



**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ SÜLFAMOİL
ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

İbrahim ÇELİK

Yüksek Lisans Tezi

İlaç Araştırma ve Geliştirme Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

2025

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İLAÇ ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME ANA BİLİM DALI

**POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ SÜLFAMOİL ÜRE TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

(Synthesis of Potentially Biologically Active Novel Sulfamoylurea Derivatives)

YÜKSEK LİSANS TEZ

İbrahim ÇELİK

Danışman: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Erzurum
Temmuz, 2025



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ SÜLFAMOİL ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Prof. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında, İbrahim ÇELİK tarafından hazırlanan bu çalışma, 1408/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından İlaç Araştırma ve Geliştirme Anabilim Dalı İLAÇ Araştırma ve Geliştirme Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak oybirliği / oy çokluğu (.../...) ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	<i>Prof. Dr. Süleyman GÖKSU</i> <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Danışman:	<i>Prof. Dr. Süleyman GÖKSU</i> <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	<i>Doç. Dr. Ufuk ATMACA</i> <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır
Jüri Üyesi:	<i>Doç. Dr. Çetin BAYRAK</i> <i>Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi</i>	Aslı ıslak imzalıdır

Enstitü Yönetim Kurulunun
.../.../.... tarih ve sayılı
kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Aslı ıslak imzalıdır
Prof.Dr. Alper NUHOĞLU
Enstitü Müdürü



FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Graduate School of Natural and
Applied Sciences

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Süleyman GÖKSU danışmanlığında sunulan “POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ SÜLFAMOİL ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	12	30
Kuramsal Temeller	10	30
Materyal ve Metot	9	35
Araştırma Bulguları ve Tartışma	5	20
Sonuçlar ve Öneriler	4	20
Tezin Geneli	13	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Sunulan bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
İbrahim ÇELİK	Prof. Dr. Süleyman GÖKSU
19.8.2025	19.8.2025
İmza: Aslı ıslak imzalıdır	İmza: Aslı ıslak imzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ'de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

Enstitü Yönetim Kurulunun .../.../... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen ve her an yanımda olan, bilgi ve birikimlerinden her zaman faydalandığım, her zaman hoşgörü ve güleryüz gösteren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Süleyman GÖKSU'ya teşekkür eder derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bilimsel çalışmalarımın her aşamasında katkıda bulunan, karşılaştığım sorunlarla yakından ve içtenlikle ilgilenen Doç. Dr. Akın AKINCIOĞLU'na teşekkür eder derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Biyolojik aktivitelerimi alınmasında yardımcı olan sayın hocam Prof. Dr. Hülya AKINCIOĞLU'na teşekkür eder derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca araştırmalarımda yanımda olan ve katkı veren Öğr. Gör. Ahmet ÇAĞAN'a, Dr. Necla ÖZTAŞKIN'a ve NMR' larımı almamda yardımcı olan Sayın Dr. Öğr. Gör. Barış ANIL'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca en büyük destekçilerim olan annem Nurcan ve babam Halil ÇELİK , ablam Zehra BAYOĞLU kardeşlerim İsmail ve Mustafa ÇELİK' e laboratuvar arkadaşlarım Pegah ETMİNAN, Arş. Gör. Atılcan ÇOLAK , çok değerli arkadaşlarım Öğr. Gör. Emrah POLAT, Arş. Gör. Muhammed Hanifi ÇELİKOĞLU, İsa YEŞİLYURT, Büşra ODABAŞI, Esra GÜREL, Sefa AKKAYA ve Merve AKKAYA' ya teşekkür ederim.

İbrahim ÇELİK

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZ

POTANSİYEL BİYOLOJİK AKTİF YENİ SÜLFAMOİL ÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ

İbrahim ÇELİK

İlaç Araştırma ve Geliştirme Anabilim Dalı

Danışmanı: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Amaç: Sülfamoil üreler, geniş spektrumlu bileşikler olup ilaç kimyasında önem arz eden bileşiklerdir. Dolayısıyla bu tez kapsamında benzilamin ve fenetilamin kullanılarak bir dizi yeni sülfamoil üre türevi **135-138** ve fenetilamin ikameli **139** ve **140**'ın sentezleri amaçlandı. Ayrıca asimetrik sülfamoil üre türevleri **(R,R)-141**, **(R,R)-142**, **(S,S)-141** ve **(S,S)-142**'nin sentezinin gerçekleştirilmesi de amaçlandı. Sentezi amaçlanan bileşiklerin önemli biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeline sahip oldukları düşünüldüğünden, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin insan karbonik anhidraz izoenzimleri (hCA I ve hCA II) ile asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi de hedeflendi.

Yöntem: Bu tez kapsamında, sülfamoil üre türevlerinin sentezi için amin türevleri ve klorosülfonil izosiyanat (CSI) arasında kontrollü bir reaksiyon gerçekleştirildi. Amin türevleri piridin içinde çözüldü ve düşük sıcaklıkta CSI ile reaksiyona sokuldu ve ardından karışımın sıcaklığı kademeli olarak artırıldı. Reaksiyon sonucunda çözücü olarak kullanılan piridin asitle muamele edildi ve karışım diklorometan ile ekstre edildi. Organik faz Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu. Elde edilen ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak etil asetat/hekzan çözücü sistemiyle saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin hCA, AChE ve BChE enzimleri üzerine olan inhibisyon etkileri incelendi.

Bulgular: Bu çalışmada, sentezi ilk kez tarafımızdan gerçekleştirilen sülfamoil üre türevleri **134-140** ve asimetrik **[(R,R)-141, (S,S)-141** ve **(R,R)-142, (S,S)-142]**, çeşitli benzilamin ve fenetilamin türevleri aracılığıyla piridin ortamında yüksek verimlerle (%68-82) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin hCA I, hCA II, AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri değerlendirildi. hCA I üzerindeki en güçlü inhibisyon etkisi gösteren **136** bileşiği oldu ($\text{IC}_{50} = 10,51 \mu\text{M}$). hCA II izo enzimi üzerinde en etkili inhibisyon etkisini ise **140** bileşiği gösterdi ($\text{IC}_{50} = 12,57 \mu\text{M}$). Kolinesteraz enzimlerine karşı en yüksek inhibisyon aktiviteyi gösteren ise **137** bileşiği oldu (AChE için $\text{IC}_{50} = 12,24 \mu\text{M}$ ve BChE için $\text{IC}_{50} = 1,38 \mu\text{M}$). Bulgular, sülfamoil üre türevlerinin karbonik anhidraz ve kolinesteraz enzimlerini etkili bir şekilde inhibe edebileceğini ortaya koydu. Bu bileşiklerin potansiyel glokom ve Alzheimer tedavisinde kullanım potansiyeline sahip olduğu görülmektedir.

Sonuç: Bu tez kapsamında elde edilen veriler, ileri çalışmalarda sülfamoil üre türevlerinin ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında kullanım potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Sentez yönteminin kolaylığı, basitliği ve ekonomik olması gibi hususlar dikkate alındığında yeni sülfamoil üre türevlerinin kolay bir şekilde bu tez kapsamında kullanılan sentez yöntemiyle elde edilebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Klorosülfonil izosiyanat, Sülfonil üre, Üre, Sülfonamid, Karbonik anhidraz, Asetilkolin esteraz, Bütirilkolin esteraz, Enzim inhibisyonu.

Temuz 2025, 76 sayfa

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

SYNTHESIS OF POTENTIALLY BIOLOGICALLY ACTIVE NOVEL SULFAMOYLUREA DERIVATIVES

İbrahim ÇELİK

Drug Research and Development Department

Advisor: Prof. Dr. Süleyman GÖKSU

Aim: Sulfonylureas are broad-spectrum compounds that are important in medicinal chemistry. Therefore, the aim of this thesis was to synthesize a series of new sulfamoyl urea derivatives **135-138** and phenethylamine substituted **139** and **140** using benzylamines and phenethylamines. It was also aimed to synthesize asymmetric sulfamoyl urea derivatives (R,R)-**141**, (R,R)-**142**, (S,S)-**141** and (S,S)-**142**. Since the compounds whose synthesis was aimed were thought to have the potential to exhibit important biological activities, this study also aimed to investigate the inhibitory effects of the synthesized compounds on human carbonic anhydrase isoenzymes (hCA I and hCA II), acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzymes.

Method: In this thesis, a controlled reaction between amine derivatives and chlorosulfonyl isocyanate (CSI) was carried out for the synthesis of sulfamoylurea derivatives. The amine derivatives were dissolved in pyridine and reacted with CSI at low temperature, and then the temperature of the mixture was gradually increased. At the end of the reaction, pyridine, used as a solvent, was treated with acid, and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic phase was dried over Na₂SO₄. The crude product was purified by silica gel column chromatography with the ethyl acetate/hexane solvent system. The inhibitory effects of the obtained compounds on hCA, AChE, and BChE enzymes were investigated.

Findings: In this study, sulfamoyl urea derivatives **135-140** and asymmetric [(R,R)-**141**, (S,S)-**141** and (R,R)-**142**, (S,S)-**142**], which were synthesized by us for the first time, were synthesized in high yields (68–82%) in pyridine medium via various benzylamine and phenethylamine derivatives. The inhibitory effects of the synthesized compounds on hCA I, hCA II, AChE and BChE enzymes were evaluated. Compound **136** showed the strongest inhibitory effect on hCA I (IC₅₀ = 10.51 μM). Compound **140** showed the most effective inhibitory effect on hCA II isoenzyme (IC₅₀ = 12.57 μM). Compound **10** showed the highest inhibitory activity against cholinesterase enzymes (IC₅₀ = 12.24 μM for AChE and IC₅₀ = 1.38 μM for BChE). The findings revealed that sulfamoyl urea derivatives can effectively inhibit carbonic anhydrase and cholinesterase enzymes. These compounds appear to have potential applications in the treatment of glaucoma and Alzheimer's disease.

Results: The data obtained in this thesis demonstrate that sulfamoyl urea derivatives have potential for use in drug research and development in future studies. Considering the ease, simplicity, and cost-effectiveness of the synthesis method, it is clear that new sulfamoyl urea derivatives can be easily obtained using the synthesis method used in this thesis.

Keywords: Chlorosulfonyl isocyanate, Sulfonylurea, Urea, Sulfonamide, Carbonic anhydrase, Acetylcholine esterase, Butyrylcholine esterase, Enzyme inhibition.

July 2024, 76 pages

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY TUTANAĞI.....	i
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
GİRİŞ.....	1
Üreler Hakkında Genel Bilgi	1
Üre Yapısına Sahip İlaçlar ve Biyolojik Aktif Üre Türevleri.....	1
Sülfonamidler Hakkında Genel Bilgi.....	5
Sülfonamid İlaçlar ve Biyolojik Aktif Sülfamid Türevleri.....	6
Sülfonilüreler Hakkında Genel Bilgi	8
Sülfonilüre Türevi İlaçlar ve Biyolojik Aktif Sülfonilüre Türevleri.....	9
Sülfamoil Üreler Hakkında Genel Bilgi.....	12
Biyolojik Aktif Sülfamoil Üre Türevi Bileşikler	12
KURAMSAL TEMELLER.....	14
Üre Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	14
Kataliz yöntemiyle aminlerin ve CO ₂ ile Üre Sentezi	14
Bis(2,2,2-trifloroetil)karbonat ile Üre sentezi.....	14
Trifosgen ile Üre sentezi	15
1,1'-Karbonildiimidazol (CDI) ile Üre Sentezi	16
Sülfonamid Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri	16
Metal Katalize DABSO ile Sülfonamid Sentezi.....	16
Klorosülfonik Asitle Sülfonamid Sentezi	17
Tiyollerin Alkil Amin Varlığında Yükseltgenmesiyle Sülfonamid Sentezi	18
Sülfonilüre Türevlerinin Sentez Yöntemleri.....	19
Alkilizosiyanatlardan Sülfonilüre Sentezi.....	19
Difenil Karbonatla Sülfonilüre Sentezi.....	20
Sülfamoil Ürelerin Sentez Yöntemleri.....	21

N-Klorosülfonil-Karbamat ile Sülfamoil Ürelerin Sentezi	21
Klor Sülfonil İzosiyanat ile Sülfamoil Ürelerin Sentezi	21
1,1,1,3,3,3-hekzafloropropan-2-il (florosülfonil)karbamat ile Sülfamoil Ürelerin Sentezi	23
Çalışmanın Amacı	24
MATERYAL ve YÖNTEMLER	25
Sülfamoil Üre Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	25
N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)Sülfamoil] Üre (135)'in Sentezi.....	25
N-(3-Metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (136)'nın Sentezi	25
N-(4-Metoksifenilmetil)-N'-[(4-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (137)'nin Sentezi	26
N-(3,4-Dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in Sentezi	26
N-(Fenetil)-N'-[(Fenetil)Sülfamoil]Üre (139)'un Sentezi	27
N-(3,4-Dimetoksifenetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenetil)sülfamoil]üre (140)'ın sentezi	27
(R)-N-(1-(4-Metoksifenil)Etil)-(R)-N'-{[1-(4-Metoksifenil)Etil]Sülfamoil} Üre (R,R)-141'in Sentezi.....	27
(S)-N-(1-(4-Metoksifenil)Etil)-(S)-N'-{[1-(4-Metoksifenil)Etil]Sülfamoil} Üre (S,S)-141'in Sentezi.....	28
(R)-N-(1-(Fenil)etil)-(R)-N'-{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-142'nin Sentezi	28
(S)-N-(1-(Fenil)etil)-(S)-N'-{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (S,S)-142'nin Sentezi.....	28
ARAŞTIRMA BULGULARI	29
Saflaştırma.....	29
Kromotografik Ayırmalar	29
Kolon kromatografisi	29
Spektrumlar	29
¹ H-NMR Spektrumları	29
¹³ C-NMR Spektrumları	29
IR Spektrumu	29
LC-MS/MS.....	29
Deneyler	29
Sülfamoil ürelerin Sentezi İçin Genel Yöntem (N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)sülfamoil]üre (135)'in Sentezi).....	29
N-(3-metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (136)'nın Sentezi.....	30

<i>N</i> -(4-Methoxyphenylmethyl)- <i>N'</i> -[(4-methoxyphenylmethyl)sulfamoyl]ürea (137)'in Sentezi	31
<i>N</i> -(3,4-Dimetoksifenilmetil)- <i>N'</i> -[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in Sentezi	32
<i>N</i> -(Fenetil)- <i>N'</i> -[(fenetil)sülfamoil]üre (139)'un Sentezi	33
<i>N</i> -(3,4-Dimetoksifenetil)- <i>N'</i> -[(3,4-dimetoksifenetil)sülfamoil]üre (140)'nın Sentezi ...	33
(R,R)-141'in Sentezi	34
(S,S)-141'in Sentezi	35
(R,R)-142'nin Sentezi	36
(S,S)-142'nin Sentezi	37
SONUÇ VE TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	43
EKLER	50
Ek-1. <i>N</i> -(Fenilmetil)- <i>N'</i> -[(Fenilmetil)Sülfamoil] Üre (135)'in 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆)	50
Ek-2. <i>N</i> -(3-Metoksifenilmetil)- <i>N'</i> -[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (136)'nın 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	51
Ek-3. <i>N</i> -(4-Methoxyphenylmethyl)- <i>N'</i> -[(4-methoxyphenylmethyl)sulfamoyl]ürea (137)'nin 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	52
Ek-4. <i>N</i> -(3,4-dimetoksifenilmetil)- <i>N'</i> -[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	53
Ek-5. <i>N</i> -(Fenetil)- <i>N'</i> -[(Fenetil)Sülfamoil]Üre (139)'un 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆)	54
Ek-6. <i>N</i> -(3,4-Dimetoksifenetil)- <i>N'</i> -[(3,4-dimetoksifenetil)sülfamoil]üre (140)'ın 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	55
Ek-7. (R)- <i>N</i> -(1-(4-metoksifenil)etil)-(R)- <i>N'</i> -{[1-(4-metoksifenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-141'in 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆)....	56
Ek-8. (S)- <i>N</i> -(1-(4-metoksifenil)etil)-(S)- <i>N'</i> -{[1-(4-metoksifenil)etil]sülfamoil} üre (S,S)-141'in 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆)	57
Ek- 9. (R)- <i>N</i> -(1-(Fenil)etil)-(R)- <i>N'</i> -{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-142'nin 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	58
Ek-10. (S)- <i>N</i> -(1-(Fenil)etil)-(S)- <i>N'</i> -{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (S,S)-142'nin 400 MHz ¹ H-NMR ve 100 MHz ¹³ C-NMR Spektrumları (DMSO-d ₆).....	59

EK-11. (R)-N-(1-(4-metoksifenil)etil)-(R)-N'-{[1-(4-metoksifenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-141'in HPLC Spekturumu	60
EK-13. (R)-N-(1-(Fenil)etil)-(R)-N'-{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-142'nin HPLC Spekturumu	61
EK-14. (S)-N-(1-(Fenil)etil)-(S)-N'-{[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (S,S)-142'nin HPLC Spekturumu	61
ÖZGEÇMİŞ.....	62



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACAT	Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase
ADH	Antidiüretik hormon
p38	Mitogenle aktive olan protein kinazlar
SIADH	Antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu
EN	Erime Noktası
FDA	Food and drug administration
NLRP3	NLR family pyrin domain containing 3
ALS	Amyotrofik Lateral Skleroz
AML	Akut miyeloid lösemi
NMR	Nükleer manyetik rezonans
AcOH	Asetik asit
CRF	Corticotropin-Releasing Factor
DMC	Difenil Karbonat
DMSO-d ₆	Deuterated DMSO
CDCI ₃	Deuterated chloroform
RNA	Ribonükleik asit
DNA	Deoksiribonükleik asit
MSA	Metansülfonik asit
EtOAc	Etil asetat
bd	Broad (geniş) dublet
bs	Broad (geniş) singlet
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
m	Multiplet
s	Singlet
İTK	İnce tabaka kromatografisi
hCA-I	İnsan karbonikanhidraz enzimi-I
hCA-II	İnsan karbonikanhidraz enzimi-II
AChE	Asetilkolin esteraz
BChE	Bütirilkolin esteraz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Üre sentezi (Meessen, 2014).	1
Şekil 2. İlk sentezlenen üre ilacı Suramin ve Üre türevi ilaçlar.	2
Şekil 3. Benzoilfenil üre böcek büyüme düzenleyici bileşikler.	3
Şekil 4. Arabinopiranosil-N-metil-N-nitrozoüre, Karmustin, Lomustine	4
Şekil 5. Biyolojik aktiviteye sahip üre türevleri.....	5
Şekil 6. Sülfonamid ve Prontosil.....	5
Şekil 7. Sülfonamid fonksiyonel grubuna sahip ilaçlar	7
Şekil 8. Sülfonamid diüretik ilaçlar.....	7
Şekil 9. Biyolojik aktif sülfonamid moleküller.	8
Şekil 10. Sülfonilürelerin genel yapısı	9
Şekil 11. Sülfonilüre yapısındaki bazı ilaçlar.....	10
Şekil 12. Sülfonilüre helbisitler.....	11
Şekil 13. Biyolojik aktif diarilsülfonilüre türevi bileşikler	12
Şekil 14. Sülfamoyil Ürelerin Genel Yapısı.....	12
Şekil 15. Biyolojik aktif sülfamoyil üre türevleri.....	13
Şekil 16. 1-Benzil-3-(4-metilbenzil)üre (63)'ün Litaretür Sentezi	14
Şekil 17. 1-Piridin-3-ilmetil-3-(1-o-tolil-etil)-üre (70)'in Litaretür Sentezi.....	15
Şekil 18. 1-(5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-fenetilüre (75)'in Litaretür Sentezi	15
Şekil 19. 3-Benzil-1-metil-1-fenilüre (80)'nin Litaretür Sentezi.....	16
Şekil 20. 4-((1-Metil-1H-indol-5-il)sülfonil)morfolin (83)'nın Litaretür Sentezi	16
Şekil 21. 2-Metoksi-N-(4-klorofenil)-5-kinoksalin-2-il-benzensülfonamid (90)'in Litaretür Sentezi.....	17
Şekil 22. 2-(2-(3,3-Dimetilüreido)etil)-4,5-dimetoksi-N,N-dimetilbenzensülfonamid (94)'ün Litaretür Sentezi	18
Şekil 23. 4-Bromo-N-sikloheksilbenzensülfonamid (97)'nin Litaretür Sentezi.....	18
Şekil 24. Glimepiride (105)'in litaretür sentezi	19
Şekil 25. 2-İyodoetil 2-(N-((4-İyodo-6-metoksipirimidin-2-il) karbamoil) sülfamoyil) benzoat (109)'un litaretür sentezi	19
Şekil 26. 4-Metoksi-N-(fenilkarbamoil)benzensülfonamid (113)'ün Literatür Sentezi.....	20
Şekil 27. 4-Metoksi-N-(((1r,4r)-4-metilsikloheksil)karbamoil)benzensülfonamid (118)'in Literatür Sentezi	21

Şekil 28. N-((3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-il)sülfonil)-3,4-dihidroizokinolin-2 (1H)- karboksamid (121)’in literatür sentezi	21
Şekil 29. 2-(3-N-fenilsülfamoil)üreido)benzotiyazol (125)’in literatür sentezi.....	22
Şekil 30. 3-(1,2,3,5,6,7-Heksahidro-s-indasen-4-il)-1-[metil(1-metilpiperidin-4- l) sülfamoil] üre (131)’in literatür sentezi.....	23
Şekil 31. 3-{2-[3-(Triflorometil)fenil]etil}-1-({2-[3-(triflorometil)fenil] etil} sülfamoil)üre (134)’ün Literatür Sentezi	23
Şekil 32. Tez kapsamında sentezi amaçlanan sülfamoil üre türevleri.....	24
Şekil 33. N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)Sülfamoil] Üre (135)’in Litaretür Sentezi.....	25
Şekil 34. N-(3-Metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (136)’nın Litaretür Sentezi	26
Şekil 35. N-(4-Metoksifenilmetil)-N'-[(4-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (137)’in Sentezi	26
Şekil 36. N-(3,4-dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)’in sentezi.....	26
Şekil 37. N-(Fenetil)-N'-[(Fenetil)Sülfamoil]Üre (139)’un sentezi	27
Şekil 38. N-(3,4-Dimetoksifenetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenetil)sülfamoil]üre (140)’ın sentezi	27
Şekil 39. (R,R)- 141 ’in Sentezi	27
Şekil 40. (S)- 141 ’in Sentezi	28
Şekil 41. (R,R)- 142 ’nin Sentezi	28
Şekil 42. (S,S)- 142 ’nin Sentezi	28
Şekil 43. Tez kapsamında sentezlenen sülfamoil üre bileşikler	40

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Kimya Bölümü'nde Yapılan Biyolojik Aktivite Verileri	42
--	----



GİRİŞ

Üreler Hakkında Genel Bilgi

Aminoasitlerin deaminasyonu ile üretilen üreler, amonyaktan karaciğerde oluşan bir bileşiktir. Rouelle tarafından 1773 yılında izole edilen üre, 1828 yılında Alman kimyager Friedrich Wöhler tarafından gümüş siyanatın amonyum klorür ile reaksiyonu sonucu laboratuvarında sentezlenmiştir (Keuleers et al. 1999). Üre, ilk kez inorganik maddelerden sentezlenen ilk organik maddedir. Sentezinden bu yana, üre ve türevleri, özellikle gübre, reçine, plastik ve ilaç alanlarında olası teknik uygulamalara yönelik araştırmaların ön saflarında yer almıştır (Meessen, 2014). (Şekil 1)

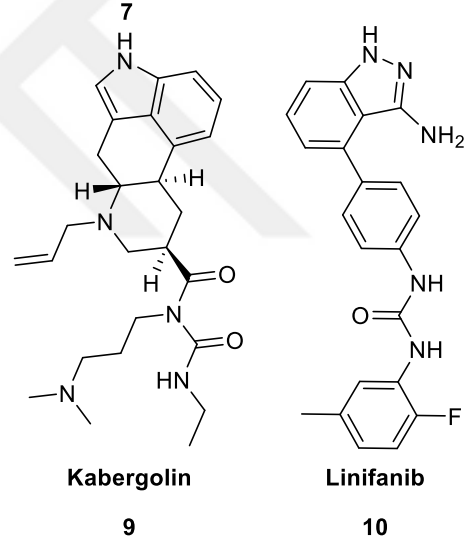
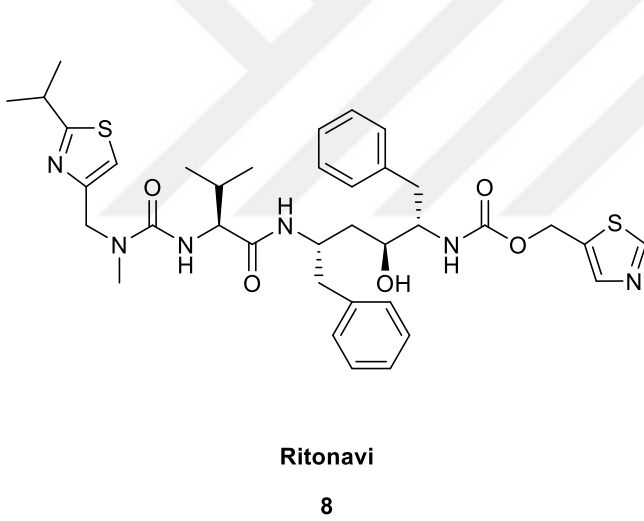
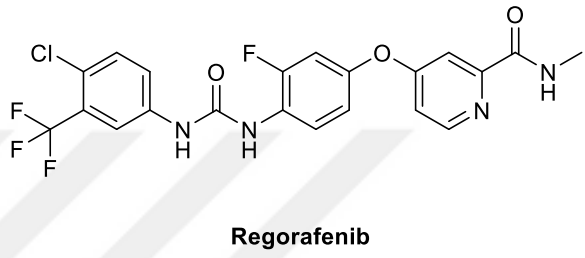
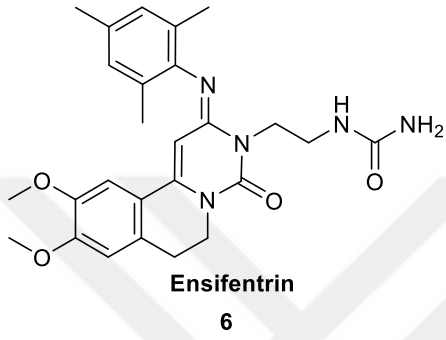
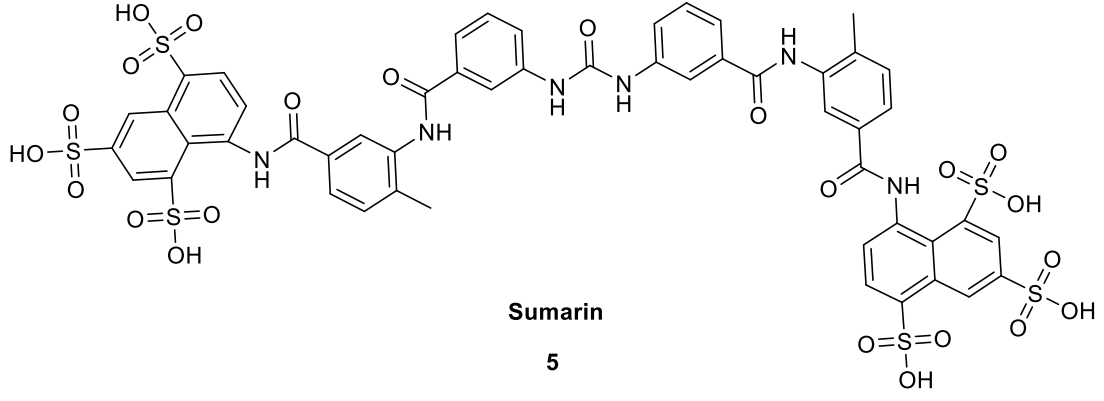


Şekil 1. Üre sentezi (Meessen, 2014).

Üre türevleri, antikanser (Song et al. 2008), antidiyabetik (Vaishnav et al. 2020), antiviral (Huang et al. 2004), antikonvülsan (Kaufmann et al. 2009), antifungal aktiviteler (Lui et al. 2025), HIV aktivitesi (Lam et al. 1996), Chk1 inhibitörü (Li et al. 2007), tarımda pestisit (Zheng et al. 2006) ve antibakteriyel (Koniczna et al. 2012; Zha et al. 2022) gibi çok geniş spektrumlu aktiviteye sahiptirler. Üre türevlerinin önemli aktiviteler göstermesi bu bileşiklerin organik kimyacılar tarafından da ilgi odağı haline gelmesine yol açmıştır. Bu nedenle farklı yapılara sahip üre türevlerinin sürekli sentezlendiği görülmektedir (Pradana et al. 2021).

Üre Yapısına Sahip İlaçlar ve Biyolojik Aktif Üre Türevleri

Üre sentezi, organik kimyanın gelişiminde önemli bir rol oynamış ve 20. yüzyılın ikinci yarısında tıbbi kimya ile ilaç keşfi alanlarının gelişmesine zemin hazırlamıştır (Ghosh et al. 2019). Üreler, güçlü hidrojen bağları oluşturabilme yetenekleri sayesinde, ilaç tasarımı ve tıbbi kimyada yaygın olarak tercih edilen iskelet yapılarını oluşturmaktadır (Zha et al. 2022). Son yıllarda ürelere olan ilginin artmasında, bu bileşiklerin petrokimya, tarım kimyasalları ve ilaç sanayisi gibi pek çok endüstriyel alanda sahip oldukları kullanım potansiyeli etkili olmuştur (Vishnyakova et al. 1985).

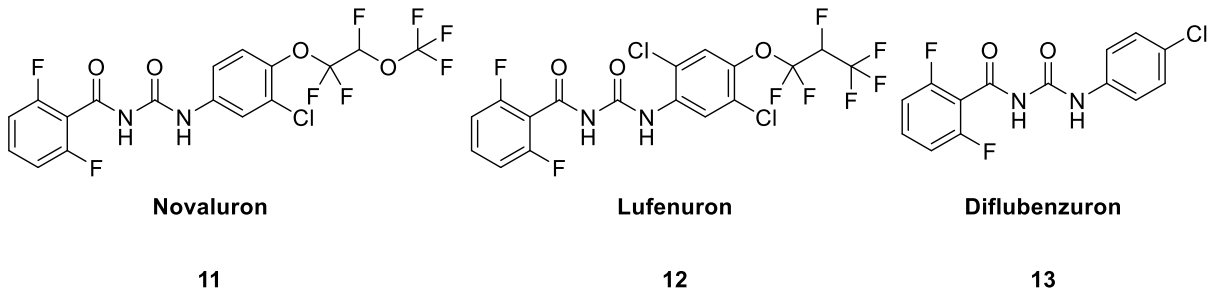


Şekil 2. İlk sentezlenen üre ilacı Suramin ve Üre türevi ilaçlar.

Üre türevi ilaçlara bakıldığında bu ilaçlar önemli kullanım alanlarına sahiptirler ve yaygın bir şekilde reçete edilmektedirler. Bu ilaçlardan biri olan sumarin (5)'in yapısal ve sentetik çok yönlülüğü, onu tıbbi kimyada ayrıcalıklı bir iskelet yapısı haline getirmiş ve birçok yeni ilaç tasarımının temelini oluşturmuştur (Listro et al. 2022). Asimetrik üre fonksiyonel grubu; selüloz liflerinin boyanması, benzine antioksidan olarak eklenmesi, bitki büyüme düzenleyicisi, pestisit ve herbisit olarak kullanımı gibi endüstriyel uygulamaların yanı sıra, biyolojik olarak aktif pek çok sentetik molekülün yapısında da yer almaktadır (Gallou, 2007) KOAH tedavisinde kullanılan ensifentrin (6) inhalasyon yoluyla uygulanan bir PDE3/4 inhibitörüdür. Regorafenib (7) çeşitli RTK'ları hedefleyen ve kolorektal kanser, GIST ve

hepatoselüler karsinom tedavisinde onaylanmış bir sorafenib türevidir. Ritonavir (**8**) HIV/AIDS ve Hepatit C tedavisinde düşük dozda kombinasyonlarla kullanılan bir antiretroviral ilaçtır. Kabergolin (**9**) yüksek prolaktin düzeyleri, prolaktinoma ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopamin agonisti olan bir ilaçtır. Linifanib (**10**) ise VEGF reseptörlerini inhibe ederek tümör büyümesini ve damar oluşumunu engelleyen, hematolojik ve solid tümörler için geliştirilmiş bir kinaz inhibitörüdür (*Ronchetti et al. 2021; Keam, 2024; Toh et al.2013*) (**Şekil 2**).

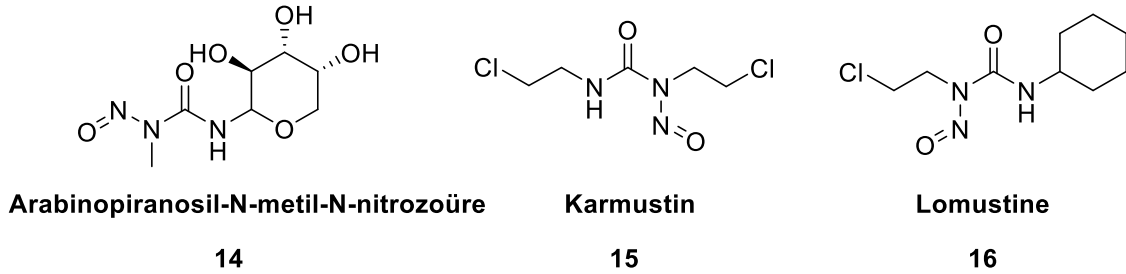
Benzoilürelerin de önemli aktiviteler gösterdiğine rastlanmaktadır. Özellikle bu bileşiklerin böcek öldürücü olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu maddeler böceği doğrudan öldürmezler, ancak tüy dökmeyi ve yumurtadan çıkmayı bozarlar ve böylece böcek büyüme düzenleyicileri olarak hareket ederler. Kitinin sentezini inhibe ederek etki ederler ve böceğin vücudunda kitin oluşumunu engellerler (*Douris et al. 2016*). Novaluron (**11**) böcek gelişimini engelleyerek etkili olan bir pestisitir ve böcek büyüme düzenleyicileri (IGR) grubuna aittir. Kimyasal adı (\pm) -1-[3-kloro-4-(1,1,2-trifloro-2-trifloro-metoksietoksi)fenil]-3-(2,6-diflorobenzoil)üre olan bu bileşik, Makhteshim-Agan Industries Ltd. tarafından geliştirilmiş bir benzoilfenil üre türevidir (*Cutler et al. 2007*). Novaluron (**11**) zararlı böceklerin larva dönemindeki gelişimini engelleyerek ölümlerine yol açar. Bu sayede böceklerin üremesi ve çoğalması kontrol altına alınır (*Ishaaya et al. 2003*). Diğer bir pestisit olan Lufenuron (**12**) böceklerde kitin üretimini engeller. Lufenuron (**12**) veteriner hekimliğinde pire kontrolü için yaygın olarak kullanılan bir bileşiktir. Diflubenzuron (**13**) benzoilfenil üre sınıfından bir böcek ilacıdır. Ormancılıkta ve tarla bitkilerinde böcek zararlılarını, özellikle orman çadırı tırtıl güvelerini, pamuk böceklerini, çingene güvelerini ve diğer güve türlerini seçici olarak kontrol etmek için kullanılır. Bileşiğin larvisidal ve ovisidal aktiviteleri vardır (*Junquera et al. 2019*) (**Şekil 3**).



Şekil 3. Benzoilfenil üre böcek büyüme düzenleyici bileşikler.

Arabinopiranosil-N-metil-N-nitrozoüre, aranoz (**14**) olarak da bilinir, 1970'lerin sonlarında Sovyet Kanser Araştırma Enstitüsü'nde geliştirilen alkilleyici tip sitostatik

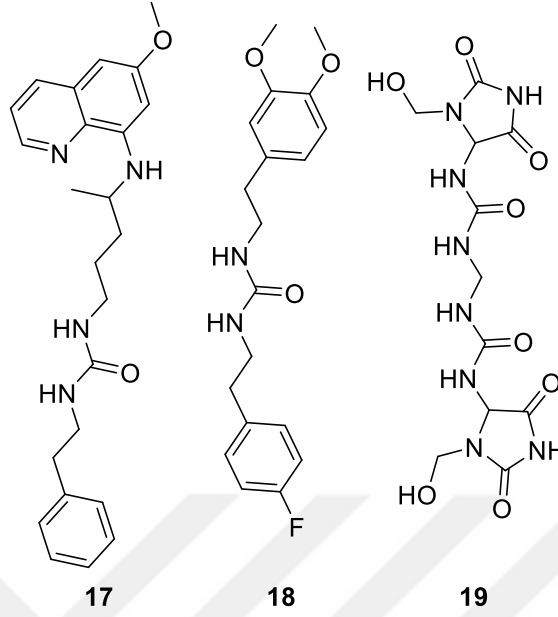
antikanser kemoterapötik bir ilaçtır. Klinik çalışmalar 1980'lerin sonlarında yürütülmüştür. Geliştiricileri tarafından diğer nitrozoörelere göre avantajlarının nispeten düşük hematolojik toksisite (o dönemde mevcut olan diğer nitrozoörelere kıyasla) ve ayaktan uygulanmasına izin veren daha geniş bir terapötik indeks olduğu iddia edilmiştir (*Pokrovskii et al. 2010*). BiCNU marka adı altında satılan karmustin (**15**) öncelikli olarak kemoterapi için kullanılan bir ilaçtır. Karmustin beyin tümörleri ve çoklu kanserler de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan, spesifik olmayan alkilleyici antineoplastik bir ajan olan turuncu-sarı renkli katı bir ilaçtır. Karmustin beyin tümörleri, multipl miyelom, Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomaların tedavisinde tek başına veya diğer onaylı kemoterapötik ajanlarla birlikte belirlenmiş kombinasyon tedavisinde palyatif tedavi olarak belirtilen nitrozoörelere biridir (*Fewer et al. 1972*). İlk olarak CeeNU olarak piyasaya sürülen lomustine (**16**) günümüzde gleostine olarak piyasayada reçete edilmektedir (*KuKanich et al 2017*). Lomustine primer ve metastatik beyin tümörlerinin yanı sıra refrakter veya nükseden Hodgkin hastalığının tedavisinde cerrahi ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi rejimlerinin bir parçası olarak kullanılan bir alkile edici ajandır. Yüksek oranda lipid çözünürlüğüne sahip olduğundan, serebral kan-beyin bariyerini kolayca geçer ve bu da onu beyin tümörlerinin tedavisinde birincil kullanımı için ideal hale getirir. Ancak Hodgkin lenfomasını tedavi etmek için ikinci basamak bir seçenek olarak da kullanılır (*Weller et al. 2020*) (**Şekil 4**)



Şekil 4. Arabinopiranosil-N-metil-N-nitrozoüre, Karmustin, Lomustine

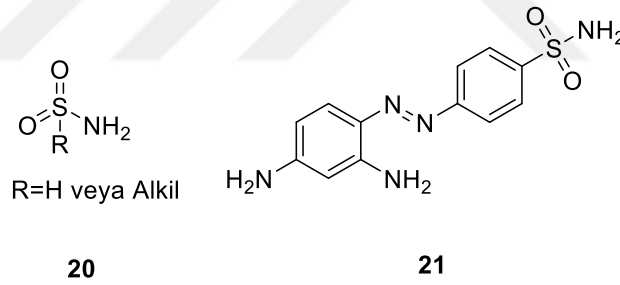
Kozmetiklerde kullanılan bir antimikrobiyal koruyucu olan imidure (**17**) anti mikrobiyal ilaçlara örnek olarak verilebilir. Džimbeg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 1-fenetil-3-[4-(6-metoksi-kinolin-8-ilamino)-pentil]-üre (**18**)'in antiviral bir ajan olduğu belirlenmiştir. Özgeriş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 1-(3,4-dimetoksifenetil)-3-(4-florofenetil)üre (**19**)'un antikanser aktivite gösterdiği görülmüştür. Biyolojik etkileri özellikle güçlü olan üre türevleri arasında son zamanlarda literatürde HIV-1 proteaz inhibitörleri ve p38 kinaz inhibitörleri ön plana çıkmaktadır (*Lam ve arkadaşları, 1996*). Antidiüretik hormon (ADH) disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan hiponatremi ve antidiüretik hormonun uygunsuz

salgılanması sendromu (SIADH) üre türevi ilaçlarla tedavi edilmektedir (*Wendt ve arkadaşları, 2023*) (Şekil 5).



Şekil 5. Biyolojik aktiviteye sahip üre türevleri

Sülfonamidler Hakkında Genel Bilgi



Şekil 6. Sülfonamid ve Prontosil

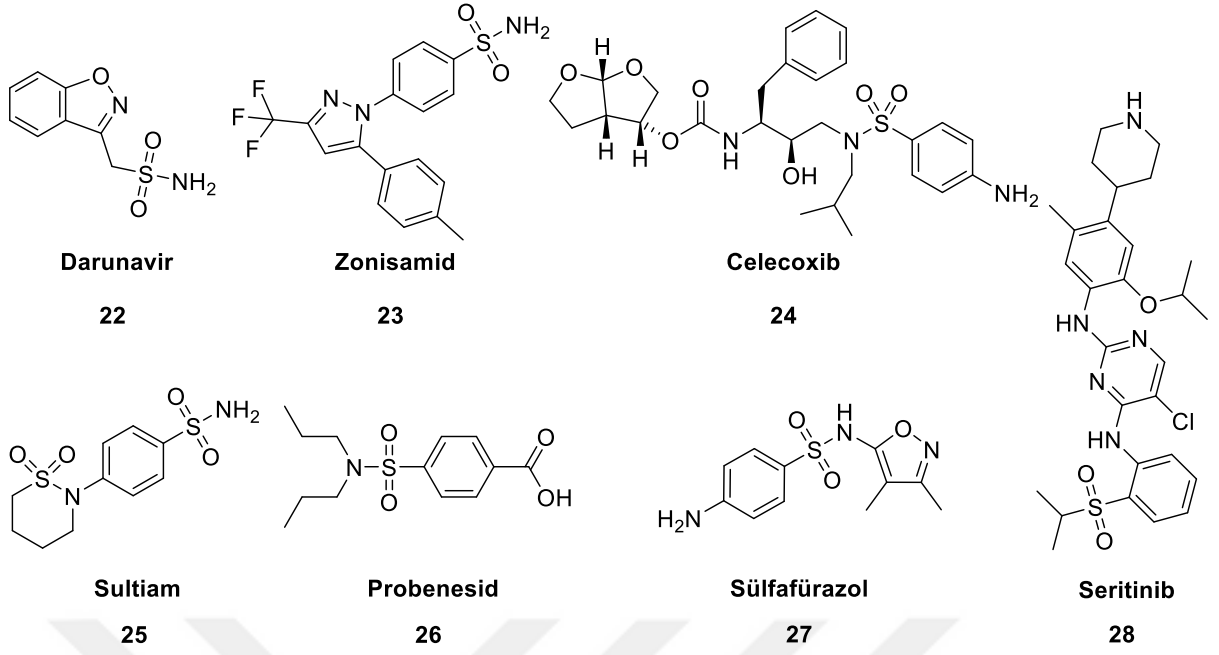
20 yapısı şeklinde olan sülfonamidler ilk olarak 1900'lı yılların başında Alman kimyager Koberger tarafından kimyasal özelliklerinin araştırılması amacıyla sentezlenmiştir. 1932 yılında, Almanya'daki kimya devi I.G. Farbenindustrie bünyesinde çalışan araştırmacılar, yeni sentezledikleri sarı-kırmızı azo boya olan Prontosil (21)'in (kimyasal adıyla sülfonamido-krisoldin) patentini almıştır. Bu bileşik, başlangıçta yalnızca tekstil endüstrisinde kullanım amacıyla tasarlanmıştı (*Cahen, 1961*). Ancak kısa süre içinde Prontosil, beklenmedik biçimde bilimsel ve tıbbi çevrelerin ilgisini çekmiştir. 1935 yılında Gerhard Domagk tarafından bu boyanın antibakteriyel özelliklere sahip olduğu keşfedilmiş ve bu buluş, tıp tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Prontosil, yaygın olarak kullanılan ilk kemoterapi ajanı ve aynı zamanda ilk

etkili oral antibiyotik olarak kabul edilmektedir. Bu önemli keşif, Domagk'a 1939 yılında Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü'nün verilmesine neden olmuştur (*Bickel, 1988*) (**Şekil 6**)

Sülfonamid İlaçlar ve Biyolojik Aktif Sülfamid Türevleri

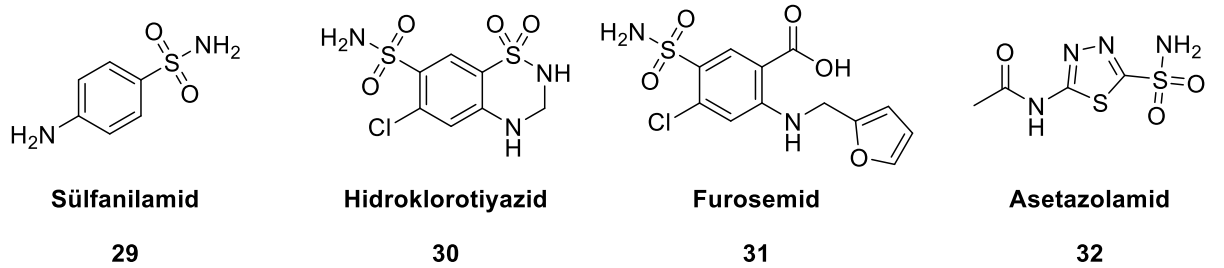
Sülfonamidler genellikle antibakteriyel özellikleriyle tanınmakla birlikte, yalnızca antibiyotik sınıfına dâhil edilmezler; aynı zamanda farklı farmakolojik özelliklere sahip birçok bileşik grubunu da içerirler (*Moskalik, 2022*). Bu bileşikler; karbonik anhidrazın inhibisyonu, insülin salgısının düzenlenmesi ve diüretik etki gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedir. Yoshino ve arkadaşları 1992 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, sülfonamidlerin antikanser ajanlar olarak potansiyelini ilk kez ortaya koymuşlardır (*Van Kesteren et al. 2002*). Bu bileşiklerin bir diğer dikkat çekici özelliği ise antiviral aktiviteleridir. HIV (*Scozzafava et al. 2003*), SARS-CoV-2 (*Shin et al. 2021*), ebola ve marburg virüslerine (*Sokolova et al. 2019*) karşı etkili oldukları rapor edilmiştir. Sülfonamidlerin antifungal (*Chohan et al. 2006*), antiepileptik (*Clark et al. 1990*) ve anti-inflamatuar (*Casini et al. 2002*) gibi çeşitli alanlarda da farmakolojik etki gösterdiği bildirilmektedir.

Günümüzde sülfonamidler; antibakteriyel, antiviral, antimalaryal, antifungal, antikanser ve antidepresan gibi çeşitli farmakolojik etkilerinden dolayı, yaygın olarak "sülfa ilaçları" formunda kullanılmaktadır (*Apaydın et al. 2019*). Terapötik örnekler arasında, sülfonamid türevi bir antikonvülsan olan zonisamid (**23**), benzisoksazol türevi bir ilaçtır ve esas olarak epilepsi tedavisinde kullanılır. Ayrıca Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarında da semptomatik tedavi amacıyla ek tedavi olarak kullanılabilir. (*Grover et al. 2013; Zaccara et al., 2009*). Sultiam (**25**), sülfonamid yapılı bir antiepileptik ve karbonik anhidraz inhibitörüdür. Epilepsi tedavisinde kullanılır ve yeni çalışmalarda uyku apnesi semptomlarını azaltmada da umut vaat etmektedir (*Gorman et al. 2016*). Celecoxib (**24**) ise COX-2 enzimini selektif olarak inhibe eden bir NSAID olup, gastrointestinal yan etkilerinin daha düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir (*Shin, 2018*). Darunavir (**22**) ise HIV-1 proteaz inhibitörü olarak, farmakokinetik artırıcı ajanlarla (örneğin ritonavir) birlikte kullanılan güçlü bir antiretroviral ilaçtır (*Rakhmanina et al. 2012*). Probenesid (**26**), ürik asit atılımını artıran bir ilaçtır; gut ve hiperürisemi tedavisinde kullanılır (*Mason, 1954*). Sülfafürazol (**27**), dimetil-izoksazol ikamesi içeren bir sülfonamid antibakteriyel ajandır. Hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilere karşı antibiyotik aktiviteye sahiptir (*Fawzy et al. 2023*). Seritinib (**28**), ALK pozitif metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin (KHK) tedavisinde kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Özellikle krizotinibe yanıt vermeyen veya krizotinibi tolere edemeyen hastalarda tercih edilir (*Soria et al. 2017*) (**Şekil 7**).



Şekil 7. Sülfonamid fonksiyonel grubuna sahip ilaçlar

Bir sülfonamid antibakteriyel ilacı olan Sülfanilamid (**29**), ilk olarak 1908 yılında bir Alman kimyager tarafından sentezlenmiş; 1917 yılında ise Rockefeller Enstitüsü'nde bakterisidal (bakteri öldürücü) özelliklerini artırmak amacıyla kinin türevleriyle birlikte test edilmiştir. II. Dünya Savaşı sırasında, enfeksiyonların yayılımını azaltmak amacıyla yaygın şekilde kullanılmıştır (*Shambaugh, 1966*). Hidroklorotiyazid (**30**), 1955 yılında FDA onayı almış, yaygın olarak kullanılan bir tiazid diüretigidir. Etkisini, böbreklerin distal tübüllerinde bulunan sodyum-klorür taşıyıcılarını inhibe ederek gösterir. Bu mekanizma sayesinde sodyum, klorür ve suyun geri emilimi azalır; böylece idrar çıkışı artar, kan hacmi azalır ve dolayısıyla kan basıncı düşer. Bu ilacın kullanımı sırasında hafif potasyum kaybı meydana gelebilir ve bu durum hipokalemi riskini artırabilir.

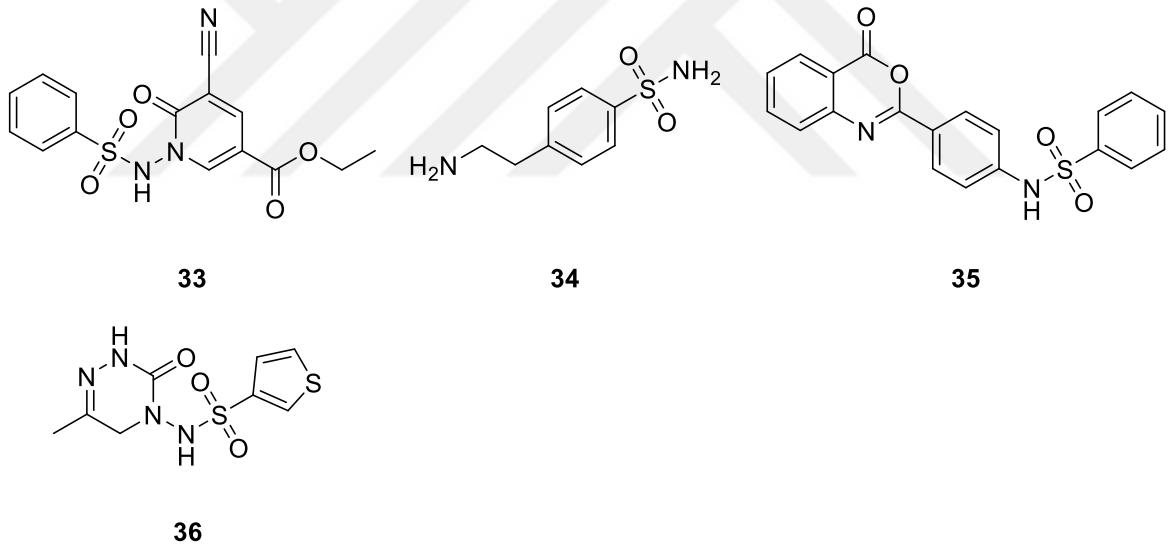


Şekil 8. Sülfonamid diüretik ilaçlar

Klinik uygulamalarda hidroklorotiyazid, hem hipertansiyonun kontrolü hem de çeşitli nedenlere bağlı ödem tedavisinde, tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon hâlinde

kullanılmaktadır (Cognetta et al. 2016; Gamba, 2009). Diğer yaygın diüretik ilaçlar arasında Furosemid (31) ve Asetazolamid (32) de yer almaktadır (Şekil 8).

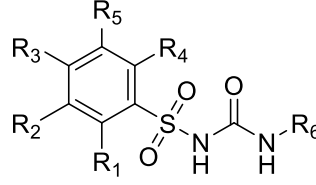
Sülfonamidlerin çok yönlü biyolojik aktiviteleri nedeniyle son yıllarda farmasötik araştırmaların odağı haline gelmiştir. Bu bağlamda, Azzam ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, sülfonamid türevinin anlamlı düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (33) (Azzam et al. 2020). Benzer şekilde, El-Mekabaty ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu bileşik sınıfına ait bir türevin antikanser potansiyele sahip olduğu belirlenmiştir (34) (El-Mekabaty et al. 2020). Ayrıca, Chohan ve ark., sülfamoil ürelerin antifungal aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (35) Yang ve arkadaşları tarafından belirlenen (36) numaralı bileşik, Culex pipiens pallens türüne karşı iyi düzeyde larvisit etkisi göstermiştir. Wen ve ark. (2025) yaptığı çalışmada, sülfonamid türevlerinin, doğal öldürücü T (NKT) hücre agonistleri olarak, proinflamatuvar (Th1) veya antiinflamatuvar (Th2) yanıtları düzenleyebildiği gösterilmiştir. Bu özellikleri sayesinde, sülfonamidlerin umut vadeden immünoterapötik ajanlar olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (Wen et al. 2025) (Şekil 9).



Şekil 9. Biyolojik aktif sülfonamid moleküller.

Sülfonilüreler Hakkında Genel Bilgi

Bütün sülfonilüreler temel S-fenil sülfon üre yapısını taşırlar. Fenil halkasındaki R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ konumlarından ve azot atomunun R₆ konumundan bağlanan farklı moleküller ile değişik sülfonilüre bileşikleri elde edilebilmektedir (Şekil 10).



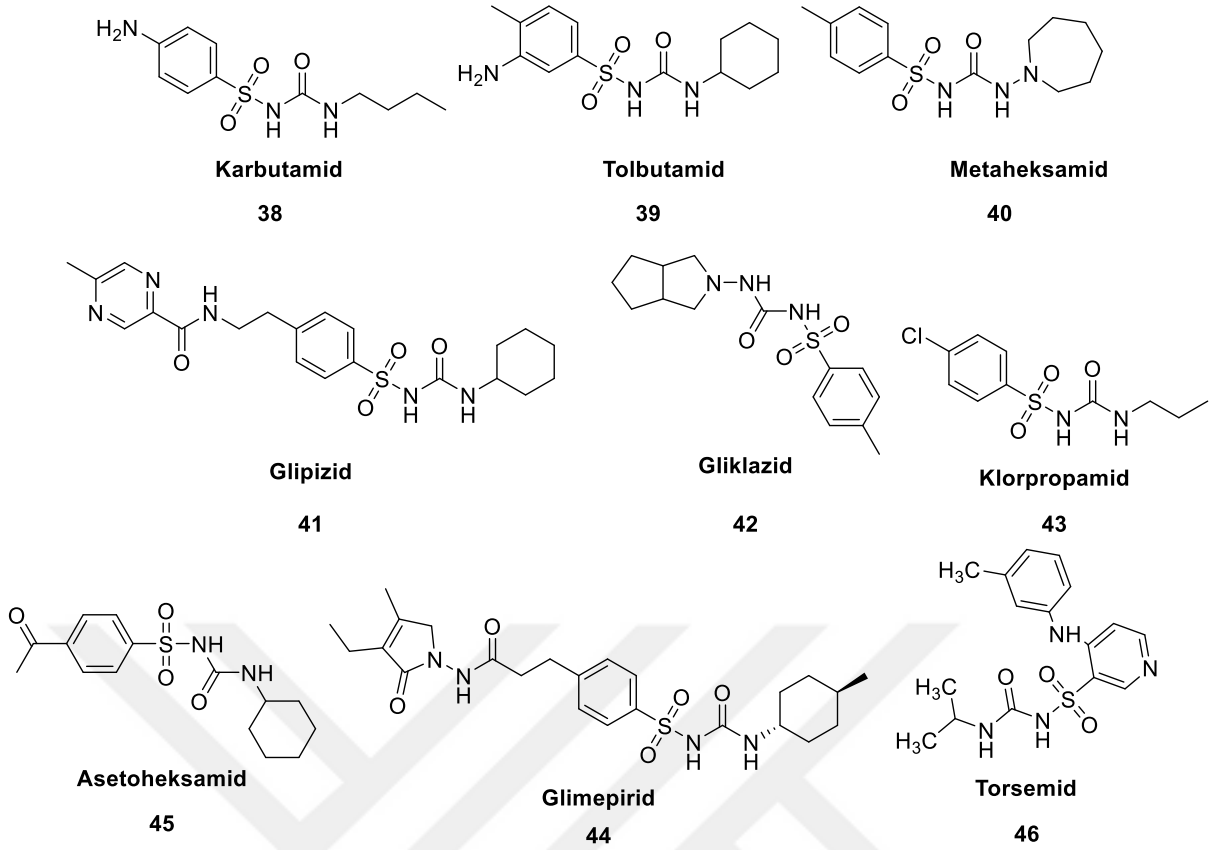
37

Şekil 10. Sülfonilürelerin genel yapısı

Sülfonilüre Türevi İlaçlar ve Biyolojik Aktif Sülfonilüre Türevleri

Sülfonilüreler başta tıbbi uygulamalar olmak üzere kimya alanında da önemli bir yere sahiptir. Sülfonilüreler 1950'li yıllardan beri tip II diyabet tedavisinde ağız yoluyla kullanılan ilk ilaçlardır. Ayrıca sülfonilüreler başta bitki büyüme düzenleyicileri veya herbisitler olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (*DeVentura et al. 2021*). Sülfonilüreler üzerine yapılan bazı çalışmalarda mycobacterium tuberculosis, dengue virüsü (DENV) ve sıtma etkenlerine karşı yüksek düzeyde biyolojik aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (*Vernekar et al. 2015; Wang et al. 2012; Snow et al. 2018*). Sülfonil ürelerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar bu bileşiklerin gram pozitif bakterilere karşı daha etkili oldukları belirtilmiştir (*Naidu, 2018; Talbot et al. 1993*). Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, sülfonilürelerin Alzheimer hastalığı, Parkinsonizm ve protein yanlış katlanması gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de umut verici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (*Pérez-Silanes et al. 2024; Vande Walle et al. 2024*).

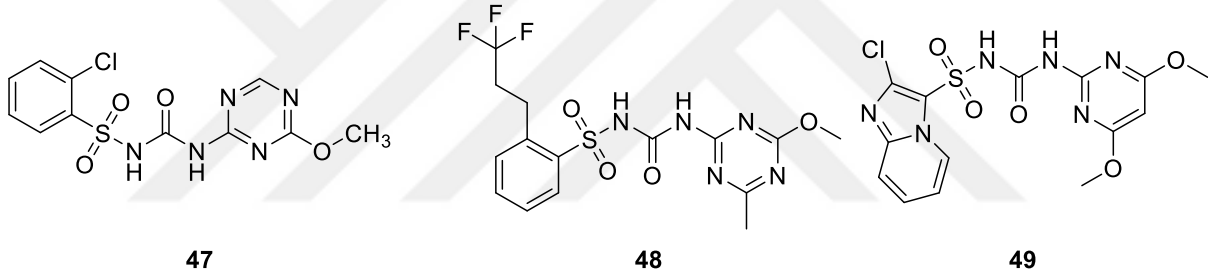
Birçok alanda etkin olan sülfonilüreler tip 2 diyabet tedavisinde, diüretiklerde ve pestisit olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Sülfonilürelerin hipoglisemik etkileri ilk olarak 1940'lı yıllarda keşfedilmiştir. Bu dönemde yapılan çalışmalar, Karbutamid'in hipoglisemik etkilerini ön plana çıkarmıştır. İkinci Dünya Savaşı koşulları nedeniyle yan etkileri göz ardı edilen karbutamid (**38**), 1956 yılında piyasaya sunulmuş ancak ilerleyen yıllarda kemik iliği üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Bu gelişme, tolbutamid (**39**) adlı daha güvenli bir sülfonilüre türevinin geliştirilmesine öncülük etmiştir (*Zimmerman, 1997; Sola et al. 2015*). Zamanla birinci ve ikinci nesil sülfamoil hipoglisemik ajanlar ortaya çıkmıştır. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan birinci kuşak sülfonilüre ilaçlarına tolbutamid (**39**) ve metaheksamid (**40**) örnek verilebilir. İkinci kuşak sülfonilürelere ilaçlar ise glipizid (**41**), glüklazid (**42**)'dir (*Skillman et al. 1981*) (**Şekil 11**).



Şekil 11. Sülfonilüre yapısındaki bazı ilaçlar

Klorpropamid (Diabinese) (**43**) birinci nesil oral sülfonilüre ilacıdır ve Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır. İki yıldan uzun süren bir farmakolojik çalışmada, klorpropamidin etkili ve oral yoldan aktif bir hipoglisemik ajan olduğu gösterilmiştir. Diğer sülfonilüre ilaçlarında olduğu gibi, pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını uyararak etki gösterir (*Sugar et al. 1959*). Asetoheksamid (dymelor) (**45**) ilk olarak 1959 yılında tanımlanmış olup Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan, sikloheksil grubuna sahip birinci nesil sülfonilüredir. Beta hücrelerinde bulunan yüksek afiniteli SUR1 alt birimine bağlanarak insülin salınımını indükler (*Faludi et al. 1968*). Glimepirid (**44**) ikinci nesil sülfonilüre grubuna ait bir antidiyabetik ilaçtır ve genellikle Tip 2 diyabet tedavisinde tercih edilmektedir (*Müller, 2000*). Glimepirid, 1995 yılında FDA tarafından, glisemik kontrolü iyileştirmek amacıyla onaylanmıştır. Ayrıca, glimepirid; kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda insülinle birlikte kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış tek sülfonilüre olma özelliğine sahiptir (*Basit et al. 2012*). Antihipertansif bir ajan olan torsemid (**46**) hipertansif hastalarda idame sıvı hacmini ve kan basıncını düşüren yüksek tavanlı bir diüretik ilaçtır (*Lopez-Salazar et al. 2008*). (Şekil 11)

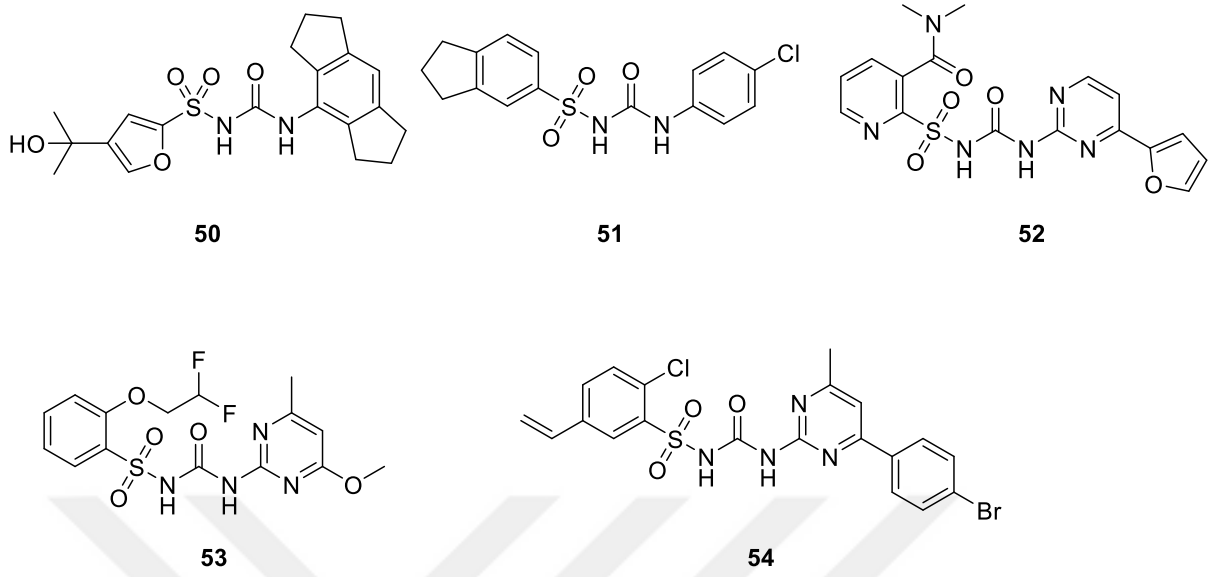
Sülfonilüre türevleri, tarım kimyasalları arasında geniş spektrumlu ve oldukça etkili herbisitler olarak öne çıkmaktadır. Levitt tarafından 1970'lerde keşfedilmesinden bu yana, sülfonilüre herbisitleri birçok bitki koruma kimyasalı şirketi için önemli bir araştırma ve geliştirme alanı haline gelmiştir (Gee et al. 1994). Sülfonilüre pestisitleri, geniş yapraklı yabancı otları ve çok yıllık çimleri öldüren etkili herbisitlerdir. Asetolaktat sentaz aktivitesini inhibe ederek, dallı zincirli amino asitler valin, lösin ve izölösinin biyosentezini inhibe eder. Zararlı yabancı otların büyümesini bastırır ve etkili yabancı ot kontrolü sağlayarak tane veriminin artmasına ve tahıl tedarikinin stabilize edilmesine yardımcı olur (Tian et al. 2024). Piyasada çok sayıda ticari sülfonilüre herbisiti mevcuttur. Ticari olarak temin edilebilen tüm sülfonilüre herbisiti, iki ikame edilmiş heterosiklik (trazin, pirimidin) kısımdan oluşur. Bütün bunlar, bu amino pirimidin içeren sülfonilürelerin çok iyi bir herbisidal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle yeni sülfonilüreler de sentezlenmiştir (Qian et al. 2010). 5-hidroksi klorosülfüron (47), prosülfüron (48), imazosülfüron (49) herbisit ilaçlara örnekleridir (Şekil 12).



Şekil 12. Sülfonilüre herbisitler.

1990'lı yıllarda yapılan çalışmalar, sülfonilürelerin antikanser potansiyelini ortaya koymuş ve bu doğrultuda sulofenur (51) adlı bileşik tanımlanmıştır (Ehlhardt et al., 1991; Talbot et al. 1993). 2015 yılından bu yana sülfonilüre türevleri, NLRP3 inflamatuvar yolaklarının inhibitörleri olarak dikkat çekmektedir. Coll ve meslektaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, diarilsülfonilüre türevi olan MCC-950 (50) güçlü ve seçici bir NLRP3 inhibitörü olarak tanımlanmıştır (Li et al. 2022; Wu et al., 2020; Coll et al., 2015). Chen ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen çalışmada, sentezlenen sülfonilüre türevlerinden 52'nin antifungal aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Chen et al. 2015) Xu ve arkadaşları (2024), artan herbisit direncine karşı çözümler geliştirmek amacıyla yeni sülfonilüre türevleri sentezlemiş ve bu bileşiklerden 53'ün bitkiler üzerinde herbisit aktivitesi gösterdiğini bildirmiştir (Xu et al. 2024). Meng ve arkadaşları (2023) ise sülfonilüre türevlerinin özellikle Gram pozitif bakterilere karşı anlamlı antibakteriyel aktivite gösterdiğini belirtmiş; bu bileşikler arasında 54'ün öne çıktığını ifade etmiştir (Meng et al. 2023). Literatürde bu tür pek çok biyolojik aktivite tanımlanmıştır.

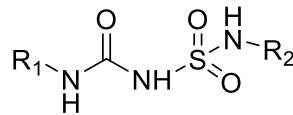
Bu çok yönlü biyolojik etkiler nedeniyle, sülfonilürelerin sentezi, tıbbi ve endüstriyel kimya açısından önemli bir araştırma alanı olarak değerlendirilmektedir. (Şekil 13)



Şekil 13. Biyolojik aktif diarilsülfonilüre türevi bileşikler

Sülfamoil Üreler Hakkında Genel Bilgi

Sülfamoil üre ve sülfonil üreler arasındaki fark, sülfonil grubunun karbon atomu yerine azot atomuna bağlanmasıdır. R₁ ve R₂ pozisyonlarından yeni sülfonil bileşikleri üretilebilir (Şekil 14). Çoğu sülfamoil üre amin bileşiklerinin bir baz ortamında siyanat gruplarıyla reaksiyona sokulmasıyla oluşturulur (Hadjer et al. 2014). Sülfamoil üreler üzerinde yapılan çalışmalarda hipoglisemik ajanlar olduğu keşfedilmiştir.

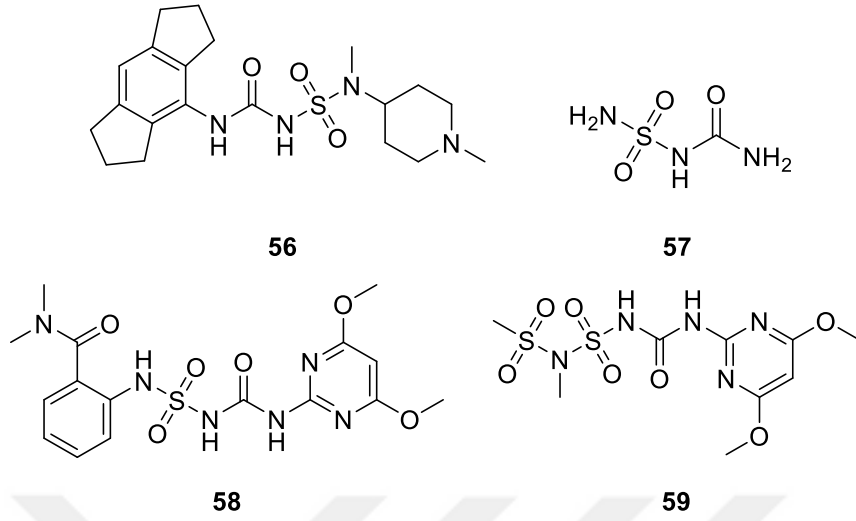


Şekil 14. Sülfamoil Ürelerin Genel Yapısı

Biyolojik Aktif Sülfamoil Üre Türevi Bileşikler

Sülfonil ürelerin diğer herbisitlerle karşılaştırıldığında düşük toksisitesi nedeniyle, sülfamoil üre türevlerinin herbisit olarak kullanımı dünya çapında popülerlik kazanmıştır. Cheraiet ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan çalışmada, sülfamoil üre türevlerinin, özellikle fermente olmayan karbapenem dirençli bakterilere (Pseudo VIM-2 ve Acinetobacter baumannii) karşı ümit verici antibakteriyel aktivite gösterdiği, seçilmiş bakteri suşlarında

minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerlerinin 0,25-2 µg/mL aralığında olduğu gösterilmiştir (Cheraiet et al. 2019).



Şekil 15. Biyolojik aktif sülfamoyil üre türevleri

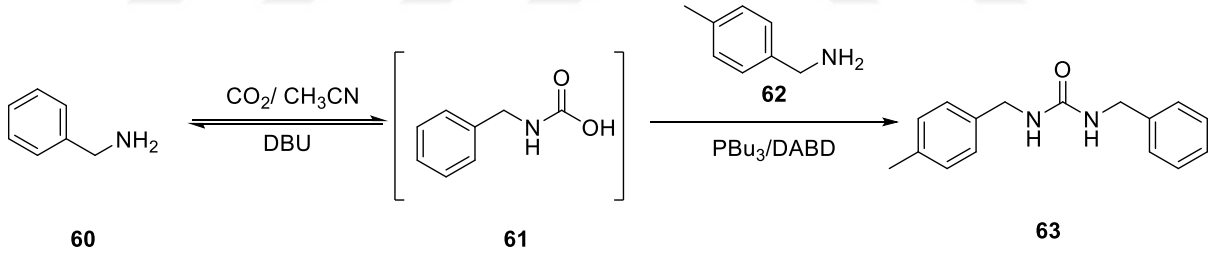
Sülfonilüre ve sülfamoil üre türevleri, biyoizoster özellikleri nedeniyle tıbbi kimyada önemli bir yere sahiptir. Bazı sülfamoilüre türevleri tip 2 diabetes mellitus tedavisindeki etkinlikleri ile dikkat çekmektedir (Sarges et al. 1978). Ayrıca sülfamoil üre türevlerinin NLRP3 inflamazon inhibitörleri (örneğin bileşik **56**) gibi çeşitli farmakolojik ajanlar olarak da çalışılmaktadır (Liu et al. 2025). Picard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada **57**'nin ACAT inhibitörü olduğu ortaya konulmuştur (Picard et al. 1996). Ortosülfamuron (**58**) sülfamoil üre grubuna ait, seçici ve sistemik özellik gösteren bir erken çıkış sonrası herbisittir (Dickson et al. 2007). Bitkiler tarafından hem yapraklardan hem de köklerden emilir ve bitki bünyesinde apoplastik ve simplastik yollarla taşınır (Lee et al. 2015). Etki mekanizması, dallı zincirli amino asitler olan valin, izolösin ve lösinin biyosentezinde rol alan asetolaktat sentaz (ALS) enzimini inhibe etmesine dayanır. Bu enzim, biyosentezin ilk kararlı basamağını katalize ettiği için, ortosülfamuronun inhibitör etkisi hücre bölünmesini engeller ve böylece bitki büyümesi durur (Pandey et al. 2020). ALS inhibitörleri, düşük dozlarda yüksek etkinlik sağlamaları, geniş kullanım esnekliği, çevresel açıdan elverişli profilleri ve memelilerde düşük toksisiteleri nedeniyle pek çok tarımsal üründe yaygın olarak kullanılmaktadır (Fornara et al. 2006). Amidosulfuron (**59**) geniş yapraklı yabancı otlara karşı yüksek düzeyde etkililik gösteren bir herbisittir. Bu bileşik dallı zincirli amino asitlerin biyosentezinde görev alan ilk enzim olan asetohidroksiasit sentaz (AHAS) enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu özelliğiyle AHAS inhibitörü sınıfında yer alır (Cheng et al. 2023) (Şekil 15).

KURAMSAL TEMELLER

Üre Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Kataliz yöntemiyle aminlerin ve CO₂ ile Üre Sentezi

Bilim insanları CO₂'i etkili ve ekonomik bir şekilde kullanmak için yeni yöntemler geliştirmiştir. Bu bağlamda, son yıllarda araştırmacılar, CO₂ ve alkil aminleri kullanarak üre türevlerini sentezlemek için çeşitli katalitik sistemler geliştirmiştir (*Wang et al. 2018*). Peterson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 1-benzil-3-(4-metilbenzil)üre (**63**)'ün sentezini şekil 16'da verilen reaksiyon rotası izlenerek gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonun, başlangıç maddesi olarak benzilamin (**60**) kullanılmıştır. Benzilamin (**60**) ve 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undekan-7-en (DBU) asetonitril (MeCN) içinde çözülerek mikrodalga reaktörüne alınmıştır. Karışım, 1 atm basınçta karbondioksit (CO₂) gazı ile doyurulmuş ve orbital çalkalayıcı ile karıştırılmıştır. Ardından, sisteme 4-metilbenzilamin (**62**) eklenmiş reaksiyon azot (N₂) atmosferinde yıkanarak çalkalanmaya devam edilmiştir. Bu sırada tri-N-bütilfosfin (PBU₃) ve di-tert-bütil azodikarboksilat (DABD) MeCN içinde ayrı bir kapta çözülmüş ve pipetle reaksiyon kabına eklenmiştir. Bu işlemler sonucunda, hedef bileşik olan 1-benzil-3-(4-metilbenzil)üre (**63**) elde edilmiştir (*Peterson et al., 2010*) (şekil 16).

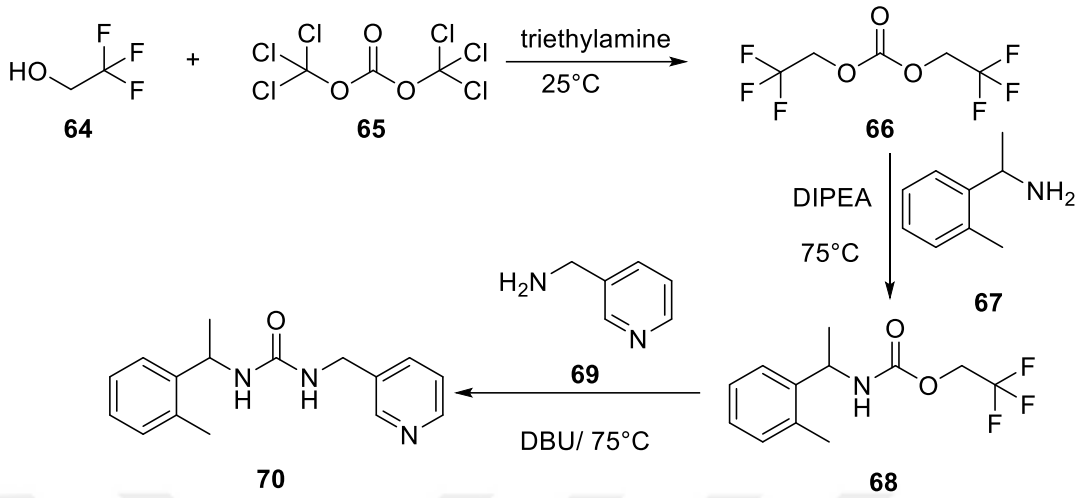


Şekil 16. 1-Benzil-3-(4-metilbenzil)üre (**63**)'ün Litaretür Sentezi

Bis(2,2,2-trifloroetil)karbonat ile Üre sentezi

Bogolubsky ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, hedef bileşik olan 1-piridin-3-ilmetil-3-(1-o-tolil-etil)üre (**70**) şekil 17'de gösterildiği üzere, başlangıç maddesi olarak 1-(o-tolil)etan-1-amin (**67**) kullanılarak sentezlenmiştir. Sentezin ilk adımında, 1-(o-tolil)etan-1-amin (**67**) daha önce Bogolubsky ve ark. (2011) protokolüne göre hazırlanmış olan N,N-diizopropiletilamin (DIPEA) ve bis(2,2,2-trifloroetil)karbonat (**66**) ile reaksiyona sokulmuştur. Bu reaksiyon sonucunda 2,2,2-trifloroetil-(1-tolil)etilkarbammat (**68**) elde edilmiştir. Ardından, bu bileşiğe piridin-3-ilmetanamin (**69**) DBU (1,8-diazabisiklo[5.4.0]undekan-7-en) ve MeCN eklenmiştir. Sonuç olarak, hedef bileşik olan 1-

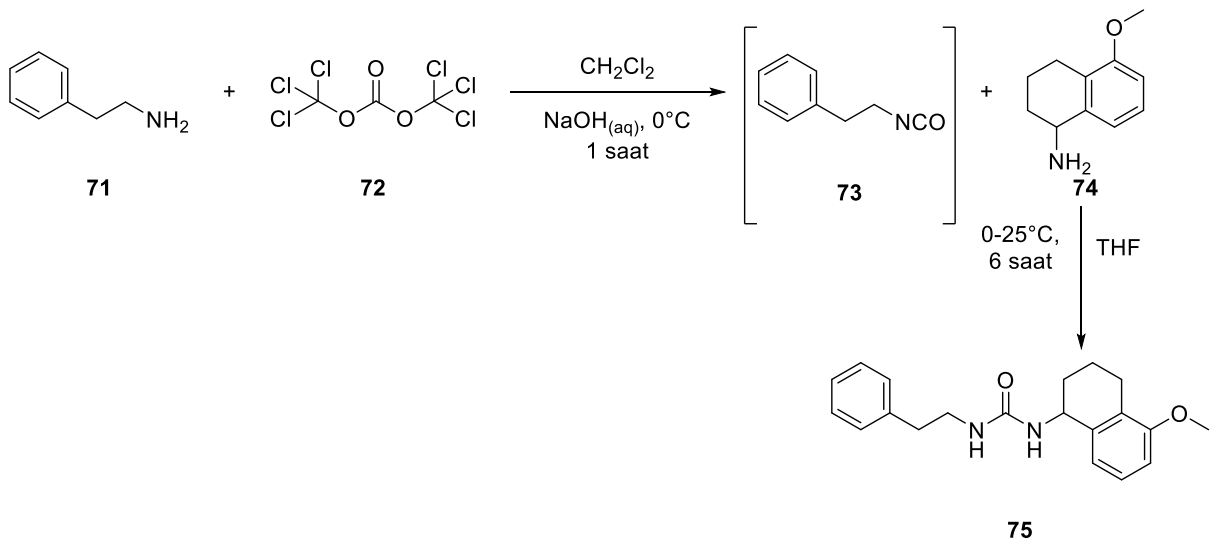
piridin-3-ilmetil-3-(1-o-tolil-etil)üre (**70**) başarıyla sentezlenmiştir (*Bogolubsky et al. 2014*).
(Şekil 17)



Şekil 17. 1-Piridin-3-ilmetil-3-(1-o-tolil-etil)-üre (**70**)'in Litaretür Sentezi

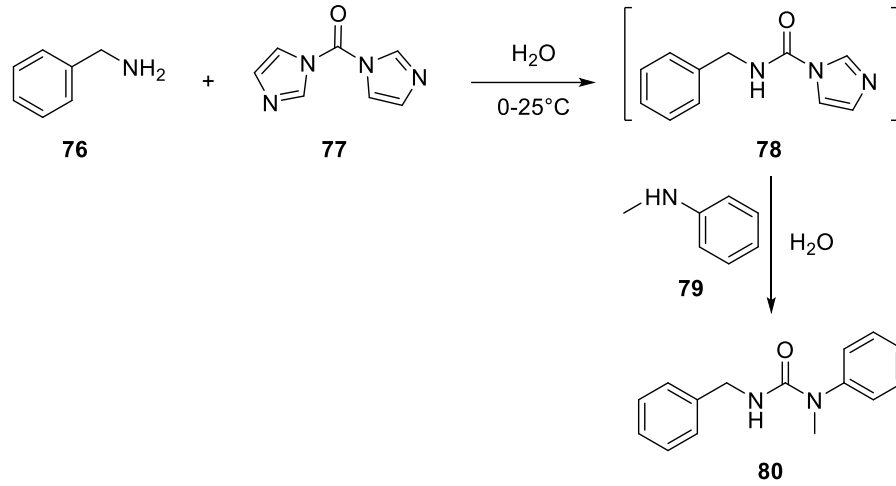
Trifosgen ile Üre sentezi

Akbaba ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, hedef bileşik olan 1-(5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-fenetilüre (**75**) şekil 18'de gösterildiği şekilde sentezlenmiştir. Bileşik **75**'in sentezi trifosgen (**72**) ile 2-fenetilamin (**71**)'in, metilenklorür ve sulu NaOH çözeltisi eşliğinde 0 °C'de reaksiyona sokulmasıyla gerçekleştirilmiş ve ara ürün olarak (2-izosiyanatoetil)benzen (**73**) elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşik, 5-metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amin (**74**) ile THF ortamında, 0–25 °C sıcaklık aralığında reaksiyona tabi tutularak hedef bileşik (**75**) başarıyla sentezlenmiştir (*Akbaba et al. 2024*). (Şekil 18).



Şekil 18. 1-(5-Metoksi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-fenetilüre (**75**)'in Litaretür Sentezi

1,1'-Karbonildiimidazol (CDI) ile Üre Sentezi



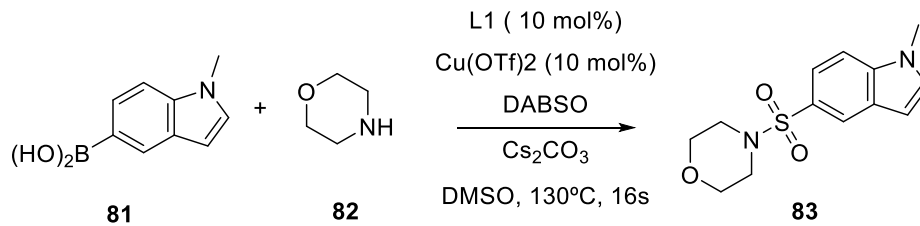
Şekil 19. 3-Benzil-1-metil-1-fenilüre (80)'nin Litaretür Sentezi

Padiya ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada hedef bileşik olan 3-benzil-1-metil-1-fenilüre (80) şekil 19'da gösterildiği yol izlenerek sentezlenmiştir. Sentezin ilk aşamasında, benzilamin (78) saf su içerisinde 1,1'-karbonildiimidazol (CDI, 77) ile reaksiyona sokulmuş ve ara ürün olarak N-benzil-1H-imidazol-1-karboksamid (78) elde edilmiştir. Daha sonra bu bileşiğe N-metilanilin (79) eklenerek, hedef bileşik olan 3-benzil-1-metil-1-fenilüre (80) başarıyla sentezlenmiştir (*Padiya et al. 2012*) (Şekil 19)

Sülfonamit Bileşiklerinin Sentez Yöntemleri

Metal Katalize DABSO ile Sülfonamit Sentezi

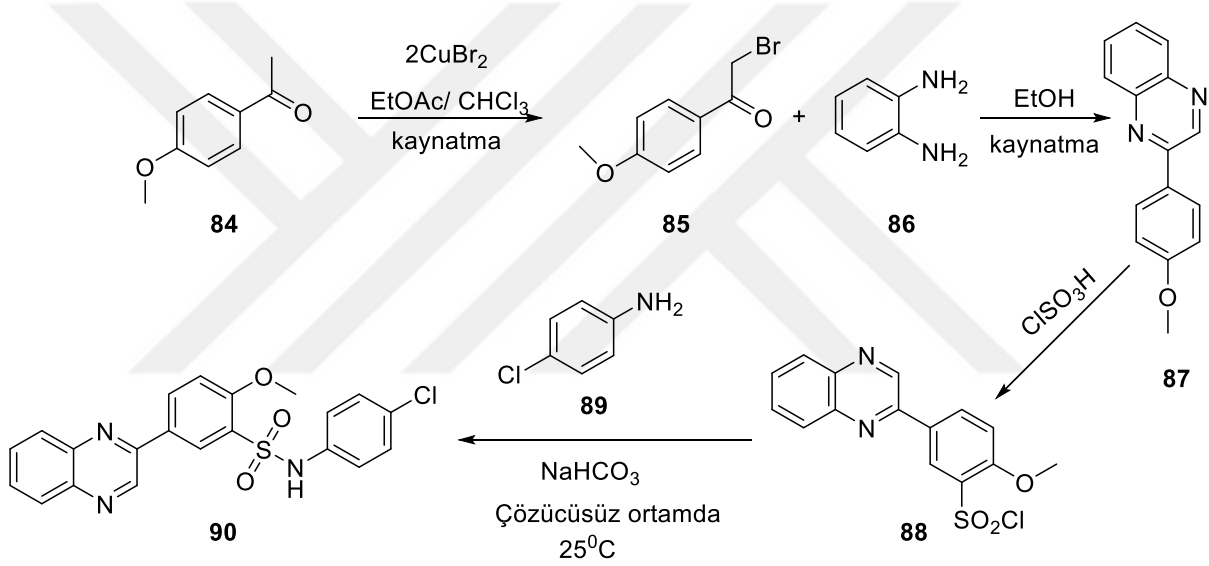
Chen ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada hedef bileşik olan 4-((1-metil-1H-indol-5-il)sülfonil)morfolin (83) şekil 20'de verilen reaksiyon yolu izlenerek sentezlenmiştir. 1-Metil-5-endoilboronik asit (81), DABSO, Cu(OTf)₂, Cs₂CO₃, 4,4'-dimetoksi-2,2'-bipiridin (L1), morfolin (82), DMSO ve bir karıştırma çubuğu içeren karışım argon gazı altında bir reaktörde karıştırılmak suretiyle 83 bileşiği sentezlenmiştir (*Chen et al. 2018*) (şekil 20).



Şekil 20. 4-((1-Metil-1H-indol-5-il)sülfonil)morfolin (83)'nın Litaretür Sentezi

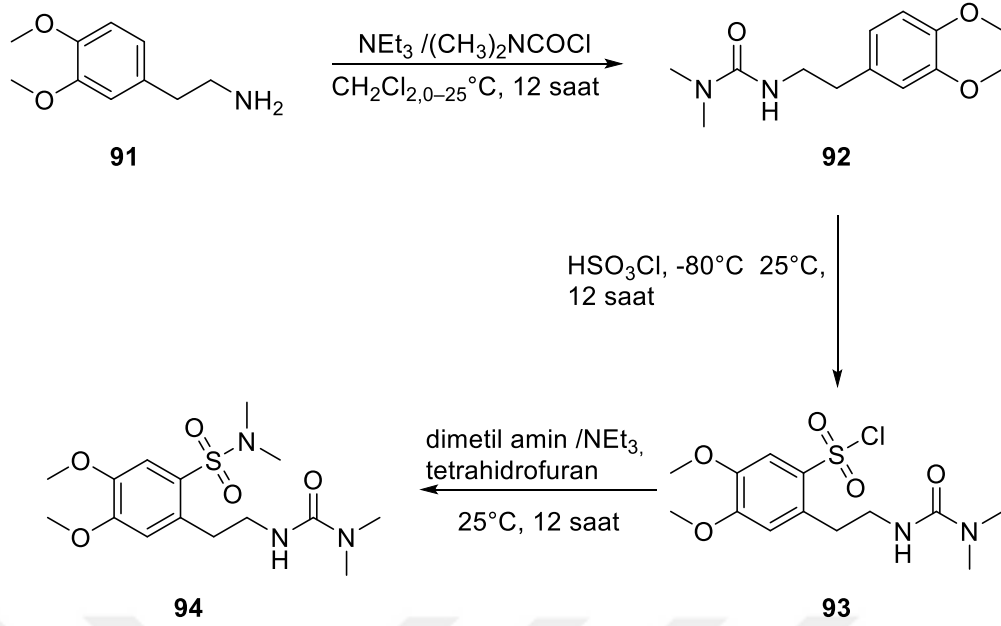
Klorosülfonik Asitle Sülfonamid Sentezi

Alavi ve çalışma arkadaşlarının yaptığı çalışmada hedef bileşik olan 2-metoksi-N-(4-klorofenil)-5-kinoksalin-2-il-benzensülfonamidin (**90**) aşağıda belirtilen sentez yolu izlenerek sentezlenmiştir. Buna göre 1-(4-metoksifenil)etan-1-on (**84**) ve bakır(II)bromür (CuBr_2) etil asetat/kloroform karışımı içinde reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon sonunda 4-metoksibenzoil bromür (**85**) elde edilmiştir. İkinci adımda, 4-metoksibenzoil bromür (**85**) o-fenilendiamin (**86**) ile etanol içinde 24 saat kaynatılmış ve 2-(4-metoksifenil)kinoksalin (**87**) elde edilmiştir. Üçüncü adımda **87** bileşiği klorosülfonik asitle reaksiyona tabi tutularak sülfonil klorür **88** sentezlenmiştir. Son adımda ise **88** ile 4-kloroanilin (**89**) sodyum bikarbonat varlığında, çözücü kullanılmadan oda sıcaklığında havanda öğütülmüş, ardından su eklenerek karıştırılmış ve hedef bileşik **90** başarıyla sentezlenmiştir (Alavi et al. 2017) (Şekil 21).



Şekil 21. 2-Metoksi-N-(4-klorofenil)-5-kinoksalin-2-il-benzensülfonamid (**90**)'ın Litaretür Sentezi

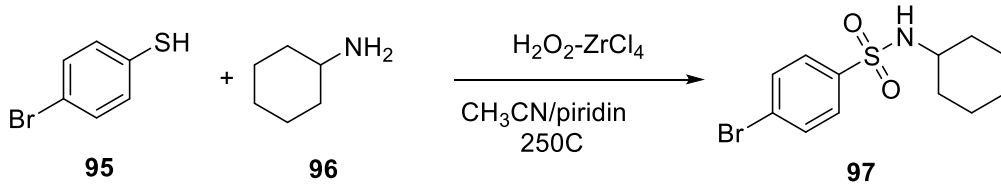
Grubumuzun yapmış olduğu bir çalışmada da klorosülfonik asit kullanılarak bir seri biyolojik aktif sülfonamidin sentezlendiği görülmektedir. Buna göre 2-(3,4-dimetoksifenil)etan-1-amin (**91**) metilen klorür içinde dimetilkarbamil klorür ve trietilamin ile reaksiyona sokularak 3-(3,4-dimetoksifenil)-1,1-dimetilüre (**92**) elde edilmiştir. Daha sonra, bu bileşik 12 saat boyunca klorosülfonik asitle reaksiyona sokularak **93** sentezlenmiştir. Bu bileşiğin de trietilamin (NEt_3) eşliğinde ve THF ortamında dimetilamin ile reaksiyonu neticesinde hedef bileşik **94** başarıyla elde edilmiştir (Gök et al. 2021) (Şekil 22).



Şekil 22. 2-(2-(3,3-Dimetilüreido)etil)-4,5-dimetoksi-N,N-dimetilbenzensülfonamid (**94**)'ün Litaretür Sentezi

Tiyollerin Alkil Amin Varlığında Yükseltgenmesiyle Sülfonamid Sentezi

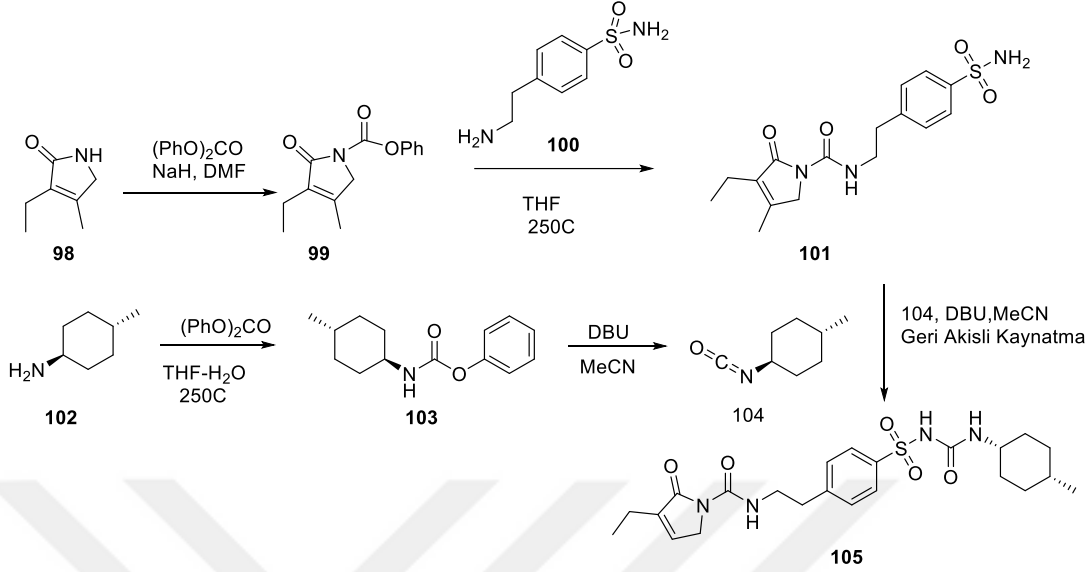
Bahrami ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hedef bileşik olan 4-bromo-N-sikloheksilbenzensülfonamid (**97**) şekil 23'de gösterildiği gibi sentezlenmiştir. İlk olarak, 4-bromobenzenitiyol (**95**), H_2O_2 ve ZrCl_4 ile CH_3CN ortamında reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon sırasında bileşik **95**'in tamamen tükendiği belirlendikten sonra, piridin içinde çözülmüş anilin (**96**) ortama ilave edilerek reaksiyona devam edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından, 4-bromo-N-sikloheksilbenzensülfonamid (**97**) başarıyla sentezlenmiştir (*Bahrami et al. 2010*) (şekil 23).



Şekil 23. 4-Bromo-N-sikloheksilbenzensülfonamid (**97**)'nin Litaretür Sentezi

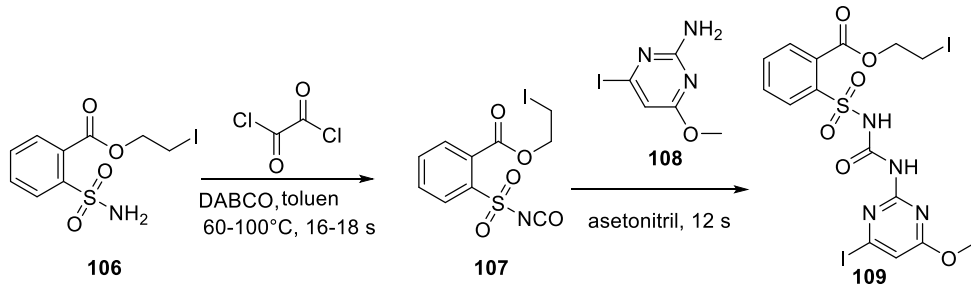
Sülfonilüre Türevlerinin Sentez Yöntemleri

Alkilizosiyanatlardan Sülfonilüre Sentezi



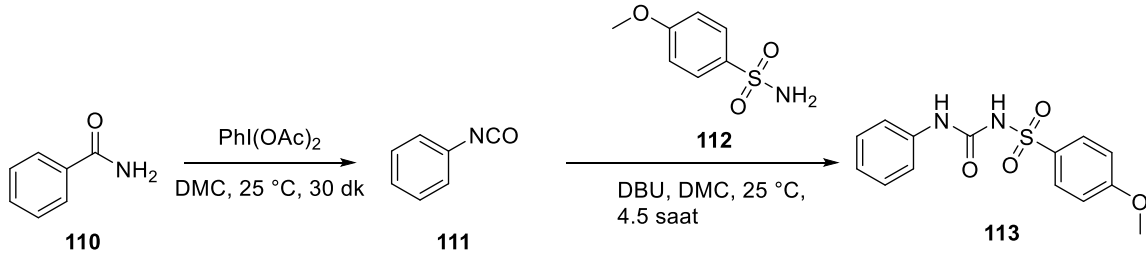
Şekil 24. Glimepiride (**105**)'in litaretür sentezi

Tanwar ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Glimepiridin (**105**)'in sentezi şekil 24'de gösterildiği gibi 3-etil-4-metil-1,5-dihidro-2H-pirol-2-on (**98**)'den çıkılarak gerçekleştirilmiştir. Buna göre 3-etil-4-metil-1,5-dihidro-2H-pirol-2-on (**98**)'in DMF içerisinde NaH varlığında difenil karbonat ile reaksiyonu sonucu fenil 3-etil-4-metil-2-okso-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksilat (**99**)'ü sentezlemişlerdir. **99**'un THF içerisinde 4-(2-aminoetil)-benzensülfoamid (**100**) ile reaksiyonuyla, etil-4-metil-2-okso-N-(4-sülfamoilfenetil)-2,5-dihidro-1H-pirol-1-karboksamid (**101**)'i elde etmişler. (1R,4R)-4 metilsikloheksan-1-amin (**102**)'nin difenil karbonat ile THF varlığında ayrı bir ortamda reaksiyona tabi tutarak karbamat **103** elde edilmiştir. **103** ortamdaki DBU ile etkileşime girerek alkilizosiyanat **104** sentezlenmiştir. **101** ile **104**'ün DBU varlığında ve MeCN içerisinde reaksiyonu sonucunda **105** sentezlenmiştir (Tanwar et al. 2017) (şekil 24).



Şekil 25. 2-İyodoetil 2-(N-((4-İyodo-6-metoksipirimidin-2-il) karbamoil) sülfamoil) benzoat (**109**)'un litaretür sentezi

Lee ve grubu şekil 25’de 2-iyodoetil 2-(N-((4-İyodo-6-metoksipirimidin-2-il)-karbamoil)sülfamoil)benzoatın (**109**)’un sentezini gerçekleştirmişlerdir. İlk olarak, 2-iyodoetil 2-(izosiyanatosülfonil)benzoat (**107**)’i, 2-iyodo2-iyodoetil 2-sülfamoilbenzoat bileşiğinin (**106**), DABCO (triethylendi-amin) ve toluen varlığında okzalil klorür ile reaksiyona sokulmasıyla elde etmişler. Daha sonra **107**’nin asetonitril ortamında **108** ile reaksiyonu sonucunda da **109**’un sentezi gerçekleştirilmiştir (*Lee et al. 2012*) (şekil 26).

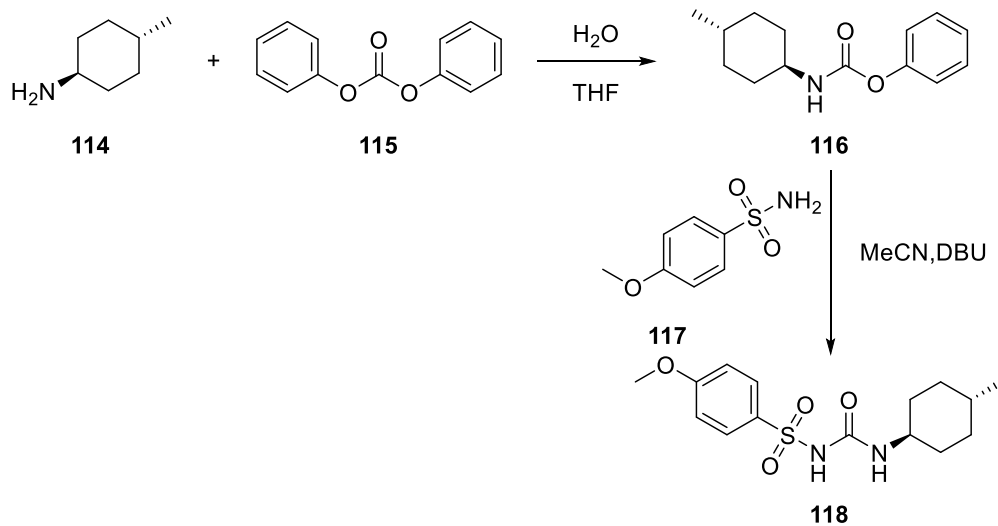


Şekil 26. 4-Metoksi-N-(fenilkarbamoil)benzensülfonamid (**113**)’ün Literatür Sentezi

Literatür taraması yapıldığında amidlerin feniliyodonyum diasetat (PİDA) ile alkil izosiyanatlara dönüştürülebildiği görülmektedir. Mondal ve çalışma arkadaşları bu yöntemi kullanarak hedef bileşik olan 4-metoksi-N-(fenilkarbamoil)benzensülfonamid (**113**)’ün sentezini gerçekleştirmişlerdir. Buna göre ilk olarak benzamid (**110**) dimetil karbonat (DMC) içerisinde PİDA ile 30 dakika süreyle reaksiyona sokulmuş ve reaksiyon sonucunda izosiyanatobenzen (**111**) elde edilmiştir. Ardından, bileşik **111** dimetil karbonat ortamında 4-metoksibenzensülfonamid (**112**) ile etkileştirilerek hedef bileşik olan 4-metoksi-N-(fenilkarbamoil)benzensülfonamid (**113**)’ü sentezlemişlerdir (*Mondal et al. 2024*) (şekil 26).

Difenil Karbonatla Sülfonilüre Sentezi

Tanwar ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, hedef bileşik olan 4-metoksi-N-(((1R,4R)-4-metilsikloheksil)karbamoil)benzensülfonamid (**118**)’in sentezi sema 27’de gösterilmektedir. Çalışmada ilk olarak (1R,4R)-4-metilsikloheksan-1-amin (**114**) THF/H₂O karışımı içerisinde difenil karbonat (**115**) ile reaksiyona sokulmuş ve fenil ((1R,4R)-4-metilsikloheksil)karbammat (**116**) bileşiği elde edilmiştir. Daha sonra **116**’nın 4-metoksibenzensülfonamid (**117**) ile DBU ve asetonitril (MeCN) ortamında reaksiyonu neticesinde **118** sentezlenmiştir (*Tanwar et al. 2017*) (şekil 27).

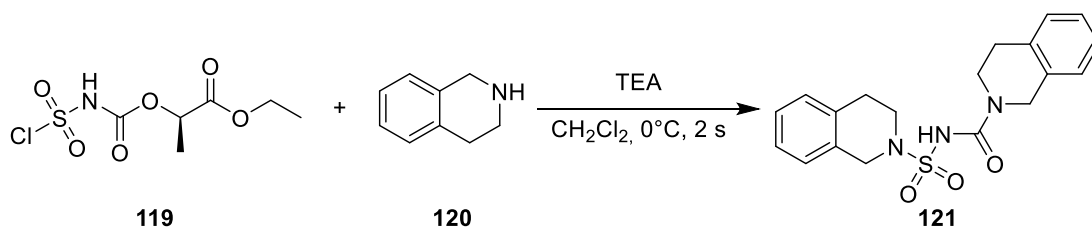


Şekil 27. 4-Metoksi-N-(((1r,4r)-4-metilsikloheksil)karbamoyl)benzensülfonamit (**118**)'in Literatür Sentezi

Süfamoil Ürelerin Sentez Yöntemleri

N-Klorosülfonil-Karbamat ile Süfamoil Ürelerin Sentezi

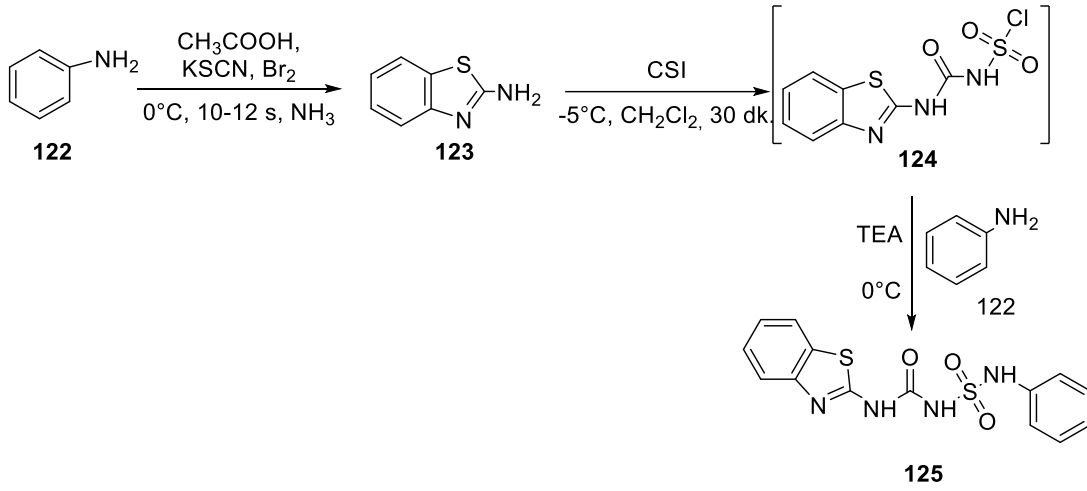
Hadjer ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, hedef bileşik olan N-((3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-il)sülfonil)-3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-karboks amidin (**121**)'in sentezi, şekil 28'de gösterilmiştir. Buna göre, bileşik **119** trietilamin varlığında ve metilen klorür içerisinde 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (**120**) ile reaksiyona sokularak elde edilmiştir (*Hadjer et al. 2014*) (şekil 28).



Şekil 28. N-((3,4-dihidroizokinolin-2(1H)-il)sülfonil)-3,4-dihidroizokinolin-2 (1H)-karboksamid (**121**)'in literatür sentezi

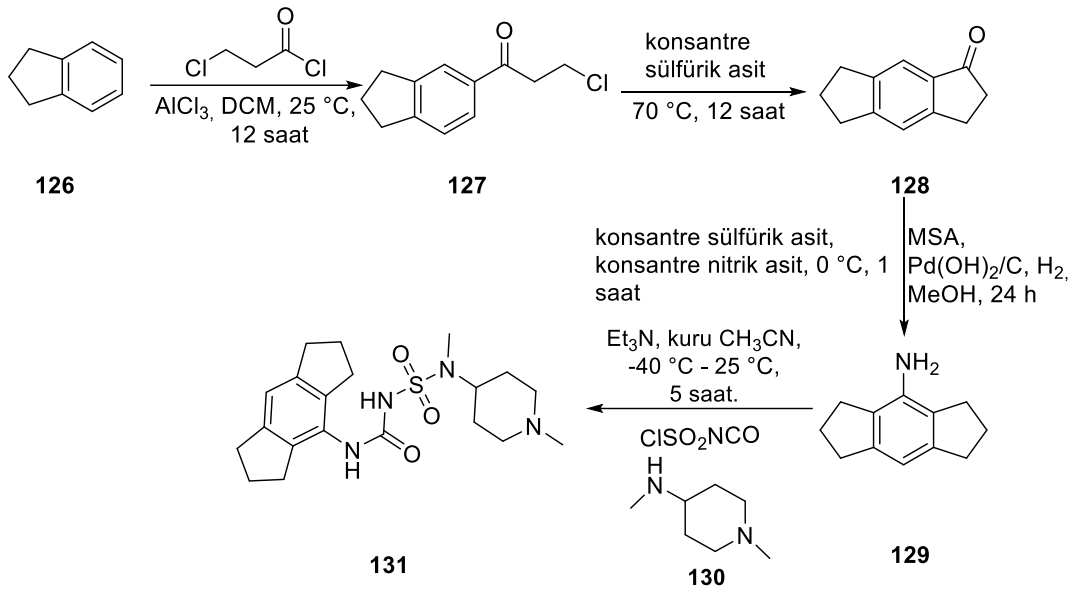
Klor Sülfonil İzosiyanat ile Süfamoil Ürelerin Sentezi

Cheraiet ve arkadaşları anilin (**122**)'den çıkarak benzotiyazol halkası içeren süfamoil üre **125**'in sentezini gerçekleştirmişlerdir. **122**'nin brom, ve potasyum tiyosiyanat ile asetik asit içerisindeki reaksiyonu sonucunda 2-aminotiyazol (**123**) sentezlenmiştir. **123**'ün CSI ile reaksiyonu **124**'ü vermiştir. NEt_3 varlığında **124**'ün anilin (**122**) ile reaksiyonu sonucu 2-(3-N-fenilsüfamoil)üreido)benzotiyazol (**125**)'in sentezi gerçekleştirilmiştir (*Zinelaabidine Cheraiet et al. 2019*) (şekil 29).



Şekil 29. 2-(3-N-fenilsülfamoil)üreido)benzotriazol (**125**)’in literatür sentezi

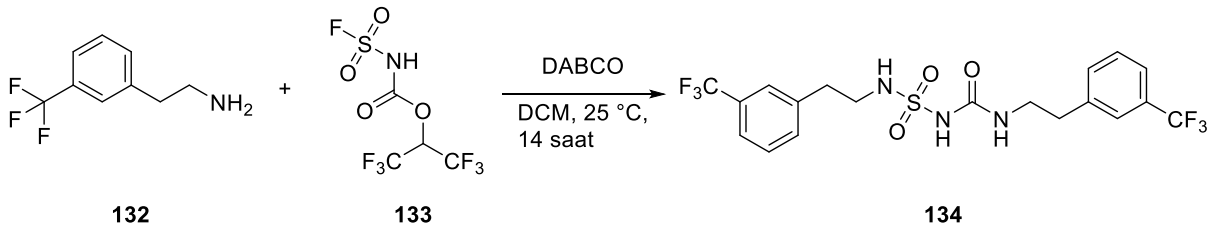
Sentezin ilk basamağında, 2,3-dihidro-1H-inden (**126**), 3-kloropropionil klorür ve AlCl_3 varlığında, diklorometan (DCM) çözeltisi içerisinde, oda sıcaklığında 12 saat boyunca reaksiyona alınmıştır. Bu işlem sonucunda, 2-kloro-1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)etan-1-on (**127**) bileşiği elde edilmiştir. İkinci adımda, bileşik **127**, konsantre sülfürik asit ile $70\text{ }^\circ\text{C}$ ’de 12 saat muamele edilerek 3,5,6,7-tetrahidro-s-indasen-1(2H)-on (**128**) bileşiğine dönüştürülmüştür. Üçüncü basamakta, bileşik **128**, önce konsantre sülfürik asit ve konsantre nitrik asit karışımı ile $0\text{ }^\circ\text{C}$ ’de 1 saat süreyle nitrasyona tabi tutulmuştur. Elde edilen ara ürün, metansülfonik asit (MSA) ortamında, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ katalizörü, H_2 gazı ve metanol (MeOH) eşliğinde, 24 saat süren hidrojenasyon reaksiyonuna alınarak, 1,2,3,5,6,7-heksahidro-s-indasen-4-amin (**129**) bileşiği elde edilmiştir. Son adımda, amin türevi **129**, klorsülfonilizosiyanat (ClSO_2NCO) ve N,1-dimetilpiperidin-4-amin (**130**) ile birlikte, trietilamin (Et_3N) varlığında, kuru asetonitril (CH_3CN) içinde, $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ’den oda sıcaklığına kadar kontrollü ısı değişimi altında 5 saat süreyle reaksiyona sokulmuştur. Bu dört basamaklı sentez sonucunda, hedef bileşik olan 3-(1,2,3,5,6,7-heksahidro-s-indasen-4-il)-1-[metil(1-metilpiperidin-4-il)sülfamoil]üre (**131**) başarıyla sentezlenmiştir (*Liu et al. 2025*) (şekil 30).



Şekil 30. 3-(1,2,3,5,6,7-Heksahidro-s-indasen-4-il)-1-[metil(1-metilpiperidin-4- 1) sülfamoil] üre (**131**)’in literatür sentezi

1,1,1,3,3,3-hekzafloropropan-2-il (florosülfonil)karbamat ile Sülfamoil Ürelerin Sentezi

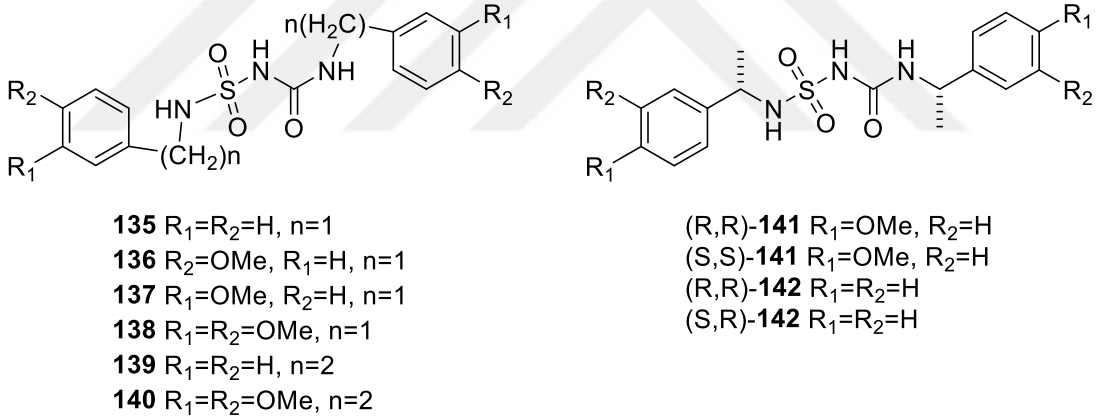
Liu ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, hedef bileşik olan 3-{2-[3-(triflorometil)fenil]etil}-1-({2-[3-(triflorometil)fenil]etil} sülfamoil)üre (**134**), 2-(3-(triflorometil)fenil)etan-1-amin (**132**) başlangıç maddesinden yola çıkılarak sentezlenmiştir. Bu amaçla, 2-(3-(triflorometil)fenil)etan-1-amin (**132**) ile 1,1,1,3,3,3-hekzafloropropan-2-il (florosülfonil)karbamat (**133**), metilen klorür (DCM) çözücüsü ve DABCO (1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan) eşliğinde, oda sıcaklığında 14 saat boyunca reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon sonucunda, hedef molekül olan 3-{2-[3-(triflorometil)fenil]etil}-1-({2-[3 (triflorometil)fenil]etil} sülfamoil)üre (**134**) başarıyla sentezlenmiştir (*Liu et al. 2024*) (**şekil 31**).



Şekil 31. 3-{2-[3-(Triflorometil)fenil]etil}-1-({2-[3-(triflorometil)fenil] etil} sülfamoil)üre (**134**)’ün Literatür Sentezi

Çalışmanın Amacı

Yukarıda anlatıldığı gibi üre türevleri, sülfonamidler, sülfonil üre türevleri ve sülfamoil üreler kimyasal yapılarına bağlı olarak çeşitli biyolojik aktiviteler sergileyen benzersiz bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Özellikle sülfamoil ürelerin literatür taraması dikkate alındığında bu bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmalarının sınırlı sayıda çalışmaya konu olduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin potansiyel anti mikrobiyal, anti kanser, anti-inflamatuar ve enzim inhibitör özellikleri dikkate değerdir. Bu bileşikler ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında potansiyel adaylar olarak görülebilirler. Sülfamoil üre türevlerinin sentezi ve yapısal çeşitliliği üzerine çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu bileşiklerin çeşitli türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivite-yapı ilişkilerinin araştırılması oldukça önem arz etmektedir. Dolayısıyla bu tez kapsamındaki çalışmamız sülfamoilüre iskeletlerine sahip yeni kiral sülfamoilüre türevleri **(R,R)-141**, **(R,R)-142**, **(S,S)-141** ve **(S,S)-142**, benzilamin türevleri **135-138**, fenetilamin türevleri **139** ve **140**'ın ilk sentezleri amaçlandı. Sentezlenen bu yeni bileşik sınıfının yapısal özellikleri, hedef biyolojik sistemlerle potansiyel etkileşimlerini artıracak şekilde tasarlanmıştır (**Şekil 32**).



Şekil 32. Tez kapsamında sentezi amaçlanan sülfamoil üre türevleri

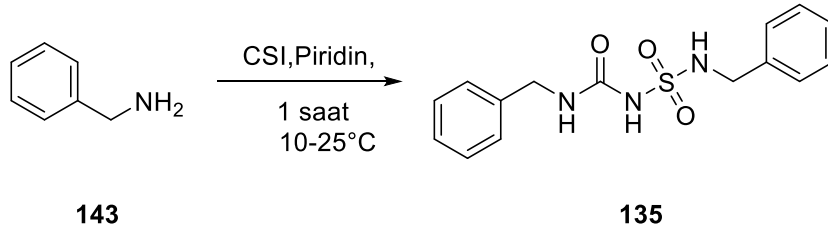
MATERYAL ve YÖNTEMLER

Sülfamoil Üre Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

Amin türevi (2,0 eşdeğer) 5 mL piridin içinde çözüldü ve manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon sıcaklığı 10 °C'ye düşürüldükten sonra, reaksiyon karışımına damla damla klorosülfonil izosiyanat (CSI, 1,0 eşdeğer) eklendi. Ekleme tamamlandıktan sonra, karışımın sıcaklığı kademeli olarak 25 °C'ye çıkarıldı ve reaksiyon 1 saat bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, karışım 200 mL buzlu suya dökülerek pH'sı 1 M hidroklorik asit ile 3'e ayarlandı. Ekstraksiyon ve silikajel kolondan kromatografik ayırma neticesinde sülfamoil üre türevleri sentezlendi.

N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)Sülfamoil] Üre (135)'in Sentezi

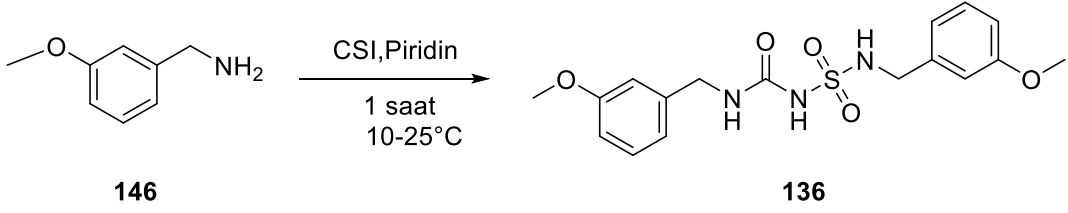
Literatürde, sülfamoil üre türevi olan **135** numaralı bileşik, 1,1,1,3,3,3-hekzafloropropan-2-il(florosülfonil)karbamat (HFC) ve sülfürlü florür izosiyanat kullanılarak, renksiz yağmsı bir formda sentezlenmiştir (*Liu et al. 2024*). Bu tez kapsamında ise aynı bileşik, yukarıda anlatılan yöntemle elde edildi. Bu yöntemle göre benzilamin (**143**)'ün CSI ile reaksiyonu neticesinde N-(fenilmetil)-N'-[(fenilmetil)sülfamoil]üre (**135**), beyaz katı formda ve %77 verimle sentezlenmiş oldu (**şekil 33**).



Şekil 33. N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)Sülfamoil] Üre (**135**)'in Litaretür Sentezi

N-(3-Metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (**136**)'nın Sentezi

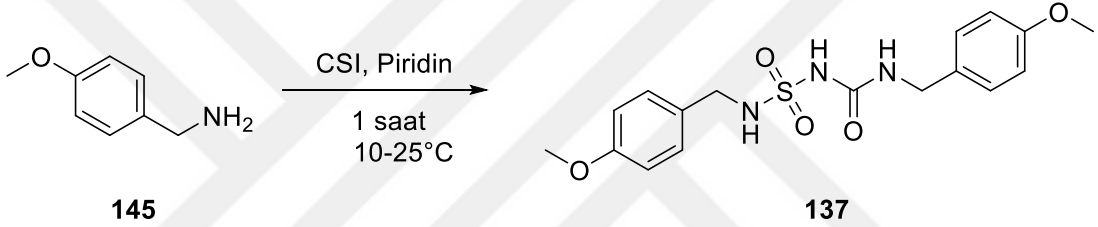
136'nın sentezi yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi sentezledi. Buna göre 3-metoksibenzilamin (**144**)'ün piridin içerisinde CSI ile reaksiyonu sonucunda N-(3-metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (**136**), beyaz katı formda ve %77 verimle elde edilmiş oldu (**şekil 34**).



Şekil 34. N-(3-Metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (136)'nın Litaretür Sentezi

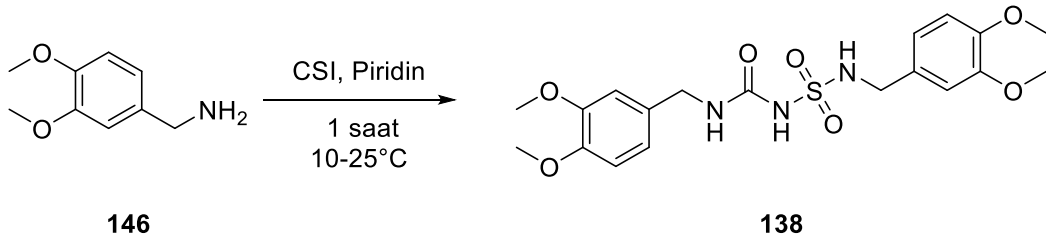
N-(4-Metoksifenilmetil)-N'-[(4-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (137)'nin Sentezi

137'nin sentezi yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi sentezledi. Buna göre 4-metoksibenzilamin (145)'in piridin içerisinde CSI ile reaksiyonu sonucunda N-(4-metoksifenilmetil)-N'-[(4-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (137) bileşiği, beyaz katı halde %70 verimle sentezlendi (şekil 35).



Şekil 35. N-(4-Metoksifenilmetil)-N'-[(4-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (137)'in Sentezi

N-(3,4-Dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in Sentezi

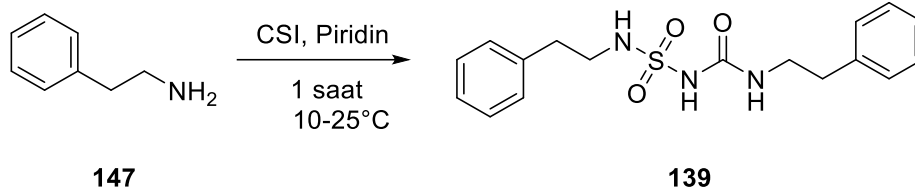


Şekil 36. N-(3,4-dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in sentezi

Yukarıda anlatılan genel yöntem 3,4-dimetoksibenzilamin (146)'ya uygulanarak N-(3,4-dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138) bileşiği beyaz katı formda, %80 verimle elde edilmiş oldu (şekil 36).

N-(Fenil)-N'-[(Fenil)Sülfamoil]Üre (139)'un Sentezi

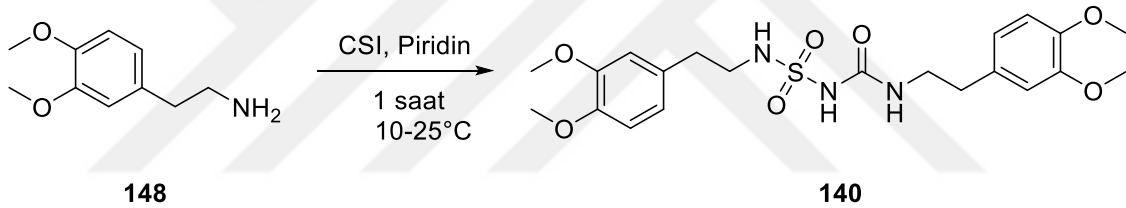
139'un sentezi yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi sentezledi. Buna göre fenil amin (**147**)'in piridin içerisinde CSI ile reaksiyonu ile N-(fenil)-N'-[(fenil)sülfamoil]üre (**139**) beyaz katı bir madde olarak %74 verimle elde edildi (**şekil 37**).



Şekil 37. N-(Fenil)-N'-[(Fenil)Sülfamoil]Üre (**139**)'un sentezi

N-(3,4-Dimetoksifenil)-N'-[(3,4-dimetoksifenil)sülfamoil]üre (140)'ın sentezi

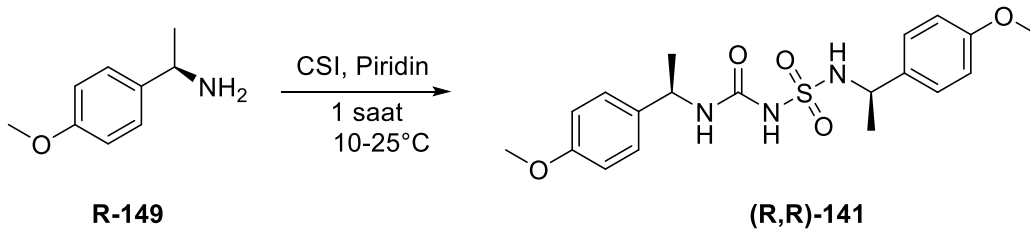
Yukarıda sülfamoilürelerin sentezi için izah edilen genel yöntem 3,4-dimetoksifenil amin (**148**)'e uygulandı ve (3,4-dimetoksifenil)-N'-[(3,4-dimetoksifenil) sülfamoil]üre (**140**) beyaz katı formunda %68 verimle sentezlendi (**şekil 38**).



Şekil 38. N-(3,4-Dimetoksifenil)-N'-[(3,4-dimetoksifenil)sülfamoil]üre (**140**)'ın sentezi

(R)-N-(1-(4-Metoksifenil)Etil)-(R)-N'-{[1-(4-Metoksifenil)Etil]Sülfamoil} Üre (R,R)-141'in Sentezi

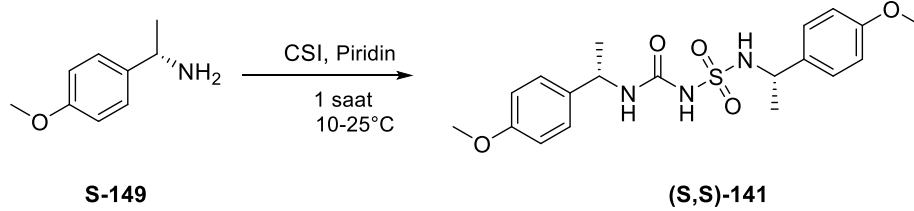
(R,R)-**141**'in sentezi yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi gerçekleştirildi. Buna göre (R)-(+)-1-(4-metoksifenil)etilamin (R)-**149**'un piridin içerisinde CSI ile reaksiyonu sonucunda (R,R)-**141**'i beyaz katı halde %70 verimle elde edilmiş oldu (**şekil 39**).



Şekil 39. (R,R)-**141**'in Sentezi

(S)-N-(1-(4-Metoksifenil)Etil)-(S)-N'--[1-(4-Metoksifenil)Etil]Sülfamoil} Üre (S,S)-141'in Sentezi

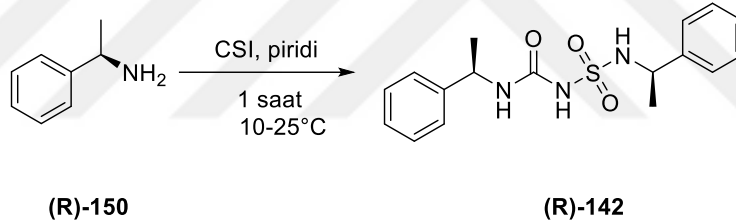
(S,S)-141 yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi sentezledi. Buna göre (S)-(-)-1-(4-metoksifenil)etilamin (**149**)'un CSI ile reaksiyonu sonucunda (S,S)-141'i beyaz katı formunda %75 verimle sentezlendi (şekil 40).



Şekil 40. (S)-141'in Sentezi

(R)-N-(1-(Fenil)etil)-(R)-N'--[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-142'nin Sentezi

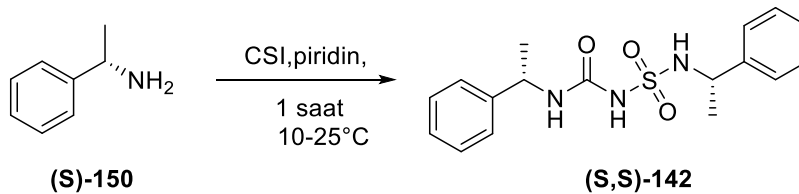
(R,R)-142 sülfamoil ürelerin sentezi için açıklanan yöntemle (R)-1-feniletan-1-amin (R)-150'den çıkılarak gerçekleştirildi. (R)-N-(1-(Fenil)etil)-(R)-N'--[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (R,R)-142 beyaz katı halde %80 verimle elde edildi (şekil 41).



Şekil 41. (R,R)-142'nin Sentezi

(S)-N-(1-(Fenil)etil)-(S)-N'--[1-(fenil)etil]sülfamoil} üre (S,S)-142'nin Sentezi

(S,S)-142 yukarıda genel yöntemde anlatıldığı gibi sentezledi. Buna göre (R)-1-feniletan-1-amin (S)-150'in piridin içerisinde CSI ile reaksiyonu sonucunda (S,S)-142'i, beyaz katı formunda %82 verimle elde edilmiş oldu (şekil 42).



Şekil 42. (S,S)-142'nin Sentezi

Elde edilen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik tekniklerle aydınlatıldı. Bileşiklerin yapıları NMR, HRMS ve IR değerleriyle uyum içindedir.

ARAŞTIRMA BULGULARI

Saflaştırma

Kromotografik Ayırmalar

Kolon kromatografisi

Silika jel 60 (70-230 mesh ASTM) (Fluka)

Spektrumlar

¹H-NMR Spektrumları

Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C-NMR Spektrumları

Varian 100 MHz Spektrometre

IR Spektrumu

Mattson 1000 FTIR Spektrometre

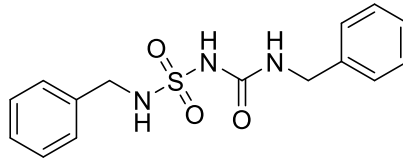
LC-MS/MS

AB SCIEX QTRAP 4000 LC/MS/MS kütle spektrometre

Deneyler

Bu çalışmada kullanılan 4-metoksibenzilamin (**145**) ve 3,4-dimetoksibenzilamin (**146**) Benzilaminlerin sentezi Liu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları çalışmaya uygun olarak sentezlenmiştir. (*liu et al 2020*)

Sülfamoil ürelerin Sentezi İçin Genel Yöntem (N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)sülfamoil]üre (**135**)'in Sentezi)



135

Benzilamin (**143**) (1,00 g, 9,33 mmol) 50 mL'lik bir balona alındı ve 5 mL piridin içinde çözüldü. Reaksiyon sıcaklığı soğuk su yardımıyla 10 °C'ye düşürülürken karışım manyetik

karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra, reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla klorosülfonil izosiyanat (CSI) (660,37 mg, 1,67 mmol) eklendi. Ekledikten sonra, karışımın sıcaklığı kademeli olarak 25 °C'ye yükseltildi ve reaksiyon 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile yapılan kontroller sonucunda reaksiyonun tamamlandığı anlaşıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve seyreltik HCl ile pH=3'e ayarlandı. Organik faz diklorometan (3× 50 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar sodyum sülfat (Na₂SO₄) üzerinden kurutuldu. Daha sonra, çözücü düşük basınç altında uçurularak uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün, %60 etil asetat/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 gram silikajel kolonundan saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda, alternatif bir yöntemle %70 verimle beyaz katı formunda N-(Fenilmetil)-N'-[(Fenilmetil)sülfamoil]üre (**135**) (1,04 mg) elde edildi. (Ek-1)

Erime noktası: 177-179°C (Lit: yağimsı (Liu *et al.* 2024)).

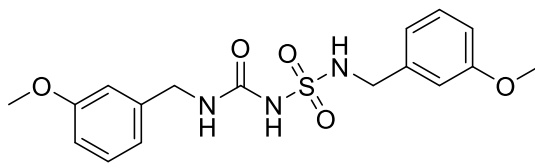
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 10.04 (s, 1H, NH), 7.98 (t, 1H, NH, *J* = 6.2 Hz), 7.35 – 7.22 (m, 10H, Ar-H), 6.72 (t, 1H, NH, *J* = 5.5 Hz), 4.23 (d, 2H, CH₂-NHCO, *J* = 6.0 Hz), 4.11 (d, 2H, CH₂-NHCO, *J* = 6.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 152.48 (CO), 139.57 (C), 138.05 (C), 128.57 (2CH), 128.43 (2CH), 127.76 (2CH), 127.31 (3CH), 127.15 (CH), 46.48 (CH₂), 42.88 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3321, 3263, 3107, 3086, 3064, 3031, 2972, 2918, 2849, 1683, 1605, 1586, 1537, 1493, 1467, 1453, 1439, 1419, 1357, 1328, 1241, 1213, 1199, 1176, 1147, 1110, 1082, 1064.

LC-MS/MS (TIS) C₁₅H₁₇N₃O₃S için hesaplanan: 319.09: 320.2 (M+H)⁺, 342.2 (M+Na)⁺, 358.2 (M+K)⁺ bulundu.

N-(3-metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sülfamoil]üre (**136**)'nın Sentezi



136

Yukarıda (**135**)'in sentezinde uygulanan genel yöntem uygun olarak, **136**'nın sentezi gerçekleştirildi. Bu kapsamda, 3-metoksibenzilamin (**144**)'ün (1,00 g, 7,29 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %70 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak silikajel kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N-(3-

metoksifenilmetil)-N'-[(3-metoksifenilmetil)sulfamoil]üre (**136**) %77 verimle (1,06 g) beyaz renkli katı bir madde olarak elde edildi. (Ek-2).

Erime noktası: 126-128°C.

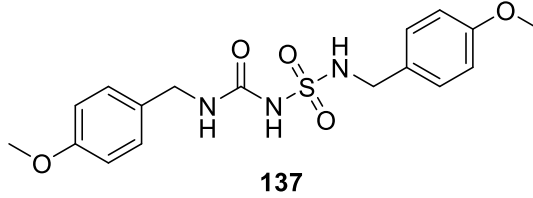
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 10.00 (bs, 1H, NH), 8.02 (t, 1H, NH, *J* = 6.1 Hz), 7.26-7.19 (m, 2H, Ar-H), 6.91-6.78 (m, 6H, Ar-H), 6.69 (t, 1H, NH, *J* = 4.8 Hz), 4.21 (d, 2H, CH₂-NHCO, *J* = 5.9 Hz), 4.09 (d, 2H, CH₂-NHCO₂, *J* = 6.1 Hz), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ= 159.35 (C), 159.22 (C), 152.26 (CO), 141.04 (C), 139.54 (C), 129.47 (CH), 129.26 (CH), 119.65 (CH), 119.24 (CH), 112.97 (CH), 112.78 (CH), 112.64 (CH), 112.24 (CH), 55.00 (OMe), 54.96 (OMe), 46.23 (CH₂), 42.64. (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3348, 3233, 3084, 3055, 3039, 3028, 3000, 2966, 2940, 2920, 2883, 2837, 1734, 1694, 1655, 1638, 1611, 1603, 1584, 1552, 1486, 1466, 1457, 1432, 1424, 13521328, 1290, 1281, 1268, 1237, 1192, 1173, 1157, 1143, 1111, 1083, 1065, 1052, 1043, 1003.

LC-MS/MS (TIS) C₁₇H₂₁N₃O₅S için hesaplanan: 379.12: 380.3 (M+H)⁺, 381.3 (M+2H)⁺⁺, 418.3 (M+Na)⁺, 402.3 (M+K)⁺ bulundu.

***N*-(4-Methoxyphenylmethyl)-*N'*-[(4-methoxyphenylmethyl)sulfamoil]urea (**137**)'in Sentezi**



137'nin sentezi yukarıda ki (**135**)'in sentezinde uygulanan genel yöntemeye uygun olarak, gerçekleştirildi. Bu kapsamda, 4-metoksibenzilamin (**145**)'in (1,00 g, 7,29 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %70 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda *N*-(4-Methoxyphenylmethyl)-*N'*-[(4-methoxyphenylmethyl)sulfamoil]urea (**137**) %70 verimle (0,97 g) beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Ek-3).

Erime noktası: 176-178°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 9.94 (bs, 1H, NH), 7.88 (t, 1H, NH, *J* = 6.1 Hz), 7.21 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.3 Hz), 7.18 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.3 Hz), 6.89 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.3 Hz),

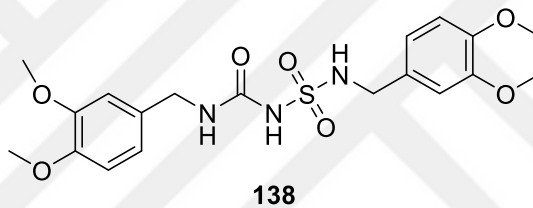
6.85 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.4$ Hz), 6.64 (bs, 1H, NH), 4.15 (d, 2H, CH₂-NHCO, $J = 5.8$ Hz), 4.03 (d, 2H, CH₂-NH₂SO₂, $J = 6.0$ Hz), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta = 158.32$ (C), 152.18 (C), 152.42 (CO), 131.33 (C), 129.75 (C), 128.98 (2CH), 128.61 (2CH), 113.76 (2CH), 113.59 (2CH), 55.08 (2OMe), 45.82 (CH₂), 42.19 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3296, 3259, 3090, 3061, 3011, 2969, 2947, 2834, 1684, 1657, 1612, 1587, 1542, 1512, 1467, 1442, 1418, 1379, 1357, 1330, 1319, 1301, 1244, 1194, 1173, 1148, 1118, 1108, 1097, 1076, 1063, 1051, 1029.

LC-MS/MS (TIS) C₁₇H₂₁N₃O₅S için hesaplanan: 379.12: 380.2 (M+H)⁺, 381.3 (M+2H)⁺⁺, 402.1 (M+Na)⁺, 418.1 (M+K)⁺ bulundu.

N-(3,4-Dimetoksifenilmetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenilmetil)sülfamoil]üre (138)'in Sentezi



138'in sentezi genel sentez yöntemine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu doğrultuda, 3,4-dimetoksibenzilamin (**146**)'nin (1.0 g, 5.98 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %70 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda (**138**) 80% (1.05 g) beyaz renkte katı halde sentezi gerçekleştirildi (Ek-4).

Erime noktası: 127-129°C.

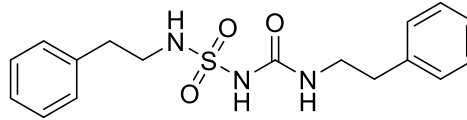
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): $\delta = 8.52$ (bs, 1H, NH), 6.83-6.69 (m, 6H, Ar-H), 6.28 (bs, 1H, NH), 5.73 (t, 1H, NH, $J = 6.2$ Hz), 4.17 (d, 2H, CH₂-NHCO, $J = 5.5$ Hz), 4.12 (d, 2H, CH₂-NH₂SO₂, $J = 6.0$ Hz), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, OMe).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta = 152.86$ (CO), 149.34 (C), 149.22 (C), 148.63 (C), 148.55 (C), 132.35 (C), 130.75 (C), 120.38 (CH), 119.98 (CH), 112.40 (CH), 112.14 (2CH), 111.93 (CH), 56.19 (OMe), 56.16 (OMe), 56.06 (OMe), 55.98 (OMe), 46.83 (CH₂), 42.21 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3390, 3287, 3264, 3084, 2971, 2161, 1672, 1594, 1515, 1454, 1417, 1347, 1321, 1255, 1238, 1141, 1020.

LC-MS/MS (TIS) C₁₉H₂₅N₃O₇S için hesaplanan: 439.14: 462.3 (M+Na)⁺, 472.4 (M+K)⁺ bulundu.

N-(Fenil)-N'-[(fenil)sülfamoil]üre (139)'un Sentezi



139

139'un sentezi **135**'in sentezinde uygulanan genel yöntem uygulanarak reaksiyon gerçekleştirildi. Fenetilamin (**147**)'nin (1.00 g, 8.25 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %60 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N-(Fenil)-N'-[(fenil)sülfamoil]üre (**139**) 74% (1.06 g). beyaz renkli katı bir madde olarak sentezledi (Ek-5).

Erime noktası: 136-138°C.

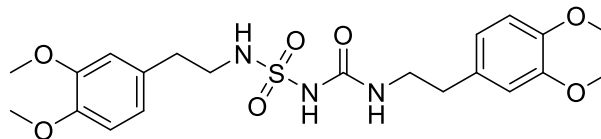
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 9.92 (bs, 1H, NH), 7.38 (t, 1H, NH, *J* = 5.8 Hz), 7.30-7.13 (m, 10H, Ar-H), 6.28 (t, 1H, NH, *J* = 5.8 Hz), 3.27 (d, 2H, CH₂-NHCO, *J* = 6.7 Hz), 3.07-3.02 (m, 2H, CH₂), 2.76-2.72(d, 2H, CH₂-NHCO₂), 2.69 (t, 2H, CH₂, *J* = 7.1 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 152.42 (CO), 139.38 (C), 139.15 (C), 128.98 (2CH), 128.96 (2CH), 128.73 (2CH), 128.71 (2CH), 126.63 (CH), 126.53 (CH), 44.67 (CH₂), 40.89 (CH₂), 35.59 (CH₂), 35.20 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3354, 3263, 3087, 3062, 3027, 2953, 2865, 1679, 1603, 1536, 1497, 1454, 1417, 1325, 1300, 1275, 1236, 1198, 1145, 1101, 1063, 1031, 1002.

LC-MS/MS (TIS) C₁₇H₂₁N₃O₃S için hesaplanan: 347.13: 348.3 (M+H)⁺, 370.3 (M+Na)⁺, 371.3 (M+H+Na)⁺⁺, 386.2 (M+K)⁺ bulundu.

N-(3,4-Dimetoksifenil)-N'-[(3,4-dimetoksifenil)sülfamoil]üre (140)'nın Sentezi



140

Yukarıda (**135**)'in sentezinde uygulanan genel yöntem uygun olarak, **139**'un sentezi gerçekleştirildi. Bu kapsamda, 3,4-dimetoksifenetilamin (**148**)'in (1.00 g, 5.52 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %70 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda N-(3,4-dimetoksifenetil)-N'-[(3,4-dimetoksifenetil)sülfamoil]üre (**140**) 68% (0.88 g). beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Ek-6).

Erime noktası: 106-108°C.

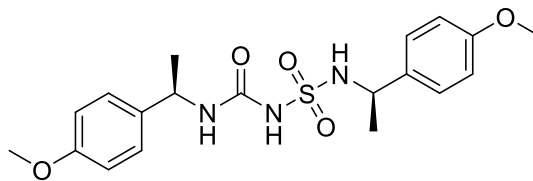
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 9.85 (bs, 1H, NH), 7.41 (bs, 1H, NH), 6.86-6.78 (m, 4H, Ar-H), 6.69 (t, 2H, Ar-H, *J* = 8.9 Hz), 6.20 (bs, 1H, NH), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe), 3.29-3.25 (m, 2H, CH₂-NHCO), 3.06-3.04 (m, 2H, CH₂), 2.71-2.62 (m, 4H, CH₂-NHSO₂ and CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 152.13 (CO), 148.66 (C), 148.64 (C), 147.32 (C), 147.27 (C), 131.52 (C), 131.52 (C), 120.48 (2CH), 112.50 (CH), 112.44 (CH), 111.89 (CH), 111.84 (CH), 55.51 (OMe), 55.48 (OMe), 55.39 (OMe), 55.34 (OMe), 44.52 (CH₂), 40.71 (CH₂), 34.90 (CH₂), 34.50 (CH₂).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3365, 3286, 3181, 3130, 3008, 2930, 2879, 2833, 1694, 1660, 1610, 1593, 1554, 1515, 1474, 1455, 1439, 1421, 1353, 1330, 1258, 1232, 1198, 1160, 1138, 1117, 1086, 1056, 1027, 1001.

LC-MS/MS (TIS) C₂₁H₂₉N₃O₇S için hesaplanan: 467.17: 468.4 (M+H)⁺, 490.4 (M+Na)⁺, 506.4 (M+K)⁺ bulundu.

(R,R)-141'in Sentezi



(R,R)-141'in sentezi yukarıdaki yöntemine göre gerçekleştirildi. (R)-(+)-1-(4-metoksifenil)etilamin (**R**)-149'un (1.00 g, 6.61 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %60 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda (R,R)-141'i 70% verimle (0.89 g) beyaz renkli katı olarak sentezlendi (EK-7)

Erime noktası: 156-158°C.

$[\alpha]^{20}_D = +75$ (c 0,01, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 9.59$ (bs, 1H, NH), 7.92 (d, 1H, NH, $J = 8.9$ Hz), 7.21 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.2$ Hz), 6.88 (dd, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ and 1.7 Hz), 6.78 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.7$ and 1.8 Hz), 6.45 (d, 1H, NH, $J = 7.5$ Hz), 4.65 (p, 1H, CH-NHCO, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.34 (m, 1H, CH-NHSO₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 1.30 (d, 6H, 2CH₃, $J = 7.1$ Hz).

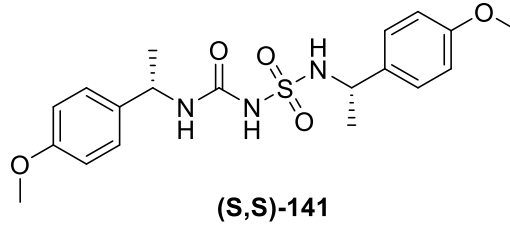
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 158.42$ (C), 158.32 (C), 151.40 (CO), 136.12 (C), 135.88 (C), 127.48 (2CH), 127.33 (2CH), 113.93 (2CH), 113.68 (2CH), 55.29 (OMe), 55.21 (OMe), 52.67 (CH), 48.35 (CH), 23.59 (CH₃), 22.71 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3303, 3261, 3217, 3079, 3033, 2965, 2941, 2913, 2876, 2839, 1651, 1610, 1586, 1556, 1513, 1462, 1442, 1421, 1376, 1341, 1311, 1295, 1246, 1191, 1177, 1149, 1123, 1094, 1075, 1035, 1025, 1009.

LC-MS/MS (TIS) C₁₉H₂₅N₃O₅S için hesaplanan: 407.15: 430.3 (M+Na)⁺, 446.0 (M+K)⁺, 447.3 (M+K+H)⁺⁺ bulundu.

HPLC analizi: Alıkonma zamanı: 15,5 dk., Chiralcel OD-H, n-hekzan-iPrOH, 80:20, akış hızı: 1 mL/dk., 254 nm. (EK-11)

(S,S)-141'in Sentezi



Yukarıda genel sentez yöntemine göre (S)-(-)-1-(4-metoksifenil)etilamin (**S**)-149'un (1.00 g, 6.61 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %60 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda (**S**)-141'i 70% verimle (0.89 g) beyaz renkli katı olarak sentezlendi (Ek-8).

Erime noktası: 156-158°C

$[\alpha]^{20}_D = -75$ (c 0,01, EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): $\delta = 9.59$ (bs, 1H, NH), 7.92 (d, 1H, NH, $J = 8.9$ Hz), 7.21 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.2$ Hz), 6.88 (dd, 2H, Ar-H, $J = 8.6$ and 1.7 Hz), 6.78 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.7$ and 1.8 Hz), 6.45 (d, 1H, NH, $J = 7.5$ Hz), 4.65 (p, 1H,

CH-NHCO, $J = 6.8$ Hz), 4.37-4.34 (m, 1H, CH-NHSO₂), 3.72 (s, 3H, OMe), 3.68 (s, 3H, OMe), 1.30 (d, 6H, 2CH₃, $J = 7.1$ Hz).

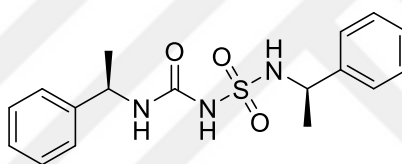
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta = 158.42$ (C), 158.32 (C), 151.40 (CO), 136.12 (C), 135.88 (C), 127.48 (2CH), 127.33 (2CH), 113.93 (2CH), 113.68 (2CH), 55.29 (OMe), 55.21 (OMe), 52.67 (CH), 48.35 (CH), 23.59 (CH₃), 22.71 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3303, 3261, 3217, 3079, 3033, 2965, 2941, 2913, 2876, 2839, 1651, 1610, 1586, 1556, 1513, 1462, 1442, 1421, 1376, 1341, 1311, 1295, 1246, 1191, 1177, 1149, 1123, 1094, 1075, 1035, 1025, 1009.

LC-MS/MS (TIS C₁₉H₂₅N₃O₅S için hesaplanan: 407.15: 430.3 (M+Na)⁺, 446.0 (M+K)⁺, 447.3 (M+K+H)⁺⁺ bulundu.

HPLC analizi: Alıkonma zamanı: 11,8 dk., Chiralcel OD-H, n-hekzan-iPrOH, 80:20, akış hızı: 1,2 mL/dk., 254 nm (EK-12)

(R,R)-142'nin Sentezi



(R,R)-142

(R,R)-142'nin sentezi yukarda ki uygulanan genel yöntemine uygun olarak, gerçekleştirildi. (R)-(+)-1-(fenil)etilamin **(R)-150'nin** (1.00 g, 8.25 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %60 EtOAc/hekzan çözücü sistemi kullanılarak 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda **(R,R)-142'yi** 80% (1.15 g) beyaz renkte katı halde sentezlendi (Ek-9).

Erime noktası: 165-167°C.

$[\alpha]^{20}_D = +71$ (c 0,01, EtOH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta = 9.65$ (bs, 1H, NH), 8.06 (d, 1H, NH, $J = 7.9$ Hz), 7.35-7.14 (m, 10H, Ar-H), 6.54 (d, 1H, NH, $J = 7.8$ Hz), 4.70 (p, 1H, CH-NHCO, $J = 7.1$ Hz), 4.44-4.40 (m, 1H, CH-NHSO₂), 1.32 (d, 6H, 2CH₃, $J = 7.7$ Hz).

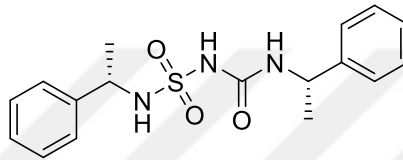
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): $\delta = 151.42$ (CO), 144.21 (C), 143.92 (C), 128.61 (2CH), 128.34 (2CH), 127.15 (CH), 127.03 (CH), 126.24 (CH), 126.11 (CH), 53.19 (CH), 48.95 (CH), 23.56 (CH₃), 22.83 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3328, 3293, 3280, 3258, 3219, 3088, 3065, 3032, 3021, 3009, 2998, 2972, 2967, 2942, 2932, 2922, 2880, 2842, 2839, 1650, 1612, 1587, 1557, 1542, 1514, 1482, 1453, 1423, 1378, 1364, 1351, 1341, 1328, 1304, 1297, 1280, 1242, 1211, 1193, 1166, 1154, 1118, 1097, 1085, 1066, 1054, 1033, 1023, 1001.

LC-MS/MS (TIS) C₁₇H₂₁N₃O₃S için hesaplanan: 347.13: 370.0 (M+Na)⁺, 371.2 (M+Na+H)⁺⁺, 386.0 (M+K)⁺, 387.1 (M+K+H)⁺⁺, 388.2 (M+K+2H)⁺⁺⁺ bulundu.

HPLC analizi: Alıkonma zamanı: 10,8 dk., Chiralcel OD-H, n-hekzan-iPrOH, 80:20, akış hızı: 1 mL/dk., 254 nm (EK-13)

(S,S)-142'nin Sentezi



(S,S)-142

(S,S)-142'i (S)-(-)-1-(fenil)etilamin (S)-150'nin (1.00 g, 8.25 mmol) CSI ile reaksiyonu sonrasında elde edilen ham ürün, %60 EtOAc/hekzan çözücü sistemi 20 g silikajel içeren kolondan saflaştırıldı. Saflaştırma işlemi sonucunda (S,S)-142'yi 82% (1.18 g). beyaz renkli katı bir madde olarak sentezlendi (Ek-10).

Erime noktası: 165-167°C

[α]²⁰_D = -71 (c 0,01, EtOH)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 9.65 (bs, 1H, NH), 8.06 (d, 1H, NH, J = 8.0 Hz), 7.36-7.14 (m, 10H, Ar-H), 6.54 (d, 1H, NH, J = 7.6 Hz), 4.71 (p, 1H, CH-NHCO, J = 6.9 Hz), 4.44-4.40 (m, 1H, CH-NHSO₂), 1.33 (d, 6H, 2CH₃, J = 6.9 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ= 151.42 (CO), 144.19 (C), 143.90 (C), 128.59 (2CH), 128.33 (2CH), 127.14 (CH), 127.01 (CH), 126.23 (CH), 126.10 (CH), 53.18 (CH), 48.94(CH), 23.53 (CH₃), 22.82 (CH₃).

IR (CH₂Cl₂, cm⁻¹): 3323, 3274, 3173, 3089, 3066, 3031, 3011, 2981, 2966, 2932, 2868, 1649, 1604, 1585, 1556, 1541, 1482, 1453, 1447, 1424, 1378, 1372, 1364, 1342, 1325, 1306, 1289, 1281, 1240, 1211, 1166, 1154, 1116, 1099, 1084, 1066, 1055, 1034, 1023, 1002.

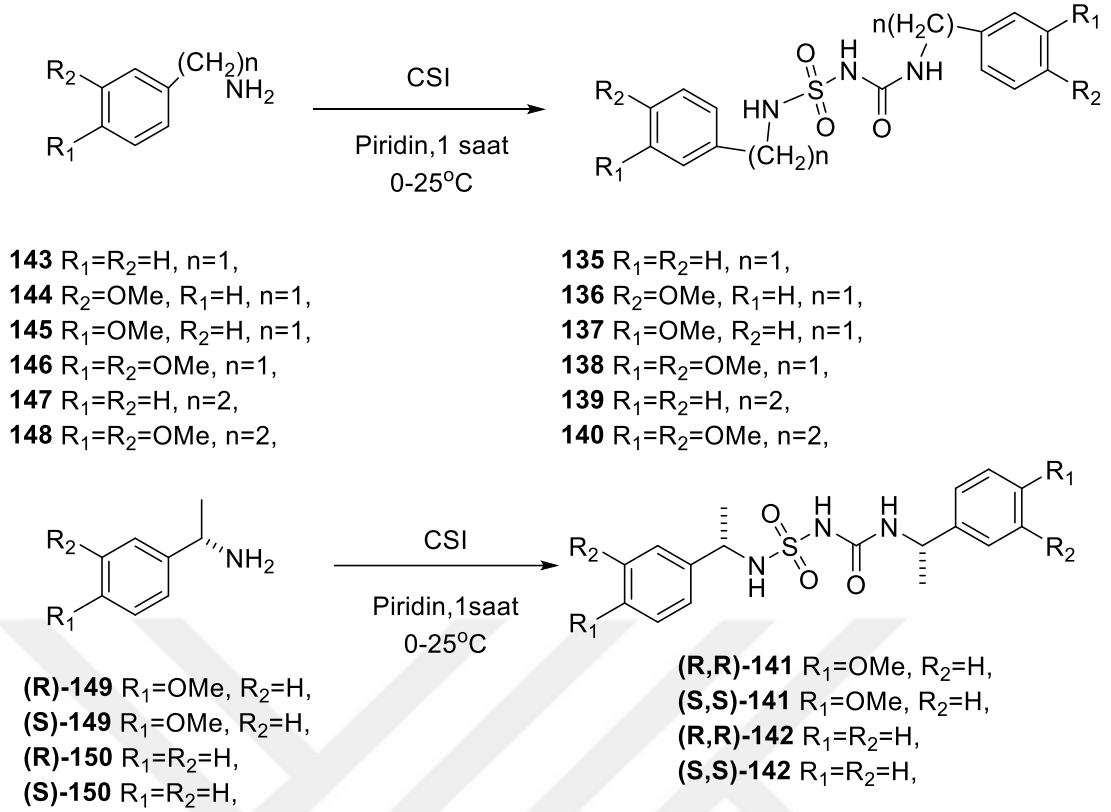
LC-MS/MS (TIS) C₁₇H₂₁N₃O₃S için hesaplanan: 347.13: 370.0 (M+Na)⁺, 371.2 (M+Na+H)⁺⁺, 386.0 (M+K)⁺, 387.1 (M+K+H)⁺⁺, 388.2 (M+K+2H)⁺⁺⁺ bulundu

HPLC analizi: Alıkonma zamanı: 5,7 dk., Chiralcel OD-H, n-hekzan-iPrOH, 80:20, akış hızı: 1,5 mL/dk., 254 nm (EK-14)



SONUÇ VE TARTIŞMA

Sonuç olarak bu tez kapsamında literatürde bilinmeyen sülfamoil üre türevleri **136-140**, asimetrik **(R,R)-141**, **(S,S)-141**, **(R,R)-142** ve **(S,S)-142** benzilamin türevleri (**143-146**), fenetilamin türevleri **147**, **148** ve asimetrik benzilamin türevleri **(R)** ve **(S)-149** ile **(R)** ve **(S)-150** kullanılarak piridin ortamında CSI ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda sentezlendi. Litaretür sentezi bilinen **135** ise farklı bir yöntem kullanılarak daha yüksek verim ve saflıkta sentezlenmiş oldu. Çalışmada elde edilen sülfamoil üreler %68 ile %82 arasında değişen yüksek verimlerle elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin potansiyel aktiviteleri dikkate alınarak insan karbonik anhidraz I ve II (hCA I ve hCA II) izoenzimleri ile Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli hedef enzimlerden olan asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) üzerindeki inhibitör özellikleri değerlendirildi. hCA I enzimi için elde edilen IC₅₀ değerleri incelendiğinde bileşiklerin mikromolar düzeyde inhibisyon gösterdiği belirlendi (Tablo 1). hCA I enzimi için en güçlü inhibitörün IC₅₀ 10,51±0,078 µM değerine sahip bileşik **136** olduğu belirlenmiştir. hCA I izoenzimi için en yüksek inhibitör aktivite gösteren bileşikler sırasıyla: **136**, **(S,S)-141**, **(R,R)-141**, **(S,S)-142**, **(R,R)-142**, **135**, **140** ve **139**'dur. İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi için değerlendirildiğinde ise tüm bileşiklerin mikromolar düzeyde inhibitör etki gösterdiği gözlenmiştir. hCA II enzimi inhibitörü olarak **140** numaralı bileşik (IC₅₀ 12,57±0,137 µM) en güçlü inhibitör olarak tanımlanmıştır. AChE enzimi üzerinde yapılan değerlendirmeler yeni sentezlenen bileşiklerin bu enzimi yine mikromolar düzeyde inhibe ettiğini göstermektedir. Bileşikler arasında **137**'nin IC₅₀ 12,24±0,31 µM değeri ile AChE üzerinde en iyi inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Benzer şekilde BChE enzimi için yapılan çalışmalarda da **137** numaralı bileşiğin IC₅₀ 1,38±0,03 µM değeri ile sentezlenen bileşikler arasında en iyi inhibisyona sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar sentezlenen sülfamoil üre türevlerinin hem karbonik anhidraz I-II enzimleri hem de kolinesteraz enzimleri üzerinde önemli inhibitör aktivite gösterdiğini göstermekte olup, bu bileşiklerin glukom, Alzheimer ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için potansiyel adaylar olabileceğini düşündürmektedir (**şekil 43; tablo 1**)



Şekil 43. Tez kapsamında sentezlenen sülfamoil üre bileşikler

Tez kapsamındaki çalışmalar sonucunda elde edilen sentez ve biyolojik aktivite sonuçları hali hazırda ulusal bir kongrede bildiri olarak sözlü sunum yapılmış ve bir tane de etki faktörü yüksek uluslararası bir dergide makale olarakta yayın yapılacaktır.

Tablo 1. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Kimya Bölümünde Yapılan Biyolojik Aktivite Verileri

	hCA I		hCA II		AChE		BChE	
	IC ₅₀ (μM)	R ²	IC ₅₀ (μM)	R ²	IC ₅₀ (μM)	R ²	IC ₅₀ (μM)	R ²
135	142,32±3.38	0.9910	193,72±1.48	0.9871	177.7±11.64	0.9098	121,77±4.65	0.9928
136	10.51±0.078	0.9425	117.52±0.98	0.9585	12,24±0.31	0.9467	1.38±0.03	0.9367
137	16.97±0.23	0.9860	16.10±0.34	0.9736	22.63±0.44	0.9784	1.58±0.04	0.9518
138	182,43±5.55	0.9366	13.94±0.173	0.9697	68.38±1.62	0.9591	27.14±0.91	0.9453
139	155.76±1.42	0.9678	14.49±0.37	0.9073	15.17±0.83	0.9289	94.87±1.37	0.9825
140	324,66±1.43	0.9806	12.57±0.137	0.9761	100.51±1.62	0.9933	10.82±0.44	0.9051
(R,R)-141	12.58±0.77	0.9919	145,75±2.85	0.9180	24.89±1.08	0.9559	152.61±8.43	0.9202
(R,R)-142	18.42±2.53	0.9669	15.76±0.79	0.9432	12.82±0.48	0.9738	149.20±8.13	0.9627
(S,S)-141	12.04±0.29	0.9596	125.53±1.64	0.9577	14.65±0.29	0.9292	9.68±0.22	0.9321
(S,S)-142	14.16±0.98	0.9682	17.20±0.43	0.9048	65.50±3.67	0.9145	16.25±0.93	0.9332
AZA(nM)	20.56±0.05	0.9360	12.45±0.014	0.9914	-	-	-	-
TAC(nM)	-	-	-	-	72.03±0.81	0.9960	1.38±0.04	0.9911

KAYNAKLAR

- Akbaba, Y., Kacı, F. N., Arslan, M. E., Göksü, S., Mardinoğlu, A., Türkez, H. Novel tetrahydronaphthalen-1-yl-phenethyl ureas: synthesis and dual antibacterial-anticancer activities. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2024**, *39*(1), 2286925.
- Alavi, S., Mosslemin, M. H., Mohebat, R., Massah, A. R. Green synthesis of novel quinoxaline sulfonamides with antibacterial activity. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, *43*, 4549–4559.
- Apaydın, S., Török, M. Sulfonamide derivatives as multi-target agents for complex diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*(16), 2042–2050.
- Azzam, R. A., Elsayed, R. E., Elgemeie, G. H. Design and synthesis of a new class of pyridine-based N-sulfonamides exhibiting antiviral, antimicrobial, and enzyme inhibition characteristics. *ACS Omega* **2020**, *5*(40), 26182–26194.
- Bahrami, K., Khodaei, M. M., Soheilzad, M. Direct conversion of thiols and disulfides into sulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*(37), 4843–4846.
- Basit, A., Riaz, M., Fawwad, A. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management* **2012**, *8*, 463–472.
- Bickel, M. H. The Development of Sulfonamides (1932—1938) as a Focal Point in the History of Chemotherapy. *Gesnerus* **1988**, *45*(1), 67–86.
- Bogolubsky, A. V., Moroz, Y. S., Mykhailiuk, P. K., Granat, D. S., Pipko, S. E., Konovets, A. I., Tolmachev, A. Bis(2,2,2-trifluoroethyl) carbonate as a condensing agent in one-pot parallel synthesis of unsymmetrical aliphatic ureas. *ACS Combinatorial Science* **2014**, *16*(6), 303–308.
- Bogolubsky, A. V., Ryabukhin, S. V., Pipko, S. E., Lukin, O., Shivanyuk, A., Mykytenko, D., Tolmachev, A. A facile synthesis of unsymmetrical ureas. *Tetrahedron* **2011**, *67*(20), 3619–3623.
- Cahen, L. S., Cluff, L. E. The sulfonamides. *AJN: The American Journal of Nursing* **1961**, *61*(6), 54–54.
- Casini, A., Scozzafava, A., Supuran, C. T. Sulfonamide derivatives with protease inhibitory action as anticancer, anti-inflammatory and antiviral agents. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2002**, *12*(9), 1307–1327.
- Chen, W., Li, Y., Shi, Y., Wei, W., Chen, Y., Li, Y., Li, Z. Synthesis and evaluation of novel N-(4'-arylpyrimidin-2'-yl) sulfonylurea derivatives as potential antifungal agents. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2015**, *31*(2), 218–223.
- Chen, Y., Murray, P. R., Davies, A. T., Willis, M. C. Direct copper-catalyzed three-component synthesis of sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*(28), 8781–8787.
- Cheng, Y., Lonhienne, T., Garcia, M. D., Williams, C. M., Schenk, G., Guddat, L. W. Crystal structure of the commercial herbicide, amidosulfuron, in complex with *Arabidopsis thaliana* acetohydroxyacid synthase. *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*(13), 5117–5126.

- Cheraïet, Z., Meliani, S., Nesaïb, M., Hessainia, S., Boukhari, A., Djahoudi, A., Regainia, Z. Scalable synthesis and antibacterial evaluation of 2-(3-(N-(substituted phenyl) sulfamoyl) ureido) benzothiazoles. *Arch. Pharm.* **2019**, 352(8), 1800341.
- Chohan, Z. H., Rauf, A., Naseer, M. M., Somra, M. A., Supuran, C. T. Antibacterial, antifungal and cytotoxic properties of some sulfonamide-derived chromones. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2006**, 21(2), 173–177.
- Clark, C. R., McMillian, C. L. Comparative anticonvulsant activity of 4-chlorobenzenesulfonamide and prototype antiepileptic drugs in rodents. *Epilepsia* **1990**, 31(4), 474–479.
- Cognetta Jr, A. B., Wolfe, C. M., Heinrichs, E. Hydrochlorothiazide use and skin cancer: a Mohs surgeon's concern. *Dermatol. Surg.* **2016**, 42(9), 1107–1109.
- Coll, R. C., Robertson, A. A., Chae, J. J., Higgins, S. C., Muñoz-Planillo, R., Inserra, M. Inflammasome complexes in disease. *Nat. Med.* **2015**, 21(3), 248–255.
- Cutler, G. C., Scott-Dupree, C. D. Novaluron: prospects and limitations in insect pest management. (2007).
- Dickson, J. W., Scott, R. C., Smith, K. L., Dillon, T. W. Development of IR 5878 for weed control in drill-seeded rice. In *Proceedings of the Southern Weed Science Society*, Vol. 60, No. 00 **2007**.
- Douris, V., Steinbach, D., Panteleri, R., Livadaras, I., Pickett, J. A., Van Leeuwen, T., Vontas, J. Resistance mutation conserved between insects and mites unravels the benzoylurea insecticide mode of action on chitin biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2016**, 113(51), 14692–14697.
- Džimbeg, G., Zorc, B., Kralj, M., Ester, K., Pavelić, K., Andrej, G., Mintas, M. The novel primaquine derivatives of N-alkyl, cycloalkyl or aryl urea: synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43(6), 1180–1187.
- Ehlhardt, W. J. Drug metabolism and disposition. (1991), 370–375.
- El-Mekabaty, A., Awad, H. M. Convenient synthesis of novel sulfonamide derivatives as promising anticancer agents. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57(3), 1123–1132.
- Faludi, G., Chayes, Z., Gerber, P. Rational treatment of the obese diabetic. *Postgrad. Med.* **1968**, 43(2), 92–96.
- Fawzy, A., Fawzi, A. Oxidative degradation of sulfafurazole drug by chromium trioxide in different acidic media: a kinetic and mechanistic study. *J. Umm Al-Qura Univ. Appl. Sci.* **2023**, 9(3), 276–284.
- Fewer, D., Wilson, C. B., Boldrey, E. B., Enot, K. J., Powell, M. R. The chemotherapy of brain tumors: clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* **1972**, 222(5), 549–552.
- Fornara, L., Garavaglia, C. Orthosulfamuron, a sulphamoylurea ALS inhibitor for weed rice management. (Year not provided).
- Fowler, S. F., Murray, K. M. Torsemide: a new loop diuretic. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **1995**, 52(16), 1771–1780.
- Gallou, I. Unsymmetrical ureas. Synthetic methodologies and application in drug design. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, 39(4), 355–383.

- Gamba, G. The thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter: molecular biology, functional properties, and regulation by WNKs. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2009**, 297(4), F838–F848.
- Gee, S. K., Hay, J. V. Recent developments in the chemistry of sulfonylurea herbicides. In: *Herbicides inhibiting branched-chain amino acid biosynthesis: recent developments*; **1994**; pp. 15–46
- Ghosh, A. K., Brindisi, M. Urea derivatives in modern drug discovery and medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **2019**, 63(6), 2751–2788.
- Gorman, K. M., Shahwan, A. Sultiame revisited: treatment of refractory absence seizures. *Epileptic Disord.* **2016**, 18(3), 329–333.
- Gök, N., Akıncıoğlu, A., Erümit Binici, E., Akıncıoğlu, H., Kılınc, N., Göksu, S. Synthesis of novel sulfonamides with anti-Alzheimer and antioxidant capacities. *Arch. Pharm.* **2021**, 354(7), 2000496.
- Grover, N. D., Limaye, R. P., Gokhale, D. V., Patil, T. R. Zonisamide: a review of the clinical and experimental evidence for its use in Parkinson's disease. *Indian J. Pharmacol.* **2013**, 45(6), 547–555.
- Hadjer, C., Malika, B., Wahida, B., Fouzia, B., Abdelghani, D., Nour-Eddine, A. Efficient synthesis, characterization, and antibacterial activity of novel N-acylsulfonamides and sulfonylureas. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, 189(9), 1396–1404.
- Huang, P. P., Randolph, J. T., Klein, L. L., Vasavanonda, S., Dekhtyar, T., Stoll, V. S., Kempf, D. J. Synthesis and antiviral activity of P1' arylsulfonamide azacyclic urea HIV protease inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14(15), 4075–4078.
- Ishaaya, I., Kontsedalov, S., Horowitz, A. R. Novaluron (Rimon), a novel IGR: potency and cross-resistance. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **2003**, 54(4), 157–164.
- Junquera, P., Hosking, B., Gameiro, M., Macdonald, A. Benzoylphenyl ureas as veterinary antiparasitics. An overview and outlook with emphasis on efficacy, usage and resistance. *Parasite* **2019**, 26, 26.
- Kaufmann, D., Bialer, M., Shimshoni, J. A., Devor, M., Yagen, B. Synthesis and evaluation of antiallodynic and anticonvulsant activity of novel amide and urea derivatives of valproic acid analogues. *J. Med. Chem.* **2009**, 52(22), 7236–7248.
- Keam, S. J. Ensifentrine: first approval. *Drugs* **2024**, 84(9), 1157–1163.
- Keuleers, R., Desseyn, H. O., Rousseau, B., Van Alsenoy, C. Vibrational analysis of urea. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103(24), 4621–4630.
- Konieczna, I., Zarnowiec, P., Kwinkowski, M., Kolesinska, B., Fraczyk, J., Kaminski, Z., Kaca, W. Bacterial urease and its role in long-lasting human diseases. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2012**, 13(8), 789–806.
- Kuhla, D. E., Sarges, R., Barth, W. E. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 565–567.
- KuKanich, B., Warner, M., Hahn, K. Analysis of lomustine drug content in FDA-approved and compounded lomustine capsules. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **2017**, 250(3), 322–326.
- Lam, P. Y. S., Ru, Y., Jadhav, P. K., Aldrich, P. E., DeLucca, G. V., Eyermann, C. J., Chang, C.-H., Emmett, G., Holler, E. R., Daneker, W. F., Li, L., Confalone, P. N., McHugh, R. J., Han, Q., Li, R., Markwalder, J. A., Seitz, S. P., Sharpe, T. R., Bachelier, L. T., Rayner, M. M., Klabe, R. M., Shum, L., Winslow, D. L., Kornhauser, D. M., Jackson, D. A., Erickson-Viitanen, S., Hodge, C. N. Cyclic HIV protease inhibitors: synthesis,

- conformational analysis, P2/P2 'structure–activity relationship, and molecular recognition of cyclic ureas. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*(18), 3514–3525.
- Lee, Y. J., Choi, J. H., Abd El-Aty, A. M., Im, S. J., Rahman, M. M., Kim, S. W., Shim, J. H. Residue analysis of orthosulfamuron herbicide in fatty rice using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Adv. Res.* **2015**, *6*(3), 511–516.
- Li, G., Tao, Z. F., Tong, Y., Przytulinska, M. K., Kovar, P., Merta, P., Chen, Z., Zang, H., Sowin, T., Rosenberg, S. H., Lin, N. H. Synthesis and in-vitro biological activity of macrocyclic urea Chk1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*(23), 6499–6504.
- Li, H., Guan, Y., Liang, B., Ding, P., Hou, X., Wei, W., Ma, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **2022**, *928*, 175091.
- Listro, R., Rossino, G., Piaggi, F., Sonekan, F. F., Rossi, D., Linciano, P., Collina, S. Urea-based anticancer agents. Exploring 100-years of research with an eye to the future. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 995351.
- Liu, C., Duan, W., Ma, X., Lin, G., Li, B., Deng, H. Synthesis, Antifungal Activity and Action Mechanism of Anethole-Derived Amide-Urea Compounds. *Chem. Biodivers.* **2025**, e202402938.
- Liu, J., Zhu, Y., Wang, C., Singh, T., Wang, N., Liu, Q., Cui, Z., Ma, L. Facile synthesis of controllable graphene-co-shelled reusable Ni/NiO nanoparticles and their application in the synthesis of amines under mild conditions. *Green Chem.* **2020**, *22*(21), 7387–7397.
- Liu, S., Li, X., Wang, X., Xu, L., Dong, J. Hexafluoroisopropyl N-Fluorosulfonyl Carbamate: Synthesis and Its Facile Transformation to Sulfamoyl Ureas. *Synthesis* **2024**, *56*(13), 2136–2144.
- Liu, Y., Wang, Q., Ma, J., Li, J., Li, C., Xie, X., Wang, J. Discovery of Novel Sulfonylurea NLRP3 Inflammasome Inhibitor for the Treatment of Multiple Inflammatory Diseases. *J. Med. Chem.* **2025**, *68*(7), 7243–7262.
- Lopez-Salazar, M. B., Diez-Martinez, J., Gonzalez, A., Hermida, N., Laviades, C. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. -- **2008**.
- Mason, R. M. Studies on the effect of probenecid (Benemid') in gout. *Ann. Rheum. Dis.* **1954**, *13*(2), 120.
- Meessen, J. Urea synthesis. *Chem. Ing. Tech.* **2014**, *86*(12), 2180-2185.
- Meng, F. F., Shang, M. H., Wei, W., Yu, Z. W., Liu, J. L., Li, Z. M., Dai, H. Q. Novel sulfonylurea derivatives as potential antimicrobial agents: chemical synthesis, biological evaluation, and computational study. *Antibiotics* **2023**, *12*(2), 323.
- Mondal, S., Sati, R., Hashim, M., Dash, R., Nishad, C. S., Banerjee, B. Metal-Free Synthesis of Pharmaceutically Relevant Sulfonylureas via Direct Reaction of Sulfonamides with Amides. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*(18), 13179–13191.
- Moskalik, M. Y. Sulfonamides with heterocyclic periphery as antiviral agents. *Molecules* **2022**, *28*(1), 51.
- Müller, G. The molecular mechanism of the insulin-mimetic/sensitizing activity of the antidiabetic sulfonylurea drug Amaryl. *Mol. Med.* **2000**, *6*(11), 907–933.
- Naidu, M. A. Synthesis of novel diarylsulfonylurea-chalcone hybrid molecules with potential *in vitro* antimicrobial activity. *Asian J. Pharm.* **2018**, *12*(2).

- Özgeriş, F. B., Özgeriş, B. Synthesis, characterization, and biological evaluations of substituted phenethylamine-based urea as anticancer and antioxidant agents. *Monatsh. Chem.* **2021**, *152*(10), 1241-1250.
- Padiya, K. J., Gavade, S., Kardile, B., Tiwari, M., Bajare, S., Mane, M., Kurhade, S. Unprecedented “in water” imidazole carbonylation: paradigm shift for preparation of urea and carbamate. *Org. Lett.* **2012**, *14*(11), 2814–2817.
- Pandey, R., Choudhury, P. P. *Aspergillus niger*-mediated degradation of orthosulfamuron in rice soil. *Environ. Monit. Assess.* **2020**, *192*(Suppl 1), 813
- Pérez-Silanes, S., Martisova, E., Moreno, E., Solas, M., Plano, D., Sanmartin, C., Ramírez, M. J. Novel pitolisant-derived sulfonyl compounds for Alzheimer disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*(2), 799.
- Peterson, S. L., Stucka, S. M., Dinsmore, C. J. Parallel synthesis of ureas and carbamates from amines and CO₂ under mild conditions. *Org. Lett.* **2010**, *12*(6), 1340–1343.
- Picard, J. A., O'Brien, P. M., Sliskovic, D. R., Anderson, M. K., Bousley, R. F., Hamelehle, K. L., ... Stanfield, R. L. Inhibitors of Acyl-CoA: Cholesterol O-Acyltransferase. 17. Structure–Activity Relationships of Several Series of Compounds Derived from N-Chlorosulfonyl Isocyanate. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*(6), 1243–1252.
- Pokrovskii, V. S., Treshchalin, M. I., Bodiagin, D. A., Treshchalina, E. M. Hematological toxicity of some combined chemotherapy schemes involving aranoza. *Eksp. Klin. Farmak* **2010**, *73*(5), 36-40.
- Pradana, A. R., Royani, A., Zulfikri, K., Tuffahati, N., Azzahra, R. Z., Amini, T. Q., Nandiyanto, A. B. D. Review: Synthesis of Urea in Several Methods. *Mediterr. J. Chem.* **2021**, *11*(2), 146-161.
- Qian, X., Lee, P. W., Cao, S. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 2613-2623.
- Rakhmanina, N. Y., Neely, M. N., Capparelli, E. V. High dose of darunavir in treatment-experienced HIV-infected adolescent results in virologic suppression and improved CD4 cell count. *Ther. Drug Monit.* **2012**, *34*(3), 237-241.
- Ronchetti, R., Moroni, G., Carotti, A., Gioiello, A., Camaioni, E. Recent advances in urea- and thiourea-containing compounds: focus on innovative approaches in medicinal chemistry and organic synthesis. *RSC Med. Chem.* **2021**, *12*(7), 1046-1064.
- Sarges, R., Kuhla, D. E., Wiedermann, H. E., Mayhew, D. A. *J. Med. Chem.* 695-709, 1976.
- Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., Supuran, C. T. Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*(11), 925-953.
- Shambaugh, G. E. History of sulfonamides. *Arch. Otolaryngol.* **1966**, *83*(1), 1-2.
- Shin, S. Safety of celecoxib versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients with arthritis. *J. Pain Res.* **2018**, *11*, 3211-3219.
- Shin, Y. S., Lee, J. Y., Noh, S., Kwak, Y., Jeon, S., Kwon, S., ... Park, C. M. Discovery of cyclic sulfonamide derivatives as potent inhibitors of SARS-CoV-2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *31*, 127667.
- Skillman, T. G., Feldman, J. M. The pharmacology of sulfonylureas. *Am. J. Med.* **1981**, *70*(2), 361-372.
- Snow, R. N., Craig, M., Deichmann, U., Marsh, K. *Bull. World Health Organ.* 624-640, 1999.

- Sokolova, A. S., Baranova, D. V., Yarovaya, O. I., Baev, D. S., Polezhaeva, O. A., Zybkina, A. V., Shcherbakov, D. N., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. Synthesis of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid derivatives and investigations in vitro and in silico of their antiviral activity as the inhibitors of filovirus infections. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1041-1046.
- Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Derosa, G. State of the art paper Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* **2015**, *11*(4), 840-848.
- Song, D. Q., Wang, Y., Wu, L. Z., Yang, P., Wang, Y. M., Gao, L. M., Jiang, J. D. Benzoylurea derivatives as a novel class of antimitotic agents: synthesis, anticancer activity, and structure–activity relationships. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*(11), 3094-3103.
- Soria, J. C., Tan, D. S., Chiari, R., Wu, Y. L., Paz-Ares, L., Wolf, J., de Castro, G. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* **2017**, *389*(10072), 917-929.
- Sugar, S. J., Thomas, L. J., Eugenio, T. M. Chlorpropamide in the management of diabetes. *AMA Arch. Intern. Med.* **1959**, *104*(3), 360-364.
- Talbot, D. C., Smith, I. E., Nicolson, M. C., Powles, T. J., Button, D., Walling, J. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 419-422, 1993.
- Tanwar, D. K., Ratan, A., Gill, M. S. A facile synthesis of sulfonylureas via water assisted preparation of carbamates. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*(23), 4992–4999.
- Tanwar, D. K., Surendrabhai, V. R., Gill, M. S. An efficient and practical process for the synthesis of glimepiride. *Synlett* **2017**, *28*(18), 2495–2498.
- Tian, T., Song, D., Zhang, L., Huang, H., Li, Y. Synthesis and herbicidal evaluation of novel sulfonylurea derivatives. *J. Hazard. Mater.* **2024**, XXXX, 133847.
- Toh, H. C., Chen, P. J., Carr, B. I., Knox, J. J., Gill, S., Ansell, P., Yong, W. P. Phase 2 trial of linifanib (ABT-869) in patients with unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer* **2013**, *119*(2), 380-387.
- Vaishnav, Y., Dewangan, D., Verma, S., Mishra, A., Thakur, A. S., Kashyap, P., Verma, S. K. PPAR gamma targeted molecular docking and synthesis of some new amide and urea substituted 1,3,4-thiadiazole derivative as antidiabetic compound. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*(5), 2213-2224.
- Van Kesteren, C., Beijnen, J. H., Schellens, J. H. E7070: a novel synthetic sulfonamide targeting the cell cycle progression for the treatment of cancer. *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*(10), 989-997.
- Vande Walle, L., Lamkanfi, T. Inflammasome inhibitors: targeting inflammation and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2024**, *XX*, 43-66.
- Vernekar, S. K. V., Qiu, L., Zhang, J., Kankanala, J., Li, H., Geraghty, R. J., Wang, Z. Design, synthesis and biological evaluation of novel urea derivatives as anticancer agents. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*(10), 4016-4028.
- Vishnyakova, T. P., Golubeva, I. A., Glebova, E. V. E. Substituted ureas. Methods of synthesis and applications. *Russ. Chem. Rev.* **1985**, *54*(3), 249.
- Wang, D., Pan, L., Cao, G., Lei, H., Meng, X., He, J., Liu, Z. Synthesis and antimicrobial activity of novel urea derivatives. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**, *40*(6), 463-466.

- Wang, H., Xin, Z., Li, Y. Synthesis of ureas from CO₂. In *Chemical Transformations of Carbon Dioxide*; Elsevier: Amsterdam, 2018; pp 177-202.
- Weller, M., Le Rhun, E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat. Rev.* **2020**, *87*, 102029.
- Wen, Y., Wang, E. Y., Wu, Y. H., Zhou, S. H., Luo, M. Q., Sun, Q. N., Guo, J. Significantly boosted Th2-selective activity of NKT cell agonist enabled by sulfonamide hydrogen-bond design. *J. Med. Chem.* **2025**, *68*(7), 7243-7262.
- Wendt, R., Fenves, A. Z., Geisler, B. P. Use of urea for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: a systematic review. *JAMA Netw. Open* **2023**, *6*(10), e2340313.
- Wu, D., Chen, Y., Sun, Y., Gao, Q., Li, H., Yang, Z., Yu, B. Anti-inflammatory effects of novel urea derivatives. *Inflammation* **2020**, *43*, 17-23.
- Xu, Q., Gao, Y., Sun, Z., Shi, J. R., Tang, J. Y., Wang, Y., Wang, J. G. Chemical synthesis, herbicidal activity, crop safety, and molecular basis of ortho-fluoroalkoxy substituted sulfonylureas as novel acetohydroxyacid synthase inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* **2024**, *72*(41), 22595-22605.
- Yang, Y., Liu, Y., Song, H., Li, Y., Wang, Q. Design, synthesis, and insecticidal activity of novel triazone derivatives containing sulfonamide or sulfonimide moieties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2021**, *69*(37), 10790–10796.
- Zaccara, G., Specchio, L. M. Long-term safety and effectiveness of zonisamide in the treatment of epilepsy: a review of the literature. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2009**, *5*, 249-259.
- Zha, L., Xie, Y., Wu, C., Lei, M., Lu, X., Tang, W., Zhang, J. Novel benzothiazole–urea hybrids: design, synthesis and biological activity as potent antibacterial agents against MRSA. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *236*, 114333.
- Zheng, W., Yates, S. R., Papiernik, S. K., Wang, Q. Reducing 1,3-dichloropropene emissions from soil columns amended with thiourea. *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*(7), 2402-2407.
- Zimmerman, B. R. Sulfonylureas. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **1997**, *26*(3), 511-522.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	İbrahim ÇELİK
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	
Adres:	
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	Erzurum Yakutiye Anadolu İmam-Hatip Lisesi
Lisans:	Atatürk Üniversitesi/ Fen Fakültesi/ Moleküler Biyoloji ve Genetik
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / İLAÇ ARAŞTIRMA VE GELİŞTİRME Anabilim Dalı / Organik Kimya Bilim Dalı
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Tezden Üretilmiş Yayınlar	