

**YENİ TRIAZOLOTIYADIAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK
ETKİ ÇALIŞMALARI**

Belgin SEVER

Yüksek Lisans Tezi

**YENİ TRIAZOLOTİYADIAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK
ETKİ ÇALIŞMALARI**

Belgin SEVER

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Haziran 2015

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI

İkinci Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

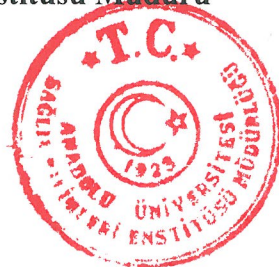
JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI

Belgin SEVER'in "YENİ TRIAZOLOTİYADİAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 04.06.2015 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Z. Asım KAPLANCIKLI Anadolu Üniversitesi
Üye	Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR Anadolu Üniversitesi
Üye	Doç. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU Gazi Üniversitesi

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
08.05.2015 tarih ve13..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Dilek AK



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Belgin SEVER
Doğum tarihi ve yeri : 19.11.1988, Eskişehir
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekâr
İletişim adresleri : Hacı Ali Bey Mah. Sakarya-1 Cad. No: 44 İç Kapı
No: 11 Tepebaşı/ Eskişehir
Tel: 0539 788 99 09
E-posta: belginsever@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Milli Zafer İlköğretim Okulu, 1995-2000
Lise : Hoca Ahmet Yesevi Süper Lisesi, 2003-2007
Lisans : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
2008-2013
Yabancı dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Kurum : Anadolu Üniversitesi
Birim : Eczacılık Fakültesi
Unvan : Araştırma Görevlisi (2014-.....)

Yayınlar

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Altıntop M.D., **Sever B.**, Özdemir A., Kuş G., Oztopçu-Vatan P., Kabadere S., Kaplancıklı Z.A., Synthesis and Evaluation of Naphthalene-based Thiosemicarbazone Derivatives as New Anticancer Agents against LNCaP Prostate Cancer Cells, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., DOI: 10.3109/14756366.2015.1031126 (2015).

2. Özdemir A., Altıntop M.D., **Sever B.**, Cantürk Z., Kaplancıklı Z.A., Synthesis and Evaluation of Tetrazole-Based Hydrazone Derivatives Bearing a Pyridine Moiety as Antimicrobial Agents, Lett. Drug Des. Discov., DOI: 10.2174/1570180812666150309235217 (2015).

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayınlanan Makaleler

1. Özkay Y., Yurttaş L., Mohsen U.A., **Sever B.**, Hussein W., Öztürk Ö., Sağlık B.N., Acar U., Erdoğan Ö.N., Pekbağ A., Kaplancıklı Z.A., Study on Thiazolyl-Hydrazone Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors, MUSBED, 4(1), 39-42, 2014.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. Özdemir A., Altıntop M.D., Turan-Zitouni G., **Sever B.**, Akalın-Çiftçi G., Kaplancıklı Z.A., Synthesis and Evaluation of Thiazole-based Oxadiazole Derivatives as Potential Anticancer Agents, MCB2014 Joining Forces in Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry, Groningen-The Netherlands, August 25-26, 2014.

2. **Sever B.**, Altıntop M.D., Iğın S., Atlı Ö., Kaplancıklı Z.A., Synthesis of New Thiazolyl hydrazone Derivatives as Potential Anticancer Agents, MCB2014 Joining Forces in Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry, Groningen-The Netherlands, August 25-26, 2014.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1. **Sever B.**, Parexel Tarafından Londra'da Northwick Park Hastanesinde Yapılmış Olan Faz I Monoklonal Antikor Çalışmasının Etik Açısından İncelenmesi, 12. Türkiye Eczacılık Kongresi, Ankara-Türkiye, 25-27 Eylül, 2014 (Sözlü sunum).

2. Özdemir A., Saydam E., **Sever B.**, Altıntop M.D., A Mini-Survey on Pharmacy Technicians in Eskişehir, 12. Türkiye Eczacılık Kongresi, Ankara-Türkiye, 25-27 Eylül, 2014.

3. Altıntop M.D., Saydam E., **Sever B.**, Özdemir A., Pharmacy Technicians from The Perspective of Pharmacists in Eskişehir, 12. Türkiye Eczacılık Kongresi, Ankara-Türkiye, 25-27 Eylül, 2014.

Bilimsel Etkinlikler

Ödüller : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Birinciliği, 2013.

Projeler

1. "Yeni 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması", **Araştırmacı**, AUBAP-1402S054 (2014-.....).

2. "Bazı Ditiyokarbamat Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması", **Araştırmacı**, AUBAP-1404S123 (2014-.....).

3. "Bazı Hidrazon Türevlerinin Sentezleri ve Antimikrobiyal Etkilerinin Araştırılması", **Araştırmacı**, AUBAP-1404S102 (2014-.....).

4. "Tiyosemikarbazon Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Etkileri", **Araştırmacı**, AUBAP-1404S137 (2014-.....).

5. “Benzodioksol Halkası İçeren Tiyosemikarbazon Türevlerinin Antikanser ve Kolinesteraz Etkilerinin Araştırılması”, **Araştırmacı**, AUBAP-1407S336 (2014-...).
6. “Yeni Tiyadiazol-Benzotiyazol Türevlerinin Sentezleri, Yapılarının Aydınlatılması ve Antikanser Etkilerinin Belirlenmesi”, **Araştırmacı**, AUBAP-1406S315 (2014-.....).
7. “Yeni Tiyadiazol Türevlerinin Sentezleri ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi”, **Araştırmacı**, AUBAP-1409S386 (2014-.....).

ÖNSÖZ

Kötü huylu beyin tümörleri en tehlikeli kanser türlerindedir. Glioma tedavisinde diğer kanser türlerinde olduğu gibi cerrahi rezeksiyon, radyoterapi veya kemoterapi kullanılmaktadır. Kemoterapide kullanılan ilaçlarla gelişen toksisite ve ilaç direnci nedeniyle kemoterapinin başarısı kısıtlanmaktadır. Bu durum daha enzim ve reseptör düzeyinde etki gösteren bileşiklerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Birçok kanser türünde COX-2 enziminin indüklendiği gözlenmektedir ve medisinal kimya alanında, COX-2 inhibisyonuna dayalı antikanser ilaç tasarlama ve geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır.

Bu tez çalışmasında, indometazin analogu yeni triazolotiyadiazin türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin T98 insan glioma hücre dizisine karşı antikanser etkileri araştırılmıştır. Bunun yanı sıra, en etkili bileşiğin COX-2 mRNA düzeyine etkisi değerlendirilmiştir.

Hazırladığım bu tezin her aşamasında bana değerli bilgileriyle yol gösteren, desteğini esirgemeyen, her zaman anlayış ve iyi niyetini gösteren tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya,

Tez çalışmam boyunca beni her zaman destekleyen, yol gösteren, çok derin bilgi ve tecrübesini her zaman paylaşan ve ufkumu genişleten, her sıkıntıda sevgisi ve anlayışı ile yanımda olan ikinci danışmanım, Sayın Hocam Doç. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Akademik çalışmalarım boyunca tecrübe ve bilgisiyle yol gösteren Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Sentezlediğim bileşiklerin biyolojik etki çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Nilüfer ERKASAP'a, Prof. Dr. Selda KABADERE'ye, Yard. Doç. Dr. Gökhan KUŞ'a ve Arş. Gör. Dr. Mete ÖZKURT'a,

Bileşiklerin kütle spektroskopisi analizlerini gerçekleştiren Sayın Hocam Dr. Fatih GÖGER'e,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgisini ve desteğini hiç eksik etmeyen canım anneme, babama, ablalarıma ve ikizime,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

YENİ TRIAZOLOTIYADIAZİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

ÖZET

Gliomalar oldukça yüksek öldürme oranıyla merkezi sinir sistemi tümörleri içerisinde insan yaşamı için ciddi bir tehlike oluşturmaktadır. Kanser oluşumuna ve gelişimine yol açan mekanizmalardan birisinin de hücrelerde araşidonik asit metabolizmasında görev alan siklooksijenaz yolağı olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada, araşidonik asit metabolizmasının baskılanmasının hücrelerde kanser oluşumunu ve gelişimini engellediğı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, ilk olarak indometazin ve tiyokarbohidrazitin çözüksüz ortamda gerçekleşen reaksiyonu sonucu 4-amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşimin 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyonu sonucu yeni 3-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-(4-süstitüefenil)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevleri (**1-8**) sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, kütle spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin T98 insan glioma hücre dizisi üzerinde hücre çoğalmasına etkileri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. Ayrıca etkili bileşiklerin apoptoza olası etkileri akım sitometrisi ile; COX-2, kaspaz 3, 8 ve 9, sitokrom c mRNA relatif miktar ölçümleri RT-PCR yöntemi ile yapılmıştır. T98 Hücreleri 24 saat boyunca maddelerin 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM dozları ile muamele edilmiştir. 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-(4-metilfenil)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**8**) bileşiminin 50 ve 100 µM dozlarında hücre yaşam oranlarını sırasıyla %25 ve %40 oranında azalttığı tespit edilmiştir. **8** nolu bileşimin aynı dozlarında ölçülen apoptoz uyarma yüzdeleri ise kontrole göre (%5) sırasıyla 50 µM doz için % 11 ve 100 µM için % 12 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca RT-PCR analizlerinde, **8** nolu bileşimin kontrol grubuna göre COX-2 mRNA miktarını anlamlı ölçüde azalttığı ve diğer parametrelerde (Kaspaz 3, 8, 9, sitokrom c) anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışma, **8** nolu maddenin COX-2 yolağını baskılayarak doza bağımlı antikanser etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Triazol, triazolotiyadiazin, T98 glioma, antikanser, apoptoz, COX-2.

SYNTHESIS and BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES of NEW TRIAZOLOTHIADIAZINE DERIVATIVES

ABSTRACT

Gliomas pose a severe danger with a huge death rate among central nervous system tumors. One of the mechanism causing cancer occurrence and development is considered to be cyclooxygenase pathway, which takes an important role in arachidonic acid metabolism. In many studies, it has been revealed that blocking arachidonic acid metabolism prevents the occurrence and development of cancer in cells.

In this study initially, 4-amino-5-[(5-methoxy-2-methyl-1-(4-chlorobenzoyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-thione was synthesized *via* the solvent-free reaction of indomethacin with thiocarbohydrazide. Then the ring closure reaction of this compound with 2-bromoacetophenone derivatives afforded new 3-[5-methoxy-2-methyl-1-(4-chlorobenzoyl)-1*H*-indole-3-yl)methyl]-6-(4-substituedphenyl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives (**1-8**). The structures of these compounds were elucidated by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, mass spectroscopic methods and elemental analysis.

The effects of the obtained compounds on the proliferation of T98 human glioma cell line were investigated with MTT assay. Besides, possible apoptotic activities and the measurement of COX-2, caspase 3, 8 and 9, cytochrome c mRNA relative quantity of the effective compounds were performed with flow cytometry and RT-PCR method, respectively. T98 cells were treated with 1, 5, 10, 25, 50 and 100 μM doses of the compounds for 24 hours. It was determined that 3-[5-methoxy-2-methyl-1-(4-chlorobenzoyl)-1*H*-indole-3-yl)methyl]-6-(4-methylphenyl)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine (**8**) reduced cells' survival rates at 50 and 100 μM doses with 25% and 40% reasonable values, respectively. The apoptosis stimulating percentages of compound **8** in comparison with the control group (5%) at 50 and 100 μM doses were calculated as 11% and 12%, respectively. Besides, in RT-PCR analysis, it was determined that compound **8** reduced COX-2 mRNA levels significantly when compared with the control group, whereas it did not cause any significant change in other parameters (Caspase 3, 8, 9, cytochrome c).

This study revealed that compound **8** showed dose-dependent anticancer activity *via* the inhibition of COX-2 pathway.

Key Words: Triazole, triazolothiadiazine, T98 glioma, anticancer, apoptosis, COX-2.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	10
Triazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	10
4-Amino-3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Sentez Yöntemleri	13
<i>Karboksilik asit hidrazitlerinden hareketle sentezleri</i>	13
<i>Tiyokarbohidrazitten hareketle sentezleri</i>	14
<i>Heterosiklik halkalardan hareketle sentezleri</i>	15
<i>Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi</i>	16
<i>Triazolotiyadiazinlerin Sentez Yöntemleri</i>	17
Triazol Türevlerinin Selektif COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar	24
Triazol Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar	24
Triazolotiyadiazin Türevlerinin Selektif COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar	34
Triazolotiyadiazin Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar	35
İndol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler	40
İndol Sentez Yöntemleri	43
<i>Fischer indol sentezi</i>	43
<i>Bischler-Möhlau indol sentezi</i>	44
<i>Reissert indol sentezi</i>	44
<i>Madelung sentezi</i>	45
İndol Türevlerinin COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar	45
İndol Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar	49
GEREÇLER	56

Kullanılan Kimyasal Maddeler	56
Kullanılan Cihazlar	57
YÖNTEMLER	58
Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri	58
<i>Yöntem A: 4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-iyon elde edilmesi</i>	58
<i>Yöntem B: 2-Bromoasetofenon türevlerinin elde edilmesi</i>	58
<i>Yöntem C: 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevlerinin elde edilmesi</i>	59
Biyolojik Etki Testleri	60
<i>Sitotoksite Etki Testleri</i>	60
<i>Hücrelerin ekimi ve yaşatılması</i>	60
<i>Hücre canlılığını belirleme yöntemi</i>	60
<i>MTT yöntemi</i>	60
<i>Apoptoz ölçümü (Akım Sitometrisi)</i>	61
<i>Real Time-PCR (RT-PCR) Tekniği</i>	62
<i>Hücre Kültüründen Total RNA izolasyonu</i>	62
<i>RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması</i>	62
<i>RT-PCR</i>	62
<i>Primer Dizilerinin Hazırlanması</i>	63
<i>İstatistiksel analiz</i>	63
Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	64
<i>Erime noktası (E.N.) tayini</i>	64
<i>IR spektrumlarının alınması</i>	64
<i>¹H-NMR spektrumlarının alınması</i>	64
<i>¹³C-NMR spektrumlarının alınması</i>	64
<i>Kütle spektrumlarının alınması</i>	64
<i>C, H, N tayini</i>	64
BULGULAR ve TARTIŞMA	65
Sentez Çalışmaları	65
<i>4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-iyon (B)</i>	65
<i>2-Bromoasetofenon</i>	66

<i>2-Bromo-4'-nitroasetofenon</i>	66
<i>2-Bromo-4'-siyanoasetofenon</i>	66
<i>2-Bromo-4'-floroasetofenon</i>	67
<i>2-Bromo-4'-kloroasetofenon</i>	67
<i>2,4'-Dibromoasetofenon</i>	67
<i>2-Bromo-4'-(metilsülfonil)asetofenon</i>	68
<i>2-Bromo-4'-metilasetofenon</i>	68
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-fenil-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (1)</i>	69
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-nitrofenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (2)</i>	70
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-siyanofenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (3)</i>	71
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-florofenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (4)</i>	72
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-klorofenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (5)</i>	73
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-bromofenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (6)</i>	74
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-metilsülfonilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (7)</i>	75
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (8)</i>	76
Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	77
<i>4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonun Elde Edilişi</i>	77
<i>2-Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişi</i>	78
<i>3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin Türevlerinin Elde Edilişi</i>	79
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	81
<i>IR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	81
<i>¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	81
<i>¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	82
<i>Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi</i>	82

MTT Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	83
Apoptoz üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi	83
RT-PCR Ölçüm Sonuçları	84
<i>COX-2 mRNA Ölçümü</i>	84
<i>Kaspaz 3, 8, 9 ve Sitokrom c mRNA Ölçümleri</i>	84
RT-PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi	86
SONUÇ ve ÖNERİLER	87
KAYNAKLAR	88
EKLER	108
EK 1. B maddesine ait IR Spektrumu	108
EK 2. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu	109
EK 3. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu (İntegral değerleri ile birlikte)	110
EK 4. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu (1-4 ppm)	111
EK 5. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu (5.4-7.8 ppm)	112
EK 6. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu (9.5-13.5 ppm)	113
EK 7. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu	114
EK 8. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu (13-60 ppm)	115
EK 9. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu (101-116 ppm)	116
EK 10. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu (129-137 ppm)	117
EK 11. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu (150-174 ppm)	118
EK 12. B maddesine ait Kütle Spektrumu	119
EK 13. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu	120
EK 14. Bileşik 1'e ait ¹H-NMR Spektrumu	121
EK 15. Bileşik 1'e ait ¹H-NMR Spektrumu (İntegral değerleri ile birlikte)	122
EK 16. Bileşik 1'e ait ¹H-NMR Spektrumu (2.0-4.5 ppm)	123
EK 17. Bileşik 1'e ait ¹H-NMR Spektrumu (6.6-8.2 ppm)	124
EK 18. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu	125
EK 19. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu (13-55 ppm)	126
EK 20. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu (102-116 ppm)	127
EK 21. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu (126-138 ppm)	128
EK 22. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu (152-170 ppm)	129
EK 23. Bileşik 1'e ait Kütle Spektrumu	130
EK 24. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu	131
EK 25. Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR Spektrumu	132

EK 26. Bileşik 2'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral değerleri ile)	133
EK 27. Bileşik 2'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu (2.4-4.4 ppm)	134
EK 28. Bileşik 2'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.7-8.4 ppm)	135
EK 29. Bileşik 2'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	136
EK 30. Bileşik 2'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)	137
EK 31. Bileşik 2'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu (102 -131 ppm)	138
EK 32. Bileşik 2'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu (134 -167 ppm)	139
EK 33. Bileşik 2'ye ait Kütle Spektrumu	140
EK 34. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu	141
EK 35. Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	142
EK 36. Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	143
EK 37. Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (2.4-4.6 ppm)	144
EK 38. Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.7-8.4 ppm)	145
EK 39. Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	146
EK 40. Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)	147
EK 41. Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (102-118 ppm)	148
EK 42. Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (128-140 ppm)	149
EK 43. Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (152-168 ppm)	150
EK 44. Bileşik 3'e ait Kütle Spektrumu	151
EK 45. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu	152
EK 46. Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	153
EK 47. Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	154
EK 48. Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (2-4.5 ppm)	155
EK 49. Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.7-8.2 ppm)	156
EK 50. Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	157
EK 51. Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)	158
EK 52. Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (102-118 ppm)	159
EK 53. Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (129-138 ppm)	160
EK 54. Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (152-168 ppm)	161
EK 55. Bileşik 4'e ait Kütle Spektrumu	162
EK 56. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu	163
EK 57. Bileşik 5'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	164
EK 58. Bileşik 5'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	165
EK 59. Bileşik 5'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (2-4.5 ppm)	166

EK 60. Bileşik 5'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.8-8.0 ppm)	167
EK 61. Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	168
EK 62. Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13-55 ppm)	169
EK 63. Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (101-115 ppm)	170
EK 64. Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (128-141 ppm)	171
EK 65. Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (151-168 ppm)	172
EK 66. Bileşik 5'e ait Kütle Spektrumu	173
EK 67. Bileşik 6'a ait IR Spektrumu	174
EK 68. Bileşik 6'a ait ¹ H-NMR Spektrumu	175
EK 69. Bileşik 6'a ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	176
EK 70. Bileşik 6'a ait ¹ H-NMR Spektrumu (3.6-4.5 ppm)	177
EK 71. Bileşik 6'a ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.8-8.0 ppm)	178
EK 72. Bileşik 6'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu	179
EK 73. Bileşik 6'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13-55 ppm)	180
EK 74. Bileşik 6'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu (101-126 ppm)	181
EK 75. Bileşik 6'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu (128-141 ppm)	182
EK 76. Bileşik 6'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu (152-170 ppm)	183
EK 77. Bileşik 6'a ait Kütle Spektrumu	184
EK 78. Bileşik 7'e ait IR Spektrumu	185
EK 79. Bileşik 7'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	186
EK 80. Bileşik 7'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	187
EK 81. Bileşik 7'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (2.3-4.5 ppm)	188
EK 82. Bileşik 7'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.7-8.4 ppm)	189
EK 83. Bileşik 7'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	190
EK 84. Bileşik 7'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (13-55 ppm)	191
EK 85. Bileşik 7'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (100-118 ppm)	192
EK 86. Bileşik 7'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (127-144 ppm)	193
EK 87. Bileşik 7'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu (152-168 ppm)	194
EK 88. Bileşik 7'e ait Kütle Spektrumu	195
EK 89. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu	196
EK 90. Bileşik 8'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	197
EK 91. Bileşik 8'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)	198
EK 92. Bileşik 8'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (2.28-4.5 ppm)	199
EK 93. Bileşik 8'e ait ¹ H-NMR Spektrumu (6.70-7.90 ppm)	200

EK 94. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	201
EK 95. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu	202
EK 96. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)	203
EK 97. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (101-115 ppm)	204
EK 98. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (127-142 ppm)	205
EK 99. Bileşik 8 'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (151-168 ppm)	206
EK 100. Bileşik 8 'e ait Kütle Spektrumu	207

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Sentezlenen Sonuç Bileşikleri	9
Çizelge 2 RT-PCR için Miks İçeriği	63
Çizelge 3 RT-PCR Reaksiyonu Koşulları	63
Çizelge 4 8 Nolu Madde ile 24 saat Muamele Edilen T98 Glioma Hücrelerinde Apoptoz Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Hayvan Modelinde Beyin Metastazı Gelişiminin Aşamaları	1
Şekil 2	Gliomaların WHO tarafından Yapılmış Sınıflandırması	2
Şekil 3	Glioma Tedavisinde Kullanılan Bazı Kemoterapötik Ajanlar	3
Şekil 4	Araşidonik asit Yolağı	5
Şekil 5	Antikanser Etkili Bazı Selektif COX-2 İnhibitörleri ve Non-selektif COX İnhibitörü Resveratrol	6
Şekil 6	İndometazin	7
Şekil 7	1,2,4-Triazol Türevi Aromataz İnhibitörleri	8
Şekil 8	1,2,3-Triazol (<i>o</i> -triazol) ve 1,2,4-Triazol (<i>s</i> -triazol)	10
Şekil 9	1,2,4-Triazolün Tautomerik Formları	10
Şekil 10	Tiyosüstitüe 1,2,4-Triazol Halka Sistemi için Numaralandırma Sistemleri	11
Şekil 11	1,2,4-Triazol Yapısı Taşıyan Önemli Bileşikler	12
Şekil 12	Asit hidrazitten 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	13
Şekil 13	2-Açılditiyokarbazik asidin potasyum tuzundan 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	14
Şekil 14	<i>Stolle</i> ve <i>Bowles</i> Yöntemi ile 4-Amino-3-merkapt-1,2,4-triazolün Eldesi	14
Şekil 15	<i>Beyer</i> Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	14
Şekil 16	<i>Invidiata</i> Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	15
Şekil 17	<i>Saikachi</i> ve <i>Kanaoka</i> Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	15
Şekil 18	<i>Reid</i> ve <i>Heindel</i> Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	15
Şekil 19	Mikrodalga Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün Eldesi	16
Şekil 20	Tiyokarbohidrazitin Farklı Asitlerle Mikrodalga Yöntemi ile Kondenzasyonu	16
Şekil 21	4-Amino-5-merkapt-3-süstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazollerden Triazolotiyadiazollerin ve Triazolotiyadiazinlerin Sentezi	17
Şekil 22	Aminomerkaptotriazollerin Fenaçil bromürler ile Reaksiyonu	18

Şekil 23	Aminomerkaptotriazollerin <i>N</i> -süstitüe α -kloroasetanilitler ile Reaksiyonu	18
Şekil 24	Aminomerkaptotriazollerin Okzalil klorür ile Reaksiyonu	19
Şekil 25	Benzilidentriazolotiyadiazinlerin Sentezi	19
Şekil 26	7-Ariliden-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazinlerin Sentezi	19
Şekil 27	Metil 7-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-6-karboksilat Sentezi	20
Şekil 28	Aminomerkaptotriazollerin Hidrazonoil halojenürler ile Reaksiyonu	20
Şekil 29	Aminomerkaptotriazollerin Benzoin veya Furoin ile Reaksiyonu	21
Şekil 30	Aminomerkaptotriazollerin Kloroasetik asit ile Reaksiyonu	21
Şekil 31	Aminomerkaptotriazollerin Etil kloroasetat ile Reaksiyonu	21
Şekil 32	Aminomerkaptotriazollerin Bromomalononitril ile Reaksiyonu	22
Şekil 33	Aminomerkaptotriazollerin Metil ketonlar ile Reaksiyonu	22
Şekil 34	Triazolotiyadiazinlerin Çeşitli Ketonlardan ve Hidrazin hidrattan Sentezi	23
Şekil 35	3-Etiltiyo-5-(4-florofenil)-4-(4-metilsülfonilfenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	24
Şekil 36	Selektif COX-2 İnhibitörü 1,2,4-Triazol Bileşikleri	24
Şekil 37	1,4-Dihidro-3-(3-benzoiloksi-2-naftil)-4-etil-5 <i>H</i> -1,2,4-triazolin-5-tiyon	25
Şekil 38	2-[1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il(metilen)]-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]azepin	25
Şekil 39	3-Süstitüe-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden] amino-5-merkpto-1,2,4-triazoller ve <i>Mannich</i> Bazı	26
Şekil 40	4-((5-Amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)amino)benzensülfonamit	26
Şekil 41	4-Fenil-1,2-dihidro-1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]kinoksalin	27
Şekil 42	3-[(4-Hidroksi-6-metil-2(1 <i>H</i>)-piridinon)-3-il]-4-süstitüe-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-tiyon Türevleri	27
Şekil 43	3-[(2-Metil-4-kloro)fenoksmetil]-7-fenil-5 <i>H</i> -6,7-dihidroimidazo[2,1- <i>c</i>][1,2,4]triazol	28

Şekil 44	5-Metil-2-(3-((5-(pirolidin-1-ilmetil)furan-2-il)metiltiyo)propil)- <i>N</i> -(4-(triflorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidin-7-amin	28
Şekil 45	Antikanser Etkili Triazolotiyadiazol Türevi Bileşikler	29
Şekil 46	<i>N</i> -2,2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- σ -D-glukopiranosil-4-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-5-fenil-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon	29
Şekil 47	4-Amino-5-(5-feniltiye-2-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon	30
Şekil 48	3-(3-Etiltiyo-1,2,4-triazol-5-il)propenoik asitin <i>N</i> -(4-bromofenil) amiti	30
Şekil 49	4-({3-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-metilen} amino)-5-(benzil oksisi)-2-hidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-({3-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-metilen} amino)-2-(morfolinometil)-5-((4-metilbenzil)oksi)-1,2,4-triazol-3-tiyon	31
Şekil 50	2-{{4-Klorofenilamino}metil}-5-{1-(4-klorofenil)-5-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il}-4-fenil-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-tiyon	31
Şekil 51	4-Amino-5-merkaptio-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazol	32
Şekil 52	1-[4-(5-Merkapto-4-fenoksi-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksi-fenil)tiyoüre	32
Şekil 53	1-{4-[(4-Amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-nitrofenil)tiyoüre	33
Şekil 54	4-{{2-Kloro-6-florofenil}metilen}amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon	33
Şekil 55	4-Benzil-3-(benzilsülfanil)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol	34
Şekil 56	5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4- <i>b</i>]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon	34
Şekil 57	3,7-Disübstitüe-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin Bileşikleri	35
Şekil 58	7-Ariliden-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin Türevleri	35
Şekil 59	7-(4-Klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	36
Şekil 60	3-(2,4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	36
Şekil 61	3-(2-(4-Klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	37

Şekil 62	6-(Bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(4-(Metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	37
Şekil 63	1-(Benzimidazol-2-il)-3-(6-sübstitüe-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin-3-il)propan-1-on Bileşikleri	38
Şekil 64	3-[(8 <i>Z</i> , 11 <i>R</i>)-11-Hidroksiheptadek-8-enil]-6-fenil-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[(8 <i>R</i> , 11 <i>Z</i>)-8-Hidroksiheptadek-11-enil]-6-fenil-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin	38
Şekil 65	6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	39
Şekil 66	6-(3,4-Diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	39
Şekil 67	6-(3-Metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(Piridin-4-il)-6-(<i>p</i> -tolil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazin	40
Şekil 68	İndol Halkasının Numaralandırılması	40
Şekil 69	İndol Halkasının Tautomerik Formları	41
Şekil 70	Piyasada İlaç olarak Kullanılan İndol Halkası Taşıyan Bileşikler	41
Şekil 71	İndol Halkası Taşıyan Antikanser İlaçlar	42
Şekil 72	<i>Fischer</i> İndol Sentezi	43
Şekil 73	İndometazin'in <i>Fischer</i> İndol Sentez Yöntemi ile Eldesi	44
Şekil 74	<i>Bischler-Möhlau</i> Sentez Yöntemi ile İndol Eldesi	44
Şekil 75	<i>Reissert</i> Sentez Yöntemi ile İndol Eldesi	45
Şekil 76	<i>Madelung</i> Sentez Yöntemi ile İndol Eldesi	45
Şekil 77	Selektif COX-2 İnhibitörü İndometazin Amit ve Ester Türevleri	46
Şekil 78	<i>N</i> -fenil-indol-2-karboksilik asit piperazin esteri	46
Şekil 79	2-(4-Aminosülfonilfenil)-3-fenilindol	46
Şekil 80	2-Fenil-3-(4-metilsülfonilfenil)-5-kloroindol ve 2-Fenil-3-(4-metilsülfonilfenil)indol	47
Şekil 81	3-(4-Florofenoksi)-2-metil-6-(metilsülfonil)-1 <i>H</i> -indol	47
Şekil 82	Selektif COX-2 İnhibitörü İndolil Ester ve Amitler	48

Şekil 83	2-(4-Klorobenzoil)-1-(4-klorofenil)-5-metilsülfonil-1 <i>H</i> -indol ve 2-(4-Klorobenzoil)-5-metilsülfonil-1-(4-triflorometilfenil)-1 <i>H</i> -indol	48
Şekil 84	4-(5-Metil-3-fenil-1 <i>H</i> -indol-2-il)benzensülfonamit	49
Şekil 85	1-Benzoil-3-[(4-triflorometilfenilimino)metil]indol	49
Şekil 86	(5-Metoksi-1 <i>H</i> -2-indolil)-fenilmetanon	50
Şekil 87	<i>N</i> -{4-[6-(4-Bromofenil)-2,7-dimetil-6 <i>H</i> -1,6-diazas-indasen-1-il]fenil}asetamit	50
Şekil 88	2-(6-Kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)asetik asit	51
Şekil 89	Antikanser Etkili Tetrasiklik İndol Türevleri	51
Şekil 90	7-Metil-indol-3-etil isotiyosiyanat	51
Şekil 91	5- <i>n</i> -Butil/Pentil-2-(4-metoksifenil)-3-[(metilimino)metil]indol	52
Şekil 92	2-{1-[(4-Klorofenil)karbonil]-5-metoksi-2-metilindol-3-il}- <i>N</i> -[3-(nitrooksi)propil]asetamit	52
Şekil 93	Metil 3-(dibenzotiyen-4-il)indol-2-karboksilat	53
Şekil 94	İndol ve Barbitürik asit Türevi Bileşik	53
Şekil 95	<i>N</i> -(2-Dimetilaminoetil)-1-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-5-metoksi-2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-asetamit	54
Şekil 96	4-{1-[2-(3-Kloro-4-nitrofenilamino)asetil]-1 <i>H</i> -indol-3-il}-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asid etil ester	54
Şekil 97	2-(2'-Hidroksifenil)-1 <i>H</i> -indol	55
Şekil 98	(<i>E</i>)-2,2-Dimetil-8-(3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)akriloil)-2 <i>H</i> -kromen-5-il propiyonat	55
Şekil 99	Timokinon ve 2-(1-(2-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il)propil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)asetik asit	55
Şekil 100	4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonun Sentezi	58
Şekil 101	2-Bromoasetofenon Türevlerinin Sentezi	58
Şekil 102	3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[3,4- <i>b</i>]-1,3,4-tiyadiazin Türevlerinin Sentezi	59

Şekil 103	B Bileşiğinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	77
Şekil 104	2-Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişleri için Önerilen Mekanizma	78
Şekil 105	Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma	80
Şekil 106	8 Nolu Maddenin 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM Dozlarının 24 saat Uygulamasının T98 Hücre Canlılığı üzerindeki Etkisi	83
Şekil 107	8 Nolu Maddenin T98 Glioma Hücrelerine 24 saat Uygulanması Sonrasında Akım Sitometrisi ile Elde Edilen Apoptoz Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	84
Şekil 108	8 Nolu Maddenin 50 ve 100 µM Dozlarının COX-2 mRNA Düzeyine Etkisi	84
Şekil 109	8 Nolu Maddenin 50 ve 100 µM dozlarının Kaspaz 3, 8 ve 9 mRNA Düzeylerine Etkisi	85
Şekil 110	8 Nolu Maddenin 50 ve 100 µM Dozlarının Sitokrom c mRNA Düzeylerine Etkisi	86

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: Adenocarcinomic Human Alveolar Basal Epithelial Cells (Adenokarsinomik İnsan Alveoler Epitelyal Hücreleri)
A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim)
Bcl-2	: B-hücreli lenfoma-2
Bel-7402	: Human Hepatoma Cell Line (İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Dizisi)
BGC-823	: Human Gastric Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Gastrik Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
BHK21	: Baby Hamster Kidney Fibroblast Cell (Bebek Hamster Böbrek Fibroblast Hücre)
BT-549	: Human Breast Carcinoma Cell Line (İnsan Meme Kanseri Hücre Dizisi)
CCRF-CEM	: Human Leukemia Cell Line (İnsan Lösemi Hücre dizisi)
CDK	: Cyclin-Dependent Kinase (Siklin Bağımlı Kinaz)
CNS	: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)
COX	: Cyclooxygenase (Siklooksijenaz)
DLD1	: Human Colorectal Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Kolorektal Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dimetilsülfoksit- <i>d</i> ₆
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EAC	: Ehrlich Asit Tümörü
EC50	: Effective Concentration (50%) (Etkili Konsantrasyon (%50))
E.N.	: Erime noktası
ESI	: Electrospray ionization (Elektrosprey iyonlaştırma)
FCS	: Fetal Calf Serum
FITC	: Fluoresin Isotiyosiyanat
5-FU	: 5-Florourasil
GI ₅₀	: Growth Inhibition (50%) (Büyüme İnhibisyonu (%50))

GnRH	: Gonadotropin salıcı hormon
H157	: Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Dizisi)
HA22T	: Human Hepatoma Cell Line (İnsan Hepatoma Hücre Dizisi)
HCT116	: Human Colon Cancer Cell Line (İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi)
HeLa	: Human Cervix Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Servikal Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
Hep3 B	: Human Hepatoma Cell Line (İnsan Hepatoma Hücre Dizisi)
HEPG2	: Liver Hepatocellular Carcinoma Cell Line (Karaciğer Hepatosellüler Karsinoma Hücre Dizisi)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
HONE1	: Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line (Nasofarenks Karsinoma Hücre Dizisi)
HOP-92	: Non-Small Cell Lung Cancer Cell Line (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Dizisi)
HRP	: Horseradish Peroxidase (Yaban Turpu Peroksidaz Enzimi)
HT29	: Human Colorectal Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Kolorektal Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
HT-1080	: Fibrosarkoma Hücre Dizisi
Huh7	: Human Hepatocellular Carcinoma Cell Line (İnsan Hepatosellüler Karsinoma Hücre Dizisi)
IC ₅₀	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
KB hücreleri	: Oral Karsinoma Hücre Dizisi
LLC-PK11	: Pig Kidney Epithelial Cells (Domuz Böbreği Epitelyal Hücreleri)
LS180	:Caucasian colon adenocarcinoma (Kafkas Kolon Adenokarsinoma)
<i>m/z</i>	: Kütle/yük

μM	: Mikromolar
MCF-7	: Human Breast Adenocarcinoma Cell Line (İnsan Meme Adenokarsinoma Hücre Dizisi)
MDA-MB231	: Metastatic Human Breast Cancer Cell Line (Metastatik İnsan Meme Kanseri Hücre Dizisi)
MEXF 989	: Human Amelanocytic Melanoma (İnsan Amelanositik Melanoma)
ML-1	: Human Acute Myeloblastic Leukaemia Cell Line (İnsan Akut Miyeloblastik Lösemi Hücre Dizisi)
MOLT-4	: Human Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Line (İnsan Akut Lenfoblastik Lösemi Hücre Dizisi)
MRP-1	: Multidrug Resistance Protein 1 (Çoklu İlaç Direnci Bağlantılı Protein 1)
MS	: Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
MTT	: 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MW	: Microwave (Mikrodalga)
NB	: Nöroblastoma
NCI-H 460	: Human Lung Cancer Cell Line (İnsan Akciğer Kanseri Hücre Dizisi)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSAI	: Nonsteroidal Antienflamatuvar
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri)
NUGC	: Human Gastric Carcinoma Line (İnsan Mide Kanseri Hücre Dizisi)
PBMC	: Peripheral Blood Mononuclear Cell (Periferel Kan Mononükleer Hücre)
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Tuz)
PC-3	: Human Prostate Cancer Cell Line (İnsan Prostat Kanseri Hücre Dizisi)
PDE5	: Fosfodiesteraz tip 5
PG	: Prostaglandin
PGL ₂	: Prostatiklin
PI	: Propidyum İyodür

PTC	: Papillary Thyroid Carcinoma (Papiller Tiroid Kanseri)
QSAR	: Quantitative Structure-Activity Relationship (Kantitatif Yapı-Etki İlişkisi)
RNA	: Ribonükleik Asit
RPMI-8226	: Human Leukemia Cell Line (İnsan Lösemi Hücre dizisi)
RT-PCR	: Real-Time Polymerase Chain Reaction (Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
SF268	: Human Central Nervous System Tumor Cell Line (Merkezi Sinir Sistemi Kanseri Hücre Dizisi)
SI	: Selectivity Index (Selektivite İndeksi)
SiHa	: Human Uterus Carcinoma Cell Line (İnsan Uterus Karsinoma Hücre Dizisi)
SK-MEL	: Human Skin Cancer Cell Line (İnsan Cilt Kanseri Hücre Dizisi)
SK-OV-3	: Human Ovarian Carcinoma Cell Line (İnsan Yumurtalık Kanseri Hücre Dizisi)
SNB-75	: Human Central Nervous System Tumor Cell Line (Merkezi Sinir Sistemi Kanseri Hücre Dizisi)
SPSS	: Statistics Program for Social and Science
SR	: Human Lymphoma Cell Line (İnsan Lenfoma Hücre Dizisi)
SRB	: Sulforhodamine B
T47D	: Human Ductal Breast Epithelial Tumor Cell Line (İnsan Duktal Meme Epitelyal Tümör Hücre Dizisi)
T98	: Human Glioblastoma Multiforme Tumor Cell Line (İnsan Glioblastoma Multiforme Tümör Hücre Dizisi)
TMS	: Tetrametilsilan
TNF- α	: Tümör nekroz faktör- α
TX	: Tromboksan
U373	: Astrocytoma Carcinoma Cell line (Astrositoma Karsinoma Hücre Dizisi)
UACC-62	: Human Melanoma Cell Line (İnsan Melanoma Hücre Dizisi)

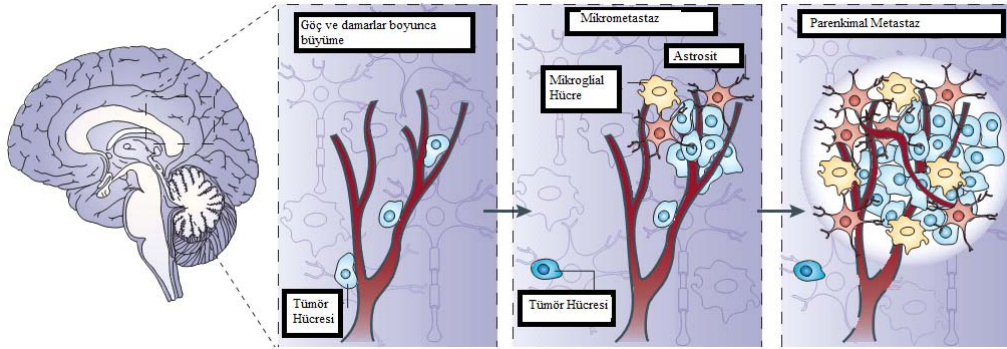
UO-3	: Renal Cancer Cell Line (Böbrek Kanseri Hücre Dizisi)
V79	: Chinese Hamster Lung Fibroblast Cell Line (Çin Hamster Akciğer Fibroblast Hücre Dizisi)
VERO	: Monkey Kidney Fibroblasts (Maymun Böbreği Fibroblastları)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
WI38	: Human Lung Fibroblast Cell Line (İnsan Akciğer Fibroblast Hücre Dizisi)

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, hücrelerin çoğalması ve ölümü arasındaki dengenin bozulmasına öncülük eden gen ekspresyonundaki çoklu değişikliklerin neden olduğu hücrelerin anormal çoğalması durumudur. Çoğalan hücreler, komşu dokuları istila ederler veya daha uzak bölgelere göç ederek ölüme yol açabilirler. Kanser tek tür bir hastalık olmayıp, farklı nedenlerle ve semptomlarla tanımlanmış yüzden fazla hastalığın birleşimidir (Silverstein ve ark., 2006; Ruddon, 2007; Almeida ve Barry, 2011).

Kanserin dünyadaki görülme sıklığı pek çok ülkede yaşanan nüfus oranına bağlı olarak artmaktadır. Kanser, 2007 yılında dünyada yaklaşık 7,900.000 kişinin ölümüne yol açmıştır; bu değer aynı yıl içinde dünyada meydana gelen bütün ölümlerin %13'ünü temsil etmektedir. 2020 yılında ise her yıl için 20 milyon yeni kanser hastasının olacağı tahmin edilmektedir (Vainio ve ark., 2003; Shewach ve Kuchta, 2009).

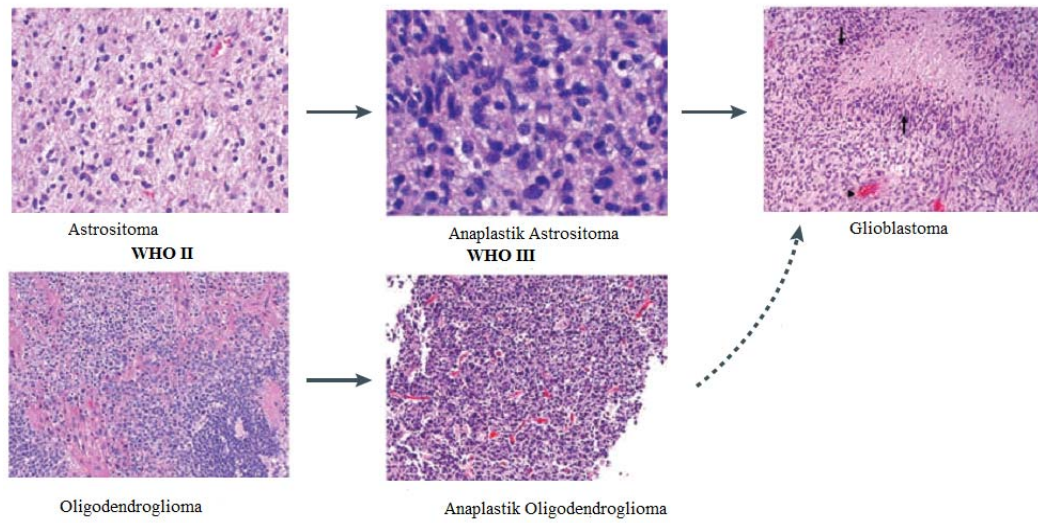
Kötü huylu beyin tümörleri, bireyler arasında yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olduğu için en tehlikeli kanser türlerindedir. Son yıllarda özellikle akciğer, meme ve cilt kanserlerinde beyine olan metastaz oranının artması ve bu durumun yeni sistemik tedavilerle elde edilen başarıyı kısıtlaması da beyin tümörlerinin önemini arttırmaktadır (Şekil 1) (Steeg, 2011).



Şekil 1. Hayvan Modelinde Beyin Metastazı Gelişiminin Aşamaları

Beyin tümörleri ile ilgili mikroskopik tanımlamalar on dokuzuncu yüzyılın başlarında yapılmaya başlanmasına rağmen, günümüzde modern patolojik tanı hâlâ 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından geliştirilen sınıflandırma şemasını temel almaktadır. Bu şemada glial veya nöronal öncüllerden köken alan merkezi sinir sistemi neoplazmalarının gelişiminde, histogenez ve hücre kökeni gibi kavramların önemi ortaya konmuştur. Daha sonraları Kernohan ve Ringertz tarafından yapılan kayda değer çalışmalar ilk defa 1979 yılında biçimlendirilen ve 2007 yılında güncellenen Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına öncülük etmiştir. Bu sınıflandırmada merkezi sinir sistemi tümörleri listelenerek iyi huylu (1. ve 2. derece) ve kötü huylu (3. ve 4. derece) olarak derecelendirilmiştir (Louis ve ark., 2007; Huse ve Holland, 2010). Kötü huylu gliomalar ve medulloblastomalar en yaygın ve ölümcül beyin tümörleridir. Medulloblastoma beyincikteki nöronal öncüllerden oluşan ve belirgin bir mitotik aktivite gösteren birbirine yakın küçük, yuvarlak ve mavi hücrelerle karakterize olmuş birincil nöroektodermal tümördür. Glioma ise yetişkinlerde görülen en yaygın ve ölümcül beyin tümürüdür. Gliomalar, biçimsel olarak astrosit, oligodendrosit ve ependimal

hücelere benzemektedirler. WHO gliomaları dört tümör derecesinde sınıflandırmıştır. Buna göre; astrositik beyin tümörleri (1. derece) iyi huylu beyin tümörleridir ve pek çok vakada sınırlıdır; buna karşın düşük dereceli astrositomalar (2. derece) yaygın infiltrasyon kapasitesine sahiptirler ve 5-10 yıl arasında daha ölümcül bir fenotipe dönüşme özelliği göstermektedirler. Astrositomalar teşhis edilen bütün beyin tümörlerinin %60'dan fazlasını oluşturmaktadır. Anaplastik astrositomalar (3. derece) invazif özellikleriyle bilinmektedirler ve sonunda benzer histopatolojik ve biyolojik karakterlere sahip primer ve sekonder glioblastomalara (4. derece) dönüşmektedirler. Genel olarak birlikte glioblastoma multiforme olarak bilinen primer ve sekonder glioblastomalar, infiltratif özellikteki beyin tümörleri içerisinde en ölümcül olanlarıdır (Şekil 2) (Patil ve ark., 2013).



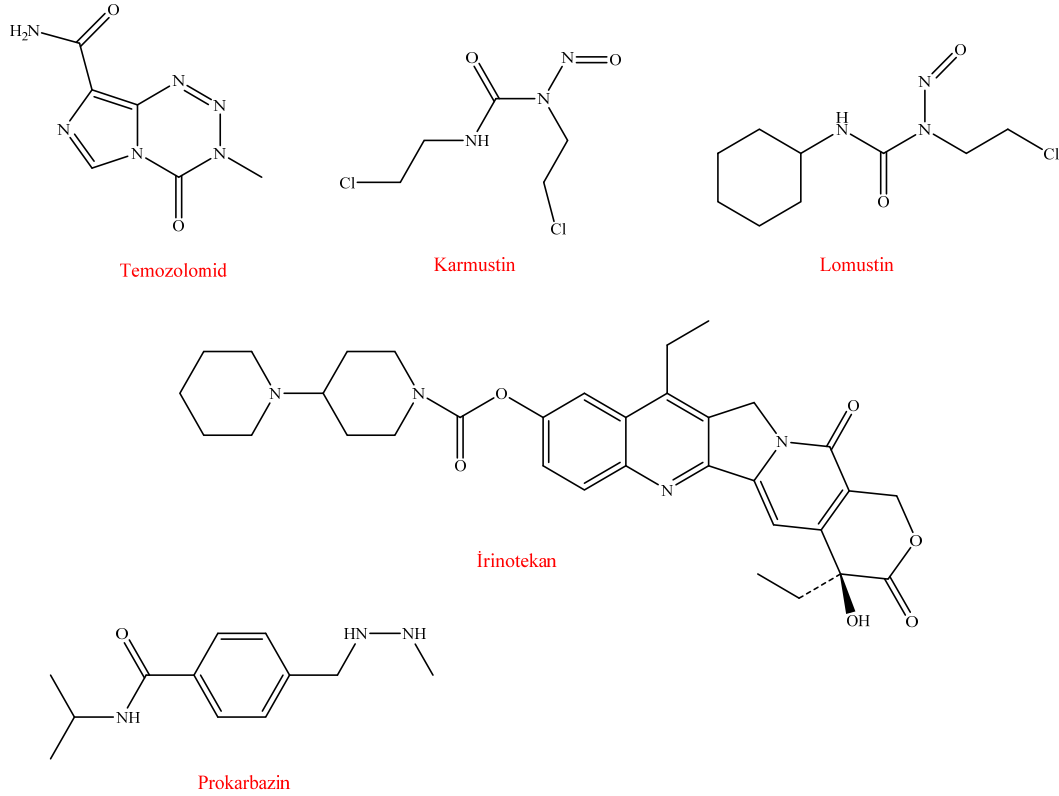
Şekil 2. Gliomaların WHO tarafından Yapılmış Sınıflandırması

Kanser, tedavi edilmesi zor bir hastalıktır. Kanser tedavisi kanserin belirli patolojik ve moleküler özellikleri, vücuttaki yerleşim bölgesi, metastatik durumu ve hastanın sağlık durumu gibi bireysel faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir. Kanser tedavisindeki temel prensip bütün kanser hücrelerinin normal dokuda minimum hasar yaratılarak yok edilmesidir. Bu durum direkt veya direkt olmadan kanser hücrelerinin proliferasyonu için gerekli sinyallerin engellenmesi veya immün cevabın uyarılması ile olmaktadır.

Kanser tedavisinde cerrahi yöntemler, radyoterapi veya kemoterapi uygulanmaktadır. Erken kanser evresinde cerrahi yöntemlerin kullanılması fayda sağlarken; radyoterapi daha çok lokalize olmuş durumlarda cerrahi yöntemlerle birlikte kullanılmaktadır. Kemoterapi, genelde hızla çoğalan kanser hücrelerini hedefleyen ilaç grubu ile yapılan tedavi şeklidir. İlaç direncinin gelişmesi, kemoterapi ile tedavi esnasında sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu direnç nedeniyle tümörün büyümesinin durdurulmasına karşı gelişen cevap oluşturulamamaktadır ve bu direnç farklı kanser hücrelerine aktarılabilir (Chorawala ve ark., 2012).

Glioma tedavisinde de diğer kanser türlerinde olduğu gibi cerrahi rezeksiyon, radyoterapi veya kemoterapi kullanılmaktadır. Kemoterapi glioma tedavisinde önemli bir yer teşkil etmektedir; fakat ilacın kan beyin bariyeri ve kan tümör

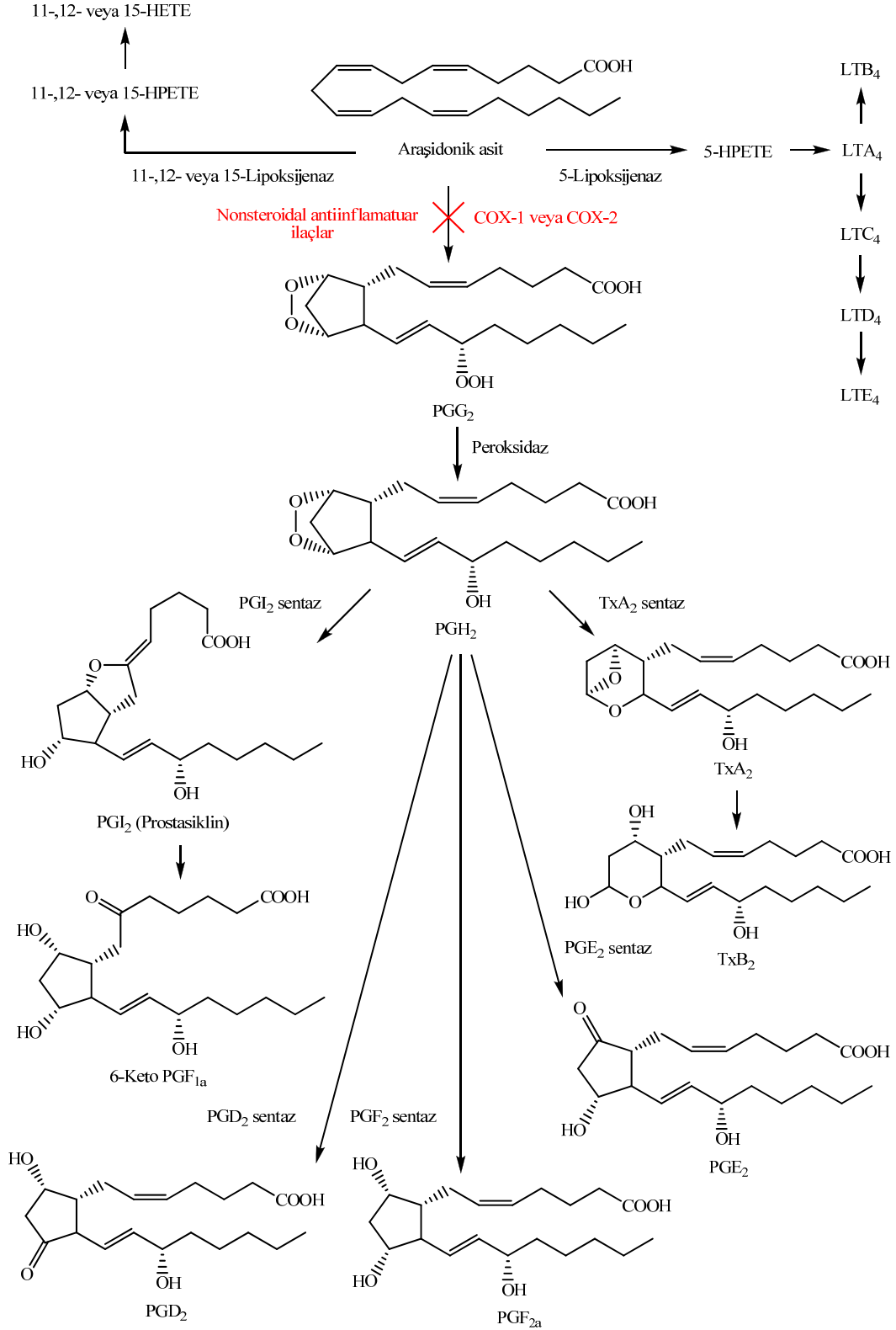
bariyeri nedeniyle beyin tümör bölgesine az miktarda ulaşması ve buna paralel olarak kısıtlı terapötik cevabın oluşması kemoterapinin başarısını kısıtlamaktadır. Temozolomid glioma tedavisinde en yaygın kullanılan antineoplastik ilaçtır. Temozolomid anaplastik astrositoma, glioblastoma multiforme ve malign gliomalara karşı anlamlı aktivite gösteren alkilleyici bir ajandır. Bunun dışında karmustin ve oral aktif lomustin temozolomid ile tedavide destekleyici olarak kullanılmaktadır. Prokarbazinin lomustin bileşiğiyle kombinasyonu ile anaplastik oligodendroglioma hastalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. İrinotekan da kan beyin bariyerini kolayca geçmektedir ve glioblastoma hücrelerinde özellikle kombine tedavide (temozolomid, karmustin, bevasizumab) antitümör etkinlik göstermiştir. Bevasizumab ise anjiyogenezi önleyerek etki gösterdiği kanıtlanan ve hastaların yaşamını uzatan bir monoklonal antikordur ve glioblastoma multiforme tedavisinde kullanılmaktadır. Başarılı sonuçlara rağmen, bu ilaçlarla gelişen toksisite ve ilaç direnci daha enzim ve reseptör düzeyinde etki gösteren bileşiklerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir (**Şekil 3**) (Cloughesy ve ark., 2002; Patil ve ark., 2013; Rx MediaPharma, 2015).



Şekil 3. Glioma Tedavisinde Kullanılan Bazı Kemoterapötik Ajanlar

Siklooksijenaz (COX), prostaglandinlerin (PG) ve tromboksanın (TX) oluşumuna öncülük eden yolakta siklooksijenasyon ve peroksidasyon olarak adlandırılan ilk iki adımı katalizleyen membran bağımlı bir enzimdir. İlk adımda COX, araşidonik asitten siklik hidroperoksit olan PGG₂'yi oluşturmaktadır; daha sonra oluşan PGG₂'yi ise PGH₂'ye indirgemektedir. PGH₂, prostaglandinlerin E₂, F₂ ve D₂ formlarının, PGI₂ (prostasiklin) ve TX A₂ formunun çeşitli özel sentazlar ve izomerazlarla olan sentezinde ortak bileşendir ve oldukça kararsız bir endoperoksittir. Bu prostanoid yolaktaki COX-2 ve PGE sentaz gibi enzimlerin

koordineli indüksiyonu, enflamasyon cevabı için önemlidir. COX'un hem siklooksijenaz hem de peroksidaz aktiviteleri tek bir protein molekülüyle ve enzimdeki hem grubu ile ilgilidir; fakat farmakolojik ve *in vitro* mutajenite çalışmalarında bu iki aktivite için gerekli COX aktif bölgelerinin birbirinden bağımsız ve farklı olduğu gösterilmiştir. COX için gerekli olan aktif bölge membrana bağlanan alandan hem gruplarına uzanan uzun bir hidrofobik kanaldır; bu kanal hem araşidonata hem de diğer yağ asitlerine bağlanmaktadır. COX-1 ve COX-2 benzer şekilde araşidonatı okside etselerde genel olarak diğer substratlarla COX-2 daha etkilidir. Örneğin; COX-2 hem yağ asitlerine hem de anandamit gibi endokannabinoidlere etkilidir. COX çoğunlukla mikrozomal membranlarda bulunmaktadır. Çeşitli floresans ve histofloresans teknikler, COX-1 ve COX-2'nin genelde endoplazmik retikulum ve çekirdek zarında olduğunu göstermektedir, COX-2 daha çok çekirdek zarında yoğunlaşmıştır. COX-1 ve COX-2 arasındaki en önemli farklardan biri dokudaki dağılımlarıdır. COX-1 genelde gastrointestinal sistemde, böbreklerde, damar düz kasında ve plateletlerde bulunmaktadır ve gastrik mukozadaki sitoprotektif etkiler, renal perfüzyon ve platelet fonksiyonu gibi etkilerden sorumludur. COX-2 ise pek çok dokuda tespit edilememektedir fakat enflamasyon cevabına bağlı pek çok stimulan tarafından uyarılabilmektedir. Bu yüzden COX-1 enzimi yapısal, COX-2 ise indüklenebilir olarak adlandırılmaktadır. Willoughby ve arkadaşları ilk defa COX-3 olarak adlandırılan yeni bir izoenzimden bahsetmişlerdir. Bu enzimin daha sonraları COX-1'in bir çeşit varyantı olduğu, kalp ve serebral kortekste yoğunlaştığı görülmüştür (**Şekil 4**) (Simmons, 2002; Clària, 2003; Blanke, 2004).



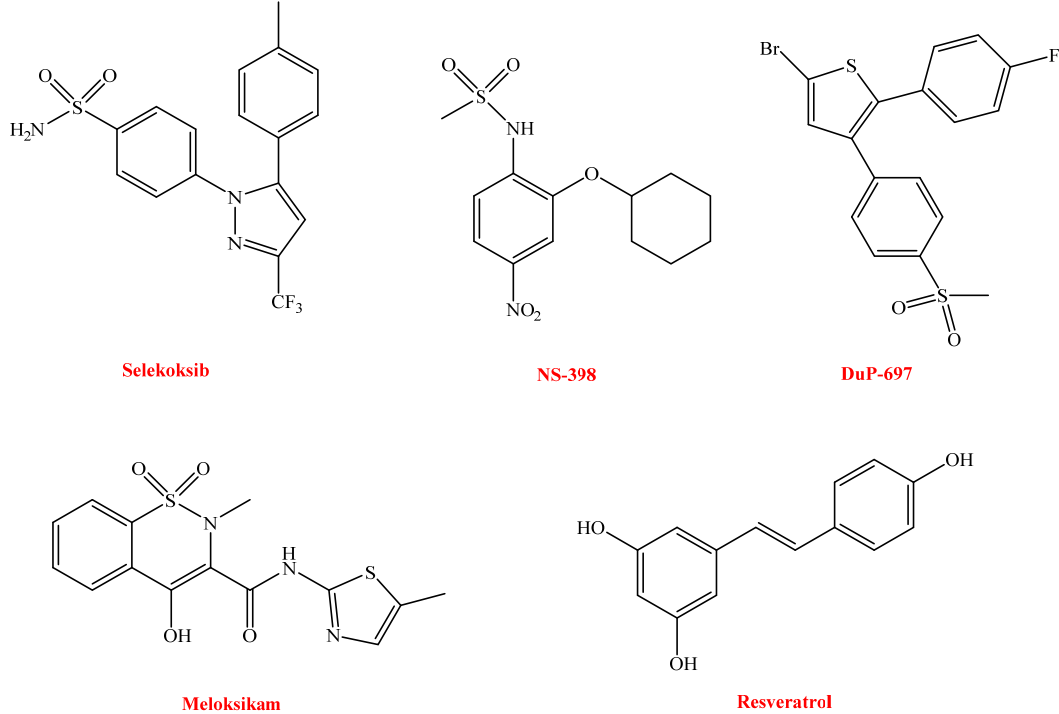
Şekil 4. Araşidonik asit Yolağı

COX-2; sitokinler, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), lipopolisakkaritler, mitojenler, onkogenler (forbol esterleri), çeşitli büyüme faktörleri ve luteinleştirici hormonlar gibi pek çok ajan tarafından indüklenebilmektedir. COX-2, hücre proliferasyonuna, anjiyogeneze, apoptoz direncine ve sistemik immunosupresyona

öncülük etmektedir. Bir COX-2 ürünü olan PGE₂ farklı hücre gruplarında proliferasyonu uyarılmaktadır. Özellikle NS-398, DuP-697, Selekoksib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinin antiproliferatif etki gösterdiği pek çok çalışma mevcuttur. Bu antiproliferatif etki, siklin D₁ proteini seviyelerinin azalmasıyla ilgilidir. Bu durum NS-398 ile ML-1 (insan miyeloblastik lösemi) ve PTC (Papiller tiroid karsinoma) hücre dizilerinde, meloksikam ile HepG2 (Hepatoselüler karsinoma) hücre dizisinde gözlenmiştir (**Şekil 5**) (Vosooghi ve Amini, 2014).

Kanserin gelişiminde rol oynayan en önemli mekanizmalardan biri kontrollü hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozdur. Apoptoz kontrolünde yer alan birincil düzenleyiciler B-hücresi lenfoma-2 (Bcl-2) gen ailesinin üyeleridir. Bu genler genelde apoptotik sinyalleri bloke etmektedirler. Pek çok kanser türünde COX-2'nin üretimi artmaktadır ve bu durum apoptotik yolaktaki inhibe edici faktörlerin artmasına ve apoptozun azalmasına neden olmaktadır. Resveratrolün insan meme ve ağız epitelyal kanserlerinde, COX-2'yi inhibe ederek apoptozu artırdığı gösterilmiştir (**Şekil 5**) (Vosooghi ve Amini, 2014).

COX-2 özellikle kolorektal kanserin patogeneğinde çok önemlidir; çünkü kolorektal kanserin her evresinde (hiperplazi, displazi, karsinoma ve metastaz) COX-2 seviyesinin çok arttığı gözlenmiştir (Bertagnoli, 2007; Arber, 2008). Prostat ve cilt kanserlerinde ise artmış COX-2 seviyeleri; lenf anjiyogenezi ve buna dayalı metastaz oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Misra ve Sharma, 2014). Bunun dışında küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC), özofagus ve meme kanserlerinde de artmış COX-2 seviyesi mevcuttur (Mattsson ve ark., 2015).

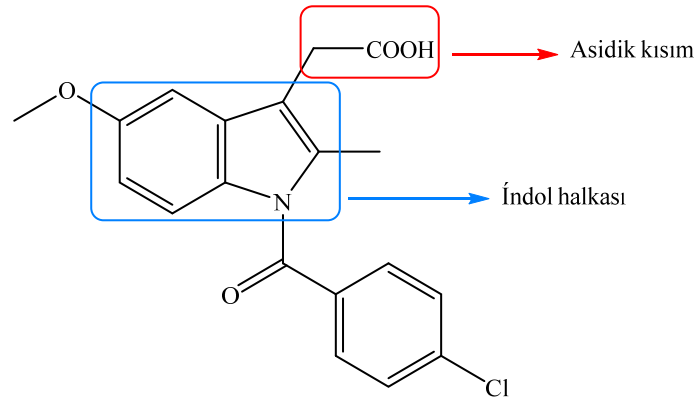


Şekil 5. Antikanser Etkili Bazı Selektif COX-2 İnhibitörleri ve Non-selektif COX İnhibitörü Resveratrol

Aspirinin ilk defa enflamasyon, ateş ve ağrı için kullanılması 1897 yılına dayanmaktadır. O zamandan beri enflamasyon tedavisinde kullanılmak üzere

ibuprofen, flurbiprofen, indometazin ve diklofenak gibi nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaçların daha sonraları gastrointestinal ve renal yan etkileri tespit edilmiştir. Bu durum, bu ilaçların seçici olmadan COX enzimini inhibe etmelerine bağlanmıştır. Daha sonraları selektif COX-2 inhibisyonu gösteren diarilheterosiklik bileşikler olan “koksib”ler (selekoksib, valdekoksib, rofekoksib) sentezlenmiştir; fakat bu türevler de kardiyovasküler yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu durum, bu yan etkileri barındırmayan yeni selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir. Antienflamatuvar etkinin yanı sıra önceden bahsedildiği gibi bazı NSAI’lerin ve selektif COX-2 inhibitörlerinin antikanser etkinlik gösterdiği pek çok çalışma mevcuttur. COX-2 inhibisyonunu içeren çalışmaların çoğunda benzopiran, pirol, imidazol, tiyazolidin, pirazol (selekoksib) ve indol (indometazin) gibi halka sistemleri üzerine araştırmalar yapılmıştır (Hu ve ark., 2003; Fioravanti ve ark., 2010; Estevão ve ark., 2012).

İndol halkasıyla yapılan halka süstitüsyonları oldukça farklı yapıların oluşmasına öncülük ettiğinden, indol halkası medisinal kimya için son derece önemlidir. Bu bileşiklerden biri de non-selektif COX inhibitörü olan indometazindir (**Şekil 6**). İndometazinin 1961 yılında sentezi yapılmıştır ve 1965’de Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)’de tedaviye girmiştir (Chavan ve ark., 2010; Akgün ve ark., 2013).



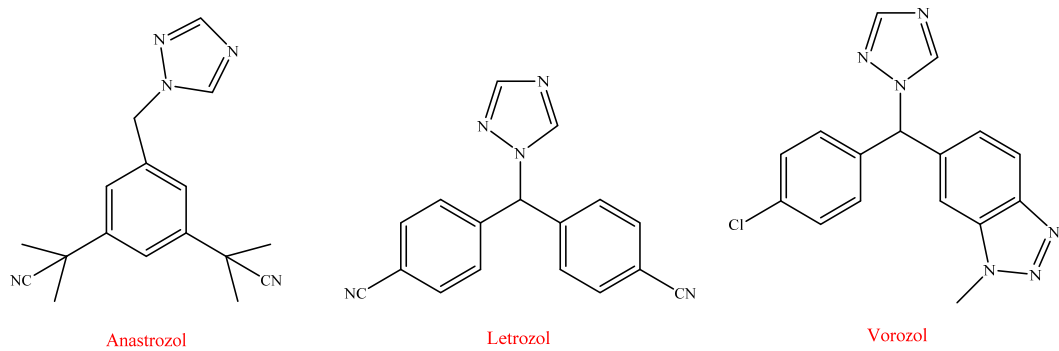
Şekil 6. İndometazin

İndometazinin yapısında bulunan karboksilat grubu ile COX enzimlerinin katalitik aktif bölgesi olan hidrofobik kanal girişindeki Arg120 bir tuz köprüsü oluşturmaktadır. Bu tuz köprüsünün esnekliği sınırlı olduğundan hem COX-1 hem de COX-2 için selektiviteyi kısıtlamaktadır; ama bu köprü geleneksel NSAI ilaçların her iki COX izoformuyla bağlantı sağladığı kısımdır (Hu ve ark., 2003; Estevão ve ark., 2012). Yapılan bazı çalışmalar, bu köprünün COX-1 inhibisyonunda daha önemli olduğunu ortaya koymuştur. Karboksilik asit kısmının ester veya amit türevlerine dönüşmesi sonucu daha etkin ve selektif COX-2 inhibitörleri meydana gelmiştir. Bu durum karboksilat kalıntısının COX-2 inhibisyonu için zorunlu olmadığını göstermektedir. Bunun dışında; indometazinin yapısındaki 4-klorobenzoil grubunun 4-bromobenzoil grubu ile yer değiştirmesi sonucu selektif COX-2 inhibisyonu gösteren bileşikler elde edilmiştir. Fonksiyonel gruplar kadar enzimin bu yapılarla etkileştiği aminoasit de çok önemlidir. COX-1 için Ile523 son derece önemlidir; çünkü diaril heterosiklik tipi selektif inhibitörlerin katalitik bölgeye girmesini engellemektedir. COX-

2'deki köşe cebi ana katalitik bağlanma bölgesine bitişiktir ve bu cep “selektif bağlanma bölgesi” olarak adlandırılmaktadır. NSAI ilaçlar bu bölgeyi kullanamamaktadır. Bu bölgede selektif inhibitör bileşikler, polar gruplar olan His90 ve Arg513 ile hidrojen bağı oluşturmaktadır. COX-1 enziminde His513 oldukça kısadır ve molekül ile 523'ü geçse bile His513 ile etkileşmemektedir. Bu köşe cebinin kullanılması ve sıkı, geri-dönüşümlü hidrojen bağının oluşturulması selektivite için olumlu sonuçlar vermiştir (Kalgutkar ve ark., 2000; Wey ve ark., 2007; Estevão ve ark., 2012).

İndometazinın insan kolorektal kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği belirtilmiştir. İndometazinın yapısal analogu Sulindak sülfidin de kolon tümör hücrelerinin büyümesini apoptozu indükleyerek azalttığı gözlemlenmiştir (Chennamaneni ve ark., 2012). Ayrıca indometazinın bazı meme kanseri türlerinde de antiproliferatif etkileri belirtilmiştir (Nagasawa, 1986; Howe, 2007). Touhey ve arkadaşları (2002), toksik olmayan dozlarda indometazinın, çoklu ilaç direnci bağlantılı protein (MRP-1) üreten hücrelere *in vitro* uygulandığında, MRP-1 inhibisyonu ile bazı antikanser bileşiklerin (doksorubisin, daunorubisin, teniposid ve vinkristin) sitotoksik etkilerini arttırdığını gözlemişlerdir.

Heterosiklik bileşiklerden özellikle azot ve kükürt taşıyanların, çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip oldukları pek çok çalışmada gösterilmiştir. 1,2,4-Triazol içeren bileşiklerin enflamasyon, kanser, ağrı, tüberküloz ve hipertansiyon gibi pek çok patolojik durum için terapötik etkileri gösterilmiştir (Deohate, 2013). 1,2,4-Triazol taşıyan antikanser ilaçlara örnek olarak üçüncü kuşak nonsteroidal aromataz inhibitörleri olan vorozol, letrozol ve anastrozol (**Şekil 7**) verilmektedir. Bu bileşikler yapılarındaki triazol halkası sayesinde enzimin substrat bağlanma bölgesine kolayca yerleşmektedirler ve enzimin yapısındaki hem demiriyle etkileşerek aromataz inhibisyonu için gerekli hidroksilasyon reaksiyonlarını inhibe etmektedirler. Yapılan çalışmalarda bu bileşiklerin postmenopozal meme kanseri hastalarında intratümöral aromataz aktiviteyi inhibe ettiği ve dokudaki estron, estradiol seviyelerini çok azalttığı gözlenmiştir (Wiseman, 1997; Goss, 1998; Avendeno ve Menendez, 2008).

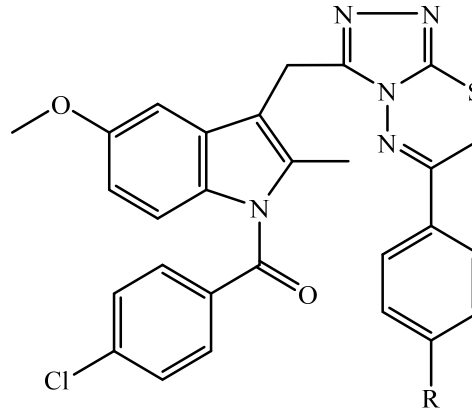


Şekil 7. 1,2,4-Triazol Türevi Aromataz İnhibitörleri

1,2,4-Triazolün, 1,3,4-tiyadiazinlerle kondanse olduğu yapıların antikanser etkinlik gösterdiği bazı çalışmalar mevcuttur (Bhat ve ark., 2009; Puthiyapurayil ve ark., 2012; Sumangala ve ark., 2012; Deohate, 2013; Husain ve ark., 2013; Khan ve ark., 2014).

Literatür bilgileri ışığında, bu çalışmada yeni triazolotiyadiazin türevlerinin sentezlenmesi ve sentezlenen bileşiklerin COX-2 inhibisyonuna dayalı antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, 3-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-(4-süstitüefenil)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevleri sentezlenmiştir (**Çizelge 1**). Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve T98 insan glioma hücre dizisi üzerinde hücre çoğalmasına ve apoptoza olası etkileri araştırılmıştır. Ayrıca etkili bileşiklerin RT-PCR yöntemi ile COX-2; kaspaz 3, 8 ve 9; sitokrom c mRNA relatif miktar ölçümleri yapılmıştır.

Çizelge 1. Sentezlenen Sonuç Bileşikleri



Bileşik	R
1	H
2	NO ₂
3	CN
4	F
5	Cl
6	Br
7	SO ₂ CH ₃
8	CH ₃

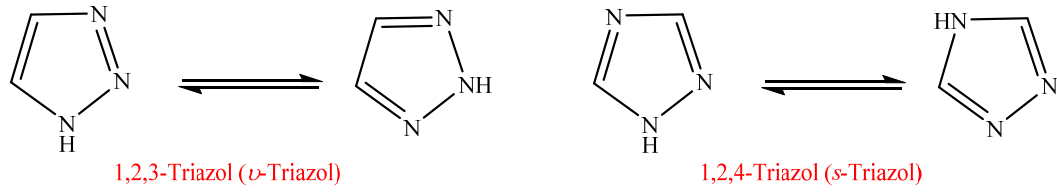
KAYNAK BİLGİSİ

Triazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Triazol, üç tane azot ve iki tane karbon atomundan oluşan beş üyeli halka yapısı taşıyan organik heterosiklik bileşiklerdir (Kharb ve ark., 2011).

İlk defa 1885 yılında Bladin tarafından kapalı formülü $C_2H_3N_3$ olan karbon azot halka sistemine “triazol” adı verilmiştir. Triazol halka sistemi pirol halkası analogları bileşikler sınıfının bir üyesi olarak görüldüğü için 1889 yılında Andreocci tarafından bu halka sistemi için alternatif bir isim olarak ‘pirodiazol’ kullanılmıştır (Potts, 1960).

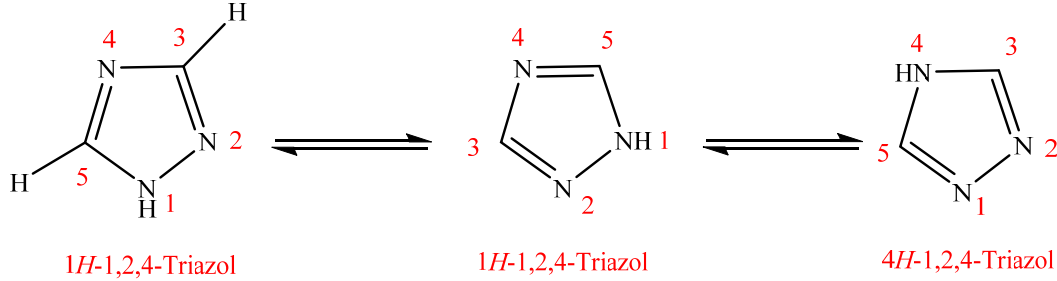
1,2,3-Triazol (*v*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere iki grup triazol vardır (Şekil 8) (Potts, 1960).



Şekil 8. 1,2,3-Triazol (*v*-triazol) ve 1,2,4-Triazol (*s*-triazol)

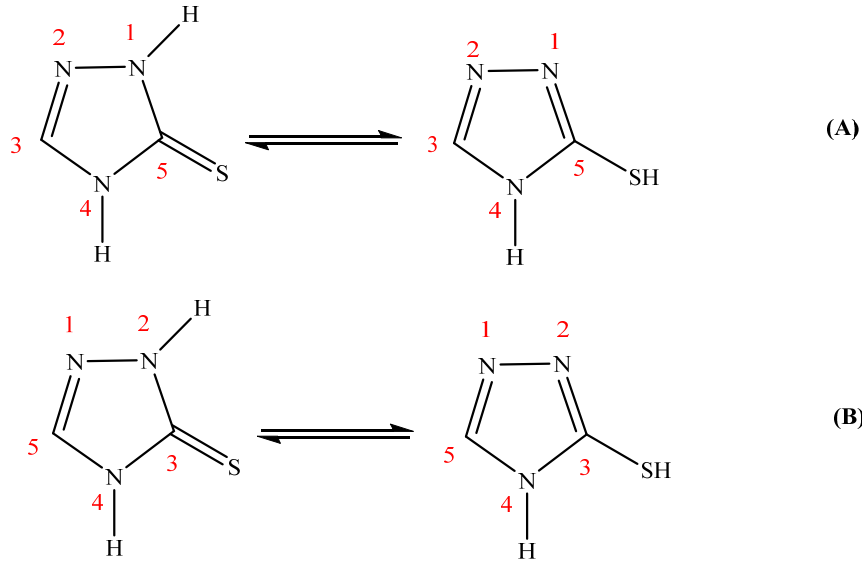
1,2,3-Triazol $pK_a = 1.17$; 1,2,4-triazol $pK_a = 2.19$ değerleriyle zayıf bazlardır (Eicher ve Hauptmann, 2003).

Nonsüstitüe 1,2,4-triazol için iki tane $1H$ ve bir tane $4H$ formunda olmak üzere üç tane *tautomerik* form söz konusudur (Şekil 9) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 9. 1,2,4-Triazolün *Tautomerik* Formları

Literatürde tiyosüstitüe 1,2,4-triazol halka sistemi için iki numaralandırma sistemi kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda kimya kaynaklarında tiyo grubuna küçük numara gelecek şekilde B formu kullanılmaktadır (Şekil 10) (Altıntop, 2009).

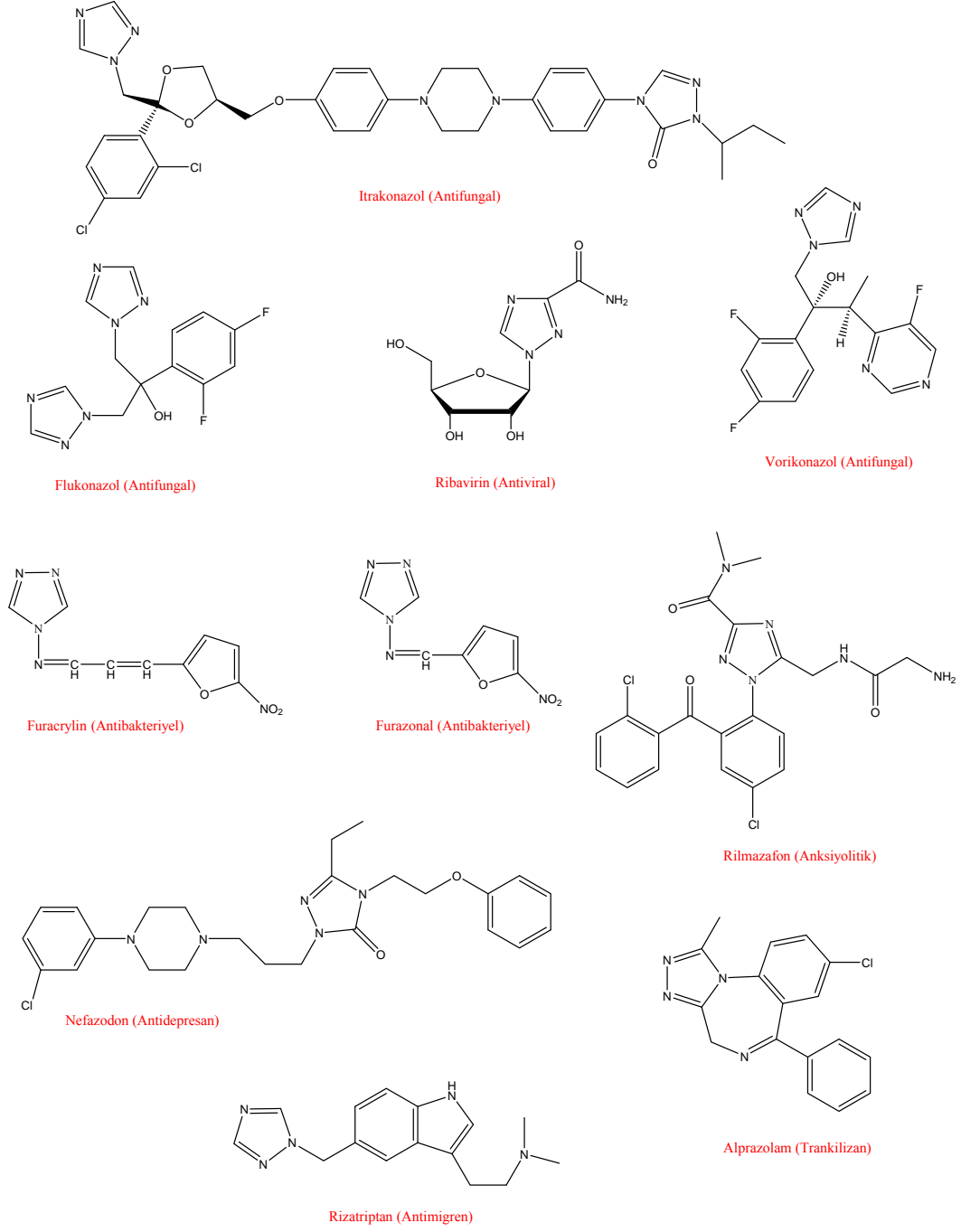


Şekil 10. Tiyosüstitüe 1,2,4-Triazol Halka Sistemi için Numaralandırma Sistemleri

Literatürde 1,2,4-triazol halka sisteminin biyolojik aktivitesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili Kharb ve arkadaşları (2011), Sathish Kumar ve arkadaşları (2013), Küçükgül ve Çıkla-Süzgün (2015) tarafından derlemeler yayınlanmıştır.

Literatürde 1,2,4-triazol halka sistemi için antimikrobiyal (Gülerman ve ark., 2001; Abdel-Rahman ve Hussein, 2006; Bayrak ve ark., 2009; Karthikeyan, 2009), antifungal (Demirayak ve ark., 2000; Liu ve ark., 2008; Isloor ve ark., 2009; Parker ve ark., 2011; Shalini ve ark., 2011; Gaikwad ve ark., 2012; Gupta ve ark., 2012; El Ashry ve ark., 2013; Patel ve Dhillon, 2013), antibakteriyel (Pintilie ve ark., 2007; Almajan ve ark., 2009; Pokrovskaya ve ark., 2009; Güzeldemirci ve Küçükbasmaci, 2010; Plech ve ark., 2011; Rajaka ve ark., 2011; Murthy ve ark., 2012; Koparır, 2013; Wujec ve ark., 2013), antitüberküloz (Kaplancıklı ve ark., 2005; Shiradkar ve ark., 2007; Cihan-Üstündağ ve ark., 2014), antiviral (De La Rosa ve ark., 2006; Wang ve ark., 2006; Kirschberg ve ark., 2008; Küçükgül ve ark., 2008; Zhan ve ark., 2011), antiparazit (Friedman ve ark., 2007; Franklim ve ark., 2013) analjezik ve antienflamatuvar (Turan-Zitouni ve ark., 2001; Labanauskas ve ark., 2004; Mohamed ve ark., 2006; Tozkoparan ve ark., 2007; Kumar ve ark., 2008; Sujith ve ark., 2009; Moise ve ark., 2009; Al-Omar ve ark., 2010; El-Moghazy ve ark., 2012; Joanna ve ark., 2014), antidiyabetik (Ebdrup ve ark., 2004; Zhu ve ark., 2008), immünomodülatör (Lindstedt ve ark., 2009), antioksidan (Aktay ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2008; Khan ve ark., 2010; Hanif ve ark., 2012; Nadeem ve ark., 2013; Koparır ve ark., 2013; Düğdü ve ark., 2014; Sadek ve ark., 2014), antiparkinson (Ongini ve ark., 2001), antikönvülzan (Pandeya ve ark., 2001; Karakurt ve ark., 2006; Sun ve ark., 2006; Siddiqui ve ark., 2008; Luszczki ve ark., 2012; Plech ve ark., 2013; Plech ve ark., 2014), antihipertansif (Okazaki ve ark., 1998; Kakefuda ve ark., 2002), antidepresan (Varvaresou ve ark., 1998; Turan-Zitouni ve ark., 2002), anksiyolitik (Carling ve ark., 2004), antihistaminik (Alagarsamy ve ark., 2009), lokal anestezi (Vazzana ve ark., 1997), antimalaryal (Mishra ve ark., 2008), antiagregan (Tozkoparan ve ark., 1995), antiromatizmal (Mueckter, 1977) gibi aktiviteler

bildirilmiştir. 1,2,4-Triazol bazı ilaç bileşiklerinin yapısında da bulunmaktadır (Şekil 11).

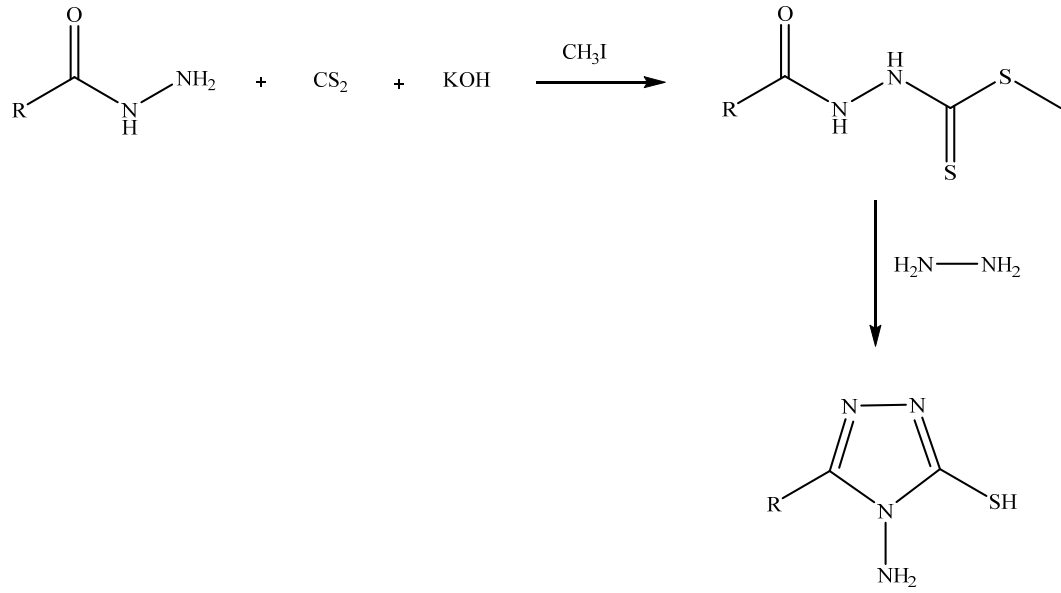


Şekil 11. 1,2,4-Triazol Yapısı Taşıyan Önemli Bileşikler

4-Amino-3-sübstitüe-1,2,4-triazol-5-tiyonların Sentez Yöntemleri

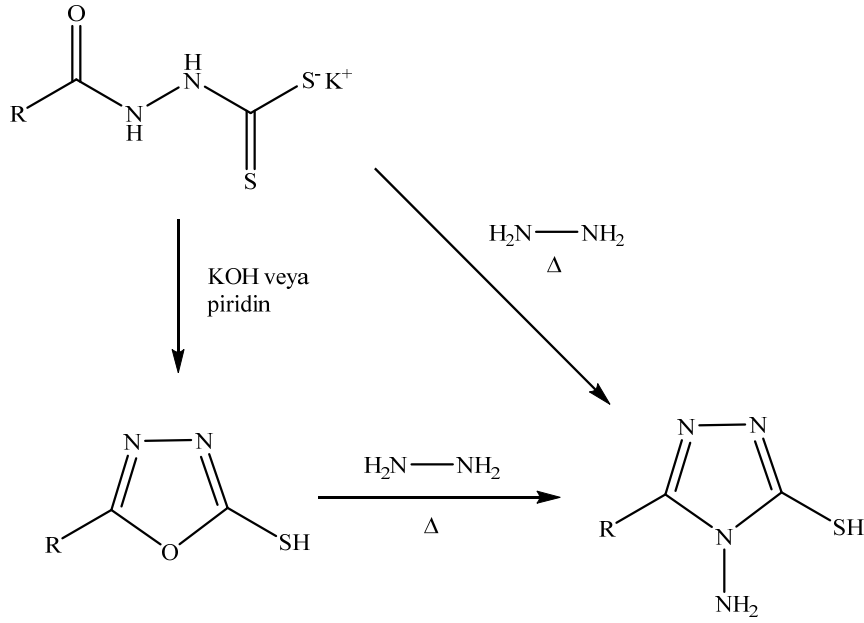
Karboksilik asit hidrazitlerinden hareketle sentezleri

İlk kez 1952 yılında Hoggarth tarafından karboksilik asit hidrazitlerinden 4-amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazollerin sentezi bildirilmiştir. Bir asit hidrazidin karbon disülfür ve potasyum hidroksit ile reaksiyonu sonucu 2-açılditiyokarbazik asidin potasyum tuzu elde edilmektedir. Bu bileşik metil iyodür ile metil esterine dönüşmektedir ve oluşan esterin hidrazin hidratla reaksiyonu sonucu istenilen aminomerkptotriazoller elde edilmektedir. Literatürde bu yöntemle elde edilen ve 3 numaralı konumda farklı sübstitüentler taşıyan türevler bildirilmiştir (**Şekil 12**) (Hoggarth, 1952; Potts, 1960; Colanceska-Ragenovic ve ark., 2001; Amir ve ark., 2007; Karegoudar ve ark., 2008; Goyal ve ark., 2010).



Şekil 12. Asit hidrazitten 4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4*H*-1,2,4-triazolün Eldesi

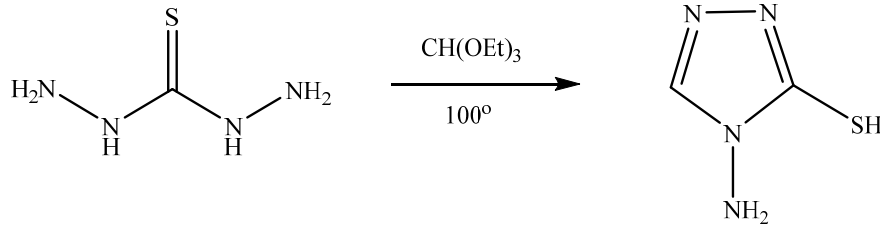
Hoggarth sentezine alternatif olarak karbazat tuzlarının hidrazin hidratın fazlası ile reaksiyona sokulmasıyla istenen bileşiklere direk dönüşümü gerçekleştirilmiştir. Bu dönüşüm *S*-metilasyon yapılmadan daha kısa sürede ve yüksek verimle meydana gelmiştir. Diğer bir yöntemde ise karbazat tuzlarının potasyum hidroksit veya piridinle reaksiyonu sonucu oluşan oksadiazoller, hidrazinle ısıtılarak triazollere çevrilmektedir (**Şekil 13**) (Reid ve Heindel, 1976).



Şekil 13. 2-Açıldıtiyokarbazik asidin potasyum tuzundan 4-Amino-5-merkapt-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

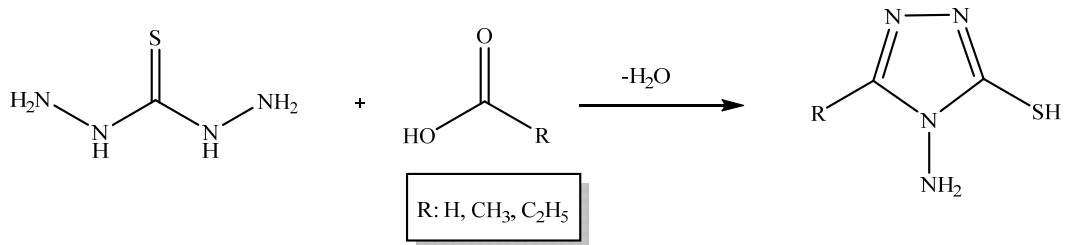
Tiyokarbohidrazitten hareketle sentezleri

Stolle ve Bowles (1908), tiyokarbohidrazit ile trietil ortoformatı reaksiyona sokarak 4-amino-3-merkapt-1,2,4-triazolü elde etmişlerdir (**Şekil 14**).



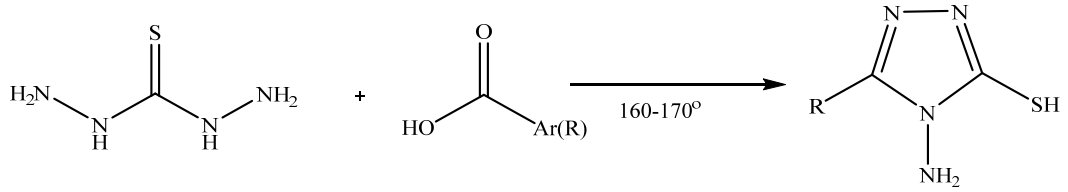
Şekil 14. Stolle ve Bowles Yöntemi ile 4-Amino-3-merkapt-1,2,4-triazolün Eldesi

Sonraki yıllarda Beyer ve arkadaşları (1960), tiyokarbohidraziti uygun alifatik monokarboksilli asitlerle reaksiyona sokarak bu yöntemi geliştirmişlerdir (**Şekil 15**).



Şekil 15. Beyer Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapt-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

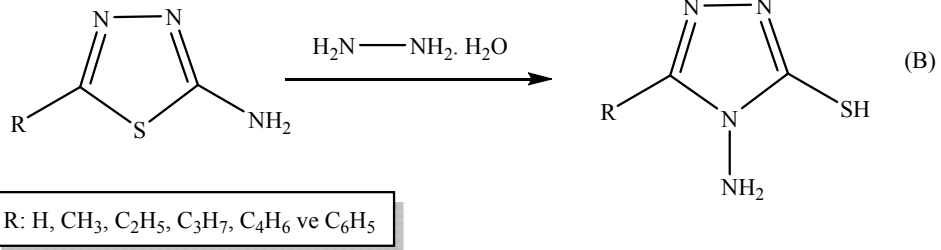
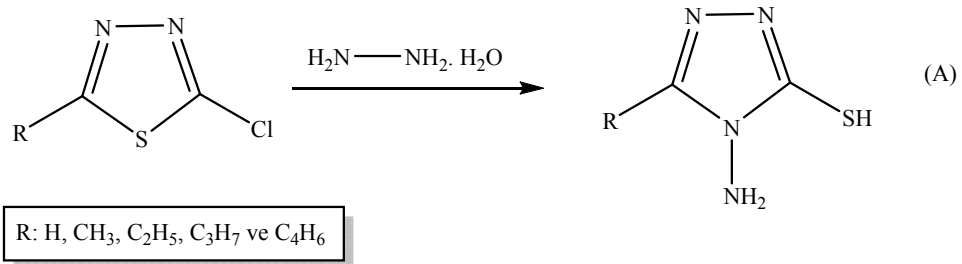
Invidiata ve arkadaşları (1997), hem alifatik hem de aromatik karboksilli asitleri tiyokarbohidrazitle reaksiyona sokarak 4-amino-3-alkil-5-merkapt-1,2,4-triazolleri elde etmişlerdir. Bu yöntemde ekimolar miktarda tiyokarbohidrazit ve uygun karboksilli asit karışımı erime derecesine kadar (160-170°) kuru kuruya ısıtılmıştır ve istenilen bileşik elde edilmiştir (**Şekil 16**).



Şekil 16. *Invidiata* Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

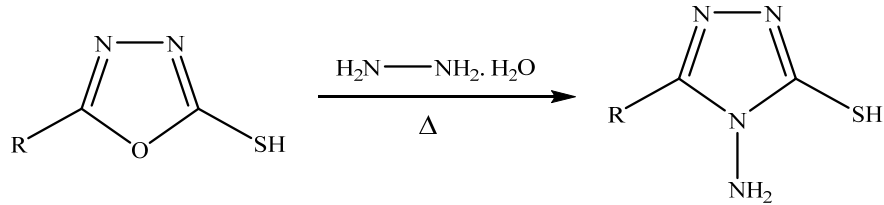
Heterosiklik halkalardan hareketle sentezleri

Saikachi ve Kanaoka (1962), 2-kloro-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerini ve 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazollerini hidrazin hidratla reaksiyona sokarak 4-amino-5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazollerini elde etmişlerdir (Şekil 17).



Şekil 17. *Saikachi* ve *Kanaoka* Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

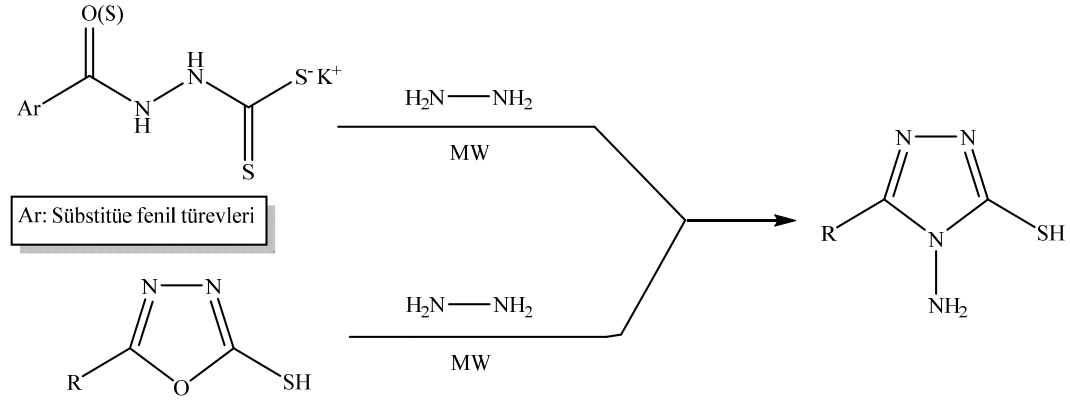
Reid ve Heindel (1976), 2-aryl-5-merkapto-1,3,4-oksadiazollerini su içerisinde hidrazin ile ısıtarak 5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazollerini sentezlemişlerdir (Şekil 18).



Şekil 18. *Reid* ve *Heindel* Yöntemi ile 4-Amino-5-merkapto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

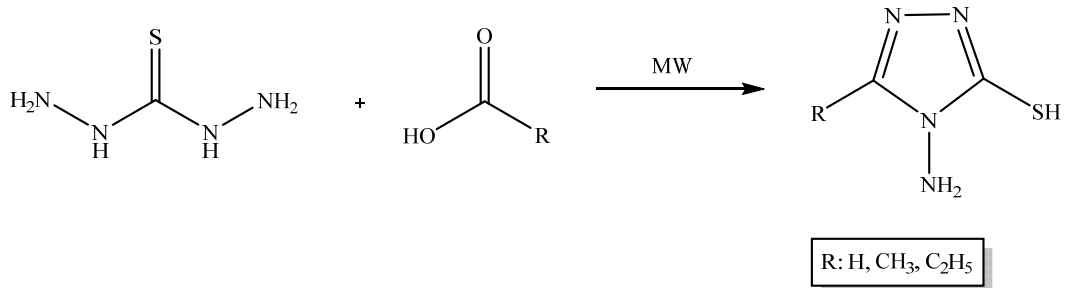
Mikrodalga Yöntemiyle Sentezi

Joshi ve arkadaşları (2006), aril potasyum ditiyokarbazonat ve hidrazin hidrattan hareketle 1,2,4-triazol türevlerini mikrodalga (MW) yöntemini kullanarak sentezlemişlerdir. Hidrazin hidrat çok polar olduğu için ek bir çözücüye ihtiyaç olmadan 2-merkpto-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazollerden 1,2,4-triazoller elde edilmektedir (Şekil 19).



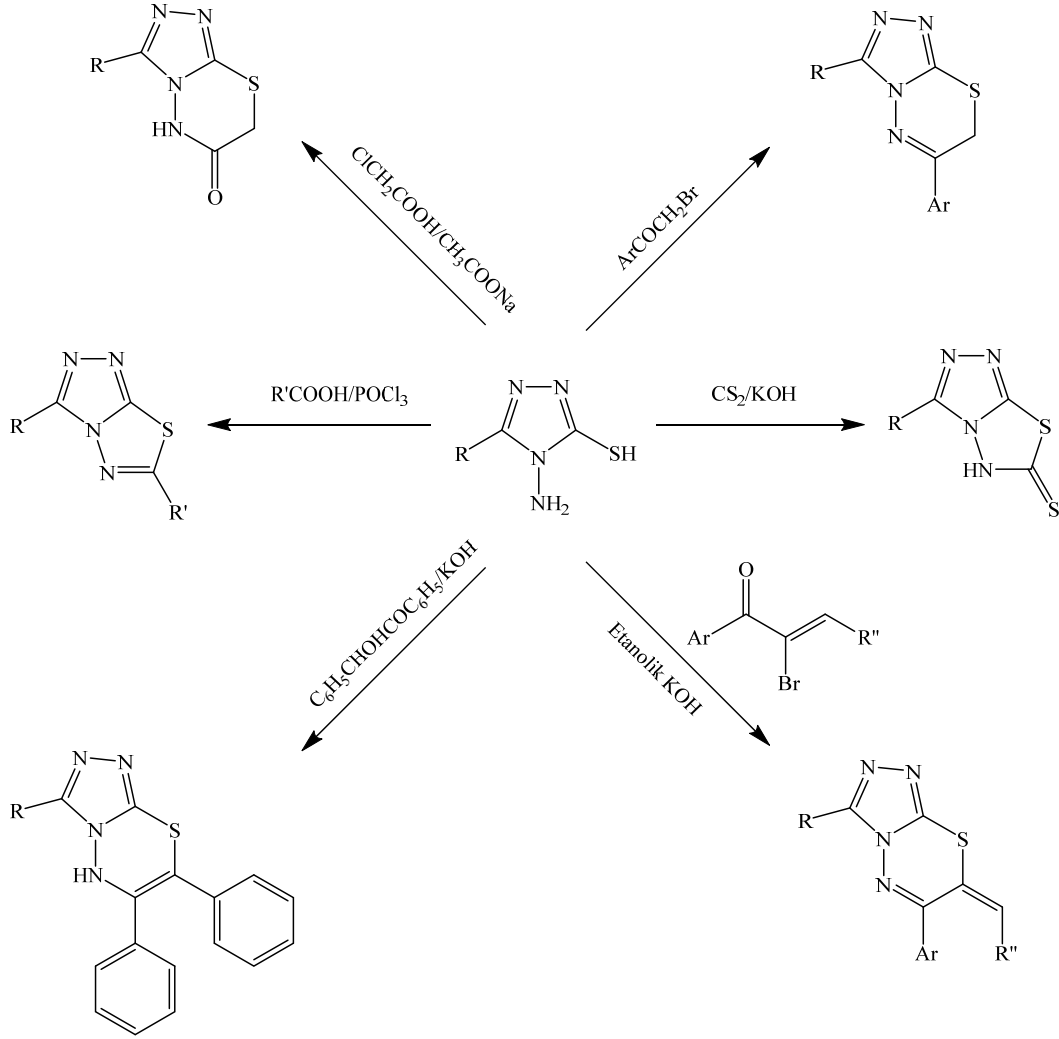
Şekil 19. Mikrodalga Yöntemi ile 4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazolün Eldesi

Dandia ve arkadaşları (2012), 3-sübstitüe-4-amino-5-merkpto-1,2,4-triazol türevlerini mikrodalga yöntemiyle tiyokarbohidrazitin farklı alkanolik asitlerle kondenzasyonu sonucu elde etmişlerdir (Şekil 20).



Şekil 20. Tiyokarbohidrazitin Farklı Asitlerle Mikrodalga Yöntemi ile Kondenzasyonu

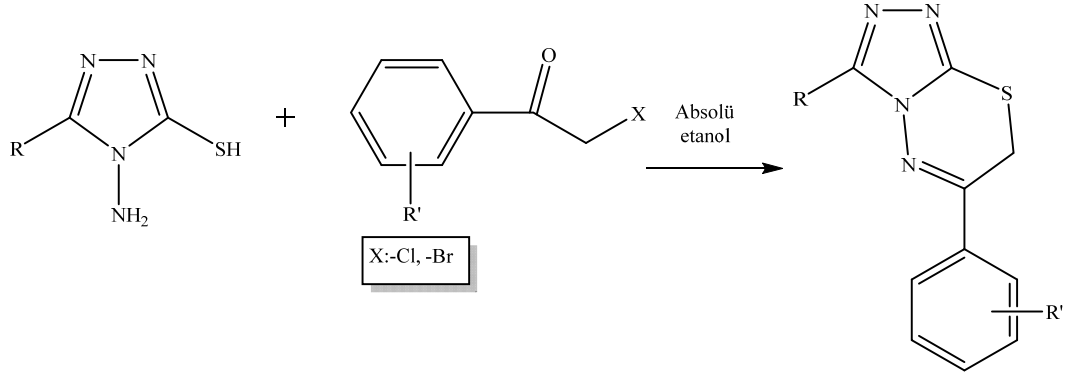
4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-1,2,4-triazoller, taşıdıkları nükleofilik merkezler olan amino ve merkpto grupları üzerinden sübstitüsyon ve kondenzasyon reaksiyonları vermektedirler. Bu türevler, kondanse heterosiklik halkaların özellikle triazolotiyadiazollerin ve triazolotiyadiazinlerin sentezi için çok elverişlidirler (Khan ve ark., 2013) (Şekil 21).



Şekil 21. 4-Amino-5-merkpto-3-sübstitüe-4H-1,2,4-triazollerden Triazolotiyadiazollerin ve Triazolotiyadiazinlerin Sentezi

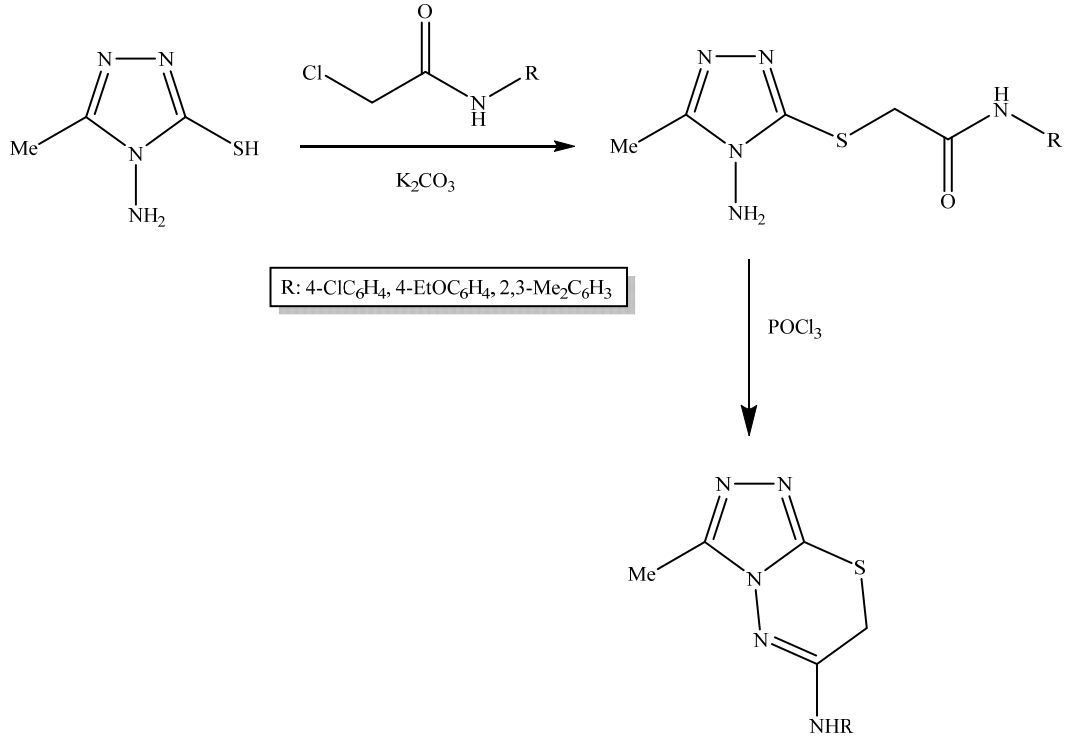
Triazolotiyadiazinlerin Sentez Yöntemleri

Triazolotiyadiazinlerin sentezi için çok kullanılan sentez yöntemlerinden biri, 4-amino-5-merkpto-3-sübstitüe-1,2,4-triazollerin absolü etanol içerisinde sübstitüe fenaçil bromürler ile verdiği reaksiyondur. Bu reaksiyon sonucunda, 3,6-disübstitüe-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşikleri oluşmaktadır (**Şekil 22**) (Prasad ve ark., 1989; Turan-Zitouni ve ark., 1999; Demirbaş ve ark., 2005; Khanum ve ark., 2005; Kaplancıklı ve ark., 2008; Karegoudar ve ark., 2008; Aytaç ve ark., 2009; Tozkoparan ve ark., 2009; El Shehry ve ark., 2010; Suresh Kumar ve ark., 2010; Altıntop ve ark., 2011; Pardeshi ve ark., 2014).



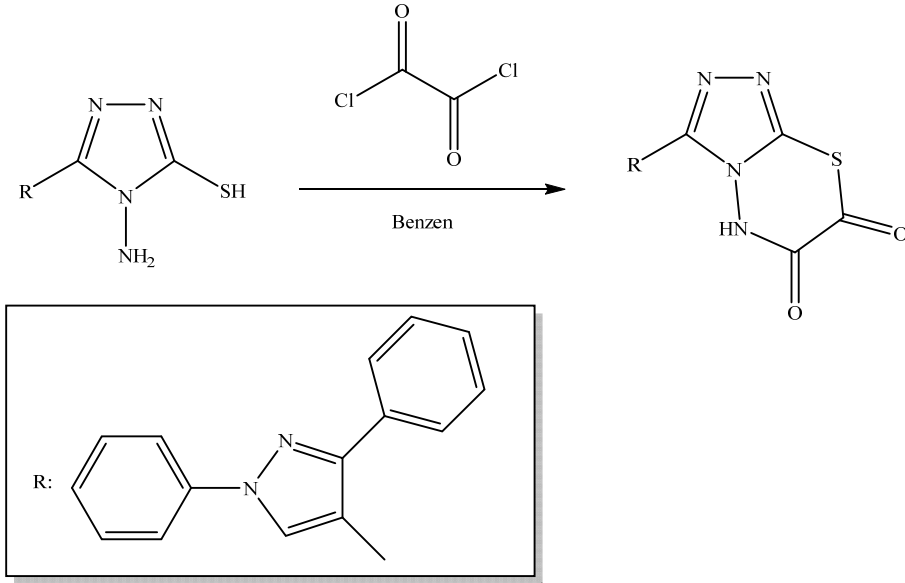
Şekil 22. Aminomerkaptotriazollerin Fenaçil bromürler ile Reaksiyonu

7*H*-[1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler, 4-amino-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün *N*-süstitüe α -kloroasetanilitlerle alkilasyonu sonucu oluşan ara ürünün fosfor oksiklorür ile siklizasyonu sonucu oluşmaktadır (**Şekil 23**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



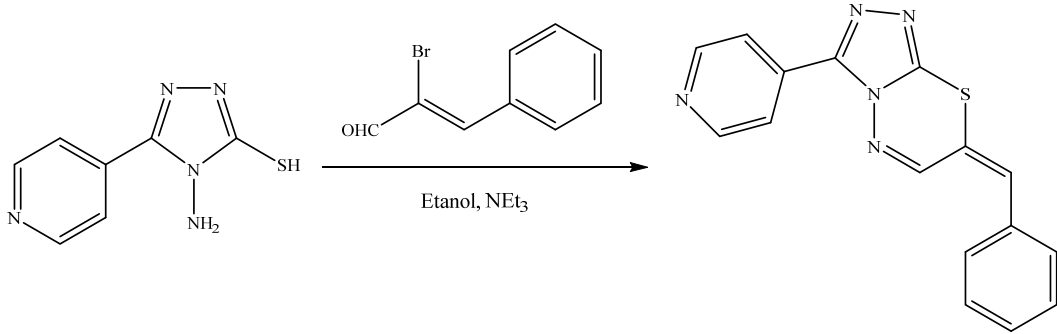
Şekil 23. Aminomerkaptotriazollerin *N*-süstitüe α -kloroasetanilitlerle Reaksiyonu

Aminomerkaptotriazollerin, okzalil klorür ile kuru benzende reaksiyonu sonucunda triazolotiyadiazin-6,7-dion bileşikleri elde edilmektedir (**Şekil 24**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



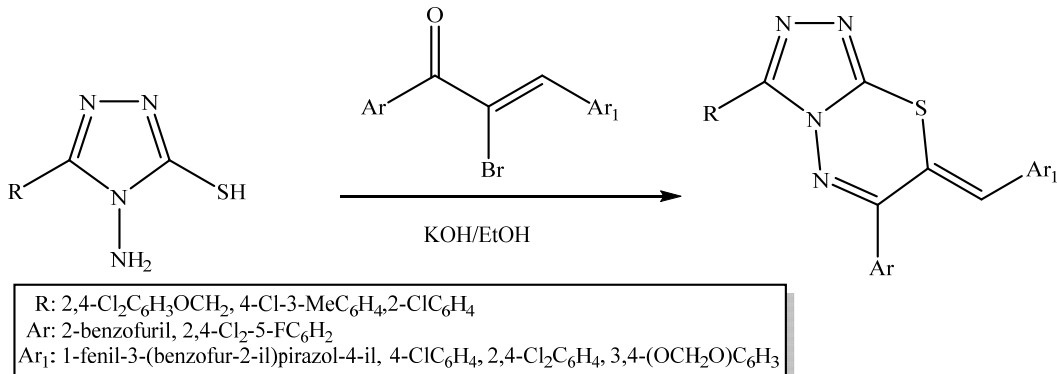
Şekil 24. Aminomerkaptotriazollerin Okzalil klorür ile Reaksiyonu

4-Amino-3-(4-piridil)-5-merkaptotriazolün, trietilamin ve α -bromosinnamaldehit ile etanolde reaksiyonu sonucu floresan benzilidetriazolotiyadiazinler elde edilmektedir (**Şekil 25**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



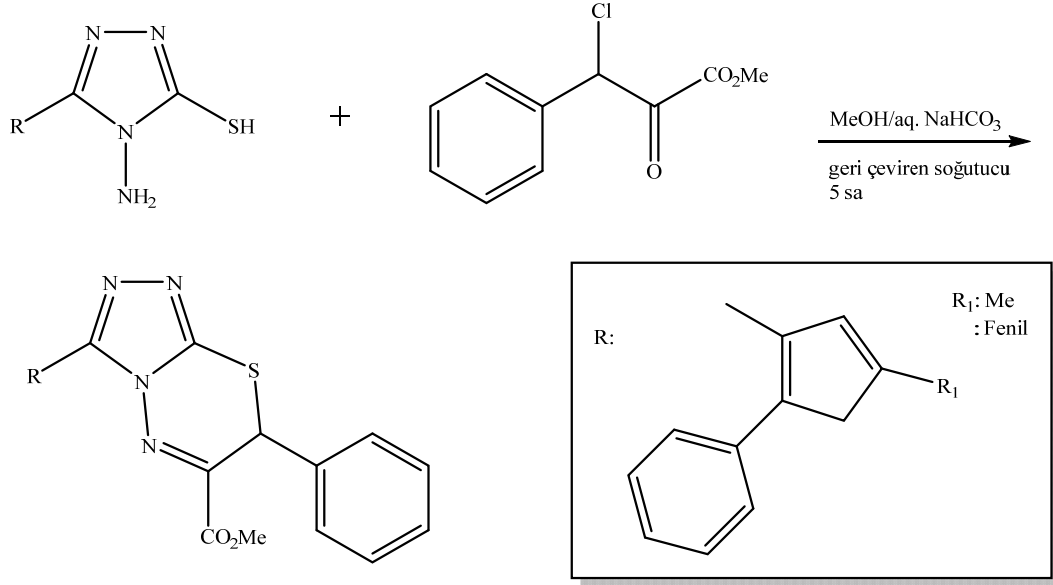
Şekil 25. Benzilidetriazolotiyadiazinlerin Sentezi

7-Ariliden-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinler, 1,3-diaril-2-bromo-1-propenonlar ile 3-süstitüe 4-amino-5-merkaptotriazolün reaksiyonu sonucu oluşmaktadır (**Şekil 26**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).

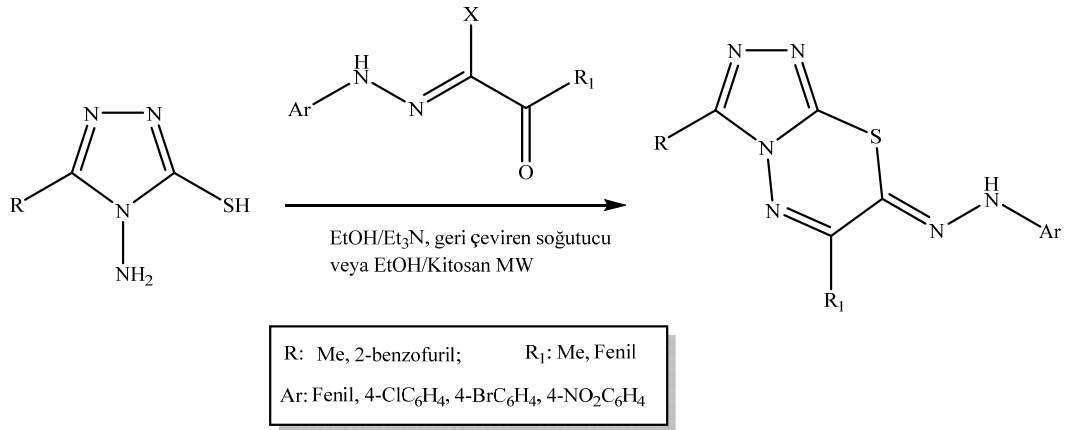


Şekil 26. 7-Ariliden-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazinlerin Sentezi

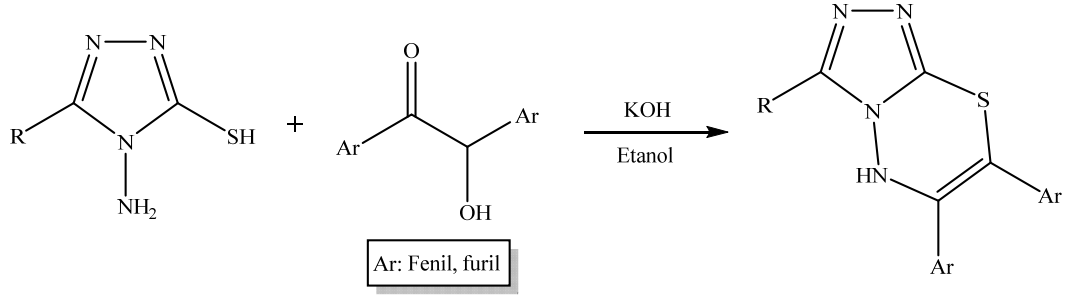
4-Amino-1,2,4-triazol-5-tiyollerin, metil 3-kloro-2-okso-3-fenilpropionat ile reaksiyonu sonucunda metil 7-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-6-karboksilat oluşmaktadır (**Şekil 27**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



4-Amino-5-metil-1,2,4-triazol-3-tiyolün, hidrazonoil halojenürlerle trietilamin varlığında geri çeviren soğutucuda reaksiyonu ile veya bazik katalist kitosan varlığında mikrodalgada reaksiyonu ile triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (**Şekil 28**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).

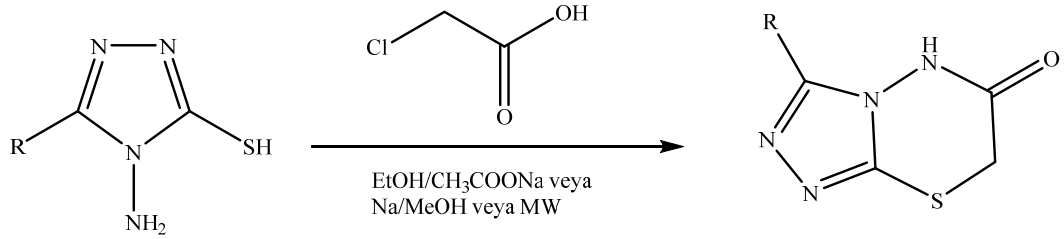


4-Amino-5-merkпто-3-sübstitüe-1,2,4-triazollerin potasyum hidrosit varlığında benzoin veya furoin ile reaksiyonu sonucu 6,7-diaril-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (**Şekil 29**) (Singh ve ark., 2009; Deohate, 2013).



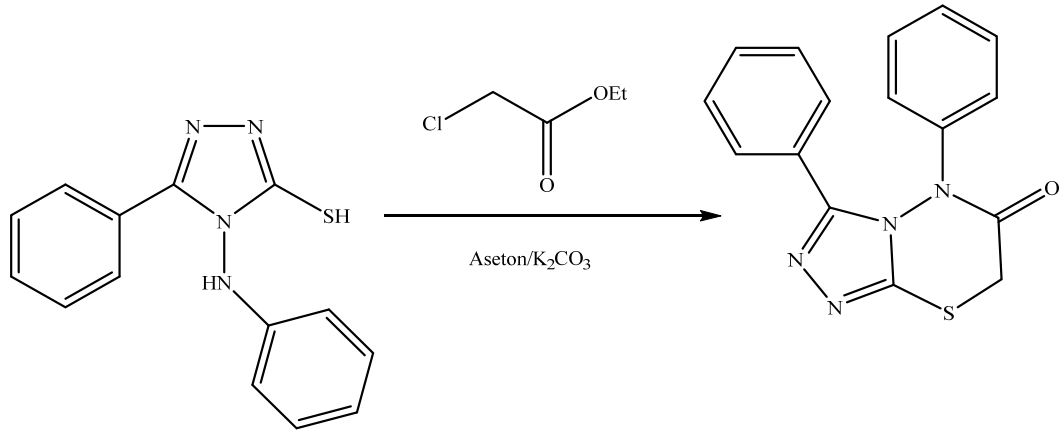
Şekil 29. Aminomerkaptotriazollerin Benzoin veya Furoin ile Reaksiyonu

4-Amino-5-merkпто-1,2,4-triazollerin, kloroasetik asit ile etanol/sodyum asetat, sodyum metoksit veya mikrodalga gibi değişik koşullarda reaksiyonu sonucunda farklı [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (**Şekil 30**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



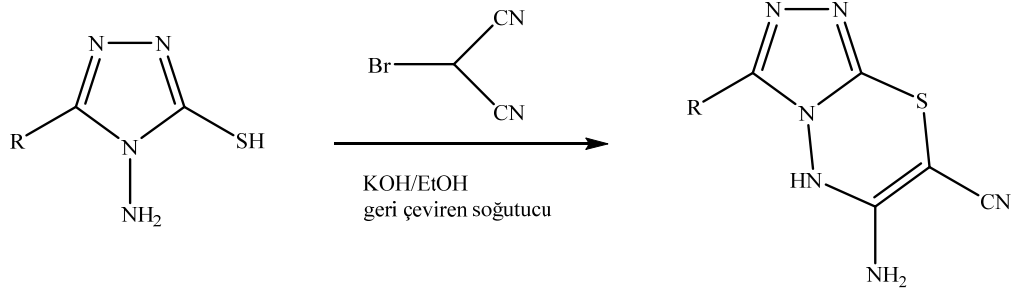
Şekil 30. Aminomerkaptotriazollerin Kloroasetik asit ile Reaksiyonu

4-Anilino-5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün etil kloroasetat ile potasyum karbonat varlığında reaksiyonu sonucu triazolotiyadiazinler oluşmaktadır (**Şekil 31**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



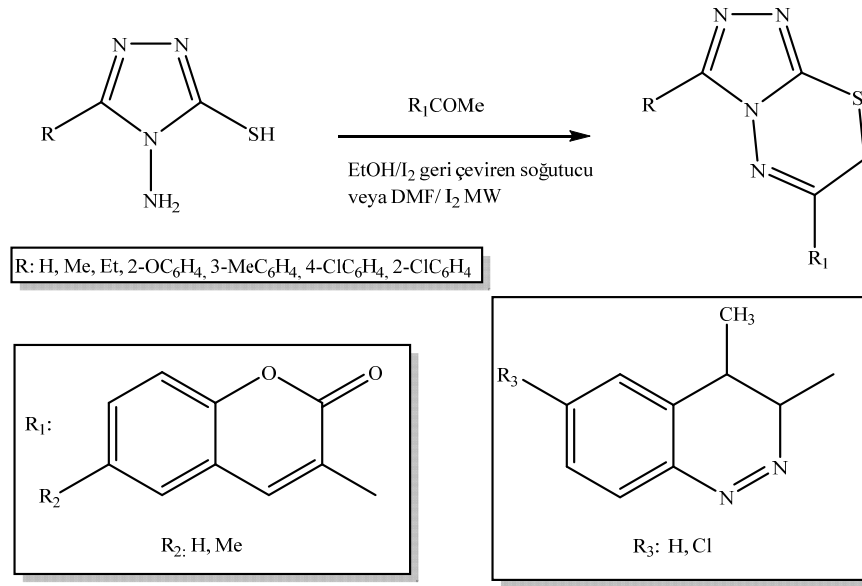
Şekil 31. Aminomerkaptotriazollerin Etil kloroasetat ile Reaksiyonu

4-Amino-5-merkпто-*s*-triazolün bromomalnonitril ile reaksiyonu sonucunda *s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır (**Şekil 32**) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



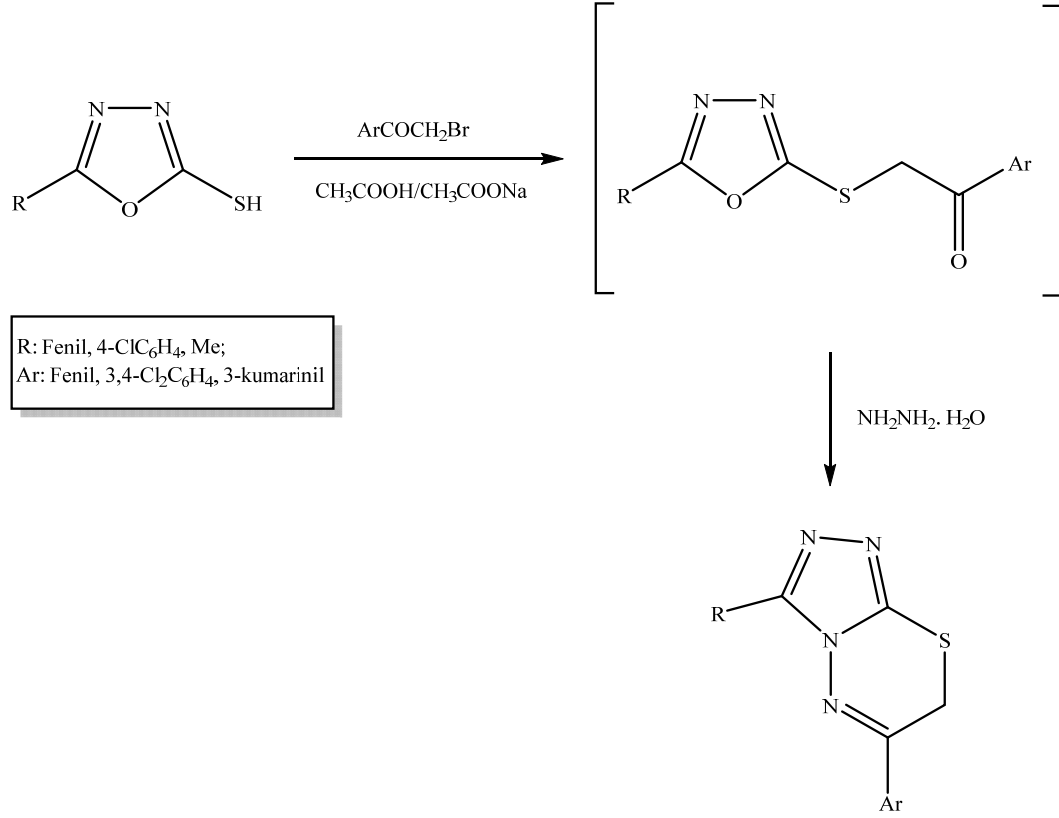
Şekil 32. Aminomerkaptotriazollerin Bromomalononitril ile Reaksiyonu

4-Amino-3-alkil/aril-5-merkaptotriazol-2-iyollerin metil ketonlar ile iyot varlığında direkt kondenzasyonu sonucu [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinler oluşmaktadır. Bu reaksiyon, dimetilformamit içerisinde mikrodalgada da gerçekleşmektedir (Şekil 33) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



Şekil 33. Aminomerkaptotriazollerin Metil ketonlar ile Reaksiyonu

5-Aril-1,3,4-oksadiazol-2-iyol ile fenaçil bromürlerin reaksiyonu sonucunda istenen ketonlar oluşmaktadır. Bu keton bileşikleri hidrazin hidratla *in situ* reaksiyona girerek [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazinleri vermektedir (Şekil 34) (Abdel-Wahab ve Althagafi, 2014).



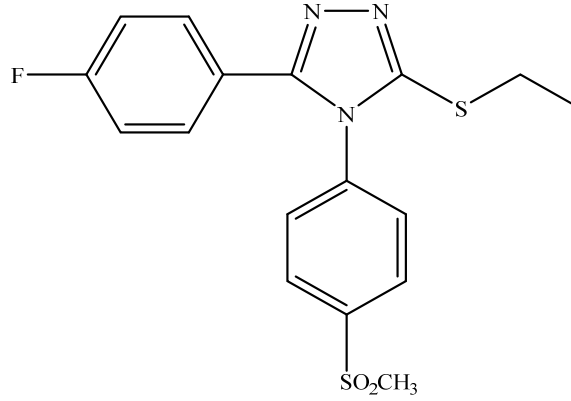
Şekil 34. Triazolotriazinlerin Çeşitli Ketonlardan ve Hidrazin hidrattan Sentezi

Literatürde triazolotriazin halkasının biyolojik aktivitesi üzerine Khan ve arkadaşları (2013) tarafından bir derleme yayınlanmıştır.

Literatürde triazolotriazin halkası için analjezik ve antiinflamatuvar (Mazzone ve ark., 1989; Prasad ve ark., 1989; Turan-Zitouni ve ark., 1999; Karegoudar ve ark., 2008; Aytaç ve ark., 2009; Tozkoparan ve ark., 2009; El Shehry ve ark., 2010; Devi ve ark., 2011), antioksidan (Tozkoparan ve ark., 2009; Chidananda ve ark., 2013), antimikrobiyal (Demirbaş ve ark., 2005; Khanum ve ark., 2005; Shivarama Holla ve ark., 2006; Karabasanagouda ve ark., 2007; Kaplancıklı ve ark., 2008; Karegoudar ve ark., 2008; Karthikeyan ve ark., 2008; Suresh Kumar ve ark., 2010; Sridhara ve ark., 2010; Aggarwal ve ark., 2011; Sumangala ve ark., 2012; Chidananda ve ark., 2013; Pardeshi ve ark., 2014), antifungal (Shivarama Holla ve ark., 2006; Altıntop ve ark., 2011; Puthiyapurayil ve ark., 2012), antitüberküloz (Suresh Kumar ve ark., 2010), antibakteriyel (Hui ve ark., 2000; Shivarama Holla ve ark., 2001; Shivarama Holla ve ark., 2006; Deohate, 2013), antiviral (Al Soud ve ark., 2008), antihelmintik (Puthiyapurayil ve ark., 2012), antikolinesteraz (Khan ve ark., 2014), karbonik anhidraz inhibisyonu (Alafeefy ve ark., 2015), siklin-bağımlı kinaz 5/p25 inhibisyonu (Shiradkar ve ark., 2007) gibi aktiviteler bildirilmiştir.

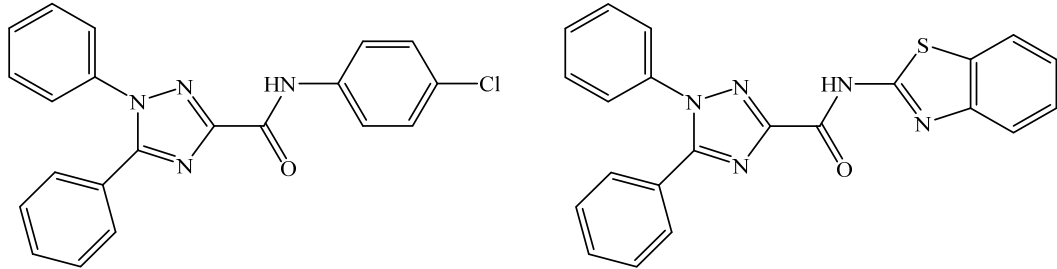
Triazol Türevlerinin Selektif COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar

Navidpour ve arkadaşları (2006), yapısında C-3 tiyo ve alkiltiyo (SMe veya SEt) içeren yeni 4,5-diaril-4H-1,2,4-triazol türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin COX-2 inhibisyonu üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında, 3-etiltiyo-5-(4-florofenil)-4-(4-metilsülfonilfenil)-4H-1,2,4-triazol, referans ilaç olan selekoksibe (COX-2 IC₅₀ = 2.2 nM) kıyasla *in vitro* yüksek selektif COX-2 inhibisyonu (COX-2 IC₅₀ = 1.8 nM) göstermiştir (**Şekil 35**).



Şekil 35. 3-Etiltiyo-5-(4-florofenil)-4-(4-metilsülfonilfenil)-4H-1,2,4-triazol

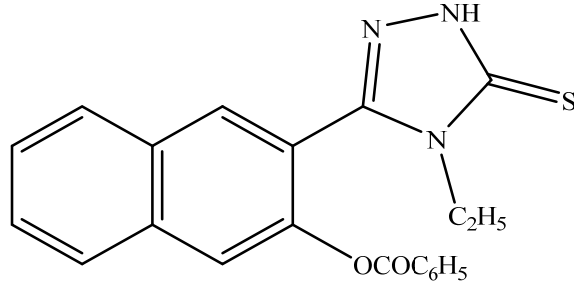
Abuo-Rahma ve arkadaşları (2014), yeni 1,2,4-triazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. Bileşiklerden bir kısmı 62.5-2127 (COX-1 IC₅₀/COX-2 IC₅₀) selektivite indeks değerleriyle çok yüksek COX-2 enzim selektivitesi göstermiştir. Docking çalışmaları bileşiklerden iki tanesinin (**Şekil 36**), düşük CDOCKER enerjisine sahip olduğunu ve böylece enzimle uygun etkileşim için daha az enerjiye gerektiklerini göstermiştir.



Şekil 36. Selektif COX-2 İnhibitörü 1,2,4-Triazol Bileşikleri

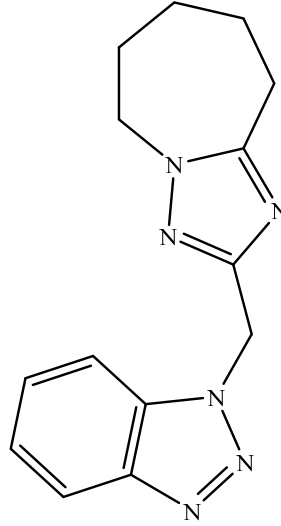
Triazol Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Duran ve arkadaşları (2002), 1,4-dihidro-3-(3-hidroksi-2-naftil)-4-süstitüe-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon türevi bileşikler sentezlemişler ve bunların ön antikanser aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 1,4-Dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon bileşiği (**Şekil 37**) 52 tane insan tümör hücre dizisine karşı *in vitro* test edilmiştir. Bu bileşiklerden 1,4-dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon ileri çalışmaları için umut verici bulunmuştur.



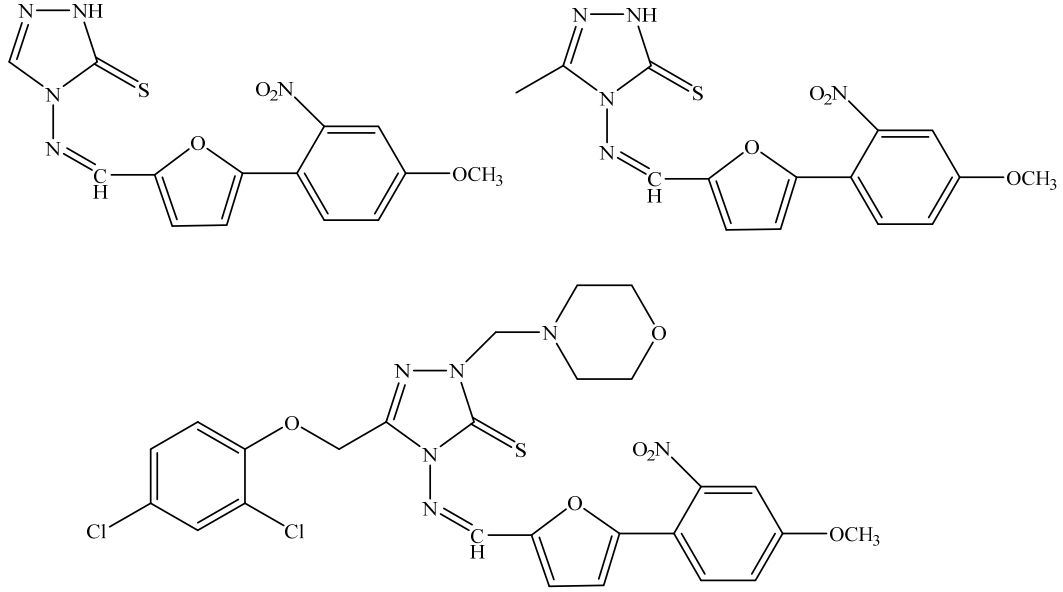
Şekil 37. 1,4-Dihidro-3-(3-benzoiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazolin-5-tiyon

Al-Soud ve arkadaşları (2003), 1,2,4-triazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin 60 kanser hücresine karşı antitümör etkilerini göstermişlerdir. 2-[1H-Benzotriazol-1-il(metilen)]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a], lösemi ($GI_{50}= 0.07 \mu M$), yumurtalık ($GI_{50}= 0.02 \mu M$), böbrek ($GI_{50}= 0.6 \mu M$) ve akciğer ($GI_{50}= 0.6 \mu M$) kanserlerine karşı dikkate değer aktivite göstermiştir (**Şekil 38**).



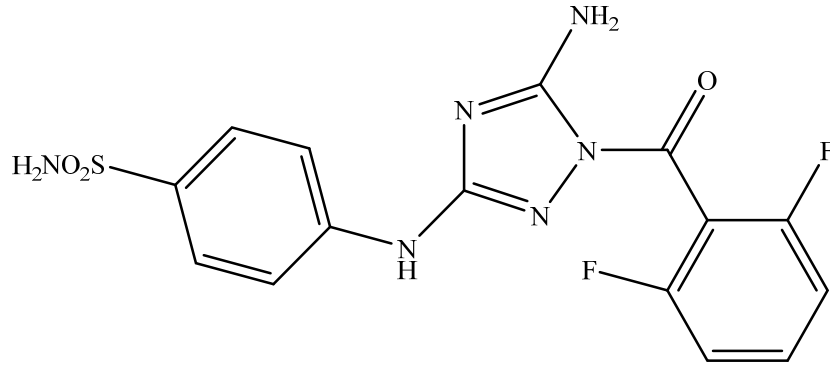
Şekil 38. 2-[1H-Benzotriazol-1-il(metilen)]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]azepin

Shivarama Holla ve arkadaşları (2003), 3-sübstitüe-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazoller ve çeşitli *Mannich* bazları sentezlemişler ve 7 tane kanser tipinden (akciğer, kolon, cilt, böbrek, yumurtalık, merkezi sinir sistemi ve kan kanseri) köken alan 60 adet hücre tipine karşı bu bileşiklerin antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Bazı bileşikler (**Şekil 39**) kısmen diğerlerine göre daha aktif bulunsa da genel olarak bileşikler 10-100 μM aralığında az etki göstermiştir.



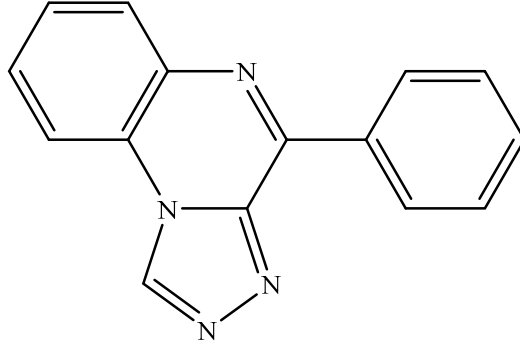
Şekil 39. 3-Sübstitüe-4-[5-(4-metoksi-2-nitrofenil)-2-furfuriliden]amino-5-merkpto-1,2,4-triazoller ve *Mannich Bazı*

Lin ve arkadaşları (2005), 1-açıl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamin analoglarını sentezlemişler ve siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörü aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bu bileşikler etkili ve selektif CDK1 ve CDK2 inhibisyonu göstermişler ve bazı tümör hücrelerinde *in vitro* hücrel proliferasyonu inhibe etmişlerdir. Ayrıca 4-((5-amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)benzensülfonamit (**Şekil 40**) *in vivo* insan melanoma A375 ksenograft modelinde etkin bulunmuştur.



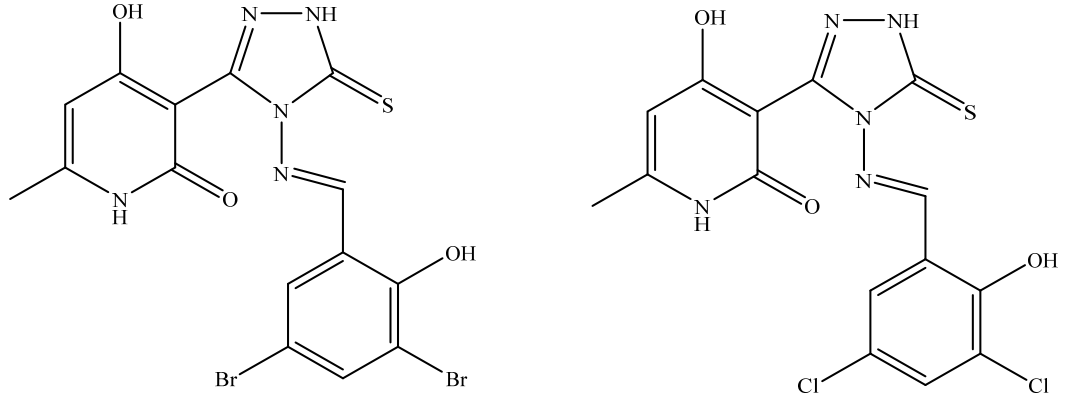
Şekil 40. 4-((5-Amino-1-(2,6-diflorobenzoil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)benzensülfonamit

El-Hawash ve arkadaşları (2006), yeni 1-sübstitüe-4-fenil-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]kinoksalin türevi bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antitümör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Ön çalışmalar, bazı bileşiklerin 10^{-6} ve 10^{-5} molar konsantrasyonlarda bazı tümör hücrelerinde orta ve güçlü büyüme inhibisyonu yaptığını göstermiştir. 4-Fenil-1,2-dihidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]kinoksalin (**Şekil 41**), lösemi (MOLT-4), akciğer kanseri (HOP-92) ve merkezi sinir sistemi kanseri (SNB-75) hücre dizilerine orta dereceli (sırasıyla $GI_{50} = 24.70, 15.00$ ve $25.80 \mu M$) aktivite göstermiştir.



Şekil 41. 4-Fenil-1,2-dihidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]kinoksalin

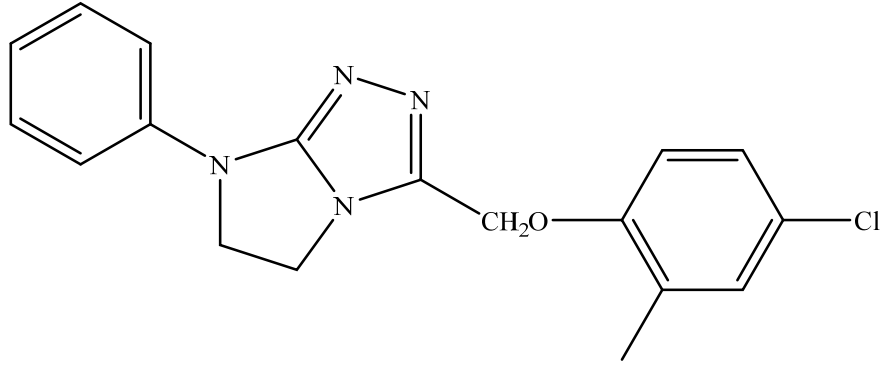
Yang ve Pan (2007), 3-[(4-hidroksi-6-metil-2(1*H*)-piridinon)-3-il]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan hepatoselüler karsinoma hücre dizisi (Bel-7402) ve ağız epidermal karsinoma hücrelerine (KB hücreleri) karşı antikanser etkilerini Sulforhodamine B (SRB) yöntemi ile; insan promiyelositik lösemi hücrelerine (HL-60) ve insan gastrik kanseri hücre dizisine (BGC-823) karşı antikanser etkilerini ise MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) yöntemi ile belirlemişlerdir. Bileşiklerden ikisi KB hücrelerine karşı yüksek etki göstermiştir. Bu çalışma meta pozisyonunda Cl ve Br gibi elektron çekici grupları içeren bu iki bileşiğin diğer bileşiklerden daha güçlü aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (**Şekil 42**).



Şekil 42. 3-[(4-Hidroksi-6-metil-2(1*H*)-piridinon)-3-il]-4-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol-5-tiyon Türevleri

Sztanke ve arkadaşları (2008), 3-sübstitüe-7-aril-5*H*-6,7-dihidroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazol türevlerini sentezlemişlerdir ve bu bileşiklerin insan Kafkas kolon adenokarsinoma-LS180 (ECACC 87021202), insan uterus karsinoma-SiHa (ECACC 85060701) ve insan meme kanseri-T47D (ECACC 85102201) hücre dizilerine karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. Bunun sonucunda bileşikler en yüksek sitotoksik etkiyi kolon adenokarsinoma hücrelerine karşı göstermişlerdir.

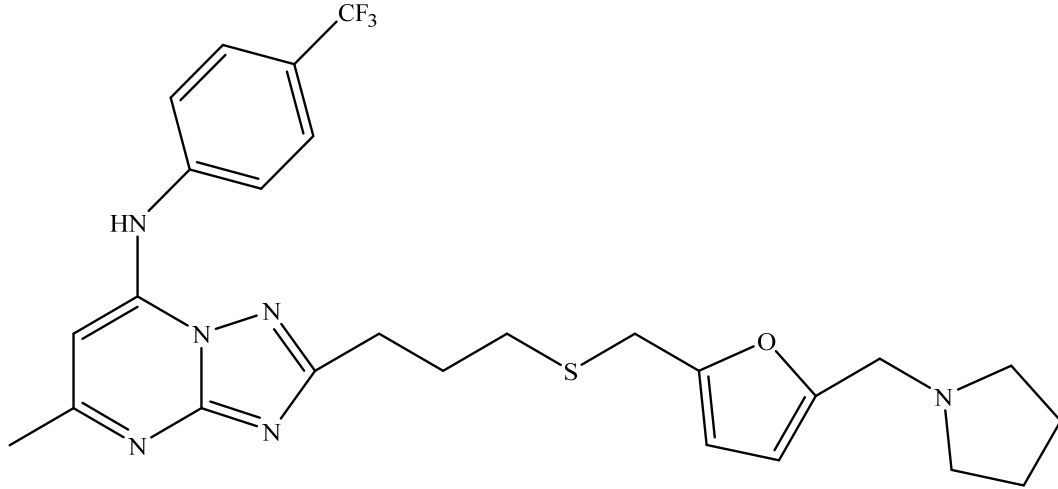
3-[(2-Metil-4-kloro)fenoksimetil]-7-fenil-5*H*-6,7-dihidroimidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazol bileşiğinin (**Şekil 43**) sitotoksik etkisi meme kanseri hücre dizisinin DNA'sında Comet Analiz yöntemi ile tespit edilmiştir. Bileşik, 29.3 µM konsantrasyonda etkili bir DNA hasarı yapmıştır.



Şekil 43. 3-[(2-Metil-4-kloro)fenoksimetil]-7-fenil-5H-6,7-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazol

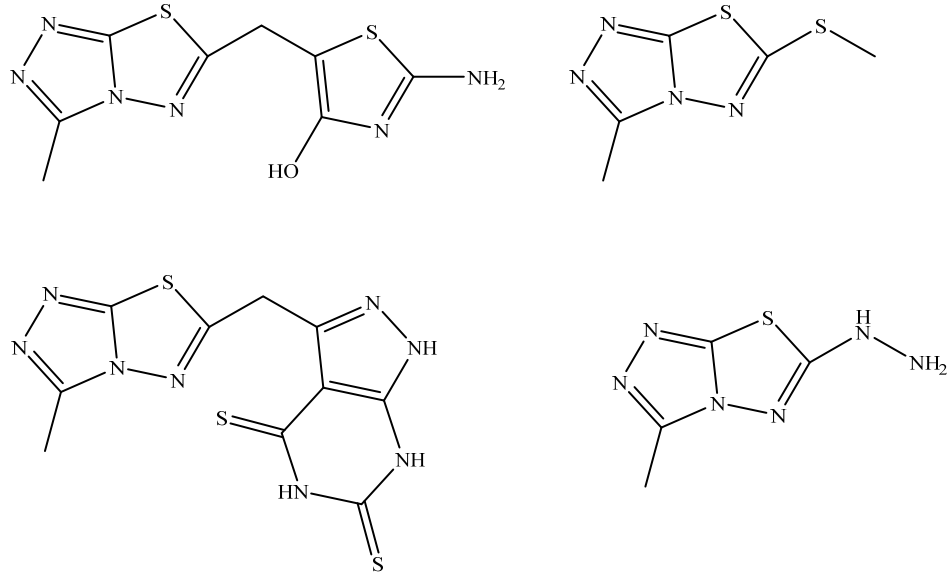
Zhai ve arkadaşları (2008), yeni *N*-anilino-5-metil-2-(3-(5-(alkilaminometil) furan-2-il-metiltiyo)propil)-1,2,4-triazolo-[1,5-*a*]pirimidin-7-amin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin insan karaciğer kanseri (Bel-7402) ve fibrosarkoma (HT-1080) hücre dizileri üzerindeki sitotoksik etkilerini *in vitro* değerlendirmişlerdir.

5-Metil-2-(3-((5-(pirolidin-1-ilmetil) furan-2-il)metiltiyo)propil)-*N*-(4-(triflorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amin (**Şekil 44**) Bel-7402 ve HT-1080 hücre dizilerine karşı kuvvetli sitotoksik aktivite (sırasıyla IC₅₀= 15.0 µM ve 7.8 µM) göstermiştir.



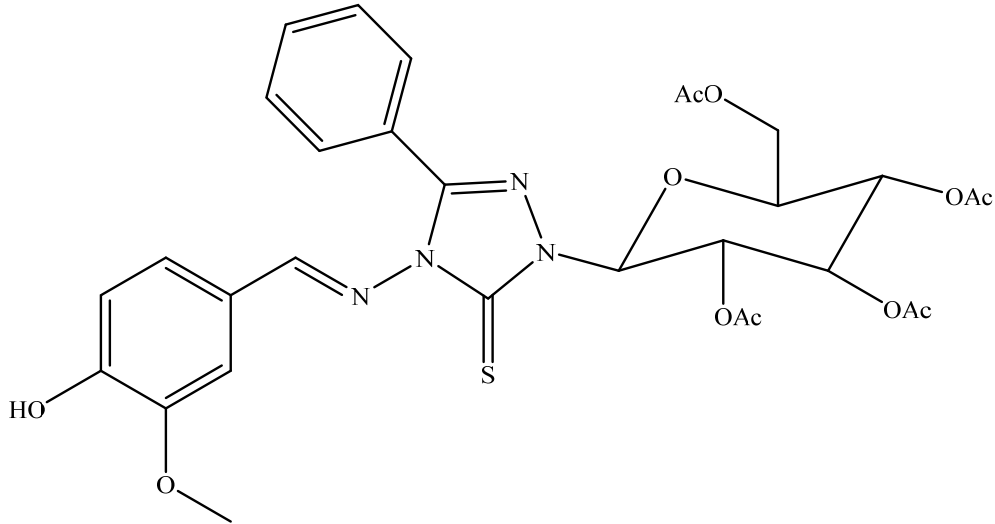
Şekil 44. 5-Metil-2-(3-((5-(pirolidin-1-ilmetil) furan-2-il)metiltiyo)propil)-*N*-(4-(triflorometil)fenil)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amin

İbrahim (2009), 3,6-disübstitüe [1,2,4]triazolo[3,4-*b*]tiyadiazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerin 60 tane kanser hücresi tipine karşı sitotoksik etkilerini incelemiştir. Bileşikler (**Şekil 45**) genelde 10⁻⁵ M konsantrasyonda kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etmişlerdir.



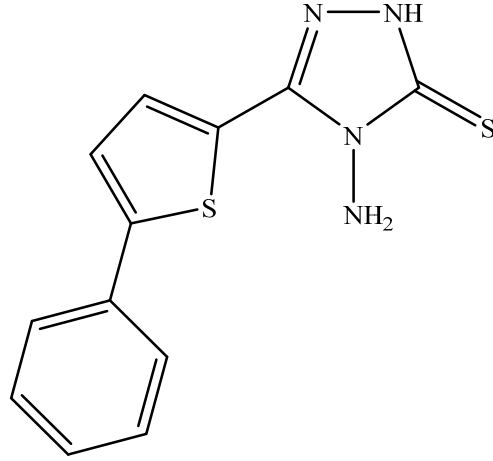
Şekil 45. Antikanser Etkili Triazolotriyadiazol Türevi Bileşikler

Li ve arkadaşları (2009), *N*-2-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- σ -D-glukopiranosil-4-(aril metiliden amino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon ve 4-(arilmetilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin meme kanseri hücre dizisine (MCF-7) ve Bel-7402 hücre dizisine karşı sitotoksitelerini standart ilaç 5-florourasil (5-FU) kullanarak değerlendirmişlerdir. *N*-2-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- σ -D-glukopiranosil-4-(4-hidroksi-3-metoksibenzilidenamino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon bileşiğinin (**Şekil 46**) MCF-7 ve Bel-7402 hücrelerine karşı (sırasıyla $IC_{50}= 9.7\pm 0.6$; $8.6\pm 0.6 \mu M$) en etkili bileşik olduğu tespit edilmiştir.



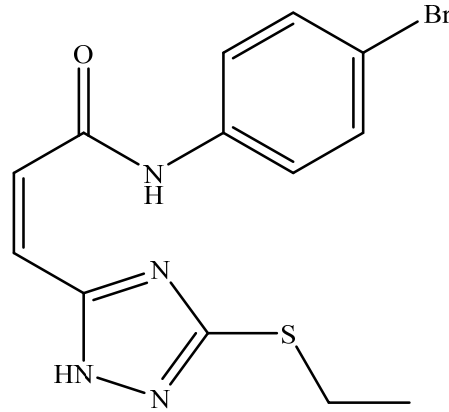
Şekil 46. *N*-2-2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- σ -D-glukopiranosil-4-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden amino)-5-fenil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon

Mavrova ve arkadaşları (2009), yeni 4,5-disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 2,5-disübstitüe-1,3,4-tiyadiazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin sitotoksitelerini değerlendirmişlerdir. Lenfositlere karşı en toksik bileşiğin 4-amino-5-(5-feniltiyen-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ($IC_{50}=0.012 \mu M$) olduğu gözlemlenmiştir (**Şekil 47**).



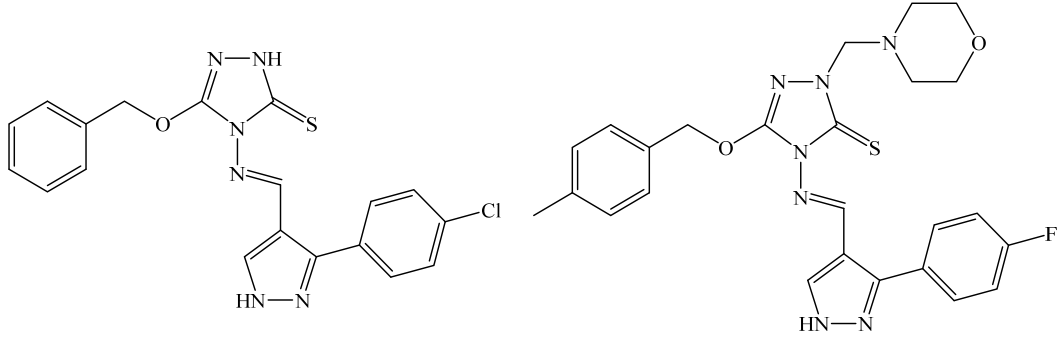
Şekil 47. 4-Amino-5-(5-feniltiyen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iyon

Pachuta-Stec ve arkadaşları (2009), yeni 3-(3-etiltiyo-1,2,4-triazol-5-il)propanoik asidin *N*-süstitüe amit türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. 3-(3-Etiltiyo-1,2,4-triazol-5-il)propenoik asidin *N*-(4-bromofenil)amiti (**Şekil 48**), *in vitro* akciğer kanseri hücrelerine 0.28 mM ve 0.14 mM konsantrasyonlarda etkili bulunmuştur.



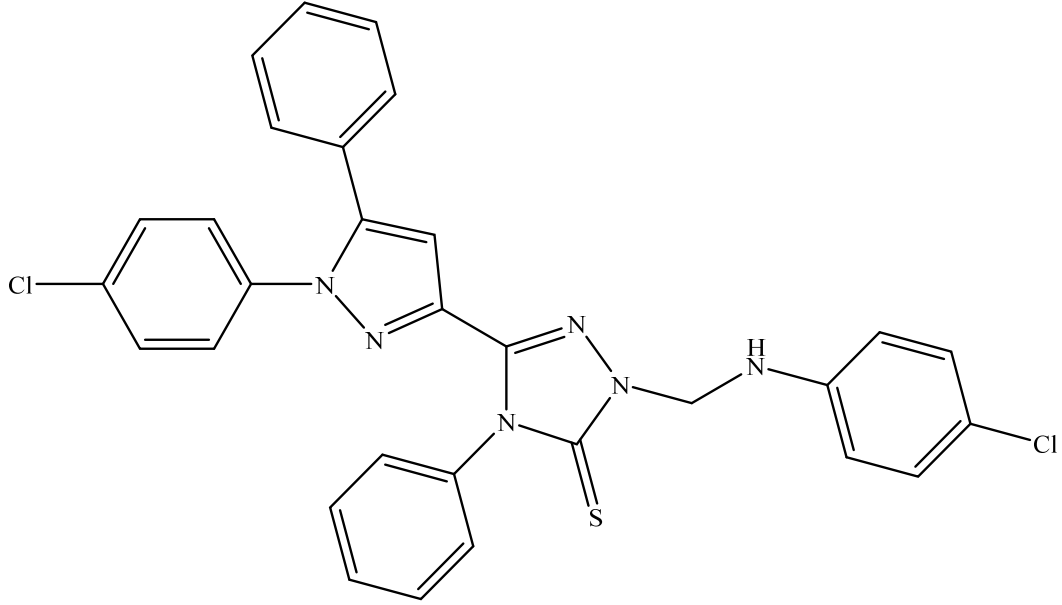
Şekil 48. 3-(3-Etiltiyo-1,2,4-triazol-5-il)propenoik asidin *N*-(4-bromofenil) amiti

Sunil ve arkadaşları (2011), 5-süstitüe-4-amino-3-merkaptto-1,2,4-triazol türevlerini ve bu türevlerden hareketle sırasıyla *Schiff* ve *Mannich* bazlarını sentezlemişlerdir. Bu bazlardan bazılarının insan hepatoselüler karsinoma hücre dizisine (HepG2) karşı sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. *Schiff* bazlarından 4-({3-(4-klorofenil)-1*H*-pirazol-4-metilen} amino)-5-(benziloksi)-2-hidro-1,2,4-triazol-3-iyon ($IC_{50}=0.018 \mu M$) ile *Mannich* bazlarından 4-({3-(4-florofenil)-1*H*-pirazol-4-metilen} amino)-2-(morfolinometil)-5-((4-metilbenzil)oksi)-1,2,4-triazol-3-iyon ($IC_{50}=0.034 \mu M$) en aktif bileşikler (**Şekil 49**) olarak tespit edilmiştir.



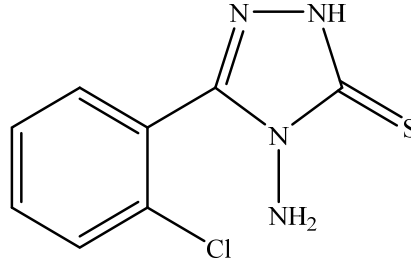
Şekil 49. 4-({3-(4-Klorofenil)-1H-pirazol-4-metilen}amino)-5-(benziloksi)-2-hidro-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-({3-(4-Florofenil)-1H-pirazol-4-metilen}amino)-2-(morfolinometil)-5-((4-metilbenzil)oksi)-1,2,4-triazol-3-tiyon

El-Sayed ve arkadaşları (2012), 1,2,4-triazol içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin MCF-7 ve insan epitelyal adenokarsinoma hücrelerine (HeLa) karşı antikanser etkilerini doksorubisin standart maddesi kullanarak belirlemişlerdir. 2-{{(4-klorofenilamino)metil}-5-{{1-(4-klorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il}-4-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon (**Şekil 50**) MCF-7 ve HeLa hücrelerine (sırasıyla IC_{50} = 5.26 ve 5.85 μ M) antikanser etkinlik göstermiştir.



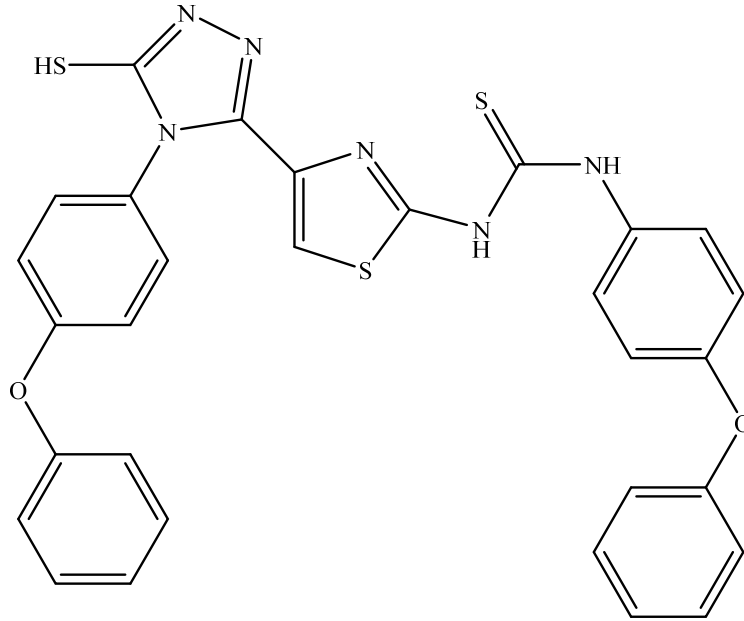
Şekil 50. 2-{{(4-Klorofenilamino)metil}-5-{{1-(4-klorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il}-4-fenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon

Singha ve arkadaşları (2012), çeşitli 1,2,4-triazol içeren bileşikler sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden 4-amino-5-merkaptio-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazol (**Şekil 51**) Ehrlich asit tümörüne (EAC) karşı önemli bir antikanser etki göstermiştir.



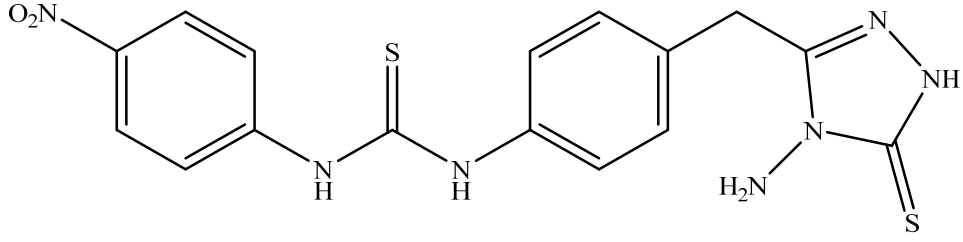
Şekil 51. 4-Amino-5-merkapto-3-(2-klorofenil)-1,2,4-triazol

Hassan ve arkadaşları (2013), 5-(2-aminotiyazol-4-il)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol içeren bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin HepG2, MCF-7, kolon karsinoma hücreleri (HCT116) ve adenokarsinomik insan alveoler epitelyal hücreleri (A549) için antitümör etkinliklerini MTT yöntemiyle göstermişlerdir. 1-[4-(5-Merkapto-4-(4-fenoksifenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksi fenil)tiyoüre bileşiği (**Şekil 52**) HCT116 ve MCF-7 hücrelerine karşı doksorubisinle kıyaslanabilir aktivite (sırasıyla $IC_{50}=23.5$ ve $17.4 \mu M$) göstermiştir.



Şekil 52. 1-[4-(5-Merkapto-4-(4-fenoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyazol-2-il]-3-(4-fenoksifenil)tiyoüre

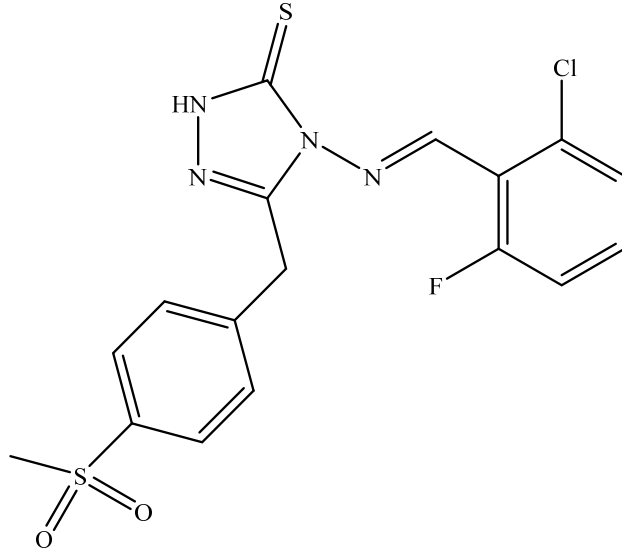
Koçyiğit-Kaymakçioğlu ve arkadaşları (2013), 1,2,4-triazol içeren üre ve tiyoüre türevleri sentezlemişlerdir. 1-{4-[4-Amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-nitrofenil)tiyoüre bileşiğinin, (**Şekil 53**) maymun böbreği fibroblastları (VERO), domuz böbreği epitelyal hücreleri (LLC-PK11) veya insan katı tümör hücrelerine (melanoma kanser hücre dizisi; SK-MEL, insan yumurtalık kanseri hücreleri; SK-OV-3, insan meme kanseri hücre dizisi; BT-549) karşı antikanser etkinliği değerlendirilmiştir. Bileşik, bu hücrelere karşı $IC_{50}=11-25 \mu g/mL$ değeriyle orta derecede sitotoksiste göstermiştir.



Şekil 53. 1-{4-[(4-Amino-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]fenil}-3-(4-nitrofenil)tiyoüre

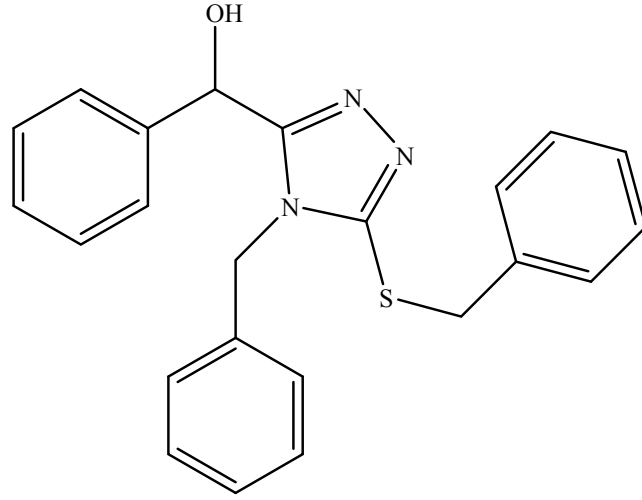
Sumangala ve arkadaşları (2013), 5-[4-(metilsülfonil)benzil]-4-{{(arilmetilen)amino}}-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlemişler ve bütün bileşiklerin MTT yöntemi ile HeLa hücrelerine karşı sitotoksitelerini değerlendirmişlerdir.

4-{{(2-Kloro-6-florofenil)metilen}amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiği (**Şekil 54**) EC₅₀=25 µM değeri ile diğer bileşiklerden daha iyi aktivite göstermiştir.



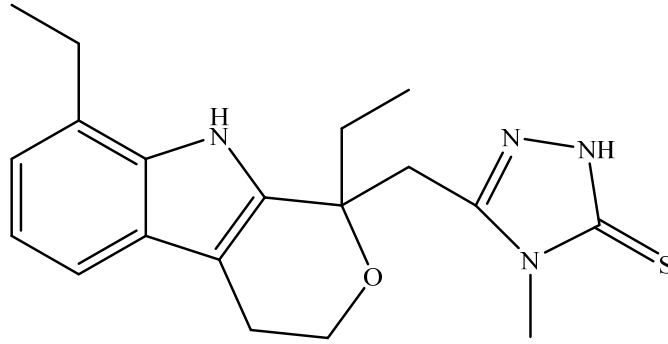
Şekil 54. 4-{{(2-Kloro-6-florofenil)metilen}amino}-5-[4-(metilsülfonil)benzil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

Cihan-Üstündağ ve arkadaşları (2014), 4,5-disüstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini, bu türevlerin *Mannich* bazlarını ve *S*-benzil türevlerini sentezlemişlerdir. 4-Benzil-3-(benzilsülfanil)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4H-1,2,4-triazol (**Şekil 55**) lösemi hücrelerine (CCRF-CEM, RPMI-8226 ve SR), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerine (HOP-92), melanoma hücrelerine (UACC-62) ve böbrek kanseri hücrelerine (UO-31) karşı önemli antiproliferatif etki göstermiştir.



Şekil 55. 4-Benzil-3-(benzilsülfanil)-5-[hidroksi(fenil)metil]-4H-1,2,4-triazol

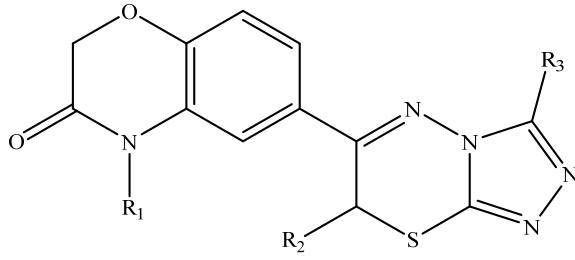
Çıkla ve arkadaşları (2015), 1,2,4-triazol halkası taşıyan yeni etodolak türevleri sentezlemişlerdir ve bileşiklerin insan hepatokarsinoma kanser hücre dizisine (Huh7) karşı antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. 5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (Şekil 56) $IC_{50}=4.29 \mu M$ değeriyle kayda değer etki göstermiştir.



Şekil 56. 5-[(1,8-Dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-*b*]indol-1-il)metil]-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon

Triazolotiyadiazin Türevlerinin Selektif COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar

Venkateshwar Kumar ve arkadaşları (2007), 5-süstitüe-3-merkpto-4-amino-1,2,4-triazoller ile 6-(2-kloro-2-süstitüeasetil)-2H-benzo[*b*][1,4]oksazin-3(4H)-on türevlerini reaksiyona sokarak çeşitli triazolotiyadiazin türevlerini sentezlemişler (Şekil 57) ve bütün bileşikleri COX-1 ve COX-2 inhibisyonu için sırasıyla indometazin ve selekoksib standart maddeleri kullanarak değerlendirmişlerdir. Bunun sonucunda 100 μM konsantrasyona kadar hiçbir bileşik aktivite göstermemiştir.

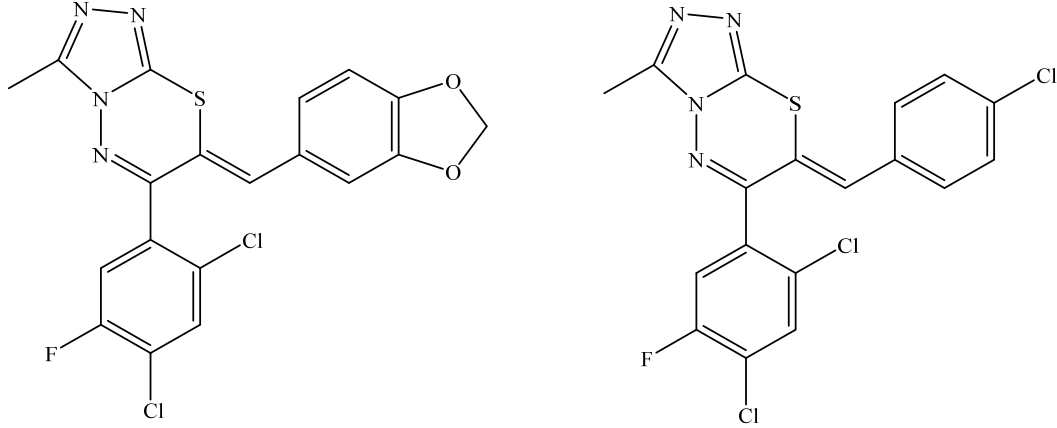


R ₁	R ₂	R ₃
H	H	Benzil
CH ₃	H	Benzil
C ₂ H ₅	H	Benzil
H	H	4-Metoksibenzil
CH ₃	H	4-Metoksibenzil
C ₂ H ₅	H	4-Metoksibenzil
H	Fenil	4-Metoksibenzil

Şekil 57. 3,7-Disübstitüe-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin Bileşikleri

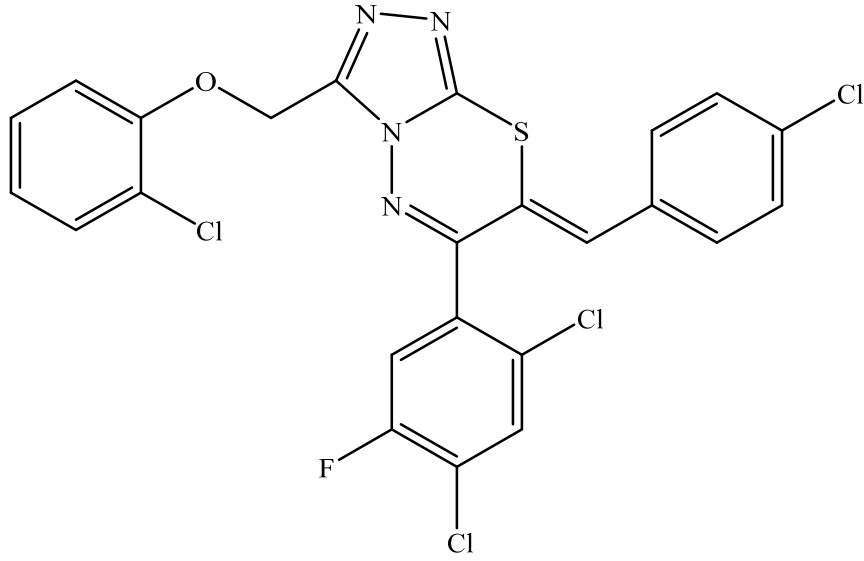
Triazolotiyadiazin Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Shivarama Holla ve arkadaşları (2001), 7-ariliden-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Bazı bileşiklerin (**Şekil 58**) akciğer kanseri (NCI-H 460), MCF-7 ve merkezi sinir sistemi kanseri (SF268) hücrelerine karşı etkili olduğu saptanmıştır.



Şekil 58. 7-Ariliden-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin Türevleri

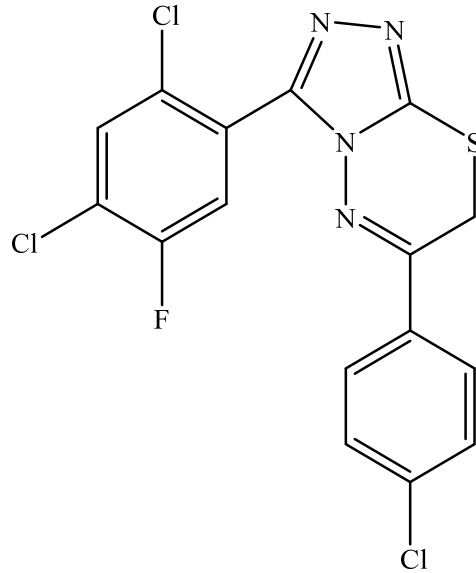
Shivarama Holla ve arkadaşları (2006), 7-ariliden-6-(2,4-diklorofenil)-3-ariloksimetil/anilino metil-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin bileşiklerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin akciğer, kolon, cilt, böbrek, yumurtalık, merkezi sinir sistemi ve kan kanserlerinden türeyen 60 adet hücre dizisine karşı antikanser etkinliklerini değerlendirmişlerdir. 7-(4-Klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazinin (**Şekil 59**) test edilen bütün hücrelere karşı en aktif bileşik (GI₅₀<10 µM) olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 59. 7-(4-Klorobenziliden)-6-(2,4-dikloro-5-florofenil)-3-((2-klorofenoksi)metil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

Bhat ve arkadaşları (2009), 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(süstitüe fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, cilt, prostat, yumurtalık ve meme kanserlerinden oluşan 60 adet hücre dizisine karşı *in vitro* antitümör etkilerini değerlendirmişlerdir.

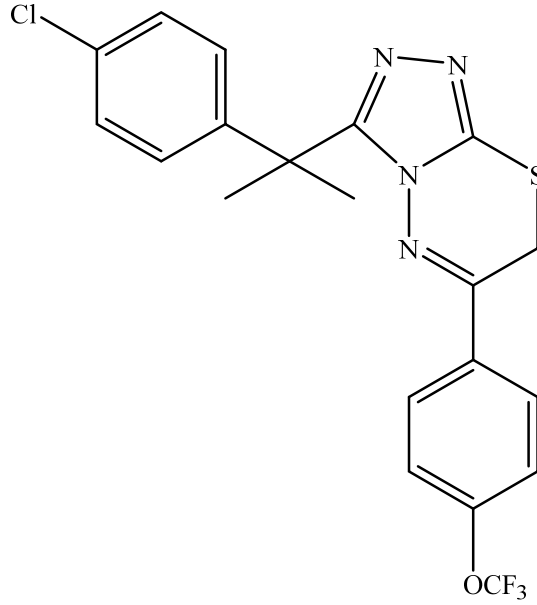
3-(2,4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**Şekil 60**) bütün kanser hücrelerine karşı belirgin aktivite göstermiştir (GI_{50} = 1.06-25.4 μ M).



Şekil 60. 3-(2,4-Dikloro-5-florofenil)-6-(4-klorofenil)-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

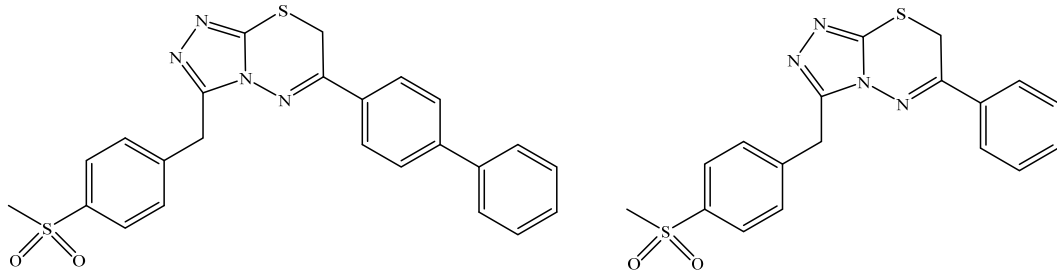
Puthiyapurayil ve arkadaşları (2012), 6-arilsüstitüe-3-[2-(4-süstitüefenil)propan-2-il]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *in vitro* sitotoksitesini tripan mavi dışlama testi ve MTT yöntemi ile değerlendirmişlerdir. 3-(2-(4-Klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin, MCF-7

hücrelerine karşı en sitotoksik bileşik ($IC_{50} = 10.54 \mu M$) olarak tespit edilmiştir (Şekil 61).



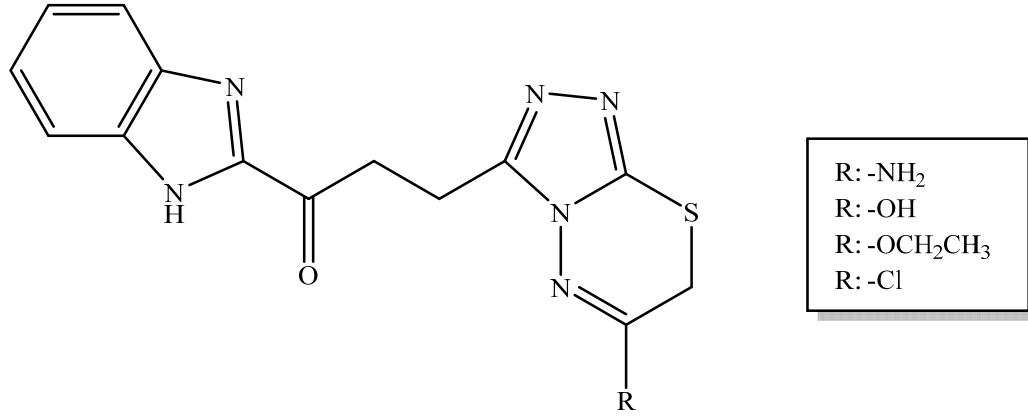
Şekil 61. 3-(2-(4-Klorofenil)propan-2-il)-6-(4-(triflorometoksi)fenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

Sumangala ve arkadaşları (2012), 6-sübstitüe-3-[4-(metilsülfonil)benzil]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin türevlerini sentezlemişler ve bu türevlerin sitotoksitesini standart ilaç doksorubisine karşı incelemişlerdir. Çalışmalar, 6-(bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(4-(metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin türevlerinin (Şekil 62) diğer türevlerden; bifenil içeren türevin ($IC_{50} = 12.5 \mu M$) de fenil içeren türevden ($IC_{50} = 25 \mu M$) daha sitotoksik olduğunu ortaya koymaktadır.



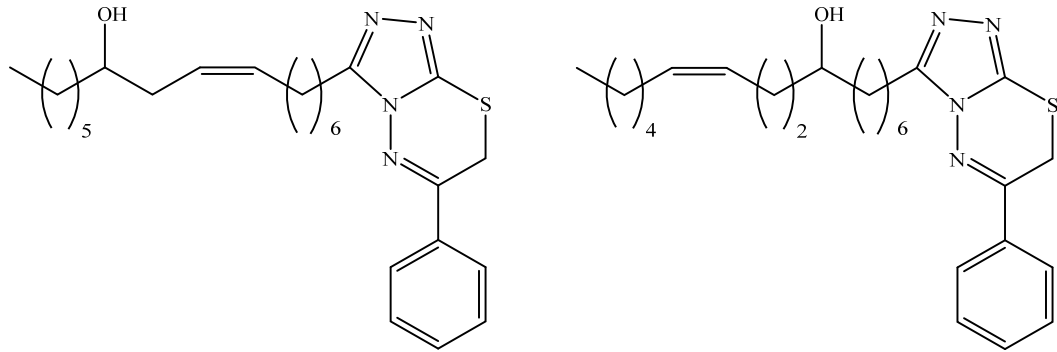
Şekil 62. 6-(Bifenil-4-il)-3-(4-(metilsülfonil)benzil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(4-(Metilsülfonil)benzil)-6-fenil-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

Husain ve arkadaşları (2013), benzimidazol yapısı içeren çeşitli triazolotiyadiyazol ve triazolotiyadiazin türevleri sentezlemişlerdir. Bu türevlerin 60 adet kanser hücre dizisi üzerindeki *in vitro* antikanser etkilerini incelemişlerdir. 1-(1H-benzimidazol-2-il)-3-(6-sübstitüe-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)propan-1-on bileşiklerinin (Şekil 63) böbrek kanseri hücre dizisine (UO-31) karşı etkili olmadıkları saptanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, benzimidazol içeren triazolotiyadiazol türevleri daha iyi antikanser aktiviteye sahiptir.



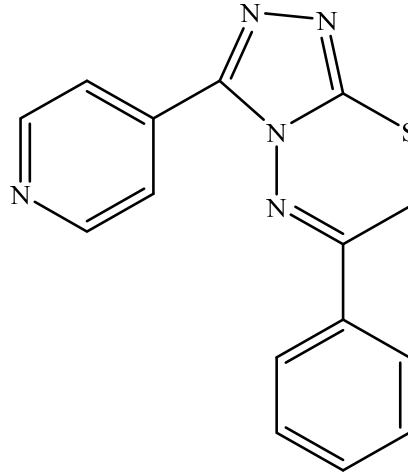
Şekil 63. 1-(Benzimidazol-2-il)-3-(6-sübstitüe-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin-3-il)propan-1-on Bileşikleri

Ahmad ve arkadaşları (2014), 3. konumda uzun zincir alkenil/hidroksialkenil taşıyan 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin hepatoselüler karsinoma (Hep3 B), insan meme adenokarsinoma (MCF-7), insan servikal karsinoma (HeLa) ve normal insan hücrelerine (PBMCs) karşı *in vitro* antikanser etkilerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşikler, normal insan hücrelerine karşı sitotoksikite göstermemiştir. Bu bileşiklerden 3-[(8*Z*,11*R*)-11-hidroksiheptadek-8-enil]-6-fenil-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[(8*R*,11*Z*)-8-hidroksiheptadek-11-enil]-6-fenil-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**Şekil 64**) test edilen bütün kanser hücrelerine karşı $IC_{50} < 08.83 \pm 1.4$ μ M değerleriyle sitotoksik etki göstererek en umut verici antikanser bileşikler olarak değerlendirilmiştir.



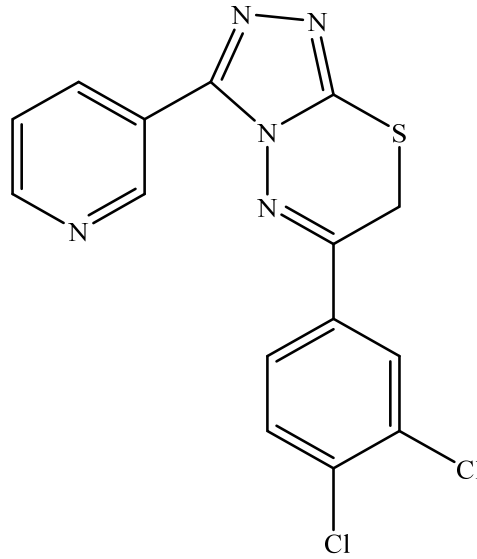
Şekil 64. 3-[(8*Z*,11*R*)-11-Hidroksiheptadek-8-enil]-6-fenil-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin ve 3-[(8*R*,11*Z*)-8-Hidroksiheptadek-11-enil]-6-fenil-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin

Kamel ve Megally Abdo (2014), yeni triazolotiyadiazin türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin insan mide kanseri (NUGC), insan kolon kanseri (DLD1), insan karaciğer kanseri (HA22T ve HEPG2), nasofarenks kanseri (HONE1), insan meme kanseri (MCF) ve normal fibroblast hücrelerine (WI38) karşı *in vitro* antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. 6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazin (**Şekil 65**) DLD1 hücreleri hariç diğer bütün kanser hücrelerine karşı önemli sitotoksik etki gösterirken ($IC_{50} < 800$ nM); WI38 hücrelerini çok daha az ölçüde etkilemiştir ($IC_{50} > 10,000$ nM).



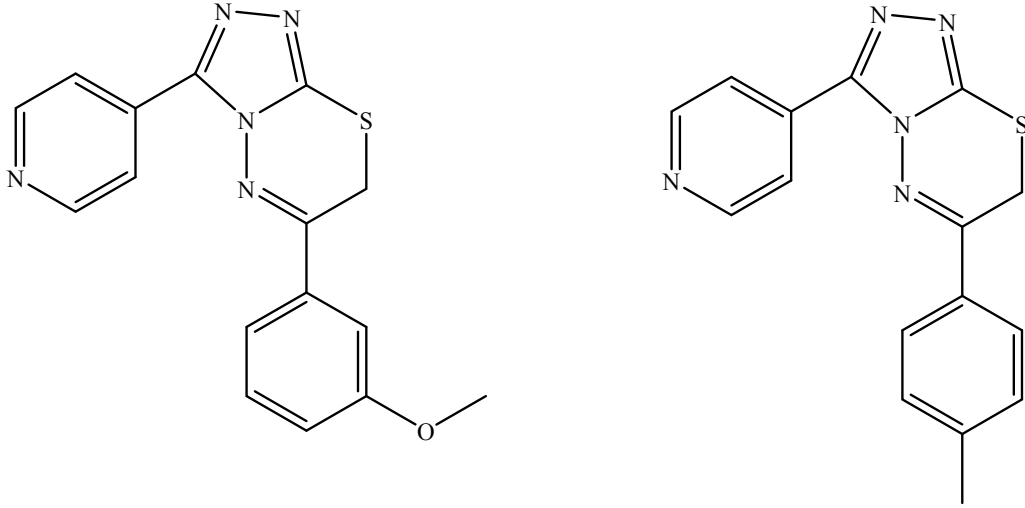
Şekil 65. 6-Fenil-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

Khan ve arkadaşları (2014), bazı triazolotiyadiazin türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin akciğer kanseri (H157) hücrelerine karşı sitotoksitelerini değerlendirmişlerdir. 6-(3,4-Diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (**Şekil 66**) $IC_{50}=0.96 \pm 0.43 \mu M$ ile standart ilaç vinkristine karşı ($1.03 \pm 0.04 \mu M$) en yüksek antiproliferatif etkiyi göstermiştir.



Şekil 66. 6-(3,4-Diklorofenil)-3-(piridin-3-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

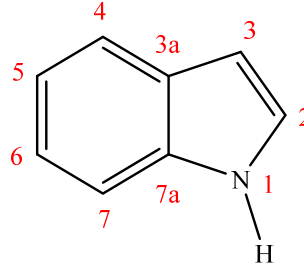
Khan ve arkadaşları (2014), 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin böbrek fibroblast hücrelerine (BHK-21) karşı sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. 6-(3-Metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(piridin-4-il)-6-(*p*-tolil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin (% 73.3 ve % 72.6 inhibisyon) (**Şekil 67**) BHK-21 hücrelerine karşı standart ilaç vinkristine (% 74.5) kıyasla iyi aktivite göstererek kanser tedavisi için potansiyel inhibitörler olduklarını kanıtlamışlardır.



Şekil 67. 6-(3-Metoksifenil)-3-(piridin-4-il)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin ve 3-(Piridin-4-il)-6-(p-tolil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin

İndol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

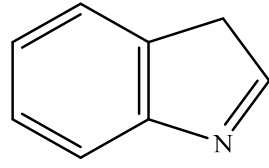
İndol halkası, benzen ve benzene 2. ve 3. konumlarından bağlanmış pirol halkasından oluşan bisiklik bir yapıdır (Şekil 68).



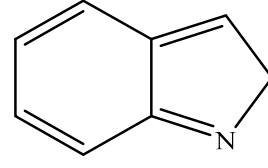
Şekil 68. İndol Halkasının Numaralandırılması

İndol ve basit alkil indoller, renksiz kristalize katılardır. İndol, pirol gibi zayıf bir bazdır ($pK_a = -3,50$). Pek çok organik çözücüde çözünmektedir. İlk defa 1866 yılında Baeyer tarafından oksindolün çinko tozu ile distilasyonu sonucu elde edilmiştir. Kimyada, doğal boya olan indigo sayesinde önemli bir yer elde etmiştir; çünkü bu boyanın kimyasal parçalanması sonucunda indoksil, oksindol ve indol oluşmaktadır (Sundberg, 1996; Bansal, 1999; Eicher ve Hauptmann, 2003).

İndolün tautomerik formları, 3H-indolenin ve 2H-indolenin olarak bilinmektedir. İndolün, indolenine dönüşümü aromatik rezonans enerji kaybına neden olmaktadır; bu yüzden pek çok indol, indol formunda kalmaktadır (Şekil 69) (Bansal, 1999).



3H-indolenin

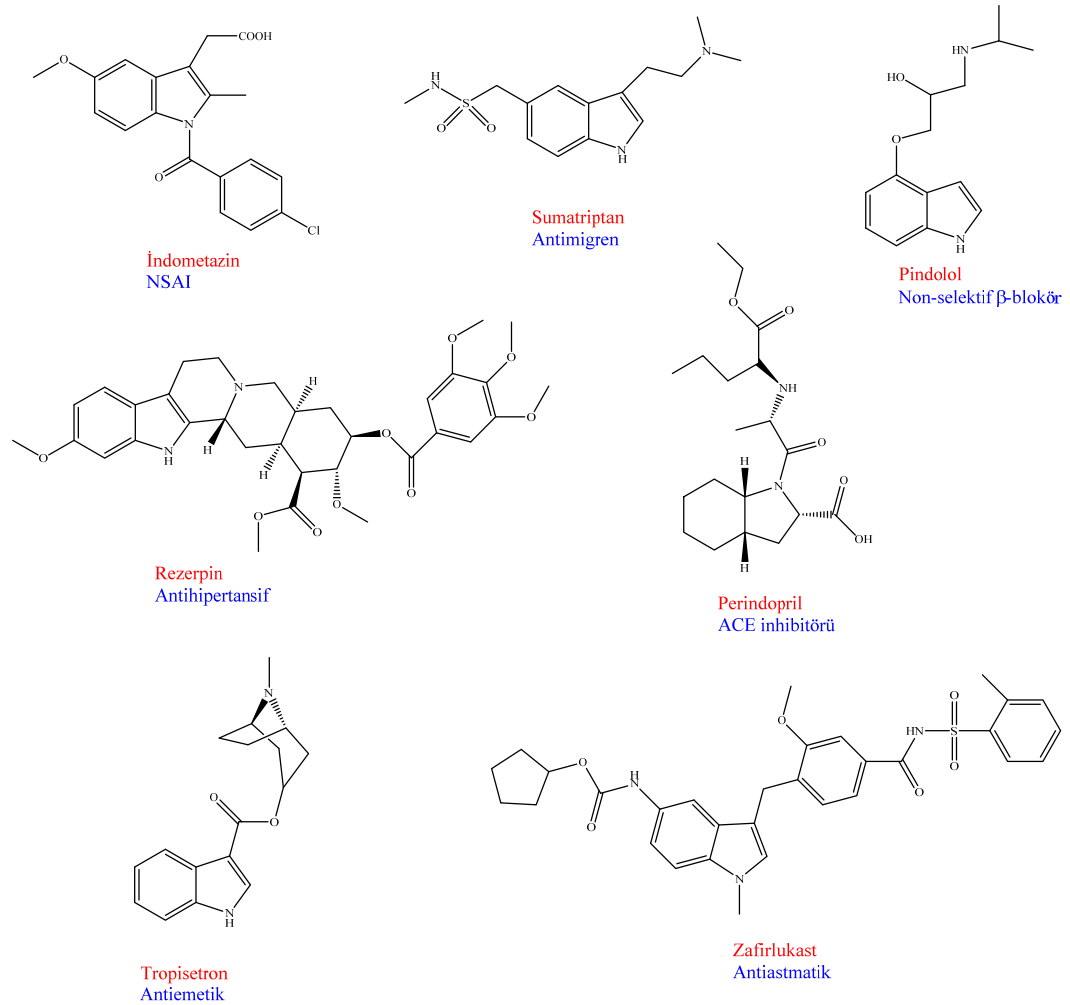


2H-indolenin

Şekil 69. İndol Halkasının Tautomerik Formları

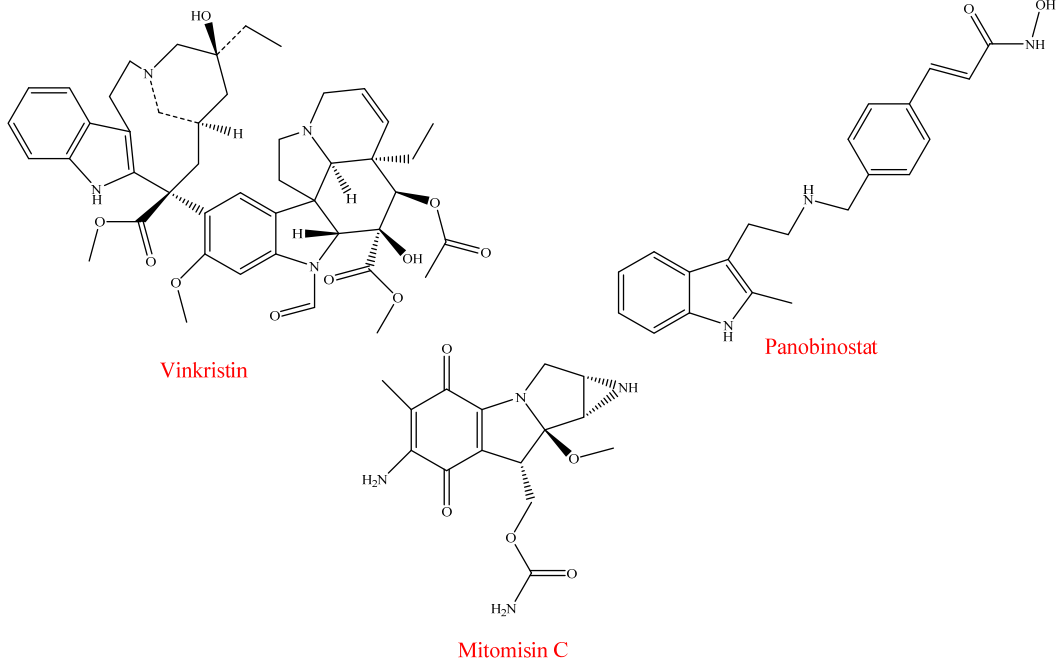
İndol, kömür katranında ve doğal yağlarda (yasemin yağı, portakal yağı) bulunmaktadır. Saf indol, çok güzel bir kokuya sahiptir ve parfüm bazı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca indol, önemli bir nörotransmitter olan serotoninin, amino asitlerin (triptofan), bitki büyüme hormonu olan indol-3-asetik asitin, alkaloidlerin (brusin, psilosin) ve boya maddesi olan indigonun yapısında bulunmaktadır (Sundberg, 1996; Biswal, 2012).

İlaç olarak kullanılan indol türevleri arasında NSAİ indometazin, migren baş ağrılarının tedavisinde kullanılan sumatriptan, β -adrenerjik blokerlerden pindolol, antihipertansif rezepin, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) blokörü perindopril, antiemetik tropisetron ve astım tedavisinde kullanılan zafirlukast yer almaktadır (Şekil 70) (Sundberg, 1996; Biswal, 2012).



Şekil 70. Piyasada İlaç olarak Kullanılan İndol Halkası Taşıyan Bileşikler

İndol, bazı antikanser ilaç bileşiklerinin yapısında da bulunmaktadır. *Vinca* alkaloidlerinden vinkristin, antimitotik etkili kemoterapötiklerden mitomisin C ve multipl miyelom hastalarında kullanımına 2015 yılında onay verilmiş panobinostat örnek gösterilmektedir (Şekil 71) (Biswal, 2012).



Şekil 71. İndol Halkası Taşıyan Antikanser İlaçlar

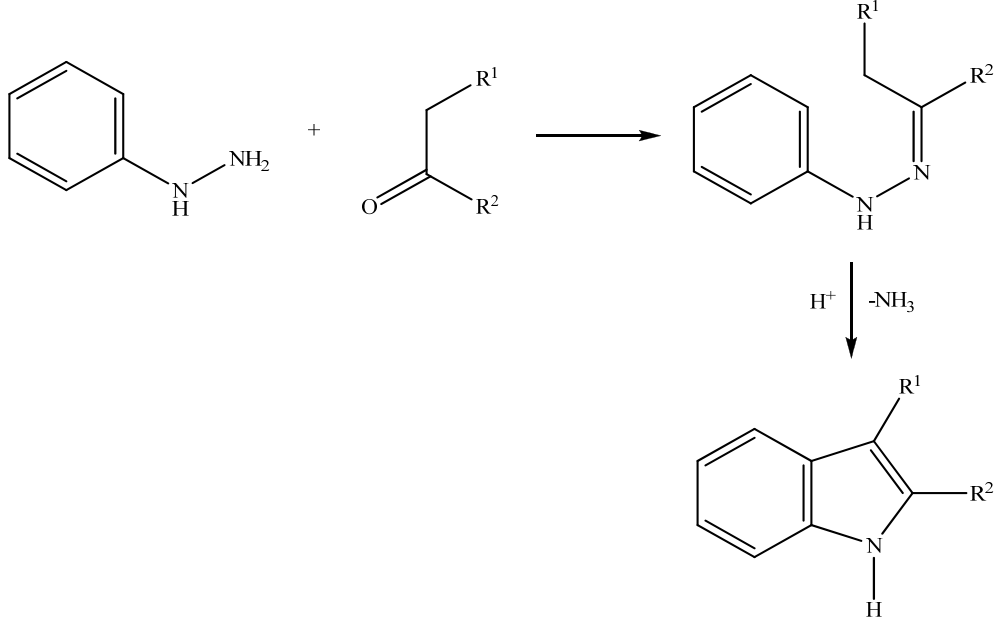
Literatürde indol halkasının biyolojik aktivitesi üzerine Sharma ve arkadaşları (2010), Biswal ve arkadaşları (2012), Lal ve Snape (2012), Kaushik ve arkadaşları (2013), Sherer ve arkadaşları (2015) tarafından derlemeler yayınlanmıştır.

İndol halka sistemi için antienflamatuvar ve analjezik (Haubrich ve ark., 1990; Amir ve ark., 1997; Abele ve ark., 2003; Muller ve ark., 2004; Radwan ve ark., 2007; Chavan ve ark., 2010), antioksidan (Talez ve ark., 2009), antihistaminik (Battaglia ve ark., 1999), trankilizan (Falco ve ark., 2006), antidepresan (Canas-Rodriguez ve Leeming 1972; Romero ve ark., 1993), antimikrobiyal (Panwar ve ark., 2006; Bhambi ve ark., 2007; Pathak ve ark., 2008; Sharma ve ark., 2009; Gomba ve ark., 2011; Özdemir ve ark., 2013), antifungal (Tiwari ve ark., 2006; Leboho ve ar., 2009; Ryu ve ark., 2009), antibakteriyel (Hasuoka ve ark., 2001; Hurdle ve ark., 2004; Tiwari ve ark., 2006), antitüberküloz (Abele ve ark., 2003; Karali ve ark., 2007), antiviral (Merino ve ark., 1999; Abele ve ark., 2003; Leneva ve ark., 2009; Morse ve ark., 2010), kardiyoselektif anti-iskemik potasyum kanal açıcı (Lee ve ark., 2003), antidiyabetik (Lee ve ark., 2007; Rosengren ve ark., 2009), lipoksijenaz inhibitörü (Zheng ve ark., 2007), gonadotropin salıcı hormon (GnRH) reseptör antagonisti (Chu ve ark., 2001; Young ve ark., 2001), fosfolipaz A₂ inhibitörü (Tomoo ve ark., 2014) aktiviteler bildirilmiştir.

İndol Sentez Yöntemleri

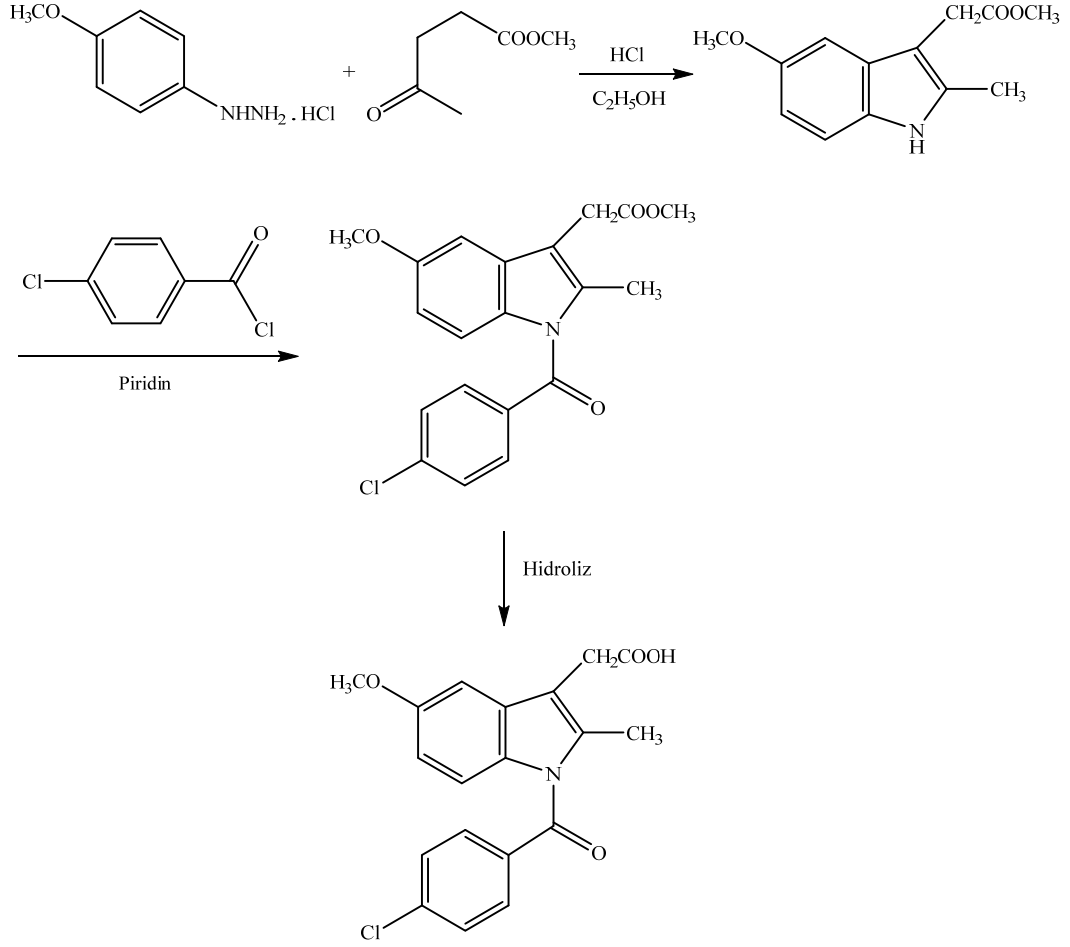
Fischer indol sentezi

Fischer indol sentezi, indol halkasının sentezinde en çok kullanılan yöntemdir. *Fischer* siklizasyonunda, aldehit ve ketonların arilhidrazonları asit ortamda indole dönüşmektedir (**Şekil 72**) (Sundberg, 1976).



Şekil 72. Fischer İndol Sentezi

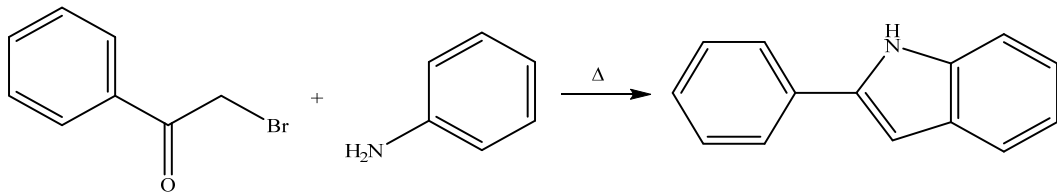
İndometazin, metil 4-oksopentanoatın (metil levülinat) *p*-metoksifenilhidrazin hidroklorür ile reaksiyonundan (*Fischer* indol sentezi) elde edilir. Oluşan ürünün *p*-klorobenzoil klorür ile açillenmesini takiben hidrolizi ile indometazin oluşur (**Şekil 73**).



Şekil 73. İndometazinin *Fischer İndol Sentez Yöntemi* ile Eldesi

Bischler-Möhlau indol sentezi

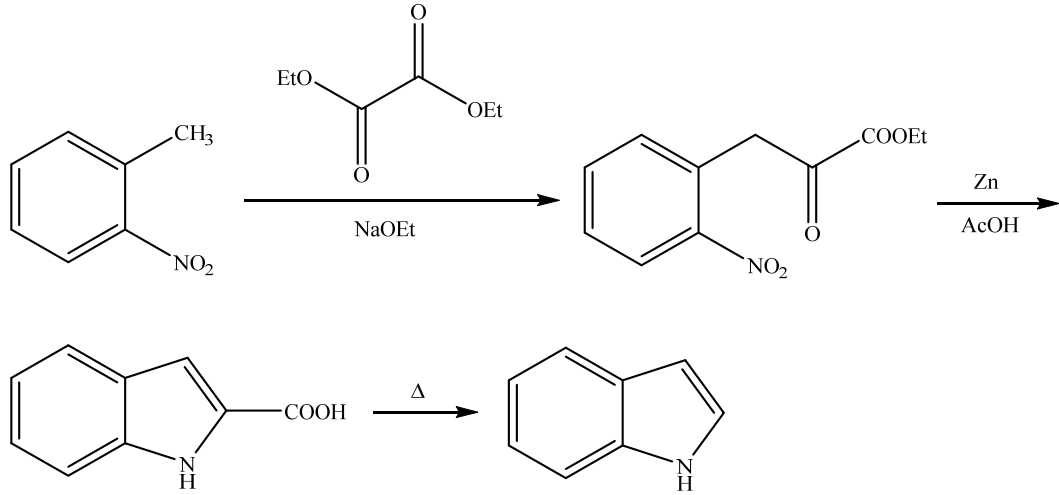
Bischler-Möhlau indol sentezinde, anilin, α -haloasetofenon ile reaksiyona girerek 2-arilindollerini vermektedir (Şekil 74) (Sundberg, 1976).



Şekil 74. *Bischler-Möhlau Sentez Yöntemi* ile İndol Eldesi

Reissert indol sentezi

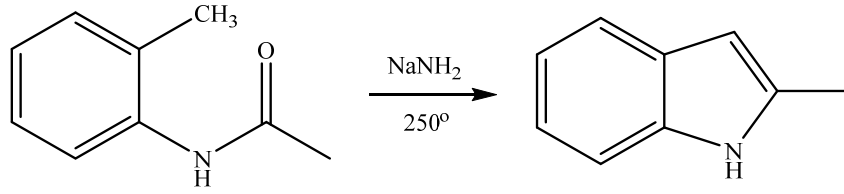
Reissert indol sentezinde, ilk adımda *o*-nitrotoluen, etil okzalit ile bazik ortamda reaksiyona girerek α -ketoester oluşturmaktadır. Daha sonra oluşan bileşik, redüktif siklizasyon ile indol-2-karboksilik asit türevine dönüşmektedir (Şekil 75) (Li, 2005).



Şekil 75. Reissert Sentez Yöntemi ile İndol Eldesi

Madelung sentezi

Madelung sentezinde, *o*-metilasetanilit, sodyum amit ile 250 derecede ısıtılarak 2-metilindol sentezlenmektedir (Şekil 76) (Sundberg, 1976).

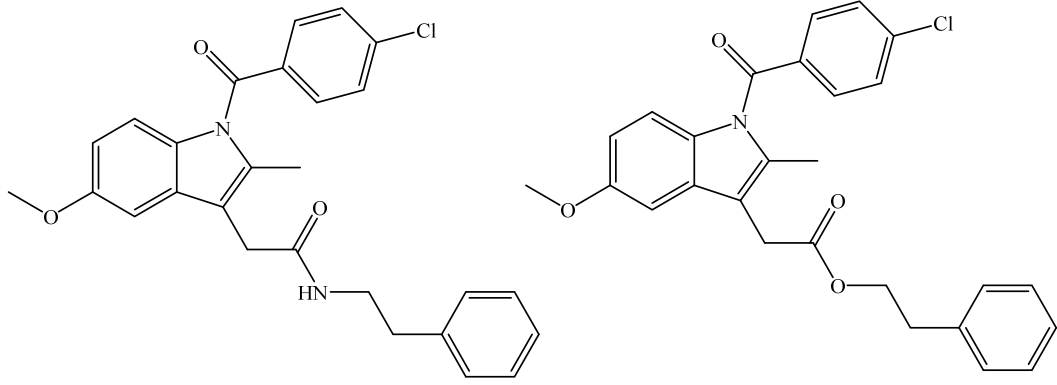


Şekil 76. Madelung Sentez Yöntemi ile İndol Eldesi

İndol Türevlerinin COX-2 İnhibisyonu üzerine Çalışmalar

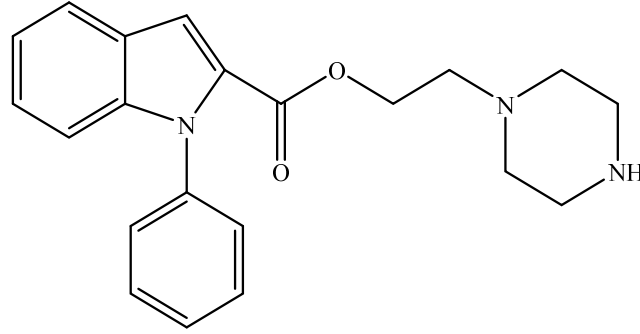
Literatürde indol türevi bileşiklerin COX-2 inhibisyonu etkileri üzerine yapılmış bazı çalışmalar bulunmaktadır.

Kalgutkar ve arkadaşları (2000), düşük IC₅₀ değerleri ile insan COX-2 enzimini inhibe eden ve ovin COX-1 enzimini 66 μ M kadar yüksek konsantrasyonda inhibe etmeyen çeşitli indometazin esterleri ve amitleri sentezlemiştir. Bu türevlerdeki 4-klorobenzoil grubunun 4-bromobenzil veya hidrojen atomu ile yer değiştirmesi sonucu inaktif bileşikler meydana gelmiştir; ayrıca indol halkasındaki 2-metil grubunun hidrojen atomu ile yer değiştirmesi sonucu da inaktif bileşikler oluşmuştur. İnhibisyon kinetikleri indometazin amitlerinin yavaş, güçlü ve zamana bağlı COX-2 inhibitörleri olduğunu göstermektedir. İndometazinin amit ve ester türevleri oldukça yüksek COX-2 inhibisyonu yapmışlardır ve indometazinin gastrointestinal yan etkilerini elimine etmişlerdir (Şekil 77).



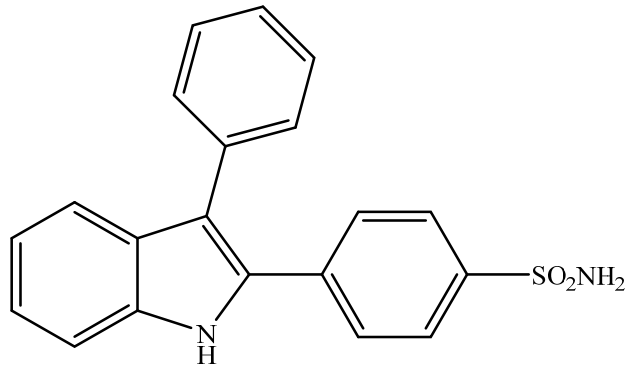
Şekil 77. Selektif COX-2 İnhibitörü İndometazin Amit ve Ester Türevleri

Olgun ve arkadaşları (2001), *N*-fenil-indol-2-karboksilik asit esterleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklere daha sonra Docking çalışması yapılmıştır. Bileşiklerden *N*-fenil-indol-2-karboksilik asit piperazin esteri oldukça güçlü selektif COX-2 inhibitörü olarak tahmin edilmiş ve *in vitro* biyolojik çalışmalar için seçilmiştir (**Şekil 78**).



Şekil 78. N-Fenil-indol-2-karboksilik asit piperazin esteri

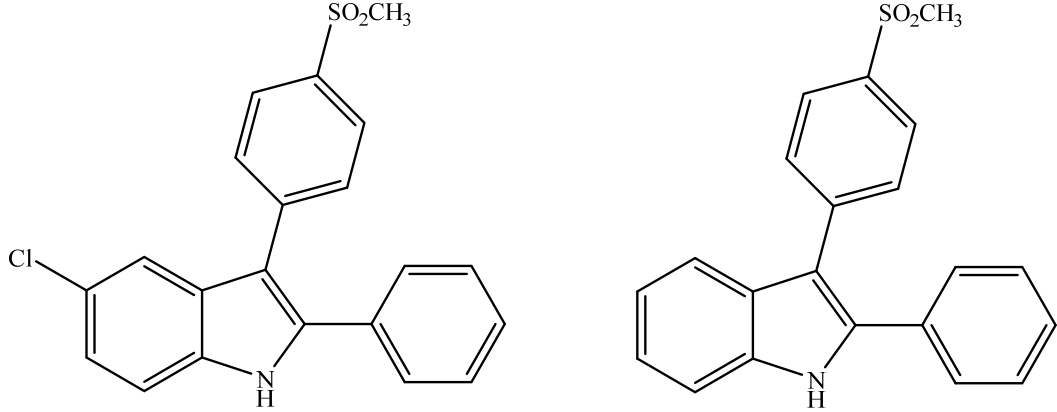
Hu ve arkadaşları (2003), sentezledikleri süstitüe 2-sülfonilfenil-3-fenilindol türevlerinin oldukça yüksek ve selektif COX-2 inhibitörü olduklarını kanıtlamışlardır. Bu bileşikler arasında, 2-(4-aminosülfonilfenil)-3-fenilindolün selekoksibden hem *in vitro* hem de *in vivo* daha yüksek ve selektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (**Şekil 79**).



Şekil 79. 2-(4-Aminosülfonilfenil)-3-fenilindol

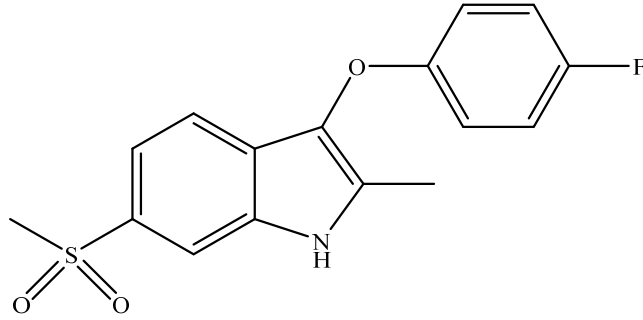
Hu ve arkadaşları (2003), 2-fenil-3-sülfonilfenilindol türevleri sentezlemişler ve bu türevlerin etkin ve selektif COX-2 inhibitörü olduklarını göstermişlerdir. Bileşiklerden 2-fenil-3-(4-metilsülfonilfenil)-5-kloroindol ve 2-fenil-3-(4-

metilsülfonilfenil)indolün hücresel deneylerde selekoksibden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 80).



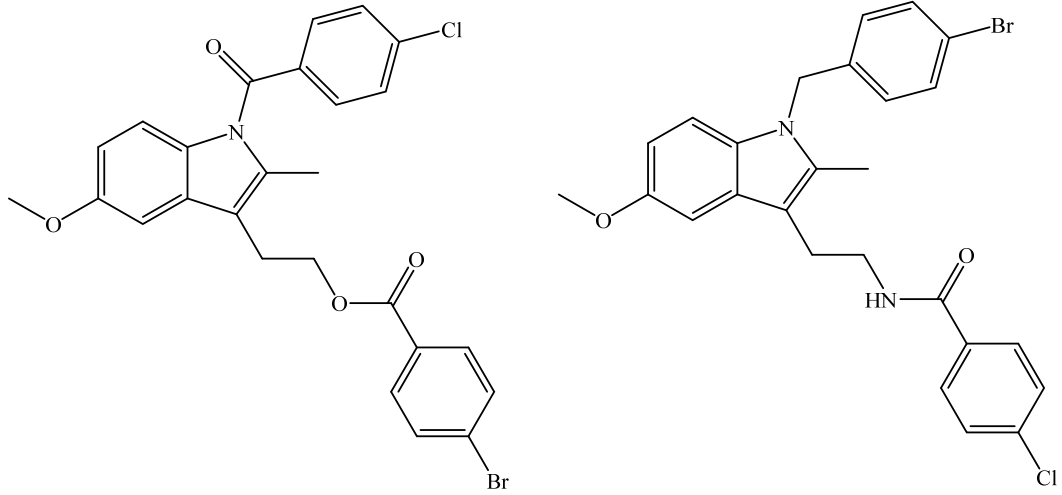
Şekil 80. 2-Fenil-3-(4-metilsülfonilfenil)-5-kloroindol ve 2-Fenil-3-(4-metilsülfonilfenil)indol

Campbell ve arkadaşları (2004), 3-arilmetil, 3-ariloksi ve 3-ariltiyo içeren 6-metilsülfonilindol bileşikleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin selektif COX-2 inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. 3-(4-Florofenoksi)-2-metil-6-(metilsülfonil)-1H-indol (Şekil 81), çok güçlü COX-2 inhibisyonu göstermiştir ($IC_{50} = 0.030 \mu M$).



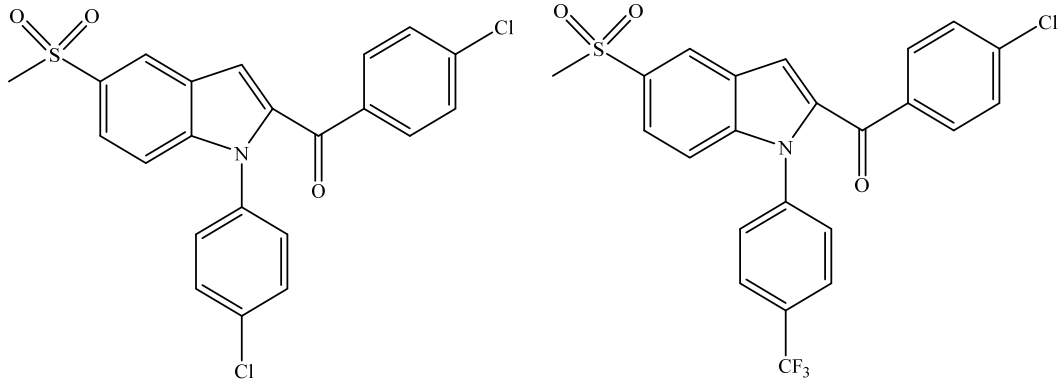
Şekil 81. 3-(4-Florofenoksi)-2-metil-6-(metilsülfonil)-1H-indol

Kalgutkar ve arkadaşları (2005), daha önce yaptıkları çalışmada (Kalgutkar ve arkadaşları (2000)), çeşitli indometazin amit ve esterlerini sentezlemiştir. Bu çalışmada da benzer türevler sentezleyerek bu türevlerin selektif COX-2 inhibitörü aktivitesini incelemişlerdir. Bu türevler (Şekil 82) düşük nanomolar IC_{50} değerleriyle zamana bağlı *in vitro* COX-2 inhibisyonu göstermiştir. Önceki çalışmanın aksine bu çalışmada 4-klorobenzoil grubunun 4-bromobenzil grubu ile yer değiştirmesi sonucu oluşan bileşikler de selektif COX-2 inhibitörü özelliği göstermiştir. Önceki çalışma ve bu çalışma selektif COX-2 inhibitörü bileşikler oluşturmak için NSAI ilaçlardaki karboksilik asit grubunun nötralize edilmesi gerektiğini desteklemektedir.



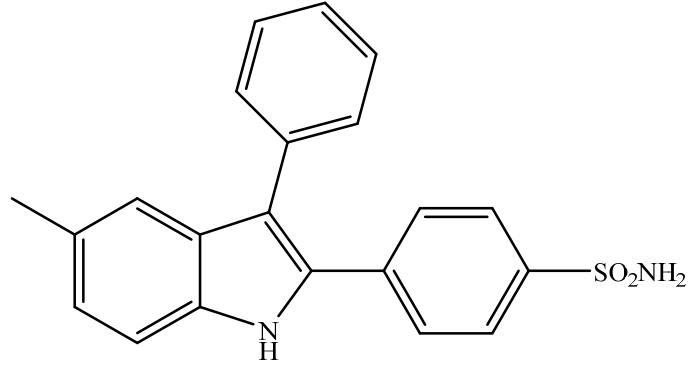
Şekil 82. Selektif COX-2 İnhibitörü İndolil Ester ve Amitler

Cruz-López ve arkadaşları (2007), 5-metilsülfolil-1-fenil-1*H*-indol-2-karboksilik asit alkil esterleri, -2-karbonitriller, -2-karboksamidler ve 2-benzoil-5-metilsülfolil-1-fenil-1*H*-indoller sentezlemişler ve bu bileşiklerin COX-1 ile COX-2 inhibisyonu yapma etkilerini değerlendirmişlerdir. 2-benzoil-5-metilsülfolil-1-fenil-1*H*-indoller en iyi COX-1/COX-2 inhibisyon oranlarına sahip bileşiklerdir. Docking çalışmalarına göre, bu bileşiklerin indometazinden farklı bir şekilde COX-2'nin bağlanma bölgesine yerleştikleri tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden 2-(4-klorobenzoil)-1-(4-klorofenil)-5-metilsülfolil-1*H*-indol ve 2-(4-klorobenzoil)-5-metilsülfolil-1-(4-triflorometilfenil)-1*H*-indolün en etkin (sırasıyla IC₅₀: 46 and 43 nm) ve en selektif (sırasıyla selektivite değerleri: > 2163 ve > 2331) COX-2 inhibitörleri oldukları belirlenmiştir (**Şekil 83**).



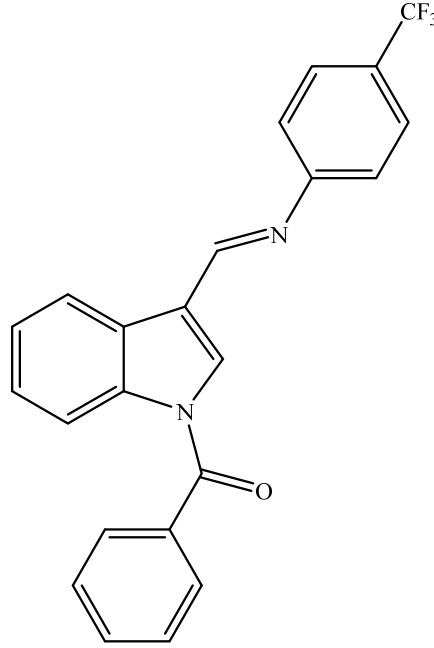
Şekil 83. 2-(4-Klorobenzoil)-1-(4-klorofenil)-5-metilsülfolil-1*H*-indol ve 2-(4-Klorobenzoil)-5-metilsülfolil-1-(4-triflorometilfenil)-1*H*-indol

Gupta ve arkadaşları (2008), 2-sülfolil-fenil-3-fenil-indol analoglarının COX-2 enzim inhibitörleri olarak fizyokimyasal gerekliliklerini göstermek için modelleme çalışması yapmışlardır. Bileşikler içinde en etkili ve selektif COX-2 enzim inhibitörü olan 2-(4-fenil sülfolil)-3-fenil-5-metilindol Docking yöntemi ile COX-2 aktif bölgesinde görülmüştür. Bu çalışma, 2-sülfolil-fenil-3-fenilindol analoglarının COX-2 enzim inhibitörü aktivitelerinin atomik van der Waals bağlarına ve atomik kütle yoğunluğuna bağlı olduğunu göstermiştir (**Şekil 84**).



Şekil 84. 4-(5-Metil-3-fenil-1H-indol-2-il)benzensülfonamid

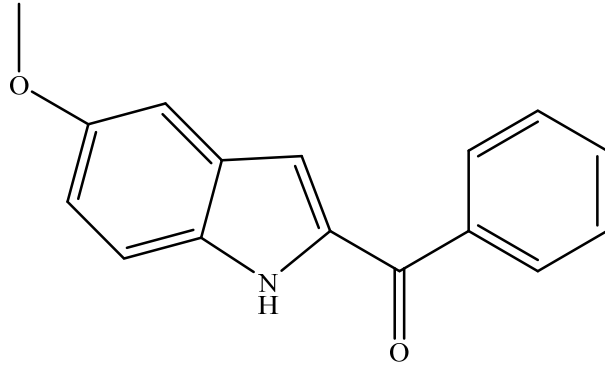
Kaur ve arkadaşları (2012), *N*-1 ve *C*-3 konumlarından süstitüe indol *Schiff* bazları sentezlemişler ve bu bileşiklerin COX-1 ile COX-2 inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. 1-Benzoil-3-[(4-triflorometilfenilimino)metil]indol en etkili (COX-2 için $IC_{50}=0.32 \mu M$) ve en selektif COX-2 inhibitörü ($SI>312$) olarak bulunmuştur. Bileşiğin yapısındaki C=N bağına bağlanmış fenil CF_3 süstitüenti COX-2 aktif bölgesindeki ikincil cebin yanına konumlanmıştır (**Şekil 85**).



Şekil 85. 1-Benzoil-3-[(4-triflorometilfenilimino)metil]indol

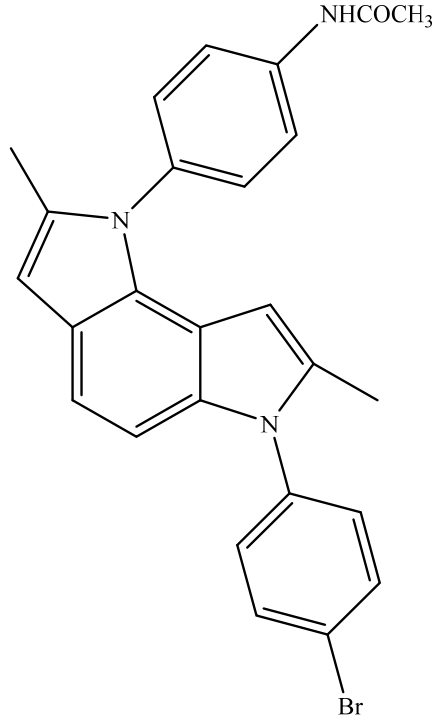
İndol Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Mahboobi ve arkadaşları (2001), 2-aroilindol içeren yeni sınıf sentetik antimetotik etkili bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser etkilerini HeLa/KB, SK-OV-3 ve astrositoma karsinoma hücre dizilerine (U373) karşı incelemişlerdir. (5-Metoksi-1H-2-indolil)-fenilmetanon (**Şekil 86**) bu hücre tiplerine karşı ($IC_{50}=20-75 \text{ nM}$) yüksek aktivite göstermiştir. Bovin beyninden izole edilmiş tubulinle yapılan *in vitro* çalışmalar sonucu antiproliferatif aktivite tubulin polimerizasyonunun inhibisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Ksenograft deneylerinde ise aktif bileşiğin farelerde insan amelanositik melanomaya (MEXF 989) karşı oldukça aktif olduğu gözlenmiştir.



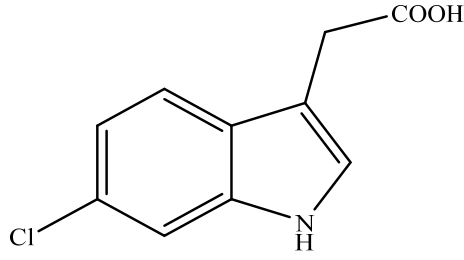
Şekil 86. (5-Metoksi-1H-2-indolil)-fenilmetanon

Garcia ve Martinez (2002), pirolo[2,3-*e*]indol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin olası *in vitro* sitotoksik etkilerini altı farklı tümör hücresi üzerinde değerlendirmişlerdir. En aktif bileşik *N*-{4-[6-(4-bromofenil)-2,7-dimetil-6H-1,6-diaza-as-indasen-1-il]fenil}asetamid en iyi etkiyi prostat kanseri hücre dizisine (PC-3) karşı göstermiştir (**Şekil 87**).



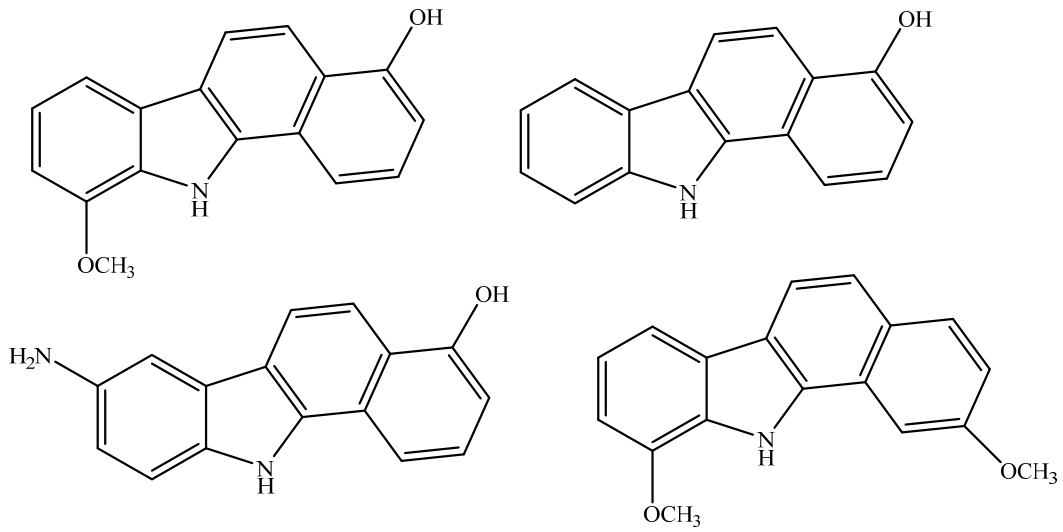
Şekil 87. *N*-{4-[6-(4-Bromofenil)-2,7-dimetil-6H-1,6-diaza-as-indasen-1-il]fenil}asetamid

Rossiter ve arkadaşları (2002), kanser tedavisi için sübtitüe indol-3-asetik asitleri yaban turpu peroksidaz enzimi (HRP) ile okside ederek bu bileşiklerin V79 Çin hamster akciğer fibroblastları üzerindeki toksisitelerini değerlendirmişlerdir. 2-(6-Kloro-1H-indol-3-il)asetik asitin en yüksek sitotoksisiteye sahip olduğu görülmüştür (**Şekil 88**).



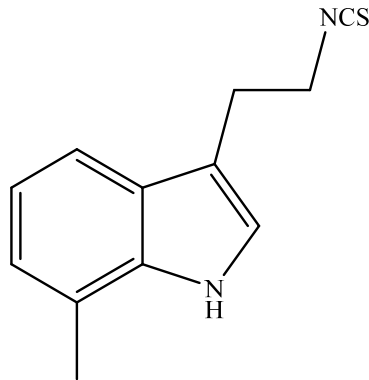
Şekil 88. 2-(6-Kloro-1H-indol-3-il)asetik asit

Hong ve arkadaşları (2006), trisiklik ve tetrasiklik indol türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin insan nazofaringeal karsinoma (HONE-1) ve gastrik adenokarsinoma (NUGC-3) hücrelerine karşı *in vitro* antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerden bazıları aktif bulunmuştur (**Şekil 89**).



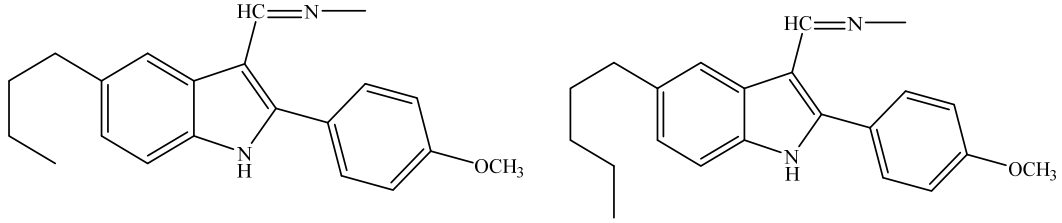
Şekil 89. Antikanser Etkili Tetrasiklik İndol Türevleri

Singh ve arkadaşları (2007), çeşitli indol etil isotiyosiyanat analogları sentezlemişler ve bu bileşiklerin antikanser etkinliğini çeşitli nöroblastoma (NB) hücrelerine karşı değerlendirmişlerdir. En aktif bileşik olan 7-metil-indol-3-etil isotiyosiyanat (**Şekil 90**) bütün NB hücrelerine karşı antikanser etkinlik göstermiştir ($IC_{50} = 2.5-5 \mu M$).



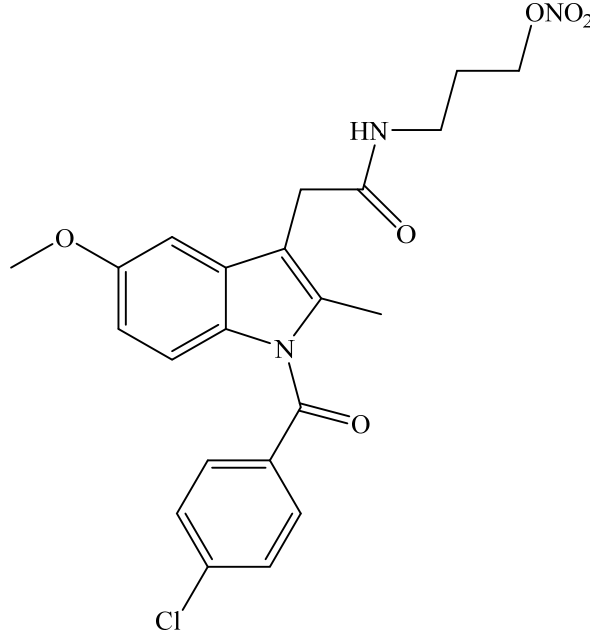
Şekil 90. 7-Metil-indol-3-etil isotiyosiyanat

Kaufmann ve arkadaşları (2007), aromatik halkalarında lipofilik süstituentler içeren 2-fenilindol-3-karbaldehitler sentezlemişler ve bu bileşiklerin MDA-MB231 ve MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı antitümör etkilerini değerlendirmişlerdir. 2-Fenil halkasında 4-metoksi grubu taşıyan bazı 5-alkilindol türevleri (**Şekil 91**) bu hücrelerin büyümesini tubulin polimerizasyonunun inhibisyonu aracılığıyla güçlü bir şekilde inhibe etmiştir ($IC_{50}=5-20$ nM).



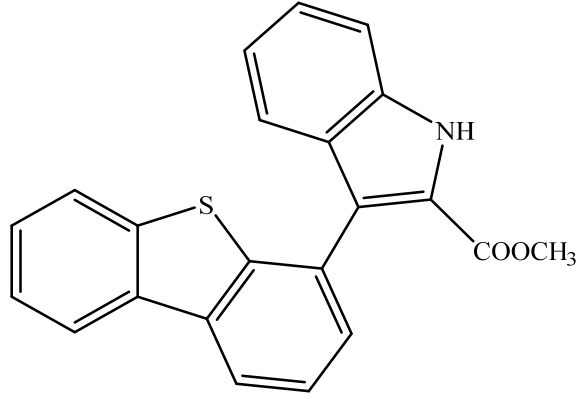
Şekil 91. 5-*n*-Butil/Pentil-2-(4-metoksifenil)-3-[(metilimino)metil]indol

Wey ve arkadaşları (2007), indometazini üç belirgin bölgesinden modifiye ederek COX-2 selektivitesi sağlamışlar ve nitrik oksit vericisi grup olan organik nitrat içeriğinin kovalent bağlanmasıyla ilaç güvenliğini sağlamayı amaçlamışlardır. 2-{1-[(4-Klorofenil)karbonil]-5-metoksi-2-metilindol-3-il}-*N*-[3-(nitrooksi)propil] asetamid (**Şekil 92**) COX-2 selektivitesi sağlamış ve sıçan plazmasında nitrik oksit vericisi olarak davranmıştır. Bu bileşik aynı zamanda aspirin ile kombine edilerek, aspirin ve valdekoksib kombinasyonuna kıyasla gastrik lezyonları %85 oranında azaltmıştır.



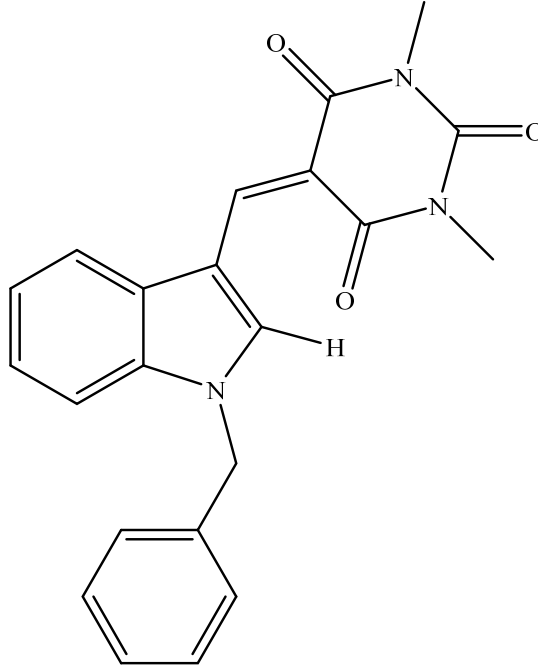
Şekil 92. 2-{1-[(4-Klorofenil)karbonil]-5-metoksi-2-metilindol-3-il}-*N*-[3-(nitrooksi)propil] asetamid

Queiroz ve arkadaşları (2008), çeşitli heteroarilindoller ve fenilbenzotiyenindoller sentezlemişler ve bu bileşiklerin meme adenokarsinoma (MCF-7), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NCI-H460) ve merkezi sinir sistemi kanseri (CNS) hücre dizileri üzerindeki yaptıkları büyüme inhibisyonu değerlendirmişlerdir. Metil 3-(dibenzotiyen-4-il)indol-2-karboksilat en etkili büyüme inhibisyonunu göstermiştir ($GI_{50}= 11-17$ μ M) (**Şekil 93**).



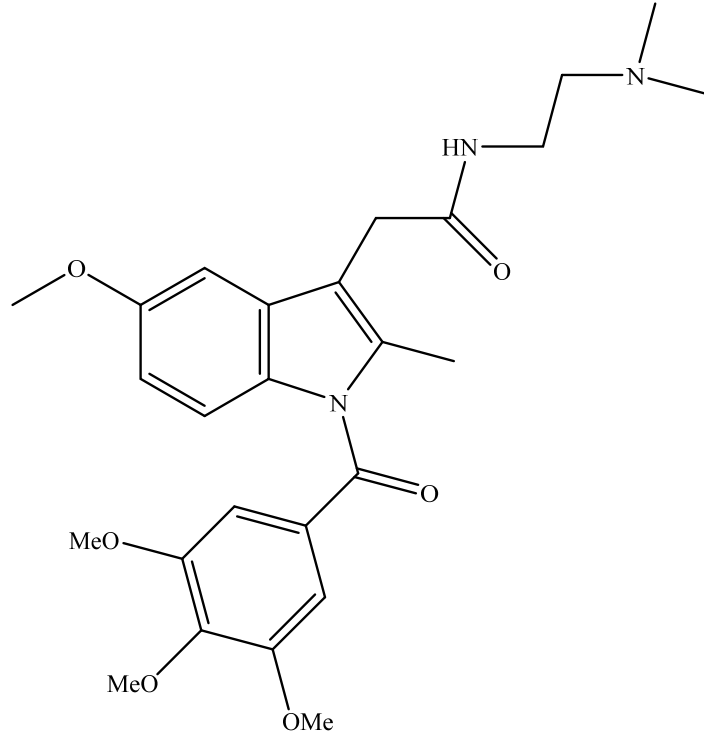
Şekil 93. Metil 3-(dibenzotiyen-4-il)indol-2-karboksilat

Singh ve arkadaşları (2009), indol ve barbitürük asit yapılarını kullanarak yeni hibrit moleküller sentezlemişlerdir ve bu bileşiklerin antikanser etkinliğini 60 adet kanser hücresi üzerinde değerlendirmişlerdir. En aktif bileşik (**Şekil 94**), kanser hücrelerine $GI_{50} = 0.02-0.2 \mu M$ değerleri arasında aktivite göstermiştir. Antikanser etkinliği gösterilen bu bileşik için ayrıca COX-2 etkileşimini göstermek üzere Docking çalışması yapılmıştır.



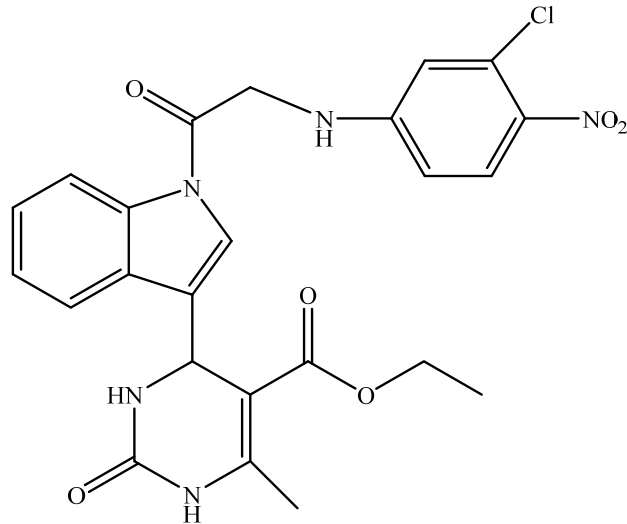
Şekil 94. İndol ve Barbitürük asit Türevi Bileşik

Chennamaneni ve arkadaşları (2012), kanser hücrelerinde hücre büyümesini inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği çeşitli çalışmalarda gösterilen COX inhibitörleri indometazin ve sulindak bileşiklerini kullanarak yeni bileşikler sentezlemişler ve bu bileşiklerin bazı kanser hücre dizilerindeki antiproliferatif etkisini değerlendirmişlerdir. İndometazin analogu *N*-(2-dimetilaminoetil)-1-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-5-metoksi-2-metil-1*H*-indol-3-asetamid (**Şekil 95**), kolon kanseri hücrelerine (HT29) karşı en yüksek antiproliferatif etkiyi göstermiştir ($IC_{50} = 2.71 \mu M$).



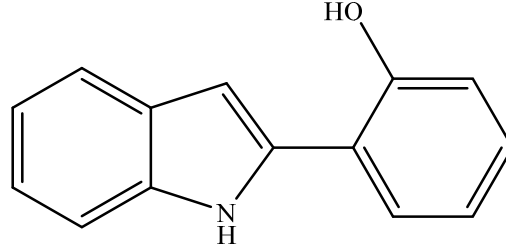
Şekil 95. *N*-(2-Dimetilaminoetil)-1-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-5-metoksi-2-metil-1*H*-indol-3-asetamid

Sharma ve arkadaşları (2012), 6-metil-4-[1-(2-sübstitüe-fenilamino-asetil)-1*H*-indol-3-il]-2-okso/tyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asid etil ester türevleri sentezlemişler ve *in vitro* antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. Elde edilen bileşiklerden, 4-{1-[2-(3-kloro-4-nitrofenilamino)asetil]-1*H*-indol-3-il}-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asid etil ester (IC₅₀= 5 µg/mL) kolon kanseri hücre dizisine (HCT-116) karşı standart ilaç 5-florourasilden daha etkili bulunmuştur (**Şekil 96**).



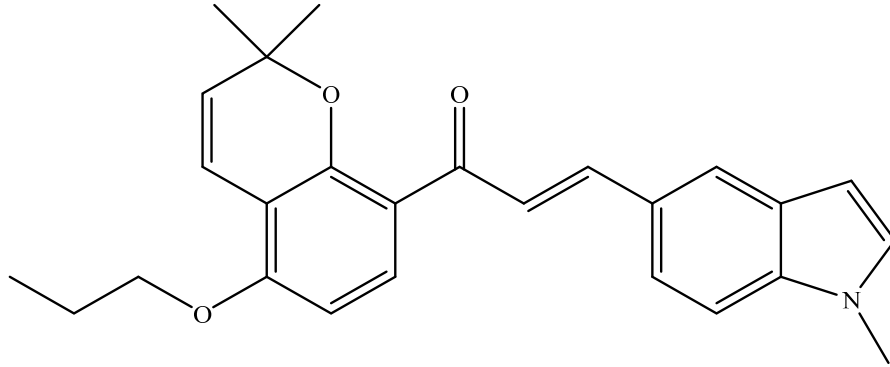
Şekil 96. 4-{1-[2-(3-Kloro-4-nitrofenilamino)asetil]-1*H*-indol-3-il}-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksilik asid etil ester

Prabhu ve arkadaşları (2013), çeşitli 2-arilindol türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin glioblastoma hücrelerine karşı antikanser etkinliğini standart bileşik sisplatin kullanarak değerlendirmişlerdir. En aktif bileşik olan 2-(2'-hidroksifenil)-1*H*-indol (**Şekil 97**) sisplatinle kıyaslanır düzeyde antikanser aktivite göstermiştir.



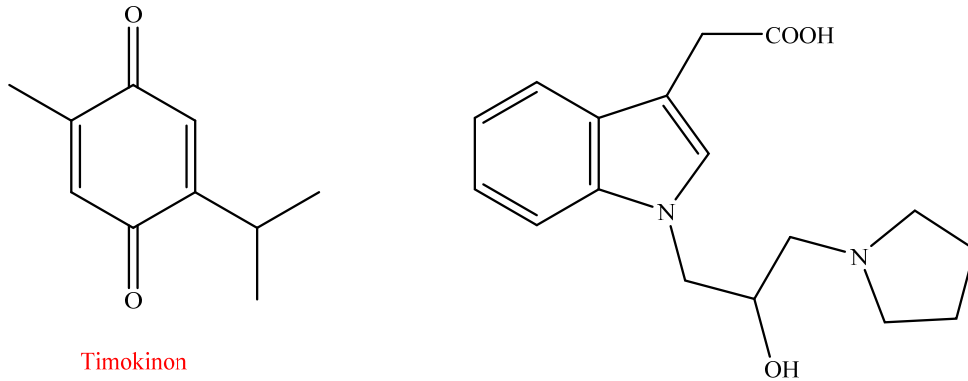
Şekil 97. 2-(2'-Hidroksifenil)-1*H*-indol

Wang ve arkadaşları (2014), indol içeren pirano şalkon türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin HepG2 hücrelerine karşı antiproliferatif etkilerini değerlendirmişlerdir. (*E*)-2,2-Dimetil-8-(3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)akriloil)-2*H*-kromen-5-il propiyonat (**Şekil 98**) bütün test edilen hücrelere karşı güçlü antiproliferatif etki göstermiştir (IC_{50} = 0.22–1.80 μ M).



Şekil 98. (*E*)-2,2-Dimetil-8-(3-(1-metil-1*H*-indol-5-il)akriloil)-2*H*-kromen-5-il propiyonat

Liu ve arkadaşları (2015), yeni indol-3-karboksilik asit türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin çeşitli kanser hücrelerine karşı antikanser etkilerini değerlendirmişlerdir. 2-(1-(2-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il)propil)-1*H*-indol-3-il)asetik asit, HeLa ve MCF-7 hücrelerine karşı (sırasıyla IC_{50} = 0.72 ve 1.15 μ M) timokinondan (**Şekil 99**), 3-4 kat daha fazla antiproliferatif etki göstermiştir.



Timokinon

Şekil 99. Timokinon ve 2-(1-(2-Hidroksi-3-(pirolidin-1-il)propil)-1*H*-indol-3-il)asetik asit

GEREÇLER

Kullanılan Kimyasal Maddeler

4'-(Metilsülfonil)asetofenon	: Aldrich, Almanya
4'-Bromoasetofenon	: Acros, Belçika
4'-Floroasetofenon	: Aldrich, Almanya
4'-Kloroasetofenon	: Acros, Belçika
4'-Metilasetofenon	: Aldrich, Almanya
4'-Nitroasetofenon	: Fluka, Almanya
4'-Siyanoasetofenon	: Aldrich, Almanya
Anneksin apoptoz ölçüm kiti	: Invitrogen, USA
Asetik asit	: Merck, Almanya
Asetofenon	: Merck, Almanya
Brom	: Merck, Almanya
cDNA Sentez Kiti	: Roche, Almanya
Dulbecco's Modified Eagle's Medium	: Sigma, Almanya
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Fetal Calf Serum	: Sigma, Almanya
Fluorescein isothiocyanate	: Invitrogen, USA
Hidrobromik asit	: Merck, Almanya
High Pure RNA Isolation Kit	: Roche, Almanya
İndometazin	: Aldrich, Almanya
Kaspaz 3,8,9 ve sitokrom c veya β -aktin	: Roche, Almanya
MTT	: Sigma, Almanya
PCR-Grade water	: Roche, Almanya
Penisilin-Streptomisin	: Sigma, Almanya
Phosphate buffered saline	: Sigma, Almanya
Propidyum iyodür	: Invitrogen, USA
qPCR Mastermiks	: Roche, Almanya
Reconstituted primer /probe miks	: Roche, Almanya
Tiyokarbohidrazit	: Sigma-Aldrich, Almanya

Kullanılan Cihazlar

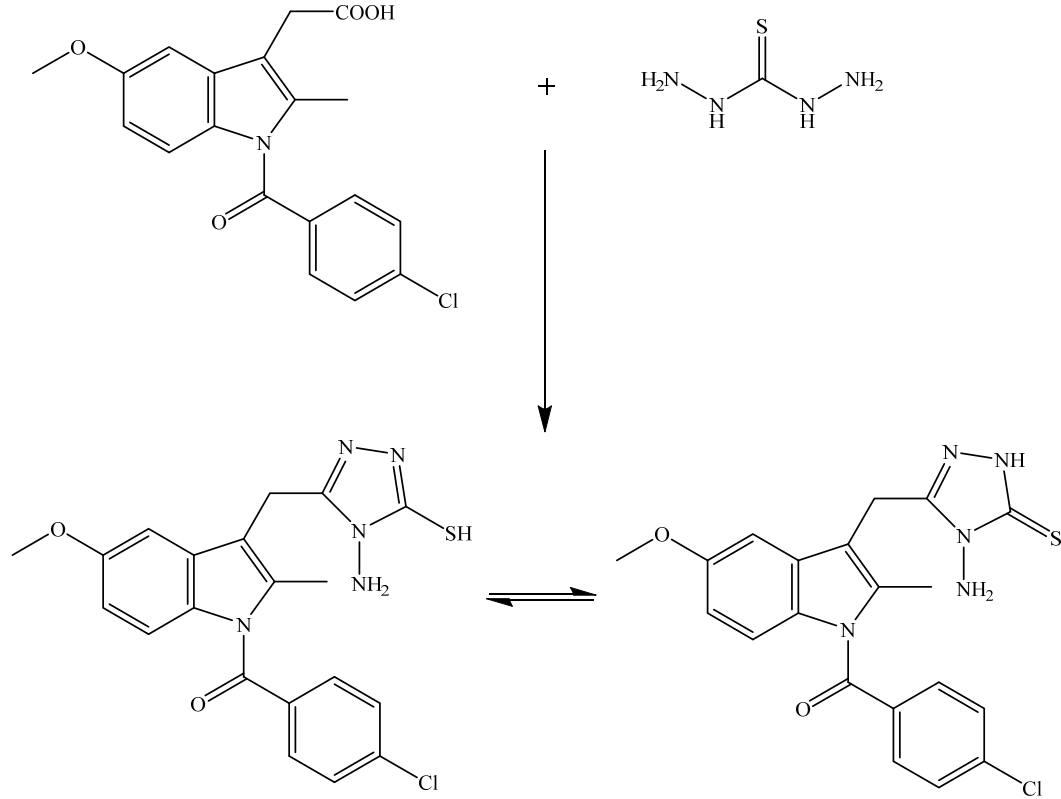
Elementel analiz cihazı	: PerkinElmer, Norwalk, CT, USA
ELx800 Universal Microplate Reader	: BioTek, Vermont, USA
Erime derecesi tayin cihazı	: Electrothermal 9100 Digital
FACSCalibur akım sitometre	: Becton-Dickinson, USA
İnfrared spektrometresi	: Shimadzu, Japonya
İnverted mikroskop	: Olympus, Almanya
LC-MSD-Trap-SL Kütle spektrometresi	: Agilent, Palo Alto, CA, USA
Nano Lightcycler	: Roche, Almanya
Nanodrop 1000	: Thermo Scientific, USA
Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresi	: Agilent, Palo Alto, CA, USA

YÖNTEMLER

Başlangıç ve Sonuç Maddelerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem A: 4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmesi

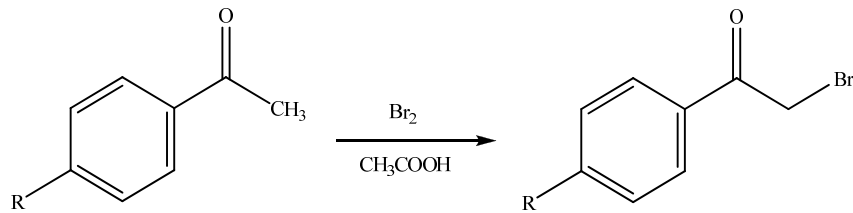
Eşdeğer miktar indometazin ve tiyokarbohidrazit 160-170 °C'de yağ banyosunda 2 saat karıştırılmıştır. Elde edilen katı madde sıcak su ile yıkanmış ve etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 100) (Altıntop ve ark., 2011).



Şekil 100. 4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonun Sentezi

Yöntem B: 2-Bromoasetofenon türevlerinin elde edilmesi

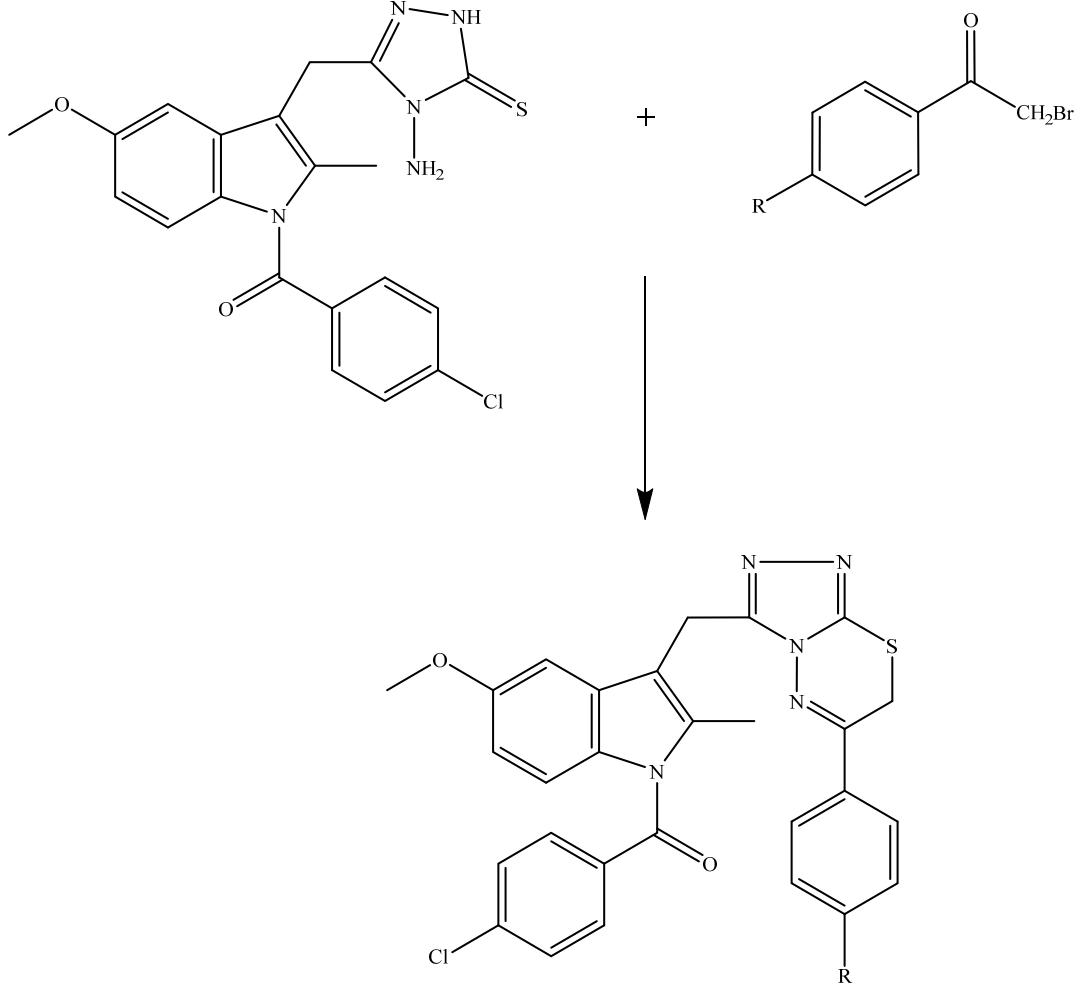
Süstitüe asetofenon türevleri asetik asit içerisinde çözündürülmüş ve katalitik miktarda hidrobromik asit eklenmiştir. Elde edilen çözeltinin üzerine asetik asit içerisinde çözündürülmüş brom, bir damlatma hunisi ile soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. İlave işlemi bittikten sonra karışım buzlu suya dökülmüş, çöken madde süzülerek alınmış ve kurutulmuştur. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir (Şekil 101) (Kröhnke, 1936).



Şekil 101. 2-Bromoasetofenon Türevlerinin Sentezi

Yöntem C: 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin türevlerinin elde edilmesi

Eşdeğer miktar 4-amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-iyon ve 2-bromoasetofenon türevi etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılmıştır. Çöken madde süzülerek alınmıştır. Kurutulduktan sonra etanol ile kristallendirilmiştir (**Şekil 102**) (Altıntop ve ark., 2011).



Şekil 102. 3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin Türevlerinin Sentezi

Biyolojik Etki Testleri

Sitotoksikite Etki Testleri

Hücrelerin ekimi ve yaşatılması

T98 İnsan beyin glioblastoma hücre dizisi, Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), %10 Fetal Calf Serum (FCS) ve %1 penisilin + streptomisin karışımını içeren santrifüj tüpü içinde 1000 devir/dakika ve 4 °C'de 5 dakika döndürülmüştür. Üstteki sıvı atılarak dondurma işleminde kullanılan dimetil sülfoksit (DMSO) uzaklaştırılmıştır. Dipteki hücreler, içerisinde besiyeri bulunan flasklara (75 cm²) ekilerek 37 °C, %5 CO₂ ve %100 nem içeren inkübatöre konulmuştur. İnkübatörde bulunan flasklar, ilk iki gün yerinden oynatılmamak koşuluyla, kuluçka süresince inverted mikroskop ile kontrol edilerek hücrelerin çoğalmaları gözlemlenmiştir. Eskiyen besiyerleri pipet yardımıyla boşaltılarak, içerisinde 0.1 mL penisilin + streptomisin, 1 mL FCS ve 8.9 mL DMEM bulunan besiyeri ile 2-3 günde bir yenilenmiştir. Hücreler flask tabanını %85-90 oranında kapladıktan sonra deneye alınmıştır.

Hücre canlılığını belirleme yöntemi

MTT yöntemi

Hücreler flask tabanını %85-90 oranında kapladıktan sonra flask tabanında kalan hücreler tripan mavisiyle boyama yöntemi ile sayılarak 1 mL'de bulunan canlı hücre sayısı belirlenmiştir ve her bir kuyucuğa 1x10⁴ hücre gelecek şekilde 96 kuyucuklu kaplara ekim yapılmıştır. T98 hücreleri 24 saat ayrı ayrı 8 farklı maddenin 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM dozları ile muamele edildikten sonra MTT yöntemi uygulanmıştır.

Bileşiklerin hücreler üzerindeki sitotoksitesisi, MTT spektrofotometrik yöntemi ile belirlenmiştir (Mosmann, 1983). MTT, phosphate buffered saline (PBS) içinde çözünerek hazırlanmıştır ve filtre edilmiştir. Her 250 µL besiyeri için 25 µL MTT çözeltisi eklenerek 37 °C'de 4 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresinin ardından her bir kuyucuktaki besiyeri çekilerek 100 µL DMSO eklenmiştir. Kaplar 5-8 dakika çalkalanarak beklenmiştir. 550 nm'de oluşan formazan boya absorbansı ELx800 universal microplate reader spektrofotometrede okunmuştur. Canlı hücrelerin mitokondrisinde oluşan ve MTT ürünü olan formazan yaşayan hücre sayısı ile korelasyon gösterdiğinden, ilaç verilen kuyucuklarda okunan optik yoğunluk kontrole göre yaşayan hücrelerin yüzdesine çevrilmiştir. Bu işlem için aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\frac{\text{Her bir kuyucuktaki ilaç verilen hücre absorbansı} \times 100}{\text{Kontrol hücrelerinin ortalama absorbansı}}$$

Deney grupları

Maddelerin hücre çoğalması üzerindeki etkisinin MTT yöntemi ile belirlenmesi için belirtilen gruplar oluşturulmuş ve maddelerin belirtilen dozları T98 hücrelerine 24 saat süresince uygulanmıştır.

- Kontrol grubu : Sadece besiyeri uygulanmıştır. 24 saat (n=24)
- 100 µM için DMSO grubu : 24 saat (n=24)
- 1 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)
- 5 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)
- 10 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)
- 25 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)
- 50 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)
- 100 µM Madde (1-8) grubu : 24 saat (n=24)

MTT sonuçlarına göre sadece **8** nolu maddede anlamlı hücre ölümü tespit edildiğinden apoptoz ve RT-PCR deneylerine **8** nolu madde ile devam edilmiştir.

Apoptoz ölçümü (Akım Sitometrisi)

Hücre apoptoz uyarısı alırsa hücre zarının sitoplazmik yüzeyindeki lipit sırasında bulunan fosfatidilserin hücre zarının sırasındaki dış lipid tabakasına sıçramaktadır. Bu yer değiştirme apoptozun erken döneminde gerçekleşmektedir. Anneksin V fosfatidilserine bağlanabilen bir protein olduğu için, bu protein floresan bir madde (FITC) ile işaretlenerek apoptotik hücre görünür hale getirilmektedir. Bu bağlanma oranı da flow sitometri ile ölçülebilmektedir. Nekrotik hücrelerde de anneksin bağlanması görülebileceği için ayrıca vital bir boya olan propidyum iyodür (PI) boyaması da yapılmaktadır. Canlı hücreler zarları sağlam olduğu için PI boyası ile boyanmamaktadırlar. Canlı hücreler FITC (-) / PI (-), erken apoptotik hücreler FITC (+) / PI (-) ve geç apoptotik veya nekrotik hücreler FITC (+) / PI (+) olarak ayırt edilmektedir (Zhang ve ark., 1997; Kuş, 2011).

Tripan mavisi boyama yöntemi için sayım tamamlandıktan sonra kalan T98 hücreleri üzerinde **8** nolu maddenin apoptoz üzerindeki etkisini araştırmak için Anneksin apoptoz ölçüm kit yöntemi doğrultusunda belirtilen deney gruplarına uygulanmıştır. Madde uygulamalarından sonra flasklardaki supernatanlar tüplere aktarılmıştır. Flask tabanında kalan hücreler %0.25 tripsin ile 5 dakika yıkanarak tabandan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra tabandan kopan hücreler supernatanı konan tüplerin içerisine ilave edilmiştir. Tüpler 4 °C'de 1200 devir/dk da 5 dakika döndürülmüştür. İşlem sonrasında üstte kalan sıvı kısım tüp içinde 2 mL kalacak şekilde atılmıştır. Tripan mavisıyla boyama yöntemi ile 1 mL'de bulunan hücre sayıları belirlendikten sonra tüpler 2 kez soğuk PBS tamponu ile 4 °C'de 1200 devir/dk da 5 dakika döndürülmüştür. Supernatanlar atıldıktan sonra dipte kalan hücrelerin sayıları bağlayıcı tampon ile kit prosedürüne uygun olarak 1×10^6 hücre olacak şekilde ayarlanmıştır. Falcon tüp içerisine 5 µL Anneksin-5, FITC ve 10 µL PI konmuştur. Bu tüp üzerine 100 µL hücre süspansiyonu eklendikten sonra karıştırıcı ile karıştırılıp 15 dakika karanlık ortamda oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra üzerine 400 µL bağlayıcı tampon konarak hücreler resüspanse edilmiştir. Facscalibur akım sitometri cihazında cellquest programında acquisition yapılmıştır.

Real Time-PCR (RT-PCR) Tekniği

Deney süresi sona erdiğinde hücreler kuyucuklardan toplanmıştır ve santrifüj işlemi ile pellet haline getirilmiştir. Hemen sonrasında RNA izolasyonu işlemine geçilmiştir (Yuan ve ark., 2006).

Hücre Kültüründen Total RNA izolasyonu

En az 1 milyon hücre olmak üzere hücreler toplanmış, santrifüj edilerek pelet haline getirilmiştir. Pelet 200 µL PBS ile çözülmüş, 400 µL Lysis-Buffer (High Pure RNA Isolation Kit) eklenmiş ve vorteksle karıştırılmıştır. Filtreli tüp (High Pure RNA Isolation Kit) sistemine yüklenen karışım 15 saniye 8000*g'de santrifüj ile çevrilmiş, filtrenin altında kalan kısım atılmış, böylelikle parçalanmış hücrelerdeki total DNA ve RNA filtreye yüklenmiş olmuştur. Filtrede kalan DNA'yı elimine etmek için DNAase Incubation Buffer (High Pure RNA Isolation Kit) yüklenmiş, 15 dakika 20 °C'de inkübe edilmiştir. Filtrenin yıkanmasına geçilmiştir: Wash Buffer I (High Pure RNA Isolation Kit) 500 µL yüklenmiş, 15 saniye 8000*g'de çevrilmiş, Wash Buffer II (High Pure RNA Isolation Kit) 500 µL yüklenmiş, 15 saniye 8000* g'de çevrilmiş, Wash Buffer II ikinci kere 200 µL yüklenmiş, 2 dakika 13000*g'de çevrilmiştir. Filtre sisteminin altına yeni bir steril tüp takılmış, filtreye 50 µL Elution Buffer (High Pure RNA Isolation Kit) yüklenmiş ve 8000*g'de 1 dakika çevrilmiş, filtrede toplanan ve saflaştırılan Total RNA Elution Buffer içinde toplanmıştır. cDNA sentezine kadar -80 °C'de saklanmıştır.

RNA Konsantrasyonunun Hesaplanması

RNA'nın miktarı ve saflığını belirlemek amacıyla, 1.5 µL RNA Nanodrop 1000 cihazı kullanılarak 260 nm dalga boyunda optik dansitede ölçülmüştür. cDNA sentezi için her bir örnekten 500 ng total RNA alınarak, bu miktar ddH₂O ile 9.4 µL'ye tamamlanmıştır. Üzerine 1 µL random primer ve 1 µL oligo-dt primer karışımından eklenmiş, toplamda 11.4 µL olan karışım 65 °C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Her bir örnek için komponent hazırlamak üzere Buffer 5x 4 µL, Reverse transkriptaz 1.1 µL, Protektor RNAase inhibitör 0.5 µL, Deoksinükleotit mix 2 µL ve DTT 1 µL, toplamda 8,6 µL olacak şekilde hazırlanmıştır. Primerlerle inkübe edilen RNA'larla komponent vortekslenmiş ve 29 °C'de 10 dakika, 48 °C'de 60 dakika ve 85 °C'de 5 dakika inkübe edilmiştir. Çıkan örnekler +2 - +8 °C'de 1-2 saat; -15 ila -25 °C'de daha uzun süre saklanabilir.

RT-PCR

COX-2, Kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c (hedef genler) ve β-aktin (referans gen) mRNA düzeyleri, Dual Label (Taqman prob) kullanılarak Nano Lightcycler ile ölçülmüştür. RT-PCR için gerekli karışım (**Çizelge 2**) hazırlanıp reaksiyon gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2. RT-PCR için Miks İçeriği

Karışım	Miktar (µL)
Reconstituted primer /probe miks (COX-2, Kaspaz 3, 8, 9 ve Sitokrom C veya β-aktin)	1
2 X qPCR Mastermiks	10
PCR-Grade su	4
cDNA	5
Toplam	20

Toplam 20 µL RT-PCR reaksiyonu **Çizelge 3**'de belirtilen koşullarda gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 3. RT-PCR Reaksiyonu Koşulları

95° C'de	10 dk	
95° C'de	20 sn	
55° C'de	30 sn	50 döngü
72° C'de	20 sn	

Çalışmanın sonuçları LightCycler® Nano Software ile analiz edilmiştir.

Primer Dizilerinin Hazırlanması

COX-2, Kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c (hedef genler) ve β-aktin (referans gen) primer dizileri Roche (Almanya) tarafından tasarlanmıştır.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler kontrolün ortalama % fraksiyonu ± standart hata şeklinde ifade edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler Statistics Program for Social and Science (SPSS) tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey'in çok yönlü karşılaştırma testi ile gerçekleştirilmiştir. Apoptoz değerleri % olarak RT-PCR sonuçları kat olarak ifade edilmiştir.

Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime noktası (E.N.) tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, bir ucu kapalı kılcal tüpler içerisinde erime derecesi tayin cihazı ile saptanmıştır. İşlem 3 kez tekrarlanmıştır.

IR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, FT-IR spektrofotometresinde alınmıştır.

¹H-NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, bileşikler DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana (TMS) karşı 400 MHz'lik FT-NMR spektrometresinde alınmıştır.

¹³C-NMR spektrumlarının alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, bileşiklerin DMSO-*d*₆ içinde çözelti haline getirildikten sonra tetrametilsilana karşı 100 MHz'lik FT-NMR spektrometresinde alınmıştır.

Kütle spektrumlarının alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, metanol içinde çözelti haline getirildikten sonra elektrosprey iyonlaştırma (ESI) yöntemi ile kütle spektrometresinde alınmıştır.

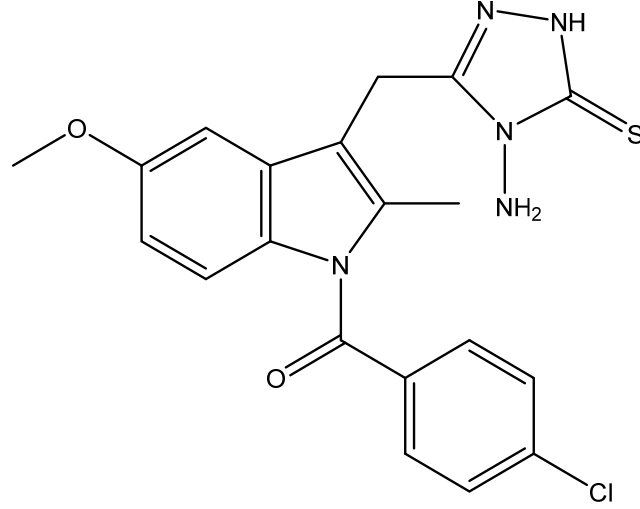
C, H, N tayini

Elde edilen bileşiklerin C, H, N yüzdeleri, elementel analiz aleti kullanılarak saptanmıştır.

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (B)



Tiyokarbohidrazit (0.014 mol; 1.48 g) ve indometazin (0.014 mol; 5 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Verim : % 80

E.N. : 221.8 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3184.48 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970.38 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1681.93 (C=O gerilim bandı), 1598.99, 1465.90 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1327.03 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1215.15, 1151.50 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1083.99 (O-CH₃ gerilim bandı), 1060.85 (C=S gerilim bandı), 1035.77 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 804.32 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 756.10, 690.52, 599.86 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s, CH₃), 3.74 (3H, s, OCH₃), 4.08 (2H, s, CH₂), 5.60 (2H, s, NH₂), 6.72 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 6.92-6.97 (1H, m, indol), 7.04-7.19 (1H, m, indol), 7.62-7.72 (4H, m, 4-klorobenzoil), 13.47 (1H, s, N-H).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.43 (CH₃), 19.89 (CH₂), 55.34 (CH₃), 101.92 (CH), 111.11 (C), 112.59 (CH), 114.57 (CH), 129.01 (2CH), 130.29 (C), 130.33 (C), 131.22 (2CH), 134.10 (C), 135.48 (C), 137.65 (C), 150.46 (C), 155.43 (C), 165.96 (C), 167.88 (C).

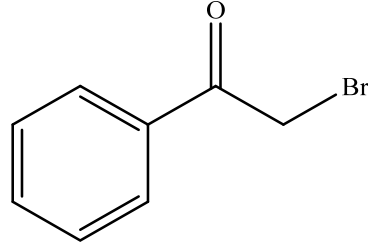
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺+1) 428.5

Elementel Analiz : C₂₀H₁₈ClN₅O₂S için

Hesaplanan : C, 56.14; H, 4.24; N, 16.37.

Bulunan : C, 56.10; H, 4.23; N, 16.34.

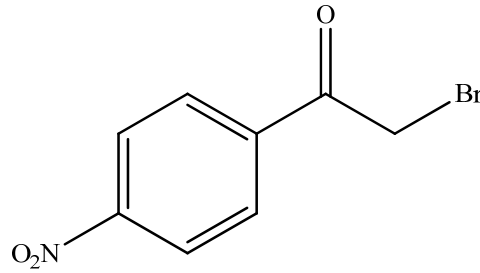
2-Bromoasetofenon



Asetofenon (0,1 mol; 12,015 g=11,67 mL) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 48-51 °C, Literatür E.N.: 50 °C (Cowper ve Davidson, 1939)

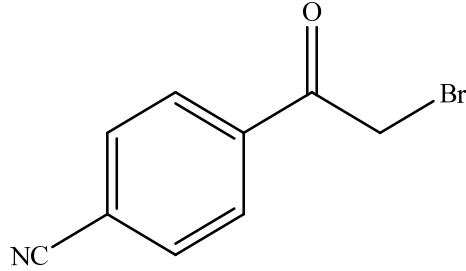
2-Bromo-4'-nitroasetofenon



4'-Nitroasetofenon (0,1 mol; 16,515 g) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 94-99 °C, Literatür E.N.: 98-99 °C (Shevchuk ve Dombrovskii, 1963)

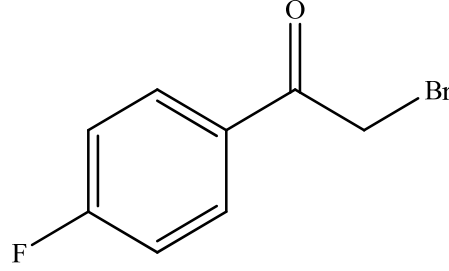
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon



4'-Siyanoasetofenon (0,1 mol; 14,516 g) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 92-95 °C, Literatür E.N.: 92-94 °C (Suzuki ve Nagawa, 1952).

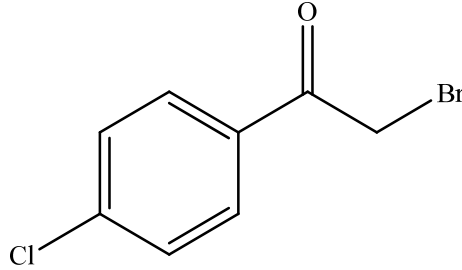
2-Bromo-4'-floroasetofenon



4'-Floroasetofenon (0,1 mol; 13,814 g=12,14 mL) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 47-49 °C, Literatür E.N.: 48-49 °C (Lutz ve ark., 1947)

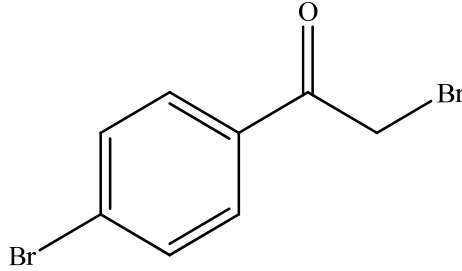
2-Bromo-4'-kloroasetofenon



4'-Kloroasetofenon (0,1 mol; 15,460 g=12,99 mL) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 95-97 °C, Literatür E.N.: 96-97 °C (Kröhnke, 1936).

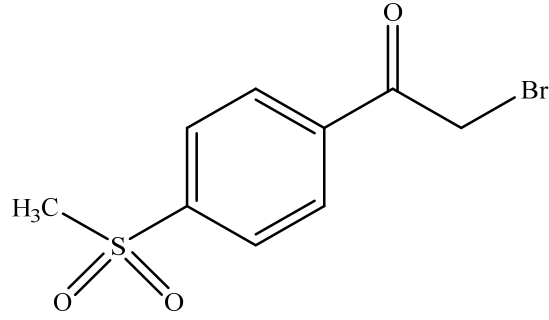
2,4'-Dibromoasetofenon



4'-Bromoasetofenon (0,1 mol; 19,905 g) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 108-110 °C, Literatür E.N.: 109 °C (Shevchuk ve Dombrovskii, 1963).

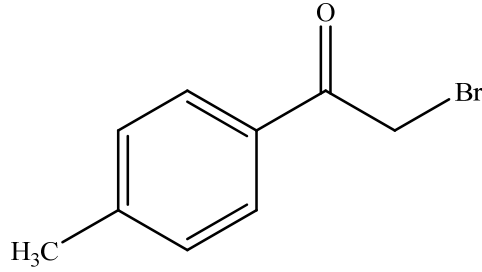
2-Bromo-4'-(metilsülfonil)asetofenon



4'-(Metilsülfonil)asetofenon (0,1 mol; 18.815 g) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 120 °C, Literatür E.N.: 119-122 °C (Emami ve ark., 2006).

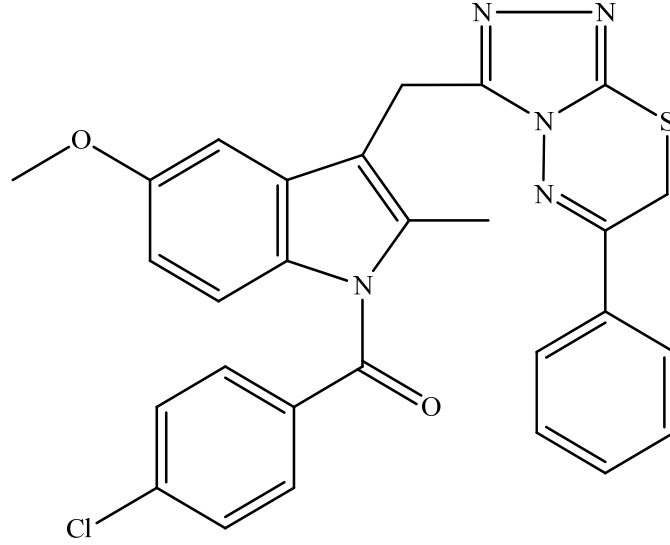
2-Bromo-4'-metilasetofenon



4'-Metilasetofenon (0,1 mol; 13,418 g=13,418 mL) ve brom (0,1 mol; 15,98 g=5,12 mL) kullanılarak Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

E.N.: 50-51 °C, Literatür E.N.: 51-52 °C (Borowitz ve Parnes, 1967).

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



4-Amino-5-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), 2-bromoasetofenon (0.001 mol; 0.219 g) ve etanol (20 mL) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 80

E.N. : 223.9 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3207.62 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918.30 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2835.36 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1672.28 (C=O gerilim bandı), 1595.13, 1471.69 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1321.24 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1220.94, 1147.65 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1087.85 (O-CH₃ gerilim bandı), 1056.99, 1029.99, 1010.70 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandları), 831.32 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 692.44 (C-S gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.29 (3H, s, CH₃), 3.68 (3H, s, OCH₃), 4.44 (2H, s, CH₂), 4.50 (2H, s, CH₂), 6.73 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.0 Hz, indol), 6.92-6.99 (1H, m, indol), 7.23 (1H, d, *J*= 2 Hz, indol), 7.54-7.69 (7H, m, aromatik), 8.04 (2H, d, *J*= 7.6 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.49 (CH₃), 19.58 (CH₂), 23.08 (CH₂), 55.35 (CH₃), 101.90 (CH), 111.48 (C), 112.45 (CH), 114.57 (CH), 127.67 (2CH), 128.99 (2CH), 129.01 (2CH), 130.20 (C), 130.34 (C), 131.17 (2CH), 132.27 (CH), 133.19 (C), 133.94 (C), 135.58 (C), 137.73 (C), 151.97 (C), 155.56 (C), 155.97 (C), 167.86 (C), 168.52 (C).

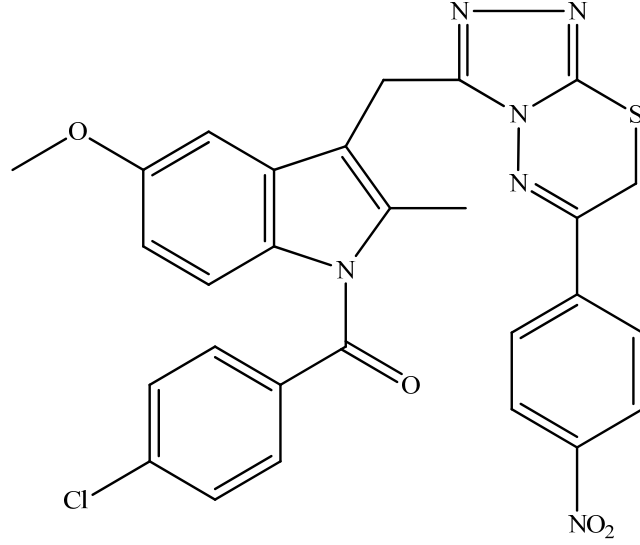
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 528.4

Elementel Analiz : C₂₈H₂₂ClN₅O₂S için

Hesaplanan : C, 63.69; H, 4.20; N, 13.26.

Bulunan : C, 63.70; H, 4.25; N, 13.20.

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



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (0.001 mol; 0.244 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 85

E.N. : 169.4 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3213.41 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937.59 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1674.21 (C=O gerilim bandı), 1597.06 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1519.91 (Asimetrik NO₂ gerilim bandı), 1473.62 (Aromatik C=C ve C=N gerilim bandı), 1350.17, 1327.03 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1219.01, 1145.72 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1087.85 (O-CH₃ gerilim bandı), 1062.78 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 852.54, 831.32 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandları), 821.68, 734.88 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 692.44 (C-S gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.25 (3H, s, CH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 4.38 (2H, s, CH₂), 4.47 (2H, s, CH₂), 6.72 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 7.01 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.21 (1H, d, *J*= 2 Hz, indol), 7.48 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.59-7.66 (2H, m, aromatik), 8.21 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, aromatik), 8.35 (2H, d, *J*= 9.2 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.53 (CH₃), 19.58 (CH₂), 22.92 (CH₂), 55.26 (CH₃), 102.04 (CH), 111.25 (C), 113.29 (CH), 114.51 (CH), 123.87 (CH), 128.81 (CH), 128.87 (CH), 128.99 (CH), 130.26 (C), 130.32 (C), 131.08 (2CH), 134.01 (C), 135.09 (2CH), 137.58 (C), 139.39 (C), 140.19 (C), 149.02 (C), 152.07 (C), 152.85 (C), 155.49 (C), 167.84 (C), 168.50 (C).

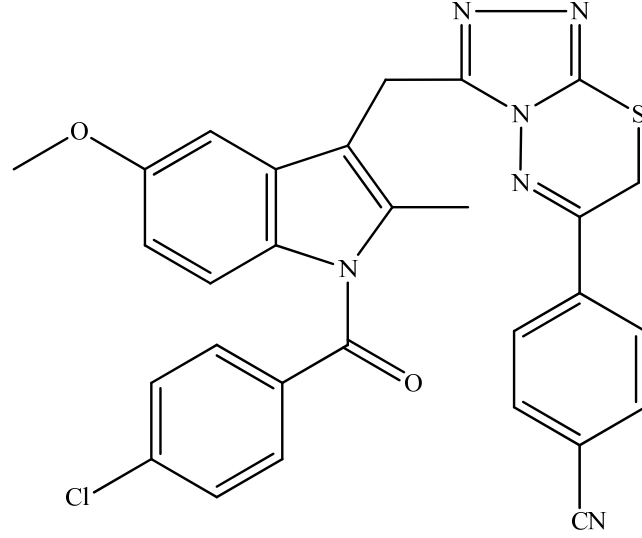
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 573.5

Elementel Analiz : C₂₈H₂₁ClN₆O₄S için

Hesaplanan : C, 58.69; H, 3.69; N, 14.67.

Bulunan : C, 58.65; H, 3.66; N, 14.69.

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



4-Amino-5-[5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (0.001 mol; 0.246 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir

Verim : % 86

E.N. : 201.3 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3207.62 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2933.73 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2835.36 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 2239.36 (C≡N gerilim bandı), 1674.21 (C=O gerilim bandı), 1598.99, 1471.69 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1355.96, 1325.10 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1219.01, 1145.72 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1087.85 (O-CH₃ gerilim bandı), 1060.85, 1033.85 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandları), 829.39 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.40 (3H, s, CH₃), 3.82 (3H, s, OCH₃), 4.52 (2H, s, CH₂), 4.59 (2H, s, CH₂), 6.88 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 7.15 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.35 (1H, d, *J*= 2.4 Hz, indol), 7.65 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.75 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, aromatik), 8.17 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 8.30 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.52 (CH₃), 19.54 (CH₂), 22.79 (CH₂), 55.25 (CH₃), 102.00 (CH), 111.31 (C), 113.32 (CH), 113.96 (CH), 114.51 (C), 118.19 (C), 128.18 (C), 128.89 (C), 130.26 (2CH), 130.30 (2CH), 131.09 (C), 132.77 (2CH), 133.99 (2CH), 135.07 (C), 137.61 (C), 140.24 (C), 152.07 (C), 153.19 (C), 155.49 (C), 167.83 (C), 168.50 (C).

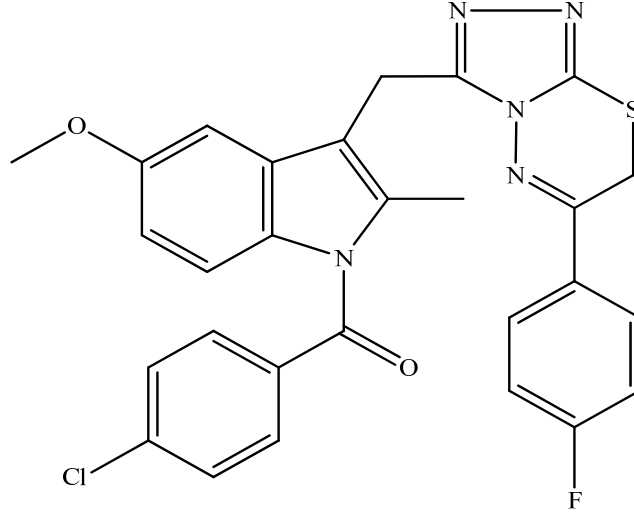
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺+1) 554.6

Elementel Analiz : C₂₉H₂₁ClN₆O₂S için

Hesaplanan : C, 62.98; H, 3.83; N, 15.20.

Bulunan : C, 62.96; H, 3.85; N, 15.24.

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



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (0.001 mol; 0.239 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 78

E.N. : 210.8 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3199.91 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970.38 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2918.30 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1666.50 (C=O gerilim bandı), 1597.06, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1321.24 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1219.01, 1147.65 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1085.92 (O-CH₃ gerilim bandı), 1055.06 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 848.68, 831.32 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandları), 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.28 (3H, s, CH₃), 3.69 (3H, s, OCH₃), 4.43 (2H, s, CH₂), 4.49 (2H, s, CH₂), 6.73 (1H, dd, *J*= 9.2 Hz, 2.4 Hz, indol), 7.00 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.23 (1H, d, *J*= 2.4 Hz, indol), 7.42 (2H, t, *J*= 9.2 Hz, 8.4 Hz, aromatik), 7.55 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.63-7.68 (2H, m, aromatik), 8.21 (2H, dd, *J*= 8.8 Hz, 5.2 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.51 (CH₃), 19.56 (CH₂), 23.03 (CH₂), 55.35 (CH₃), 101.95 (CH), 111.45 (C), 112.55 (CH), 114.55 (CH), 116.02 (CH), 116.24 (CH), 128.98 (2C), 129.74 (CH), 129.77 (CH), 130.21 (2CH), 130.35 (C), 131.16 (C), 133.96 (2CH), 135.48 (C), 137.71 (C), 151.96 (C), 154.81 (C), 155.56 (C), 163.17 (C), 165.67 (C), 167.87 (C).

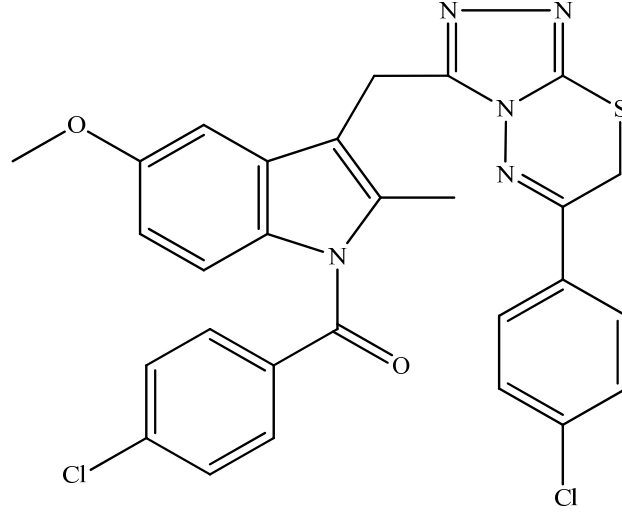
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 546.5

Elementel Analiz : C₂₈H₂₁ClFN₅O₂S için

Hesaplanan : C, 61.59; H, 3.88; N, 12.83.

Bulunan : C, 61.56; H, 3.87; N, 12.85.

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



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (0.001 mol; 0.257 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 82

E.N. : 205.9 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3207.62 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968.45 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2927.94 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1672.28 (C=O gerilim bandı), 1595.13, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1321.24 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1217.08, 1145.72 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1085.92 (O-CH₃ gerilim bandı), 1060.85, 1012.63 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 844.82, 831.32 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandları), 815.89, 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandları), 673.16 (C-S gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.27 (3H, s, CH₃), 3.68 (3H, s, OCH₃), 4.40 (2H, s, CH₂), 4.44 (2H, s, CH₂), 6.72 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.8 Hz, indol), 6.99 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.21 (1H, d, *J*= 2.4 Hz, indol), 7.53 (2H, d, *J*= 8.0 Hz, aromatik), 7.61-7.69 (4H, m, aromatik), 8.02 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.49 (CH₃), 19.56 (CH₂), 22.86 (CH₂), 55.30 (CH₃), 101.96 (CH), 111.37 (C), 112.88 (CH), 114.53 (CH), 128.95 (2C), 129.05 (2CH), 129.34 (2CH), 130.23 (C), 131.13 (2CH), 132.15 (2CH), 133.95 (2C), 135.30 (C), 140.86 (C), 151.94 (C), 154.27 (C), 155.52 (C), 167.84 (C), 168.50 (C).

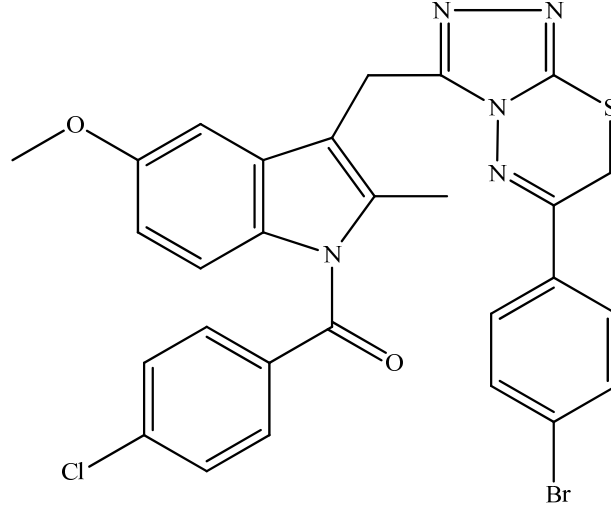
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 562.5, (M⁺+2) 564.5

Elementel Analiz : C₂₈H₂₁Cl₂N₅O₂S için

Hesaplanan : C, 59.79; H, 3.76; N, 12.45.

Bulunan : C, 59.76; H, 3.79; N, 12.43.

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



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2,4'-dibromoasetofenon (0.001 mol; 0.305 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 83

E.N. : 220.1 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3205.69 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968.45 (Alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2927.94 (Alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1668.43 (C=O gerilim bandı), 1587.42, 1471.69 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1321.24 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1219.01, 1147.65 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1085.92 (O-CH₃ gerilim bandı), 1010.70 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 840.96, 817.82 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandları), 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.27 (3H, s, CH₃), 3.66 (3H, s, OCH₃), 4.39 (2H, s, CH₂), 4.43 (2H, s, CH₂), 6.70 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 6.97 (1H, d, *J*= 9.2 Hz, indol), 7.19 (1H, d, *J*= 2.4 Hz, indol), 7.51 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.59-7.63 (2H, m, aromatik), 7.72 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.92 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.34 (CH₃), 19.51 (CH₂), 22.87 (CH₂), 55.30 (CH₃), 101.97 (CH), 111.32 (C), 112.51 (CH), 114.41 (CH), 125.93 (C), 128.87 (2C), 129.43 (CH), 130.13 (CH), 130.31 (CH), 131.03 (CH), 131.89 (2CH), 132.37 (C), 133.87 (2CH), 135.35 (C), 137.64 (C), 141.05 (C), 151.85 (C), 154.67 (C), 155.49 (C), 167.74 (C), 168.40 (C).

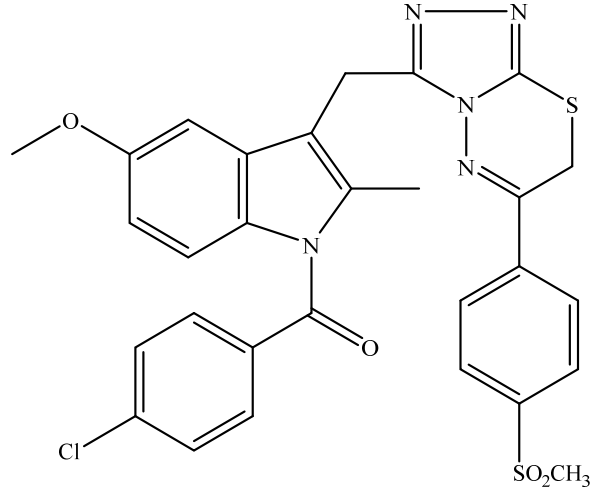
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 606.3, (M⁺+1) 608.2, (M⁺+2) 609.5

Elementel Analiz : C₂₈H₂₁BrClN₅O₂S için

Hesaplanan : C, 55.41; H, 3.49; N, 11.54.

Bulunan : C, 55.45; H, 3.46; N, 11.57.

3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il]metil]-6-(4-metilsülfonil fenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (7)



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4-(metilsülfonil)asetofenon (0.001 mol; 0.305 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 79

E.N. : 188.5 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3026.31 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2926.01 (Alifatik C-H asimetrik gerilim bandı), 2831.50 (Alifatik C-H simetrik gerilim bandı), 1678.07 (C=O gerilim bandı), 1595.13, 1467.83 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1398.39 (SO₂CH₃, C-H düzlem içi simetrik eğilme bandı), 1313.52 (SO₂ asimetrik gerilme bandı), 1290.38 (CH₂, C-H düzlem içi simetrik eğilme bandı), 1220.94, 1147.65 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1087.85 (O-CH₃ gerilim bandı), 1012.63 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 848.68, 829.39 (1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandları), 754.17 (C-H düzlem dışı eğilme bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.31 (3H, s, CH₃), 3.31 (3H, s, SO₂CH₃), 3.65 (3H, s, OCH₃), 4.38 (2H, s, CH₂), 4.46 (2H, s, CH₂), 6.72 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 6.92 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.20 (1H, d, *J*= 2 Hz, indol), 7.57-7.69 (4H, m, aromatik), 8.08 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 8.20 (2H, d, *J*= 8.8 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.39 (CH₃), 19.47 (CH₂), 23.04 (CH₂), 43.26 (CH₃), 55.23 (CH₃), 102.05 (CH), 109.53 (C), 111.25 (CH), 113.30 (CH), 127.43 (2C), 128.40 (CH), 128.98 (CH), 130.26 (CH), 130.29 (CH), 131.15 (2CH), 133.97 (CH), 134.14 (CH), 135.28 (C), 137.68 (C), 138.17 (C), 140.29 (C), 143.17 (C), 152.04 (C), 153.49 (C), 155.45 (C), 167.84 (C), 168.47 (C).

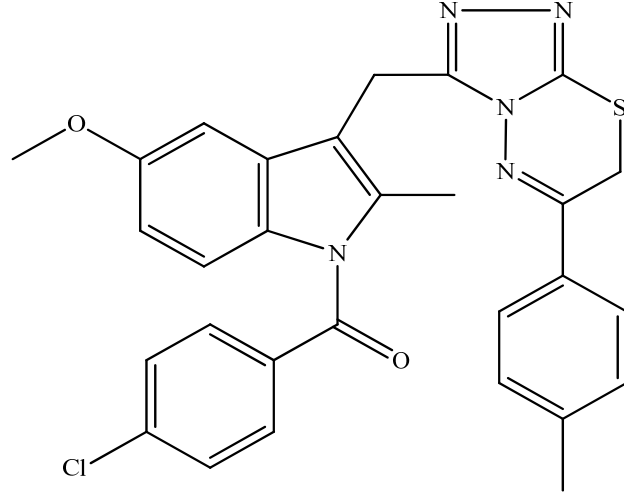
MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 606.3

Elementel Analiz : C₂₉H₂₄ClN₅O₄S₂ için

Hesaplanan : C, 57.47; H, 3.99; N, 11.55.

Bulunan : C, 57.43; H, 3.96; N, 11.52.

3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-metilfenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin (8)



4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0.001 mol; 0.3 g), etanol (20 mL) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (0.001 mol; 0.234 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Verim : % 76

E.N. : 208.7 °C

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2968.45 (Alifatik C-H asimetric gerilim bandı), 2879.72 (Alifatik C-H simetric gerilim bandı), 1674.21 (C=O gerilim bandı), 1598.99, 1469.76 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1354.03, 1323.17 (Aromatik C-N gerilim bandları), 1232.51, 1145.72 (Alifatik C-N gerilim bandları), 1085.92 (O-CH₃ gerilim bandı), 1056.99, 1035.77 (Benzen C-H düzlem içi eğilme bandı), 833.25 (1,4-disüstitübenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı), 752.24 (C-H düzlem dışı eğilme bandı), 686.66 (C-S gerilim bandı).

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.28 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.67 (3H, s, OCH₃), 4.35 (2H, s, CH₂), 4.46 (2H, s, CH₂), 6.72 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2.4 Hz, indol), 7.00 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, indol), 7.21 (1H, d, *J*= 2 Hz, indol), 7.34 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.50 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik), 7.59-7.60 (2H, m, aromatik), 7.88 (2H, d, *J*= 8.4 Hz, aromatik).

¹³C-NMR (100 MHz) (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13.45 (CH₃), 18.49 (CH₂), 20.97 (CH₃), 22.66 (CH₂), 55.16 (CH₃), 101.85 (CH), 111.28 (C), 113.48 (CH), 114.46 (CH), 127.34 (2CH), 128.85 (2C), 129.45 (2CH), 130.23 (2CH), 130.60 (C), 131.03 (C), 133.93 (CH), 134.91 (CH), 137.54 (C), 140.27 (C), 142.10 (C), 151.72 (C), 154.42 (C), 155.43 (C), 167.75 (C), 168.4 (C).

MS (ESI) (*m/z*) : (M⁺) 541.9

Elementel Analiz : C₂₉H₂₄ClN₅O₂S için

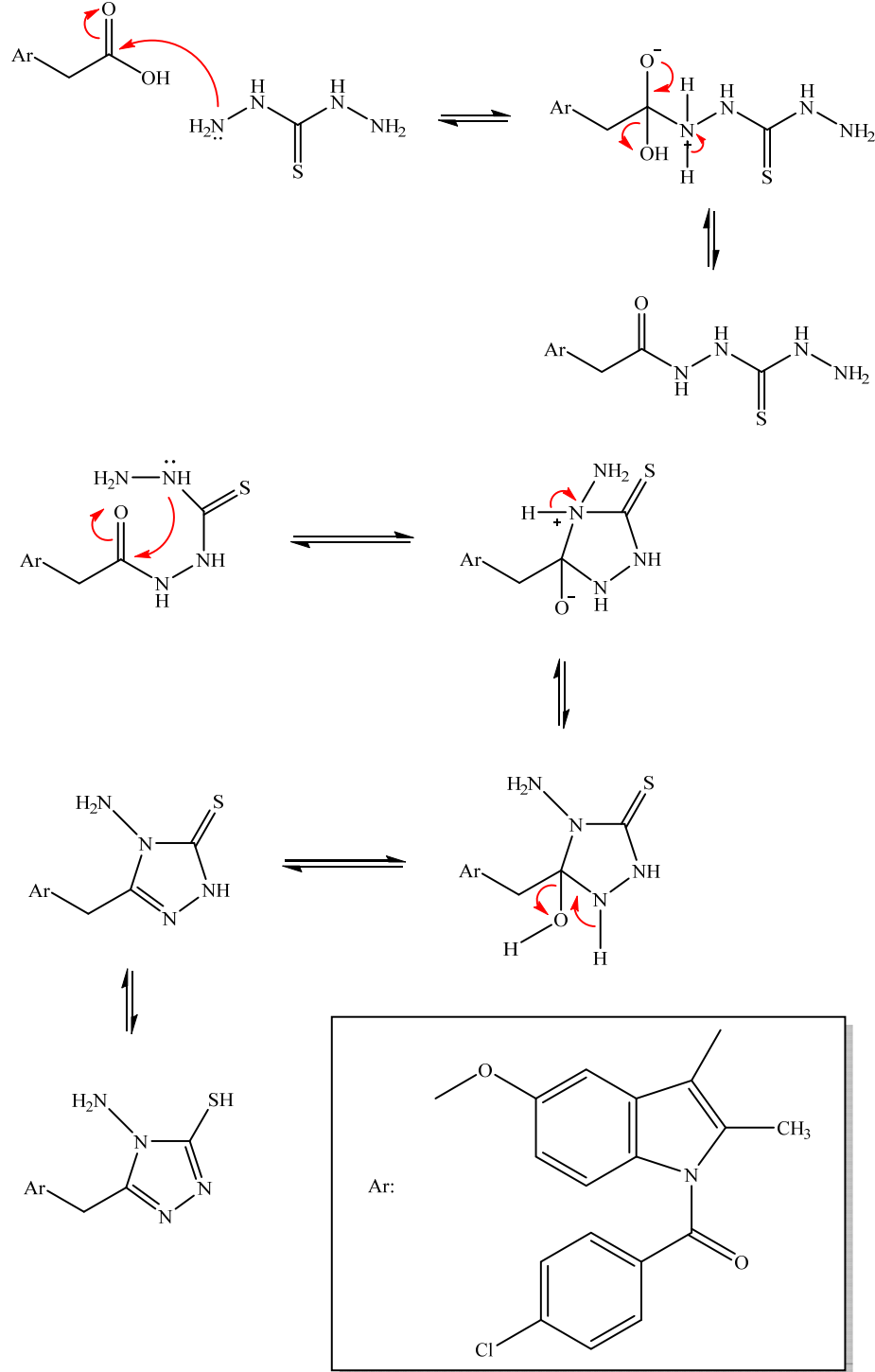
Hesaplanan : C, 64.26; H, 4.46; N, 12.92.

Bulunan : C, 64.23; H, 4.42; N, 12.91.

Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4-Amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonun Elde Edilişi

İndometazinin tiyokarbhidrazit ile 160-170 °C’de reaksiyonu 4-amino-5-[(5-metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyonu (B) vermiştir (Şekil 103).

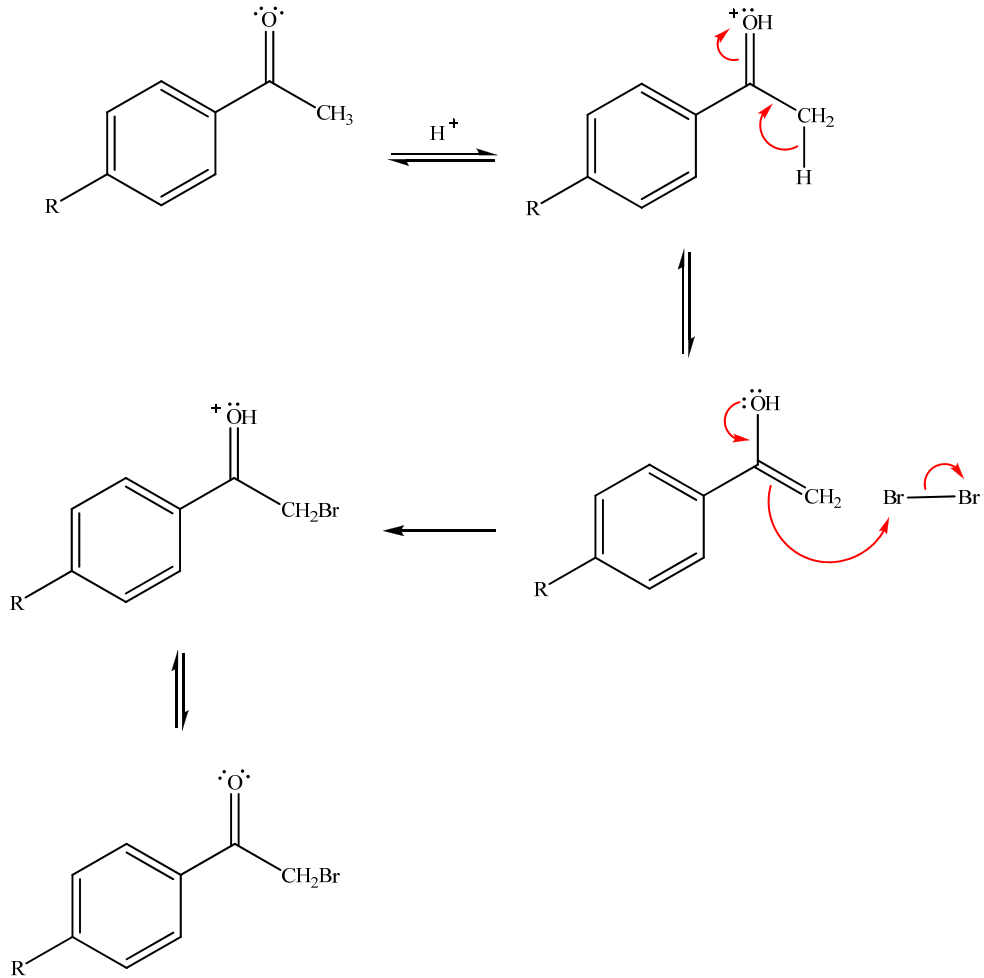


Şekil 103. B Bileşiğinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

2-Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişi

Ketonların α karbonu kolayca halojenlenebilir. Tepkime hem asidik, hem de bazik ortamda gerçekleşebilir. Asidik ortamdaki α halojenleme, genel olarak bazik ortamdakinden daha yüksek verimle yürür.

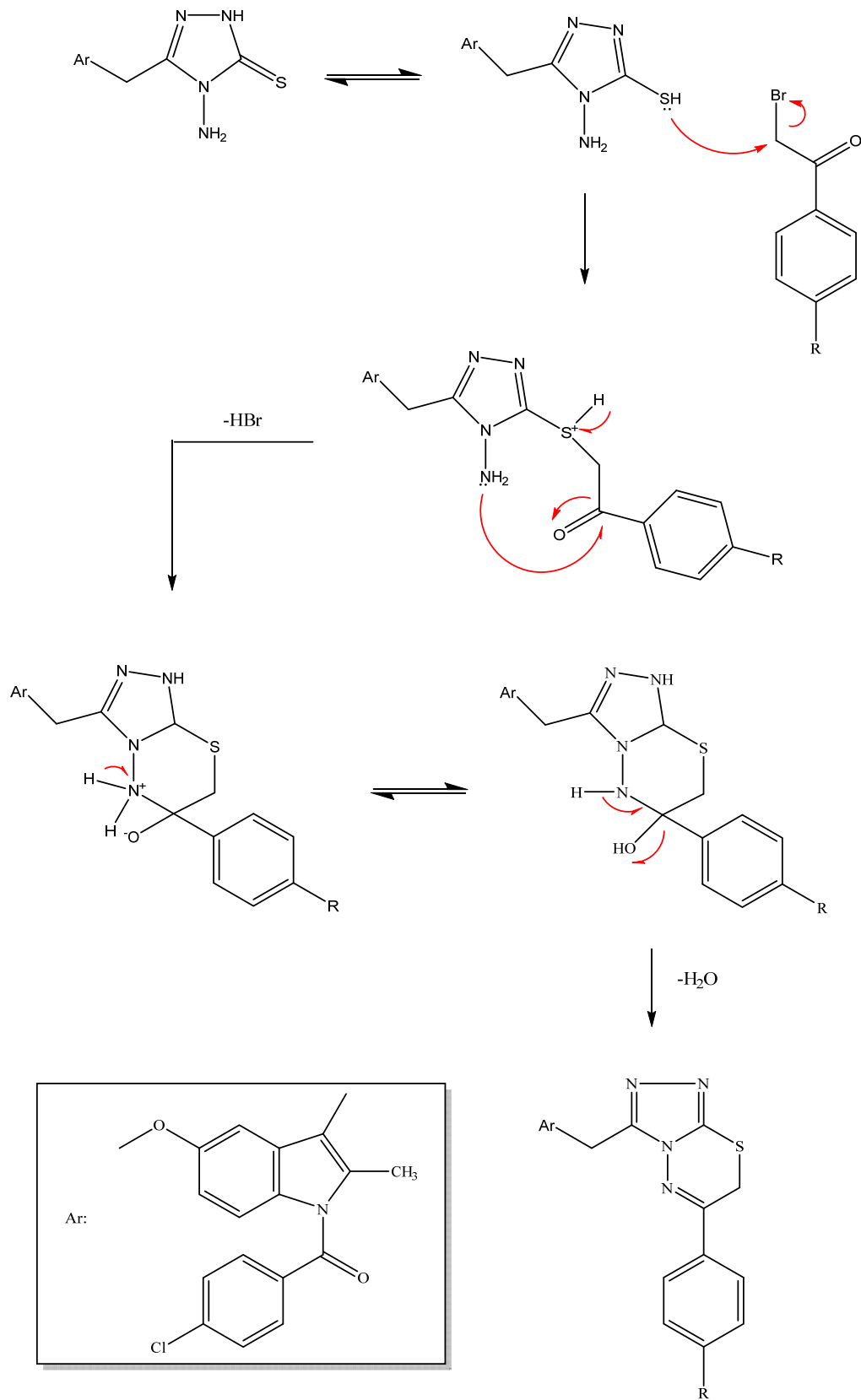
Asitle katalizlenen tepkime enol üzerinden yürür ve enol oluşumu hız belirleyici basamaktır. Enolün karbon-karbon ikili bağına elektrofilik katılma söz konusudur ve herhangi bir karbon-karbon çift bağında olduğu gibi daha kararlı karbokatyon oluşacak şekilde gerçekleşir. Bu durumda daha kararlı olan, rezonans ile kararlı hale gelen pozitif yükün karbonil karbonu üzerinde bulunduğu karbokatyondur. Bu karbokatyon ara ürünü hemen bir proton kaybeder ve α konumu halojenlenmiş bir keton oluşur (Şekil 104).



Şekil 104. 2-Bromoasetofenon Türevlerinin Elde Edilişleri için Önerilen Mekanizma

3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1H-indol-3-il)metil]-6-(4-sübstitüefenil)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazin Türevlerinin Elde Edilişi

İlk aşamada fenaçil bromürler ile aminomerkaptotriazolün 5 numaralı konumundaki tiyon grubunun elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu S-alkilasyon ürününün meydana geldiği; sonrasında triazol halkasının 4 numaralı konumundaki amin grubu ile fenaçil karbonilinin kondenzasyon reaksiyonu sonucu molekülde bir mol suyun ayrılması ile halkanın kapandığı öngörülmektedir (**Şekil 105**) (Aytaç, 2008).



Şekil 105. Sonuç Bileşiklerinin Elde Edilişi için Önerilen Mekanizma

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

B bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde, aromatik C-H gerilim bandı 3184.48 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilim bandı 2970.38 cm^{-1} 'de, C=O gerilim bandı 1681.93 cm^{-1} 'de, C=C ve C=N gerilim bandları 1598.99 ve 1465.90 cm^{-1} 'de, aromatik C-N gerilim bandları 1354.03 ve 1327.03 cm^{-1} 'de, alifatik C-N gerilim bandları 1215.15 ve 1151.50 cm^{-1} 'de, O-CH₃ gerilim bandı 1083.99 cm^{-1} 'de, C=S gerilim bandı 1060.85 cm^{-1} 'de, benzen C-H düzlem içi eğilme bandı 1035.77 cm^{-1} 'de, 1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı 804.32 cm^{-1} 'de, C-H düzlem dışı eğilme bandları 756.10, 690.52 ve 599.86 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

Sonuç bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, tüm bileşiklerde ortak olarak; aromatik C-H gerilim bandı 3213.41-3028.31 cm^{-1} 'de, alifatik C-H asimetric gerilim bandı 2970.38-2918.30 cm^{-1} 'de, alifatik C-H simetric gerilim bandı 2927.94-2831.50 cm^{-1} 'de, C=O gerilim bandı 1678.07-1666.50 cm^{-1} 'de, C=C ve C=N gerilim bandları 1598.99-1467.83 cm^{-1} 'de, aromatik C-N gerilim bandları 1355.96-1321.24 cm^{-1} 'de, alifatik C-N gerilim bandları 1232.51-1145.72 cm^{-1} 'de, O-CH₃ gerilim bandı 1087.85-1085.92 cm^{-1} 'de, benzen C-H düzlem içi eğilme bandı 1062.78-1010.70 cm^{-1} 'de, 1,4-disübstitüebenzen C-H düzlem dışı eğilme bandı 848.68-817.82 cm^{-1} 'de, C-H düzlem dışı eğilme bandı 821.68-734.88 cm^{-1} 'de, C-S gerilim bandı 692.44-686.66 cm^{-1} 'de gözlenmiştir.

2 bileşiğine ait spektrumda farklı olarak 1519.91 cm^{-1} 'de asimetric NO₂ gerilim bandı gözlenmiştir.

3 bileşiğine ait spektrumda farklı olarak 2239.36 cm^{-1} 'de C≡N gerilim bandı gözlenmiştir.

7 bileşiğine ait spektrumda farklı olarak 1398.39 cm^{-1} 'de metilsülfonil grubuna ait C-H düzlem içi simetric eğilme bandı, 1313.52 cm^{-1} 'de SO₂ asimetric gerilme bandı ve 1290.38 cm^{-1} 'de CH₂ grubuna ait C-H düzlem içi simetric eğilme bandı gözlenmiştir.

¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

B bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumunda, triazol halkasına ait N-H protonu, 13.47 ppm'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Triazol halkasının dördüncü konumuna bağlı amino grubuna ait protonlar 5.60 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. İndol halkasına bağlı metil protonları 2.29 ppm'de singlet, metoksi protonları 3.72'de singlet; CH₂ protonları 4.08 ppm'de singlet, indol halkasına ait hidrojenler 6.72-7.19 ppm'de gözlenmiştir. İndol halkasına bağlı fenil protonları 7.62-7.72 ppm'de multipler olarak saptanmıştır.

Sonuç bileşiklerinde ortak olarak görülen indol halkasına bağlı metil gruplarına ait protonlar, 2.25-2.40 ppm'de singlet olarak; indol halkasına bağlı metoksi gruplarına ait protonlar 3.67-3.82 ppm'de singlet olarak; indol halkasına ait protonlar 6.71-7.29 ppm'de dublet, double doublet ve multipler olarak; indol ile triazol halkası arası metilen protonları 4.38-4.52 ppm'de singlet olarak; triazolotiyadiazin halka sisteminin 7 numaralı konumundaki metilen protonları 4.40-4.59 ppm'de; aromatik bölge protonları 7.40-8.35 ppm'de gözlenmektedir.

7 bileşiginde metilsülfonil grubuna ait protonlar 3.32 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

8 bileşiginde 4-metilfenil grubuna ait protonlar 2.40 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

1-8 bileşiklerinde N-H ve NH₂'ye piklerinin görülmemesi, tiyadiazin halkasındaki metilen protonlarının görülmesi sonuç bileşiklerinin oluştuğunu göstermektedir.

¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

B bileşigine ait ¹³C-NMR spektrumunda indol halkasına bağlı CH₃ karbonu 13.43 ppm'de; metoksi karbonu 55.34'de ppm'de; metilen karbonu 19.89 ppm'de; indol halkasına ait karbonlar 111.11-150.46 ppm'de; fenil karbonları 129.01-137.65 ppm'de; karbonil grubuna ait karbon 165.96 ppm'de; triazol halkasında C₅ karbonu 155.43 ppm'de, C=S karbonu ise 167.88 ppm'de gözlemlenmiştir.

1-8 bileşiklerinde ortak olarak görülen metil karbonları 13.34-13.53 ppm'de; metoksi karbonları 55.16-55.35 ppm'de; indol ile triazol halkası arası metilen karbonu 18.49-19.58 ppm'de; triazolotiyadiazin halkasının 7 numaralı konumundaki metilen karbonu 22.66-23.08 ppm'de; indol halkasına ait karbonlar 101.85-154.81 ppm'de; fenil karbonları 127.31-142.10 ppm'de; triazolotiyadiazin halkasında C₃ ve C_{8a} karbonları 152.85-155.97 ppm'de, C₆ karbonu 165.67-167.86 ppm'de; karbonil grubuna ait karbon 167.87-168.52 ppm'de gözlenmektedir.

3 bileşiginde siyano karbonu 118.19 ppm'de gözlemlenmiştir.

7 bileşiginde metilsülfonil karbonu 43.26 ppm'de gözlemlenmiştir.

8 bileşiginde 4-metilfenil karbonu 20.97 ppm'de gözlemlenmiştir.

Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

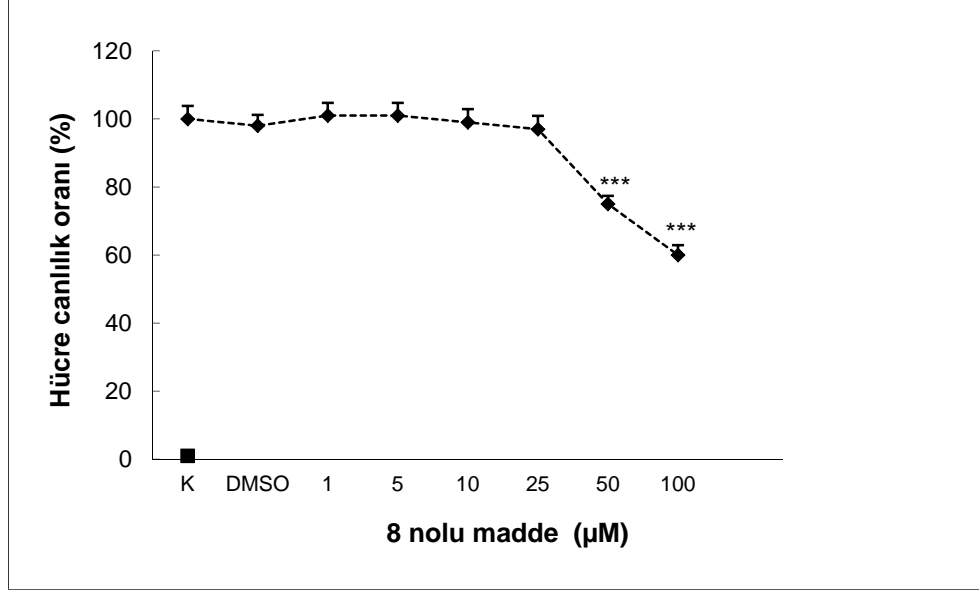
Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, ESI yöntemi ile alınmış ve oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır.

1, 2, 4, 7 ve 8 nolu bileşiklerin kütle spektrumlarında M⁺ piki; **B** maddesi ve 3 nolu bileşigin kütle spektrumlarında M⁺+1 gözlemlenmiştir.

Klor sübtitüenti taşıyan 5 nolu bileşigin spektrumunda M⁺ ve M⁺+2 pikleri; brom sübtitüenti taşıyan 6 nolu bileşigin spektrumunda M⁺, M⁺+1 ve M⁺+2 pikleri saptanmıştır.

MTT Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bileşiklerin hücre canlılığı üzerine olan etkileri MTT yöntemiyle belirlenmiştir. 24 saat süre ile uygulanan bileşiklerden sadece **8** nolu madde T98 hücrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde ölüme yol açmıştır. 50 µM dozdaki öldürme oranı % 25 iken, 100 µM dozda bu oran % 40'lara çıkmıştır (**Şekil 106**).



Kontrol Grubuna göre ***: $p < 0.001$

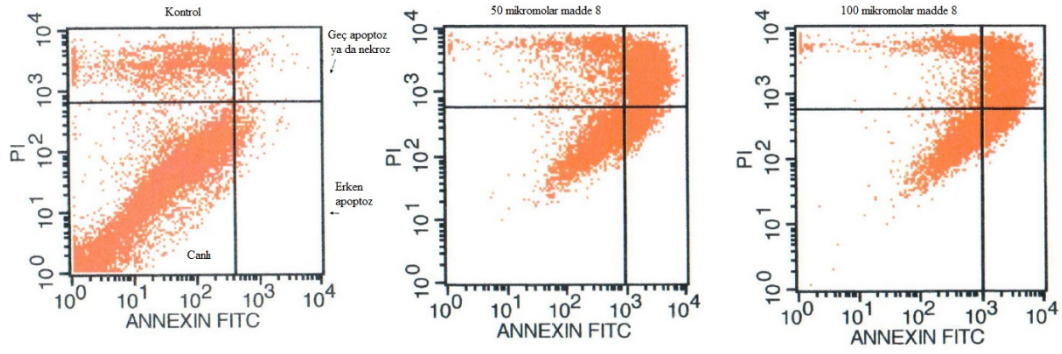
Şekil 106. 8 Nolu Maddenin 1, 5, 10, 25, 50 ve 100 µM Dozlarının 24 saat Uygulamasının T98 Hücre Canlılığı üzerindeki Etkisi

Apoptoz üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

T98 İnsan glioma hücrelerinde **8** nolu bileşiğin 24 saat 50 µM uygulanmasından sonra kontrole göre erken apoptoz oranının **Çizelge 4**'de gösterildiği gibi % 11 değerine ulaştığı; 100 µM dozunda ise % 12 değerine çıktığı görülmektedir. Geç apoptoz değerleri de sırasıyla kontrol grubuna göre % 38 ve % 47 değerlerine çıkmaktadır. Toplam ölüm oranları ise kontrol, 50 ve 100 µM dozlar için sırasıyla % 3.8, 49 ve 58'dir.

Çizelge 4. 8 Nolu Madde ile 24 saat Muamele Edilen T98 Glioma Hücrelerinde Apoptoz Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

T98 Hücre yüzdesi	Kontrol	50 µM Madde 8	100 µM Madde 8
Canlı	95 ± 5.6	39 ± 1.3	31 ± 3.3
Erken apoptotik	1.1 ± 0.3	11 ± 1.4	12 ± 2.6
Geç apoptotik ya da nekrotik	2.7 ± 1.4	38 ± 1.3	47 ± 2.9
Toplam ölüm oranı	3.8	49	58

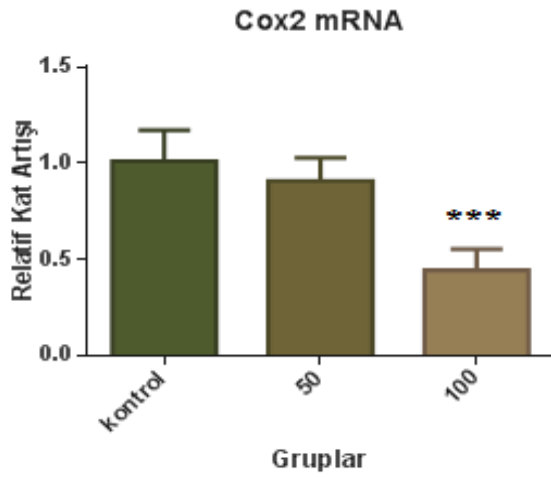


Şekil 107. 8 Nolu Maddenin T98 Glioma Hücrelerine 24 saat Uygulanması Sonrasında Akım Sitometrisi ile Elde Edilen Apoptoz Sonuçlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

RT-PCR Ölçüm Sonuçları

COX-2 mRNA Ölçümü

100 µM 8 nolu madde, COX-2 mRNA düzeyini gerek kontrole gerekse 50 µM gruba göre anlamlı ölçüde azaltmıştır.

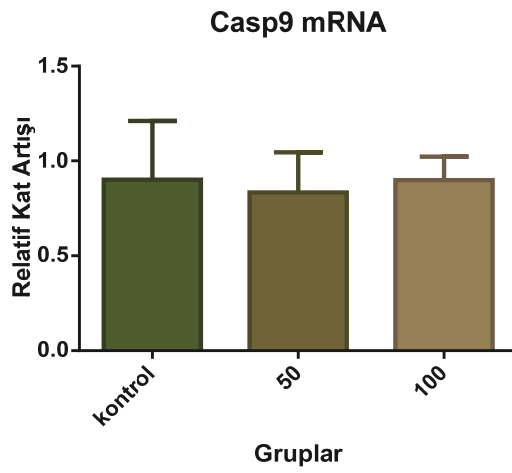
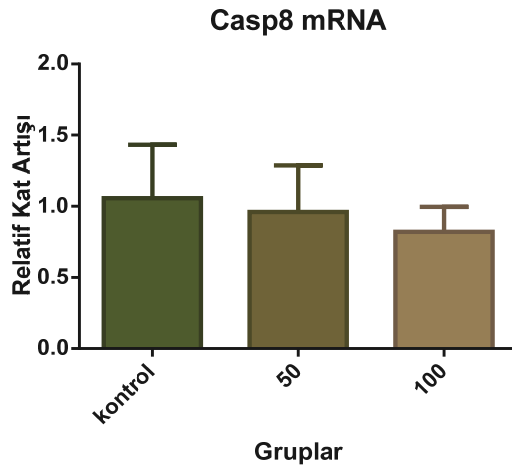
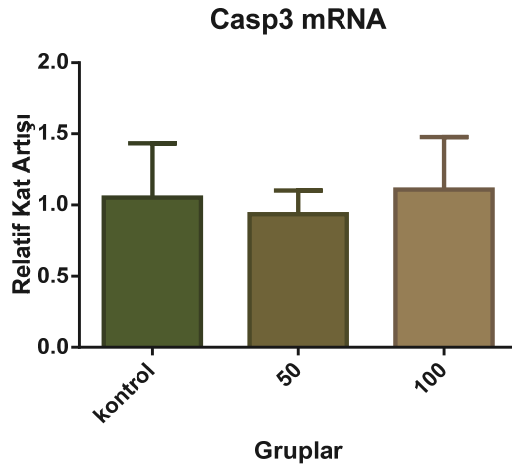


***: $p < 0.001$

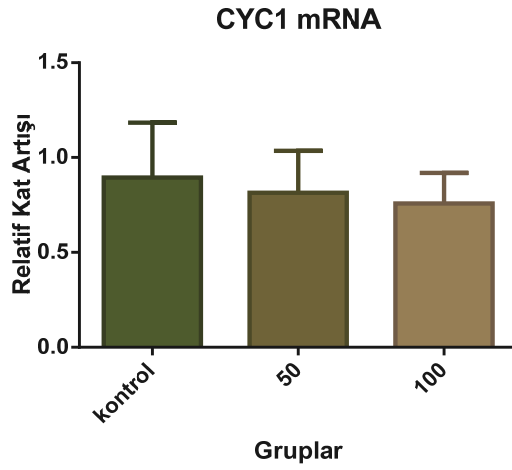
Şekil 108. 8 Nolu Maddenin 50 ve 100 µM Dozlarının COX-2 mRNA Düzeyine Etkisi

Kaspaz 3, 8, 9 ve Sitokrom c mRNA Ölçümleri

8 nolu maddenin 50 ve 100 µM dozlarının 24 saat uygulanması sonucunda yapılan RT-PCR ölçümlerinde, Kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c mRNA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 109. 8 Nolu Maddenin 50 ve 100 μ M Dozlarının Kaspaz 3, 8 ve 9 mRNA Düzeylerine Etkisi



Şekil 110. 8 Nolu Maddenin 50 ve 100 μ M Dozlarının Sitokrom c mRNA Düzeylerine Etkisi

RT-PCR Sonuçlarının Değerlendirilmesi

RT-PCR çalışmaları, sadece 8 nolu madde için gerçekleştirilmiştir. Madde 8, 24 saat uygulandıktan sonra hücrelerde sadece COX-2 düzeyinde anlamlı bir azalmaya neden olurken, Kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, indometazin analogu yeni triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin T98 insan glioma hücre dizisine karşı sitotoksik etkileri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. Ayrıca en etkili bileşiğin apoptoza olası etkisi akım sitometrisi ile; COX-2, kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c mRNA relatif miktar ölçümleri RT-PCR yöntemi ile yapılmıştır.

3-[5-Metoksi-2-metil-1-(4-klorobenzoil)-1*H*-indol-3-il)metil]-6-(4-metilfenil)-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin (**8**) bileşiğinin 50 ve 100 µM dozlarında doza bağlı olarak hücre yaşam oranlarını anlamlı ölçüde azalttığı MTT yöntemi ile tespit edilmiştir. **8** nolu bileşiğin aynı dozlarında ölçülen apoptoz uyarma yüzdeleri ise kontrole göre (%5) sırasıyla 50 µM doz için % 11 ve 100 µM için % 12 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan RT-PCR analizlerinde, **8** nolu bileşiğin kontrol grubuna göre COX-2 mRNA miktarını anlamlı ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. RT-PCR yöntemi ile diğer parametreler (Kaspaz 3, 8, 9 ve sitokrom c) incelendiğinde, hücrelerde meydana gelen ölümün kaspazlar üzerinden olmadığı saptanmıştır.

Bu çalışma, **8** nolu maddenin COX-2 yolağını baskılayarak doza bağımlı antikanser etki gösterdiğini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak, daha sonra yapılacak çalışmalarda, **8** nolu maddenin endoplazmik retikulum aracılı apoptoza neden olup olmadığı ve farklı hücre dizilerine karşı antikanser etkileri araştırılabilir. Farklı fenaçil bromür türevleri kullanılarak triazolotiyadiazin halkasının altıncı konumunda, *o*- veya *m*-süstitüe fenil halkası taşıyan türevler sentezlenerek antikanser etkileri karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR

Abdel-Rahman, H., Hussein, M.M.A., Synthesis of β -Hydroxypropanoic acid derivatives as potential anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial agents, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 339, 378-387 (2006).

Abdel-Wahab, B.F., Althagafi, I., Recent progress in the synthetic routes to triazolothiadiazines, Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 189, 1433-1454 (2014).

Abele, E., Abele, R., Dzenitis, O., Lukevics, E., Indole and isatin oximes: Synthesis, reactions and biological activity, Chem. Heterocycl. Compd., 39(1), 3-35 (2003).

Abuo-Rahma, G.E.-D.A.A., Abdel-Aziz, M., Farag, N.A., Kaoud, T.S., Novel 1-[4-(Aminosulfonyl)phenyl]-1*H*-1,2,4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: Design, synthesis, molecular docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies, Eur. J. Med. Chem., 83, 398-408 (2014).

Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P., Khurana, J.M., Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 46, 4089-4099 (2011).

Ahmad, A., Varshney, H., Rauf, A., Sherwani, A., Owais, M., Synthesis and anticancer activity of long chain substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thione, 1,2,4-triazol-3-thione and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazine derivatives, Arabian J. Chem., (2014) DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.01.015.

Aktay, G., Tozkoparan, B., Ertan, M., Investigation of antioxidant properties of some 6-(α -aminobenzyl)thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5-ol compounds, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 24(3), 898-902 (2009).

Alafeefy, A.M., Abdel-Aziz, H.A., Vullo, D., Al-Tamimi, A.M.S., Awaad, A.S., Mohamed, M.A., Capasso, C., Supuran, C.T., Inhibition of human carbonic anhydrase isozymes I, II, IX and XII with a new series of sulfonamides incorporating aroylhydrazone-, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazinyl- or 2-(cyanophenylmethylene)-1,3,4-thiadiazol-3(2*H*)-yl moieties, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 30(1), 52-56 (2015).

Alagarsamy, V., Sharma, H.K., Parthiban, P., Singh, J.C., Murugan, S.T., Solomon, V.R., 4-(3-Methoxyphenyl)-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones: new class of H₁-antihistaminic agents, Pharmazie, 64(1), 5-9 (2009).

Almajan, G.L., Barbuceanu, S.F., Almajan, E.R., Draghici, C., Saramet, G., Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole *Mannich* bases carrying diphenylsulfone moieties, Eur. J. Med. Chem., 44(7), 3083-3089 (2009).

Almeida, C.A., Barry, S.A., Cancer: Basic Science and Clinical Aspects, Wiley-Blackwell, New Jersey, 2-3, 2010.

Al-Omar, M.A., Al-Abdullah, E.S., Shehata, I.A., Habib, E.E., Ibrahim, T.M., El-Emam, A.A., Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of novel 5-(1-adamantyl)-4-arylideneamino-3-mercapto-1,2,4-triazoles and related derivatives, Molecules, 15, 2526-2550 (2010).

Al-Soud, Y.A., Al-Masoudi, N.A., Loddo, R., La Colla, P., *In-vitro* anti-HIV and antitumor activity of new 3,6-disubstituted [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and thiadiazine analogues, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 341, 365-369 (2008).

Al-Soud, Y.A., Al-Masoudi, N.A., Ferwanah, Ael-R., Synthesis and properties of new substituted 1,2,4-triazoles: Potential antitumor agents, Bioorg. Med. Chem., 11, 1701-1708 (2003).

Altıntop, M.D., Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009).

Altıntop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., İşcan, G., Akalın, G., Yıldırım, Ş., Synthesis and anticandidal activity of new triazolothiadiazine derivatives, Eur. J. Med. Chem., 46(11), 5562-5666 (2011).

Amir, M., Kumar, H., Javed, S.A., Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives of naproxen, Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 4504-4508 (2007).

Arber, N., Cyclooxygenase-2 inhibitors in colorectal cancer prevention: Point, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 17(8), 1852-1857 (2008).

Avendano, C., Menendez, J.C., Medicinal chemistry of anticancer drugs, Elsevier, Linacre House, Jordan Hill, Oxford, 73-74, 2008.

Aytaç, S.P., Bazı yeni 3,6-disubstitüe-7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazin bileşiklerinin sentezi ve analjezik-antiinflamatuvar etkileri üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2008).

Aytaç, S.P., Tozkoparan, B., Kaynak, F.B., Aktay, G., Göktas, Ö., Ünüvar, S., Synthesis of 3,6-disubstituted 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds, Eur. J. Med. Chem., 44, 4528-4538 (2009).

Bansal, R.K., Heterocyclic Chemistry, New Age International (P) Limited, New Delhi, 52-59, 1999.

Battaglia, S., Boldrini, E., Settimo, F.D., Dondio, G., Motta, C.L., Marini, A.M., Primofiore, G., Indole amide derivatives: synthesis, structure-activity relationships and molecular modelling studies of a new series of histamine H₁-receptor antagonists, Eur. J. Med. Chem., 34(2), 93-105 (1999).

Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay Karaoglu, S., Demirbas, N., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their *Mannich* and *Schiff* bases and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44, 1057-1066 (2009).

Bertagnolli, M.M., Chemoprevention of colorectal cancer with cyclooxygenase-2 inhibitors: two steps forward, one step back, Lancet Oncol., 8, 439-443 (2007).

Beyer, H., Kroeger, C.F., Busse, G., 1,2,4 Triazoles. I. The reaction of thiocarbohydrazide and thiosemicarbazide with aliphatic carbonic acids and their derivatives, Justus Liebigs Ann., 637, 135-145 (1960).

- Bhambi, D., Salvi, V.K., Jat, J.L., Ojha, S., Talesara, G.L., Synthesis and antimicrobial activity of some new indole containing isoxazolines and phthalimidoxy derivatives of thiazolidinone and thiohydantoin, *J. Sulfur Chem.*, 28(2), 155-163 (2007).
- Bhat, K.S., Poojary, B., Prasad, D.J., Naik, P., Shivarama Holla, B., Synthesis and antitumoral activity studies of some new fused 1,2,4-triazole derivatives carrying 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 5066-5070 (2009).
- Biswal, S., Sahoo, U., Sethy, S.H.K., Kumar, S., Banerjee, M., Indole: The molecule of diverse biological activities, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 5(1), 1-6 (2012).
- Blanke, C., Role of COX-2 inhibitors in cancer therapy, *Cancer Invest.*, 22(2), 271-282 (2004).
- Borowitz, I.J., Parnes, H., Kinetics and mechanism of the reaction of triphenylphosphine with α -haloacetophenones, *J. Org. Chem.*, 32(11), 3560-3564 (1967).
- Campbell, J.A., Bordunov, V., Broka, C.A., Dankwardt, J., Hendricks, R.T., Kress, J.M., Walker, K.A.M., Wang, J.H., Preparation of 3-arylmethylindoles as selective COX-2 inhibitors, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3793-3796 (2004).
- Canas-Rodriguez, A., Leeming, P.R., *N*-Phenyl-2-indolinones and *N*-phenylindolines - New class of antidepressant agents, *J. Med. Chem.*, 15(7), 762-770 (1972).
- Carling, R.W., Moore, K.W., Street, L.J., Wild, D., Isted, C., Leeson, P.D., Thomas, S., O'Connor, D., McKernan, R.M., Quirk, K., Cook, S.M., Atack, J.R., Wafford, K.A., Thompson, S.A., Dawson, G.R., Ferris, P., Castro, J.L., 3-Phenyl-6-(2-pyridyl)methoxy-1,2,4-triazolo[3,4-*a*]phthalazines and analogues: high-affinity gamma-aminobutyric acid-A benzodiazepine receptor ligands with alpha 2, alpha 3, and alpha 5-subtype binding selectivity over alpha 1, *J. Med. Chem.*, 47, 1807-1822 (2004).
- Chandrasekharan, N.V., Dai, H., Roos, K.L., Evanson, N.K., Tomsik, J., Elton, T.S., Simmons, D.L., COX-3, A cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 99(21), 13926-13931 (2002).
- Chavan, R.S., More, H.N., Bhosale, A.V., Synthesis and evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of a novel series of 3-(4,5-dihydropyrazolyl)-indoles, *Int. J. Pharm. Biomed. Res.*, 1(4), 135-143 (2010).
- Chennamaneni S., Zhong, B., Lama, R., Su, B., COX inhibitors Indomethacin and sulindac derivatives as antiproliferative agents: Synthesis, biological evaluation, and mechanism investigation, *Eur. J. Med. Chem.*, 56, 17-29 (2012).
- Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Lobo, P.L., Condensed bridge head nitrogen heterocyclic compounds: Facile synthesis, characterization and bioactivity studies of some substituted-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *J. Appl. Chem.*, 2 (5), 1080-1101 (2013).

Chorawala, M.R., Oza, P.M., Shah, G.B., Mechanisms of anticancer drugs resistance: An overview, *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 4(1), 1-9 (2012).

Chu, L., Lo, J.-L., Yang, Y.-T., Cheng, K., Smith, R.G., Fisher, M.H., Wyvratt, M.J., Goulet, M.T., SAR studies of novel 5-substituted 2-arylindoles as nonpeptidyl GnRH receptor antagonists, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11, 515-517 (2001).

Cihan-Üstündağ, G., Şimşek, B., İlhan, E., Çapan, G., Synthesis, characterization, antimycobacterial and anticancer evaluation of new 1,2,4-triazole derivatives, *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 290-296 (2014).

Clària, J., Cyclooxygenase-2 Biology, *Curr. Pharm. Des.*, 9(27), 2177-2190 (2003).

Cloughesy, T.F., Filka, E., Nelson, G., Kabbinavar, F., Friedman, H., Miller, L.L., Elfring, G.L., Irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen, *Am. J. Clin. Oncol.*, 25(2), 204-208 (2002).

Colanceska-Ragenovic, K., Dimova, V., Kakurinov, V., Molnar, D.G., Buzarovska, A., Synthesis, antibacterial and antifungal activity of 4-substituted-5-aryl-1,2,4-triazoles, *Molecules*, 6, 815-824 (2001).

Cowper, R.M., Davidson, L.H., 2-Bromoacetophenone, *Org. Synth.*, 19, 24-26 (1939).

Cruz-López, O., Diaz-Mochón, J.J., Campos, J.M., Entrena, A., Núñez, M.T., Labeaga, L., Orjales, A., Gallo, M.A., Espinosa, A., Design, syntheses, biological evaluation, and docking studies of 2-substituted 5-methylsulfonyl-1-phenyl-1*H*-indoles: Potent and selective *in vitro* cyclooxygenase-2 inhibitors, *ChemMedChem.*, 2(1), 88-100 (2007).

Çıkla-Süzgün, P., Kaushik-Basu, N., Basu, A., Arora, P., Talele, T.T., Durmaz, I., Çetin-Atalay, R., Küçükgülzel, Ş.G., Anti-cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1,2,4-triazoles, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, (2015) DOI: 10.3109/14756366.2014.971780.

Dandia, A., Gupta, S.L., Sudheer Quraishi M.A., Microwave assisted economic synthesis of 4-amino-3-alkyl-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as green corrosion inhibitors for copper in hydrochloric acid, *J. Mater. Environ. Sci.*, 3(5), 993-1000 (2012).

De La Rosa, M., Kim, H.W., Gunic, E., Jenket, C., Boyle, U., Koh, YH., Korboukh, I., Allan, M., Zhang, W., Chen, H., Xu, W., Nilar, S., Yao, N., Hamatake, R., Lang, S.A., Hong, Z., Zhang, Z., Girardet, J.L., Trisubstituted triazoles as potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(17), 4444-4449 (2006).

Demirayak, S., Benkli, K., Guven, K., Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted imidazole-1-yl or benzimidazol-1-yl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 35(11), 1037-1040 (2000).

Demirbas, N., Karaoğlu, S.A., Demirbas, A., Çelik, E., Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *Arkivoc*, i, 75-91 (2005).

Deohate, P.P., Synthesis, structural study and biological activity of bridgehead nitrogen containing triazolo-thiadiazine derivatives, *Chem. Sci. Trans.*, 2(2), 556-560 (2013).

Devi, K., Shashikala, Ramaiah, M., Vanita, G.K., Veena, K., Vaidya, V.P., Synthesis and analgesic activity of triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines encompassing 3-nitronaphtho[2,1-*b*]furan, *J. Chem. Pharm. Res.*, 3, 445-451 (2011).

Duran, A., Dogan, H.N., Rollas, S., Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5*H*-1,2,4-triazoline-5-thiones, *Il Farmaco*, 57, 559-564 (2002).

Düğü, E., Unver, Y., Unlüer, D., Sancak, K., Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class, *Molecules*, 19, 2199-2212 (2014).

Ebdrup, S., Sorensen, L.G., Olsen, O.H., Jacobsen, P., Synthesis and structure-activity relationship for a novel class of potent and selective carbamoyl-triazole based inhibitors of hormone sensitive lipase, *J. Med. Chem.*, 47(2), 400-410 (2004).

Eicher, T., Hauptmann, S., The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, syntheses and applications, 2nd Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 155-158/208-212 (2003).

El Ashry, El.S.H., El Tamany, El.S.H., El Fattah, M.D., Boraie, A.T., Abd El-Nabi, H.M., Regioselective synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of *S*-glycosides and *S,N*-diglycosides of 1,2-dihydro-5-(1*H*-indol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thione, *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 106-113 (2013).

El-Hawash, S.A.M., Habib, N.S., Kassem, M.A., Synthesis of some new quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-quinoxalines for evaluation of *in vitro* antitumor and antimicrobial activities, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 564-571 (2006).

El-Moghazy, S.M., Barsoum, F.F., Abdel-Rahman, H.M., Marzouk, A.A., Synthesis and anti-inflammatory activity of some pyrazole derivatives, *Med. Chem.Res.*, 21, 1722-1733 (2012).

El Sadek, M.M., Abd E-Dayem, N.S., Hassan, S.Y., Mostafa, M.A., Yacout, G.A., Antioxidant and antitumor activities of new synthesized aromatic *C*-nucleoside derivatives, *Molecules*, 19, 5163-5190 (2014).

El-Sayed, W.A., Flefel, E.M., Morsy, E.M.H., Anticancer and antimicrobial activities of some synthesized pyrazole and triazole derivatives, *Pharm. Chem.*, 4, 23-32 (2012).

El Shehry, M.F., Abu-Hashem, A.A., El-Telbani, E.M., Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(5), 1906-1911 (2010).

- Emami, S., Foroumadi, A., Synthesis of 4-(4-methyl sulphonylphenyl)-3-phenyl-2(3*H*)-thiazolethione derivatives as new potential COX-2 inhibitors, *Chinese J. Chem.*, 24(6), 791-794 (2006).
- Estevão, M.S., Carvalho, L.C.R., Freitas, M., Gomes, A., Viegas, A., Manso, J., Erhardt, S., Fernandes, E., Cabrita, E.J., Marques, M.M.B., Indole based cyclooxygenase inhibitors: Synthesis, biological evaluation, docking and NMR screening, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 823-833 (2012).
- Falco, J.L., Pique, M., Gonzalez, M., Buirra, I., Mendez, E., Terencio, J., Perez, C., Princep, M., Palomer, A., Guglietta, A., Synthesis, pharmacology and molecular modeling of *N*-substituted 2-phenyl-indoles and benzimidazoles as potent GABA(A) agonists, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(8), 985-990 (2006).
- Fioravanti, R., Bolasco, A., Manna, F., Rossi, F., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., Cirilli, R., Synthesis and biological evaluation of *N*-substituted-3,5-diphenyl-2-pyrazoline derivatives as cyclooxygenase (COX-2) inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 6135-6138 (2010).
- Franklin, T.N., Freire-de-Lima, L., de Nazareth Sá Diniz, J., Previato, J.O., Castro, R.N., Mendonça-Previato, L., de Lima, M.E., Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine, *Molecules*, 18, 6366-6382 (2013).
- Friedman, J.F., Mital, P., Kanzaria, H.K., Olds, G.R., Kurtis, J.D., Schistosomiasis and pregnancy, *Trends Parasitol.*, 23, 159-164 (2007).
- Gaikwad, N.D., Patil, S.V., Bobade, V.D., Hybrids of ravuconazole: Synthesis and biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 295-302 (2012).
- Garcia, L.C., Martinez, R. Synthesis and in vitro cytotoxic activity of pyrrolo[2,3-*e*]indole derivatives and a dihydro benzoindole analogue, *Eur. J. Med. Chem.*, 37(3), 261-266 (2002).
- Goss, P.E., Pre-clinical and clinical review of vorozole, a new third generation aromatase inhibitor, *Breast Cancer Res. Treat.*, 49, 59-65 (1998).
- Goyal, P., Bhandari, A., Rana, A.C., Synthesis of some 3-substituted-4*H*-1,2,4-triazole derivatives with potent anti-inflammatory activity, *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 3(3), 244-246 (2010).
- Gupta, A.K., Gupta, R.A., Soni, L.K., Kaskhedikar, S.G., Exploration of physicochemical properties and modelling studies of 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indole analogs as cyclooxygenase-2 inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1297-1303 (2008).
- Gupta, A.K., Prachand, S., Patel, A., Jain, S., Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity, *Int. J. Pharm. Life Sci.*, 3, 1848-1857 (2012).
- Gülerman, N.N., Doğan, H.N., Rollas, S., Johansson, C., Çelik, C., Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3-thiones and their antimicrobial activities, *Il Farmaco*, 56, 953-958 (2001).

Güzeldemirci, N.U., Küçükbasmaci, O., Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 63-68 (2010).

Hanif, M., Saleem, M., Hussain, M.T., Rama, N.H., Zaib, S., Aslam, M.A.M., Jones, P.G., Iqbal, J., Synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]1,3,4-thiadiazole derivatives, *J. Braz. Chem. Soc.*, 23, 854-860 (2012).

Hassan, G.S., El-Messery, S.M., Al-Omary, F.A., Al-Rashood, S.T., Shabayek, M.I., Abulfadl, Y.S., Habib, El-SE., El-Hallouty, S.M., Fayad, W., Mohamed, K.M., El-Menshawi, B.S., El-Subbagh, H.I., Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study, *Eur. J. Med. Chem.*, 66, 135-145 (2013).

Hasuoka, A., Nakayama, Y., Adachi, M., Kamiguchi, H., Kamiyama, K., Development of a stereoselective practical synthetic route to indolmycin, a candidate anti-*H. pylori* agent, *Chem. Pharm. Bull.*, 49(12), 1604-1608 (2001).

Haubrich, D.R., Ward, S.J., Baizman, E., Bell, M.R., Bradford, J., Ferrari, R., Miller, M., Perrone, M., Pierson, A.K., Saelens, J.K., Luttinger, D., Pharmacology of pravadoline: A new analgesic agent, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 255, 511-522 (1990).

Hoggarth, E., 2-Benzoyldithiocarbamic acid and related compounds, *J. Chem. Soc.*, 4811-4817 (1952).

Hong, B.C., Jiang, Y., Chang, Y., Lee, S.J., Synthesis and cytotoxicity studies of cyclohepta[*b*]indoles, benzo[6,7]cyclohepta[1,2-*b*]indoles, indeno[1,2-*b*]indoles, and benzo[*a*]carbazoles, *Chin. Chem. Soc.*, 53, 647-662 (2006).

Howe L.R., Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer, *Breast Cancer Res.*, 9(4), 210-219 (2007).

Hu, W., Guo, Z., Chu, F., Bai, A., Yi, X., Cheng, G., Li, J., Synthesis and biological evaluation of substituted 2-sulfonyl-phenyl-3-phenyl-indoles: A new series of selective COX-2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 1153-1160 (2003).

Hu, W., Guo, Z., Yi, X., Guo, C., Chua, F., Cheng, G., Discovery of 2-phenyl-3-sulfonylphenyl-indole derivatives as a new class of selective COX-2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 11, 5539-5544 (2003).

Hui, X.P., Zhang, L.M., Zhang, Z.Y., Wang, Q., Wang, F., Synthesis and antibacterial activity of *s*-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines and *s*-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles of 5-methylisoxazole, *J. Chin. Chem. Soc.*, 47, 535-539 (2000).

Hurdle, J.G., O'Neill, A.J., Chopra, I., Anti-staphylococcal activity of indolmycin, a potential topical agent for control of staphylococcal infections, *J. Antimicrob. Chemother.*, 54, 549-552 (2004).

Husain, A., Rashid, M., Shaharyar, M., Siddiqui, A.A., Mishra, R., Benzimidazole clubbed with triazolo-thiadiazoles and triazolo-thiadiazines: New anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 785-798 (2013).

Huse, J.T., Holland, E.C., Targeting brain cancer: Advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma, *Nat. Rev. Cancer*, 10, 319-331 (2010).

Ibrahim, D.A., Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2776-2781 (2009).

Invidiata, F.P., Furnò, G., Lampronti, I., Simoni, D., 1,2,4-triazoles, improved synthesis of 5-substituted 4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazoles and a facile route to 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 34, 1255-1258 (1997).

Isloor, A.M., Kalluraya, B., Shetty, P., Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological studies of some new *Mannich* bases derived from 1,2,4-triazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(9), 3784-3787 (2009).

Joanna, L., Talarek, S., Orzelska, J., Fidecka, S., Wujec, M., Plech, T., The antinociceptive effect of 4-substituted derivatives of 5-(4-chlorophenyl)-2-(morpholin-4-ylmethyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione in mice, *Naunyn. Schmiedeb. Arch. Pharmacol.*, 387, 367-375 (2014).

Joki, T., Heese, O., Nikas, D.C., Bello, L., Zhang, J., Kraeft, S.K., Seyfried, N.T., Abe, T., Chen, L.B., Carroll, R.S., Black, P.M., Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and *in vitro* inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398¹, *Cancer Res.*, 60, 4926-4931 (2000).

Joshi, S.S., Karnik, A.V., Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of 4-amino-3-mercapto-5-substituted-1,2,4-triazoles, *Ind. J. Chem.*, 45B, 1057-1059 (2006).

Takefuda, A., Suzuki, T., Tobe, T., Tsukada, J., Tahara, A., Sakamoto, S., Tsukamoto, S., Synthesis and pharmacological evaluation of 5-(4-biphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as a novel class of selective antagonists for the human vasopressin V(1A) receptor, *J. Med. Chem.*, 45, 2589-2598 (2002).

Kalgutkar, A.S., Marnett, A.B., Crews, B.C., Rimmel, R.P., Marnett, L.J., Ester and amide derivatives of the nonsteroidal antiinflammatory drug, indomethacin, as selective cyclooxygenase-2 inhibitors, *J. Med. Chem.*, 43, 2860-2870 (2000).

Kalgutkar, A.S., Crews, B.C., Saleh, S., Prudhomme, D., Marnett, L.J., Indolyl esters and amides related to indomethacin are selective COX-2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 6810-6822 (2005).

Kamel, M.M., Megally Abdo, N.Y., Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 86, 75-80 (2014).

Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Chevallet, P., Synthesis and antituberculosis activity of new 3-alkylsulfanyl-1,2,4-triazole derivatives, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 20(2), 179-182 (2005).

Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 155-159 (2008).

Karabasanagouda, T., Adhikari, A.V., Shetty, N.S., Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines carrying thioalkyl and sulphonyl phenoxy moieties, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 521-529 (2007).

Karakurt, A., Aytemir, M.D., Stables, J.P., Ozalp, M., Betul Kaynak, F., Ozbey, S., Dalkara, S., Synthesis of some oxime ether derivatives of 1-(2-naphthyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl)ethanone and their anticonvulsant and antimicrobial activities, *Arch. Pharm.*, 339(9), 513-520 (2006).

Karali, N., Gursoy, A., Kandemirli, F., Shvets, N., Kaynak, F.B., Ozbey, S., Kovalishyn, V., Dimoglo, A., Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1*H*-indole-2,3-dione derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(17), 5888-5904 (2007).

Karegoudar, P., Prasad, D.J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Shivarama Holla, B., Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 808-815 (2008).

Karthikeyan, M.S., Shivarama Holla, B., Kumari, N.S., Synthesis and antimicrobial studies of novel dichlorofluorophenyl containing aminotriazolothiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 309-314 (2008).

Karthikeyan, M.S., Synthesis, analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing thiazolotriazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(2), 827-833 (2009).

Kaufmann, D., Pojarová, M., Vogel, S., Liebl, R., Gastpar, R., Gross, D., Nishino, T., Pfaller, T., von Angerer, E., Antimitotic activities of 2-phenylindole-3-carbaldehydes in human breast cancer cells, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 5122-5136 (2007).

Kaur, J., Bhardwaj, A., Huang, Z., Knaus, E.E., *N*-1 and *C*-3 substituted indole *Schiff* bases as selective COX-2 inhibitors: Synthesis and biological evaluation, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 2154-2159 (2012).

Kaushik, N.K., Kaushik, N., Attri, P., Kumar, N., Kim, C.H., Verma, K.A., Choi, E.H., Biomedical importance of indoles, *Molecules*, 18, 6620-6662 (2013).

Khan, I., Ali, S., Hameed, S., Rama, N.H., Hussain, M.T., Wadood, A., Uddin, R., Ul-Haq, Z., Khan, A., Ali, S., Choudhary, M.I., Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5200-5207 (2010).

Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N., Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines- biologically attractive scaffolds, *Eur. J. Med. Chem.*, 63, 854-868 (2013).

Khan, I., Ibrar, A., Zaib, S., Ahmad, S., Furtmann, N., Hameed, S., Simpson, J., Bajorath, J., Iqbal, J., Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 6163-6173 (2014).

- Khan, I., Zaib, S., Ibrar, A., Hasan Rama, N., Simpson, J., Iqbal, J., Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 78, 167-177 (2014).
- Khanum, S.A., Shashikanth, S., Umesha, S., Kavitha, R., Synthesis and antimicrobial study of novel heterocyclic compounds from hydroxybenzophenones, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 1156-1162 (2005).
- Kharb, R., Sharma, P.C., Yar, M.S., Pharmacological significance of triazole scaffold, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 26(1), 1-21 (2011).
- Kirschberg, T.A., Balakrishnan, M., Huang, W., Hluhanich, R., Kutty, N., Licican, A.C., McColl, D.J., Squires, N.H., Lansdon, E.B., Triazole derivatives as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase—Structure–activity relationships and crystallographic analysis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1131-1134 (2008).
- Koçyigit-Kaymakçioğlu, B., Çelen, A.Ö., Tabanca, N., Ali, A., Khan, S.I., Khan, I.A., Wedge, D.E., Synthesis and biological activity of substituted urea and thiourea derivatives containing 1,2,4-triazole moieties, *Molecules*, 18, 3562-3576 (2013).
- Koparir, M., Orek, C., Parlak, A.E., Söylemez, A., Koparir, P., Karatepe, M., Dastan, S.D., Synthesis and biological activities of some novel aminomethyl derivatives of 4-substituted-5-(2-thienyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, *Eur. J. Med. Chem.*, 63, 340-346 (2013).
- Koparı, M., Synthesis and biological activities of some new *Mannich* bases of 5,5,0-butane-1,4-diylbis[4-ethyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, *Chem. Sci. Trans.*, 2, 701-710 (2013).
- Kröhnke, F., Theory and practice of the halogenations of active methyl and methylene groups, *Chem. Ber.*, 69B, 921-935 (1936).
- Kumar, H., Javed, S.A., Khan, S.A., 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: synthesis and preliminary evaluation of biological properties, *Eur. J. Med. Chem.*, 43(12), 2688-2698 (2008).
- Kuş, G., Likofelonun glia hücreleri üzerindeki olası etkileri, Doktora Tezi, Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2011).
- Küçükgül, İ., Tatar, E., Küçükgül, Ş.G., Rollas, S., De Clercq, E., Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 381-392 (2008).
- Küçükgül, Ş.G., Çıkla-Süzgün, P., Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones, *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 830-870 (2015).
- Labanauskas, L., Udrenaite, E., Gaidelis, P., Brukštus, A., Synthesis of 5-(2,3- and 4-methoxyphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity, *Il Farmaco*, 59, 255-259 (2004).

- Lal, S., Snape, T.J., 2-Arylindoles: A privileged molecular scaffold with potent, broad-ranging pharmacological activity, *Curr. Med. Chem.*, 19, 4828-4837 (2012).
- Leboho, T.C., Michael, J.P., van Otterlo, W.A., van Vuuren, S.F., de Koning, C.B., The synthesis of 2- and 3-aryl indoles and 1,3,4,5-tetrahydropyrano[4,3-b]indoles and their antibacterial and antifungal activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4948-4951 (2009).
- Lee, S., Yi, K.Y., Kim, S.K., Suh, J., Kim, N.J., Yoo, S.E., Lee, B.H., Sao, H.W., Kim, S.O., Lim, H., Cardioselective anti-ischemic ATP-sensitive potassium channel (K_{ATP}) openers: benzopyranyl indoline and indole analogues, *Eur. J. Med. Chem.*, 38(5), 459-471 (2003).
- Leneva, I.A., Russell, R.J., Boriskin, Y.S., Hay, A.J., Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol, *Antiviral Res.*, 81, 132-140 (2009).
- Li, J.J., Name reactions in heterocyclic chemistry, Wiley-Sons, New Jersey, 154-156, 2005.
- Li, Y.Y., Wu, H.S., Tang, L., Feng, C.R., Yu, J.H., Li, Y., Yang, Y.S., Yang, B., He, Q.J., The potential insulin sensitizing and glucose lowering effects of a novel indole derivative *in vitro* and *in vivo*, *Pharmacol. Res.*, 56(4), 335-343 (2007).
- Li, Z., Gu, Z., Yin, K., Zhang, R., Deng, Q., Xiang, J., Synthesis of substituted-phenyl-1,2,4-triazol-3-thione analogues with modified D-glucopyranosyl residues and their antiproliferative activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 4716-4720 (2009).
- Liggett, J.L., Zhang, X., Eling, T.E., Baek, S.J., Anti-tumor activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Cyclooxygenase-independent targets, *Cancer Lett.*, 346, 217-224 (2014).
- Lin, R., Connolly, P.J., Huang, S., Wetter, S.K., Lu, Y., Murray, W.V., Emanuel, S.L., Gruninger, R.H., Fuentes-Pesquera, A.R., Rugg, C.A., Middleton, S.A., Jolliffe, L.K., 1-Acyl-1*H*-[1,2,4]triazole-3,5-diamine analogues as novel and potent anticancer cyclin-dependent kinase inhibitors: Synthesis and evaluation of biological activities, *J. Med. Chem.*, 48, 4208-4211 (2005).
- Lindstedt, R., Ruggiero, V., D'Alessio, V., Manganello, S., Petronzelli, F., Stasi, M.A., Vendetti, S., Assandri, A., Carminati, P., De Santis, R., The immunosuppressor st1959, a 3,5-diaryl-*s*-triazole derivative, inhibits T cell activation by reducing NFAT nuclear residency, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 22(1), 29-42 (2009).
- Liu, P., Zhu, S., Xie, W., Synthesis and SAR studies of biaryloxysubstituted triazoles as antifungal agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(11), 3261-3265 (2008).
- Liu, M., Huang, J., Chen, D.X., Jiang, C., Identification of indole-3-carboxylic acids as non-ATP-competitive Polo-like kinase 1 (Plk1) inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 431-434 (2015).

- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., Burger, P.C., Jouvett, A., Scheithauer, B.W., Kleihues, P., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system, *Acta Neuropathol.*, 114, 97-109 (2007).
- Luszczki, J.J., Plech, T., Wujec, M., Influence of 5-(3-chlorophenyl)-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione on the anticonvulsant action of 4 classical antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock-induced seizure model, *Pharmacol. Rep.*, 64, 970-978 (2012).
- Lutz, R.E., Allison, R.K., Ashburn, G., Bailey, P.S., Clark, M.T., Codington, J.F., Deinet, A.J., Freek, J.A., Jordan, R.H., Leake, N.H., Martin, T.A., Nicodemus, K.C., Rowlett, R.J., Shearer, N.H., Smith, J.D., Wilson, J.W., Antimalarials. α -Phenyl- β -dialkylamino alcohols, *J. Org. Chem.*, 12, 617-703 (1947).
- Mahboobi, S., Pongratz, H., Hufsky, H., Hockemeyer, J., Frieser, M., Lyssenko, A., Paper, D.H., Bürgermeister, J., Böhmer, F.D., Fiebig, H.H., Burger, A.M., Baasner, S., Beckers, T., Synthetic 2-aroylindole derivatives as a new class of potent tubulin-inhibitory, antimetabolic agents, *J. Med. Chem.*, 44, 4535-4553 (2001).
- Mattsson, J.S.M., Bergman, B., Grinberg, M., Edlund, K., Marincevic, M., Jirstrom, K., Pontén, F., Hengstler, J.G., Rahnenführer, J., Karlsson, M.G., Karlsson, C., Helenius, G., Botling, J., Micke, P., Gulyas, M., Prognostic impact of COX-2 in non-small cell lung cancer: A comprehensive compartment-specific evaluation of tumor and stromal cell expression, *Cancer Lett.*, 356, 837-845 (2015).
- Mavrova, A.T., Wesselinova, D., Tsenov, Y.A., Denkova, P., Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 63-69 (2009).
- Mazzone, G., Bonina, F., Pignatello, R., Panico, A.M., Caruso, A., Leone, M.G., Amico-Roxas, M., Blandino, G., Carboxymethyl- and carboxy-derivatives of 7H- and 5H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine: Synthesis and biological evaluation. *Il Farmaco*, 44(10), 933-944 (1989).
- Merino, I., Monge, A., Font, M., Irujo, J.J.M., Alberdi, E., Santiago, E., Prieto, I., Lasarte, J.J., Sarobe, P., Borrás, F., Synthesis and anti-HIV-1 activities of new pyrimido[5,4-*b*]indoles, *Il Farmaco*, 54, 255-264 (1999).
- Mishra, N., Arora, P., Kumar, B., Mishra, L.C., Bhattacharya, A., Awasthi, S.K., Bhasin, V.K., Synthesis of novel substituted 1,3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity *in vitro*, *Eur. J. Med. Chem.*, 43(7), 1530-1535 (2008).
- Misra, S., Sharma, K., COX-2 Signaling and cancer: New players in old arena, *Curr. Drug Targets*, 15, 347-359 (2014).
- Mohamed, B.G., Abdel-Alim, A.A., Hussein, M.A., Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, antiinflammatory and analgesic effects, *Acta Pharm.*, 56(1), 31-48 (2006).
- Moise, M., Sunel, V., Profire, L., Popa, M., Desbrieres, J., Peptu, C., Synthesis and biological activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds containing a phenylalanine moiety, *Molecules*, 14, 2621-2631 (2009).

Morse, G.D., Reichman, R.C., Fischl, M.A., Para, M., Leedom, J., Powderly, W., Demeter, L.M., Resnick, L., Bassiakos, Y., Timpone, J., Cox, S., Batts, D., Concentration-targeted phase I trials of atevirdine mesylate in patients with HIV infection: dosage requirements and pharmacokinetic studies. The ACTG 187 and 199 study teams, *Antiviral Res.*, 45, 47-58 (2010).

Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods*, 65, 55-63 (1983).

Mueckter, H., Pharmaceutical composition containing 1,2,4-triazole-3-carboxylic acid amides, for treatment of arthritis and rheumatism, *Ger. Offen.*, No: 2533926 (1977).

Muller, W., Stratz, T., Local treatment of tendinopathies and myofascial pain syndromes with the 5-HT₃ receptor antagonist tropisetron, *Scand. J. Rheumatic Suppl.*, 119, 44-48 (2004).

Murthy, Y.L.N., Govindh, B., Diwakar, B.S., Nagalakshmi, K., Rao, K.V.R., Synthesis and bioevaluation of *Schiff* and *Mannich* bases of isatin derivatives with 4-amino-5-benzyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione, *Med. Chem. Res.*, 21, 3104-3110 (2012).

Nadeem, H., Mohsin, M., Afzaal, H., Riaz, S., Zahid, A., Muhammad, S.A., Synthesis and *in vitro* biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiols, *Adv. Microbiol.*, 3, 366-375 (2013).

Nagasawa, H., Naito, T., Inhibition by iindomethacine of spontaneous mammary tumorigenesis in SHN mice, *Breast Cancer Res. Treat.*, 8, 249-255 (1986).

Navidpour, L., Shafaroodi, H., Abdi, K., Amini, M., Ghahremani, M.H., Dehpourd, A.R., Shafieea, A., Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4*H*-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2507-2517 (2006).

New, P., Cyclooxygenase in the treatment of glioma: Its complex role in signal transduction, *Cancer Control*, 11(3), 152-164 (2004).

Okazaki, T., Suga, A., Watanabe, T., Kikuchi, K., Kurihara, H., Shibasaki, M., Fujimori, A., Inagaki, O., Yanagisawa, U., Studies on nonpeptide angiotensin II receptor antagonists I: Synthesis and biological evaluation of pyrazolo[1,5-*b*][1,2,4]triazole derivatives with alkyl substituents, *Chem. Pharm. Bull.*, 46, 69-78 (1998).

Olgen, S., Akaho, E., Nebioglu, D., Synthesis and receptor docking studies of N-substituted indole-2-carboxylic acid esters as a search for COX-2 selective enzyme inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 747-770 (2001).

Ongini, E., Monopoli, A., Cacciari, B., Baraldi, P.G., Selective adenosine A_{2A} receptor antagonist, *Il Farmaco*, 56(1-2), 87-90 (2001).

Özdemir, A., Altintop, M.D., Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Karaca, H., Tunalı, Y., Synthesis and biological evaluation of pyrazoline derivatives bearing an indole moiety as new antimicrobial agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 346, 463-469 (2013).

- Pachuta-Stec, A., Rzymowska, J., Mazur, L., Mendyk, E., Pitucha, M., Rzączyńska, Z., Synthesis, structure elucidation and antitumour activity of *N*-substituted amides of 3-(3-ethylthio-1,2,4-triazol-5-yl)propenoic acid, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3788-3793 (2009).
- Pandeya, S.N., Sriram, D., Yogeewari, P., Stables, J.P., Anticonvulsant and neurotoxicity evaluation of 5-(un)-substituted isatinimino derivatives, *Pharmazie*, 56(11), 875-876 (2001).
- Panwar, H., Verma, R.S., Srivastava, V.K., Kumar, A., Synthesis of some substituted azetidinonyl and thiazolidinonyl-1,3,4-thiadiazino[6,5-*b*]indoles as prospective antimicrobial agents, *Indian J. Chem.*, 45B, 2099-2104 (2006).
- Pardeshi, S.P., Patil, S.V., Patil, R., Bobade, V.D., Synthesis and antimicrobial activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines bearing bistrifluoromethylphenyl moiety, *J. Chem. Pharm. Res.*, 6(4), 675-681 (2014).
- Parker, J.E., Warrilow, A.G., Cools, H.J., Martel, C.M., Nes, W.D., Fraaije, B.A., Lucas, J.A., Kelly, D.E., Kelly, S.L., Mechanism of binding of prothioconazole to *Mycosphaerella graminicola* CYP51 differs from that of other azole antifungals, *Appl. Environ. Microbiol.*, 77, 1460-1465 (2011).
- Patel, T., Dhillon, S., Efinaconazole: First global approval, *Drugs*, 73, 1977-1983 (2013).
- Pathak, V.N., Gupta, R., Gupta, N., Synthesis and biological evaluation of some new 4,5-dihydro-3-(2-aryl-indol-3-yl)-5-(4-chlorophenyl)-*N*¹-phenylpyrazoles, *Ind. J. Chem.*, 47B, 1303-1307 (2008).
- Patil, S.A., Hosni-Ahmed, A., Jones, T.S., Patil, R., Pfeffer, L.M., Miller, D.D., Novel approaches to glioma drug design and drug screening, *Expert Opin. Drug Discov.*, 8(9), 1135-1151 (2013).
- Pintilie, O., Profie, L., Sunel, V., Popa, M., Pui, A., Synthesis and antimicrobial activity of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole compounds having a D,L-methionine moiety, *Molecules*, 12(1), 103-113 (2007).
- Plech, T., Wujec, M., Kapro, B., Kosikowska, U., Malm, A., Synthesis and antibacterial activity of some novel *N*²-hydroxymethyl and *N*²-aminomethyl derivatives of 4-aryl-5-(3-chlorophenyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione, *Heteroat. Chem.*, 22, 737-743 (2011).
- Plech, T., Luszczki, J.J., Wujec, M., Flieger, J., Pizoń, M., Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 60, 208-215 (2013).
- Plech, T., Kaproń, B., Luszczki, J.J., Wujec, M., Paneth, A., Siwek, A., Kołaczkowski, M., Zołnierek, M., Nowak, G., Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABA-ergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione- based compounds, *Molecules*, 19, 11279-11299 (2014).
- Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S., Baasov, T., Design, synthesis, and evaluation of novel floroquinolone-aminoglycoside hybrid antibiotics, *J. Med. Chem.*, 52(8), 2243-2254 (2009).

- Potts, K.T., The chemistry of 1,2,4-triazoles, *Chem. Rev.*, 60, 87-127 (1960).
- Prabhu, S., Akbar, Z., Harris, F., Karakoula, K., Lea, R., Rowther, F., Warr, T., Snape, T., Preliminary biological evaluation and mechanism of action studies of selected 2-arylindoles against glioblastoma, *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 1918-1924 (2013).
- Prasad, A.R., Ramalingam, T., Rao, A.B., Diwan, P.V., Sattur, P.B., Synthesis and biological evaluation of 3-aryloxyalkyl-6-aryl-7*H*-s-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 24, 199-201 (1989).
- Puthiyapurayil, P., Poojary, B., Chikkanna, C., Buridipad, K.S., Synthesis spectral characterization and biological valuation of novel series of 6-arylsubstituted-3-[2-(4-substituted phenyl)propan-2-yl]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 407-416 (2012).
- Queiroz, M.R.P., Abreu, A.S., Carvalho, M.S.D., Ferreira, P.M.T., Nazareth, N., Nascimento, M.S., Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: Antitumor evaluation, *Bioorg. Med. Chem.*, 16(10), 5584-5589 (2008).
- Radwan, M.A., Ragab, E.A., Sabry, N.M., El-Shenawy, S.M., Synthesis and biological evaluation of new 3-substituted indole derivatives as potential anti-inflammatory and analgesic agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(11), 3832-3841 (2007).
- Rajaka, H., Thakura, B.S., Parmara, P., Kumara, P., Gupta, A.K., Agrawal, N., Sharmad, P.C., Antimicrobial activity of some novel triazole-3-thione containing substituted piperazine moiety, *Pharm. Chem.*, 3, 422-426 (2011).
- Reid, J.R., Heindel, N.D. Improved syntheses of 5-substituted-4-amino-3-mercapto-(4*H*)-1,2,4-triazoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 13, 925-926 (1976).
- Romero, A.G., Leiby, J.A., McCall, R.B., Piercey, M.F., Smith, M.W., Han, F., Novel 2-substituted tetrahydro-3*H*-benz[*e*]indolamines: highly potent and selective agonists acting at the 5-HT_{1A} receptor as possible anxiolytics and antidepressants, *J. Med. Chem.*, 36(15), 2066-2074 (1993).
- Rosengren, A. H., Jokubka, R., Tojjar, D., Granhall, C., Hansson, O., Li, D.-Q., Nagaraj, V., Reinbothe, T.M., Tuncel, J., Eliasson, L., Groop, L., Rorsman, P., Salehi, A., Lyssenko, V., Luthman, H., Renström, E., Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to Type 2 diabetes, *Science*, 327(5962), 217-220 (2009).
- Rossiter S., Folkes, L.K., Wardman, P., Halogenated indole-3-acetic acids as oxidatively activated prodrugs with potential for targeted cancer therapy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12(18), 2523-2526 (2002).
- Ruddon, R.W., *Cancer Biology*, Oxford University Press., New York, 4-5, 2007.
- Rx MediaPharma[®], İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2015).
- Ryu, C.K., Lee, J.Y., Jeong, S.H., Nho, J.H., Synthesis and antifungal activity of 1*H*-pyrrolo[3,2-*g*]quinoline-4,9-diones and 4,9-dioxo-4,9-dihydro-1*H*-benzo[*f*]indoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 146-148 (2009).

- Saikachi, H., Kanaoka, M. Synthesis of related compounds of thiosemicarbazide. VII. Reaction of hydrazine hydrate with 1,3,4-thiadiazoles, *Yakugaku Zasshi*, 82, 683-689 (1962).
- Sathish Kumar, S., Kavitha, H.P., Synthesis and biological applications of triazole derivatives-A review, *Mini Rev. Org. Chem.*, 10, 40-65 (2013).
- Shalini, K., Kumar, N., Drabu, S., Sharma, P.K., Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles, *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 668-677 (2011).
- Sharma, P., Kumar, A., Sahu, V., Upadhyay, S., Singh, J., Synthesis of bioactive spiro-2-[3'-(2'-phenyl)-3*H*-indolyl]-1-aryl-3-phenylaziridines and SAR studies on their antimicrobial behavior, *Med. Chem. Res.*, 18, 383-395 (2009).
- Sharma, V., Kumar, P., Pathaka, D., Biological importance of the indole nucleus in recent years: A comprehensive review, *J. Heterocyclic Chem.*, 47, 491-502 (2010).
- Sharma, S.K., Kumar, P., Narasimhan, B., Ramasamy, K., Mani, V., Mishra, R.K., Majeed, A.B.A., Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies of 6-methyl-4-[1-(2-substituted-phenylamino-acetyl)-1*H*-indol-3-yl]-2-oxo/thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylic acid ethyl esters, *Eur. J. Med. Chem.*, 48, 16-25 (2012).
- Sherer, C., Snape, T.J., Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 552-560 (2015).
- Shevchuk, M.I., Dombrovskii, A.V., Preparation of α -monobromomethyl aryl ketones by bromination of methyl aryl ketones in dioxane, *Zh. Obshch. Khim.*, 33 (4), 1135-1136 (1963).
- Shewach, D.S., Kuchta, R.D., Introduction to Cancer Chemotherapeutics, *Chem. Rev.*, 109(7), 2859-2861 (2009).
- Shiradkar, M.R., Padhalingappa, M.B., Bhetalabhotala, S., Akula, K. C., Tupe, D.A., Pinnintie, R.R., Thummanagoti, S. A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors: A potential treatment for Alzheimer's disease, *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 6397-6406 (2007).
- Shiradkar, M., Suresh Kumar, G.V., Dasari, V., Tatikonda, S., Akula, K.C., Shah, R., Clubbed triazoles: a novel approach to antitubercular drugs, *Eur. J. Med. Chem.*, 42(6), 807-816 (2007).
- Shivarama Holla, B., Sarojini, B.K., Rao, B.S, Akberali, P.M., Kumari, N.S., Shetty, V., Synthesis of some halogen-containing 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazines and their antibacterial and anticancer screening studies — Part I, *Il Farmaco*, 56, 565-570 (2001).
- Shivarama Holla, B., Veerendra, B., Shivananda, M.K., Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some *Mannich* bases derived from 1,2,4-triazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 759-767 (2003).

Shivarama Holla, B., Rao, B.S., Sarojini, B.K., Akberali, P.M., Kumari, N.S., Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 41(5), 657-663 (2006).

Siddiqui, N., Alam, M.S., Ahsan, W., Synthesis, anticonvulsant and toxicity evaluation of 2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl-*N*-(substituted phenyl)hydrazine carbothioamides and their related heterocyclic derivatives, *Acta Pharm.*, 58(4), 445-454 (2008).

Silverstein, A., Silverstein V., Silverstein Nunn L., *Cancer, Conquering a Deadly Disease*, A division of Lerner Publishing Group, Minnesota, 11-12 (2006).

Singh, R.K., Lange, T.S., Kim, K., Zou, Y., Lieb, C., Sholler, G.L., Brard, L., Effect of indole ethyl isothiocyanates on proliferation, apoptosis, and MAPK signaling in neuroblastoma cell lines, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(21), 5846-5852 (2007).

Singh, P., Kaur, M., Verma, P., Design, synthesis and anticancer activities of hybrids of indole and barbituric acids-Identification of highly promising lead, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 3054-3058 (2009).

Singh, R.J., Singh, D.K., Novel synthetic approach to some new 1,2,4-Triazolothiadiazines and 1, 2, 4-Triazolothiadiazinones and their anti-inflammatory activities, *Int. J. ChemTech. Res.*, 1(4), 1239-1243 (2009).

Singha, T., Singh, J., Naskar, A., Ghosh, T., Mondal, A., Kundu, M., Harwansh, R.K., Maity, T.K., Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of 1,2,4-triazole derivatives against EAC bearing mice model, *Ind. J. Pharm. Educ. Res.*, 46, 346-351 (2012).

Sridharana, A.M., Venugopala Reddy, K.R., Keshavayyac, J., Chidananda, B., Prasad, Y., Satish Kumar, G., Vadiraja, S.G., Bosea, P., Gouda, S.K., Peethambard, S.K., Synthesis and antimicrobial activity of phthalazine substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine, *Der Pharma Chemica*, 2(5), 201-211 (2010).

Stegg, P.S., Camphausen, K.A., Smith, Q.R., Brain metastases as preventive and therapeutic targets, *Nat. Rev. Cancer*, 11, 352-363 (2011).

Stolle, R., Bowles, P.E., Thiocarbohydrazide. *Berichte*, 41, 1099 (1908).

Sujith, K.V., Rao, J.N., Shetty, P., Kalluraya, B., Regioselective reaction: synthesis and pharmacological study of *Mannich* bases containing ibuprofen moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 3697-3702 (2009).

Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., Shenoy, S., Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 59-64 (2012).

Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., Shenoy, S., Synthesis and biological evaluation of some *Schiff* bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3*H*-[1,2,4]-triazole-3-thione, *Med. Chem. Res.*, 22, 2921-2928 (2013).

Sun, X.Y., Jin, Y.Z., Li, F.N., Li, G., Chai, K.Y., Quan, Z.S., Synthesis of 8-alkoxy-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole[4,3-*a*]quinoline-1-ones and evaluation of their anticonvulsant properties, *Arch. Pharm. Res.*, 29(12), 1080-1085 (2006).

Sundberg, R.J., *Indoles (Best Synthetic Methods)*, Academic Press Limited, London, 1-4, 1996.

Sunil, D., Isloor, A.M., Shetty, P., Chandrakantha, B., Satyamoorthy, K., Synthesis, characterization and *in vitro* cytotoxic properties of some new *Schiff* and *Mannich* bases in Hep G2 cells, *Med. Chem. Res.*, 20, 1024-1032 (2010).

Suresh Kumar, G.V., Rajendra Prasad, Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M., Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and *Mannich* bases as potential antimicrobial and antitubercular agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45(11), 5120-5129 (2010).

Suzuki, M., Nagawa, M., Chloramphenicol analogs. I. Synthesis of DL-threo-1-cyanophenyl-2-dichloroacetamido-1,3-propanediol, *Yakugaku Zasshi*, 72, 305-308 (1952).

Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., Pasternak, K., Kandefler-Szerszeń, M., Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivative, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 404-419 (2008).

Talaz, O., Gulcin, I., Goksu, S., Saracoglu, N., Antioxidant activity of 5,10-dihydroindeno[1,2-*b*]indoles containing substituents on dihydroindeno part, *Bioorg. Med. Chem.*, 17(18), 6583-6589 (2009).

Tiwari, R.K., Singh, D., Singh, J., Yadav, V., Pathak, A.K., Dabur, R., Chhillar, A.K., Singh, R., Sharma, G.L., Chandra, R., Verma, A.K., Synthesis and antibacterial activity of substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 413-416 (2006).

Tiwari, R.K., Verma, A.K., Chhillar, A.K., Singh, D., Singh, J., Sankar, V.K., Yadav, V., Sharma, G.L., Chandra, R., Synthesis and antifungal activity of substituted 1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-*a*]indoles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2747-2752 (2006).

Tomoo, T., Nakatsuka, T., Katayama, T., Hayashi, Y., Fujieda, Y., Terakawa, M., Nagahira, K., Design, synthesis, and biological evaluation of 3-(1-aryl-1*H*-indol-5-yl)propanoic acids as new indole-based cytosolic phospholipase A2 α inhibitors, *J. Med. Chem.*, 57(17), 7244-7262 (2014).

Touhey, S., O'Connora, R., Plunkett, S., Maguire, A., Clynes, M., Structure-activity relationship of indomethacin analogues for MRP-1, COX-1 and COX-2 inhibition: identification of novel chemotherapeutic drug resistance modulators, *Eur. J. Cancer*, 38, 1661-1670 (2002).

Tozkoparan, B., Akgün, H., Ertan, M., Rübsemann, K., Synthesis of some thiazole[3,2-*b*]-1,2,4-triazole-5-(6*H*)-ones as potential platelet aggregation inhibitors, *Arch. Pharm.*, 328, 169-173 (1995).

- Tozkoparan, B., Kupeli, E., Yesilada, E., Ertan, M., Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity, *Bioorg. Med. Chem.*, 15(4), 1808-1814 (2007).
- Tozkoparan, B., Aytac, S.P., Aktay, G., Novel 3,6-disubstituted 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines: synthesis, characterization, and evaluation of analgesic/anti-inflammatory, antioxidant activities, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 342(5), 291-298 (2009).
- Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Erol, K., Kilic, F.S., Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines, *Il Farmaco*, 54, 218-223 (1999).
- Turan-Zitouni, G., Sivaci, M., Kılıç, F.S., Erol, K., Synthesis of some triazolyl-antipyrine derivatives and investigation of analgesic activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 685-689 (2001).
- Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z.A., Kiliç, F.S., Erol, K., The synthesis of some triazolylphenothiazine derivatives and their antidepressant and anxiolytic activities, *Boll. Chim. Farm.*, 141, 192-196 (2002).
- Vainio, H.U., Hietanen E.K., Ali, J.U., Mechanisms in carcinogenesis and cancer prevention, Springer, Berlin, 1-2, 2003.
- Varvaresou, A., Siatra-Papastaikoudi, T., Dalla, T.A., Tsantili-Kakoulidou, A., Vamvakides, A., Synthesis, lipophilicity and biological evaluation of indole-containing derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, *Il Farmaco*, 53(5), 320-326 (1998).
- Vazzana, I., Boido, A., Sparatore, F., Di Carlo, R., Raso, G.M., Pacilio, M., Preparation and local anaesthetic activity of *N*-[2-(tert-amino)ethyl]- and *N*-(lupinyl)-benzotriazol-1/2-ylacetamides, *Il Farmaco*, 52(3), 131-139 (1997).
- Venkateshwar Kumar, T., Shivakumar, K., Naidu, A., Dubey, P.K., Synthesis of some thiazolobenzimidazoles and triazolothiadiazines as possible COX-2 inhibitors, *Ind. J. Heterocycl. Chem.*, 16(4), 329-332 (2007).
- Vosooghi, M., Amini, M., The discovery and development of cyclooxygenase-2 inhibitors as potential anticancer therapies, *Expert Opin. Drug Discov.*, 9(3), 255-267 (2014).
- Wang, Z., Wu, B., Kuhen, K.L., Bursulaya, B., Nguyen, T.N., Nguyen, D.G., He, Y., Synthesis and biological evaluations of sulfanyltriazoles as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(16), 4174-4177 (2006).
- Wang, G., Li, C., He, L., Lei, K., Wang, F., Pu, Y., Yang, Z., Cao, D., Ma, L., Chen, J., Sang, Y., Liang, X., Xiang, M., Peng, A., Wei, Y., Chen, L., Design, synthesis and biological evaluation of a series of pyrano chalcone derivatives containing indole moiety as novel anti-tubulin agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 22(7), 2060-2079 (2014).

Wey, S.J., Augustyniak, M.E., Cochran, E.D., Ellis, J.L., Fang, X., Garvey, D.S., Janero, D.R., Letts, L.G., Martino, A.M., Melim, T.L., Murty, M.G., Richardson, S.K., Schroeder, J.D., Selig, W.M., Trocha, A.M., Wexler, R.S., Young, D.V., Zemtseva, I.S., Zifcak, B.M., Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of indomethacin derivatives as cyclooxygenase-2 inhibiting nitric oxide donors, *J. Med. Chem.*, 50, 6367-6382 (2007).

Wilson, D.E., Anderson, K.M., Seed, T.M., Ultrastructural evidence for differentiation in a human glioblastoma cell line treated with inhibitors of eicosanoid metabolism, *Neurosurgery*, 27, 523-531 (1990).

Wiseman, L.R., Spencer, C.M., Vorozole, *Drugs Aging*, 11(3), 245-250 (1997).

Wujec, M., Pachuta-Stec, A., Stefańska, J., Kuśmierz, E., Siwek, A., Synthesis and antibacterial activity of some new derivatives of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole, *Phosphorus Sulfur Silicon. Relat. Elem.*, 188, 1661-1669 (2013).

Xu, K., Wang, L., Shu, H.K.G., COX-2 overexpression increases malignant potential of human glioma cells through Id1, *Oncotarget*, 5(5), 1241-1252 (2013).

Yang, J.G., Pan, F.Y., New 3-[(4-hydroxy-6-methyl-2(1*H*)-pyridinones)-3-yl]-4-substituted-(1*H*)-1,2,4-triazole-5-thiones: efficient synthesis, X-Ray crystallographic analysis, and antitumor activity, *Lett. Org. Chem.*, 4, 137-141 (2007).

Young, J.R., Huang, S.X., Walsh, T.F., Wyvratt, M.J., Yang, Y.-T., Yudkovitz, J.B., Cui, J., Mount, G.R., Ren, R.N., Wu, T.-J., Shen, X., Lyons, K.A., Mao, A.-H., Carlin, J.R., Karanam, B.V., Vincent, S.H., Cheng, K., Goulet, M.T., 2-arylindoles as gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonists: optimization of the tryptamine side chain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, 827-832 (2002).

Yuan, J.S., Reed, A., Chen, F., Stewart Jr, C.N., Statistical analysis of real-time PCR data, *BMC Bioinformatics*, 7(85), 1-12 (2006).

Zhai, X., Zhao, Y.F., Liu, Y.J., Zhang, Y., Xun, F.Q., Liu, J., Gong, P., Synthesis and Cytotoxicity Studies of Novel [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-7-amines, *Chem. Pharm. Bull.*, 56(7), 941-945 (2008).

Zhan, P., Li, D., Chen, X., Liu, X., De Clercq, E., Functional roles of azoles motif in anti-HIV agents, *Curr. Med. Chem.*, 18, 29-46 (2011).

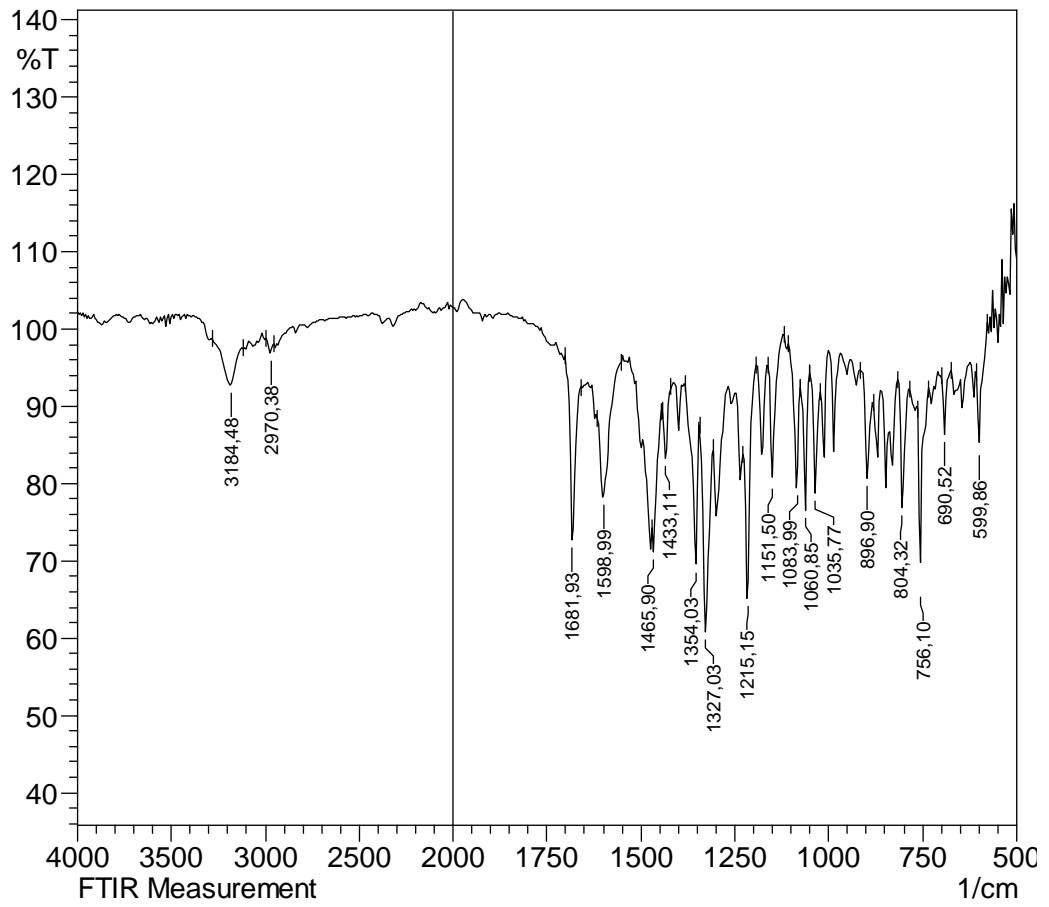
Zhang, G., Gurtu, V., Kain, S.R., Yan, G., Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V, *Biotechniques*, 23, 525-531 (1997).

Zheng, M., Zheng M., Ye, D., Deng, Y., Qiu, S., Luo, X., Chen, K., Liu, H., Jiang, H., Indole derivatives as potent inhibitors of 5-lipoxygenase: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17(9), 2414-2420 (2007).

Zhu, Y., Olson, S.H., Graham, D., Phenylcyclobutyl triazoles as selective inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18(11), 3412-3416 (2008).

EKLER

EK 1. B maddesine ait IR Spektrumu



EK 2. B maddesine ait ¹H-NMR Spektrumu

Agilent Technologies

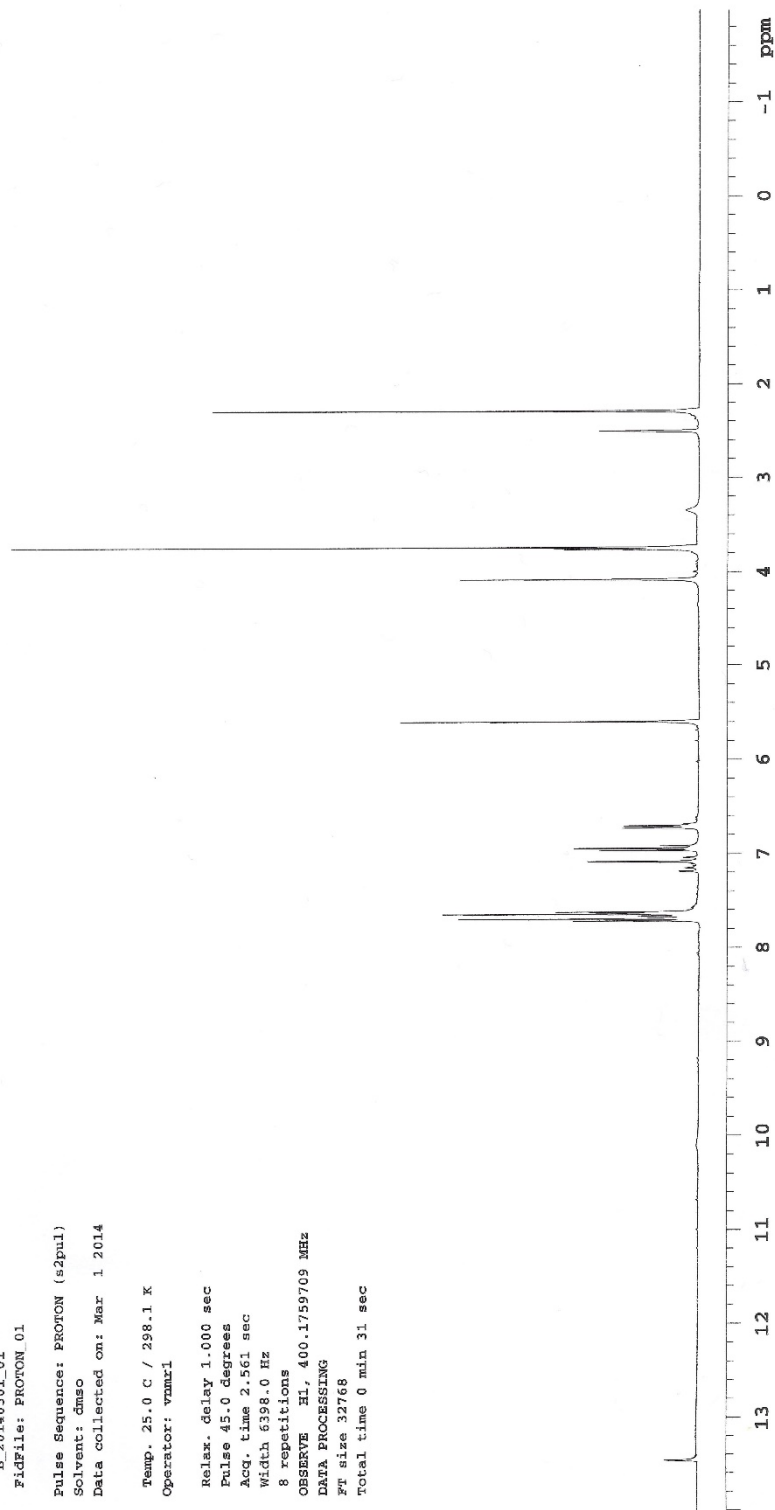
Sample Name:
B

Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmri/vnmrSYS/data
Sample directory:
B_20140301_01
FIDFile: PROTON_01

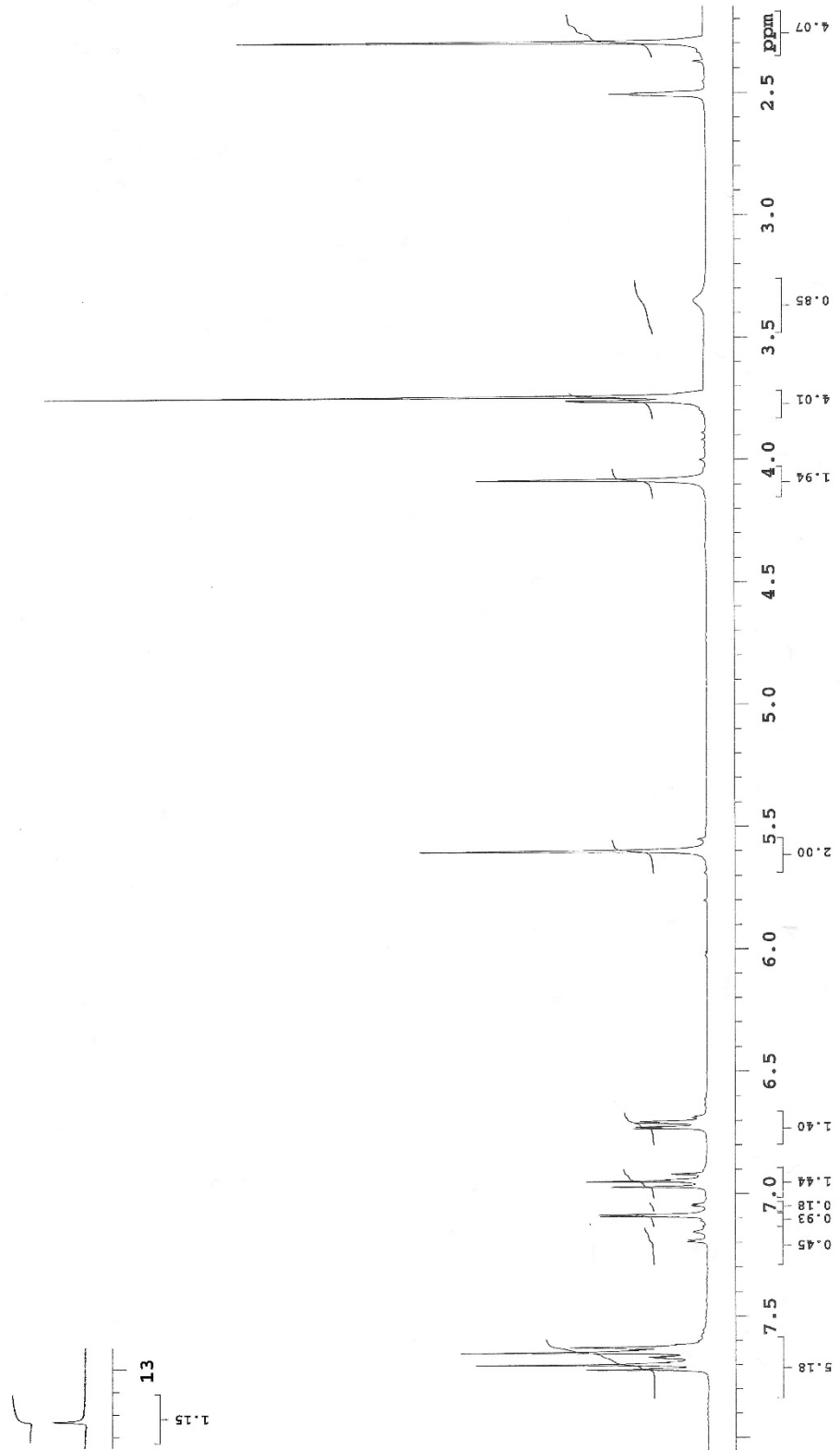
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 1 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmri

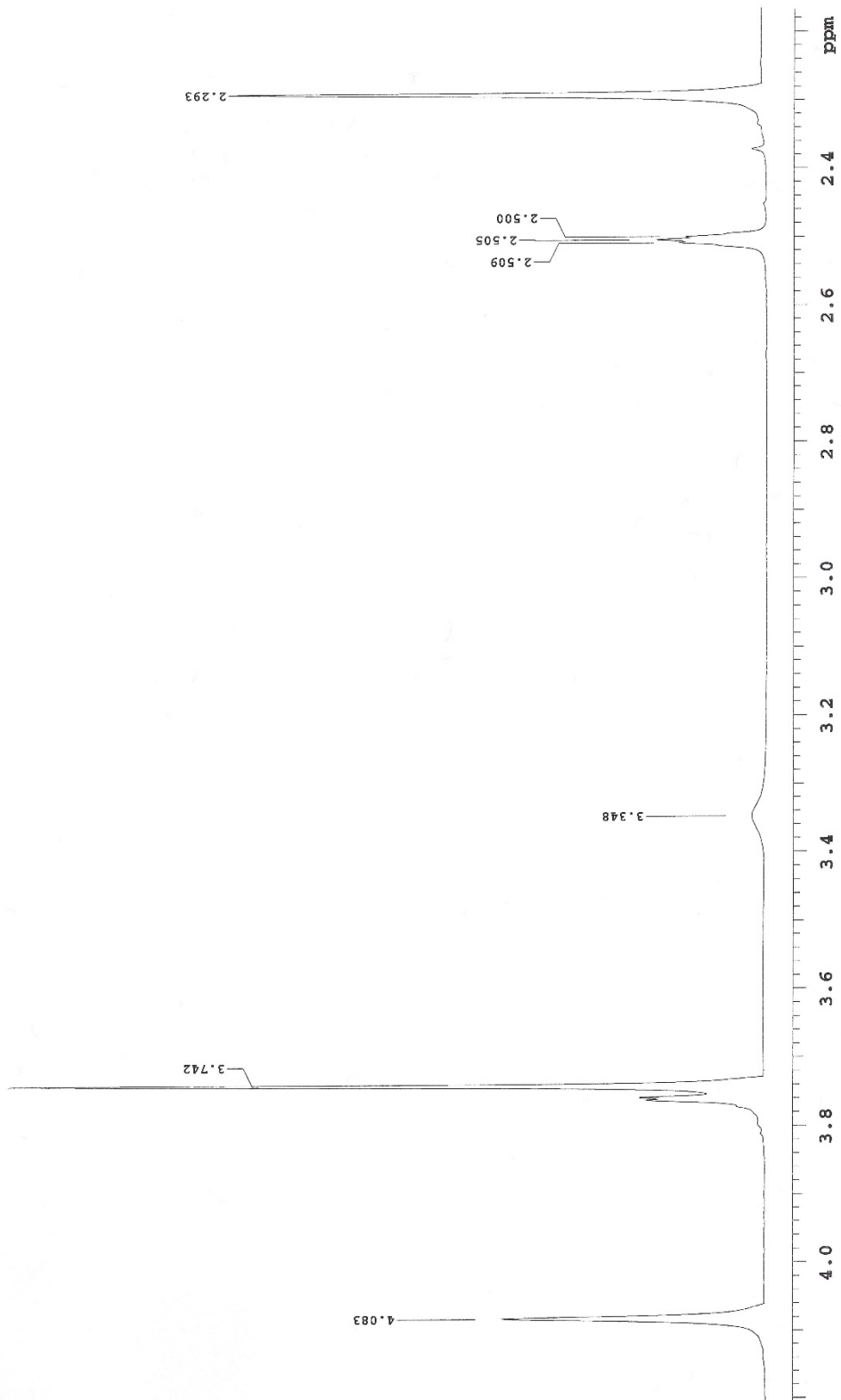
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.561 sec
Width 6398.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759709 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 0 min 31 sec



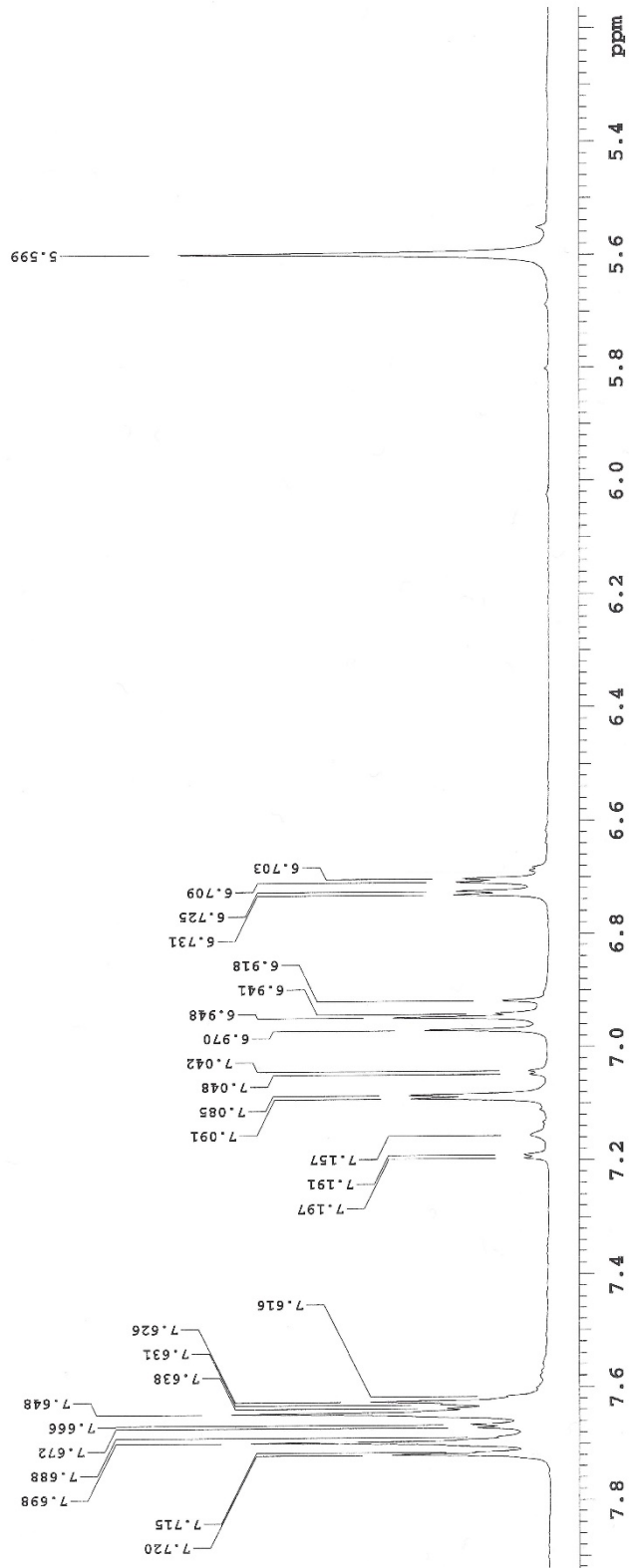
EK 3. B maddesine ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (İntegral değerleri ile birlikte)



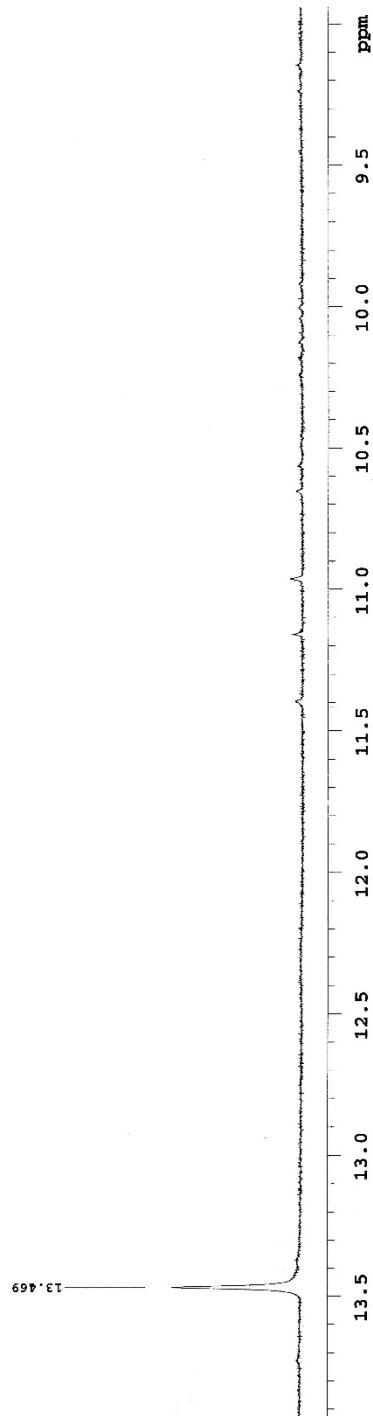
EK 4. B maddesine ait ^1H -NMR Spektrumu (1-4 ppm)



EK 5. B maddesine ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (5.4-7.8 ppm)



EK 6. B maddesine ait ^1H -NMR Spektrumu (9.5-13.5 ppm)



EK 7. B maddesine ait ¹³C-NMR Spektrumu

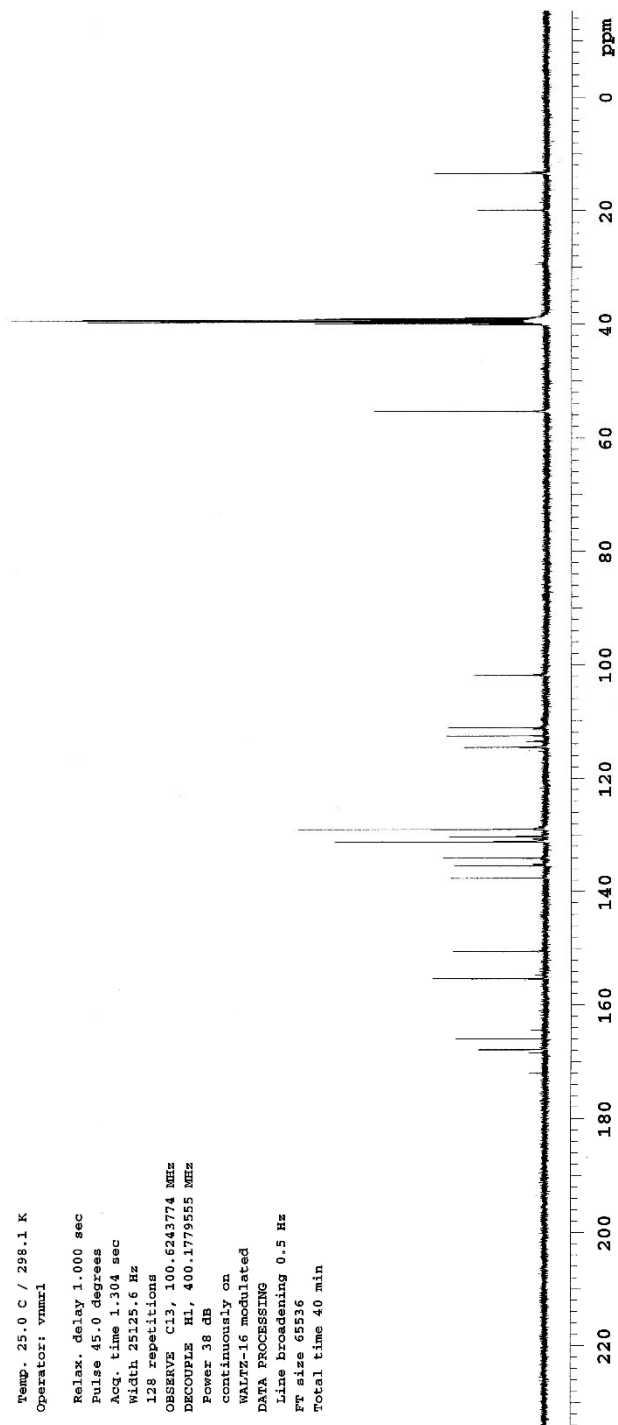


Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
B_20140301_01
F1:file: current

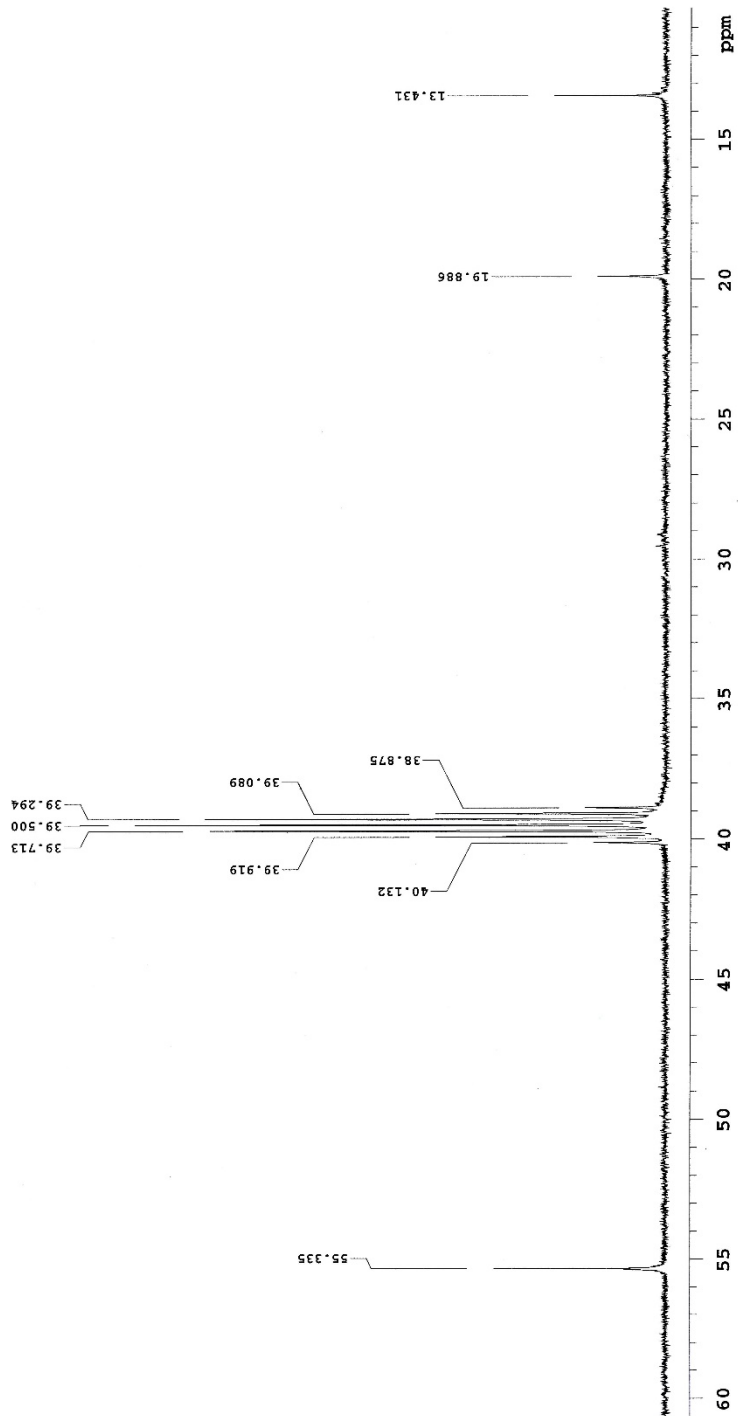
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 1 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

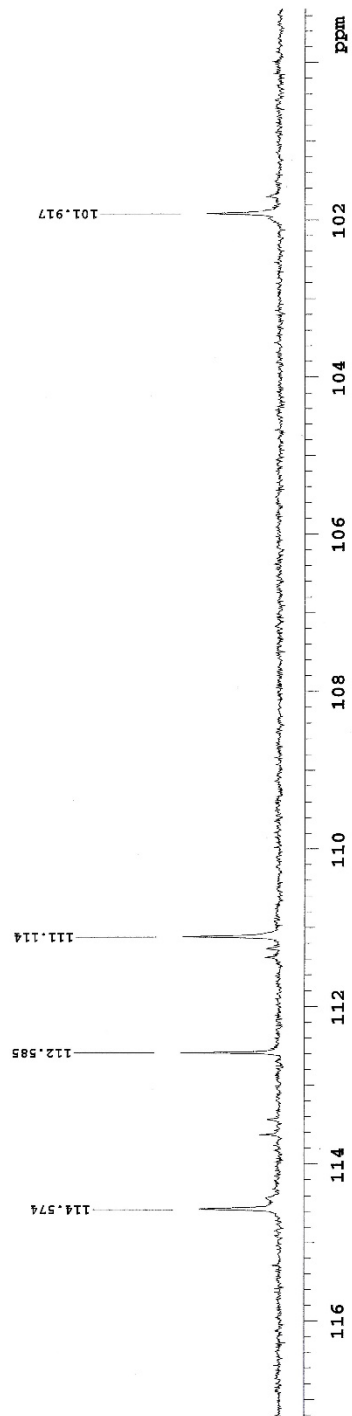
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.624374 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 40 min



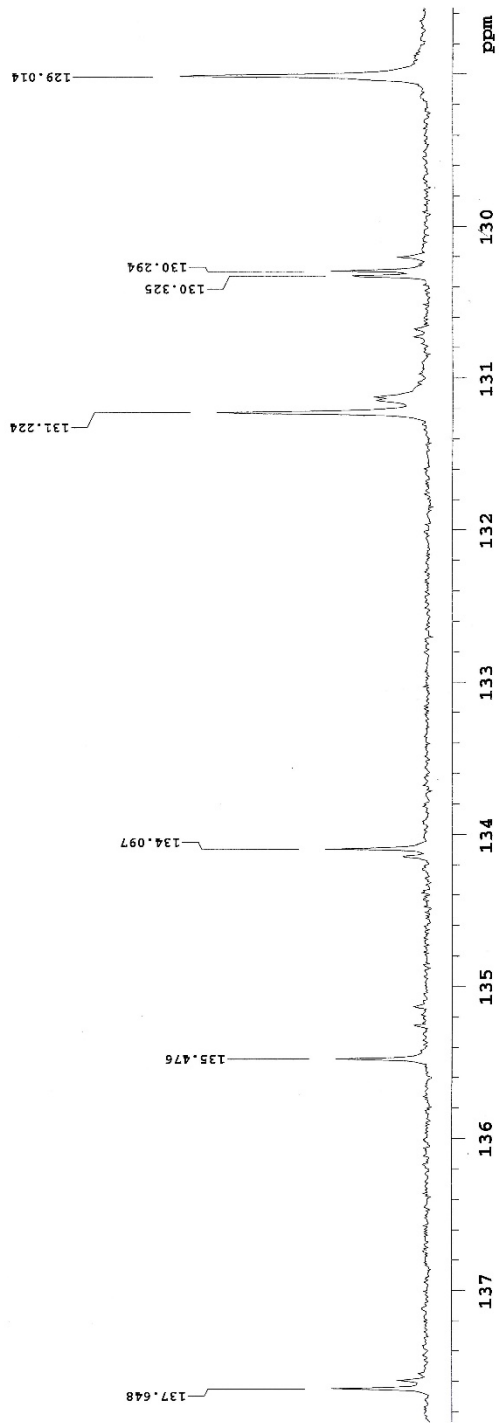
EK 8. B maddesine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-60 ppm)



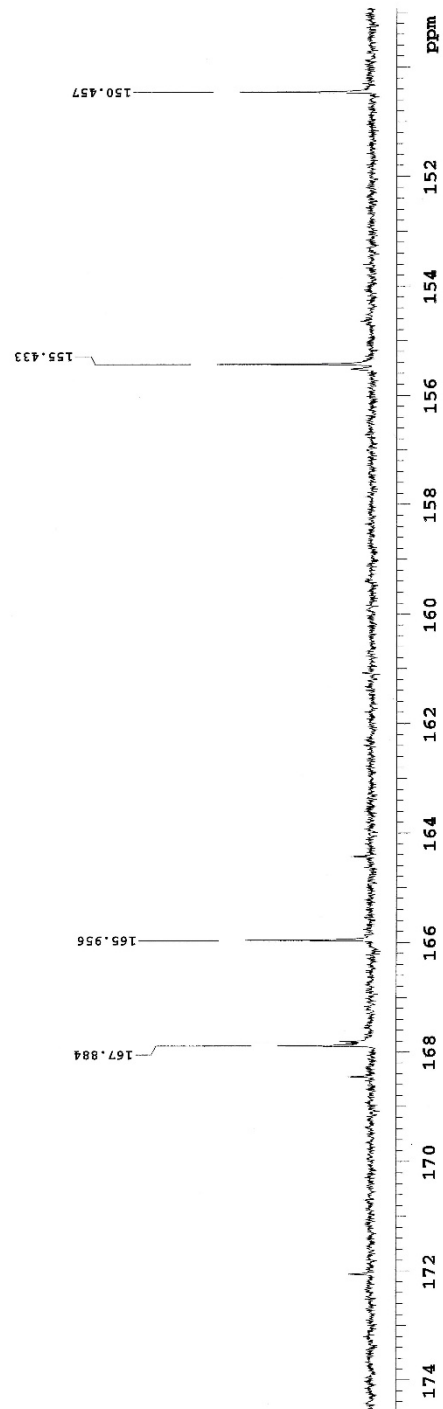
EK 9. B maddesine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (101-116 ppm)



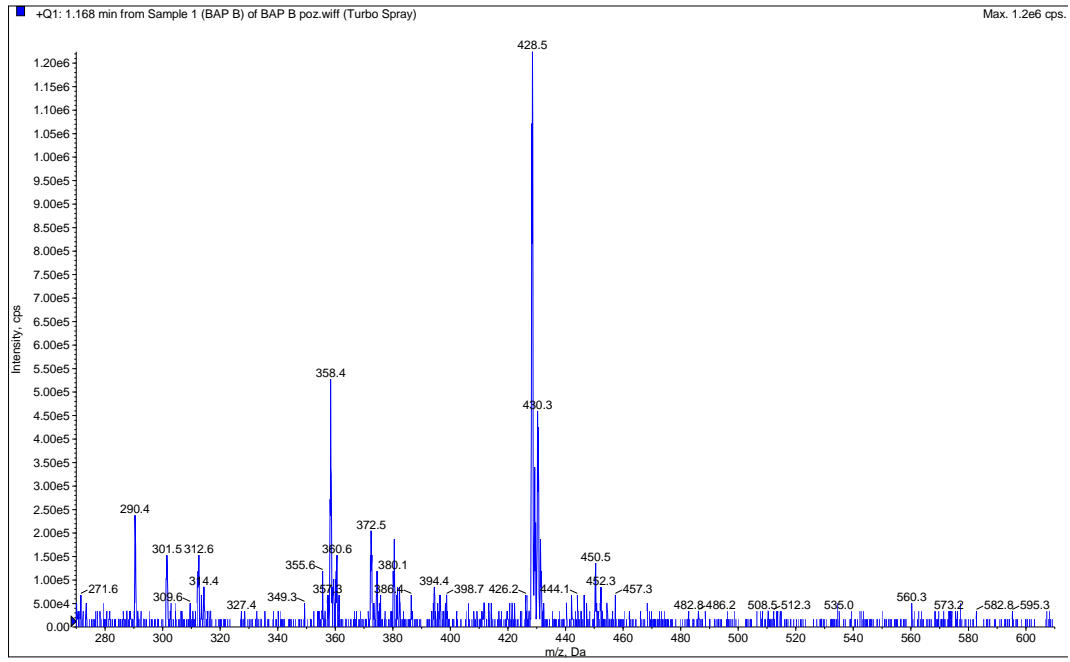
EK 10. B maddesine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (129-137 ppm)



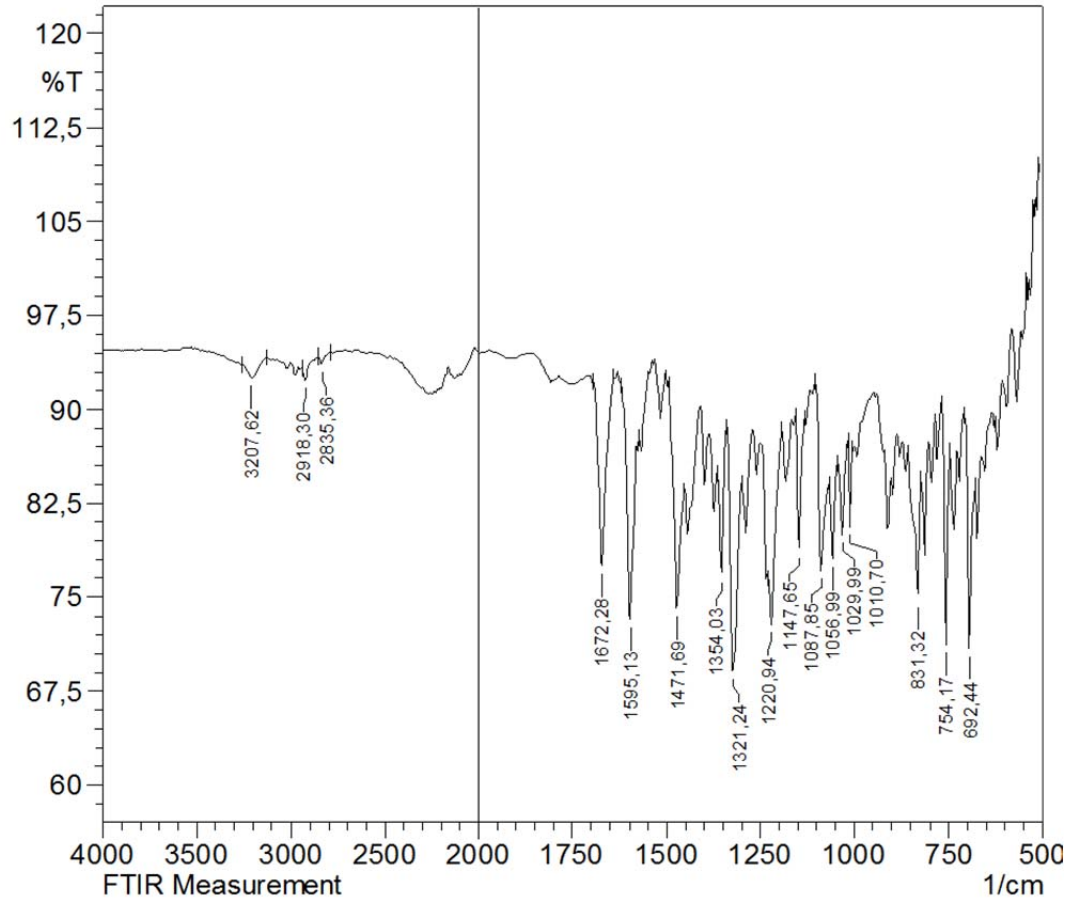
EK 11. B maddesine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (150-174 ppm)



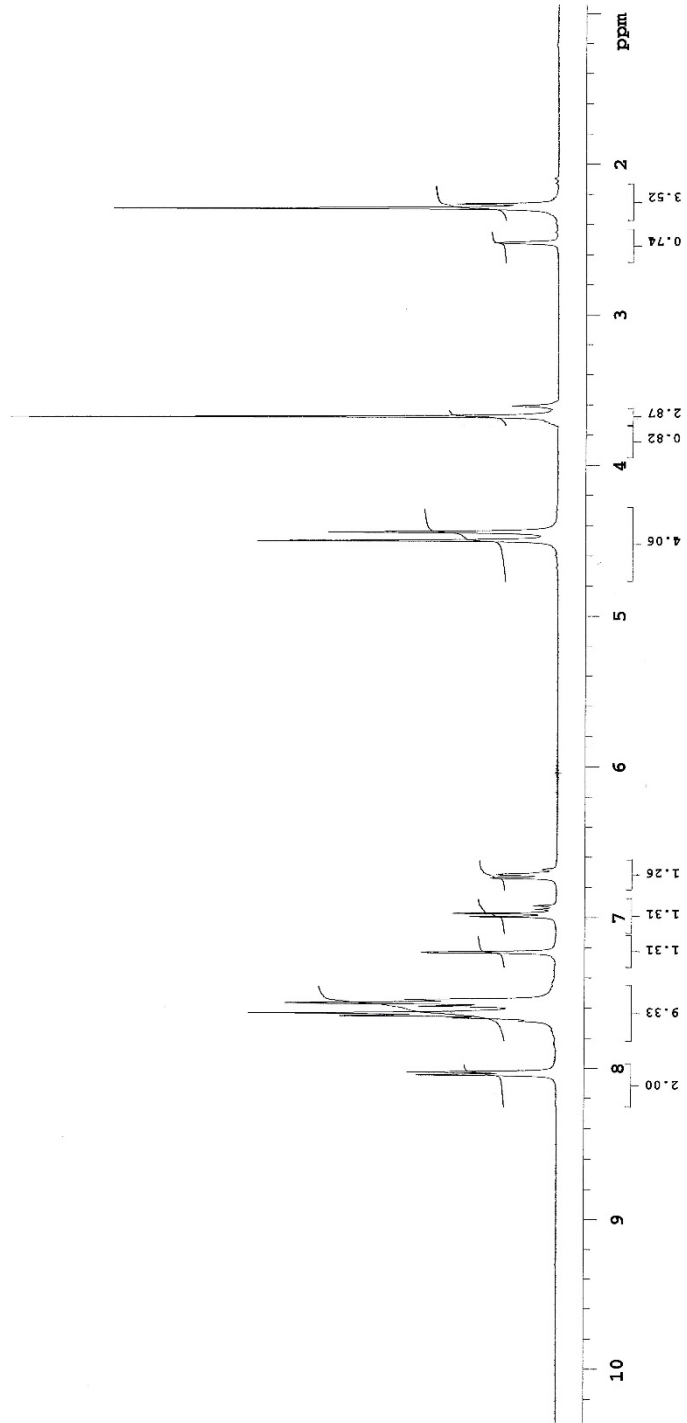
EK 12. B maddesine ait Kütle Spektrumu



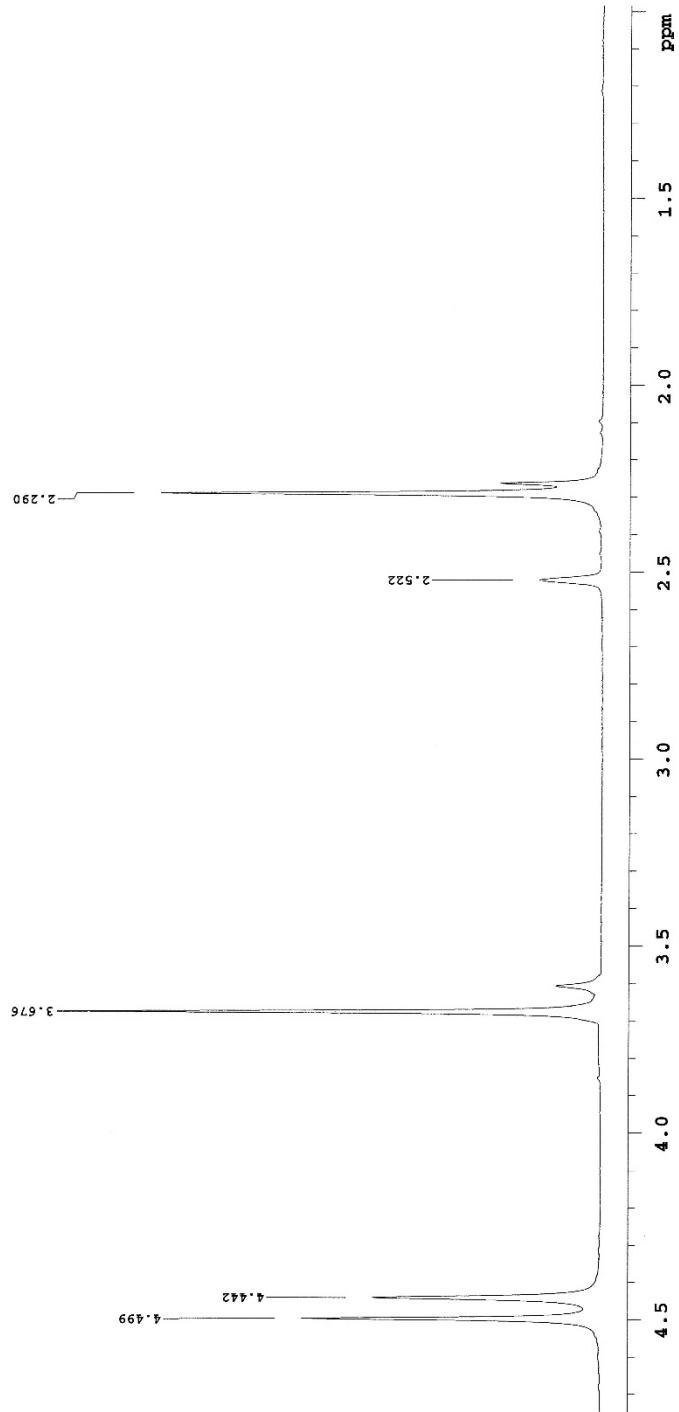
EK 13. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



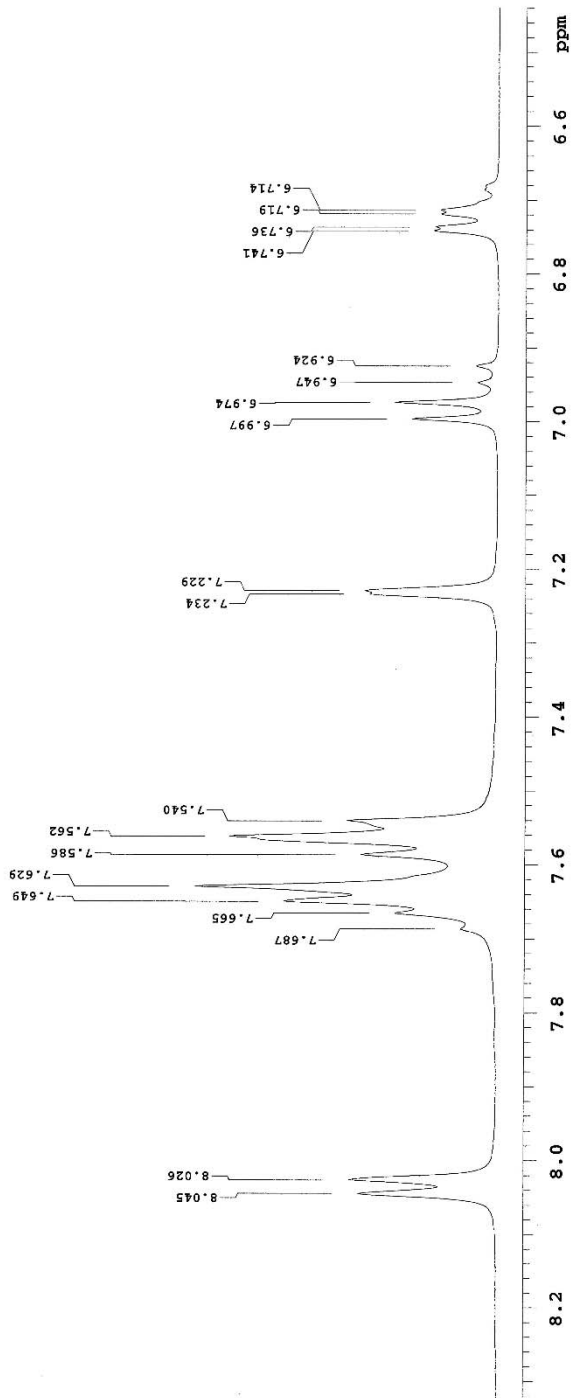
EK 15. Bileşik 1'e ait ^1H -NMR Spektrumu (İntegral değerleri ile birlikte)



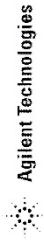
EK 16. Bileşik 1'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2.0-4.5 ppm)



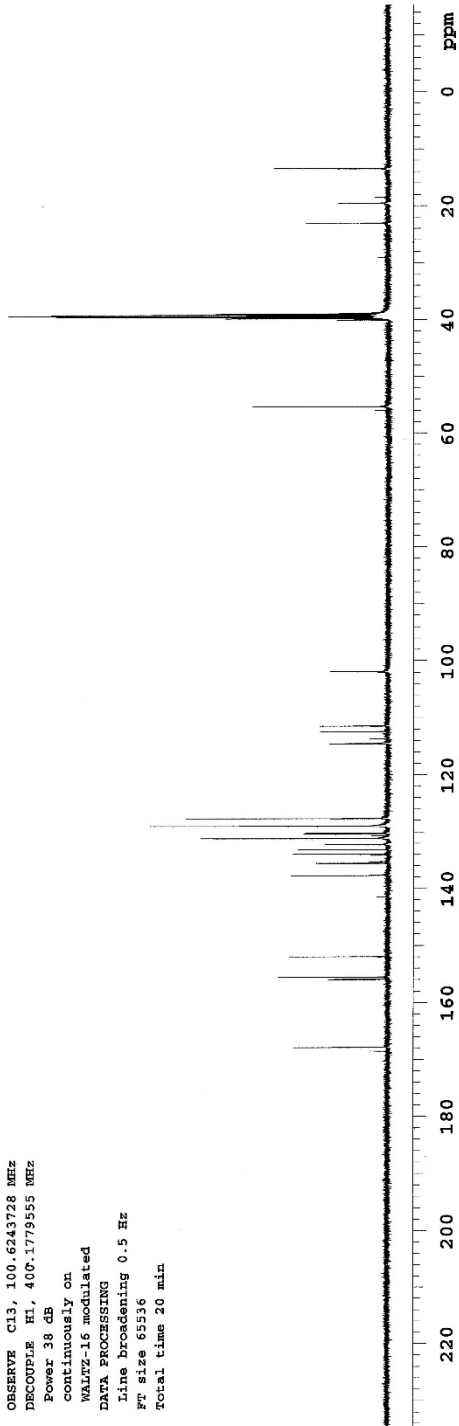
EK 17. Bileşik 1'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.6-8.2 ppm)



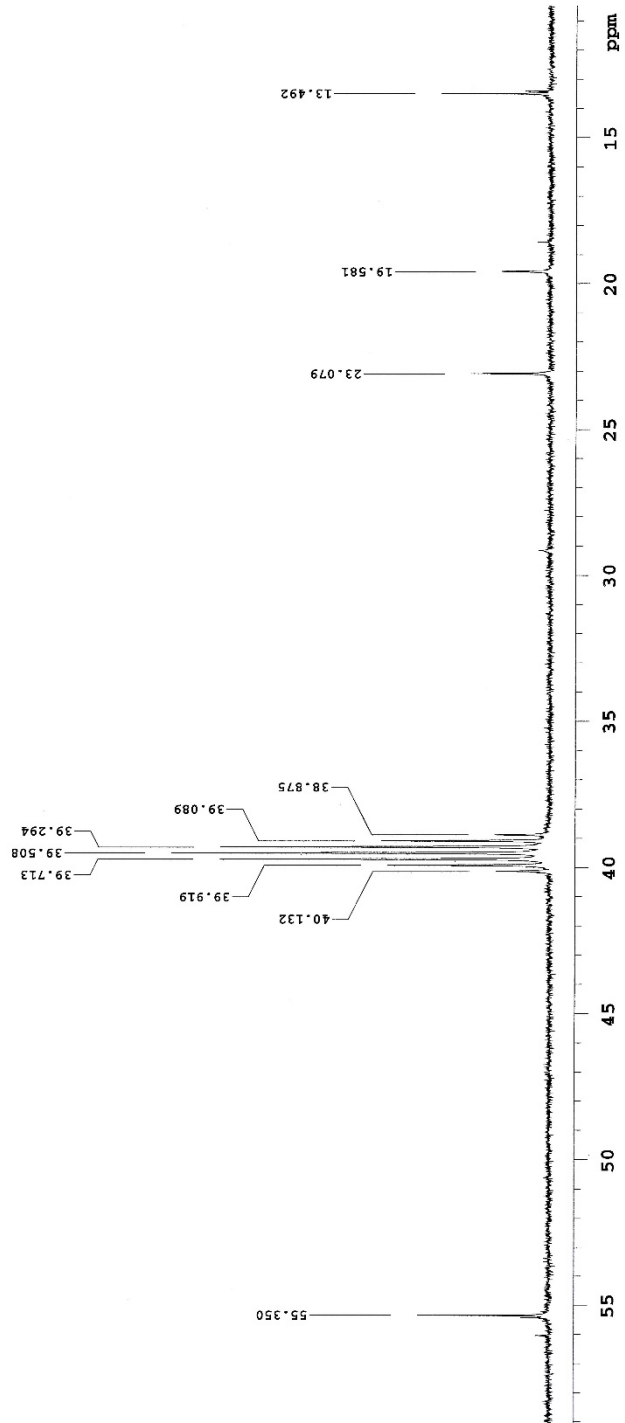
EK 18. Bileşik 1'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



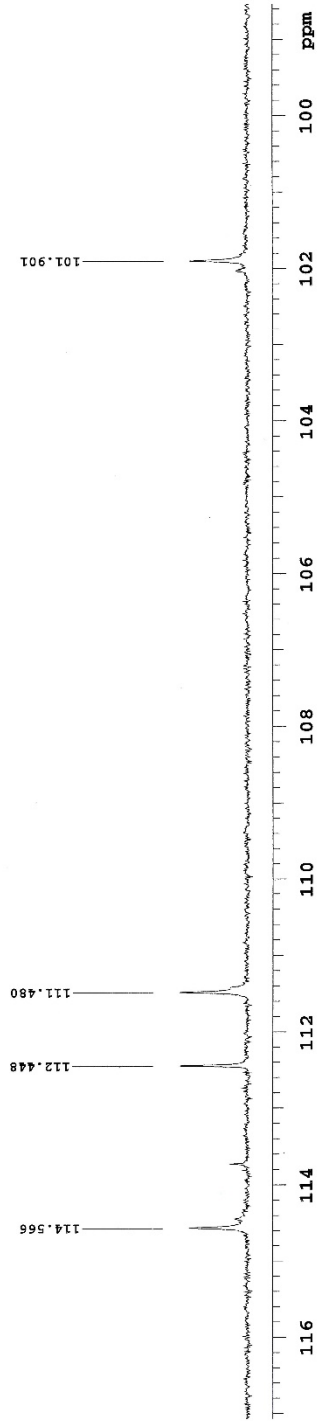
Sample Name:
BAB-8
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BAB-8_20140304_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CARBON (szpul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 23125.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243728 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 20 min



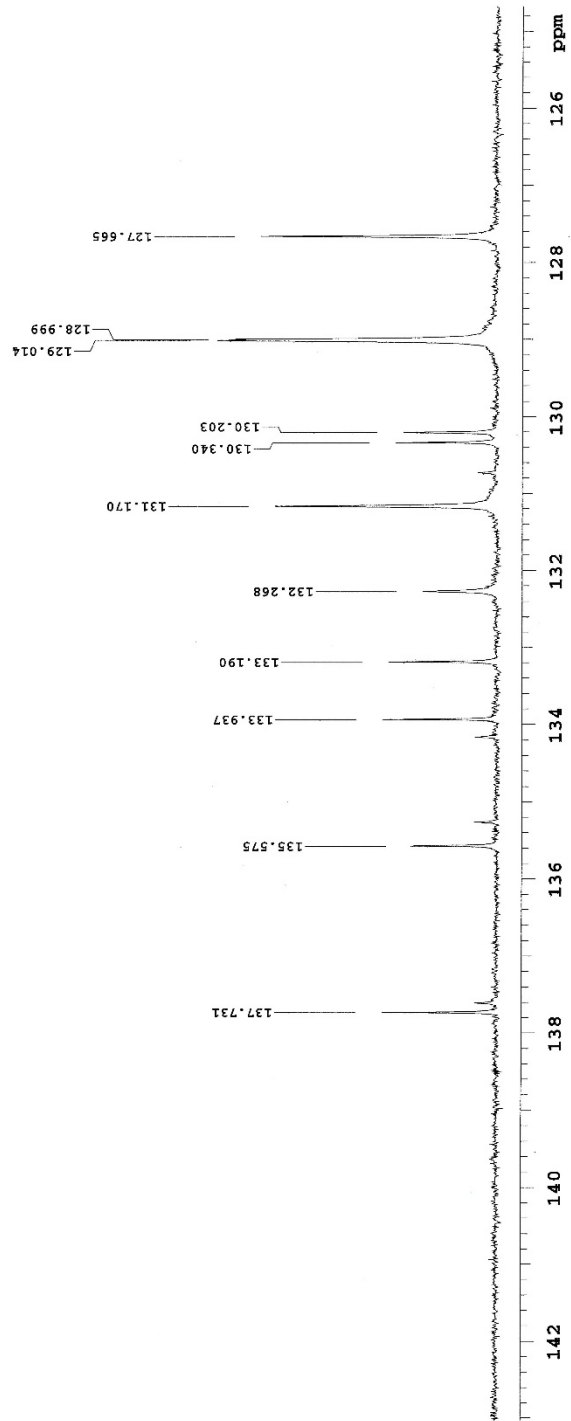
EK 19. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)



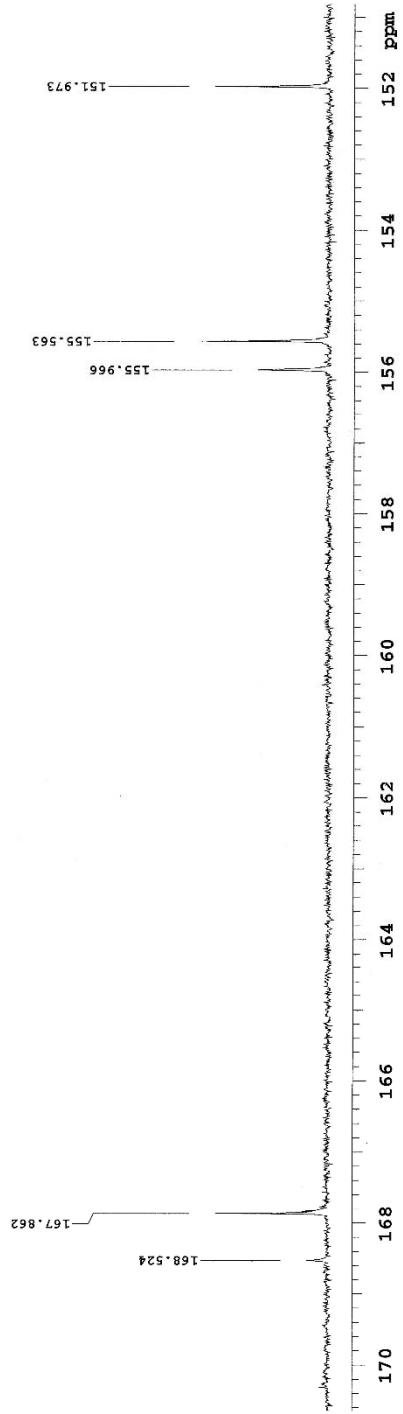
EK 20. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (102-116 ppm)



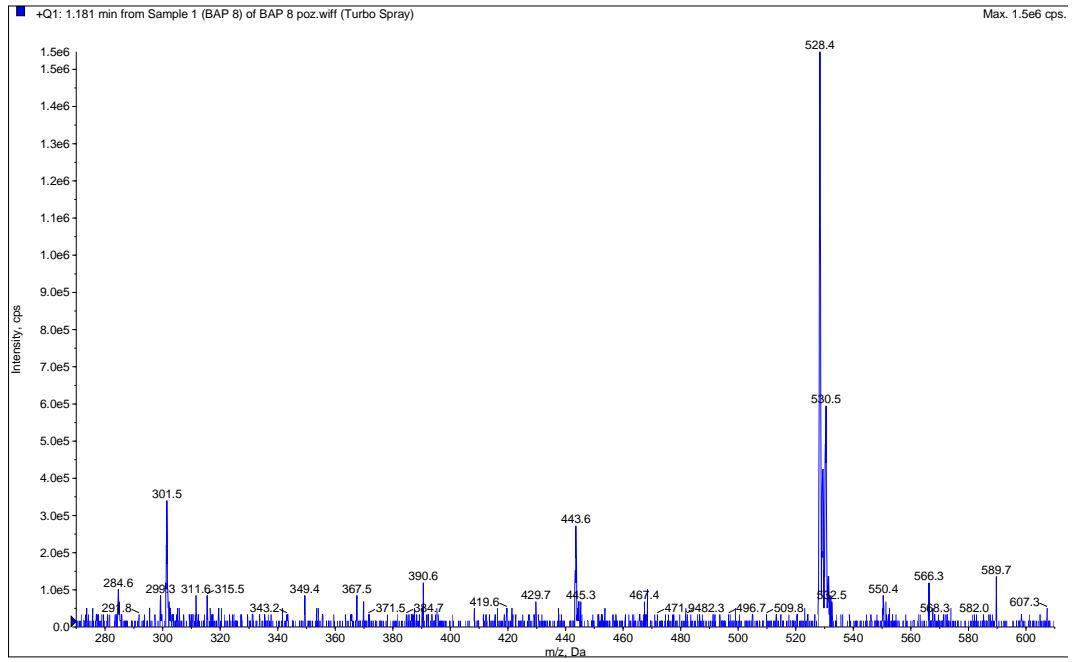
EK 21. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (126-138 ppm)



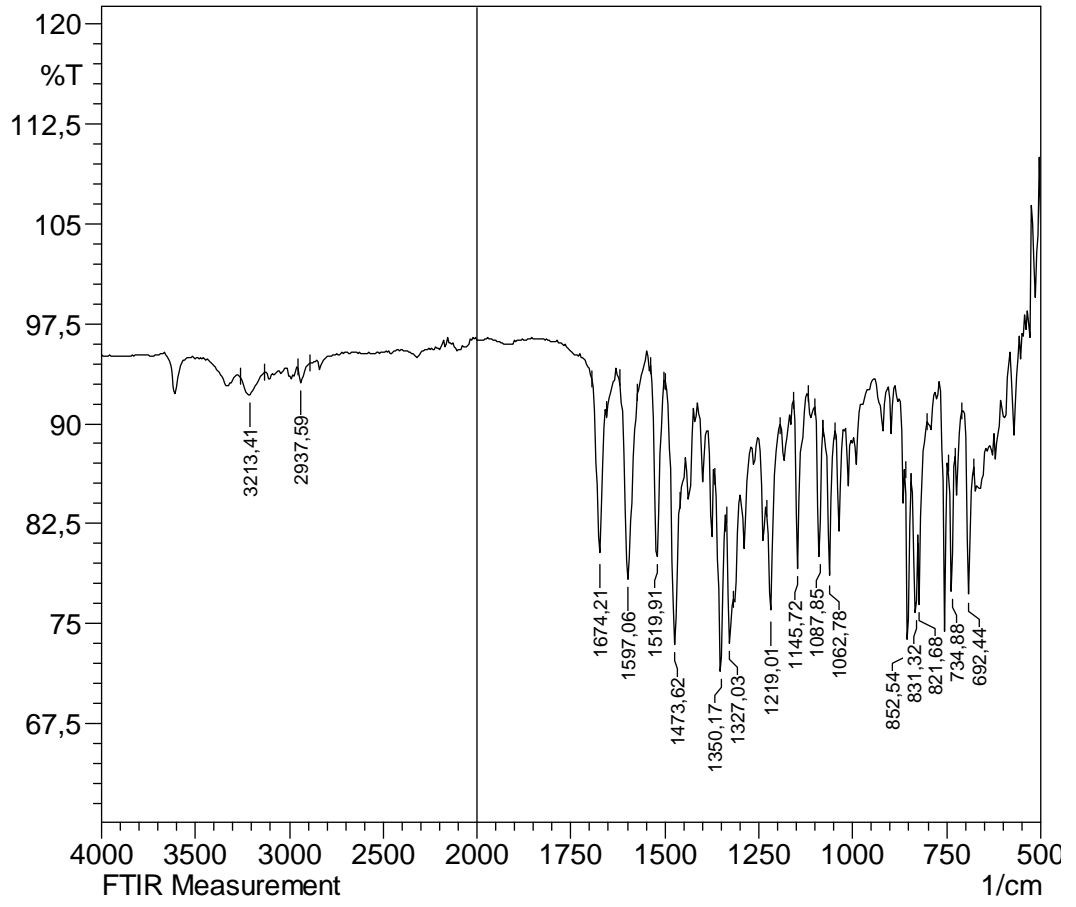
EK 22. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (152-170 ppm)



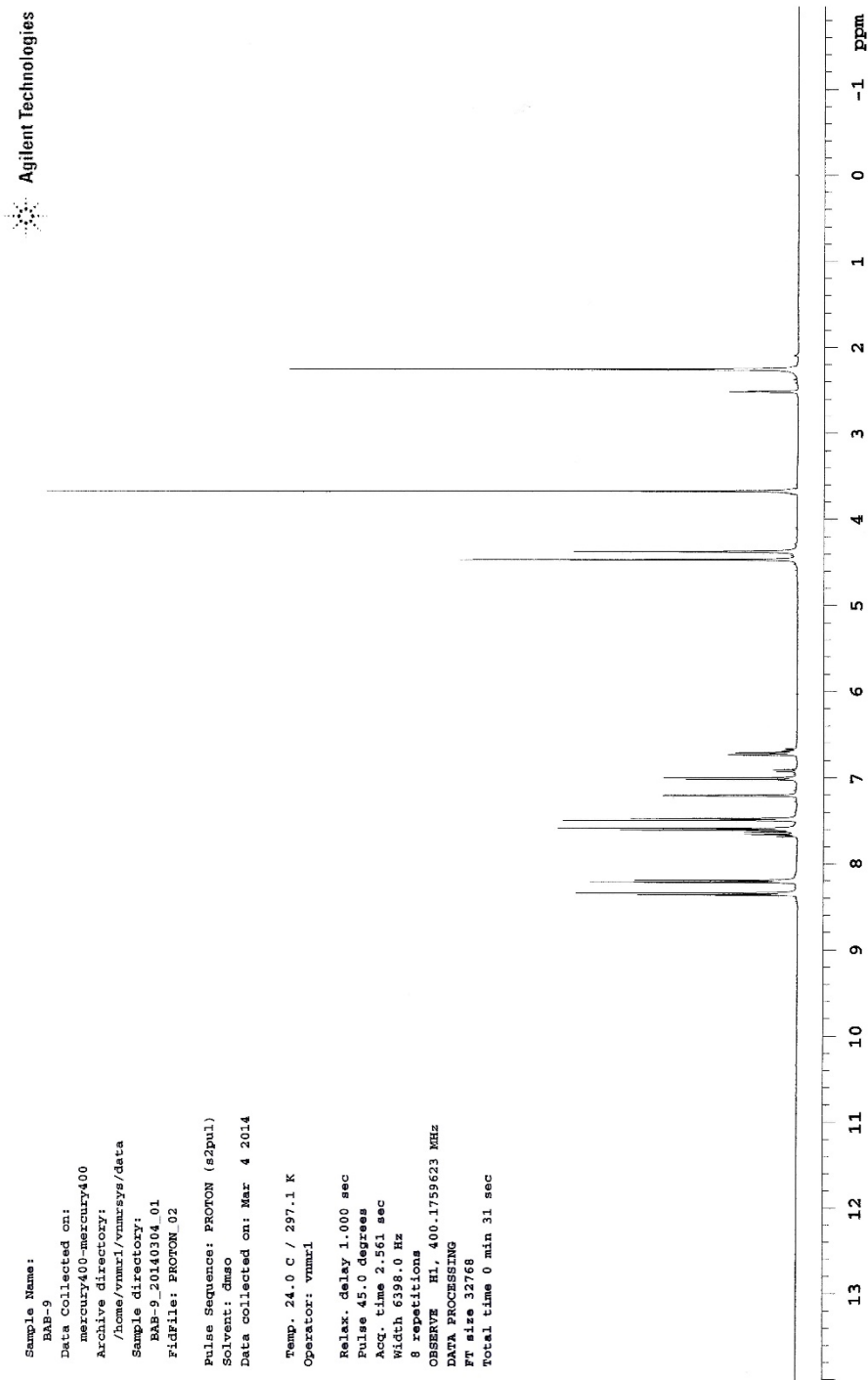
EK 23. Bileşik 1'e ait Kütle Spektrumu



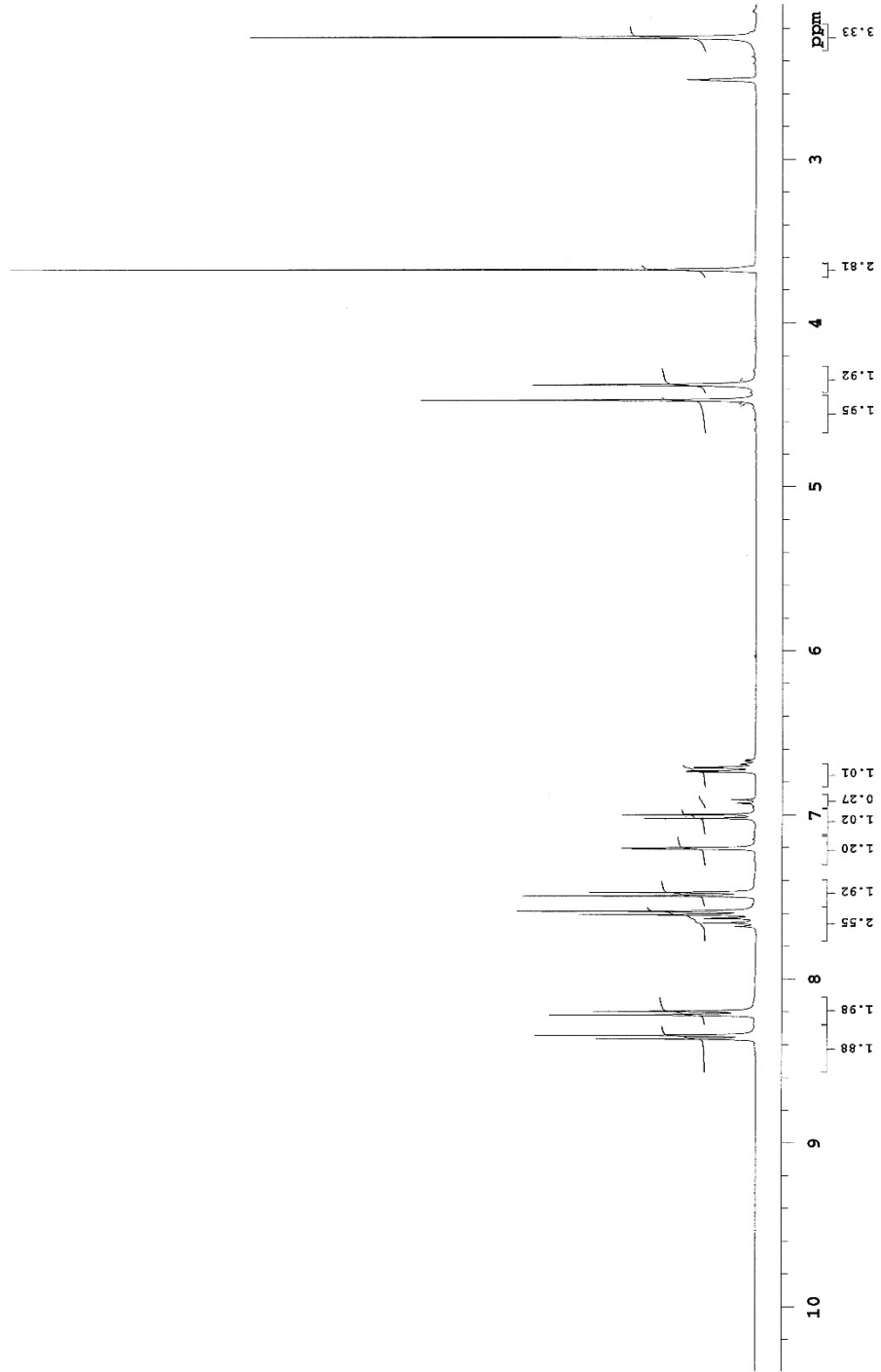
EK 24. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu



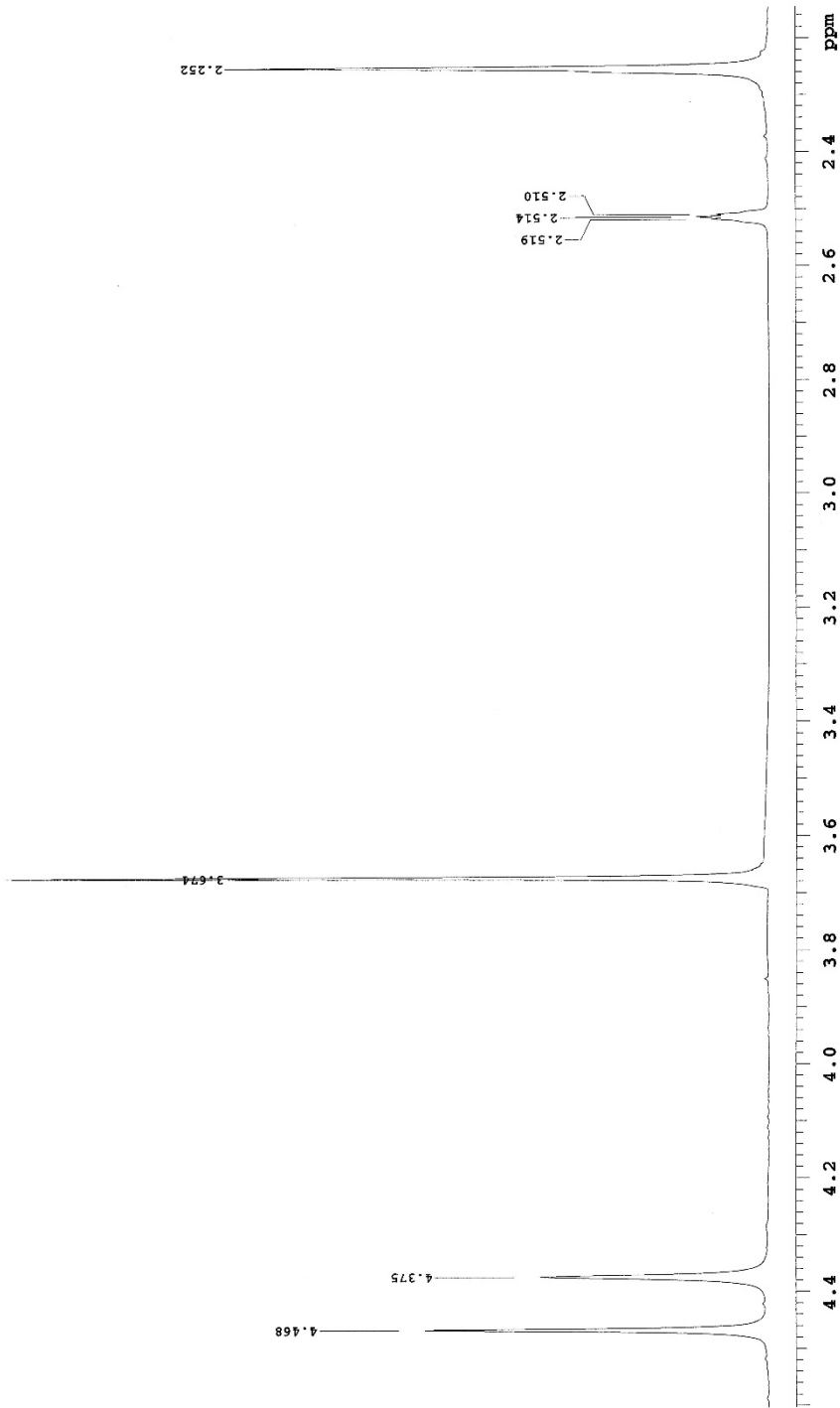
EK 25. Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



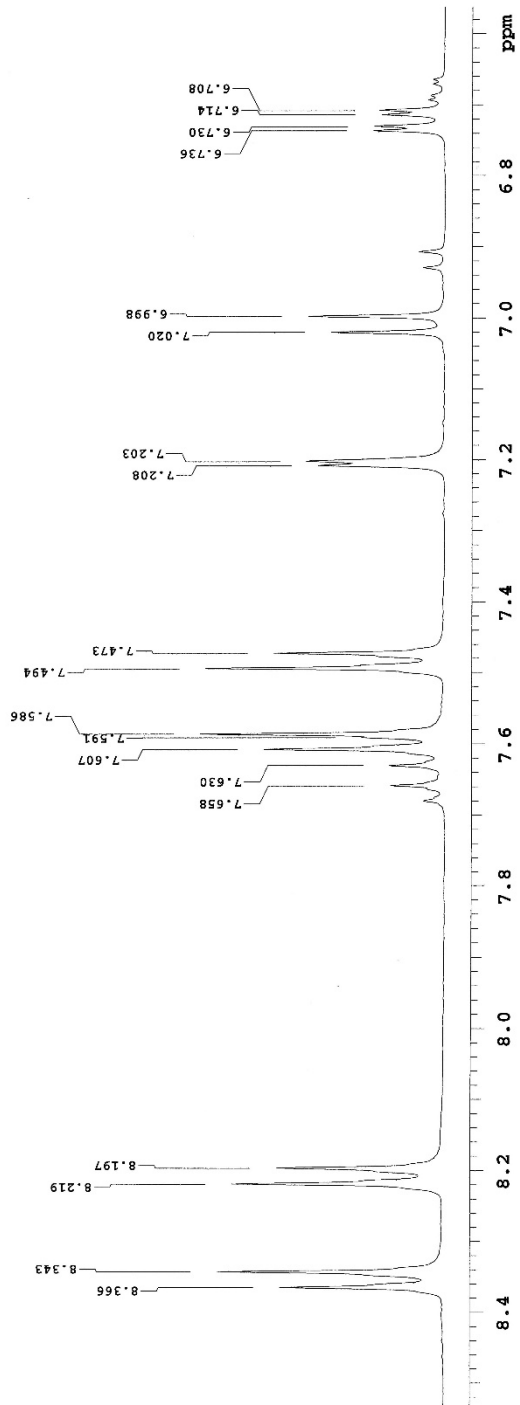
EK 26. Bileşik 2'ye ait ^1H -NMR Spektrumu (İntegral değerleri ile)



EK 27. Bileşik 2'ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2.4-4.4 ppm)



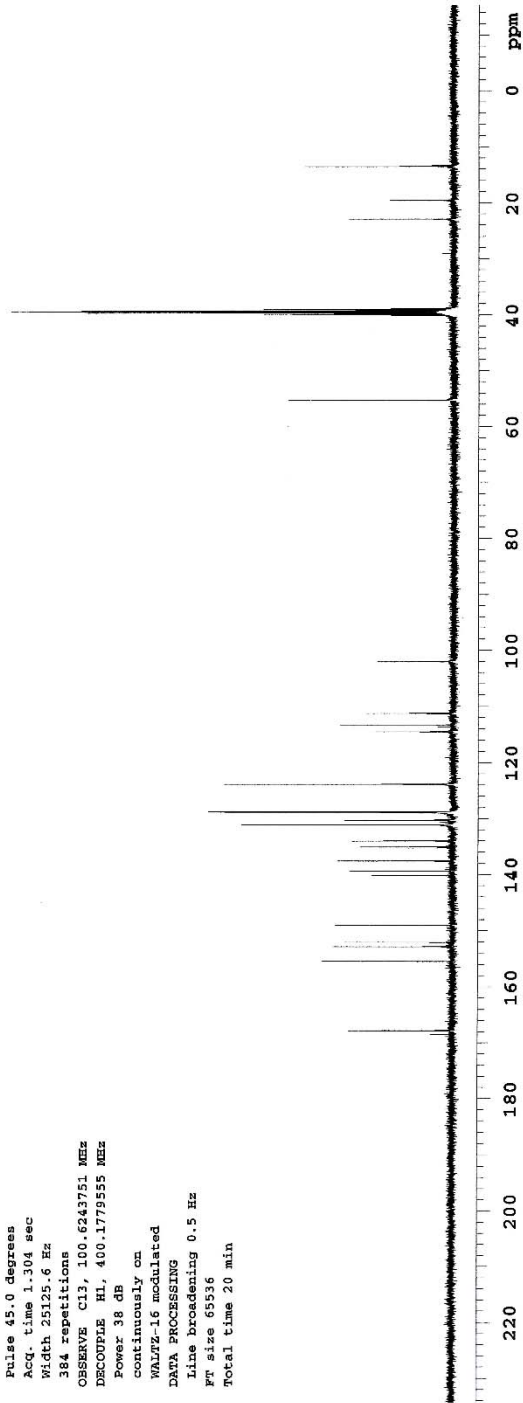
EK 28. Bileşik 2'ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.7-8.4 ppm)



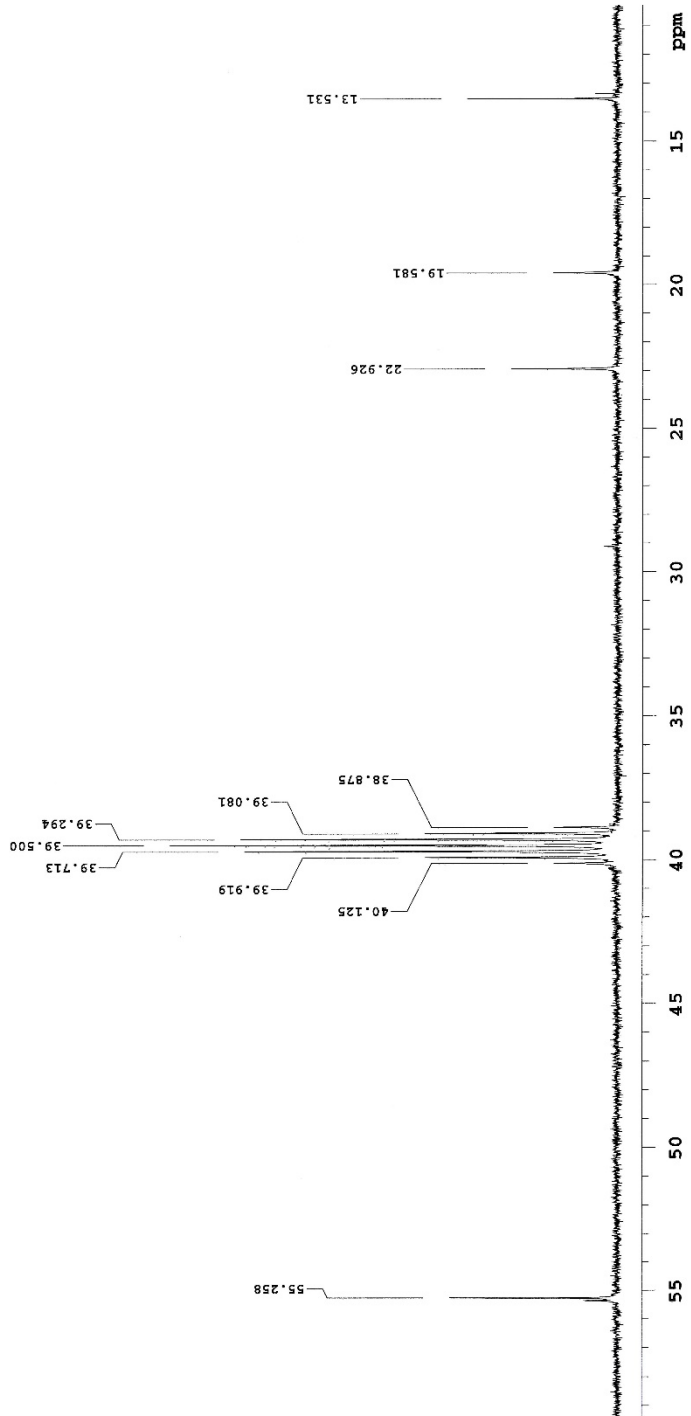
EK 29. Bileşik 2'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu



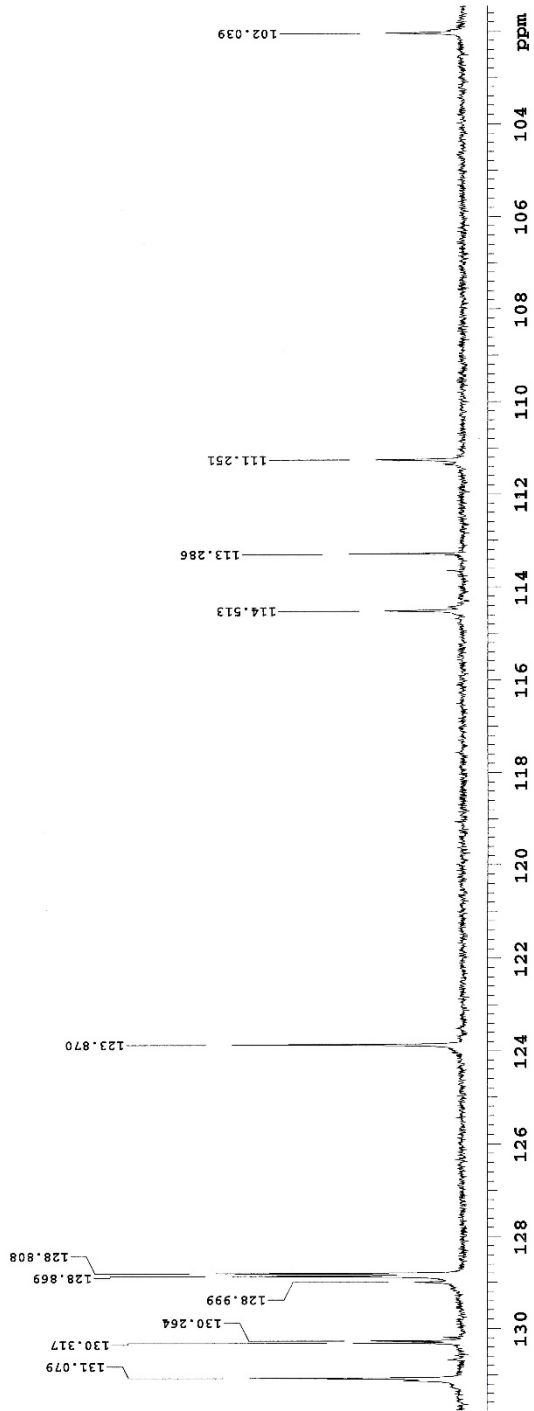
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr5s/data
Sample directory:
RAB-9_20140304_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
384 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243751 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 20 min



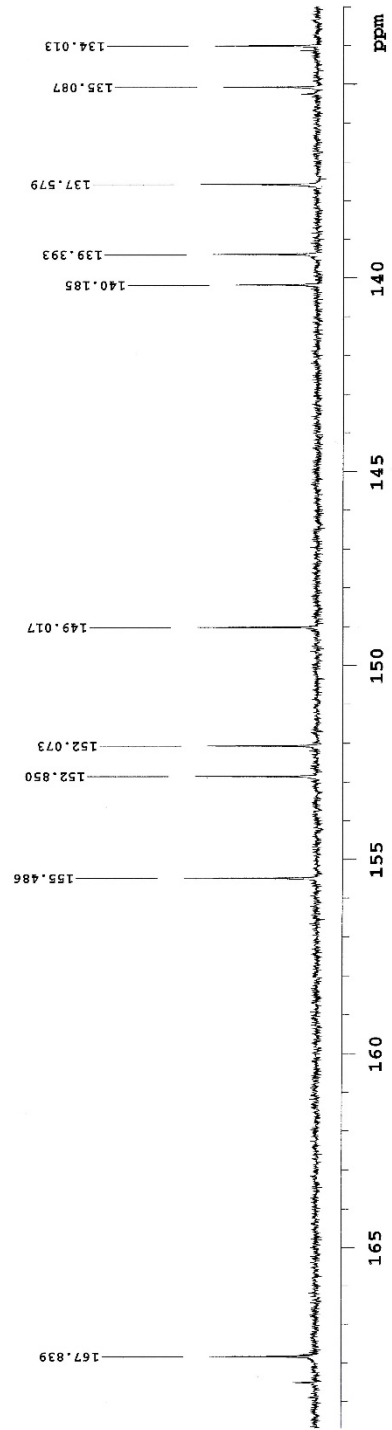
EK 30. Bileşik 2'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)



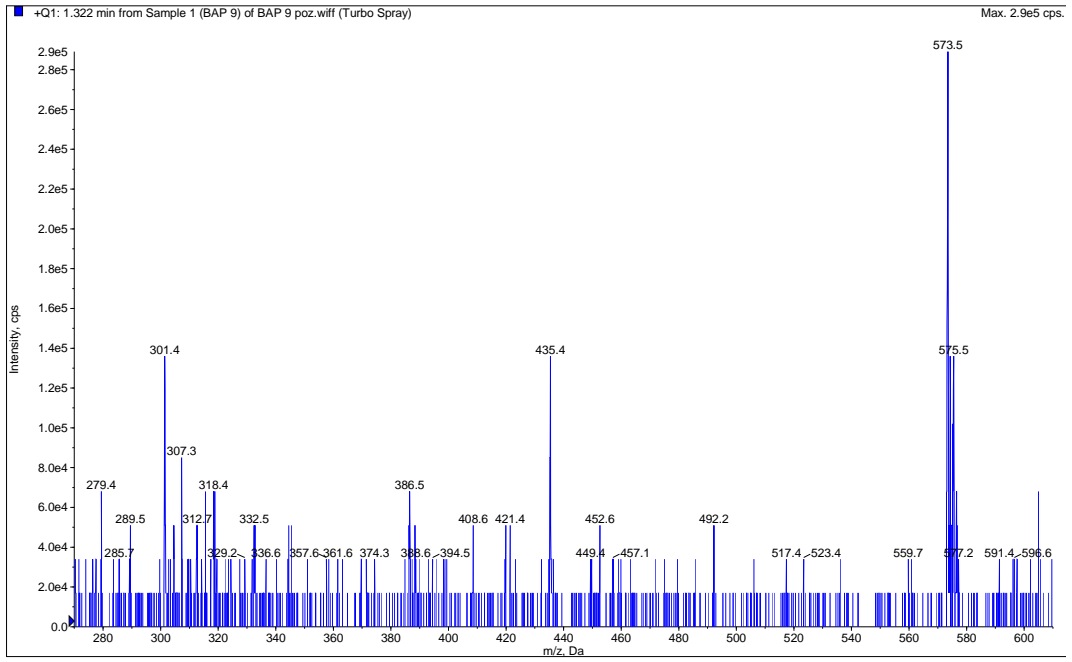
EK 31. Bileşik 2'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu (102 -131 ppm)



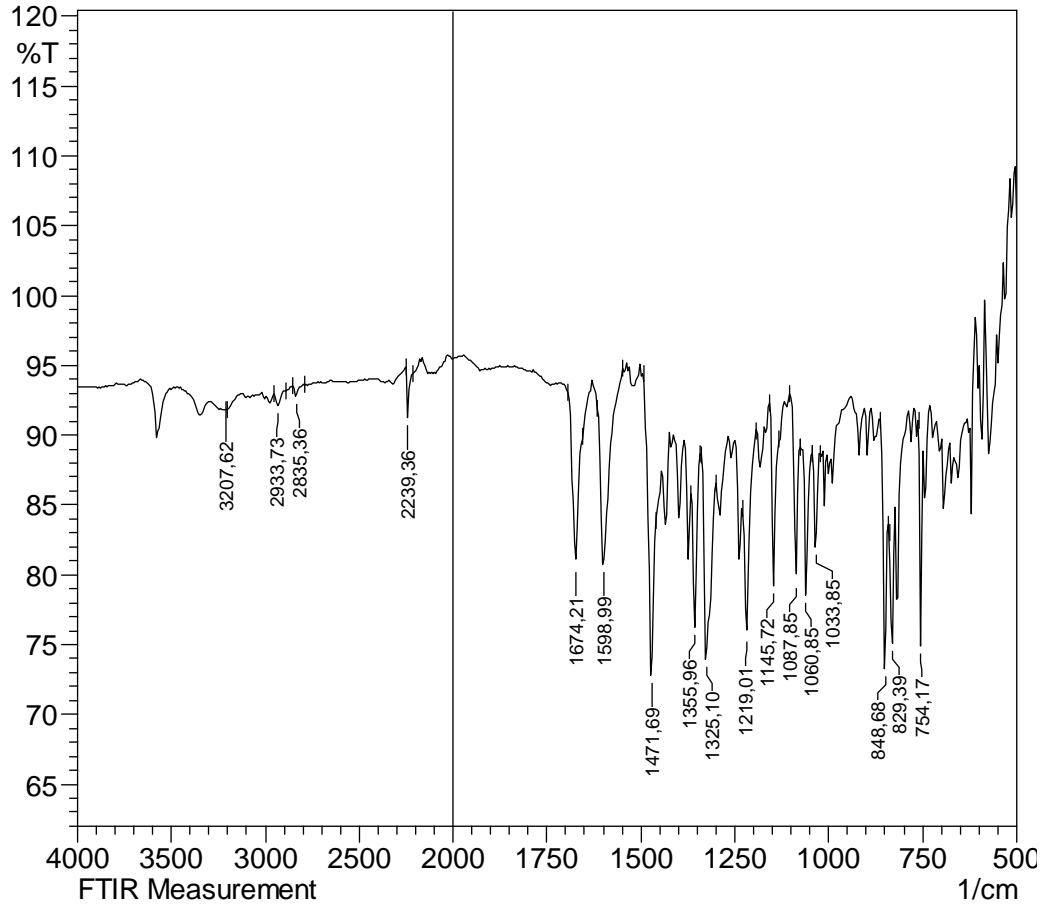
EK 32. Bileşik 2'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu (134-167 ppm)



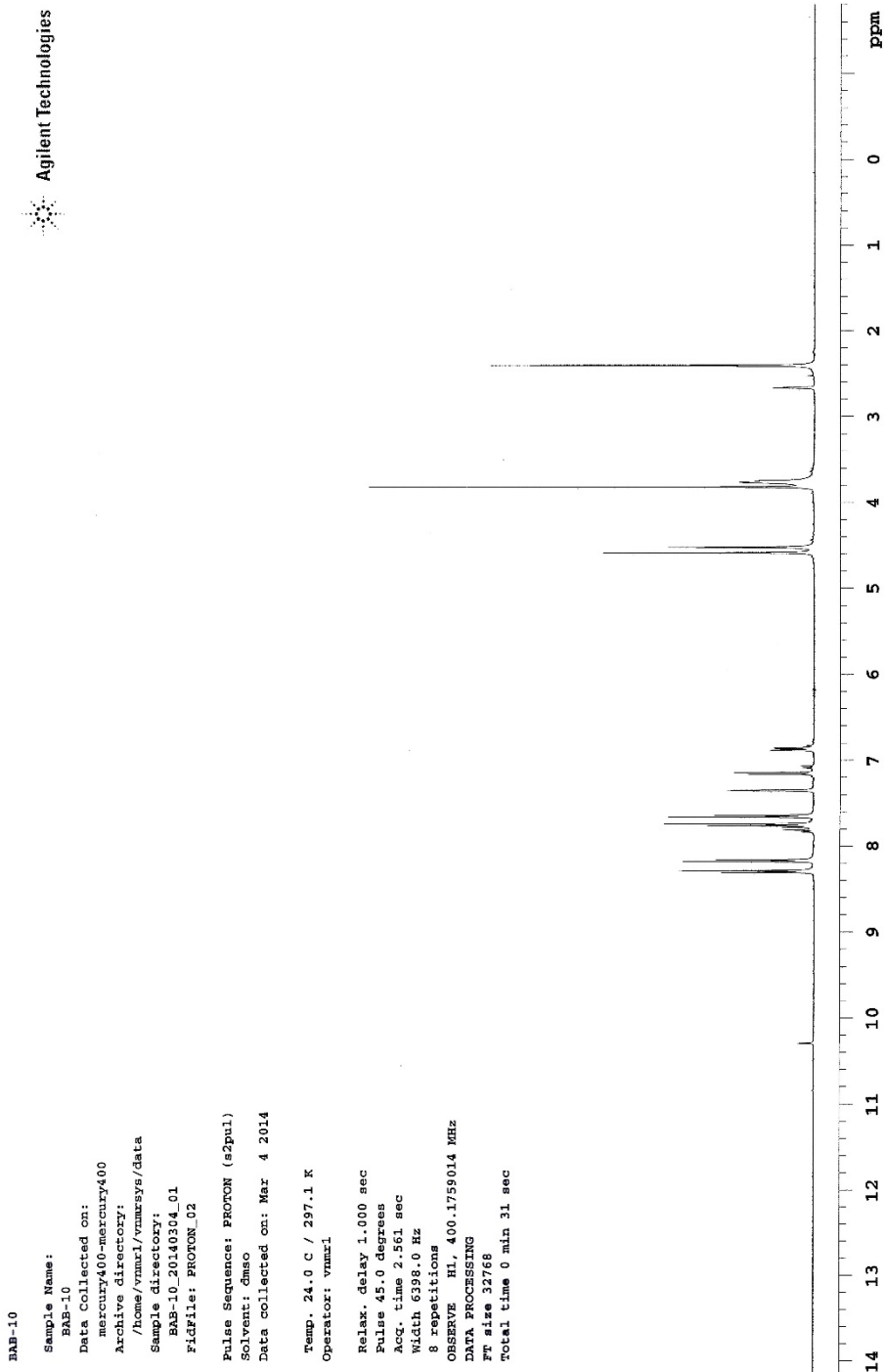
EK 33. Bileşik 2'ye ait Kütle Spektrumu



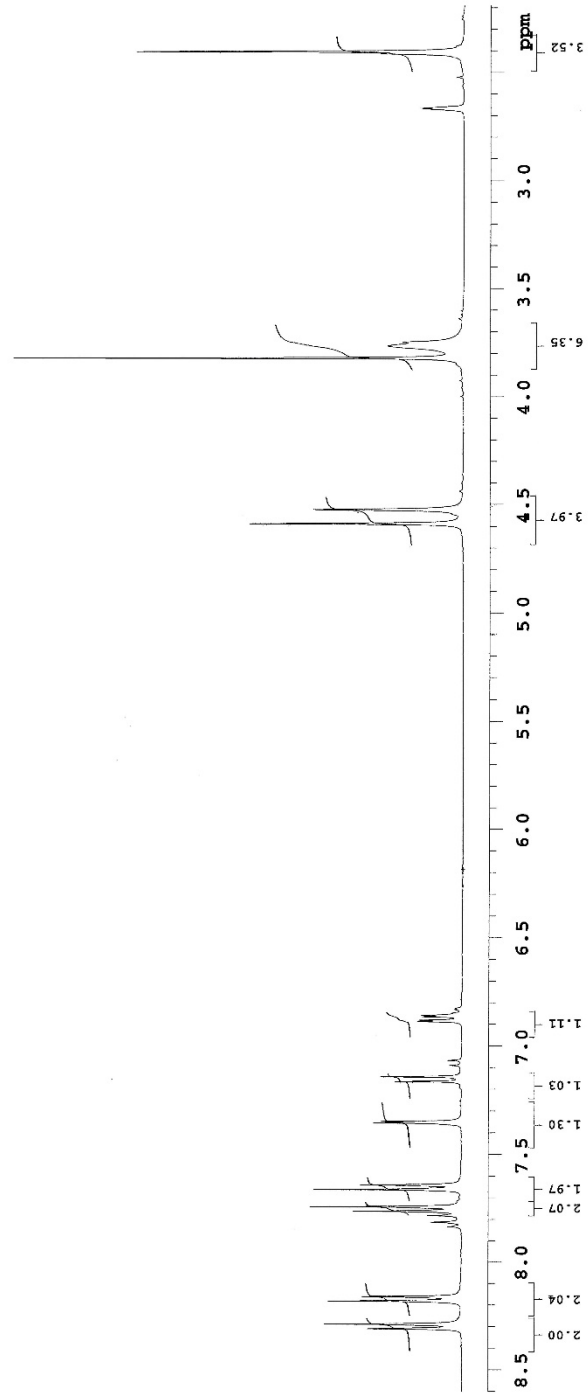
EK 34. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu



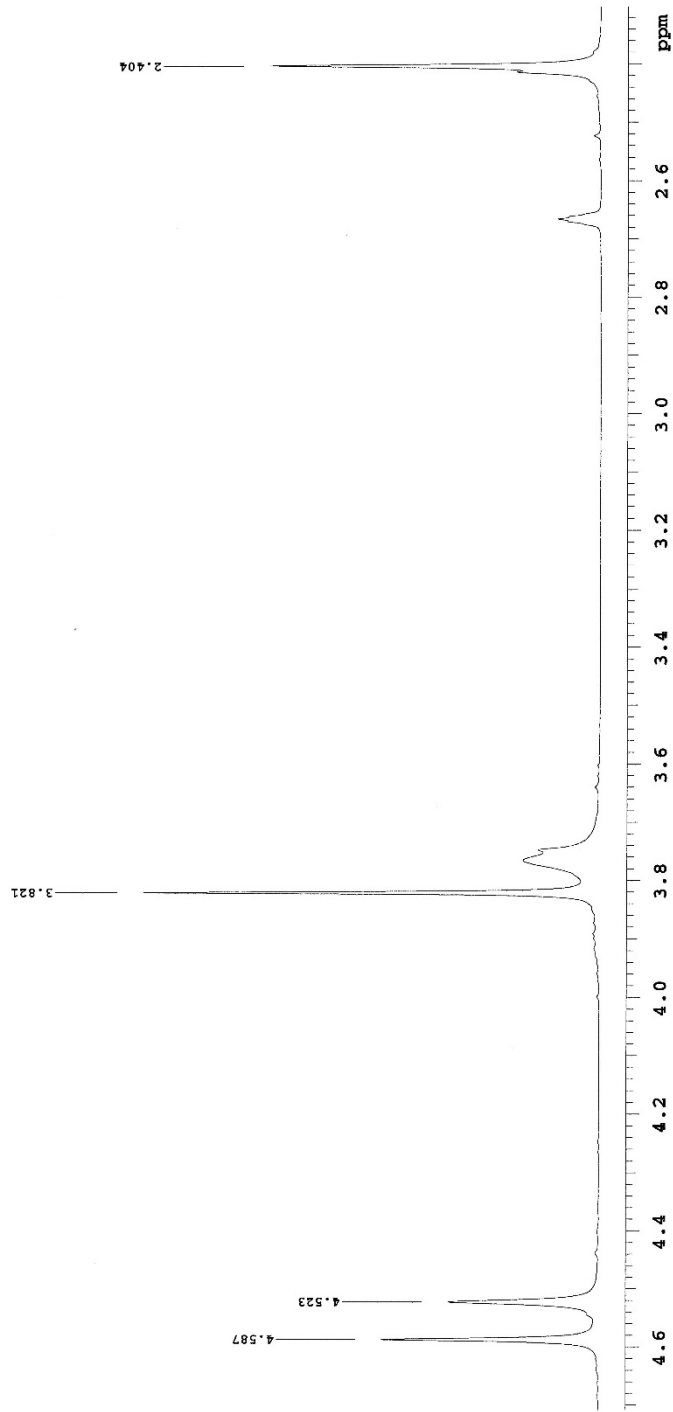
EK 35. Bileşik 3'e ait ¹H-NMR Spektrumu



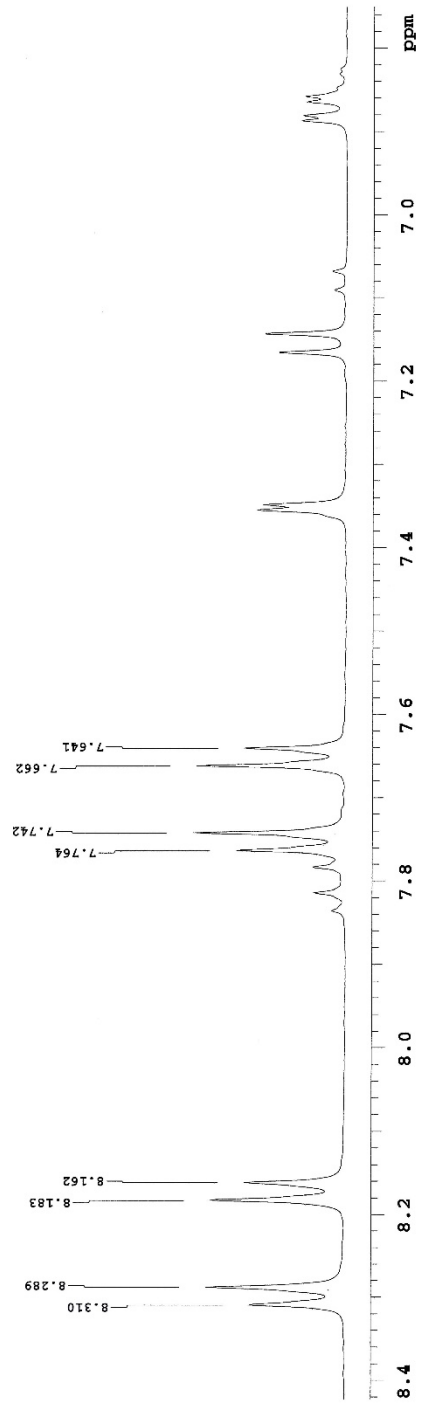
EK 36. Bileşik 3'e ait ^1H -NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



EK 37. Bileşik 3'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2.4-4.6 ppm)



EK 38. Bileşik 3'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.7-8.4 ppm)



EK 39. Bileşik 3'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



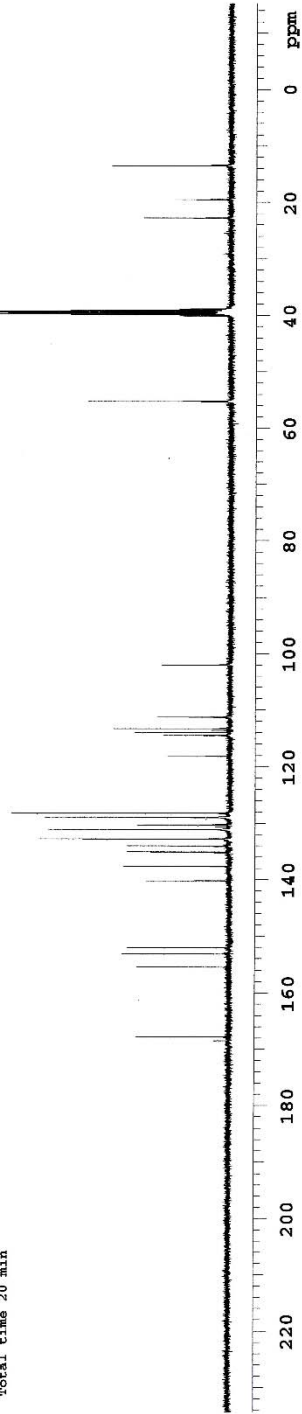
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
BAS-10_20140304_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 4 2014

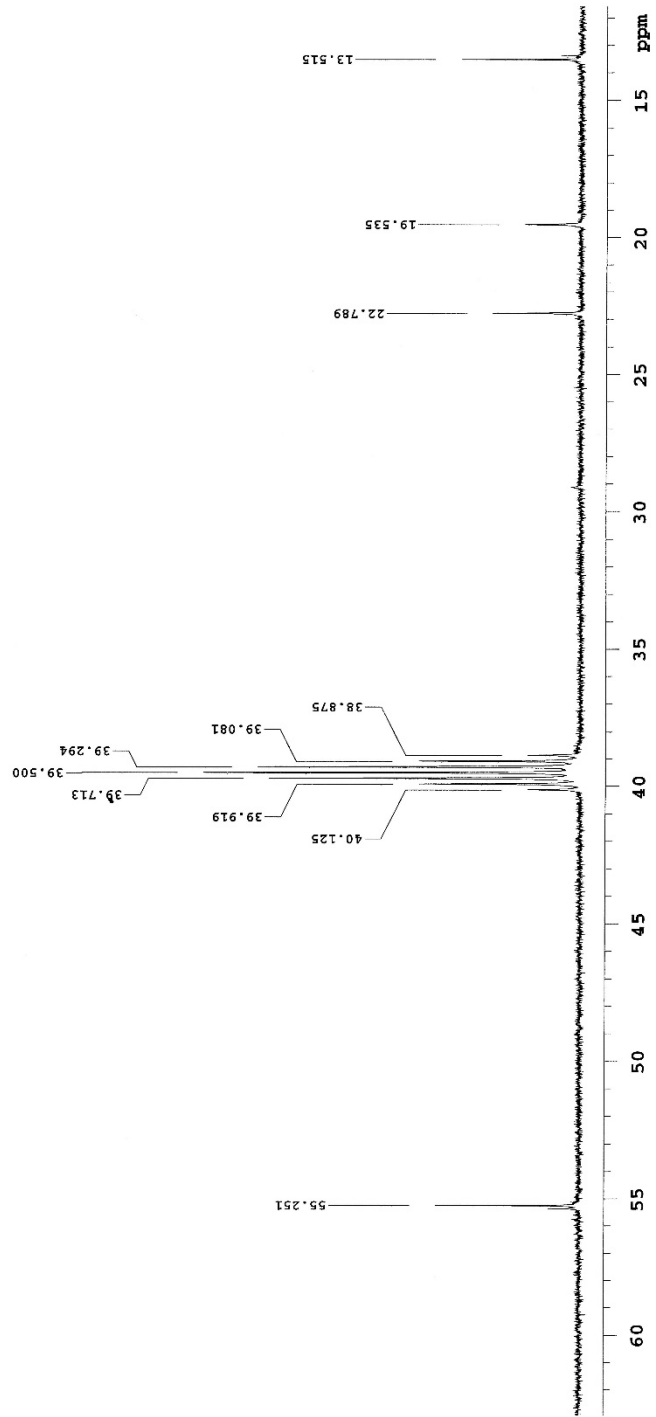
Temp.: 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
64 repetitions

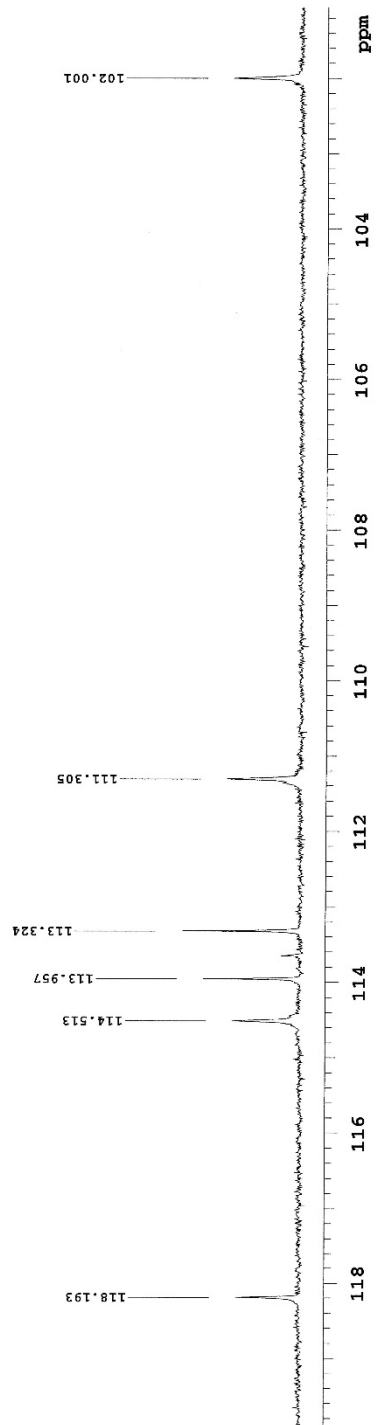
OBSERVE C13, 100.6243751 MHz
DECUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft. size 65536
Total time 20 min



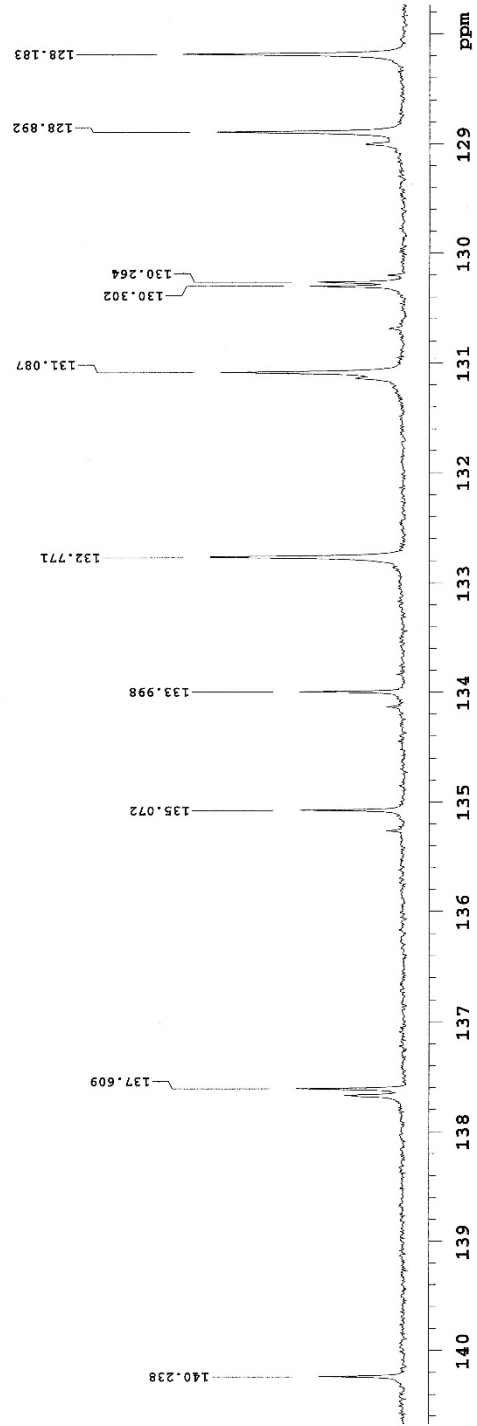
EK 40. Bileşik **3**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)



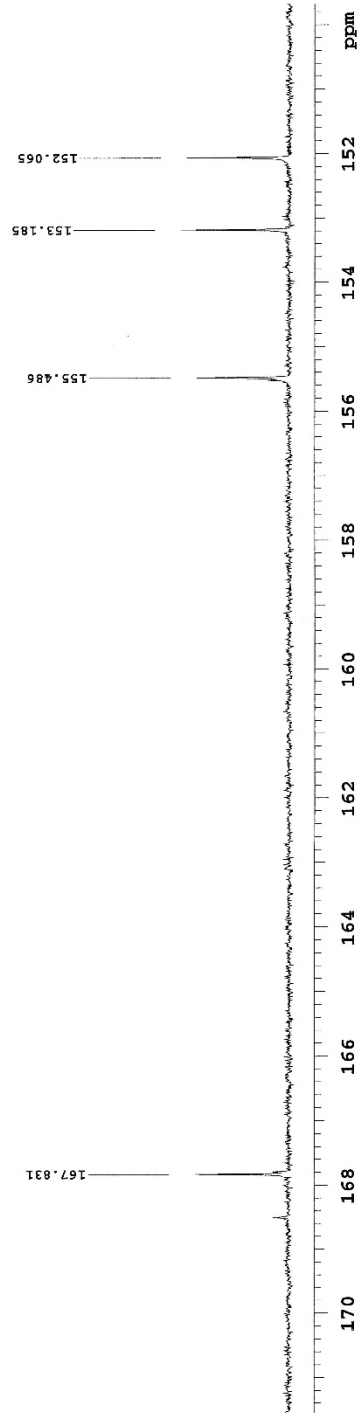
EK 41. Bileşik **3**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (102-118 ppm)



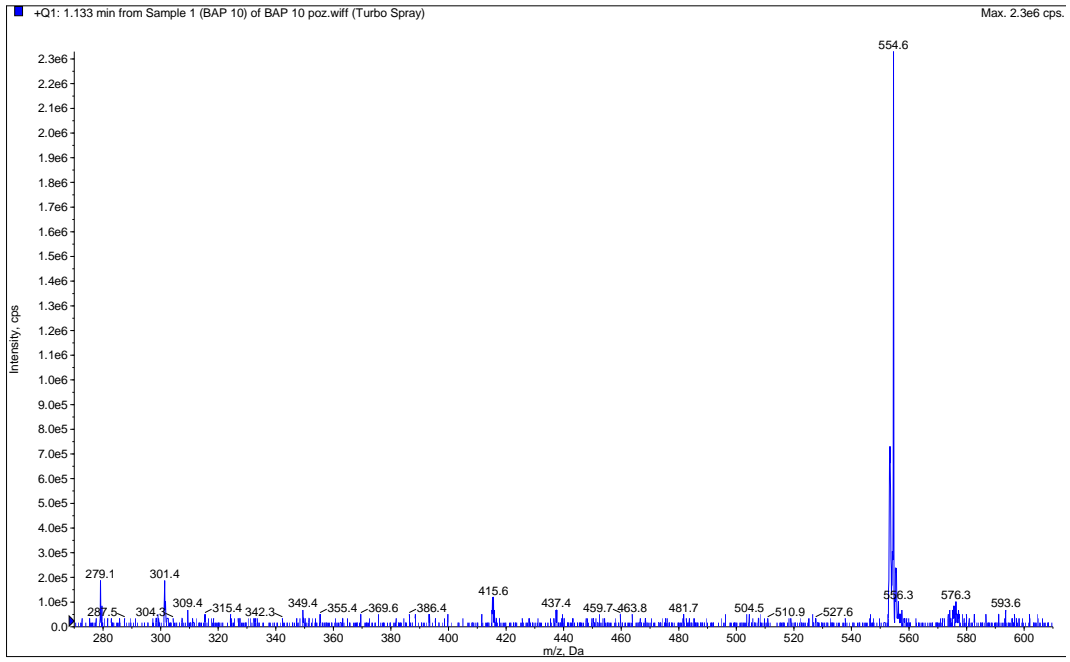
EK 42. Bileşik 3'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (128-140 ppm)



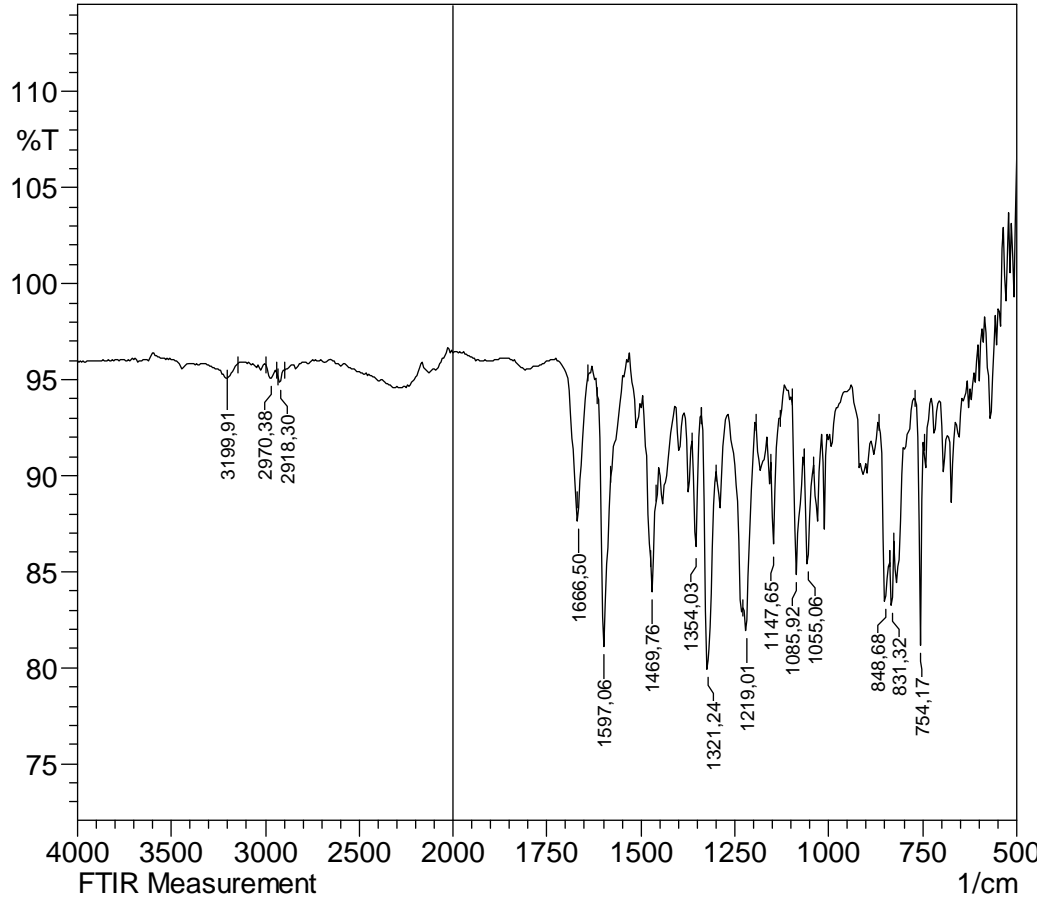
EK 43. Bileşik **3**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (152-168 ppm)



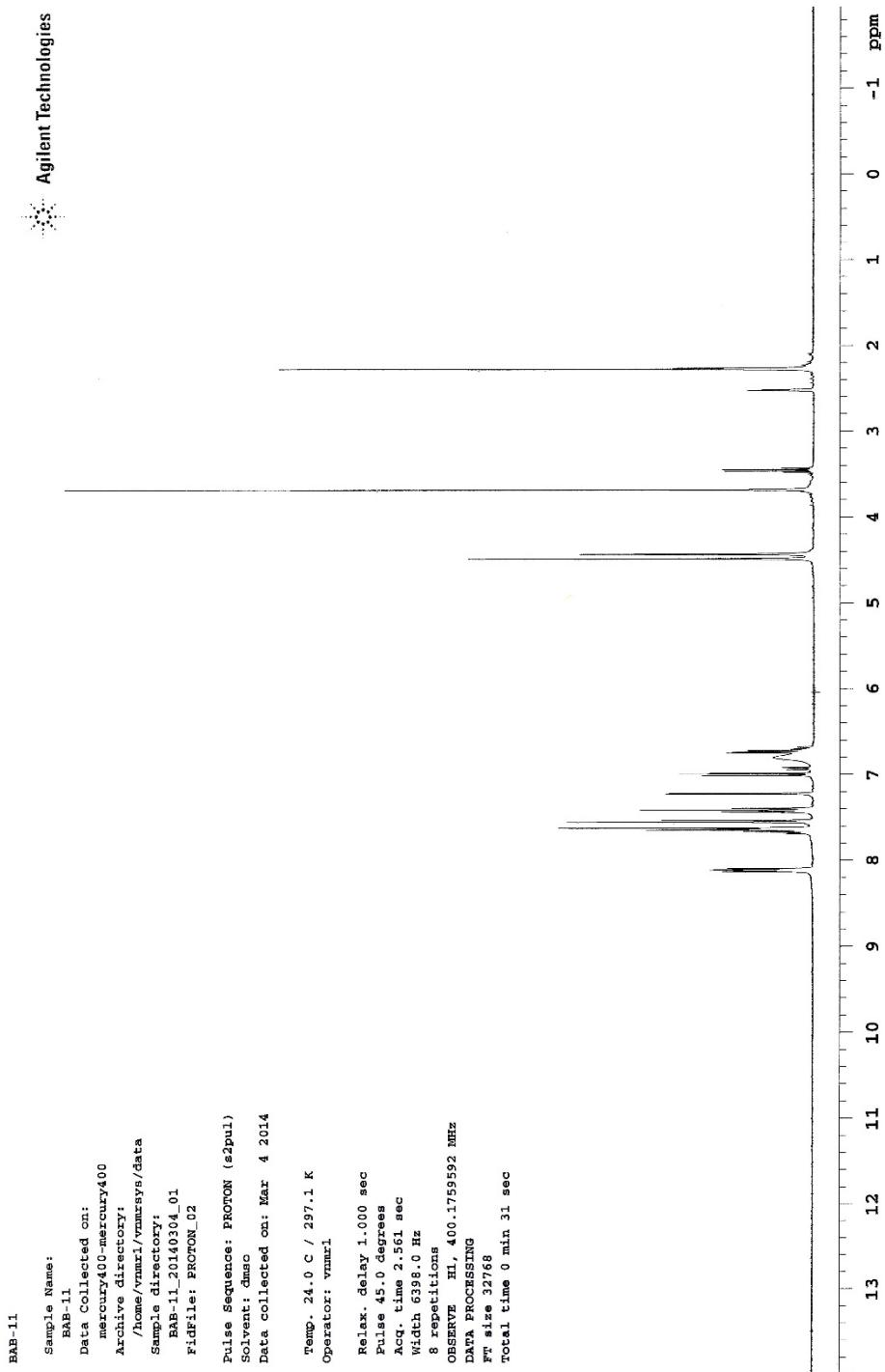
EK 44. Bileşik 3'e ait Kütle Spektrumu



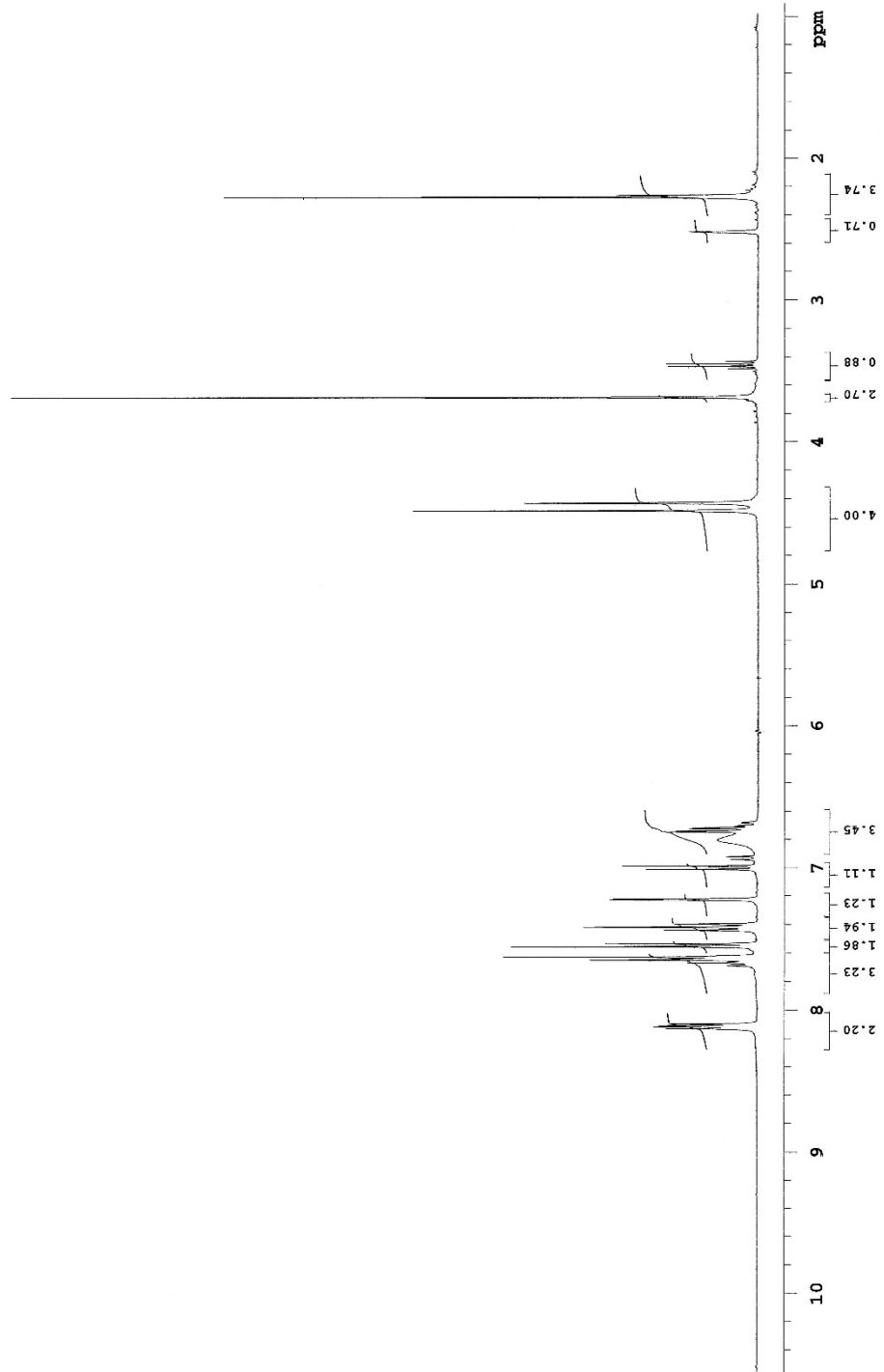
EK 45. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu



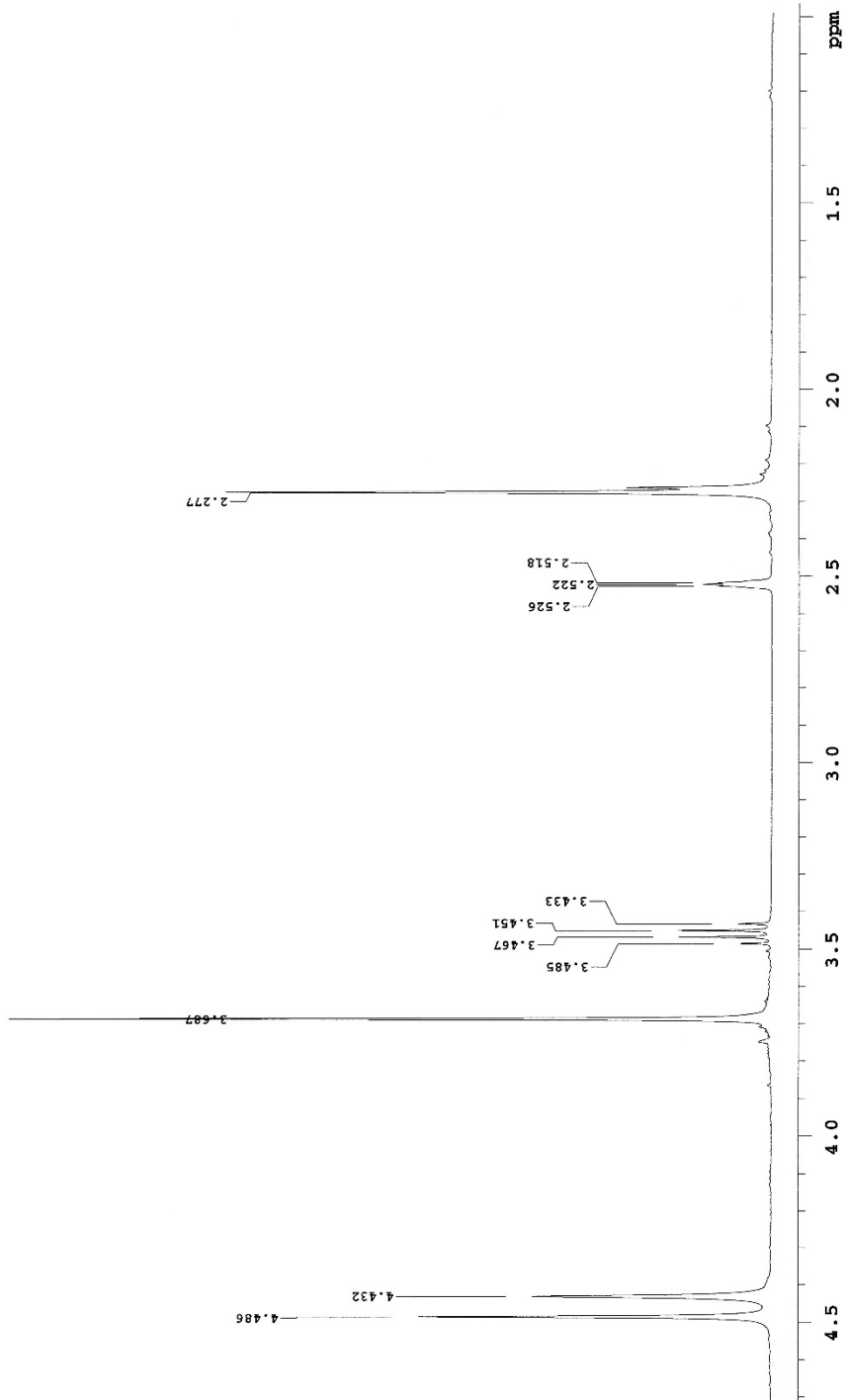
EK 46. Bileşik 4'e ait ¹H-NMR Spektrumu



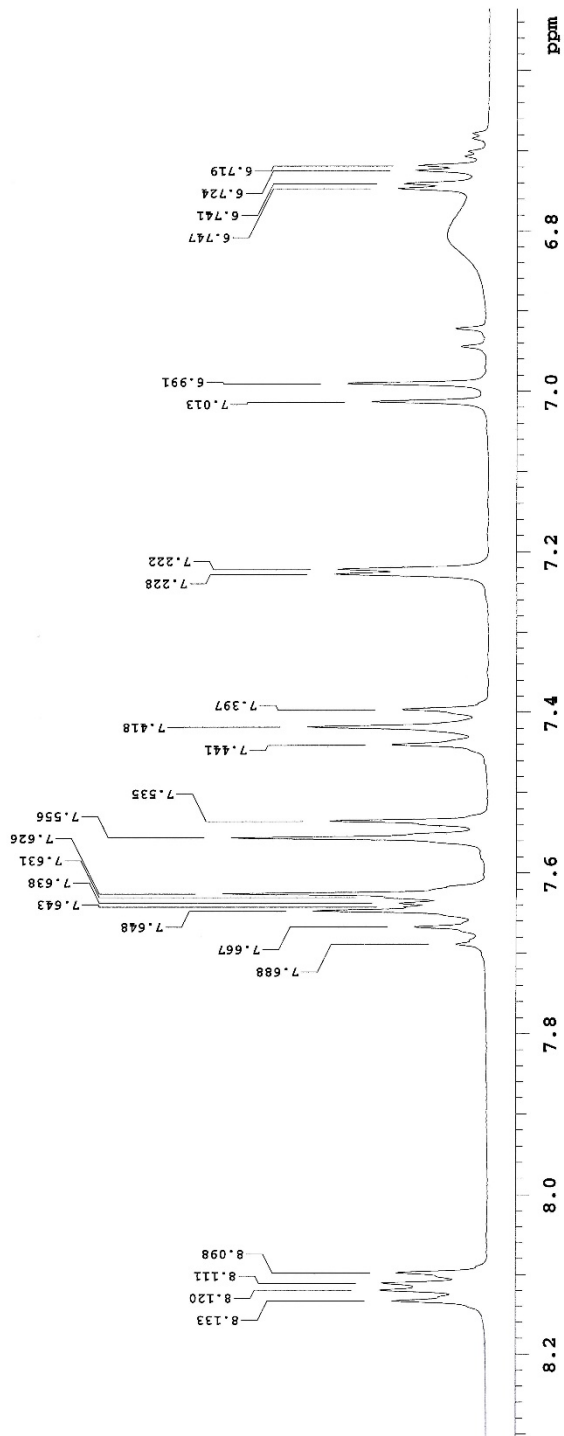
EK 47. Bileşik 4'e ait ^1H -NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



EK 48. Bileşik 4'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2- 4.5 ppm)



EK 49. Bileşik 4'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.7- 8.2 ppm)



EK 50. Bileşik 4'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

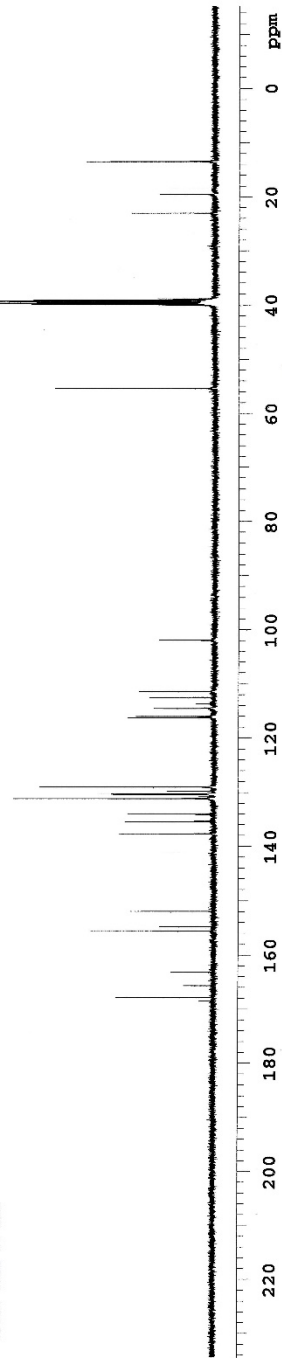


Sample Name: BAB-11
Data Collected on: mercury400-mercury400
Archive directory: /home/vmr1/vmrsys/data
Sample directory: BAB-11_20140304_01
F1File: current

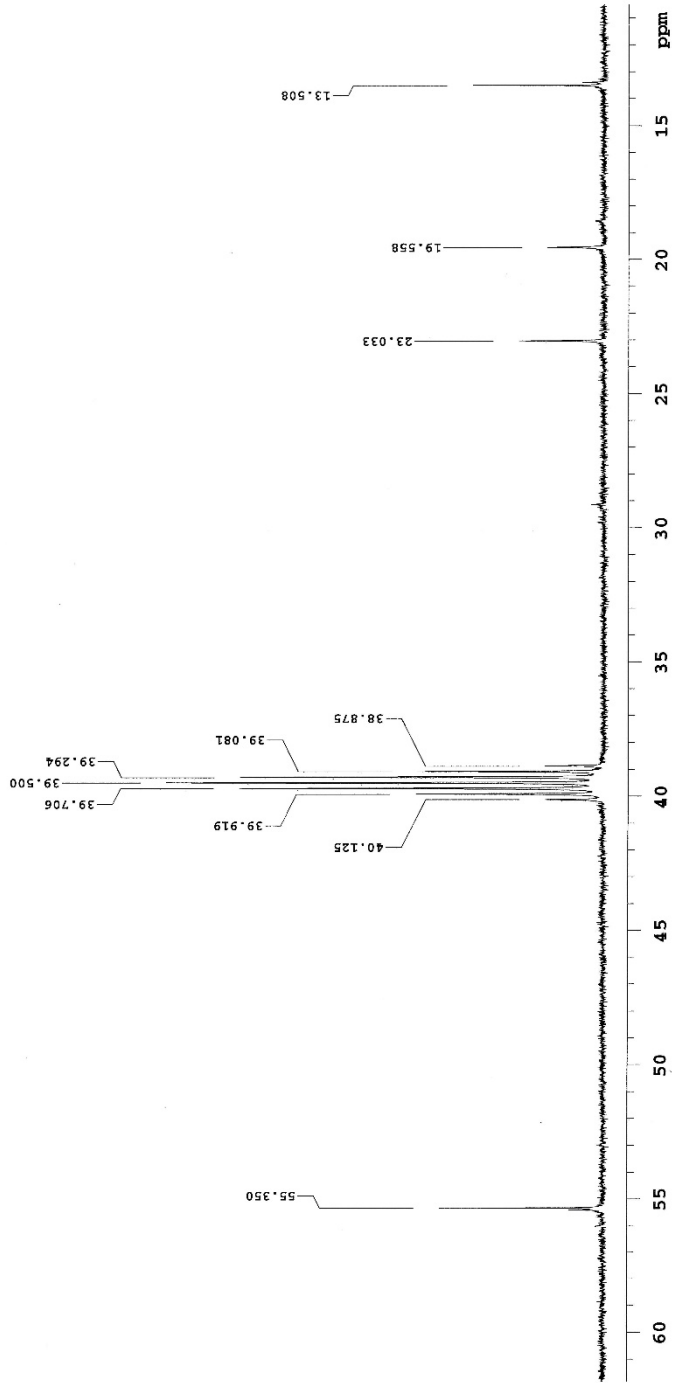
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Mar 4 2014

Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vmr1

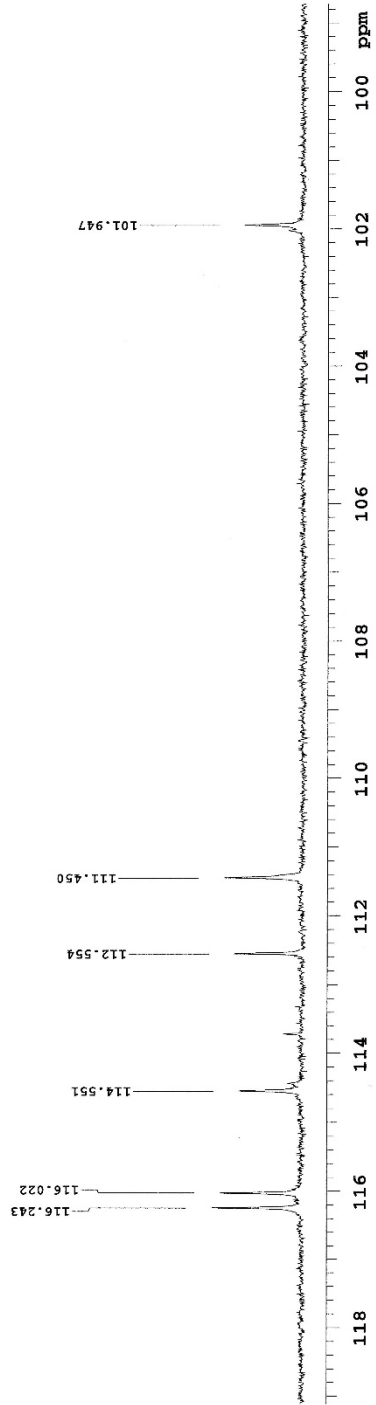
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
448 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243728 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min



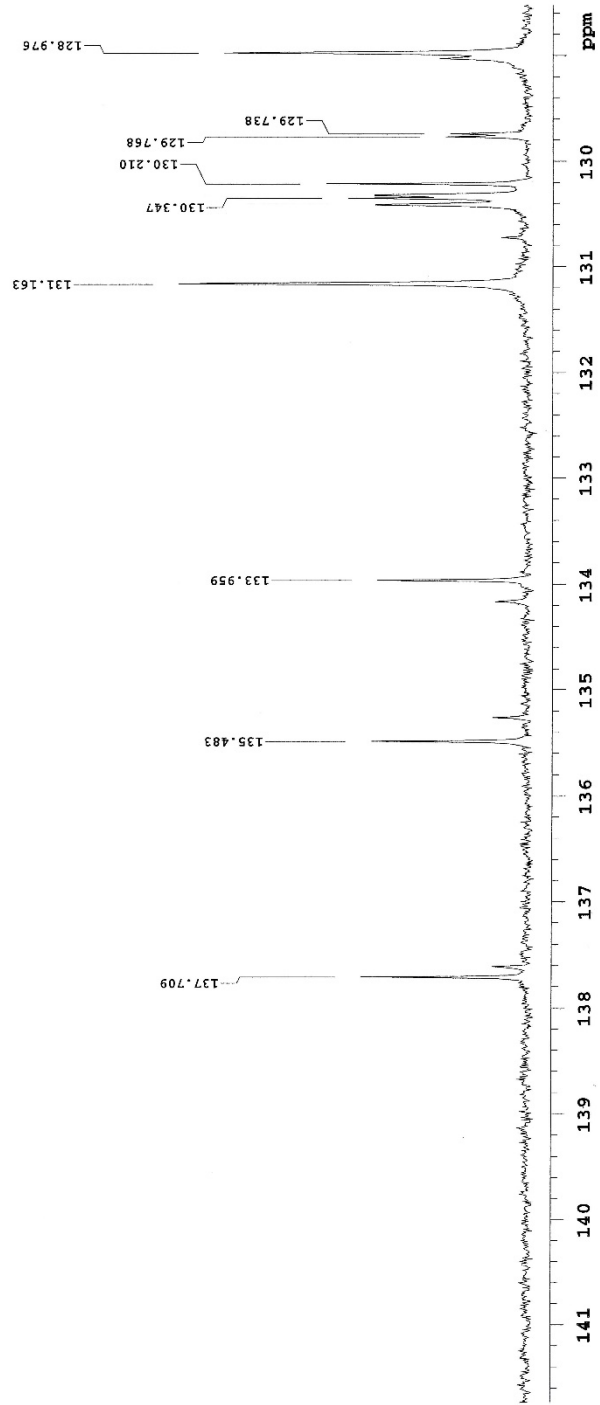
EK 51. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13.5-55 ppm)



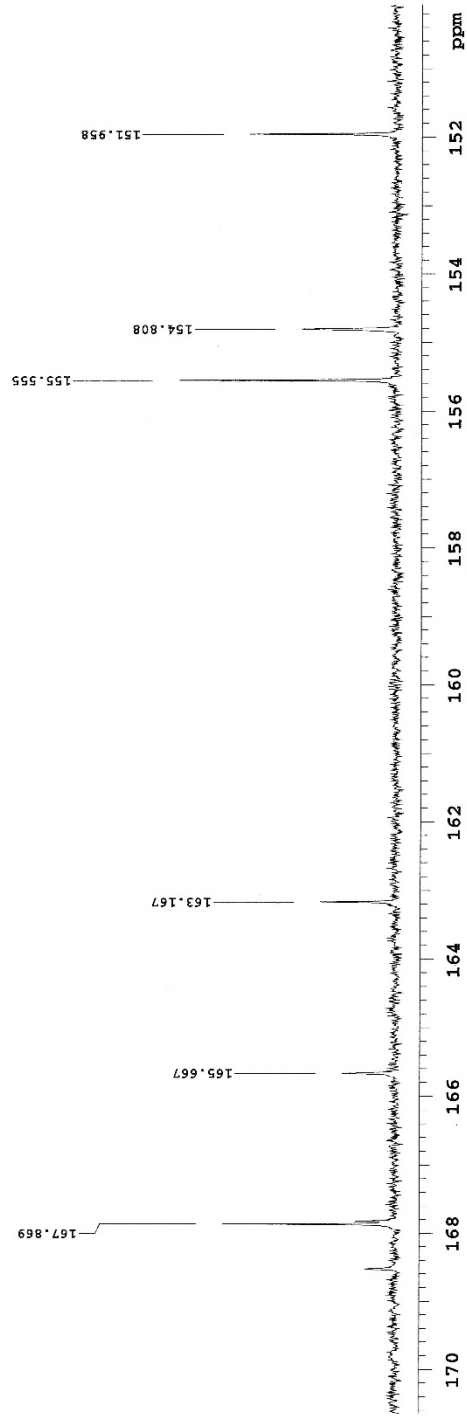
EK 52. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (102-118 ppm)



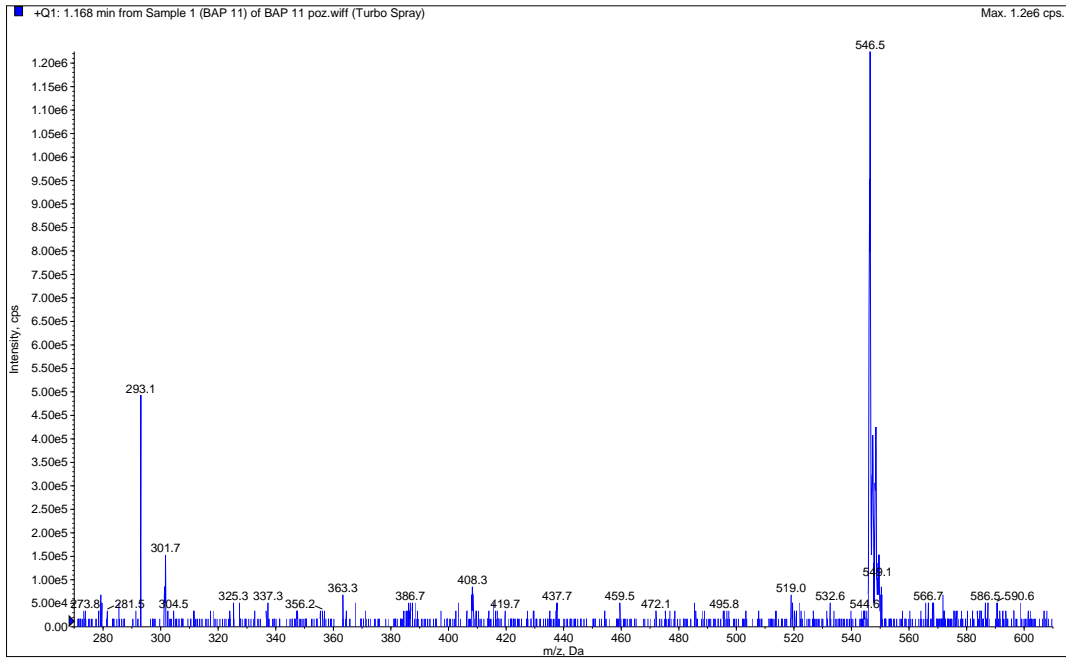
EK 53. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (129-138 ppm)



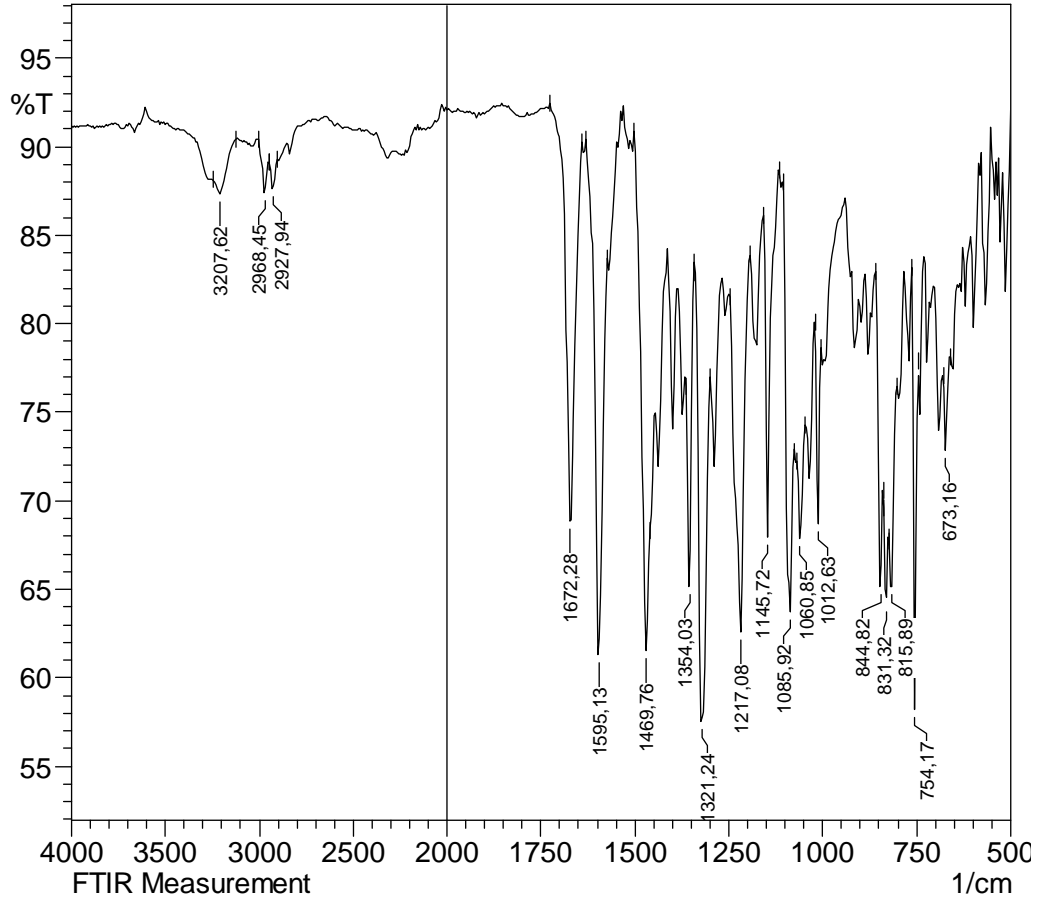
EK 54. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (152-168 ppm)



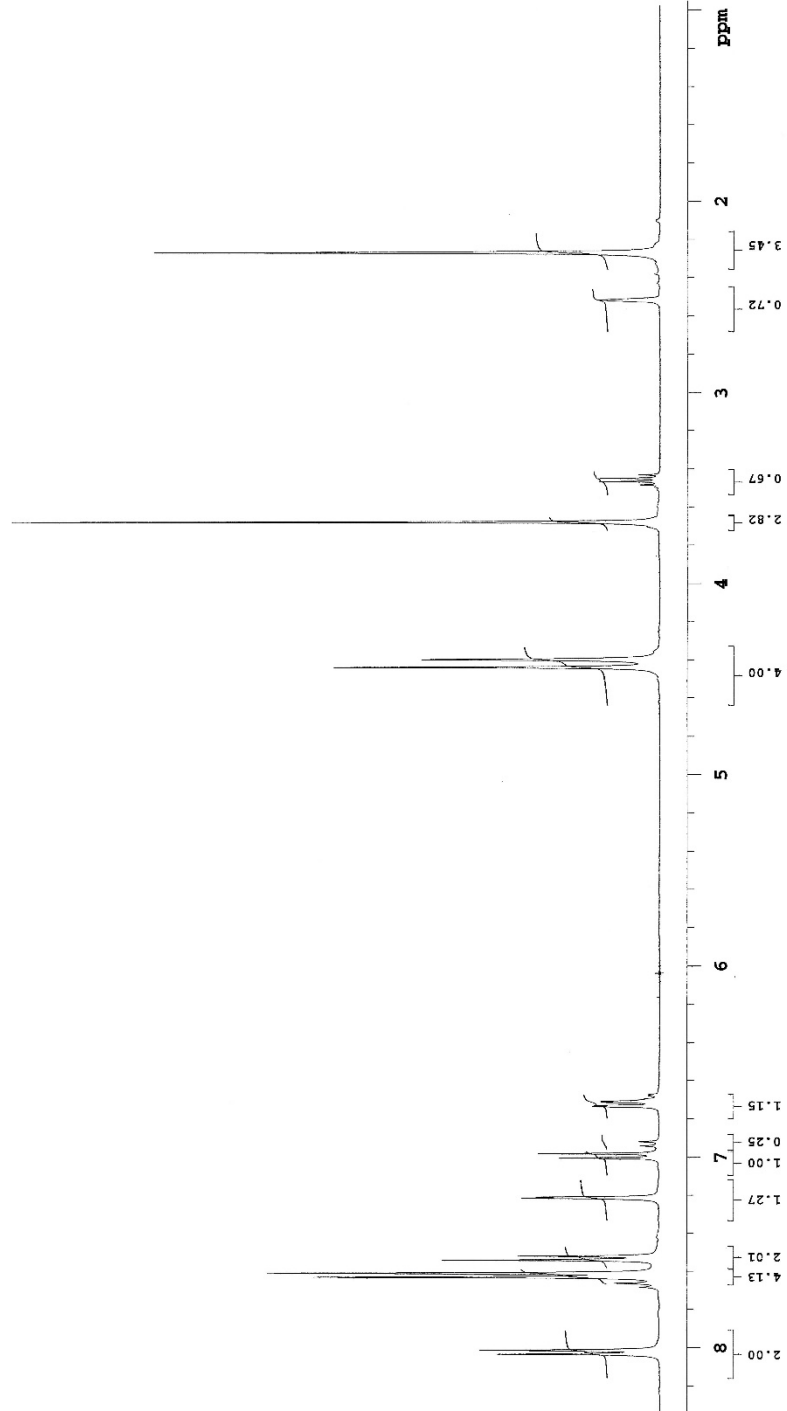
EK 55. Bileşik 4'e ait Kütle Spektrumu



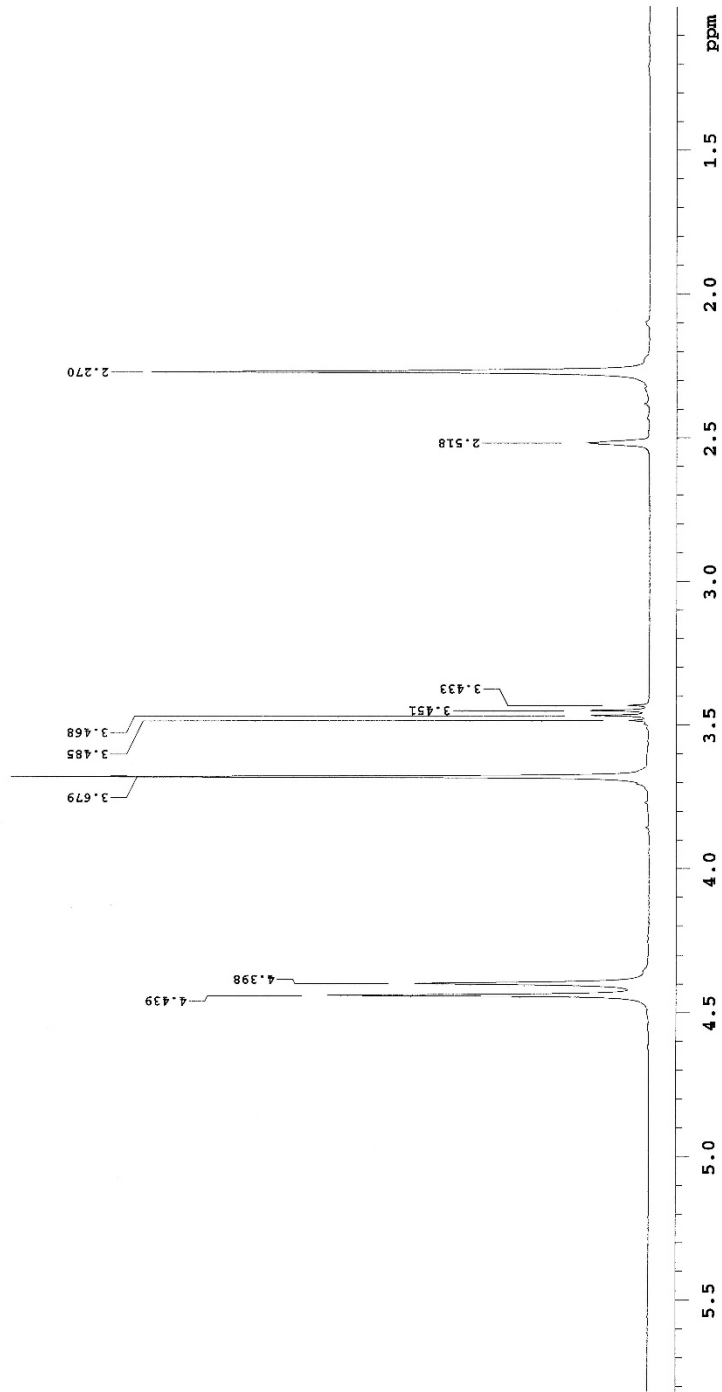
EK 56. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu



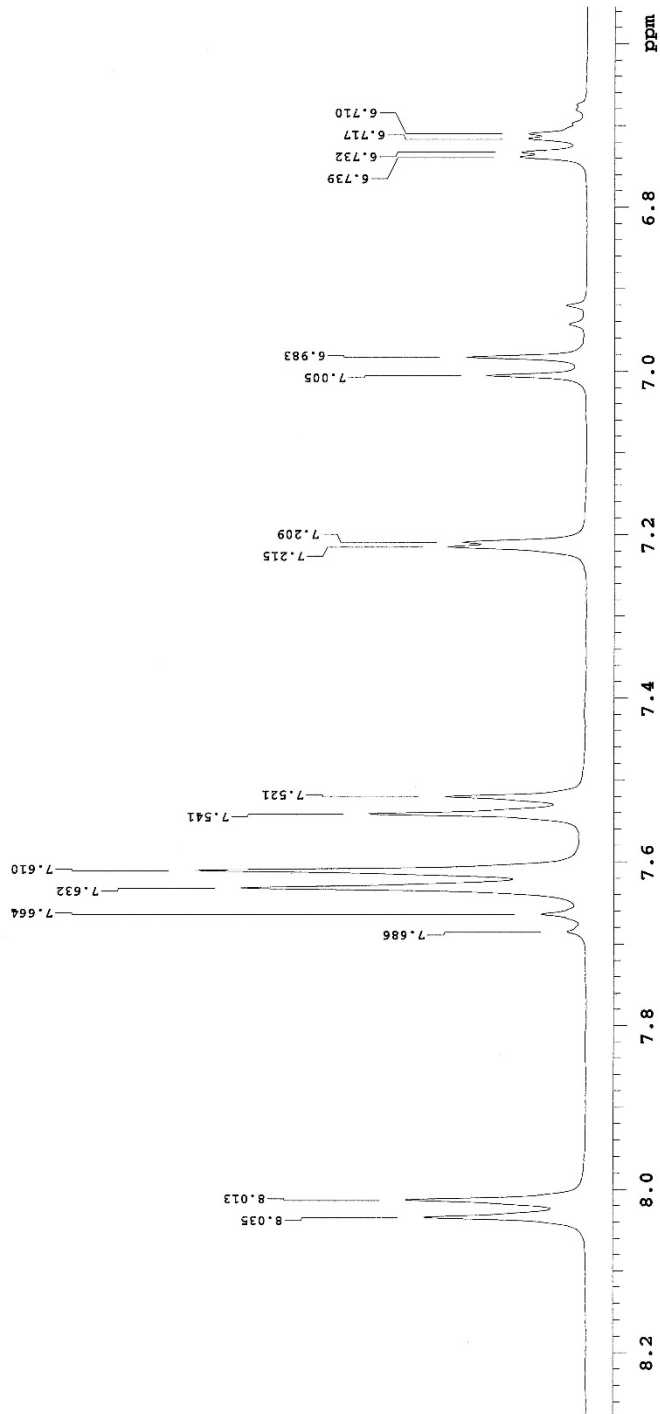
EK 58. Bileşik 5'e ait ^1H -NMR Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



EK 59. Bileşik 5'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2-4.5 ppm)



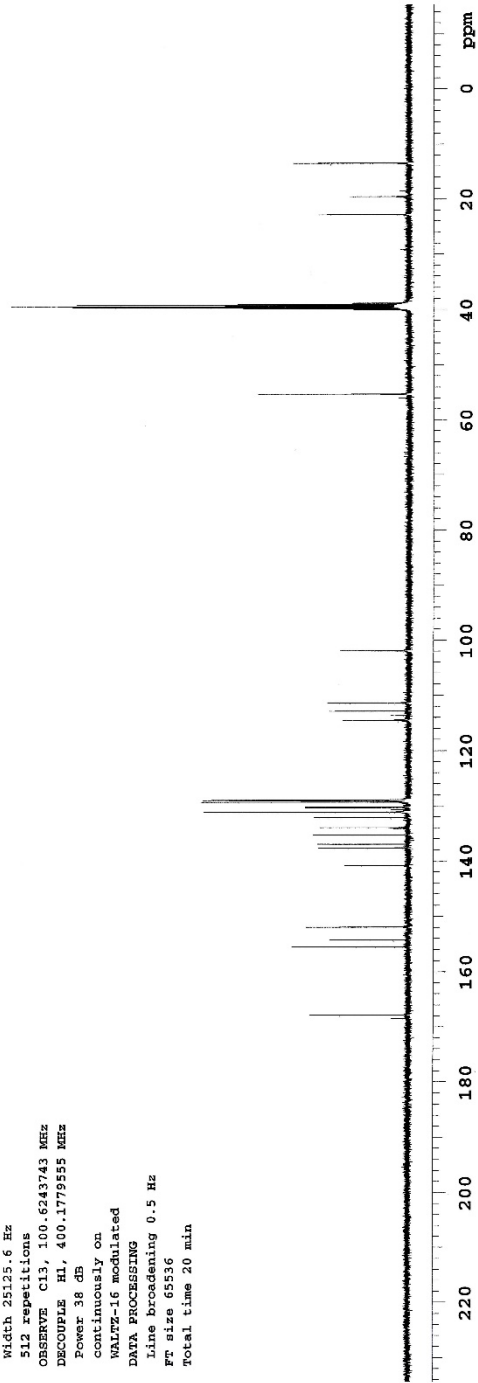
EK 60. Bileşik 5'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.8-8.0 ppm)



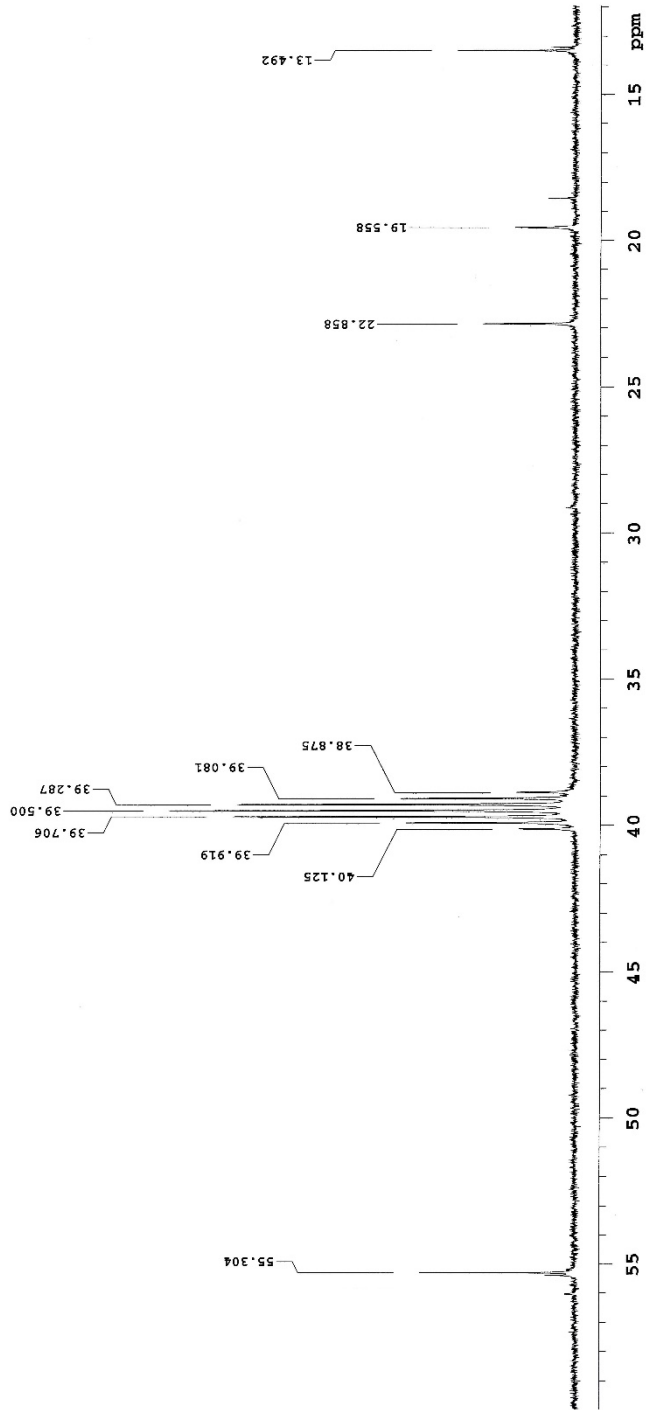
EK 61. Bileşik 5'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



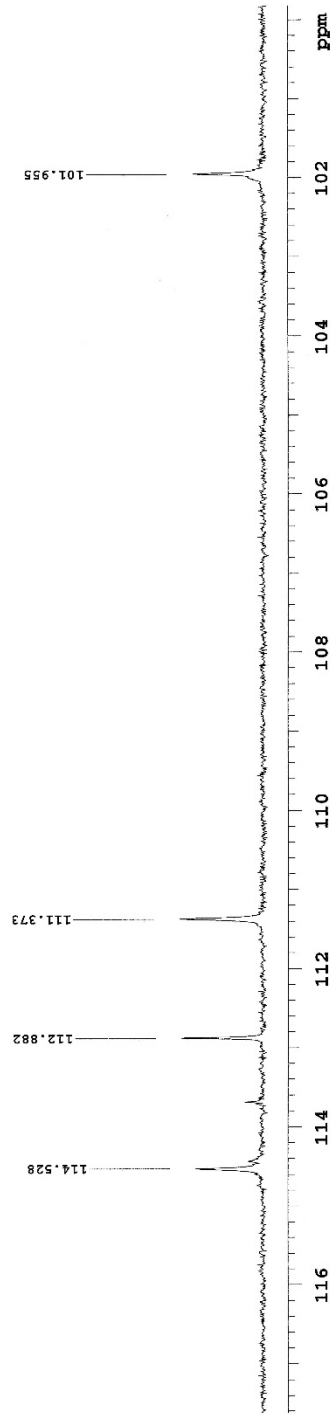
Sample Name:
BAB-12
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmr1/vmrsys/data
Sample directory:
BAB-12_20140304_01
FIDFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243743 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min



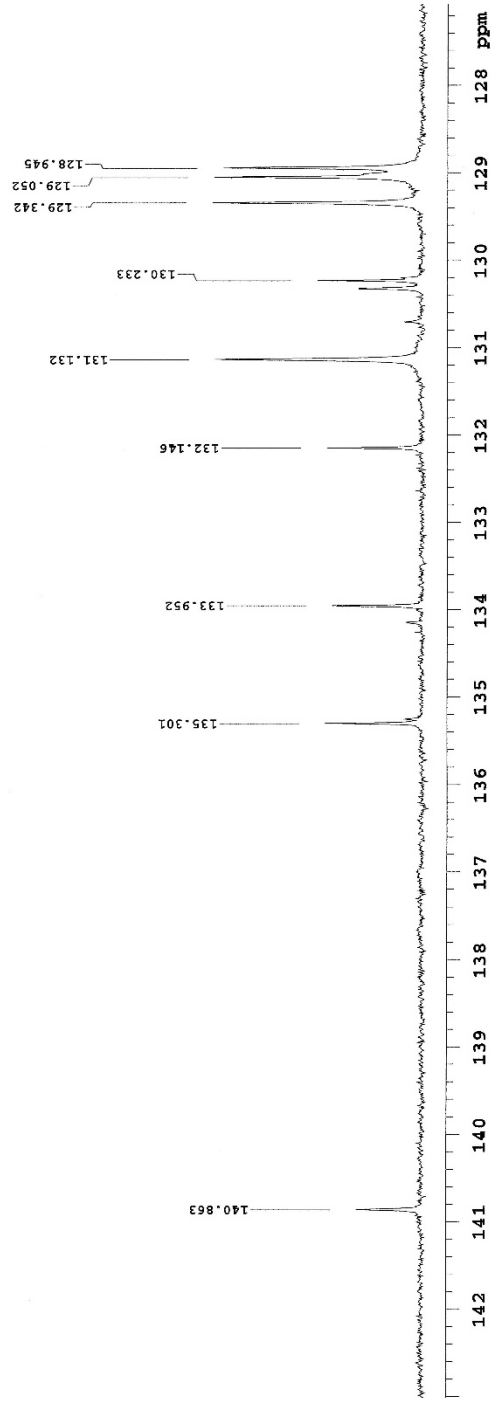
EK 62. Bileşik 5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)



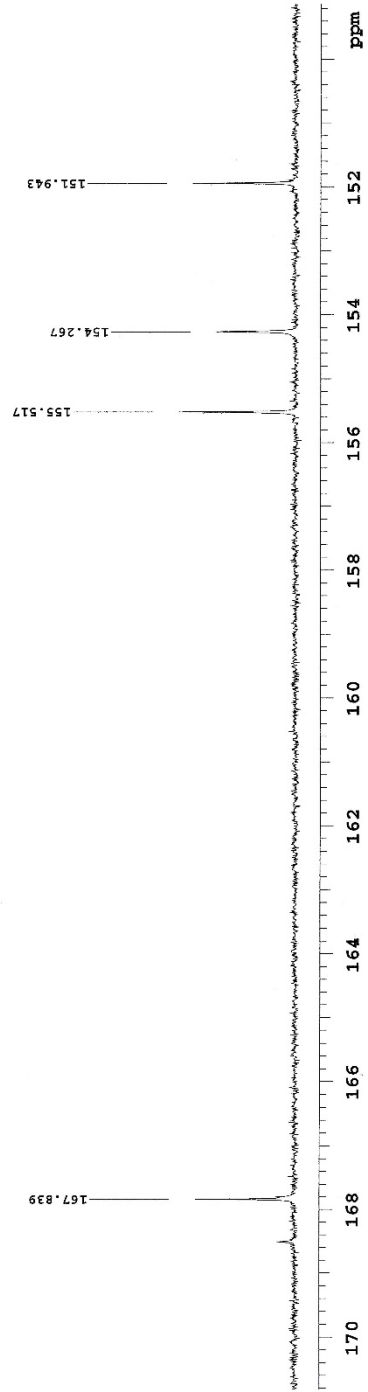
EK 63. Bileşik 5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (101-115 ppm)



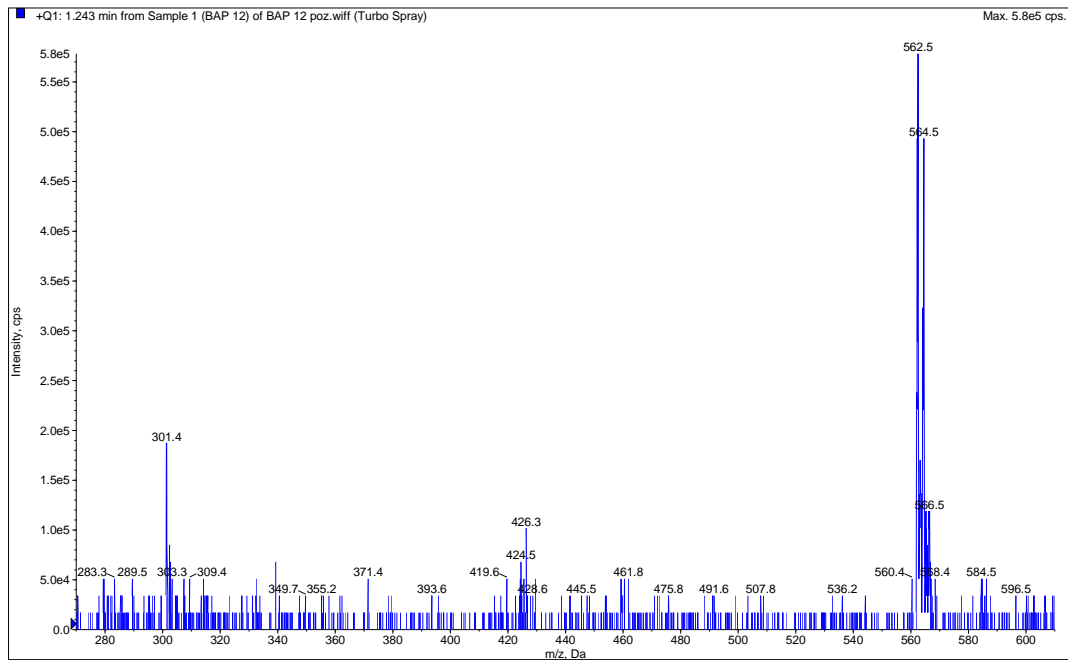
EK 64. Bileşik 5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (128-141 ppm)



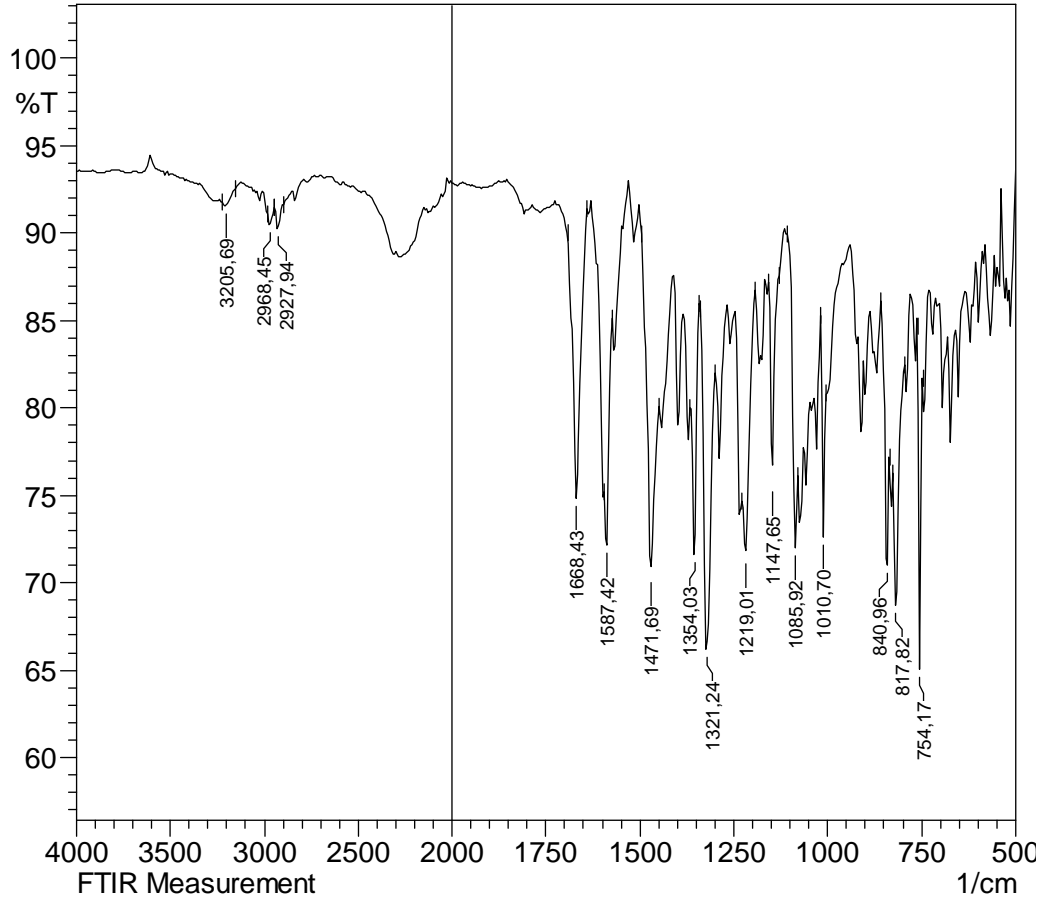
EK 65. Bileşik 5'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (151-168 ppm)



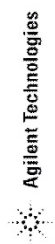
EK 66. Bileşik 5'e ait Kütle Spektrumu



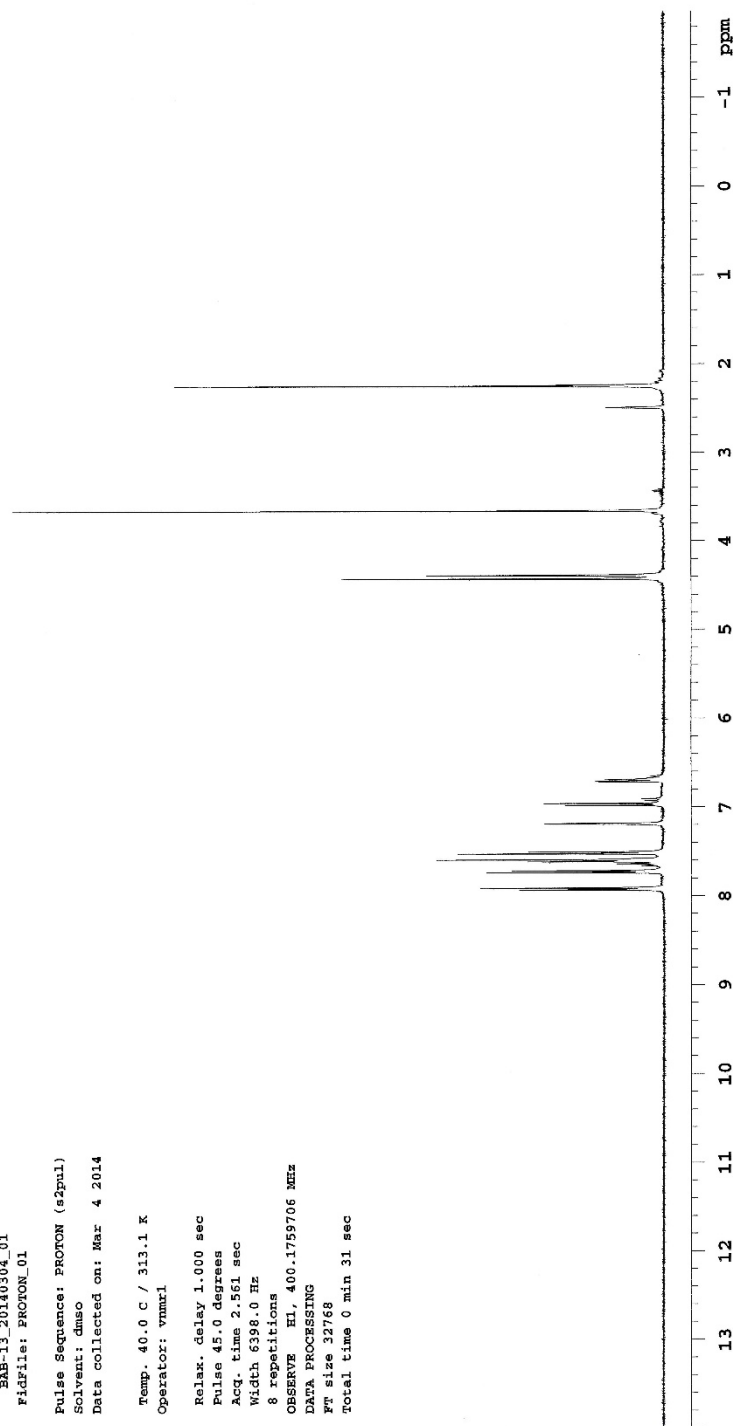
EK 67. Bileşik 6'a ait IR Spektrumu



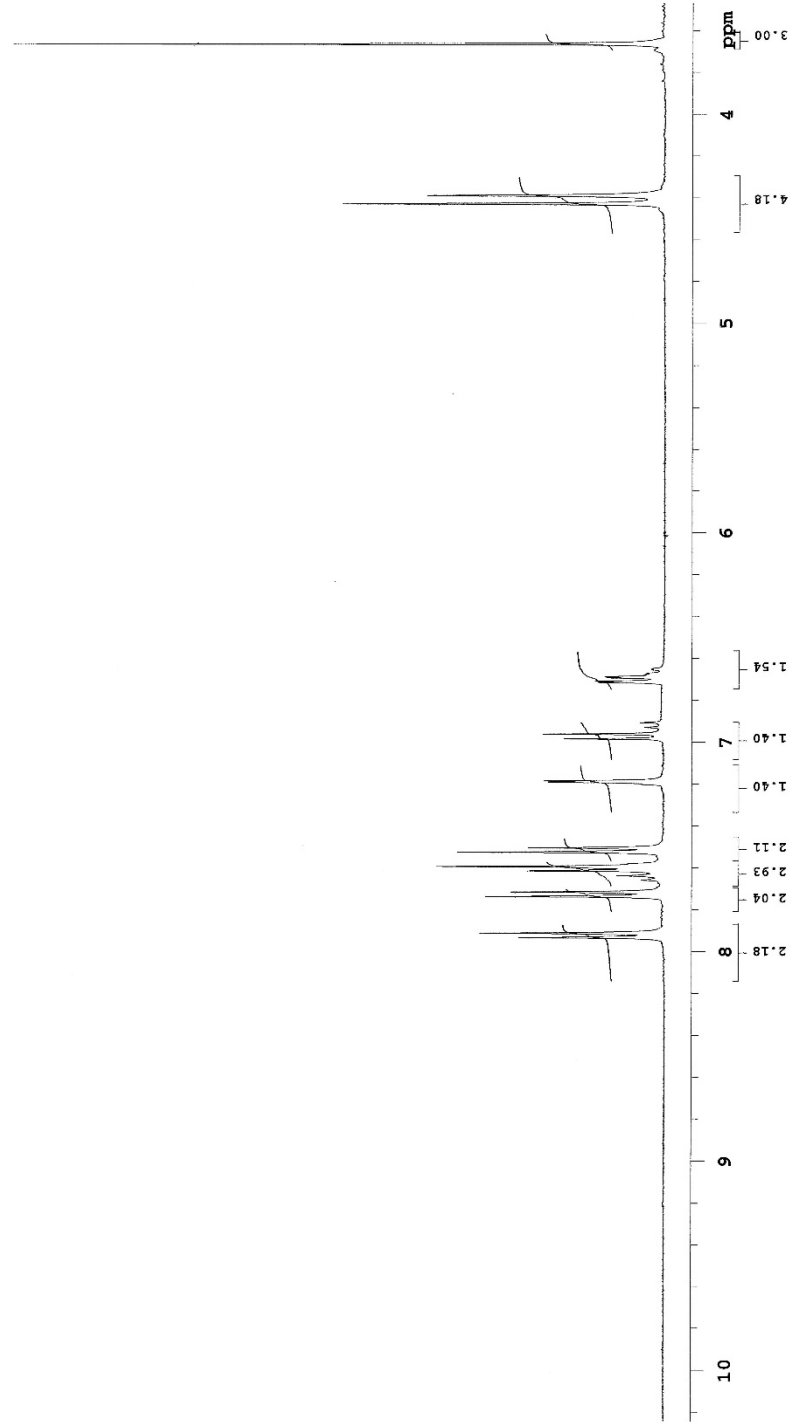
EK 68. Bileşik 6'a ait ¹H-NMR Spektrumu



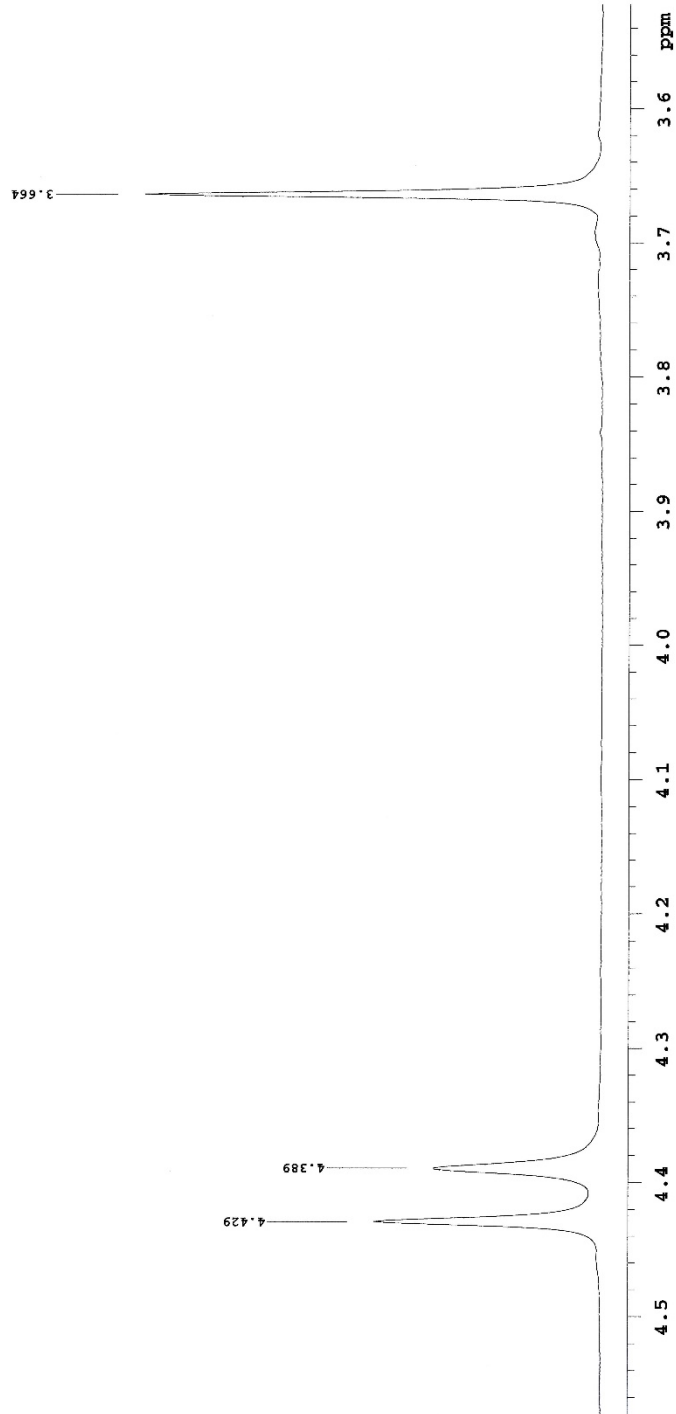
Sample Name:
EAB-13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmnl/vnmrsws/data
Sample directory:
EAB-13 20140304_01
Fidfile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pal)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 40.0 C / 313.1 K
Operator: vmnl
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.561 sec
Width 6398.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE EL 400.1759706 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 0 min 31 sec



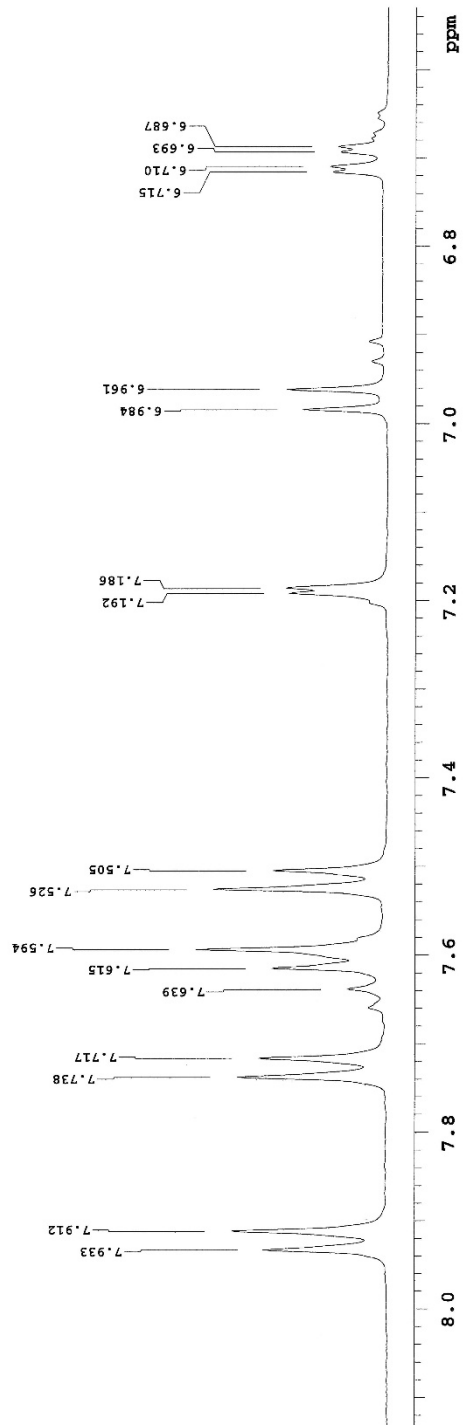
EK 69. Bileşik 6'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



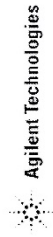
EK 70. Bileşik 6'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (3.6-4.5 ppm)



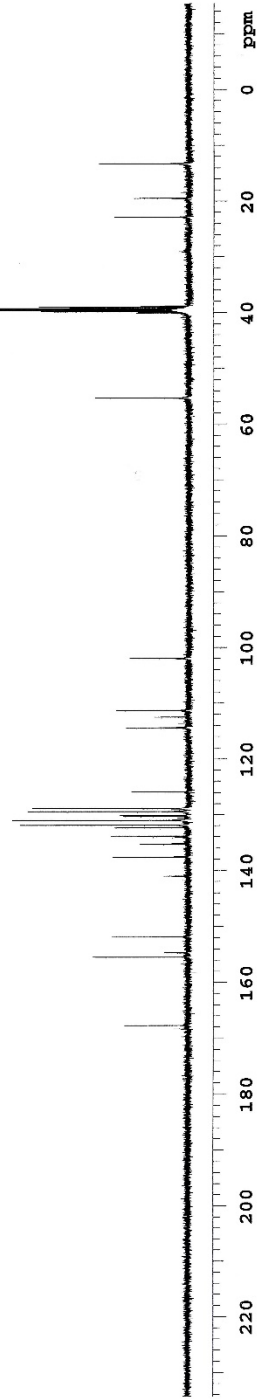
EK 71. Bileşik 6'a ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.8-8.0 ppm)



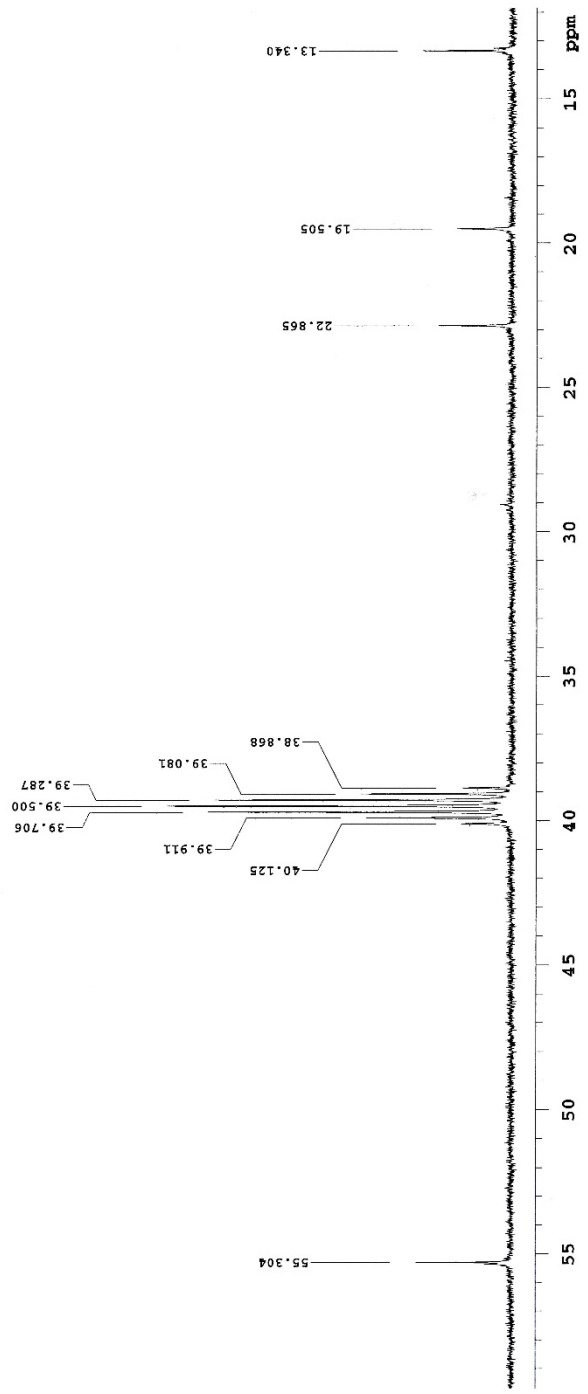
EK 72. Bileşik 6'a ait ¹³C-NMR Spektrumu



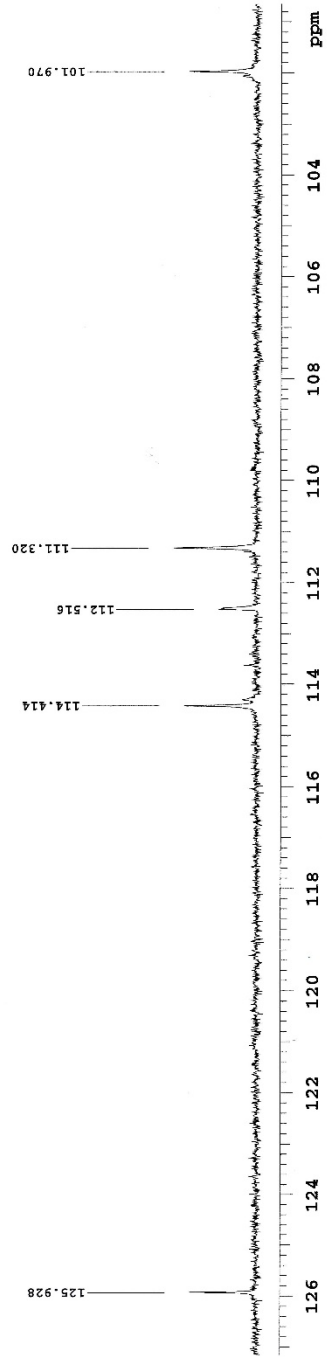
Sample Name:
BAB-13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory:
BAB-13_20140304_01
Fidfile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 40.0 C / 313.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243843 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 20 min



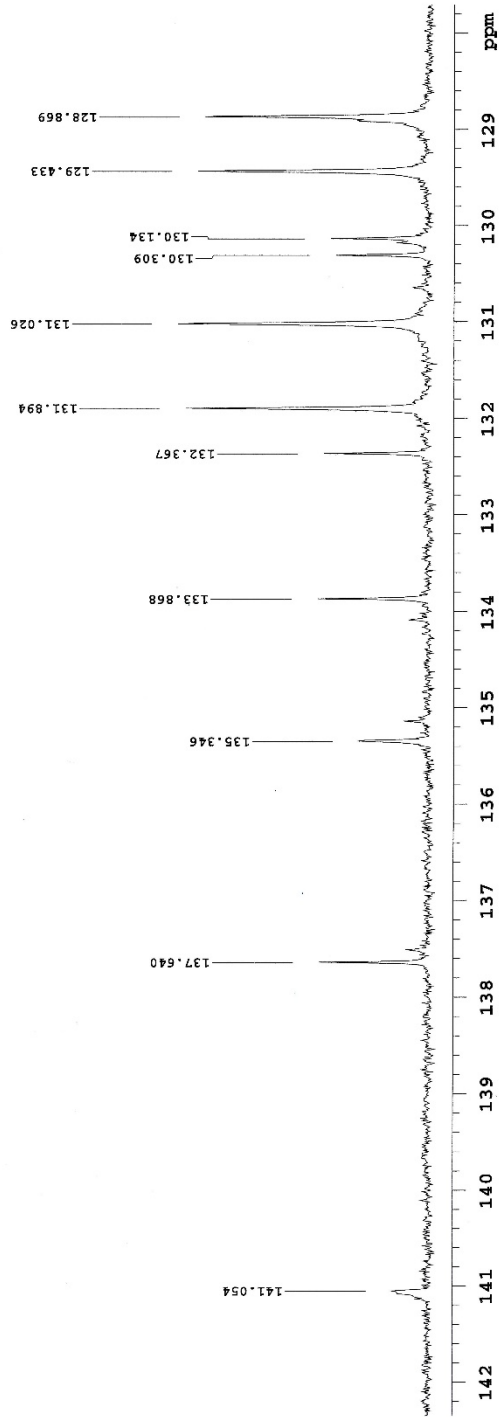
EK 73. Bileşik 6'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)



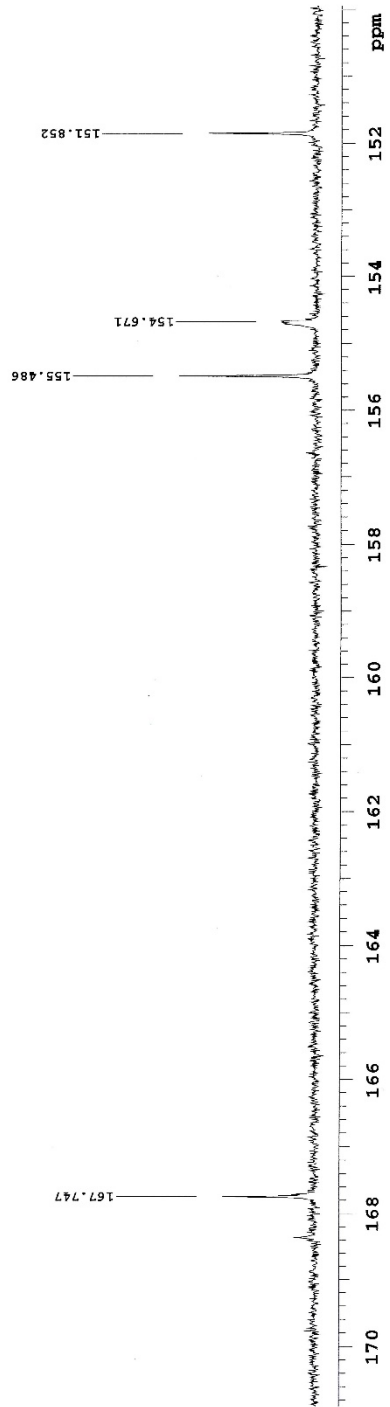
EK 74. Bileşik 6'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu (101-126 ppm)



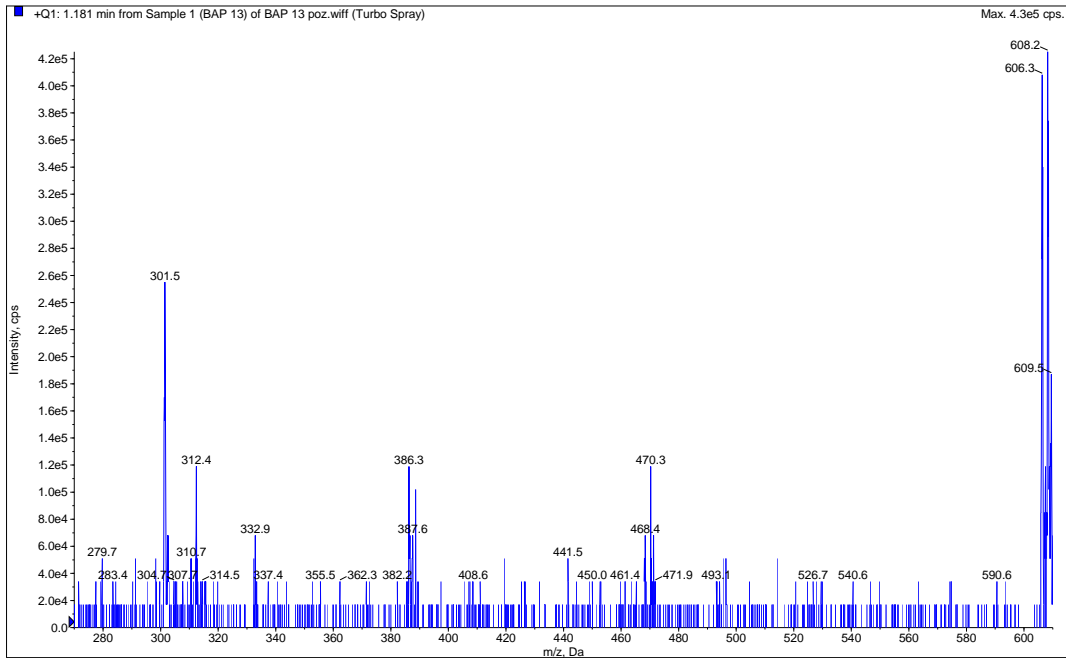
EK 75. Bileşik 6'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu (128-141 ppm)



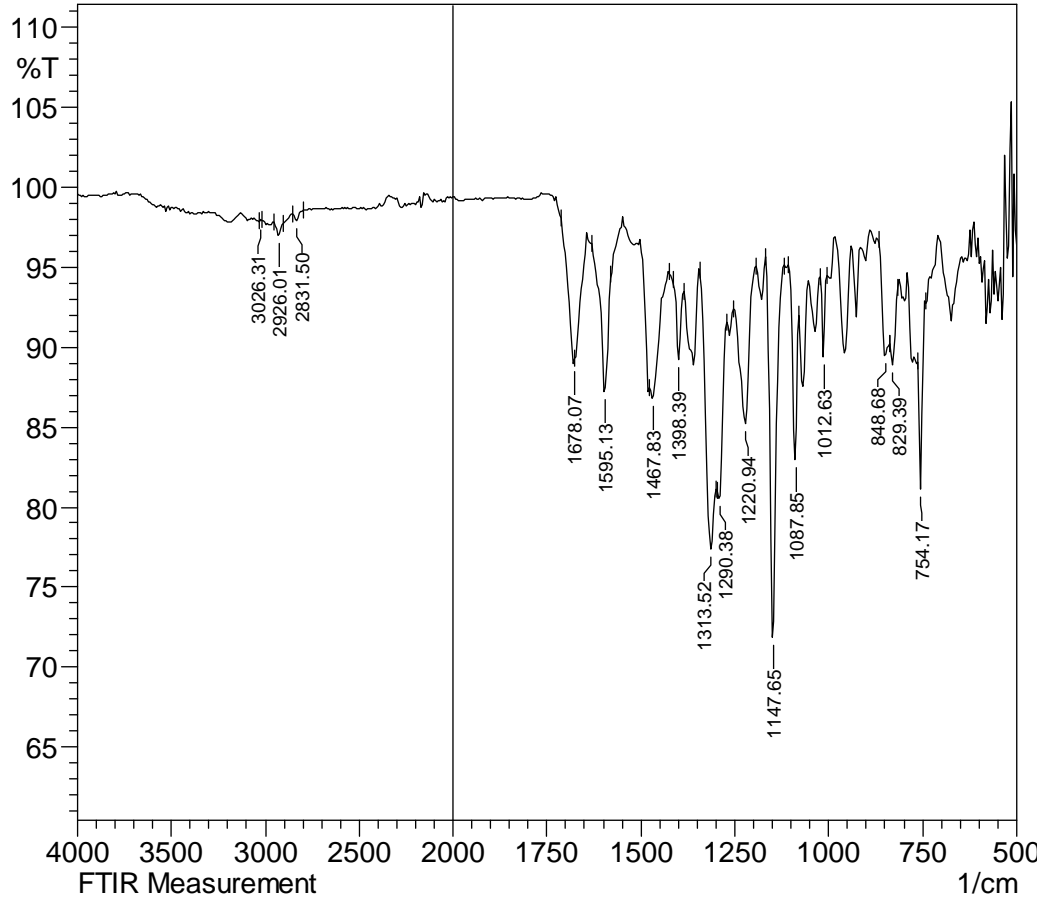
EK 76. Bileşik 6'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu (152-170 ppm)



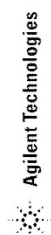
EK 77. Bileşik 6'a ait Kütle Spektrumu



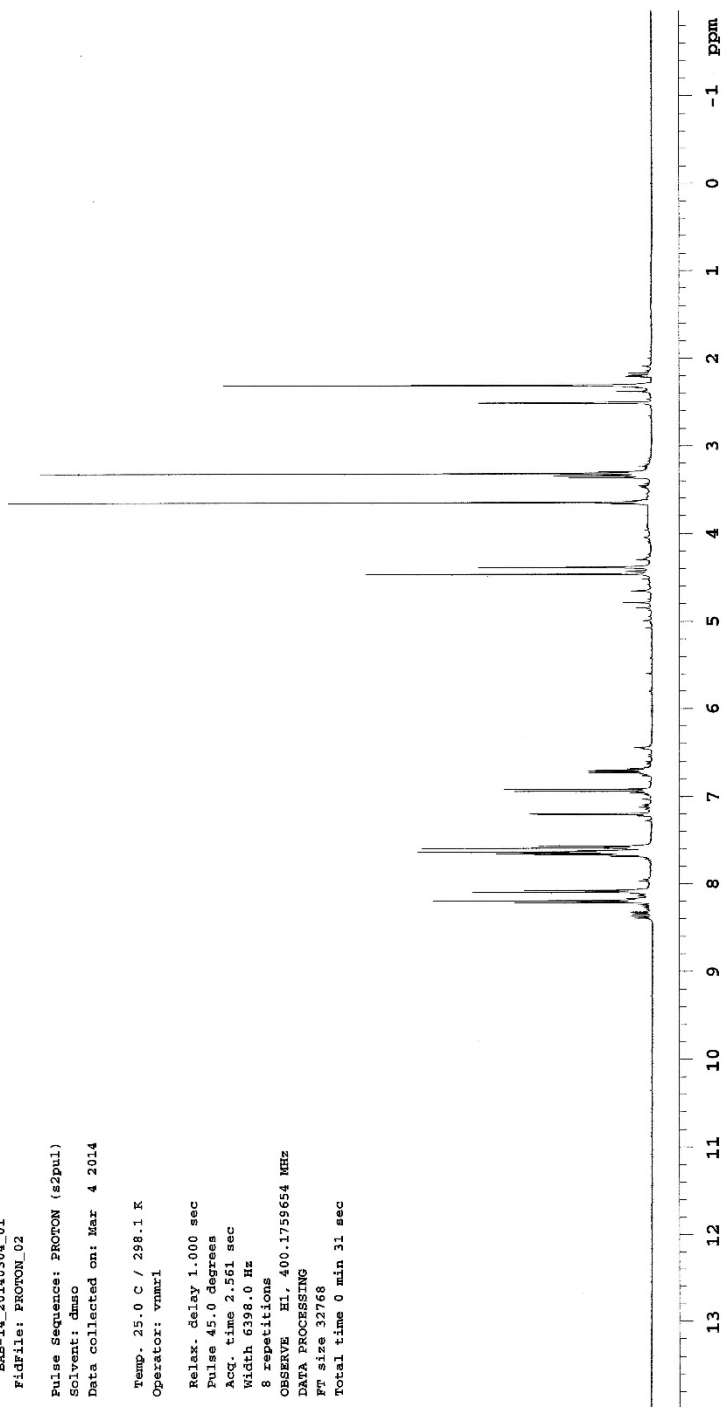
EK 78. Bileşik 7'e ait IR Spektrumu



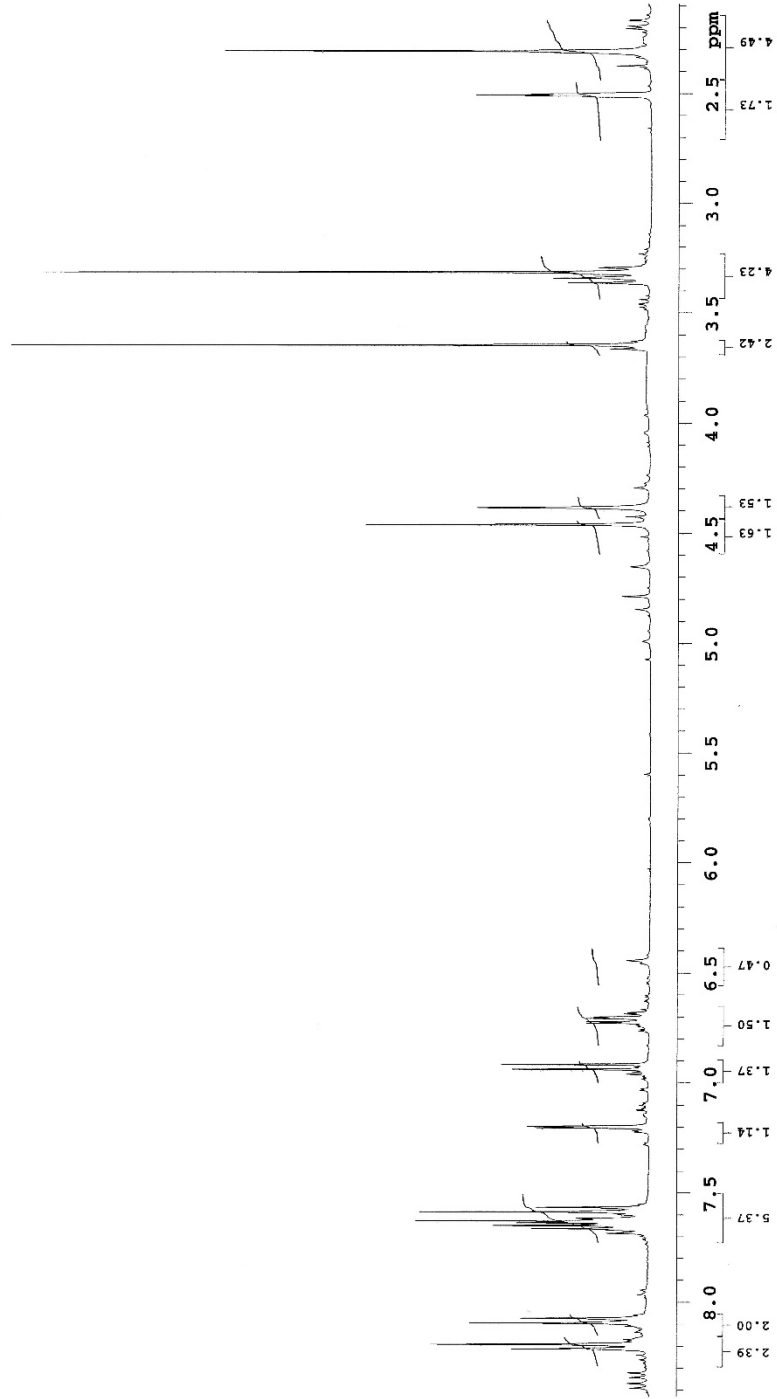
EK 79. Bileşik 7'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



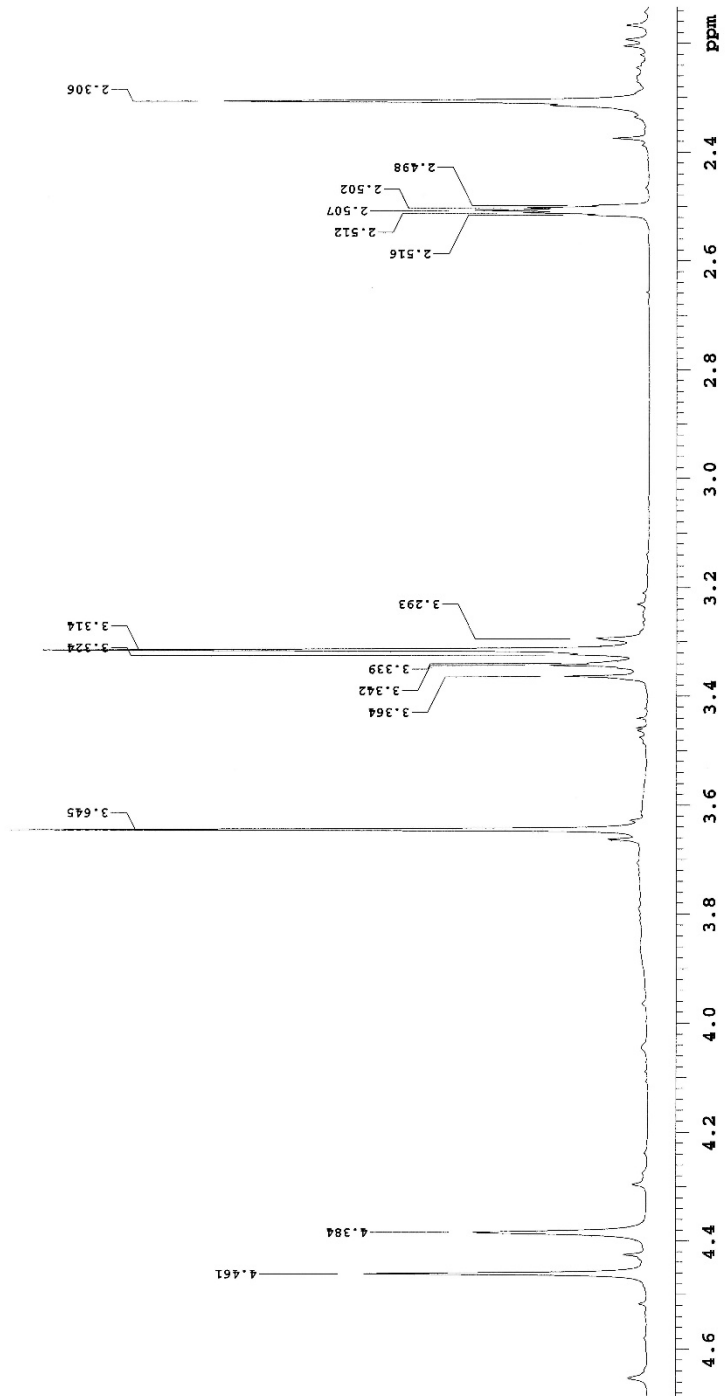
Sample Name:
BAB-14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr5s/data
Sample directory:
BAB-14_20140304_01
Filefile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.561 sec
Width 6398.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE EL, 400.175864 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min 31 sec



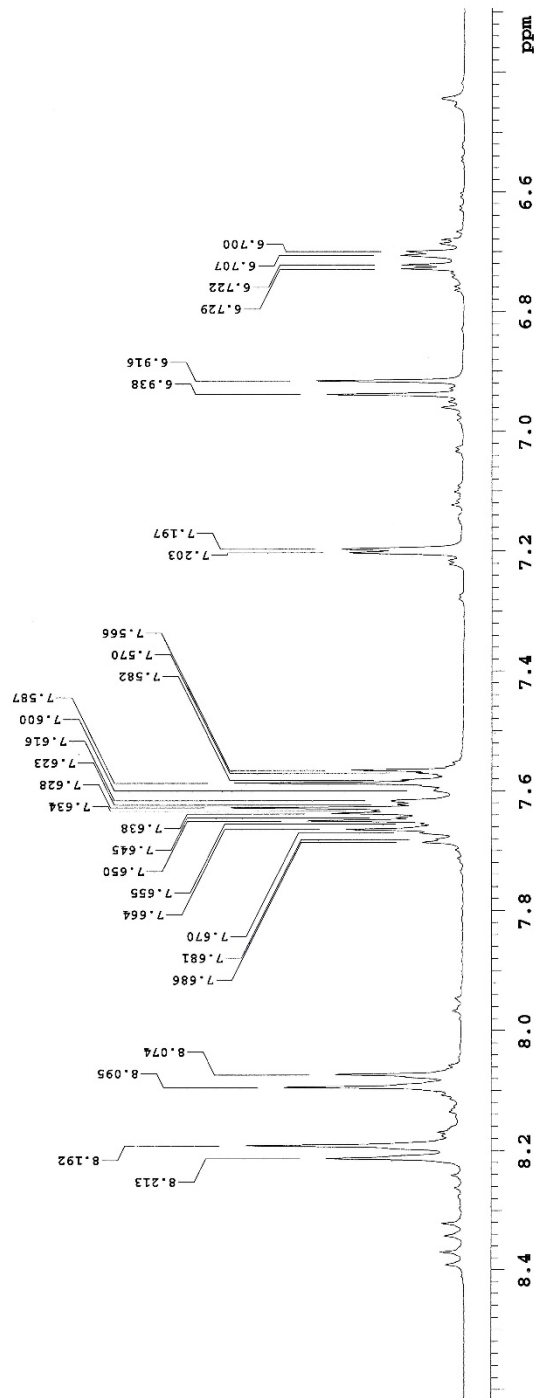
EK 80. Bileşik 7'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



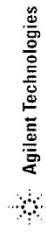
EK 81. Bileşik 7'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2.3-4.5 ppm)



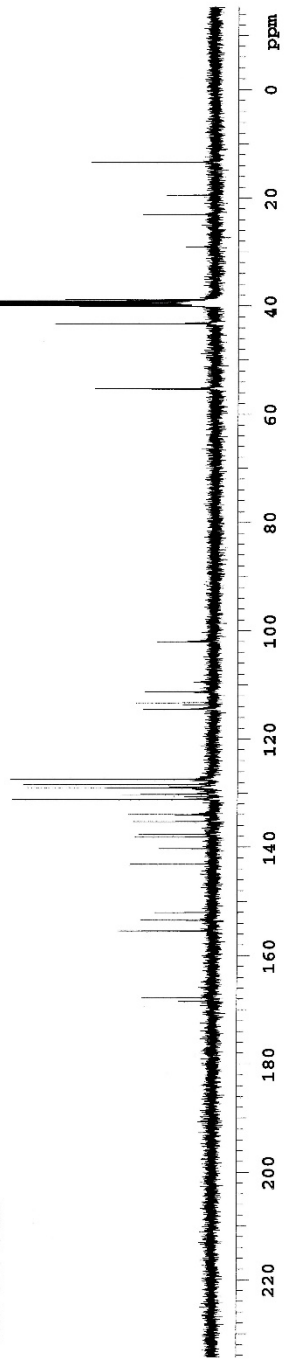
EK 82. Bileşik 7'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.7-8.4 ppm)



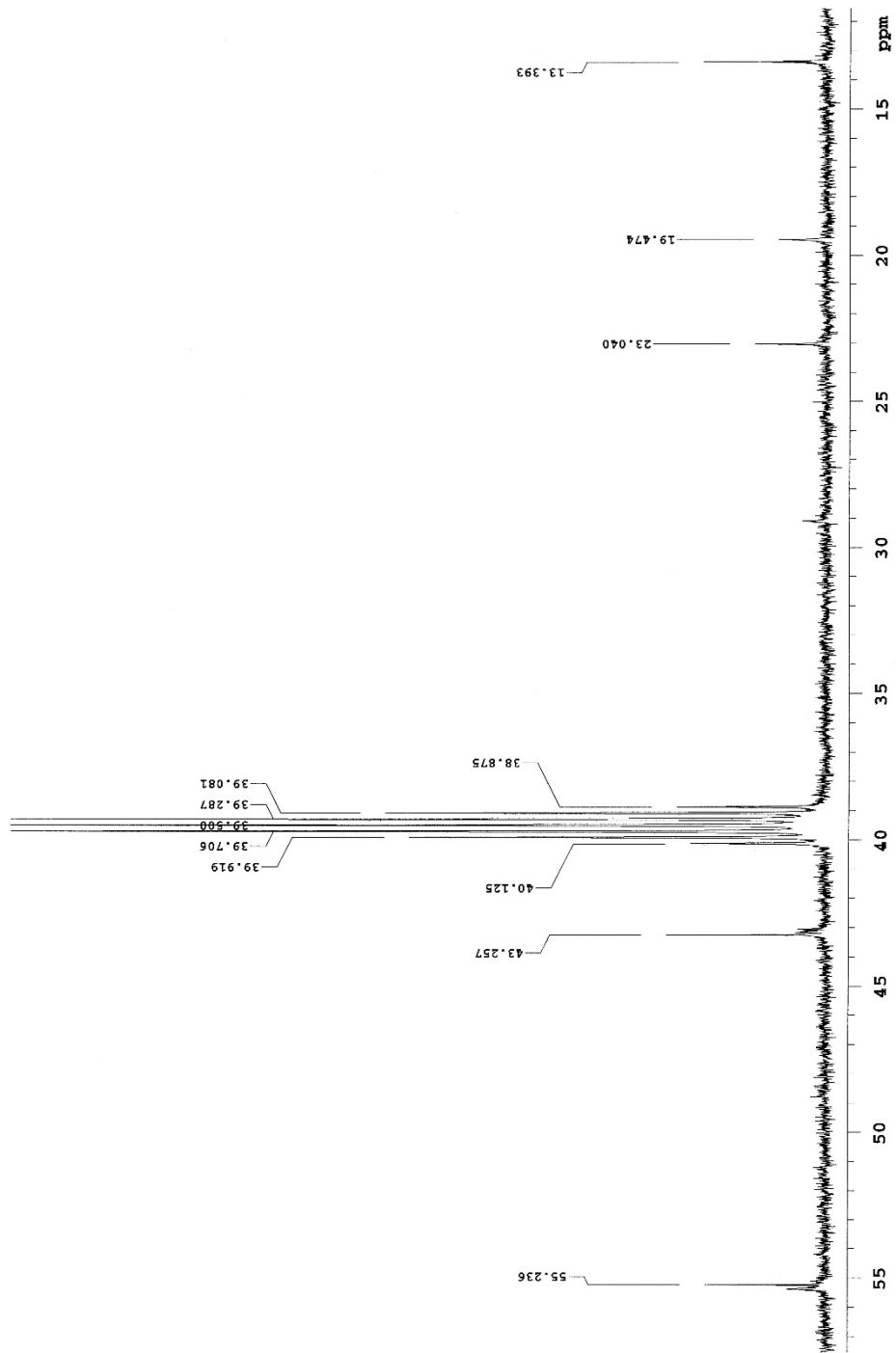
EK 83. Bileşik 7'e ait ¹³C-NMR Spektrumu



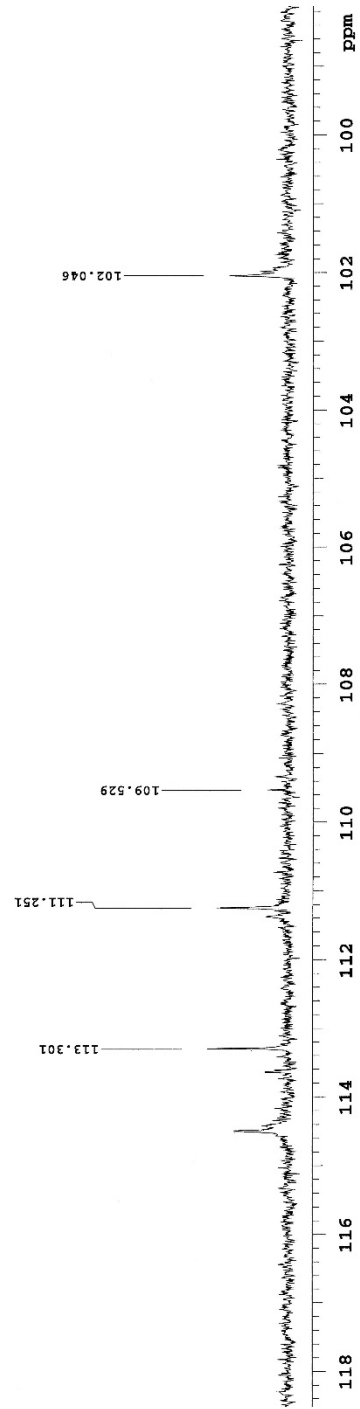
Sample Name:
BAB-14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmar1/vmarsys/data
Sample directory:
BAB-14_20140304_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 4 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmar1
Relax. Delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE CH3, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 20 min



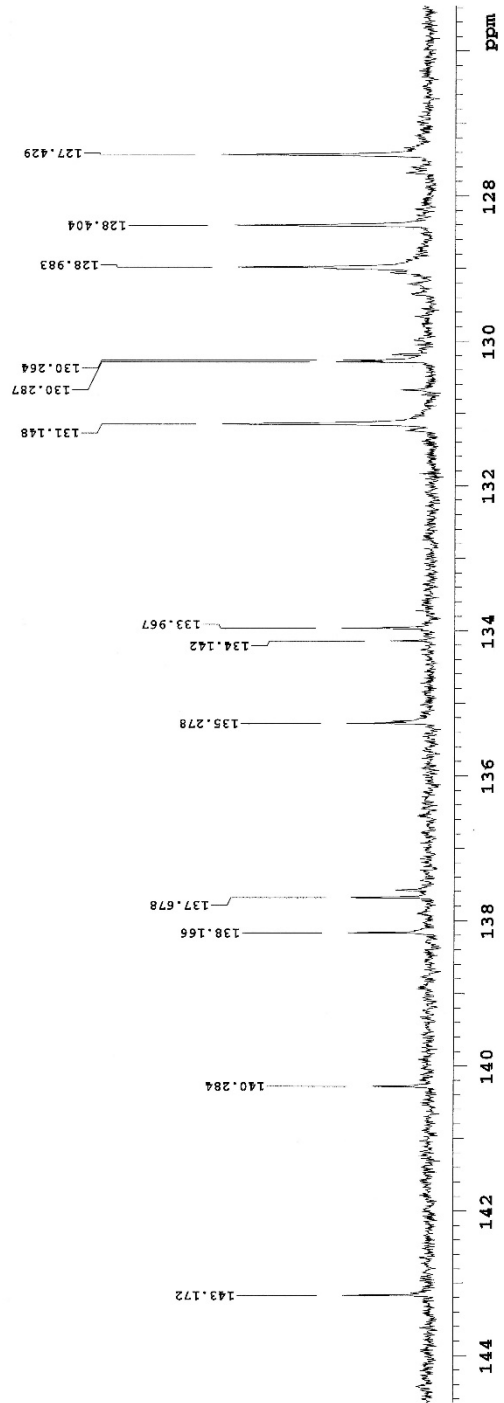
EK 84. Bileşik 7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)



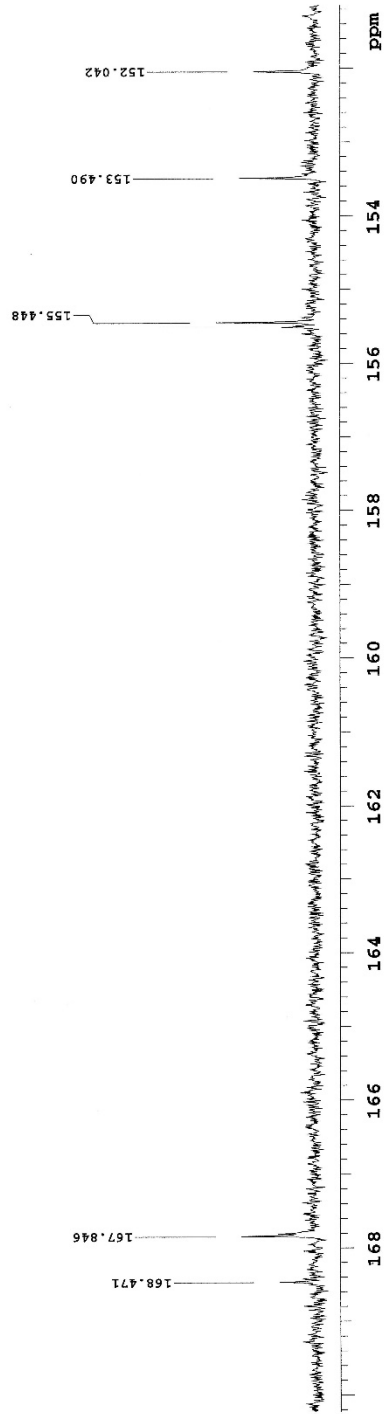
EK 85. Bileşik 7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (100-118 ppm)



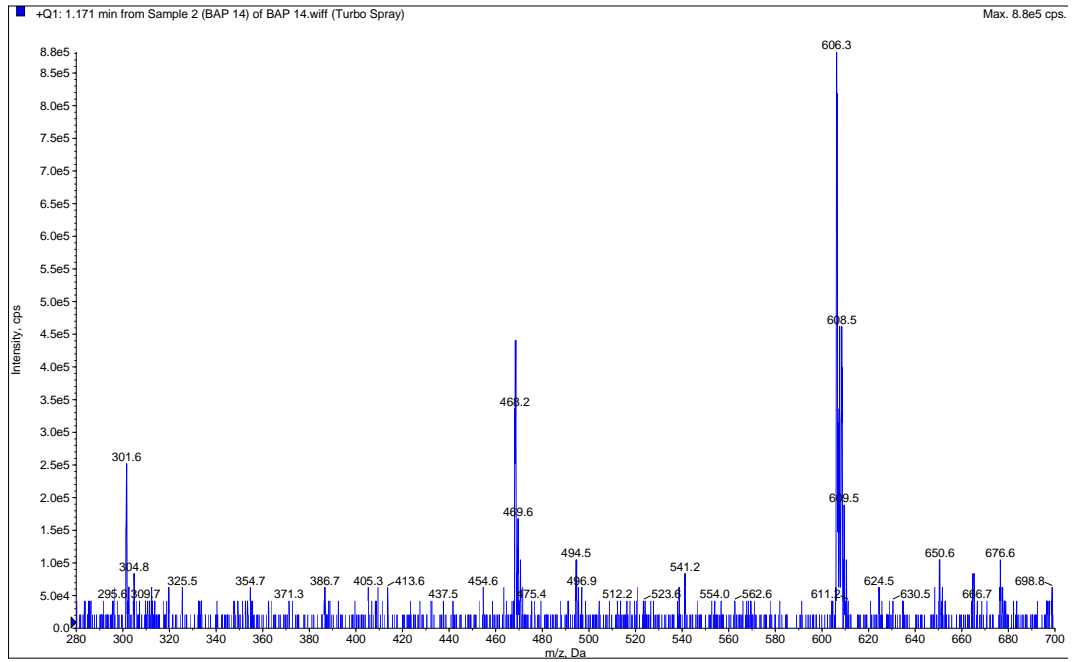
EK 86. Bileşik 7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (127-144 ppm)



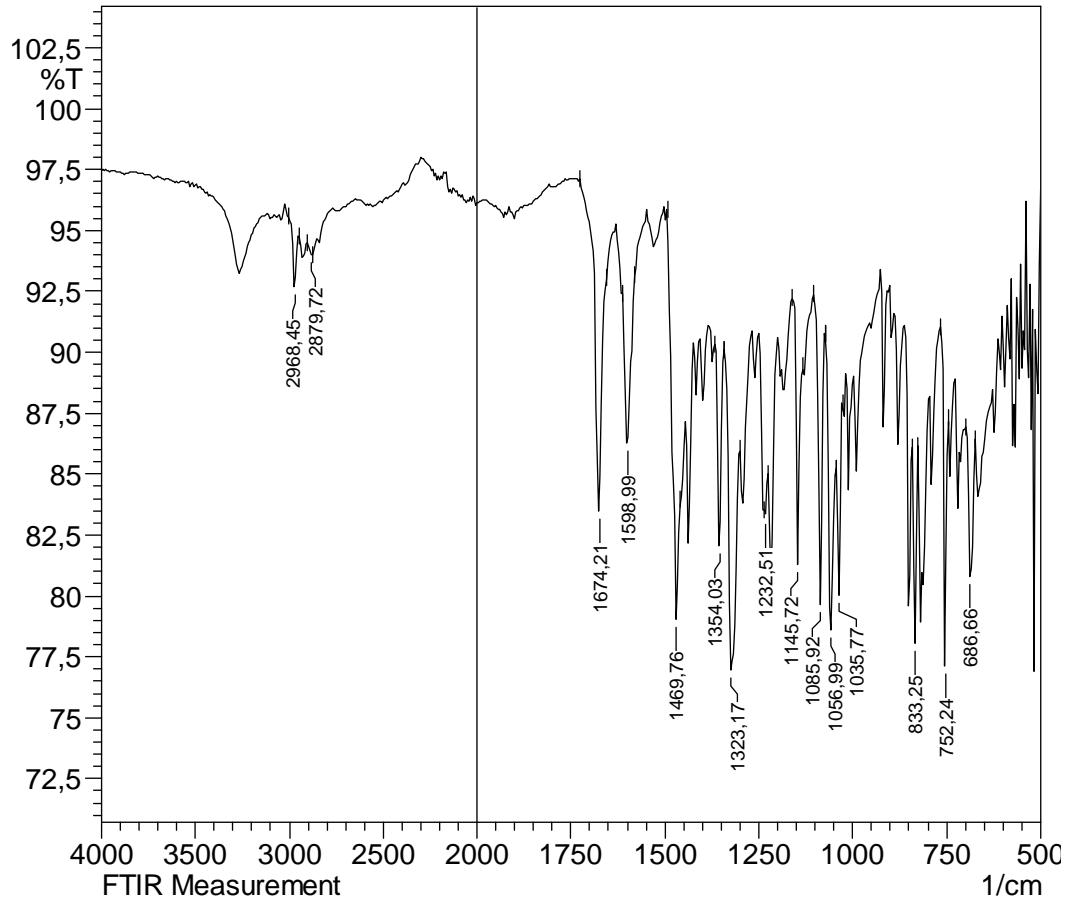
EK 87. Bileşik 7'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (152-168 ppm)



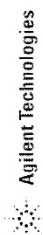
EK 88. Bileşik 7'e ait Kütle Spektrumu



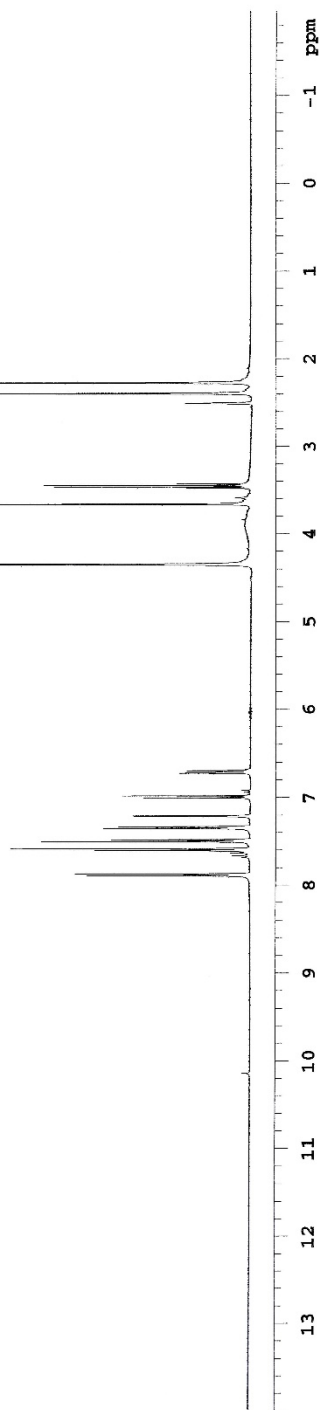
EK 89. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu



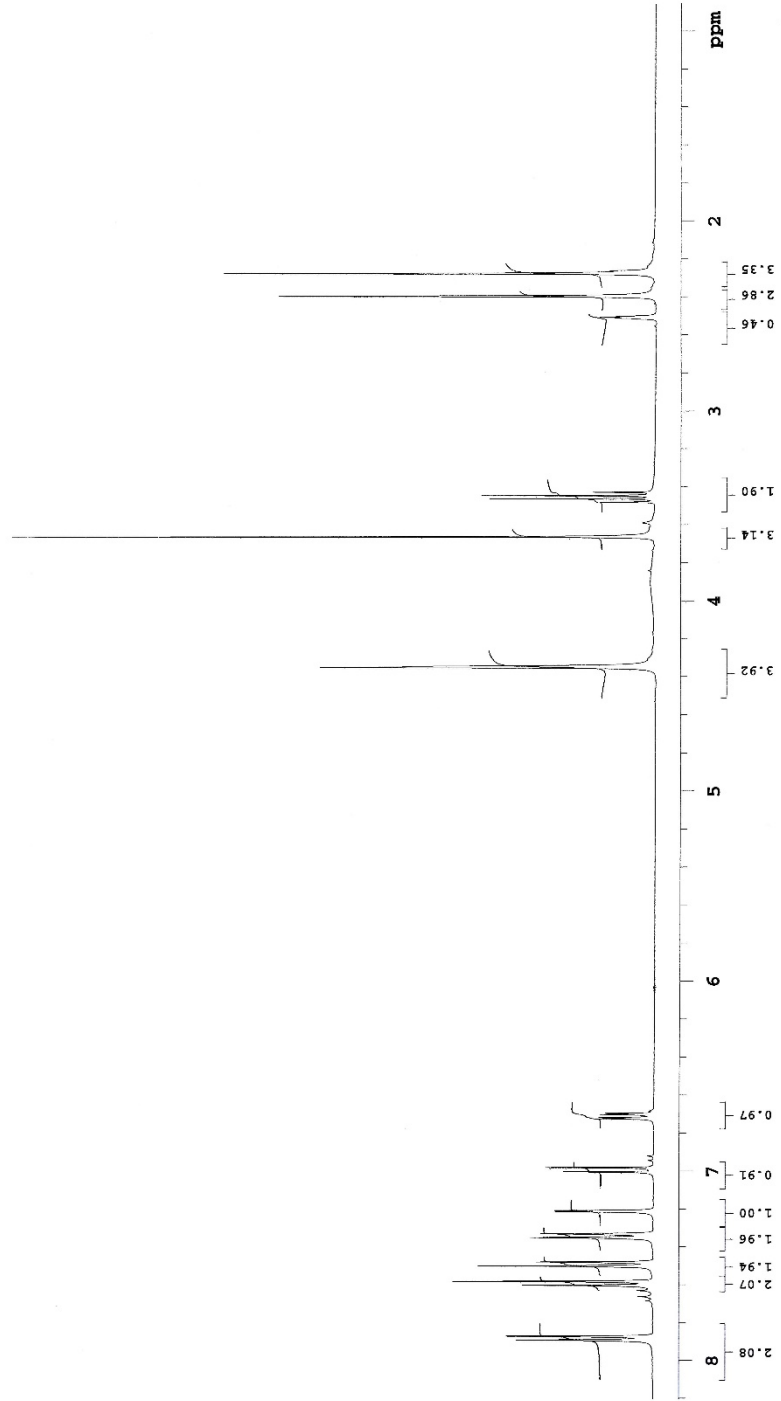
EK 90. Bileşik 8'e ait ¹H-NMR Spektrumu



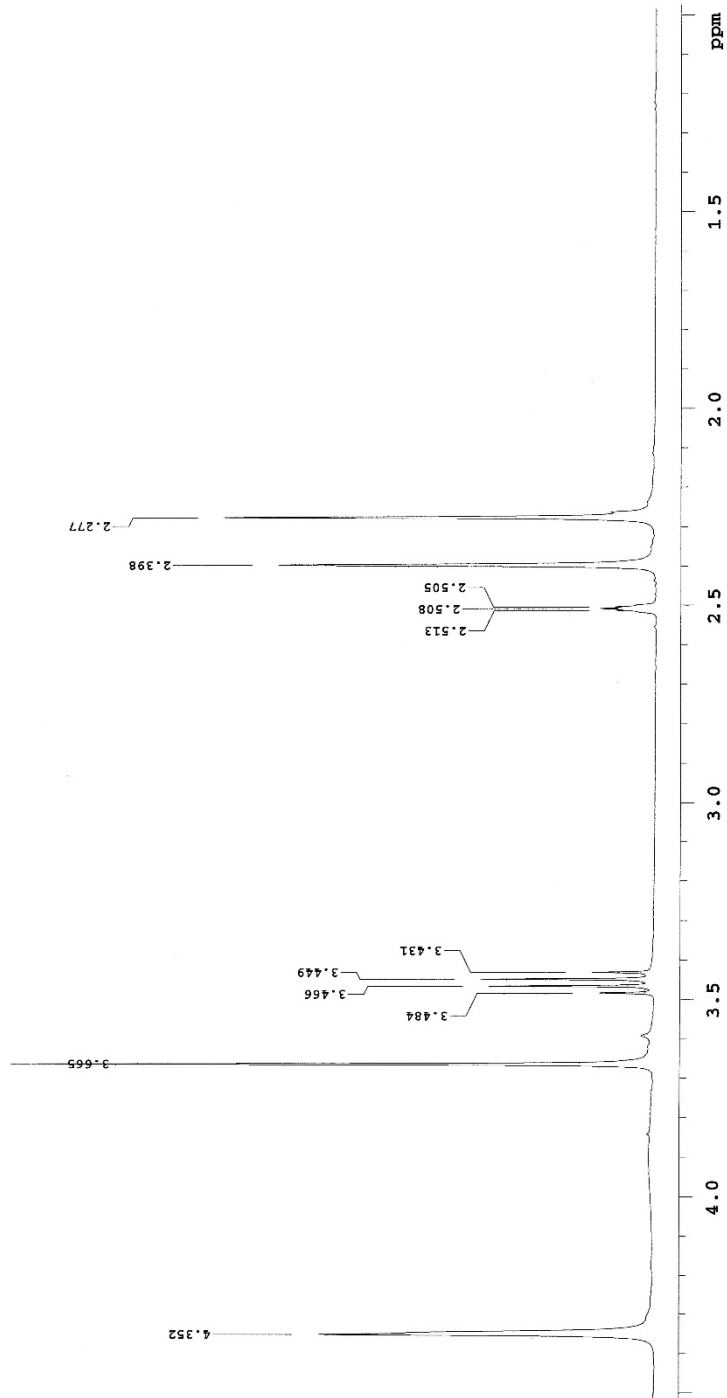
Sample Name:
BAB-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
BAB-15_20140529_01
FIDFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 29 2014
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 Degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE HL 400.1759631 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 0 min 31 sec



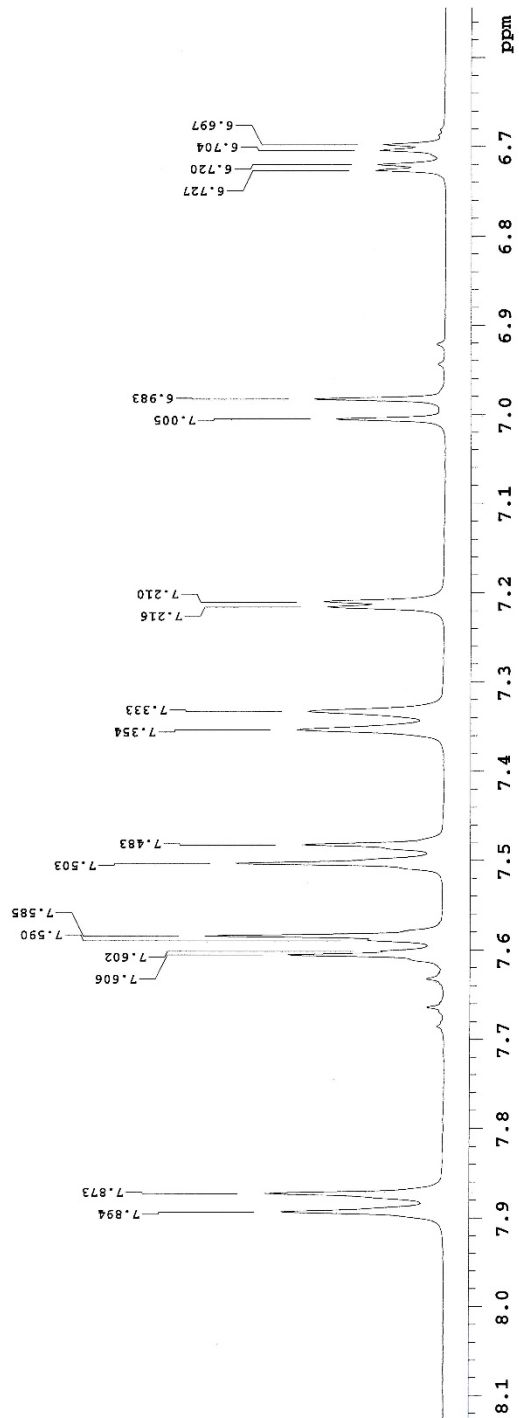
EK 91. Bileşik 8'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (İntegral Değerleri ile)



EK 92. Bileşik **8**'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (2.28-4.5 ppm)



EK 93. Bileşik 8'e ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (6.70-7.90 ppm)

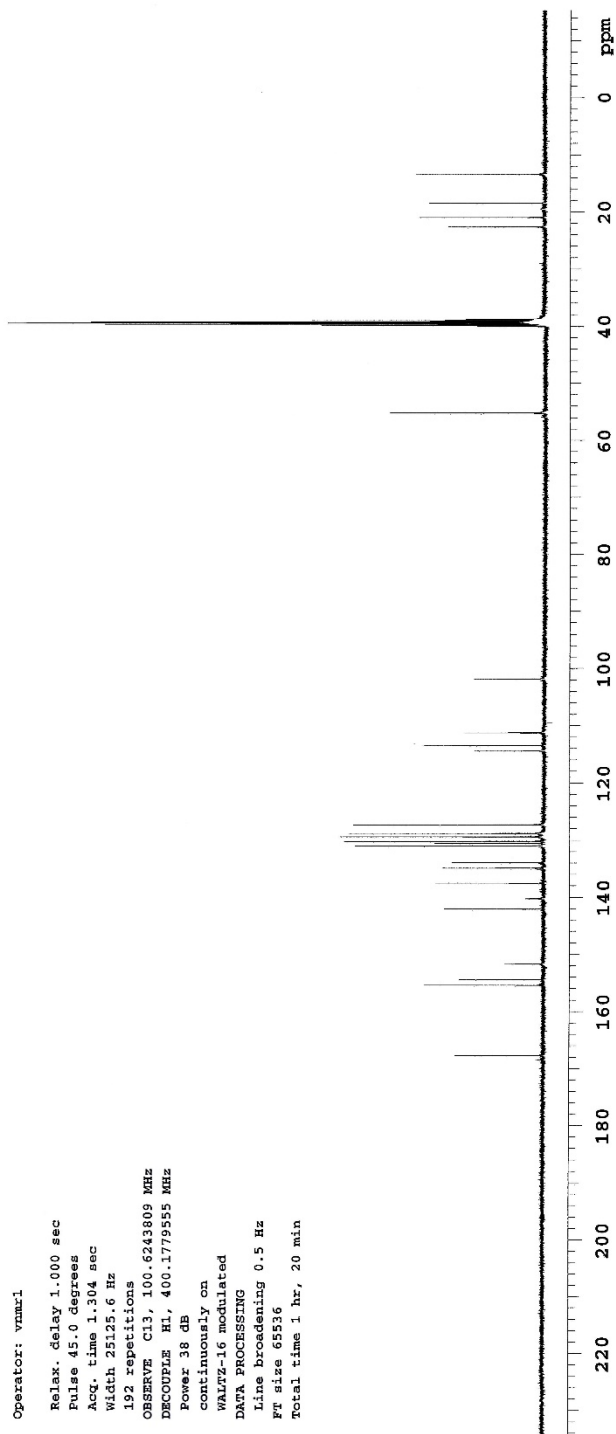


EK 94. Bileşik 8'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

Agilent Technologies



Sample Name:
BAB-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
BAB-15_20140529_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 29 2014
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
192 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243809 MHz
DECODELE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 1 hr, 20 min

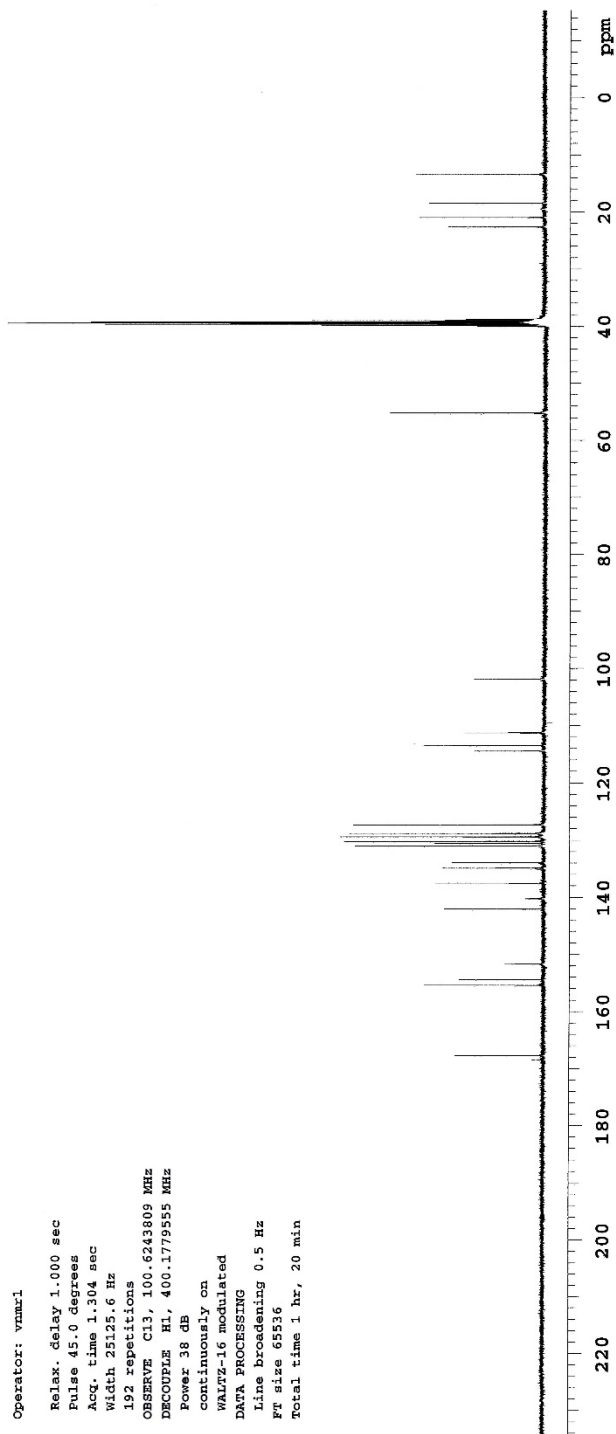


EK 95. Bileşik 8'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

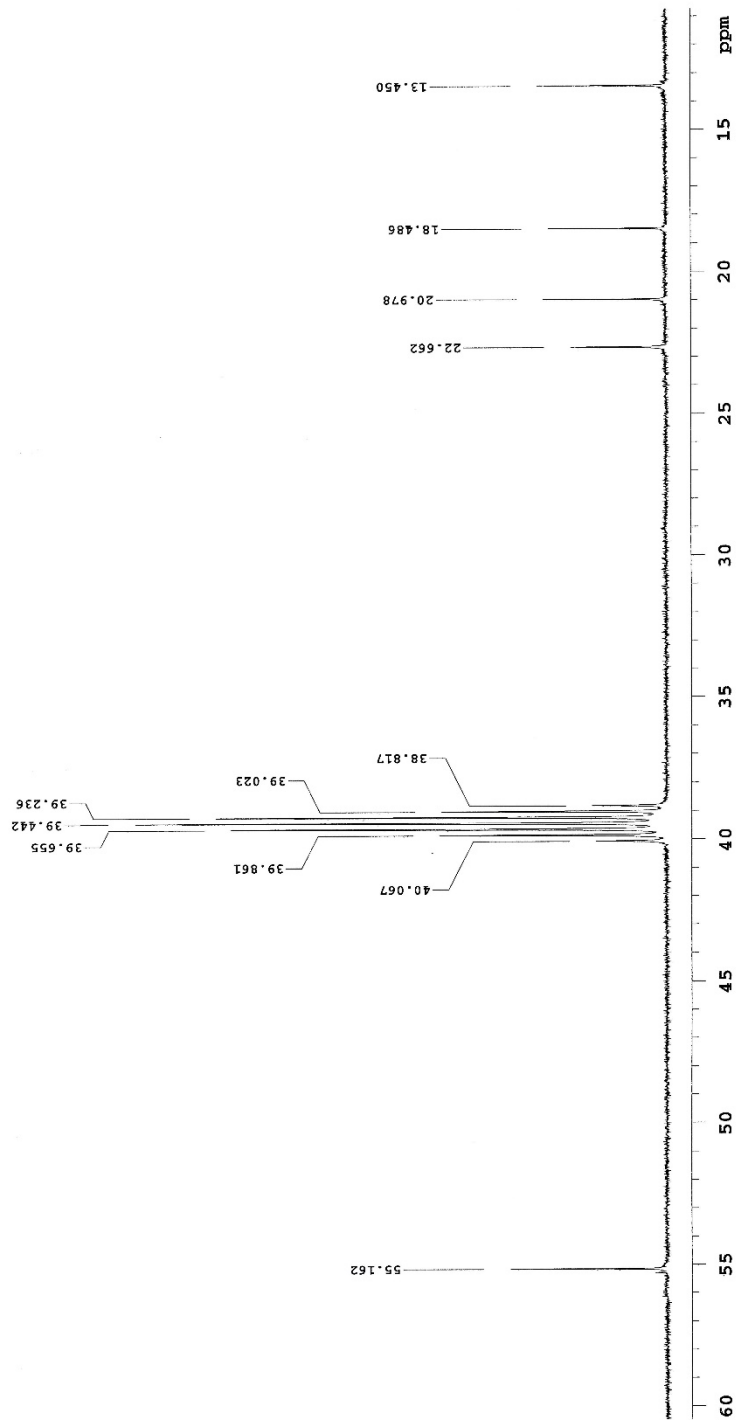
Agilent Technologies



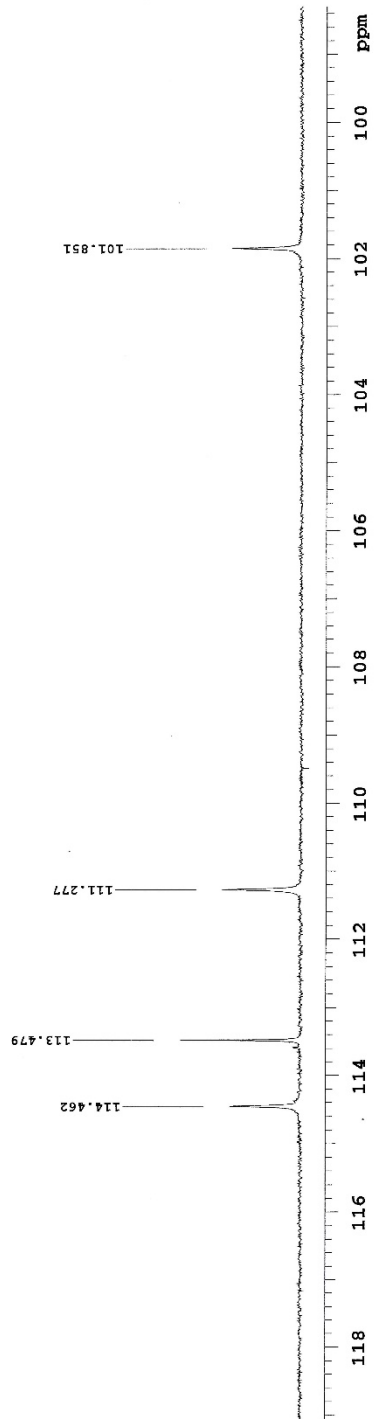
Sample Name:
BAB-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
BAB-15_20140529_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 29 2014
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
192 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243809 MHz
DECODELE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 1 hr, 20 min



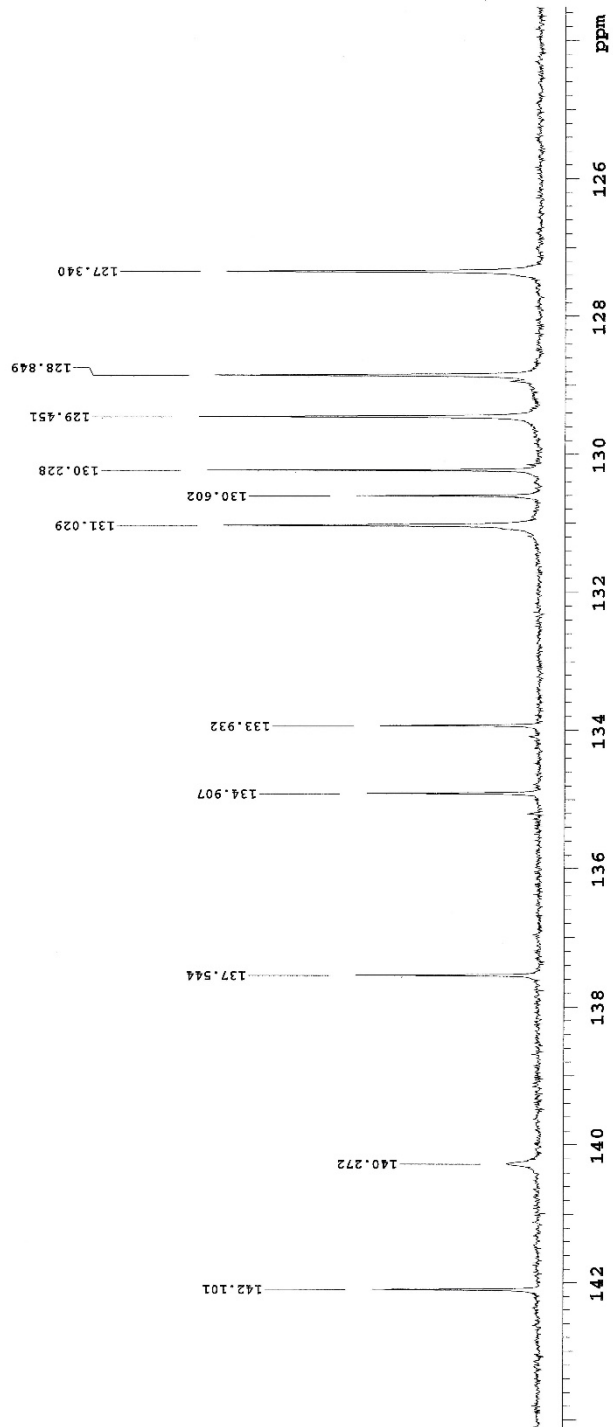
EK 96. Bileşik 8'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (13-55 ppm)



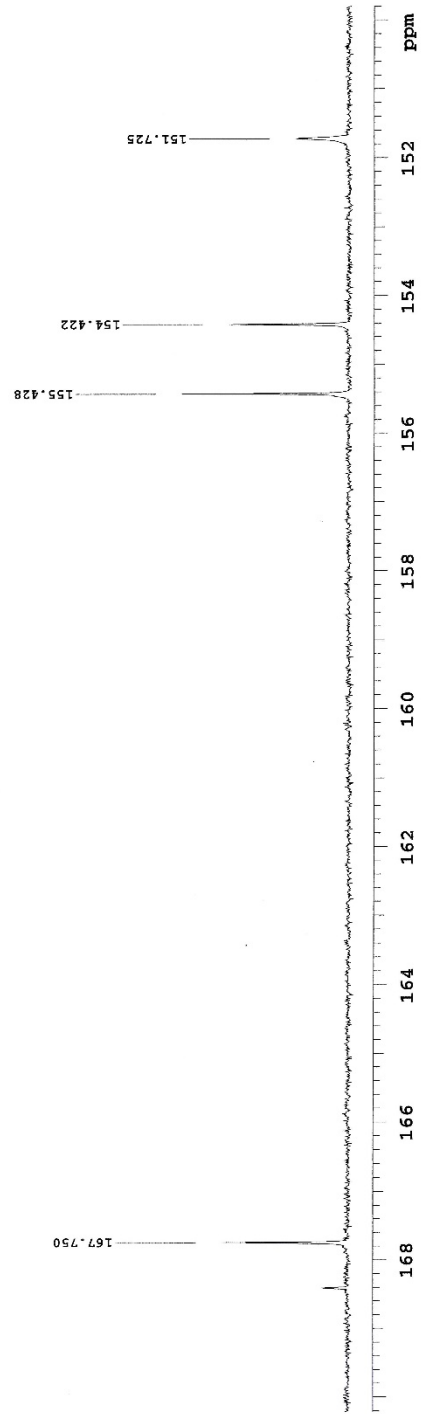
EK 97. Bileşik **8**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (101-115 ppm)



EK 98. Bileşik **8**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (127-142 ppm)



EK 99. Bileşik **8**'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu (151-168 ppm)



EK 100. Bileşik 8'e ait Kütle Spektrumu

