



**BAZI TİYAZOLİLAMİNOASETİLTİYOİMİDAZOL
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ BİYOLOJİK
AKTİVİTE VE MOLEKÜLER MODELLEMELERİ
ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Yüksek Lisans Tezi

Cey-su BENDER

Eskişehir 2018

**BAZI TİYAZOLİLAMİNOASETİLTİYÖİMİDAZOL
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ BİYOLOJİK AKTİVİTE
VE MOLEKÜLER MODELLEMELERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Cey-su BENDER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Doç. Dr. Barkın BERK)

Eskişehir




Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mayıs 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ceysu Bender'in "**Bazı Tiyazolilaminoasetiltiyimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez Biyolojik Aktivite ve Moleküler Modellemeleri Üzerine Çalışmalar**" başlıklı tezi 29/05/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

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






Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür



FINAL APPROVAL FOR THESIS

This thesis titled “**Studies on Synthesis Biological Activity and Molecular Modeling of Some Thiazolylaminoacetylthioimidazole Derivative Compounds**” has been prepared and submitted by Ceysu Bender in partial fulfillment of the requirements in “Anadolu University Directive on Graduate Education and Examination” for the Degree of Master of Science in Pharmaceutical Chemistry Department has been examined and approved on 29/05/2018.

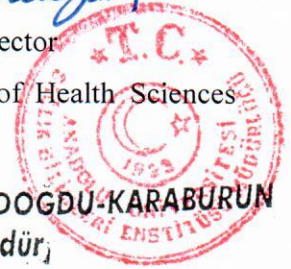
	Committee Members	Signature
Member (Supervisor) :	Assoc. Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Member :	Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Member :	Assoc. Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	



Director

Graduate School of Health Sciences

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN
Müdür,



ÖZET

BAZI TİYAZOLİLAMİNOASETİLTİYOİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ BİYOLOJİK AKTİVİTE VE MOLEKÜLER MODELLEMELERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ceysu BENDER

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mayıs 2018

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ
(İkinci Danışman: Doç. Dr. Barkın BERK)

Trisiklik yapılarıdaki merkezi halkanın farklı yapısal varyasyonları, selektif siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibisyonu için popüler bir araştırma alanı olmuştur. Aynı şekilde tiyazol türevlerinin de farklı farmakolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Bu çalışma kapsamında 1,5-disübstitüefenil-imidazol-2-tiyol ve N-tiyazol asetamid yapıları reaksiyona sokularak 9 tane yeni 2-[(1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-tiyazol-2-il asetamid türevi elde edilmiştir (Bileşik 1-9). Sentezlenen bu bileşiklerin COX -1 ve COX-2 inhibisyon aktiviteleri, enzim denemeleri ile test edilmiştir. Etkin bileşik aktif yöre arasındaki etkileşimler moleküler modelleme çalışmalarıyla aydınlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: 1,5-Diarilimidazol, COX-1/2, Moleküler modelleme

ABSTRACT

STUDIES ON SYNTHESIS BIOLOGICAL ACTIVITY AND MOLECULAR MODELING OF SOME THIAZOLYLAMINOACETYLTHTIOIMIDAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS

Ceysu BENDER

Department of Pharmaceutical Chemistry
Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, May 2018

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

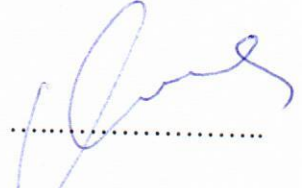
Different structural variations of the central ring in tricyclic structures have been a popular area of research for selective COX-2 inhibition. It is also known that thiazole derivatives have different pharmacological activities. In this study, 1,5-disubstitued phenyl-imidazole-2-thiol and N-thiazole acetamide structures were introduced into the reaction to give 9 new 2-[(1,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-yl)thio]-*N*-(thiazol-2-yl)acetamide derivative (Compound 1-9). The COX-1 and COX-2 inhibitory activities of these synthesized compounds were tested by enzyme experiments. Interactions between the active compound and the active site have been elucidated by molecular modeling studies.

Keywords: 1,5-Diarylimidazoles, COX-1/2, Molecular modeling

29/05/2018

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

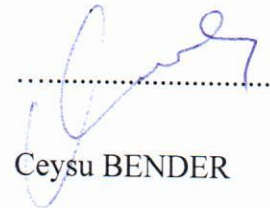


.....
Ceysu BENDER

29/05/2018

**STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND
RULES**

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.



Ceysu BENDER

ÖNSÖZ

Derin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman yanımda olan ve bu çalışmanın temelini oluşturan değerli hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a, gösterdiği sabır ve özen için sonsuz teşekkür ediyorum.

Çalışmamın her basamağında problemlerime sabırla yardımcı olup bu yolda önümü açan ve her gün yeni bir şey öğrenmemi sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Barkın BERK'e, öneri ve eleştirileriyle tezime değerli katkılarda bulunduğu için teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans dönemi boyunca her zaman maddi ve manevi destekleriyle kendisini yanımda hissettiğim, Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ hocama, sabrı ve nezaketi için teşekkür ediyorum.

Desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen Farmasötik Kimya'nın değerli asistanlarına, bileşiklerin aktivite çalışmalarını yapmanın dışında her türlü yardım ve desteğini sabırla esirgemeyen, değerli arkadaşım Arş. Gör. Sevde Nur BİLTEKİN'e, engin motivasyon yeteneğiyle desteğini hep hissettiren, Arş. Gör. Emre Şefik ÇAĞLAR'a, her türlü manevi destekleriyle bu süreci benim için anlamlı kılan Yüksel ANTEPÜZÜMÜ ve Elif Çağla ERDOĞAN'a, tez yazmanın bile arkadaşlarla güzelleşebildiğini hissettirdikleri için teşekkür ediyorum.

En mutsuz anlarımda dahi beni "yapacaksın"a inandıran, bitmeyen sabrı ve sakinliğiyle her gün ne kadar yol katettiğimi takip eden ve umutsuzluğa düştüğüm her anda beni yeniden cesaretlendiren Berkan Nasser MİFLEH'e çok teşekkür ederim.

Hayata atılmak için kısa ve kolay yollar kadar uzun ve zor yolların da tercih edilesi olduğu düşüncemin arkasında durarak eğitim-öğretim ve çalışma hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, canım annem Ümit BENDER ve babam Prof. Dr. Ömer BENDER'e , içten bir teşekkür sunuyorum.

Ceysu BENDER

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
FINAL APPROVAL FOR THESIS	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ABSTRACT.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. İmidazoller.....	3
2.1.1. İmidazol halka sistemi hakkında genel bilgiler	3
2.1.2. İmidazollerin genel sentez yöntemleri	5
2.1.2.1 Debus sentezi	5
2.1.2.2. Radzisevski sentezi	5
2.1.2.3. İmidazolinin dehidrojenasyonu.....	6
2.1.2.4. Wallach sentezi	6
2.1.2.5. Alfa haloketondan hareketle	6
2.1.2.6. Markwald sentezi	7
2.1.2.7. Alfa açilaminoketon siklizasyonu.....	7
2.1.2.8 Aminonitril ve aldehitten hareketle	8
2.1.2.9 Formaldehit ve tartarik asit dinitrattan hareketle	8
2.1.3. İmidazol içeren bileşikler.....	9
2.2 Tiyazoller	11

2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgi	11
2.2.2 Tiyazol halkasının genel sentez yöntemleri.....	13
2.2.2.1. Hantzsch yöntemi	14
2.2.2.2. Gabriel yöntemi	14
2.2.2.3. Cook-Heilbron yöntemi	15
2.2.3. Tiyazol içeren bileşikler.....	15
2.3. Anti-İnflamatuvar İlaçların Etki Mekanizmaları	18
2.4. COX Enzimi	19
2.4.1. Siklooksijenaz 1	19
2.4.2. Siklooksijenaz 2.....	21
2.4.3. COX-2 selektif inhibisyonu	21
2.4.4. Bazı selektif COX-2 inhibitörleri	23
2.4.6.1. Nimesulid.....	23
2.4.6.2. Meloksikam	23
2.4.6.3. 1, 2-Diarilsiklopentan türevleri.....	24
3. GEREÇLER.....	25
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	25
3.2. Kullanılan Cihazlar	25
3.3. Kullanılan Moleküler Modelleme Programları	26
4. YÖNTEMLER	27
4.1. Genel Sentez Yöntemleri	27
4.1.1. Başlangıç maddelerinin elde edilmesi	27
4.1.1.1. 2-Amino-4'-süstitüasetofenon hidroklorür türevlerinin sentezi (YÖNTEM A).....	27
4.1.1.2. 1,5-Disüstitü fenil-1H-imidazol-2-tiyol türevi sentezi (YÖNTEM B).....	28
4.1.1.3. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid sentezi (YÖNTEM C).....	28
4.1.2. Sonuç bileşiklerinin elde edilmesi	29

4.1.2.1. 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo]- <i>N</i> -tiyazol-2-il asetamit türevi sentezi (YÖNTEM D)	29
4.2. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi.....	29
4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi.....	30
4.3.1. Erime noktası tayini	30
4.3.2. Kromatografik analizler	30
4.3.3. IR spektrumlarının alınması.....	30
4.3.4. ¹ H-NMR spektrumlarının alınması.....	30
4.3.5. ¹³ C-NMR spektrumlarının alınması.....	31
4.3.6. Kütle spektrumlarının (MS) alınması	31
4.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	31
4.4.1. Kullanılacak ligand setin hazırlanması	31
4.4.2. Kullanılacak hedefin hazırlanması.....	32
4.4.3. Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması.....	32
4.4.4. Docking ve skorlama	32
4.4.5. Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması	32
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	34
5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi	34
5.1.1. 1,5-disübstitüefenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-tiyol türevlerinin eldesi.....	34
5.1.2. 2-kloro- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit eldesi	34
5.2. Sonuç Bileşiklerin Eldesi	35
5.2.1. 2-((1,5-difenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 1)	35
5.2.2. 2-((5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2- il)asetamit (Bileşik 2).....	36
5.2.3. 2-((5-(4-florofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 3)	37
5.2.4. 2-((5-fenil-1-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 4)	38

5.2.5. 2-((5-(4-metoksifenil)-1-(4-metil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 5).....	39
5.2.6. 2-((5-(4-florofenil)-1-(4-metil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 6).....	40
5.2.7. 2-((1-(4-metoksifenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 7).....	41
5.2.8. 2-((1,5-bis(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 8)	42
5.2.9. 2-((5-(4-florofenil)-1-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 9)	43
5.3. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	44
5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	45
5.4.1. FT-IR bulguları	45
5.4.2. NMR bulguları.....	45
5.4.3. Mass spektral verilerin değerlendirilmesi	46
5.5. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi Sonuçları	46
5.6. Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi	49
5.6.1. COX-2.....	49
5.6.2. COX-1.....	51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	54
KAYNAKÇA.....	56
EKLER	65
EK-1 Bileşik 1'e ait ¹H-NMR spektrumu	65
EK-2 Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR spektrumu	66
EK-3 Bileşik 3'e ait ¹H-NMR spektrumu	67
EK-4 Bileşik 4'e ait ¹H-NMR spektrumu	68
EK-5 Bileşik 5'e ait ¹H-NMR spektrumu	69
EK-6 Bileşik 6'ya ait ¹H-NMR spektrumu	70
EK-7 Bileşik 7'ye ait ¹H-NMR spektrumu	71
EK-8 Bileşik 8'e ait ¹H-NMR spektrumu	72
EK-9 Bileşik 9'a ait ¹H-NMR spektrumu	73
EK-10 Bileşik 1'e ait IR spektrumu	74

EK-11 Bileşik 2'e ait IR spektrumu	74
EK-12 Bileşik 3'e ait IR spektrumu	75
EK-13 Bileşik 4'e ait IR spektrumu	75
EK-14 Bileşik 5'e ait IR spektrumu	76
EK-15 Bileşik 6'ya ait IR spektrumu	76
EK-16 Bileşik 7'ye ait IR spektrumu	77
EK-17 Bileşik 8'e ait IR spektrumu	77
EK-18 Bileşik 9'a ait IR spektrumu	78
ÖZGEÇMİŞ	79



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Seçili NSAİİ'lerin akut GIS kanama oranları	22
Tablo 5.1. 1,5-disübstitüefenil-imidazol-2-tiyol türevleri	34
Tablo 5.2. Sentezlenen maddelerin, standart inhibitör olarak kullanılan	49
SC-560 ve DuP-697'nin yüzde enzim inhibisyon değerleri \pm SD.	



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. 2-aril-4,5-difenilimidazol türevi bileşikler.....	2
Şekil 1.2. Süstitüe imidazolil asetamit türevleri sentez şeması.....	2
Şekil 2.1. İmidazol ve lofin bileşiklerinin kimyasal yapıları.....	3
Şekil 2.2. İmidazol halkasının numaralandırılması ve pKa değerleri.....	4
Şekil 2.3. İmidazol halkasının tautomerik formları.....	4
Şekil 2.4. Debus sentez şeması.....	5
Şekil 2.5. Radziewski sentez şeması.....	5
Şekil 2.6. İmidazolinin dehidrojenasyon sentez şeması.....	6
Şekil 2.7. Wallach sentez şeması.....	6
Şekil 2.8. Alfa haloketondan hareketle imidazol sentez şeması.....	7
Şekil 2.9. Markwald sentez şeması.....	7
Şekil 2.10. Alfa açilaminoketon siklizasyonu sentez şeması.....	8
Şekil 2.11. Aminonitril ve aldehitten hareketle imidazole sentez şeması.....	8
Şekil 2.12. Formaldehit ve tartarik asit dinitrattan hareketle imidazole sentez şeması.....	8
Şekil 2.13. Metronidazol ve klotrimazol molekülleri.....	9
Şekil 2.14. Klotrimazol (I), ekonazol (II) ve mikonazol (III) molekülleri.....	10
Şekil 2.15. 2-metilaminobenzimidazol türevi.....	10
Şekil 2.16. Tiyazol halkasının rezonansı.....	11
Şekil 2.17. 1,3-tiyazol ve 1,2-tiyazol.....	12
Şekil 2.18. Tiyazol halka numaralandırılması.....	12
Şekil 2.19. Tiyazol halkasının protonlanması.....	12
Şekil 2.20. Tiyazolün tautomerik yapısı.....	12
Şekil 2.21. Tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği.....	12
Şekil 2.22. Tiyazol halkası oluşumunun bağ şeması.....	13
Şekil 2.23. Hantzsch tiyazol sentezinin genel gösterimi.....	14
Şekil 2.24. Gabriel sentezinin genel gösterimi.....	14
Şekil 2.25. Cook–Heilbron tiyazol sentez şeması.....	15
Şekil 2.26. Antimikrobiyal etkisi test edilen sefiksim molekülü.....	15
Şekil 2.27. Ritonavir molekülü.....	16
Şekil 2.28. Fanetizol ve fentiazak molekülü.....	16

Şekil 2.29. Anti-inflamatuvar etkileri test edilen tiyazol türevleri.....	16
Şekil 2.30. Abafungin molekülü.....	17
Şekil 2.31. Tiyametoksam molekülü.....	17
Şekil 2.32. Vitamin B1 (tiyamin) molekülü.....	17
Şekil 2.33. Araşidonik asit basamakları.....	19
Şekil 2.34. Nimesulid molekülü.....	23
Şekil 2.35. Meloksikam molekülü.....	24
Şekil 4.1. 2-amino-4'-sübstitüesetofenon hidroklorür türevlerinin sentez.....	27
Şekil 4.2. 1,5-disübstitüefenil-1H-imidazol-2-tiyol türevi sentezi.....	28
Şekil 4.3. 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamit sentezi.....	28
Şekil 4.4. 2-((1,5-disübstitüefenil)-imidazol-2-il tiyo)-N-tiyazol-2-il asetamit sentezi.....	29
Şekil 5.1. 1,5-disübstitüefenil-1H-imidazol-2-tiyol türevleri ana halka yapısı.....	34
Şekil 5.2. Bileşik 1.....	35
Şekil 5.3. Bileşik 2.....	36
Şekil 5.4. Bileşik 3.....	37
Şekil 5.5. Bileşik 4.....	38
Şekil 5.6. Bileşik 5.....	39
Şekil 5.7. Bileşik 6.....	40
Şekil 5.8. Bileşik 7.....	41
Şekil 5.9. Bileşik 8.....	42
Şekil 5.10. Bileşik 9.....	43
Şekil 5.11. 2-[(1,5-disübstitüefenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il) asetamit türevleri sentez şeması.....	44
Şekil 5.12. SC-560 ve 9 maddenin COX-1 enzim inhibisyon analizleri.....	47
Şekil 5.13. DuP-697 ve 9 maddenin COX-2 enzim inhibisyon analizleri.....	48
Şekil 5.14. Bileşik 1-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası.....	50
Şekil 5.15. Bileşik 1-COX-2 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası.....	51
Şekil 5.16. Bileşik 1-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası.....	52
Şekil 5.17. Bileşik 1-COX-1 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası.....	53

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

^{13}C -NMR	: Karbon-nükleer manyetik rezonans
^1H -NMR	: Hidrojen-nükleer manyetik rezonans
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADHP	: 10-Asetil-3,7-dihidroksifenoksazin
Ala	: Alanin
Arg	: Arjinin
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
cm	: santimetre
COX	: Siklooksijenaz
DMSO	: Dimetilsülfoksit
ED ₅₀	: Maksimum etkinin %50'sini oluşturan doz
ESI	: Elektrosprey iyonizasyon yöntemi
FTIR	: Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi
g	: gram
GI	: Gastrointestinal
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
HTVS	: Yüksek verimli sanal tarama
IC ₅₀	: Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan konsantrasyon
IFN	: İnterferon
IL	: İnterleukin
Ile	: İzolösin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
IR	: İnfrared spektrometresi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
kDa	: Kilodalton
K _m	: Hız sabiti
K.n.	: Kaynama noktası
Leu	: Lösin
Mg	: miligram

mg/kg	: miligram/kilogram
MHz	: Megahertz
ml	: mililitre
MOE	: Moleküler çalışma ortamı
MS	: Kütle spektrometresi
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
ng/ml	: nanogram/mililitre
nm	: nanometre
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PDB	: Protein data bankası
Pdb ID:	: Protein veri bankası kimliği
PG	: Prostaglandin
PGG ₂	: Prostaglandin G ₂
PGHS	: Prostaglandin endoperoksit sentaz
pKa	: Asitlik sabitinin negatif logaritması
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PGI ₂	: Prostaglandin I ₂
PGF _{2a}	: Prostaglandin F _{2a}
ppm	: milyonda bir parça
RCSB	: Yapısal biyoinformatik için araştırma işbirliği
SD	: Standart sapma
Ser	: Serin
SVL	: Bilimsel vektör dili
Thr	: Treonin
TMS	: Tetrametilsilan
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TPA	: Tetradekanoil phorbol asetat
Trp	: Triptofan
TX	: Tromboksan
TXA ₂	: Tromboksan A ₂
TXB ₂	: Tromboksan B ₂
Tyr 385	: Tirozin
Val	: Valin

V_{\max}	: Maksimum hız
w/v	: ağırlık/hacim
XP	: Deneyim noktası
μM	: mikromolar

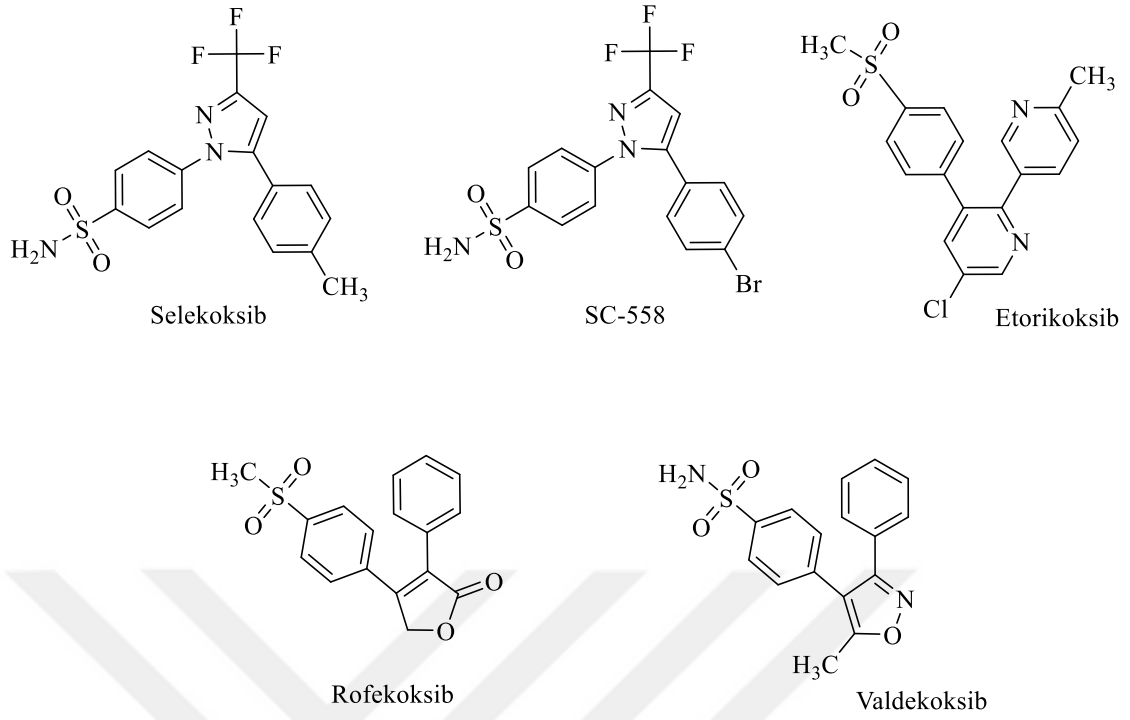


1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamasyon gidermek ve ağrı kesici etki için nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) kullanımını sıklıkla olumsuz gastrointestinal ve renal yan etkilere yol açmaktadır. Oluşan anti-inflamatuvar etki, araşidonik asidin prostaglandinlere biyodönüşümünü katalize eden siklooksijenazların (COX) inhibisyonundan kaynaklanır. Bununla birlikte, COX'lerin inhibisyonu istenmeyen yan etkilere yol açabilir.

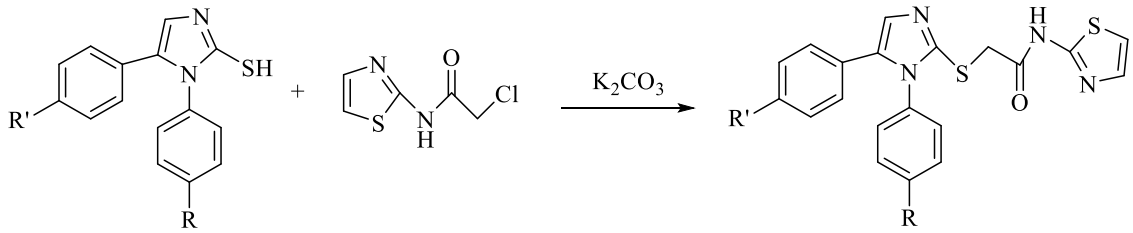
Günümüzde, en az iki COX izoenzimi, COX-1 ve COX-2 olduğu bilinmektedir [1, 2]. Kurucu COX-1 izozimi çeşitli dokularda üretilir ve gastroproteksiyon ve vasküler homeostazis gibi fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için gereklidir. Alternatif olarak, COX-2 izozimi, inflamatuvar süreçlere katılımını bağlayan mitojenik ve proinflamatuvar uyarılarla indüklenir [3]. Bu nedenle, COX-1 üzerinde COX-2'nin seçici inhibisyonu, NSAİİ'lere kıyasla azaltılmış gastrointestinal toksisiteler ile birlikte iltihap ve iltihap ile ilişkili bozuklukların tedavisinde gereklidir. Romatoid artrit ve osteoartritte ek olarak, kolon kanseri ve anjiyogenezde de COX-2'nin rolü büyüktür [4, 5]. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, Alzheimer hastalığının progresyonunun bazı NSAİİ kullanıcıları arasında azalmakta olduğunu göstermiştir. Selektif COX-2 inhibitörleri ile yapılan kronik tedavi, bu nedenle Alzheimer hastalığının gastrointestinal hasara neden olmadan ilerlemesini yavaşlatmaktadır [6]. Bu sebeple daha seçici COX-2 inhibitörleri GI yan etkileri azalmış yeni nesil NSAİİ'ler olarak geliştirilmiştir. Ancak yüksek COX-2 selektif rofekoksib ve valdekoksib, kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırması nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Prostatiklin, bir vazodilatör ve trombosit agregasyon inhibitörünün biyosentezine aracılık etmektedir, selektif COX-2 inhibitörleri tarafından prostasiklin üretiminin inhibisyonu, istenmeyen kardiyovasküler etkilerini açıklamaktadır [7, 8] Bu nedenle, olası kardiyovasküler yan etkileri azaltmak için COX-2 için orta derecede seçiciliğe sahip bileşikler aranmaktadır.

Diaril heterosiklik ve diğer merkezi halka farmakofor ana yapıları, seçici COX-2 inhibitörü olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bütün bu trisiklik moleküller, merkezi bir hetero- veya karbosiklik halka sistemi üzerinde 1,2 diaril süstitüsyonuna sahiptir [9]. Tetrasiklik sistemlerin sentezi ve analjezik aktiviteleri, 2-aril-4,5-difenilimidazol türevleri Şekil 1.1'de gösterilmiştir [10].



Şekil 1.1. 2-aryl-4,5-difenilimidazol türevi bileşikler

Bu çalışmada yeni tip tetrasiklik orta seçicilikte COX-2 inhibitörleri tasarlamak için 9 adet yeni 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit türevi Şekil 1.2'de belirtilen yöntemle sentezlenmiş ve COX-2 inhibisyon etkileri çalışılmıştır.



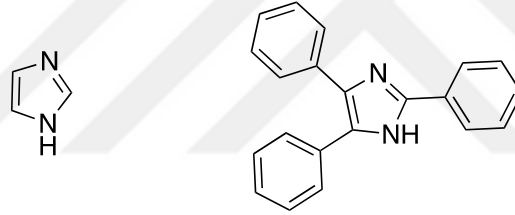
Şekil 1.2. Sübstitüe imidazolil asetamit türevleri sentez şeması

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. İmidazoller

2.1.1. İmidazol halka sistemi hakkında genel bilgiler

İmidazol halkası, ilk defa 1858 yılında Alman bilim adamı Heinrich Debus tarafından, glioksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiş ve bileşiğe glioksalin adı verilmiştir. İmidazol halkası 1- ve 3- pozisyonlarında azot atomu (N) içeren doymamış bir heterosiklik bileşiktir (Şekil 2.1.). Sistematik adı 1,3-diazol olmakla birlikte glioksalin, iminazol, miazol, piro[b]monazol, 1,3-diaza-2,4-siklopentadien gibi isimler ile de anılmaktadır [11]. Literatüre kayıtlı ilk imidazol bileşiği 1845'te Auguste Laurent tarafından sentezlenen Lofindir (Şekil 2.1.). Bu bileşik 2, 4, 5-trifenil-1*H*-imidazol olarak da bilinir [12].



Şekil 2.1. İmidazol ve lofin bileşiklerinin kimyasal yapıları

İmidazol yapıları proteinlerin yapı taşlarını oluşturan, histamin ve histidin gibi amino asitlerin yapılarında kritik rol oynarlar [13]. Düzlemsel ve neredeyse düzenli bir beşgen yapıya sahip olan imidazolün N atomu; asidik ve bazik karakter gösterebildiğinden enzimatik reaksiyonlarda önemli bir yeri vardır [14].

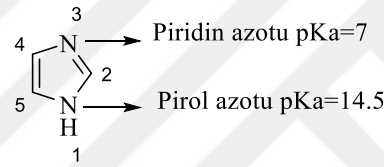
İmidazol suda ve polar çözücülerde çözülebilen, yüksek polariteye sahip renksiz ve kokusuz bir bileşiktir. Bu yüksek çözünürlüğün sebebi; imidazol'ün 1 numaralı, azotuna bağlı hidrojenle polar çözücü veya 3 numaralı tersiyer azot arasında gerçekleşen intermoleküler hidrojen bağlarıdır [15–17].

İmidazol halkası iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir ve halka sisteminde numaralandırmaya üzerinde hidrojen atomu taşıyan, imino azotu veya pirol azotu olarak da adlandırılan azot atomuna 1 numara verilerek başlanır. Hidrojen taşımayan, tersiyer yapıdaki diğer azot ise piridin azotu olarak adlandırılır ve halkada 3. konumdadır [18, 19].

Fiziksel görünüşü beyaz kristaller şeklinde olan imidazolün erime noktası 89-91 °C dir. Yapıdaki intermoleküler hidrojen bağları nedeniyle kaynama noktası beklenenden daha yüksektir (K.n. 256 °C) [15, 17].

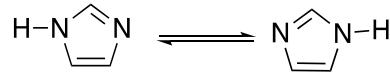
İmidazollerin dipol momentlerinin diğer azollere göre daha yüksek olmasının sebebi; rezonans katkısında etkin yük ayrımının bulunmasıdır.

İmidazol halka sistemi hem asidik hem de bazik karakter gösterdiğinden amfoterik yapıdadır. Bir numaralı pirol azotu halkanın asidik kısmını oluştururken, halkaya baziklik kazandıran kısım ise piridin azotudur. Oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu azotun pKa değeri yaklaşık 7 civarındadır. İmidazoller kuvvetli asit varlığında piridin azotundan protonlanır, kuvvetli baz varlığında ise pirol azotundan deprotone olur (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. İmidazol halkasının numaralandırılması ve pKa değerleri

Hidrojen atomu halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabildiğinden, imidazol halkasının iki tautomerik formu oluşur (Şekil 2.3.). Bu tautomerizm imidazol halkasının 1- ve 3- pozisyonları arasındaki hızlı proton transferiyle gerçekleşir. Serbest haldeki bu hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim olasılığını ortadan kaldıracığından, böyle bir durumda numaralandırma süstitüye azot üzerinden başlayarak yapılır [20].



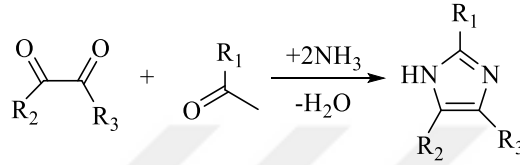
Şekil 2.3. İmidazol halkasının tautomerik formları

İmidazol halkası, 2, 3, 4 ve 5. konumlarında birer ve proton taşıyan azot atomu üzerinde ise 2π elektronu taşımasından dolayı aromatik bir halkadır. Halkanın taşımakta olduğu 6π elektronu halkaya aromatiklik kazandırır [16].

2.1.2. İmidazollerin genel sentez yöntemleri

2.1.2.1 Debus sentezi

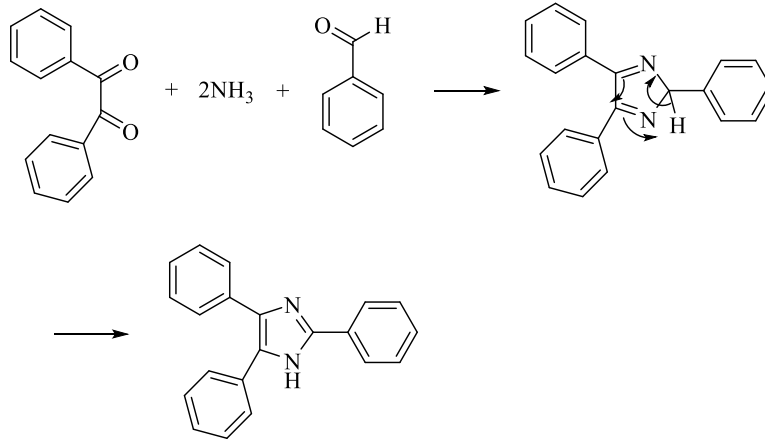
Debus; amonyak içerisinde gliksal ve formaldehit kullanarak imidazol halkasını sentezlemiştir (Şekil 2.4.). Bu sentez, düşük verimle gerçekleşmesine rağmen günümüzde hala C süstitüe imidazoller oluşturmak için kullanılmaktadır [11].



Şekil 2.4. Debus sentez şeması

2.1.2.2. Radziewski sentezi

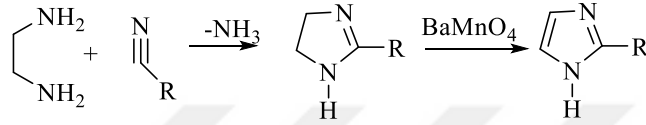
Glikoksal, α -keto aldehit veya α -diketon, benzil gibi bir dikarbonil bileşiğinin, amonyak varlığında bir aldehit ile kondenzasyonu sonucunda 2, 4, 5-trifenilimidazol elde edilir (Şekil 2.5.) [5, 11, 12].



Şekil 2.5. Radziewski sentez şeması

2.1.2.3. İmidazolinin dehidrojenasyonu

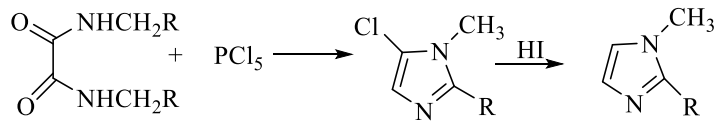
Knapp ve arkadaşları, imidazolinlerin imidazollere dönüştürülmesi için; alkil nitrillerin kükürt varlığında BaMnO₄ ile reaksiyona sokulması gerektiğini bildirdiler. Alkil nitril ve 1, 2-etandiaminlerden elde edilen imiazolinler, hafif bir reaktif olan BaMnO₄ ile kükürt varlığında tepkimeye girerek 2-sübstitüe imidazolleri oluştururlar (Şekil 2.6.) [23].



Şekil 2.6. İmidazolinin dehidrojenasyon sentez şeması

2.1.2.4. Wallach sentezi

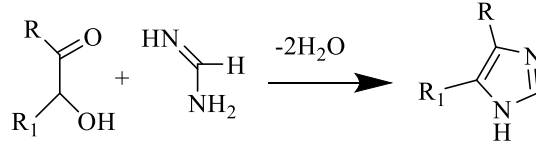
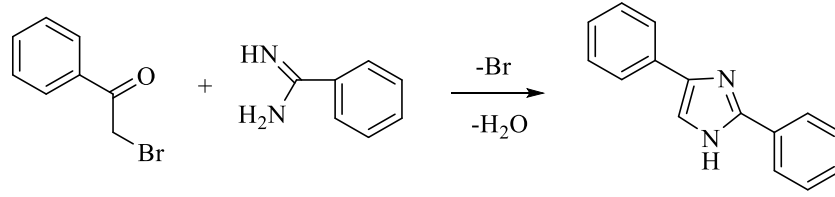
N,N-dimetiloksamit, fosfor pentaklorür ile muamele edilip, hidroiyodik asit ile indirgendiğinde *N*-metil imidazolü veren klor içeren bir bileşik elde edilir. Aynı şartlar altında *N,N'*- dietiloksamit bir klor bileşiğine dönüştürülür ve indirgeme sonucunda 1-etil-2-metil imidazol elde edilir (Şekil 2.7.) [23–25].



Şekil 2.7. Wallach sentez şeması

2.1.2.5. Alfa haloketondan hareketle

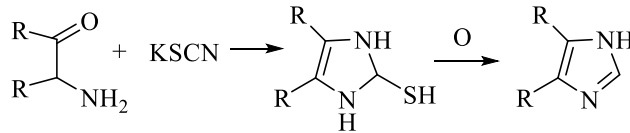
Bu reaksiyon, bir alfa halo keton ve imin arasındaki etkileşime dayanmaktadır. Bu yöntem, 2, 4 veya 2, 5-bifenil imidazol fenasil bromürün sentezinde başarılı bir şekilde uygulanmıştır ve bu metoda göre benzimidin, 2,4-difenil imidazol verir. Benzer şekilde, amidin, imidazoller üretmek üzere açiloin veya alfa haloketonlar ile reaksiyona girer (Şekil 2.8.) [25].



Şekil 2.8. Alfa haloketondan hareketle imidazol sentez şeması

2.1.2.6. Markwald sentezi

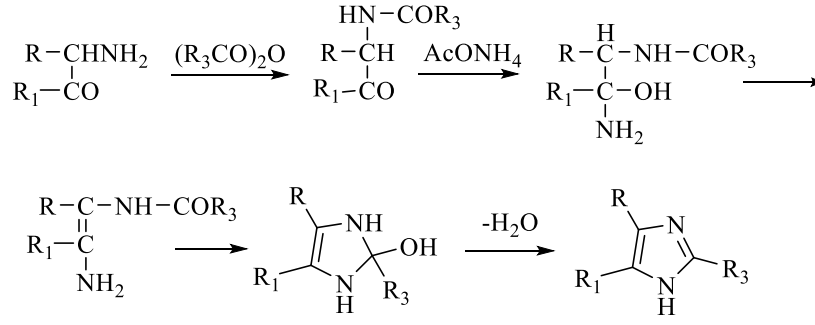
2-Merkaptoimidazollerin; α -amino ketonlardan veya aldehid ve potasyum tiyosiyanattan hazırlanması, imidazol sentezinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Kükürt istenen imidazolleri vermek üzere çeşitli oksidatif yöntemle kolaylıkla ortamdan uzaklaştırılabilir. Başlangıç bileşikleri olan α -amino aldehit ve ketonun kolaylıkla elde edilememesi Markwald sentezinin başlıca sınırlandırıcı basamağıdır (Şekil 2.9.) [23].



Şekil 2.9. Markwald sentez şeması

2.1.2.7. Alfa açilaminoketon siklizasyonu

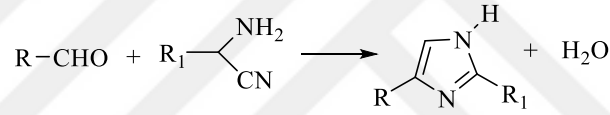
α -Açilaminoketonlar, 1,4-diketon bileşikleri gibi davranırlar. Bu bileşik, anhidrid ve amonyum asetat varlığında halka kapanmasıyla sonuçlanır (Şekil 2.10.) [23].



Şekil 2.10. Alfa açilaminoketon siklizasyonu sentez şeması

2.1.2.8 Aminonitril ve aldehitten hareketle

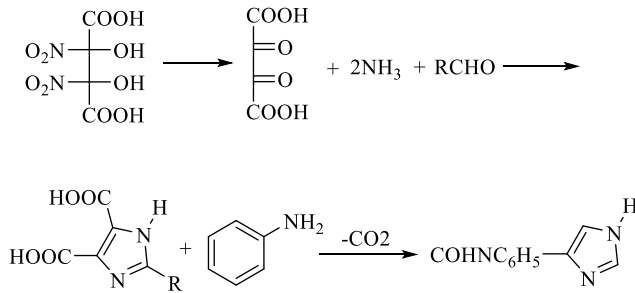
Bir aldehid ve aminonitril karışımı, sübtitüe imidazolü oluşturmak üzere uygun reaksiyon koşulları altında yoğunlaştırılmıştır (Şekil 2.11.) [25].



Şekil 2.11. Aminonitril ve aldehitten hareketle imidazole sentez şeması

2.1.2.9 Formaldehit ve tartarik asit dinitrattan hareketle

İmidazol en iyi tartarik asit dinitrat ve formaldehit karışımı üzerinde amonyak eklenerek hazırlanabilir. Daha sonra dikarboksilik asit türevi bileşiğin bakır varlığında kinolin ile ısıtılmasıyla 2-alkil sübtitüe 4, 5-dikarboksilik asit imidazol elde edilir. Ayrıca anilin ile reaksiyona sokularak benzamit türevi imidazol bileşiği elde edilir (Şekil 2.12.) [25].



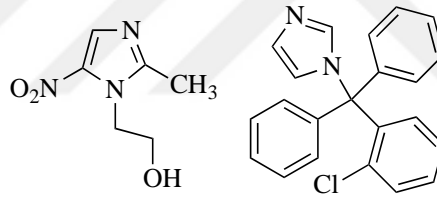
Şekil 2.12. Formaldehit ve tartarik asit dinitrattan hareketle imidazol sentez şeması

2.1.3. İmidazol içeren bileşikler

Yıllar içinde, imidazol halkası, kimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle bilim insanlarının dikkatini çekmiştir [26]. Örneğin, bu nükleus, esansiyel amino asit histidin yapısında ya da anti-tümöral, anti-kanser (dakarbazin), antihistaminik (simetidin), anti-parazitik (metronidazol), antihipertansif (losartan) ve anti-bakteriyel aktiviteler gösteren alkaloidlerin içeriğinde bulunur [27].

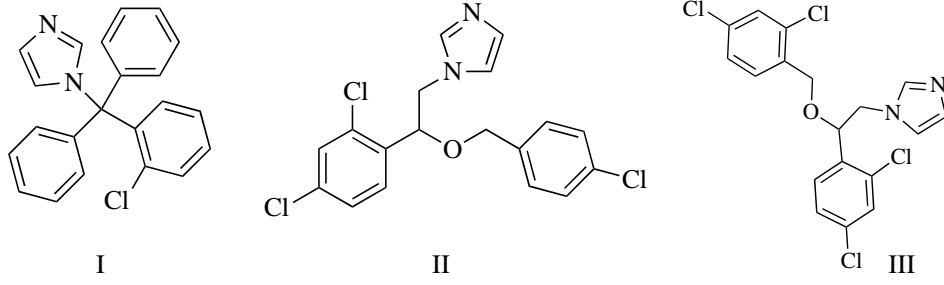
Birçok önemli farmakolojik etkiden sorumlu olduğundan, imidazol halkası ilaç yapılarında sıklıkla görülmektedir. Literatür araştırmaları, imidazol ve türevlerinin analjezik ve anti-inflamatuvar aktivite, kardiyovasküler aktivite, neoplastik aktivite, anti-fungal aktivite, enzim inhibisyon aktivitesi, anti-anthelmintik aktivite, anti-filarial madde, anti-viral aktivite ve anti-ülser aktivite gösterdiğini kanıtlar [21, 28–30].

Örneğin; metronidazol (Şekil 2.13.), anti bakteriyel bir ajan olarak etki gösterirken; diğer nitroimidazoller (misonidazol, metrazol ve klotrimazol) önemli antikanser ilaçlardır.



Şekil 2.13. Metronidazol ve klotrimazol molekülleri

Klotrimazol (I), ekonazol (II) ve mikonazol (III) (Şekil 2.14.) gibi lipofilik imidazoller, hem zayıf emilimi hem de yaygın ilk geçiş metabolizması nedeniyle oral uygulamada zayıf sistemik etki sergilemişlerdir, bu yüzden kullanımları, yüzeysel mantar enfeksiyonunun topikal tedavisi ile sınırlı kalmıştır. 1970'lerin sonlarında tedaviye sokulan ve daha polar bir imidazol olan Ketokonazol (IV) ise, antifungal hastalığın tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır [30].

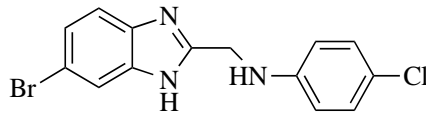


Şekil 2.14. Klotrimazol (I), ekonazol (II) ve mikonazol (III) molekülleri

Son yıllarda imidazol yapısı, önemli bir antikanser veya antineoplastik ajan olarak özellikle incelenmektedir. Esas olarak, yapının farklı pozisyonlardaki çeşitli sübstitüsyonlarına dikkat çekilmektedir. Siklin bağımlı kinaz (CDK) aileleri, ökaryotik hücre döngüsünün koordinasyonunda ve transkripsiyonel düzenlemede rol oynayan iki grup serin-treonin protein kinazdır. Hücre döngüsünün düzenlenmesi ve çoğu kanser türlerinde gözlenen ekspresyon/aktivite paternindeki kritik rolleri sebebiyle, ufak molekül CDK hücre döngüsü inhibitörlerinin potansiyel terapötik ajanlar olarak geliştirilmesi için büyük çaba harcanmıştır [31].

CDK imidazol pirimidin amid inhibitör serisine bazik bir grubun eklenmesi, CDK inhibitör özelliklerini arttırmıştır. Imidazolsulfon AZD5438 (I) oral olarak biyoyararlanabilen bir anti-kanser maddesi olarak araştırılmaktadır [32].

Kavitha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir seri 2-metilaminobenzimidazol (Şekil 2.15.) türevi sentezlenmiştir. Analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin standart nimesulitten daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır [30].



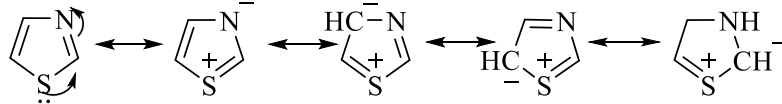
Şekil 2.15. 2-Metilaminobenzimidazol türevi

2.2 Tiyazoller

2.2.1. Tiyazoller hakkında genel bilgi

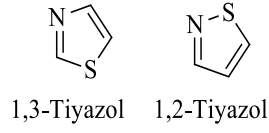
Tiyazol halka sistemi ilk kez Hantzsch ve Weber tarafından 1887 yılında tiyofen serisinin piridini olarak tanımlanmıştır [33]. Tiyazoller yapılarında N ve S içeren, kapalı formülleri $(CH)_3NS$ olan, 5 üyeli heterosiklik yapılardır. Her ne kadar 5 üyeli olsalar da, tiyazol halka sistemi; kaynama noktası, bazlık derecesi, suda çözünürlük, reaktivite, elektrofilik moleküllere gösterdiği direnç gibi özellikler bakımından önemli ölçüde 6 üyeli piridin ve pirimidine benzer. Kaynama noktaları 116-118 °C'dir. Suda biraz çözünürler, eter ve alkolde iyi çözünürler [34]. Bunun dışında bu özellikler bakımından tiyofen, furan, oksazol ve pirol gibi 5 üyeli halkalardan oldukça farklıdır [35]. Tiyazol halkasının, piridin halkasının 3. ve 4. konumundaki C atomlarının S atomuyla yer değiştirmesi sonucu 5'li bir halka sistemi oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sebeple tiyazoller aktivite bakımından da piridin ile benzer özellikler göstermektedir.

Tiyazol halkasında kükürt (S) atomunun eşleşmemiş elektronları Huckel kuralına göre ihtiyaç duyulan 6π elektronunu tamamlar ve yapının aromatik olmasını sağlar. Şekil 2.16'da tiyazol halka sisteminin rezonans yapıları verilmiştir [36].

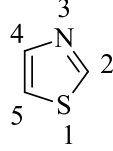


Şekil 2.16. Tiyazol halkasının rezonansı [34]

Tiyazol halkası teorik olarak 1, 2 ve 1,3 olmak üzere iki izomerle ifade edilebilir. Ancak günümüzde yalnızca 'tiyazol' denildiğinde bu, 1,3-tiyazolü karşılamaktadır (Şekil 2.17.). Halka numaralandırma yöntemlerinden Chemical Abstracts'a göre olan yöntem; kükürt atomuna birinci konum verilip başlandıktan sonra azot atomuna önce ulaşılacak şekilde etmektedir. Bu durumda kükürt 1 numarayı ve azot 3 numarayı alacak şekilde aşağıdaki gibi numaralandırılma yapılı (Şekil 2.18.) [37].



Şekil 2.17. 1,3-Tiyazol ve 1,2-tiyazol



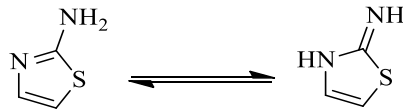
Şekil 2.18. Tiyazol halka numaralandırılması

Tiyazoller asidik koşullar altında N atomundan protonlanırlar (Şekil 2.19.) [34, 38]



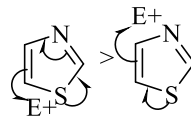
Şekil 2.19. Tiyazol halkasının protonlanması [34]

2-Aminotiyazoller tautomerik yapıdan dolayı imin gibi davranabilirler. Şekil 2.20.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.20. Tiyazolün tautomerik yapısı

Elektrofilik atak tercihen 5. konumdaki C atomundan, nadiren de 4. konumdaki C atomundan gerçekleşebilir. Nükleofilik atak N ve S atomu arasındaki karbondan gerçekleşir. Ayrıca kuvvetli bir baz varlığında halka 2. pozisyondan deprotonene olur [39]. Şekil 2.21.'de tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği gösterilmiştir.

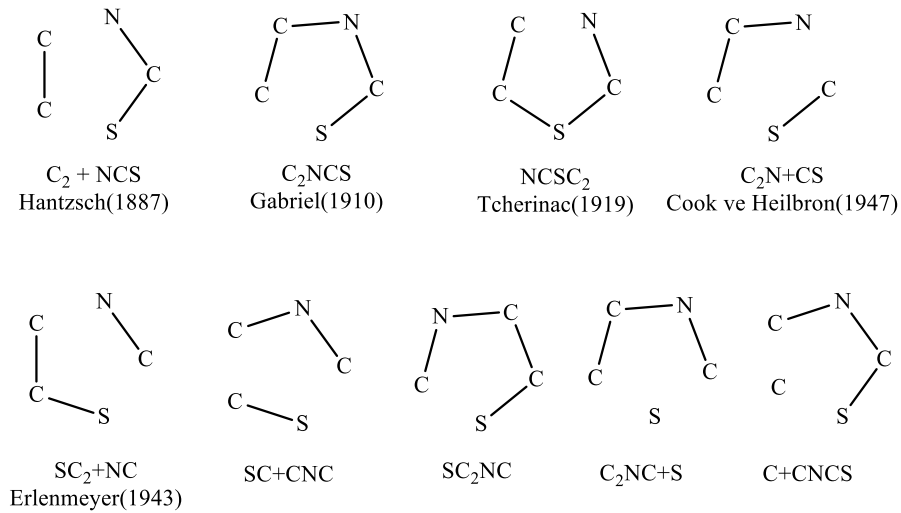


Şekil 2.21. Tiyazol halkasındaki elektron hareketliliği [39]

Tiyazol halkası düşük bazlık özelliğindedir. Ancak halkanın bazlık ya da asitlik derecesi halkaya farklı pozisyonlardan bağlanan süstitüentlerin özellikleriyle ilişkilidir. Halkaya elektron veren gruplar (-CH₃ gibi) halkanın nükleofilliğini ve bazlık gücünü artırırken, halkadan elektron çeken gruplar (-NO₂ gibi) halkanın bazlık gücünü azaltarak, elektrofil özellik kazandırır [34, 39].

2.2.2 Tiyazol halkasının genel sentez yöntemleri

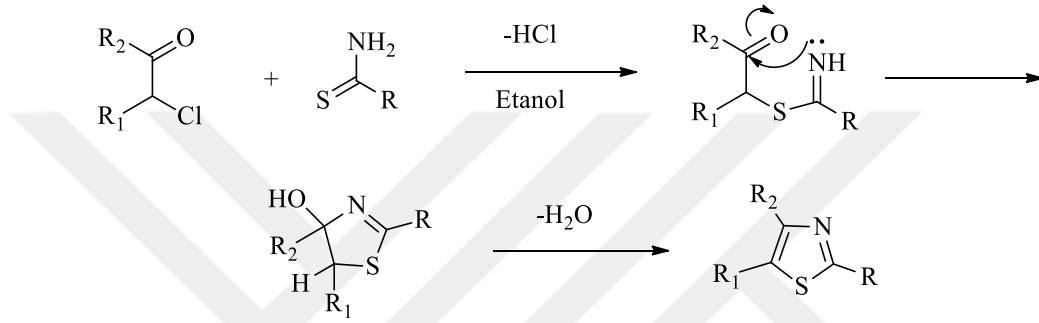
Tiyazol halkasının sentezi, 19. yüzyılın sonları ve 20. yüzyılın başlarında yapılan çalışmalar ile geliştirilmiştir. Hala geçerliliğini koruyan sentez yöntemlerinin en önemlisi, Hantzsch ve Weber tarafından 1887'de gerçekleştirilmiştir [33]. Prop ve arkadaşları tarafından tiyazollerin ilk türevlendirmesi yapılmış ve 2-aminotiyazol elde edilmiştir [40]. Bu sentezin ardından, 1910 yılında Gabriel tarafından Robinson-Gabriel yönteminin farklı bir uygulamasıyla tiyazol sentezlenmiştir. Daha sonra 1919 yılında Tcherinac tarafından α -tiyosiyanatoketonların siklizasyonu ile tiyazol sentezlenmiştir [41]. Erlenmeyer, merkaptoketon bileşiği ile nitrillerin reaksiyonundan yine tiyazol sentezi yapmıştır. 1949'da Cook ve Heilbron, α -aminonitril ve α -aminoamitler ile karbondisülfürün reaksiyonundan tiyazol sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.22.) [42].



Şekil 2.22. Tiyazol halkası oluşumunun bağ şeması

2.2.2.1. Hantzsch yöntemi

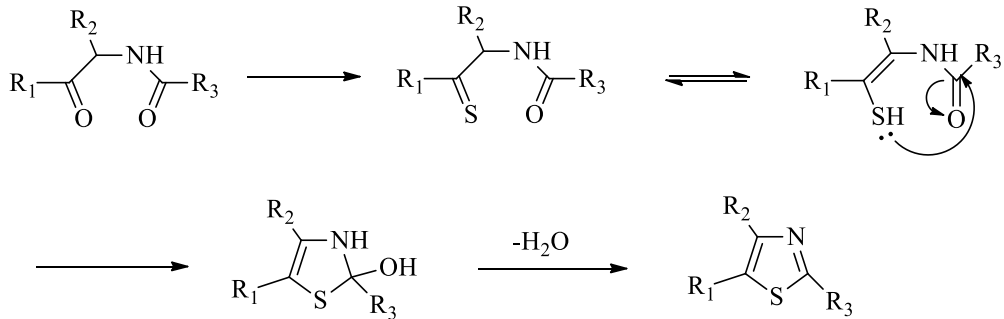
Bu yöntemde α -halokarbonil bileşikleri tiyoamid, tiyoüre, tiyosemikarbazit ve benzeri bileşiklerle kondenzasyona sokularak tiyazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.23). Alifatik ketonların halojenlerle reaksiyonu sonucu monosüstitüe haloketonlar elde edilir. α -halokarbonil bileşikleri de, karbonil türevlerinin değişik yöntemlerle halojenlenmeleriyle elde edilirler [43].



Şekil 2.23. Hantzsch tiyazol sentezinin genel gösterimi

2.2.2.2. Gabriel yöntemi

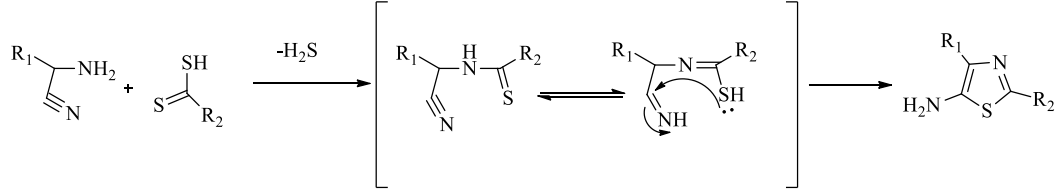
2. Konum, 5. konum ya da her iki konumda da aril, alkil ya da alkoksi taşıyan tiyazol halkaları sentezlemek için kullanılan yöntemdir. α -açilamino ketonlar P₂S₅ ile reaksiyona girerek tiyazollerini oluşturur (Şekil 2.24.) [44].



Şekil 2.24. Gabriel sentezinin genel gösterimi

2.2.2.3. Cook-Heilbron yöntemi

Sübstitüe 2-aminotiyazol sentezlemek için yaygınlıkla kullanılan bir yöntemdir. α -Aminonitriller; ditiyo asitler, esterler, karbon disülfür, karbonil disülfür ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyona girerek 5-aminotiyazollerini oluşturur (Şekil 2.25.) [38].

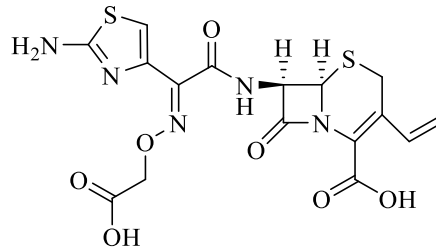


Şekil 2.25. Cook – Heilbron tiyazol sentez şeması

2.2.3. Tiyazol içeren bileşikler

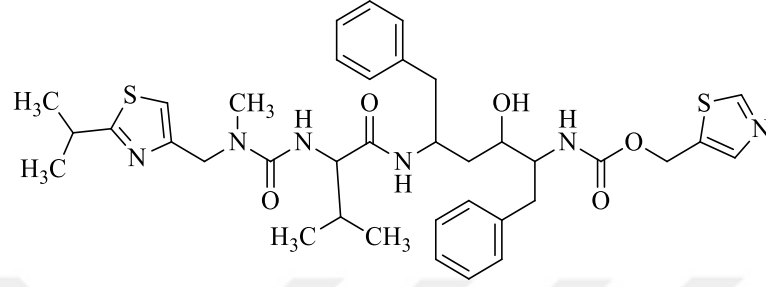
Tiyazoller heterosiklik kimyada, ilaç keşfi ve dizaynında çok önemli bir iskelettir. Farklı farmakolojik aktivitelere sahip birçok aktif molekülün yapısında tiyazol halkası bulunur. Günümüzde kullanılmakta olan ilaçlardan; ravukonazol (antifungal), famotidin, nizatidin, ebrotidin (antihistaminik), pramipeksol (anti-parkinson), klometiyazol (hipnotik-sedatif), meloksikam, sudoksikam (anti-inflamatuvar), sülfatiyazol (antibakteriyel), bleomisin, tiazofurin (antikanser) tiyazol halka sistemi içermektedirler [45].

Tiyazol halka sisteminin, penisilin yapısında yer aldığı öğrenilmesi, antimikrobiyal etki çalışmalarının yapılmasını sağlamıştır. Günümüzde kullanılmakta olan üçüncü kuşak sefepim, seftriakson, sefiksim, seftazimit gibi geniş spektrumlu sefalosporinler tiyazol halkası içermektedir (Şekil 2.26.).



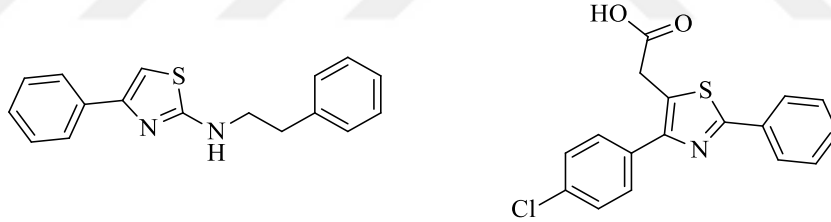
Şekil 2.26. Antimikrobiyal etkisi test edilen sefiksim molekülü

Son yıllarda da bir çok farklı tiyazol türevi sentezlenmiş ve farklı biyolojik aktiviteler bulunmuştur [34]. Ritonavir (Şekil 2.27.) molekülü anti-HIV olarak kullanılmaktadır [46].



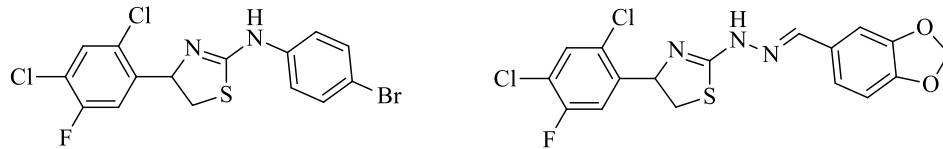
Şekil 2.27. Ritonavir molekülü

Fanetizol ve Fentiazak molekülüleri (Şekil 2.28.) antiinflamatuvar ajan olarak kullanılmaktadır [47, 48].



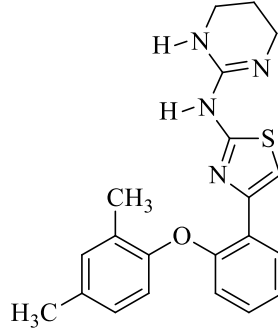
Şekil 2.28. Fanetizol ve fentiazak molekülü

Ayrıca Karegoudar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Şekil 2.29'da verilen molekül, ratlarda ibuprofene karşı değerlendirilmiş ve etkili bulunmuştur [49].



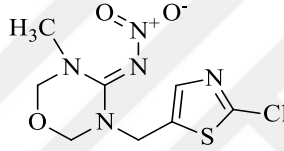
Şekil 2.29. Anti-inflamatuvar etkileri test edilen tiyazol türevleri

Abafungin (Şekil 2.30.) molekülü antifungal ajan olarak kullanılmaktadır [50].



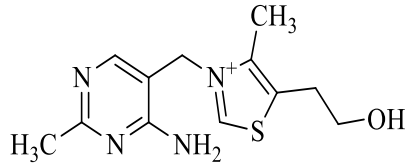
Şekil 2.30. Abafungin molekülü

Tiyametoksam (Şekil 2.31.) molekülü insektisit olarak kullanılmaktadır [50].



Şekil 2.31. Tiyametoksam molekülü

Vitamin B1 (tiyamin) (Şekil 2.32.) molekülünün yapısında tiyazol halkası bulunur [47]. Tiyamin suda çözünen bir vitamindir. Vitamin B1 molekülü metabolizma sırasında karbonhidratlardan vücuda enerji sağlanmasına yardımcı olur. Ayrıca asetilkolin gibi nörotransmitterlerin sentezinde rol alarak sinir sisteminin normal fonksiyonlarını yerine getirmesine yardım eder [51].



Şekil 2.32. Vitamin B1 (tiyamin) molekülü

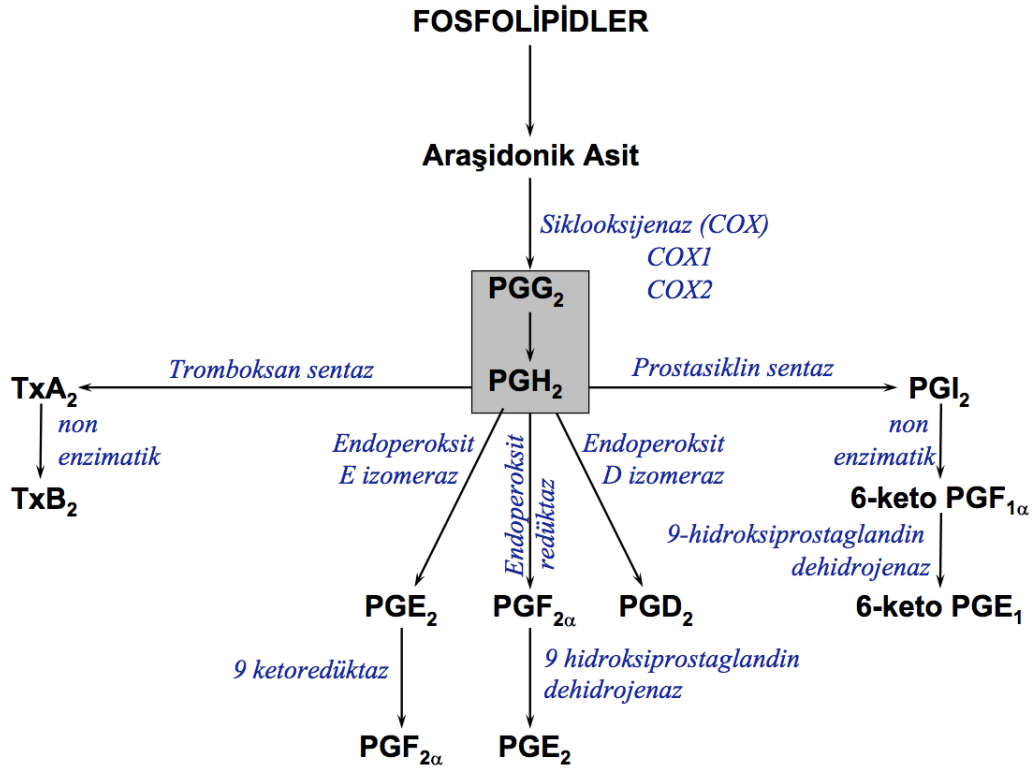
2.3. Anti-İnflamatuvar İlaçların Etki Mekanizmaları

İnflamasyon, canlı dokuların yaralanmaya karşı oluşturdukları tepki olarak isimlendirilir ve sonucunda hücre içerisinde pek çok değişiklik meydana gelmektedir. Bunlardan bazıları; enzim aktivasyonu, mediyatör salınımı, sıvı ekstrasvazasyonu, hücre göçü, doku parçalanması ve onarımıdır. İnflamasyon bölgesinde genelde prostaglandin sentezi artmaktadır. Proinflamatuvar kimyasallar olan prostaglandinler (PGE_2 , PGI_2 , PGF_{2a}) ve bunlardan oluşan prostasiklin (PGI_2) ve tromboksanlar (TXA_2) siklooksijenaz (COX veya PGH_2 sentaz) için substrat olan araşidonik asidi serbest bırakan fosfolipaz A_2 ile aktive edilmektedir. (Şekil 2.33.). Prostaglandinlerin insan vücudundaki fonksiyonu ateş oluşumu, ağrı algılanması, duktus arteriyozusun kapanması ile vasküler trombozdan kistik fibrozis tedavisine kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir. Prostaglandin E_2 gibi bazı belirli prostaglandinler lokal kan akımını, kapiller geçirgenliği arttırarak ve histamin ile bradikininin etkilerini potansiyelize ederek, lokal eritem ve ödemin oluşmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda PGE_2 , güneş yanığından kronik artrit kadar değişiklik gösterebilen ve inflamatuvar koşullarda saptanan baskın eikozanoid olarak da bilinmektedir. [52].

Vazodilatasyon, iltihaplanmış dokulara doğru kan akışını arttırmakta ve bu durum, bradikinin ve histamin gibi vasküler geçirgenliği arttıran ajanlardan kaynaklanan sıvı ekstrasvazasyonunu arttırmaktadır (ödem) [53]. Prostaglandin E_2 aynı zamanda iltihap ağrısı üretmek için diğer mediatörler ile sinerjik olarak hareket etmektedir; doğrudan bir ağrı üretme etkinliğine sahip olmamasına rağmen, afferent sinir uçlarındaki reseptörleri bradikinine ve histamine duyarlı hale getirmektedir [54]. Ayrıca güçlü bir piretik ajan olarak bilinen PGE_2 , bakteriyel ve viral infeksiyonlarda interlökin-1'in (IL-1) salınımıyla üretilmeye başlamakta ve bu durum ateş oluşumuna neden olmaktadır [55].

İnflamatuvar lezyonlarda diğer birçok COX ürünü de tespit edilmiştir. Bunlar arasında PGF_{2a} , PGD_2 , prostasiklin (6-keto- PGF_{1a} olarak) ve tromboksan A_2 (TXA_2 ; TXB_2 olarak) bulunmaktadır. Prostasiklin inflamatuvar bulgular açısından bakıldığında bu ürünlerin en önemlisidir, çünkü güçlü bir vazodilatatördür ve PGE_2 'den daha güçlü bir hiperaljezik ajandır. Bu nedenle PGE_2 ve prostasiklin, ağrı ve inflamatuvar eritem gelişimine katkı sağlamaktadır [56].

Needleman ve arkadaşlarının, insan monositlerinde yaptığı *in vitro* çalışmalarda ve fare peritoneal makrofajlarla yaptığı *in vivo* çalışmalarda bakteriyel endotoksin tarafından COX aktivitesinin önemli ölçüde arttığını keşfetmesiyle, inflamasyon çalışmaları yeni bir boyut kazanmıştır [57]. COX aktivitesinin ciddi miktarda artması bu proteinin *de novo* senteziyle ilişkilendirilmiş ve deksametazon tarafından protein artışı engellenmiştir [58].



Şekil 2.33. Araşidonik asit basamakları

2.4. COX Enzimi

2.4.1. Siklooksijenaz 1

Homojen ve enzimatik olarak aktif olan prostaglandin endoperoksit sentaz (PGHS), bir diğer adıyla COX, ilk olarak 1976 yılında izole edilmiştir [59]. Bu membrana bağlı hemo- ve glikoprotein; 71 kDa molekül ağırlığına sahiptir ve prostanoide oluşturan hücrelerin endoplazmik retikulumunda büyük miktarlarda bulunmaktadır [60]. Her iki döngüde de araşidonik asit, PGG₂'yi oluşturmak için 15-hidroperoksi grubunun katımını sağlar. PGG₂'nin hidroperoksi grubu, gerekli elektron

çiftini sağlamak için çok çeşitli bileşik kullanan bir peroksidaz ile PGH₂'nin hidroksi grubuna indirgenir (Şekil 2.33.) [61].

Picot ve arkadaşları, COX-1'in üç boyutlu yapısını belirleyerek COX araştırması alanına güçlü bir destek vermiştir. Enzim, hücre zarına göre bir monotopik düzendedir (yani, lipit çift tabakasının sadece tek bir yaprakçık kısmı ile entegredir). Bu iki işlevli enzim, üç bağımsız katlanma birimi içermektedir: epidermal büyüme faktörü benzeri alan, zar-bağlama motifi ve enzimatik alan. Peroksidaz ve siklooksijenaz aktivitesi alanları birbirlerine komşudur. Yapının sarmallarından üçü aktif bölgeye bir giriş kanalı oluşturmakta ve membrana yerleştirilen bu kanal, araşidonik asidin, iki tabakanın içinden geçerek lipit çift tabakasının içine ulaşmasını sağlamaktadır [62].

COX aktif bölgesi uzun, hidrofobik bir kanal şeklindedir. Picot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar, flurbiprofen gibi aspirine benzer ilaçların bazıları COX-1'i inhibe ettiğini göstermektedir [62]. Aspirin, COX-1'i Ser 530'un asetilasyonu ile geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe etmektedir ve böylece araşidonik asitin sterik engel sebebiyle Tyr 385'e girmesini engellemektedir [63]. Asetil-serin yan zinciri, COX-2'nin biraz daha geniş kanalında dönmekte ve böylece substratın aktif yöreye sınırlı bir şekilde de olsa erişimi sağlanmaktadır. Loll ve arkadaşlarına göre aspirin ya da salisilik asidin salisilat kalıntısı zayıf afinite ile Ser 530'un altındaki ikinci bir bağlama alanına bağlanmaktadır. Bu bölge için iki salisilat molekülünün benzer afinite oluşu, bazı sistemlerde salisilik asidin aspirin aktivitesi üzerindeki antagonistik etkisini açıklamaktadır. Bağlanma bölgesine karşı zayıf afinite göstermesi nedeniyle, salisilik asit kolaylıkla substrat fazlasıyla yer değiştirebilir ve bu nedenle düşük intrinsik siklooksijenaz inhibisyon aktivitesine sahiptir [64].

COX-1, dokuda yapısal olarak sentezlenmektedir ve belli hücrelerin normal aktivitesi ve homeostazının sağlanmasında görev almaktadır. Örneğin mide mukozasında bulunan COX-1, hücreleri mide asidinden korumaktadır. Böbrekteki COX-1'in böbrek işleyişine faydalı etkileri vardır ve normal kan pıhtılaşmasını düzenlemektedir. COX-1'in normal hücre aktivitesini düzenleyen prostaglandinleri sentezlemek gibi önemli bir işlevi vardır (Şekil 2.33.). COX-1 tarafından üretilen prostaglandinlerin organizmaya karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır. Normal koşullarda bu enzimin konsantrasyonu büyük oranda sabit kalmaktadır, ancak hormonlar veya büyüme faktörleri ile uyarılma sonucunda tepki olarak üretilen prostaglandinlerde 2-4 kat artışlar meydana gelmektedir [15, 16].

2.4.2. Siklooksijenaz 2

İkinci bir COX enzimini kodlayan genin varlığı, Xie ve arkadaşları tarafından tesadüfi olarak keşfedilmiştir [2, 67]. Bu yeni COX izoenzimi, yerleşik murin fibroblast hücrelerinde; serum, tetradekanoil phorbol asetat (TPA) veya forskolin tarafından indüklenmektedir [68, 69]. COX-2 geni evrimsel açıdan korunmuştur, tavuk ve fare COX-2 geni, insan COX-2 geni ile yüksek homoloji göstermektedir. [70]. Amino asit seviyesi bakımından, farklı kaynaklardan elde edilen COX-1 ve COX-2 enzimlerinin protein boyutları yaklaşık %80-90 oranında homoloji göstermektedir [71]. COX-2'nin aktif yoresi COX-1'den daha büyük olmasına ve substratların daha geniş bir yapı aralığı kabul edebilmesine rağmen her iki enzim 70 kDa'lık molekül ağırlığına ve araşidonik asit veya steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler) bağlanması için benzer bir aktif yöreye sahip olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, her iki enzim de dihomogamma-linolenik asidi hemen hemen eşit derecede iyi oksijenlendirdiğinden, alpha-linolenik, linoleik ve eikosapentaenoik asitler COX-1'e göre COX-2 için daha iyi substratlardır [72]. Yine her iki enzim de araşidonik asit metabolizması için benzer Km ve Vmax değerlerine sahiptir [73].

Aspirin COX-1 için oldukça seçici olmasına ve Ser 530'un asetilasyonu ile inhibisyon oluşturmamasına rağmen, yüksek dozları COX-2'de Ser 516 asetilasyonu gerçekleştirir [74]. Dinlenme hücrelerinde hiç veya çok az miktarda COX-2 bulunur. Kronik inflamasyonda, COX-2 proteininin düzeyleri, birçok hücre ve dokuda prostaglandinlere paralel olarak da artmaktadır. COX-2 geni, inflamasyon ve hücre büyümesi sırasında indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) genini de içeren bir birincil yanıt genleri ailesinden biri olabilir [75].

2.4.3. COX-2 selektif inhibisyonu

Farklı NSAİİ'ler, anti-inflamatuvar etki ettikleri dozlarda, mide tahrişleri gibi farklı istenmedik etkilere de neden olmaktadır. Bu durumun aydınlatılması yalnızca tek bir COX enziminin varlığı bilinirken mümkün olmamıştır. Bateman tarafından NSAİİ'lerin yan etkileri ile ilgili epidemiyolojik veri karşılaştırması yayınlanmıştır [76]. Üç farklı çalışmada, ibuprofen insanlarda en az yan etkiyi gösterirken, indometasin ve piroksikam kullanan hastalarda fazla yan etkiye rastlanmıştır (Tablo 2.1.).

Epidemiyolojik sonuçlar karşılaştırıldığında, yüksek COX-2/COX-1 oranlarının ciddi yan etkilerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Seçili NSAİİ'lerin akut GIS kanama oranları

NSAİİ	Kanama ve Perforaj	Akut gastrointestinal kanama	Bozulmamış hücrelerde COX-2/COX-1 IC ₅₀ oranı
İbuprofen	2,9	2	15
İndometazin	6,3	11,3	60
Piroksikam	18	13,7	250

İnflamasyon sırasında (COX-2 indüksiyonu yoluyla) prostaglandin sentezinin artması yakın zamanda aydınlatılmış olan bir mekanizmadır. COX-2'nin keşfedilişine kadar açıklanamayan diğer unsurlar ise; aspirin ve salisilatın anti-inflamatuvar etkisi ile asetaminofenin (parasetamol) etki mekanizması arasındaki farklardır. Salisilat, akciğer dokusundan hazırlanan siklooksijenaz enziminde aspirinden daha az aktiftir, ancak romatologlar, salisilatın, artrit baskılanmasında aspirin kadar güçlü olduğunu bildirmektedir [77, 78]. Bu durum Higgs ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile desteklenmektedir. Sıçandaki iltihaplı bölgeden alınan COX preparatının, salisilat ve aspirine karşı hemen hemen aynı duyarlılığa sahip olduğu bu çalışma ile kanıtlanmıştır [79]. Artık salisilatın, bazı hücre dizilerinde COX-2'nin inhibe edilmesinde aspirinin potensinin en azından yarısına sahip olduğunu bilinmektedir. Bu, akciğer homojenatlarında COX-1'e karşı nispeten düşük bir salisilat aktivitesi olduğunu düşündürmektedir [80, 81].

Asetaminofen antipiretik ve analjezik bir maddedir ancak az miktarda antiinflamatuvar aktiviteye de sahiptir. Çoğu siklooksijenaz preparatına karşı zayıf aktiviteye sahip olsa da, beyindeki prostaglandin sentezini azaltmada aktif rol oynar [82].

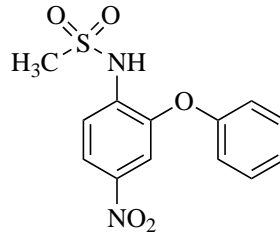
Aspirin şu anda romatizma ve artrit gibi kronik enflamatuvar durumlar için COX-1 üzerindeki güçlü inhibitör etkisinden dolayı tercih edilmemektedir [83, 84]. Düşük doz aspirin 75 mg/gün olarak önerilirken, akut ve acil durumlarda 325 mg/gün'e kadar doz uygulanabilmektedir.

2.4.4. Bazı selektif COX-2 inhibitörleri

COX-2'nin keşfi, bu enzimin seçici inhibitörlerinin araştırılmasına sebep olmuştur.

2.4.6.1. Nimesulid

Nimesulid 1974'te Belçika ve ABD'de patent aldıktan sonra günümüzde birçok Avrupa ülkesinde inflamatuvar durumlarla ilişkili bir ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. 1981 ve 1984 yılları arasında insanlardaki akut ve kronik inflamasyonda kullanımı için gerçekleştirilen sınırlı klinik çalışmalarda, plasebodan daha etkili olduğu görülmüştür veya yerleşik NSAİİ'lere benzer anti-inflamatuvar aktivite göstermiştir [85–87]. Epidemiyolojik veriler, anti-inflamatuvar dozlarda uzun süreli terapötik kullanımın (günde iki kez 100 mg) plasebodan daha ciddi gastrointestinal semptomlara neden olmadığını düşündürmektedir [88]. Bu olağandışı profil, nimesulidin seçici bir COX-2 inhibitörü olduğu bildirildiğinde anlaşılabilir hale gelmiştir. Hücre sistemlerimiz, COX-2'nin COX-1'e oranını 0,1 olarak vermektedir, bu durum vücudumuzun COX-1 enziminden ziyade COX-2'nin inhibisyonu için kesin seçicilik gösterildiğini kanıtlar niteliktedir (Şekil 2.34.).

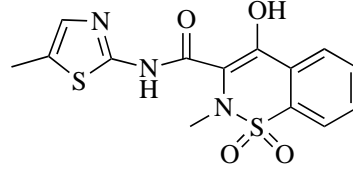


Şekil 2.34. Nimesulid molekülü

2.4.6.2. Meloksikam

Meloksikam, insan rekombinant enzimlerinde yaklaşık 0,01 olan bir COX-2/COX-1 oranına sahiptir ve kobay farelerde makrofajlarda yaklaşık 0,33 olan seçici bir COX-2 inhibitörüdür [75, 76]. İlaç, mide mukozasında ve böbreklerde prostaglandinlerin sentezini sadece zayıf bir şekilde etkileyen dozlarda farelerde etkili

bir adjuvan artrit inhibitörüdür [66]. Meloksikam dünya çapında birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır ve COX-2 seçici inhibitör olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.35.).



Şekil 2.35. Meloksikam molekülü

2.4.6.3. 1, 2-Diarilsiklopentan türevleri

Needleman ve arkadaşları, COX-2'e karşı COX-1'e oranla 1000 kat daha aktif inhibitörler sentezlemişlerdir [77]. Prototipleri SC 58125, sıçan pençesinin carrageenin kaynaklı ödemi, sıçan carrageenin-enjekte edilen hava kesesi ve sıçan adjuvanı ile indüklenen artrit gibi çeşitli kronik enflamasyon modellerinde etkili bir anti-enflamatuar ajan olarak ortaya çıkmıştır [78]. *In vitro* seçicilikleri, trombositlerde COX-1'e karşı ve IL-1 ile uyarılmış fibroblastlarda COX-2'ye karşı test edilmiştir. IC₅₀, COX-2 için 0,09 ve COX-I için > 100 µM olduğundan, COX-2'nin seçiciliği yaklaşık olarak 1400 kat kadardır [79]. Anti-enflamatuar dozlardan daha yüksek olmasına rağmen, SC 58125 midede PGE₂ sentezini inhibe etmemiştir veya gastrik ülserasyona neden olmamıştır. Benzer deneysel koşullar altında, aspirin %55 oranında mide ülseri ve %15 oranında insidansa neden olmuştur. SC 58125'in yüksek dozlarında renal prostaglandin oluşumunda hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.

DuP 697'nin, ED₅₀ 0,18 mg/kg'lık dozda sıçan adjuvanın indüklediği artrit modelinde güçlü bir anti-enflamatuar ilaç olduğu bildirilmiştir [80]. Mide ülserlerine neden olmamış veya 400 mg/kg'a kadar olan dozlarda böbrek kan akımını değiştirmemiştir.

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-Aminotiyazol	: Sigma-Aldrich
Aseton	: Merck
Benzen	: Merck
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Sigma-Aldrich
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich
2-Bromo-4'-floroasetofenon	: Sigma-Aldrich
Dimetilformamit	: Merck
Etanol	: Merck
Etilasetat	: Sigma-Aldrich
Hidroklorik asit	: Sigma-Aldrich
Kloroasetilklorür	: Sigma-Aldrich
Kloroform	: Merck
Fenilizotiyosiyanat	: Sigma-Aldrich
4-Metilfenilizotiyosiyanat	: Sigma-Aldrich
4-Metoksifenilizotiyosiyanat	: Sigma-Aldrich
Metanol	: Merck
Potasyum karbonat	: Sigma-Aldrich
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich
Sodyumbikarbonat	: Sigma-Aldrich
Trietilamin	: Sigma-Aldrich
Ürotropin	: Sigma-Aldrich
COX (ovine/human) Inhibitor Screening Assay Kit	: Cayman, ABD

3.2. Kullanılan Cihazlar

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

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

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

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

Kütle Spektrometresi (MS): Shimadzu LCMS-IT-TOF system (Shimadzu, Tokyo, Japan).

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

3.3. Kullanılan Moleküler Modelleme Programları

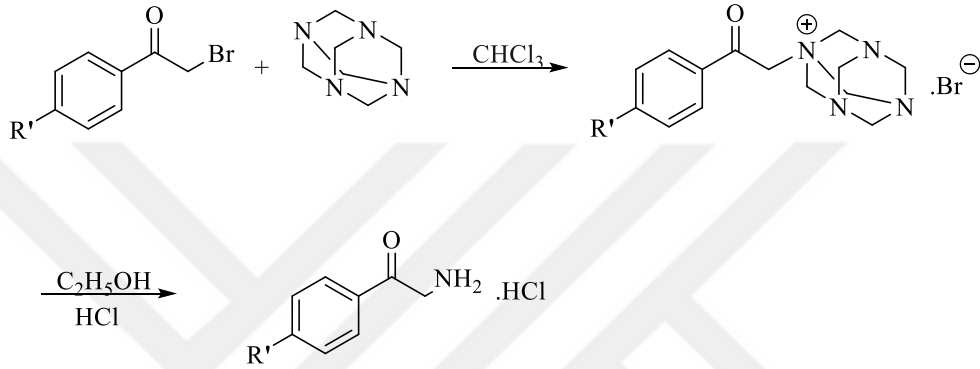
Protein yapısı, docking işlemlerinde kullanılan GRID dosyalarının hazırlanması ve çeşitli algoritmalarla gerçekleştirilen docking ve skora işlemleri Maestro (Schrodinger Inc, ABD) yazılımı ve ilgili alt üniteleri ile gerçekleştirilmiştir. Etkileşimin doğasının ve olasılıklarının incelenmesine ait grafikler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

4. YÖNTEMLER

4.1. Genel Sentez Yöntemleri

4.1.1. Başlangıç maddelerinin elde edilmesi

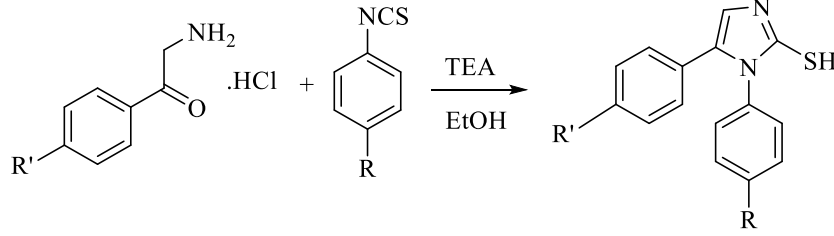
4.1.1.1. 2-Amino-4'-süstitüeasetofenon hidroklorür türevlerinin sentezi (YÖNTEM A)



Şekil 4.1. 2-amino-4'-süstitüeasetofenon hidroklorür türevlerinin sentezi

Henry ve arkadaşlarının çalışmasına göre; toz halinde heksametilentetraamin (0,67 mol) kloroform ile termometre ile sürekli sıcaklık kontrolünde oda sıcaklığında birkaç dakika karıştırıldı. Daha sonra üzerine 2-bromo-4'-süstitüeasetofenon türevi porsiyonlar halinde eklendi. Karışım 50-52 °C sıcaklıkta 4 saat ısıtıldı ve sonra 30 °C'de süzülerek alındı. Önce etanol sonra su ile yıkanan madde kuruduktan sonra %95'lik etanol (175 ml) ve konsantre HCl (85 ml) içinde 16 saat karıştırıldı ve süzülerek alındı. Süzüntü suya yıkandıktan sonra süzüldü ve vakum etüvünde kurutuldu (Şekil 4.1.) [92].

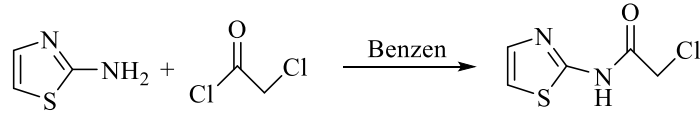
4.1.1.2. 1,5-Disübstitüe fenil-1H-imidazol-2-tiyol türevi sentezi (YÖNTEM B)



Şekil 4.2. 1,5-disübstitüefenil-1H-imidazol-2-tiyol türevi sentezi

Yöntem B, Markwald sentez prosedürü modifiye edilerek gerçekleştirildi 2-Amino-1-(4'-sübstitüefenil)etan-1-on hidroklorür türevi (0,025 mol) ve 4-sübstitüe fenilizotiyosiyanat türevi (0,025 mol) etanol (30-50 ml) içerisinde karıştırırken, üzerine trietilamin (2,5 g, 0,025 mol) damlalar halinde eklendi. Karışım 2-4 saat boyunca ısıtıldı ve karıştırıldı. Soğuduktan sonra oluşan katı ürün süzülerek alındı ve etanolden kristallendirildi (Şekil 4.2.) [93].

4.1.1.3. 2-Kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid sentezi (YÖNTEM C)

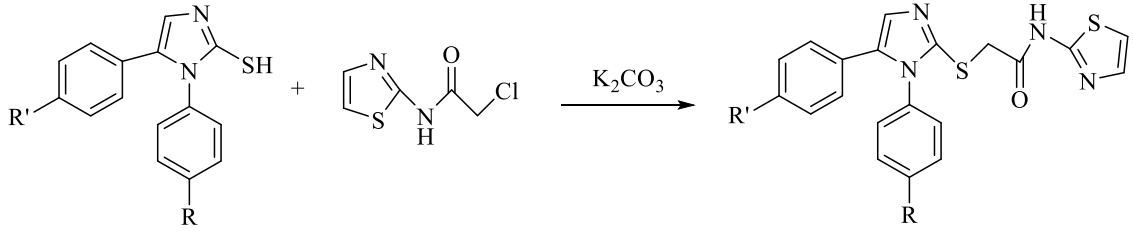


Şekil 4.3. 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid sentezi

Kuru benzenli 2-aminotiyazol (0,02 mol) çözeltisine, kuru benzende (7,5 ml) soğutulmuş kloroasetil klorür (0,033 mol) çözeltisi damlalar halinde eklendi. Karışım 80 °C'deki su banyosunda 3 saat karıştırıldı. Daha sonra benzen ve fazla kalan kloroasetil klorür distile edilerek uzaklaştırıldı. Kalıntı, sulu sodyum bikarbonat (%5 w/v) ve ardından soğuk su ile yıkandı. Ham ürün kurutuldu ve etanolden kristallendirildi (Şekil 4.3.) [94].

4.1.2. Sonuç bileşiklerinin elde edilmesi

4.1.2.1. 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]-N-tiyazol-2-il asetamid türevi sentezi (YÖNTEM D)



Şekil 4.4. 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1H-imidazol-2-il)tiyo]-N-tiyazol-2-il asetamid türevi sentezi

Eşdeğer mol miktarında alınan 2-merkaptto-1,5-disübstitüefenil-imidazol türevi (0,5 g, 0,002 mol), 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamid türevi ve potasyum karbonat 5-8 saat boyunca aseton içerisinde soğukta karıştırıldı. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildi ve balonda kalan aseton evapore edildi. Katı ürün su ile yıkandı, süzüldü ve kurutuldu. Daha sonra etanolden kristallendirildi (Şekil 4.4) [95].

4.2. COX-1 ve COX-2 Enzim Aktivitesi

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

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

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

Enzim inhibisyon deneyi, kit “COX Fluorescent Inhibitor Screening Assay Kit (Cayman, 700100)” üretici firmanın talimatları doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve maddelerin enzim inhibisyonları multimod mikropłaka okuyucuda 530-540 nm'lik bir eksitasyon dalga boyu ve 585-595 nm'lik bir emisyon dalga boyu ile ölçülmüştür. Maddelerin 10 µM'lık konsantrasyondaki enzim inhibisyonları kit içerisinde çıkarılan standartlara (COX-1 için SC-560, COX-2 için DuP-697) göre kıyaslanarak hesaplanmıştır [96].

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

4.3. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

4.3.1. Erime noktası tayini

Elde edilen bileşiklerin erime derecelerinin tayini, Stuart Melting Point Apparatus SMP30 ile yapılmıştır. Tüm maddeler ucu kapalı kapiller boruların içersine 0,5 cm yüksekliğine kadar toz halinde eklenmiş ve MP90 dijital erime derecesi tayini cihazında maddelerin erime noktaları tespit edilmiştir.

4.3.2. Kromatografik analizler

Elde edilen bileşiklerin İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) analizleri, etil asetat:petrol eteri (3:1) solvan sisteminde, Thin Layer Chromatography (TLC) Silica gel 60 F₂₅₄ alüminyum plaklarına uygulanarak, 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV lambalar altında yapılmıştır.

4.3.3. IR spektrumlarının alınması

Agat havanda toz haline getirilen bileşikler etüvde kurutulduktan sonra Perkin Elmer Spektrum Two FTIR Spektrofotometresi yardımıyla bileşiklerin infrared (IR) spektrumları elde edilmiştir.

4.3.4. ¹H-NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, yaklaşık 10 mg kadar maddenin dimetilsülfoksit (DMSO)-*d*₆ içindeki çözeltisinde çözülmesi ve internal standard

tetrametilsilan (TMS) eklenmesi ile Bruker 300 MHz FT-NMR Spektrofotometresi kullanılarak elde edilmiştir.

4.3.5. ¹³C-NMR spektrumlarının alınması

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, Bruker 75 MHz UltraShield NMR spektrometre cihazı kullanılarak elde edilmiştir.

4.3.6. Kütle spektrumlarının (MS) alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, Shimadzu LCMS-IT-TOF system (Shimadzu, Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak elektron sprey yöntemiyle (ESI) alınmıştır.

4.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmaları sırasında, X-ray kristal yapısı olarak, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) protein veri bankası içeriğinde yer alan "Selektif bir inhibitör SC-558 ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 2 yapısı" (Pdb ID; 1CX2) ve "Selekoksisib ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 1 kristal yapısı"na (Pdb ID; 3KK6) ait kristallografik veriler PDB formatında kaydedilmiş ve genel kullanıma sunulmuştur [89–91].

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

4.4.1. Kullanılacak ligand setin hazırlanması

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

4.4.2. Kullanılacak hedefin hazırlanması

Protein veri bankası içeriğinden “Selektif bir inhibitör SC-558 ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 2 yapısı” (Pdb ID; 1CX2) ve "Selekoksisib ile kompleks halde bulunan siklooksijenaz 1 kristal yapısı" (Pdb ID; 3KK6) na ait kristalografik veriler PDB formatında indirilmiştir [90, 97, 98]. Takiben Maestro (Schrodinger Inc, USA) programının altında bulunan “protein preparation wizard” yardımıyla yapının hidrojenleri eklenmiş ve bağ yapıları program yazılımına uygun olarak tekrar düzenlenmiştir. Rotasyona açık olan amino asitlerin uygun yan zincir pozisyonları ve olası protein içi H bağlar belirlendikten sonra tüm yapının hidrojenleri Optimized Potentials for Liquid Stimulations (OPLS) 2005 enerji parametreleri kullanılarak minimize edilmiştir.

4.4.3. Aktif yöreye ait GRID lerin hazırlanması

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

4.4.4. Docking ve skortlama

Daha önce hazırlanmış ligandların optimize edilmiş GRID dosyası yardımı ile Maestro (Schrodinger Inc), Glide-docking ara yüzü kullanılarak HTVS ve XP formunda dock edilmiştir. Her basamakta skortlama, maksimum docking ve maksimum e-model skorları ile ölçümlenmiş, artan sırada düzenlenmiş ve pozlar incelenmiştir. Son basamakta biyolojik aktivitesi belirlenmiş maddeye ait seçilen poz ve hazırlanmış protein yapısı pdb uzantısı ile kaydedilmiştir.

4.4.5. Etkileşim grafikleri ve şekillerin hazırlanması

Docking işlemi sırasında kaydedilen pdb dosyaları MOE (Chemical Computing Group Inc., Kanada) yazılımı yardımıyla tekrar açılmış ve olası bozulmalara karşın kontrol edilmiştir. Daha sonra modül ile kullanılabilen bir özel yazılım olan “Ligand-receptor contacts (visualization+scoring) SVL” yardımıyla ligand-aktif yöre arası

etkileşim olasılıkları ve mesafe hesapları yapılmış ve yorumlanmıştır. Hesaplamalar sonucunda oluşan grafikler ve etkileşimler, yüksek çözünürlüklü resim formatında kaydedilerek metin içeriğine yerleştirilmiştir.

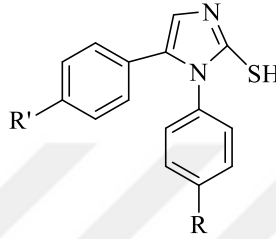


5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid bileşikleri ile 1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-tiyol türevleri reaksiyona sokularak yeni türevler sentezlenmiştir.

5.1. Başlangıç Maddelerinin Eldesi

5.1.1. 1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-tiyol türevlerinin eldesi



Şekil 5.1. 1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-tiyol türevleri ana halka yapısı

Tablo 5.1. 1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-tiyol türevleri

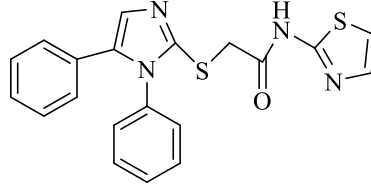
R'	R	Yöntem
H	H	Yöntem B
OCH ₃	H	Yöntem B
F	H	Yöntem B
H	CH ₃	Yöntem B
OCH ₃	CH ₃	Yöntem B
F	CH ₃	Yöntem B
H	OCH ₃	Yöntem B
OCH ₃	OCH ₃	Yöntem B
F	OCH ₃	Yöntem B

5.1.2. 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid eldesi

2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamid bileşikleri YÖNTEM C kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 4.3.).

5.2. Sonuç Bileşiklerin Eldesi

5.2.1. 2-((1,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 1)



Şekil 5.2. Bileşik 1

Bileşik 1; 1,5-difenil-1*H*-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il) asetamit (0,35 g) ve potasyum karbonat (0,27 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 392,50

Verim: %73

Erime noktası: 226,5 °C

Elemental analiz (C₂₀H₁₆N₄OS₂)

Hesaplanan: C: 61,20 H: 4,11 N: 14,27 O: 4,08 S: 16,34

Bulunan: C: 61,22 H: 4,10 N: 14,25 O: 4,09 S: 16,34

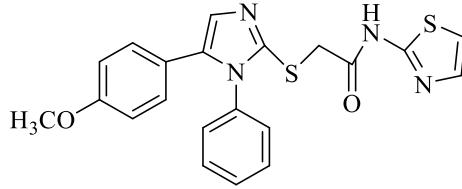
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3056 (R-C=C-H), 2938 (R-CH₂), 1682 (C=O), 1558 (C=C), 1156 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 4.11 (2H, s, CH₂), 7.07-7.10 (2H, m, Ar-H), 7.19-7.23 (4H, m, Ar-H), 7.29-7.32 (2H, m, tiyazol C_{4,5}-H), 7.34 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.49 (4H, d, *J*: 9, Ar-H), 12.41(1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.14, 127.57, 127.81, 128.35, 128.59, 128.93, 129.59, 129.72, 130.07, 135.51, 136.16, 138.20, 143.70, 158.29, 166.97

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₀H₁₆N₄OS₂ için hesaplanan 392,08; bulunan 393,0828 (M+1)

5.2.2. 2-((5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 2)



Şekil 5.3. Bileşik 2

Bileşik 2; 5-(4-metoksifenil)-1-fenil-1H-imidazol-2-iyol (0,002 mol, 0,5g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,31 g) ve potasyum karbonat (0,25 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözündükten sonra soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 422,52

Verim: %68

Erime noktası: 201,1 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₈N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 59,70 H: 4,29 N: 13,26 O: 7,57 S: 15,18

Bulunan: C: 59,71 H: 4,30 N: 13,25 O: 7,55 S: 15,19

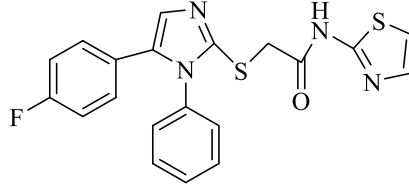
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3075 (R-C=C-H), 2940 (R-CH₂), 1678 (C=O), 1496 (C=C), 1250 (C-O), 1175 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 3.69 (3H, s, OCH₂), 4.08 (2H, s, CH₂), 6.81 (2H, d, J: 9, 5-fenil C_{3,5}-H), 7.01 (2H, d, J: 9, 1-fenil C_{2,6}-H), 7.22-7.30 (4H, m, tiyazol C_{4,5}-H, Ar-H), 7.46-7.49 (4H, m, imidazol C₄-H, Ar-H), 12.42 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.14, 114.42, 121.96, 127.72, 128.41, 129.17, 129.64, 130.00, 135.48, 136.20, 138.20, 142.76, 158.28, 159.05, 167.02

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₁₈N₄O₂S₂ için hesaplanan 422,09; bulunan 423,0938 (M+1)

**5.2.3. 2-((5-(4-florofenil)-1-fenil-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit
(Bileşik 3)**



Şekil 5.4. Bileşik 3

Bileşik 3; 5-(4-florofenil)-1-fenil-1H-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,33 g) ve potasyum karbonat (0,26 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 410,49

Verim: %78

Erime noktası: 209,6 °C

Elemental analiz (C₂₀H₁₅FN₄OS₂)

Hesaplanan: C: 58,52 H: 3,68 F: 4,63 N: 13,65 O: 3,90 S: 15,62

Bulunan: C: 58,50 H: 3,67 F: 4,64 N: 13,63 O: 3,92 S: 15,64

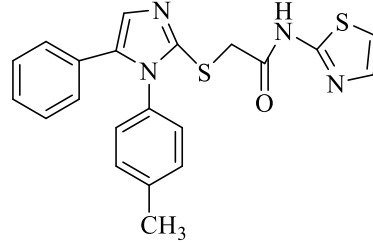
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3059 (R-C=C-H), 2908 (R-CH₂), 1678 (C=O), 1493 (C=C), 1138 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 4.11 (2H, s, CH₂), 7.08-7.12 (4H, m, Ar-H), 7.22 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 7.29-7.32 (3H, m, tiyazol C_{4,5}-H, imidazol C₄-H), 7.49 (4H, d, *J*: 9, Ar-H), 12.41 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 115.79, 116.08, 126.12, 126.16, 128.36, 128.57, 129.78, 129.89, 130.10, 134.57, 135.95, 138.18, 143.63, 158.31, 160.20, 163.45, 166.96

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₀H₁₅FN₄OS₂ için hesaplanan 410,07; bulunan 411,0735(M+1)

5.2.4. 2-((5-fenil-1-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 4)



Şekil 5.5. Bileşik 4

Bileşik 4; 5-fenil-1-(4-metilfenil)-1H-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,33 g) ve potasyum karbonat (0,26 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 406,52

Verim: %76

Erime noktası: 220,8 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₈N₄OS₂)

Hesaplanan: C: 62,05 H: 4,46 N: 13,78 O: 3,94 S: 15,77

Bulunan: C: 62,03 H: 4,47 N: 13,79 O: 3,96 S: 15,75

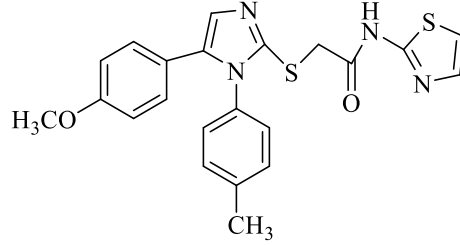
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3068 (R-C=C-H), 2939 (R-CH₂), 1677 (C=O), 1565 (C=C), 1160 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.35 (3H, s, 1-fenil C₄ CH₃), 4.09 (2H, s, CH₂), 7.10 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.16-7.29 (8H, m, tiyazol C_{4,5}-H, Ar-H), 7.32 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.49 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 12.41 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 127.56, 127.77, 128.08, 128.51, 128.95, 129.67, 130.53, 133.58, 135.51, 138.18, 139.31, 143.83, 158.32, 167.01

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₁₈N₄OS₂ için hesaplanan 406,09; bulunan 407,0983 (M+1)

5.2.5. 2-((5-(4-metoksifenil)-1-(4-metil)-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 5)



Şekil 5.6. Bileşik 5

Bileşik 5; 5-(4-metoksifenil)-1-(4-metil)-1*H*-imidazol-2-iyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il) asetamit (0,30 g) ve potasyum karbonat (0,23 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 436,10

Verim: %70

Erime noktası: 210,2 °C

Elemental analiz (C₂₂H₂₀N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 60,53 H: 4,62 N: 12,83 O: 7,33 S: 14,69

Bulunan: C: 60,51 H: 4,64 N: 12,85 O: 7,32 S: 14,68

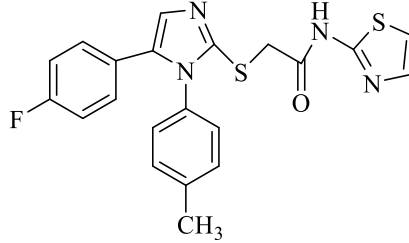
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3059 (R-C=C-H), 2986 (R-CH₂), 1672 (C=O), 1552 (C=C), 1249 (O-CH₃), 1161 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.35 (3H, s, 1-fenil C₄ CH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃) 4.06 (2H, s, CH₂), 6.82 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.03 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.16 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.21-7.23 (2H, m, tiyazol C_{4,5}-H), 7.25 (1H, s, Ar-H) 7.28 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.42 (1H, d, *J*: 6, Ar-H), 12.42 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 114.43, 122.04, 127.64, 128.14, 129.15, 130.47, 133.63, 135.48, 138.19, 139.20, 142.90, 158.29, 159.03, 167.06

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₂H₂₀N₄O₂S₂ için hesaplanan 436,10; bulunan 437,1092 (M+1)

5.2.6. 2-((5-(4-florofenil)-1-(4-metil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 6)



Şekil 5.7. Bileşik 6

Bileşik 6; 5-(4-florofenil)-1-(4-metil)-1H-imidazol-2-iyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,31 g) ve potasyum karbonat (0,25 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 424,51

Verim: %71

Erime noktası: 215,7 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₇FN₄OS₂)

Hesaplanan: C: 59,42 H: 4,04 F: 4,48 N: 13,20 O: 3,77 S: 15,10

Bulunan: C: 59,43 H: 4,05 F: 4,49 N: 13,19 O: 3,76 S: 15,09

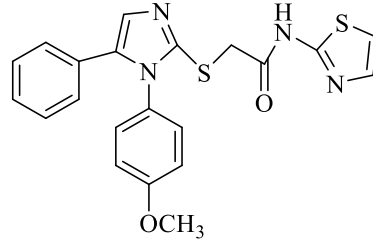
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3069 (R-C=C-H), 2990 (R-CH₂), 1671 (C=O), 1496 (C=C), 1153 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 2.35 (3H, s, 1-fenil C₄ CH₃), 4.09 (2H, s, CH₂), 7.09-7.16 (6H, m, Ar-H), 7.22 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 7.28 (2H, d, *J*: 9, tiyazol C_{4,5}-H), 7.30 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.47 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 12.40 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 115.80, 116.09, 126.19, 128.09, 128.48, 129.76, 129.87, 130.57, 133.37, 134.57, 138.19, 139.38, 143.76, 158.29, 160.19, 163.44, 166.98

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₁₇FN₄OS₂ için hesaplanan 424,51; bulunan 425,0890 (M+1)

5.2.7. 2-((1-(4-metoksifenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid (Bileşik 7)



Şekil 5.8. Bileşik 7

Bileşik 7; 1-(4-metoksifenil)-5-fenil-1*H*-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-*N*-(tiyazol-2-il) asetamid (0,31 g) ve potasyum karbonat (0,25 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 422,52

Verim: %73

Erime noktası: 207,2 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₈N₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 59,70 H: 4,29 N: 13,26 O: 7,57 S: 15,18

Bulunan: C: 59,71 H: 4,30 N: 13,25 O: 7,55 S: 15,19

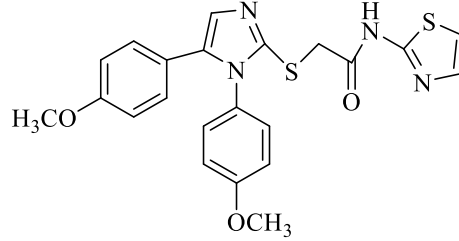
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3059 (R-C=C-H), 2939 (R-CH₂), 1672 (C=O), 1560 (C=C), 1253 (O-CH₃), 1162 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 3.79 (3H, s, 1-fenil C₄ OCH₃), 4.09 (2H, s, CH₂), 7.01 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.09-7.13 (2H, m, Ar-H), 7.20-7.27 (6H, m, tiyazol C_{4,5}-H, Ar-H), 7.32 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.48 (1H, d, *J*: 6, Ar-H), 12.42 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 115.13, 127.51, 127.75, 128.37, 128.68, 128.95, 129.64, 129.71, 135.64, 138.18, 144.08, 158.32, 159.93, 166.87, 167.04

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₁₈N₄O₂S₂ için hesaplanan 422,09; bulunan 423,0938 (M+1)

5.2.8. 2-((1,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 8)



Şekil 5.9. Bileşik 8

Bileşik 8; 1,5-bis(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,28 g) ve potasyum karbonat (0,22 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 452,10

Verim: %70

Erime noktası: 206,9 °C

Elemental analiz (C₂₂H₂₀N₄O₃S₂)

Hesaplanan: C: 58,39 H: 4,45 N: 12,38 O: 10,61 S: 14,17

Bulunan: C: 58,38 H: 4,44 N: 12,37 O: 10,63 S: 14,18

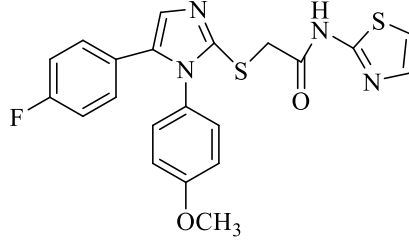
IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3068 (R-C=C-H), 2970 (R-CH₂), 1670 (C=O), 1550 (C=C), 1254 (O-CH₃), 1142 (C-N).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 3.70 (3H, s, 1-fenil C₄OCH₃), 3.79 (3H, s, 1-fenil C₄OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 6.82 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.02 (4H, dd, *J*: 6, Ar-H), 7.20-7.23 (4H, m, tiyazol C_{4,5}-H, imidazol C₄-H, Ar-H), 7.48 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 12.42 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.12, 114.43, 115.08, 122.09, 127.48, 128.73, 129.11, 129.69, 135.62, 138.17, 159.01, 159.85, 167.10

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₂H₂₀N₄O₃S₂ için hesaplanan 452,10; bulunan 453,1039 (M+1)

5.2.9. 2-((5-(4-florofenil)-1-(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (Bileşik 9)



Şekil 5.10. Bileşik 9

Bileşik 9; 5-(4-florofenil)-1-(4-metoksifenil)-1H-imidazol-2-tiyol (0,002 mol, 0,5 g), eşdeğer molde 2-kloro-N-(tiyazol-2-il) asetamit (0,29 g) ve potasyum karbonat (0,23 g) alınarak YÖNTEM D'ye göre sentezlendi. Kristallendirildi.

Kristallendirme işlemi: Maddenin tamamını çözecek kadar etanol eklendi. Madde çözüldükten sonra sıcakken süzüldü, etanol hacmi 60 ml'ye kadar azaltıldı ve soğumaya bırakıldı. Oluşan kristaller süzülerek alındı.

Molekül ağırlığı: 440,08

Verim: %75

Erime noktası: 200,1 °C

Elemental analiz (C₂₁H₁₇FN₄O₂S₂)

Hesaplanan: C: 57,26 H: 3,89 F:4,31 N: 12,72 O: 7,26 S: 14,56

Bulunan: C: 57,25 H: 3,87 F:4,33 N: 12,73 O: 7,25 S: 14,57

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3053 (R-C=C-H), 2938 (R-CH₂), 1652 (C=O), 1512 (C=C), 1221 (O-CH₃), 1147 (C-N).

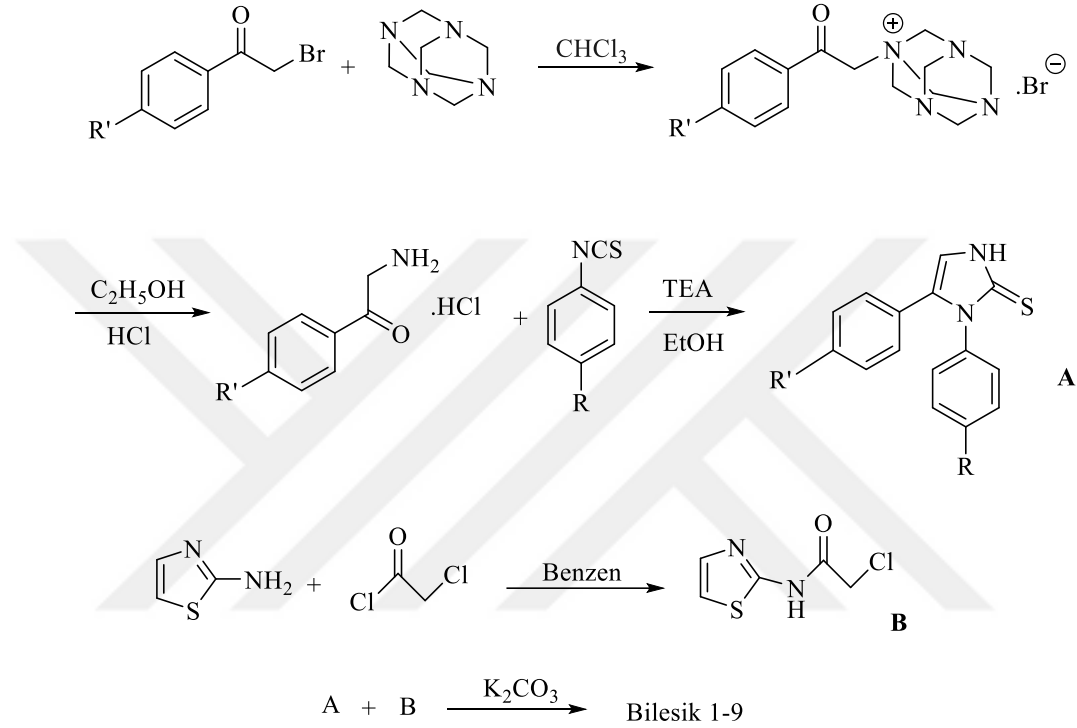
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 3.79 (3H, s, 1-fenil C₄ OCH₃), 4.09 (2H, s, CH₂), 7.00 (2H, d, *J*: 9, Ar-H), 7.10-7.18 (4H, m, Ar-H), 7.22-7.25 (3H, m, tiyazol C_{4,5}-H, Ar-H), 7.31 (1H, s, imidazol C₄-H), 7.48 (1H, d, *J*: 3, Ar-H), 12.42 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 114.13, 115.17, 115.79, 116.08, 126.23, 126.27, 128.34, 128.46, 128.73, 129.65, 129.71, 129.82, 134.72, 138.19, 144.01, 158.30, 159.96, 160.18, 163.43, 167.02

HRMS (m/z): [M+H]⁺ C₂₁H₁₇FN₄O₂S₂ için hesaplanan 440,08; bulunan 441,0845 (M+1)

5.3. Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

2-[(1,5-disübstitüe fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid türevi (Bileşik 1-9) bileşiklerin sentezinde izlenen sentez prosedürü Şekil 5.12.'de belirtilmiştir.



Şekil 5.11. 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid türevleri sentez şeması

Başlangıç olarak 2-bromo-4'-sübstitüeasetofenon türevi klorobenzen içerisindeki heksametilentetraamin üzerine eklenerek asetofenon hidroklorür tuzunun kolayca çökmesi sağlanmıştır. Daha sonra fenilizotiyosiyanat türevi eklenmiş ve Markwald sentezinin modifikasyonu ile imidazol-2-tiyol türevi sentezlenmiştir. Diğer taraftan 2-aminotiyazol halkalı yapısı kloroasetilklorür ile asetillenecek şekilde asetil klorür haline getirilmiştir. Asetilasyonun amacı halkanın istenen taraftaki elektron hareketliliğini artırarak, reaksiyonun klor bağlı kısımdan gerçekleşmesini sağlamaktır. İmidazol türevleri ile tiyazollü türevler reaksiyona sokularak 9 tane yeni 2-[(1,5-disübstitüe fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-tiyazol-2-il asetamid türevi elde edilmiştir.

5.4. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.4.1. FT-IR bulguları

2-[(1,5-Disübstitüe fenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid türevleri olarak sentezlenen bütün bileşiklerin IR değerlerine bakıldığında tüm bileşiklerde 1671-1682 arasında C=O gerilim bandı görülmüştür. 2902-2990 cm⁻¹ arasında alifatik CH gerilim bandı, 3053-3075 cm⁻¹ arasında ise R-C=C-H bandı görülmüştür. Bütün bileşiklerde ortak olarak 1565-1494 cm⁻¹ arasında C=C gerilim bandları tespit edilmiştir. 1130-1175 cm⁻¹ arasında C-N gerilim bandı orta şiddette bir band olarak gözlenmiştir. Yapılarında metoksi grubu içeren bileşik 2, 5, 7, 8 ve 9'un pikleri ise 1250 cm⁻¹ civarında gelmiştir. Parmak izi bölgesinde birden fazla aromatik halkanın varlığından dolayı spesifik olarak bir band gözlenmemiştir.

5.4.2. NMR bulguları

Karbonil ve kükürte komşu metilen (-CH₂-) grubu, tüm bileşiklerde beklendiği üzere kimyasal kaymaya uğrayarak 4,05-4,11 aralığında 2H ve singlet pik vermiştir. Tüm yapılarımızda bulunan amit yapısındaki NH hidrojeni 12,40-12,42 aralığında singlet ve yayvan bir pik vermiştir. Moleküllerin tümünde tiyazol, imidazol ve fenil halkalarına ait toplam 11-13 aromatik proton bulunmaktadır. Bu sayılar tüm spektrumlarda sağlanmaktadır. İmidazol halkasındaki tek hidrojen, 1, 2, 4, 5, 6, 7 ve 9. bileşiklerde ayrı bir singlet ve 1H olarak gözlenmiş, diğer bileşiklerde tiyazol ve/veya fenil aromatik hidrojenlerle karışmış şekilde gelmiştir. Tiyazol üzerindeki 2 adet hidrojen, 1, 5 ve 6. bileşiklerde 2H ve dublet gözlenmiştir. Diğer bileşiklerde diğer aromatik hidrojenlerle karışmış haldedir. Aromatik metil grubu içeren 4, 5 ve 6 numaralı bileşiklerde 2.35 ppm ve 3H değerleriyle gözlenmiştir. Metoksifenil grubu içeren 2, 5, 7, 8 ve 9 numaralı bileşiklerde metil grubu kimyasal kaymaya uğrayarak 3,69-3,79 ppm arasında gözlenmiştir. Bunlardan imidazoldeki azota bağlı fenil üzerindeki metoksi grupları 3,79, diğer fenil üzerindikiler ise 3,69 ppm'de gözlenmiştir.

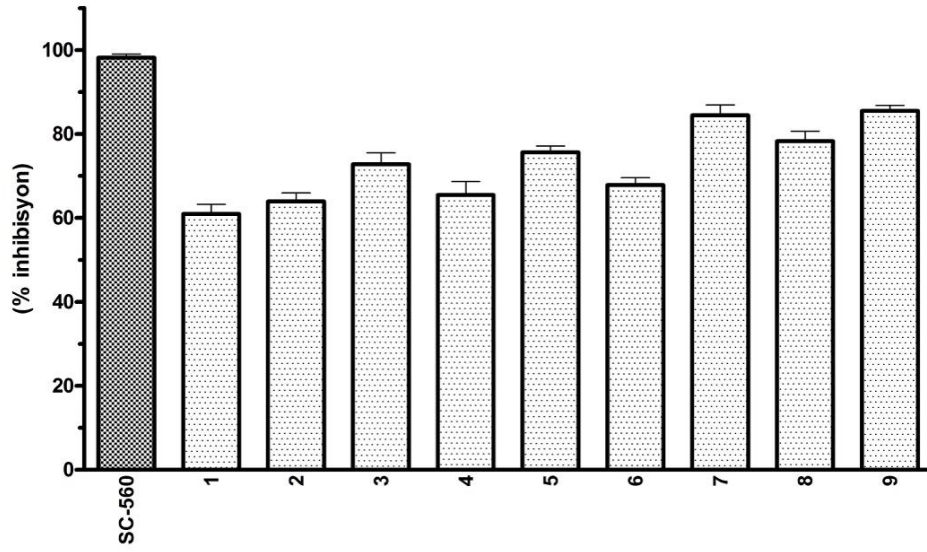
5.4.3. Mass spektral verilerin deęerlendirmesi

Kütle spektrometresi, organik moleküllerin iyonlaştırılması ve bu iyonların kütle/yük değerlerine göre kaydedilmesi işlemidir. İyonlaştırma işlemi organik molekülün gaz fazında yüksek enerjili elektronlarla çarpıştırılması, elektron çarpması yöntemiyle molekül iyonu oluşturmaya dayanır. Molekül iyonu molekülden bir elektron çiftinin elektron çarpması ile kopmasına neden olur. Oluşan iyonun M^+ iyonu denir [99].

Elde edilen sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları elektrosprey yöntemi (ESI) kullanılarak iyonlaştırma tekniği ile analiz edilmiştir. Mass spektrumları incelendiğinde bütün bileşiklerde $M+1$ pikleri tespit edilmiştir.

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

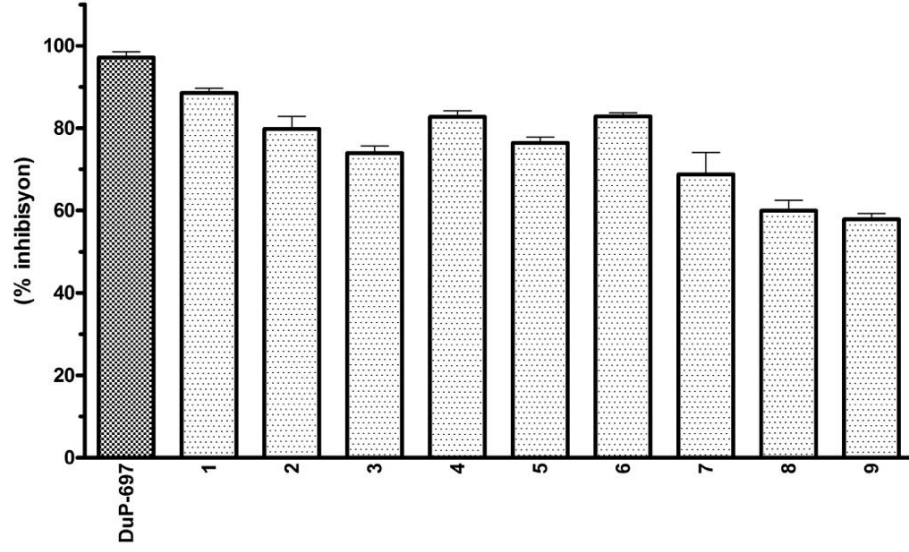
Maddelerin COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyon etkilerini test edebilmek için üretici firmanın önerdiği şekilde işlemler yapılmıştır. Bu amaçla, öncelikle enzimler ile maddeler inkübasyona bırakılmış sonrasında içerisinde 10 μ M madde bulunan 200 μ l'lik madde-enzim kokteili plate kuyucuklarına koyulmuştur. Her madde için ölçülen enzim aktivitesi 3 tekrarlı şekilde gerçekleştirilmiştir. Deney gruplarının tekrarları arasındaki tutarlılığın analizi için tek-yönlü ANOVA (one-way ANOVA) testi uygulanmıştır. Grupların standart inhibitörler (COX-1 için SC-560, COX-2 için DuP-697) grubuna göre anlamlılıkları ise Dunnett's testi ile değerlendirilmiştir [100]. Standart inhibitör maddeler olarak kullanılan SC-560, DuP-697 ve sentezlenen 9 maddenin 10 μ M'luk konsantrasyondaki COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonları Şekil 5.11., Şekil 5.12. ve Tablo 5.2.'de verilmiştir.



Şekil 5.12. SC-560 ve 9 maddenin COX-1 enzim inhibisyon analizleri

Maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan SC-560 (%98,2 inhibisyon)'ın COX-1 enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmiştir. COX-1 enzim aktivitesini inhibe etmede en güçlü maddeler 9 numaralı (%85,5 inhibisyon) ve 7 numaralı (%82,4 inhibisyon) olarak görülmüştür (Tablo 5.2.). En az enzim inhibisyonuna uğrayan madde yaklaşık %60 oranıyla 1, yaklaşık %63 oranıyla 2 ve yaklaşık %65 oranıyla 4'tür.

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



Şekil 5.13. DuP-697 ve 9 maddenin COX-2 enzim inhibisyon analizleri

Sentezlenen maddelerin ve standart inhibitör olarak kullanılan DuP-697 (%97,2 inhibisyon)'ın COX-2 enzim aktivitesi üzerine etkileri belirlenmiştir. COX-2 enzim aktivitesini inhibe etmede en güçlü maddeler 1 numaralı (%88,5 inhibisyon), 6 numaralı (%82,8 inhibisyon), 4 numaralı (%82,7 inhibisyon) olarak görülmüştür (Tablo 5.2.). En az enzim inhibisyonuna uğrayan madde yaklaşık %57 oranıyla 9'dur.

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

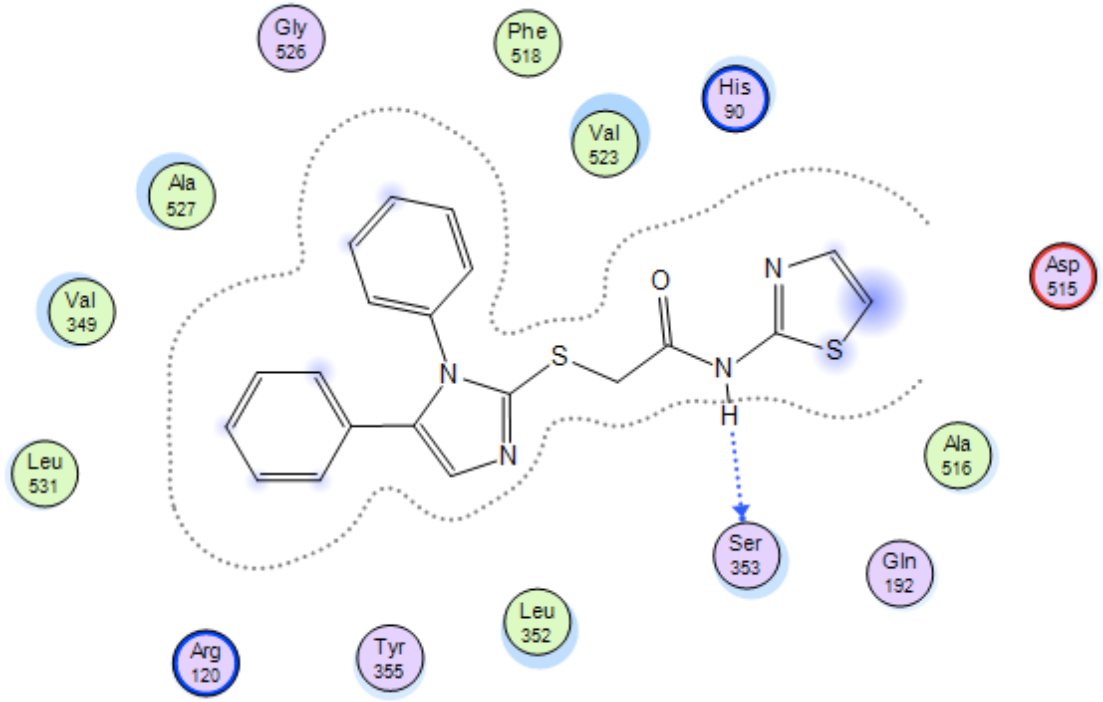
Tablo 5.2. Sentezlenen maddelerin, standart inhibitör olarak kullanılan SC-560 ve DuP-697'nin yüzde enzim inhibisyon değerleri \pm SD.

Bileşik	COX-1	COX-2
1	60,9 \pm 2,31	88,5 \pm 1,12
2	63,9 \pm 2,03	79,8 \pm 3,06
3	72,8 \pm 2,68	76,8 \pm 3,17
4	65,5 \pm 3,18	82,7 \pm 1,43
5	75,6 \pm 1,48	76,4 \pm 1,41
6	67,8 \pm 1,78	82,8 \pm 0,89
7	82,4 \pm 1,81	64,0 \pm 3,01
8	78,3 \pm 2,35	60,0 \pm 2,52
9	85,5 \pm 1,30	57,9 \pm 1,39
SC-560	98,2 \pm 0,88	-
DuP-697	-	97,2 \pm 1,36

5.6. Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.6.1. COX-2

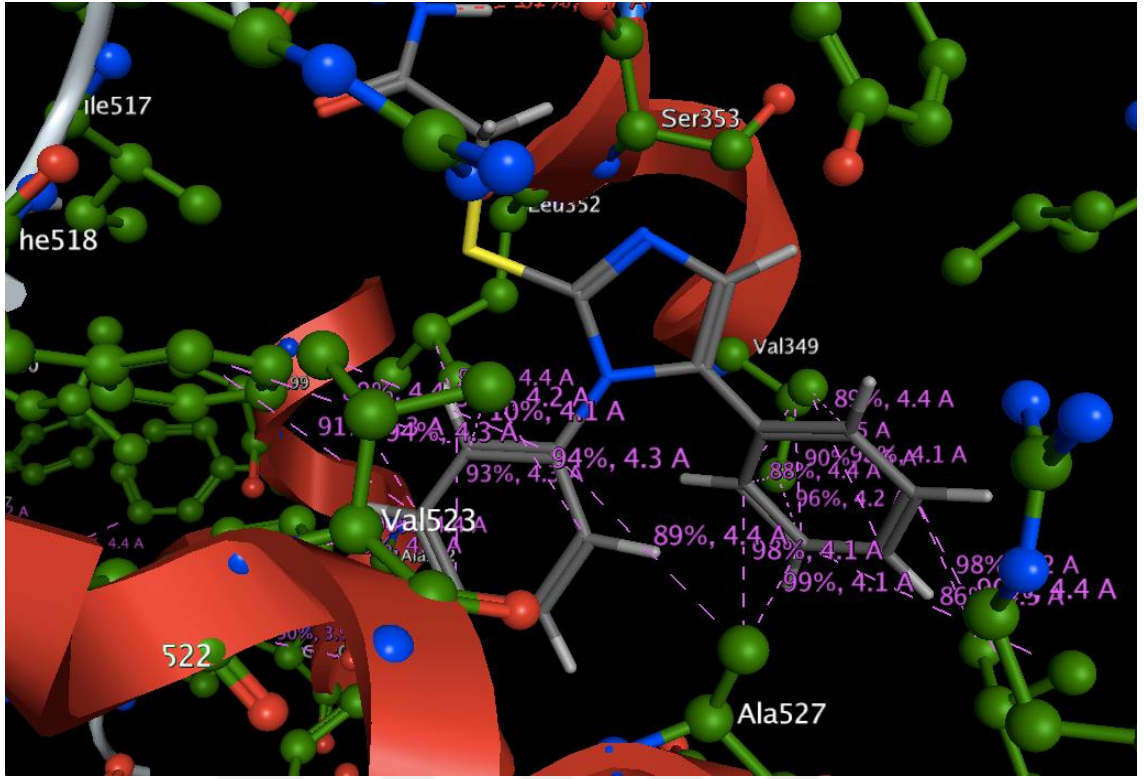
Dock edilmiş Bileşik 1-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası MOE üzerinde incelenerek, etkileşim potansiyalleri analiz edilmiştir. Halka içi azot, karbonil, fenil, sekonder amin problemlerinden elde edilen görüntüler aşağıda verilmiştir.



Şekil 5.14. Bileşik 1-COX-2 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası

Bileşik 1 yapısında bulunan imidazol ana yapısının 5 numaralı konumundaki fenil halkasının 3 ve 4 numaralı karbon atomları, aktif yöre içeriğindeki Arg 120 amino asidi ile hidrofobik etkileşim göstermektedir. Aynı fenil halkasına bağlı 4. karbon atomu Leu 531 ile, 2, 3 ve 5 numaralı karbonlar ise Val 349 ile hidrofobik etkileşim içerisindedir.

Aktif yöre içerisindeki Ala 516 ve Thr 94 amino asitleri ana yapı içeriğindeki tiyazol halkasının 5 numaralı karbonuyla hidrofobik olarak etkileşimdedir.



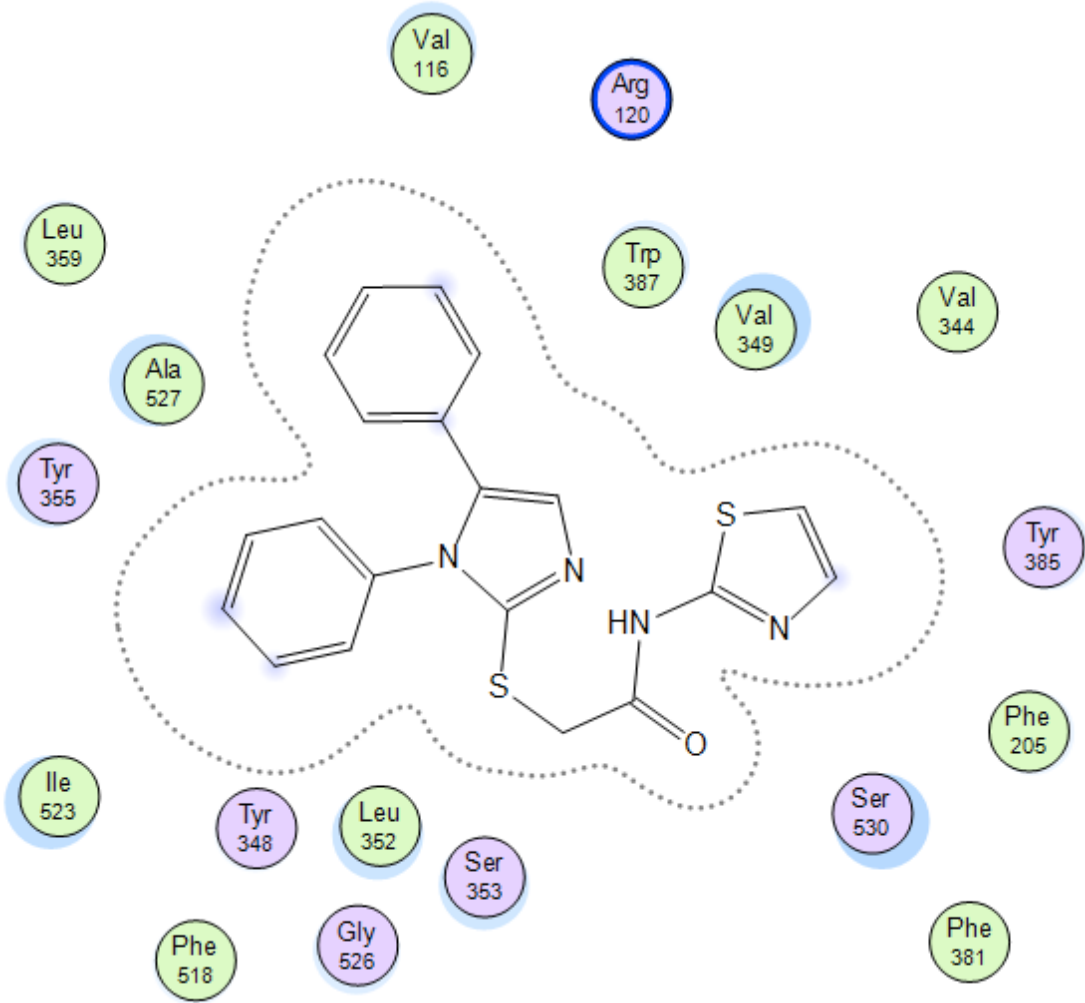
Şekil 5.15. Bileşik 1-COX-2 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası

İmidazol ana yapısının 1 numaralı konumundaki fenil halkasının 3 numaralı karbon atomu Trp 387 ile 2 ve 5 numaralı karbon atomları ise Val 523 ile hidrofobik etkileşim içerisindedir.

Bileşik 1 in yapısında bulunan asetamit kökünün N atomu ile Trp 387 ve Ser 353 amino asitleri ile hidrojen bağı yapmaktadır.

5.6.2. COX-1

Dock edilmiş Bileşik 1-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası MOE üzerinde incelenerek, etkileşim potansiyelleri analiz edilmiştir. Halka içi azot, karbonil, fenil, sekonder amin problemlerinden elde edilen görüntüler aşağıda verilmiştir.



Şekil 5.16. Bileşik 1-COX-1 protein yapısının iki boyutlu etkileşim haritası

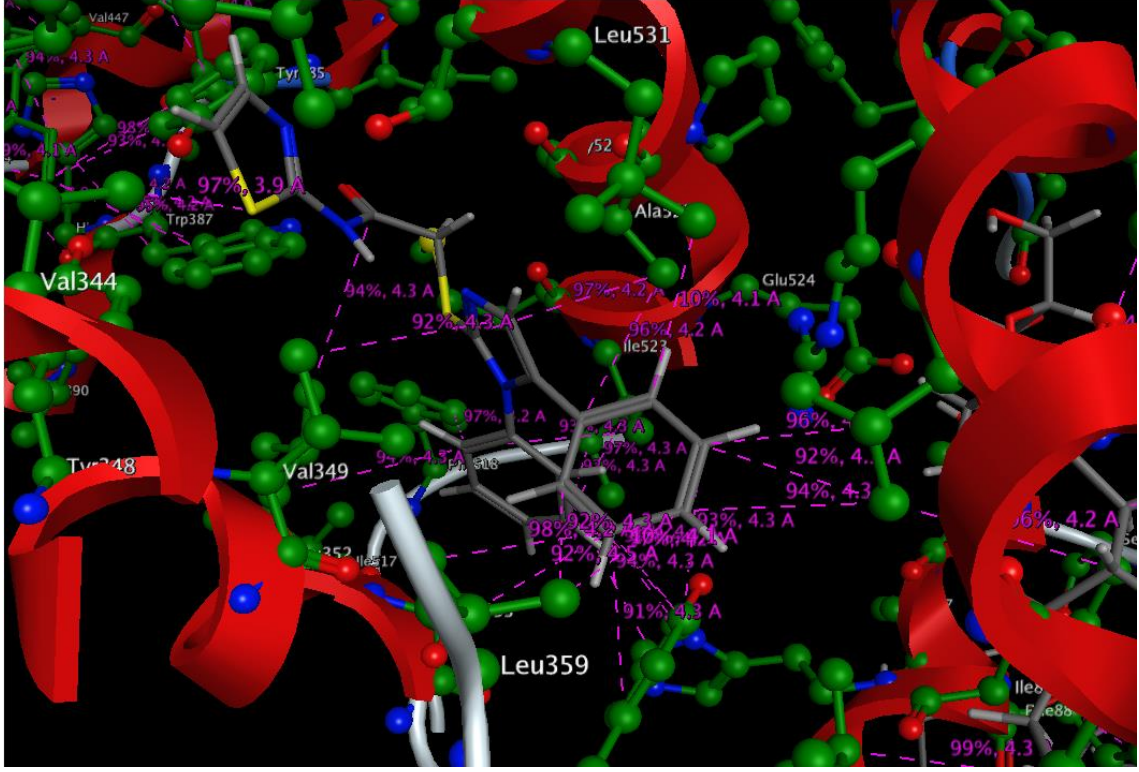
Bileşik 1 yapısında bulunan imidazol ana yapısının 5 numaralı konumundaki fenil halkasının 3 ve 4 numaralı karbon atomları, aktif yöre içeriğindeki Val 116 amino asidi ile hidrofobik etkileşim gösterirken, 4 numaralı karbon atomu Leu 115 ile, 2. karbon atomu Leu 531 ile ve 4, 5 numaralı karbonlar ise Leu 359 ve Tyr 355 ile hidrofobik etkileşim içerisindedir.

Aktif yörede bulunan Val 344 amino asidi moleküldeki tiyazol halkasının S atomuyla hidrofobik olarak etkilşimdedir.

İmidazol ana yapısının 1 numaralı konumundaki fenil halkasının 2 numaralı karbon atomu Ile 517 ile 2 ve 3 numaralı karbonları ise Tyr 355 ile hidrofobik etkileşim içerisindedir.

İmidazol ana halkasının 4 numaralı karbonu Val 349 amino asidi ile, 2. karbonu ise Ala 527 amino asidiyle hidrofobik etkileşimindedir.

Bileşik 1 yapısında bulunan karbonil grubu ise Leu 353 ile hidrofobik etkileşim göstermektedir.



Şekil 5.17. Bileşik 1-COX-1 protein yapısının üç boyutlu etkileşim haritası

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında 9 orijinal 2-[(1,5-disübstitüefenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo]-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit türevi %68-78 verimle sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları ve saflıkları, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Maas, IR spektrumları ve elemental analiz verileri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 inhibisyon aktiviteleri sırasıyla SC-560 ve DuP-697 standartlarına karşı incelenmiştir. Etkin bileşiğe ait enzim-aktif yöre etkileşimleri moleküler modelleme çalışmaları yardımıyla incelenmiştir.

Moleküldeki ana iskeleti oluşturan imidazol halkasının 1 ve 5 numaralı konumlarından bağlı fenil halkalarının non sübstitüe formlarına sahip Bileşik 1 seçici COX-2 enzim aktivitesine sahiptir ve standart SC-560 (%98,2 inhibisyon) ile karşılaştırıldığında COX-1 inhibisyonu oldukça düşüktür (%60,9).

Selektif aktivite açısından incelendiğinde imidazol halkasına 5. konumdaki fenil halkasının para pozisyonuna metoksi ve flor fonksiyonellerinin de bağlanması, kısmi olarak seçici COX-2 inhibisyonu desteklemektedir.

Bileşiklerin tamamının yapısında bulunan asetamit yapısının -NH- grubu COX-2'nin Ser 353 ile H-bağı yapmaktadır. Bu durum COX-1 yapısında gerçekleşmemektedir. Her iki enzim arasında bağlanma yörelerindeki farklılık amino asitlerin ayrışması değil daha ziyade hacimsel farklılıklar yaratmaktadır. Bu durum her iki yapıda da hidrofobik ceplerin bulunmasına rağmen boyutlarının farkı olarak kendini göstermektedir.

Bileşiklerin yapısı üzerinde bulunan fenil halkalarındaki sübstitüentler H-bağ akseptör veya donör özellik göstermelerinden daha ziyade hacimsel olarak bu ceplere oturmaları selektivite açısından önem arz etmektedir.

Türevler kendi aralarında incelendiğinde (bileşik 1, 2, 3 - bileşik 4, 5, 6 ve bileşik 7, 8, 9) 5. konumdan bağlı fenil halkası üzerinde herhangi bir sübstitüent içermeyen bileşik 1, 4 ve 7'nin, kendi türevleri arasında en yüksek COX-2 inhibisyonu gösterdiği kanıtlanmıştır.

Ayrıca en düşük inhibisyon gösteren bileşik 9 numaradır. Fenil halkaları üzerinde elektron çeken grupların bulunması, COX-2 selektif inhibisyonunu azaltmaktadır.

Yukarıda açıklandığı üzere halka sistemine bağlı elektron çeken grupların bulunması, hidrofobik ceplere oturan sistemlerin hidrofobisitesini düşürmekte ve pi-pi

etkileşimlerinin etkisiyle bağlanmanın derecesi düşmektedir. Bu durum aktiviteye non selektivite olarak yansımaktadır.

Bu çalışmalar sonucunda süstitüe imidazolil asetamid türevi taşıyan bileşiklerin selektif COX-2 inhibisyon etki gösterdiği belirlenmiştir. İlerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalarda süstitüent çeşitliliği artırılarak, daha etkili bileşiklerin elde edilmesinin yanısıra bu bileşiklere ait kinetik özelliklerin incelenmeside planlanmaktadır.



KAYNAKÇA

- [1] Fu, J.Y, Masferrer J. L., Seibert K., Raz A., N. P. (1990). The Induction and Suppression of Prostaglandin Hz Synthase. *J. Biol. Chem.*, 265 (28), 16737–16740.
- [2] Xie, W. L., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L., Simmons, D. L. (1991). Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88 (7), 2692–2696.
- [3] Herschman, H. R. (1996). Prostaglandin synthase 2. *Biochim. Biophys. Acta, Lipids Lipid Metab.* 1299 (1), 125–140.
- [4] Kawamori, T., Rao, C. V, Seibert, K., Reddy, B. S. (1998). Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 58 (3), 409–412.
- [5] Katori, M. ve Majima, M. (2000). Cyclooxygenase-2: Its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflamm. Res.*, 49 (8), 367-392.
- [6] Vane, J. R. ve Botting, R. M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.*, 47, 78–87.
- [7] Bing, R. J. ve Lomnicka, M. (2002). Why do cyclo-oxygenase-2 inhibitors cause cardiovascular events? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 39 (3), 521-522.
- [8] Chen, C. S., Tan, C. M., Huang, C. H., Chang, L. C., Wang, J. P., Cheng, F. C., Chern, J. W. (2010). Discovery of 3-(4-bromophenyl)-6-nitrobenzo[1.3.2]dithiazoliumylide 1,1-dioxide as a novel dual cyclooxygenase /5-lipoxygenase inhibitor that also inhibits tumor necrosis factor- α production. *Bioorg. Med. Chem.*, 18 (2), 597–604.
- [9] Saberi, M. R., Hadizadeh, F., Imenshahidi, M., Shakeri, H., Toktam, S., Ghafari, M. A., Hajian, S. (2010). Synthesis and Effects of 4 , 5-Diaryl-2- (2-alkylthio-5-imidazolyl) Imidazoles as Selective Cyclooxygenase Inhibitors. *Science*, 13 (4), 225–231.
- [10] Işıkdag, I. ve Meriç, A. (1999). Syntheses and analgesic activities of some 2-substituted-4,5-diphenyl and 1,2-disubstituted-4,5-diphenyl imidazole derivatives. *Boll. Chim. Farm.*, 138 (1), 24–29.

- [11] Debus, H. (1858). Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Glyoxal. *Ann. Chem. Phar.*, 107 (2), 199–208.
- [12] Brown, E. (2012). *Ring nitrogen and key biomolecules: The biochemistry of N-heterocycles*. Berlin: Springer.
- [13] Anderson, E. B. ve Long, T. E. (2010). Imidazole- and imidazolium- containing polymers for biology and material science applications. *Polym. J.*, 51 (12), 2447–2454.
- [14] Breslow, R. (1991). How do imidazole groups catalyze the cleavage of RNA in enzyme models and in enzymes? Evidence from negative catalysis. *Acc. Chem. Res.*, 24 (11), 317-324.
- [15] Hofmann, K. (1953). *Imidazole and its derivatives*. New York: Interscience Publishers.
- [16] Grimmett, M. R. (1970). Advances in imidazole chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry Volume 12* (103-183).
- [17] Joule, J. A., Mills, K. (2010). *Heterocyclic chemistry*. New Jersey: Wiley.
- [18] Elguero, J., Llouquet, G. ve Marzin, C. (1975). Annular tautomerism of benzimidazoles: Effect of a hydrogen bond on the prototropic rate. *Tetrahedron Lett.*, 16 (46), 4085–4086.
- [19] Wright, J. B. (1951). The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, 48 (3), 397–541.
- [20] Katritzky, A. R. (1985). *Handbook of Heterocyclic Chemistry*. New York: Elsevier.
- [21] Lunt, E., Newton, C. G., Smith, C., Stevens, G. P., Stevens, M. F., Straw, C. G., Lavelle, F. (1987). Synthesis and antitumor activity of 6- and 8-substituted imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones and 8-substituted pyrazolo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazinones. *J. Med. Chem.*, 30 (2), 357–366.
- [22] Brederick, H., Gompper, R. ve Hayer, D. (1959). Formamid-Reaktionen, XIII. Imidazole aus α -Diketonen. *Chem. Ber.*, 92 (2), 338–343.
- [23] Gupta, P. ve Gupta J. K., (2015). Synthesis of Bioactive Imidazoles: A Review. *Chem. Sci. J.*, 6 (2).
- [24] Shalini, K., Sharma, P. ve Kumar, N. (2010). Imidazole and its biological activities: A review. *Chem. Sin.*, 1 (3), 36–47.
- [25] Bhatnagar, A., Sharma, P. K. ve Kumar, N. (2011). A review on “imidazoles”:

- Their chemistry and pharmacological potentials. *Int. J. Pharmtech. Res.*, 3 (1), 268–282.
- [26] Narasimhan, B., Sharma, D. ve Kumar, P. (2011). Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med. Chem. Res.*, 20 (8), 1119-1140.
- [27] Jin, Z. (2006). Imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 23 (3), 464.
- [28] Robertson, D. W., Beedle, E. E., Krushinski, J. H., Pollock, G. D., Wilson, H., Wyss, V. L., Hayes, J. S. (1985). Structure-activity relationships of arylimidazopyridine cardiotonics: discovery and inotropic activity of 2-[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridine. *J. Med. Chem.*, 28 (6), 717–727.
- [29] Brewer, M. D., Dorgan, R. J., Manger, B. R., Mamalis, P., Webster, R. A. (1987). Isothiourea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazole with broad-spectrum anthelmintic activity. *J. Med. Chem.*, 30 (10), 1848–1853.
- [30] Nathanson, J. A. (1985). Phenyliminoimidazolidines. Characterization of a class of potent agonists of octopamine-sensitive adenylate cyclase and their use in understanding the pharmacology of octopamine receptors. *Mol. Pharmacol.*, 28 (3), 254–268.
- [31] Sharma, P. S., Sharma, R. ve Tyagi, R. (2008). Inhibitors of cyclin dependent kinases: useful targets for cancer treatment. *Curr. Cancer Drug Targets*, 8 (1), 53–75.
- [32] Finlay, M. R. V., Acton, D. G., Andrews, D. M., Barker, A. J., Dennis, M., Fisher, E., Weir, H. M. (2008). Imidazole piperazines: SAR and development of a potent class of cyclin-dependent kinase inhibitors with a novel binding mode. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (15), 4442–4446.
- [33] Hantzsch, A. ve Weber, J. E. (1887). Ueber Verbindungen des Thiasola (Pyridine der Thiophenreihe). *Dtsch. Chem. Ges.*, 20 (2), 3118–3132.
- [34] Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699–718.
- [35] Ganapathi, K. ve Kulkarni, K. D.. Chemistry of the thiazoles. *Proc. Indian Nat. Sci. Acad. Part A*, 38 (1), 45–57.
- [36] Amrita, A. ve Senthilkumar, G. P. Thiazole: A valuable insight into recent

- advances, synthesis and biological activities. *Der Pharma Chem.*, 3 (1), 523–537.
- [37] Grünewald, H. (1960). The Ring Index. A list of Ring Systems used in Organic Chemistry, von A. M. Patterson, L. T. Capell und D. F. Walker. American Chemical Society, Washington, D. C. *Angew. Chem.*, 72 (21), 793–794.
- [38] Eicher, T., Hauptmann, S. ve Speicher, A. (2003). *The chemistry of heterocycles : structure, reactions, syntheses, and applications*. Weinheim: Wiley-VCH.
- [39] Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., Taylor, R. J. K. (2008). *Comprehensive heterocyclic chemistry III*. New York: Elsevier.
- [40] Akbarzadeh, A., Soleymani, R., Taheri, M., Ali, M. K. C. (2012). Synthesis new and novel aryl thiazole derivatives compounds. *Orient. J. Chem.*, 28 (1), 153–164.
- [41] Vernin, G. (1979). General Synthetic Methods for Thiazole and Thiazolium Salts. J. V. Metzger (Ed.), *General Synthetic Methods for Thiazole and Thiazolium Salts in Chemistry of Heterocyclic Compounds: Thiazole and Its Derivatives, Part One*, (34), (165–335). New Jersey: Wiley-Blackwell.
- [42] Cook, A. H., Heilbron, I., Macdonald, S. F., Mahadevan, A. P. (1949). Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J. Chem. Soc.*, 1064.
- [43] Aguilar, E. ve Meyers, A. I. (1994). Reinvestigation of a modified Hantzsch thiazole synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 35 (16), 2473–2476.
- [44] Koppireddi, S., Chilaka, D. R. K., Avula, S., Komsani, J. R., Kotamraju, S., Yadla, R. (2014). Synthesis and anticancer evaluation of 3-aryl-6-phenylimidazo[2,1-b]thiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24 (23), 5428–5431.
- [45] Rouf, A. ve Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911–927.
- [46] Lee, C. G. L., Gottesman, M. M., Cardarelli, C. O., Ramachandra, M., Jeang, K.-T., Ambudkar, S. V., Dey, S. (1998). HIV-1 Protease Inhibitors Are Substrates for the MDR 1 Multidrug Transporter. *Biochemistry*, 37 (11), 3594–3601.
- [47] Marmo, E. (1979). Experimental and clinical pharmacology of fentiazac, a new, non-steroidal anti-inflammatory agent. *Curr. Med. Res. Opin.*, 6 (2), 53–63.
- [48] Potewar, T. M., Ingale, S. A. ve Srinivasan, K. V. (2007). Efficient synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles using ionic liquid under ambient conditions: a practical approach towards the synthesis of Fanetizole. *Tetrahedron*, 63 (45), 11066–11069.

- [49] Karegoudar, P., Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Mahalinga, M., Holla, B. S., Kumari, N. S. (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43 (2), 261–267.
- [50] Nauen, R., Ebbinghaus-Kintscher, U., Salgado, V. L., Kausmann, M. (2003). Thiamethoxam is a neonicotinoid precursor converted to clothianidin in insects and plants. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 76 (2), 55–69.
- [51] Kashyap, S. J., Garg, V. K., Sharma, P. K., Kumar, N., Dudhe, R., Gupta, J. K. (2012). Thiazoles: Having diverse biological activities. *Med. Chem. Res.*, 21 (8), 2123-2132.
- [52] Murphy, R. C., Hammarström, S., Samuelsson, B. (1979). Leukotriene C: a slow-reacting substance from murine mastocytoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 76 (9), 4275–4279.
- [53] Williams, T. J. ve Peck, M. J. (1977). Role of prostaglandin-mediated vasodilatation in inflammation. *Nature*, 270 (5637), 530–532.
- [54] Ferreira, S. H. (1972). Prostaglandins, Aspirin-like Drugs and Analgesia. *Nat. New Biol.*, 240 (102), 200–203.
- [55] Saxena P.N., Begg M.M.A., Singhal K.C., Ahmad M. (1979). Prostaglandin-like activity in the cerebrospinal fluid of febrile patients. *Indian J. Med. Res.*, 79, 495–498.
- [56] Higgs, E. A., Moncada, S. ve Vane, J. R. (1978). Inflammatory effects of prostacyclin (PGI₂) and 6-oxo-PGF₁α in the rat paw. *Prostaglandins*, 16 (2), 153–162.
- [57] Fu, J.Y, Masferrer J. L., Seibert K., Raz A., N. P. (1990). The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.*, 265 (28), 16737–16740.
- [58] Masferrer, J. L., Zweifel, B. S., Seibert, K., Needleman, P. (1990). Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest.*, 86 (4), 1375–1379.
- [59] Hemler, M. ve Lands, W. E. (1976). Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J. Biol. Chem.*, 251 (18), 5575–5579.
- [60] Miyamoto, T., Ogino, N., Yamamoto, S., Hayaishi, O. (1976). Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes.

- J. Biol. Chem.*, 251 (9), 2629–2636.
- [61] Kulmacz, R. J., Pendleton, R. B. ve Lands, W. E. (1994). Interaction between peroxidase and cyclooxygenase activities in prostaglandin-endoperoxide synthase. Interpretation of reaction kinetics. *J. Biol. Chem.*, 269 (8), 5527–5536.
- [62] Picot, D., Loll, P. J. ve Garavito, R. M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature*, 367 (6460), 243–249.
- [63] Roth, G. J., Stanford, N. ve Majerus, P. W. (1975). Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 72 (8), 3073–3076.
- [64] Loll, P. J., Picot, D. ve Garavito, R. M. (1995). The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat. Struct. Biol.*, 2 (8), 637–643.
- [65] DeWitt, D. L. (1991). Prostaglandin endoperoxide synthase: regulation of enzyme expression. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1083 (2), 121–134.
- [66] Wu, K.K., Sanduja, R., Tsai, A.L., Ferhanoglu, B., Loose-Mitchell, D. (1991). Aspirin inhibits interleukin-I- induced prostaglandin H synthase expression in cultured endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88, 2384–2387.
- [67] Simmons, D. L., Levy, D.B., Yannoni, Y., Erikson, R. L. (1989). Identification of a phorbol ester-repressible v-src-inducible gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 86 (4), 1178–1182.
- [68] Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., Lim, R. W., Herschman, H. R. (1991). TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *The J. Biol. Chem.*, 266 (20), 12866–12872.
- [69] Simmons, D.L., Xie, W., Chipman, J., Evett, G. (1992). Multiple cyclooxygenases: Cloning of a mitogen- inducible form. M. Bailey (Ed.), *Prostaglandin, Leukotrienes, Lipoxins and PAF* (67–78). London: Plenum Press.
- [70] O'Banion, M. K., Winn, V. D. ve Young, D. A. (1992). cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89 (11), 4888–92.
- [71] Xie, W., Robertson, D. L. ve Simmons, D. L. (1992). Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Dev. Res.*, 25 (4), 249–265.
- [72] Laneuville, O., Breuer, D. K., Xu, N., Huang, Z. H., Gage, D. A., Watson, J. T.,

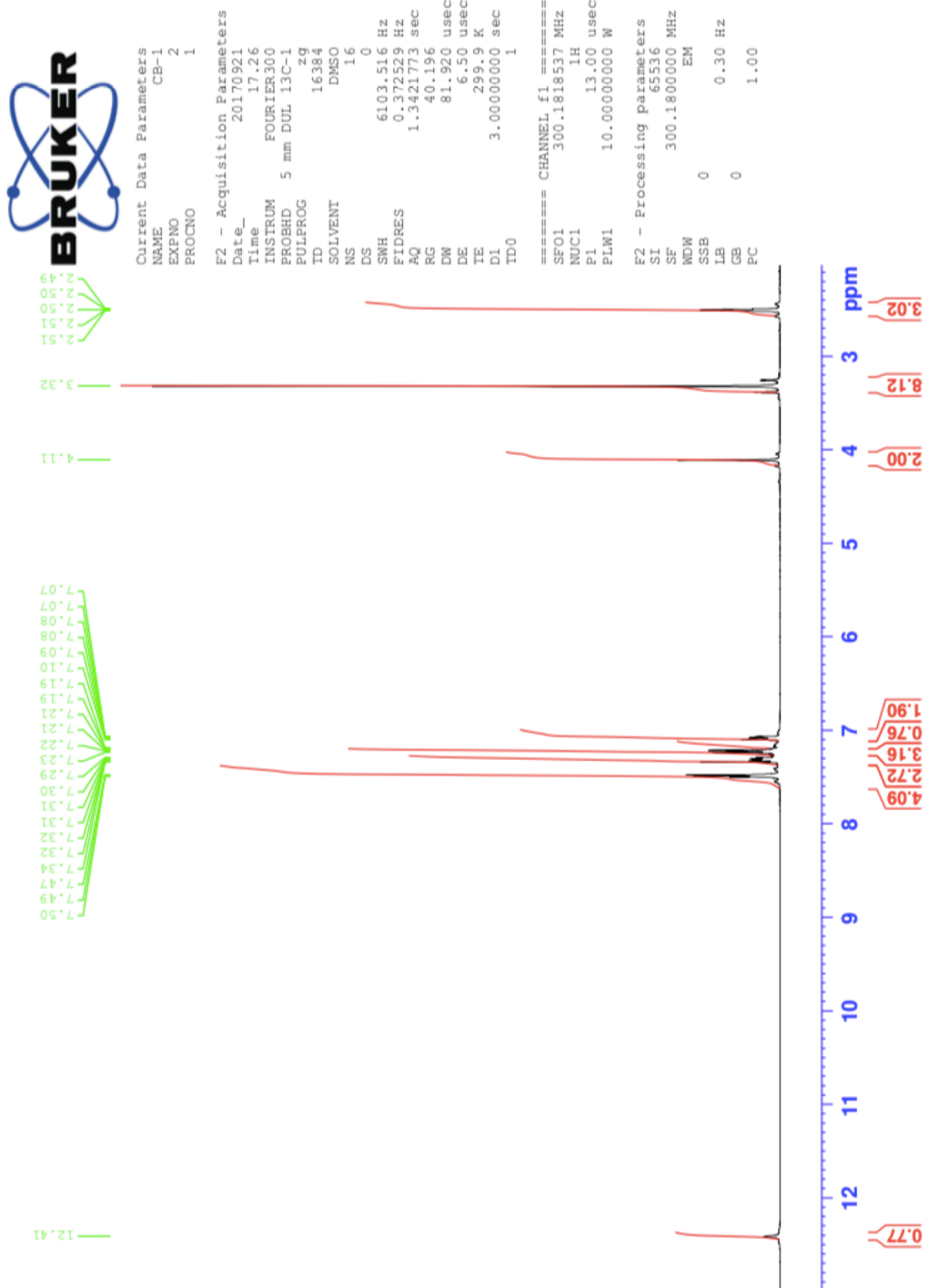
- Smith, W. L. (1995). Fatty acid substrate specificities of human prostaglandin-endoperoxide synthase-1 and -2. Formation of 12-hydroxy-(9Z, 13E/Z, 15Z)-octadecatrienoic acids from alpha-linolenic acid. *J. Biol. Chem.*, 270 (33), 19330–19336.
- [73] Meade, E. A., Smith, W. L. ve DeWitt, D. L. (1993). Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, 268 (9), 6610–6614.
- [74] Wennogle, L. P., Liang, H., Quintavalla, J. C., Bowen, B. R., Wasvary, J., Miller, D. B., Marshall, P. (1995). Comparison of recombinant cyclooxygenase-2 to native isoforms: aspirin labeling of the active site. *FEBS Lett.*, 371 (3), 315–320.
- [75] Dinchuk, J. E., Focht, R., Car, B. (1995). Cyclooxygenase 2 null mice have reduced viability due to abnormal kidney development and exhibit cardiac fibrosis and female infertility. *Inflamm. Res.*, 44, 271.
- [76] Bateman, D. N. (1994). NSAIDs: time to re-evaluate gut toxicity. *Lancet.*, 343 (8905), 1051–1052.
- [77] Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.*, 231 (25), 232–235.
- [78] Preston, S. J., Arnold, M. H., Beller, E. M., Brooks, P. M., Buchanan, W. W. (1989). Comparative analgesic and anti-inflammatory properties of sodium salicylate and acetylsalicylic acid (aspirin) in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27 (5), 607–611.
- [79] Higgs, G. A., Salmon, J. A., Henderson, B., Vane, J. R. (1987). Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 84 (5), 1417–1420.
- [80] Whittle, B. J. R., Higgs, G. A., Eakins, K. E., Moncada, S., Vane, J. R. (1980). Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature*, 284 (5753), 271–273.
- [81] Vargaftig, B. B. (1978). Salicylic acid fails to inhibit generation of thromboxane A₂ activity in platelets after in vivo administration to the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, 30 (1), 101–104.
- [82] Flower, R. ve Vane, J. (1972). Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, 240 (5381), 410-411.

- [83] Antiplatelet Trialists Collaboration. (1994). Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 308 (6921), 81.
- [84] Funk, C. D., Funk, L. B., Kennedy, M. E., Pong, A. S., Fitzgerald, G. A. (1991). Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J.*, 5 (9), 2304–2312.
- [85] Weissenbach, R. (1981). Clinical Trial with Nimesulide, a New Non-Steroid Anti-Inflammatory Agent, in Rheumatic Pathology. *J. Int. Med. Res.*, 9 (5), 349–352.
- [86] Pais, J. M. ve Rosteiro, F. M. (1983). Nimesulide in the Short-Term Treatment of Inflammatory Process of Dental Tissues: A Double-Blind Controlled Trial against Oxyphenbutazone. *J. Int. Med. Res.*, 11 (3), 149–154.
- [87] Nouri, M. E. (1984). Nimesulide for treatment of acute inflammation of the upper respiratory tract. *Clin. Ther.*, 6 (2), 142–150.
- [88] Fusetti, G., Magni, E. ve Armandola, M. C. (1993). Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs*, 46 (1), 277–280.
- [89] Chegaev, K., Lazzarato, L., Tosco, P., Cena, C., Marini, E., Rolando, B., Gasco, A. (2007). NO-donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties. *J. Med. Chem.*, 50 (7), 1449–1457.
- [90] Assadieskandar, A., Amirhamzeh, A., Salehi, M., Ozadali, K., Ostad, S. N., Shafiee, A., Amini, M. (2013). Synthesis, cyclooxygenase inhibitory effects, and molecular modeling study of 4-aryl-5-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-2-alkylthio and -2-alkylsulfonyl-1H-imidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 21 (8), 2355–2362.
- [91] Chavatte, P., Yous, S., Marot, C., Baurin, N., Lesieur, D. (2001). Three-dimensional quantitative structure-activity relationships of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors: A comparative molecular field analysis. *J. Med. Chem.*, 44 (20), 3223–3230.
- [92] Henry, R. A., Hollins, R. A., Lowe-Ma, C., Moore, D. W., Nissan, R. A. (1990). Anomalous Reaction of Pentafluorophenacyl Bromide with

- Hexamethylenetetramine. Structure of the Product. *J. Org. Chem.*, 55 (6), 1796–1801.
- [93] Korohoda, M. J., Bojarska, A. B. (1991). Methylation of 4-Imidazoline-2-thiones. *J. Prakt. Chem.*, 333 (2), 355–360.
- [94] Papadopoulou, C., Geronikaki, A., Hadjipavlou-Litina, D. (2005). Synthesis and biological evaluation of new thiazolyl/benzothiazolyl-amides, derivatives of 4-phenyl-piperazine. *Farmaco*, 60 (11–12), 969–973.
- [95] Demirayak, S., Kayagil, I., Yurttas, L., Aslan, R. (2010). Synthesis of some imidazolyl-thioacetyl-pyrazolinone derivatives and their antinociceptive and anticancer activities. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 25 (1), 74–79.
- [96] Kaur, A., Wakode, S., Pathak, D. P., Sharma, V., Shakya, A. K. (2018). Synthesis, cyclooxygenase-2 inhibition, anti-inflammatory evaluation and docking study of substituted-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-benzo[d]oxazole derivatives. *Med. Chem.*, 14.
- [97] Chen, H., Li, Q., Yao, X., Fan, B. T., Yuan, S., Panaye, A., Doucet, J. P. (2004). CoMFA/CoMSIA/HQSAR and Docking study of the binding mode of selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *QSAR Comb. Sci.*, 23 (1), 36–55.
- [98] Zarghi, A., Arfaei, S. ve Ghodsi, R. (2012). Design and synthesis of new 2,4,5-triarylimidazole derivatives as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *Med. Chem. Res.*, 21 (8), 1803–1810.
- [99] Erdik, E. (1998). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi.
- [100] Rao, P. N. P., Knaus, E. E., Road, T. P., Jolla, L. (2008). Evolution of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Cyclooxygenase (COX) Inhibition and Beyond Drugs (NSAIDs). *North*, 11 (2), 81–110.

EKLER

EK-1 Bileşik 1'e ait ¹H-NMR spektrumu



EK-2 Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR spektrumu

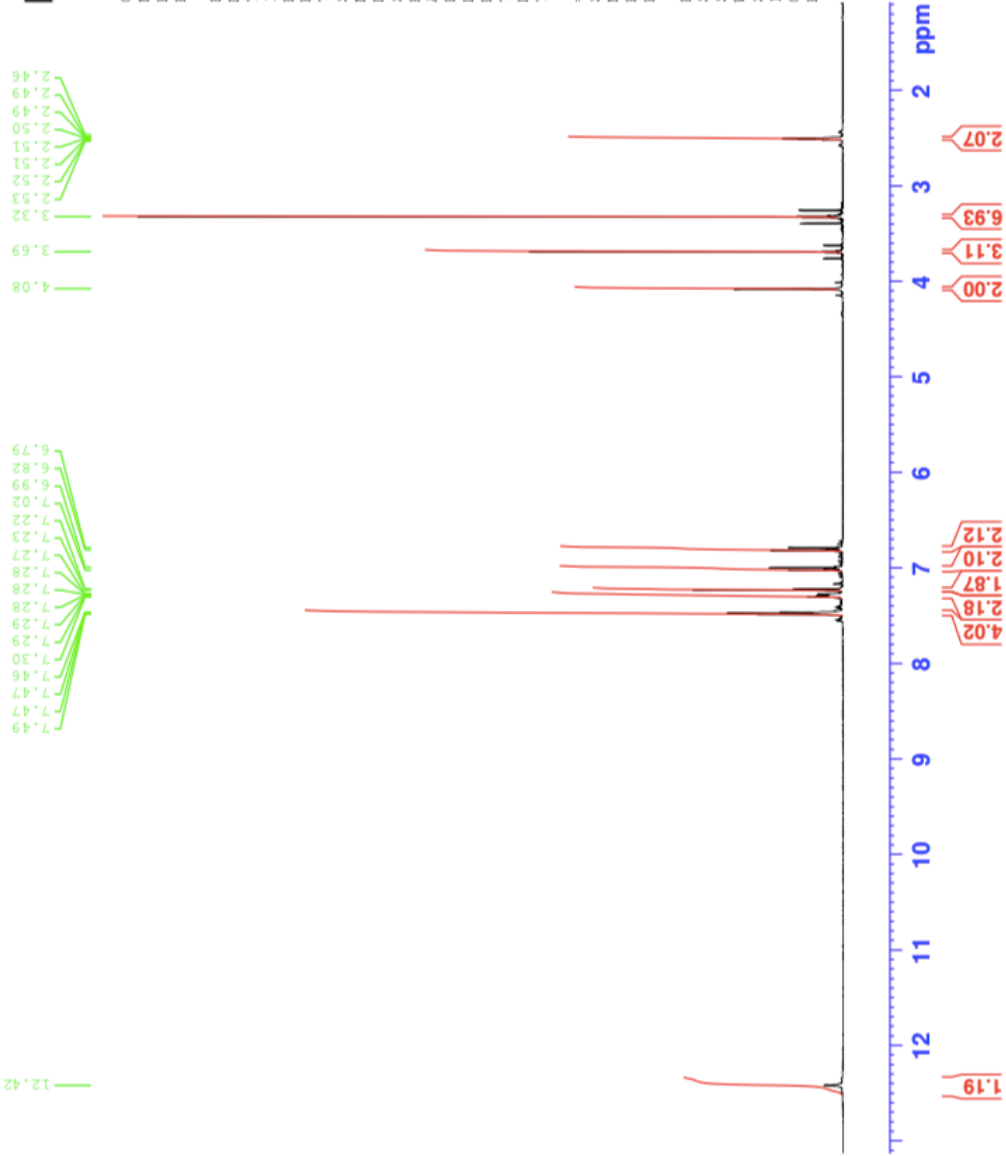


```
Current Data Parameters
NAME          CB-3
EXPNO         1
PROCNO        1

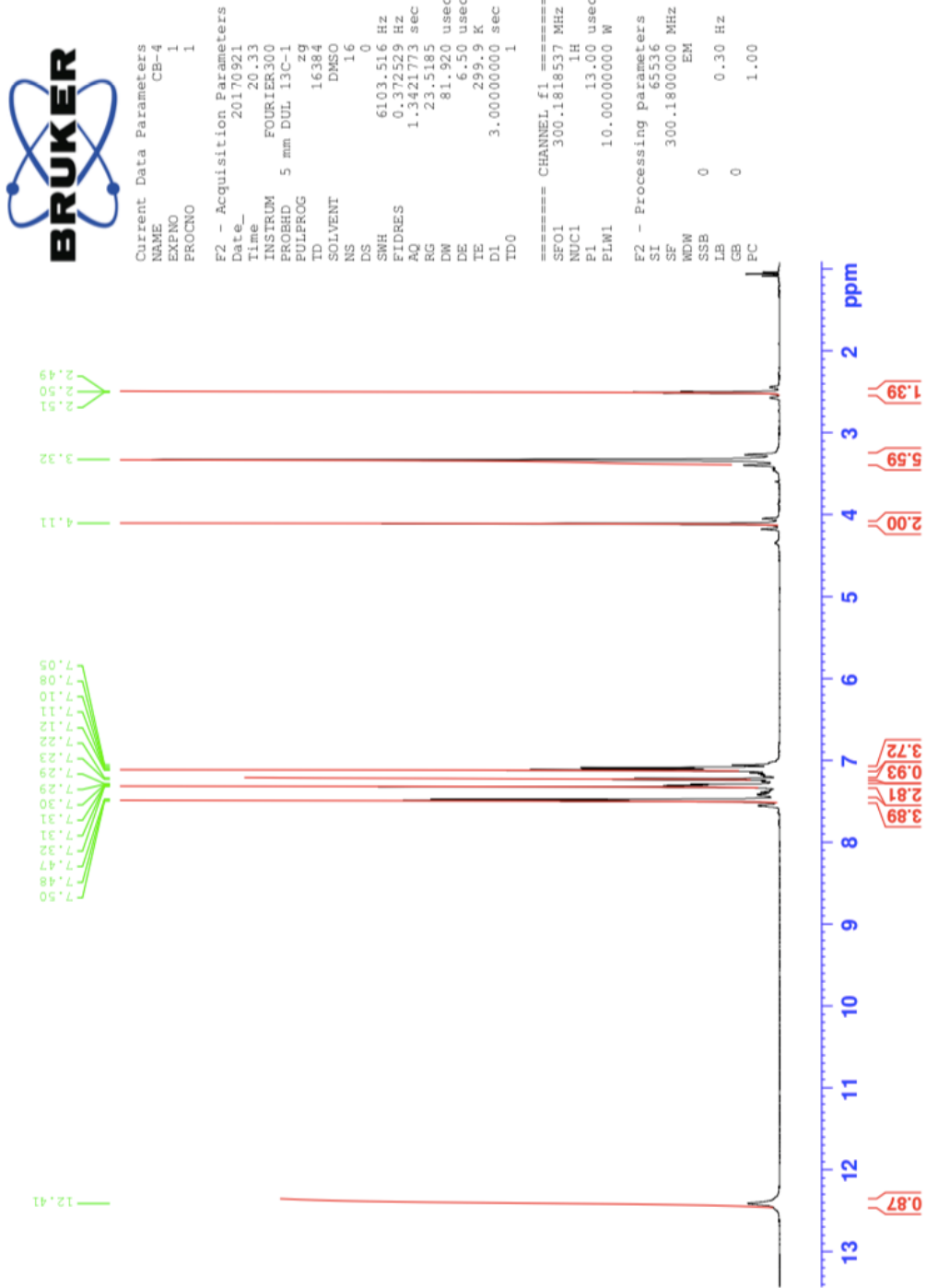
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20170921
Time          19.31
INSTRUM       FOURIER300
PROBHD        5 mm DUL 13C-1
PULPROG       zg
TD            16384
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            0
SWH           6103.516 Hz
FIDRES        0.372529 Hz
AQ            1.3421773 sec
RG            28.9117
DM            81.920 usec
DE            6.50 usec
TE            299.9 K
D1            3.00000000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SF01          300.1818537 MHz
NUC1          1H
P1            13.00 usec
PLW1         10.00000000 W

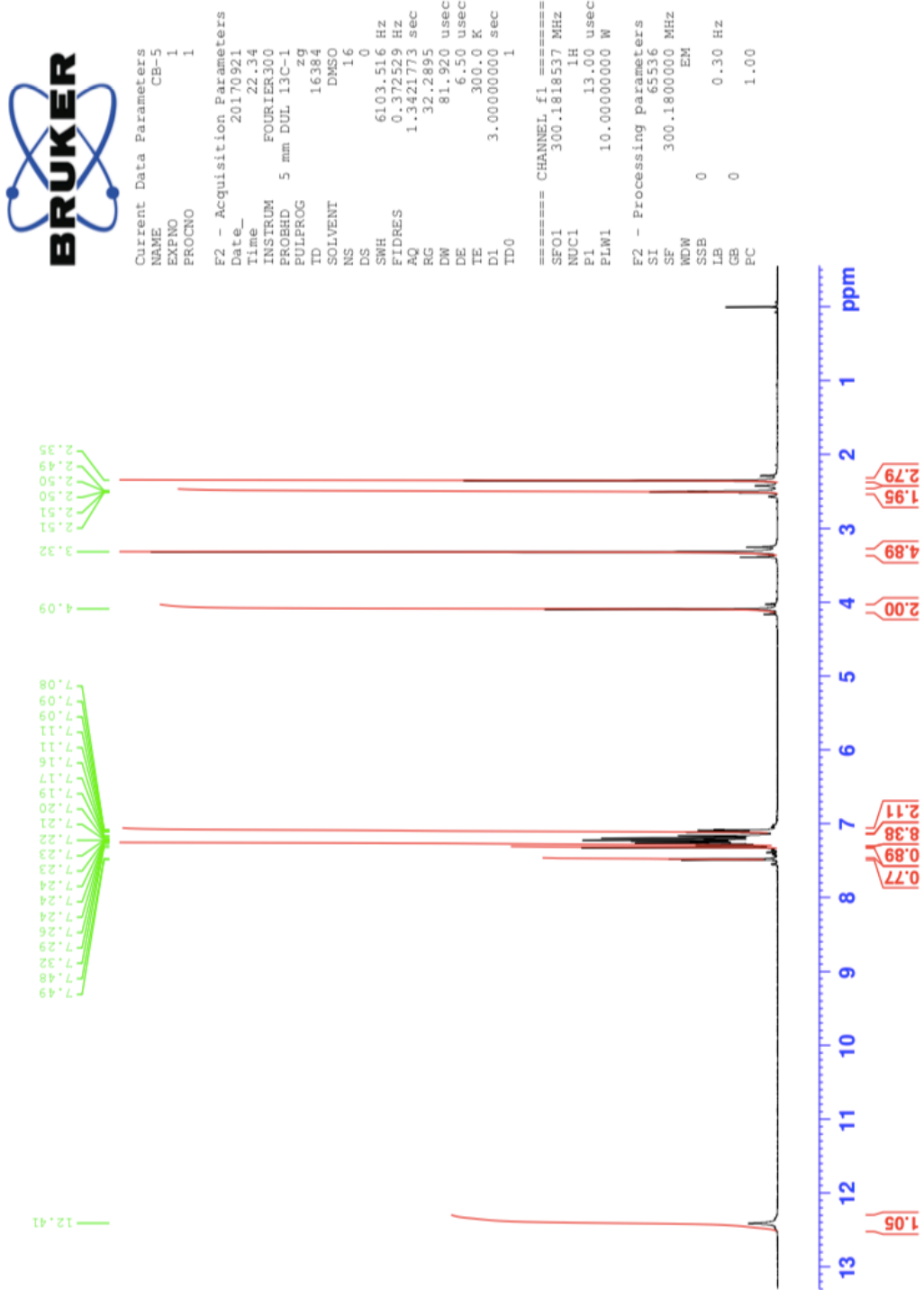
F2 - Processing parameters
SI            65536
SF           300.1800000 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
```



EK-3 Bileşik 3'e ait ¹H-NMR spektrumu



EK-4 Bileşik 4'e ait ¹H-NMR spektrumu



EK-5 Bileşik 5'e ait ¹H-NMR spektrumu

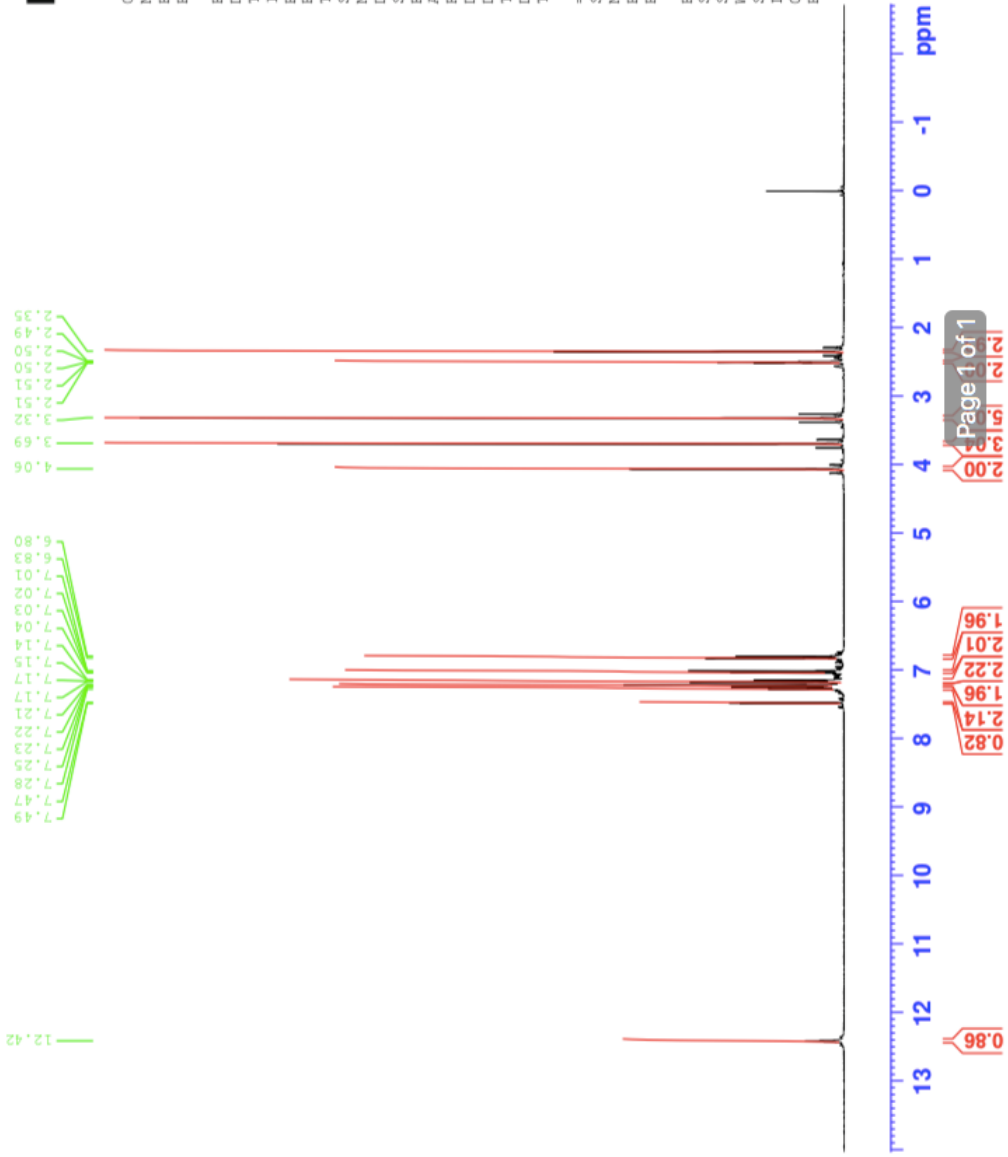


Current Data Parameters
 NAME CB-7
 EXPNO 1
 PROCNO 1

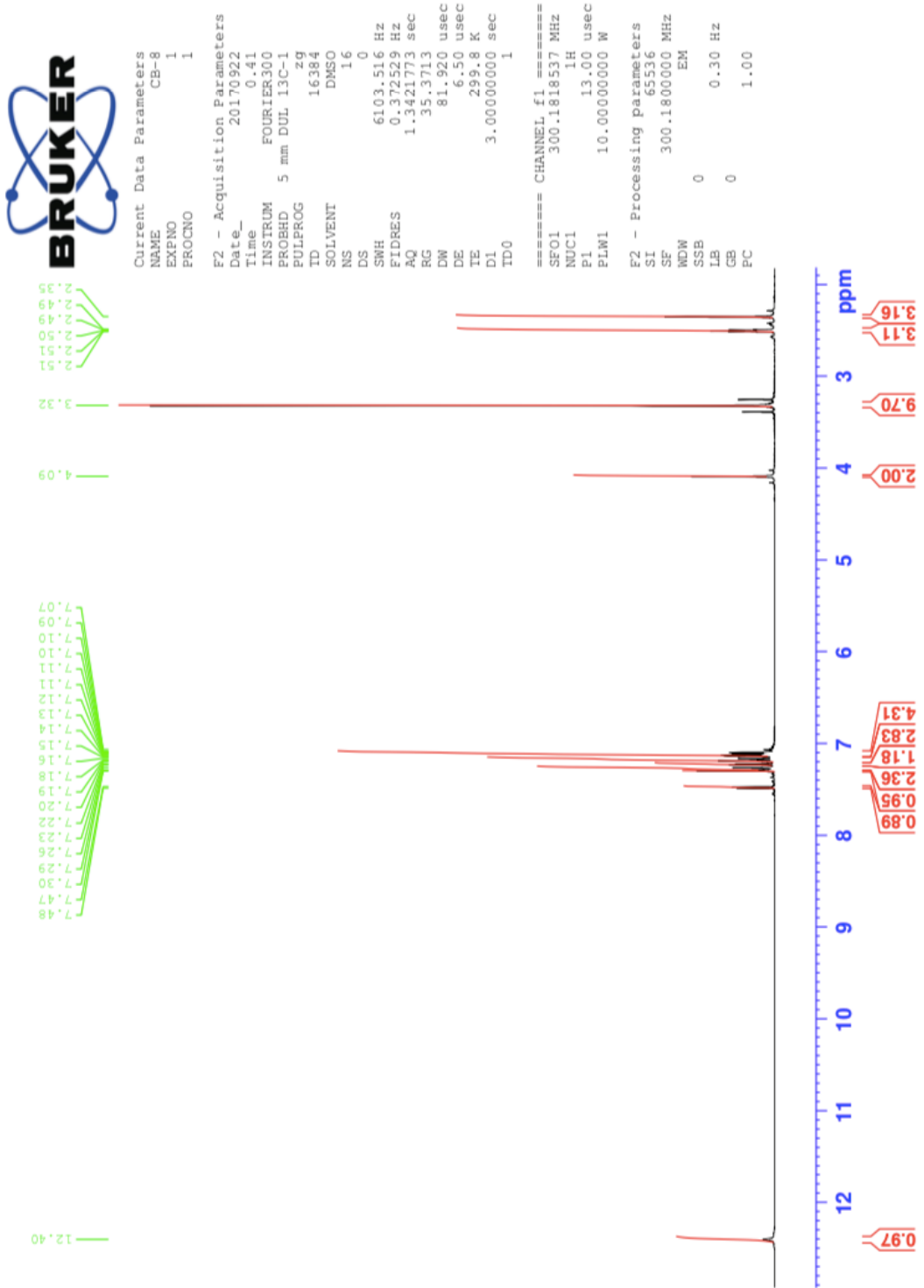
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170921
 Time_ 23.39
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 29.3981
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 DL 3.00000000 sec
 TD0 1

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

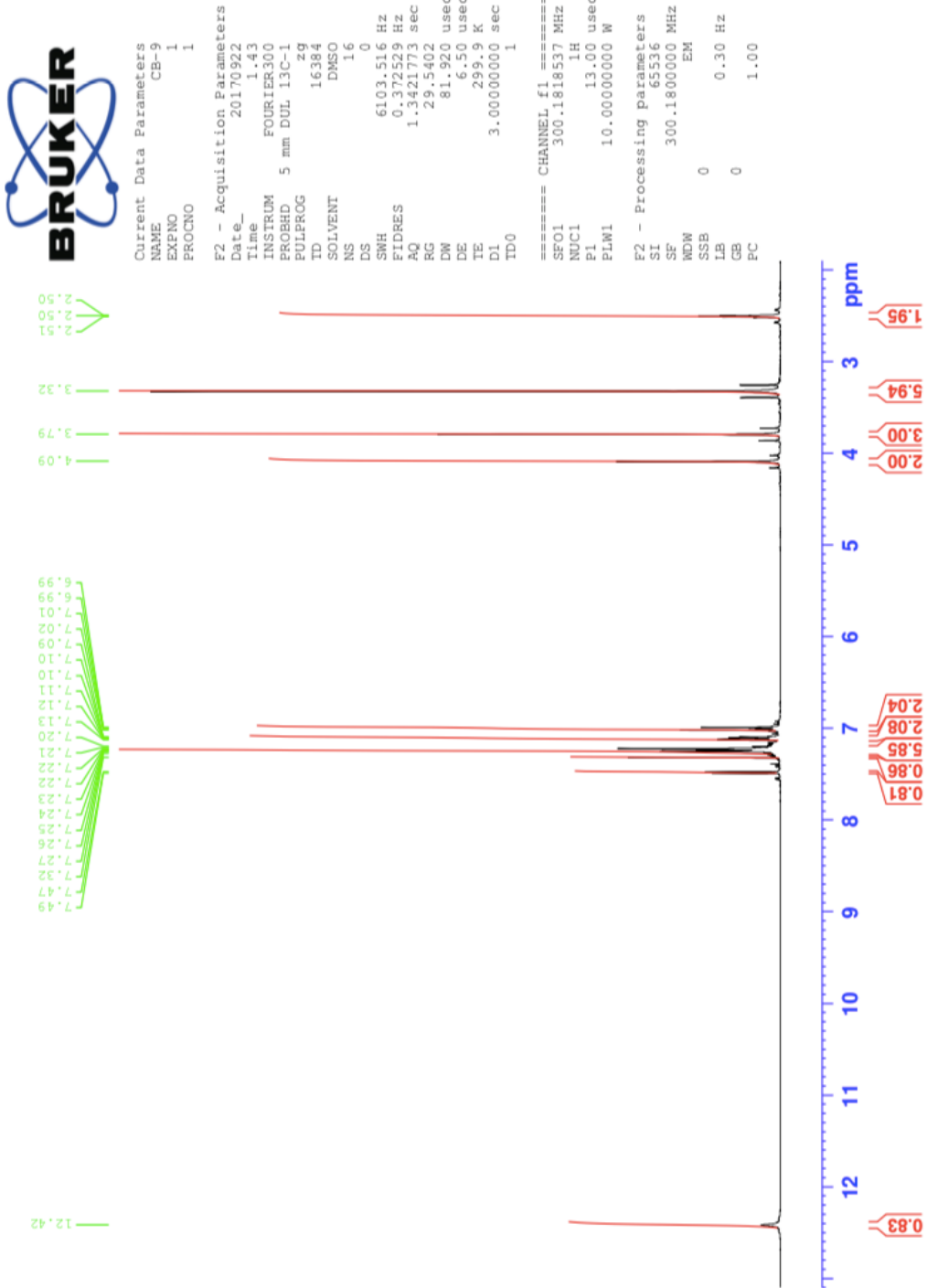
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1800000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



EK-6 Bileşik 6'ya ait ¹H-NMR spektrumu



EK-7 Bileşik 7'ye ait ¹H-NMR spektrumu



EK-8 Bileşik 8'e ait ¹H-NMR spektrumu

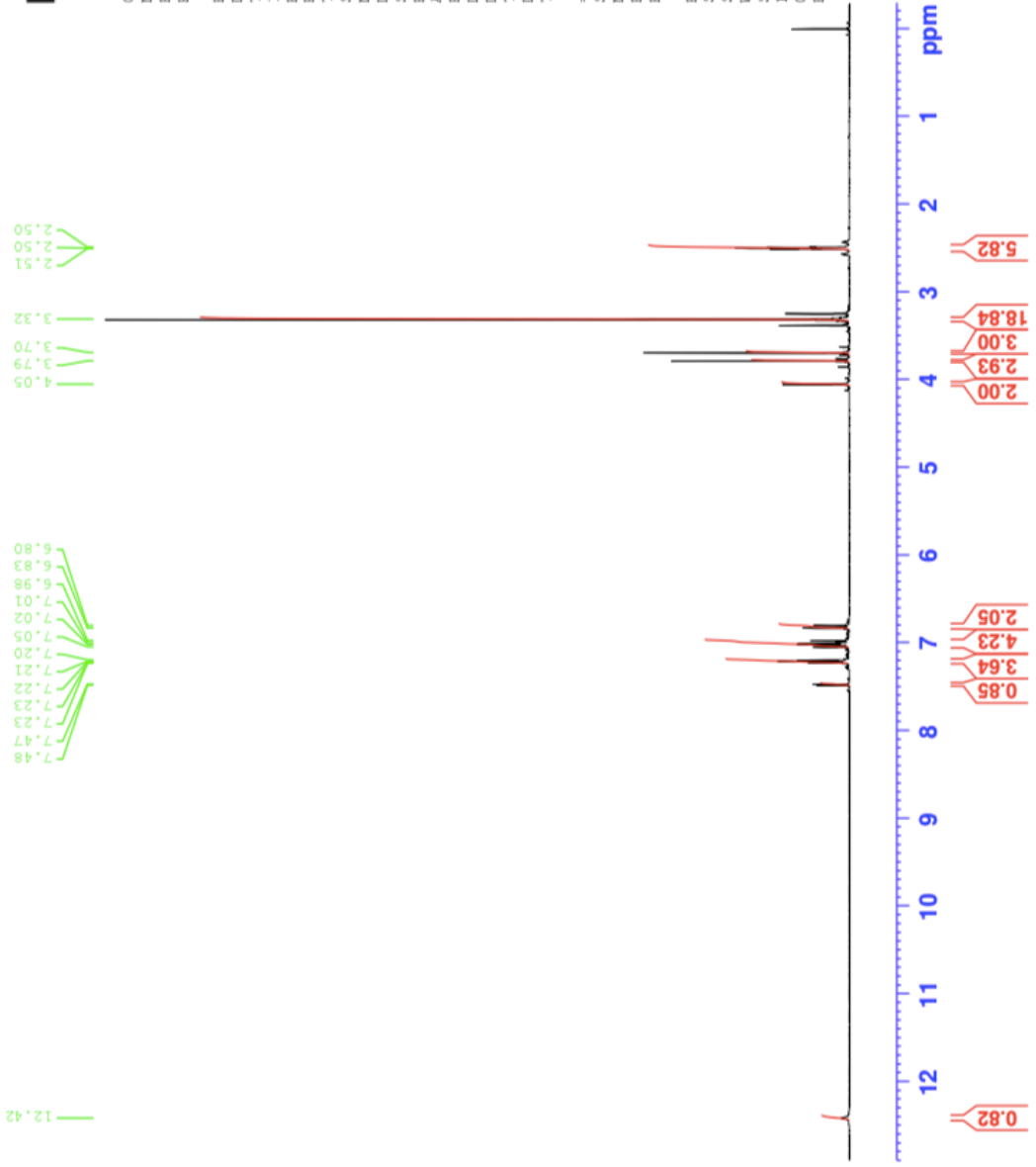


Current Data Parameters
 NAME CB-11
 EXPNO 1
 PROCNO 1

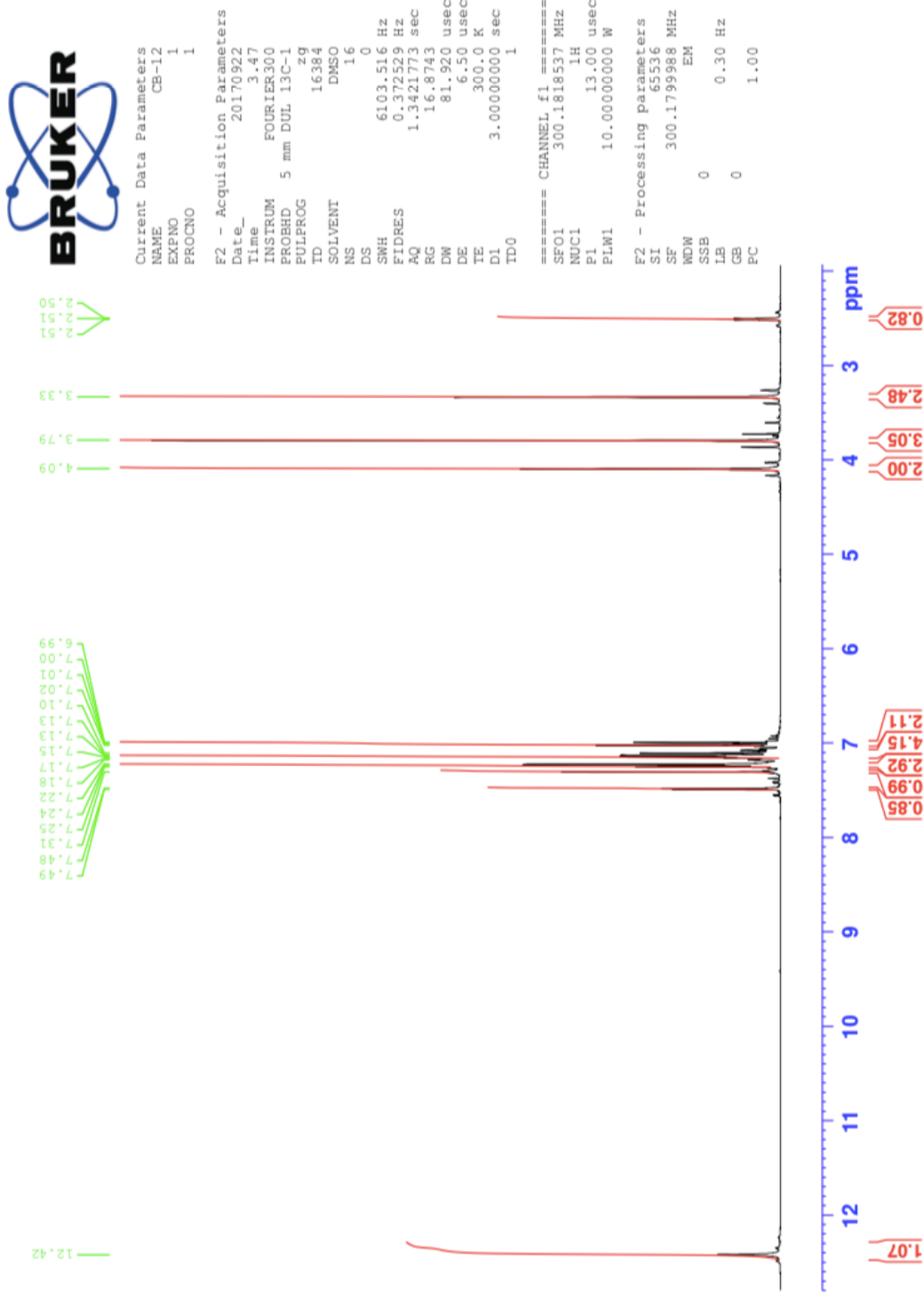
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170922
 Time 2.45
 INSTRUM FOURIER300
 PROBHD 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG zg
 TD 16384
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 6103.516 Hz
 FIDRES 0.372529 Hz
 AQ 1.3421773 sec
 RG 37.7749
 DW 81.920 usec
 DE 6.50 usec
 TE 299.9 K
 D1 3.00000000 sec
 TD0 1

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

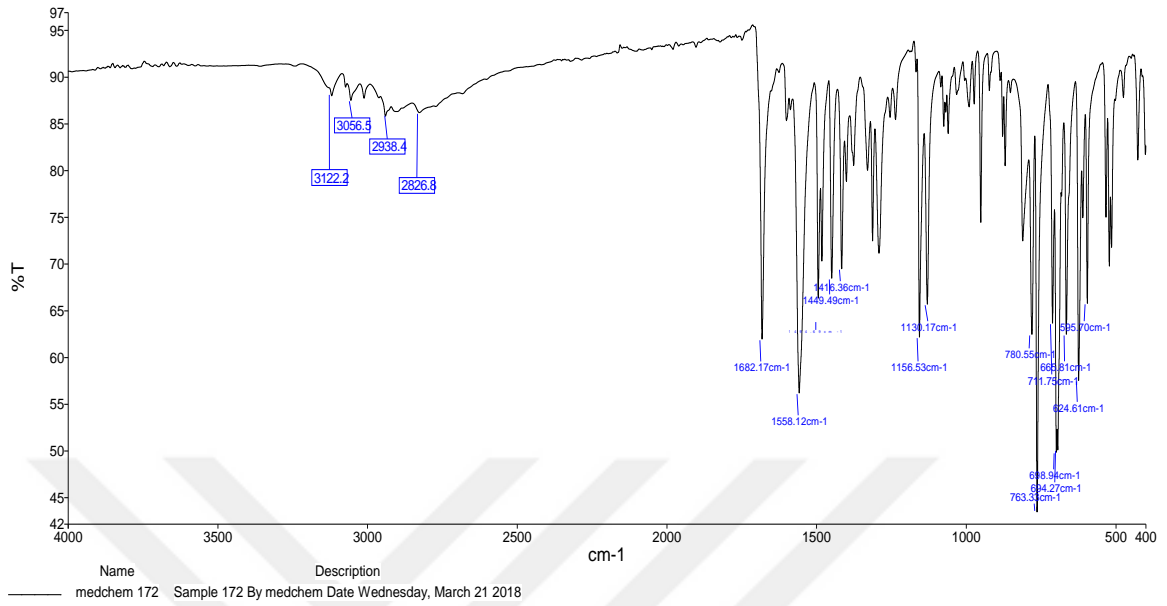
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 300.1800000 MHz
 NDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



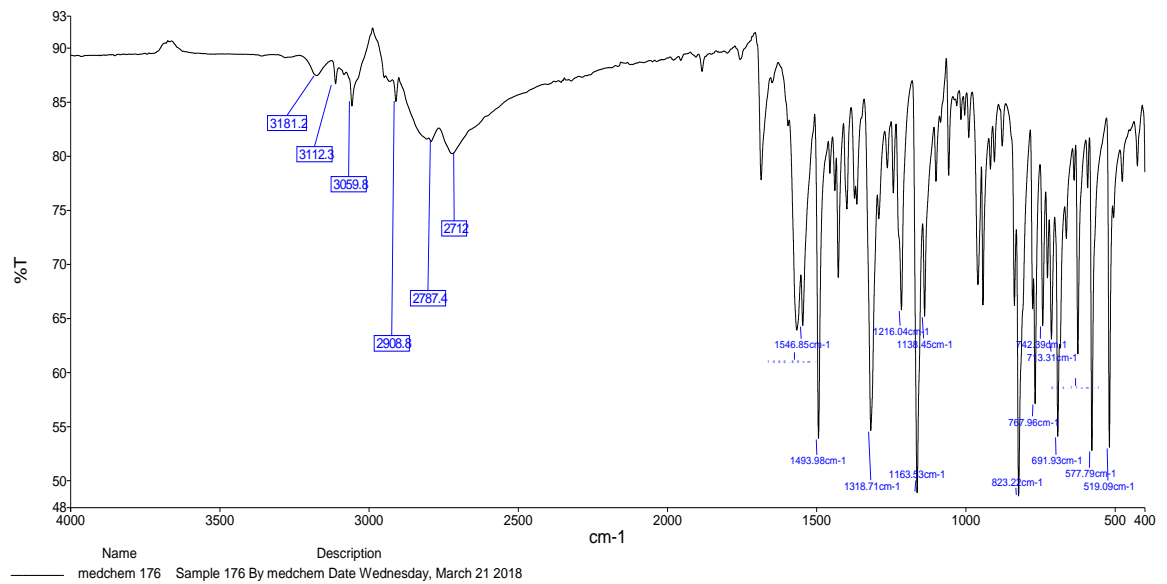
EK-9 Bileşik 9'a ait ¹H-NMR spektrumu



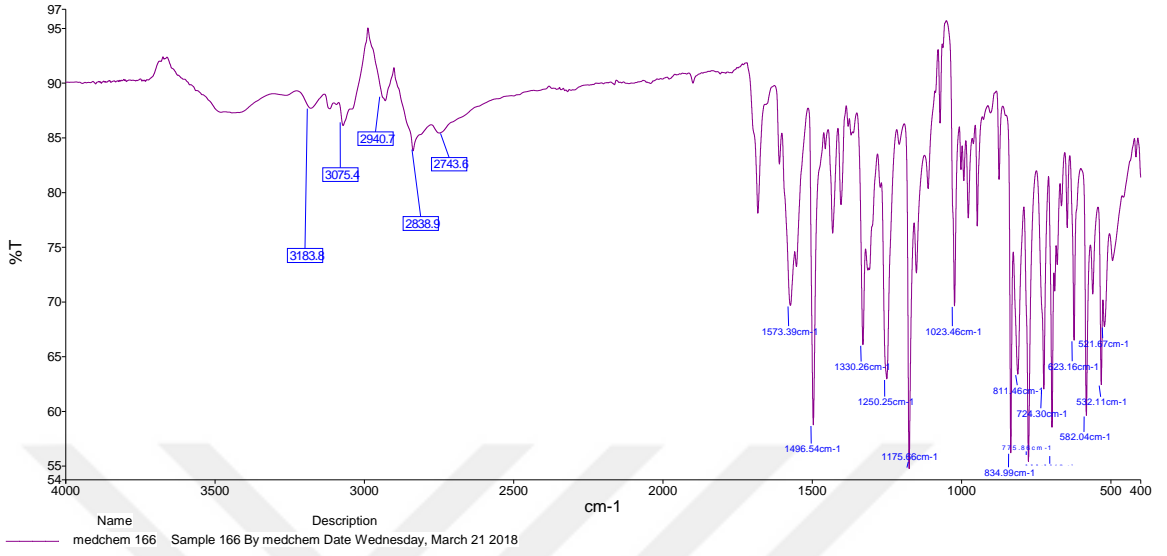
EK-10 Bileşik 1'e ait IR spektrumu



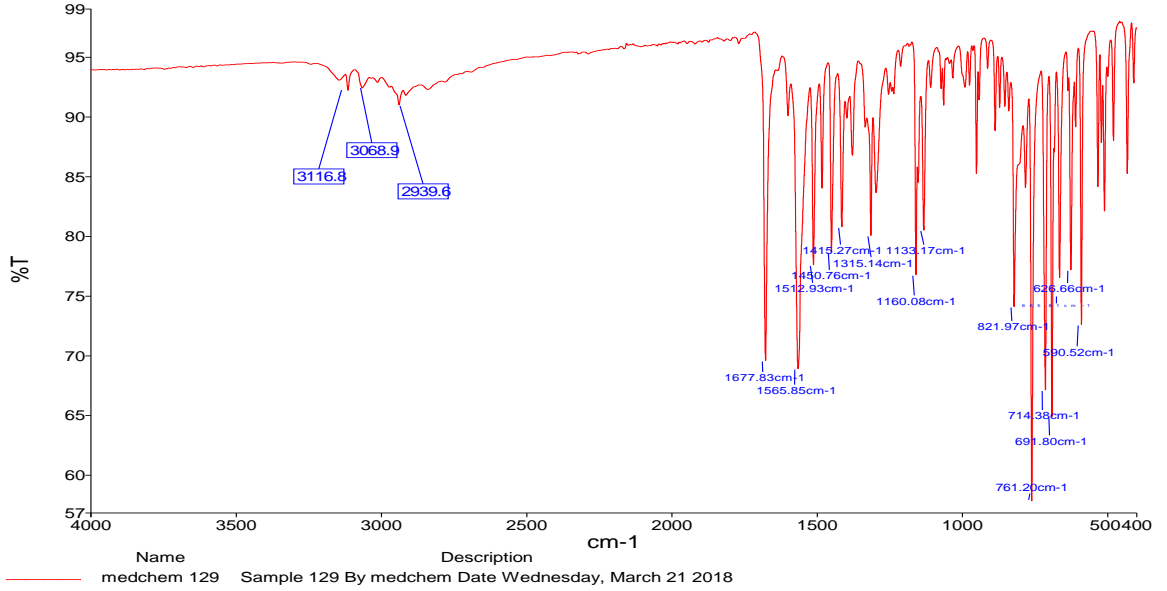
EK-11 Bileşik 2'e ait IR spektrumu



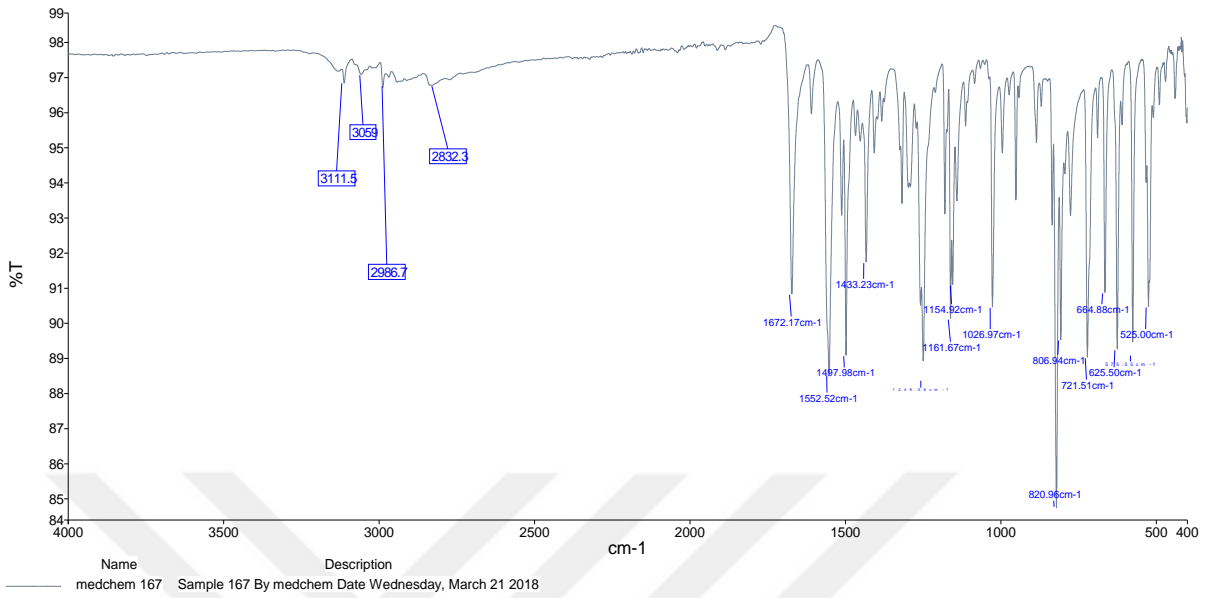
EK-12 Bileşik 3'e ait IR spektrumu



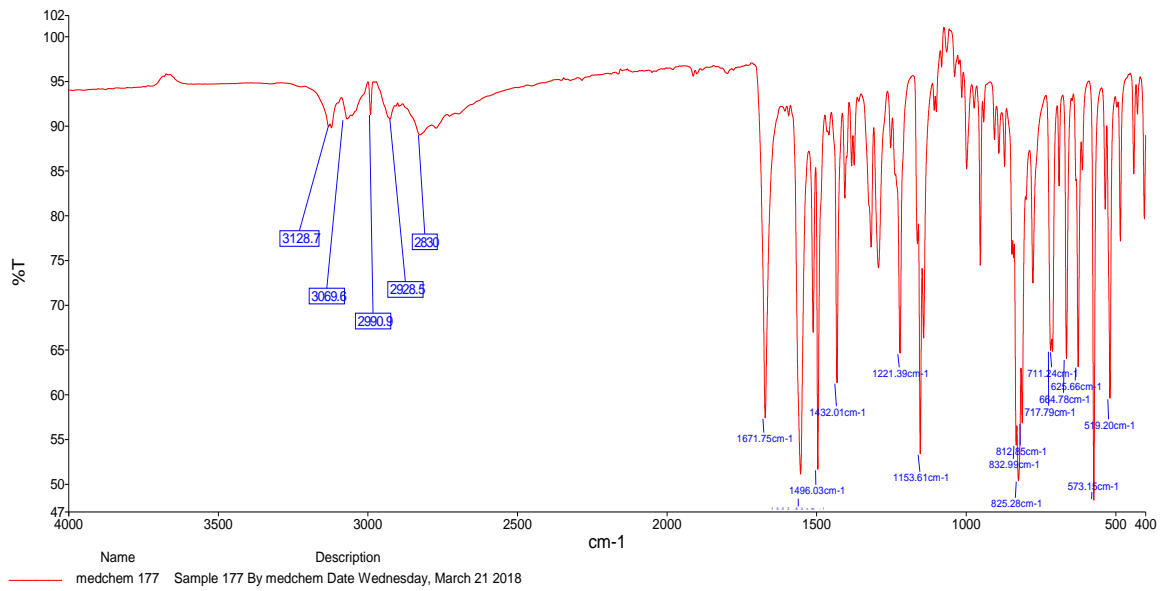
EK-13 Bileşik 4'e ait IR spektrumu



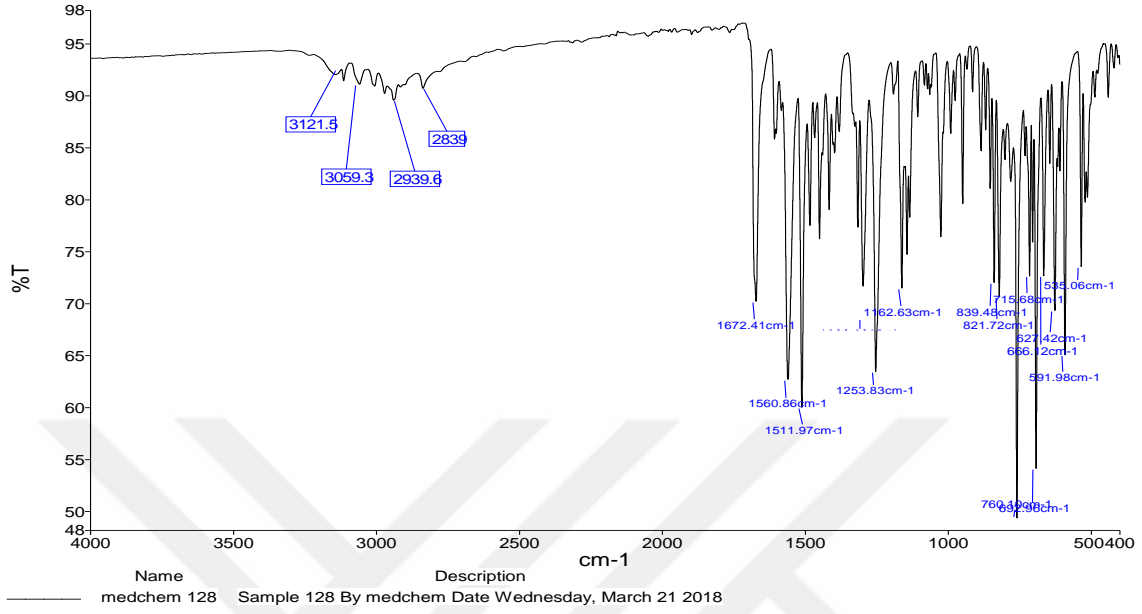
EK-14 Bileşik 5'e ait IR spektrumu



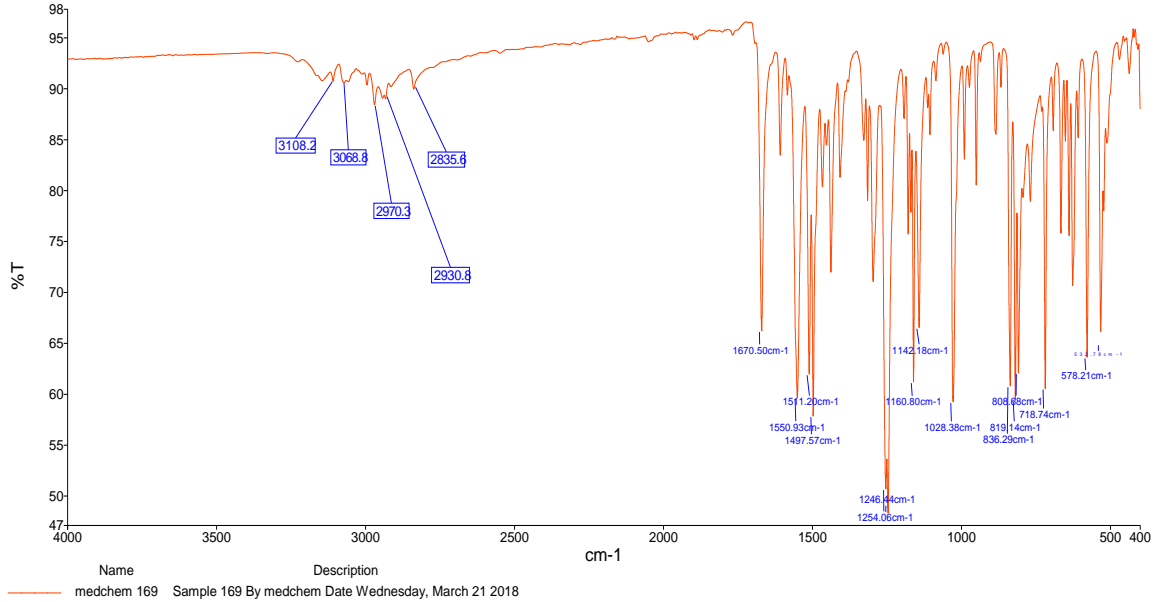
EK-15 Bileşik 6'ya ait IR spektrumu



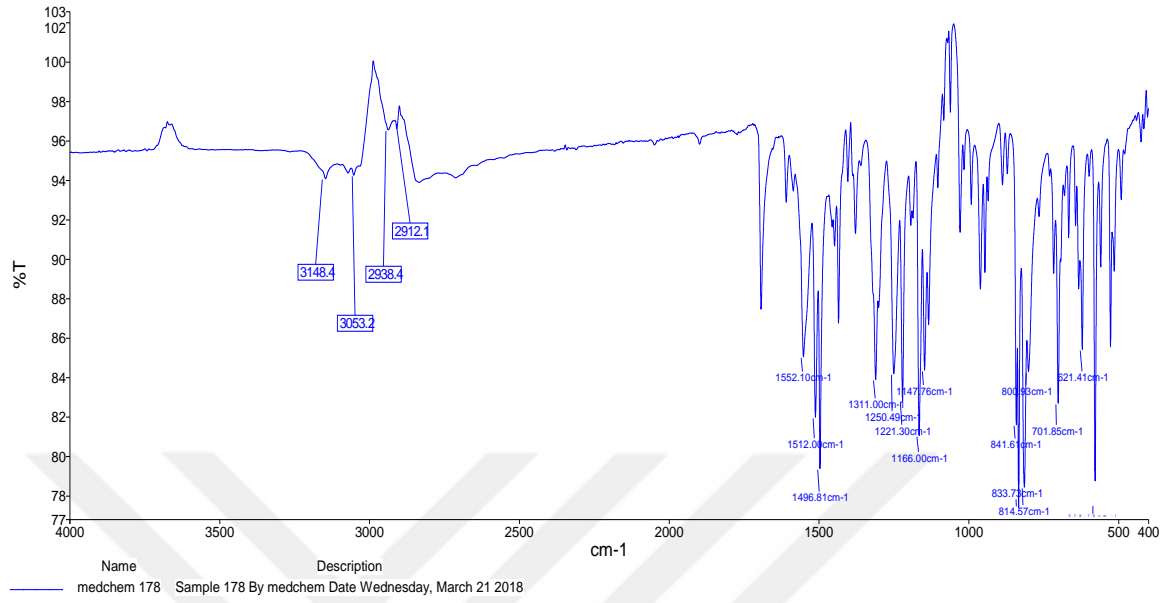
EK-16 Bileşik 7'ye ait IR spektrumu



EK-17 Bileşik 8'e ait IR spektrumu



EK-18 Bileşik 9'a ait IR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : CEYSU BENDER

Doğum Yeri/Tarihi : İstanbul/1991

Unvanı : Eczacı

Yabancı Dil : İngilizce, Almanca

Öğrenim Durumu :

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Viyana Üniversitesi	2010-2013
Lisans	Eczacılık	Yeniyüzyıl Üniversitesi	2013-2014
Lisans	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	2014-2016
Y. Lisans	Farmasötik Kimya	Anadolu Üniversitesi	2016-

Yayınlar :

Barkın, B., Bender, C., Akkol, E.K., Yeşilada, E. (2016). Design and Synthesis of Stable N-[2-(aryl/heteroaryl substituted)ethyl]propanamide Derivatives of (S)-Ketoprofen and (S)-Ibuprofen as Non-Ulcerogenic Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *Acta Pharm Sci.* 54 (1), 65-80.