

**ANTİKANSER ETKİLİ YENİ TİYADIAZOL TÜREVLERİNİN
TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Enes BAL

Eskişehir 2025

**ANTİKANSER ETKİLİ YENİ TİYADIAZOL TÜREVLERİNİN
TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Enes BAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ocak 2025

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Enes BAL'ın "ANTİKANSER ETKİLİ YENİ TIYADİAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tezi 21/1/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY
Üye	: Doç. Dr. Derya OSMANİYE
Üye	: Dr. Öğr. Üy. Betül KAYA

Prof. Dr. Saime ÖNCE

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

ANTİKANSER ETKİLİ YENİ TİYADİAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Enes BAL

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak 2025

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Kanser, oldukça yaygın ve mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir. Antitümör etkili bileşiklerde daha az toksisite ve daha yüksek terapötik etkili bileşiklerin geliştirilmesi oldukça önem taşımaktadır.

Bu yüksek lisans tezi kapsamında 3,4-dimetoksifenilizotiyosiyanat bileşiğinden hareketle tasarlanmış, 1,3,4-tiyadiazol yapısını içeren yeni bileşikler sentezlenmiştir. Bu bileşik yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin aromataz enzimi üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite testleri sonucunda bileşik **3c**'nin aromataz enzimiyle etkileşimi moleküler docking yöntemi kullanılarak biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antikanser, Tiyadiazol, Aromataz, Meme Kanseri, Moleküler Docking

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS OF NEW THIADIAZOLE DERIVATIVES WITH ANTICANCER EFFECT AND RESEARCH OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Enes BAL

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Institute of Graduate Education, January 2025

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Cancer continues to be a highly prevalent and high mortality disease. It is very important to develop compounds with less toxicity and higher therapeutic efficacy for antitumour compounds.

In this master thesis, new compounds containing 1,3,4-thiadiazole structure were synthesized based on 3,4-dimethoxyphenylisothiocyanate compound. These compound structures were elucidated by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ and HRMS spectroscopic methods.

The activities of obtained compounds on the aromatase enzyme have been studied. As a result of biological activity tests, the interaction of compound **3c** with the aromatase enzyme and its biological activities were investigated using molecular docking methods.

Keywords: Anticancer, Thiadiazole, Aromatase, Breast Cancer, Molecular Docking

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 İntihal 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.

Enes BAL

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı hazırlarken, maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan, bana ilham kaynağı olup hayatıma anlam katan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle, kendilerini rahmet, minnet ve özlemlerle andığım; sevgili nenem Gülşan BAL, dayım Mehmet DÖNDÜ, teyzem Saima İZCİ, Dr. Refaat al-Areer ve kıymetli hocam Prof. Dr. Ümit UÇUCU,

Farmasötik Kimya'ya olan ilgimde büyük payı olan değerli hocam Prof. Dr. Kadriye BENKLİ,

Tebessümü ve nezaketiyle her zaman örnek aldığım kıymetli hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY,

Yüksek lisans sürecimde bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, desteğini ve fedakârlığını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Doç. Dr. Derya OSMANİYE, Araş. Gör. Berkant KURBAN, Araş. Gör. Arzu HIDIR ve Sazan Jameel Haji Ali,

Eğitim hayatım boyunca bana her zaman yol gösteren, sevgileri ve destekleriyle yanımda olan fedakâr aileme; sevgili annem Şadiye, babam Abdurrahim, abim Abdullah, ablam Sümeyye, kardeşlerim Muhammed ve Ali,

Yüksek lisans süresince sabrı, sevgisi ve anlayışıyla bana her daim destek olan değerli eşim Emine ve yaşamımın neşe vesilesi, sevgili oğlum Ebubekir,

Eğitimime büyük katkılarda bulunan; değerli büyüğüm Ecz. Murat FONT, arkadaşım ve baş eczacım Ecz. Mustafa KÜLCÜ, dostum Ecz. Mustafa KONCAGÜL ve tüm Süreyyapaşa Eczanesi ailesi,

Her birinize sonsuz teşekkür eder, bu süreçte gösterdiğiniz destek ve fedakârlıklar için gönülden minnettar olduğumu ifade etmek isterim.

21/1/2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde verilerin analizinde Etik Kurul İzni'ne gerek yoktur.

Enes BAL



21/01/2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı 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



Enes BAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLANGIÇ SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLOLAR DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
GÖRSELLER DİZİNİ	xxi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxii
1 GİRİŞ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar	7
2.1.1 Antineoplastik ajanlar	7
2.1.1.1 Alkilleyici ajanlar	7
2.1.1.2 Antimetabolitler.....	8
2.1.1.3 Bitkisel alkaloidler ve diğer doğal ürünler.....	11
2.1.1.4 Sitotoksik antibiyotikler ve benzerleri.....	13
2.1.1.5. Diğer antineoplastik ilaçlar	14
2.1.1.6 Protein kinaz inhibitörleri	16

2.1.1.7 Monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları	17
2.2 İmmüno­stimülanlar	18
2.2.1 Filgrastim	18
2.3 İmmüno­­süpresantlar.....	18
2.3.1 Talidomid	18
2.3.2 Pirfenidon	19
2.4 Hormonal Tedavi	19
2.4.1 Hormonlar ve benzerleri.....	19
2.4.1.1 Etilin estradiol.....	19
2.4.1.2 Megestrol	19
2.4.1.3 Triptorelin	20
2.4.2 Hormon antagonistleri ve benzerleri	21
2.4.2.1 Anti-estrogenler	21
2.4.2.2 Anti-androjenler	22
2.4.2.3 Diğer hormon antagonistleri ve benzerleri	23
2.4.2.4 Aromataz inhibitörleri	24
2.5 TİYADİAZOLLER.....	25
2.5.1 Yapısında tiyadiazol içeren bileşiklerin aktivite çalışmaları.....	26
3 GEREÇLER.....	33
3.1 Kullanılan Maddeler	33
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	34
4 YÖNTEMLER	35
4.1 Sentez Çalışmaları.....	35
4.1.1 N-(3,4-Dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) (Yöntem A)	35
4.1.2 5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2) (Yöntem B)	35

4.1.3 Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3j) (Yöntem C).....	35
4.2 İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	36
4.3 Erime Noktalarının Tespiti	36
4.3 Kütle Spektrumlarının Alınması	37
4.5 ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması	37
4.6 ¹³ C-NMR Spektrumlarının Eldesi	37
4.7 Antikanser aktivite Çalışmaları.....	37
4.7.1 MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi	37
4.7.1.1 Hücrelerin çoğaltılması	37
4.7.1.2 Hücrelerin plakalara ekilmesi	38
4.7.1.3 MTT (sitotoksosite) testinin uygulanması	38
4.7.2 Anneksin V/Eİ yöntemiyle bileşiklerin apoptotik etkilerinin belirlenmesi	38
4.7.2.1 Hücrelerin plakalara ekilmesi	38
4.7.2.2 Anneksin V/Eİ yönteminin uygulanması.....	39
4.7.3 Aromataz inhibisyon çalışmaları	39
4.8 Moleküler Docking.....	40
5 BULGULAR VE YORUM.....	41
5.1 Sentez Çalışmaları.....	41
5.1.1 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletan-1-on (3a).....	41
5.1.2 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(<i>p</i> -tolil)etan-1-on (3b)	44
5.1.3 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c).....	47

5.1.4 4-(2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (3d)	50
5.1.5 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (3e)	53
5.1.6 1-(4-Klorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3f)	56
5.1.7 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florofenil)etan-1-on (3g).....	59
5.1.8 1-(4-Bromofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3h)	62
5.1.9 1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3i)	65
5.1.10 1-(3,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3j)	67
5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	70
5.3 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	70
5.4 NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	70
5.4.1 ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	70
5.4.2 ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	72
5.4.3 Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	72
5.5 Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	73
5.5.1 MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etki sonuçları.....	73
5.5.2 Anneksin V/Eİ yöntemiyle bileşiklerin apoptotik etki sonuçları	74
5.5.3 Aromataz inhibisyon çalışmalarının etki sonuçları.....	75
5.6 Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	76
6 SONUÇ ve ÖNERİLER	79
KAYNAKÇA.....	81

ÖZGEÇMİŞ



TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 3.1 Tez Çalışmasında Kullanılan Maddeler.....	33
Tablo 3.2. Tez Çalışmasında Kullanılan Cihazlar	34
Tablo 5.1. Bileşiklerin A-549, MCF-7 ve NIH-3T3 Hücre Dizilerine Ait IC ₅₀ Değerleri (µM).....	74
Tablo 5.2. Bileşik 3c'ye Ait MCF-7 Hücre Dizisi Apoptoz Yüzdeleri	75
Tablo 5.3. Seçilen Bileşiklerin Aromataz Enzimine Karşı IC ₅₀ Değerleri (µM).....	76

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Siklofosfamid'in Molekül Şekli	7
Şekil 2.2 Folik asit'in Molekül Şekli.....	8
Şekil 2.3 Metotreksat'in Molekül Şekli.....	9
Şekil 2.4 Pemetrekset'in Molekül Şekli	9
Şekil 2.5 5-Florourasil'in Molekül Şekli.....	10
Şekil 2.6 Gemsitabin'in Molekül Şekli	10
Şekil 2.7 Sitarabin'in Molekül Şekli	11
Şekil 2.8 Etoposid'in Molekül Şekli.....	12
Şekil 2.9 Topotekan'in Molekül Şekli.....	13
Şekil 2.10 İrinotekan'in Molekül Şekli	13
Şekil 2.11 Doksorubisin'in Molekül Şekli	14
Şekil 2.12 Bleomisin'in Molekül Şekli	14
Şekil 2.13 Sisplatin'in Molekül Şekli.....	15
Şekil 2.14 Karboplatin'in Molekül Şekli.....	15
Şekil 2.15 Okzaliplatin'in Molekül Şekli	16
Şekil 2.16 Palbosiklib'in Molekül Şekli.....	16
Şekil 2.17 Ribosiklib'in Molekül Şekli	17

Şekil 2.18 Abemasiklib'in Molekül Şekli	17
Şekil 2.19 Talidomid'in Molekül Şekli	18
Şekil 2.20 Pirfenidon'un Molekül Şekli	19
Şekil 2.21 Etinil estradiol'un Molekül Şekli	19
Şekil 2.22 Megestrol'un Molekül Şekli.....	20
Şekil 2.23 Triptorelin'in Molekül Şekli	20
Şekil 2.24 Tamoksifen'in Molekül Şekli.....	21
Şekil 2.25 Toremifen'in Molekül Şekli.....	21
Şekil 2.26 Fulvestrant'in Molekül Şekli.....	22
Şekil 2.27 Flutamid'in Molekül Şekli	22
Şekil 2.28 Darolutamid'in Molekül Şekli.....	23
Şekil 2.29 Bicalutamid'in Molekül Şekli	23
Şekil 2.30 Abirateron Asetat'ın Molekül Şekli	24
Şekil 2.31 Anastrozol'un Molekül Şekli	24
Şekil 2.32 Eksemestan'ın Molekül Şekli.....	25
Şekil 2.33 Letrozol'un Molekül Şekli	25
Şekil 2.34 Tiyadiazol İzomerleri	26
Şekil 2.35 5-(6-Kloropridin-3-il)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin	27
Şekil 2.36 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-tiyadiazol	27
Şekil 2.37 1-(5-(((1-(1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazono)-4-(<i>p</i> -tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etan-1-on	27

Şekil 2.38 2-((5-(((5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)- N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit	28
Şekil 2.39 N-(5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-((5-(<i>p</i> -tolilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2- il)tiyo)asetamit	28
Şekil 2.40 N-(4-((<i>E</i>)-1-(((<i>Z</i>)-5-asetil-3-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol- 2(3 <i>H</i>)iliden)hidrazono)etil)fenil)-4-klorobenzamit	29
Şekil 2.41 1-(5-Bromo-1 <i>H</i> -indol-1-il)-2-((5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2- il)amino)etanon	29
Şekil 2.42 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-8-(5-((2,3-Diklorofenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-metil-2-okza-8- azaspiro[4.5]dekan-4-amin	29
Şekil 2.43 2-(2-(4,6-Dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)tiyazol-4-il)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)- 1,3,4-tiyadiazol	30
Şekil 2.44 N-(4-(6,7-Dimetoksi-2-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-tiyadiazol-5-il)kinazolin-4- il)fenil)-3,4,5-trimetoksibenzamit.....	30
Şekil 2.45 N-(4-((<i>E</i>)-1-(((<i>Z</i>)-5-asetil-3-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol- 2(3 <i>H</i>)iliden)hidraziniliden)etil)fenil)asetamit.....	31
Şekil 2.46 5-((5-(4-Klorobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)-2-fenil-N-(5- fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-karboksamit	31
Şekil 2.47 4-(5-(9 <i>H</i> -florein-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)morfolin	32
Şekil 2.48 (<i>E</i>)-4-(5-(1-hidrazinilidenetil)-2-imino-1,3,4-tiyadiazol-3(2 <i>H</i>)- il)bensensülfonamit	32
Şekil 2.49 <i>N'</i> ~1, <i>N'</i> ~4-bis(1-(5-((1-(furan-2-il)etiliden)hidrazono)-4-fenil-4,5-dihidro- 1,3,4-tiyadiazol-2-il)etiliden)tereftalohidrazit	32
Şekil 4.1 N-(3,4-Dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) (A) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi.....	35

Şekil 4.2 5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2) (B) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi.....	35
Şekil 4.3 Hedef sonuç bileşiklerin (3a-3j) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi.....	36
Şekil 5.1 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletan-1-on (3a) Molekülünün Kimyasal Yapısı	41
Şekil 5.2 ¹ H-NMR Spektrumu (3a)	42
Şekil 5.3 ¹³ C-NMR Spektrumu (3a).....	42
Şekil 5.4 HRMS Spektrumu (3a)	43
Şekil 5.5 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(<i>p</i> -tolil)etan-1-on (3b) Molekülünün Kimyasal Yapısı	44
Şekil 5.6 ¹ H-NMR Spektrumu (3b).....	45
Şekil 5.7 ¹³ C-NMR Spektrumu (3b).....	45
Şekil 5.8 HRMS Spektrumu (3b)	46
Şekil 5.9 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c) Molekülünün Kimyasal Yapısı	47
Şekil 5.10 ¹ H-NMR Spektrumu (3c)	48
Şekil 5.11 ¹³ C-NMR Spektrumu (3c)	48
Şekil 5.12 HRMS Spektrumu (3c).....	49
Şekil 5.13 4-(2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (3d) Molekülünün Kimyasal Yapısı	50
Şekil 5.14 ¹ H-NMR Spektrumu (3d).....	51
Şekil 5.15 ¹³ C-NMR Spektrumu (3d).....	51
Şekil 5.16 HRMS Spektrumu (3d)	52

Şekil 5.17 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (3e) Molekülünün Kimyasal Yapısı	53
Şekil 5.18 ¹ H-NMR Spektrumu (3e)	54
Şekil 5.19 ¹³ C-NMR Spektrumu (3e)	54
Şekil 5.20 HRMS Spektrumu (3e).....	55
Şekil 5.21 1-(4-Klorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3f) Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	56
Şekil 5.22 ¹ H-NMR Spektrumu (3f).....	57
Şekil 5.23 ¹³ C-NMR Spektrumu (3f).....	57
Şekil 5.24 HRMS Spektrumu (3f)	58
Şekil 5.25 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florofenil)etan-1-on (3g) Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	59
Şekil 5.26 ¹ H-NMR Spektrumu (3g)	60
Şekil 5.27 ¹³ C-NMR Spektrumu (3g).....	60
Şekil 5.28 HRMS Spektrumu (3g)	61
Şekil 5.29 1-(4-Bromofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3h) Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	62
Şekil 5.30 ¹ H-NMR Spektrumu (3h).....	63
Şekil 5.31 ¹³ C-NMR Spektrumu (3h).....	63
Şekil 5.32 HRMS Spektrumu (3h)	64
Şekil 5.33 1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-etan-1-on (3i) Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	65
Şekil 5.34 ¹ H-NMR Spektrumu (3i).....	66

Şekil 5.35 ^{13}C -NMR Spektrumu (3i).....	66
Şekil 5.36 1-(3,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3j) Molekülünün Kimyasal Yapısı.....	67
Şekil 5.37 ^1H -NMR Spektrumu (3j).....	68
Şekil 5.38 ^{13}C -NMR Spektrumu (3j).....	68
Şekil 5.39 HRMS Spektrumu (3j)	69



GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 5.1 MCF-7 Hücre Dizisinde Bileşik 3c (EB3-1) İçin Akış Sitometrik Analiz Diyagramı.....	75
Görsel 5.2 Bileşik 3c ile Aromataz Enzim Etkileşiminin İki Boyutlu Görseli (PDB ID:3EQM).....	78
Görsel 5.3 Bileşik 3c ile Aromataz Enzim Etkileşiminin Üç Boyutlu Görseli (PDB ID:3EQM).....	78



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A-549	: İnsan akciğer karsinoma hücresi
AR	: Androjen reseptörü
Aİ	: Aromataz inhibitörü
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
CDK	: Cyclin-dependent kinases (Siklin bağımlı kinazlar)
CPR	: Cytochrome P450 reductase (Sitokrom P450 redüktaz)
DHFR	: Dihydrofolat redüktaz
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döteryum-dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ER+	: Östrojen reseptör bağımlı
E. N.	: Erime noktası
ESİ	: Elektron sprey iyonlaştırma
ET	: Endokrin tedavisi
FA	: Folik asit
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
FR α	: Folik asit reseptörü α
FR	: Folik asit reseptörleri
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone (Gonadotropin salgılatıcı)

	hormon)
HRMS	:High resolution mass spectrometry (Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi)
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
KBAK	: Kanser bağımlı anoreksi-kaşeksi
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
LH	: Luteinleştirici hormon
LC	: Liquid chromatography (Sıvı kromatografisi)
LC-MS	: Liquid chromatography (Sıvı kromatografisi)-Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
MAb	: Monoklonal antikor
MK	: Meme kanseri
MS	: Mass spectrometry (Kütle spektrometrisi)
MTT	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)
MCF-7	: İnsan meme adenokarsinoma hücresi
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz
NIH-3T3	: Fare embriyonik fibroblast hücresi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
YFB	: Yumurtalık fonksiyon baskılama
PDB	: Protein Data Bank (Protein Veri Bankası)
ppm	: Parts per million (Milyonda parça)

SÖRM	: Seçici östrojen reseptör modölatörleri
SÖRP	: Seçici östrojen reseptör parçalayıcıları
TMS	: Tetrametilsilan
HCl	: Hidroklorik asit
HR	: Hormon reseptörü
HR+	: Hormon reseptör bağımlı
IC ₅₀	: %50 İnhibisyon konsantrasyonu
IgG	: Immunglobulin G
İTK	:İnce tabaka kromatografisi

1 GİRİŞ

Meme kanseri (MK), dünya genelinde kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türü olup, kanser kaynaklı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. MK, dünya çapında büyük bir sağlık sorunu olup, dünya genelindeki topluluklar üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Kadınlar arasında, MK en yaygın şekilde teşhis edilen kanser türü haline gelmiş olup, akciğer kanserini geride bırakmıştır (2.3 milyon vaka, %11.7). Dünya genelinde kanserle ilişkili ölümler arasında beşinci sırada yer almakta olup, 2020 yılında 685.000 can almıştır. Son yıllarda, yüksek gelirli ülkelerde MK insidansında yavaşlama ya da durağanlaşma gözlemlenmiştir. Östrojen reseptör alfa, MK'nin yaklaşık %80'ini oluşturan östrojen bağımlı tümörde anahtar rol oynar. Östrojen reseptör bağımlı (ER +) hastalar genelde östrojen reseptörü (ER) antagonize eden endrokrin tedavisi (ET) ile ya da östrojen üretimini inhibe eden aromataz inhibitörü (Aİ) gibi ajanlarla tedavi edilir. Güncel antitümör ajanlar incelendiğinde daha az toksik etkili daha yüksek terapötik etkili moleküllerin araştırılması oldukça önem taşımaktadır. ER+ tümör hastalarının tedavisinde Aİ kullanılarak östrojen azaltılır, böylece tümör progresyonu azaltılmış olur (Lainé vd., 2024; Lin vd., 2024).

Östrojen reseptör α (ER α) üreten hastaların %70 gibi büyük bir çoğunluğu için MK'de ET, önemli bir tedavi seçeneğidir. MK'de ER+ hastaların büyük çoğunluğunda androjen reseptör vardır. MK tümör gelişimini arttıran ER α 'nın aksine androjen reseptörünün MK'deki rol ve fonksiyonu tartışmalıdır. Östrojen biyosentezinde androjenler, aromataz substratıdır. 1950'li yıllara kadar kullanılan doğal androjen reseptör (AR) ligandları, ER+ MK hastalarının tedavisinde kısıtlı etkiler göstermiştir. MK alt üyesi olan yüksek AR ve düşük ER α seviyeli hastalarda Aİ ile AR antagonistinin uygulandığı kombine tedavide iyileşmiş prognoz gözlenmiştir. AR ve ER ligand aktive edici nükleer reseptörlerdir. AR ve ER aktive edildiklerinde özel deoksiribo nükleik asit (DNA) gen sekans motiflerine bağlanabilir ve gen transkripsiyonunu düzenlerler (Gao vd., 2024).

MK hastalarının yaklaşık %60'ı, hormon reseptör bağımlı (HR +) MK hastasıdır. HR + MK hastaları için uygulanan tedavilerde, adjuvan hormon terapisi oldukça önemlidir. Adjuvan hormon tedavisi, luminal tip MK hastalarında sistemik tedavinin temel yapı taşı olmasına rağmen, tedaviye kemoterapinin eklenmesinden bazı hastalar fayda görebilir. Aİ ve selektif östrojen reseptör modülatörleri (SÖRM) hormon ilaçlarının ana gruplarıdır. Hormon ilaçlarının yağ metabolizmasındaki etkisi hakkında fikir birliği çok

azdır. Premenopozal MK hastalarında ET'nin, lipit profili (kan yağları) üzerinde yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Nonsteroidal Aİ üzerinde yapılan küçük ölçekli bir araştırmada, bu ilaçların lipit olayları olarak bilinen olumsuz durumlar üzerindeki riskleri artırdığı tespit edilmiştir. Lipit olayları, genellikle kan yağlarının (lipitlerin) dengesizleşmesiyle ilişkilidir ve yüksek kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin artışı, yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyelerinin düşüşü veya trigliserit düzeylerinde artış gibi durumları ifade eder. Bu değişiklikler, kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Klinikteki hastalar için kan lipit profilindeki değişikliklerin bilinmesinin yanında endokrin ilaçların kandaki lipit üzerine etkisinin bilinmesi, hastalar için etkili ve faydalı ilaç seçimini sağlayacaktır (Y. Li vd., 2024; Lu vd., 2024).

2040 yılına kadar 3 milyon vakaya ve 1 milyon ölüme ulaşması öngörülen MK hastaları için önleyici ve etkili tedavi yöntemlerinin bulunması büyük önem taşımaktadır. Yüksek östrojen seviyeleriyle karakterize olup vakaların %70'ten fazlasını oluşturan ER+ MK alt grubundaki hastalarda, meme tümörü riski yüksektir. Östrojen biyosentezi, sitokrom P450 ailesinden aromataz enziminin (CYP19) androjen üzerinde katalitik etkisiyle gerçekleşir. Aromataz enzimi, östrojen biyosentezi için iyi bir hız sınırlayıcı olarak bilinir. Östrojen bağımlı MK hastalarının tedavisi için diğer bir yol da Aİ'nin kullanımı ile olur. Aİ, steroid ya da nonsteroidal olarak kimyasal yapılarına göre sınıflandırılmışlardır (Leechaisit vd., 2024).

Neoadjuvan veya primer kemoterapi, ameliyat edilemeyen lokal olarak ilerlemiş tümör hacmini azaltmayı amaçlayarak geliştirilmiştir. Bonadonna ve Fisher'ın gerçekleştirdiği klasik çalışmalarda, MK hastalarında primer kemoterapi, cerrahi avantajların yanı sıra, ikinci ve üçüncü evre kanser hastalarında prognostik amaçlarla neoadjuvan veya primer kemoterapinin kullanımını temel yaklaşım haline getirmiştir. Premenopozal kadınlarda erken evre MK vakalarının %50 ile %70'i hormon reseptör bağımlıdır. Bu hastaların tedavisinde öncelikli olarak adjuvan ET uygulanır. MK vakalarında nüks etme riski, hastalığın evresine ve temel biyolojik özelliklere göre değişir. MK, teşhisten 5-10 yıl sonra bile nüks edebilir. Premenopozal hastalarda 5 yıl süren adjuvan Tamoksifen tedavisi ile hastalarda artan sağkalım gözlenmiştir. HR+ hastaların adjuvan tedavisinde yumurtalık fonksiyonu baskılanması (YFB) tedavisine ek Tamoksifen ya da Aİ uygulanması faydalı bulunmuştur. Güncel kılavuzlarda nüks etme risklerine göre premenopozal MK hastalarının Tamoksifen ya da Aİ ile bağımlı endokrin tedavisinde,

Tamoksifen beş yıl süreyle ya da YFB tek başına önerilir (Arecco vd., 2024; Falo vd., 2024).

MK'nin geniş kapsamlı etkileri, finansal, fiziksel, duygusal ve toplumsal alanlardaki çeşitli maliyetlerin ve zorlukların yanında, yalnızca bireyleri değil; çocuklar, aileler, topluluklar, sağlık sistemleri ve sürekli sağlık sorunları yaşayan ve nüks riski taşıyan bireyleri de kapsamaktadır. Normal bir hücreden kanser hücresine dönme aşaması; apoptoz, kontrolsüz hücre çoğalması ve karsinogenez arasındaki birden fazla aşamalı adımdan oluşan dengesizlikle karakterizedir. Diğer kanser tiplerinde olduğu gibi MK üç aşamalı bir süreci ifade eder; başlatma, terfi ve ilerletme. Östrojen reseptörleri diye belirtilen ER α ve Er β adlı iki alt gruptan oluşan ER+ MK, en yaygın MK alt tipidir. Standart MK tedavilerinin yanında bu hastalar östrojen hedefli ET alır. Ne yazık ki bu tedavilerin uzun süre alınması yan etkilere ilaveten, edinilmiş direnç gelişmesine sebep olur. Güncel Aİ'nin gösterdiği yan etkilerden dolayı daha az ciddi yan etki ve yakın etkinliğe sahip yeni Aİ'nin geliştirilmesi önemlidir. ER+ MK gelişim ve ilerlemesinin her üç aşamasını asıl başlatanın östrojen bağımlı ER α olduğu kabul edilir. Hücre çoğalmasının başlatma fazında, östrojenin ER α 'ya bağımlı bir şekilde artması, DNA tamiri için gerekli sürenin azalmasına neden olur. Bu durum, mutasyonlu hücrelerin ve hasarlı DNA'nın oluşma olasılığını artırır. İkinci fazda, proliferasyondan sorumlu genlerde ER α aracılı değişiklikler sonunda, klonal mutasyonlu hücreler oluşur ve nihayetinde tümör meydana gelir. Kanser hücrelerindeki malignite potansiyelindeki artış, karsinogenezin son aşaması olan progresyonu işaret eder. Genlerde ER α bağımlı modülasyon ile hücre sel sınırsız çoğalma, metastaz, anjiyogenez ve invazyon gerçekleşir (Liao, 2024; Verhoog ve Spies, 2024).

Son yirmi yılda postmenopozal hastalarda kullanılan anti hormonal ilaçlardan üçüncü nesil Aİ, önceki nesil Aİ'ye kıyasla kullanımda ilk sıraya yerleşmiştir. ER+ MK hastaları için tüm fazlarda Aİ birincil tedavi seçeneğidir. Letrozol non-steroidal üçüncü nesil yaygın Aİ iken, Eksemestan dünya geneli en önemli steroidal Aİ'dir. Letrozol ve Eksemestan kullanılan hastalarda, östrojen baskılanmasının doğrudan hasta içi çapraz karşılaştırması yapılmamıştır. (Bertelsen vd., 2024).

Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, HR+ MK hastalarına standart tedavi olarak; beş yıldan on yıla kadar çıkabilecek Aİ tedavisinde, bireysel nüks etme riski ve tolere edebilme durumuna karşı, kapsamlı Aİ tedavisi tavsiye ediyor. Kapsamlı tedavinin

tavsiye edilmesinin asıl sebebi, dolaşımdaki östrojen azalmasına bağlı kemik kayıpları ve osteoporotik kırıklardır. Çeşitli tıp dergileri AI ile tedavi gören MK hastalarında yüksek kırık riskinden dolayı; kemik mineral yoğunluğu testi, osteoporoz için klinik risk faktörleri ve çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi değerlendirmesi önermektedir (Hook vd., 2024).

Östrojen reseptörleri frontal, paryetal kortekslerin yanında hipokampus olmak üzere beyinde birden fazla bölgede bulunurken, aromatazlar beyinde geniş alana yayılmıştır, özellikle hipokampus bölgesinde bulunurlar. Hayvanlarda yapılan deneylerde AI'nin korteks bütünlüğünü etkilemediği tespit edilmiştir (Rehel vd., 2024).



2 GENEL BİLGİLER

MK hastalarında erken teşhis ve müdahale ile ölüm riski ciddi oranda düşer. Mamografi ve meme ultrasonunda çeşitli engeller vardır. Son dönemde mikrodalga görüntüleme sistemi ve biyosensörler ile kapsamlı inceleme gerçekleştirilmektedir. Bunların standart teşhis yöntemlerinin yerini almaları beklenmektedir. Cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemlerle MK hastaları tedavi görmektedir. Sistemik kemoterapi, lokal radyoterapi, ET, hedefe yönelik tedavi, immünoterapi ve diğer tedavi yöntemleri cerrahi olmayanlardır. MK standart histopatolojik sınıflandırmalara bağlı tahmin edilebilirliği düşük bir hastalıktır. Kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik ilaçların kapsamlı uygulanmasına rağmen bazı MK türlerinde hala nüks ve tümör direnci vardır (Wen vd., 2024).

Adjuvan hormon tedavisinin MK hastalarına 5 ila 10 yıl boyunca kullanılması önerilmesine rağmen, birçok hasta tedaviyi erken dönemde bırakmakta ve bu durum daha düşük sağkalıma yol açmaktadır. Adjuvan hormon tedavisinin kesilmesiyle ilgili, hasta bağımlı sebeplere ne kadar dikkat edilse de aile kaynaklı araştırmalar sınırlıdır. Bu sebeplere bağlı adjuvan tedavinin kesilmesi sebepli MK hastaları sağkalımı bilinmemektedir. Östrojen, çeşitli mekanizmalarla; kan damarları vazodilatasyonu, vasküler hasar inhibisyonu gibi sebeplerle aterosklerozun önlenmesini sağlayarak kardiyovasküler koruyucu etkiler gösterir. Klinik çalışmalarda, uzun süreli Aİ kullanımında hiperlipidemi ve hipertansiyon risklerinde artış gözlenmiştir. Beş ile on yıl arasında Aİ kullanan premenopozal ve postmenopozal kadın sayısındaki artışa bakılınca, kanserden kurtulan hastalar için uzun süreli Aİ kullanımının, kardiyovasküler risk ve kan damarları üzerindeki etkisi hayati önem taşımaktadır (Zeng vd., 2024; Shaaban vd., 2024).

Aromataz (CYP19A1), androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sınırlandıran tek enzimdir. Folikül stimüle edici hormon (FSH), yumurtalık granüloz hücrelerinin asıl aromataz indükleyicisidir. Yardımcı üreme teknolojileri ve östrojen bozukluklarının tedavisinde, östrojen biyosentezini inhibe edebilen Aİ oldukça etkilidir. Aİ, östrojen reseptörlerinde azalma yoluna gitmeden östrojen sentezini inhibe eder. Aİ, kısa yarılanma ömründen dolayı östrojen reseptörlerinde aşağı yönlü regülasyona gitmeden hemen atılırlar. Bu durum yumurtalık stimülasyonuna bağlı artan gebelik oranıyla

sonuçlanır. İlerlemiş MK hastalarında kardiyak disfonksiyonun sebebi, önceden uygulanan kardiyotoksik kemoterapilerdir (Shi vd., 2024; Yasin vd., 2024).

Metastatik MK vakalarının yaklaşık %60-%70'ini oluşturan HR+/HER2- ileri MK klinikte hasta artışının önemli sebebidir. MK hastalarının %6-10 için tekrarlayan metastatik MK teşhisi konurken başlangıçta erken teşhis konulan MK vakaların %30'u metastatik aşamaya geçecektir. Etkinlik ve güvenliğinden dolayı ET, HR+/HER2- ileri MK hastalar için temel tedavidir. HR ileri MK hastalarında son klinik çalışmalarda Aİ, SÖRP ve SÖRM gibi hormon temelli tedavilerin kullanım süresinin uzatılmasının önem taşıdığı tespit edilmiştir (Sánchez-Bayona vd., 2024).

Yumurtalık kanseri gelişmiş ülkelerdeki en ölümcül jinekolojik tümördür. 2018 yılında Fransa'da 4600 yeni vaka ve 3000 ölüm görülmüştür. Bu kanserde kemoterapi ve cerrahi müdahale sonrasında remisyon elde edilse bile nüks etme durumu sıktır. Sitotoksisite maksimum seviyede düşürülmesine rağmen, sağ kalım hala son 5 yılda %40 civarındadır. Erken menarş yaşayan veya geç menopoz yaşayan kadınlarda, ileri yaşta çocuk sahibi olan kadınlarda, çocuk sayısı az olan kadınlarda ya da hiç çocuk sahibi olmayan kadınlarda daha sık görülür. Bu durum östrojen maruziyetinin artması ile gerçekleştiği için östrojen hormonu yumurtalık kanseri için risk faktörüdür. Bu hastalar için, kemoterapi ve diğer hedefe yönelik tedavilere kıyasla, oral kullanım kolaylığının yanında güvenlik profilinden dolayı hormon tedavisi önerilir (Aubert vd., 2024).

Aİ'nin, ER+ postmenopozal MK hastalarında uygulanmasıyla klinik iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ancak bu uygulama; kemik kaybı, miyalji, artralji, tendinopati gibi yan etkiler göstererek kas-iskelet sistemini olumsuz etkiler. Aİ ile ilişkili kas-iskelet sistemi sendromu olarak bilinen komplikasyonda, Aİ kullananlar arasında Aİ ile ilişkili kas-iskelet sisteminin yüksek prevalansı sendromundan dolayı, hastanın tedaviyi tolere edebilirliği azalır. En çok etkilenen el ve bilek eklemlerinde; simetrik artralji, sertlik ve tendinopati görülen Aİ ilişkili kas-iskelet sistemi sendromu vardır. Aİ ile ilişkili kas-iskelet sistemi sendromu bu tedaviyi görenlerin yaklaşık %50'sinde görülür. Endometriyal kanserin görülme sıklığı, obezite ve artan yaşam süresine bağlı olarak artmıştır. Erken teşhislerde sağkalım yüksek olsa da ilerlemiş endometriyal kanseri hastalarının beş yıllık sağ kalım oranı %19'dur. Normalde primer iyi diferansiye tümörler, ET duyarlı olsalar da zamanla radyoterapi ve/veya kemoterapi gibi adjuvan tedavilerine hormon duyarlılıkları azalabilir (Holt vd., 2024; Luijten vd., 2024).

2.1 Antineoplastikler ve İmmünomodülatör Ajanlar

2.1.1 Antineoplastik ajanlar

Konvansiyonel kemoterapi ilaçları genellikle yüksek toksisiteye ve ilaca dirençli hücre popülasyonlarının oluşmasına sebep olan maksimum tolere edilebilen dozda kullanılırlar. Diğer taraftan metronomik programda, ilaca ara vermeye gerek kalmadan en düşük dozda güvenli kullanım vardır. Kümülatif doz stratejisine dayanan metronomik dozlama ile biyolojik aktivite korunurken yan etkilerin azaltılması hedeflenir (Delahousse vd., 2024).

Antikanser ilaçlar vücuda alındıklarında zarar verici etkilere sahip oldukları için tehlikeli ilaçlar kategorisindedirler. Teratojenite, kanserojenlik, üreme toksisitesi ve genotoksisite riskleri nedeniyle, kemoterapi uygulayan sağlık çalışanlarından ilaca maruz kalma riski bulunan bakıcı aile üyelerine kadar herkesin, tehlikeli ilaç kategorisindeki antineoplastik ilaçlara karşı dikkatli olması gerekmektedir (Noda vd., 2024).

2.1.1.1 Alkilleyici ajanlar

Çeşitli kanser türleri tedavisinde önemli bir sınıfı ifade eder. Etkilerini, DNA bazlarının kovalent modifikasyonu ile DNA hasarı oluşturarak gösterirler. Bunun sonucunda DNA hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir (Rushing, 2023).

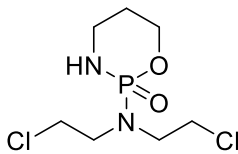
2.1.1.1.1 Azotlu hardal analogları

Siklofosfamid

Farmakolojik olarak inaktif olup metabolitleri aktif olan DNA alkilleyici moleküldür. Kullanımı sonucu sekonder olarak; kan, mesane ya da deri kanserlerine sebep olabilir (Şekil 2.1) (Śliwińska-Hill vd., 2024).

Şekil 2.1

Siklofosfamid'in Molekül Şekli



2.1.1.2 Antimetabolitler

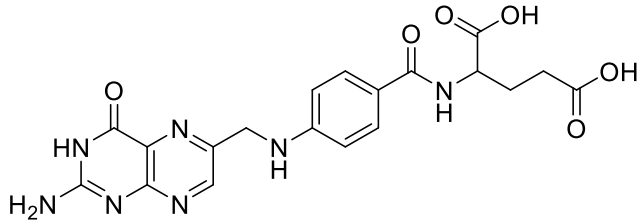
2.1.1.2.1 Folik asit antimetabolitleri

Folik asit

Kanser araştırmalarının önemli bir alanı, tümör hücrelerinde aşırı eksprese edilen reseptörleri hedefleyen ilaç taşıma sistemleri tasarlayarak terapötik ajanların seçiciliğini artırmaya odaklanmaktadır. Folat molekülü, nükleotit bazların sentezi için kullanılacak olan 1-C donörü tetrahidrofolatın öncü ajanıdır. Folik asit (FA), folat reseptörlerine (FR) yüksek afinite gösterir. Memelilerde FA hücresel alımında, birbirinden bağımsız ve mekanik olarak iki farklı yol vardır. İndirgenmiş folat taşıyıcı protein, plazma membranı boyunca indirgenmiş folatları çift yönlü olarak ileten, düşük afiniteye sahip yüksek kapasiteli membran yayılımlı anyon taşıma proteindir. Folat reseptörü α (FR α) tek zincirli yüksek afiniteli FA bağlayıcı proteindir. FR α seviyeleri yumurtalık kanseri hastalarının %90'ında ve epitelyal tümörlü hastalarda sıklıkla yüksek seviyelerdedir. FR hedeflemesi, folatın görüntüleme ajanları veya ilaç molekülleri ile konjuge edilmesi yoluyla hem görüntüleme hem de terapötik amaçlar için araştırılmaktadır. (Şekil 2.2) (Dcona vd., 2017).

Şekil 2.2

Folik asit'in Molekül Şekli



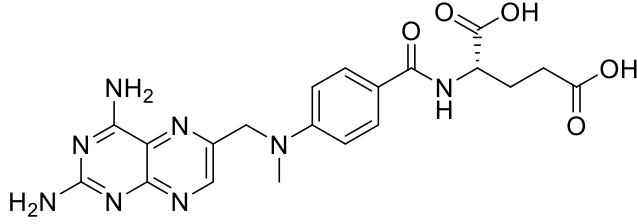
Metotreksat

Hücre büyümesi ve bölünmesinde kritik rol oynayan dihidrofolatın, tetrahidrofolata dönüşmesini sağlayan dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimine direkt etki eder. Metotreksat bileşiği, DHFR enzimini inhibe ederek düşük folat seviyesini ifade eden homosistein serum seviyesinin %50'ye kadar çıkmasına yol açar. 5,10-Metilentetrahidrofolat'ın, 5-metilentetrahidrofolat'a dönüşümünü sağlayan metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi, DHFR enziminin inhibisyonundan etkilenir. Homosisteinin metiyonine dönüşümünü sağlayan ve substrat görevi gören 5-

metilentetrahidrofolat, dolaşımdaki ana FA molekülüdür. Sonrasında metiyonin, nükleik asit ve proteinler gibi birçok bileşik için metil donörü olarak görev yapacak S-adenozilmetiyonin molekülüne dönüştürülür (Şekil 2.3) (Yousef vd., 2019).

Şekil 2.3

Metotreksat'ın Molekül Şekli

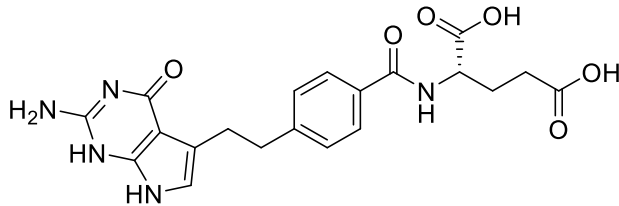


Pemetrekset

Birçok katı tümörde, özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve mezotelyoma gibi kanserlerde tedavi edici etkisi olan, çok hedefli bir antifolat bileşigidir. Pemetrekset bu etkisini, nükleotit sentezi ve folat metabolizmasında yer alan önemli enzimleri inhibe ederek gösterir. Bu etkiler arasında timidilat sentaz, DHFR ve glisinamid ribonükleotid formil transferaz yer alır. Bu inhibisyonlar, hücre döngüsünün durmasına ve apoptoza sebep olur. *N*-açıl glutamik asit olarak bilinen Pemetrekset, tedavi edici bileşik olarak akciğer kanseri ve mezotelyomada kullanılır (Şekil 2.4) (Celestino vd., 2024; Salem vd., 2024).

Şekil 2.4

Pemetrekset'in Molekül Şekli



2.1.1.2.2 Pürin antimetabolitleri

Polisiklik benzo-füzyonlu azoller, doğal pirimidin ve pürinlerin yapısını taklit edebilirler. Antitümör, antiviral ve antibakteriyel biyolojik aktivite etkilerini sahte substrat gibi davranarak gösterirler. Ribonükleik asit ve DNA yapıtaşlarını taklit ederek ya da sahte substratlar gibi davranarak metabolik yola katılırlar. Benzotriazol türevleri, antimetabolit ajan olarak pürin halkasını taklit ederek pürin metabolizmasına müdahale

eder. Doğal substrat gibi davranarak pürinlerle etkileşime giren ve enzimleri bağlayabilen potansiyel antitümör, antiviral, antibakteriyel ve antifungal ajanlardır (Ibba vd., 2021).

2.1.1.2.3 Pirimidin antimetabolitleri

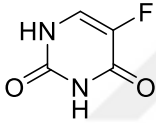
Nükleotitlerin alt sınıfı olan pirimidinler, ayrı ayrı birleştirildikten sonra riboza bağlanır. Bu temel olay her bir nükleotid sınıfını oluşturmak için tekrar tekrar gerçekleşir (Persaud vd., 2023).

5-Florourasil

DNA sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanan timidin sentaz enzimini inhibe eden S fazına özgü moleküldür. Başlatma ve hız sınırlayıcı enzim olan hepatik dihidropiridin dehidrogenaz tarafından bozulur (Şekil 2.5) (Al-Hamdany ve Al-Hubaity, 2023).

Şekil 2.5

5-Florourasil'in Molekül Şekli

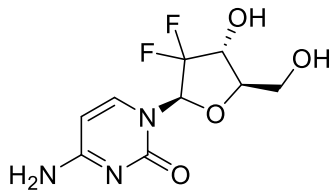


Gemsitabin

Katı tümörlerde kullanılan Gemsitabin, nükleozit taşıyıcılar aracılığıyla hücreye girdikten sonra hücre içi enzimler tarafından fosforile edilir ve aktif formu olan Gemsitabin trifosfata dönüşür. Gemsitabin trifosfat, deoksitidin trifosfat ile yarışır, DNA replikasyonunu bozar ve apoptozisi indükler. Deoksitidin deaminaz tarafından metabolize edilip diflorodeoksiüridin oluşur ve oradan kan dolaşımına atılır (Şekil 2.6) (Limmer vd., 2014).

Şekil 2.6

Gemsitabin'in Molekül Şekli

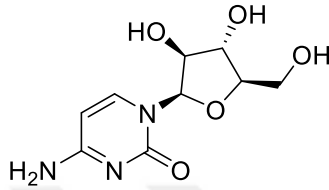


Sitarabin

Son 40 yıldır, çoğu akut miyeloid lösemi hastalığının tedavisinde kullanılan ana moleküldür. Tedaviye direncin asıl mekanizması artmış DNA hasarı yanıtıdır (Şekil 2.7) (Ma vd., 2017)

Şekil 2.7

Sitarabin'in Molekül Şekli



2.1.1.3 Bitkisel alkaloidler ve diğer doğal ürünler

2.1.1.3.1 Vinorelbin

Tübülün polimerizasyonunu inhibe eden ve G2-M fazında mitozu durdurarak hücre ölümüne yol açan yarı sentetik vinorelbin alkaloidi ajandır. Hasta konforunu arttırdığı için, intravenöz formuyla kıyaslanınca oral form tercih edilir. Metastatik MK hastalarında terapötik etkinliğe sahiptir. İkinci veya sonraki tedavi basamaklarında dahi oral Vinorelbin kullanımının terapötik etkinliği vardır (Huang vd., 2024).

2.1.1.3.2 Vinkristin

β -tübülün kompleksini hedef alan sitotoksik ilaçtır. β -tübülün molekülünün hedeflenmesiyle mitotik iğ oluşumu engellenir, metafaz direkt olarak durur ve böylece hücre ölür. Monoterapi ya da kombine tedavilerde 1960'tan beri MK, akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma olmak üzere çeşitli tümörlerde terapötik amaçlarla kullanılmaktadır. Farmakokinetik analizler yaparken son derece hassas biyoanalitik metotların kullanılması kaçınılmazdır. İlaç konsantrasyonlarının miktar tespiti amacıyla sıvı kromatografisi-çift kütle spektrometrisi yöntemi kullanışlı olup sıklıkla uygulanan analitik tekniktir (van der Heijden vd., 2022).

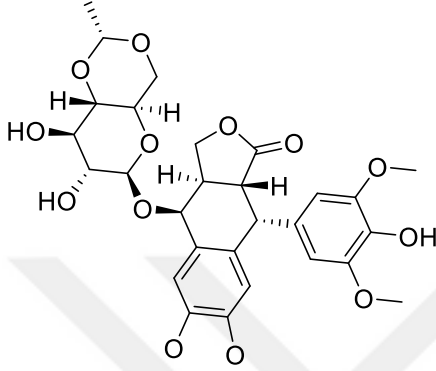
2.1.1.3.3 Etoposid

Terapötik ilaç izleme, Etoposid'in güvenli ve etkin kullanımı için yaygın olarak kullanılır. İlaç uygulandıktan sonra, vücutta ilaç konsantrasyonunun ölçümünü ifade eder. ilaç konsantrasyonunun ölçümlerinde rutin olarak, güçlü ayırma ve algılama

hassasiyetinden dolayı sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) için tercih edilir. Yine de antikanser tedavi gören bir hastada ve zaman alıcı olan örnek ön işlemlerinde uygulanabilirliği zordur (Şekil 2.8) (Liu vd., 2024).

Şekil 2.8

Etoposid'in Molekül Şekli



2.1.1.3.4 Paklitaksel

Taxus baccata adlı Avrupa porsuk ağacı iğne yaprağından elde edilen 10-deasetilbakatin III öncülünden türetilmiş yarı sentetik antitümör ajandır. Paklitaksel , mikrotübüllerin yapısı ve işlevi üzerinde etki ederek anormal mikrotübül demetlerine sebep olur. Böylece kromozom göçüne müdahale ederek hücre döngüsünün M fazında hücre çoğalmasını engeller. Radyasyona karşı en hassas olan G2/M fazı ile senkronize edildiği için radyosensitize etkisi vardır (Hirata vd., 2024).

2.1.1.3.5 Dosetaksel

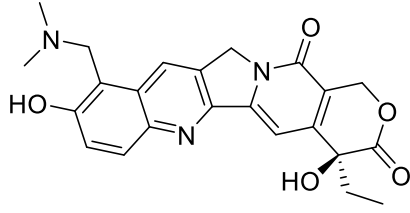
Kemoterapide Dosetaksel, metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında önemli terapötik etkiye sahiptir. Mitoksantron bazlı tedaviye kıyasla Dosetaksel ile metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisi mütevazı sağkalım artışı gösterir. Sağkalımda artış ne kadar gözlense de tedavi direnci gelişebilir (Hatami Zharabad vd., 2024).

2.1.1.3.6 Topotekan

Suda çözünür özellikteki kamptotesin türevi olan Topotekan, türetildiğinden daha iyi çözünürlük ve farmakokinetik özelliklere sahip antitümör moleküldür. Topoizomerez I'e doğrudan bağlanıp kararlı ve bölünebilir yapı oluşturduğu için güçlü antitümör etkisi olmaktadır (Şekil 2.9) (Hatami Zharabad vd., 2024).

Şekil 2.9

Topotekan'ın Molekül Şekli

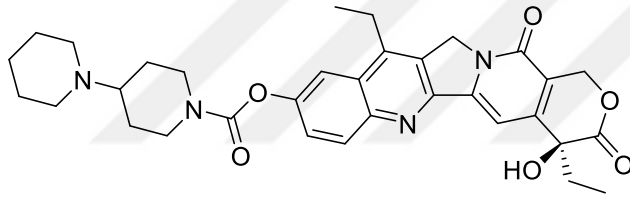


2.1.1.3.7 İrinotekan

Dünya geneli kullanılan ilk basamak tümör tedavi ilacıdır. İntravenöz uygulamadan hemen sonra, insan karboksilesteraz 2A (hCES2A) tarafından, SN-38 aktif metabolitine çevrilir. Bağırsak ve kolonda aşırı birikmiş SN-38 tahliye edilmezse yaşamı tehdit edici sonuçlar doğurur (Şekil 2.10) (Wang vd., 2024).

Şekil 2.10

İrinotekan'ın Molekül Şekli



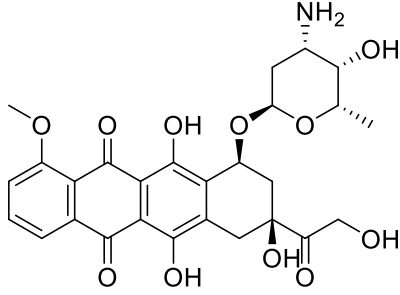
2.1.1.4 Sitotoksik antibiyotikler ve benzerleri

2.1.1.4.1 Doksorubisin

MK için temel olarak kullanılan antitümör etkili, immünojenik kanser hücresi ölümünü indükleyen terapötik moleküldür. DNA replikasyonuna müdahale etme yeteneği, proliferasyonun yüksek olduğu kanser hücreleri üzerinde etkili olsa da malign olmayan bölünme yeteneği yüksek hücrelerde, farklı toksisitelere sebep olur (Şekil 2.11) (Sevieri vd., 2024).

Şekil 2.11

Doksorubisin'in Molekül Şekli

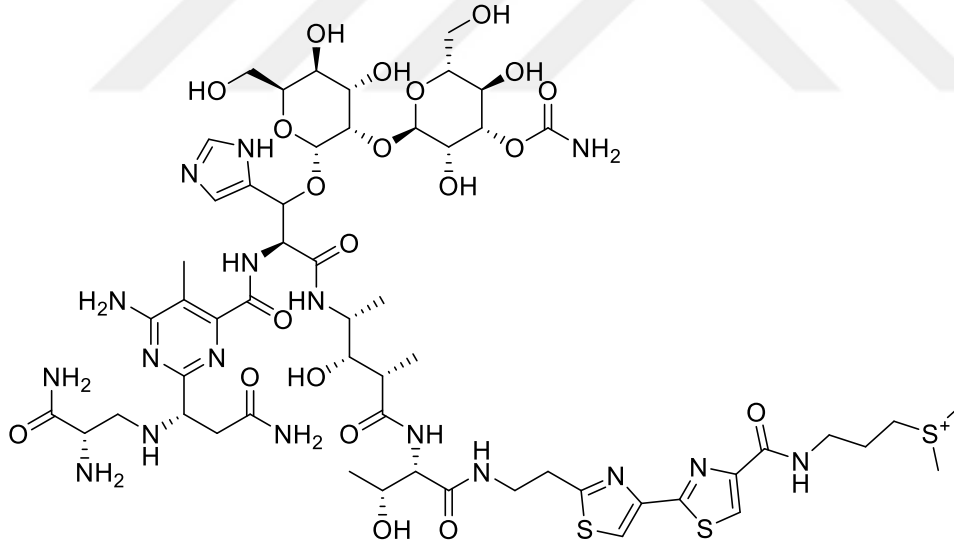


2.1.1.4.2 Bleomisin

Hayvan modellerinde akciğer hasarını indüklemek için, inflamasyon ve fibrozis ile karakterize histopatolojik akciğer farklılıkları yapan geniş kullanımlı moleküldür. DNA parçalayan süperoksit ve serbest radikallerin üretimiyle DNA iplikçikleri kırılır ve sitotoksik etki görülür (Şekil 2.12) (Win vd., 2024).

Şekil 2.12

Bleomisin'in Molekül Şekli



2.1.1.5. Diğer antineoplastik ilaçlar

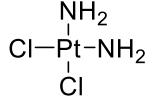
2.1.1.5.1 Sisplatin

Platin analoglarının sentezi için temel alınan Sisplatin, etkili antikanser bileşiktir. Metal bazlı DNA hasarı oluşturarak özellikle küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının üzerinde terapötik etki amaçlı kullanılır. Sık kullanım sonucu meydana

gelen Sisplatin’de direnç gelişiminden tedavilerde başarı oranı düşüktür (Şekil 2.13) (İbrahim vd., 2024).

Şekil 2.13

Sisplatin’in Molekül Şekli

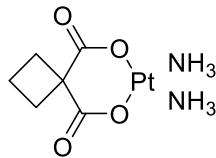


2.1.1.5.2 Karboplatin

Platin bazlı bileşikler, normal hücre fonksiyonlarını bozup ölüme neden oldukları için tedavi için ilk seçilen kemoterapötiklerdir. Ancak çoğu kemoterapötik bileşikte olduğu gibi aktif hedefleme yeteneği zayıf moleküllerdir. Alımından dakikalar sonra hafif seyreden kaşıntı, ürtiker, eritem gibi yan etkiler gözlenebilirken hipotansiyon, anaflaksi gibi ciddi yan etkiler de gözlenebilir. İlaçların hedefleme başarısını arttırmak amacıyla temelde iki yöntem geliştirilmiştir: Nano taşıyıcı kullanıp ilacı ulaştırmak, diğeri ise glikoz gibi fonksiyonel grupları kullanıp modifiye ilaçlar ile tedavinin başarı oranını arttırmak (Şekil 2.14) (Lan vd., 2024).

Şekil 2.14

Karboplatin’in Molekül Şekli

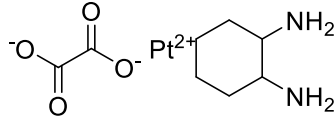


2.1.1.5.3 Okzaliplatin

Sisplatin’in klinik kullanımı miyelosüpresyon, nörotoksisite ve nefrotoksisite gibi istenmeyen etkilerinden dolayı sınırlıdır. Bu nedenler yeni platin türevleri geliştirilmesini teşvik etmiştir. Okzaliplatin, daha iyi tolere edilmesinin yanı sıra Sisplatin’e dirençli tümörleri etkilemesiyle klinikte geçerli bir alternatif olmuştur. Taşıyıcı ligand olarak 1*R*,2*R*-diaminosikloheksan vardır. Ekimolar konsantrasyonlarda daha az çapraz bağ taşır ve Sisplatin’den daha hidrofobiktir (Şekil 2.15.) (Barbanente vd., 2024).

Şekil 2.15

Okzaliplatin'in Molekül Şekli



2.1.1.6 Protein kinaz inhibitörleri

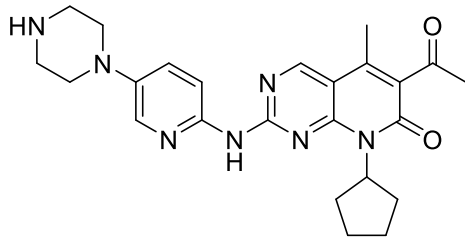
Siklin bağımlı kinazlar (CDK) hücre döngüsünün ilerlemesini beraber düzenlerler. Siklin D1 ve CDK4/6, retinoblastoma tümör baskılayıcı proteinlerin fosforilasyonunu tetiklerler. Küçük CDK4/6 molekülleri MK hastalarında etkileyici terapötik sonuçlar vermiştir (Xu vd., 2024).

2.1.1.6.1 Palbosiklib

HR+/HER2- ileri MK hastalarında, hızlandırılmış onay alan bileşiktir. Aİ'nin tek başına kullanımına kıyasla, Palbosiklib ve Letrozol kombinasyonunun kullanımı, progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış sağlamıştır. Ancak kombine ilaç tedavisi uygulansa dahi CDK4/6 bileşikleri için direnç gelişimi neredeyse kaçınılmazdır (Şekil 2.16) (Talia vd., 2024).

Şekil 2.16

Palbosiklib'in Molekül Şekli

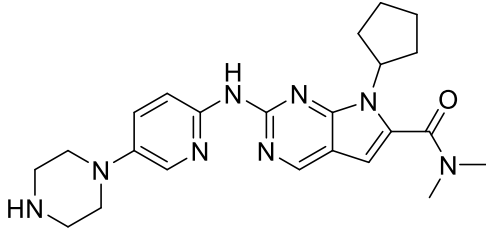


2.1.1.6.2 Ribosiklib

HR+/HER2- ileri MK hastalarının tedavisinde Ribosiklib ve ET'nin beraber kullanımı, progresyonsuz sağ kalımda sadece ET alan metastatik HR+/HER2- MK hastalara göre luminal B hastalığı dahil, genel olarak olumlu sonuçlar vermiştir (Şekil 2.17) (Pascual vd., 2024).

Şekil 2.17

Ribosiklib'in Molekül Şekli

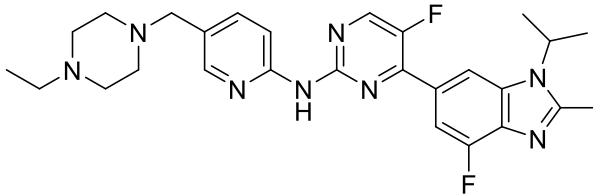


2.1.1.6.3 Abemasiklib

HR+/HER2- ileri MK hastalarında kullanılır. Protein kinazlar içinde diğerlerine kıyasla istatistiksel ve klinik olarak genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımda anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Ameliyat sonrası yüksek riskli erken evre MK hastaları için uygulanan adjuvan ET hastalarında ve HR+ / HER2- ileri MK hastalarında invaziv hastalıksız sağkalım iyileşmesi gözlenmiştir. İlaç etkileşimlerine bağlı artan toksisite ya da terapötik etki sebebiyle ilaç-ilaç etkileşimlerine olan ilgi artmıştır (Şekil 2.18) (Scagnoli vd., 2024).

Şekil 2.18

Abemasiklib'in Molekül Şekli



2.1.1.7 Monoklonal antikorlar ve antikor ilaç konjugatları

2.1.1.7.1 Bevasizumab

Genellikle KHDAK hastaları tedavisinde kullanılır. Randomize kontrollü araştırmada her ne kadar iyi belirlenemeyen sonuçlar olsa da Pemetrekset ve Bevasizumab kombine ilaç kullanımında KHDAK hastalığının üstesinden gelebilecek kapasite tespit edilmiştir (Fang vd., 2024).

2.1.1.7.2 Trastuzumab

Slamon ve arkadaşlarının yaptığı Trastuzumab'ın ek klinik faydasını gösteren çalışmaya göre, metastatik ortamda kemoterapiyle uygulandığında beş aya yakın mutlak sağ kalım faydası tespit edildi. Trastuzumab ayrıca objektif iyileşme oranını kemoterapiye kıyasla

tek başına %50'ye yükseltmiştir. Sonraki araştırmada ise Trastuzumab'ın tedaviye eklenmesi, genel hayatta kalma süresini iyileştirmiş ve 3 yıllık MK nüks riskini yaklaşık yarı yarıya azaltmıştır. Bu araştırmalar yine de adjuvan Trastuzumab tedavisi için yeterli değildir (Johnson vd., 2024).

2.1.1.7.3 Nivolumab

Bağışıklık denetim noktası inhibitörü tedavisi, kanser tedavisi seçeneklerini arttırmıştır. T lenfositlerindeki PD-1 reseptörlerine bağlanıp etki gösteren antikör, insan IgG4 monoklonal antikördür. Nivolumab, T hücre çoğalmasını ve sitokin salınımını inhibe ederek antikanser etkisini artırır. Yetişkin hastalarda; mezotelyoma ve bağışıklık sistemi yan etkisi olarak değerlendirilen iltihaplı artrit hastalarında kullanılır (Storwick vd., 2024).

2.2 İmmünoestimülanlar

2.2.1 Filgrastim

Granülosit-koloni uyarıcı faktörün rekombinant tipi olan Filgrastim, kemoterapi kaynaklı lökopeniyi yönetmek için iyi bir ilaçtır. Stromal hücre türevli faktör 1'i artırabilir. Hücrelerin; çoğalması, diferansiyonu, migrasyonu, invazyonu ve metastazını indüklemeye önemli rol oynar (Khalighfard vd., 2023).

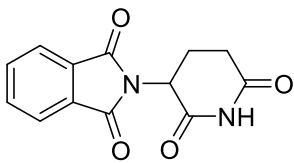
2.3 İmmünoşüpresantlar

2.3.1 Talidomid

Talidomid, geliştirilen birçok etkili antikanser immünomodülatör arasından yüksek öneme sahip ajan olmuştur. Talidomid ve analogları multipl miyelomda ilaç direncini yener. Ancak Talidomid için çok önemli yan etkiler arasında teratojenite ve nöropati gözlemlenmektedir. Multipl miyelom, miyelodisplastik sendromlar ve diğer hematolojik malignitelerde de ayrıca terapötik etkilidir (Şekil 2.19.) (Abdallah vd., 2024).

Şekil 2.19

Talidomid'in Molekül Şekli

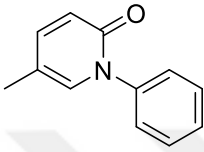


2.3.2 Pirfenidon

Pro-fibrotik sitokin miktarını azaltarak, antioksidan ve antiproliferatif etkiler gösteren çeşitli mekanizmalarla idiopatik pulmoner fibrozis ilerlemesini azaltan anti-fibrotik etki sağlar. Epitelyal-mezenkimal geçişinin zayıflatılması, kolajen birikimi ve fibroblast proliferasyonu bu mekanizmalar içerisinde (Şekil 2.20.) (Amirkhosravi vd., 2024).

Şekil 2.20

Pirfenidon'un Molekül Şekli



2.4 Hormonal Tedavi

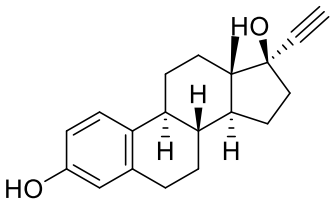
2.4.1 Hormonlar ve benzerleri

2.4.1.1 Etinil estradiol

Kombine oral kontraseptiflerin etkinliği, ovulasyonun inhibisyonu ve servikal sekresyondaki değişiklikler başta olmak üzere çeşitli değişkenlere bağlıdır. Estradiolün 17 α -etinil sübstitüsyonlu yarı sentetik alkilenmiş bir formu olan Etinil estradiol, oral kullanımda yüksek östrojenik etki gösterir. Glukuronid veya sülfat ile konjugasyon, Etinil estradiol ve oksidatif metabolitleri için asıl metabolik yoldur. Birincil oksidatif süreç olan 2-hidroksilasyon, CYP3A4 enzimiyle gerçekleştirilir. Atılmadan önce 2-hidroksi metaboliti metilasyon ve glukuronidasyon dahil ek dönüşümlere uğrar (Şekil 2.21.) (Inal vd., 2024).

Şekil 2.21

Etinil Estradiol'un Molekül Şekli



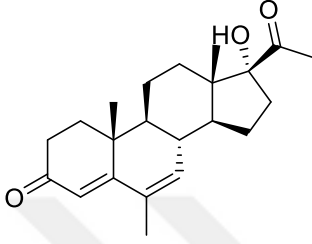
2.4.1.2 Megestrol

Kanser kaşeksi, yaygın ve standart bir tedavisi olmayan hastalıktır. Bu yüzden kanser bağımlı anoreksiya kaşeksi (KBAK) yönetimi klinik uygulamada ciddi bir zorluktur.

Megestrol asetat, KBAK tedavisinde kullanılmaktadır. Steroidal progestin ve progesteron türevi terapötik moleküldür. Ana katabolik sitokinlerin metabolik etkilerinin antagonizmasının, doğrudan ya da dolaylı olarak iştahın uyarılmasına yol açtığı düşünülmektedir. (Şekil 2.22) (Chowdhury vd., 2024).

Şekil 2.22

Megestrol'un Molekül Şekli

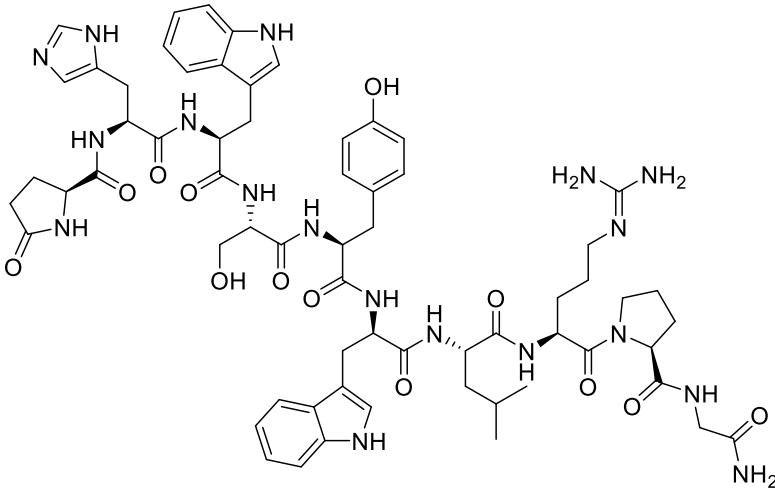


2.4.1.3 Triptorelin

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu olan Triptorelin peptidi 10 aminoasit içerir. GnRH reseptörünün aşırı ekspresyona uğradığı kanser türlerinde, yüksek özgüllüğünden dolayı etkili hedefleme amacıyla kullanılabilir (Şekil 2.23) (Danesh-Doust vd., 2023).

Şekil 2.23

Triptorelin'in Molekül Şekli



2.4.2 Hormon antagonistleri ve benzerleri

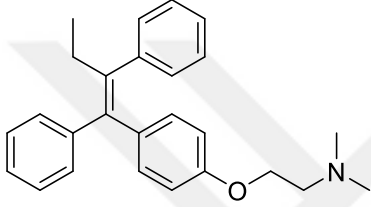
2.4.2.1 Anti-estrogenler

2.4.2.1.1 Tamoksifen

SÖRM, HR+ MK hastalığında uzun süredir kullanılan temel tedavi ajanıdır. Hastalarda MK'nin nüks ve mortalite riski iyi araştırılmıştır. Tamoksifen'e bağlı retinopati yan etkisi nedeniyle reçete edilirken endişe duyulmaktadır (Şekil 2.24) (Kwon vd., 2024).

Şekil 2.24

Tamoksifen'in Molekül Şekli

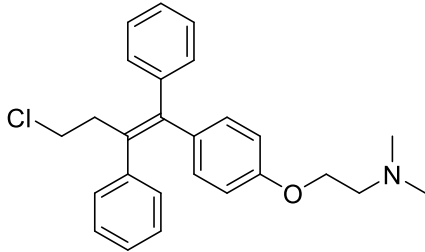


2.4.2.1.2 Toremifen

Diğer bir SÖRM olan Toremifen, HR+ MK hastaları tedavisinde kullanılır. Tamoksifen bileşiğinden tek klor (Cl) atomuyla ayrılır. Endometriyal kanser ve karaciğer hastalığı meydana gelmesini azaltabildiği gibi adjuvan ET için Tamoksifen ile benzer terapötik etki ve advers etki gösterir. Meta-analiz, klinik çalışmalar göstermiştir ki erken evre ve ileri evre MK tedavisinde Tamoksifen'e kıyasla daha etkili ve iyi tolere edilebilen ilaçtır (Şekil 2.25) (Li vd., 2024).

Şekil 2.25

Toremifen'in Molekül Şekli



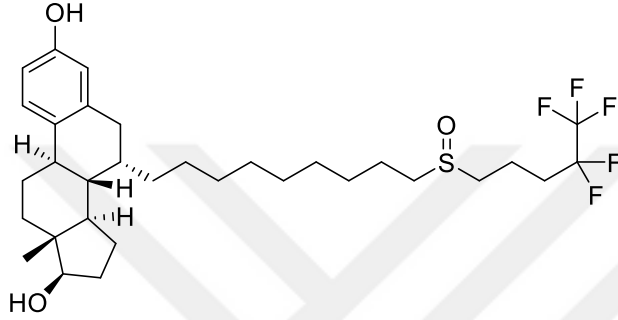
2.4.2.1.3 Fulvestrant

Uzun süren ET uygulanması sonucu, tümör direnci ortaya çıkabilir. Agresif tümör davranışı ve kötü prognoz ile bağlantılı olan bu durum, genellikle ER değişiklikleriyle aynı döneme denk gelir. Tamoksifen tedavisi başarısız olan hastalarda, etki

mekanizmasından dolayı tedavide Fulvestrant kullanımıyla fayda gözlenebilir. Östrojenik aktiviteden yoksun saf antagonist olarak sınıflandırılan Fulvestrant, dimerizasyonu önlemek için reseptöre bağlandığında ER-Fulvestrant kompleksi hızlıca bozulur ve böylece östrojen sinyal kaybı meydana gelir (Şekil 2.26.) (Albrecht vd., 2024).

Şekil 2.26

Fulvestrant'ın Molekül Şekli



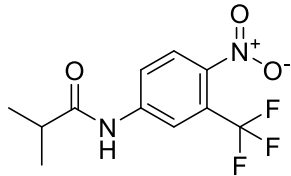
2.4.2.2 Anti-androjenler

2.4.2.2.1 Flutamid

Prostat kanserinde yaygın olarak kullanılan non-steroidal anti-androjen etkili terapötik bileşiktir. C-19 steroid metabolizmasının azaltılmasıyla prostat kanseri hücrelerinin yayılmasını engelleyen testosteron hormonunun büyüme düzenleyicisi olarak etki gösterir. Oral kullanımı sonucu %4.2'si değişmeden atılırken çoğunlukla 2-hidroksiflutamid ve 3-triflorometil-4-nitroanilin olarak atılır (Şekil 2.27) (Fan vd., 2024).

Şekil 2.27

Flutamid'in Molekül Şekli



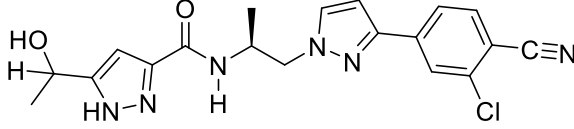
2.4.2.2.2 Darolutamid

Faz-3 metastazsız sağkalım için AR antagonize edici etkiye sahip bileşiklere ait yapılan çalışmaya göre, metastatik olmayan kastrasyona dirençli prostat kanseri tedavisi için onaylanmış, yapısal olarak farklı ve oldukça güçlü AR inhibitörüdür. Nihai genel

sağkalımda, plaseboya kıyasla %31 oranında ölüm riskinde azalma tespit edilmiştir (Şekil 2.28) (Shore vd., 2023).

Şekil 2.28

Darolutamid'in Molekül Şekli

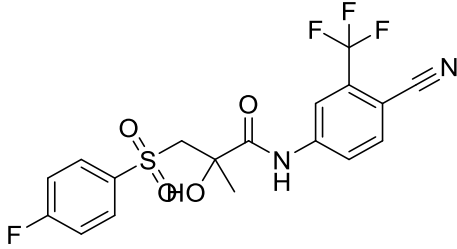


2.4.2.2.3 Bikalutamid

Prostat kanseri, erkeklerde cilt kanserinden sonra ölüm oranlarında ikinci sırada yer almaktadır. Bikalutamid, prostat kanserinde terapötik etki gösteren bir anti-androjen ilaçtır. GnRH analogu ile kullanıldığı durumların yanında hormon salınımını durdurmak için testislerin cerrahi yöntemle alınmasında da kullanılır. Bikalutamid, erkek çocuklar için erken ergenlik tedavisinde terapötik amaçla kullanılırken, kadınlarda aşırı saç çıkmasında terapötik amaçlı kullanılır. Bunun yanında demaskülinizasyon ve cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkilere de yol açabilir. (Şekil 2.29) (Bayraktepe vd., 2024).

Şekil 2.29

Bikalutamid'in Molekül Şekli



2.4.2.3 Diğer hormon antagonistleri ve benzerleri

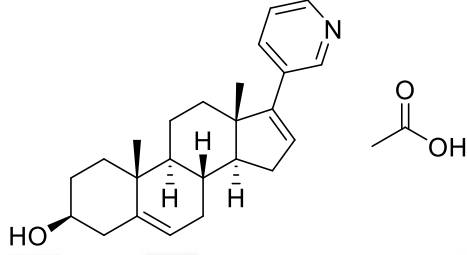
2.4.2.3.1 Abirateron asetat

Böbrek üstü bezlerdeki, testislerdeki ve prostat tümöründeki androjeni seçici olarak inhibe eder. İnhibitör etkisini gösterebilmesi için, asetat kısmının hidrolize edilerek Abirateron'a dönüşmesi gerekir. Testosteron sentezinde önemli bir enzim olan sitokrom P450 ailesi 17 (CYP17), Abirateron tarafından inhibe olur. Düşük çözünürlük ve geçirgenliği *in-vivo* emilimi engeller ve Abirateron asetat'ın Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi Sınıf IV içerisinde değerlendirilmesine neden olan. Açlık durumunda dahi %10'dan daha az olan biyoyararlanımından dolayı, kanda terapötik

konsantrasyona ulaşması için yüksek doz kullanılması gerekmektedir. Hasta uyumu ve rahatlığını engellediği için, suda çözünürlüğünü artırıcı çalışmalarla daha etkin formlar elde edilebilir (Şekil 2.30) (Tak vd., 2024).

Şekil 2.30

Abirateron Asetat'ın Molekül Şekli



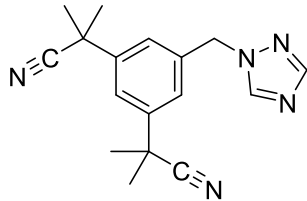
2.4.2.4 Aromataz inhibitörleri

2.4.2.4.1 Anastrozol

20 yıldan uzun süredir kullanılan üçüncü nesil Aİ'dir. ER+ MK postmenopozal hastalarının tedavisinde, östrojen üretimini bloke ederek etki gösterir. 2003 yılına gelindiğinde MK üzerindeki etkilerini araştırmak için MK riski yüksek postmenopozal kadınlarda, Anastrozol'un önleyici değerini araştırmak ve MK'nin birincil önlenmesindeki etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla çalışmalar başlatılmıştır. Beş yıllık araştırma sonucu, Anastrozol'un yeni toksik yan etkiler göstermeden postmenopozal yüksek riskli kadınlarda agresif ER+ MK riskini azalttığı tespit edilmiştir. MK için yüksek risk taşıyan postmenopozal dönemdeki kadınlarda önleyici etkisinden dolayı tercih edilen ilaçlardan biridir (Şekil 2.31.).

Şekil 2.31

Anastrozol'un Molekül Şekli



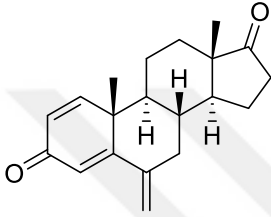
2.4.2.4.2 Eksemestan

Aİ'nin geri dönüşümsüz steroidal inaktivatörü olan Eksemestan'ın, adjuvan MK tedavisinden, metastatik MK'ye kadar geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Androstenedion benzeri yapısından dolayı, doğal substrat olan androstenedion ve testosteron ile rekabet ederek Aİ'nin substrat bağlama bölgesiyle kovalent bağ yapar böylece kalıcı inaktivasyon gerçekleşir. Önemli bir sorun olan adjuvan ortamda Aİ'ye bağlılık sonucu artmış osteoporoz riski, menopoz semptomları ve artralji gibi yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakmaya neden olabilir ya da bu yan etkiler ilacın tedavi edici etkilerinin azalmasına sebep olur (Şekil 2.32) (Johansson vd., 2024).

Şekil 2.32

Eksemestan'ın Molekül Şekli

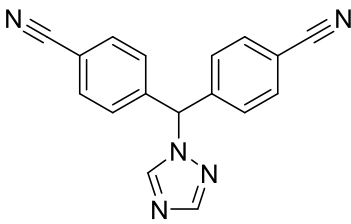


2.4.2.4.3 Letrozol

Non-steroidal üçüncü nesil Aİ olan Letrozol, tek başına veya kombine tedavi olarak erken ya da ileri evre HR+ MK hastalarında yumurtalık baskılaması amacıyla kullanılır. Androjenlerin östrojene dönüşümünü engelleyerek tümörlü hücrelerin hormon bağımlı büyümesini yavaşlatır ya da engeller (Şekil 2.33) (Puszkiel vd., 2024).

Şekil 2.33

Letrozol'un Molekül Şekli

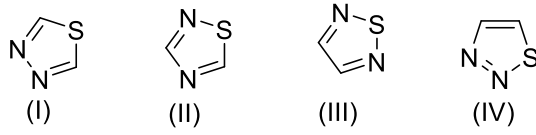


2.5 TİYADİAZOLLER

Bir kükürt (S) atomu ile iki azot atomu (N) ve bu atomlara komşu iki karbon (C) atomundan meydana gelen organik heterosiklik aromatik bileşiklerdir. İki azot atomu ve bir kükürt atomu doğrusal yerleşimlerinden dolayı tiyadiazol yapısı diye adlandırılır. Tiyadiazollerin birden fazla izomeri bulunur; 1,3,4-tiyadiazol (I); 1,2,4-tiyadiazol (II); 1,2,5-tiyadiazol (III) ve 1,2,3-tiyadiazol (IV) sırasıyla aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.34) (Ahmad vd., 2024).

Şekil 2.34

Tiyadiazol İzomerleri



Yapılarında beş üyeli moleküler halka içeren organik bileşiklerin önemli bir sınıfı olan tiyadiazoller, çok geniş biyolojik aktivite gösterirler. Tiyazol, oksazol, benzen ve oksadiazolün biyoizosteri olan tiyadiazoller iyileştirilmiş profillere sahip analogların geliştirilmesi için önemlidir. Önemli özelliklere sahip olabilecek yeni geliştirilmiş bileşiklerin sentezlenmesi için 1,3,4-tiyadiazol çekirdeği, yüksek önemli heterosiklik yapı içerir. Özellikle kimyasal ve termal kararlılıklarından dolayı başta tıp olmak üzere diğer malzeme uygulama alanlarında da iyi bir tercihtir. Antienflamatuvar, antibakteriyel, anti viral ve antikanser etkileri olan 1,3,4-tiyadiazol türevleri bileşikler inhibitör potansiyellerinden dolayı *in vitro* ve *in siliko* yöntemlerle kapsamlı olarak çalışılmıştır (R. Li vd., 2024; Mostefai vd., 2024).

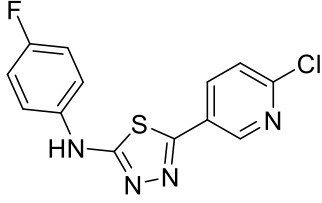
Janowska ve arkadaşları yaptıkları literatür incelemesinde 1,3,4-tiyadiazol türevleri ve bunların sentezlerindeki ara ürünleri olan 1,4-disübstitüe tiyosemikarbazitlerin olası antimikrobiyal terapötik etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir . Tiyadiazoller gibi sülfür içeren heterosiklik bileşikler, elektron eksikliği etkisiyle farklı kimyasal özellikler gösterirler. Bileşik konformasyonunda sülfür atomu içeren kovalent olmayan etkileşimleri ve ligand-protein etkileşim yetenekleri, bu yapıyı ilaç tasarımı ve geliştirmesinde önemli kılar. Sırasıyla 2. ve 5. pozisyonlarda alkil(aril)amido ve/veya benziltiy bağları içerenler en önemli tiyadiazol türevleridir (Ahadi vd., 2020; Janowska vd., 2022).

2.5.1 Yapısında tiyadiazol içeren bileşiklerin aktivite çalışmaları

Demiraran ve diğerleri (2024) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bir dizi yeni tiyadiazol içeren bileşik tasarlanmış, sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda en yüksek aktivite gösteren bileşik 5-(6-kloropridin-3-il)-N-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin, $IC_{50}=0,027 \pm 0,002 \mu M$ değeriyle aromataz enzimine karşı ve $IC_{50}=3,10 \pm 0,096 \mu M$ değeriyle MCF-7'ye karşı etkinlik göstermiştir (Şekil 2.35) (Demiraran vd., 2024).

Şekil 2.35

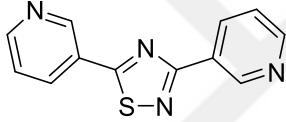
5-(6-Kloropridin-3-il)-N-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin



Mayhoub ve diğerleri (2012) tarafından yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri taranmış ve biyolojik aktiviteleri bileşikler sentezlendikten sonra en aktif bileşik 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-tiyadiazol $IC_{50}=0,2 \pm 0,04 \mu M$ değerini aromataz enzimine karşı göstermiştir (Şekil 2.36.) (Mayhoub vd., 2012).

Şekil 2.36

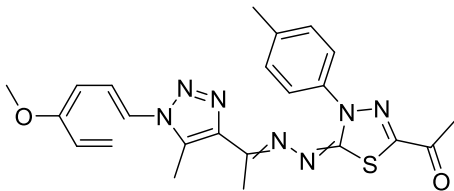
3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-tiyadiazol



Rashdan ve diğerleri (2024) yeni nesil hormon terapileri ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri kıyaslandığında en aktif bileşik 1-(5-(((1-(1-(4-metoksifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazono)-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etan-1-on $IC_{50}=1.991 \mu M$ değerinde aromataz enzimine karşı etki göstermiştir (Şekil 2.37) (Rashdan vd, 2024).

Şekil 2.37

1-(5-(((1-(1-(4-Metoksifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazono)-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etan-1-on

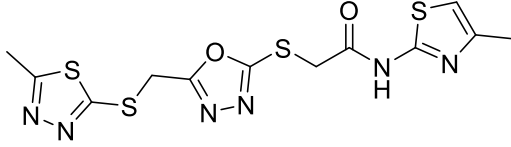


Evren ve arkadaşları (2023) yeni tiyadiazol sentez, biyolojik değerlendirme ve siliko çalışmalarında en potansiyel bileşik 2-((5-(((5-metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamid olmuştur. MCF-7 $IC_{50}=1.033 \pm 0.006 \mu M$ değeri göstermişken A549 $IC_{50}=3.914 \pm 0.068 \mu M$ değeri göstermiştir.

Aromataz enzimine karşı $IC_{50} = 0.095 \pm 0.003 \mu M$ değerinde tespit edilmiştir (şekil 2.38) (Evren vd., 2023).

şekil 2.38

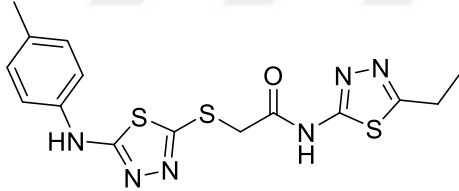
2-((5-(((5-Metil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamid



Acar evik ve arkadaşları (2020) tiyadiazol sentez çalışması sonucu sentezlenip araştırılan bileşikler arasından en olası antikanser etki gösteren *N*-(5-etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-((5-(*p*-tolilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetamid bulundu. MCF-7 $IC_{50} = 0.084 \pm 0.020 \mu M$ değeri göstermişken A549 $IC_{50} = 0.034 \pm 0.008 \mu M$ değeri bulundu. Aromataz enzimi için $IC_{50} = 0.062 \pm 0.004 \mu M$ olmuştur (şekil 2.39) (Acar evik vd., 2020).

şekil 2.39

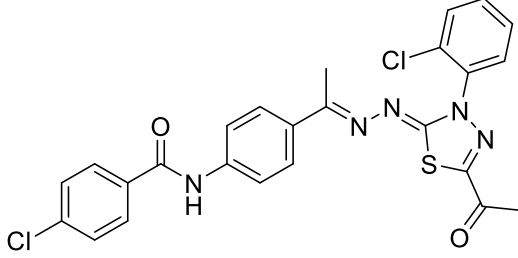
N-(5-Etil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-((5-(*p*-tolilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetamid



Mahdy ve arkadaşları (2024) olası antikanser etkili tiyadiazol sentez çalışması sonucu sentezlenip araştırılan bileşikler arasından *N*-(4-((*E*)-1-(((*Z*)-5-asetil-3-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*iliden)hidrazono)etil)fenil)-4-klorobenzamid bulundu. MCF-7 $IC_{50} = 0.03 \pm 0.005 \mu M$ tespit edilmişken HepG2 $IC_{50} = 0.39 \pm 0.012 \mu M$ değeri bulundu (şekil 2.40) (Mahdy vd., 2024).

Şekil 2.40

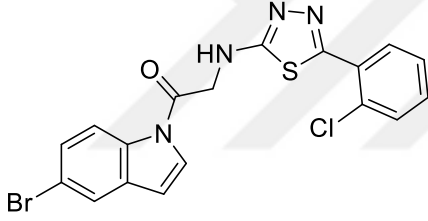
N-(4-((*E*)-1-(((*Z*)-5-asetil-3-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*))iliden)hidrazono)etil)fenil)-4-klorobenzamit



Gavadia ve arkadaşları (2024) olası antikanser etkili tiyadiazol sentez çalışması sonucu sentezlenip araştırılan bileşiklerden en etkili olan 1-(5-bromo-1*H*-indol-1-il)-2-((5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino)etanon MDA-MA-231 için $IC_{50} = 0.434 \mu M$ değeri bulundu (Şekil 2.41) (Gavadia vd., 2024).

Şekil 2.41

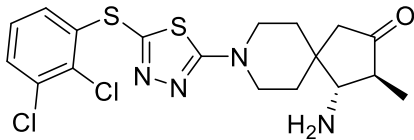
1-(5-Bromo-1*H*-indol-1-il)-2-((5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)amino)etanon



Liu ve arkadaşları (2023) olası antikanser etkili tiyadiazol sentez çalışması sonucu sentezlenip araştırılan bileşiklerden (3*S*,4*S*)-8-(5-((2,3-diklorofenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-metil-2-okza-8-azaspiro[4.5]dekan-4-amin NCI-H358 için $IC_{50} = 12.01 \pm 0.62 \mu M$ değeri, MV411 için $IC_{50} = 3.85 \pm 0.34 \mu M$ bulunmuştur (Şekil 2.42) (Liu vd., 2023).

Şekil 2.42

(3*S*,4*S*)-8-(5-((2,3-Diklorofenil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-3-metil-2-okza-8-azaspiro[4.5]dekan-4-amin

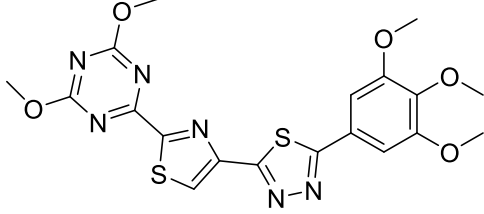


Nalla ve arkadaşları (2024) olası antikanser etkili tiyadiazol sentez çalışması sonucu sentezlenip araştırılan bileşiklerden 2-(2-(4,6-Dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)tiyazol-4-il)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol için; MCF-7'de $IC_{50} = 0.13 \pm 0.094 \mu M$,

A549’da $IC_{50} = 0.11 \pm 0.078 \mu M$ konsantrasyonlarda bulunmuştur (Şekil 2.43) (Nalla vd., 2024).

Şekil 2.43

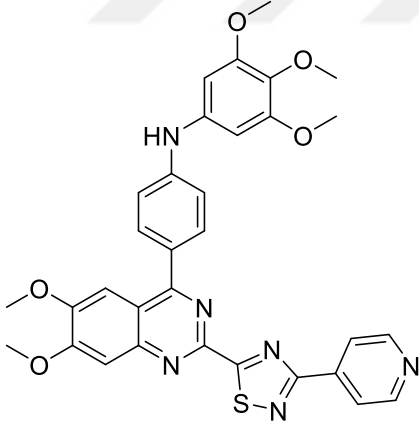
2-(2-(4,6-Dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)tiyazol-4-il)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol



Reddy Gankidi ve diğerleri (2024) antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerinde en aktif bileşik *N*-(4-(6,7-dimetoksi-2-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-tiyadiazol-5-il)kinazolin-4-il)fenil)-3,4,5-trimetoksibenzamit için MCF-7 $IC_{50} = 0.08 \pm 0.0085 \mu M$, A549 $IC_{50} = 0.02 \pm 0.091 \mu M$ değerleri vermiştir (Şekil 2.44) (Reddy Gankidi vd., 2024).

Şekil 2.44

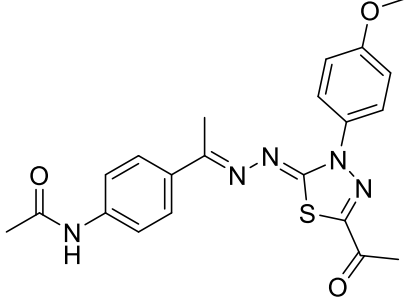
N-(4-(6,7-Dimetoksi-2-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-tiyadiazol-5-il)kinazolin-4-il)fenil)-3,4,5-trimetoksibenzamit



Elgammal ve diğerleri (2023) antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerinde en aktif bileşik *N*-(4-((*E*)-1-(((*Z*)-5-asetil-3-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2(*3H*iliden)hidraziniliden)etil)fenil)asetamit bileşiği için MCF-7 $IC_{50} = 0.08 \pm 0.0085 \mu M$ değeri bulunmuştur (Şekil 2.45) (Elgammal vd., 2023).

Şekil 2.45

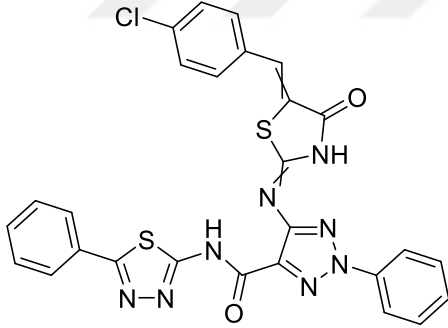
N-(4-((*E*)-1-(((*Z*)-5-asetil-3-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2(3*H*))iliden)hidraziniliden)etil)fenil)asetamit



Al-Anazi (2023) antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerine bakıldığında en aktif bileşik 5-((5-(4-klorobenziliden)-4-okso-1,2,3-tiyadiazolidin-2-iliden)amino)-2-fenil-*N*-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamit için ölçülen değerler; MCF-7 IC₅₀= 11.62 ± 0.43 µM, HepG-2 IC₅₀= 9.25 ± 0.37 µM değerleri olmuştur (Şekil 2.46) (Al-Anazi, 2023).

Şekil 2.46

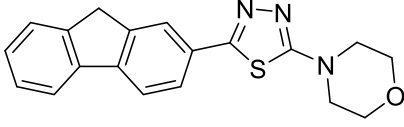
5-((5-(4-Klorobenziliden)-4-okso-1,2,3-tiyadiazolidin-2-iliden)amino)-2-fenil-*N*-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-4-karboksamit



Vadakkedathu Palakkeezhillam ve arkadaşları (2023) olası antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerine bakıldığında en aktif bileşik 4-(5-(9*H*-florein-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)morfolin için ölçülen değerler; MCF-7 IC₅₀= 12.00 ± 0.30 µM, T24 IC₅₀= 24.80 ± 0.73 µM değerleri olmuştur (Şekil 2.47) (Vadakkedathu Palakkeezhillam vd., 2023).

Şekil 2.47

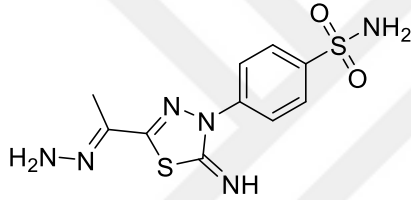
4-(5-(9H-floren-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)morfolin



Bondock ve arkadaşları (2023) olası antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve *in-vitro* en yüksek aktivite göstermiş olan (*E*)-4-(5-(1-hidrazineilidenetil)-2-imino-1,3,4-tiyadiazol-3(2*H*il)benzenesülfonamid için ölçülen değerler; HepG-2 $IC_{50} = 7.15 \pm 0.40 \mu M$, MCF-7 $IC_{50} = 1.18 \pm 0.10 \mu M$ olmuştur (Şekil 2.48) (Bondock vd., 2023).

Şekil 2.48

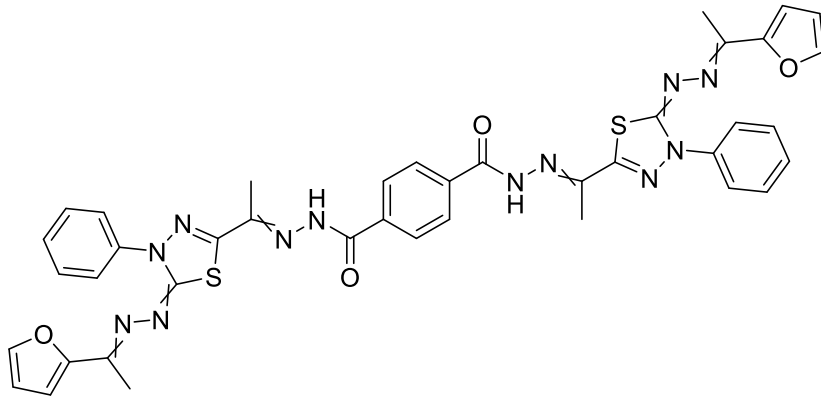
(*E*)-4-(5-(1-hidrazinilidenetil)-2-imino-1,3,4-tiyadiazol-3(2*H*il)benzenesülfonamid



El-Enany ve arkadaşları (2020) olası antikanser moleküller ile ilgili yapılan çalışmada yeni tiyadiazol bileşikleri sentezlemiş ve biyolojik olarak sentezlenmiş en aktif bileşik *N'*~1,*N'*~4-bis(1-(5-((1-(furan-2-il)etiliden)hidrazono)-4-fenil-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etiliden)tereftalohidrazit için, MCF-7 $IC_{50} = 0.37 \pm 0.15 \mu M$ bulunmuştur (Şekil 2.49) (El-Enany vd., 2021).

Şekil 2.49

N'~1,*N'*~4-bis(1-(5-((1-(furan-2-il)etiliden)hidrazono)-4-fenil-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etiliden)tereftalohidrazit



3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Tablo 3.1

Tez Çalışmasında Kullanılan Maddeler

<u>Bileşik</u>	<u>Firma, Ülke</u>
Eter	Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	Merck, Almanya
Etanol	Tekim, Türkiye
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	Merck, Almanya
Karbon disülfid	Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum hidroksit	Sigma, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	Merck, Almanya
Hidrazin hidrat	ZAG Kimya, Türkiye
Sodyum hidroksit	Carlo Erba Reagents, İtalya
Hidroklorik asit	Merck, Almanya
Aseton	Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	Merck, Almanya
Petrol eteri	Merck, Almanya
Etil asetat	Sigma-Aldrich, Almanya
DMSO	Sigma-Aldrich, Almanya
3,4-Dimetoksifenilizotiyosiyanat	Maybridge, İngiltere
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Bromoasetofenon	Thermoscientific, Çin
2-Bromo-4'-metilasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Kloro-4'-floroasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
4-Bromofenaçilbromit	T.C.I., Japonya
2,2',4'-Trikloroasetofenon	Acros Organics, A.B.D.
2-Bromo-3',4'-dikloroasetofenon	Sigma-Aldrich, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Tablo 3.2

Tez Çalışmasında Kullanılan Cihazlar

<u>Cihaz</u>	<u>Firma/ Model, Ülke</u>
Elektronik terazi	Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	Heidolph, MR 3003, Almanya
Ultraviyole lambası	Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril Kabin	Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Kore
İnkübatör	Heraeus, Almanya
Robotik pipetleme tablası	BioTek-Preccision XS ABD
Mikroplate okuyucu	BioTek-Synergy H1 ABD
Vortex	Wisemix, Kore
Etüv	Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya

4 YÖNTEMLER

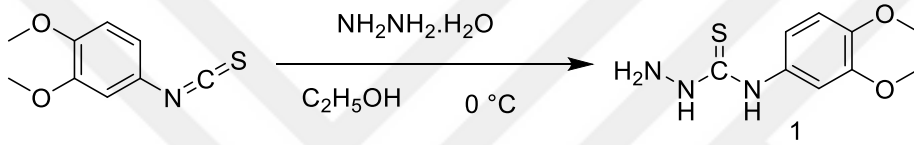
4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 *N*-(3,4-Dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) (Yöntem A)

3,4-Dimetoksifenilizotiyosiyanat (25.6 mmol, 5 g) tartıldı, balona eklenip etanolde çözüldü. Buz banyosunda, (62.77 mmol, 3.08 mL) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ damla damla ilave edildi. Deneyin takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı. Çöken ürün distile su ile yıkanıp süzildükten sonra kurutuldu (Şekil 4.1).

Şekil 4.1

N-(3,4-Dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) (A) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi

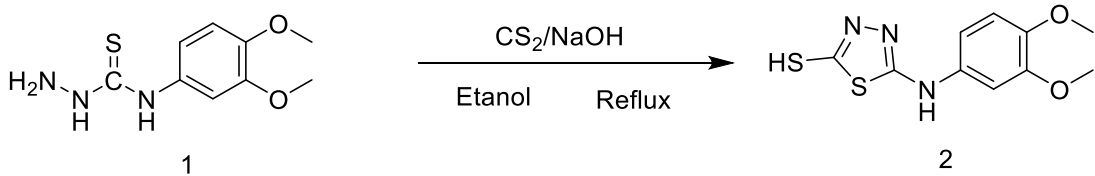


4.1.2 5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2) (Yöntem B)

Balona *N*-(3,4-dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (1) (23.83 mmol, 5.41 g) eklendi, etanolde çözüldü. Sonra CS_2 (28.49 mmol, 1.71 mL) ve NaOH (23.83 mmol, 0.95 g) balona eklendi. Karıştırıcı magnet eklenip reflux yapıldı. Deneyin takibi İTK ile yapıldı. Oda ısısında bekletilip soğutulan balon, buz banyosuna kondu. Damlatılmak suretiyle %20'lik HCl pH metre ile kontrol edilerek eklendi ve pH 2'ye düşürüldü. Çöken ürün distile su ile yıkanıp süzildükten sonra kurutuldu (Şekil 4.2).

Şekil 4.2

5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2) (B) Sentezi İçin Reaksiyon Denklemi



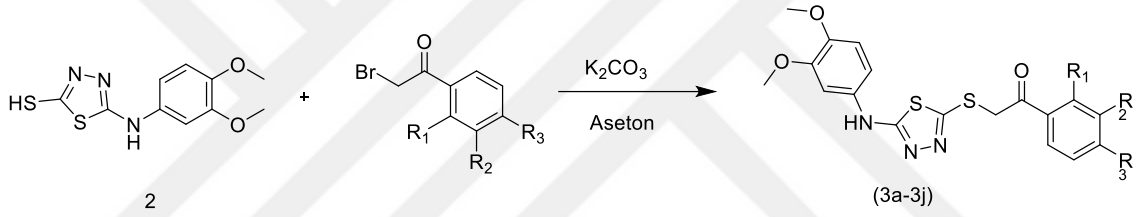
4.1.3 Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3j) (Yöntem C)

10 ayrı 100 mL hacimli balona, 5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (2) maddesinden, her bir balon için (1.12 mmol, 0.3 g) ilave edildi, asetonda çözüldü. Sonra her bir balona, K_2CO_3 (1.12 mmol, 0.154 g) eklendi. Bu balonlara; 2-bromo-4'-

nitroasetofenon (1.12 mmol, 0.2721 g), 2-bromo-4'-metoksiasetofenon (1.12 mmol, 0.2554 g), 2-bromoasetofenon (1.12 mmol, 0.222 g), 2-bromo-4'-metilasetofenon (1.12 mmol, 0.238 g), 2-bromo-4'-siyanoasetofenon (1.12 mmol, 0.2498 g), 4-bromofenaçilbromit (1.12 mmol, 0.31 g), 2-bromo-4'-kloroasetofenon (1.12 mmol, 0.26 g), 2-kloro-4'-floroasetofenon (1.12 mmol, 0.1925 g), 2,2',4'-trikloroasetofenon (1.12 mmol, 0.2492 g) ve 2-bromo-3',4'-dikloroasetofenon (1.12 mmol, 0.2988 g) maddeleri ayrı ayrı eklendi. Daha sonra oda ısısında reflux yapıldı. Deneylerin takibi İTK ile yapıldı. Sonlandırılan deneyler distile su ile yıkanıp, süzülüp kurumaya bırakıldı. Kurumuş bileşikler spatula ile kazındı. Ham madde etanolle kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 4.3).

Şekil 4.3

Hedef sonuç bileşiklerin (3a-3j) sentezi için reaksiyon denklemi



4.2 İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Deney sonuçlarının takibi için, sentezlenen bileşiklerin reaksiyon sonları İTK kullanılarak belirlenmiştir. Balon içerisinden alınan numuneler etanolde çözüldürülmüş ve sonrasında kılcal boru ile adsorban silikajel 60 F254 kaplı alüminyum plaklara tatbik edilmiştir. Hareketli faz için çeşitli çözücü karışımları kullanılmıştır. En ideal çözücü petrol eteri: etil asetat (3:1) tercih edilmiştir. Plâğın değerlendirilmesinde farklı dalga boylarında (254 nm/366 nm) ultraviyole ışığına başvurulmuştur.

4.3 Erime Noktalarının Tespiti

Uçlarından yalnızca biri açık olan kapiler borulara sentezlenen bileşiklerden yarım santimetre yüksekliğinde eklenmiştir. Kapiler borular Mettler Toledo MP90 Melting Point System adlı erime noktası (E. N.) tespit cihazındaki uygun yerlerine yerleştirilmiştir. İşlemler başlatılıp sonlandırıldığında video kayıtlarından erime noktaları tespit edilmiştir.

4.3 Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen 10 adet bileşik asetonditride çözülmüştür. "LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya)" cihazına enjeksiyon yoluyla çözeltili eklenmiştir. Elektron sprey iyonizasyon (ESI) metoduyla +/- modda spektrumlar kaydedilmiştir.

4.5 ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezi yapılan bileşiklerin, ¹H-NMR spektrumlarında, yapıların aydınlatılması için Bruker 300 MHz cihazı kullanılmıştır. Elde edilen bileşikler DMSO-*d*₆ içinde çözüldükten sonra tetrametilsilan (TMS) baz alınarak NMR spektrometre sonuçları ile bileşiklere ait yapı hakkında veriye ulaşılmıştır.

4.6 ¹³C-NMR Spektrumlarının Eldesi

Sentezlenen bileşiklerin yapılarını aydınlatmada ¹³C-NMR spektrumlarını tespit amaçlı Bruker 300 MHz cihazı kullanıldı. Elde edilen orijinal bileşikler DMSO-*d*₆ içinde çözüldükten sonra TMS referans alınarak NMR spektrometre sonuçları ile bileşiklere ait yapı hakkında veriye ulaşılmıştır.

4.7 Antikanser aktivite Çalışmaları

4.7.1 MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi

4.7.1.1 Hücrelerin çoğaltılması

Bileşiklerin antitümör aktivitelerini araştırmak amacıyla insan akciğer karsinoma hücre dizisi (A-549) yanında insan meme adenokarsinoma hücre dizisi (MCF-7) kullanılmıştır. Bileşiklere ait seçiciliklerin tespiti için fare embriyo fibroblast hücre dizisi (NIH-3T3) tercih edilmiştir. Hücre hatlarının çoğaltılması amacıyla 2-3 günde bir besiyeri değişimi ile pasajlama işlemi uygulanmış, hücreler inkübatörde çoğaltılmıştır. Flasklardaki hücreler fosfat tamponuyla yıkandıktan sonra, yıkamak için kullanılan fosfat tamponu ortamdaki pipetle çekilerek alınmıştır. Flasklara tripsin-EDTA (1X) eklendikten sonra yavaşça çalkalanmıştır. Flasklardaki hücreler, inkübatörde (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C) ortalama beş dakika bekletilmiştir. İnkübatörden çıkarılan flasklara 20-25 mL besiyeri eklendikten sonra hücreler süspansiyon halinde hücreler, ayrı ayrı farklı flasklara aktarılmış, ardından yeniden inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C).

4.7.1.2 Hücrelerin plakalara ekilmesi

Flasklar, ölü hücrelerden arındırılması amacıyla yavaşça çalkalanmış, inkübasyondan alınmıştır. Tripsin-EDTA (1X) çözeltisi eklenen flasklar, inkübatör içerisinde (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C) 5 dakika süreyle tutulmuştur. Flaskların içerisine kültür ortamı eklenmiş, santrifüj yapılmıştır. Santrifüj tüpünden alınan içerik otomatik hücre sayma makinasına yerleştirilmiş ve hücre sayısı tespit edilmiştir. Bu hücreler 96 kuyucuklu plaklara ekilip 24 saat (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C) inkübasyona bırakılmıştır.

4.7.1.3 MTT (sitotoksosite) testinin uygulanması

24 saat inkübe edilmiş flasklar alınıp ters çevrilerek kültür ortamından arındırılmıştır. Bileşikler 1 mM-0.000316 mM arasında değişen 8 farklı yoğunlukta hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plakalara pozitif kontrol yöntemiyle uygulanmıştır. Yeniden bir gün süreyle (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C) inkübasyona bırakılmıştır. Sonrasında besiyeri flasklardan ayrılmış ve hücreler fosfat tamponu ile yıkanmıştır. MTT (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromür) karışımı hazırlanmış, plaka içerisindeki bütün kuyucuklara 100 µL eklenmiştir. Üç saat inkübe edilmiştir. Besiyeri plakalardan uzaklaştırılmış ve 100 µL DMSO eklenmiştir. ELISA testinden elde edilen optik yoğunluk değeri, 540 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Sonrasında bileşiklere ait IC₅₀ değerleri belirlenmiştir.

4.7.2 Anneksin V/Eİ yöntemiyle bileşiklerin apoptotik etkilerinin belirlenmesi

4.7.2.1 Hücrelerin plakalara ekilmesi

İnkübatörden çıkarılan hücre kültürü şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlamak için dikkatlice çalkalanmıştır. Steril pipet kullanılarak kültür şişesi içinde bulunan besiyeri alınıp uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine, 75 cm² hacmindeki hücre kültürü şişelerine 3-5 mL, 25 cm² hacmindeki şişelere ise 1-3 mL olacak şekilde tripsin-EDTA (1X) çözeltisi ilave edilerek yavaşça çalkalanmış ve inkübatörde 5 dk süreyle bekletilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden çıkarılan hücre kültürü şişelerine, en az seviyede eklenen tripsin-EDTA çözeltisinin iki katı kadar kültür ortamı eklenmiştir. Sonrasında, pipet ile santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Santrifüj tüpündeki hücre kültürü çalkalanmış ve bir 10 µL alınıp otomatik hücre sayma cihazında sayım yapılmıştır. Küvetlere alınan hücre süspansiyonu her kuyucukta 2 mL

olacak şekilde 6 kuyucuklu hücre kültür plakasına konmuştur ($25 \cdot 10^4$ hücre/ 100 μ L). 24 saat inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C).

4.7.2.2 Annexin V/EI yönteminin uygulanması

24 saat inkübe edilmiş plakaların ters çevrilmesiyle besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Bileşikler ve pozitif kontrollerin IC₅₀ konsantrasyonları iki tekrarlı biçimde plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübe edilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). Süre bitiminde hücre kültürlerinin üst kısmı da dahil edilerek santrifüj tüplerinde biriktirilmiştir. Plakalara 1500 μ L tripsin-EDTA çözeltisi eklenerek 3 dakika inkübe edilmiştir. İnkübatörden çıkarılan plakalara 4,5 mL besiyeri eklenmiş ve pipet ile santrifüj tüplerine aktarılmıştır. Ardından, +4 °C'de, 1200g'de 5 dakika süreyle santrifüj işlemi yapılmıştır. Santrifüj tüplerindeki besiyeri uzaklaştırılmış ve hücre pelleti, 1 mL fosfat tamponuyla süspansiyon haline getirilip, tekrar +4 °C, 1200g'de 5 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Fosfat tamponu uzaklaştırıldıktan sonra hücre pelleti Annexin V Binding Buffer (1X) çözeltisi ile süspansiyon edilmiştir (1×10^6 hücre/mL). Tüplerin birbirine karışmaması sağlanmış, 5 μ L Annexin V ve Etidyum İyodür (EI) eklenmiştir. Ardından her tüpe 100 μ L hücre süspansiyonu eklenmiştir. Işıktan muhafaza edilen tüpler, 15 dakika süreyle oda ısısında inkübe edilmiştir. Sonrasında 400 μ L Annexin V Binding Buffer (1X) çözeltisi her tüpe eklenerek akım (flow) sitometrisi ile hücrelere ait analiz gerçekleştirilmiştir (Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı).

4.7.3 Aromataz inhibisyon çalışmaları

Kullanılan Bio Vision Aromataz (CYP19A) İnhibitör Tarama Kiti (Florometrik) prosedürü uygulanmıştır. Bileşikler dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde çözündürüldü. 10^{-3} ile 10^{-9} M aralığında en az 7 farklı yoğunlukta eklenmiştir. 1mL aromataz tahlil tamponu kullanılarak rekombinant insan aromataz stoğu hazırlanmıştır. İçerik vorteks ile iyi biçimde karıştırılarak homojen çözeltiliye ulaşılmıştır. Karışım 15 mL hacimli konik tüpe aktarılmıştır. Aromataz Tahlil Tamponuyla hacim 2450 μ L'ye tamamlanmıştır. Toplam 2.5 mL hacme ulaşmak amacıyla 50 μ L NADPH Üretim Sistemi (100X) eklendi. Letrozol bileşiği referans bileşik olarak seçilmiştir. Çözücü kontrolü amacıyla, aromataz tahlil tamponundan az miktarda alınmış, test bileşikleri çözülmüştür. Test bileşikleri ve bunlara karşılık inhibitörsüz kontrolleri barındıran

reaksiyon kuyuları ile arka plan kontrolleri (florojenik aromataz substratı bulundurmayan) hazırlanmıştır. Test ligandlarının aromataz ile etkileşime girebilmesi amacıyla plaka, minimum on dakika, 37 °C’de inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda ayrı ayrı, kuyucuklara 30 µL Aromataz Substrat/NADP+ çözeltisi eklenmiştir. Bir dakika içinde eksitasyon/emisyon (Ex/Em) 488/527 nm dalga boyunda floresan değeri ölçülmüştür (Çevik vd., 2020).

4.8 Moleküler Docking

Sentez çalışmaları kapsamında elde edilen tüm bileşikler içinden anti-aromataz aktivitesi en yüksek olan bileşik **3c**’nin, enzimle yapabileceği olası etkileşimleri ve kimyasal bağları tespit edebilmek amacıyla aromataz enzimi için PDB ID:3EQM kristali kullanılarak yapı temelli *in-silico* docking yöntemi uygulanmıştır (Ghosh vd., 2009). Moleküler docking çalışmalarının bütün aşamaları Schrödinger Maestro 2020.2 versiyonla uygulanmıştır (Schrödinger, 2020c). Hedef sitokrom P450 19A1 aromataz enzimi için 2.90 Å çözünürlükte PDB ID: 3EQM kristali tercih edilmiştir.

Protein Preparation Wizard modülüne göre kristal yapısı docking çalışmaları için hazırlanmıştır. OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak aromataz enzimi minimize edilmiş, bağ uzunlukları optimize edilmiştir ve yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların, belirtilen ortam koşullarına göre alabilecekleri potansiyel yükler otomatik olarak hesaplanmıştır. Docking işlemi için bileşik **3c**’nin hazırlanmasında LigPrep 3.8 modülü (Schrödinger, 2020b) kullanılarak bileşik **3c** hazırlanmış, ardından Glide 7.1 modülü (Schrödinger, 2020a) ile grid oluşturulmuş ve single precision yöntemiyle docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak, moleküler modelleme çalışmaları tamamlanmıştır.

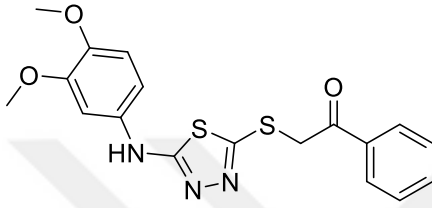
5 BULGULAR VE YORUM

5.1 Sentez Çalışmaları

5.1.1 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletan-1-on (3a)

Şekil 5.1

2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-feniletan-1-on (3a) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. :168.5-169.1 °C. Verim: %78

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.95 (2H, s, -CH₂), 6.92 (1H, d, *J*=4.5 Hz trisüstitüebenzen), 7.03 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisüstitüebenzen), 7.23 (1H, d, *J*= 1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.55-7.60 (2H, m, monosüstitüebenzen), 7.67-7.73 (1H, m, monosüstitüebenzen), 8,05 (2H, m, monosüstitüebenzen), 10.20 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.95, 55.90, 56.32, 103.69, 109.98, 113.09, 128.98, 129.33, 134.28, 134.79, 135.66, 144.73, 149.73, 149.49, 151.49, 166.02.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₇N₃O₃S₂ için Hesaplanan: 388.0784 Bulunan: 388.0802.

Şekil 5.4

HRMS Spektrumu (3a)

Formula Predictor Report - EB-1_517.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\dera\EB-1_517.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	10	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: not fixed

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

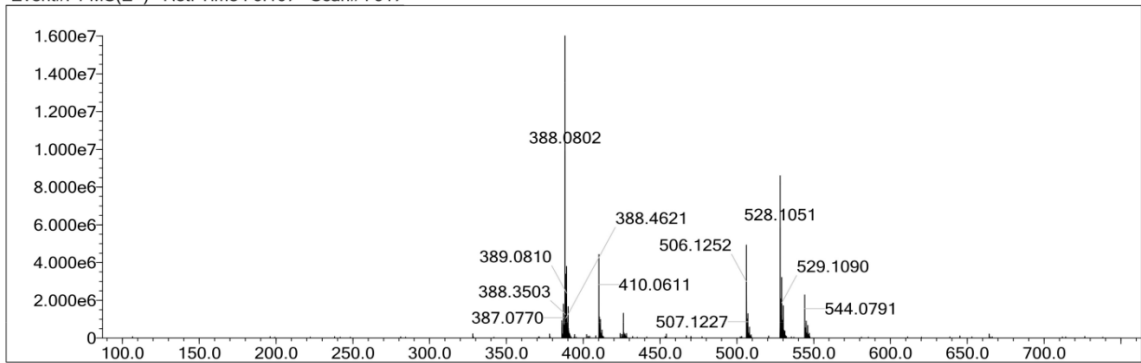
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

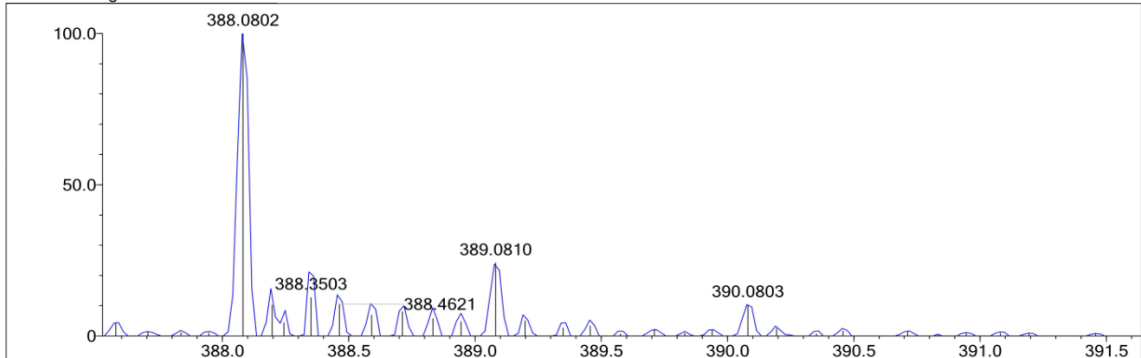
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

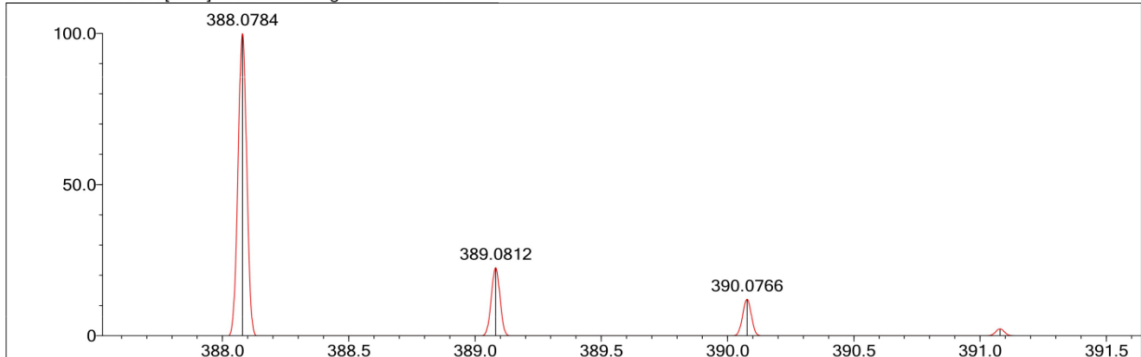
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.107 Scan#: 917



Measured region for 388.0802 m/z



C18 H17 N3 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 388.0784 m/z

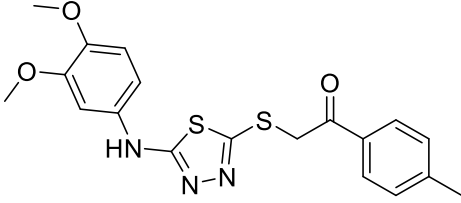


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	85.74	C18 H17 N3 O3 S2	[M+H] ⁺	388.0802	388.0784	1.8	4.64	94.33	12.0

5.1.2 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(p-tolil)etan-1-on (3b)

Şekil 5.5

2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(p-tolil)etan-1-on (3b) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 157.1-158.6 °C. Verim: %81

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.40 (3H, s, -CH₃), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.90 (2H, s, -CH₂), 6.92 (1H, d, *J*= 4,5 Hz trisüstitüebenzen), 7.02 (1H, dd, *J*₁= 1.5 Hz, *J*₂= 9 Hz, trisüstitüebenzen), 7.22-7.23 (1H, d, *J*= 1,5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.36-7.39 (2H, d, *J*= 4.5 Hz, disüstitüebenzen), 7.94 (2H, d, *J*= 3 Hz, disüstitüebenzen), 10.20 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 21.71, 41.90, 55.95, 56.32, 103.70, 109.98, 113.10, 129.11, 129.86, 130.23, 133.17, 134.80, 144.74, 144.83, 149.49, 166.01.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₉H₁₉N₃O₃S₂ için Hesaplanan: 402.0941 Bulunan: 402.0958

Şekil 5.8

HRMS Spektrumu (3b)

Formula Predictor Report - EB-2_518.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-2_518.lcd

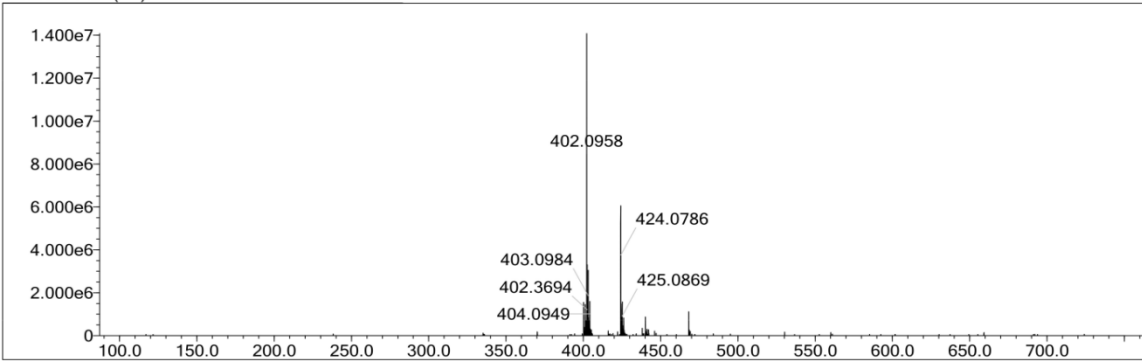
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	10	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

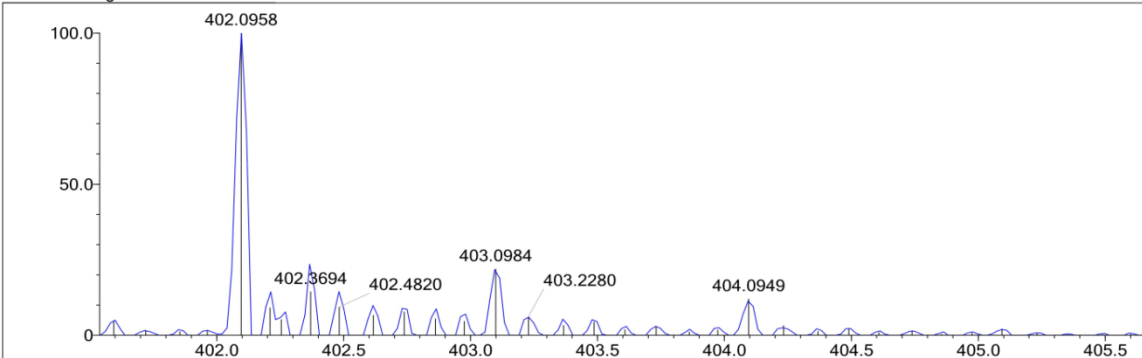
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

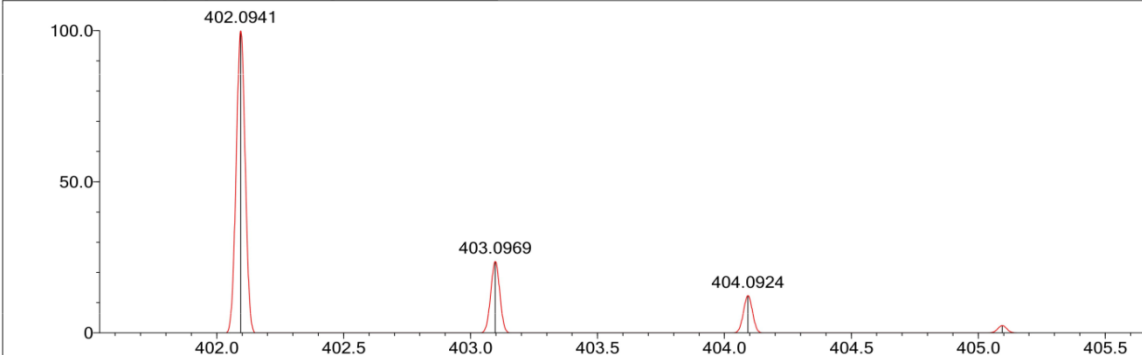
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.387 Scan#: 959



Measured region for 402.0958 m/z



C19 H19 N3 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 402.0941 m/z

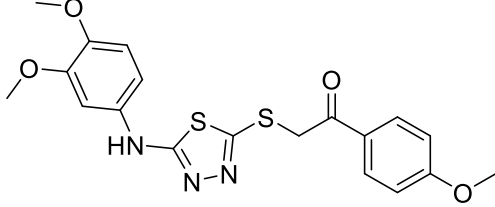


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	78.77	C19 H19 N3 O3 S2	[M+H] ⁺	402.0958	402.0941	1.7	4.23	85.69	12.0

5.1.3 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c)

Şekil 5.9

2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c)
Molekülünün Kimyasal Yapısı



DeneySEL E.N. : 165.9-166.4 °C. Verim: %74

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 4.87 (2H, s, -CH₂), 6.92 (1H, d, *J*= 4.5 Hz, trisübstitüebenzen), 7.02 (1H, d, trisübstitüebenzen), 7.05-7.10 (2H, m, disübstitüebenzen), 7.24 (1H, d, trisübstitüebenzen), 8.03 (2H, d, *J*= 4.5 Hz, disübstitüebenzen), 10.29 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.75, 55.95, 56.16, 56.37, 103.71, 109.97, 113.10, 114.55, 128.52, 131.41, 134.84, 144.70, 149.48, 164.10, 192.05.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₉H₁₉N₃O₄S₂ için Hesaplanan: 418.0890 Bulunan: 418.0904

Şekil 5.12

HRMS Spektrumu (3c)

Formula Predictor Report - EB-3_519.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-3_519.lcd

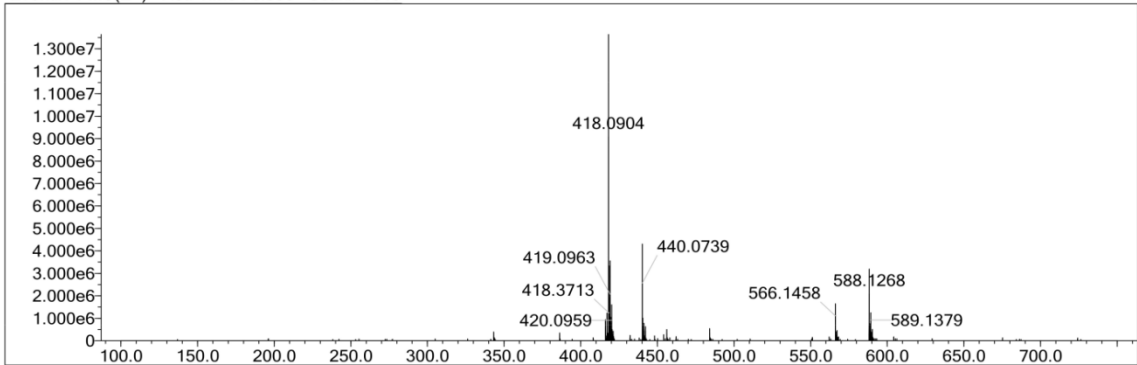
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	10	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	3	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

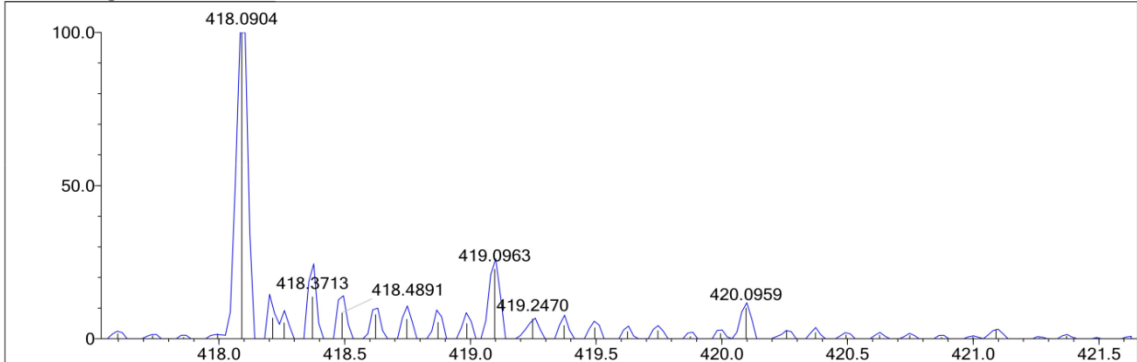
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

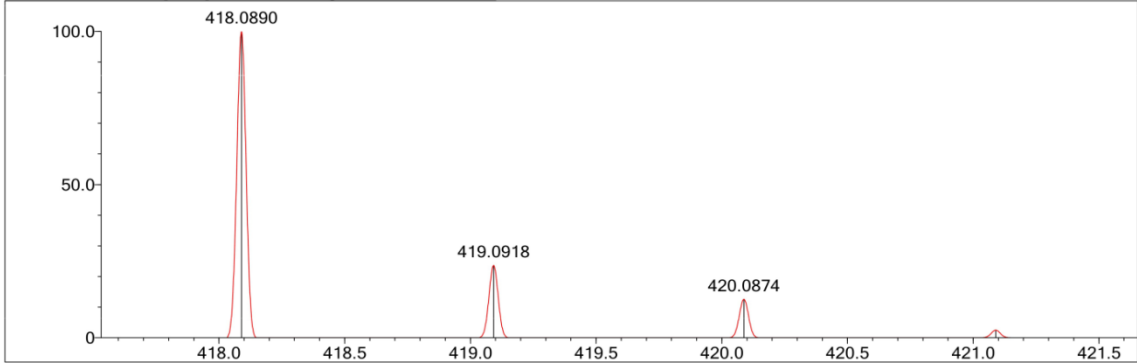
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.080 Scan#: 913



Measured region for 418.0904 m/z



C19 H19 N3 O4 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 418.0890 m/z

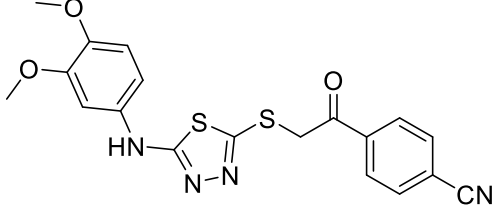


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	80.33	C19 H19 N3 O4 S2	[M+H] ⁺	418.0904	418.0890	1.4	3.35	85.34	12.0

5.1.4 4-(2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (3d)

Şekil 5.13

4-(2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)asetil)benzonitril (3d) Molekülünün Kimyasal Yapısı



DeneySEL E.N. : 188.7-189.3 °C. Verim: %77

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.96 (2H, s, -CH₂), 6.92 (1H, d, *J*=4.5 Hz, trisübstitüebenzen), 7.03 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisübstitüebenzen), 7.21 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisübstitüebenzen), 8.05-8.08 (2H, d, *J*= 4.5 Hz, disübstitüebenzen), 8.17-8.20 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disübstitüebenzen), 10.21 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.94, 55.91, 56.36, 103.74, 110.03, 113.10, 116.07, 118.57, 129.59, 133.34, 134.73, 138.94, 144.79, 149.50, 166.18.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₉H₁₆N₄O₃S₂ için Hesaplanan: 413.0737 Bulunan: 413.0753

Şekil 5.16

HRMS Spektrumu (3d)

Formula Predictor Report - EB-4_520.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-4_520.lcd

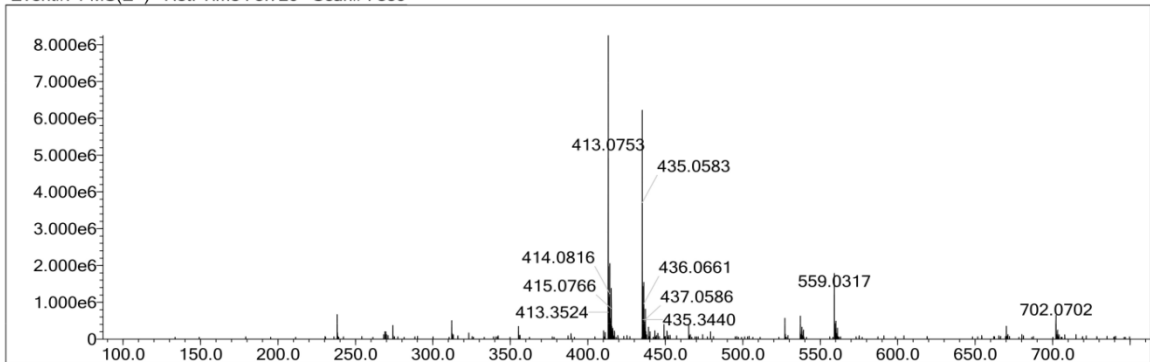
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	4	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

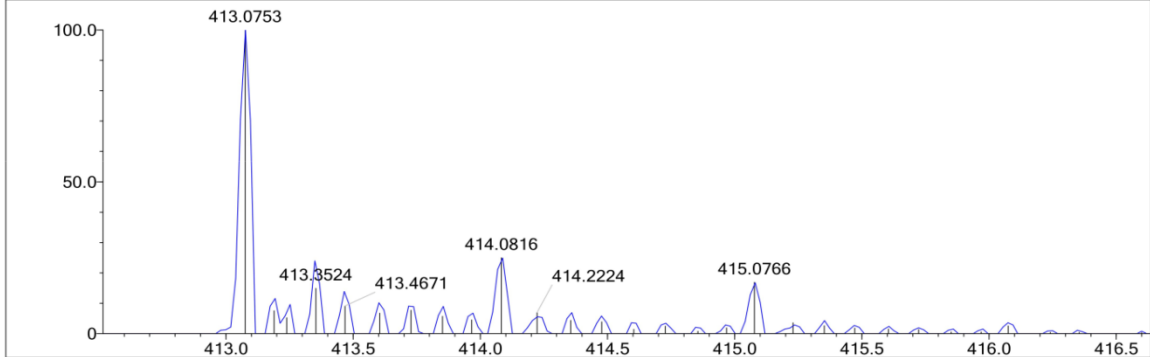
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

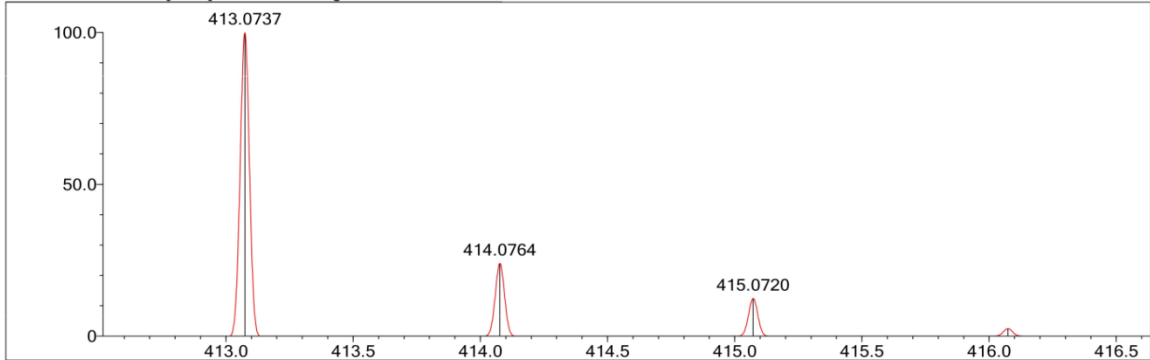
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.720 Scan# : 859



Measured region for 413.0753 m/z



C19 H16 N4 O3 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 413.0737 m/z

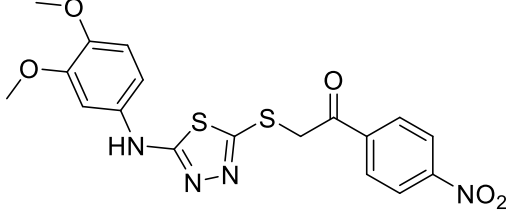


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	79.80	C19 H16 N4 O3 S2	[M+H] ⁺	413.0753	413.0737	1.6	3.87	85.97	14.0

5.1.5 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (3e)

Şekil 5.17

2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-nitrofenil)etan-1-on (3e) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 182.0-183.2 °C. Verim: %76

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 5.00 (2H, s, CH₂), 6.92 (1H, d, *J*= 4.5 Hz, trisübstitüebenzen), 7.03 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisübstitüebenzen), 7.20-7.21 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisübstitüebenzen), 8.26-8.29 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disübstitüebenzen), 8.37-8.40 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disübstitüebenzen), 10.21 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 42.11, 55.91, 56.36, 103.75, 110.04, 113.09, 124.38, 130.42, 134.74, 140.39, 144.79, 149.49, 150.66, 166.18, 193.14.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₆N₄O₅S₂ için Hesaplanan: 433.0635 Bulunan: 433.0658

Şekil 5.20

HRMS Spektrumu (3e)

Formula Predictor Report - EB-5_521.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-5_521.lcd

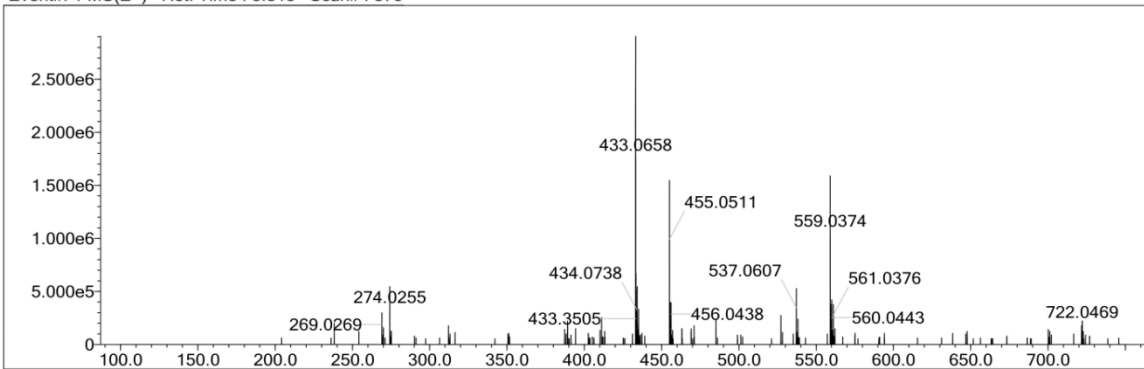
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 6
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

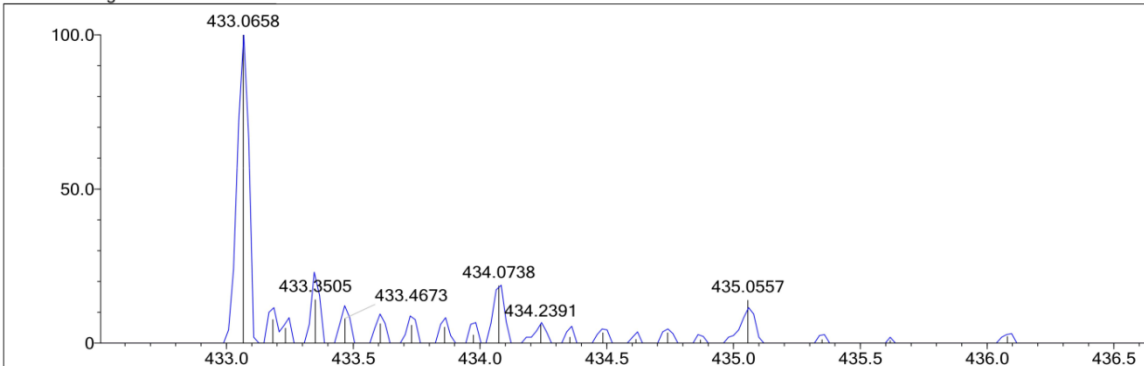
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

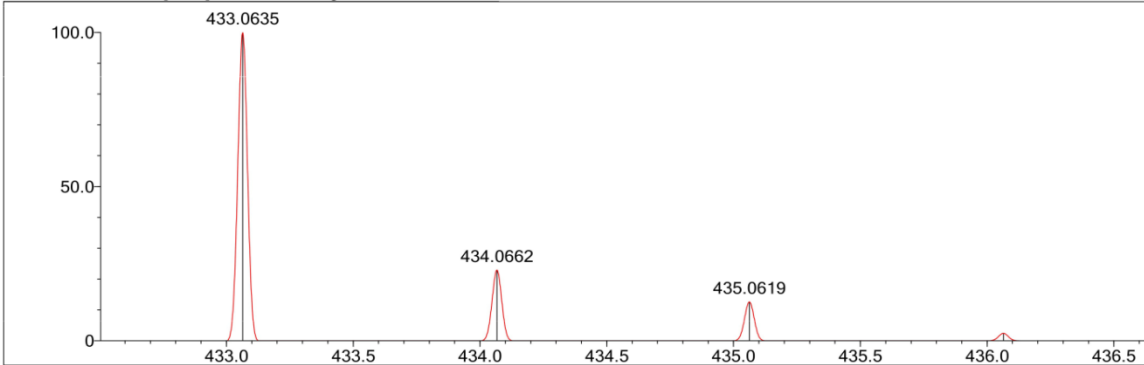
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.813 Scan#: 873



Measured region for 433.0658 m/z



C18 H16 N4 O5 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 433.0635 m/z

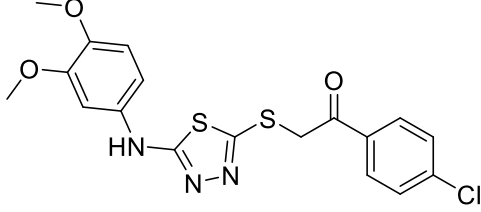


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	45.01	C18 H16 N4 O5 S2	[M+H] ⁺	433.0658	433.0635	2.3	5.31	51.79	13.0

5.1.6 1-(4-Klorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3f)

Şekil 5.21

1-(4-Klorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3f) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 162.2-163.7 °C. Verim: %76

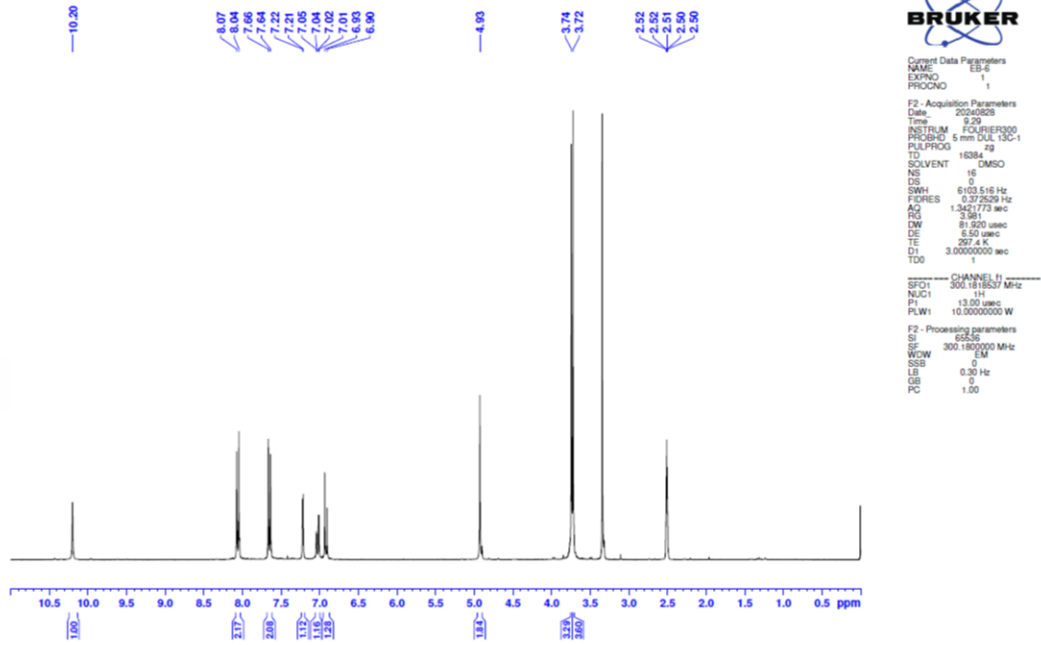
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.93 (2H, s, CH₂), 6.92 (1H, d, *J*=4.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.03 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisüstitüebenzen), 7.22 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.65 (2H, d, *J*=3 Hz, disüstitüebenzen), 8.04-8.07 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disüstitüebenzen), 10.20 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.84, 55.95, 56.36, 103.73, 110.01, 113.10, 129.44, 130.91, 134.38, 134.77, 139.20, 144.77, 149.50, 151.28, 166.10, 192.84.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₆N₃O₃S₂Cl için Hesaplanan: 422.0394 Bulunan: 422.0397

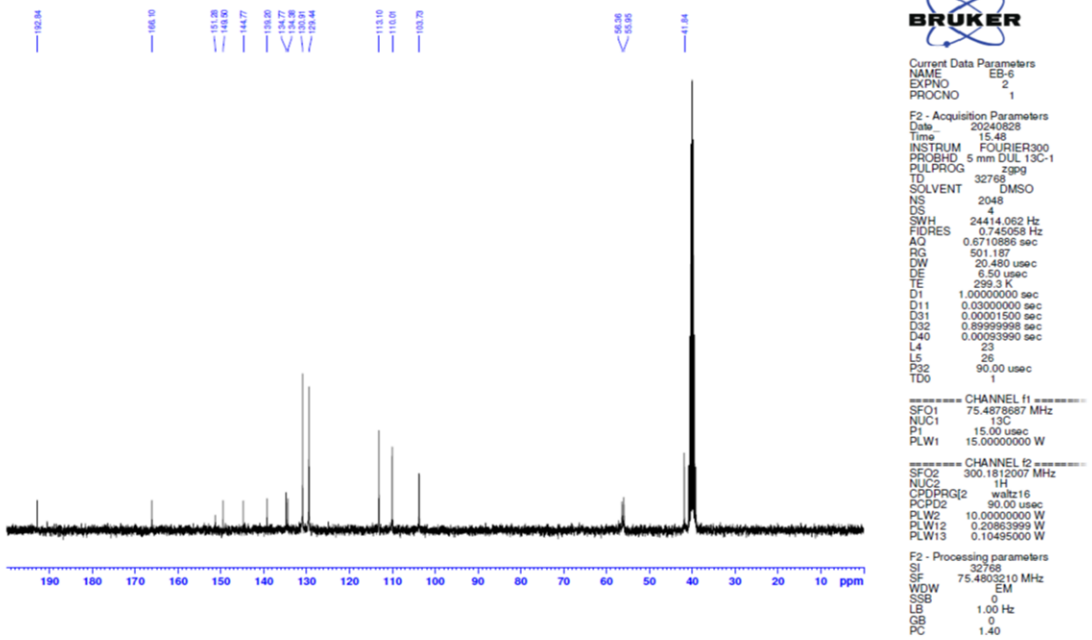
Şekil 5.22

$^1\text{H-NMR}$ Spektrumu (3f)



Şekil 5.23

$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (3f)



Şekil 5.24

HRMS Spektrumu (3f)

Formula Predictor Report - EB-6_522.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-6_522.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 6

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: not fixed

Apply N Rule: no

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

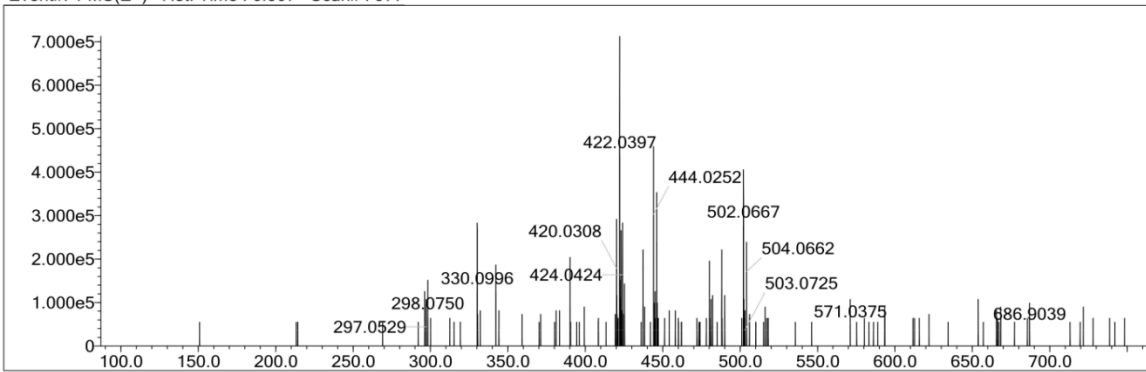
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

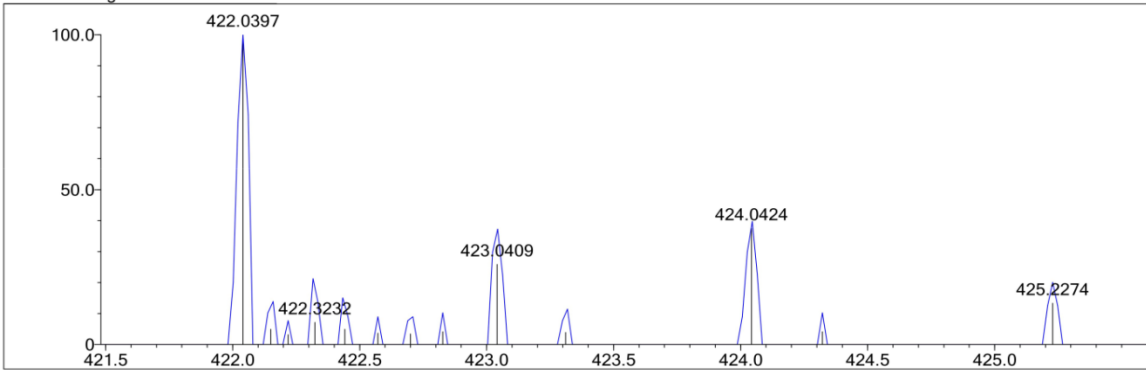
Isotope Res: 9000

Max Results: 50

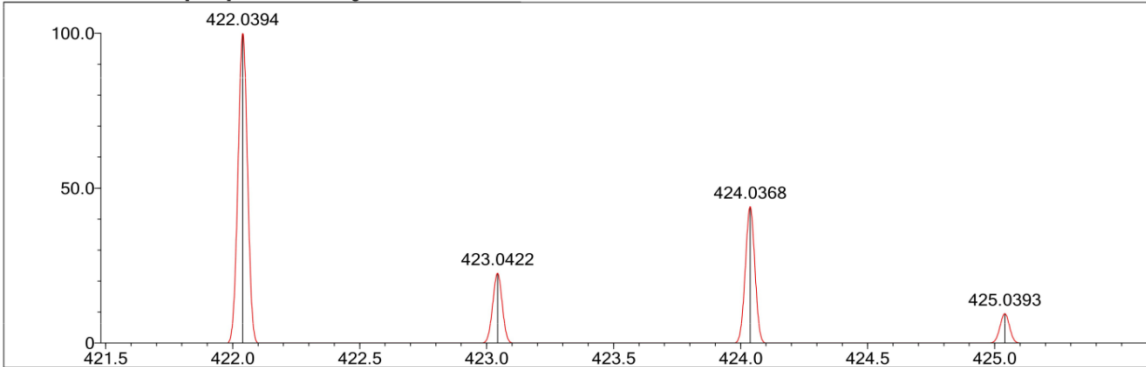
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.507 Scan#: 977



Measured region for 422.0397 m/z



C18 H16 N3 O3 S2 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 422.0394 m/z

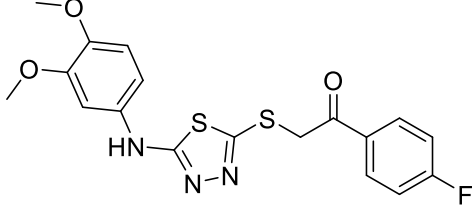


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	51.51	C18 H16 N3 O3 S2 Cl	[M+H] ⁺	422.0397	422.0394	0.3	0.71	51.51	12.0

5.1.7 2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florofenil)etan-1-on (3g)

Şekil 5.25

2-((5-((3,4-Dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)-1-(4-florofenil)etan-1-on (3g) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 171.1-171.8 °C. Verim: %80

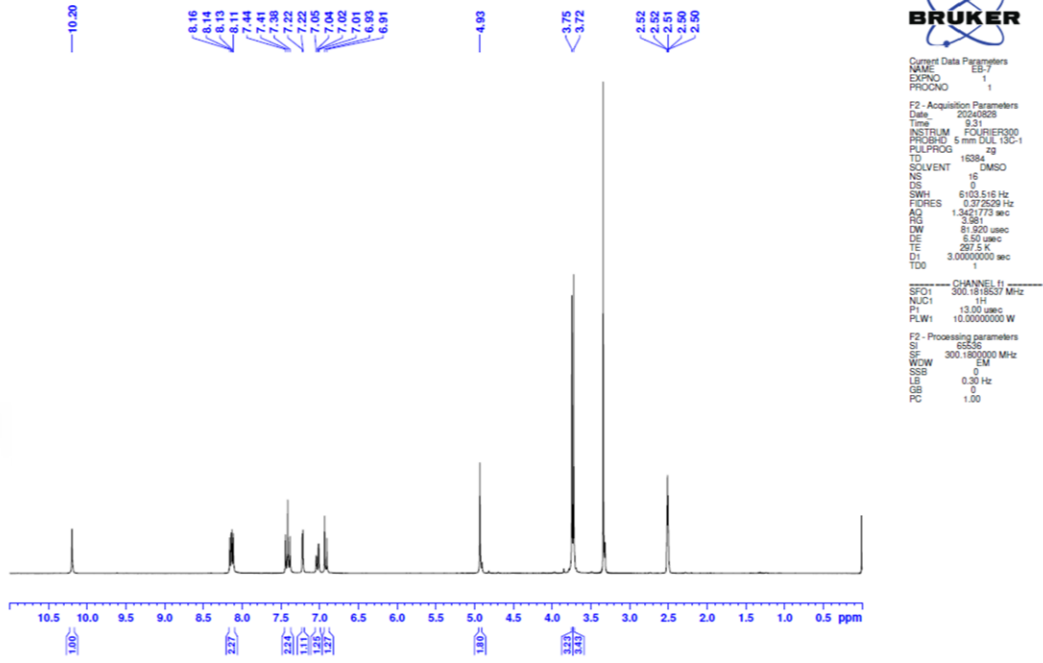
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 4.93 (2H, s, CH₂), 6.92 (1H, d, *J*=3 Hz, trisüstitüebenzen), 7.03 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisüstitüebenzen), 7.22 (1H, d, trisüstitüebenzen), 7.38-7.44 (2H, t, *J*=4.5 Hz, disüstitüebenzen), 8.11-8.16 (2H, dd, *J*₁=3 Hz, *J*₂=4.5 Hz, disüstitüebenzen), 10.20 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.85, 55.94, 56.36, 103.72, 110.00, 113.10, 116.24, 116.53, 132.02, 132.14, 134.77, 144.76, 149.50, 164.14, 166.08, 167.49, 192.38.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₆N₃O₃FS₂ için Hesaplanan: 406.0690 Bulunan: 406.0707

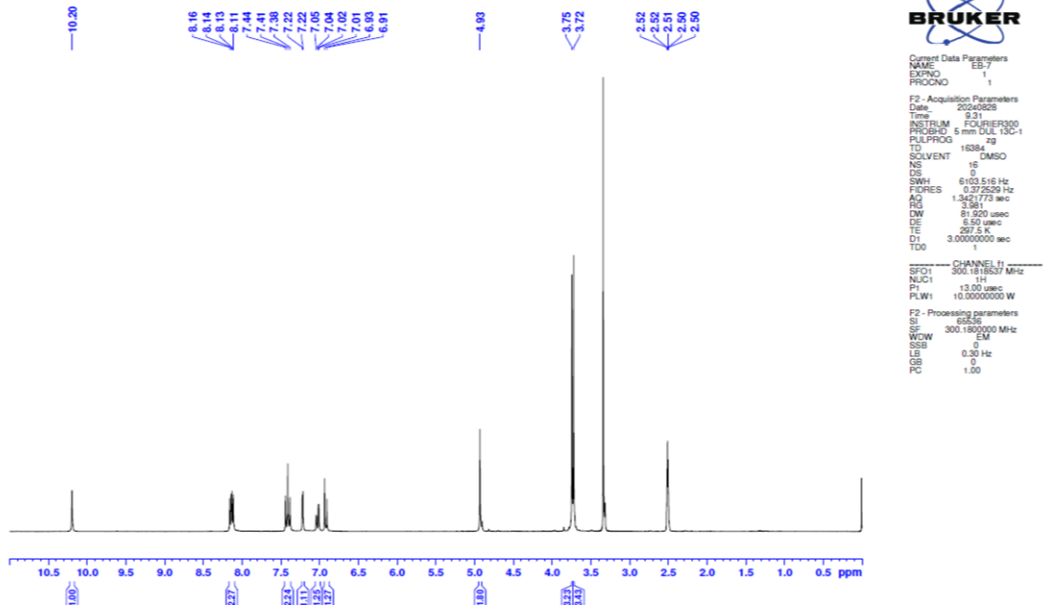
Şekil 5.26

¹H-NMR Spektrumu (3g)



Şekil 5.27

¹³C-NMR Spektrumu (3g)



Şekil 5.28

HRMS Spektrumu (3g)

Formula Predictor Report - EB-7_524.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deyri\EB-7_524.lcd

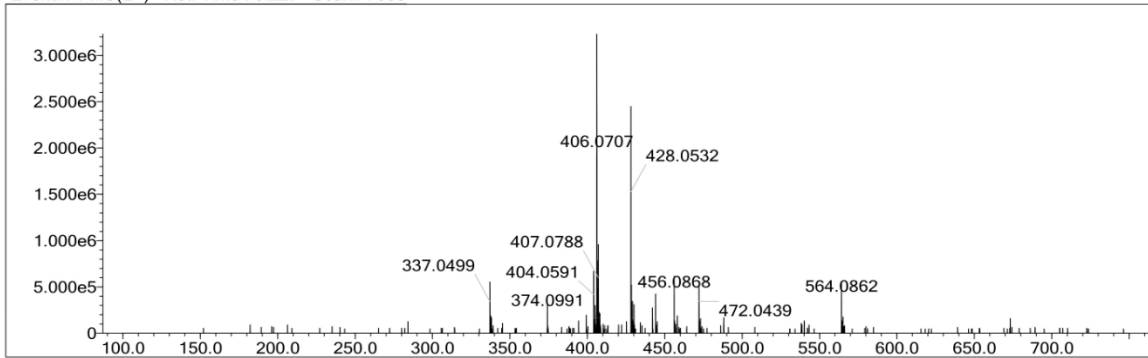
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

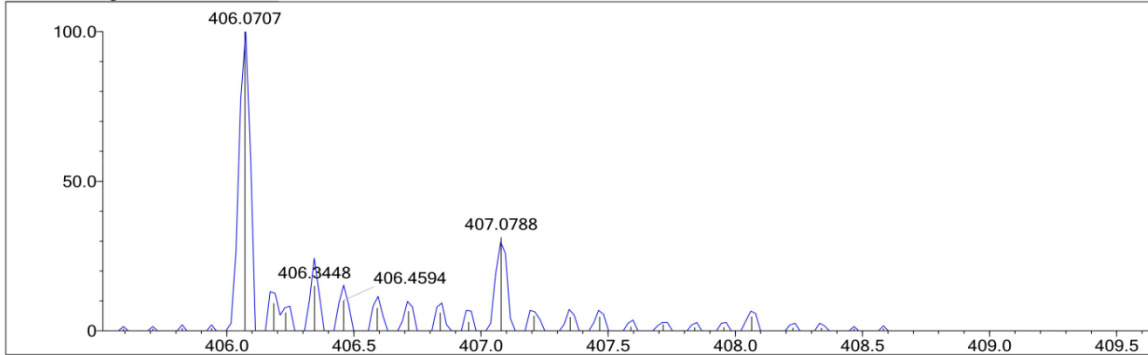
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

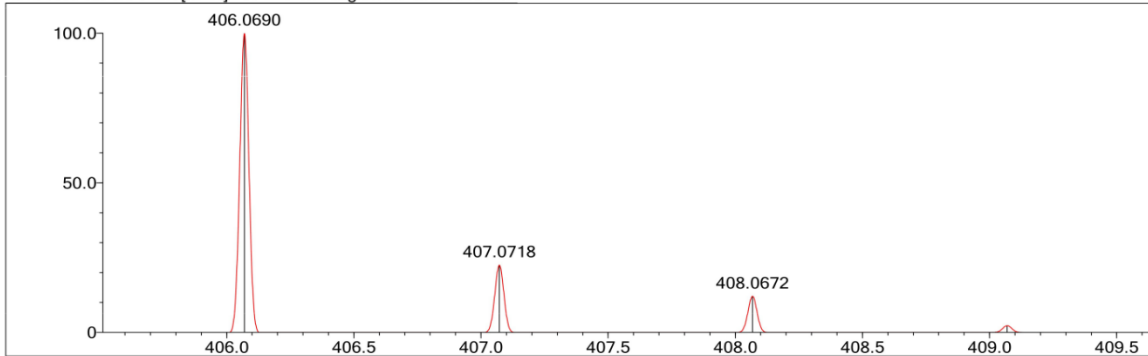
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.227 Scan#: 935



Measured region for 406.0707 m/z



C18 H16 N3 O3 F S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 406.0690 m/z

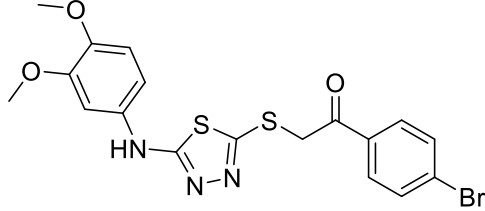


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
4	52.59	C18 H16 N3 O3 F S2	[M+H] ⁺	406.0707	406.0690	1.7	4.19	57.14	12.0

5.1.8 1-(4-Bromofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3h)

Şekil 5.29

1-(4-Bromofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3h) Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 178.5-179 °C. Verim: %77

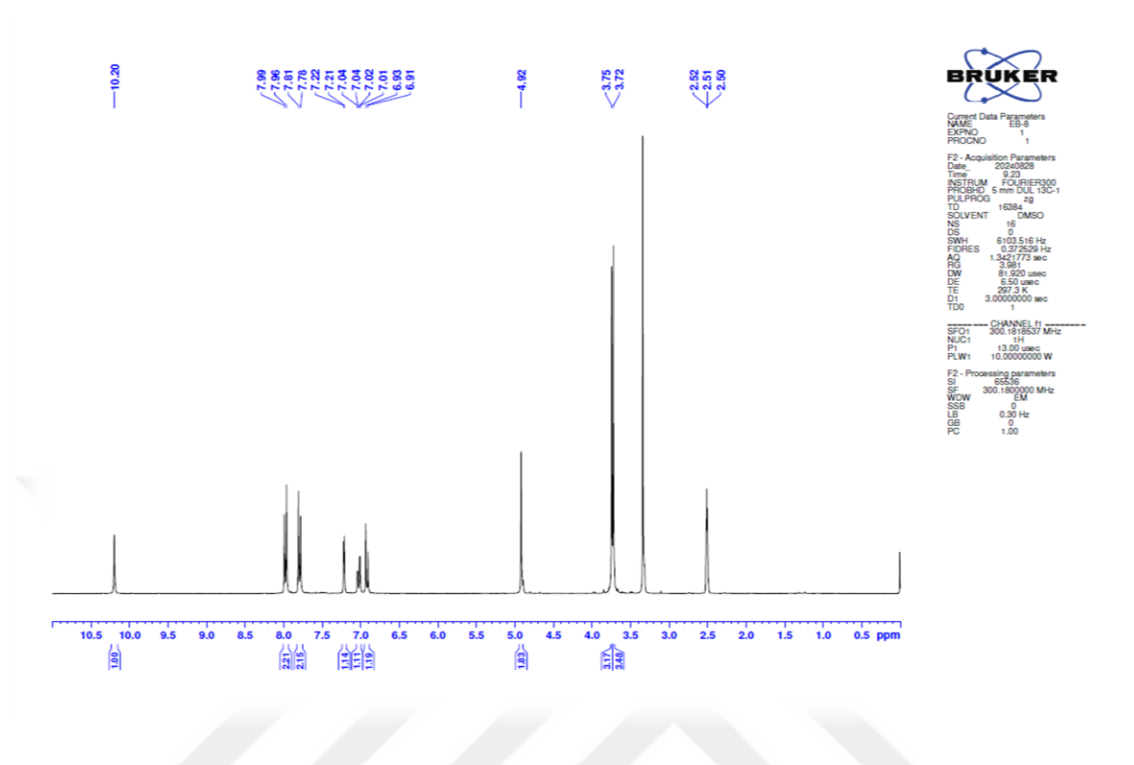
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 4.92 (2H, s, CH₂), 6.92 (1H, d, *J*=3 Hz trisüstitüebenzen), 7.01-7.04 (1H, m, trisüstitüebenzen), 7.21-7.22 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.78-7.81 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disüstitüebenzen), 7.96-7.99 (2H, d, *J*=4.5 Hz, disüstitüebenzen), 10.20 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.82, 55.94, 56.35, 103.72, 110.00, 113.09, 128.43, 130.98, 132.40, 134.69, 134.76, 144.76, 149.49, 151.27, 166.09, 193.06.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₆N₃O₃S₂Br için Hesaplanan: 465.9889 Bulunan: 465.9887

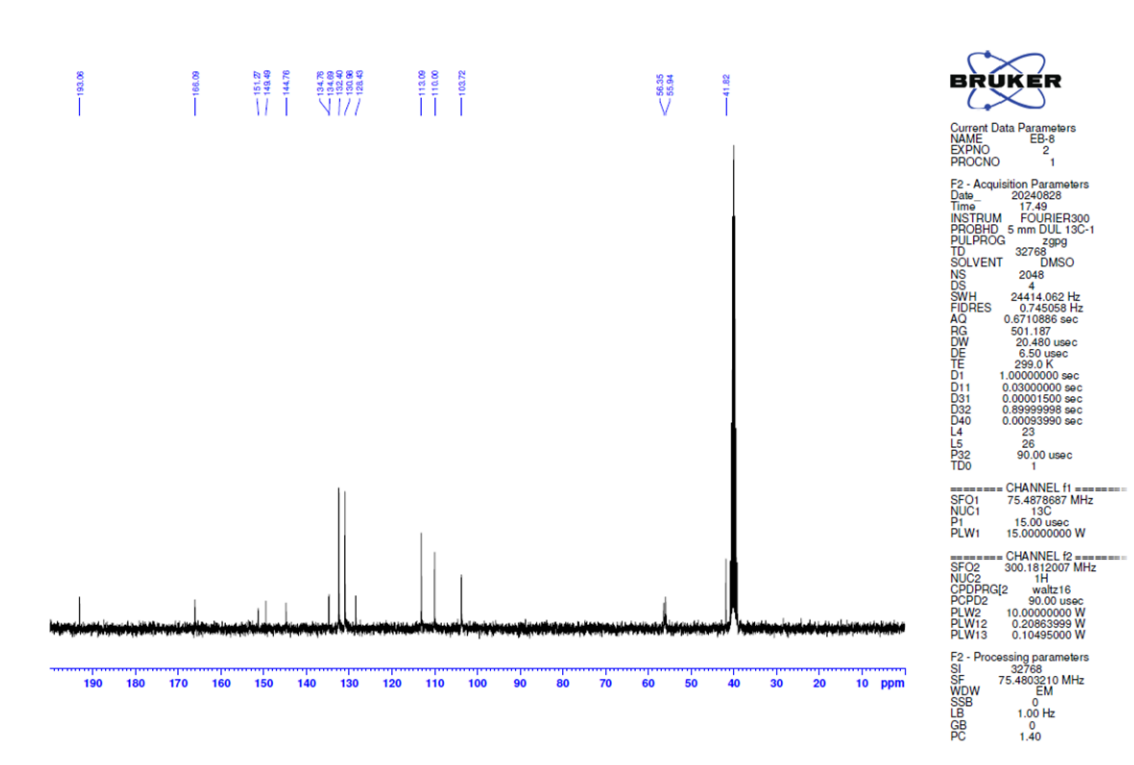
Şekil 5.30

¹H-NMR Spektrumu (3h)



Şekil 5.31

¹³C-NMR Spektrumu (3h)



Şekil 5.32

HRMS Spektrumu (3h)

Formula Predictor Report - EB-8_525.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\EB-8_525.lcd

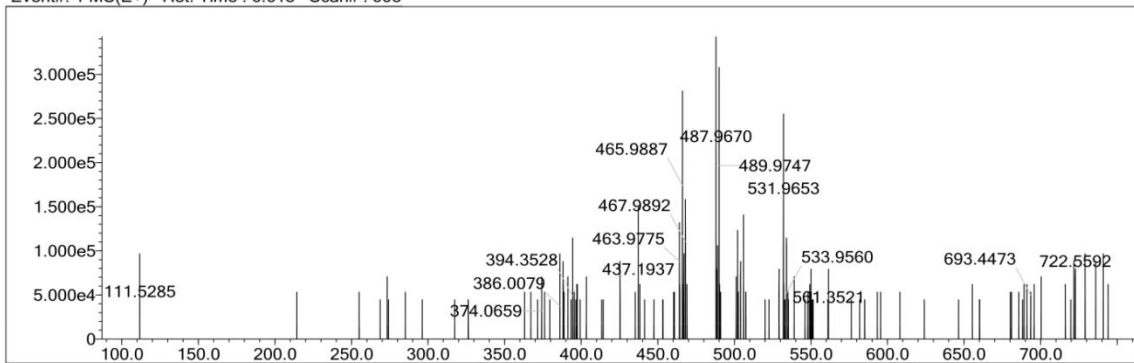
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

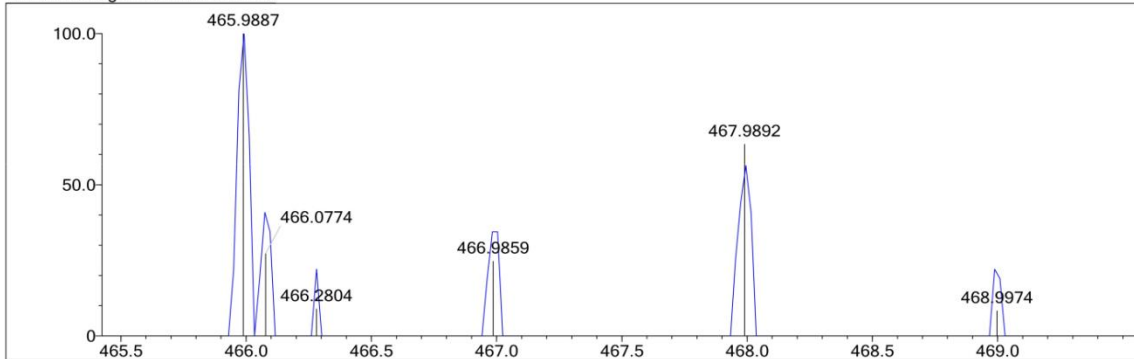
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

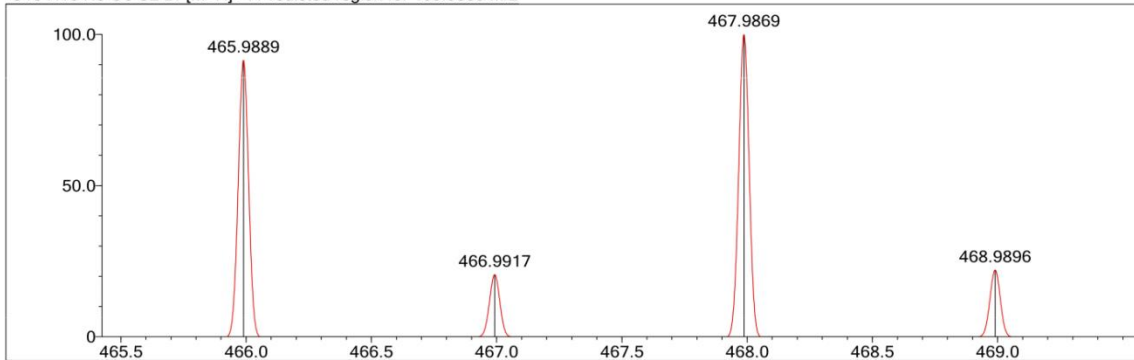
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.613 Scan#: 993



Measured region for 465.9887 m/z



C18 H16 N3 O3 S2 Br [M+H]⁺ : Predicted region for 465.9889 m/z

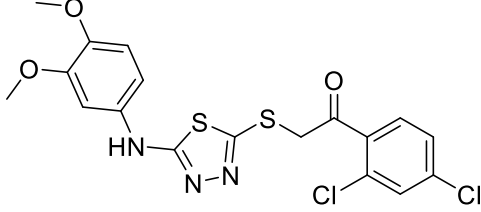


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	33.26	C18 H16 N3 O3 S2 Br	[M+H] ⁺	465.9887	465.9889	-0.2	-0.43	33.26	12.0

5.1.9 1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3i)

Şekil 5.33

1-(2,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3i)
Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 139.5-141.8 °C. Verim: %79

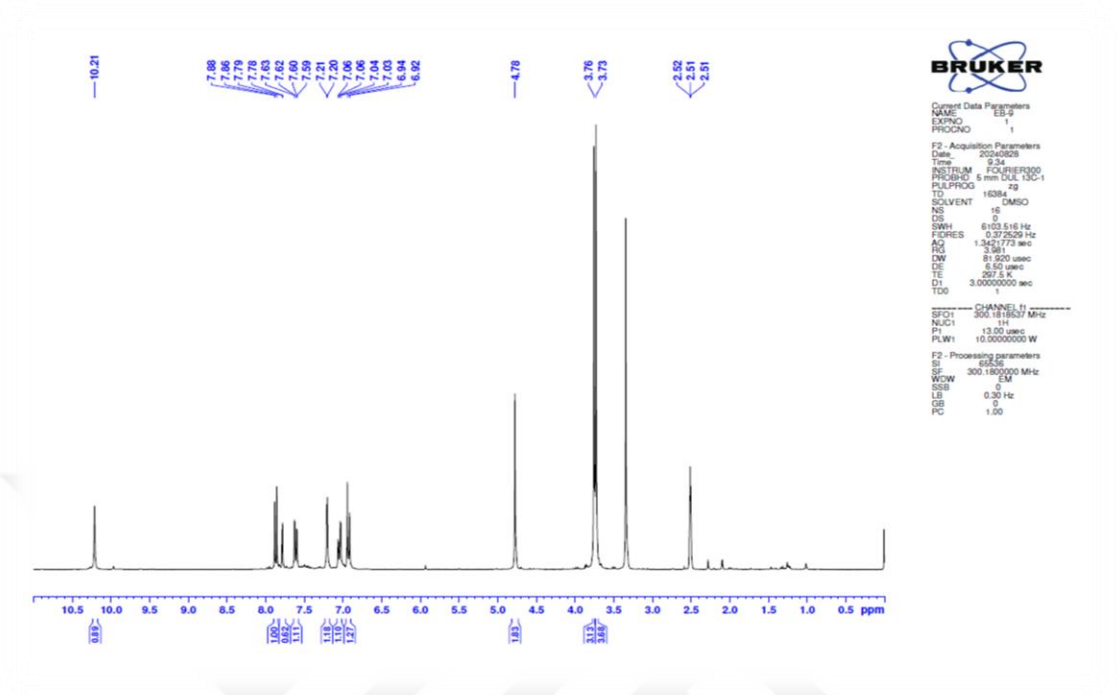
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.73 (3H, s, -OCH₃), 3.76 (3H, s, -OCH₃), 4.78 (2H, s, CH₂), 6.93 (1H, d, *J*=3 Hz, trisüstitüebenzen), 7.03-7.06 (1H, m, trisüstitüebenzen), 7.20-7.21 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.59-7.63 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisüstitüebenzen) 7.78-7.79 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.87 (1H, d, *J*=3 Hz, trisüstitüebenzen), 10.21 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 44.00, 55.95, 56.36, 103.75, 110.05, 113.09, 128.05, 130.67, 131.93, 132.23, 134.74, 135.64, 137.32, 144.80, 149.50, 150.91, 166.17, 194.86.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₅N₃O₃S₂Cl₂ için Hesaplanan: 456.0005 Bulunan: Tespit edilemedi

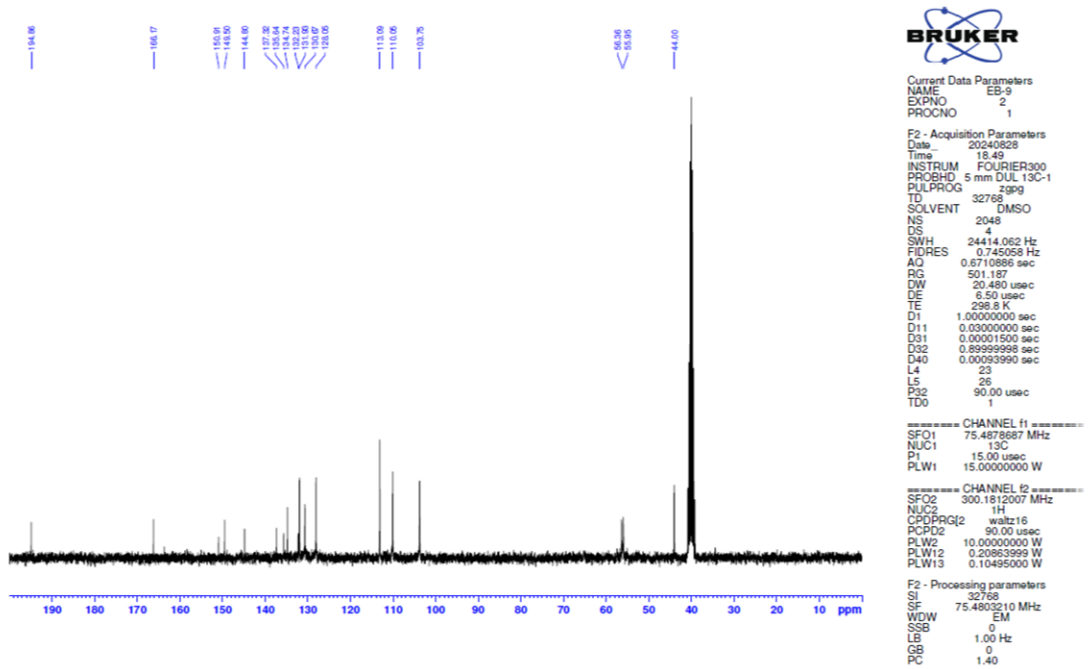
Şekil 5.34

¹H-NMR Spektrumu (3i)



Şekil 5.35

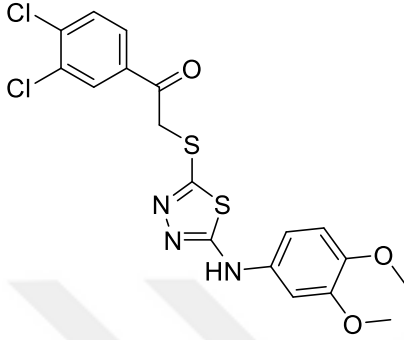
¹³C-NMR Spektrumu (3i)



5.1.10 1-(3,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3j)

Şekil 5.36

1-(3,4-Diklorofenil)-2-((5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyo)etan-1-on (3j)
Molekülünün Kimyasal Yapısı



Deneysel E.N. : 176.4-177.1 °C. Verim: %74

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.72 (3H, s, -OCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 4.93 (2H, s, CH₂), 6.91-6.94 (1H, d, *J*=4.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.01-7.04 (1H, m, trisüstitüebenzen), 7.21-7.22 (1H, d, *J*=1.5 Hz, trisüstitüebenzen), 7.84-7.87 (1H, d, *J*=4.5 Hz, trisüstitüebenzen) 7.97-8.01 (1H, dd, *J*₁=1.5 Hz, *J*₂=9 Hz, trisüstitüebenzen), 8.27 (1H, d, trisüstitüebenzen), 10.21 (1H, s, -NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 41.78, 54.94, 55.35, 56.31, 57.26, 103.69, 109.99, 111.99, 113.05, 114.11, 127.81, 127.91, 128.96, 129.78, 130.54, 130.95, 131.68, 132.11, 132.81, 135.85, 149.47, 166.20, 192.17.

HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₁₈H₁₅N₃O₃S₂Cl₂ için Hesaplanan: 456.0005 Bulunan: 456.0003

Şekil 5.39

HRMS Spektrumu (3j)

Formula Predictor Report - EB-10_527.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\AnalizIderya\EB-10_527.lcd

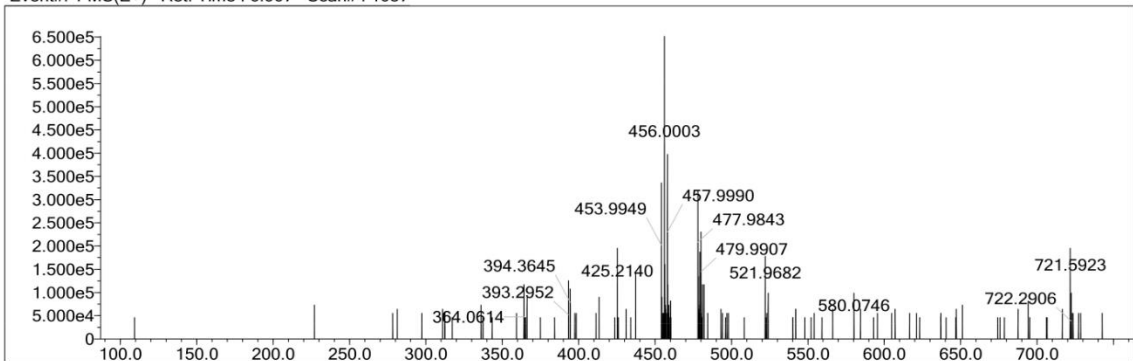
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	24	O	2	0	5	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	22	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

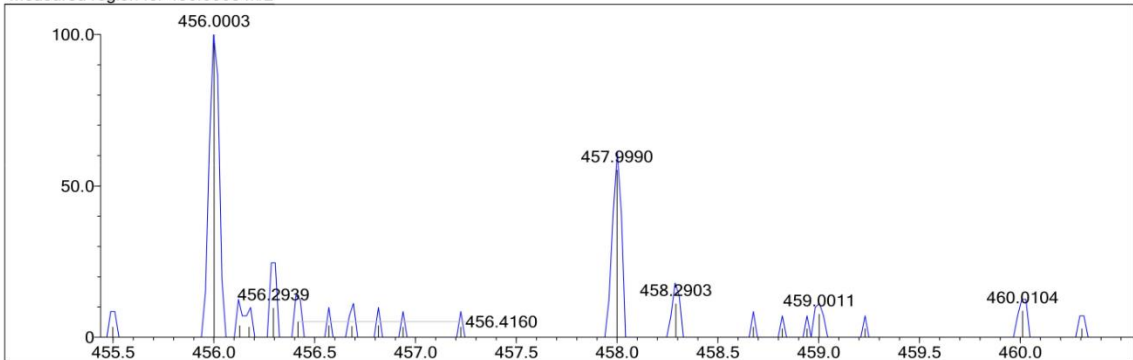
DBE Range: not fixed
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

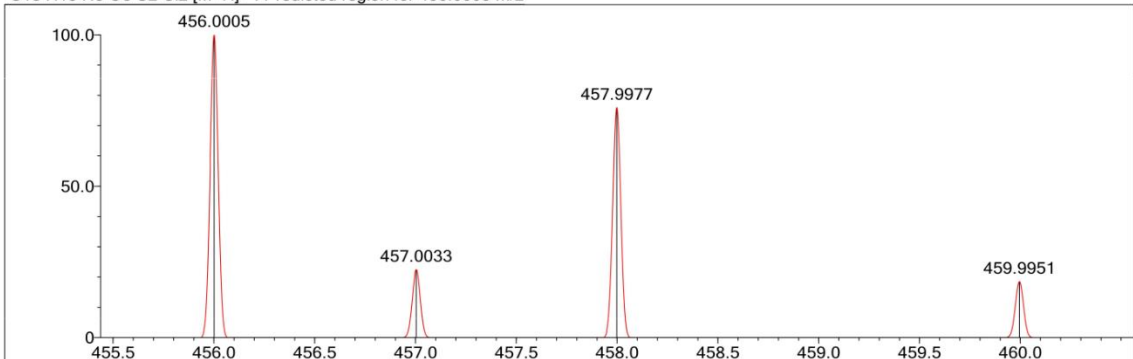
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.907 Scan#: 1037



Measured region for 456.0003 m/z



C18 H15 N3 O3 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 456.0005 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	28.28	C18 H15 N3 O3 S2 Cl2	[M+H] ⁺	456.0003	456.0005	-0.2	-0.44	28.28	12.0

5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında, etanolde çözülmüş 3,4-dimetoksifenilizotiyosiyanat bileşiğine buz banyosunda damla damla hidrazinhidrat ilavesiyle başlatılan reaksiyonda, sentezlenen *N*-(3,4-dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyooamit bileşiğine karbon disülfür ve sodyum hidroksit eklendi, reflux yapıldı. Hidroklorik asit ile pH 2'ye düşürüldükten sonra 5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol bileşiğine ulaşıldı. 10 ayrı 100 ml hacimli balona; 2-bromo-4'-nitroasetofenon, 2-bromo-4'-metoksiasetofenon, 2-bromoasetofenon, 2-bromo-4'-metilasetofenon, 2-bromo-4'-siyanoasetofenon, 4-bromofenaçilbromit, 2-bromo-4'-kloroasetofenon, 2-kloro-4'-floroasetofenon, 2,2',4'-trikloroasetofenon ve 2-bromo-3',4'-dikloroasetofenon bileşikleri ayrı ayrı eklendi. Her bir balona, aseton ve potasyum karbonat ile 5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol bileşiklerinden eklendi. Sentezin bitip bitmediği İTK ile kontrol edildi. Üç basamaklı çalışma sonucunda, 10 ayrı 1,3,4-tiyadiazol türevi sonuç bileşiği elde edilmiştir.

5.3 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

1,3,4-Tiyadiazol yapısı içeren 10 adet orijinal bileşiğin ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HRMS) yöntemleriyle spektral verileri aydınlatılmış olup bunlar ilgili başlıkta değerlendirilmiştir.

5.4 NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

5.4.1 ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

¹H-NMR verilerine bakıldığında 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren sonuç bileşiklerinde beklenen sayıda protona ait pik değerleri gözlenmiştir. Bileşik **3a-3e**'de trisüstitüe benzen halkasına bağlı olan metoksi gruplarındaki hidrojenlerin ölçülen değerleri alifatik alanda 3.72-3.74 ppm olup singlet olarak görülmüştür. Bileşiklerin hepsinde bulunan sekonder amine bağlı protonda ölçülen değer aralığı 10.20-10.29 ppm olarak tespit edilmiştir.

Elektronegatifliklerindeki farklılıklarından dolayı benzen halkasında 7.27 ppm olarak beklenen değer farklılık göstermiştir. Proton çevresindeki yüksek elektron yoğunluğu, protonu perdeleyici etki gösterip daha büyük şiddette rezonans yapar böylece düşük ppm değeri okunur. Proton çevresinde düşük elektron yoğunluğu olması durumunda perdeleme olmaz, daha az alan şiddetinde rezonans sonucu yüksek ppm değerleri

okunur. Elektronegatifliği daha yüksek olan sübstityonlar elektron perdelemesini azaltıp daha düşük değerlerde pik verir. Ters elektronegatifliğe sahip sübstityonda ise elektron perdelemesi artar ve yukarı değer ppm değerleri ölçölür. 3,4-Dimetoksifenil grubuna ait trisübstitye benzenin proton değerlerine bakıldığında bileşik **3a-3f** ve **3j**'de dublet gözlenen protonun *J* değeri 4.5 Hz iken; bileşik **3g-3i**'de dublet gözlenen protona ait *J* değeri 3.0 Hz olarak ölçölmüştür.

Bütün sonuç bileşiklerine bakıldığında, alifatik proton pik değerleri 3.72-5.00 ppm aralığında ölçölmüştür. Fenil halkasındaki NO₂ ve F sübstityentleri spektrumda paramanyetik kaymaya sebep olmuştur, böylece halkadaki protonları aromatik bölgenin düşük alanına çekmiştir. Fenil gruplarındaki protonlar için aromatik alanda 6.90-8.40 ppm aralığında değerler gözlenmiştir. Karbonil grubuna bağlı benzen halkası mono, di ve trisübstityebenzen sonuç bileşikleri vermiştir.

Bileşik **3g**'de triplet gözlenmiştir. *J* değeri 4.5 Hz olan bileşiğin iki protonlu pik değeri 7.38-7.44 ppm aralığında bulunmuştur. 3,4-Dimetoksifenil grubunda C₂-H, C₅-H ve C₆-H konumlarındaki protonlar 6.90-7.23 ppm değerleri arasında çoğunlukla dublet pik yapmıştır.

Bileşik **3a** monosübstitye benzen halkası içeren tek sonuç bileşiğidir. C₄-H konumunda 7.67-7.73 ppm multipler pik değerleri tespit edilmişken, C₂-H ve C₆-H için tespit edilen multipler pik değer aralığı 8.03-8.06 olmuştur. C₃-H ve C₅-H için 7.55-7.60 ppm değerleri arasında multipler pik tespit edilmiştir.

Bileşik **3h** ve **3c** dışında tüm sonuç bileşiklerinde iki dublet piki tespit edilmiştir. Sonuç bileşiklerinin tamamında bulunan metilen fonksiyonel grubu (-CH₂) için ölçölen singlet protonlarda değer aralığı 4.78-5.00 ppm olmuştur. Metilfenil fonksiyonel grubu içeren bileşik **3b**'de, metil (-CH₃) fonksiyonel grubuna ait singlet üç protonlu 2.40 ppm değeri gözlenmiştir. Bileşik **3a**, **3b** ve **3d-3g**'de 3,4-Dimetoksifenil grubu C₂-H konumu protonunda, 7.02-7.03 ppm iki dublet piki tespit edilmiş olup *J*₁ değeri 1.5 Hz olurken *J*₂ değeri 9 Hz olarak hesaplanmıştır.

1,4-Disübstityebenzen halkası içeren bileşik **3b-3h**'de AA'BB' spin sistemleri manyetik kaymalar etkisiyle ölçölen değerlerde farklılıklar olmuştur. 1,4-Disübstityebenzen bileşiklerinde çoğunlukla dublet olarak tespit edilen proton spektrometre değerleri 7.22-8.40 ppm aralığındadır.

1,3,4-Tiyadiazol grubunda hidrojen olmadığı için $^1\text{H-NMR}$ değeri okunmamıştır. Sonuç bileşiklerden bileşik **3d** ve **3e**'nin disübstitüebenzen halkasında $-\text{CN}$ ve NO_2 fonksiyonel grupları farklı elektronegatiflik değerine sahiptir.

5.4.2 $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin ortak yapıları, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda benzer bölgelerde yer almaktadır. Spektrumda tespit edilen pik sayıları ve sonuç bileşiklerindeki karbon sayıları uyum göstermiştir. 3,4-Dimetoksifenil bileşiğine ait metoksi gruplarında tespit edilen değerler 55.90-56.36 ppm aralığındadır. Bileşik **3c**'de 55.95 ppm, 56.16 ppm ve 56.37 ppm olmak üzere 3 adet pik değeri tespit edilmiştir. Monosübstitüe benzen içeren bileşik **3a**'da çok kuvvetli pik veren 2 farklı değer tespit edilmiştir. Burada 2., 3., 5. ve 6. karbon atomlarındaki pik değer aralığı 128.98-129.33 ppm aralığındadır; 4. karbon atomuna ait pik değeri de yüksektir ve 134.28 ppm'dir.

Tüm sonuç bileşiklerinde bulunan tek metilen ($-\text{CH}_2$) molekülüne ait değerler 41.78-44.00 ppm aralığındadır. 1,3,4-Tiyadiazol grubuna ait 2. ve 5. karbon atomları pik değerleri bileşik **3b** ve **3d** dışında 150 ppm ve 166 ppm değerleri civarındadır.

3,4-Dimetoksifenil grubuna ait fenil fonksiyonel grubu 1. 2. 3. 4. 5. ve 6. karbon atomlarına ait değerlere bakıldığında 2., 5. ve 6. karbon atomları için yakın spektral değerler varken; O ve N atomlarına bağlı olan 1., 3. ve 4. karbon atomları, en büyük değeri 3. karbon atomu olmak üzere, kendi aralarında yakın spektrum değerleri göstermiştir.

5.4.3 Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, elektron sprey yönteminde pozitif iyonlaştırma yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Piklerde gözlenen molekül ağırlıklarınının 1 adet fazla olma nedeni bu yöntemle (moleküler iyon pikleri; $M+1$ pikleri) açıklanır.

Kütle spektrum hesabında, katyon ile radikal katyonlara ait molekül ağırlıklarına bakılmaz. Bu hesap, kütle/yük (m/e) değerlerinin karşısına bağlı bollukların grafiği dökülerek yapılır. Yönteme göre tüm sonuç bileşiklerinde gözlenen $M+1$ piki temel pik olarak tespit edilmiştir. Bazı spektrumlarda ise $M+1$ değerinin yarısında, hatta üçte birinde sonuçlarıyla tutarlı değerler vardır. Bu durum bazı sonuç bileşiklerinde, bileşik **3h**'de gözleendiği gibi, $+2$ ve/veya $+3$ iyonlaşmanın olduğunu göstermektedir. İncelenen

spektrumlarına göre M+1 pikleri ve molekül ağırlıkları, sonuç bileşiklerinde tutarlı değer görülmüştür.

5.5 Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında 1,3,4-tiyadiazol yapısı barındıran 10 adet bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşikler için; A-549, MCF-7 ve NIH-3T3 hücre dizilerinde IC₅₀ değerleri, Doksorubisin baz alınarak tespit edilmiştir. Aromataz enziminin inhibisyon tespitinde ise referans bileşik olarak Letrozol seçildi. Bileşiklere ait seçici toksik etkinin tespiti için NIH-3T3 hücre dizisi kullanıldı. Bileşiklerin apoptotik etki sonuçları ve aromataz enziminin inhibisyon çalışması da diğer değerlendirilen sonuçlardır.

5.5.1 MTT yöntemi ile bileşiklerin sitotoksik etki sonuçları

On adet bileşiğin MCF-7 hücre dizisinde inhibisyon etkilerine bakıldığında bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f**'nin Doksorubisin'e (1.940±0.084 µM) yakın IC₅₀ değerleri gösterdikleri tespit edilmiştir. MCF-7 hücre dizisine karşı gösterdiği seçici sitotoksik etkisinden dolayı bileşik **3c** IC₅₀=4.896±0.210 µM değeriyle en yüksek inhibisyona sahip olmuştur. Bileşik **3a** IC₅₀=6.045±0.278 µM, bileşik **3b** IC₅₀=7.104±0.301 µM ve bileşik **3f** IC₅₀=9.021±0.399 µM bulunmuştur. Bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f**, MCF-7 hücre dizisinde gösterdiği sitotoksik konsantrasyon değerlerinin daha yüksek seviyelerinde, NIH-3T3 hücre dizisinde sitotoksik etki göstermiştir. Böylece bu bileşiklerin MCF-7 hücrelerine karşı seçici sitotoksik etkisi olduğu düşünülebilir.

A-549 hücre dizisinde sonuç bileşiklerin sitotoksik etkilerine bakıldığında; bileşik **3a**, **3c**, **3g** ve **3i** Doksorubisin (10.985±0.247 µM) için bulunan IC₅₀ değerine yakın değerler bulunmuştur. Bileşik **3a**, **3c**, **3g**, **3i** IC₅₀ sırasıyla; 45.130±1.530 µM, 27.580±1.104 µM, 36.455±1.085 µM, 31.855±1.123 µM olmuştur. Bileşik **3a**, **3c**, **3g** ve **3i** NIH-3T3 hücre dizisine kıyasla, A-549 hücre dizisinde daha düşük konsantrasyonlarda sitotoksik etki göstermiştir. Bu durumda, bu bileşiklerin A-549 hücre dizisine karşı selektif sitotoksikite gösterdiği düşünülebilir.

NIH-3T3 hücre dizisinde IC₅₀ değerleri; bileşik **3a**, **3c**, **3d**, **3e**, **3h** ve **3i**'nin 100 µM'dan büyük bulunmuştur. Bileşik **3b**, **3f**, **3g** ve **3j**'nin NIH-3T3 hücre dizisine karşı IC₅₀ değerleri sırasıyla; 55.411±2.041 µM, 41.158±1.845 µM, 69.023±2.345 µM, 80.664±3.104 µM olarak tespit edilmiştir. NIH-3T3 hücre dizisindeki IC₅₀ değerleri ile

değerlendirildiğinde, bileşik **3a**, **3c**, **3g** ve **3i**; A-549 ve MCF-7 hücre dizilerine seçici sitotoksosite gösterir.

MCF-7 hücre dizisi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında; bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f**'nin *in vitro* anti-aromataz aktiviteleri analiz için seçilmiştir. Bileşiklerin A-549, MCF-7 ve NIH-3T3 dizilerine göre bulunan IC₅₀ değerleri Tablo 5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1

Bileşiklerin A-549, MCF-7 ve NIH-3T3 Hücre Dizilerine Ait IC₅₀ Değerleri (μM)

Bileşik	IC ₅₀ (μM)		
	A-549	MCF-7	NIH-3T3
3a	45.130±1.530	6.045±0.278	>100
3b	>100	7.104±0.301	55.411±2.041
3c	27.580±1.104	4.896±0.210	>100
3d	>100	>100	>100
3e	>100	>100	>100
3f	>100	9.021±0.399	41.158±1.845
3g	36.455±1.085	13.024±0.578	69.023±2.345
3h	>100	>100	>100
3i	31.855±1.123	22.475±0.974	>100
3j	>100	14.654±0.664	80.664±3.104
Doksorubisin	10.985±0.247	1.940±0.084	>100

5.5.2 Anneksin V/Eİ yöntemiyle bileşiklerin apoptotik etki sonuçları

Çeşitli doğal moleküllerin; apoptoz, nekroptoz, otofaji, mitotik yıkım veya paraptoz gibi farklı yollar ile antikanser etki gösterdiği bildirilmiştir. Bunlardan en önemlilerinden biri olan apoptoz; anormal hücre gelişiminde, hücre ölümünde ve homeostazda çok önemli bir rol oynar. Homeostaz için önemli olan hücre çoğalması ve hücre ölümü arasındaki dengede düzensizlik oluşması, çeşitli malignitelere yol açabilir. Çoğu antikanser bileşiğin baskın etki mekanizması, apoptozun tetiklenmesi üzerinedir (Pasdaran vd., 2024).

Annexin V-FITC, apoptoz geçiren hücreleri akış sitometrisiyle tespit edip, bunları nicel olarak ölçebilen bir reaktandır. Hücreleri etidyum iyodür (Eİ) ve Annexin V-FITC ile

boyayıp; canlı, apoptotik, nekrotik ve geç apoptotik hücreler arasındaki farklar bulunur. Bu metot apoptoz mekanizmasını ortaya koyan bilgi sunar (Uslu vd., 2024).

Tablo 5.2

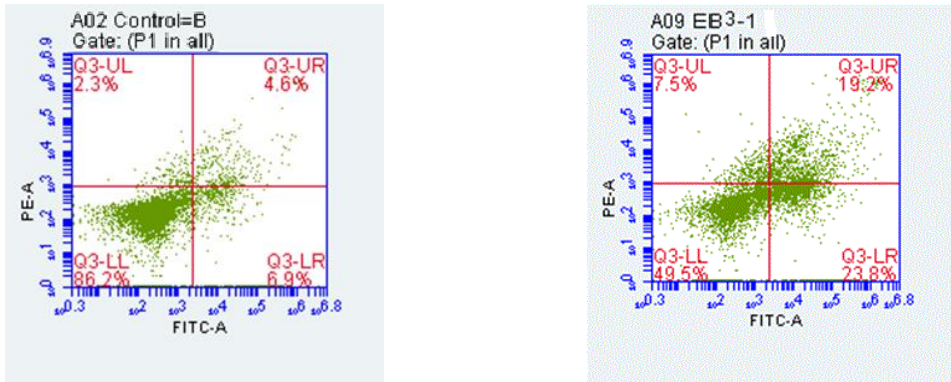
Bileşik 3c'ye ait MCF-7 Hücre Dizisi Apoptoz Yüzdeleri

Bileşik	MCF7 Hücre Dizisi		
	% Nekroz	% Geç Apoptoz	% Erken Apoptoz
3c	7.52%	19.17%	23.81%

Bu tez kapsamında bileşik 3c'ye ait sitotoksik etkinin, MCF-7 hücre dizisi üzerindeki aktivitesi daha yüksek olması sebebiyle, yöntem MCF-7 hücre dizisine uygulandı. MCF-7 hücre dizisi, bileşik 3c'ye ait IC₅₀ değerinde 24 saat inkübe edilerek erken apoptoz yüzdesi, geç apoptoz yüzdesi ve nekroz yüzdesi bulunması için Annexin V ve EI kullanılarak akım sitometri ile incelenmiştir (Görsel 5.1). Bileşik 3c IC₅₀ konsantrasyonunda Tablo 5.2'de gösterildiği gibi; nekroz oranı 7.52%, geç apoptoz oranı 19.17% olup erken apoptoz oranı 23.81% olarak bulunmuştur. Kontrol bileşiğinde; nekroz oranı 2.3%, geç apoptoz oranı 4.6% olup erken apoptoz oranı 6.9% bulunmuştur. Analiz değerlerine bakılınca bileşik 3c'nin kontrol bileşiğinden daha çok apoptoza sebep olduğu görülmüştür.

Görsel 5.1

MCF-7 Hücre Dizisinde Bileşik 3c (EB3-1) İçin Akış Sitometrik Analiz Diyagramı



5.5.3 Aromataz inhibisyon çalışmalarının etki sonuçları

Aİ, östrojene duyarlı MK postmenopozal kadın hastalar için kullanılan hormonal tedavi bileşikleridir. MK dokusunda aromataz üretilirken östrojen üretimi kanserli olmayan dokulara kıyasla daha fazladır. Bu durum aromatazın MK tedavisindeki anahtar rolünü

açıklar. Formestan ve Eksemestan gibi steroidal Aİ, aromataz enzimini geri dönüşümsüz baskılayan birinci sınıf Aİ'leridir. İkinci sınıf Aİ'leri olan non-steroidal Aİ'ler, aromatazın katalitik bölgesindeki hem grubunu koordine ederek geri dönüşümlü baskılama yapar. Bu tez kapsamında *in vitro* anti-aromataz aktivite tespitinde MK hücre dizisi olarak MCF-7 hücre dizisi seçilmiştir. Bileşiklerin Aİ aktivitelerini tespit etmek amacıyla sitotoksosite çalışmalarında MCF-7 hücre dizisi tercih edilmiştir (Demiraran vd., 2024; Syam vd., 2023).

In vitro anti-aromataz aktivitelerinin araştırılması için, 1,3,4-tiyadiazol türevi biyolojik aktiviteleri yüksek olan bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f** seçilmiştir. Referans ilaç olarak, ileri evre MK için güncel olarak kullanılan Letrozol seçilmiştir. Ticari florimetrik test kiti (Aromataz-CYP19A İnhibitör Tarama kiti, BioVision) ile analiz yapılmıştır. Anti-aromataz etkili bileşiklerin IC₅₀ aralığı 0.078±0.003 µM - 0.233±0.010 µM' dır. Referans bileşik Letrozol IC₅₀=0.031±0.001 µM' dır. Bileşik **3a** IC₅₀=0.113±0.004 µM, bileşik **3b** IC₅₀=0.233±0.010 µM ve bileşik **3f** IC₅₀=0.172±0.007 µM' dır. Sonuç bileşiklerinde, bileşik **3c** IC₅₀=0.078±0.003 µM konsantrasyonuyla en aktif bileşik olmuştur. Anti-aromataz aktivite sıralaması bileşik **3c** > **3a** > **3f** > **3b** şeklinde bulunmuştur. Bu bileşikler referans bileşik Letrozol'e kıyasla daha az anti-aromataz aktivite göstermiştir. Letrozol ve bileşik **3a**, **3b**, **3c**, **3f** IC₅₀ inhibisyon yoğunlukları (µM) Tablo 5.3'te verilmiştir (LeechAlit vd., 2024).

Tablo 5.3

Seçilen Bileşiklerin Aromataz Enzimine Karşı IC₅₀ Değerleri (µM)

Bileşik	Aromataz IC ₅₀ (µM)
3a	0.113±0.004
3b	0.233±0.010
3c	0.078±0.003
3f	0.172±0.007
Letrozol	0.031±0.001

5.6 Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Moleküler kenetlenme tekniği ilaç geliştirmek için kullanılan temel bir tekniktir. Özel proteinler ve bunlara karşılık gelen ligandlar arasındaki etkileşimleri keşfederek incelenen hastalığa ait inhibisyon için gereken temel özelliklerin bulunmasına katkı

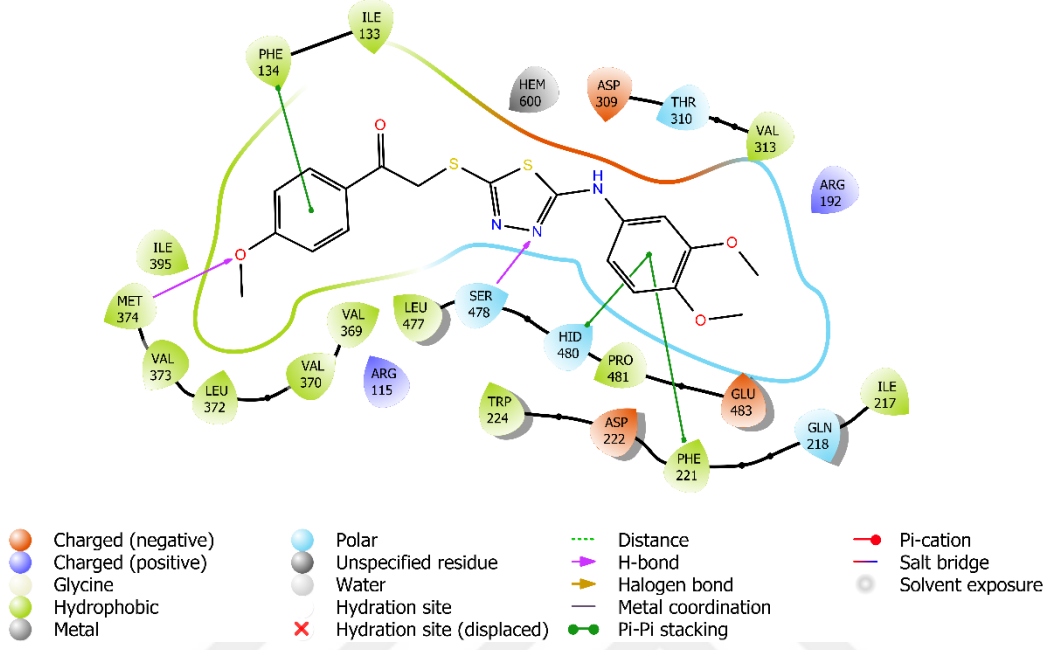
sağlar. Doking çalışmalarında; oksidoredüktaz sınıfı, Homo sapiens organizması, mutasyonuz membran proteini, androstenedion ile kompleks halinde insan plasental aromataz sitokrom P450 kristal yapısını ifade eden PDB ID: 3EQM kristali kullanılmıştır. Bu tez çalışmasında, sentezlenen 1,3,4-tiyadiazol türevi bileşikler içinde en yüksek aromataz enzim inhibisyonu yapan bileşik **3c**, aromataz enzimi ile olan ilişkisinin analiz edilmesi amacıyla incelenmiştir. Bileşik **3c**'nin aromataz enzimi aktif yöresiyle etkileşimi araştırılmıştır. Aromataz enzimi aktif yöresinde söz konusu bileşik oldukça güçlü kenetlenme göstermiş, aktif yöreyle güçlü etkileşimler gözlenmiştir (El Rhabori vd., 2024).

Görsel 5.2'de iki boyutlu olarak ve Görsel 5.3'te üç boyutlu olarak bileşik **3c** tarafından aromataz aktif yöresindeki belirgin etkileşimler gösterilmiştir. Bileşik **3c**'de disüstitüebenzen halkasına bağlı metoksi grubuna ait oksijen atomu, MET374 (hidrofobik) amino asidine ait metilen grubu ile hidrojen bağı kurmuştur. Aynı zamanda tiyadiazol halkasına ait azot atomu, SER478 (polar) amino asidine ait hidroksil grubu ile hidrojen bağı kurmuştur. Trisüstitüebenzen halkası; PHE221 (hidrofobik) amino asidine ait benzen halkası ve HID480 (polar) amino asidine ait imidazol halkası ile ayrı ayrı iki π - π bağı kurmuştur. PHE134 (hidrofobik) amino asidine ait fenil grubu, disüstitüebenzen halkasıyla iki π - π bağı kurmuştur. ASP309 (negatif yüklü) amino aside ait karbonil grubu, trisüstitüebenzen halkasıyla aromatik hidrojen bağı kurmuştur. Aromatik hidrojen bağı, klasik hidrojen bağlarına göre yarı güçte olsa da bileşik **3c**-aromataz kompleksinin kararlılığını arttırdığı için anti-aromataz aktivite açısından hayli önemlidir. Bileşik **3c**'ye ait *in silico* veriler, *in vitro* sonuçlar ile uyum göstermiştir.

Protein-ligand etkileşimlerindeki diğer amino asitlerle etkileşimlere bakıldığında; GLN218 (polar), ASP222 (negatif yüklü), TRP224 (hidrofobik), GLU483 (negatif yüklü), PRO481 (hidrofobik), LEU477 (hidrofobik), ARG115 (pozitif yüklü), VAL369 (hidrofobik), VAL370 (hidrofobik), LEU372 (hidrofobik), VAL373 (hidrofobik), ILE395 (hidrofobik), ILE133 (hidrofobik), HEM600 (metal), THR310 (polar), VAL313 (hidrofobik), ARG192 (pozitif yüklü) olduğu bulunmuştur.

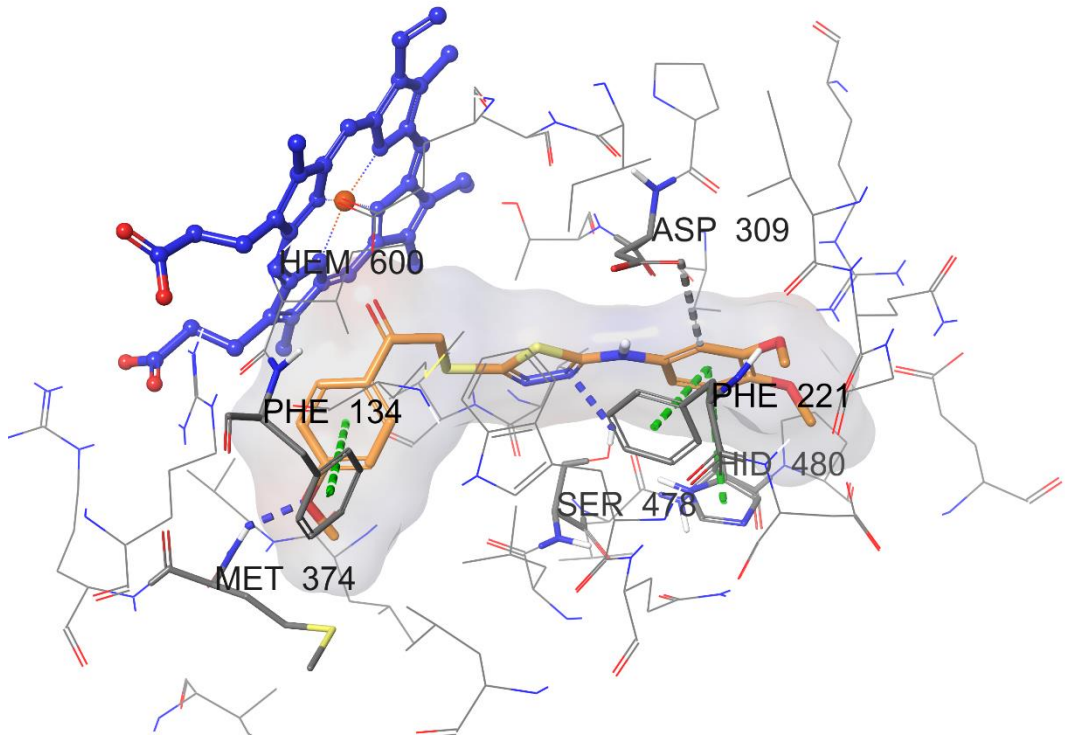
Görsel 5.2

Bileşik 3c ile Aromataz Enzim Etkileşiminin İki Boyutlu Görself (PDB ID:3EQM)



Görsel 5.3

Bileşik 3c ile Aromataz Enzim Etkileşiminin Üç Boyutlu Görself (PDB ID:3EQM)



6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez kapsamında 1,3,4-tiyadiazol halkası taşıyan on adet orijinal bileşik sentezlenmiş, antikanser etkileri incelenmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Sonuç bileşiklerinin eldesi için 3,4-dimetoksifenilizotiyosiyanat bileşiği ile başlatılan reaksiyonda, *N*-(3,4-dimetoksifenil)hidrazinkarbotiyoamit (**1**) bileşiğine karbon disülfür (CS₂) ve sodyum hidroksit (NaOH) eklendi, hidroklorik asit (HCl) ilave edilerek pH 2'ye düşürüldü ve 5-((3,4-dimetoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-tiyol (**2**) bileşiğine ulaşıldı. Üçüncü adımda on farklı bileşik, on ayrı 100 mL balona ; aseton ve potasyum karbonat (K₂CO₃) eklenerek hedef bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezi üç basamakta gerçekleştirilen sonuç bileşiklerinin yapılarının aydınlatılmasında; ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin meme ve akciğer kanseri hücreleri üzerinde antikanser etkileri, sağlıklı fare fibroblast hücrelerinde Doksorubisin referans ilacıyla araştırılmıştır. Orijinal bileşiklerin MCF-7 hücre dizisindeki sitotoksik etkisi değerlendirildiğinde bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f** 'nin elde edilen bileşikler içinde dikkate değer antikanser etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir. *In vitro* çalışmalarda özellikle bileşik **3c** (IC₅₀=4.896±0.210 µM), referans bileşik Doksorubisin'e (IC₅₀=1.940±0.084 µM) yakın antikanser etki göstermiştir. Elde edilen bileşiklerden; bileşik **3a** (IC₅₀=45.130±1.530 µM), bileşik **3c** (IC₅₀=27.580±1.104 µM), bileşik **3g** (IC₅₀= 36.455±1.085 µM) ve bileşik **3i**'nin (IC₅₀ =31.855±1.123 µM), A-549 hücre dizisinde sitotoksik etkileri, referans ilaç Doksorubisin (IC₅₀ =10.985±0.247) ile yakın biyolojik aktiviteye sahip bulunmuştur. Bahse konu hücre dizisinde, özellikle bileşik **3c** (IC₅₀=27.580±1.104 µM), diğer sonuç bileşiklerine kıyasla referans bileşik Doksorubisin'e (IC₅₀=10.985±0.247 µM) yakın kayda değer inhibitör etki göstermiştir. Bu tez kapsamında elde edilen bileşiklerin NIH-3T3 sağlıklı fare fibroblast hücre hattında sitotoksiteleri incelenmiştir. Referans ilaç Doksorubisin'deki gibi IC₅₀ değeri 100 µM'dan büyük olan bileşik **3a**, **3c**, **3d**, **3e**, **3h** ve **3i**'nin, sağlıklı hücre dizisindeki etkileri Doksorubisin'e yakın düzeydedir. MCF-7 hücre dizisinde inhibisyon yaptığı bulunmuş olan bileşik **3a**, **3b**, **3c** ve **3f** aromataz inhibisyon çalışmaları için seçilmiştir. Referans ilaç olarak FDA onaylı, üçüncü sınıf Aİ Letrozol seçilmiştir. Referans ilaç Letrozol IC₅₀=0.031±0.001 µM' dir. Bileşik **3a** IC₅₀=0.113±0.004 µM , bileşik **3b** IC₅₀=0.233±0.010 µM ve bileşik **3f** IC₅₀=0.172±0.007 µM bulunmuştur. Anti-aromataz aktivitesi açısından incelenen

bileşikler içinde, bileşik **3c** ($IC_{50}=0.078\pm 0.003 \mu M$), Letrozol'e ($IC_{50}=0.031\pm 0.001 \mu M$) en yakın, umut vadeden inhibitör aktivite göstermiştir. Sonuç bileşikleri içinde bileşik **3c**; MCF-7 hücrelerine karşı $IC_{50}=4.896\pm 0.210 \mu M$ ve A-549 hücrelerine karşı $IC_{50}=27.580\pm 1.104 \mu M$ değeriyle bu hücrelere karşı standart ilaç olan Doksorubisin'e en yakın sitotoksik olduğu görülmüştür. Sitotoksik aktivite, aromataz inhibitör aktivite ve apoptoz yeteneği olan bileşik **3c**'nin MCF-7 hücre dizisi ile A-549 hücre dizisi üzerinde sitotoksik etki göstermiştir. Bileşik **3c**'nin sağlıklı fare fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi gözlenmemiştir. Bileşik **3c**'nin MCF-7 hücre dizisinde apoptotik veya nekrotik yollardan hangisini kullanarak etki gösterdiğini belirlemek amacıyla, Anneksin V/Eİ yöntemi kullanılarak akış sitometri tekniği uygulanmıştır. Bileşik **3c** IC_{50} konsantrasyonunda; nekroz oranı 7.52%, geç apoptoz oranı 19.17% ve erken apoptoz oranı 23.81% olarak bulunmuştur.

Bileşik **3c**, *in vitro* çalışmalarda ümit verici olduğundan bileşik **3c**'nin aromataz enzim aktif yoresi (PDB ID: 3EQM) ile moleküler doking çalışması gerçekleştirilmiştir.

Moleküler docking çalışmaları, bileşik **3c**'nin aromataz enziminin aktif bölgesiyle güçlü bir şekilde etkileşime girdiğini ve bu etkileşimin biyolojik aktiviteyi desteklediğini ortaya koymaktadır. Bu durum, bileşik **3c**'nin aromataz enzim inhibisyonunda etkili sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Bu tezde, 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşikler tasarlanmış, sentezlenmiş olup bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. 1,3,4-Tiyadiazol halkasına sahip bileşik **3c**, antitümör etkili steroidal olmayan Aİ sınıfına yeni bir katkı sağlamış ve kanser tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilir potansiyele sahip umut verici bir bileşik olmuştur. Elde edilen bulgular, kanser tedavisi konusunda umut verici sonuçlar sunmaktadır. Bu nedenle, benzer yapılarla antikanser etkili bileşiklerin tasarlanarak kanser tedavisinde radikal bir yaklaşımın önünün açılacağı öngörülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdallah, A. E., Eissa, I. H., Mehany, A. B. M., Sakr, H., Sakr, T. M., Metwaly, K. H., Celik, I., El-Adl, K. ve El-Zahabi, M. A. (2024). Immunomodulation and anticancer evaluation of quinazoline-based thalidomide analogs: Design, synthesis, docking, and dynamic simulation. *Journal of Molecular Structure*, 1317(139082). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139082>
- Ahadi, H., Shokrzadeh, M., Hosseini-khah, Z., Ghassemi barghi, N., Ghasemian, M., Emadi, E., Zargari, M., Razzaghi-Asl, N. ve Emami, S. (2020). Synthesis and biological assessment of ciprofloxacin-derived 1,3,4-thiadiazoles as anticancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 105(104383). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104383>
- Ahmad, S., Alam, M. Z., Salma, U., Mohasin, M., Rahaman, P. F., Parveen, H. ve Khan, S. A. (2024). A review on recent progress in synthesis and biological activities of thiadiazole and its derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1312(138438). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138438>
- Al-Anazi, M. (2023). Synthesis, anticancer, and docking of new thiadiazolyl-triazole analogues hybridized with thiazolidinone/thiophene. *Journal of Molecular Structure*, 1278(134864). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134864>
- Albrecht, J., Müller, M., Hafstað, V., Kaminska, K., Vallon-Christersson, J., Honeth, G. ve Persson, H. (2024). Dynamic methylation and expression of alternative promoters for oestrogen receptor alpha in cell line models of fulvestrant resistance. *Molecular Oncology*. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13713>
- Al-Hamdany, M. Z. ve Al-Hubaity, A. Y. (2023). The protective effects of N-acetylcysteine against 5-Fluorouracil induced intestinal toxicity in albino rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 32(1), 40–44. <https://doi.org/10.31351/vol32iss1pp40-44>
- Amirkhosravi, A., Mirtajaddini Goki, M., Heidari, M. R., Karami-Mohajeri, S., Iranpour, M., Torshabi, M., Mehrabani, M., Mandegary, A. ve Mehrabani, M. (2024). Combination of losartan with pirfenidone: a protective anti-fibrotic against pulmonary fibrosis induced by bleomycin in rats. *Scientific Reports*, 14(8729). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59395-8>
- Arecco, L., Latocca, M. M., Blondeaux, E., Riccardi, F., Mocerino, C., Guarneri, V., Mioranza, E., Bisagni, G., Gasparini, E., Puglisi, F., Membrino, A., Ferro, A., Adamo, V., Giovanardi, F., Tamperi, S., Donati, S., Landucci, E., Biganzoli, L., Piccinini, S., Pastorino, S. ... Lucia, D. (2024). Adjuvant endocrine therapy choices in premenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: Insights from the prospective GIM23-POSTER study. *Breast*, 77(103769). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103769>
- Aubert, M., Mathiot, L. vegas, H., Ouldamer, L., Linassier, C., Augereau, P., Bocquet, F., Frenel, J. S. ve Cancel, M. (2024). Endocrine therapy in advanced high-grade ovarian cancer: real-life data from a multicenter study and a review of the literature. *Oncologist*, 29(7), e910–e917. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae093>
- Barbanente, A., Papadia, P., Di Cosola, A. M., Pacifico, C., Natile, G., Hoeschele, J. D. ve Margiotta, N. (2024). Interactions with DNA models of the Oxaliplatin analog (cis-

- 1,3-DACH)PtCl₂⁺. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7392. <https://doi.org/10.3390/ijms25137392>
- Bayraktepe, D. E., Polat, K., Yıldız, C. ve Yazan, Z. (2024). Electrochemical detection of bicalutamide in sepiolite clay sensing platform: Its possible electrooxidation mechanism, determination, and DNA interaction. *Electroanalysis*, 36(7). <https://doi.org/10.1002/elan.202300384>
- Bertelsen, B. E., Almås, B., Fjermeros, K., Viste, K., Geisler, S. B., Sauer, T., Selsås, K. ve Geisler, J. (2024). Superior suppression of serum estrogens during neoadjuvant breast cancer treatment with letrozole compared to exemestane. *Breast Cancer Research and Treatment*, 206(2), 347–358. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07313-x>
- Bondock, S., Albarqi, T., Nasr, T., Mohamed, N. M. ve Abdou, M. M. (2023). Design, synthesis, cytotoxic evaluation and molecular docking of novel 1, 3, 4-thiadiazole sulfonamides with azene and coumarin moieties as carbonic anhydrase inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(8), 104956. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104956>
- Celestino, D. G., Davis, L. E. ve Kesari, S. (2024). Activity of pemetrexed in recurrent, metastatic sacral chordoma: A case report. *Current Problems in Cancer: Case Reports*, 17(100340). <https://doi.org/10.1016/j.cpcr.2024.100340>
- Çevik, U. A., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B. N., Çavuşoğlu, B. K., Karaduman, A. B., Özkay, Y. ve Kaplancıklı, Z. A. (2020). Synthesis and biological evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents. *Acta Pharmaceutica*, 70(4), 499–513. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0034>
- Chowdhury, I. H., Rahman, M. S., Chowdhury, M. N. K., Afroze, Y. J., Tabassum, M., Marnush, M. ve Zerin, N. (2024). Mirtazapine versus megestrol acetate in treatment of anorexia-cachexia in advanced cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 54(5), 530–536. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae009>
- Danesh-Doust, M., Irajirad, R., Nezamdoust, F. V., Khademi, S. ve Montazerabadi, A. (2023). Triptorelin peptide conjugated alginate coated gold nanoparticles as a new contrast media for targeted computed tomography imaging of cancer cells. *Cell Journal*, 25(2), 126–134. <https://doi.org/10.22074/CELLJ.2022.557552.1068>
- Dcona, M. M., Sheldon, J. E., Mitra, D. ve Hartman, M. C. T. (2017). Light induced drug release from a folic acid-drug conjugate. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(3), 466–469. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.12.036>
- Delahousse, J., Molina, L. ve Paci, A. (2024). Cyclophosphamide and analogues; a matter of dose and schedule for dual anticancer activities. *Cancer Letters*, 598(217119). <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217119>
- Demiraran, S., Osmaniye, D., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. ve Tok, F. (2024). Synthesis, characterization, biological evaluation and in silico studies of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as aromatase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1296(136903). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136903>

- El Rhabori, S., El Aissouq, A., Daoui, O., Elkhatabi, S., Chtita, S. ve Khalil, F. (2024). Design of new molecules against cervical cancer using DFT, theoretical spectroscopy, 2D/3D-QSAR, molecular docking, pharmacophore and ADMET investigations. *Heliyon*, *10*(3), e24551. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24551>
- El-Enany, W. A. M. A., Gomha, S. M., Hussein, W., Sallam, H. A., Ali, R. S. ve El-Ziaty, A. K. (2021). Synthesis and biological evaluation of some novel bis-thiadiazoles as antimicrobial and antitumor agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, *41*(10), 2071–2082. <https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1709874>
- Elgammal, W. E., Elkady, H., Mahdy, H. A., Husein, D. Z., Alsouk, A. A., Alsouk, B. A., Ibrahim, I. M., Elkaeed, E. B., Metwally, A. M. ve Eissa, I. H. (2023). Rationale design and synthesis of new apoptotic thiadiazole derivatives targeting VEGFR-2: computational and in vitro studies. *RSC Advances*, *13*(51), 35853–35876. <https://doi.org/10.1039/d3ra07562a>
- Evren, A. E., Nuha, D., Dawbaa, S., Karaduman, A. B., Sağlık, B. N. ve Yurttaş, L. (2023). Novel oxadiazole-thiadiazole derivatives: synthesis, biological evaluation, and in silico studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *42*(16), 8688–8700. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2247087>
- Falo, C., Azcarate, J., Fernandez-Gonzalez, S., Perez, X., Petit, A., Perez, H., Vethencourt, A., Vazquez, S., Laplana, M., Ales, M., Stradella, A., Fullana, B., Pla, M. J., Gumà, A., Ortega, R., Varela, M., Pérez, D., Ponton, J. L., Cobo, S., Benitez, A. ... Amparo, G.-T. . (2024). Breast cancer patient's outcomes after neoadjuvant chemotherapy and surgery at 5 and 10 years for stage II–III disease. *Cancers*, *16*(13), 2421. <https://doi.org/10.3390/cancers16132421>
- Fan, X., Liu, W. ve Feng, L. (2024). High quality Au-carbon nitride catalyst for monitoring of anti-prostate cancer drug (Flutamide). *Topics in Catalysis*. <https://doi.org/10.1007/s11244-024-01973-1>
- Fang, W., Peng, X. ve Zhou, Q. (2024). Combination of pemetrexed with bevacizumab for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, *19*(478). <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02975-6>
- Gankidi, K. R., Shivakumara, S. ve Govindappa, N. (2024). Synthesis and biological evaluation of amide derivatives of the quinazoline tethered (pyridyl)-1,2,4-thiadiazoles as anticancer agents. *Synthetic Communications*, *54*(4), 305–311. <https://doi.org/10.1080/00397911.2023.2297970>
- Gao, H., Wei, L., Indulkar, S., Nguyen, T. T. L., Liu, D., Ho, M. F., Zhang, C., Li, H., Weinshilboum, R. M., Ingle, J. N. ve Wang, L. (2024). Androgen receptor-mediated pharmacogenomic expression quantitative trait loci: implications for breast cancer response to AR-targeting therapy. *Breast Cancer Research*, *26*(111). <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01861-2>
- Gavadia, R., Rasgania, J., Sahu, N., Nimesh, S., Loveleen, L., Mor, S. ve Jakhar, K. (2024). Synthesis of indole-linked thiadiazoles and their anticancer action against triple-negative breast cancer. *Chemistry and Biodiversity*, *21*(4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202302000>

- Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M. ve Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219–223. <https://doi.org/10.1038/nature07614>
- Hatami Zharabad, S., Mohammadian, M., Zohdi Aghdam, R., Hassanzadeh Dizaj, M. ve Behrouzkhia, Z. (2024). Increasing the radiation-induced cytotoxicity by silver nanoparticles and docetaxel in prostate cancer cells. *Molecular Biology Reports*, 51(633). <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09506-5>
- Hirata, K., Yoshida, K., Katada, C., Watanabe, A., Tsushima, T., Yamaguchi, T., Yamamoto, S., Ishikawa, H., Sato, Y., Imamura, C. K., Tanigawara, Y., Ito, Y., Kato, K., Kitagawa, Y. ve Hamamoto, Y. (2024). Definitive chemoradiotherapy with paclitaxel for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma in older patients (PARADISE-1): a phase I trial. *BMC Cancer*, 24(873). <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12653-4>
- Holt, J., Salas, M. ve Lee, S. W. (2024). Aromatase inhibitor-associated distal radioulnar joint instability and tear of the extensor digiti minimi a case report. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103(7), e86–e89. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002456>
- Hook, C., Chatterjee, U., Sheng, H., Zhu, Q., Robinson, T., Roh, J. M., Laurent, C. A., Lee, C., Delmerico, J., Lo, J. C., Ambrosone, C. B., Kushi, L. H., Kwan, M. L. ve Yao, S. (2024). A polygenic score associated with fracture risk in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Npj Breast Cancer*, 10(9). <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00615-9>
- Huang, J. Y., Chen, X. L., Xie, X. F., Song, L., Chen, L. P., Lan, X. F., Bai, X., Chen, X. ve Du, C. W. (2024). The efficiency and safety of low-dose apatinib combined with oral vinorelbine in pretreated HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Medicine*, 13(8), e7181. <https://doi.org/10.1002/cam4.7181>
- Ibba, R., Piras, S., Corona, P., Riu, F., Loddo, R., Delogu, I., Collu, G., Sanna, G., Caria, P., Dettori, T. ve Carta, A. (2021). Synthesis, antitumor and antiviral in vitro activities of new benzotriazole-dicarboxamide derivatives. *Frontiers in Chemistry*, 9(660424). <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.660424>
- Ibrahim, M. A. A., Mahmoud, A. H. H., Rady, A. shimaa S. M., Sidhom, P. A., Sayed, S. R. M., Yassin, M. T., Rabee, A. I. M., Shoeib, T. ve Mohamed, L. A. (2024). Beryllium oxide (Be₁₂O₁₂) as a nanocarrier for cisplatin anticancer drug and some of its analogs: A DFT investigation. *Journal of Molecular Structure*, 1315(138995). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138995>
- Inal, A., Sezer, Z., Uluözlü, B., Oflas, M., Reinsch, M., Martin, W., Mazicioglu, M. M. ve Koru, S. A. (2024). Bioequivalence study of low dose drospirenone/ethinyl estradiol 3 mg/0.03 mg film tablets under fasting conditions in Turkish healthy female subjects. *Pharmacology Research and Perspectives*, 12(4). <https://doi.org/10.1002/prp2.1253>
- Janowska, S., Khylyuk, D., Andrzejczuk, S. ve Wujec, M. (2022). Design, synthesis, antibacterial evaluations and in silico studies of novel thiosemicarbazides and 1,3,4-thiadiazoles. *Molecules*, 27(10). <https://doi.org/10.3390/molecules27103161>

- Johansson, H., Guerrieri-Gonzaga, A., Gandini, S., Bertelsen, B. E., Macis, D., Serrano, D., Mellgren, G., Lazzeroni, M., Thomas, P. S., Crew, K. D., Kumar, N. B., Briata, I. M., Galimberti, V., Viale, G., Vornik, L. A., Aristarco, V., Buttiron Webber, T., Spinaci, S., Brown, P. H., Heckman-Stoddard, B.M. ... Andrea, D. (2024). Alternative dosing regimen of exemestane in a randomized presurgical trial: the role of obesity in biomarker modulation. *Npj Breast Cancer*, 10(7). <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00616-8>
- Johnson, K. C. C., Ni, A., Quiroga, D., Pariser, A. C., Sudheendra, P. K., Williams, N. O., Sardesai, S. D., Cherian, M., Stover, D. G., Gatti-Mays, M., Ramaswamy, B., Lustberg, M., Jhawar, S., Skoracki, R. ve Wesolowski, R. (2024). The survival benefit of adjuvant trastuzumab with or without chemotherapy in the management of small (T1mic, T1a, T1b, T1c), node negative HER2+ breast cancer. *Npj Breast Cancer*, 10(49). <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00652-4>
- Khalighfard, S., Khori, V., Esmati, E., Ahmadi, F., Amiriani, T., Poorkhani, A., Sadani, S., Khodayari, S., Khodayari, H., Kalhori, M. R., Keshavarz, P. ve Alizadeh, A. M. (2023). Breast tumor metastasis following filgrastim administration due to the SDF-1/CXCR4 pathway. *Medical Oncology*, 40(74). <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01935-1>
- Kwon, H. Y., Kim, J. ve Ahn, S. J. (2024). Drug exposure and risk factors of maculopathy in tamoxifen users. *Scientific Reports*, 14(16792). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67670-x>
- Lainé, M., Greene, M. E., Kurlito, J. D., Bozek, G., Leng, T., Huggins, R. J., Komm, B. S. ve Greene, G. L. (2024). Lasofoxifene as a potential treatment for aromatase inhibitor-resistant ER-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 26(95). <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01843-4>
- Lan, Y., Han, F., Gao, A., Fan, X., Hao, Y., Wang, Z., Liu, W., Jiang, J. ve Liu, Q. (2024). The synthesis and pharmacokinetics of a novel liver-targeting cholic acid-conjugated carboplatin in rats. *Inorganics*, 12(7), 184. <https://doi.org/10.3390/inorganics12070184>
- Leechaisit, R., Mahalapbutr, P., Suriya, U., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V. ve Pingaew, R. (2024). Novel naphthoquinones as potent aromatase inhibitors: Synthesis, anticancer, and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, 1316(138981). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138981>
- Li, R., Liu, J., Zhu, T., Zhou, F. ve Zhang, H. (2024). Cascade Rearrangement: Nitro Group-Participating Syntheses of 1,2,5-Thiadiazoles and 1,2,4-Thiadiazolones. *Journal of Organic Chemistry*, 89(7), 4467–4473. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c02623>
- Li, X., Li, Z., Li, L., Liu, T., Qian, C., Ren, Y., Li, Z., Chen, K., Ji, D., Zhang, M. ve Wang, J. (2024). Toremifene, an Alternative Adjuvant Endocrine Therapy, Is Better Than Tamoxifen in Breast Cancer Patients with CYP2D6*10 Mutant Genotypes. *Cancer Research and Treatment*, 56(1), 134–142. <https://doi.org/10.4143/crt.2023.652>

- Li, Y., Deng, Z., Wang, Y. ve Shen, S. (2024). Lipid changes during endocrine therapy in early-stage breast cancer patients: A real-world study. *Lipids in Health and Disease*, 23(9). <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02002-6>
- Liao, L. (2024). Inequality in breast cancer: Global statistics from 2022 to 2050. *The Breast*, 79(103851). <https://doi.org/10.1016/j.breast.2024.103851>
- Limmer, S., Hahn, J., Schmidt, R., Wachholz, K., Zengerle, A., Lechner, K., Eibl, H., Issels, R. D., Hossann, M. ve Lindner, L. H. (2014). Gemcitabine treatment of rat soft tissue sarcoma with phosphatidylglycerol-based thermosensitive liposomes. *Pharmaceutical Research*, 31(9), 2276–2286. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1322-6>
- Lin, Y., Wang, S., Zhang, Y., She, J., Zhang, Y., Zhao, R., Qi, Z., Yang, R., Zhang, L. ve Yang, Q. (2024). Drug repurposing opportunities for breast cancer and seven common subtypes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 246(106652). <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106652>
- Liu, W., Li, Q. ve han, Q. (2024). Needle-in-needle electrochemical sensor for in-vivo monitoring of anticancer drug etoposide. *Biosensors and Bioelectronics*, 258(116348). <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116348>
- Liu, W. S., Zhao, J. F., Guo, X. J., Lu, S. Z., Li, W. ve Li, W. Z. (2023). Design, synthesis, activity and molecular dynamics studies of 1,3,4-thiadiazole derivatives as selective allosteric inhibitors of SHP2 for the treatment of cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 258(115585). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115585>
- Lu, W., Lashen, A. G., Wahab, N., Miligy, I. M., Jahanifar, M., Toss, M., Graham, S., Bilal, M., Bhalerao, A., Atallah, N. M., Makhlof, S., Ibrahim, A. Y., Snead, D., Minhas, F., Raza, S. E. A., Rakha, E. ve Rajpoot, N. (2024). AI-based intra-tumor heterogeneity score of Ki67 expression as a prognostic marker for early-stage ER+/HER2– breast cancer. *Journal of Pathology: Clinical Research*, 10(1), e346. <https://doi.org/10.1002/cjp2.346>
- Luijten, M. M. W., van Weelden, W. J., Lalisang, R. I., Bulten, J., Lindemann, K., van Beekhuizen, H. J., Trum, H., Boll, D., Werner, H. M. J., van Lonkhuijzen, L. R. C. W., Yigit, R., Krakstad, C., Witteveen, P. O., Galaal, K., van Ginkel, A. A., Bignotti, E., Weinberger, V., Sweegers, S., Eriksson, A. G. Z., Keizer, D. M. ... Johanna, M. A. P. (2024). Hormone receptor expression and activity for different tumour locations in patients with advanced and recurrent endometrial carcinoma. *Cancers*, 16(11), 2084. <https://doi.org/10.3390/cancers16112084>
- Ma, J., Li, X., Su, Y., Zhao, J., Luedtke, D. A., Epshteyn, V., Edwards, H., Wang, G., Wang, Z., Chu, R., Taub, J. W., Lin, H., Wang, Y. ve Ge, Y. (2017). Mechanisms responsible for the synergistic antileukemic interactions between ATR inhibition and cytarabine in acute myeloid leukemia cells. *Scientific Reports*, 7(41950). <https://doi.org/10.1038/srep41950>
- Mahdy, H. A., Elkady, H., Elgammal, W. E., Elkaeed, E. B., Alsouk, A. A., Ibrahim, I. M., Husein, D. Z., Elkady, M. A., Metwaly, A. M. ve Eissa, I. H. (2024). Design, synthesis, in vitro, and in silico studies of new thiadiazol derivatives as promising VEGFR-2 inhibitors and apoptosis inducers. *Journal of Molecular Structure*, 1316(139019). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139019>

- Mayhoub, A. S., Marler, L., Kondratyuk, T. P., Park, E. J., Pezzuto, J. M. ve Cushman, M. (2012). Optimizing thiadiazole analogues of resveratrol versus three chemopreventive targets. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(1), 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.031>
- Mostefai, M., Benmohammed, A., Benhalima, N., Dege, N., Rahmani, R., Kourat, O., Guerroudj, A. R., Chouaih, A. ve Djafri, A. (2024). Synthesis, structural analysis, and molecular docking of a novel 1,3,4-thiadiazole derivative: An experimental and molecular modeling studies. *Journal of Molecular Structure*, 1319(139308). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139308>
- Nalla, S., Pavani, Y., Ravi kumar, G., Sumalatha, P., Syed, T. ve Subbarao, M. (2024). Design, synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-thiadiazole bearing 1,3,5-triazine-thiazoles. *Synthetic Communications*, 54(4), 268–281. <https://doi.org/10.1080/00397911.2023.2286473>
- Noda, Y., Koga, Y., Yamamura, K., Miyata, J., Hamada, Y. ve Ohga, S. (2024). Cyclophosphamide exposure factors in family caregivers for pediatric cancer patients. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 260(114402). <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2024.114402>
- Pascual, T., Fernandez-Martinez, A., Agrawal, Y., Pfefferle, A. D., Chic, N., Brasó-Maristany, F., González-Farré, B., Paré, L., Villacampa, G., Saura, C., Hernando, C., Muñoz, M., Galván, P., González-Farré, X., Oliveira, M., Gil-Gil, M., Ciruelos, E., Villagrasa, P., Gavilá, J., Perou, C. M. (2024). Cell-cycle inhibition and immune microenvironment in breast cancer treated with ribociclib and letrozole or chemotherapy. *Npj Breast Cancer*, 10(20). <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00625-7>
- Pasdaran, A., Azarpira, N., Hossein Aghdaie, M., Zare, M., Sheidaie, N., Hajeb Fard, F. ve Hamed, A. (2024). Three new spirocyclic terpenoids from *Euphorbia amygdaloides* exhibit cytotoxicity against cancerous cell lines through early and late apoptosis. *Arabian Journal of Chemistry*, 18(106049). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.106049>
- Persaud, A. K., Bernier, M. C., Massey, M. A., Agrawal, S., Kaur, T., Nayak, D., Xie, Z., Weadick, B., Raj, R., Hill, K., Abbott, N., Joshi, A., Anabtawi, N., Bryant, C., Somogyi, A., Cruz-Monserrate, Z., Amari, F., Coppola, V., Sparreboom, A., Baker, S. D. ... Rajgopal, G. (2023). Increased renal elimination of endogenous and synthetic pyrimidine nucleosides in concentrative nucleoside transporter 1 deficient mice. *Nature Communications*, 14(3175). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38789-8>
- Puszkil, A., Dalenc, F., Tafzi, N., Marquet, P., Debled, M., Jacot, W. venat-Bouvet, L., Ferrer, C., Levasseur, N., Paulon, R., Dauba, J., Evrard, A., Mauriès, V., Filleron, T., Chatelut, E., Thomas, F. ve White-Koning, M. (2024). Identification of non-adherence to adjuvant letrozole using a population pharmacokinetics approach in hormone receptor-positive breast cancer patients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 199(106809). <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106809>
- Rashdan, H. R. M., Abdelrahman, M. T., De Luca, A. C. ve Mangini, M. (2024). Towards a new generation of hormone therapies: Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazoles as estrogen-positive breast cancer therapeutics

- and non-steroidal aromatase inhibitors. *Pharmaceuticals*, 17(1), 88. <https://doi.org/10.3390/ph17010088>
- Rehel, S., Duivon, M., Doidy, F., Champetier, P., Clochon, P., Grellard, J. M., Segura-Djezzar, C., Geffrelet, J., Emile, G., Allouache, D., Levy, C., Viader, F., Eustache, F., Joly, F., Giffard, B. ve Perrier, J. (2024). Sleep oscillations related to memory consolidation during aromatases inhibitors for breast cancer. *Sleep Medicine*, 121, 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.07.002>
- Rushing, B. R. (2023). Multi-omics analysis of NCI-60 cell line data reveals novel metabolic processes linked with resistance to alkylating anti-cancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13242. <https://doi.org/10.3390/ijms241713242>
- Salem, H., Madian, H., Emad, S., Hussien, M. ve Mazen, D. Z. (2024). Utility of green chemistry for sustainable fluorescence derivatization approach for spectrofluorimetric quantification of pemetrexed as antineoplastic drug in pharmaceutical formulation and spiked human plasma. *Journal of Fluorescence*. <https://doi.org/10.1007/s10895-024-03767-w>
- Sánchez-Bayona, R., Lopez de Sa, A., Jerez Gilarranz, Y., Sanchez de Torre, A., Alva, M., Echavarria, I., Moreno, F., Tolosa, P., Herrero Lopez, B., de Luna, A., Lema, L., Gamez Casado, S., Madariaga, A., López-Tarruella, S., Manso, L., Bueno-Muiño, C., Garcia-Saenz, J. A., Ciruelos, E. ve Martin, M. (2024). Everolimus plus endocrine therapy beyond CDK4/6 inhibitors progression for HR+ /HER2– advanced breast cancer: a real-world evidence cohort. *Breast Cancer Research and Treatment*, 206, 551–559. <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07324-8>
- Scagnoli, S., Pisegna, S., Toss, A., Caputo, R., De Laurentiis, M., Palleschi, M., de Giorgi, U., Cortesi, E., Fabbri, A., Fabi, A., Paris, I., Orlandi, A., Curigliano, G., Criscitiello, C., Garrone, O., Tomasello, G., D’Auria, G., Vici, P., Ricevuto, E., Domati, F. ... Andrea, B. (2024). Clinical impact of drug-drug interactions on abemaciclib in the real-world experience of AB-ITALY study. *Npj Breast Cancer*, 10(58). <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00657-z>
- Schrödinger, L. (2020a). Glide version 7.1, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.
- Schrödinger, L. (2020b). LigPrep version 3.8, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.
- Schrödinger, L. (2020c). Maestro version 10.6, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020.
- Sevieri, M., Andreatta, F., Mainini, F., Signati, L., Piccotti, F., Truffi, M., Bonizzi, A., Sitia, L., Pigliacelli, C., Morasso, C., Tagliaferri, B., Corsi, F. ve Mazzucchelli, S. (2024). Impact of doxorubicin-loaded ferritin nanocages (FerOX) vs. free doxorubicin on T lymphocytes: a translational clinical study on breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(184). <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02441-4>
- Shaaban, A., Petersen, A., Beckwith, H., Florea, N., Potter, D. A., Yee, D., Vogel, R. I., Duprez, D. ve Blaes, A. H. (2024). Endothelial dysfunction in breast cancer survivors on aromatase inhibitors: changes over time. *Cardio-Oncology*, 10(27). <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00227-z>
- Shi, X. ke, Peng, T., Azimova, B., Li, X. li, Li, S. shan, Cao, D. yi, Fu, N. jie, Zhang, G. lin, Xiao, W. lie ve Wang, F. (2024). Luteolin and its analog luteolin-7-

- methylether from *Leonurus japonicus* Houtt suppress aromatase-mediated estrogen biosynthesis to alleviate polycystic ovary syndrome by the inhibition of tumor progression locus 2. *Journal of Ethnopharmacology*, 331(118279). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118279>
- Shore, N. D., Fizazi, K., Tammela, T. L. J., Luz, M., Salas, M. P., Ouellette, P., Lago, S., Bastos, D. A., Jansz, G. K., Cárcano, F. M., Andrade, L., Pliskin, M., Lazaretti, N., Arruda, L., Correa Ochoa, J. J., Kuss, I., Kappeler, C., Sarapohja, T. ve Smith, M. (2023). Effect of crossover from placebo to darolutamide on overall survival in men with non-metastatic prostate cancer: sensitivity analyses from the randomised phase 3 ARAMIS study. *European Journal of Cancer*, 195(113342). <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113342>
- Śliwińska-Hill, U., Krzyżak, E. ve Czyżnikowska, Ż. (2024). The effect of simultaneous binding of doxorubicin and cyclophosphamide on the human serum albumin structure. *Journal of Molecular Liquids*, 404(125003). <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125003>
- Storwick, J. A., Tam, H., Rosenbaum, D. G. ve Houghton, K. (2024). Checkpoint inhibitor immunotherapy induced inflammatory arthritis secondary to Nivolumab and Ipilimumab: a pediatric first. *Pediatric Rheumatology*, 22(49). <https://doi.org/10.1186/s12969-024-00983-3>
- Syam, Y. M., El-Haggar, R., Anwar, M. M., Hashim, A. H., Nosseir, O. ve Zaghary, W. A. (2023). Synthesis of new 1,2,3-triazole-based compounds of potential anti-breast cancer activity targeting aromatase enzyme inhibition. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(10), 93–106. <https://doi.org/10.21608/EJCHEM.2023.179241.7278>
- Tak, J. W., Kwon, T. K., Kim, Y. Il, Cho, J. H., Kim, J. ve Kim, J. O. (2024). Development of abiraterone acetate tablets with enhanced oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 54(3), 345–356. <https://doi.org/10.1007/s40005-023-00654-7>
- Talia, M., Cirillo, F., Scordamaglia, D., Di Dio, M., Zicarelli, A., De Rosis, S., Miglietta, A. M., Capalbo, C., De Francesco, E. M., Belfiore, A., Grande, F., Rizzuti, B., Occhiuzzi, M. A., Fortino, G., Guzzo, A., Greco, G., Maggiolini, M. ve Lappano, R. (2024). The G Protein Estrogen Receptor (GPER) is involved in the resistance to the CDK4/6 inhibitor palbociclib in breast cancer. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 43(171). <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03096-7>
- Uslu, H., Göktaş, B., Osmaniye, D., Levent, S., Göktaş, S. P., Sağlık Özkan, B. N., Özkay, Y. ve Benkli, K. (2024). Synthesis of new piperazine-oxadiazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Journal of Molecular Structure*, 1322(140298). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.140298>
- Vadakkedathu Palakkeezhillam, V. N., Haribabu, J., Suresh Kumar, V., Manakkadan, V., Rasin, P., Bhuvanesh, N., Echeverria, C., Santibanez, J. F. ve Sreekanth, A. (2023). Exploring the anticancer potential of thiadiazole derivatives of substituted thiosemicarbazones formed via copper-mediated cyclization. *Applied Organometallic Chemistry*, 37(8). <https://doi.org/10.1002/aoc.7174>
- van der Heijden, L. T., Gebretensae, A., Thijssen, B., van Andel, L., Nijstad, A. L., Wang, Y., Rosing, H., Huitema, A. D. R. ve Beijnen, J. H. (2022). A highly sensitive bioanalytical method for the quantification of vinblastine, vincristine, vinorelbine

- and 4-O-deacetylvinorelbine in human plasma using LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 215(114772). <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114772>
- Verhoog, N. J. D. ve Spies, L. M. L. (2024). The anti-aromatase and anti-estrogenic activity of plant products in the treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 243(106581). <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106581>
- Wang, L., Liu, J., Wang, X., Li, X., Zhang, X., Yuan, L., Wu, Y. ve Liu, M. (2024). Effect of the combined binding of topotecan and catechin/protocatechuic acid to a pH-sensitive DNA tetrahedron on release and cytotoxicity: Spectroscopic and calorimetric studies. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 314(124179). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124179>
- Wen, W., Li, Y., Cao, X., Li, Y., Liu, Z., Tang, Z., Xie, L. ve He, R. (2024). Expression and Clinical Significance of NUDCD1, PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway-Related Molecules and Immune Infiltration in Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 24(6), e429–e451. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.02.022>
- Win, K. H. N., Kushida, Y., Yamana, K., Iwatani, S., Yoshida, M., Nino, N., Mon, C. Y., Ohsaki, H., Kamoshida, S., Fujioka, K., Dezawa, M. ve Nishimura, N. (2024). Human muse cells isolated from preterm- and term-umbilical cord delivered therapeutic effects in rat bleomycin-induced lung injury model without immunosuppressant. *Stem Cell Research and Therapy*, 15(147). <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03763-8>
- Xu, Z., Liu, Y., Song, B., Ren, B., Xu, X., Lin, R., Zhu, X., Chen, C., Yang, S., Zhu, Y., Jiang, W., Li, W., Xia, Y., Hu, L., Chen, S., Chan, C. chung, Li, J., Zhang, X., Yang, L., Ding, C. Z. (2024). Discovery and preclinical evaluations of TQB3616, a novel CDK4-biased inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 107(129769). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2024.129769>
- Yasin, A. I., Uluganyan, M., İsleyen, Z. S., Topcu, A., Shbair, A. T., Simsek, M., Besiroglu, M., Ersoy, Y. E., Türk, H. M. ve Seker, M. (2024). Cardiac safety of ribociclib evaluated with 24-hour rhythm Holter electrocardiogram. *Supportive Care in Cancer*, 32(492). <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08702-0>
- Yousef, A. M., Farhad, R., Alshamaseen, D., Alsheikh, A., Zawiah, M. ve Kadi, T. (2019). Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 83, 755–762. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03776-8>
- Zeng, E., He, W., Sjölander, A., Bergqvist, J., Fang, F. ve Czene, K. (2024). Familial adversity: association with discontinuation of adjuvant hormone therapy and breast cancer prognosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 116(6), 920–928. <https://doi.org/10.1093/jnci/djae061>

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Enes BAL

Doğum Yeri ve Yılı :

e-Posta :

Eğitim Durumu

Lisans : 2015, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi.

Lise : 2007, Bolu Fen Lisesi.

İlk Öğretim : 2004, Kocaeli Kandıra Akçakoca İlköğretim Okulu.

Yabancı Dil : İngilizce (C1)

Mesleki Deneyim

Kurum : İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları E.A.H.

Birim : Eczane

Unvan : Eczacı

Yayımları ve Bilimsel Faaliyetleri: