

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ DIARİLPİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager NAZAN İNCELER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sultan BAYTAŞ

ANKARA

Haziran 2012

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ DIARİLPİRAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager NAZAN İNCELER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Sultan BAYTAŞ

Bu tez Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından 110S284 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

Haziran 2012

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/04/2012



Prof. Dr. Salih Tuncel ÖZDEN

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Sultan NACAĞ BAYTAŞ
Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller, Tablolar	iv
Semboller, Kısaltmalar	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Enflamasyon	6
2.1.1. Araşidonik Asit Metabolizması	6
2.1.2. Siklooksijenaz Yolağı	7
2.1.2.1. Prostanoidlerin Biyolojik Etkileri	9
2.1.2.2. Siklooksijenaz Enzimleri	11
2.2. NSAİ ve COX-2 Selektiviteleri	15
2.2.1. Selektif COX-2 İnhibitörleri	18
2.3. Antiplatelet Aktivite	30
2.3.1. Platelet Tarihçesi	30
2.3.2. Tromboksanlar, Prostaglandinler ve Antiplatelet Etki	30
2.3.2.1. Antitrombosit İlaçların Etki Mekanizmaları	32
2.3.2.2. Tromboksan Sentaz İnhibitörleri	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Kimyasal Çalışmalar	41
3.1.1. Gereçler	41
3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri	41
3.2. Analitik Çalışmalar	43
3.2.1. Erime Noktası Tayini	43
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	43
3.2.3. Flash Kromatografi	43
3.2.4. Elementel Analizler	44
3.2.5. IR Spektrumları	44

3.2.6. NMR Spektrumları	44
3.2.7. HRMS Spektrumları	44
3.3. Biyolojik Çalışmalar	45
3.3.1. Siklooksijenaz Enzim İnhibisyon Tayini İn Vitro EIA-COX aktivite tarama testi	45
3.3.2. Antiplatelet Aktivite Tayini	46
4. BULGULAR	48
4.1. Kimyasal Bulgular	48
4.2. Biyolojik Bulgular	81
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	87
6. ÖZET	95
7. SUMMARY	97
8. KAYNAKLAR	99
9. EKLER	110
10. ÖZGEÇMİŞ	113

ŞEKİLLER, TABLOLAR

Şekil 1. Siklooksijenaz Yolağı ve Prostanoidlerin Oluşumu	8
Şekil 2. COX-1 ve COX-2'nin NSAİE Bağlanma Bölgelerinin Sematik Olarak Karşılaştırılması	12
Şekil 3. COX-1 ve COX-2 için Bazı Anahtar Aminoasit Kalıntıları	13
Şekil 4. Genel Sentez Şeması	88
Tablo 1. Sentezi planlanan sonuç bileşikler	5
Tablo 2. 4a, 5a-i için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri	81
Tablo 3. 4b, 5j-s için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri	82
Tablo 4. 9a, 10a-i için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri	83
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin in vitro saflaştırılmış COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edici etkileri	84

SEMBOLLER, KISALTMALAR

AA	Araşidonik Asit
ADP	Adenozin Difosfat
APPROVe	Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX
CLASS	The Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study
COX	Siklooksijenaz
CYP450	Sitokrom P ₄₅₀
DMAP	N,N-Dimetil-4-aminopiridin
DMSO	Dimetil sülfoksit
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid Hidroklorür
EET	Epoksieikosatrienoik Asit
EIA	Enzimimmunoassay
GI	Gastrointestinal
GP	Glikoprotein
HETE	Hidroksieikosatetraenoik Asit
HRMS	High resolution mass spectrometry
IC₅₀	% 50 inhibisyon için gerekli inhibitör konsantrasyonu
kb	Kilobaz
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
mPGES	Mikrozomal veya membran bağlı PGE sentaz
NSAEİ	Non-Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar
VIGOR	The Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study
PG	Prostaglandin
PGD₂	Prostaglandin D ₂
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PGF₂	Prostaglandin F ₂
PGG₂	Prostaglandin G ₂
PGH₂	Prostaglandin H ₂
PGI₂	Prostasiklin

TxA₂	Tromboksan A ₂
TxB₂	Tromboksan B ₂
TxS	Tromboksan Sentaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAEİ) ağrı ve enflamasyonun tedavisinde en yaygın olarak kullanılan terapötik ajanlardır. Bu grup ilaçların kullanımı özellikle romatizmal hastalıklarda önem kazanır. Romatizmal hastalıklar, otoimmün şartları da içine alan bağ dokusu hastalıkları olarak sınıflandırılabilirler. Bunlar romatoid artrit, osteoartrit, gut, romatik ateş, sistemik lupus eritematos ve psöriazisi de içine alır. Bu hastalıklar tek veya birçok organ sistemini etkileyen kronik enflamasyon durumlarıdır ve tedavileri esas olarak enflamasyona yöneliktir.¹

Aspirin (asetilsalisilik asit), 1899'da romatizmal hastalıkları tedavi etmek amacıyla piyasaya sürülen ilk güçlü antiinflatuvar ilaçtır. Takip eden yıllarda fenilbutazon, indometazin, ibuprofen gibi çok sayıda NSAEİ geliştirilmiştir. NSAEİ'lerin etki mekanizmasının keşfedilmesi ise 1971 yılında gerçekleşmiştir.^{2,3} Vane ve arkadaşları siklooksijenaz enziminin bütün bu bileşiklerin ortak moleküler hedefi olduğunu belirlemiştir.⁴

Siklooksijenaz (COX) enziminin COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. COX-2 izoformu COX-1 enziminden belirgin şekilde farklıdır ve 1990'ların başında keşfedilmiştir. Her iki enzim de araziidonik asiti prostaglandinlere dönüştürür, ancak organizmadaki dağılımları ve fizyolojik rolleri açısından birbirinden ayrılırlar.^{2,3}

COX-1 fizyolojik koşullarda hemen hemen tüm dokularda bulunur (gastrik mukoza, ince ve kalın bağırsak mukozası, böbrek, plateletler, vasküler endotelyum) ve homeostatik fonksiyonlara aracılık eden prostanoitleri üretir. COX-1 miktarı enflamasyon esnasında artmaz. COX-2 ise; enflamatuvar, mitojenik ve onkojenik uyarılar, büyüme faktörleri, hormonlar, yüksek stres, böbreğin tuz/su yoksunluğu vb. diğer fizyolojik uyarılar ile yüksek oranda indüklenir ve enflamasyon sürecinde ağrıyı oluşturan prostaglandinlerin üretimini sağlar.^{2,3}

NSAEİ'lar romatizmal hastalıkların tedavisinde büyük yarar göstermektedirler. Fakat ne yazık ki, bu grup ilaçlar ülserasyon gibi gastrointestinal (GI) toksisite başta olmak üzere birçok yan etkilere sahiptir. NSAEİ'ların GI ve renal sistemdeki toksisitesi, bu grup ilaçların COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda bir seçiciliklerinin olmaması ile ilişkilendirilmektedir. Tüm klasik NSAEİ'lar standart antienflamatuvar dozlarda hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe ederler. Oysa yapılan araştırmalar, GI ve renal fonksiyonlarda önemli olan prostaglandinlerin COX-1; enflamasyona, ateşe ve ağrıya aracılık eden prostaglandinlerin ise COX-2 aracılığı ile üretildiği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Yani, yararlı antienflamatuvar ve analjezik etkiler COX-2'nin inhibisyonuna bağlıdır. GI toksisite ise COX-1'in eş zamanlı inhibisyonunun bir sonucudur.^{2,3}

Bu hipotezin ortaya atılmasını takip eden yıllarda antienflamatuvar ilaç keşfi üzerine çalışmalar çarpıcı şekilde hız kazanmıştır. Selektif COX-2 inhibitörleri arasında en büyük araştırma visinal diaril heterosiklikler olarak adlandırılan sınıf üzerine yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu sınıfa ait birçok etkili bileşik sentezlenmiştir. Rofekoksib (Vioxx®) ve Selekoksib (Celebrex®) bu grup

bileşiklere örnektir. Ayrıca, Dup-697 ve Valdekoksib de bu grubun etki bakımından öne çıkan bileşiklerindendir.^{2,3,5}

Zaman içerisinde yapılan araştırmalar sonucunda, COX-2 enziminin böbrekte, vasküler sistemde, akciğerde, kemikte, pankreas adacıklarında, spinal kordta ve beyinde fizyolojik koşullarda bulunduğu saptanmıştır. Böylece, selektif COX-2 inhibitörlerinin klasik NSAİ'lara nazaran daha iyi tolere edilmediği, sadece eskiden var olandan farklı yeni yan etkiler ortaya çıkardığı görüşü yaygınlaşmıştır. Gerçekten de, ortaya çıkan yan etkiler kardiyovasküler sistemle ilgili olup, GI yan etkilerden çok daha ciddi sonuçlara yol açabilecek niteliktedir.²

Güçlü bir selektif COX-2 inhibitörü olarak 1999 yılında dünya ilaç piyasasına sunulmuş olan Rofekoksib (Vioxx) adlı ilaç kardiyovasküler hastalıkları olan veya risk altında olan hasta gruplarında kalp krizleriyle sonuçlanan ciddi yan etkilere neden olduğu gerekçesiyle 2005 yılında piyasadan çekilmiştir. VIGOR, CLASS, APPROVe adlı araştırmaların sonuçları bu kararın alınmasında etkili olmuştur.⁶⁻⁹

Selektif COX-2 inhibitörlerinin, platelet aktivasyonunda önemli rollere sahip olan prostasiklin (PGI₂) ile tromboksan A₂ (TxA₂) arasındaki dengeyi bozarak bu yan etkilere neden oldukları düşünülse de henüz ortaya çıkan kardiyovasküler yan etkilerin mekanizması aydınlatılamamıştır.⁸ Etkin bir antienflamatuvar tedaviye ihtiyacı olan ve aynı zamanda mide kanaması ve/veya kardiyovasküler tromboz riski bulunan hastalarda selektif COX-2 inhibitörlerinin bir antiplatelet ajanla (ör,tromboksan sentaz (TxSI) enzim inhibitörleri veya TxS reseptör antagonisti) beraber kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu sebeple,

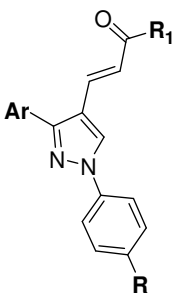
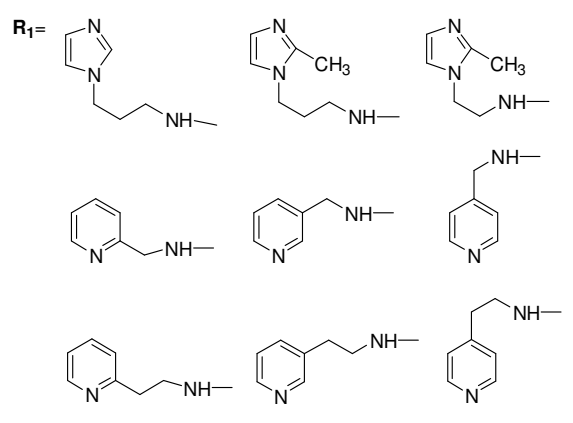
enflamasyon tedavisinde COX-2 inhibitörleri ve antiplatelet bileşiklerin ayrı ayrı tek olarak kullanılmasına kıyasla, bu iki farmakolojik etkiyi gösterebilecek bileşiklerin geliştirilmesi uygun bir yaklaşım olarak belirlenmiştir. Bu yaklaşım iki avantaja sahiptir: Birinci olarak araşidonik asit metabolizmasında COX inhibisyonu sonucu daha etkin ve antiplatelet etkinlik sayesinde kardiyovasküler toksisiteden arınmış bir antiinflamatuvar etki ortaya çıkacaktır. İkinci olarak ise, yapılan çalışmalar neticesinde belirlenen dual etki sonucu özellikle en ciddi yan etki olan gastrik ve kardiyak yan etkilerin görülmemesi, bu yeni ilaç sınıfına mevcut ilaçlara kıyasla büyük bir avantaj getirecektir.

Ayrıca son araştırmalar COX-2 inhibitörlerinin kanser kemoterapisinde, özellikle kolon kanserinin tedavisinde, Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olduklarını göstermektedir. PG'lerin aşırı üretimi ve COX-2 izoformunun aşırı ekspresyonu baş ve boyun¹⁰, göğüs¹¹, akciğer¹² ve kolon¹³ kanserlerinde gösterilmiştir. Ayrıca antiplatelet etkili tromboksan sentaz (TxS) inhibitörlerinin de kolorektal kanser¹⁴ ve prostat kanserinde¹⁵ etkili oldukları belirlenmiştir.

Antiplatelet aktiviteye sahip tromboksan sentaz inhibitörleri (TxSI) için gerekli temel yapısal özellikler bir azot atomu (3 numaralı konumdan sübstitüe edilmiş bir piridin veya bir N-sübstitüe imidazol halkası) ve bu azot atomundan 0.85-1 nm uzaklıkta bulunan bir karboksilik asit grubudur.^{16,17} Bu heterosiklik halkalardaki azot atomunun tromboksan sentaz enziminin katalitik bölgesindeki hem grubunun Fe atomu ile bir kompleks oluşturduğu kabul edilmektedir.

COX-2 inhibitörü ve antiplatelet etkili yeni bileşikler belirlenmek amacıyla yaptığımız ön çalışmalar sırasında, 4. konumunda sinnamik asit kalıntısı taşıyan 1,3-diaril sübstitüe pirazol türevlerinin aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁸ Çalışma grubumuzun deneyimleri ve literatürdeki çalışmalar doğrultusunda sentezlenmesi planlanan hibrit moleküllerin antienflamatuvar ve antiplatelet etkinliğe sahip olabilecekleri; aynı zamanda yapıya yerleştirilecek selektif COX-2 inhibitörü ve TxSI farmakor grupların antienflamatuvar ve antiplatelet aktiviteyi güçlendireceği düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında tez çalışmamız kapsamında sentezlenmesi planlanan sonuç bileşiklerin kimyasal yapıları Tablo1’de verilmiştir.

Tablo 1. Sentezi planlanan sonuç bileşikler

	R= H, SO ₂ CH ₃	Ar= 3-piridil, 4-piridil
		

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enflamasyon

Enflamasyon, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkilerin mikroorganizma ve parazit enfeksiyonlarının neden olduğu, damar kas dokusu dahil bütün organlarda oluşan bir tepki reaksiyonudur. Kızarıklık, ödem, ağrı, yüksek ateş ve fonksiyon bozukluğu enflamasyonun belirtileridir. Enflamasyon akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut enflamasyon kısa süreli olup, plazma sıvısı ile protein eksüdasyonu ve belirgin nötrofil birikimi ile karakterizedir. Kronik enflamasyonda ise lenfosit ve makrofaj toplanması görülür ve uzun sürelidir. Vazoaktif aminler, plazma proteazları, platelet aktive eden faktör, sitokinler, nitrik oksit ve oksijen kaynaklı serbest radikaller, lizozomal unsurlar ve araşidonik asit metabolitleri enflamasyonun kimyasal mediyatörleridir. Araşidonik asitten sentezlenen prostaglandinlerin enflamasyon, ağrı ve ateş oluşumunda önemli rolleri olduğu ve NSAİİ'lerin prostaglandin biyosentezini inhibe ederek etki gösterdikleri kanıtlanmıştır.^{1,19,20}

2.1.1. Araşidonik asit metabolizması

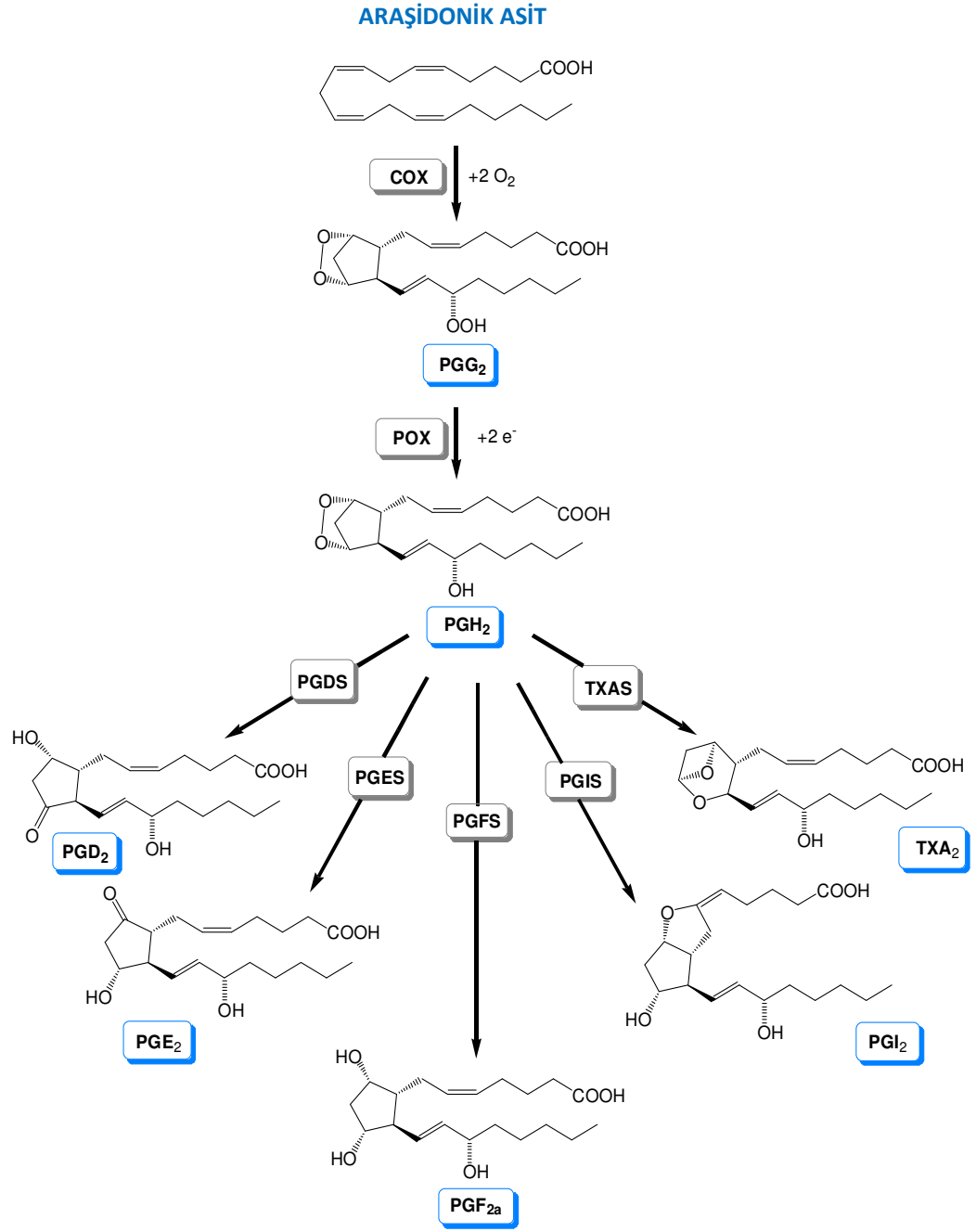
Araşidonik asit (5,8,11,14-eikosatetraenoik asit) fosfolipit hücre membranlarında en sık rastlanan çoklu doymamış yağ asitidir. Membran fosfolipitlerinden fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu ile salınan araşidonik asit yapısında cis pozisyonda dört çifte bağ içermesi nedeniyle oksijenle tepkimeye oldukça yatkındır.²¹

Araşidonik asit, siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz (LOX), sitokrom P450 (CYP450) epoksijenaz yolları ile metabolize olur. COX yoluyla ile prostaglandinler (PG) ve tromboksanlar (Tx), LOX yoluyla ile lökotrienler (LT), lipoksinler (LX), hidroksieikosatetraenoik asitler (HETE) ve hepoksilinler, epoksijenaz yoluyla ise epoksieikosatrienoik asitler (EET) oluşur. COX ve LOX yolları ile oluşan eikosanoitler birçok biyolojik fonksiyonda yer almakla birlikte enflamasyon, ateş, artrit ve kanser gibi çeşitli hastalıklarda da rol oynamaktadır.²²

2.1.2. Siklooksijenaz Yolu

COX ya da diğer adıyla prostaglandin endoperoksit H sentaz; membran bağımlı bifonksiyonel bir enzim olup siklooksijenasyon ve peroksidasyon olarak bilinen, PG ve Tx oluşumuyla sonuçlanan prostaglandin sentez yolundaki ilk iki basamağı katalizlemektedir. İlk basamakta COX; hücrel fosfolipitlerden fosfolipaz A₂ enzimi varlığında salınan ve bir yağ asiti olan araşidonik asiti siklize etmekte, araşidonik asite iki molekül oksijen katarak siklik hidroperoksit PGG₂'yi oluşturmaktadır. Ardından peroksidaz reaksiyonu ile PGG₂, PGH₂'ye indirgemektedir.²³

Biyosentezde yer alan PGH₂ dayanıksız bir endoperoksit olduğu için spesifik sentaz ve izomerazlar tarafından PGD₂, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂ (prostasiklin) ve TxA₂'ye metabolize olmaktadır (Şekil 1). Bu COX ürünlerinin biyosentezi hücre spesifiktir ve prostanoit üreten hücre bu bileşiklerden sadece bir tanesini ana ürün olarak oluşturma eğilimindedir. Örneğin beyin ve mast hücrelerde PGH₂, sitozolik enzim PGD sentaz aracılığıyla PGD₂'ye dönüştürülür. PGF_{2a} esas olarak uterusunda bulunan PGF sentaz aracılığıyla sentezlenir.



Şekil 1. Siklooksijenaz Yoluğu ve Prostanoidlerin Oluşumu

Vasküler endotel hücreler PGI sentaz ile PGH₂'den PGI₂ oluştururken, plateletler TxS ile TxA₂ oluşturur. PGI₂ ve TxA₂ dayanıksız olup sırasıyla 6-keto-PGF_{1a} ve TxB₂'ye hidroliz olurlar.²⁴

Çoğu hücrede sentezlenen PGE₂, PGE sentaz (PGES) aracılığıyla oluşturulmaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sitozolik PGES (cPGES), mikrozomal PGES-1 (veya membran bağlı PGES) ve mPGES-2 olmak üzere üç farklı PGES izoformu tanımlanmıştır.²⁵⁻²⁷ Mikrozomal PGES indüklenebilen COX-2 ile ilişkili olarak PGE₂ sentezinden sorumlu olması ve COX-2'nin yer aldığı çeşitli patofizyolojik olaylara katılması nedeniyle yeni bir ilaç hedefi olmaktadır.^{28,29}

2.1.2.1. Prostanoidlerin Biyolojik Etkileri

Prostanoidler otokrin ve parakrin fonksiyonlarına sahip olmalarından dolayı lokal hormonlar gibi düşünülürler. Hücrede ilk olarak bir prostanoid biçimlenir, hücreden çıkar ve G-proteini reseptör kompleksiyle etkileşerek ya ana hücrede ya da yakınındaki komşu hücrelerde ikinci mesajcı düzeyini düzenler.³⁰

Prostanoidlerin dokularda dağılımı hücresel enzimatik maddelere bağlı olmasına rağmen fizyolojik ve patolojik yanıtları çok geniş bir aralığı etkiler.³¹

Prostasiklin (PGI_2) özellikle damar endotelinde bulunur. Araşidonik asitten PGI_2 oluşumu esas olarak COX-2 enzimi tarafından katalize edilir. PGI_2 trombositlerin agregasyonunu ve adhezyonunu önler. Ayrıca kardiyovasküler sistemde çok güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir. Aynı şekilde PGD_2 ve PGE_2 de vazodilatör etkilidir.³²

Araşidonik asitten TxA_2 oluşumu esas olarak COX-1 enzimi tarafından katalize edilir. TxA_2 direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adhezyonuna neden olur. TxA_2 , PGI_2 'nin aksine vazokonstriktör etkiye sahiptir. TxA_2 bronşlarda bronkokonstriktör etki gösterirken, PGI_2 ve PGE_2 bronkodilatör etkilidir. PGE_2 , PGF_2 ve özellikle PGI_2 gastrointestinal sistemde (GİS) bikarbonat sekresyonunu ve kan akımını düzenler. Bunlar asit sekresyonunu azaltarak gastrik mukozanın korunmasını sağlar.³² TxA_2 damar permeabilitesini artırarak ödeme neden olur. PGE_2 ve PGI_2 ise böbreklerde TxA_2 'dan farklı olarak renal kan akımını ve idrar atılımını (diürez) artırır.⁴

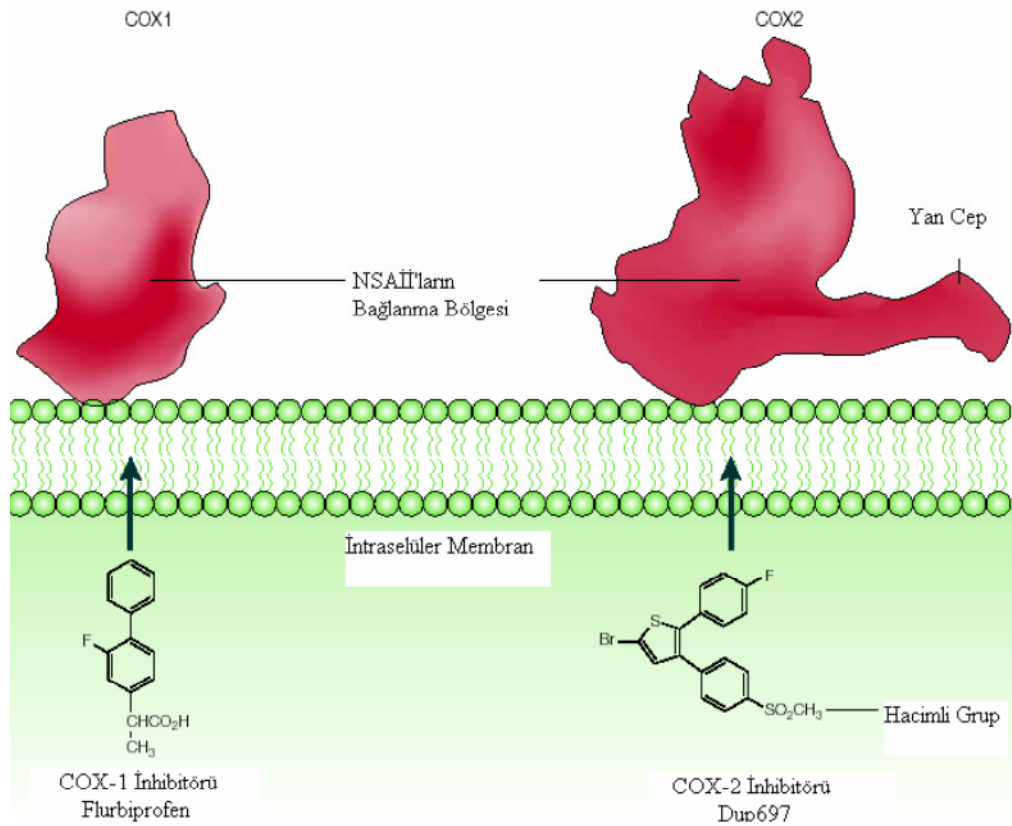
Prostanoitler aynı zamanda doku hasarında ve enflamasyonda vücudun cevap vermesine aracılık ederler. PGE_2 ve PGI_2 histamin veya bradikinin gibi otokoidler ile sinerji oluşturarak kuvvetli vazodilatör etki gösterir. Enflamasyonlu bölgelerde sinerjistik etkileriyle kılcal damarlardaki kan akışını artırarak enflamasyona katkıda bulunup, damar permeabilitesini artırır. Aynı zamanda duyuşal liflerdeki periferel uçları duyarlılaştırarak hiperaljezi oluştururlar. PGE_2 nöronları da etkiler ve sistemik yanıtlarıyla ateş, yorgunluk ve ağrıda aşırı duyarlılığa neden olur.³³

2.1.2.2. Siklooksijenaz Enzimleri

Prostaglandin endoperoksit sentaz olarak da bilinen COX, araşidonik asidin prostaglandinlere dönüştürülmesi için gerekli olan anahtar enzimdir.³⁴ Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Her iki enzim de araşidonik asiti prostaglandinlere dönüştürür, ancak organizmadaki dağılımları ve fizyolojik rolleri açısından birbirinden ayrılırlar.^{2,3} Yapısal olarak çok benzer olan bu izoformlar, fonksiyonel olarak birbirlerinden çok farklıdırlar. Bu duruma, enzim yapısındaki amino asit kompozisyonlarındaki ufak, fakat büyük rol oynayan değişiklikler yol açmaktadır.³⁵ COX-3 ve COX-4 olarak adlandırılan izoformların varlığı ise şüphelidir ve bu konuda henüz kesin bir bilgi yoktur.

COX-1, ilk olarak 1988 yılında koyun, fare ve insandan izole edilmiştir. COX-1 ve COX-2 geni sırasıyla kromozom 9 ve 1'de yer alır. İnsan COX-2 geni 8.3 kilobaz, COX-1 geni ise 22 kilobaz büyüklüğündedir. COX-1 ve COX-2 mRNA'ları da büyüklük açısından farklıdır (2.8 ve 4.1-4.5 kilobaz). Bununla birlikte, her iki enzim de benzer tersiyer yapıya sahiptir.^{4,34} COX-1 enzimi 576 aminoasit taşırken, COX-2 enzimi 587 aminoasit içermektedir. Aynı türlerde COX-1 ve COX-2 arasında amino asit diziliminde % 60-65 benzerlik vardır. Farklı türlerde ise her bir izoform amino asit dizilişi bakımından % 85-90 benzerlik gösterir. COX izoformları arasında aminoasit dizilimindeki en büyük farklılık reseptöre bağlanma bölgelerinde görülmektedir. COX-2 enziminin C terminalinde bulunan 18 aminoasit COX-1 enziminde yer almamaktadır.³⁶

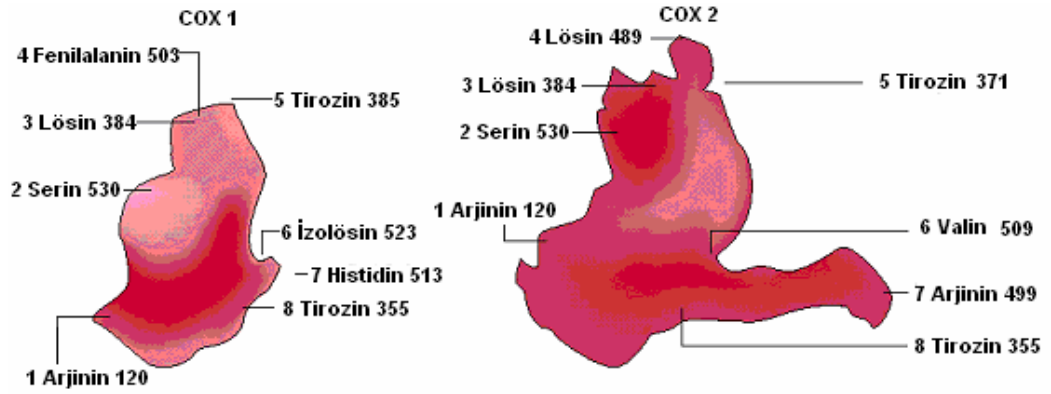
COX-1 ve COX-2 enzimleri homodimerdirler. Her monomer üç bölge içerir. Bunlar; epidermal büyüme faktörü benzeri bölge, membran bağlanma bölgesi ve katalitik bölgedir. Katalitik bölge hem siklooksijenaz hem de peroksidaz aktif bölgesini içerir.^{34,37}



Şekil 2. COX-1 ve COX-2'nin NSAİE Bağlanma Bölgelerinin Şematik Olarak Karşılaştırılması. Kaynak [38]'den Macmillan Publishers Ltd.'nin izni ile kullanılmıştır. (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY Ref. [38], Copyright 2003)

Her iki COX yapısında da katalitik bölgenin merkezinden başlayıp, membran bağlanma bölgesinin dış yüzeyine kadar süren bir kanal bulunur. COX-1 ve COX-2'nin membran bağlanma bölgesi plazma membran tabakasının iç kısmı ile bağlantılıdır ve salınan araşidonik asitin COX aktif bölgesine veya kanala ulaşarak, PGG₂'ye dönüşmesini sağlar. Peroksidaz aktif bölgesi ile olan etkileşim ise PGG₂'nin PGH₂'ye

redüklenmesi ile sonuçlanır. Birçok NSAİ, COX aktif bölgesine bağlanmak için araşidonik asit ile yarışır. COX kanalındaki substrat ve inhibitör bağlanmalarında sekiz aminoasit kalıntısı büyük bir rol oynar. Aktif bölgeyi çevreleyen aminoasit kalıntıları birinci ve ikinci kabuk olarak tanımlanmıştır. Birinci kabuk aminoasitler inhibitörler ile doğrudan temas halinde olanlardır. İkinci kabuk aminoasitler ise inhibitörlere doğrudan temas etmez.³⁴



Şekil 3. COX-1 ve COX-2 için Bazı Anahtar Aminoasit Kalıntıları. Kaynak [38]'den Macmillan Publishers Ltd.'nin izni ile kullanılmıştır. (Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY Ref. [38], Copyright 2003)

COX-1 enziminde kanalın en üst kısmında bulunan tirozin 385 aminoasiti (COX-2'de karşılık gelen homolog aminoasit tirozin 371'dir) hem grubu ile birlikte katalitik merkezi oluşturur. Serin 530 aminoasitinin hidroksil grubu asetilasyon için hedef bölgedir ve COX-1'in aspirin ile irreversibl inhibisyonu bu yolla gerçekleşir. Bu polar aminoasit ayrıca indometazin gibi benzoil grubu içeren ya da diklofenak ve meklofenamat gibi anilino NH'ı içeren inhibitörlerin enzime bağlanmasında da rol oynar.^{34,38}

Selektif COX-2 inhibitörlerinin bağlanmasında COX-2 enziminin iki yapısal özelliği rol oynar. Birincisi, COX-1'deki izolösin 523 yerine COX-2'de bulunan daha küçük hacimli valin 509, merkezdeki COX kanalına bitişik olarak bulunana yan cebe ulaşımı sağlar. Ayrıca, COX-1'deki histidin 513 yerine COX-2'de bulunan arjinin 499, COX-2 inhibitörlerin sülfon kısmı ile hidrojen bağı yapar. İkinci farklılık ise, COX-1'deki ikinci kabuk aminoasitlerinden olan fenilalanin 503, COX-2'de lösin 489 ile yer değiştirmiştir. Daha küçük hacimli olan bu aminoasit, COX-2'nin bağlanma bölgesinin en üst kısmında bulunan birinci kabuk aminoasitlerinden lösin 384'e fazladan alan sağlar ve böylece daha büyük inhibitörlerin enzime bağlanmasına olanak verir.^{34,38}

COX-1 ve COX-2 regülasyon ve doku dağılımında da farklılık gösterirler. COX-1 fizyolojik koşullarda hemen hemen tüm dokularda (gastrik mukoza, ince ve kalın bağırsak mukozası, böbrek, plateletler, vasküler endotelyum) bulunur ve homeostatik fonksiyonlara aracılık eden prostanoitleri üretir. COX-1 miktarı enflamasyon esnasında artmaz. COX-2 ise; enflamatuvar, mitojenik ve onkojenik uyarılar, büyüme faktörleri, hormonlar, yüksek stres, böbreğin tuz/su yoksunluğu vb. diğer fizyolojik uyarılar ile yüksek oranda indüklenir ve enflamasyon sürecini desteklemek için, ağrıyı oluşturan prostaglandinlerin üretimini sağlar. Bu bulgular, COX-1 fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu iken, COX-2'nin enflamasyondan sorumlu prostaglandinleri ürettiği fikrinin kabul edilmesine neden olmuştur.^{2,3}

COX-3 izoformunun var olup olmadığı hakkında yapılan araştırmalar ise hala devam etmektedir ve bu konuda henüz kesin bir bulgu elde edilememiştir. Ancak, araştırmacıların birleştiği ortak nokta

COX-3 olarak adlandırılan ve yeni bir COX formu olduğu düşünölen bu enzimin parasetamolün etki mekanizması ile ilişkili olabileceğidir.³⁹⁻⁴³

Parasetamol (asetaminofen) güçlü analjezik ve antipiretik etkileri olan ancak çok düşük antienflamatuvar aktiviteye sahip bir NSAİ'tir. İnsanlarda kullanıldığında, idrardaki prostaglandin metabolit seviyelerini düşürmektedir. Fakat, plateletlerde ve mide mukozasında prostaglandin sentezinde herhangi bir azalmaya yol açmamaktadır. Parasetamol hem COX-1'in hem de COX-2'nin *in vitro* olarak zayıf bir inhibitörü olduğundan, henüz tanımlanmamış bir COX formunu inhibe ederek etki gösterdiğine dair düşünceler vardır.^{39,40} Hayvan çalışmalarında farklı doku homojenatlarındaki COX enzimleri, parasetamolün inhibitör aktivitesinde farklı sonuçlar vermektedir. Bazı araştırmacılar bu durumun COX enziminin ikiden fazla izoformu olduğuna dair bir kanıt teşkil ettiğini düşünmektedirler. Yüksek doz NSAİ ile indüklenen bir COX-2 varyantının parasetamol tarafından yüksek derecede inhibe edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle Botting adlı araştırmacı, COX-3'ün COX-2'yi kodlayan aynı genin bir ürünü olduğunu ancak farklı moleküler özelliklere sahip olabileceğini belirtmiştir.³⁹ Bazı araştırmacılar ise COX-3'ün COX-1 varyantı olduğu düşüncesine sahiptir ve bu nedenle COX-3 yerine COX-1b olarak adlandırılmasının COX varyantları arasındaki ilişki açısından daha doğru bir terminoloji olacağını belirtmektedirler.^{40,41,43} Ancak günümüzde literatürde kayıtlı, insanda var olan bağımsız bir üçüncü COX geni ile ilgili kesin bilgi bulunmamaktadır.^{40,43}

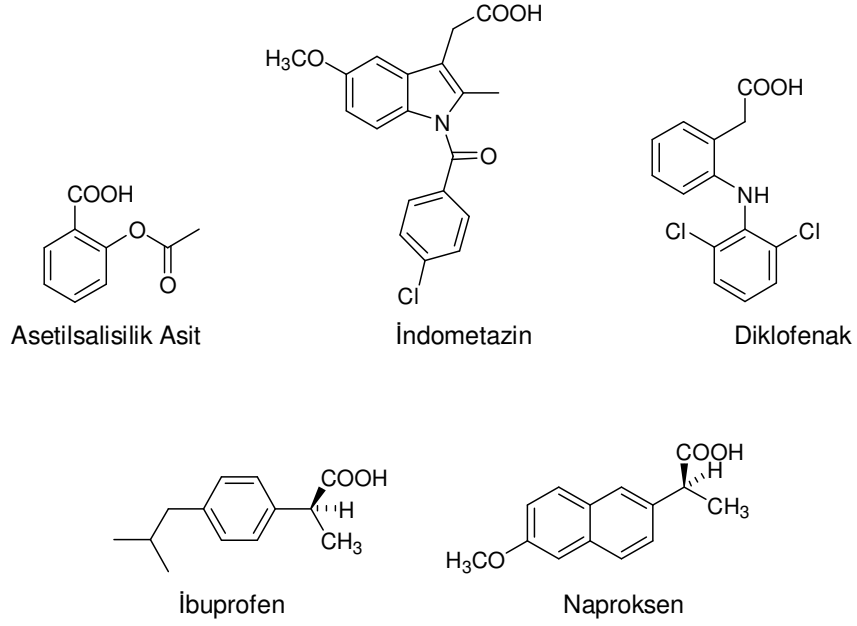
2.2. Non-Steroida Antienflamatuvar İlaçlar ve COX-2 Selektiviteleri

Ağrı ve enflamasyon tedavisinde kullanılan nonsteroidal antienflamatuvar (NSAE) ilaçlar dünyada en yaygın kullanılan ilaç

grubudur. NSAE ilaçlarda hedef COX enzimleridir. Bu inhibitörler COX enziminin aktif bölgesiyle etkileşmek için araşidonik asit ile yarışır.³¹

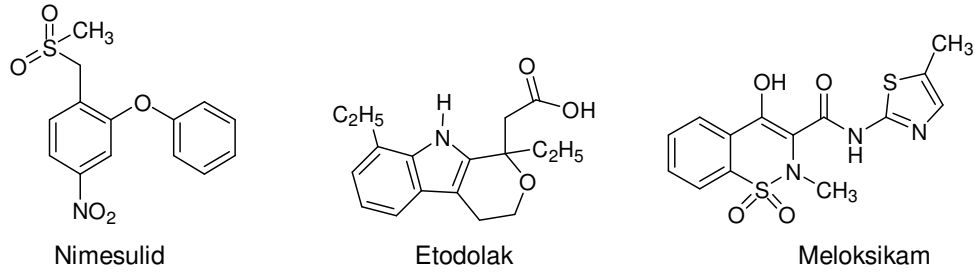
Genel olarak NSAE ilaçlar; klasik NSAE ilaçlar ve selektif COX-2 inhibitörleri olarak iki sınıfta toplanabilir. Klasik NSAE ilaçlar hem COX-1'i hem COX-2'yi inhibe ederler ancak genel olarak COX-1'e daha sıkı bağlanırlar, COX-2 inhibitörler ise doğal olarak COX-2'ye selektivite gösterirler.³⁶

Tarihsel olarak bakıldığında terapötik olarak etkili ilk NSAE ilaç 100 yıldan fazla süredir kullanılan aspirindir. Aspirin ilk kez 1899'da romatizmal hastalıklarda kullanılmış, 1960-1980 yılları arasında da ibuprofen, indometazin, diklofenak ve naproksen gibi diğer birçok antienflamatuvar ilaç geliştirilmiş ve piyasaya sunulmuştur (Formül 1). Geniş bir kimyasal çeşitliliğe rağmen bunların tamamı COX'un aktif bölgesinin altındaki Arg-120 ile bir iyon çifti oluşturan bir karboksilat fonksiyonuna (araşidonik asit ile benzerlik gösterir) sahiptirler.³ Bu ilaçların terapötik etkilerinin yanında, gastrointestinal (Gİ) lezyon oluşturma ve renal toksisite özellikleri de benzerdir. Klasik NSAE ilaçlar COX-1 inhibisyonu ile mide ve böbreklerdeki fizyolojik PG'lerin biyosentezini inhibe ederek Gİ iritasyona sebep olurken, COX-2 inhibisyonu yoluyla da hasarlı dokuda proenflamatuvar PG'lerin üretimini düşürüp antienflamatuvar etki yaparlar.



Formül 1

Yapılan araştırmalarda selektif COX-2 inhibitörlerinin klasik NSAİE ilaçlar kadar kuvvetli analjezik ve antiinflamatuar etki sağladığı, daha az GI yan etkilere neden olduğu gözlenmiştir. Nimesulid, meloksikam ve etodolak güvenlik profilleri iyileştirilen ve COX-2 izoformunu inhibe edebilen ilk NSAİE ilaçlardır (Formül 2).⁴⁴



Formül 2

Bu bileşiklerin ana yapılarında, klasik NSAİ ilaçlarda karakteristik olan karboksilat grubu yoktur. Onun yerine yapılarında COX-2'nin aktif bölgesinin hidrofilik yan cebindeki Arg-513 ile etkileşebilen sülfon veya sülfonamid grupları taşırlar.⁴ Bu bileşiklerin çoğu COX-2'nin yapısı çözüldükten sonra yapıldığından selektif inhibitörlerin rasyonel tasarımında kristalografik veriler kullanılmıştır. Deneysel ve klinik çalışmalar; antienflamatuvar etkili maddeler olan selektif COX-2 inhibitörlerinin klasik NSAİ ilaçlar ile kıyaslandığında GI toksisitelerinin daha düşük olduğunu göstermiştir.⁴⁵

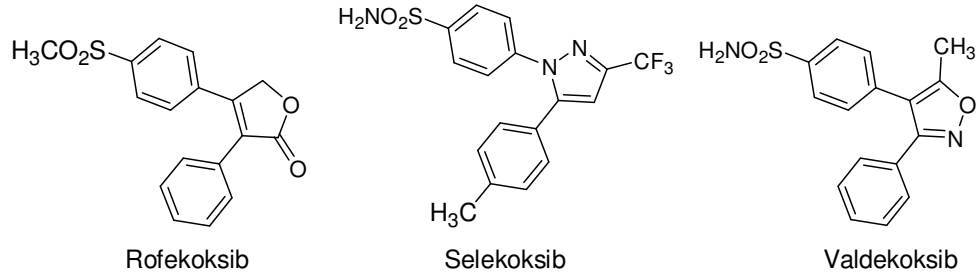
2.2.1 Selektif COX-2 İnhibitörleri

NSAİ ilaçlar kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmış bir grup olmasına rağmen, COX-2'nin keşfinden beri bu grup ilaçlar daha çok COX-2 selektivitelere göre tanımlanmaya başlanmıştır. Henüz bu konuda uluslararası kabul görmüş bir nomenklatur yoktur. Ancak, literatür bilgisine göre NSAİ ilaçlar genel olarak COX-1 selektif, non-selektif, COX-2 tercihli ve COX-2 selektif olmak üzere dört farklı gruba ayrılmaktadır.³⁴

Selektif COX-2 inhibitörleri için; (a) visinal diaril heterosiklikler, (b) diaril ve aril/heteroaril eterler ve tiyoeter türevleri, (c) 1,2-diariletelen türevleri, (d) diaril ve aril/heteroaril ketonlar, (e) antioksidan bileşikler ve (f) COX-2 selektivitesi yüksek, modifiye edilmiş bilinen NSAİ ilaçlar olmak üzere altı farklı sınıf tanımlanmıştır. Bu sınıflar arasında en büyük araştırma visinal diaril heterosiklikler olarak adlandırılan sınıf üzerine yapılmıştır. Bu sınıf, visinal pozisyonlarda 2 fenil sübstitüenti taşıyan merkezi bir heterosiklik halka ile karakterizedir. Çok çeşitli heterosiklik halkalar COX-2 selektif inhibitörler için kalıp olarak kullanılabilir. Furan, pirol, tiyazol, oksazol, imidazol, isoksazol, pirimidin ve tiyofen bu heterosiklik halkalara birer örnektir.^{2,5,46,47} Aromatik halkalardan

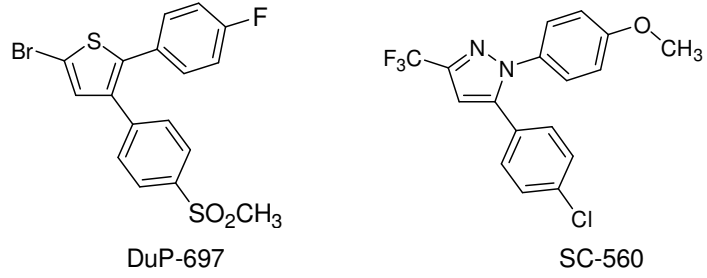
biri para konumunda metilsülfonil veya sülfonamit ile sübstitüe edilirse COX-2 selektivitesi artmaktadır. Metilsülfonil grubunun sülfonamit ile yer değiştirmesi sonucu, COX-2 spesifisitesinde azalma fakat oral biyoyararlılıkta artma gözlenmektedir. Metilsülfonil veya sülfonamit grubu taşımayan aromatik halka nonsübstitüe olabileceği gibi, F, Cl, CH₃, CH₃O gibi çeşitli küçük gruplarla da sübstitüe olabilir.²

Yapılan alışmalar sonucunda bu sınıfa ait birçok etkili bileşik sentez edilmiştir. Rofekoksib (Vioxx[®]) ve Selekoksib (Celebrex[®]) bu grup bileşiklere örnektir. Ayrıca Valdekoksib de bu grubun etki bakımından ne çıkan bileşiklerindedir (Formül 3).^{2,3,5}



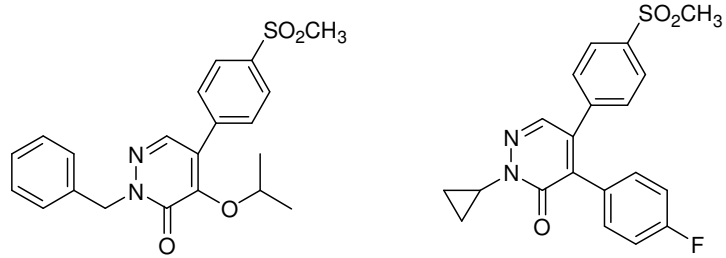
Formül 3

SC-560 ve DuP-697 ise sırasıyla COX-1 ve COX-2'in selektif inhibitörleri olup, diaril yapısına sahip bileşiklerdir (Formül 4). Bu özellikleri nedeniyle *in vitro* COX-1 ve COX-2 selektivite testlerinde sıklıkla referans standart olarak kullanılırlar.^{2,3,5}



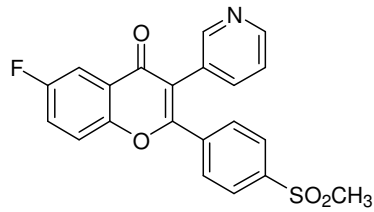
Formül 4

Chun Sing Li ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada merkezi halka olarak piridazinon kullanmışlar ve güçlü, selektif, oral aktif COX-2 inhibitör bileşikler elde etmişlerdir (Formül 5).⁴⁸



Formül 5

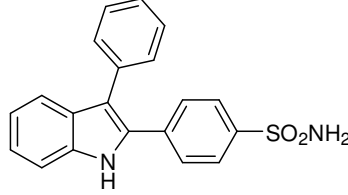
Joo ve arkadaşları ise merkezi halka olarak doğal bir flavonoid olan benzopirani kullanarak güçlü, oral aktif bir COX-2 inhibitör bileşik elde ettiklerini bildirmişlerdir (Formül 6).⁴⁹



Formül 6

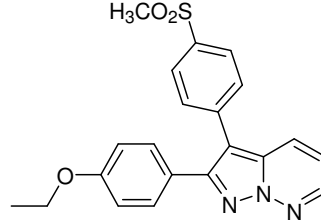
Hu ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada merkez halka olarak indol kullanılarak bir seri güçlü COX-2 inhibitör bileşik

sentezlenmiş ve bir bileşiğin hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak selekoksibten daha çok selektivite gösterdiği bildirilmiştir (Formül 7).⁵⁰



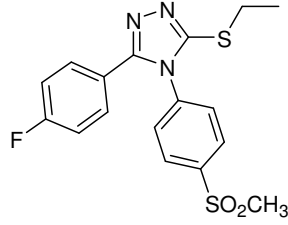
Formül 7

Beswick ve arkadaşları ise kaynaşmış halka sistemlerinden pirazolo[1,5-b]piridazini merkez halka olarak kullanmışlar ve sentzedikleri bileşiklerin IC₅₀ değerlerini selekoksib, rofekoksib, valdekoksib ve etorikoksib ile kıyaslayarak, en az bu dört bileşik kadar güçlü ve selektif olan yeni bileşikler sentzediklerini bildirmişlerdir (Formül 8).⁵¹



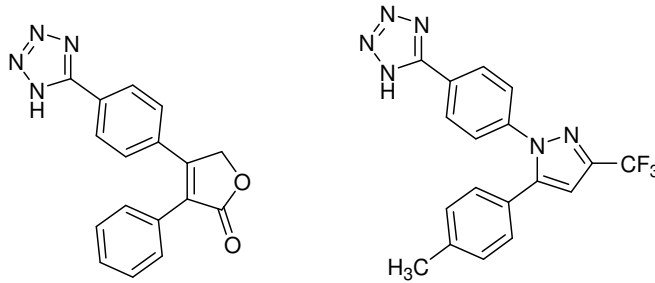
Formül 8

3-Alkiltiyo-4,5-diaril-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentez edildiği diğer bir çalışmada COX-1 IC₅₀ değeri 20.5 nM, COX-2 IC₅₀ değeri ise 1.8 nM olan bir bileşik elde edilmiştir. Araştırmacılar, selekoksib ile kıyaslandığında bu bileşiğin oldukça yüksek bir *in vitro* selektivite gösterdiğini belirtmişlerdir (selekoksib COX-1 IC₅₀: 3.7 nM, COX-2 IC₅₀: 2.2 nM) (Formül 9).⁵²



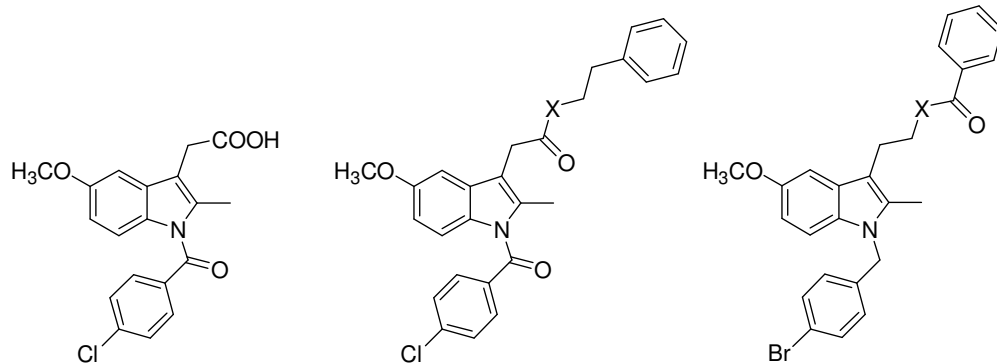
Formül 9

Aynı araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada ise suda çözünebilen parenteral COX-2 inhibitörler elde etmek amacıyla, rofekoksib ve selekoksib analogları sentez edilmiştir. Bunun için rofekoksib ve selekoksibin yapısında bulunan SO₂CH₃ ve SO₂NH₂ grupları tetrazol halkası ile yer değiştirilmiştir. Sentez edilen analogların selekoksibe kıyasla yüksek *in vitro* selektivite gösterdiği, pH 7'nin üzerinde suda çözünürlüğün oldukça yüksek olduğu ve sıçan pençe ödem testinde iyi bir antienflamatuvar etki gösterdiği belirtilmiştir (Formül 10).⁵³



Formül 10

Blobaum ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada indometazin serbest karboksil grubunun ester, amid ve bunların yanında ters ester ve ters amid şeklinde türevlendirilmesiyle selektif ve yüksek aktiviteye sahip COX-2 inhibitörü bileşikler sentezlenmiştir (Formül 11).⁵⁴



İndometazin
 IC_{50} COX-1= 0.006 μ M
 IC_{50} COX-2= 0.01 μ M

X=O ;
 IC_{50} COX-1>66 μ M
 IC_{50} COX-2= 0.05 μ M

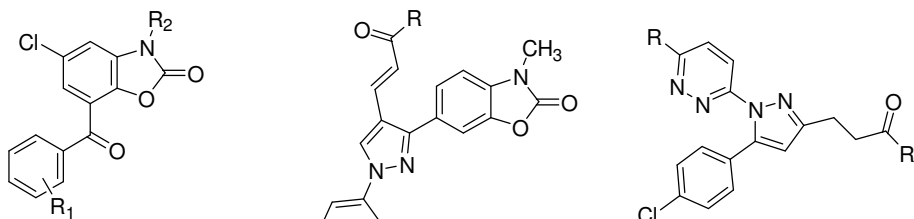
X= O ;
 IC_{50} COX-1>66 μ M
 IC_{50} COX-2= 0.05 μ M

X= NH ;
 IC_{50} COX-1>66 μ M
 IC_{50} COX-2= 0.06 μ M

X=NH ;
 IC_{50} COX-1>66 μ M
 IC_{50} COX-2= 0.06 μ M

Formül 11

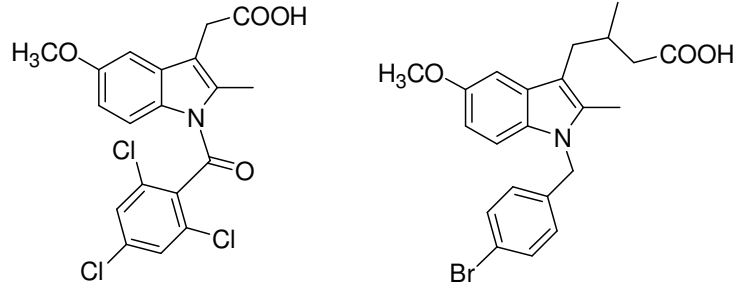
2(3H)-benzoksazolon ve pirazol heterosiklik yapısını taşıyan farklı türevler üzerinde yapılan çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin analjezik ve antienflamatuvar etki taşıdığı bildirilmiştir (Formül 12).^{18,55,56}



R_1 = H, 2-Cl, 4-Cl
 R_2 = $(CH_2)_nCOOC_2H_5$,
 $(CH_2)_nCOOH$, CH_2CH_2CN
 n = 1-3

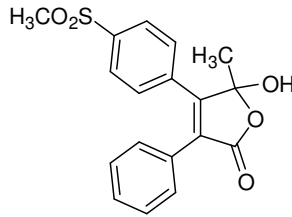
Formül 12

İndometazini model olarak yapılan çalışmalarda, serbest karboksil grubu taşıyan indometazinin 1 nolu konumundaki benzoil grubu ve 3 nolu konumdaki zincir üzerinde değişiklik yapılarak selektif COX-2 inhibitörlerine ulaşılmıştır (Formül 13).^{57,58}



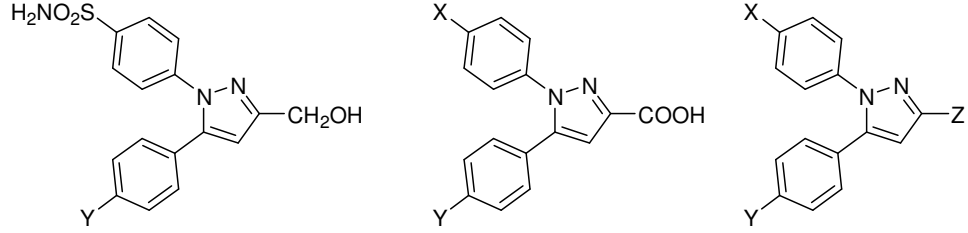
Formül 13

Black ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada rofekoksibi model olarak oldukça yüksek selektivite gösteren 3,4-diaril-5 hidroksifuranon türevi COX-2 inhibitörler sentez etmişlerdir. Araştırmacılar, merkezi halkadaki hidroksil grubunun sodyum tuzuna çevrilmesi ile bileşiklerin suda çözünürlüklerinin artacağını ve intravenöz formülasyona uygun bileşikler haline gelebileceğini belirtmişlerdir (Formül 14).⁵⁹



Formül 14

Selekoksibi model olarak alan bir çalışmada ise, merkez halka üzerinden selekoksibin alkol, asit ve ester türevleri hazırlanmıştır. Ancak, selekoksibden *in vivo* olarak daha aktif olan bir bileşik elde edilememiştir (Formül 15).⁶⁰



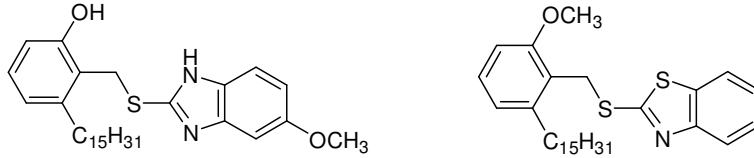
X= SO₂CH₃, SO₂NH₂

Y= H, 4-F, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-NO₂

Z= CN, CO₂CH₃, CO₂C₂H₅

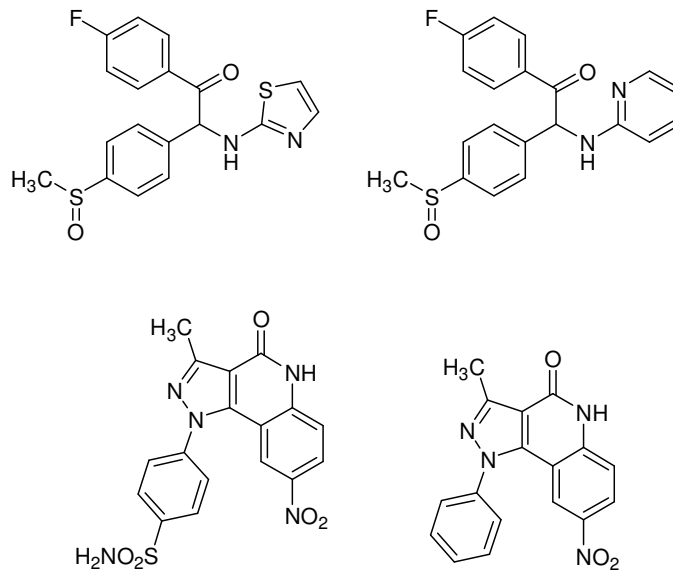
Formül 15

Paramashivappa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada heterosiklik halka olarak benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol türevlerini kullanarak, arilheteroaril tiyoeter sınıfı bileşiklerin yapısına benzeyen ve COX-2'ye karşı COX-1'den yaklaşık 384 ila 470 kat daha selektif olan bileşikler sentez edilmiştir (Formül 16).⁶¹



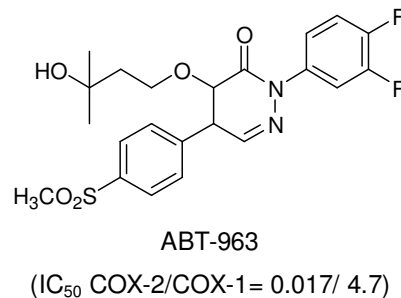
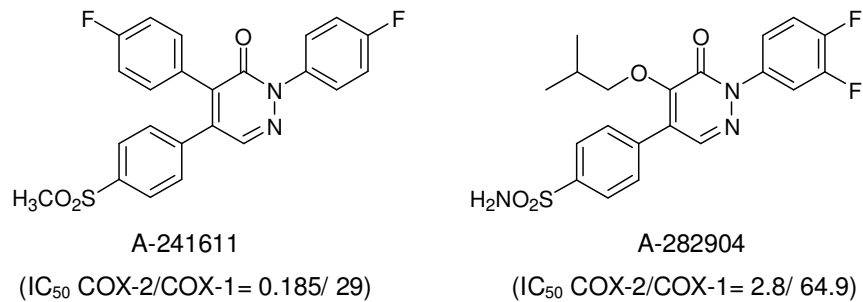
Formül 16

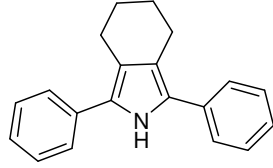
Baruah ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise yapı olarak sırasıyla diaril bisikloheterosiklikler ve cis-stilben türevlerine benzeyen, pirazolo-[4,3-c]-quinolin-4-on ve 1,2-diaril-1-etanon türevi bileşikler sentez edilmiştir. Her iki gruptan, ikişer bileşiğin selektif COX-2 inhibisyonu yaptığı bildirilmiştir (Formül 17).⁶²



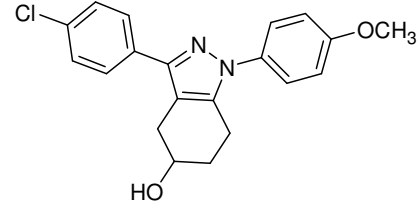
Formül 17

Literatürde merkezi halkaya bağlı diaril bileşenlerinin visinal pozisyonda olmadığı, buna rağmen oldukça yüksek COX-2 selektivite gösteren bileşiklerin elde edildiğine dair bilgiler de mevcuttur (Formül 18).⁶³⁻⁶⁵





(IC₅₀ COX-2/COX-1= 1/ 100-500)



(IC₅₀ COX-2/COX-1= 0.46/ >10)

Formül 18

COX-2 izoformunun keşfi ile araştırmacılar NSAE ilaçların gastrik toksisitelerinden uzak, etkili bileşikler sentezlemek amacıyla selektif COX-2 inhibitörlere yönelmiştir.⁶⁶ Ancak zaman içerisinde COX-2 enzimi üzerinde yapılan detaylı çalışmalar ve yeni bulgular COX-2'nin sadece enflamasyon esnasında indüklenen bir enzim olmadığını, fizyolojik koşullarda böbrekte, vasküler sistemde, akciğerde, kemikte, pankreas adacıklarında, spinal kordta ve beyinde bulunduğunu göstermiştir.^{2,67}

Spesifik COX-2 inhibisyonunun kan basıncını arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, COX-2'nin spesifik inhibisyonu ile sistemik PGI₂'nin üretimi azalmaktadır ve bu da vasküler sistemde PGI₂'nin ana kaynağının COX-2 olduğunu düşündürmektedir.² Selektif COX-2 inhibitörler, vasküler PGI₂ üretimini azaltarak, protrombotik (TxA₂) ve antitrombotik (PGI₂) eikozanoidlerin arasındaki dengeyi etkilemekte ve platelet aktivasyonunu engelleyen homeostatik mekanizmalara müdahale etmektedirler. Bu sınıf ilaçların potansiyel protrombotik etkilere neden olduğuna dair temel ve klinik veriler hızla artmaktadır.⁸

Rofekoksib etken maddesini içeren Vioxx adlı ilaç, güçlü bir selektif COX-2 inhibitörü olarak 1999 yılında tanıtılarak dünya ilaç piyasasına sunulmuştur.⁶ Ancak kardiyovasküler hastalıkları olan veya risk

altında olan hasta gruplarında bu ilaçların kullanımının kalp krizleriyle sonuçlanan ciddi yan etkilere neden olduğu gerekçesiyle 2005 yılında Merck İlaç Firması tarafından gönüllü olarak piyasadan çekilmiştir. Firma 3 yıl boyunca süren APPROVe adlı araştırmanın sonuçlarına dayanarak bu kararı vermiştir. Bu konuyla ilgili olarak, APPROVe ile birlikte VIGOR ve CLASS adlı iki ayrı araştırmanın sonuçları da yol gösterici niteliktedir.⁷⁻⁹

Walter ve arkadaşları kardiyovasküler yan etkiler gösteren refokoksibin sülfon türevi, refokoksibe kıyasla daha güvenilir bir profil çizen selekoksibin ise sülfonamid türevi olduğunu göz önüne alarak, sülfon ve sülfonamid türevi selektif COX-2 inhibitörlerin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir nedeni olan insan LDL oksidasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar, sülfon türevi olan rofekoksibin zayıf doku dağılımına sahipken, sülfonamid türevi olan selekoksibin ise fizyolojik pH'da yüklü durumda bulunduğu için geniş doku dağılımına sahip olduğunu belirtmişler ve bu kimyasal özelliğin kardiyovasküler riskte belirleyici olan endotelial fonksiyonda söz konusu bileşikler için ayırt edici bir etkiye neden olabileceğini düşünmüşlerdir.⁶⁸

Çalışmada, selektif (rofekoksib, etorikoksib, selekoksib, valdekoksib), tercihli (meloksikam) ve non-selektif (ibuprofen, naproksen, diklofenak) COX inhibitörlerinin varlığı ve yokluğunda insan LDL oksidasyonu ölçülmüştür. COX-2 selektif ajanlar kendi aralarında kimyasal olarak sülfon (rofekoksib, etorikoksib) ve sülfonamid (selekoksib, valdekoksib) türevleri olarak ikiye ayrılmıştır. Ayrıca rofekoksib ve etorokoksibin aktivitesi metil fenil sülfon ve dimetil sülfon yapısı içeren diğer sülfon analogları ile de kıyaslanmıştır. Pozitif kontrol olarak ise α -tokoferolün suda çözünebilen bir analogu olan Trolox kullanılmıştır. Test

edilen ajanlar içinde yalnız rofekoksib ve eterokoksibin LDL oksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir.⁶⁸

Söz konusu COX-2 inhibitörlerinin LDL ve membran lipitleri oksidasyonu üzerinde farklı etki göstermelerinin fizikokimyasal temellerini anlayabilmek için araştırmacılar, küçük açılı x-ray kırılım yöntemini kullanarak, bu ajanların membran yapısındaki etkilerini ölçmüştür. Sülfon ve sülfonamit COX-2 inhibitörlerinin düşük konsantrasyonlarda ortama ilave edilmesi ile fosfolipit moleküllerinin yapılarında birbirinden ayrı değişikliklerin meydana geldiği belirtilmiştir. Rofekoksibin ilavesiyle fosfolipitin baş kısmı bölgesinde belirgin bir elektron yoğunluğu artışı, membranın hidrokarbon bölgesinde ise elektron yoğunluğu azalması gözlenmiştir. Buna karşılık selekoksibin ilavesiyle ise membranın üst kısmındaki hidrokarbon bölgesinde belirgin bir elektron yoğunluğu artışı gözlenmiştir. Ortaya çıkan bu sonuç selekoksibin membran fosfolipitinin baş grubu bölgesine bitişik olan fosfolipit açıl zinciri ile etkileşmesine bağlanmıştır.⁶⁸

Bu çalışmanın sonucunda rofekoksib ve eterokoksibin membran fosfolipit tabakasında serbest radikal iyonlarının geçirgenliğinde artışa neden olduğu ve lipit yapısındaki bu ayırt edici fizikokimyasal değişikliğin rofekoksibin kardiyovasküler yan etkisi için bir açıklama olabileceği belirtilmiştir. Her ne kadar rofekoksibin gösterdiği kardiyovasküler yan etkilerin hücre membranı ile etkileşimdeki farklılıktan kaynaklandığı ve tüm COX-2 selektif inhibitörlerine mal edilemeyeceği vurgulansa da, ortaya çıkan bu yan etkinin bir sınıf etkisi olup olmadığı üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.⁶⁸

2.3. Antiplatelet Aktivite

2.3.1. Platelet Tarihçesi

Platelet ile ilgili ilk çalışmalar ondokuzuncu yüzyılın ortalarında başlamış olup ilk olarak Donne tarafından 1842 yılında tarif edilmiştir.⁶⁹ Wharton-Jones ve Zhan tarafından yine bu yüzyılın ortalarında beyaz trombus oluşumu hayvanlarda gösterilmiş olmasına rağmen, çalıştıkları denek hayvanlarındaki plateletlerin çekirdekli olmasından dolayı trombus oluşumundan akyuvarları sorumlu tutmuşlardır.^{70,71} 1882 yılında Bizzozero plateletlerin vasküler lezyonlara ve birbirlerine adhezyon yaptığını göstermiş, aynı tarihlerde Hayem ise dolaşımda platelet sayısı az olursa hemostasis ile ilgili problemler olabileceğini belirtmiştir.^{72,73} 1885 yılında ise Lubnitzky hemostatik tıkaçın oluşumunda primer görevin plateletlerde olduğunu, fibrin oluşumunun ise ikincil olarak görev aldığını belirtmiştir.⁷⁴ Ondokuzuncu yüzyılın başlarında hemostatik oluşum ile ilgili temel taşlar yavaş yavaş inşa edilirken, son elli yıldır teknolojideki gelişmeye paralel olarak platelet fonksiyonlarının öğreniminde baş döndürücü gelişmeler olmuştur. Plateletlerin fonksiyonlarını nasıl icra ettiği, vasküler sistem bütünlüğünü korumadaki önemli görevi, moleküler düzeyden genomik düzeye kadar olan detaylı araştırmalar, hemostatik hastalıkların tedavisinde ve tromboembolizmin önlenmesi ve tedavisinde geliştirilen ve gelişmekte olan ilaçlar önümüze yeni ufuklar açmıştır.

2.3.2. Tromboksanlar, Prostasiklinler ve Antiplatelet Etki

Kanın pıhtılaşmasını engelleyen ya da oluşan pıhtıyı eriten ilaçlar, antitrombotik ilaçlar olarak adlandırılır. Etki profilleri yönünden, pıhtılaşma mekanizmalarını inhibe eden (antikoagülanlar), trombosit adhezyon ve/veya agregasyonunu engelleyen (antitrombositikler, antiplateletler), trombusu eriten (fibrinolitikler, trombolitikler) ilaçlar olmak

üzere üç grupta toplanırlar. Pıhtılaşma; hemostaz sırasında damar dışında, tromboz olayında ise damar içinde oluşur. Yaşamsal, fizyolojik bir olay olan hemostaz, zedelenmiş ya da kesilmiş damardan kanamanın durmasıdır. Tromboz ise hemostaza benzer mekanizmalarla oluşan damar içi pıhtı (trombus) oluşumudur; istenmeyen ve patolojik bir durumdur. Antitrombotik ilaçlar esas olarak tromboz ve onun neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılırlar.⁷⁵

Araşidonik asit metabolitleri enflamasyonun yanı sıra çeşitli kardiyovasküler, pulmoner ve tromboembolik hastalıkların patogeneğinde de anahtar rol oynarlar. Bu biyoaktif metabolitlerden en önemlisi tromboksan A₂'dir (TxA₂). TxA₂ başlıca aktive olmuş plateletlerde ve makrofajlarda tromboksan sentaz enzimi tarafından bir iç peroksit yapısı taşıyan PGH₂'den üretilir. TxA₂ taşıdığı dayanıksız epoksi bağı nedeniyle hızla nonenzimatik olarak kendisinden daha kararlı fakat biyolojik olarak inaktif olan metaboliti Tromboksan B₂'ye dönüşür. TxB₂'nin idrardaki ana metaboliti 2,3-dinor TxB₂ olarak teşhis edilmiştir.^{17,76}

TxA₂ platelet kümeleşmesine, vazokonstriksiyona ve bronkokonstriksiyona yol açan iki büyük aktivite gösterir; platelet fonksiyonlarının ve düz kas kontraksiyonunun stimülasyonu. TxA₂ ayrıca vasküler düz kas hücrelerinin mitogeneğinde anahtar rol oynar ve renal tübüler hücrelerin cis-platin kaynaklı apoptozisiyle de dolaylı olarak ilgilidir. TxA₂'nin biyosentez prekürsörü olan PGH₂ de düz kas ve plateletlerde TxA₂'nin bağlandığı reseptör bölgesine bağlanarak aynı agonist etkileri gösterir.¹⁷

Prostasiklin (PGI_2) siklooksijenaz yolağından elde edilen bir diğer güçlü araşıdonik asit metabolitidir. PGI_2 başlıca vasküler ve bronşiyal endoteliumda PGH_2 'den prostasiklin sentaz enzimi tarafından üretilir.

PGI_2 platelet agregasyonunun, vasküler ve bronşiyal düz kas kontraksiyonunun en güçlü fizyolojik inhibitörlerinden biri olduğundan TxA_2 'nin fonksiyonel bir antagonisti olarak değerlendirilmektedir. Gerçekten de, prostasiklinin IP reseptör olarak adlandırılan G-protein bağlı reseptörlere etkimesiyle, TxA_2 'nin etkilerine karşılık bir denge oluşturduğu düşünülmektedir. TxA_2 'nin biyolojik etkilerini azaltan ilaçların prostasiklinin oluşumu ve aktivitesine etki etmemek şartıyla TxA_2 üretiminin arttığı hastalıklarda terapötik açıdan bir yarar sağlaması beklenmektedir. Bu nedenle tromboksan sentaz inhibitörleri, TxA_2/PGH_2 reseptör antagonistleri, dual etkili bileşikler (tromboksan sentaz inhibitörü/reseptör antagonisti) ve prostasiklin agonistleri sınıfına ait birçok bileşik sentez edilmiştir.^{17,76}

2.3.2.1. Antitrombosit İlaçların Etki Mekanizmaları

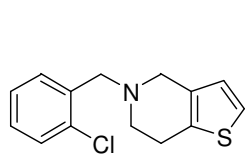
Trombosit aktivasyonu, trombositin sağlam endotel ile etkileşimiyle başlayan birçok basamaktan oluşur. Trombositlerin endotel ile temasında ve subendotelde yerleşmesinde von Willebrand faktör ve endotel yüzey molekülü P-selektin rol oynamaktadır. von Willebrand faktörün glikoprotein (GP)Ib reseptörüne bağlanması adhezyonda kritik noktayı oluşturur.^{77,78} Bu ilk geri dönüşümlü etkileşim, trombositlerden adenosin difosfat (ADP), tromboksan A_2 (TxA_2) gibi otoaktivatr ve epinefrin, serotonin, CD40L gibi vazoaktif maddelerin salınmasını sağlar. Böylece, trombositlerin preaktivasyonu başlar. Hasarlanan endotel çevresinde, kolajen fibril içeren subendotelial matriks, trombosit üzerinde bulunan GPIb/IIa integrin ve GPVI reseptörleri ile temasa geçerek

trombositlerde şekil değişikliğine, hücre içi kalsiyum artışına, trombosit granüllerinin salınımına neden olur.⁷⁷⁻⁷⁹ Agregasyonun devamında, trombositler endotelden salınan ADP ve TxA₂ gibi otoaktivatörler aracılığıyla aktive edilerek agregasyon alanına giderler.

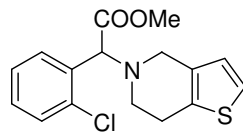
Antitrombotik amaçla en sık kullanılan ajan olan aspirin, etkisini trombosit siklooksijenazı geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek gösterir. Aspirin TxA₂'nin oluşumunu engellerken, tiyenopiridin grubu ilaçlar ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunu önlerler. Adenozin difosfatın bağlandığı trombosit reseptörleri, pürinerjik P2Y₁ ve P2Y₁₂ reseptörleridir. Bu reseptörlerin kendilerine özgü sinyal yolları vardır. P2Y₁ reseptörü trombositin şekil değişikliğinde ve geçici agregasyonda rol alırken, P2Y₁₂ reseptörü kalıcı agregasyonda rol alır. Dolayısıyla, P2Y₁₂ reseptörü, aynı zamanda tiyenopiridin grubu ilaçlarının hedef molekülüdür. Diğer yandan, TxA₂, trombosit aktivasyonunu prostanoit reseptörünü uyurarak cAMP'ye bağlı sinyal yolu ile sağlar.⁸⁰ İki trombositin birbirine bağlanması GPIIb/IIIa integrin reseptörü ile olur. GPIIb/IIIa inhibitörlerinin hedefi olan GPIIb/IIIa integrin reseptörü, fibrinojen reseptörü gibidir ve iki trombositin bir fibrinojen molekülü ile bağlar. Fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlayan trombin, iki trombositin birbirine geri dönüşümsüz olarak bağlanmasını sağlar. Bu etkisiyle trombin, trombüs oluşumunda esas rolü üstlenen ve tüm trombosit aktivatörleri (kolajen, ADP, TxA₂, epinefrin, vs.) arasında en etkili olanıdır.^{77,81} Trombin reseptör antagonistleri ve yeni P2Y₁₂ inhibitörleri antitrombosit tedavide önemli yenilikler olarak kabul edilmektedir.

Antiplatelet ilaçlara örnek olarak; en yaygın kullanılan TxA₂ yolağı inhibitörü aspirin, ADP P2Y₁₂ reseptör antagonisti tiyenopiridin türevi tiklopidin, klopidogrel ve onun daha güçlü analogu prasugrel, GPIIb/IIIa antagonisti antikör yapısında absiksimab, oligopeptid eptifibatid

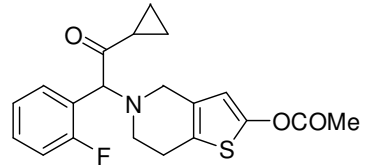
ve nonpeptid tirofiban, PDE inhibitörleri dipiridamol ve silostazol verilebilir (Formül 19).



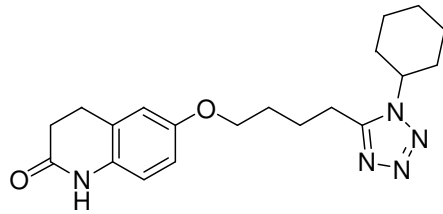
Tiklopidin



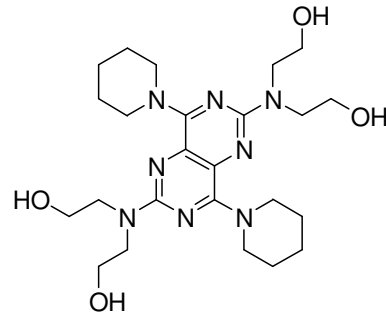
Klopidoğrel



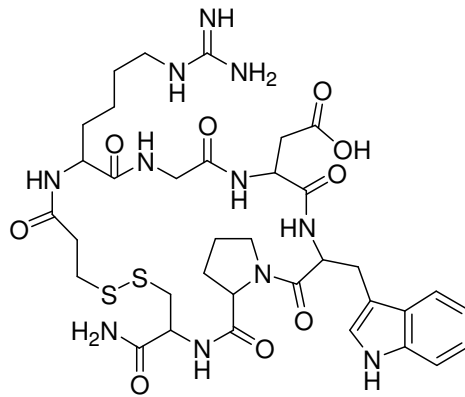
Prasugrel



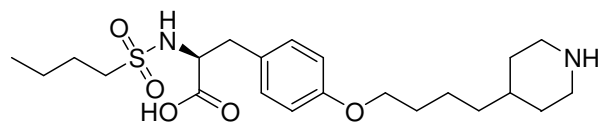
Silostazol



Dipiridamol



Eptifibatid

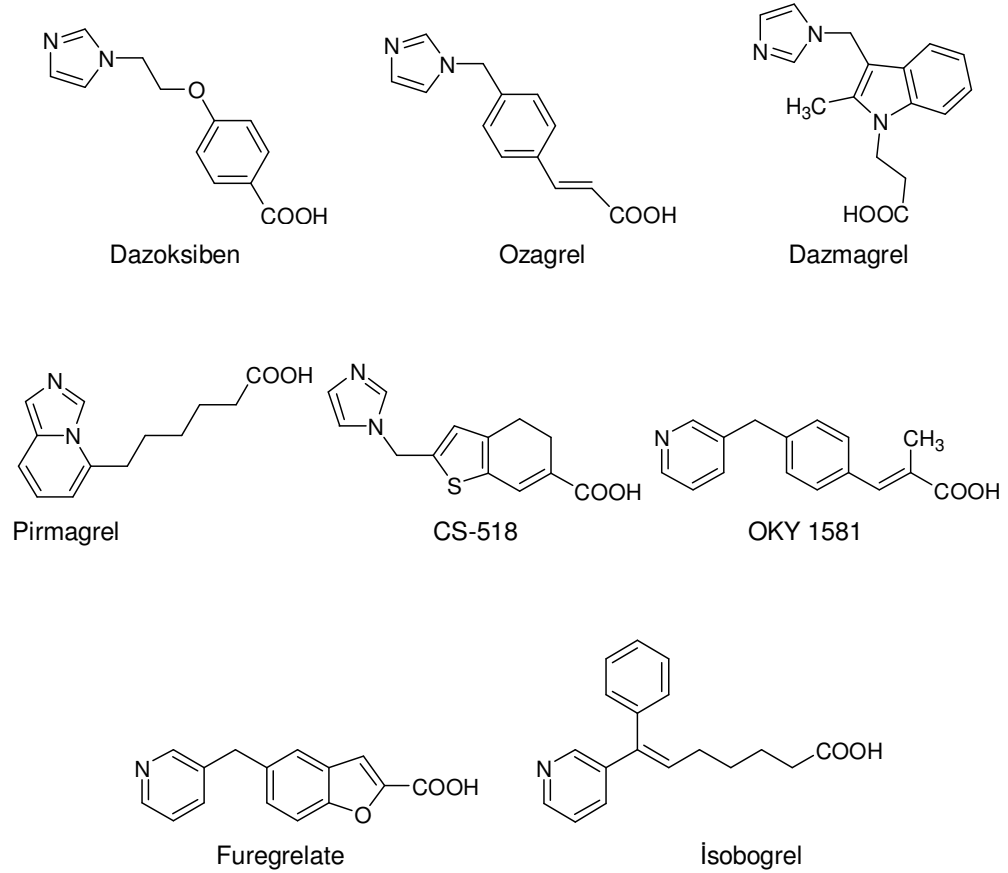


Tirofiban

Formül 19

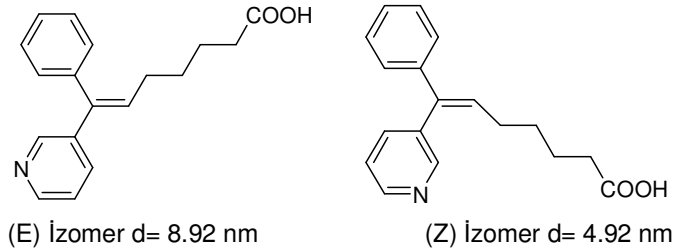
2.3.2.2. Tromboksan Sentaz İnhibitörleri (TxSI)

Tromboksan sentaz inhibitörleri seçici olarak TxA_2 biyosentezini inhibe ederler. Dazoksiben, Dazmagrel, Pirmagrel, OKY 1581, Ozagrel, İsobogrel, Furegrelate ve CS-518 gibi birçok tromboksan sentaz inhibitörü anjina tipleri, periferik vasküler rahatsızlıklar, Raynaud's sendromu gibi çeşitli kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda ve ayrıca sağlıklı gönüllülerde klinik olarak test edilmiştir (Formül 20).^{17,76}



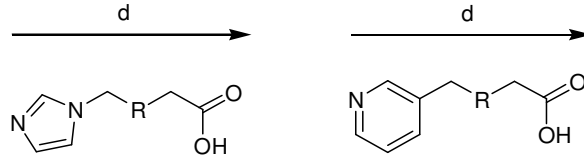
Formül 20

Dazoksiben imidazol türevi bir tromboksan sentaz inhibitörü olup, bu sınıfın klinik denemelerde kullanılan ilk bileşigidir. Dazoksibeni sırasıyla diğer imidazol bileşikleri olan Ozagrel, CS-518, Dazmagrel ve Pirmagrel izlemiştir. Piridinik TxSI'larda ise İsbogrel'in lider bileşik olduğu kabul görmüştür. İsbogrel'in inhibitör aktivitesinin stereoizomerizmine bağlı olduğu bulunmuştur. Gerçekten de İsbogrel'in E izomeri, Z izomerinden çok daha aktiftir. Bu sonuç E izomerde piridin halkasına ait N atomu ile karboksilik asit grubu arasındaki mesafenin 8,92 nm iken Z izomerde yalnızca 4,92 nm olması ile açıklanmıştır. İsbogrel ile yapısal benzerlik gösteren OKY 1581 ve Furegrelate da TxSI'ların aynı kimyasal sınıfına aittir (Formül 21).^{17,76}



İsbogrel
Formül 21

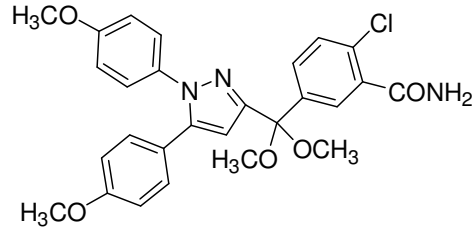
Birçok TxSI imidazol-1-il veya piridin-3-il parçası taşıdığından, yapısal olarak imidazolden türeyen TxSI'lar ve piridinden türeyen TxSI'lar olmak üzere iki farklı tromboksan sentaz inhibitör sınıfı tanımlanmıştır. Yapı aktivite ilişkisi bakımından TxSI'ların gerekli yapısal özellikleri temel bir N atomu (3 numaralı konumdan sübstitüe edilmiş bir piridin veya N-sübstitüe bir imidazol halkası) ve bu N atomundan 0,85–1 nm uzaklıkta bulunan bir karboksilik asit grubudur. Bu heterosiklik halkalardaki N atomunun tromboksan sentaz enziminin katalitik bölgesindeki hem grubunun Fe atomu ile bir kompleks oluşturduğu kabul edilmiştir (Formül 22).¹⁷



d= 0.85-1 nm

Formül 22

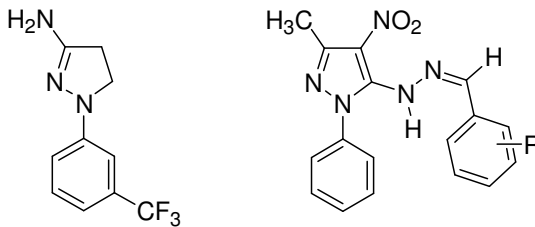
Horizoe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diarilpirazol yapısında amit fonksiyonu taşıyan bileşikler sentezlemiş ve bu bileşiklerin tromboksan sentaz enzim inhibitörü aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Formül 23).⁸²



$IC_{50} = 4.3 \mu M$

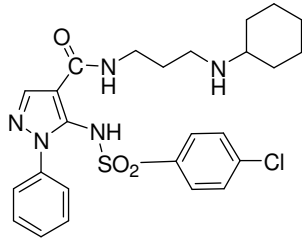
Formül 23

N-Fenil pirazol halka sistemi taşıyan bileşiklerin antienflamatuvar aktivite yanında antiplatelet aktiviteye de sahip olduğunu gösteren çalışmalara literatürde sıklıkla rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda N-fenilpirazol arilhidrazon türevler analjezik, antienflamatuvar ve antiplatelet aktiviteye sahip bileşikler olarak belirlenmiştir (Formül 24).^{83,84}

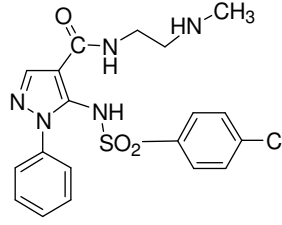


Formül 24

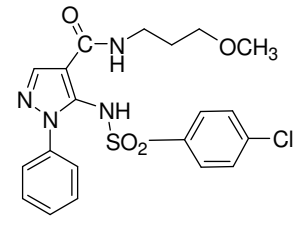
Rehse ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada karboksamido sübstitüenti taşıyan N-fenilpirazol yapısındaki bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşikler kollajen, ADP, adrenalin veya PAF gibi platelet agregasyonunu indükleyen ajanlara karşı test edildiğinde, çok düşük konsantrasyonlarda inhibitör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Formül 25).⁸⁵



$IC_{50} = 0.45 \text{ nM}$ (PAF)



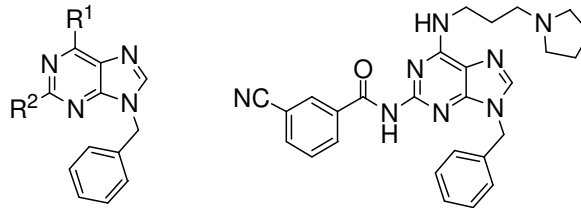
$IC_{50} = 0.5 \text{ } \mu\text{M}$ (ADP)



$IC_{50} = 5.8 \text{ nM}$ (Adrenalin)

Formül 25

Rehse ve arkadaşlarının pürin türevleriyle yaptıkları bir başka çalışmada daha önceki deneylerden elde edilen verilere dayanılarak pürin halkasının 6 numaralı konumuna sübstitüsyonlar yapılmıştır. 6 Numaralı konumda 3-(pirolidinil)propilamino ve 2 numaralı konumda 3-siyanobenzenkarboksamit yapısı taşıyan bileşik, ADP ile indüklenen platelet agregasyonunda en etkili türev olarak bulunmuştur (Formül 26).

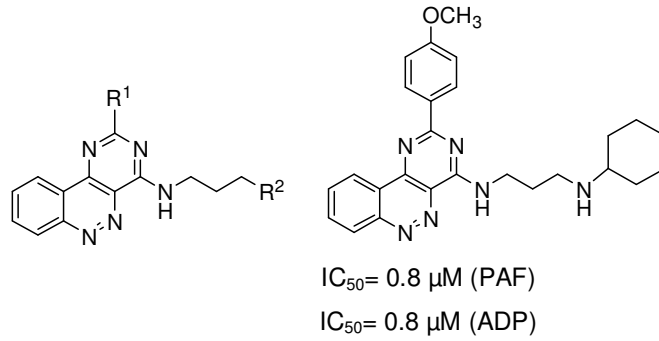


$IC_{50} = 0.035 \text{ } \mu\text{M}$ (PAF)

$IC_{50} = 0.45 \text{ nM}$ (ADP)

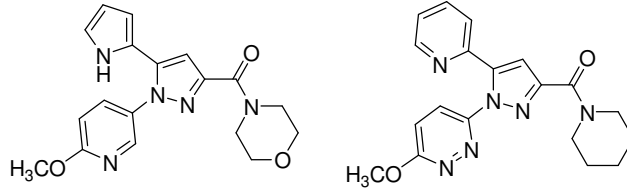
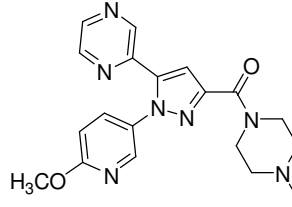
Formül 26

Kinolin türevleriyle yaptıkları bir başka çalışmada⁸⁶ sentezledikleri pirimidokinolin yapısındaki bileşiklerden R¹ olarak 4-metoksifenil, R² olarak NH-sikloheksil olan türevde hem ADP hem de PAF ile indüklenmiş platelet agregasyonunun inhibisyonu için düşük IC₅₀ değerleri saptanmıştır (Formül 27).



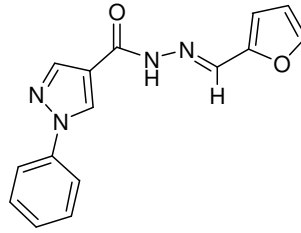
Formül 27

Daiichi Pharmaceuticals tarafından difenilpirazol türevleri ile yapılan çalışmalarda COX enzim inhibisyonu yapmadan kollajen ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe eden potent bileşikler geliştirilmiştir.^{87,88} Aşağıdaki şekilde görüldüğü üzere difenilpirazol yapısında COX-2 selektif aktiviteden sorumlu karakteristik sübstitüentler (örn; sülfonilmetil ya da sülfonamid) taşıyan fenil grupları yerine heterosiklik aril gruplarının getirilmesinin ve pirazol halkasının 3. konumunda küçük bir bazik grubun (örn; piperazin, piperidin veya morfolin) varlığı potent antiplatelet aktiviteyi sağlamıştır (Formül 28).

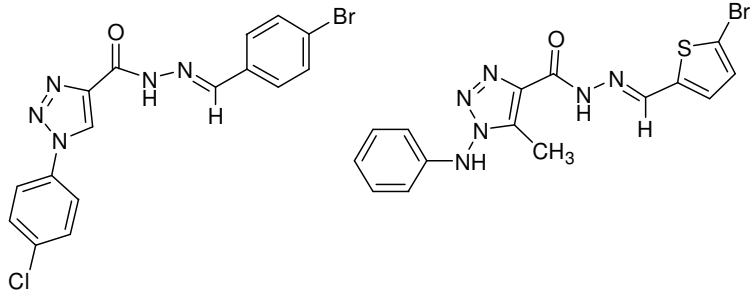


Formül 28

Cunha ve ekibinin pirazol ve triazolkarbohidrazit hidrazonlarla yaptıkları çalışmalar sonucunda AA, kollajen ve adrenalin ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe eden aşağıdaki türevlere ulaşılmıştır (Formül 29).^{89,90}



IC₅₀= 24 μM (AA)



IC₅₀= 2.2 μM (AA)

IC₅₀= 21.6 μM (Kollajen)

IC₅₀= 9.1 μM (AA)

IC₅₀= 13.4 μM (Adrenalin)

Formül 29

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Gereçler

Çalışmada kullanılan tüm re ajanlar analitik saflıktadır. N,N-Dimetil-4-aminopiridin (DMAP), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür (EDC), asetik asit, sodyum sülfat, 3-asetilpiridin, 4-asetilpiridin, fenilhidrazin, 4-(metilsülfonil)fenilhidrazin hidroklorür, 2-(2-metilimidazol)etilamin dihidroklorür, 3-(2-aminoetil)piridin dihidrobromür, 2-(2-piridil)etilamin, 4-(2-aminoetil)piridin, 1-(3-aminopropil)2-metil-1H-imidazol, Sigma Aldrich (Almanya); sodyum hidroksit, sodyum bikarbonat, POCl₃, malonik asit, piperidin, piridin, Merck (Almanya); 2-(aminometil)piridin, 4-(aminometil)piridin, 3-(aminometil)piridin, N-(3-aminopropil)imidazol, Acros (Belçika) firmalarından temin edilmiştir.

3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

3.1.2.1. Hidrazon Türevlerinin Sentezi (2a, 2b, 7)

Uygun asetilpiridin türevi (0.1 mol), etanol (50 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine asetik asit (1 ml) ve uygun fenilhidrazin türevi (0.11 mol) ilave edildi. Reaksiyon içeriği geri çeviren soğutucu altında üç saat kaynatıldı. Turuncu renkli çözelti oda ısısına kadar soğutuldu. Oluşan çökelek vakum altında süzüldü. Elde edilen ürün uygun çözücü sisteminden kristallendirildi.

3.1.2.2. Aldehit Türevlerinin Sentezi (3a, 3b, 8)

Uygun hidrazon türevi (0.05 mol), dimetilformamit (50 ml) içerisinde çözüldü. Su-buz banyosuna alınan reaksiyon üzerine damla damla POCl_3 (0.15 mol) ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında on dakika karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon geri çeviren soğutucu altında $55\text{ }^\circ\text{C}$ 'de beş saat ısıtıldı. Reaksiyon içeriği buzlu suya döküldü, % 10' luk NaOH ile nötralize edildi. Bir gece buzdolabında bekletildi. Oluşan çökelek vakum altında süzüldü. Elde edilen ürün uygun çözücü sisteminden kristallendirildi.

3.1.2.3. Asit Türevlerinin Sentezi (4a, 4b, 9)

Uygun aldehit türevi (0.016 mol), piridin (30 ml) içerisinde çözüldü. Üzerine piperidin (0.024 mol) ve malonik asit (0.064 mol) ilave edildi. Reaksiyon geri çeviren soğutucu altında $115\text{ }^\circ\text{C}$ 'de dört saat kaynatıldı. Reaksiyon içeriği HCl:buzlu su (1:1) çözeltisine döküldü. % 10'luk NaOH ilave edilerek reaksiyon ortamı pH 5'e getirildi. Oluşan çökelek vakum altında süzüldü. Elde edilen ham ürün uygun çözücü sisteminden kristallendirildi.

3.1.2.4. Amit Türevlerinin Sentezi (5a-s, 10a-i)

Uygun asit türevi (0.858 mmol), diklorometan içerisinde çözüldü. Üzerine DMAP (0.172 mmol), uygun amin türevi (1.03 mmol) ve EDC (0.944 mmol) ilave edildi. Reaksiyon bir gece, oda sıcaklığında, argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon karışımı sırasıyla distile su (20 ml x 3), % 5'lik NaHCO_3 (20 ml x 2) ile ekstre edildi. Organik faz

toplandı, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum altında çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Bileşiklerin erime noktaları, Schmelzpunkt SMP-II dijital erime derecesi cihazı ile tayin edildi ve değerler düzeltilmeden verildi.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Kimyasal sentez çalışmalarında ve bileşiklerin saflık kontrollerinde Silikajel 60 F₂₅₄ (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak hekzan:etil asetat (60:40) veya diklorometan:metanol (90:10) kullanıldı. Lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (254 ve 366 nm) ve dragendorff ve fosfomolibdik asit belirteçlerinden yararlanıldı.

3.2.3. Flash Kromatografi

Sentezlenen bileşiklerin organik saflaştırma işlemleri UV dedektörlü Teledyne ISCO Combiflash[®] Otomatik Flash Kromatografi Sistemi ile yapıldı. Sabit faz olarak hazır RediSep[®] silika kolonları (12 g, 24 g), hareketli faz olarak diklorometan:metanol gradient çözücü sistemi kullanıldı. Bileşiklerin saflıkları İTK ve UPLC/MS-TOF analizleri ile kontrol edildi.

3.2.4. Elementel Analizler

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N, S) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz Cihazı kullanılarak yapıldı.

3.2.5. IR Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin Elmer Spektrum 400N FT-NIR spektrometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflectance-ATR)” aparatı kullanılarak alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

3.2.6. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları, CDCl_3 ve DMSO içindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında Varian Mercury 400, FTNMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri (δ) ppm skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz (Hertz) olarak verildi.

3.2.7. HRMS Spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon (ESI+) elektrosprey iyonizasyon tekniği ve Waters LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak alındı.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

3.3.1. Siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) Enzim İnhibisyon Tayini

In Vitro EIA-COX aktivite tarama testi

Sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri EIA-COX aktivite tarama kiti (Cayman Chemical) kullanılarak, enzimimmunoassay yöntemi (EIA) ile belirlenmiştir. Bu yöntemde, rekombinant koyun COX-1 ve COX-2 enzimleri kullanılmış, bileşiklerin her iki enzim üzerindeki olası inhibitör aktiviteleri, bu enzimler tarafından araşidonik asitten PGE₂ oluşumunu önleyici etkileri test edilerek belirlenmiştir. PGE₂ birçok hücrede araşidonik asit metabolizmasından meydana gelen ana üründür.

Bu deneyin esası, PGE₂ ve PGE₂-asetilkolinesteraz konjugatının (PGE₂ izleyici), deney ortamında sınırlı miktarda bulunan PGE₂-monoklonal antikoruna bağlanmak için yarışmasına dayanmaktadır. Deneyde PGE₂ izleyici olarak nitelendirilen PGE₂-asetilkolinesteraz konjugatının konsantrasyonu sabit tutulurken, serbest PGE₂'nin miktarı değişmekte ve PGE₂-monoklonal antikoruna bağlanan PGE₂ izleyici, deney ortamında serbest PGE₂ miktarı ile ters orantılı olarak ilişkilendirilmektedir. Oluşan antikor-PGE₂ kompleksi ise, daha önceden mikrolakalardaki kuyucukların duvarlarında sabitleştirilmiş "keçi poliklonal anti-fare IgG antikoruna"na bağlanmakta ve bağlanmamış rejanları uzaklaştırmak için mikrolaka yıkandıktan sonra, asetilkolinesteraz için substrat içeren Ellman rejanı kuyucuklara eklenmektedir. Ellman rejanı eklendikten sonra, asetilkolin esteraz tarafından katalizlenen enzimatik reaksiyonun sonucu oluşan ürün (5-tiyo-2-nitrobenzoik asit) kuvvetli sarı renkte olup, rengin şiddeti kuyucuklara bağlanan PGE₂ izleyici ile doğru

orantılıdır. Kuyucuklarda oluşan sarı rengin şiddeti spektrofotometrik olarak 412 nm de verdiği absorpsiyondan belirlenip, inkübasyon süresince deney ortamında bulunan PGE₂ miktarı hesaplanmaktadır.

Bileşiklerin her biri 10 µM konsantrasyonda test edilmiş, COX-1 ve COX-2 enzimlerinin oluşturacağı PGE₂ üzerindeki inhibitör etkilerinden, her bir bileşik için ayrı ayrı enzim aktivitesini inhibe edici % oranı hesaplanmıştır. Kuyucuklardaki PGE₂ miktarı, PGE₂'nin 8 ayrı bilinen miktarları ile oluşturulan standart eğriden hesaplanmıştır.

3.3.2. Antiplatelet aktivite tayini

3.3.2.1. Plateletce zengin plazmanın (PRP) hazırlanması

Sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinden PRP hazırlandı. Bu amaçla venöz kan örnekleri %3.8 trisodyumsitrat içeren tüplere kan:antikoagülan oranı 1:9 olacak şekilde alındı. Oda sıcaklığında 350 g'de 10 dak. santrifüjlenerek PRP ayrıldı, kalan pellet 1500 g'de tekrar santrifüjlenerek plateletce fakir plazma (PPP) elde edildi. Platelet counter'da PRP'deki platelet sayısı 300x10⁸/ml olacak şekilde PPP ile seyreltme yapıp elde edilen yeni PRP antiplatelet aktivite tayininde kullanıldı.

Deneyler Gazi Üniveristesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile (Karar no: 304) uluslararası etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir (Ek-1: Etik Kurul İzin Belgesi).

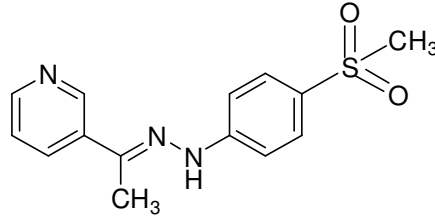
3.3.2.2. Platelet agreasyonunun tayini

Bu amaçla türbidimetrik esaslı agregometre yöntemi kullanıldı. Aktivitesi tayin edilecek bileşikler DMSO'da zlp PRP'ye ilave edilerek 37 °C de inkübe edildikten sonra indükleyici ilave edilerek agregasyon başlatıldı. İndükleyici ilavesinden sonra agregasyon derecesi, ışık transmitans eğrisinden hesaplandı. Antiplatelet aktivitesi tayin edilen her bir bileşik için indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri hesaplandı ve referans standart bileşikle karşılaştırıldı.^{91,92}

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. (1E)-1-(piridin-3-il)-etanon-[4-(metansülfonil)fenil]hidrazon (2b)



3-Asetil piridinden hareketle hidrazon türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Etanol:su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 78).

Erime derecesi: 176.8 – 178 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3299 (N-H gerilimi), 2988 (alifatik C-H gerilimi), 2133 (C=N gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 10.04 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.17 (1H, dt, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=7.6$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 7.45-7.40 (3H, m), 3.12 (3H, s), 2.34 (3H, s)

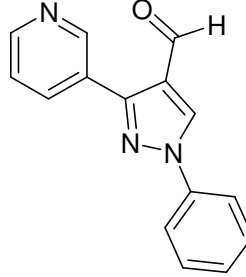
$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 58.11 %H: 5.23 %N: 14.52 %S: 11.08

Bulunan %C: 58.02 %H: 5.33 %N: 14.38 %S: 10.99

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 290.0963; bulunan: 290.0969

4.1.2. 1-Fenil-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (3a)



(1*E*)-1-(piridin-3-il)-etanon-fenil hidrazondan hareketle aldehit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Aseton-su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 85).

Erime derecesi: 158.8 – 160 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 1673 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 10.06 (1H, s), 9.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.47 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.56-7.52 (2H, m), 7.46-7.41 (2H, m)

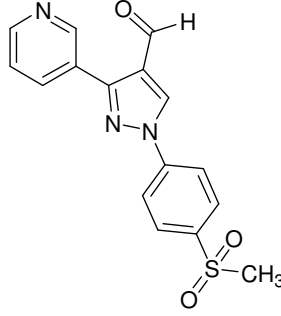
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.28 %H: 4.45 %N: 16.86

Bulunan %C: 72.06 %H: 4.46 %N: 16.77

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 250.0980; bulunan: 250.0979

4.1.3. 1-[(4-Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (3b)



(1*E*)-1-(piridin-3-il)-etanon-[4(metansülfonil)fenil]hidrazondan hareketle aldehit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Aseton-su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 85).

Erime derecesi: 216.4 – 217 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 1690 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 10.02 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.12 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=5.2$ Hz), 8.36-8.34 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 8.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.58-7.55 (1H, m), 3.42 (3H, s)

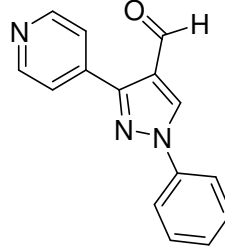
$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 58.70 %H: 4.00 %N: 12.84 %S: 9.80

Bulunan %C: 58.98 %H: 3.90 %N: 12.86 %S: 9.80

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 328.0756; bulunan: 328.0748

4.1.4. 1-Fenil-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-karbaldehit (8)



(1*E*)-1-(piridin-4-il)-etanon-fenil hidrazondan hareketle aldehit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Aseton-su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 84).

Erime derecesi: 147.5 – 149 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 1669 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 10.04 (1H, s), 9.43 (1H, s), 8.73 (2H, d, $J=1.6$ Hz), 8.02-7.97 (4H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.48-7.44 (1H, m)

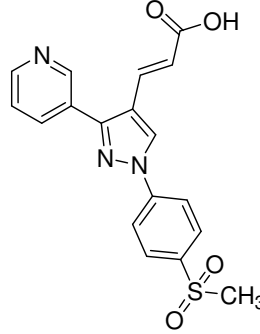
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.28 %H: 4.45 %N: 16.86

Bulunan %C: 72.20 %H: 4.42 %N: 17.07

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 250.0980; bulunan: 250.0980

4.1.5. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asit (4b)



1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-karbaldehit bileşiginden hareketle asit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Aseton-su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 97).

Erime derecesi: 316 – 318 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 1677 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 12.44 (1H, s), 9.45 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.72 (1H, m), 8.21 (2H, m), 8.14-8.07 (3H, m), 7.63-7.60 (1H, m), 7.49-7.45 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.51-6.47 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.25 (3H, s)

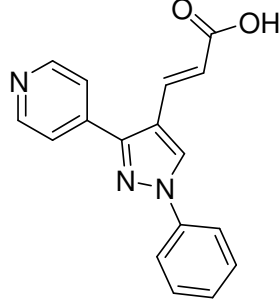
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 58.53 %H: 4.09 %N: 11.38 %S: 8.68

Bulunan %C: 58.38 %H: 4.29 %N: 11.20 %S: 8.55

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 370.0862; bulunan: 370.0852

4.1.6. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asit (9)



1-Fenil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-karbaldehitten hareketle asit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Aseton-su karışımı ile kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı (Verim: % 78).

Erime derecesi: 287 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 1681 (C=O gerilimi)

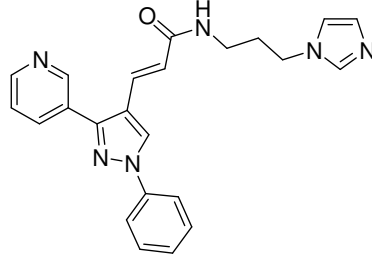
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.27 (1H, s), 8.75-8.73 (2H, d, $J=6$ Hz), 7.96-7.93 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.67-7.65 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.60-7.53 (3H, m), 7.43-7.40 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.51-6.47 (1H, d, $J=16$ Hz)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ için;

Elementel analiz	Hesaplanan %C: 70.09	%H: 4.50	%N: 14.42
	Bulunan	%C: 69.92	%H: 4.65 %N: 14.34

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 292.1086; bulunan: 292.1089

4.1.7. (2E)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-(1-fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (5a)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 48).

Erime derecesi: 116.5 – 118 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3249 (N-H gerilimi), 1669 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 8.95 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.65 (1H, m), 8.19 (1H, s), 7.99 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.52-7.48 (3H, m), 7.42-7.26 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.18 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 5.87 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.38 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 2.06 (2H, m)

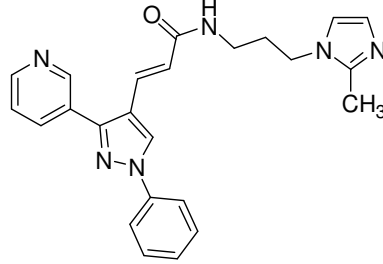
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 69.33 %H: 5.57 %N: 21.09

Bulunan %C: 69.13 %H: 5.92 %N: 21.23

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 399.1933; bulunan: 399.1915

4.1.8. (2E)-N[3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)propil]-3-(1-fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (5b)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 30).

Erime derecesi: 153.2 – 154 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3281 (N-H gerilimi), 1650 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.05 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4$ Hz), 8.20 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.56 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.07 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.49-6.45 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.88 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.16 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.84 (2H, m)

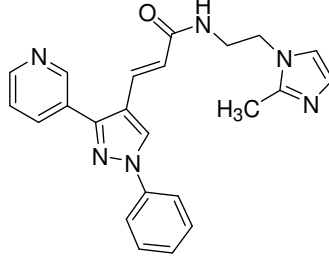
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 69.88 %H: 5.86 %N: 20.37

Bulunan %C: 69.84 %H: 5.82 %N: 20.06

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 413.2090; bulunan: 413.2074

4.1.9. (2E)-N[2-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)-etil]-3-(1-fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (5c)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 23).

Erime derecesi: 123 – 124.8 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3139 (N-H gerilimi), 1655 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.06 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.28 (1H, t, $J=2$ Hz), 8.05-8.02 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.57 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.01 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.99 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.42 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.25 (3H, s)

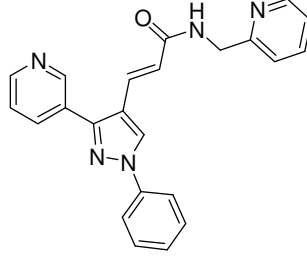
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}\cdot 0.45 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 67.95 %H: 5.68 %N: 20.67

Bulunan %C: 68.09 %H: 5.65 %N: 20.40

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 399.1933; bulunan: 399.1918

4.1.10. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il-metil)akrilamit (5d)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 54).

Erime derecesi: 197 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3278 (N-H gerilimi), 1650 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 8.96 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.21 (1H, s), 7.97 (1H, t, $J=2$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.65 (1H, m), 7.50 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.40-7.30 (3H, m), 7.23-7.20 (1H, m), 7.03 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 6.38 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 4.68 (2H, d, $J=5.2$ Hz)

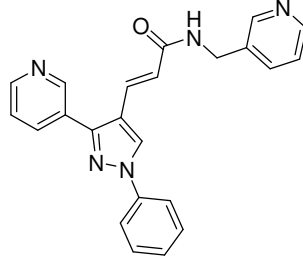
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.42 %H: 5.02 %N: 18.36

Bulunan %C: 72.58 %H: 5.27 %N: 18.31

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1656

4.1.11. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N(piridin-3-il-metil)akrilamit (5e)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 55).

Erime derecesi: 197 – 198 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3275 (N-H gerilimi), 1646 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 8.93 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.63-8.61 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.19 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.70-7.66 (2H, m), 7.49 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.40-7.33 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.29 (1H, t, $J=6$ Hz), 6.25 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.56 (2H, d, $J=6$ Hz)

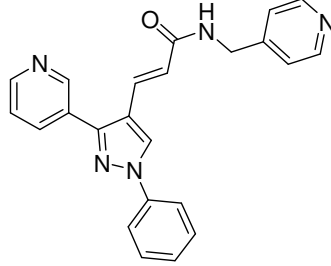
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.42 %H: 5.02 %N: 18.36

Bulunan %C: 72.10 %H: 5.00 %N: 18.10

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1678

4.1.12. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-4-il-metil)akrilamit (5f)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 50).

Erime derecesi: 217 – 218 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3272 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 8.94 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.64-8.63 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.53 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 8.21 (1H, s), 7.99 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.49 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.41-7.36 (2H, m), 7.22-7.20 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.28 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.22 (1H, m), 4.56 (2H, d, $J=6.4$ Hz)

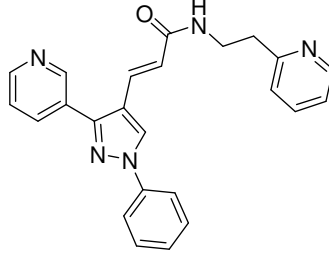
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.42 %H: 5.02 %N: 18.36

Bulunan %C: 72.23 %H: 5.32 %N: 18.26

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1676

4.1.13. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-2-il-etil)akrilamit (5g)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 56).

Erime derecesi: 185 – 186.2 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3274 (N-H gerilimi), 1669 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3) δ ppm: 8.97 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.66 (1H, dd, $J_a=2$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=4$ Hz), 8.20 (1H, s), 7.98 (1H, dt, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 7.49 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.41-7.33 (2H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 6.73 (1H, m), 6.23 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 3.78 (2H, q, $J=6$ Hz), 3.04 (2H, t, $J=6.2$ Hz)

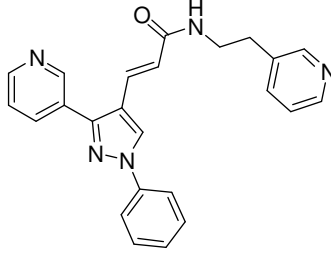
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.89 %H: 5.35 %N: 17.71

Bulunan %C: 72.56 %H: 5.52 %N: 17.52

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1806

4.1.14. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)akrilamit (5h)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 63).

Erime derecesi: 211 – 213 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3279 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.04 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=6.4$ Hz), 8.23 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.04 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.66-7.63 (1H, m), 7.60-7.54 (3H, m), 7.36 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.40-7.30 (2H, m), 6.45 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.43 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 2.80 (2H, t, $J=7$ Hz)

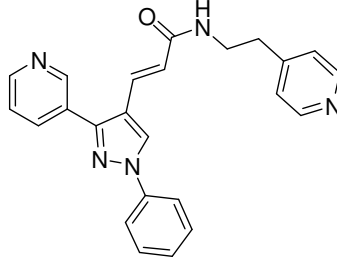
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.89 %H: 5.35 %N: 17.71

Bulunan %C: 73.24 %H: 5.45 %N: 17.59

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1811

4.1.15. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)akrilamit (5i)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 58).

Erime derecesi: 182 – 184 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3282 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.04 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.46 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 8.22 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.03 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.60-7.54 (3H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.26-7.24 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.44 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.44 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.80 (2H, m)

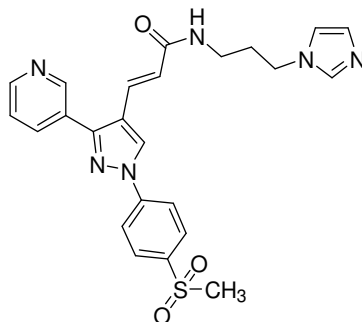
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.89 %H: 5.35 %N: 17.71

Bulunan %C: 72.54 %H: 5.46 %N: 17.47

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1806

4.1.16. (2E)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-{1-[4-(metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}akrilamit (5j)



3-[1-(4-Metansülfonil-fenil)-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il]-akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (85:15) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 52).

Erime derecesi: 213 – 215 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3280 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.23 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=5$ Hz), 8.26-8.22 (3H, m), 8.11 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.07 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.59 (1H, q, $J=4.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.19 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.98 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.12 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 1.90-1.87 (2H, m)

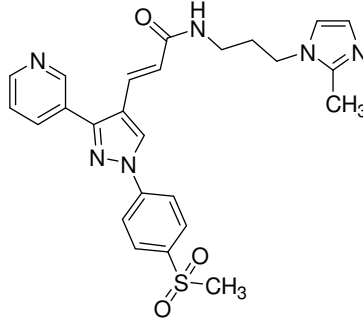
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 60.49 %H: 5.08 %N: 17.64 %S: 6.73

Bulunan %C: 59.95 %H: 5.24 %N: 17.26 %S: 6.63

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 477.1709; bulunan: 477.1704

4.1.17. (2E)-N-[3-(2-metil-1H-İmidazol-1-il)propil]-3-{1-[4-(metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}akrilamit (5k)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (85:15) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 42).

Erime derecesi: 253 – 255 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3285 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

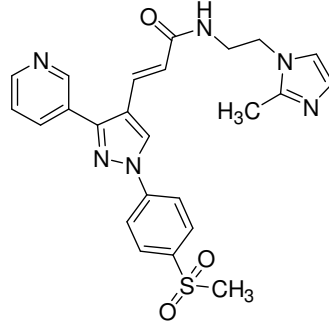
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.24 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=5$ Hz), 8.27-8.22 (3H, m), 8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8.4$ Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.49 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.89 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.15 (2H, q, $J=6.4$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.85 (2H, m)

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 0.9 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 59.25 %H: 5.53 %N: 16.58 %S: 6.33
Bulunan %C: 59.37 %H: 5.40 %N: 16.43 %S: 6.17

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 491.1865; bulunan: 491.1847

4.1.18. **(2E)-N[2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)etil]-3-{1-[4-(metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}akrilamit (5I)**



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (85:15) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 74).

Erime derecesi: 165 – 168 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3306 (N-H gerilimi), 1667 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.26 (1H, s), 8.84 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.41 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 8.23 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.08-8.05 (1H, dt, $J_a=1.8$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.61 (1H, m), 7.36 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.10 (2H, t, $J=5.8$), 3.54-3.48 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.41 (3H, s)

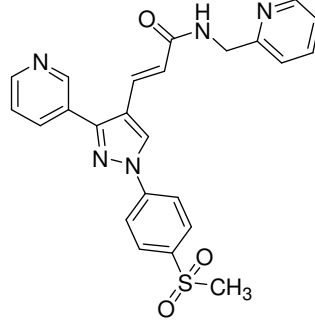
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 55.27 %H: 5.60 %N: 16.11 %S: 6.15

Bulunan %C: 55.07 %H: 5.29 %N: 15.82 %S: 6.06

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 477.1709; bulunan: 477.1700

4.1.19. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(piridin-2-il-metil)akrilamit (5m)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 42).

Erime derecesi: 228 – 229 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3279 (N-H gerilimi), 1655 (C=O gerilimi)

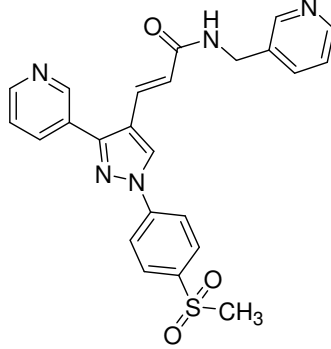
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.27 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.78 (1H, t, $J=6$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 8.24 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.11 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.08 (1H, dt, $J_a=2.4$ Hz, $J_b=6$ Hz), 7.77 (1H, td, $J_a=2$ Hz, $J_b=7.6$ Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.31-7.26 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.48 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 3.29 (3H, s)

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 62.73 %H: 4.61 %N: 15.24 %S: 6.98
Bulunan %C: 62.58 %H: 4.70 %N: 15.07 %S: 6.93

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 460.1443; bulunan: 460.1447

4.1.20. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(piridin-3-il-metil)akrilamit (5n)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 63).

Erime derecesi: 225 – 226 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3280 (N-H gerilimi), 1648 (C=O gerilimi)

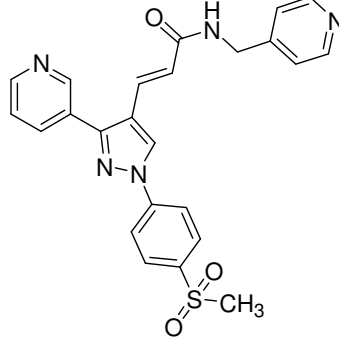
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.21 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.73 (1H, t, $J=6$ Hz), 8.66 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=5$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.42 (1H, dd, $J_a=2$ Hz, $J_b=4.6$ Hz), 8.19 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.07 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.04 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=7.6$ Hz), 7.65 (1H, dt, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.34-7.31 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.37 (2H, d, $J=6$ Hz), 3.25 (3H, s)

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 62.73 %H: 4.61 %N: 15.24 %S: 6.98
Bulunan %C: 62.72 %H: 4.70 %N: 15.12 %S: 7.00

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 460.1443; bulunan: 460.1447

4.1.21. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(piridin-4-il-metil)akrilamit (5o)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 50).

Erime derecesi: 265 – 266 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3279 (N-H gerilimi), 1651 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.28 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.80 (1H, t, $J=6$ Hz), 8.70 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=5.2$ Hz), 8.50 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.24 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.10 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.08 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.61-7.58 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 3.29 (3H, s)

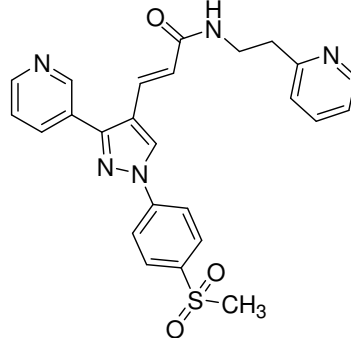
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 62.73 %H: 4.61 %N: 15.24 %S: 6.98

Bulunan %C: 63.08 %H: 4.63 %N: 15.23 %S: 7.04

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 460.1443; bulunan: 460.1440

4.1.22. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(2-piridin-2-il-etil)akrilamit (5p)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 61).

Erime derecesi: 237 – 238 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3280 (N-H gerilimi), 1654 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.22 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.51 (1H, m), 8.24 (3H, m), 8.11-8.05 (3H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.61-7.58 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.27-7.21 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.58 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7.2$ Hz)

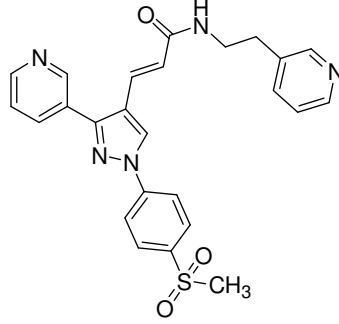
$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 63.41 %H: 4.90 %N: 14.79 %S: 6.77

Bulunan %C: 63.33 %H: 4.79 %N: 14.67 %S: 6.78

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 474.1600; bulunan: 474.1592

4.1.23. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(2-piridin-3-il-etil)akrilamit (5r)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 88).

Erime derecesi: 188 – 191 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3269 (N-H gerilimi), 1652 (C=O gerilimi)

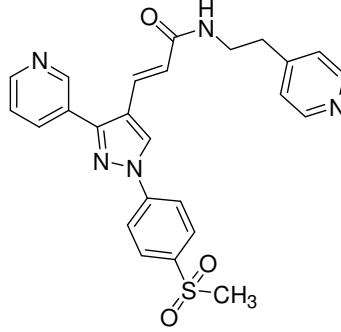
$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.19 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.39 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 8.24 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 8.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.03 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.63 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=7.6$ Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.29 (1H, m), 6.45-6.41 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.41-3.36 (2H, q, $J=6.6$ Hz), 3.25 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.8$ Hz)

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}\cdot 2.05 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 58.82 %H: 5.35 %N: 13.72 %S: 6.28
Bulunan %C: 59.23 %H: 5.18 %N: 13.51 %S: 5.84

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 474.1600; bulunan: 474.1578

4.1.24. (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(2-piridin-4-il-etil)akrilamit (5s)



(2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-il}akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 70).

Erime derecesi: 225 – 228 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3283 (N-H gerilimi), 1653 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.19 (1H, s), 8.82 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.6$ Hz), 8.43 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 8.23 (1H, m), 8.19 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.07 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 8.03 (1H, dt, $J_a=2$ Hz, $J_b=8$ Hz), 7.56 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.42 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.41 (2H, q, $J=6.5$ Hz), 3.25 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=7$ Hz)

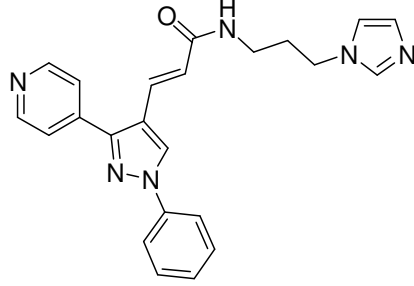
$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 63.41 %H: 4.90 %N: 14.79 %S: 6.77

Bulunan %C: 62.99 %H: 4.75 %N: 14.49 %S: 6.68

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 474.1600; bulunan: 474.1590

4.1.25. (2E)-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-3-(1-fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (10a)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 54).

Erime derecesi: 176.2 – 177 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3220 (N-H gerilimi), 1666 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.05 (1H, s), 8.74-8.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.23 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.96-7.94 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.67-7.65 (3H, d, $J=6$ Hz), 7.57 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.46-7.42 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.20 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.51-6.47 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.99 (2H, m), 3.16-3.11 (2H, m), 1.92-1.87 (2H, m)

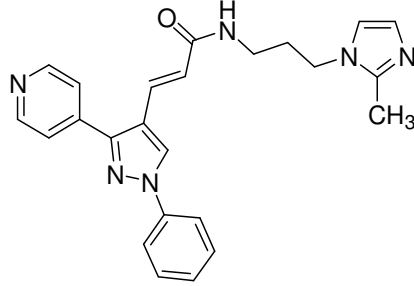
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}\cdot 1.1 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 66.04 %H: 5.83 %N: 20.09

Bulunan %C: 66.27 %H: 5.59 %N: 19.75

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 399.1933; bulunan: 399.1945

4.1.26. (2E)-N-[3-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)propil]-3-(1-fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (10b)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 34).

Erime derecesi: 141 – 143 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3287 (N-H gerilimi), 1665 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.05 (1H, s), 8.74-8.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.24-8.21 (1H, m), 7.96-7.94 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.65 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.46-7.42 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.51-6.47 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.90-3.87 (2H, m), 3.17-3.15 (2H, q, $J=6$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.86-1.83 (2H, m)

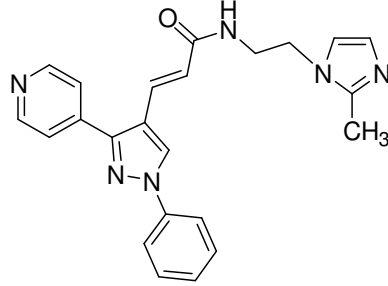
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}\cdot 1.75 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 64.92 %H: 6.24 %N: 18.93

Bulunan %C: 65.15 %H: 6.30 %N: 18.66

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 413.2090; bulunan: 413.2079

4.1.27. (2E)-N-[2-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)etil]-3-(1-fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilamit (10c)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 33).

Erime derecesi: 203 – 205 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3192 (N-H gerilimi), 1667 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.02 (1H, s), 8.72-8.68 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 8.28 (1H, t, $J=6$ Hz), 7.92-7.90 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.62-7.60 (2H, d, $J=6$ Hz), 7.55-7.51 (2H, m), 7.43-7.39 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.36 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 6.44-6.41 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.98-3.94 (2H, m), 3.42-3.40 (2H, q, $J=5.2$ Hz), 2.23 (3H, s)

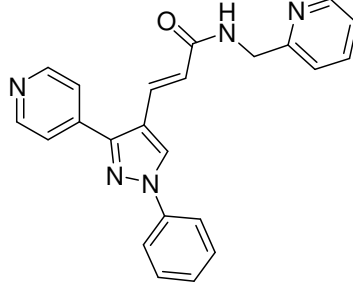
$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}\cdot 0.45 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 67.95 %H: 5.68 %N: 20.67

Bulunan %C: 68.13 %H: 5.53 %N: 20.39

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 399.1933; bulunan: 399.1944

4.1.28. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il-metil)akrilamit (10d)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 32).

Erime derecesi: 196 – 197 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3277 (N-H gerilimi), 1650 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.08 (1H, s), 8.77-8.72 (3H, m), 8.52-8.50 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.98-7.95 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.79-7.75 (1H, td, $J_a=2$ Hz, $J_b=6$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.59-7.55 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.52-7.48 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.42-7.39 (1H, m), 7.31-7.26 (2H, m), 6.64-6.60 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.48 (2H, d, $J=6$ Hz)

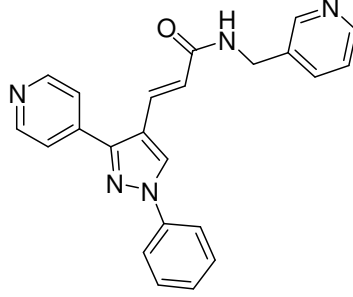
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.42 %H: 5.02 %N: 18.36

Bulunan %C: 72.35 %H: 5.08 %N: 18.07

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1650

4.1.29. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-3-il-metil)akrilamit (10e)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 51).

Erime derecesi: 186.3 – 187 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3267 (N-H gerilimi), 1649 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.07 (1H, s), 8.72 (3H, m), 8.52 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J_a=1.6$ Hz, $J_b=4.8$ Hz), 7.96-7.94 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.70-7.67 (1H, m), 7.67-7.65 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.51-7.47 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.42-7.35 (2H, m), 6.57-6.53 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=5.6$ Hz)

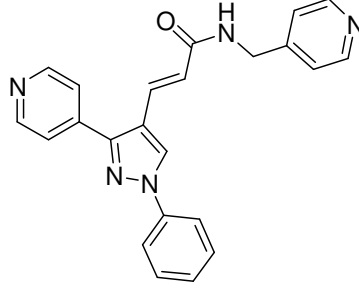
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}\cdot 0.6 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 70.43 %H: 5.19 %N: 17.85

Bulunan %C: 70.61 %H: 5.29 %N: 17.71

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1654

4.1.30. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-4-il-metil)akrilamit (10f)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 41).

Erime derecesi: 186 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3278 (N-H gerilimi), 1653 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.10 (1H, s), 8.79-8.76 (1H, m), 8.74-8.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.50 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.95 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.66 (2H, d, $J=6$ Hz), 7.59-7.55 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.43-7.39 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=16$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=5.6$ Hz)

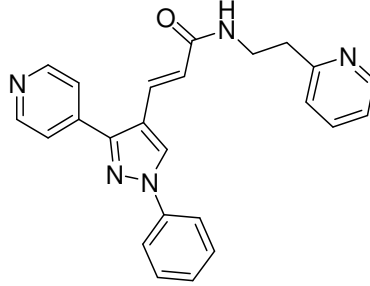
$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.42 %H: 5.02 %N: 18.36

Bulunan %C: 72.32 %H: 5.16 %N: 18.20

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 382.1668; bulunan: 382.1663

4.1.31. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-2-il-etil)akrilamit (10g)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 48).

Erime derecesi: 200.4 – 202 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3289 (N-H gerilimi), 1656 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.04 (1H, s), 8.74-8.72 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.25-8.22 (1H, m), 7.96-7.94 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.73-7.69 (1H, td, $J_a=2$ Hz, $J_b=6$ Hz), 7.66-7.64 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44-7.40 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.42-7.38 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.28-7.21 (2H, m), 6.49-6.45 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.56-3.51 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 2.93 (2H, t, $J=7.2$ Hz)

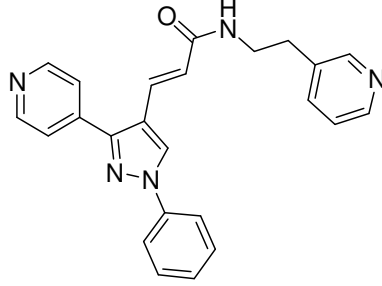
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.89 %H: 5.35 %N: 17.71

Bulunan %C: 72.56 %H: 5.34 %N: 17.51

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1817

4.1.32. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)akrilamit (10h)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 58).

Erime derecesi: 171.5 – 173 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3297 (N-H gerilimi), 1651 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.04 (1H, s), 8.73 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.45-8.42 (2H, m), 8.25 (1H, m), 7.95 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.65 (2H, m), 7.58-7.54 (3H, t, $J=8$ Hz), 7.44-7.40 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.42-7.38 (1H, m), 7.38-7.31 (1H, m), 6.48-6.44 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.45-3.40 (2H, m), 2.82-2.79 (2H, m)

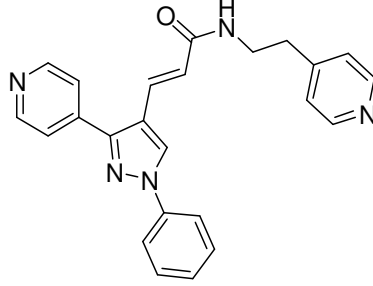
$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}\cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 72.07 %H: 5.42 %N: 17.51

Bulunan %C: 72.29 %H: 5.28 %N: 17.28

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1821

4.1.33. (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-4-il-etil)akrilamit (10i)



(2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)akrilik asitten hareketle amit türevlerinin genel sentez yöntemine göre elde edildi. Diklorometan:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı (Verim: % 56).

Erime derecesi: 199.7 – 201 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3271 (N-H gerilimi), 1652 (C=O gerilimi)

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 9.04 (1H, s), 8.74-8.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 8.48-8.46 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 8.25 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.96-7.94 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.64 (2H, d, $J=6$ Hz), 7.56 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.44-7.40 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.40 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.27-7.25 (2H, d, $J=6$ Hz), 6.48-6.44 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 3.46-3.44 (2H, q, $J=5.6$ Hz), 2.83-2.79 (2H, m)

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}\cdot 0.55 \text{H}_2\text{O}$ için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 71.11 %H: 5.50 %N: 17.28

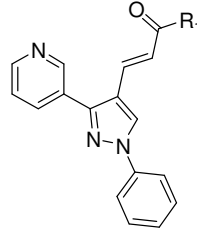
Bulunan %C: 71.11 %H: 5.40 %N: 17.13

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]$ hesaplanan: 396.1824; bulunan: 396.1837

4.2. Biyolojik Bulgular

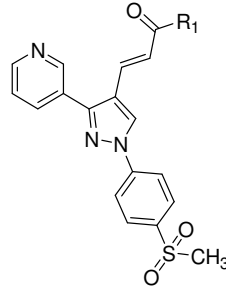
Bileşiklerin antiplatelet etkileri 100 μ M final konsantrasyonda taranmıştır. Referans olarak yine 100 μ M final konsantrasyonda asetil salisilik asit kullanılmıştır. 705 μ M araşidonik asit ve 5 μ g/ml kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri Tablo 2, Tablo 3 ve Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 2. 4a, 5a-i için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri



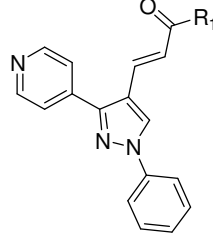
	R ₁	AA 705 μ M %Inhibisyon	KOLLAJEN 5 μ g/mL %Inhibisyon		R ₁	AA 705 μ M %Inhibisyon	KOLLAJEN 5 μ g/mL %Inhibisyon
4a	—OH	0.0	0.19	5e		1.26	63.3
5a		16.14	86.52	5f		4.54	36.62
5b		1.24	60.26	5g		3.68	21.89
5c		0.0	15.52	5h		0.0	76.59
5d		0.0	56.52	5i		11.29	75.89
	ASA	100					

Tablo 3. 4b, 5j-s için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonunun % inhibisyon değerleri



	R ₁	AA 705 μ M %İnhibisyon	KOLLAJEN 5 μ g/mL %İnhibisyon		R ₁	AA 705 μ M %İnhibisyon	KOLLAJEN 5 μ g/mL %İnhibisyon
4b		3.43	63.17	5n		89.98	64.11
5j		82.40	52.65	5o		6.20	40.87
5k		4.53	11.07	5p		90.69	78.66
5l		0.0	8.60	5r		14.55	70.26
5m		8.92	59.84	5s		100	71.79
	ASA	100					

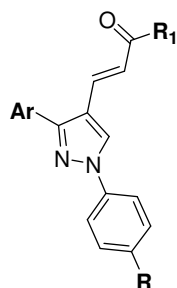
Tablo 4. 9a, 10a-i için araşidonik asit ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonun % inhibisyon değerleri



	R ₁	AA 705 µM %inhibisyon	KOLLAJEN 5µg/mL %inhibisyon		R ₁	AA 705 µM %inhibisyon	KOLLAJEN 5µg/mL %inhibisyon
9	—OH	1.53	0.0	10e		3.30	63.37
10a		90.57	88.93	10f		4.96	50.09
10b		7.91	41.30	10g		100	41.87
10c		2.54	35.03	10h		93.67	86.90
10d		100	41.57	10i		71.43	74.58
	ASA	100					

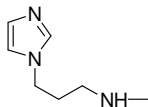
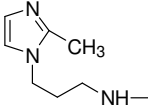
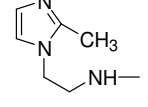
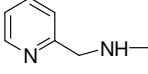
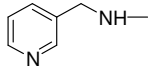
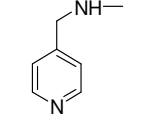
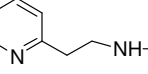
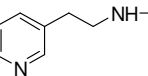
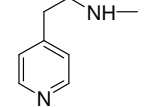
Bileşiklerin olası COX-1 ve COX-2 inhibitör aktiviteleri, EIA-COX inhibitör tarama yöntemi (Cayman Chemical) ile incelenmiştir.⁹³ COX-1 ve COX-2 izoformları üzerindeki inhibitör etkilerinin ön taraması 10 µM konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Deneyde referans bileşik olarak indometazin kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin in vitro saflaştırılmış COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edici etkileri % inhibisyon olarak Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin in vitro saflaştırılmış COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe edici etkileri

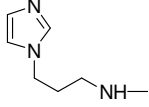
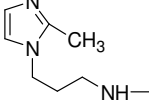
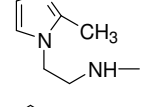
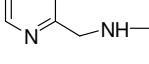
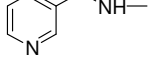
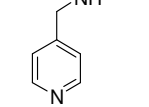
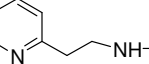
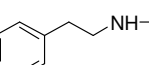
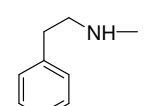


	Ar	R	R1	% İnhibisyon	
				COX-1	COX-2
5a	3-piridil	H		0.12	-30.52
5b	3-piridil	H		0.32	11.17
5c	3-piridil	H		2.46	2.55
5d	3-piridil	H		11.32	-3.88
5e	3-piridil	H		5.56	3.79
5f	3-piridil	H		11.60	15.36
5g	3-piridil	H		3.21	10.22
5h	3-piridil	H		0.45	-5.65
5i	3-piridil	H		10.15	-3.54

Tablo 5'in devamı

	Ar	R	R1	% İnhibisyon	
				COX-1	COX-2
5j	3-piridil	SO ₂ CH ₃		40.55	65.16
5k	3-piridil	SO ₂ CH ₃		36.76	35.93
5l	3-piridil	SO ₂ CH ₃		29.57	36.92
5m	3-piridil	SO ₂ CH ₃		10.7	15.85
5n	3-piridil	SO ₂ CH ₃		13.1	58.85
5o	3-piridil	SO ₂ CH ₃		12.53	-29.64
5p	3-piridil	SO ₂ CH ₃		54.6	66.27
5r	3-piridil	SO ₂ CH ₃		1.31	5.43
5s	3-piridil	SO ₂ CH ₃		7.95	66.01

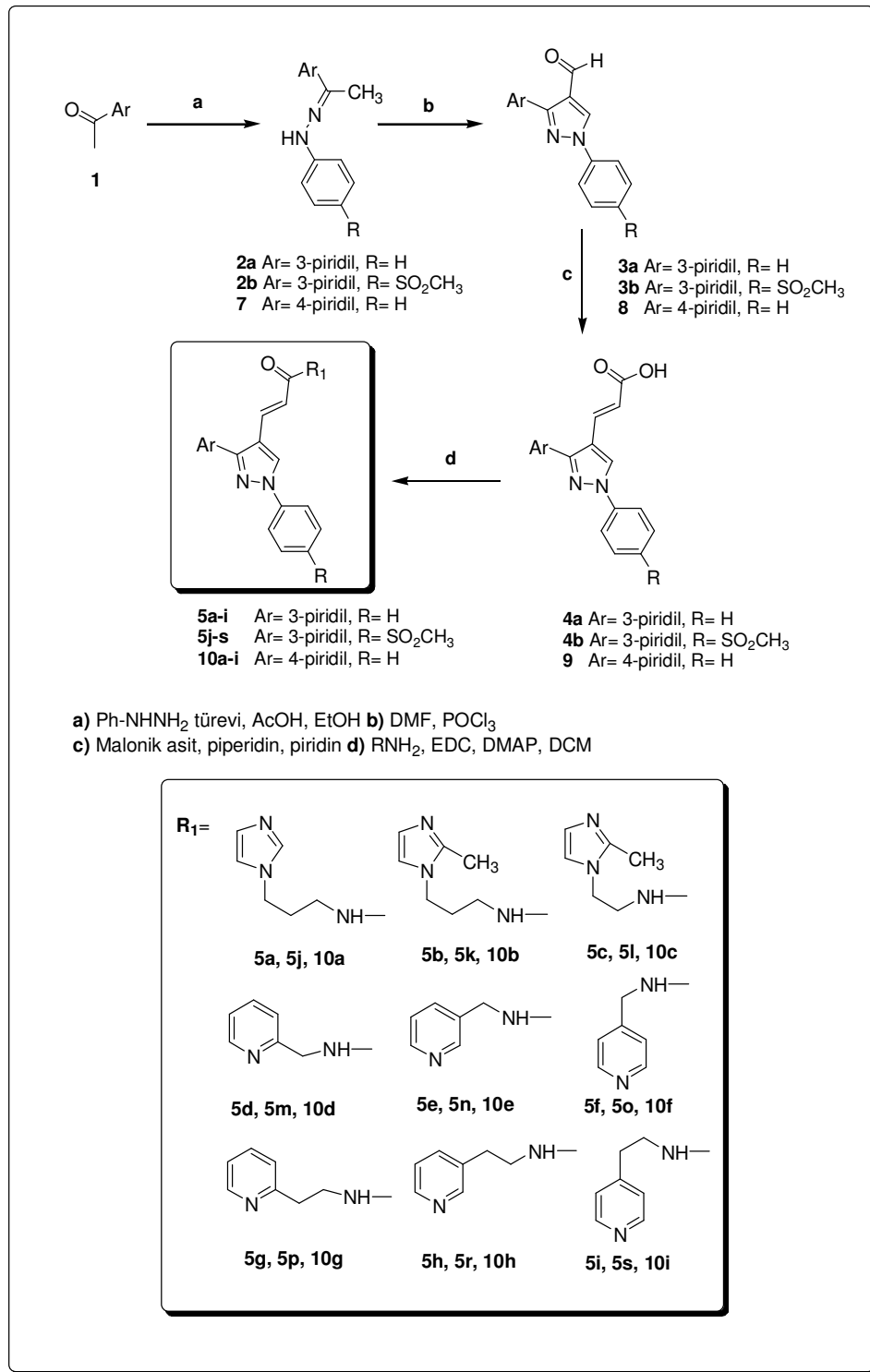
Tablo 5'in devamı

	Ar	R	R1	% İnhisyon	
				COX-1	COX-2
10a	4-piridil	H		12.58	36.08
10b	4-piridil	H		5.41	6.06
10c	4-piridil	H		16.89	12.61
10d	4-piridil	H		5.96	43.13
10e	4-piridil	H		13.66	20.67
10f	4-piridil	H		5.82	-2.74
10g	4-piridil	H		13.06	49.67
10h	4-piridil	H		9.37	16.27
10i	4-piridil	H		26.55	25.45
	İNDOMETAZİN			69.52	84.27

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez çalışmamız kapsamında, antienflamatuvar ve antiplatelet etkili olabileceğini düşündüğümüz bileşiklerin tasarımı ve sentezleri yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* yöntemlerle antiplatelet ve antienflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir.

Final bileşikler için COX inhibitör aktivite gösteren trisiklik yapı, merkezde bir pirazol halkasına 1 nolu konumdan bağlanmış bir non-sübstitüe veya para-metilsülfonil fenil halkası ve 3 nolu konumdan bağlanmış bir piridin halkası (3-piridil, 4-piridil) olarak tasarlanmıştır. Merkez pirazol halkasına 4 nolu konumdan yerleştirilecek sinamik asit kalıntısı üzerinden, TxS inhibitör bileşiklerin yapısında yer alan piridin ve imidazol türevi amitlerin hazırlanması ile bileşiklerin TxS inhibitör etkinliği artırılmaya çalışılmıştır. Bileşiklerin sentezi için hareket maddesi olarak, ticari olarak mevcut 3- ve 4-asetil piridin (**1**) seçilmiştir. Sonuç bileşiklere ulaşmak için izlenen genel sentez şeması Şekil 4'te sunulmuştur.



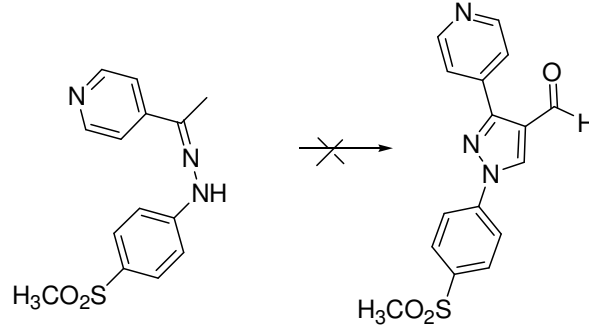
Şekil 4. Genel Sentez Şeması

Asetil piridin türevi (**1**) etanol içinde fenilhidrazin türevleri ile reaksiyona sokularak hidrazon türevlerine geçilmiştir.⁹⁴ Elde edilen hidrazon türevlerinin (**2a,b; 7**) IR spektrumunda, başlangıç bileşiklerine ait 1675 cm⁻¹'de görülen keton karbonil grubu C=O bantları gözlenmemiştir. N-Fenil-N'-(1-piridin-3-il-etiliden)-hidrazin (**2a**) ve N-Fenil-N'-(1-piridin-4-il-etiliden)-hidrazin (**7**) türevleri literatüre kayıtlıdır (Lit. E.D: **2a**: 139-140 °C; **7**: 150 °C^{95,96}).

Literatüre kayıtlı yöntemle Vilsmeier-Hack reaksiyonu koşullarında hidrazon türevleri, dimetilformamid ve fosforoksi klorür ile reaksiyona sokularak 3-(Pirid-3-/4-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-karboksi aldehit türevleri (**3a,b; 8**) elde edilmiştir.⁹⁷ Aldehit türevlerinin (**3a,b; 8**) IR spektrumunda aldehit yapısına ait C=O gerilim bandı sırasıyla 1673, 1690 ve 1669 cm⁻¹'de gözlenmiştir. Söz konusu bileşiklerin kloroform içinde alınan ¹H-NMR spektrumlarında aldehit protonu sırasıyla 10.06, 10.02 ve 10.04 ppm'de, pirazol halkasına ait proton ise sırasıyla 8.58, 9.59 ve 9.43 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Daha sonraki basamakta aldehit türevleri, piridin içinde piperidin varlığında malonik asit ile reaksiyona sokularak (2*E*)-3-[1-fenil-3-(piridin-3-/4-il)-1*H*-pirazol-4-il]akrilik asit türevleri (**4a,b; 9**) sentezlenmiştir.⁹⁸ Elde edilen asit türevlerinden 3-(1-Fenil-3-piridin-3-il-1*H*-pirazol-4-il)-akrilik asit (**4a**) literatüre kayıtlıdır (Lit. E.D: 223-225 °C⁹⁹).

Sentezlenen bileşiklerden 4-piridil türevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda fenil halkası bulunmaktadır. Sentez çalışmaları sırasında, pirazol halkasının 1 nolu konumunda sülfonilmetil grubu ve 4 nolu konumunda aldehit fonksiyonel grubu taşıyan pirazol türevi elde edilememiştir. Dolayısıyla bu başlangıç maddesinde hareketle

elde edilmesi planlanan amit türevlerinin sentezi gerçekleştirilememiştir (Formül 30).



Formül 30

Final bileşikleri olan amit türevleri (**5a-s**, **10a-i**), asit türevlerinin (**4a,b**; **9**) DCM içinde EDC ve DMAP varlığında amin türevleriyle reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Sentezlenen toplam 27 adet orijinal bileşiğin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, LC/MS ve elementel analiz verileri ile kanıtlanmıştır. Amit türevlerinin IR spektrumlarında 1646-1669 cm⁻¹ arasında amit karboniline ait C=O gerilim bantları gözlenmiştir. Sentezi yapılan tüm amit türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında kimyasal yapılarının gerektirdiği şekilde tüm protonlar uygun yarılmaya ve kimyasal kayma değerleri vermişlerdir.

Bileşiklerin olası COX-1 ve COX-2 inhibitör aktiviteleri, EIA-COX inhibitör tarama yöntemi (Cayman Chemical) ile incelenmiştir.¹¹⁴ Bileşiklerin COX-1 ve COX-2 izoformları üzerindeki inhibitör etkilerinin ön taraması 10 µM konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Deneyde referans bileşik olarak indometazin kullanılmıştır (Tablo 5).

Sentezlenen bileşiklerden 3-piridil türevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda fenil halkası taşıyan türevlerde COX-1 ve

COX-2 izoenzimlerine karşı inhibitör etkinlik gözlenmemiştir. Bu seri bileşikler içinde en yüksek inhibitör etkiye bileşik **5f** ve **5g** sahip bulunmuştur. Bileşik **5f** sinnamik asit kalıntısının 4-piridilmetilamin ile amit formuna çevrilmesi ile oluşmuş olan tüevdir. COX-1 enzimine karşı %11, COX-2 enzimine karşı %15 inhibisyon göstermiştir. Amit kısmında 2-piridiletilamin grubu taşıyan bileşik **5g** benzer şekilde COX-1 ve COX-2 izoenzimlerine karşı zayıf inhibitör etkinlik göstermiştir (sırasıyla %3 ve %10).

3-Piridil tüevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda metilsülfonilfenil halkası taşıyan tüevlerde COX-1 ve COX-2 izoenzimlerine karşı inhibitör etkide artış olduğu saptanmıştır. Sinnamik asit kalıntısının imidazol amin tüevleri ile amit formuna çevrilerek oluşturduğu tüm bileşikler (**5j**, **5k**, **5l**) her iki izoenzim için de belirgin şekilde artmış inhibitör etkinliğe sahip bulunmuştur. Özellikle bileşik **5j** COX-2 enzimini %65 oranında inhibe etmiştir. Bu bileşik COX-1 enzimine karşı da %40 inhibitör etki göstermiştir. Sinnamik asit kalıntısının piridilalkil amin tüevleri ile amit formuna çevrilerek oluşturduğu bileşikler (**5m**, **5n**, **5o**, **5p**, **5r**, **5s**) arasında en yüksek inhibitör etkinlik bileşik **5p** ve bileşik **5s** de gözlenmiştir. Bu tüevler piridiletilamin grubu ile amit tüevlerinin elde edildiği bileşiklerdir. Amit grubunda piridilmetilamin kalıntısı taşıyan bileşiklerde ise aktivitede bir düşme söz konusudur. Bu tüevlerden sadece bileşik **5n** (pirid-3-il-metilamin grubuna sahiptir), COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı potent inhibitör etkiye sahip bulunmuştur (%58).

Sentezlenen bileşiklerden 4-piridil tüevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda fenil halkası bulunmaktadır. Bu tüevlerde sinnamik asit kalıntısının imidazol amin tüevleri ile amit formuna

çevrilerek oluşturduğu bileşikler içinde sadece bileşik **10a** (imidazol-1-il-propil amin kalıntısına sahiptir) COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı aktif bulunmuştur (%36). Amit kısmında piridil amin grubu taşıyan bileşikler imidazol grubu taşıyanlarla karşılaştırıldığında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı daha yüksek inhibitör etkinlik sergilemişlerdir. Özellikle pirid-2-il-metilamin grubu taşıyan bileşik **10d** ve pirid-2-il-etilamin grubu taşıyan bileşik **10g** COX-2 enzimine karşı sırasıyla %43 ve %49 inhibitör etkiye sahip bulunmuştur. Bileşik **10d** ve bileşik **10g** COX-1 enzimine karşı zayıf inhibitör etki göstermiştir.

Sentezlenen 27 adet bileşiğin 100 µM konsantrasyonda insan kanından elde edilen PRP'de AA ve kollajen ile indüklenen agregasyon üzerinde inhibe edici etkileri test edilmiştir. Deneyde referans bileşik olarak aspirin kullanılmıştır (Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4). 3-Piridil türevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda fenil halkası taşıyan türevlerde (**5a-5i**) AA ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe edici bir etki bulunamamıştır. Bunun yanında, bu bileşikler aynı konsantrasyonda kollajen ile indüklenen platelet agregasyonu için test edilmiş ve kollajen ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe edici etkileri belirlenmiştir. Özellikle bileşik **5a, 5b, 5d, 5e, 5h** ve **5i** yüksek oranda (%86-56) kollajen ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe etmiştir (Tablo 2).

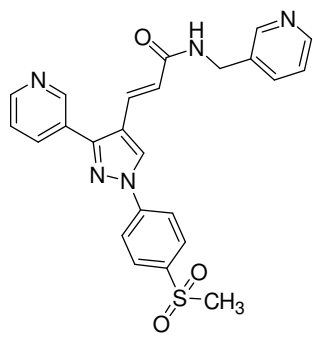
3-Piridil türevlerinde, pirazol halkasının 1 nolu konumunda metilsülfonilfenil halkası taşıyan türevlerde AA ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe edici etki belirgin bir artış göstermiştir. Bileşik **5j** %82, **5n** %89, **5p** %90 ve bileşik **5s** %100 oranında AA ile indüklenen platelet agregasyonunu inhibe etmiştir. Bu türevlerin tümü aynı konsantrasyonda kollajen ile indüklenen platelet agregasyonu için test edilmiş ve belirgin şekilde inhibe ettikleri belirlenmiştir. Bileşik **5p**, kollajen

ile indüklenen platelet agregasyonunu %78 oranında inhibe etmiştir (Tablo 3).

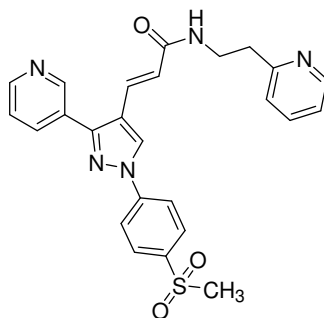
4-Piridil türevlerinde bileşik **10a**, **10d**, **10g**, **10h** ve **10i** AA ile indüklenen platelet agregasyonunu çok güçlü inhibe etmiştir. Bunların arasında bileşik **10d** ve **10g**, 100 µM konsantrasyonda, AA ile indüklenen platelet agregasyonunu %100 oranında inhibe etmiştir. Bu türevler kollajen ile indüklenen platelet agregasyonu üzerinde de inhibitör etki göstermiştir. Bileşik **10a**, **10h** ve **10i** kollajen ile indüklenen platelet agregasyonunu sırasıyla %88, %86 ve 74 oranında inhibe etmiştir (Tablo 4).

Bu çalışma kapsamında tasarlanan bileşiklerin sentezlenmesi, COX ve antiplatelet etkilerinin incelenmesi ile bileşik **5n**, **5p**, **5s**, **10d** ve **10g**'nin dual etkili, COX-2 inhibitörü ve antiplatelet bileşikler olduğu belirlenmiştir. Bileşik **10h** ve **10i**'nin COX enzimini inhibe etmeksizin antiplatelet etki gösteren bileşikler olduğu görülmektedir (Formül 31).

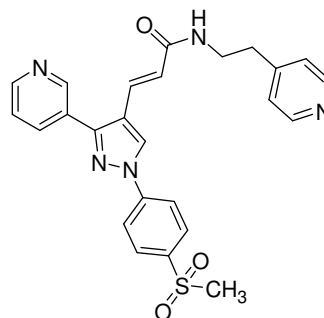
Sonuç olarak, bu tez çalışmasında daha ileri çalışmaların temelini oluşturacak sonuçlara ulaşılmıştır. Özellikle bu bileşikler ile yapılacak biyolojik deneylerde IC₅₀ değerlerinin belirlenmesi ile kurulacak yapı-etki ilişkileri sonucunda daha ileri optimizasyon çalışmaları planlanabilecektir.



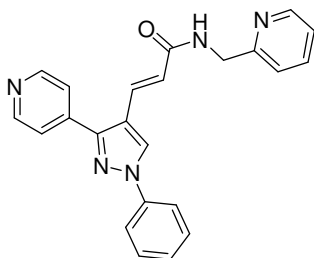
5n
COX-2 % Inhibisyon: 58.85
AA % Inhibisyon: 89.98



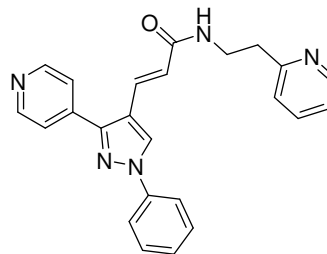
5p
COX-2 % Inhibisyon: 66.27
AA % Inhibisyon: 90.69



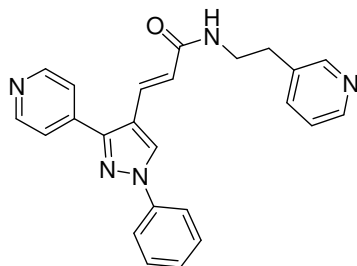
5s
COX-2 % Inhibisyon: 66.01
AA % Inhibisyon: 100



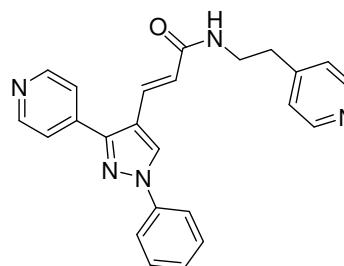
10d
COX-2 % Inhibisyon: 43.13
AA % Inhibisyon: 100



10g
COX-2 % Inhibisyon: 49.67
AA % Inhibisyon: 100



10h
COX-2 % Inhibisyon: 16.27
AA % Inhibisyon: 93.67



10i
COX-2 % Inhibisyon: 25.45
AA % Inhibisyon: 71.43

Formül 31

ÖZET

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAEİ) ağrı ve enflamasyonun tedavisinde en yaygın olarak kullanılan terapötik ajanlardır. Etkin bir antiinflatuvar tedaviye ihtiyacı olan ve aynı zamanda mide kanaması ve/veya kardiyovasküler tromboz riski bulunan hastalarda selektif COX-2 inhibitörlerinin bir antiplatelet ajanla (ör,tromboksan sentaz (TxSİ) enzim inhibitörleri) beraber kullanılması tavsiye edilmektedir. Bu sebeple, enflamasyon tedavisinde COX-2 inhibitörü ve antiplatelet bileşiklerin ayrı ayrı tek olarak kullanılmasına kıyasla, bu iki farmakolojik etkiyi gösterebilecek bileşiklerin geliştirilmesi uygun bir yaklaşım olarak belirlenmiştir. Bu amaçla, diarilpirazol ana yapısına bağlı kalarak, yirmi yedi adet bileşik tasarlanıp sentezlenmiş ve bu bileşiklerin olası COX-1 ve COX-2 inhibitör aktiviteleri, EIA-COX inhibitör tarama yöntemi (Cayman Chemical) ile incelenmiştir. İnsan PRP hücrelerinde antiplatelet inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektral ve elementel analiz verileriyle kanıtlanmıştır.

Sentezlenen yirmi yedi bileşiğin COX ve antiplatelet inhibisyonu etkileri değerlendirildiğinde, (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(piridin-3-il-metil)akrilamit (**5n**), (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(2-piridin-2-il-etil)akrilamit (**5p**), (2E)-3-{1-[4-(Metansülfonil)fenil]-3-piridin-3-il-1H-pirazol-4-il}-N-(2-piridin-4-il-etil)akrilamit (**5s**), (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il-metil)akrilamit (**10d**) ve (2E)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1H-pirazol-4-il)-N-(2-piridin-2-il-etil)akrilamitin (**10g**) 100 µM konsantrasyonda, AA ile indüklenen platelet agregasyonunu sırasıyla %89, %90, %100, %100, %100 oranlarında inhibe ettiği ve COX-2 enzimlerine karşı %58, %66, %66, %43, %49 oranlarında potent inhibitör

etkiye sahip oldukları belirtilmiştir. Ayrıca bileşik (2*E*)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(2-piridin-3-il-etil)akrilamit (**10h**) ve (2*E*)-3-(1-Fenil-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(2-piridin-4-il-etil)akrilamitin (**10i**) COX enzimini inhibe etmeksizin AA ile indüklenen platelet agregasyonunu %93 ve %71 oranlarında inhibe ettiği belirlenmiştir. Tez çalışmamız kapsamında elde ettiğimiz bu sonuçlar daha ileri çalışmaların temelini oluşturacaktır.

SUMMARY

NSAI drugs commonly used as a therapeutic agent for treatment of pain and inflammation. In a patient who needs effective anti-inflammatory treatment and has a high risk of both gastrointestinal bleeding and cardiovascular thrombosis, the use of selective COX-2 inhibitors with antiplatelet agents is recommended. Therefore in comparison to treatment of inflammation using COX-2 inhibitors and thromboxane synthase enzyme inhibitors separately, the development of an inhibitor of both enzymes at the same time as dual COX-2/TxS inhibitors has been identified appropriate approach.

For this purpose we decided to synthesize new compounds possessing both anti-inflammatory and antiplatelet activities. The committed to diarylpyrazol structure, twenty seven new compounds were synthesized. COX-1, COX-2 and antiplatelet activities were demonstrated. They were fully elucidated using spectral techniques and elemental analysis.

The obtained twenty seven compounds reported herein were evaluated for their ability to inhibition of platelet aggregation and COX enzyme. (2*E*)-3-{1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-pyridin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*-(pyridin-3-yl-methyl)acrylamide (**5n**), (2*E*)-3-{1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-pyridin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*-(2-pyridin-2-yl-ethyl)acrylamide (**5p**), (2*E*)-3-{1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-pyridin-3-yl-1*H*-pyrazol-4-yl}-*N*-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acrylamide (**5s**), (2*E*)-3-(1-phenyl-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(pyridin-2-yl-methyl)acrylamide (**10d**) and (2*E*)-3-(1-phenyl-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-pyridin-2-yl-

ethyl)acrylamide (**10g**) demonstrated COX-2 inhibition as well as inhibition of AA-induced platelet aggregation. Their COX-2 inhibition values are 58%, 66%, 66%, 43%, and 49%, respectively and inhibition of platelet aggregation values are 89%, 90%, 100%, 100%, 100%, respectively. Additionally, it is found that (2*E*)-3-(1-phenyl-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-pyridin-3-yl-ethyl)acrylamide (**10h**) and (2*E*)-3-(1-phenyl-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-(2-pyridin-4-yl-ethyl)acrylamide (**10i**) derivatives have shown inhibition on AA-induced platelet aggregation, 93% and 71%, respectively, with no inhibition on COX enzyme. To obtain more efficient compounds for platelet aggregation this thesis will form basis for our further research.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan H, Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Gökhan N, ve ark. Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar. Farmasötik Kimya, 2. Baskı, Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2004.
2. Dannhardt G, Laufer S. Structural Approaches to Explain the Selectivity of COX-2 Inhibitors. Is There A Common Pharmacophore, Current Medicinal Chemistry 2000; 7: 1101-12.
3. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase Inhibitors-Current Status and Future Prospects. Eur. J. Med. Chem 2000; 36: 109–26.
4. Vane JR, Bakhle YS, and Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2, Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1998; 38: 97–120.
5. Kalgutkar AS, Zhao Z. Discovery and Design of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Non-Ulcerogenic, Anti Inflammatory Drugs with Potential Utility as Anti-Cancer Agents. Current Drug Targets 2001; 2: 79-106.
6. Prasit P, Wang Z, Brideau C, Chan C, Charleson C, Cromlish W, Ethier D, Evans JF, et al. The Discovery of Rofecoxib, [MK 966, VIOXX®, 4(4'Methylsulfonylphenyl)-3-Phenyl-2(5H)-Furanone], An Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitor. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1999; 9: 1773-78.
7. Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX®
URL:http://www.vioxx.com/vioxx/documents/english/vioxx_press_release.pdf
8. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors and Potential Risk of Cardiovascular Events. Biochemical Pharmacology 2002; 63: 817-21.
9. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. The Clinician's Corner 2006; 13: 1633-1644.

10. Chan G, Boyle JO, et al. Cyclooxygenase-2 Expression Is Up-Regulated in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer Res.* 1999; 59: 991-994.
11. Hwang D, Scollard D, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 455-460.
12. Wolf H, Saukkonen K, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58: 4997-5001.
13. Achiwa H, Yatabe Y, et al. Prognostic Significance of Elevated Cyclooxygenase 2 Expression in Primary, Resected Lung Adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.* 1999; 5: 1001-1005.
14. Sakai H, Suzuki T, Takahashi Y, Ukai M. Upregulation of thromboxane synthase in human colorectal carcinoma and the cancer cell proliferation by thromboxane A₂. *FEBS Letters* 2006; 580: 3368–3374.
15. Nie D, Mingxin C, et al. Differential Expression of Thromboxane Synthase in Prostate Carcinoma. *American Journal of Pathology* 2004; 6: 429-439.
16. Cozzi P, Giordani A, Menichincheri M, Pillan A, Pincioli V, Rossi A, Tonani R, Volpi D, Tamburin M. Agents Combining Thromboxane Receptor Antagonism with Thromboxane Synthase Inhibition: [[[2-(1H-Imidazol-1-yl)ethylidene]amino]oxy]alkanoic Acids. *J. Med. Chem.* 1994; 37(21): 3588-604.
17. Dogne JM, Leval X, Delarge J, David JL, Masereel B. New Trends in Thromboxane and Prostacyclin Modulators. *Current Med. Chem.* 2000; 7: 609-628.
18. Baytaş SN, Turan NN, Özkan Y, Şimşek HB, Gürsel T, Ünlü S. Synthesis, anti-inflammatory, antiplatelet and in silico evaluations of (*E*)-3-(3-(2,3-dihydro-3-methyl-2-oxo-3*H*-benzoxazole-6-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4-yl)acrylamides. *Turk J. Chem.* 2012; 36: 367-382.

19. Abacıoğlu N, Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Aljezi, İnflamasyon, Pirezis ve Nonsteroidal Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçlar. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı. Ankara, Gazi Kitabevi 2000; 437-95.
20. Scott A, Khan KM, Roberts CR, Cook JL, Duronio V. What do we mean by the term inflammation? A contemporary basic science update for sports medicine. *Br J Sports Medicine* 2004; 38: 372-80.
21. Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des.* 2005. 11(26): 3431-47.
22. Nie D, Che M, Grignon D, Tang K, Honn KV. Role of eicosanoids in prostate cancer progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2001; 20(3-4): 195-206.
23. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2003; 2(11): 879-90.
24. Gonzalez-Periz A, Claria J. New approaches to the modulation of the cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7(3): 297-309.
25. Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N, Murakami M, Kudo I. Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem.* 2000; 275(42): 32775-82.
26. Jakobsson PJ, Thoren S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(13): 7220-5.
27. Tanikawa N, Ohmiya Y, Ohkubo H, Hashimoto K, Kangawa K, et al. Identification and characterization of a novel type of

- membraneassociated prostaglandin E synthase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 291(4): 884-9.
28. Murakami M, Nakatani Y, Tanioka T, Kudo I. Prostaglandin E synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002; 68-69: 383-99.
 29. Gudis K, Tatsuguchi A, Wada K, Hiratsuka T, Futagami S, et al. Clinical significance of prostaglandin E synthase expression in gastric cancer tissue. *Hum Pathol.* 2007; 38(12): 1826-35.
 30. Smith WL, Marnett LJ. Prostaglandin Endoperoxide Synthase: Structure and Catalysis. *Biochimica Biophysica Acta.* 1991; 1083 (1).
 31. Griswold DE, Adams JL. Constitutive Cyclooxygenase (COX-1) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2): Rationale for Selective Inhibition and Progress to Date. *Medicinal Research Reviews* 1996; 16(2): 181.
 32. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Hacettepe-Taş Yayınları 2005; 11.
 33. Samad TA, Sapirstein A, Woolf CJ. Prostanoids and Pain: Unraveling Mechanisms and Revealing Therapeutic Targets. *Trends in Molecular Medicine* 2002; 8(8): 390.
 34. Ryn JV, Trummlitz G, Pairet M. COX-2 Selectivity and Inflammatory Processes. *Current Medicinal Chemistry* 2000; 7: 1145-61.
 35. Turini ME, Dubois RN. Cyclooxygenase-2: A Therapeutic Target. *Annu. Rev. Med.* 2002; 53: 35-57.
 36. Smith WL, Dewitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: Structural, Cellular and Molecular Biology. *Annu. Rev. Biochem* 2000; 69:145-82.
 37. Garavito RM, Mulichak AM. The Structure of Mammalian Cyclooxygenases. *Anu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 2003; 32: 183-206.
 38. Flower RJ. The development of COX-2 inhibitors. *Nature Reviews, Drug Discovery* 2003; 2: 179-91.

39. Botting RM. Mechanism of Action of Acetaminophen: Is There a Cyclooxygenase-3. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 202-10.
40. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yanez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7(2): 217-26.
41. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions and Uncertainties. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; 315(1): 1-7.
42. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3(COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(21): 13371-373.
43. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004;18: 790–804.
44. Goldenberg MM. Celecoxib, a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Clinical Therapeutics* 1999; 21(9): 1497.
45. Marnett LJ. Recent Developments in Cyclooxygenase Inhibition. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 2002; 153: 68-69.
46. Koontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina DJ. Non Steroidal Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents. *Current Medicinal Chemistry* 2002; 9: 89-98.
47. Shahapurkar S, Pandya T. Quantitative Structure Activity Relationship Studies of Diaryl Furanones as Selective COX-2 Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2004; 39: 899-904.
48. Li CS, Brideau C, Chan CC, Savoie C, Claveau D, Charleson S, Gordon R, Greig G, Gauthier JY, Lau CK, Riendeau D, Therien M, Wong E, Prasit P. Pyridazinones as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003; 13: 597–600.

49. Joo YH, Kim JK, Kang SH, Noh MS, Ha JY, Choi JK, Lim KM, Lee CH, Chung S. 2,3-Diarylbenzopyran Derivatives as a Novel Class of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003; 13: 413–17.
50. Hu W, Guo Z, Chu F, Bai A, Yi X, Cheng G, Li J. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 2-Sulfonyl-phenyl-3-phenylindoles: A New Series of Selective COX-2 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2003; 11: 1153–60.
51. Beswick P, Bingham S, Bountra C, Brown T, Browning K, Campbell I, Chessell I, Clayton N, Collins S, Orelid J, Guntrip S, Halsam C, Lambeth P, Lucas F, Mathews N, Murkit G, Naylor A, Pegg N, Pickup E, Player H, Price H, Stevens A, Stratton S, Wiseman J. Identification of 2,3-diaryl-pyrazolo[1,5-b]pyridazines as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004; 14: 5445–48.
52. Navidpour L, Shafaroodi H, Abdi K, Amini M, Ghahremani MH, Dehpourd AR, Shaeaa A. Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2006; 14(8): 2507-17.
53. Navidpour L, Amini M, Shafaroodi H, Abdi K, Ghahremani MH, Dehpourd AR, Shaeaa A. Design and synthesis of new watersoluble tetrazolide derivatives of celecoxib and rofecoxib as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2006; 16(17): 4483-87.
54. Blobaum AL, Marnett LJ. Structural basis of cyclooxygenase inhibition. *J. Med. Chem.* 50: 1425-1441, 2007.
55. Ünlü S, Baytaş SN, Küpeli E, Yeşilada E. Studies on Novel 7-Acyl-5-chloro-2-oxo-3*H* benzoxazole Derivatives as Potential Analgesic and Anti-inflammatory Agents. *Archiv. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2003; 336: 310-321.

56. Banoğlu E, Şüküroğlu M, Ergun BC, Baytaş SN, Aypar E, Ark M. Synthesis of the Amide Derivatives of 3-[1-(3-Pyridazinyl)-5-phenyl-1H-pyrazole-3-yl]propanoic Acids as Potential Analgesic Compounds. *Turk. J. Chem.* 2007; 31: 677-687.
57. Leblanc Y, Black WC, et al. Synthesis and biological evaluation of both enantiomers of L-761,000 as inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1996; 6: 731-736.
58. Black WC, Bayly C, Belley M, et al. From indomethacin to a selective COX-2 inhibitor: Development of indolalkanoic acids as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1996; 6: 725-730.
59. Black WC, Brideau C, Chan CC, Charleson S, Cromlish W, Gordon R, Grimm EL, Hughes G, Leger S, Li CS, Riendeau D, Therin M, Wang Z, Xu LJ, Prasit P. 3,4-Diaryl-5- hydroxyfuranones: Highly Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2 with Aqueous Solubility. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003; 13: 1195–98.
60. Menozzi G, Merello L, Fossa P, Mosti L, Piana A. 4 Substituted 1,5-diarylpyrazole, analogues of celecoxib: synthesis and preliminary evaluation of biological properties. *Il Farmaco* 2003; 58: 795-808.
61. Paramashivappa R, Kumar PP, Subba Rao PV, Rao S. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole/Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives as Cyclooxygenase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003; 13: 657–60.
62. Baruah B, Dasu K, Vaitilingam B, Vanguri A, Casturi SR, Yeleswarapu KR. 1,2-Diaryl-1-ethanone and pyrazolo [4,3-c] quinoline-4-one as novel selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004; 14: 445–48.
63. Haris RR, Black L, Surapaneni S, Kolasa T, Majest S, Namovic MT, Grayson G, Komater V, et a. ABT-963 [2-(3,4-Difluoro-phenyl)-4-(3-hydroxy-3-methyl-butoxy)-5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-2H-

- pyridazin-3-one], A Highly Potent and Selective Disubstituted Pyridazinone Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 2004; 311(3): 904–12.
64. Portevin B, Tordjman J. 1,3 Diaryl-4,5,6,7-Tetrahydro-2*H*-Isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors In Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite. *J. Med. Chem.* 2000; 43: 4582-93.
 65. Sui Z, Guan J. 1,3-Diarylcycloalkanopyrazoles and Diphenyl Hydrazides as Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2000; 10: 601-4.
 66. Nielsen OH, Ainsworth M, Csillag C, Madsen JR. Systematic review: coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs or no cyclooxygenase inhibitors in gastroenterological high-risk patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 27–33.
 67. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Anesth Analg* 2003; 96:1720–38.
 68. Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004; 177: 235–43.
 69. Donné A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et leur fin. *C R Acad Sci* 1842; 14: 366.
 70. Wharton-Jones WT. On the state of the blood and blood vessels in inflammation. *Guys Hosp Rep Ser* 1851; 2: 7.
 71. Zhan FW. Untersuchungen über Thrombose: Bildung der Thromben. *Virchow's Arch Path Anat* 1875; 62: 81.
 72. Bizzozero J. Über einen neuen Formbestandtheil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchow's Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1882; 90: 261–332.

73. Hayem G. Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorragies. C R Acad Sci 1882; 95: 18.
74. Lubnitzky S. Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten fünf Tagen. Naunyn- Schmeidebergs Arch Pharmacol 1885; 19: 185.
75. Kalyoncu Nİ. Antitrombotik İlaçlar: antikoagülan İlaçlar, Antitrombotik (antiplatelet) İlaçlar, Fibrinolitik (trombolitik) İlaçlar. J Pharmacol 2004; 2(4): 295-316.
76. Dogne JM, Hanson J, Leval X, Masereel B, Kolh P, Pirotte B. New Developments on Thromboxane Modulators. Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004; 4: 649-57.
77. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. J Thromb Haemost 2003; 1:1602-12.
78. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. J Thromb Haemost 2003; 1: 1335-42.
79. Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? Blood 2003; 102:449-61.
80. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. J Clin Invest 2004; 113:340-5.
81. Shankar H, Kahner B, Kunapuli SP. G-protein dependent platelet signaling-perspectives for therapy. Curr Drug Targets 2006; 7:1253-63.
82. Horioe T, Chiba NK, et al. ER-34122, a novel dual 5-lipoxygenase/cyclooxygenase inhibitor with potent anti-inflammatory activity in an arachidonic acid-induced ear inflammation model. Inflamm. Res.1998; 47: 375-383.
83. Coop FC, Islip PJ, Tateson JE, Biochem. Pharmacol. 1984; 33: 33.
84. Silveira IAFB, Paulo LG, Miranda ALP, Rocha SO, et al. J.Pharm. Pharmacol. 1993; 45: 646.

85. Rehse K, Kotthaus J, Khadembashi L. New 1H-Pyrazole-4-carboxamides with antiplatelet activity. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2009; 342: 27-33.
86. Rehse K, Gonska H. New pyrimido[5,4-c]cinnolines with antiplatelet activities. *Arch Pharm (Weinheim)* 2005; 338: 590-7.
87. Kanaya N, Ishiara H. Pyrazole Derivative. US0128685 2006.
88. Sato K, Yoshida S, et al. Antiplatelet Agent and Process for Producing the Same. US0137600 2009.
89. Cunha AC, Figueiredo JM, Tributino JL, Miranda AL, Castro HC, Zingali RB, et al. Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 2051-9.
90. Jordao AK, Ferreira VF, Lima ES, de Souza MC, Carlos EC, Castro HC, et al. Synthesis, antiplatelet and in silico evaluations of novel N-substituted-phenylamino-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbohydrazides. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 3713-9.
91. Born GV, Cross MJ. The aggregation of blood platelets. *J. Physiol.* 1963; 168: 178-95.
92. Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assays. *Transfus. Apher. Sci.* 2003; 28: 307-317.
93. Pradelles P, Grassi J, and Maclouf J. Enzyme immunoassay of eicosanoids using acetylcholinesterase as label. *Anal Chem.* 1985, 57: 1170-1173.
94. Huesca M, Young AH, Lee Y, Khine AA, Wright JA, Lock L. 2-Indolyimidazo[4,5-d]phenanthroquinoline derivatives and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of cancer. Lorus Therapeutics Inc., Can. 2006, (PCT/IB51675), WO2006/126177.
95. Gray PA; Archer WL. Pyridylethylation of indole and related reactions. *Journal of the American Chemical Society* 1957, 79: 3554-9.

96. Chang MS. Dipicolinoyl- and bis(6-acetylpicolinoyl)furoxans. *Journal of Organic Chemistry* 1963; 28(12): 3542-5.
97. Bratenko MK, Chornous V.A, Vovk MV. Synthesis and chemical transformations of 3-(3-pyridinyl)-4-formylpyrazole. From *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal (Russian Edition)* 2002; 68(5-6): 46-51.
98. Chornous VO, Bratenko MK & Vovk MV. Microwave-assisted synthesis of 3-(4-pyrazolyl)propenoic acids. *Synthetic Communications* 2004, 34: 79-83.
99. Bratenko MK, Chornous VA, Vovk MV. Functionally Substituted 3-Heterylpyrazoles: XI. 3-[3-Aryl(heteryl)pyrazol-4-yl]propenoic and Propanoic acids. *Russian Journal of Organic Chemistry (Translation of Zhurnal Organicheskoi Khimii)* 2002, 38(8): 1171-1177.

EKLER

EK-1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Değerlendirme Formu



GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEğERLENDİRME FORMU

DEğERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŐURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Diarilpirazol Türevlerinin Sentezi, Siklooksijenaz ve Tromboksan Sentaz inhibitörü Aktivitelerinin İncelenmesi Üzerinde Çalışmalar		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Sultan BAYTAŞ		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
		DİğER <input type="checkbox"/>	(Bireysel Araştırma Projesi)	
	İLAC DİŐİ ARAŞTIRMA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> İLAC DİŐİ GİRİŐİMSEL <input checked="" type="checkbox"/> İLAC DİŐİ GİRİŐİMSEL OLMAYAN 4.Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar	
DEğERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEğERLENDİRİLEN DİğER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 304	Toplantı tarihi: 12.10.2011
	<p>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde Doç.Dr.Sultan Baytaş'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı baŐuru bilgileri verilen, <i>Bireysel Araştırma Projesi</i> olan klinik araştırma baŐuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiŐ ve çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına G.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.</p>	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğuna dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOğLU						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.Canan ULUOğLU BAŐKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŐ BAŐKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Prof.Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Birol DEMIREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sırasında 110S284 kodlu projeyle maddi anlamda destek veren Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK), çalıŐmalarım sırasında her türlü yardımını, desteğini ve bilgisini esirgemeyen tez danıŐmanım Doç. Dr. Sultan BAYTAŞ'a, COX enzimi ile ilgili biyolojik çalışmaları gerçekleŐtiren Doç. Dr. Nilüfer T. DURAL'a, antiplatelet aktivite ile ilgili biyolojik çalışmaları gerçekleŐtiren Doç. Dr. YeŐim ÖZKAN'a, yüksek lisans eğitimim boyunca sundukları destekleyici ortam için Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Salih Tuncel ÖZDEN ve tüm ğretim üyelerine teŐekkürlerimi sunarım. Tanıdığım günden itibaren içtenliğine sonsuz inandığım, desteğini ve samimiyetini hiç esirgemeyen çok değerli Dr. Gökçen EREN'e, son sekiz senedir olduğu gibi laboratuvar çalıŐmalarım sırasında da hep yan yana olduğum neŐe kaynağım canım arkadaŐım Uzm. Kim. Yağmur ÖZKAN'a teŐekkürlerimi sunarım.

Bu tezi maddi ve manevi hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni bugünlere getiren canım aileme adıyorum.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Nazan İnceler

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 1985

Eğitim: Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yabancı Dili: İngilizce

Bilimsel Etkinlikleri: 110S284 kodlu TÜBİTAK projesi bursu