



**ASETİLKOLİNESTERAZ, BUTİRİLKOLİNESTERAZ
VE KARBONİK ANHİDRAZ I, II ENZİM
İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ TİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Yüksek Lisans Tezi

Abdüllatif KARAKAYA

Eskişehir 2024

**ASETİLKOLİNESTERAZ, BUTİRİLKOLİNESTERAZ VE KARBONİK
ANHİDRAZ I, II ENZİM İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ TİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Abdüllatif KARAKAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2024

ÖZET

ASETİLKOLİNESTERAZ, BUTİRİLKOLİNESTERAZ VE KARBONİK ANHİDRAZ I, II ENZİM İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Abdüllatif KARAKAYA

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2024

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Bu çalışmada, 5-nitro-tiyofen-2-karbaldehitine tiyosemikarbazit ilavesi ile tiyosemikarbazon türevi elde edilmiştir. 2-Bromoasetofenon türevlerinin tiyosemikarbazon türevi ile siklizasyonu ile yeni tiyazol türevleri (**2a-2k**) sentezlenmiştir. **2a-2k** bileşiklerinin asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz enzimleri (BChE), antioksidan ve karbonik anhidraz (hCA) I ve II izoform inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Enzim inhibisyonuna ilişkin IC_{50} değerleri, hCA I için 2,661-22,712 μ M ve hCA II için 5,372-26,813 μ M aralığında bulunmuştur. Tüm türevlerin karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerinin aktivitelerini azalttığı ve yeni potansiyel inhibitör molekül adayı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerine karşı düşük etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Hedef bileşiklerin antioksidan özellikleri DPPH ve demir iyon şelatlama etkisi analizleri kullanılarak belirlenmiştir. Özellikle **2k** ve **2h** bileşikleri $30,11 \pm 0,008 \mu$ M ve $30,21 \pm 0,006 \mu$ M IC_{50} değerleriyle seride en yüksek antioksidan etkiye sahiptir. Etkili olduğu tespit edilen bileşiklerin ADMET özellikleri değerlendirilerek enzimle etkileşimleri moleküler doking yöntemiyle belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: AChE, BChE, Karbonik anhidraz I-II, Antioksidan, Moleküler doking, ADMET.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW THIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF ACETYLCHOLINESTERASE, BUTYRYLCHOLINESTERASE AND CARBONIC ANHYDRASE I, II ENZYMES

Abdüllatif KARAKAYA

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Institute of Graduate Education, June 2024

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

In this study, thiosemicarbazone derivative were obtained by the addition of thiosemicarbazide to the 5-nitro-thiophene-2-carbaldehyde. New thiazole derivatives (**2a-2k**) were synthesized by cyclization of 2-bromoacetophenone derivatives with thiosemicarbazone derivative. Acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase enzyme (BChE), antioxidant, and human carbonic anhydrase (hCA) I, and II isoform inhibitory activities of the compounds **2a-2k** were investigated. IC₅₀ values for enzyme inhibition were found to be 2.661-22.712 µM for hCA I and 5.372-26.813 µM for hCA II. It was observed that all derivatives reduced the activities of carbonic anhydrase I and II isoenzymes and were new potential inhibitor molecule candidates. The compounds were found to have low effects against AChE and BChE enzymes. The antioxidant properties of the target compounds were determined by using DPPH and ferric ion chelating effect assays. Especially compounds **2k** and **2h** have the highest antioxidant effect in the series with IC₅₀ values of 30.11 ± 0.008 µM and 30.21 ± 0.006 µM. ADMET properties of the compounds found to be effective were evaluated and their interactions with the enzyme were determined by molecular docking.

Keywords: AChE, BChE, Carbonic anhydrase I-II, Antioxidant, Molecular docking, ADMET.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatımda desteğini her zaman hissettiğim, akademik kariyer ve çalışmalarını örnek aldığım, her sıkıntılı süreçte yanımda olan ve beni dinleyen, değerli bilgi ve katkılarıyla desteklerini hiç esirgemeyen, benim için çok değerli ve kıymetli olan danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Bana her zaman zamanını ayıran, yönlendirmeler ve fikirleriyle akademik hayatıma yön veren, yüzümüzde her zaman gülümsemeye sebep olan, kimyayı daha çok sevdiren sayın hocam Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK'e çok teşekkür ederim. Her anımda yanımda olan, karşılaştığımız bütün sıkıntılara birlikte çözüm bulduğum, bu tez sürecinde desteğini esirgemeyen , stresli anlarımı anlayışla karşılayan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Betül KAYA'ya çok teşekkür ederim. Hayatım boyunca aldığım her kararda benim yanımda olan, desteklerini hep hissettiğim, mutluluğumu ve mutsuzluğumu benimle birlikte yaşayan, böyle bir anne ve babanın çocuğu olduğum için hep gurur duyduğum babam Yusuf KARAKAYA, annem Gülten KARAKAYA'ya birlikte büyüüp her türlü zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz kardeşlerim Ayşe İclal KARAKAYA ve İhsan KARAKAYA'ya

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	6
2.1. Tiyazol.....	6
2.1.1.Genel özellikleri.....	6
2.1.2.Elektronik Yapı	7
2.1.3.Tiyazol Halkası Sentez Metodları	7
2.1.4.Alzheimer tedavisine konu olmuş bazı Tiyazol türevleri.....	9
3. GEREÇLER.....	18
3.1. Kullanılan Maddeler	18
3.2. Kullanılan Cihazlar	19
4. YÖNTEMLER	20
4.1. Sentez Çalışmaları	20
4.1.2.Hedef Bileşiklerin Sentezi (2a-2k):	20
4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması	20

4.3.	Erime Noktalarının Tespiti.....	21
4.4.	¹ H NMR Spektrumlarının Alınması	21
4.5.	¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması	21
4.6.	AChE ve BChE inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi	21
4.7.	Antioksidan aktivite çalışmaları.....	22
4.7.1.	Demir iyonu kenetleme etkisi.....	22
4.7.2.	DPPH Radikal Aktivitesi.....	22
4.8.	Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi.....	23
4.9.	Moleküler Doking	23
4.10.	ADMET çalışmaları.....	23
5.	BULGULAR ve TARTIŞMALAR.....	25
5.1.	Sentez Çalışmaları	25
5.1.1.	2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) sentez mekanizması	25
5.1.2.	Hedef Bileşiklerinin Sentezi (2a-2k).....	25
5.2.	Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	59
5.3.	Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	59
5.4.	AChE ve BChE İnhibitör Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	59
5.5.	Antioksidan aktivite çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	60
5.6.	Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	62
5.7.	Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi	63
5.8.	ADMET özellikleri.....	67
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	70
7.	KAYNAKÇA.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin 50 µM reaksiyon konsantrasyonunda % inhibisyon değerleri	59
Tablo 5.2. 50 µM'de sentezlenen bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi ve ferrik iyon şelatlama etkisi (% ± S.E.M inhibisyonu).....	61
Tablo 5.3. DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi için sentezlenen bileşiklerin IC ₅₀ değerleri (µM)	61
Tablo 5.4. hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC ₅₀ değerleri.	63
Tablo 5.5. İnsan karbonik anhidraz I (PDB: 7PLF) ve İnsan karbonik anhidraz II (PDB: 7M26) ile tasarlanan ligandların moleküler yerleştirme analizi.....	64
Tablo 5.6. İnsan karbonik anhidraz I ve II'nin aktif bölgesindeki 2c ve 2e 'in etkileşim analizi	65
Tablo 5.7. 2c ve 2e bileşikleri için in silico ADME parametrelerinin tablo halinde gösterimi	68
Tablo 5.8. 2c ve 2e 'nin tahmini toksisite verileri	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Normal beyin ve Alzheimer beyin arasında görülen fizyolojik farklılıklar.	1
Şekil 1.2. Alzheimer tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar.[4].....	3
Şekil 1.3. Elde edilmesi planlanan bileşiklere (2a-2k) ait genel sentez şeması.....	5
Şekil 2.1. Tiyazol halkası içeren ilaçlara bazı örnekler.	6
Şekil 2.2. Tiyazol halkası elektronik yapısı.....	7
Şekil 2.3. Tiyazol halkası rezonans yapıları.	7
Şekil 2.4. Hantzsch'ın tiyazol sentezi.	7
Şekil 2.5. Tiyöüre ve 1,2-dikloro-1-etoksietan ile 2-aminotiyazol sentezi.	8
Şekil 2.6. Cook-Heilborn tiyazol sentezi.....	8
Şekil 2.7. Robinson-Gabriel tiyazol sentezi.	8
Şekil 2.8. Aldehit, amin ve elementel sülfür ile tiyazol sentezi[18].....	8
Şekil 2.9. 2-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid	9
Şekil 2.10. (E)-4-((2-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)- benzen-1,2-diol	9
Şekil 2.11. 2-(4-Metoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-il)asetamid bileşiği.....	10
Şekil 2.12. Etil-2-[4-(4-{[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}butoksi)fenil] tiyazol-4-karboksilat bileşiği.	10
Şekil 2.13. 5-(4'-Florolbenzoil)-4-fenil- 2-[4-(2-klorofenil)-piperazin-1-il] tiyazol bileşiği.	11
Şekil 2.14. (4-Metoksifenil)[4-fenil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)tiyazol-5-il] metanon bileşiği (bileşik 5) ve 4-(Metoksifenil)[4-fenil-2-(4- (p-tolil) piperazin-1-il)tiyazol-5-il]metanon bileşiği (bileşik 38).	11
Şekil 2.15. 1-(2-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il) amino) bütanamido) metil) piridin-1-ium klorit bileşiği (7d) ve 1-(4-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il) amino)bütanamido)metil) piridin-1-ium klorit bileşiği (7j).	12
Şekil 2.16. 2-[4-(p-Toliltiyazol-2-il)amino]-5-(3,4-dimetoksi-benziliden)- 4,5-dihidrotiyazol-4-on bileşiği.	12
Şekil 2.17. (E)-4-(2-(2-(2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)thio)-1- (2-nitrofenil)etiliden) hidrazinil) tiyazol-4-il)fenol bileşiği (16) ve (E)-4-(2-(2-(2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiyo)-1-(4-metil-2- nitrofenil)etiliden) hidrazinil)tiyazol-4-il)-	

2-kloro-5-nitrofenil bileşiği (12).....	13
Şekil 2.18. 1-(2-([1,1'-Bifenil]-4-il)tiyazol-5-il)-3-(3-morfolinopropil) tiyoüre bileşiği.	13
Şekil 2.19. 2,5-Dimetil-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)benzen-sülfonamid bileşiği.	14
Şekil 2.20. 4-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il-amino)benzenesülfonamid bileşiği.	14
Şekil 2.21. Pirazol-tiyazol türevi bileşikler.	14
Şekil 2.22. Sentezlenmiş bileşiklerin [1-4(a-c)] genel yapısı.	15
Şekil 2.23. 2-Morfolin-4-feniltiyazol-5-il akrilamid türevi bileşikler.	15
Şekil 2.24. 5c bileşiği için $R_1=H$ -, $R_2=4-F$ - ve 5g bileşiği için $R_1=H$ -, $R_2=4-OMe$ -.	16
Şekil 2.25. 1-[4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (4f) bileşiği.	16
Şekil 2.26. (E)-4-(5-metil-4-(1-(2-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)hidrazono)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzenesülfonamid (4b) bileşiği.	17
Şekil 2.27. (E)-N-(4-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3H)-iliden) izokinolin-5-amin (5j) bileşiği.	17
Şekil 4.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) türevlerinin eldesi için reaksiyon denklemi	20
Şekil 4.2. Hedef Bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi.....	20
Şekil 5.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) bileşiğinin mekanizması	25
Şekil 5.2. Hantzsch tiyazol sentezi mekanizması.....	25
Şekil 5.3 2a Bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.....	27
Şekil 5.4. 2a Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	27
Şekil 5.5. 2a Bileşiğine ait Kütle spektrumu	28
Şekil 5.6. 2b Bileşiğine ait 1H NMR spekturumu.....	30
Şekil 5.7. 2b Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	30
Şekil 5.8. 2b Bileşiğine ait Kütle spektrumu	31
Şekil 5.9. 2c Bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.10. 2c Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.11. 2c Bileşiğine ait Kütle spektrumu	34
Şekil 5.12. 2d Bileşiğine ait 1H NMR spektrumu.....	36
Şekil 5.13. 2d Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	36

Şekil 5.14. 2d Bileşiğine ait Kütle spektrumu	37
Şekil 5.15. 2e Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.16. 2e Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.17. 2e Bileşiğine ait Kütle spektrumu	40
Şekil 5.18. 2f Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	42
Şekil 5.19. 2f Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	42
Şekil 5.20. 2f Bileşiğine ait Kütle spektrumu.....	43
Şekil 5.21. 2g Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 5.22. 2g Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	45
Şekil 5.23. 2g Bileşiğine ait Kütle spektrumu	46
Şekil 5.24. 2h Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	48
Şekil 5.25. 2h Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	48
Şekil 5.26. 2h Bileşiğine ait Kütle spektrumu	49
Şekil 5.27. 2i Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.28. 2i Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	51
Şekil 5.29. 2i Bileşiğine ait Kütle spektrumu.....	52
Şekil 5.30. 2j Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	54
Şekil 5.31. 2j Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	54
Şekil 5.32. 2j Bileşiğine ait Kütle spektrumu.....	55
Şekil 5.33. 2k Bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	57
Şekil 5.34. 2k Bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	57
Şekil 5.35. 2k Bileşiğine ait Kütle spektrumu	58
Şekil 5.36. En yüksek inhibitör etki gösteren bileşiklerin % aktivite- inhibitör konsantrasyon grafikleri.....	63
Şekil 5.37. Ligandın birlikte kristalize edilmiş pozunun, (a) 7PLF ve (b) 7M26 proteinlerinin aktif bölgelerine yerleştirilmiş pozuyla üst üste getirilmesiyle oluşturulan karşılaştırmalı bir görünüm. X-ışını kristalize pozu yeşildir, pembe ise kenetlenme sonrası bağlanma pozunu temsil eder.	64
Şekil 5.38. İnsan karbonik anhidraz I (PDB ID: 7PLF) ve İnsan karbonik anhidraz II'nin (PDB ID: 7M26) aktif bölgesindeki (a) 2c ve (b) 2e gibi güçlü bileşiklerin 2D yerleştirilmiş konformasyonları.....	65

KISALTMALAR DİZİNİ

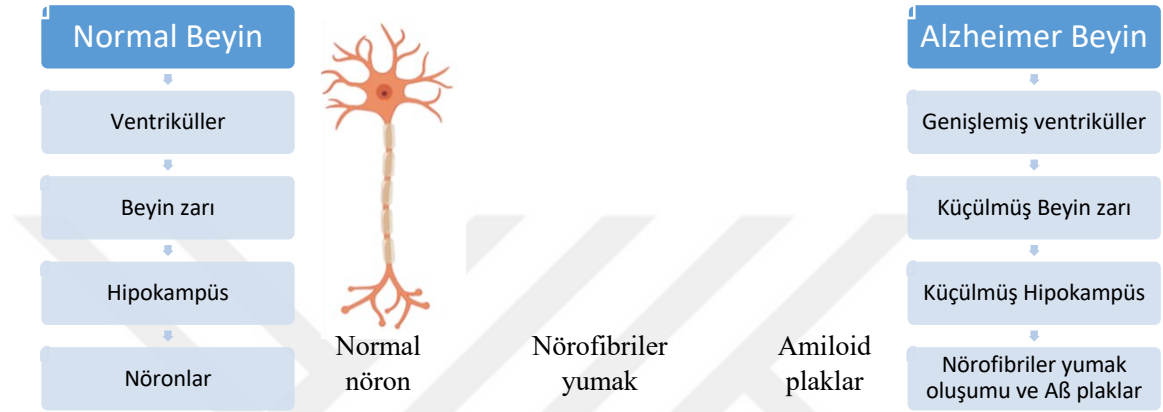
AAZ	: Asetazolamid
AChE	: Asetilkolinesteraz
AChEI	: Asetilkolinesteraz inhibitörlerinin
Ach	: Asetilkolin
ADME	: Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon
AH	: Alzheimer Hastalığı
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
APOE	: Apolipoprotein E
ATC	: Asetilkolin iyotit
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BTC	: Bütirilkolin iyotit
CNS:	: Merkezi Sinir Sistemi
CO ₂	: Karbondioksit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DTNB	: 5,5'-Dithio-bis(2-nitrobenzoic)asit
FDA	: Food and Drug Administration
hCA	: İnsan karbonik anhidraz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IC ₅₀	: Inhibitory Concentration 50
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
K_i	: İnhibisyon sabiti

NFY	: Nörofibriler yumaklar
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SAR	: Structure Activity relationship



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı, yavaş yavaş bilişsel bozulma ve demans yoluyla yaşlı insanları etkileyen ve yaşla birlikte kötüleşen nörobilişsel bir hastalıktır. Yaşam kalitesini yavaşça etkisi altına alır. Klinik olarak epizodik hafızada gerileme ve bilişsel yeteneklerde kademeli bir azalmayla karakterizedir. Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynayan temel yapılar nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklardır[1].

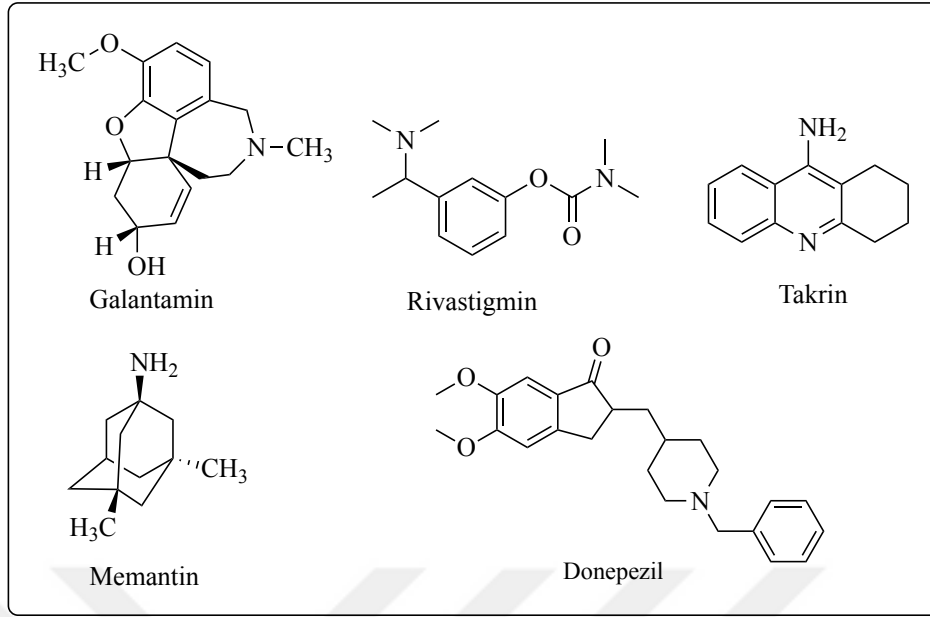


Şekil 1.1. Normal beyin ve Alzheimer beyin arasında görülen fizyolojik farklılıklar.

Alman doktor Dr. Alois Alzheimer, Alzheimer hastalığının (AH) ilk teşhisini 1906 yılında koydu. 50 yaşındaki Alzheimer hastası kadın hasta Auguste D'nin zihinsel sağlık sorunları yaşadığı görülüyordu. Bununla birlikte, 1906'daki ölümünden sonra yapılan bir otopsi sırasında, artık daha çok sinir iltihaplı plakları olarak adlandırılan ve beyninin sinir hücrelerini çevreleyen geniş birikimler keşfedildi. Ayrıca psikososyal bozulma, halüsinasyonlar, sanrılar, paranoya, hafıza ve dil kaybı gibi davranışsal semptomlar da vardı. Hücrelerin içinde nörofibriler yumaklar (NFY'ler) olarak bilinen bükülmüş lif şeritleri vardı. Hastalığın ilk keşfini Dr. Alois Alzheimer yaptı ve hastalığa onun ismi verildi[2]. Yaş, bir bütün olarak bilişsel işlevlerin ilerleyici kaybıyla karakterize edilen nörolojik bir hastalık olan AH için en yaygın risk faktörüdür. Hafızayı, bilişi ve davranışı bozan, beyindeki hastalıklar veya travmadan kaynaklanan sorunlar için daha genel bir kelime demanstır. Bu değişiklikler normal rutinlerimizde aksamalara neden olur. Beyin daha yavaş çalışmaya ve beyin hücreleri ölmeye başladıkça hastalık kötüleşir. Daha önce keşfedilirse genellikle erken başlangıçlı AH olarak adlandırılır. AH'nin bilinen bir tedavisi olmadığından ilerlemesini durdurabilecek ilaçlar vardır[3]. Şu anda dünya çapında yaklaşık 44 milyon demans hastası vardır. AH, demansın en büyük nedeni olarak gösterilmektedir. Yaşlı nüfus oranı arttıkça AH insidansıda artmaktadır. Dünya genelinde

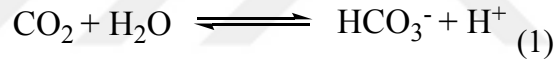
artan yaşlı nüfus sebebiyle 2050 yılına gelindiğinde ise demans hastası birey sayısı günümüzden üç kat fazla olacağı tahmin edilmektedir[4].

AH'li hastalarda tedavi yollarından birisi olan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (AChEI'ler) aktifliği apolipoprotein E (APOE) genotipinden etkilenir. Apolipoprotein E (APOE) genotipi AH için ana risk faktörüdür ve AChE tedavilerinde tedavinin temel taşıdır. Hafif ile şiddetli AH'deki nöropsikiyatrik semptomlar, belirli beyin bölgelerinde kolinerjik reseptörlere bağlanma miktarlarının azalmasıyla ilişkilidir. Yaşlı, sağlıklı kişilerde azalan reseptör bağlanması, gecikmiş işlemeyle bağlantılı olabilir. *In vivo* kolinerjik reseptör bağlanması, biyolojik terapötikler için bir hedef olarak görülür ve beyinde Alzheimer ve yaşlanma ile ilişkili diğer önemli değişikliklerle bağlantılıdır. Klinik bozulma, medial ön beyin çekirdeklerinde oluşan kolinerjik nöronların önemli ölçüde başarısızlığı ve asetilkolin aracılı nörotransmisyonunda buna karşılık gelen bir azalma ile ilişkilidir. Neredeyse yirmi yıldır pezil ve kolinerjik verici düzeylerini düzenleyen diğer ilaçlar AH'nin semptomatik tedavisi olarak kullanılıyor[5]. Alzheimer hastalarında, anormal düzeyde A β -amiloid plaklar, inflamasyon, T-protein birikmesi, asetilkolin seviyelerinde düşüş ve oksidatif stres görülür[6]. Tiyazol türevi bileşikler antikanser, antioksidan, antibakteriyel, antimikobakteriyel, antifungal ve antialzheimer gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahiptir. Aynı zamanda insan karbonikanhidraz (hCA), asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzim inhibisyonu yaptığı da bilinmektedir. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinin (ACh) hidrolizinden sorumlu enzimlerdir[7]. AChE ve BChE enzimleri nörolojik ve bağışıklık fonksiyonları da dâhil olmak üzere çok çeşitli olası beyin hastalığı süreçlerinde rol oynar[8]. Galantamin, memantin, takrin, rivastigmin ve donepezil gibi ilaçlar Alzheimer hastalığında semptomatik tedavi için kullanılmaktadır. Bunların arasında asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olan donepezil öncelikli tercih haline gelmiştir. Donepezil referans alınarak oluşturulan çeşitli asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü ilaçlar da semptomatik tedavi için kullanılmaktadır[9].



Şekil 1.2. Alzheimer tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar [4].

Karbonik anhidraz (hCA) enzimi hücre yüzeyinde karbondioksitin, bikarbonat anyon ve protona geri dönüşümlü hidrolizini katalize eden metaloenzimlerdir[10].

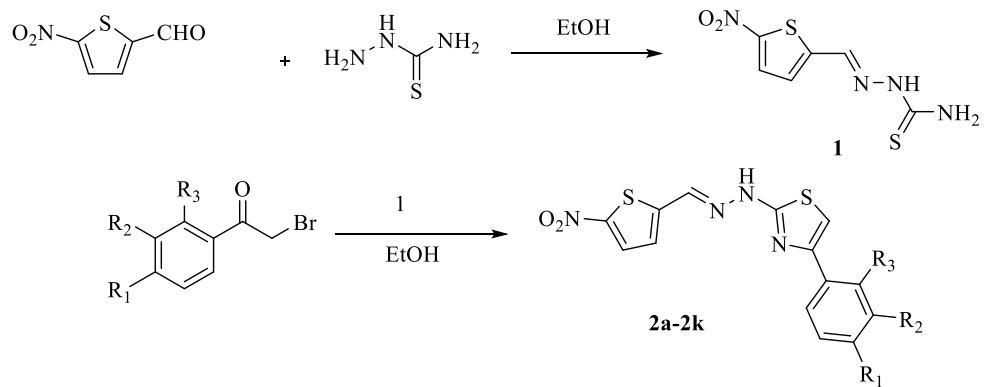


Güncel olarak 16 farklı hCA izoformu bulunmaktadır. Memelilerdeki CA'lar solunum ve CO₂ taşınması, pH ve CO₂ homeostazisi, biyosentetik reaksiyonlar, kalsifikasyon ve tümör ilerlemesi gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alır bu nedenler glokom, epilepsi, dağ hastalığı, ülser, osteoporoz, obezite, alzheimer ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla bağlantılı olduğu bilinmektedir[11]. Bunlardan hCA-I ve hCA-II özellikle beyin bölgesinde yoğun olarak bulunduklarından dolayı Alzheimer gibi nörolojik hastalıklarda odak noktası haline gelmiştir[12]. İnsan vücudundaki 12 hCA izoformu arasında özellikle hCA I ve hCA II, epilepsi tedavisinde olduğu kadar solunum, pH dengesi, elektrolit salgılanması, patofizyoloji ve diyabette görme kaybının ilerlemesi ve glokom gibi diğer fizyolojik açıdan hayati süreçlerde de rol oynar[13–17]. Ancak tüm yeniliklere rağmen hCA izoenzimlerini inhibe eden ilaçların birçok yan etkisi bulunmaktadır. Bilinen bu yan etkilerin çokluğu nedeniyle, son zamanlarda dikkatler yeni alternatif hCA inhibitörlerinin keşfi üzerine yoğunlaşmıştır.

CA I ve II inhibitörlerinin terapötik uygulamaları arasında anti-Alzheimer tedavileri yer alır [18]. Koroid pleksus veya merkezi sinir sisteminde hCA'ların tanımlanmasıyla ilgili

olarak, hCA I insanların omurilik motor nöronlarında eksprese edilir. Öte yandan omurgalı beyinde hCA II, koroid pleksusun yanı sıra oligodendrositler, miyelinli yollar, astrositler ve miyelin kılıflarında da bulunur. Değişen bilişsel bozukluklar ile hCA II seviyeleri arasındaki bağlantıyı gösteren çalışmalar bulunmaktadır[19,20]. Ayrıca iki tip enzim (AChE ve BChE) Alzheimer hastalığıyla bağlantılıdır. Araştırmacılar tarafından Aβ peptidlerinin Alzheimer tipi agregatlar halinde bir araya gelme şeklini artırabilecekleri ve bunun da bu agregatların nörotoksik sonuçlarını artıracakı keşfedilmiştir. Kolinerjik sistem, AChE inhibitörlerine vurgu yapılarak mevcut AD araştırmalarının ana odak noktasıdır[20]. Canlı metabolizma sırasında serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, proteinler, membran lipitleri ve nükleik asitler dahil olmak üzere çeşitli hücresel makromoleküllere zarar verebilir ve sonuçta hücre ölümüyle sonuçlanabilir. Antioksidanlar, serbest radikallerin üretimini azaltarak canlı organizmaları zararlı etkilerinden korur. Ayrıca, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, nörodejeneratif, otoimmün, kardiyovasküler ve yaşa bağlı hastalıklar da dahil olmak üzere dünya çapında insanları etkileyen çeşitli önemli bozukluklar, ROS ve serbest radikallerle ilişkilendirilmiştir[21]. Tiyazol, merkezi sinir sistemi (CNS) için aktif ilaçların oluşturulmasında potansiyel olarak yararlı bir iskele olarak kabul edilmiştir. Çeşitli CNS hastalıkları halihazırda tiyazol bazlı CNS ilaçları kullanılarak tedavi edilmektedir ve çeşitli tiyazol türevleri klinik araştırmalara tabi tutulmaktadır [22]. Tiyazol, elektron veren (-S-) ve elektron kabul eden (C=N) kısımlarıyla son derece önemli ve reaktif bir heterohalkadır.

Bu amaçla bu çalışmada tiyazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi ve bunların karbonik anhidraz enzim inhibisyonu, antikolinesteraz, bütirikolinesteraz ve antioksidan aktivitelerinin araştırılarak literatüre yeni alternatif ilaç adaylarının sunulması amaçlanmıştır. Bağlanma etkileşimlerini aydınlatmak için moleküler yerleştirme çalışması da çalışmaya eklenmiştir. ADMET çalışmalarında aktif bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve toksisitesi değerlendirilmiştir.



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
2a	-NO ₂	-H	-H
2b	-CN	-H	-H
2c	-F	-H	-H
2d	-Fenil	-H	-H
2e	-Br	-H	-H
2f	-CH ₃	-H	-H
2g	-Cl	-Cl	-H
2h	-F	-H	-F
2i	-OCH ₃	-H	-OCH ₃
2j	-Cl	-H	-Cl
2k	-H	-NO ₂	-H

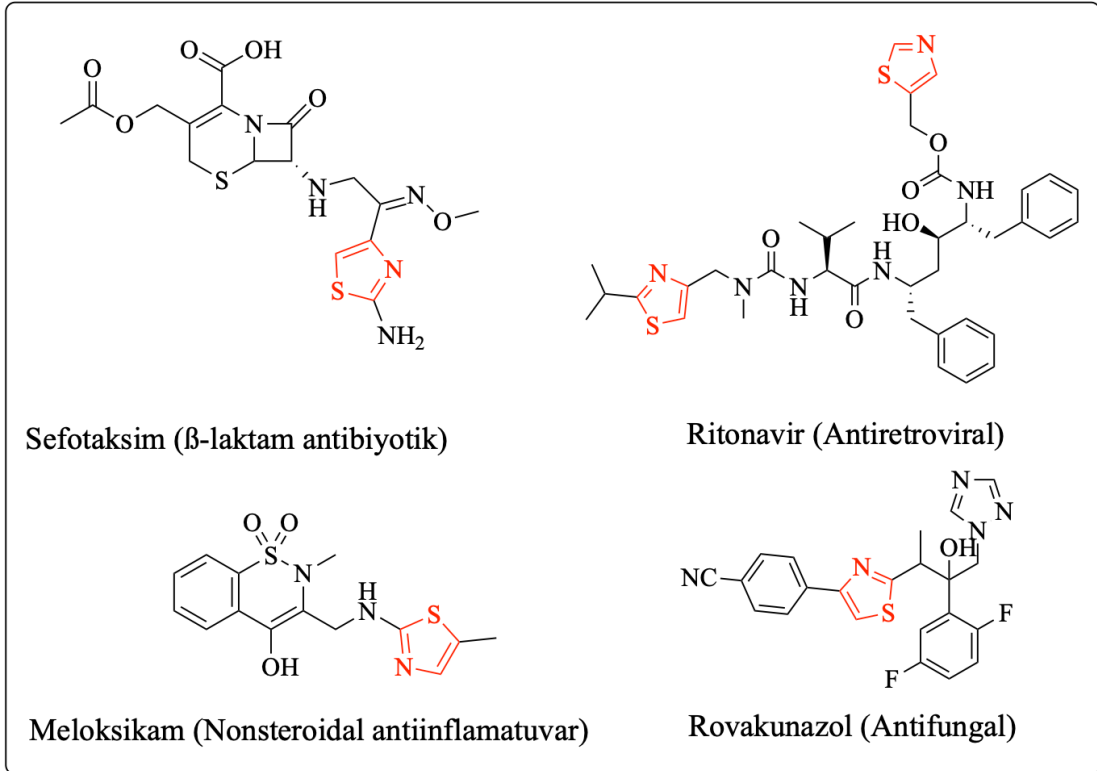
Şekil 1.3 Elde edilmesi planlanan bileşiklere (2a-2k) ait genel sentez şeması

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1.Tiyazol

2.1.1. Genel özellikleri

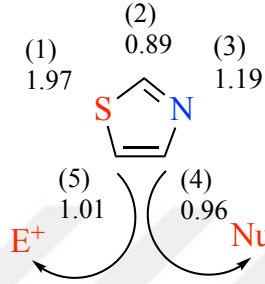
Tiyazol molekülü, birinci konumunda kükürt ve üçüncü konumunda azot taşıyan 5 üyeli heterosiklik halka sistemidir. Tiyazol genel formülü C_3H_3NS şeklindedir. Serbest tiyazol, piridin gibi kokar ve soluk sarı renktedir[23]. Tiyazol ve türevleri farmakolojik açıdan birçok kullanıma sahiptir. Bunlar anti-inflamatuvar, anti-Alzheimer, anti-hipertansif, antioksidan ve antimikrobiyal (sulfazol, ritonavir, abafungin ve tiyazofurin) olarak sıralanabilir[24]. Aynı zamanda B vitamini ve penisilin gibi birçok doğal üründe tiyazol halkası içerir. Bu çalışmada ise tiyazol halkası içeren çeşitli moleküllerin farmakolojik etkileri incelenmiştir. Bunların arasında ise özellikle anti-Alzheimer etki üzerinde durulmuştur. Tiyazol modern medisinal kimya alanında önemli bir yere sahiptir. Çünkü ilaç keşif ve tasarımı sayısız kullanımları vardır. Tiyazol , β -laktam antibiyotiklerde, Meloksikamda anti-inflamatuvar olarak, Rovukonazolde Antifungal olarak, ritonavirde ise HIV/AIDS ilacı olarak bulunur. FDA onaylı ilaçlarda furan, azoller, izotiyazol ve tiyofen gibi heterosiklik halkalardan daha çok bulunurlar[25].



Şekil 2.1. Tiyazol halkası içeren ilaçlara bazı örnekler.

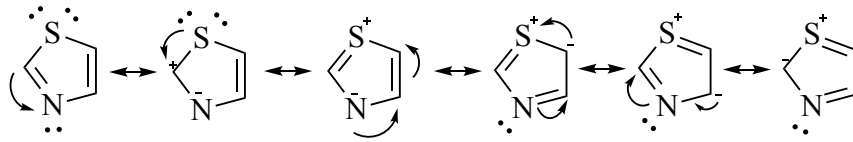
2.1.2. Elektronik Yapı

Tiyazol kükürt ve azot atomu taşıyan aromatik bir yapıdır. Dördüncü konumdaki elektron 2pz orbitalinde ve birinci konumdaki elektron 3pz orbitalinde delokalize halde bulunmaktadır. Kükürt atomu iki elektrona katkıda bulunurken üç karbon atomu ve azot atomu halkaya birer elektron vermektedir. Kükürt atomu spd hibritleşmesi yapmaktadır. Hesaplanmış π elektron dansiteleri her atom için **Şekil 2.2**'te gösterilmiştir[26].



Şekil 2.2. Tiyazol halkası elektronik yapısı.

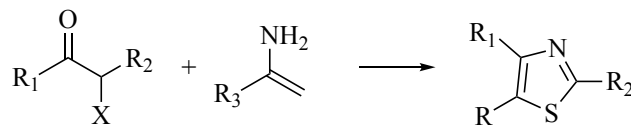
Tiyazol, halkasındaki d orbitallerden dolayı rezonans yapıya sahiptir ve bu da bileşiğe optikçe aktiflik özelliği katmaktadır. Heteroatom yapısındaki bağ yapmamış elektron çiftleri rezonans çeşitliliği sağlamaktadır.



Şekil 2.3. Tiyazol halkası rezonans yapıları.

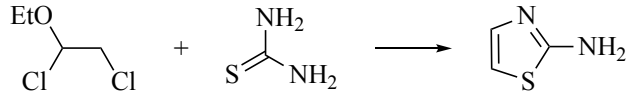
2.1.3. Tiyazol Halkası Sentez Metodları

Tiyazol ve türevlerinin birçok sentez metodu vardır. Bazılarından bu bölümde bahsedeceğiz. Hantzsch (1889) sentez metodu, tiyazol için ana sentez metodu olarak kabul edilmektedir ve α -halokarbon bileşiklerinin tiyoamid ve tiyöre ile reaksiyonlarını ifade eder (**Şekil 2.4**).



Şekil 2.4. Hantzsch'in tiyazol sentezi.

Tiyoamidin, alfa-halokarbonil üzerindeki alfa karbon atomuna nükleofilik saldırısıyla oluşan reaksiyonla tiyazol sentezlenebilir. Bu sentezin bir örneği olarak 1,2-dikloro-1-etoksietan ile tiyoüre türevi bileşik reaksiyona sokulduğunda 2-aminotiyazol elde edilmektedir (Şekil 2.5).



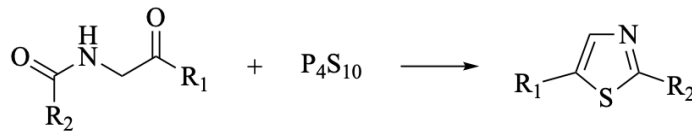
Şekil 2.5. Tiyoüre ve 1,2-dikloro-1-etoksietan ile 2-aminotiyazol sentezi.

Diğer bir tiyazol sentez yöntemi ise Cook-Heilborn metodudur. Bu metotta aminonitril, karbon disülfid ile reaksiyona girmektedir. Bu metot ile 2,4-disüstitüe-5-aminotiyazol türevleri sentezlenmektedir (Şekil 2.6).



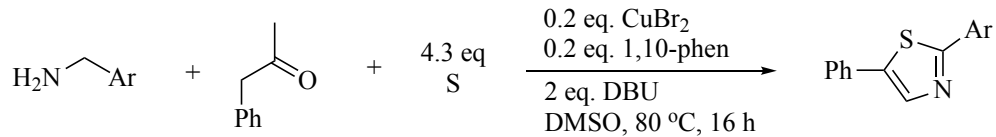
Şekil 2.6. Cook-Heilborn tiyazol sentezi.

Tiyazol türevleri, sitokiyometrik miktarlarda fosfor pentasülfid varlığında açilaminokarbonil bileşiklerinin siklizasyonuna dayanarak Robinson-Gabriel yöntemi ile sentezlenebilir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Robinson-Gabriel tiyazol sentezi.

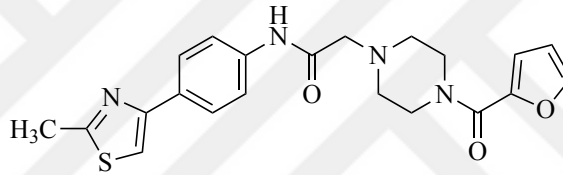
Wang ve diğerleri, basit aldehyitler, aminler ve kükürt ile oksijen varlığında bakır katalizli basit bir oksidatif reaksiyon ile tiyazol elde etmiştir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Aldehit, amin ve elementel sülfür ile tiyazol sentezi[27].

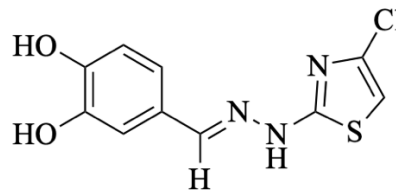
2.1.4. Alzheimer tedavisine konu olmuş bazı tiyazol türevleri

Leyla ve diğerleri (2013) tarafından yapılan çalışmada Alzheimer tedavisinde etkin rol oynayan, asetilkolin ve butirilkolin nöromediyatörlerini parçalayan kolinesteraz enzimlerini inhibe eden bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerde tiyazol yapısına ek olarak piperazin halkasında eklenmiş ve bileşiklerin kolinesteraz aktiviteleri pozitif kontrol olarak donepezil, substrat olarak da asetilkolin iyotit (ATC) ve butirilkolin iyotit (BTC) (75 mM) kullanılarak 25°C'de 100 mM fosfat tamponunda (pH 8.0) ölçülmüştür. Sentezlenen bileşikler butirilkolinesteraza (BChE) karşı inaktif olmasına karşın asetilkolinesteraza (AChE) karşı farklı derecelerde inhibitör aktivite göstermişlerdir. Aralarında yüksek aktivite gösteren **5p** ($EC_{50} = 0.27 \pm 0.001 \mu M$) bileşiğinde piperazine ikinci konumdan süstitüe olmuş 2-furoil (heteroaril) yapısı biyolojik aktiviteyi arttırmaktadır [28].



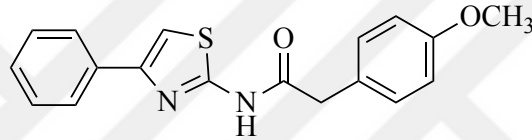
Şekil 2.9. 2-[4-(2-Furoil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid bileşiği.

Fazal ve diğerleri (2015) tarafından yapılan çalışmada çeşitli tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibitör aktiviteleri ve Alzheimer üzerinde etkileri araştırılmış. Sentezlenen bileşikler fizostigmin ile karşılaştırıldığında AChE inhibisyonları 21.3 ± 0.08 ve $452.1 \pm 0.27 \mu M$ arasında çıkmıştır. Bileşiklerden **15** numaralı analog ($EC_{50} = 21.3 \pm 0.50 \mu M$) aralarında aktivitesi en yüksek bileşiktir. Bu bileşiğin yapısını incelediğimiz zaman bir fenil halkasında iki hidroksil grubu bulunmaktadır. Bu iki hidroksil grubu inhibisyonda önemli bir yere sahiptir. Bunun sebebi ise hidroksil gruplarının hidrojen bağı oluşumunda rol oynamasıdır[29].



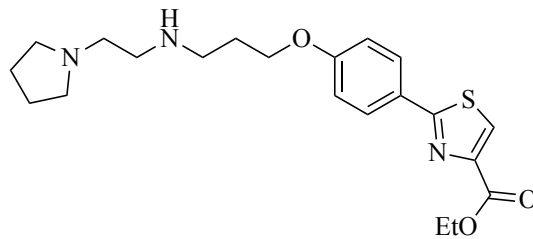
Şekil 2.10. (E)-4-((2-(4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)metil)- benzen-1,2-diol bileşiği.

Zhi-Qing ve diğerleri (2016) tarafından yapılan çalışmada Alzheimer tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli tiyazol asetamid türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hedef bölgedeki inhibisyon potansiyelleri rivastigmin referans alınarak Elmann metoduyla analiz edilmiş ve bileşiklerin hem asetilkolinesteraz (AChE) hem de butirilkolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı önemli ölçüde inhibitör etkide oldukları gösterilmiştir. Yapı-aktivite çalışmaları doğrultusunda asetamide bağlı fenil grubuna *orto*- konumundan elektron çekici sübstitüent bağlanması aktiviteyi azaltırken *para*-konumundan elektron verici grupların bağlanması aktiviteyi artırmaktadır. Bu bileşikler arasında en yüksek inhibitör etkinliği, yapısında *p*-metoksi grubu içeren **6d** bileşiği göstermiştir. **6d** AChE inhibisyonu $EC_{50} = 3.14 \pm 0.16 \mu M$, BChE inhibisyonu $EC_{50} = 9.24 \pm 0.32 \mu M$ [30].



Şekil 2.11. 2-(4-Metoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-il)asetamid bileşiği.

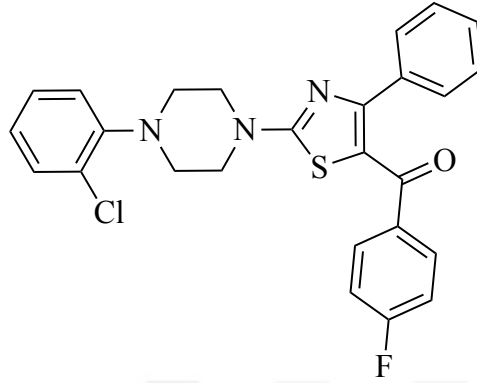
Da-Hua Shi ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada streptomises türlerinden izole edilen 2-feniltiyazol türevi anithiactins-A bileşiği çıkış noktası olarak belirlenmiş. Bu bileşikteki benzen halkası ve tiyazol grubu asetilkolinesteraz (AChE) enzimine Trp84 üzerinden π - π bağı yapabileceği gösterilmiş. Galantaminin referans ilaç olarak kullanıldığı çalışmada bileşikler arasında inhibitör aktivitesi en yüksek olanın **5b-8** ($EC_{50} = 4.81 \mu M$) olduğu gösterilmiştir[31].



Şekil 2.12. Etil-2-[4-(4-{[2-(pirrolidin-1-il)etil]amino}butoksi)fenil]tiyazol-4-karboksilat bileşiği.

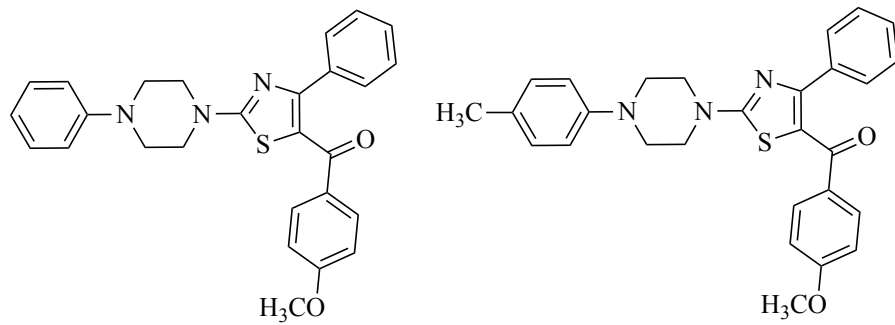
Zafer Şahin ve diğerleri (2018) tarafından yapılan çalışmada tiyazol sübstitüe edilmiş benzilpiperazin bileşikleri sentezlenmiş ve bunların kolinesteraz enzimlerine karşı inhibitör etkileri araştırılmış. Yapılan moleküler modelleme çalışmaları, sentezlenen bileşiklerin hedefin aktif bölgesindeki Trp286, Arg296 ve Tyr341 aminoasitlerine bağ

yaptıklarını göstermektedir. Donepezilin referans olarak kullanıldığı çalışmada bileşiklerin arasında en aktif olan ise **40** numaralı bileşiktir ($EC_{50} = 0.8023 \pm 0.12 \mu M$)[32].



Şekil 2.13. 5-(4'-Florobenzoil)-4-fenil- 2-[4-(2-klorofenil)-piperazin-1-il]tiyazol bileşiği.

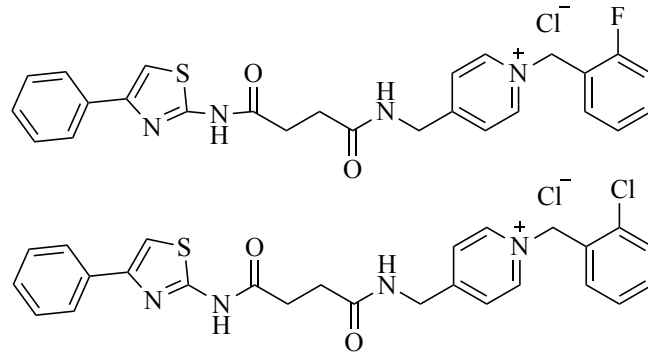
Şeref Demirayak ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada piperazin-tiyazol türevi yeni bileşikler sentezlenmiş ve sentezlenen bu yeni bileşiklerin kolinesteraz enzimlerine karşı inhibitör etkileri araştırılmış. Takrinin referans ilaç olarak seçildiği testten çıkan sonuçlara göre bileşiklerden altı tanesinin (**4**, **5**, **16**, **27**, **37** ve **38**) asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon konsantrasyonu $0.268 \mu M$ ile $2.104 \mu M$ arasında bulunmuş. Bunlardan 4-metoksi grubu içeren **5** numaralı bileşik ($EC_{50} = 0.268 \mu M$) ve 4-metoksi ile 3-metil grubu içeren **38** numaralı bileşik ($EC_{50} = 0.286 \mu M$) en yüksek AChE inhibitör aktiviteyi göstermiştir[33].



Şekil 2.14. (4-Metoksifenil)[4-fenil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)tiyazol-5-il]metanon bileşiği (bileşik 5) ve 4-(Metoksifenil)[4-fenil-2-(4-(p-tolil)piperazin-1-il)tiyazol-5-il]metanon bileşiği (bileşik 38).

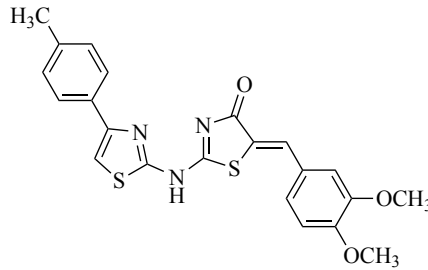
Golaleh Ghotbi ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada tiyazol ve piridin grubu içeren yeni bileşikler sentezlenmiş. Sentezlenen bileşikler bütüriikolinesteraza (BChE) karşı düşük inhibitör aktivite gösterirken, asetilkolinesteraza (AChE) karşı yüksek inhibisyon aktivitesi göstermiştir. Bunların arasında AChE inhibitör etkinliği en yüksek

olan bileşikler ise **7d** ve **7j** kodlu bileşiklerdir. (EC₅₀ değerleri sırasıyla 0.40 ve 0.69 μ M)[34].



Şekil 2.15. 1-(2-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il) amino) bütanamido) metil) piridin-1-ium klorit bileşiği (7d) ve 1-(4-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il) amino) bütanamido) metil) piridin-1-ium klorit bileşiği (7j).

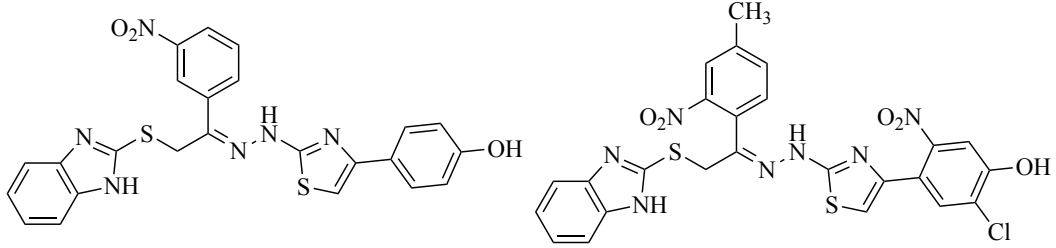
Aya Y. Hemadia ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada yeni tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunların asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiş. Bilinen donepezil bileşiğiyle karşılaştırılma yapıldığına %25-50 seviyelerinde inhibisyon gösteren bileşikler bulunmuş. Bunların arasında en yüksek aktivite gösteren ise **10** (EC₅₀ = 103.24 nM) numaralı bileşik olmuştur[35].



Şekil 2.16. 2-[4-(p-Toliltiyazol-2-il)amino]-5-(3,4-dimetoksi-benziliden)-4,5-dihidrotiyazol-4-on bileşiği.

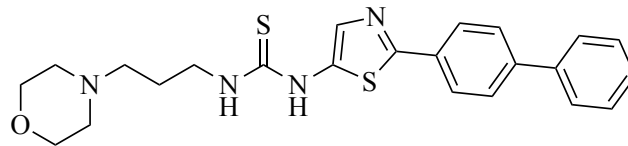
Rafaqat Hussain ve diğerleri (2022) tarafından yapılan çalışmada benzimidazol bazlı yeni tiyazol türevleri sentezlenmiş. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* olarak asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı inhibitör potansiyelleri araştırılmış. İncelenen tüm bileşikler kolinesteraz enzimlerine karşı iyi inhibisyon potansiyeline sahip çıkmıştır. EC₅₀ değerleri AChE için $0.10 \pm 0.05 \mu\text{M}$ ile $11.10 \pm 0.30 \mu\text{M}$ arasında ve BChE için $0.20 \pm 0.050 \mu\text{M}$ ile $14.20 \pm 0.10 \mu\text{M}$ arasında çıkmıştır. Bileşikler arasında **16** (EC₅₀ AChE = $0.20 \pm 0.050 \mu\text{M}$ and EC₅₀ BChE = $0.50 \pm 0.050 \mu\text{M}$) ve **12** (EC₅₀ AChE = $1.40 \pm 0.10 \mu\text{M}$ ve EC₅₀ BChE = 2.10 ± 0.10) numaralı

bileşikler en aktif olanlardır. Yapı etki ilişkileri incelendiğinde elektron çekici ve elektron verici grupların etkisi ve sübstituentlerin konumu aktiviteyi etkileyen temel unsurlardır[36].



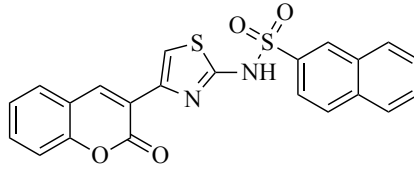
Şekil 2.17. (E)-4-(2-(2-(2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)thio)-1-(2-nitrofenil)etiliden) hidrazinil) tiyazol-4-il)fenol bileşiği (16) ve (E)-4-(2-(2-(2-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiyo)-1-(4-metil-2-nitrofenil)etiliden) hidrazinil)tiyazol-4-il)-2-kloro-5-nitrofenil bileşiği (12).

Hayat Ullah ve diğerleri (2023) tarafından yapılan çalışmada tiyazol-tiyoüre hibrit bileşikler sentezlenmiş, bu bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) inhibisyonu *in vitro* olarak incelenmiş. Sentezlenen tüm bileşikler standart ilaç olan donepezile ($EC_{50} = 2.16 \pm 0.12$ ve $4.5 \pm 0.11 \mu M$) kıyasla iyi sonuçlar vermiştir [$EC_{50} = 0.30 \pm 0.05$ ve $15.40 \pm 0.30 \mu M$ (AChE), 0.40 ± 0.05 ve $22.70 \pm 0.40 \mu M$ (BChE)]. Sentezlenen bileşikler arasında aktivitesi en yüksek olan **11** ($EC_{50} = 0.30 \pm 0.05$ & $0.40 \pm 0.05 \mu M$) numaralı bileşiktir[37].



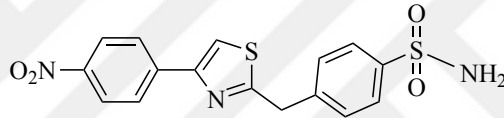
Şekil 2.18. 1-(2-([1,1'-Bifenil]-4-il)tiyazol-5-il)-3-(3-morfolinopropil)tiyoüre bileşiği.

Belma Zengin Kurt ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada benzensülfonamid sübstitüe edilmiş yeni kumarinil-tiyazol ütrevleri sentezlenmiştir. Bunların, saflaştırılmış insan karbonikanhidraz I ve II (hCA I ve II) enzimlerine karşı inhibitör etkileri karbondioksitin (CO_2) substrat olarak kullanıldığı çalışmada incelenmiş. Aralarında **5f** ($EC_{50} = 5.63 - 8.48 \mu M$) bileşiği en yüksek inhibitör etki gösteren olmuştur[38].



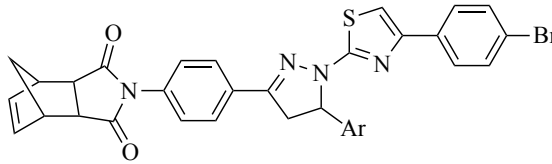
Şekil 2.19. 2,5-Dimetil-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)benzen- sülfonamid bileşiği.

Soner Kılıçaslan ve diğerleri (2016) tarafından yapılan bir çalışmada sülfonamid grubu taşıyan yeni tiyazol türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin, izole edilmiş insan karbonikanhidraz I ve II (hCA I ve II) enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiş. İnsan karbonikanhidraz (hCA) enzimleri afinite kromatografisi ile eritrositlerden izole edilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin hCA enzimlerine karşı inhibitör etkili oldukları bulunmuş ve bunların arasında en aktif olanı ise **5b** ($EC_{50} = 0.35 \mu M$; K_i : 0.33 mM) kodlu bileşik olmuştur[39].



Şekil 2.20. 4-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il-amino)benzenesülfonamid bileşiği.

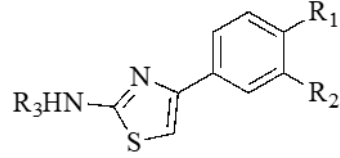
Yakup Budak ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmada metanizoindol-1,2-dion içeren yeni pirazol-tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Bunların insan karbonikanhidraz (hCA) I ve II enzimlerine karşı inhibitör etkilerinin K_i parametresine göre değerleri hCA-II için $18.90 \pm 2.37 - 58.25 \pm 13.62$ nM ve hCA-I için $5.72 \pm 0.98 - 37.67 \pm 5.54$ nM aralığındadır. Sentezlenen bileşikler arasından **5a-i** kodlu bileşikler insan karbonikanhidraz (hCA) I ve II izoformlarına karşı inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuş[40].



Şekil 2.21. Pirazol-tiyazol türevi bileşikler.

Edita Capkauskaitė ve diğerleri (2018) tarafından yapılan bir çalışmada tiyazol *para*-süstitüe veya *meta*-süstitüe edilmiş yeni benzensülfonamid türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin, 12 adet insan karbonikanhidraz (hCA) enzimlerine karşı affiniteleri değerlendirilmiş. Bu değerlendirme yapılırken florometrik tayin yöntemleri ve *in vitro*

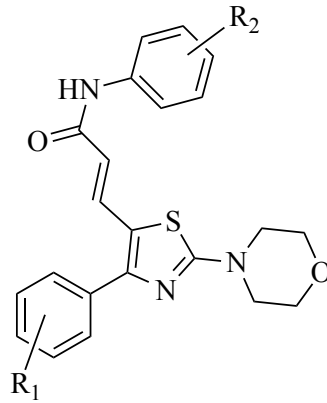
çalışmalardan yola çıkarak enzimin aktif bölgesinde bulunan katalitik çinkoya (ZnII) bağ yapabilme kapasiteleri incelenmiş. Sentezlenen bileşikler **1-4 (a-c)** hemen hemen tüm insan karbonikanhidraz enzimlerine karşı inhibitör etki göstermişler[41].



- | | |
|--|---------------------------------|
| 1: R ₁ =SO ₂ NH ₂ , R ₂ =H | |
| 2: R ₁ =SO ₂ NH ₂ , R ₂ =Cl | a: R ₃ =H |
| 3: R ₁ =H, R ₂ =SO ₂ NH ₂ | b: R ₃ =allil |
| 4: R ₁ =Cl, R ₂ =SO ₂ NH ₂ | c: R ₃ =fenil |

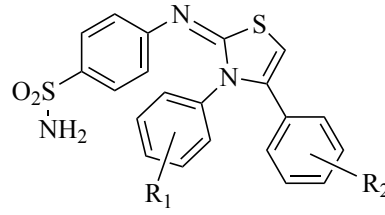
Şekil 2.22. Sentezlenmiş bileşiklerin [1-4(a-c)] genel yapısı.

Baijayantimala Swain ve diğerleri (2019) tarafından yapılan çalışmada sülfonamid olmayan yeni tiyazol bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin insan karbonikanhidraz I ve II (hCA I ve II) enzimlerine karşı inhibitör etkileri araştırılmış. Bu bileşiklerin çoğu hCA II enzimine karşı iyi aktivite göstermiş ancak hCA I enzimine karşı yeterli aktivite sağlanamamış. R₂ süstitisyonu 4-OMe, 4-Br ve 4-NH₂ olan bileşikler di- ve tri -OMe olanlara karşı daha iyi inhibitör potansiyel olduğunu göstermiştir[42].



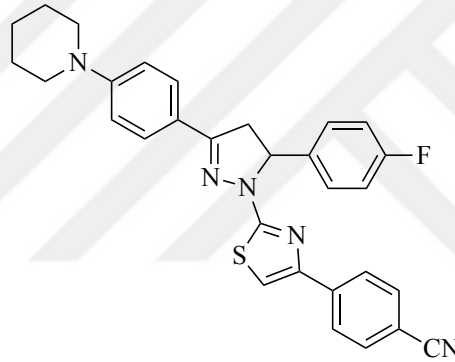
Şekil 2.23. 2-Morfolin-4-feniltiyazol-5-il akrilamid türevi bileşikler.

Nurcan Berber ve diğerleri (2020) tarafından yapılan çalışmada tiyazol grubu içeren yeni benzensülfonamid türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin EC₅₀ ve inhibisyon sabiti (K_i) değerleri incelenmiş. Bütün çalışmalar sentezlenen bileşiklerin inhibisyon potansiyelleri olduğunu göstermiş. Aralarında insan karbonikanhidraz I (hCA I) enzimine karşı en yüksek inhibitör etkiyi **5c** (91.9 ile 516 nM arasında), hCA II enzimine karşı ise **5g** (62.79 nM) bileşiği vermiştir[43].



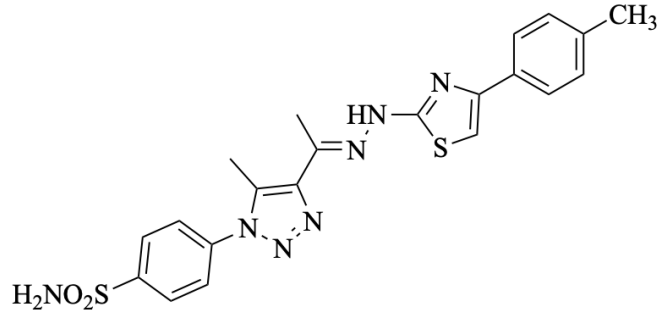
Şekil 2.24. 5c bileşiği için $R_1=H$, $R_2=4-F$ - ve 5g bileşiği için $R_1=H$, $R_2=4-OMe$ -.

Belgin Sever ve diğerleri (2021) tarafından yapılan çalışmada tiyazol ve pirazol gruplarından yola çıkarak yeni hibrit enzim inhibitörleri sentezlenmiş. Bu bileşiklerin insan karbonikanhidraz I ve II (hCA I ve II) enzimlerine karşı inhibitör etkileri incelenmiş. Bunların yanı sıra asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör etkileri de incelenmiş. Bunların arasından hCA enzimlerine karşı yüksek aktivite gösteren bileşik **4f** (hCA I için 13.35 ± 2.74 nM ve hCA II için 7.01 ± 1.03 nM) kodlu bileşik olmuştur[44].



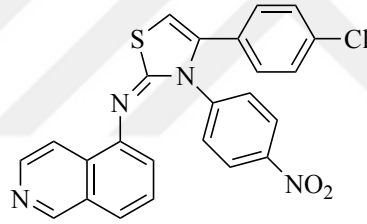
Şekil 2.25. 1-[4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-piperidinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (**4f**) bileşiği.

Amit Kumar ve diğerleri (2022) tarafından yapılan çalışmada kuyruk-yaklaşım tabanlı sülfanilamid ve metanilamid içeren yeni aril-tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş. Sentezlenen bileşiklerin *in-vitro* görüntüleme yöntemleri ile insan karbonikanhidraz I ve II (hCA I ve II) enzimlerine karşı inhibitör etkileri incelenmiş. Bileşikler arasından sülfonilamid içeren türevlerin (**4a-4k**) hCA I ve hCA II enzimlerine karşı daha yüksek aktivite gösterdikleri belirtilmiş. Metanilamid türevlerinin (**5a-5k**) ise hCA IV ve hCA IX enzimlerine karşı etkin olduğu gözlemlenmiş. Aralarında en yüksek aktiviteye sahip bileşik **4b** (hCA I için 40.6 nM ve hCA II için 81.1 nM) kodlu bileşiktir[45].



Şekil 2.26. (E)-4-(5-metil-4-(1-(2-(4-(p-tolil)tiyazol-2-il)hidrazono)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzenesülfonamid (4b) bileşiği.

Nurcan Berber ve diğerleri (2023) tarafından yapılan çalışmada yeni fenil-tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin *in vitro* olarak insan karbonikanhidraz enzim izoformlarına (hCA I, II, IX ve X) karşı olan inhibitör etkileri araştırılmış. Aralarında inhibitör etkinliği en yüksek olan **5j** (hCA I için $EC_{50}=13.33$ mM ve hCA II için $EC_{50}=15.90$ mM) bileşiğidir[46].



Şekil 2.27. (E)-N-(4-(4-klorofenil)-3-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3H)-iliden)izokinolin-5-amin (5j) bileşiği.

3. GEREÇLER

3.1.Kullanılan Maddeler

5-Nitro-tiyofen-2-karbaldehitine	: Merck, Almanya
Tiyosemikarbazit	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-nitro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-siyano-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-floro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-fenil-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-bromo-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-metil-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-4-kloro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-2,4-difloro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-2,4-dimetoksi-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-2,4-dikloro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-3-nitro-asetofenon	: Merck, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ethanol	: Tekim, Türkiye
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic)asit	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

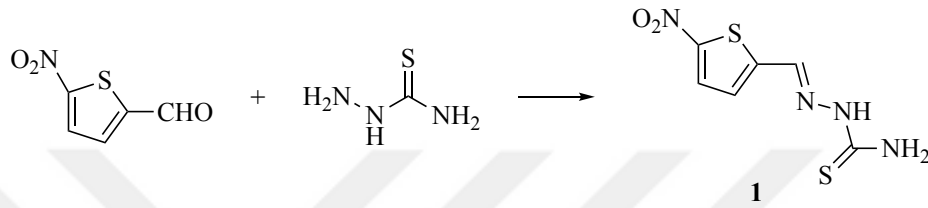
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Mikroplaka okuyucu	: BioTek-Synergy H1, ABD
Vorteks	: Wisemix, Güney Kore
Steril Kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
İnkübatör	: Heraeus, Almanya

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) sentezi:

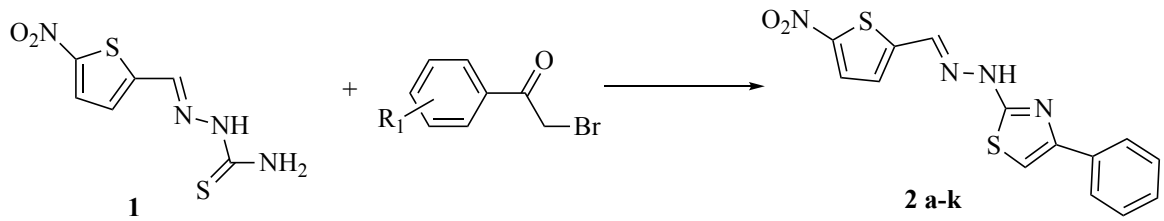
5-Nitro-tiyofen-2-karbaldehit ve tiyosemikarbazit etanol içerisinde çözündürülmüştür. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 3 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitiminde karışım buz banyosunda soğutulup, çöken ürün süzülerek alınmıştır.



Şekil 4.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) türevinin eldesi için reaksiyon denklemi.

4.1.2. Hedef Bileşiklerin Sentezi (2a-2k):

2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid ve uygun 2-bromoasetofenon türevi etanol içerisinde çözündürülmüştür. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 4 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitiminde karışım buz banyosunda soğutulmuştur. Çöken ürün süzülerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.2. Hedef Bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi

4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Gerçekleştirilen bütün sentez çalışmalarının kontrolü İTK uygulamaları ile yapılmıştır. İTK için hazırlanan numunelerde etanol çözücü olarak kullanılmıştır. Numuneler silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru ile uygulanmıştır. Petrol eteri: Etil asetat (3:1) karışımı hareketli faz olarak kullanılmıştır. Lekeler UV ışığı altında (254 nm ve 366 nm) saptanmıştır. İTK kontrolüne göre reaksiyonlar sonlandırılmıştır.

4.3.Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen final bileşikler bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulup Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak erime dereceleri tespit edilmiştir.

4.4.¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen final bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹H-NMR spektrumları Bruker 400 MHz'lik NMR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir.

4.5.¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen final bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹³C-NMR spektrumları Bruker 400 MHz'lik NMR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir.

4.6. AChE ve BChE inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi

Sentezlenen tiyazol türevi bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır.

Ellman'ın modifiye spektrofotometrik yöntemi ile bileşiklerin AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri belirlenmiştir. Kolinesteraz inhibisyon çalışmaları için elektrikli yılan balığı AChE (Type-VI-S, EC 3.1.1.7, Sigma) ve at serumu BChE (EC 3.1.1.8, Sigma) enzimleri kullanılmıştır. Substrat olarak asetiltiyokolin iyodür ve bütiriltiyokolin klorür, (Sigma, St. Louis, MO, ABD) kullanılmıştır. Kolinesteraz aktivitesinin ölçümü için 5,5'-dithio-bis(2-nitrobenzoic)asit (DTNB, Sigma, St. Louis, MO, ABD) kullanılmıştır. Diğer reaktifler ve koşullar, kısaca, 50 mM Tris HCl tamponu (pH 8.0), 6.8 mM DTNB, 2 µl numune solüsyonları ve 10 µl AChE/BChE solüsyonu, çok kanallı otomatik pipetle (Thermo Fisher Scientific, ABD) 96'lık mikropalakaya eklenmiştir. Daha sonra reaksiyon, 10 µl asetiltiyokolin iyodür/bütiriltiyokolin klorür ilave edilerek başlatılmıştır. Asetiltiyokolin iyodür/bütiriltiyokolin klorürün hidrolizi, 96 kuyucuklu bir mikropalaka kullanılarak 412 nm dalga boyunda enzimler tarafından katalize edilen DTNB'nin tiyokolinlerle reaksiyonunun bir sonucu olarak sarı 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun oluşumuyla izlenmiştir. Ölçümler ve hesaplamalar SkanIt Software 2.4.5 RE for Varioskan Flash yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. AChE ve BChE'nin inhibisyon yüzdesi, (E-S)/E x 100 formülü kullanılarak, numunelerin boş numuneye (DMSO ve metanol) göre reaksiyon hızlarının karşılaştırılmasıyla belirlenmiştir.

E; test numunesi olmadan enzimin aktivitesidir.

S; test numunesi ile enzimin aktivitesidir. Deneyler üç tekrar olarak gerçekleştirilmiştir. Donepezil hidroklorür (Sigma-Aldrich, ABD) referans bileşik olarak kullanılmıştır.

4.7. Antioksidan aktivite çalışmaları

4.7.1. Demir iyonu kenetleme etkisi

Tüm bileşiklerin ve referansların demir iyonu şelatlayıcı etkisi Chua ve ark.'nın yöntemiyle test edilmiştir. Kısaca, etanol (%80) içerisinde çözündürülmüş bileşiklerin çeşitli seyreltileri, 2 mM FeCl₂ çözeltisi (200 uL) ile inkübe edildi. Reaksiyon, karışıma 800 uL 5 mM ferrozin (Sigma, St. Louis, MO, ABD) ilave edilerek başlatıldı ve 10 dakika boyunca ortam sıcaklığında bekletildi. Reaksiyon karışımının absorbansı, boş olarak etanole (%80) karşı bir spektrofotometre (Varioskan Flash, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak 562 nm'de ölçüldü. Ferrozin-Fe²⁺ kompleksi oluşumunun inhibisyon oranı aşağıdaki şekilde hesaplandı:

$$\%I = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}})/A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

Burada A_{kontrol}, kontrol reaksiyonunun (yalnızca FeCl₂ ve ferrozin içeren) absorbansıdır ve A_{örnek}, bileşiklerin/referansın absorbansıdır. Analizler üç tekrar halinde gerçekleştirildi ve sonuçlar, S.E.M. ile ortalama değerler olarak ifade edildi [38-39].

4.7.2. DPPH Radikal Aktivitesi

2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal aktivitesini taramak için Blois'in UV yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle göre bileşiklerin ve referans molekülün (galik asit) 40 µM ve 100 µM konsantrasyonları 20 µL metanol içerisinde hazırlandı. Her çözeltiye metanol içindeki 180 µL 0,15 mM DPPH çözeltisi ilave edildi. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübasyonun ardından kalan DPPH miktarı 520 nm'de (Varioskan Flash, Thermo Scientific, ABD) ölçüldü. DPPH radikal temizleme aktivitesi yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$\%I = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}})/A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

burada A_{kontrol}, kontrol reaksiyonunun absorbansıdır ve A_{örnek}, ekstraktların/referansın absorbansıdır. Deneyler üç kopya halinde yapıldı ve sonuçlar S.E.M. ile ortalama değerler olarak ifade edildi (standart hata ortalaması) [47].

4.8. Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi

Çalışmada kullanılacak hCA I ve II izoformlarının her ikisi de daha önce Sepharose-4B-L-Tirosin-sülfanilamid afinite kromatografisi yöntemi kullanılarak saflaştırılan, karakterize edilen ve stoklanan enzimlerdir. Yeni sentezlenecek bu moleküllerin bu enzimlerin aktivitesi üzerindeki etkisi esteraz yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Verpoorte testi, her iki izoformun aktivitesini spektrofotometrik olarak değerlendirmek için kullanılmıştır. *p*-Nitrofenolatı öncüsü olan *p*-nitrofenilasetattan 348 nm'de (25 °C) üç dakikada dönüştüren CA miktarına bir CA birimi denir. Elde edilen veriler, hCA I ve hCA II izoenzimlerinin aktivitelerinin %50'sinin inhibe edildiği yeni tiyazol türevi konsantrasyonlarını (IC₅₀) hesaplamak için kullanılmıştır. Çalışmada standart madde olarak asetazolamid (AAZ) kullanılmıştır.

4.9. Moleküler Doking

Schrödinger yazılımındaki Glide modülü, XP modunda moleküler yerleştirmeyi gerçekleştirmek için kullanıldı[48]. Ligandlar, optimal bağ hizalaması ve ataması, enerji minimizasyonu, hidrojen eklenmesi ve yerleştirme çalışmaları için dosyayı maestro dosya formatında kaydetmeyi içeren Ligprep modülü kullanılarak hazırlandı[49]. İnsan karbonik anhidraz I (PDB ID: 7PLF) ve insan karbonik anhidraz II'nin (PDB ID: 7M26) protein yapıları Maestro'ya aktarıldı ve protein hazırlama sihirbazı kullanılarak hazırlandı [49,50]. İlgili adımlar: hidrojenlerin eklenmesi, yüklerin atanması, OPLS kuvvet alanından faydalanılarak Epik (pH 7,0 ± 2,0) kullanılarak sıcak durumların üretilmesi [51]. Ayrıca reseptör ızgara oluşturma modülü kullanılarak ligandı merkezleyen bir ızgara oluşturuldu. Programı doğrulamak için yeniden yerleştirme çalışmaları yapıldı ve RMSD, süperpozisyonla belirlendi [52]. Schrödinger'in Maestro modülündeki ligand yerleştirme programı kullanılarak moleküler yerleştirme simülasyonları gerçekleştirildi. Van der Waals yarıçap ölçeklendirme faktörü ve kısmi yük kesme değeri sırasıyla 1,0 ve 0,25'e ayarlanırken diğer parametreler varsayılan ayarlarda kaldı. Yerleştirme Ekstra Hassasiyet (XP) modunda gerçekleştirildi. Etkileşimler analiz edildi ve ligand etkileşimi sekmesi kullanılarak 2 boyutlu etkileşim görüntüleri oluşturuldu.

4.10. ADMET çalışmaları

ADME (Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon) olarak bilinen farmakokinetik süreçler, ilaçların vücutla nasıl etkileşime girdiğine dair önemli bilgiler sağlar [53,54]. İlaç geliştirmede, tahmine dayalı ADME verileri potansiyel müşterileri

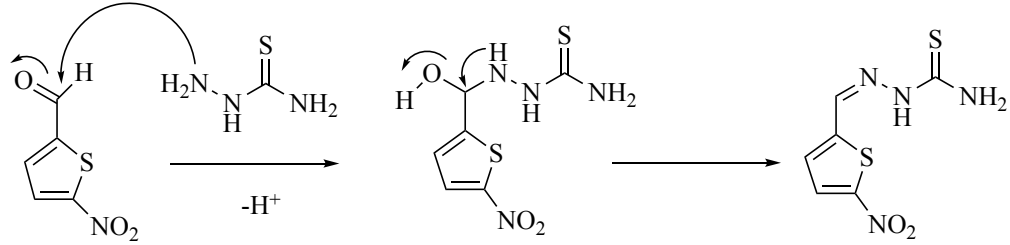
optimize etmede kritik öneme sahiptir. Bu çalışma için, tahmine dayalı hesaplama yöntemleri kullanarak ADME değerlerini hesaplamak için İsviçre Biyoenformatik Enstitüsü'nün İsviçre ADME web sunucusunu kullandık [55]. Ek olarak, küçük moleküllerin farmakokinetik özelliklerini ve toksisitelerini tahmin etmek için pkCSM web sunucusundan yararlanıldı [56]. Bu, molekülün SMILES dizisinin sağlanmasını, sunucu programının çalıştırılmasını ve elde edilen tahmine dayalı verilerin analiz edilmesini içeriyordu.



5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

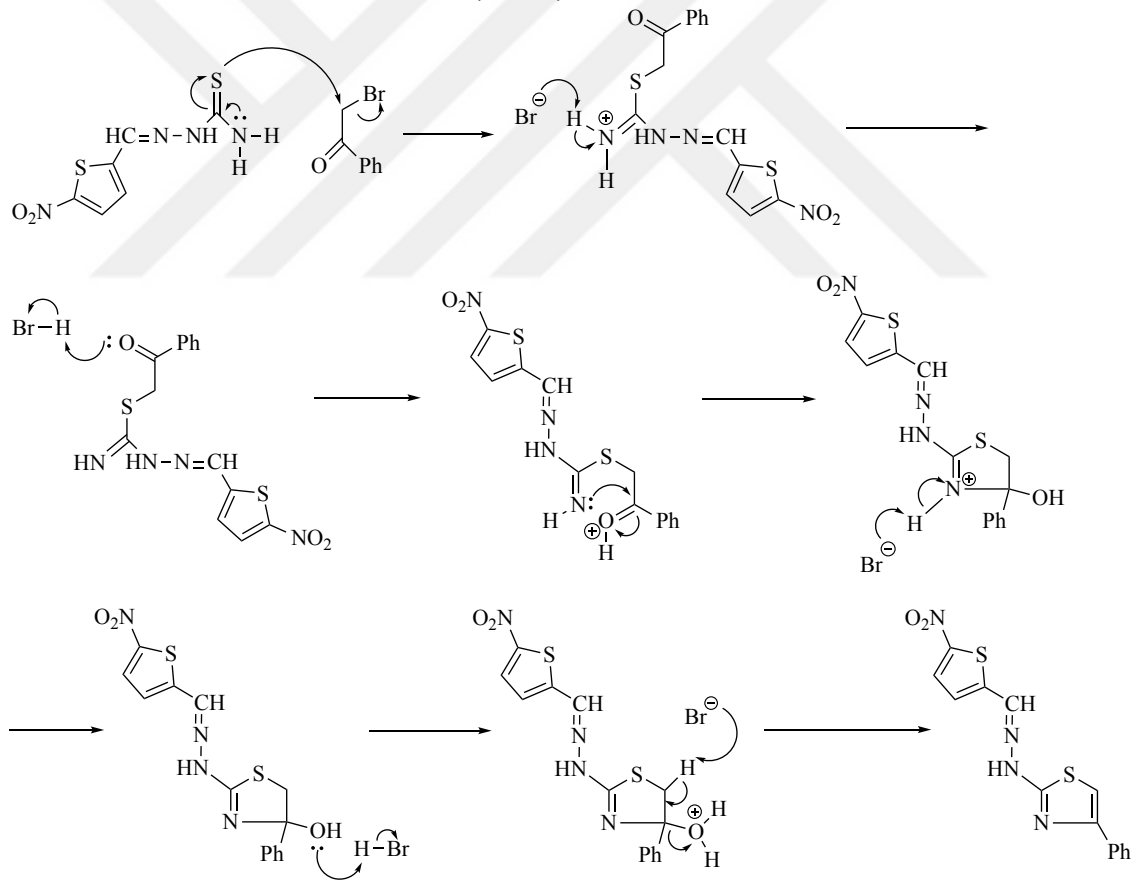
5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) sentez mekanizması



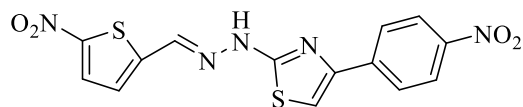
Şekil 5.1. 2-((5-Nitro-tiyofen-2-il)metilen)hidrazin-1-karbotiyoamid (1) bileşiğinin mekanizması

5.1.2. Hedef Bileşiklerinin Sentezi (2a-2k)



Şekil 5.2. Hantzsch tiyazol sentezi mekanizması

4-(4-Nitrofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofen-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2a):

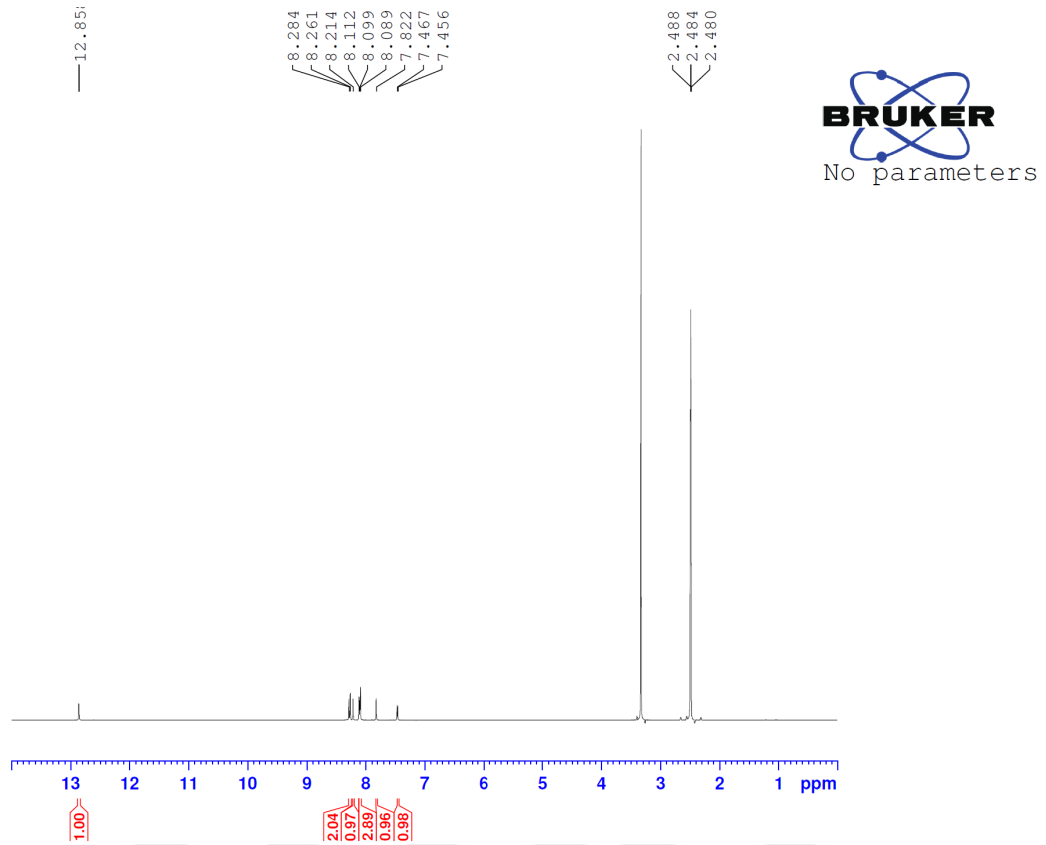


Verim: % 78. E.n. 263.4 °C.

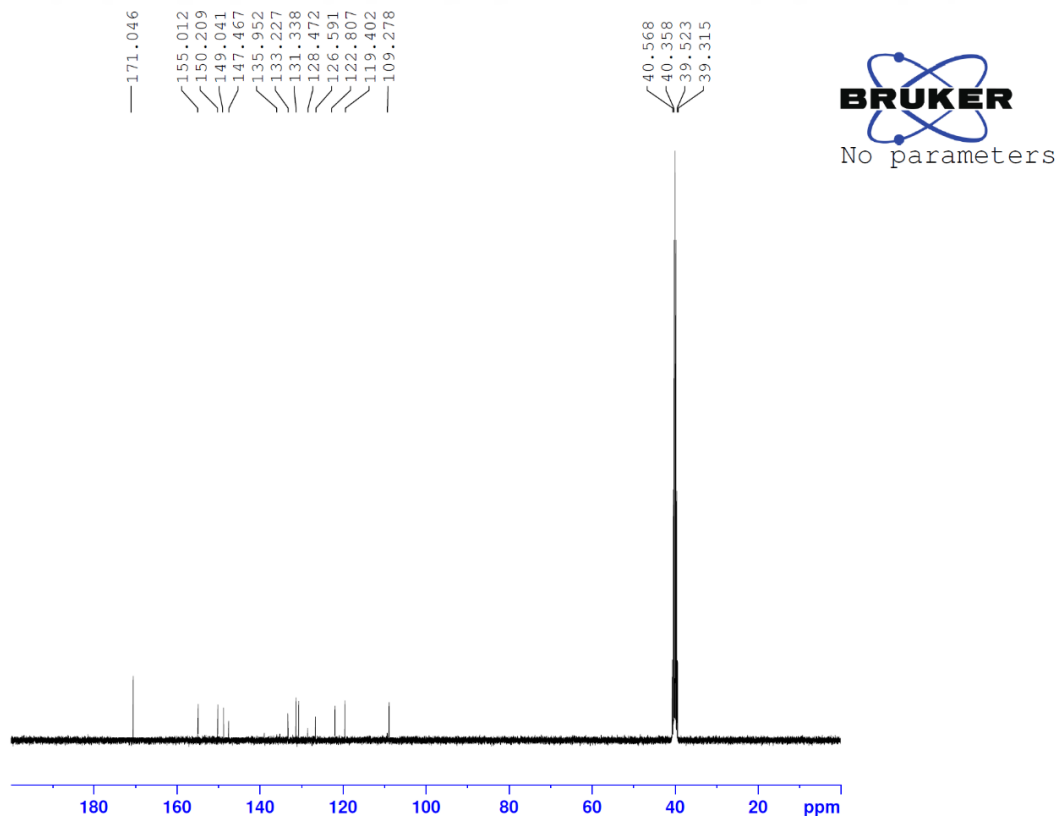
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.46-7.47 (1H, m, tiyofen CH), 7.82 (1H, s, tiyazol CH), 8.09-8.11 (3H, m, 1,4-disübstitüebenzen, tiyofen CH), 8.21 (1H, s, CH=N), 8.27 (2H, d, J= 8.88 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.86 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 108.01, 110.32, 124.64, 126.85, 126.88, 128.54, 131.34, 135.32, 140.82, 147.41, 154.42, 170.85.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₉N₅O₄S₂: 376.0169; Bulunan: 376.0183.



Şekil 5.3 2a Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.4. 2a Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-1_84.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

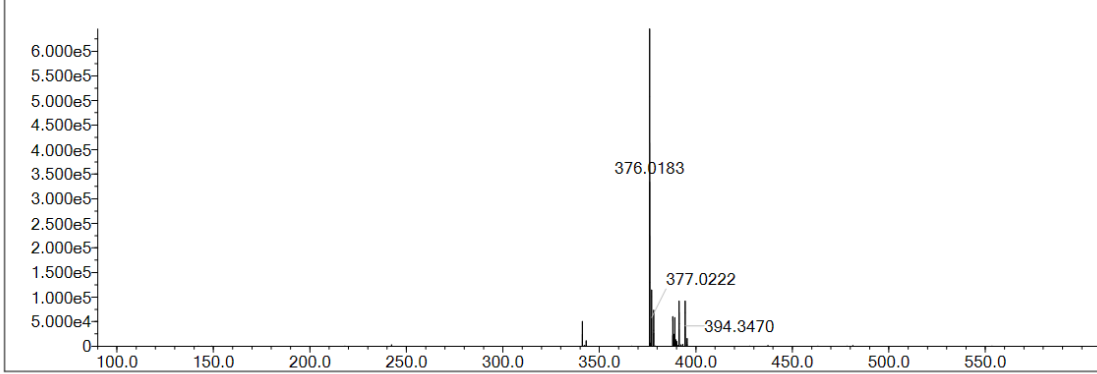
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

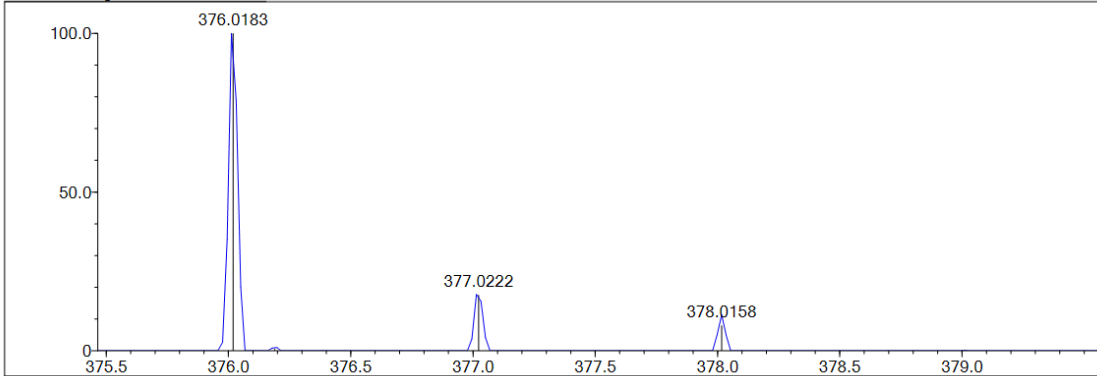
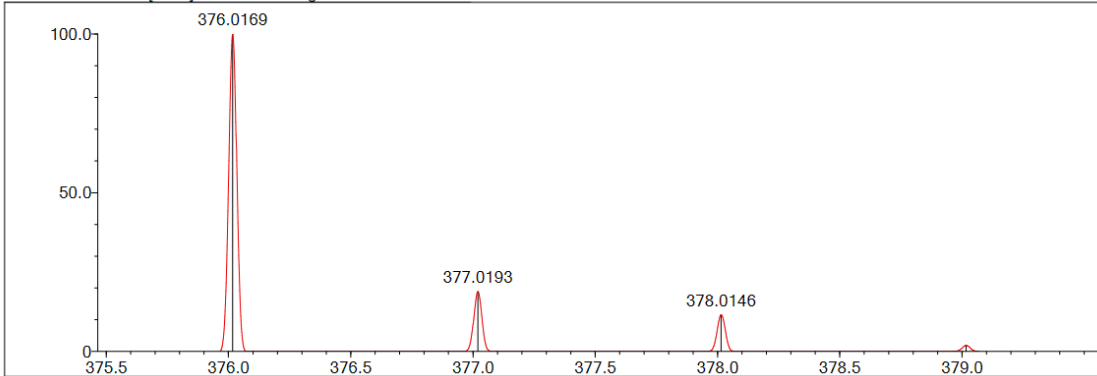
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.027 -> 5.707 Scan# : 755 -> 857



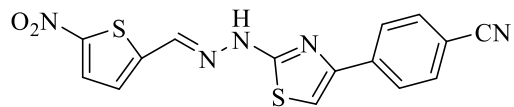
Measured region for 376.0183 m/z

C14 H9 N5 O4 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 376.0169 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.65	C14 H9 N5 O4 S2	[M+H] ⁺	376.0183	376.0169	1.4	3.72	77.95	13.0

Şekil 5.5. 2a Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(4-Siyanofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2b):

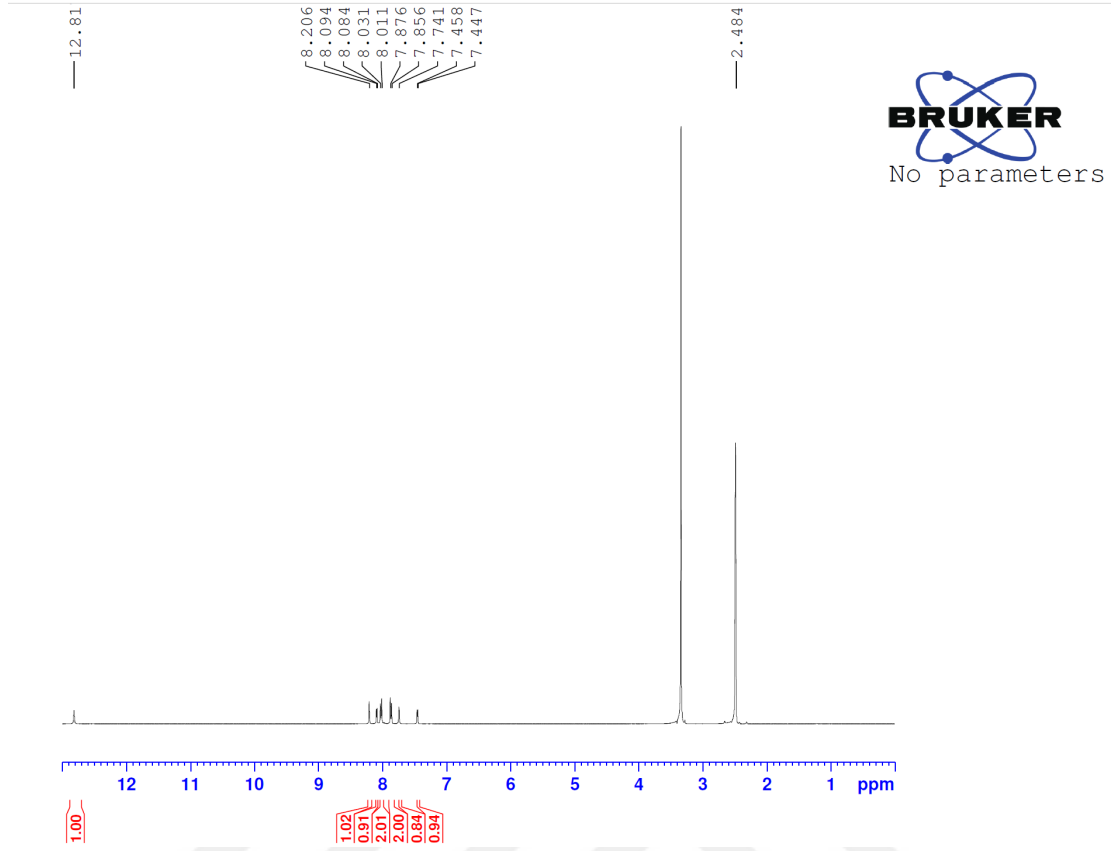


Verim: % 81. E.n. 276.6 °C.

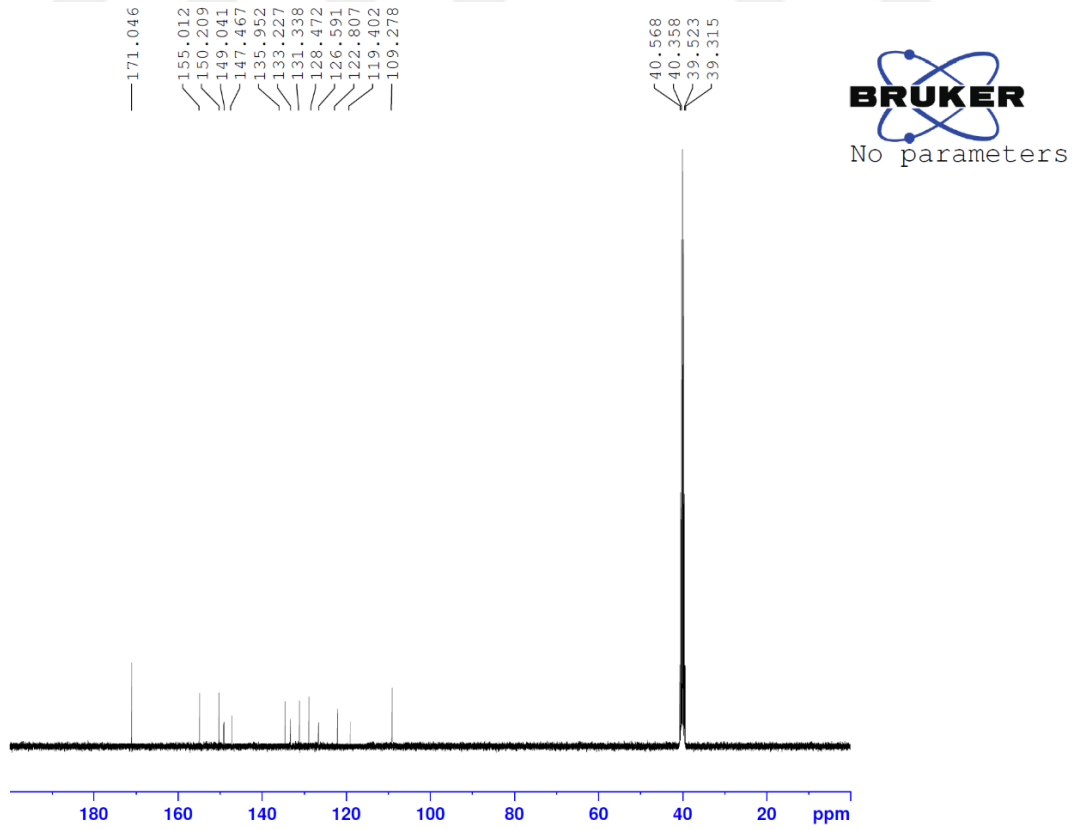
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.45-7.46 (1H, m, tiyofen CH), 7.74 (1H, s, tiyazol CH), 7.87 (2H, d, J=8.24 Hz, 1,4-disüstitüebenzen), 8.02 (2H, d, J=8.16 Hz, 1,4-disüstitüebenzen), 8.08-8.09 (1H, m, tiyofen CH), 8.21 (1H, s, CH=N), 12.82 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 109.28, 119.40, 122.81, 126.59, 128.47, 131.34, 133.23, 135.95, 147.47, 149.04, 150.21, 155.01, 171.05.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₅H₉N₅O₂S₂: 356.0270; Bulunan: 356.0279.



Şekil 5.6. 2b Bileşiğine ait ^1H NMR spekturumu



Şekil 5.7. 2b Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YK-3_85.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

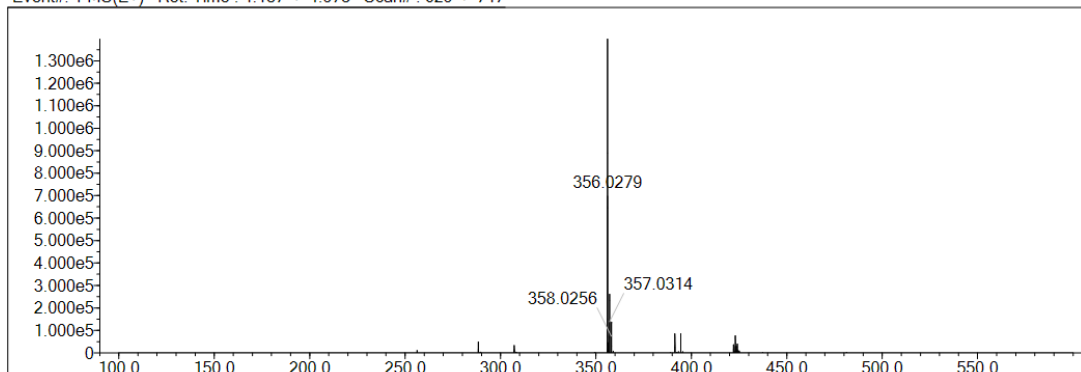
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

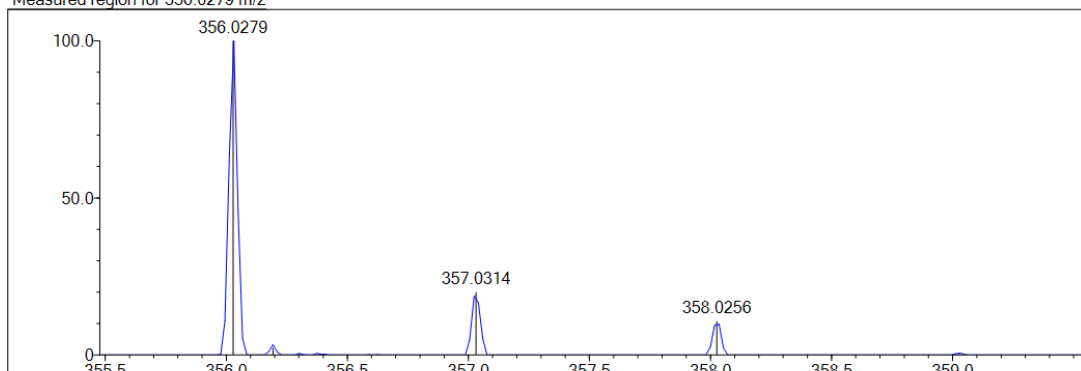
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

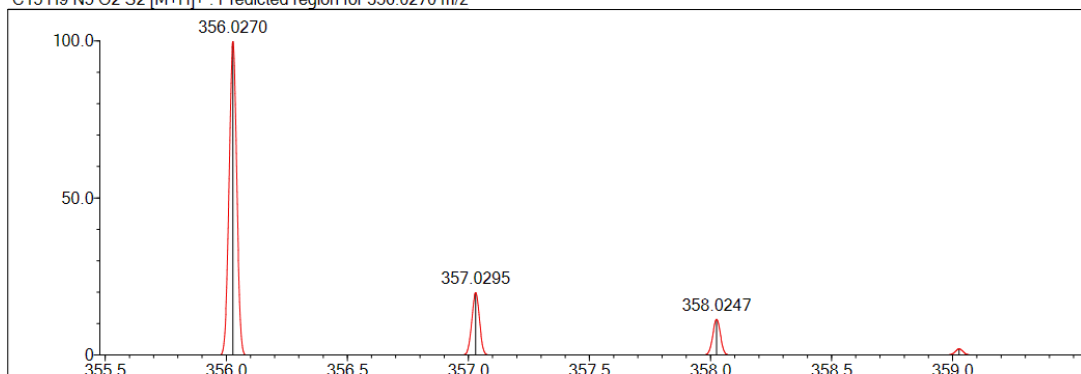
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.187 -> 4.973 Scan#: 629 -> 747



Measured region for 356.0279 m/z



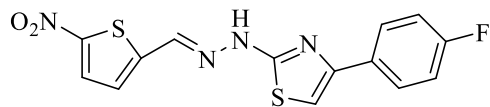
C15 H9 N5 O2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 356.0270 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.77	C15 H9 N5 O2 S2	[M+H]+	356.0279	356.0270	0.9	2.53	87.10	14.0

Şekil 5.8. 2b Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(4-Florofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2c):

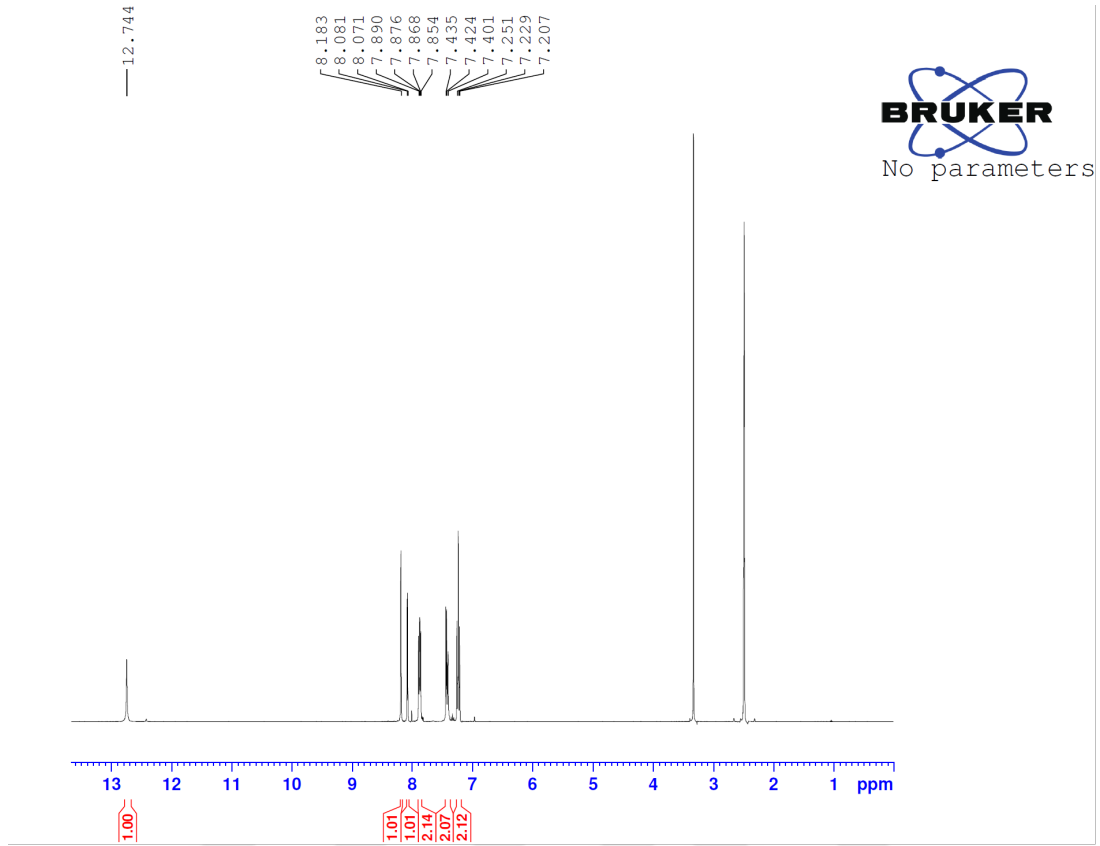


Verim: 77 %. E.n. 232.7 °C.

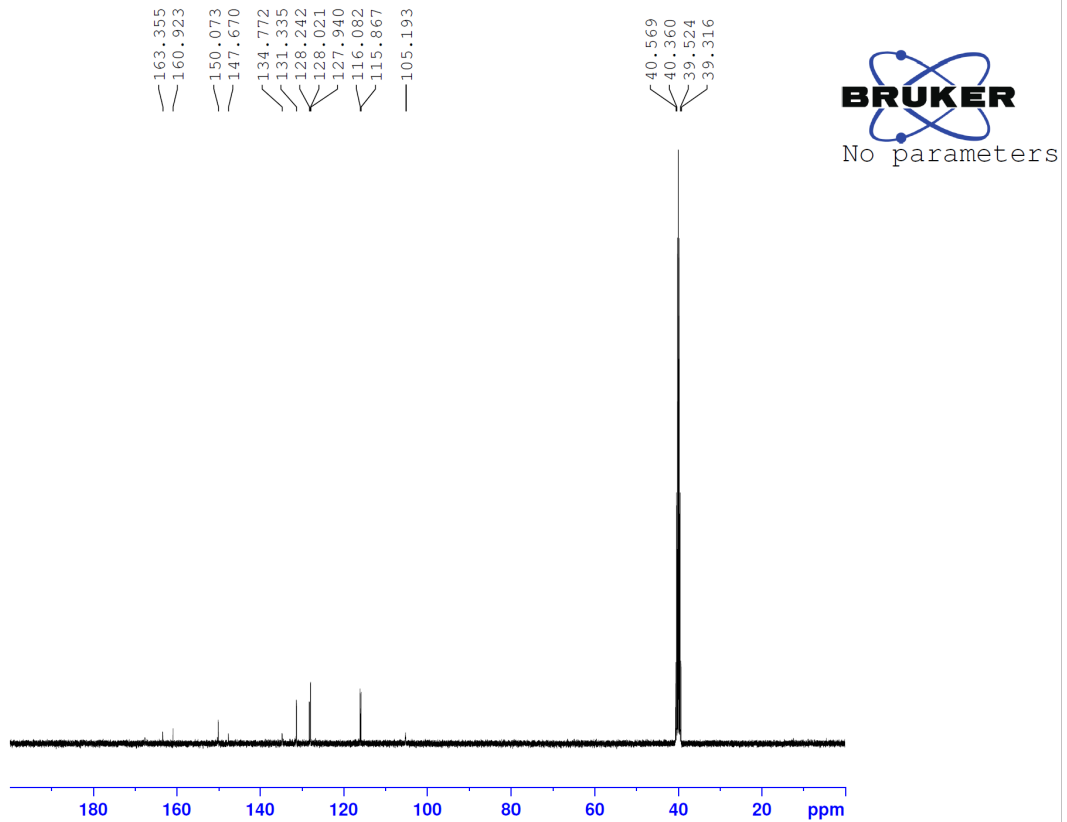
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.21-7.25 (2H, m, tiyazol CH, tiyofen CH), 7.40-7.43 (2H, m, 1,4-disüstitüebenzen), 7.85-7.89 (2H, m, 1,4-disüstitüebenzen), 8.07-8.08 (1H, m, tiyofen CH), 8.18 (1H, s, CH=N), 12.74 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 105.19, 115.87, 116.08, 127.94, 128.02, 128.24, 131.34, 134.77, 147.67, 150.07, 160.92, 163.36.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₉N₄O₂FS₂: 349.0224; Bulunan: 349.0227.



Şekil 5.9. 2c Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.10. 2c Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-4_86.lcd

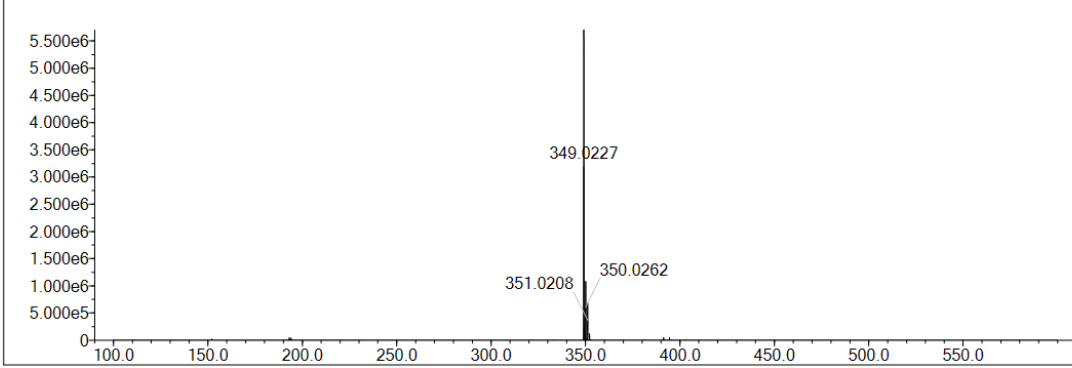
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

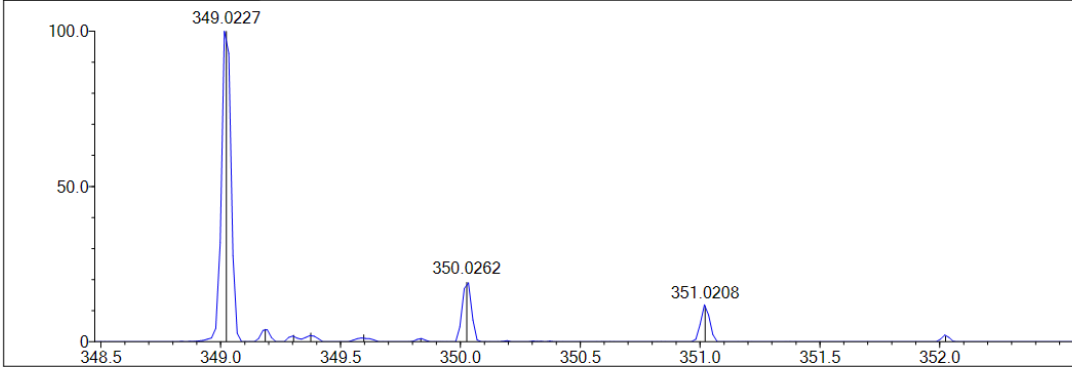
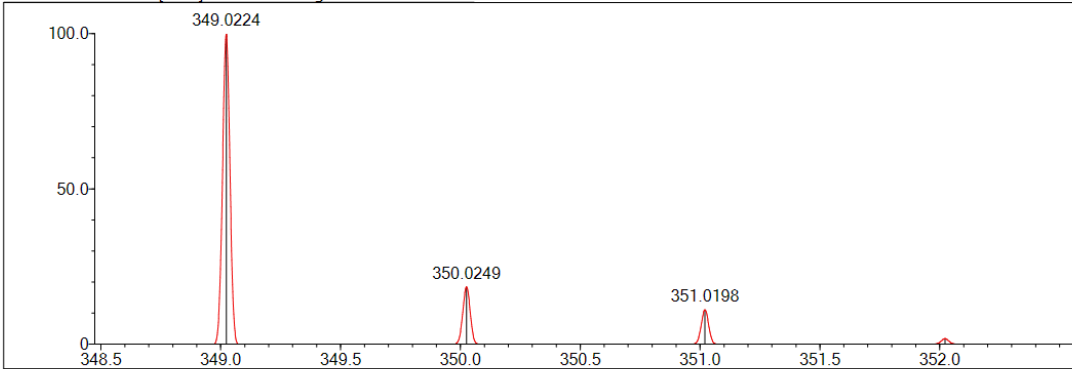
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.347 -> 6.027 Scan#: 803 -> 905



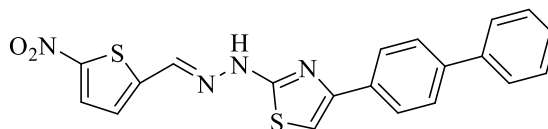
Measured region for 349.0227 m/z

C14 H9 N4 O2 F S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 349.0224 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	100.00	C14 H9 N4 O2 F S2	[M+H] ⁺	349.0227	349.0224	0.3	0.86	100.00	12.0

Şekil 5.11. 2c Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2d):

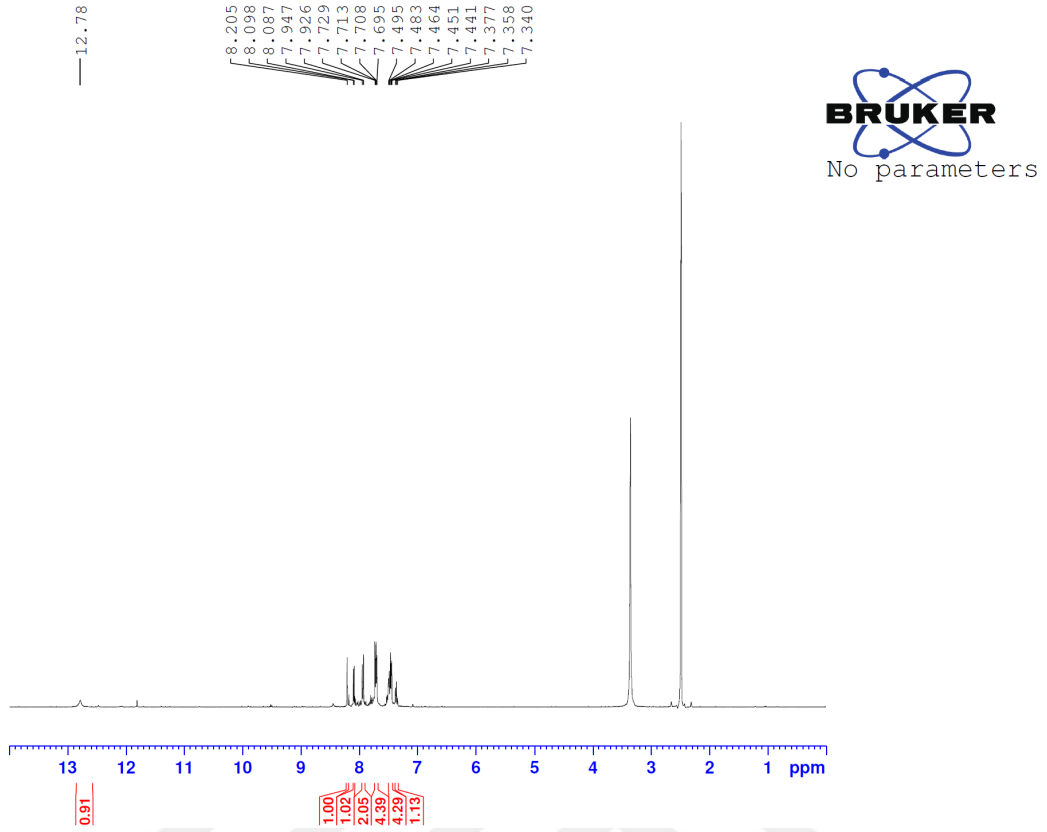


Verim: % 79. E.n. 247.0 °C.

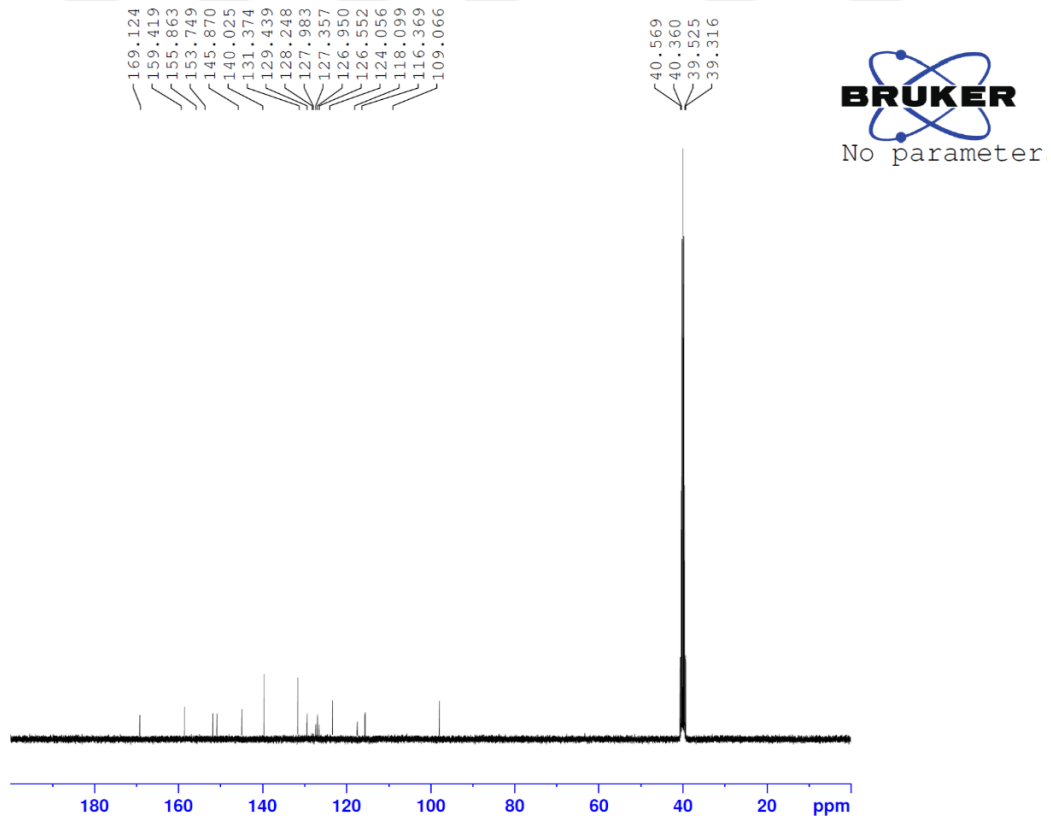
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34-7.38 (1H, m, tiyofen CH), 7.44-7.50 (4H, m, monosüstitüebenzen, tiyazol CH), 7.69-7.73 (4H, m, monosüstitüebenzen, 1,4-disüstitüebenzen), 7.93 (2H, d, J=8.28 Hz, 1,4-disüstitüebenzen), 8.09-8.10 (1H, m, tiyofen CH), 8.21 (1H, s, CH=N), 12.79 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 109.07, 116.37, 118.10, 124.06, 126.55, 126.95, 127.36, 127.98, 128.25, 129.44, 131.37, 140.03, 145.87, 153.75, 155.86, 169.12.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₂₀H₁₄N₄O₂S₂: 407.0631; Bulunan: 407.0648.



Şekil 5.12. 2d Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.13. 2d Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-6_88.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

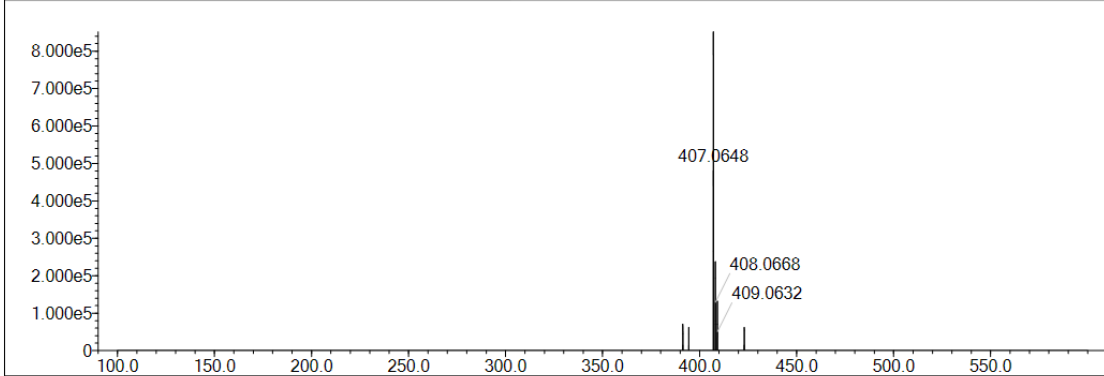
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

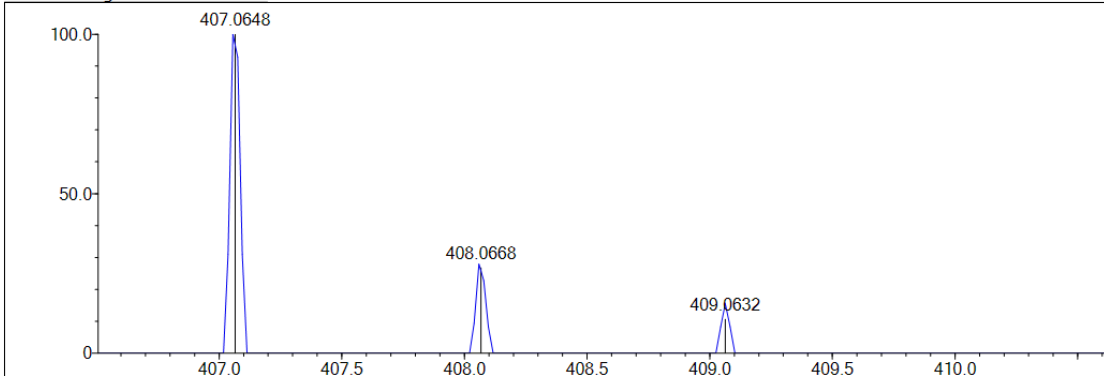
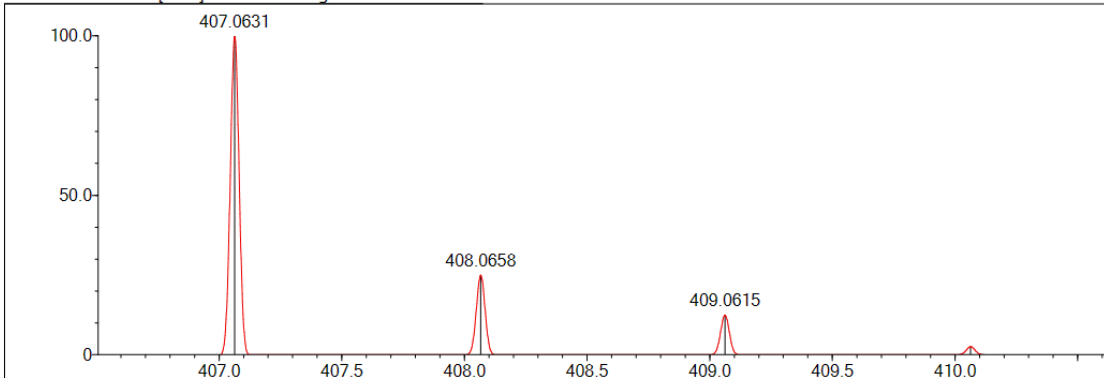
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.413 -> 1.413 Scan#: 213 -> 213



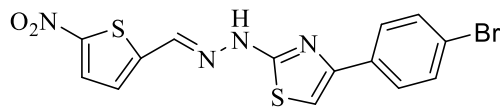
Measured region for 407.0648 m/z

C20 H14 N4 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 407.0631 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.86	C20 H14 N4 O2 S2	[M+H] ⁺	407.0648	407.0631	1.7	4.18	92.18	16.0

Şekil 5.14. 2d Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(4-Bromofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2e):

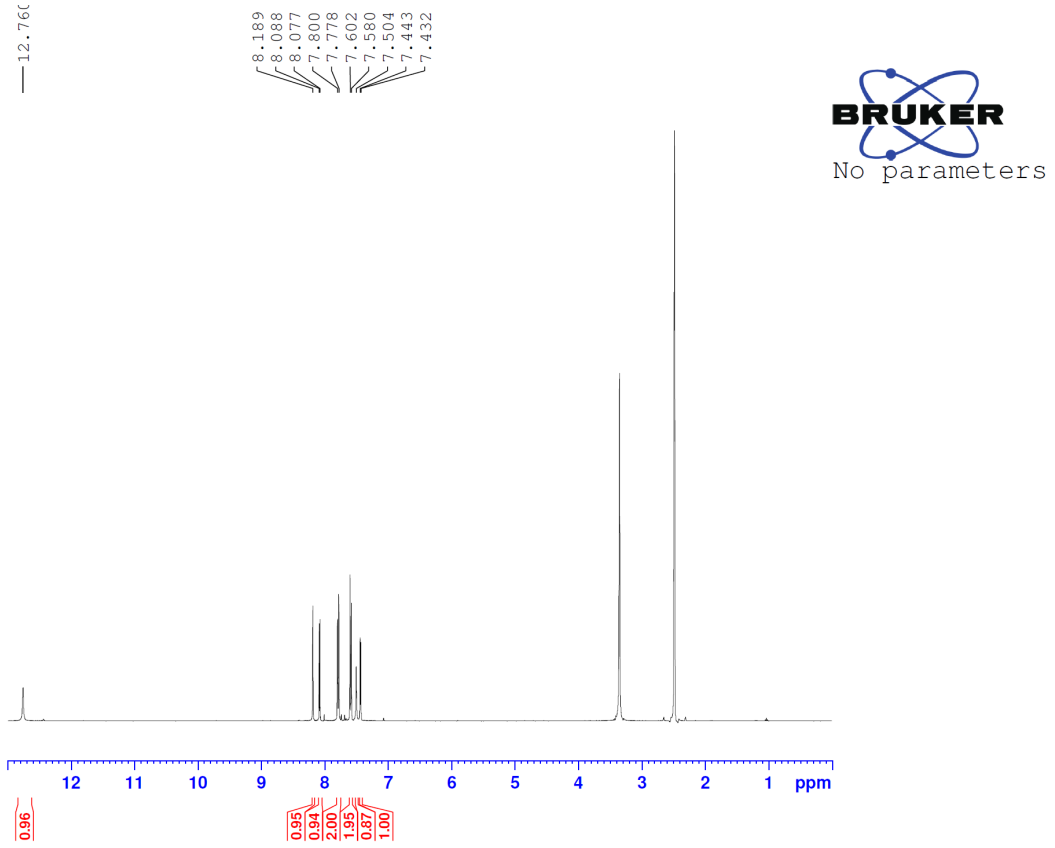


Verim: % 82. E.n. 238.2 °C.

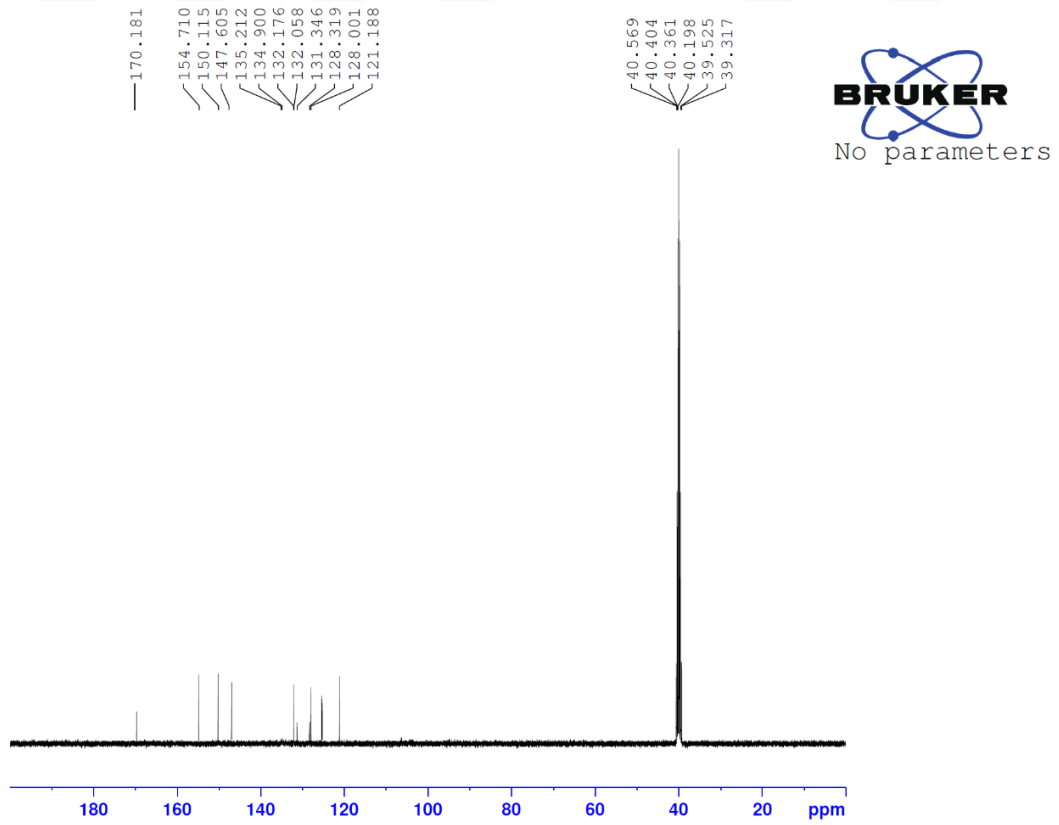
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.43-7.44 (1H, m, tiyofen CH), 7.50 (1H, s, tiyazol CH), 7.59 (2H, d, $J=8.53$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.79 (2H, d, $J=8.52$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.08-8.09 (1H, m, tiyofen CH), 8.19 (1H, s, CH=N), 12.76 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm})$: 121.19, 128.00, 128.32, 131.35, 132.06, 132.18, 134.90, 135.21, 147.60, 150.11, 154.71, 170.18.

HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ Hesaplanan: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2\text{Br}$: 408.9423; Bulunan: 408.9440.



Şekil 5.15. 2e Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.16. 2e Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\luac\YK-6_88.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

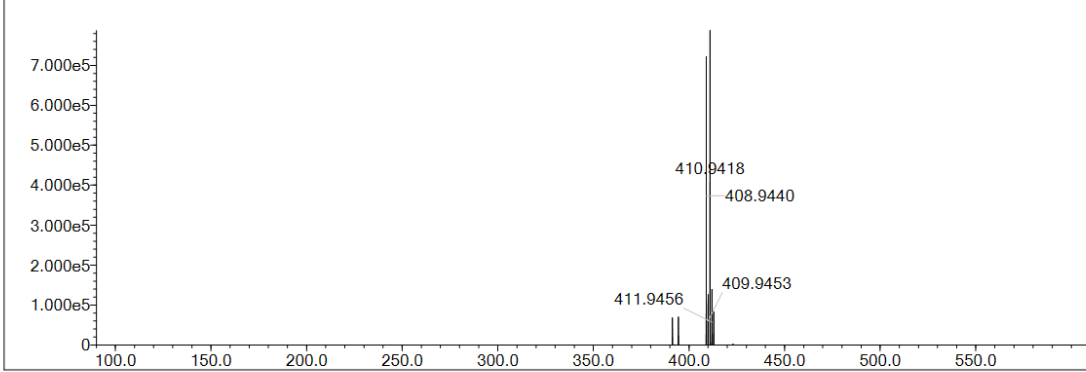
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

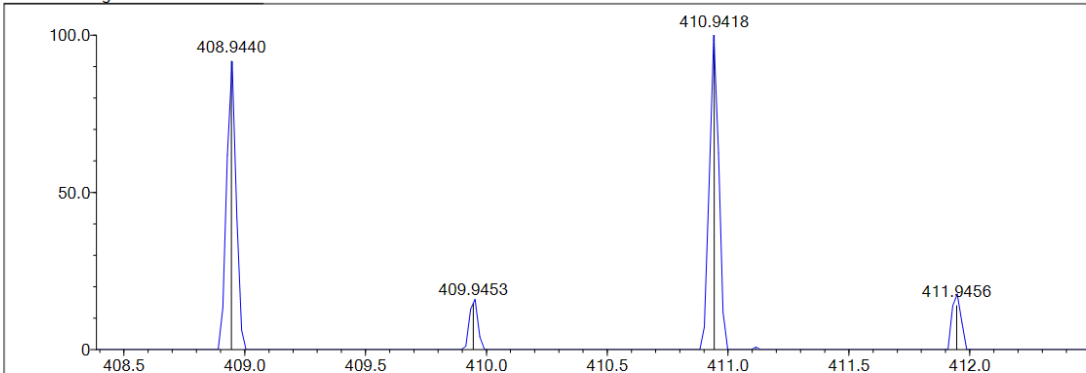
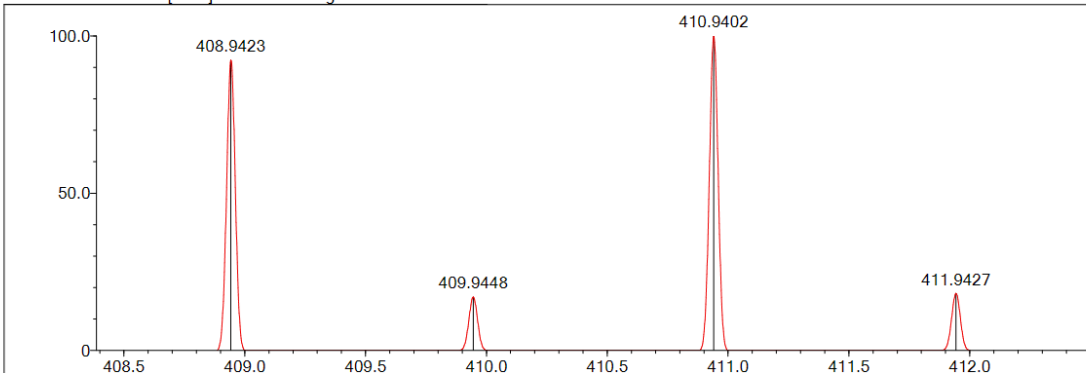
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.427 -> 9.107 Scan#: 1265 -> 1367



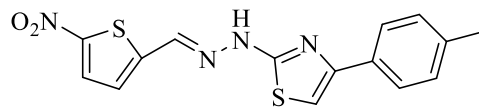
Measured region for 408.9440 m/z

C14 H9 N4 O2 S2 Br [M+H]⁺ : Predicted region for 408.9423 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	73.36	C14 H9 N4 O2 S2 Br	[M+H] ⁺	408.9440	408.9423	1.7	4.16	79.65	12.0

Şekil 5.17. 2e Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(4-Metilfenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2f):

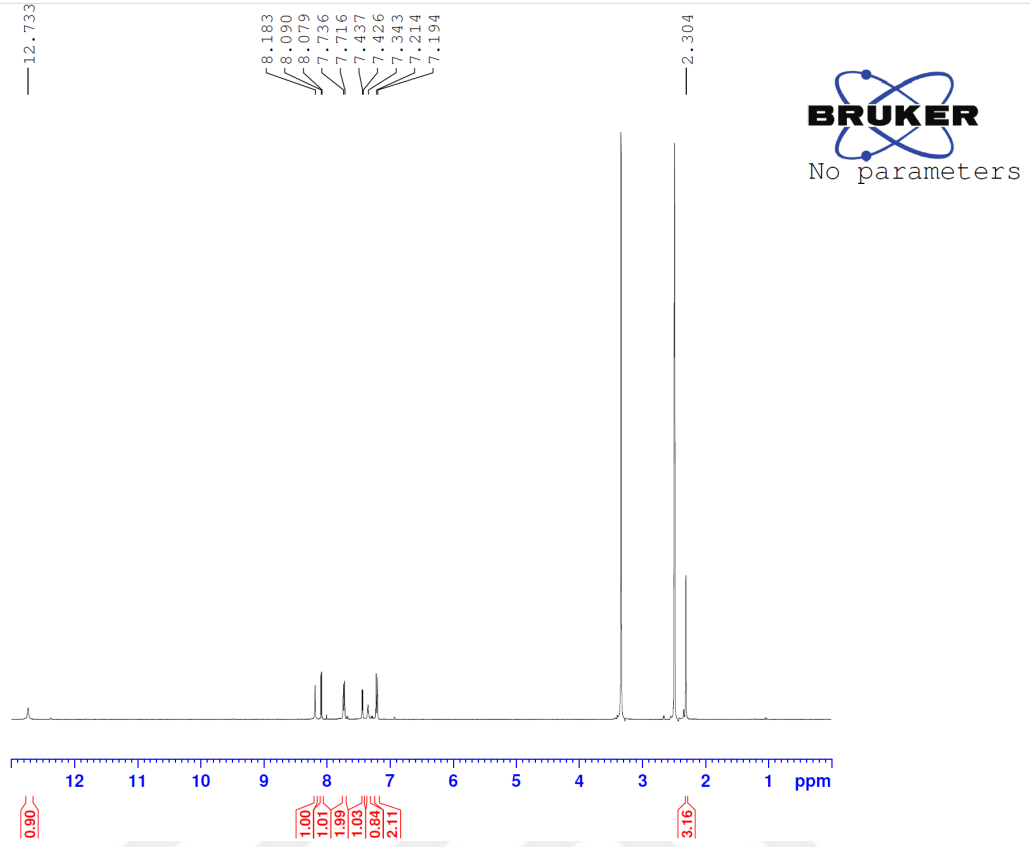


Verim: 76 %. E.n. 246.4 °C.

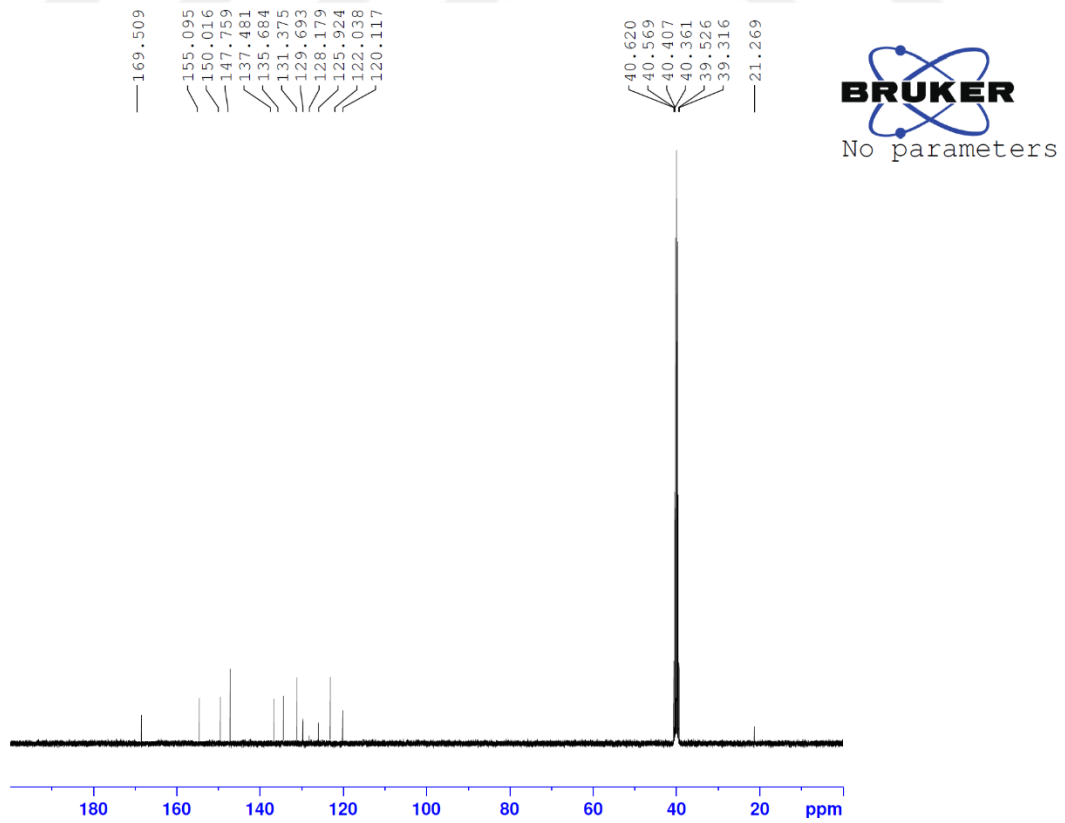
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.30 (3H, s, CH₃), 7.20 (2H, d, J=8.04 Hz, 1,4-disüstitüebenzen), 7.34 (1H, s, tiyazol CH), 7.43-7.44 (1H, m, tiyofen CH), 7.72 (2H, d, J=8.00 Hz, 1,4-disüstitüebenzen), 8.08-8.09 (1H, m, tiyofen CH), 8.18 (1H, s, CH=N), 12.73 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 21.27 (CH₃), 120.12, 122.04, 125.92, 128.18, 129.69, 131.37, 135.68, 137.48, 147.76, 150.02, 155.09, 169.51.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₅H₁₂N₄O₂S₂: 345.0474; Bulunan: 345.0483.



Şekil 5.18. 2f Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.19. 2f Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-7_89.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	9	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

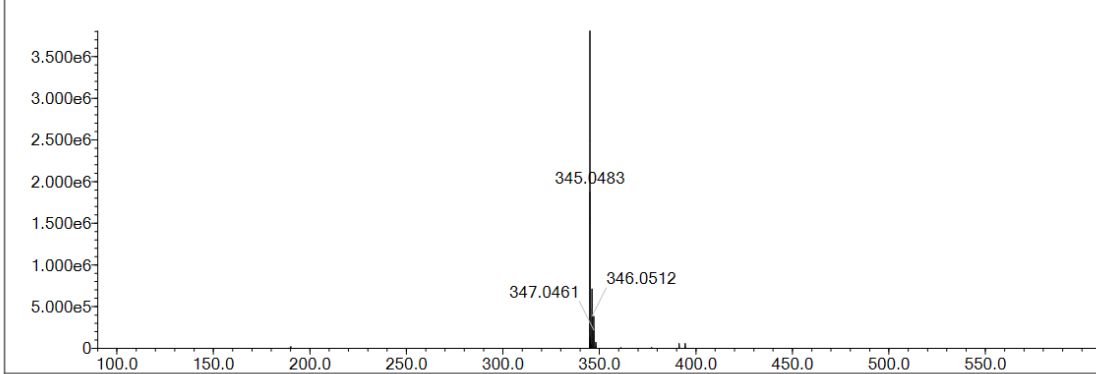
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

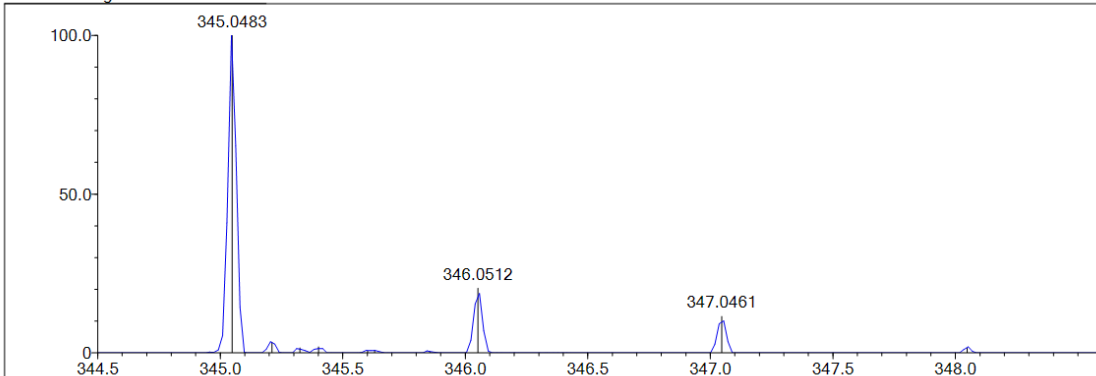
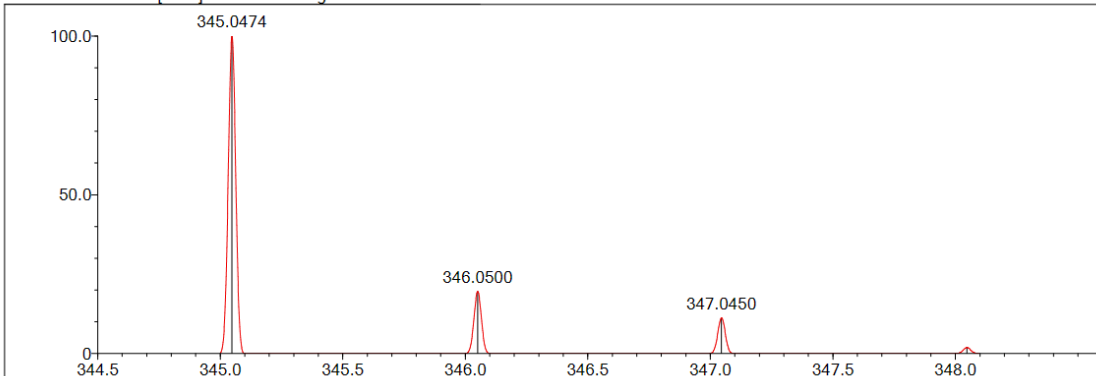
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.560 -> 7.400 Scan# : 985 -> 1111



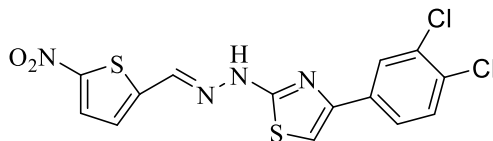
Measured region for 345.0483 m/z

C15 H12 N4 O2 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 345.0474 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.47	C15 H12 N4 O2 S2	[M+H] ⁺	345.0483	345.0474	0.9	2.61	92.18	12.0

Şekil 5.20. 2f Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(3,4-Diklorofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2g):

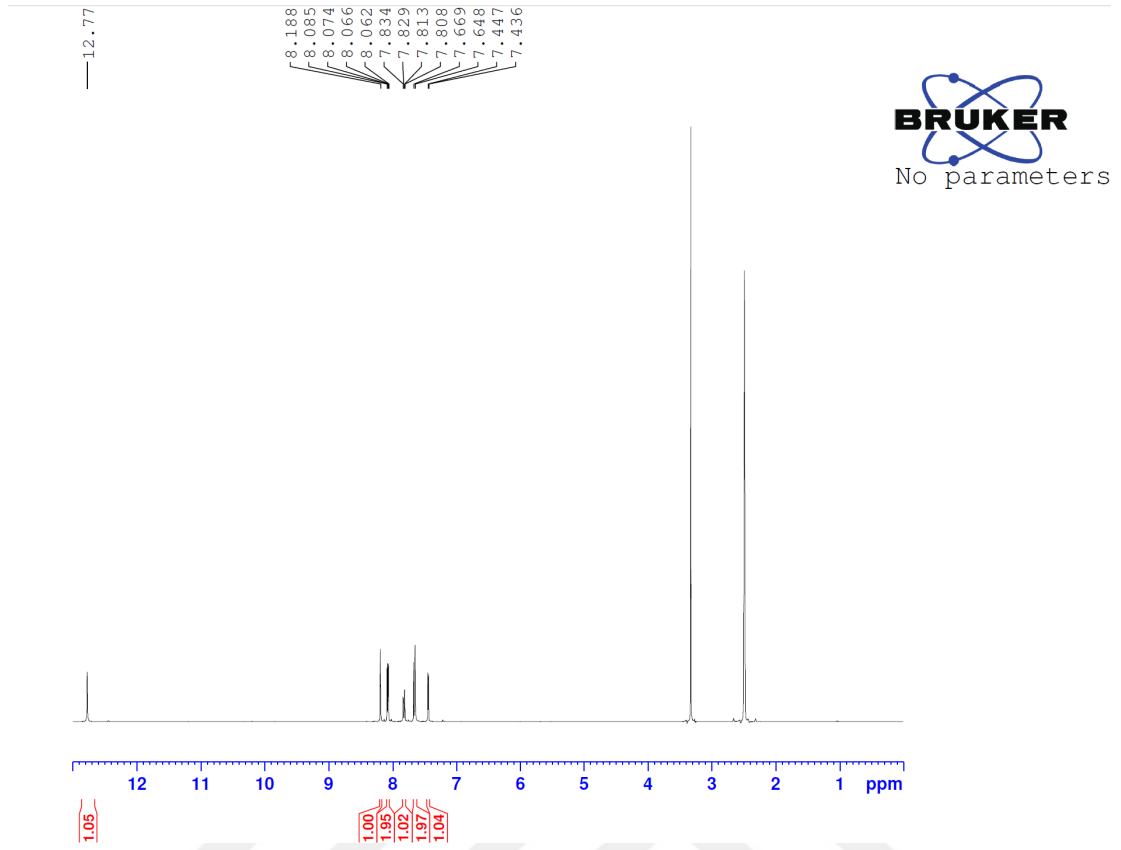


Verim: % 76. E.n. 223.8 °C.

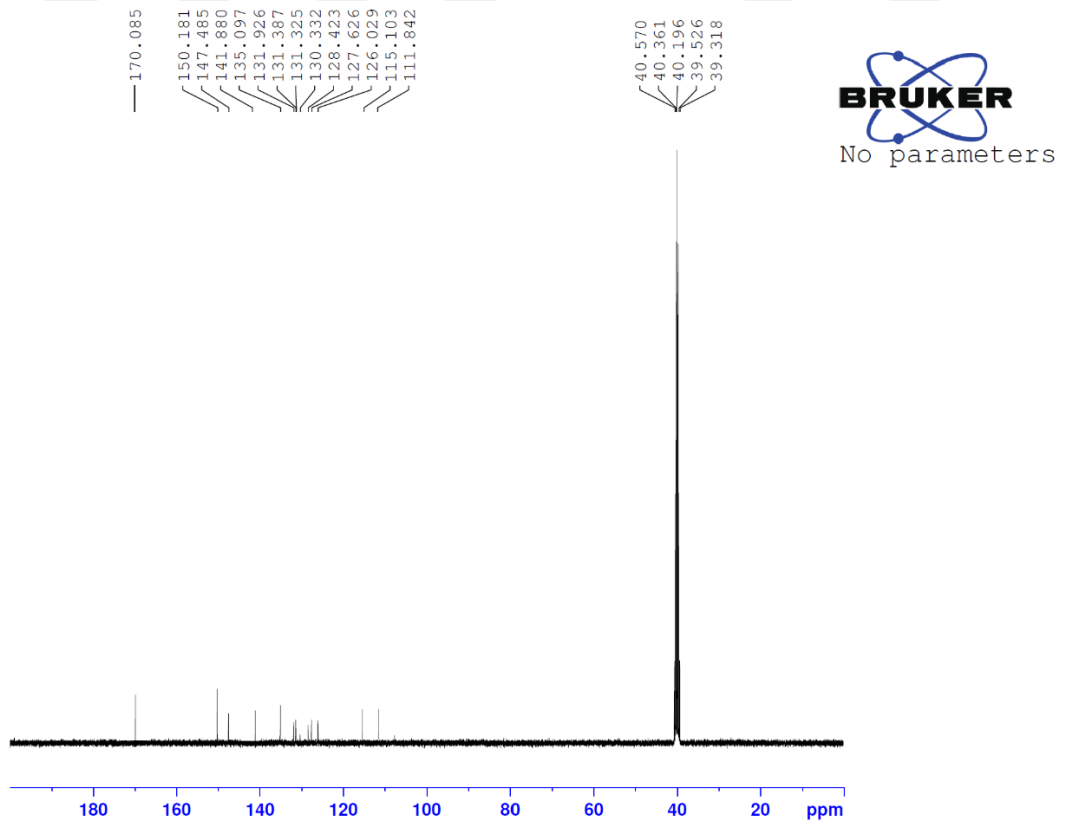
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44-7.45 (1H, m, tiyofen CH), 7.65 (2H, d, J=8.64 Hz, 1,3,4-trisüstitübenzen), 7.82 (1H, dd, J₁=1.88 Hz, J₂=8.44 Hz, 1,3,4-trisüstitübenzen), 7.34 (1H, s, tiyazol CH), 8.06-8.09 (2H, m, tiyofen CH), 8.19 (1H, s, CH=N), 12.78 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 111.84, 115.10, 126.03, 127.63, 128.42, 130.33, 131.33, 131.39, 131.93, 135.10, 141.88, 147.49, 150.18, 170.09.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₈N₄O₂S₂Cl₂: 398.9538; Bulunan: 398.9549.



Şekil 5.21. 2g Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.22. 2g Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\yac\YK-9_91.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

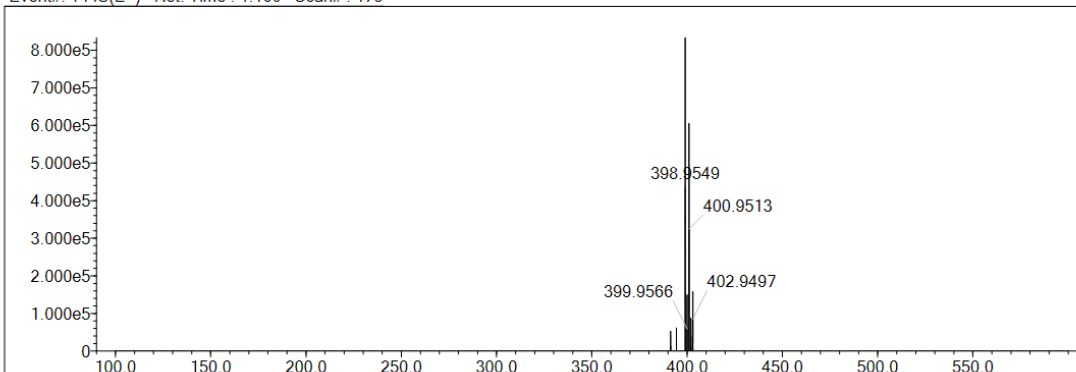
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

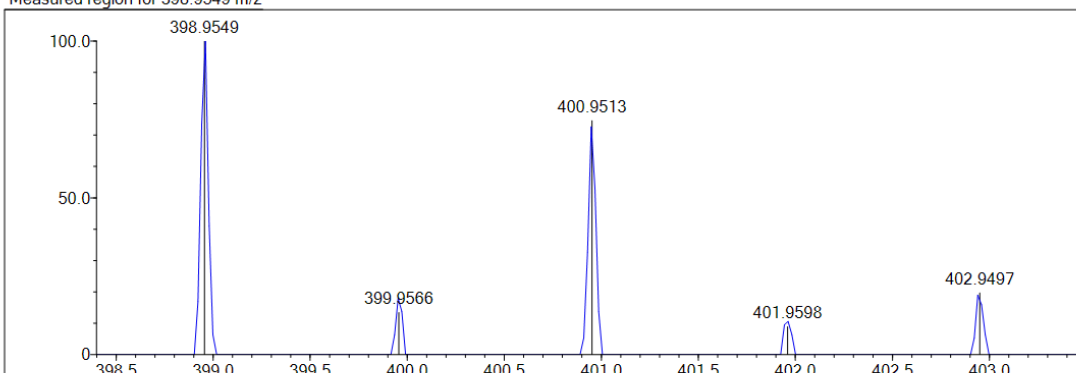
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

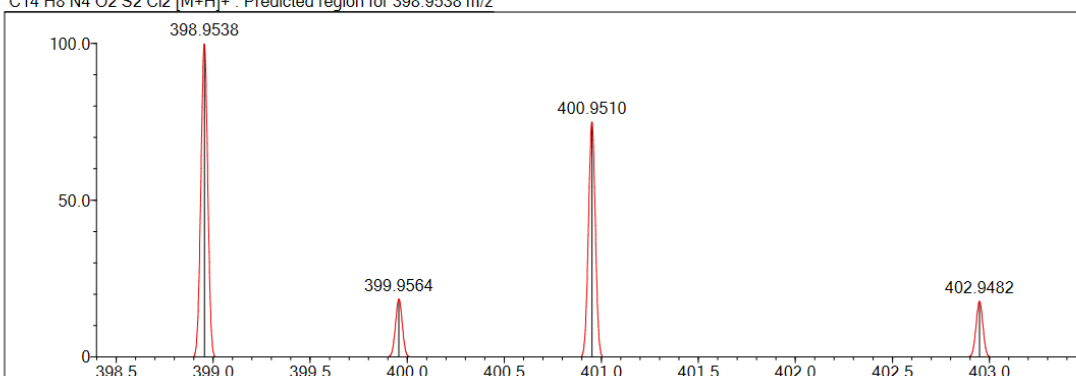
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.160 Scan#: 175



Measured region for 398.9549 m/z



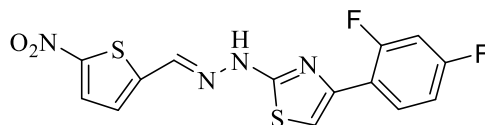
C14 H8 N4 O2 S2 Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 398.9538 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.31	C14 H8 N4 O2 S2 Cl2	[M+H]+	398.9549	398.9538	1.1	2.76	80.87	12.0

Şekil 5.23. 2g Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(2,4-Diflorofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2h):

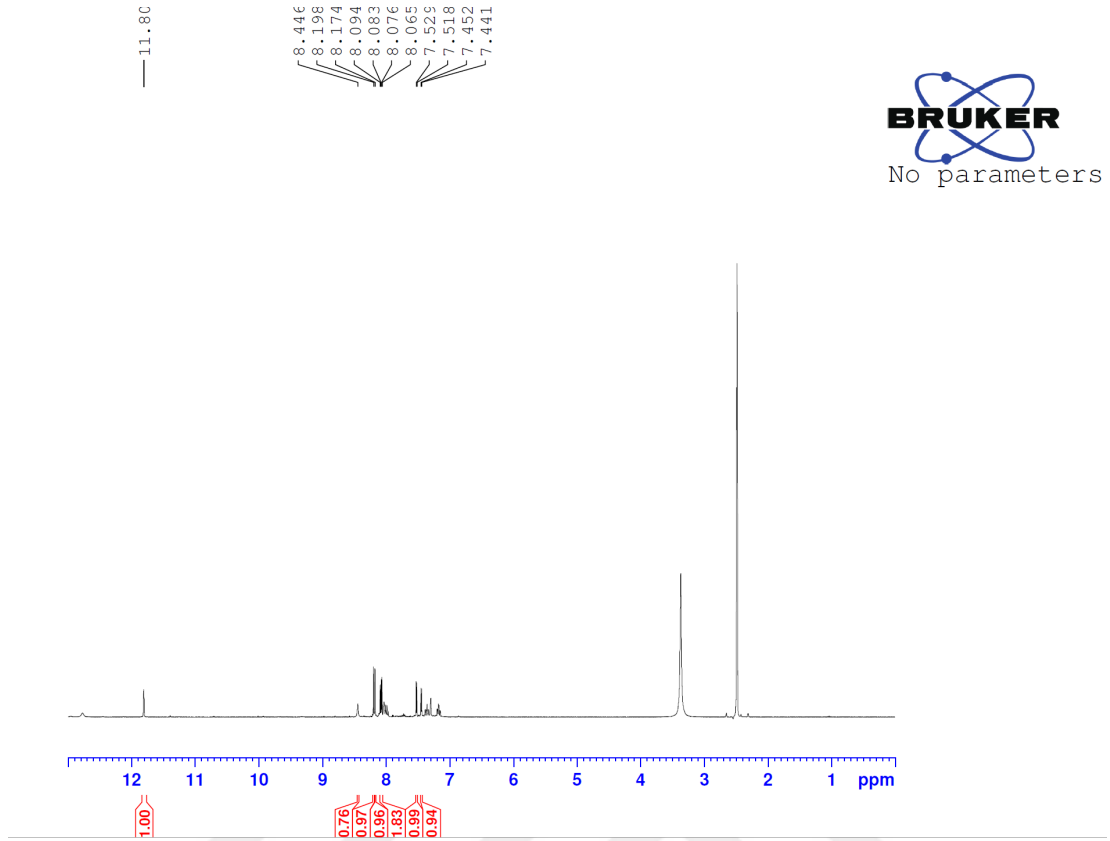


Verim: % 79. E.n. 240.6 °C.

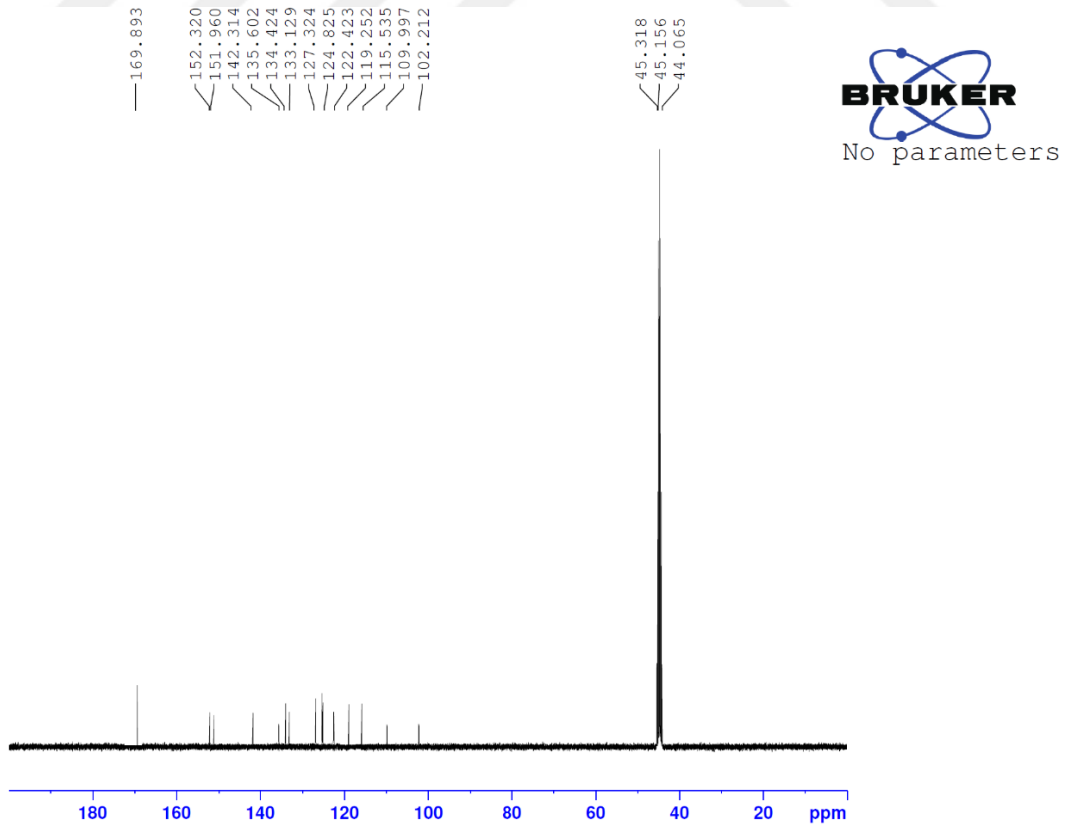
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44-7.45 (1H, m, tiyofen CH), 7.52-7.53 (1H, m, tiyazol CH), 8.06-8.09 (2H, m, 1,2,4-trisübstitüebenzen), 8.17 (1H, s, 1,2,4-trisübstitüebenzen), 8.20 (1H, s, CH=N), 8.45 (1H, br.s, tiyofen CH), 11.81 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 102.21, 109.99, 115.54, 119.25, 122.42, 124.83, 127.32, 133.13, 134.42, 135.60, 142.31, 151.96, 152.32, 169.89.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₈N₄O₂F₂S₂: 367.0129; Bulunan: 367.0135.



Şekil 5.24. 2h Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.25. 2h Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-9_91.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	2	2	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 5.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

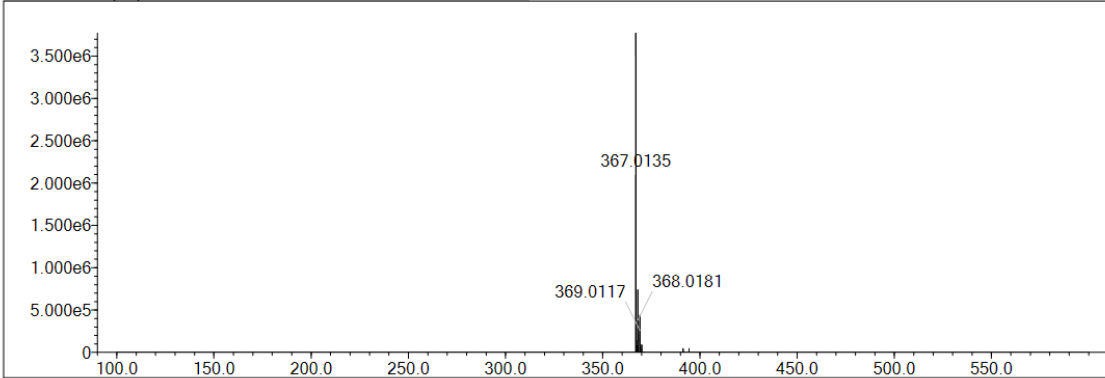
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

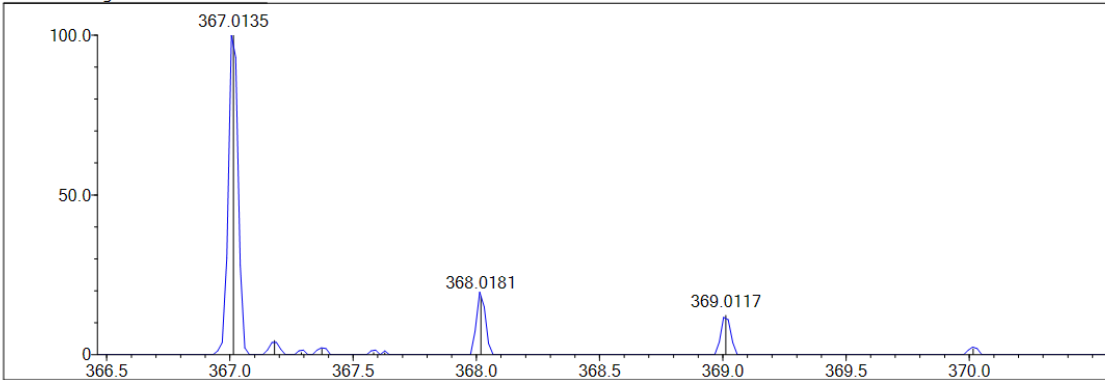
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 200

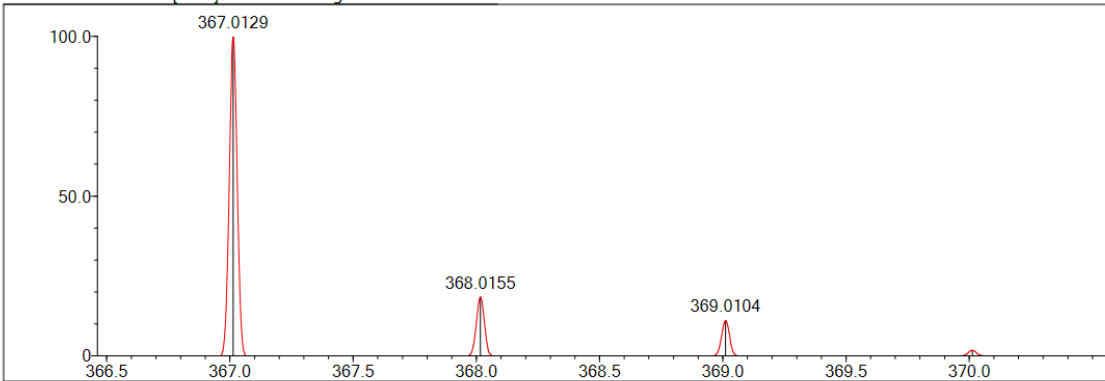
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.493 -> 7.493 Scan#: 1125 -> 1125



Measured region for 367.0135 m/z



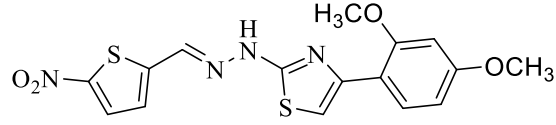
C14 H8 N4 O2 F2 S2 [M+H]+ : Predicted region for 367.0129 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.92	C14 H8 N4 O2 F2 S2	[M+H]+	367.0135	367.0129	0.6	1.63	99.49	12.0

Şekil 5.26. 2h Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(2,4-Dimetoksifenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (21):

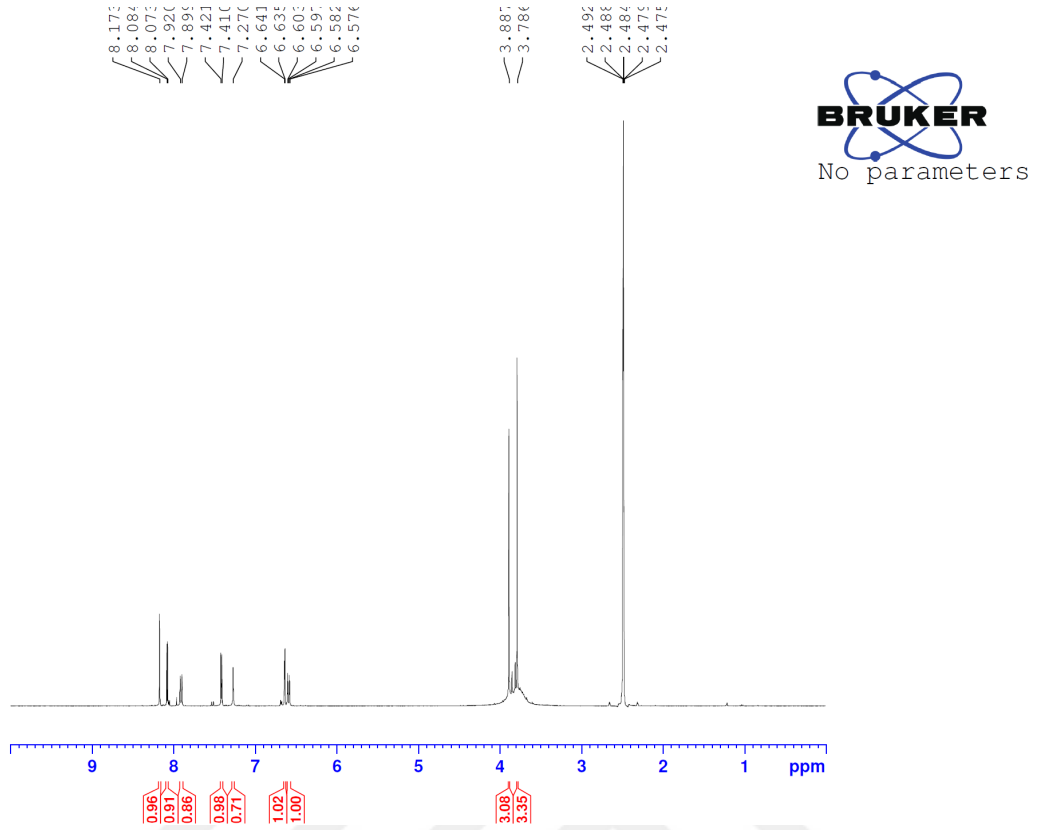


Verim: % 75. E.n. 221.1 °C.

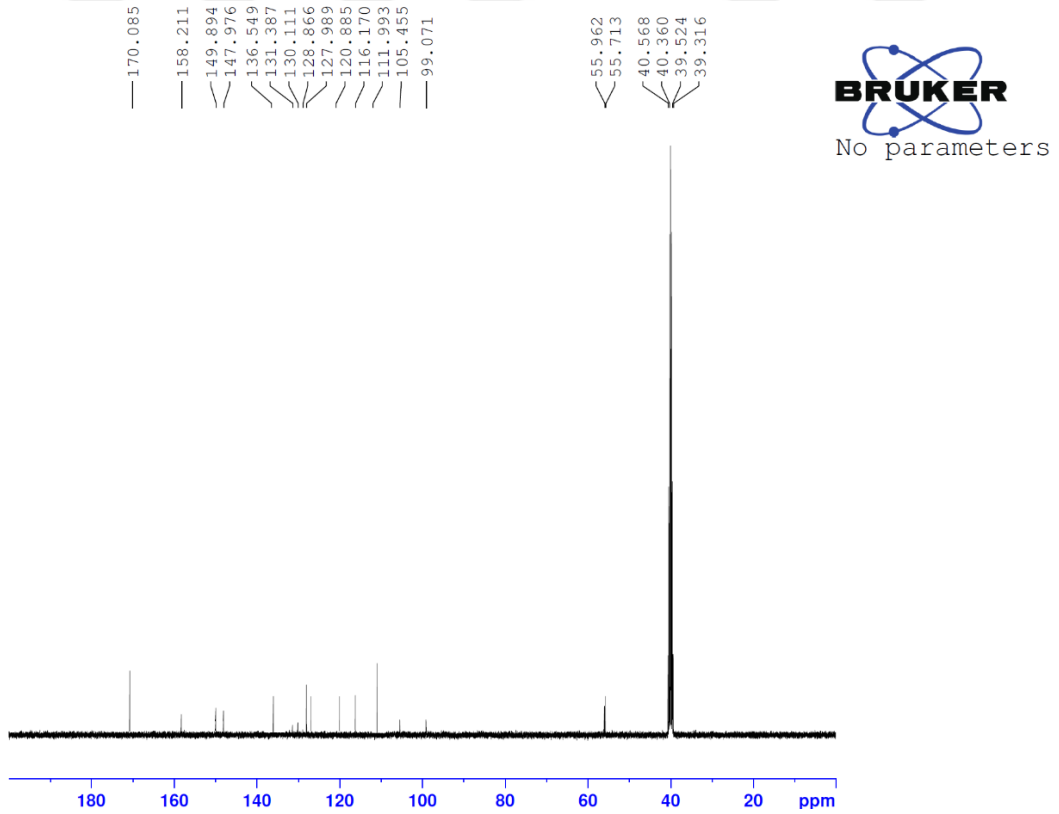
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 6.59 (1H, dd, J₁=2.40 Hz, J₂=8.68 Hz, 1,2,4-trisübstütiebenzen), 6.63-6.64 (1H, m, 1,2,4-trisübstütiebenzen), 7.27 (1H, s, tiyazol CH), 7.42-7.41 (1H, m, tiyofen CH), 7.91 (1H, d, J=8.64 Hz, 1,2,4-trisübstütiebenzen), 8.08-8.07 (1H, m, tiyofen CH), 8.17 (1H, s, CH=N).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 55.71 (OCH₃), 55.96 (OCH₃), 99.07, 105.46, 111.99, 116.17, 120.89, 127.99, 128.87, 130.11, 131.39, 136.55, 147.98, 149.89, 158.21, 170.09.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₆H₁₄N₄O₄S₂: 391.0529; Bulunan: 391.0539.



Şekil 5.27. 2i Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.28. 2i Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\YK-10_92.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

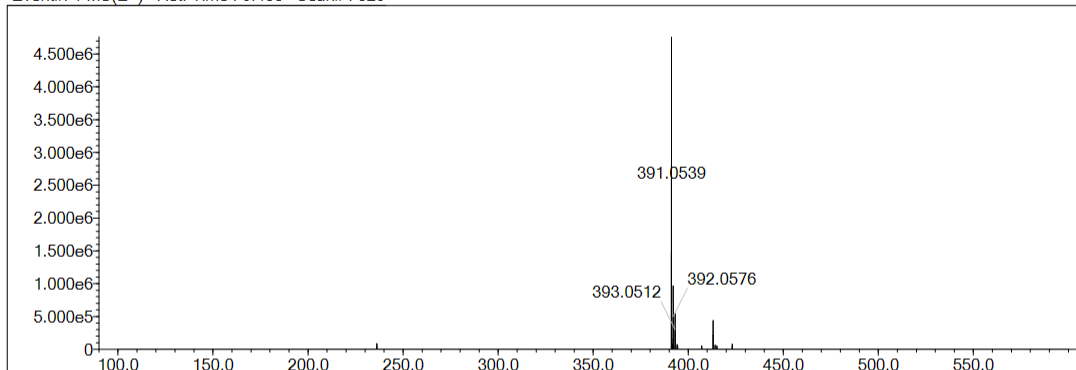
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

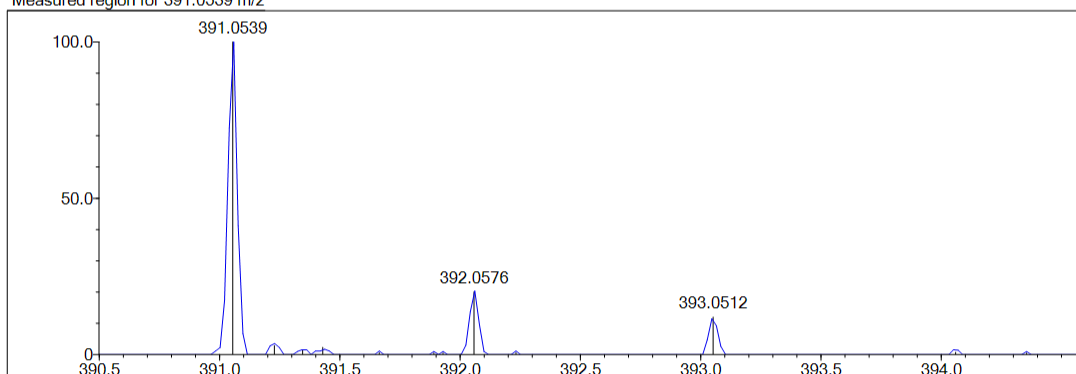
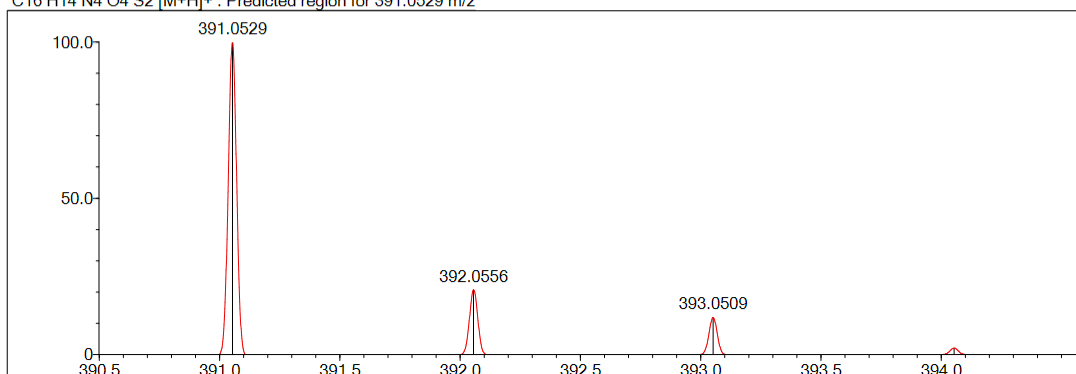
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.480 Scan#: 823



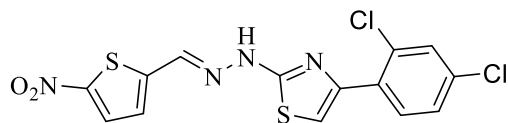
Measured region for 391.0539 m/z

C16 H14 N4 O4 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 391.0529 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	71.00	C16 H14 N4 O4 S2	[M+H] ⁺	391.0539	391.0529	1.0	2.56	73.89	12.0

Şekil 5.29. 2ı Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(2,4-Diklorofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2j):

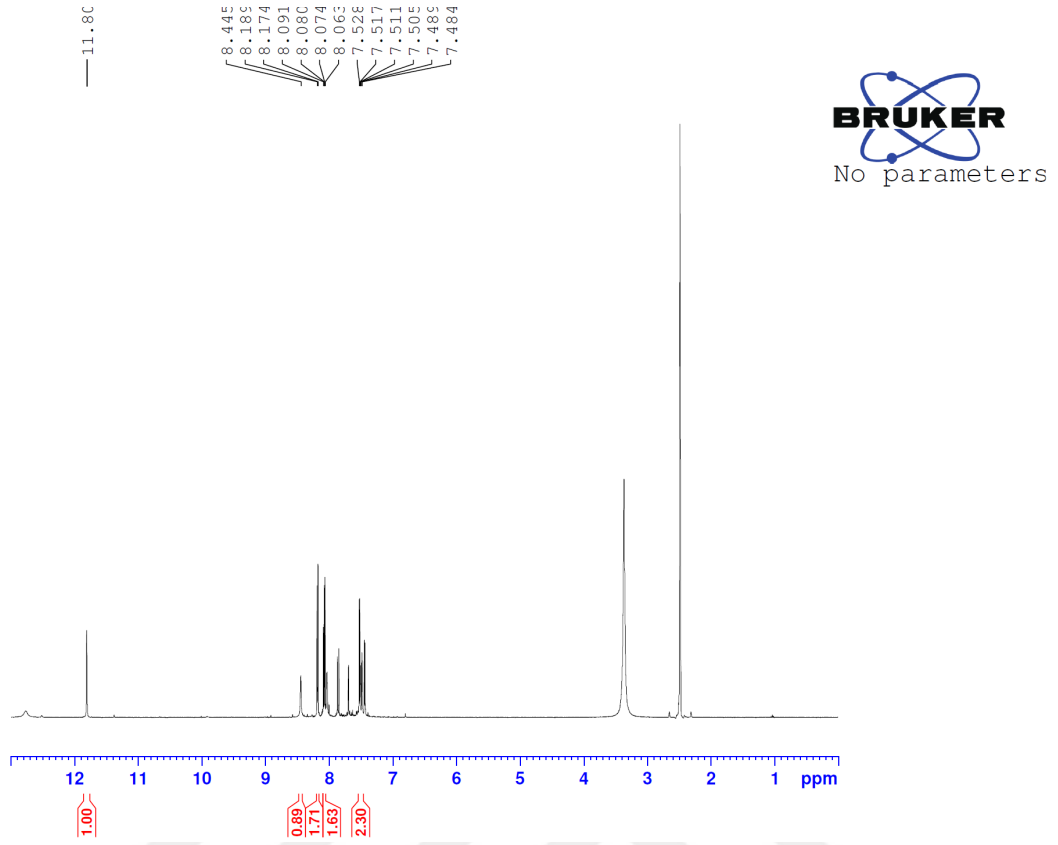


Verim: % 78. E.n. 238.5 °C.

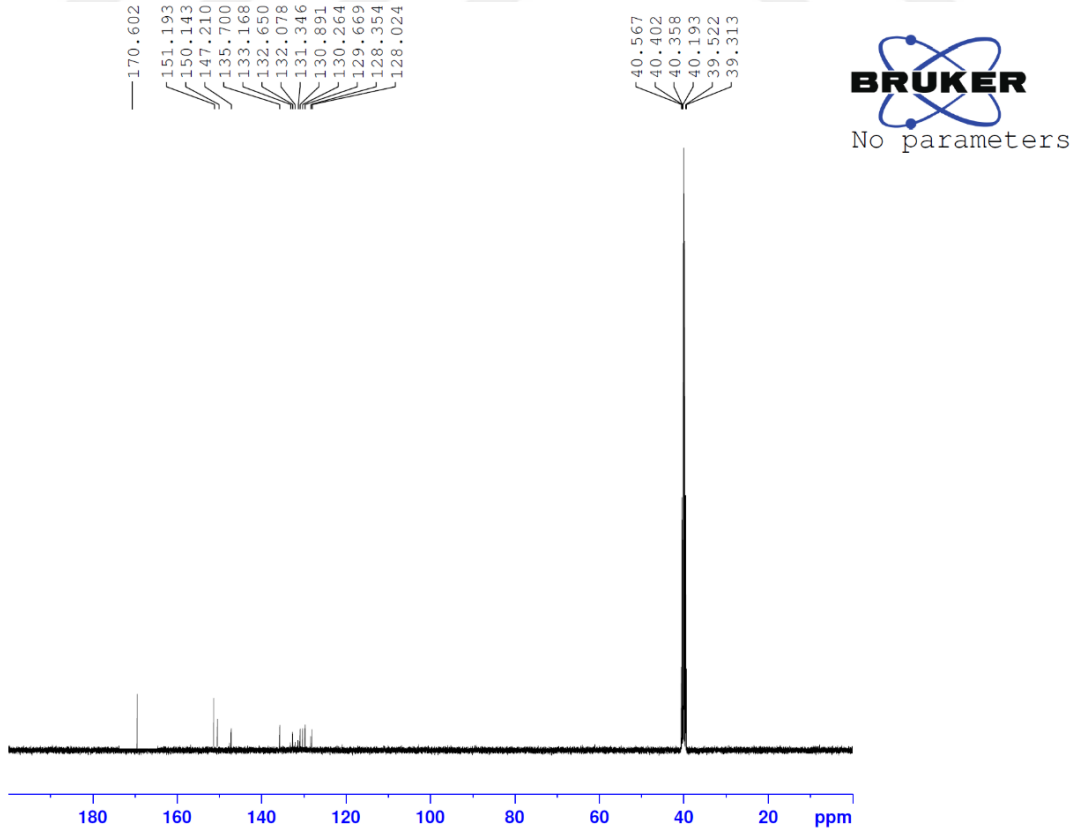
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.48-7.53 (2H, m, tiyazol CH, tiyofen CH), 8.06-8.09 (2H, m, tiyofen CH, 1,2,4-trisüstitüebenzen), 8.17-8.19 (2H, m, CH=N, 1,2,4-trisüstitüebenzen), 8.44 (1H, s, 1,2,4-trisüstitüebenzen), 11.81 (1H, s, NH)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 128.02, 128.35, 129.67, 130.26, 130.89, 131.35, 132.08, 132.65, 133.17, 135.70, 147.21, 150.14, 151.19, 170.60.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₈N₄O₂S₂Cl₂: 398.9538; Bulunan: 398.9547.



Şekil 5.30. 2j Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



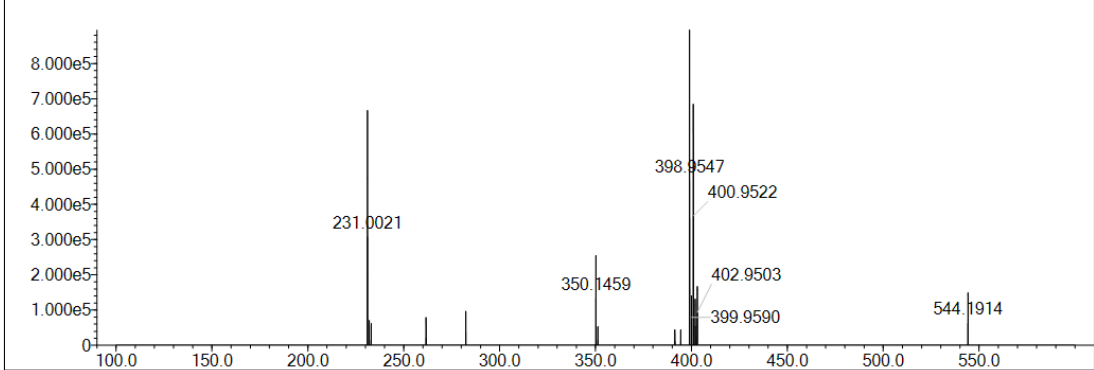
Şekil 5.31. 2j Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-13_94.lcd

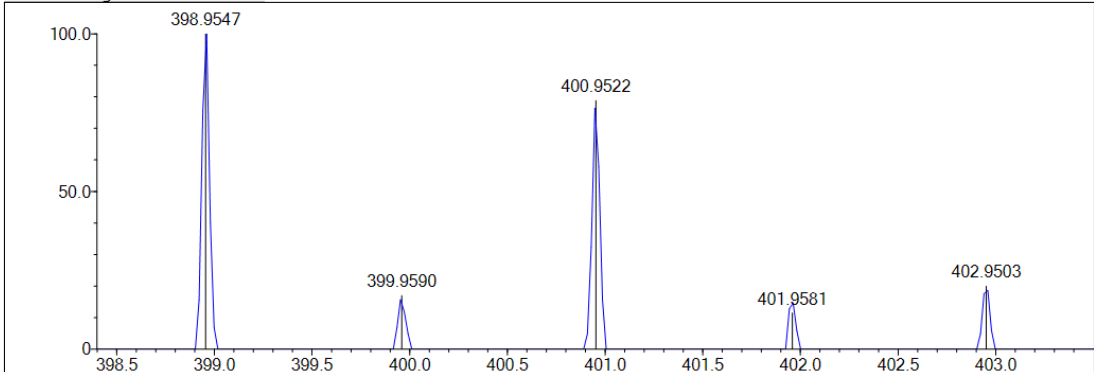
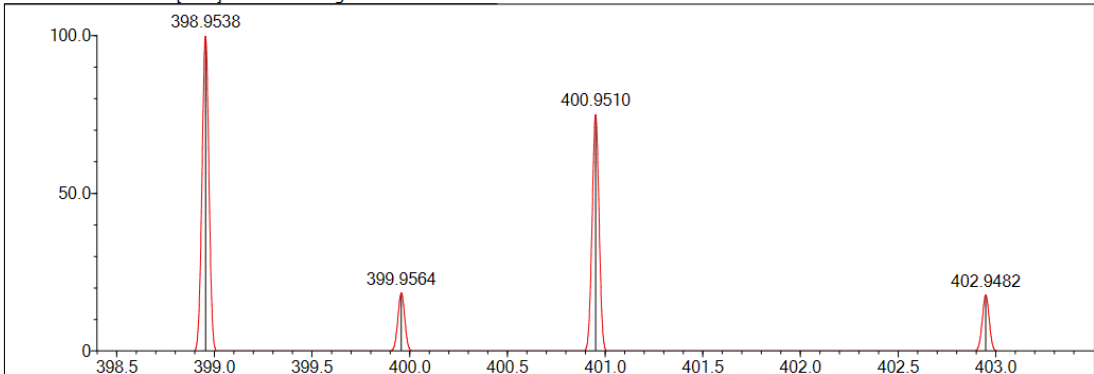
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 5.0 - 25.0 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited Apply N Rule: yes Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3 Isotope RI (%): 1.00 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00 MSn Logic Mode: AND Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.960 Scan#: 295



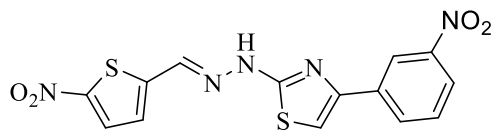
Measured region for 398.9547 m/z

C14 H8 N4 O2 S2 Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 398.9538 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.05	C14 H8 N4 O2 S2 Cl2	[M+H] ⁺	398.9547	398.9538	0.9	2.26	84.72	12.0

Şekil 5.32. 2j Bileşiğine ait Kütle spektrumu

4-(3-Nitrofenil)-2-(2-((5-nitrotiyofenil-2-il)metilen)hidrazinil)tiyazol (2k):

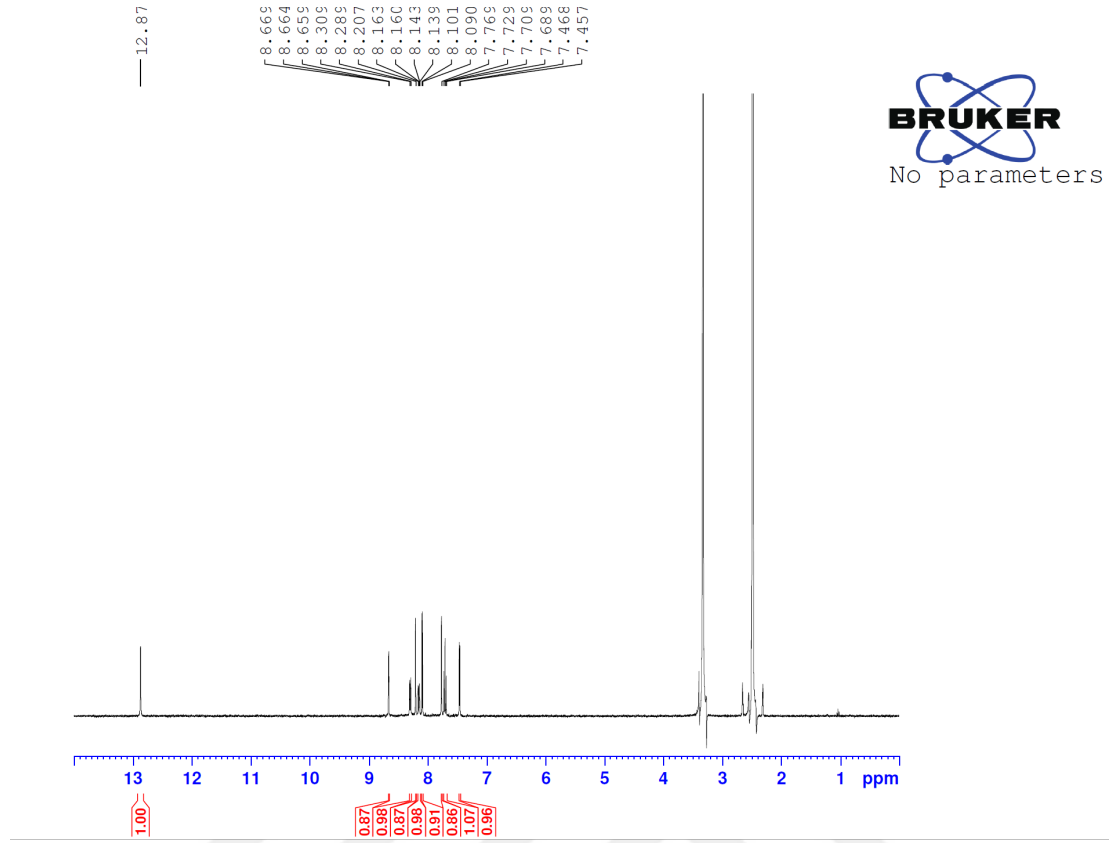


Verim: % 78. E.n. 244.0 °C.

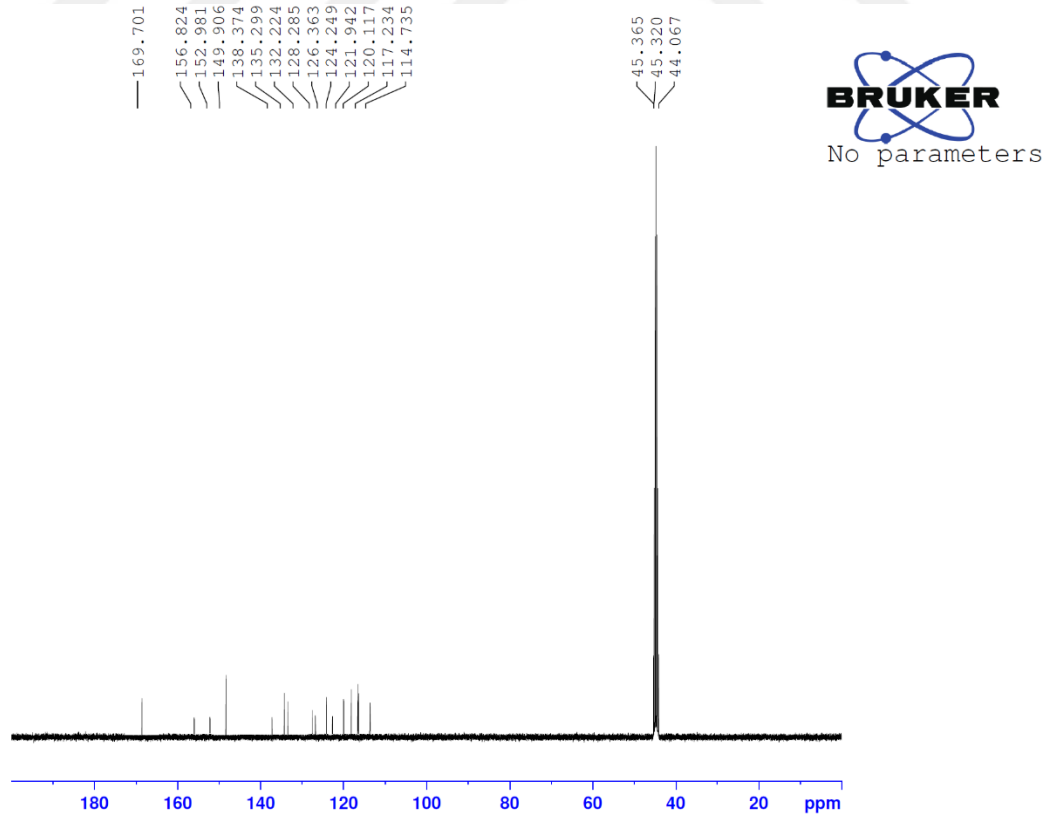
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.46-7.47 (1H, m, tiyofen CH), 7.69-7.73 (1H, m, 1,3-disübstüebenzen), 7.77 (1H, s, tiyazol CH), 8.09-8.10 (1H, m, tiyofen CH), 8.15 (1H, dd, J₁=1.60 Hz, J₂=8.12 Hz, 1,3-disübstüebenzen), 8.21 (1H, s, CH=N), 8.30 (1H, d, J=8.16 Hz, 1,3-disübstüebenzen), 8.66-8.67 (1H, m, 1,3-disübstüebenzen), 12.87 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ(ppm): 114.74, 117.23, 120.12, 121.94, 124.25, 126.36, 128.28, 132.22, 135.30, 138.37, 149.91, 152.98, 156.82, 169.70.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₄H₉N₅O₄S₂: 376.0169; Bulunan: 376.0183.



Şekil 5.33. 2k Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.34. 2k Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\YK-13_94.lcd

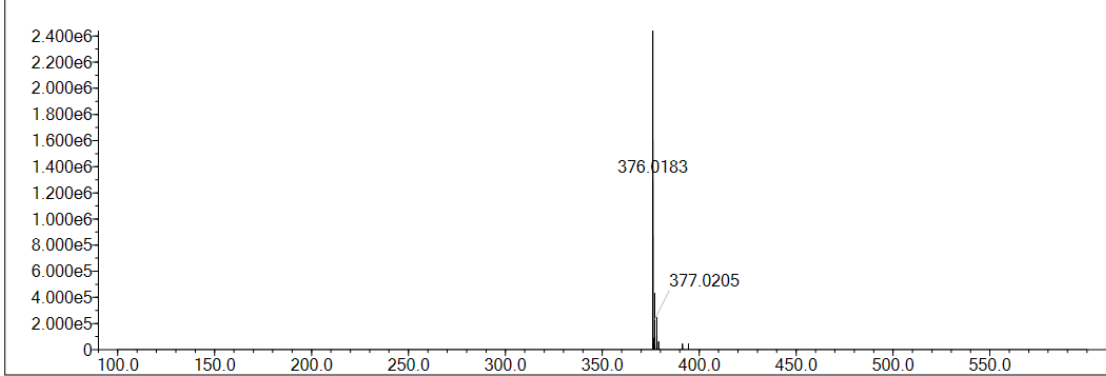
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	40	O	2	0	4	S	2	2	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

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

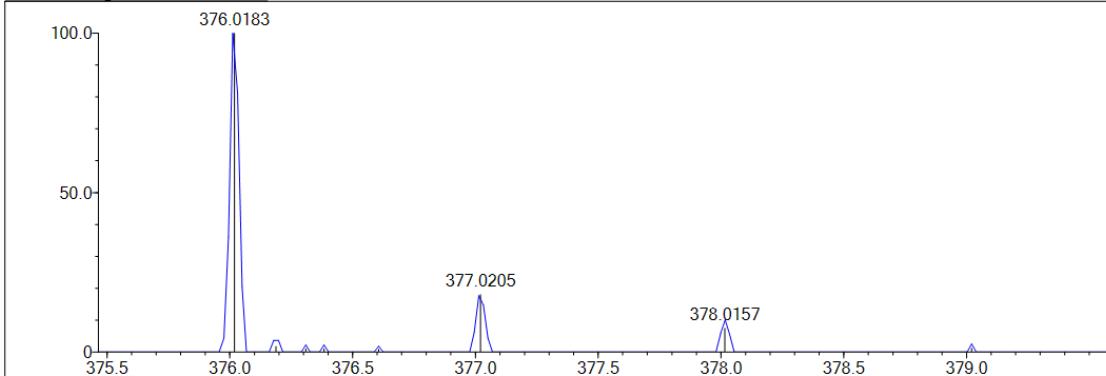
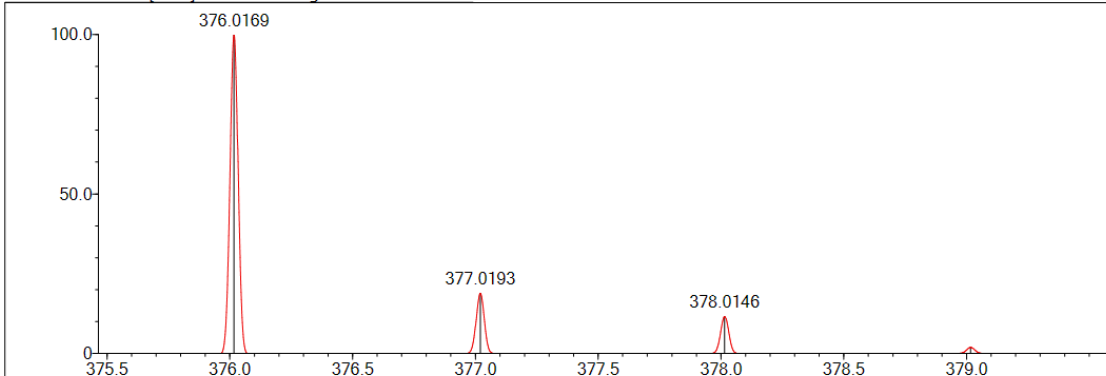
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.520 -> 5.520 Scan#: 829 -> 829



Measured region for 376.0183 m/z

C14 H9 N5 O4 S2 [M+H]⁺ : Predicted region for 376.0169 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.71	C14 H9 N5 O4 S2	[M+H] ⁺	376.0183	376.0169	1.4	3.72	90.89	13.0

Şekil 5.35. 2k Bileşiğine ait Kütle spektrumu

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, yeni tiyazol türevleri **2a-2k** sentezlendi. Bileşiklerin sentezi iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada 5-nitrotiyofen-2-karbaldehit bileşiği tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon bileşiği elde edildi. İkinci aşamada, birinci aşamada elde edilen tiyosemikarbazon bileşiği, 2-bromoasetofenon türevi bileşiklerle reaksiyona sokularak tiyazol türevi bileşikler elde edildi.

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin yapısında ortak olarak bulunan (NH) yapısına ait proton 11.81-12.87 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Bileşiklerden metil grubu taşıyan 2f bileşiğinde metil grubuna ait protonlar 2.30 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. 2i bileşiğindeki metoksi gruplarına ait protonlar ise 3.78 ve 3.89 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. Aromatik protonlar ise 6.59-8.67 ppm aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen tiyazol türevi bileşiklerde ortak bulunan yapılar ^{13}C NMR spektrumlarında beklenildiği yerlerde beklenildiği gibi pikler vermiştir. Sentezlenen bileşiklerin karbon sayıları dikkate alındığına spektrumlarda beklenen sayıda karbon piki elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde bileşiklerin hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip pikler elde edilmiştir (moleküler iyon pikleri; M+1). Bileşiklere ait spektrumlar incelendiğinde elde edilen M+1 piklerinin bileşiklerin molekül ağırlıkları ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.

5.4. AChE ve BChE İnhibitör Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Tiyazol türevlerinin AChE ve BChE'ye karşı etkileri, *in vitro* inhibisyon araştırması kullanılarak analiz edildi. Sentezlenen tüm bileşikler (**2a-2k**) ve standart inhibitörler (galantamin) için elde edilen sonuçlar (% inhibisyon) **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Sonuçları belirlemek için üç bağımsız deney, iki kopya halinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen verilerden bileşiklerin zayıf aktivite gösterdiği ortaya çıktı. **Tablo 5.1** incelendiğinde özellikle bileşiklerin BChE'ye karşı etkisiz olduğu görülmektedir. Antikolinesteraz inhibitör etkisine göre fenil (**2i**) halkasının 2,4-dimetoksi grubunu taşıyan bileşiğin seride en etkili olduğu ve 50 μM konsantrasyonda AChE üzerinde $25,13 \pm 0,012$ oranında inhibisyona neden olduğu gözlemlendi.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin 50 μM reaksiyon konsantrasyonunda % inhibisyon değerleri

Bileşik kodu	ACHE	BCHE
2a	6.58 ± 0.007	NA
2b	NA	NA
2c	NA	NA
2d	7.33 ± 0.004	NA
2e	NA	NA
2f	2.11 ± 0.001	NA
2g	NA	NA
2h	NA	NA
2i	25.13 ± 0.012	NA
2j	13.52 ± 0.006	1.68 ± 0.001
2k	NA	NA
Gal HBr	97.89 ± 0.01	62.48 ± 0.01

5.5. Antioksidan aktivite çalışmalarının Değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerin antioksidan özellikleri DPPH ve ferrik iyon şelatlama etkisi analizleri kullanılarak belirlendi. Standart olarak gallik asit kullanıldı. Sonuçlar **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Bileşik sonuçlarının IC₅₀ değerleri **Tablo 5.2**'de özetlenmiştir. İncelenen sonuçlar arasında IC₅₀ değerleri ile DPPH testinde IC₅₀ değerleri ile **2k**, **2h**, **2b** ve **2i** bileşikleri (30,11 ± 0,008 µM, 30,21 ± 0,006 µM, 30,98 ± 0,004 µM ve 31,04 ± 0,008 µM) teşvik edici antioksidan özellikler göstermiştir. Özellikle **2k** ve **2h** bileşikleri referans ilaç gallik asit ile karşılaştırıldığında referans ilaca yakın antioksidan etkiye sahip oldukları görülmektedir.

Tablo 5.2. 50 μ M'de sentezlenen bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi ve ferrik iyon şelatlama etkisi ($\% \pm S.E.M$ inhibisyonu)

Bileşik kodu	DPPH	ION CHELATING
2a	14.22 $\pm$ 0.016	NA
2b	65.55 $\pm$ 0.005	NA
2c	15.38 $\pm$ 0.021	NA
2d	27.51 $\pm$ 0.019	NA
2e	NA	NA
2f	60.57 $\pm$ 0.003	NA
2g	NA	NA
2h	67.02 $\pm$ 0.025	NA
2i	65.27 $\pm$ 0.004	NA
2j	60.93 $\pm$ 0.006	NA
2k	67.34 $\pm$ 0.003	NA
RUTIN 50 μm		13.21 $\pm$ 0.007
RUTIN 100 μm		28.14 $\pm$ 0.011
BHT 50 μm		2.57 $\pm$ 0.004
BHT 50 μm		7.06 $\pm$ 0.009
Gallik Asit	70.29 $\pm$ 0.005	

Tablo 5.3. DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi için sentezlenen bileşiklerin IC_{50} değerleri (μ M)

Bileşik kodu	DPPH
2a	> 60 μ M
2b	30.98 $\pm$ 0.004
2c	> 60 μ M
2d	> 60 μ M
2e	> 60 μ M
2f	33.97 $\pm$ 0.002
2g	> 60 μ M
2h	30.21 $\pm$ 0.006
2i	31.04 $\pm$ 0.008
2j	33.59 $\pm$ 0.005
2k	30.11 $\pm$ 0.008
Gallik Asit	29.48 $\pm$ 0.014

5.6. Karbonik Anhidraz I/II İnhibisyon Testi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, yeni sentezlenen tiyazol türevlerinin hCAI ve hCAII enzimleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve elde edilen değerler **Tablo 5.4'**te verilmiştir. Yeni sentezlenen tiyazol bileşiklerinin karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı etkileri spektrofotometrik olarak incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler **2a-2k**, IC₅₀ değerleri 2,661 uM ila 21,215 uM arasında değişen yaygın sitozolik hCA I izozimine ve IC₅₀ değerleri 5,372 uM ila 26,813 uM arasında değişen sitozolik hCA II izozimine karşı genel olarak inhibisyon profilleri sergiledi. En iyi inhibitör moleküllerin % Aktivite-İnhibitör Konsantrasyon grafikleri **Şekil 5.36'**da verilmiştir. Bu moleküllerin inhibisyon potansiyelleri standart asetazolamid (AAZ) maddesinden daha iyi olduğu bulunmuştur.

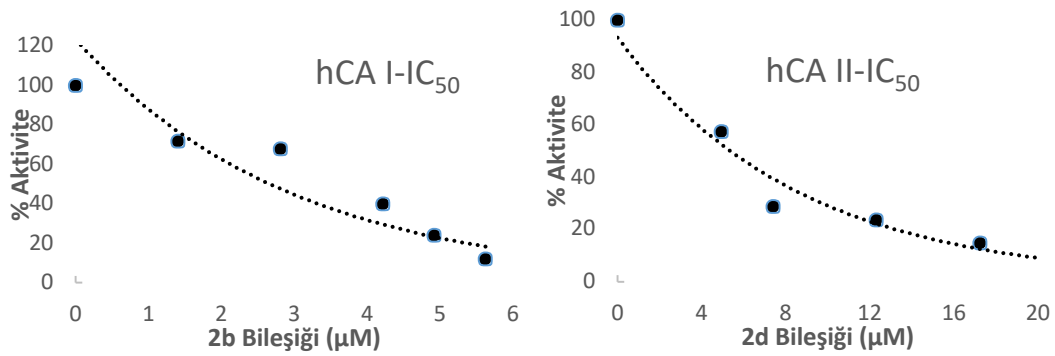
En aktif bileşik **2b**, hCA I'de 2,661 uM'lik IC₅₀ değerine sahiptir. hCA I için pozitif kontrol olarak asetazolamidin (AAZ) ve tiyazol türevleri **2a-2k**'nin IC₅₀ değerleri bu çalışmada aşağıdaki sırayla incelenmiştir: bileşik **2b** (2,661 µM, r₂: 0,8744) < bileşik **2a** (3,878 µM, r₂: 0,9596) < bileşik **2d** (6,017 µM, r₂: 0,8712) < bileşik **2g** (8,580 µM, r₂: 0,8298) < bileşik **2i** (10,563 µM, r₂: 0,9611) < bileşik **2f** (11,749 µM, r₂: 0,8879) < bileşik **2j** (13,575 µM, r₂: 0,9523) < bileşik **2h** (14,307 µM, r₂: 0,8854) < AAZ (18,11 µM, r₂: 0,9387) < bileşik **2c** (18,361 µM, r₂: 0,9109) < bileşik **2k** (21,215 µM, r₂: 0,9405) < bileşik **2e** (22,712 uM, r₂: 0,9762).

En aktif bileşik **2d**, hCA II'de 2,661 uM'lik IC₅₀ değerlerine sahiptir. hCA II için, pozitif kontrol olarak asetazolamidin (AAZ) ve tiyazol türevleri **2a-2k**'nin IC₅₀ değerleri bu çalışmada aşağıdaki sırayla incelenmiştir: bileşik **2d** (5,372 µM, r₂: 0,9731) < bileşik **2b** (6,313 µM, r₂: 0,9707) < bileşik **2a** (8,278 µM, r₂: 0,8422) < bileşik **2h** (9,512 µM, r₂: 0,9577) < bileşik **2g** (12,398 µM, r₂: 0,8751) < bileşik **2i** (13,901 µM, r₂: 0,9621) < bileşik **2e** (14,322 µM, r₂: 0,9100) < bileşik **2f** (16,968 µM, r₂: 0,9413) < bileşik **2j** (18,890 µM, r₂: 0,9157) < bileşik **2c** (19,018 µM, r₂: 0,9839) < AAZ (20,65 µM, r₂: 0,9756) < bileşik **2k** (26,813 uM, r₂: 0,9534).

Bileşiklerin yapıları incelendiğinde fenil halkasına bağlı siyano grubunun (**2b**) hCAI inhibisyonu arttırdığı, fenil halkasına fenil halkasının süstitüsüyonu (**2d**) ise hCAII inhibisyonunu arttırdığı görülmüştür. Ayrıca fenil halkasında elektron çekici grup olan –NO₂ grubunun (**2a**) olması da hCAI inhibisyon etkiyi arttırdığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 5.4. *hCA I ve II izoenzimlerini inhibe eden moleküllerin IC₅₀ değerleri.*

Bileşik	IC ₅₀ (μM)			
	hCA I	r ²	hCA II	r ²
2a	3.878	0.9596	8.278	0.8422
2b	2.661	0.8744	6.313	0.9707
2c	18.361	0.9109	19.018	0.9839
2d	6.017	0.8712	5.372	0.9731
2e	22.712	0.9762	14.322	0.9100
2f	11.749	0.8879	16.968	0.9413
2g	8.580	0.8298	12.398	0.8751
2h	14.307	0.8854	9.512	0.9577
2i	10.562	0.9611	13.901	0.9621
2j	13.575	0.9523	18.890	0.9157
2k	21.215	0.9405	26.813	0.9534
AZA	18.11	0.9387	20.65	0.9756

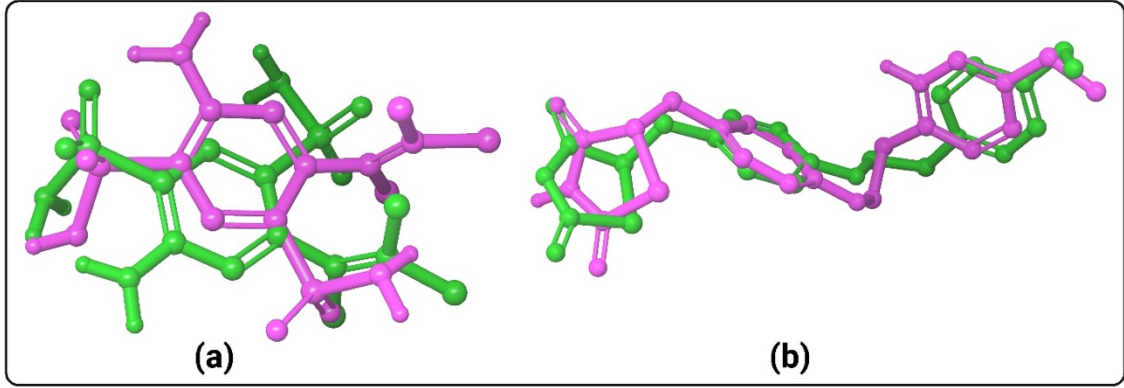


Şekil 5.36. *En yüksek inhibitor etki gösteren bileşiklerin % aktivite- inhibitor konsantrasyon grafikleri*

5.7. Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

İnsan karbonik anhidraz I (PDB ID: 7PLF) ve İnsan karbonik anhidraz II (PDB ID: 7M26) üzerindeki doğrulama/yeniden yerleştirme çalışmaları, sırasıyla -3,84453 kcal/mol ve -

4,44 kcal/mol bağlanma enerjileri gösterdi. Referans RMSD değerleri 1,9804 Å ve 1,3489 Å idi (Şekil 1), küçük moleküller için kabul edilebilir aralıktadır (0–3 Å)[57,58].



Şekil 5.37. Ligandın birlikte kristalize edilmiş pozunun, (a) 7PLF ve (b) 7M26 proteinlerinin aktif bölgelerine yerleştirilmiş pozuyla üst üste getirilmesiyle oluşturulan karşılaştırmalı bir görünüm. X-ışını kristalize pozu yeşildir, pembe ise kenetlenme sonrası bağlanma pozunu temsil eder.

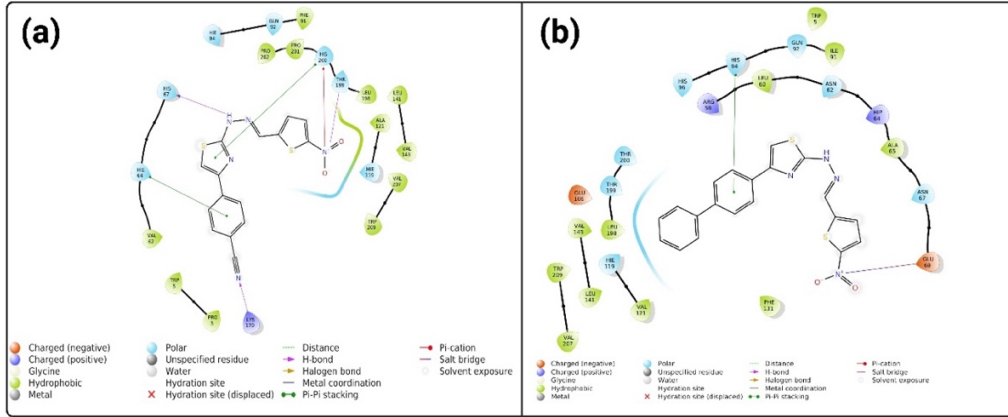
2b ve **2d** bileşiklerinin insan karbonik anhidraz I ve II' nin aktif bölgeleri içindeki yerleştirme analizi, birlikte kristalleşmiş hallere kıyasla üstün bağlanma enerjileri sergiledi. **Tablo 5.5'**de bu moleküller için özetlenmiş bağlanma afiniteleri ve kenetlenme puanları özetlenmektedir.

Tablo 5.5. İnsan karbonik anhidraz I (PDB: 7PLF) ve İnsan karbonik anhidraz II (PDB: 7M26) ile tasarlanan ligandların moleküler yerleştirme analizi.

Ligandların Yerleştirme Puanı/Bağlanma Afinitesi ve Bağlanma Enerjileri (kcal/mol)					
Ligand Kodu	Protein ID: 7PLF (İnsan karbonik anhidraz I)		Ligand Kodu	Protein ID: 7M26 (İnsan karbonik anhidraz II)	
	Glide Skoru	Glide enerjisi		Glide skoru	Glide enerjisi
İç Ligand	-3.84453	-35.9958	İç Ligand	-3.36071	-38.9906
2b	-4.10879	-45.3915	2d	-4.29892	-41.3065

Analiz üzerine, **2b** ve **2d** bileşiklerinin, hem insan karbonik anhidraz I hem de II için dahili ligandlara kıyasla üstün bağlanma afinitesi sergilediği bulunmuştur. Spesifik olarak **2b** ve **2d**, dahili ligandlara göre daha yüksek negatif bağlanma enerjileri (sırasıyla -4,10879 kcal/mol ve -4,29892 kcal/mol) sergiledi. Bu sonuçlar, **Tablo 5.6'**da özetlendiği

gibi, hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler dahil olmak üzere sağlam etkileşimleri göstermektedir. Ayrıca, ligandların optimal konformasyonu, bağlanma etkileşimlerinin gücünü ve miktarını büyük ölçüde artırır. Pozitif entropi değişiklikleri, özellikle hem ligand hem de protein bağlanma sonrasında konformasyonel değişikliklere uğrarsa, negatif bağlanma enerjisini de arttırabilir.



Şekil 5.38. İnsan karbonik anhidraz I (PDB ID: 7PLF) ve İnsan karbonik anhidraz II'nin (PDB ID: 7M26) aktif bölgesindeki (a) **2b** ve (b) **2d** gibi güçlü bileşiklerin 2D yerleştirilmiş konformasyonları.

Tablo 5.6. İnsan karbonik anhidraz I ve II'nin aktif bölgesindeki **2b** ve **2d**'nin etkileşim analizi

Sl. No.	Kod	Aktif bölge amino asit kalıntılarıyla kenetlenme etkileşimleri	H-bağı uzaklığı (Å)
İnsan karbonik anhidraz I (PDB ID: 7PLF)			
1	2b	H-bond- Lys170*, His67 & Thr199	
		Hydrophobic- Pro3, Trp5, Val62, Phe91, Pro202, Pro201, Leu198, Leu141, Ala121, Val143, Val207 & Trp209	
		π - π stacking- Hie64 & His200	1.68, 2.02 & 2.21
		π -cation- His200	
		Polar- Hie64, His67, Hie94, Gln92, His200, Thr199 & Hie119	
İnsan karbonik anhidraz II (PDB ID: 7M26)			
1	2d	H-bond- NA	
		Hydrophobic-Val207, Trp209, Val143, Leu141, Leu198, Val121, Leu60, Ile91, Ala65, Glu109 [#] , Arg58*, Hip64*, & Phe131	
		π - π stacking- His94	NA
		Salt bridge – Glu69 [#]	
		Polar- Hie119, Thr199, Thr200, His96, His94, Gln92, Asn62 & Asn67	

İnsan karbonik anhidraz I'in aktif bölgesindeki 2b'nin etkileşim analizi (PDB ID: 7PLF)

Yapısal olarak **2b** bileşiği, 7PLF ile bağlandıktan sonra Arg173 ile tek bir hidrojen bağı oluşturarak protein ile daha derin etkileşimi kolaylaştırdı. Ek olarak, bağlanma arayüzünde ligandın stabilize edilmesi için çok önemli olan çoklu amino asit kalıntıları (Ile60, Val62, Leu131, Ala121, Leu141, Val143, Val207, Trp209, Leu198, Phe91 ve Trp5) ile çeşitli hidrofobik etkileşimlere girmiştir. Güçlü bağlanma afinitesi, polar kalıntıların (His64, His67, Asn69, His119, Ser197, Thr199, His200, His96, His94 ve Gln92) varlığına atfedilebilir, bu da molekülün aktif bölgeye uyma olasılığını artırır ve yapısal bütünlük özelliğini korur. Ayrıca bileşiğin katalitik bölge içindeki konumu, His67 ile π - π istiflenmesiyle stabilize edildi, bu da ligandların bağlanmasını ve proteinin enzimatik aktivitesini etkiledi. Bu etkileşimler enzim-substrat kompleksinin stabilizasyonuna katkıda bulunur ve katalitik kalıntıların enzimatik aktivite için uygun şekilde yönlendirilmesini sağlar. İnsan karbonik anhidraz I'in (PDB ID: 7PLF) aktif bölgesindeki His200 ile π -katyon etkileşimi, bağlanma cebi içindeki ligandları stabilize eder. Bu etkileşim, His200'ün aromatik halkasının delokalize π -elektron bulutu, bir ligandın katyonik grubuyla etkileşime girdiğinde meydana gelir. Optimum bağlanma ve katalitik aktiviteye yardımcı olur. Bu etkileşimler, İnsan karbonik anhidraz I'deki substrat tanıma ve enzim fonksiyonunun moleküler mekanizmaları hakkında bilgi sağlar. Grafikselsel gösterim, **Şekil 5.38a**'da gösterilmektedir.

İnsan karbonik anhidraz II'nin aktif bölgesindeki 2d'nin etkileşim analizi (PDB ID: 7M26)

7M26 ile bağlandıktan sonra **2d**, Trp5, Pro201 ve His96 (**Şekil 5.38b**) ile substrat tanıma ve bağlanmaya katkıda bulunabilecek üç H bağı oluşturdu. Trp5, Pro201 ve His96 gibi spesifik amino asit kalıntılarına sahip hidrojen bağları, ligandların bağlanma afinitesini ve spesifikliğini doğrudan etkileyerek enzimin katalitik aktivitesini etkileyebilir. Genel olarak, bu hidrojen bağlanma etkileşimleri, İnsan karbonik anhidraz II'nin işlevsel bütünlüğünü ve onun substratlar veya inhibitörlerle etkileşime girme yeteneğini korumak için gereklidir. Hidrofobik kalıntılar (His64, Ala65, Trp209, Val207, Val121, Val143, Leu141, Phe131, Leu198 ve Pro202) toplu olarak, kataliz ve substrat bağlanmasında rol oynayan kritik amino asit kalıntılarının uygun yönelimini korumak için çok önemli olan hidrofobik bir çekirdek oluşturur. Bu çekirdek, aktif bölge içindeki enzim yapısının genel stabilitesine önemli ölçüde katkıda bulunarak uygun katlanma ve işlevsellik sağlar.

Ek olarak bu kalıntılar substratların aromatik kısımlarıyla etkileşime girer. Ayrıca His94'ü içeren π - π istifleme etkileşimleri aktif bölgenin yapısal bütünlüğü için gereklidir. Bu etkileşimlerin bozulması aktif bölge mimarisini dengesizleştirerek enzim fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir. Asn62, Asn67, Gln92, Hie119, Ser197, Thr199 ve Thr200 gibi polar kalıntılar, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimler yoluyla substrat bağlanmasında rol oynar. Substratlar veya ligandlarla hidrojen bağlarının oluşumunu kolaylaştırarak bunların aktif bölge içinde tanınmasına ve bağlanmasına yardımcı olurlar.

Özetle, bu önemli etkileşimler hedefin aktif bölgesindeki protein-ligand komplekslerini stabilize ederek sonuçta kenetlenme puanlarını artırır.

5.8. ADMET özellikleri

Tablo 5.7'de en aktif bileşiklerin (**2b** ve **2d**) ayrıntılı ADME özellikleri özetlenmektedir. ADMET verileri, bileşiğin insan vücudundaki davranışına ilişkin bilgiler sunar. **2b** için 96,44 ve **2d** için 117,16 olan molar kırılma değerleri normal aralığa (30-140) düşmektedir, bu da genel moleküler polariteyi göstermektedir. **2b** için 163,37 Å² ve **2d** için 139,58 Å² topolojik polar yüzey alanı (TPSA) değerleri, kan-beyin bariyerini (TPSA<90 Å²) geçmek de dahil olmak üzere hücrelere nüfuz etme yeteneklerini gösterir. Çözünürlük sınıfı lipofilitesi gibi ADMET'i etkileyen ilaç özellikleri, kabul edilebilir değerleri gösteren iLOGP ve SILICOS-IT kullanılarak değerlendirildi[59]. İlaç dağıtımı ve emilimi için gerekli olan suda çözünürlük, **2b** ve **2d** için sırasıyla -5,02 ve -6,56 log S değerleriyle olumluydu. Tahmin edilen yüksek gastrointestinal (GI) emilim (**2b** için %97,416 ve **2d** için %87,978), ayrıca bunların potansiyel biyoyararlılığını desteklemektedir. İlaç etkileşimlerini anlamak için çok önemli olan insan derisi üzerindeki geçirgenlik kabul edilebilir bir aralıktaydı (-5,30 ve -4,26 cm/s). Her iki bileşiğin de BBB geçirgenliği yoktur ve dolayısıyla CNS geçirgenliğinin negatif olduğu bulunmuştur (**2b** ve **2d** için -2,025 ve -1,632 log PS). Sitokrom P450 enzimlerinin (CYP'ler) inhibitör aktivite değerlendirmesi ortalama profilleri ortaya çıkardı. Biyoyararlanım skorları %55 olarak bulunmuştur. Abbott Biyoyararlanım puanı, deneysel ortamlarda her iki bileşik için de olumlu bir sonuç ortaya koydu.

PAINS ve Brenk teknikleri bazı ihlalleri tespit ederken sentetik erişilebilirlik tahminleri tüm bileşikler için orta düzeyde zorluk gösterdi. Renal atılım verileri genel sınırlar içerisindeydi. Genel olarak tahmin edilen ADME verileri önerilen standartlarla tutarlıdır; her iki bileşik de potansiyel ilaç adayları olarak oldukça olumlu özellikler göstermektedir.

Tablo 5.7. 2b ve 2d bileşikleri için in silico ADME parametrelerinin tablo halinde gösterimi

Bileşik kodları		2b	2d
Fizyokimyasal parametreler	Formül	C ₁₅ H ₉ N ₅ O ₂ S ₂	C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂
	Moleküler ağırlık	355.39 g/mol	406.48 g/mol
	Mol. refraktivitesi	96.44	117.16
	TPSA	163.37 Å ²	139.58 Å ²
Lipofiliklik	ILOGP	1.89	2.55
	SILICOS-IT	3.22	4.73
A D M E	Su çözünürlüğü	-5.02	-6.56
		Orta derecede çözünür	Zayıf çözünür
	Bağırsak emilimi (insan)	97.416 %	87.978 %
P R O F i L i	Farmakokinetik	CNS geçirgenliği	-2.025 log PS
		BBB geçirgenliği	No
		Log K _p (deri geçirgenliği)	-5.30 cm/s
		CYP1A2	Yes
İ L a ç B e n z e r l i k K u r a l l a r ı	İlaç Benzerlik Kuralları	CYP2D6	No
		Lipinski (Pfizer)	Yes
		Ghose (Amgen)	Yes
		Veber (GSK)	No
M e d i s i n a l K i m y a	Medisinal Kimya	Egan (Pharmacia)	No
		Muege (Bayer)	No
		Biyoyararlanım skorları	0.55
		PAINS	0 alarm
B o ş a l t ı m	Boşaltım	Brenk	3 alarm
		Sentetik erişilebilirlik	3.34
		Total Klirens	0.413
		Renal OCT2 substrat	No

Araştırılan moleküllerin (**2b** ve **2d**) toksisite profili, pkCSM web sunucusu (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/prediction>) ve SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>). Mutajenik potansiyeli tahmin etmek için kullanılan AMES testi, tüm moleküller için negatif sonuçlar verdi ve bu da AMES toksisitesinin bulunmadığını gösterdi. İnsan tüketimi için maksimum tolere edilen dozun (MTD), **2b** ve **2d** için sırasıyla 0,051 ve 0,714 Log mg/kg/gün olduğu belirlendi; bu, **2b**

'nin daha yüksek etki gücü sergilediği, yerleşik protokoller dahilinde orta düzeyde bir dozaj seviyesine işaret eder. İnsan Ether-a-go-go-İlişkili gen (hERG) I ve II inhibisyonunun değerlendirilmesi, ventriküler aritmileri önlemeye yönelik ilaç geliştirmede çok önemlidir. Hem **2b** hem de **2d**, hERG I ve II inhibisyonu göstermedi, bu da hERG II inhibisyonu sergileyen **2d** dışında ventriküler aritmi riskini azalttı. Oral Sıçan Akut Toksisitesi (LD₅₀) değerleri sırasıyla 2,984 ve 2,528 mol/kg iken Oral Sıçan Kronik Toksisitesi (LOAEL) değerleri sırasıyla 1,455 ve 1,451 olup, olumlu bir güvenlik profilinin göstergesidir. Her ikisi de hepatotoksisite sergiledi. Her iki bileşik için de ciltte hassasiyet gözlenmedi. *T. Pyriformis* toksisitesi ve Minnow toksisitesi kabul edilebilir düzeylerdeydi. **2b** ve **2d** için öngörülen toksisite verilerinin sonuçları **Tablo 5.8.**'te sunulmaktadır.

Tablo 5.8. 2b ve 2d bileşiklerinin tahmini toksisite verileri

Model adı	Birimler	Bileşik	
		2b	2d
AMES toksisitesi	Evet/Hayır	Evet	Evet
Maks. tolere edilen doz (insan)	Log mg/kg/day	0.051	0.714
hERG I inhibitör	Evet/Hayır	Hayır	Hayır
hERG II inhibitör	Evet/Hayır	Hayır	Evet
Oral Sıçan Akut Toksisitesi (LD ₅₀)	Mol/kg	2.984	2.528
Oral Sıçan Kronik Toksisitesi (LOAEL)	Log mg/kg_bw/day	1.455	1.451
Hepatotoksisite	Evet/Hayır	Evet	Evet
Cilt Hassasiyeti	Evet/Hayır	Hayır	Hayır
<i>T. Pyriformis</i> toksisite	Log ug/L	0.655	0.299
Minnow toksisitesi	Log mM	0.12	0.238

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında 11 adet yeni tiyazol yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta aldehit türevi tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi elde edilmiştir. İkinci basamakta ise tiyosemikarbazon türevleri 2'-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona sokularak tiyazol halkası kapatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzim inhibisyonu, antikolinesteraz, bütirilkolinesteraz ve antioksidan aktivitelerinin araştırılarak literatüre yeni alternatif ilaç adaylarının sunulması amaçlanmıştır. Bağlanma etkileşimlerini aydınlatmak için moleküler yerleştirme çalışması da çalışmaya eklenmiştir. ADMET çalışmalarında aktif bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ve toksisitesi değerlendirilmiştir. Tiyazol türevlerinin AChE ve BChE'ye karşı etkileri, *in vitro* inhibisyon araştırması kullanılarak analiz edildi. Elde edilen verilerden bileşiklerin zayıf aktivite gösterdiği ortaya çıktı. Özellikle bileşiklerin BChE'ye karşı etkisiz olduğu görülmektedir. Antikolinesteraz inhibitör etkisine göre fenil (**2i**) halkasında 2,4-dimetoksi grubunu taşıyan bileşiğin seride en etkili olduğu ve 50 µM konsantrasyonda AChE üzerinde %25,13 ± 0,012 oranında inhibisyona neden olduğu gözlenmiştir. Hedef bileşiklerin antioksidan özellikleri DPPH ve ferrik iyon şelatlama etkisi analizleri kullanılarak belirlendi. Özellikle **2b**, **2i**, **2k** ve **2h** bileşikleri referans ilaç gallik asit ile karşılaştırıldığında referans ilaca yakın antioksidan etkiye sahip oldukları görülmektedir. Sentezlenen tiyazol bileşiklerinin karbonik anhidraz I ve II izoenzimlerine karşı etkileri spektrofotometrik olarak incelenmiştir. En aktif bileşik **2b**, hCA I'de 2,661 uM'lik IC₅₀ değerine sahiptir. En aktif bileşik **2d**, hCA II'de 2,661 uM'lik IC₅₀ değerlerine sahiptir. Bileşiklerin yapıları incelendiğinde fenil halkasına bağlı siyano grubunun (**2b**) hCAI inhibisyonu arttırdığı, fenil halkasına fenil halkasının süstitüsüonu (**2d**) ise hCAII inhibisyonunu arttırdığı görülmüştür. Özellikle **2b** bileşiğinin hCAI ve antioksidan etki göstermesi bu bileşiğin daha ileri araştırmalar için potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Jadhav D, Saraswat N, Vyawahare N, Shirode D (2024). Targeting the molecular web of Alzheimer's disease: unveiling pathways for effective pharmacotherapy. Vol. 60, *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
- [2] Möller HJ, Graeber MB (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911: historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 248,111–22.
- [3] Cummings J, Lee G, Zhong K, Fonseca J, Taghva K (2021). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions.*, 7(1).
- [4] Özçelik AB, Akdağ M, Ergün M, UYSAL M (2019). Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.*, 12(2),1149–59.
- [5] MacHado A, Ferreira D, Grothe MJ, Eyjolfssdottir H, Almqvist PM, Cavallin L, et al. (2020). The cholinergic system in subtypes of Alzheimer's disease: An in vivo longitudinal MRI study. *Alzheimers Res Ther.*, 12(1).
- [6] El-Sayed NAE, Farag AES, Ezzat MAF, Akincioglu H, Gülçin İ, Abou-Seri SM (2019). Design, synthesis, in vitro and in vivo evaluation of novel pyrrolizine-based compounds with potential activity as cholinesterase inhibitors and anti-Alzheimer's agents. *Bioorg Chem.*, 93.
- [7] Efeoglu C, Selcuk O, Demir B, Sahin E, Sari H, Türkeş C, et al. (2024). New naphthoquinone thiazole hybrids as carbonic anhydrase and cholinesterase inhibitors: Synthesis, crystal structure, molecular docking, and acid dissociation constant. *J Mol Struct.*, 1301,137365.
- [8] Cetin A, Bursal E, Türkan F (2021). 2-methylindole analogs as cholinesterases and glutathione S-transferase inhibitors: Synthesis, biological evaluation, molecular docking, and pharmacokinetic studies: 2-methylindole analogs as cholinesterases and glutathione S-transferase inhibitors. *Arabian Journal of Chemistry.*, 14(12).
- [9] Gupta M, Pant S, Rana P, Kumar A, Prasun C, Nair MS, et al. (2024). Investigation, scaffold hopping of novel donepezil-based compounds as anti-Alzheimer's agents: synthesis, in-silico and pharmacological evaluations. *Sci Rep.*, 14(1).
- [10] Cabaleiro-Lago C, Lundqvist M (2020). The effect of nanoparticles on the structure and enzymatic activity of human carbonic anhydrase I and II. Vol. 25, *Molecules*. MDPI AG; 2020.
- [11] Supuran CT, Scozzafava A (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. Vol. 15, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2007. p. 4336–50.

- [12] Acar Çevik U, Işık A, Kapavarapu R, Küçükoğlu K, Nadaroglu H, Bostancı HE, et al. (2024). Design, synthesis and biological evaluation of novel ketone derivatives containing benzimidazole and 1,3,4-triazole as CA inhibitors. *J Mol Struct.*, 1295.
- [13] Durgun M, Akocak S, Lolak N, Topal F, Koçyiğit ÜM, Türkeş C, et al. (2024). Design and Synthesis of Pyrazole Carboxamide Derivatives as Selective Cholinesterase and Carbonic Anhydrase Inhibitors: Molecular Docking and Biological Evaluation. *Chem Biodivers.*, e202301824.
- [14] HURMET M, OZPINAR H, KOCYIGIT UM (2023). INVESTIGATION OF THE ANTIEPILEPTIC EFFECTS OF WATER AND ETHANOL EXTRACTS OF ARTEMISIA ABSINTHIUM L. *Co-Editors-in-Chief.*, 41.
- [15] Ünver H, Acar Cevik U, Bostanc HE, Kaya O, Kocyigit ÜM (2023). Imidazole-hydrazone derivatives: Synthesis, characterization, X-ray structures and evaluation of anticancer and carbonic anhydrase I–II inhibition properties. *ChemistrySelect.*, 8(27),e202301641.
- [16] Ark S, Koçyiğit ÜM (2023). Investgaton of the Effects of Favipiravir and Oseltamivir Active Substances Used in the Treatment of Covid-19 on Carbonic Anhydrase I-II Isoenzymes and Acetylcholine Enzyme Activities in Vitro. *Cumhuriyet Science Journal.*, 44(1),67–71.
- [17] Doğan M, Koçyiğit ÜM, Çetin FN, Yılmaz BN, Taşkın T (2023). Composition characterization and biological activity study of Achillea vermicularis extract and extract-loaded nanoparticles. *Biotechnol Appl Biochem.*, 70(3),1270–8.
- [18] El-Azab AS, Alaa AM, Bua S, Nocentini A, Bakheit AH, Alkahtani HM, et al. (2023). Design, synthesis, and carbonic anhydrase inhibition activities of Schiff bases incorporating benzenesulfonamide scaffold: Molecular docking application. *Saudi Pharmaceutical Journal.*, 31(12),101866.
- [19] Jang BG, Yun SM, Ahn K, Song JH, Jo SA, Kim YY, et al. (2010). Plasma carbonic anhydrase II protein is elevated in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.*, 21(3),939–45.
- [20] Efeoglu C, Selcuk O, Demir B, Sahin E, Sari H, Türkeş C, et al. (2024). New naphthoquinone thiazole hybrids as carbonic anhydrase and cholinesterase inhibitors: Synthesis, crystal structure, molecular docking, and acid dissociation constant. *J Mol Struct.*, 1301,137365.
- [21] Çelik \.Ismail, Acar Çevik U, Küçükoğlu K, Nadaroglu H, Bostanc HE, Işık A, et al. (2024). Design, synthesis, and molecular docking studies of benzimidazole-1, 3, 4-triazole hybrids as carbonic anhydrase I and II inhibitors. *Chem Biol Drug Des.*, 103(1),e14351.
- [22] Temel HE, Altintop MD, Özdemir A (2018). Synthesis and evaluation of a new series of thiazolyl-pyrazoline derivatives as cholinesterase inhibitors. *Turk J Pharm Sci.*, 15(3),333.

- [23] Zhang X, Zhang C, Tang L, Lu K, Zhao H, Wu W, et al. (2020). Synthesis and biological evaluation of piperidyl benzimidazole carboxamide derivatives as potent PARP-1 inhibitors and antitumor agents. *Chinese Chemical Letters.*, 31(1),136–40.
- [24] Karched M, Bhardwaj RG, Tiss A, Asikainen S (2019). Proteomic Analysis and Virulence Assessment of *Granulicatella adiacens* Secretome. *Front Cell Infect Microbiol.*, 9(APR).
- [25] Hansen AM, Peng P, Baldry M, Perez-Gassol I, Christensen SB, Vinther JMO, et al. (2018). Lactam hybrid analogues of solonomide B and autoinducing peptides as potent *S. aureus* AgrC antagonists. *Eur J Med Chem.*, 152,370–6.
- [26] Joule JA (John A, Smith GF (George F, Mills K (Keith) (1998). Heterocyclic chemistry. Stanley Thornes; 1998. 516 p.
- [27] Petrou A, Fesatidou M, Geronikaki A (2021). Thiazole ring—a biologically active scaffold. Vol. 26, *Molecules*. MDPI AG; 2021.
- [28] Yurttaş L, Kaplancikli ZA, Özkay Y (2013). Design, synthesis and evaluation of new thiazole-piperazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 28(5),1040–7.
- [29] Rahim F, Javed MT, Ullah H, Wadood A, Taha M, Ashraf M, et al. (2015). Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. *Bioorg Chem.*, 62,106–16.
- [30] Sun ZQ, Tu LX, Zhuo FJ, Liu SX (2016). Design and discovery of Novel Thiazole acetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's. *Bioorg Med Chem Lett.*, 26(3),747–50.
- [31] Shi DH, Tang ZM, Liu YW, Harjani JR, Zhu HL, Ma XD, et al. (2017). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-Phenylthiazole Derivatives for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ChemistrySelect.*, 2(32),10572–9.
- [32] Sahin Z, Ertas M, Bender C, Bülbül EF, Berk B, Biltekin SN, et al. (2018). Thiazole-substituted benzoylpiperazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Drug Dev Res.*, 79(8),406–25.
- [33] Demirayak Ş, Şahin Z, Ertaş M, Bülbül EF, Bender C, Biltekin SN, et al. (2019). Novel thiazole-piperazine derivatives as potential cholinesterase inhibitors. *J Heterocycl Chem.*, 56(12),3370–86.
- [34] Ghotbi G, Mahdavi M, Najafi Z, Moghadam FH, Hamzeh-Mivehroud M, Davaran S, et al. (2020). Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of novel dual-acting thiazole-pyridiniums inhibiting acetylcholinesterase and β -amyloid aggregation for Alzheimer's disease. *Bioorg Chem.*, 103.

- [35] Hemaida AY, Hassan GS, Maarouf AR, Joubert J, El-Emam AA (2021). Synthesis and Biological Evaluation of Thiazole-Based Derivatives as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors. *ACS Omega.*, 6(29),19202–11.
- [36] Hussain R, Ullah H, Rahim F, Sarfraz M, Taha M, Iqbal R, et al. (2022). Multipotent Cholinesterase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: Synthesis, Biological Analysis and Molecular Docking Study of Benzimidazole-Based Thiazole Derivatives. *Molecules.*, 27(18).
- [37] Ullah H, Rahim F, Taha M, Khan F, Mehran, Alotaibi BS, et al. (2023). Synthesis, in vitro acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase activities and in silico molecular docking study of thiazole-thiourea hybrid derivatives. *Chemical Data Collections.*, 45.
- [38] Kurt BZ, Sönmez F, Bilen Ç, Ergun A, Gençer N, Arslan O, et al. (2016). Synthesis, antioxidant and carbonic anhydrase I and II inhibitory activities of novel sulphonamide-substituted coumarylthiazole derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 31(6),991–8.
- [39] Kılıcaslan S, Arslan M, Ruya Z, Bilen Ç, Ergün A, Gençer N, et al. (2016). Synthesis and evaluation of sulfonamide-bearing thiazole as carbonic anhydrase isoforms hCA I and hCA II. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 31(6),1300–5.
- [40] Budak Y, Kocyigit UM, Gürdere MB, Özcan K, Taslimi P, Gülçin İ, et al. (2017). Synthesis and investigation of antibacterial activities and carbonic anhydrase and acetyl cholinesterase inhibition profiles of novel 4,5-dihydropyrazol and pyrazolyl-thiazole derivatives containing methanoisoindol-1,3-dion unit. *Synth Commun.*, 47(24),2313–23.
- [41] Čapkauskaitė E, Zubrienė A, Paketurytė V, Timm DD, Tumkevičius S, Matulis D (2018). Thiazole-substituted benzenesulfonamides as inhibitors of 12 human carbonic anhydrases. *Bioorg Chem.*, 77,534–41.
- [42] Swain B, Singh Digwal C, Angeli A, Alvala M, Singh P, Supuran CT, et al. (2019). Synthesis and exploration of 2-morpholino-4-phenylthiazol-5-yl acrylamide derivatives for their effects against carbonic anhydrase I, II, IX and XII isoforms as a non-sulfonamide class of inhibitors. *Bioorg Med Chem.*, 27(21).
- [43] Berber N, Arslan M, Vural F, Ergun A, Gençer N, Arslan O (2020). Synthesis of new series of thiazol-(2(3H)-ylideneamino)benzenesulfonamide derivatives as carbonic anhydrase inhibitors. *J Biochem Mol Toxicol.*, 34(12).
- [44] Sever B, Türkeş C, Altıntop MD, Demir Y, Akalın Çiftçi G, Beydemir Ş (2021). Novel metabolic enzyme inhibitors designed through the molecular hybridization of thiazole and pyrazoline scaffolds. *Arch Pharm (Weinheim).*, 354(12).
- [45] Kumar A, Siwach K, Rom T, Kumar R, Angeli A, Kumar Paul A, et al. (2022). Tail-approach based design and synthesis of Arylthiazolylhydrazono-1,2,3-triazoles incorporating sulfanilamide and metanilamide as human carbonic anhydrase I, II, IV and IX inhibitors. *Bioorg Chem.*, 123.

- [46] Berber N, Şahutoğlu AS, Gökçe B, Çıkrıkçı K, Genç N (2023). Synthesis, characterization, carbonic anhydrase inhibitor activity, and docking studies of phenylthiazol-2(3h)-ylidene-isoquinoline-5-amine Derivatives. *J Mol Struct.*, 1291.
- [47] Blois MS (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature.*, 181(4617),1199–200.
- [48] Friesner RA, Murphy RB, Repasky MP, Frye LL, Greenwood JR, Halgren TA, et al. (2006). Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein- ligand complexes. *J Med Chem.*, 49(21),6177–96.
- [49] Omar AM, Aljahdali AS, Safo MK, Mohamed GA, Ibrahim SRM (2022). Docking and molecular dynamic investigations of phenylspirodrimanes as cannabinoid receptor-2 agonists. *Molecules.*, 28(1),44.
- [50] Ferraroni M, Angeli A, Carradori S, Supuran CT (2022). Inhibition of *Schistosoma mansoni* carbonic anhydrase by the antiparasitic drug clorsulon: X-ray crystallographic and in vitro studies. *Acta Crystallogr D Struct Biol.*, 78(3),321–7.
- [51] Mueller SL, Chrysanthopoulos PK, Halili MA, Hepburn C, Nebl T, Supuran CT, et al. (2021). The Glitazone Class of Drugs as Carbonic Anhydrase Inhibitors—A Spin-Off Discovery from Fragment Screening. *Molecules.*, 26(10),3010.
- [52] Jorgensen WL, Maxwell DS, Tirado-Rives J (1996). Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. *J Am Chem Soc.*, 118(45),11225–36.
- [53] Rudrapal M, Eltayeb WA, Rakshit G, El-Arabey AA, Khan J, Aldosari SM, et al. (2023). Dual synergistic inhibition of COX and LOX by potential chemicals from Indian daily spices investigated through detailed computational studies. *Sci Rep.*, 13(1),8656.
- [54] Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, et al. (2019). ADMET-score—a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm.*, 10(1),148–57.
- [55] Selick HE, Beresford AP, Tarbit MH (2002). The emerging importance of predictive ADME simulation in drug discovery. *Drug Discov Today.*, 7(2),109–16.
- [56] Daina A, Michielin O, Zoete V (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.*, 7(1),42717.
- [57] Pires DE V, Blundell TL, Ascher DB (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem.*, 58(9),4066–72.

- [58] Paul A, Zothantluanga JH, Rakshit G, Celik I, Rudrapal M, Zaman MK (2023). Computational Simulations Reveal the Synergistic Action of Phytochemicals of *Morus alba* to Exert Anti-Alzheimer Activity via Inhibition of Acetylcholinesterase and Glycogen Synthase Kinase-3 β . *Polycycl Aromat Compd.*, 1–25.
- [59] Çevik UA, Kaya B, Celik I, Rudrapal M, Rakshit G, Karayel A, et al. (2024). New Benzimidazole-Triazole Derivatives as Topoisomerase I Inhibitors: Design, Synthesis, Anticancer Screening, and Molecular Modeling Studies. *ACS Omega.*.
- [60] Daina A, Michielin O, Zoete V (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J Chem Inf Model.*, 54(12),3284–301.



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Abdüllatif KARAKAYA

Doğum tarihi ve yeri :

Uyruğu : T.C.

Medeni durumu : Bekar

Eğitim Durumu

İlköğretim : Hakkı Saygan Ortaokulu

Lise : Osman Nuri Hekimoğlu Anadolu Lisesi

Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yabancı diller : İngilizce(B1)

Mesleki Deneyim

Kurum : Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Birim : Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilimdalı

Unvan : Araştırma Görevlisi

Yayınlar :

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

Karakaya, A., Maryam, Z., ERCETİN, T., & Çevik, U. A. (2023). Synthesis of thiazole derivatives as cholinesterase inhibitors with antioxidant activity. *European Journal of Life Sciences*, 2(3), 118-124.

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler (SCI)

Karakaya, A., Çevik, U. A., Erçetin, T., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2023). Synthesis of Imidazole-Thiazole Derivatives as Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitory Activities. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 57(9), 1439-1443.

