

**2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN
HALKA SİKLİZASYONU İLE BAZI YENİ
İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU**



**2018
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Farid AHMADOV

**2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN HALKA SİKLiZASYONU
İLE BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

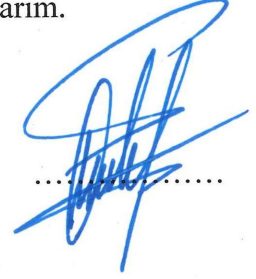
Farid AHMADOV

**Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Haziran 2018**

Farid AHMEDOV tarafından hazırlanan “2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN HALKA SİKLİZASYONU İLE BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mustafa ER
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



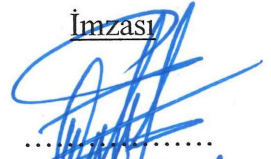
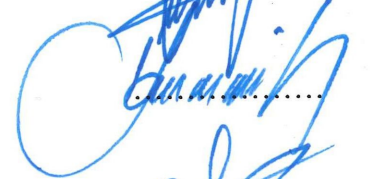

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 11/06/2018

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

Başkan : Prof. Dr. Mustafa ER (KBÜ)

Üye : Dr. Öğr.Üyesi Muhammed Kamil Turan (KBÜ)

Üye : Doç Dr. Şahin DİREKEL (GRÜ)

İmzası




04.07/2018

KBÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. FİLİZ ERSÖZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdür V.





“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Farid AHMADOV

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN HALKA SIKLIZASYONU İLE BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Farid AHMADOV

Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa ER

Haziran 2018, 133 sayfa

Sentezlediğimiz imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri ve onların türevlerinin bilimsel araştırmaya konu olmasının temel iki büyük nedeni vardır. Birinci neden anti kanserojen etkisinin olmasıdır. Bildiğimiz gibi kanser anormal hücrelerin kontrolsüz olarak bölündüğü ve yakın dokuları işgal ettiği hastalıktır. Bu hastalığın ortaya çıkma nedenlerine dair farklı varsayımlar bulunmaktadır. Bu hipotezlerden birine göre TGF β reseptörleri LOH (Loss of heterozygosity) (Heterozigotluk kaybı) veya mutasyon sonrası Epitelyal Mezankimal Geçişini desteklemesi sonucu kanser hücrelerinin metastazına neden olur. Kanseröjen hücrelerin metastazını durdurabilmek için TGF β reseptörlerinin sinyal yolağını inhibe etmek gerekir. Bu reseptör üç temel kısımdan oluşmaktadır. Bunlar zarın hücre dışındaki kısmı, hücre zarı içerisinde kalan kısmı ve sitozoldeki kısımdır. TGF β reseptörünün hücre içerisindeki kısmı metastazı destekleyen sinyal yolağının başlangıç noktasıdır.

TGF β reseptörünün bu kısmında ATP (Adenozin Tri fosfat) moleküllerindeki fosfat grupları TGF β reseptörüne transfer edilir ve böylece metastazın oluşumunu tetikleyen sinyalin ilk aşaması hayata geçirilmiş olur. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin iskelesi ATP' ye benzediği için onlar ATP molekülleri yerine TGF β reseptörlerine bağlanarak burada oluşan fosforilasyon reaksiyonunu durdurur. Bu teorik bilgilere dayanarak biz imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol birleşmelerinin yeni türevlerini sentezledik.

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin bilimsel açıdan dikkat çekmesinin ikinci büyük nedeni ise bu birleşiklerin antibakteriyal özelliklerinin olmasıdır. Bakterilerin antibakteriyal ilaçlara karşı direnç kazanması yeni sorunlara neden olmuştur. Bu nedenle yeni antibakteriyal ilaçlar tasarlamak olası pandemiyalardan korunmak için gereklidir. Bu birleşiklerin antimikrobiyal etkilere sahip olması onların olası salgın hastalıklar sırasında dirençli bakterilere karşı kullanılabilmesidir. Tüm bu teorik veriler dayanarak bu birleşiklerin anti kanserojen ve anti bakteriyal ilaç gibi kullanılabilir olması bu maddelerin önemini artırmaktadır.

Bu çalışmamızda 23 adet yeni süstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32**) elde edilmiştir. Bu amaçla imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (**4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32**) 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**3, 15, 21 ve 28**) çeşitli fenasilbromür türevleriyle ayrı ayrı reaksiyona sokulması ile orijinal olan 23 adet yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri orta-iyi verimlerle (59-77%) elde edilmiştir. Tüm sentezlenen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elemental analiz ve kütle spektroskopisi ile karakterize edildi ve ayrıca X-Ray kırılma analizi **6, 7, 16, 17, 19 ve 31** bileşikleri için kullanıldı.

Anahtar Sözcükler : İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol , TGF β reseptörü, metastaz, anti mikrobial

Bilim Kodu : 201.1.112

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF SOME NEW IMIDAZO[2,1-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES BY RING CYCLIZATION OF 2-AMINO-1,3,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES

Farid AHMADOV

**Karabük University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor:
Prof. Dr. Mustafa ER**

June 2018, 133 page

The synthesized imidazo [2,1-*b*] [1,3,4] thiadiazole compounds and their derivatives are two major reasons for being subject to scientific research. The first reason is the anti-carcinogenic effect. As we know, cancer is a disorder in which abnormal cells divide uncontrollably and invade nearby tissues. There are different assumptions about the causes of this disease. According to one of these hypotheses, the TGF β receptors LOS (Loss of heterozygosity) or Epithelial–mesenchymal transition after mutation causes the metastasis of end-stage cancer cells. In order to stop the metastasis of carcinogenic cells it is necessary to inhibit the signaling pathway of TGF β Receptors. This receptor is composed of three basic parts. These are part of the membrane outside the cell, part inside the cell membrane and part inside the cytosol. The part of the TGF β receptor within the cell is the origin of the signal pathway that promotes metastasis. In this part of the TGF β receptor, the phosphate groups in the ATP (Adenosine Triphosphate) molecules are transferred to the TGF β receptor, so that the first stage of the signal that triggers the formation of metastasis is passed on.

Since the imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives are similar to ATP, they bind to TGF β receptors instead of ATP molecules, stopping the phosphorylation reaction that takes place here. Based on this theoretical knowledge, we have synthesized novel derivatives of imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole compounds.

The second major reason why the imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives attract scientific attention is the antibacterial properties of these compounds. Bacterial resistance to antibacterial drugs has caused new problems. Therefore, designing new antibacterial medicines is necessary to protect against possible pandemics. These compounds have antimicrobial effects that they can be used against resistant bacteria during possible epidemic diseases. All these theoretical data suggest that these compounds can be used as anti-carcinogenic and anti-bacterial medicines, thus increasing the importance of these substances.

In this study, 23 new substituted imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives (4-13, 16-19, 22-26 and 29-32) were obtained. For this purpose, imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole derivatives (4-13, 16-19, 22-26 and 29-32) 3, 15, 21 and 28) were reacted separately with various phenacylbromide derivatives to obtain 23 novel imidazo [2,1-b] [1,3,4] thiadiazole compounds which were originally obtained in moderate to good yields (59-77%). The structures of all synthesized compounds were characterized by IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, elemental analysis and mass spectroscopy and also X-Ray fracture analysis was used for compounds 6, 7, 16, 17, 19 and 31

Key Words : Imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, TGF β receptor, metastasis, anti-microbial

Science Code : 201.1.112

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında her zaman bana derin bilgisi ve tecrübesiyle yol gösteren, Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Er'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez aşamasında bana her daim kendi fikirleri ile yakından yardımda bulunan, hocam Doç. Dr. Hakan TAHTACI'ya teşekkür ediyorum.

Kristal yapılarının aydınlatılmasında Ahi Evran Üniversitesi Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi Öğretim Üyesi, sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuncay KARAKURT hocama verdiği ilgi ve destekten dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için gerekli imkanların sağlayan Türkiye Cumhuriyeti'ne ve onun kurumlarına özellikle Karabük Üniversitesinin KBÜ Bilimsel Araştırma Fonu'na (Proje No: KBÜ-BAP -18-YL-012) dost ve kardeş ülkenin vatandaşı olarak teşekkür ediyorum.

Bütün eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan, güvenlerinin daima yanımda hissettiğim canım aileme ve buradaki eğitim süreci boyunca bana yardım eden sevgili arkadaşlarım Sercan Aşkın ve Melih Erdoğan'a tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	3
2.1. GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Kanser.....	3
2.1.1.1. Kansere Dair Dünya Sağlık Örgütünün İstatistik Raporları	4
2.1.2. Mikobakteriyum Tüberkülozis	5
2.1.3. Layışmaniyazis	8
2.2. İMİDAZOLE[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLERİN HÜCRE İÇERİSİNDEKİ ETKİLEDİĞİ RESEPTÖRLER	9
2.2.1. Hücre	9
2.2.2. Hücre Zarı.....	10
2.2.2.1. Zar Proteinleri	10
2.2.3. Hücre Membranları Üzerindeki Reseptörler	11
2.2.3.1. TCR Reseptörleri	13
2.2.3.2. MHC Reseptörleri.....	13
2.2.3.3. PD-1 Reseptörleri	14

	<u>Sayfa</u>
2.2.4. Çekirdek	17
2.2.5. Kromozomlar.....	18
2.2.6. Telomerler, Hayflick Limiti ve Kanser	20
2.2.7. Meme Kanseri ve Telomerazlar	21
2.2.8. Sentromerler	22
2.2.9. Kinetokorlar.....	22
2.2.10. Mikrotübüller.....	23
2.2.11. TGF Beta Reseptörleri.....	26
2.2.11.1. TGF Beta Reseptörünün Antikanserojen Aktivitesi.....	26
2.2.11.2. TGF Beta Reseptörünün Metaztası Desteklemesi	28
2.3. HÜCRE SİKLÜSÜ	29
2.3.1. Hücre Siklusünü Sağlayan Protein Kompleksleri	31
2.4. HÜCRE SİKLÜSÜNÜN KONTROL NOKTALARI	32
2.4. ANTİ KANSEROJEN İLAÇLAR	33
2.4.1. PD-1 İnhibe Eden İlaçlar	34
2.4.1.1. Nivolumab	34
2.4.1.2. Pembrolizumab.....	34
2.4.2. PD-L1 İnhibe Edene Moleküller	35
2.4.2.1. Atezolizumab.....	35
2.4.3. Mikrotübül Hedefli Antimitotik İlaçlar.....	36
2.4.4. Mikrotübülleri Destablize Eden Doğal Bileşikler	37
2.4.5. Microtubule Stabilize Eden Doğal Ürünler.....	38
2.4.6. Poliketidler	40
2.5. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLERİN ETKİ GÖSTERDİĞİ PROTEİNLER.....	43
2.5.1. Protein Kinazlar.....	43
2.5.2. Protein Kinaz İnhibitörleri.....	45
2.6. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOLLERİN TÜREVLERİNİN ANTİ KANSEROJEN ETKİSİNİN BİYOMOLEKÜLER AÇIKLAMASI.....	46

BÖLÜM 3	50
DENEYSEL ÇALIŞMALAR	50
3.1. 5-(4-FLOROBENZİLTİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-AMİN (3) TÜREVLERİNİN SENTEZİ	50
3.2. 5-(4-SÜBSTİTÜEBENZİL)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ	51
3.2.1. 5-(4-florobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15)	52
3.2.2. 5-(4-metoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (21)	52
3.2.3. 5-(4-klorobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (28).....	52
3.3. İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (4-13), (16-19), (22-26) ve (29-32).....	52
3.3.1. 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4)	53
3.3.2. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) ..	53
3.3.3. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) .	54
3.3.4. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) .	54
3.3.5. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8).....	55
3.3.6. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) ..	55
3.3.7. 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10)	55
3.3.8. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11). 56	
3.3.9. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12).....	56
3.3.10. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13)	57
3.3.11. 2-(4-florobenzil)-6- <i>p</i> -tolilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16).....	57
3.3.12. 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17).....	57
3.3.13. 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18).....	58
3.3.14. 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) ...	58
3.3.15. 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22) 59	
3.3.16. 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23).....	59
3.3.17. 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24) 59	

3.3.18. 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (25)	60
3.3.19. 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (26).....	60
3.3.20. 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29)	61
3.3.21. 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (30)	61
3.3.22. 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (31).....	61
3.3.23. 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (32) ..	62
BÖLÜM 4	63
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....	63
4.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN HALKA SİKLİZASYONU İLE BAZI YENİ İMİDAZO[2,1- <i>b</i>][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	63
EK AÇIKLAMALAR A. BİLEŞİKLERE AİT ¹ H NMR SPEKTRUMLARI	79
EK AÇIKLAMALAR B. BİLEŞİKLERE AİT ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI	92
EK AÇIKLAMALAR C. BİLEŞİKLERE AİT IR SPEKTRUMLARI	105
EK AÇIKLAMALAR D. BİLEŞİKLERE AİT KÜTLE SPEKTRUMLARI	114
KAYNAKLAR	127
ÖZGEÇMİŞ	133

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Hücre membran yapısı	10
Şekil 2.2. Hücre yüzeyi reseptörleri	12
Şekil 2.3 T lenfositlerinin inaktivitesi	14
Şekil 2.4. PD-1 ve PD-L1 etkileşim yüzeyleri	15
Şekil 2.5. PD-1 ve PD-L1'in sıcak temas noktaları	17
Şekil 2.6. DNA ve histonların etkileşimi	18
Şekil 2.7. Kromozonun yapısı	19
Şekil 2.8. Kromozomlarda telomerlerin yeri	20
Şekil 2.9. Kromozomların sınıflandırılması	22
Şekil 2.10. Mikrotübüllerin düzenlenmesi	24
Şekil 2.11. Mikrotübül polimerizasyonu ve depolimerizasyonu	25
Şekil 2.12. TGF beta reseptörünün yolağı	27
Şekil 2.13. TGF beta reseptörünün hücre siklusünü regüle etmesi	27
Şekil 2.14. Epitelyal hücrelerin mezankimal hücrelere dönüşme süreci	28
Şekil 2.15. TGF beta reseptörünün E-Katerin sentezini durdurma süreci	29
Şekil 2.16. Hücre siklusü	31
Şekil 2.17. Hücre siklusünün kontrol noktaları	33
Şekil 2.18. PD-1 ve PD-L1'in inaktif edilmesi	36
Şekil 2.19. Paclitaxel' in beta tübülünler ile etkileşimi	40
Şekil 2.20. Epton ve beta tübülün amino asid kalıkları arasında oluşan etkileşimler	42
Şekil 2.21. Protein kinaz ve ATP molekülleri arasındaki etkileşim süreci	45
Şekil 2.22. 6d Bileşiğinin X-ray kristal yapısının AKL5 ile yaptığı H bağları	48
Şekil 4.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması	64
Şekil 4.2. 5-(4-Florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğinin sentezi için reaksiyon mekanizması	65
Şekil 4.3. 2-Amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (15 , 21 ve 28) oluşum mekanizması ..	66
Şekil 4.4. Hedef bileşikler olan imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (4-13) oluşum mekanizması	67

Şekil 4.5. Hedef bileşikler olan imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (16-19 , 22-26 ve 29-32) oluşum mekanizması	68
Şekil 4.6. 6 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	70
Şekil 4.7. 6 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	70
Şekil 4.8. 7 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	71
Şekil 4.9. 7 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	71
Şekil 4.10. 16 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	72
Şekil 4.11. 16 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	72
Şekil 4.12. 17 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	73
Şekil 4.13. 17 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	73
Şekil 4.14. 19 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	74
Şekil 4.15. 19 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	74
Şekil 4.16. 31 Nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi	75
Şekil 4.17. 31 Nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi	75
Şekil Ek A.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	80
Şekil Ek A.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	80
Şekil Ek A.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	81
Şekil Ek A.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	81
Şekil Ek A.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	82
Şekil Ek A.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	82
Şekil Ek A.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	83
Şekil Ek A.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	83
Şekil Ek A.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	84
Şekil Ek A.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	84

Şekil Ek A.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	85
Şekil Ek A.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	85
Şekil Ek A.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	86
Şekil Ek A.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	86
Şekil Ek A.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	87
Şekil Ek A.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	87
Şekil Ek A.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	88
Şekil Ek A.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	88
Şekil Ek A.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (25) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	89
Şekil Ek A.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (26) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	89
Şekil Ek A.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	90
Şekil Ek A.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	90
Şekil Ek A.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (31) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	91
Şekil Ek A.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (32) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	91
Şekil Ek B.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil Ek B.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	93
Şekil Ek B.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	94
Şekil Ek B.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	94
Şekil Ek B.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	95

Şekil Ek B.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	95
Şekil Ek B.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil Ek B.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	96
Şekil Ek B.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	97
Şekil Ek B.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	97
Şekil Ek B.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	98
Şekil Ek B.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	98
Şekil Ek B.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	99
Şekil Ek B.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	99
Şekil Ek B.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	100
Şekil Ek B.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	100
Şekil Ek B.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	101
Şekil Ek B.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	101
Şekil Ek B.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (25) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	102
Şekil Ek B.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (26) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	102
Şekil Ek B.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	103
Şekil Ek B.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	103
Şekil Ek B.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (31) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆)	104
Şekil Ek B.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (32) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	104

Şekil Ek C.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait IR Spektrumu	106
Şekil Ek C.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	106
Şekil Ek C.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	106
Şekil Ek C.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	107
Şekil Ek C.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait IR Spektrumu	107
Şekil Ek C.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait IR Spektrumu	107
Şekil Ek C.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	108
Şekil Ek C.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait IR Spektrumu	108
Şekil Ek C.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait IR Spektrumu	108
Şekil Ek C.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait IR Spektrumu	109
Şekil Ek C.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait IR Spektrumu	109
Şekil Ek C.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	109
Şekil Ek C.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	110
Şekil Ek C.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait IR Spektrumu	110
Şekil Ek C.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	110
Şekil Ek C.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait IR Spektrumu	111
Şekil Ek C.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (25) bileşiğine ait IR Spektrumu	112

Şekil Ek C.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (26) bileşiğine ait IR Spektrumu	112
Şekil Ek C.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait IR Spektrumu	112
Şekil Ek C.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	113
Şekil Ek C.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (31) bileşiğine ait IR Spektrumu	113
Şekil Ek C.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (32) bileşiğine ait IR Spektrumu.....	113
Şekil Ek D.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	115
Şekil Ek D.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait kütle spektrumu	115
Şekil Ek D.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait kütle spektrumu	116
Şekil Ek D.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	116
Şekil Ek D.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	117
Şekil Ek D.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	117
Şekil Ek D.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait kütle spektrumu	118
Şekil Ek D.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	118
Şekil Ek D.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	119
Şekil Ek D.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	119
Şekil Ek D.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	120
Şekil Ek D.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait kütle spektrumu	120
Şekil Ek D.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait kütle spektrumu	121
Şekil Ek D.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	121

Sayfa

Şekil Ek D.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait kütle spektrumu	122
Şekil Ek D.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	122
Şekil Ek D.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	123
Şekil Ek D.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	123
Şekil Ek D.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (25) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	124
Şekil Ek D.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (26) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	124
Şekil Ek D.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	125
Şekil Ek D.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait kütle spektrumu	125
Şekil Ek D.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (31) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	126
Şekil Ek D.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1- <i>b</i>][1,3,4]tiyadiazol (32) bileşiğine ait kütle spektrumu	126

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Raporunun İstatistiklerine göre kanser tiplerinin neden olduğu ölümler	5
Çizelge 2.2. Amerikan Milli Kanser Enstitüsü tarafından belirlenen kansere neden olan faktörler	5
Çizelge 2.3. Gundurao Kolavi ve arkadaşları tarafından yapılan antitüberküloz etki sergileyen maddeler	7
Çizelge 2.4. Gundurao Kolavi ve arkadaşları tarafından yapılan antitüberküloz etki sergileyen maddeler	8
Çizelge 2.5. Formüller Çizelgesi.....	49
Çizelge 4.1. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri	76
Çizelge 4.2. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri	77
Çizelge 4.3. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

S	: Synthesis phase (Sentez fazı)
G	: GAP : (Boşluk)
M	: Mitosis: (Mitoz)
TB	: Tuberculosis (Tüberküloz)
HİV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüs)
MİC	: Minimum İnhibitory Concentration (Minimum inhibisyon konsantrasyonu)
TCR	: T-Cell Receptor (T hücre reseptörü)
PD-1	: Programmed cell death protein 1
PD-L1	: Programmed death-ligand 1
TGF	: Trans Growth Factor (Dönüştürücü büyüme faktörü)
MHC	:Major Histocompatibility Complex (Majör histokompatibilite kompleksi)
T-lenfosit	: Timus Lenfositleri
CD279	: Cluster of Differentiation 279
İg	: immunoglobulin (immünoglobulin)
Asn	:Asparagine (Asparajin)
Leu	: Leucine (Lösin)
İle	: Isoleucine (İzolösin)
Glu	: Glutamic acid (Glutamik asit)
Tyr	: Tyrosine (Tirozin)
Gly	: Glycine (Glisin)
Arg	: Arginine (Arjinin)
Met	: Methionine (Metiyonin)
Ala	: Alanine (Alanin)

Thr	: Threonine (Treonin)
His	: Histidine(Histidin)
Gln	: Glutamine (Glutamin)
TRAP	: Telomeretik Repeat Amplification Protocol
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
MTOC	: Microtubule-Organizing Center (Mikrotübül Organize edici Merkez)
GTP	: Guanosine triphosphate (Guanozin trifosfat)
GDP	: Guanosine diphosphate (Guanozin difosfat)
MAP	: Microtubule-Associated Protein
CDK	: Cyclin-dependent kinase (siklin bağımlı kinazlar)
Op18	: Oncoprotein 18 (onkoprotein 18)
ALK5	: Activin Receptor-Like Kinase 5
EMT	: Epithelilal Mesenchymal Transition (Epitelyal Mezankimal Geçiş)
LOH	: Loss of heterozygosity (Heterozigotluk kaybı)
Bcl2	: B-cell lymphoma 2 (B Hücreli Lenfomalar)
BAX	: Bcl-2-associated X protein (Bcl-2 ilişkili X proteini)
P15	:Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor B (Sikline bağımlı kinaz 4 inhibitörü B)
FDA	: Food Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
NSLC	: Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri)
P-glikoprotein	: Permeability glycoprotein
DFG	: Protein kinazların Asp-Phe-Gly ile zengin kısmı böyle işaretlenir
APE	: The activation loop of an ePK kinase (Protein kinaz aktivasyon döngüsü)
NMR	: Nuclear Magnetic Resonance (Nükleer Manyetik Rezonans)
IR	: Infrared (Kızıl Ötesi)
MS	: Mass Spectrometry (Kütle Spektrometrisi)
°C	: Santigrat
g	: Gram
ml	: Mililitre
cm	: Santimetre
ppm	: Milyonda bir

OH	: Hidroksil
O	: Oksijen
N	: Azot
H	: Hidrojen
S	: Kükürt
R	: Sübstitüent
C	: Karbon
Ar	: Aromatik halka
EtOH	: Etil alkol
H ₂ O	: Su
P ₂ O ₅	: Fosfor pentoksit
H ₂ S	: Hidrojen sülfür
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
CH ₃ OH	: Metil alkol
NaOH	: Sodyum hidroksit
Na ₂ CO ₃	: Sodyum Karbonat
TFA	: Trifloroasetik asit
DMF	: Dimetil formamit
POCl ₃	: Fosforil klorür
ClCH ₂ COOH	: Kloroasetik asit
ClCH ₂ COCl	: Kloroasetil klorür
RCOCl	: Aril klorür
Me	: Metil
DMSO	: Dimetil sülfoksit
KBr	: Potasyum bromür
CF ₃ COOH	: Trifloroasetik asit

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Sentezlemeyi planladığımız imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri ve onların türevleri ilk defa 1950 yıllarında bulunmuştur. O dönemden günümüze kadar bu maddenin birçok yeni türevleri bulunmuştur. Bu bileşiklerin bilimsel araştırmaya konu olmasında temel üç büyük etken vardır.

Birinci neden anti kanserojen etkisinin olmasıdır. Uluslararası Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, kanser dünyada insan ölümlerine neden olan ikinci en yaygın hastalıktır. 2015 yılında 8,8 milyon insan bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Dünya üzerinde neredeyse 6 insandan birinin ölüm nedenidir [1].

İkinci neden bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antikanvulsant etkisidir. Bilindiği gibi mikrop ve bakteriler belirli zaman kesiminden sonra piyasada olan antibiyotiklere dirençli türler oluştururlar. Bu durum piyasada olan tüm antibiyotikleri etkisiz hale getirir ki, bunun sonucu olarak yeni türevlerinin bulunmasını kaçılmaz hale gelmektedir. Bu mikroorganizma ve bakterilerin ilaçlara karşı direnç kazanmaları salgın hastalıkların dünyaya yayılmasına neden olabilir. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2 milyon insana bakteriyel enfeksiyonların bulaşması sonucunda 23.000 insan hayatını kaybettiği bildirilmektedir [2].

Üçüncü neden ise; bu bileşiklerin anti tüberküloz ve anti-layşmanyaz aktivitesinin olmasıdır.

Bu nedenlerden dolayı imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol bileşikleri ve onun türevleri tıbbi önem taşımaktadır. Tezde bu bileşiklerin önemini daha iyi anlatabilmek için kanser ve onun oluşma nedenleri ve farklı türlü bulaşıcı hastalıklara karşı bu bileşiklerin aktiviteleri daha detaylı anlatılmıştır. Kanser ve anti bakteriyel

özelliğini daha detaylı anlatabilmek için bu tezde hücre yapısı ve bazı proteinler hakkında da bilgi verilmiştir. Bu sentezlediğimiz maddenin etki mekanizmasını özellikle kansere karşı etkinliğini kısmen de olsa teorik olarak vermemize yardım edecektir.



BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL BİRLEŞİKLERİNİN ETKİLİ OLDUĞU HASTALIKLAR

2.1.1. Kanser

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz olarak bölündüğü ve yakın dokuları işgal ettiği hastalıklar için verilmiş genel bir terimdir [3].

İnsan vücudu trilyonlarca hücrenin birleşmesinden oluştuğundan kanser insan vücudunun istenilen yerinde oluşabilir. Normal olarak insanda hücreler bölünür, büyür ve ölürlür. Genel de yaşlı ve hasar görmüş hücreler ölürlür. Fakat kanser hücrelerinde ise bu süreç bozulur ve anormal hücreler ölmezler. İhtiyaç duyulmasa bile bu hücreler bölünürler. Bu ekstra hücreler aralıksız bölünerek tümörü oluştururlar. Tümörlerin çoğu solid tümörlerdir. Lösemiler gibi kan kanserleri genellikle solid tümör oluşturmazlar. Tümörler özelliklerine göre iyi ve kötü huylu olurlar. İyi huylu tümörler (benign) insan organizmasında yayılmazlar genelde belli bölgede olurlar. Kötü huylu tümörler malignanat tümörlerdir, bunlar kan veya lenf sistemi ile vücudumuzda yayılırlar. Kanser genetik hastalıktır ve buna neden olan genetik değişiklikler ebeveynlerimizden miras alınabilir veya yaşamımız boyunca etrafın farklı fiziki ve kimyevi etkilerinden dolayı ortaya çıkabilir [3].

Kanser tedavisinde birkaç yaygın metot kullanılmaktadır. Bunların en yaygın olanları şunlardır [4].

Radyoterapi, kanser hücrelerini özel ışınlama usulü ile ortadan kaldırmaya dayanır.

Kemoterapi özel kimyasallarla kanserojen hücreleri S hücre fazında durdurarak bu tür hücrelerin türemesinin önlenmesi veya hücreleri apoptoza (programlanmış hücre ölümü) uğratmaktır. Hormonal tedavi, bu usulde adından da anlaşıldığı gibi hormonlar kullanılarak kanser hücrelerinin türemesini önlerler.

Cerrahi müdahale, bu usul kanser dokusunun diğer dokulara baskı yaptığında veya fiziksel engellere, sorunlara neden olduklarında kullanılır.

İmmünoterapi, bağışıklık sistemini tetikleyerek kanser hücrelerini aradan kaldırmaya dayanan tedavi usulüdür.

2.1.1.1. Kansere Dair Dünya Sağlık Örgütünün İstatistik Raporları

Kanser, 2012 yılında yaklaşık 14 milyon yeni vaka ile dünya çapında insan ölümüne neden olan önde gelen hastalıklardan biridir. Kanser vaka sayılarının önümüzdeki 20 yıl içerisinde %70 artacağı düşünülmektedir. Kanserden ölümlerin yaklaşık % 70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmektedir. Tütün kullanımı kanser için en önemli risk faktörüdür ve kanser ölümlerinin yaklaşık % 22'sinden sorumludur. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki kanser vakalarının % 25'inden hepatit ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi kanser kaynaklı enfeksiyonlar sorumludur.

Kanserin ekonomik etkisi önemli ve gün geçtikçe artmaktadır. 2010 yılında kanserin toplam yıllık ekonomik maliyetinin yaklaşık 1,16 trilyon US \$ olduğu tahmin ediliyor.

Kanserin birçok tipinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kanser tiplerinin neden olduğu ölümlerin istatistiki bilgileri olayı daha detaylı anlamamıza yardım etmektedir [1]. Bu çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Raporunun İstatistiklerine göre kanser tiplerinin neden olduğu ölümler

Kanserin Türü	Ölenlerin Sayı
Akciğer	169
Karaciğer	788.000
Kolorektal	774.000
Karın	754.000
Göğüs	571.000

Amerikan Milli Kanser Enstitüsü tarafında belirlenen kansere neden olan faktörler çizelge.2.2’de şöyle gruplandırılmıştır [1];

Çizelge 2.2. Amerikan Milli Kanser Enstitüsü tarafında belirlenen kansere neden olan faktörler

Kansere Neden Olan Etkenler
Tütün
Yaş
Alkol
Kansere Neden Olan Maddeler
Kronik iltihap
Diyet
Hormonlar
İmmunosupresyon
Bulaşıcı Ajanlar
Şişmanlık
Radyasyon
Güneş ışığı

2.1.2. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis, Mycobacteriaceae ailesine ait olan patojen bakteri türüdür. Bu hastalığa neden olan patojen bakterileri ilk defa 1882 yılında Alman bilim adamı Heinric Herman Robert Koch tarafından bulunmuştur. Tüberküloza dair keşiflerinden dolayı 1905 yılında Nobel Tıp ödülünü kazanmıştır. O döneme kadar bilim adamları ve diğer insanlar tarafından bu hastalığın nedenleri bilinmiyordu. Bu hastalık bir zamanlar dünyanın en korkunç hastalıklarından biri olmuş ve yüz binlerle

insanın ölümüne neden olmuştur. M.Ö. 4000 kadar insan iskeletlerinden bu bakteriler bulunmuştur. Araştırmacılar milattan 3200-4000 yıl önceye ait Mısır mumyalarında bu bakterilerin bulgularına rastlamışlardır [5].

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarına göre tüberkülozun ne kadar ciddi bir hastalık olduğunu gösterebiliriz.

Tüberküloz (TB) dünyada 10 yaygın ölüme neden olan vakalardan biridir. Bu hastalıktan ölenlerin % 95 oranı orta ve düşük gelirli ülkelerin vatandaşlarıdır. 2016 yılında, tüberküloz hastalığına yakalanan 10,4 milyon insandan 1,7 milyonu bu hastalık sebebi ile yaşamlarını kaybetmiştir. 2016 yılında bir milyon çocuğa tüberküloz bulaştığı ve onlardan 250,000'nin öldüğü tahmin edilmektedir. 2016 yılında HIV bulaşmış hastaların % 40'nın ölüm nedeni tüberkülozdur. AIDS hastalarının önde gelen ölüm nedenlerinden biri tüberkülozdur. Tüberkülozun erken tanı ve tedavisi 2000-2016'ya kadar 53 milyon insanı kurtarıldığı tahmin edilmektedir.

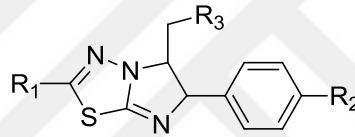
İlaçlara karşı direncin artması toplumsal sağlığı tehdit etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü rifampisine (antibüberküloz madde) karşı dirençli 600.000 vaka olduğunu düşünmektedir. Küresel olarak tüberküloz hastalığı yılda yaklaşık % 2 oranında azalmaktadır. 2020' ye kadar hedeflenen rakama ulaşabilmek için bu azalma hızı artmalıdır. Bu oranın ortalama % 4-5 civarında olması düşünülmektedir [6].

Mycobacterium tuberculosis hafif eğri 1-10 mikron uzunluğunda, 0,2-0,6 mikron genişliğe sahiptir. Bu bakteriler prokaryotlar sınıfına dâhildirler. *Mycobacterium tuberculosis* ışık ve elektron mikroskobu ile görüntülemek mümkündür [7].

Mycobacterium tuberculosis insanlara % 90-95 oranında solunum yolları ile bulaşır. Bu hastalığa yakalanmış insanların konuşması, öksürmesi, hapşırması sırasında etrafa tükürük yoluyla yayılırlar. Bu hastalık özellikle hayvanlardan beslenme yolu ile insanlara geçebilir. Bu nedenle süt ürünlerine de dikkat edilmelidir [8].

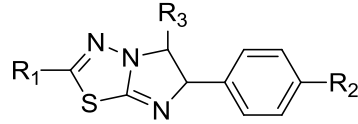
Antibiyotiklerin kontrolsüz tüketimi ve çevre faktörlerin de etkisi ile bir çok mikrobiyal patojen canlılar gibi mikobakteri patojenleride geçen zaman zarfında

direnç kazanır bu ise ciddi sorunlara neden olabilir. Bir zamanlar büyük insan popülasyonlarını tehdit ettiği gibi kontrol altına alınmazsa bu bakterilerin yeni mutajen türleri ciddi sorunlara neden olabilir. İmidazol[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol birleşiminin bazı yeni türevlerinin anti tüberküloz etkilerinin olması bu kimyasal birleşikleri bilimsel araştırmalar için daha da cazip hale getiriyor. Gundurao Kolavi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada antitüberküloz aktivite sergileyen maddeler sentezlenmiştir [9]. Sentezlenmiş bu maddelerin antitüberküloz etkisini ölçebilmek için referans madde olarak rifampisin kullanılmıştır. Çizelge 2.3. ve çizelge 2.4’ de bu maddelerin listesi gösterilmiştir. Bu deney sonucu antitüberküloz etki sergileyen maddeler bu çizelgede kalın siyah harflerle kaydedilmiştir. Karşılaştırma zamanı her iki birleşimin MIC (Minimal İnhibitory Concencration) değerleri kıyaslanmıştır.



Çizelge 2.3. Gundurao Kolavi ve arkadaşları tarafından yapılan antitüberküloz etki sergileyen maddeler

Birleşik	R1	R2	R3	MIC (lg/mL)
3a	Cyclohexyl	H	4-Morpholinyl	>6.25
3b	Cyclohexyl	Br	4-Morpholinyl	>6.25(4)
3c	2-Furyl	H	4-Morpholinyl	>6.25
3d	2-Furyl	Br	4-Morpholinyl	>6.25
3e	2-Thienyl	H	4-Morpholinyl	>6.25
3f	2-Thienyl	Br	4-Morpholinyl	>6.25
4a	Cyclohexyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
4b	Cyclohexyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25
4c	2-Furyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
4d	2-Furyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25
4e	2-Thienyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
4f	2-Thienyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25
5a	Cyclohexyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
5b	Cyclohexyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25
5c	2-Furyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
5d	2-Furyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25
5e	2-Thienyl	H	1-Piperidinyl	>6.25
5f	2-Thienyl	Br	1-Piperidinyl	>6.25



Çizelge 2.4. Gundurao Kolavi ve arkadaşları tarafından yapılan antitüberküloz etki sergileyen maddeler.

Birleşik	R1	R2	R3	MIC (lg/mL)
2a	Cyclohexyl	H	H	>6.25
2b	Cyclohexyl	Br	H	>6.25
2c	2-Furyl	H	H	>6.25(9)
2d	2-Furyl	Br	H	>6.25
2e	2-Thienyl	H	H	>6.25
2f	2-Thienyl	Br	H	>6.25
6a	Cyclohexyl	H	CHO	>6.25
6f	Cyclohexyl	Br	CHO	>6.25
6c	2-Furyl	H	CHO	>6.25
6d	2-Furyl	Br	CHO	>6.25
6e	2-Thienyl	H	CHO	>6.25(36)
6f	2-Thienyl	Br	CHO	>6.25(30)
7a	Cyclohexyl	H	CH2OH	>6.25 (100)

İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol birleşiklerinin türevleri antimikrobiyal, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri de gözetlenmiştir. Bu sentezlenen imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. 1984 yılında Mazonni ve araştırma ekibi 2,6-diaril-imidazo[2,1-*b*][1, 3,4]tiyadiazol (5 nolu bileşik)'ün *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*) bakteri suşlarına ve *Candida albicans* (*C. albicans*) ve *Candida tropicalis* gibi fungallara olan aktivitesini araştırmışlar. Bilimsel araştırma zamanı bu birleşenin bakteri suşlarına karşı MİC miktarı 100 lg/mL seçilmiştir. Fungal suşlarına karşı olan aktivitesini tayin etmek için bu maddeden 3.12– 25 lg/mL arası madde alınmıştır. Yapılan deney sonucu bu maddenin antimikrobiyal ve antifungal aktivitesinin zayıf olduğu tespit edilmiştir [10].

2.1.3. Layışmaniyazis

Leishmaniasis, bu parazitlerle enfekte olmuş dişi kum sinekleri tarafından insanlara bulaşmaktadır. Bu hastalık tropikal bölgelerde en geniş yayılım gösteren altı önemli hastalıktan biridir. Bu hastalık sıtma hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Türkiye’de Aydın, Hatay, Şanlıurfa ,ve Kahramanmaraş gibi illerde bu hastalık en yaygın hastalıklar içinde yer almaktadır [11].

Kum sineğinin kan emmesi sırasında bu parazitler insanlara bulaşır. İnsan vücudunda inkübasyon süreci üç haftadan iki yıla kadar değişmektedir. Bu hastalığın klinik bulgularında ateş, anemi, kilo kaybı ve diğer bulgular gözlenmektedir. İlaçların kontrolsüz kullanımı sırasında bu leishmania parazitlerine karşı direnç kazanabilmektedirler [12].

Bu yüzden bu parazitlere karşı yeni kimyasalların üretilmesinde yarar vardır. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin antileishmaniasis etkisinin olması nedeni ile sentezlediğimiz bu birleşiklerin biyolojik aktivitesinin bu yönü ile olası dirençli parazit türlerine karşı uygun ilaçların tasarlanması için önem taşımaktadır.

2.2. İMİDAZOLE[2,1-*b*][1,3,4]TİADİAZOLLERİN HÜCRE İÇERİSİNDEKİ ETKİLEDİĞİ RESEPTÖRLER

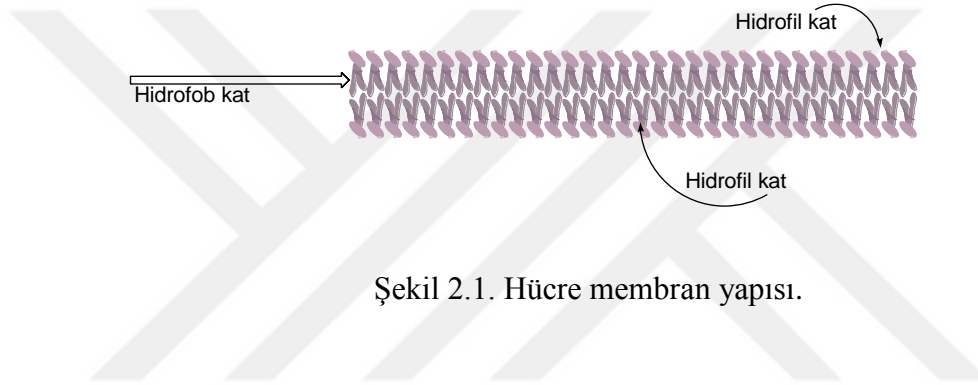
2.2.1. Hücre

İnsan vücudu diğer canlılarda olduğu gibi organlar sisteminden oluşmaktadır. Organlar sistemi organlardan, onlar da bir veya farklı dokulardan oluşur. Dokular ise hücrelerden oluşmaktadır. Hücre, canlının (virüsler hariç) temel yapı taşıdır. Vücudumuzda oluşan tüm hastalıkları daha iyi anlayabilmek için hücrenin temel fonksiyonlarını bilmemizde ve onun yapısını daha iyi anlamamızda fayda vardır. Nitekim kanserin oluşumu hücresel düzeyde ortaya çıkmaktadır. Kanserinin neden oluştuğunu daha detaylı anlayabilmek ve ona karşı mücadele edebilmek için hücre hakkında bilgileri burada anlatamaya çalışacağız.

İnsan hücresi temel olarak hücre membranı, sitoplazma ve çekirdek olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.

2.2.2. Hücre Zarı

Hücre zarı iki fosfolipit kattan oluşur. Bu katı oluşturan fosfolipitlerin hücre içine ve dışına bakan kısımları hidrofil diğer kısımları ise hidrofobtur. Hidrofil kısımlar polar, hidrofob olanlarsa apolardır. Hücre zarında kendine has proteinler de vardır ki, bunlara zar proteinleri denilmektedir.



Şekil 2.1. Hücre membran yapısı.

2.2.2.1. Zar Proteinleri

Plazma zarlarının % 50'si yağ, % 50'si protein içermektedir. Glikolipid ve glikoproteinlerdeki karbonhidrat bileşeni zar kitlesinin yaklaşık % 5-10'unu oluşturur. Hücre membranını oluşturan proteinler iki çeşittir.

1. İntegral proteinler
2. Periferel proteinler

İntegral proteinler; hücre içi membranın içlerine girerler ve bunlar da kendi içinde üç türde olur.

1a Bu türler hücre membranının bir tarafından girip diğer tarafına doğru uzanır.

1b Bu gruba ait olanlarsa membranın içinden bir kaç defa geçer.

1c Sonuncu gruba ait olanlarsa hücre zarını oluşturan tabakalar arasında alfa heliks yapı oluşturarak yeniden sitozole geri dönen yapılardır.

Periferal proteinler ise; fosfolipid tabakasının polar kısmı ile veya integral membran proteinleri ile bağ yaparlar.

2.2.3. Hücre Membranları Üzerindeki Reseptörler

Hücre zarı üzerinde reseptörler vardır. Bu reseptörler bir çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Örneğin; bu reseptörlerin yardımıyla hücreler vücuda giren bakterileri, virüsleri ve diğer patojen substratları kendi hücrelerinden ayırt edebilme yeteneğine sahiptirler. Bu sayede çok hücreli canlılar kendilerini savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Örneğin; herhangi bir bakteri tüm bariyerleri aşarak kana veya organizmanın sıvısına geçerse, organizma bu reseptörler yardımıyla onun kendi dokusundan olmadığını hemen anlar. Bu mekanizmalar bizim bağışıklık sistemimizin nasıl çalıştığını, bizim yaşamımız boyunca nasıl hastalıklara karşı direnç kazandığımızı açıklamaktadır. İnsanlar hayatları boyunca bir defa bu tip bulaşıcı hastalıklara yakalandıktan sonra bir daha bu hastalığa yakalanmamasının nedeni de budur. Başka bir örnekte grip virüslerine yakalanıp bu hastalığı atlatarak bağışıklık kazanmamıza rağmen her yıl bu virüsün vücudumuza bulaşıp bizi tekrar hasta etmesinin nedeni bu sistemde saklıdır. Şekil 2.2'de hücre reseptör türleri gösterilmiştir.

İmidazol ve onun türevlerinin antikanserojen etkisi ile birlikte onun antimikrobiyal etkisinin de var olması ve biyolojik etkilerinin ayrıca dünyamızın bir zamanlar korkulu rüyası olan tüberküloza karşı etkili olması belli ölçüde bağışıklık sistemine dair bilgilerimizin olmasını gerektirir.

Kısacası bağışıklık sistemi bizi dışarıdan gelecek mikroplara, bakterilere, virüslere karşı savunurken hücre zarı üzerinde olan özel proteinler yardımıyla patojen ve patojen olmayan hücreleri birbirinden ayırt eder ve patojen hücreler bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından etkisizleştirilir. Bağışık sistemi hücreleri aynı zamanda hücresel döngüsünü tamamlamış veya farklı nedenler yüzünden artık

fonksiyonlarını devam ettiremeyen hücreleri de elimine eder. Yaşlanma veya herhangi bir fiziksel, kimyasal etki sonucu bu hasarlı hücreler çevrelerine toksik maddeler saçarak; böylece genç hücreler ve organizmalar için tehdit oluşturduklarından devreye bağışıklık hücreleri girerler. Bağışıklık hücreleri zarların yüzeyindeki reseptörlerin yardımı ile hücrelere yaklaşır ve iki hücre arasında bilgi alış-verişi sağlanır. Bu zaman hasta ve hasarlı hücrenin yüzeyindeki reseptörler de değişime uğradığından bağışıklık hücreleri onları tespit ederek onları elimine ederler. Bu prosedür genelde bu şekilde olmaktadır. Fakat bilimsel araştırmalar sonucu bilim insanları şu soruyu kendilerine sordular. Neden kanser hücrelerini bağışıklık hücreleri tanımazlar? Şimdi bu konuya reseptörler üzerinden açıklayabiliriz.

Tez konumuzda adı geçen birkaç önemli reseptörden bahsedeceğiz. Bunlar TCR, PD-1 ve önemlisi TGF beta reseptörleridir. Özellikle imidazol[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol birleşiklerinin etki ettiği ve antikanserojen etkiye neden olan reseptör TGF beta I reseptörüdür.



Şekil 2.2. Hücre yüzeyi reseptörleri [13].

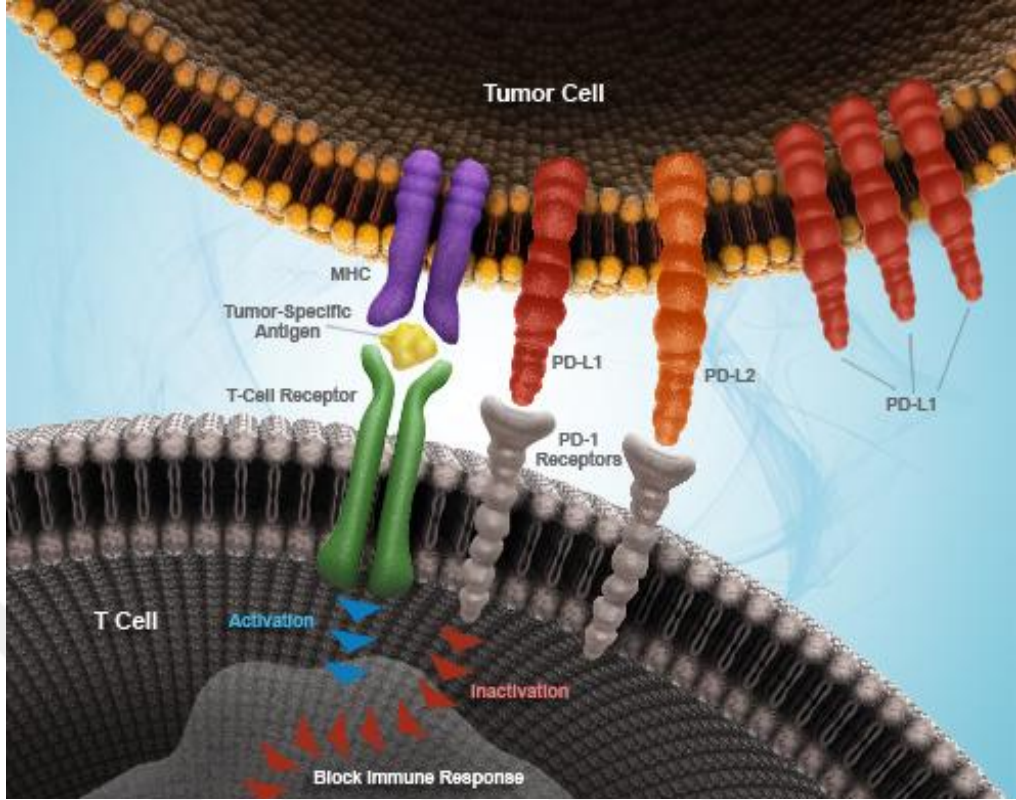
2.2.3.1. TCR Reseptörleri

T hücre Reseptörleri (TCR), bağışıklık sisteminin temel hücrelerinden biri olan T lenfositlerin yüzeyinde bulunurlar. Bu reseptörler etkileşimde oldukları hücrenin yüzeyinde bulunan majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri tarafından sunulan spesifik peptitlerin tanımlamasını sağlarlar. TCR reseptörünün açıklaması İngilizcede T cell receptor demektir. Türkçe karşılığı T lenfosit reseptörü anlamına gelmektedir. T lenfositleri adaptif immüitenin temel araçlarıdır. TCR, MHC molekülleri tarafından sunulan spesifik lineer peptidlerin tanınması yoluyla T hücresi aktivasyonunu kontrol ederler [14].

2.2.3.2. MHC Reseptörleri

MHC Reseptörleri (Major Histocompatibility Complex Molecules) molekülleri hücre yüzeyinde yerleşen özel moleküllerdir. Bu moleküller TCR ile etkileşime girerek onların aktivasyonuna neden olurlar. MHC moleküllerinin keşfi 1940'lara dayanır [15].

Her bir hücrede temel tüm fonksiyonlar proteinler vasıtasıyla yapılmaktadır. Proteinler büyük moleküler yapılara sahip bileşiklerdir. Onlar da kendilerince peptitlerden oluşmaktadır. Bu peptitler hücre yüzeyindeki reseptörlerde yerleşen MHC reseptöründe yer almaktadır. Böylece T lenfositler kendi TCR reseptörleri ile normal hücrelerdeki MHC reseptörüne bağlandığı zaman oradaki proteinlerin organizmada sentezlenen proteinlerle aynı olduğunu fark ettiği anda T lenfositler kendi hücrelerine atak yapmazlar. Fakat buradaki peptit organizmada üretilen protein peptitlerine uymuyorsa o zaman T lenfositler karşı atağa geçerek bu hücreleri elimine ederler. Kanser hücresinde oluşan mutasyon sonucu ortaya çıkan proteinler de bu mutasyondan etkilenir. Böylece hücrenin yüzeyindeki MHC reseptöründeki peptitler de mutajen peptitlere dönüşürler. T lenfositler TCR reseptörleri ile kanserojen hücrenin yüzeyindeki MHC reseptörleri ile etkileşime geçerken oradaki proteinlere has peptitlerin mutajen olduğunu tanımlar fakat onlara atak yapamazlar. Bunun nedeni kanser hücresinin yüzeyine yerleşen PD-L1 reseptörünün T lenfositleri inaktif etmesidir.



Şekil 2.3 T lenfositlerinin inaktivitesi [16].

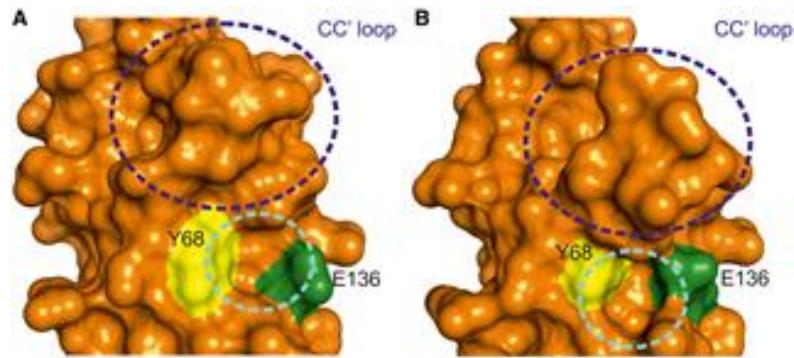
2.2.3.3. PD-1 Reseptörleri

Programmed Death Cell Protein- Türkçe karşılığı programlanmış hücre ölümüdür. Bu reseptör PD-1 veya CD279 olarak kodlanır. PD-1 proteinlerinin iki ligandı vardır. Bunlar PD-L1 ve PD-L2' dir. Bu proteinler bu ligandlara bağlandığı zaman T hücreleri inaktif faza geçer. Bunlar birinci tip transmembran glukoproteinlerden oluşan birleşmelerdir. Bu glukoproteinler 3 kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısım ekstraselular domain'dir, yani hücre sitoplazmasının dışındaki kısmıdır. İkincisi transmembran kısmıdır ve sonucusu ise intraselüler kısmıdır ki, bu da hücrenin sitoplazması içerisinde yer almaktadır. PD-1 reseptörleri membrana yakın kısımda iki tirozin bazlı immünoresptörlerden oluşmaktadır.

PD-1 inhibitörlerinin sergiledikleri etkilerden dolayı bu reseptörlerin ekstraselüler domainleri bilim insanları tarafından daha yeni yeni araştırılabilmiştir. PD-1 reseptörünün değişken beta sandviç topolojisine sahip olduğu düşünülmektedir. PD-1 İgV (İmmunoglobülin V)'lere has özellikle PD-L1'lerin N terminal kısımları ile

etkileşime girerler. PD-1 ve PD-L1 kendi aralarında birebir oranında kompleks oluşturur. PD-L1 ve PD-1 hem hidrofobik hem de polar etkileşimler içermektedir. Etkileşim her iki tarafın da katkısı ile PD-1'in ön tabakasındaki apolar kalıntılardan oluşan merkezi hidrofobik çekirdeğin etrafında ortaya çıkar.

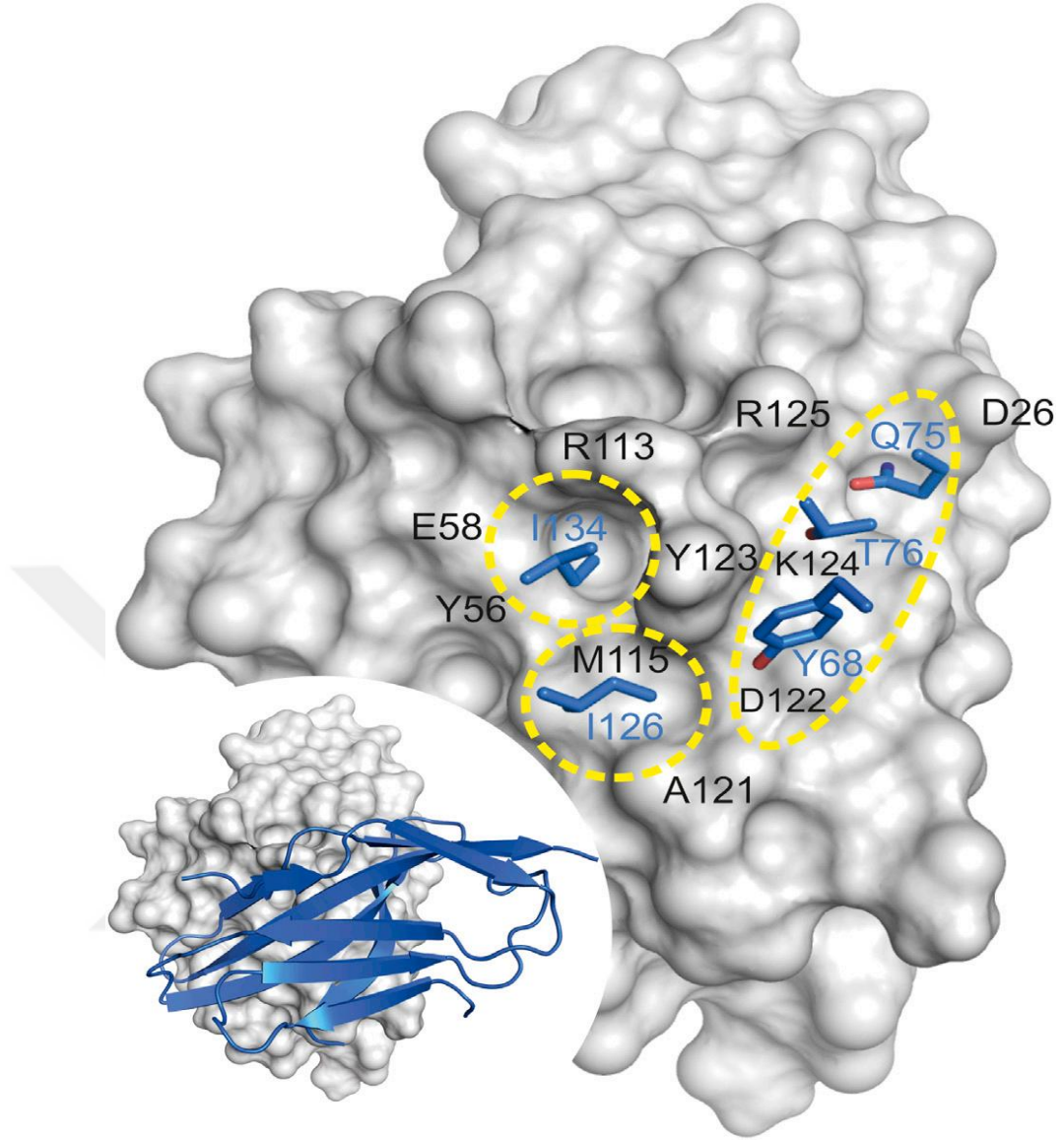
İnsan hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-1 reseptörlerinin PD-L1 ile temas eden ve onunla direkt olarak etkileşime geçen aktif bölgelerine sıcak noktalar denilmektedir. PD-1 sıcak noktaları çoğunlukla hidrofobiktir. Bu hidrofobik noktalar Asn 66, Leu128, İle134 ve Glu136'dan oluşmaktadır. Bu segmentin en belirgin özelliği Gly124'teki hidrofobik yarıktır. Burada oluşan ara yüz veya interfeys, PD-1 yarığının ve PD-L1'in hidrofobik yüzü ile birbirlerini tamamlamalarına dayanır. Bu birleşmenin sonucunu bir cep gibi veya açılıp kapanan bir kapı gibi düşünebiliriz. Oluğun bir tarafına aromatik halkası ile Tyr68 diğer tarafına ise Glu136 yerleşir. Kısacası bu iki tarafın birleşmesi sonucu ortaya çıkan yarık, aromatik bir halkayı sabitlemek için mükemmel bir noktadır. Bu iki proteinin etkileşimi sırasında PD-L1 ait LTyr123, PD-1 ait Gly124 tarafından oluşturulan yarığa derinlemesine girer. Bilim insanları bu bilgilere dayanarak küçük ve bu etkileşimlere uygun biçimde tasarlanan moleküller üzerine araştırmalar yapmaktadırlar. Örneğin, LTyr123 (buradaki L PD-L deki L'i temsil eder) kalıntılarını taklit eden tirozin türevleridir. PD-1/PD-L1 kompleksindeki Gly124 cebi prensibine uygun yeni moleküllerin tasarlanması bu işte çok yararlı olabilir [17].



Şekil 2.4. PD-1 ve PD-L1 etkileşim yüzeyleri [17].

Şekil 2.4.' te A ve B şekilleri insan hücrenin PD-L1 ve PD-1 reseptörlerinin birbirleri ile bağlanma yüzeyleridir. A, PD-1 reseptörünün PD-L1 ile bağlanmadan önceki şeklini ifade etmektedir. B ise; PD-L1 ve PD-1 bağlanarak kompleks oluşturduktan sonraki halleridir. CC' döngüsü mavi daire ile işaretlenmiştir. Siano rengindeki ikinci daire ise; PD-L1 reseptöründeki Tyr123'e uyumlu boşluktur. Bu PD-1 reseptöründe yerleşen Gly124 tarafından oluşturulan yarıktır. Tyr68 ve Glu136 sırasıyla sarı ve yeşil renkle işaretlenmiştir.

PD-1 ve PD-L1 etkileşimleri sırasında PD-L1 üzerinde üç sıcak temas noktası belirlenmiştir. Birincisi hidrofobik karakterli klasik bir ceptir. Bu cep, LTyr56, LGlu58, LArg113, LMet115 ve LTyr123'in yan zincirlerinden oluşur ve altı üyeli bir aromatik halkayı barındırmak için mükemmel boyut ve özelliklere sahiptir. İkinci sıcak nokta ise İle126'nın da içerisinde yerleştiği ve LMet115, LAla121 ve LTyr123'ten oluşmaktadır. Üçüncü sıcak nokta, Tyr68, Gln75 ve Thr76'yı barındıran genişletilmiş bir oluktur [17]. Şekil 2.5'te bu üç sıcak nokta gösterilmiştir.



Şekil 2.5. PD-1 ve PD-L1'in sıcak temas noktaları [17].

2.2.4. Çekirdek

Hücreler çekirdeğine göre prokaryotlar ve ökaryotlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Prokaryot hücreler çekirdeğe sahip olmayan hücrelerdir. Ökaryot hücrelerse çekirdeği olan hücrelerdir.

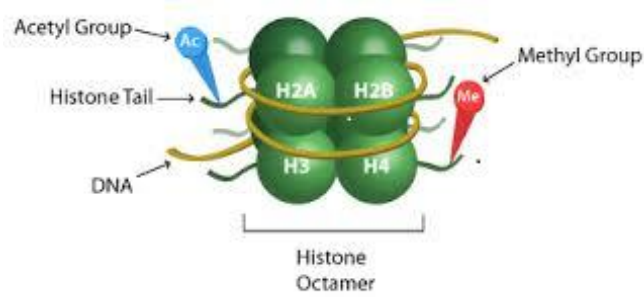
Çekirdek hücre merkezinde veya merkeze yakın bir yerlerde yerleşir. Çekirdek; çekirdekçığı ve kromozomları bünyesinde barındırır. Bu kromozomlarda ise hücrenin

yaşamı boyunca gereken proteinlerin sentezlenmesini sağlayan DNA zincirlerini barındırmaktadırlar.

Genelde insan hücreleri bir adet çekirdeğe sahip olur, fakat istisnai durumlarda söz konusudur. Örneğin hepatositler (karaciğer hücreleri) bazen ikişer çekirdek taşımaktadırlar. Her bir çekirdekte bir adet çekirdekçik de bulunmaktadır. Çekirdeğin zarı vardır ve bu zar çekirdeği sitoplazmadan ayırır. Nükleer zar iki kat fosfolipitten oluşur. Bunlar arasındaki boşluk peri nükleer boşluk olarak adlandırılır. Nükleer zarın dış tabakasında ribozomlar yerleşmektedir ki, bunlarda farklı proteinleri sentezlemektedirler.

2.2.5. Kromozomlar

DNA iki zincirden oluşan komplementerlik prensiplerine uyumlu bir double helikstir. DNA zincirleri histonlar etrafında bir devir yaparlar. Yani DNA zincirleri bu histonların etrafında dolaşırlar. Örneğin DNA zincirleri bir iplik gibi histonlar etrafında 1.67 gibi bir devir yaparak H1 birleştirici histonu ile birlikte nukleozomları oluşturmaktadır. Nukleozom içerisinden H2A, H2B, H3 ve H4 hücrede histonlarının her birisinden ikişer adet olmak üzere, bir oktamere oluşturacak şekilde bulunur. Bu Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



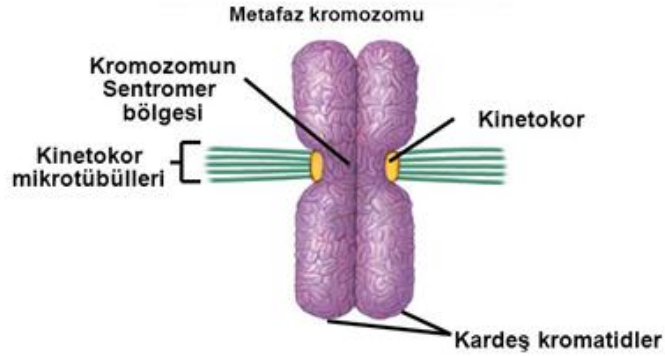
Şekil 2.6. DNA ve histonların etkileşimi [18].

Histon oktamere DNA zincirlerinin onların etrafında dönmesini sağlarlar. DNA molekülleri eksi yüke sahip olduklarından pozitif yüklü histonlar ve DNA arasında oluşan elektrostatik çekim gücü de bu döngünün oluşmasına katkıda bulunur.

Nukleozom histon oktameri, DNA molekülü ve linker histonundan oluşur. Ortaya çıkan bu nukleozomlar heliks formatında döngüler oluşturarak solenoit oluştururlar. Klasik solenoit modeli, uzun yıllar önce kabul edilmiş olup, bir heliks döngüsünde ardışıklık olarak altı nukleozom içerir [19]. Oluşmuş solenoid alfa heliks şeklinde yapı yaratarak daha üst düzeyde sarmal oluşturur. Böylece bu yapı da farklı döngüler oluşturarak protein molekülü ile kompleks bir birleşik meydana getirir. Bu birleşme sonucu DNA ve protein molekülünde oluşan kompleks Kromatin olarak adlandırılır [20]. Kromatin iplikçileri birleşerek ve yoğunlaşarak Kromozomları oluştururlar. Kromozomlar kinetakorlar sayesinde mikrotübüllere bağlanırlar. İki kardeş kromozom sentromerler sayesinde bir arada tutulur ve kromozomlar hücre bölünmesi zamanı mikrotübüllerin hareketi ile birbirinden ayrılır ve hücre kutuplarına doğru hareket eder. Bu şekil 2.7.'de gösterilmiştir.

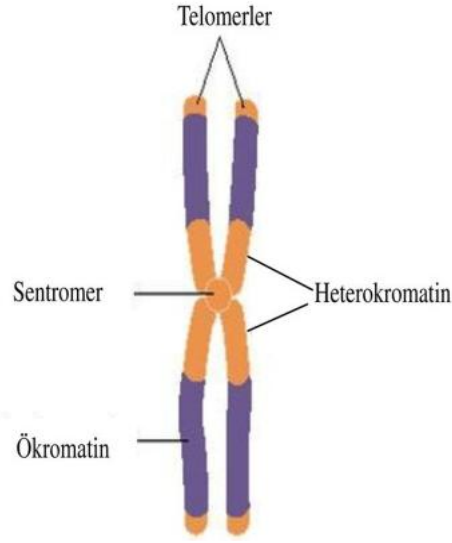
Kromozom yapısı

- Kinetakorlar protein yapıları olup hücre bölünmesi sırasında kromozomları hareket ettiren mikrotübüllerin bağlanma noktaları olarak görev yaparlar



Şekil 2.7. Kromozonun yapısı [21].

Her bir kromozom iki telomere, iki kinetokora ve bir sentromere sahiptir (Şekil 2.8). Kromozomların uç kısmında bulunan telomerler DNA'nın korunmasını sağlarlar. Telomerler kromozomların uç kısmında yerleşen ve onların birbirleri ile birleşmesine ve parçalanmasına karşı kromozomların kararlılığını sağlayan önemli yapı taşlarıdır.



Şekil 2.8. Kromozomlarda telomerlerin yeri [22].

2.2.6. Telomerler, Hayflick Limiti ve Kanser

1962 yılına kadar bilim dünyasında hakim olan bir doktrin vardı. Bu doktrinin temel prensibine bakılırsa istenilen herhangi bir hücre sonsuz sayıda bölünür ve artabilirdi. Fakat 1962 yılında Leonard Hayflick, yaptığı bilimsel araştırmalar sonucu bilim dünyasında hakim olan bu fikrin tam tersi olarak hücrelerin sonsuza kadar bölünebilir olması fikrinin hakikate uymadığını ispat etti. O, hücrelerin sınırlı sayıda replikasyon yapabileceğini keşfetti. Buna dayanarak hücrelerin bölünmeyi durdurduğu nokta Hayflick noktası olarak adlandırıldı. Somatik hücrelerin bölünebilme potansiyeli telomerlerin uzunluğuna bağlıdır [23]. Yani herhangi bir hücrenin kaç defa bölünebileceğinin göstergesi onun telomerlerinin uzunlukları ile doğrudan ilişkilidir.

Hayflick limitine erişmiş hücrelerin daha bölünememesi sonrası onların doğal ölümüne neden olmasının belirgin bir işaretidir. Fakat telomerlerin kısalması tam olarak bu olayı aydınlatmasa da bilim dünyasına belirli bir fikir vermiştir. Bu yüzden telomerler konusu kanserojen hücrelerde de dikkati üzerine çekmektedir. Zira kanserojen hücrelerin kontrolsüz bölünebilme yeteneğinin olması bu tür hücrelerin telomerler ile ilişkisinin olup olmamasını gözönüne getirmektedir. Bu teoriye göre telomerlerin kısalması hücrenin bölünmesinin önünü alır. Bu yüzden kanser

hücrelerinde telomerlerin kısaltılması tatbik edilirse kanserin bu yolla tedavi edilebileceği düşünülmektedir. Kromozomların uç kısmında yerleşen telomerlerin yeniden sentezlenmesini sağlayan telomeraz isimli bir enzim vardır.

Telomeraz (telomer terminal transferaz, telomer deoksinükleotidil transferaz), kromozomlar uçlardaki “TTAGGG” tekrarlarının sentezinden sorumlu olan ribonükleoprotein yapıda özel bir DNA polimerazdır [24]. Bunlara dayanarak diyebiliriz ki, telomerazlar telomerleri korumak gibi bir fonksiyonları üstlenmişlerdir. Böylece telomerazlar kromozomların uç kısmındaki telomerlerin kısaltmasını engelleyerek hücrenin bölünme sayısını artırmaktadır. Yani dolaylı olarak telomerazların inhibe edilmesi telomerlerin kısaltmasına neden olur ki, bu da hücre bölünmesinin önünü alır ve bu da antikanserojen ilaç tasarımı için çok önemlidir. 1994 yılında Kim ve onun araştırma grubu farklı dokularda bulunan telomerazlar ve onların aktivitelerinin kanserle ilişkisini detaylı şekilde incelemiştir. Bu inceleme sonrası yeni TRAP (Telomeretik Repeat Amplification Protocol) isimli yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem sayesinde 24 farklı kanser türü ile telomeraz arasında ilişki bulunmuştur. Bu inceleme sonucu çeşitli tip tümörlerin %85’inden fazlasında telomeraz aktivitesinin saptanması ile telomeraz ve kanser arasında bir ilişkinin varlığı bir kez daha tespit edilmiştir [25].

Nakatani ve arkadaşları normalde insanın beyin dokusunda telomeraz aktivitesine rastlanmamasına rağmen beyin tümörlü hastalarda telomeraz aktivitesini gözlemlemişlerdir. Bilimsel araştırmalar sonucu ortaya çıkan tabloda telomeraz aktivitesi pozitif olan hastaların durumu telomeraz aktivitesi negatif olan hastalarla kıyaslandığında daha kötü olduğu kaydedilmiştir [26].

2.2.7. Meme Kanseri ve Telomerazlar

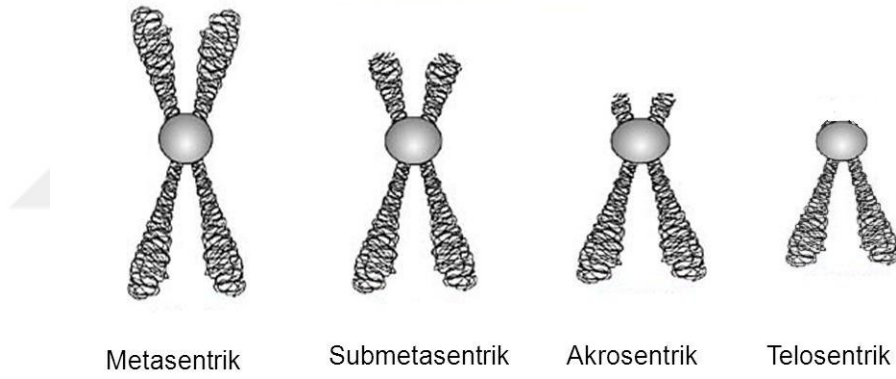
Meme kanseri, telomeraz aktivitesinin sergilendiği tümör tiplerinden biridir. İlginç olarak, meme kanseri hücreleri de dahil olmak üzere adenokarsinomanın hemen hemen % 100’ü telomeraz aktivitesi sergilemektedir ve bu telomeraz ile ilişkili terapi için iyi bir hedef sayılır. Bu nedenle, meme kanseri hücrelerinde telomeraz hedefine dayalı bazı moleküler mekanizmalar incelenebilmektedir [27].

2.2.8. Sentromerler

Sentromerler, kromozomlarda iki kardeş kromatidi bir arada tutan yapılardır. Sentromerlerin kromozomların üzerinde yerleşmesine göre kromozomları 4 ana gruba ayırabiliriz.

1. Metasentrik
2. Submetasentrik
3. Akrosentrik
4. Telosentrik

Şekil 2.9'da kromozomların sınıflandırılması gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Kromozomların sınıflandırılması [28].

Hücre bölünmesi zamanı kromozomların hareketliliğini sağlayan membransız organellerdir. Sinir ve kas gibi hücrelerde sentroyeller bulunmaz. Çekirdek ve Golgi komplekslerine çok yakın bir yerde yerleşirler. Sentroyeller her bir hücrede çift sayıda bulunmaktadır. Sentroyeller silindirik yapılardan oluşur ve temel fonksiyonları MTOC la birlikte mikrotübüllerin üretimini sağlamaktır.

2.2.9. Kinetokorlar

Omurgalıların kinetokorları kompleks bir yapıdadır. Onlar kromozomların ve mikrotübüllerini birleşmesini sağlayan yapılara sahiptirler ve dolayısıyla doğrudan kromozom ayırımına katkıda bulunurlar. Kinetokorlar hücre döngüsü tarafından

koordine edilen karmaşık yollar vasıtasıyla sentromerik kromatin üzerinde toplanırlar [29]. Kinetokorlar iç, orta, ve dış kısımdan oluşurlar. Mikrotübüllerle bağlanan ve kromozomların hareketine destek veren kesimin dış kısmıdır.

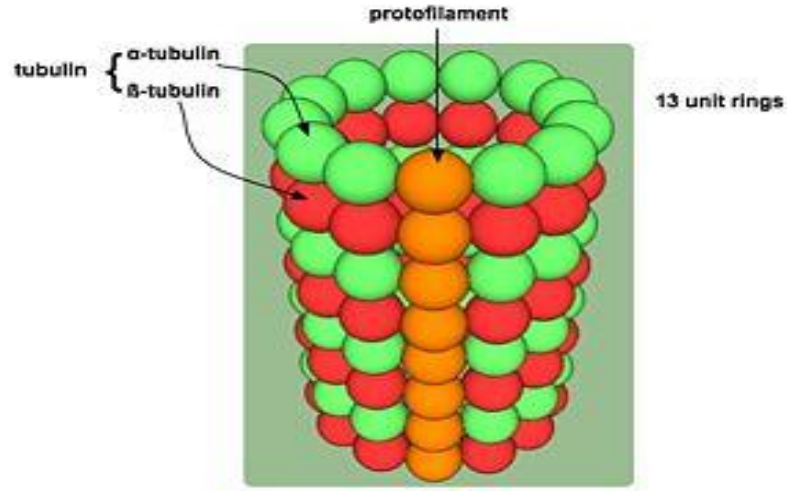
2.2.10. Mikrotübüller

Mikrotübüllerin hücrede 4 esas fonksiyonu vardır.

1. Hücre iskeletinin oluşmasını sağlayarak hücrenin yapısını belirlemek.
2. Hücredeki biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan maddelerin taşınmasını sağlamak.
3. Hücrenin hareketliliğini sağlamak, örneğin spermilerin kamçıları.
4. Hücre bölünmesini sağlamak.

Kromozomların sayısı hücre bölünmesi sırasında iki kat artar ve daha sonra kinetokorlarının yardımı ile mikrotübüllere bağlanarak hücrenin zıt kutuplarına doğru hareket ederler. Mikrotübüller içi boş protein tüplerinden oluşmaktadır. Bunlar hızlı bir şekilde hücrenin bir bölgesinde kaybolup diğer bölgesinde meydana çıkabilme özelliklerine sahiptirler. Bunlar yalnız kromozomları taşımaz aynı zamanda diğer organellerin taşınmasına yardım eder örneğin; veziküller hareketi de sağlarlar. Mikrotübüller, dimerlerden oluşurlar. Bunlar da kendince alfa ve beta tübülünlerin eşit miktarda birleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadırlar.

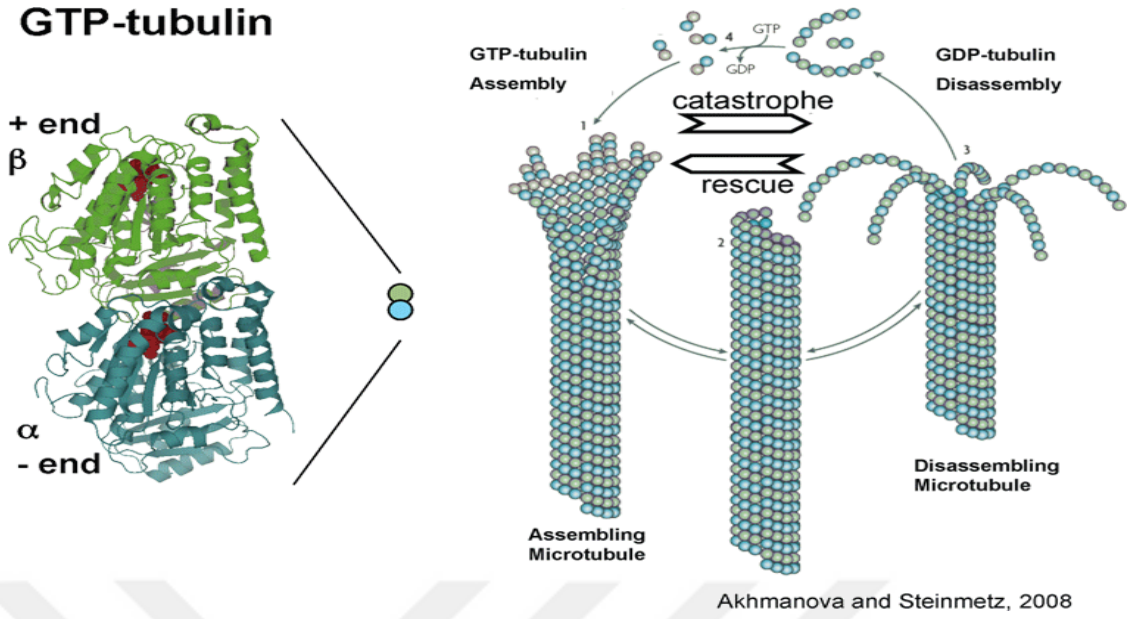
Mikrotübüller 13 protofilamentin çevre şeklinde birbiri ile birleşmesi sonucu ortaya çıkar. Bu birleşme sonucu protofilamentler merkezi oyuk boşluk olan bir mikro boru oluştururlar. Bu mikro boruyu oluşturan protofilamentler de alfa ve beta tübülünlerin birleşmesinden oluşan dimerlerden ortaya çıkmaktadır. Bir tübülün heterodimeri alfa ve beta tübülünin birleşmesinden ibarettir. Kısacası; mikrotübüllerinin temel yapı taşı alfa ve beta tübülünlerdir. Bu tübülünler birlikte heterodimer oluştururlar. Şekil 2.10'da mikrotübüllerin düzenlenmesi gösterilmektedir.



Şekil 2.10 Mikrotübüllerin düzenlenmesi [30].

Bu tübülünlerin her iki türü de GTP ile bağ yapar. Fakat alfa tübülünlerle bağ yapan GTP molekülleri hidrolize uğramazken beta tübülünlerle bağ yapan GTP molekülleri hidrolize uğrar. GTP, guanizin trifosfat molekülüdür ve GTP hidrolize uğrayarak GDP'ye dönüşür. GDP guanizin difosfat molekülüdür. Yani beta tübülündeki GTP guanizin 3 fosfat hidrolize uğrayarak kendi fosfat gruplarından birini kaybeder ve GDP guanizin iki fosfata çevrilir.

Beta tübülünlerdeki GTP hidroliz edildikten sonra mikrotübül halkasında tam olarak yerini alır. Fakat mikrotübüller genelde dinamik kararsızlıkta olduklarından aniden kısalabilir veya uzayabilirler. Mikrotübüllerin uzayabilmesi için onların uç kısımlarına devamlı yeni heterodimerlerin eklenmesi gerekir. Bu heterodimerlerin eklenebilmesi için belirli şartlar gerekmektedir. Birinci şart mikrotübüllerin uç kısmında bulunan beta tübülünlerdeki GTP lerin hidroliz hızı, heterodimer eklenme hızından düşük olması gerekir. Yani uçta bulunan beta tübülünlerdeki GTP hidrolize olmadan yeni GTP uçlu heterodimer eklenmesi gerekir. Mikrotübülün uç kısmındaki GTP li beta tübülünler GTP kapağı oluşturur. Eğer bir mikrotübülün uç kısmında GTP kapağı varsa bu mikrotübül uzama potansiyeline sahip mikrotübül haline gelir. Mikrotübüllerin uç kısmındaki beta tübülünlere bağlanan GTP moleküllerinin hidroliz hızı yeni heterodimerlerin eklenme hızından daha büyükse o zaman mikrotübüller depolimerizasyona uğrarlar. Yani mikrotübüller yapı bozulmasına uğrarlar [31]. Şekil 2.11'de bu süreç gösterilmiştir.



Şekil 2.11 Mikrotübül polimerizasyonu ve depolimerizasyonu [32].

Mikrotübüllerin kararlılığına katkıda bulunan birkaç farklı protein grubu mevcuttur. Bunlara tau proteini ve MAP (Microtubyl Affinity Proteins) proteinlerini örnek olarak gösterebiliriz. Tau'nun kütlesi MAP'lardan daha hafiftir. Genelde bu proteinler mikrotübüllerin gövdesini sararak onları daha kararlı yaparlar. Böylece mikrotübüllerin uzamasına yardımcı olurlar. MAP'lar fosforilasyona uğradıktan sonra inhibe olurlar ve fosforile edilmiş MAP'lar mikrotübüllerin kararlılığını sağlamazlar. MAP'lar CDK siklin bağımlı kinazlar ve MARK/Par-1 kinazlar vasıtasıyla fosforile olurlar. Siklin bağımlı kinazlar hücre döngüsü kontrolünde önemli bir göreve sahiplerdir. Bazı proteinler vardır ki, mikrotübüllerin uçlarına bağlanır ve böylece onları kararlı yaparlar veya kararlı olmalarına katkıda bulunurlar. Bu proteinlere TİP'ler de dahildir.

Proteinler mikrotübüllerin kararlılığını sağladığı gibi bunun tam tersi işlem de yapmaktadırlar. Örneğin; Op18 statimin adlı protein mikrotübüllerin bozulmasına neden olur. Bu protein beta tübülünlerdeki GTP'lerin GDP'ye hidrolizinin hızını artırarak mikrotübüllerin bozulmasına neden olur. Kinezin13 proteini de az önceki örnekte olduğu gibi beta tübülünleri GDP haline getirerek mikrotübüllerin parçalanmasına neden olur. Bu tür proteinlere son örnek olarak katanini gösterebiliriz. Katanin, kenetlenmiş mikrotübüllerini bölerek serbest bırakır [33].

2.2.11. TGF Beta Reseptörleri

Bu tezde, TGF beta reseptörlerine dair bahsetmemizin nedeni bu reseptörlerin İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri tarafından inhibe edilebilmesidir. Bu reseptörlerin inhibe edilmesi sonucu kanser hücrelerinin metastazı durdurulabilmektedir.

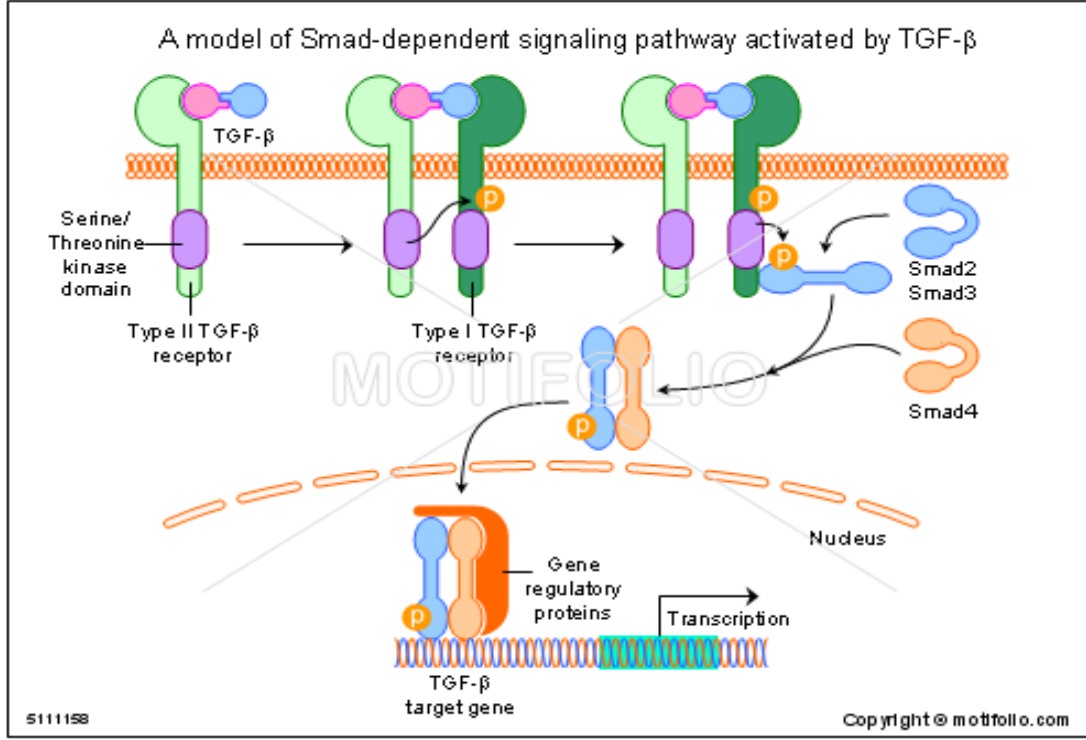
TGF (Trans Growth Factor) beta reseptörü sitokinler grubuna dahil olan süper aileye aittir. TGF beta süper ailesinin 30' dan fazla üyesi vardır. İnsanda bulunan TGF beta'nın üç farklı izomeri vardır. Bunlar TGF beta I, TGF beta II ve TGF beta III'tür. Dönüştürücü büyüme faktörleri (TGF), hücredeki birçok biyokimyasal süreci regüle eden sitokindir. Örneğin; hücre çoğalması, büyüme, anjiyogenez ve farklı hücre tiplerinin apoptozisi bu sitokinlerin yardımıyla oluşmaktadır. TGF beta birbirine zıt iki prosesi regüle etmektedir. TGF beta sinyalleşmeleri tümör baskılayıcı ve aynı zamanda tümör hücrelerinin metastazını tetiklemektedir. 2012 yılında Wendt ve onun araştırma ekibi bu olayı "TGF beta paradoksu" olarak adlandırmışlardır.

2.2.11.1. TGF Beta Reseptörünün Antikanserojen Aktivitesi

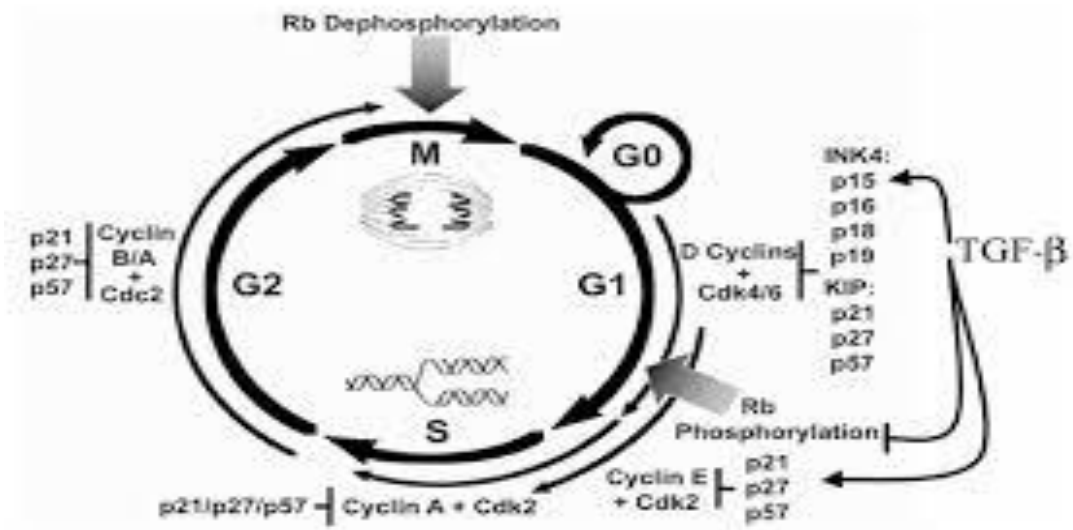
TGF reseptörü iki tip kısımdan oluşur. Bunlar; TGF beta I ve TGF beta II'dir. Bu reseptörlerin serin, treoninin aminoasitlerinin olduğu kısmında fosforlaşma reaksiyonu gerçekleşmektedir. TGF beta I reseptörünün 5, TGF beta II reseptörünün ise 7 farklı çeşidi vardır. Ayrıca aktivin reseptör benzeri kinazlar ALK'ler olarak da adlandırılırlar. Örneğin; İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin inhibe ettiği TGFβRI (TGF beta I) reseptörü ALK5 gibi de isimlendirilebilirler.

İlk fosforlaşma TGF beta II reseptöründe oluşur. Daha sonra TGF beta I, TGF beta II yardımıyla fosforlaşır. Bundan sonra TGF beta I ile temas eden smad2/smad3 fosforile eder. Fosforile olmuş smad2/smad3 smad4 ile kompleks yapı oluşturarak çekirdek içerisine dahil olur. Daha sonra oluşan bu kompleks çekirdek içerisinde p15 proteinini kodlayan bölgeyi aktive eder. (Bkz. Şekil 2.12). Bu protein hücre siklusunda önemli rol alan bağımlı CDK4'e bağlanarak hücrenin G1 fazından S fazına geçişini durdurur [33].

Böylece hücre DNA'sında hata varsa ve giderilebilecek durumdaysa hücre tarafından DNA hasarı onarılır. Eğer bu hasar daha ciddi bir DNA bozulmasıysa hücre doğal olarak apoptoza uğrar ve böylece kanser önlenmiş olur.



Şekil 2.12. TGF beta reseptörünün yolağı [34].



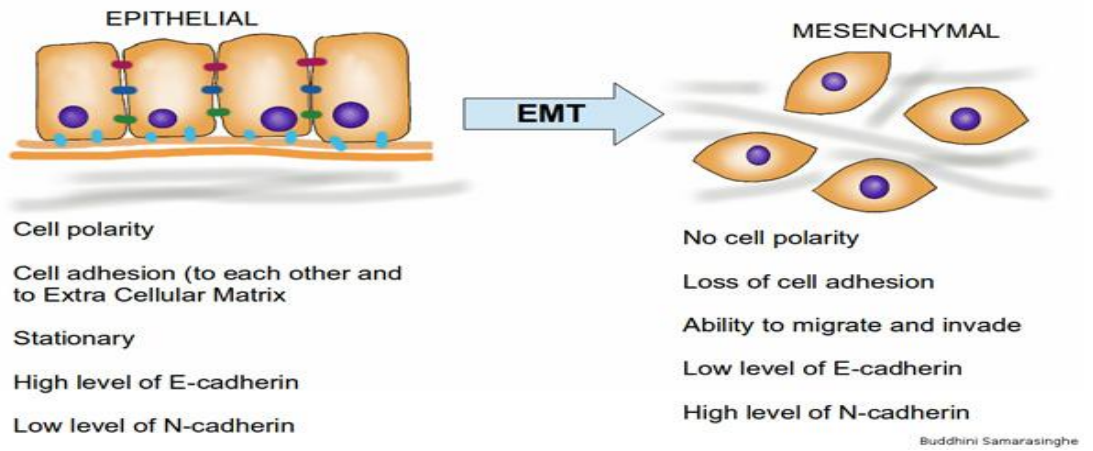
Şekil 2.13. TGF beta reseptörünün hücre siklüsünü regüle etmesi [35].

2.2.11.2. TGF Beta Reseptörünün Metastazı Desteklemesi

Bu süreci anlamamız için Epitelyal Mezankimal Geçiş (EMT – Epithelial Mesenchymal Transition) hakkında bilgi vermemiz gerekmektedir.

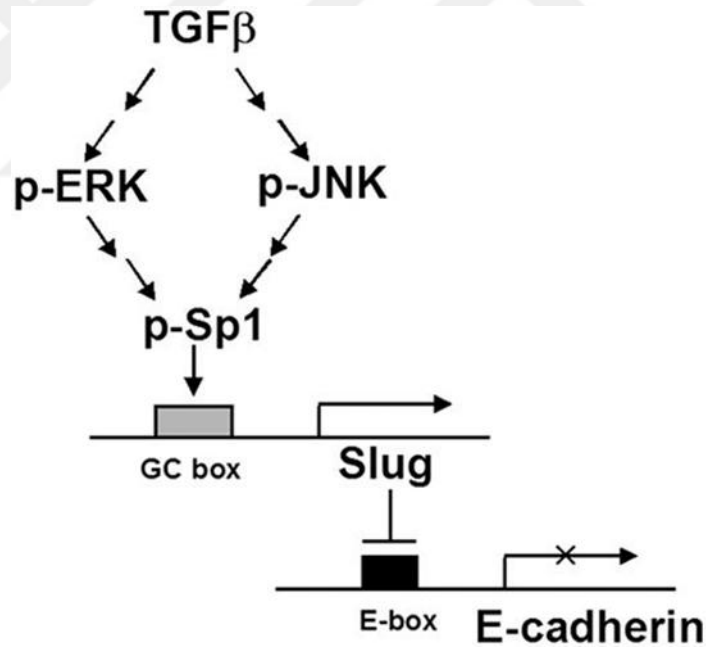
Epitelyal Mezankimal Geçiş, Epitelyal hücrenin kendine has ve özgü özelliklerini kaybederek mezankimal hücrelere ait özellikleri kazanması sürecidir.

Epitelyal ve mezankimal hücreler çeşitli yönlerine göre birbirlerinden ayrılmaktadırlar. Bunların her birine has farklı tür fenotipik özellikleri vardır. Epitelyal hücreler E-katerin ve İntegral proteinleri sayesinde bir birilerine bağlanarak bir grup koloni oluştururlar. Çok az hareketlidirler sadece kısmi yer değiştirme sergilese de sonuçta epitelyal katı terk etmezler ve orada kalırlar. Mezankimal hücreler koloni oluşturmazlar. Komşu mezankimal hücreler birbirleri ile bağ yapmazlar. Mezankimal hücreler oldukça hareketlidirler. Bu hücreler bir yerden başka yere göç edebilirler. Bilimsel araştırmalar sonucu birçok hücre dışı aktivatörün EMT'yi tetikleyebildiğini gözlemlenmiştir. Bu süreç Şekil 2.14'te gösterilmektedir. Bunlardan biri de TGF beta reseptörleridir. Bu transkripsiyonların merkezinde E-katerin molekülü bulunmaktadır. E-katerin düzeyinin azalması veya hiç sentezlenememesi epitelyal hücrelerin mezankimal hücrelere çevrilmesine ve hızlı şekilde vücudun diğer noktalarına yayılmasına neden olur [36].



Şekil 2.14. Epitelyal hücrelerin mezankimal hücrelere dönüşme süreci [37].

TGF reseptörünün tümör suppressor özelliğinin kaybolmasının iki nedeni vardır. Birinci neden TGF sinyal yolağında oluşan mutasyon, ikinci neden ise; LOH (Loss Of Heterozigoty)'tur. Örneğin; TGFBR II'nin aktivitesinin kaybedildiği mutasyonla alakalıdır. Buna alternatif olarak pankreatik karsinomların %50'sinde 18. kromozomunda LOH gözlemlenmiştir [38]. Böylece TGF reseptörlerinde oluşan mutasyon ve LOH sonucu TGF beta reseptörleri tümör baskılayıcı özelliğini kaybeder ve bunun sonucunda tam tersi tümörle hücrelerin metastazını sağlamış olur. TGF beta reseptörleri yine aynı mekanizma üzerinden yani SMAD proteinlerinin fosforilasyonu üzerinden SMAD kompleksi oluşturur. Fakat bu defa oluşan kompleks DNA'nın farklı bölgesini aktive eder. Bu bölge E-katerin proteinin ekspresyonunu inhibe eder. E-katerin ekspresyonunun durması epitelyal hücrelerin mezankimal hücrelere çevrilmesine neden olur. Böylece kolaylıkla vücudun farklı bölgelerine yayılırlar [39]. Bu süreç Şekil 2.15'te belirtilmiştir.



Şekil 2.15. TGF beta reseptörünün E-Katerin sentezini durdurma süreci [40].

2.3. HÜCRE SIKLÜSÜ

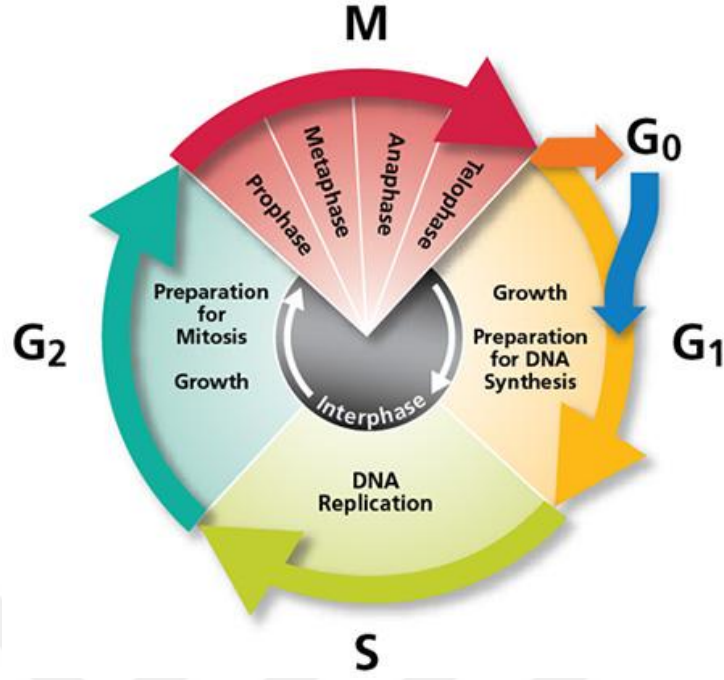
Hücre, canlı organizmaların (hücresiz yapılar virüsler hariç) temel yapı taşı olduğu için hücrenin yaşam döngüsü bilim insanları tarafından dikkatle incelenmiştir. Hücreler genelde ortaya çıkar, büyür, bölünür ve ölürlür. Bazı hücreler vardır ki, hiç

bir zaman bölünmezler. Örneğin; sinir hücreleri bölünmezler. İki hücre bölünmesi arasında kalan zaman kesimine hücre döngüsü denilmektedir. Hücre döngüsünü kabaca iki evrede ayırt edebiliriz. Bu iki evre interfaz ve mitoz evreleridir.

İnterfaz evresi G1, S ve G2 fazı olmakla birlikte 3 faza ayrılır. Bazı hücreler hiçbir zaman bölünmediklerinden dolayı G1 fazından hemen G0 fazına geçerler. Buna sinir hücrelerini örnek olarak örneklendirebiliriz. Bu faza geçen hücreler yalnızca büyürler ve hiçbir zaman bölünmezler. Hücre tüm yaşamı boyunca bu fazda bulunur ve hiçbir zaman diğer fazlardaki değişimlere uğramaz. Kısacası bölünme meydana gelmez ve belirli bir dönem sonra hücre ölüm yaşarlar. Buna apoptozis denilir. Kanser hücreleri G0 fazına girmezler. Onlar belirgin bir şekilde bu faza girmeden hücrenin bu dönemini hızlı bir şekilde atlatırlar. Buradaki G işareti İngilizce “gap” kelimesinden gelir. Türkçe anlamı ise; “boşluk” demektir. S işareti ise; İngilizce “synthesis” kelimesinden gelir. Türkçe’de “sentez” demektir. Bu fazda DNA sentezlenir. Yani DNA replikasyonu bu fazda gerçekleştiği için bu faza S fazı denilir. Hücre siklusü süreci Şekil 2.16’da gösterilmiştir.

Hücre bölünmesinin yerine getirildiği faz ise; mitoz fazı olarak adlandırılır. Mitoz fazı kendiliğinden dört temel faza bölünür. Bu fazlar; Profaz, Metafaz, Anafaz ve Telo faz’dır. Profazda sentroller oluşur ve bunlar hücrenin iki zıt kutuplarına doğru hareket ederler.

Sentrollerin bu göçü tamamlandıktan sonra hücre zarı parçalanır. Bu proses aynı şekilde çekirdekçikte de gerçekleşmektedir. Metafazda kromozomlar kinetokor olarak adlandırılan bölgesiyle birlikte sentromerlerle bağ yaparlar. Kromozomlar sentromerlere mikrotübüllerlerin yardımıyla bağlanırlar. Anafaz döneminde kromozomu oluşturan kardeş veya ikiz kromatitler birbirinden ayrılır. Telo faz, mitozun son evresidir. Bu evrede hücreleri birbirinden ayıran hücre plağı da sentezlenir.



Şekil 2.16. Hücre siklüsü [41].

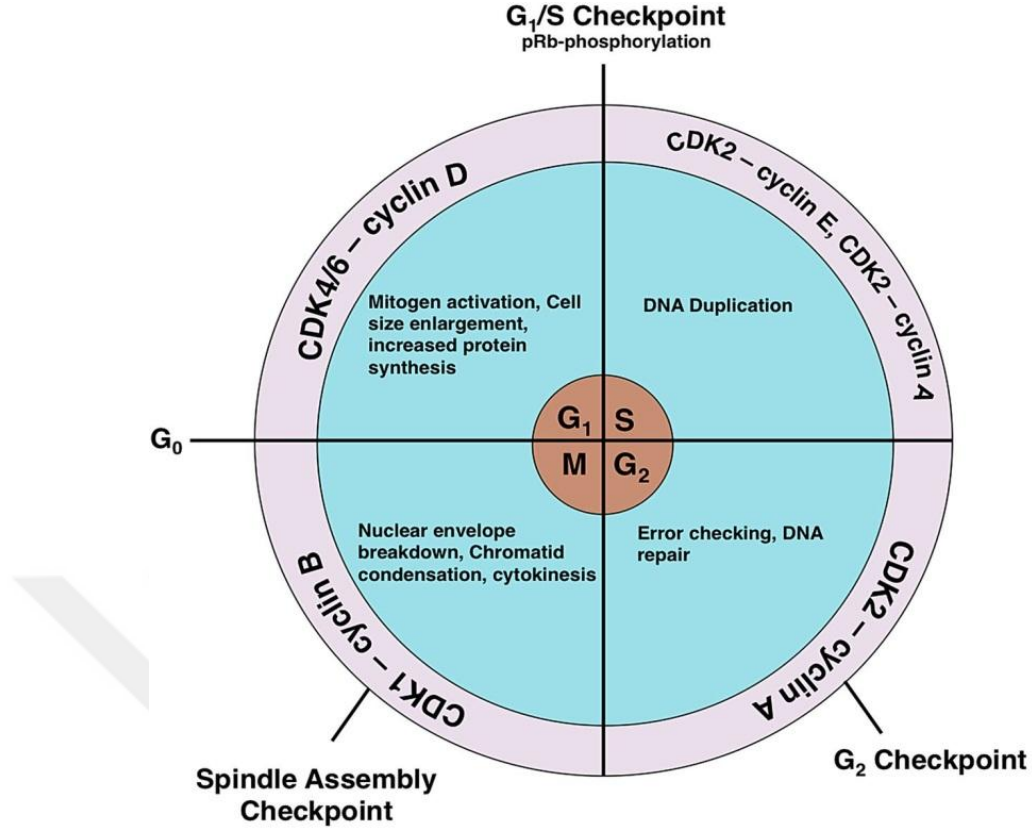
2.3.1. Hücre Siklüsünü Sağlayan Protein Kompleksleri

Hücre bölünmesi zamanı hücrenin bu fazları geçmesini sağlayan proteinlere siklinler denir. Hücre siklüsü 3 temel proteinin yardımıyla gerçekleşmektedir. Bunlar siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK cyclin dependent kinases) ve siklin bağımlı kinazların inhibitörleridir. Siklin bağımlı kinazlar serbest halde inaktiftirler. Fakat siklinlerle etkileşime geçerek siklin ve siklin bağımlı kompleks oluştururlar. Bu kompleksler hücre döngüsünde çok etkin rol alır. Bu zamana kadar memelilerde 20 farklı siklin bağımlı kinaz ve buna eşdeğer sayıda siklin bulunmuştur. CDK1, CDK2, CDK4 ve CDK6 siklin A, B, D, E siklinlerle birleşerek kompleksler oluşturmaktadırlar. Oluşan bu komplekslerin her biri hücre döngüsünün farklı aşamalarını kontrol etmektedirler. Siklin ve siklin bağımlı kinazların bazılarının hücre döngüsünde hangi aşamaları kontrol ettiklerini gösterebiliriz. Örneğin; CDK3 ve siklin C, G1 fazını kontrol etmektedir. G1 ve S fazları arasındaki geçidin kontrolünü CDK2 ve siklin C yapmaktadır. G2 ve M (mitoz) fazları arasındaki geçidin kontrolünü CDK10 ve M siklin yapmaktadır. Buradan da görüldüğü gibi hücre döngüsünde siklinler ve siklin bağımlı kinazlar hücre evrelerinin birbirini tamamlamasını sağlamaktadırlar. Bu protein komplekslerinde oluşan hasarların

kansere neden olabileceği ön görülmüştür. Bazı siklin ve siklin kinazların fazla sentezlenmesi belirgin kanserlerin haber vericisi olabilir. Örneğin; siklin A'nın fazlalığı tiroid kanseri veya hepatosellüler kanser (karaciğer kanseri) belirtisidir. Siklin B'nin fazla ekspresyonu ise; meme ve tiroid kanserinin belirtisidir. CDK5 prostat kanseri CDK 4 ise; akciğer kanserinin haber vericisi olabilir [42].

2.4. HÜCRE SIKLUSÜNÜN KONTROL NOKTALARI

Hücre döngüsü boyunca birkaç önemli nokta vardır. Bu noktalara hücre döngüsü kontrolü veya kontrol noktaları denilir. Bunlar G1/S, G2/M ve M kontrol noktalarıdır. G1/S kontrol noktasında hücre kendi DNA'sını ve kendi hacmini denetler. Eğer DNA'da herhangi bir hasar yoksa hücre bu kontrol noktasından geçer ve sıradaki faza uygun biçimde fonksiyonunu devam ettirir. Şekil 2.17'de hücre döngüsü ve onu etkileyen siklinler gösterilmiştir. Hücrenin DNA'sı hasar görmüşse hasar onarılmaya kadar bu noktada bekletilir. Sonraki denetleme noktası G2/M noktasıdır. Burada da aynı prosedürler uygulanır. Sonucu ve en önemli denetleme noktası M kontrol noktasıdır. Bu denetleme noktasında hücre bölünmesi için gerekli olan işlemlerin yapıp yapılmadığı denetlenir. Hücre her bir noktada denetlenerek diğer aşamalara geçerken eğer bu prosesi denetleyen genlerde mutasyon varsa hücrenin DNA'sı hiçbir noktada durmaz ve sonuçta DNA'daki hasarlar onarılamaz. Böylece bu hücrede oluşan hatalar artar ve belirli bir aşamadan sonra bu hatalı yazılımlar toplanarak kansere neden olabilir. Hataların veya fazlası ile oluşan hasarların giderilmemesi sonucu oluşan bu DNA kontrolsüz bölünen kanser hücrelerinin temel nedeni olabilir. Kontrol noktalarında DNA hasarları onarılamayacak durumdaysa yani bu hasarlar çok ciddiye hücre kendini savunabilmek için apoptoza girebilir. Bu hücrenin kontrollü ölüm mekanizmasıdır. Apoptozis, Bcl2 ve BAX gibi proteinlerin sayesinde durdurulabilir ve aktif hale getirilebilir [43].



Şekil 2.17. Hücre siklusünün kontrol noktaları [44].

Bizim için en önemli kontrol noktası G1 fazından S fazına geçit noktasıdır ki bu noktadaki geçitin kontrolü TGF beta reseptörleri tarafından sentezi stimüle edilen P15 proteini ile sağlanmaktadır. Bildiğimiz gibi TGF beta reseptörleri vasıtası ile üretilen P15 proteini CDK proteinlerine bağlanarak onların sitoplazmadaki konsantrasyonunu hızlı bir şekilde azaltır. Bu da G1 fazından S fazına geçidi durdurur ve dolayısıyla DNA denetimini sağlamış olur.

2.4. ANTİ KANSEROJEN İLAÇLAR

Bu tezde, anti kanserojen ilaçların üç grubu hakkında bilgi vereceğiz. Birinci gruba T lenfositlerin yüzeyinde bulunan PD-1 reseptörlerini bloke eden ilaçlar, ikinci gruba Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan ve PD-1 reseptörlerine bağlanan ve onların inaktif olmasına neden olan PD-L1'leri bloke eden ilaçlar, Mikrotübülleri stabilize ve destabilize ederek Mitoz sürecini engelleyen ilaçları örnek olarak gösterebiliriz.

2.4.1. PD-1 Reseptörlerini İnhibe Eden İlaçlar

Kanserin tedavisi için geliştirilen ilaçlardan bir grubu da PD-1 inhibasyonuna dayalı immünoterapetik ilaçlardır. Burada PD-1 reseptörlerini bloke ederek T hücrelerinin inaktive olması önlenir ve böylece bağışıklık sistemi kansere karşı aktif hale getirilir. Bu ilaçlara örnek olarak Nivolumab ve Pembrolizumab'ı gösterebiliriz.

2.4.1.1. Nivolumab

Nivolumab'ın reklamı veya ticari adı Opdivo®'dır. Nivolumab'ın etki mekanizması PD-1 ve PD-L1'in birbiri ile etkileşimini bloke ederek T hücrelerinin inaktif faza geçmesini önler ve bağışıklık hücrelerinin kanserojen hücrelere atak yapmasını sağlar. Daha net olarak bu moleküller T hücrelerinin yüzeyinde yerleşen PD-1 reseptörlerine bağlanarak onun kanser hücresinin PD-L1 reseptörü ile bağlanmasını önler. Bu nedenle bu molekül PD-1 inhibitörler grubuna aittir.

22 Aralık 2014'te, FDA (Food Drug Administration-Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi), rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastaların tedavisi için Nivolumab'un (OPDIVO; Bristol-Myers Squibb) kullanımına onay vermiştir.

10 Kasım 2016 tarihinde, FDA, hastalığın ilerlemesiyle birlikte baş ve boyunda (SCCHN) tekrarlanan veya metastatik skuamöz hücreli karsinomlu hastaların tedavisi için Nivolumab'u (OPDIVO Enjeksiyonu, Bristol-Myers Squibb Şirketi) onaylanmıştır [45].

2.4.1.2. Pembrolizumab

Bu molekül de anti PD-1 aktivitesine sahiptir. Bu molekülün de etki mekanizması Nivolumab molekülü ile aynıdır. Yani bu molekül de PD-1 reseptörlerine bağlanarak kanser hücrelerinin PD-L1'ler sayesinde T hücrelerini inaktive etmesinin önünü alır ve böylece kanser hücreleri T hücrelerinin hedefi haline gelir ve bağışıklık sistemi tarafından aradan kaldırılırlar.

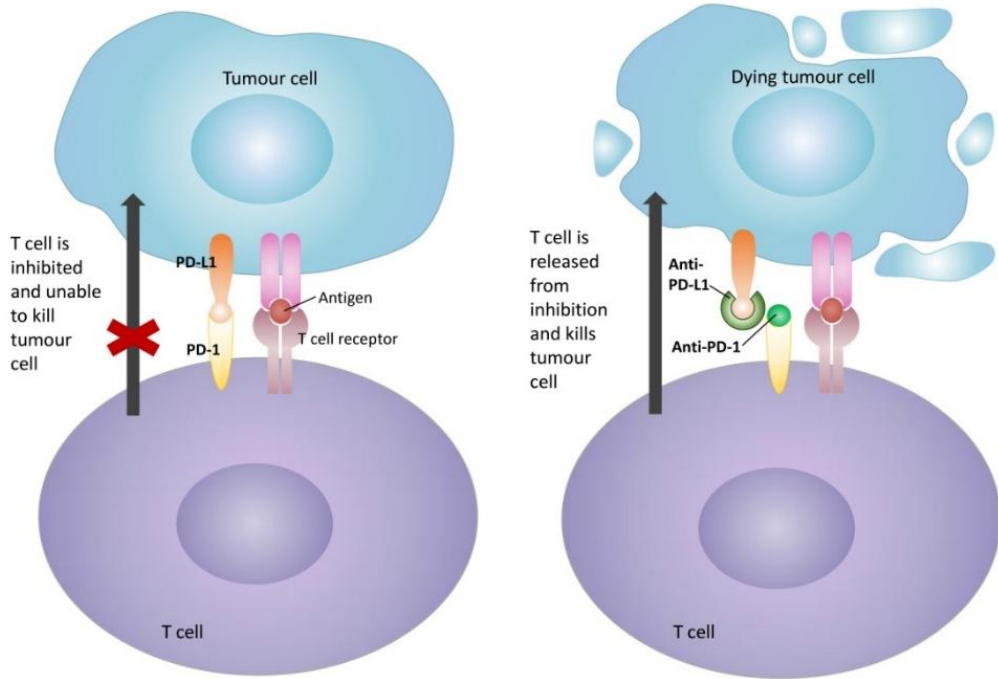
10 Mayıs 2017'de, daha önce tedavi edilmemiş metastatik skuamöz olmayan hastaların tedavisi için pemetrexed ve karboplatin ile kombinasyon halinde Pembrolizumab (KEYTRUDA®, Merck and Co., Inc.) kullanılmasına onay vermiştir [45].

2.4.2. PD-L1 İnhibe Edene Moleküller

2.4.2.1. Atezolizumab

Bilimsel araştırmalar sonucu kanser hücrelerinin yüzeyinde oluşan PD-L1 reseptörlerini de bloke eden moleküller tasarlanmıştır. Bu moleküller bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime geçmez tam tersi kanser hücrelerinin yüzeyindeki PD-L1'leri bloke ederek onların T hücreleri yüzeyindeki PD-1 ile etkileşiminin önünü alır ve böylece T hücrelerinin inaktive olması önlenir. Aktif olan T hücreleri kanser hücrelerine atak yaparak bu hücreleri ortadan kaldırır. Bu süreç Şekil 2.18.'de gösterilmiştir.

Atezolizumab Kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan PD-L1 ile birleşmek ve onları bloke etme özelliğine sahiptir. Böylece Atezolizumab kanser hücrelerinin T hücrelerine bağlanarak inaktifleşmesinin önünü alır. Bu bileşimin ticari adı Tecentriq'tir. 18 Ekim 2016'da, ABD Gıda ve İlaç Dairesi metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hastalarının tedavisinde Atezolizumab (TECENTRIQ, Genentech Oncology) kullanılmasını onaylamıştır [45].



Credit: Dr Koh Shimin Grace, Department of Paediatrics, NUS

Şekil 2.18. PD-1 ve PD-L1'ini inaktif edilmesi [46].

2.4.3. Mikrotübül Hedefli Antimitotik İlaçlar

Mikrotübül hedefli antimitotik ilaçlar iki gruba ayrılır. Birinci grupta, yüksek konsantrasyonlarda mikrotübül polimerizasyonunu inhibe eden ilaçlar bulunmaktadır. Bu grup Vinca Alkaloidleri (Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Vindesine ve Vinflunine), Cryptophycinler, Estramustine gibi çeşitli bileşikler içeren mikrotübülleri destabilize edebilen antimitotik ajanları içermektedir. Bunlar kanser tedavisinde klinik olarak kullanılan veya klinik araştırmaları devam eden bileşiklerdir [47].

İkinci gruba mikrotübül stabilize edici ajanlar dahildir. Bu grup ise; mikrotübül polimerizasyonunu stimüle eden, Paclitaxel (bu sınıfta tanımlanan ilk madde), Docetaxel (Taxotere), Eporitonlar ve Discodermolide gibi bileşikler içerir [47].

İlaçların mikrotübülleri “stabilize edici” veya “destabilize edici” olarak sınıflandırılması, onların yüksek konsantrasyonlarda mikrotübül polimerizasyonunu nasıl etkilediğine dayanarak yapılır [48]. Bu iki gruba ait olan ilaçların ortak yanları

hücre bölünmesi zamanı mitotik iğinin oluşmasını engellemektir. Bu ilaçlar mikrotübül polimer kütlesi üzerindeki etkilerinden ziyade, metafaz-anafaz geçişinde mitozun yavaşlaması ya da bloke edilmesine ve apoptotik hücre ölümünün indüklenmesine neden olur [49].

Kanser tedavisi için kullanılan bu yöntemlerin her iki türünde nihai hedefleri hücre bölünmesi zamanı önemli role sahip olan mikrotübüllerin polimerizasyonunu artırarak veya depolimerizasyona uğratarak hücre bölünmesini durdurmaaktır.

2.4.4. Mikrotübülleri Destablize Eden Doğal Bileşikler

Vinca alkaloidi mikrotübülleri destabilize ederek onların yapılanmasını bozan doğal kimyasal bileşiklere dahildir. Bu bileşik 1950’liler de Kanada’lı bilim insanları Robert Noble ve Charles Beer tarafından bulunmuştur. Vinca alkaloidi Cezayir Menekşesi’nin yapraklarından izole edilerek elde edilmiştir. Bu bileşik ilk olarak çocukluk çağı lösemi tedavisinde kullanılmıştır. Çocukluk çağı lösemi tedavisinde çok başarılı gelişme sergilemesi nedeniyle, “mucizevi ilaç” olarak tanımlanmıştır. Daha sonralar Vinca Alkaloidlerinin geliştirilmesi, diğer terapetik vasıtalarla sinerjik kombinasyonlarını öğrenmek ve oral yolla kullanılacak analoglarının da elde edilmesi maksadı ile birçok deneysel araştırmalar yapılmıştır. Bu ilaçların sıklıkla kullanılması sırasında ortaya çıkan reversible miyelosüpresyonun ve periferik nöropatinin yan etkilerini ortadan kaldırmak maksadıyla Vindezin, Vinorelbin ve Vinflunin gibi çeşitli yeni yarı sentetik analogları da bulunmuştur.

Bu ilaçların nörotoksik yan etkilerinin nedenleri kesin olarak belli değildir. Bu ilaçların nöronlarda bulunan mikrotübülleri olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir. Zira bildiğimiz gibi nöronlarda da mikrotübüller diğer hücrelerde olduğu gibi hücre dahili veziküllerin hareketliliğinde önemli rol almaktadır. Nöronlardan aksonlara doğru hareketlilik mikrotübüllerle sağlandığından mikrotübüllerin destabilizasyonu, bu ve benzeri gibi sorunların oluşmasına neden olur. Nöronların iletişimi için gerekli olan sinyal iletişimi engellendiği için nörolojik sorunlar ortaya çıkar [50]. Nöropati, mikrotübüllerin Paclitaxel ile birleşmesiyle aksonal akışın bozulmasından kaynaklanabilir [51]. Jordan ve arkadaşları Vinca

alkaloidlerinin yüksek konsantrasyonlarda mitotik iğleri yok ettiğini (örneğin; HeLa hücrelerinde 10-100 nM) ve mikrotübülleri depolimerize ettiğini bildirmiştir [48]. Vinblastin, beta tübülün proteinlerinde bulunan Vinca-bağlama domaini olarak adlandırılan bölge ile bağ yapar [49]. Tübülinler globular yapıya sahip proteinlerdir ve her bir proteinde belli domainler vardır.

Vinblastinin beta tübülünlere bağlanır. Vinblastinin bağlandığı bu bölge vinka bağlanma bölgesi olarak adlandırılır [49]. Çeşitli diğer kemoterapötik ilaçlar da bu alana bağlanır. Vinblastinin çözünür tübülünle bağlanması hızlı ve geri dönüşümlüdür [47].

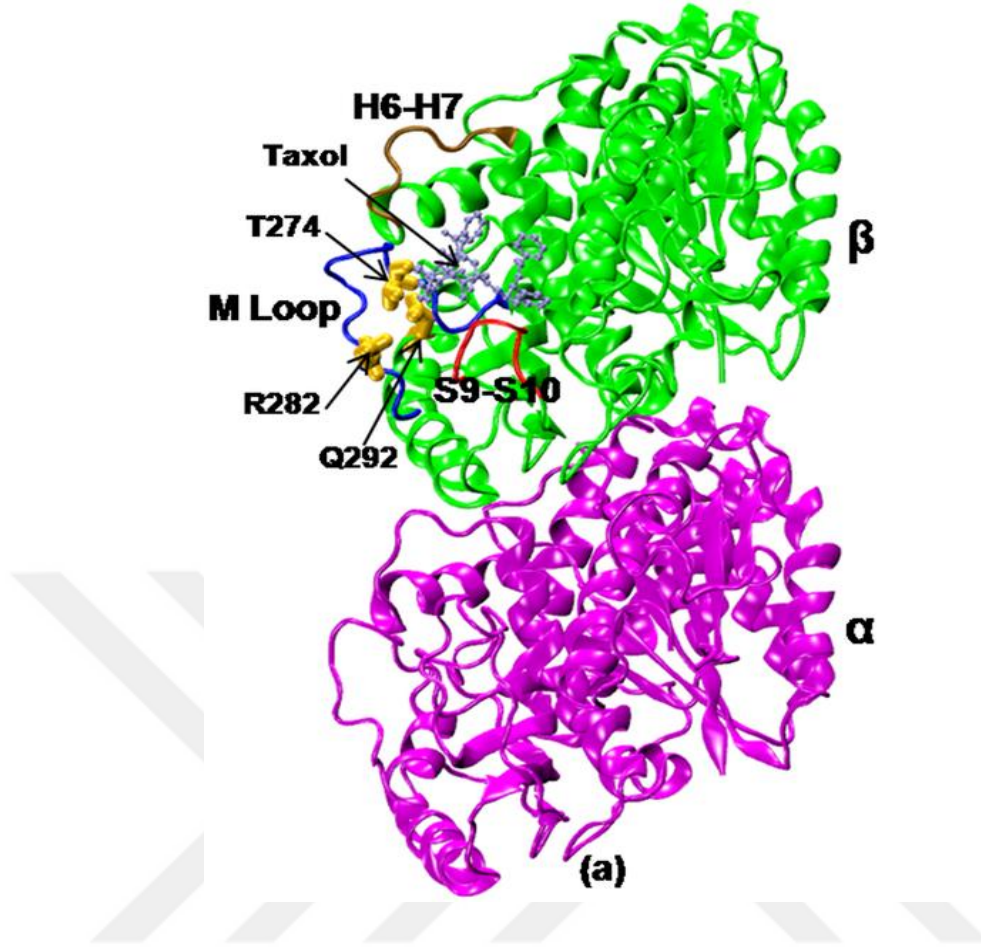
İn vitro çalışmalar, Vinblastinin mikrotübülünün uçlarında yerleşen tübülünlerle yüksek afinite ile bağlandığını açığa çıkarmıştır. Bununla birlikte, tübülün kafesine gömülü olan tübülünlerle düşük afinite ile bağlanır [47,49]. Yani Vinblastin mikrotübülü oluşturan dimerlerin uç kısmındaki beta tübülünlere daha yüksek afinite ile bağ yapar. Fakat mikrotübülü oluşturan borunun veya silindirin içerisindeki tübülünlerle daha düşük afinite ile bağ yaparlar.

2.4.5. Mikrotübülü Stabilize Eden Doğal Ürünler

Taxol doğal yollarla elde edilmiş antikanserojen ilaçlardan biridir. Bu madde ilk defa 1971 yılında ABD yetişen aynı adlı bitkinin kabuğundan farmasötik yöntemlerle izole edilmiştir. 1983 yılında birinci faz araştırma aşamasından, 1985’de ikinci faz araştırma aşamasından geçtikten sonra bu madde 1992 yılında ilk olarak FDA tarafından ovarium kanser hastalarında kullanılmasına izin verilmiştir. Daha sonraki bilimsel ve klinik araştırmalar sonucu elde edilen verilere dayanarak 1994 yılında FDA meme kanseri hastalarında da bu ilacın kullanılmasına ruhsat vermiştir. İlacın ticari ismi TAXOL olarak adlandırılırken , (Bristol-Myers Squibb Company, New York, NY) bu ilacın etken maddesine ise; Paclitaxel (paklitaksel) ismi verilmiştir. 1985 yılında bu bileşiğin yarı sentetik alternatifi üretilmiştir. Üretilen bu yarı sentetik madde Taxotere olarak adlandırılmıştır. Yarı sentetik yöntemler ile elde edilmiş bu ilaç 1990 ve 1992 yıllarında birinci ve ikinci aşamalardan geçmiştir. Taxotere 1996 yılında antikanserojen ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır [51].

Küçük moleküllerin büyük moleküllerle bağ yaparak hücredeki biyokimyasal veya biyolojik reaksiyonları nasıl etkilediğini izah etmek için taxol ve benzeri moleküller üzerinden olayları aydınlatmaya çalışacağız. Böylece bizim sentezlediğimiz küçük moleküllerin de biyokimyasal ve farmakolojik özelliğinin araştırılmasının önemini teorik olarak ortaya koyacağız.

Şekil 2.19'da Paclitaxel' in beta tübülün ile nasıl bağ yaptığı gösterilmiştir. Paclitaxel beta tübülündeki S9 ve S10 kısa döngüleri ile yakın temas ettiğini göstermektedir. Bu döngülerde oluşan mutasyonlar Paclitaxel'in kanser hücrelerine sitotoksik etkisini azaltır. Paclitaxel ikinci globüler cebe bağlanır. Bu cep beta tubülün domaininde yerleşmektedir. Alfa tübülündeki buna karşılık gelen alan beta tubülünin döngüleri ve S9-S10 zinciri arasındaki 8-9 aminoasit kalıkları tarafından tutulur. Şekil 2.19'da Paclitaxel'in, β tübülün'deki kısa S9-S10 döngüsü ile yakın temas ettiği gösterilmektedir. Bu döngülerde oluşan mutasyon Paclitaxel'in kanser hücrelerine toksik etkisini azaltır. Nogales ve arkadaşları tarafından tasarlanan M döngüsü modelinde Paksital molekülü aynı zamanda çekirdek sarmalına dokunur ve bu olay bağlama cebinin yakından görünüşü olan Şekil 2.19'da gösterilmiştir. Nogales ve arkadaşları, Paclitaxel'in aynı zamanda beta tübülünin M döngüsüyle de etkileşim içerisinde olduğunu öne sürmüştür. Paclitaxel'in mikrotübülün dinamikleri üzerindeki etkisi birbirlerine kenetlenmiş beta tubülün izotiplerine bağlıdır. Sonuç olarak yakın çevresindeki tüm kalıntılardan etkilenen bağlama cebinin genel şekli, Paclitaxel'in oraya bağlanıp bağlanmayacağını önceden tayin etmemize olanak sağlamaktadır [52].



Şekil 2.19. Paclitaxel' in beta tübülünler ile etkileşimi [53].

Taxol ve bu gruba dahil olan diğer kimyasallar çeşitli kanser hastalıklarında sergiledikleri klinik başarıların yanı sıra birçok sorunları da ortaya çıkardı. Bunlara örnek olarak çeşitli hücrel faktörlerden kaynaklanan direnç artımı ve bunun yanında P-glikoprotein ekspresyonu ve çok sayıda yan etkileri bu sorunlara dahil edebiliriz [54]. Bu yüzden bilim insanları bu sorunların üstesinden gelecek yeni ilaç araştırmaları sonucu mikrotübülleri stabilize ederek antikanserojen etki yapan yeni kimyasal bileşikler keşfettiler.

2.4.6. Poliketidler

Epotilon güçlü sitotoksik etkileri olan polketidler grubuna aittir. Bu bileşik toprakta yaşayan mikobakteriler tarafından sentezlenir. Bu madde ilk defa Höfle ve ekip arkadaşları tarafından 1992 yılında “Sorangium cellusum” adlı mikrobakteri türünden elde edilmiştir. Genelde bu kimyasal maddenin 6 türü elde edilmiştir.

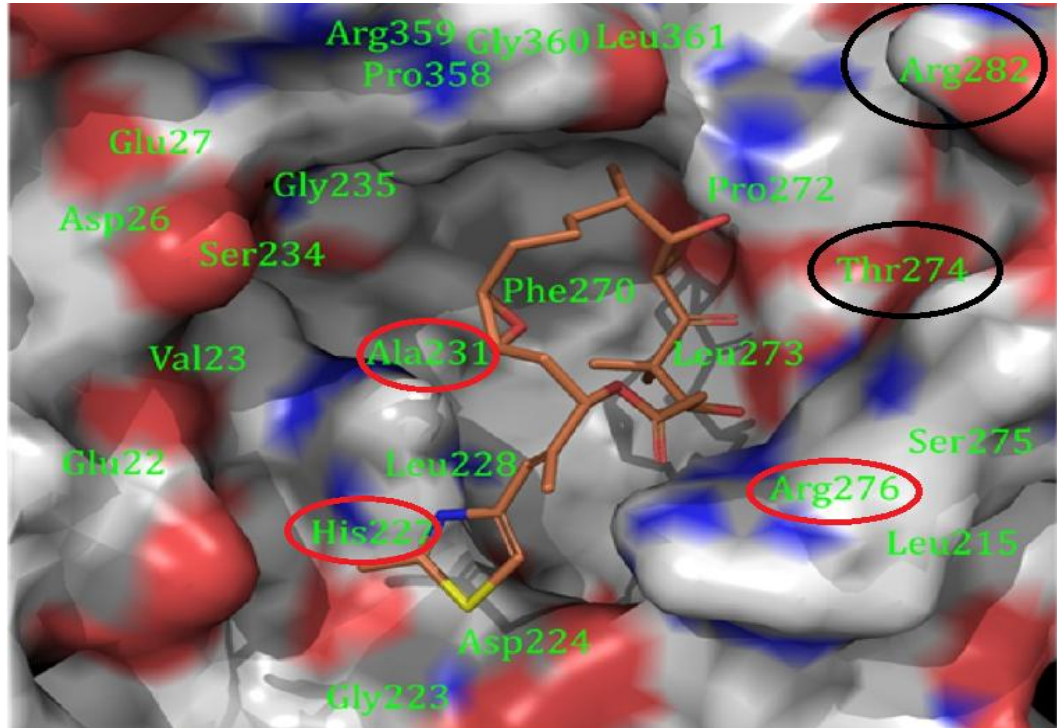
Bunlar 37 farklı mikrobakteri türünden izole edilmiştir. İsimlendirilme sırasında Latin alfabesinin büyük harfleri ile işaretlenir. Örneğin; Epotilon A, Epotilon B, Epotilon C olarak isimlendirilir. 2007 yılında FDA Epotilon B'nin iksabepilonun (ixabepilone) analogu olduğunu tasdik etti. Bu olayın nedeni Epotilin B nin lokal meme kanseri veya metastaz tedavisi sırasında iksabepilonla aynı etkiyi sergilemesi oldu. Buna ek olarak Epotilon D'nin Alzheimer ve Şizofreni hastalığında da tedavi edici etkisi bilim insanları tarafından dikkate alınmıştır. Aynı zamanda Epotilon B'nin çok küçük dozajlarda (subtoxic) sinir hücrelerinin aksonlarında rejenerasyon etkisi yapabilmesi bunların ileride sinir sistemi hastalıklarında kullanılabilineceğine işaret etmektedir.

Epotilonlerin çalışma mekanizması taxsanlarda olduğu gibidir. Yani Epotilon'larda mikrotübüllerin polimerizasyonunu tetiklemektedirler ve kanserojen hücreleri bölünme evresinde engellemektedirler. Epotilonlar, Taxonlar'la adeta bir bütünü oluştururlar. Fakat Epotilonlar, Paclitaxel'den farklı olarak suda daha iyi çözünürler ve bu onların Paclitaxel'ler üzerindeki avantajıdır. Epotilonlar'da, Paclitaxel'ler gibi beta tübülünlerle bağ yaparlar. Paclitaxel'lere karşı dirençli olan kanser hücrelerine epotilonların kullanılması zamanı sonuç farklı olmuştur. Epotilonların kullanılması daha efektif sonuç elde etmemize neden olmuştur. Bunun nedeni potilinlerin beta tübülünlerle bağ yaparken beta tübülünü oluşturan farklı aminoasitlerle etkileşimde olmasıdır. Biz Taxol'lerden bahsederken onların beta tübülünlerle bağ yapmasından bahsetmişdik. Bu zaman Paclitaxel molekülleri M döngüsüne yakın bir bölgedeki aminoasit kalıkları ile etkileşime girip bağ oluşturduğunu aydınlatmıştık. Epotilonlar da aynen Paclitaxel'ler gibi beta tübülün molekülündeki aminoasitlerle etkileşime girerek bağ oluşturur. Aradaki fark etkileşime girdikleri aminoasit kalıklarının farklı olmalarındandır.

Epotilon A'nın konformasyon ve bağlanma modeli 2004'te Zn^{+2} iyonları tarafından tetiklenen beta tübülün tabakalarının elektron kristalografisine dayanan model esasından tasarlanmıştır. Buna benzer model daha önce Paclitaxel için de uygulanmıştır. Moleküllerin etkileşimini daha detaylı anlamak amacıyla ek olarak NMR çalışmaları ve moleküler modellemeden de yararlanılmıştır. Şekil 2.20'de görüldüğü gibi E pitlonin C3 ile C7'deki hidroksil grupları ve C5'deki karbonil

grubu Arg282 ve Thr274 ile hidrojen bağı oluştururken C1'deki lakton grubu ise Arg276 bağı yapar. Aynı zamanda tiyazol halkasında bulunan nitrojen atomu H7 döngüsündeki His227 ile hidrojen bağı oluşturur. C12 ve C13 deki epoksit grubu, beta tübülündeki protein ceplere doğru içeriye katlanır. Bu modelde, Gln292 ve Ala231 bağlanma yerinden uzak olmalarına rağmen M-sarmalını (loop) ve H7 heliksini konfirmasyonunu muhafaza eder. Şekil 2.20'de Epotilonların mikrotübüllerdeki hangi protein kalıkları ile bağı yaptığı gösterilmiştir.

Bu model NMR'ın verileri ile ters düşmesine rağmen SAR tasarımı bu elektron kristalografisinin sunduğu bu modeli desteklemektedir. İki farklı modelin olmasına rağmen her iki modelde de epotilonların α - β -tübülün dimerlerinde konformasyonel bir değişime yol açtığından bahsedilir. 2003'te Porta ve onun arkadaşları protein-ligand kompleksinin yapısını 2,3Å^o çözünürlükte X-ray kristografisi ile aydınlatmıştır. Bu kristal yapıda, epotilon A'nın β -tübülünlere etkileşim istikameti bundan önceki modellere göre farklı olduğu görülmüştür. Bu modellemede, epotilon A, Taxon'un bağı yaptığı gibi bağı yapmaktadır. Hemen hemen aynı bölgeye gömülmektedir. Yani Taxol'de olduğu gibi beta tübülündeki aynı cebe yerleşir [55].



Şekil 2.20. Epotilon ve beta tübülün amino asid kalıkları arasında oluşan etkileşimler. (Gri= C ve H, mavi= N, kırmızı= O, sarı= S temsil eder.) [55].

2.5. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOLLERİN ETKİ GÖSTERDİĞİ PROTEİNLER

2.5.1. Protein Kinazlar

Protein kinazları anlatmadan önce fosforilasyon ve defosforilasyon hakkında bilgi vermemizde yarar vardır. Zira protein kinazların temel fonksiyonları bu iki prosedüre bağlıdır.

Fosforilasyon, fosfat grubunun herhangi bir maddeye bağlanmasıdır. Defosforilasyon ise herhangi bir maddeden fosfat gruplarının ayrılmasıdır. Bu iki proses aynı anda oluşur. Fosfotransferazlar fosfat gruplarını organik bileşiklere transfer yapan enzimlerdir. Fosfotazlar ise tam tersi bir prosedürü kontrol ederler. Bu enzimler fosfat gruplarını organik bileşiklerden ayırmaya yaramaktadır. Fosfotazlar Hidrolazlara, fosfotransferazlar ise transferazlar grupuna dahildir [56]. Yaklaşık 50 yıl önce, geri dönüşümlü glikojen fosforilasyonunun keşfinden sonra protein fosforilasyonu bilim insanlarının odak noktası haline gelmiştir.

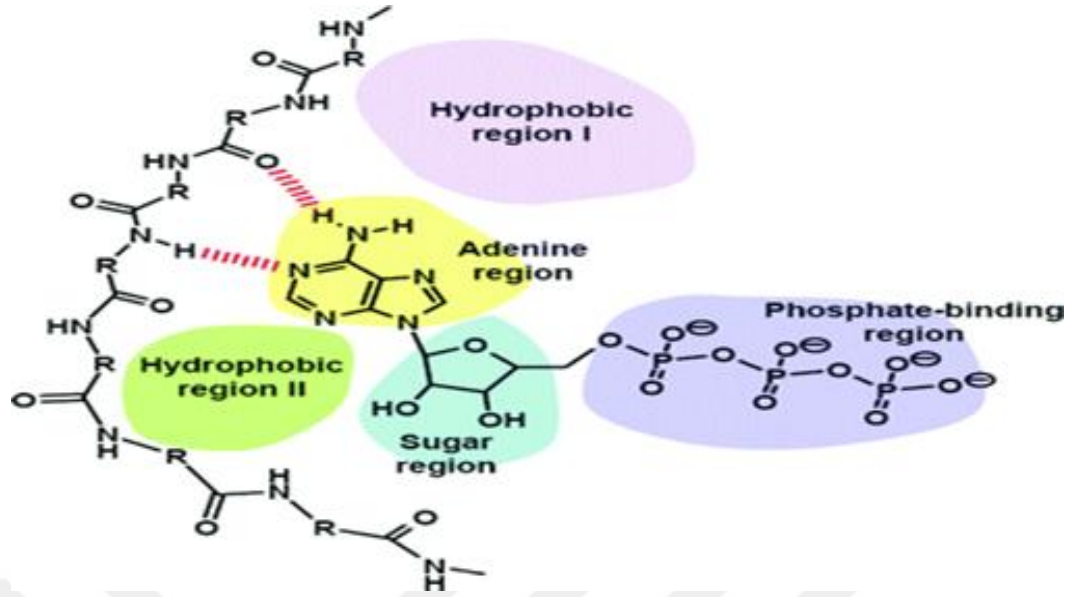
Ökaryot hücrelerde bulunan protein kinazlardan 478'i tipik 40 tanesi ise tipik olmayan protein kinazlardır. Toplamda 518 protein kinazlardan oluşan bu protein kinazlar 9 farklı gruba ayrılmaktadır. Örneğin siklin bağımlı kinazlar da bu gruplardan birine dahildir. Siklin bağımlı kinazların dahil olduğu grup 61 farklı protein kinaz içermektedir. Protein kinazların bu tür gruplaştırılması onların hücredeki farklı işlevlerini daha iyi anlamamıza yardım etmektedir [57].

Protein kinazlar, hücre biyolojisinin her alanında baskın bir düzenleyici rol oynamaktadır. Proteinlerin fosforilasyonu enzimlerin aktivitelerini artırabilir veya azaltabilir. Protein kinazlar aynı zamanda hücre içinde transkripsiyon ve translasyon gibi önemli biyolojik aktiviteleri değiştirebilir. Ayrıca proteinler üzerindeki bazı fosforilasyon bölgeleri uyarıcı etki verirken diğerleri ise inhibitör etki sergilemektedir. Fosforilasyon; proteinlerdeki serin, treonin ve tirozinin yan zincirleri üzerindeki hidroksil gruplarının üzerinde oluşmaktadır. Manning ve arkadaşları kromozomal haritalama sırasında 518 protein kinaz geninden 244'ünün

hastalık lokusları veya kanser amplikonları (gen amplifikasyonu) ile eşleştğini göstermiştir. Buna dayanarak protein kinaz inhibitörlerinin potansiyel ilaç hedefleri olarak önemli olduğunu vurgulamıştır. Protein kinazlar, aşağıdaki reaksiyonu katalize eden enzimlerdir.



Dikkatli bakıldığı zaman fosfat gruplarının ATP'den proteinlere transfer edildiğini görebilirsiniz. Bu esnada ATP defosforilizasyona uğrayarak ADP haline geçer. Bu reaksiyonu sağlayabilmek için Mg^{2+} gibi bir iki değerli katyon gereklidir. Bazı protein kinazların in vitro aktivitesi Mn^{2+} ile Mg^{2+} 'den daha büyüktür, ancak Mg^{2+} 'nin hücre içindeki konsantrasyonu Mn^{2+} 'den çok daha yüksektir. Bu nedenle baskın fizyolojik substrat MgATP^{1-} dir. Serin ve Treonin bir alkolik yan zincir içerirken, Tirozin ise bir fenolik yan zincir içerir. Fosforile olmuş -OH grubunun (alkol veya fenol) yapısına bağlı olarak, bu proteinleri şu gruplara ayırabiliriz. Serin/treonin kinazlar (385 üye), protein/tirozin kinazlar (90 üye) ve tirozin kinaz benzeri proteinler (43 üye) [57]. Kısacası protein kinazlar fosforilasyon sayesinde proteinleri aktif veya deaktive edebilmektedirler. Onlar fosfat gruplarını ATP'den aktifleştirecekleri proteinlerin üzerine transfer ederler ve bundan sonra bu proteinler inaktif fazdan aktif faza geçerek hücrede proteinler için biçimlenmiş rolü yaparlar. Bu nedenle protein kinazlar ve onların etkileşimlerinin detaylı öğrenilmesi bilimsel açıdan antikanserojen ilaçların tasarlanmasında yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Şekil 2.21'de protein kinazlar ve ATP molekülleri arasındaki etkileşim süreci gösterilmiştir.



Şekil 2.21. Protein kinaz ve ATP molekülleri arasındaki etkileşim süreci [58].

2.5.2. Protein Kinaz İnhibitörleri

Kinaz inhibitörleri 4 gruba ayrılır. Fakat biz genelde ikisinden bahsedeceğiz. İlk önce ATP protein kinazlar ile nasıl bağ oluşturur ona bakacağız, zira araştırdığımız bileşiklerin kinazlar ile etkileşimi ATP mimetik etkileşim prensiplerine dayanır. Protein kinazlar, ATP'deki fosfat gruplarını genellikle serin, treonin veya tirozin gibi aminoasit kalıntıları içeren substratlara transfer etme yeteneğine sahip olmaları ile tanımlanırlar. Tipik olarak, iki lobdan ve bu loblar arasında ATP'nin bağlanmasını sağlayan derin bir oyuktan veya yarıktan oluşur. ATP kendi adenin halkası ile bu iki lob arasında yerleşen oyuktaki menteşe ile hidrojen bağı oluşturur. ATP'nin riboz ve trifosfat grupları kataliz için önemli olan hidrofobik bir kanala bağlanır. Tüm kinazlarda korunmuş bir aktivasyon döngüsü vardır (activation loop). Bu döngüler kinaz aktivitesini düzenlemek için önemlidir. Korunmakta olan DFG ve Ape motifleri döngünün başlangıcını ve sonunu bildirir. Şimdiye kadar bulunan ATP yarışmalı inhibitörlerin çoğu kinazın menteşe bölgesinde bulunan aminoasit kalıntıları ile 1-3 arası hidrojen bağı oluştururlar. Böylece bu inhibitörler ATP'de bulunan adenin halkasının taklidini yaparlar. ATP'nin bağlandığı yer ATP cebi olarak adlandırılmaktadır [59]. ATP molekülünün adenin halkasını taklit eden inhibitörler protein kinazların oyuklarından geçerek buradaki menteşe ile üçlü veya birli hidrojen

bağları oluştururlar. Böylece ATP ve protein kinazların etkileşimlerini engellerler. Bu nedenle protein kinazlar ATP molekülündeki fosfat kalıklarını diğer proteinlere aktaramaz. Bu durumda ise protein kinazlar tarafından fosfat gruplarının transferi sayesinde aktif hale gelecek, proteinlerin inaktif kalmasına ve sonuç olarak da oradaki biyokimyasal reaksiyonun inhibe olmasına neden olacaktır. Bu fosforilasyon yardımıyla oluşan herhangi bir süreç olabilir.

Birinci tip inhibitörlere has özellik bu gruba dahil olan inhibitörlerde purin halka sisteminin yerini tutan heterosiklik halka yapısının olmasıdır. Bu halka birincil ve ikincil hidrofobik bölgeyi işgal eder. Bu tür yaklaşım sergileyebilen potansiyel kinaz inhibitör moleküllerinin bulunması ihtimalinin yüksek olmasına rağmen birçok ilaç geliştiricisini rahatsız eden yanı sıra ise bu moleküllerin kovalent bağ oluşturduktan sonra toksik etki yapabilmeleridir. Kinaz inhibitörlerin yalnız çok az bir kısmı seçici ve güçlüdür. Bu bileşiklerin geliştirilmeye ihtiyaçları vardır. Geçen zaman diliminde birçok ATP mimetikler bulunmasına rağmen ne yazık ki, çok az bir kısmı beklentileri karşılamıştır. Yapılan araştırmalar ve moleküler tasarımlar sayesinde birçok yeni iskelet bulunmuştur. Bu moleküllerin ATP'ye bağlanma alanlarını tanıyabilmeleri dikkat çekmektedir. Bu yapılar arasında kinazolinler, primidinler, pürinler, imidazoller ve pirazoller vardır.

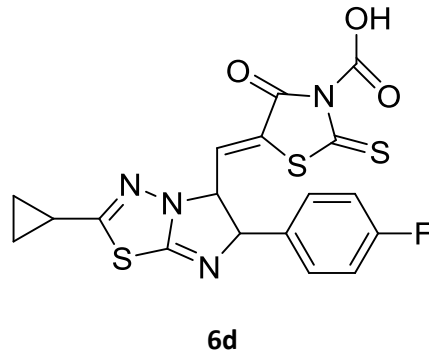
2.6. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN ANTI KANSEROJEN ETKİSİNİN BİYOMOLEKÜLER AÇIKLAMASI

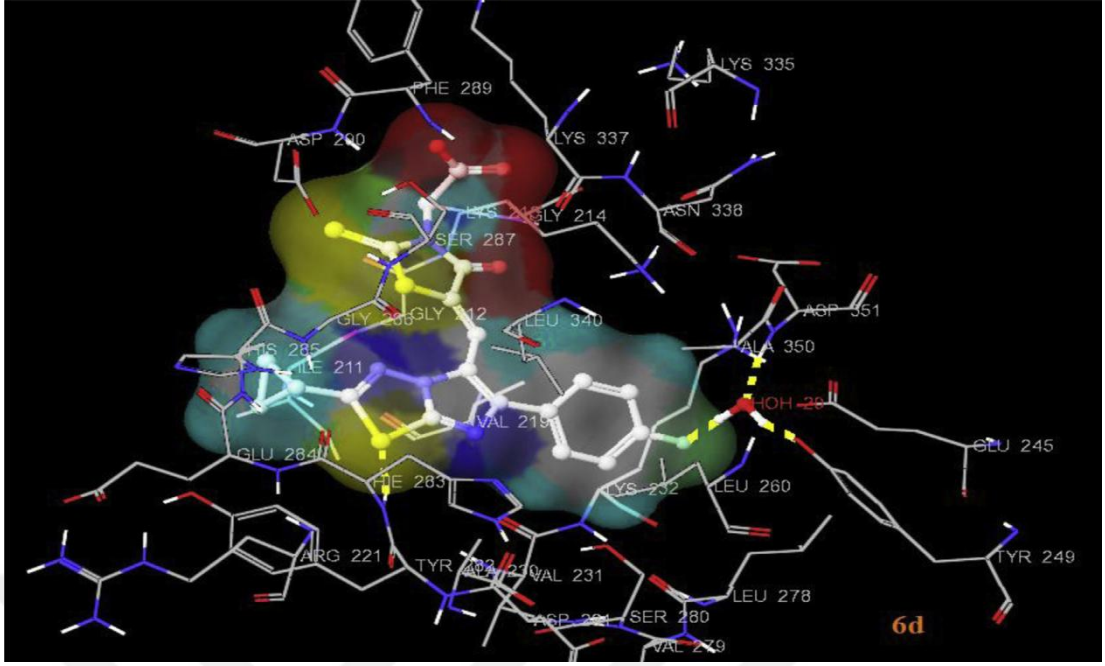
Antikanserojen etkiye sahip bileşikler içerisinde imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin kendine özgü yeri vardır. Bu madde TGF beta reseptörlerinin sitozolik kısmına bağlanarak bu reseptörleri bloke ederler. Bu bileşikler ATP mimetik özelliklerinden dolayı TGF beta reseptörlerine ATP moleküllerinin bağlanmasını önleyerek kanser hücrelerinin metastaz yapmasını durdururlar.

Patel ve arkadaşlarının son araştırmaları sonucu imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin inhibitör gibi kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. Bu araştırma ve bizim antikanserojen ilaç tasarlamaya olan ilgimiz yeni antikanserojen ilaç adayları sentezlememize neden olmuştur. Bu bileşiklerin ALK5 ve TGF beta inhibitör

aktivitesinin olduğu görülmüştür. Bunların yapısal araştırmaları imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazollerin C-6 pozisyonuna bağlanan fenil halkası üzerinde elektron çeken gruplarının olması ALK5 inhibisyonu için daha önemli olduğunu göstermektedir. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası, ALK5 için kritik olan Ser280 içeren hidrofobik cebi işgal eder. Flor atomu içeren, bu maddenin bileşikleri su araçlı veya su vasıtasıyla Asp351 ve Tyr249 ile hidrojen bağı oluşturur. İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol ve Asp351 arasında oluşan hidrojen bağı Asp-351 içeren döngüyü stabil tutmak için katkıda bulunur. Aynı zamanda oluşan bu bağ ALK5'in inaktif konformasyonunu stabilize eder. Mevcut bağlanma modeli 6d birleşiğinin ALK5'in aktif alanında yerleşen Asp351, Hist283 ve Tyr249 aminoasitleri ile sıkı bir etkileşimde olduğunu gösterir. Doking araştırmaları bu bileşiği desteklemektedir [60]. Şekil 2.22' de bu bileşiğin hangi aminoasit kalıkları ile bağ yaptığı gösterilmiştir.

Tüm bu bilimsel araştırmalara dayanarak söyleyebiliriz ki, imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol iskeleti protein kinazların hidrofobik bölgesine yerleşerek ATP'nin buraya bağlanması engelleyebilme yeteneğine sahiptir. Bu bileşikleri modifiye ederek protein kinaz enzimlerin aktif bölgelerine daha uyumlu hale getirebiliriz.

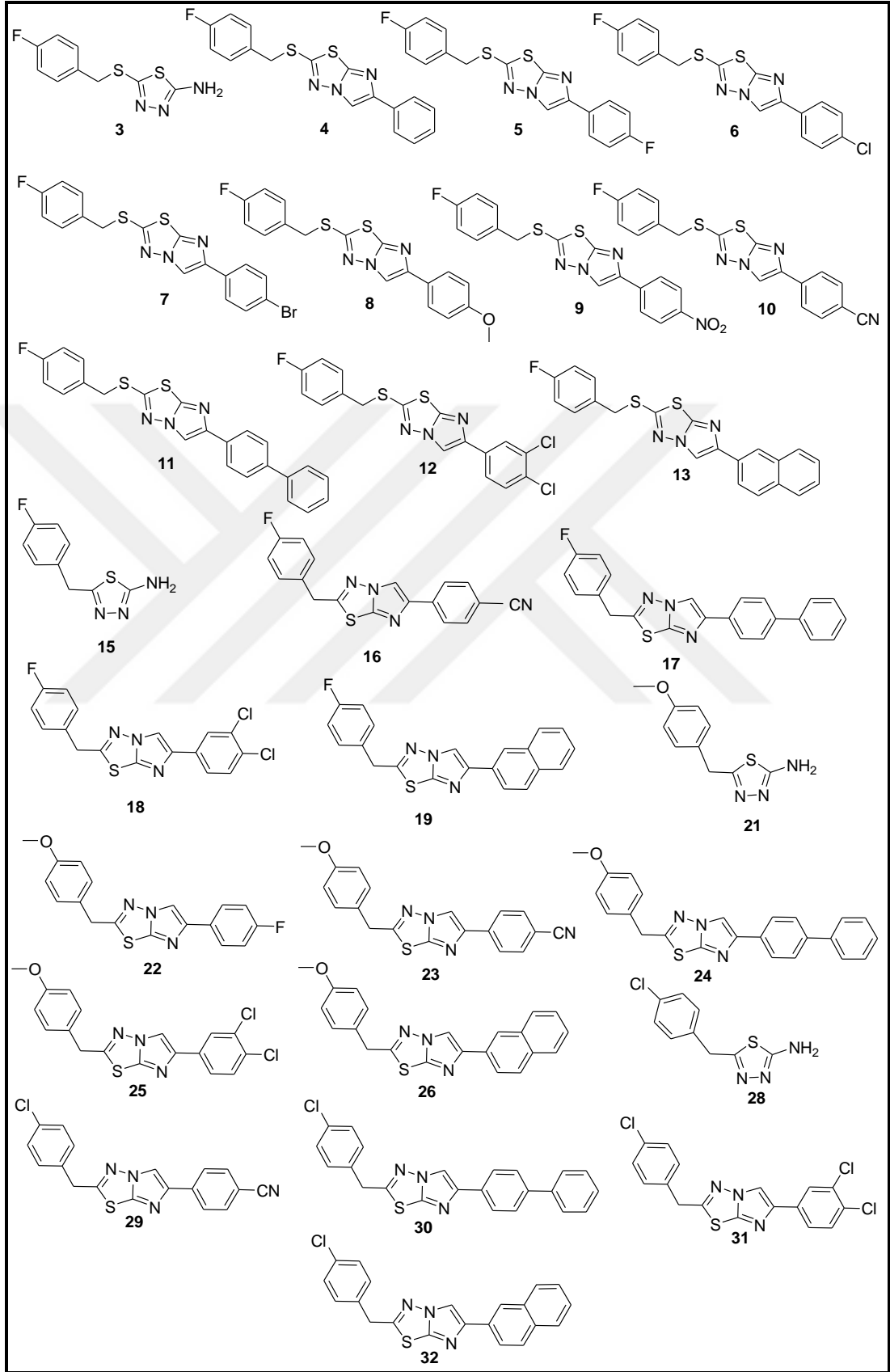




Şekil 2.22. 6d bileşiğinin X-ray kristal yapısının AKL5 ile yaptığı H bağları [60].

Tüm bu verilere dayanarak imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin sentezinin önemli olduğunu ve onun ileride daha detaylı incelenmesi sonucu ilaç sanayisinde önemli yer tutabileceğini düşünerek bu bileşikler üzerinde bilimsel araştırmaların yapılmasının önem arz ettiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle bu tez çalışmasında yeni imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler çizelge 2.5’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.5. Formüller Çizelgesi



BÖLÜM 3

DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu (Proje No: KBÜBAP-18-YL-012) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Agilent Annual Refill (400 MHz) cihazında alınmıştır. Bileşiklerin kütle spektrumları yine Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Thermo TSQ Quantum Access cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Thermo Scientific IA9000 cihazında tayin edilmiştir. X-ışını analizi Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SÜBİTAM) Bruker / D8 QUEST cihazında yapılmıştır.

3.1. 5-(4-FLOROBENZİL TİYO)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-AMİN (3) TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Çift boyunlu bir balon içerisinde 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (15,98 gr, 0,12 mol) etil alkolde çözüldü. Üzerine potasyum hidroksit (6,73 gr, 0,12 mol) eklendi. Böylece 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol'ün potasyum tuzu oluşturuldu. Daha sonra absolü alkol içerisindeki 4-florobenzilbromür (22,68 gr, 0,12 mol) reaksiyon kabına damla damla ilave edildi. Reaksiyon 5 saat reflaks edildi. Oluşan ürün sinterli huniden süzüldü. Süzüntü uygun bir çözücünden kristallendirildi. Kristallenen madde sinterli huniden süzüldü. Elde edilen saf madde vakum etüvünde P_2O_5 ile kurutuldu.

Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektroskopisi ve X-ışını analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiğin yapısı aydınlatıldı. Elde edilen ürünün fiziksel özellikleri ve spektral verileri aşağıda listelenmiştir.

Beyaz katı, verim: 25.77 g (89 %), E.N. 151-152 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm⁻¹): 3261-3070 (-NH₂), 3031 (Ar-CH), 2971 (Alifatik CH), 1639 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.27 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.37 (dd, *J*=5.2, 5.6 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=8.8, 8.4 Hz, 2H)], 7.28 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 38.02 (-CH₂), Ar-C [115.82 (CH), 131.48 (CH), 133.91 (C), 160.68 (C)], Tiyadiazol-C [163.11 (C), 170.38 (C)]. Anal. Hesaplanan (C₉H₈FN₃S₂): C, 44.80; H, 3.34; N, 17.41. Bulunan: C, 44.73; H, 3.31; N, 17.47.

3.2. 5-(4-SÜBSTİTÜEBENZİL)-1,3,4-TİYADİAZOL-2-AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

2-amino-1,3,4-tiyadiazol bileşikleri (**15**, **21** ve **28**), literatürde verilen bir yöntemle göre sentezlendi [44].

Yuvarlak dipli iki boyunlu bir balona **14**, **20** ve **27** bileşiği (0,05 mol)'nin 30 ml trifloroasetik asitteki çözeltisine tiyosemikarbazit (0.075 mol) ilave edilerek kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 60°C'de karışım 4 saat ısıtılır. Reaksiyon karışımı bu sürenin sonunda, 150-200 ml buz-su karışımına dökülür ve seyreltik amonyak ile nötralize edilir. Elde edilen madde sinterli huniden süzülür. Elde edilen katı madde sırasıyla saf su, etil alkol ve dietil eterle yıkanır. Daha sonra madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırılır. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutulur. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ray analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılır.

Elde edilen ürünlerden elde edilen fiziksel özellikler ve spektral veriler aşağıda listelenmiştir.

3.2.1. 5-(4-florobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (15)

Beyaz katı, verim: 9.52 g (91%), E.N. 205-207 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3265-3107 (-NH₂), 2950 (Alifatik CH), 1685 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.14 (s, 2H, -CH₂-), Fenil-H [7.13-718 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H)], 7.04 (s, 2H, NH₂).

3.2.2. 5-(4-metoksibenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (21)

Beyaz katı, verim: 9.84 g (89%), E.N. 204-206 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3265-3088 (-NH₂), 3031 (Ar-CH), 2961 (Alifatik CH), 1629 (C=N), 1136 (-OCH₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.74 (s, 6H, OCH₃), 4.02 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [6.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)], 7.04 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 35.85 (-CH₂), 56.12 (-OCH₃), Fenil-C [112.53 (CH), 112.98 (CH), 121.25 (CH), 131.05 (C), 147.98 (C), 149.51 (C)], Tiyadiazol-C [159.07 (C), 169.44 (C)]. Analiz (% hesaplanan/bulunan) C₁₁H₁₃N₃O₂S (Mw 251.30) C: 52.57/52.62; H: 5.21/5.24; N:16.72/16.77. MS (ESI- m/z): 252.22 (M+1, 100).

3.2.3. 5-(4-klorobenzil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (28)

Beyaz katı, verim: 9.82 g (87%), E.N. 181-182 °C (DMF-EtOH, 1:3). IR (ATR, cm^{-1}): 3262-3100 (-NH₂), 2971 (Alifatik CH), 1698 (C=N). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.30 (s, 2H, -CH₂), Fenil-H [8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)], 7.06 (s, 2H, NH₂).

3.3. İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ (4-13), (16-19), (22-26) ve (29-32)

250 ml'lik yuvarlak dipli iki boyunlu bir balona 0.01 mol süstitüe 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**3**, **15**, **21** ve **28**) koyulur ve 50 ml absolüt etil alkol ile çözülür. Sonra başka bir yerde 2-bromoasetofenon türevleri (0.01 mol) absolüt etil alkolde (25 ml) çözülür ve bir damlatma hunisi yardımıyla ilk çözeltiye damla damla ilave

edilir. Karışım kurutma tüpü takılı geri soğutucu altında 20-24 saat reflaks uygulanır ve reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, çözücü evaporatörde kuruluğa yakın buharlaştırılır. Daha sonra madde seyreltik Na₂CO₃ çözeltisi ile ortam kalevi hale getirilir. Karışım süzülür ve saf su ile bolca yıkanır. Böylelikle oluşan tuzlar ortamdaki uzaklaştırılır. Madde uygun çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirilerek saflaştırılır. Bundan sonra maddenin saflığı ince tabaka kromatografisi (TLC) ile kontrol edilir. Saf madde vakum etüvünde P₂O₅ ile kurutulur. Son olarak da FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, elementel analiz, kütle spektroskopisi ve X-ray analiz teknikleri kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatılır.

Elde edilen ürünlerden elde edilen fiziksel özellikler ve spektral veriler aşağıda listelenmiştir.

3.3.1. 2-(4-florobenziltiy)-6-fenilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (4)

Beyaz kristal katı, verim: 0.93 g (68%), E.N. 151-153 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3068 (Ar-CH), 2957 (Alif. CH), 1599 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.55 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J*=5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.83 (t, *J*=7.6, 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, *J*=7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J*=8.8, 8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.43 (-CH₂), Ar-C [115.84 (CH), 125.06 (CH), 127.81 (CH), 129.13 (CH), 131.66 (CH), 131.84 (C), 134.10 (C), 160.89 (C)], İmidazol-C [111.07 (CH), 145.29 (C)], Tiyadiazol-C [159.55 (C), 163.33 (C)]; MS: *m/z* 341.72 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₂FN₃S₂): C, 59.80; H, 3.54; N, 12.31. Bulunan: C, 59.91; H, 4.49; N, 12.28.

3.3.2. 2-(4-florobenziltiy)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (5)

Krem katı, verim: 1.04 g (72%), E.N. 184-186 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3101 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1596 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.55 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J*=5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.83

(t, $J=7.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=8.8, 8.8$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.65 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.43 (-CH₂), Ar-C [115.84 (CH), 116.12 (CH), 126.93 (C), 130.69 (CH), 131.64 (CH), 132.79 (CH), 159.78 (C), 160.89 (C)], İmidazol-C [111.07 (CH), 145.07 (C)], Tiyadiazol-C [144.44 (C), 163.33 (C)]; MS: m/z 341.72 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₁F₂N₃S₂): C, 56.81; H, 3.08; N, 11.69. Bulunan: C, 56.76; H, 3.11; N, 11.73.

3.3.3. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6)

Açık krem katı, verim: 1.01 g (67%), E.N. 150-152 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3136 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1598 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.55 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=6.4, 5.2$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J=7.2, 6.4$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.68 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.39 (-CH₂), Ar-C [115.84 (CH), 126.70 (CH), 129.14 (CH), 131.64 (CH), 132.12 (C), 132.77 (C), 133.08 (C), 160.90 (C)], İmidazol-C [111.46 (CH), 145.22 (C)], Tiyadiazol-C [144.13 (C), 163.33 (C)]; MS: m/z 375.74 (M⁺, 87). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₁ClFN₃S₂): C, 54.32; H, 2.95; N, 11.18. Bulunan: C, 54.371; H, 3.02; N, 11.23.

3.3.4. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7)

Beyaz katı, verim: 1.06 g (62%), E.N. 163-165 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3057 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1597 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.56 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J=7.2, 5.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=8.8, 8.4$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.71 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.39 (-CH₂), Ar-C [115.85 (CH), 120.67 (C), 127.02 (CH), 131.67 (CH), 132.07 (C), 132.81 (CH), 133.44 (C), 160.16 (C)], İmidazol-C [111.51 (CH), 145.26 (C)], Tiyadiazol-C [144.16 (C), 162.69 (C)]; MS: m/z 421.66 (M+1, 57). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₁BrFN₃S₂): C, 48.58; H, 2.64; N, 10.00. Bulunan: C, 48.65; H, 2.59; N, 10.04.

3.3.5. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8)

Açık sarı kristal katı, verim: 0.98 g (66%), E.N. 186-187 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3076 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1599 (C=N), 1180-1026 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.54 (s, 2H, -CH₂), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), Ar-H [7.75 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=6.0, 5.2 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=9.2, 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.52 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.52 (-CH₂), 55.58 (-OCH₃), Ar-C [114.55 (CH), 115.83 (CH), 126.40 (C), 126.78 (CH), 131.73 (CH), 132.85 (CH), 159.05 (C), 160.89 (C)], İmidazol-C [109.93 (CH), 145.44 (C)], Tiyadiazol-C [144.76 (C), 163.33 (C)]; MS: *m/z* 371.89 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₄FN₃OS₂): C, 58.20; H, 3.80; N, 11.31. Bulunan: C, 58.17; H, 3.77; N, 11.29.

3.3.6. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (9)

Turuncu kristal katı, verim: 0.99 g (64%), E.N. 184-186 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3098 (Ar-CH), 2930 (Alif. CH), 1596 (C=N), 1502-1334 (-NO₂); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.25 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 8.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.50 (t, *J*=8.0, 5.2 Hz, 2H), 7.17 (t, *J*=8.8, 8.4 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.93 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 37.26 (-CH₂), Ar-C [115.86 (CH), 124.66 (CH), 125.64 (CH), 131.68 (CH), 132.71 (C), 140.73 (C), 143.04 (C), 160.92 (C)], İmidazol-C [113.70 (CH), 146.54 (C)], Tiyadiazol-C [146.10 (C), 163.35 (C)]; MS: *m/z* 384.98 (M-1, 27). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₁FN₄O₂S₂): C, 52.84; H, 2.87; N, 14.40. Bulunan: C, 52.91; H, 2.92; N, 11.32.

3.3.7. 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10)

Krem kristal katı, verim: 1.08 g (62%), E.N. 182-184 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3081 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 2228 (CN), 1608 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 4.56 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49 (t, *J*=5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (t, *J*=8.8, 8.4 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.84

(s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.28 (-CH₂), Ar-C [109.76 (C), 115.85 (CH), 125.48 (CH), 131.67 (CH), 132.71 (C), 133.18 (C), 138.67 (C), 160.91 (C)], İmidazol-C [113.13 (CH), 145.79 (C)], Tiyadiazol-C [143.41 (C), 163.35 (C)], 119.47 (CN); MS: m/z 366.85 (M+1, 52). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₁FN₄S₂): C, 59.00; H, 3.03; N, 15.29. Bulunan: C, 59.07; H, 2.98; N, 15.26.

3.3.8. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (11)

Açık kahve kristal katı, verim: 1.04 g (62%), E.N. 168-170 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3045 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1601 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.56 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.92 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.49 (m, 4H), 7.34 (t, J =7.6, 6.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J =9.2, 8.4 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.70 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.44 (-CH₂), Ar-C [115.86 (CH), 125.60 (C), 126.90 (CH), 127.37 (CH), 127.88 (CH), 129.40 (CH), 131.66 (CH), 132.75 (CH), 133.31 (C), 139.37 (C), 140.14 (C), 159.81 (C)], İmidazol-C [111.44 (CH), 145.16 (C)], Tiyadiazol-C [144.40 (C), 163.27 (C)]; MS: m/z 417.95 (M+1, 88). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₁₆FN₃S₂): C, 66.16; H, 3.86; N, 10.06. Bulunan: C, 66.21; H, 3.81; N, 10.12.

3.3.9. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (12)

Beyaz kristal katı, verim: 1.25 g (76%), E.N. 143-145 °C (Aseton); IR (ATR, cm⁻¹): 3080 (Ar-CH), 2951 (Alif. CH), 1598 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.60 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.05 (t, J =2.0, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.66 (t, J =7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J =8.4 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (dd, J =2.0, 2.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J =9.2, 8.4 Hz, 1H)], İmidazol-H [8.78 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.34 (-CH₂), Ar-C [115.85 (CH), 125.03 (CH), 125.56 (CH), 128.16 (CH), 129.64 (CH), 131.68 (C), 133.25 (C), 134.09 (C), 134.85 (C), 159.68 (C)], İmidazol-C [112.27 (CH), 145.47 (C)], Tiyadiazol-C [142.88 (C), 160.68 (C)]; MS: m/z 410.05 (M⁺, 22); 411.87 (M+1, 15). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₀Cl₂FN₃S₂): C, 49.76; H, 2.46; N, 10.24. Bulunan: C, 49.83; H, 2.42; N, 10.29.

3.3.10. 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13)

Krem kristal katı, verim: 0.99 g (63%), E.N. 166-168 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3125 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1600 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.58 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.37 (s, 1H), 8.01 (m, 4H), 7.49 (dd, $J=7.6, 8.8$ Hz, 4H), 7.16 (t, $J=8.8, 9.2$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.78 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 37.45 (-CH₂), Ar-C [115.86 (CH), 123.18 (CH), 123.80 (CH), 126.28 (CH), 126.93 (CH), 128.09 (CH), 128.38 (CH), 128.66 (C), 131.64 (C), 131.77 (C), 132.84 (C), 159.84 (C)], İmidazol-C [111.62 (CH), 145.32 (C)], Tiyadiazol-C [133.66 (C), 163.32 (C)]; MS: m/z 392.05 (M+1, 62). Anal. Hesaplanan (C₂₁H₁₄FN₃S₂): C, 64.43; H, 3.60; N, 10.73. Bulunan: C, 64.38; H, 3.57; N, 10.80.

3.3.11. 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16)

Krem kristal katı, verim: 0.96 g (62%), E.N. 187-189 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3065 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 2222 (CN), 1606 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.42 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.98 (dd, $J=2.0, 3.6$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J=3.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=5.2, 5.2$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.8, 8.8$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.13 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.46 (-CH₂), Ar-C [109.70 (C), 115.99 (CH), 125.50 (CH), 131.68 (CH), 132.45 (C), 133.13 (C), 138.83 (C), 160.78 (C)], İmidazol-C [112.86 (CH), 146.14 (C)], Tiyadiazol-C [143.48 (C), 163.20 (C)], 119.48 (CN); MS: m/z 335.00 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₁FN₄S): C, 64.66; H, 3.32; N, 16.76. Bulunan: C, 64.71; H, 3.29; N, 16.83.

3.3.12. 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (17)

Açık krem kristal katı, verim: 1.00 g (65%), E.N. 215-217 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3072 (Ar-CH), 2976 (Alif. CH), 1600 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.45 (t,

$J=7.2, 6.4$ Hz, 4H), 7.34 (t, $J=7.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=8.8, 8.8$ Hz, 2H) İmidazol-H [8.68 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.45 (-CH₂), Ar-C [116.21 (CH), 125.61 (CH), 125.90 (CH), 127.34 (CH), 127.85 (CH), 129.39 (CH), 131.60 (CH), 132.64 (C), 133.50 (C), 139.30 (C), 140.18 (C), 160.77 (C)], İmidazol-C [110.92 (CH), 145.44 (C)], Tiyadiazol-C [145.00 (C), 163.19 (C)]; MS: m/z 385.82 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₃H₁₆FN₃S): C, 71.67; H, 4.18; N, 10.90. Bulunan: C, 71.73; H, 4.14; N, 10.97.

3.3.13. 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (18)

Açık kahve kristal katı, verim: 1.10 g (73%), E.N. 128-130 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3074 (Ar-CH), 2967 (Alif. CH), 1600 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.42 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.03 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.4, 8.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.4, 8.4$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.74 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.44 (-CH₂), Ar-C [115.99 (CH), 125.01 (CH), 126.52 (CH), 129.74 (CH), 131.29 (CH), 131.67 (C), 131.96 (C), 132.52 (C), 135.05 (C), 160.77 (C)], İmidazol-C [111.95 (CH), 145.77 (C)], Tiyadiazol-C [142.80 (C), 163.20 (C)]; MS: m/z 377.91 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₇H₁₀Cl₂FN₃S): C, 53.98; H, 2.66; N, 11.11. Bulunan: C, 54.06; H, 2.56; N, 11.16.

3.3.14. 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (19)

Açık turuncu kristal katı, verim: 0.96 g (67%), E.N. 182-184 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3057 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1608 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.37 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.47 (m, 4H), 7.20 (m, 2H)], İmidazol-H [8.74 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.46 (-CH₂), Ar-C [116.01 (CH), 123.16 (CH), 123.87 (CH), 126.21 (CH), 126.88 (CH), 128.07 (CH), 128.36 (CH), 128.61 (C), 131.61 (C), 131.83 (C), 132.81 (C), 160.8478 (C)], İmidazol-C [111.28 (CH), 145.60 (C)], Tiyadiazol-C [133.68 (C), 163.20 (C)]; MS: m/z 359.99 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₁H₁₄FN₃S): C, 70.18; H, 3.93; N, 11.69. Bulunan: C, 70.26; H, 4.01; N, 11.57.

3.3.15. 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (22)

Krem kristal katı, verim: 0.92 g (68%), E.N. 177-179 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3129 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1610 (C=N), 1217-1076 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.70 (s, 3H, -OCH₃), 4.34 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.85 (m, 2H), 7.30 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J*=9.2, 6.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), İmidazol-H [8.59 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.52 (-CH₂), 55.53 (-OCH₃), Ar-C [114.72 (CH), 115.84 (CH), 126.92 (C), 128.21 (CH), 130.74 (C), 130.92 (CH), 159.07 (C), 160.70 (C)], İmidazol-C [110.53 (CH), 145.36 (C)], Tiyadiazol-C [144.36 (C), 163.12 (C)]; MS: *m/z* 339.83 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₄FN₃OS₂): C, 63.70; H, 4.16; N, 12.38. Bulunan: C, 63.65; H, 4.20; N, 12.42.

3.3.16. 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23)

Şampanya kristal katı, verim: 1.07 g (77%), E.N. 167-169 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3117 (Ar-CH), 2956 (Alif. CH), 2226 (CN), 1610 (C=N), 1250-1036 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.72 (s, 3H, -OCH₃), 4.34 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.8 Hz, 2H)], İmidazol-H [8.81 (s, 1H)]; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 36.57 (-CH₂), 55.53 (-OCH₃), Ar-C [109.67 (C), 114.73 (CH), 125.50 (CH), 128.06 (CH), 130.77 (C), 133.14 (C), 138.86 (C), 159.11 (C)], İmidazol-C [112.82 (CH), 146.16 (C)], Tiyadiazol-C [143.11 (C), 166.71 (C)], 119.48 (CN); MS: *m/z* 346.97 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₉H₁₄N₄OS): C, 65.88; H, 4.07; N, 16.17. Bulunan: C, 65.91; H, 4.11; N, 16.11

3.3.17. 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (24)

Krem kristal katı, verim: 1.02 g (64%), E.N. 209-211 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3045 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1609 (C=N), 1245-1031 (-OCH₃); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 3.74 (s, 3H, -OCH₃), 4.36 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [7.91 (s, 2H), 7.69 (bs, 4H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), İmidazol-H [8.68 (s,

1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.56 (-CH₂), 55.54 (-OCH₃), Ar-C [114.74 (CH), 125.98 (CH), 126.89 (CH), 127.34 (CH), 127.84 (CH), 128.25 (CH), 129.40 (CH), 130.77 (C), 133.69 (C), 139.28 (C), 140.17 (C), 159.09 (C)], İmidazol-C [110.87 (CH), 146.17 (C)], Tiyadiazol-C [144.97 (C), 165.79 (C)]; MS: m/z 397.86 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₄H₁₉N₃OS): C, 72.52; H, 4.82; N, 10.57. Bulunan: C, 72.47; H, 4.78; N, 10.65.

3.3.18. 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4] tiyadiazol (25)

Krem kristal katı, verim: 1.08 g (69%), E.N. 158-160 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3065 (Ar-CH), 2970 (Alif. CH), 1609 (C=N), 1247-1038 (-OCH₃); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 4.33 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.03 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.74 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.55 (-CH₂), 55.54 (-OCH₃), Ar-C [114.73 (CH), 125.03 (CH), 126.52 (CH), 128.11 (C), 129.72 (CH), 130.76 (CH), 131.33 (C), 132.97 (C), 135.10 (C), 159.10 (C)], İmidazol-C [111.93 (CH), 145.80 (C)], Tiyadiazol-C [142.73 (C), 166.43 (C)]; MS: m/z 389.96 (M⁺, 100). Anal. Hesaplanan (C₁₈H₁₃Cl₂FN₃S): C, 55.39; H, 3.36; N, 10.77. Bulunan: C, 55.43; H, 3.42; N, 10.69.

3.3.19. 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (26)

Pembe kristal katı, verim: 0.88 g (59%), E.N. 187-188 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3056 (Ar-CH), 2997 (Alif. CH), 1605 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.73 (s, 3H, -OCH₃), 4.35 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.37 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.74 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.57 (-CH₂), 55.54 (-OCH₃), Ar-C [114.74 (CH), 123.13 (CH), 123.87 (CH), 126.20 (CH), 126.88 (CH), 128.07 (CH), 128.35 (C), 128.60 (CH), 130.78 (C), 131.85 (C), 132.80 (C), 159.10 (C)], İmidazol-C [111.24 (CH), 145.63 (C)], Tiyadiazol-C [133.68 (C), 165.84 (C)]; MS: m/z 371.83 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan (C₂₂H₁₇N₃OS): C, 71.14; H, 4.61; N, 11.31. Bulunan: C, 71.09; H, 4.65; N, 11.27.

3.3.20. 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29)

Sarı kristal katı, verim: 1.01 g (72%), E.N. 202-204 °C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3043 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 2223 (CN), 1595 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.99 (dd, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J=5.6, 5.2$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J=6.4, 5.2$ Hz, 2H)], İmidazol-H [8.83 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.46 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [109.70 (C), 116.21 (CH), 125.52 (CH), 131.69 (CH), 132.46 (CH), 133.16 (C), 138.84 (C), 160.77 (C)], İmidazol-C [112.88 (CH), 146.15 (C)], Tiyadiazol-C [143.48 (C), 163.20 (C)], 119.48 (CN); MS: m/z 349.14 (M-1, 47). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}$): C, 61.62; H, 3.16; N, 15.97. Bulunan: C, 61.57; H, 3.22; N, 16.04.

3.3.21. 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (30)

Açık kahve kristal katı, verim: 1.22 g (76%), E.N. 209-212°C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3032 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1598 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [7.92 (bs, 2H), 7.68 (s, 4H), 7.42 (bs, 6H), 7.34 (t, $J=6.8, 6.8$ Hz, 1H)], İmidazol-H [8.68 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.56 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [125.63 (CH), 126.89 (CH), 127.34 (CH), 127.84 (CH), 129.26 (CH), 129.38 (CH), 131.48 (CH), 132.68 (C), 133.49 (C), 135.44 (C), 139.30 (C), 140.17 (C)], İmidazol-C [110.91 (CH), 145.45 (C)], Tiyadiazol-C [145.05 (C), 164.41 (C)]; MS: m/z 402.06 (M+1, 100). Anal. Hesaplanan ($\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{S}_2$): C, 68.73; H, 4.01; N, 10.46. Bulunan: C, 68.68; H, 3.97; N, 10.52.

3.3.22. 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (31)

Açık Pembe kristal katı, verim: 1.12 g (71%), E.N. 179-181°C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3054 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1599 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.44 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), Ar-H [8.04 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 4H)], İmidazol-H [8.75 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.54 ($-\text{CH}_2$), Ar-C [125.05 (CH), 126.54 (CH), 129.27 (CH), 129.77 (CH), 131.36 (CH), 131.51 (C), 131.99 (C), 132.69 (C), 135.06 (C), 135.36

(C)], İmidazol-C [112.00 (CH), 145.80 (C)], Tiyadiazol-C [142.83 (C), 165.14 (C)]; MS: m/z 394.81 (M^+ , 28), 396.05 ($M+1$, 30). Anal. Hesaplanan ($C_{17}H_{10}Cl_3N_3S$): C, 51.73; H, 2.55; N, 10.65. Bulunan: C, 51.67; H, 2.59; N, 10.71.

3.3.23. 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (32)

Açık kahve kristal katı, verim: 0.92 g (61%), E.N. 188-189°C (Aseton); IR (ATR, cm^{-1}): 3056 (Ar-CH), 2971 (Alif. CH), 1600 (C=N); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 4.45 (s, 2H, -CH₂), Ar-H [8.37 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.43 (s, 3H)], İmidazol-H [8.75 (s, 1H)]; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 36.57 (-CH₂), Ar-C [123.16 (CH), 123.87 (CH), 126.22 (CH), 126.89 (CH), 128.07 (CH), 128.36 (CH), 128.61 (CH), 129.28 (C), 131.52 (C), 131.82 (C), 132.68 (C), 135.46 (C)], İmidazol-C [111.30 (CH), 145.60 (C)], Tiyadiazol-C [133.68 (C), 164.51 (C)]; MS: m/z 375.96 ($M+1$, 100). Anal. Hesaplanan ($C_{21}H_{14}ClN_3S$): C, 67.10; H, 3.75; N, 11.18. Bulunan: C, 67.16; H, 3.69; N, 11.23.

BÖLÜM 4

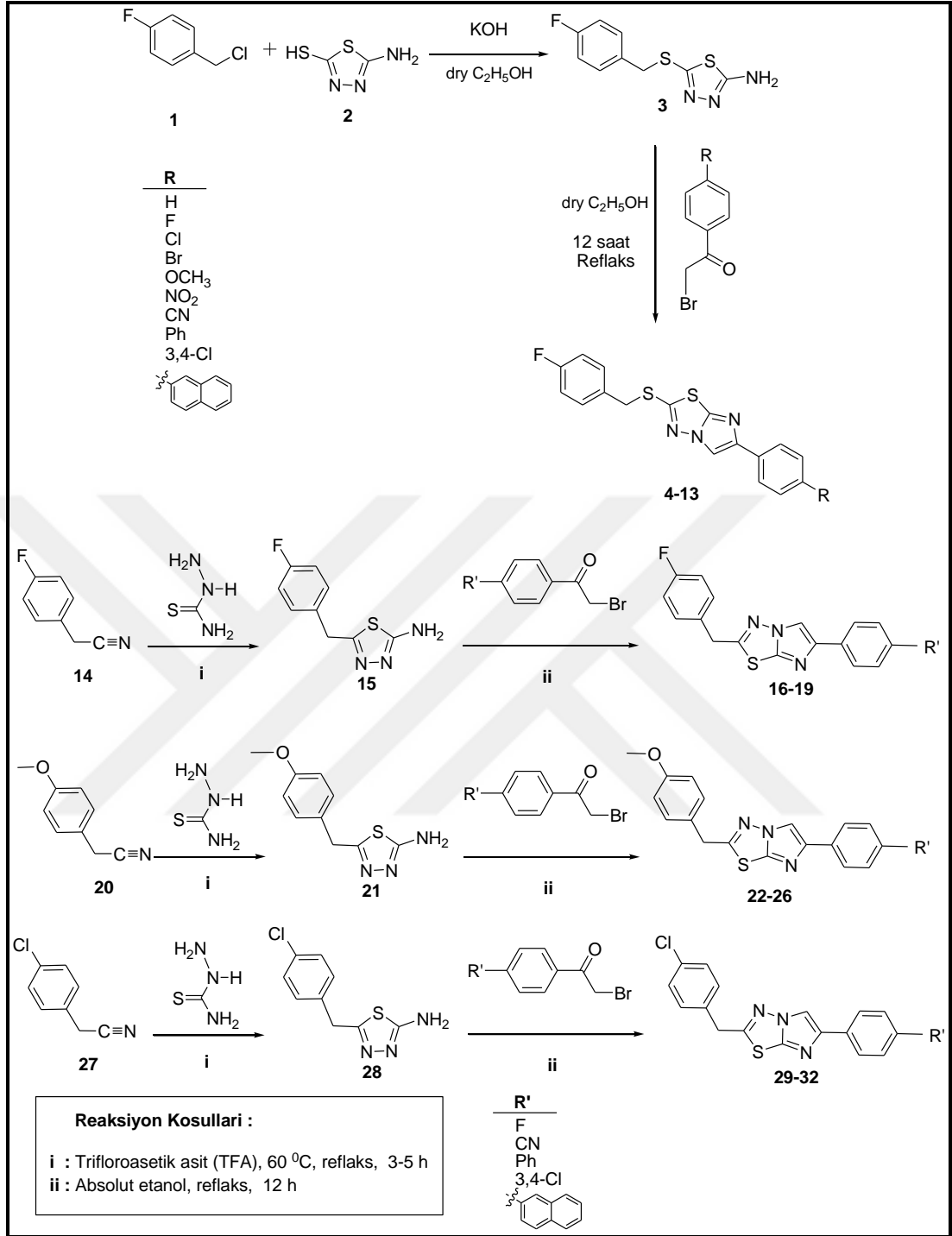
BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇLAR

4.1. 2-AMİNO-1,3,4-TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN HALKA SIKLİZASYONU İLE BAZI YENİ İMİDAZO[2,1-*b*][1,3,4]TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Bu çalışmada hedef bileşikler olan 23 adet yeni sübstitüe imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevleri (4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32) Şekil 4.1’de verilen sentez yolu üzerinden elde edilmiştir.

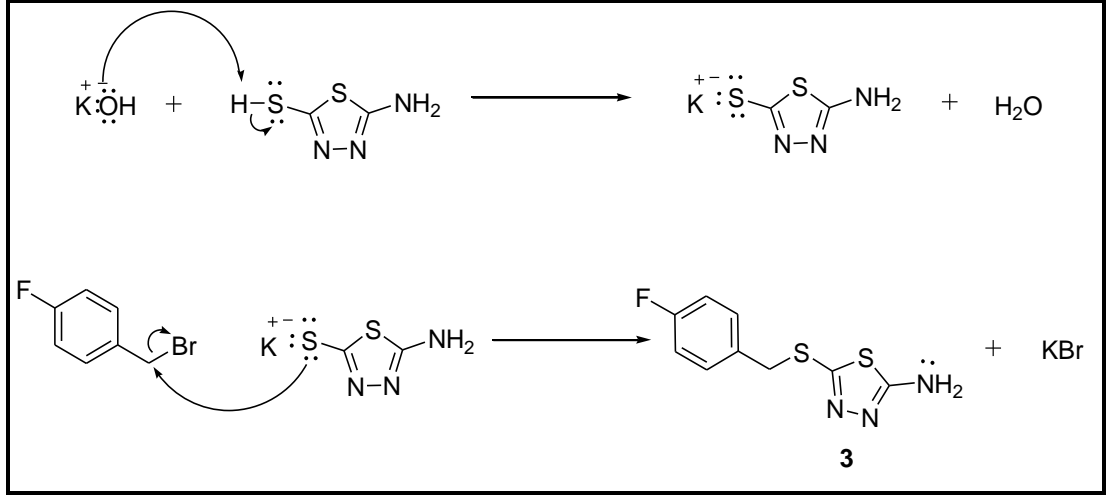
İmidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol halkası içeren yeni maddelerin sentezi üzerine yaptığımız bu tez çalışmamızda dördü literatürde kayıtlı ve 23 tanesi orijinal olan toplam 27 maddenin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın ilk bölümünde başlangıç bileşiği olan 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiği 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2)’ün KOH varlığında absolut etil alkol içerisinde 4-florobenzilklorür (1) ile olan reaksiyonundan sentezlenmiştir. Başlangıç bileşiği olarak kullanılan 1 ve 2 nolu bileşikler satın alma ile 3 nolu bileşik ise literatürde belirtilen şekilde elde edildi.



Şekil 4.1. Hedef bileşiklerin sentez şeması.

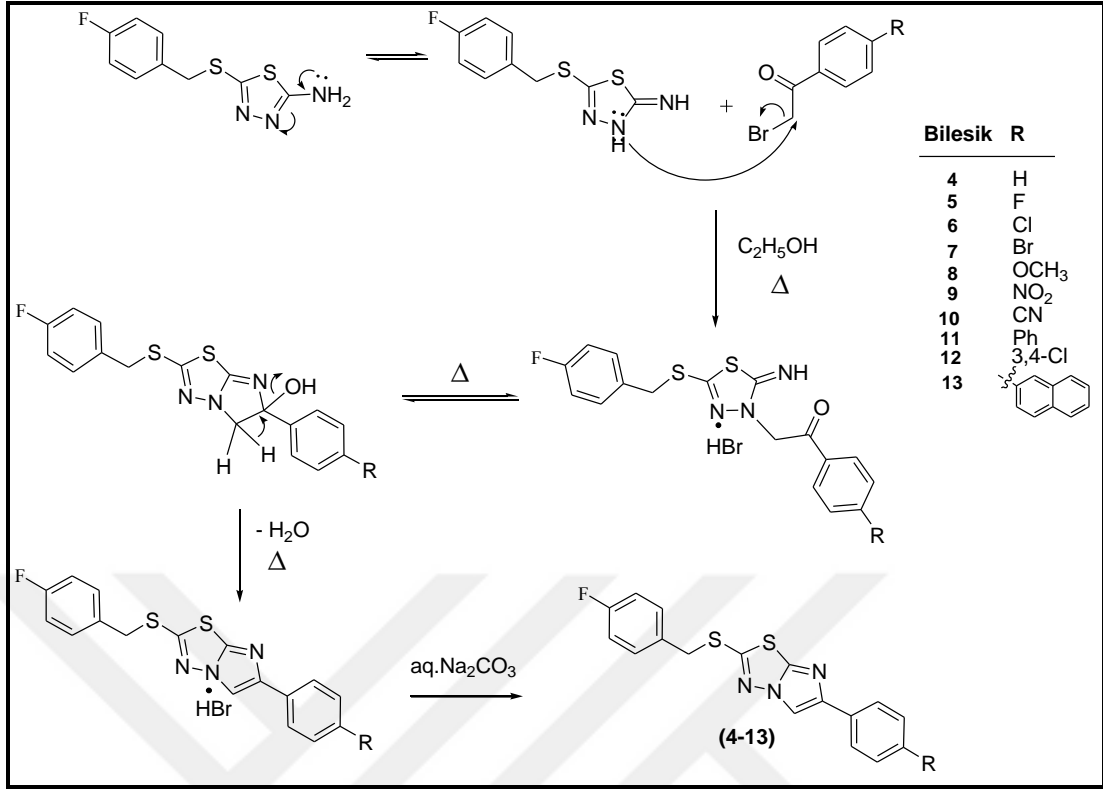
Bu reaksiyonda öncelikle absöüt etil alkol içerisinde KOH ile 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**2**)'ün potasyum tuzu oluşturularak elde edilen nükleofilin 4-florobenzilklorür (**1**) ile olan süstitüsüyon reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. Reaksiyon mekanizması Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. 5-(4-Florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (**3**) bileşiminin sentezi için reaksiyon mekanizması.

Çalışmanın ikinci bölümünde diğer 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**15**, **21** ve **28**), 4-sübstitüefenilasetonitril (**14**, **20** ve **27**) türevlerinin tiyosemikarbazit ile trifloroasetik asit (TFA) içerisinde 60°C 'de olan reaksiyonundan yüksek verimlerle sentezlendi. Başlangıç bileşikleri olarak kullanılan 4-sübstitüefenilasetonitril (**14**, **20** ve **27**) satın alma ile, 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevleri (**15**, **21** ve **28**) ise literatürde belirtilen şekilde elde edildi [61].

Bu reaksiyonda literatürel verilerden elde edilen sonuçlar trifloroasetik asit (TFA)'in katalitik etkisi altında oluşan pozitif yükü taşıyan iminyum karbonuna tiyosemikarbazitin daha bazik olan hidrazin ucundan nükleofilik saldırısı ile bir katılma gerçekleşir. Katılmanın ardından amonyum iyonunun ayrılması ve bunun ardında da kükürt atomunun eliminasyonun gerçekleştiği karbon atomuna nükleofilik saldırısı üzerinden bir heterosiklizasyon ile 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**15**, **21** ve **28**) olduğu öngörülmektedir [62]. Reaksiyon mekanizması Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



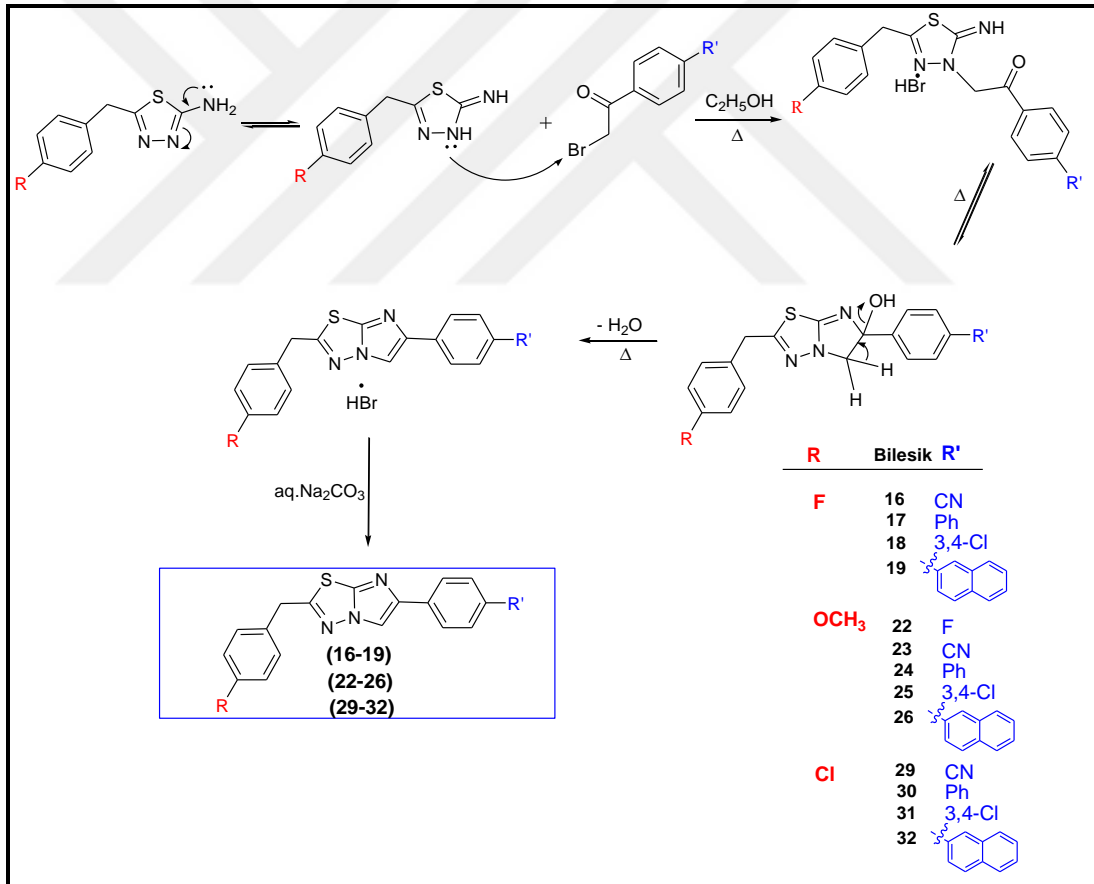
Şekil 4.4. Hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (4-13) oluşum mekanizması.

(4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32) nolu hedef bileşiklerin IR spektrumlarını incelediğimizde, başlangıç bileşiklerinden olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol (3, 15, 21 ve 28) halkasında bulunan ve spektrumda 3265-3070 cm⁻¹ aralığında gözlenen -NH₂ grubu ait simetrik ve asimetrik absorpsiyon bantlarının kaybolması imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32) oluştuğuna dair en önemli kanıtı teşkil etmektedir.

Ayrıca yine bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarını incelediğimizde başlangıç bileşikleri olan 2-amino-1,3,4-tiyadiazol türevlerinde (3, 15, 21 ve 28) 3 nolu bileşik için 7.28 ppm'de, 15 ve 21 nolu bileşikler için 7.04 ppm'de ve 28 nolu bileşik için 7.28 ppm'de gözlemlenen ve 2H protona karşılık gelen -NH₂ grubu proton sinyallerinin spektrumda kaybolması ve bunun yerine halka kapanması sonucu oluşan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinde (4-13, 16-19, 22-26 ve 29-32) C5-H sinyallerini ifade eden ve 8.93-8.13 ppm aralığında 1 protona karşılık gelen bir singletin gözlenmesi bu bileşiklerin oluştuğuna dair en önemli kanıtı niteliğindedir.

Bu durum literatürdeki verilerle paralellik göstermektedir [61,63]. Bileşiklere ait diğer ^1H NMR spektrum verileri 3. bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Yine imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**4-13**, **16-19**, **22-26** ve **29-32**) ^{13}C NMR spektrumlarına baktığımızda; halka siklizasyonunu temsil eden ve imidazol halkasındaki karbonları gösteren 113.70-109.93 ppm ve 146.54-145.07 ppm aralığında ortaya çıkan sinyaller önemli bir kanıt niteliğini taşımaktadır. Bu sinyaller hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**4-13**, **16-19**, **22-26** ve **29-32**) C5 ve C6 karbonlarına karşılık gelmektedir. Bileşiklere ait diğer ^{13}C NMR spektrum verileri üçüncü bölüm olan deneysel kısımda ayrıntılı olarak verilmiştir.



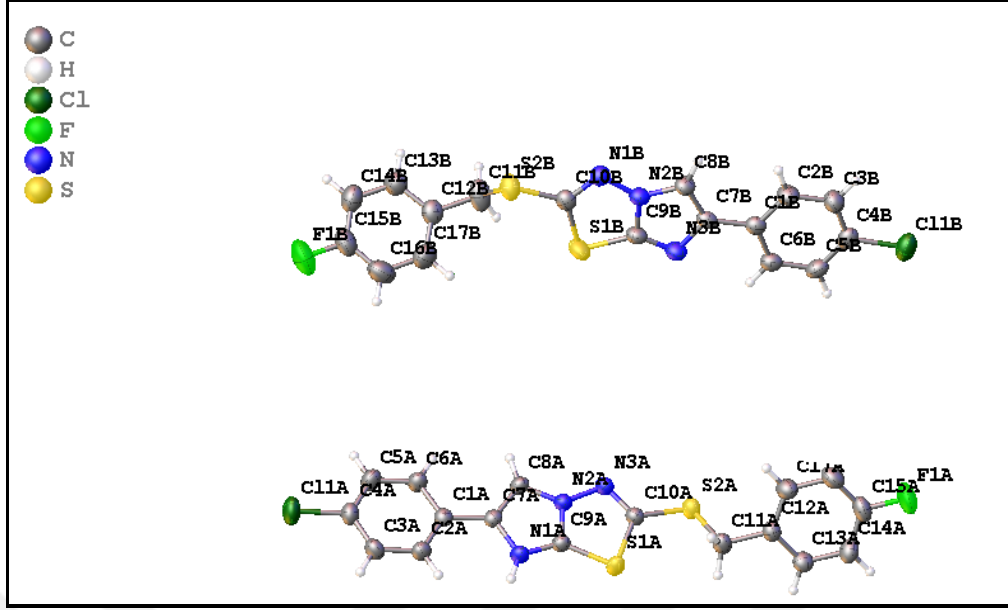
Şekil 4.5. Hedef bileşikler olan imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**16-19**, **22-26** ve **29-32**) oluşum mekanizması.

Yine sentezi gerçekleştirilen imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (**16-19**, **22-26** ve **29-32**) FT-IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarına ilave olarak kütle

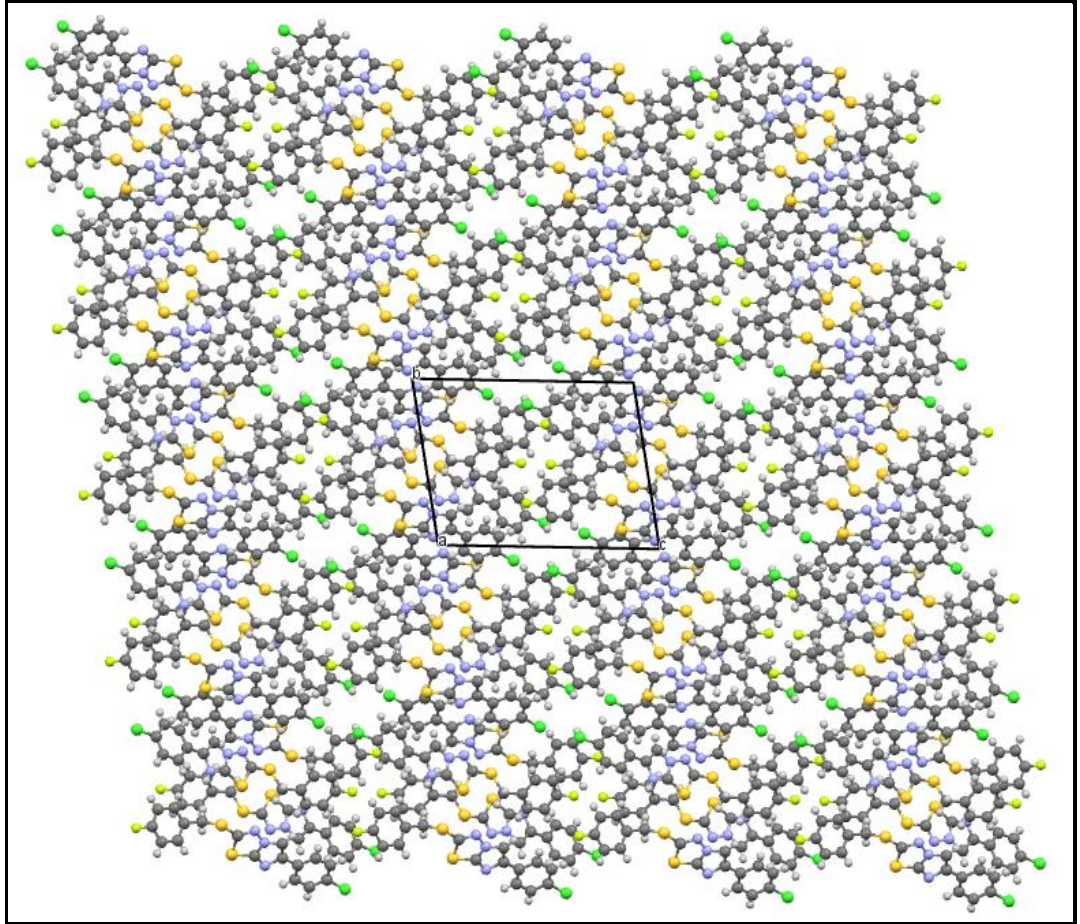
spektrumlarını incelediğimizde de beklenen şekilde gözlemlendi ve moleküler iyon pikleri ile desteklendi. Sentezlenen tüm imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinin (16-19, 22-26 ve 29-32) ¹H NMR, ¹³C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisi MR spektrumları ise Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol türevlerinden **6**, **7**, **16**, **17**, **19** ve **31** numaralı bileşiklerin tekli kristali elde edilmiş ve yapıları X ışını ile teyit edilmiştir. Bileşiklerin (**6**, **7**, **16**, **17**, **19** ve **31**) kristal yapıları ve kristal dataları sırasıyla Şekil 4.6-17, Çizelge 4.1, 4.2 ve 4.3'de gösterilmektedir.

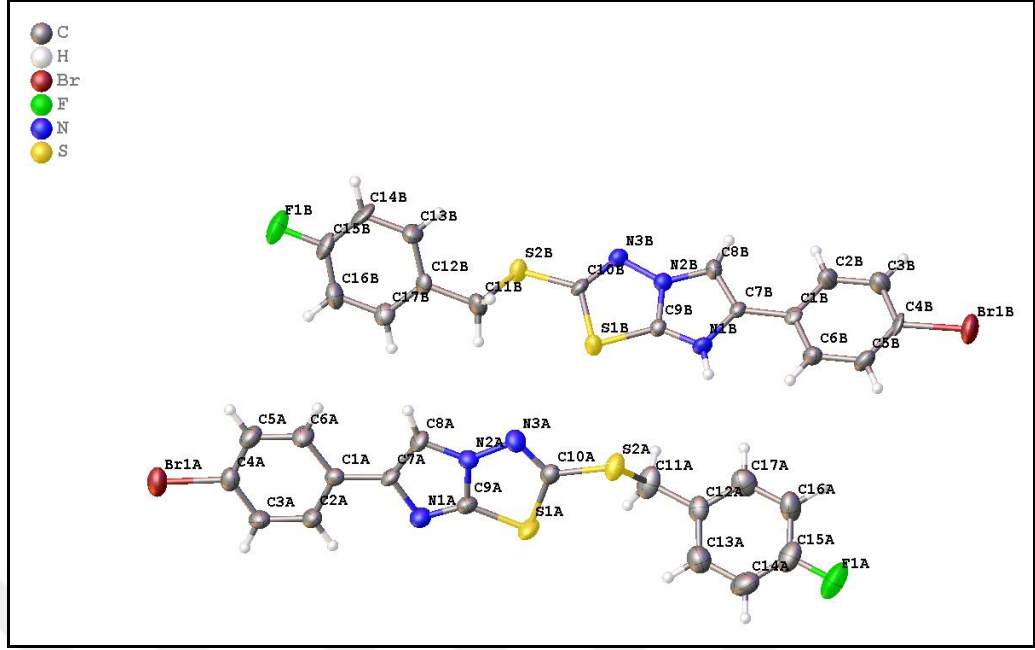
Bu tez çalışmasında incelenen kristallerin X-ışını kırınım verileri Sinop Üniversitesi, Merkezi araştırma X-ışınları laboratuvarında bulunan 'Bruker APEX-II CCD difraktometresi ile MoK_α ışını kullanılarak 293(2) K sıcaklığında toplanmıştır. Kristallerin yapı çözümü ShelXT [64] programıyla direkt yöntemler kullanılarak elde edildi. Çözüm aşamasında hidrojen dışındaki atomların konumlarını tayin etmek için tam matris en küçük kareler yöntemini kullanan ShelXL [65] programı ile arıtım işlemi yapıldı. Atom konumlarının daha duyarlı hale gelmesi ve eksik atomların belirlenmesi için, arıtımın ilk safhasında izotropik arıtım yapılmıştır. Arıtım sonucunda hidrojen dışındaki eksik atomların olmadığı görülmüş ve anizotropik arıtım yapılmıştır. Arıtımın bundan sonraki aşamasında hidrojen atomları belirlenmiştir. Hidrojen atomlarının konumları birim hücredeki elektron yoğunluğunun Fark-Fourier haritasından geometrik olarak elde edildi. Hidrojen atomları geometrik olarak yerleştirilirken aromatik C-H bağ uzunlukları 0.93 Å ve metilen C-H₂ bağ uzunlukları 0.97 Å olarak sabitlenmiştir. Yapı çözümü ve arıtım işlemi bittikten sonra moleküler çizimler ve hesaplamalar için ise olex2 [66] ve MERCURY programları kullanılmıştır. Tüm kristallerde klasik hidrojen bağı olmayıp kristallerin paketlenmeleri zayıf van der Waals ve pi-pi etkileşimleri ile gerçekleşmiştir. C₁₇H₁₂BrFN₃S₂ ve C₁₇H₁₁CLFN₃S₂ kristallerinde asimetrik birimde iki adet molekül vardır.



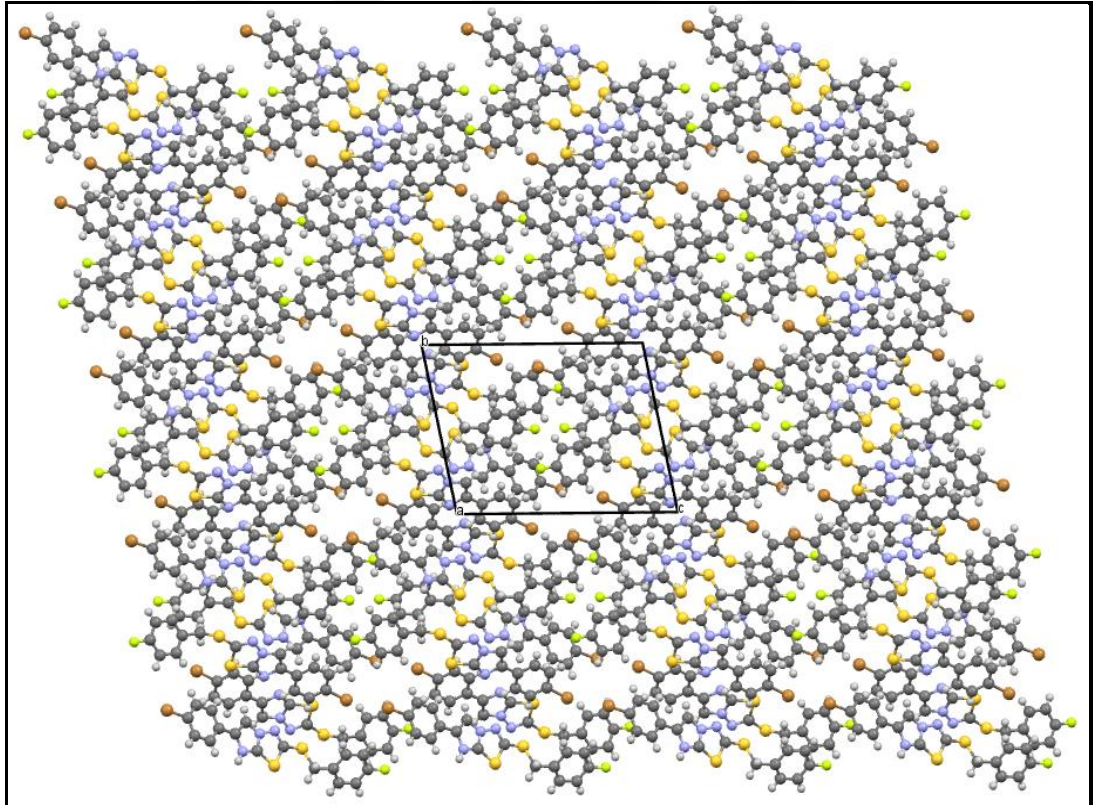
Şekil 4.6. 6 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



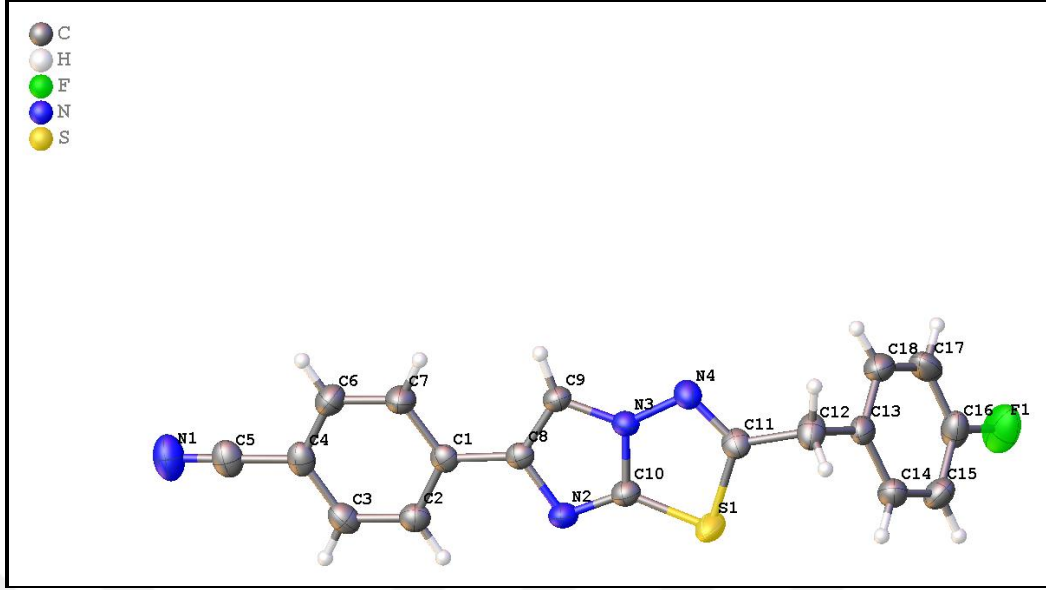
Şekil 4.7. 6 nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi.



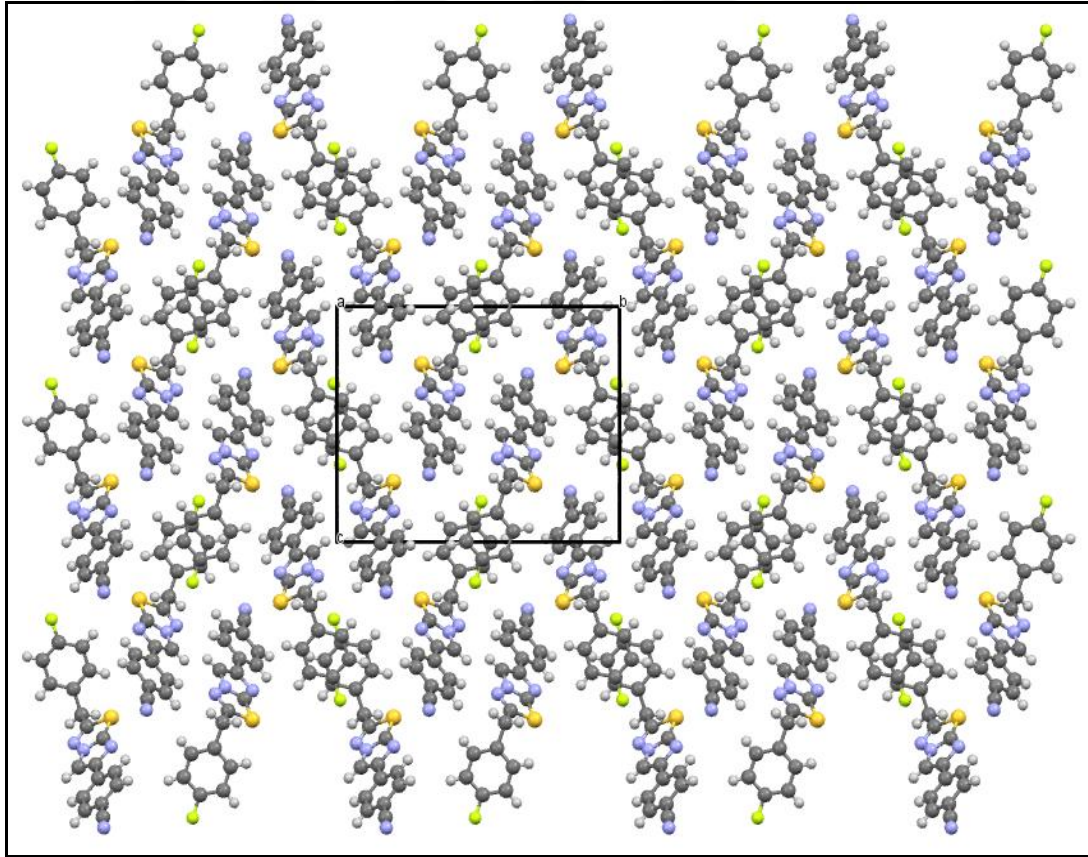
Şekil 4.8. 7 nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



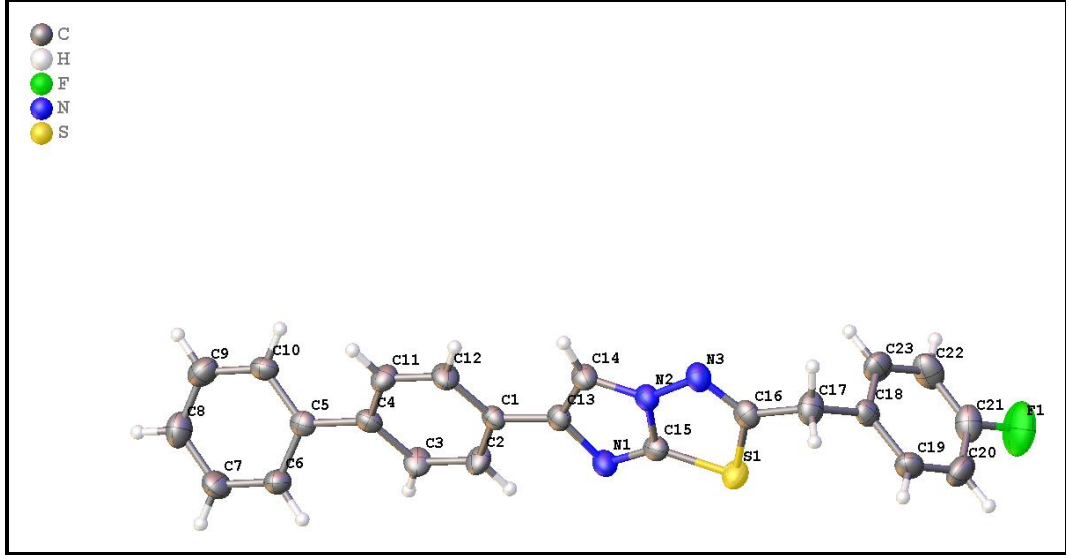
Şekil 4.9. 7 nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi.



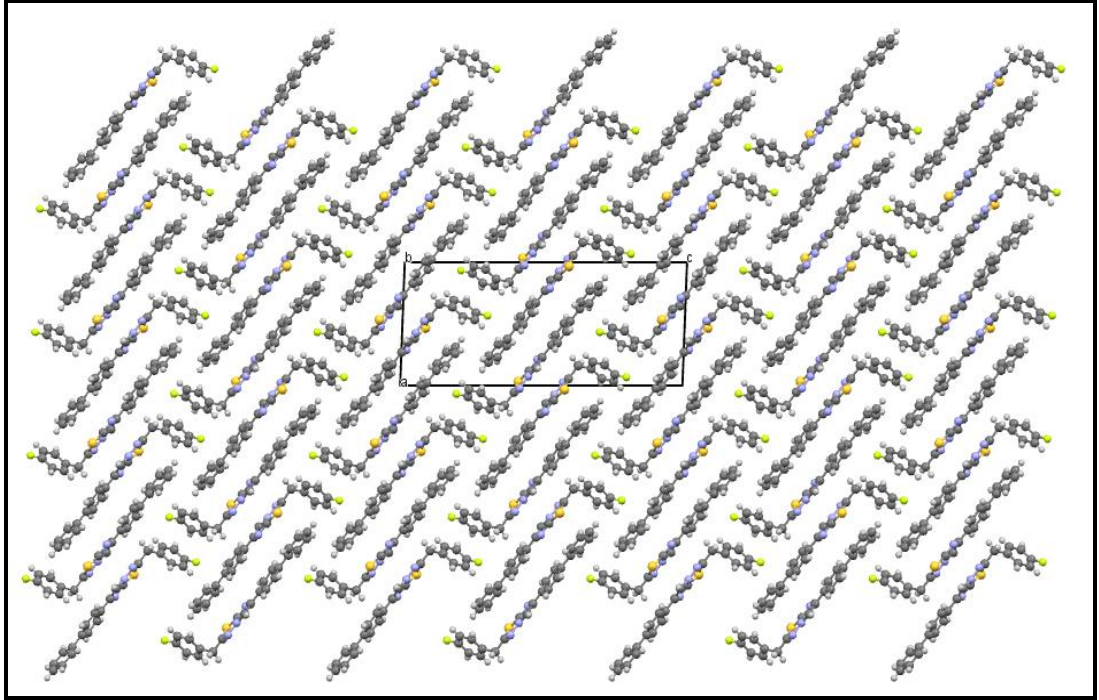
Şekil 4.10. **16** nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



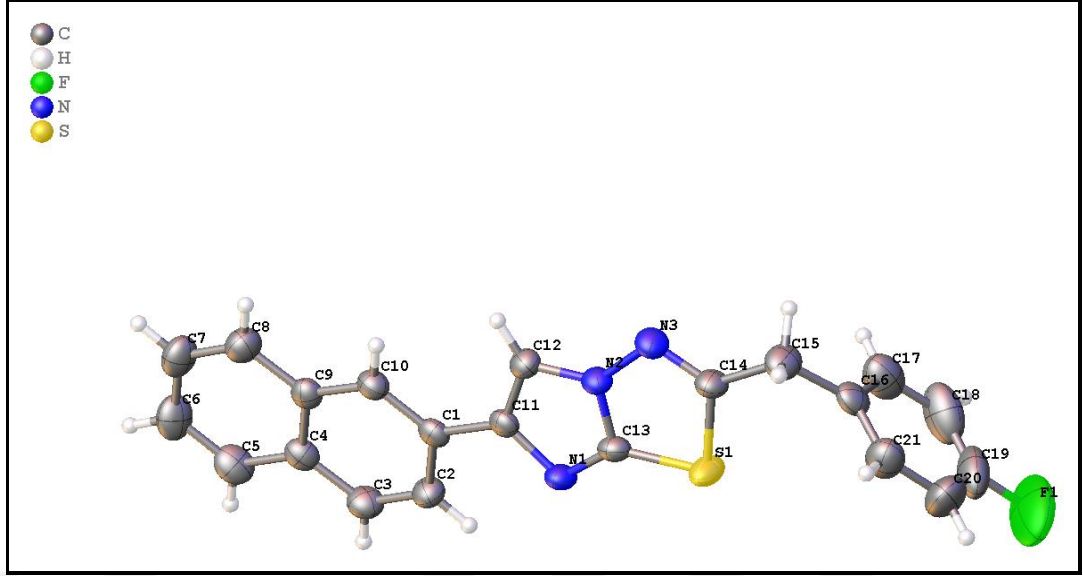
Şekil 4.11. **16** nolu bileşiğin kristalinin a eksenini boyunca paketlenmesi.



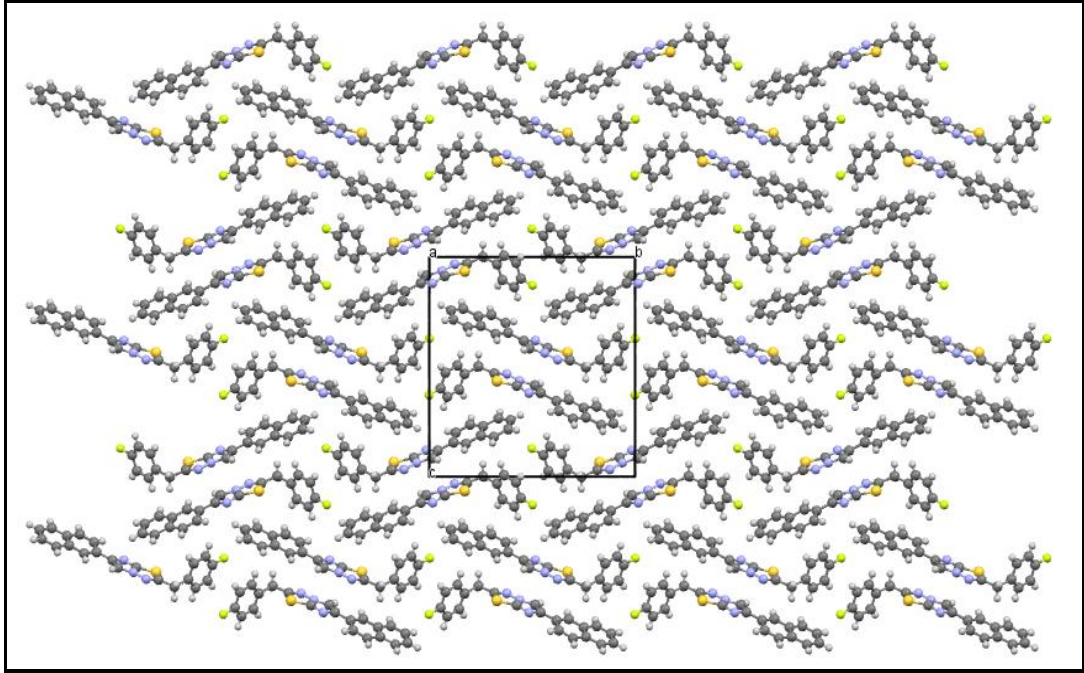
Şekil 4.12. **17** nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



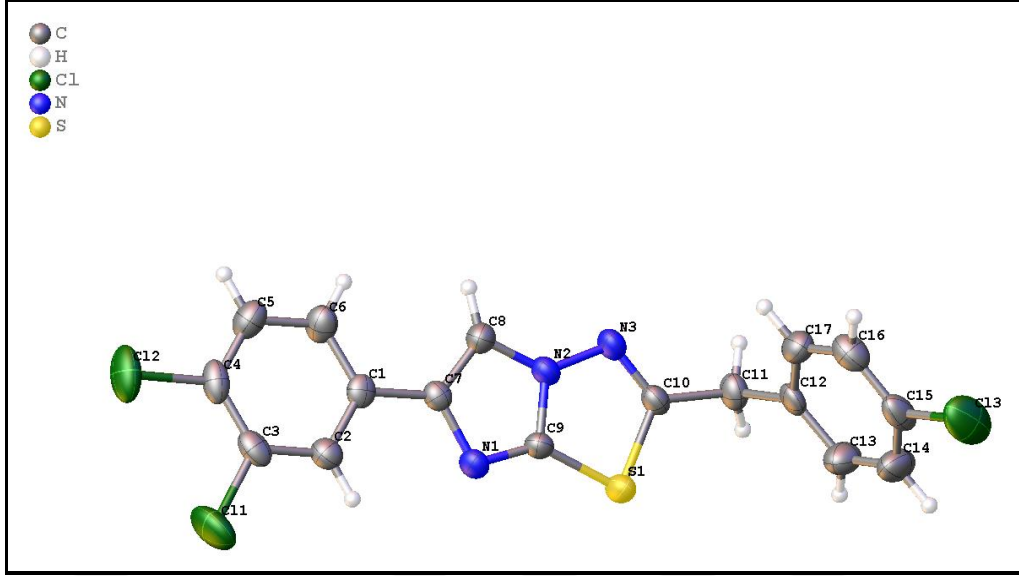
Şekil 4.13. **17** nolu bileşiğin kristalinin a eksenini boyunca paketlenmesi.



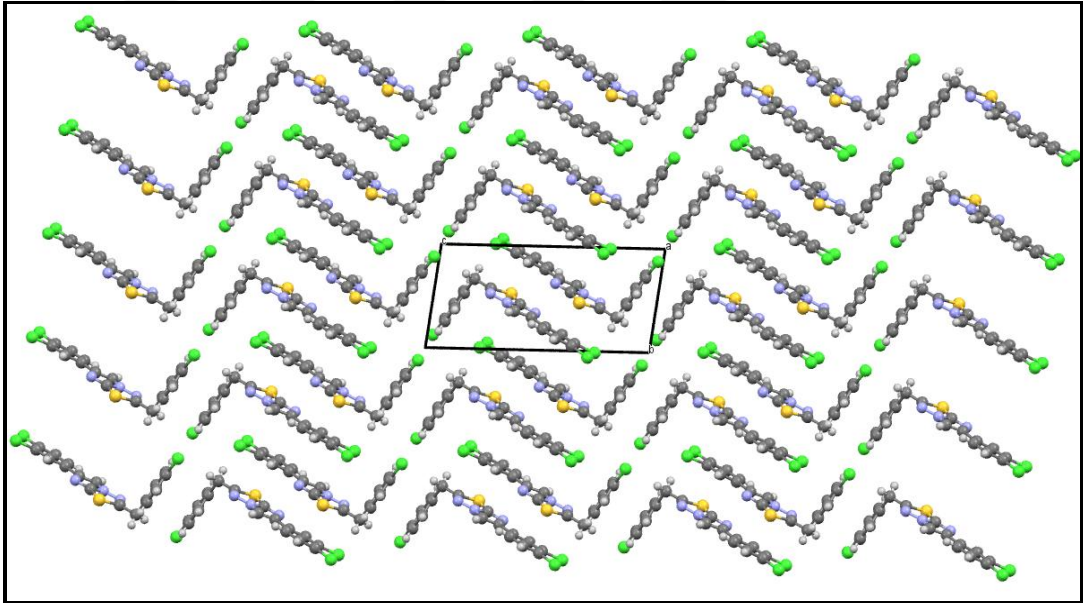
Şekil 4.14. **19** nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.15. **19** nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi.



Şekil 4.16. **31** nolu bileşiğin kristalinin asimetric birimdeki gösterimi.



Şekil 4.17. **31** nolu bileşiğin kristalinin a ekseni boyunca paketlenmesi.

Çizelge 4.1. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri.

Bileşik No	6	7
Kimyasal Formül	C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₃ S ₂	C ₁₇ H ₁₁ BrFN ₃ S ₂
Moleküler Ağırlık	376.87	420.82
Sıcaklık/K	293(2)	293(2)
Kristal Sistemi	triclinic	triclinic
Uzay Grubu	P-1	P-1
a/Å	8.3803(6)	8.3060(8)
b/Å	12.6511(8)	12.9165(14)
c/Å	16.0206(11)	16.0826(17)
α/°	99.035(2)	100.219(5)
β/°	92.053(3)	92.548(5)
γ/°	106.185(2)	106.566(5)
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	1605.26(19)	1619.3(3)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4	4
ρ _{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.559	1.726
μ(Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.512	2.810
F(000)	772.0	842.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.21 × 0.17 × 0.16	0.16 × 0.15 × 0.12
Radyasyon	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)
2θ Data toplama aralığı/°	5.89 to 56.766	5.776 to 52
İndex aralığı	-11 ≤ h ≤ 11, -16 ≤ k ≤ 16, -21 ≤ l ≤ 21	-10 ≤ h ≤ 10, -15 ≤ k ≤ 15, -19 ≤ l ≤ 19
Toplanan Yansıma	74129	40804
Bağımsız yansıma	8010 [R _{int} = 0.0315, R _{sigma} = 0.0172]	6272 [R _{int} = 0.0855, R _{sigma} = 0.0581]
Yansıma/Parametre	8010/0/434	6272/0/434
S (Goodness-of-fit)	1.088	1.319
Final R değeri [I>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0508, wR ₂ = 0.0930	R ₁ = 0.1002, wR ₂ = 0.1692
Final R değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.0694, wR ₂ = 0.1059	R ₁ = 0.1238, wR ₂ = 0.1775
Δσ _{max} , Δσ _{min} / e Å ⁻³	0.31/-0.74	0.66/-0.66

Çizelge 4.2. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri.

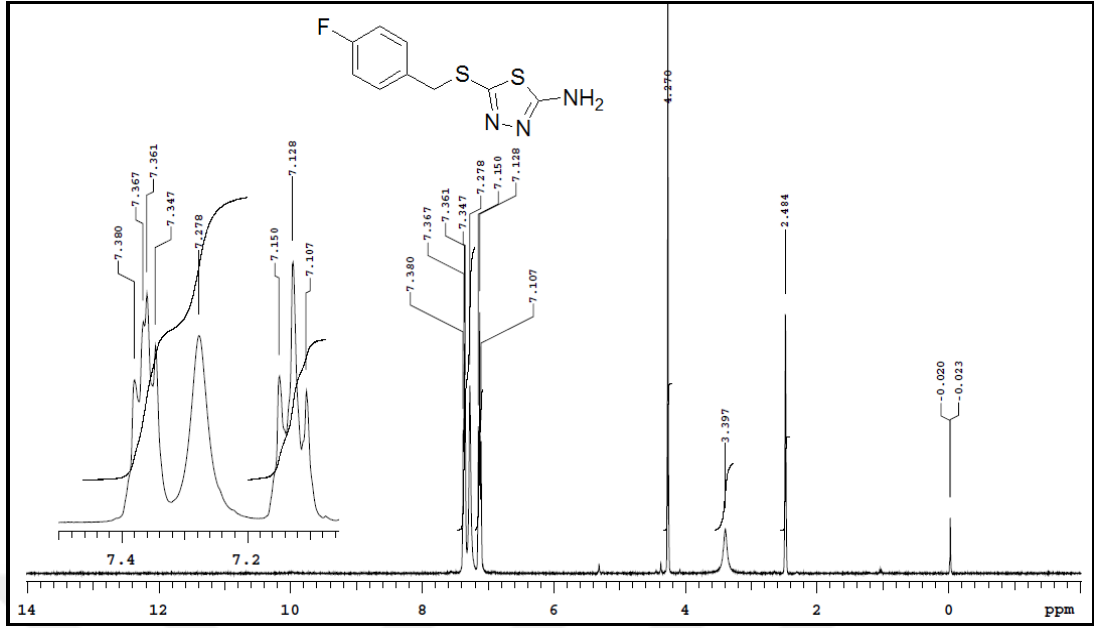
Bileşik No	16	17
Kimyasal Formül	C ₁₈ H _{11.01} FN ₄ S	C ₂₃ H ₁₆ FN ₃ S
Moleküler Ağırlık	334.43	385.45
Sıcaklık/K	293	293(2)
Kristal Sistemi	monoclinic	monoclinic
Uzay Grubu	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
a/Å	7.1646(6)	11.3199(12)
b/Å	16.2179(16)	6.2033(7)
c/Å	13.1568(13)	26.201(3)
α/°	90	90
β/°	94.259(3)	92.180(4)
γ/°	90	90
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	1524.5(3)	1838.5(3)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4	4
ρ _{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.4570	1.393
μ(Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.230	0.199
F(000)	688.9	800.0
Kristal Boyutları/mm ³	0.23 × 0.19 × 0.18	0.15 × 0.1 × 0.09
Radyasyon	Mo Kα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)
2θ Data toplama aralığı/°	5.9 to 52	5.786 to 49.992
İndex aralığı	-9 ≤ h ≤ 8, -21 ≤ k ≤ 21, -17 ≤ l ≤ 17	-13 ≤ h ≤ 13, -7 ≤ k ≤ 7, -31 ≤ l ≤ 31
Toplanan Yansıma	31810	34994
Bağımsız yansıma	2956 [R _{int} = 0.0434, R _{sigma} = 0.0292]	3199 [R _{int} = 0.0607, R _{sigma} = 0.0361]
Yansıma/Parametre	2956/6/237	3199/0/253
S (Goodness-of-fit)	1.065	1.025
Final R değeri [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0660, wR ₂ = 0.1721	R ₁ = 0.0986, wR ₂ = 0.2113
Final R değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.0740, wR ₂ = 0.1799	R ₁ = 0.1100, wR ₂ = 0.2167
Δσ _{max} , Δσ _{min} / e Å ⁻³	0.46/-0.53	0.27/-0.35

Çizelge 4.3. Kristale ait veri toplama ve arıtım değerleri.

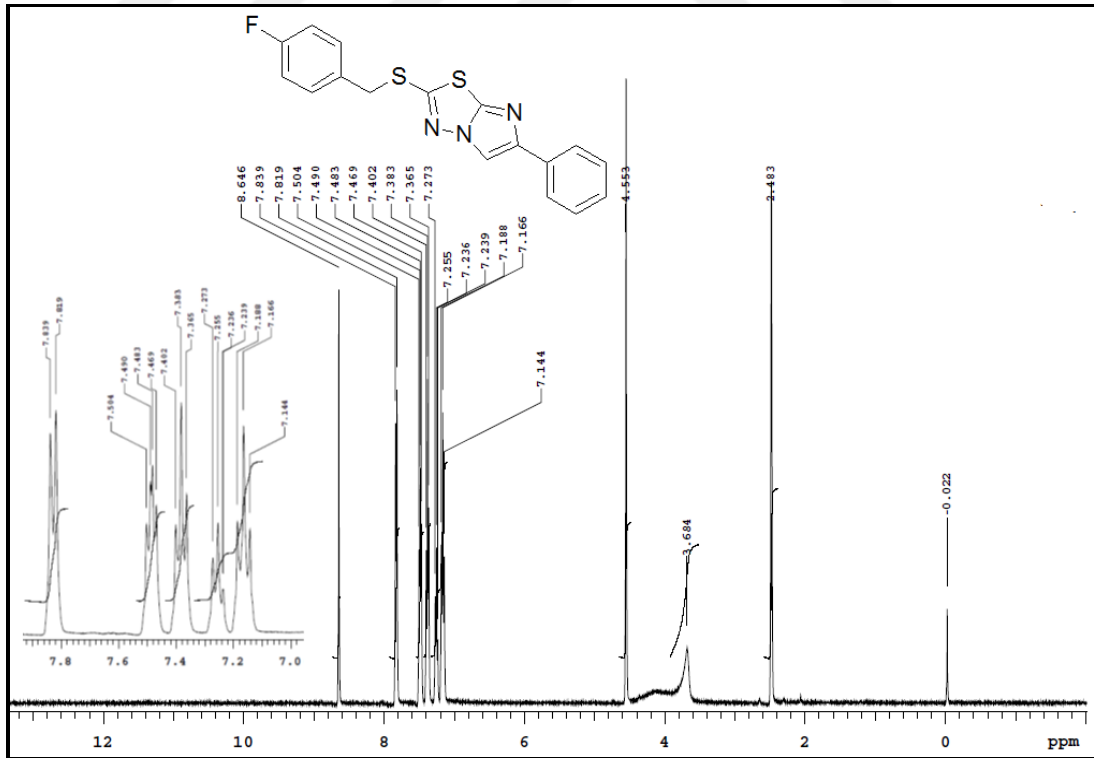
Bileşik No	19	31
Kimyasal Formül	C ₂₁ H ₁₄ FN ₃ S	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₃ N ₃ S
Moleküler Ağırlık	359.41	394.71
Sıcaklık/K	293(2)	293
Kristal Sistemi	monoclinic	triclinic
Uzay Grubu	P2 ₁ /n	P-1
a/Å	5.6071(6)	7.2220(8)
b/Å	17.0197(19)	7.4430(8)
c/Å	17.820(2)	16.0726(18)
α/°	90	81.416(5)
β/°	93.959(5)	84.683(5)
γ/°	90	79.937(5)
Birim Hücrenin hacmi/Å ³	1696.5(3)	839.17(16)
Z (Birim Hücredeki Molekül Sayısı)	4	2
ρ _{calc} (Hesaplanan Yoğunluk)g/cm ³	1.407	1.5620
μ(Çizgisel Soğurma Katsayısı) /mm ⁻¹	0.210	0.674
F(000)	744.0	401.2
Kristal Boyutları/mm ³	0.22 × 0.18 × 0.15	0.23 × 0.18 × 0.15
Radyasyon	MoKα (λ = 0.71073)	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ Data toplama aralığı/°	6.628 to 49.998	5.74 to 51.98
İndex aralığı	-6 ≤ h ≤ 6, -20 ≤ k ≤ 20, -21 ≤ l ≤ 21	-9 ≤ h ≤ 10, -10 ≤ k ≤ 10, -22 ≤ l ≤ 22
Toplanan Yansıma	56326	36628
Bağımsız yansıma	2984 [R _{int} = 0.0513, R _{sigma} = 0.0218]	3248 [R _{int} = 0.0566, R _{sigma} = 0.0572]
Yansıma/Parametre	2984/0/236	3248/0/217
S (Goodness-of-fit)	1.199	1.066
Final R değeri [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0991, wR ₂ = 0.2014	R ₁ = 0.0858, wR ₂ = 0.1821
Final R değeri [Toplam data]	R ₁ = 0.1035, wR ₂ = 0.2029	R ₁ = 0.0984, wR ₂ = 0.1884
Δσ _{max} , Δσ _{min} / e Å ⁻³	0.32/-0.27	0.81/-0.64

EK AÇIKLAMALAR A.

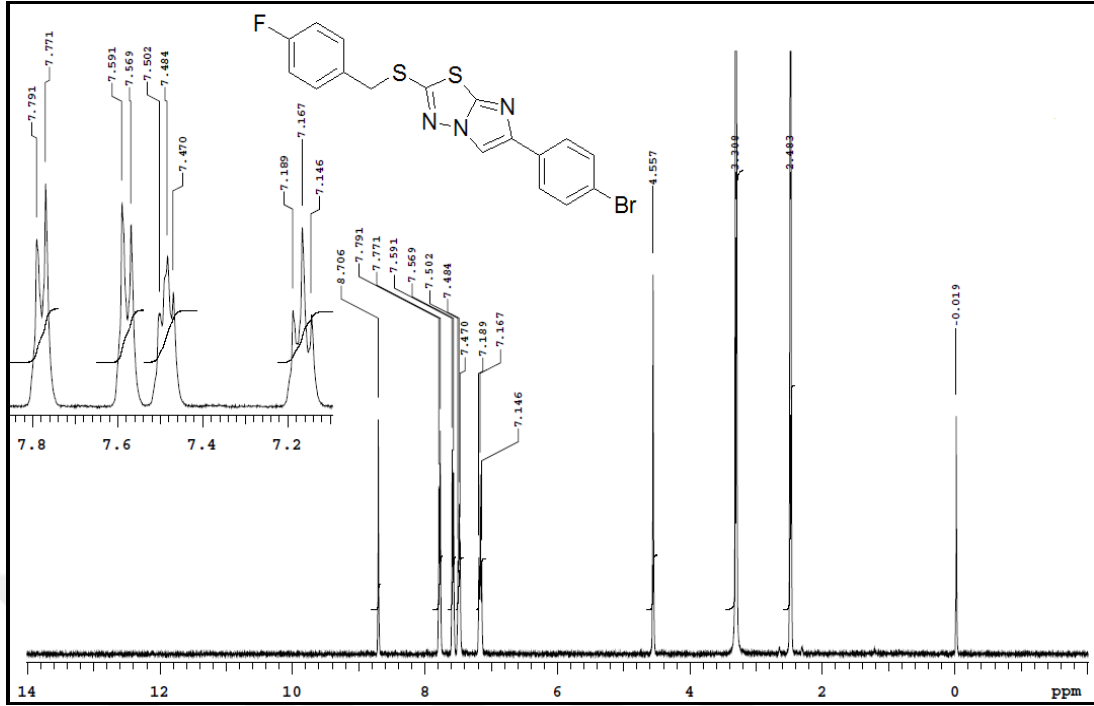
BİLEŞİKLERİN 1H NMR SPEKTRUMLARI



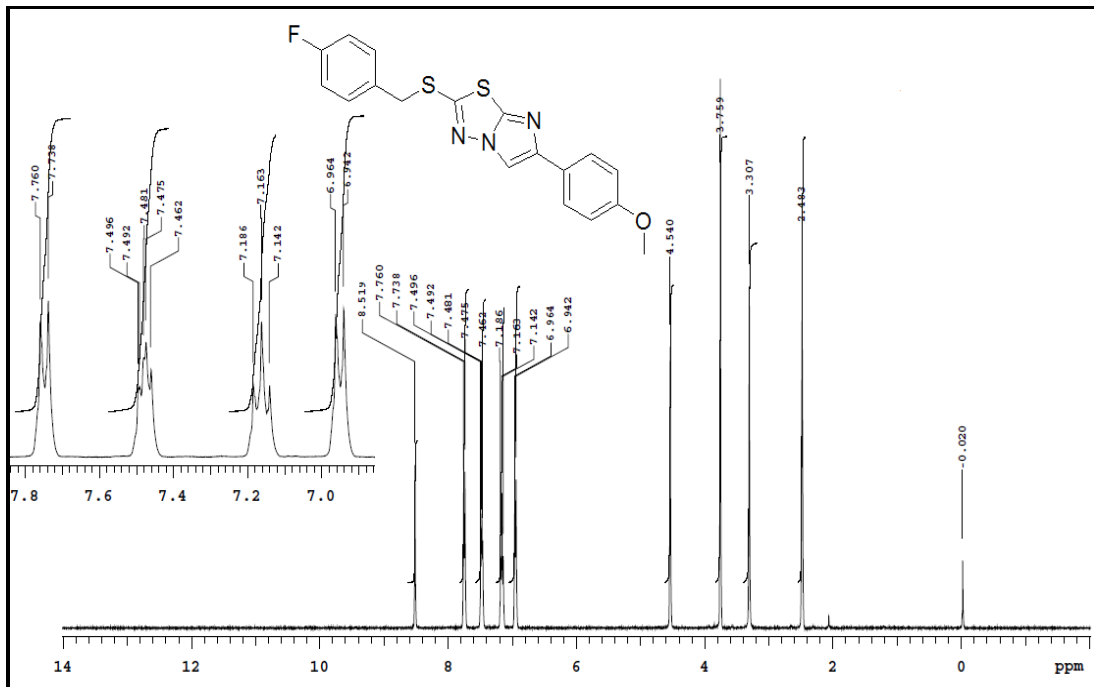
Şekil Ek A.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



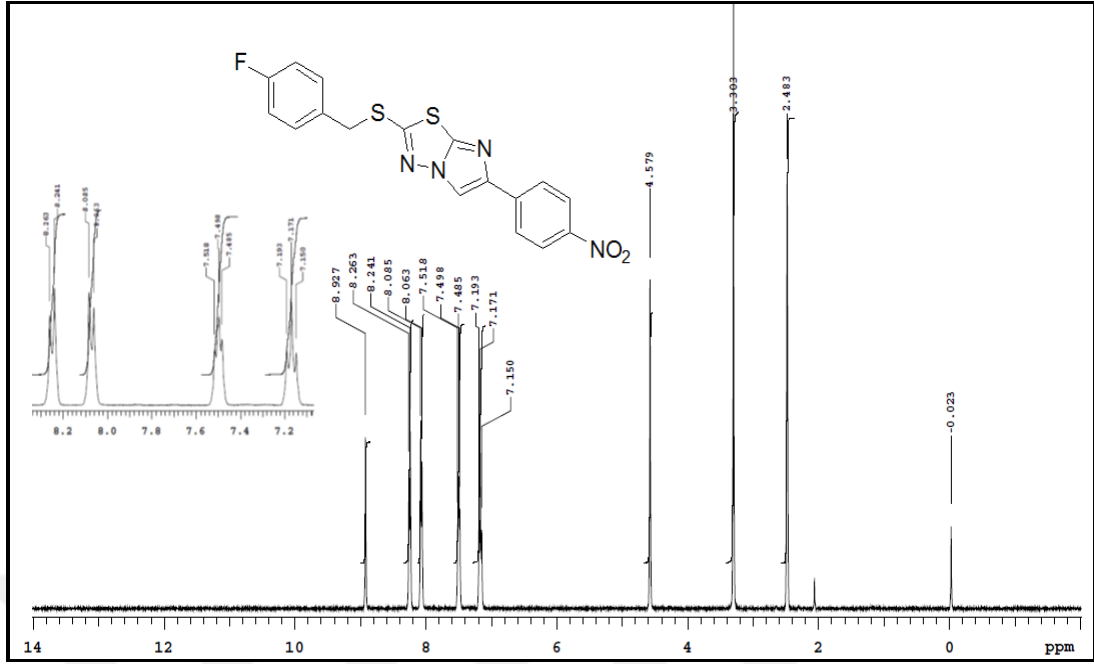
Şekil Ek A.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



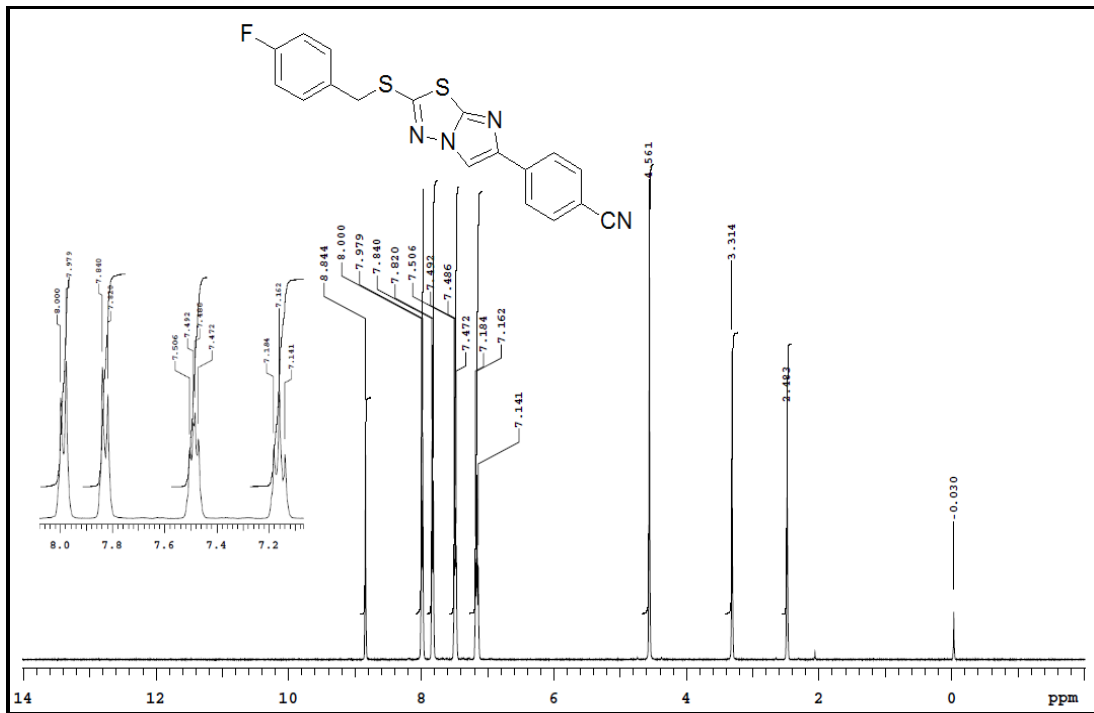
Şekil Ek A.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



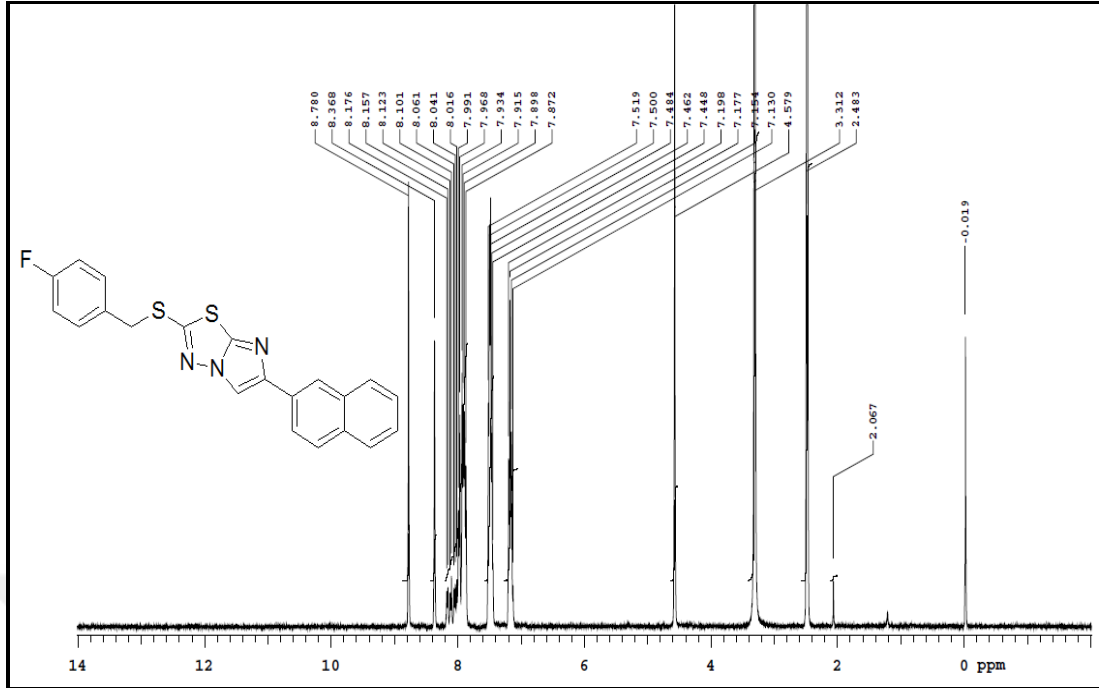
Şekil Ek A.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



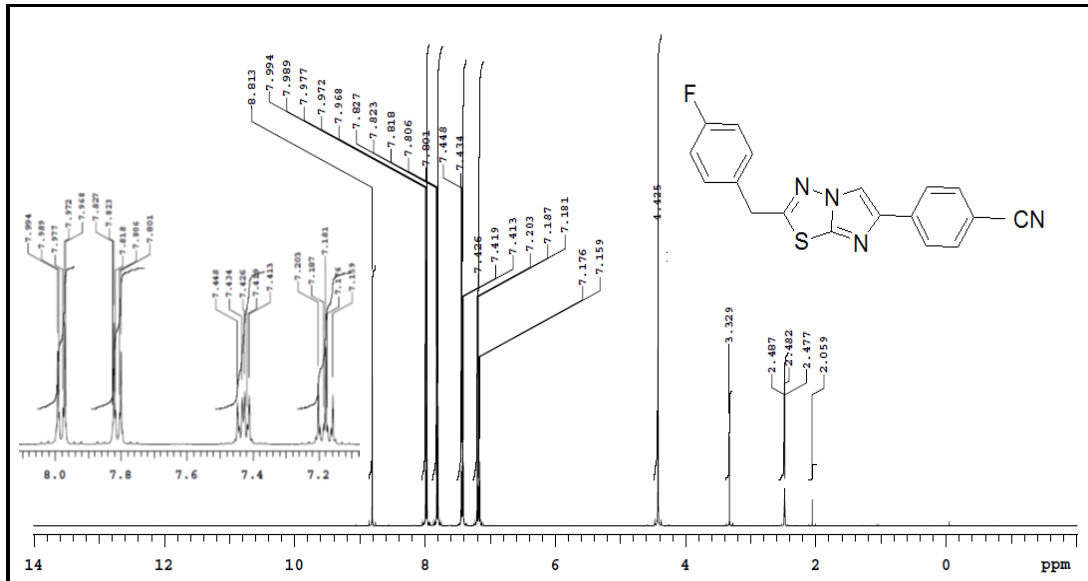
Şekil Ek A.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



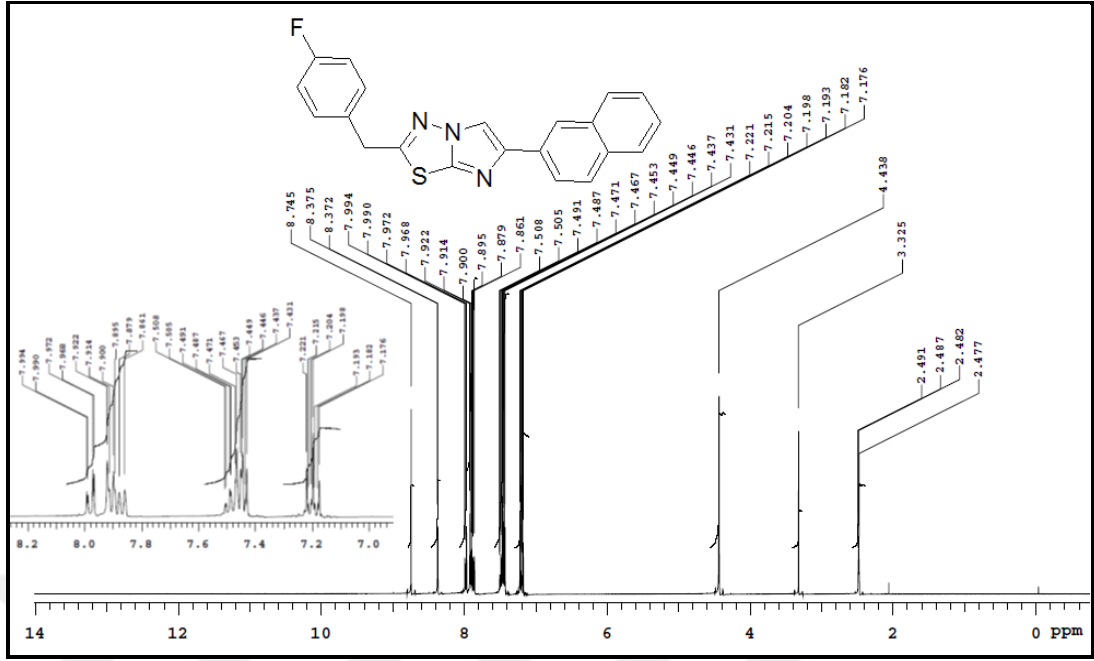
Şekil Ek A.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



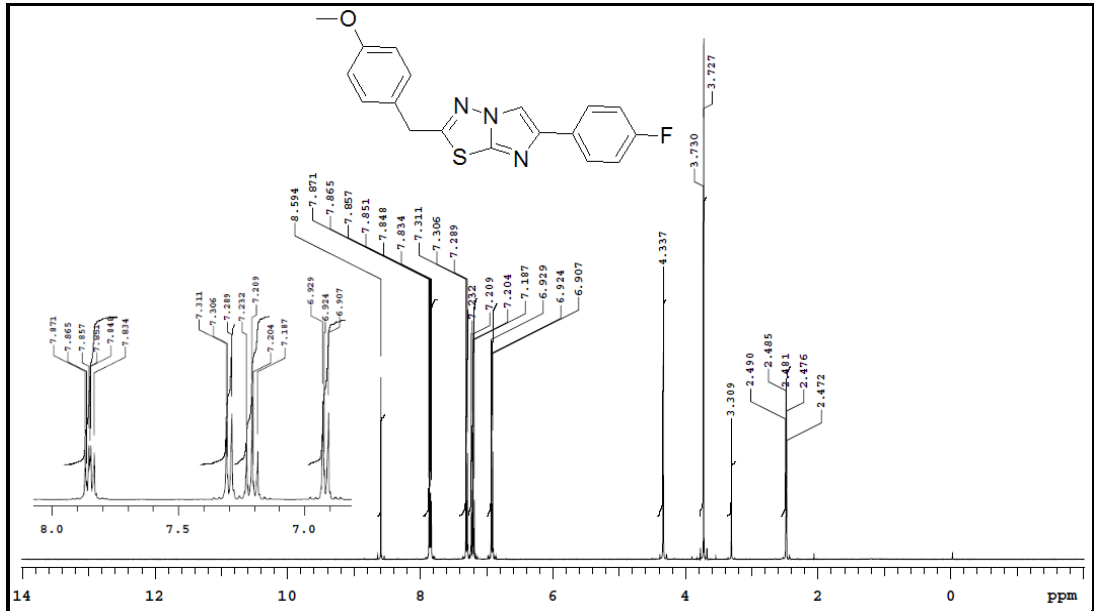
Şekil Ek A.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



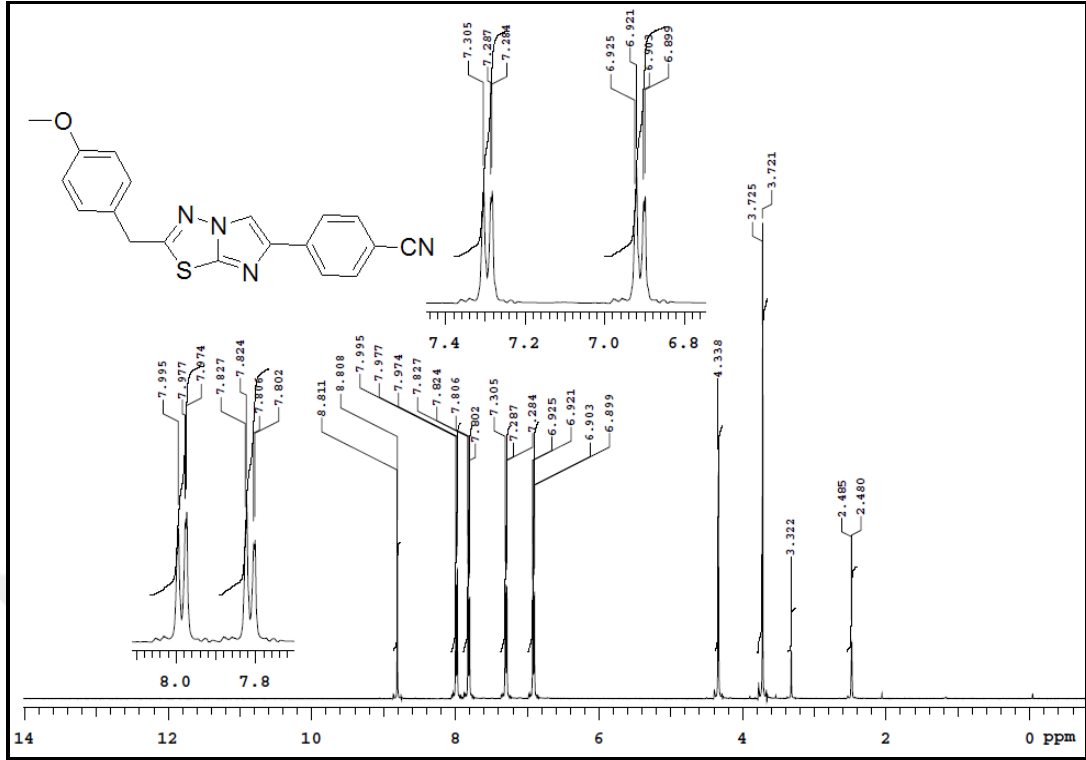
Şekil Ek A.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



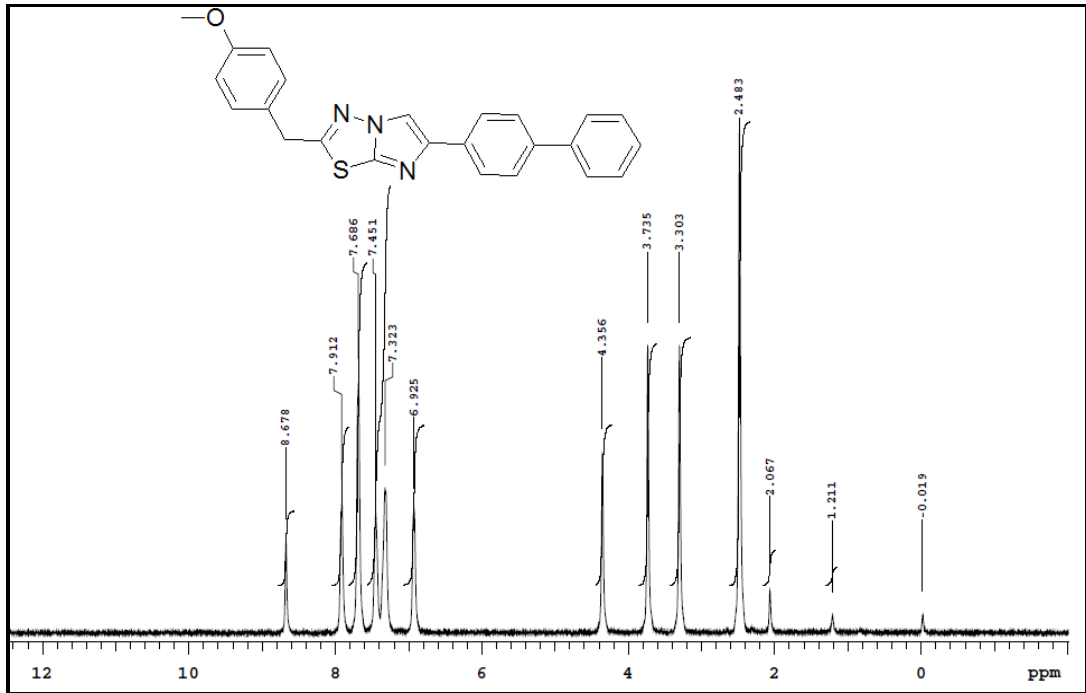
Şekil Ek A.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**19**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



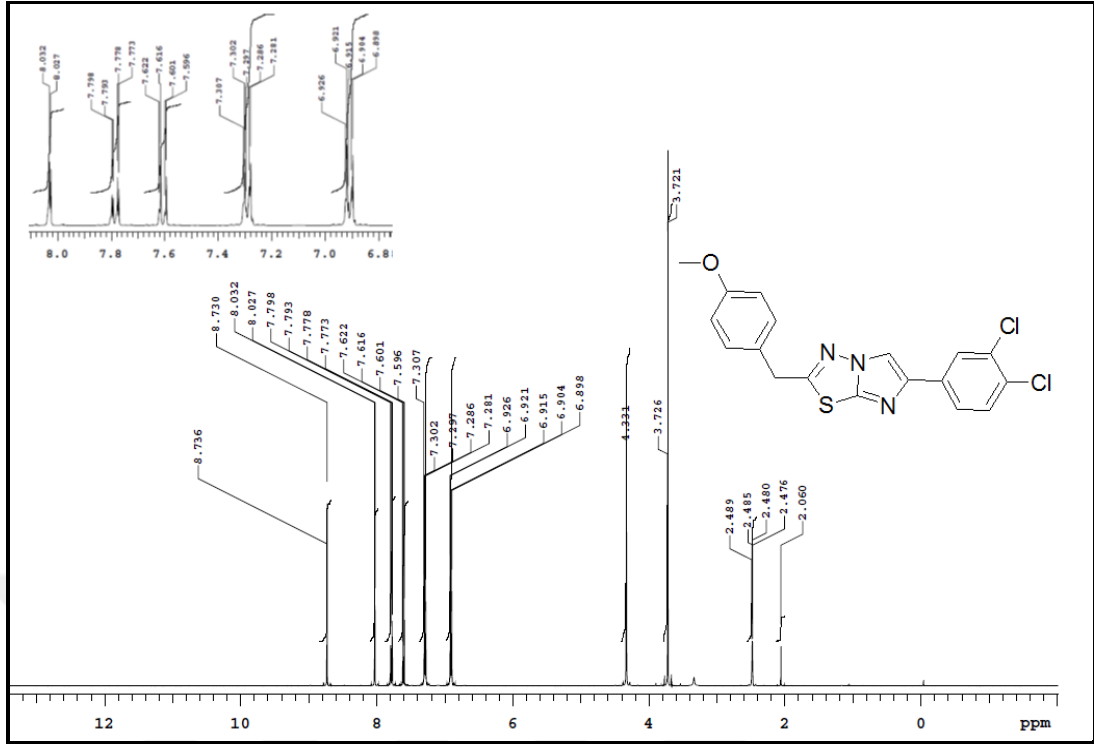
Şekil Ek A.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**22**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



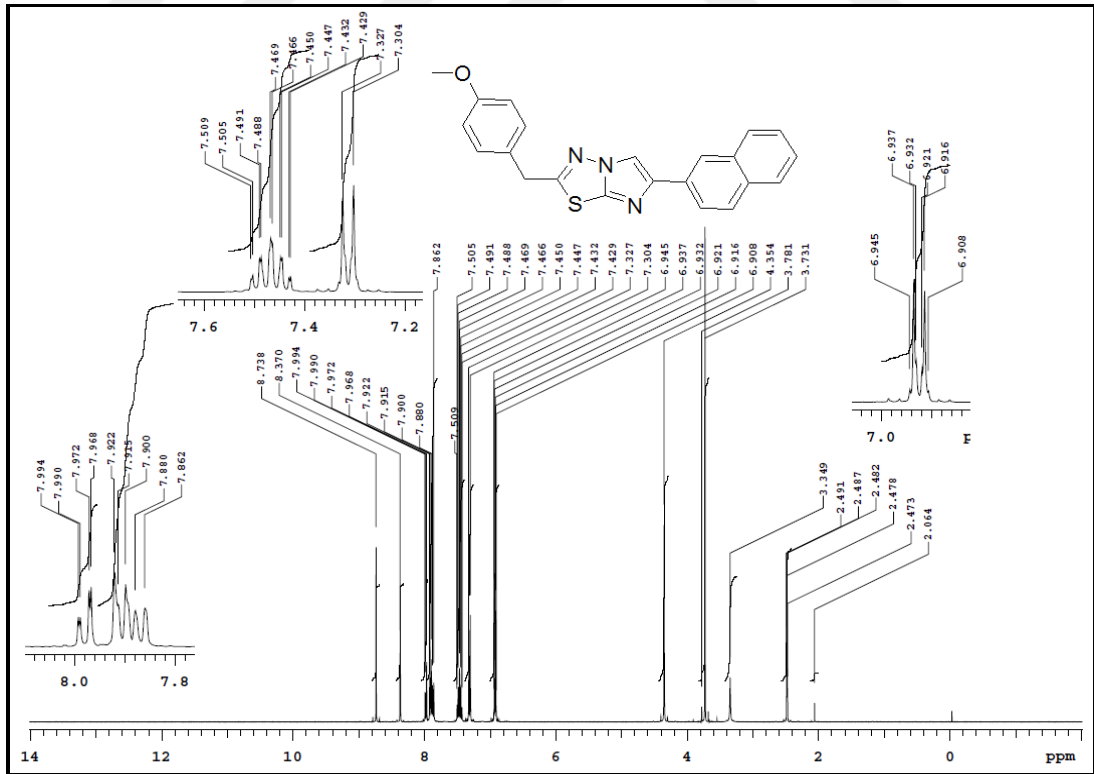
Şekil Ek A.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**23**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



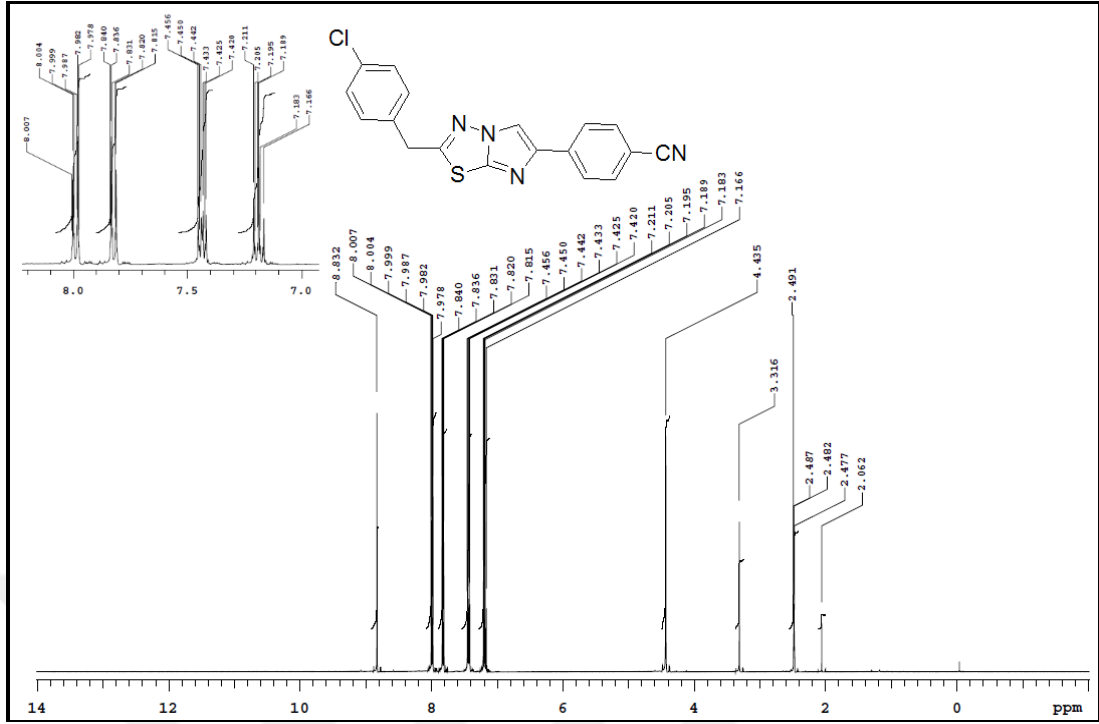
Şekil Ek A.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**24**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu (DMSO- d_6).



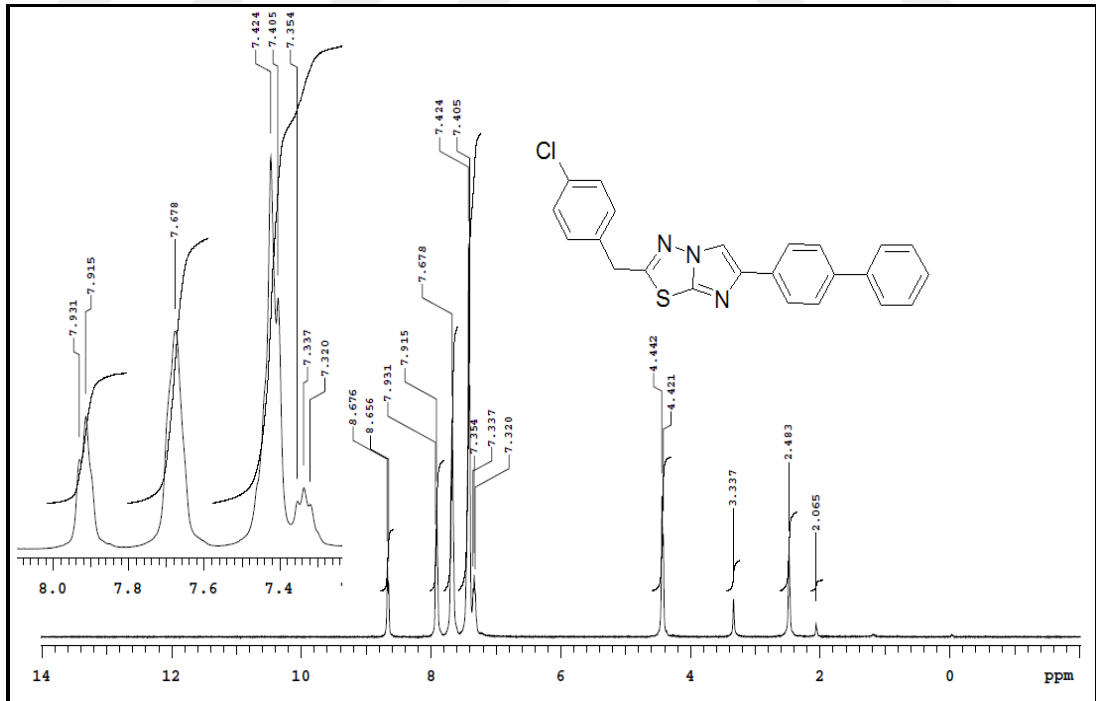
Şekil Ek A.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (**25**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



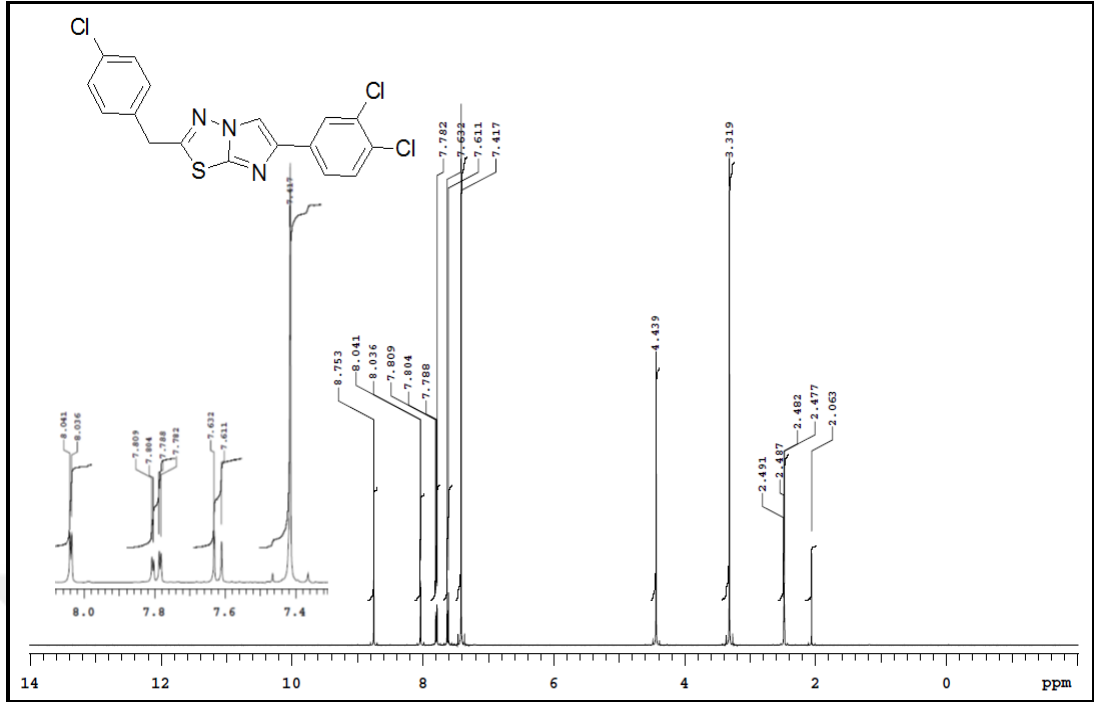
Şekil Ek A.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (**26**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



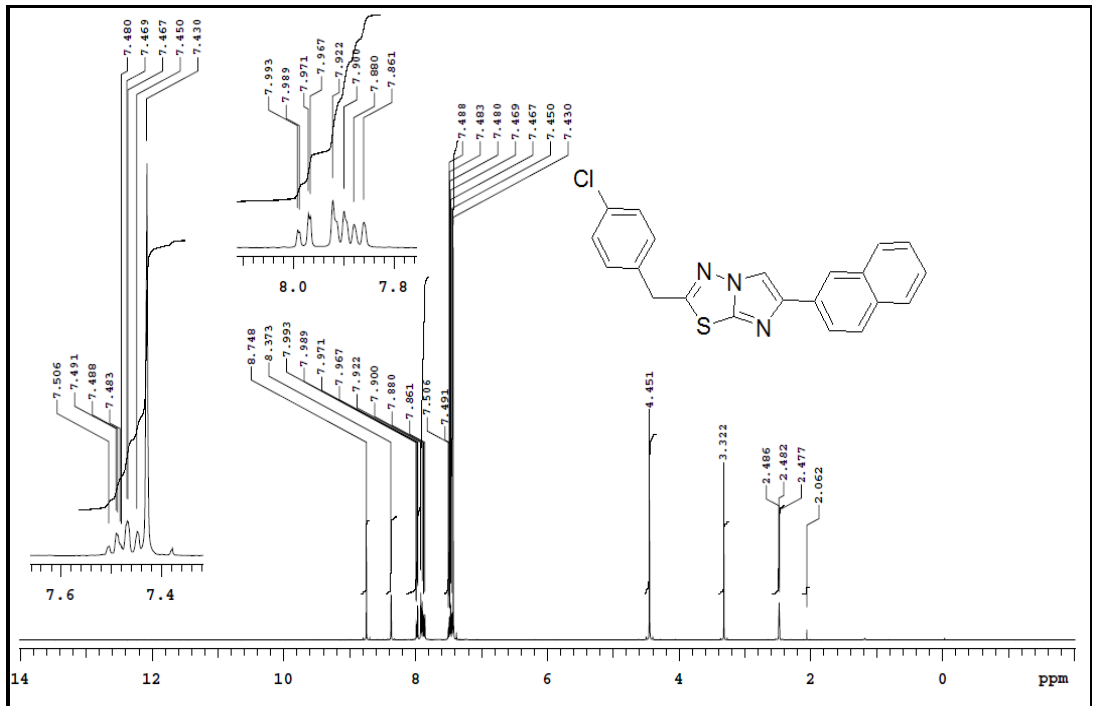
Şekil Ek A.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**29**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



Şekil Ek A.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**30**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



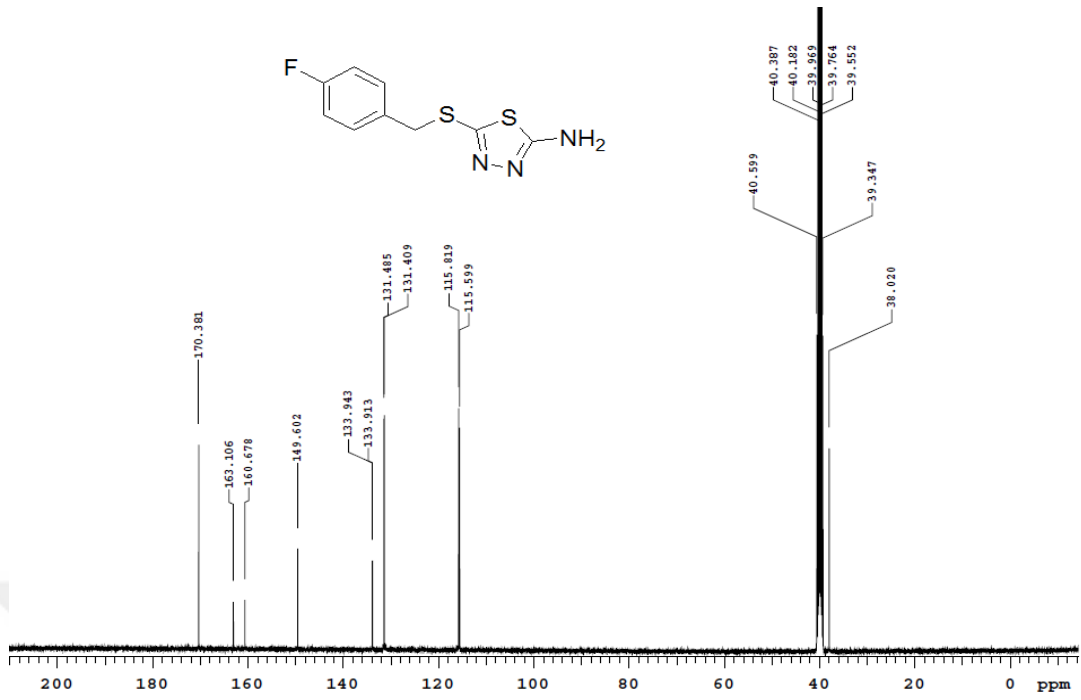
Şekil Ek A.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (31) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).



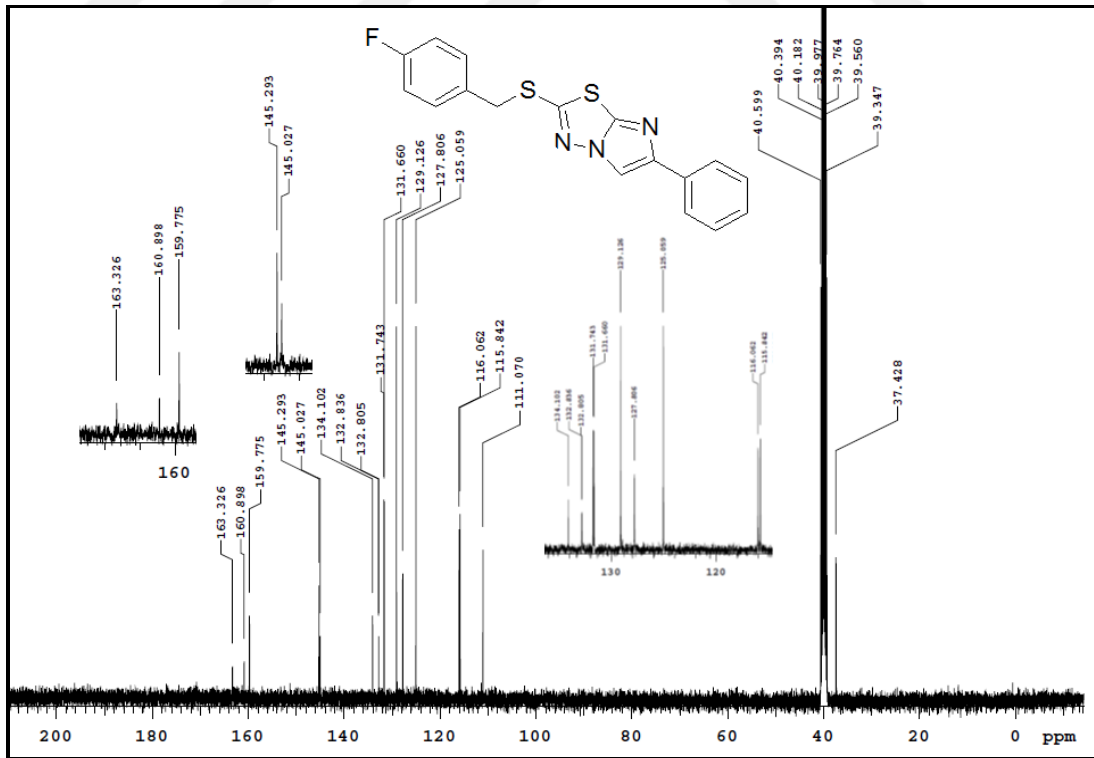
Şekil Ek A.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (32) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu (DMSO-d₆).

EK AÇIKLAMALAR B.

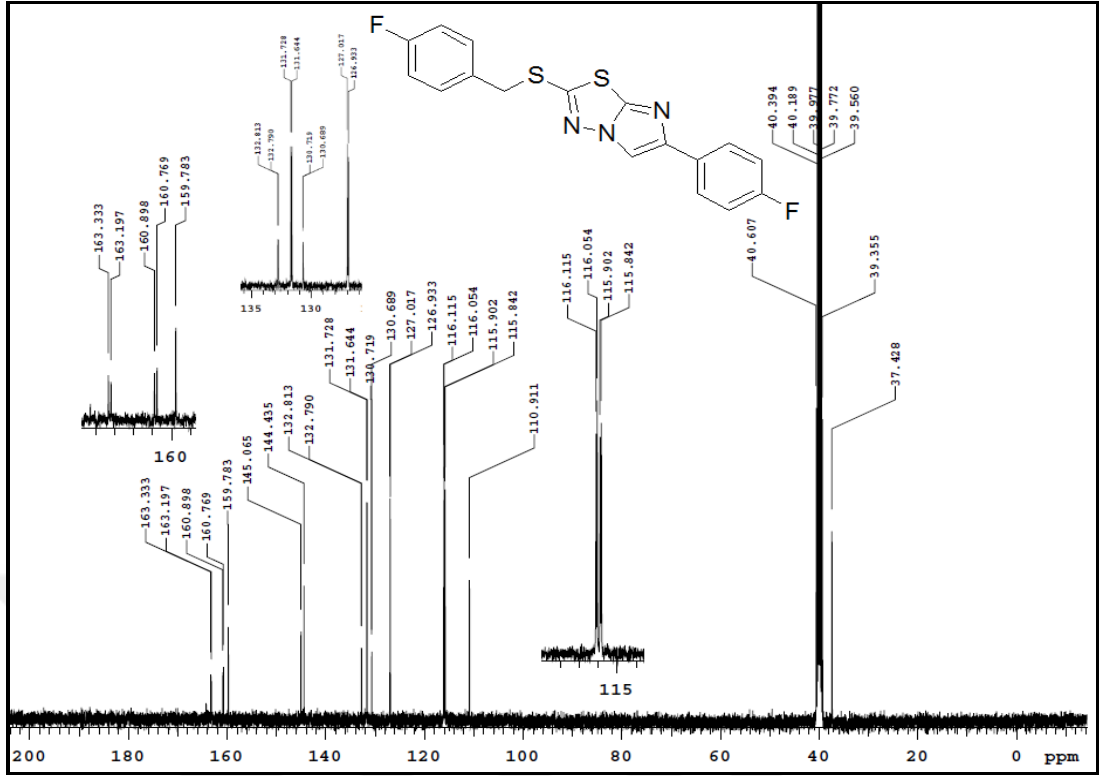
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



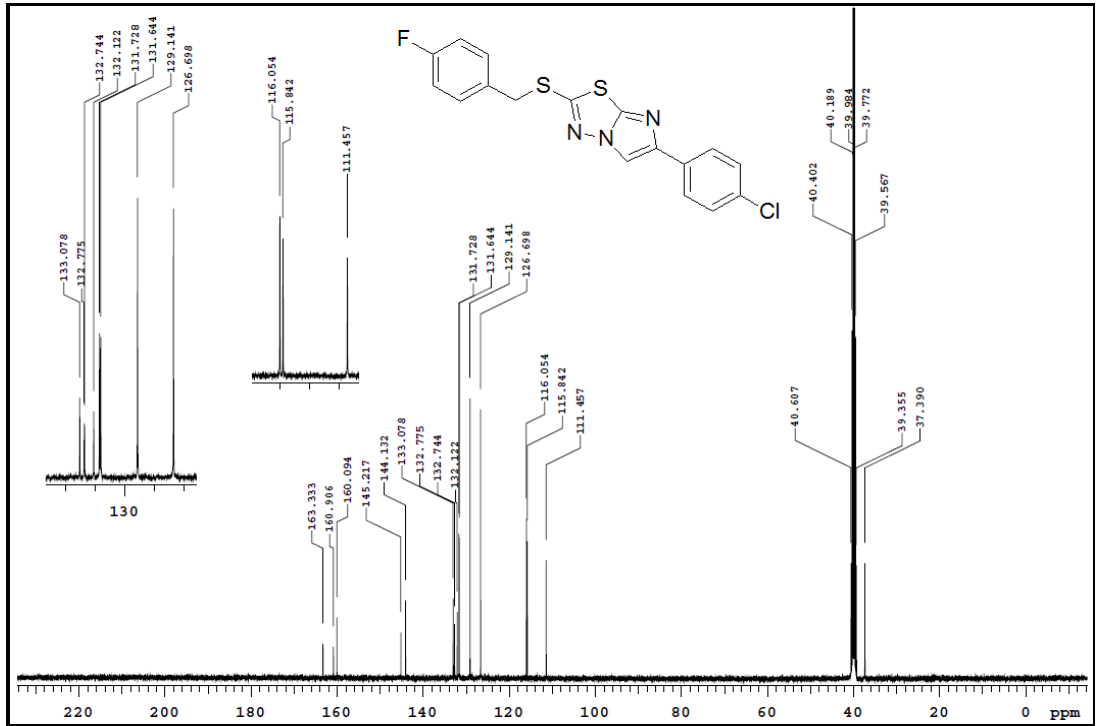
Şekil Ek B.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



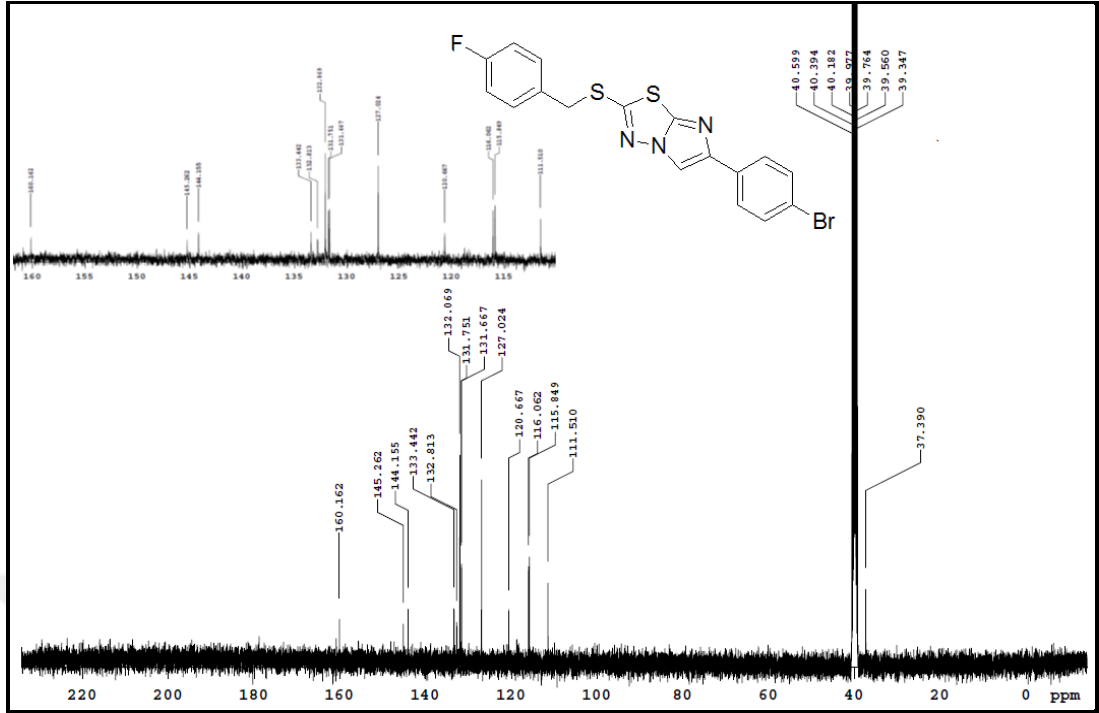
Şekil Ek B.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



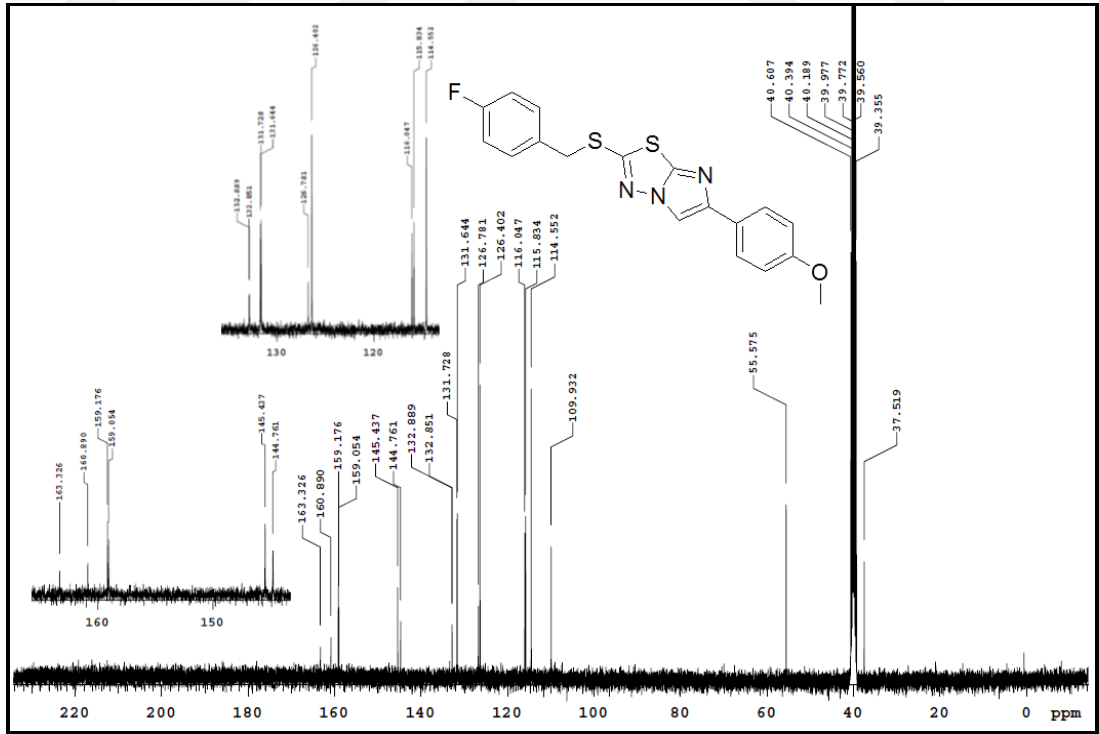
Şekil Ek B.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**5**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



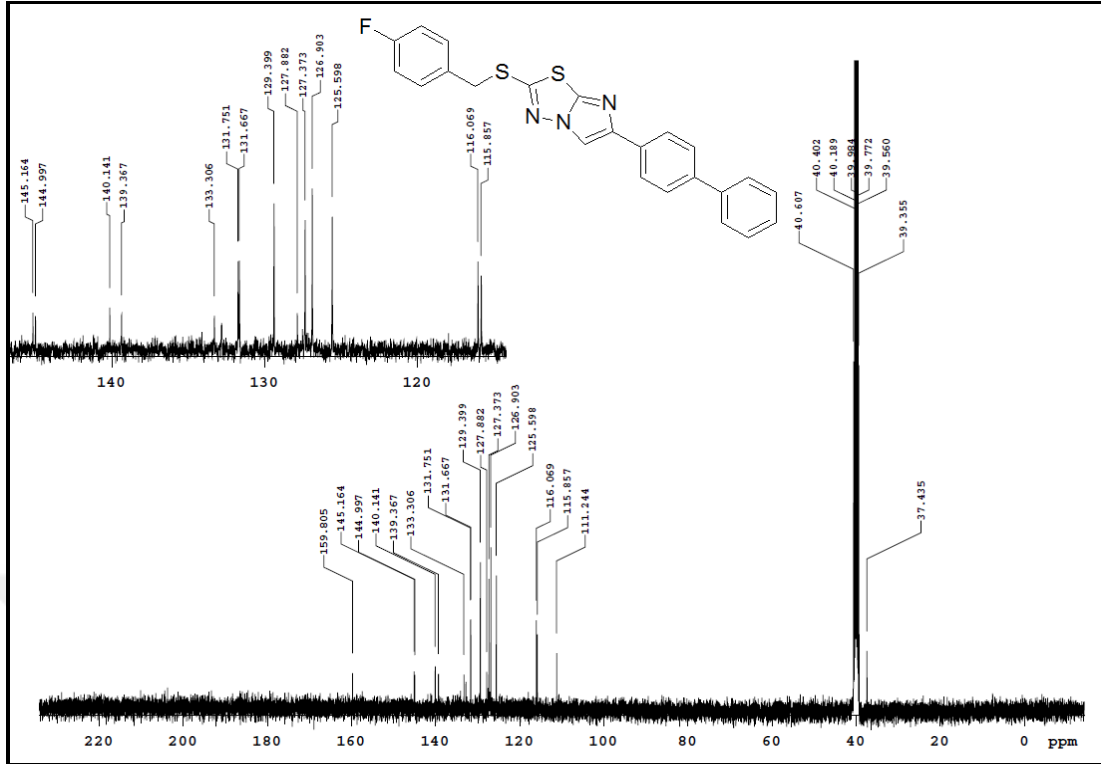
Şekil Ek B.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**6**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



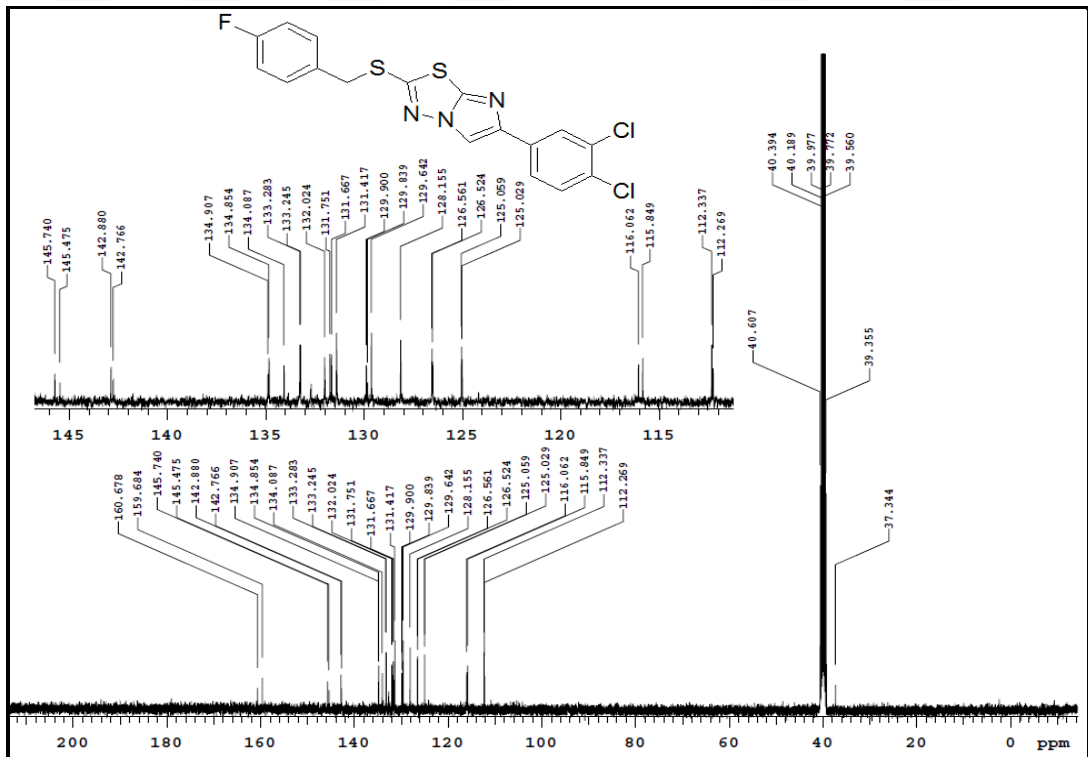
Şekil Ek B.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



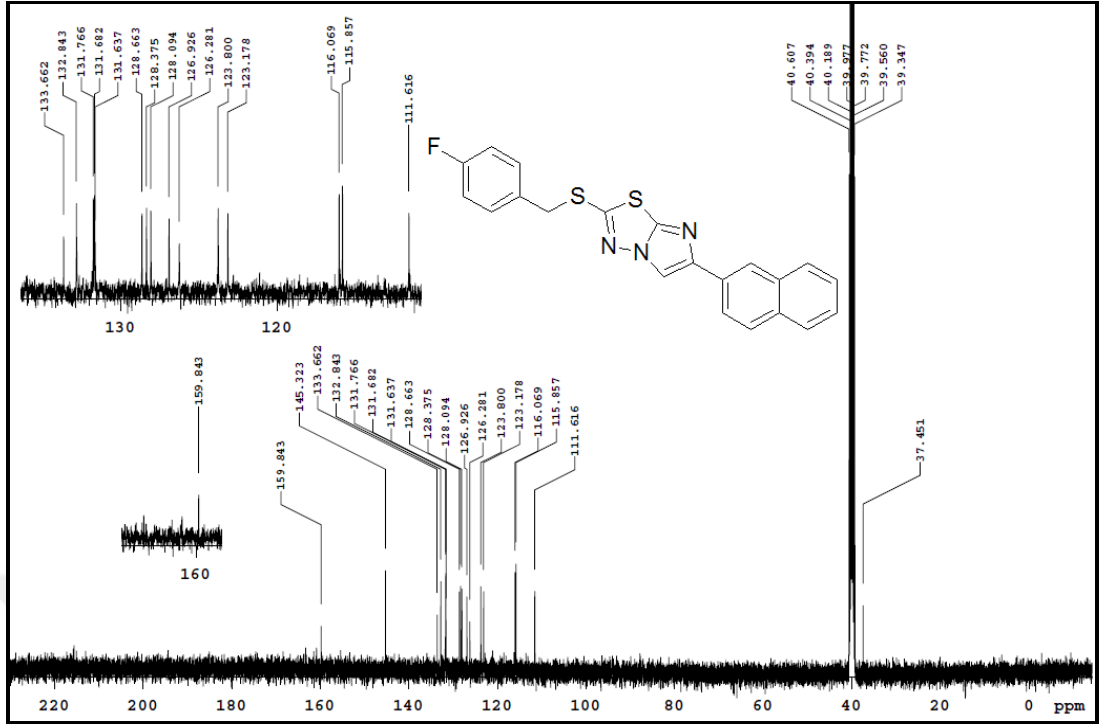
Şekil Ek B.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-d₆).



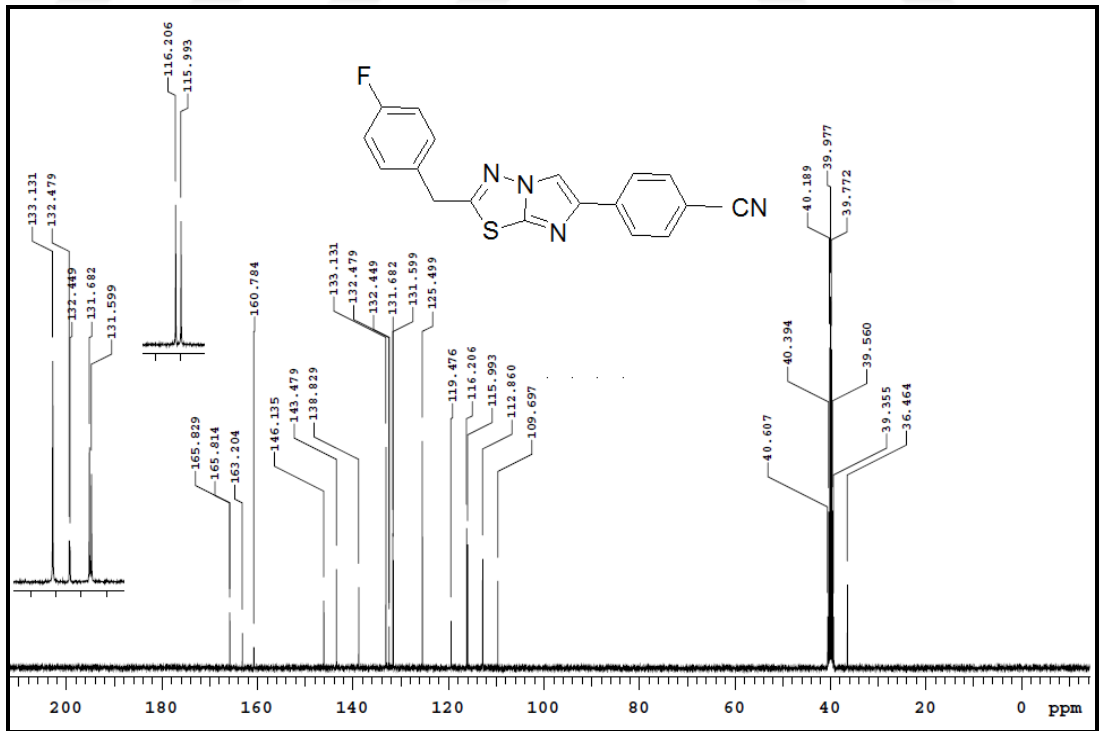
Şekil Ek B.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



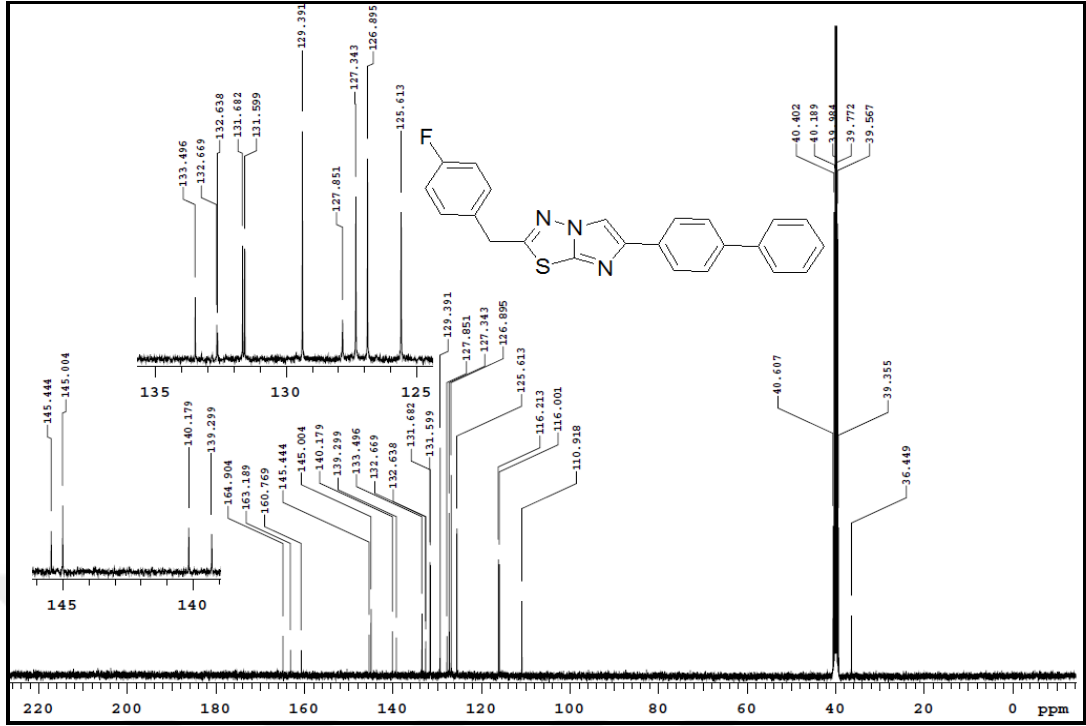
Şekil Ek B.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



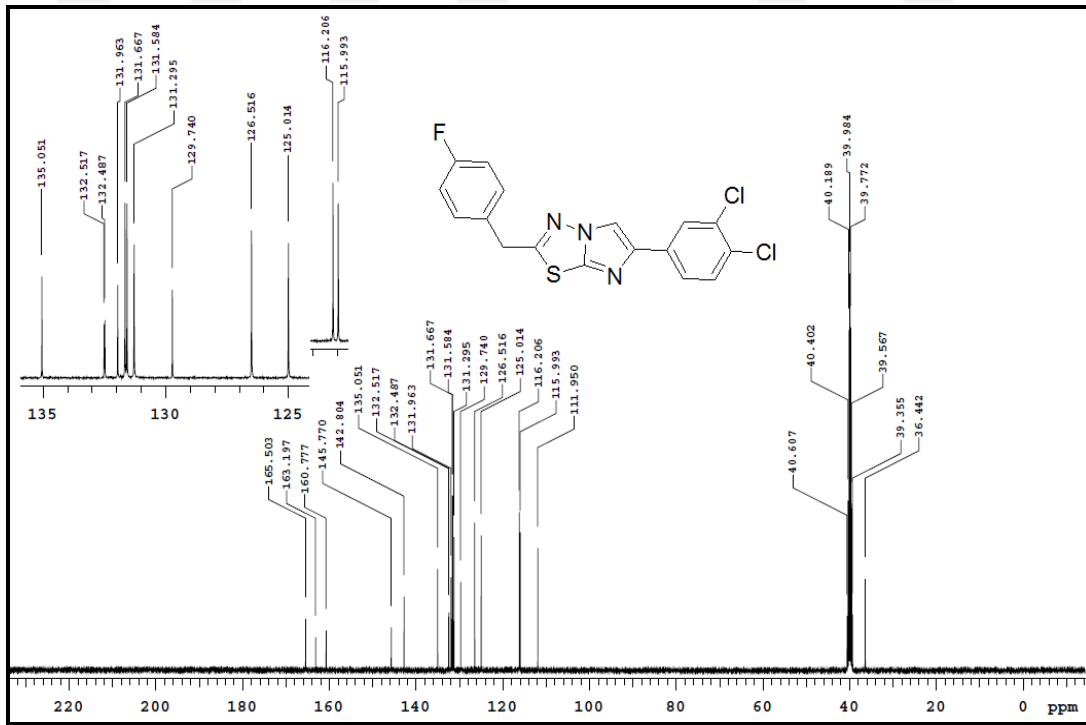
Şekil Ek B.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



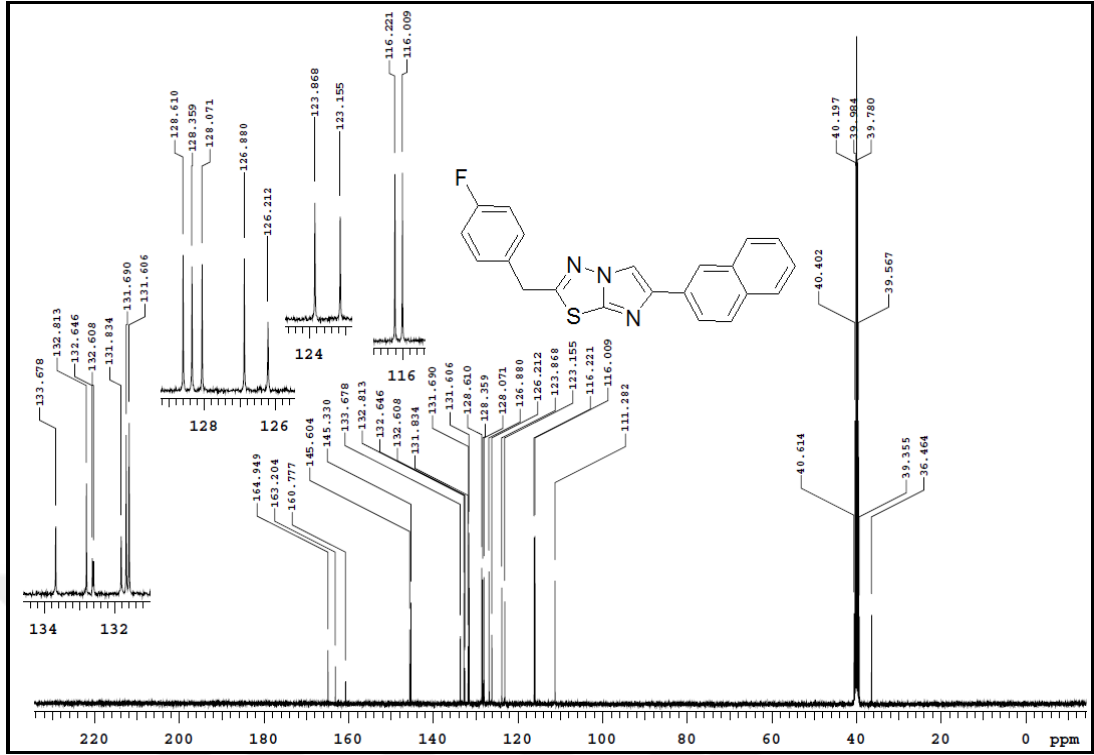
Şekil Ek B.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



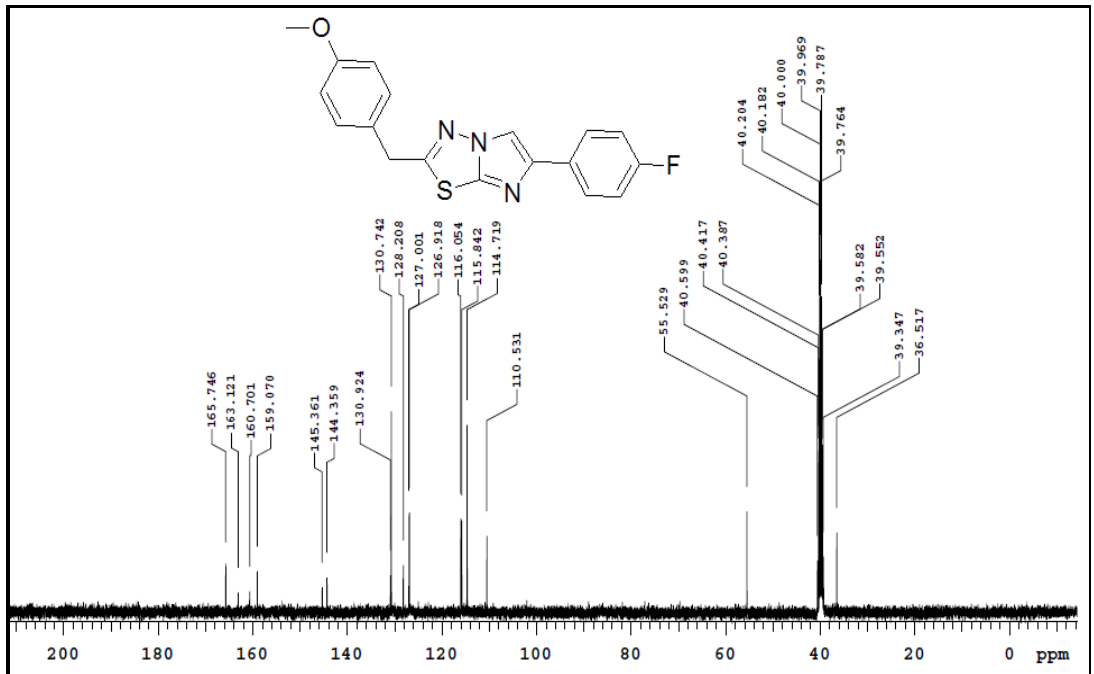
Şekil Ek B.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



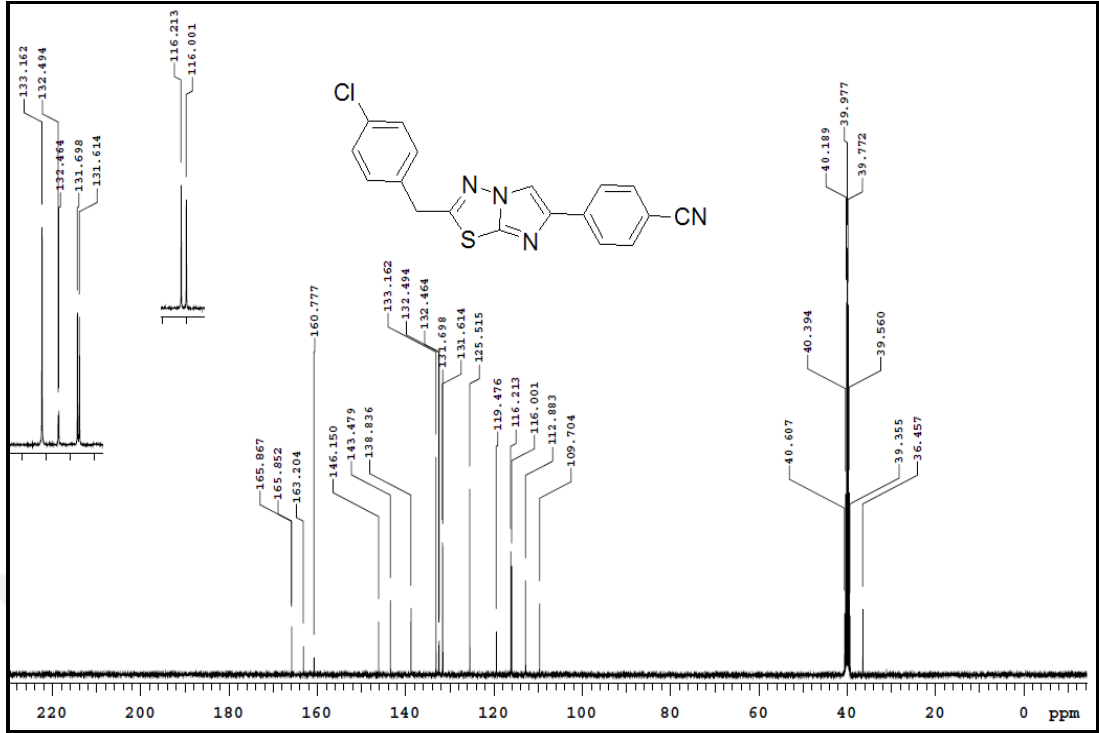
Şekil Ek B.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



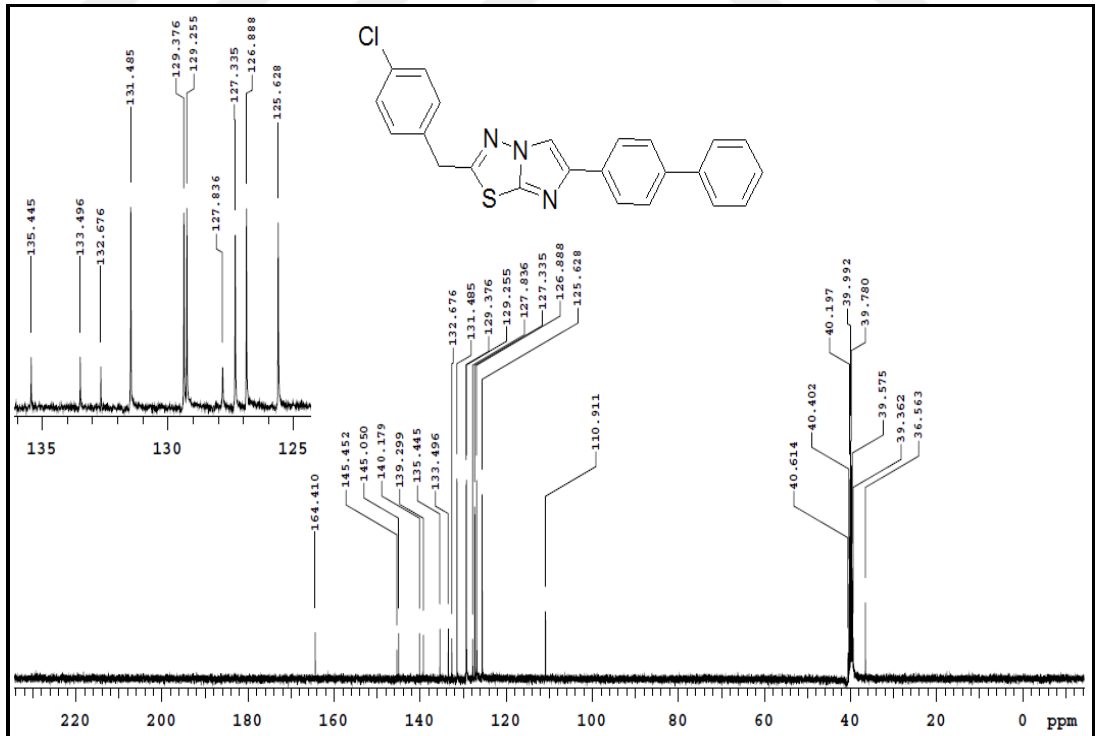
Şekil Ek B.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**19**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



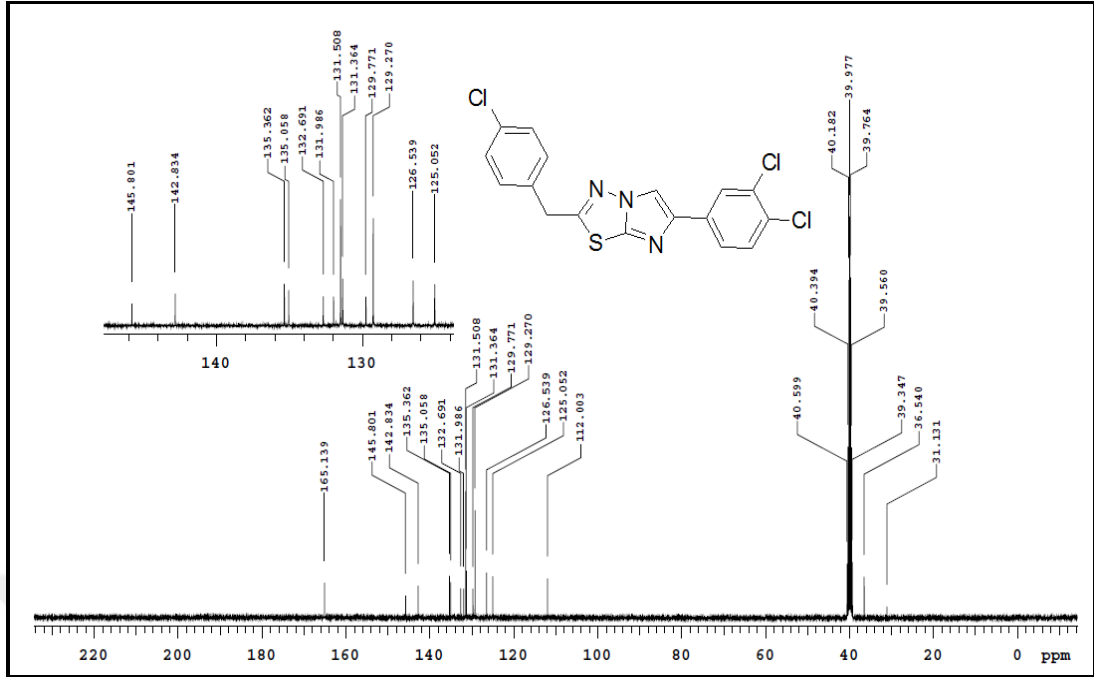
Şekil Ek B.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**22**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu (DMSO- d_6).



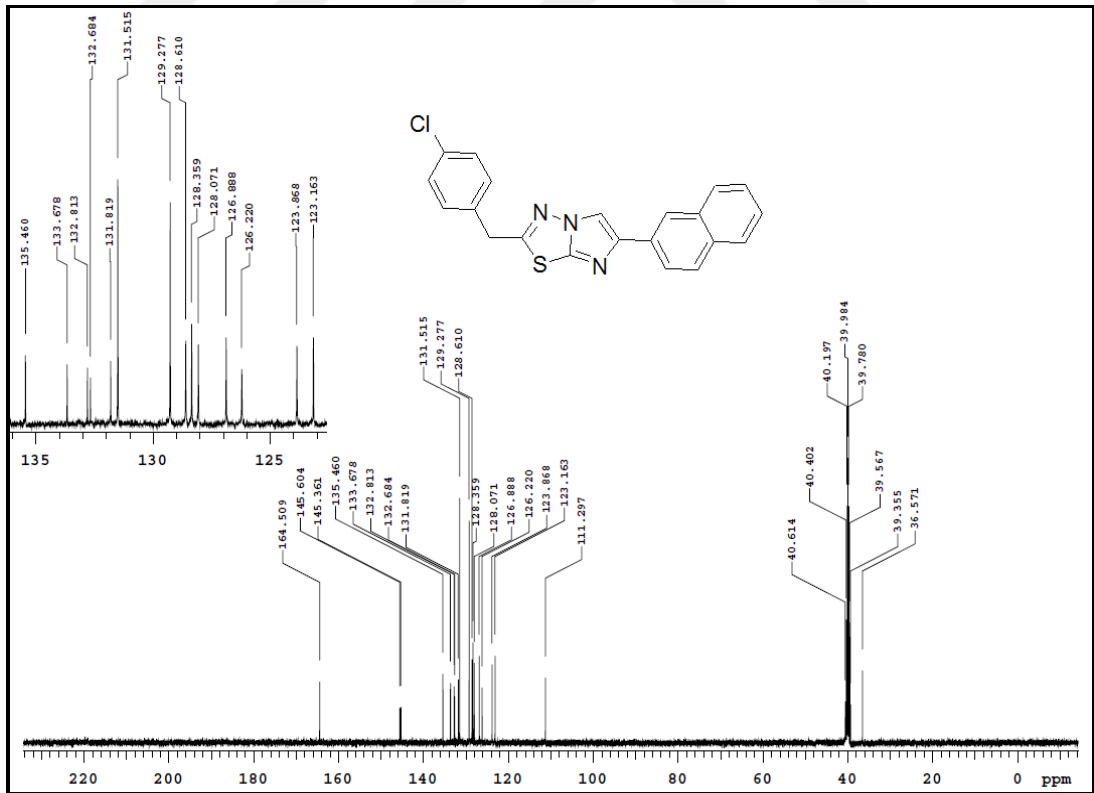
Şekil Ek B.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



Şekil Ek B.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).



Şekil Ek B.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**31**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

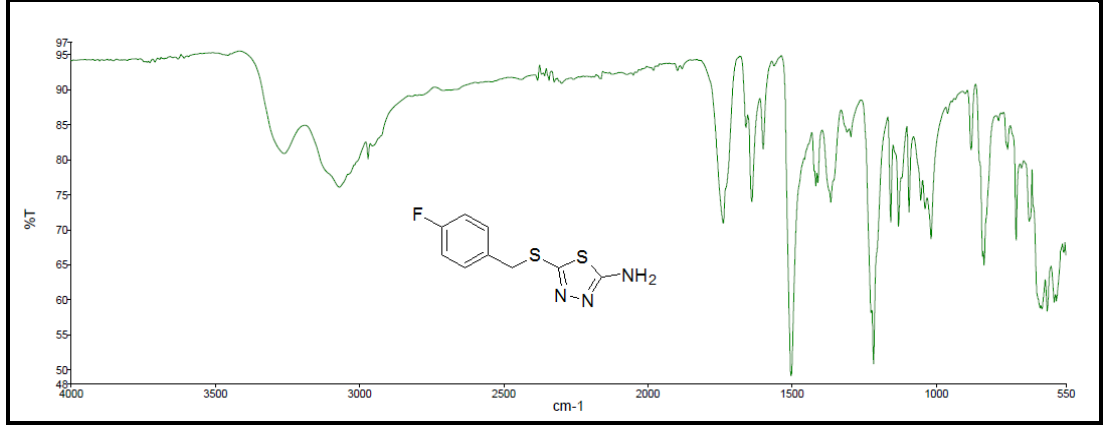


Şekil Ek B.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**32**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu (DMSO-*d*₆).

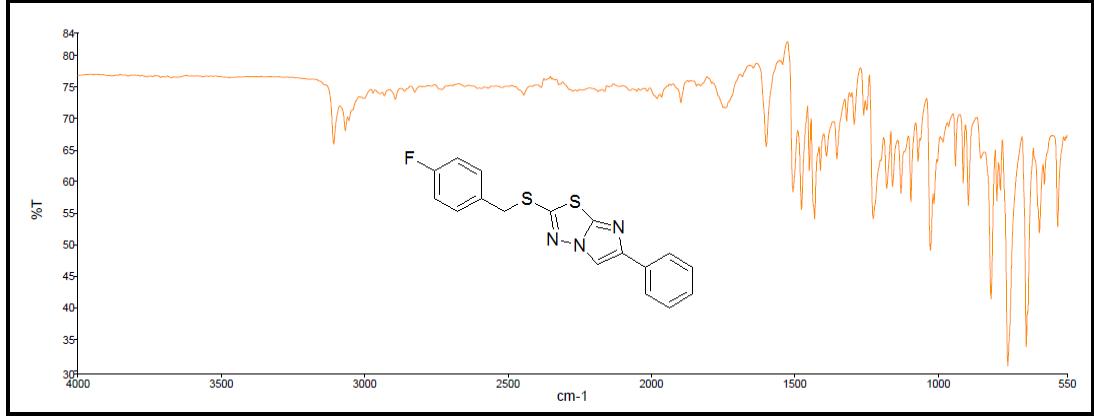


EK AÇIKLAMALAR C.

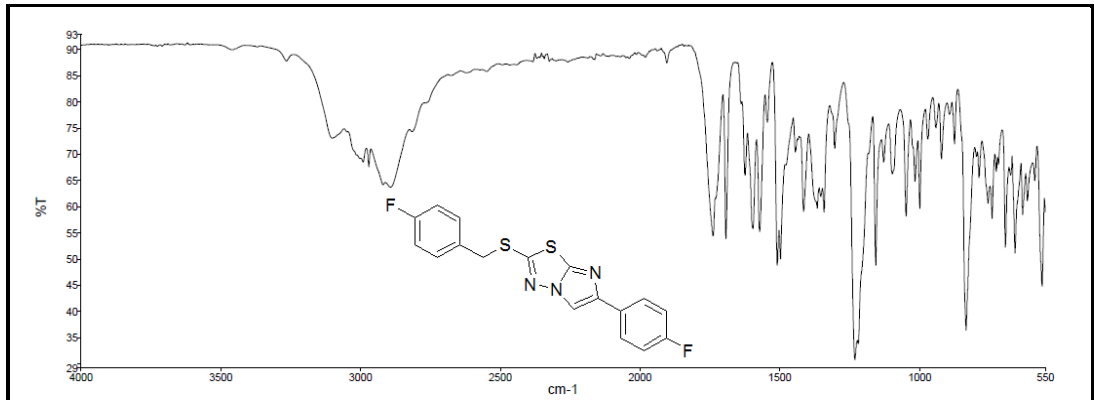
BİLEŞİKLERİN IR SPEKTRUMLARI



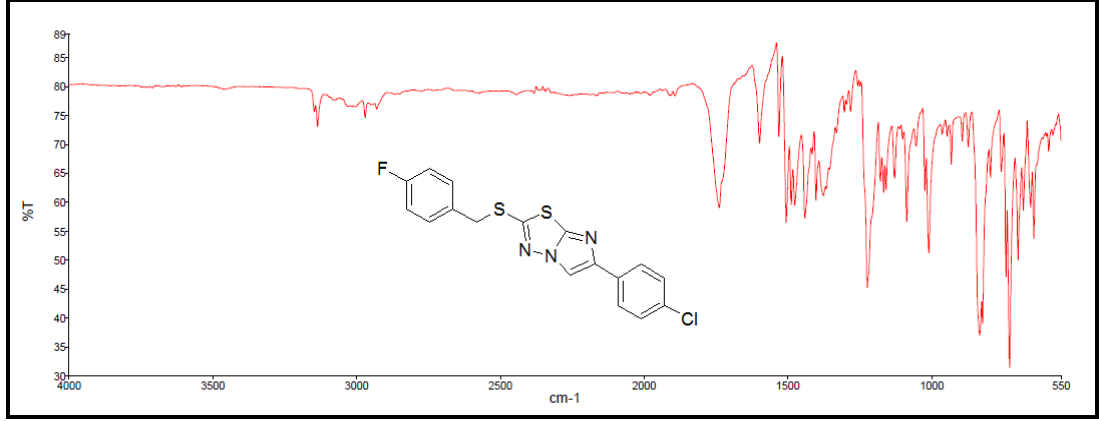
Şekil Ek C.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait IR Spektrumu.



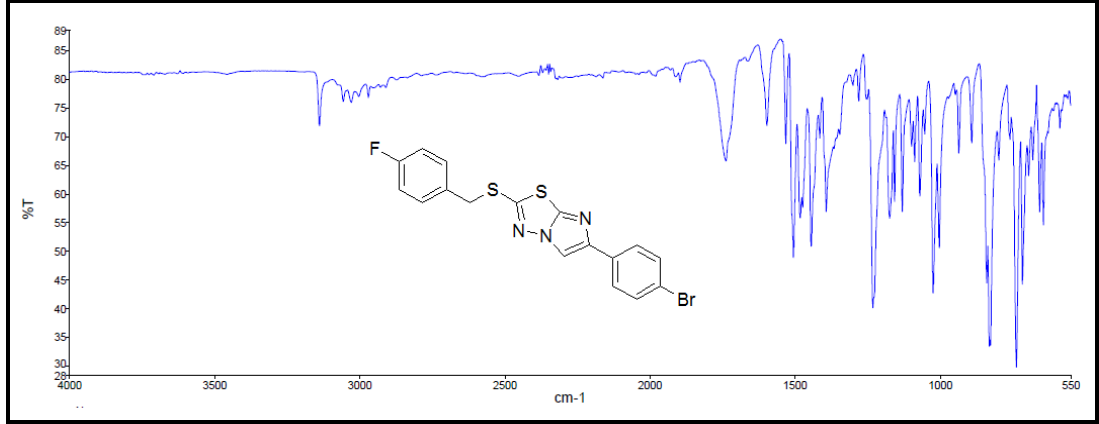
Şekil Ek C.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait IR Spektrumu.



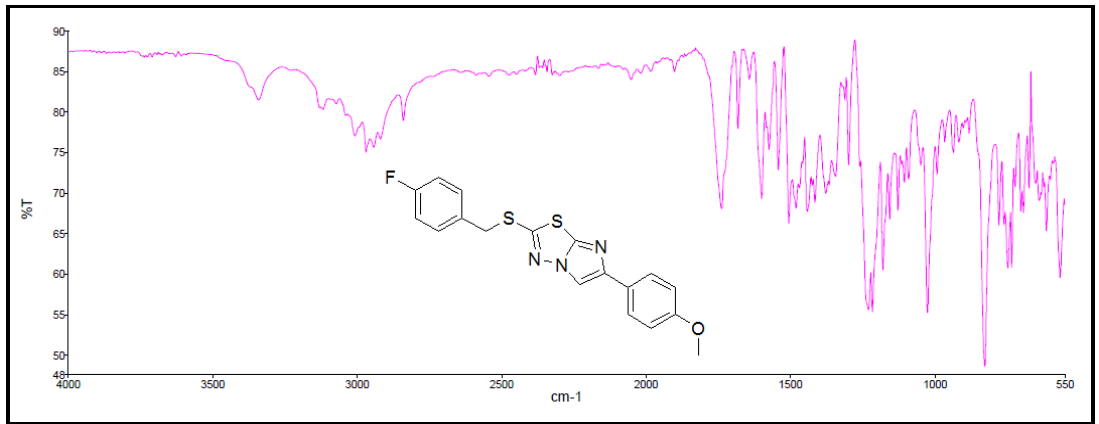
Şekil Ek C.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait IR Spektrumu.



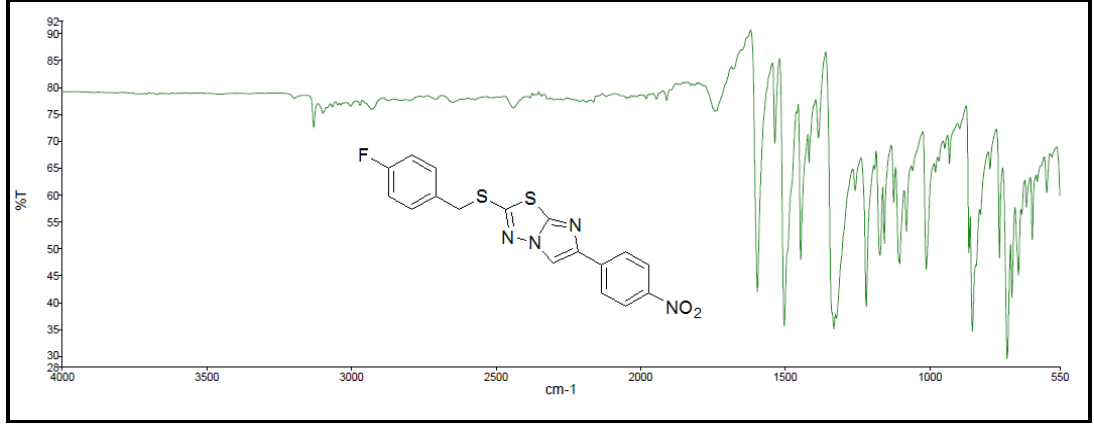
Şekil Ek C.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait IR Spektrumu.



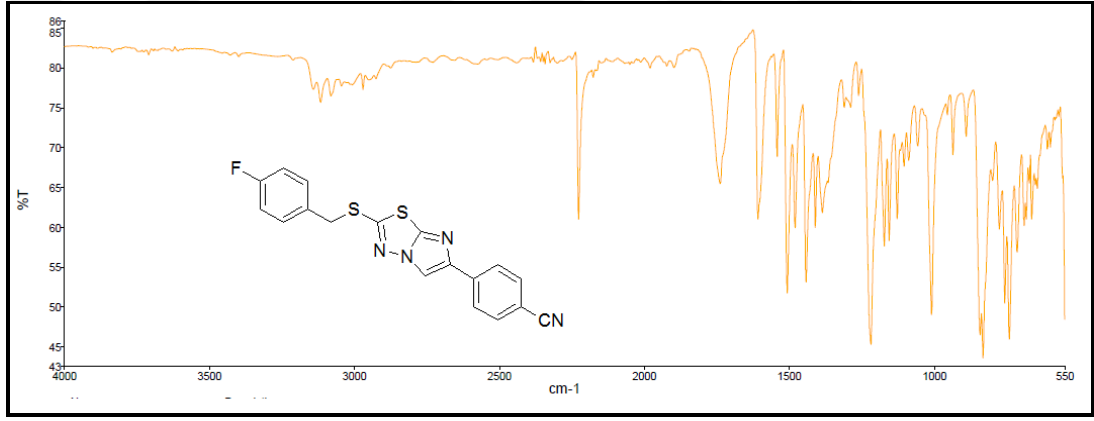
Şekil Ek C.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait IR Spektrumu.



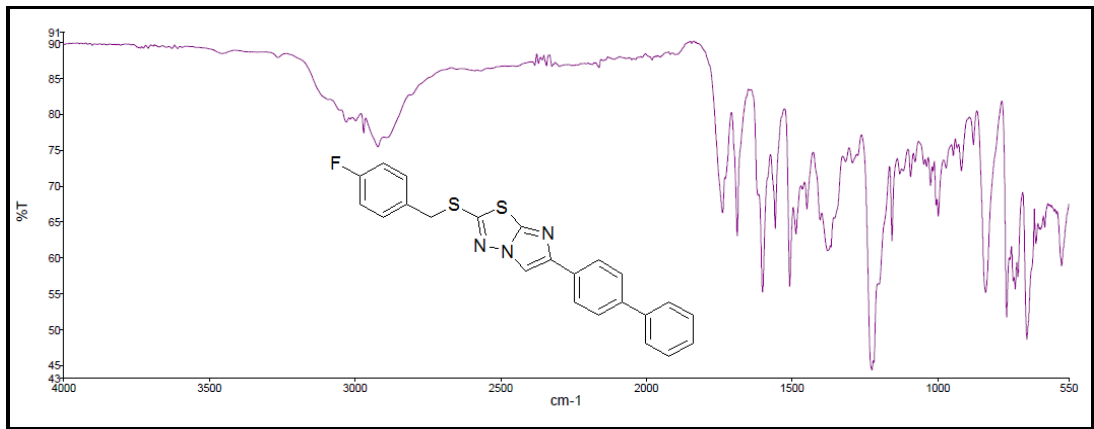
Şekil Ek C.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait IR Spektrumu.



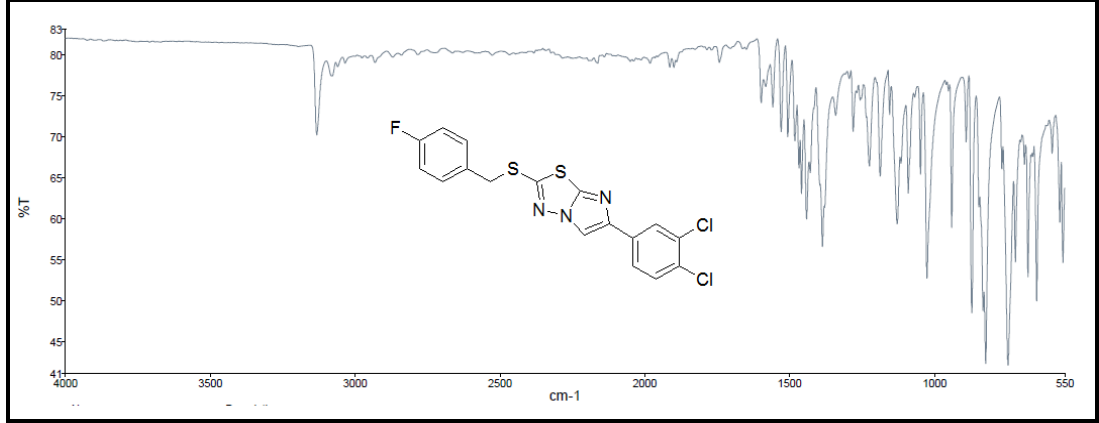
Şekil Ek C.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**9**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



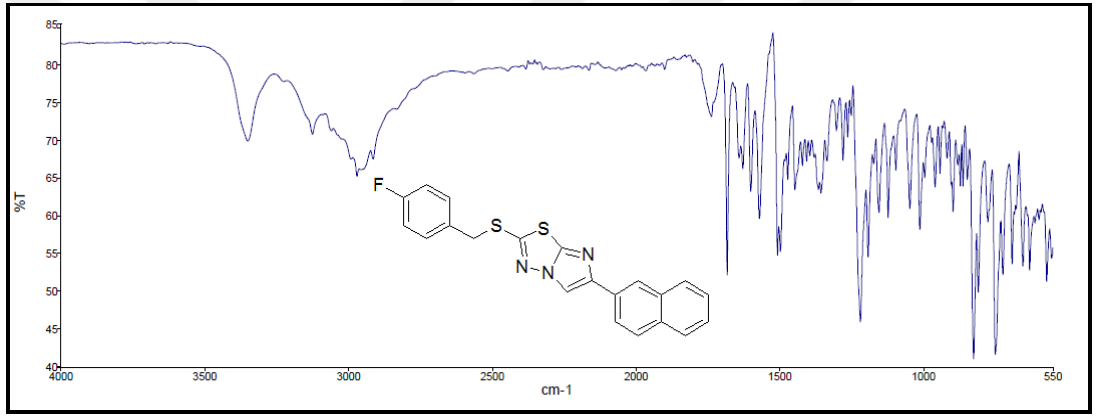
Şekil Ek C.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**10**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



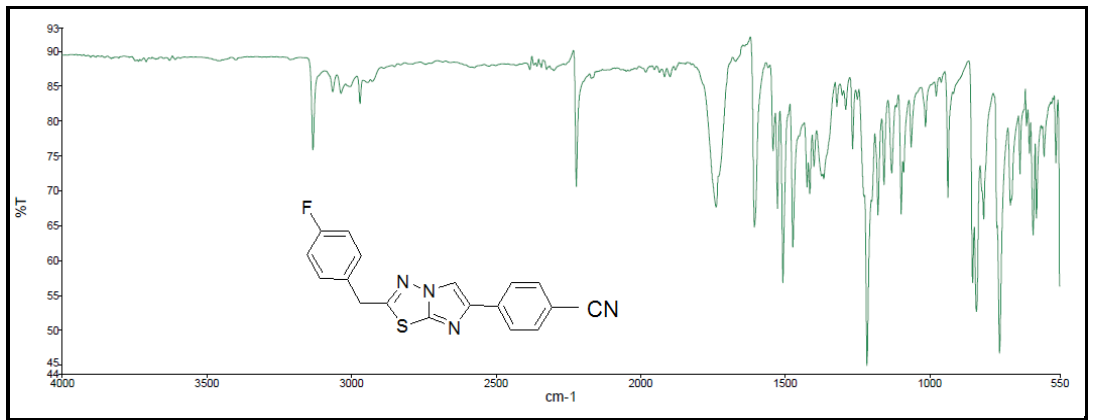
Şekil Ek C.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**11**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



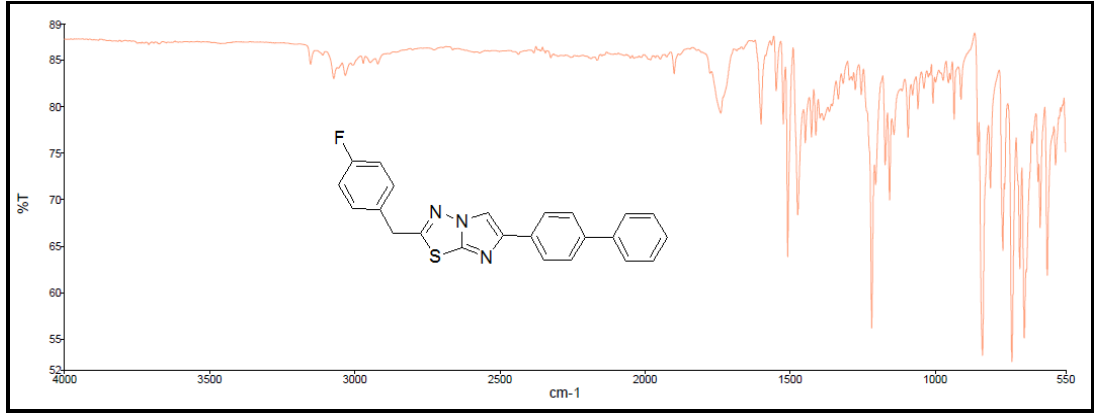
Şekil Ek C.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**12**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



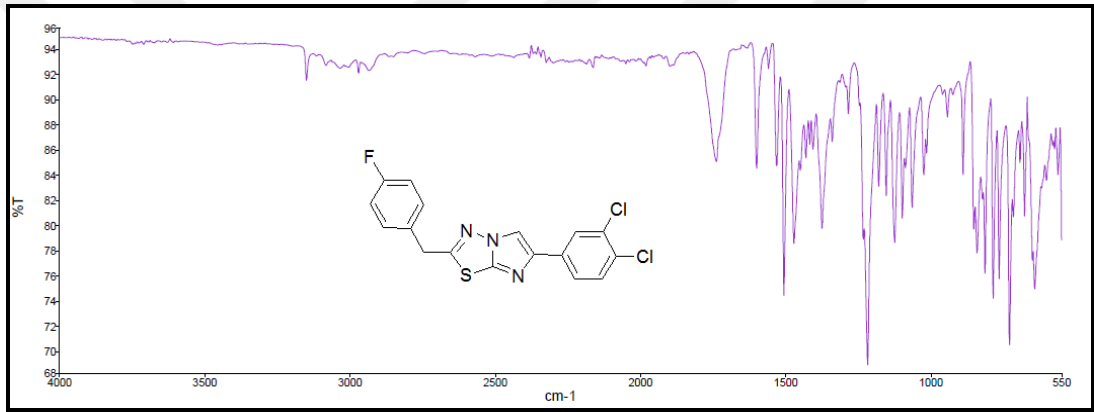
Şekil Ek C.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**13**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



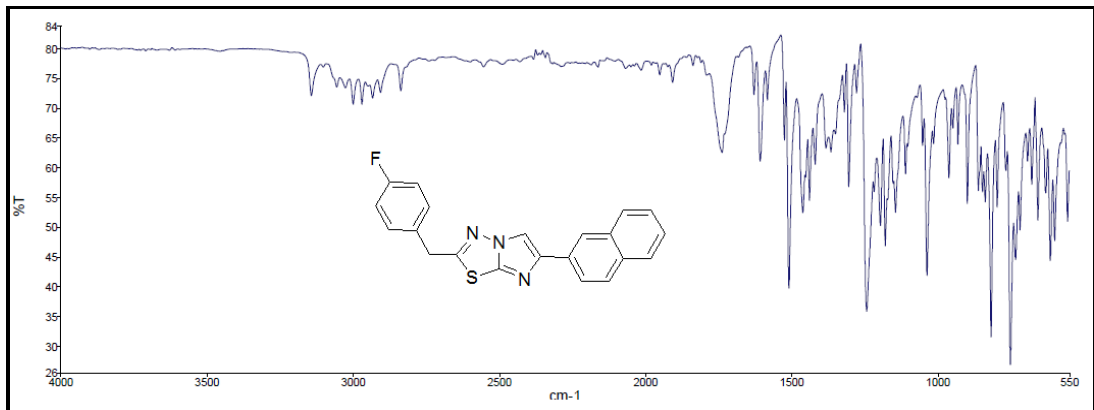
Şekil Ek C.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**16**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



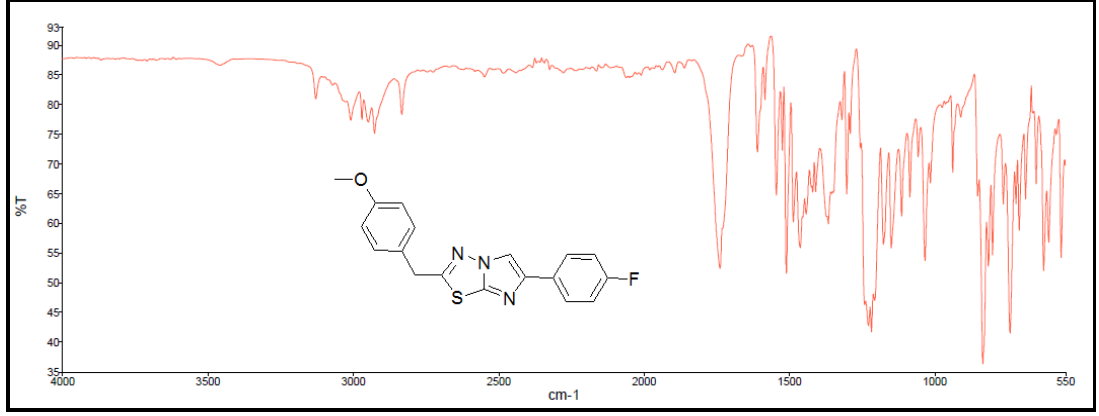
Şekil Ek C.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**17**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



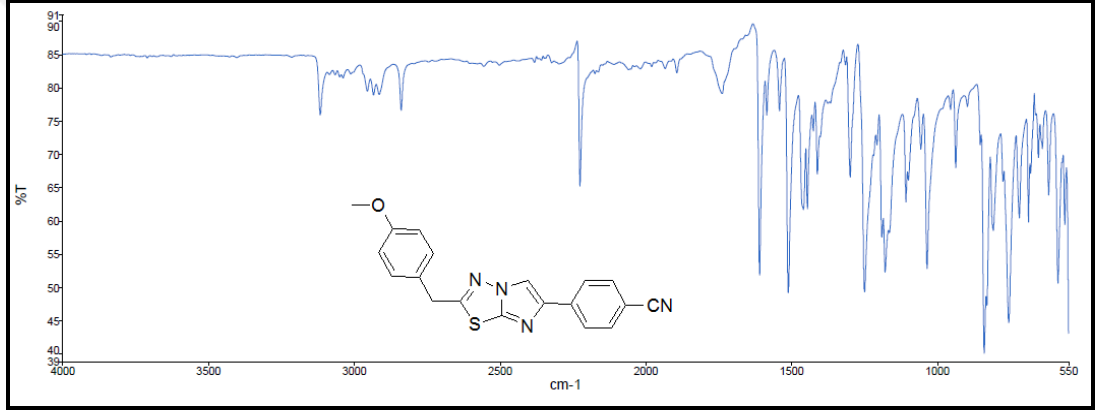
Şekil Ek C.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**18**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



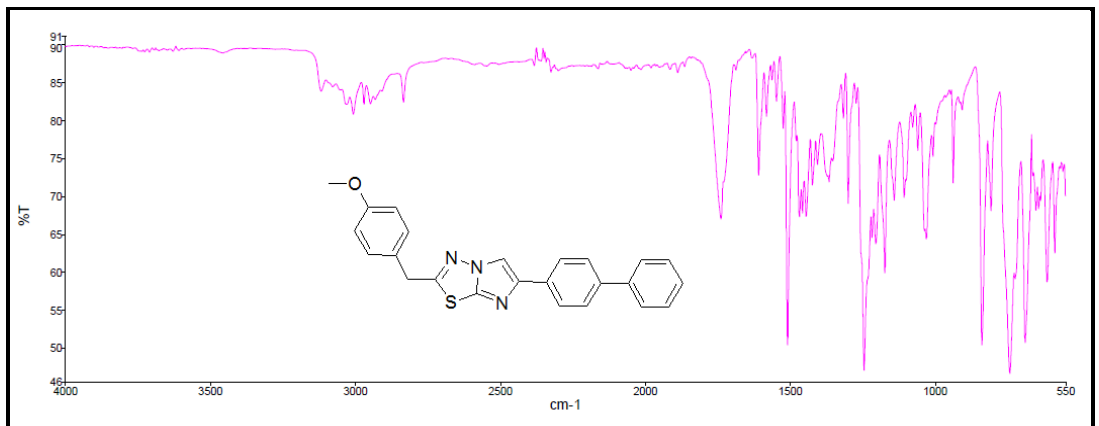
Şekil Ek C.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**19**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



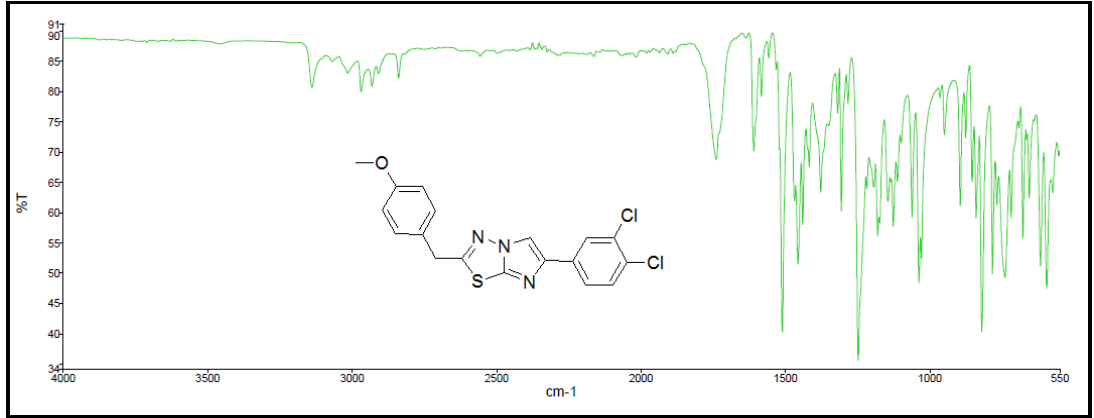
Şekil Ek C.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait IR Spektrumu.



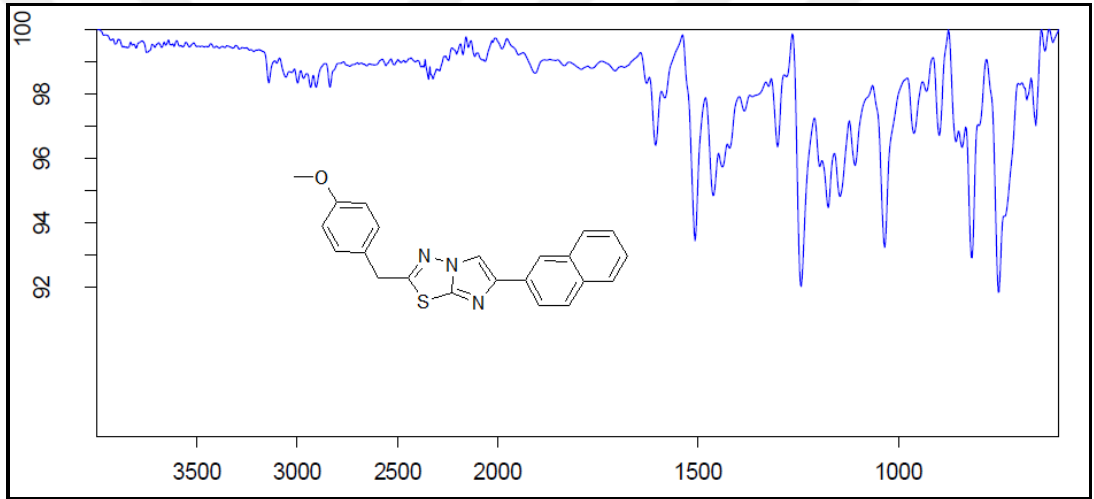
Şekil Ek C.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait IR Spektrumu.



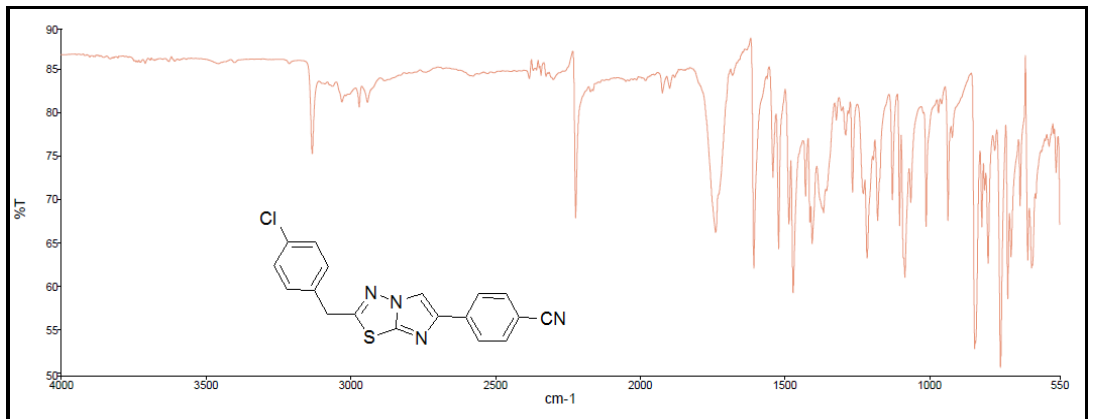
Şekil Ek C.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait IR Spektrumu.



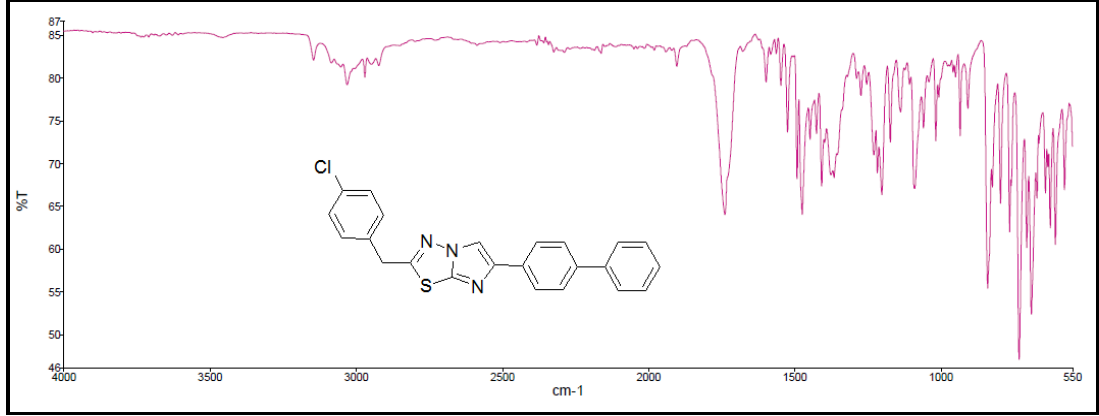
Şekil Ek C.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**25**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



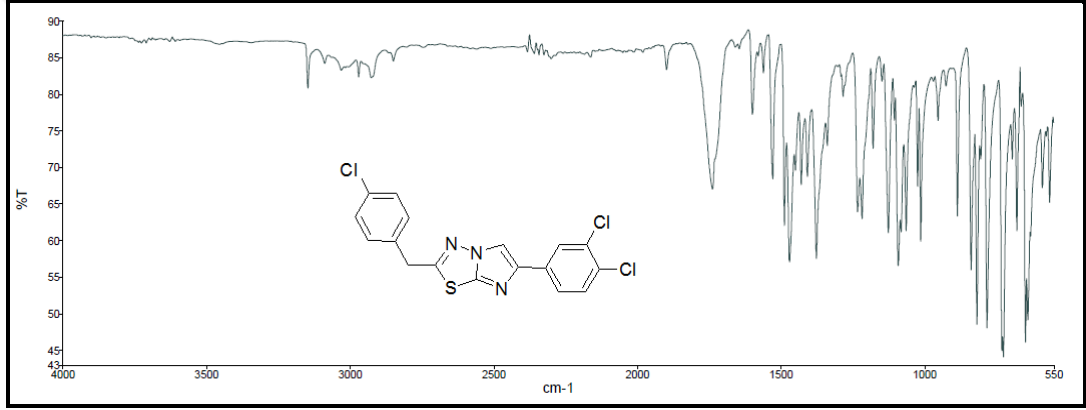
Şekil Ek C.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**26**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



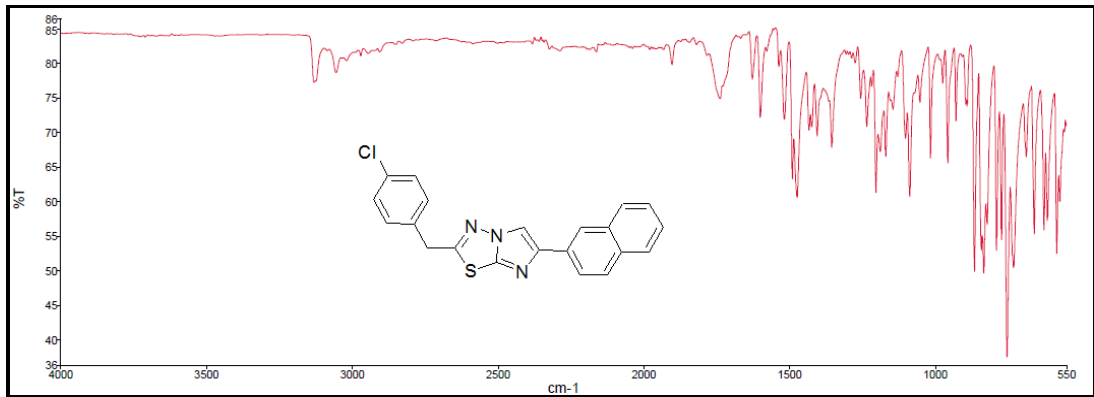
Şekil Ek C.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (**29**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



Şekil Ek C.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**30**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



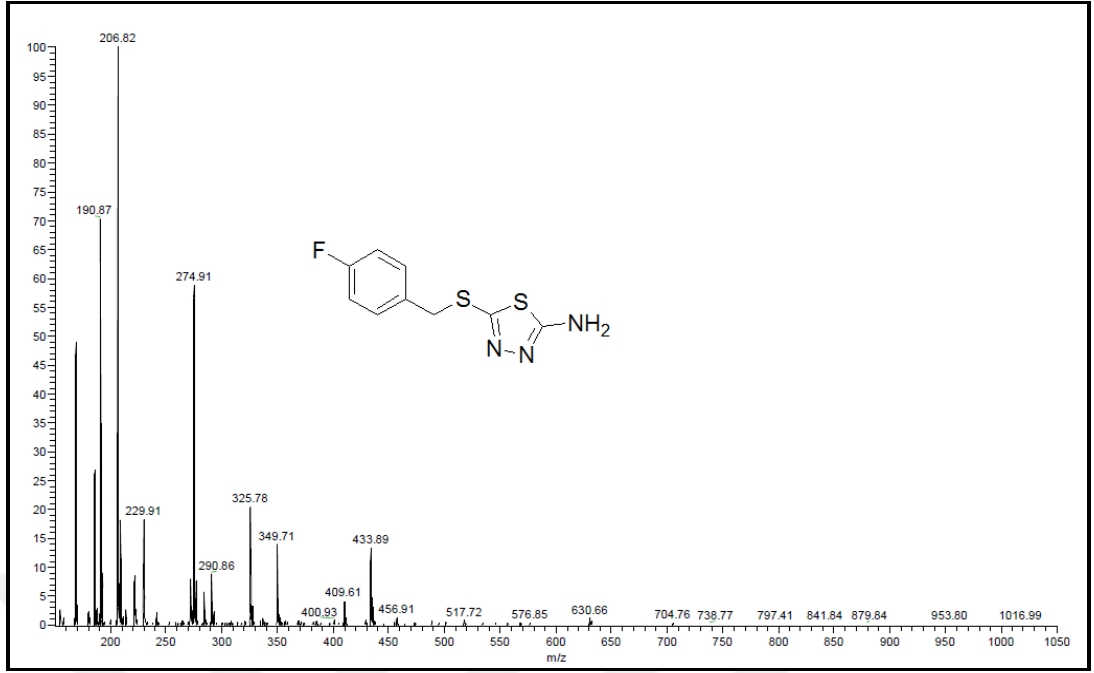
Şekil Ek C.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**31**) bileşiğine ait IR Spektrumu.



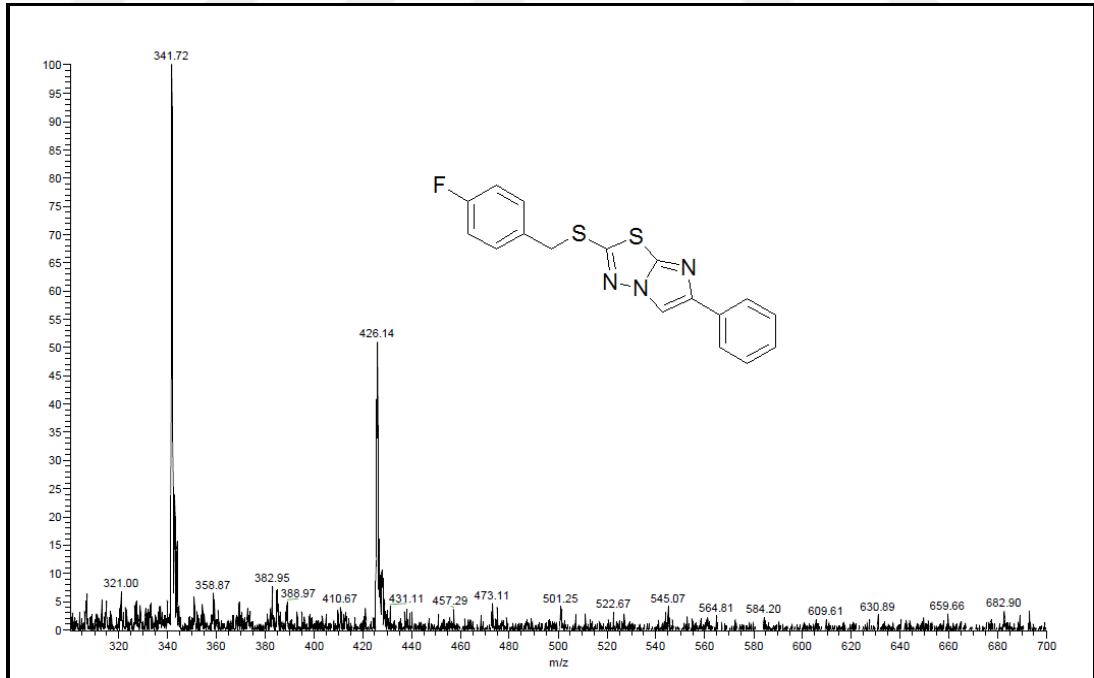
Şekil Ek C.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**32**) bileşiğine ait IR Spektrumu.

EK AÇIKLAMALAR D.

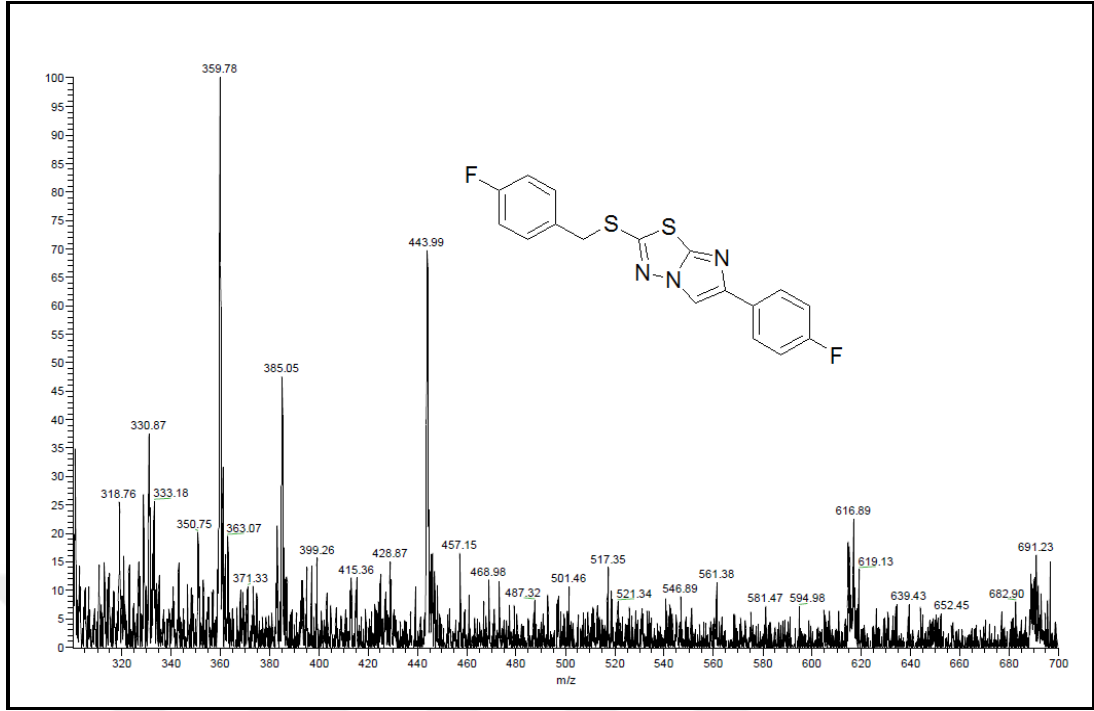
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI



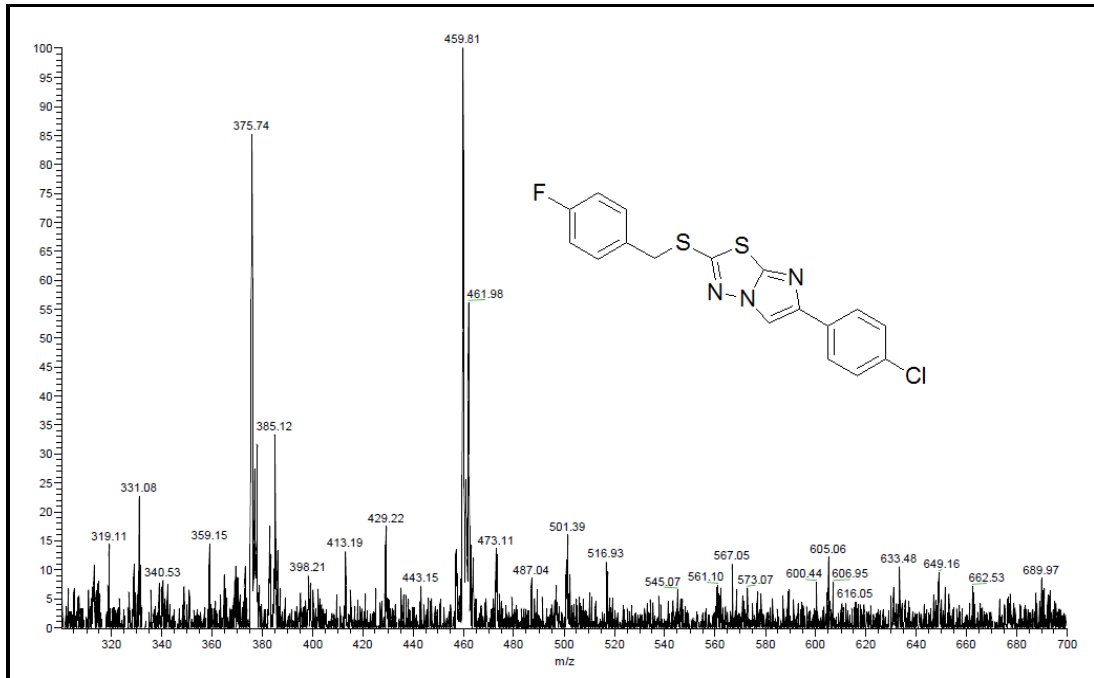
Şekil Ek D.1 5-(4-florobenziltiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3) bileşiğine ait kütle spektrumu.



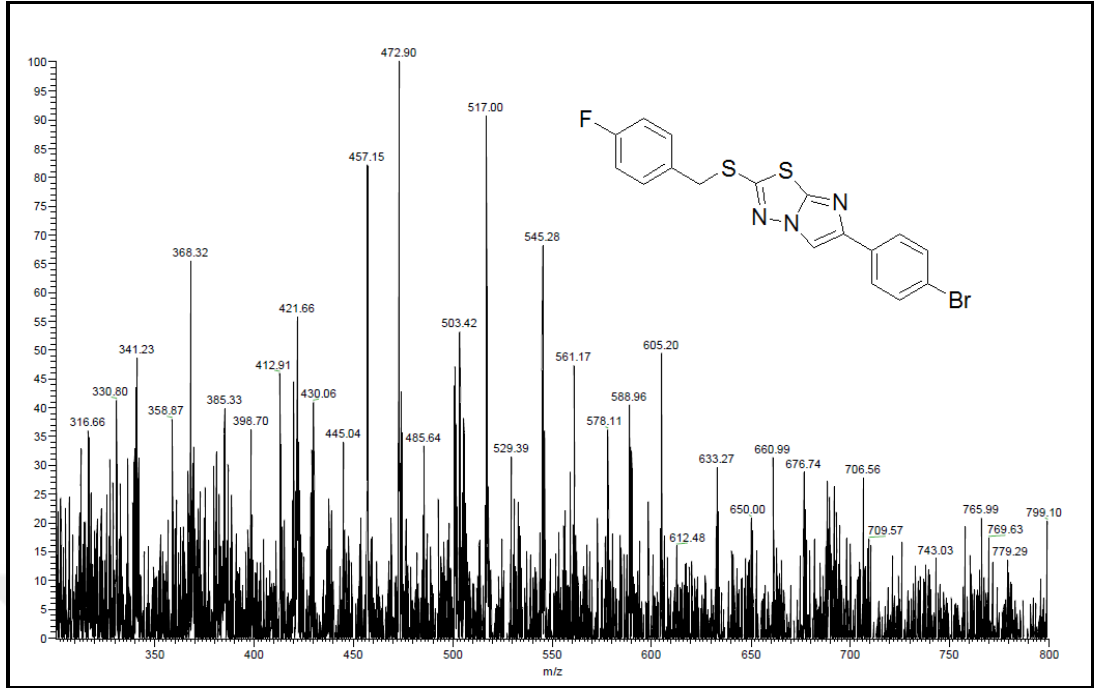
Şekil Ek D.2 2-(4-florobenziltiyo)-6-fenilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (4) bileşiğine ait kütle spektrumu.



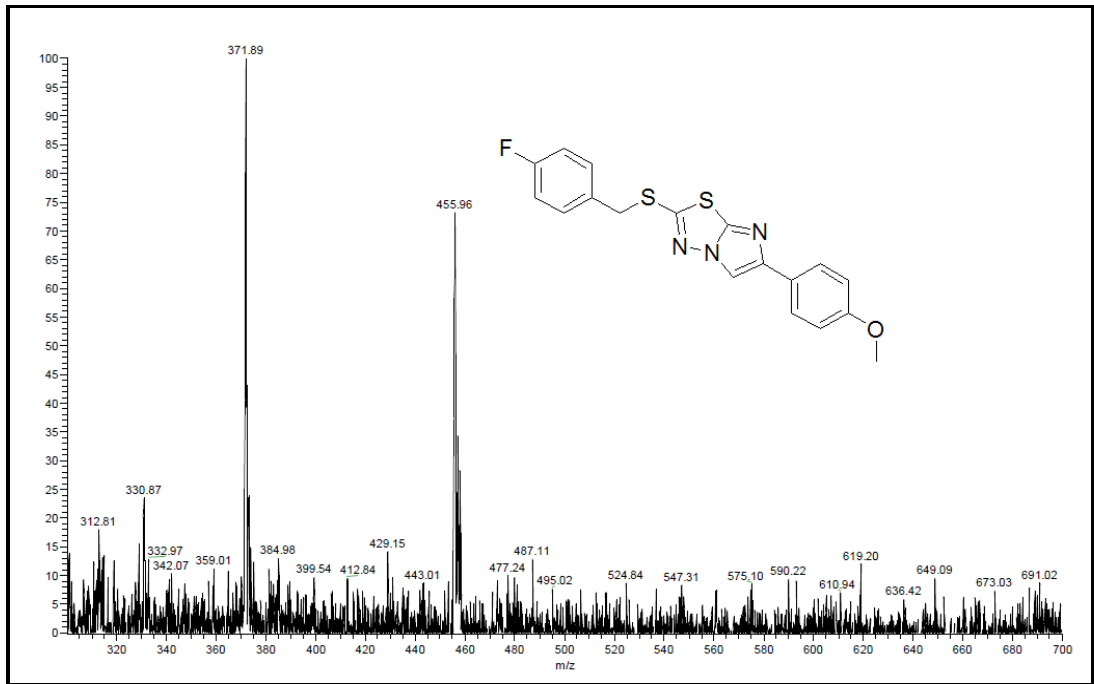
Şekil Ek D.3 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (5) bileşiğine ait kütle spektrumu.



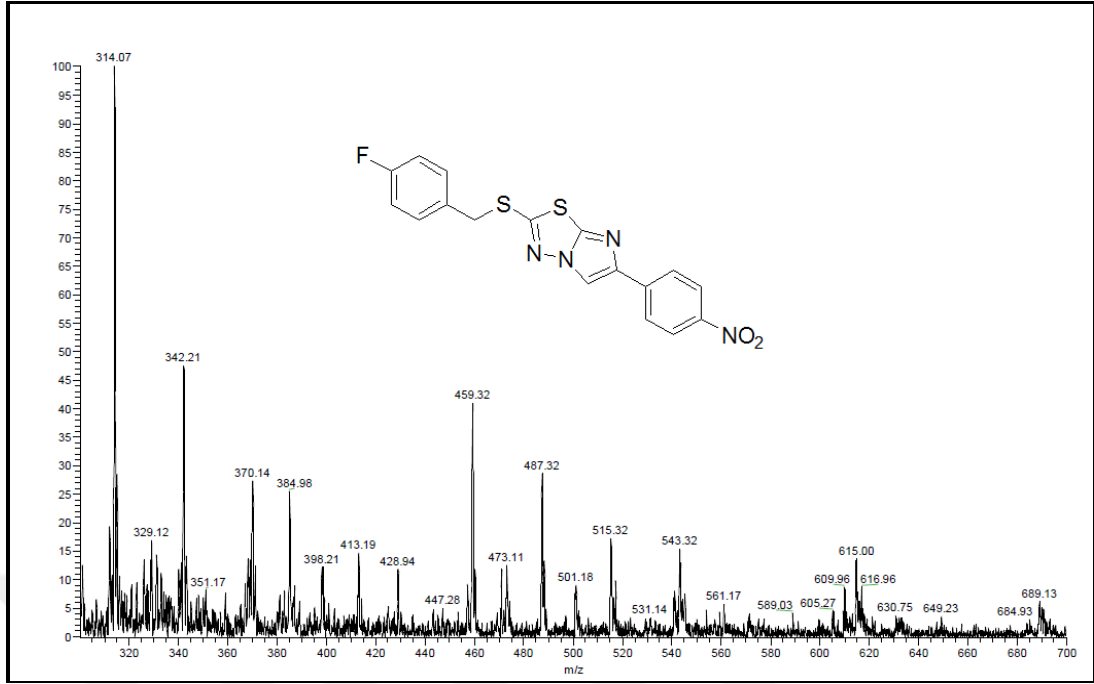
Şekil Ek D.4 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-klorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (6) bileşiğine ait kütle spektrumu.



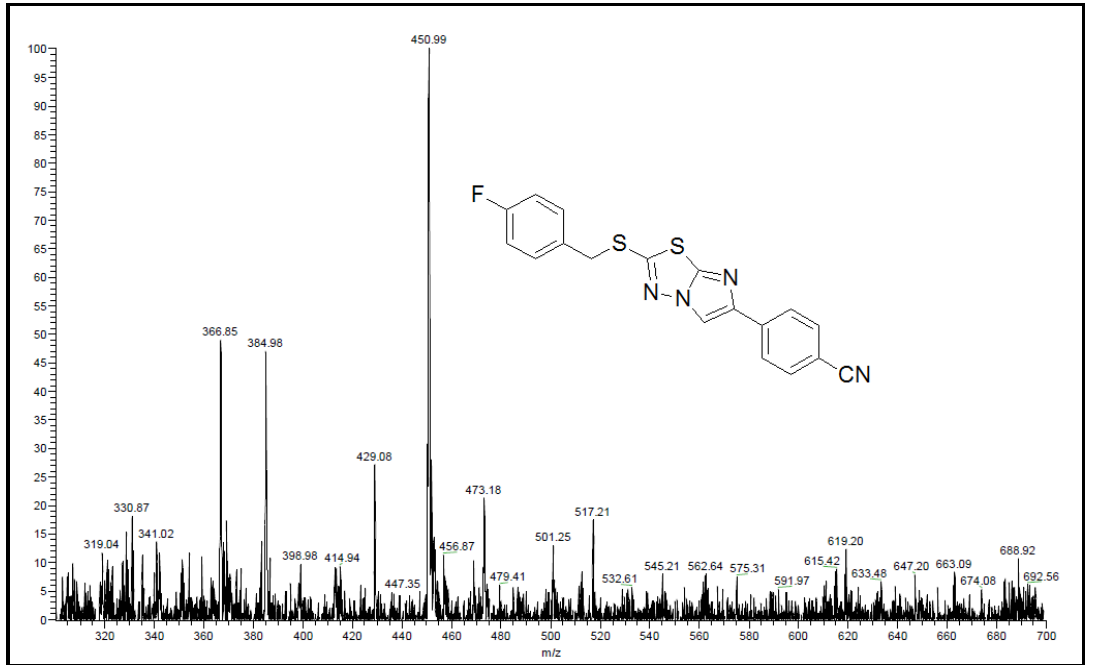
Şekil Ek D.5 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-brorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (7) bileşiğine ait kütle spektrumu.



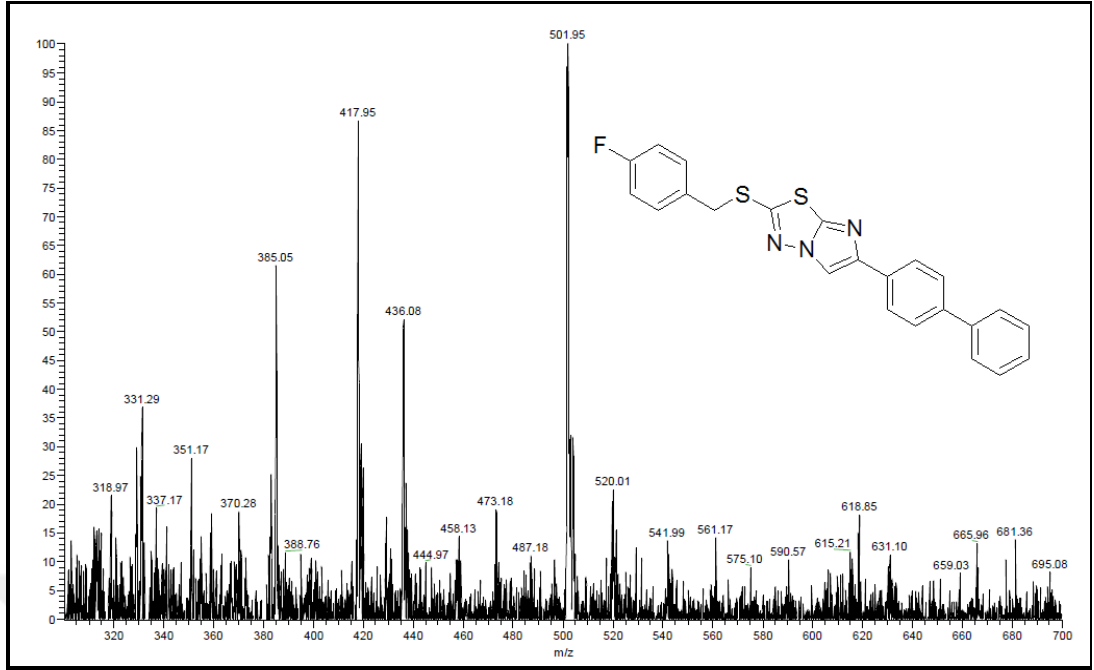
Şekil Ek D.6 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-metoksifenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.



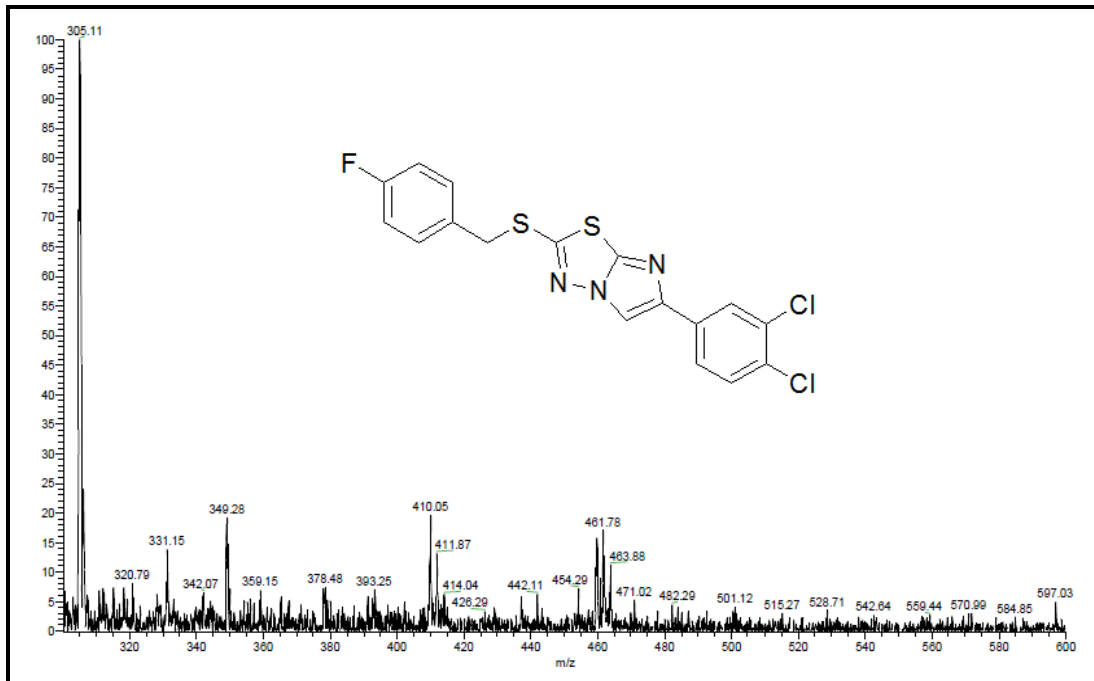
Şekil Ek D.7 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-nitrofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.



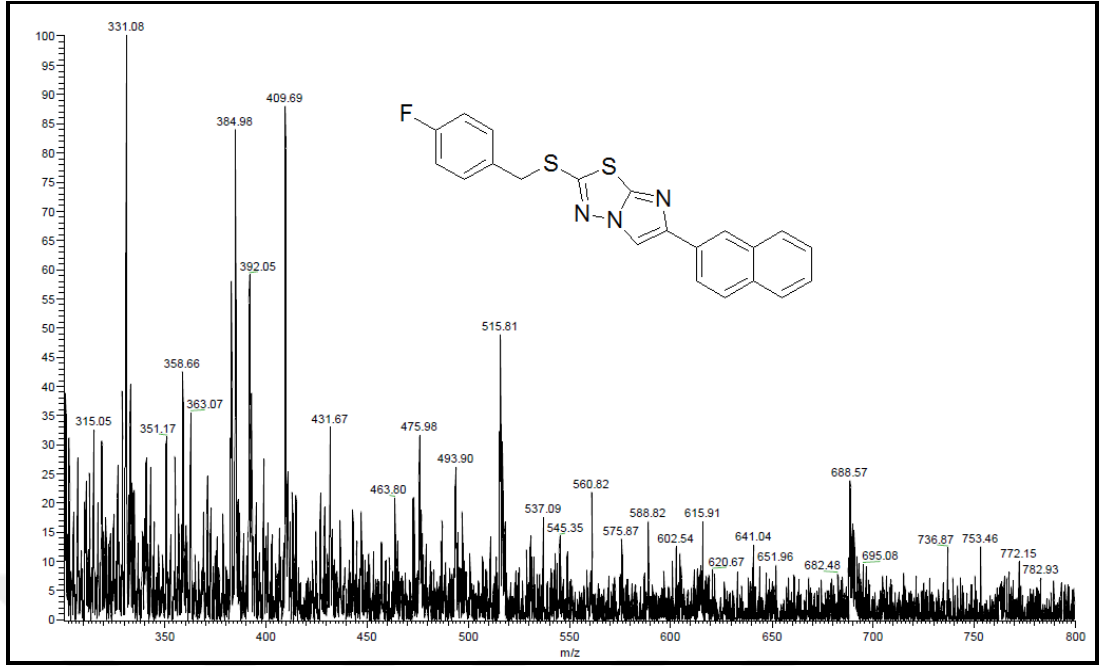
Şekil Ek D.8 4-(2-(4-florobenziltiyo)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (10) bileşiğine ait kütle spektrumu.



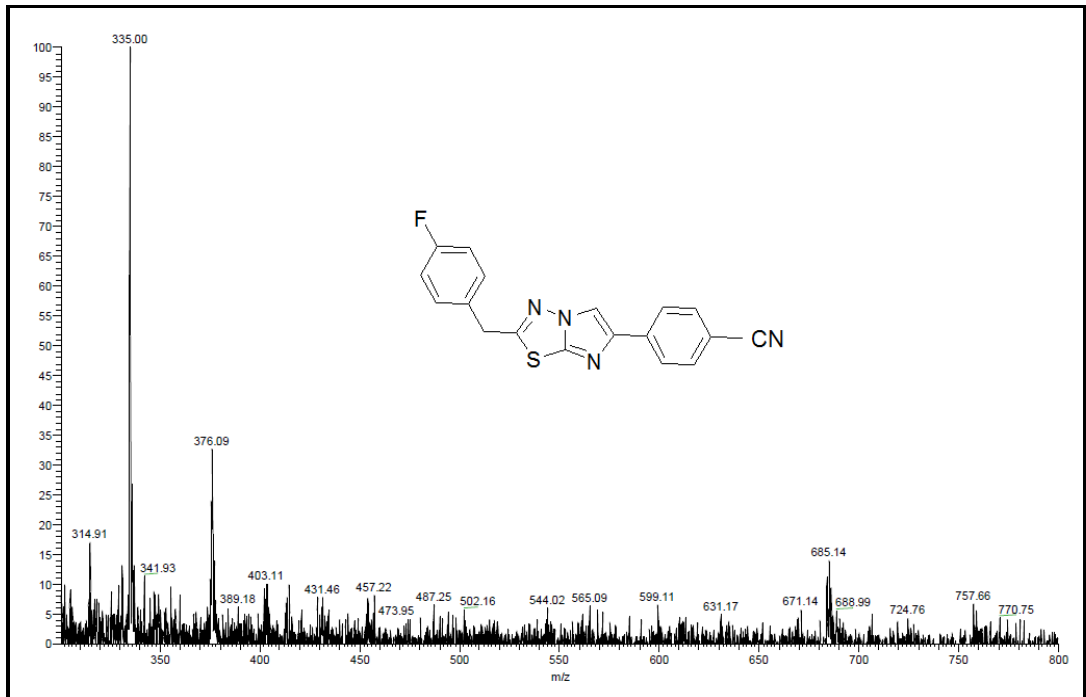
Şekil Ek D.9 2-(4-florobenziltiyo)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (11) bileşiğine ait kütle spektrumu.



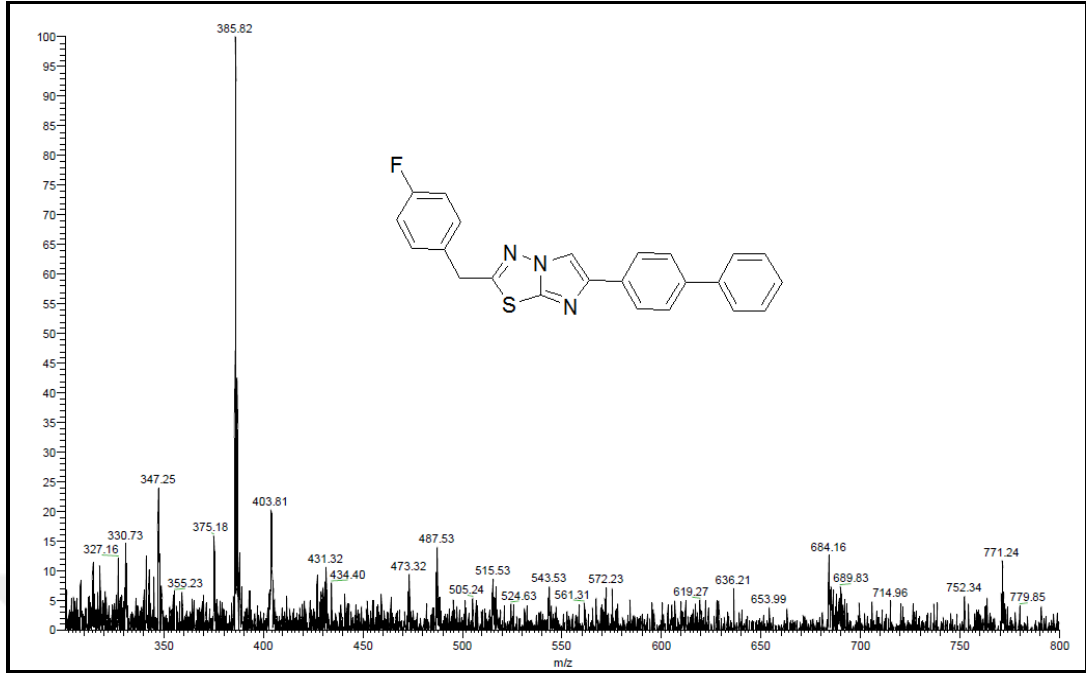
Şekil Ek D.10 2-(4-florobenziltiyo)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (12) bileşiğine ait kütle spektrumu.



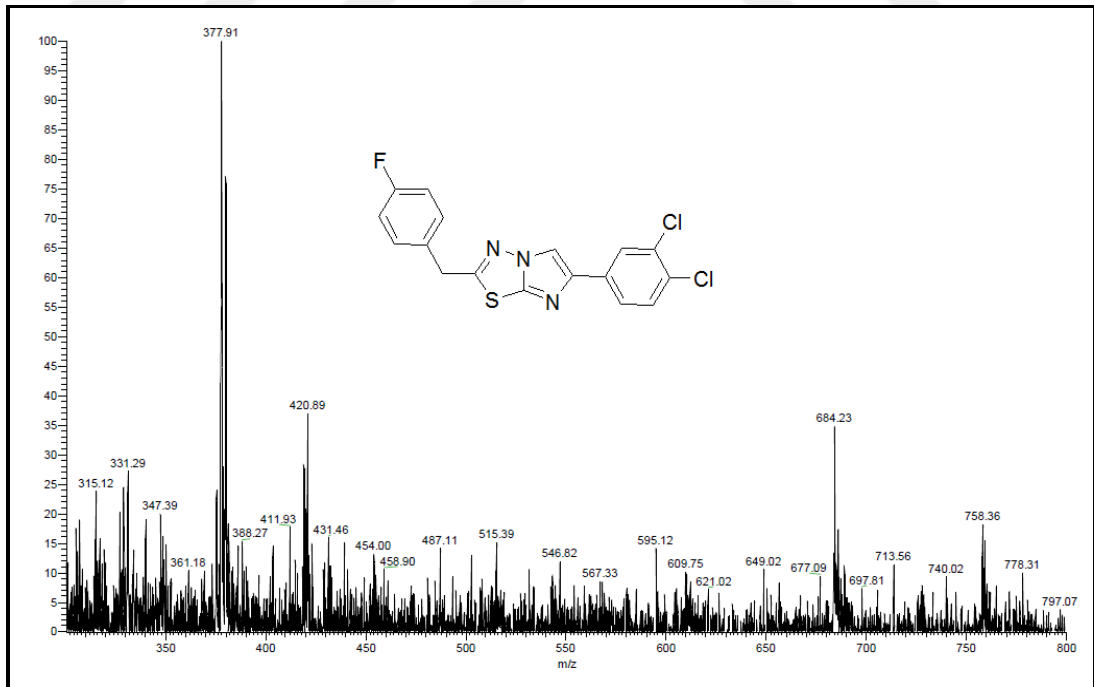
Şekil Ek D.11 2-(4-florobenziltiyo)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (13) bileşiğine ait kütle spektrumu.



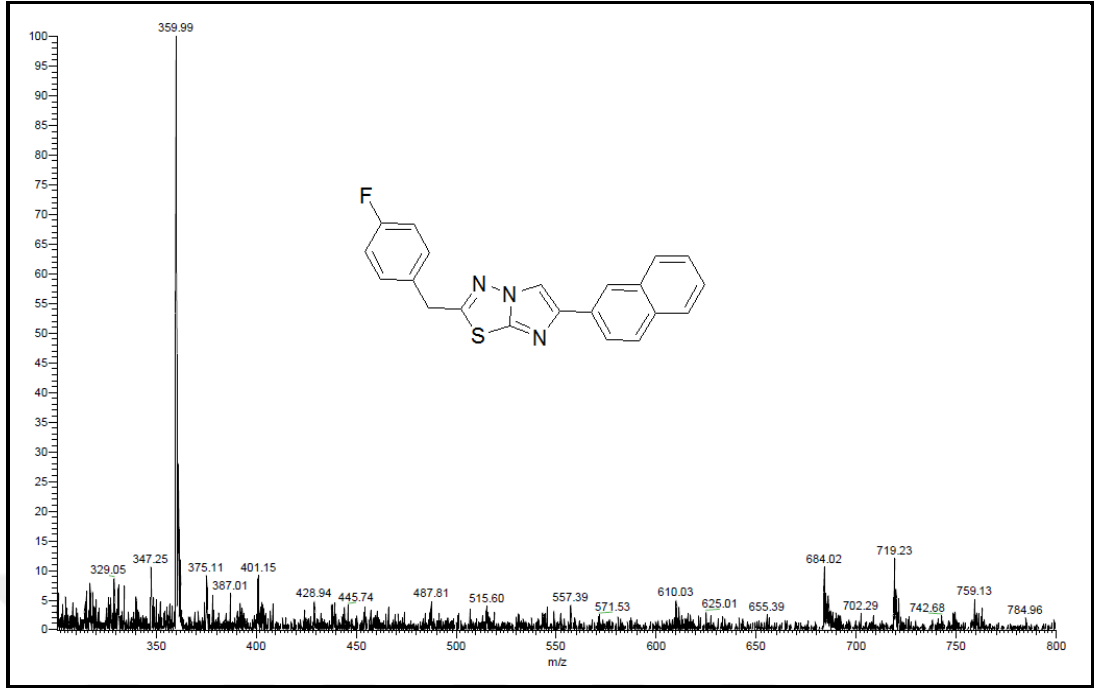
Şekil Ek D.12 2-(4-florobenzil)-6-p-tolilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (16) bileşiğine ait kütle spektrumu.



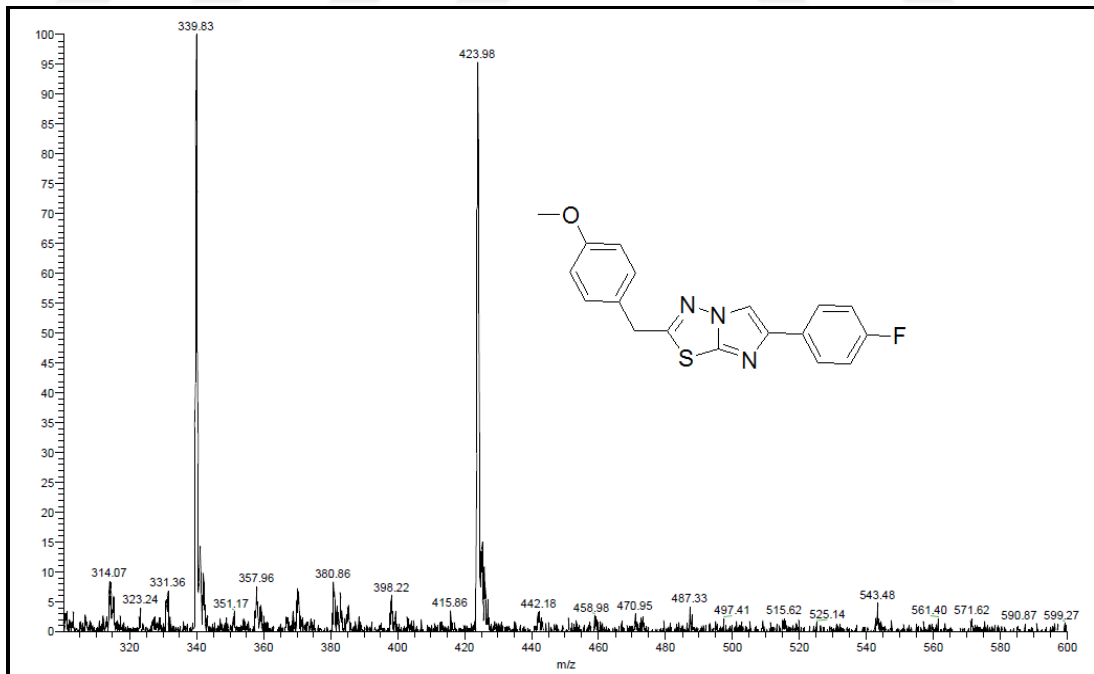
Şekil Ek D.13 2-(4-florobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (17) bileşiğine ait kütle spektrumu.



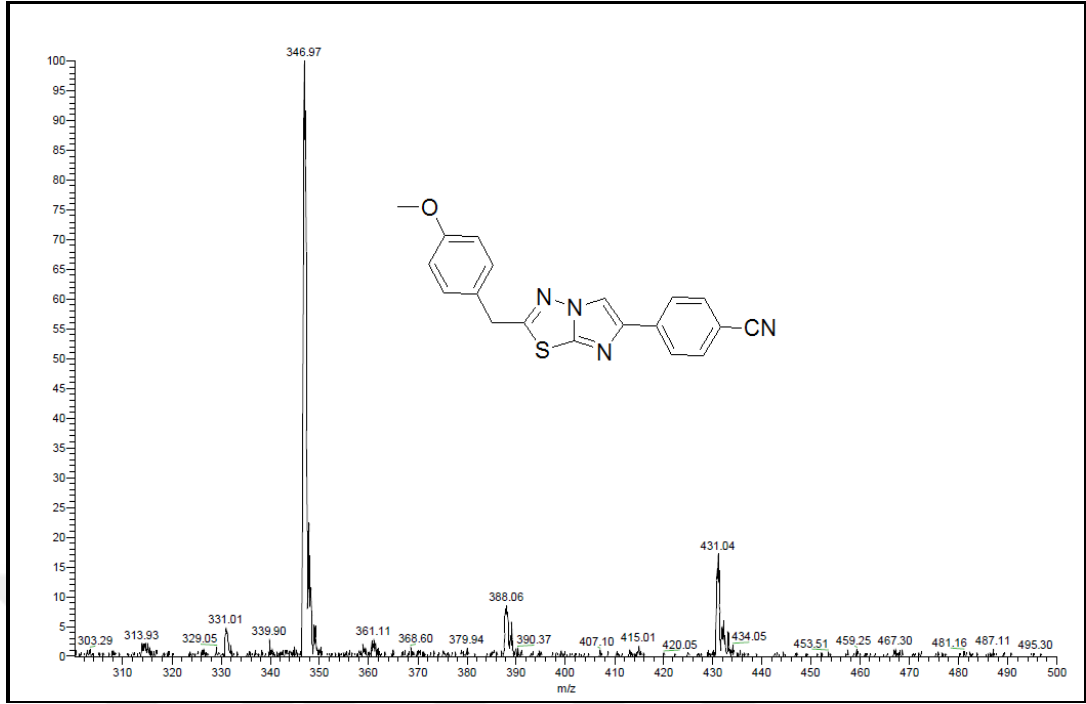
Şekil Ek D.14 2-(4-florobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (18) bileşiğine ait kütle spektrumu.



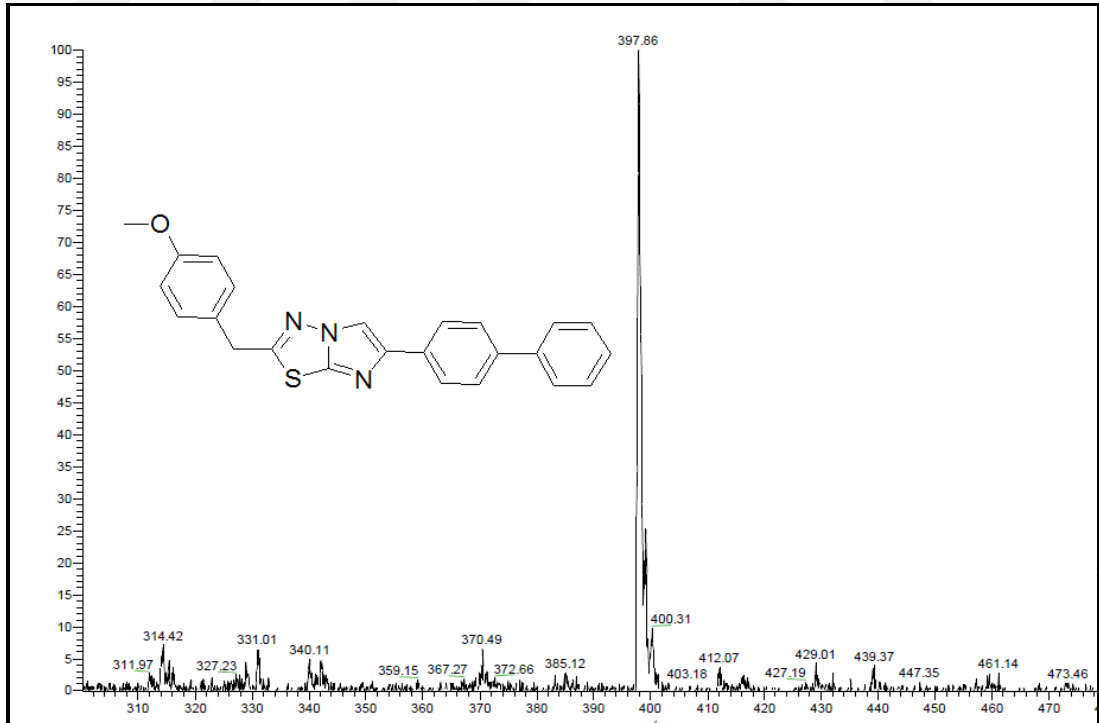
Şekil Ek D.15 2-(4-florobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (19) bileşiğine ait kütle spektrumu.



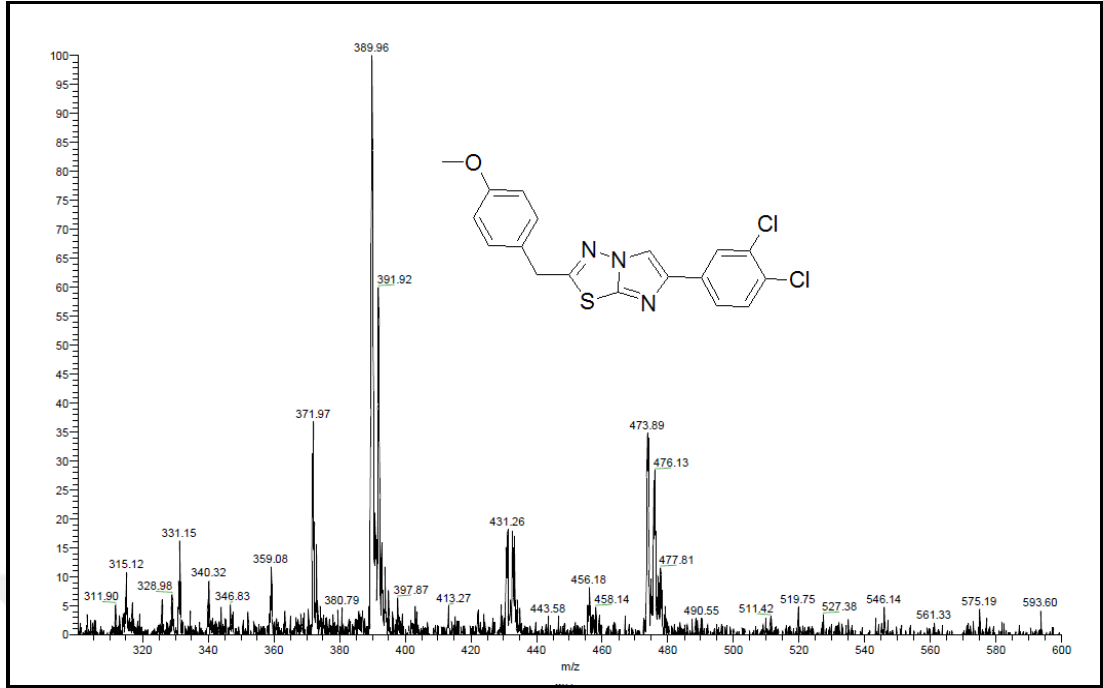
Şekil Ek D.16 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol (22) bileşiğine ait kütle spektrumu.



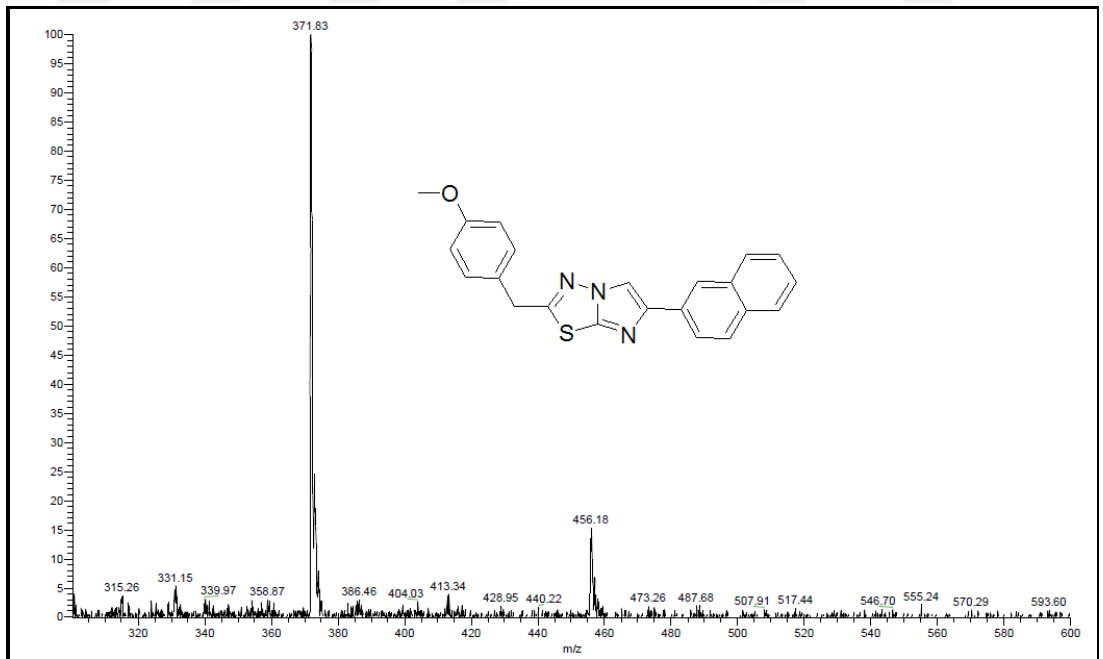
Şekil Ek D.17 4-(2-(4-metoksibenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (23) bileşiğine ait kütle spektrumu.



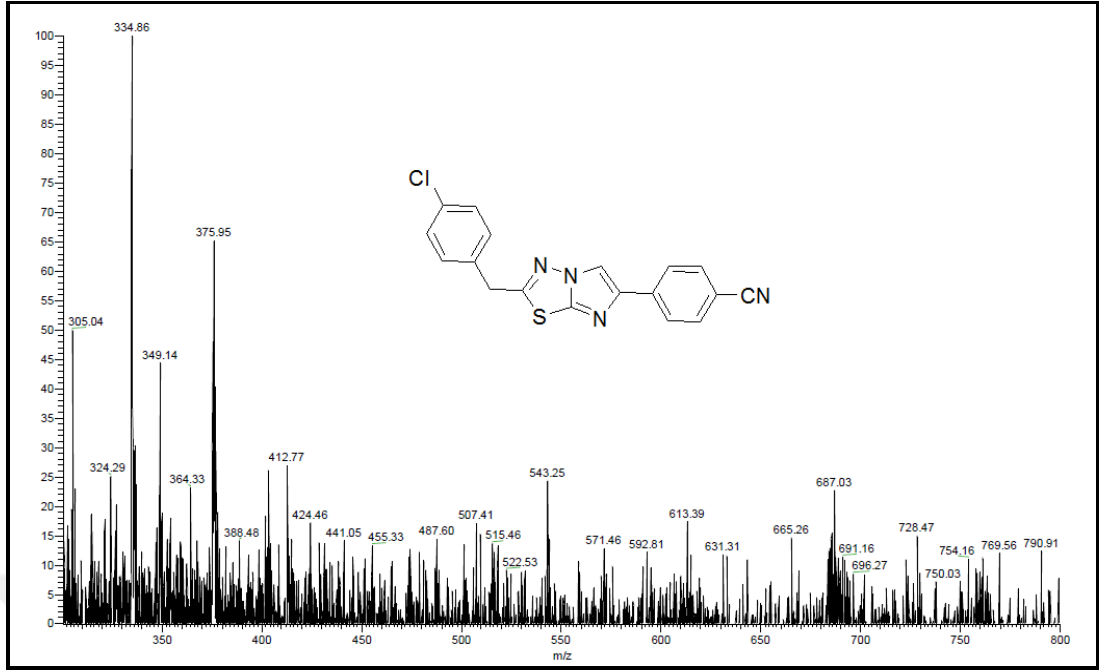
Şekil Ek D.18 2-(4-metoksibenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (24) bileşiğine ait kütle spektrumu.



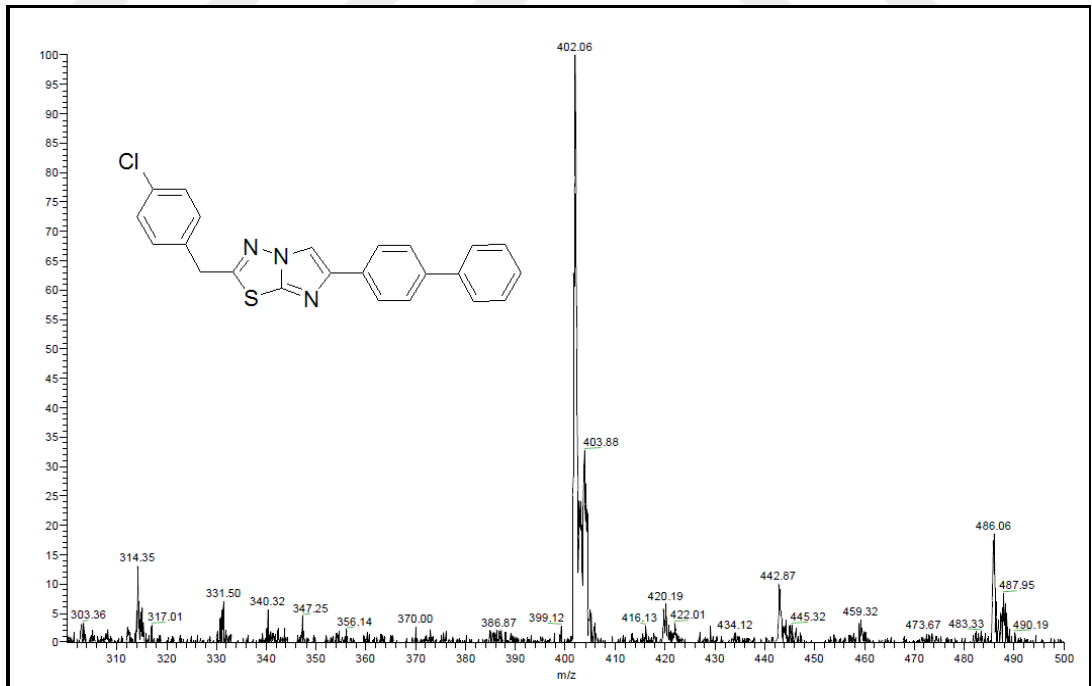
Şekil Ek D.19 2-(4-metoksibenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**25**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



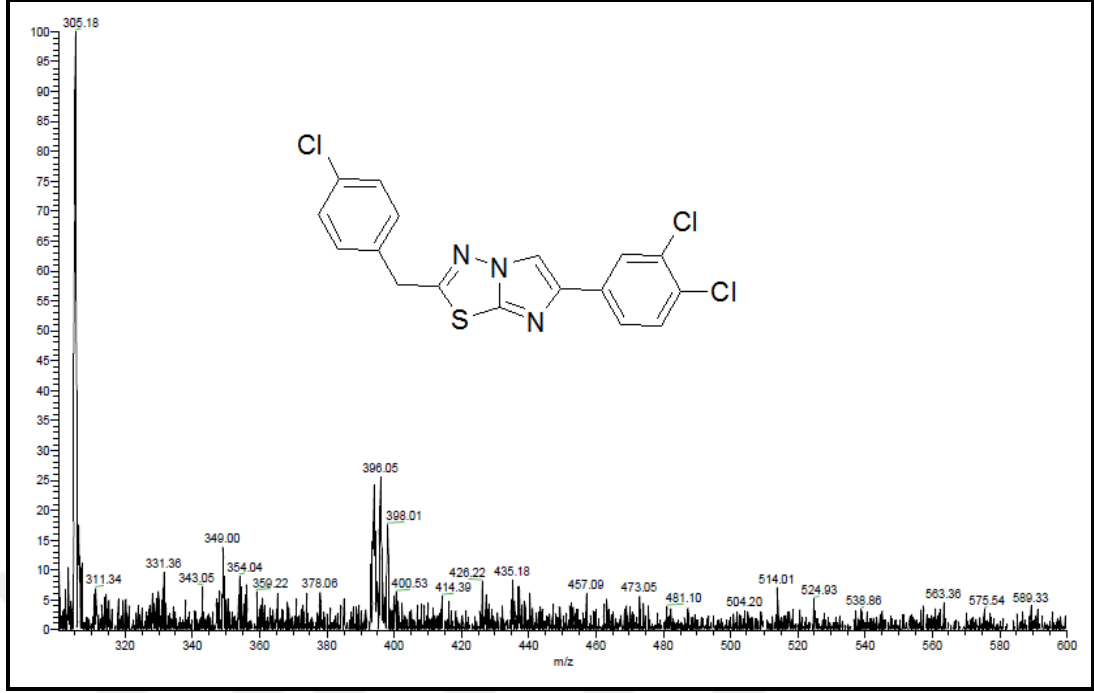
Şekil Ek D.20 2-(4-metoksibenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**26**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



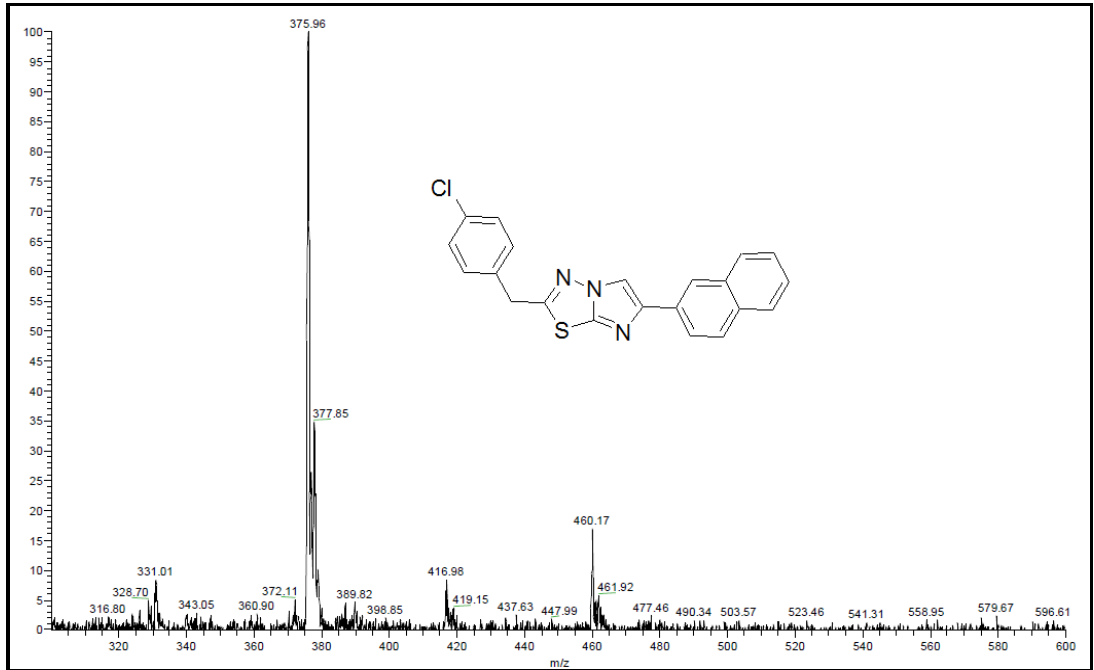
Şekil Ek D.21 4-(2-(4-klorobenzil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol-6-il)benzonitril (29) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.22 2-(4-klorobenzil)-6-(4-fenilfenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (30) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.23 2-(4-klorobenzil)-6-(3,4-diklorofenil)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**31**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil Ek D.24 2-(4-klorobenzil)-6-(naftalen-2-il)imidazo[2,1-*b*][1,3,4]tiyadiazol (**32**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

KAYNAKLAR

1. İnternet: World Health Organization, “Cancer Key Facts 1February 2018”, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> (2018).
2. İnternet: Centers for Disease Control and Prevention, “Antibiotic/Antimicrobial Resistance”, <https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html> (2017).
3. İnternet: National Cancer Institute, “What Is Cancer?”, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> (2015).
4. Baykara, O., “Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar”, *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.*, 5 (3): 154-165 (2016).
5. Zink, A. R., Sola, C., Reischl, U., Grabner, W., Rastogi, N., Wolf, H., and Nerlich, A. G., “Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping”, *Journal Of Clinical Microbiology.*, 41(1):359–367 (2003).
6. İnternet: World Health Organization “Tuberculosis Key Facts 16 February 2018”, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> (2018).
7. М. И. Перельман, В. А. Корякин и И. В. Богадельникова., “ФТИЗИАТРИЯ” Осокина Корректор И. И. ЖданюкВерстка А. В. Чирков «Издательство «Медицина» Москва, 32 (2004).
8. Ф В Шебанов ve Филипп Васильевич,“Туберкулез” «Медицина» Москва., 19 (1982).
9. Kolavi, G., Hegde, V., Khazi, I. A., and Gadad P “Synthesis and evaluation of antitubercular activity of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*,14 (9): 3069–3080 (2006).
10. Bhongade, B. A., Talath, S., Ravikiran A. G., and Andanappa K. Gadad., “Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]- thiadiazole derivatives: A review”, *Journal of Saudi Chemical Society.*,20 (1): 463–475 (2013).
11. Zeyrek, F. Y., Gürses, G., Ulucal, N., Doni, N. Y., Toprak, Ş., Yeşilova, Y., ve Çulha, G., “Şanlıurfa’da Şark Çıbanı EtkeniDeğişiyor mu? İlk Leishmania major Vakaları”, *Türkiye Parazitoloji Dergisi.*,38: 270-274 (2014).
12. İnternet: T. C. Sağlık Bakanlığı, “Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi”, <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/parazitoloji/UMS-P-MT-05-Sark-cibani.pdf> (2015).

13. Inetnet: Prof. Dr Mustafa Özdoğan Reseptör Nedir? Kanserleşmede ve Kanser Tedavilerinde Rolü Nedir?”, <https://www.drozdogan.com/reseptor-nedir-kanserlesmede-ve-kanser-tedavilerinde-rolu-nedir/> (2017).
14. Morris, G. P., and Allen, P. M., “How the TCR balances Sensitivity and Specificity for the Recognition of self and Pathogens”, *Nature Immunology.*, 13 (2) 121-128 (2012).
15. Yalçın, B., “Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi”, *Türkderm.*, 47(1): 12-17 (2013).
16. Internet: Discover the PD-1 pathway and its role in cancer “Tumor cells may evade the body’s immune response by exploiting the PD-1 checkpoint pathway”, <https://www.discoverthepd1pathway.com/role-of-PD-1/> (2016).
17. Zak, K. M., Kitel, R., Przetocka, S., Golik, P., Guzik, K., Musielak, B., Domling, A., Dubin, G., and Holak, T.A., “Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1”, *Structure.*, 23(12): 2341–2348 (2015).
18. Internet: Epigentek “Advanced Epigenetic Overview of Histone Modifications”, <https://www.epigentek.com/catalog/advanced-epigenetic-overview-of-histone-modifications-n-5.html?newsPath=17> (2018).
19. Allison, L. A., “Temel Moleküler Biyoloji” İkinci Baskıdan Çevri Editörü **Prof. Dr. Beldüz, A. O.**: 98 (2014).
20. Albert, B., Johsan, A., and Levis, J., “The Molecular Biology of the Cell 4 th edition” New York, Garland Science, 596-599 (2002).
21. Internet: SlidePlayer “Hücre Döngüsü” <http://slideplayer.biz.tr/slide/3068106/> (2018).
22. Internet: SlidePlayer “Ökaryotik genom organizasyonu”, <http://slideplayer.biz.tr/slide/11877528/release/woothee> (2018)
23. Schalch, T., “The 30-nm Chromatin Fiber: in vitro Reconstitution and Structural Analysis”, Ph. D. Thesis, **Swiss Federal Institute of Technology Zurich**, Zurich,2-12 (2004).
24. Zheng P-S., Iwasaka, T., Yamasaki, F., “Telomerase Activity in Gynecologic Tumors”, *Gynecologic Oncology.*, 64: 171-175 (1997).
25. Yıldız, M. G., Arası, S., Duman , C. D., “Telomerin Yaşlanma ve Kanser İlişkisindeki Rolü”, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.*; 66 (4): 187-195 (2009).

26. Nakatani, K., Yoshimi, N., and Mori, H., “The significant role of telomerase activity in human brain tumors”, *Cancer*, 80: 471-476(1997).
27. Holysz, H., Lipinska, N., Paszel-Jaworska, A., and Rubis, B., “Telomerase as a useful target in cancer fighting—the breast cancer case”, *Tumour Bio.*, 34(3): 1371–1380 (2013).
28. Internet: AzKurs “Kromozomlar”, <http://www.azkurs.org/kou-tip-fakultesi.html> (2016).
29. Chan, G. K., Song-Tao Liu and Tim J. Yens., “Kinetochore structure and function”, *Trends in Cell Biology.*, 15(11): 589-98 (2005).
30. Internet: Openwetware “Kinesi and Microtubules”, https://openwetware.org/wiki/User:Andy_Maloney/Notebook/Lab_Notebook_of_Andy_Maloney/2009/03/12/Kinesin_&_Microtubules (2009).
31. Alberts, B., Lewis, J., and Walter, P., “Molecular Biology of the Cell 6th edition” New York,: 927-928 (2015).
32. Internet: The University of California, Davis campus “A Multi-Resolution Approach to Study the Mechanisms of Regulatory Proteins in Microtubule Assembly and Disassembly Dynamics”, <https://www.mcb.ucdavis.edu/faculty-labs/al-bassam/research.html> (2008).
33. Lodish, H., Berk, A., and Matsudaira, P., “Molecular Cell Biology 6E”, Çevri editörleri **Prof. Dr. Murat Özmen ve Prof. Dr Özfer Yeşilada**, Ankara,,: 767-768, 1134-1135 (2011).
34. Internet: Motifolio. Scientific illustration Toolkits for Presentations and Publications “ A model of Smad-dependent signaling pathway activated by TGF-beta”, <http://www.motifolio.com/5111158.html> (2018).
35. Internet: Donovan, J., and Slingerland, J., “Transforming growth factor- β and breast cancer Cell cycle arrest by transforming growth factor- β and its disruption in cancer”, *Breast Cancer Research* 2(2): 116-124 (2000).
36. Thiery, J.P., and Jonathan, P. S., “Complex networks orchestrate epithelial mesenchymal transitions”, *Molecular Cell Biology.*, 7: 131-142 (2006).
37. Internet: Scientific American “The Hallmarks of Cancer 6: Tissue Invasion and Metastasis”, <https://blogs.scientificamerican.com/guestblog/files/2013/10/EMT.jpg> (2013).

38. Neuzillet, C., Tijeras-Raballand, A., Cohen, R., Jérôme Cros, R. and Faivre, S., “Targeting the TGF β pathway for cancer therapy”, *Pharmacology & Therapeutics.*, 147: 22–31 (2015).
39. Akhurst, R. J., and Hata, A., “Targeting the TGF β signalling pathway in disease”, *Nature Reviews Drug Discovery.*, 11: 790–811 (2012).
40. Choi, J., Park, Y, S., and Joo, C-K., “Transforming Growth Factor-1 Represses E-Cadherin Production via Slug Expression in Lens Epithelial Cells”, *Investigative Ophthalmology & Visual Science.*, 48: 2708-2718 (2007).
41. İnternet: Earth Lab “The Cell Cycle”,
<https://www.earthslab.com/physiology/the-cell-cycle/> (2017).
42. Peyressatre, M., Prével, C., Pellerano, M., and Morris, M. C., “Targeting Cyclin-Dependent Kinases in Human Cancers: From Small Molecules to Peptide Inhibitors”, *Cancers.*, 7(1): 179-237 (2015).
43. Klug, S. W., Cummings, R. M., and Spencer, A. C., “Concept of Genetics 8th edition” Çevri editörleri Prof. Dr. Öner, C., ve Prof. Dr. Sümer, S., Ankara 439-441 (2011).
44. Tan. P.E., Duncan. E. F., and Slawson.C., “The sweet side of the cell cycle”, *Biochemical Society Transactions*, 45: 313–322 (2017).
45. İnternet: U. S. Food and Drug Administration., “Nivolumab for SCCHN”,
<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm528920.htm> (2016).
46. Cher.B.G., “Cancer Immunotherapy”, *NUS Yong Loo Lin School of Medicine.*, 21: 11-12 (2017).
47. Jordan, M.A., “Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tübülün”, *Current Medicinal Chemistry Anticancer Agents.*, 2 (1): 1–17 (2002).
48. Jordan, M. A., and Wilson, L., “Microtubules as a target for anticancer drugs”, *Nature Reviews Cancer.*, 4:253–265 (2004).
49. Mukhtar, E., Adhami, V. A., and Mukhtar, H., “Targeting Microtubules by Natural Agents for Cancer Therapy”, *Mol Cancer Therapeutics.*, 2: 275–284 (2014).
50. Quasthoff, S., and Hartung, H. P., “Chemotherapy-induced peripheral neuropathy”, *Journal of Neurology.*, 249(1): 9–17 (2002).
51. Erdemoğlu, N., Şener, B., “Taksan Sınıfı Bileşiklerin Antitümör Etkileri”, *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 29(1): 77-90 (2000).

52. Amos, A. L., and Löwe, J., “How Taxol stabilises microtubule structure”, *Chemistry & Biology.*, 6: 65–69 (1999).
53. Internet: “ Understanding the Basis of Drug Resistance of the Mutants of α -Tubulin Dimer via Molecular Dynamics Simulations”, *PLOS ONE.*, 7(8):1-13 (2012).
54. Nettles, J. H., Huilin, Li., Cornett, B., Krahn, M. J., Snyder, P. J., and Downing, H. K., “The Binding Mode of Etoposide on β -Tubulin by Electron Crystallography”, *Science.*, 305(5685):866-869 (2004).
55. Ranade, R. A., Higgins, L. A., Markowski, W. T., Glaser, N., Kashin, D., Bai, R., Ho Hong, K., Hamel, E., Höfle, G. and Georg, I. G., “Characterizing the Etoposide Binding Site on β -Tubulin by Photoaffinity Labeling: Identification of β -Tubulin Peptides TARGSQY and TSRGSQY as Targets of an Etoposide Photoprobe for Polymerized Tubulin”, *Journal of Medicinal Chemistry.*, 59(7): 3499-3514 (2016).
56. Hesenov, E., ve Islamzade, F., “Bioloji Kimya” Bakı “Maarif”,: 128 (1974).
57. Roskoski, R. Jr., “A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors”, *Pharmacological Research.*, 100: 1–23 (2015).
58. Corre.L.L., Aubertin. J., Radvanyi. F., Busca. P., and Merrer.L.Y., “Synthesis and biological evaluation of a triazole-based library of pyrido[2,3-d]pyrimidines as FGFR3 tyrosine kinase inhibitors” , *Organic & Biomolecular Chemistry.*,8: 2164–2173 (2010).
59. Zhang J., Yang, L. P., and Gray, S. N., “Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors” , *Nature Reviews Cancer.*,9: 28–39 (2009).
60. Patel, H. M., Sing, B., Bhardwaj, V., Palkar, M., Shaikh, S.M., Rane, R., Alwan, S. W., Gadad, A. K., Noolvi, M. N., and Karpoornath, R., “Design, synthesis and evaluation of small molecule imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of transforming growth factor- β type-I receptor kinase (ALK5)”, *European Journal of Medicinal Chemistry.*, xxx 1-15 (2014).
61. Er, M., Ergüven, B., Tahtaci, H., Onaran, A., Karakurt, T., Ece, A., “Synthesis, characterization, preliminary SAR and molecular docking study of some novel substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as antifungal agents”, *Med Chem Res*, 26: 615-630 (2017).
62. Mascarenhas, N. M., and Ghoshal, N., “An efficient tool for identifying inhibitors based on 3D-QSAR and docking using feature-shape pharmacophore of biologically active conformation-A case study with CDK2/CyclinA” *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 2807–18 (2008).

63. Halgren, T. A., Murphy, R. B., Friesner, R. A., Beard, H. S., Frye, L. L., Pollard, W. T., and Banks, J. L., "Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. enrichment factors in database screening" *J Med Chem*, 47: 1750–9 (2004).
64. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* A71, 3-8.
65. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst.* C71, 3-8.
66. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-41.



ÖZGEÇMİŞ

Farid Ahmadov 1985 yılında Bakü'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini sırası ile 53 Numaralı, ve 83 Numaralı / Bakü'de tamamladı. 2003 yılında 83 Numaralı liseden mezun oldu. 2003 yılında Azerbaycan Tibb Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde yüksek öğrenimine başlayıp, 2007 yılında mezun oldu. 2016 yılında Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans programına kaydoldu. Halen burada öğrenimine devam etmektedir. İyi derecede İngilizce ve Rusça bilmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Karabük Merkez Ergenekon caddesi 26/28(Karabük /Turkey)
Tel : +90 (541) 575 04 71
E-posta : farid_axmedov@hotmail.com