

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN
TASARIMI, SENTEZİ VE HEDEFE
YÖNELİK ANTİKANSER ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Turana ORUJOVA

Eskişehir 2022

**YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE HEDEFE
YÖNELİK ANTİKANSER ETKİ ÇALIŞMALARI**

Turana ORUJOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP**

**Eskişehir
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Haziran 2022**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Turana ORUJOVA'nın "Yeni Tiyazol Türevlerinin Tasarımı, Sentezi ve Hedefe Yönelik Antikanser Etki Çalışmaları" başlıklı tezi 10/06/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR
Üye	: Prof. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE HEDEFE YÖNELİK ANTİKANSER ETKİ ÇALIŞMALARI

Turana ORUJOVA

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

Bu çalışmada, on dört adet yeni tiyazolil hidrazon türevi (**2a-n**) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak teyit edilmiştir. Tüm bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve L929 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine *in vitro* sitotoksik etkileri MTT deneyi ile saptanmıştır. Seçici antikanser aktivite gösteren bileşiklerin apoptoz ve Akt üzerine etkileri de araştırılmıştır. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol (**2k**) ($IC_{50}= 1.43\pm 0.12 \mu M$) ve 2-[2-((izokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(1,3-benzodioksol-5-il)tiyazol (**2l**) ($IC_{50}= 1.75\pm 0.07 \mu M$) A549 hücreleri üzerine cisplatinden ($IC_{50}= 3.90\pm 0.10 \mu M$) daha güçlü antikanser aktivite gösterirken; 2-[2-((izokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksifenil)tiyazol (**2j**) ($IC_{50}= 3.93\pm 0.06 \mu M$) ise cisplatine yakın antikanser etki göstermiştir. Bu bileşiklerin, A549 hücrelerinde kontrole kıyasla apoptozu daha fazla indükledikleri belirlenmiştir. Bileşik **2j** ($IC_{50}= 3.55\pm 0.64 \mu M$) GSK690693'den ($IC_{50}= 4.93\pm 0.06 \mu M$) daha güçlü Akt inhibitör etki gösterirken, **2k** ve **2l** kodlu bileşikler ise IC_{50} konsantrasyonlarında (sırasıyla 1.43 ve 1.75 μM) Akt inhibisyonuna neden olmamıştır. *In vitro* çalışmalar sonucu, **2j** kodlu bileşiğin A549 hücre dizisi üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte **2k** ve **2l** kodlu bileşiklerin ise A549 hücreleri üzerine güçlü antikanser etkilerini farklı yollar üzerinden gösterdikleri anlaşılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, Akt inhibisyonu, Apoptoz, Hidrazon, Tiyazol.

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE DERIVATIVES AND STUDIES ON THEIR TARGETED ANTICANCER ACTIVITY

Turana ORUJOVA

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP

In this study, fourteen new thiazolyl hydrazone derivatives (**2a-n**) were synthesized and the structures of these compounds were confirmed using spectroscopic methods. The *in vitro* cytotoxic effects of all compounds on A549 human lung adenocarcinoma and L929 mouse embryonic fibroblast cells were determined by means of MTT assay. The effects of the compounds with selective anticancer activity on apoptosis and Akt were also investigated. 2-[2-((Isoquinolin-5-yl)methylene)hydrazinyl]-4-(4-methylsulfonylphenyl)thiazole (**2k**) ($IC_{50} = 1.43 \pm 0.12 \mu M$) and 2-[2-((isoquinolin-5-yl)methylene)hydrazinyl]-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)thiazole (**2l**) ($IC_{50} = 1.75 \pm 0.07 \mu M$) showed stronger anticancer potency than cisplatin ($IC_{50} = 3.90 \pm 0.10 \mu M$) on A549 cells; 2-[2-((isoquinolin-5-yl)methylene)hydrazinyl]-4-(4-methoxyphenyl)thiazole (**2j**) ($IC_{50} = 3.93 \pm 0.06 \mu M$) showed anticancer activity close to cisplatin. These compounds were found to induce apoptosis more in A549 cells compared to control. Compound **2j** ($IC_{50} = 3.55 \pm 0.64 \mu M$) showed stronger Akt inhibitory activity than GSK690693 ($IC_{50} = 4.93 \pm 0.06 \mu M$), while compounds **2k** and **2l** did not cause Akt inhibition at IC_{50} concentrations (1.43 and 1.75 μM , respectively). As a result of *in vitro* studies, it was determined that compound **2j** showed its cytotoxic and apoptotic effects on A549 cell line *via* Akt inhibition. However, it is understood that compounds **2k** and **2l** exert their strong anticancer effects on A549 cells through different pathways.

Keywords: Lung cancer, Akt inhibition, Apoptosis, Hydrazone, Thiazole.

ÖNSÖZ

Son yıllarda, akciğer kanseri için hedefe yönelik tedavi klasik sitotoksik kemoterapinin yerini almıştır. Hedefe yönelik etkin antikanser ajanların tanımlanmasının amaçlandığı bu çalışma kapsamında, yeni tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve L929 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Seçici antikanser etki gösteren bileşiklerin etki mekanizmalarını aydınlatmak amacıyla, apoptoz ve Akt üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana her daim ışık tutan, çalışma azmini ve disiplinini kendime örnek aldığım, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok kıymetli tez danışmanım, Sayın Hocam Prof. Dr. Mehlika Dilek ALTINTOP'a,

Çok değerli mesleki bilgisi ve tecrübesiyle bana her daim yardımcı olan ve yol gösteren çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Ahmet ÖZDEMİR'e,

In vitro etki çalışmalarını büyük bir özveri ile gerçekleştiren Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ'ye,

NMR analizlerini gerçekleştiren çok değerli Sayın Hocam Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

Kütle analizlerini gerçekleştiren Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Hayatım boyunca sevgisini ve desteyini benden asla esirgemeyen, eğitimim için her türlü fedakârlığı gösteren canım annem Lalazer HUSEYNOVA'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

Turana ORUJOVA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ÖNSÖZ	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler	9
2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri	12
2.2.1. Hantzsch tiyazol sentezi	12
2.2.2. Gabriel tiyazol sentezi	12
2.2.3. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	12
2.2.4. Tcherniac tiyazol sentezi	13
2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri Üzerine Çalışmalar	13
3. YÖNTEMLER	24
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	24
3.2. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)	24
3.3. Sonuç Maddelerinin (2a-n) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)	24
3.4. Erime Noktası (E.N.) Tayinleri	25
3.5. Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması	25
3.6. NMR Spektrumlarının Alınması	25

3.7. Kütle Spektrumlarının Alınması	25
3.8. Antikanser Aktivite Çalışmaları	25
3.8.1. Bileşiklerin stok çözeltilerinin hazırlanması	25
3.8.2. Deneylerde kullanılan hücreler	25
3.8.3. MTT testi	26
3.8.4. Apoptozun akım sitometri ile belirlenmesi	26
3.8.5. Akt aktivite tayini	26
4. BULGULAR	27
4.1. Kimyasal Çalışmalar	27
4.1.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1)	27
4.1.2. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-feniltiyazol (2a)	31
4.1.3. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol (2b)	35
4.1.4. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil) tiyazol (2c)	39
4.1.5. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-florofenil) tiyazol (2d)	43
4.1.6. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil) tiyazol (2e)	47
4.1.7. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-bromofenil) tiyazol (2f)	51
4.1.8. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-triflorometil fenil)tiyazol (2g)	55
4.1.9. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-triflorometoksi fenil)tiyazol (2h)	59
4.1.10. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilfenil) tiyazol (2i)	63
4.1.11. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksifenil) tiyazol (2j)	67
4.1.12. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilsülfonil fenil)tiyazol (2k)	71
4.1.13. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(1,3-benzodioksol- 5-il)tiyazol (2l)	75

4.1.14. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-([1,1'-bifenil]-4-il) tiyazol (2m)	79
4.1.15. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-2-il) tiyazol (2n)	83
4.2. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	87
4.2.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (1) elde edilişi	87
4.2.2. Tiyazol türevi sonuç bileşiklerinin (2a-n) elde edilişi	88
4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	89
4.4. <i>In Vitro</i> Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi	91
4.4.1. MTT verilerinin değerlendirilmesi.....	91
4.4.2. Apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi.....	92
4.4.3. Akt inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi.....	95
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	96
KAYNAKÇA	97
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Sonuç bileşikleri	8
Tablo 4.1. Sonuç bileşiklerine ait bazı IR verileri	90
Tablo 4.2. Başlangıç, sonuç bileşiklerine ve cisplatine ait MTT verileri	91
Tablo 4.3. 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri.....	92
Tablo 4.4. 2g-l kodlu bileşiklerin, GSK690693'ün ve cisplatinin A549 hücrelerinde Akt inhibitör etkileri	95

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Akciğer kanserinin sınıflandırılması	2
Şekil 1.2. Platin-bazlı antineoplastik ilaçlar	3
Şekil 1.3. Allosterik Akti-1/2 ile kompleks halinde inhibe edilmiş formunun yapısı	4
Şekil 1.4. PI3K/Akt sinyal yolağı	5
Şekil 1.5. Tiyazol halkası taşıyan antitümör ilaçlar	6
Şekil 2.1. Tiyazol (1,3-tiyazol)	9
Şekil 2.2. Tiyazol halkasının rezonans formları	9
Şekil 2.3. 4-Metiltiyazolün sodyum amit ile reaksiyonu	10
Şekil 2.4. 4-Metiltiyazol ve 5-metiltiyazolün nitrolanması	10
Şekil 2.5. B ₁ vitamini	10
Şekil 2.6. Tiyazol türevi bazı ilaçlar	11
Şekil 2.7. Hantzsch tiyazol sentezi	12
Şekil 2.8. α -Haloketonların tiyoamitler ile reaksiyonu	12
Şekil 2.9. Gabriel tiyazol sentezi	12
Şekil 2.10. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	13
Şekil 2.11. Tcherniac tiyazol sentezi	13
Şekil 2.12. Piridin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri	14
Şekil 2.13. CPTH2 ve BF1	14

Şekil 2.14. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	15
Şekil 2.15. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	15
Şekil 2.16. Tiyazol halkası taşıyan nitrojen mustardlar	16
Şekil 2.17. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi	17
Şekil 2.18. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri	17
Şekil 2.19. 4-[4-(Metilsülfonil)fenil]-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil] tiyazol	17
Şekil 2.20. 2-[2-(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil) tiyazol	18
Şekil 2.21. Diaril eter yapısı taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	19
Şekil 2.22. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri	19
Şekil 2.23. ITH-6	20
Şekil 2.24. 4EGI-1 ve EGPI-1	21
Şekil 2.25. Benzodioksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	21
Şekil 2.26. 2,2'-Bitiyofen taşıyan tiyazolil hidrazon türevi	22
Şekil 2.27. Fenilsülfonil süstitüe tiyazolil hidrazon türevleri	23
Şekil 3.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazonun sentezi	24
Şekil 3.2. 4-Aril-2-[2-((izokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]tiyazol türevlerinin sentezi	25
Şekil 4.1. Bileşik 1	27
Şekil 4.2. Bileşik 1'in IR spektrumu	28
Şekil 4.3. Bileşik 1'in ¹ H NMR spektrumu	29

Şekil 4.4. Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu	30
Şekil 4.5. Bileşik 1'in HRMS spektrumu	31
Şekil 4.6. Bileşik 2a	31
Şekil 4.7. Bileşik 2a'nın IR spektrumu	32
Şekil 4.8. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu	33
Şekil 4.9. Bileşik 2a'nın ^{13}C NMR spektrumu	34
Şekil 4.10. Bileşik 2a'nın HRMS spektrumu	35
Şekil 4.11. Bileşik 2b	35
Şekil 4.12. Bileşik 2b'nin IR spektrumu	36
Şekil 4.13. Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu	37
Şekil 4.14. Bileşik 2b'nin ^{13}C NMR spektrumu	38
Şekil 4.15. Bileşik 2b'nin HRMS spektrumu	39
Şekil 4.16. Bileşik 2c	39
Şekil 4.17. Bileşik 2c'nin IR spektrumu	40
Şekil 4.18. Bileşik 2c'nin ^1H NMR spektrumu	41
Şekil 4.19. Bileşik 2c'nin ^{13}C NMR spektrumu	42
Şekil 4.20. Bileşik 2c'nin HRMS spektrumu	43
Şekil 4.21. Bileşik 2d	43
Şekil 4.22. Bileşik 2d'nin IR spektrumu	44
Şekil 4.23. Bileşik 2d'nin ^1H NMR spektrumu	45
Şekil 4.24. Bileşik 2d'nin ^{13}C NMR spektrumu	46

Şekil 4.25. Bileşik 2d 'nin HRMS spektrumu	47
Şekil 4.26. Bileşik 2e	47
Şekil 4.27. Bileşik 2e 'nin IR spektrumu.....	48
Şekil 4.28. Bileşik 2e 'nin ¹ H NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.29. Bileşik 2e 'nin ¹³ C NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.30. Bileşik 2e 'nin HRMS spektrumu.....	51
Şekil 4.31. Bileşik 2f	51
Şekil 4.32. Bileşik 2f 'nin IR spektrumu	52
Şekil 4.33. Bileşik 2f 'nin ¹ H NMR spektrumu	53
Şekil 4.34. Bileşik 2f nin ¹³ C NMR spektrumu	54
Şekil 4.35. Bileşik 2f 'nin HRMS spektrumu	55
Şekil 4.36. Bileşik 2g	55
Şekil 4.37. Bileşik 2g 'nin IR spektrumu	56
Şekil 4.38. Bileşik 2g 'nin ¹ H NMR spektrumu	57
Şekil 4.39. Bileşik 2g 'nin ¹³ C NMR spektrumu	58
Şekil 4.40. Bileşik 2g 'nin HRMS spektrumu	59
Şekil 4.41. Bileşik 2h	59
Şekil 4.42. Bileşik 2h 'ın IR spektrumu	60
Şekil 4.43. Bileşik 2h 'ın ¹ H NMR spektrumu	61
Şekil 4.44. Bileşik 2h 'ın ¹³ C NMR spektrumu	62
Şekil 4.45. Bileşik 2h 'ın HRMS spektrumu	63

Şekil 4.46. Bileşik 2i	63
Şekil 4.47. Bileşik 2i 'nin IR spektrumu	64
Şekil 4.48. Bileşik 2i 'nin ¹ H NMR spektrumu	65
Şekil 4.49. Bileşik 2i 'nin ¹³ C NMR spektrumu	66
Şekil 4.50. Bileşik 2i 'nin HRMS spektrumu	67
Şekil 4.51. Bileşik 2j	67
Şekil 4.52. Bileşik 2j 'nin IR spektrumu	68
Şekil 4.53. Bileşik 2j 'nin ¹ H NMR spektrumu	69
Şekil 4.54. Bileşik 2j 'nin ¹³ C NMR spektrumu	70
Şekil 4.55. Bileşik 2j 'nin HRMS spektrumu	71
Şekil 4.56. Bileşik 2k	71
Şekil 4.57. Bileşik 2k 'nin IR spektrumu	72
Şekil 4.58. Bileşik 2k 'nin ¹ H NMR spektrumu	73
Şekil 4.59. Bileşik 2k 'nin ¹³ C NMR spektrumu	74
Şekil 4.60. Bileşik 2k 'nin HRMS spektrumu	75
Şekil 4.61. Bileşik 2l	75
Şekil 4.62. Bileşik 2l 'nin IR spektrumu	76
Şekil 4.63. Bileşik 2l 'nin ¹ H NMR spektrumu	77
Şekil 4.64. Bileşik 2l 'nin ¹³ C NMR spektrumu	78
Şekil 4.65. Bileşik 2l 'nin HRMS spektrumu	79
Şekil 4.66. Bileşik 2m	79

Şekil 4.67. Bileşik 2m 'nin IR spektrumu	80
Şekil 4.68. Bileşik 2m 'nin ¹ H NMR spektrumu	81
Şekil 4.69. Bileşik 2m 'nin ¹³ C NMR spektrumu	82
Şekil 4.70. Bileşik 2m 'nin HRMS spektrumu	83
Şekil 4.71. Bileşik 2n	83
Şekil 4.72. Bileşik 2n 'nin IR spektrumu	84
Şekil 4.73. Bileşik 2n 'nin ¹ H NMR spektrumu	85
Şekil 4.74. Bileşik 2n 'nin ¹³ C NMR spektrumu	86
Şekil 4.75. Bileşik 2n 'nin HRMS spektrumu.....	87
Şekil 4.76. Tiyosemikarbazon türevinin (1) sentez mekanizması.....	88
Şekil 4.77. Tiyazol türevlerinin (2a-n) sentez mekanizması.....	89
Şekil 4.78. 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l kodlu bileşikler ve cisplatin ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri (Q1-LR= Erken apoptoz, Q1-UR= Geç apoptoz, Q1-LL= Canlılık, Q1-UL= Nekroz)	93

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinom Hücre Dizisi
AChE	: Asetilkolinesteraz
ATP	: Adenozin trifosfat
BALB/3T3	: Fare Fibroblast Hücre Dizisi
BuChE	: Bütirilkolinesteraz
C6	: Sıçan Glioma Hücre Dizisi
Caco-2	: İnsan Kolorektal Adenokarsinom Hücre Dizisi
CCD-19Lu	: İnsan Akciğer Fibroblast Hücre Dizisi
CDK	: Cyclin-Dependent Kinase (Siklin Bağımlı Kinaz)
COLO 205	: İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döteryumlanmış DMSO
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (Enzime Bağlı İmmunosorbent Deneyi)
E.N.	: Erime Noktası
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü)
ESI	: Elektrosprey İyonlaştırma
FITC	: Floresan izotiyosiyanat

FT	: Fourier Transform
HAT	: Histon asetiltransferaz
HCT-116	: İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi
HDAC	: Histon deasetilaz
HeLa	: İnsan Servikal Karsinoma Hücre Dizisi
HepG2	: İnsan Hepatosellüler Karsinom Hücre Dizisi
HL-60	: İnsan Promiyelositik Lösemi Hücre Dizisi
HRMS	: High Resolution Mass Spectrometry (Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi)
HT-29	: İnsan Kolon Kanser Hücre Dizisi
hTopoII	: İnsan Topoizomeraz II
HUVEC	: İnsan Umblikal Ven Endotel Hücre Dizisi
IC ₅₀	: Inhibitory Concentration (50%) (İnhibe Edici Konsantrasyon (%50))
IMP	: İnozin monofosfat
IR	: Infrared (Kızılötesi)
Jurkat	: İnsan Lösemik T Hücreleri
K562	: İnsan Kronik Miyeloid Lösemi Hücre Dizisi
KM 12	: İnsan Kolon Adenokarsinom Hücre Dizisi
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
L929	: Fare Embriyonik Fibroblast Hücre Dizisi

MCF-7	: İnsan Meme Adenokarsinom Hücre Dizisi
MT-2	: İnsan T-Hücre Lenfotropik Virüs Tip 1 Transforme İnsan Lösemik T hücreleri
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin (Rapamisinin Memeli Hedefi)
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MV4-11	: Bifenotipik B Miyelomonositik Lösemi
NIH/3T3	: Fare Embriyonik Fibroblast Hücre Dizisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSCLC	: Non-Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri)
PDB	: Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
PI	: Propidyum iyodür
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-Kinase (Fosfatidilinositol 3-Kinaz)
PIF	: PDK1-Etkileşim Bölgesi
PKB	: Protein Kinaz B
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute
SCLC	: Small Cell Lung Cancer (Küçük Hücreli Akciğer Kanseri)
SI	: Selektivite İndeksi
SK-N-BE(2)	: İnsan Nöroblastom Hücre Dizisi
SphK	: Sphingosine Kinase (Sfingozin Kinaz)

TGF- β	: Transforming Growth Factor Beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta)
TK	: Tirozin Kinaz
U87	: İnsan Glioblastoma Hücre Dizisi
WI-38	: İnsan Diploid Akciğer Fibroblast Hücre Dizisi

1. GİRİŞ

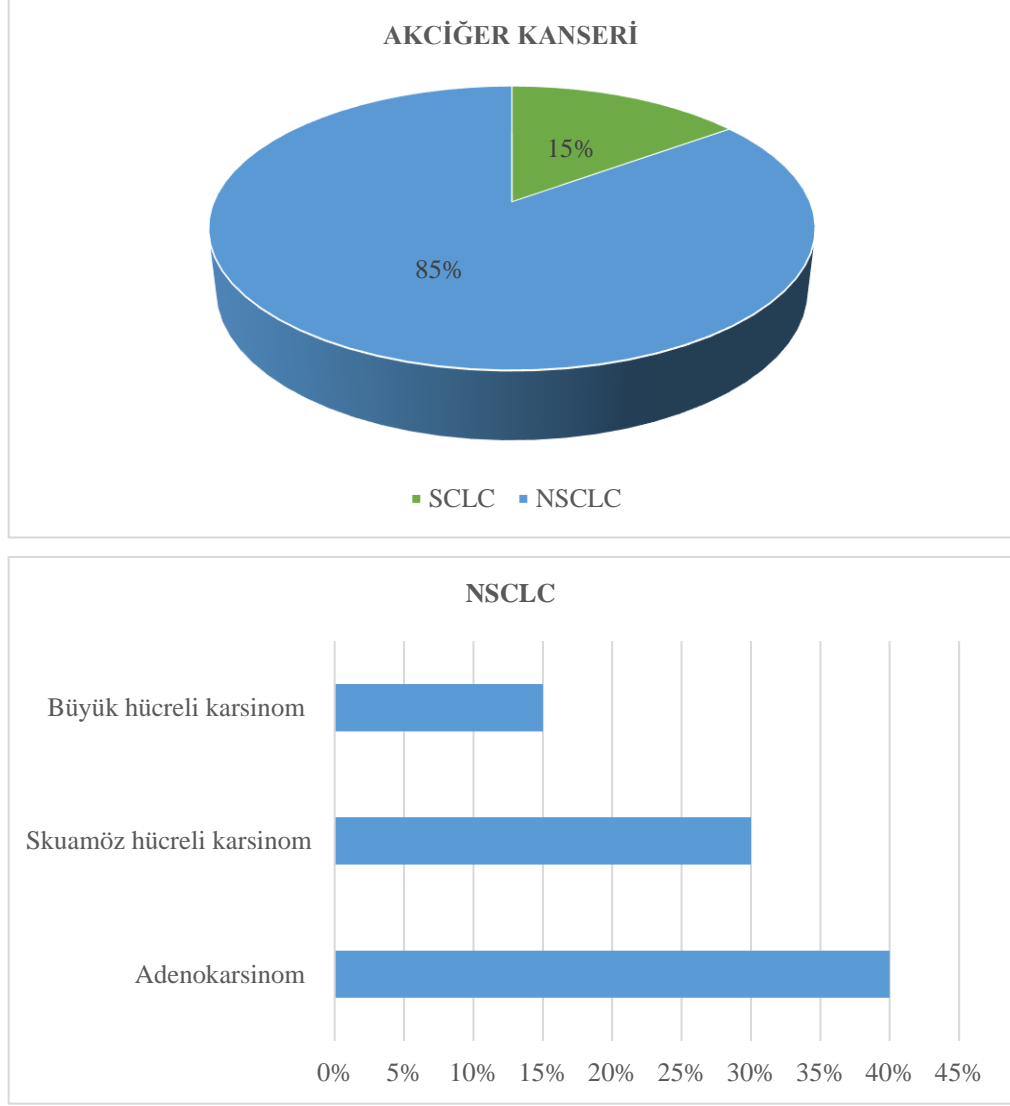
Dünyada kansere bağlı tüm ölümlerin yaklaşık 1/5'ini temsil eden akciğer kanseri, ülkemizde de kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir (http-1). Akciğer kanseri, erkeklerde kanser morbidite ve mortalitesinin birincil nedeni iken, kadınlarda meme ve kolorektal kanserden sonra insidans açısından üçüncü ve meme kanserinden sonra mortalite açısından ikinci sırada yer almaktadır (Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017; Sung vd., 2021).

Akciğer kanseri, sadece kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni olması yönüyle değil; hasta ve yakınlarına olan ekonomik yükü (Yalçın Balçık ve Şahin, 2015) nedeniyle de oldukça mühim bir halk sağlığı sorunudur (http-2). Kanser kaynaklı tedavi maliyetlerinin yaklaşık %20'sini, akciğer kanseri kaynaklı harcamalar oluşturmaktadır (Yalçın Balçık ve Şahin, 2015).

COVID-19 pandemisinin uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, sağlık kurumlarında COVID-19 ile ilişkili olmayan sağlık hizmetlerinin askıya alınmasına veya COVID-19'a bağlı endişeler nedeniyle bireylerin sağlık problemlerini ertelemesine bağlı olarak kanser tanı sürecinde gecikmeler yaşandığı, kanser hastalarına yeteri kadar sağlık hizmeti sunulmadığı ve kanser taramaları ciddi bir şekilde azaldığı için özellikle ileri evre tanılarda ve kansere bağlı ölümlerde ilerleyen dönemlerde artış beklenmektedir (Addeo ve Friedlaender, 2020; Sung vd., 2021).

Akciğer kanseri; normal akciğer hücrelerinin kontrolsüz çoğalarak akciğer içinde bir kitle (tümör) oluşturmasıdır. Akciğer kanseri çok invaziv olup çevre dokulara veya dolaşım yoluyla uzak organlara hızla yayılabilmektedir (metastaz) (http-1). Akciğer tümörü oluşumu, genetik, epigenetik ve çevresel faktörleri içeren karmaşık bir hücrel süreçtir. Büyümeyi, farklılaşmayı ve apoptozu düzenleyen genler sıklıkla tümör gelişimi, invazyonu ve metastazında rol oynamaktadır (Ruiz-Ceja ve Chirino, 2017).

Akciğer kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. NSCLC, tüm akciğer kanseri vakalarının yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (Şekil 1.1) (Yılmaz, 2020).

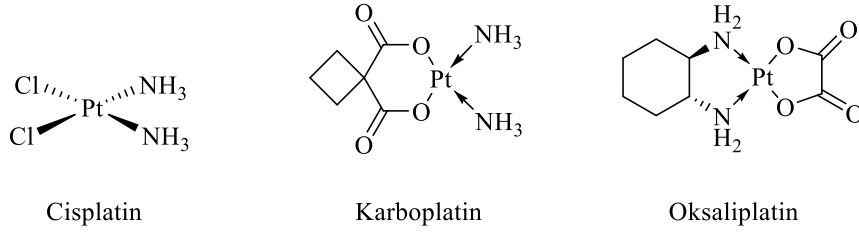


Şekil 1.1. Akciğer kanserinin sınıflandırılması

Erken evre (I-II) NSCLC hastaları için cerrahi en iyi tedavi seçeneğidir (Janku vd., 2010; Hirsch vd., 2017). Bununla birlikte NSCLC, çoğunlukla cerrahinin artık bir seçenek olmadığı lokal ileri veya metastatik evrelerde (evre III-IV) (Gyoba vd., 2016) teşhis edilmektedir (Nascimento vd., 2015). Bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi, rezeke edilemeyen NSCLC tedavisinde önemli yaklaşımlar haline gelmektedir (Li vd., 2016).

Platin-bazlı kemoterapi rejimleri, 1978’de cisplatinin bir kemoterapötik ajan olarak onaylanmasından bu yana, NSCLC dahil birçok kanser türünü tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Johnstone, Suntharalingam ve Lippard, 2016; Rottenberg, Disler ve Perego, 2021). Platin-bazlı antineoplastik ilaçların (Şekil 1.2) klinik kullanımı, şiddetli

ve doz sınırlayıcı yan etkileri nedeniyle sınırlıdır (Dilruba ve Kalayda, 2016). Cisplatin için ana doz sınırlayıcı yan etki nefrotoksisite, oksaliplatin için nörotoksisite ve karboplatin için miyelosupresyondur (Oun, Moussa ve Wheate, 2018). Ayrıca birçok faktöre bağlı gelişen intrinsik veya kazanılmış direnç, NSCLC'nin platin-bazlı tedavisinde karşılaşılan başka bir engeldir (Dilruba ve Kalayda, 2016; Li vd., 2016; Oun, Moussa ve Wheate, 2018).

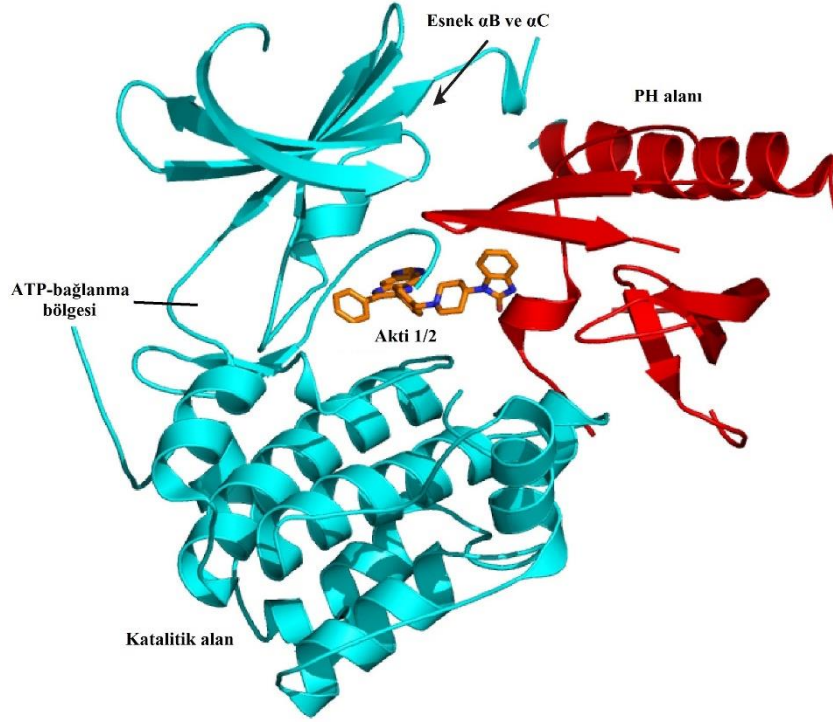


Şekil 1.2. *Platin-bazlı antineoplastik ilaçlar*

Geleneksel sitotoksik kemoterapinin dezavantajlarından (toksisite vb.) yoksun daha etkin tedavi yaklaşımı arayışında, sağlıklı hücelere toksik etki göstermeyen tümör hücreleri üzerine seçici sitotoksik etki gösteren daha tolere edilebilir moleküler hedefe yönelik tedaviler NSCLC tedavisi için yeni bir strateji olarak ortaya çıkmıştır. NSCLC'nin multifaktöriyel patogenezinin anlaşılmasındaki sürekli ve önemli ilerlemeler, sürekli olarak potansiyel moleküler hedeflerin keşfedilmesini ve hedefe yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır (Nascimento vd., 2015).

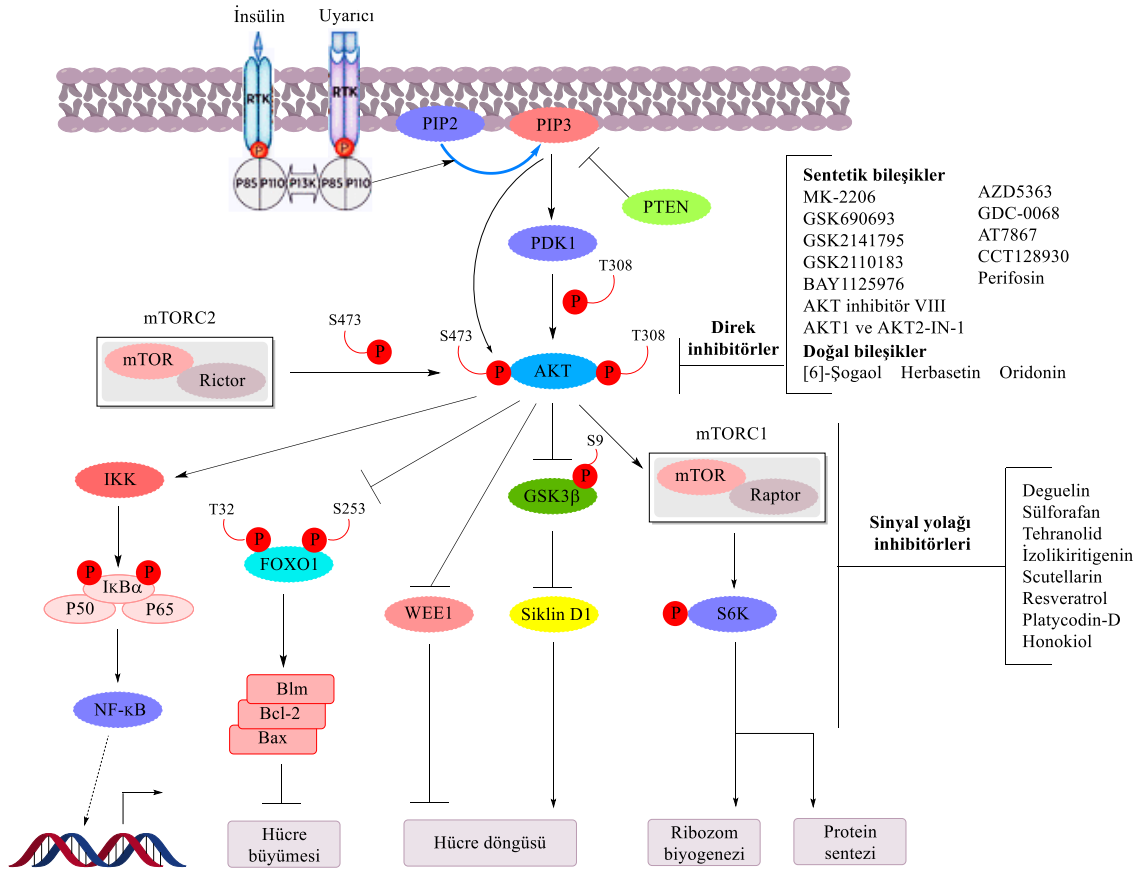
Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)-Akt sinyalleşme ağında merkezi bir role sahip Akt (protein kinaz B veya PKB olarak da anılır), birçok hücrel süreçte yer alan AGC kinaz ailesine (Guo vd., 2019) ait bir serin/treonin protein kinazdır (Şekil 1.3) (Hers vd., 2011; Roy vd., 2017). Akt düzensizliğinin kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Hers vd., 2011).

Özellikle Akt aşırı aktivasyonu, birçok aşağı akış efektörünü etkileyebilir ve tümör oluşumuna katkıda bulunan çeşitli yollara (hücre büyümesi, yaşamı ve proliferasyonu vb.) aracılık edebilir. Akt, hemen hemen tüm bilinen onkojenik büyüme faktörleri, anjiyojenik faktörler ve sitokinler tarafından sıklıkla aşırı eksprese edilir veya aktive edilir ve yolağın tüm anahtar bileşenlerinin insan kanser türlerinde mutasyona uğraması veya amplifiye edilmesi bakımından benzersizdir (Hers vd., 2011).



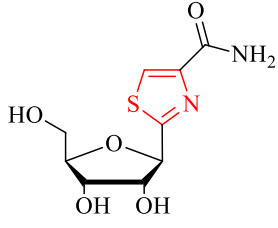
Şekil 1.3. Allosterik inhibitör Akti-1/2 ile kompleks halinde tam uzunluktaki PKB/Akt'nin inhibe edilmiş formunun yapısı. Akti-1/2 inhibitörü, halen çeşitli kanser türlerinin tedavisi için çok sayıda klinik denemede bulunan MK2206'nın geliştirilmesine yol açmıştır. Allosterik inhibitör, PKB/Akt'nin oto-inhibe edilmiş formunu stabilize eder, burada PH alanı (kırmızı ile gösterilen) kinaz bölgesinin küçük lobu (camgöbeği ile gösterilen) ile intramoleküler olarak etkileşime girer ve αB ve αC sarmallarının esnek ve çözülmemiş bulunduğu PDK1-etkileşim bölgesi (PIF) cebinin inaktif yapısını stabilize eder. $PI(3,4,5)P3$ 'ün PH alanına bağlanması üzerine, kinazın küçük lobu ile PH alanı etkileşiminin salınması, αB ve αC sarmallarının stabilizasyonunu ve hidrofobik motifin bağlanmasıyla bunların daha fazla stabilizasyonunu sağlar (Leroux, Schulze ve Biondi, 2018).

Akt; akciğer, meme, yumurtalık, prostat ve pankreas kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünün patogeneze katılır (Hers vd., 2011; Nitulescu vd., 2016) ve dolayısıyla doğal ve sentetik bileşikler tarafından Akt veya Akt ile ilgili sinyal yolağının (Şekil 1.4) inhibisyonu, kanser tedavisi ve önlenmesi için rasyonel bir yaklaşım olarak ön plana çıkmıştır (Song vd., 2019).

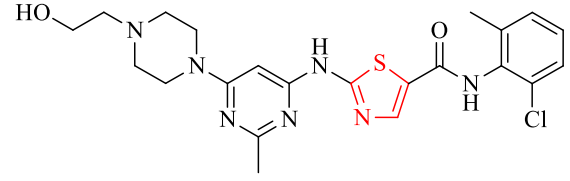


Şekil 1.4. PI3K/Akt sinyal yolağı (Song vd., 2019; Yılmaz, 2020).

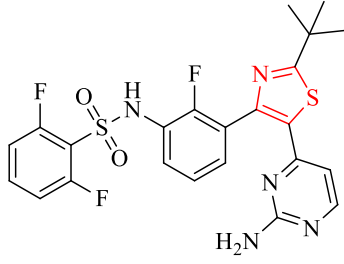
Tiyazol halkası, antikanser ilaç tasarımı ve geliştirilmesine yönelik çalışmalarda önemli bir farmakofor grup olarak dikkat çekmektedir. Tiazofurin (inozin monofosfat (IMP) dehidrogenaz inhibitörü), dasatinib (Bcr-Abl tirozin kinaz inhibitörü), dabrafenib (B-Raf inhibitörü), iksabepilon (mikrotübül stabilize edici ajan), bleomisin (sitotoksik antibiyotik) ve alpelisib (PI3K inhibitörü) tiyazol halkası taşıyan antikanser etkinliğe sahip ilaçlardır (Şekil 1.5) (Sharma vd., 2020; Borcea vd., 2021; Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021).



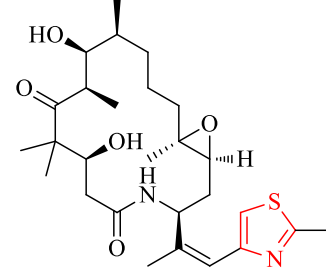
Tiazofurin (IMP dehidrogenaz inhibitörü)



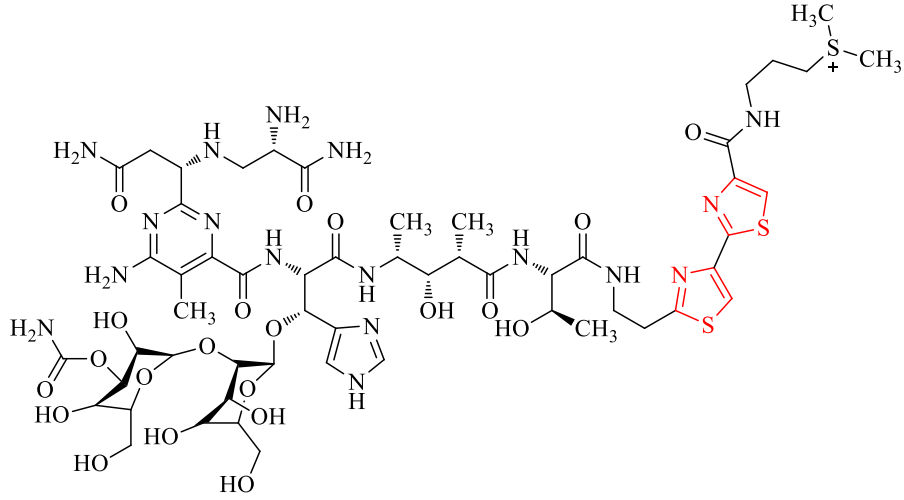
Dasatinib (Bcr-Abl tirozin kinaz inhibitörü)



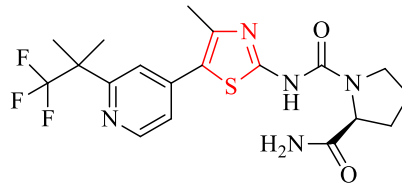
Dabrafenib (B-Raf inhibitörü)



İksabepilon (Mikrotübül stabilize edici ajan)



Bleomisin (Sitotoksik antibiyotik)



Alpelisib (PI3K inhibitörü)

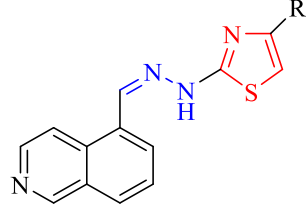
Şekil 1.5. Tiyazol halkası taşıyan antitümör ilaçlar

Tiyazol halkası taşıyan bileşikler; tübülün inhibisyonu, Akt, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz (TK), Bcr-Abl TK, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)- β tip I reseptör kinaz (ALK5), B-Raf, siklin bağımlı kinazlar (CDK'ler), aurora kinazlar, sfingozin kinazlar (SphK1 ve SphK2), aromataz, topoizomerez, IMP dehidrogenaz ve histon deasetilazlar (HDAC) başta olmak üzere kanser patogeneğinde önemli enzimlerin inhibisyonu gibi farklı etki mekanizmalarıyla antitümör etkilerini göstermektedir (Ayati vd., 2015; Morigi vd., 2015; Sharma vd., 2020; Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021).

Tiyazol türevlerinin yanı sıra; hidrazitler-hidrazonlar, benzersiz yapısal özellikleri (önemli hedef moleküllerin aktif bölgeleri ile etkileşim gösteren hidrojen bağı alıcı ve verici gruplar taşımak gibi) ve buna bağlı olarak çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle, başta mikrobiyal kaynaklı enfeksiyonlar, kanser ve enflamasyon ile ilişkili hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın tedavisi için özgün ilaç adayı moleküllerin geliştirilmesinde önem taşımaktadır (Narang, Narasimhan ve Sharma, 2012; Kumar ve Narasimhan, 2013; Mathew vd., 2015; Güngör, 2019). Özellikle hidrazon motifinin tiyazol iskelesi ile moleküler hibridizasyonu ile, birçok kanser türünün hedefe yönelik tedavisi için potansiyel antikanser ajanlar tanımlanmıştır (Chimenti vd., 2009; Secci vd., 2014; Altıntop vd., 2018; Narayanan vd., 2019; Wang vd., 2019; Zeytün vd., 2021; Baytekin Yurdaer, 2022; Farghaly vd., 2022).

Bu çalışmada, on dört adet yeni tiyazolil hidrazon türevi (**2a-n**) (Tablo 1.1) sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak teyit edilmiştir. Tüm türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve L929 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksiteleri belirlenmiştir. Selektif antitümör aktivite gösteren bileşiklerin apoptoz ve Akt üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Tablo 1.1. Sonuç bileşikleri

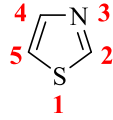


Bileşik	R
2a	Fenil
2b	4-Nitrofenil
2c	4-Siyanofenil
2d	4-Florofenil
2e	4-Klorofenil
2f	4-Bromofenil
2g	4-Triflorometilfenil
2h	4-Triflorometoksifenil
2i	4-Metilfenil
2j	4-Metoksifenil
2k	4-Metilsülfonilfenil
2l	1,3-Benzodioksol-5-il
2m	[1,1'-Bifenil]-4-il
2n	Naftalen-2-il

2. GENEL BİLGİLER

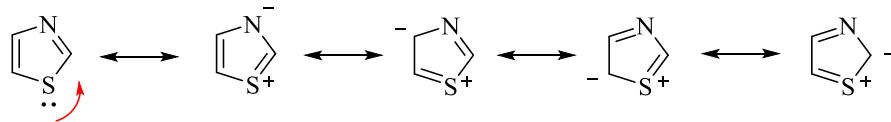
2.1. Tiyazol Halkası ile ilgili Genel Bilgiler

1887 yılında Hantzsch ve Weber tarafından “tiyofen serilerinin piridini” (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999) olarak tanımlanan tiyazol halkası (Şekil 2.1), birinci konumunda tiyofende olduğu gibi kükürt atomu ve üçüncü konumunda piridin benzeri azot atomuna sahip beş üyeli heteroaromatik bir halkadır (Eicher ve Hauptmann, 2003; Mustafa vd., 2004).



Şekil 2.1. Tiyazol (*1,3-tiyazol*)

Tiyazol (*1,3-tiyazol*); kaynama noktası 116-118 °C olan, piridin benzeri kokuya sahip soluk sarı renkli bir sıvıdır. Kükürt atomunun ortaklanmamış elektron çiftinin delokalizasyonu 6π -elektron sistemi ile sonuçlanmaktadır ve buna bağlı olarak tiyazol halkası aromatik karaktere sahiptir. Bu durum, ^1H Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) ile de desteklenmiştir. Tiyazol protonlarının kimyasal kayma değerleri, 7.27-8.77 ppm arasında değişmektedir. Rezonans formları Şekil 2.2’de gösterilmiştir (Borcea vd., 2021).

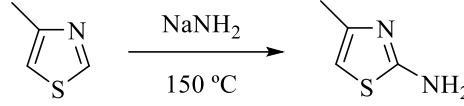


Şekil 2.2. Tiyazol halkasının rezonans formları

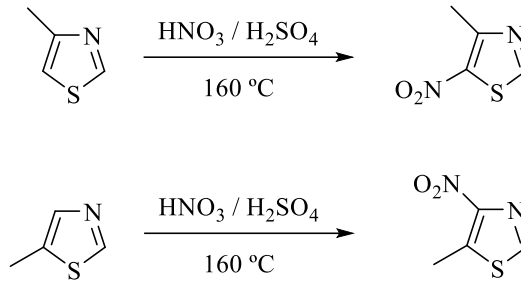
Piridinden ($pK_a = 5.20$) daha az bazik karakterdeki tiyazol halkasının ($pK_a = 2.52$) bazikliği, C_2 konumunda elektron verici grupların varlığıyla artarken; C_5 konumunda elektron çekici grupların varlığıyla azalmaktadır (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999; Eicher ve Hauptmann, 2003).

Tiyazol halkasında azot atomunun π -elektronlarını çekmesiyle, C_2 üzerindeki elektron yoğunluğu azalmaktadır. Buna bağlı olarak, nükleofilik sübstitüsyon tiyazol halkasının 2. konumundan yürümektedir (Şekil 2.3). Elektrofilik sübstitüsyon ise tercihen

5. konumdan gerçekleşmekle birlikte, 5. konumun bloke olması durumunda 4. konumdan yürümektedir (Şekil 2.4). Tiyazol halkasının üç hidrojen atomunun asitliği, $H_2 \gg H_5 > H_4$ sırasıyla azalmaktadır (Borcea vd., 2021).

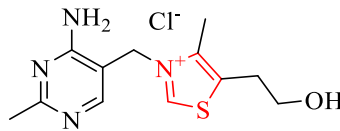


Şekil 2.3. 4-Metiltiyazolün sodyum amit ile reaksiyonu



Şekil 2.4. 4-Metiltiyazol ve 5-metiltiyazolün nitrolanması

Tiyazol halkası, doğal ve sentetik çok sayıda molekülün yapısında bulunmaktadır. Tiyazol halkası taşıyan doğal bileşiklerin en önemlisi, suda çözünen B₁ vitamini (Eicher ve Hauptmann, 2003) (Şekil 2.5).

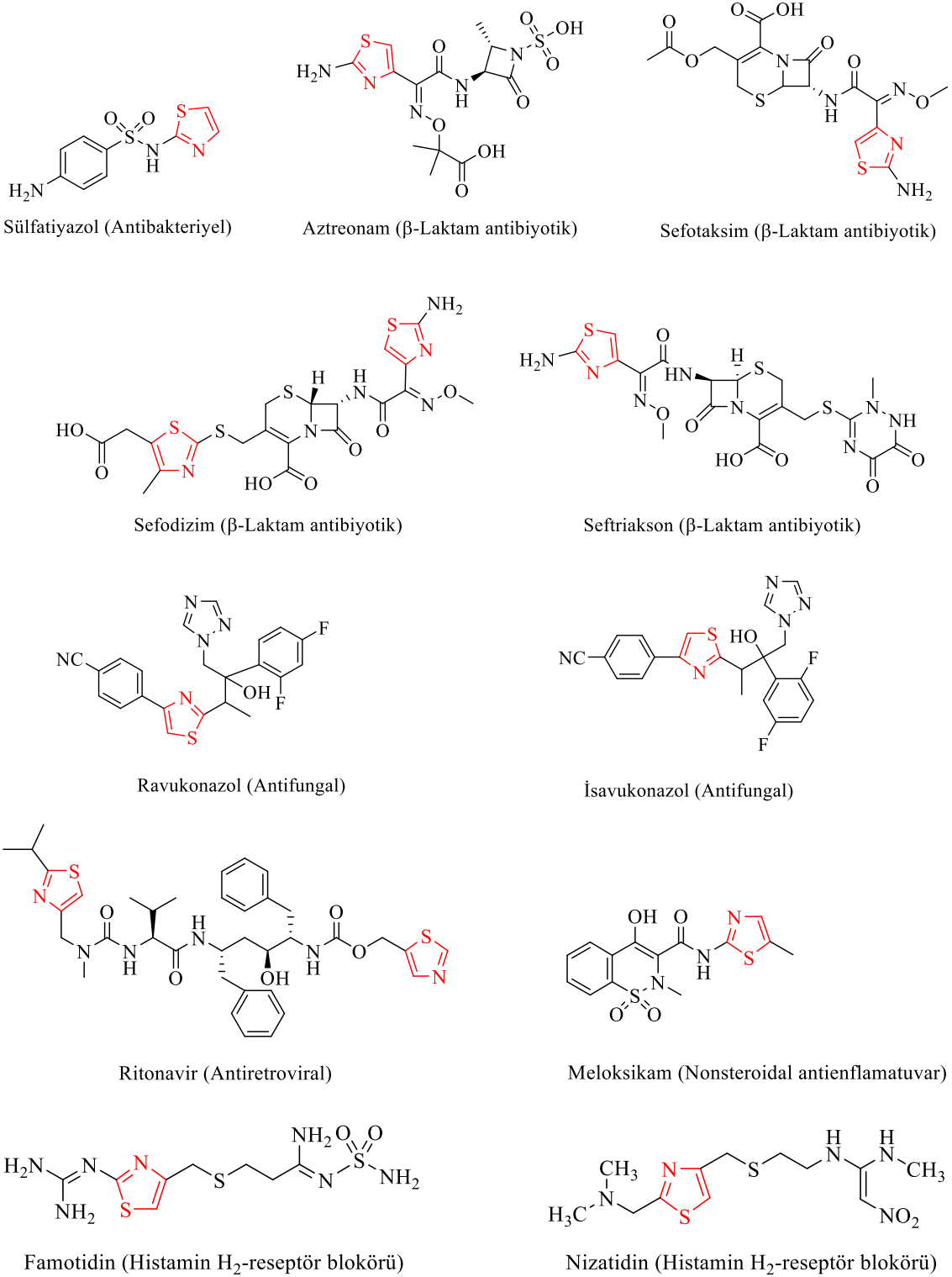


Şekil 2.5. B₁ vitamini

Tiyazol türevi bileşikler için antibakteriyel, antifungal, antikanser, antiviral, antiprotozoal, antiepileptik, antihipertansif, antidiyabetik, antioksidan, antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteler bildirilmiştir (Turan-Zitouni vd., 2000; Bagheri vd., 2004; Geronikaki vd., 2013; Xu vd., 2014; Ayati vd., 2015; Mishra vd., 2015; Morigi vd., 2015; Khatik vd., 2018; de Siqueira vd., 2019; Sharma vd., 2020).

Günümüzde tiyazol halkası taşıyan klinik kullanımda olan birçok ilaç etkin maddesi bulunmaktadır (Şekil 2.6) (Leoni vd., 2014a; 2014b; Rouf ve Tanyeli, 2015; Sharma vd.,

2020; Borcea vd., 2021).

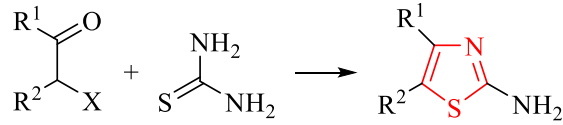


Şekil 2.6. Tiyazol türevi bazı ilaçlar

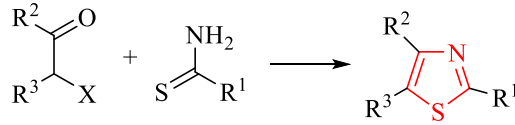
2.2. Tiyazol Halka Sisteminin Sentez Yöntemleri

2.2.1. Hantzsch tiyazol sentezi

Hantzsch tiyazol sentezinde, α -haloketonlar ile tiyoüre bileşiğinin reaksiyonu sonucu yüksek verimlilikle 2-aminotiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.7) (Eicher ve Hauptmann, 2003). α -Haloketonlar ile tiyoamit türevlerinin reaksiyonu sonucu da tiyazol türevleri oluşmaktadır (Şekil 2.8).



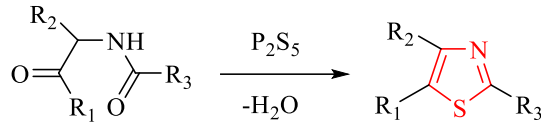
Şekil 2.7. Hantzsch tiyazol sentezi



Şekil 2.8. α -Haloketonların tiyoamitler ile reaksiyonu

2.2.2. Gabriel tiyazol sentezi

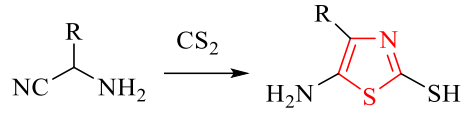
Gabriel sentezinde, α -(açılamino)ketonların P_2S_5 ile siklizasyonu sonucu tiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.9) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.9. Gabriel tiyazol sentezi

2.2.3. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

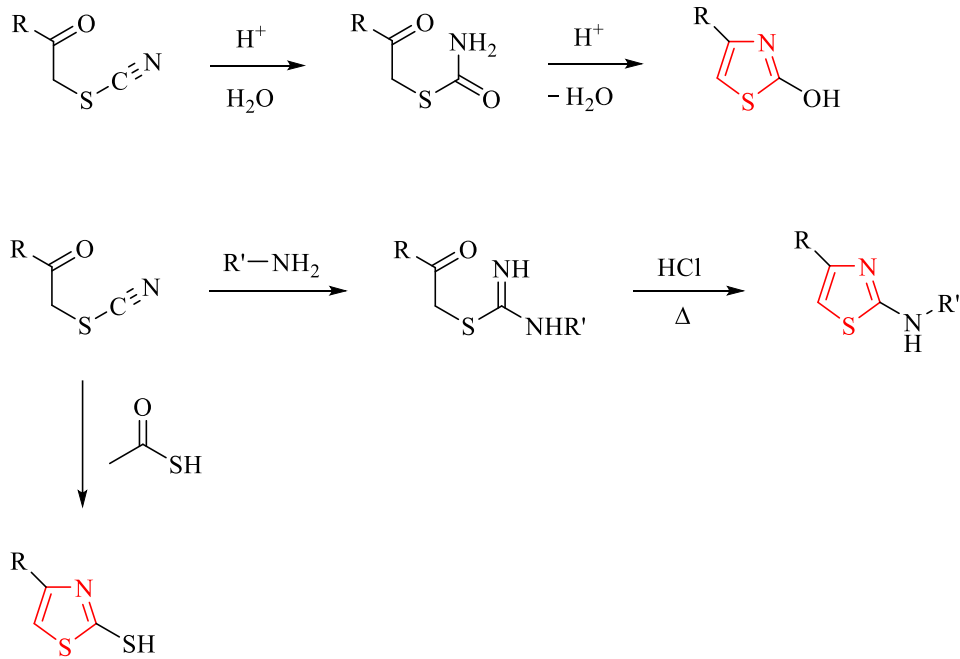
Cook-Heilbron tiyazol sentezinde; α -aminonitril türevlerinin CS_2 , COS , izotiyosiyanatlar, ditiyokarboksilli asitlerin tuzları veya esterleri ile tepkimesiyle 5-aminotiyazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.10) (Eicher ve Hauptmann, 2003).



Şekil 2.10. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

2.2.4. Tcherniac tiyazol sentezi

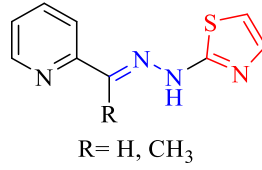
Tcherniac tiyazol sentezinde; α -tiyosiyanonoketonların asidik ortamda hidrolizi veya bu bileşiklerin aminler veya kükürlü bileşikler ile tepkimesi sonucu 2-sübstitüe tiyazoller elde edilmektedir (Şekil 2.11) (Gupta, Kumar ve Gupta, 1999).



Şekil 2.11. Tcherniac tiyazol sentezi

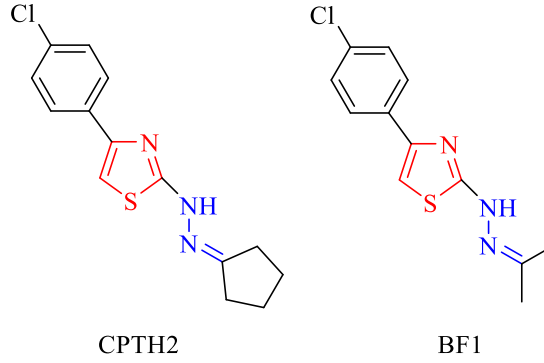
2.3. Tiyazolil Hidrazon Türevlerinin Antikanser Etkileri üzerine Çalışmalar

Easmon vd. (1997) tarafından hidrazon grubuna sahip benzotiyazol ve tiyazol türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin antiproliferatif etkinlikleri değerlendirilmiştir. Tiyazolil hidrazon türevlerinin özellikle Burkitt lenfoma hücre dizisi üzerine oldukça iyi antikanser etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Bazı türevler (Şekil 2.12), hidroksiüreye kıyasla 13-900 kata kadar daha güçlü antikanser aktivite göstermişlerdir. Aynı zamanda hidroksiüreye karşı çapraz direnç gelişimi de gözlemlenmemiştir.



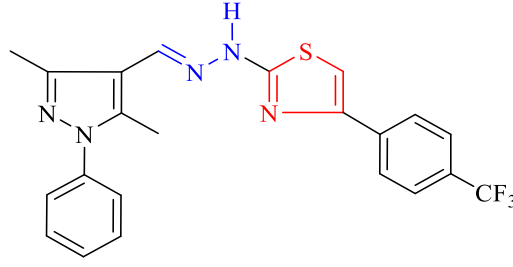
Şekil 2.12. Piridin halkasına sahip tiyazolil hidrazon türevleri

Chimenti vd. (2009), CPTH2 kodlu bileşiği (Şekil 2.13) hem *in vitro* hem de *in vivo* Gcn5p ağını modüle eden bir histon asetiltransferaz (HAT) inhibitörü olarak tanımlamışlardır. Secci vd. (2014) tarafından öncü bileşik CPTH2'den hareketle bir grup tiyazolil hidrazon türevi sentezlenmiş ve bu bileşiklerin HAT üzerine inhibitör etkileri incelenmiştir. BF1 kodlu bileşik (Şekil 2.13), hem histon H3 asetilasyonu için substrat seçiciliği hem de *in vitro* rekombinant HAT Gcn5 ve p300 üzerine inhibe edici etki göstermiştir. BF1, HeLa servikal adenokarsinom, U87 glioblastom ve SK-N-BE(2) nöroblastom hücreleri üzerinde denenmiştir. BF1 kodlu bileşiğin uygulanması ile histon H3 asetilasyonunun yanı sıra lizin 18 spesifik asetilasyonu da azalmıştır.



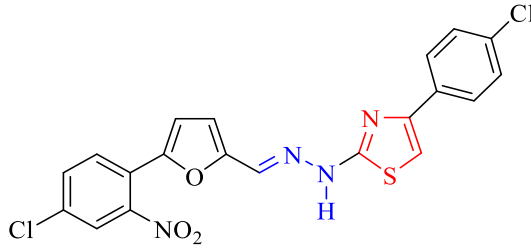
Şekil 2.13. CPTH2 ve BF1

Altıntop vd. (2014a) tarafından pirazol halkasına sahip tiyazolil hidrazonlar sentezlenmiş ve bu türevlerin hem A549 insan akciğer adenokarsinom hem de NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. 2-[2-((3,5-Dimetil-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazinil]-4-[4-(triflorometil)fenil]tiyazol (Şekil 2.14), cisplatine (IC₅₀= 0.01 mM) kıyasla A549 hücrelerine karşı selektif antikanser aktivite (A549 hücreleri için IC₅₀= 0.0316 mM, NIH/3T3 hücreleri için IC₅₀= 1 mM) göstermiştir.



Şekil 2.14. Pirazol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

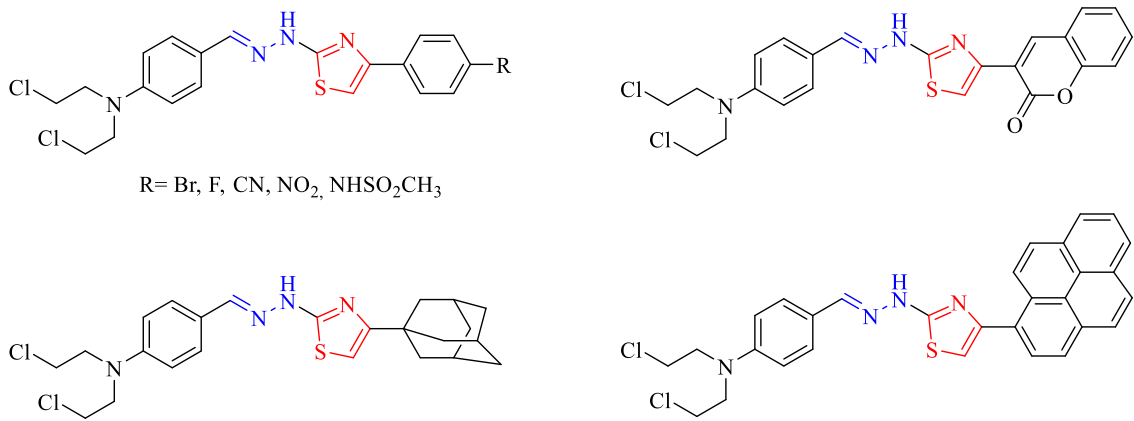
Altıntop vd. (2014b) tarafından furan halkasına sahip tiyazolil hidrazonlar sentezlenmiş ve bu bileşiklerin MCF-7 insan meme adenokarsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücrelerine karşı sitotoksiteleri incelenmiştir. 2-[2-((5-(4-Kloro-2-nitrofenil)furan-2-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (Şekil 2.15), cisplatine ($IC_{50}= 31.2 \mu\text{g/mL}$) kıyasla, MCF-7 hücreleri üzerine selektif antikanser etki (MCF-7 hücreleri için $IC_{50}= 125 \mu\text{g/mL}$; NIH/3T3 hücreleri için $IC_{50} > 500 \mu\text{g/mL}$) göstermiştir.



Şekil 2.15. Furan halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

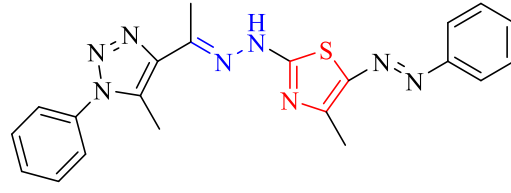
Łączkowski vd. (2014) tiyazol halkasına sahip nitrojen mustard türevleri sentezleyip bu türevlerin MV4-11 bifenotipik B miyelomonositik lösemi, MCF-7 insan meme karsinom, HCT116 insan kolon karsinom, A549 insan akciğer karsinom ve BALB/3T3 fare fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik aktivitelerini incelemişlerdir. (*E*)-4-[(2-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]-*N,N*-bis(2-kloroetil)anilin, (*E*)-*N*-[4-(2-(2-(4-(bis(2-kloroetil)amino)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenil]metansülfonamid, (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-[(2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]anilin ve (*E*)-*N,N*-bis(2-kloroetil)-4-[(2-(4-(adamant-1-il)tiyazol-2-il)hidrazono)metil]anilin bileşiklerinin (Şekil 2.16) MV4-11 hücreleri üzerine sırasıyla $0.63 \mu\text{g/mL}$, $1.43 \mu\text{g/mL}$, $2.38 \mu\text{g/mL}$ ve $3.61 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleriyle antiproliferatif etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Cisplatine (MCF-7 hücre dizisi için $IC_{50}= 1.97 \mu\text{g/mL}$

ve HCT116 hücre dizisi için $IC_{50} = 1.76 \mu\text{g/mL}$) kıyasla, metansülfonamit grubu taşıyan türev (Şekil 2.16), MCF-7 ve HCT116 hücre dizileri üzerine sırasıyla $2.32 \mu\text{g/mL}$ ve $2.81 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleriyle güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir. Özellikle metansülfonamit ve bromo grubu taşıyan bileşiklerin (Şekil 2.16) BALB/3T3 hücre dizisine karşı sırasıyla $24.88 \mu\text{g/mL}$ ve $26.20 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerleri ile düşük sitotoksik etki göstermeleri, bu bileşiklerin antiproliferatif aktivitelerinin seçici olduğunu göstermiştir. Metansülfonamit grubu taşıyan türevin deoksiribonükleik asit (DNA) bazları ile oluşturduğu kompleks sistemlerin etkileşim ve bağlanma enerjilerinin kuantum kimyasal hesaplamaları yapılmıştır. Bu bileşiğin guanin ile etkileşiminin, diğer nükleobazlarla etkileşiminden çok daha güçlü olduğu bulunmuştur. İnsan topoizomerez II (hTopoII) enziminin adenozin trifosfat (ATP) bağlanma alanında ve DNA bağlanma bölgesinde gerçekleştirilen bilgisayar simülasyonları sonucu, bu çalışmadaki türevler potansiyel hTopoII inhibitörleri olarak tespit edilmiştir.



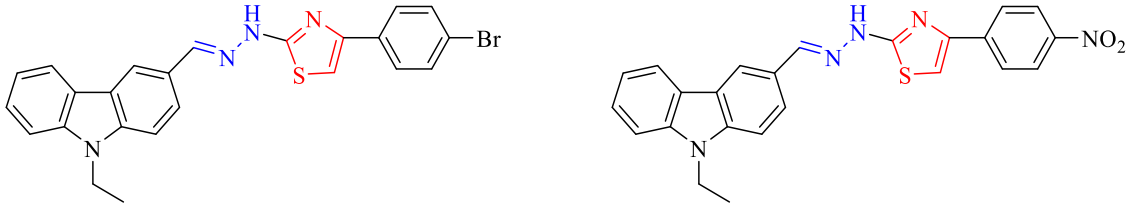
Şekil 2.16. Tiyazol halkası taşıyan nitrojen mustardlar

Gomha vd. (2015) tarafından tiyazol, tiyadiazol ve pirido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirimidin-5-on türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin MCF-7 insan meme karsinom ve HepG2 insan hepatosellüler karsinom hücreleri üzerine antikanser etkileri değerlendirilmiştir. *In vitro* testlerde, 4-metil-2-[2-(1-(5-metil-1-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazinil]-5-(fenildiazenil)tiyazol (Şekil 2.17) MCF-7 ve HepG2 hücreleri üzerine sırasıyla $3.40 \mu\text{M}$ ve $1.19 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle kayda değer aktivite göstermiştir.



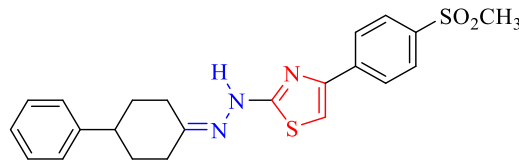
Şekil 2.17. Triazol halkası taşıyan tiyazol türevi

Tran Nguyen vd. (2015) tarafından tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer, MCF-7 insan meme ve HT-29 insan kolon kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Üç kanser hücre dizisine karşı kayda değer antikanser aktiviteye sahip bileşikler, 4-(4-Bromofenil)-2-[2-((9-etil-9H-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil]tiyazol ve 2-[2-((9-etil-9H-karbazol-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazoldür (Şekil 2.18). Yapılan antioksidan aktivite testleri sonucu, bu bileşiklerin butilhidroksitoluenden (referans madde) daha iyi antioksidan aktivite gösterdikleri de tespit edilmiştir.



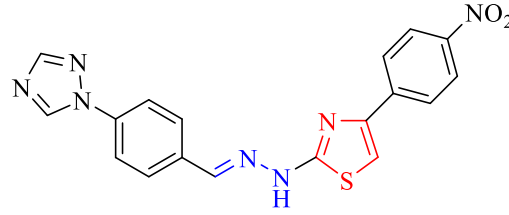
Şekil 2.18. Karbazol halkası taşıyan tiyazol türevleri

Kaplancıklı vd. (2017) tarafından tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin HepG2 insan hepatosellüler karsinom, A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu bileşikler arasında, 4-[4-(metilsülfolil)fenil]-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.19), cisplatine ($IC_{50} = 0.091$ mM) kıyasla, HepG2 hücrelerine karşı selektif antikanser aktivite ($IC_{50} = 0.316$ mM) göstermiştir.



Şekil 2.19. 4-[4-(Metilsülfolil)fenil]-2-[2-(4-fenilsikloheksiliden)hidrazinil]tiyazol

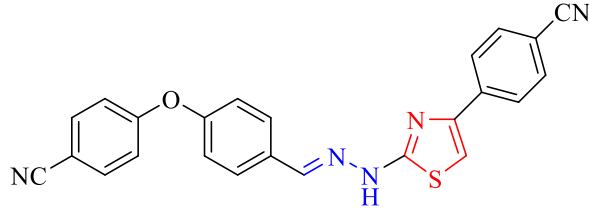
Akalın Çiftçi vd. (2017) tarafından sentezlenen tiyazolil hidrazonların A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik ve asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE) inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu seride, 2-[2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (Şekil 2.20), cisplatine (IC₅₀= 12.67 µg/mL) kıyasla, NIH/3T3 hücrelerine karşı oldukça düşük sitotoksosite (IC₅₀= 733.33 µg/mL) göstererek C6 hücrelerine karşı kayda değer antikanser aktivite (IC₅₀= 13.00 µg/mL) göstermiştir. Cisplatin (%53.95) ile kıyaslandığında, bu türev %62.20 DNA sentez inhibisyonuna neden olmuştur. Aynı zamanda bu bileşik, apoptozu (%18.30) cisplatinden (%16.30) daha fazla indüklemiştir. Ancak bu bileşik AChE ve BuChE enzimleri üzerine inhibitör aktivite göstermemiştir.



Şekil 2.20. 2-[2-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)benziliden)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol

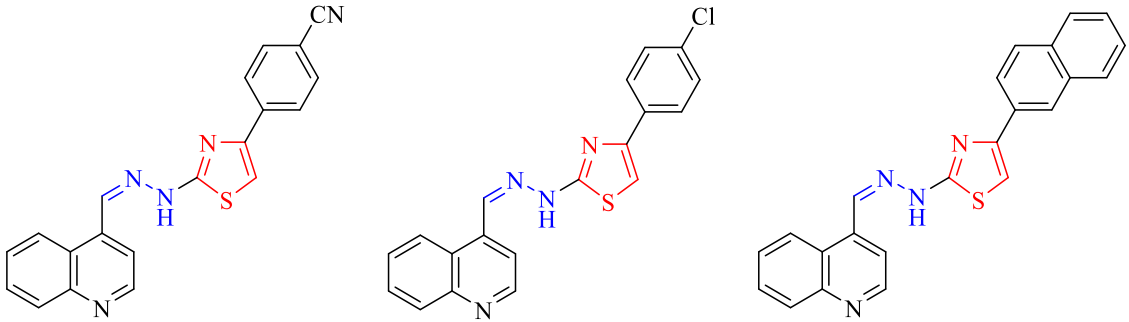
Altıntop vd. (2018) tarafından tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, C6 sıçan glioma ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Selektif antikanser etkiye sahip bileşikler apoptoz ve Akt üzerine etkileri açısından da değerlendirilmiştir.

2-[2-((4-(4-Siyanofenoksi)fenil)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol (Şekil 2.21), cisplatine (A549 hücreleri için IC₅₀= 17.33 µg/mL; C6 hücreleri için IC₅₀= 12.67 µg/mL) kıyasla, A549 ve C6 hücreleri üzerine sırasıyla 12.00 µg/mL ve 3.83 µg/mL IC₅₀ değerleriyle güçlü antikanser aktivite göstermiştir. Bu bileşiğin (%32.80) C6 hücrelerinde apoptozu cisplatinden (%28.80) daha fazla indüklediği ve kayda değer Akt inhibisyonuna (%71.66) neden olduğu saptanmıştır. Moleküler docking çalışmasına göre, bu türevin *p*-siyanofenil halkası Akt (PDB kodu: 4EJN) aktif bölgesinde Tyr272 amino asit kalıntısıyla pi-pi etkileşimi göstermiştir. *In silico* çalışmalar ile bu bileşiğin iyi oral biyoyararlanıma sahip olması öngörülmektedir.



Şekil 2.21. Diaryl eter yapısı taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

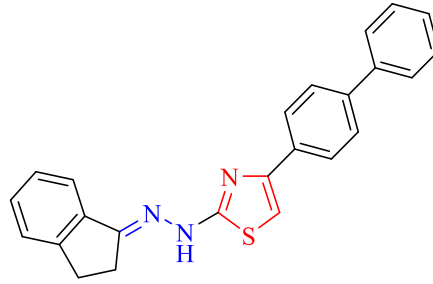
Ergüç vd. (2018) tarafından tiyazolil hidrazonlar sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, MCF-7 insan meme adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom ve NIH/3T3 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri belirlenmiştir. 4-(Naftalen-2-il)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.22), A549 ve MCF-7 hücreleri üzerine sırasıyla 0.059 mM ve 0.075 mM IC_{50} değerleriyle cisplatinden (sırasıyla 0.084 mM ve 0.140 mM IC_{50} değerleri ile) daha güçlü antikanser aktivite göstermiştir. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazolün (Şekil 2.22), HepG2 hücre dizisi üzerine 0.084 mM IC_{50} değeriyle cisplatinden (IC_{50} = 0.113 mM) daha güçlü antikanser aktivite gösterdiği saptanmıştır. 4-(4-Siyanofenil)-2-[2-((kinolin-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.22) (IC_{50} = 0.124 mM) ise HepG2 hücreleri üzerine cisplatine benzer sitotoksik aktivite göstermiştir.



Şekil 2.22. Kinolin halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri

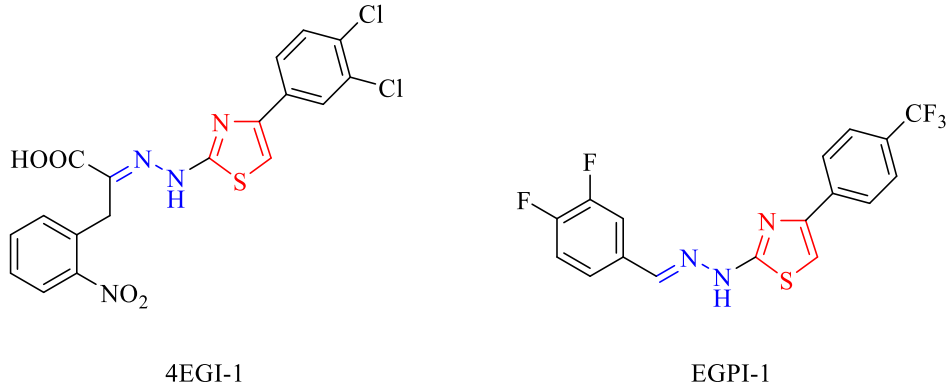
Narayanan vd. (2019) tarafından 1-indanon bileşiğinden hareketle tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin insan kolon kanseri hücreleri üzerine antikanser aktiviteleri değerlendirilmiştir. ITH-6 kodlu bileşik (Şekil 2.23), HT-29, COLO 205 ve KM 12 insan kolon kanseri hücreleri üzerine sırasıyla 0.44 μ M, 0.98 μ M ve 0.41 μ M IC_{50} değerleriyle irinotekandan (HT-29 hücreleri için IC_{50} = 8.49 μ M, COLO

205 hücreleri için $IC_{50}= 22.84 \mu M$, KM 12 hücreleri için $IC_{50}= 23.15 \mu M$) daha güçlü etki göstermiştir. Bu kanser hücre dizilerinde, ITH-6 G2/M fazında hücre döngüsü tutulumuna neden olmuş ve apoptozu indüklemiştir. Bu bileşik glutasyon seviyesinde önemli bir azalma ile reaktif oksijen türleri (ROS) düzeyinde bir artış sağlamıştır. Ayrıca ITH-6 kodlu bileşiğin etki mekanizmasının, mitotik fazda tübülün polimerizasyonunu inhibe etmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.



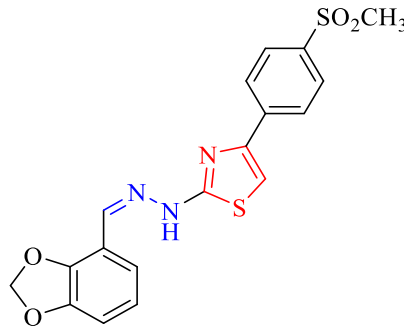
Şekil 2.23. ITH-6

Wang vd. (2019) tarafından tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin A549 insan akciğer adenokarsinom, HepG2 insan hepatosellüler karsinom, Caco-2 insan kolorektal adenokarsinom, U87 MG insan glioma ve HUVEC insan umbilikal ven endotel hücreleri üzerine antikanser etkileri belirlenmiştir. EGPI-1 kodlu bileşik (Şekil 2.24), özellikle A549 hücre dizisi üzerine $2.61 \mu M$ IC_{50} değeriyle pozitif kontrol 4EGI-1'den (eIF4E/eIF4G etkileşimini inhibe ettiği bilinen bir bileşik) ($IC_{50}= 58.60 \mu M$) daha iyi antikanser aktivite göstermiştir. EGPI-1'in HUVEC hücrelerine karşı düşük toksisitesi ($IC_{50}= 79.50 \mu M$), antikanser aktivitesinin selektif olduğunu ortaya koymuştur. Bu bileşik, A549 hücre dizisinde eIF4E/eIF4G etkileşimini, eIF4E fosforilasyonunu ve PI3K/Akt/mTOR sinyal yolağını inhibe etmiş; otofajiyi, apoptozu ve G0/G1 fazında hücre döngüsü tutuklamasını indüklemiştir. Bu bileşiğin mitokondriyal membran potansiyelini ($\Delta\psi_m$) bozduğu ve ROS oluşumunu indüklediği belirlenmiştir. *In vivo* çalışmalar ile EGPI-1'in A549 tümör ksenograftlarının büyümesini ve tümör dokularında eIF4E ile ilişkili sinyal yolağını inhibe ettiği tespit edilmiştir. Ayrıca *in vivo* çalışmalar, EGPI-1'in iyi bir farmakokinetik profile sahip olduğu gösterilirken, akut ve subakut toksisite deneyleri ile de güvenli bir profile sahip olduğu ispatlanmıştır.



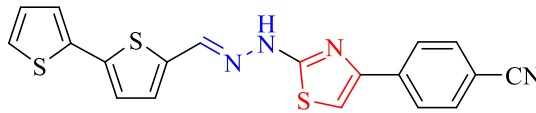
Şekil 2.24. 4EGI-1 ve EGPI-1

Zeytün vd. (2021) tarafından tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin K562 kronik miyeloid lösemi (KML) hücreleri üzerine sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. K562 hücreleri üzerine güçlü anti-KML etki gösteren bileşiklerin diğer lösemi (Jurkat, HL-60 ve MT-2) ve periferik kan mononükleer hücreleri üzerine sitotoksik etkileri araştırılmıştır. 4-[4-(Metilsülfonil)fenil]-2-[2-((1,3-benzodiyoksol-4-il)metilen)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.25), K562 hücreleri üzerine imatinibe ($IC_{50}= 6.84 \mu M$) benzer ve selektif antikanser etki ($IC_{50}= 8.87 \mu M$) göstermiştir. Ayrıca bu bileşiğin Jurkat, HL-60 ve MT-2 hücreleri üzerine imatinibden daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiğin K562 hücrelerinde apoptoz ve 8 farklı TK üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Apoptozu imatinibden daha fazla indüklediği tespit edilen bu bileşik, güçlü ABL1 kinaz inhibisyonuna ($IC_{50}= 5.37 \mu M$) neden olmuştur. MOE 2018.01 programı ile gerçekleştirilen moleküler docking çalışmasına göre, bu türev metilsülfonil grubu aracılığıyla güçlü etkileşimler oluşturarak ABL1 kinaz (PDB kodu: 1IEP) ATP bağlanma bölgesine yüksek affinite göstermiştir.



Şekil 2.25. Benzodiyoksol halkası taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

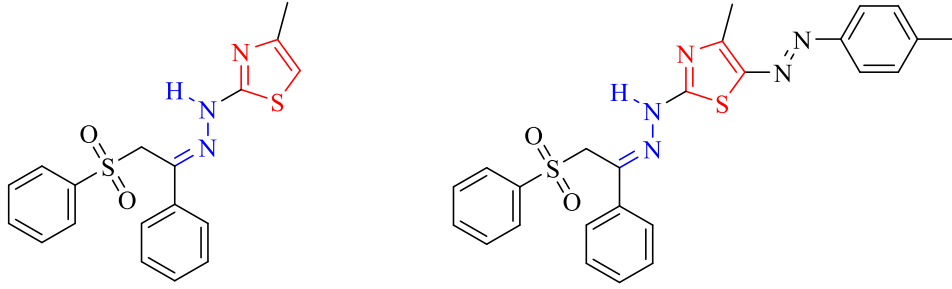
Baytekin Yurdaer (2022) tarafından 2,2'-bitiyofen taşıyan tiyazolil hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin A549 insan akciğer adenokarsinom ve CCD-19Lu insan akciğer fibroblast hücreleri üzerine sitotoksik etkileri test edilmiştir. 2-(2-([2,2'-Bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-triflorometilfenil)tiyazol ($IC_{50}= 3.37 \mu M$), 2-(2-([2,2'-bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-siyanofenil)tiyazol ($IC_{50}= 4.47 \mu M$) ve 2-(2-([2,2'-bitiyofen]-5-ilmetilen)hidrazinil)-4-(4-klorofenil)tiyazol ($IC_{50}= 5.23 \mu M$); A549 hücreleri üzerine cisplatinden ($IC_{50}= 6.97 \mu M$) daha güçlü ve seçici antitümör etki göstermiştir. Seçici antitümör aktiviteye sahip türevlerin A549 hücrelerinde apoptoz, kaspaz-3 ve Akt üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Siyano sübstitüentine sahip bileşik (Şekil 2.26), kaspaz-3 aktivasyonu aracılığıyla cisplatine kıyasla daha güçlü apoptotik etki göstermiştir. Ayrıca bu bileşik ($IC_{50}= 0.46 \mu M$) Akt inhibitörü GSK690693'den ($IC_{50}= 4.97 \mu M$) daha güçlü Akt inhibisyonuna neden olmuştur. Moleküler docking çalışmasında, bu bileşik Akt (PDB kodu: 4EJN) substrat bağlanma yöresinde Trp80 amino asidi ile güçlü etkileşimler sergilemiştir. *In silico* veriler ile iyi bir farmakokinetik profilin yanı sıra yüksek oral biyoyararlanıma sahip olduğu öngörülen bu bileşiğin A549 hücreleri üzerine sitotoksik ve apoptotik etkilerini Akt inhibisyonuyla gösterdiği saptanmıştır.



Şekil 2.26. 2,2'-Bitiyofen taşıyan tiyazolil hidrazon türevi

Farghaly vd. (2022), fenilsülfonil sübstitüe tiyazolil hidrazon türevleri sentezlemişler ve EGFR üzerindeki *in vitro* inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. Dasatinib ($IC_{50}= 0.077 \mu M$) ile karşılaştırıldığında, test edilen bileşikler $0.037-0.317 \mu M$ IC_{50} aralığında belirgin EGFR TK inhibitör aktivite göstermişlerdir. Özellikle altı bileşiğin dasatinibe göre güçlü inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca yeni hit bileşiklerin MCF-7 insan meme kanseri ve HepG2 insan karaciğer kanseri hücre dizileri üzerine sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. 4-Metil-2-[2-(1-fenil-2-(fenilsülfonil)etiliden)hidrazinil]tiyazol (Şekil 2.27), MCF-7 hücre dizisine karşı dasatinibden ($IC_{50}= 11.6 \mu M$) daha güçlü etki ($IC_{50}= 1.24 \mu M$) göstermiştir. 4-Metil-2-

[2-(1-fenil-2-(fenilsülfolil)etiliden)hidrazinil]-5-(*p*-tolildiazenil)tiyazol (Şekil 2.27) ise HepG2 hücre dizisine karşı dasatinibden ($IC_{50}= 14.10 \mu M$) daha iyi sitotoksosite ($IC_{50}= 3.61 \mu M$) göstermiştir. Normal (WI-38) hücreler üzerinde düşük sitotoksik etki göstermeleri, bu bileşiklerin yüksek güvenlik profillerini açıklamaktadır. Ayrıca bu bileşiklerin EGFR kinazın (PDB kodu: 1XKK) bağlanma bölgesinde olası bağlanma modlarını belirlemek için yapılan moleküler docking çalışmaları, bileşiklerin EGFR kinazın bağlanma bölgesine yüksek affinitelerini göstermektedir.



Şekil 2.27. Fenilsülfolil sübtitüe tiyazolil hidrazon türevleri

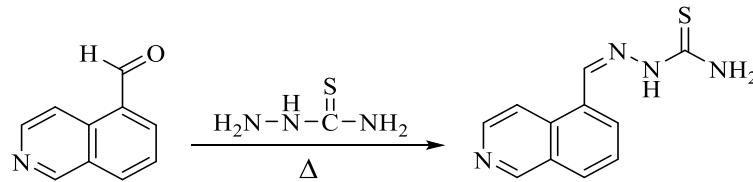
3. YÖNTEMLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu tez çalışması kapsamında sentez çalışmalarında kullanılan 1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-bromoetan-1-on ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon Maybridge (İngiltere) firmasından; 2,4'-dibromoasetofenon, 2-bromo-4'-fenilasetofenon, 2-bromo-4'-floroasetofenon, 2-bromo-4'-kloroasetofenon, 2-bromo-4'-metilasetofenon, 2-bromo-4'-metoksiasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon Acros (Belçika) firmasından; 2-bromo-2'-asetonafton, 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon, 2-bromoasetofenon ve izokinolin-5-karboksaldehit Sigma-Aldrich (ABD) firmasından; 2-bromo-4'-triflorometoksiasetofenon Fluorochem (İngiltere) firmasından; absolü etanol J.T. Baker (Hollanda) firmasından ve tiyosemikarbazit Fluka (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında *in vitro* aktivite çalışmalarında kullanılan dimetil sülfoksit (DMSO), 3-(4,5-dimetil-2-tiyazolil)-2,5-difenil-2*H*-tetrazolyum bromür (MTT), cisplatin, fetal sığır serumu (FBS), GSK690693 ve Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 Sigma-Aldrich (ABD) firmasından temin edilmiştir.

3.2. Başlangıç Maddesinin (1) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 1)

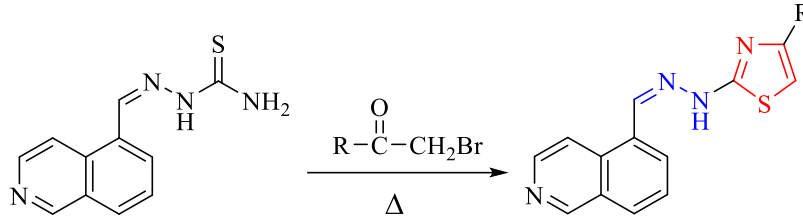
İzokinolin-5-karboksaldehit (0.03 mol) ve tiyosemikarbazit (0.03 mol) absolü etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 10 saat kaynatılmıştır. Çöken madde süzülerek ortamdaki alınmış ve kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Ergüç vd., 2018) (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazonun sentezi

3.3. Sonuç Maddelerinin (2a-n) Genel Sentez Yöntemi (Yöntem 2)

Eşdeğer miktar izokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol) ve 2-bromo-1-ariletanon türevi (1.5 mmol) absolü etanol içinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatılmıştır. Çöken madde süzöldükten sonra kurutulmuştur. Ürün etanol ile kristallendirilmiştir (Ergüç vd., 2018) (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 4-Aril-2-[2-((izokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]tiyazol türevlerinin sentezi

3.4. Erime Noktası (E.N.) Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin E.N. tayinleri, Electrothermal IA9200 erime noktası tayin cihazı (Staffordshire, İngiltere) ile gerçekleştirilmiştir.

3.5. Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, IRPrestige-21 Fourier Transform (FT) IR spektrometresinde (Shimadzu, Japonya) alınmıştır.

3.6. NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin özel NMR tüpleri içerisinde çözücü olarak DMSO- d_6 (Merck, Almanya) kullanılarak hazırlanan numunelerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla 500 MHz ve 125 MHz NMR spektrometresinde (Bruker, ABD) alınmıştır.

3.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin metanol (Sigma-Aldrich, ABD) içinde çözeltileri hazırlandıktan sonra, Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometrisi (HRMS) analizleri elektrosprey iyonlaştırma (ESI) tekniği ile kütle spektrometresinde (Shimadzu, Japonya) gerçekleştirilmiştir.

3.8. Antikanser Aktivite Çalışmaları

3.8.1. Bileşiklerin stok çözeltilerinin hazırlanması

Başlangıç (**1**) ve sonuç bileşiklerinin (**2a-n**), pozitif kontrol cisplatinin stok çözeltileri (100 mM) DMSO içinde hazırlanmıştır. Bu stoktan kullanılmak üzere, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625 ve 0.78 μM konsantrasyonları (en yüksek DMSO oranı %0.1 olacak şekilde) hazırlanmıştır.

3.8.2. Deneylerde kullanılan hücreler

A549 İnsan akciğer adenokarsinom hücre dizisi (ATCC[®] CCL-185[™]), %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin içeren RPMI 1640 besi yerinde (Baytekin Yurdaer, 2022);

L929 fare embriyonik fibroblast hücre dizisi (ATCC® CRL-6364™) ise, son derişimde %10 FBS, %1 penisilin-streptomisin, %89 RPMI ve 2 g/L NaHCO₃ içeren besi yeri ortamında, %95 bağıl nem, %5 CO₂ içeren etüvde 37 °C'de çoğaltılarak deneyler için hazırlanmıştır (Güngör, 2019).

3.8.3. MTT testi

Başlangıç (1) ve sonuç bileşiklerinin (2a-n), cisplatinin A549 ve L929 hücreleri üzerindeki sitotoksisiteyi MTT testi (Mosmann, 1983) ile belirlenmiştir. Bileşiklerin 0.78-100 µM arasında sekiz seri dilüsyonu (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.5625, 0.78 µM) negatif ve pozitif kontrol (cisplatin) ile plakalara uygulanarak 37°C'de 24 saat inkübe edilmiştir (%95 nem ve %5 CO₂). Bu sürenin sonunda, her bir kuyucuğa 20 µL MTT (5 mg/mL) eklenerek, hücreler 37 °C'de 4 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon tamamlandıktan sonra, hücrelerden MTT uzaklaştırılmış ve her bir kuyucuğa 200 µL DMSO eklenmiş ve 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Meydana gelen renk değişimleri, mikropilaka okuyucuda (BioTek ELx808IU, ABD) 540 nm'de gözlemlenmiştir. Maddelerin her bir derişimi için %inhibisyon saptanmıştır. Bu değerlere karşılık gelen derişimleri ile doz-yanıt eğrileri oluşturularak inhibitör derişim 50 (IC₅₀) değerleri hesaplanmıştır. Her bir deney üç tekrarlı gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verilmiştir (Baytekin Yurdaer, 2022).

3.8.4. Apoptozun akım sitometri ile belirlenmesi

MTT tekniği ile seçici antikanser etkiye sahip olduğu saptanan bileşiklerin ve cisplatinin (IC₅₀ konsantrasyonlarında) 24 saat inkübasyon süresi sonunda A549 hücrelerinde apoptotik etkileri, akım sitometre cihazında (Beckman CytoFLEX, ABD) Annexin V-Floresan izotiyosiyanat (FITC) apoptoz belirleme kiti (BD Pharmingen, ABD) ile üreticinin talimatlarına göre belirlenmiştir (Yılmaz, 2020; Baytekin Yurdaer, 2022).

3.8.5. Akt aktivite tayini

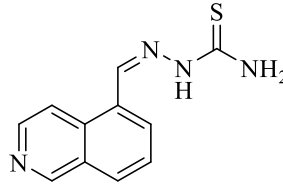
Bileşik 2g (0.1 µM, 8.58 µM, 17.17 µM, 34.33 µM), 2h (4.33 µM, 8.67 µM, 17.33 µM), 2i (3.67 µM, 7.34 µM, 14.67 µM), 2j (0.98 µM, 1.97 µM, 3.93 µM), 2k (0.36 µM, 0.72 µM, 1.43 µM), 2l (0.44 µM, 0.875 µM, 1.75 µM), cisplatin (1.74 µM, 3.49 µM, 6.97 µM) ve Akt inhibitörü GSK690693'ün (3.61 µM, 7.23 µM, 14.45 µM) A549 hücreleri ile 24 saat inkübasyonu sonrasında; Akt kolorimetrik hücre içi enzime bağılı immunosorbent deney (ELISA) kiti (Thermo Fisher Scientific, ABD) protokolü üretici firmanın önerilerine uygun şekilde uygulanmıştır (Yılmaz, 2020).

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışmalar

4.1.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1)

İzokinolin-5-karboksaldehit (0.03 mol; 4.7151 g) ve tiyosemikarbazit (0.03 mol; 2.7342 g) kullanılarak Yöntem 1'e göre sentezlenmiştir (Şekil 4.1).

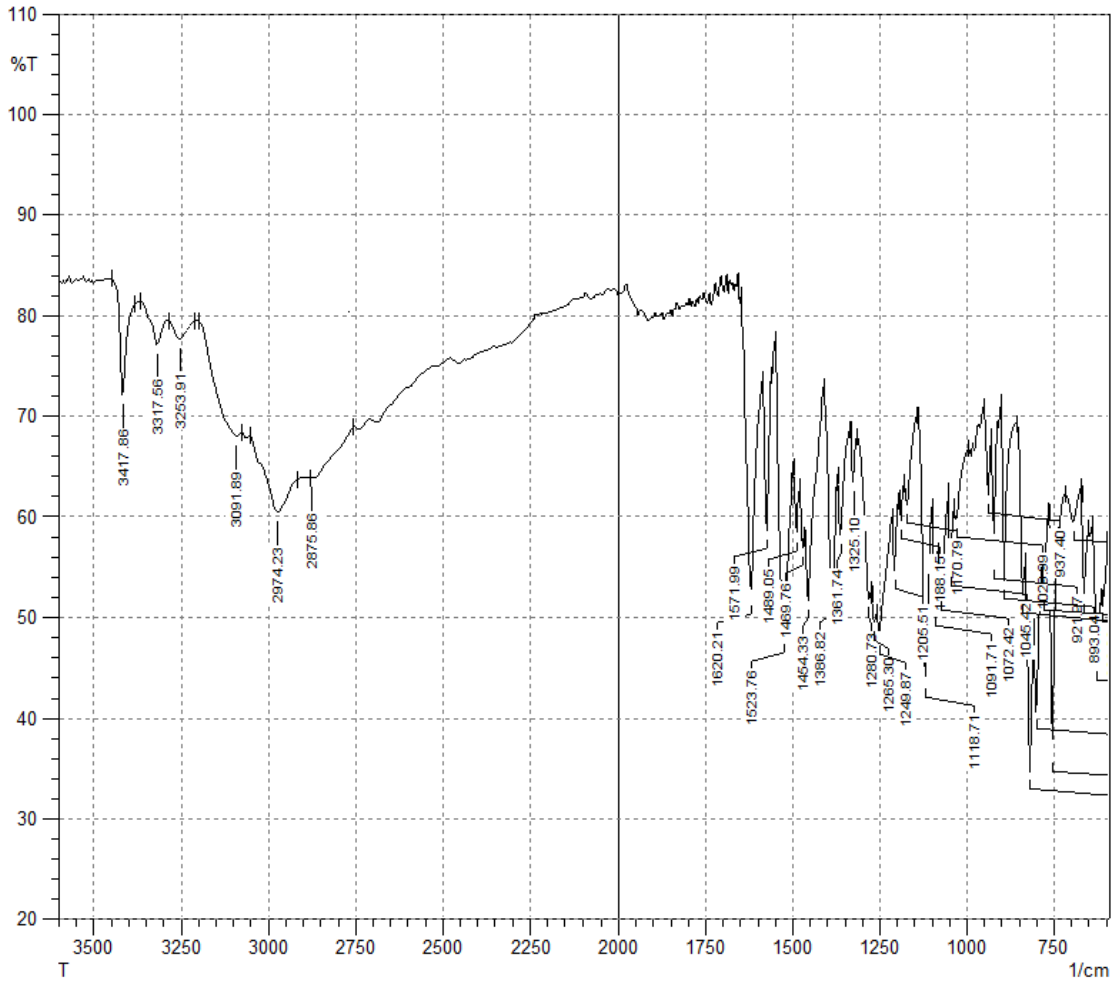


Şekil 4.1. Bileşik 1

Verim : %90

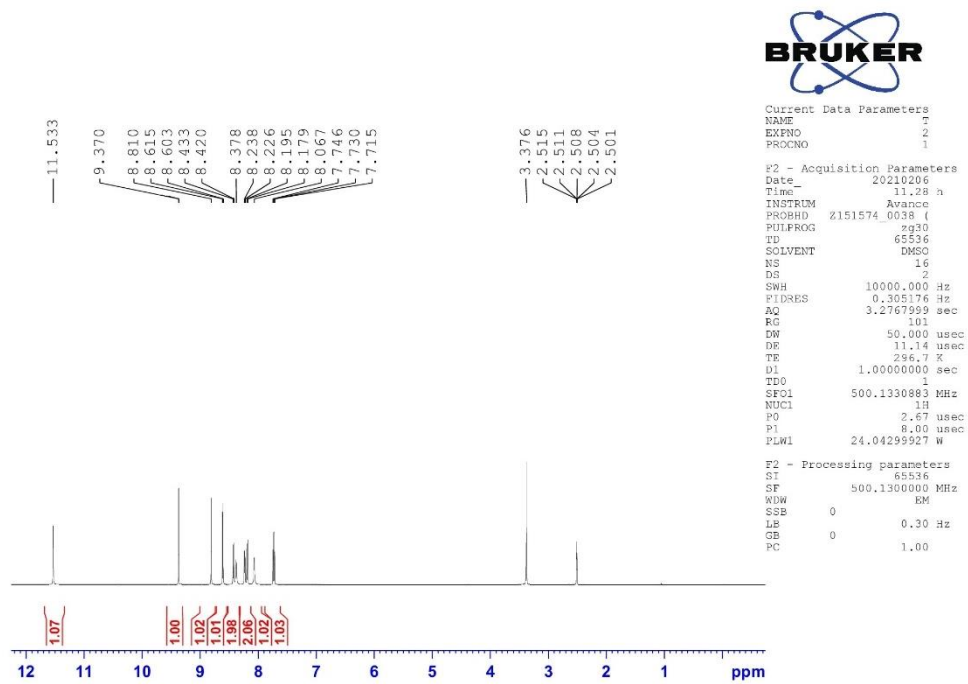
E.N. : 239.2 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3417.86, 3317.56, 3253.91 (N-H gerilim bandları), 3091.89 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974.23, 2875.86 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1620.21, 1571.99, 1523.76, 1489.05, 1469.76, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1386.82, 1361.74, 1325.10, 1280.73, 1265.30, 1249.87, 1205.51, 1188.15, 1170.79, 1118.71, 1091.71, 1072.42, 1045.42, 1029.99 (C-H eğilme, C=S, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 937.40, 921.97, 893.04, 839.03, 817.82, 800.46, 777.31, 754.17, 694.37, 663.51, 624.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları) (Şekil 4.2).



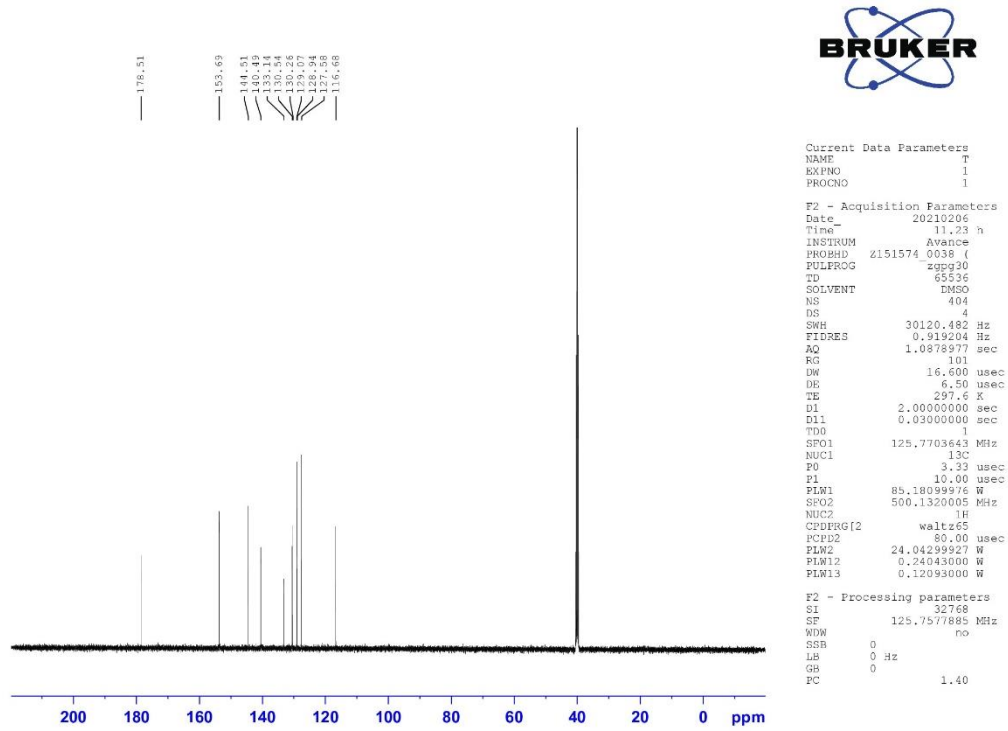
Şekil 4.2. Bileşik 1'in IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.73 (t, $J= 7.70$ Hz, 7.75 Hz, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.19 (d, $J= 8.15$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J= 6.05$ Hz, 1H), 8.38 (brs, 1H), 8.43 (d, $J= 6.65$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J= 6.00$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.53 (s, 1H) (Şekil 4.3).



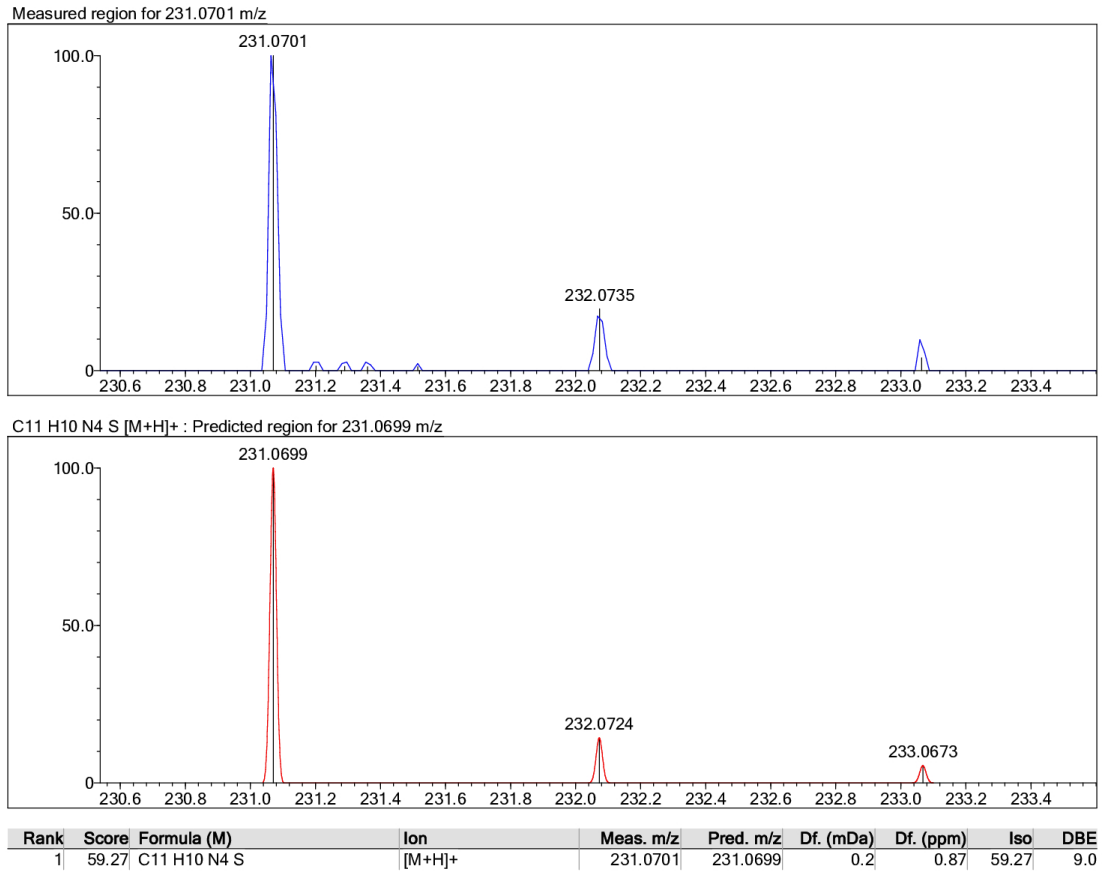
Şekil 4.3. Bileşik 1'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 116.68 (CH), 127.58 (CH), 128.94 (C), 129.07 (C), 130.26 (CH), 130.54 (CH), 133.14 (C), 140.49 (CH), 144.51 (CH), 153.69 (CH), 178.51 (C) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Bileşik 1'in ^{13}C NMR spektrumu

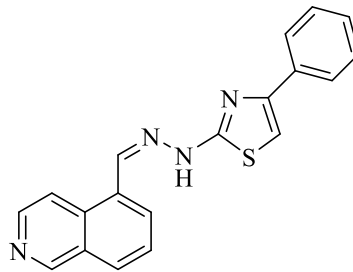
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 231.0699, bulunan: 231.0701 (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Bileşik 1'in HRMS spektrumu

4.1.2. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-feniltiyazol (2a)

İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromoasetofenon (1.5 mmol; 0.2986 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.6).

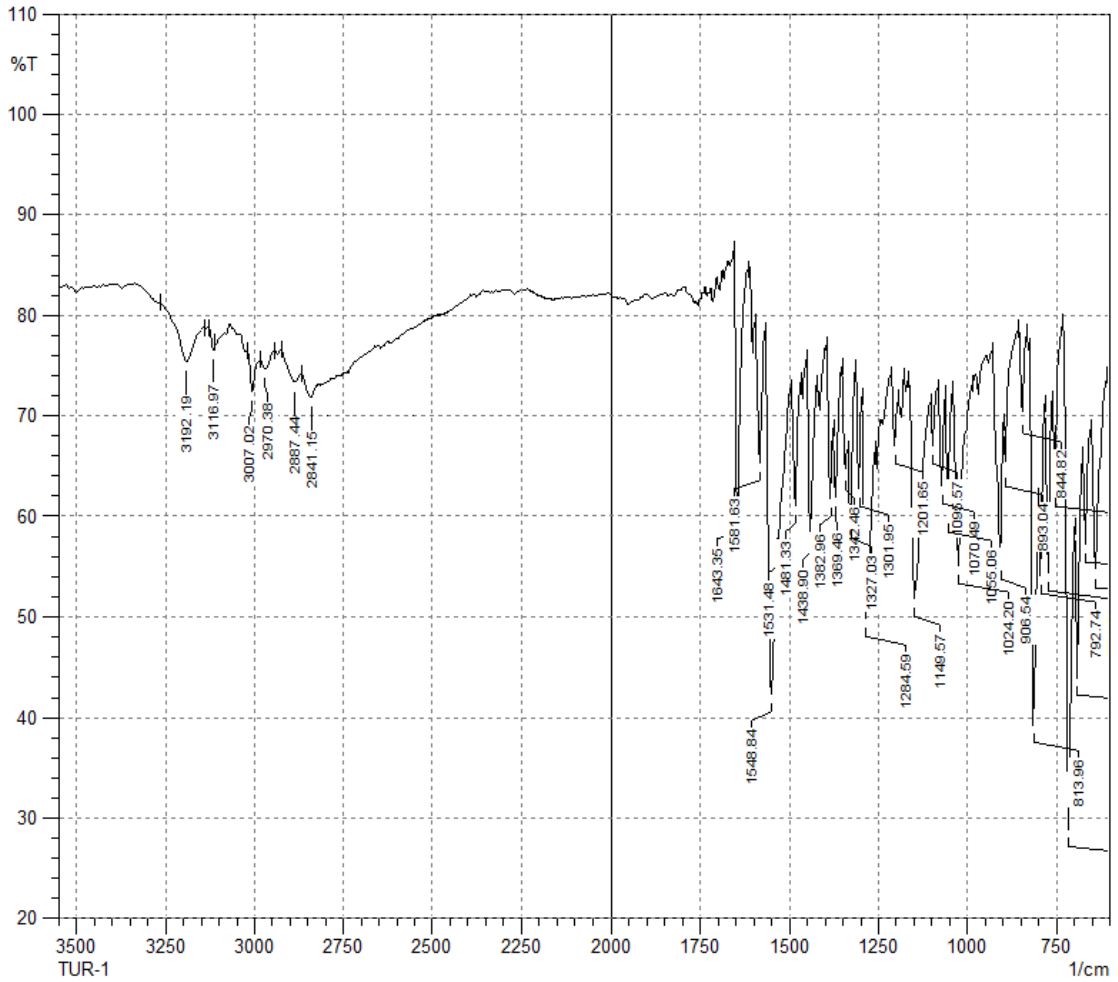


Şekil 4.6. Bileşik 2a

Verim : %80

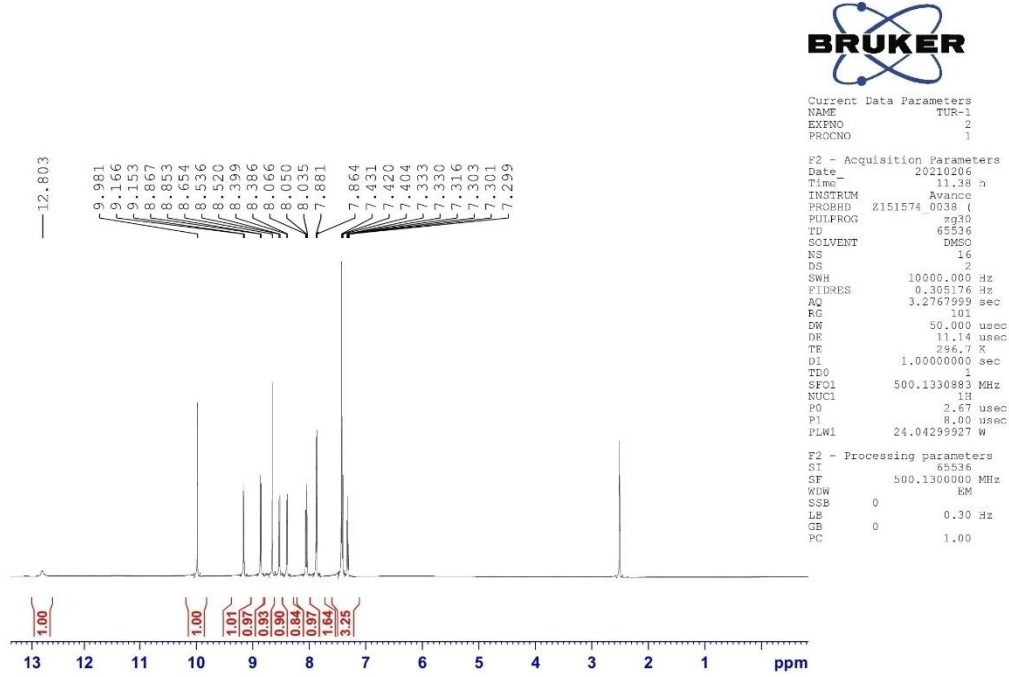
E.N. : 268.2 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3192.19 (N-H gerilim bandı), 3116.97, 3007.02 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2887.44, 2841.15 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1581.63, 1548.84, 1531.48, 1481.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1382.96, 1369.46, 1342.46, 1327.03, 1301.95, 1284.59, 1201.65, 1149.57, 1095.57, 1070.49, 1055.06, 1024.20 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 906.54, 893.04, 844.82, 813.96, 792.74, 771.53, 752.24, 715.59, 690.52, 667.37, 640.37 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.7).



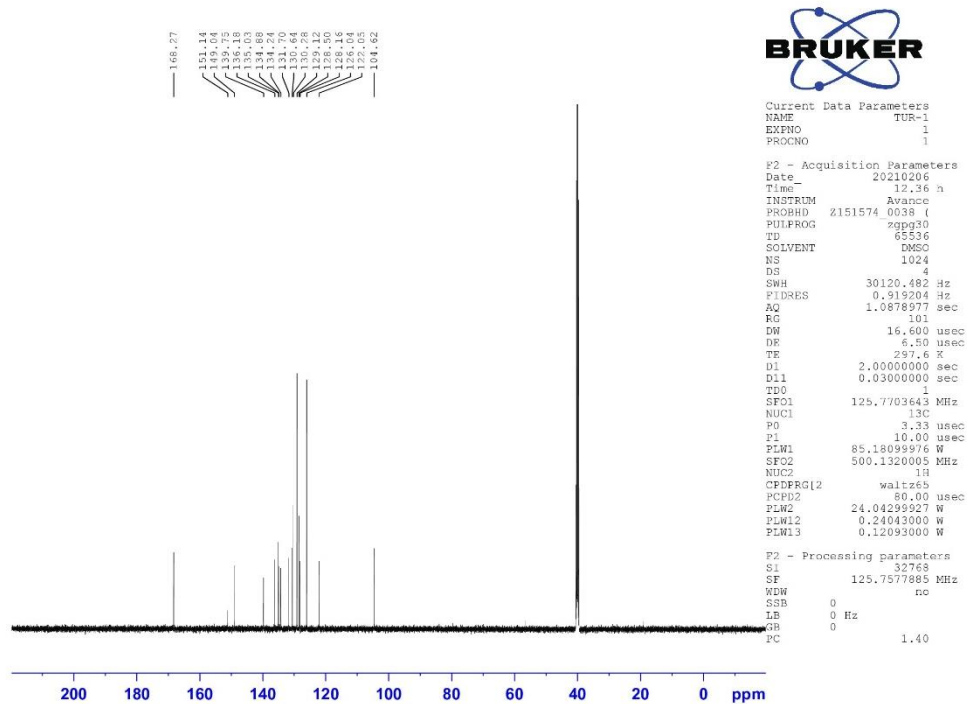
Şekil 4.7. Bileşik 2a'nın IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.30-7.43 (m, 3H), 7.87 (d, $J= 8.40$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J= 7.75$ Hz, 7.85 Hz, 1H), 8.39 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J= 8.25$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (d, $J= 6.85$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H) (Şekil 4.8).



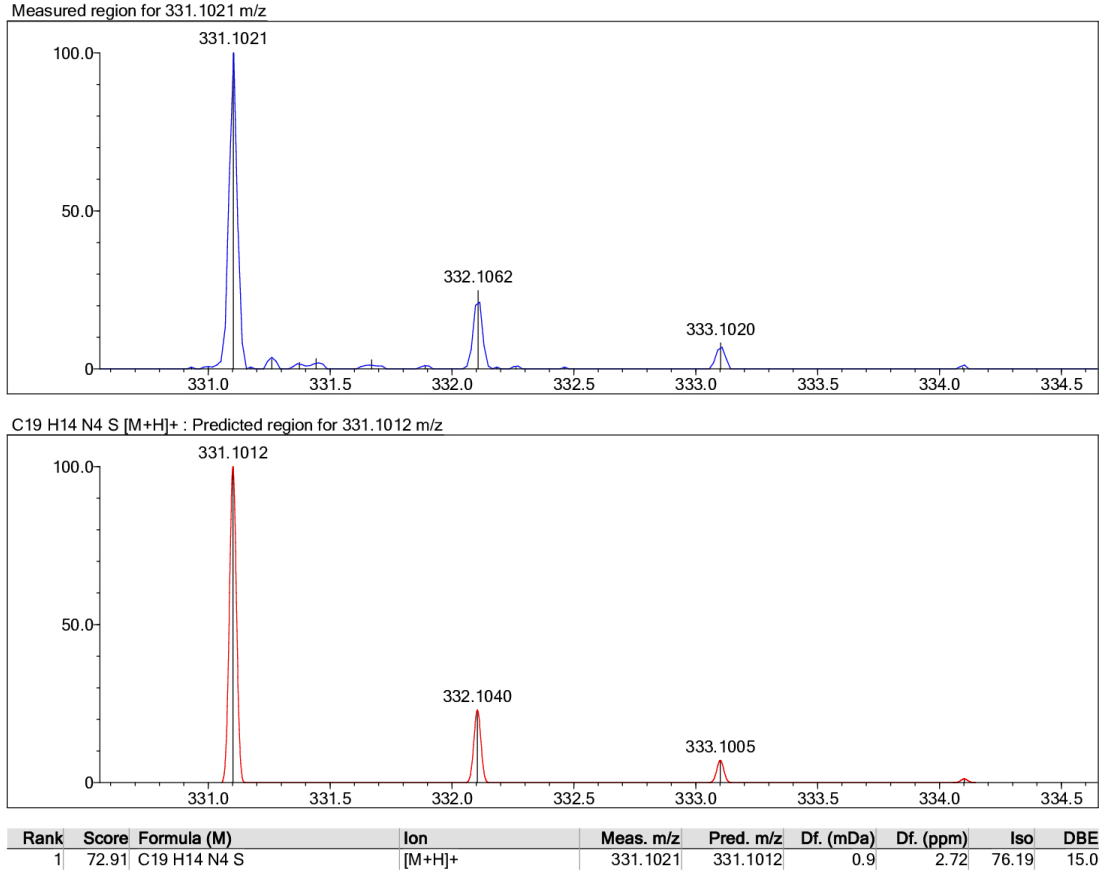
Şekil 4.8. Bileşik 2a'nın ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 104.62 (CH), 122.05 (CH), 126.04 (2CH), 128.16 (CH), 128.50 (CH), 129.12 (2CH), 130.28 (C), 130.64 (C), 131.70 (CH), 134.24 (CH), 134.88 (C), 135.03 (C), 136.18 (CH), 139.75 (CH), 149.04 (C), 151.14 (CH), 168.27 (C) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Bileşik 2a'nın ^{13}C NMR spektrumu

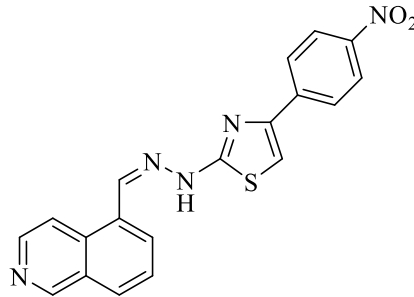
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 331.1012, bulunan: 331.1021 (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Bileşik 2a'nın HRMS spektrumu

4.1.3. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (2b)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-nitroasetofenon (1.5 mmol; 0.3661 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.11).

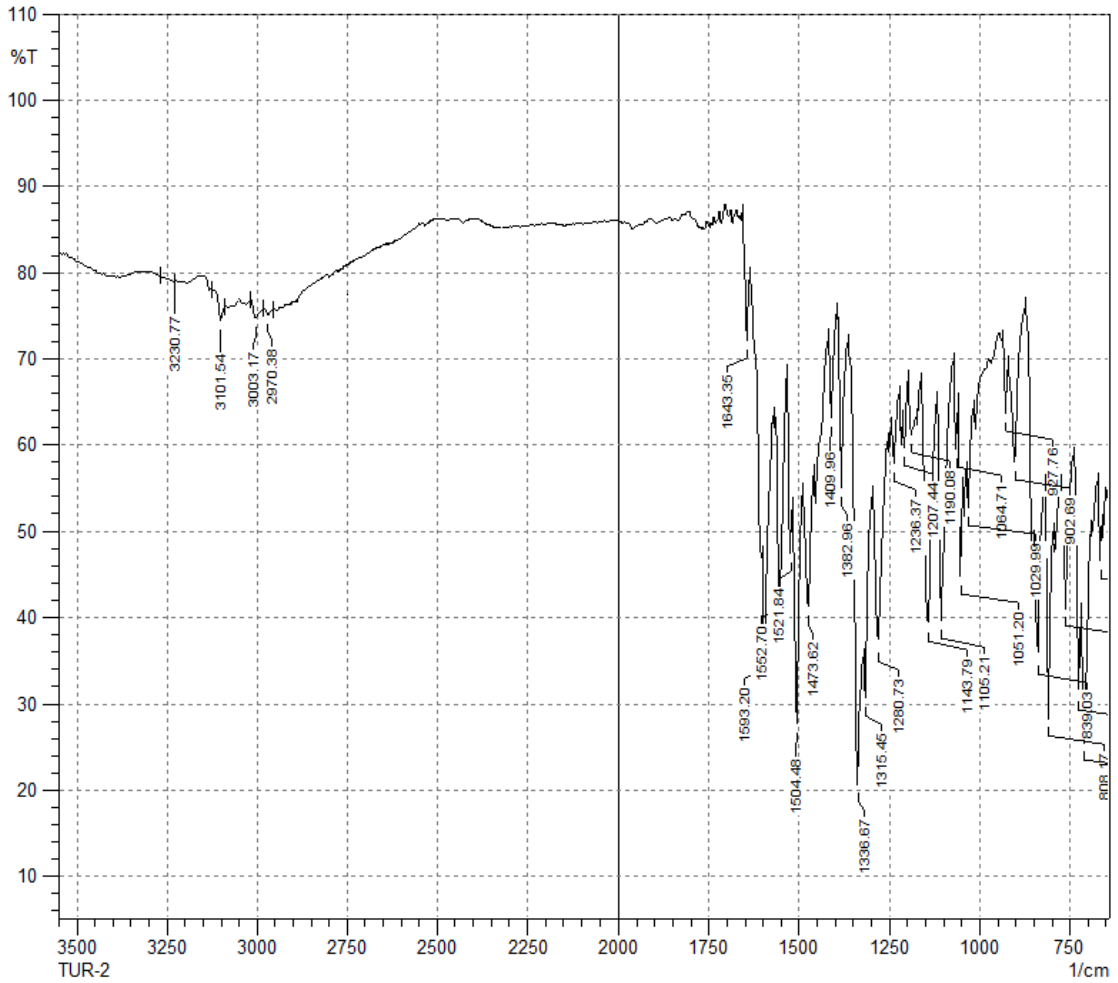


Şekil 4.11. Bileşik 2b

Verim : %94

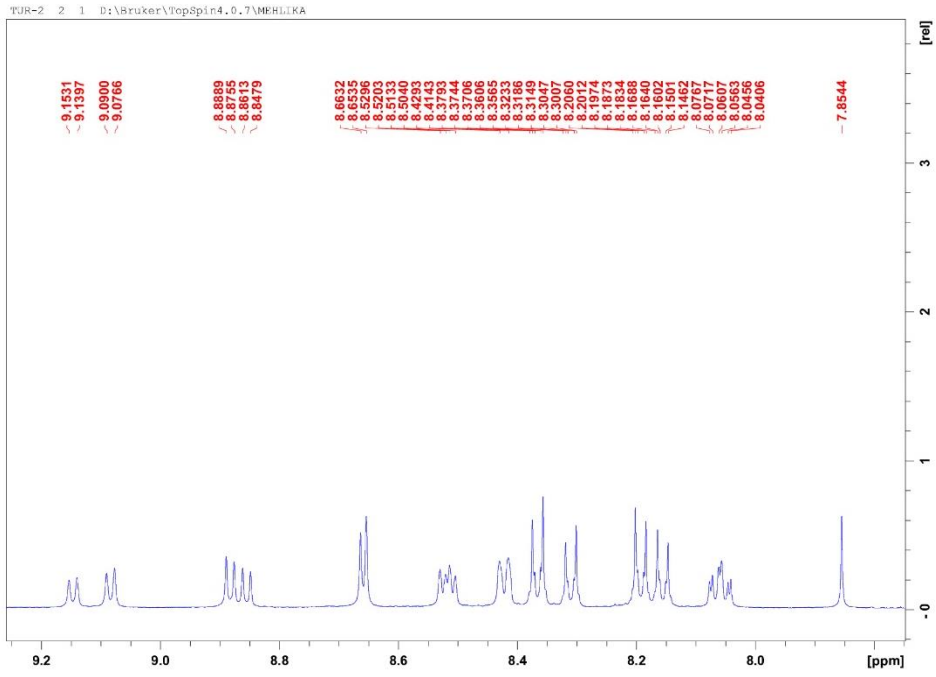
E.N. : 286.1 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3230.77 (N-H gerilim bandı), 3101.54, 3003.17 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1643.35, 1593.20, 1552.70, 1521.84, 1504.48, 1473.62 (N-H eğilme, NO_2 , C=N ve C=C gerilim bandları), 1409.96, 1382.96, 1336.67, 1315.45, 1280.73, 1236.37, 1207.44, 1190.08, 1143.79, 1105.21, 1064.71, 1051.20, 1029.99 (C-H eğilme, NO_2 , C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 927.76, 902.69, 839.03, 808.17, 761.88, 725.23, 709.80, 665.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.12).

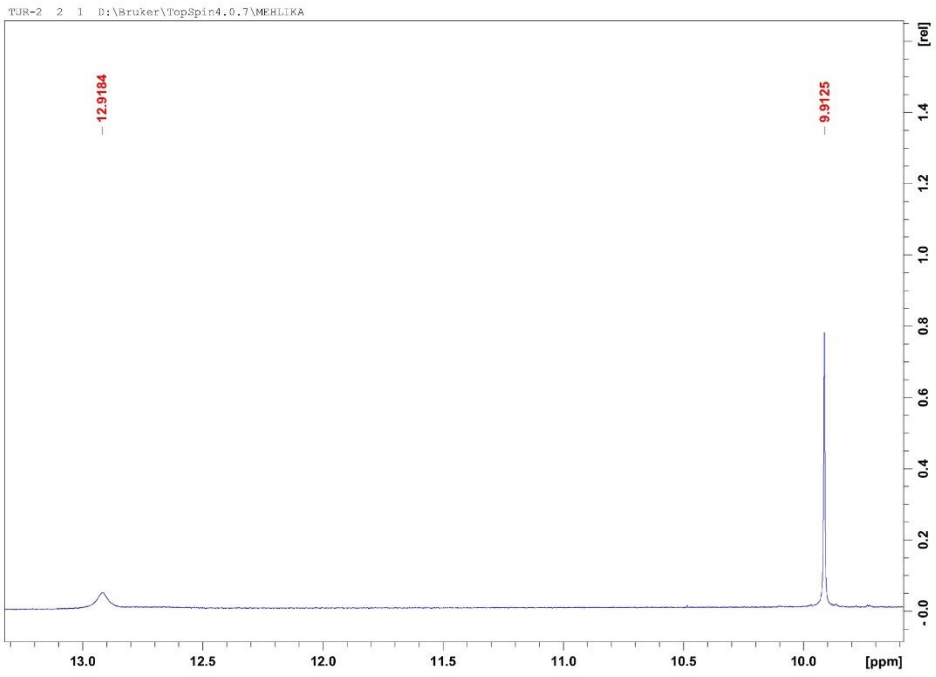


Şekil 4.12. Bileşik 2b'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.85 (s, 1H), 8.06 (td, $J = 2.50$ Hz, 7.70 Hz, 7.85 Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.30-8.53 (m, 4H), 8.66 (d, $J = 4.85$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 6.70$ Hz, 13.80 Hz, 1H), 9.15 (d, $J = 6.70$ Hz, 1H), 9.91 (s, 1H), 12.92 (brs, 1H) (Şekil 4.13a ve b).



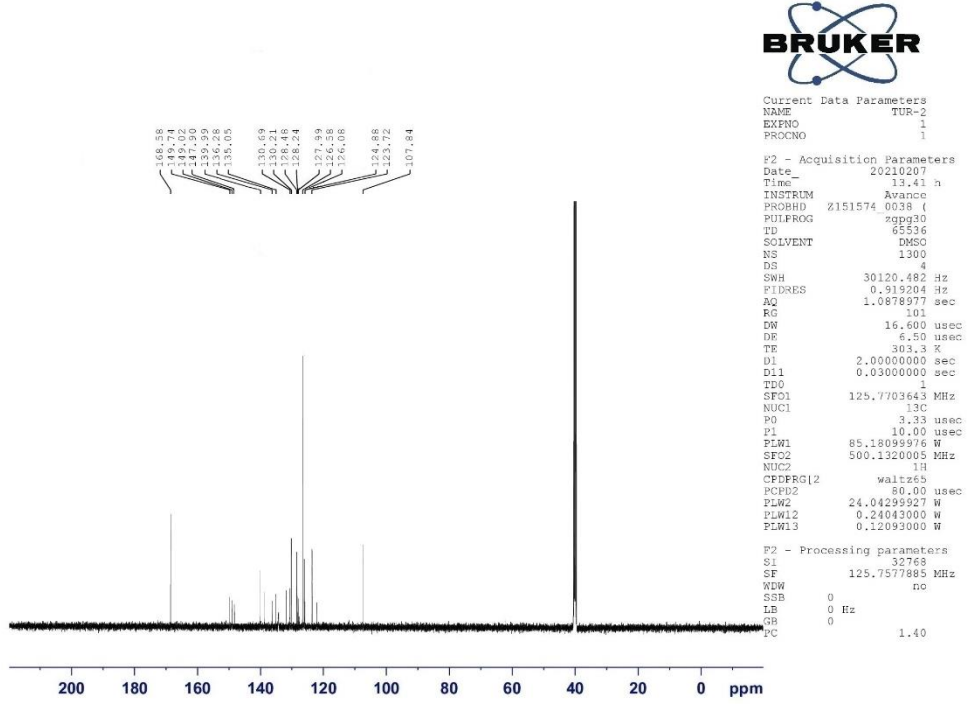
(a)



(b)

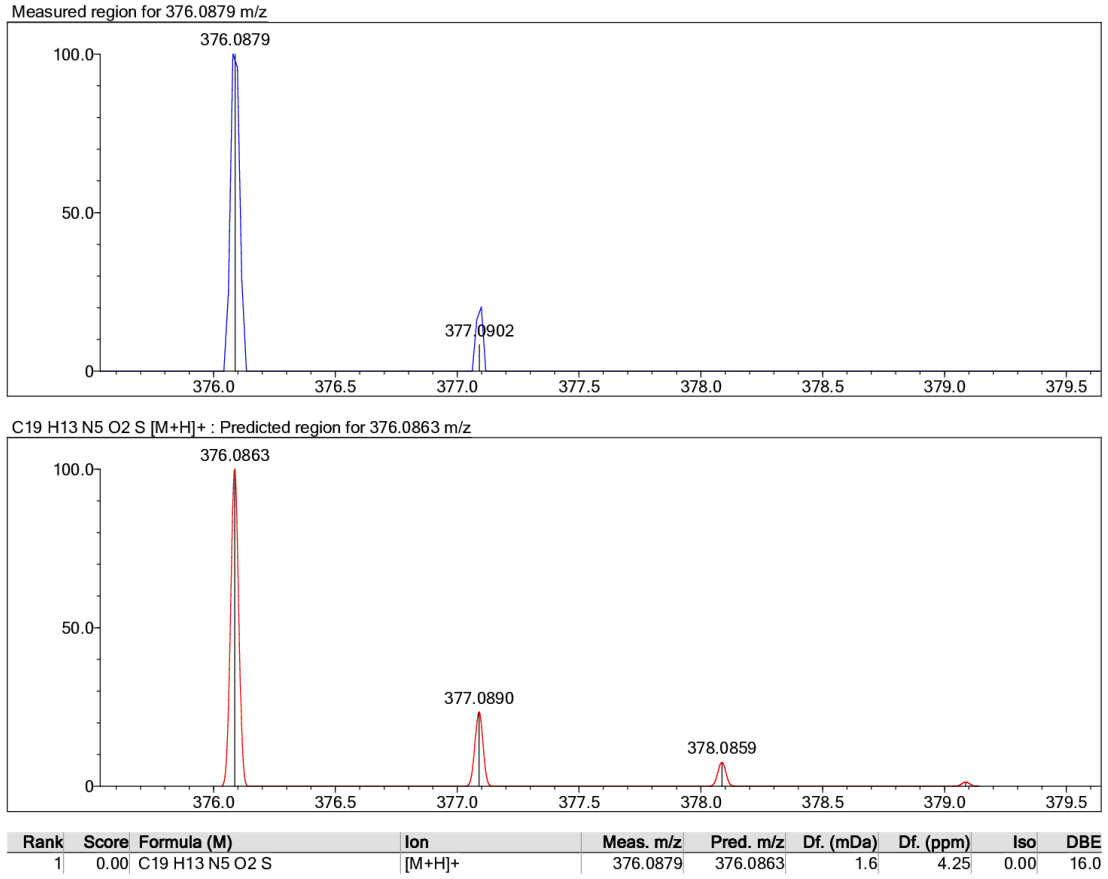
Şekil 4.13. Bileşik 2b'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 107.84 (CH), 123.72 (CH), 124.88 (2CH), 126.08 (CH), 126.58 (2CH), 127.99 (C), 128.24 (C), 128.48 (CH), 130.21 (CH), 130.69 (C), 135.05 (C), 136.28 (CH), 139.99 (CH), 147.90 (C), 149.02 (C), 149.74 (CH), 168.58 (C) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Bileşik 2b'nin ^{13}C NMR spektrumu

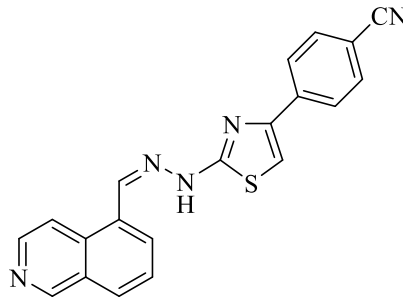
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 376.0863, bulunan: 376.0879 (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Bileşik 2b'nin HRMS spektrumu

4.1.4. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol (2c)

İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (1.5 mmol; 0.3361 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.16).

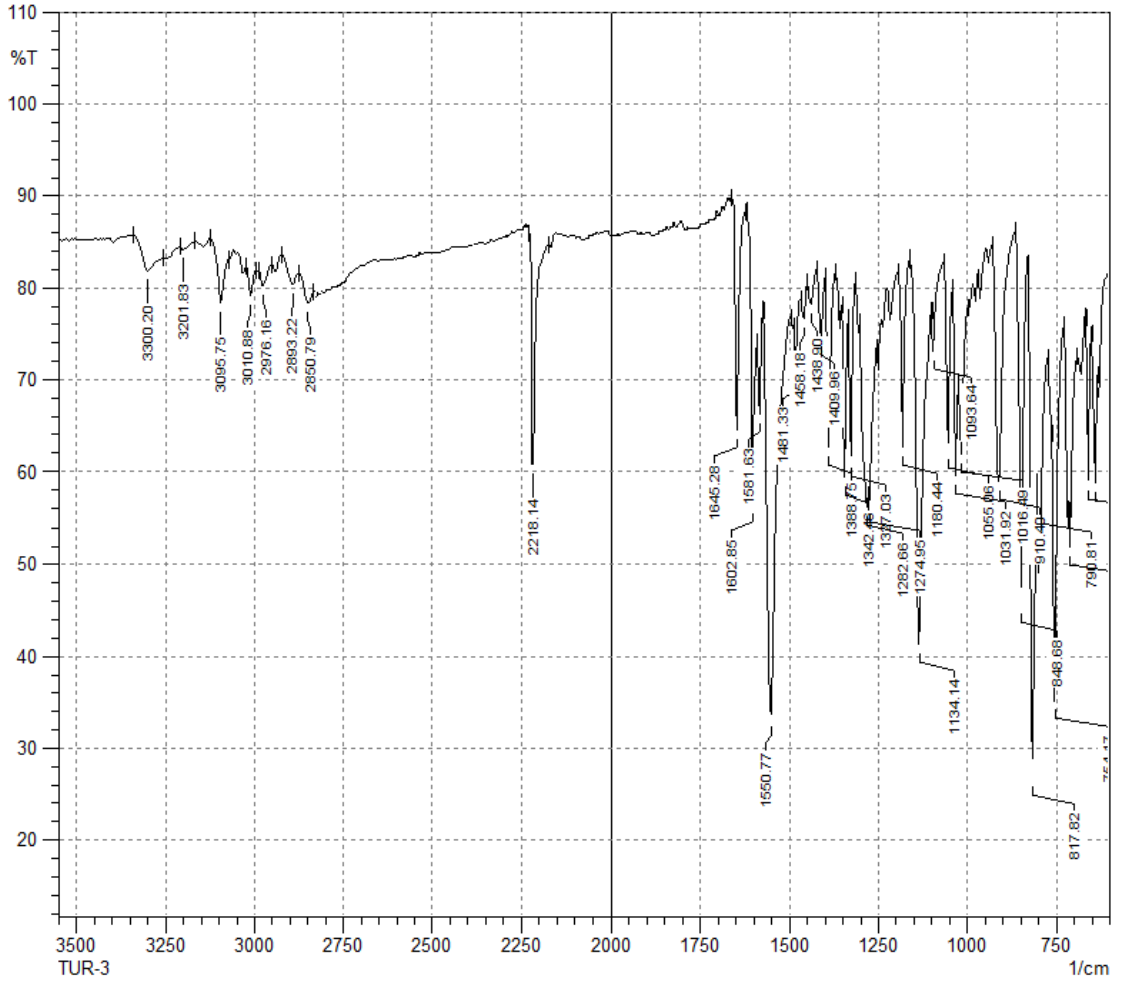


Şekil 4.16. Bileşik 2c

Verim : %90

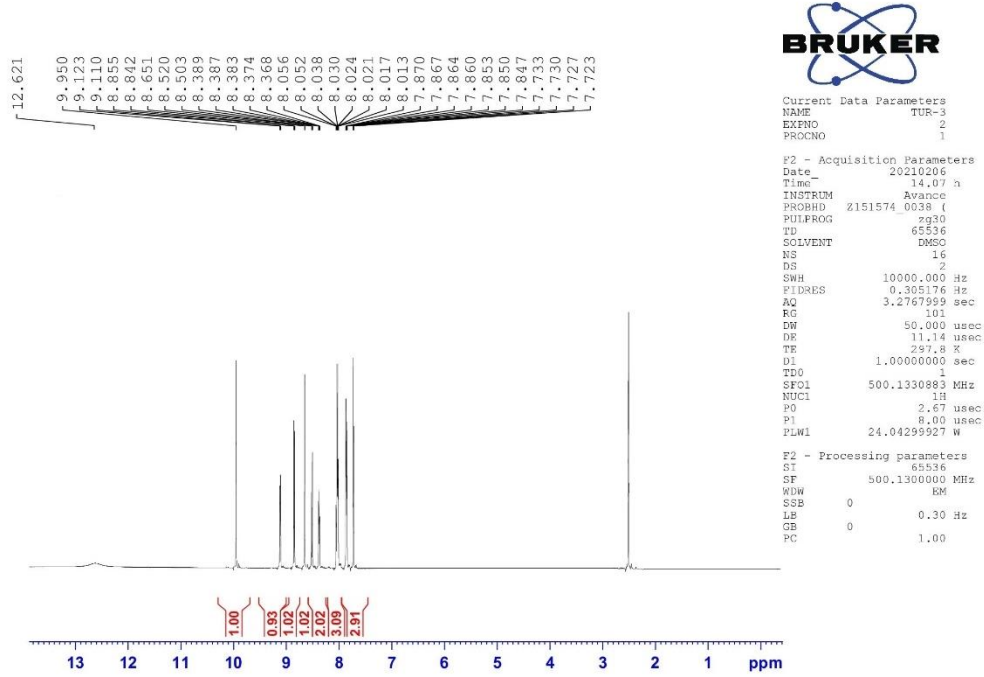
E.N. : 286.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3300.20, 3201.83 (N-H gerilim bandları), 3095.75, 3010.88 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2976.16, 2893.22, 2850.79 (Alifatik C-H gerilim bandları), 2218.14 ($\text{C}\equiv\text{N}$ gerilim bandı), 1645.28, 1602.85, 1581.63, 1550.77, 1481.33, 1458.18 (N-H eğilme, $\text{C}=\text{N}$ ve $\text{C}=\text{C}$ gerilim bandları), 1438.90, 1409.96, 1388.75, 1342.46, 1327.03, 1282.66, 1274.95, 1180.44, 1134.14, 1093.64, 1055.06, 1031.92, 1016.49 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 910.40, 848.68, 817.82, 790.81, 754.17, 711.73, 661.58, 638.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.17).



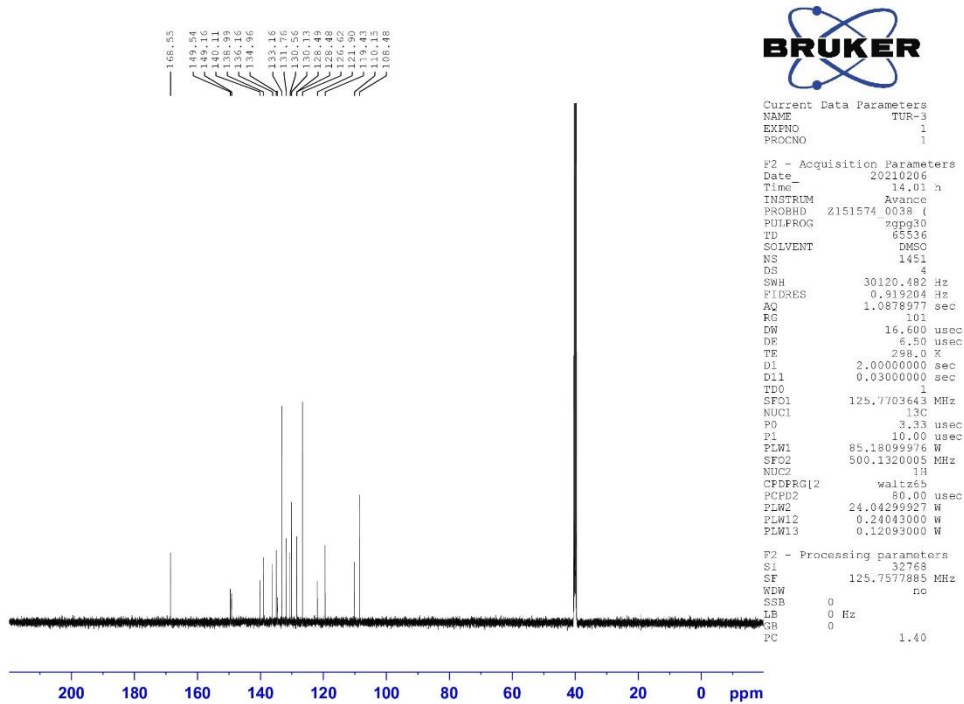
Şekil 4.17. Bileşik 2c'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.73-7.87 (m, 3H), 8.01-8.06 (m, 3H), 8.37-8.39 (m, 1H), 8.51 (d, $J= 8.25$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.62 (brs, 1H) (Şekil 4.18).



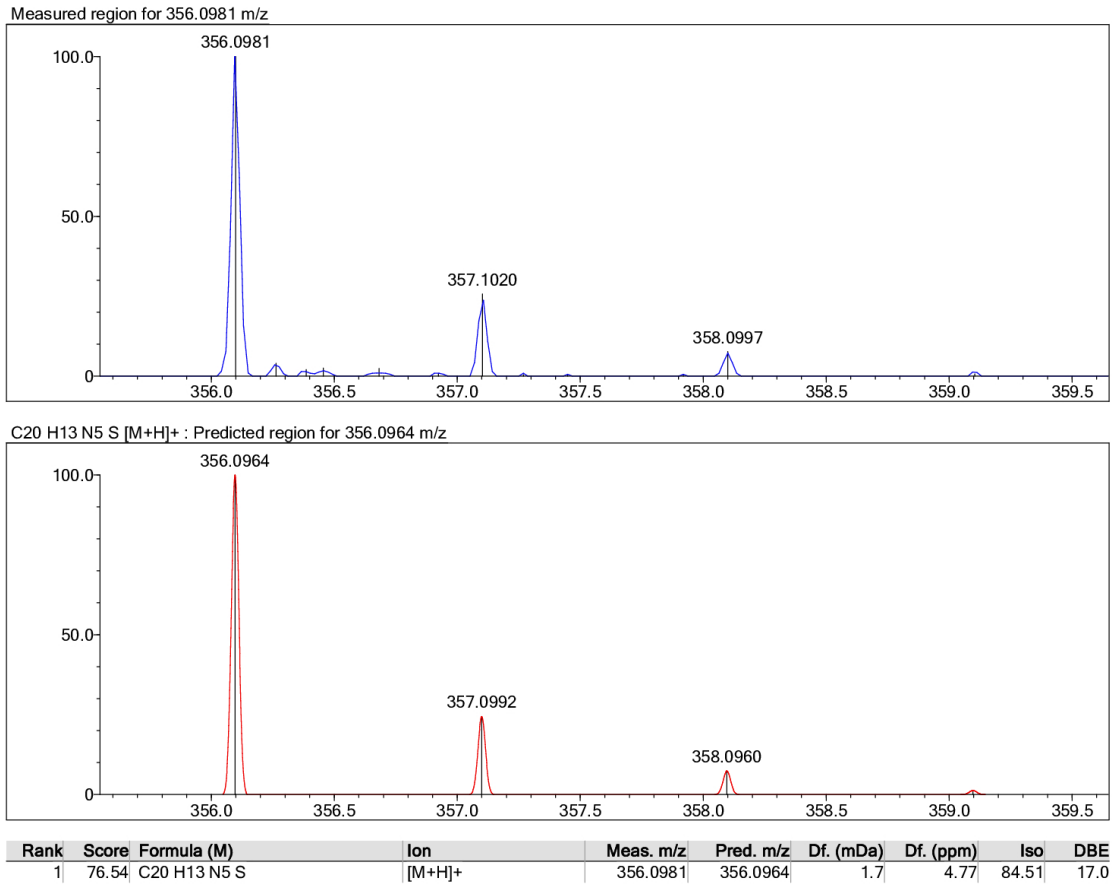
Şekil 4.18. Bileşik 2c'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 108.48 (CH), 110.15 (C), 119.43 (C), 121.90 (CH), 126.62 (2CH), 128.48 (CH), 128.49 (C), 130.13 (C), 130.56 (CH), 131.76 (CH), 133.16 (2CH), 134.96 (C), 136.16 (C), 138.99 (CH), 140.11 (CH), 149.16 (C), 149.54 (CH), 168.55 (C) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Bileşik 2c'nin ^{13}C NMR spektrumu

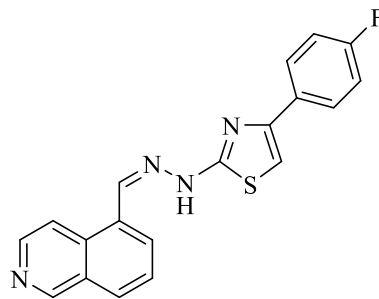
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}$ için hesaplanan: 356.0964, bulunan: 356.0981 (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Bileşik 2c'nin HRMS spektrumu

4.1.5. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-florofenil)tiyazol (2d)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-floroasetofenon (1.5 mmol; 0.3256 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.21).

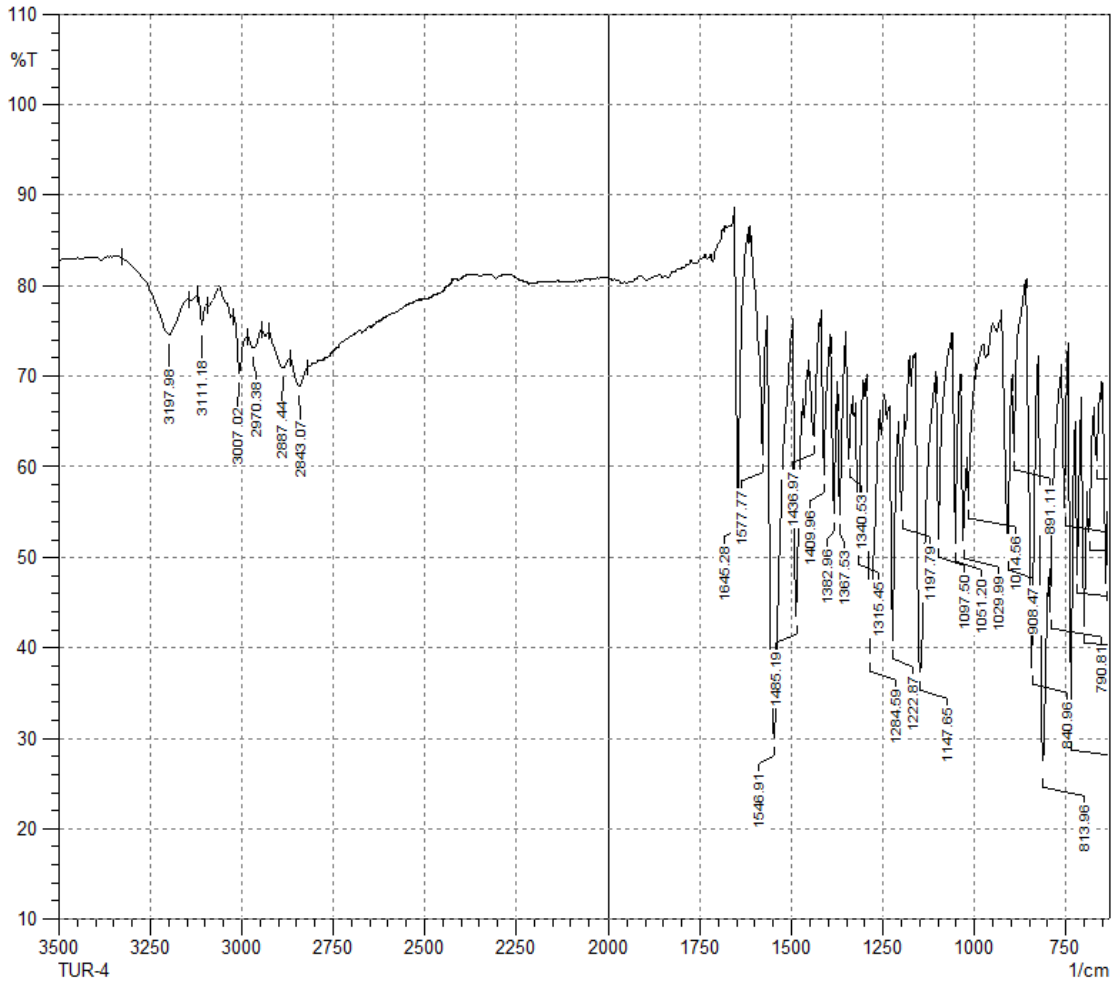


Şekil 4.21. Bileşik 2d

Verim : %79

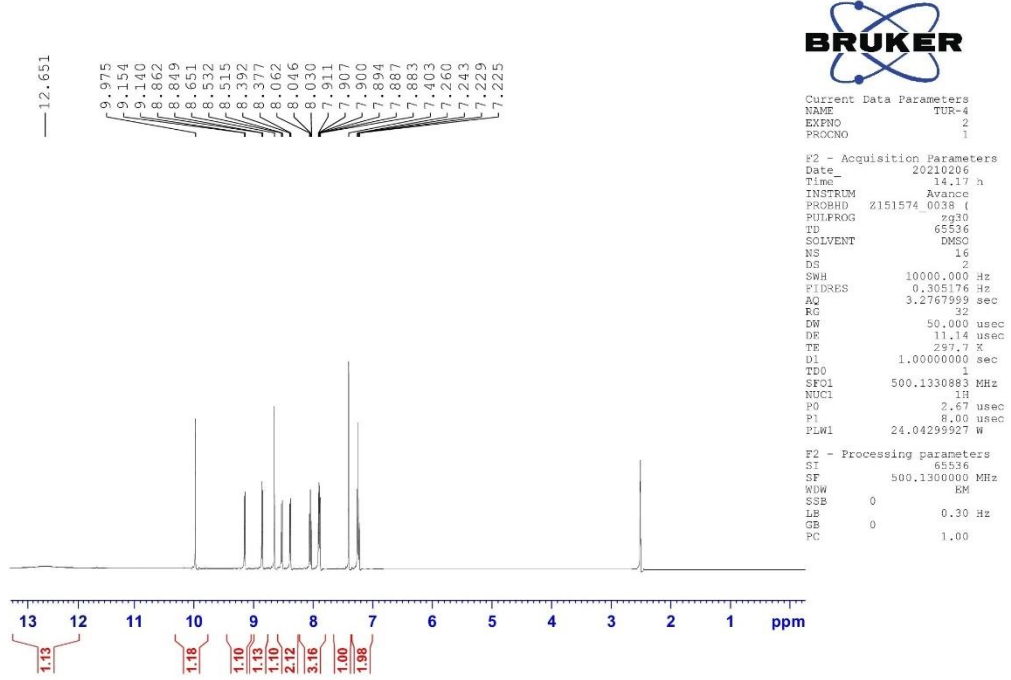
E.N. : 278.4 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3197.98 (N-H gerilim bandı), 3111.18, 3007.02 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2887.44, 2843.07 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1645.28, 1577.77, 1546.91, 1485.19 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1436.97, 1409.96, 1382.96, 1367.53, 1340.53, 1315.45, 1284.59, 1222.87, 1197.79, 1147.65, 1097.50, 1051.20, 1029.99, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 908.47, 891.11, 840.96, 813.96, 790.81, 752.24, 736.81, 719.45, 700.16, 684.73, 665.44, 638.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.22).



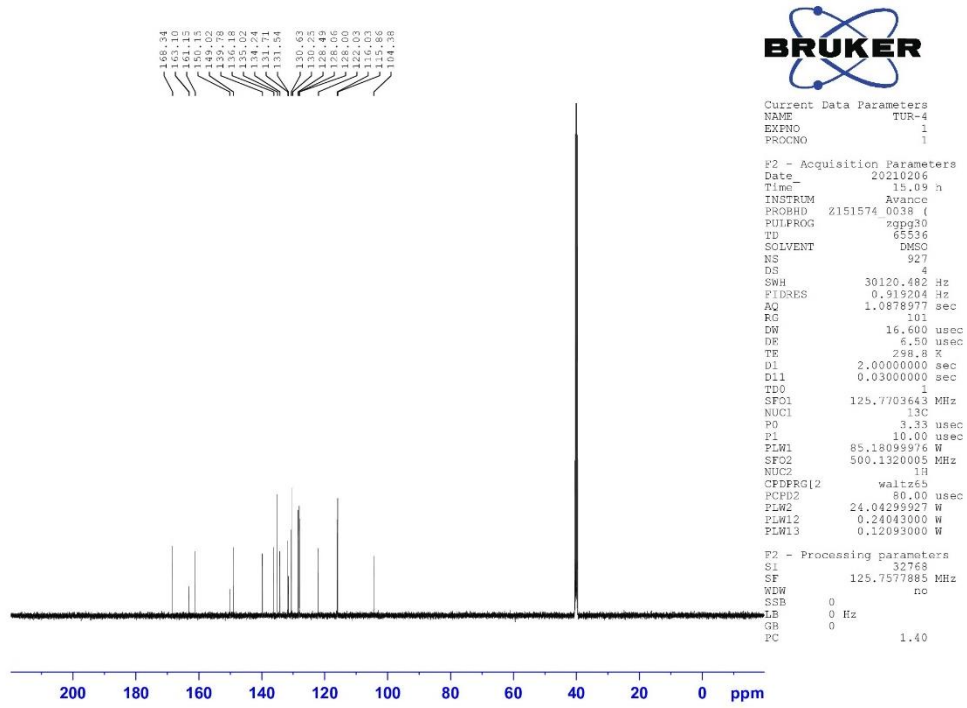
Şekil 4.22. Bileşik 2d'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 7.24 (t, $J= 8.85$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 8.05 (t, $J= 7.75$ Hz, 7.85 Hz, 1H), 8.38 (d, $J= 7.00$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J= 8.20$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.65 (brs, 1H) (Şekil 4.23).



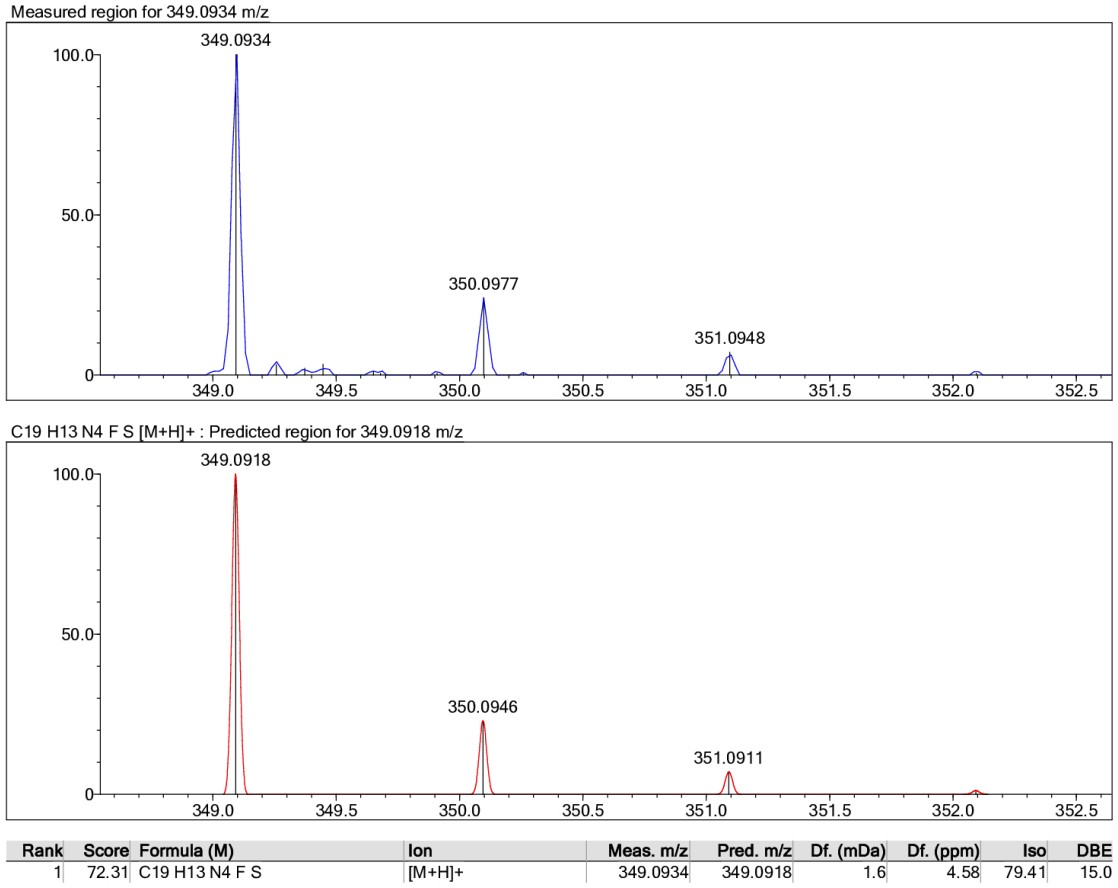
Şekil 4.23. Bileşik 2d'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 104.38 (CH), 115.94 (d, $J= 21.6$ Hz, 2CH), 122.03 (CH), 128.03 (d, $J= 8.09$ Hz, 2CH), 128.49 (CH), 130.25 (C), 130.63 (C), 131.54 (C), 131.71 (CH), 134.24 (CH), 135.02 (C), 136.18 (CH), 139.78 (CH), 149.02 (C), 150.15 (CH), 161.15 ve 163.10 (2s, C), 168.34 (C) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Bileşik 2d'nin ^{13}C NMR spektrumu

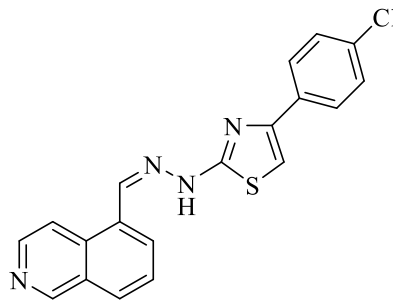
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 349.0918, bulunan: 349.0934 (Şekil 4.25).



Şekil 4.25. Bileşik 2d'nin HRMS spektrumu

4.1.6. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (2e)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (1.5 mmol; 0.3502 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.26).

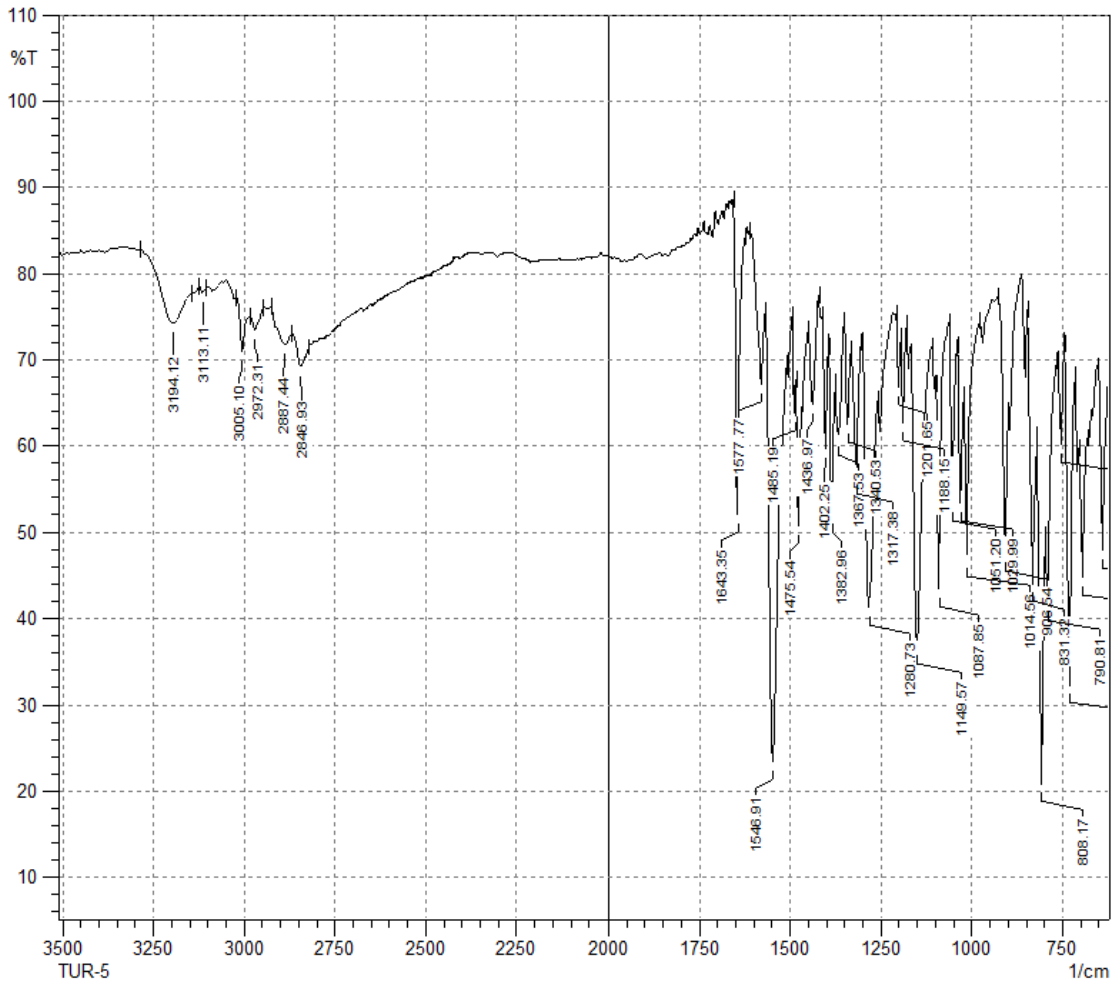


Şekil 4.26. Bileşik 2e

Verim : %88

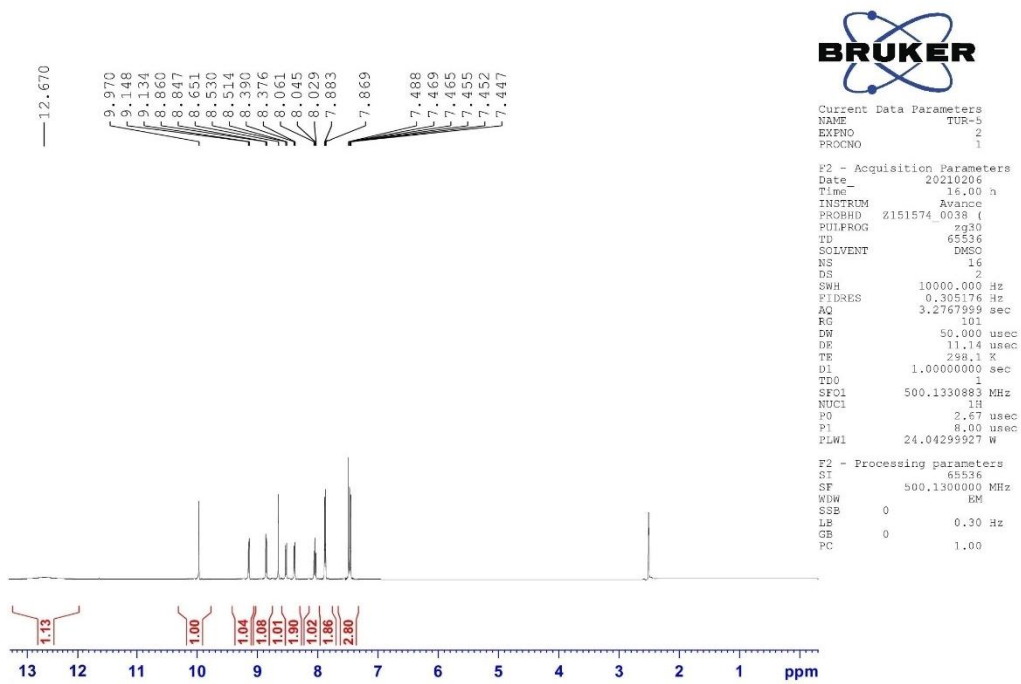
E.N. : 281.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3194.12 (N-H gerilim bandı), 3113.11, 3005.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2972.31, 2887.44, 2846.93 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1577.77, 1546.91, 1485.19, 1475.54 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1436.97, 1402.25, 1382.96, 1367.53, 1340.53, 1317.38, 1280.73, 1201.65, 1188.15, 1149.57, 1087.85, 1051.20, 1029.99, 1014.56 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 906.54, 831.32, 808.17, 790.81, 752.24, 729.09, 694.37, 638.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.27).



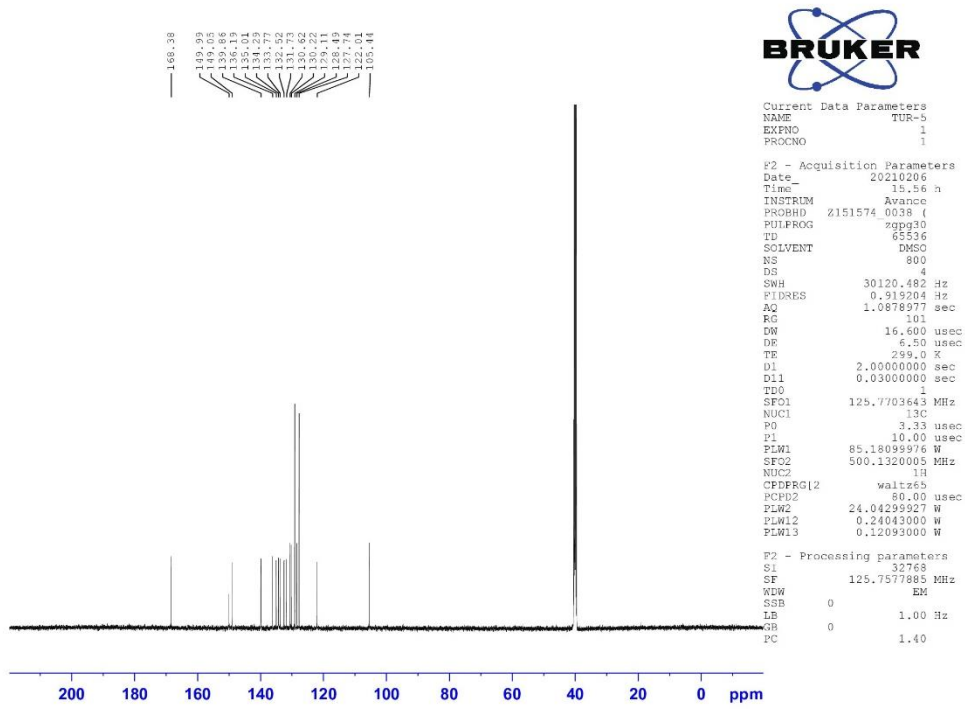
Şekil 4.27. Bileşik 2e'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.45-7.49 (m, 3H), 7.88 (d, $J= 6.70$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J= 7.70$ Hz, 7.90 Hz, 1H), 8.38 (d, $J= 6.85$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J= 8.25$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.14 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H) (Şekil 4.28).



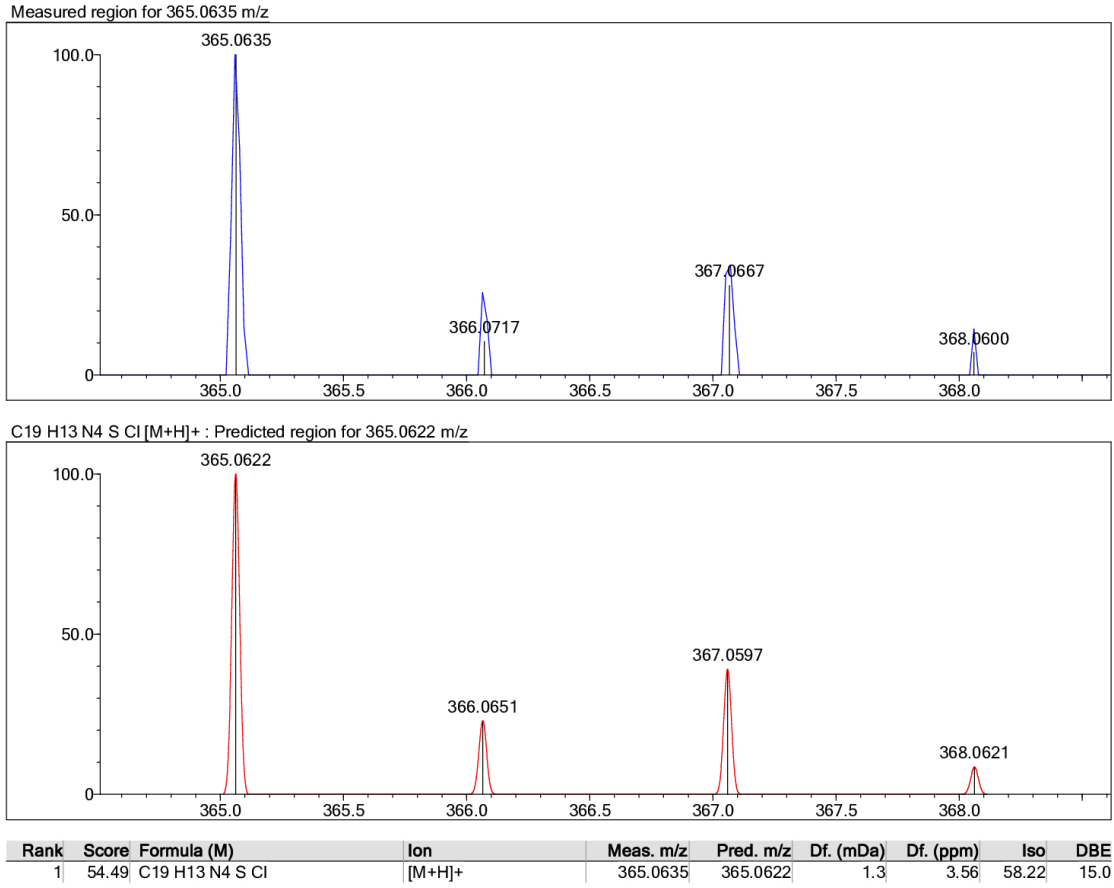
Şekil 4.28. Bileşik 2e'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 105.44 (CH), 122.01 (CH), 127.74 (2CH), 128.49 (CH), 129.11 (2CH), 130.22 (C), 130.62 (C), 131.73 (CH), 132.52 (CH), 133.77 (C), 134.29 (C), 135.01 (C), 136.19 (CH), 139.86 (CH), 149.05 (C), 149.99 (CH), 168.38 (C) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Bileşik 2e'nin ^{13}C NMR spektrumu

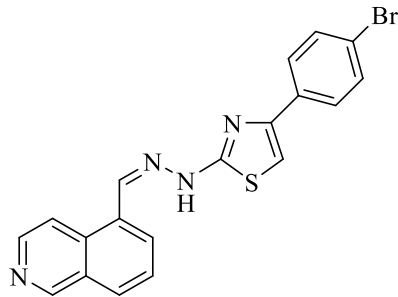
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$ için hesaplanan: 365.0622, bulunan: 365.0635 (Şekil 4.30).



Şekil 4.30. Bileşik 2e'nin HRMS spektrumu

4.1.7. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-bromofenil)tiyazol (2f)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (**1**) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (1.5 mmol; 0.4169 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.31).

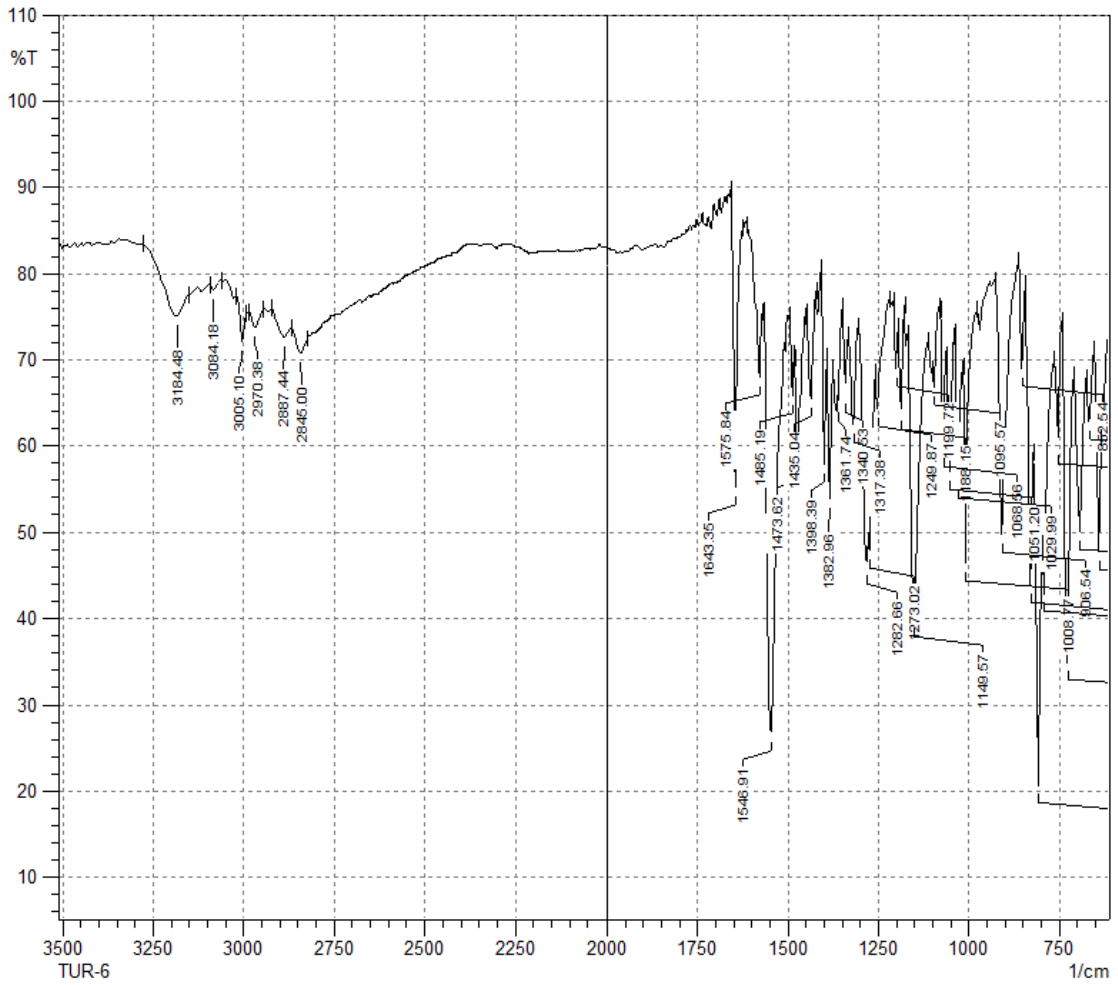


Şekil 4.31. Bileşik 2f

Verim : % 84

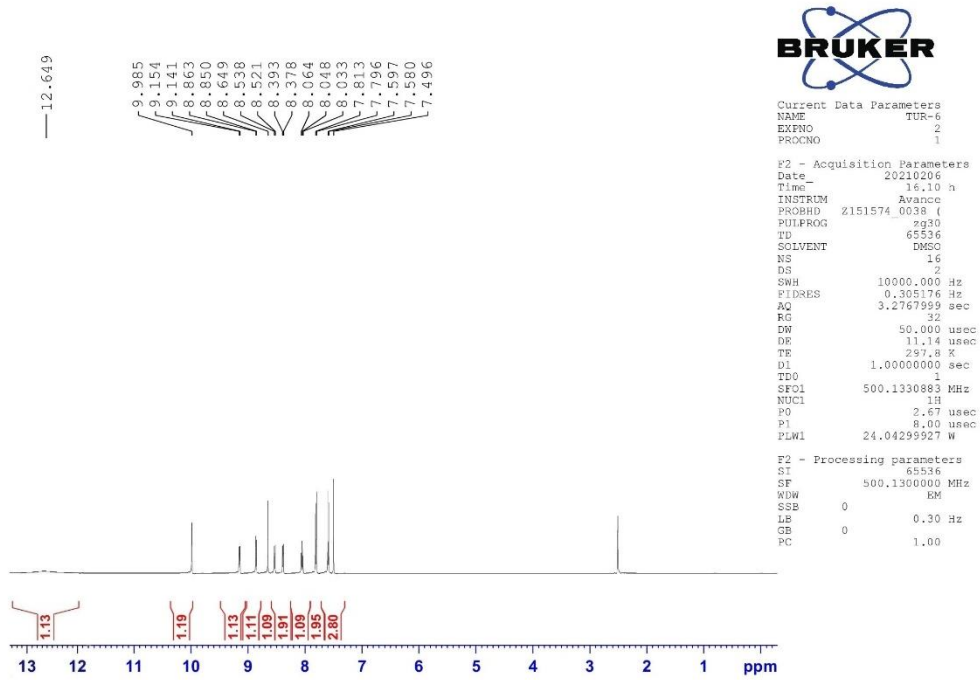
E.N. : 287.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3184.48 (N-H gerilim bandı), 3084.18, 3005.10 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2887.44, 2845.00 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1575.84, 1546.91, 1485.19, 1473.62 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1435.04, 1398.39, 1382.96, 1361.74, 1340.53, 1317.38, 1282.66, 1273.02, 1249.87, 1199.72, 1188.15, 1149.57, 1095.57, 1068.56, 1051.20, 1029.99, 1008.77 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 906.54, 852.54, 827.46, 806.25, 790.81, 752.24, 725.23, 692.44, 665.44, 638.44 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.32).



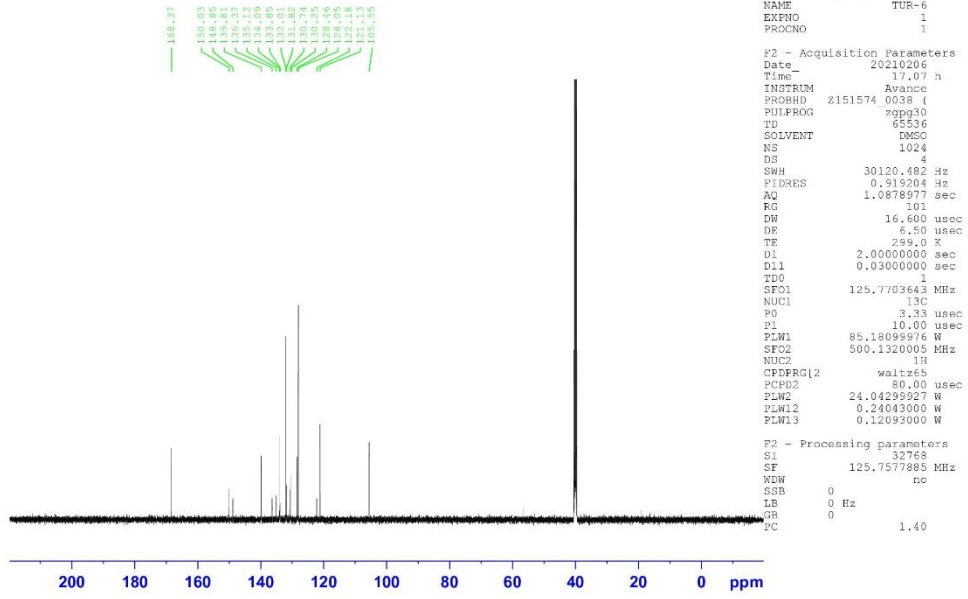
Şekil 4.32. Bileşik 2f'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 7.50 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.50$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J = 7.70$ Hz, 7.90 Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.35$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.65 (brs, 1H) (Şekil 4.33).



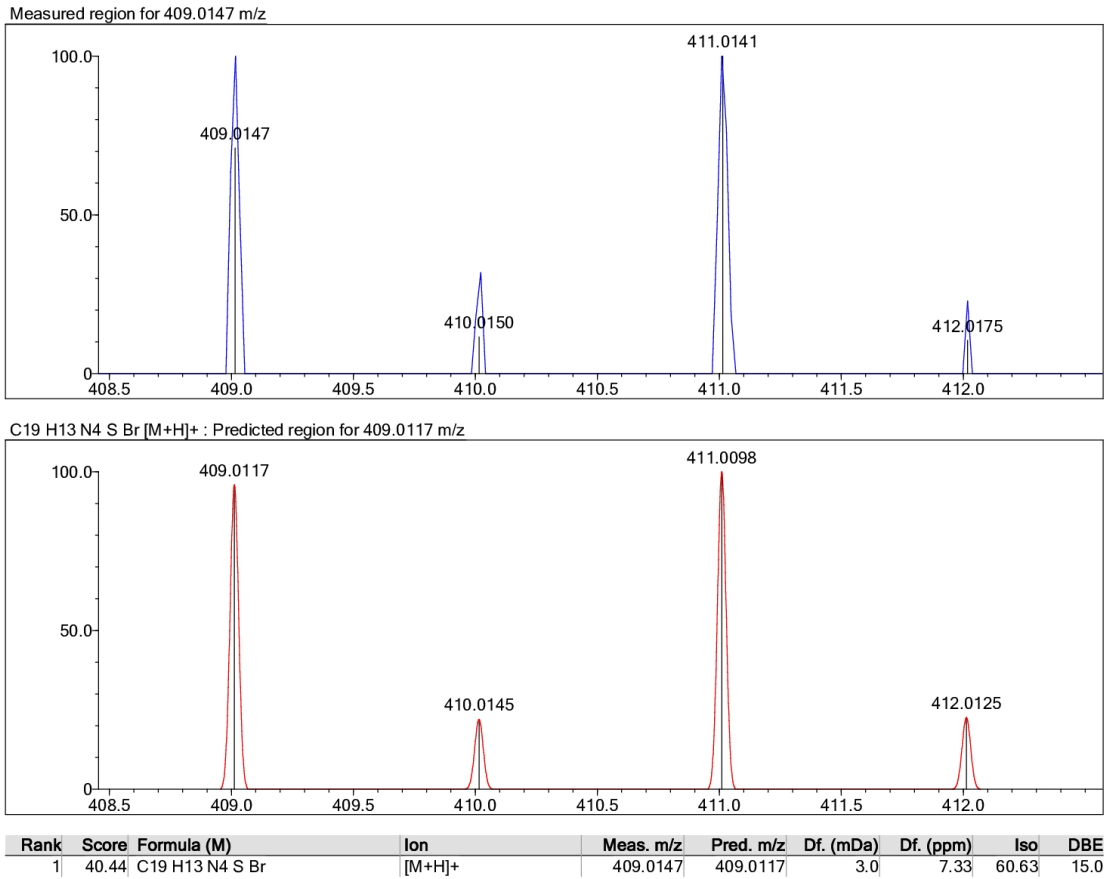
Şekil 4.33. Bileşik 2f'nin 1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 105.55 (CH), 121.13 (CH), 122.18 (C), 128.05 (2CH), 128.46 (CH), 130.25 (C), 130.74 (C), 131.82 (CH), 132.01 (2CH), 133.85 (CH), 134.09 (C), 135.12 (C), 136.37 (CH), 139.81 (CH), 148.85 (C), 150.03 (CH), 168.37 (C) (Şekil 4.34).



Şekil 4.34. Bileşik 2f'nin ¹³C NMR spektrumu

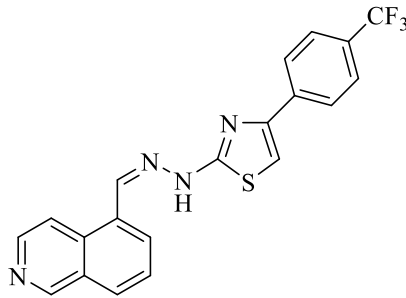
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₁₉H₁₃BrN₄S için hesaplanan: 409.0117, bulunan: 409.0147 (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Bileşik 2f'nin HRMS spektrumu

4.1.8. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-triflorometilfenil)tiyazol (2g)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-triflorometilasetofenon (1.5 mmol; 0.4006 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.36).

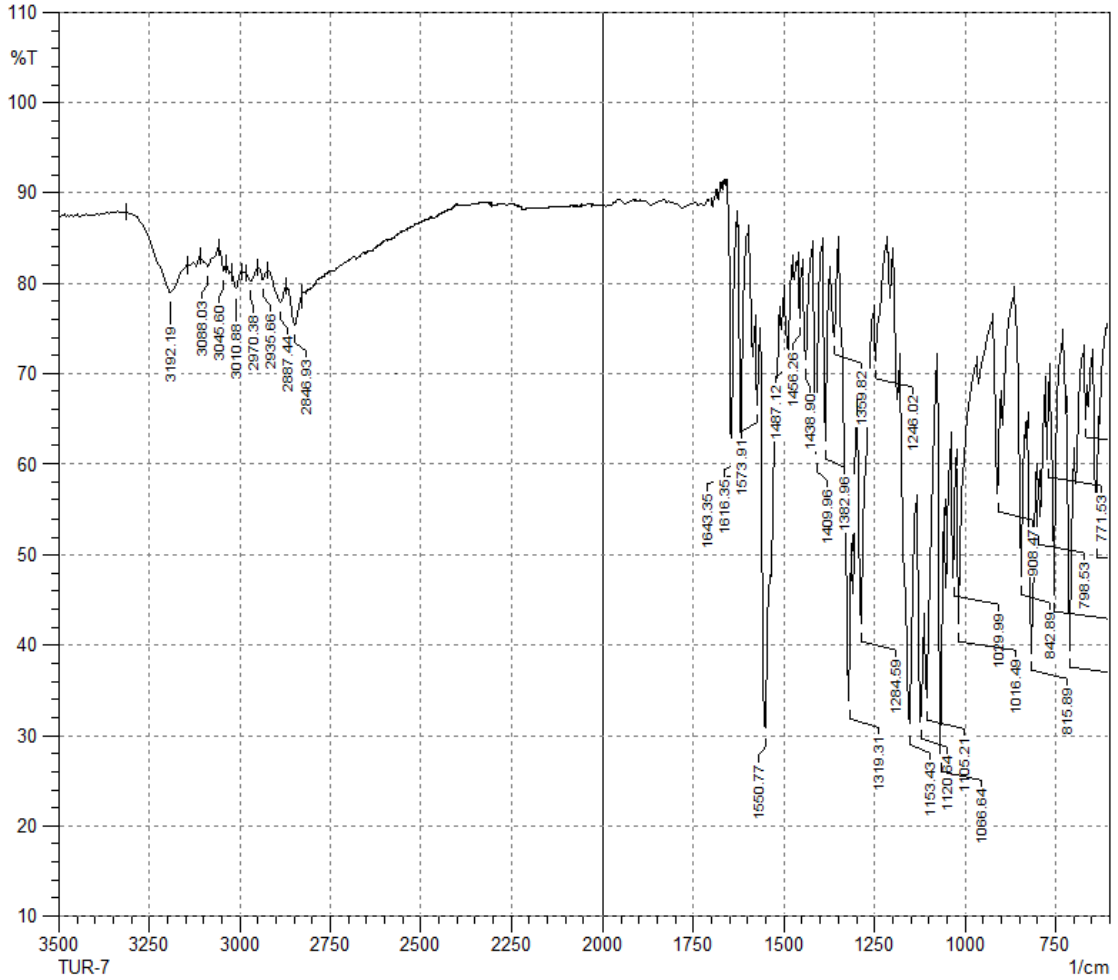


Şekil 4.36. Bileşik 2g

Verim : %81

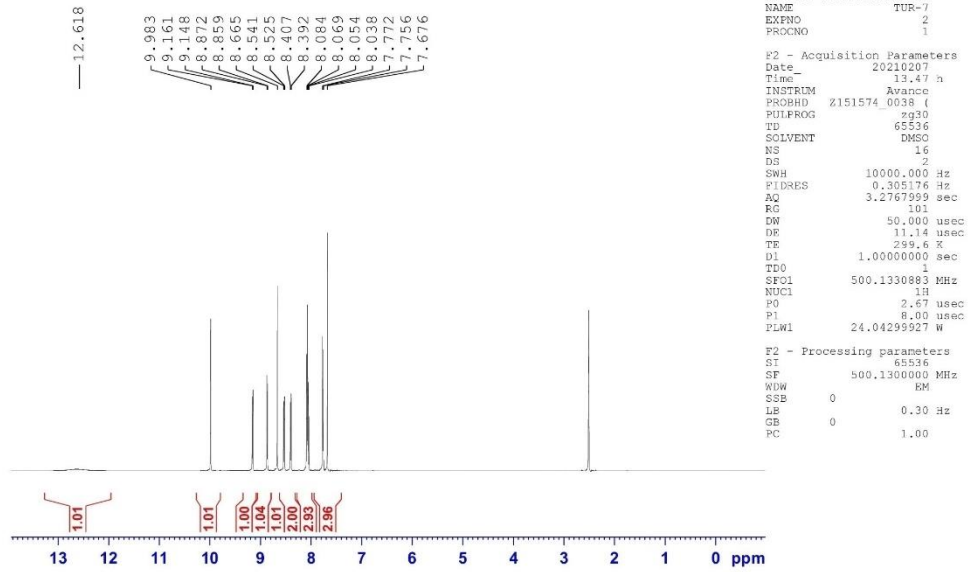
E.N. : 288.0 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3192.19 (N-H gerilim bandı), 3088.03, 3045.60, 3010.88 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2935.66, 2887.44, 2846.93 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1616.35, 1573.91, 1550.77, 1487.12, 1456.26 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1409.96, 1382.96, 1359.82, 1319.31, 1284.59, 1246.02, 1153.43, 1120.64, 1105.21, 1066.64, 1029.99, 1016.49 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 908.47, 842.89, 815.89, 798.53, 771.53, 752.24, 709.80, 665.44, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.37).



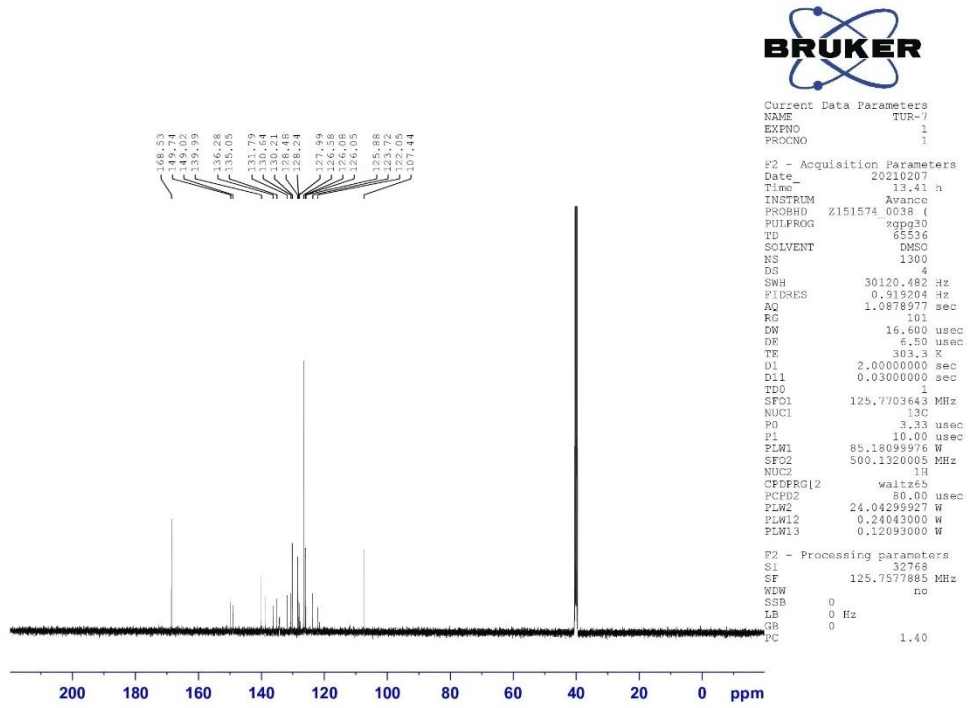
Şekil 4.37. Bileşik 2g'nin IR spektrumu

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 8.04-8.08 (m, 3H), 8.40 (d, J = 7.40 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.62 (brs, 1H) (Şekil 4.38).



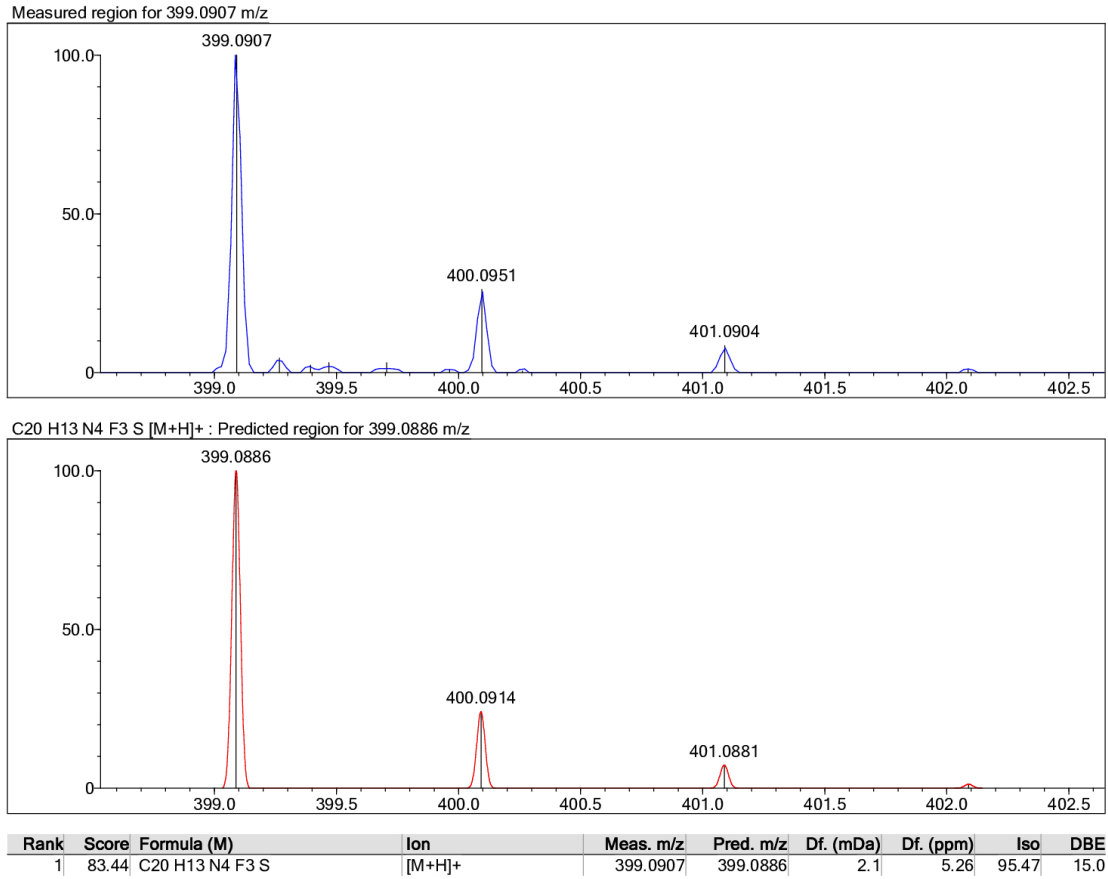
Şekil 4.38. Bileşik 2g'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 107.44 (CH), 122.05 (C), 123.72 (CH), 125.88 (CH), 126.06 (d, $J=3.78$ Hz, 2CH), 126.58 (2CH), 127.99 (C), 128.24 (C), 128.48 (CH), 130.21 (CH), 130.64 (C), 131.79 (C), 135.05 (C), 136.28 (CH), 139.99 (CH), 149.02 (C), 149.74 (CH), 168.53 (C) (Şekil 4.39).



Şekil 4.39. Bileşik 2g'nin ^{13}C NMR spektrumu

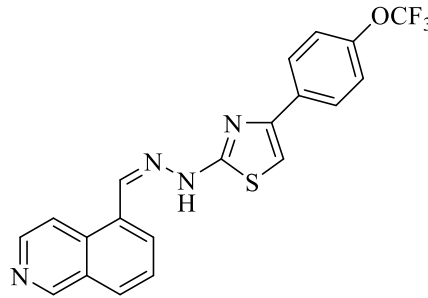
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 399.0886, bulunan: 399.0907 (Şekil 4.40).



Şekil 4.40. Bileşik 2g'nin HRMS spektrumu

4.1.9. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-triflorometoksifenil)tiyazol (2h)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-triflorometoksiasetofenon (1.5 mmol; 0.4246 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.41).

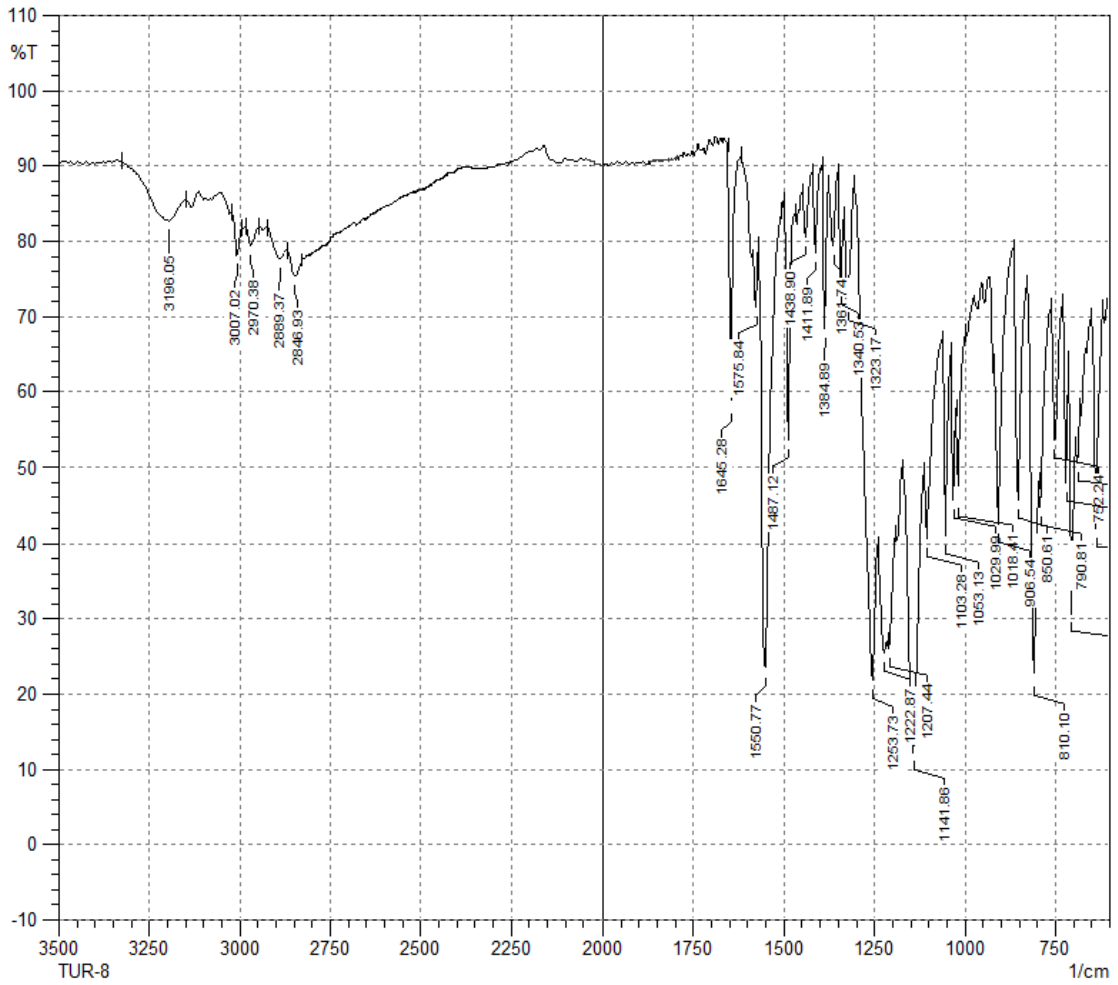


Şekil 4.41. Bileşik 2h

Verim : %80

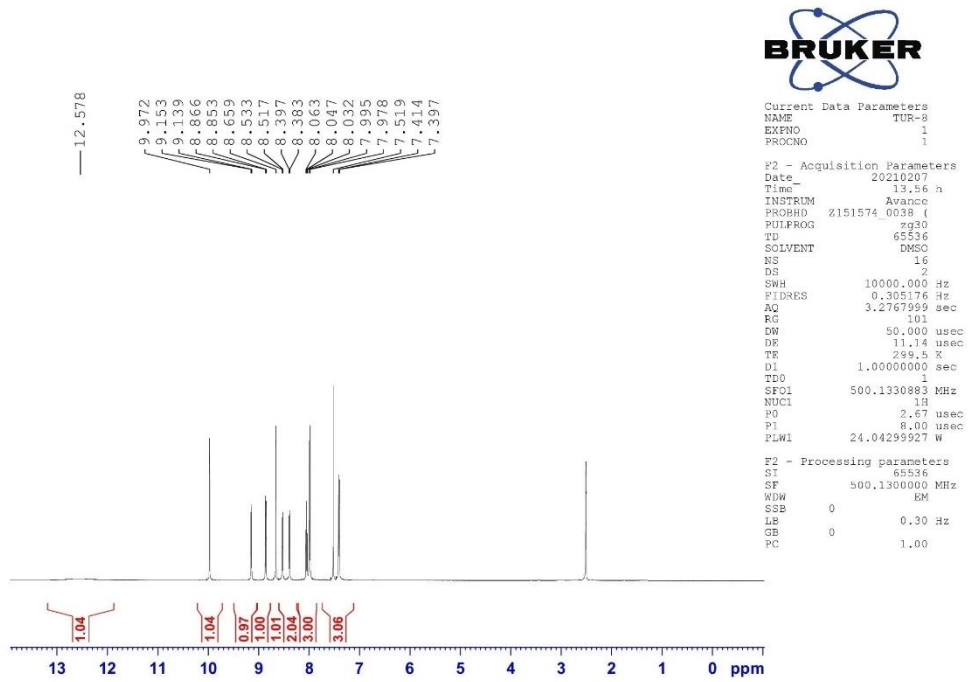
E.N. : 281.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3196.05 (N-H gerilim bandı), 3007.02 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2970.38, 2889.37, 2846.93 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1645.28, 1575.84, 1550.77, 1487.12 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1411.89, 1384.89, 1361.74, 1340.53, 1323.17, 1253.73, 1222.87, 1207.44, 1141.86, 1103.28, 1053.13, 1029.99, 1018.41 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 906.54, 850.61, 810.10, 790.81, 752.24, 719.45, 705.95, 688.59, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.42).



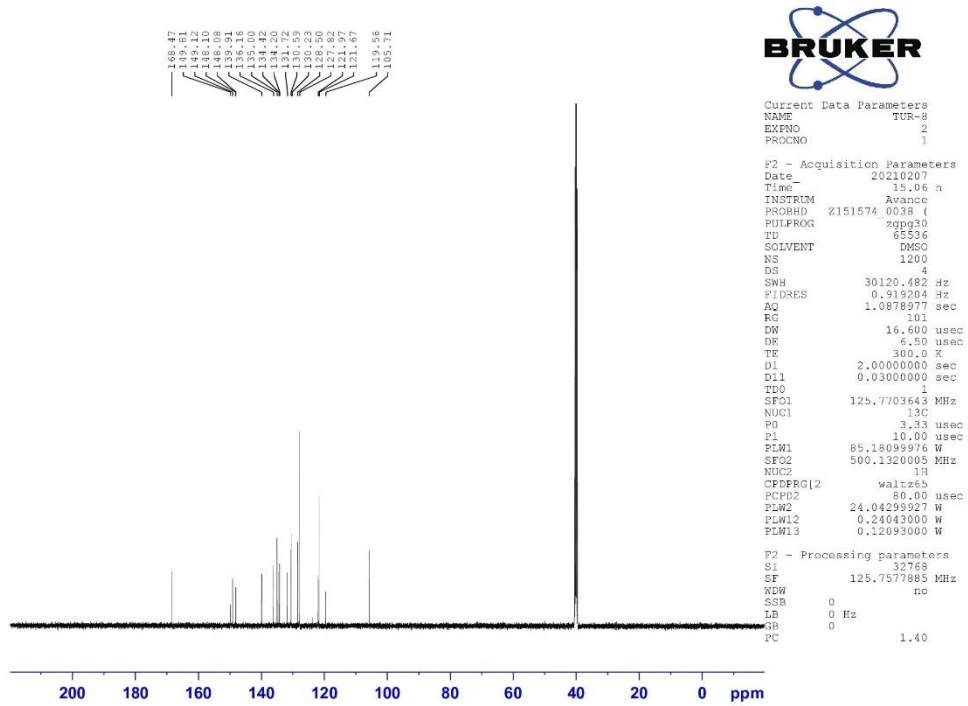
Şekil 4.42. Bileşik 2h'in IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.41 (d, J = 8.50 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 8.05 (t, J = 7.75 Hz, 7.85 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.58 (brs, 1H) (Şekil 4.43).



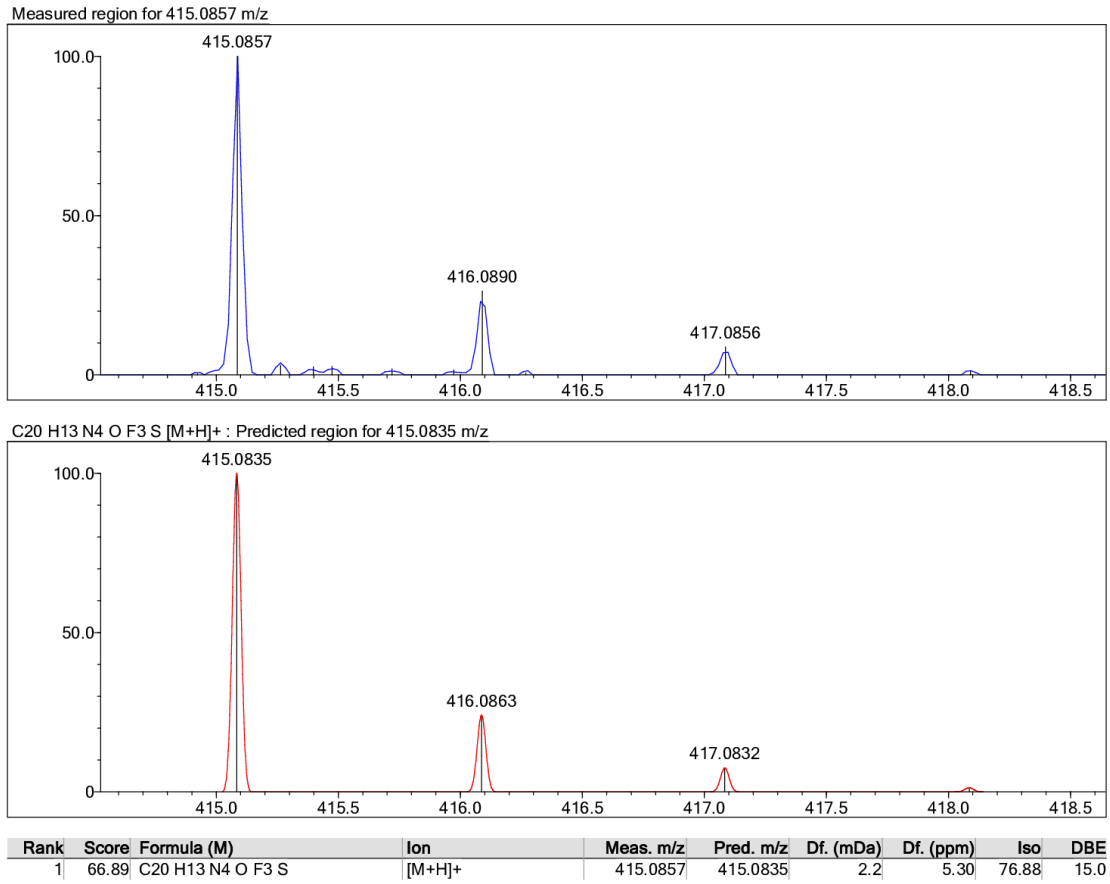
Şekil 4.43. Bileşik 2h'in ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 105.71 (CH), 119.56 (CH), 121.67 (2CH), 121.97 (CH), 127.82 (2CH), 128.50 (C), 130.23 (C), 130.59 (C), 131.72 (C), 134.20 (CH), 134.42 (CH), 135.00 (C), 136.16 (CH), 139.91 (CH), 148.09 (d, $J= 1.76$ Hz, C), 149.12 (C), 149.81 (CH), 168.47 (C) (Şekil 4.44).



Şekil 4.44. Bileşik 2h'in ^{13}C NMR spektrumu

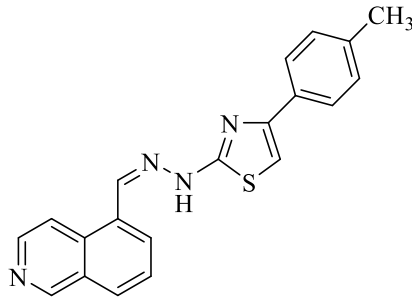
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ için hesaplanan: 415.0835, bulunan: 415.0857 (Şekil 4.45).



Şekil 4.45. Bileşik 2h'in HRMS spektrumu

4.1.10. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilfenil)tiyazol (2i)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-metilasetofenon (1.5 mmol; 0.3196 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.46).

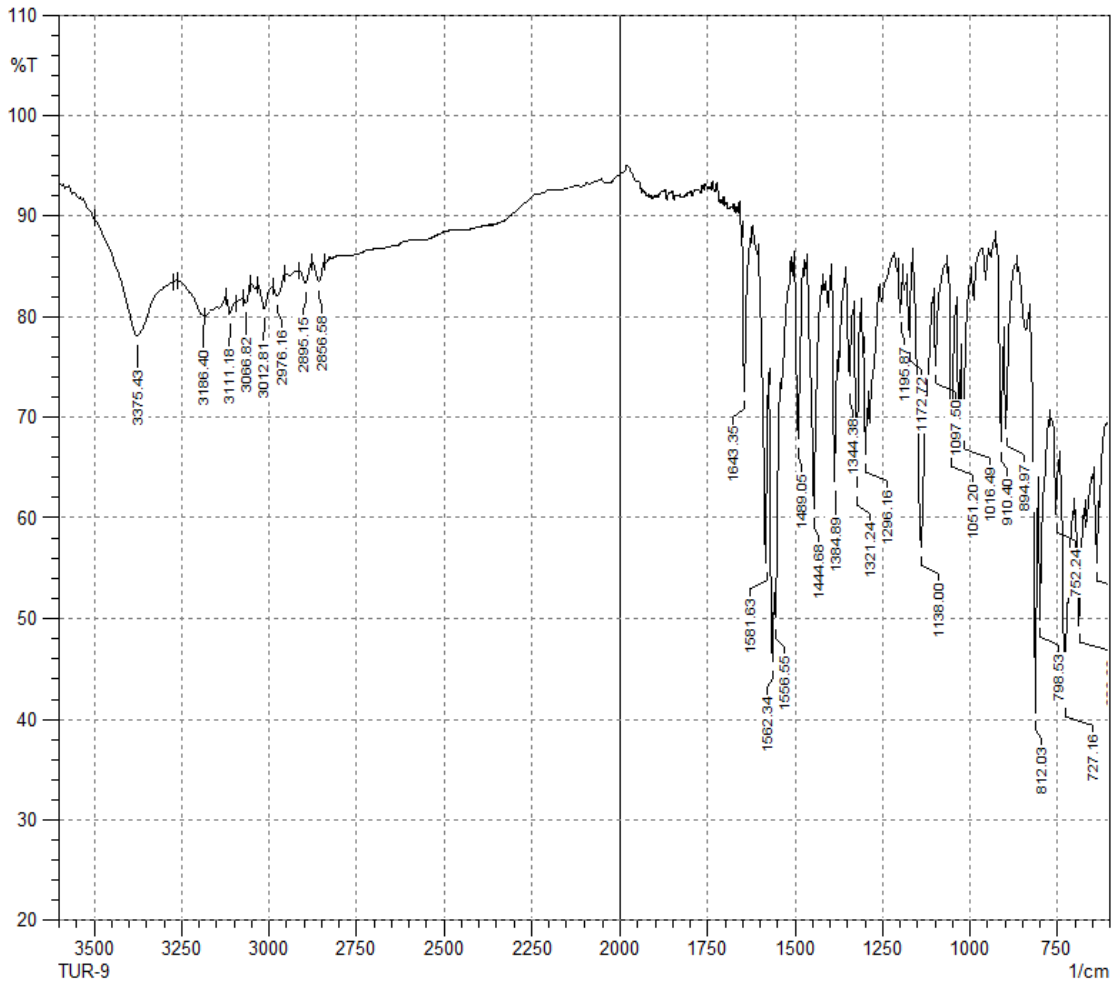


Şekil 4.46. Bileşik 2i

Verim : %82

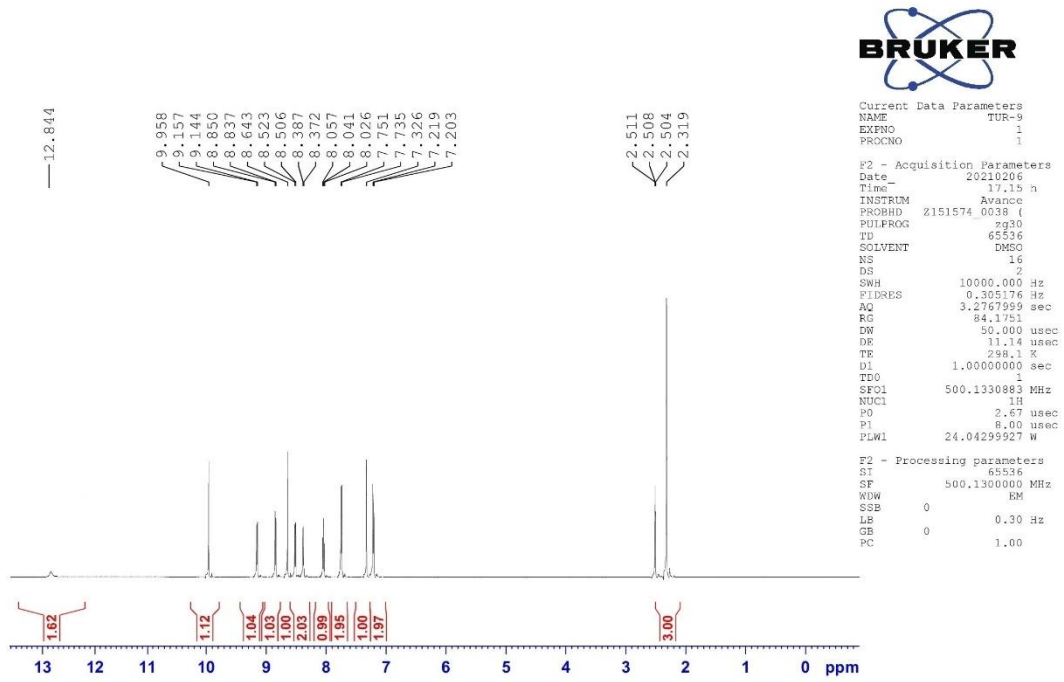
E.N. : 265.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3375.43, 3186.40 (N-H gerilim bandları), 3111.18, 3066.82, 3012.81 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2976.16, 2895.15, 2856.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1581.63, 1562.34, 1556.55, 1489.05 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1444.68, 1384.89, 1344.38, 1321.24, 1296.16, 1195.87, 1172.72, 1138.00, 1097.50, 1051.20, 1016.49 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 910.40, 894.97, 812.03, 798.53, 752.24, 727.16, 686.66, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.47).



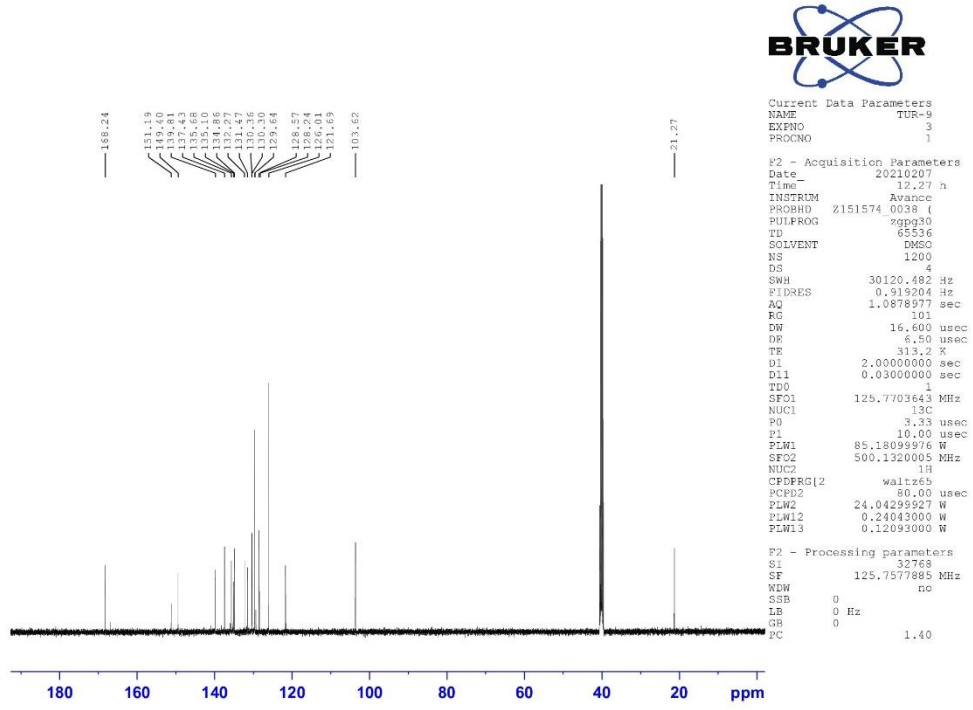
Şekil 4.47. Bileşik 2i'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.32 (s, 3H), 7.21 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 8.04 (t, $J = 7.75$ Hz, 7.85 Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.25$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 6.80$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.84 (brs, 1H) (Şekil 4.48).



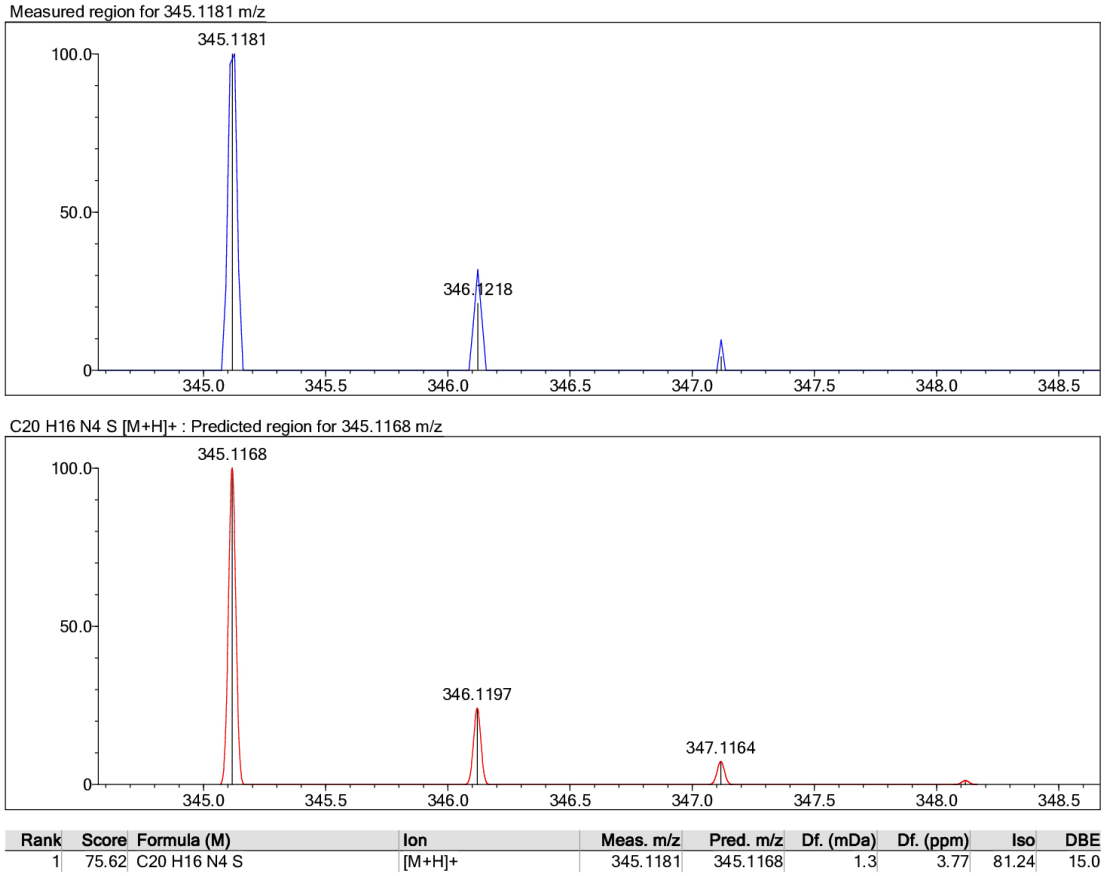
Şekil 4.48. Bileşik 2i'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 21.27 (CH_3), 103.62 (CH), 121.69 (CH), 126.01 (2CH), 128.24 (CH), 128.57 (C), 129.64 (2CH), 130.30 (C), 130.36 (C), 131.47 (CH), 132.27 (CH), 134.86 (C), 135.68 (C), 137.43 (CH), 139.81 (CH), 149.40 (C), 151.19 (CH), 168.24 (C) (Şekil 4.49).



Şekil 4.49. Bileşik 2i'nin ¹³C NMR spektrumu

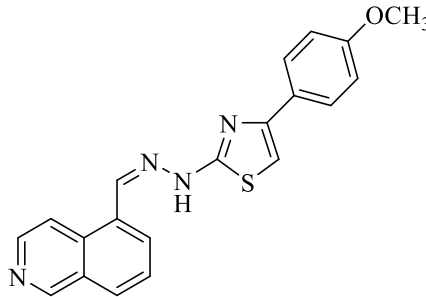
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₂₀H₁₆N₄S için hesaplanan: 345.1168, bulunan: 345.1181 (Şekil 4.50).



Şekil 4.50. Bileşik 2i'nin HRMS spektrumu

4.1.11. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksifenil)tiyazol (2j)

İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (1.5 mmol; 0.3436 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.51).

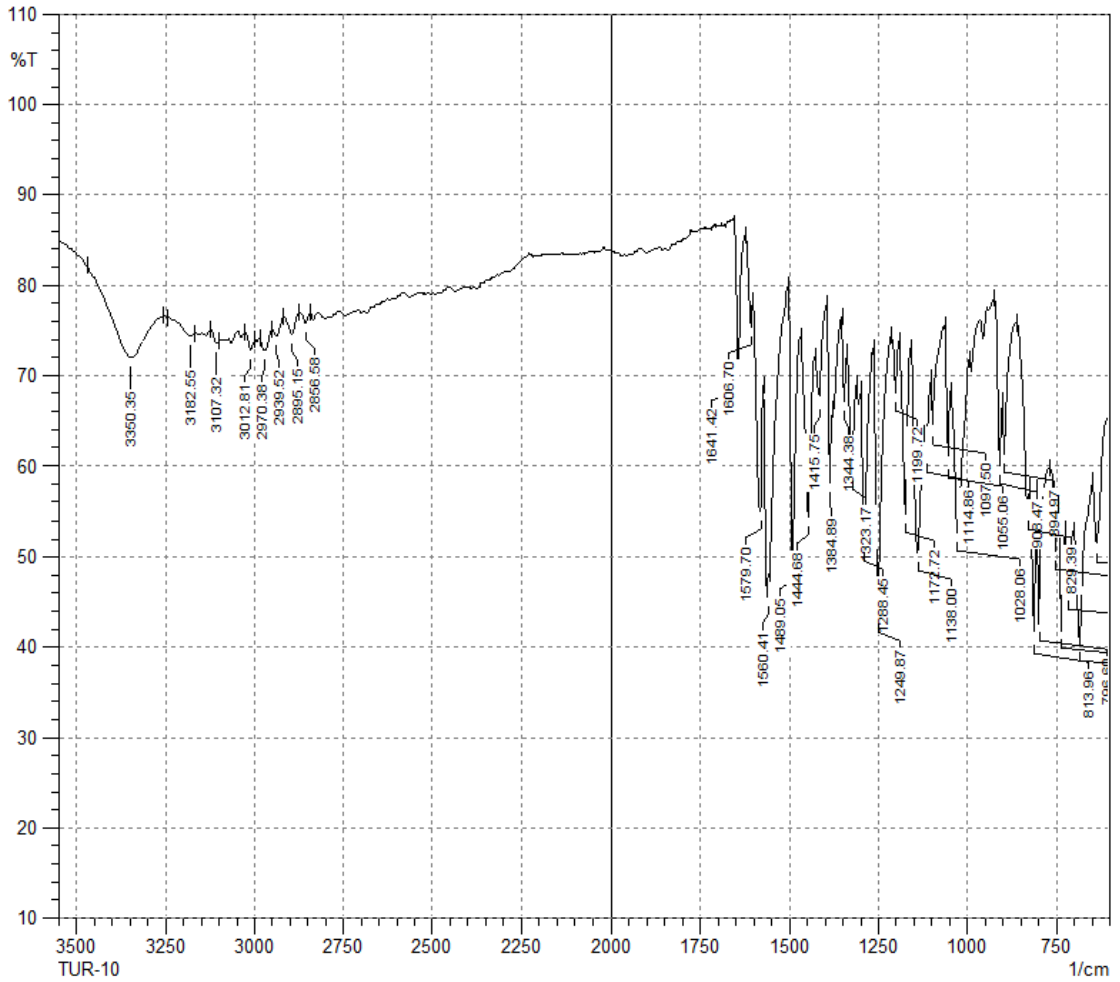


Şekil 4.51. Bileşik 2j

Verim : %83

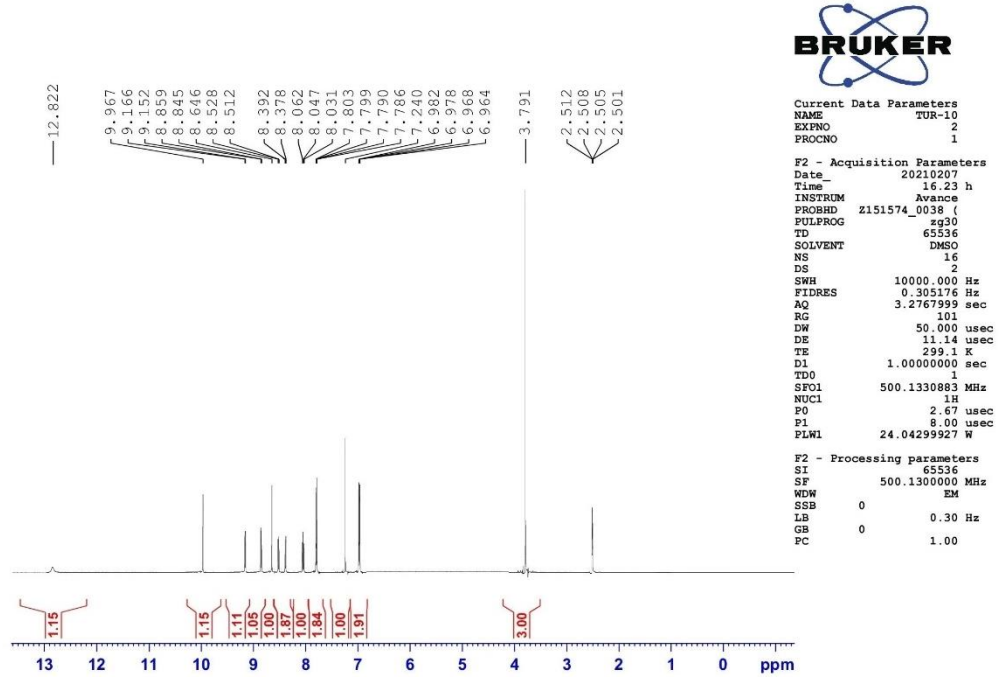
E.N. : 251.1 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3350.35, 3182.55 (N-H gerilim bandları), 3107.32, 3012.81 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2970.38, 2939.52, 2895.15, 2856.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1641.42, 1606.70, 1579.70, 1560.41, 1489.05 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1444.68, 1415.75, 1384.89, 1344.38, 1323.17, 1288.45, 1249.87, 1199.72, 1172.72, 1138.00, 1114.86, 1097.50, 1055.06, 1028.06 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 908.47, 894.97, 829.39, 813.96, 796.60, 752.24, 734.88, 717.52, 682.80, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.52).



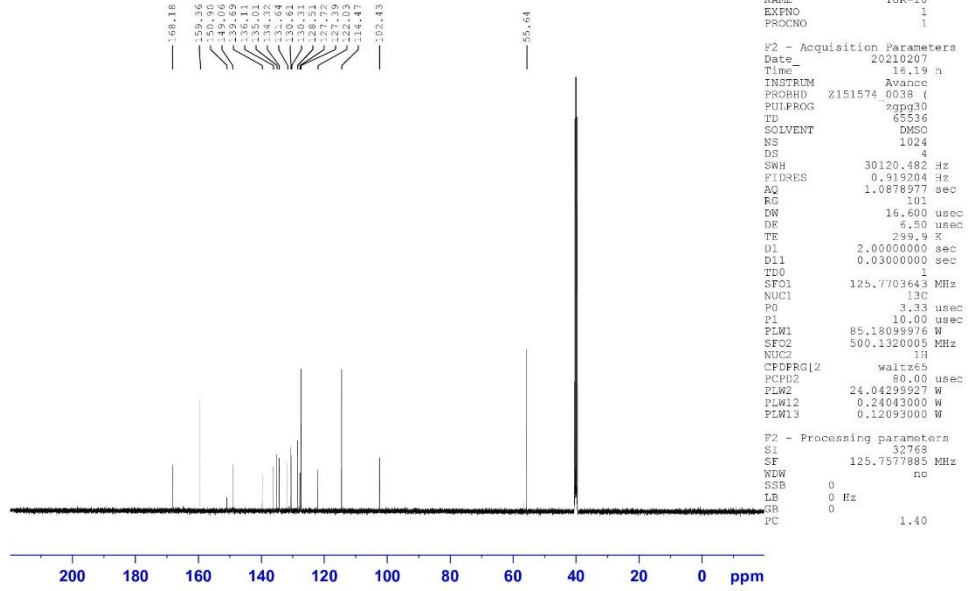
Şekil 4.52. Bileşik 2j'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 3.79 (s, 3H), 6.97 (dd, $J= 2.10$ Hz, 6.85 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.79 (dd, $J= 2.10$ Hz, 6.78 Hz, 2H), 8.05 (t, $J= 7.70$ Hz, 7.90 Hz, 1H), 8.39 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J= 8.25$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (d, $J= 6.90$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J= 6.80$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.82 (brs, 1H) (Şekil 4.53).



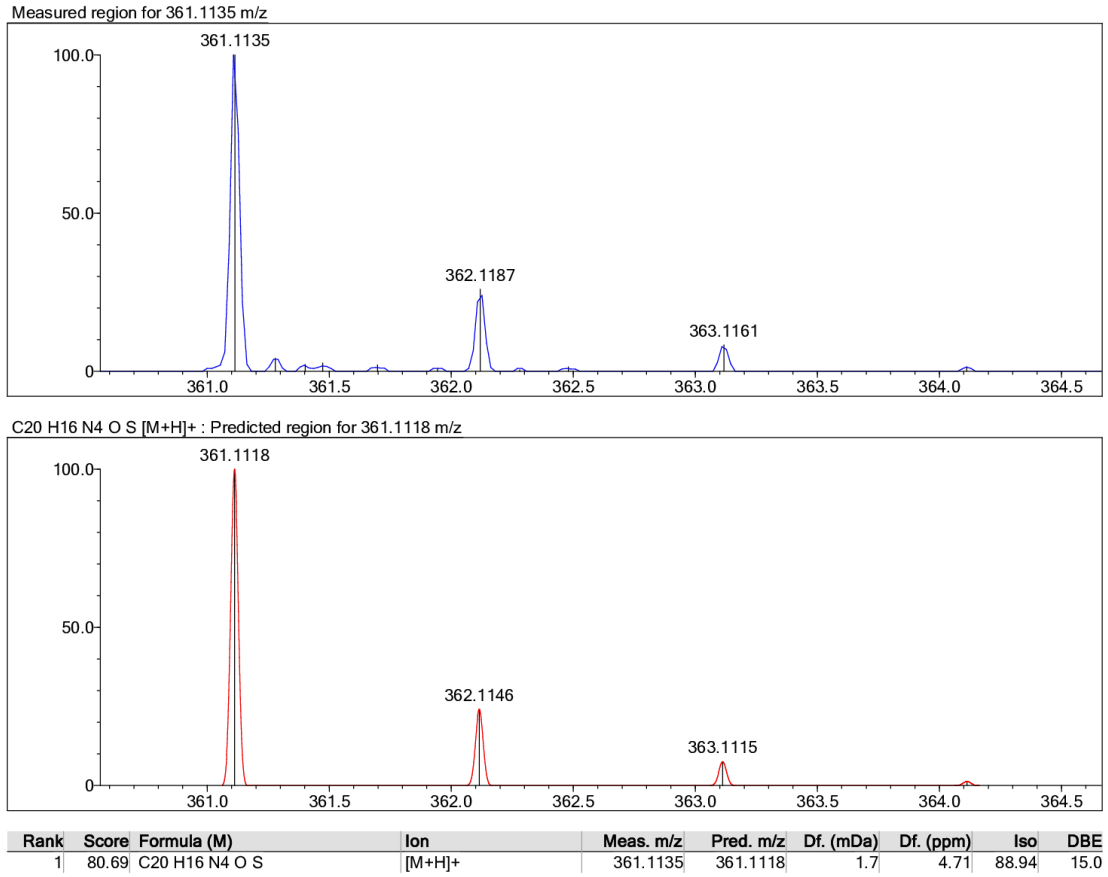
Şekil 4.53. Bileşik 2j'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 55.64 (CH_3), 102.43 (CH), 114.47 (2CH), 122.03 (CH), 127.39 (2CH), 127.72 (C), 128.51 (CH), 130.31 (C), 130.61 (C), 131.64 (CH), 134.32 (CH), 135.01 (C), 136.11 (CH), 139.69 (CH), 149.06 (C), 150.90 (CH), 159.36 (C), 168.18 (C) (Şekil 4.54).



Şekil 4.54. Bileşik 2j'nin ¹³C NMR spektrumu

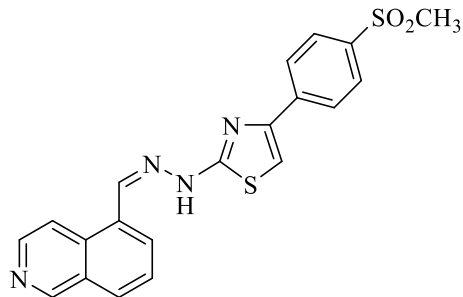
HRMS (ESI) (m/z): $[M+H]^+$ C₂₀H₁₆N₄OS için hesaplanan: 361.1118, bulunan: 361.1135 (Şekil 4.55).



Şekil 4.55. Bileşik 2j'nin HRMS spektrumu

4.1.12. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilsülfonilfenil)tiyazol (2k)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-1-[4-(metilsülfonil)fenil]-1-etanon (1.5 mmol; 0.4157 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.56).

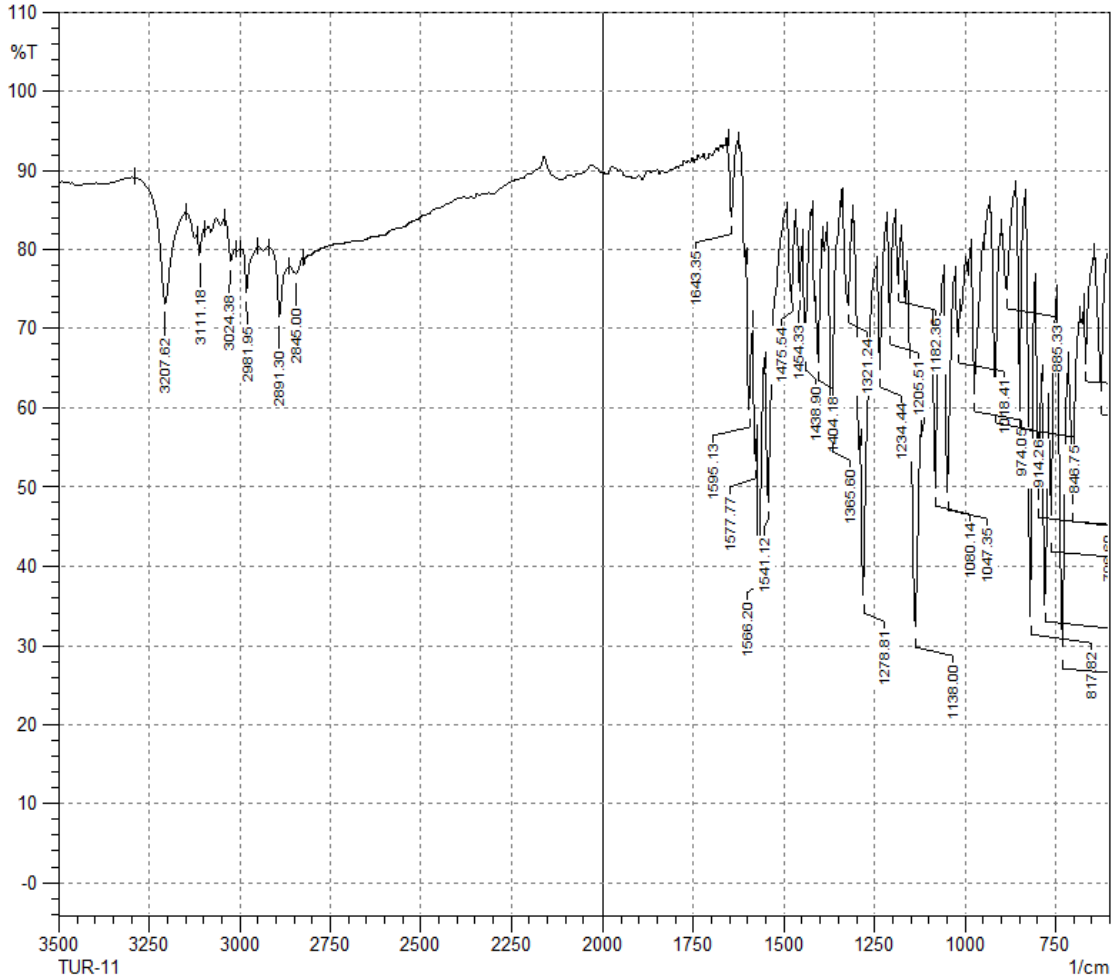


Şekil 4.56. Bileşik 2k

Verim : %87

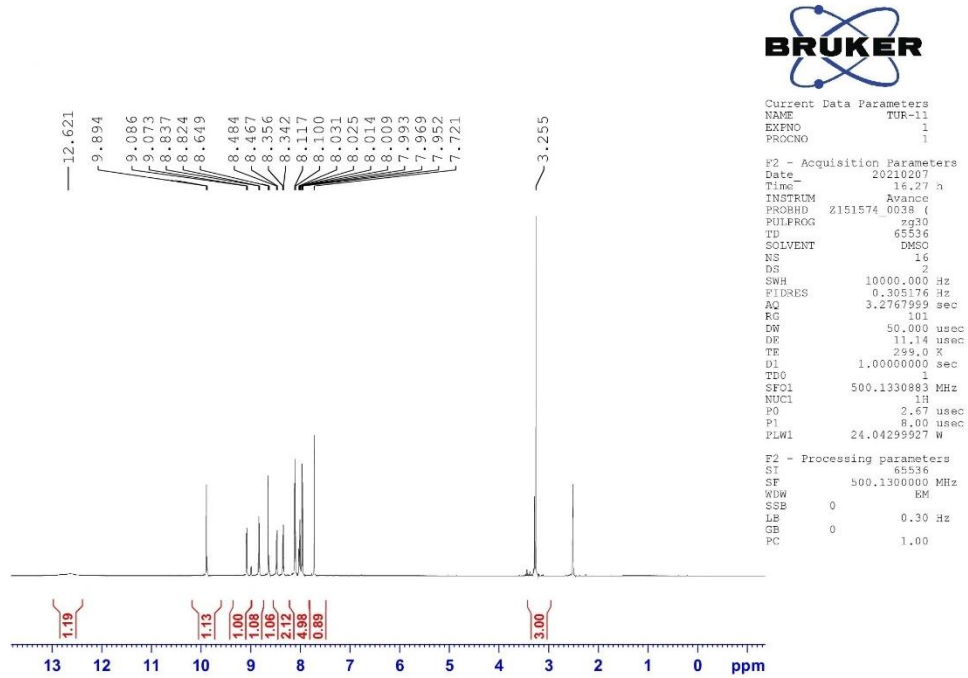
E.N. : 287.6 °C

IR ν_{maks} (cm⁻¹): 3207.62 (N-H gerilim bandı), 3111.18, 3024.38 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2981.95, 2891.30, 2845.00 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1595.13, 1577.77, 1566.20, 1541.12, 1475.54, 1454.33 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1438.90, 1404.18, 1365.60, 1321.24, 1278.81, 1234.44, 1205.51, 1182.36, 1138.00, 1080.14, 1047.35, 1018.41 (C-H eğilme, SO₂, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 974.05, 914.26, 885.33, 846.75, 817.82, 796.60, 779.24, 761.88, 731.02, 702.09, 665.44, 624.94 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.57).



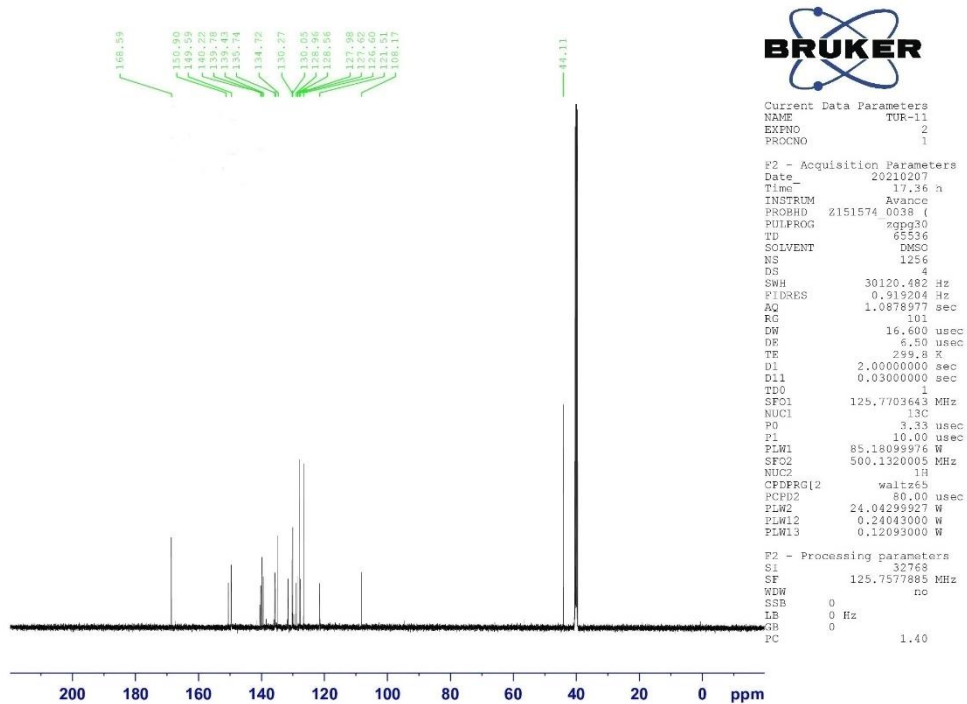
Şekil 4.57. Bileşik 2k'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.26 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (d, $J= 8.50$ Hz, 2H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.11 (d, $J= 8.50$ Hz, 2H), 8.35 (d, $J= 6.95$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J= 8.25$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.83 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J= 6.70$ Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 12.62 (brs, 1H) (Şekil 4.58).



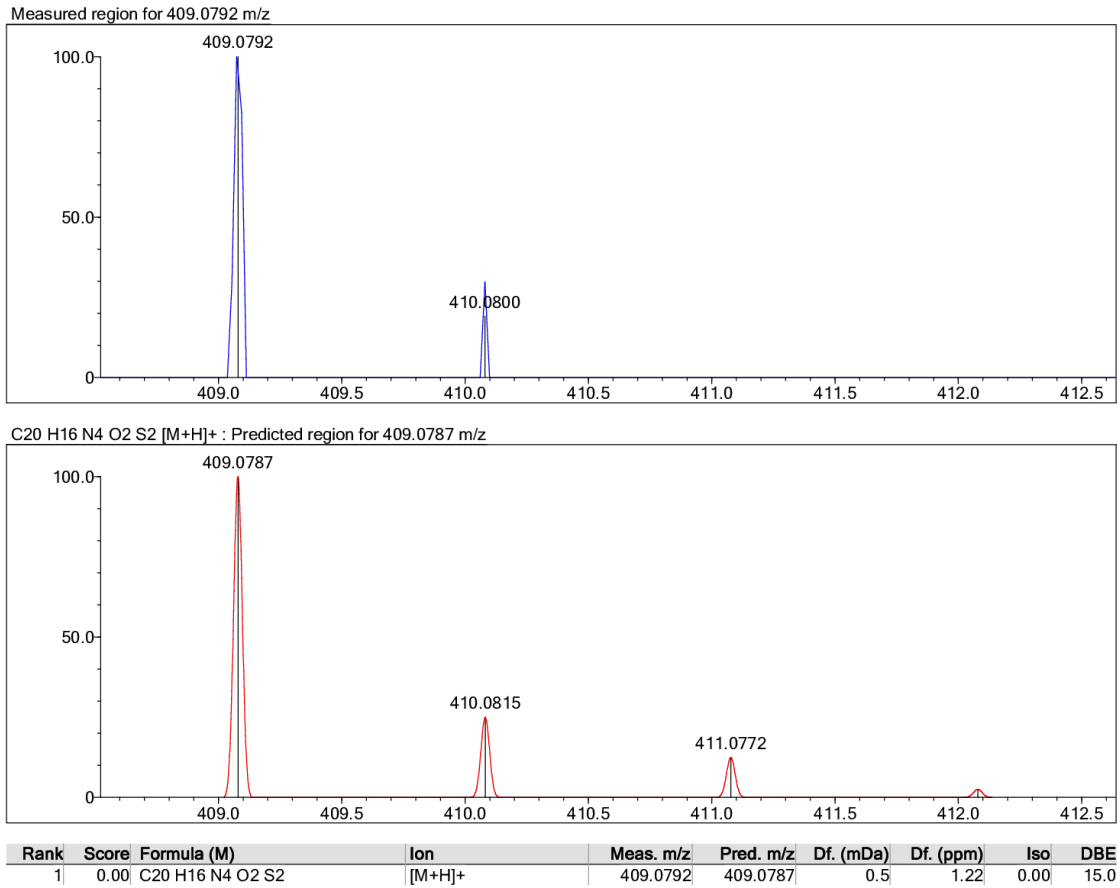
Şekil 4.58. Bileşik 2k'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 44.11 (CH_3), 108.17 (CH), 121.51 (CH), 126.60 (2CH), 127.62 (CH), 127.98 (2CH), 128.56 (C), 128.96 (C), 130.05 (CH), 130.27 (CH), 134.72 (C), 135.74 (CH), 139.43 (C), 139.78 (CH), 140.22 (C), 149.59 (C), 150.90 (CH), 168.59 (C) (Şekil 4.59).



Şekil 4.59. Bileşik 2k'nin ^{13}C NMR spektrumu

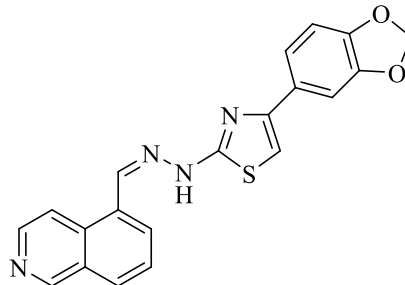
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ için hesaplanan: 409.0787, bulunan: 409.0792 (Şekil 4.60).



Şekil 4.60. Bileşik 2k'nın HRMS spektrumu

4.1.13. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(1,3-benzodioksol-5-il)tiyazol (2l)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 1-(1,3-benzodioksol-5-il)-2-bromoetan-1-on (1.5 mmol; 0.3646 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.61).

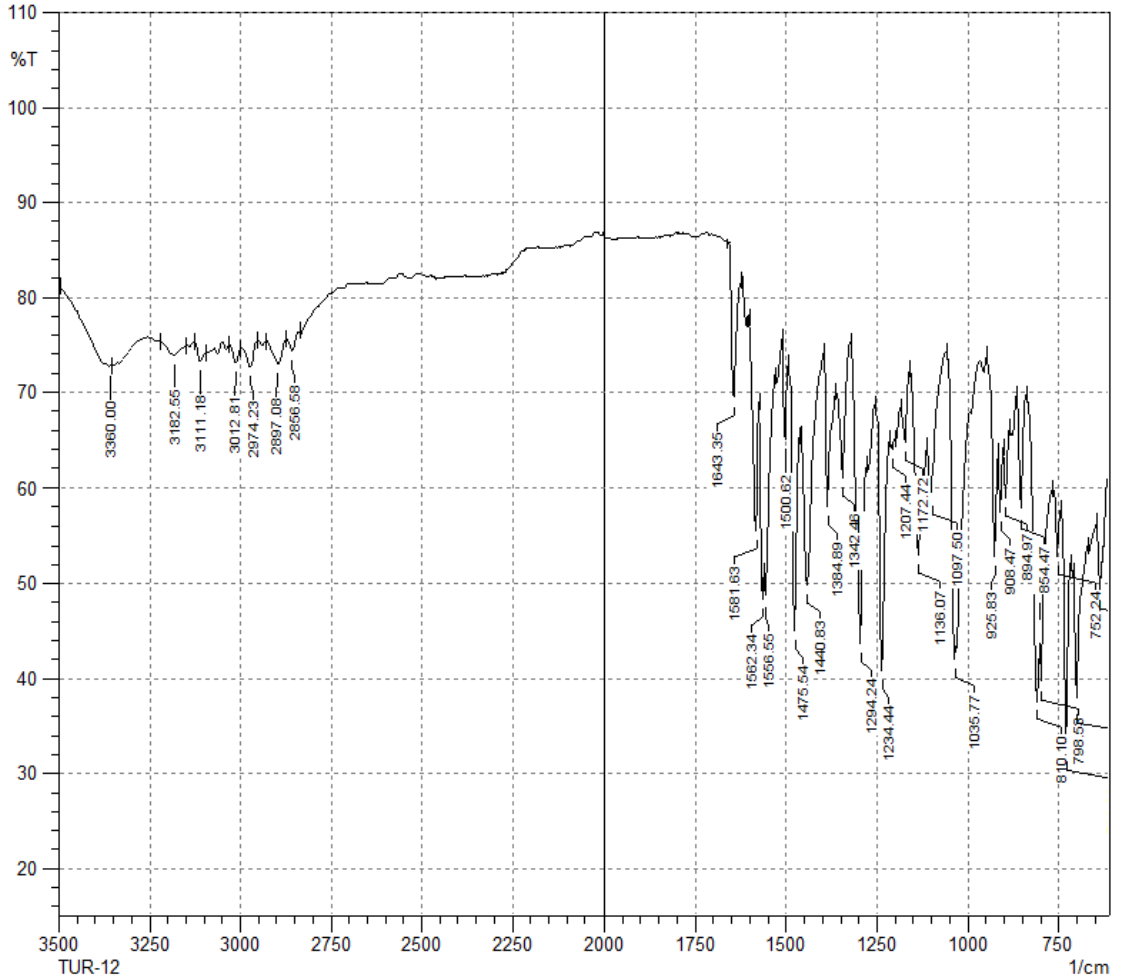


Şekil 4.61. Bileşik 2l

Verim : %83

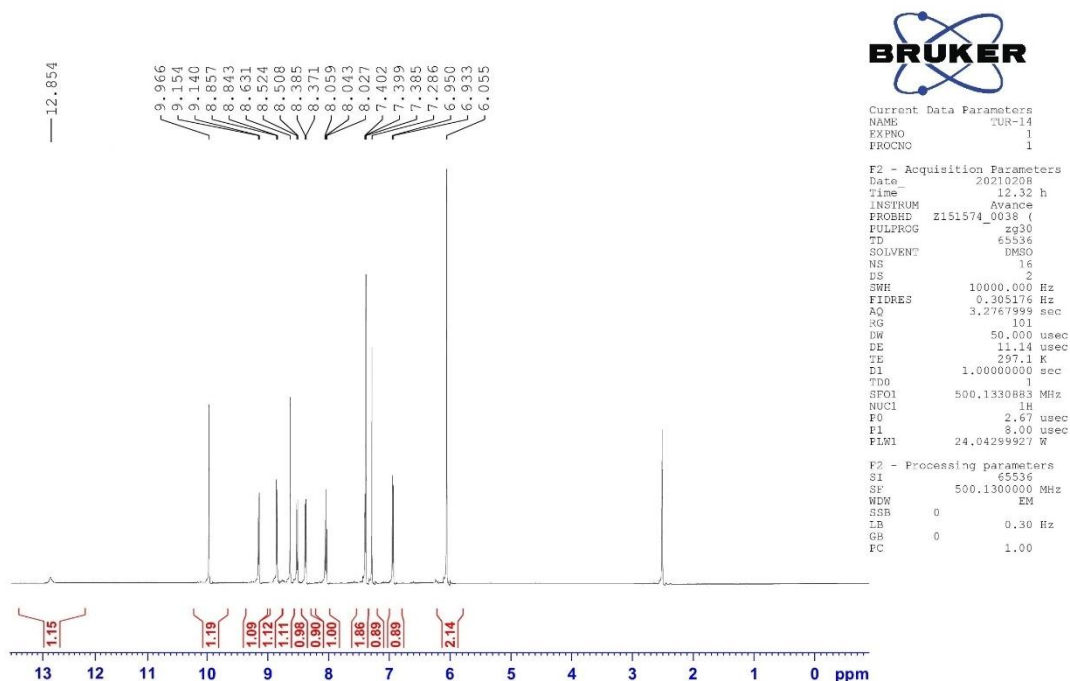
E.N. : 251.3 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3360.00, 3182.55 (N-H gerilim bandları), 3111.18, 3012.81 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2974.23, 2897.08, 2856.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1581.63, 1562.34, 1556.55, 1500.62, 1475.54 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1440.83, 1384.89, 1342.46, 1294.24, 1234.44, 1207.44, 1172.72, 1136.07, 1097.50, 1035.77 (C-H eğilme, C-N, C-O gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 925.83, 908.47, 894.97, 854.47, 810.10, 798.53, 752.24, 729.09, 702.09, 636.51 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.62).



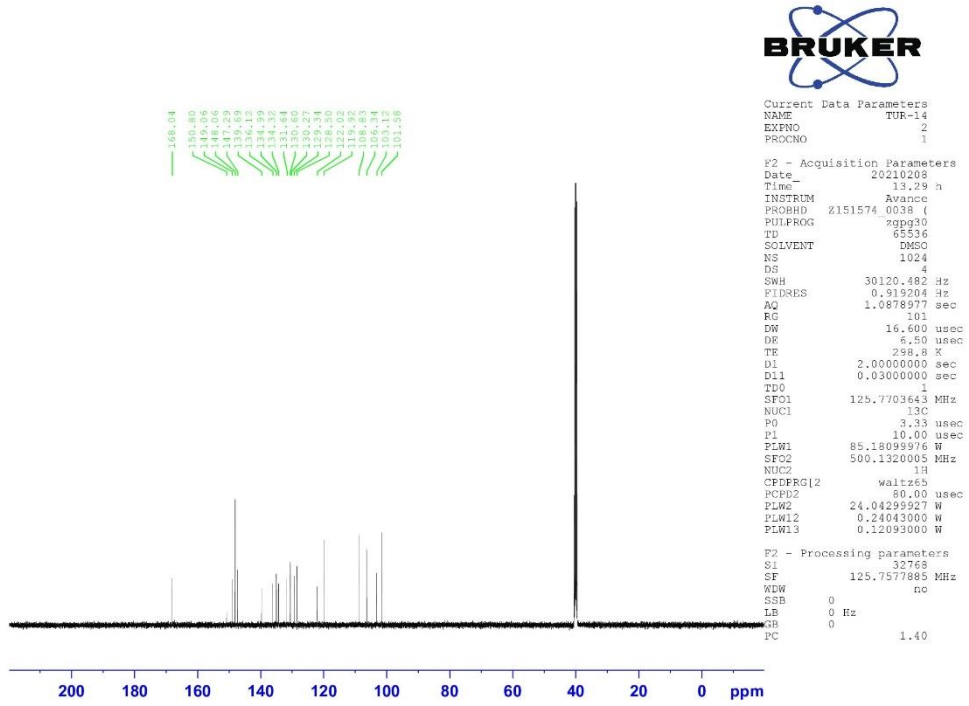
Şekil 4.62. Bileşik 2I'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 6.06 (s, 2H), 6.94 (d, $J= 8.65$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 8.04 (t, $J= 7.80$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J= 7.15$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J= 8.20$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.85 (brs, 1H) (Şekil 4.63).



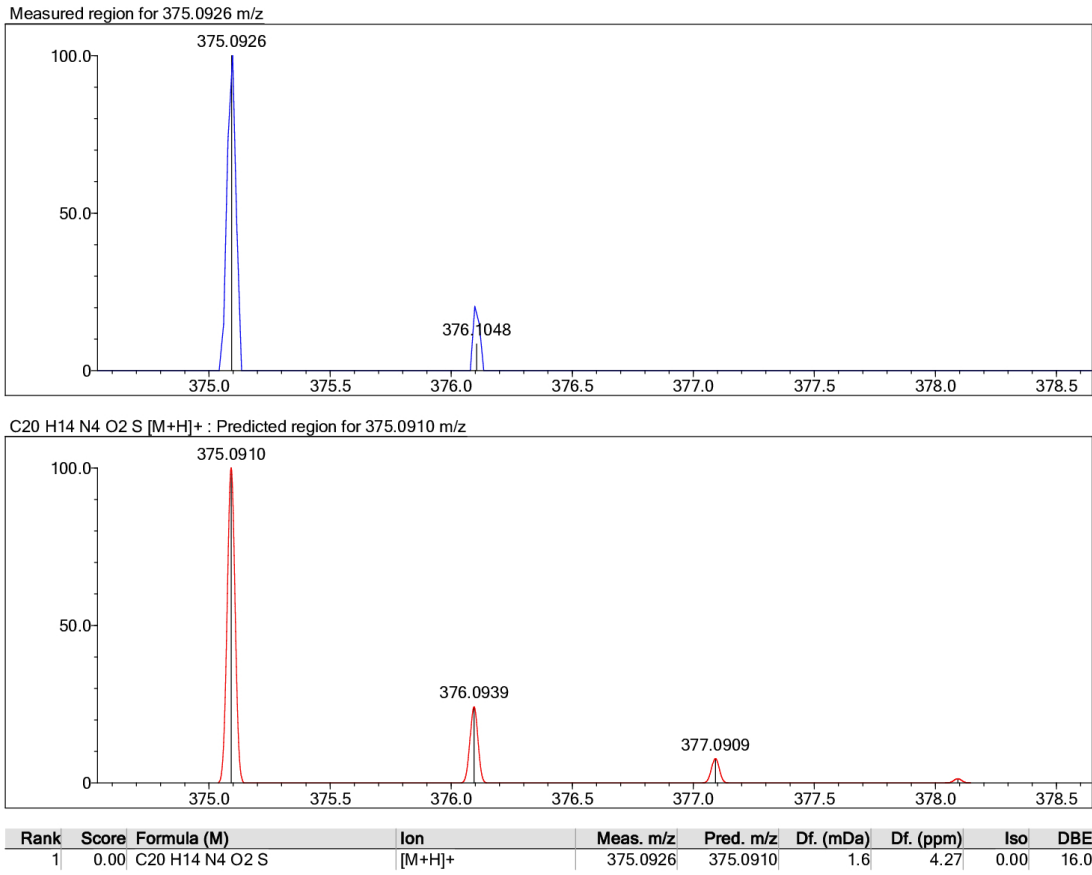
Şekil 4.63. Bileşik 2I'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 101.58 (CH_2), 103.12 (CH), 106.34 (CH), 108.83 (CH), 119.92 (CH), 122.02 (CH), 128.50 (CH), 129.34 (C), 130.27 (C), 130.60 (C), 131.64 (CH), 134.32 (CH), 134.99 (C), 136.12 (CH), 139.69 (CH), 147.29 (C), 148.06 (C), 149.06 (C), 150.80 (CH), 168.04 (C) (Şekil 4.64).



Şekil 4.64. Bileşik 2I'nin ^{13}C NMR spektrumu

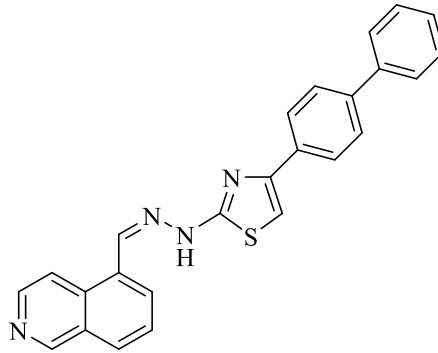
HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 375.0910, bulunan: 375.0926 (Şekil 4.65).



Şekil 4.65. Bileşik 2l'nin HRMS spektrumu

4.1.14. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-([1,1'-bifenil]-4-il)tiyazol (2m)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-4'-fenilasetofenon (1.5 mmol; 0.4127 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.66).

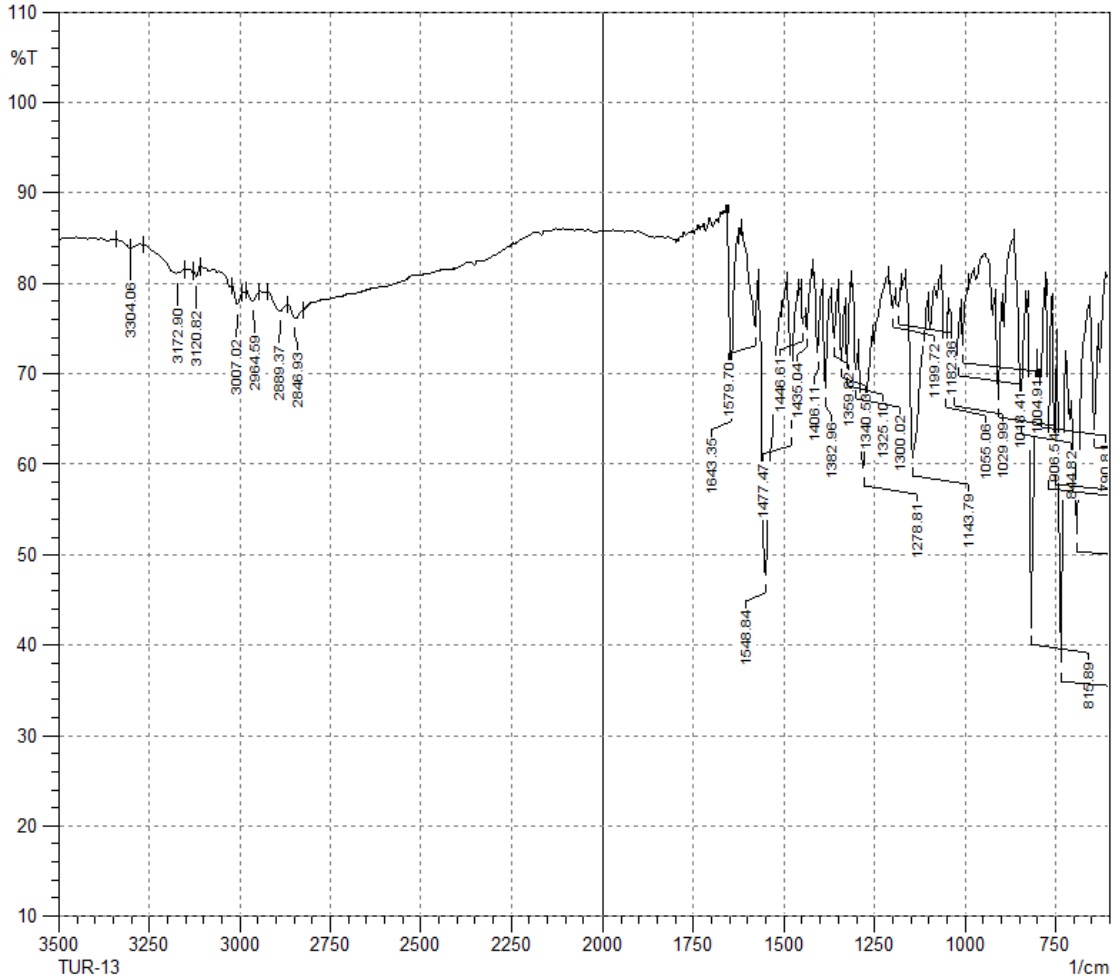


Şekil 4.66. Bileşik 2m

Verim : %83

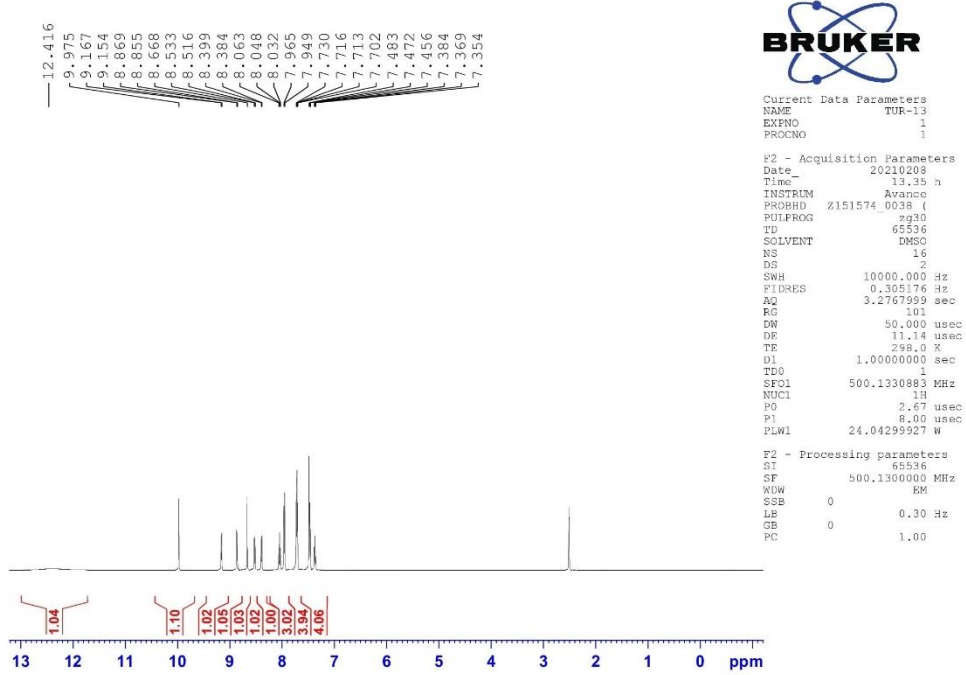
E.N. : 261.8 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3304.06, 3172.90 (N-H gerilim bandları), 3120.82, 3007.02 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2964.59, 2889.37, 2846.93 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1643.35, 1579.70, 1548.84, 1477.47 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1446.61, 1435.04, 1406.11, 1382.96, 1359.82, 1340.53, 1325.10, 1300.02, 1278.81, 1199.72, 1182.36, 1143.79, 1055.06, 1029.99, 1018.41, 1004.91 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 906.54, 844.82, 815.89, 790.81, 769.60, 750.31, 734.88, 690.52, 642.30 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.67).



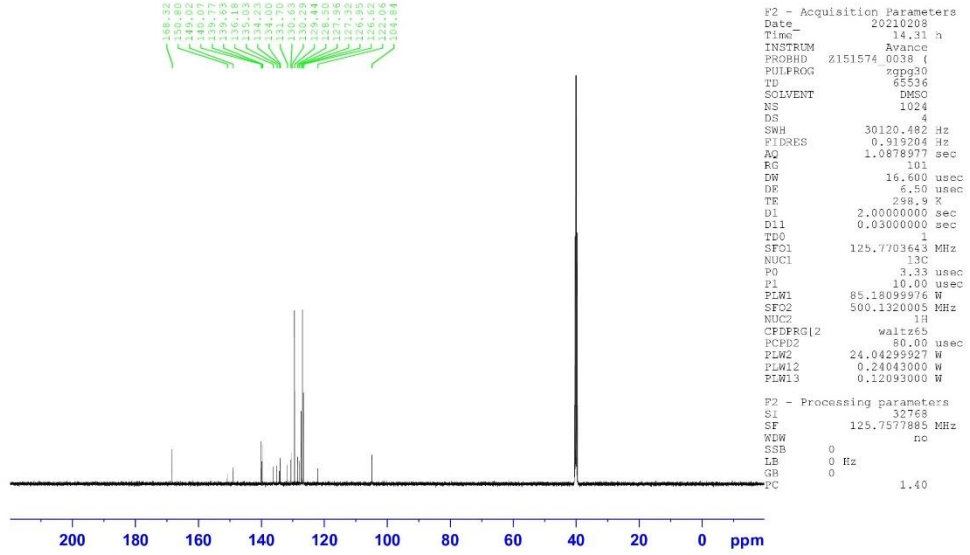
Şekil 4.67. Bileşik 2m'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.37 (t, $J= 7.30$ Hz, 7.35 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.70-7.73 (m, 4H), 7.96 (d, $J= 8.35$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J= 7.75$ Hz, 7.80 Hz, 1H), 8.39 (d, $J= 7.10$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J= 8.20$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.86 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J= 6.75$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.42 (brs, 1H) (Şekil 4.68).



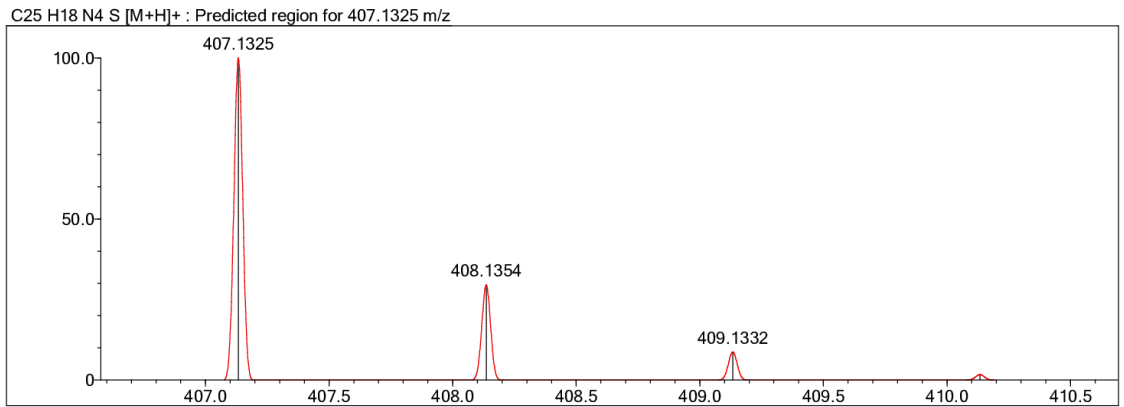
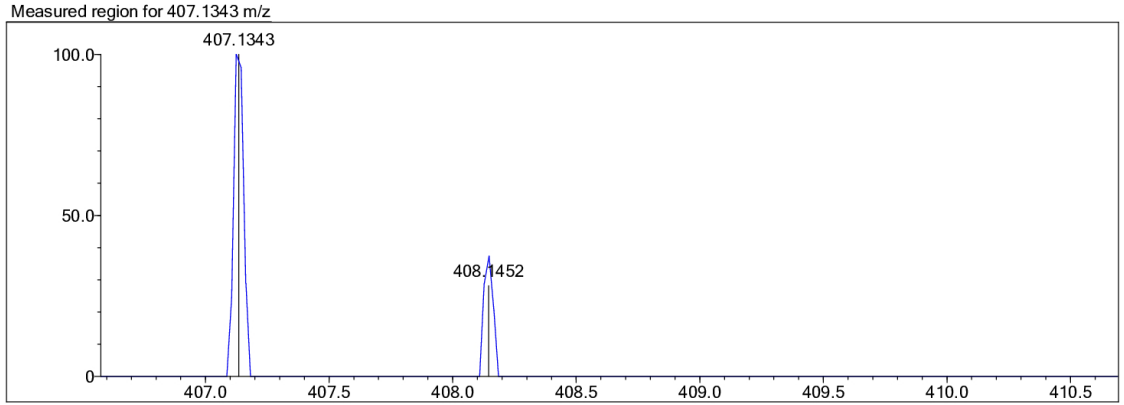
Şekil 4.68. Bileşik 2m'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 104.84 (CH), 122.06 (CH), 126.62 (2CH), 126.95 (2CH), 127.32 (2CH), 127.96 (CH), 128.50 (CH), 129.44 (2CH), 130.29 (C), 130.63 (C), 131.70 (CH), 134.00 (CH), 134.23 (C), 135.03 (C), 136.18 (CH), 139.63 (C), 139.77 (CH), 140.07 (C), 149.02 (C), 150.80 (CH), 168.32 (C) (Şekil 4.69).



Şekil 4.69. Bileşik 2m'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 407.1325, bulunan: 407.1343 (Şekil 4.70).

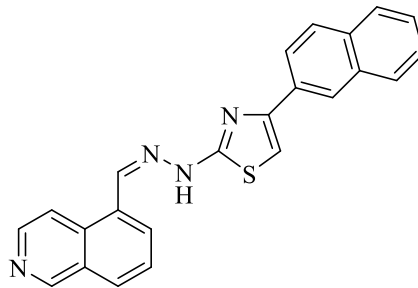


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C25 H18 N4 S	[M+H] ⁺	407.1343	407.1325	1.8	4.42	0.00	19.0

Şekil 4.70. Bileşik 2m'nin HRMS spektrumu

4.1.14. 2-[2-((İzokinolin-5-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-2-il)tiyazol (2n)

İzokinolin-5-karboksaldehyt tiyosemikarbazon (1) (1.5 mmol; 0.3454 g) ve 2-bromo-2'-asetonafton (1.5 mmol; 0.3737 g) kullanılarak Yöntem 2'ye göre sentezlenmiştir (Şekil 4.71).

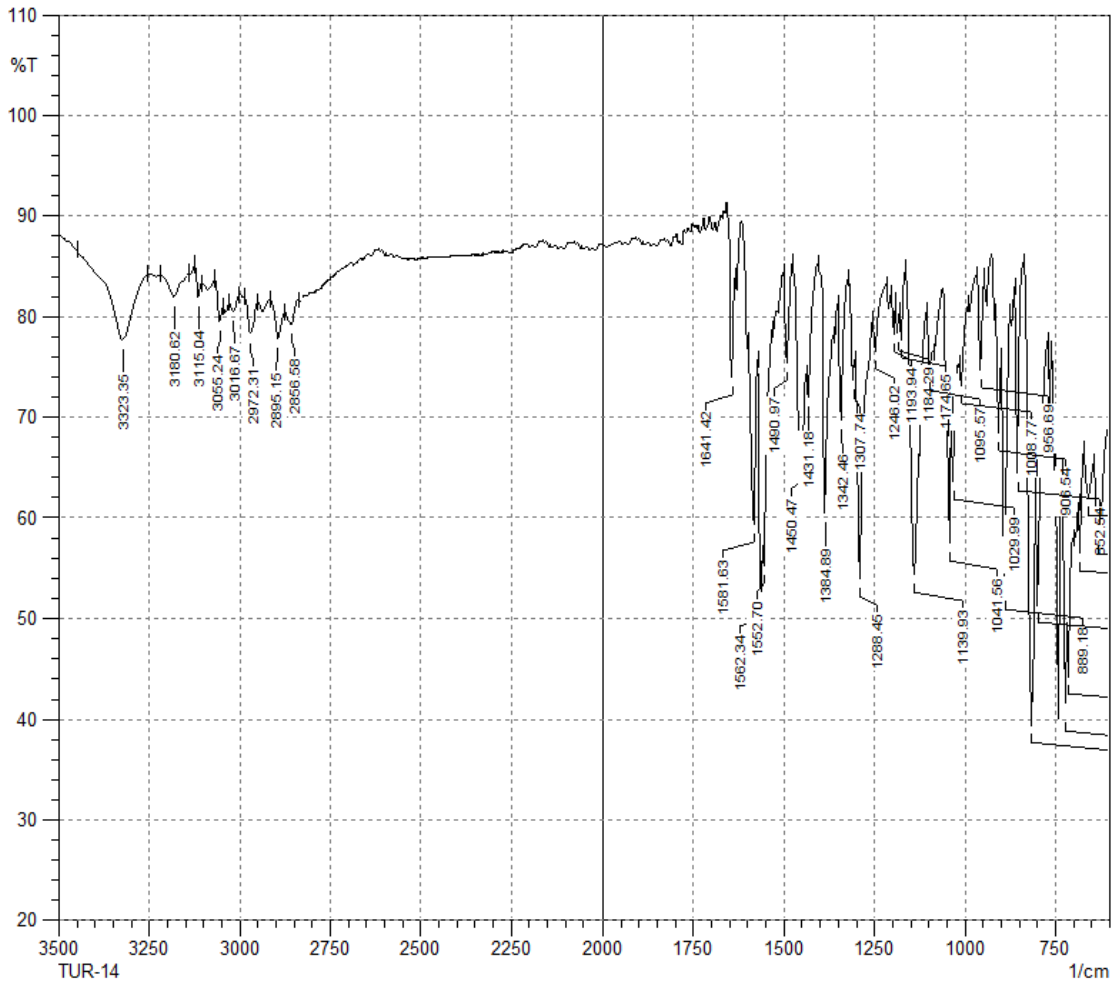


Şekil 4.71. Bileşik 2n

Verim : %85

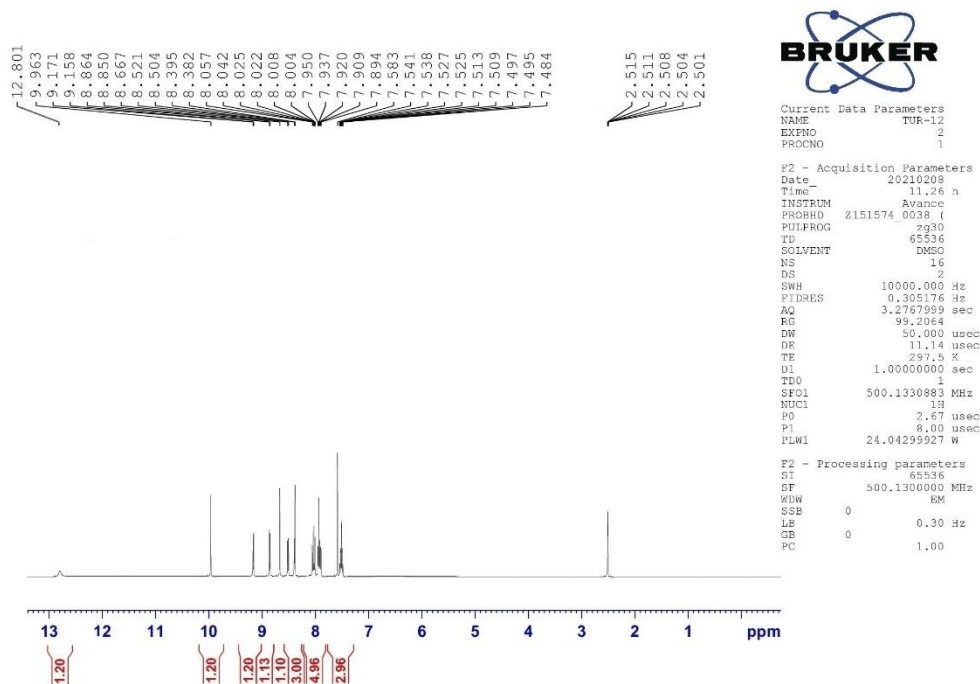
E.N. : 246.5 °C

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3323.35, 3180.62 (N-H gerilim bandları), 3115.04, 3055.24, 3016.67 (Aromatik C-H gerilim bandları), 2972.31, 2937.59, 2895.15, 2856.58 (Alifatik C-H gerilim bandları), 1641.42, 1581.63, 1562.34, 1552.70, 1490.97, 1450.47 (N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları), 1431.18, 1384.89, 1342.46, 1307.74, 1288.45, 1246.02, 1193.94, 1184.29, 1174.65, 1139.93, 1095.57, 1041.56, 1029.99, 1008.77 (C-H eğilme, C-N gerilim ve aromatik C-H düzlem içi eğilme bandları), 956.69, 906.54, 889.18, 852.54, 815.89, 798.53, 742.59, 723.31, 713.66, 680.87, 657.73, 632.65 (Aromatik C-H düzlem dışı eğilme bandları ve C-S gerilim bandı) (Şekil 4.72).



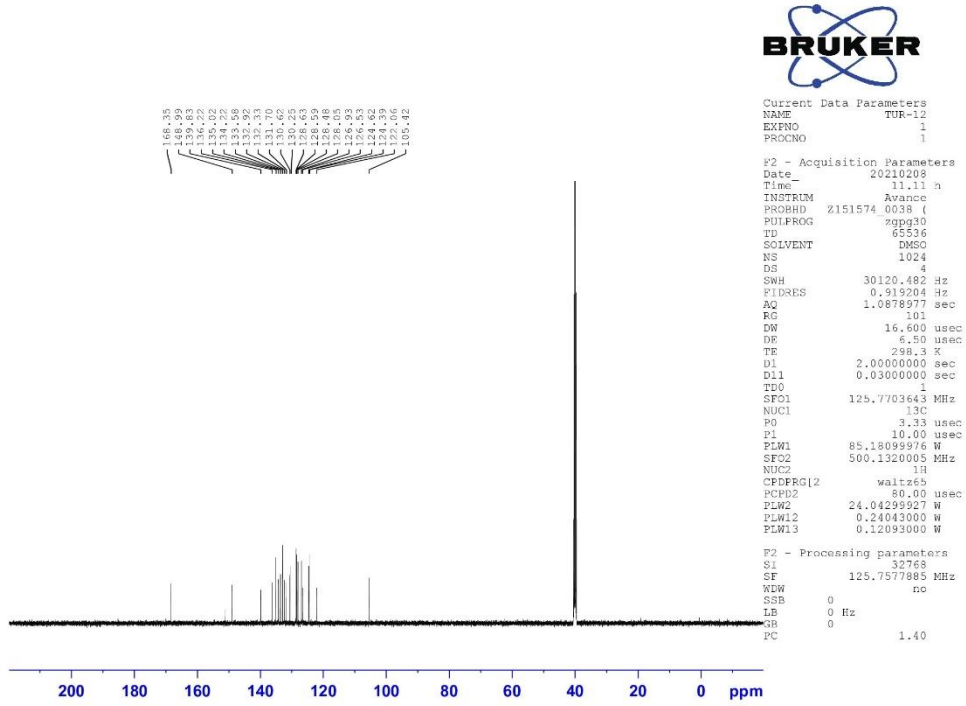
Şekil 4.72. Bileşik 2n'nin IR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.51-7.54 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.89-8.06 (m, 5H), 8.39 (d, J = 6.70 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.25 Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.86 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 6.75 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H) (Şekil 4.73).



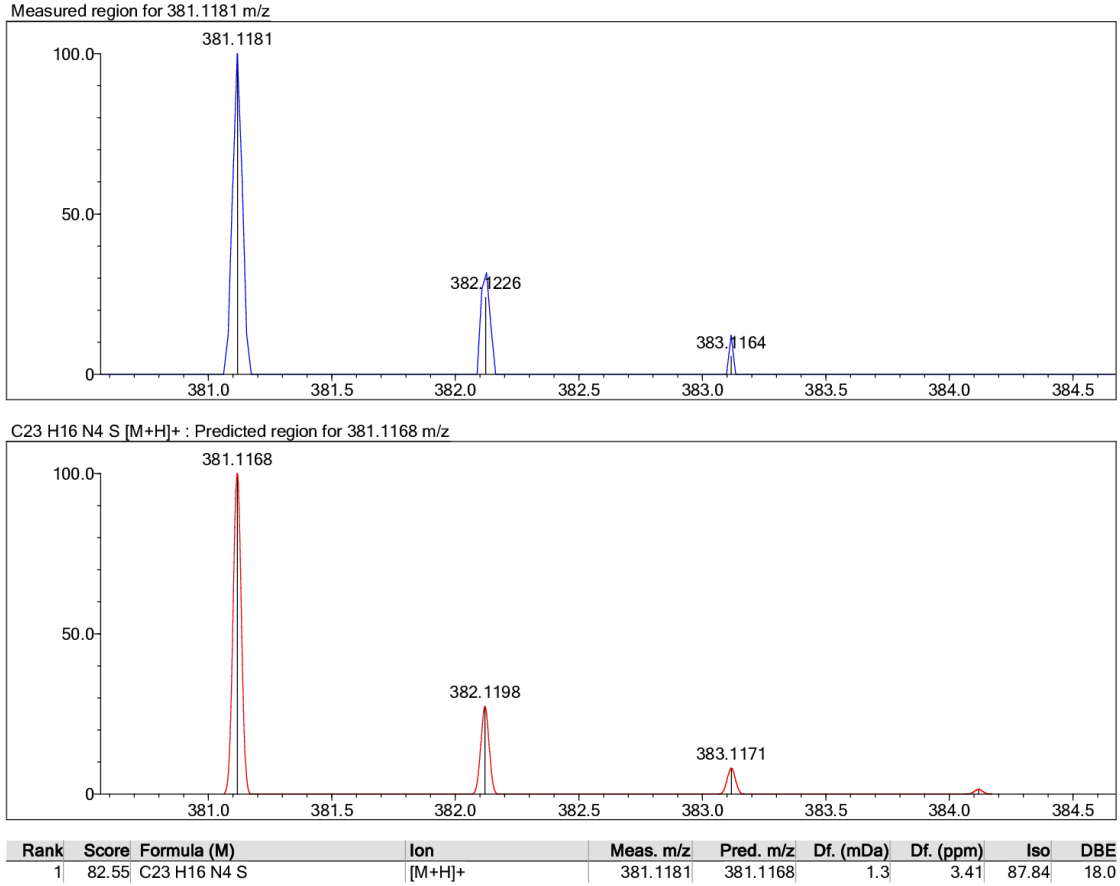
Şekil 4.73. Bileşik 2n'nin ^1H NMR spektrumu

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 105.42 (CH), 122.06 (CH), 124.39 (CH), 124.63 (CH), 126.53 (C), 126.93 (CH), 128.05 (CH), 128.48 (CH), 128.59 (CH), 128.63 (CH), 130.25 (CH), 130.62 (C), 131.70 (C), 132.33 (CH), 132.92 (CH), 133.58 (C), 134.22 (C), 135.02 (C), 136.22 (CH), 139.83 (CH), 148.99 (C), 151.11 (CH), 168.35 (C) (Şekil 4.74).



Şekil 4.74. Bileşik 2n'nin ^{13}C NMR spektrumu

HRMS (ESI) (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ için hesaplanan: 381.1168, bulunan: 381.1181 (Şekil 4.75).

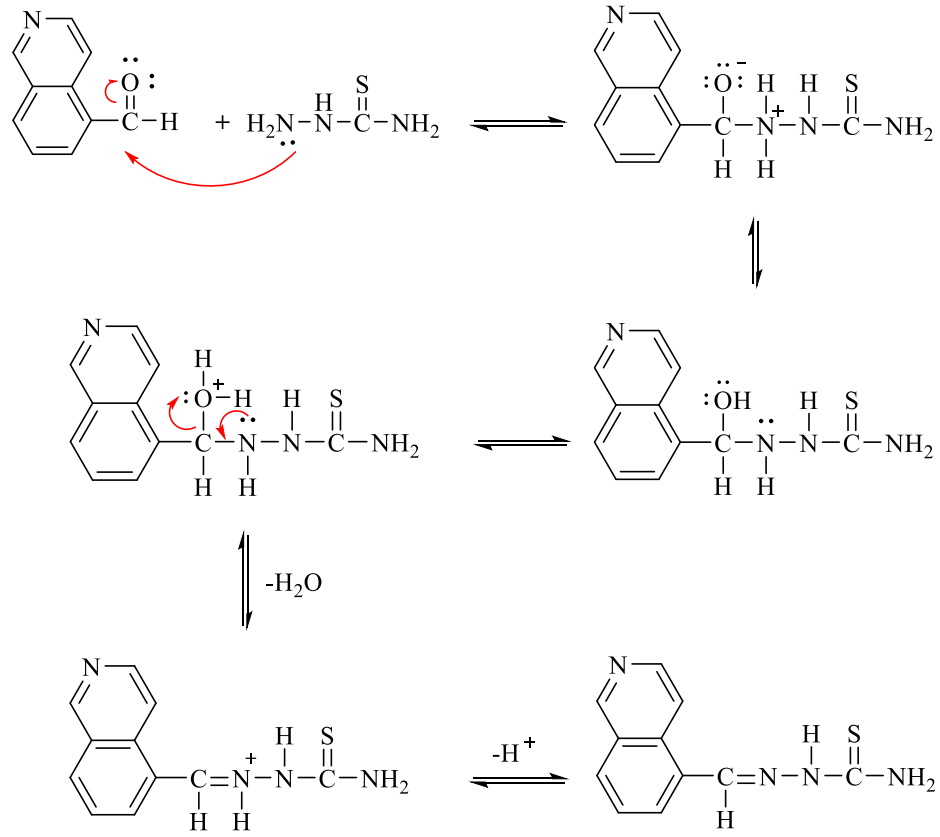


Şekil 4.75. Bileşik 2n'nin HRMS spektrumu

4.2. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. İzokinolin-5-karboksaldehit tiyosemikarbazonun (1) elde edilişi

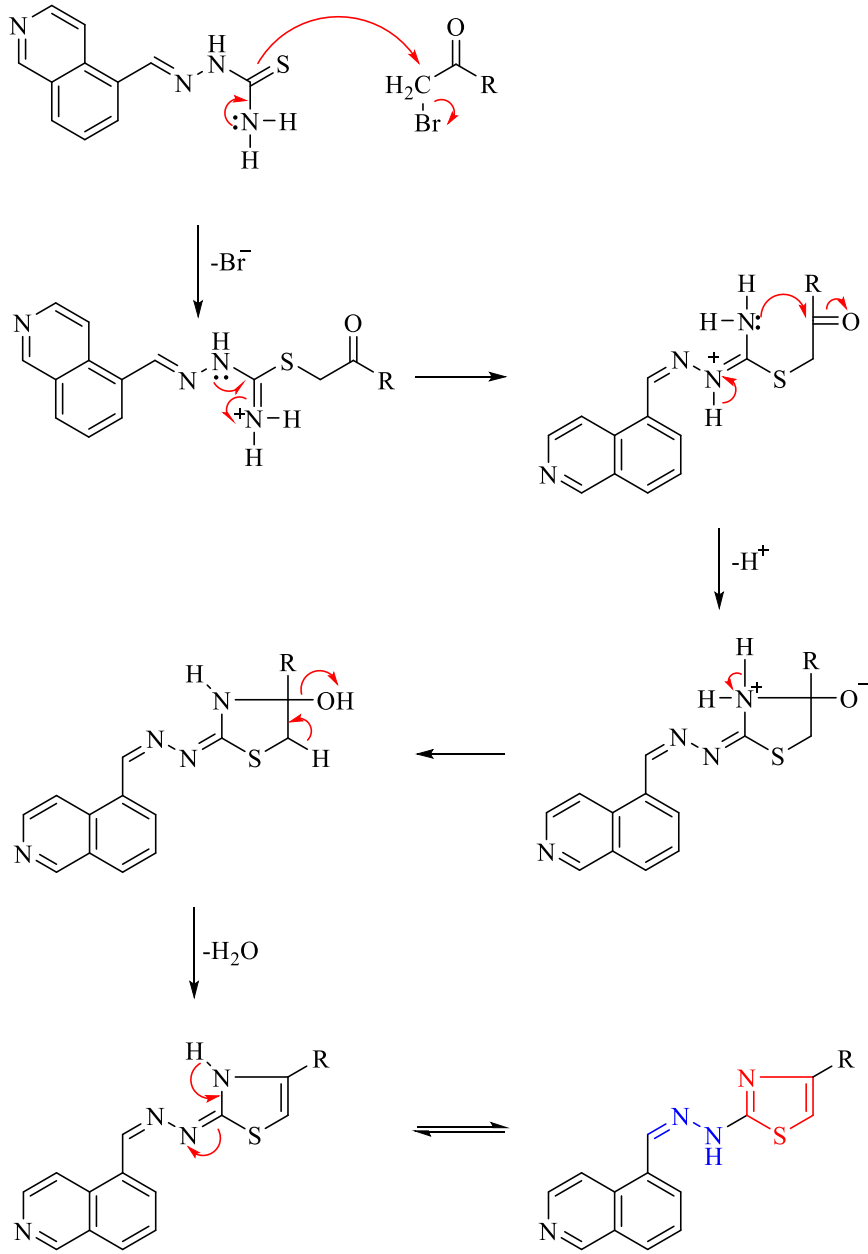
Tiyosemikarbazon (1) oluşumu, iki basamaklı sentez reaksiyonu sonucu gerçekleşir. İlk basamak, tiyosemikarbazitin nükleofilik amin grubunun izokinolin-5-karboksaldehitin kısmi pozitif yüklü C=O karbonuna katılması, ardından azot atomunun bir proton kaybederek oksijen atomuna bir proton bağlanmasıdır. Son basamakta, protonlanmış hidroksil grubu H₂O olarak ayrılır (Şekil 4.76).



Şekil 4.76. Tiyosemikarbazon türevinin (1) sentez mekanizması

4.2.2. Tiyazol türevi sonuç bileşiklerinin (2a-n) elde edilişi

Hantzsch yönteminin tiyosemikarbazonlara uygulandığı (Mustafa vd., 2004) bu reaksiyonda; kükürt atomu, α -haloketonun α -karbonuna katılmakta ve bu durum α -tiyo ketonu vermektedir. Daha sonra proton transferini dehidrasyon takip etmektedir (Şekil 4.77).



Şekil 4.77. Tiyazol türevlerinin (2a-n) sentez mekanizması

4.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi **1** nolu bileşiğin IR spektrumunda, N-H gerilim bandları $3417.86\text{-}3253.91\text{ cm}^{-1}$ aralığında, aromatik C-H gerilim bandı 3091.89 cm^{-1} 'de, alifatik C-H gerilim bandları $2974.23\text{-}2875.86\text{ cm}^{-1}$, N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları $1620.21\text{-}1454.33\text{ cm}^{-1}$ aralığında saptanmıştır.

Tiyazolil hidrazon türevi **2a-n** kodlu sonuç bileşiklerine ait IR spektrumlarında gözlemlenen bazı bandlara ait değerler Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. *Sonuç bileşiklerine ait bazı IR verileri*

IR bandı	Değer aralığı (cm ⁻¹)
N-H gerilim bandları	3375.43-3172.90
Aromatik C-H gerilim bandları	3120.82-3003.17
Alifatik C-H gerilim bandları	2981.95-2841.15
N-H eğilme, C=N ve C=C gerilim bandları	1645.28-1450.47
C≡N gerilim bandı (2c kodlu bileşiğin IR spektrumunda)	2218.14

Tiyosemikarbazon türevi **1** nolu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, CH=N protonu 8.81 ppm'de; tiyosemikarbazon yapısına ait N²-H 11.53 ppm'de; N⁴-H₂ ise 8.07 ve 8.38 ppm'de yayvan singlet pikler olarak gözlemlenmiştir. Aromatik ve heteroaromatik protonlara ait pikler, 7.73-9.37 ppm aralığında kaydedilmiştir. Bu bileşiğin ¹³C NMR spektrumunda, CH=N karbonuna ait pik 144.51 ppm'de, C=S karbonuna ait pik ise 178.51 ppm'de tespit edilmiştir. İzokinolin halkasının karbonlarına ait pikler ise 116.68-153.69 ppm aralığında kaydedilmiştir.

Tiyazolil hidrazon türevi **2a-n** kodlu sonuç bileşiklerine ait ¹H NMR spektrumlarında, CH=N protonuna ait pik 8.63-8.67 ppm aralığında, N-H protonuna ait karakteristik yayvan singlet pik 12.42-12.92 ppm aralığında saptanmıştır. Aromatik ve heteroaromatik protonlara ait pikler 6.94-9.98 ppm arasında gözlemlenmiştir. Ayrıca **2i** kodlu bileşiğin metil protonları 2.32 ppm'de, **2j** kodlu bileşiğin metoksi protonları 3.79 ppm'de, **2k** kodlu bileşiğin metilsülfonil protonları 3.26 ppm'de singlet pik olarak kaydedilmiştir. **2l** kodlu bileşiğin metilendioksi protonlarına ait singlet pik ise 6.06 ppm'de gözlemlenmiştir. **2a-n** kodlu sonuç bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında, CH=N karbonuna ait pik beklendiği gibi (Baytekin vd., 2022) 139.69-140.11 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. Tiyazol halkasının C₂ karbonu 168.04-168.59 ppm, C₄ karbonu 148.85-149.59 ppm, C₅ karbonu 102.43-108.48 ppm bölgesinde soğurma yapmıştır. Diğer aromatik ve heteroaromatik karbonlara ait pikler ise 106.34-163.10 ppm bölgesinde gözlemlenmiştir. **2c** kodlu bileşiğin siyano karbonuna ait pik 119.43 ppm'de, **2g** kodlu bileşiğin triflorometil karbonuna ait pik 122.05 ppm'de, **2h** kodlu bileşiğin triflorometoksi karbonuna ait pik 131.72 ppm'de gözlemlenmiştir. **2i** kodlu bileşiğin metil karbonuna ait pik 21.27 ppm'de, **2j** kodlu bileşiğin metoksi karbonuna ait pik 55.64 ppm'de, **2k** kodlu bileşiğin metilsülfonil karbonuna ait pik 44.11 ppm'de

gözlemlenmiştir. **2l** kodlu bileşiğin metilendioksi karbonuna ait pik 101.58 ppm'de saptanmıştır.

Tüm bileşiklerin ESI tekniği ile alınan HRMS spektrumlarında, $[M+H]^+$ pikleri gözlemlenmiş ve $[M+H]^+$ için hesaplanan ve bulunan değerlerin birbiri ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

4.4. *In Vitro* Çalışma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

4.4.1. MTT verilerinin değerlendirilmesi

Tiyosemikarbazon türevi başlangıç bileşiğinin (**1**) ve tiyazolil hidrazon türevi sonuç bileşiklerinin (**2a-n**) A549 insan akciğer adenokarsinom ve L929 fare embriyonik fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT deneyi ile belirlenmiştir. Ayrıca aktif bileşiklerin selektivite indeks (SI) değerleri de hesaplanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Başlangıç, sonuç bileşiklerine ve cisplatine ait MTT verileri

Bileşik	IC ₅₀ (µM)		SI*
	A549 hücre dizisi	L929 hücre dizisi	
1	16.33±3.21	7.00±1.73	-
2a	>50	8.83±0.29	-
2b	>50	18.00±1.00	-
2c	>50	27.00±2.00	-
2d	>50	8.50±0.50	-
2e	>50	>50	-
2f	>50	>50	-
2g	34.33±2.08	>50	>1.46
2h	17.33±0.58	>50	>2.89
2i	14.67±2.52	>50	>3.41
2j	3.93±0.06	44.00±5.29	11.20
2k	1.43±0.12	29.00±1.00	20.28
2l	1.75±0.07	>50	>28.57
2m	>50	<0.39	-
2n	4.70±0.44	4.67±0.58	-
Cisplatin	3.90±0.10	-	-

* SI= L929 hücreleri için IC₅₀ / A549 hücreleri için IC₅₀.

Tablo 4.2'deki verilere göre, **2k**, **2l**, **2j**, **2i**, **2h** ve **2g** kodlu bileşikler sırasıyla 1.43 ± 0.12 , 1.75 ± 0.07 , 3.93 ± 0.06 , 14.67 ± 2.52 , 17.33 ± 0.58 ve 34.33 ± 2.08 μM IC_{50} değerleri ile A549 hücre dizisi üzerine seçici antikanser aktivite göstermişlerdir. **2k**, **2l**, **2j**, **2i**, **2h** ve **2g** kodlu bileşiklerin SI değerleri sırasıyla 20.28, >28.57, 11.20, >3.41, >2.89 ve >1.46 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, tiyosemikarbazon türevi **1** nolu bileşiğin ve tiyazolil hidrazon türevi **2n** kodlu bileşiğin L929 hücreleri üzerindeki sitotoksiteleri değerlendirildiğinde, A549 hücre dizisi üzerine seçici antikanser aktivite göstermedikleri tespit edilmiştir. **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f** ve **2m** kodlu bileşikler, test edilen konsantrasyonlarda A549 hücrelerine karşı antikanser aktivite göstermemişlerdir.

4-Metilsülfonil sübtitüe bileşik **2k**'nin ($\text{IC}_{50} = 1.43 \pm 0.12$ μM) ve 3,4-metilendioksi grubu taşıyan bileşik **2l**'nin ($\text{IC}_{50} = 1.75 \pm 0.07$ μM) A549 hücrelerine karşı cisplatinden ($\text{IC}_{50} = 3.90 \pm 0.10$ μM) daha etkili oldukları tespit edilmiştir. 4-Metoksi sübtitüe bileşik **2j** ($\text{IC}_{50} = 3.93 \pm 0.06$ μM) ise cisplatine benzer antikanser aktivite göstermiştir. *In vitro* etki testi sonuçlarına göre; özellikle 4-metilsülfonil, 3,4-metilendioksi ve 4-metoksi sübtitüentleri antikanser etkiyi önemli derecede arttırmaktadır.

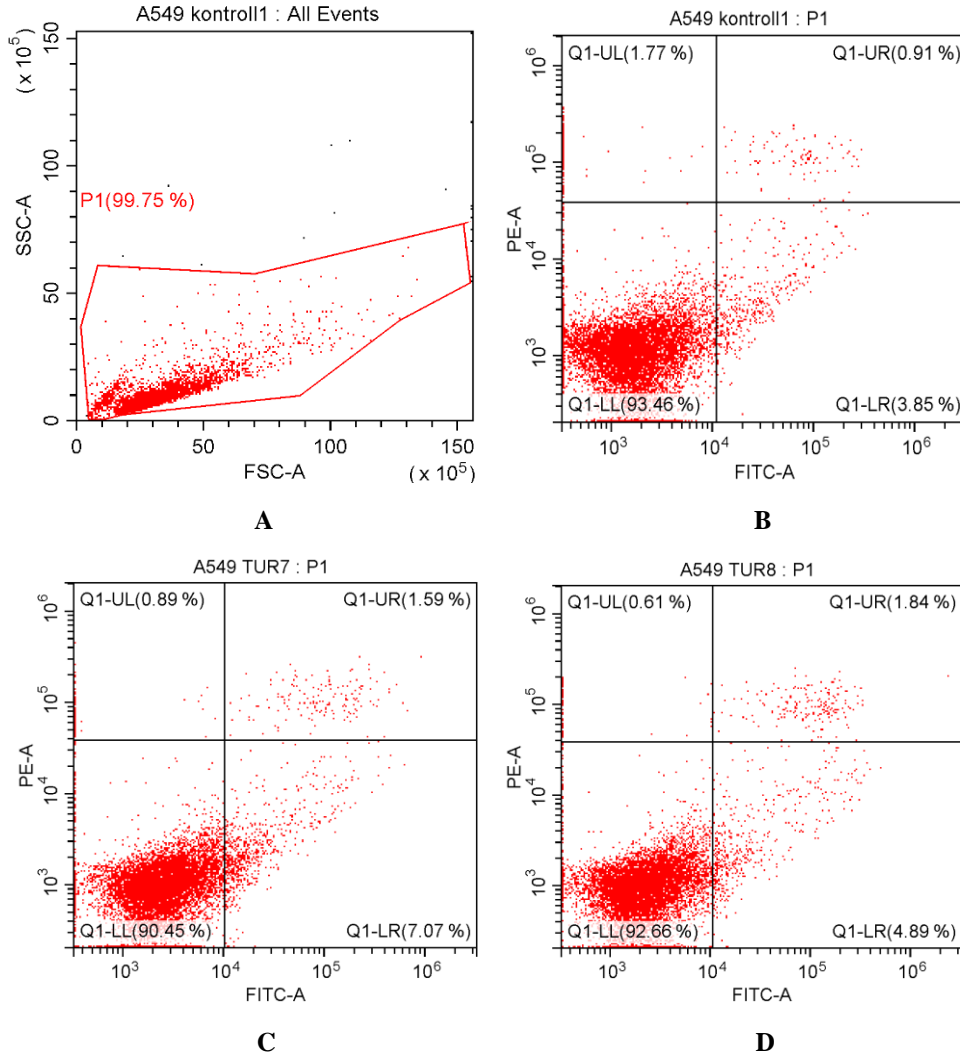
4.4.2. Apoptotik etkilerinin değerlendirilmesi

2g, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**, **2l** kodlu bileşiklerin ve cisplatinin A549 hücrelerinde 24 saat inkübasyonu sonrasında, Anneksin V-propidyum iyodür (PI) bağlanma kapasiteleri akım sitometri ile analiz edilmiştir (Tablo 4.3 ve Şekil 4.78).

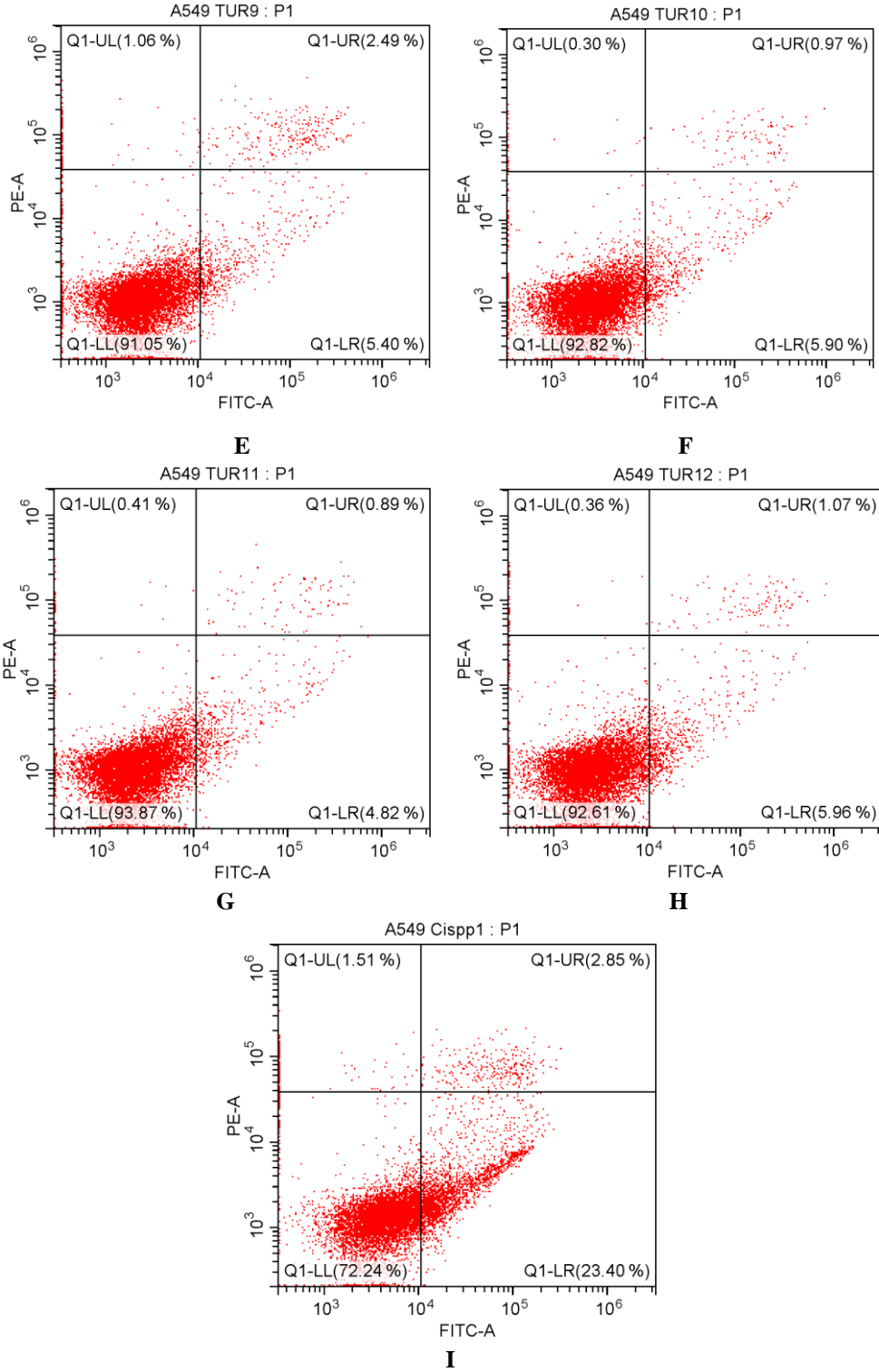
Tablo 4.3. *2g*, *2h*, *2i*, *2j*, *2k*, *2l* kodlu bileşikler ve cisplatin uygulanan A549 hücreleri akım sitometri kuadran analiz yüzdeleri

Gruplar	Erken apoptoz (%)	Geç apoptoz (%)	Canlılık (%)	Nekroz (%)
Kontrol	3.85	0.91	93.46	1.77
Bileşik 2g uygulanan hücreler	7.07	1.59	90.45	0.89
Bileşik 2h uygulanan hücreler	4.89	1.84	92.66	0.61
Bileşik 2i uygulanan hücreler	5.40	2.49	91.05	1.06
Bileşik 2j uygulanan hücreler	5.90	0.97	92.82	0.30
Bileşik 2k uygulanan hücreler	4.82	0.89	93.87	0.41
Bileşik 2l uygulanan hücreler	5.96	1.07	92.61	0.36
Cisplatin uygulanan hücreler	23.40	2.85	72.24	1.51

Akım sitometri analiz sonuçlarına göre, **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**, **2l** kodlu bileşikler ve cisplatin (sırasıyla 34.33 μ M, 17.33 μ M, 14.67 μ M, 3.93 μ M, 1.43 μ M, 1.75 μ M ve 3.90 μ M) uygulanan A549 hücrelerinin erken ve geç apoptoz yüzdeleri sırasıyla %8.66, %6.73, %7.89, %6.87, %5.71, %7.03 ve %26.25'dir (Tablo 4.3). Kontrol hücrelerine (%4.76) kıyasla, bu bileşiklerin A549 hücrelerinde daha fazla apoptotik etkiye neden oldukları belirlenmiştir.



Şekil 4.78. **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**, **2l** kodlu bileşikler ve cisplatin ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri (Q1-LR= Erken apoptoz, Q1-UR= Geç apoptoz, Q1-LL= Canlılık, Q1-UL= Nekroz). Her örnek için en azından 10.000 hücre kuadran analizi uygulanmıştır. (A) Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı, (B) Kontrol, (C) **2g** kodlu bileşik, (D) **2h** kodlu bileşik, (E) **2i** kodlu bileşik, (F) **2j** kodlu bileşik, (G) **2k** kodlu bileşik, (H) **2l** kodlu bileşik ve (I) Cisplatin.



Şekil 4.78. (Devam) **2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l** kodlu bileşikler ve cisplatin ile kültür ortamına bırakılan A549 hücreleri (Q1-LR= Erken apoptoz, Q1-UR= Geç apoptoz, Q1-LL= Canlılık, Q1-UL= Nekroz). Her örnek için en azından 10.000 hücre kuadran analizi uygulanmıştır. (A) Hücre popülasyonu içerisinde seçilen ana kapı, (B) Kontrol, (C) **2g** kodlu bileşik, (D) **2h** kodlu bileşik, (E) **2i** kodlu bileşik, (F) **2j** kodlu bileşik, (G) **2k** kodlu bileşik, (H) **2l** kodlu bileşik ve (I) Cisplatin.

4.4.3. Akt inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi

Test edilen bileşikler (**2g-l**) arasında, *p*-triflorometil sübtitüe bileşik **2g** ($IC_{50}=2.75\pm 1.77 \mu M$) ve *p*-metoksi sübtitüe bileşik **2j** ($IC_{50}=3.55\pm 0.64 \mu M$) Akt inhibitörü GSK690693 bileşiğinden ($IC_{50}=4.93\pm 0.06 \mu M$) Akt üzerine daha güçlü inhibitör etki göstermişlerdir (Tablo 4.4). *p*-Metil sübtitüe bileşik **2i** ise $10.50\pm 1.80 \mu M$ IC_{50} değeriyle Akt üzerine inhibitör etki göstermiştir. Bu verilere göre, **2g**, **2j** ve **2i** kodlu bileşiklerin A549 hücreleri üzerine antikanser aktivitelerini Akt inhibisyonu yoluyla gösterdikleri tespit edilmiştir.

p-Triflorometoksi sübtitüe bileşik **2h**, *p*-metilsülfonil sübtitüe bileşik **2k** ve 3,4-metilendioksi grubu taşıyan bileşik **2l**'nin ise IC_{50} konsantrasyonlarında (sırasıyla 17.33, 1.43 ve $1.75 \mu M$) Akt inhibitör etkiye sahip olmadıkları bulunmuştur. Bu üç türevin A549 hücreleri üzerine antikanser aktivitelerini farklı yollar aracılığıyla gösterdikleri anlaşılmaktadır.

Tablo 4.4'te sunulan sonuçlara göre, tiyazol halkasının dördüncü konumuna bağlı fenil halkasının *para* pozisyonundaki triflorometil ve metoksi gruplarının Akt inhibitör aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir.

Tablo 4.4. *2g-l* kodlu bileşiklerin, GSK690693'ün ve cisplatinin A549 hücrelerinde Akt inhibitör etkileri

Bileşik	IC_{50} (μM)
2g	2.75 ± 1.77
2h	>17.33
2i	10.50 ± 1.80
2j	3.55 ± 0.64
2k	>1.43
2l	>1.75
GSK690693	4.93 ± 0.06
Cisplatin	7.25 ± 0.21

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, tiyazolil hidrazon yapısına sahip on dört adet yeni bileşik (**2a-n**) kolay ve etkin bir sentez yöntemi kullanılarak elde edilmiş ve kimyasal yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS ile teyit edilmiştir. Tüm türevlerin A549 ve L929 hücrelerine karşı sitotoksiteleri tespit edilmiştir. Selektif antitümör aktivite gösteren bileşiklerin (**2g-l**) apoptoz ve Akt üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

In vitro sitotoksite verilerine göre, **2k** (IC₅₀= 1.43±0.12 µM) ve **2l** (IC₅₀= 1.75±0.07 µM) kodlu türevler A549 hücreleri üzerine cisplatinden (IC₅₀= 3.90±0.10 µM) daha güçlü antikanser aktivite gösterirken, **2j** kodlu bileşik (IC₅₀= 3.93±0.06 µM) ise cisplatine yakın antikanser aktivite göstermiştir. **2k**, **2l** ve **2j** kodlu bileşiklerin SI değerleri (sırasıyla 20.28, >28.57 ve 11.20), antikanser aktivitelerinin oldukça seçici olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrole kıyasla, bu bileşiklerin A549 hücrelerinde apoptozu indükledikleri de belirlenmiştir. Bu üç türev arasında, bileşik **2j**'nin 3.55±0.64 µM IC₅₀ değeriyle GSK690693'den (IC₅₀= 4.93±0.06 µM) daha güçlü Akt inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenirken, **2k** ve **2l** kodlu bileşiklerin ise IC₅₀ konsantrasyonlarında (sırasıyla 1.43 ve 1.75 µM) Akt inhibitör etkiye sahip olmadıkları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada **2j** kodlu bileşik A549 hücre dizisi üzerine güçlü Akt inhibisyonu yoluyla cisplatine benzer seçici antikanser aktivite gösteren bir bileşik olarak dikkat çekmektedir. Bununla birlikte **2k** ve **2l** kodlu bileşiklerin ise A549 hücreleri üzerine güçlü antikanser etkilerini farklı yollar üzerinden gösterdikleri anlaşılmaktadır. İleriki çalışmalarda, **2k** ve **2l** kodlu bileşiklerin antikanser etki mekanizmalarının araştırılması ve **2j** kodlu bileşik ile *in vivo* deneylerin yapılması planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Addeo, A. and Friedlaender, A. (2020). Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. *Cancer Treat. Rev.*, 88, 102041.
- Akalın Çiftçi, G., Altıntop, M.D., Temel, H.E., Özdemir, A., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Cytotoxic, apoptotic and DNA synthesis inhibitory effects of some thiazole derivatives. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 554-566.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Iğın, S., Atlı, Ö. (2014a). Synthesis and biological evaluation of new pyrazole-based thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 11, 833-839.
- Altıntop, M.D., Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Iğın, S., Atlı, Ö., Demirci, F., Kaplancıklı, Z.A. (2014b). Synthesis and *in vitro* evaluation of new nitro-substituted thiazolyl hydrazone derivatives as anticandidal and anticancer agents. *Molecules*, 19, 14809-14820.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Akalın Çiftçi, G., Özdemir, A. (2018). Design, synthesis, and evaluation of a new series of thiazole-based anticancer agents as potent Akt inhibitors. *Molecules*, 23 (6), 1318.
- Ayati, A., Emami, S., Asadipour, A., Shafiee, A., Foroumadi, A. (2015). Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 699-718.
- Bagheri, M., Shekarchi, M., Jorjani, M., Ghahremani, M.H., Vosooghi, M., Shafiee, A. (2004). Synthesis and antihypertensive activity of 1-(2-thiazolyl)-3,5-disubstituted-2-pyrazolines. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 337 (1), 25-34.
- Baytekin Yurdaer, G. (2022). *Yeni tiyazol türevlerinin sentezi ve antikanser etki mekanizmalarının araştırılması*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Borcea, A.-M., Ionuț, I., Crișan, O., Oniga, O. (2021). An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules*, 26, 624.
- Chimenti, F., Bizzarri, B., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Fioravanti, R., Granese, A., Carradori, S., Tosi, F., Ballario, P., Vernarecci, S., Filetici, P. (2009). A novel histone acetyltransferase inhibitor modulating Gcn5 network: Cyclopentylidene-[4-(4'-chlorophenyl)thiazol-2-yl]hydrazone. *J. Med. Chem.*, 52, 530-536.

- de Siqueira L.R.P., de Moraes Gomes P.A.T., de Lima Ferreira L.P., de Melo Rêgo M.J.B., Leite A.C.L. (2019). Multi-target compounds acting in cancer progression: Focus on thiosemicarbazone, thiazole and thiazolidinone analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, 170, 237-260.
- Dilruba, S. and Kalayda, G.V. (2016). Platinum-based drugs: Past, present and future. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 77, 1103-1124.
- Easmon, J., Heinisch, G., Hofmann, J., Langer, T., Grunicke, H.H, Fink, J., Pürstinger, G. (1997). Thiazolyl and benzothiazolyl hydrazones derived from α -(*N*)-acetylpyridines and diazines: Synthesis, antiproliferative activity and CoMFA studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 32, 397-408.
- Eicher, T. and Hauptmann, S. (2003). *The chemistry of heterocycles: Structure, reactions, syntheses and applications*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Ergüç, A., Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Sever, B., İşcan, G., Görmüş, G., Özdemir, A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new quinoline-based thiazolyl hydrazone derivatives as potent antifungal and anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15, 193-202.
- Farghaly, T.A., Abbas, E.M.H., Al-Soliemy A.M., Sabour R., Shaaban M.R. (2022). Novel sulfonyl thiazolyl-hydrazone derivatives as EGFR inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.*, 121, 105684.
- Geronikaki, A.A., Pitta, E.P. and Liaras, K.S. (2013). Thiazoles and thiazolidinones as antioxidants. *Curr. Med. Chem.*, 20, 4460-4480.
- Gomha, S.M., Ahmed, S.A. and Abdelhamid, A.O. (2015). Synthesis and cytotoxicity evaluation of some novel thiazoles, thiadiazoles, and pyrido[2,3-*d*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-ones incorporating triazole moiety. *Molecules*, 20, 1357-1376.
- Guo, K., Tang, W., Zhuo, H., Zhao, G. (2019). Recent advance of Akt inhibitors in clinical trials. *ChemistrySelect*, 4, 9040-9044.
- Gupta, R.R., Kumar, M. and Gupta, V. (1999). *Heterocyclic Chemistry II: Five-membered Heterocycles*. Berlin: Springer.
- Güngör, E.M. (2019). *Yeni hidrazon türevlerinin sentezi ve biyolojik etki çalışmaları*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

- Gyoba, J., Shan, S., Roa, W., Bédard, E.L.R. (2016). Diagnosing lung cancers through examination of micro-RNA biomarkers in blood, plasma, serum and sputum: A review and summary of current literature. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 494.
- Hers, I., Vincent, E.E. and Tavaré, J.M. (2011). Akt signalling in health and disease. *Cell. Signal.*, 23, 1515–1527.
- Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran, W.J. Jr, Wu, Y.L., Paz-Ares, L. (2017). Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments. *Lancet*, 389 (10066), 299-311.
- Janku, F., Stewart, D.J. and Kurzrock, R. (2010). Targeted therapy in non-small-cell lung cancer--is it becoming a reality? *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 7 (7), 401-414.
- Johnstone, T.C., Suntharalingam, K. and Lippard, S.J. (2016). The next generation of platinum drugs: Targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. *Chem. Rev.*, 116, 3436–3486.
- Kaplancıklı, Z.A., Sever, B., Altıntop, M.D., Atlı, Ö., Baysal, M., Özdemir, A. (2017). Synthesis and evaluation of new thiazolyl hydrazone derivatives as potential anticancer agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 14, 672-677.
- Khatik, G.L., Datusalia, A.K., Ahsan, W., Kaur, P., Vyas, M., Mittal, A., Nayak, S.K. (2018). A retrospect study on thiazole derivatives as the potential antidiabetic agents in drug discovery and developments. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 15 (3), 163-177.
- Kumar, P. and Narasimhan, B. (2013). Hydrazides/Hydrazones as antimicrobial and anticancer agents in the new millennium. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 13, 971-987.
- Łączkowski, K.Z., Misiura, K., Świtalska, M., Wietrzyk, J., Baranowska-Łączkowska, A., Fernandez, B., Paneth, A., Plech, T. (2014). Synthesis and *in vitro* antiproliferative activity of thiazole-based nitrogen mustards: The hydrogen bonding interaction between model systems and nucleobases. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 14, 1271-1281.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014b). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012. Part 2). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (7), 759-777.
- Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014a). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008–2012; Part 1). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24 (2), 201-216.

- Leroux, A.E., Schulze, J.O. and Biondi, R.M. (2018). AGC kinases, mechanisms of regulation and innovative drug development. *Semin. Cancer Biol.*, 48, 1-17.
- Li, L., Zhu, T., Gao, Y.F., Zheng, W., Wang, C.J., Xiao, L., Huang, M.S., Yin, J.Y., Zhou H.H., Liu, Z.Q. (2016). Targeting DNA damage response in the radio(chemo)therapy of non-small cell lung cancer. *Int. J. Mol. Sci.*, 17, 839.
- Mathew, B., Suresh, J., Ahsan, M.J., Mathew, G.E., Usman, D., Subramanyan, P.N.S., Safna, K.F., Maddela, S. (2015). Hydrazones as a privileged structural linker in antitubercular agents: A Review. *Infect. Disord. Drug Targets*, 15, 76-88.
- Mishra, C.B., Kumari, S., Tiwari, M. (2015). Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 92, 1-34.
- Morigi, R., Locatelli, A., Leoni, A., Rambaldi, M. (2015). Recent patents on thiazole derivatives endowed with antitumor activity. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 10, 280-297.
- Mustafa, S.M., Nair, V.A., Chittoor, J.P., Krishnapillai, S. (2004). Synthesis of 1,2,4-triazoles and thiazoles from thiosemicarbazide and its derivatives. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 1, 375-385.
- Narang, R., Narasimhan, B. and Sharma, S. (2012). A review on biological activities and chemical synthesis of hydrazide derivatives. *Curr. Med. Chem.*, 19, 569-612.
- Narayanan, S., Gupta, P., Nazim, U., Ali, M., Karadkhelkar, N., Ahmad, M., Chen, Z.-S. (2019). Anti-cancer effect of Indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 110, 21-28.
- Nascimento, A.V., Bousbaa, H., Ferreira, D., Sarmiento, B. (2015). Non-small cell lung carcinoma: an overview on targeted therapy. *Curr. Drug Targets*, 16 (13), 1448-1463.
- Nitulescu, G.M., Margina, D., Juzenas, P., Peng, Q., Olaru, O.T., Saloustros, E., Fenga, C., Spandidos, D.A., Libra, M., Tsatsakis, A.M. (2016). Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use. *Int. J. Oncol.*, 48, 869-885.
- Oun, R., Moussa, Y.E. and Wheate, N.J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Trans.*, 47, 6645–6653.
- Petrou, A., Fesatidou, M. and Geronikaki, A. (2021). Thiazole ring-A biologically active scaffold. *Molecules*, 26 (11), 3166.

- Rottenberg, S., Disler, C. and Perego, P. (2021). The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 21, 37–50.
- Rouf, A. and Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 911-927.
- Roy, N.K., Bordoloi, D., Monisha, J., Padmavathi, G., Kotoky, J., Golla, R., Kunnumakkara, A.B. (2017). Specific targeting of Akt kinase isoforms: Taking the precise path for prevention and treatment of cancer. *Curr. Drug Targets*, 18 (4), 421-435.
- Ruiz-Ceja, K.A. and Chirino, Y.I. (2017). Current FDA-approved treatments for non-small cell lung cancer and potential biomarkers for its detection. *Biomed. Pharmacother.*, 90, 24-37.
- Secci, D., Carradori, S., Bizzarri, B., Bolasco, A., Ballario, P., Patramani, Z., Fragapane, P., Vernarecci, S., Canzonetta, C., Filetici, P. (2014). Synthesis of a novel series of thiazole-based histone acetyltransferase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1680-1689.
- Sharma, P.C., Bansal, K.K., Sharma, A., Sharma, D., Deep, A. (2020). Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.*, 188, 112016.
- Song, M., Bode, A.M., Dong, Z., Lee, M.H. (2019). AKT as a therapeutic target for cancer. *Cancer Res.*, 79, 1019-1031.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 71 (3), 209-249.
- Tran Nguyen, M.A., Mungara, A.K., Kim, J.-A., Lee, K.D., Park, S. (2015). Synthesis, anticancer and antioxidant activity of novel carbazole-based thiazole derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 190, 191-199.
- Turan-Zitouni, G., Chevallet, P., Kılıç, F.S., Erol, K. (2000). Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 635-641.

- Wang, L., Guo, C., Li, X., Yu, X., Li, X., Xu, K., Jiang, B., Jia, X., Li, C., Shi, D. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of bromophenol-thiazolyhydrazone hybrids inhibiting the interaction of translation initiation factors eIF4E/eIF4G as multifunctional agents for cancer treatment. *Eur. J. Med. Chem.*, 177, 153-170.
- Xu, Z., Ba, M., Zhou, H., Cao, Y., Tang, C., Yang, Y., He, R., Liang, Y., Zhang, X., Li, Z., Zhu, L., Guo, Y., Guo, C. (2014). 2,4,5-Trisubstituted thiazole derivatives: a novel and potent class of non-nucleoside inhibitors of wild type and mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 27-42.
- Yalçın Balçık, P.Y. ve Şahin, B. (2015). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavi maliyetleri. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 18 (1), 11-33.
- Yılmaz, N. (2020). *Yeni triazol ve triazolotiyadiazin türevlerinin sentezi ve biyolojik etki çalışmaları*. Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Zeytün, E., Altıntop, M.D., Sever, B., Özdemir, A., Ellakwa, D.E., Ocak, Z., Ciftci, H.I., Otsuka, M., Fujita, M., Radwan, M.O. (2021). A new series of antileukemic agents: Design, synthesis, *in vitro* and *in silico* evaluation of thiazole-based ABL1 kinase inhibitors. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 21 (9), 1099-1109.

http-1: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/akciger-kanseri-farkindalik-ayi-2.html>
(Erişim tarihi: 14.05.2022)

http-2: <http://takd.org.tr/AkcigerYolHaritasiTRbasimVERSIYONU.pdf>
(Erişim tarihi: 14.05.2022)