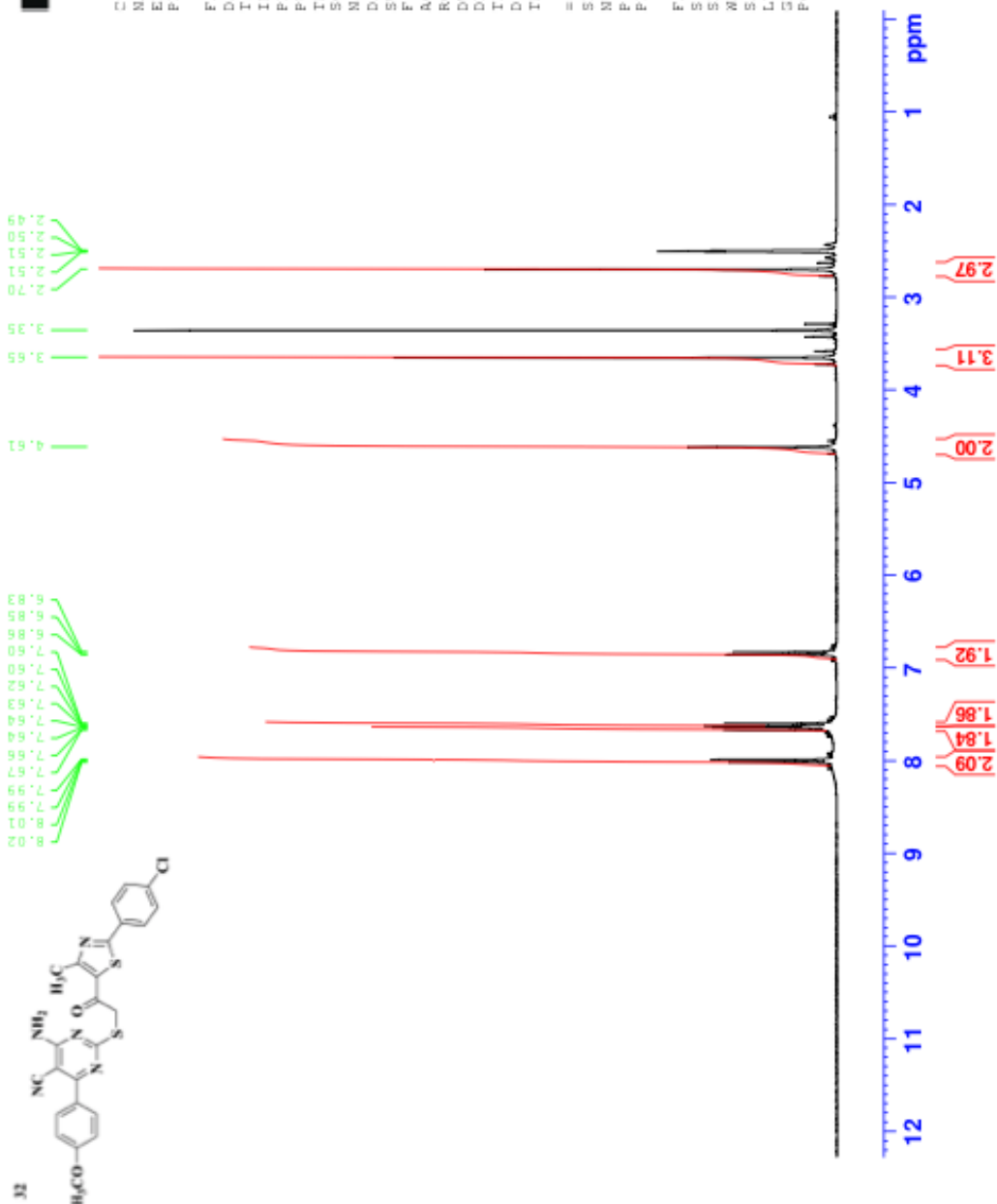
Current Data Parameters
NAME Zy-32
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20181206
Time 23:10
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm BBL 13C-1
PULPROG zgpg30
ID 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 37.1439
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 13C
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.20 Hz
GB 0
PC 1.00



Ek 66 Bileşik 33'e ait ¹H-NMR spektrumu



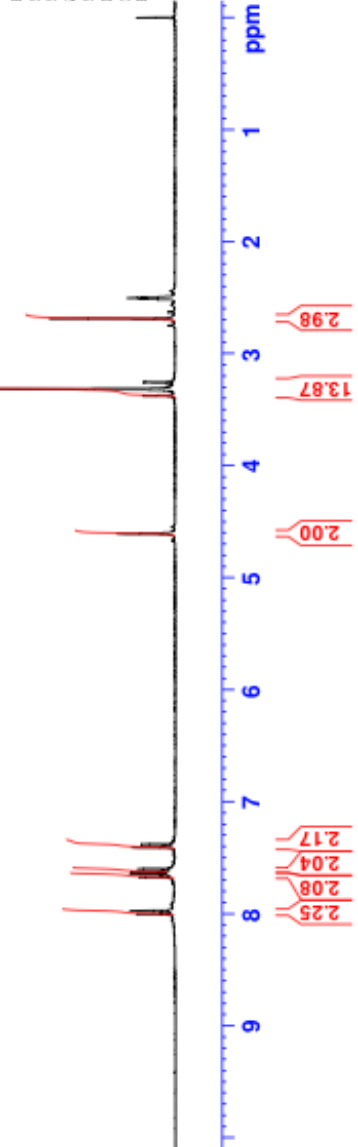
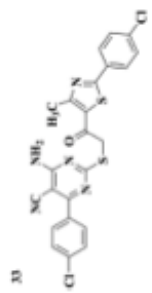
Current Data Parameters
 NAME Z-33
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170921
 Time 16.24
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.616 Hz
 FIDRES 0.372629 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 44.2301
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

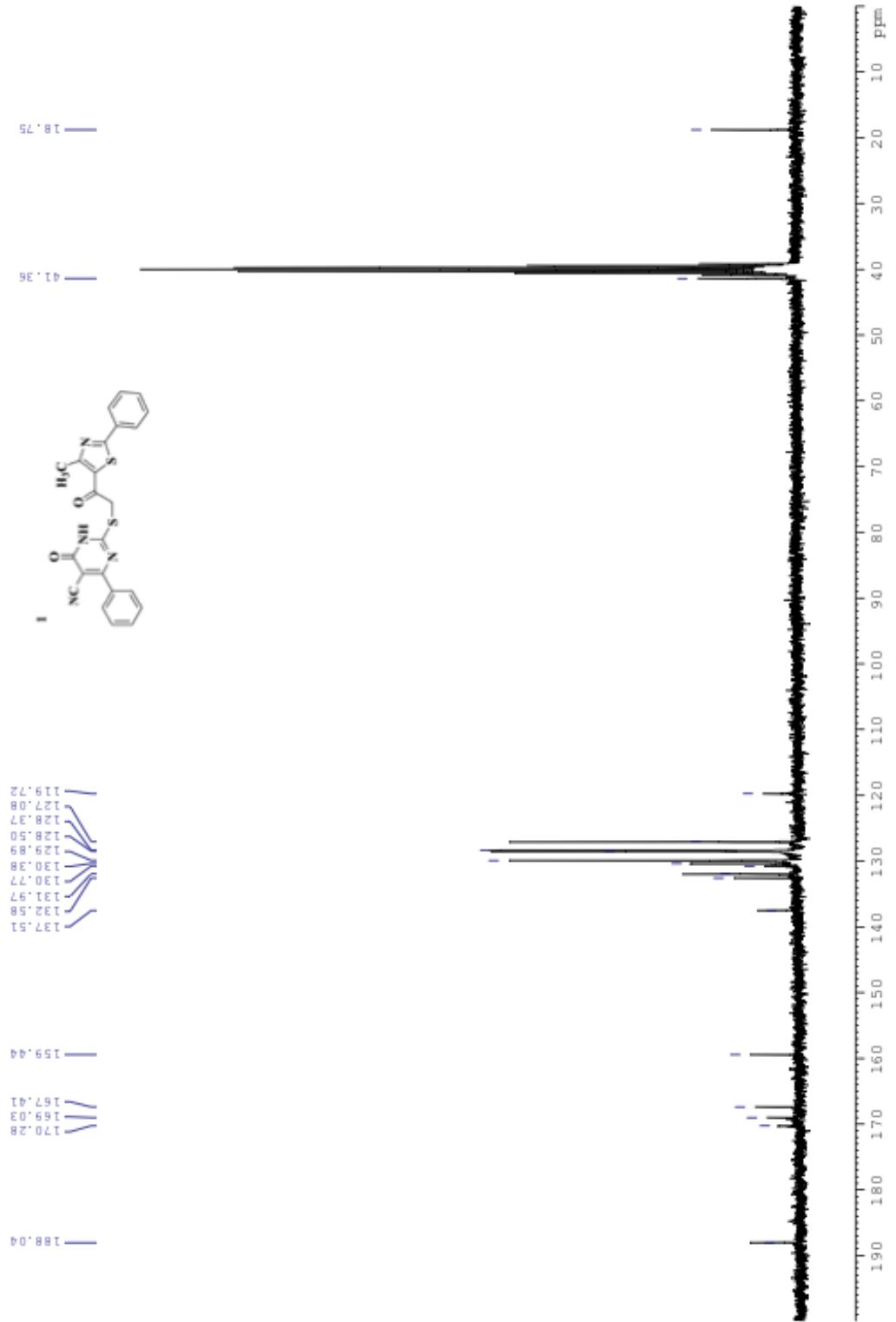
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 1H
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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

7.38
7.39
7.40
7.41
7.42
7.43
7.44
7.45
7.46
7.47
7.48
7.49
7.50
7.51
7.52
7.53
7.54
7.55
7.56
7.57
7.58
7.59
7.60
7.61
7.62
7.63
7.64
7.65
7.66
7.67
7.68
7.69
7.70
7.71
7.72
7.73
7.74
7.75
7.76
7.77
7.78
7.79
7.80
7.81
7.82
7.83
7.84
7.85
7.86
7.87
7.88
7.89
7.90
7.91
7.92
7.93
7.94
7.95
7.96
7.97
7.98
7.99
8.00



Ek 67 Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



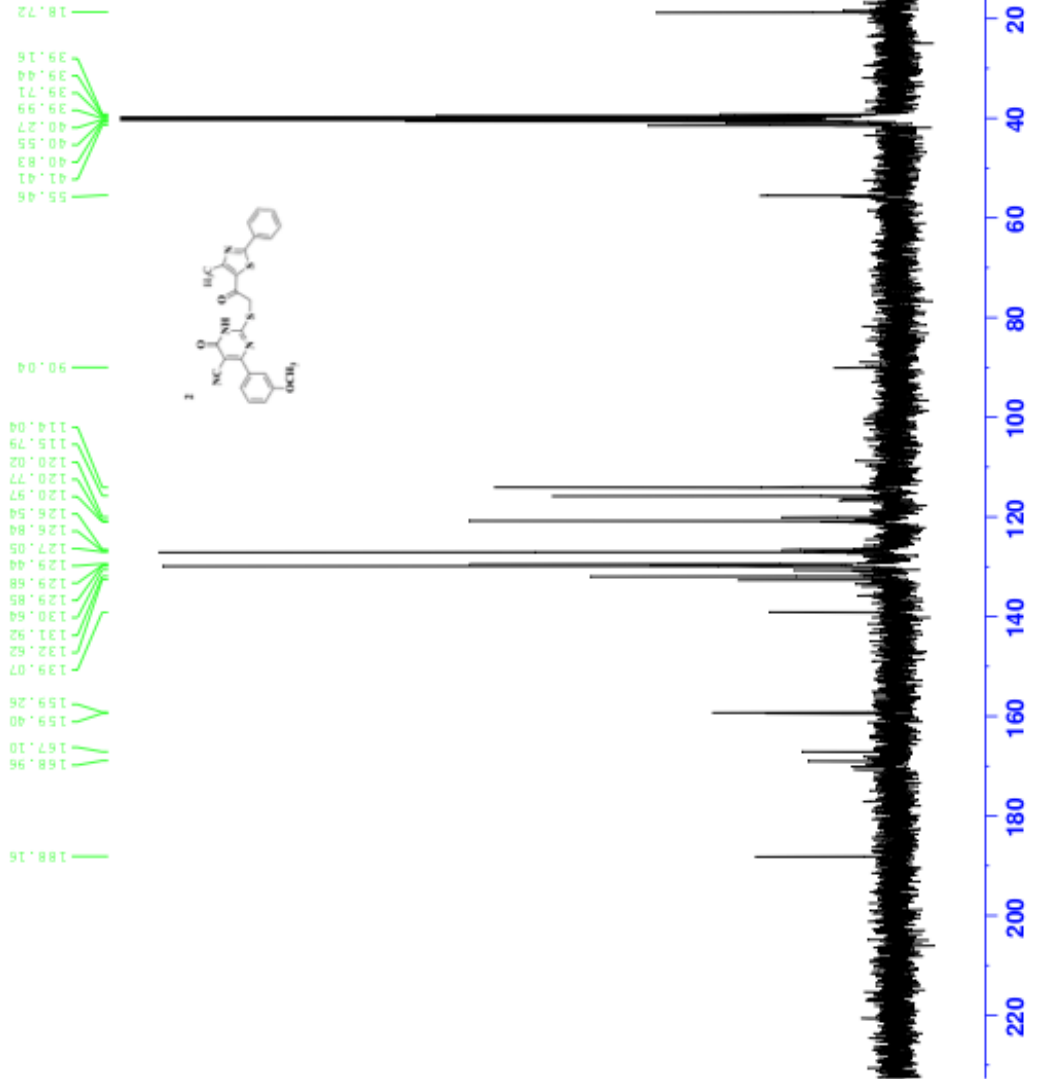
Ek 68 Bileşik 2'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-2
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170919
 Time_ 19.51
 INSTRUM FOURIER300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.88999998 sec
 D40 0.00099990 sec
 L4 23
 L5 26
 L32 90.00 usec
 ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W
 ===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 10.0000000 W
 PLW2 0.20863999 W
 PLW3 0.10495000 W
 ===== Processing Parameters =====
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 XSW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 PC 1.40



Ek 69 Bileşik 3'e ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-3
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20170720
 Time 18.44
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT EMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00053590 sec
 L4 23
 L5 26
 F32 90.00 usec
 ID0 1

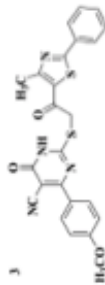
===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 10.00000000 W
 PLW2 0.20863899 W
 PLW3 0.10431950 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EN

ADW 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

188.52
 170.85
 170.78
 168.92
 166.60
 160.81
 159.36
 132.62
 131.92
 130.86
 130.21
 130.01
 129.87
 127.05
 120.80
 113.63
 88.90
 55.53
 41.28
 40.83
 40.55
 40.27
 40.00
 39.72
 39.44
 39.16
 18.76



ppm

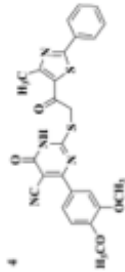
Ek 70 Bileşik 4'e ait ¹³C-NMR spektrumu



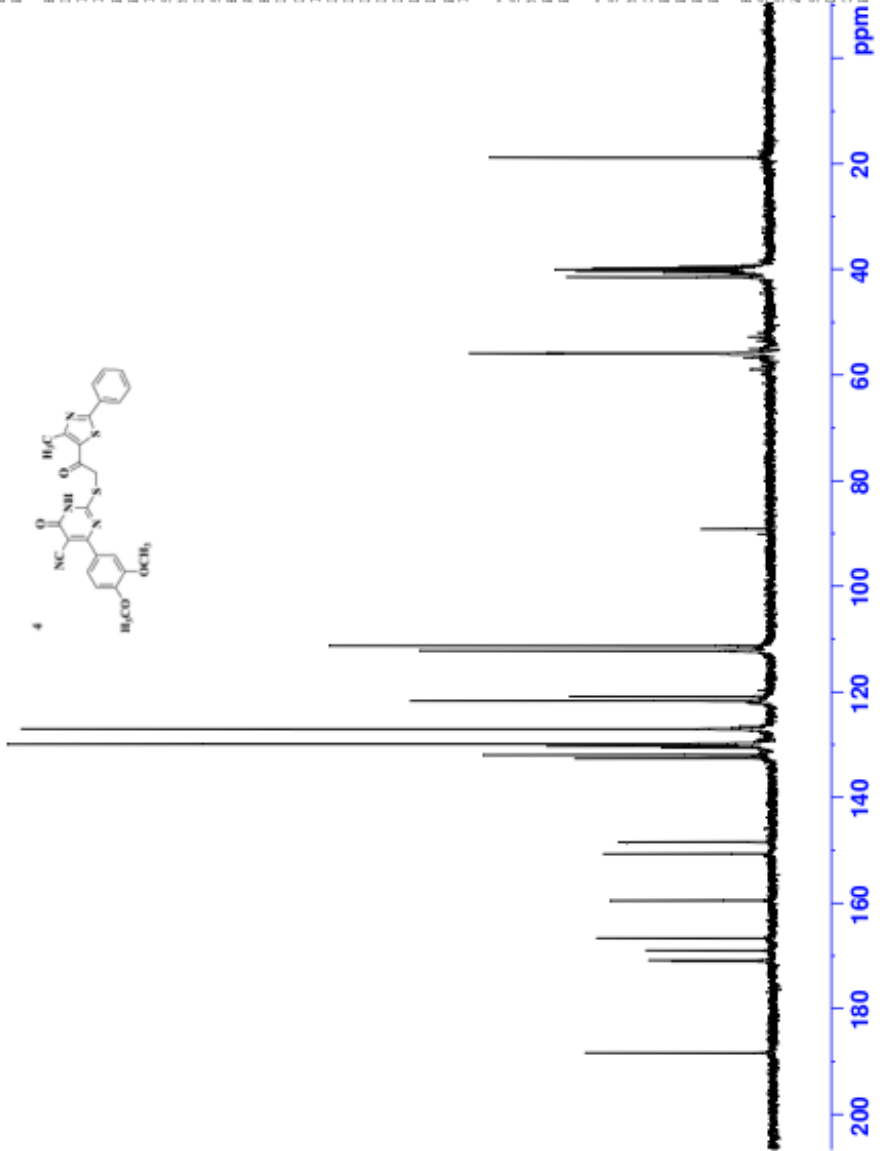
Current Data Parameters
 NAME: 2-4
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20170720
 Time_: 15.46
 INSTRUM: FOURIER300
 PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG: zgpg
 ID: 32768
 SOLVENT: DMSO
 NS: 2048
 DS: 4
 SWH: 24414.062 Hz
 FIDRES: 0.745058 Hz
 AQ: 0.6710886 sec
 RG: 501.187
 DW: 20.480 usec
 DE: 6.50 usec
 TE: 300.0 K
 D1: 1.0000000 sec
 D11: 0.0300000 sec
 D31: 0.0001500 sec
 D32: 0.8959598 sec
 D40: 0.0005350 sec
 L4: 23
 L5: 26
 L6: 26
 P2: 90.00 usec
 TD0: 1

CHANNEL #1
 SF01: 75.4878687 MHz
 NUC1: 13C
 P1: 15.00 usec
 PLW1: 15.0000000 W
 CHANNEL #2
 SF02: 300.1812007 MHz
 NUC2: 1H
 PCPDPRG12: waltz16
 PCPD2: 90.00 usec
 PLW2: 10.0000000 W
 PLW12: 0.20863959 W
 PLW13: 0.10455000 W
 F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 75.4803210 MHz
 KDW: 0
 LB: 0
 GB: 0
 PC: 1.00 Hz
 EM: 1.40



- 188.35
- 170.99
- 170.82
- 168.98
- 166.65
- 159.50
- 150.65
- 148.42
- 132.57
- 131.91
- 130.55
- 130.21
- 129.83
- 127.02
- 121.65
- 120.85
- 112.18
- 111.24
- 89.09
- 55.87
- 55.84
- 55.81
- 55.78
- 41.39
- 40.54
- 40.26
- 39.98
- 39.70
- 39.42
- 18.75



Ek 71 Bileşik 5'e ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-5
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time_ 15.47
 INSTRUM FOURIER300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00093950 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 90.00 usec
 ID0 1

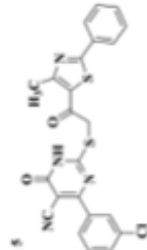
CHANNEL F1
 SFO1 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

CHANNEL F2
 SFO2 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863959 W
 PLW13 0.10495000 W

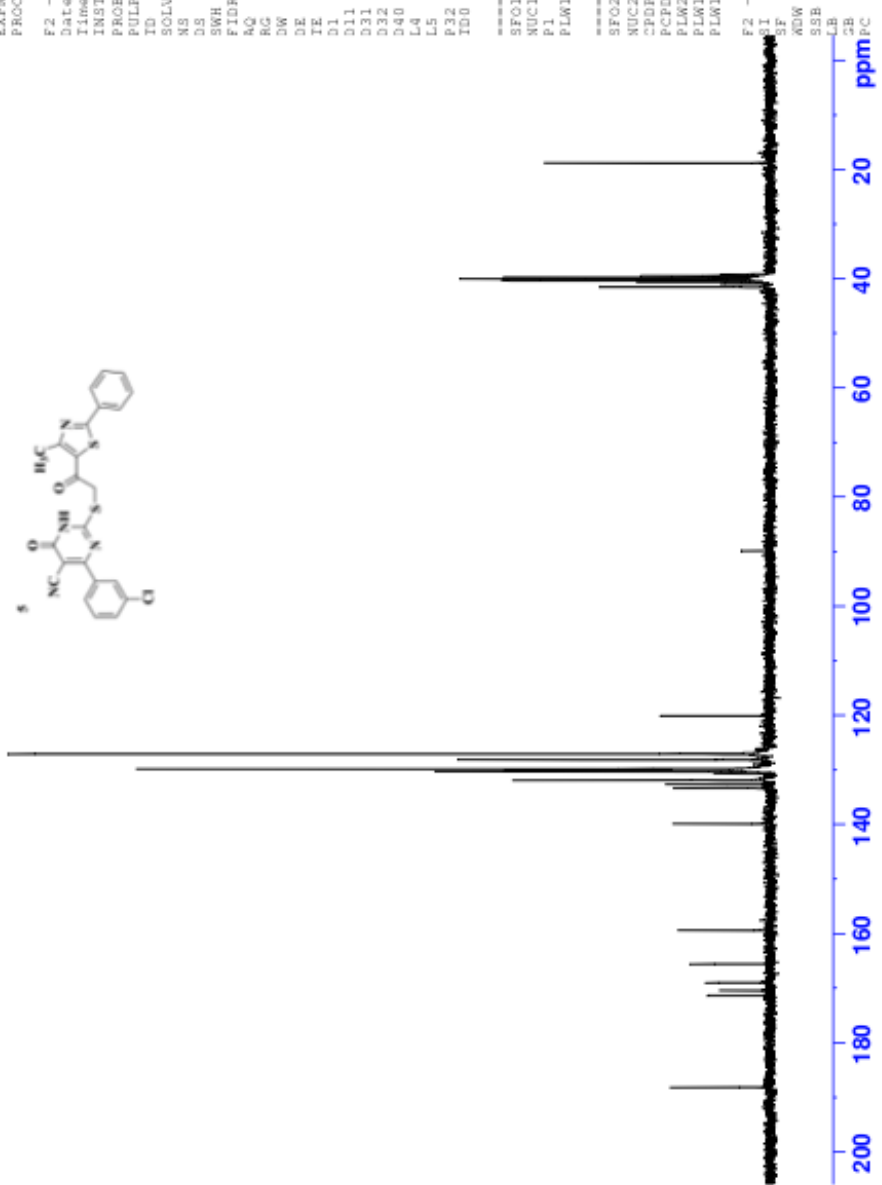
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EM

WDW 0
 SSB 0 1.00 Hz
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

18.75
 39.44
 39.72
 40.00
 40.27
 40.55
 41.45



89.87
 120.09
 127.05
 128.12
 129.82
 129.96
 130.28
 131.89
 132.64
 133.34
 139.87
 159.39
 165.97
 169.00
 170.41
 171.35
 188.21



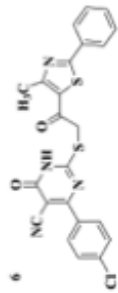
Ek 72 Bileşik 6'ya ait ¹³C-NMR spektrumu



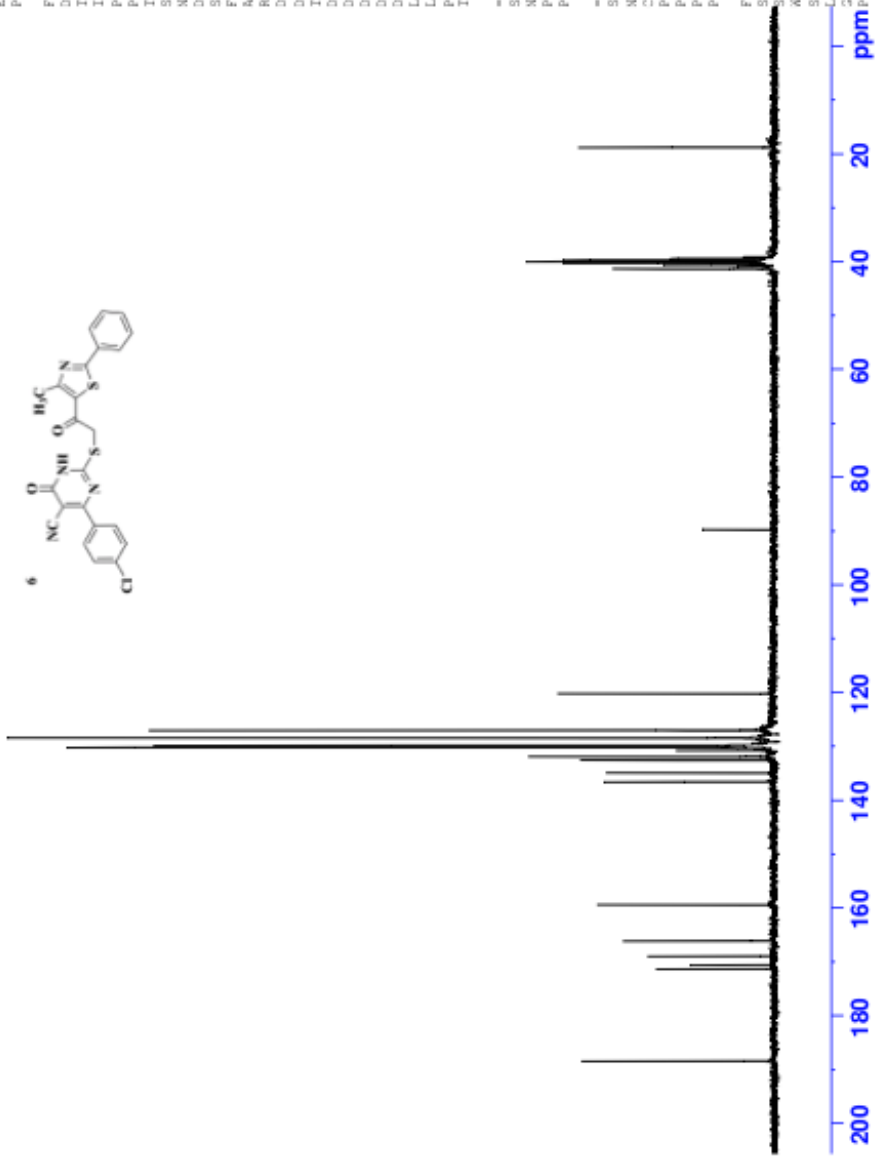
Current Data Parameters
 NAME 2-6
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time_ 17.49
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.9 K
 D1 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959598 sec
 D40 0.0005350 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 90.00 usec
 TD0 1

CHANNEL #1
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W
 CHANNEL #2
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 50.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863959 W
 PLW13 0.10455000 W
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EM



188.45
 171.36
 170.64
 168.98
 166.14
 159.42
 136.58
 134.91
 132.54
 131.89
 130.76
 130.18
 129.83
 128.42
 127.02
 120.18



41.27
 40.76
 40.48
 40.21
 39.53
 39.65
 39.37
 18.72

ppm
 200
 180
 160
 140
 120
 100
 80
 60
 40
 20

Ek 73 Bileşik 7'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-7
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

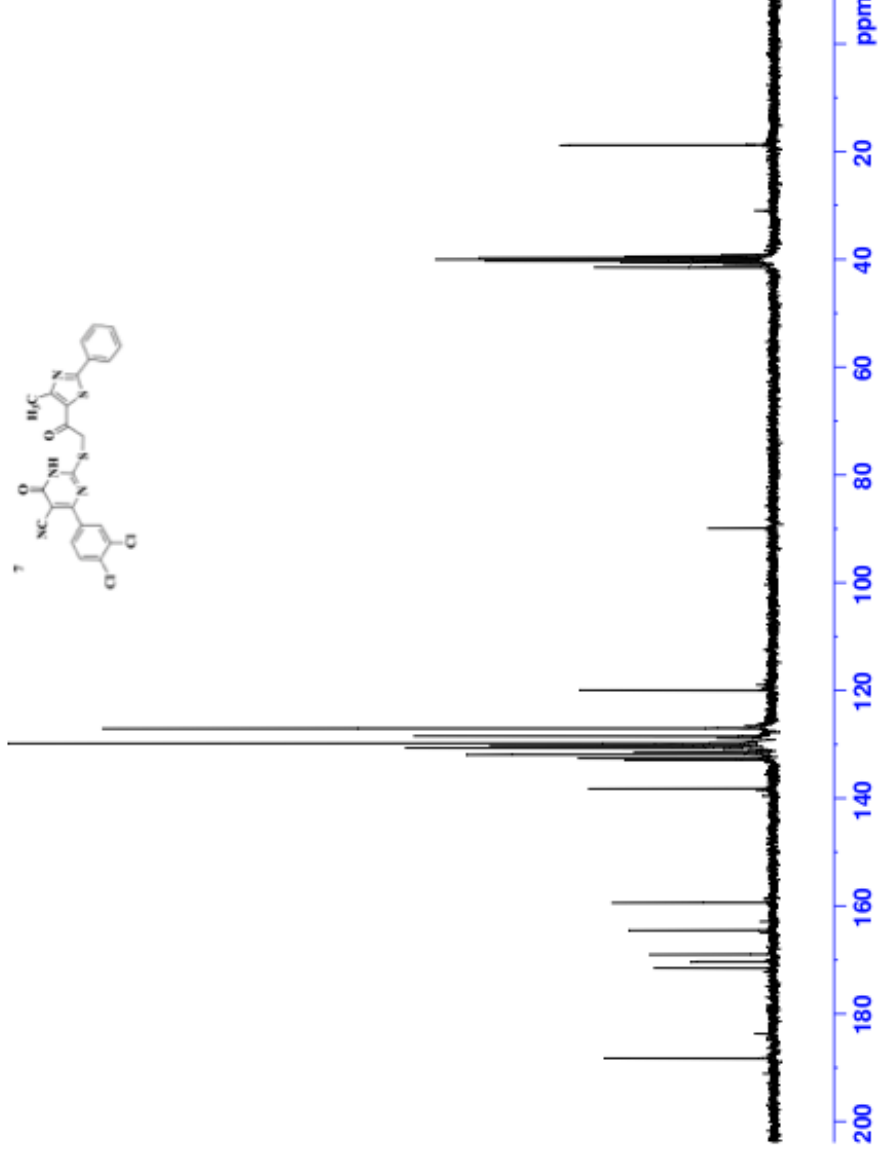
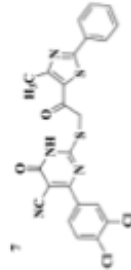
Date_ 20170720
 Time_ 18.48
 INSTRUM FOURIER300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 295.7 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.88999998 sec
 D40 0.00099990 sec
 LA 23
 LB 26
 L5 90.00 usec
 L32 90.00 usec
 L90 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863999 W
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

188.26
 171.50
 170.34
 168.99
 164.52
 159.36
 138.23
 132.89
 132.59
 131.87
 131.45
 130.70
 130.53
 130.19
 129.80
 128.82
 128.46
 127.02
 119.94
 89.87
 41.42
 40.52
 40.24
 39.96
 39.68
 39.40
 18.75



Ek 74 Bileşik 8'e ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 8-8
 EXPNO 4
 PROCNO 1

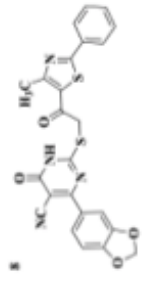
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170919
 Time_ 20.54
 INSTRUM FOURIER300
 PROBEHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959598 sec
 D40 0.0009590 sec
 L4 23
 L5 26
 P32 90.00 usec
 TEO 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4678687 MHz
 NUC1 13C
 PLW1 15.0000000 W

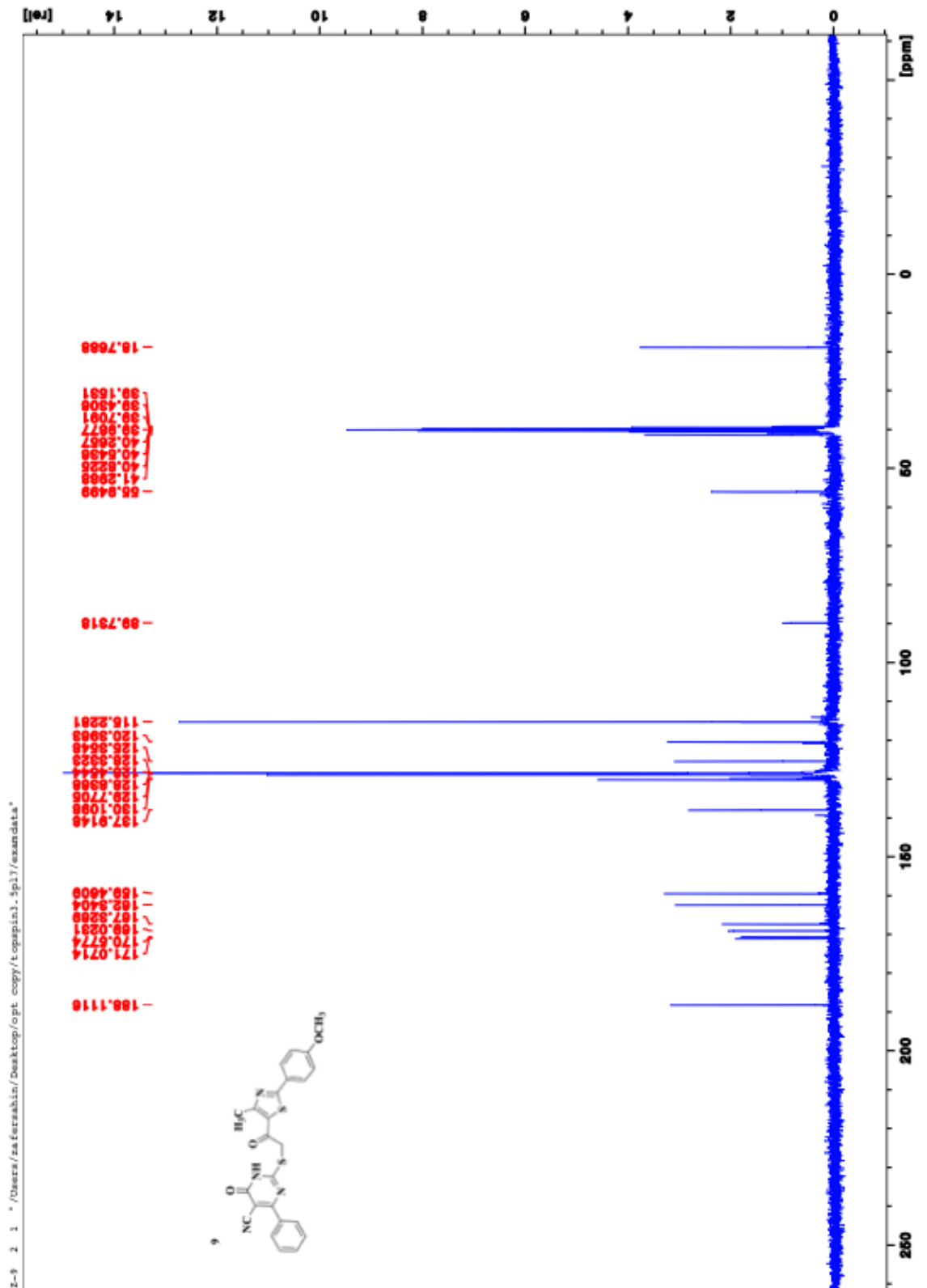
===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waitz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863899 W
 PLW13 0.10431950 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 XDF 0
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

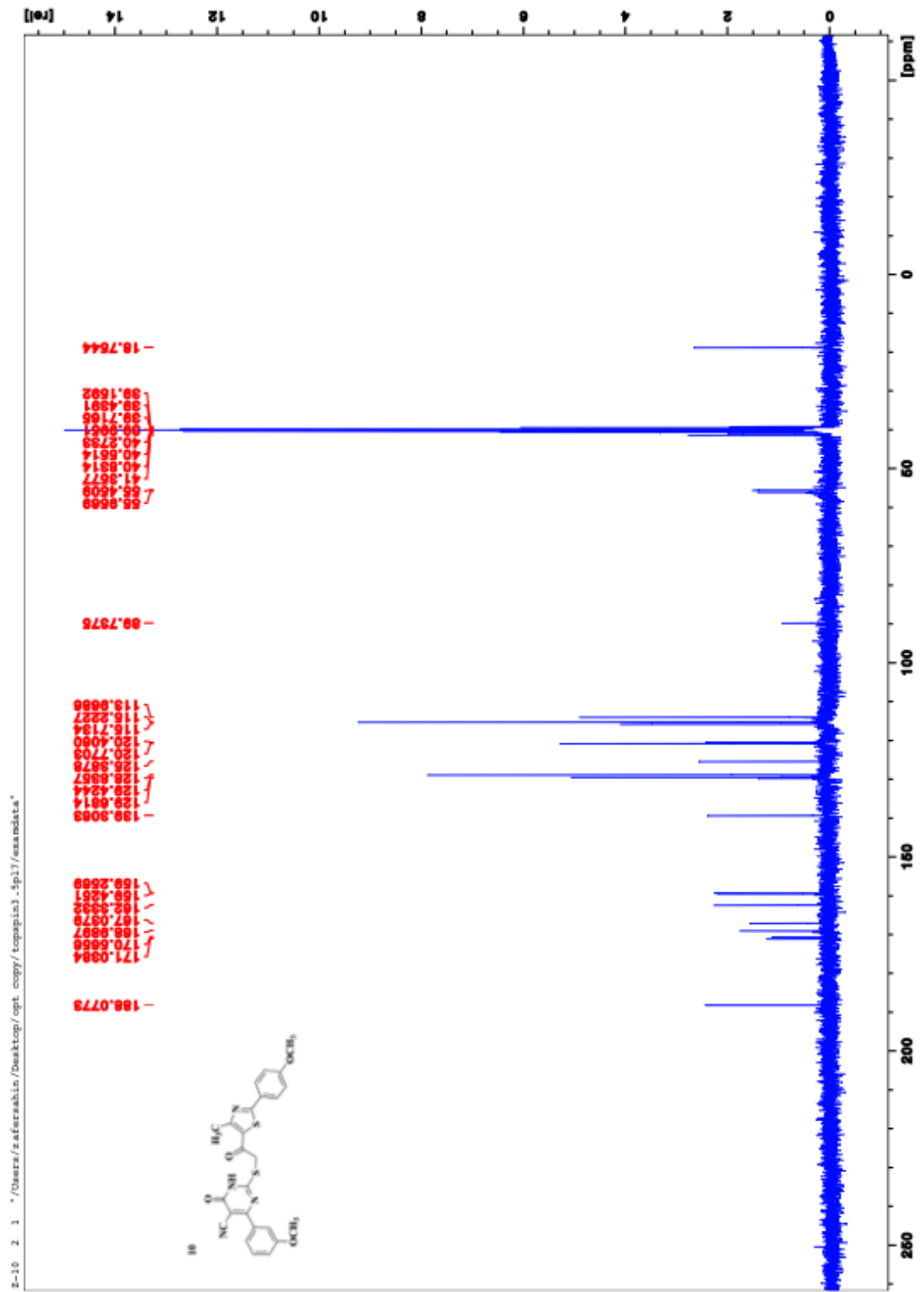
- 186.51
- 169.55
- 166.59
- 165.38
- 161.94
- 159.83
- 150.55
- 147.77
- 132.52
- 132.07
- 130.48
- 129.86
- 129.20
- 127.08
- 124.29
- 116.55
- 108.83
- 108.26
- 102.22
- 41.49
- 41.19
- 40.85
- 40.57
- 40.29
- 40.01
- 39.73
- 39.46
- 39.18
- 18.74



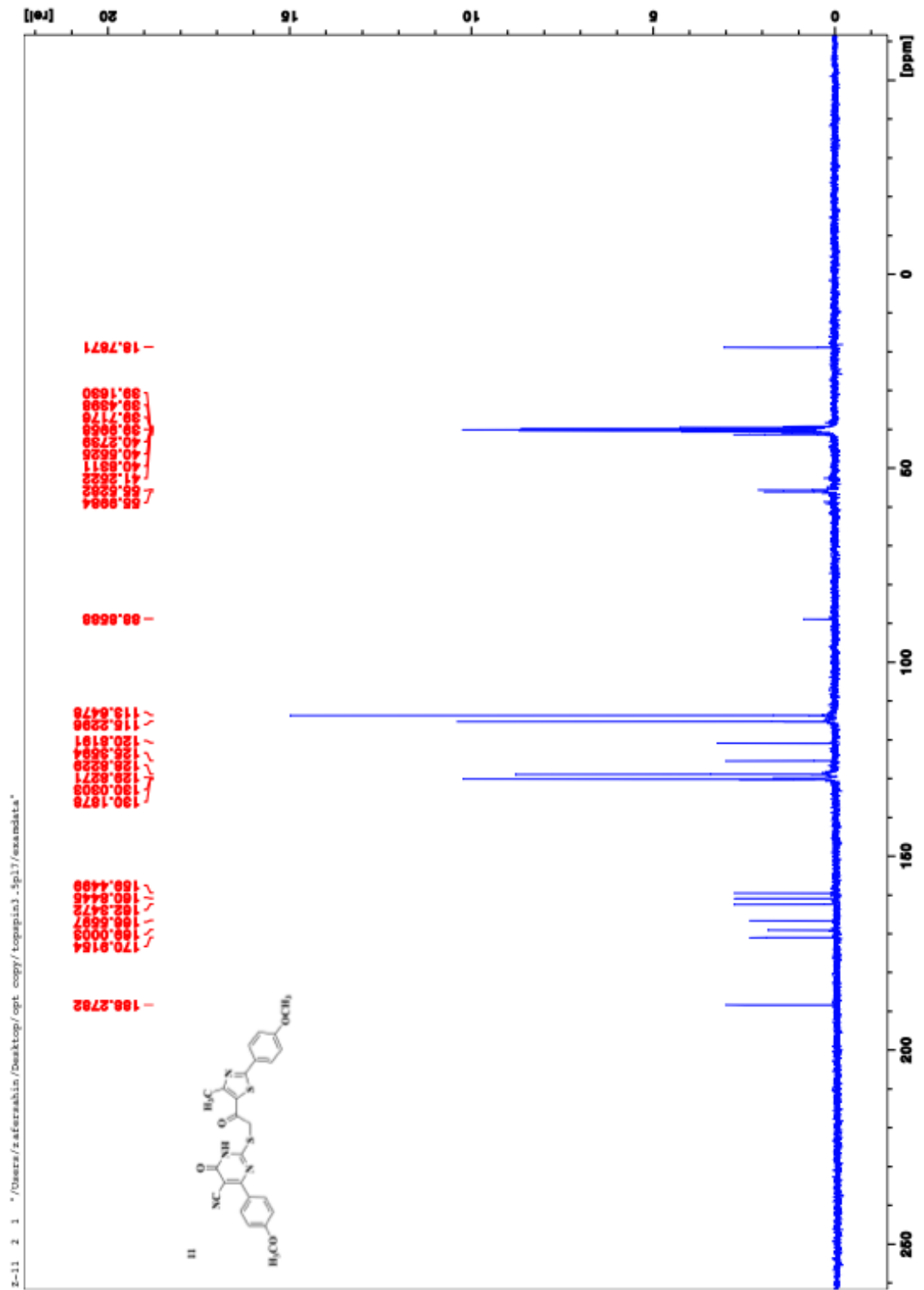
Ek 75 Bileşik 9'a ait ¹³C-NMR spektrumu



Ek 76 Bileşik 10'a ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 77 Bileşik 11'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 78 Bileşik 12'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

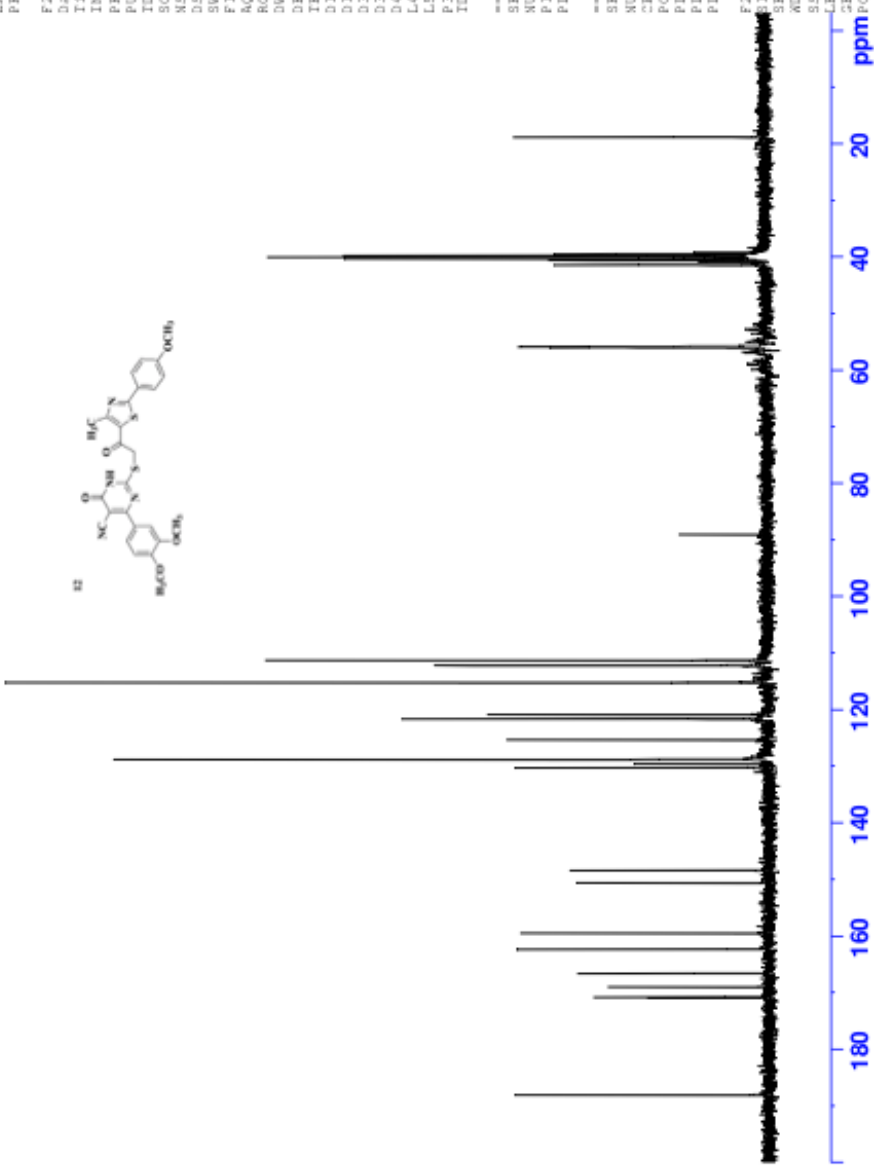
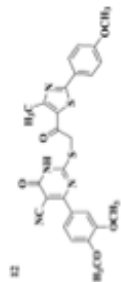


Current Data Parameters
 NAME 2-12
 EXPNO 2
 PROCNO 1

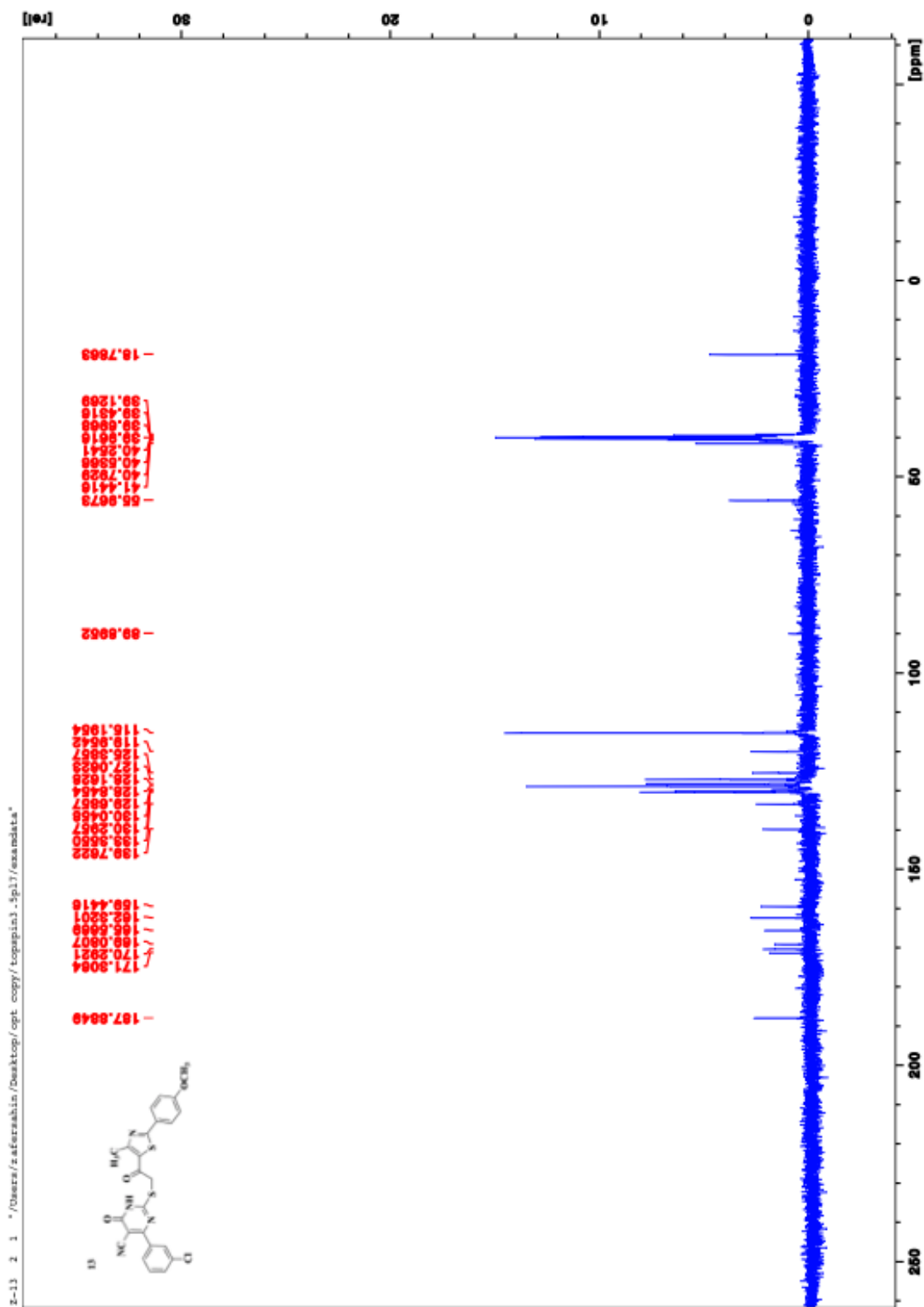
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170720
 Time_ 23.57
 INSTRUM FOURIER300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.88999998 sec
 D40 0.00099990 sec
 L4 23
 L5 26
 L32 90.00 usec
 TD0 1

CHANNEL F1
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W
 CHANNEL F2
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 PCPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863999 W
 PLW13 0.10495000 W
 F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

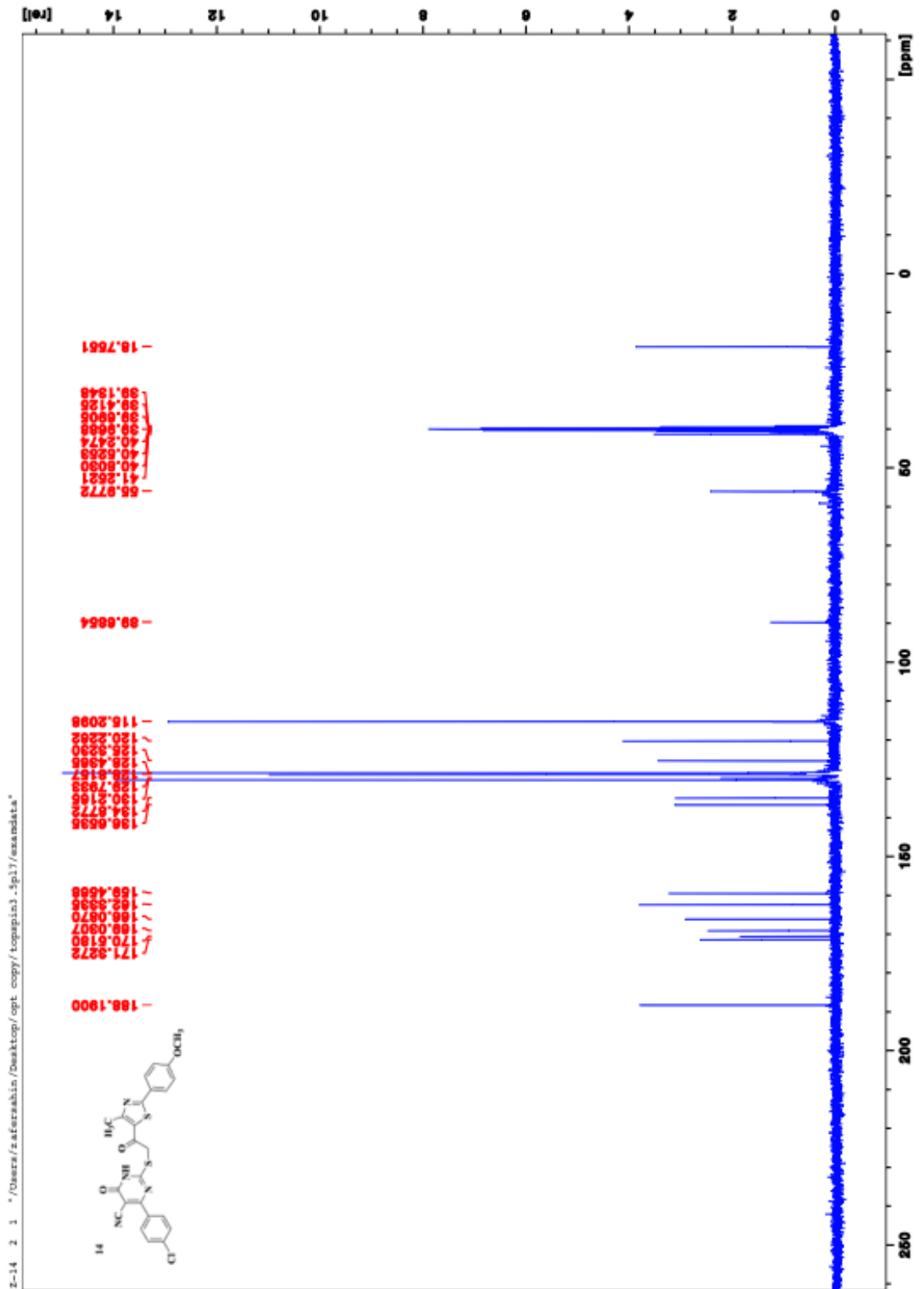
188.12
170.90
170.81
169.04
166.61
162.35
159.52
150.63
148.42
130.26
129.60
128.81
125.33
121.64
120.89
115.21
112.17
111.26
99.03
55.98
55.94
55.89
55.86
55.80
55.77
41.26
40.54
40.26
39.99
39.71
39.43
39.15
18.77



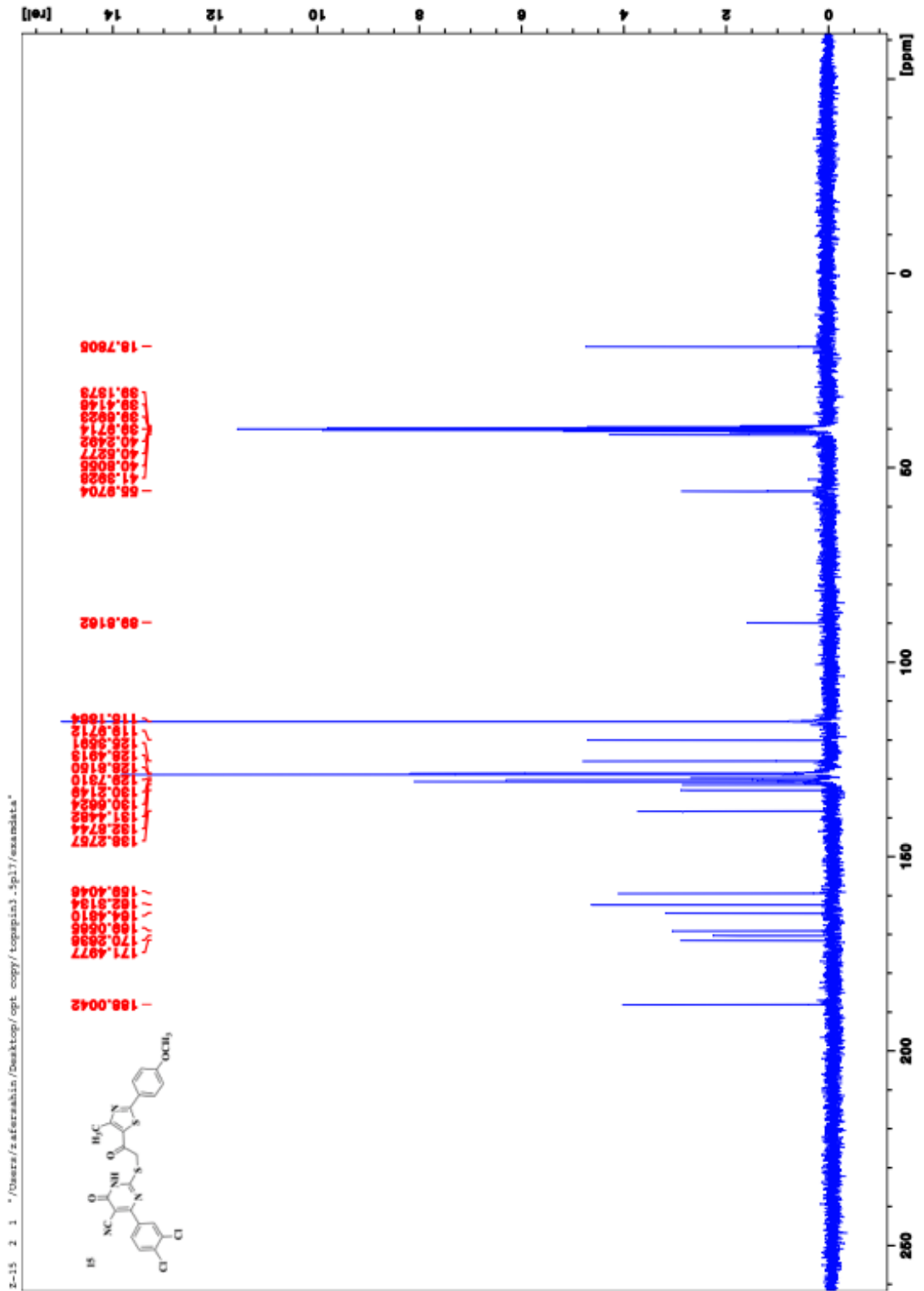
Ek 79 Bileşik 13'e ait ¹³C-NMR spektrumu



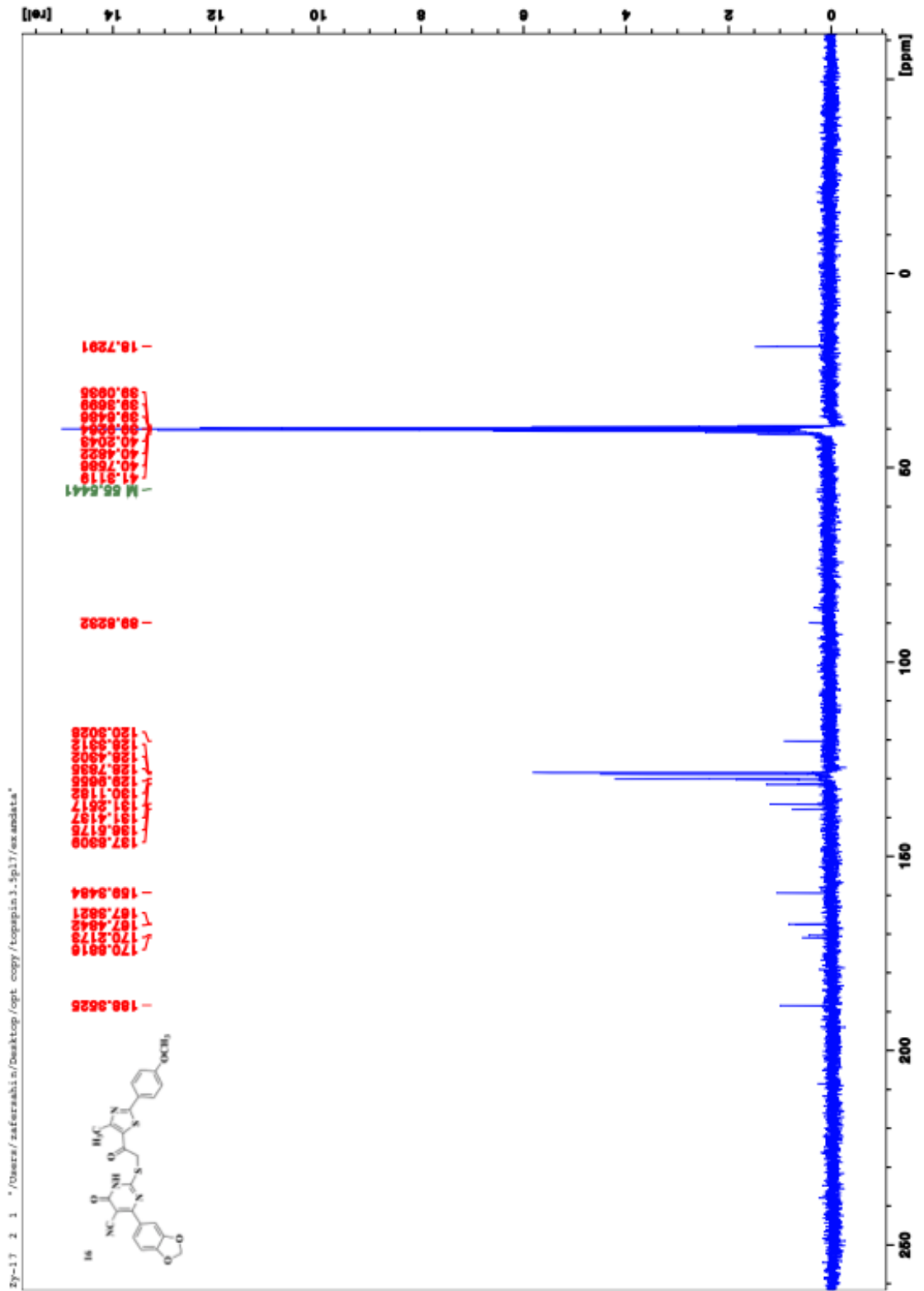
Ek 80 Bileşik 14'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 81 Bileşik 15'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 82 Bileşik 16'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 83 Bileşik 17'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2y-17
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181206
 Time_ 19.05
 INSTRUM FOURIER300
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.9 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00099990 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 F2 90.00 usec
 ID0 1

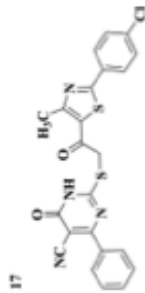
===== CHANNEL F1 =====
 SFO1 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.00000000 W

===== CHANNEL F2 =====
 SFO2 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.00000000 W
 PLW12 0.20863999 W
 PLW13 0.10495000 W

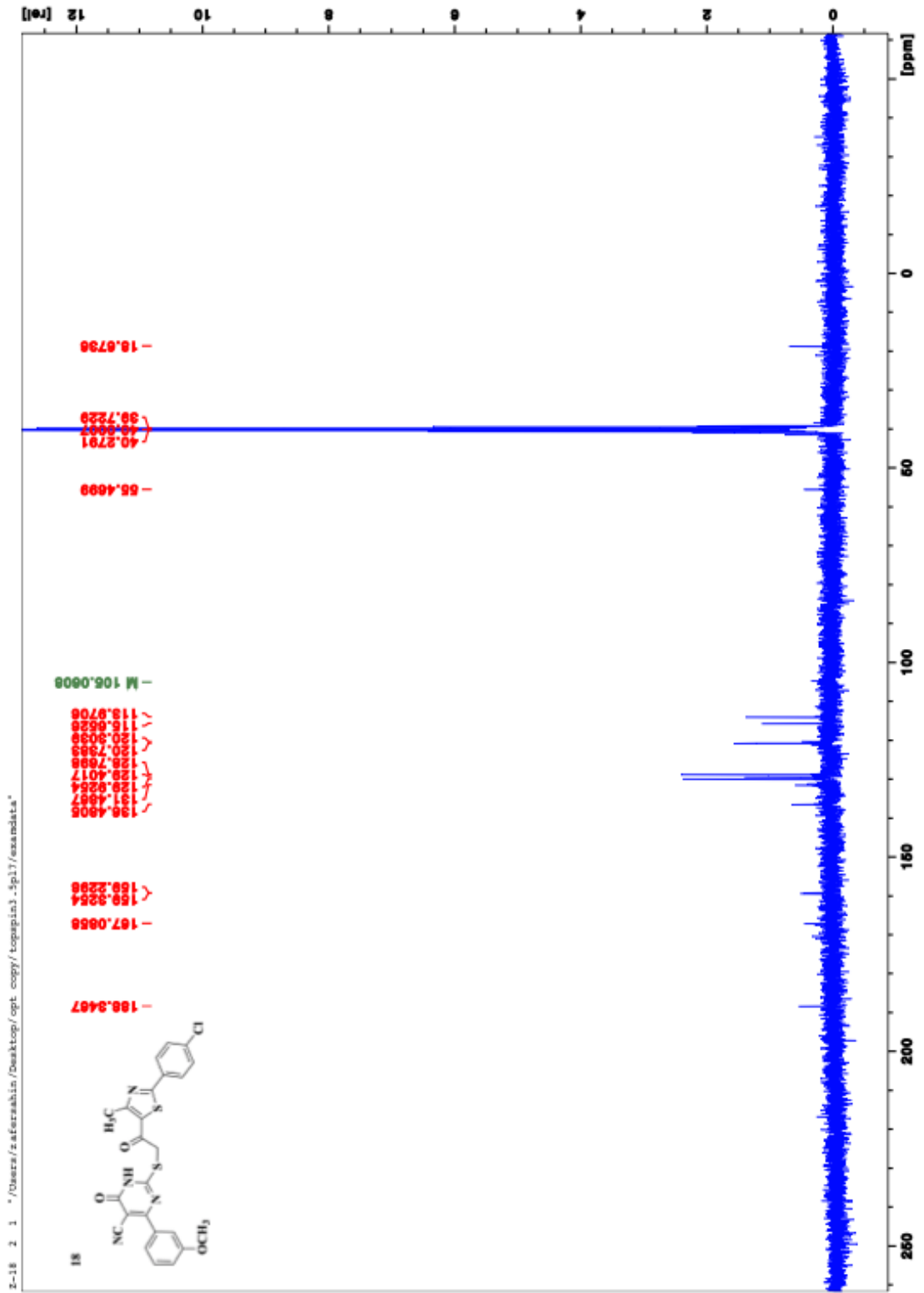
F2 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40

181.73
 139.09
 139.37
 139.65
 139.93
 140.20
 140.48
 140.76
 141.31

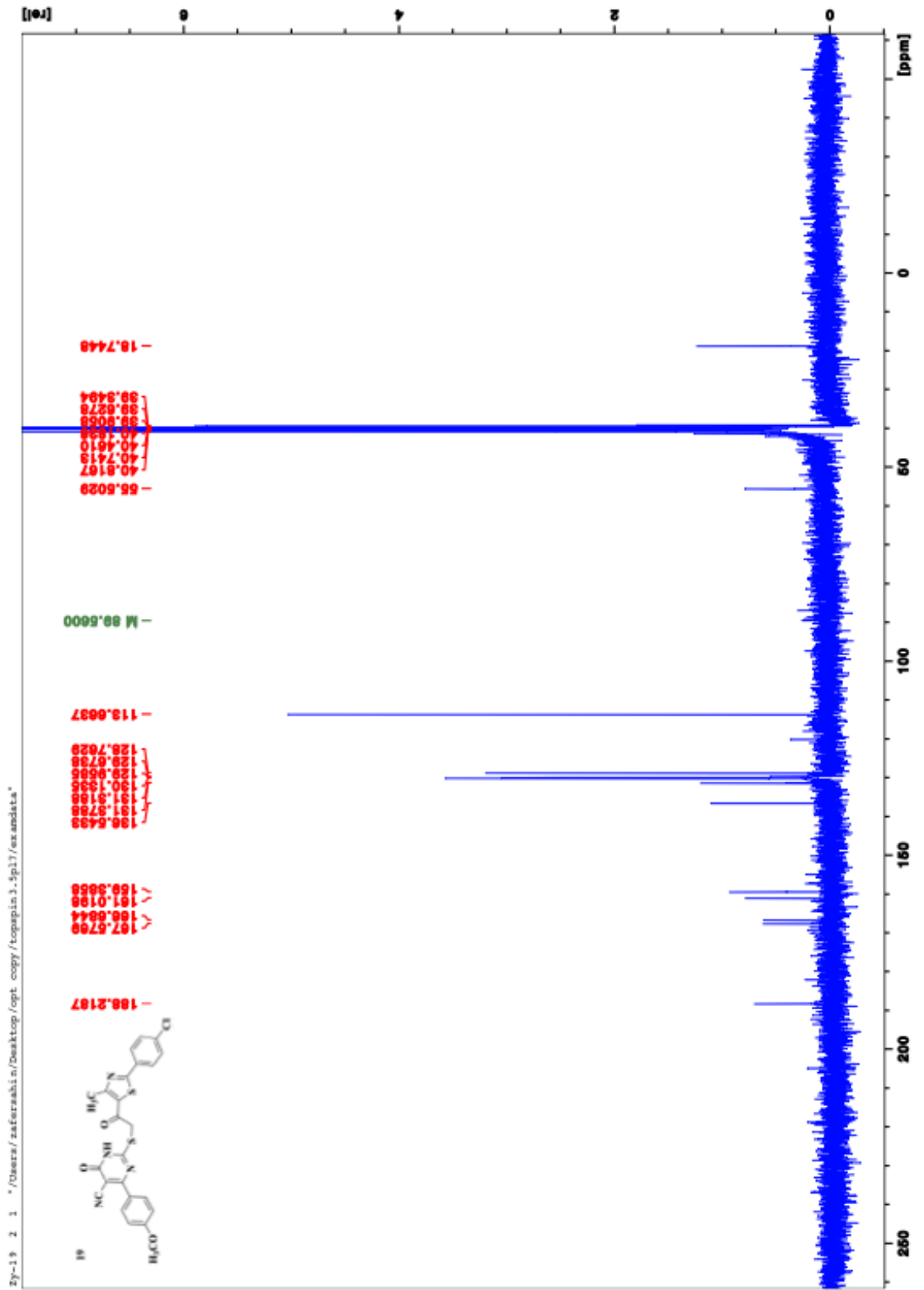
120.30
 128.33
 128.43
 128.78
 129.97
 130.12
 131.25
 131.41
 136.52
 137.83
 159.35
 167.38
 167.48
 170.22
 170.88
 188.35



Ek 84 Bileşik 18'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 85 Bileşik 19'a ait ¹³C-NMR spektrumu



Ek 86 Bileşik 20'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



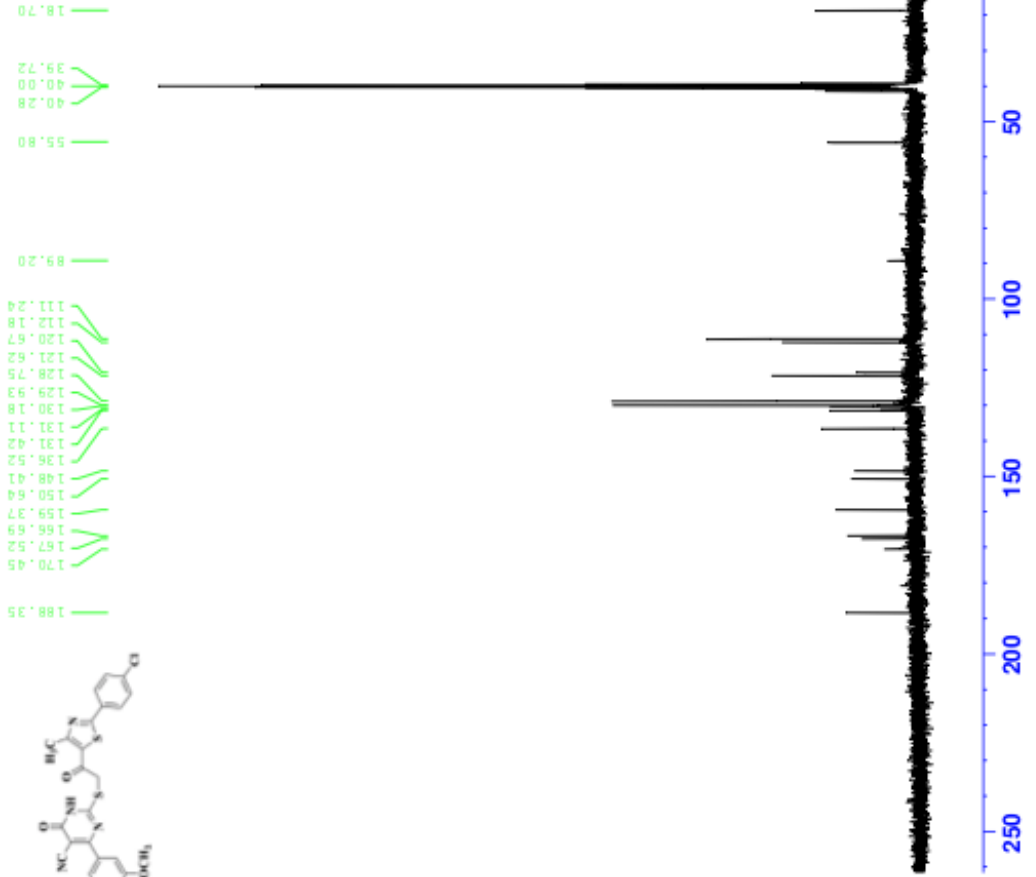
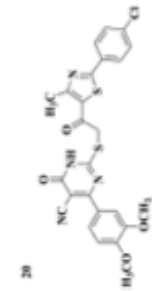
Current Data Parameters
 NAME 2-20
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time_ 0.01
 INSTRUM FOURIER300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959598 sec
 D40 0.0009390 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 50.00 usec
 TD0 1

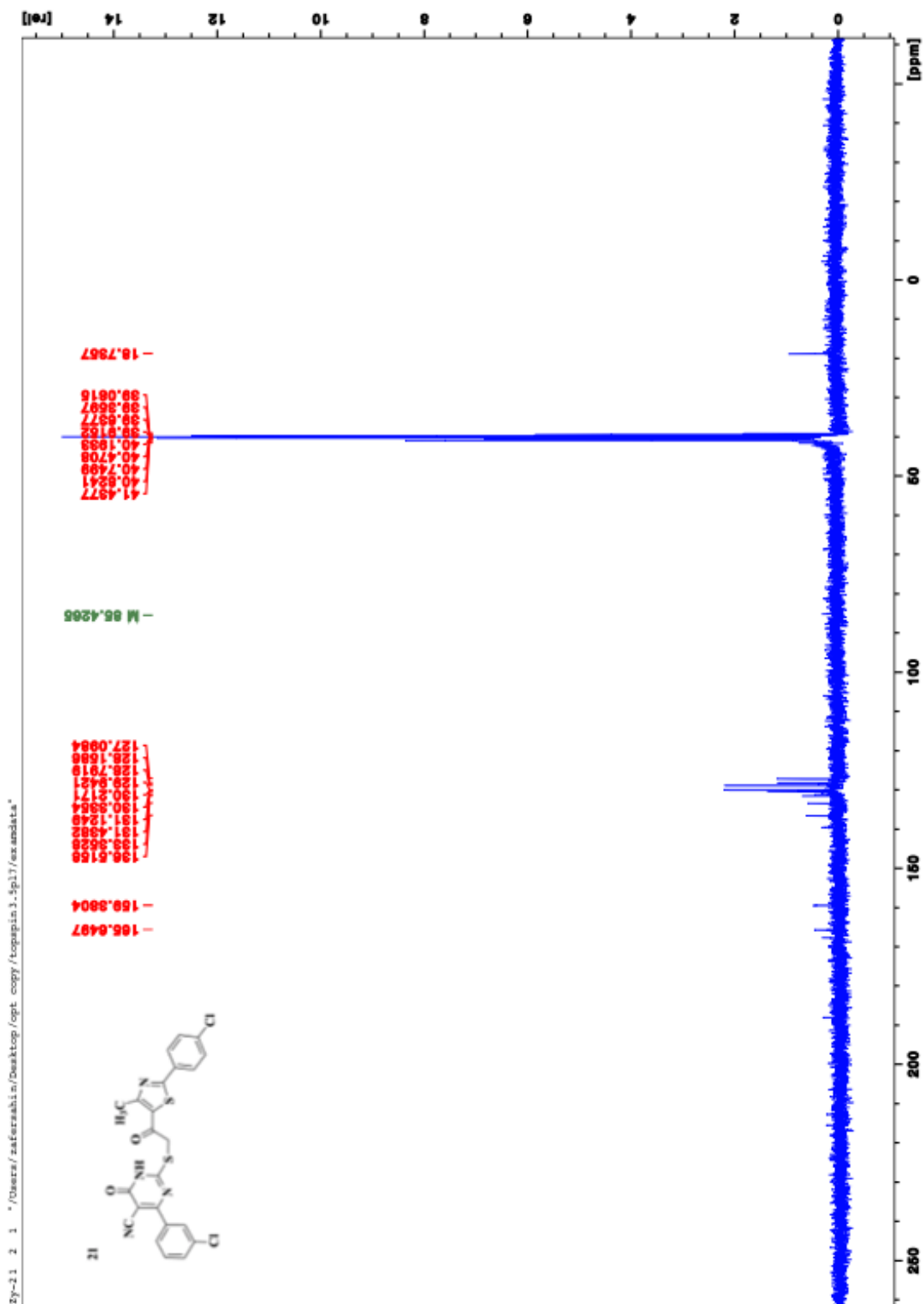
===== CHANNEL F1 =====
 SF01 75.4878667 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL F2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 50.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863959 W
 PLW13 0.10455000 W

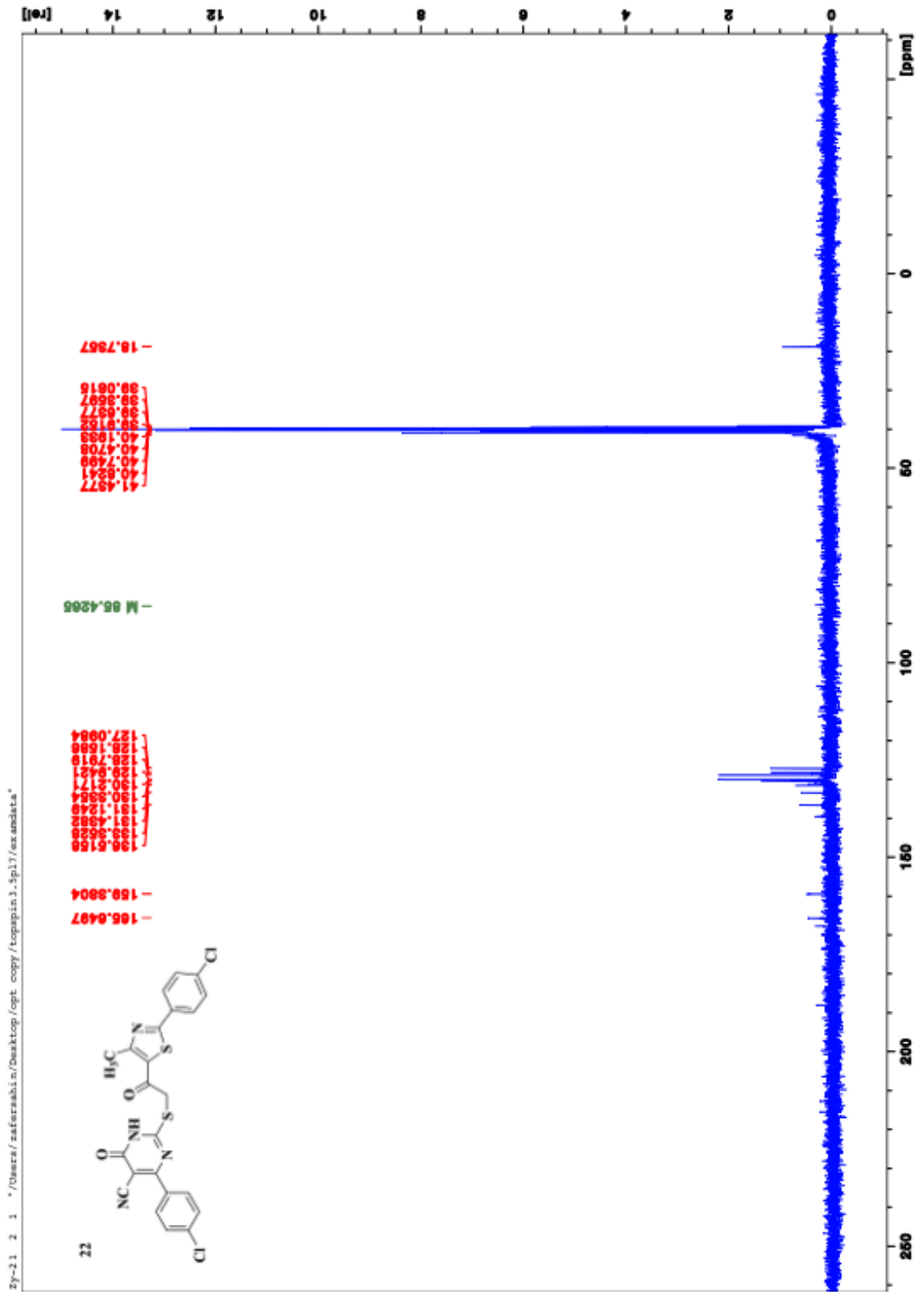
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 KDW 0
 ISB 0 1.00 Hz
 LB 0
 GB 0
 PC 1.40



Ek 87 Bileşik 21'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 88 Bileşik 22'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 89 Bileşik 23'e ait ¹³C-NMR spektrumu

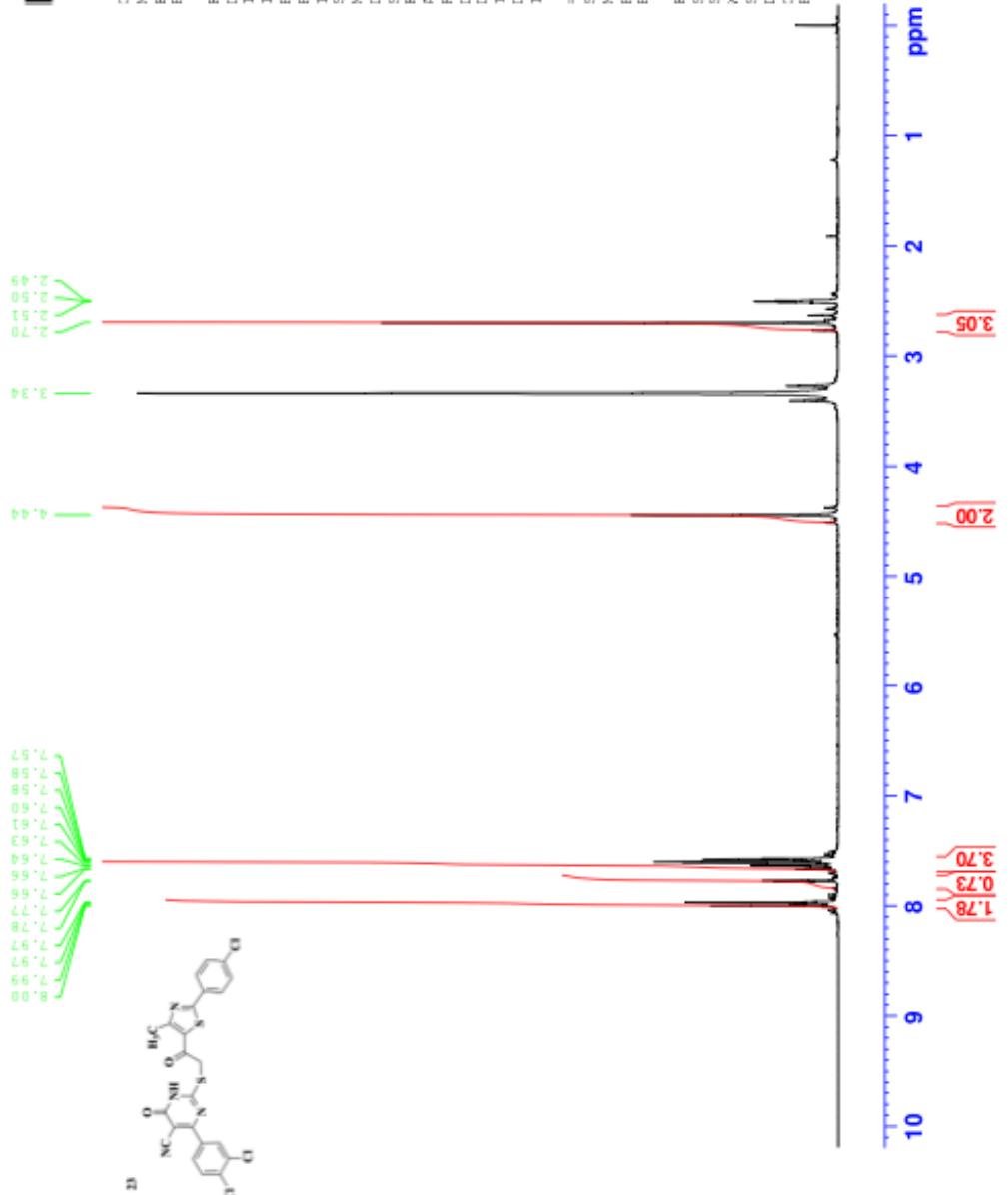


Current Data Parameters
 NAME Z-23
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 4.04
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg30
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.342173 sec
 RG 23.7353
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 3.0000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 300.1818537 MHz
 NUC1 13C
 P1 13.00 usec
 PLW1 10.0000000 W

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



Ek 90 Bileşik 24'e ait ¹³C-NMR spektrumu



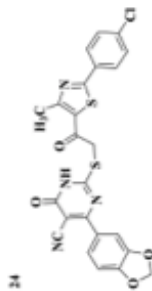
Current Data Parameters
 NAME 2-24
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time_ 4.09
 INSTRUM FOCUS300
 PROHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 IE 1.0000000 sec
 D1 0.0300000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959598 sec
 D40 0.0005350 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 90.00 usec
 T0 1

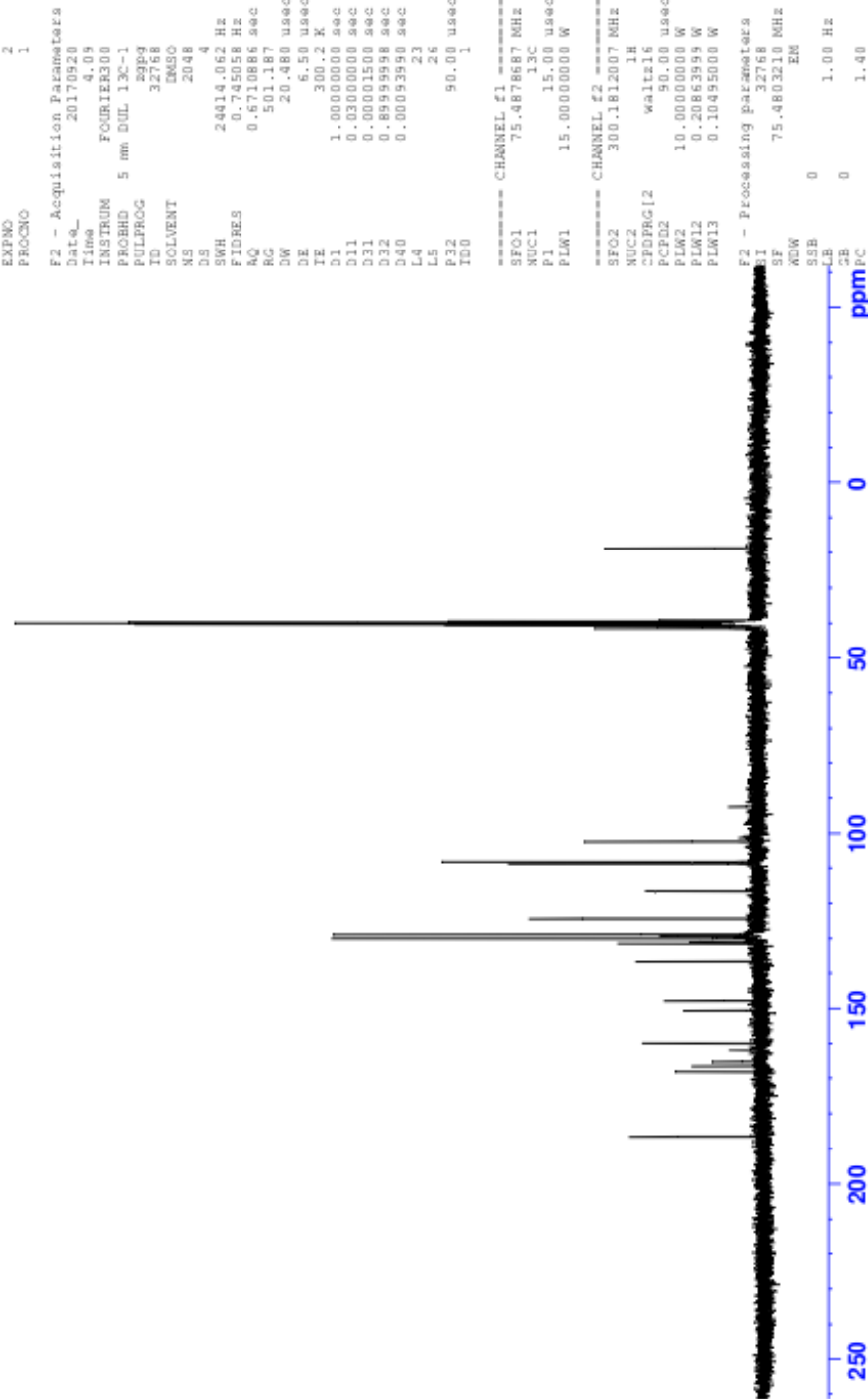
===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.2086399 W
 PLW13 0.1045500 W

F2 - Processing parameters
 SF 75.4803210 MHz
 EM
 K0W 0
 SSB 0 1.00 Hz
 LB 0
 CB 0
 PC 1.40



186.49
 168.11
 165.56
 165.30
 161.86
 161.86
 159.81
 150.55
 147.76
 136.68
 131.33
 130.92
 129.93
 129.15
 128.77
 124.29
 116.48
 108.80
 108.27
 102.26
 92.40



Ek 91 Bileşik 25'e ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-25
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 15:11
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT EMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00093990 sec
 L4 23
 L5 26
 F32 90.00 usec
 TD0 1

CHANNEL F1
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.00000000 W

CHANNEL F2
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 10.00000000 W
 PLW2 0.20863899 W
 PLW3 0.10431950 W

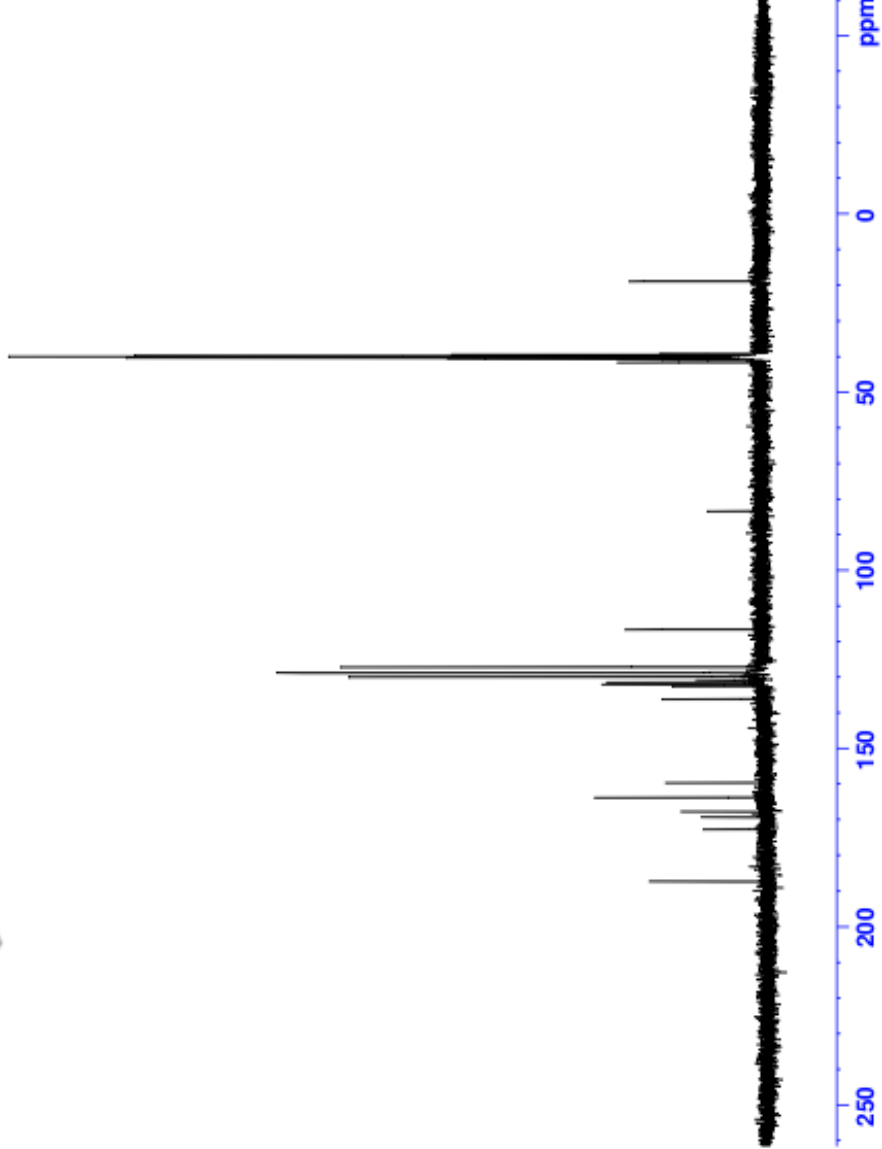
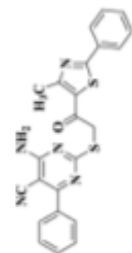
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EN
 ADW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

18.79
 39.17
 39.45
 39.73
 40.00
 40.28
 40.56
 40.84
 41.57

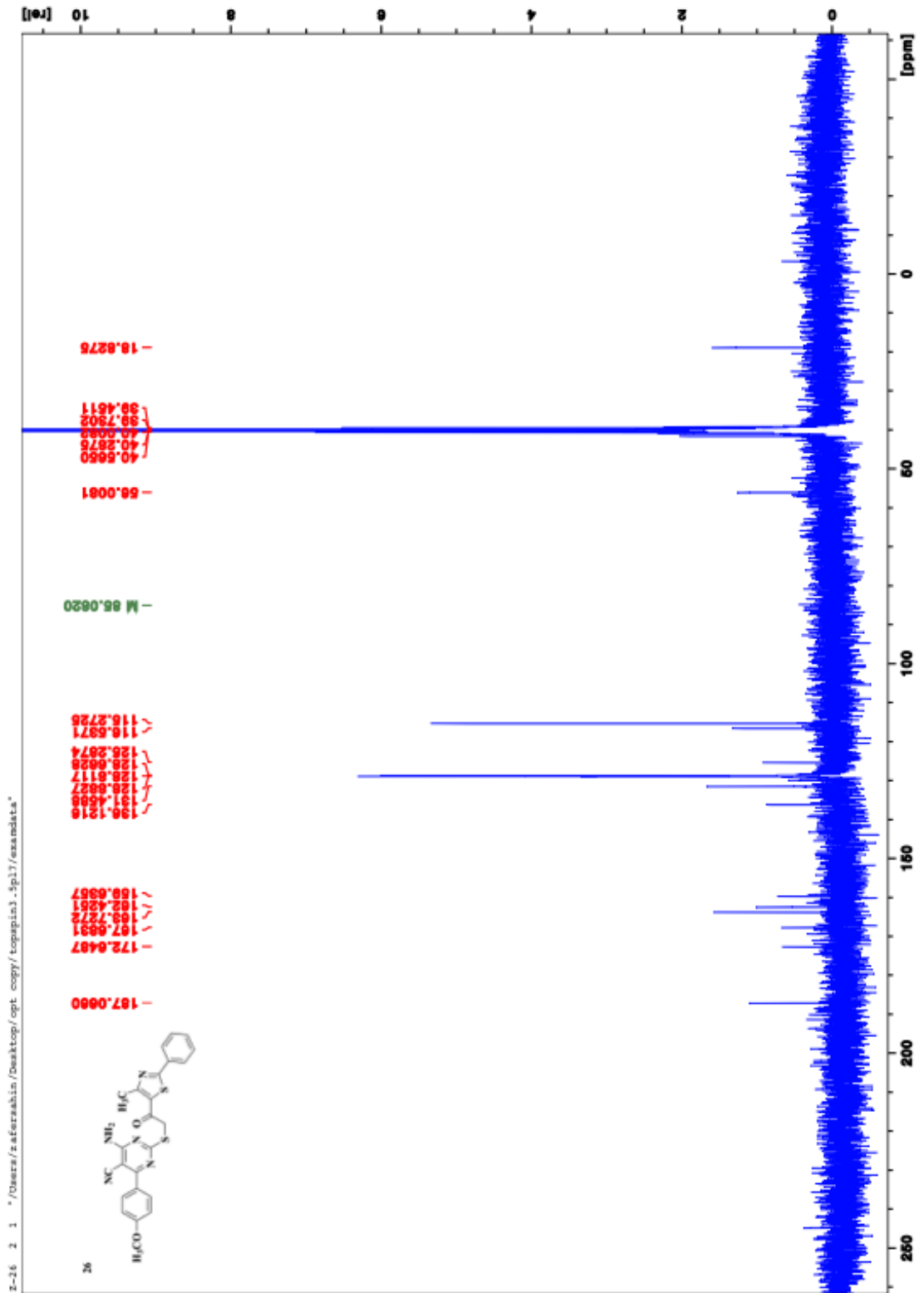
83.37

116.52
 127.09
 128.65
 128.79
 129.90
 130.81
 131.43
 132.03
 132.54
 136.11
 159.59
 163.73
 167.71
 169.25
 172.61

187.31



Ek 92 Bileşik 26'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 93 Bileşik 27'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-27
 EXPNO 2
 PROCNO 1

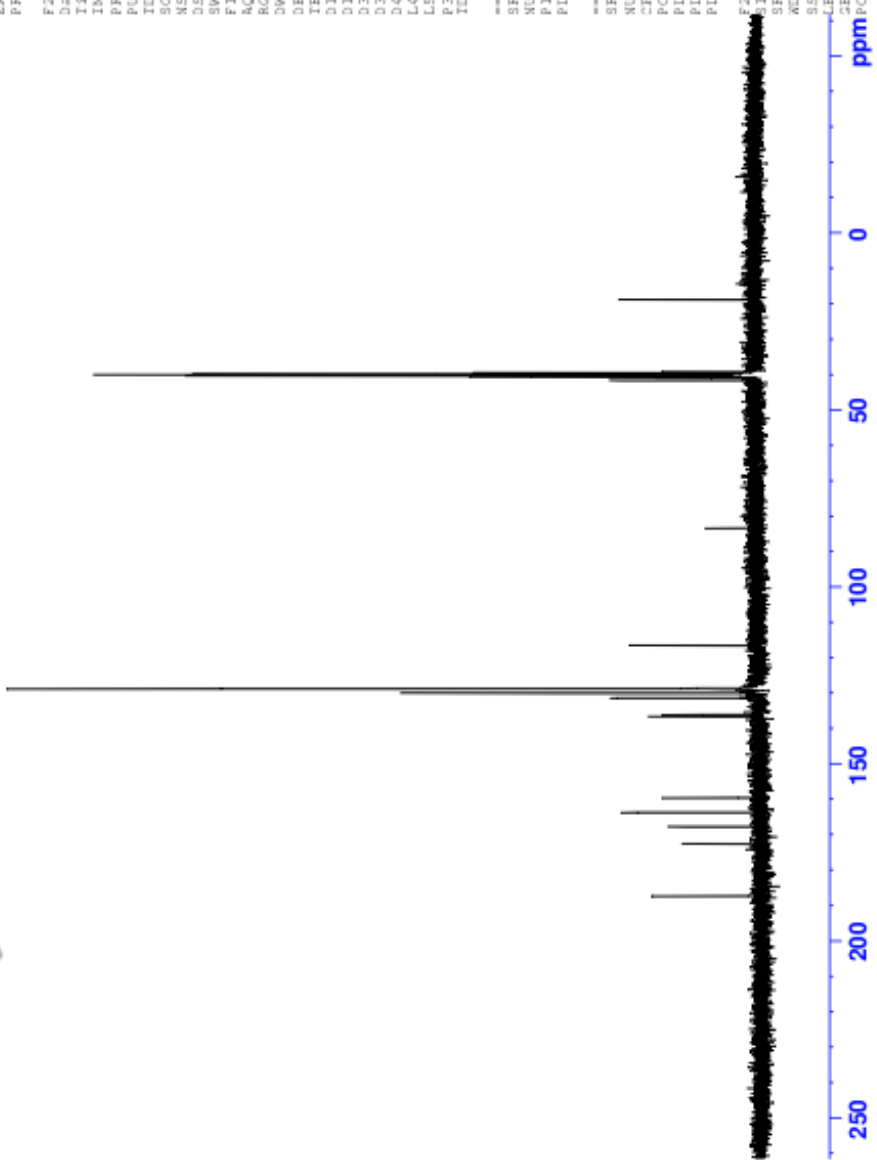
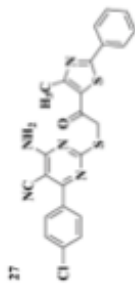
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time_ 7.15
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 D1 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959998 sec
 D40 0.0009390 sec
 L4 23
 L5 26
 P2 50.00 usec
 TDD 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.478687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.2086399 W
 PLW13 0.1045000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00 Hz
 1.40

187.35
 172.57
 167.79
 167.73
 163.71
 159.57
 136.63
 136.10
 131.41
 131.36
 131.25
 129.97
 128.77
 128.65
 116.50
 83.39
 41.55
 40.84
 40.56
 40.28
 40.00
 39.73
 39.45
 39.17
 18.75



Ek 94 Bileşik 28'e ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-28
 EXPNO 2
 PROCNO 1

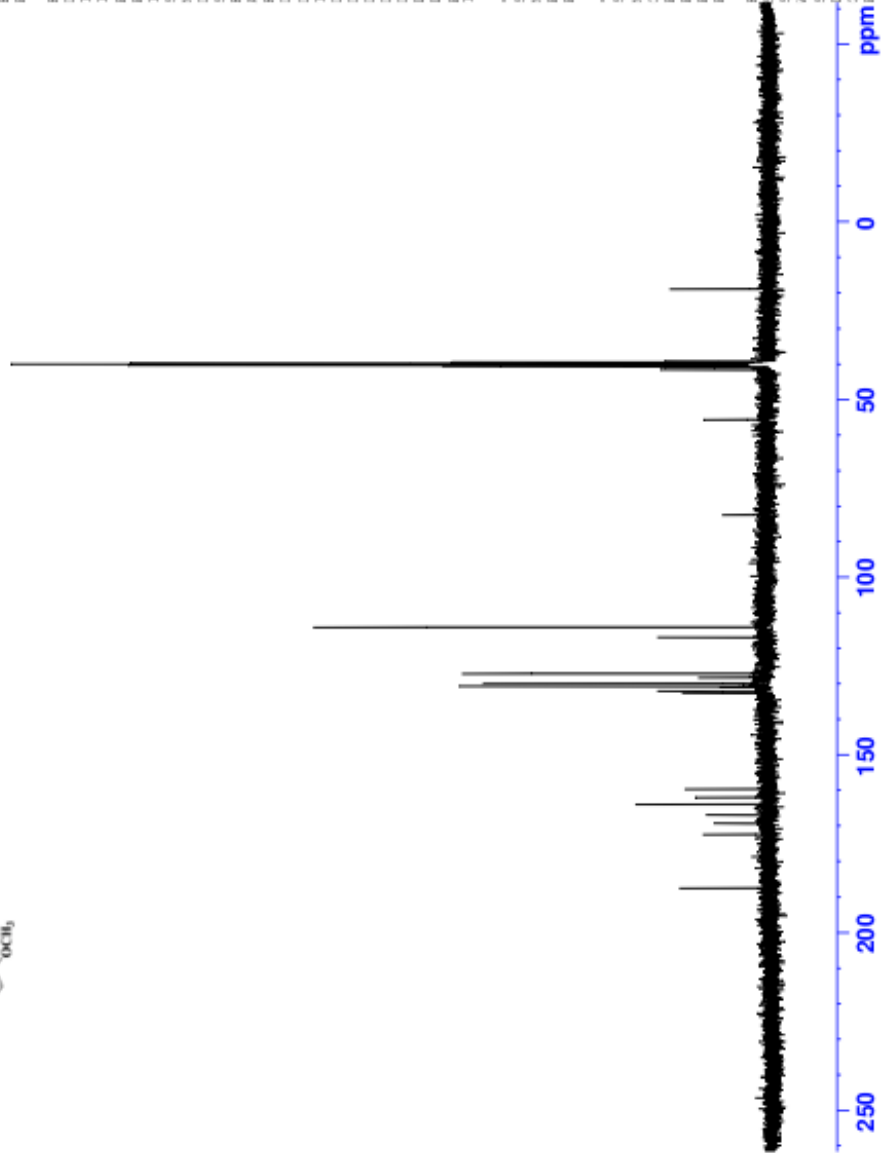
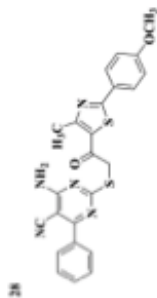
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170920
 Time 8.16
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24014.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00001500 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00093990 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 F2 90.00 usec
 F32 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863999 W
 PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 ADW 0
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 CB 0
 PC 1.40

187.48
 172.34
 169.26
 166.88
 163.88
 161.92
 159.58
 132.54
 132.04
 130.91
 130.62
 129.91
 128.20
 127.07
 116.87
 114.02
 82.38
 55.64
 51.49
 40.84
 40.56
 40.28
 40.00
 39.73
 39.45
 39.17
 18.82



Ek 95 Bileşik 29'a ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-29
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170921
 Time_ 12.18
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89595958 sec
 D40 0.00093990 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 50.00 usec
 TD0 1

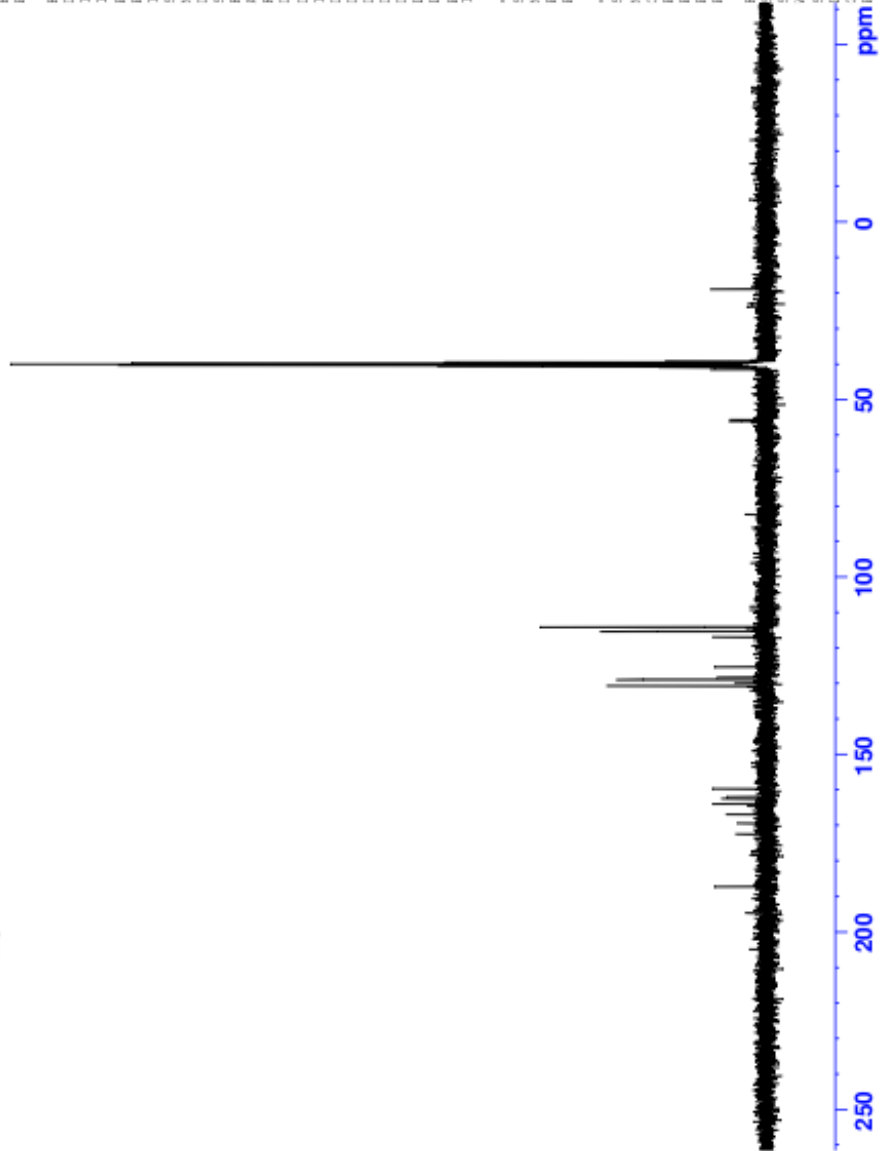
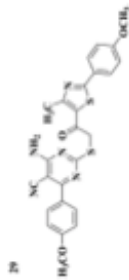
CHANNEL F1
 SF01 75.4878667 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.0000000 W

CHANNEL F2
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG12 waltz16
 PCPD2 50.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863959 W
 PLW13 0.10455000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EM

KD0 0
 KS0 1.00 Hz
 LB 0
 CB 0
 PC 1.40

187.23
 172.39
 169.33
 166.88
 163.88
 162.44
 161.94
 159.65
 130.64
 129.93
 128.87
 128.22
 125.29
 116.89
 115.27
 114.03
 82.34
 56.03
 55.67
 41.47
 40.84
 40.56
 40.28
 40.00
 39.72
 39.44
 39.17
 18.86



Ek 96 Bileşik 30'a ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME 2-30
 EXPNO 2
 PROCNO 1

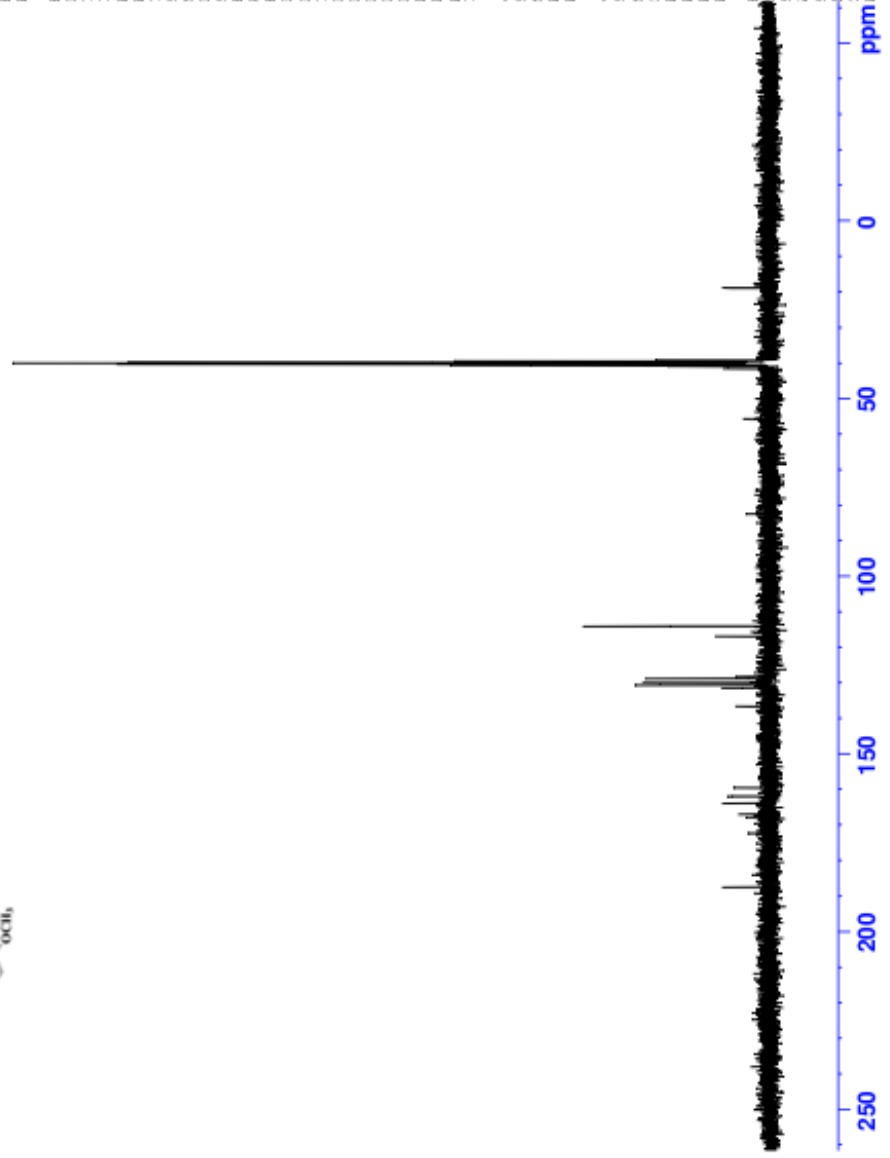
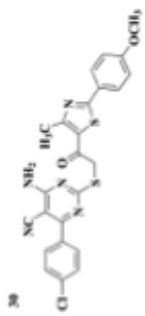
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170921
 Time_ 13.20
 INSTRUM FOURIER300
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24914.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.1 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 D31 0.00015000 sec
 D32 0.89999998 sec
 D40 0.00093990 sec
 L4 23
 L5 26
 L6 26
 P2 90.00 usec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4878687 MHz
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PLW1 15.00000000 W

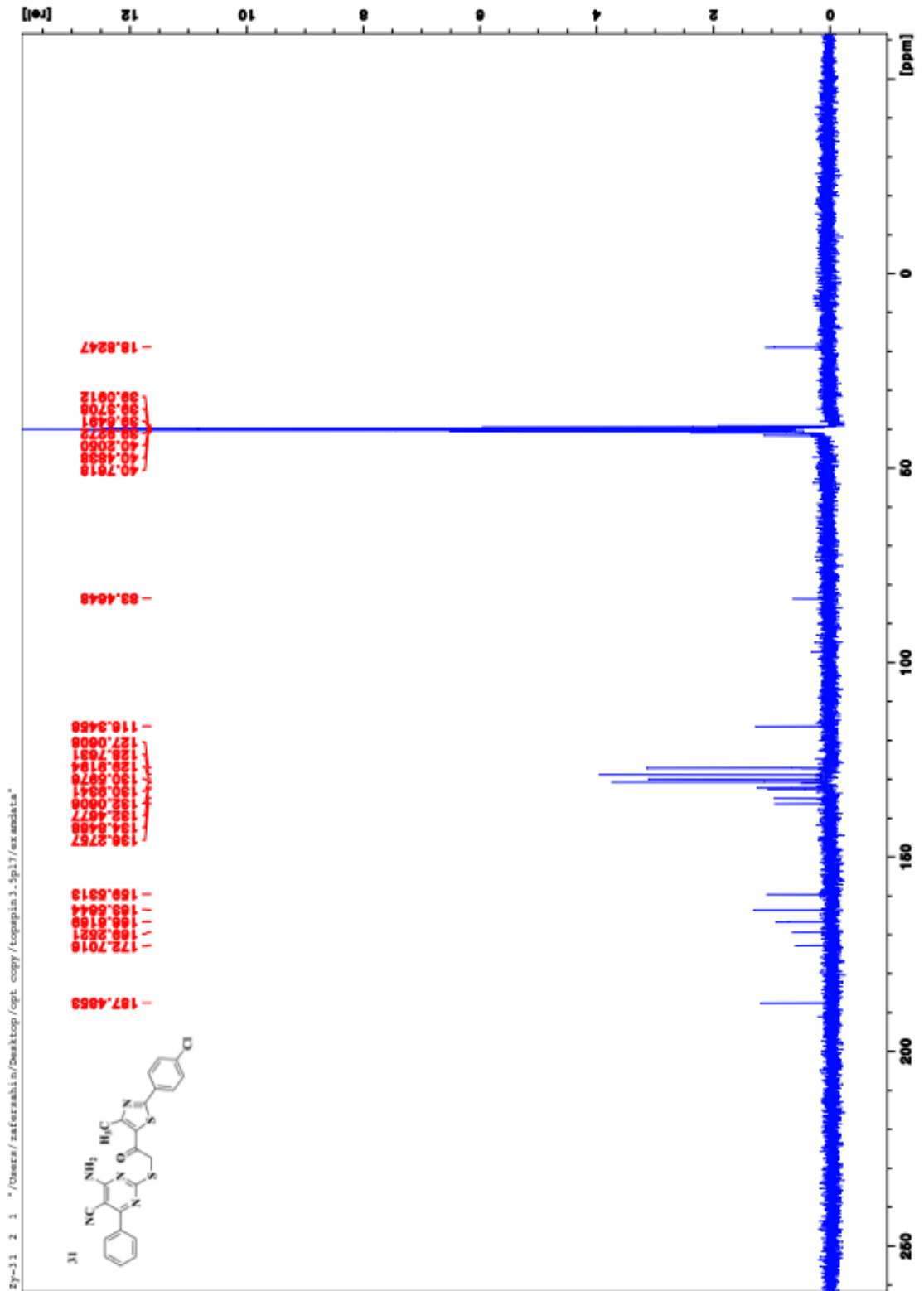
===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 P2 15.00 usec
 PLW2 15.00000000 W
 PLW1 15.00000000 W
 PLW3 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 EM

- 187.53
- 167.81
- 166.92
- 163.86
- 161.91
- 159.53
- 136.64
- 131.37
- 130.60
- 129.98
- 128.78
- 128.21
- 116.85
- 114.02
- 82.42
- 55.66
- 41.47
- 40.84
- 40.56
- 40.28
- 40.00
- 39.72
- 39.45
- 39.17
- 18.78



Ek 97 Bileşik 31'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 98 Bileşik 32'ye ait ¹³C-NMR spektrumu



Current Data Parameters
 NAME Zy-32
 EXPNO 2
 PROCNO 1

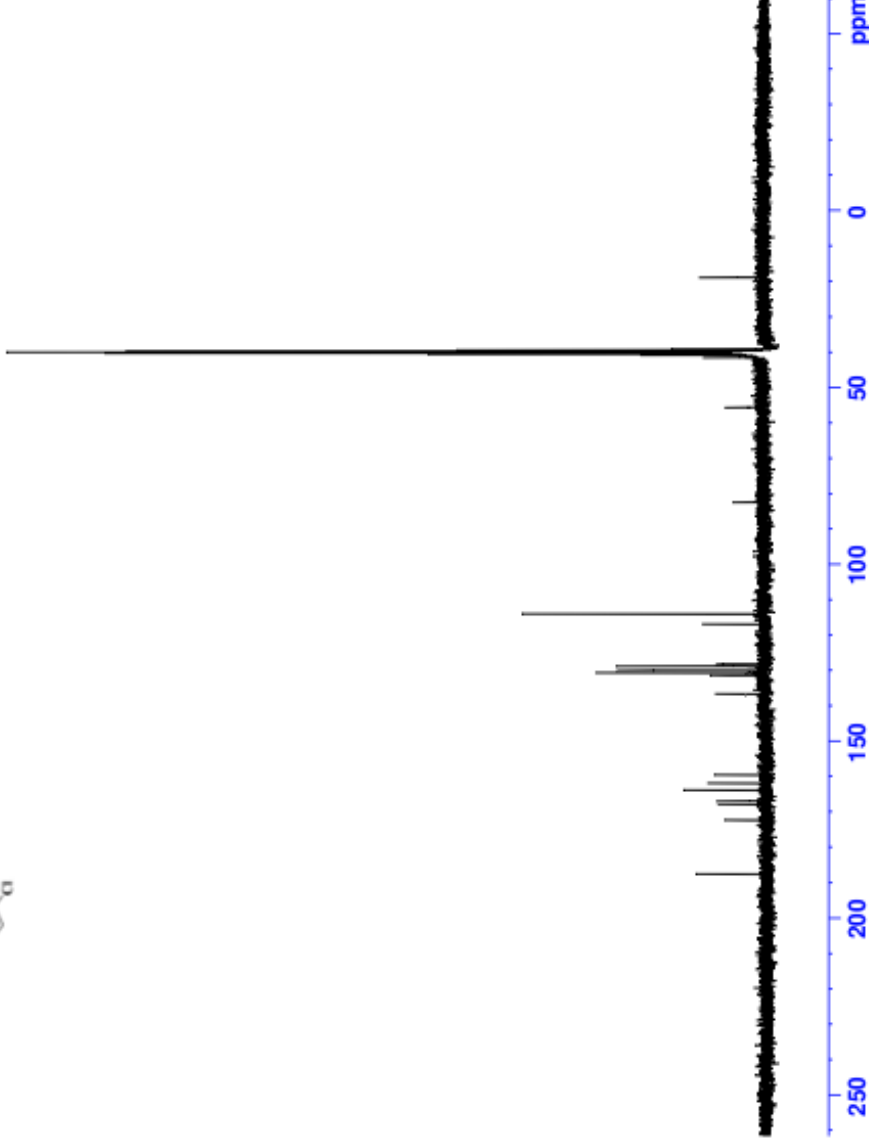
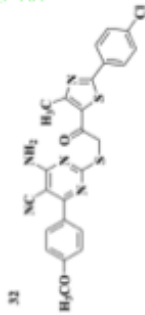
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20181206
 Time_ 23.12
 INSTRUM FOURIER300
 PROBRD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zgpg
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24414.062 Hz
 FIDRES 0.745058 Hz
 AQ 0.6710886 sec
 RG 501.187
 DW 20.480 usec
 DE 6.50 usec
 TE 290.9 K
 D1 1.0000000 sec
 D11 0.0300000 sec
 D31 0.0001500 sec
 D32 0.8959598 sec
 D40 0.0009590 sec
 L4 23
 L5 26
 P2 90.00 usec
 TEO 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 75.4678687 MHz
 NUC1 13C
 PLW1 15.0000000 W

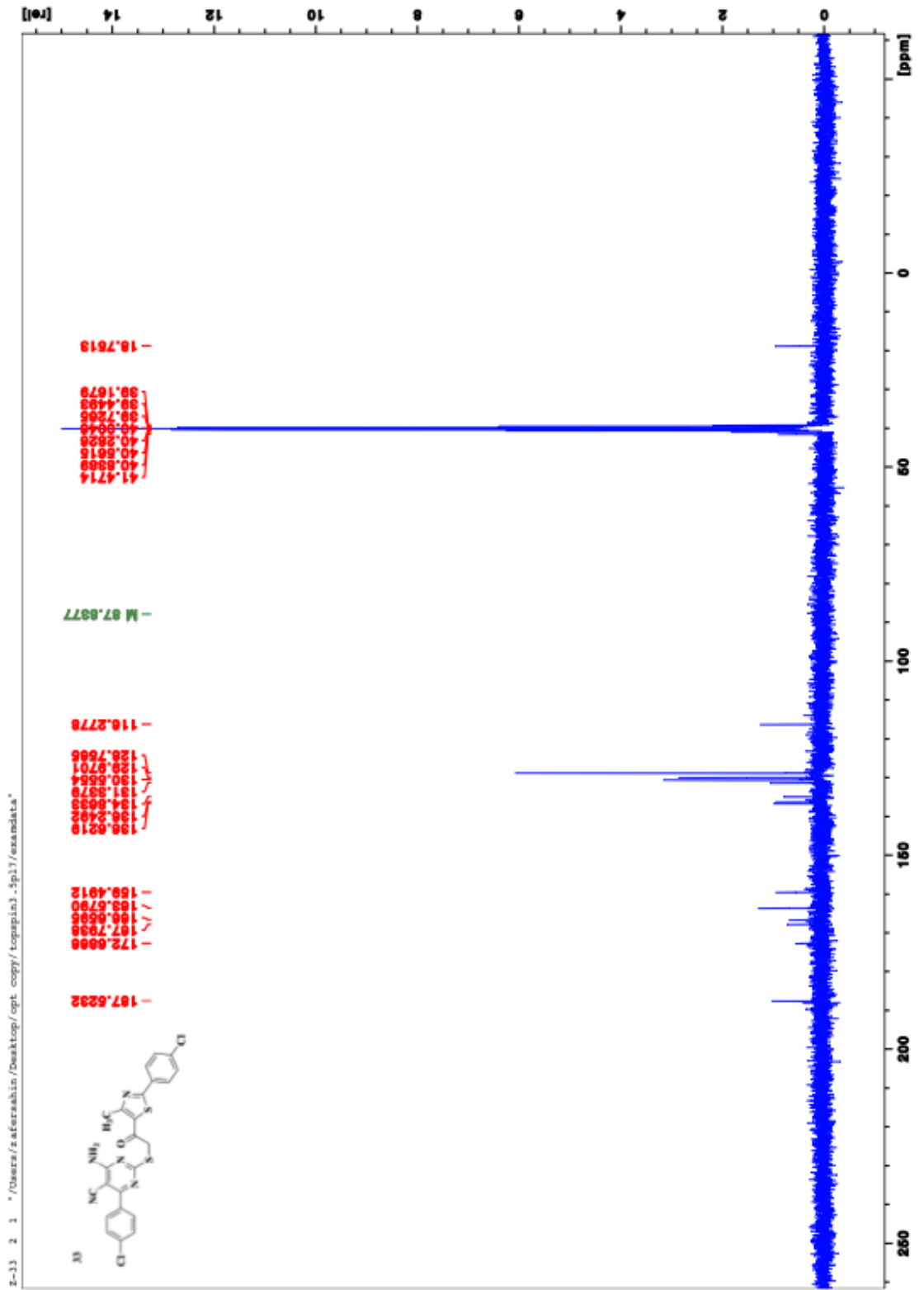
===== CHANNEL f2 =====
 SF02 300.1812007 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 90.00 usec
 PLW2 10.0000000 W
 PLW12 0.20863899 W
 PLW13 0.10431950 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 75.4803210 MHz
 XWDW 0
 SSB 0
 LB 0
 CB 0
 PC 1.40

- 187.18
- 139.09
- 139.27
- 139.65
- 139.93
- 140.21
- 140.48
- 140.76
- 141.47
- 155.61
- 82.38
- 113.99
- 116.89
- 128.18
- 128.77
- 129.99
- 130.60
- 131.33
- 131.42
- 136.64
- 159.51
- 161.86
- 163.83
- 166.92
- 167.81
- 172.31
- 257.87



Ek 99 Bileşik 33'e ait ^{13}C -NMR spektrumu



Ek 100 Bileşik 1'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-1_22.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-1_22.lod

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

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 1.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

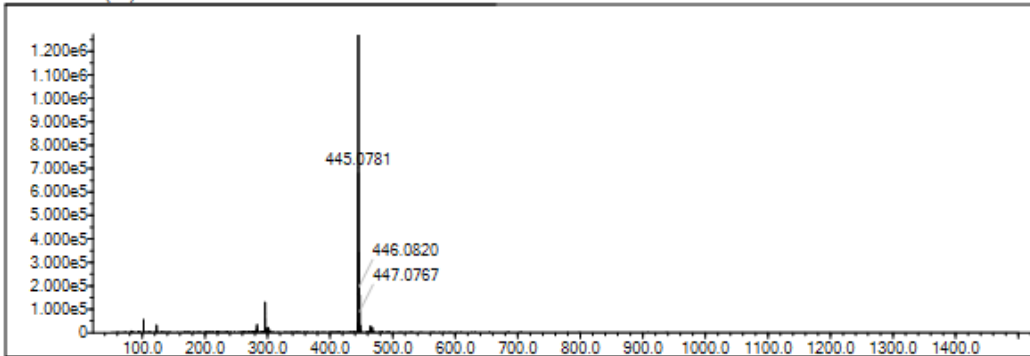
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

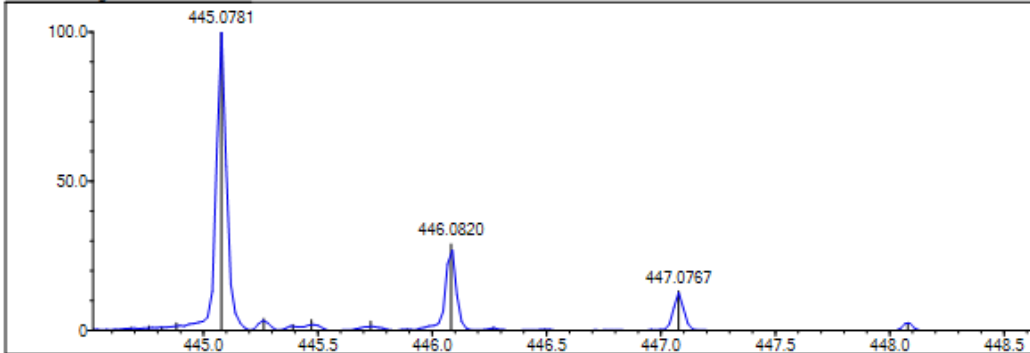
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

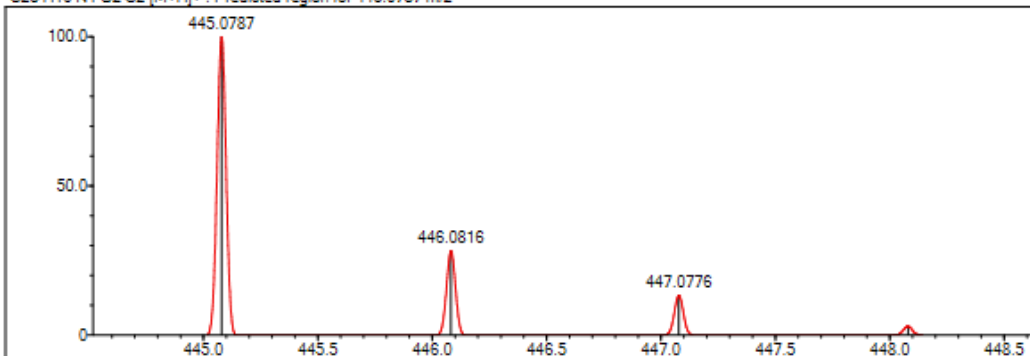
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.307 -> 8.200 Scan#: 1097 -> 1231



Measured region for 445.0781 m/z



C23 H16 N4 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 445.0787 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	99.13	C23 H16 N4 O2 S2	[M+H] ⁺	445.0781	445.0787	-0.6	-1.35	100.00	18.0

Ek 101 Bileşik 2'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-2_52.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-2_52.lod

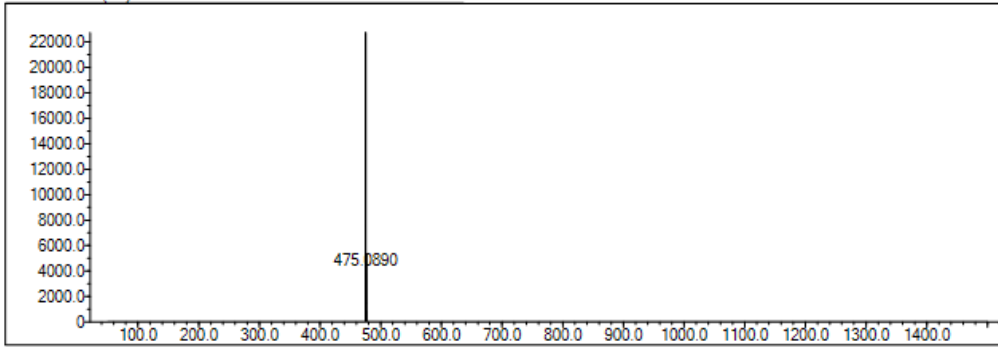
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

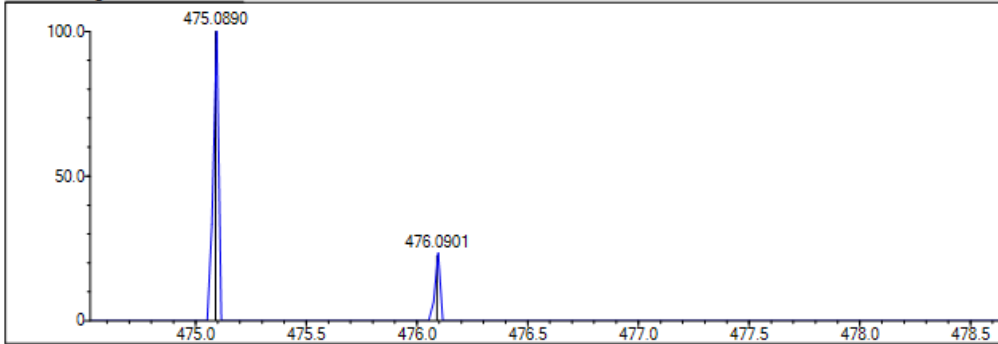
DBE Range: 15.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

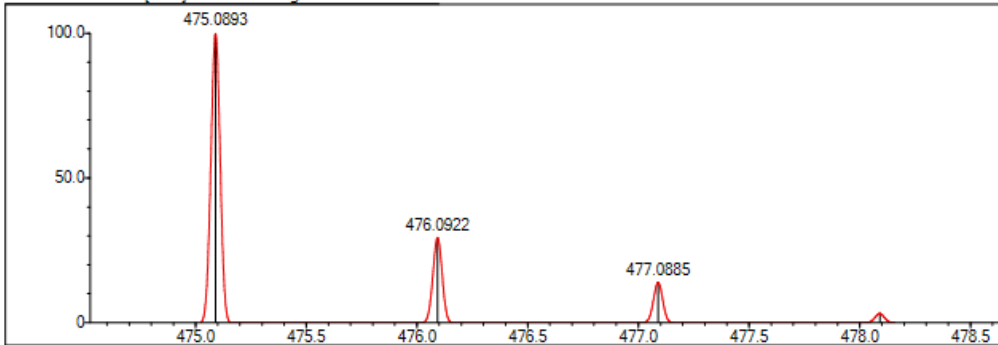
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.693 -> 6.080 Scan#: 855 -> 913



Measured region for 475.0890 m/z



C24 H18 N4 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 475.0893 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Isc	DBE
1	0.00	C24 H18 N4 O3 S2	[M+H]+	475.0890	475.0893	-0.3	-0.63	0.00	18.0

Ek 102 Bileşik 3'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-3_24.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-3_24.lcd

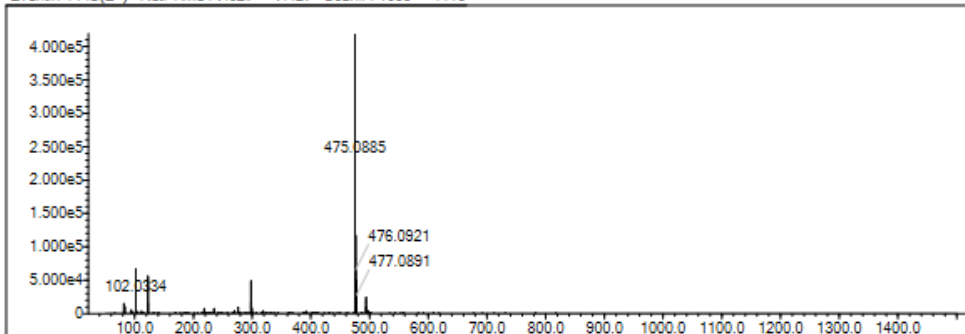
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	3	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

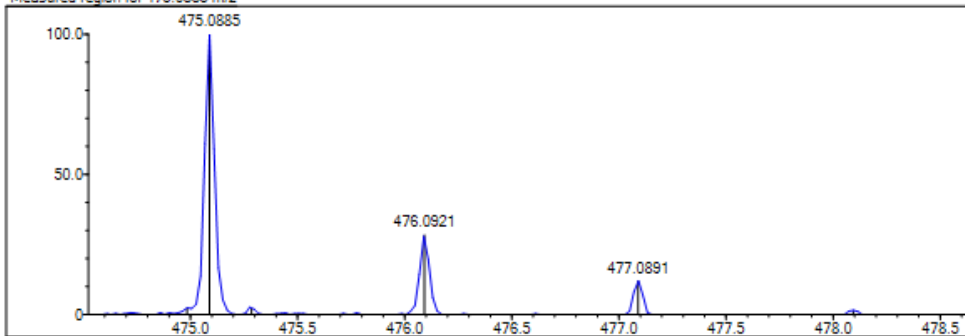
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

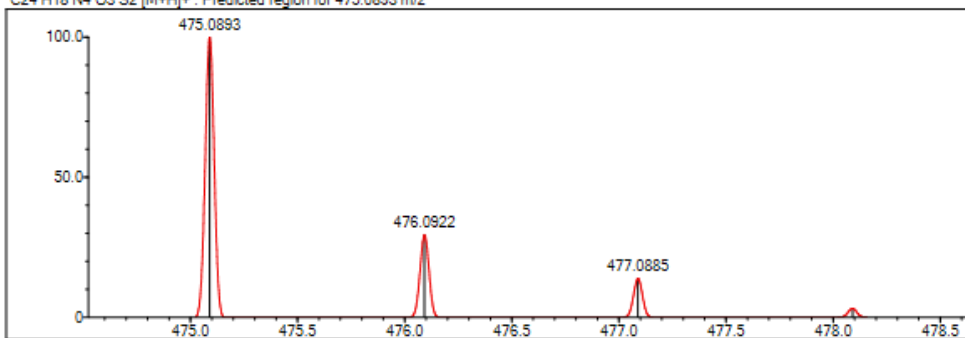
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.027 -> 7.427 Scan# : 1055 -> 1115



Measured region for 475.0885 m/z



C24 H18 N4 O3 S2 [M+H]+ : Predicted region for 475.0893 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.84	C24 H18 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	475.0885	475.0893	-0.8	-1.63	95.46	18.0

Ek 103 Bileşik 4'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-4_25.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-4_25.lod

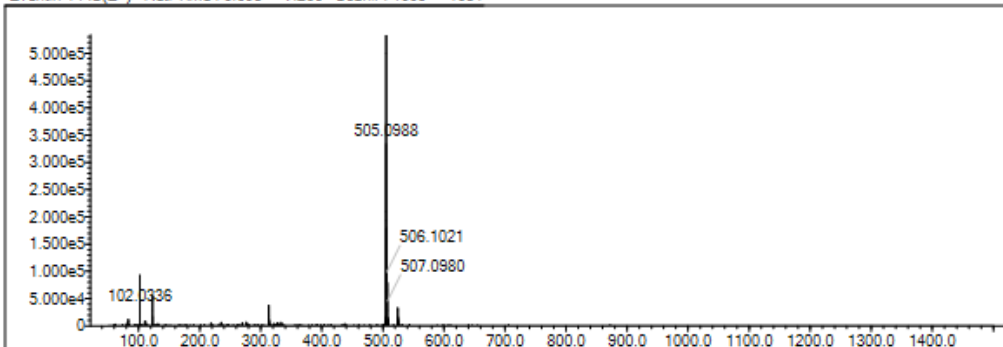
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

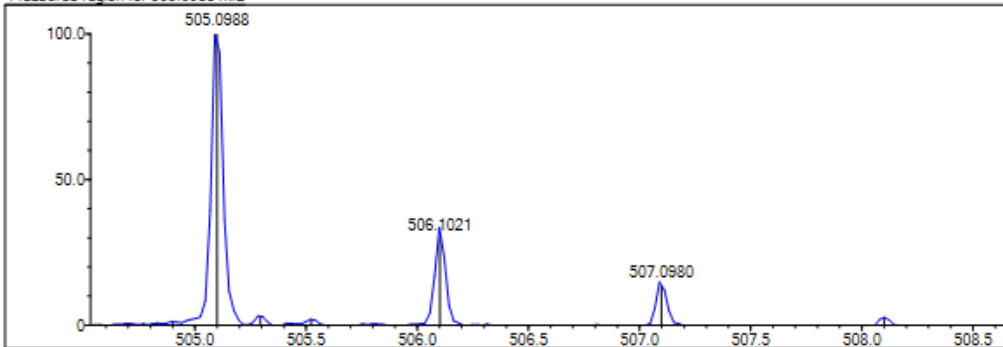
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

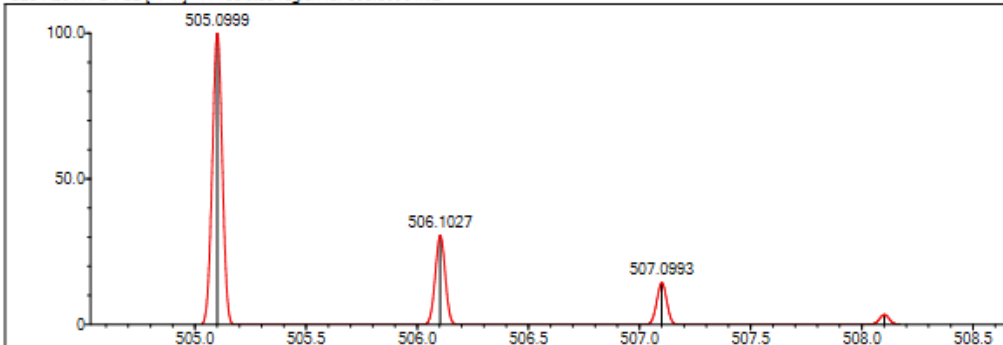
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.693 -> 7.200 Scan# : 1005 -> 1081



Measured region for 505.0988 m/z



C25 H20 N4 O4 S2 [M+H]⁺: Predicted region for 505.0999 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.05	C25 H20 N4 O4 S2	[M+H] ⁺	505.0988	505.0999	-1.1	-2.18	100.00	18.0

Ek 104 Bileşik 5'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-5_26.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-5_26.lcd

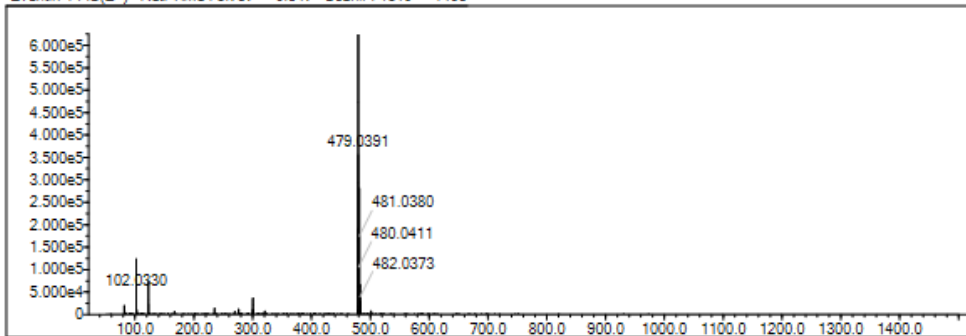
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

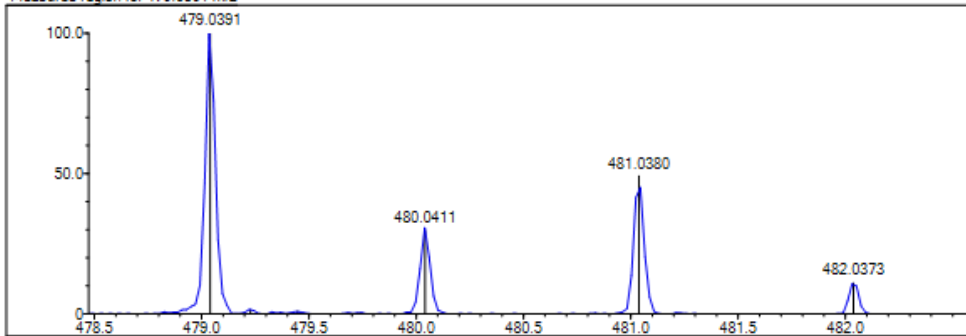
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

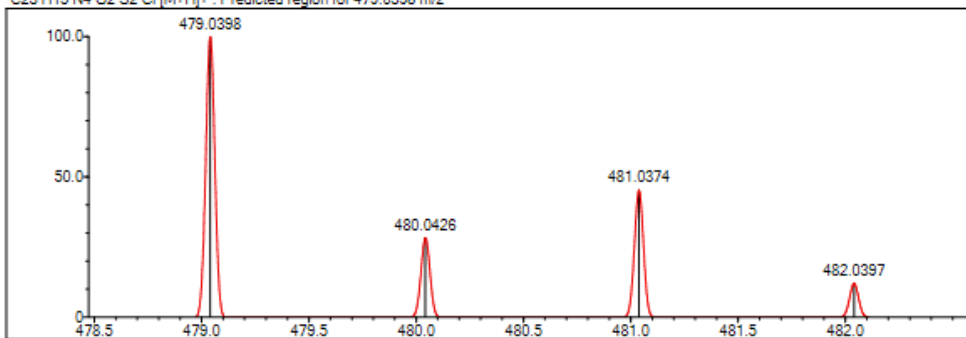
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.787 -> 9.347 Scan#: 1319 -> 1403



Measured region for 479.0391 m/z



C23 H15 N4 O2 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 479.0398 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.31	C23 H15 N4 O2 S2 Cl	[M+H] ⁺	479.0391	479.0398	-0.7	-1.46	87.32	18.0

Ek 105 Bileşik 6'ya ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-6_27.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-6_27.lcd

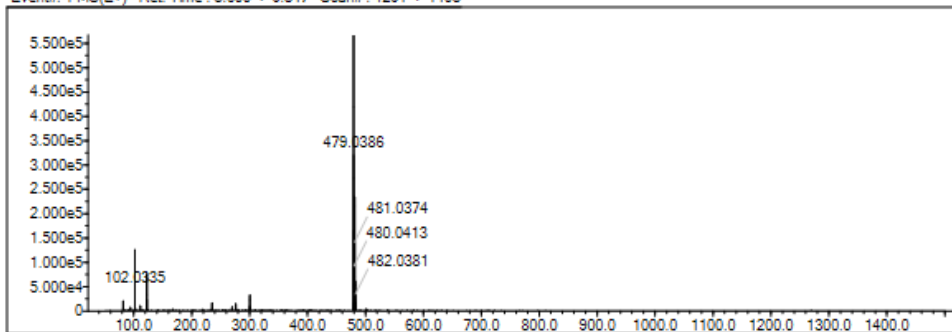
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

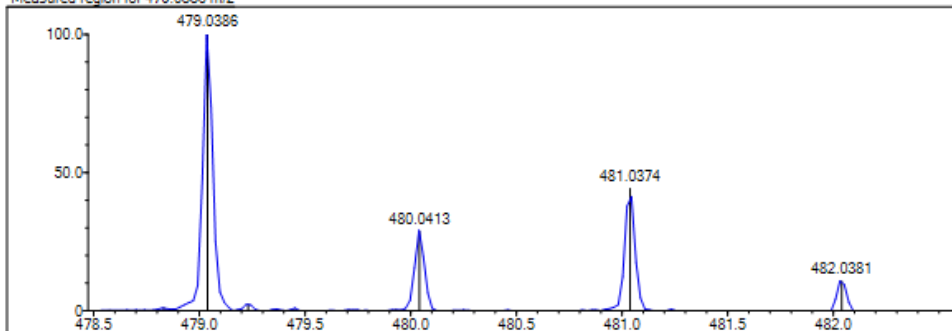
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

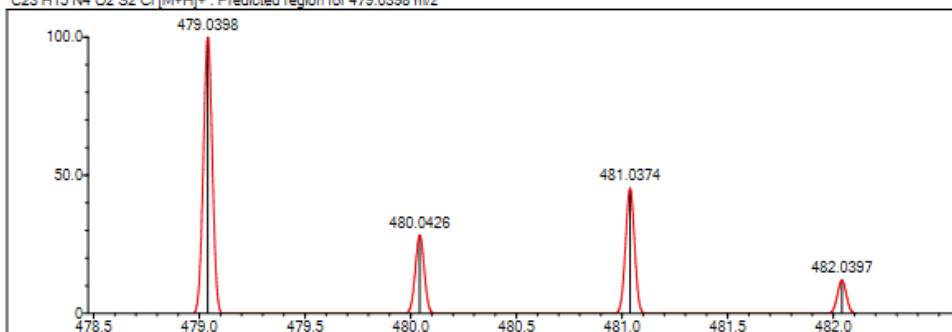
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.600 -> 9.347 Scan#: 1291 -> 1403



Measured region for 479.0386 m/z



C23 H15 N4 O2 S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 479.0398 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.13	C23 H15 N4 O2 S2 Cl	[M+H] ⁺	479.0386	479.0398	-1.2	-2.51	82.23	18.0

Ek 106 Bileşik 7'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-7_20.lcd

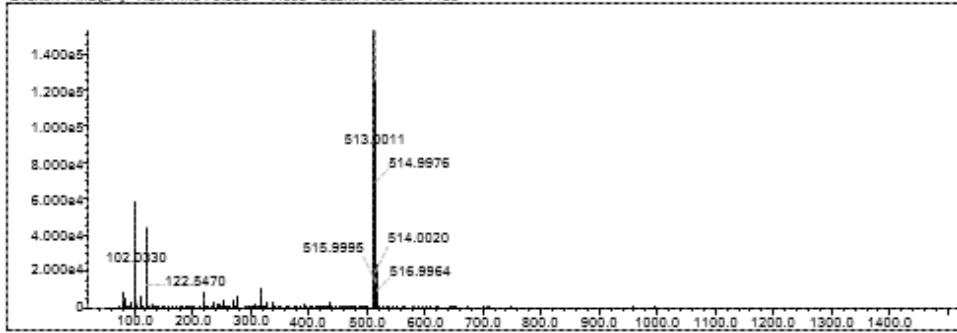
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-7_20.lcd

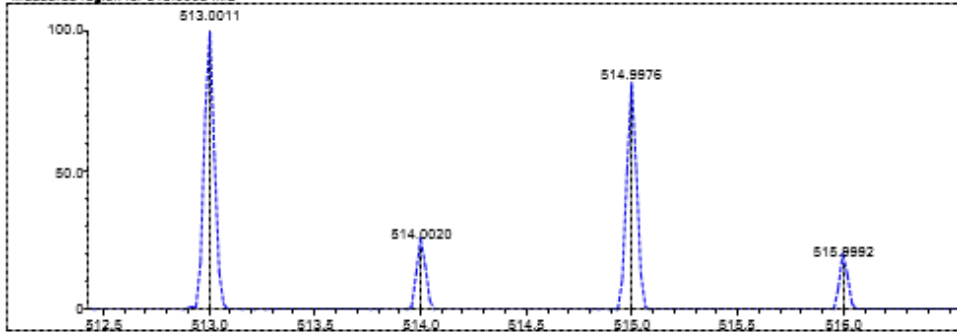
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

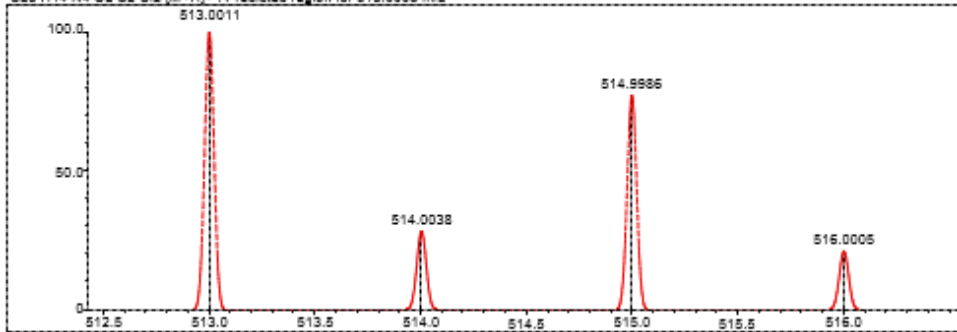
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.920 -> 7.693 Scan#: 1039 -> 1155



Measured region for 513.0008 m/z



C23 H14 N4 O2 S2 Cl2 (M+H)+ : Predicted region for 513.0008 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.53	C23 H14 N4 O2 S2 Cl2	[M+H]+	513.0011	513.0011	0.0	0.00	85.53	18.0

Ek 107 Bileşik 8'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-8_29.lcd

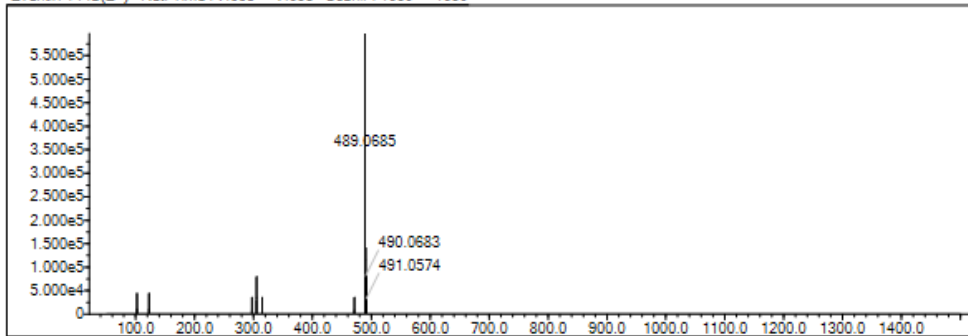
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-8_29.lcd

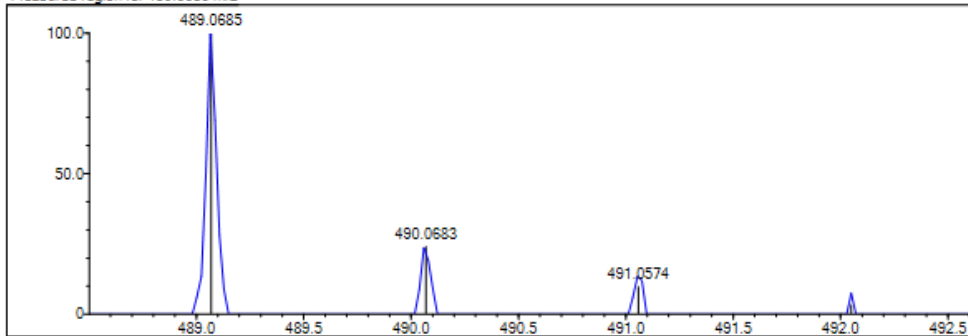
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	1	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 21.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

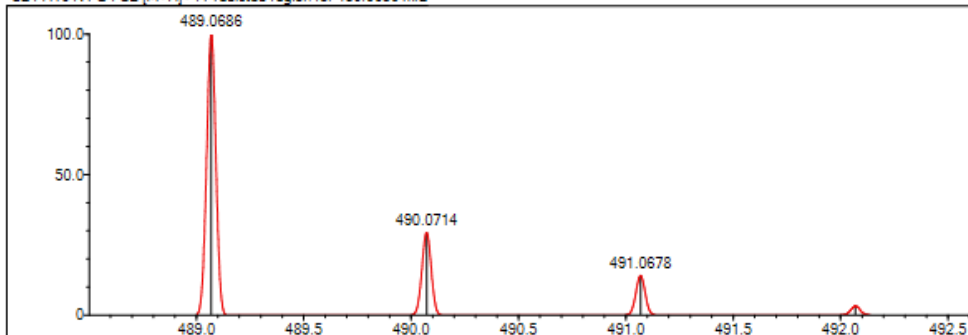
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.053 -> 7.053 Scan# : 1059 -> 1059



Measured region for 489.0685 m/z



C24 H16 N4 O4 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 489.0686 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	45.09	C24 H16 N4 O4 S2	[M+H] ⁺	489.0685	489.0686	-0.1	-0.20	45.09	19.0

Ek 108 Bileşik 9'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-9_30.Iod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-9_30.Iod

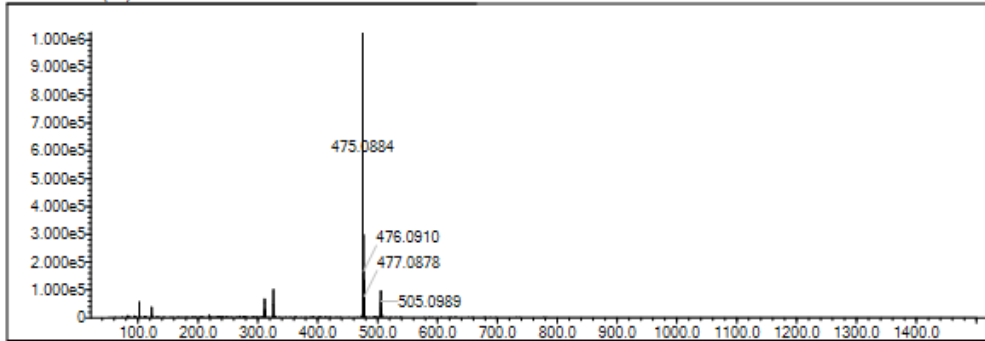
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

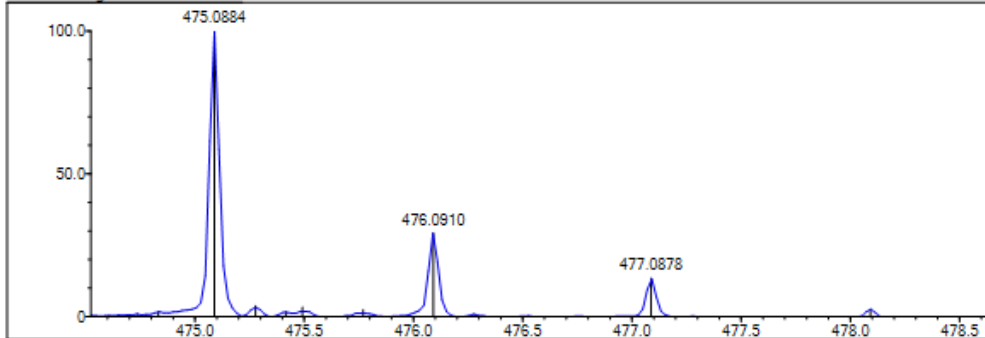
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

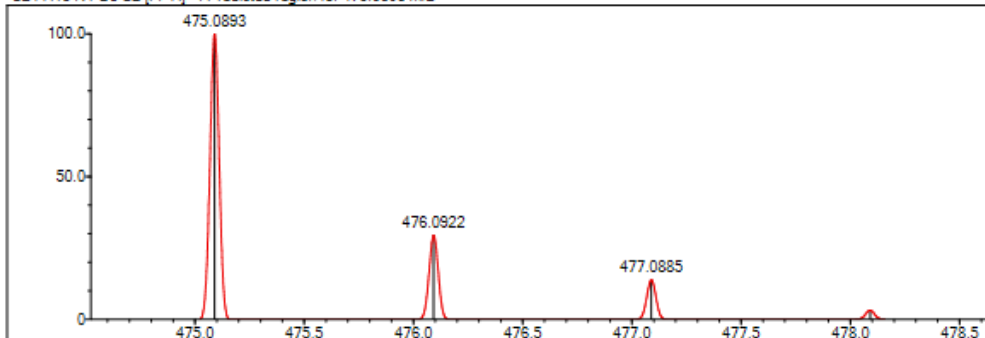
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.080 -> 7.947 Scan#: 1063 -> 1193



Measured region for 475.0884 m/z



C24 H18 N4 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 475.0893 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.78	C24 H18 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	475.0884	475.0893	-0.9	-1.89	100.00	18.0

Ek 109 Bileşik 10'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-10_31 lod

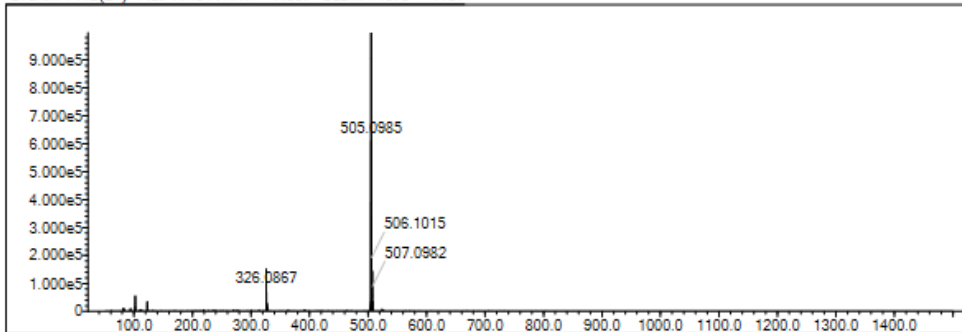
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-10_31 lod

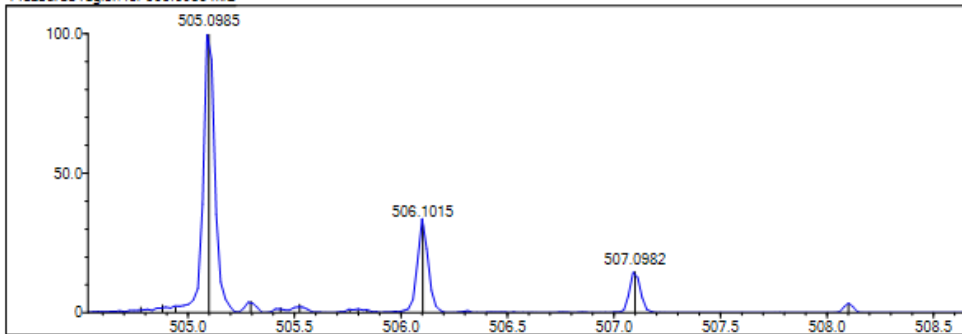
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

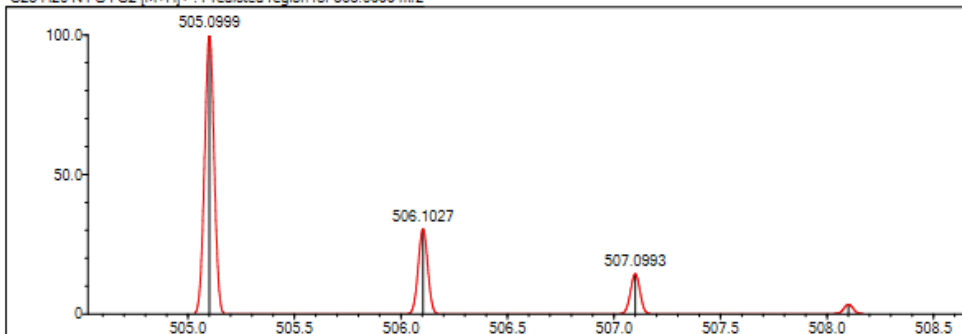
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.147 -> 7.867 Scan# : 1073 -> 1181



Measured region for 505.0985 m/z



C25 H20 N4 O4 S2 [M+H]+ : Predicted region for 505.0999 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.61	C25 H20 N4 O4 S2	[M+H]+	505.0985	505.0999	-1.4	-2.77	95.85	18.0

Ek 110 Bileşik 11'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-11_32.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-11_32.lcd

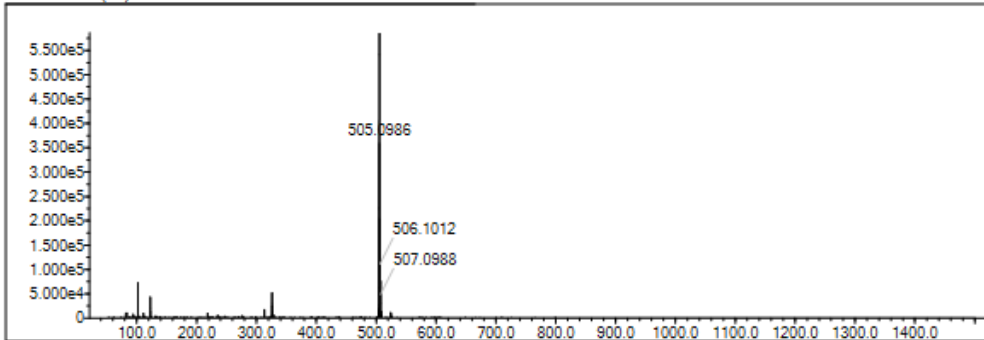
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

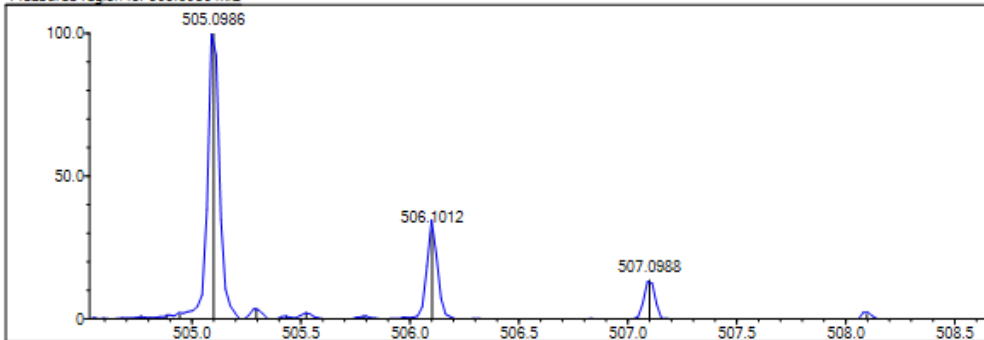
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

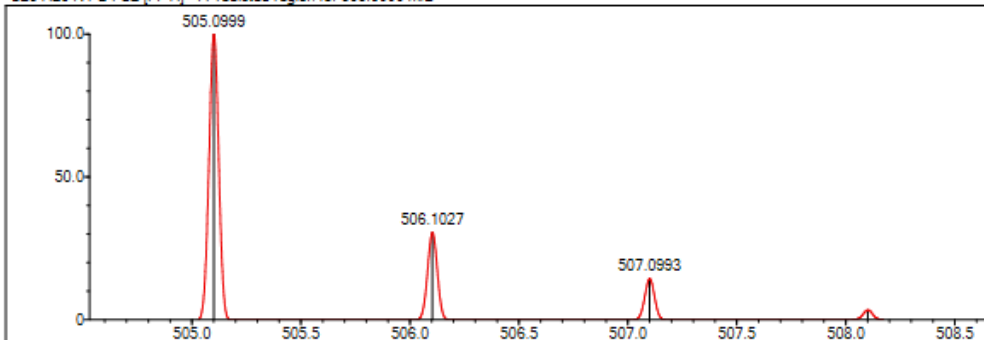
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.800 -> 7.467 Scan#: 1021 -> 1121



Measured region for 505.0986 m/z



C25 H20 N4 O4 S2 [M+H]+ : Predicted region for 505.0999 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.12	C25 H20 N4 O4 S2	[M+H] ⁺	505.0986	505.0999	-1.3	-2.57	88.60	18.0

Ek 111 Bileşik 12'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-12_33 lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-12_33 lod

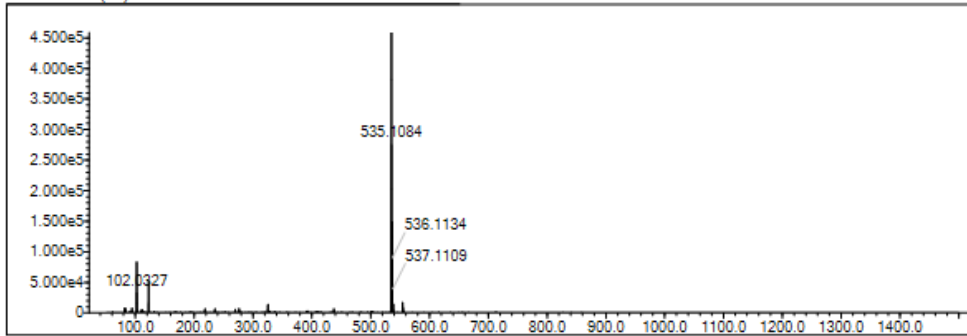
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

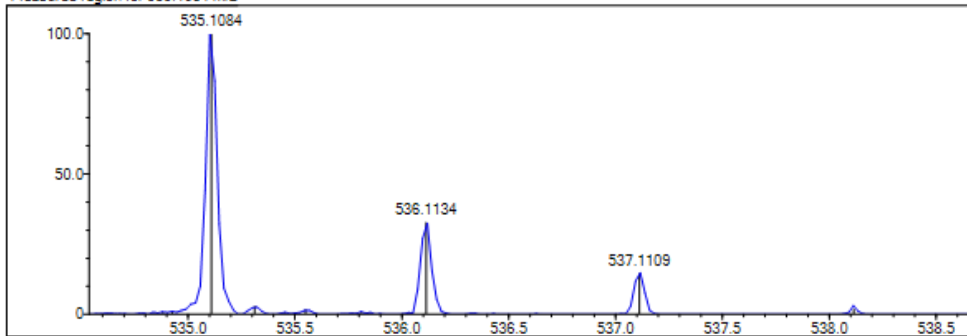
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

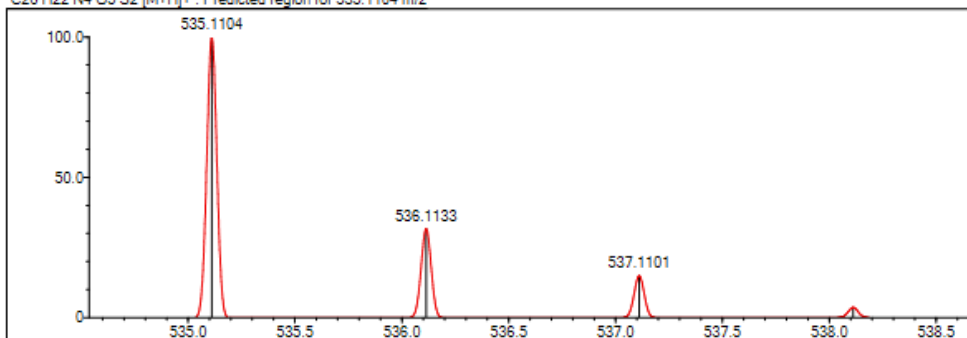
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.573 -> 7.347 Scan# : 987 -> 1103



Measured region for 535.1084 m/z



C26 H22 N4 O5 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 535.1104 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.87	C26 H22 N4 O5 S2	[M+H] ⁺	535.1084	535.1104	-2.0	-3.74	87.89	18.0

Ek 112 Bileşik 13'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-13_34.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-13_34.lcd

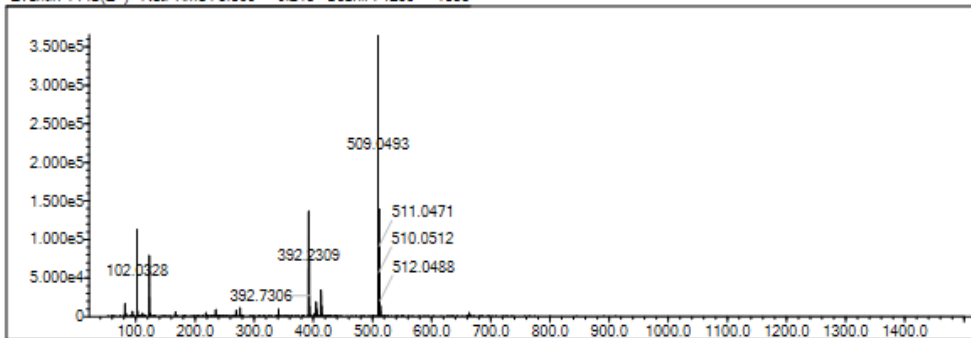
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

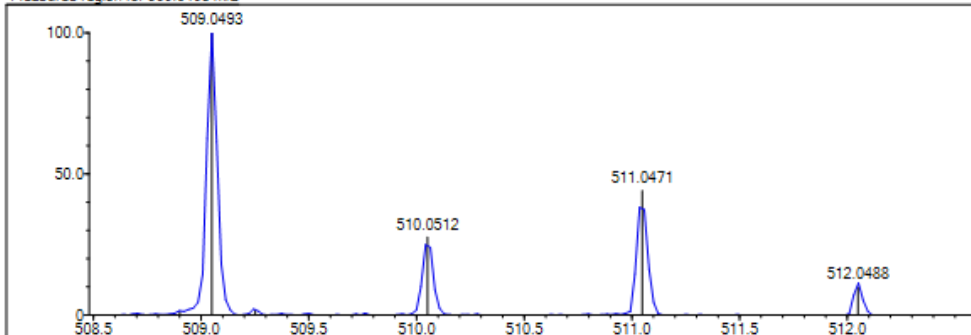
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

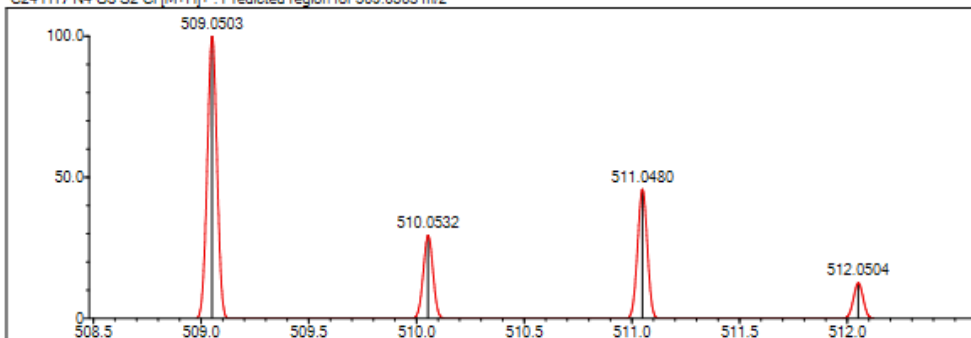
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.360 -> 9.213 Scan#: 1255 -> 1383



Measured region for 509.0493 m/z



C24 H17 N4 O3 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 509.0503 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.88	C24 H17 N4 O3 S2 Cl	[M+H] ⁺	509.0493	509.0503	-1.0	-1.96	80.82	18.0

Ek 113 Bileşik 14'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-14_35.lcd

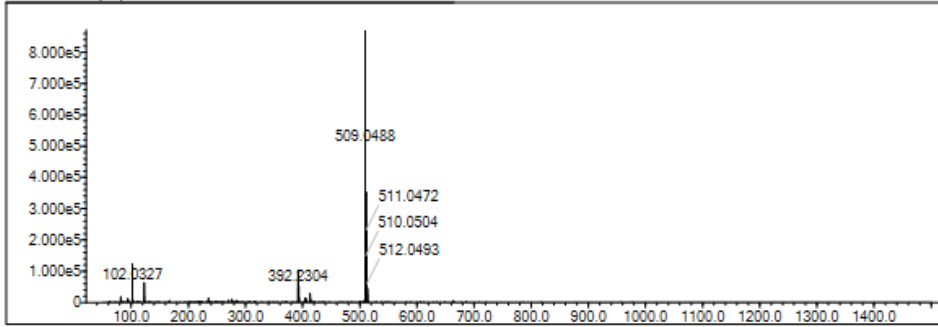
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-14_35.lcd

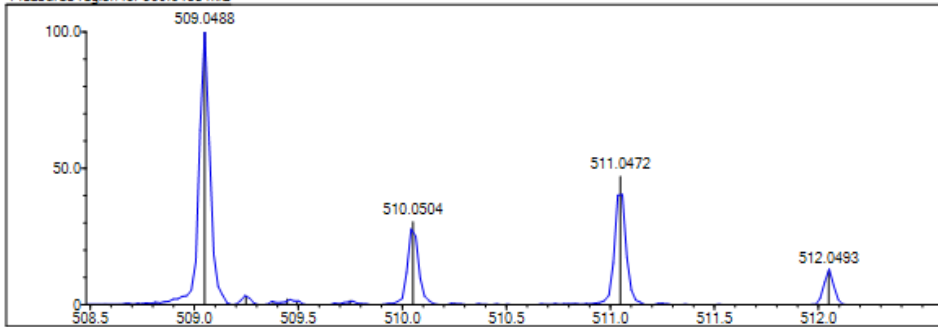
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

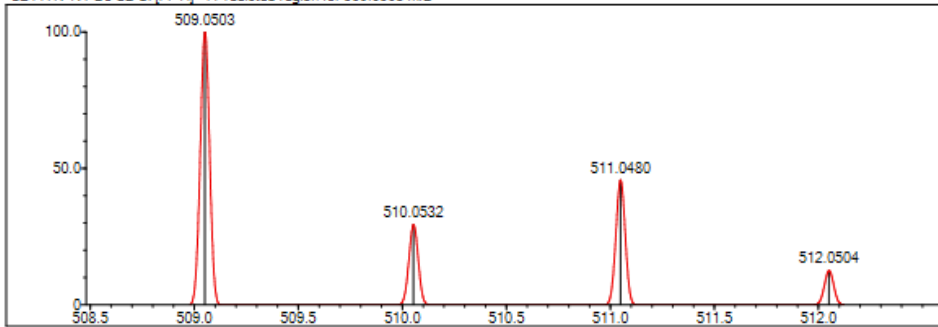
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.280 -> 9.000 Scan#: 1243 -> 1351



Measured region for 509.0488 m/z



C24 H17 N4 O3 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 509.0503 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.31	C24 H17 N4 O3 S2 Cl	[M+H] ⁺	509.0488	509.0503	-1.5	-2.95	89.68	18.0

Ek 114 Bileşik 15'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-15_37.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-15_37.lod

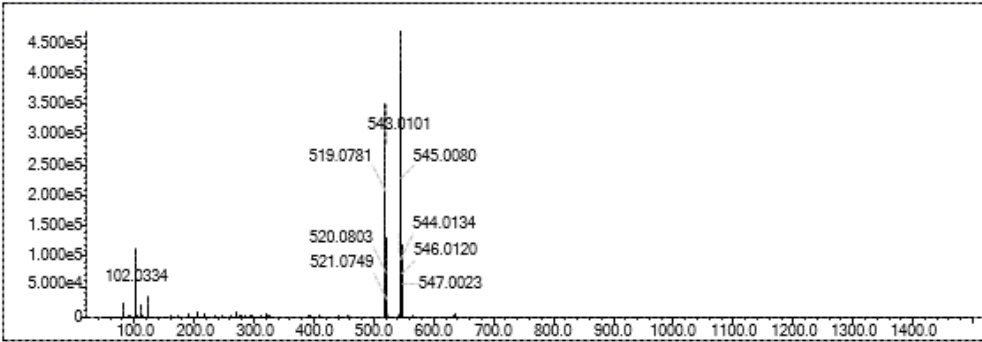
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	4	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

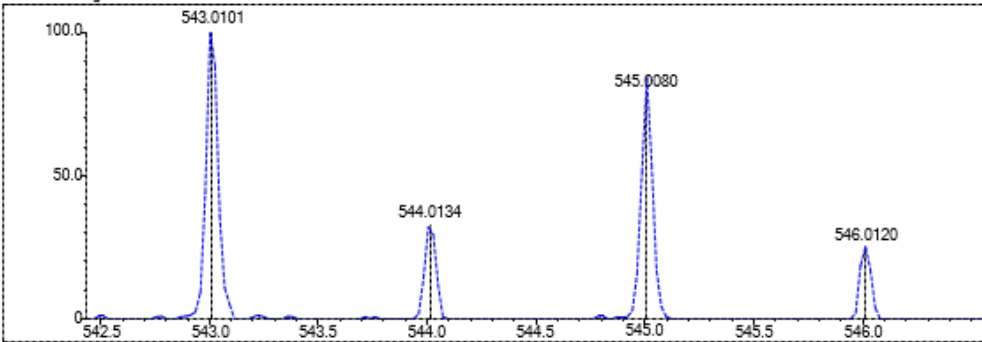
DBE Range: 5.0 - 21.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

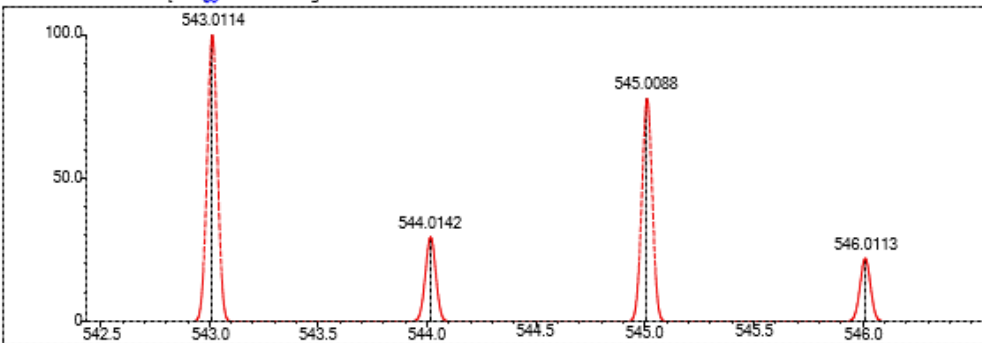
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.880 -> 7.013 Scan#: 1033 -> 1053



Measured region for 543.0101 m/z



C24 H16 N4 O3 S2 Cl2 [M+H]⁺: Predicted region for 543.0114 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	29.10	C24 H16 N4 O3 S2 Cl2	[M+H] ⁺	543.0101	543.0114	-1.3	-2.39	81.95	18.0

Ek 115 Bileşik 16'ya ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-16_37 lod

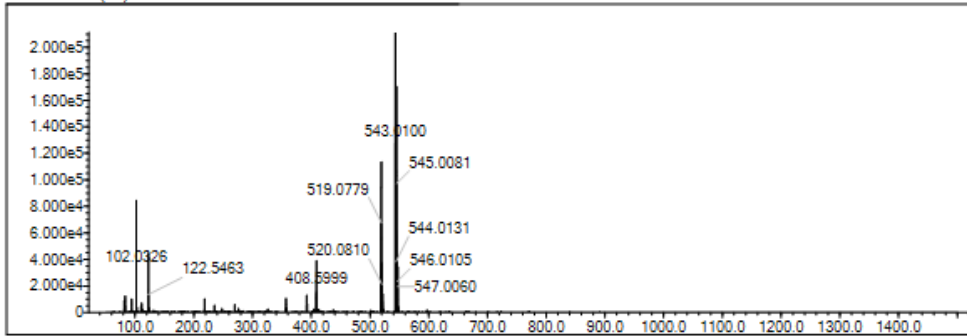
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-16_37 lod

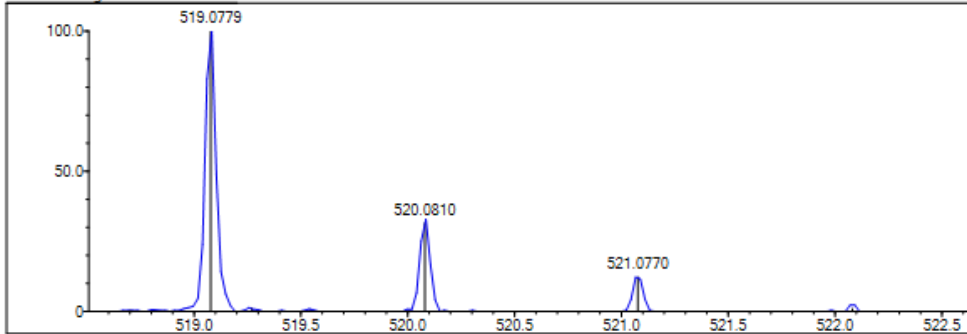
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

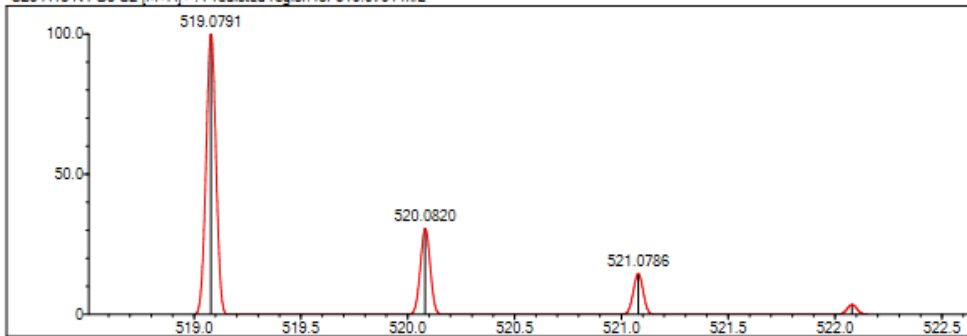
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.453 -> 7.747 Scan#: 969 -> 1163



Measured region for 519.0779 m/z



C25 H18 N4 O5 S2 [M+H]+ : Predicted region for 519.0791 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.47	C25 H18 N4 O5 S2	[M+H] ⁺	519.0779	519.0791	-1.2	-2.31	97.67	19.0

Ek 116 Bileşik 17'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-17_56.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-17_56.lcd

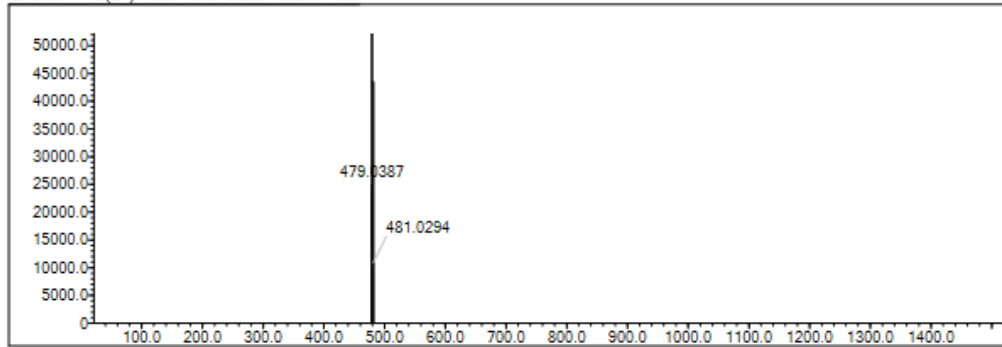
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

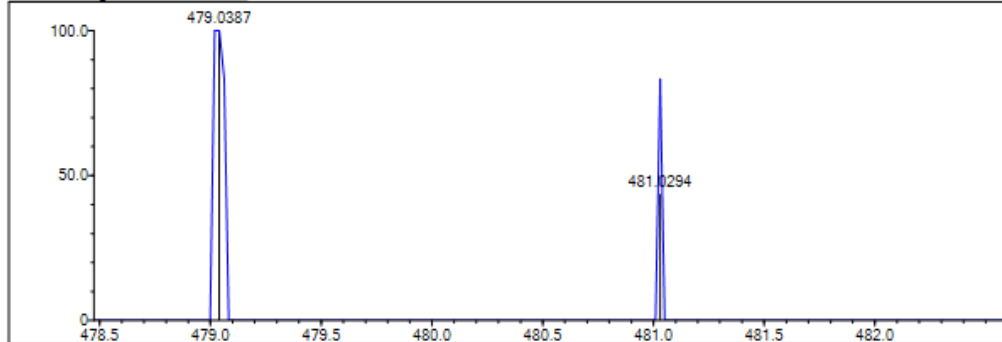
DBE Range: 15.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

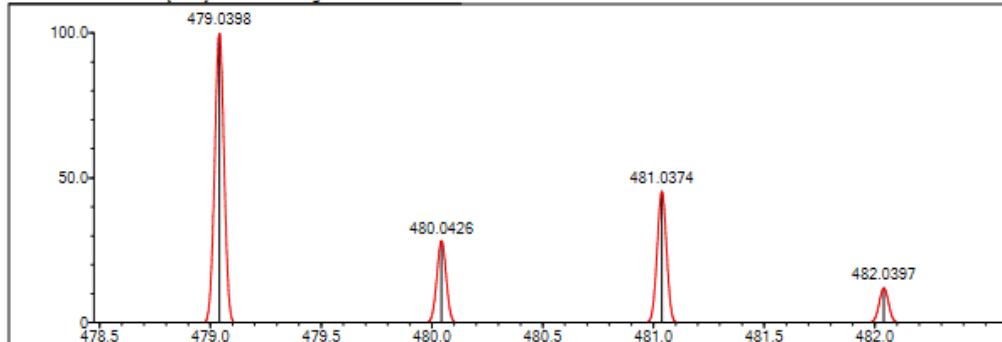
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.253 Scan#: 939



Measured region for 479.0387 m/z



C23 H15 N4 O2 S2 Cl [M+H]⁺: Predicted region for 479.0398 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	56.13	C23 H15 N4 O2 S2 Cl	[M+H] ⁺	479.0387	479.0398	-1.1	-2.30	58.02	18.0

Ek 117 Bileşik 18'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-18_39.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-18_39.lcd

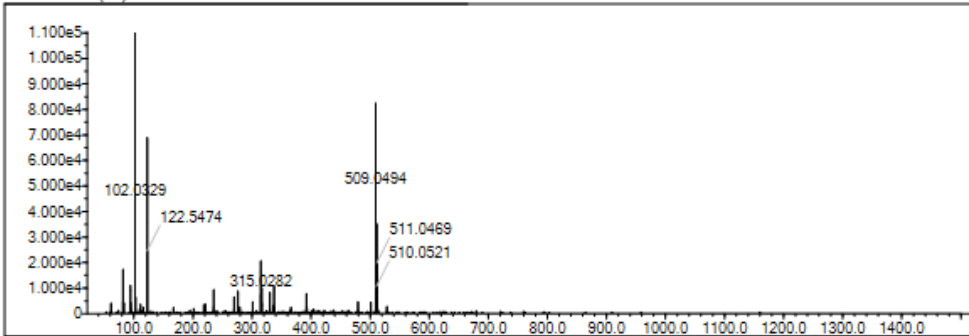
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

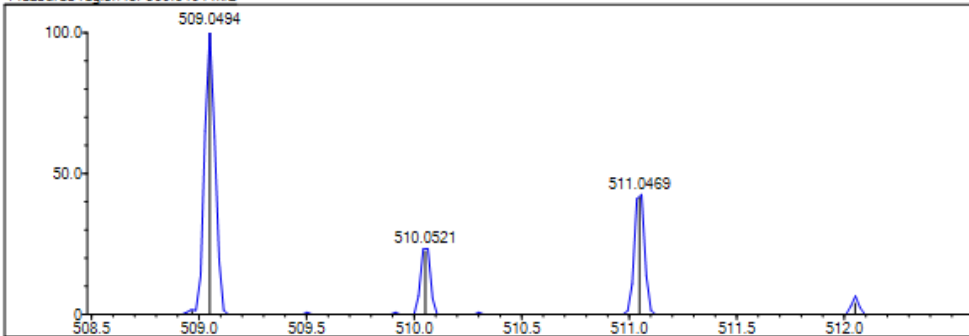
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

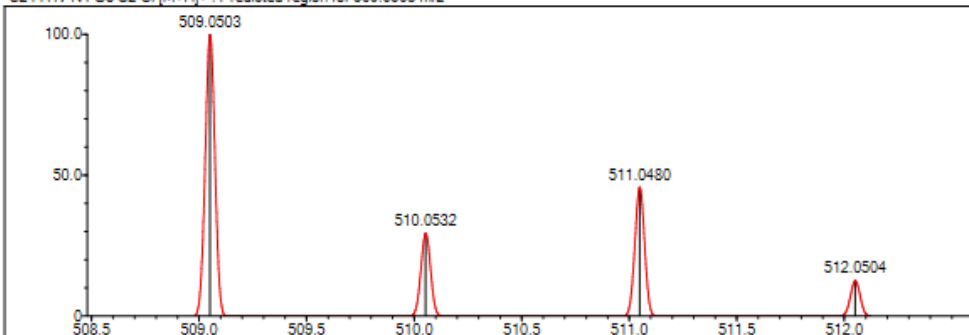
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.147 -> 8.947 Scan# : 1223 -> 1343



Measured region for 509.0494 m/z



C24 H17 N4 O3 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 509.0503 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	71.87	C24 H17 N4 O3 S2 Cl	[M+H]+	509.0494	509.0503	-0.9	-1.77	73.28	18.0

Ek 118 Bileşik 19'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-19_40.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-19_40.lod

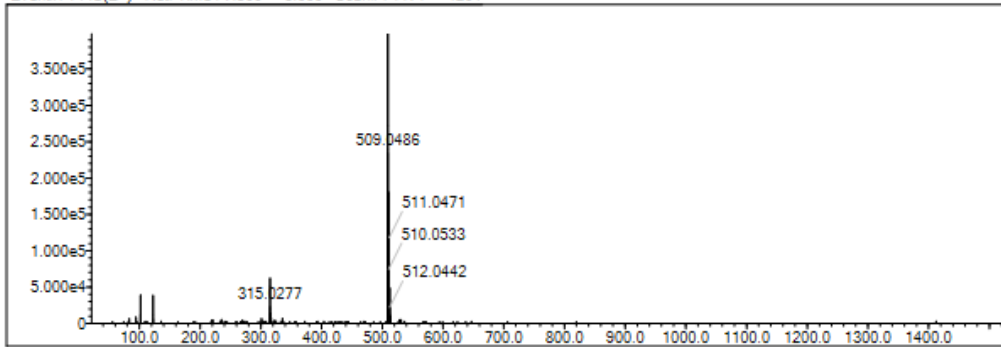
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	35	O	2	3	7	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	10	30	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	2	8	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

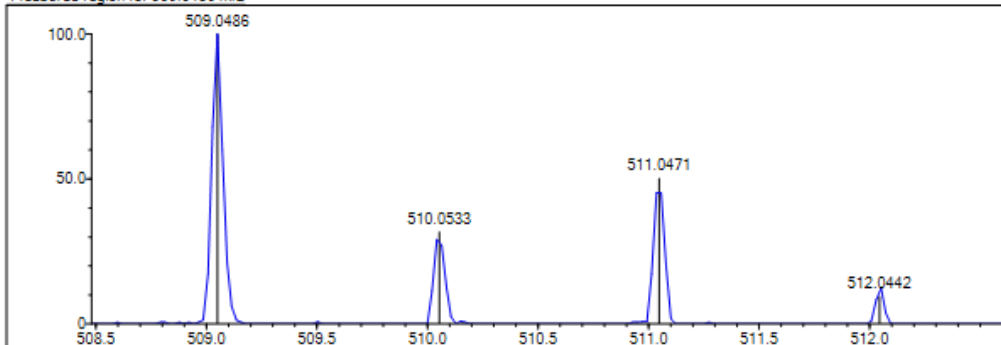
DBE Range: 16.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

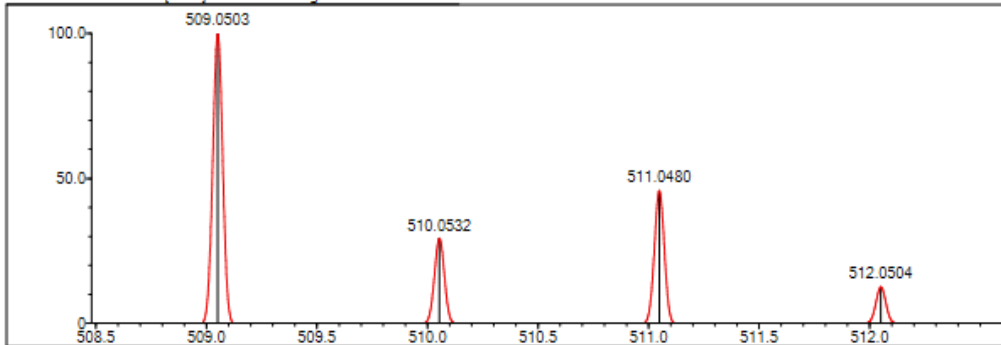
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.800 -> 8.000 Scan# : 1171 -> 1201



Measured region for 509.0486 m/z



C24 H17 N4 O3 S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 509.0503 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.15	C24 H17 N4 O3 S2 Cl	[M+H] ⁺	509.0486	509.0503	-1.7	-3.34	100.00	18.0

Ek 119 Bileşik 20'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-20_41.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-20_41.lcd

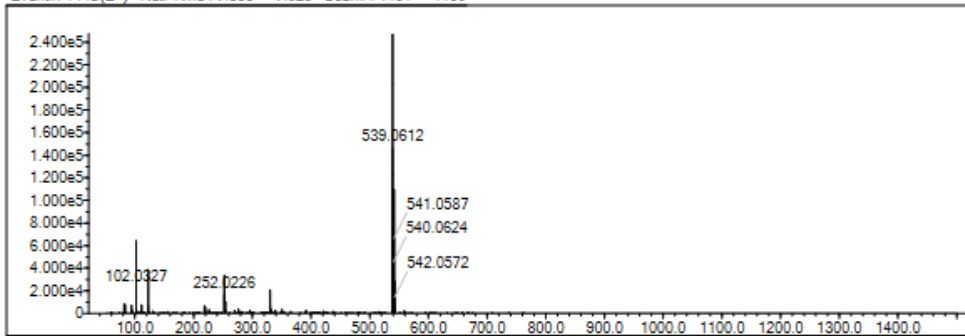
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

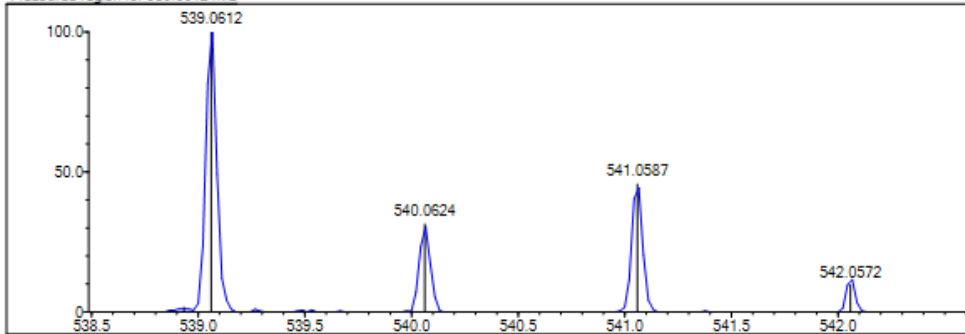
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

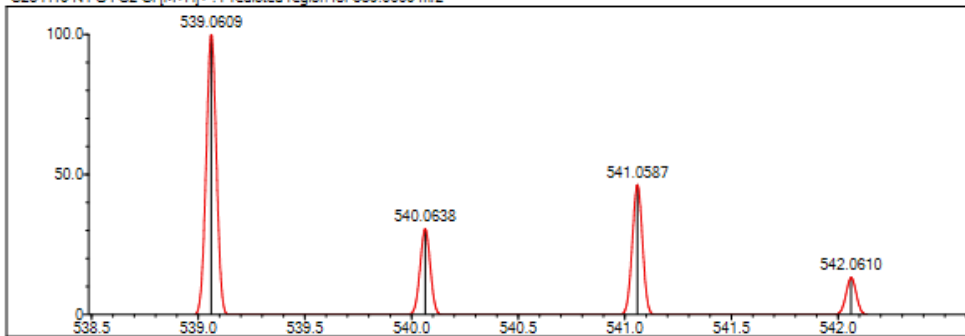
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 7.333 -> 7.920 Scan#: 1101 -> 1189



Measured region for 539.0612 m/z



C25 H19 N4 O4 S2 Cl ([M+H]+ : Predicted region for 539.0609 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.35	C25 H19 N4 O4 S2 Cl	[M+H] ⁺	539.0612	539.0609	0.3	0.56	90.35	18.0

Ek 120 Bileşik 21'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-21_55.lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-21_55.lod

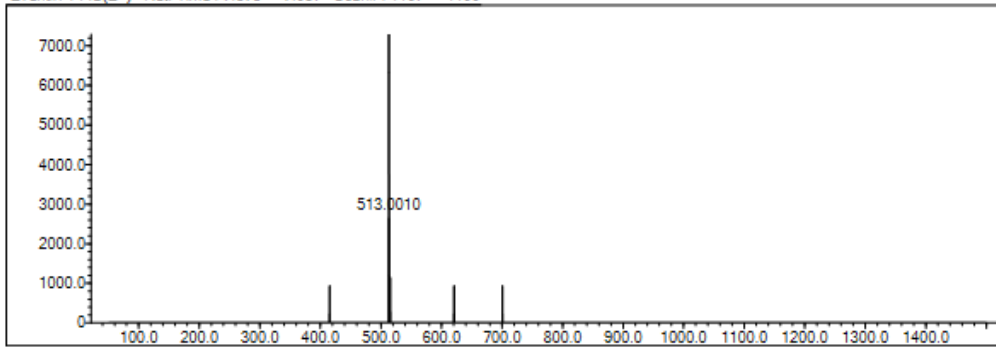
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

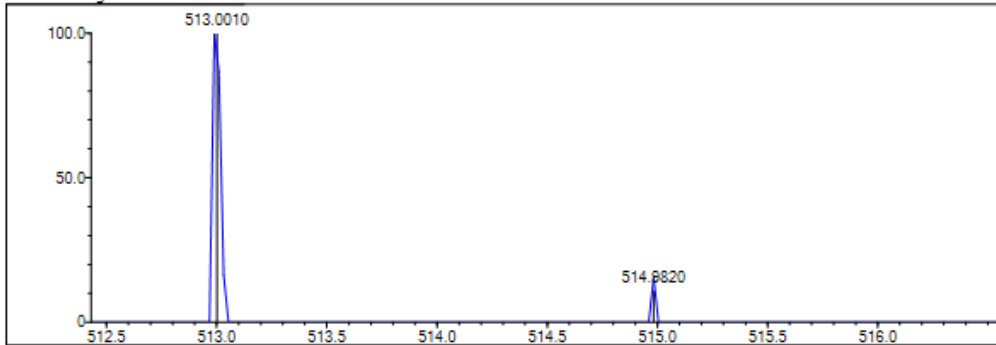
DBE Range: 15.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

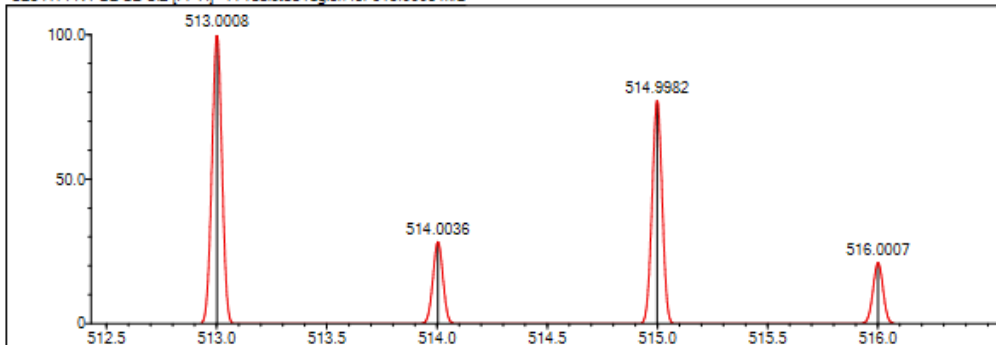
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.373 -> 7.987 Scan#: 1107 -> 1199



Measured region for 513.0010 m/z



C23 H14 N4 O2 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 513.0008 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	17.60	C23 H14 N4 O2 S2 Cl2	[M+H]+	513.0010	513.0008	0.2	0.39	17.60	18.0

Ek 121 Bileşik 22'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-22_43.lod

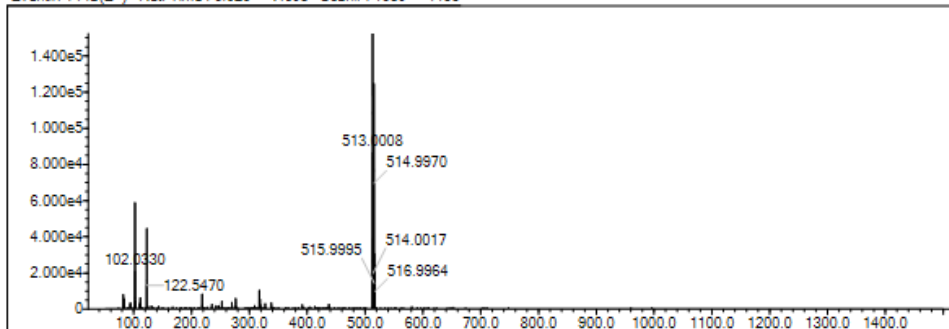
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-22_43.lod

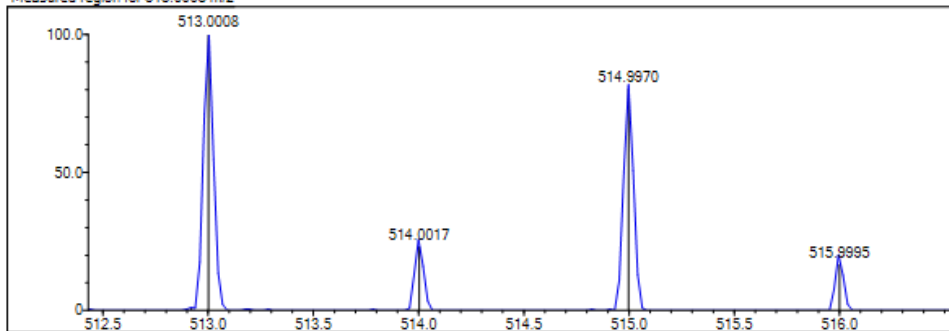
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

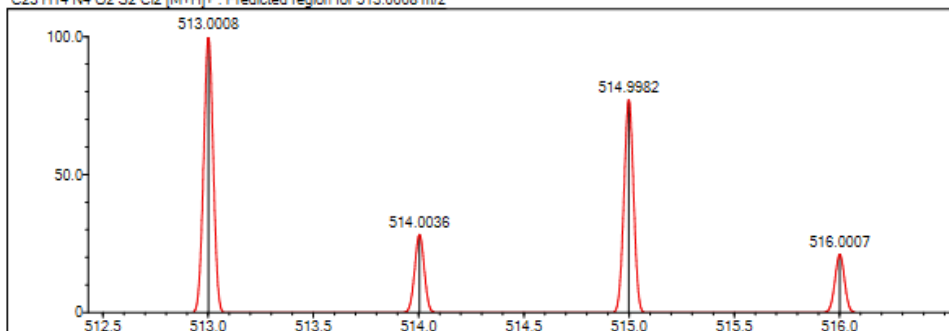
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 6.920 -> 7.693 Scan#: 1039 -> 1155



Measured region for 513.0008 m/z



C23 H14 N4 O2 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 513.0008 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.53	C23 H14 N4 O2 S2 Cl2	[M+H]+	513.0008	513.0008	0.0	0.00	85.53	18.0

Ek 122 Bileşik 23'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-23_55 lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-23_55 lod

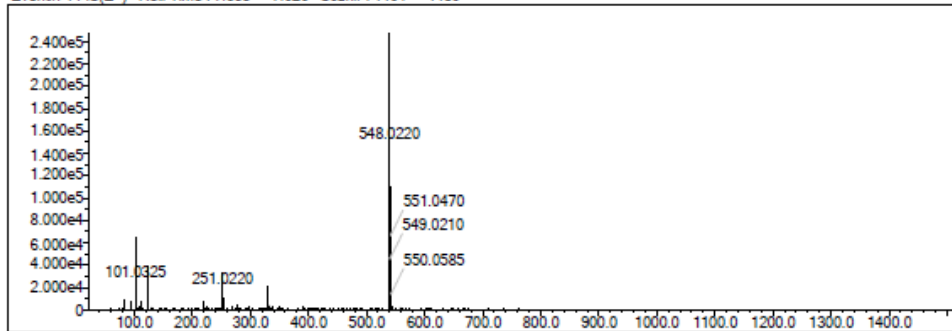
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

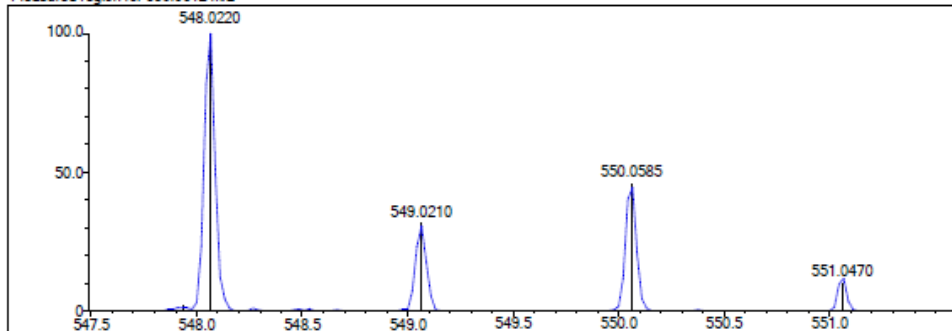
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

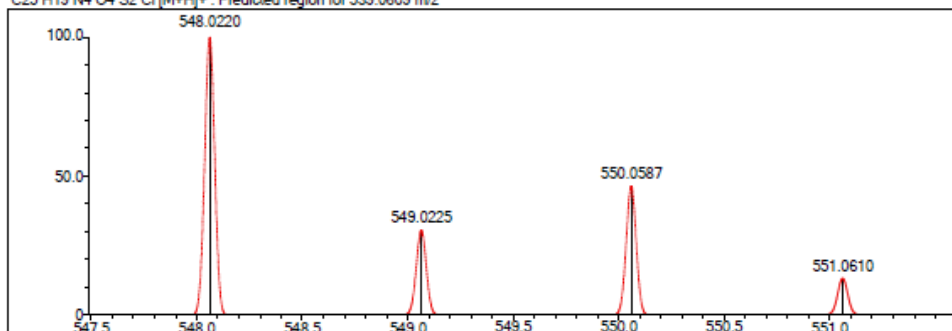
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.333 -> 7.920 Scan#: 1101 -> 1189



Measured region for 539.0612 m/z



C25 H19 N4 O4 S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 539.0609 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.38	C25 H19 N4 O4 S2 Cl	[M+H] ⁺	548.0220	548.0220	0.3	0.56	90.35	18.0

Ek 123 Bileşik 24'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-24_45.lcd

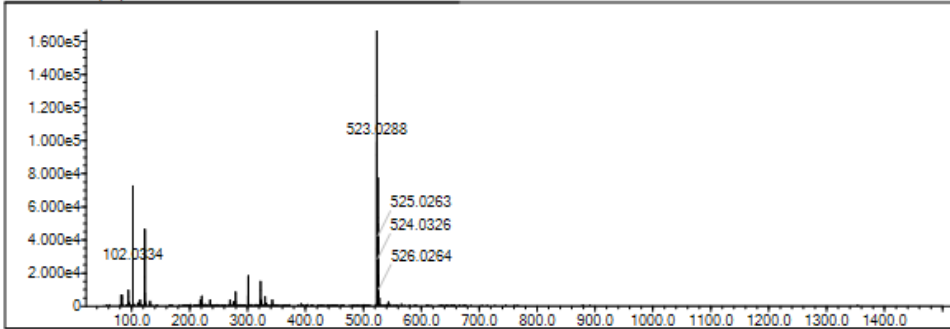
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-24_45.lcd

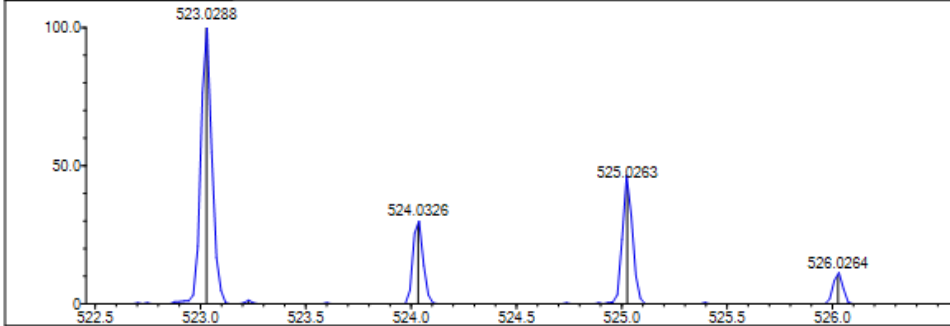
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

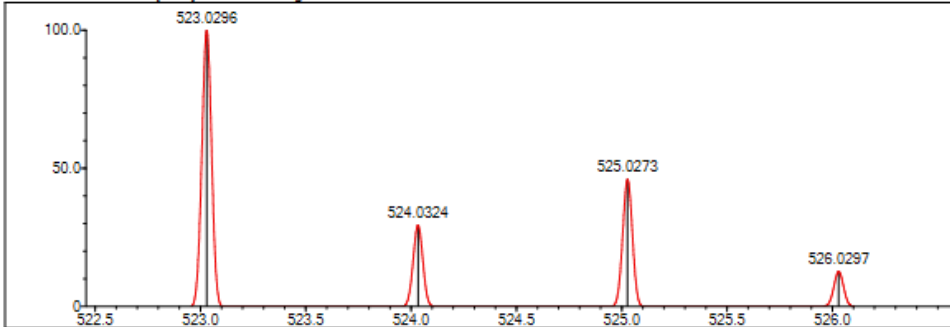
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.480 -> 8.440 Scan#: 1123 -> 1267



Measured region for 523.0288 m/z



C24 H15 N4 O4 S2 Cl [M+H]⁺: Predicted region for 523.0296 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.98	C24 H15 N4 O4 S2 Cl	[M+H] ⁺	523.0288	523.0296	-0.8	-1.53	98.28	19.0

Ek 124 Bileşik 25'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-25_46.lcd

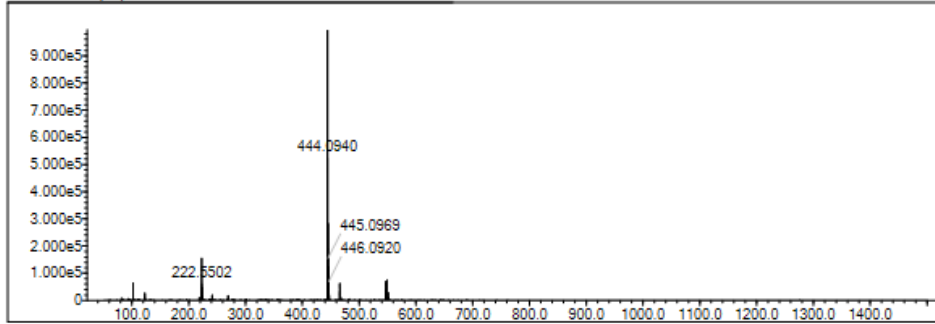
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-25_46.lcd

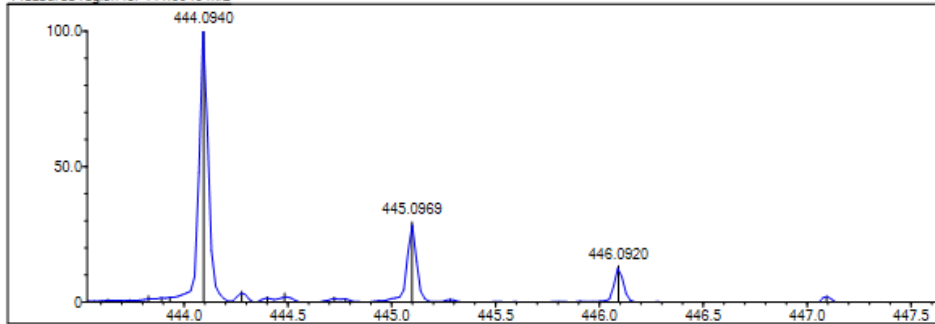
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 1.0 - 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

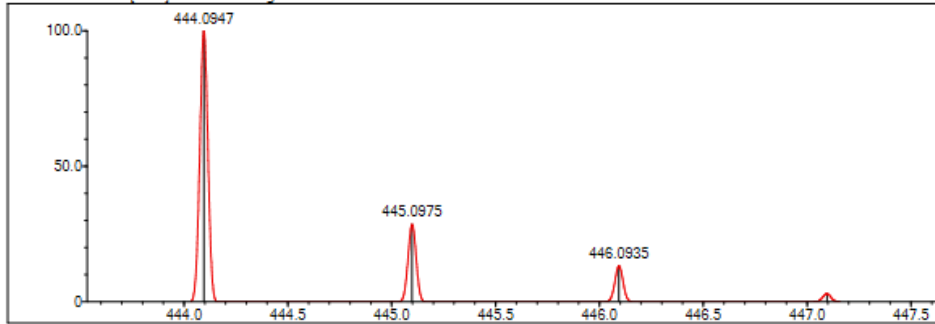
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.253 -> 8.027 Scan#: 1089 -> 1205



Measured region for 444.0940 m/z



C23 H17 N5 O S2 [M+H]+ : Predicted region for 444.0947 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	87.84	C23 H17 N5 O S2	[M+H]+	444.0940	444.0947	-0.7	-1.58	89.13	18.0

Ek 125 Bileşik 26'ya ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-26_47.Icd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-26_47.Icd

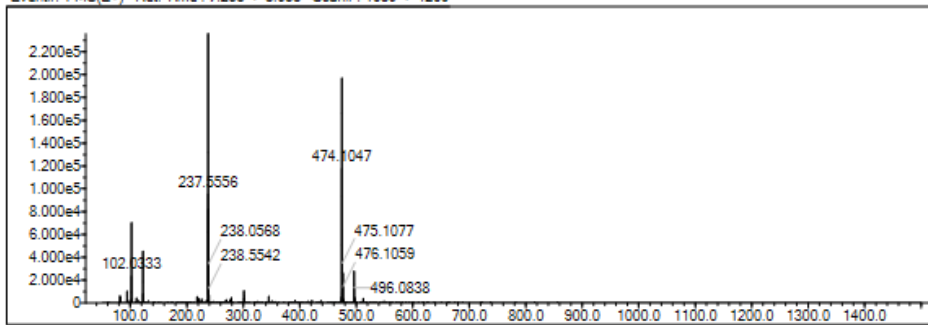
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

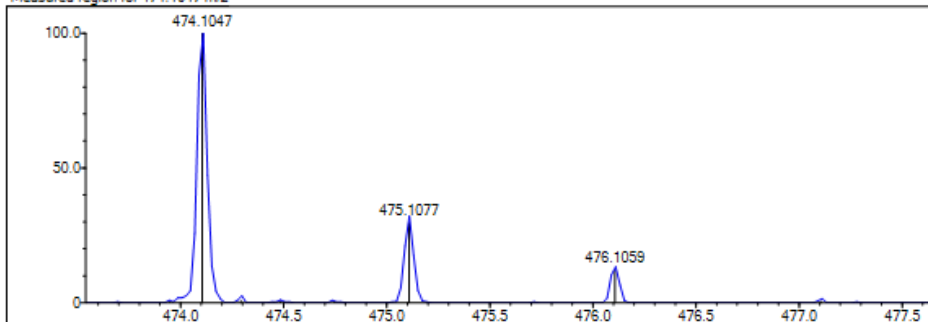
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

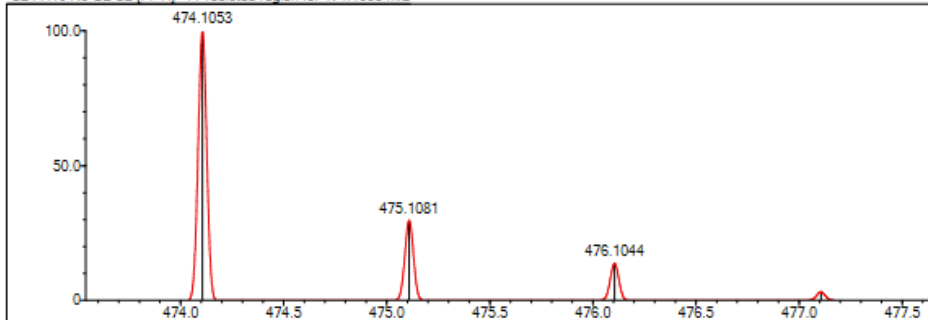
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 7.253 -> 8.053 Scan#: 1089 -> 1209



Measured region for 474.1047 m/z



C24 H19 N5 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 474.1053 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.79	C24 H19 N5 O2 S2	[M+H]+	474.1047	474.1053	-0.6	-1.27	94.43	18.0

Ek 126 Bileşik 27'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-27_49 lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-27_49 lod

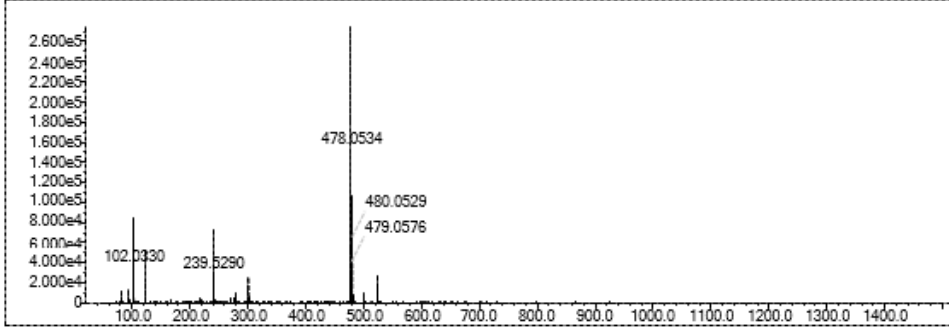
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	2	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

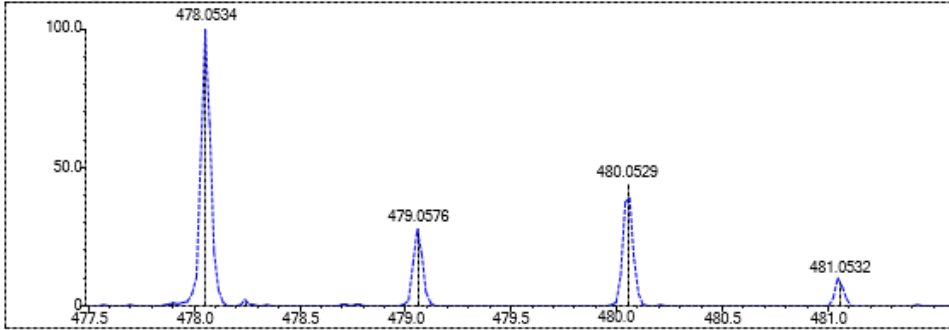
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

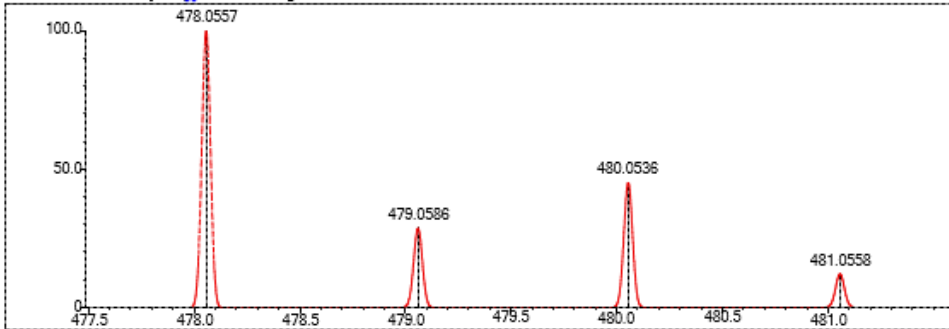
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.867 -> 8.467 Scan#: 1181 -> 1271



Measured region for 478.0536 m/z



C23 H16 N5 O S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 478.0558 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	65.42	C23 H16 N5 O S2 Cl	[M+H] ⁺	478.0534	478.0557	-2.2	-4.60	71.89	18.0

Ek 127 Bileşik 28'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-28_49.lod

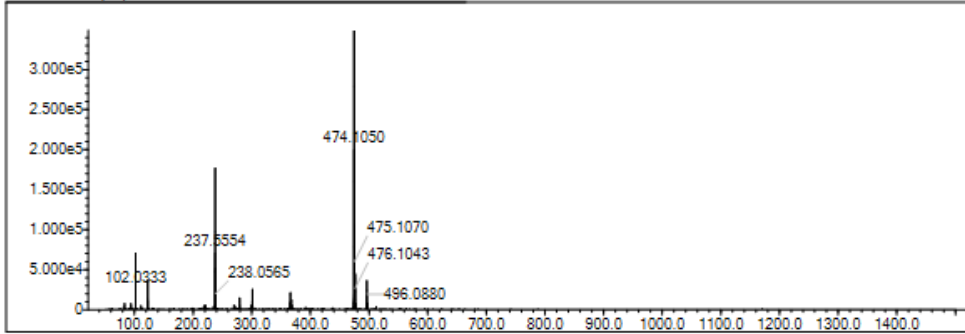
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-28_49.lod

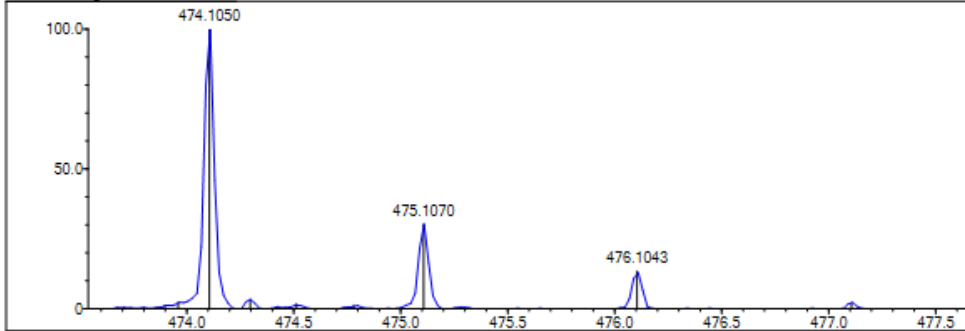
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

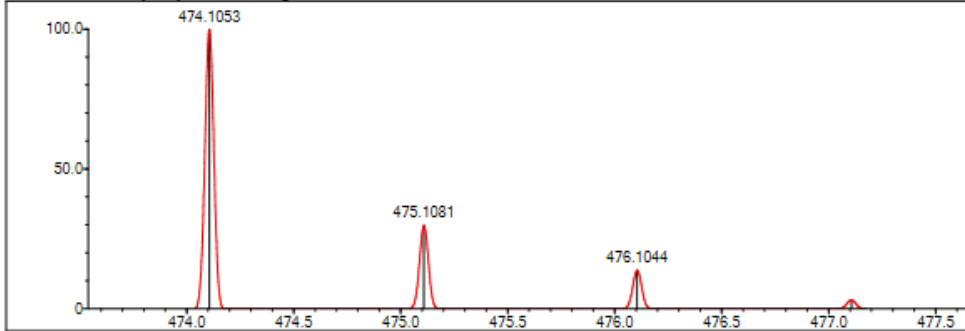
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.347 -> 8.213 Scan#: 1103 -> 1233



Measured region for 474.1050 m/z



C24 H19 N5 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 474.1053 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.00	C24 H19 N5 O2 S2	[M+H] ⁺	474.1050	474.1053	-0.3	-0.63	96.00	18.0

Ek 128 Bileşik 29'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-29_50.lcd

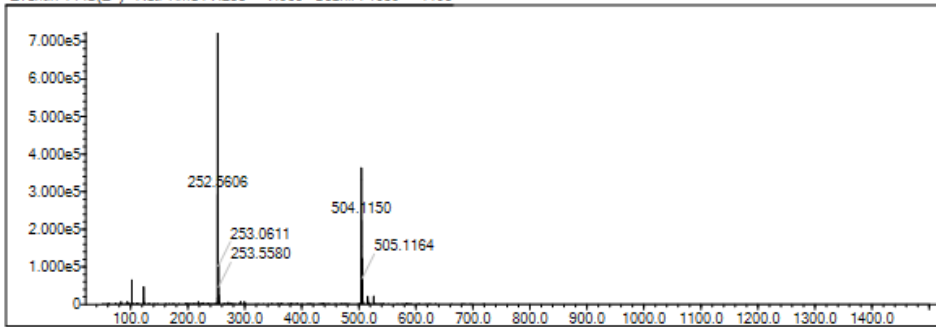
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-29_50.lcd

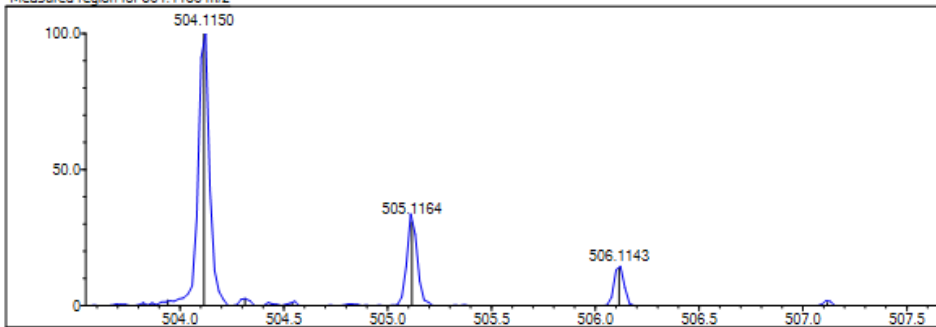
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

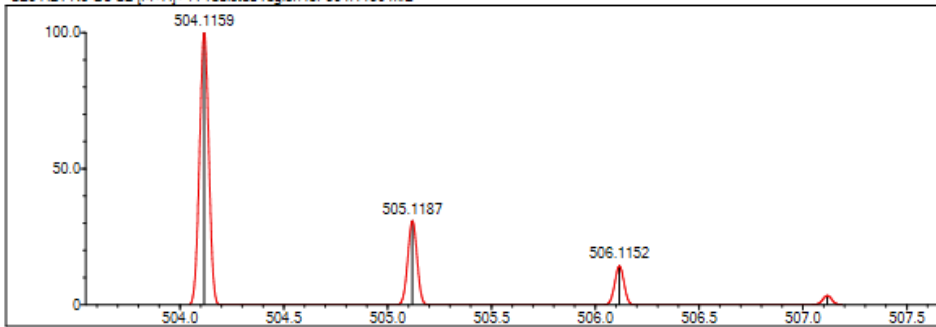
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.253 -> 7.960 Scan#: 1089 -> 1195



Measured region for 504.1150 m/z



C25 H21 N5 O3 S2 [M+H]+: Predicted region for 504.1159 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.28	C25 H21 N5 O3 S2	[M+H]+	504.1150	504.1159	-0.9	-1.79	99.24	18.0

Ek 129 Bileşik 30'a ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-30_51.lcd

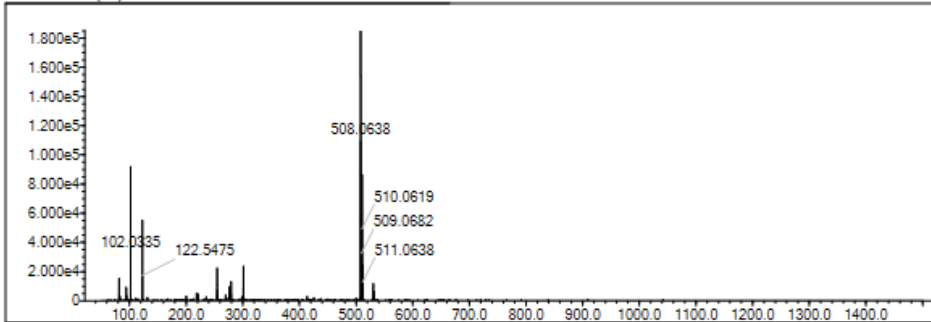
Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-30_51.lcd

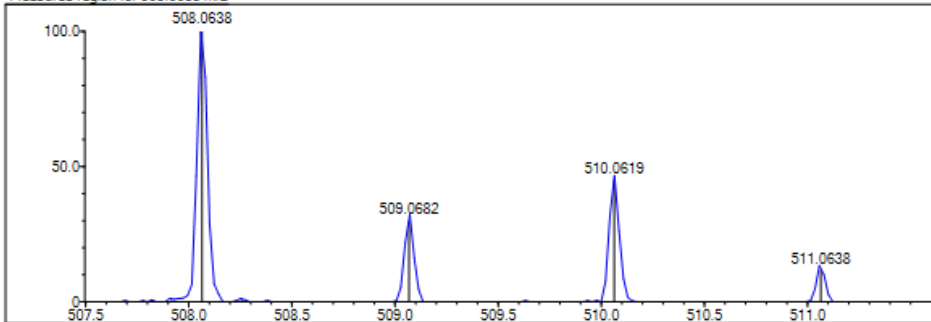
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	1	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 1.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

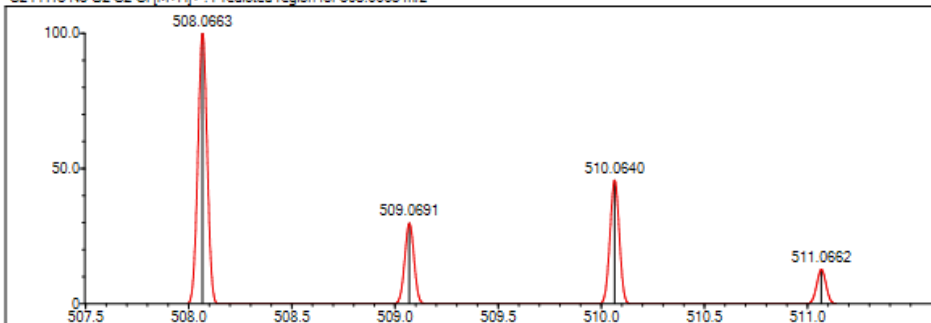
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.867 -> 8.560 Scan#: 1181 -> 1285



Measured region for 508.0638 m/z



C24 H18 N5 O2 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 508.0663 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	79.57	C24 H18 N5 O2 S2 Cl	[M+H]+	508.0638	508.0663	-2.5	-4.92	88.21	18.0

Ek 130 Bileşik 31'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-31_56.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-31_56.lcd

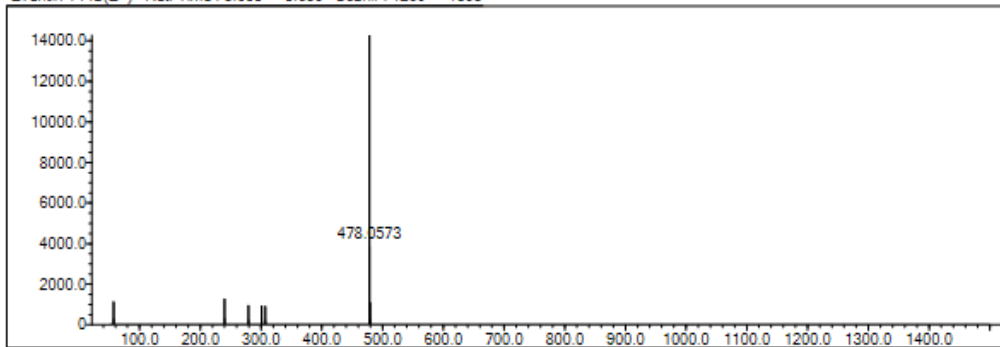
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

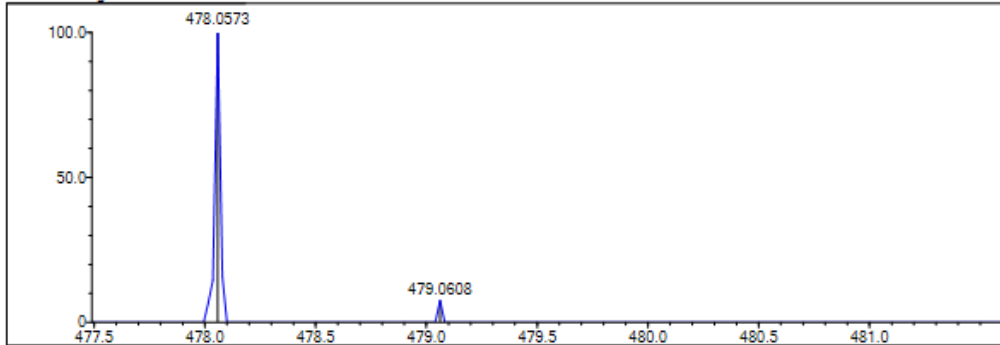
DBE Range: 15.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

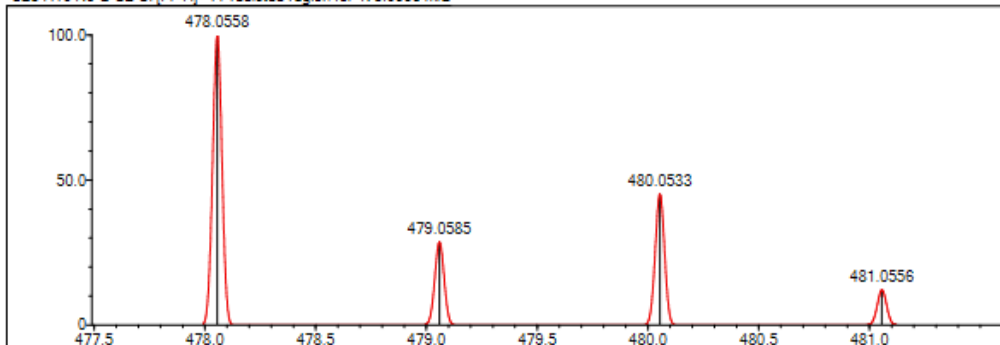
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.053 -> 8.680 Scan#: 1209 -> 1303



Measured region for 478.0573 m/z



C23 H16 N5 O S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 478.0558 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C23 H16 N5 O S2 Cl	[M+H] ⁺	478.0573	478.0558	1.5	3.14	0.00	18.0

Ek 131 Bileşik 32'ye ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-32_57.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-32_57.lcd

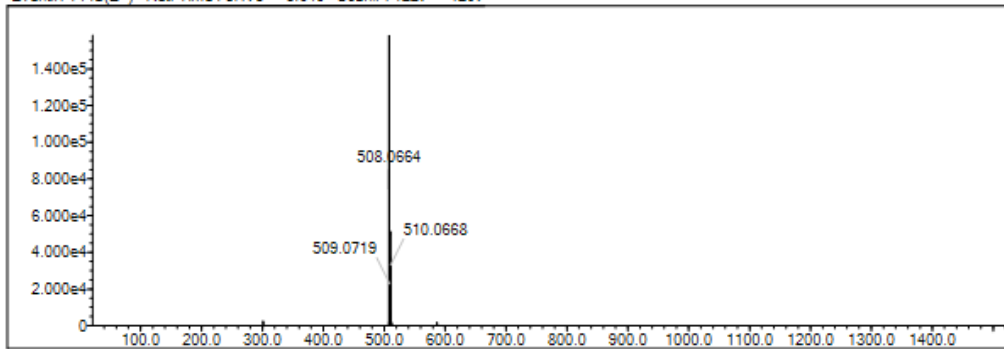
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	14	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

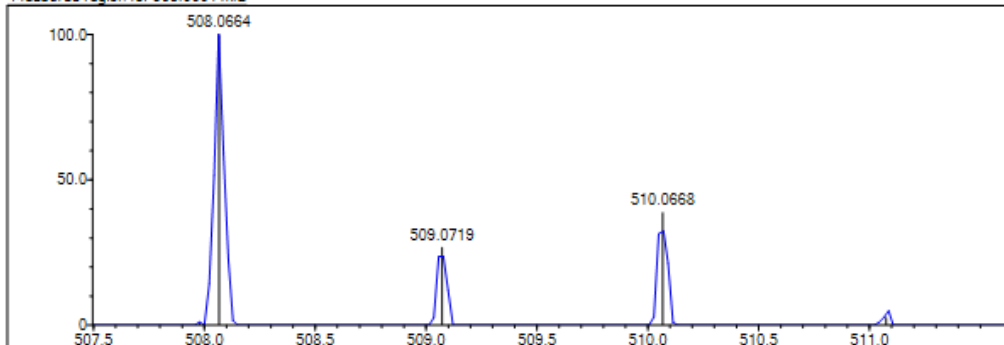
DBE Range: 15.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

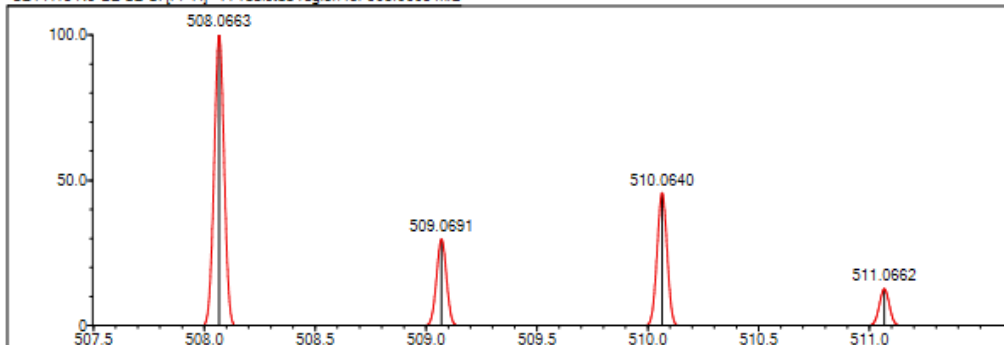
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.173 -> 8.640 Scan#: 1227 -> 1297



Measured region for 508.0664 m/z



C24 H18 N5 O2 S2 Cl [M+H]+ : Predicted region for 508.0663 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	40.98	C24 H18 N5 O2 S2 Cl	[M+H]+	508.0664	508.0663	0.1	0.20	40.98	18.0

Ek 132 Bileşik 33'e ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - Z-33_54 lod

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\Z-33_54 lod

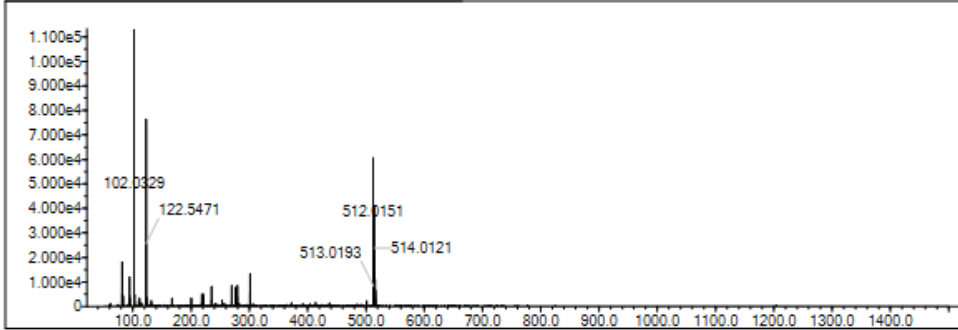
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	2	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	30	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	5	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

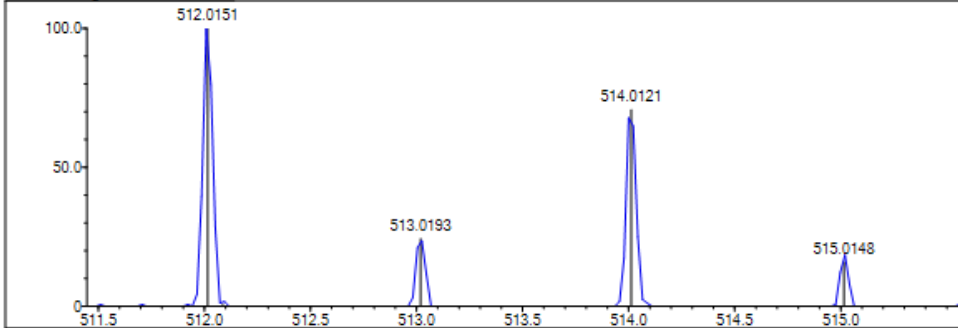
DBE Range: 1.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

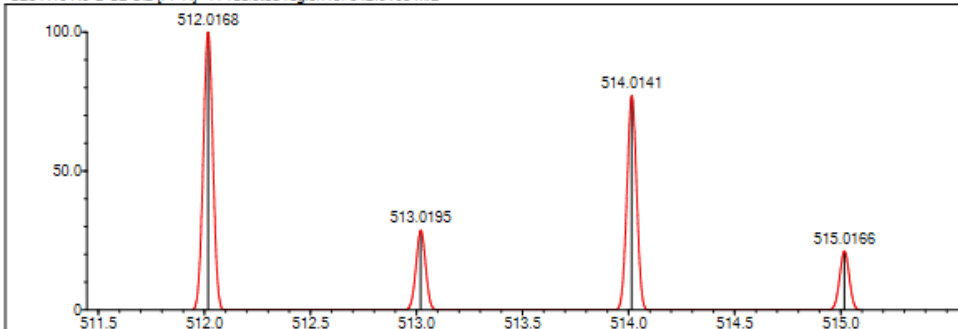
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.000 -> 9.427 Scan#: 1201 -> 1415



Measured region for 512.0151 m/z



C23 H15 N5 O S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 512.0168 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	66.09	C23 H15 N5 O S2 Cl2	[M+H] ⁺	512.0151	512.0168	-1.7	-3.32	70.16	18.0

Ek 133 Bileşiklerin bazı in silico parametreleri

B	M.W.	NoHBA	NoHBD	LogP	PSA (Å ²)	Vol	DLMS	NoRB	PLD50 (mg/kg)	PTC
1	444.53	7	1	4.00	75.00	442.09	0.24	6	409	4
2	474.55	8	1	4.09	82.54	474.01	0.10	7	860	4
3	474.55	8	1	4.09	82.54	473.94	0.37	7	860	4
4	504.58	9	1	4.06	90.26	505.36	0.34	8	6200	6
5	478.97	7	1	4.71	75.00	459.36	0.27	6	409	4
6	478.97	7	1	4.71	75.00	459.29	0.95	6	409	4
7	513.41	7	1	5.31	75.00	473.65	0.73	6	409	4
8	488.54	9	1	4.15	92.11	481.93	-0.04	6	3000	5
9	474.55	8	1	4.09	82.54	473.94	0.37	7	3000	5
10	504.58	9	1	4.18	90.08	505.86	0.38	8	6200	6
11	504.58	9	1	4.18	90.08	505.78	0.25	8	3000	5
12	534.61	10	1	4.15	97.80	537.21	0.24	9	6200	6
13	509.00	8	1	4.80	82.54	491.21	0.49	7	860	4
14	509.00	8	1	4.80	82.54	491.13	0.74	7	860	4
15	543.44	8	1	5.40	82.54	505.50	0.62	7	860	4
16	518.56	10	1	4.24	99.66	513.77	0.07	7	3000	5
17	478.97	7	1	4.71	75.00	459.29	0.95	6	409	4
18	509.00	8	1	4.80	82.54	491.21	0.71	7	860	4
19	509.00	8	1	4.80	82.54	491.13	0.74	7	860	4
20	539.02	9	1	4.77	90.26	522.56	0.59	8	860	4
21	513.41	7	1	5.43	75.00	476.56	0.65	6	409	4
22	513.41	7	1	5.43	75.00	476.48	0.77	6	409	4
23	547.85	7	1	6.02	75.00	490.85	0.55	6	409	4
24	522.98	9	1	4.86	92.11	499.12	0.21	6	860	4
25	443.54	7	2	4.89	79.07	405.81	0.32	6	409	4
26	473.57	8	2	4.98	86.61	437.66	0.49	7	860	4
27	477.99	7	2	5.60	79.07	423.00	1.02	6	409	4
28	473.57	8	2	4.98	86.61	473.10	0.49	7	860	4
29	503.60	9	2	5.07	94.16	469.50	0.33	8	860	4
30	508.01	8	2	5.69	86.61	454.85	0.79	7	860	4
31	477.99	7	2	5.60	79.07	423.00	1.02	6	409	4
32	508.01	8	2	5.69	86.61	454.85	0.79	7	860	4
33	512.43	7	2	6.32	79.07	440.20	0.78	6	409	4

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zafer ŞAHİN
Yabancı Dil : İngilizce (86.25 YÖKDİL)
Doğum Yeri ve Yılı : Şişli/1990
E-Posta : sahinzfr@gmail.com / zsahin@medipol.edu.tr

Eğitim ve Mesleki Geçmişi:

- 2012, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (Lisans)
- 2015, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
- 2019, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
- 2013- , Araştırma Görevlisi, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
- 2019 Şubat- Ağustos, Graduated Student, Emory University Department of Chemistry Liotta Group

Yayınlar:

- Yurttaş, L., Şahin, Z., Demirayak Ş., Er, S. (2016) Synthesis and antimicrobial activity evaluation of novel nitrofuranthiazoles. *Acta Pharma. Sci.* 54 (1) : 44-52, 2016
- Yurttaş, L., Şahin, Z., Çiftçi, G.A., Temel, H.E., Demirayak Ş. (2016) Synthesis of novel 3, 5, 6-trisubstituted triazine derivatives and their biological activity evaluation as potential antitumor and anti-inflammatory agents. *Acta Pharm Sci.* 54 (1) : 83-92.
- Berk, B., Sahin, Z. (2017) Molecular Modelling and Activity Analysis of Mycobacterium tuberculosis DNA Gyrase B ATPase Active Site. *Acta Pharm Sci.* 55 (1) : 7-19.
- Ertaş, M., Sahin, Z., Berk, B., Yurttaş, L., Biltekin, S.N., Demirayak, S. (2018) Pyridine-substituted thiazolyphenol derivatives; synthesis, modeling studies, aromatase inhibition and antiproliferative activity evaluation. *Archiv der Pharmazie*, 351(3-4):e1700272. doi: 10.1002/ardp.201700272. Epub 2018

- Sahin, Z., Ertas, M., Berk, B., Biltekin, S.N., Yurttas, L., Demirayak S. (2018) Studies on Non-Steroidal Inhibitors of Aromatase Enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole Derivatives, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 26 (8), 1986-1995
- Sahin, Z., Ertas, M., Bender C, Bülbül, E.F., Berk, B., Biltekin, S.N., Yurttaş, L., Demirayak, Ş. (2018) Thiazole-substituted benzoylpiperazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Drug Dev Res.* 79(8):406-425
- Giray B., Yurttaş L., Şahin Z., Berk B., Demirayak S. (2019). Antimicrobial Evaluation of Trisubstituted 2-piperazinyl Thiazoles. *Acta Pharm. Sci.* Vol 57 No: 1. 2019.

Sözlü sunumlar:

- Sahin, Z*., Ertas, M., Berk, B., Biltekin, S.N., Yurttas, L., Demirayak S. (2018) Studies on Non-Steroidal Inhibitors of Aromatase Enzyme; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidin-2-yl)thiazole Derivatives, 4th World Congress on Cancer Research & Therapy, Page: 59 Order: 33, 13-15 August, Rome, 2018

Poster sunumları:

- Erim, Ü.C., Celik, H., Şahin, Z., Filinte, C., Berk, B. (2014) Determination Of PKa Values And Protonation Behavior Of Neostigmine Methyl Sulfate In Aqueous Buffer Solutions: 9th Aegean Analytical Days, Abstract Book P4-16, October, Chios, Yunanistan (2014)
- Şahin, Z., Ertaş, M., Berk, B., Demirayak Ş. (2015) Molecular Modelling and Activity Studies Over Mycobacterium Tuberculosis DNA Gyrase B ATPase Active Site. GPSS List of Accepted Posters, 7/136, Antalya/Belek, Turkey 2015
- Ertas M., Sahin Z., Yurtsever İ., Berk B., Yurttas L. et al. (2015) : 2-pyridyl-4-substituted phenol thiazole derivatives; synthesis, molecular modelling and aromatase inhibitory activities. Gazi Pharma Symposium Abstract Book, 188/P127, Antalya/Belek, 2015
- Ertas M., Sahin Z., Berk B., Yurttaş L., Ozdatli S. et al. (2015) : Studies over non-steroidal aromatase enzyme inhibitors; 4-(aryl/heteroaryl)-2-(pyrimidine-2-yl) thiazole derivatives. IXth Joint Meeting in Medicinal Chemistry, 7-10 June 2015, 23/P40, Athens, Greece, 2015
- Şahin, Z., Ertaş, M., Berk, B., Yurttaş L., Demirayak Ş. (2015) Synthesis and investigation of aromatase inhibition/anticancer effects of newly synthesized

thiazoles. 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 308/249, ANKARA, 2015

- Şahin, Z., Ertaş, M., Biltekin, S.N., Berk, B., Demirayak, S. (2017). Synthesis, Molecular Modelling and Anti-mycobacterial Studies over N'-(4-substituted thiazole-2-yl)isonicotinohydrazide Derivatives. 53RD International Conference on Medicinal Chemistry, 209/119, Toulouse, France, 2017
- Yurttaş, L., Şahin, Z., Ertaş, M., Bülbül, E.F., Bender, C., Biltekin, S.N., Berk, B., Demirayak, Ş. (2018) Design, Synthesis, Anticholinesterase Evaluation and Molecular Modelling Studies of New Trisubstituted Thiazole Derivatives. CHEM.BIO.CON'18 International Chemistry & Biology Conference' 18. 11-14 JULY 2018 - EGYPT PP-17, Page 129.

Mesleki Birlik Üyelikleri:

- 2013- . Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği