



T.C
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI TRIAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN İLAÇ ETKEN
MADDESİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ADME VE
MOLEKÜLER KENETLENME ÖZELLİKLERİ İLE
İNCELENMESİ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Esra HACİFAZLIOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU

RİZE
2022

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU danışmanlığında, Esra HACİFAZLIOĞLU tarafından hazırlanan *Bazı Triazol Türevi Bileşiklerin İlaç Etken Maddesi Olarak Kullanılabilirliğinin ADME ve Moleküler Kenetlenme Özellikleri ile İncelenmesi* adlı bu tez çalışması, 16/12/2022 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği /oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Unvanı, Adı SOYADI

İmza

Başkan : Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU

Üye : Prof. Dr. Miraç OCAK

Üye : Doç. Dr. Mustafa EMİRİK

ETİK BEYAN

Kimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Bazı Triazol Türevi Bileşiklerin İlaç Etken Maddesi Olarak Kullanılabilirliğinin ADME ve Moleküler Kenetlenme Özellikleri ile İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dahil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğinde aykırılık tespit edilmesi ve/veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

16 /12/ 2022

Esra HACİFAZLIOĞLU

ÖN SÖZ

Sürekli gelişen ilaç sanayiinde ilaç etken maddeleri ve etkileşimleri önemli konulardandır ve bu konularda oldukça fazla çalışma yapılmaktadır.

Bu tezin çalışılma amacı, ilaç etken maddesi olma ihtimali yüksek olan on farklı triazol türevini çeşitli parametreler, bilgisayar uygulamaları ve yöntemler kullanarak incelemektir. Tezin konusu belirlenirken ilaç sanayiinde aktif kullanımda olan triazol çeşitleri araştırılmış ve onlarla kenetlenme yapabilecek en uygun triazol türevleri seçilmiştir.

Yüksek lisans çalışmalarım sürecinde bana yol gösteren, desteğini hiç esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Lisansüstü öğrenimim boyunca bana rehberlik eden, bilgi ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım sürecinde bana her anlamda destekçi olan aileme, değerli eşim Kadirhan HACİFAZLIOĞLU'na, çocuklarım Metehan HACİFAZLIOĞLU ve Atahan HACİFAZLIOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Esra HACİFAZLIOĞLU

2022 / RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	XI
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Farmakolojik Aktiviteleri.....	3
1.2. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri	4
1.3. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antitüberküloz Aktivitesi.....	9
1.4. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktivitesi	12
1.5. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antikonvülzan Aktiviteleri	16
1.6. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Analjezik ve Antiinflamatuvar Aktiviteleri	22
1.7. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antiviral Aktiviteleri.....	27
1.8. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antioksidan Aktivitesi	32
1.9. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antihipertansif Aktivitesi.....	34
1.10. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antiparkinson Aktivitesi.....	35
1.11. ADME	36
1.11.1. Absorpsiyon	37

1.11.2. Dağılım	38
1.11.3. Metabolizma	38
1.11.4. Atılım	39
1.11.5. Toksisite.....	39
1.11.6. Farmakodinamik	39
1.12. Kan Beyin Bariyeri	40
1.13. İnsan Bağırsak Absorpsiyonunun (HIA) Tahmini	41
1.14. Biyoyararlanım Radarı.....	41
1.15. Haşlanmış Yumurta Modeli	43
1.16. Fizikokimyasal Özellikler	44
1.17. Lipofiliklik	45
1.18. Sudaki Çözünürlük.....	45
1.18.1. pH Düzeyi	47
1.18.2. İlacın ve Çözücünün Polaritesi	47
1.18.3. İlaç Parçacık Boyutu	47
1.18.4. Çözelti Süreci	48
1.19. Farmakokinetik	48
1.20. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı.....	49
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	52
2.1. Çalışılan Moleküller.....	52
2.2. Kullanılan Bilgisayar Programı	52
2.3. Haşlanmış Yumurta Modeli	53
2.4. Biyoyararlanım Radarı	54
2.5. Fizikokimyasal Özellikler	56
2.6. Lipofilisite.....	58
2.7. Sudaki Çözünürlük.....	59
2.8. Farmakokinetik, İlaç Benzerliği ve Medikal Kimyasal Özellikler	62
2.9. Moleküler Dokking Çalışması	64

3. TARTIŞMA VE SONUÇ	72
3.1. Değerlendirme	72
3.1.1. Haşlanmış Yumurta Grafiğinin Değerlendirilmesi	72
3.1.2. Biyoyararlanım Radarlarının Değerlendirilmesi.....	73
3.1.3. Fizikokimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi	74
3.1.4. Lipofilisite Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	74
3.1.5. Sudaki Çözünürlük Durumlarının Değerlendirilmesi	74
3.1.6. Farmakokinetik, İlaç Benzerliği ve Medikal Kimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	75
3.1.7. Moleküler Dokking Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	76
3.2. Tartışma	77
3.3. Öneriler	78
KAYNAKÇA.....	79

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ana Bilim Dalı : Kimya

Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi

Danışman : Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU

Hazırlayan : Esra HACİFAZLIOĞLU

Yıl : 2022

Sayfa Sayısı : 91

ÖZET

BAZI TRIAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN İLAÇ ETKEN MADDESİ OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ADME VE MOLEKÜLER KENETLENME ÖZELLİKLERİ İLE İNCELENMESİ

Bu çalışmada ilaç etken maddesi olabilecek on triazol türevi bileşiğin fizikokimyasal özellikleri, lipofilisitesi, suda çözünürlüğü, farmakokinetiği, tıbbi kimyasal özellikler ve ilaç benzerliği gibi bazı önemli ADME parametreleri online çalışan bir web aracı olan SwissADME üzerinden incelenmiştir. İlaç benzerliğinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi için her molekül için biyoyararlanım radarı çizildi. Moleküllerin konumuna göre pasif gastrointestinal absorpsiyon (HIA) ve beyin penetrasyonunu (BBB) değerlendirmek için her bir molekül için Haşlanmış Yumurta grafiği çizildi. Swiss Target Prediction, moleküllerin en olası protein hedeflerini tahmin etmek için çevrimiçi çalışan bir web aracı kullanıldı. Dokking programları, bilgisayar destekli ilaç tasarımı geniş bir uygulama alanına sahiptir. Moleküller, on-line çalışan bir web aracı olan Swiss Dock kullanılarak belirlenen hedef protein ile kenetlendi.

Anahtar Kelimeler: SwissADME, fizikokimyasal özellikler, dokking, triazol türevi

Recep Tayyip Erdoğan University Institute of Graduate Studies

Department : Chemistry

Thesis Type : Master Thesis

Supervisor : Prof. Dr. Fatih İSLAMOĞLU

Author : Esra HACİFAZLIOĞLU

Year : 2022

Pages : 91

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE USABILITY OF SOME TRIAZOLE DERIVATIVE COMPOUNDS AS DRUG ACTIVE INGREDIENTS BY ADME AND MOLECULAR DOCKING PROPERTIES

In this study, some important ADME parameters such as physicochemical properties, lipophilicity, water solubility, pharmacokinetics, medicinal chemistry and drug-likeness properties of ten triazole derivative compounds, which may be drug active ingredients, were investigated on the SwissADME a web tool worked online. Bioavailability radar plotted for each molecule for rapid assessment of drug-likeness. The BOILED-Egg graph was plotted for each molecule to assess passive gastrointestinal absorption (HIA) and brain penetration (BBB) relative to the position of the molecules. SwissTargetPrediction a web tool worked on-line was used to predict the most likely protein targets of molecules. Docking programs have a wide range of applications ranging from computer aided to drug design. Molecules were docked with the determined target protein using the SwissDock a web tool worked on-line.

Keywords: SwissADME, physicochemical properties, docking, triazole derivatives

KISALTMALAR

Å ²	: Angström ²
ABTS	: (2,2-azinobis(3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit))
ADME	: Absorpsiyon Dağılım Metabolizasyon Atılım
BBB	: Beyin penetrasyonu
Carrageenan	: Kırmızı deniz yosunlarından elde edilen polisakkarit
CNS	: Merkezi sinir sistemi
DPPH	: (1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil radikali;C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆)
HCT116	: Kolon kanseri kodu
HIA	: İnsan bağırsak absorpsiyonu
Log Kp	: deri geçirgenlik
MABA	: Microplate Almar Blue Assay yöntemi
MCF7	: Meme kanseri kodu
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
P-gp	: Permeability – glikoprotein
pH	: Hidrojen iyonlarının aktivitesinin eksi logaritması
pKa	: Asit iyonlaşma sabiti
SI	:Seçicilik indeksi
TPSA	: Topolojik Polar Yüzey Alanı
ΔG	: Gibbs Serbest Enerjisi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışılan bileşiklerin molekül formülleri.....	52
Tablo 2. Çalışılan moleküllerin fizikokimyasal özellikleri.....	57
Tablo 3. Çalışılan moleküllerin lipofilisite özellikleri	57
Tablo 4. Çalışılan moleküllerin sudaki çözünürlüğü	60
Tablo 5. Çalışılan moleküllerin Farmakokinetik, ilaç benzerliği ve medikal kimya özellikleri	61
Tablo 6. Çalışılan moleküllerin dokking sonuçları	69



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Triazol izomerleri	2
Şekil 2. 1,2,4-Triazol tautomerleri.....	2
Şekil 3. Benamid ve benzoil hidrazidin 3,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon.....	3
Şekil 4. N-formil benamid ve fenil hidrazinin 1,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon.....	3
Şekil 5. Benzimidazol 1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiği	4
Şekil 6. 1,2,4-triazol kısmı içeren kinolin türevi (R : -C ₆ H ₅ ; -CH ₂ C ₆ H ₄ ; -CH ₂ CH ₂ OCH ₃).....	5
Şekil 7. Morfolin parçası içeren 1,2,4-triazol türevlerini bileşik (Ar: 4-Cl-C ₆ H ₄ ; 4-Br-C ₆ H ₄ ; 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; R : -CH ₂ ; -CH ₂ C ₆ H ₅)	5
Şekil 8. İbuprofen türevi bileşik	6
Şekil 9. 3-(3,4-substitütefenil)-4-(4-florofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol türevi bileşik (R : -H; -Cl; -F; -Br; -OCH ₃ ; -CH ₃ ; -NO ₂ ; R ₁ : -H; -Cl; -F; -Br; -OCH ₃ ; -CH ₃)	6
Şekil 10. İndol türevi bileşik (R : -H; -4-OCH ₃ ; -2,4-CH ₃ ; -2-CH ₃ ; -2-OCH ₂ CH ₃)....	7
Şekil 11. Gallik asidin triazol türevleri (Ar : -3-OH-C ₆ H ₄ ; -4-OH-C ₆ H ₄ ; -3-NO ₂ -C ₆ H ₄).....	7
Şekil 12. 5-(substitüefenil)-2H-1,2,4-triazol-4(4H)tiyon türevi bileşikler (Ar : -4-Cl-C ₆ H ₄ ; -4-CH ₃ -C ₆ H ₄ ; -3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂ ; -4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; -C ₆ H ₂ -(3,4,5-OCH ₃))	8
Şekil 13. 1,2,4-triazol içeren pirimidin türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -OH; -N(CH ₃) ₂ ; X : -O; -S; R ₁ : -Cl; -NO ₂ ; -H)	8
Şekil 14. Spiro indol-triazol türevi bileşikler (R ₁ : -H; -NO ₂ ; R ₂ : -CH ₃ ; -C ₃ H ₇ S; -C ₄ H ₅ N ₂ ; -C ₉ H ₈ N; -C ₄ H ₉)	9
Şekil 15. 1,2,4-triazol içeren tiyoeter türevi bileşik (R : -C ₃ H ₇ ; -C ₆ H ₅ ; -4-Cl-C ₆ H ₅ ; -4-Br-C ₆ H ₅ Br)	9
Şekil 16. 4-substitüed- 5-(4-isopropylthiazol-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols türevi bileşik (R : -4-CH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-Br-C ₆ H ₄ ; -2-OHC ₆ H ₄)	10
Şekil 17. 2-((arilamino)metil)-5-(3-metoksifenil)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşiği (Ar : -4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; -4-CH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-F-C ₆ H ₄ ; -3-Cl-C ₆ H ₄)	10
Şekil 18. 4-amino-5-(aril)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol türevi bileşikler.....	11
Şekil 19. 5-(N-sübstiue karboksamidometiltio)-3-(3'-piridil)-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R ₁ : -H; -morfolinil; R ₂ : -4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-Br-C ₆ H ₄ ; -3-Cl-C ₆ H ₄ ; -n-butilamin).....	11
Şekil 20. 1,2,4-triazol sübstiue floro benzimidazol türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -4-N(CH ₃) ₂ ; -4-OCH ₃ ; R ₁ : -H; -4-Cl).....	12
Şekil 21. 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(sübstiue fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazin türevi bileşikler (R : -H; -4-Cl; -4-Br; -4-CH ₃ ; -4-OCH ₃)	12
Şekil 22. 2-[4-substitüe-5-(4-tosilamino)fenil-4H-1,2,4-triazol-3ylthio]N-sübstiue asetamid türevi bileşikler (R : -C ₆ H ₅ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-Br-C ₆ H ₄ ; -CH ₂ -C ₆ H ₅ ; R ₁ : -C ₂ H ₅ ; -4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂ -; -2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂ -; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂ -; -4-Cl-C ₆ H ₄ -NHCOCH ₂ -).....	13

Şekil 23. γ -süstitüe butenolid türevi bileşikler (R_1 : -CH ₃ ; -C ₆ H ₅ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-OHC ₆ H ₄ ; -CH ₂ -C ₆ H ₅ ; R_2 : -4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; -4-OH-C ₆ H ₄ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-Cl-C ₆ H ₄ ; R_3 : -1-mentil; -bornil).....	13
Şekil 24. N,N'-bis(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-1,4-ksilendimin türevi bileşikler (R : -CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃ ; -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; -CH ₂ C ₆ H ₅ ; -C ₆ H ₅ ; -4-Cl-CH ₂ C ₆ H ₅).....	14
Şekil 25. Yeni substitüe 1,2,4-triazol türevi bileşikler	14
Şekil 26. 1,4-benzodioksan içeren 1,2,4-triazol türevi bileşik	15
Şekil 27. Farklı heterosiklik/aril fonksiyonel grupları içeren 1,2,4-triazol-3-on bileşiği.....	16
Şekil 28. Bis-N,N'-trisüstitüe 1,2,4-triazolo-piperazin türevi bileşik	16
Şekil 29. 4-alkil-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşikler (R : -C ₂ H ₅ ; -C ₄ H ₉ ; -C ₅ H ₁₁ ; -C ₆ H ₁₃ ; -C ₇ H ₁₅ ; -C ₉ H ₁₉).....	17
Şekil 30. 4,5-difenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on türevi bileşikler (R : -H; -OH; -NO ₂ ; -NH ₂ ; -CH ₃ ; R_1 : -H, -2-CH ₃)	17
Şekil 31. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevi bileşikler.....	18
Şekil 32. 10-heptiloksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4] oksazepin bileşiği 18	
Şekil 33. 1-substitüe-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on türevi bileşikler (R : -n-CH ₃ ; -n-C ₂ H ₅ ; -n-C ₃ H ₈ ; -n-C ₅ H ₁₁ ; -n-C ₆ H ₁₃).....	19
Şekil 34. 4-(4-alkoksifenil)-3-etil-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -CH ₂ C ₆ H ₅ ; -CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F); -CH ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl); -CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OCH ₃); -C ₂ H ₅ ; -n-C ₇ H ₁₅ ; -n-C ₈ H ₁₇) 19	
Şekil 35. 3-[4-(süstitüefenil)-1,3-tiazol-2-ilamino]-4-(süstitüefenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -Br; -NO ₂ ; R_1 : -H; -2-CH ₃ ; -4-CH ₃ ; -2-OCH ₃ ; 4-OCH ₃)	20
Şekil 36. 1H-1,2,4-triazol-3-yl benzensulfonamide türevi bileşikler (R : -H; -F; -Cl; -Br; -CH ₃ R_1 : -H; -CH ₃ ; -CF ₃)	20
Şekil 37. Triazolium türevi tuzlar (R_1 : -CH ₂ C ₆ H ₅ ; -4-Br-CH ₂ C ₆ H ₅ ; R_2 : -H; -C ₆ H ₅ ; R_3 : -C ₆ H ₅)	21
Şekil 38. 1,3-diaril propenon türevi bileşikler.....	21
Şekil 39. 3-{4-[4-(süstitüefenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metoksi]-fenil}-2-fenil-3H-kinazolin-4-on türevi bileşikler (R_1 : -H; -F; R_2 : -H; -F; -NO ₂)	22
Şekil 40. 2-[4-(süstitübenzilidenamino)-5-(süstitüe fenoksi metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-tio]asetik asit türevi bileşikler (Ar : -4-CH ₃ ; -4-NO ₂ ; -4-OCH ₃ ; -2-OH; -4-Cl; -2,4-Cl)	22
Şekil 41. Pirazol, tetrazol, izoksazol, pirimidin ile birleşmiş bazı 1,2,4-triazol türevi bileşikler (Ar : -4-Cl-C ₆ H ₅ ; -4-Br-C ₆ H ₅ ; -4-OH-C ₆ H ₅ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₅ ; -NO ₂ -C ₆ H ₅ ; -4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₅)	23
Şekil 42. İbuprofen ile substitüe tiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on bileşiği	23
Şekil 43. Farklı asillenmiş 1,2,4-triazol-3-asetat türevi bileşikler (X : -H; -Cl; -Br; -OCH ₃ ; -NO ₂).....	24
Şekil 44. 5-[2-(4-i-butilfenil)etil]-4-alkil/aril-3-merkapt-1,2,4(H)-triazol türevi bileşikler (R : -CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; -4-Cl-C ₆ H ₄ ; -4-F-C ₆ H ₄ ; -2-CH ₃ C ₆ H ₄ ; -2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)24	
Şekil 45. 3-arilamino-5-(1-ikameli-etil)-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -3-Cl; -4-Cl; -4-Br; -4-F; -4-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; Ar : -4-isobutylphenyl; -2-fluorobiphenyl; 6-methoxynaphthyl)	25

Şekil 46. 1-asil-2-alkiltiyo-1,2,4-triazolo benzimidazol türevi bileşikler (R : -H; -CH ₃ ; -C ₂ H ₅ ; -n-C ₃ H ₇ ; -i-C ₃ H ₇ ; -CH ₂ C ₆ H ₅ ; R ₁ : -H; -COCH ₃ ; -COC ₆ H ₅ ; -4-Cl-C ₆ H ₄ CO; -4-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)	25
Şekil 47. 5-fenil-1-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksilik asit türevi bileşikler ..	26
Şekil 48. 6-alkoksi(fenoksi)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-amin türevi bileşikler (R : -2-Cl-C ₆ H ₄ ; -2-Cl-C ₆ H ₄ ; -4-Cl-C ₆ H ₄ ; 4-F-C ₆ H ₄ ; -2-CH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; -4-NH ₂ -C ₆ H ₄)	26
Şekil 49. 5-aril-3-alkiltio-1,2,4-triazol türevi bileşikler	27
Şekil 50. 4-aril/alkil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(sübstitüe)asetamido]tio-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R ₁ : -CH ₃ ; -C ₆ H ₅ ; R ₂ : -H; -Cl; -CH ₃ ; R ₃ : -C ₆ H ₅ ; -C ₆ H ₁₁).....	27
Şekil 51. 1,5-dialkil-3-(5-merkapt-4-N-ril-1H-[1,2,4]-triazol-3-ylmetilen)-1H-[1,2,4] triazol türevi bileşikler	28
Şekil 52. 4-amino-1,2,4-triazol türevi bileşikler.....	28
Şekil 53. 1,2,4-triazol-2-il-2-piridinon türevi bileşikler	29
Şekil 54. 8-hidroksi-1,6-naftiridin çekirdeği içeren triazol türevi bileşik	29
Şekil 55. 3,4,5-trisübstitüe 1,2,4-4H triazol türevi bileşikler (R : -CH ₃ ; -C ₆ H ₅ ; -CH ₂ -CH ₂ C ₆ H ₅ ; -CH ₂ -C ₆ H ₅ ; -CH ₂ -C ₆ H ₄ (4-OCH ₃); -CH ₂ -C ₆ H ₄ (4-Cl)).....	30
Şekil 56. 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşikler	30
Şekil 57. 2-fenil-3-metilkinazolin(3H)4-on yapısına sahip 1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -phthalimido; -phthalimidomethyl; -2-phenyl-3-methyl-quinazolin(3H)4-one; -nicotinamido; R ₁ : -H, C ₆ H ₅)	31
Şekil 58. 4-kloro-2-merkapt-N-(4,5-dihidro-5-okso-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzen sülfonamid türevi bileşikler	31
Şekil 59. Etodolak 1,2,4-triazol türevi bileşikler.....	32
Şekil 60. Fenol içeren 1,2,4-triazol türevi bileşik.....	32
Şekil 61. N-(sübstitüefenil)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-(4-florofenilkarbamotioil)hidrazinil)-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1H-))1,2,4-triazol-4(5H)-il)alkil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetil)hidrazinkarbotioamid bileşiği.....	33
Şekil 62. 4-(3,4-dihidroksifenetil)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on türevi bileşikler (R : -CH ₃ ; -C ₂ H ₅ ; -C ₃ H ₇)	33
Şekil 63. Alkil-sübstitüe pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol türevi bileşik	34
Şekil 64. 5-(4-bifenil)-3-metil-4-fenil-1,2,4-triazol türevi bileşikler	35
Şekil 65. 7-(2-feniletil)-5-amino-2-(2-furil)-pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin bileşiği.....	35
Şekil 66. Serebral kapiller endotel ve periendotelyal yapılar	41
Şekil 67. Biyoyararlanım radar grafiği	42
Şekil 68. Haşlanmış Yumurta grafiği	44
Şekil 70. Proteinin ve ligand etkileşimi	51
Şekil 71. Çalışılan moleküllere ait Haşlanmış Yumurta grafiği.....	53
Şekil 72. Çalışılan moleküllere ait Biyoyararlanım radar grafikleri	56
Şekil 73. Çalışılan moleküllerde molekül ağırlığı (g/mol), molar kırınım ve TPSA (Å ²) değerlerinin grafiksel karşılaştırması	56
Şekil 76. Çalışılan moleküllerde Log Kp (deri geçirgenlik) değeri	63
Şekil 77. Çalışılan moleküllerde Sentetik erişilebilirlik puanı	63

Şekil 78. 1. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	64
Şekil 79. 2. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	65
Şekil 83. 6. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	67
Şekil 84. 7. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	67
Şekil 85. 8. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	68
Şekil 86. 9. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	68
Şekil 87. 10. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini	69
Şekil 88. Çalışılan moleküllere ait protein-ligand etkileşimleri	70
Şekil 89. Çalışılan moleküllere ait tam uygunluk skoru (kcal/mol) değerleri.....	71
Şekil 90. Çalışılan moleküllere ait tahmini ΔG (kcal/mol) değerleri.....	71

GİRİŞ

Heterosiklik bileşikler doğada bol miktarda bulunur ve büyük önem taşır. Yapısal alt birimleri vitaminler, hormonlar, antibiyotikler ve alkaloidler gibi birçok doğal ürünün yanı sıra farmasötikler (ilaçların kimyasal yapısını konu edinen bilim dalı), herbisitler(istenmeyen bitkileri kontrol etmek için kullanılan maddeler), boyalar ve daha birçok yapıda mevcuttur (Patel, A. A., ve Mehta, A. G.,2010). Bu heterosiklik bileşikler içerisinde bulunan heteroatomların vücutta bulunan reseptörlerle hidrojen bağları oluşturması ve böylece önemli farmakolojik etkiler vermeleri nedeniyle ilaç keşfinde büyük öneme sahiptir. Çeşitli heterosiklik bileşikler içerisinde yapılarında azot atomu bulunduran bileşikler umut verici farmakolojik aktiviteler vermektedir.

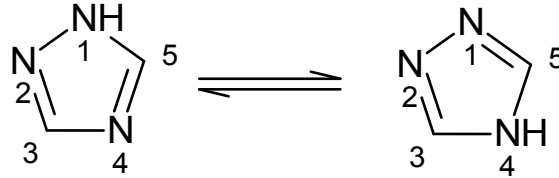
1. GENEL BİLGİLER

Pirrodiazol olarak da bilinen triazol, $C_2H_3N_3$ moleküler formülüne sahip bitişik olmayan konumlarda üç nitrojen atomundan ve iki karbon atomundan oluşan beş üyeli bir doymamış halka yapısı içeren organik heterosiklik bileşik sınıflarından biridir. İki triazol izomeri 1,2,4-triazol ve 1,2,3-triazol'dür.



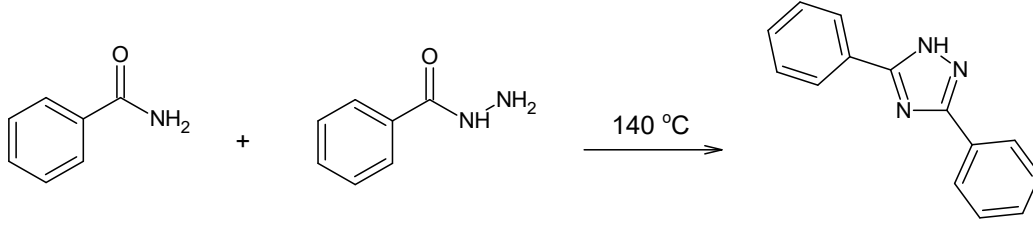
Şekil 1. Triazol izomerleri

1,2,4-triazoller iki tautomerik (Birbirine dönüşebilen bileşiklerin dengede bulunmasına verilen ad) formda bulunur. 1H ve 4H-1,2,4-triazol, farmakolojik açıdan önemli çekirdek olarak kabul edilir (Singh, R., & Chouhan, A., 2014).



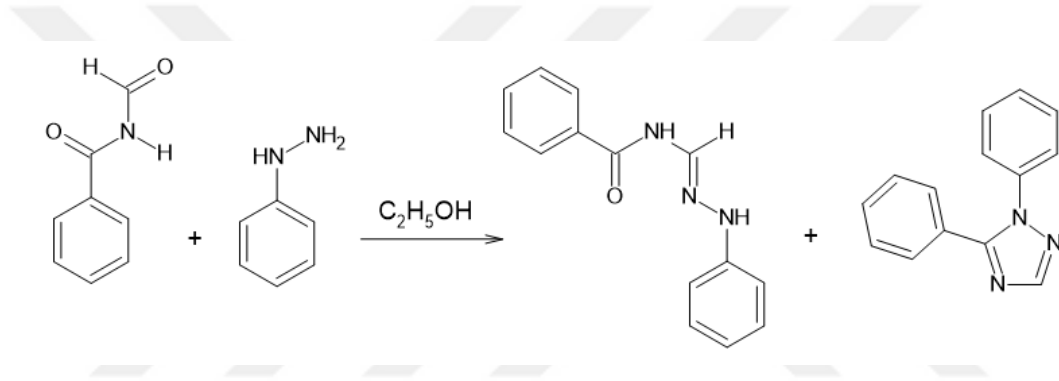
Şekil 2. 1,2,4-Triazol tautomerleri

1,2,4-triazol türevlerinin amid ve açıl hidrazid karışımı ile sentezine genellikle Pellizzari reaksiyonu denir. Formamid ve hidrazin hidroklorür karışımının KOH ile ısıtılmasının 1,2,4-triazol molekülünü oluşturduğu bildirilmiştir. Örneğin; benzamid ve benzoil hidrazidin 3,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon Şekil 3. de verilmiştir.



Şekil 3. Benzamid ve benzoil hidrazidin 3,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon

Zayıf asit varlığında hidrazinler veya mono substitute hidrazin ve diaçilaminler arasında yoğunlaşma ile 1,2,4-triazollerin sentezi Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak bilinir. Örneğin: N-formil benzamid ve fenil hidrazinin 1,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon aşağıda verilmiştir.



Şekil 4. N-formil benzamid ve fenil hidrazinin 1,5-difenil-1,2,4-triazolü oluşturduğu reaksiyon

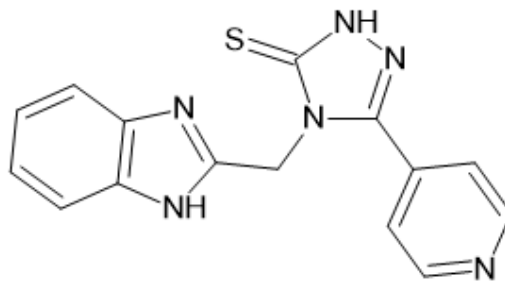
1.1. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Farmakolojik Aktiviteleri

1,2,4-Triazol ve türevleri çok farklı aktivitelere sahiptir. Örneğin, antibakteriyel, antifungal, antikanser, antitüberküloz, antiinflamatuvar, analjezik, antiviral, antinosiseptif, antikonvülsan, antikoroziyif, antihelmentik, antioksidan, üreaz ve lipaz inhibitörleri, hipoglisemik, anti-migren, antiproliferatif, sedatif, idrar söktürücü, kas gevşetici ve anti-HIV vb. verebiliriz.

1.2. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri

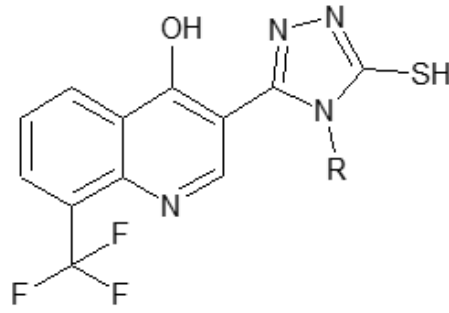
Antibakteriyel ilaçlar, bakteri oluşumunu engelleyen ilaç grubudur. Antifungal ilaçlar ise mantar enfeksiyonlarının yeni dokulara yayılmasını engellemeyi amaçlayan ilaç grubudur.

Barot vd. (2017), bir dizi benzimidazol türevi yeni 1,2,4-triazol-5-tiyon bileşiği sentezleyip, antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazıları, sırasıyla 2,0 ve 2,5 µg/mL Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ile iyi antibakteriyel ve antifungal aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir.



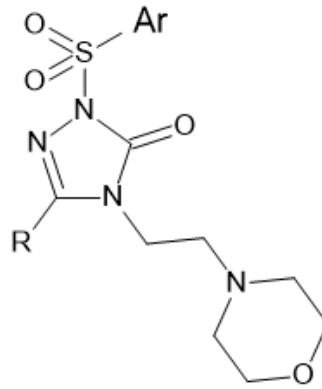
Şekil 5. Benzimidazol 1,2,4-triazol-5-tiyon türevi bileşiği

Eswaran vd. (2009), 1,2,4-triazol kısmı içeren yeni bir kinolin türevi bileşik sınıfını sentezlemişler ve *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı in vitro antibakteriyel, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffe* ve *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı da antifungal aktiviteler açısından değerlendirmişlerdir. Ön sonuçlar, bileşiklerin çoğunun birinci sıra standart ilaçlar siprofloksasin ve Ciclopirox olamine ile karşılaştırılabilir çok iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



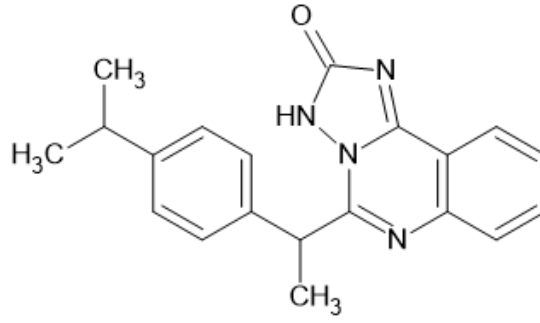
Şekil 6. 1,2,4-triazol kısmı içeren kinolin türevi (R : -C₆H₅; -CH₂C₆H₄; -CH₂CH₂OCH₃)

Şahin vd. (2012), morfolin parçası içeren yeni 1,2,4-triazol türevlerini bileşik sentezleyip ve antimikrobiyal aktivitesi için taradılar. Bileşiklerin çoğu, standart ilaçlarla kıyaslanabilir düzeyde çok iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



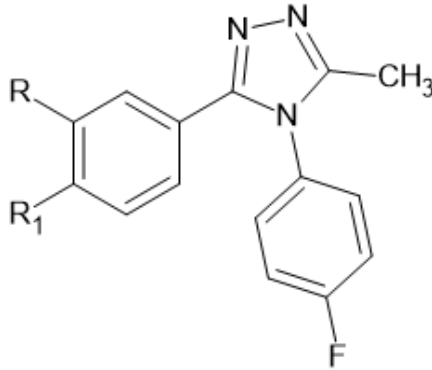
Şekil 7. Morfolin parçası içeren 1,2,4-triazol türevlerini bileşik (Ar: 4-Cl-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 4-NO₂-C₆H₄; R : -CH₂; -CH₂C₆H₅)

Abdulla vd. (2014), ibuprofen'in türevlerini çeşitli reaksiyon koşulları altında siklizasyon yoluyla iyi bir verimle sentezlemişlerdir. Yeni ajanların mikrobiyal inhibitör etkisi, cup-plate yöntemi kullanılarak *Staphylococcus aureus* (gram pozitif) ve *Escherichia coli*'ye (gram negatif) karşı in vitro olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin ilaçlara kıyasla yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiği gözlemlenmiştir.



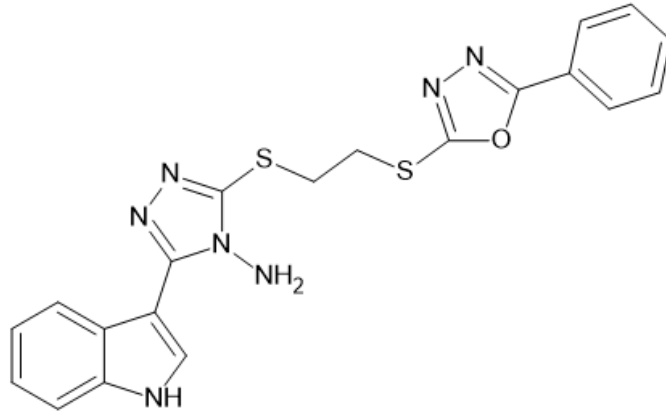
Şekil 8. İbuprofen türevi bileşik

Desabatınna vd. (2014), yeni bir 1,2,4-triazol türevleri sınıfı olan 3-(3,4-substitute-fenil)-4-(4-florofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazollerini sentezleyip, antimikrobiyal aktivite için taramıştır. 1,2,4-triazollerin farmakolojik özellikleri, alkil, alkoksi ve halojen substitüe grupların eklenmesiyle geliştirilmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyonu, et suyu seyreltme yöntemiyle değerlendirmişlerdir. Halojen substitüe gruplu bileşiklerin daha iyi antimikrobiyal ajanlar olduğu tespit edilmiştir.



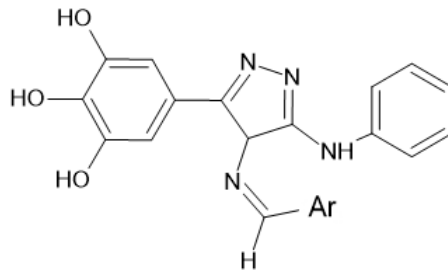
Şekil 9. 3-(3,4-substitutefenil)-4-(4-florofenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol türevi bileşik
(R : -H; -Cl; -F; -Br; -OCH₃; -CH₃; -NO₂; R₁ : -H; -Cl; -F; -Br; -OCH₃; -CH₃)

Shi vd. (2015), on üç yeni indol türevini sentezlemişlerdir. Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri 2-8 mg/mL arasında değişmektedir. Bu indol türevi bileşiklerin maksimum aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur.



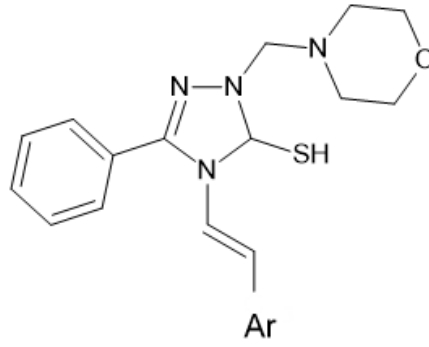
Şekil 10. İndol türevi bileşik (R : -H; -4-OCH₃; -2,4-CH₃; -2-CH₃; -2-OCH₂CH₃)

Mandal vd.(2010), gallik asidin triazol türevlerini sentezleyip, antibakteriyel ve antifungal aktivitenin değerlendirmesini yapmışlardır. Bakteri taraması, iki test bileşiğinin, standart ilaç olarak Ciprofloxacin (10 µg/mL) kullanılarak test edilen tüm bakteri suşları (Suş: Bir bakteri veya virüsün farklı alt türlerinin aralarında genetik farklılıklar bulunan gruplarıdır.); *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*'ya karşı orta düzeyde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



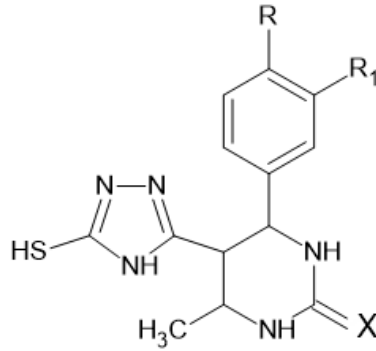
Şekil 11. Gallik asidin triazol türevleri (Ar : -3-OH-C₆H₄; -4-OH-C₆H₄; -3-NO₂-C₆H₄)

Gupta vd. (2012), 5-(süstitüefenil)-2H-1,2,4-triazol-4-(4H)tiona karşılık gelen Schiff bazının formaldehit ve morfolin ile reaksiyona girerek iminium iyonu oluşturmasıyla bir dizi 4-(4- süstitüebenzilidenamino)-2-(morfolinometil) sentezlemişler. Antifungal tarama verilerinin araştırılması, 64 µg/mL MİK değeri ile *A. niger* için beş bileşiğin flukonazolden (standart antifungal ilaç) daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur.



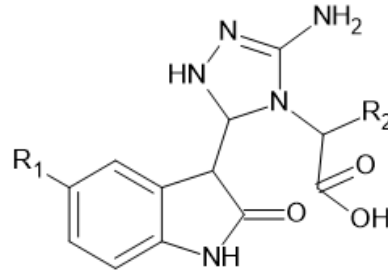
Şekil 12. 5-(substitüefenil)-2H-1,2,4-triazol-4(4H)tiyon türevi bileşikler (Ar : -4-Cl-C₆H₄; -4-CH₃-C₆H₄; -3,4,5-(OCH₃)₃-C₆H₂; -4-NO₂-C₆H₄; -C₆H₂-(3,4,5-OCH₃))

B. Andrews vd. (2014), 1,2,4-triazol içeren bir dizi pirimidin türevi sentezleyip mantar önleyici aktivite özelliklerini incelemiştir. Bileşiklerin çoğu, standart ilaç Amfoterisin-B ile karşılaştırıldığında umut verici antifungal aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu, 10 µg/mL konsantrasyonda orta ile iyi arasında bir inhibisyon göstermiştir. Ancak aktivite standart ilaçlara göre daha az olduğu tespit edilmiştir.



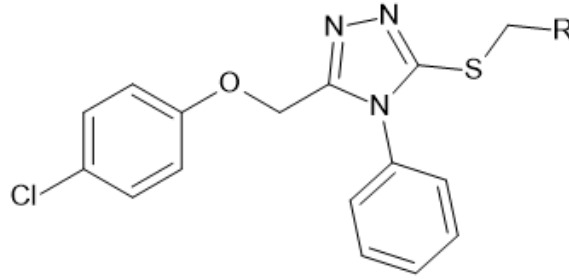
Şekil 13. 1,2,4-triazol içeren pirimidin türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -OH; -N(CH₃)₂; X : -O; -S; R₁ : -Cl; -NO₂; -H)

Sachdeva vd. (2013), spiro indol-triazollerin oluşumunu gerçekleştirdiler ve gram pozitif bakteriler *Bacillus licheniformis*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus*'a karşı, gram negatif bakteriler ise *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktivite açısından taranmıştır. 500 ppm konsantrasyonda *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus* bakterilerine karşı mükemmel aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 14. Spiro indol-triazol türevi bileşikler (R_1 : -H; -NO₂; R_2 : -CH₃; -C₃H₇S; -C₄H₅N₂; -C₉H₈N; -C₄H₉)

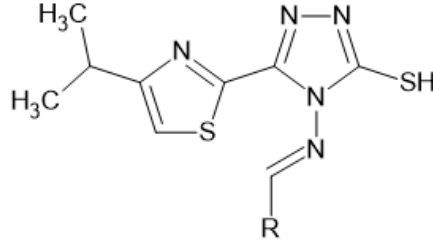
Min vd. (2015), mikrodalga ışıması altında çok aşamalı reaksiyonlarla başlangıç malzemeleri olarak 4-klorofenol ve etil 2-kloroasetattan 1,2,4-triazol kısmı içeren bir dizi yeni tiyoeter türevi sentezlemişler ve *Pythium ultimum*, *Phytophthora infestans*, *Corynespora cassiicola*, *Botrytis cinerea* ve *Rhizoctonia solani*'ye karşı mantar önleyici aktivite için taramışlardır. 100 µg/mL konsantrasyonda mantar *Corynespora cassiicola* için mükemmel inhibisyon sergilediği tespit edilmiştir.



Şekil 15. 1,2,4-triazol içeren tiyoeter türevi bileşik (R : -C₃H₇; -C₆H₅; -4-Cl-C₆H₅; -4-Br-C₆H₅Br)

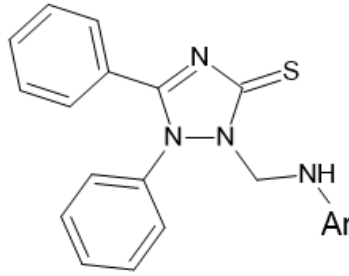
1.3. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antitüberküloz Aktivitesi

Kumar vd. (2010), bir dizi 2-sübstüie-5-[izopropiltiyazol] ile 1,2,4-triazol birleştirilerek sentezlemişler ve broth dilution assay yöntemi kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküloz aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu, MIC 4 µg/mL'deki iki bileşiğin ana bileşiğe göre iki kat daha fazla güç sergilediğini göstermiştir.



Şekil 16. 4-substituted- 5-(4-isopropiltiyazol-2-il)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols türevi bileşik (R : -4-CH₃-C₆H₄; -4-Br-C₆H₄; -2-OHC₆H₄)

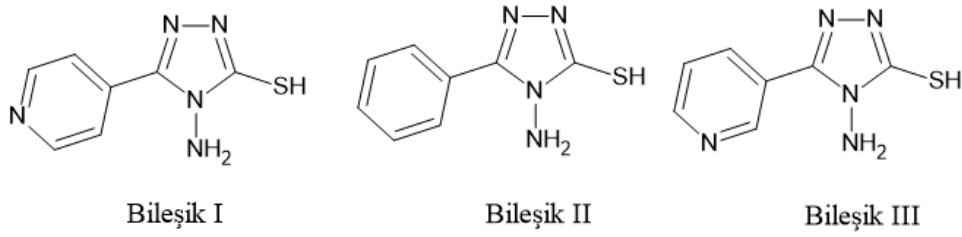
Godhani vd. (2015), bir dizi 2-((arilamino)metil)-5-(3-metoksifenil)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tion sentezlemişler ve antitüberküler aktivite için LJ eğim yöntemi kullanılarak *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı taramışlardır. 250 µg/mL konsantrasyonda iyi antitüberküloz aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 17. 2-((arilamino)metil)-5-(3-metoksifenil)-1-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşiği (Ar: -4-NO₂-C₆H₄; -4-CH₃-C₆H₄; -4-F-C₆H₄; -3-Cl-C₆H₄)

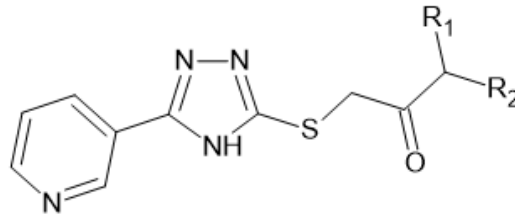
Afreen vd. (2015), 4-amino-5-(aril)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol bileşiklerini sentezleyip, toksik olmayan yöntem Microplate Almar Blue Assay (MABA) kullanılarak *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküler aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Bileşik-III en yüksek aktiviteyi [12.5 µg/mL MIC değeri], ardından Bileşik I [25 µg/mL MIC değeri] ve Bileşik II [50 µg/mL MIC değeri] göstermiştir. Sonuç olarak, piridin-3-karboksilik asit içindeki triazol halkasının eklenebilmesinin antitüberküloz aktiviteye sahip olduğu ancak bunun standart ilaçlar Streptomisin ve Pyrazinamid'den daha az olduğu gözlemlenmiştir.

Antitüberküloz aktivite sıralamaları Bileşik III > Bileşik I > Bileşik II şeklindedir.



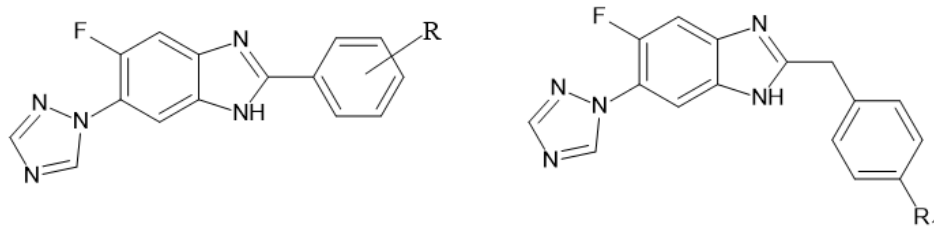
Şekil 18. 4-amino-5-(aril)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol türevi bileşikler

Somani vd. (2009), 3-(3'-piridil)-1,2,4-triazol-5-tiyol ile N-sübstitue- α -kloroasetanilidlerin tepkimesini tasarlamışlar ve bu tepkimeye karşılık gelen 5-(N-sübstitue karboksamidometiltio)-3-(3'-piridil)-1,2,4-triazoller sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, Microplate Alamar Blue Assay yöntemi kullanılarak 50 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı in vitro antitüberküler aktiviteye tabi tutulmuştur. Altı bileşik, standart ilaç Rifampisin ile karşılaştırıldığında mükemmel aktivite sergilediği gözlemlenmiştir.



Şekil 19. 5-(N-sübstitue karboksamidometiltio)-3-(3'-piridil)-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R_1 : -H; -morfolinil; R_2 : -4- NO_2 - C_6H_4 ; -4- OCH_3 - C_6H_4 ; -4-Br- C_6H_4 ; -3-Cl- C_6H_4 ; -n-butilamin)

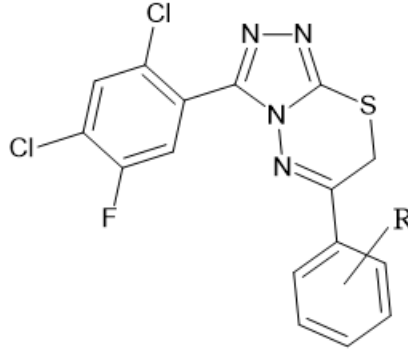
Nandha vd. (2013), 2. pozisyonda fenil ve benzil grubu ile bir dizi 1,2,4-triazol sübstitue floro benzimidazol sentezlemiş ve antitüberküler aktivite için standart olarak Isoniazid ile Mikroplaka Alamar Blue Assay (MABA) ile bir sıvı mikrodilüsyon testi kullanılarak *M. tuberculosis*'e H37Rv karşı taramışlardır. 2-benzil ile 1,2,4-triazol sübstitue floro benzimidazoller ve 4- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ sübstitue 2-fenil/2-fenil-1-benzil MIC 16.5 $\mu\text{g'de}$ tüm bileşiklerin en aktif olarak bulunmuştur. 1,2,4-triazol halkasının, floro benzimidazol yapı iskelelerinin, antitüberküler aktivite için önemli farmakoforlar (Bir ilaç molekülünde biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen ve hedef bölge ile en iyi şekilde etkileşerek biyolojik cevabı başlatmak için gerekli özelliklere sahip olan grup) olduğunu göstermiştir.



Şekil 20. 1,2,4-triazol sübstítue floro benzimidazol türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -4-N(CH₃)₂; -4-OCH₃; R₁ : - H; -4-Cl)

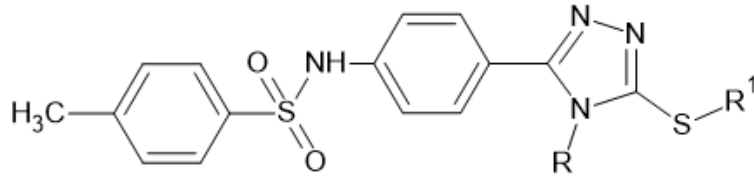
1.4. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktivitesi

Bhat vd. (2009), bir dizi 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(sübstítue fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazin sentezleyip 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-1,2,4-triazol-5-tiolün sübstítue fenasil bromürlerle siklizasyonunu ve antitümör aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Üç bileşik, lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, melanom(Cilde rengini veren melanositlerden kaynaklanan bir cilt tümörü), yumurtalık kanseri, prostat ve meme kanserinden oluşan altmış kanser hücre hattından oluşan bir panele karşı orta ila mükemmel büyüme inhibisyonu ile in vitro antitümör aktivitesi sergilediği tespit edilmiştir.



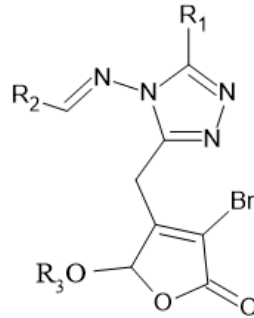
Şekil 21. 3-(2,4-dikloro-5-florofenil)-6-(sübstítue fenil)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-tiadiazin türevi bileşikler (R : -H; -4-Cl; -4-Br; -4-CH₃; -4-OCH₃)

Fattah vd. (2014), 4-osilamino benzohidrazidden başlayarak 2-[4-sübstítue-5-(4-tosilamino)fenil-4H-1,2,4-triazol-3ylthio]N-sübstítue asetamidleri sentezleyip, meme kanseri (MCF7) ve kolon kanseri (HCT116) hücre hatlarına karşı sitotoksik(Hücreye toksik şekilde etki edip hücreyi öldüren ya da fonksiyonunu durduran madde) aktivitelerini araştırmışlardır. Sitotoksik aktivite, iki bileşiğin iki hücre hattına karşı 3-11 µg/mL aralığında yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.



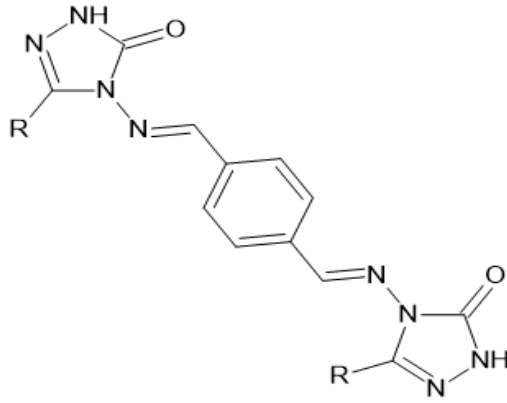
Şekil 22. 2-[4-süstitüe-5-(4-tosilamino)fenil-4H-1,2,4-triazol-3ylthio]N-süstitüe asetamid türevi bileşikler (R : -C₆H₅; -4-OCH₃-C₆H₄; -4-Br-C₆H₄; -CH₂-C₆H₅; R₁ : -C₂H₅; -4-CH₃-C₆H₄-NHCOCH₂-; -2-CH₃-C₆H₄-NHCOCH₂-; -4-OCH₃-C₆H₄-NHCOCH₂-; -4-Cl-C₆H₄-NHCOCH₂-)

Li vd. (2012), γ -süstitüe butenolidlerin tandem Michael ekleme-eliminasyon reaksiyonu yoluyla hazırlanan γ -süstitüe butenolid taşıyan yeni bir hibrit 1,2,4-triazol Schiff bazları serisinin sentezini, 5-süstitüe 1,2,4-triazol Schiff bazları ile faz transfer kataliz koşulları altında yapmışlardır. Sentezlenen bileşikler, MTT(3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2-5 difenil tetrazolyum bromür) tahlili kullanılarak rahim ağzı kanseri hücre hatlarına (HeLa) karşı in vitro antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. (Hela hücreleri 1951 yılında rahim ağzı kanserine yakalanmış olan Henrietta Lacks isimli hastadan habersiz olarak alınmıştır. Hela hücrelerinin “ölümsüz” olma özelliği sayesinde hücreler, nesiller boyunca hayatta tutunabilirler.) Tüm bileşikler, HeLa hücre hatları üzerinde iyi inhibisyon aktivite sergilemiştir.



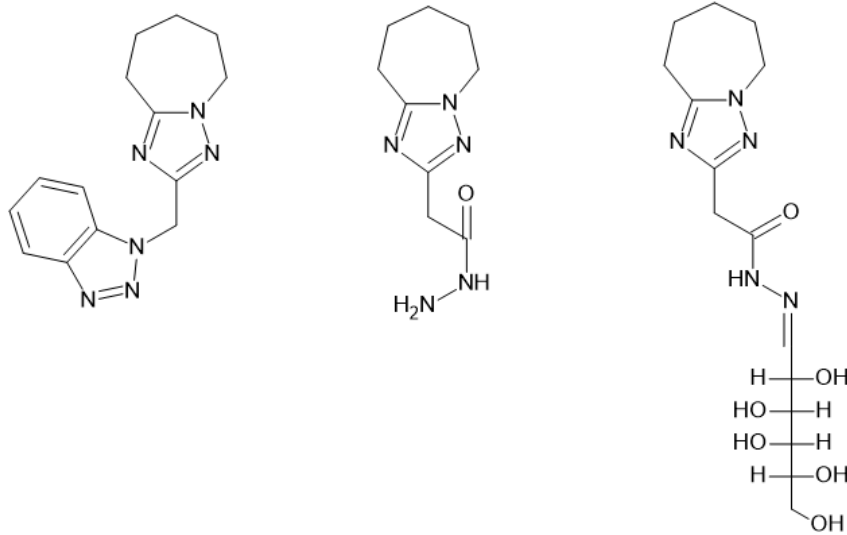
Şekil 23. γ -süstitüe butenolid türevi bileşikler (R₁ : -CH₃; -C₆H₅; -4-OCH₃-C₆H₄; -4-OHC₆H₄; -CH₂-C₆H₅; R₂ : -4-NO₂-C₆H₄; -4-OH-C₆H₄; -4-OCH₃-C₆H₄; -4-Cl-C₆H₄; R₃ : -1-mentil; -bornil)

İkizler vd. (2000), N,N'-bis(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl)-1,4-ksilendiminlerin sentezini sağlamış ve insan katı tümörlerinden (akciğer, kolon, melanom, böbrek, yumurtalık, CNS(merkezi sinir sistemi), prostat, meme ve lösemi) türetilen 60 hücre çizgisi kullanılarak antitümör aktivitesi için taramıştır. Benzil ve kloro süstitüe benzil içeren bileşikler, zayıf sitostatik aktivite göstermiştir.



Şekil 24. N,N'-bis(3-alkil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-il)-1,4-ksilendimin türevi bileşikler (R : -CH₃; -CH₂CH₃; -CH₂CH₂CH₃; -CH₂C₆H₅; -C₆H₅; -4-Cl-CH₂C₆H₅)

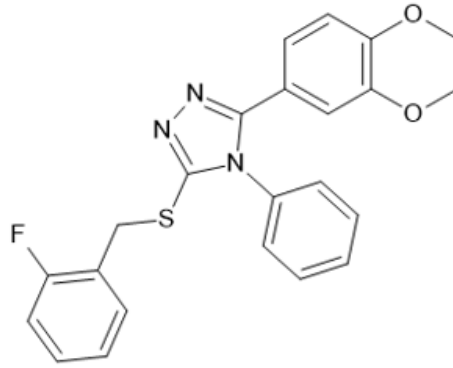
Al-Soud vd. (2003), yeni süstitüe 1,2,4-triazol türevlerinin sentezini gerçekleştirdiler. Altı bileşik, 60 insan tümör hücre dizisinden (lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer, kolon, CNS, melanom, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserleri) oluşan bir panele karşı in-vitro antitümör aktivitesi için taranmıştır. Üç bileşik lösemiye, yumurtalık, böbrek ve akciğer kanserlerine karşı dikkate değer aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 25. Yeni substitüe 1,2,4-triazol türevi bileşikler

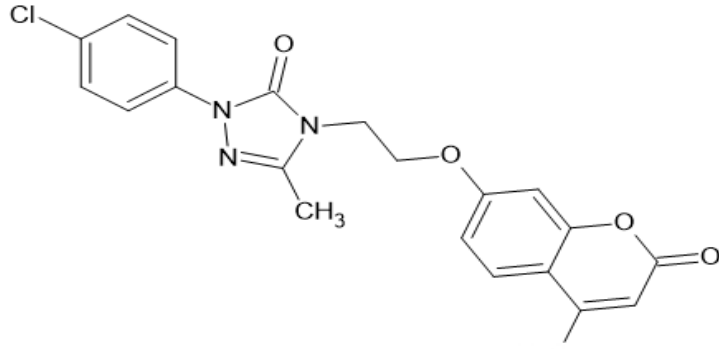
Hou vd. (2011), 1,4-benzodioksan içeren bir dizi 1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve bunların biyolojik aktiviteleri potansiyel MetAP2(Metionin aminopeptidaz 2, insanlarda MetAP2 geni tarafından kodlanan bir enzim)

inhibitörleri olarak değerlendirmiştir. Floro-süstitüe bileşik, pozitif kontrol TNP-470(bir metionin aminopeptidaz 2 inhibitörü ve aynı zamanda bir anjiyogenez inhibitörü) ile karşılaştırılabilir olan, HEPG2(Bir insan karaciğer kanseri hücre dizisidir ve ölümsüz bir hücre dizisidir.) kanser hücre hattına (HEPG2 için IC_{50} (Hücrenin %50 canlılık gösterdiği inhibisyon konsantrasyonu) = 0.81 μ M ve MetAP2 için IC_{50} = 0.93 μ M) karşı en güçlü biyolojik aktiviteyi gösterdiği gözlemlenmiştir.



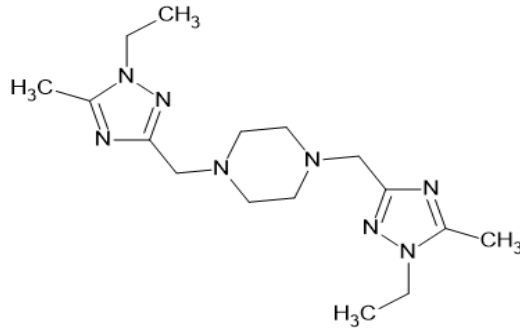
Şekil 26. 1,4-benzodioxan içeren 1,2,4-triazol türevi bileşik

Kattimani vd. (2013), farklı heterosiklik/aril fonksiyonel gruplarına eklenen bir dizi yeni 1,2,4-triazol-3-on bileşiği sentezlediler ve NCI-60(ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün gelişimsel terapötik programı tarafından 100.000 den fazla kimyasal bileşik ve doğal ürünü taramak için kullanılan 60 farklı insan kanser hücre hattından oluşan bir panel) İnsan Tümör Hücre Hatlarına karşı in-vitro antikanseröz etki için çalıştılar. 4-metilkumarin halkasına eklenen 1,2,4-triazolin-3-on içeren bir bileşik, tek bir yüksek doz (10^{-5} M) konsantrasyonda çeşitli hücre hatlarına karşı güçlü ve geniş antikanser aktivite göstermiştir. Ayrıca lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, böbrek kanseri, kolon kanseri, CNS kanseri, melanom, yumurtalık kanseri, böbrek kanseri ve meme kanseri hücre panellerine karşı mikro molar (μ M) konsantrasyonda bile belirgin antikanser aktivite sergilediği tespit edilmiştir.



Şekil 27. Farklı heterosiklik/aril fonksiyonel grupları içeren 1,2,4-triazol-3-on bileşiği

Alsoud vd. (2004), bis-N,N'-trisübstitüe 1,2,4-triazolo-piperazin türevlerini sentezlediler ve dokuz kanser türünden (lösemi, akciğer, kolon, CNS, melanom, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserleri) türetilen 60 insan tümör hücre dizisinden oluşan bir panele karşı in vitro olarak test ettiler. NCI tarafından belirlenen hücre hattı taraması gereksinimine dayanarak, hücre çizgilerinden en az birinde 10^{-4} M konsantrasyonunda CCRF-CEM (Akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi) hücrelerinde % 39'luk bir PG(The Percent growth of tumor cells: Tümör hücrelerinin büyüme yüzdesi) gösteren aşağıdaki bileşik dışında tüm bileşiklerin bu değere yaklaşmadığı için inaktif olduğu sonucuna varılmıştır.

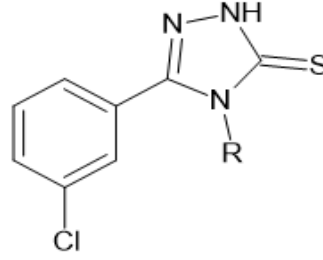


Şekil 28. Bis-N,N'-trisübstitüe 1,2,4-triazolo-piperazin türevi bileşik

1.5. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antikonvülzan Aktiviteleri

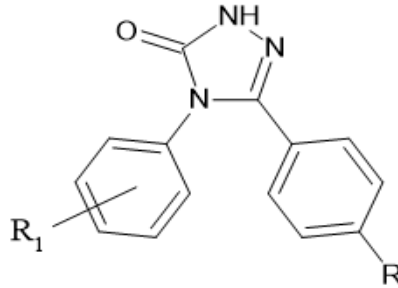
Plech vd. (2013), iki aşamalı reaksiyonda 4-alkil-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiones sentezleyip ve antikonvülzan aktivite için maksimal elektroşok kaynaklı nöbet (MES) testi kullanılarak taranmıştır.

Alkil substitüenti olmayan ve 1,2,4-triazol halkasının N-4 konumunda uzun alkil zincirleri olan bileşikler, kan beyin bariyerini (BBB) geçememeleri nedeniyle koruyucu antikonvülzan etkiden yoksundu. 1,2,4-triazol çekirdeğinin 4 pozisyonunda alkil fragmanı olan bileşikler, standart ilaç Valproate ile karşılaştırıldığında, farelerde 300 mg/kg dozunda hızlı başlangıçlı ve uzun süreli etkilerle sonuçlanmıştır.



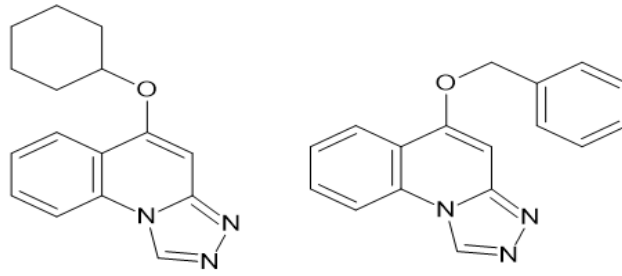
Şekil 29. 4-alkil-5-(3-klorofenil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşikler (R : -C₂H₅; -C₄H₉; -C₅H₁₁; -C₆H₁₃; -C₇H₁₅; -C₉H₁₉)

Shalini vd. (2009), aril semikarbazonların semikarbazon kısmının siklizasyonunun antikonvülzan aktivite üzerindeki etkisini incelemek için yeni bir 4,5-difenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-one serisinin sentezini gerçekleştirdiler. Tüm bileşikler, dört hayvan nöbet modelinde, maksimal elektroşok nöbet (MES), deri altı pentilentetrazol (scPTZ), deri altı striknin (scSTY) ve deri altı pikrotoksin (scPIC) kaynaklı nöbet eşiği testleri, antikonvülzan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bileşikler ayrıca nörotoksisite açısından da değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğu, 100 mg/kg dozunda dört hayvan nöbet modelinin tümünde antikonvülzan aktivite sergilediği gözlemlenmiştir.



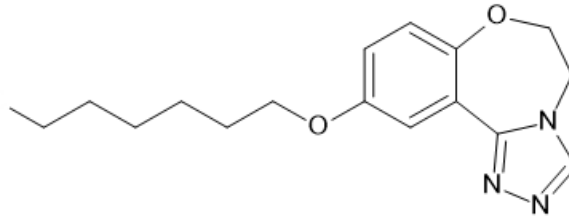
Şekil 30. 4,5-difenil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on türevi bileşikler (R : -H; -OH; -NO₂; -NH₂; -CH₃; R₁ : -H, -2-CH₃)

Gou vd. (2009), bir dizi 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevlerini sentezleyip, MES testi ile antikonvülzan aktiviteyi değerlendirdiler. Nörotoksiteler rotarod testi kullanılarak ölçülmüştür. Bu testlerin sonuçları, bileşik 5-heksiloksi[1,2,4]triazolo [4,3-a]kinolin'in 19.0 mg/kg ED₅₀ değeri ile en güçlü antikonvülzan bileşik olduğunu doğrulamıştır. 5-benziloksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin bileşiği, 22.8 mg/kg dozunda biraz daha zayıf antikonvülzan aktivite sergilediği gözlemlenmiştir. (ED₅₀: % 50 etkin doz , LD₅₀ : %50 öldürücü doz)



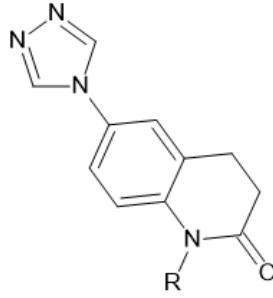
Şekil 31. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevi bileşikler

Deng vd. (2010), piyasada bulunan ilaçlardan karbamazepin (ED₅₀ = 9.5 mg/kg) ve fenitoinden (ED₅₀ = 11.8 mg/kg) daha iyi antikonvülzan aktivite ve daha yüksek güvenlik (ED₅₀ = 6.9 mg/kg) gösteren 10-heptiloksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4] oksazepin bileşiğini sentezlemişlerdir.



Şekil 32. 10-heptiloksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4] oksazepin bileşiği

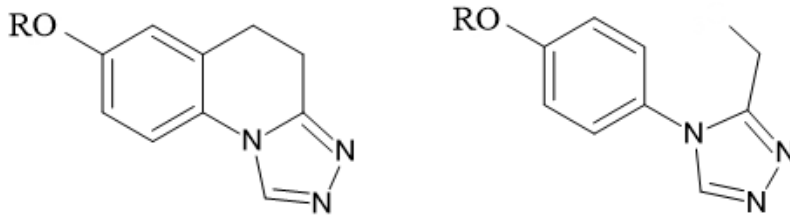
Deng vd. (2014), bir dizi 1-substitüe-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on türevlerini sentezleyip, antikonvülzan aktiviteler için taramışlar. İki bileşik, MES testinde orta düzeyde antikonvülzan aktivite göstermiş ve 100 mg/kg'lık bir dozda hayvanların %100'ünü korumuştur. Sırasıyla n-pentil ve hekzil zinciri taşıyan bileşik, en büyük antikonvülzan aktiviteleri göstermiş ve bu bileşiklerin, merkezi sinir sistemi üzerinde hareket edecek türdeşleri oluşturan optimum lipofiliklik seviyesine sahip olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 33. 1-substitüe-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-3,4-dihidrokinolin-2(1H)-on türevi bileşikler (R : -n-CH₃; -n-C₂H₅; -n-C₃H₈; -n-C₅H₁₁; -n-C₆H₁₃)

Chen vd. (2007), 7-alkoksil-4,5-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] kinolonların açık zincirli analogları olarak bir dizi 4-(4-alkoksilfenil)-3-etil-4H-1,2,4-triazol türevini sentezlemişlerdir. Maksimal elektroşok testi (MES testi) ile antikonvülzan aktiviteler açısından, nörotoksisiteleri ise rotarod nörotoksisite testi (Tox) ile değerlendirilmiştir. 3-etil-4-(4-oktiloksifenil)-4H-1,2,4-triazol 8,3 mg/kg ED₅₀ değeri ve 5.5 koruyucu indeks (PI (Protective Index) = TD₅₀/ED₅₀) değeri ile en güçlü olarak bulunmuştur ancak bileşik 3-etil-4-(4-oktiloksifenil)-4H-1,2,4-triazol, prototip ilaç fenitoinin PI değerinden çok daha büyük olan 9.3'lük daha iyi PI değeri sergilemiştir. 4-alkoksil-3-etil-4H-1,2,4-triazoller, 7-alkoksil-4,5-dihidro-[1,2,4] triazolo[4,3-a]kinolinlerin açık zincirli analogları, dikkate değer antikonvülzan aktivite ve daha düşük nörotoksisite sergilediği gözlemlenmiştir.

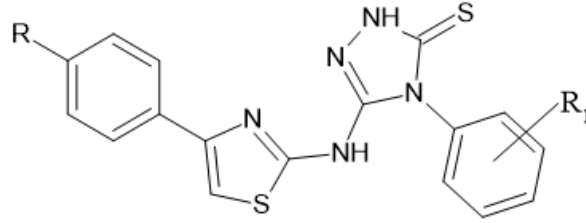
(ED₅₀: % 50 etkin doz, TD₅₀: % 50 Toksik doz)



Şekil 34. 4-(4-alkoksilfenil)-3-etil-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -CH₂C₆H₅; -CH₂C₆H₄(4-F); -CH₂C₆H₄(4-Cl); -CH₂C₆H₄(4-OCH₃); -C₂H₅; -n-C₇H₁₅; -n-C₈H₁₇)

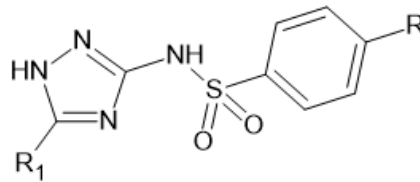
Siddiqui vd. (2010), çeşitli 3-[4-(sübstütüefenil)-1,3-tiazol-2-ilamino]-4-(sübstütüefenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tionlar sentezini gerçekleştirip, maksimal elektroşok nöbeti (MES) ve deri altı pentilen-tetrazol (scPTZ) ile antikonvülzan aktivite için taramışlar.

İki bileşik, MES testinde sırasıyla 23.9 mg/kg ve 13.4 mg/kg ED₅₀ değerleri, scPTZ testinde sırasıyla 178.6 mg/kg ve 81.6 mg/kg ile her iki ekranda da önemli aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 35. 3-[4-(süstitüefenil)-1,3-tiazol-2-ilamino]-4-(süstitüefenil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-tion türevi bileşikler (R : -H; -Cl; -Br; -NO₂; R₁ : -H; -2-CH₃; -4-CH₃; -2-OCH₃; 4-OCH₃)

Boechat vd. (2011), 1H-1,2,4-triazol-3-yl benzensulfonamide türevlerini sentezlediler, *Escherichia coli* DHPS(dihydropteroate synthase)'nin kristal yapısından in silico olarak oluşturulan *P. falciparum* DHPS'nin aktif bölgesinin bir modelini kullanarak antimalaryal aktivite için taradılar. MolDock ile ligand-enzim yerleştirme simülasyonları yapılmıştır. Triazol halkasının 5. konumunda CF₃ gruplu bileşikler, enzim ile daha güçlü etkileşim göstermiştir.

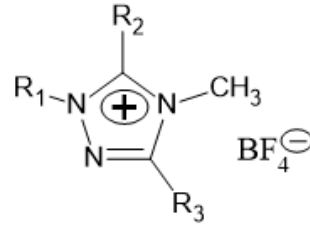


Şekil 36. 1H-1,2,4-triazol-3-yl benzensulfonamide türevi bileşikler (R : -H; -F; -Cl; -Br; -CH₃ R₁ : -H; -CH₃; -CF₃)

Vlahakis vd. (2010), triazolium tuzlarını sentezlediler ve Plasmodium inhibitörleri olarak değerlendirdiler. Triazolium tuzlarının çoğu, *Plasmodium falciparum* kültürlerinde nanomolar aralıktaki aktif konsantrasyonlarla oldukça güçlüydü ve son derece uygun terapötik oranlarla *Plasmodium falciparum*'a özeldi.

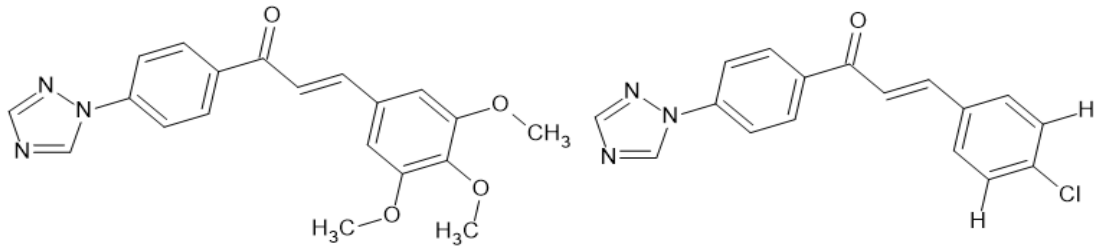
(*Plasmodium falciparum*, Plasmodiidae familyasına ait bir tek hücreli türüdür. Bir sivrisinek anofel türünün dişisinin sokmasıyla bulaşarak sıtma hastalığına neden olur.) Bileşiğin parazit merozoiti üzerinde negatif yüklü bir kısım

ile etkileşime girebilmesi için elektron eksikliği olan bir çekirdek gerekliliği tespit edilmiştir.



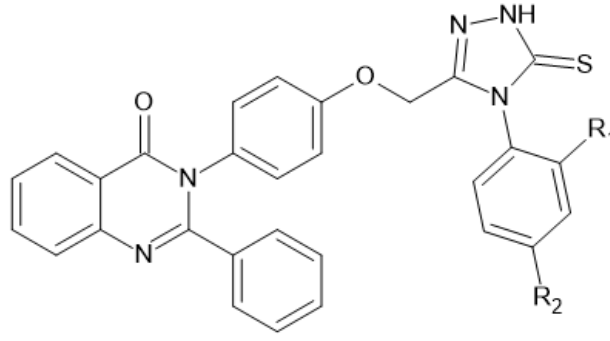
Şekil 37. Triazolium türevi tuzlar (R_1 : $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $-4\text{-Br-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; R_2 : $-\text{H}$; $-\text{C}_6\text{H}_5$; R_3 : $-\text{C}_6\text{H}_5$)

Mishra vd. (2008), yeni 1,3-diaril propenon türevlerini sentezleyip, *Plasmodium falciparum*'a karşı in vitro anti-sıtma aktiviteleri açısından değerlendirmesini yaptılar. Kalkon türevleri, Claisen-Schmidt yoğunlaşması yoluyla hazırlanmış ve bileşikler, 1.5 ila 12.3 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen antiplazmodiyal IC_{50} aktivitesi göstermiştir. (IC_{50} : Yarı maksimal inhibitör konsatrasyonu) Pürol ve benzotriazol ikameli kalkonlar nispeten daha az inhibitör aktivite gösterirken, kloro ikameli türevlerin *Plasmodium falciparum*'un büyümesini engellemede çok etkili olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 38. 1,3-diaril propenon türevi bileşikler

Havaldar vd. (2008), 3-{4-[4-(süstitüefenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metoksi]-fenil}-2-fenil-3H-kinazolin-4-onları sentezlediler ve Klorokine dirençli *Plasmodium falciparum* sıtma parazitinin duyarlılığı için in vitro olarak tritüre hipoksantin birleştirme deneyi kullanılarak değerlendirilmiştir. 4-floro süstitüe türevinin en çok *Plasmodium falciparum* suşlarına karşı aktif olduğu bulunup ve IC_{50} değeri 1.2 M olarak tespit edilmiştir.

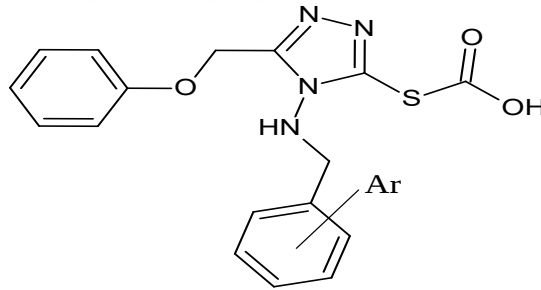


Şekil 39. 3-{4-[4-(sübstüefenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il-metoksi]-fenil}-2-fenil-3H-kinazolin-4-on türevi bileşikler (R_1 : -H; -F; R_2 : -H; -F; -NO₂)

1.6. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Analjezik ve Antiinflatuar

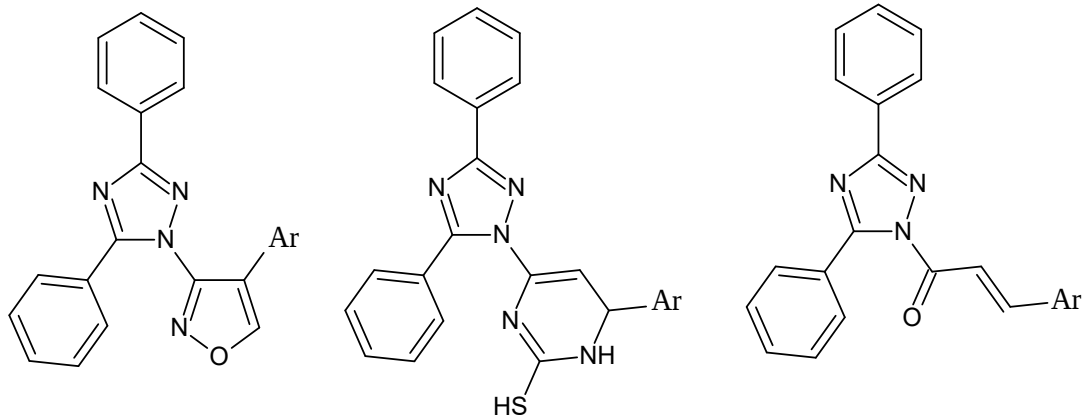
Aktiviteri

Hunashal vd. (2014), 2-[4-(sübstüebenzilidenamino)-5-(sübstüe fenoksi metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-tio]asetik asit türevlerini sentezleyip ve in vivo anti-inflatuar ve analjezik aktiviter için değerdendirmişlerdir. Seriler arasında bazı bileşikler, standart ilaç Diklofenak (%67.0) ile karşılaştırıldığında $P < 0.001$ (%62-64 ödem inhibisyonu) ile önemli antienflatuar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



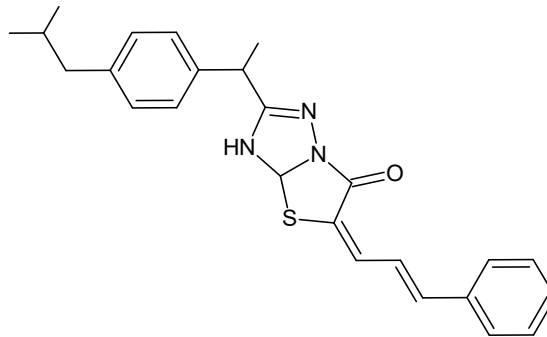
Şekil 40. 2-[4-(sübstüebenzilidenamino)-5-(sübstüe fenoksi metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il-tio]asetik asit türevi bileşikler (Ar : -4-CH₃; -4-NO₂; -4-OCH₃; -2-OH; -4-Cl; -2,4-Cl)

Khanage vd. (2013), pirazol, tetrazol, izoksazol, pirimidin ile birleşmiş bazı 1,2,4-triazol heterosiklleri sentezleyip ve asetik asit kaynaklı kıvrınma testi ve Sıcak plaka yöntemini kullanarak in vivo (Canlı hücrelerde veya organizmaların içinde gerçekleştirilen deneyler) analjezik aktivite için taramıştır. Her iki yöntemde de kloro, nitro ve metoksi, hidroksi ve bromo sübstüetü türevler 25-100 mg/kg dozunda mükemmel analjezik aktivite gösterdiği ve dimetilamino, furan ve fenil sübstüetü türevler orta derecede analjezik aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



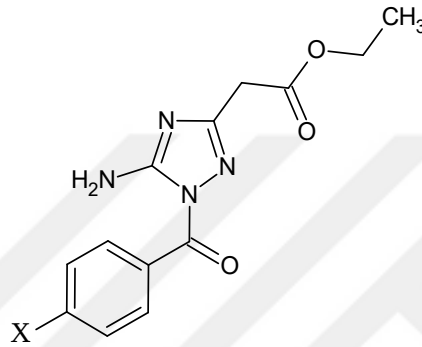
Şekil 41. Pirazol, tetrazol, izoksazol, pirimidin ile birleşmiş bazı 1,2,4-triazol türevi bileşikler (Ar : -4-Cl-C₆H₅; -4-Br-C₆H₅; -4-OH-C₆H₅; -4-OCH₃-C₆H₅; -NO₂-C₆H₅; -4-N(CH₃)₂-C₆H₅)

Uzgören Baran vd. (2012), Ibuprofen ile substitüe tiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on'u sentezlemişlerdir. Carrageenan(Kırmızı deniz yosunlarından elde edilen polisakkarit) ile indüklenen pençe ödemi testi kullanılarak farelerde in vivo analjezik ve antiinflamatuvar aktiviteler için incelenmiş, standart ilaçlar olarak Ibuprofen (50 mg/kg) ve Oksikodon (100 mg/kg) ile Carrageenan kaynaklı pençe ödem testi, kuyruk vuruş testi ve sıcak plaka yöntemleri kullanılarak farelerde analjezik ve anti-inflamatuvar aktiviteler için in vivo değerlendirilmiştir. Kaynaşmış halkanın 6. konumunda bir 3-fenil-2-propeniliden, (bifenil-4-il)metiliden ve (1-metilpirol-2-il)metiliden taşıyan bileşikler, gastrointestinal yan etkisi olmayan potansiyel analjezik/antiinflamatuvar ajanlar olarak değerlendirilmiştir.



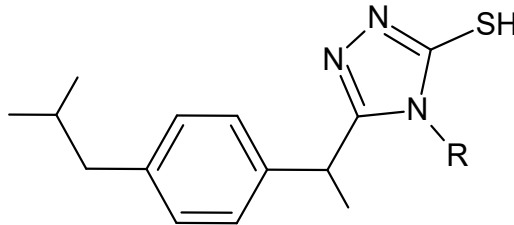
Şekil 42. İbuprofen ile substitüe tiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6H)-on bileşiği

Abdel-Megeed vd. (2009), farklı açılennmiş 1,2,4-triazol-3-asetat türevlerini sentezleyip bunların antiinflamatuvar aktivitelerinin yanı sıra gastrik ülserojenik etkileri ve akut toksisitesi açısından Carrageenan kaynaklı sıçan pençe ödemi, moleküler modelleme ve akut toksisite yöntemleri kullanılarak değerlendirmiştir. Sonuçlar, 1-asilatlanmış-5-amino-1,2,4-triazol-3-asetatların indometasine kıyasla düşük gastrik ülserojenite ile daha yüksek anti-inflamatuvar aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Klor, bromo ve nitro ile sübstitüe bileşiklerin indometasinden daha güçlü olduğu bulunmuştur.



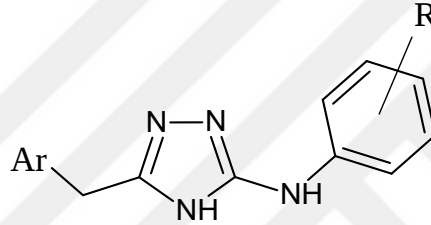
Şekil 43. Farklı açılennmiş 1,2,4-triazol-3-asetat türevi bileşikler (X : -H; -Cl; -Br; -OCH₃; -NO₂)

Amir vd. (2007), 5-[2-(4-i-butilfenil)etil]-4-alkil/aril-3-merkaptotriazol türevlerini sentezleyip ve Carrageenan kaynaklı sıçan pençe ödemi yöntemi, analjezik, ülserojenik ve lipid peroksidasyon aktiviteleri ile antiinflamatuvar aktiviteleri için tarama yapmışlardır. Bazı bileşikler %50 ila %86 inhibisyon göstermiş olup beş bileşik Ibuprofen ile karşılaştırıldığında ülserojenik aktivitede önemli bir azalma ile %80'den fazla antiinflamatuvar aktivite tespit edilmiştir.



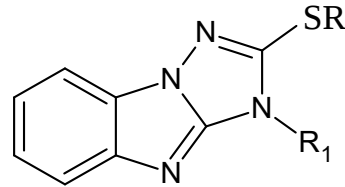
Şekil 44. 5-[2-(4-i-butilfenil)etil]-4-alkil/aril-3-merkaptotriazol türevi bileşikler (R : -CH₂CH₂CH₃; -4-Cl-C₆H₄; -4-F-C₆H₄; -2-CH₃C₆H₄; -2-OCH₃-C₆H₄)

Metwally vd. (2007), 3-arilamino-5-(1-ikameli-etil)-4H-1,2,4-triazollerin sentezini gerçekleştirdiler. Carrageenan sıçan pençe ödem testi kullanılarak ve referans madde olarak da Ibuprofen kullanılarak daha az yan etki ile antiinflamatuvar aktivite için tarama yapılmıştır. Hidrokortizon ayrıca steroidal antiinflamatuvar ajanları temsil eden ikinci bir referans standardı olarak kullanarak elde edilen farmakolojik sonuçlar, halojenler gibi elektron çeken gruplarla süstitüe edilen bileşiklerin, sıçanlarda ülserojenik potansiyelleri için daha fazla değerlendirilen Ibuprofen'den daha güçlü olduğunu ve İndometasine kıyasla daha iyi bir GI(Gastrointestinal Sistem) güvenlik profili gösterdiğini ortaya koymuşlardır. (Gastrointestinal sistem: Ağızdan anüse giden sindirim sisteminin yolu veya geçitidir.)



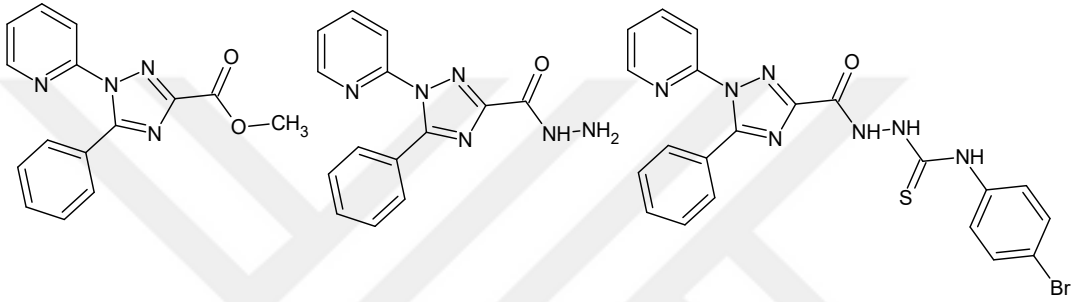
Şekil 45. 3-arilamino-5-(1-ikameli-etil)-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -3-Cl; -4-Cl; -4-Br; -4-F; -4-CH₃; 4-OCH₃; Ar : -4-isobutylfenil; -2-fluorobifenil; 6-methoksinaphthil)

Mohamed vd. (2006), 1-asil-2-alkiltiyo-1,2,4-triazolo benzimidazollerini sentezlediler ve sıcak plaka yöntemiyle analjezik aktivite ve Carrageenan kaynaklı sıçan pençe ödemi yöntemini kullanarak antiinflamatuvar aktivite için tarama yaptılar. Dokuz bileşik, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri açısından test edilmiş ve bu bileşiklerin çoğu, 10 mg/kg dozunda indometasine kıyasla güçlü ve önemli sonuçlar göstermiştir.



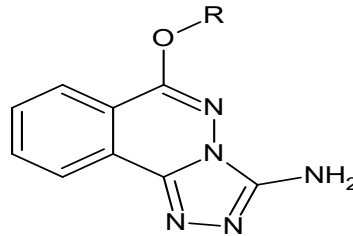
Şekil 46. 1-asil-2-alkiltiyo-1,2,4-triazolo benzimidazol türevi bileşikler (R : -H; -CH₃; -C₂H₅; -n-C₃H₇; -i-C₃H₇; -CH₂C₆H₅; R₁ : -H; -COCH₃; -COC₆H₅; -4-Cl-C₆H₄CO; -4-CH₃C₆H₄SO₂)

Rabea vd. (2006), 5-fenil-1-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksilik asit türevlerini sentezleyip, Indometasin ve Selekoksib'i referans ilaçlar olarak 5 ve 10 mg/kg'lık iki doz seviyesinde kullanarak albino sıçanlarda Carrageenan kaynaklı sıçan pençe ödemi için antiinflamatuvar aktivite için değerlendirilmiştir. Test edilen bileşiklerin çoğu, önemli derecede ($P < 0.05$) inhibisyon göstermiştir. Sıçanlarda Carrageenan kaynaklı ödeme karşı %45,6 -94,5 aralığında değişirken, standart ilaç Indometasin 3 saat sonra %78,4 aktivite göstermiştir. p-Bromofenil (%82,6) ile daha yüksek aktivite elde edilmiş ve bu tiyosemikarbazidin amid azotu veya N4'ü üzerindeki aril süstitüsüyonu için aktivite çok önemli olduğu anlamına gelir.



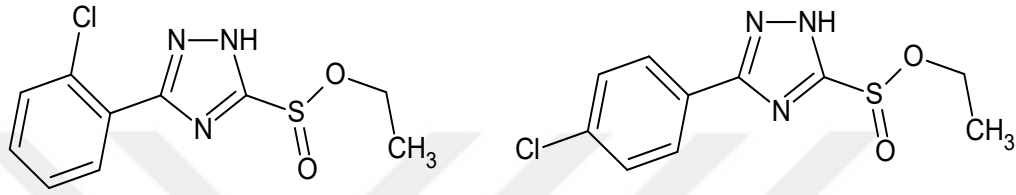
Şekil 47. 5-fenil-1-(3-piridil)-1H-1,2,4-triazol-3-karboksilik asit türevi bileşikler

Sun vd. (2010), birkaç yeni 6-alkoksi(fenoksi)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-amin türevlerini sentezleyerek ve 100 mg/kg dozunda standart ilaç olarak Ibuprofen kullanan farelerde ksilenin neden olduğu kulak ödemi izleyerek bir in vivo inhibisyon tahlili ile antiinflamatuvar aktivite için taranmıştır. Bu çalışma, bileşikler (6-(2-klorofenoksi)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-amin) ve (6-(4-aminofenoksi)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-amin) referans ilaç olan Ibuprofen'den (%61) biraz daha güçlü, en yüksek antiinflamatuvar aktiviteyi sergilediği (%81 ve %83 inhibisyon) gözlemlenmiştir.



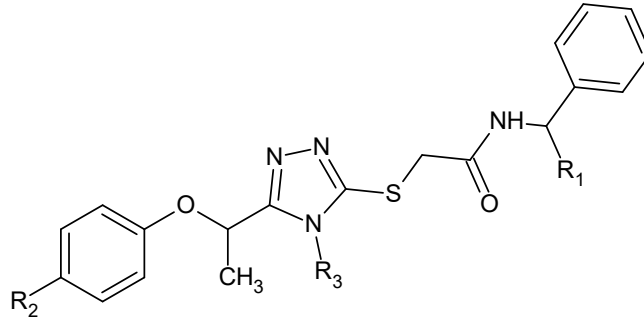
Şekil 48. 6-alkoksi(fenoksi)-[1,2,4]triazolo[3,4-a]ftalazin-3-amin türevi bileşikler
(R : -2-Cl-C₆H₄; -2-Cl-C₆H₄; -4-Cl-C₆H₄; 4-F-C₆H₄; -2-CH₃-C₆H₄; -4-OCH₃-C₆H₄; -4-NH₂-C₆H₄)

Tozkoparan vd. (2007), bir dizi 5-aril-3-alkiltio-1,2,4-triazol ve bunlara karşılık gelen sülfonları sentezlediler ve farelerde sırasıyla PBQ(p-benzokinon) ile indüklenen kıvranma testi ve Carrageenan ile indüklenen arka pençe ödem modelini kullanılarak minimum ülserojenik risk ile daha iyi analjezik ve anti-inflamatuar aktivite için tarama yapılmıştır. 2-klorofenil ve 4-klorofenil içeren bileşikler, 50 mg/kg doz seviyesinde sırasıyla yüzde inhibisyon değerleri %37.9, %40.2 ile en yüksek analjezik ve antienflamatuar aktivite sergilediği gözlemlenmiştir.



Şekil 49. 5-aril-3-alkiltio-1,2,4-triazol türevi bileşikler

Zitouni vd. (2007), 4-aril/alkil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(sübstitüe)asetamido]tio-4H-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyip ve standart ilaç Indometasin ile Carrageenan kaynaklı sıçan pençe ödemi yöntemini kullanarak antiinflamatuvar aktivitelerini değerlendirmişler. Dört bileşik, %70.5, %73.1, %73.8, %72.1 maksimum inhibisyon değerleri sergilerken, standart ilaç indometasin, %67.3'lük bir inhibisyon sergilemiştir.

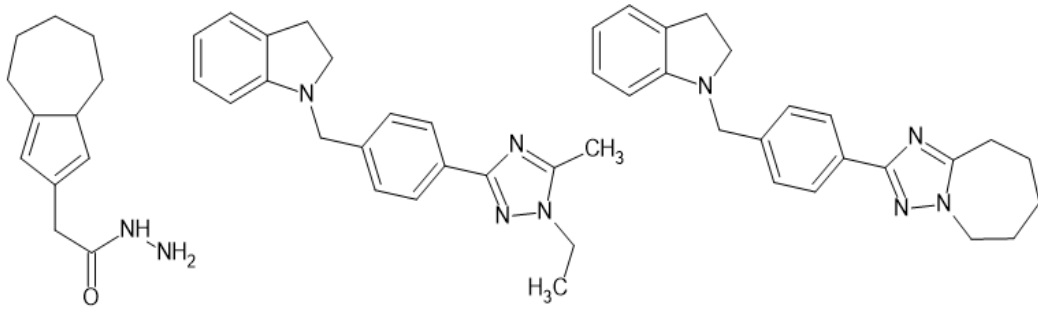


Şekil 50. 4-aril/alkil-5-(1-fenoksietil)-3-[N-(sübstitüe)asetamido]tio-4H-1,2,4-triazol türevi bileşikler (R₁: -CH₃; -C₆H₅ ; R₂ : -H; -Cl; -CH₃ ; R₃: -C₆H₅; -C₆H₁₁)

1.7. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antiviral Aktiviteleri

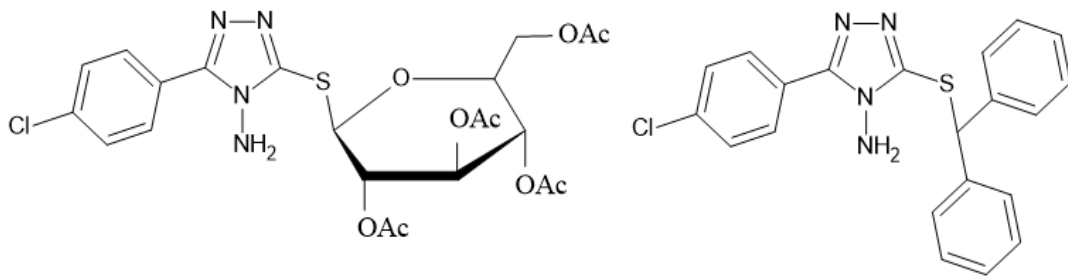
Antiviraller, virüs enfeksiyonlarına karşı kullanılan farmakolojik ajanlardır. Viral enfeksiyonun kontrol altına alınması ya da yok edilmesi amacıyla kullanılır.

Al-Soud vd. (2004), bir dizi 1,5-dialkil-3-(5-merkapto-4-N-ri1-1H-[1,2,4]-triazol-3-ylmetilen)-1H-[1,2,4] triazol sentezlediler ve HIV-1, HIV-2, HSV-1, HSV-2, SV, CV-B4, RSV, P3V, RV, SinV, PTV'ye karşı in vitro antiviral aktivite açısından değerlendirdiler. Yalnızca bir bileşik, sırasıyla 0.48 ve 0.436 µg/mL'de HIV-1 ve HIV-2'ye karşı aktivite göstermiştir. Bir bileşik daha, *Parainfluenza-3 virüsü*, *Reovirus-1*, *Sindbis virüsü* ve *Punta Toro virüsü*'ne karşı 16 µg/mL'de, SI(Seçicilik indeksi)< 1.0 ile aktivite göstermiş ancak bahsedilen virüslere karşı da hiçbir seçici aktivite göstermemiştir.



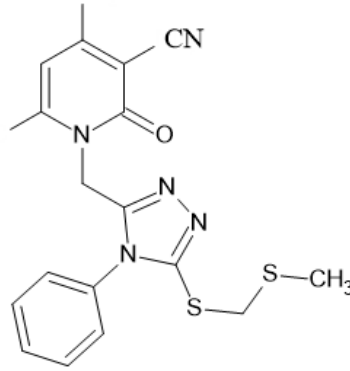
Şekil 51. 1,5-dialkil-3-(5-merkapto-4-N-ri1-1H-[1,2,4]-triazol-3-ylmetilen)-1H-[1,2,4] triazol türevi bileşikler

Barbary vd. (2004), bazı yeni 4-amino-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyip ve vahşi tip HIV-1 (suşu IIIB) veya nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) dirençli HIV-1 ve HBV ile enfekte olmuş MT4 hücre kültürlerinde gerçekleştirilerek HIV-1'e karşı antiviral aktivite için tarama yapılmıştır. Test edilen bileşiklerin hiçbirisi, HIV-1'e karşı 100 µM'de herhangi bir önemli antiviral aktivite göstermemiştir. Sadece üç bileşik, 40-63 µM'de hepatit B virüsü olan HBV'ye karşı orta düzeyde bir aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



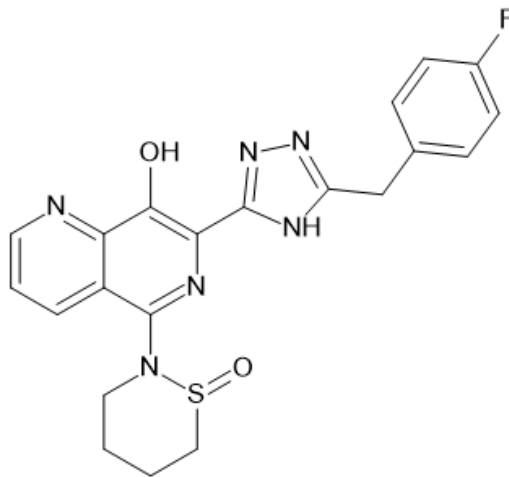
Şekil 52. 4-amino-1,2,4-triazol türevi bileşikler

Essawy vd. (2008), bazı yeni 1,2,4-triazol-2-il-2-piridinon türevlerini sentezleyip ve hepatit B virüsüne (HBV) karşı antiviral aktivite için değerlendirmişlerdir. 2500.0 seçicilik indeksine sahip üç bileşik HBV'ye karşı aktifti. Beş bileşik, orta düzeyde sitotoksisite ile orta düzeyde inhibisyon gösterirken, test edilen diğer bileşikler HBV'ye karşı daha az aktivite sergilemiştir. Asiklonükleozid analogundaki oksijen atomunun bir kükürt atomu (aşağıda verilmiştir) ile yer değiştirmesinin viral inhibisyonu arttırdığı ortaya çıkmıştır.



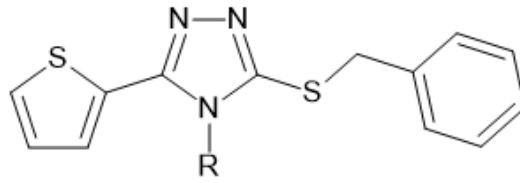
Şekil 53. 1,2,4-triazol-2-il-2-piridinon türevi bileşikler

Johns vd. (2009), 8-hidroksi-1,6-naftiridin çekirdeği ve triazolden oluşan yeni bir metal bağlama motifi içeren bir dizi HIV-1 entegre inhibitörünü sentezlemişler. Sentezlenen bileşikler antiviral aktiviteye tabi tutulup, C5 süstitüsyonunun bir ön incelemesi, antiviral aktivitede önemli gelişmeler göstermiştir.



Şekil 54. 8-hidroksi-1,6-naftiridin çekirdeği içeren triazol türevi bileşik

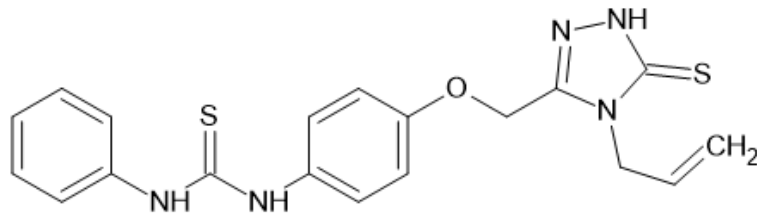
Kirschberg vd. (2008), bir dizi 3,4,5-trisübstitüe 1,2,4-4H triazol türevi sentezleyip ve HIV-1 ters transkriptaz inhibisyonu için araştırmışlardır. HIV-1 RT ile bir X-ışını yapısı bağlanma modunu güvence altına alarak enzim ile anahtar etkileşimlerin tanımlanmasını sağlamıştır. 4-benzil türevi, anti-HIV aktivitesi sergileyen tek türdü. Fenil halkasının çekirdekten olan mesafesini kısaltmak veya uzatmak veya onu tamamen kaldırmak, klor veya metoksi sübstütüsyonların eklenmesi gibi aktivite kaybına neden olmuştur.



Şekil 55. 3,4,5-trisübstitüe 1,2,4-4H triazol türevi bileşikler (R : -CH₃; -C₆H₅; -CH₂-CH₂C₆H₅; -CH₂-C₆H₅; -CH₂-C₆H₄(4-OCH₃); -CH₂-C₆H₄(4-Cl))

Küçükgül vd. (2008), 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşikleri sentezleyip ve MT-4 hücrelerinde HIV-1 (IIIB) ve HIV-2 (ROD) suşlarına ve ayrıca HSV-1, HSV-2, *Coxsackie virüsü B4*, *Sindbis virüsü* ve *Varicella-zoster virüsü* gibi diğer seçilmiş virüslere karşı in vitro antiviral aktivite için taramışlardır.

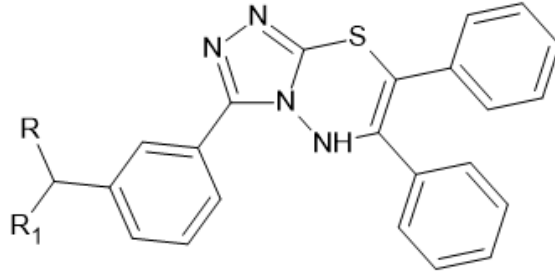
Yalnızca bir bileşik (Şekil 56. da verilmiştir) bu serideki en aktif türevdi ve 16 µg/mL MIC değeri ve 5 seçicilik indeksi ile *Coxsackie virüsü B4*'e karşı orta düzeyde koruma göstermiştir.



Şekil 56. 5-[(4-aminofenoksi)metil]-4-alkil/aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tion türevi bileşikler

Pandey vd. (2012), sentezlediği türevler, iki hayvan virüsüne, yani *Japon ensefalit virüsü* (JEV) suşu ve *herpes simpleks virüsü-1* (HSV-1) suşuna karşı

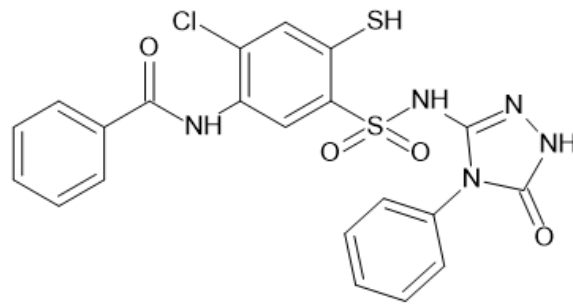
antiviral aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. R=H ve R₁= 2-fenil-3-metilkinazolin(3H)4-on olan bir bileşik, sırasıyla ftalimido, ftalimidometil ve nikotinamido sübstitüentleri içeren diğer üç bileşik orta düzeyde anti-JEV aktivitesi sergilerken, aynı doz seviyesinde önemsiz derecede aktif bulunmuştur.



Şekil 57. 2-fenil-3-metilkinazolin(3H)4-on yapısına sahip 1,2,4-triazol türevi bileşikler (R : -ftalimido; -ftalimidomethyl; -2-fenil-3-metil-kuinazolin(3H)4-on; -nikotinamido; R₁ : -H, C₆H₅)

Pomarnacka vd. (2003), bir dizi 4-kloro-2-merkapt-N-(4,5-dihidro-5-okso-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il) benzensülfonamid türevlerini sentezleyip ve HIV-1 ile enfekte olan veya enfekte olmayan T-4 lenfositlerine (CEM-SS hücre hattı) karşı in vitro antiviral aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir.

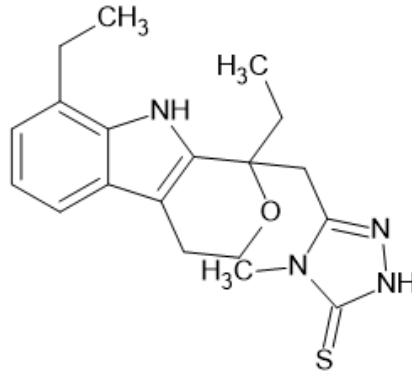
Aşağıda verilen bileşik (R₁ : -NHCOPh, R₂ : -H) orta düzeyde aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (IC₅₀ > 200 µM, EC₅₀ = 28.8 µM, TI₅₀ > 6.94).



Şekil 58. 4-kloro-2-merkapt-N-(4,5-dihidro-5-okso-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzen sülfonamid türevi bileşikler

Çıkla Suzgun vd. (2015), yeni bir dizi yeni etodolak 1,2,4-triazol türevi sentezlediler ve bunların HCV NS5B polimerazına karşı antiviral aktivitelerini araştırdılar. 14.8 µM IC₅₀ değeri ile bir bileşiğin en aktif olduğu bulundu. Karşılaştırma için bu araştırmaya dahil edilen ana molekül olan Etodolak türevleri

NS5B polimeraz aktivitesinin ~%50-80.0 inhibisyonunu sergilerken, NS5B polimerazın ~%10 inhibisyonunu sağladığı tespit edilmiştir.

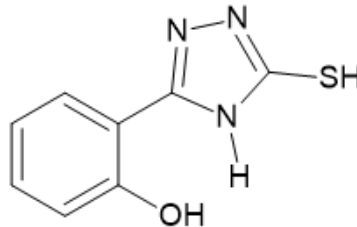


Şekil 59. Etodolak 1,2,4-triazol türevi bileşikler

1.8. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antioksidan Aktivitesi

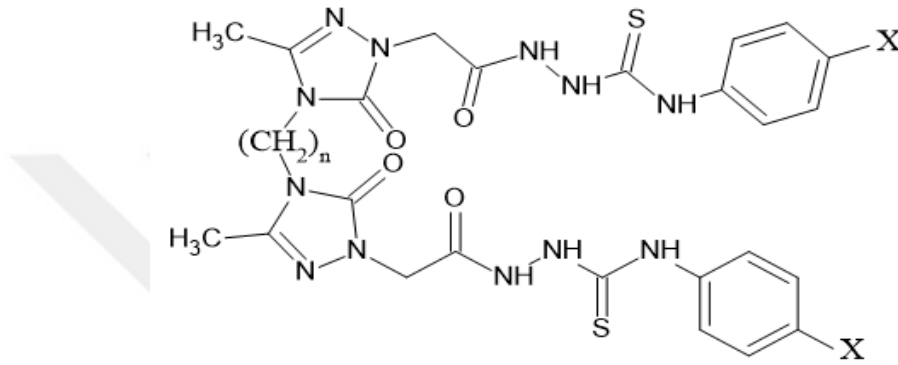
Antioksidan veya yükseltgenme önleyici, yağların oksidasyonunu yavaşlatan maddedir. Canlılarda kimyasal süreçler özellikle oksitlenme erkin radikallerin oluşmasına neden olur. Yüksek derecede ayıraç olan serbest radikaller farklı moleküller ile kolayca tepkimeye girebilir ve böylece hücrelere, canlıya zarar verebilir.

Cetin vd. (2015), fenol ve piridin gruplarıyla yüksek verimlerde süstitüsyon bir dizi 1,2,4-triazol türevi bileşik sentezleyip ve DPPH(1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil radikali; $C_{18}H_{12}N_5O_6$), ABTS(2,2-azinobis(3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)), metal şelatlama, indirgeme gücü ve toplam antioksidan aktivite gibi çeşitli antioksidan aktivite parametrelerine karşı taramışlardır. Bileşikler, çalışılan biyolojik aktivite parametreleri arasında beklenenden daha iyi antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 60. Fenol içeren 1,2,4-triazol türevi bileşik

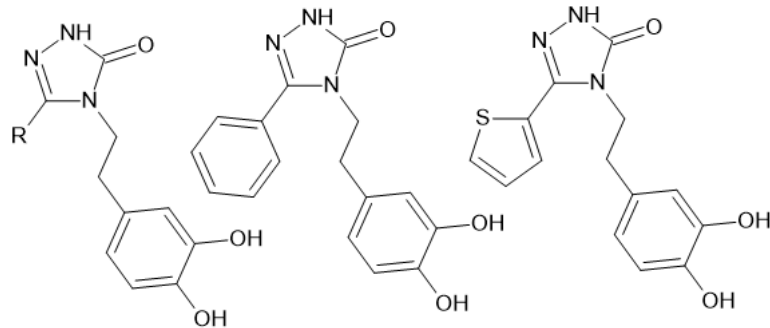
Düğdü vd. (2014), N-(süstitüefenil)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-(4-florofenil karbamotioil)hidrazinil)-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)alkil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetil)hidrazinkarbotioamidleri sentezleyip DPPH radikal süpürme yöntemi ile antioksidan aktivite için taramıştır. Ekstrakt konsantrasyonuna karşı çizilen inhibisyon yüzdesi grafiğinden %50 inhibisyon (IC₅₀) sağlayan numune konsantrasyonu hesaplanmış ve bazı bileşiklerin iyi antioksidan özelliklere sahip olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 61. N-(süstitüefenil)-2-(2-(4-(4-(1-(2-(2-(4-florofenilkarbamotioil)hidrazinil)-2-oksoetil)-3-metil-5-okso-1H-1,2,4-triazol-4(5H)-il)alkil)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)asetil)hidrazinkarbotioamid bileşiği

Ünver vd. (2011), 4-(3,4-dihidroksifenetil)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on türevlerini sentezleyip pozitif kontrol olarak bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) olarak DPPH yöntemi ile antioksidan aktivitelerini değerlendirmiştir.

%50 inhibisyon (IC₅₀) sağlayan bileşik konsantrasyonları, inhibisyon yüzdesi olarak bileşik konsantrasyonuna karşı çizilen bir grafikten hesaplanmıştır.

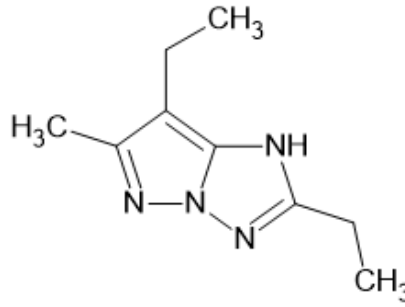


Şekil 62. 4-(3,4-dihidroksifenetil)-5-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on türevi bileşikler (R : -CH₃; -C₂H₅; -C₃H₇)

1.9. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antihipertansif Aktivitesi

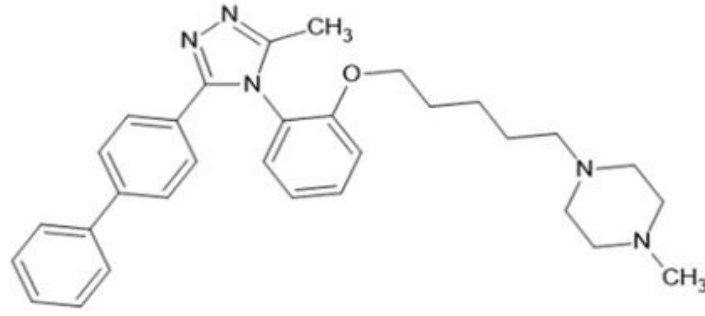
Antihipertansifler, yüksek tansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Okazaki vd. (1998), alkil-süstitüe pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol türevlerinin sentezini yapıp bunların anjiyotensin II reseptör antagonistik aktiviteleri için taramayı gerçekleştirmişlerdir. Bazı bileşikler, in vivo testlerde oral uygulamadan sonra sıçanlarda anjiyotensin II ile indüklenen baskı tepkisini inhibe etmiştir. Bu bileşikler ayrıca, bilinçli furosemid ile tedavi edilen köpeklere ağızdan verildiğinde kan basıncında doza bağlı örneğin hipertansiyon, bir düşüş meydana getirdiği tespit edilmiştir.



Şekil 63. Alkil-süstitüe pirazolo[1,5-b][1,2,4]triazol türevi bileşik

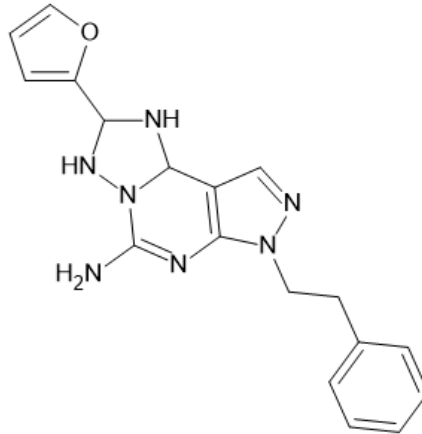
Kakefuda vd. (2002), insan vazopressin V-1A reseptörü için seçici antagonistler olarak bir dizi 5-(4-bifenil)-3-metil-4-fenil-1,2,4-triazol türevlerini sentezleyip değerlendirmişlerdir. Bileşikler, klonlanmış insan V-1A reseptörü hV-1A'ya afiniteleri ve klonlanmış insan V-2 reseptörü h-V2'ye karşı seçicilikleri açısından incelenmiştir. Belirli bir bileşik, 5- (4-bifenil) -3-metil-4-[2-[6-(4- metil-1-piperazinil)heksiloksi]fenil]-1,2,4-triazol, hV-1a'ya karşı güçlü bir afinite ve h-V2'ye karşı 1700 kat seçicilik gibi çok yüksek bir seçicilik göstermiştir. İntravenöz veya oral uygulamadan ve uzun süreli oral aktiviteden sonra ayrıca diyastolik kan basıncında arginin vazopressin ile indüklenen bir artışa karşı antagonist aktiviteler gösterdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 64. 5-(4-bifenil)-3-metil-4-fenil-1,2,4-triazol türevi bileşikler

1.10. 1,2,4-Triazol Türevi Bileşiklerin Antiparkinson Aktivitesi

Ongini vd. (2001), seçici olmayan adenosin antagonisti triazolokinazolinden başlayarak ksantin olmayan heterosikliklerin serilerini sentezleyip, anti-bakteriyel aktivitesi açısından değerlendirmişlerdir. Fenil halkasının heterosiklik bir halka ile değiştirilmesi, prototipi 7-(2-feniletıl)-5-amino-2-(2-furıl)-pirazolo [4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c] pirimidinin referans A2A reseptör antagonisti haline geldiği bir dizi ilginç bileşiğe yol açmıştır. A2A reseptörlerinin merkezi sinir sistemindeki önemi, bu adenosin reseptör blokerleri sınıfını Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için ilgi çekici hale getirdiği tespit edilmiştir.



Şekil 65. 7-(2-feniletıl)-5-amino-2-(2-furıl)-pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidin bileşiği

1.11. ADME

Farmakokinetik, ADME (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma, Boşaltım) olarak adlandırılan ilaçla ilgili dört alt gruba sahiptir. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve boşaltım (ADME) çalışmaları, bir ilaç adayının nihai klinik başarısı için çok önemli olan öncü bileşikler iyi ilaçlara dönüştürmek için gerekli özelliklerin dengesini optimize etmek için ilaç keşfinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Beresford, A.P.,2002). İlaçların yaklaşık %50'sinin etkisiz bağırsak absorpsiyonunun ve istenmeyen metabolik stabilitenin bir sonucu olarak zayıf biyoyararlanımı içermesi, kabul edilemez etkinlik nedeniyle başarısız olduğu tahmin edilmektedir (Kennedy, T. (1997). ADME özellikleri, bilinen bileşiklerin veri kümelerindeki bilgiler aracılığıyla keşfedilmesi gereken bir ilişki olan moleküler yapılarla karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Bu, nitel yapı-özellik ilişkisi SPR modellemesi (Structure, yani sınıflandırma veya nicel yapı-özellik ilişkisi (QSPR) modellemesi, yani özellik tahmini alanıdır (Cherkasov, A. ,2014). Bu yaklaşım, ADME özellikleri de dahil olmak üzere çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik özellikleri tahmin etmek için kullanılan önemli bir hesaplama aracıdır. Yöntem, bir veri kümesinin bileşiklerini, bileşiğin deneysel fizikokimyasal özellikleri veya moleküler yapıdan hesaplamalı kimya yöntemleri kullanılarak hesaplanan özellikler olabilen moleküler tanımlayıcılar adı verilen bir dizi sayısal değere sahip moleküler yapısal özelliklerle karakterize eder. Bilinen deneysel ADME özelliklerine sahip bir dizi veri kullanılarak oluşturulan hesaplama modelleri daha sonra istenmeyen bileşikler filtreleyerek ADME ekranları olarak kullanılır. Bu, sentezlenmesi gereken bileşik sayısını en aza indirebilir.

Organik bileşiklerin suda çözünürlüğü, farmasötik, çevre ve diğer kimyasal disiplinlerde birçok uygulamaya sahip olan özellikle önemli bir özelliktir. Bir ilacın çözünürlüğü, biyoyararlanımını ve diğer biyolojik aktivitelerini belirleyen belirleyici bir özelliktir. İlaç tasarım sürecinde, bileşik sentezlenmeden önce bir ilaç için çok sayıda adayın çözünürlüğünü tahmin etmek esastır. Yüksek derecede toksik, kanserojen ve diğer istenmeyen bileşikler gibi organik kirleticilerin genel çevresel dağılımını tahmin etmek için suda çözünürlük bilgisi de gereklidir. Termodinamik açılarından çözülme süreci, çözünen maddenin fazı ile doymuş sulu çözeltisi arasında bir dengenin kurulmasıdır. Sulu çözünürlük öncelikle çözünen moleküller ve su

molekülleri arasında var olan moleküller arası kuvvetlere bağlıdır. Çözünen-çözünen, çözünen-su ve su-su bağlı etkileşimleri suda çözünen bileşik miktarını belirler. Bunlara ek olarak çözünen-çözünen etkileşimleri, kristal haldeki kafes enerjisi ile ilişkilidir. Bir bileşiğin çözünürlüğü bu nedenle birçok faktörden etkilenir: çözünenin durumu, molekülün bağıl aromatik ve alifatik derecesi, molekülün boyutu ve şekli, molekülün polaritesi, sterik etkiler ve hidrojen bağına katılan bazı gruplar. Sudaki çözünürlüğü doğru bir şekilde tahmin etmek için, çözünürlükle ilişkili tüm bu faktörlerin, molekülün yapısından veya deneysel gözlemlerden türetilen tanımlayıcılarla sayısal olarak temsil edilmesi gerekir. Bir bileşiğin çözünürlüğü normalde log S olarak temsil edilir; burada S, sıvı bileşik veya kristalli malzemenin en kararlı formu ile dengede olan doymuş bir sulu çözelti için bileşiğin mol/L cinsinden konsantrasyonudur. Pratikte, ilaçların yaklaşık %85'i -1 ile -5 arasında log S değerlerine sahiptir ve neredeyse hiçbirinin değeri <-6 değildir. Ampirik olarak, çoğu ilaç için log S aralığı -1 ila -5, makul sulu çözünürlük için gerekli polarite ile kabul edilebilir membran taşınması için gerekli hidrofobiklik arasındaki bir uzlaşmayı yansıtır (Jorgensen vd., 2002). (Lipinski vd. 1997), (Jorgensen ve Duffy vd.2002) tarafından özetlendiği gibi, literatürde sulu çözünürlüğün tahmini için kapsamlı bir dizi çalışma bildirilmiştir. Bu yöntemler aşağıdaki türlere ayrılabilir:

1. Çözünürlüğün, erime noktası ve moleküler hacim gibi deneysel olarak belirlenmiş fizikokimyasal özelliklerle korelasyonu
2. Grup katkı yöntemleriyle çözünürlüğün tahmini
3. Hesaplamalı yöntemlerle moleküler yapıdan türetilen tanımlayıcılarla çözünürlüğün korelasyonu

Üçüncü yaklaşımın, deneysel tanımlayıcılara ihtiyaç duymadığı ve dolayısıyla sanal bileşik koleksiyonlarına da uygulanabileceği için, çözünürlüğün tahmini için özellikle başarılı olduğu kanıtlanmıştır.

1.11.1. Absorpsiyon

İlaçların uygulama bölgesinden kan dolaşımına nasıl geçtiğini açıklar (Karczewski, K. J.,2012). Uygulama yoluna bağlı olarak, ilaçların farklı emilim mekanizmaları vardır. Örneğin, damar içine verilen ilaçlar zaten kan dolaşımında oldukları için absorpsiyona ihtiyaç duymazken, ağızdan verilen ilaçlar GI

(gastrointestinal sistem) tarafından emilir ve sırasıyla karaciğere ve kan dolaşımına gönderilir (Alsanosi, S. M. M.,2014).

1.11.2. Dağılım

İlaçların etki bölgelerine ulaşmak için vücuttaki hareketini tanımlar. Vücutta ilaç dağılımı sırasında birçok ilaç plazma proteinlerini bağlar ve bu kimyasal reaksiyona plazma protein bağlanması denir. Ancak plazma proteinlerine bağlanma, ilacın aktive etmesi gereken birincil hedefe erişimi engellediği için istenmeyen sonuçlara yol açabilir (Alsanosi, S. M. M.,2014). Dağılım hacmi (V_d), belirli bir ilaç dozunun gerekli terapötik (tedavi edici) plazma konsantrasyonuna ne kadar çabuk ulaştığını ölçen başka bir ilgili terimdir (Seifert, R.,2019).

1.11.3. Metabolizma

Bir ilacın karaciğer tarafından suda daha çözünür bir forma dönüştürülmesini ifade eder. İlaç metabolizması, faz I ve faz II olmak üzere iki aşamadan oluşur. Faz I reaksiyonları ilacı suda daha çözünür bir forma dönüştürürken, Faz II reaksiyonları esas olarak ilacın eliminasyonundan sorumludur (Alsanosi, S. M. M.,2014). Biyoyararlanım, değişmemiş formda sistemik dolaşıma dahil edilen uygulanan ilaçların yüzdesini tanımlar. Örneğin damardan verilen ilaçlar %100'e yakın biyoyararlanım sağlarken, ağızdan verilenler karaciğerde metabolizasyon nedeniyle belirli bir miktar atıldığı için daha az biyoyararlanım sağlar (Karczewski, K. J, 2012). Bu sürece ilk geçiş metabolizması denir. Bu nedenle, biyoyararlanım ve ilk geçiş metabolizması, ilaç metabolizmasını tanımlamak için kullanılan terimlerdir. Her organizma, metabolik enzimlerin polimorfizmine (Polimorfizm: İki veya daha fazla farklı fenotipin aynı tür popülasyonunda bulunması) bağlı olarak kendi metabolik hızına sahiptir. Metabolik enzimlerin polimorfizmine dayanarak, bir organizma zayıf (PM), orta (IM), hızlı (RM) ve ultra hızlı (URM) metabolize ediciler olarak sınıflandırılır. Metabolize edici enzimler daha az aktif olduğundan, PM'ler veya IM'ler ilaçları oldukça yavaş metabolize eder ve istenmeyen toksisiteyi önlemek için daha düşük dozlara ihtiyaç duyar. Öte yandan, RM'ler veya URM'ler ilaçları hızla parçalar ve istenen etkileri elde etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarlar.

1.11.4. Atılım

Vücuttaki ilaçların esas olarak karaciğer ve böbrekler tarafından atılması olarak tanımlanır. Yarı ömür ve klirens, bu adımın ölçümleri için kullanılan terimlerdir. Yarı ömür, ilacın vücuttaki yarı miktarına düşmesi için gereken süreyi ölçer. Klirens, vücudun ilacı ortadan kaldırma yeteneğini tanımlar.

1.11.5. Toksisite

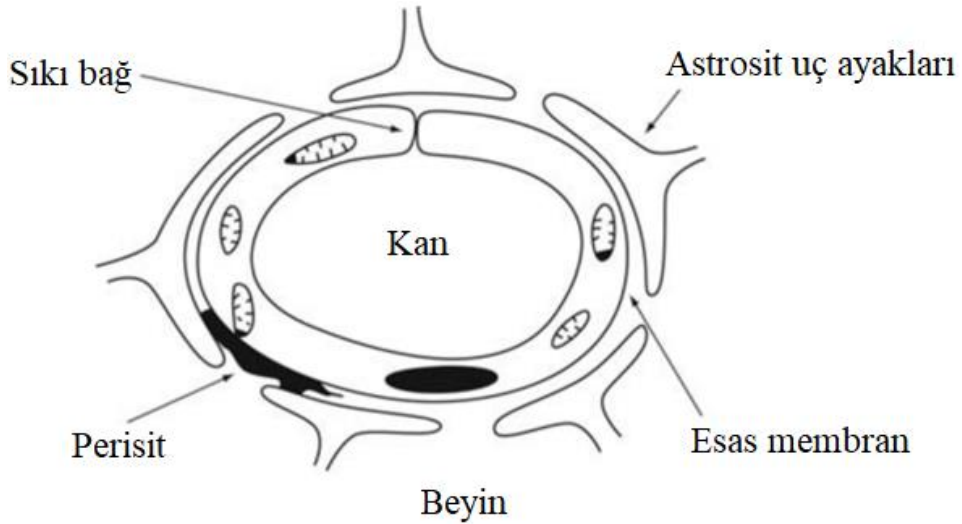
İlaç farmakolojisi için bir başka kritik terimdir. Toksisite, bir ilacın biyolojik bir hedefe zarar verdiği durumu ifade eder. Farmakoloji ve toksisite çok sık kesişir, çünkü farmakolojinin birincil amacı toksisiteyi azaltırken terapötik etkileri arttırmaktır. Bu nedenle ADMET (Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizasyon, Atılım (Boşaltım), Toksisite), ADME'nin değiştirilebilir bir terimidir.

1.11.6. Farmakodinamik

Dinamik kelimesi Yunancadan gelir ve güç anlamına gelir. Farmakodinamik (PD), farmakolojinin bir alt alanıdır ve “ilacın vücuda ne yaptığını” analiz eder. Başka bir deyişle, PD, ilaçların hedeflerinde önceden tanımlanmış biyokimyasal reaksiyonlar üzerinde nasıl hareket ettiğine odaklanır (McCallum vd. 2014). İlaçlar genellikle hedef, enzim, taşıyıcı ve iletili olmak üzere dört farklı protein türü ile etkileşime girer. Reseptör olarak da adlandırılan hedefler, ilacı tanıyan ve yanıtı başlatan makromoleküllerdir. Agonist ve antagonist terimleri, ilaç ve reseptör etkileşimini tanımlamak için kullanılır. Agonist reaksiyonlarda ilaçlar önceden tanımlanmış reseptörü bağlayarak beklenen fizyolojik yanıtı oluştururken, antagonist reaksiyonlarda ilaçlar reseptörü bloke ederek beklenen fizyolojik yanıtı engeller (T. N. Tozer vd. 2016). Agonist, hücre reseptörlerine bağlanarak hücrede bir tepki oluşturan bileşiklerdir. Agonistler genelde doğal olarak bulunan maddelerin davranışlarını taklit ederler. Enzimler esas olarak ilaç metabolizmasından sorumludur. İyon kanalları olarak da adlandırılan taşıyıcılar, hücre zarları boyunca ilaç akışını düzenler. Son olarak, iletililer ise hücrelere girerken veya hücrelerden çıkarken substratları naklederler (K. Tripathi, 2013).

1.12. Kan Beyin Bariyeri

Kan beyin bariyeri (BBB), periferik dolaşımı ve merkezi sinir sistemini (CNS) ayıran yüksek düzeyde düzenlenmiş bir arayüzdür. Öncelikle serebral mikrovasküler endotel seviyesinde seçici bir difüzyon bariyeri olarak işlev görür. BBB genellikle yapısal olarak beyin kılcal damarlarının intraluminal kısmını kaplayan özelleşmiş endotelial hücreler olarak tanımlanır, ancak daha dinamik ve işlevsel bir tanım, periendotelial aksesuar yapıları BBB'nin ayrılmaz bileşenleri olarak kabul eder. Endotel hücrelerine ek olarak, BBB astrositler, perisitler, nöronlar ve hücre dışı matristen oluşur. Bu yerleşik nörovasküler birim, altta yatan beyin hücrelerine koruma sağlamak ve kararlı ve koordineli nöronal aktivite için gerekli olan CNS homeostazını korumak için gereklidir (Hawkins, B. T., 2005). Bazı stratejik konumlarda, BBB işlevsel olarak yetersizdir. Korunmasız bölgeler içerisinde; epifiz bezi, nörohipofiz, alan postrema, subfornik organ, medyan eminens ve lamina terminalisin vasküler organı bulunur. Bu bölgelere topluca çevresel organlar denir ve kanla taşınan moleküllerin difüzyonuna izin vererek endokrin ve otonom sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesine izin verir. BBB'nin yapısı karmaşıktır ve bileşen parçaları birlikte fonksiyonel bir nörovasküler ünite oluşturur (Şekil 66).



Şekil 66. Serebral kapiller endotel ve periendotelial yapılar

1.13. İnsan Bağırsak Absorpsiyonunun (HIA) Tahmini

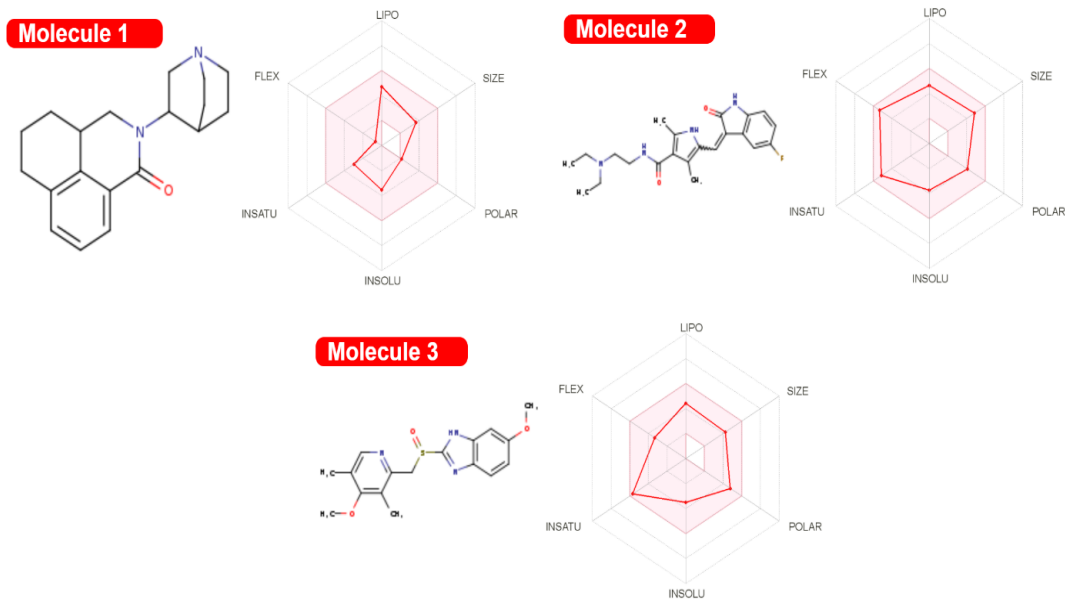
İnsan bağırsak absorpsiyonunun (HIA) tahmini, oral ilaçlar olarak geliştirmeye adayların tasarımı, optimizasyonu ve seçiminde önemli bir hedeftir. Çok sayıda aday bileşiğin in vitro farmakolojik aktivite için paralel olarak sentezlendiği ve tarandığı kombinatoriyal kimya yöntemlerinin ilaç keşfindeki büyüme, HIA'yı ve diğer biyofarmasötik özellikleri tahmin etmek için hızlı ve verimli modellere olan talebi önemli ölçüde artırmıştır (Gallop, M. A., 1994, Gordon, E. M,1994). Kombinatoriyal kimya; yapısal farklılıklar gösteren çok sayıda molekülün aynı anda sentezine olanak tanıyan tekniklerin genel adıdır.

In Vivo hayvan çalışmaları uzun süredir kullanılmaktadır, ancak bu modeller maliyetli ve yüksek emek istemekte, düşük verime sahiptir ve büyük miktarda test örneği tüketmektedir. Hem hayvan hem de insan in vivo bağırsak emilim modelleri de kullanılmıştır fakat aynı zamanda emek yoğunurlar ve değişken sonuçlar verirler (Gordon,E.M., vd.,1994). Çoğunlukla Caco-2 hücrelerini kullanan hücre zarı modelleri, son 10 yılda HIA'nın Vitro modelinde orta verim olarak ortaya çıkmıştır. Kantitatif yapı-özellik ilişkilerini (QSPR'ler) kullanan alternatif bir hesaplamalı kimya yaklaşımı, potansiyel olarak % HIA için yararlı tahminler sağlayabilir ve gerçek bileşik sentezi ve % HIA ölçümüne olan ihtiyacı azaltabilir.

1.14. Biyoyararlanım Radarı

Biyoyararlanım radar grafiği, biyoyararlanım endeksine dayalı olarak ilaca benzerliği kararları hakkında bize grafiksel bir fikir vermiştir (Şekil 67.). Bu grafikte üç farklı bileşik verilmiştir. Bunlar sırası ile; (3aS)-2-[(3S)-1-azabisiklo[2.2.2]oktan-3-il]-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-benzo[de] izokinolin-1-on (**1**), N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-floro-2-okso-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirol-3-karboksamid(**2**) ve 6-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilsülfinil]-1H benzimidazol(**3**) şeklindedir. Pembe renkli alan, oral biyoerişilebilirlik için kabul edilebilir fizyokimyasal odadır ve radarın tamamen pembe bölgeye düşmesi molekülün ilaca benzer olduğu anlamına gelir. Pembe alandaki her bir özelliğin optimal aralığı vardır. Bunlar; LIPO (Lipofilisite): $-0.7 < XLOGP_3 < +5.0$ (Lipofilisite, kimyasal bir molekülün yağlarda, lipitlerde, hegzan veya toluen gibi polar olmayan çözücülerde çözünme yeteneğini bildirir); MOLEKÜLER BOYUT (Size) : $150 \text{ g/mol} < MW$

(Molekül ağırlığı) <500 g/mol (İlaçlarda molekülün sahip olduğu büyüklük ile bu molekülün hareket hızları ters orantılı olduğu için molekül boyutu büyüdükçe absorpsiyon hızında azalma oluşur. Buna bağlı olarak molekülün boyutu küçüldükçe absorpsiyon hızında artış meydana gelir); POLAR (polarite): $20 \text{ \AA}^2 < \text{TPSA} < 130 \text{ \AA}^2$ (Topolojik polar yüzey alanı (Topological polar surface area, TPSA), kimyasal bağlı hidrojen atomları da dahil olmak üzere başta azot ve oksijen olmak üzere tüm polar atomlar ve moleküller üzerindeki toplam yüzey alanı olarak ifade edilir. Bu parametre molekülün yüzey alanının ne kadar polar bir yüzeye sahip olduğunu ifade eder. Polar yüzey alanı, bir ilacın hücrelere nüfuz etme kabiliyetinin optimizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir tıbbi kimya metriğidir) $140 \text{ \AA}^2$ 'den daha büyük bir polar yüzey alanına sahip moleküller, hücre zarlarına nüfuz etmede zayıftırlar. Molekülün kan – beyin bariyerini aşması (ve dolayısıyla merkezi sinir sistemindeki reseptörler üzerinde hareket etmesi) için genellikle $130 \text{ \AA}^2$ 'den küçük bir polar yüzey alanına sahip olması gereklidir. INSOLU (Çözünmezlik): $-6 < \text{Log S (ESOL)} < 0$ (Log S -6'dan küçük olmamalıdır. Çözünürlük ile ilgili skala; Çözünmez $< -10 < \text{Zayıf çözünür} < -6 < \text{Orta derecede çözünür} < -4 < \text{Çözünür} < -2 < \text{İyi çözünür} < 0 < \text{Yüksek derecede çözünür}$); INSATU (Doygunluk): $0.25 < \text{Csp}^3\text{'ün Fraksiyonu} < 1$ (sp³ hibritleştirilmiş karbonların molekülün toplam karbon sayısına oranı en az 0.25 olmalıdır); FLEX (Esneklik): $0 < \text{Numunede dönebilen bağlar} < 9$ şeklindedir.



Şekil 67. Biyoyararlanım radar grafiği

1.15. Haşlanmış Yumurta Modeli

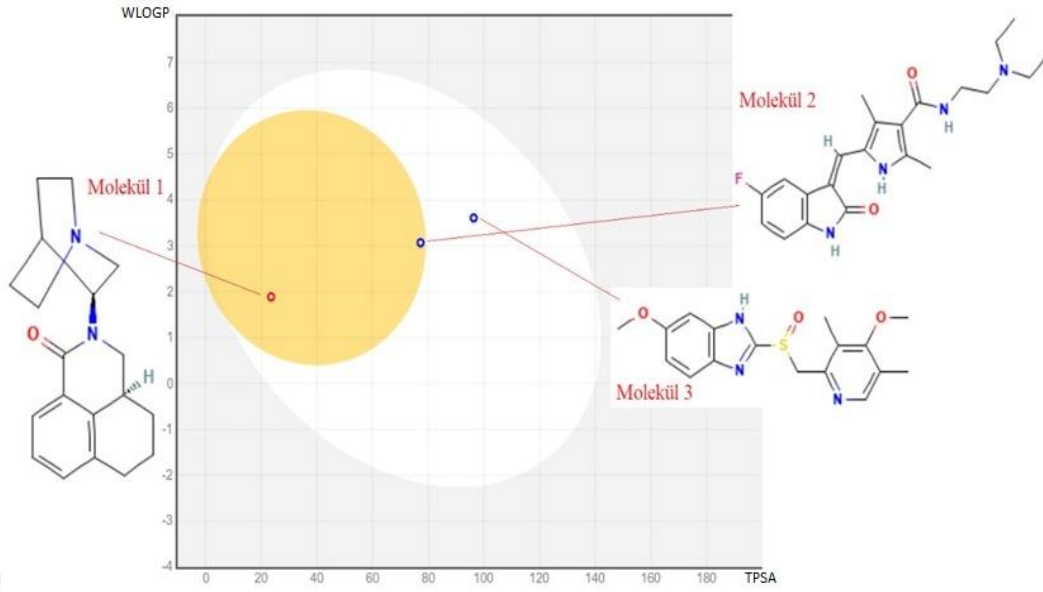
Haşlanmış Yumurta grafiği, WLOGP'ye karşı TPSA referansındaki moleküllerin pozisyonunun fonksiyonu olarak pasif gastrointestinal absorpsiyonun (HIA) ve beyin penetrasyonunun (BBB) sezgisel olarak değerlendirilmesini sağlar. Grafikte yer alan beyaz bölge, gastrointestinal sistem tarafından yüksek pasif absorpsiyon olasılığını ifade ederken, sarı bölge (yumurta sarısı) yüksek beyin penetrasyonu olasılığını ifade etmektedir. Sarı ve beyaz alanlar birbirini dışlamazlar. Buna ek olarak noktalar, P-gp (PGP+) tarafından aktif olarak dışarı akıtıldığı tahmin edilirse mavi, P-gp'nin (PGP-) substratı olmadığı tahmin edilirse kırmızı renkle renklendirilir. Gri alanda kırmızı nokta ile ifade edilmiş bir molekülün emilmediği ve beyne nüfuz etmediği anlaşılır. Beyaz alanda kırmızı nokta, gastrointestinal absorpsiyonunun yüksek olduğu fakat molekülün kan beyin bariyerinden geçemeyeceği anlamına gelmektedir. Beyaz alanda mavi nokta, molekülün iyi emildiğini ancak beyne ve PGP+'ya erişemediğini ifade etmektedir. Sarı alanda mavi nokta, molekülün BBB'yi (yumurta sarısında) pasif olarak geçtiği, ancak beyinden dışarı pompalandığını, sarı alanda kırmızı nokta ise molekülün beyne nüfuz edici (yumurta sarısında) olduğunu ve aktif akışa maruz kalmadığını ifade etmektedir.

(3aS)-2-[(3S)-1-azabisiklo[2.2.2]oktan-3-il]-3a,4,5,6-tetrahidro-3H-benzo[de] izokinolin-1-on (1. molekül)

N-[2-(dietilamino)etil]-5-[(Z)-(5-floro-2-okso-1H-indol-3-iliden)metil]-2,4-dimetil-1H-pirol-3- karboksamid (2. molekül)

6-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metilsülfinil]-1H-benzimidazol (3.molekül)

moleküllerine ait haşlanmış yumurta grafiği Şekil 68'de verilmiştir.



Şekil 66. Haşlanmış Yumurta grafiği

1.16. Fizikokimyasal Özellikler

Fiziksel özellikler ilaç etkisinde merkezi bir rol oynar. Boyut, yük, hidrojen bağı ve lipofilik karakteristik gibi potansiyel küçük moleküllü ilaçların spesifik özelliklerinin modifikasyonu, bir makromoleküler hedef ile etkileşimi optimize etmek için gerekli olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. Bir ilacın başarılı olması için aynı zamanda yeterince iyi absorplama, metabolik olarak stabil, güvenli ve hastalık ortamında uygun etki süresine sahip olması gerekir. Son yirmi yılda, ilaç moleküllerinin bu farmakokinetik, metabolik ve toksisite özelliklerinin de aynı fiziksel özellikler tarafından yönlendirildiği ortaya çıkmıştır. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite (ADMET) profili oluşturma, ilaç keşif projesi tarama basamaklarında birincil ve ikincil biyolojik testlere katılmıştır. Moleküllerin ADMET özellikleri, “ilacın vücut üzerindeki etkisi” olarak tanımlanabilecek spesifik hedefler yoluyla ilacın biyolojik etkisinin aksine, “vücudun ilaç üzerindeki etkisini” temsil ettikleri için geneldir. Bu nedenle, ADMET’i yönlendiren özellikler, çoğu küçük molekül sınıfı için büyük ölçüde benzerdir, fakat biyolojik hedef gücü ve seçicilik, spesifik moleküler etkileşimleri gerektirir. İlaç keşifçileri için zorluk, bu özellikleri, tercihen insan hastalığında kullanılmak üzere günde bir kez oral ilaç şeklinde birleştirmektir. Tıbbi kimyagerler, aday ilaç seçiminden önce, ilk önce öncü

molekölün sentezinden in vivo profillerin optimizasyonuna kadar biyolojik ve ADMET özelliklerinin çoklu paralel optimizasyonunu kullanmaktadır.

İlaç veri tabanlarının, özellikle de oral ilaçların profillenmesi, fizikokimyasal alanın farklı bölgelerini işgal ettiklerini ve ADMET profiline yönelik risklerin ve daha sonra klinik ilaç geliştirmedeki yıpranmanın bağlantılı olduğunu göstermiştir. İlaç adaylarında fiziksel özelliklerin kontrolü, ilaç keşfinde ön görülen önemli ölçüde yüksek yıpranma seviyelerinin azaltılmasında önemli bir hedeftir. Fizikokimyasal ilaç özelliklerine odaklandığımızda "ilaç benzeri" ve "öncü benzeri" kavramları karşımıza çıkmaktadır.

1.17. Lipofiliklik

Lipofiliklik, bir bileşiğin bir lipofilik organik faz ile bir polar sulu faz arasında dağılma eğilimini ifade eder. İlaç geliştirmede, bir bileşiğin lipofilisitesi, ayrılma katsayısı, log P veya dağılım katsayısı, log D olarak temsil edilir. Bilinen ilaçların çoğu en azından kısmen fizyolojik pH'da yüklü olduğundan, log D, molekülün hem iyonize edilmemiş hem de iyonize edilmiş formlarının dağılımını tanımladığı için bileşik lipofilisitesinin daha doğru bir tanımlayıcısıdır. Log P ise sadece iyonize edilmemiş moleküllerin dağılımını tanımlar. Lipofilik bileşikler genel olarak biyolojik membranlar boyunca lipofobik bileşiklerden daha yüksek bir permeasyona sahiptir ve gastrointestinal kanalda daha iyi absorpsiyon yoluyla oral biyoyararlanımlarını geliştirir. Log P/D gibi fizikokimyasal parametreler, yalnızca bileşiğin in vivo davranışının tahmini için değil, aynı zamanda diğer in vitro testler için güvenilir test koşulları planlamak için de kullanılır.

1.18. Sudaki Çözünürlük

Yeni bir ilacı veya yeni bir formülü pazara sunmak, ilaç şirketleri için heyecan verici bir süreçtir, ancak formülasyonu doğru yapmak işin en zor yanıdır. Sulu ortamdaki düşük çözünürlük, yeni kimyasal türlerin formülasyonunun geliştirilmesinde karşılaşılan en önemli sorundur. Uygun olmayan ilaç çözünürlüğü, yetersiz ilaç dağıtımına ve emilimine yol açarak yetersiz ilaç etkinliği ve yan etkilere neden olabilir. Bu nedenle ilaçların çözünürlüğü, ilaç keşfinin erken aşamalarında değerlendirilmelidir. Çözünürlük, bir ilacın sulu bir ortamda çözünbilme

yeteneğidir. İlaç çözünürlüğü, belirli bir sıcaklık ve basınç seviyesinde belirli bir çözücü içinde tamamen çözünebilen bir maddenin maksimum konsantrasyonu olarak tanımlanır. İlaçların çözünürlüğü, belirli bir sıcaklıkta bir gram ilacı çözmek için gereken çözücü miktarı ile ölçülür. Örneğin, çok çözünür bir ilacın, ilacın bir gramını çözmek için bir kısım çözücünden daha azına ihtiyacı vardır. Bir ilacın ne kadar çözünür olduğu büyük ölçüde değişir. Çözünür olarak kabul edilen bir ilacın 10-30 parçaya, az çözünür olanın 100-1.000 parçaya ve pratik olarak çözünmeyen veya çözünmeyen bir ilacın 10.000 parçadan fazlasına ihtiyacı vardır. Bir ilacın ne kadar çözünür olduğu çözücünün yanı sıra sıcaklığa ve basınca bağlıdır. Dozaj tasarımında ve daha düşük sterilite kısıtlamalarında yüksek hasta uyumu, maliyet etkinliği, ilacı alma kolaylığı, esneklik özelliği, oral dozajı yaygın bir ilaç alım şekli haline getirmiştir. Bununla birlikte bir engel, suda çözünürlük, ilaç geçirgenliği, çözünme hızı, ilk geçiş metabolizması, sistem öncesi metabolizma ve akış mekanizmalarına duyarlılığı olan bir ilacı tasarlamak ve formüle etmektir. Kötü çözünürlük ve düşük geçirgenlik, ilaçların oral biyoyararlanımının en sık görülen engelleridir. İlacın çözünürlüğü, sistemik dolaşımda bir ilacın istenen konsantrasyonu üzerinde en yüksek etkilerden birine sahiptir ve bu nedenle olsun ya da olmasın ilaç, hastalarda istenen etkiye veya farmakolojik cevaba sahip olacaktır. Suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçlar, daha yavaş bir ilaç absorpsiyon hızına sahiptir, bu da yetersiz ve değişken biyoyararlanıma yol açabilir ve ilacı etkisiz hale getirebilir.

Çözünürlük ilaç emilimini nasıl etkiler? Bir oral dozaj yoluyla ilaç absorpsiyonu, çözünebilen ve kan dolaşımına gastrointestinal kanal absorpsiyonu için sulu kanallara geçebilen küçük moleküller halinde parçalanmaya dayanır. İlacın emilimini etkileyen bazı faktörler arasında yüzey alanı, ilaç bağlanması için gıda varlığı ve kan temini yer alır. Bir ilacın absorbe edilebilmesi için, aktif bir taşıma sistemine sahip olmadığı veya moleküller zardaki sulu kanallardan geçebilecek kadar küçük olmadığı sürece, zarlardan geçmek için yağda çözünür olması gerekir. Mide ve bağırsaklardan kan dolaşımına geçmek için yeterince çözünür olmayan ilaçlar, düşük sistemik biyoyararlanım ve dolayısıyla optimalin altında ilaç performansı ile sonuçlanabilir.

Çözünürlük, ilaç etkinliğinde kritik bir rol oynar. Susuz bir ilaç maddesi emilemez, bu da düşük biyoyararlanıma yol açar. İlaçların zayıf çözünürlüğü,

metabolizma veya geçirgenlik ile ilgili zorluklar, diğer ilaçlarla etkileşimler veya ilaç salınımını uzatma ihtiyacı gibi başka sorunlara da yol açar. İlacı çöpe atmak ve tamamen yeni ilaçlar geliştirmek bir seçenek olsa da, yeni teknoloji veya formülasyonlar sunmak, riski ve maliyeti azaltır.

1.18.1. pH Düzeyi

pH, bir çözeltideki hidrojen içeriği miktarını ölçer; daha fazla hidrojen iyonu, pH'ı düşürür ve bunun tersi de geçerlidir. Güçlü pH seviyelerine sahip çözeltiler tamamen ayrışır, zayıf pH seviyelerine sahip olanlar ise sadece kısmen ayrışır. pKa değeri, bir asidin gücünü ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Daha düşük bir pKa değeri, ilaç maddesinin suda daha tam olarak ayrışan daha güçlü bir asit olduğu anlamına gelir.

1.18.2. İlacın ve Çözücünün Polaritesi

İyonizasyon, bir ilacın oral yolla alımında ilaç tüketimi için çözünür olması önemlidir. Ayrıca iyon yakalama, ilacın düzgün çalışması için önemlidir. Mide veya bağırsaklarda, ilaç iyonize değildir, bu nedenle emilebilir. Kan dolaşımına girdiğinde tekrar gastrointestinal kanala gitmesini önlemek ve vücut tarafından emilmesini sağlamak için tekrar iyonlaşması gerekir. Yağda çözünen maddeler iyonize olmayan moleküller (NaCl) içerir ve hidrofilik maddeler iyonize moleküllerle (Na^+ , Cl^-) temas eder, yani bir ilaç yağda ne kadar çözünürse o kadar fazla emilim olur. Bir ilaç suda ne kadar fazla çözünürse (hidrofilik) o kadar az absorpsiyon olur.

1.18.3. İlaç Parçacık Boyutu

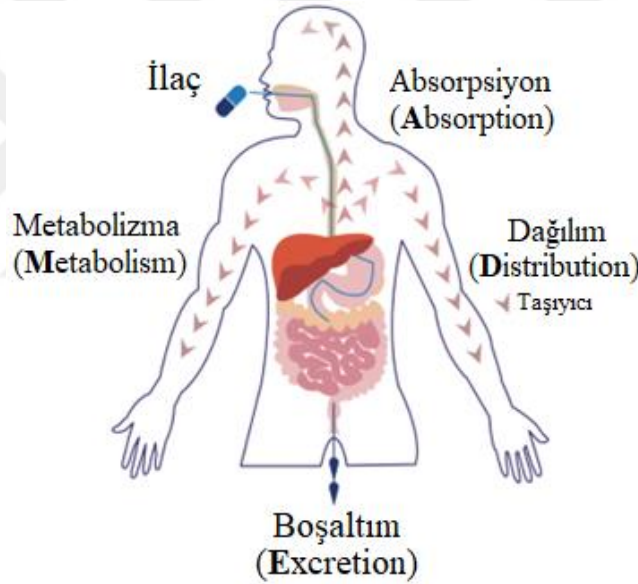
Bir ilacın çözünürlüğü doğrudan parçacık boyutuna bağlıdır. Tipik olarak, daha büyük partiküller, özellikle çözünen maddeler için sıcaklık, basınç ve polarite aynıysa, daha az çözünür. Bir ilacın çözünür olma yeteneği, kan dolaşımına girmesi ve emilmesi için herhangi bir enerji veya taşıyıcı protein gerekmeden ilacın basit difüzyonuna izin verir.

1.18.4. Çözelti Süreci

Çoğu madde endotermiktir veya çözünme sürecinde ısıyı emer, yani oda sıcaklığında depolamadan ağızdan tüketime kadar sıcaklıkta bir artış ve vücut ısısına geçiş, çözünürlükte bir artışa neden olur. Sıcaklığa ek olarak, çalkalama ilacın çözünme hızını artırmaya yardımcı olur.

1.19. Farmakokinetik

Farmakokinetik, vücudun ilaca ne yaptığının incelenmesidir. İlacın (ADME) emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve atılımını ve ayrıca biyoyararlanımını inceler. Genellikle ADME olarak adlandırılan bu farmakokinetik süreçler, ilacın vücuttaki konsantrasyonunu ve bir ilacın etkisinin başlangıcını, süresini ve yoğunluğunu belirler.



Şekil 69. Farmakokinetiğin temel ilkeleri ve vücudun bir ilaç üzerindeki etkisi

Çoğu ilaç farmakolojik etkilerini reseptör olarak bilinen makromoleküllere bağlanarak gösterir. Bu nedenle, bir ilacın farmakolojik etki oluşturması için, uygun reseptör ile yapısal olarak etkileşime girebilmesi gerekir. Bununla birlikte, bir ilacın reseptör ile etkileşime girme yeteneği, terapötik olarak yararlı bir ajan için gerekli olan tek özellik değildir, çünkü aynı zamanda, yeterli bir konsantrasyonda reseptör bölgesinin yakınında birikebilme yeteneğine de sahip olmalıdır. Farmakokinetik,

farmakolojinin ilaçların etki bölgelerine nasıl ulaştığı ve vücuttan nasıl atıldığı ile ilgilenen yönüdür.

Bir ilacın etki yerine geçmesi için, ilacın çok sayıda biyolojik zarı geçmesine izin verecek mekanizmalar mevcut olmalıdır. Bunlar pasif difüzyon, filtrasyon, aktif taşıma ve endositozu içerir. Bu mekanizmalar, yaşam için gerekli olan endojen maddelerin transferi için de önemlidir. Endojen maddeler ve süreçler bir organizma, doku veya hücre gibi canlı bir sistemden kaynaklananlardır. Buna karşılık dışsal maddeler ve süreçler bir organizmanın dışından kaynaklananlardır.

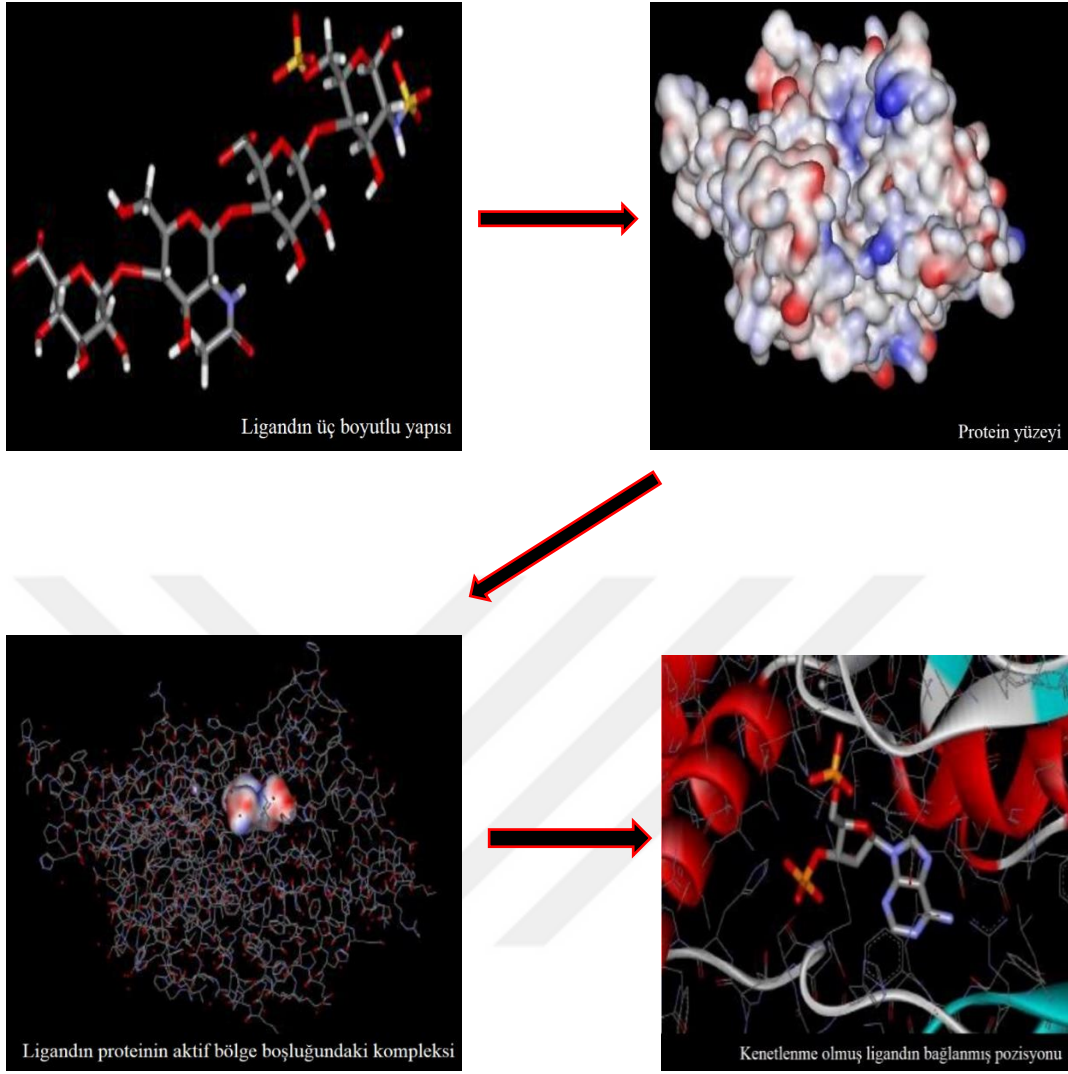
Bir ilacın etki bölgesinde birikme yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahip olan uygulama yolu ile ilaçlar vücuda çeşitli yerlerden girebilir. İlaçlar, vücuttaki birçok bölgeden dolaşıma emilebilir. Dolaşıma girdikten sonra ilaç, interstisyel sıvıya(doku ve hücreleri çevreleyen hücreler arasındaki boşluklarda bulunan sıvı) ve vücudun hücrelerine aktarılır. Bir ilaç vücuda girdiğinde kimyasal değişikliklere artan bir ilgi vardır. Çoğu durumda, bu ilaç biyotransformasyon reaksiyonları, ana bileşikten daha az farmakolojik aktiviteye sahip ara ürünler üretir; bununla birlikte, bazı ilaç metabolitleri önemli farmakolojik etkiye sahiptir. Ayrıca, bazı metabolitler kimyasal olarak reaktiftir ve toksisite, mutagenез, karsinogeneз(normal bir hücrenin tümör hücresine dönüşmesi) ve doğum kusurlarına katkıda bulunabilir. Deri, akciğerler, safra ve bağırsaklar da atılım bölgeleri olabilse de ilaç atılımının birincil bölgeleri karaciğer ve böbrektir. İşlemlerin her biri, bir ilacın yalnızca yerinde etkide birikme oranını değil, aynı zamanda uzaklaştırma oranını da etkiler. Klinik farmakokinetik, insanlarda farklı özelliklere sahip ilaçların davranışlarının yanı sıra farklı ilaç uygulama yollarından beklenen farklılıkların nicel bir tanımını sağlar.

1.20. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı

Hayatımızda kullandığımız birçok ilaç zararlı ve faydalı olabilecek etkileri, hücrenin içerisinde veya üst yüzey alanında mevcut olan özelleşmiş reseptör olarak da adlandırılan hedef moleküller ile etkileşime girerek ortaya koyar. Farmakolojik etkilerin yürütülmesi noktasında ilaçlarla bir etkileşime girip bağlanan, akabinde bir biyolojik cevap oluşumunu sağlayan reseptördür. Şayet bir molekül üzerinde çalışma yapılacak ise, bu noktada elektronik çalışmalar efektör yapısından veya reseptör yapısı üzerinden olmak üzere iki farklı yöntemle yürütülür.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı Hedefe Yönelik İlaç Tasarımı (Biyoinformatik) ve Efektöre Dayalı İlaç Tasarımı (Kemoinformatik) olmak üzere iki farklı şekilde gerçekleştirilir. Hedefe Yönelik İlaç Tasarımında etken madde ile dikkate alınan hedef yapılar (nükleik asitler, enzimler, reseptörler, vb.) arasında oluşabilecek etkileşimler irdelenir. Günümüzde hedefe yönelik çalışmalar genelde moleküler dokking olarak da adlandırdığımız moleküler kenetlenme yöntemi üzerinden gerçekleştirilir. Moleküler dokking işlemi, seçilen bileşiğin hedef molekül üzerindeki tutunma pozisyonunun bilgisayar ortamında tasarlanması şeklinde tanımlanabilir ve metabolizmada biyolojik prosesin anlaşılması yanında ilaçların reel tasarımında önemli bir işleve sahiptir (Lengauer, T., ve Rarey, M. 1996). Moleküler kenetlenme teknikleri, özellikle bilgisayar destekli ilaç tasarımında günümüzde oldukça sık kullanılmaktadır.

Moleküler dokking yöntemlerinde birçok sayıda bilgisayar programı ve yazılım türleri kullanılmaktadır. Bu programlarda mevcut bulunan yazılımların birçoğu, seçilen molekülün yapısının esnek olan, hedef proteinin yapısının ise esnek olmayan bir yapı varsayımı ile ligand ve proteinin yapabilecekleri tüm kenetlenme varyasyonları da içerisine alan hesaplamaları gerçekleştirir. Moleküler kenetlenme sonucunda elde edilen Gibbs serbest enerjisi ve tam uyumluluk skoru (Ligand-protein etkileşim düzeyini belirlemede tam uyumluluk skoru (full fitness score) önemli bir yer tutmaktadır.) gibi parametreler üzerinde yorumlar yapılarak reseptör ve ligand arasındaki oluşabilecek muhtemel bağlanmalar hakkında tahminlerde bulunulabilir. Ligand ve proteinin etkileşme değişimi Şekil 70.(Türkkan, S., 2013) de verilmiştir.



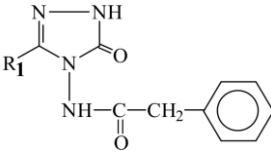
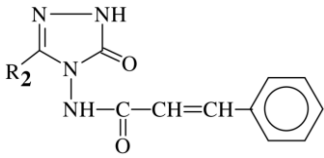
Şekil 70. Proteinin ve ligand etkileşimi

2.YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

2.1. Çalışılan Moleküller

Çalışmamızda triazol türevi on molekül ((1) 3-metil-4-fenilasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (2) 3-etil-4-fenilasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (3) 3-benzil-4-fenilasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (4) 3-p-metilbenzil-4-fenilasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (5) 3-p-klorobenzil-4-fenilasetilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (6) 3-metil-4-sinamoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (7) 3-etil-4-sinamoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (8) 3-benzil-4-sinamoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (9) 3-p-metilbenzil-4-sinamoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on, (10) 3-p-klorobenzil-4-sinamoilamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on) seçilmiş olup, her molekül ayrı ayrı çalışılmıştır. Çalışılan bu bileşiklere ait molekül formülleri aşağıda Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışılan bileşiklerin molekül formülleri

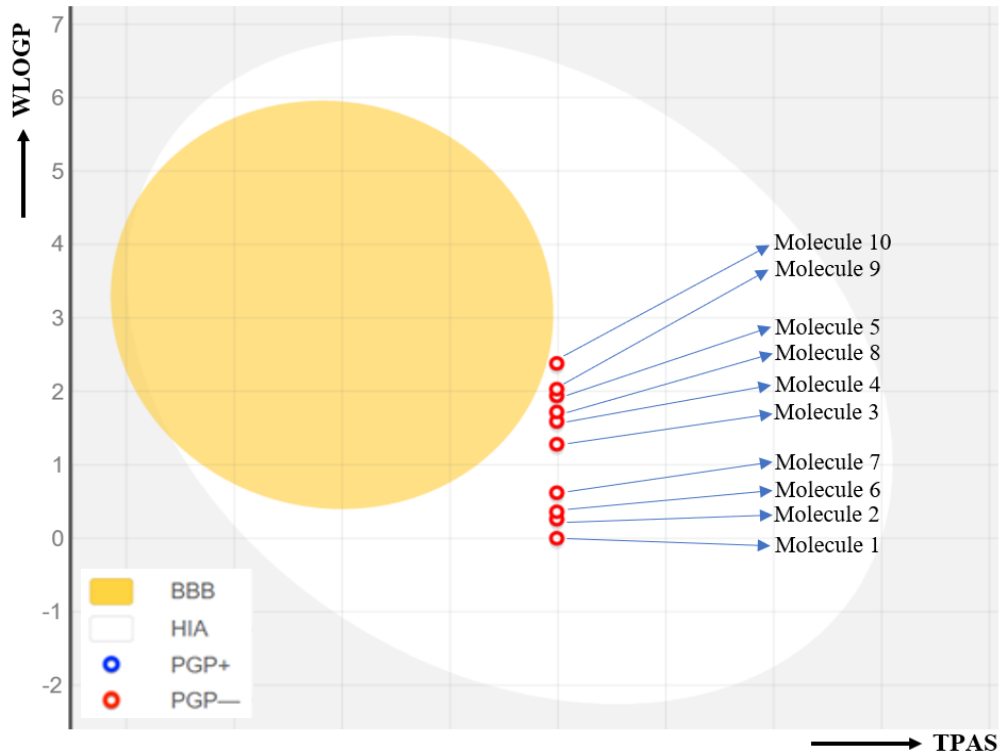
Grup			Molekül	
R ₁	R ₂			
1	6	– CH ₃		
2	7	– CH ₂ CH ₃		
3	8	– CH ₂ C ₆ H ₅		
4	9	– CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (- <i>p</i>)		
5	10	– CH ₂ C ₆ H ₄ Cl (- <i>p</i>)		

2.2. Kullanılan Bilgisayar Programı

Bu yüksek lisans tez çalışmamız da yer alan tüm hesaplamaları online olarak çalışan ve literatürde yoğun bir şekilde kullanılan SwissADME web aracını kullandık. SwissADME, daha çok küçük moleküllerin farmakokinetiğini, ilaca benzerliğini ve tıbbi kimyaya uygunluğunu değerlendirmek için kullanılan ve içerisinde birçok teorik hesaplama bölümleri bulunan ücretsiz bir web aracıdır.

2.3. Haşlanmış Yumurta Modeli

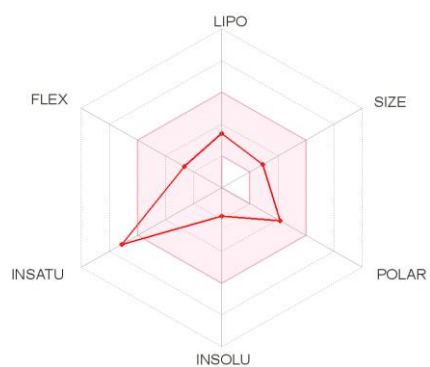
SwissADME web aracı kullanılarak çalışılan her molekül için Haşlanmış Yumurta grafiği oluşturulmuştur. Burada ilk önce her bir molekülün molekül formülleri ChemSketch bilgisayar programında çizildikten sonra moleküllerin SMILES formu oluşturulmuştur. Oluşturulan bu SMILES formlar SwissADME programına aktarılıp Haşlanmış Yumurta grafiği çizilmiştir. Haşlanmış Yumurta grafiği, WLOGP'ye karşı TPSA referansındaki moleküllerin pozisyonunun fonksiyonu olarak pasif gastrointestinal absorpsiyonun (HIA) ve beyin penetrasyonunun (BBB) sezgisel olarak değerlendirilmesini sağlar. Grafikte yer alan beyaz bölge, gastrointestinal sistem tarafından yüksek pasif absorpsiyon olasılığını ifade ederken, sarı bölge (yumurta sarısı) yüksek beyin penetrasyonu olasılığını ifade etmektedir. Sarı ve beyaz alanlar birbirini dışlamazlar. Çalışılan tüm moleküllere ait çizilen Haşlanmış Yumurta grafiği aşağıdaki Şekil 71.'da verilmiştir.



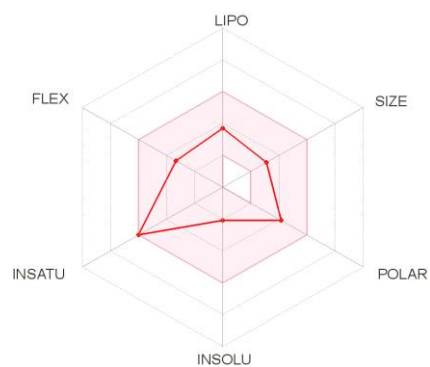
Şekil 71. Çalışılan moleküllere ait Haşlanmış Yumurta grafiği

2.4. Biyoyararlanım Radarı

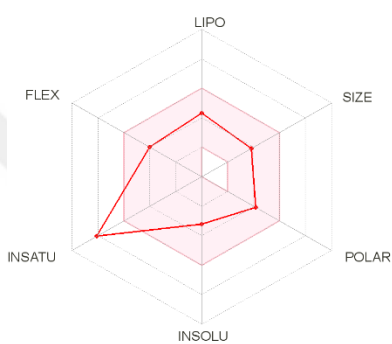
Biyoyararlanım radar grafiđi, biyoyararlanım endeksine dayalı olarak ilaca benzerliđi kararları hakkında bize grafiksel bir fikir verdi. Bu radar grafiđinde pembe renkli alan, oral biyoeriřilebilirlik için kabul edilebilir fizyokimyasal odadır ve radarın tamamen pembe bölgeye dūřmesi molekūlūn ilaca benzer olduđu anlamına gelir. Pembe alandaki her bir özelliđin optimal aralıđı vardır. Bunlar; LIPO (Lipofilisite): $-0.7 < XLOGP_3 < +5.0$ (Lipofilisite, kimyasal bir molekūlūn yađlarda, lipidlerde, hegzan veya toluen gibi polar olmayan lerde nme yeteneđini bildirir); MOLEKÜLER BOYUT (Size) : $150 \text{ g/mol} < MW \text{ (Molekūl ađırlıđı)} < 500 \text{ g/mol}$ (İlaçlarda molekūlūn sahip olduđu büyüklük ile bu molekūlūn hareket hızları ters orantılı olduđu için molekūl boyutu bydk absorpsiyon hızında azalma oluřur. Buna bađlı olarak molekūlūn boyutu kldk absorpsiyon hızında artıř meydana gelir); POLAR (polarite): $20 \text{ }^2 < TPSA < 130 \text{ }^2$ (Topolojik polar yüzey alanı (Topological polar surface area, TPSA), kimyasal bađlı hidrojen atomları da dahil olmak üzere bařta azot ve oksijen olmak üzere tüm polar atomlar ve moleküller üzerindeki toplam yüzey alanı olarak ifade edilir. Bu parametre molekūlūn yüzey alanının ne kadar polar bir yzeeye sahip olduđunu ifade eder. Polar yüzey alanı, bir ilacın hücrelere nüfuz etme kabiliyetinin optimizasyonu için yaygın olarak kullanılan bir tıbbi kimya metriđidir) 140 ^2 'den daha büyük bir polar yüzey alanına sahip moleküller, hücre zarlarına nüfuz etmede zayıftırlar. Molekūlūn kan – beyin bariyerini ařması (ve dolayısıyla merkezi sinir sistemindeki reseptörler üzerinde hareket etmesi) için genellikle 130 ^2 'den küçük bir polar yüzey alanına sahip olması gereklidir. INSOLU (nmezlik): $-6 < \text{Log S (ESOL)} < 0$ (Log S -6'dan küçük olmamalıdır. nrlk ile ilgili skala; nmez < -10 < Zayıf nr < -6 < Orta derecede nr < -4 < nr < -2 < İyi nr < 0 < Yüksek derecede nr); INSATU (Doygunluk): $0.25 < \text{Csp3'n Fraksiyonu} < 1$ (sp3 hibritleřtirilmiř karbonların molekūlūn toplam karbon sayısına oranı en az 0.25 olmalıdır); FLEX (Esneklik): $0 < \text{Numunede dnebiyen bađlar} < 9$ şeklindedir. Çalıřılan moleküllerin çizilen Biyoyararlanım radar grafikleri řekil 72.'de verilmiřtir.



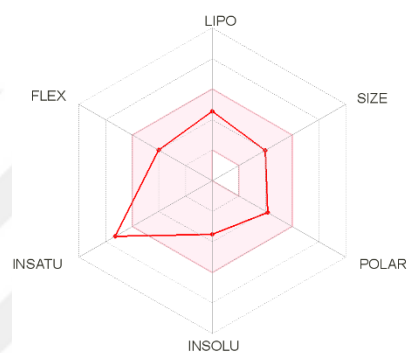
Molekül 1



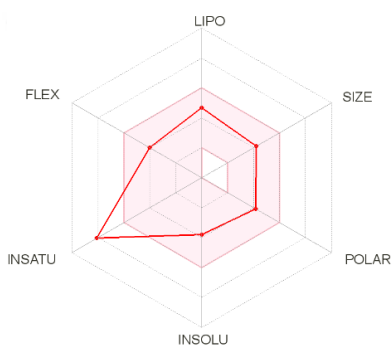
Molekül 2



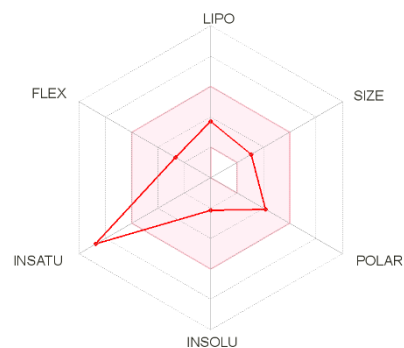
Molekül 3



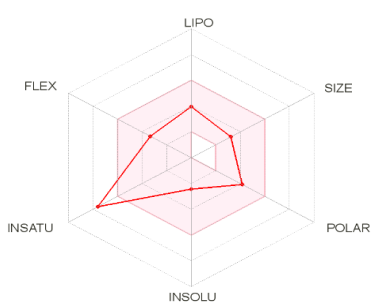
Molekül 4



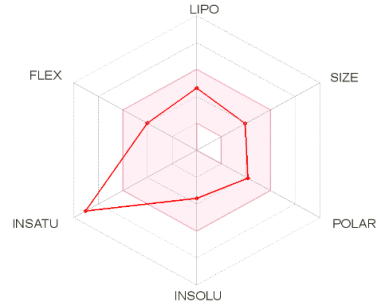
Molekül 5



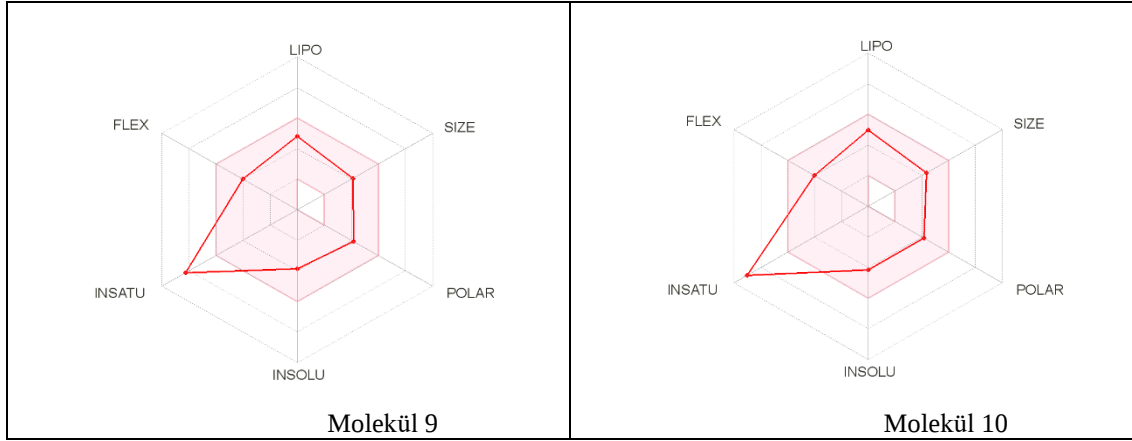
Molekül 6



Molekül 7



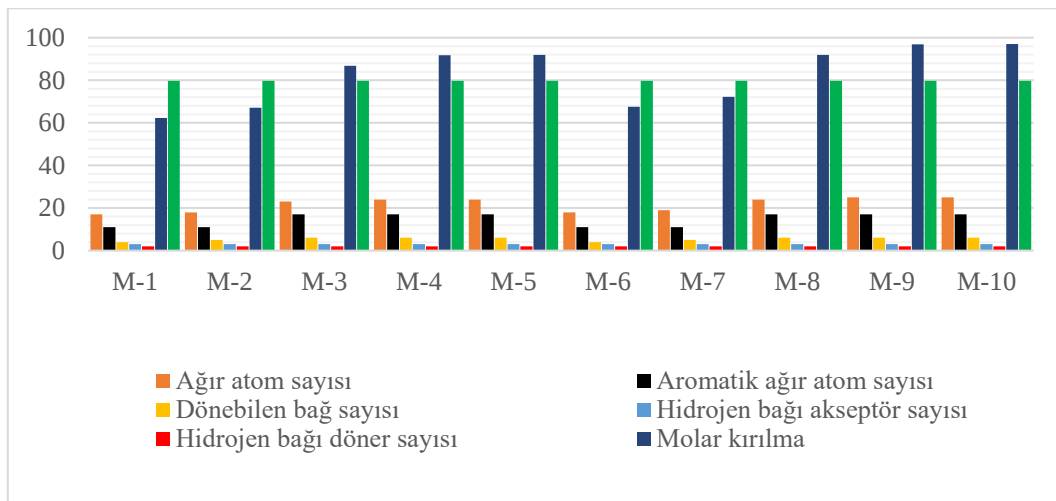
Molekül 8



Şekil 67. Çalışılan moleküllere ait Biyoyararlanım radar grafikleri

2.5. Fizikokimyasal Özellikler

Bu tez kapsamında ele aldığımız 10 adet molekülün molekül ağırlığı (g/mol), ağır atom sayısı (Çalışılan programın literatüründe yer alan C,H ve O atomlarının sayısını ifade etmektedir.), aromatik ağır atom sayısı, fraksiyon Csp³, dönebilen bağ sayısı, hidrojen bağı akseptör sayısı, hidrojen bağı donör sayısı, molar kırılma değeri ve TPSA (Å²) değerlerini kapsayan fizikokimyasal özellikler SwissADME programı ile birlikte hesaplandı. Hesaplanan bu değerler Tablo 2.'de verilmiştir. Bu tablodan elde edilen bazı verilerin grafiksel gösterimi ise Şekil 73.'de verilmiştir.



Şekil 73. Çalışılan moleküllerde molekül ağırlığı (g/mol), molar kırılma ve TPSA (Å²) değerlerinin grafiksel karşılaştırması

Tablo 2. Çalışılan moleküllerin fizikokimyasal özellikleri

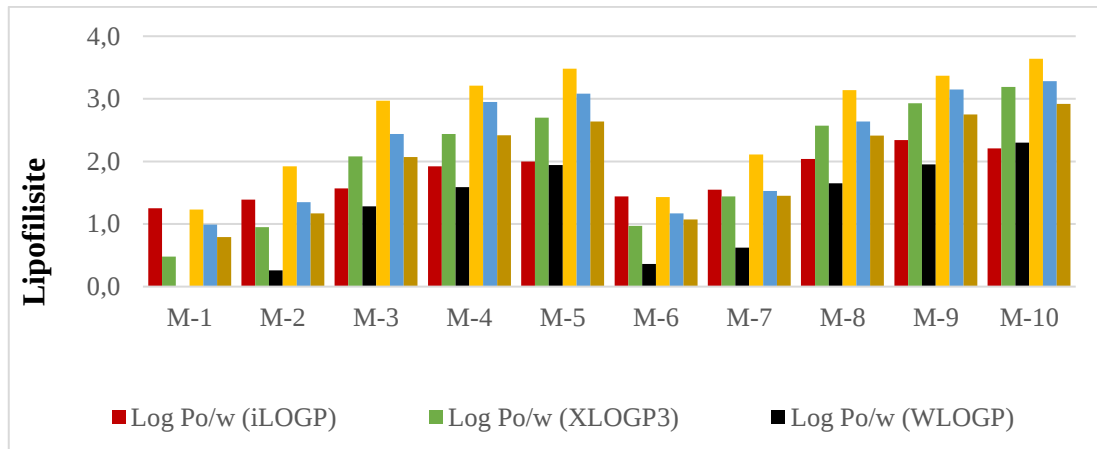
Fizikokimyasal Özellik	Molekül									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Molekül formülü	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O ₂
Molekül ağırlığı (g/mol)	232.24	246.27	308.33	322.36	342.78	244.25	258.28	320.35	334.37	354.79
Ağır atom sayısı	17	18	23	24	24	18	19	24	25	25
Aromatik ağır atom sayısı	11	11	17	17	17	11	11	17	17	17
Fraksiyon Csp ³	0.18	0.25	0.12	0.17	0.12	0.08	0.15	0.06	0.11	0.06
Dönen bağ sayısı	4	5	6	6	6	4	5	6	6	6
Hidrojen bağı akseptör sayısı	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Hidrojen bağı donör sayısı	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Molar kırınım	62.35	67.16	86.84	91.80	91.85	67.48	72.28	91.96	96.93	96.97
TPSA (Å ²)	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78	79.78

Tablo 3. Çalışılan moleküllerin lipofilisite özellikleri

Lipofilisite	Molekül									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	1.25	1.39	1.57	1.92	2.00	1.44	1.55	2.04	2.34	2.21
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	0.48	0.95	2.08	2.44	2.70	0.97	1.44	2.57	2.93	3.19
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	0.00	0.26	1.28	1.59	1.94	0.36	0.62	1.65	1.95	2.30
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.23	1.92	2.97	3.21	3.48	1.43	2.11	3.14	3.37	3.64
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	0.99	1.35	2.44	2.95	3.08	1.17	1.53	2.64	3.15	3.28
Ortalama Log $P_{o/w}$	0.79	1.17	2.07	2.42	2.64	1.07	1.45	2.41	2.75	2.92

2.6. Lipofilisite

Farmakolojik açıdan maddeler lipofilik ve hidrofilik olmak üzere ikiye ayrılır. Lipofilik demek, yağda çözünür demektir. Hidrofilik ise suda çözünür anlamına gelir. Lipofilik olan, yani yağda çözünen maddeler lipid yapıdaki membranları kolaylıkla geçerlerken; hidrofilik olanlar, yani suda çözünen maddeler lipid membranı daha az geçerler. Lipofilik ya da hidrofilik olmak, ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir. LIPO (Lipofilisite): $-0.7 < XLOGP_3 < +5.0$ (Lipofilisite, kimyasal bir molekülün yağlarda, lipidlerde, hegzan veya toluen gibi polar olmayan çözücülerde çözünme yeteneğini bildirir). Lipofilisite, n-oktanol ve su arasındaki dağılma katsayısı ($\log Po/w$) olarak tanımlanır. Lipofiliklik fizikokimyasal özelliğinin ilaç keşfi için kritik önemi nedeniyle, SwissADME'de farmakokinetik özel bir bölüme sahiptir. $\log Po/w$ tahmini için birçok hesaplama tekniği, farklı kimyasal kümeler üzerinde çeşitli performanslarla geliştirilmiştir. Genel olarak, belirli bir kimyasal grubu için en doğru yöntemleri seçmek veya bir konsensüs tahmini oluşturmak için birden fazla modellemeler kullanılır. $\log Po/w$ 'nin doğru bir şekilde tahmin edilebilirliğini artırmak için farklı modellemeler mümkün olduğunca çeşitli olmalıdır. SwissADME, ücretsiz olarak kullanılan beş tahmine dayalı modele erişim sağlar. Bunlar WLOGP, iLOGP, XLOGP3, MLOGP ve SILICOS-IT'dir (sürüm 1.0.2, 2013, <http://silikos-it.be.s3-website-eu-west-1.amazonaws.com/software/filter-it/1.0.2/filter-it.html>). Son olarak, bu beş farklı değer aritmetik ortalaması alınır ve Ortalama $\log Po/W$ olarak verilir. Moleküllerin lipofilikliği Tablo 3.'de verilmiştir. Bu tablodan elde edilen verilerin grafiksel gösterimi ise Şekil 74.'de verilmiştir.



Şekil 74. Çalışılan moleküllere ait Lipofilisite değerlerinin grafiksel gösterimi

2.7. Sudaki Çözünürlük

Herhangi bir ilacın absorbe olabilmesi için öncelikle çözünmesi gerekmektedir. Tamamen çözünmeyen bir ilaç mide-barsak kanalından tam olarak emilemez. Bu nedenle herhangi bir etkin maddenin sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi ve belirlenmesi formülasyon geliştirme çalışmalarında çok önemlidir. Bir etkin maddenin çözünürlüğü değişik şekillerde ifade edilir. 1 g katı maddenin içinde çözünebildiği çözücünün mL miktarına o katı maddenin çözünürlüğü denir. Bir etkin maddenin verilen bir sıcaklıkta ve verilen bir çözücü içindeki doymuş çözeltisinin konsantrasyonu o etkin maddenin o sıcaklıktaki ve o çözücü içindeki çözünürlüğüdür. Suda çözünürlüğü az olan ilaçlar zayıf veya değişken bir absorpsiyon gösterir. Suda çözünürlüğü az olan ilaçlar oral yolla uygulandığında denek içi ve denekler arası büyük farklılıklar gözlenebilir. Bir ilacın suda çözünürlüğü 10 mg/mL 'den düşükse sıklıkla potansiyel absorpsiyon ve biyoyararlanım problemine rastlanır. Çözünürlük ile ilgili (logS değerleri) skala; Çözünmez < -10 < Zayıf çözünür < -6 < Orta çözünür < -4 < Çözünür < -2 < İyi çözünür < 0 < Yüksek çözünür, şeklindedir. Çalışılan moleküller için hesaplanan çözünürlük değerleri aşağıda Tablo 4.'de verilmiştir. Bu tablodan elde edilen verilerin grafiksel gösterimi ise Şekil 75.'de verilmiştir.

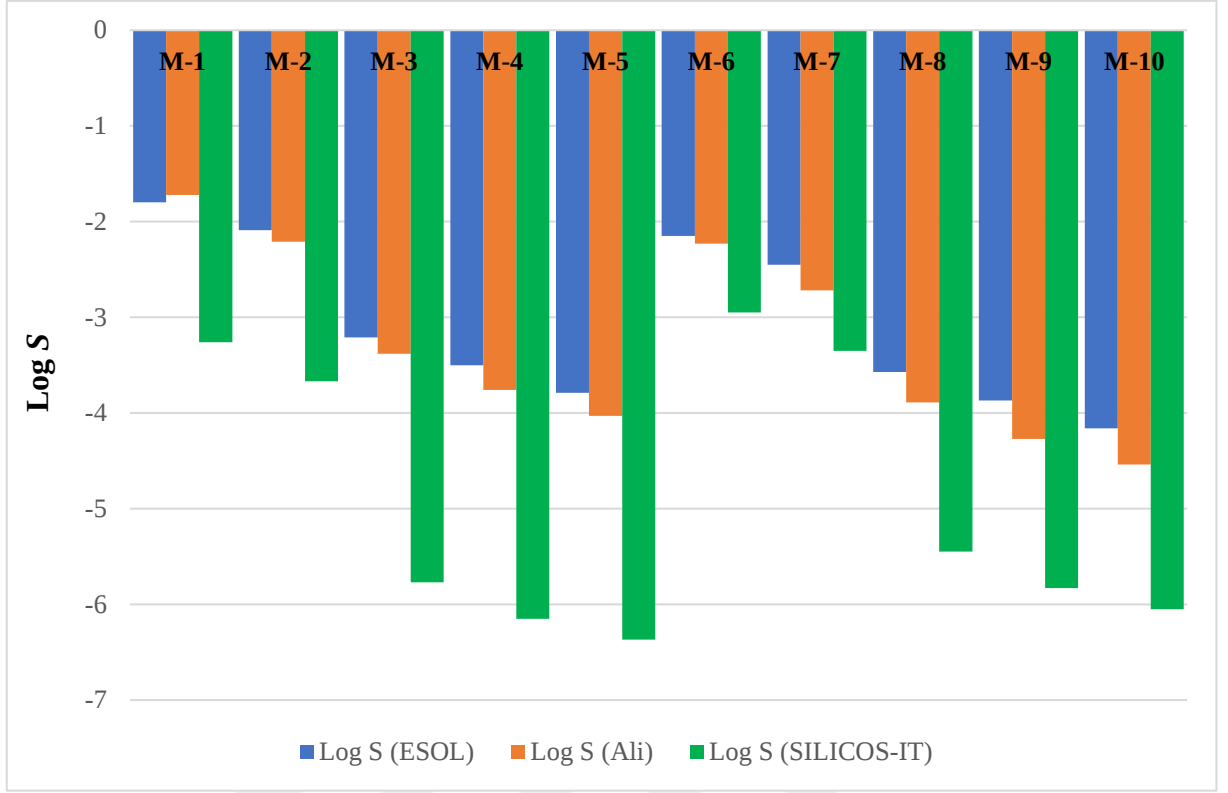
Tablo 4. Çalışılan moleküllerin sudaki çözünürlüğü

Sudaki Çözünürlük	Molekül									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Log S (ESOL)	-1.80	-2.09	-3.21	-3.50	-3.79	-2.15	-2.45	-3.57	-3.87	-4.16
Çözünürlük (mg/mL)	3.71	2.01	1.89.10 ⁻¹	1.01.10 ⁻¹	5.50.10 ⁻²	1.71	9.23.10 ⁻¹	8.55.10 ⁻²	4.55.10 ⁻²	2.47.10 ⁻²
Çözünürlük (mol/L)	1.60.10 ⁻²	8.17.10 ⁻³	6.12.10 ⁻⁴	3.13.10 ⁻⁴	1.61.10 ⁻⁴	7.02.10 ⁻³	3.57.10 ⁻³	2.67.10 ⁻⁴	1.36.10 ⁻⁴	6.97.10 ⁻⁵
Sınıf	İyi çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Orta çözünür
Log S (Ali)	-1.72	-2.21	-3.38	-3.76	-4.03	-2.23	-2.72	-3.89	-4.27	-4.54
Çözünürlük (mg/mL)	4.38	1.51	1.27.10 ⁻¹	5.62.10 ⁻²	3.21.10 ⁻²	1.43	4.91.10 ⁻¹	4.09.10 ⁻²	1.81.10 ⁻²	1.03.10 ⁻²
Çözünürlük (mol/L)	1.89.10 ⁻²	6.13.10 ⁻³	4.12.10 ⁻⁴	1.74.10 ⁻⁴	9.37.10 ⁻⁵	5.85.10 ⁻³	1.90.10 ⁻³	1.28.10 ⁻⁴	5.41.10 ⁻⁵	2.91.10 ⁻⁵
Sınıf	İyi çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Orta çözünür	Çözünür	Çözünür	Çözünür	Orta çözünür	Orta çözünür
Log S (SILICOS-IT)	-3.26	-3.67	-5.77	-6.15	-6.37	-2.95	-3.35	-5.45	-5.83	-6.05
Çözünürlük (mg/mL)	1.27.10 ⁻¹	5.33.10 ⁻²	5.19.10 ⁻⁴	2.26.10 ⁻⁴	1.46.10 ⁻⁴	2.77.10 ⁻¹	1.16.10 ⁻¹	1.13.10 ⁻³	4.92.10 ⁻⁴	3.18.10 ⁻⁴
Çözünürlük (mol/L)	5.47.10 ⁻⁴	2.16.10 ⁻⁴	1.68.10 ⁻⁶	7.01.10 ⁻⁷	4.27.10 ⁻⁷	1.13.10 ⁻³	4.49.10 ⁻⁴	3.52.10 ⁻⁶	1.47.10 ⁻⁶	8.97.10 ⁻⁷
Sınıf	Çözünür	Çözünür	Orta çözünür	Zayıf çözünür	Zayıf çözünür	Çözünür	Çözünür	Orta çözünür	Orta çözünür	Zayıf çözünür

Çözünmez < - 10 < Zayıf Çözünür < - 6 < Orta Çözünür < - 4 < Çözünür < - 2 < İyi Çözünür < 0 < Yüksek Çözünür

Tablo 5. Çalışılan moleküllerin Farmakokinetik, ilaç benzerliği ve medikal kimyasal özellikleri

Farmakokinetik	Molekül									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gastrointestinal absorpsiyon	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek
BBB geçirgenliği	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
P-glikoprotein substratı	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil	Değil
Log Kp (Deri geçirgenliği, cm/s)	-6.20	-7.13	-6.70	-6.53	-6.47	-7.10	-6.85	-6.43	-6.26	-6.20
İlaç benzerliği (Druglikeness)										
Lipinski	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Ghose	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Veber	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Egan	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Muegge	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var	Var
Biyoyararlanım skoru	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Medikal kimyasal özellikler										
Leadlikeness (Öncü bileşen)	Yok	Yok	Var	Var	Var	Yok	Var	Var	Var	Yok
Sentetik erişilebilirlik puanı	2.22	2.55	2.96	3.07	2.96	2.57	2.81	3.18	3.29	3.16

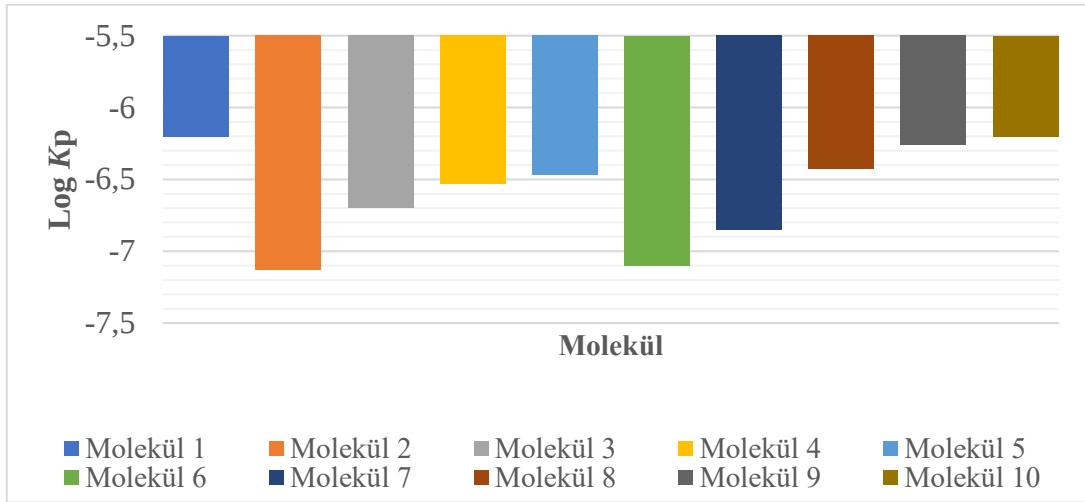


Şekil 75. Çalışılan moleküllere ait Log S değerlerinin grafiksel gösterimi

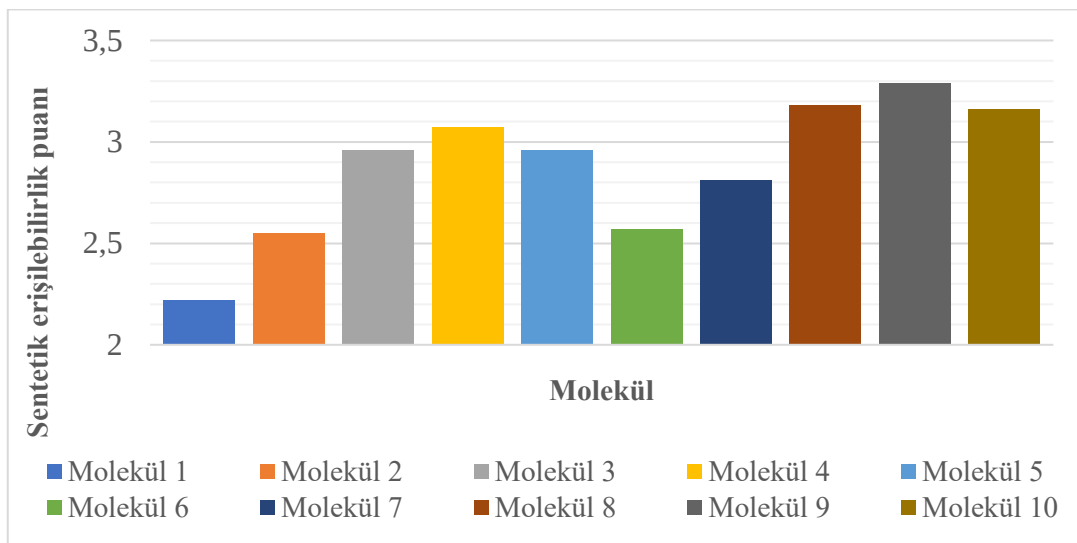
2.8. Farmakokinetik, İlaç Benzerliği ve Medikal Kimyasal Özellikler

Farmakokinetik, ilaç alındığı andan sonra vücudun ilaç üzerinde oluşturduğu etkileri inceler. Bunlar; absorpsiyon, dağılım; metabolizma (biotransformasyon) ve eliminasyondur. Farmakodinamik ise ilacın vücudumuzda oluşturduğu etkilerin mekanizmalarını inceler. Örnek olarak ilaç reseptör ilişkilerini verebiliriz. Farmakolojide biyoyararlılık, bir ilacın temel farmakokinetik özelliklerinden biri olan dolaşım sistemine etki eden ve bu ilacın dozunun fraksiyonu olarak tanımlanır. Tanım gereği ilaç damar yoluyla verildiğinde biyoyararlılık %100' dür. Bununla birlikte diğer yollar ile (oral yolla) verildiğinde biyoyararlılık azalır. Bunun nedeni ilacın metabolizmaya ilk geçişindeki absorpsiyon eksikliğidir. Bu tez kapsamında Farmakokinetik özelliklerden gastrointestinal absorpsiyon, BBB geçirgenliği ve Log Kp (deri geçirgenliği, cm/s), ilaç benzerliği özellikleri için beş farklı (Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge) yöntemle değerlendirilmiştir. Bunun yanında Biyoyararlanım skoru hesaplanmıştır. Son olarak Medikal Kimya özelliklerinden Leadlikeness ve Sentetik erişilebilirlik puanı hesaplanmıştır. Sentetik erişilebilirlik değerlendirmesi, bileşiklerin sentez kolaylığını değerlendirmek için bir işlemdir. Çok

sayıda kimyasal bileşik için sentetik erişilebilirliğin değerlendirilmesine yönelik hızlı bir yöntemin, ilaç keşfinde bir çıkış açması bekleniyor (drug-like: mevcut ilaca benzeyen, lead-like: kaliteli bir liderin yapısal ve fizikokimyasal profiline sahip). Tablo 5.'de çalışılan moleküllere ait Farmakokinetik özellikler, İlaç Benzerliği ve Medikal Kimya özellikleri verilmiştir. Hesaplanan Log Kp (deri geçirgenliği, cm/s) ve Sentetik erişilebilirlik puanı ile ilgili grafiksel gösterim Şekil 76. ve Şekil 77. 'de verilmiştir.



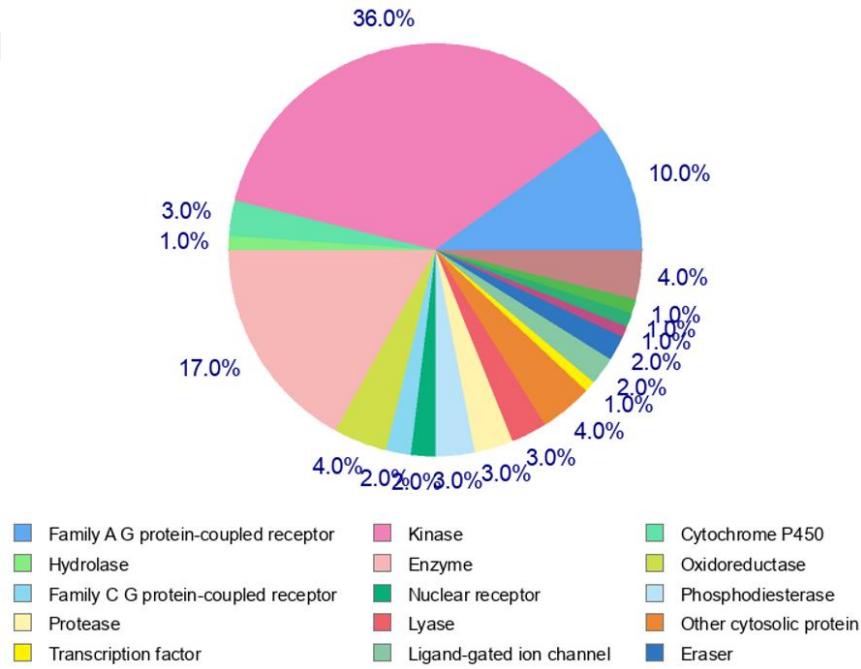
Şekil 76. Çalışılan moleküllerde Log Kp (deri geçirgenlik) değeri



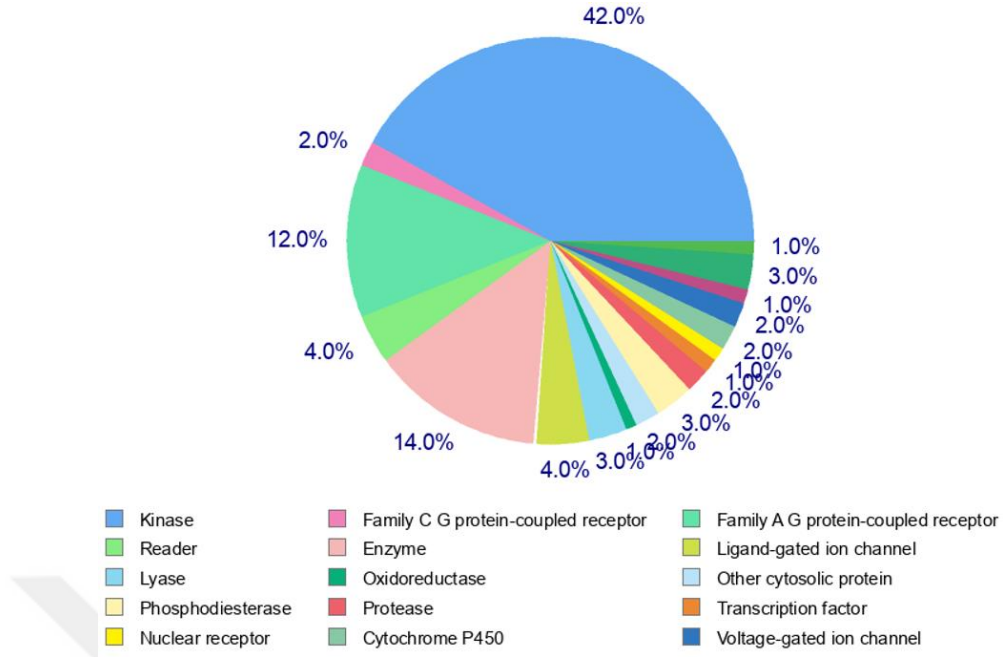
Şekil 77. Çalışılan moleküllerde Sentetik erişilebilirlik puanı

2.9. Moleküler Dokking Çalışması

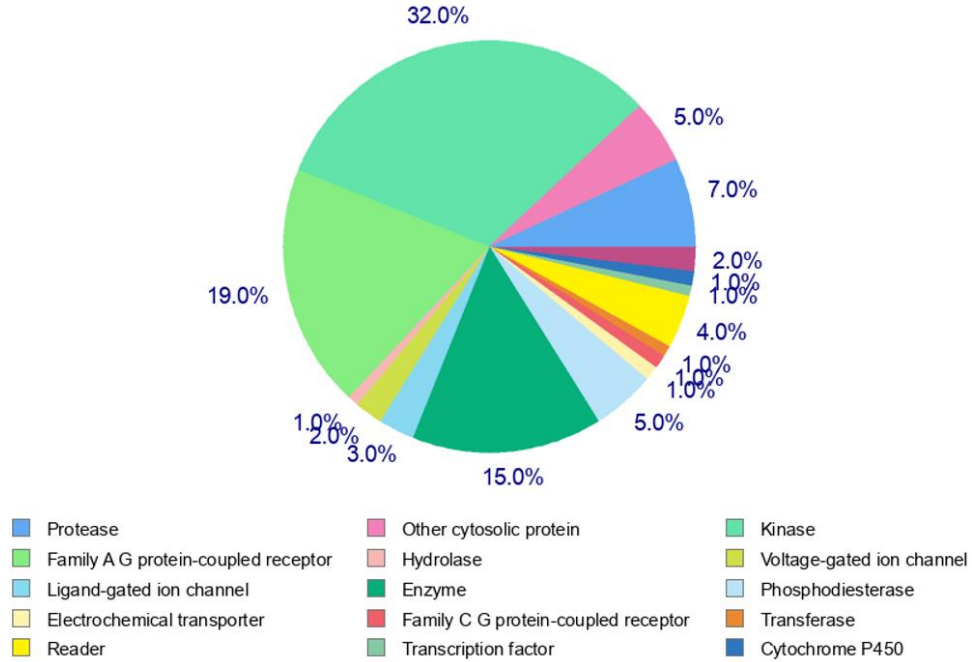
Bilgisayar destekli ilaç çalışmalarında en sık kullanılan hesaplama metodolojilerinden biri protein-ligand yerleştirme simülasyonlarıdır. Protein-ligand yerleştirme simülasyonları, belirli bir protein hedefi için ligandları tanımlama yeteneği sunar. Binlerce aday ligand bir protein hedefine kenetlenemediğinden, bu tür veriler ilaç tasarımını ve geliştirmeyi hızlandırır. Bu işlem sanal tarama olarak bilinir. Bu tez çalışmasında dokking işlemi için SwissDock programını içerisinde yer alan SwissTargetPrediction programını kullanarak molekülün hangi hedef proteinle (homo sapiens) etkileşeceği tahmin edildi. Buradan elde ettiğimiz sonuçlar ile ilgili görseller Şekil 78. – Şekil 87.’de verilmiştir. Buradan belirlenen hedefle dokking çalışması yapıldı. Daha sonra tam uygunluk skoru (kcal/mol) ve tahmini ΔG (kcal/mol) değerlerini hesaplandı. Hesapladığımız bu değerler Tablo 6.’da verilmiştir. Elde edilen bu değerlere karşılık gelen ligand-protein etkileşimlerine ait görseller Şekil 86.’da verilmiştir. Çalışılan moleküllere ait tam uygunluk skoru (full fitness, kcal/mol) ve tahmini ΔG (kcal/mol) değerlerine ilişkin grafikler Şekil 86. ve Şekil 87.’de verilmiştir.



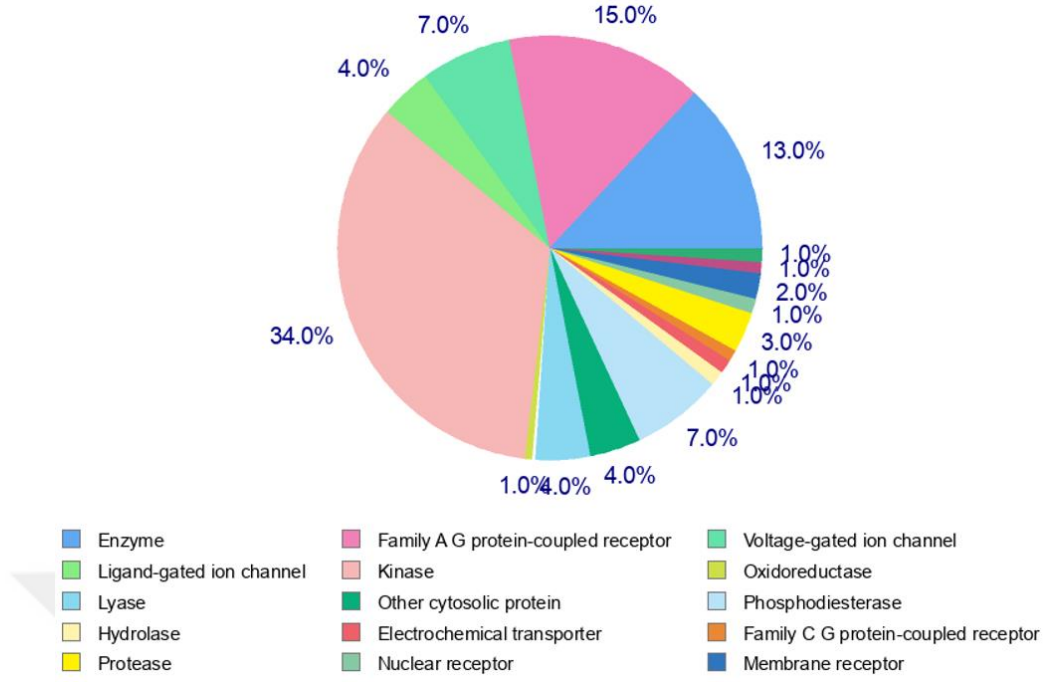
Şekil 78. 1. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



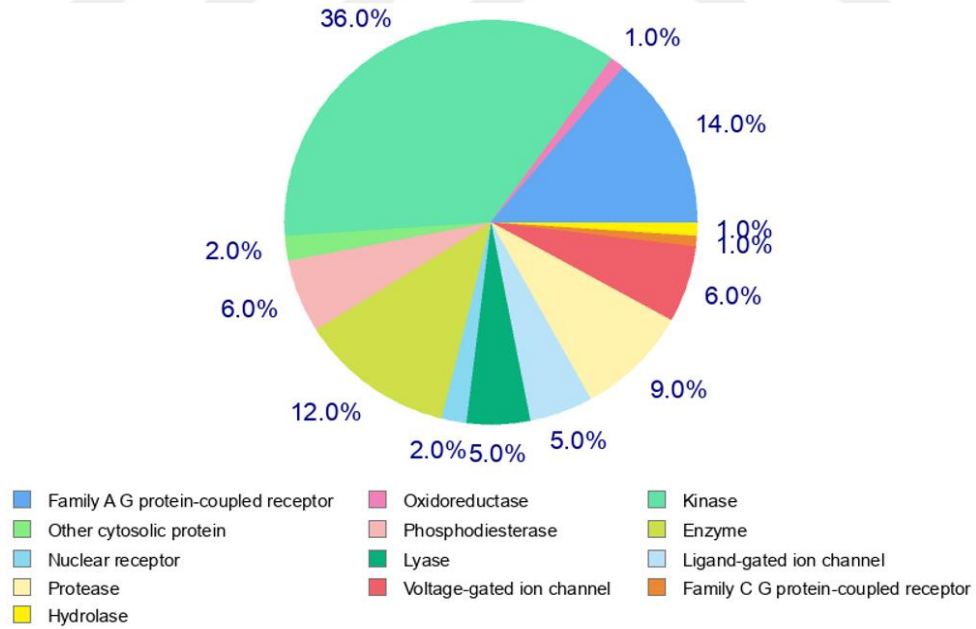
Şekil 79. 2. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



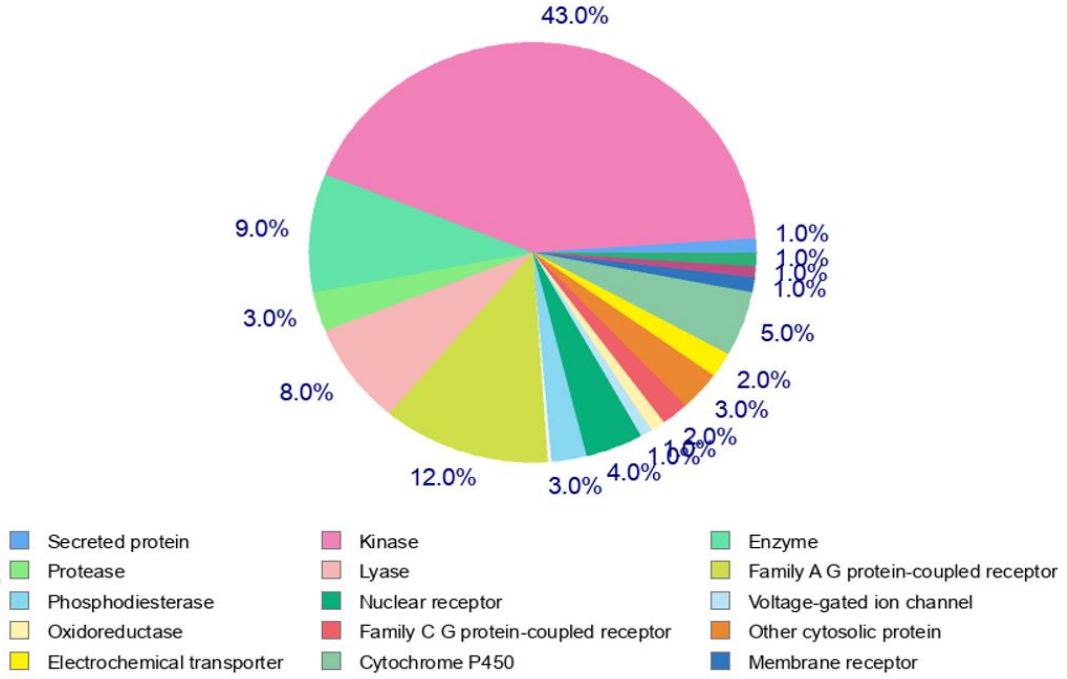
Şekil 80. 3. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



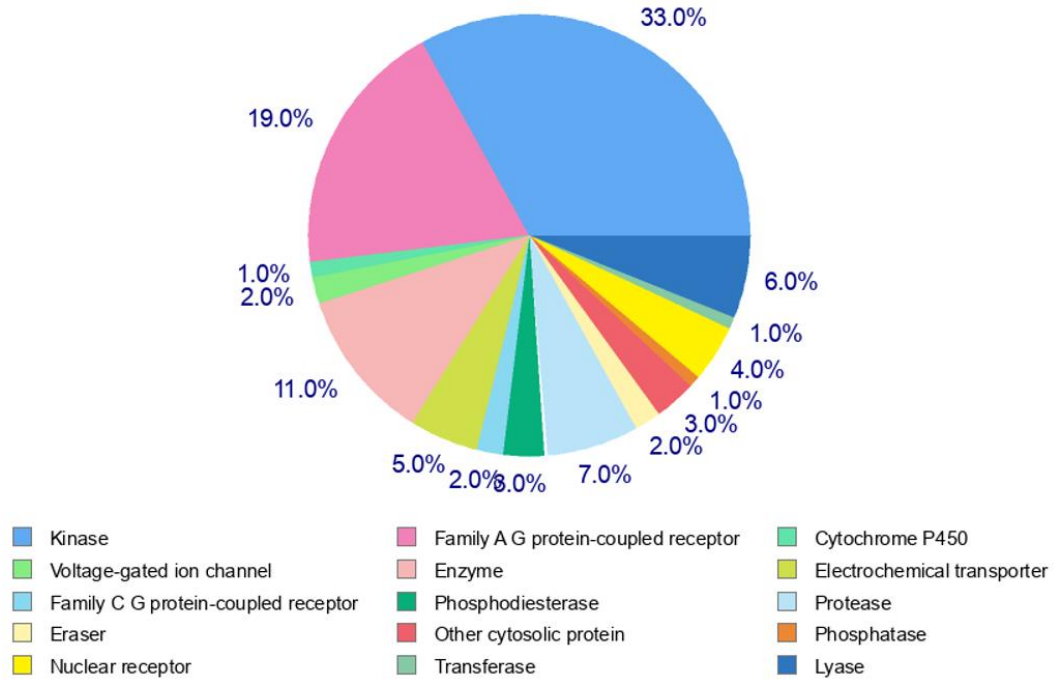
Şekil 81. 4. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



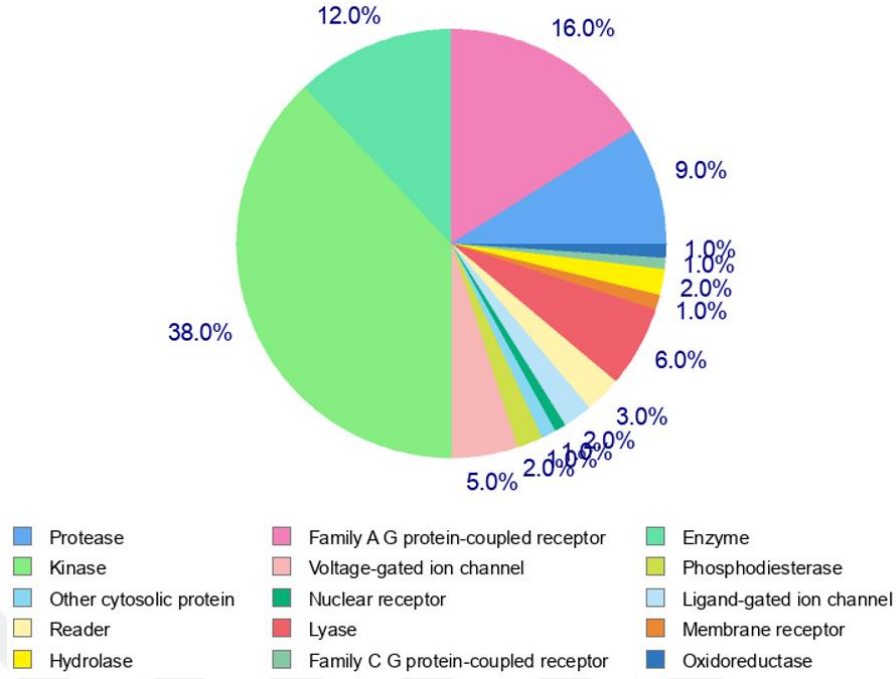
Şekil 82. 5. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



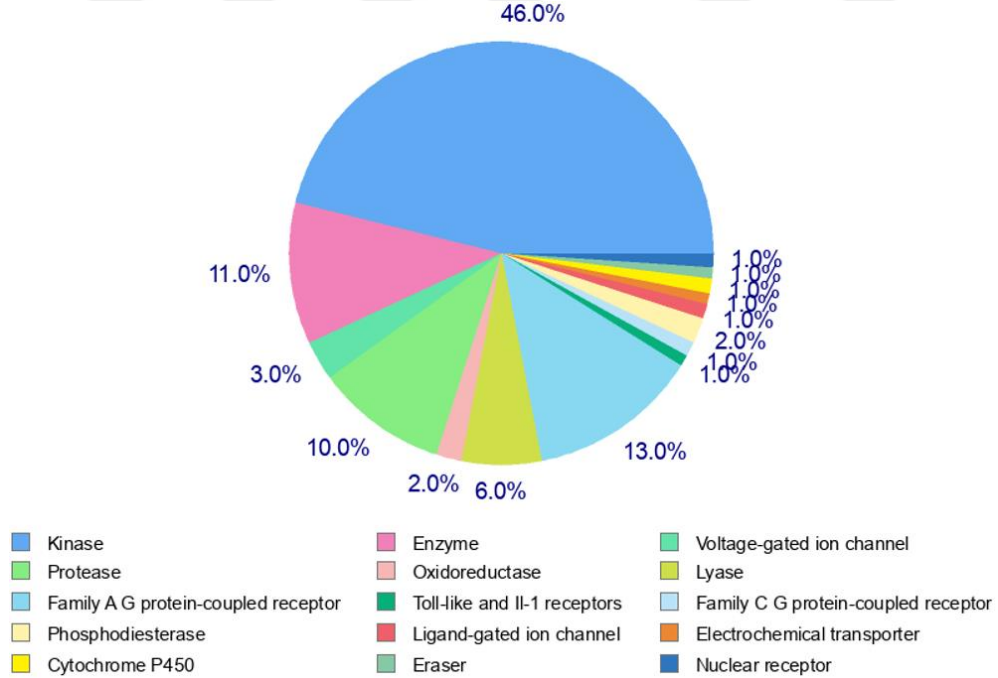
Şekil 83. 6. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



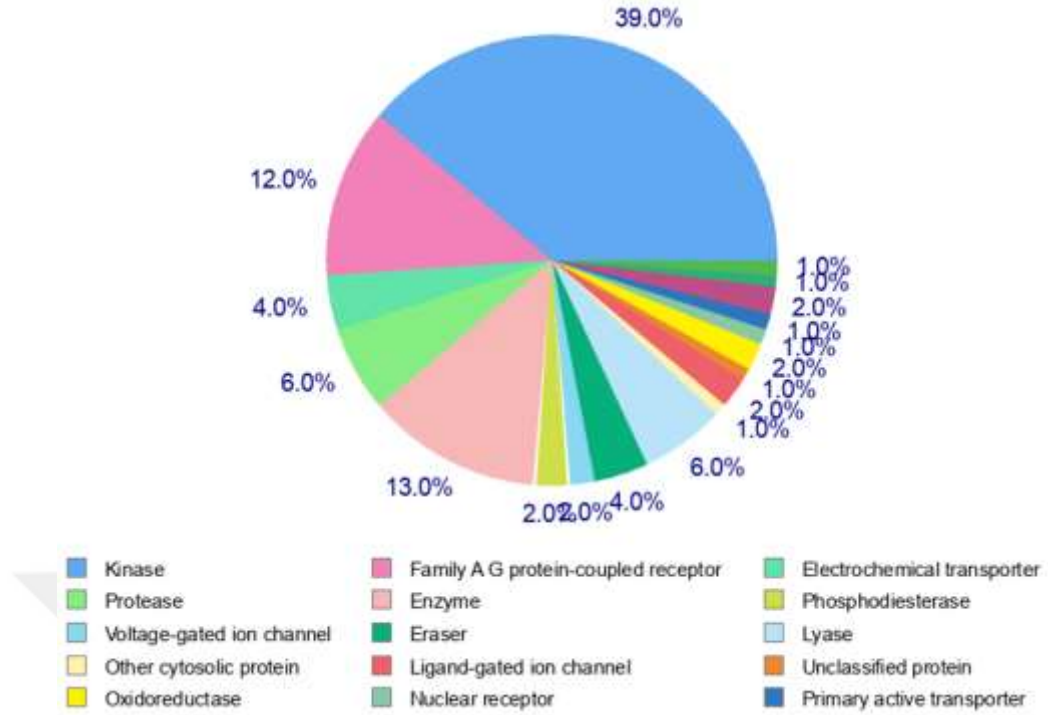
Şekil 84. 7. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



Şekil 85. 8. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



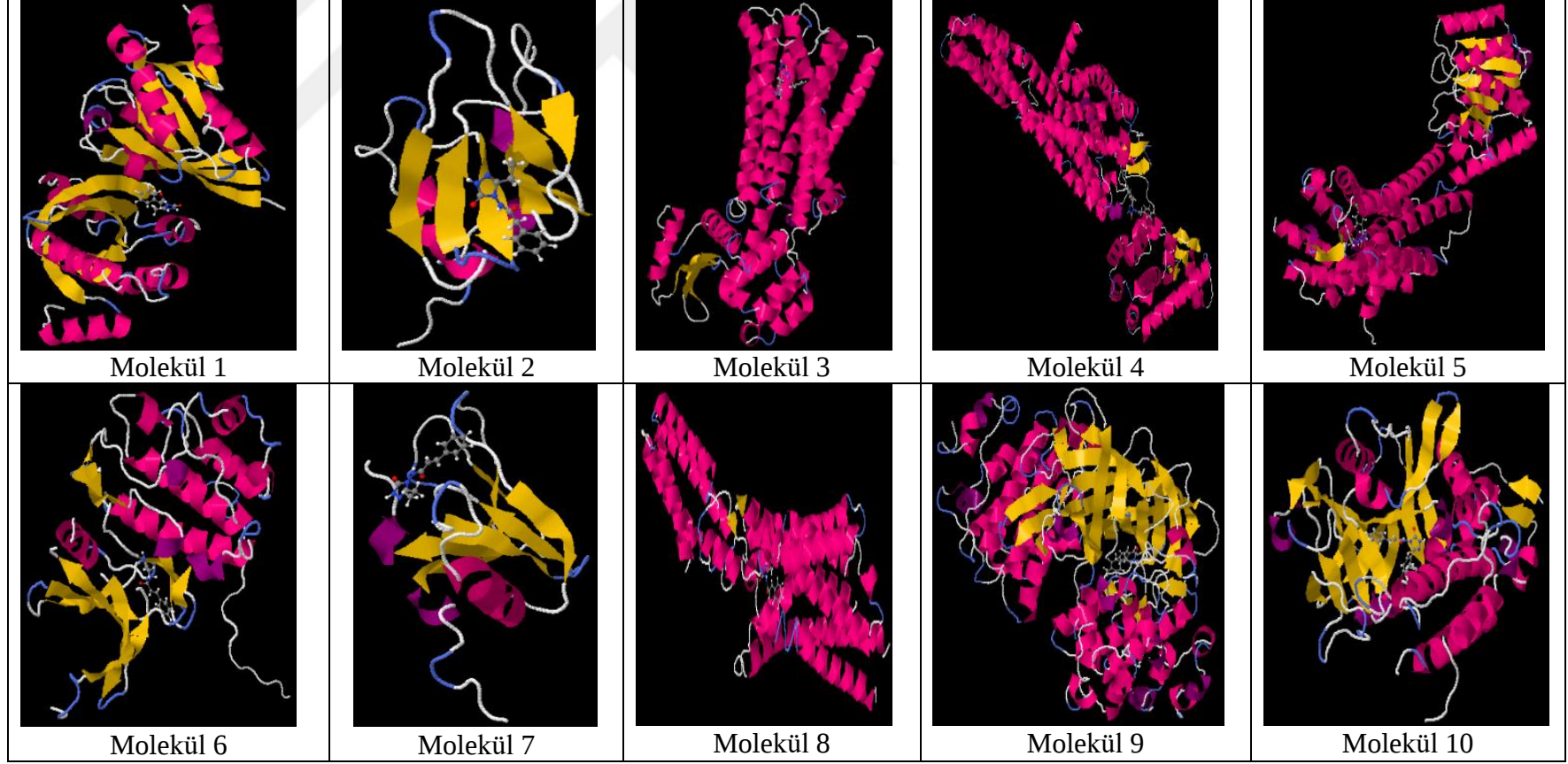
Şekil 86. 9. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini



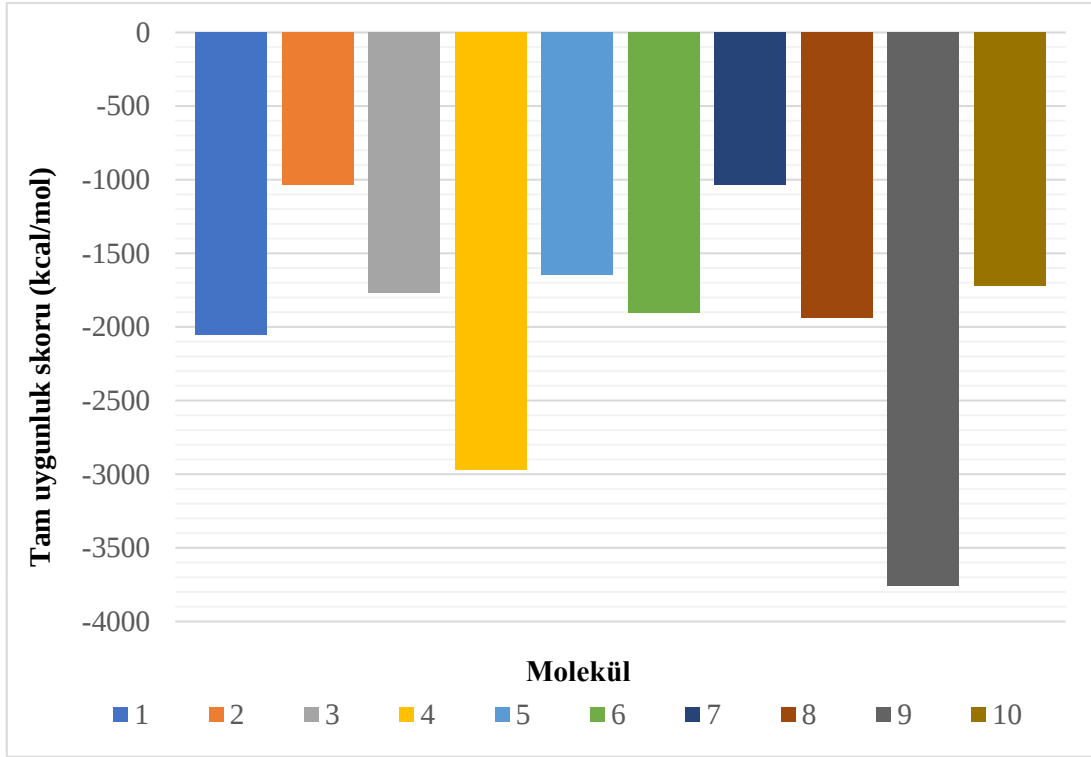
Şekil 87. 10. Molekülün SwissTargetPrediction programını kullanarak hangi hedef proteinle etkileşeceği tahmini

Tablo 6. Çalışılan moleküllerin dokking sonuçları

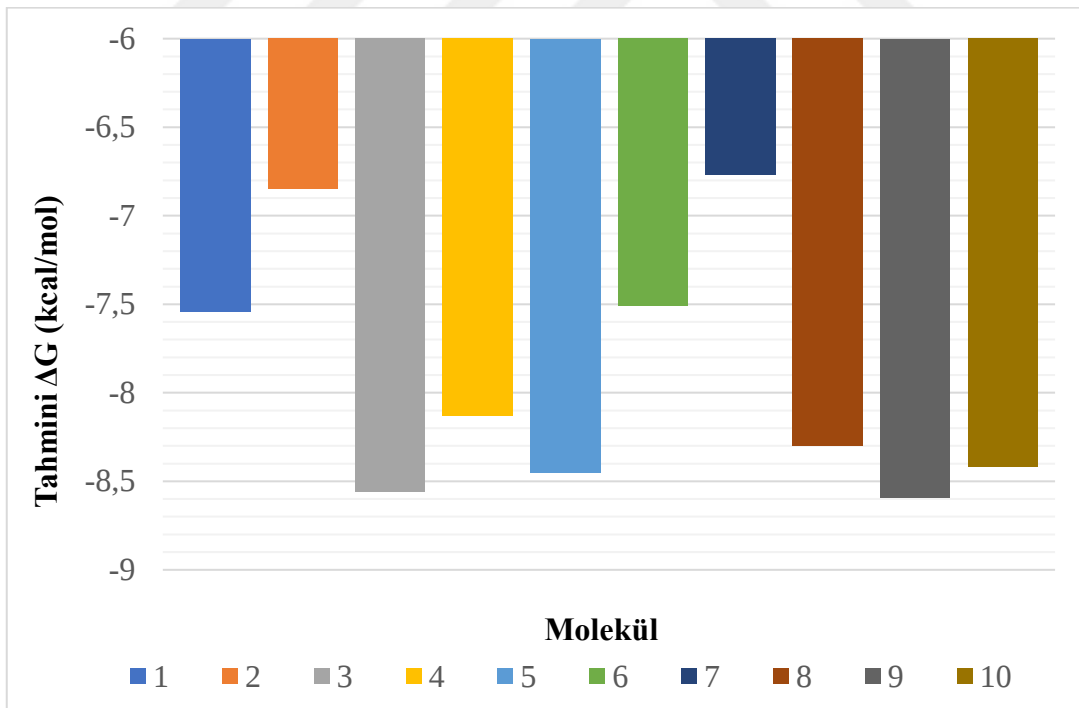
Molekül	Protein	Gen	Tam uygunluk skoru (kcal/mol)	Tahmini ΔG (kcal/mol)
1	Threonine-protein kinase 2	LRRK2	-2054,47	-7,54
2	Hepatocyte growth factor receptor	MET	-1034,33	-6,85
3	Muscarinic acetylcholine receptorM1	CHRM1	-1769,92	-8,56
4	Proteinase-activated receptor 2	F2RL1	-2973,94	-8,13
5	Melatonin receptor type 1A	MTNR1A	-1648,47	-8,45
6	Serine/threonine-protein kinase CHK1	CHEK1	-1906,69	-7,51
7	Hepatocyte growth factor receptor	MET	-1038,51	-6,77
8	Adenosine receptor A1	ADORA1	-1938,20	-8,30
9	Glycogen synthase kinase-3 beta	GSK3B	-3759,90	-8,59
10	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	PARP1	-1718,33	-8,42



Şekil 88. Çalışılan moleküllere ait protein-ligand etkileşimleri



Şekil 89. Çalışılan moleküllere ait tam uygunluk skoru (kcal/mol) değerleri



Şekil 90. Çalışılan moleküllere ait tahmini ΔG (kcal/mol) değerleri

2. TARTIŞMA VE SONUÇ

3.1. Değerlendirme

3.1.1. Haşlanmış Yumurta Grafiğinin Değerlendirilmesi

Haşlanmış Yumurta grafiğinde x koordinatında bulunan TPSA (topolojik polar yüzey alanı) değerlerini ve y koordinatı ise lipofilisiteyi karşılaştırmak için kullanılan WLOGP değerleri kullanılır. Burada kullanılan WLOGP, molekülün oktanol ve su arasındaki bölme katsayısının logaritmasının hesaplanmış şeklidir ve TPSA, polar gruplar tarafından kaplanan yüzeyin hesaplanmış alanıdır. Haşlanmış-Yumurta grafiği, sarı alan kan-beyin bariyerine geçişi, beyaz alan ise gastrointestinal sistemdeki emilimi temsil eder. Kırmızı nokta, Haşlanmış Yumurta grafiği yorumlanırken molekülü temsil eder. Kırmızı nokta en dıştaki gri alanda kalırsa, bu molekül gastrointestinal sistem tarafından emilmediğini ve bu nedenle kan beyin bariyerini geçemediğini ifade eder. Beyaz alanda kırmızı noktanın bulunması gastrointestinal sistemdeki absorpsiyonunun yüksek olduğunu gösterir ancak molekülün kan beyin bariyerini geçemediği anlamına gelir. Kırmızı nokta sarı bölgede ise bu molekülün gastrointestinal sistemdeki emiliminin yüksek olduğu ve kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebileceği anlamına gelir.

Gastrointestinal sistem ağız ile anüs arasında uzun tubüler yapı ve bu yapı ile ilişkili birçok organı içine alan temel görevi sindirim olan bir sistemdir. Bu sistemin görevi sindirimin gerçekleştirilmesi ve organlar birbiri ile ilişkili çok sayıda görevleri karmaşık bir yapıda yerine getirmektir. Gastrointestinal sistem tarafından yürütülen fonksiyonlar arasında; gıdaların küçük parçalara ayrılması ve yemek borusuna ulaştırılması, vücuda alınan gıdaların enzimler aracılığı ile emilebilir parçalara ayrılması ve parçalanması, emilir hale gelmiş protein, yağ ve karbonhidrat gibi mineral ve vitaminlerin kan ve lenf sıvısına geçmesi ve emilmeyen gıdaların depolanması ve anal yol ile boşaltılması Gastrointestinal sistemin fonksiyonları arasında yer almaktadır. Kan beyin bariyeri, nöronların olduğu merkezi sinir sisteminin hücre dışı sıvısına dolaşımdaki kandaki çözünenlerin seçici olmayan geçişini önleyen endotelial hücrelerin yüksek düzeyde seçici yarı geçirgen sınırır. Kan beyin bariyeri, kılcal duvar, astrosit uç-ayaklarının kılcal damarı kaplayan endotel hücreleri ve kılcal taban zarı içine gömülü perisitler tarafından oluşturulur.

Bu sistem bazı küçük moleküllerin pasif difüzyon ile geçişine ve ayrıca çeşitli besinlerin, iyonların, organik anyonların ve glikoz ve amino asitler gibi makromoleküllerin seçici ve aktif taşınmasına izin verir, sinirsel fonksiyon için çok önemlidir.

Sonuç olarak Şekil 71.'da verilen grafik incelendiğinde tüm moleküllerin gastrointestinal sistem tarafından emildiği ancak tüm moleküllerin kan-beyin bariyerini geçemediği görülmektedir. Özellikle 10, 9 ve 5 numaralı moleküller beyin bariyerini geçmeye çok yaklaştığı gözlemlenmiştir. Bu moleküllerin yapılarına çeşitli fonksiyonel grupların eklenmesi sentez yoluyla gerçekleştirilebilir ve bu moleküllerin kan beyin bariyerinden geçmesi sağlanabilir. Bu şekilde yeni aktif ilaç molekülleri tanımlanabilir.

3.1.2. Biyoyararlanım Radarlarının Değerlendirilmesi

Biyoyararlanım Radarı altı farklı özellik kullanılarak oluşturulan bir grafikdir. Bu grafikte yer alan özellikler LIPO-lipofilitesi, SIZE-moleküler ağırlığı, POLAR-polaritesi, INSOLU-çözünürlüğü, INSATU-doygunluğu ve FLEX-esnekliğidir. Molekülün ilaç adayı olabilmesi için grafik çizgisinin pembe alan içerisinde kalıp kalmadığına bakılarak yorum yapılır. Grafik çizgisi tamamen pembe alan içindeyse ilaç adayı olarak değerlendirilebilir. Bu tez kapsamında çalışılan on molekül için Şekil 72.'de verilen Biyoyararlanım Radarları incelendiğinde, 2. molekülün açıklamaya uyduğu ve tüm grafik çizgisinin pembe içerisinde yer almış olduğu görülmektedir. Bu molekülü ilaç adayı olarak değerlendirebiliriz. 1, 4 ve 7 numaralı moleküllerin diğerlerine nazaran biraz daha ilaç adayı olarak kabul edilmeye yakın oldukları, ancak doygunluk özelliği (doygunluk: sp^3 hibritleştirilmiş karbonların molekülün toplam karbon sayısına oranı olarak tanımlanır) noktasında kırmızı alandan hafif bir sapma olduğu gözlemlenmiştir. Lakin diğer beş parametrede (lipofilite, moleküler boyut, polarite, çözünürlük ve esneklik) moleküllerin tamamının Biyoyararlanım radar grafiğinin pembe renkli alanı içerisinde yer aldığı gözlemlenmiştir. Bu moleküllerin yapılarına uygun yeni fonksiyonel gruplar eklenerek grafik çizgisi tamamen pembe alan içine çekilebilir.

3.1.3. Fizikokimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi

Fizikokimyasal özellikler noktasında dokuz farklı parametre incelenmiştir. Bunlar moleküler ağırlık (g/mol), ağır atom sayısı, aromatik ağır atom sayısı, fraksiyon C_{sp^3} , dönebilen bağ sayısı, H-bağı akseptör sayısı, H-bağı donör sayısı, molar kırılma ve TPSA ($\text{\AA}^2$)'dir. Değerlendirme Lipinski beşli kuralına göre yapılmıştır. Buna göre Tablo 2'deki verileri incelediğinde tüm bileşiklerde moleküler ağırlıkların 150 – 500 g/mol aralığında olduğu görülmektedir. Ağır atom sayısı en az 17 atomlu 1. molekülde ve en fazla 25 atomlu olarak da 9. molekül ve 10. molekülde bulunmuştur.

Aromatik ağır atom sayısı en az 11 atomlu 1, 2, 6 ve 7 molekülünde ve en fazla 17 atomlu olarak da 3, 4, 5, 8, 9 ve 10 molekülünde bulunmuştur. Fraksiyon C_{sp^3} en az 0,25 olmalıdır ve sadece molekül 2 bu değerin sağlandığı gözlenmektedir. Dönebilen bağ sayısı 9'dan fazla olmamalıdır. Moleküllerin tamamı bu sayının (4-6) altında bir değere sahip olduğu görünmektedir. H-bağı akseptör sayısı ≤ 5 ve H-bağı donör sayısı ≤ 10 olmalıdır. Tüm molekülde H-bağı akseptör sayısı ve H-bağı donör sayısı bu değerlerin altındadır. Molar kırılma değerinin tüm molekülde 62,35 – 96,97 arasında değerler aldığı görülmektedir. Son olarak TPSA ($\text{\AA}^2$) değerlerinin 20 ile 130 $\text{\AA}^2$ arasında olması gerekmektedir. Tüm molekülde bu aralıkta olduğu tespiti yapılmıştır.

3.1.4. Lipofilite Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Lipofiliklik, kimyasal bir bileşiğin yağlarda, lipidlerde çözünme kabiliyetini ifade eder. Burada moleküllerin oktanol ve su arasındaki dağılım katsayısının logaritması beş farklı yöntemle göre (iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT) hesaplanmıştır. Daha sonra bu beş farklı değerin (Ortalama Log P o/w) ortalaması verilmiştir. Lipofiliklik değeri (-0.7 - +5.0) arasında olmalıdır. Tablo 3.'te verilen değerler incelendiğinde tüm moleküllerin bu aralıkta olduğu görülmektedir.

3.1.5. Sudaki Çözünürlük Durumlarının Değerlendirilmesi

Sudaki Çözünürlüğün tespiti noktasında, çözünürlüğün negatif logaritması üç farklı yöntemle (ESOL, Ali, SILICOS-IT) göre hesaplanmıştır. Log S değeri -6'dan küçük olmamalıdır. Çözünürlük ve Log S değeri arasındaki ilişki; çözünmez $< -10 <$

az çözünür < -6 < orta derecede çözünür < -4 < çözünür < -2 < çok çözünür < 0 < yüksek oranda çözünür şeklindedir. Çalışılan moleküller için Tablo 4.'te verilen değerler incelendiğinde molekül 1'in ESOL ve Ali yöntemlerine göre çok çözünür olarak değerlendirildiği görülmektedir. Öte yandan, 4., 5. ve 10. molekül, SILICOS-IT yöntemine göre zayıf çözünür olarak değerlendirilmiştir. Bu moleküllerin Log S değerinin -6'dan küçük olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu moleküller ilaç adayı olarak kabul edilemez.

3.1.6. Farmakokinetik, İlaç Benzerliği ve Medikal Kimyasal Özelliklerin Değerlendirilmesi

En önemli farmakokinetik özellikler, Gastrointestinal absorpsiyon, KBB geçirgenliği, P-glikoprotein substratı ve deri geçirgenliğidir (Log Kp, cm/s). Tablo 5.'te verilen veriler incelendiğinde tüm moleküllerin gastrointestinal sistemde yüksek oranda absorbe edildiği ancak tüm moleküllerin kan-beyin bariyerini geçemediği gözlenmiştir. Deri geçirgenlik değeri azaldıkça molekülün deri geçirgenliği azalır. Bu tanıma göre deri geçirgenlik değeri en yüksek bileşikler 1. molekül ve 10. molekül'dür. Deri geçirgenlik değeri en zayıf olan bileşik ise 2. molekül'dür.

İlaç benzerliği (Druglikeness) özellikleri uygulanan beş farklı yöntemle göre (Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge) incelendiğinde tüm moleküllerin uygulanan yöntemlerin tümüne göre Druglikeness özelliklerine sahip olduğu görülmektedir (Pfizer, MW ≤ 500, MLOGP ≤ 4.15, N veya O ≤ 10, NH veya OH ≤ 5), Ghose (Amgen, 160 ≤ MW ≤ 480, -0.4 ≤ WLOGP ≤ 5.6, 40 ≤ MR ≤ 130, 20 ≤ atomlar ≤ 70), Veber (GlaxoSmithKline, dönebilen bağlar ≤ 10, TPSA ≤ 140), Egan (Pharmacia, WLOGP ≤ 5.88, TPSA ≤ 131.6) ve Muegge (Bayer, 200 ≤ MW ≤ 600, -2 ≤ XLOGP ≤ 5, TPSA ≤ 150, halka sayısı ≤ 7, karbon sayısı > 4, heteroatom sayısı > 1, döndürülebilir jumps ≤ 15, H-bond acc ≤ 10, H-bond don ≤ 5). Bir ilacın temel farmakokinetik özelliklerinden biri olan ve dolaşım sistemine etki eden farmakolojide biyoyararlanım, ilacın dozunun bir fonksiyonu olarak tanımlanır. Tanım olarak, ilaç intravenöz olarak uygulandığında biyoyararlanım '%100' dür. Bununla birlikte, diğer yollarla (ağızdan) uygulandığında biyoyararlanım azalır. Bu, ilacın metabolizmaya ilk geçişinde emilim eksikliğinden kaynaklanmaktadır.

Dolayısıyla incelediğimiz tüm moleküller için biyoyararlanımın '%55' te kaldığı görülmektedir.

Medikal kimyasal özellikler olarak Leadlikeness (Öncü bileşen) ve sentetik erişilebilirlik puanı incelenmiştir. İlaç endüstrisinde ilaç geliştirme ilgili olarak ortaya çıkan bazı başarısızlıklar, "ilaç benzeri" (mevcut ilaçlara benzer) veya "öncü bileşen" (kaliteli bir liderin yapısal ve fizikokimyasal profiline sahip) olarak sınıflandırabilen tahmine dayalı yazılımların oluşturulmasına olanak sağlamıştır. İncelenen moleküllerden 3, 4, 5, 7, 8 ve 9 numaralı moleküllerin öncü bileşen ($250 \leq MW \leq 350$, $XLOGP \leq 3.5$, dönebilen bağ sayısı ≤ 7) özelliğine sahip olduğu, geriye kalan 1., 2., 6., ve 10. bileşiklerin ise öncü bileşen özelliğine sahip olmadığı tespiti yapılmıştır. Sentetik erişilebilirlik puanı (1 çok kolay - 10 çok zor), sentetik erişilebilirlik değerlendirmesi, bileşiklerin sentez kolaylığını değerlendirmek için verilen bir puanlamadır. Çok sayıda kimyasal bileşik için sentetik erişilebilirliği değerlendirmek, ilaç keşfinde önemli ve çok hızlı bir yöntem adımıdır. Molekülün sentetik erişilebilirlik puanının düşük olması, sentetik yöntemle kolaylıkla sentezlenebileceğini göstermektedir. Bu tez kapsamında çalışılan moleküller incelendiğinde, 1. Molekülün geri kalan 9 molekül içerisinde en kolay bir şekilde sentezlenebileceği ön görülmüştür.

3.1.7. Moleküler Dokking Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu tez kapsamında çalışılan moleküller için Tablo 6.'da verilen Docking sonuçları incelendiğinde tam uygunluk skoru (kcal/mol) (-3759.90 kcal/mol) ve tahmini ΔG (-8.59 kcal/mol) değerlerinin en yüksek olduğu molekülün 9. molekül olduğu görülmektedir. Tam uygunluk skoru (kcal/mol) değerlerini moleküller için sıraladığımızda; $9 > 4 > 1 > 8 > 6 > 3 > 10 > 5 > 7 > 2$ şeklindedir. Tahmini ΔG (kcal/mol) değerlerini moleküller için sıraladığımızda; $9 > 3 > 5 > 10 > 8 > 4 > 1 > 6 > 2 > 7$ şeklindedir. 9. Molekül, hedef protein ile en güçlü etkileşime sahip olan moleküldür.

3.2. Tartışma

Sonuç olarak, tüm moleküllerin gastrointestinal sistem tarafından emildiği, ancak tüm moleküllerin kan beyin bariyerini geçemediği görülmektedir. Özellikle 10, 9 ve 5 numaralı moleküllerin beyin bariyerini geçmeye çok yakın olduğu tespiti yapılmıştır. Biyoyararlanım radarları noktasında 2. molekülün açıklamaya uyduğu ve tüm grafik çizgisinin pembe alan içerisinde yer aldığı gözlemlenmiştir. Bu grafiğe bakarak bu molekülü ilaç adayı olarak değerlendirilebilir. 1, 4 ve 7 numaralı moleküller ilaç adayı olarak kabul edilmeye yakın oldukları ancak doygunluk özelliği noktasında kırmızı alandan hafif bir sapmanın olduğu görülmüştür. Fizikokimyasal özellikler olarak baktığımızda molekül ağırlıkları tüm bileşiklerde 150 – 500 g/mol aralığındadır. Fraksiyon Csp³ en az 0.25 olması gerekmekte olup sadece 2. molekülün bu değeri sağlamakta olduğu tespit edilmiştir. Bir molekülün ilaç adayı olarak kabul edilebilmesi için dönebilen bağ sayısı 9'dan fazla olmamalıdır. Moleküllerin tamamı bu sayının (4 - 6) altında bir değere sahip olduğu görülmektedir. Çalışılan moleküllerin Molar kırılma indisi değerinin 62,35 – 96,97 arasında bir aralıkta olduğu ve tüm moleküllerde TPSA (Å) değerlerinin 20 ile 130 Å² arasında olduğu gözlemlenmiştir. Lipofiliklik değerleri incelenen tüm moleküllerde -0.7 - +5.0 arasındadır. Çalışılan moleküller için verilen değerler suda çözünürlük açısından incelendiğinde 1. molekülün ESOL ve Ali yöntemlerine göre çok çözünür olarak değerlendirildiği görülmektedir. Öte yandan, 4., 5. ve 10. molekül, SILICOS-IT yöntemine göre zayıf çözünür olarak değerlendirilmiştir. Bu moleküllerin Log S değerinin -6'dan küçük olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu moleküller ilaç adayı olarak kabul edilemez. Tüm moleküllerin gastrointestinal sistemde yüksek oranda emildiği, ancak tüm moleküllerin kan-beyin bariyerini geçemediği gözlenmiştir. Deri geçirgenlik değeri azaldıkça molekülün deri geçirgenliği azalır. Bu tanıma göre deri geçirgenlik değeri en yüksek bileşikler 1. molekül ve 10. molekül'dür. Deri geçirgenlik değeri en zayıf olan bileşik ise 2. molekül'dür. İlaç intravenöz olarak uygulandığında biyoyararlanım %100'dür. Diğer yollarla (ağızdan) uygulandığında biyoyararlanım azalır. Bu, ilacın metabolizmaya ilk geçişinde emilim eksikliğinden kaynaklanan bir durumdur. İncelenen tüm moleküller için biyoyararlanımın %55'te kaldığı görülmektedir.

Medikal kimyasal özellikler incelendiğinde 3, 4, 5, 7, 8 ve 9 numaralı moleküllerin öncü bileşen ($250 \leq MW \leq 350$, $XLOGP \leq 3.5$, dönebilen bağ sayısı ≤ 7) özelliğine sahip olduğu, geriye kalan 1., 2., 6., ve 10. bileşiklerin ise öncü bileşen özelliğine sahip olmadığı tespiti yapılmıştır.

Sentetik erişilebilirlik puanı bir başka ifade ile sentetik erişilebilirlik değerlendirmesi, bileşiklerin sentez kolaylığını değerlendirmek için verilen bir puanlamadır. 1. Molekülün en kolay bir şekilde sentezlenebileceği ön görülmüştür. Docking sonuçları incelendiğinde; tam uygunluk skoru (kcal/mol) değerlerini moleküller için sıraladığımızda; $9 > 4 > 1 > 8 > 6 > 3 > 10 > 5 > 7 > 2$ şeklindedir. Tahmini ΔG (kcal/mol) değerlerini moleküller için sıraladığımızda; $9 > 3 > 5 > 10 > 8 > 4 > 1 > 6 > 2 > 7$ şeklindedir. 9. Molekül, hedef protein ile en güçlü etkileşime sahip olan molekül olarak tespit edilmiştir.

3.3. Öneriler

Bu tez kapsamında on adet farklı triazol türevi çalışılmıştır. Bu tip çalışmalarda bağlı bulunan organik yapıdaki fonksiyonel grup sayıları artırılabilir ve sonuçlar karşılaştırılarak en uygun bileşiğin hangisinin olabileceği tartışılabilir. ADME özelliklerin araştırılması için birçok bilgisayar programı bulunmaktadır. Bu tez kapsamında çalışılan moleküller, farklı birçok bilgisayar programı ile de çalışılabilir ve elde edilen veriler çalışılan programlar arasında değerlendirilebilir. Bunun yanında literatürde daha sık bir şekilde kullanılmaya başlanıldığı gözlemlenen ADMET özellikler incelenebilir. Burada sadece mevcut çalışmaların yanında toksite özelliğinin araştırılmasını kapsamaktadır. Günümüzde Kimya sahasında teorik çalışmaların (özellikle de teknolojik gelişmelere paralel olarak sayısı her geçen gün artan bilgisayar programların kullanılması) arttığı görülmektedir. Teorik çalışmaların bu derecede artış göstermesinin en önemli nedenleri arasında, ekonomik olması yani pahalı kimyasal maddelerin kullanımına gerek duymadan bazı çalışmaların yapılabilir olması, zaman açısından çok büyük bir kolaylık sunması da çok önemlidir. Yüzlerce veya binlerce molekülü çok kısa bir zaman aralığında çalışarak birçok özelliklerini belirleme imkanına sahip olunabiliyor. Bundan dolayıdır ki gerek ön lisans, lisans, yüksek lisans ve doktora eğitimlerinde, özellikle lisans eğitiminde teorik ve bilgisayar destekli kimya eğitimine müfredat da yer verilmesi için çalışmaların ivedi bir şekilde yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Megeed, A. M., Abdel-Rahman, H. M., Alkaramany, G. E. S., ve El-Gendy, M. A. (2009). Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1, 2, 4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(1), 117-123.
- Abdulla, I. Q. (2014). Synthesis and antimicrobial activity of Ibuprofen derivatives. *Natural Science*, 2014.
- Abdulrasool, M. M., Jawad, A. H., ve Shneine, J. K. (2012). Synthesis, characterization and evaluation of biological activity of new heterocyclic compounds containing 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole rings. *Int. J. App. Sci. Tech*, 2(10), 155-164.
- Afreen, F., Chakraborty, R., ve Thakur, A. (2015). Synthesis of a triazole derivative and evaluation of their antitubercular activity. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 5(10), 343-349.
- Akhter, M. W., Hassan, M. Z., ve Amir, M. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of 3-diphenylmethyl-6-substituted-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazoles: A condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 955-963.
- Alaraji, Y. H., Shneine, J. K., ve Ahmed, A. N. A. A. (2015). Synthesis, characterization, and antibacterial activity of new schiff's bases with 1, 2, 4-triazole moiety. *Journal of Science*, 5(5), 293-299.
- Alkan, M., Yüksek, H., İslamoğlu, F., Bahçeci, Ş., Calapoğlu, M., Elmastaş, M., ... ve Özdemir, M. (2007). A Study on 4-Acylamino-4, 5-dihydro-1 H-1, 2, 4-triazol-5-ones. *Molecules*, 12(8), 1805-1816.
- Al-Khuzaie, M. G., ve Al-Majidi, S. M. (2014). Synthesis, characterization and evaluation antimicrobial activity of some new substituted 2-mercapto-3-phenyl-4 (3H)-quinazolinone. *Iraqi J. Sci*, 55(2B), 582-593.
- Alsanosi, S. M. M., Skiffington, C., ve Padmanabhan, S. (2014). Pharmacokinetic pharmacogenomics.
- Al-Soud, Y. A., ve Al-Masoudi, N. A. (2004). DNA-directed alkylating agents: synthesis, antitumor activity and DNA affinity of bis-N, N'-trisubstituted 1, 2, 4-triazolo-piperazines. *Il Farmaco*, 59(1), 41-46.
- Al-Soud, Y. A., Al-Dweri, M. N., ve Al-Masoudi, N. A. (2004). Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1, 2, 4-triazole derivatives. *Il Farmaco*, 59(10), 775-783.

- Al-Soud, Y. A., Al-Masoudi, N. A., ve Ferwanah, A. E. R. S. (2003). Synthesis and properties of new substituted 1, 2, 4-triazoles: potential antitumor agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 11(8), 1701-1708.
- Alswah, M., Ghiaty, A., El-Morsy, A., ve El-Gamal, K. (2013). Synthesis and biological evaluation of some [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoxaline derivatives as novel anticonvulsant agents. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- Amin, K. M., El-Zahar, M. I., Anwar, M. M., Kamel, M. M., ve Mohamed, M. H. (2009). Synthesis and anticancer activity of novel tetralin-6-yl pyridine and tetralin-6-yl pyrimidine derivatives. *Acta Pol. Pharm*, 66, 279-291.
- Amir, M., ve Kumar, S. (2007). Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)*, 57(1), 31-45. <https://doi.org/10.2478/v10007-007-0003-y>
- Andrews, B., ve Ahmed, M. (2014). Synthesis and characterization of pyrimidine bearing 1, 2, 4-triazole derivatives and their potential antifungal action. *Int J ChemTech Res*, 6, 1013-1021.
- Artursson, P. (1991). Cell cultures as models for drug absorption across the intestinal mucosa. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, 8(4), 305-330.
- Artursson, P., Palm, K., ve Luthman, K. (1996). Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport. *Advanced drug delivery reviews*, 22(1-2), 67-84.
- Arul, K., ve Smith, K. K. (2014). In-silico design, synthesis and in vitro anticancer evaluation of some novel 1, 2, 4-triazole derivatives. *The experiment*, 21(1), 1439-1452.
- Asif, M. (2015). Antiviral and antiparasitic activities of various substituted triazole derivatives: A mini review. *Chemistry International*, 1(2), 71-80.
- Barot, K. P., Manna, K. S., ve Ghate, M. D. (2017). Design, synthesis and antimicrobial activities of some novel 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 2, 4-triazole-5-thione and 1, 3-thiazolan-4-one derivatives of benzimidazole. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21, S35-S43.
- Baviskar, B. A., Khadabadia, S. S., Deore, S. L., ve Shiradkar, M. R. (2012). Synthesis of clubbed triazolyl indeno [1, 2-C] isoquinolines as an novel anticancer agent. *Der Pharmacia Sinica*, 3(1), 24-30.
- Bay, H. A., Quaddouri, B., Guaadaoui, A., Touzani, R., Benchat, N. E., Hamal, A., ... ve Kadiri, S. E. (2010). Synthesis and biological activity of new triazole compounds. *Letters in Drug Design & Discovery*, 7(1), 41-45.

- Bekircan, O., Menteşe, E., Ülker, S., ve Kucuk, C. (2014). Synthesis of Some New 1, 2, 4-Triazole Derivatives Starting from 3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1, 2, 4-triazol with Anti-Lipase and Anti-Urease Activities. *Archiv Der Pharmazie*, 347(6), 387-397.
- Bhat, K. S., Poojary, B., Prasad, D. J., Naik, P., ve Holla, B. S. (2009). Synthesis and antitumor activity studies of some new fused 1, 2, 4-triazole derivatives carrying 2, 4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 5066-5070.
- Boechat, N., Pinheiro, L. C., Santos-Filho, O. A., ve Silva, I. C. (2011). Design and synthesis of new N-(5-trifluoromethyl)-1 H-1, 2, 4-triazol-3-yl benzenesulfonamides as possible antimalarial prototypes. *Molecules*, 16(9), 8083-8097.
- Cetin, A., ve Geçibesler, I. H. (2015). Evaluation as antioxidant agents of 1, 2, 4-triazole derivatives: effects of essential functional groups. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(6), 120-126.
- Chen, J., Sun, X. Y., Chai, K. Y., Lee, J. S., Song, M. S., ve Quan, Z. S. (2007). Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxylphenyl)-3-ethyl-4H-1, 2, 4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxyl-4, 5-dihydro [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinolines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(21), 6775-6781.
- Cheng, T., Zhao, Y., Li, X., Lin, F., Xu, Y., Zhang, X., ... ve Lai, L. (2007). Computation of octanol– water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. *Journal of chemical information and modeling*, 47(6), 2140-2148.
- Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., ... ve Tropsha, A. (2014). QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?. *Journal of medicinal chemistry*, 57(12), 4977-5010.
- Çıkla-Süzgün, P., Kaushik-Basu, N., Basu, A., Arora, P., Talele, T. T., Durmaz, I., ... ve Küçükgül, Ş. G. (2015). Anti-cancer and anti-hepatitis C virus NS5B polymerase activity of etodolac 1, 2, 4-triazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(5), 778-785.
- Daina, A., Michielin, O., ve Zoete, V. (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *Journal of chemical information and modeling*, 54(12), 3284-3301.
- Deliwala, C. V., Mhasalkar, M. Y., Shah, M. H., Pilankar, P. D., Nikam, S. T., ve Anantanarayanan, K. G. (1971). Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl (or pyridyl)-5-alkyl (or aryl) amino-1, 3, 4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1, 2, 4-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(10), 1000-1003.

- Deng, X. Q., Song, M. X., Zheng, Y., ve Quan, Z. S. (2014). Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones. *European journal of medicinal chemistry*, 73, 217-224.
- Deng, X. Q., Wei, C. X., Li, F. N., Sun, Z. G., ve Quan, Z. S. (2010). Design and synthesis of 10-alkoxy-5, 6-dihydro-triazolo [4, 3-d] benzo [f][1, 4] oxazepine derivatives with anticonvulsant activity. *European journal of medicinal chemistry*, 45(7), 3080-3086.
- Desabattina, V. N. R., Aluru, R. G. P., Narasimha, S. Y., Dharmapuri, R. R., ve Rao, R. L. R. K. (2014). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of certain 1, 2, 4-triazole derivatives. *Journal of Applied Pharmacy*, 6, 1-7.
- Duğdu, E., Ünver, Y., Unluer, D., ve Sancak, K. (2014). Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1, 2, 4-triazole-3 (5)-one class. *Molecules*, 19(2), 2199-2212.
- El-Barbary, A. A., Abou-El-Ezz, A. Z., Abdel-Kader, A. A., El-Daly, M., ve Nielsen, C. (2004). Synthesis of some new 4-amino-1, 2, 4-triazole derivatives as potential anti-HIV and anti-HBV. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 179(8), 1497-1508.
- El-Essawy, F. A., El-Sayed, W. A., El-Kafrawy, S. A., Morshedy, A. S., ve Abdel-Rahman, A. H. (2008). Anti-hepatitis B virus activity of new 1, 2, 4-triazol-2-yl-and 1, 3, 4-oxadiazol-2-yl-2-pyridinone derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 63(9-10), 667-674.
- Eswaran, S., Adhikari, A. V., ve Shetty, N. S. (2009). Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1, 2, 4-triazole moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 44(11), 4637-4647.
- Fattah, H.A. (2014). Synthesis, Cytotoxic and Antimicrobial Activities Of Novel 1,2,4- Triazole Derivatives Incorporating Aryl Sulfonamide Moiety.
- Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P., ve Gordon, E. M. (1994). Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 1. Background and peptide combinatorial libraries. *Journal of medicinal chemistry*, 37(9), 1233-1251.
- Gan, L. S., Eads, C., Niederer, T., Bridgers, A., Yanni, S., Hsyu, P. H., ... ve Thakker, D. (1994). Use of Caco-2 cells as an in vitro intestinal absorption and metabolism model. *Drug development and industrial pharmacy*, 20(4), 615-631.
- Goghani, D. R., Jogel, A. A., Sanghani, A. M., ve Mehta, J. P. (2015). Synthesis and pharmacological screening of 1, 2, 4-triazole derivatives. *Indian J. Chem*, 54, 556-564.

- Gomha, S. M., ve Farghaly, T. A. (2011). (E)-Ethyl 3-(Dimethylamino)-2-(7, 9-diphenyl-7 H-pyrazolo [4, 3-e][1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidin-2-yl) acrylate. *Molbank*, 2011(4), M746.
- Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P., ve Gallop, M. A. (1994). Applications of combinatorial technologies to drug discovery. 2. Combinatorial organic synthesis, library screening strategies, and future directions. *Journal of medicinal chemistry*, 37(10), 1385-1401.
- Guan, L. P., Sui, X., Deng, X. Q., Quan, Y. C., ve Quan, Z. S. (2010). Synthesis and anticonvulsant activity of a new 6-alkoxy-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-b] pyridazine. *European journal of medicinal chemistry*, 45(5), 1746-1752.
- Guo, L. J., Wei, C. X., Jia, J. H., Zhao, L. M., ve Quan, Z. S. (2009). Design and synthesis of 5-alkoxy-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinoline derivatives with anticonvulsant activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(3), 954-958.
- Gupta, A. K., Prachand, S., Patel, A., ve Jain, S. (2012). Synthesis of some 4-amino-5-(substituted-phenyl)-4H-[1, 2, 4] triazole-3-thiol derivatives and antifungal activity. *Int. J. Pharm. Life Sci*, 3(7), 1848-1857.
- Güzeldemirci, N. U., ve Küçükbaşmacı, Ö. (2010). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1, 2, 4-triazoles and 1, 3, 4-thiadiazoles bearing imidazo [2, 1-b] thiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(1), 63-68.
- Hameed, A. A., ve Hassan, F. (2014). Synthesis, characterization and antioxidant activity of some 4-amino-5-phenyl-4h-1, 2, 4-triazole-3-thiol derivatives. *Int J Appl*, 4, 202-11.
- Hanif, M., Saleem, M., Hussain, M. T., Rama, N. H., Zaib, S., Aslam, M. A. M., ... ve Iqbal, J. (2012). Synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3H-1, 2, 4-triazole-3-thiones and their 3, 6-disubstituted 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b] 1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Journal of the brazilian chemical society*, 23, 854-860.
- Havaladar, F.H, Patil A.R.(2008). Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives and their biological activity. *European Journal of Chemistry*; 5(2):347-354.
- Hawkins, B. T., ve Davis, T. P. (2005). The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacological reviews*, 57(2), 173-185.
- Hidalgo, I. J., Raub, T. J., ve Borchardt, R. T. (1989). Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*, 96(2), 736-749.
- Hou, T., ve Wang, J. (2008). Structure–ADME relationship: still a long way to go?. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 4(6), 759-770.

- Hou, Y. P., Sun, J., Pang, Z. H., Lv, P. C., Li, D. D., Yan, L., ... ve Zhu, H. L. (2011). Synthesis and antitumor activity of 1, 2, 4-triazoles having 1, 4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(20), 5948-5954.
- Hunashal, R. D., Ronad, P. M., Maddi, V. S., Satyanarayana, D., ve Kamadod, M. A. (2014). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substituted phenoxymethyl)-4H-1, 2, 4-triazol-3-yl thio] acetic acid derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 1070-1078.
- Husain, A., Naseer, M. A., ve Sarafroz, M. (2009). Synthesis and anticonvulsant activity of some novel fused heterocyclic 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole derivatives. *Acta Pol Pharm*, 66(2), 135-40.
- Ikizler, A. A., Uzunali, E., ve Demirbas, A. (2000). Synthesis of some 1, 2, 4-triazole derivatives as potential antitumor agents. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62(5), 371.
- Ilango, K., ve Valentina, P. (2010). Synthesis and biological activities of novel 1, 2, 4-triazolo-[3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazole. *Der Pharma Chemica*, 2(2), 16-22.
- Johns, B. A., Weatherhead, J. G., Allen, S. H., Thompson, J. B., Garvey, E. P., Foster, S. A., ... ve Miller, W. H. (2009). The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: Establishing the pharmacophore. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(6), 1802-1806.
- Jorgensen, W. L., ve Duffy, E. M. (2002). Prediction of drug solubility from structure. *Advanced drug delivery reviews*, 54(3), 355-366.
- K Jassim, W., A Fayad, A., ve K Jassim, I. (2011). Synthesis and characterization of some substituted heterocyclic compounds and evaluation of biological activity. *karbala journal of pharmaceutical sciences*, 2(2), 228-240.
- Takefuda, A., Suzuki, T., Tobe, T., Tsukada, J., Tahara, A., Sakamoto, S., ve Tsukamoto, S. I. (2002). Synthesis and pharmacological evaluation of 5-(4-biphenyl)-3-methyl-4-phenyl-1, 2, 4-triazole derivatives as a novel class of selective antagonists for the human vasopressin V1a receptor. *Journal of medicinal chemistry*, 45(12), 2589-2598.
- Karczewski, K. J., Daneshjou, R., ve Altman, R. B. (2012). Chapter 7: pharmacogenomics. *PLoS computational biology*, 8(12), e1002817.
- Kattimani, P. P., Kamble, R. R., Kariduraganavar, M. Y., Dorababu, A., ve Hunnur, R. K. (2013). Synthesis, characterization and in vitro anticancer evaluation of novel 1, 2, 4-triazolin-3-one derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 232-240.

- Kennedy, T. (1997). Managing the drug discovery/development interface. *Drug discovery today*, 2(10), 436-444.
- Khanage, S. G., Raju, A., Mohite, P. B., ve Pandhare, R. B. (2013). Analgesic activity of some 1, 2, 4-triazole heterocycles clubbed with pyrazole, tetrazole, isoxazole and pyrimidine. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 3(1), 13.
- Kharb, R., Sharma, P. C., Bhandari, A., ve ShaharYar, M. (2012). Synthesis, spectral characterization and anthelmintic evaluation of some novel imidazole bearing triazole derivatives. *Der Pharm Lett*, 4(2), 652-657.
- Kirn, D. C., Burton, P. S., ve Borchardt, R. T. (1993). A correlation between the permeability characteristics of a series of peptides using an in vitro cell culture model (Caco-2) and those using an in situ perfused rat ileum model of the intestinal mucosa. *Pharmaceutical research*, 10(12), 1710-1714.
- Kirschberg, T. A., Balakrishnan, M., Huang, W., Hluhanich, R., Kutty, N., Licican, A. C., ... ve Lansdon, E. B. (2008). Triazole derivatives as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase—Structure–activity relationships and crystallographic analysis. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 18(3), 1131-1134.
- Kumar, G. S., Rajendraprasad, Y., Mallikarjuna, B. P., Chandrashekar, S. M., ve Kistayya, C. (2010). Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 2063-2074.
- Kumar, R., Yar, M. S., Chaturvedi, S., ve Srivastava, A. (2013). Triazole as pharmaceuticals potentials. *Inter J Pharm Tech Res*, 5(4), 1844-1869.
- Kurumurthy, C., Rao, P. S., Rao, P. S., Narsaiah, B., Velatooru, L. R., Pamanji, R., ve Rao, J. V. (2011). Synthesis of novel alkyltriazole tagged pyrido [2, 3-d] pyrimidine derivatives and their anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*, 46(8), 3462-3468.
- Küçükgül, I., Tatar, E., Küçükgül, Ş. G., Rollas, S., ve De Clercq, E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy) methyl]-4-alkyl/aryl-2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European journal of medicinal chemistry*, 43(2), 381-392.
- Lawther, B. K., Kumar, S., ve Krovvidi, H. (2011). Blood–brain barrier. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 11(4), 128-132.
- Lengauer, T., ve Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*, 6(3), 402-406.

- Li, X., Li, X. Q., Liu, H. M., Zhou, X. Z., ve Shao, Z. H. (2012). Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1, 2, 4-triazole Schiff bases bearing γ -butenolide moiety. *Organic and medicinal chemistry letters*, 2(1), 1-5.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., ve Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, 23(1-3), 3-25.
- Mali, R. K., Somani, R. R., Toraskar, M. P., Mali, K. K., Naik, P. P., ve Shirodkar, P. Y. (2009). Synthesis of some antifungal and anti-tubercular 1, 2, 4-triazole analogues. *Int. J. Chem. Tech. Res*, 1, 168-173.
- Mandal S.K, Saha D., Jain V.K.,ve Jain B.(2010) Synthesis and antitubercular activity of some triazole derivatives of propyl gallate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* ; 1:465-473
- Mandal, S., Saha, D., Jain, V. K., ve Jain, B. (2010). Synthesis, characterization and evaluation of antibacterial and antifungal activity of triazole derivatives of gallic acid.
- Maste, M. M., Ainapure, R., Patil, P. B., ve Bhat, A. R. (2011). Triazolone and their derivatives for anti-tubercular activities. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 4(7), 1050-1054.
- McCallum, L., Lip, S., ve Padmanabhan, S. (2014). Pharmacodynamic pharmacogenomics.
- Metwally, K. A., Yaseen, S. H., Lashine, E. S. M., El-Fayomi, H. M., ve El-Sadek, M. E. (2007). Non-carboxylic analogues of arylpropionic acids: synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential. *European journal of medicinal chemistry*, 42(2), 152-160.
- Min, L. J., Shi, Y. X., Wu, H. K., Sun, Z. H., Liu, X. H., Li, B. J., ve Zhang, Y. G. (2015). Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some novel thioethers containing 1, 2, 4-triazole moiety. *Applied Sciences*, 5(4), 1211-1220.
- Mishra, N., Arora, P., Kumar, B., Mishra, L. C., Bhattacharya, A., Awasthi, S. K., ve Bhasin, V. K. (2008). Synthesis of novel substituted 1, 3-diaryl propenone derivatives and their antimalarial activity in vitro. *European journal of medicinal chemistry*, 43(7), 1530-1535.
- Mohamed, B. G., Abdel-Alim, A. A. M., ve Hussein, M. A. (2006). Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1, 2, 4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharmaceutica*, 56(1), 31-48.
- Moriguchi, I. (1992). Hirono.; S., Liu, Q.; Nakagome, I.; Matsushita, Y. *Chem. Pharm. Bull*, 40, 127.

- Moriguchi, I., Hirono, S., Nakagome, I., ve Hirano, H. (1994). Comparison of reliability of log P values for drugs calculated by several methods. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 42(4), 976-978.
- Nandha, B., Nargund, L. V. G., Nargund, S. L., ve Nandha, B. (2013). Design and synthesis of some new imidazole and 1, 2, 4-triazole substituted fluorobenzimidazoles for antitubercular and antifungal activity. *Der Pharma Chemica*, 5(6), 317-27.
- Norinder, U., ve Bergström, C. A. (2006). Prediction of ADMET properties. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 1(9), 920-937.
- Okazaki, T., Suga, A., Watanabe, T., Kikuchi, K., Kurihara, H., Shibasaki, M., ... ve Yanagisawa, I. (1998). Studies on nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. II. Synthesis and biological evaluation of 5H-pyrazolo [1, 5-b][1, 2, 4] triazole derivatives with a C-linked oxygen functional group at the 6-position. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 46(2), 287-293.
- Okazaki, T., Watanabe, T., Kikuchi, K., Suga, A., Shibasaki, M., Fujimori, A., ... ve Yanagisawa, I. (1998). Studies on nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IV. Synthesis and biological evaluation of 4-acrylamide-1H-imidazole derivatives. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 46(6), 973-981.
- Ongini, E., Monopoli, A., Cacciari, B., ve Baraldi, P. G. (2001). Selective adenosine A2A receptor antagonists. *Il Farmaco*, 56(1-2), 87-90.
- Padmaja A, Rajasekhar C, Muralikrishna A ve Padmavathi V. (2012). Synthesis and antioxidant activity of disubstituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Journal of Chemical & Pharmaceutical Research*; 4(1):294-302.
- Pandey, V. K., Tusi, Z., Tusi, S., ve Joshi, M. (2012). Synthesis and biological evaluation of some novel 5-[(3-aralkyl amido/imidoalkyl) phenyl]-1, 2, 4-triazolo [3, 4-b]-1, 3, 4-thiadiazines as antiviral agents. *International Scholarly Research Notices*, 2012.
- Patel, A. A., ve Mehta, A. G. (2010). Synthesis and characterization of some pyrimidine-quinoline clubbed molecules and their microbicidal efficacy. *Journal of Saudi Chemical Society*, 14(2), 203-208.
- Patel, N. B., Khan, I. H., ve Rajani, S. D. (2010). Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4293-4299.
- Paul Gleeson, M., Hersey, A., ve Hannongbua, S. (2011). In-silico ADME models: a general assessment of their utility in drug discovery applications. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(4), 358-381.

- Plech, T., Luszczki, J. J., Wujec, M., Flieger, J., ve Pizoń, M. (2013). Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1, 2, 4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 60, 208-215.
- Pomarnacka, E., ve Kozlarska-Kedra, I. (2003). Synthesis of 1-(6-chloro-1, 1-dioxo-1, 4, 2-benzodithiazin-3-yl) semi-carbazides and their transformation into 4-chloro-2-mercapto-N-(4, 5-dihydro-5-oxo-4-phenyl-1H-1, 2, 4-triazol-3-yl) benzenesulfonamides as potential anticancer and anti-HIV agents. *Il Farmaco*, 58(6), 423-429.
- Prajapati, S., Goswami, K., ve Patal, A. (2013). Synthesis and characterisation of 4-Aryl thiazole ring system and its antimicrobial activity. *Int J Pharm Bio Sci*, 4(1), 803-808.
- Prasad, D., Aggarwal, N., Kumar, R., ve Nath, M. (2012). Synthesis of novel heteroarenes based [1, 2, 3]-triazoles via click chemistry and their evaluation for antibacterial activity.
- Rabea, S. M., El-Koussi, N. A., Hassan, H. Y., ve Aboul-Fadl, T. (2006). Synthesis of 5-Phenyl-1-(3-pyridyl)-1H-1, 2, 4-triazole-3-carboxylic acid derivatives of potential anti-inflammatory activity. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 339(1), 32-40.
- Rubas, W., ve Grass, G. M. (1993). Comparison of the permeability characteristics of a human colonic epithelial (Caco-2) cell line to colon of rabbit, monkey, and dog intestine and human drug absorption. *Pharmaceutical research*, 10(1), 113-118.
- Rubas, W., Cromwell, M. E. M., Shahrokh, Z., Villagran, J., Nguyen, T. N., Wellton, M., ... ve Mrsny, R. J. (1996). Flux measurements across Caco-2 monolayers may predict transport in human large intestinal tissue. *Journal of pharmaceutical sciences*, 85(2), 165-169.
- Sachdeva, H., Saroj, R., Khaturia, S., ve Dwivedi, D. (2013). Environ-economic synthesis and characterization of some new 1, 2, 4-triazole derivatives as organic fluorescent materials and potent fungicidal agents. *Organic Chemistry International*, 2013.
- Sahin, D., Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., ve Karaoğlu, Ş. A. (2012). Design and synthesis of new 1, 2, 4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(3), 411-426.
- Sancak, K., Ünver, Y., Ünlüer, D., Düğdü, E., Kör, G., Celik, F., ve Birinci, E. (2012). Synthesis, characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(3), 457-466.

- Satyendra, R. V., Vishnumurthy, K. A., Vagdevi, H. M., Rajesh, K. P., Manjunatha, H., ve Shruthi, A. (2011). Synthesis, in vitro antioxidant, anthelmintic and molecular docking studies of novel dichloro substituted benzoxazole-triazolothione derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 46(7), 3078-3084.
- Schenone, S., Bruno, O., Ranise, A., Bondavalli, F., Filippelli, W., Falcone, G., ... ve Vitelli, M. R. (2001). 3-Arylsulphonyl-5-arylamino-1, 3, 4-thiadiazol-2 (3H) ones as anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 9(8), 2149-2153.
- Seifert, R. (2019). *Basic knowledge of pharmacology*. Basel: Springer International Publishing.
- Selick, H. E., Beresford, A. P., ve Tarbit, M. H. (2002). The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 7(2), 109-116.
- Shalini, M., Yogeeswari, P., Sriram, D., ve Stables, J. P. (2009). Cyclization of the semicarbazone template of aryl semicarbazones: synthesis and anticonvulsant activity of 4, 5-diphenyl-2H-1, 2, 4-triazol-3 (4H)-one. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 63(3), 187-193.
- Sharma, V., Shrivastava, B., Bhatia, R., Bachwani, M., Khandelwal, R., ve Ameta, J. (2011). Exploring potential of 1, 2, 4-triazole: a brief review. *Pharmacol. Online*, 1, 1192-1222.
- Shi, Z., Zhao, Z., Huang, M., ve Fu, X. (2015). Ultrasound-assisted, one-pot, three-component synthesis and antibacterial activities of novel indole derivatives containing 1, 3, 4-oxadiazole and 1, 2, 4-triazole moieties. *Comptes Rendus Chimie*, 18(12), 1320-1327.
- Siddiqui, N., ve Ahsan, W. (2010). Triazole incorporated thiazoles as a new class of anticonvulsants: Design, synthesis and in vivo screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(4), 1536-1543.
- Singh, R. J., ve Singh, D. K. (2009). Novel synthetic approach to some new 1, 2, 4-Triazolothiadiazines and 1, 2, 4-Triazolothiadiazinones and their anti-inflammatory activities. *International Journal of ChemTech Research*.
- Singh, R., & Chouhan, A. (2014). Important methods of synthesis and biological significance of 1, 2, 4-triazole derivatives. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 3(8), 874-906.
- Sripriya, S., Subha, C., ve Selvaraj, A. (2013). The inhibition chemistry of 2-amino, 5-phenyl 1, 3, 4-triazole for aluminium in hydrochloric acid solution. *IOSR-Journal of Applied Chemistry*, 6(2), 25-29.

- Stewart, B. H., Chan, O. H., Lu, R. H., Reyner, E. L., Schmid, H. L., Hamilton, H. W., ... ve Taylor, M. D. (1995). Comparison of intestinal permeabilities determined in multiple in vitro and in situ models: relationship to absorption in humans. *Pharmaceutical research*, 12(5), 693-699.
- Streeter, D. G., Witkowski, J. T., Khare, G. P., Sidwell, R. W., Bauer, R. J., Robins, R. K., ve Simon, L. N. (1973). Mechanism of action of 1- β -D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(4), 1174-1178.
- Sun, X. Y., Hu, C., Deng, X. Q., Wei, C. X., Sun, Z. G., ve Quan, Z. S. (2010). Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of some novel 6-alkoxy (phenoxy)-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-a] phthalazine-3-amine derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 45(11), 4807-4812.
- Tozer, T. N., ve Rowland, M. (2016). *Essentials of pharmacokinetics and pharmacodynamics*.
- Tozkoparan, B., Küpeli, E., Yeşilada, E., ve Ertan, M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1, 2, 4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory–analgesic activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(4), 1808-1814.
- Tripathi, K. D. (2013). *Essentials of medical pharmacology*. JP Medical Ltd.
- Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z. A., Özdemir, A., Chevallet, P., Kandilci, H. B., ve Gümüşel, B. (2007). Studies on 1, 2, 4-Triazole Derivatives as Potential Anti-Inflammatory Agents. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 340(11), 586-590.
- Türkkan, S. (2013). *Monoamin Oksidaz (Mao) İnhibitör Etkili Yeni Pirazolin Türevleri İle Moleküler Doking* (Doctoral dissertation, Marmara Üniversitesi (Turkey)).
- Unver, Y., Meydanal, S., Sancak, K., Unluer, D., Ustabas, R., ve Dugdu, E. (2011). Synthesis, crystal structure, and antioxidant properties of novel 1, 2, 4-triazol-5-ones containing 3, 4-dimethoxyphenyl and 3, 4-dihydroxyphenyl moiety. *Turk J Chem*, 35(2), 265-277.
- Uzgören-Baran, A., Tel, B. C., Sarıgöl, D., Öztürk, E. İ., Kazkayası, I., Okay, G., ... ve Tozkoparan, B. (2012). Thiazolo [3, 2-b]-1, 2, 4-triazole-5 (6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European journal of medicinal chemistry*, 57, 398-406.
- Vlahakis, J. Z., Lazar, C., Crandall, I. E., ve Szarek, W. A. (2010). Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 18(16), 6184-6196.

- Wang, X. L., Wan, K., ve Zhou, C. H. (2010). Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1, 2, 3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4631-4639.
- Wildman, S. A., ve Crippen, G. M. (1999). Prediction of physicochemical parameters by atomic contributions. *Journal of chemical information and computer sciences*, 39(5), 868-873.
- Yan, S. J., Liu, Y. J., Chen, Y. L., Liu, L., ve Lin, J. (2010). An efficient one-pot synthesis of heterocycle-fused 1, 2, 3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(17), 5225-5228.
- Yee S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man--fact or myth. *Pharmaceutical research*, 14(6), 763–766. <https://doi.org/10.1023/a:1012102522787>
- Yu, J. L., Wu, Q. P., Zhang, Q. S., Liu, Y. H., Li, Y. Z., ve Zhou, Z. M. (2010). Synthesis and antitumor activity of novel 2', 3'-dideoxy-2', 3'-diethanethionucleosides bearing 1, 2, 3-triazole residues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(1), 240-243.
- Yüksek, H., Alkan, M., Islamoglu, F., Bahceci, S., Elmastas, M., Calapoglu, M., ve Ozdemir, M. (2008). Synthesis, potentiometric titrations and antioxidant activities of some 4-acylamino-4, 5-dihydro-1H-1, 2, 4-triazol-5-one derivatives.