



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİLAMİN-TRİAZOL BİRİMLERİ İÇEREN YENİ NESİL HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ

CEREN CUMA

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2024

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROKSİLAMİN-TRİAZOL BİRİMLERİ İÇEREN
YENİ NESİL HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ

CEREN CUMA

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2024

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Ceren CUMA



Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 123Z046

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

HİDROKSİLAMİN-TRİAZOL BİRİMLERİ İÇEREN YENİ NESİL HİBRİT YAPILARIN SENTEZİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

CEREN CUMA

ÖZET

Bu tez çalışmasında yeni nesil triazol türevi bileşiklerin sentezi ve in silico ilaç benzerlik çalışmaları yapılmıştır. Çalışmada hidroksifitalimid bileşiği bazık ortamda propargilbromür ile reaksiyona sokularak ilgili oksialkin bileşiğine dönüştürülmüştür. Daha sonra oksialkin bileşiğinin hidrazinhidrat ile etkileştirilmesi sonucunda amit birimi yapıdan uzaklaştırıldı. Çalışmada azid birimi olarak kullanılacak olan bileşikler ise ilgili anilin türevlerinden elde edilmiştir. Bu amaçla anilin türevleri asidik ortamda önce NaNO_2 ile daha sonra da NaN_3 ile etkileştirilerek başarı ile elde edildi. Elde edilen oksialkin bileşiğinin arilazidlerle olan klik reaksiyonundan ilgili triazol hibrit yapıları başarı ile sentezlenmiştir. Çalışmada toplam yedi yeni hidroksilamin-triazol hibrit yapısı içeren bileşik sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında ve yapısal karakterizasyonunda yaygın analitik metotlar kullanılmıştır. Önerilen yapıların spektral veriler ile tam bir uyum içinde oldukları görülmüştür.

Sentezlenen hibrit yapıların in silico ilaç benzerlik çalışmaları yapılmıştır. Bileşiklerin CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4'e karşı inhibitör profilleri değerlendirilmiştir. Bileşikler, CYP enzim paneli boyunca farklı inhibitör etkiler sergilemişlerdir. Bileşiklerin SwissADME çerçevesinde biyoyararlanım radar grafikleri elde edilmiş ve tüm bileşiklerin 65.96 ile 111.78 arasında değişen TPSA değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu sonuçlar, incelenen sentetik bileşikler için sürekli olarak olumlu bir oral biyoyararlanım profiline işaret etmektedir. Tüm bileşiklerin gastrointestinal emilimi değerleri incelenmiş ve ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden etkin bir şekilde emilebilecekleri belirlenmiştir. Bileşiklerden **6a**, **6b**, **6f**, **6g** ve **6h**'nin kan-beyin bariyerini geçemeyeceğini ve dolayısıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olmayabileceğini sonucuna ulaşılmıştır. **6c**, **6d** ve **6e** bileşiklerinin ise kan-beyin bariyerini geçebileceği ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olabileceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aril azid, propargil bromür, triazol, in silico

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı, Ağustos / 2024

Danışman: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Sayfa sayısı: 110

SYNTHESIS OF NEW GENERATION HYBRID STRUCTURES CONTAINING HYDROXYLAMINE-TRIAZOLE UNITS

(M.Sc. THESIS)

CEREN CUMA

ABSTRACT

In this thesis, the synthesis of new generation triazole derivative compounds and in silico drug similarity studies were carried out. In the study, a hydroxyphthalimide compound was converted into the corresponding oxyalkyne compound by reacting it with propargylbromide in a basic medium. Then, the amide unit was removed from the structure as a result of the interaction of the oxyalkyne compound with hydrazine hydrate. The compounds to be used as the azide unit in the study were obtained from the corresponding aniline derivatives. For this purpose, aniline derivatives were successfully synthesized by first reacting with NaNO_2 and then with NaN_3 in an acidic medium. The related triazole hybrid structures were successfully synthesized from the click reaction of the obtained oxyalkyne compound with aryl azides. A total of seven new compounds containing hydroxylamine-triazole hybrid structures were synthesized in the study. Common analytical methods were used for the purification and structural characterization of the synthesized compounds. The proposed structures were found to be in good agreement with the spectral data. In silico drug similarity studies of the synthesized hybrid structures were performed. The inhibitory profiles of the compounds against CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 were evaluated. The compounds exhibited different inhibitory effects across the CYP enzyme panel. Bioavailability radar plots of the compounds were obtained in the SwissADME framework, and all compounds were found to have TPSA values ranging from 65.96 to 111.78. These results indicate a consistently favorable oral bioavailability profile for the synthetic compounds studied. The gastrointestinal absorption values of all compounds were examined, and it was determined that they could be efficiently absorbed from the gastrointestinal tract when taken orally. It was concluded that compounds 6a, 6b, 6f, 6g, and 6h may not cross the blood-brain barrier and therefore may not have effects on the central nervous system. Compounds 6c, 6d, and 6e can cross the blood-brain barrier and may have effects on the central nervous system.

Keywords: Aryl azide, propargyl bromide, triazole, in silico

Kahramanmaraş Sutcu Imam University

Institute for Graduate Studies in Science and Technology

Department of Chemistry, August/ 2024

Supervisor: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Page Numbers:110

TEŞEKKÜR

Bu Tez çalışması Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde ve TÜBİTAK destekli bir proje çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarında kullandığım sarf malzeme ve analizler için finansal destek sağlayan TÜBİTAK'a (Proje No: 123Z046),

Yüksek lisans tez konumu belirleyen ve yöneten Prof. Dr. **Ferhan TÜMER' e**

Kimya bölüm Başkanı Prof. Dr. **MUHAMMET KÖSE'ye**

Doç. Dr. **Seyit ali GÜNGÖR**, Doç. Dr. **Ayşegül KÖSE**, Doç. Dr. **Mustafa ÇEŞME**, Dr. **Özge GÜNGÖR**, Dr. **Jülide NACAROĞLU 'na**

Lisans ve yüksek lisansta bana yol gösteren, tecrübelerini paylaşmaktan hiçbir zaman kaçınmayan, her türlü yardımı dokunan rahmetli Dr. **İRFAN ŞAHİN'e**

Lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bana aktaran Kimya Bölümü hocalarıma,

Yanımda olan ve her zaman beni destekleyen aileme **TEŞEKKÜR EDERİM**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
EK ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Heterosiklik Bileşikler.....	1
1.2. Propargil Bileşikleri.....	3
1.3. Ftalimid.....	5
1.4. N-hidroksifthalimid	6
1.5. Hidroksilamin Türevleri	7
1.6. Triazoller	9
1.6.1. 1,2,3-triazoller	9
1.6.2. Biyoizoster olarak 1,2,3-triazol	10
1.6.3. 1,2,3-triazollerin sentez yöntemleri:	11
1.6.3.1. Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu	11
1.6.3.2. Bakır katalizi azid- alkin siklokatılma reaksiyonu	12
1.6.3.3. Metal içermeyen 1,2,3-triazollerin sentezi	14
1.6.3.4. Metal katalizli 1,2,3-triazollerin sentezi	16
1.6.4. 1,2,3-Triazollerin biyolojik aktiviteleri	17
1.6.4.1. Antikanser aktiviteleri	17

1.6.4.2.	Anti-alzheimer aktiviteleri.....	20
1.6.4.3.	Antiepileptik Aktiviteleri.....	22
1.6.4.4.	Antitüberküloz aktiviteleri.....	23
1.6.4.5.	Antiinflamatuvar aktiviteleri	24
1.6.4.6.	Antibakteriyel aktiviteleri.....	25
1.6.4.7.	Antifungal aktiviteleri.....	27
1.6.4.8.	Antimikrobiyal aktiviteleri	28
1.6.4.9.	Antiviral aktiviteleri	29
1.6.4.10.	Antimalaryal aktiviteleri.....	30
1.6.4.11.	Antileishmanial ve Antitrypanosomal aktiviteleri	31
1.6.4.12.	Antioksidan aktiviteleri	32
1.6.4.13.	Antidiyabetik aktiviteleri.....	33
2.	ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	34
3.	MATERYAL VE METOT	42
3.1.	Materyal.....	42
3.1.1.	Kullanılan kimyasal maddeler	42
3.1.2.	Kullanılan cihazlar.....	43
3.1.3.	Azid Bileşiklerinin Sentezi.....	44
3.1.4.	Propargil bileşiğinin sentezi	44
3.1.5.	Azid bileşiklerinin sentezi (4a-h)	45
3.1.6.	Hidroksilamin-triazol konjugatların Sentezi (Şahin et al, 2021).	47
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	52
4.1.	Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının İncelenmesi:	53
4.2.	Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumlarının İncelenmesi.....	53
4.3.	in-siliko ADME çalışması	54
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60

EKLER..... 87

..... 95



..... 96

..... 98

..... 99

ÖZGEÇMİŞ..... 110

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 N, O, S içeren bazı heterosiklik bileşik örnekleri.....	2
Şekil 1.2 Biyolojik aktiviteye sahip bazı heterosiklik bileşikler	3
Şekil 1.3 Propargil grubun sentetik dönüşümleri	4
Şekil 1.4 Biyoaktif özelliğe sahip propargil grubu içeren bileşikler	5
Şekil 1.5 Ftalimit temelli bazı biyoaktif moleküller.....	6
Şekil 1.6 N-hidroksifthalimid temelli bazı biyoaktif bileşikler	7
Şekil 1.7 Hidroksil-amin bazlı antikanser özelliği taşıyan bazı bileşikler	8
Şekil 1.8 Biyo malzemede kullanılan amin türevlerin genel tasarımı.....	8
Şekil 1.9 Hidroksilamin temelli bazı biyoaktif bileşikler.....	9
Şekil 1.10 1,2,3- ve 1,2,4-triazollerin izomerik yapıları.....	9
Şekil 1.11 1,2,3-triazolün biyoizoster olarak amit bağ ile benzerliği.....	11
Şekil 1.12 1,4- ve 1,5-disüstitüe triazol regioizomerileri	12
Şekil 1.13 1,2,3-triazol bakır katalizli reaksiyon döngüsü (CuAAC)	13
Şekil 1.14 Metal içermeyen 1,2,3-triazol sentez şeması.....	14
Şekil 1.15 Metal katalizli 1,2,3-triazollerin sentez şeması	16
Şekil 1.16 1,2,3-triazol içeren antikanser etkiye sahip biyoaktif bileşikler.....	20
Şekil 1.17 Alzheimer hastalık tedavisinde kullanılan FDA onaylı ilaçlar	21
Şekil 1.18 1,2,3-triazol içeren anti-alzheimer etkiye sahip biyoaktif bileşikler	22
Şekil 1.19 1,2,3-triazol içeren antiepileptik etkiye sahip biyoaktif bileşikler	23
Şekil 1.20 1,2,3-triazol içeren antitüberküloz etkiye sahip biyoaktif bileşikler	24
Şekil 1.21 1,2,3-triazol içeren antiinflamatuvar etkiye sahip biyoaktif moleküller	25
Şekil 1.22 1,2,3-triazol içeren antibakteriyel etkiye sahip biyoaktif bileşikler	27
Şekil 1.23 1,2,3-triazol içeren antifungal etkiye sahip biyoaktif bileşikler	28
Şekil 1.24 1,2,3-triazol içeren antimikrobiyal etkiye sahip biyoaktif moleküller	29
Şekil 1.25 1,2,3-triazol içeren antiviral aktiviteye sahip biyoaktif moleküller	30

Şekil 1.26 1,2,3-triazol temelli antimalaryal etkiye sahip biyoaktif moleküller	31
Şekil 1.27 1,2,3-triazol temelli antileishmania etkiye sahip biyoaktif moleküller	32
Şekil 1.28 1,2,3-triazol temelli antioksidan etkiye sahip biyoaktif moleküller	33
Şekil 1.29 1,2,3-triazol temelli antidiyabetik etkiye sahip biyoaktif bileşikler	34
Şekil 2.1. Güçlü adrenerjik etkiye sahip 1,2,3-triazol esaslı bileşik.....	35
Şekil 2.2 Antiplatelet etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli bileşik.....	35
Şekil 2.3 Antibakteriyel etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli oksazolidon bileşiği	35
Şekil 2.4 CDC25 fosfataz inhibitör aktivitesi sergileyen bileşik yapısı	35
Şekil 2.5 Antifungal etkiye sahip 1,2,3-triazol- kitosan bileşik yapısı.....	36
Şekil 2.6 Etkili antifungal aktiviteye sahip 1,2,3-triazol-fenilhidrazon bileşiği.....	36
Şekil 2.7 Etkili antifungal ve antioksidan aktiviteye sahip bileşikler	36
Şekil 2.8 4-florosülfonil-1,2,3-triazol sentezi.....	37
Şekil 2.9 Anti-proliferatif etkiye sahip 1,2,3- triazol bileşiği.....	37
Şekil 2.10 Etkili antiviral özelliğe sahip bileşik	37
Şekil 2.11 Tetrakis 1,2,3-triazol yapısı.....	38
Şekil 2.12 İn vitro antikanser etkiye sahip bileşikler	38
Şekil 2.13 Anti-Alzheimer etkiye sahip 1,2,3-triazol bileşik yapısı.....	38
Şekil 2.14 Etkili anti-toksoplazma aktivitesine sahip bileşik yapısı	39
Şekil 2.15 DNA'ya iyi bağlanma affinitesi gösteren bileşik yapısı	39
Şekil 2.16 Güçlü α - amilaz enzim inhibitör aktivitesine sahip bileşik yapısı	39
Şekil 2.17 İn vitro antikanser aktiviteye sahip propargil bileşik yapısı.....	40
Şekil 2.18 Radikal süpürme özelliğine sahip 1,2,3-triazol-silan bileşik yapısı.....	40
Şekil 2.19 Antioksidan ve AChE inhibitör aktiviteye sahip bazı bileşikler	40
Şekil 2.20 Antikanser aktivite potansiyeline sahip 1,2,3-triazol bileşik yapısı.....	41
Şekil 3.1 Tez kapsamında Sentezlenen bileşiklerin sentez şeması.....	44
Şekil 3.2 N-propargiloksiftalimid bileşiğinin yapısı	44

Şekil 3.3 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu.....	45
Şekil 3.4 4a bileşiği	45
Şekil 3.5 4b bileşiği	45
Şekil 3.6 4c bileşiği	46
Şekil 3.7 4d bileşiği	46
Şekil 3.8 4e bileşiği	46
Şekil 3.9 4f bileşiği.....	46
Şekil 3.10 4g bileşiği	47
Şekil 3.11 4h bileşiği	47
Şekil 3.12 Hidroksilamin-triazol konjugatların sentezi.....	47
Şekil 3.13 6a bileşiği	48
Şekil 3.14 6b bileşiği	48
Şekil 3.15 6c bileşiği	49
Şekil 3.16 6d bileşiği	49
Şekil 3.17 6e bileşiği	49
Şekil 3.18 6f bileşiği.....	50
Şekil 3.19 6g bileşiği	50
Şekil 4.1 Propargil, azid, konjugat bileşiklerin sentez şeması.....	52
Şekil 4.2 Biyoyararlanım radar grafikleri: bileşiklerin (6a-h) fizikokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi.	57
Şekil 4.3 Bileşiklerin haşlanmış yumurta diygramı içindeki gösterimi.	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	42
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar	43
Çizelge 4.1 Sentetik bileşiklerin beş kuralı analizi: fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca yatkınlık özelliklerine kapsamlı bir bakış.....	56



EK ŞEKİLLER DİZİNİ

EK şekil 1	2 nolu bileşiğine ait FTIR spektrumu	Error! Bookmark not defined.
EK şekil 2	4a bileşiğine ait FTIR spektrumu	88
EK şekil 3	4b bileşiğine ait FTIR spektrumu	89
EK şekil 4	4c bileşiğine ait FTIR spektrumu	90
EK şekil 5	4d bileşiğine ait FTIR spektrumu	91
EK şekil 6	4e bileşiğine ait FTIR spektrumu	92
EK şekil 7	4f bileşiğine ait FTIR spektrumu	93
EK şekil 8	4g bileşiğine ait FTIR spektrumu	94
EK şekil 9	6a bileşiğine ait FTIR spektrumu	95
EK şekil 10	6b bileşiğine ait FTIR spektrumu	96
EK şekil 11	6c bileşiğine ait FTIR spektrumu	97
EK şekil 12	6d bileşiğine ait FTIR spektrumu	98
EK şekil 13	6e bileşiğine ait FTIR spektrumu	99
EK şekil 14	6f bileşiğine ait FTIR spektrumu	100
EK şekil 15	6g bileşiğine ait FTIR spektrumu	101
EK şekil 16	2 nolu bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	102
EK şekil 17	6a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	103
EK şekil 18	6b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	104
EK şekil 19	6c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	105
EK şekil 20	6d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	106
EK şekil 21	6e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	107
EK şekil 22	6f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	108
EK şekil 23	6g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	109

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Santigrat derece
%	: Yüzde
g	: Gram
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
E.N	: Erime noktası
CDCl ₃	: Dötero kloroform
DMSO	: Dimetilsülfoksit
-OMe	: Metoksi

1. GİRİŞ

1.1. Heterosiklik Bileşikler

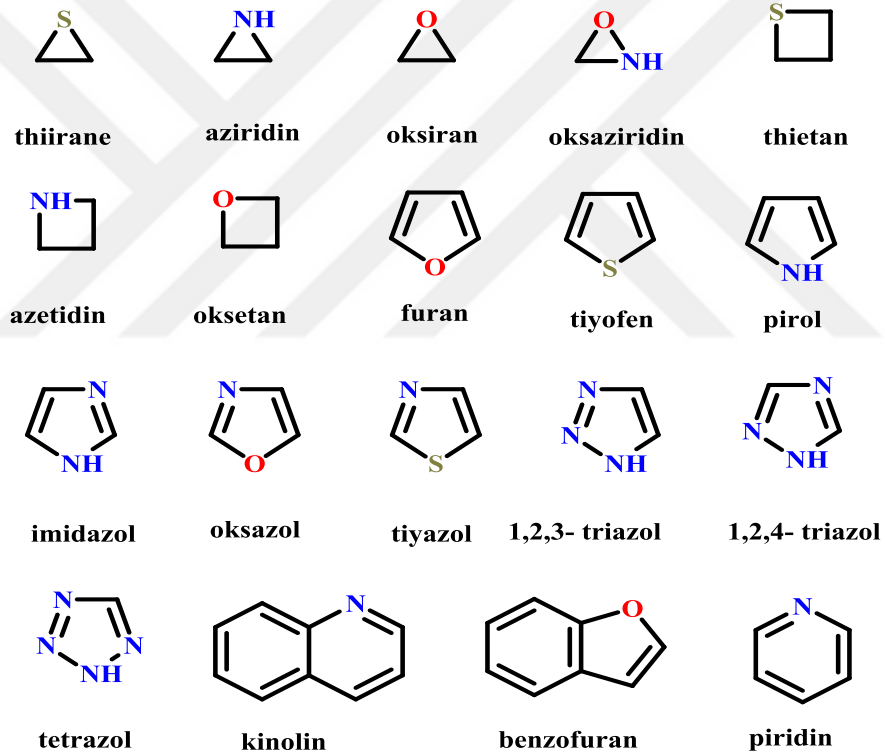
Heterosiklik bileşikler, en az bir hetero atomu içeren halkalı bileşiklerdir; en yaygın hetero atomlar nitrojen, oksijen ve kükürttür (A. Al-Mulla, 2017). Heterosiklik kimyanın tarihi organik kimyanın gelişmesiyle birlikte başladı. Kayda değer bazı gelişmeler:

- 1818: Brugnatelli ürik asitten alloksan'ı izole etti.
- 1832: Dobereiner furanı nişastayı sülfürik asit ile muamele ederek elde etti.
- 1834: Runge pirolü kemiklerin kuru destilasyonu ile topladı.
- 1906: Friedlander indigo boyasını sentezledi.
- 1936: Treibs klorofil türevlerini ham yağdan izole etti.
- 1951: Chargaff kuralları tanıtıldı. Genetik kodda heterosiklik bileşiklerin rolü açıklandı (pürin ve pirimidin bazları) (Dnyanadeo Mahajan & Jain, 2021).

Heterosiklik bileşikler doğada yaygın olarak bulunurlar ve yaşam için gereklidirler. Tüm canlı hücrelerin metabolizmasında hayati rol oynarlar (J. M. Chen & Black, 1992). Heterosiklik halkanın DNA, RNA, klorofil, hemoglobin, vitaminler ve diğerleri dahil olmak üzere birçok doğal molekülün oluşumunda önemli katkısı vardır. Birçok heterosiklik aynı zamanda vücudun yapısını oluşturan proteinlerin ve diğer moleküllerin yapı taşlarıdır. Heterosiklik bileşikler farmasötik ilaçların çoğunluğunu oluşturur. Histidin, Triptofan, prolin gibi aminoasitlerin yanı sıra pirodoksin, Tiamin, Biyotin, Folik asit, B₁₂ gibi en yaygın heterohalkalardır. Doğal ve sentetik heterosiklik bileşikler önemli tıbbi özellikler göstermektedir. Heterosiklik bileşikler daha çok kimyasal adaptasyona sahip ve aynı zamanda biyolojik sistemlerin farklı taleplerine de yanıt verebilir. Heterosiklik bileşikler doğal ürünlerde ve biyolojik aktiviteye sahip makromoleküllerde bol miktarda bulunduklarından dolayı tıbbi kimyada önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir (Kabir & Uzzaman, 2022). Sinir uyarılarının vücutta iletilmesi, metabolizma ve genetik bilginin aktarılması gibi yaşam için gerekli kimyasal reaksiyonları içerir, biyokimyasal proseslerde de olduğu gibi kozmetik, plastik ve çözücülerde önemli bir role sahiptir. Ayrıca sentetik ara ürünler, kiral yardımcılar, organik katalizörler ve asimetrik katalitik inorganik sentezde metal ligantları olarak kullanılır (Peerzada et al., 2021). Sensör ve parlatici maddeler gibi malzeme biliminde de önemli uygulamaları vardır (Eftekhari-Sis et al., 2013).

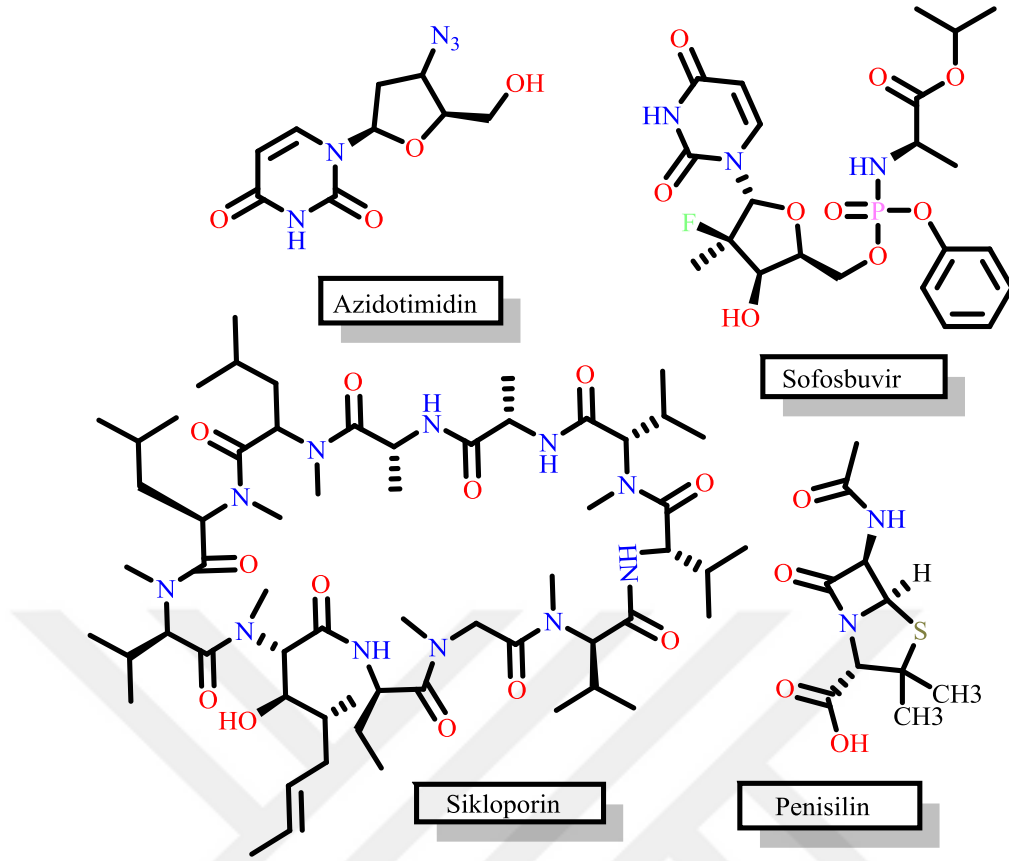
Doğada azot içeren heterosiklik bileşikler yaygın olarak bulunurlar; alkaloidler, vitaminler, hormonlar, boyalar, antibiyotikler ve ilaçlar gibi maddelerin temelini oluştururlar. Azidotimidin, klorpromazin, antipirin gibi sentetik ilaçlarda yaygın olarak bulunurlar (A. Kumar, Singh, et al., 2023). Kanser tedavisinde kemoterapötik ajanların geliştirmesinde önemli rol oynarlar (Peerzada et al., 2021).

Heterosiklikler, antifungal, antiinflamatuvar, antilepra, antialerjik, antihistamin, antipiretik, antihelmintik, herbisit (Kabir & Uzzaman, 2022), antimikrobiyal, antioksidan (C. F. Ullah et al., n.d.), antitüberküloz, insektisit (Sabir et al., 2016), antikanser (Hosseinzadeh et al., 2018), antibakteriyal (Azab et al., 2013), antiviral (dos Santos et al., 2021) gibi aktivitelere sahiptirler. Şekil 1.1 de N,O,S içeren bazı heterosiklik bileşik örnekleri gösterilmiştir (Alvarez-Builla et al., 2011).



Şekil 1.1 N, O, S içeren bazı heterosiklik bileşik örnekleri

Heterosiklik kimya, organik ve tıbbi kimyanın tüm alanları üzerinde büyük etkisi olan zengin bir tarihe sahiptir. Özellikle doğal ürünler, ilaçlar ve yenilenebilir kaynaklar, çeşitli özellikleri için gerekli olan çok çeşitli heterosiklik kısımları belirgin bir şekilde içerir. Penisilin (antibiyotik), Siklosoprin (immünsupresif), Azidotimidin (HIV) ve Sofosbuvir (hepatit) (şekil 1.2) gibi ilaçlar dünyayı daha iyiye doğru değiştirdi (Cabrele & Reiser, 2016).



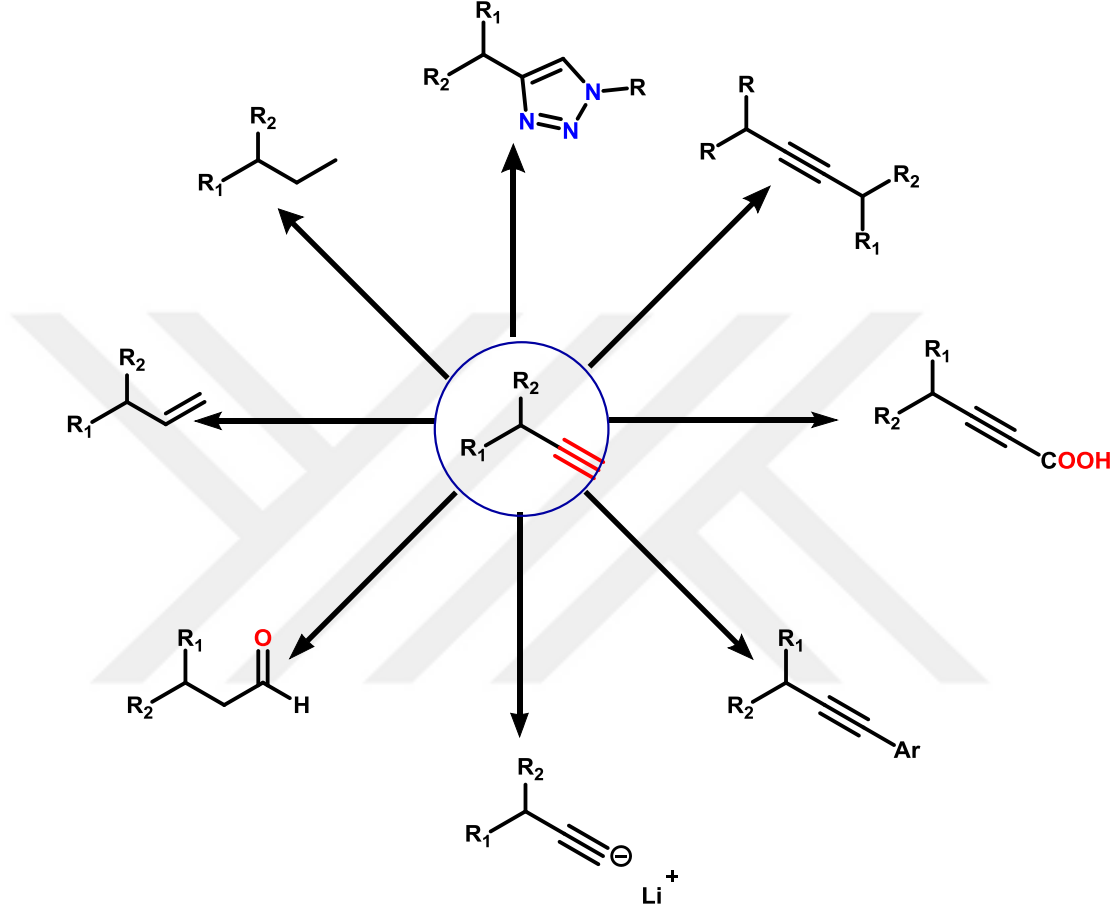
Şekil 1.2 Biyolojik aktiviteye sahip bazı heterosiklik bileşikler

Heterosiklik yapı iskeleti, ilaç tasarımı yaygın olarak kullanılmaktadır. İlaç optimizasyonunda önemli olan fonksiyonel grupların yapıya dahil edilmesine izin verir. Bu bileşiklerin farmakolojik önemi hedef proteinler ile hidrojen bağ yapmaları ve plazma membranlarından geçirgenliği lipofilliğinden kaynaklanmaktadır. Tümörler dahil olmak üzere geniş bir terapötik alana sahiptirler. Bu tür bileşikler hedef proteinlerin kalıntılarıyla kovalent ve kovalent olmayan etkileşimler sonucunda inhibisyonu özelliği gösterirler (Peerzada et al., 2021).

1.2. Propargil Bileşikleri

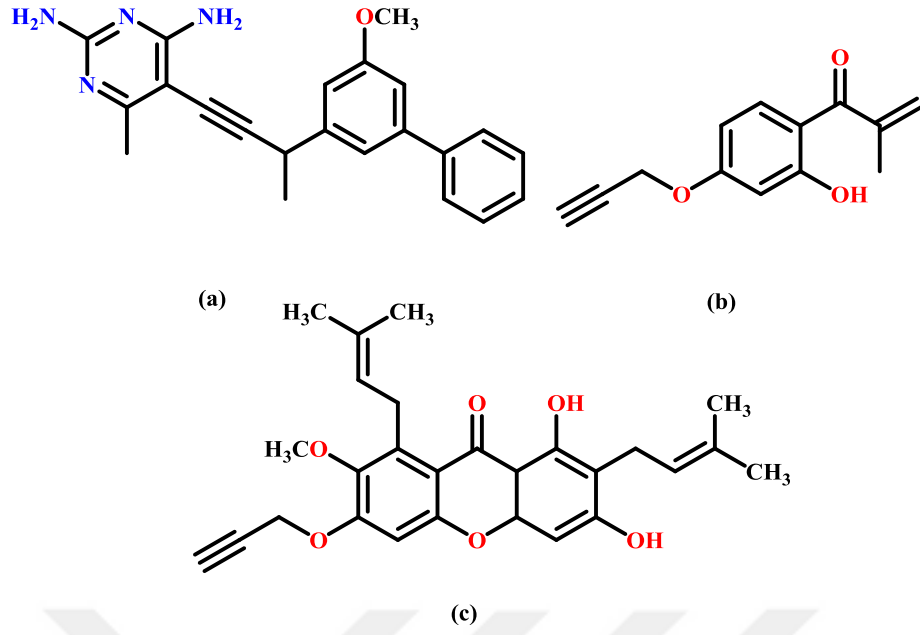
Alkinler veya asetilenik gruplar birçok sentetik dönüşümde yapı taşı olarak rol oynarlar. Asetilen grubu çeşitli doğal yapılarda, tıbbi kimyada ve ilaç endüstrisinde bulunan ortak yapısal motiflerdir (Azerang et al., 2012). Oldukça asidik terminal hidrojen atomu propargil birimini ileri sentetik dönüşümlerde çözüm sunarak organik sentezde çok önemli bir rol oynamasına yol açar. 2000 yılına kadar en temel propargil yer değiştirme reaksiyonu Nikolas Reaksiyonudur (Roy & Saha, 2018).

Katalizörün doğası ve propargil türevlerinin yapısının siklizasyon reaksiyonları üzerinde büyük etkileri vardır. Bu siklizasyon reaksiyonları yapısal olarak karmaşık moleküller halinde hızlı bir şekilde bir araya gelme yetenekleri ve iyi fonksiyonel grup uyumluluğu nedeni ile N- içeren heterosikliklerin sentezi için olağanüstü bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (Roy & Saha, 2018).



Şekil 1.3 Propargil grubun sentetik dönüşümleri

Propargil grubu içeren bileşikler organik sentezlerde özellikle de triazolleri oluşturmak için azitlerin Huisgen siklokatalımında geniş uygulamaları nedeni ile büyük ilgi uyandırdı. Günümüzde propargil parçasının farmasötik kimyada değerli bir fonksiyonel grup olduğu kabul edilmektedir. Erotinib, Noretinodrel, Terbinafin ve Efavirenz gibi bazı ilaçlarda önemli bir farmakofor olarak çeşitli alkin grupları tanıtıldı. Propargil grubu içeren bileşikler antiepileptik, antimikrobiyal, antibakteriyal, antikanser ve antinörodejeneratif gibi önemli biyolojik aktiviteler sergilerler (Tai et al., 2021). Şekil 1.4 de biyoaktif özelliğe sahip propargil grubu içeren bileşikler gösterilmiştir (a) (G-Dayanandan et al., 2014) (b) (El Abbouchi et al., 2023) (c) (Tai et al., 2021):



Şekil 1.4 Biyoaktif özelliğe sahip propargil grubu içeren bileşikler

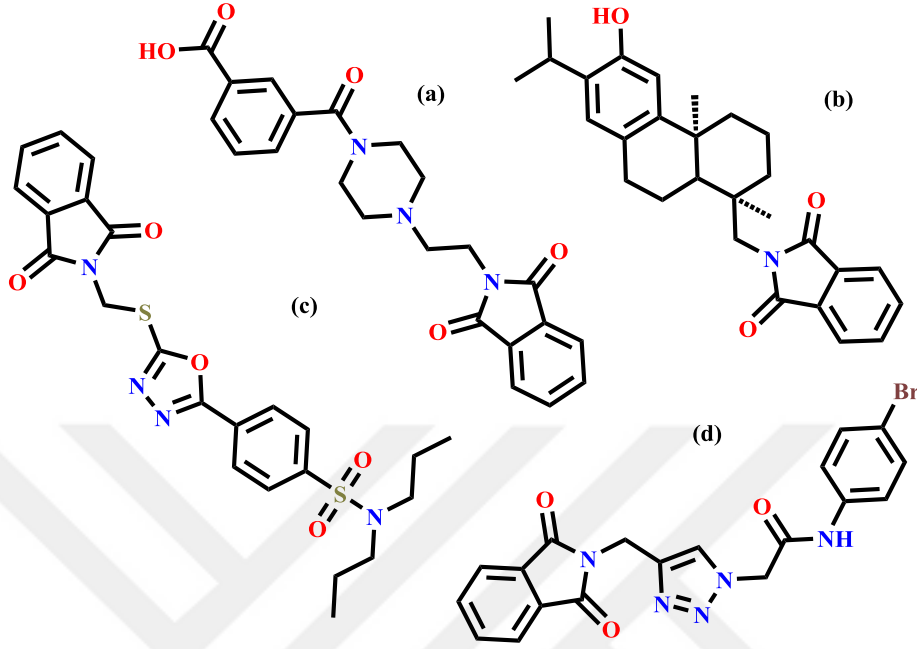
1.3. Ftalimid

Ftalimid ve türevleri, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip yeni öncü ilaç adayları yaratmak için kullanılabilecek ayrıcalıklı bir yapı iskelesidir. Biyolojik sistemlerdeki hedefler üzerinde dikkate değer etkiler gösterirler, güçlü hidrofobisitesi ve π -konjuge yapısı ile çeşitli aktif maddeler ile etkileşime girebilirler (Hammad et al., 2019). Hidrofobik kısımları bu bileşiklerin in vivo olarak biyolojik membranlardan geçme yeteneğini artırır (Ilmiah & Vol, 2022).

Ftalimid bazlı ilaçlar ilk olarak 1950'lerin sonlarında ortaya çıktı ve dikkate değer olan Talidomid; hamile kadınlara sakinleştirici ve antiemetik ajanı olarak reçete edildi. Bu bileşiğin kısa sürede teratojenistesinin (doğum anormallikleri) keşfedilmesiyle birlikte piyasadan geri çekildi, ancak günümüzde Talidomid eritema nodosum leprosum, multiple miyelom, miyelodisplastik sendromu gibi tedavilerinde kullanılmaktadır. Otoimmün bozuklukların tedavisinde umut verici etkiler göstermektedir (Belluti et al., 2019).

Farmasötik kimyada büyük ilgi gören, ilaç tasarımında ayrıcalıklı bir yapı olarak kullanılan ve geniş bir yelpazeye sahip olan ftalimid çekirdeği kemoterapötik potansiyeli özellikle antineoplastik aktiviteleri nedeniyle zamanla büyük ilgi gördü (Barbarossa et al., 2023). Ftalimid çekirdeği içeren heterosiklik bileşikler; α -glukozidaz inhibitör, antimalaryal (sıtma önleyici), antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antianjiyogenik (Phatak et al., 2019), antitümör, antiviral, antitüberküloz (Ilmiah & Vol, 2022) gibi biyolojik aktivitelere

sahip. Şekil 1.5 de ftalimid çekirdeği ihtiva eden biyoaktif moleküller gösterilmiştir (a) (Khushal et al., 2023) (b) (Roa-Linares et al., 2023) (c) (B. A. Khan et al., 2023) (d) (Ahmad et al., 2022).



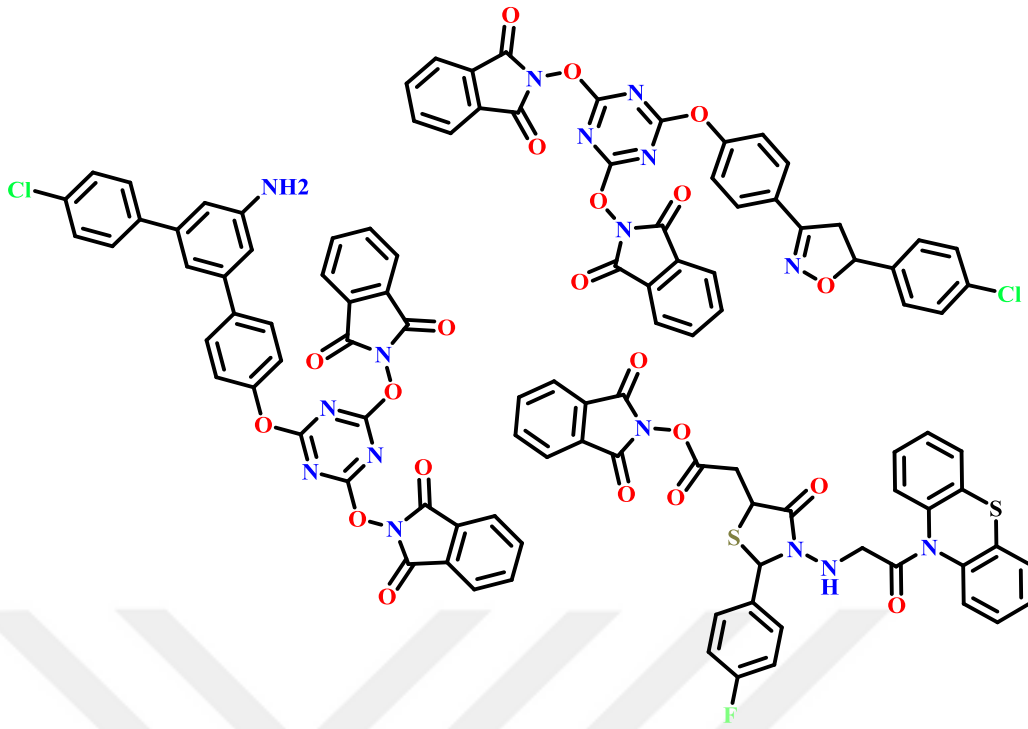
Şekil 1.5 Ftalimit temelli bazı biyoaktif moleküller

1.4. N-hidroksiftalimid

N-hidroksiftalimid (NHPI) serbest radikal süreçlerini başlatan etkili bir organokatalizördür. İlk katalitik kullanımı 1977’de Grochowski ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edildi (Melone & Punta, 1995). Ucuz, reaksiyon sırasında bir hidrojen iyonu açığa çıkararak toksik olmayan elektrofil bir maddeye dönüşebilen bir katalizördür (C. Zhang et al., 2023). Önemli bir kimyasal hammaddesi olan NHPI antikanser tarama sırasında insan meme karsinomu BT-20 hücreleri, insan kolon adenokarsinomu LOVO ve HT-29 hücreleri üzerinde etkili ve seçici anti-proliferatif etkili olduğu bulunmuştur (M. Wang et al., 2016).

Organik ve biyokimyasal uygulamalarda iyi bir reaktif olarak bilinen NHPI, ilk kez etkili ve kararlı bir kemilüminesans ortak reaktanı olarak geliştirildi (Saqib et al., 2018).

N-hidroksiftalimid ile klor koordineli di-n- bütlin (4) kompleksleri kanser hücrelerinde oldukça yüksek sitotoksisite ve ilaca dirençli hücre hatlarında umut verici antikanser aktiviteleri sergiler (Yin et al., 2012). Şekil 1.6 da N-hidroksiftalimid temelli bazı biyoaktif bileşikler gösterilmiştir (Sharma et al., 2009), (Salvi et al., 2009).



Şekil 1.6 N-hidroksiftalimid temelli bazı biyoaktif bileşikler

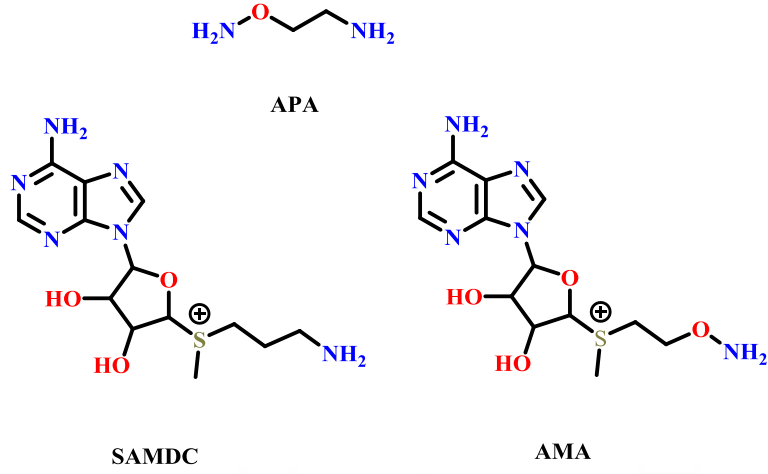
1.5. Hidroksilamin Türevleri

Hidroksilaminlerin yüksek nükleofililiği, **N-O** bağlarının olağanüstü özellikleri nedeniyle kimyasal sentezde çok kullanışlı bir araç haline geldi (N. Chen & Xie, 2016).

1928 – 1931 yıllar arasında Blom hidroksilaminin doğal oluşumunu, azot fiksasyonu sırasında mikroorganizmalarda üretildiğini öne sürdü. 1985’te Gross hidroksilaminin hücre içinde biyolojik aktivitesini test etti ve bir olayın parçası olarak N – OH fonksiyonun oluşumunu açıkladı. Aynı yılda yayınlanan bir makaleye göre hidroksilaminin *in vivo* (monoamin oksidaz, katalaz, sitokrom oksidaz) ve *in vitro* (hepatik fosfat, süksinat oksidaz, diamin oksidaz, insan sitokrom p450) gibi çeşitli enzimlerin inhibisyonu incelendi (Benson et al., 1956).

Milovic ve meslektaşları kolon kanseri hücre hatlarını kullanarak 1-aminooks-3-aminopropan (APA), S-(5'-deoksi-5'-adenosil)-metiltiyoetil-hidroksilamin (AMA) ve S - adenosilmetionin dekarboksilaz (SAMDC) ‘in hücre çoğalmasını önleyerek onların

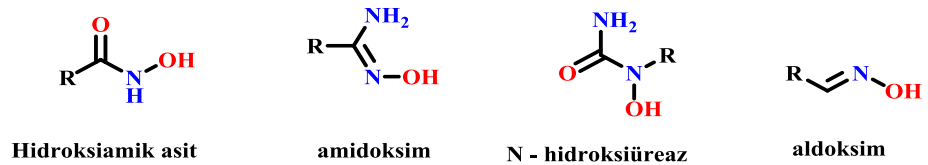
kolorektal kanser tedavisinde potansiyel değerlerini öne çıkardı (Benson et al., 1956). Şekil 1.7 de hidroksil- amin temelli antikanser aktiviteye sahip bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 1.7 Hidroksil-amin bazlı antikanser özelliği taşıyan bazı bileşikler

Genellikle alifatik, alisiklik, aromatik aminler ve N-içeren heterosiklikler N- hidroksi metabolitelerine yol açan N-okidasyona duyarlıdır. N-hidroksi türevleri, asiklik kısımlarının ilginç farmakolojik özelliklerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Şekil 1.8 de antiprotozoal, antibakteriyel, anti HIV ve antileishmania özelliklerine sahip hidroksiamidooksim ve N- hidroksiüreler gösterilmiştir (Rani & Granchi, 2015).

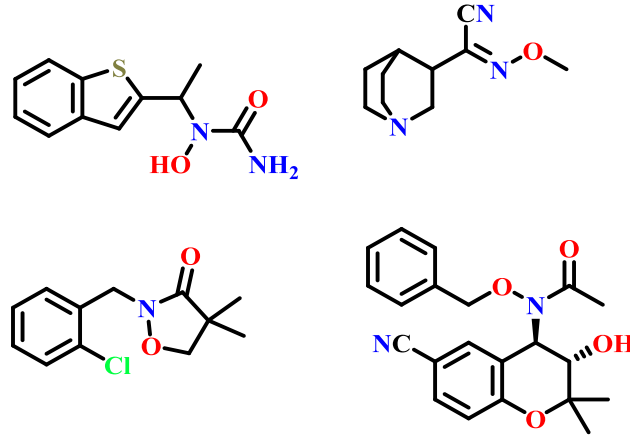
Hidroksilaminler kinaz inhibisyonu dahil olmak üzere antikanser ile donatılmış çeşitli kemotiplerde temel yapısal motifler olarak görev yaparlar. Radikal temizleyici olduklarından dolayı önemli antioksidan potansiyeline sahip oldukları rapor edilmiştir (Gaur et al., 2022).



Şekil 1.8 Biyo malzemede kullanılan amin türevlerin genel tasarımı

N-alkoksiaminler, zirai kimyasallar ve farmasötiklerin yapı taşıdır, biyoaktif hidroksilamin içerikli bileşiklerin; sabcomeline, zileuton ve adepidyn gibi çeşitli hastalıklarda etkili olduğu görülmüştür. Şekil 1.9 da ilgili bileşikler gösterilmiştir (Lu et al., 2024). Hidroksiamik asit temelli bileşikler üzerinde yapılan in vitro çalışması sonucunda küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatları üzerinde mükemmel önleyici bir etki sergilemiştir (Zuo et al., 2024). Aynı yılda yapılan bir çalışma sonucunda N-

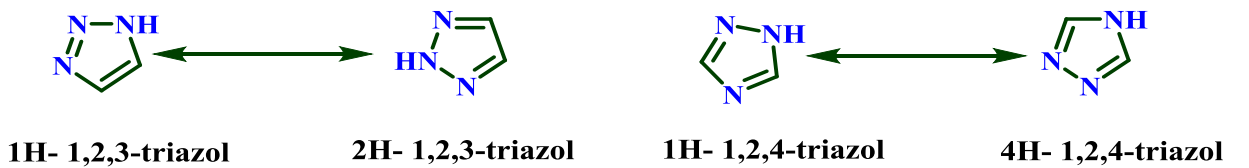
hidroksiakrilamit türevlerini içeren bileşiklerin meme kanseri MCF-7 ve insan kolorektal kanseri HCT-116 hatları üzerinde etkili olduğu bulunmuştur (Mishra et al., 2024).



Şekil 1.9 Hidroksilamin temelli bazı biyoaktif bileşikler

1.6. Triazoller

Triazol iskeletleri heterosiklik kimyada önemli yapılarıdır, tıbbi kimyanın ve malzeme biliminin temel yapı taşlarıdır. Triazol ya da diğer adıyla pirodiazol, iki karbon ve üç azot atomu içeren beş üyeli doymamış halkalı yapılardır (Salma et al., 2024). Triazol kelimesi ilk kez 1885'te Bladin tarafından $C_2H_3N_3$ formülüne sahip halkalı heterosiklik bileşiklerde kullanıldı. Triazollerin hidrojen atomunun konumuna bağlı olarak tautomerizm sergileyen 1,2,3- ve 1,2,4- triazol izomerleri vardır. Şekil 1.10 de 1,2,3- ve 1,2,4- triazol izomerleri gösterilmiştir (Sumrra et al., 2020).



Şekil 1.10 1,2,3- ve 1,2,4-triazollerin izomerik yapıları

1.6.1. 1,2,3-triazoller

Mevcut ilaç analoglarının sentezi, ilaç direnci, seçicilik, az toksisite arayışı veya farmakolojik profillerini iyileştirilmesi gibi sorunların giderilmesinde sürekli bir optimizasyon prosesine ihtiyaç duyulmaktadır. Triazoller aktif moleküllerin modifikasyonunda biyoizosterik yapı olarak kullanılabilen yaygın yapılardan biridir (Bonandi et al., 2017).

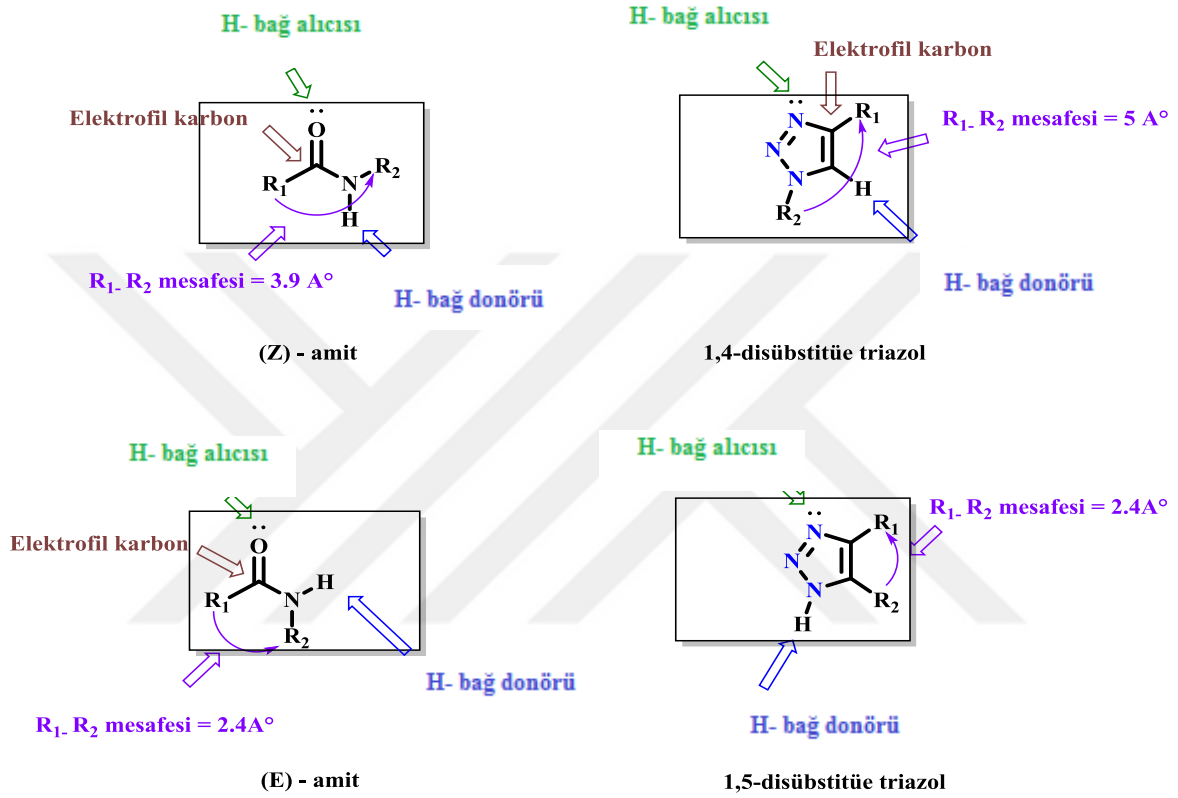
1,2,3-triazol içeren bileşikler; yüksek kimyasal kararlılık, biyolojik ortamda polar çözünürlük (da S. M. Forezi et al., 2021), mükemmel biyouyumluluk, kontrol edilebilir biyolojik bozunma, hedeflenme, bölgesel seçicilik, nispeten düşük sitotoksikite (S. Zhao et al., 2023), hücre geçirgenliği, biyotransformasyona dirençlilik, dipol-dipol etkileşimler (A. Kumar, Yadav, et al., 2023), asidik ve bazik koşullarda metabolik bozunmaya karşı kararlılığının yanı sıra peptit bağları ile çeşitli benzerlikler ve amit biyoizosteri olarak hareket etmeleri (da S. M. Forezi et al., 2021), yapışma ve sertlik gibi özelliklerinden dolayı (Bonandi et al., 2017) geniş spektrumlu biyolojik özelliklere sahiptir. 1,2,3-triazoller azot içeren heterosiklik bileşiklerin en önemli sınıflarından biridir, hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri ve dipol-dipol etkileşimleri gibi biyolojik hedefler ile çeşitli kovalent olmayan yapılar oluşturma yeteneğine sahiptir (Xu et al., 2019). 1,2,3-triazoller iki hidrojen bağ akseptörü, zayıf hidrojen bağ donörü (C-H) içeriyor ve aromatik halkasından dolayı aminoasitler ile π - etkileşimini sergiler (Totobenazara & Burke, 2015).

Triazoller heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur özellikle tıbbi kimyada farmakolojik etkisiyle bilinen birçok hastalığa karşı etkilidir (da S. M. Forezi et al., 2021). Bağlayıcı görevi yapan, iki farmakoforu birbirine bağlayan yenilikçi bir çift fonksiyonlu ilaç ve biyoaktif yapıları oluşturduğundan dolayı çok önemli moleküller haline geldi (Shalini et al., 2011). Yeni molekülleri bir araya getirmesi, farklı alanlarda kullanılmasıyla kendini kanıtlamıştır, ilaç geliştirme, biyokonjugasyon, polimer, malzeme bilimi ve süpramoleküler kimya dahil olmak üzere geniş kapsamlı bir kullanım alanına sahiptir (Agalave et al., 2011). Piyasada FDA onaylı bir dizi 1,2,3-triazol içeren ilaç mevcuttur ve birçoğu farmasötik potansiyel açıdan molekül klinik araştırma altındadır (Vaishnani et al., 2024).

1.6.2. Biyoizoster olarak 1,2,3-triazol

Peptidomimetikler, ilaç tasarımında ve tıbbi kimyanın geliştirilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden biridir. Biyolojik bir hedef ile etkileşime giren ve aynı biyolojik etki gösteren bir peptit'i taklit etmek için tasarlanmış elementlerdir. Düşük biyoyararlanım gibi bazı sorunları yenmek için tıbbi kimyada peptit taklitçiliğini yapan ve amit ile yer değiştiren 1,2,3-triazol gibi heterosiklik bileşikler bir biyoizosterdir. Bundan dolayı cis veya trans konfigürasyonundaki olan 1,2,3-triazol parçası bir peptit bağını taklit edebileceğini düşündürmektedir. 1,4-disübstitüe triazol trans konfigürasyonundaki amit bağını, 1,5-disübstitüe triazol ise cis konfigürasyonundaki amit bağına benzerlik göstermiştir (şekil 1.12)

gösterilmiştir. Triazol halkasının dipolar momenti amit fonksiyonundan daha yüksek olduğu için ve hidrojen bağ donör/alıcı gücü olduğundan bir peptit taklidi optimizasyonuna izin verir. 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol halkası ve trans peptit arasındaki fark R_1 ve R_2 süstitüentlerin bağ mesafesidir, 1,5-disüstitüe 1,2,3-triazol de cis peptit bağlarını polariten farkıyla taklit eder. Şekil 1.11 de 1,2,3-triazolün amit bağı ile olan benzerliği gösterilmiştir (Agouram et al., 2021).



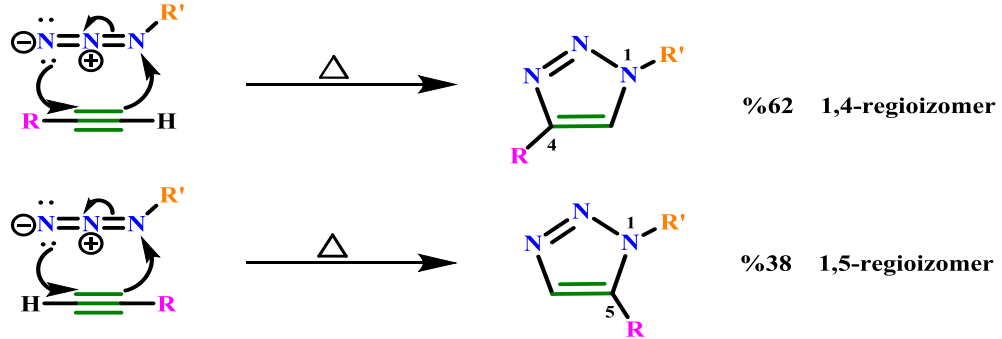
Şekil 1.11 1,2,3-triazolün biyoizoster olarak amit bağı ile benzerliği

1.6.3. 1,2,3-triazollerin sentez yöntemleri:

1.6.3.1. Huisgen 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu

Huisgen reaksiyonu olarak bilinen 1,3-dipolar siklokatalıma reaksiyonu ilk olarak Rolf Huisgen tarafından 1960'ta tanıtıldı. İlk 1,3-dipolar siklokatalıma 1888'de Buncher ve grubu tarafından metil diazoasetat ve dimetilfumarik asidin reaksiyonu sonucu trimetilsiklopropan-1,2,3-trikarboksilat'ı vererek rapor edildi. 1,3-dipolar siklokatalıma azid gibi delokalize elektronlara sahip dipolar bileşiğin doymamış dipolarofil bileşiği ile etkileşmesini içerir, reaksiyon 1,3-dipol ve dipolarofilin eş zamanlı formal yüklerini kaybetmeleri ile birlikte beş üyeli bir halkaya dönüşmesiyle gerçekleşir (Beutick et al., 2022). Ancak termal Huisgen 1,3-dipolar siklokatalıma yüksek sıcaklıkta gerçekleşmesi ve asimetrik alkinler kullanıldığında

iki regioizomeri karışımının oluşması klasik 1,3-dipolar siklokatılma gerçek bir klik reaksiyonu olarak başarısız oldu. Şekil 1.12 de 1,4- ve 1,5-disüstitüe triazollerin karışımı gösterilmiştir (R. Das et al., 2015).

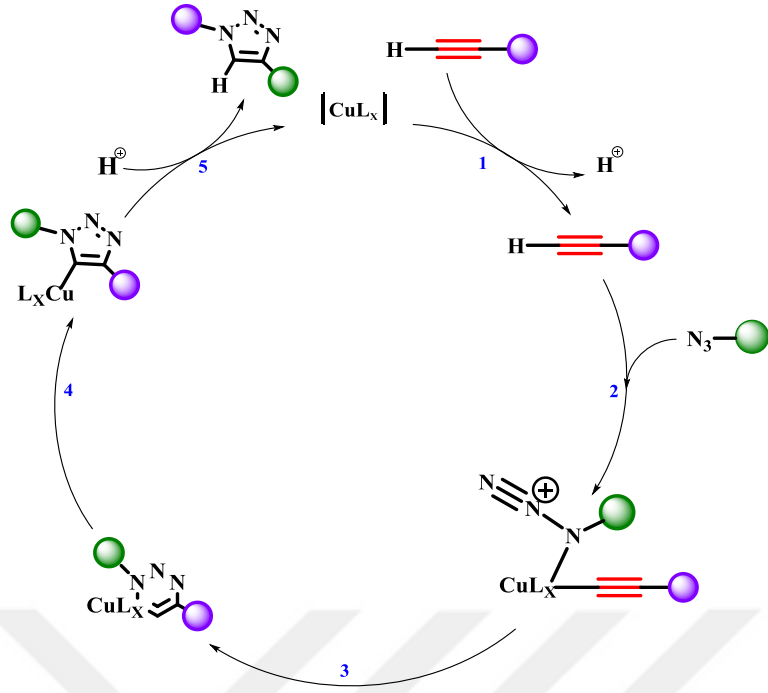


Şekil 1.12 1,4- ve 1,5-disüstitüe triazol regioizomerileri

1.6.3.2. Bakır katalizi azid- alkin siklokatılma reaksiyonu

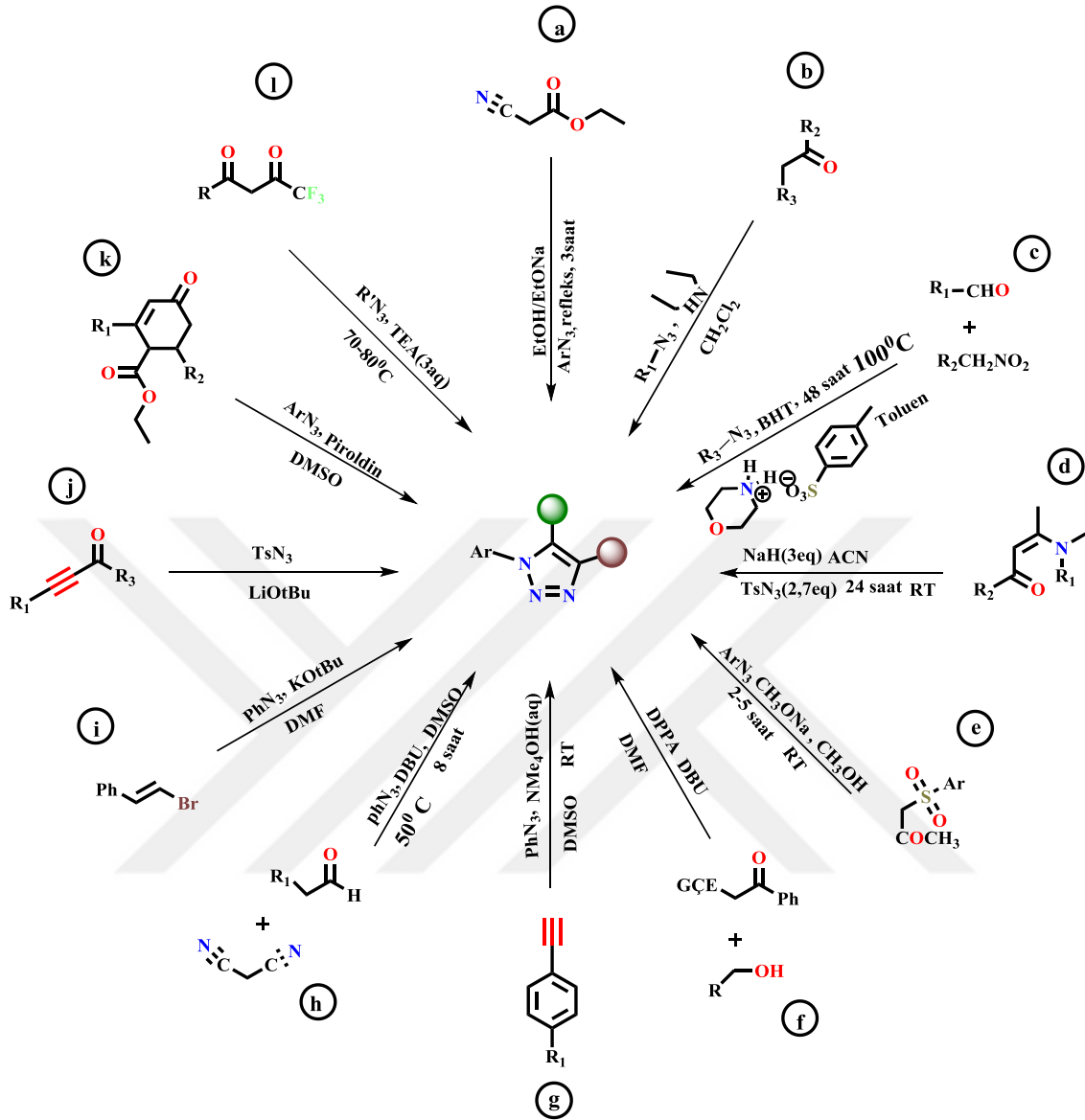
İlk azid–alkin siklokatılma reaksiyonu 1883’te termal şartlar altında Michael tarafından dimetil asetilindikarboksilat’ın (DMAD) ile fenil azidi kullanarak başarıyla gerçekleşti. Bakır(1) katalizli azid-alkin siklokatılma 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazollerini oluşturmak üzere kullanılan bir yöntemdir. Meldal ve arkadaşları regiosepsifik Cu(I) katalizli 1,3-dipolar siklokatılmayı çözücüsüz ortamda terminal alkin ile azidi kullanarak reaksiyonu bildirdiler. Çeşitli alkil azidler, aril azidler ve azido şekerler kullanılarak 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazoller elde edildi (M. Heravi et al., 2015). Sharpless ve arkadaşları Cu(II) tuzlarının Cu(I) tuzlarından daha verimli, az maliyetli ve daha temiz olduğunu gösterdiler (Totobenazara & Burke, 2015).

CuAAC reaksiyonu geleneksel reaksiyondan 10^7 kat kadar daha hızlıdır. Ancak, bazı yönleri hala belirsizdir (bakır asetilid ara ürününün oluşumu gibi). Bununla birlikte üç temel adımdan oluşur: 5-triazolil bakır ara ürününün oluşumu, bu ara ürünün organik azid ile koordine olması ve bakır(I) asetilid üzerindeki nükleofilik karbon azid üzerindeki elektrofilik terminal azot ile reaksiyona girmesi ve son olarak bu metal döngü halka daralmasıdır. Cu(I) iyonlarının kolayca oksitlenebilir veya orantısız Cu(II) ve Cu(0) formuna dönüşebilir. Hein ve Fokin tarafından geliştirilen Cu(I) kullanımına yaygın bir alternatif, Cu(II) sülfat pentahidrat veya bakır(II) asetat ile hafif bir indirgeyici olan sodyum askorbat ile birleşmesi sonucu oksitlenme sorununu ortadan kaldırdılar. Sodyum askorbat mevcut Cu(II)’yi aktif Cu(I)’e indirgemenin yanı sıra mevcut dioksijeni azaltarak herhangi bir oksidatif yan ürünün oluşumunu sınırlamış olur (Such et al., 2012).



Şekil 1.13 1,2,3-triazol bakır katalizli reaksiyon döngüsü (CuAAC)

1.6.3.3. Metal içermeyen 1,2,3-triazollerin sentezi

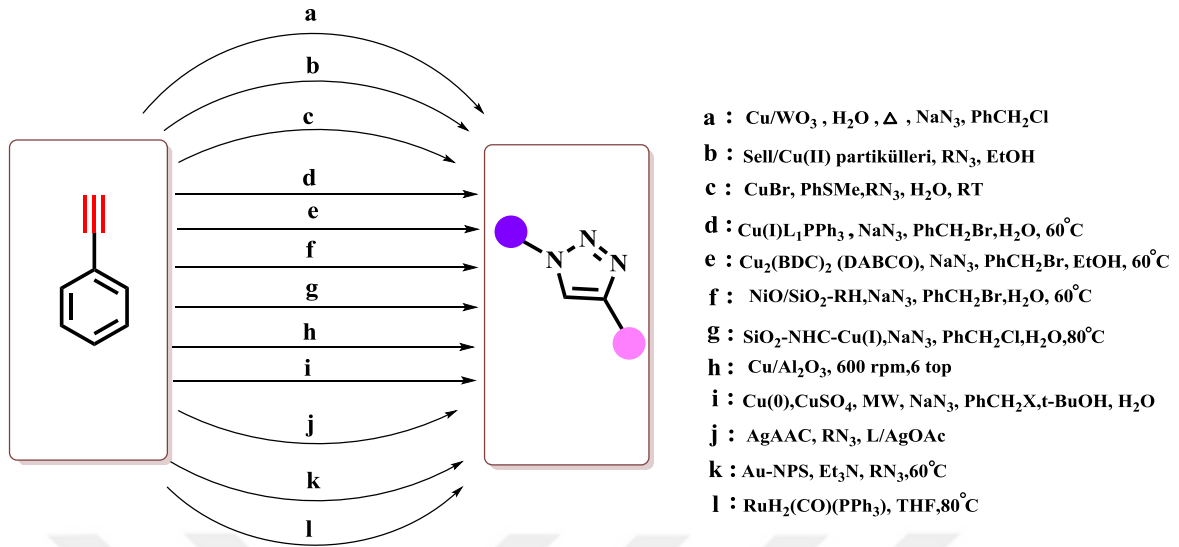


Şekil 1.14 Metal içermeyen 1,2,3-triazol sentez şeması

- (a) Bu siklokatılma reaksiyonu 1909'da Otto Dimroth tarafından alkil/ aril azidlerin enolat üzerinden siyanoasetat esterler ile muamele ederek elde edilmiştir. Elde edilen 5-amino-1-H- triazolerin en önemli yönü 5-(arilamin)-2H-1,2,3-triazol izomerine dönüşmesidir, bu ara dönüşüm Dimroth yeni düzenlenmesi olarak bilinir, yeni ve daha kapsamlı heterosikliklerin sentezinde kullanışlıdır (Lieber et al., 1957).
- (b) Ramachary, Bressy ve Wang tarafından organ katalizör kullanarak geliştirilen 1,2,3-triazoller rapor edildi (Paquin et al., 2015a).
- (c) 100 °C de toluen içerisinde morfolin p- toluen sülfonik asit tuzu kullanarak 1,4-disübstiüe triazoller elde edildi (John et al., 2015).

- (d) 1,4,5-trisübstitüe 1,2,3-triazoller 1977’de Ferreira grubu tarafından beta enaminonların sodyum hidrür altında tosilazidler ile muamele ederek yüksek verim ile elde edildi (da S. M. Forezi et al., 2021).
- (e) Pokhodylo ve diğerleri tarafından gerçekleştirilen Dimroth siklizasyonunu beta ketosülfonları ve beta nitril sülfonları kullanarak 1,2,3- triazollerini rapor edildi (Pokhodylo et al., 2009).
- (f) González-Calderón ve diğerleri benzilalkol ile ketonları difenilfosforilazid (DPPA) kullanarak [3+2] azid alkin siklokatılma reaksiyonu rapor etti (González-Calderón et al., 2015).
- (g) Sulu tetrametilamonyum hidroksit katalizörü kullanarak 1,5-diaril sübstitüe 1-H-1,2,3-triazoller oda sıcaklığında elde edildi (Kwok et al., 2010).
- (h) Ali ve ark tarafından geliştirilen aldehit, malonitril ve fenil azidler kullanarak 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazoller rapor edildi (A. Ali et al., 2014).
- (i) Luyong ve ark, vinil bromür ve alkil\aril azidler kullanarak 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerini elde etti (L. Wu et al., 2014).
- (j) 2013 yılında Cheng ve ark alifatik aminler ile asetilenlerin Michael reaksiyonu üzerinden 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazollerini rapor etti (G. Cheng et al., 2013).
- (k) 2008 yılında Ramachary ve ark amino asit katalizli NH-1,2,3- triazollerini sentezledi (Ramachary et al., 2008).
- (l) 2012 yılında Rozin ve grup arkadaşları tarafından 1-triflorometil-1,3-dikarbonil bileşiklerini kullanarak 4-asil-5-trifloro-1,2,3-triazoller sentezlendi (Rozin et al., 2012).

1.6.3.4. Metal katalizli 1,2,3-triazollerin sentezi



Şekil 1.15 Metal katalizli 1,2,3-triazollerin sentez şeması

- (a) Cu/WO₃ katalitik aktivitesi ilk kez klik reaksiyonunda değerlendirildi, katalizörün genel uygulanabilirliği farklı alkinlerin ve süstitüe benzil halojenürlerin reaksiyonuna yönelik değerlendirildi (Amini et al., 2020).
- (b) Katalizörün etkinliği çeşitli asetilenik bileşiklerin ve organo-azidlerin klik reaksiyonunda incelendi, triazollerin sentezinde umut verici sonuçlar elde edildi (Hamzavi et al., 2020).
- (c) Wang ve ark suda çözünmeyen alifatik/aril azid ve alkinleri CuBr/PhSMc gibi ucuz bir katalizör sistemini kullanarak su ortamında siklokatalizma reaksiyonunu bildirmişlerdir (F. Wang et al., 2008).
- (d) Cu(I) kompleksleri kullanarak sulu ortamda siklokatalizma reaksiyonu rapor edildi (Castillo et al., 2020).
- (e) Normal şartlar altında Cu₂(BDC)₂ (DABCO) katalizörünü kullanarak 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi rapor edildi (Tourani et al., 2019).
- (f) Kullanılan katalizör sistemi nükleofil ve elektrofil substratların yanı sıra heterosiklik azidler ve alkinler dahil olmak üzere çok çeşitli fonksiyonel grupları tolere edebilir (Boggala et al., 2022).
- (g) 2012 yılında wan ve ark NHC-Cu(I) heterojen katalizör sistemini azid ve terminal alkinlerin [3+2] siklokatalizma reaksiyonunda etkili olduğu bildirildi (L. Wan & Cai, 2012).
- (h) Alüminyum-destekli Cu(II) katalizörü kullanarak top-değirmeni altında 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazoller elde edildi (Mukherjee et al., 2013).

- (i) Reaksiyon mikrodalga ışınlama altında daha kısa sürede gerçekleştiği görülmüştür (Appukkuttan et al., 2004).
- (j) Gümüş (I) kompleksi kullanarak standart şartlar altında reaksiyon süreci verimli bir şekilde ilerlediği bildirilmiştir (McNulty & Keskar, 2012).
- (k) Çeşitli 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazoller altın nanoparçacıklar kullanarak sentezlenmiştir (Rej et al., 2014).
- (l) Benzil azid ile fenilasetilen siklokatalizma reaksiyonunda çeşitli rutenyum(II) kompleksleri denemiştir, $\text{Ru}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ kompleksi en etkili bulunmuştur (P. N. Liu et al., 2012).

1.6.4. 1,2,3-Triazollerin biyolojik aktiviteleri

Azoller doğada bulunan önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır, DNA, proteinler ve alkaloidler dahil olmak üzere biyomoleküllerin temel yapı taşlarıdır, azoller genellikle farmakoforlar olarak hareket eder (Bahrin et al., 2021). Azot içeren azoller yapısal modifikasyonlar ve biyolojik etkileşimler üzerinde önemli bir etkisi vardır, imidazol, triazol, tetrazol ve pentazol gibi farklı azol türleri vardır (Nipate et al., 2021). Fenil, anilik ve izosterik yapı içeren heterosiklik yapılar gelişmiş farmakolojik etkinlik, farmakokinetik özellikler ve daha düşük toksisite göstermiştir (Ebenezer et al., 2022). Triazoller aktif molekülleri modifiye etmek için biyoizoster olarak kullanılır, amid, ester ve karboksilik sit gibi fonksiyonel grupların biyoizosterleri olarak hareket edebilir (S. Kumar et al., 2021).

1,2,3-triazoller antimikrobiyal, antiinflamatuvar, analjezik, antiepileptik, antiviral, antikonvülzan, antihipertansif, antimalaryal, lokal anestezi, antianksiyete, antidepresan, antihistamin, antioksidan, antitüberküloz, antiparkinson, antidiyabet, antiobezite, antikanser ve immünomodülatör gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip (Kharb et al., 2011).

1.6.4.1. Antikanser aktiviteleri

Kanser insan sağlığını tehdit eden en karmaşık hastalıklardan biri olarak kabul edilir (J. Liu et al., 2023). Otonomik ve kontrol edilmeyen anormal hücre büyümesiyle karakterize edilen karmaşık genetik hastalıklar grubudur (Nong et al., 2023). Kanser ilk olarak büyüyen bir doku olarak tanımlandı. 19. Yüzyılın ortalarında ise Rudolf Virchow tarafından formüle edilen " Hücresel Hastalık " teorisinde, kanser de dahil olmak üzere tüm hastalıkların hücrelerdeki değişikliklerden kaynaklandığını öne sürdü. 1828 yılında kanser, ülserleşen, çok ağrılı, ölümcül, sert, eşit olmayan bir tümör olarak tanımlandı. 1898 de ise kendiliğinden çıkan ve büyüyen, organizmanın kullanımına hizmet etmeyen ve büyümesi kesin bir sona ulaşmayan yeni bir doku büyümesi olarak tanımlandı. Kanser, vücudun herhangi bir

bölümünü etkileyebilen geniş kapsamlı bir hastalıktır. Kanserin tanımlayıcı özelliklerinden biri normal sınırlarının ötesinde büyüyen ve daha sonra vücudun diğer bölgelerine hızla yayılan ve istila eden bir hastalıktır (Brown et al., 2023). DNA hücrelerindeki değişikliklerden kaynaklanan ve vücutta organları etkileyerek zarar veren ölümcül bir hastalıktır (Maurya et al., 2023). Dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2020 kanser istatistiklerine göre kanser vakaları 19,3 milyona kadar yükselmiştir ve kansere bağlı 10 milyon ölüme yol açmıştır (A. P. Das & Agarwal, 2024). Son istatistiklere göre cilt, beyin, meme, akciğer ve rahim kanseri olan insanlar diğer kanserlerden daha fazla yüksek ölüm oranlarına sahiptir (Maurya et al., 2023). Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür, erkeklerde ise akciğer ile prostat kanserleri birincil vakalardır (Chhikara & Parang, 2023). Ulusal sağlık istatistikleri merkezi Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılına kadar 1.918.030 yeni kanser vakası ve 609.360 kanser ölümünün görülmesinin beklediğini, her gün gerçekleşen bu ölümlerin 350'sini akciğer kanseri oluşturmaktadır ve kanser ölümlerin başlıca nedenidir. Prostat, akciğer, bronş ve kolorektal kanserleri erkeklerde tüm vaka sayılarının neredeyse yarısını oluştururken (%48), prostat kanseri tek başına toplam vakaların %27'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda ise meme, akciğer ve kolorektal kanserleri tüm yeni tanıların %51'ini oluşturmaktadır ve bunların arasında meme kanseri en yaygın olandır (Pal et al., 2023).

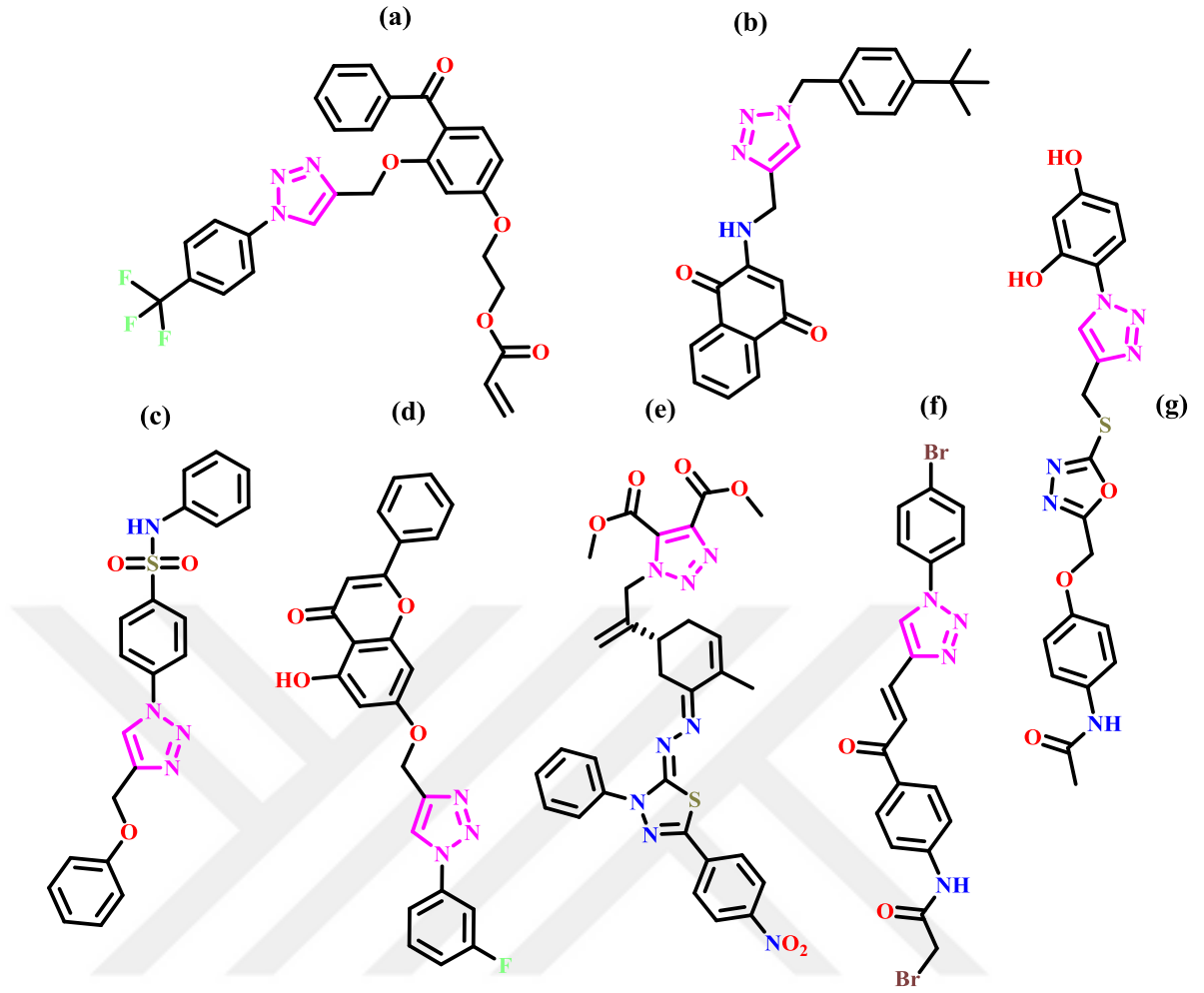
Akciğer kanseri kadınlarda ve erkeklerde birlikte ikinci sırada sık görülmektedir. Akciğer kanseri, kanser vakalarının %11,4'ü teşkil eder ve yıllık 1.79 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (Chhikara & Parang, 2023). Dünyada kanser ölümlerinin yaklaşık dörtte birine yol açan akciğer kanseri en yaygın malignitedir (Liang et al., 2021). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) istatistiki verilerine göre 2020 yılında 2.21 milyon yeni akciğer kanser vakası teşhis edilmiş olup ve bu vakaların %81,4'ü ölümcüldür (Elshatlawy et al., 2023). Akciğer kanseri küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana sınıfa ayrılmıştır (Dwivedi et al., 2023). Yaş ile birlikte kansere yakalanma riskinin artmasının yanı sıra tütün tüketimi akciğer kanserinin bir ana etkeni olmaya devam etmektedir ve vakalarının %80' ini oluşturmaktadır (Sousa et al., 2023). Sistemik akciğer kanser tedavisi, cerrahi, radyasyon ve kemoterapiyi içerir. Cerrahi tedavi tümör dokusunun bir kısmını veya tamamını çıkarmak için kullanılır, radyasyon ise yerel tümörleri tedavi eder, kemoterapi de seçicilik taşımayan ve tümör hücrelerinin büyümesini inhibe edebilen, büyük normal hücrelerin sayılarının azalmasına yol açan, birçok yan etkisinden dolayı bağışıklık

sisteminin tahrip edilmesine ve ilaç direncinin hızla gelişmesine neden olur (L. Zhou et al., 2024).

Tüm klinik uygulama ve araştırma alanlarında kolon kanseri ve rektum kanseri kolorektal kanseri olarak adlandırılır ve tek bir tümör varlığı olarak kabul edilir. Kolorektal kanserlerin %72'si kolon kanserinden ve %28'i rektum kanserinden oluşmaktadır (Alzahrani et al., 2021). Kolorektal kanseri 2020 yılında dünyada yaklaşık 0.94 milyon ölüme neden olmuştur ve kansere bağlı ölümlerin en yaygın ikinci nedenidir (Ebrahimi et al., 2023). Kolorektal kanserin gelişmesi genel sağlık ve kısmen de gıda tüketim alışkanlıkları ile ilişkilidir, kolon ve rektumdaki mikro çevre ve enflamatuvar yanıtın bu kanser türü ile kesin bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (Chhikara & Parang, 2023).

İlaç direncinin hızlı gelişimi ve klinikte kullanılan antikanser ilaçların akut yan etkileri hala etkili kemoterapinin önündeki en büyük engellerdir (Xu et al., 2019). Piyasada birçok antikanser ilacı mevcuttur ancak bu ilaçların düşük güvenliliğe ve ciddi yan etkilere sahiptir, bu nedenle daha güvenli ve hedefe özgü antikanser ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (A. Kumar, Singh, et al., 2023).

1,2,3-triazol mükemmel biyoyoumluluk, kontrol edilebilir biyobozunurluluk, bölge seçiciliği ve nispeten düşük sitotoksiste gibi özellikler taşır, kanser hücre proliferasyonu inhibe etme, hücre döngüsünü durdurma ve apoptozu indüklemeye gibi çeşitli potansiyele sahiptir. 1,2,3- triazollerin in vitro ve in vivo çalışmalarında çoklu ilaca dirençli formlar dahil olmak üzere hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli kanserlere karşı umut verici aktiviteler mevcuttur. 1,2,3-triazol içeren hibritler ikili veya çoklu antikanser mekanizması uygulayabilir ve yeni antikanser adaylarının geliştirilmesi için önemli bir kaynak oluşturabilir. Son yıllarda çok sayıda 1,2,3-triazol içeren hibritler tasarlanmış, sentezlenmiş ve in vitro antiproliferatif ve in vivo antikanser etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir (S. Zhao et al., 2023). 1,2,3-triazollerin farklı etki modları yolu ile antikanser etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Antikanser etkilerini karbonik anhidraz, timidilat sentaz, aromataz, tritofan, 2,3-dioksijenaz, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü ve epidermal büyüme faktörü reseptörü gibi enzimlerin inhibisyonu yoluyla gösterirler (Alam, 2022). Şekil 1.16'de antikanser özelliğe sahip 1,2,3-triazol içeren biyoaktif bileşikler (a) (Baka et al., 2024) (b) (A. Kumar, Yadav, et al., 2023) (c) (Prachayasittikul et al., 2015) (d) (Liang et al., 2021) (e) (Oubella et al., 2024) (f) (Liang et al., 2021) (g) (Alam et al., 2024):

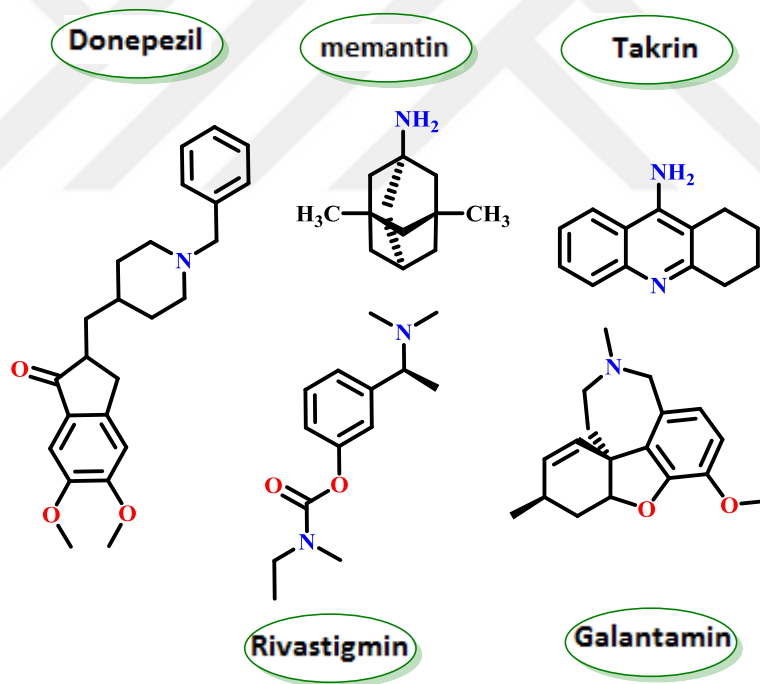


Şekil 1.16 1,2,3-triazol içeren antikanser etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.2. Anti-alzheimer aktiviteleri

Alzheimer hastalığı önde gelen ölüm nedenleri arasında en hızlı yükselen hastalıklardan biridir (Calabrò et al., 2021). Hafıza kaybı, davranış bozukluğu, fonksiyonel yetenek kaybı ve bilişsel hasar ile karakterize edilen ilerleyici dejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer ilk olarak 1907 yılında alman nörolog ve psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından açıklanmıştır (R. Ali et al., 2022). Demansın en yaygın nedeni olan Alzheimer yaşam boyu görülme riski erkekler için 10'da 1'dir, kadınlarda ise 5'te 1'dir. Biyolojik olarak beta amiloid içeren hücre dışı plaklar ve tau içeren hücre içi nörofibriller yumakların varlığı ile tanımlanan ilerleyici bir nörodejeneratif hastalıktır (İmbimbo et al., 2023). İlginç bir şekilde bazı kanıtlar şunu göstermektedir, Alzheimer risk gelişimi hayvansal protein, doymamış yağlar, düşük bitkisel gıda alımı ve yüksek rafine şeker alımı ile karakterize edilen zayıf dengelenmemiş diyetler ile ilişkilidir. Bu faktörler de oksidatif stres, bilişsel gerilmeye neden olan kortizol, katekolamin ve serotonin seviyelerinde artışa neden olabilir.

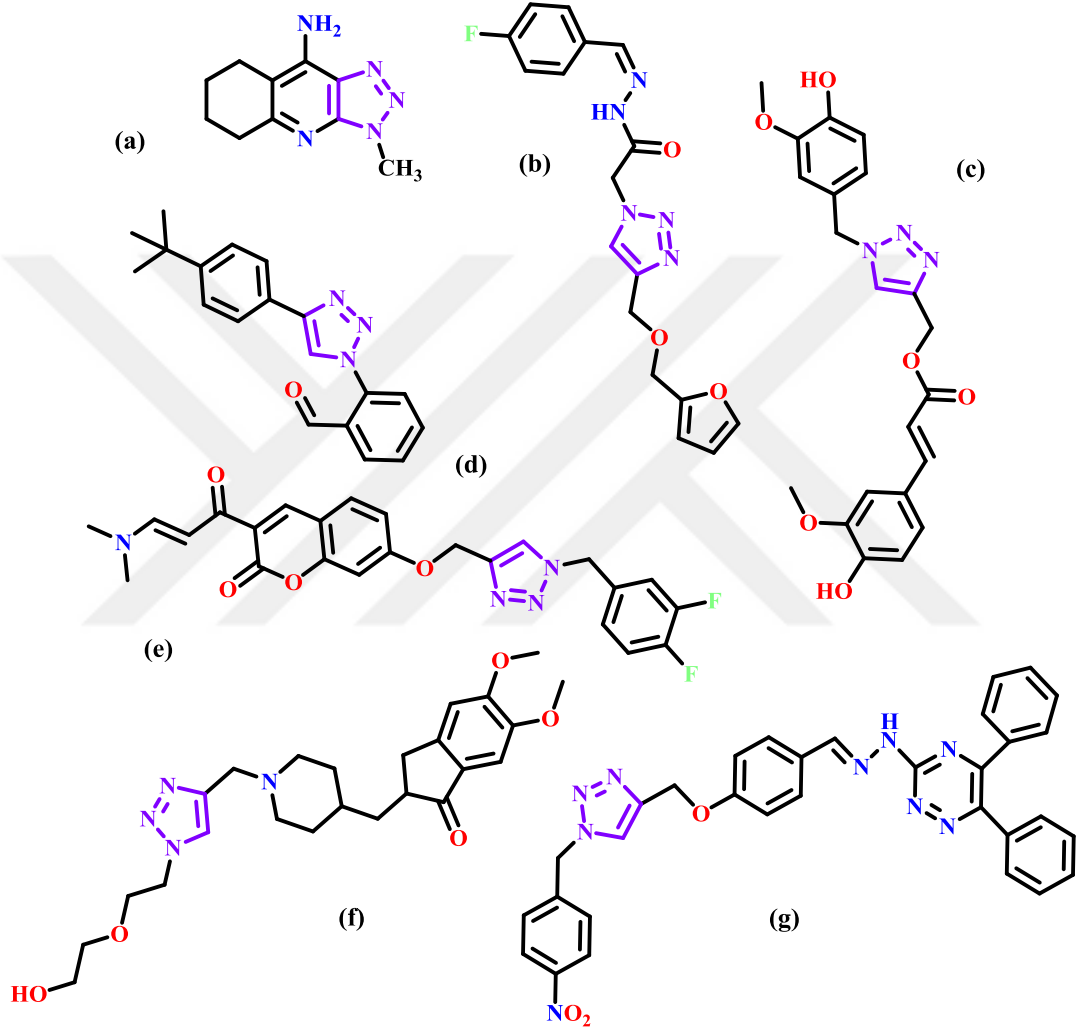
Aynı zamanda bakırın yanı sıra demir de bu hastalığın ilerlemesi için önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ferritin ve hemosiderin agregatlarının oluşumu beyin dokusunda tau seviyelerinin artmasını teşvik ederek nörodejenerasyon süreçlerine katkıda bulunur. Dahası belirli besin maddelerinin eksikliği B₁₂ vitamini ve folik asit gibi bilişsel işlev kaybı ile yakından ilişkilidir (Guarnieri et al., 2024). Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi (USFDA) Takrin (1993), Donepezil (1996), Rivastigmin (2000), Galantamin (2001), Memantin (2003), Aducanumab (2021) gibi ilaçların Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanımını onayladı (R. Ali et al., 2022). Şekil 1.17’ de gösterilen ilaçlar kolinesteraz inhibitörü olarak kullanılır ve nöronal sinaplarda kolinerjik aktiviteyi artırarak semptomları azaltan ve hastaların bilişsel süreçlerinde kayda değer faydalar sağlayan ilaçlardır (R. Ali et al., 2022). Dünya Alzheimer 2022’deki raporuna göre dünya çapında 55 milyondan fazla kişide bu hastalığın var olduğunu, bu sayının 2030 yılında 82 milyona çıkacağını ve 2050 yılına kadar sayının 138 milyona kadar ulaşacağını tahmin etmektedir (Huang et al., 2023).



Şekil 1.17 Alzheimer hastalık tedavisinde kullanılan FDA onaylı ilaçlar

Ancak bu bileşiklerin etkinliği sınırlıdır ve Alzheimer hastalığının geç evresinde olumsuz yan etkiler göstermektedir, bu nedenle Alzheimer hastalığının tedavisinde daha güçlü ve yüksek kolinesteraz inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Saeedi et al., 2021). İlginç bir bileşik grubu olan triazoller anti-Alzheimer aktivitesinde oksidatif stres ve inflamasyona karşı nöroprotektif etki, beta-sekretaz gibi inhibisyonu ve metal şelatlama gibi

ilginç biyolojik aktiviteler göstermiştir (Costa et al., 2020). 1,2,3-triazol halkası asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz'ın aktivitelerini inhibe ederek antikolinesteraz aktivitesini gösterir (S. A. Khan et al., 2023). Şekil 1.18'da bünyesinde 1,2,3-triazol barındıran anti-Alzheimer aktivitesine sahip bazı bileşikler (a) (Kappenberg et al., 2023) (b) (Şenol, 2024) (c) (Elsbaey et al., 2023) (d) (Costa et al., 2020) (e) (S. A. Khan et al., 2023) (f) (Fakhr & Zayed, 2008) (g) (Yazdani et al., 2019):

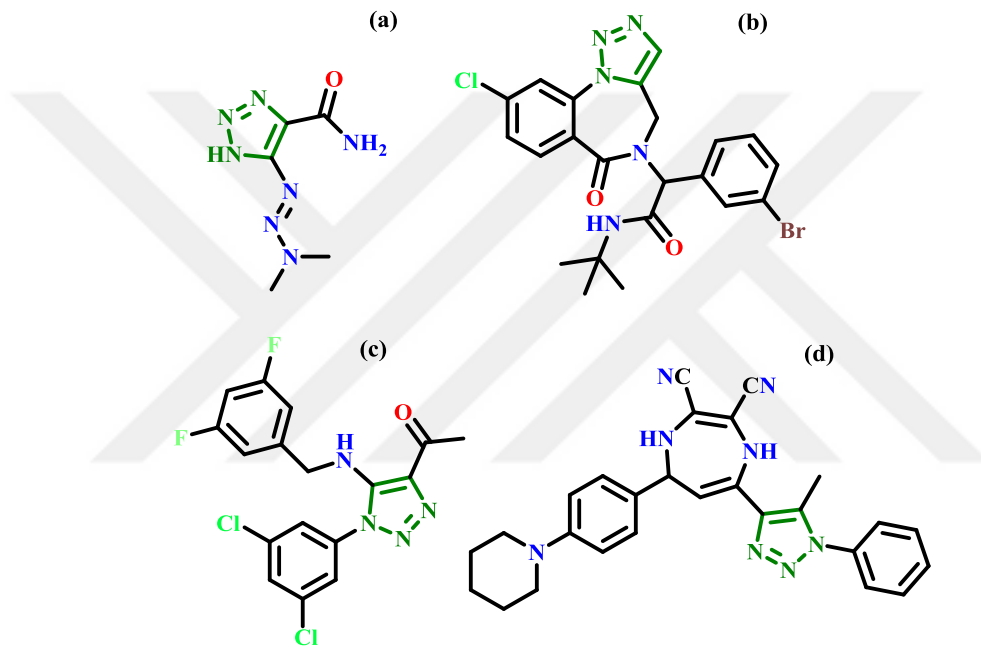


Şekil 1.18 1,2,3-triazol içeren anti-alzheimer etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.3. Antiepileptik Aktiviteleri

Epilepsi bulaşıcı olmayan bir hastalıktır, genellikle ani nöbetler ile seyreden, insanda en sık görülen nörolojik bozukluklardan biridir (Shoeibi et al., 2021). Anormal deşarjlar veya nöronların eşzamanlı olarak aşırı uyarılabilirliği ile bilinen bir durumdur. Patolojik olarak üç alt gruba ayrılır; edinsel, idiyopatik ve genetik veya gelişimsel. Edinmiş epilepsi nedenleri; travma, serebral tümör, serebral enfeksiyon, hipokampal skleroz, serebral vasküler

bozukluklar, serebral imm nlojik bozukluklar, perinatal ve infantil (Ch vez-Gonz lez et al., 2021). Hızlı ve aşırı elektriksel nöronal deşarjlar ile karakterize edilen merkezi bir sinir sistemi bozukluğudur. Beynin nöronları içindeki uyarıcı ve engelleyici süreçlerin dengesizliğı kontrolsüz kasılma ve bilinç eksikliğıne yol açar (Ayati et al., 2016). Kronik bir nörolojik hastalık durumu her yaşı ve her cinsiyette dünya çapında 50 milyondan fazla insanı etkilemektedir (Biset et al., 2024). Mevcut ilaçların düşük etkinliğı, ilaç direnci ve toksisitesi nedeniyle yeni ilaçlara gerek duyulmaktadır (Ayati et al., 2016). Şekil 1.19’ de antiepileptik etki gösteren 1,2,3-triazol temelli bileşikler gösterilmektedir (a) (X. Zhou et al., 2022) (b) (Shafie et al., 2020) (c) (Alhamzani et al., 2022) (d) (Song & Deng, 2018):

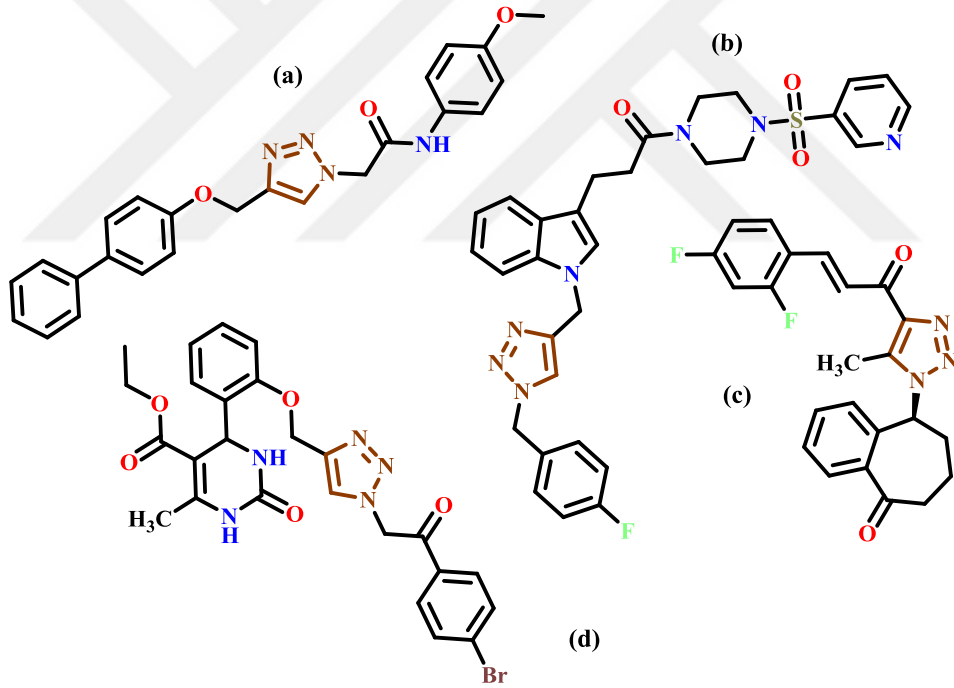


Şekil 1.19 1,2,3-triazol içeren antiepileptik etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.4. Antitüberküloz aktiviteleri

Tüberküloz (TB), tek bir enfeksiyöz patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* veya ilişikili yedi *mycobacterium* türünden birinin neden olduğı oldukça bulaşıcı bir hastalıktır (Reddyrajula et al., 2024). Genellikle hava yoluyla bulaşır ve akciğerlerde şiddetli ağırlara yol açar (Fogel, 2015). Tüberküloz özellikle akciğerleri hedef alır, sonra bağırsak, meninksler (merkezi sinir sistemini çevreleyen zar), kemikler, eklemler ve tüm organlara yayılır (T. Dhumal et al., 2023). 2022 yılında dünya sağık  rg t  (WHO) raporuna göre 1,4 milyondan daha fazla TB enfekte kişı ve 0.18 milyondan fazla kişı de HIV-TB koenfeksiyonundan ölmüştür. İlaça duyarlı TB ilk basamak tedavisi 40 yıl önce geliştiriildi. Bedenquilin, pretomanid ve delmanid gibi birkaç ilaç adayı ilk basamak ilaçlar ile

kombinasyon halinde son zamanlarda ABD ve Avrupa kurumları tarafından onaylanmıştır. Ancak bu bulgular kardiyak disritmi, QT uzaması, MSS toksisitesi ve hepatotoksisite dahil olmak üzere ciddi yan etkiler ile sonuçlanmıştır (Reddyrajula et al., 2024). Uzun süreli ilaç tedavisinde çoklu doz ve polifarmasinin etkileri gibi dezavantajların çıkması tedavinin daha zor hale gelmesine neden olmuştur. TB karşı mevcut ilaçların sınırlı sayıda olması ve ilaç direnci gibi istenmeyen etkiler TB tedavisini kontrol altına alır ve tedavi sürecini zorlaştırır. Dirençli suşlara karşı etkinliği artırılmış, tedavi süresi kısaltılmış, toksisitesi azaltılmış ve uygun maliyetli yeni anti-TB ajanlarının üretilmesine acil ihtiyaç duyulmuştur. 1,2,3-triazollerin in vivo koşullardaki stabilitesinin yanı sıra hidrojen bağı ve dipol-dipol etkileşimlerine katılma yeteneğinden dolayı yeni antitüberküloz ilaçların tasarımında yaygın olarak kullanılmaktadır (El-Shoukrofy et al., 2023). Şekil 1.20 de tüberküloz'a karşı 1,2,3-triazol temelli biyoaktif bileşikler gösterilmiştir (a) (T. Dhumal et al., 2023) (b) (Reddyrajula et al., 2024) (c) (Sadineni et al., 2024) (d) (El-Shoukrofy et al., 2023):

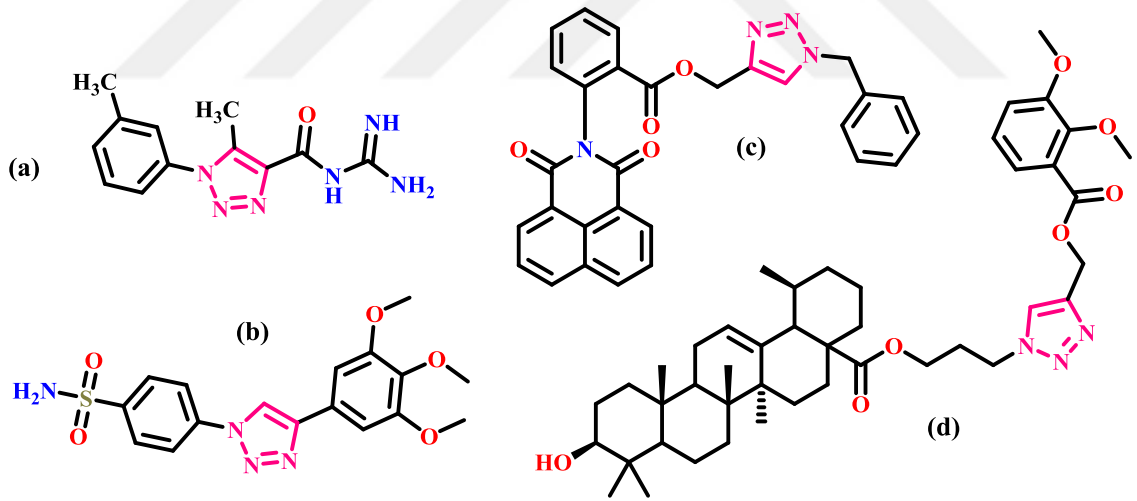


Şekil 1.20 1,2,3-triazol içeren antitüberküloz etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.5. Antiinflamatuvar aktiviteleri

İnflamasyona, doğuştan gelen bağışıklığın ayrılmaz bir parçasıdır. Vücudun zararlı sinyalleri uzaklaştırmasını, koruyucu yanıtların ve doku iyileşme süreçlerinin başlatılmasını içerir. Enflamatuvar yanıt bağışıklık sisteminin homeostazını koruyan temel bir fizyolojik süreçtir. Enflamatuvar hastalıklar anormal bağışıklık tepkilerinden kaynaklanan, enflamatuvar

mediatörlerin ve hücrelerin dengesizliği ile karakterize edilir, akut ve kronik inflamasyon olarak ikiye ayrılır (Luo et al., 2020). İnflamasyon kanser ile güçlü bir şekilde ilişkilidir, tümörün ilerlemesinde ve gelişmesinde kilit bir rol oynar. Kronik inflamasyon, proliferasyonu, aniyogenezi ve metastazı indükleyerek bağışıklık sisteminin kemoterapötik ajanlara yanıtı azaltarak karsinogenezi teşvik ettiği, enflamatuar hücreler, büyüme faktörlerini ve DNA hasarını teşvik eden ajanlar bakımından zengin mikroçevre, sürekli ve gelişmiş hücre çoğalmasında katkıda bulunur. Birçok steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar hücre göçünü azaltarak, apoptozu ve kemo-duyarlılığı artırarak tümör mikroçevreye müdahale etme kabiliyetine sahiptir (Zappavigna et al., 2020). Aspirin ve ibuprofen gibi antiinflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımı gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, kemik ve böbrek dahil olmak üzere sağlıklı dokuların fizyolojik işlevleri üzerinde çeşitli yan etkileri vardır ve halen büyük bir endişe kaynağıdır (Q. Zhao et al., 2023). 1,2,3-triazoller biyoreseptörler ile etkileşime girme yeteneği ve kararlı yapısından dolayı bu çekirdeğin ilaç keşfinde önemli bir konuma sahiptir (C. Y. Cheng et al., 2020). Şekil 1.21 de antiinflamatuvar etkiye sahip 1,2,3-triazol bileşikleri gösterilmiştir (a) (Zappavigna et al., 2020) (b) (Siddiqui et al., 2023) (c) (Begam et al., 2022) (d) (T. Y. Zhang et al., 2022):

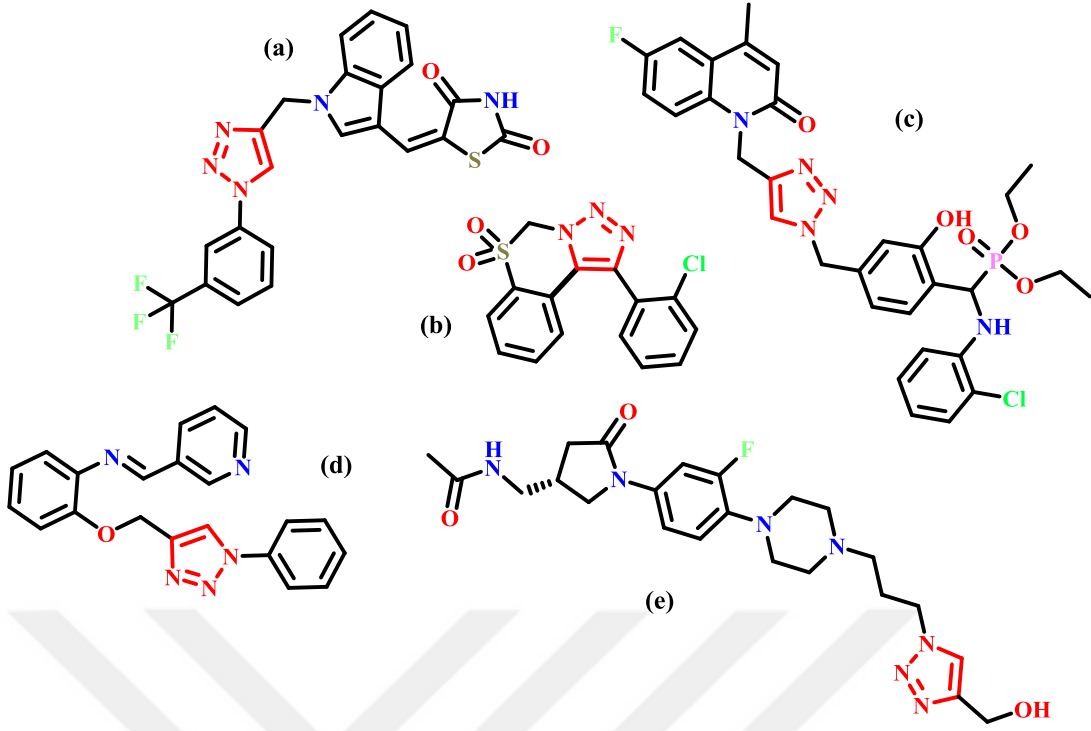


Şekil 1.21 1,2,3-triazol içeren antiinflamatuvar etkiye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.6. Antibakteriyel aktiviteleri

Bakteriler, insan vücudunda ciltte, ağız boşluklarında, gastrointestinal sisteminde ve üreme sistemi gibi sağlıklı hücrelerde yaşarlar. Bağışıklık düzenlenmesi, gıdaların sindirimi, besinlerin ve ilaçların emilimi ve patojen kolonizasyonunun önlenmesi dahil olmak üzere bazı karmaşık fizyolojik olaylara katılırlar (F. Wu & Liu, 2022). Bazı bakteriler meme, kemik, akciğer, karaciğer, pankreas, yumurtalık, böbrek, melanom, serviks, beyin ve

gastrointestinal sistem olmak üzere çeşitli organ dokularda kansere neden olabilir. Bu tür bakteriler çeşitli mekanizmalar yoluyla tümör gelişiminde ve malign sürecinde katkıda bulunur. Konak hücrelerin genomik stabilitesini etkileyerek karsinogenezi teşvik eder ve bazı bakteriler malign olmayan hücrelerde DNA hasarına ve mutasyonlara neden olabilen küçük moleküllu genotoksinler üretir (Kwon et al., 2024). Bakteri direnci insanlarda bulaşıcı hastalıklar ile ilişkin ölüm oranlarının artmasının başlıca nedenlerinden biridir. Her yıl yaklaşık 700.000 ilaca dirençli patojene bağlı ölümün meydana geldiği ve mevcut eğilimlerin devam etmesi halinde bu sayının 2050 yılına kadar 10 milyona çıkabileceği tahmin edilmektedir. Mevcut çoklu ilaca dirençli bakterileri engellemek için yeni ve etkili antibakteriyel ilaçların geliştirilmesine acil ihtiyaç duyulmaktadır. İki veya daha fazla farmakoforun kombinasyonu veya daha fazla biyoaktif varlıktan oluşan hibrit bileşiklerin sentezi çoklu ilaca dirençli bakteriler ile savaşmak için uygun bir çözüm olabilir. 1,2,3-triazol hibrit bileşikler gibi biyolojik aktivite spektrumu genişletme, etki gücünü artırabilme, ilaç direncinin üstesinden gelebilme, yan etkileri azaltabilme ve farmakokinetiği iyileştirebilme kabiliyetinden dolayı antibakteriyel farmakoforlar ile hibridasyonu ilaca duyarlı ve ilaca dirençli bulaşıcı hastalıklar ile mücadele etmek için etkili yeni bir ilaç adayı geliştirmede mantıklı bir strateji gibi görünmektedir (Belay et al., 2023). Şekil 1.22 de antibakteriyel etki gösteren bazı 1,2,3-triazol içeren biyoaktif bileşikler gösterilmiştir (a) (Upadhyay et al., 2024) (b) (Ramya Sucharitha et al., 2021) (c) (Gadali et al., 2024) (d) (Belay et al., 2023) (e) (Xu, 2020):

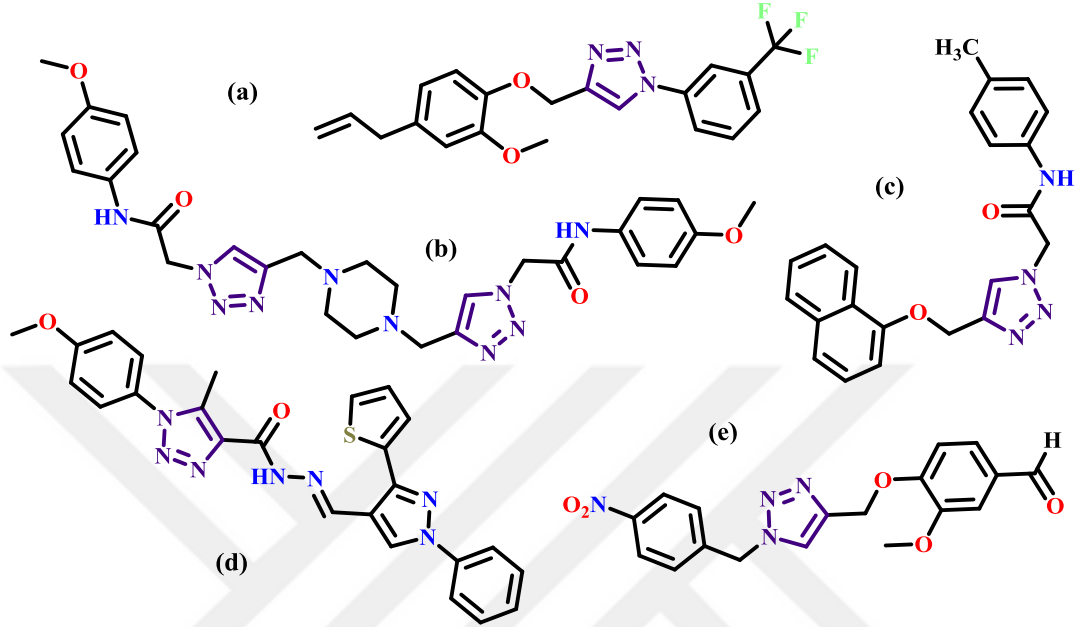


Şekil 1.22 1,2,3-triazol içeren antibakteriyel etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.7. Antifungal aktiviteleri

Mantarlar maya, küf veya dimorfik yapı formlarında bulunan ökaryotik mikrobiyal türlerdir. Su, toprak ve hava dahil olmak üzere doğal ortamlarda bol miktarda bulunurlar, sıcak ve nemli iklimlerde kolayca çoğalırlar. Dünya çapında her yıl mantar patojenleri yaklaşık 13 milyon enfeksiyona ve 1,5 milyon ölüme neden olmaktadır (Garvey & Rowan, 2023). Ayrıca fosil kaynakları için yenilenebilir süstitüsyonların verimliliğini artırmada etkili olabilirler. Gıda, nutrasötikler, kozmetik ürünler, aminoasitler, proteinler, karbonhidratlar, vitaminler, yağlar ve mineraller için değerli kaynaklar olabilirler. Tıbbi, farmasötik ve endüstriyel uygulamaları olan çok sayıda biyoaktif bileşik üretirler (Niego et al., 2023). Fungal enfeksiyonları son birkaç on yılda kritik hastalarda halk sağlığı için tehdit olmaya devam etmektedir. Stentler, kateterler ve ventilatörler gibi modern tıbbi cihazların düzenli kullanımı nedeni ile mantar önemli bir ölçüde artmıştır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mantar enfeksiyonları ciddi ve tedavisi oldukça zordur. Pirimidinler gibi ayrı bir kemoterapötik ajan sınıfı olan polienler, azoller, ekinokandinler ve allilaminler ergosterol inhibisyonu, protein, glukan, litin, mikrotübül ve nükleik asit sentezi ile farklı etki modu uygulayarak mantar enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılmıştır (A. Singh et al., 2023). 1,2,3-triazol hibritleri iki veya daha fazla farmakolojik olarak aktif molekül ile hibridize edilmesi çok çeşitli hastalıkları hedefleyebilen ilaç geliştirme için güçlü bir

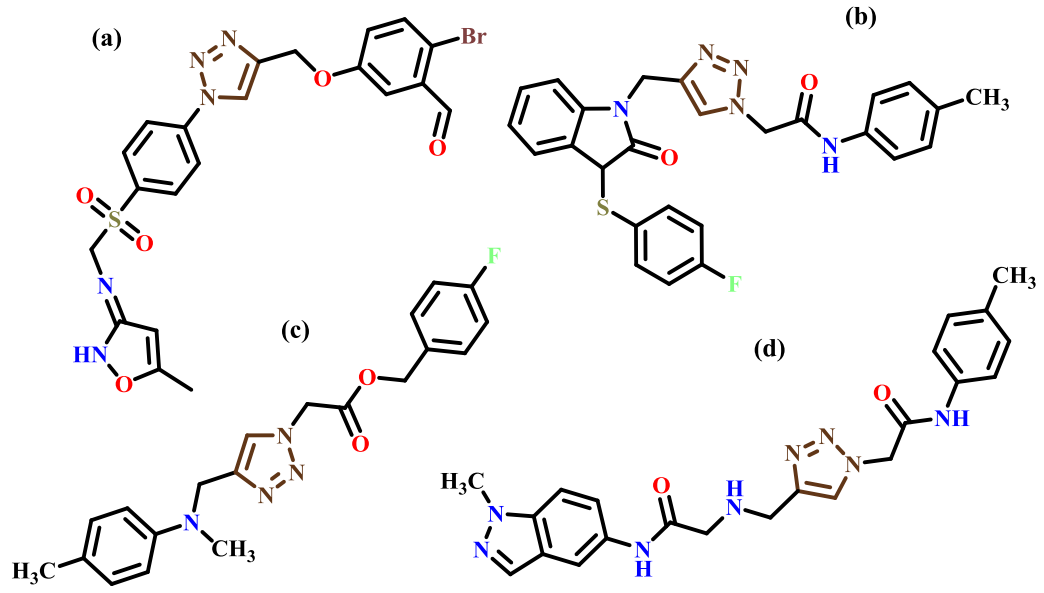
yaklaşımıdır (Gazolla et al., 2023). Şekil 1.23 de kayda değer antifungal etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli biyoaktif moleküller gösterilmiştir (a) (Almeida lima et al., 2024) (b) (A. Singh et al., 2023) (c) (Akolkar et al., 2023) (d) (Sherashiya et al., 2024) (e) (Gazolla et al., 2023):



Şekil 1.23 1,2,3-triazol içeren antifungal etkiye sahip biyoaktif bileşikler

1.6.4.8. Antimikrobiyal aktiviteleri

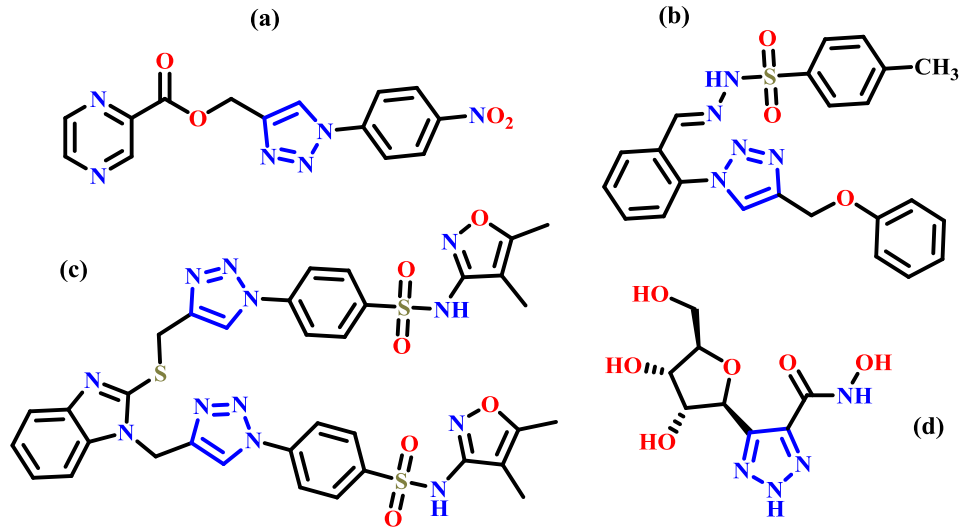
İnsanların mikroorganizmalar ile uzun süreli bir savaş içinde olduğu bilinmektedir. Özellikle bakteriler morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Penisilin 1940'ların başında birçok bulaşıcı hastalığa karşı etkili bir antimikrobiyal olarak kullanılıyordu. Ancak aşırı kullanımı sonrasında bakteriler çeşitli direnç mekanizmaları geliştirerek bu ilacın etkinliğini azaltmıştır. Çok çeşitli antimikrobiyal ajan türleri vardır; antibiyotikler, dezenfektanlar ve gıda koruyucular gibi ve bunlar mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını engelleyerek ölümüne yol açar (Abushaheen et al., 2020). Çok sayıda etkili antimikrobiyal ajanların keşfedilmesine rağmen çoklu ilaç dirençli enfeksiyonların ortaya çıkması veya dirençli mikroorganizmaların artması küresel bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir (Gandham et al., 2024). 1,2,3- triazol ve türevleri tıbbi kimyanın önemli ölçüde gelişmesi için geniş, çok yönlü ve büyük bir potansiyele sahiptir (Sangwan et al., 2024). Şekil 1.24 de son yıllarda sentezlenen ve antimikrobiyal etkiye sahip 1,2,3- triazol içeren bileşikler gösterilmiştir, (a) (Dakhil et al., 2024) (b) (V. Kumar et al., 2024) (c) (Sangwan et al., 2024) (d) (Gandham et al., 2024):



Şekil 1.24 1,2,3-triazol içeren antimikrobiyal etkiye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.9. Antiviral aktiviteleri

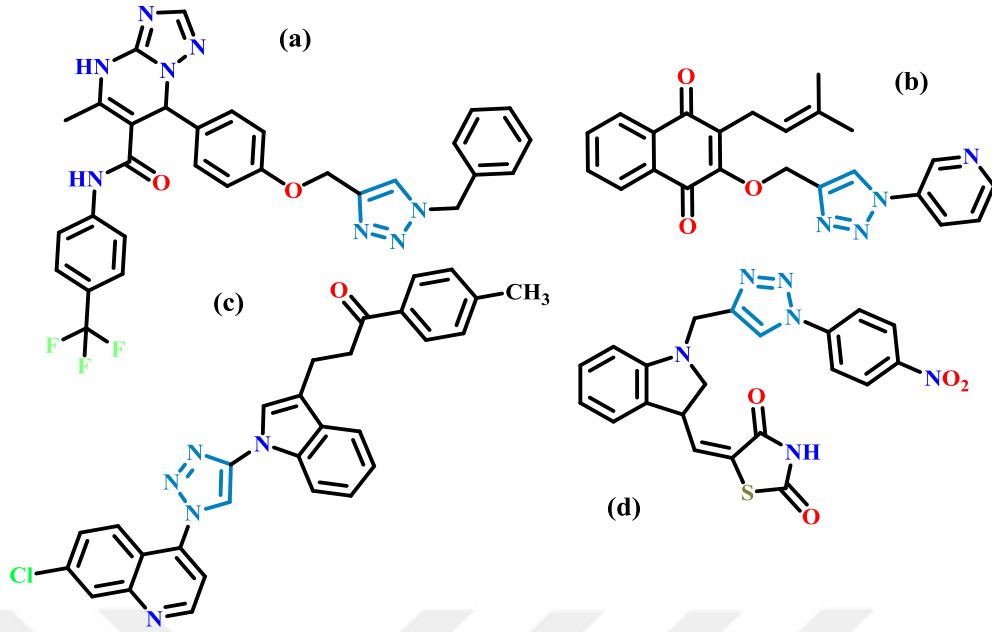
Virüsler asemptomatik enfeksiyonlardan ciddi hastalıklara kadar uzanan ve ölüme yol açan, birçok patolojik durumdan sorumlu olan etiyolojik ajanlar olarak kabul edilir. Viral enfeksiyonları son yıllarda insanları tehdit eden en büyük sorunları oluşturmaktadır. 2002 yılından bu yana SARS, MERS, EBOLA, ZIKA virüsü ve son zamanlarda korona virüsü sık görülen en önemli salgınları oluşturmaktadır. Yeni antiviral ilaç keşfinde kaydedilen ilerlemeye rağmen birçok viral enfeksiyonu hala spesifik bir tedaviden yoksundur ve ilaç direnci gibi sorunlar terapi sürecini zorlamaktadır, bu nedenle etkili terapötik stratejilerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır (Bivacqua et al., 2023). triazol çekirdeği heterosiklik iskeletler arasında en önemli ve en iyi bilinen çeşitli tıbbi ajanlarda bulunur. Triazollerin geniş ve ayarlanabilir aktivitesi onları farmakolojik olarak umut verici iskeleler haline getirmiştir (Al-Humaidi et al., 2022). Şekil 1.25 te antiviral aktiviteye sahip 1,2,3-triazol temelli biyoaktif moleküller gösterilmiştir. (a) (Bivacqua et al., 2023) (b) (Viegas et al., 2021) (c) (Al-Humaidi et al., 2022) (d) (Nascimento et al., 2024):



Şekil 1.25 1,2,3-triazol içeren antiviral aktiviteye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.10. Antimalaryal aktiviteleri

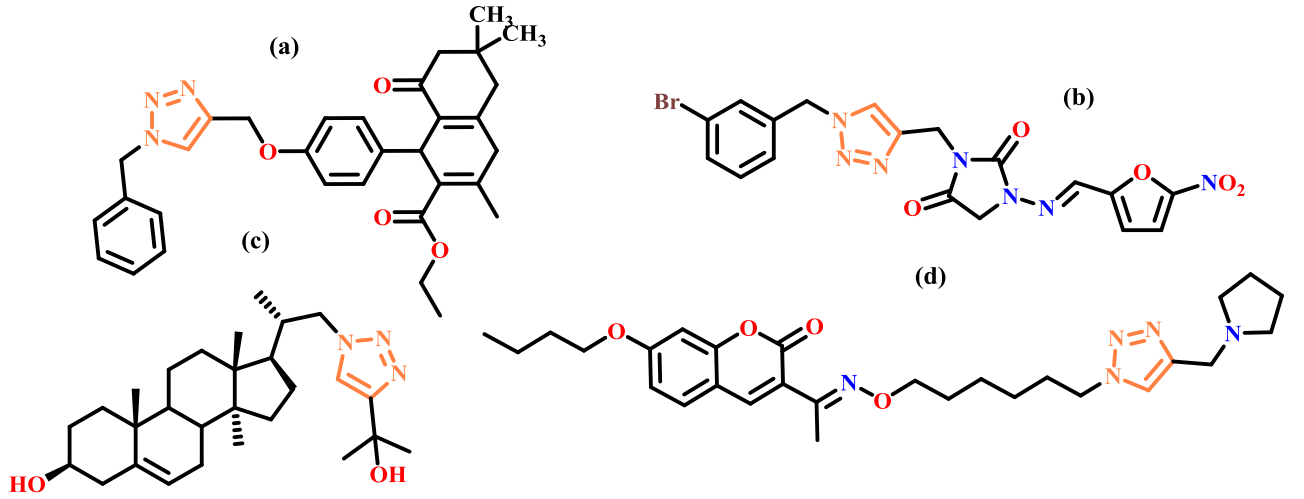
Sıtma plasmodium cinsi parazitlerin neden olduğu ve yaşamı tehdit eden akut bir hastalığa yol açan parazittik bir enfeksiyondur (Hussein et al., 2020). Son yirmi yılda sıtmaya bağlı morbidite ve mortalitede görülen düşüşe rağmen sıtma birçok ülkede önemli bir halk sağlığı yükü olmaya devam etmektedir (Stanisic & Good, 2023). Dünya sağlık örgütüne göre 2018 yılı verilerine göre Afrika’da en yüksek oranda olmak üzere dünya çapında yaklaşık 228 milyon sıtma vakası ve 405.000 sıtmaya bağlı ölüm gerçekleşmektedir (Hussein et al., 2020). Sıtmaya neden olan plasmodium parazitleri 84 ülkede endemiktir ve 2021 yılında 247 milyon vaka ve 619.000 ölüm ile sonuçlanmıştır (Stanisic & Good, 2023). Mevcut antimalaryal ilaçlarına karşı direncinin hızla ortaya çıkması daha yeni ve daha etkili moleküllerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Şekil 1.26 da antimalaryal etkiye sahip 1,2,3- triazol temelli moleküler gösterilmiştir. (a) (Mokariya et al., 2023) (b) (Brandão et al., 2018) (c) (Irfan et al., 2024) (d) (Upadhyay et al., 2024):



Şekil 1.26 1,2,3-triazol temelli antimalaryal etkiye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.11. Antileishmanial ve Antitrypanosomal aktiviteleri

Trypanosomatidae ailesine ait protozoan parazitler olan leishmania cisinin yirmiden fazla türden kaynaklanmaktadır. Yoksulluk ile ilişkili endemik hastalıklar arasındadır, hastalık 60'tan fazla ülkede endemik olup Doğu Afrika, Hindistan ve Latin Amerika'da görülme sıklığı yüksek olduğu bilinmektedir (Assis et al., 2021). Hastalık 1900 yılında Hindistan'daki İngiliz ordusunda görev yapan İskoçyalı patolog William Boog Leishman tarafından keşfedildi. İlk olarak Hindistan'da keşfedilmiş olsa da parazitlerin dünyadaki diğer çeşitli ülkelerde de mevcut olduğu bilinmektedir. 2018 yılında dünya sağlık örgütüne göre toplam yeni vakaların %94' ü Brezilya, Hindistan, Kenya, Somali, Güney sudan, Etiyopya ve Sudan gibi yedi ülkede meydana gelmektedir (Sasidharan & Saudagar, 2021). Her yıl yaklaşık 1 milyon yeni kişi enfekte olmaktadır ve 20.000 ek olarak ölüme yol açmaktadır, şu anda yaklaşık 1 milyar kişi enfeksiyonların riski altındaki bölgelerde yaşamaktadır (Menezes Migliani de Castro et al., 2023). Leishmania tedavisi tamamen kemoterapiye dayanmaktadır. Az sayıda ilaç bulunması, toksisite, yüksek maliyet, düşük etkinlik ve ilaç direnci gibi sorunların hastalığın tedavisini zorlaştırmaktadır (Sasidharan & Saudagar, 2021). Çeşitli 1,2,3-triazol türevlerinin antileishmanial etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir (Molaei et al., 2024). Şekil 1.27 de antileishmanial etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli biyoaktif bileşikler gösterilmiştir. (a) (Molaei et al., 2024) (b) (Seetsi et al., 2024) (c) (Seck et al., 2023) (d) (Hassan et al., 2023):

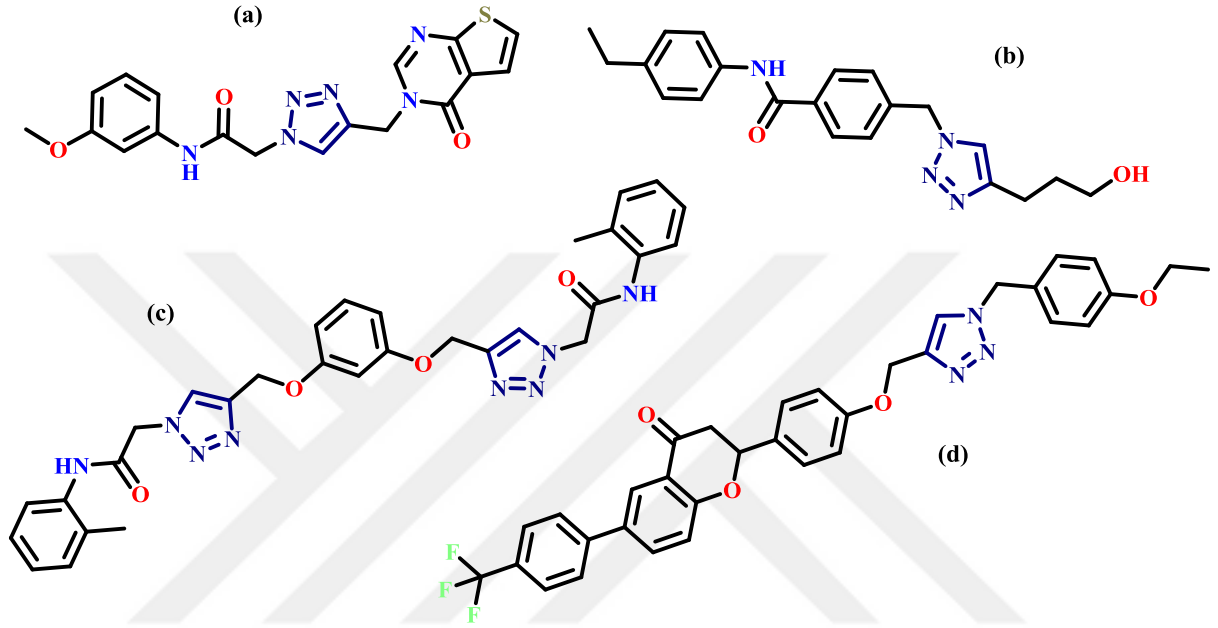


Şekil 1.27 1,2,3-triazol temelli antileishmania etkiye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.12. Antioksidan aktiviteleri

Serbest radikaller aerobik yaşamın ve metabolizmanın önemli bir parçasıdır ve biyokimyasal süreçlerin vazgeçilmezidir, kanser, enflamatuvar, lipid peroksidasyonu, Alzheimer, Parkinson DNA hasarı, kardiyovasküler, protein oksidasyonu ve diyabet gibi birçok hastalığın ilerlemesinde rol oynarlar (Nwozo et al., 2023) . Serbest radikallerin, organik molekülleri içeren tüm oksidasyon reaksiyonlarına aracılık ettiği uzun zaman önce keşfedilmiştir. 1950’li yıllarında serbest radikaller biyolojik sistemlerde tespit edilmiş ve insan hastalıklarında rol oynadığı gösterilmiştir. 1969 yılında Mc Cord ve Fridovich süperoksit dismutaz (SOD) enzimini keşfederek canlı organizmaların koruyucu sistemlere sahip olduğunu açıklamıştır. 1971 yılında ise reaktif oksijen türlerinin hücre metabolik solunumunda üretildiği keşfedildi ve daha sonra Halliwell ve Gutteridge reaktif oksijen türlerinin serbest radikal ve radikal olmayan oksijen türlerini içerdiğini bildirmiştir (Martemucci et al., 2022) . Oksidatif stres vücuttaki aşırı oksitlenmiş maddelerin bir sonucu olarak redoks dengesini bozan biyokimyasal bir süreçtir (Hu et al., 2024). Oksidatif stres terimi ilk olarak Helmut Sies tarafından ortaya atılmıştır (Forman & Zhang, 2021). Oksidatif stres sırasında hücrelerdeki serbest radikaller DNA gibi biyomoleküllere zarar vererek hücresel hasara, doku yaşlanmasına ve çeşitli hastalıkların gelişmesine yol açar (Hu et al., 2024). Antioksidanlar, vücudu hücrelerdeki serbest radikallerin neden olduğu hasardan korur ve vücutta serbest radikallerin oluşumunu durdurma veya zararlarını sınırlama yeteneğine sahip maddeler bakımından zengindir. Antioksidanlar içsel ve dışsal olarak temin edilebilir. İçsel olarak üretilen antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (Cat) ve Glutasyon peroksidaz içeren vücut enzimlerinin aktivitesi yolu ile üretilir. Dışsal

antioksidanlar ise A,E ve C vitamini, mineral ve polifenollerden temin edilebilir (Nwozo et al., 2023). Son zamanlarda güçlü antioksidan aktiviteye sahip çeşitli monomerik, dimerik veya bis 1,2,3- triazolil türevleri rapor edilmiştir (Deshmukh et al., 2023). Şekil 1.28 de son zamanlarda 1,2,3- triazol içerikli antioksidan aktiviteye sahip biyoaktif moleküller gösterilmiştir. (a) (Kumari et al., 2024) (b) (Chahal et al., 2023) (c) (Deshmukh et al., 2023) (d) (Ambala et al., 2024):

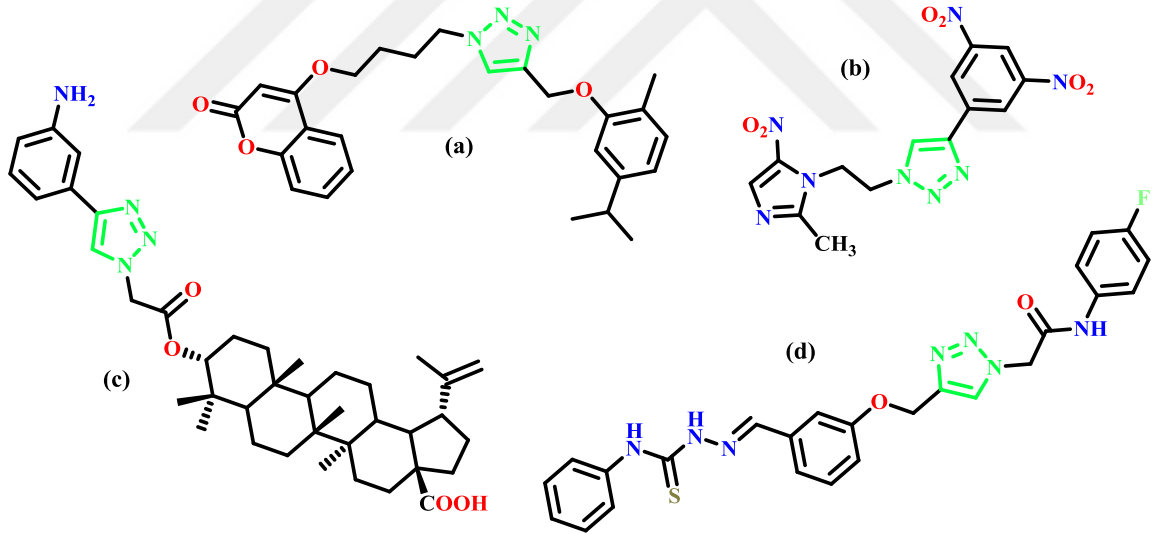


Şekil 1.28 1,2,3-triazol temelli antioksidan etkiye sahip biyoaktif moleküller

1.6.4.13. Antidiyabetik aktiviteleri

Diyabet bozulmuş insülin salgılanmasından kaynaklanan yüksek kan glukoz seviyeleri ile karakterize edilen yaygın bir hastalıktır (Li et al., 2024). Tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana türü vardır. Vücudun bağırsak sisteminin pankreastaki insülin üreten hücrelere saldırma ve hücreleri yok etme gibi otoimmün bir durumdur. Tip 2 daha yaygın ve genellikle obezite, fiziksel aktivite eksikliği ve yetersiz beslenme gibi yaşam tarzı faktörleri ile ilişkilidir. Tip 1 çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülürken, tip 2 tipik olarak 45 yaş üstündeki yetişkinlerde gelişir (Va et al., 2024). Diyabet, vücudun çoğu dokusunu farklı şekillerde etkileyen çok faktörlü bir sistem bozukluğudur (Xourafa et al., 2024). Çeşitli organlarda özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarında hasar, işlev bozukluğu ve yetmezliğe eşlik eder (Salaxiddinovich, 2024). Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 537 milyondan fazla yetişkinin diyabet hastası olmasıyla birlikte dünya çapında diyabet hızla artmaktadır. 2021 yılında diyabet ve ilgili komplikasyonlar dünya genelinde 6,7 milyon

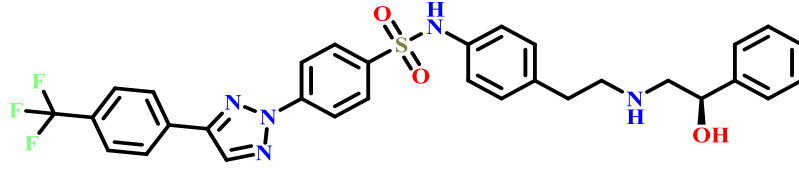
ölüm ile sonuçlanmıştır. Çin yaklaşık 141 milyon diyabet hastasıyla dünyanın en büyük diyabet hasta oranına sahiptir. Diyabet tip 2'nin etiyolojisi karmaşıktır ve patogenezi belirsizliğini korumaktadır. Yapılan son araştırmalara göre oksidatif stresin diyabet-2 de dâhil olmak üzere birçok kronik hastalıkta nedensel ve sonuçsal bir rol oynadığı gösterilmiştir (Li et al., 2024). Biguanidinler yaklaşık 50 yıldır diyabet-2 hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır, metformin bu gruptaki tek ilaçtır ve şu anda diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Tokhirovna, 2024). Beş üyeli azaheterosiklo olan 1,2,3-triazoller biyoaktif moleküllerin tasarımı ve sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Wang ve ark α -glukozidazlara karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip triazin-triazol türevlerinin sentezini bildir. Moghimi ve ark α -glukozidaz üzerinde inhibitör etkiye sahip piridazin- triazol hibritlerinin sentezini rapor etmiştir. Gavnrudi ve ark α -glukozidazlara karşı inhibitör aktivite gösteren ftamid- triazol konjugatlarının sentezini bildirmiştir (Y. Zhang et al., 2024). Şekil 1.29 da antidiyabetik etkiye sahip 1,2,3-triazol içeren biyoaktif bileşikler gösterilmiştir. (a) (A. Singh et al., 2024) (b) (S. Ullah et al., 2024) (c) (Y. Zhang et al., 2024) (d) (Ansariashlaghi et al., 2024):



Şekil 1.29 1,2,3-triazol temelli antidiyabetik etkiye sahip biyoaktif bileşikler

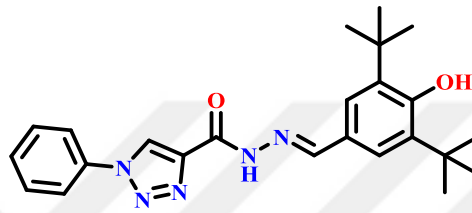
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Brockunier ve arkadaşları **2001** yılında yaptıkları bir çalışmada 1,2,3-triazol esaslı aril sülfonamidleri β -adrenerjik reseptörlerine karşı seçiciliğini bildirmişlerdir (Brockunier et al., 2001).



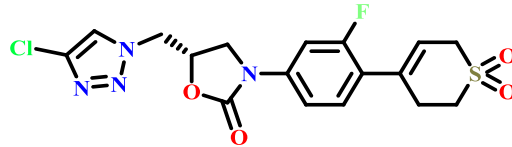
Şekil 2.1. Güçlü adrenerjik etkiye sahip 1,2,3-triazol esaslı bileşik

2003 yılında **Cunha** ve arkadaşları N-substitue-fenil-1,2,3-triazol-4-asilhidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Arazidondik asit ve kolajen kaynaklı trombosit agregasyon testinde önemli bir antiplatelet aktivite sergilediğini ortaya koymuşlardır (Cunha et al., 2003).



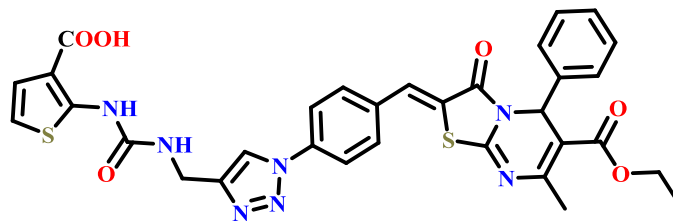
Şekil 2.2 Antiplatelet etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli bileşik

2005 yılında **Reck** ve çalışma arkadaşları 4-substitue 1,2,3-triazol esaslı oksazolidonları sentezlemişlerdir ve antibakteriyel ajanı olarak umut verici sonuçları elde etmişlerdir (Reck et al., 2005).



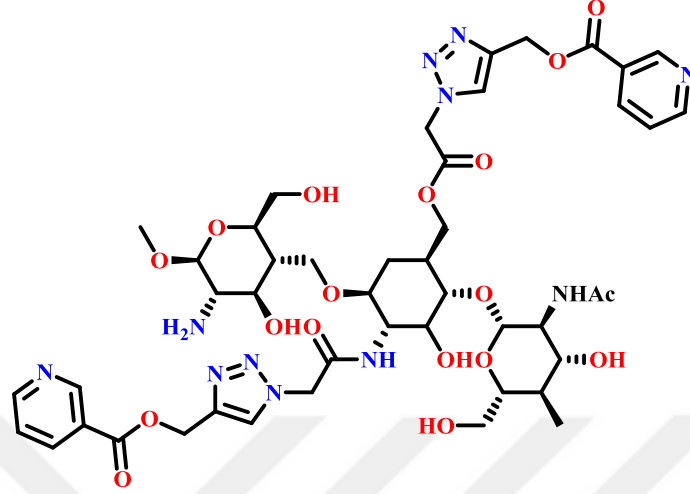
Şekil 2.3 Antibakteriyel etkiye sahip 1,2,3-triazol temelli oksazolidon bileşiği

2009 yılında **Duval** ve çalışma grubu triazolbenzilidin-tiyozolopirimidin iskeletine sahip yeni bileşikleri sentezlemişlerdir ve CDC25 fosfataz inhibitör etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir (Duval et al., 2009).



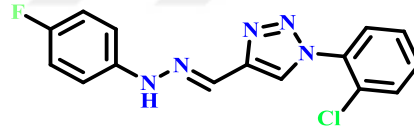
Şekil 2.4 CDC25 fosfataz inhibitör aktivitesi sergileyen bileşik yapısı

2013 yılında **Qin** ve çalışma arkadaşları(1,2,3-triazol-4-il) metil nikotinat kitosan türevlerini sentezlemişlerdir. Yüksek antifungal indeksine sahip kitosandan çok güçlü bir etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Qin et al., 2013).



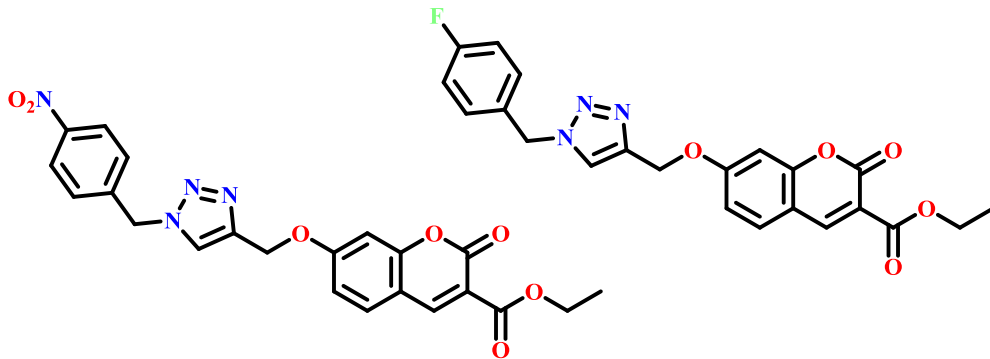
Şekil 2.5 Antifungal etkiye sahip 1,2,3-triazol- kitosan bileşik yapısı

2015 yılında **Raquin** ve grup arkadaşları 1,2,3-triazol-fenilhidrazon serilerini sentezlemişlerdir ve in vivo çalışmalarında etkili bir antifungal etkiye sahip olduklarını kaydetmişlerdir (Paquin et al., 2015b).



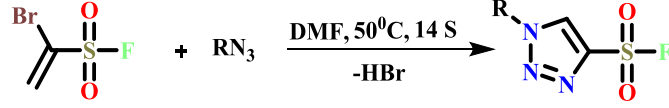
Şekil 2.6 Etkili antifungal aktiviteye sahip 1,2,3-triazol-fenilhidrazon bileşiği

2016 yılında **Shaikh** ve çalışma arkadaşları kumarin bazlı 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişlerdir ve insan patojeni mantar suşuna karşı antifungal aktiviteleri ve antioksidan aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Shaikh et al., 2016).



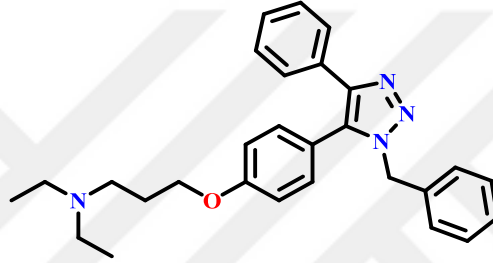
Şekil 2.7 Etkili antifungal ve antioksidan aktiviteye sahip bileşikler

2018 yılında **Thomas** ve **Fokin** metalsiz 4-florosülfonil-1,2,3-triazollerini sentezlemişlerdir ve bromovinilsülfonil florür yapı taşı aydınlatmışlardır (Thomas & Fokin, 2018).



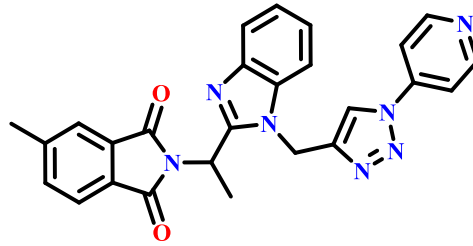
Şekil 2.8 4-florosülfonil-1,2,3-triazol sentezi

2020 yılında **Dheer** ve çalışma arkadaşları triaril-1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişlerdir ve meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksiteyi değerlendirmişlerdir (Dheer et al., 2020).



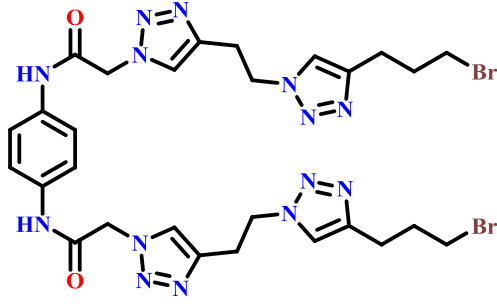
Şekil 2.9 Anti-proliferatif etkiye sahip 1,2,3- triazol bileşiği

2022 yılında **Holanda** ve çalışma arkadaşları 1,2,3-triazol-ftalimid türevlerini sentezlemişlerdir, in siliko öngörücü tarama çalışma sonucunda Covid- 19 tedavisi için güçlü bir antiviral ajanı olarak önerilmiştir (Holanda et al., 2022).



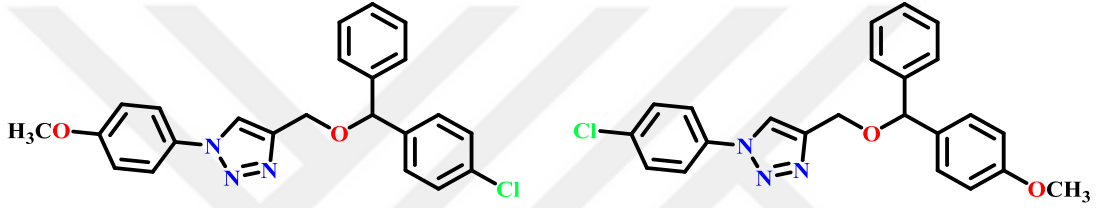
Şekil 2.10 Etkili antiviral özelliğe sahip bileşik

2022 yılında **Nural** ve çalışma arkadaşları bakır katalizli azid-alkin siklokatılma reaksiyonunu kullanarak bir dizi bis ve tetrakis 1,2,3- triazol türevlerini %73- %91 verim ile sentezlemişlerdir (Nural et al., 2022).



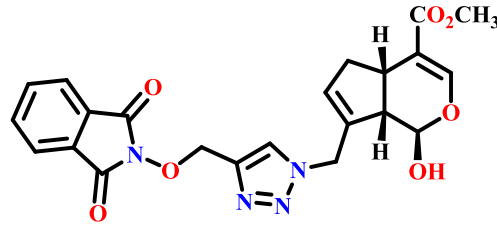
Şekil 2.11 Tetrakis 1,2,3-triazol yapısı

2022 yılında **Çot** ve çalışma arkadaşları diarilmetanol bazlı 1,2,3-triazol türevlerini sentezlemişlerdir ve in vitro çalışmalarında standart 5-Florourasil'e göre mükemmel antikanser aktiviteler sergilediklerini bildirmişlerdir (Çot et al., 2022).



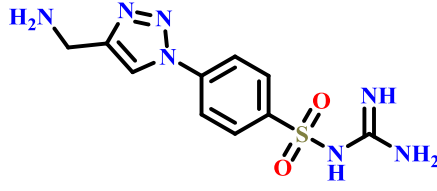
Şekil 2.12 İn vitro antikanser etkiye sahip bileşikler

2022 yılında **Silalai** ve çalışma grubu yeni seri 1,2,3-triazol-genipin analoglarını sentezlemişler ve nöroprotektif aktivite, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) inhibitör aktivitelerini değerlendirmişler (Silalai et al., 2022).



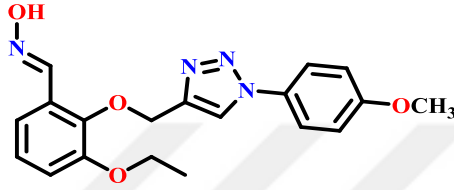
Şekil 2.13 Anti-Alzheimer etkiye sahip 1,2,3-triazol bileşik yapısı

2023 yılında **Arafa** ve çalışma grubu Nanoformülasyon tabanlı 1,2,3-triazol sülfonamidleri sentezlemişlerdir ve anti-toksoplazma tedavisi olarak in vitro çalışmalarında tüm bileşiklerin *T.gondii*'ye karşı kontrol ilacı olan sülfadiazine göre aktif olduğunu bildirmişlerdir (Arafa et al., 2023).



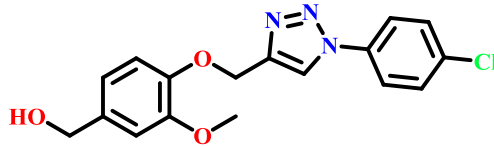
Şekil 2.14 Etkili anti-toksoplazma aktivitesine sahip bileşik yapısı

2023 yılında **Güngör** ve çalışma arkadaşları yeni 1,2,3-triazol-oksım türevlerini içeren bileşikleri sentezlemişlerdir. AChE/ BChE enzim inhibitör aktivitelerini ve DNA'ya bağlanma özelliklerini incelemişlerdir (Gungor et al., 2023).



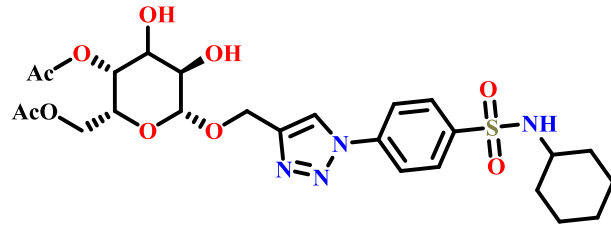
Şekil 2.15 DNA'ya iyi bağlanma affinitesi gösteren bileşik yapısı

Şahin ve çalışma grubu 2023 yılında yeni 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazollerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen triazollerin antikanser, antioksidan, α -amilaz, ADME ve moleküler kenetlenme çalışmalarını yürütmüşlerdir. Sentezlemiş oldukları bileşiklerin çoğunluğu α -amilaz enzim inhibisyonunda standart ilaç olan akarbozdan daha yüksek bir IC_{50} değerine sahip, BHT ve β - karoten standartlarından daha yüksek DPPH radikal süpürme kapasitesine sahip olduğu bildirilmiştir (Şahin et al., 2023).



Şekil 2.16 Güçlü α - amilaz enzim inhibitör aktivitesine sahip bileşik yapısı

2023 yılında **Atmaca** ve çalışma arkadaşları spiro N-propargilik β - enaminonların meme kanser hücrelerine karşı in vitro inhibitör aktivitelerini araştırmışlar ve bu bileşiklerin meme kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksik aktivitesini gösterdiğini kaydetmişlerdir (Atmaca et al., 2023).



Şekil 2.20 Antikanser aktivite potansiyeline sahip 1,2,3-triazol bileşik yapısı

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Progargil bromür çözeltisi (%80 toluen)	C_3H_3Br	Acros
N-Hidroksiftalimid	$C_8H_5NO_3$	Sigma
Potasyum Karbonat	K_2CO_3	İsolab
DMSO(Dimetilsülfoksit)	C_2H_6OS	İsolab
Etanol	C_2H_6O	İsolab
Hekzan	C_6H_{14}	İsolab
Etil asetat	$C_4H_8O_2$	İsolab
THF(Tetrahedrofuran)	C_4H_8O	İsolab
Dietileter	$C_4H_{10}O$	İsolab
Hidroklorik asit %37	HCl	Merck
Sodyum Azid	NaN_3	Merck
Sodyum nitrit	$NaNO_2$	Merck
4- metil anilin	C_7H_9N	Sigma
4- metoksi anilin	C_7H_9NO	Sigma
4- izopropil anilin	$C_9H_{13}N$	Sigma
4- kloro anilin	C_6H_6NCl	Sigma
4- floro anilin	C_6H_6FN	Sigma
4- aminoasetofenon	C_8H_9NO	Merck
Etil-4- aminobenzoat	$C_9H_{11}NO_2$	Merck
4- nitro anilin	$C_6H_6N_2O_2$	Sigma
Hidrazin Hidrat %100 (hidrazin%64)	NH_2NH_2, H_2O	Acros
Sodyum Askorbat	$C_6H_7O_6Na$	Merck
Bakır(II) Sülfonat pentahidrat	$CuSO_4, 5H_2O$	Sigma
Sodyum Sülfat anhidrat	Na_2SO_4	Sigma

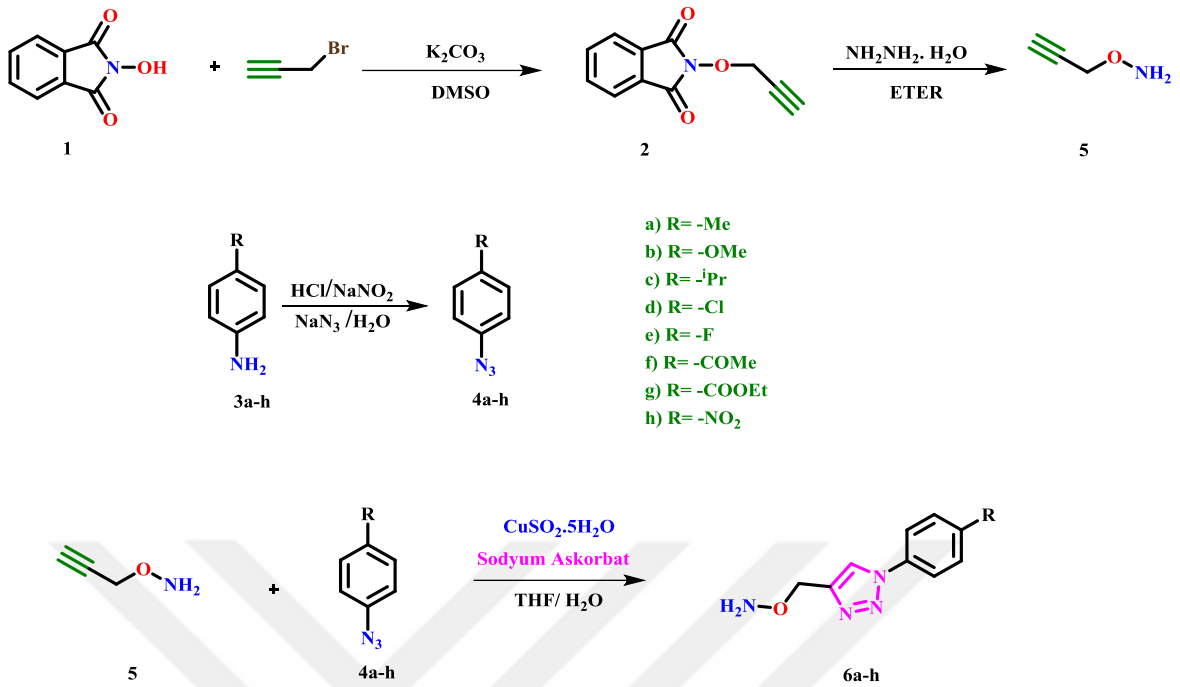
3.1.2. Kullanılan cihazlar

Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

FT-IR Spektroskopisi	Perkin Elmer Spectrum 400, KSÜ, ÜSKİM.
Nükleer Magnetik Rezonans (^1H (^{13}C) NMR) Spektroskopisi	Bruker AVANCE III 400 MHz, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Erime Noktası Tayin Cihazı	Elektrothermal LTD 9200, KSÜ, Kimya.

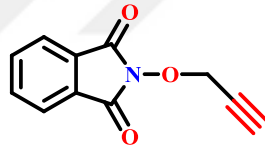


3.1.3. Azid Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 3.1 Tez kapsamında Sentezlenen bileşiklerin sentez şeması

3.1.4. Propargil bileşiğinin sentezi

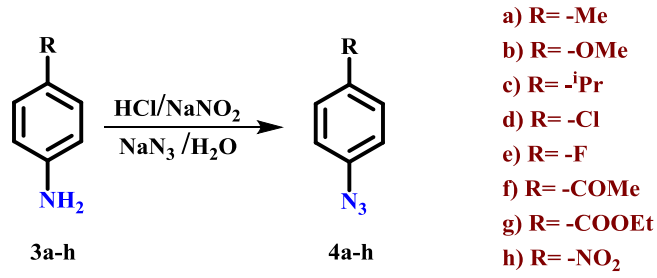


Şekil 3.2 N-propargiloksiftalimid bileşiğinin yapısı

Balon içerisine alınan N-hidroksiftalimid (1mmol) önce DMSO (20 ml) içerisinde çözünmesi sağlandı, yaklaşık 45 dk sonra üzerine potasyum karbonat (1,2 mmol) ilave edilerek karıştırıldı. Yaklaşık 1 saat sonra propargil bromür (2 mmol) damlatma hunisi yardımı ile damla damla eklendi ve oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım süzüldü ve buzlu su ekleyerek çökmesi sağlandı. Çöken katı süzüldü ve kurumaya bırakıldı. Katı, etanol içerisine alınarak saflaştırıldı (Banerjee et al., 2010).

N-propargiloksiftalimid(2): Erime Noktası (E.N):140-142⁰C Verim: %78 Renk: Açık kahverengi FTIR: 2990, 2855, 2120 (-C≡CH), 1800, 1600 (C=O), (=CN-) 2400, 2200, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, 2H), 5.09 (d, 2H) 2.62 (s, 1H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 163.34, 134.64, 128.78, 123.71, 78.15, 75.15, 64.99.

3.1.5. Azid bileşiklerinin sentezi (4a-h)



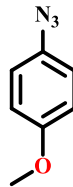
Şekil 3.3 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu

0⁰C’de balona alınan anilin türevi (0.06) %15’lik HCl (60 ml) çözeltisi içerisinde çözünmesi sağlandı, sonra üzerine 200 ml su içerisinde çözünmüş NaNO₂ (5gr; 0.072 mmol) damıtma hunisi yardım ile damla damla ilave edildi. 30-45 dk sonra üzerine 30 ml su içerisinde çözünmüş NaN₃ (7,8gr; 0.12 mmol) damla damla ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı 0⁰C’de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım etil asetat ile ekstrakte edildi. Karışımın pH’sı NaHCO₃ çözeltisi ile 7’ ye ayarlandı. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı (S. Zhou et al, 2014).



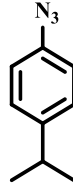
Şekil 3.4 4a bileşiği

1-azido-4-metilbenzen (4a): Renk: koyu kahverengi yağimsı **Verim:** %78, **FTIR:** 3223, 2097, 2053, (-N₃), 1758, 1581, 1503.



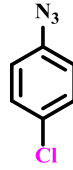
Şekil 3.5 4b bileşiği

1-azido-4-metoksibenzen(4b): Renk: koyu kahverengi yağimsı **Verim:** %94 **FTIR:** 3003, 2836, 2098 (-N₃), 1608,1441.



Şekil 3.6 4c bileşiği

1-azido-4-izopropilbenzen(4c): Renk: koyu kahverengi yağimsı **Verim:** %81 **FTIR:** 2985, 2115, 2091 (-N₃), 1741, 1505.



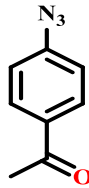
Şekil 3.7 4d bileşiği

1-azido-4-klorobenzen(4d): Renk: Açık kahverengi yağimsı **Verim:** %90 **FTIR:** 3680, 3544, 2118, 2090, (-N₃), 1592, 1483.



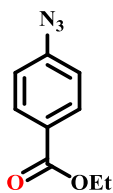
Şekil 3.8 4e bileşiği

1-azido-4-florobenzen(4e): Renk: kahverengi yağimsı **Verim:** %72 **FTIR:** 3229, 2989, 2107 (-N₃), 1737, 1597, 1497.



Şekil 3.9 4f bileşiği

1-(4-azidofenil)etan-1-on(4f): Renk: krem katı **Verim:** %97 **FTIR:** 3040, 3003, 2405, 2120, (-N₃), 1669, 1594, 1504, 1128, 1014, 965, 828, 721.



Şekil 3.10 4g bileşiği

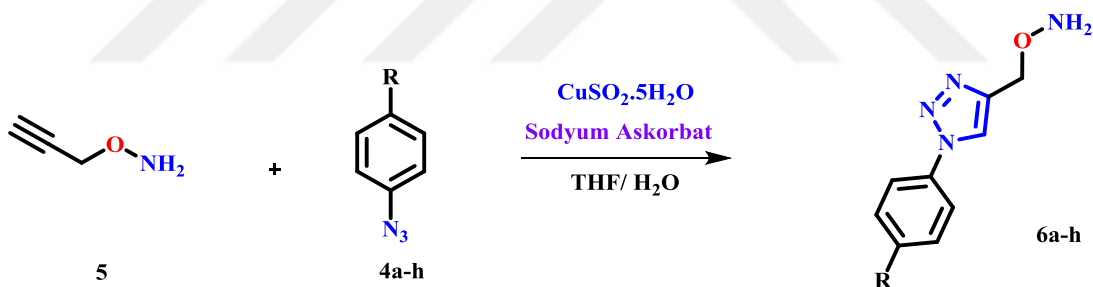
Etil-4-azidobenzoat(4g): Renk: açık kahverengi yağimsı **Verim:**%97 **FTIR:** 2982, 2408, 2119 (-N₃), 1713, 1601, 1503, 1264, 1097, 849.



Şekil 3.11 4h bileşiği

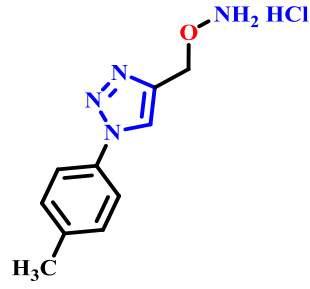
1-azido-4-nitrobenzen(4h): Renk: turuncu katı **Verim:** %90 **FTIR:** 3104, 2402, 2258 (-N₃), 1589, 1511, 1488, 1367, 1174, 1106, 844, 745.

3.1.6. Hidroksilamin-triazol konjugatların Sentezi (Şahin et al, 2021).



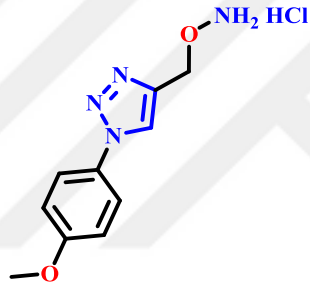
Şekil 3.12 Hidroksilamin-triazol konjugatların sentezi

40 ml THF/H₂O (3:1) içerisinde çözünmüş olan (5) bileşiği (1mmol) üzerine sırası ile CuSO₄.5H₂O (0.3 mmol) ve sodyum askorbat (0.6 mmol) ilave edildi. Daha sonra karışıma ilgili azid türevleri (4a-h) (1.5 mmol) ilave edilerek reaksiyon oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcı altında uzaklaştırıldı. Sonra karışım (2 X 60 ml) etilasetat ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen üründen kalan azid fazlalığını gidermek için hekzan eklendi ve balon içerisine bir manyetik balık atılarak 30-45 dk karıştırıldı. Karışım hekzandan süzülerek oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.



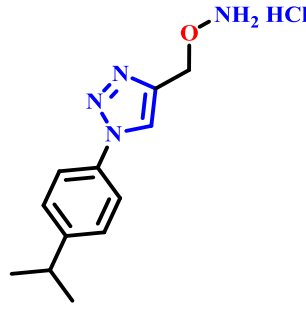
Şekil 3.13 6a bileşiği

O-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hidroksilamin (6a): Erime Noktası (E.N): 217-219 °C Verim: % 91 Renk: Açık krem FTIR: 3100, 2911, 2851, 2650 (-NH₃Cl), 1593, 1556, 1517, 1486, 1457, 1348, 1109, 920, 821. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.19 (bs, 3H), 8.97 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.39 (s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 141.21, 139.07, 134.68, 130.75, 124.69, 120.62, 67.11, 21.06.



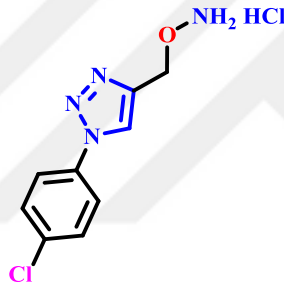
Şekil 3.14 6b bileşiği

O-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hidroksilamin (6b): Erime Noktası (E.N): 214-216 °C Verim: %88 Renk: Sarı FTIR: 3385, 2915, 2915, 2653 (-NH₃Cl), 1594, 1558, 1504, 1396, 1247, 1109, 1010, 920, 818. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.18 (bs, 3H), 8.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 159.92, 141.04, 130.31, 124.78, 122.43, 115.40, 67.13, 56.08.



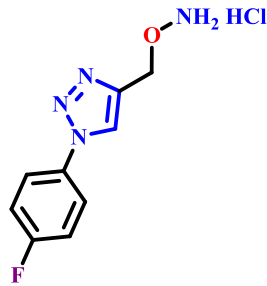
Şekil 3.15 6c bileşiği

O-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hidroksilamin (6c): Erime Noktası (E.N): 175-177 °C Verim:%93 Renk: Gri FTIR: 3396, 2959, 2869, 2655 (-NH₃Cl), 1637, 1518, 1445, 1395, 1251, 1047, 919, 790, 547. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.33 (bs, 3H), 8.99 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 2.97 (dt, *J* = 6.6, 5.8 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ¹³C NMR: (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 149.82, 141.14, 134.91, 128.16, 124.79, 120.82, 67.08, 33.53, 24.16.



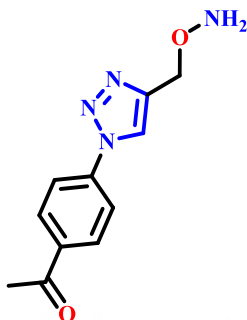
Şekil 3.16 6d bileşiği

O-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hidroksilamin (6d): Erime Noktası (E.N): 229-231 °C Verim:%87 Renk: Bej FTIR: 3088, 2915, 2803, 2654 (-NH₃Cl), 1659, 1594, 1556, 1500, 1395, 1215. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.11 (bs, 3H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*6) δ 141.52, 135.72, 133.71, 130.41, 124.94, 122.45, 67.05.



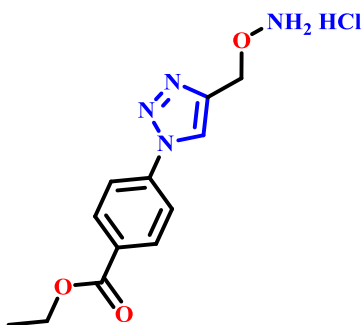
Şekil 3.17 6e bileşiği

O-((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hidroksilamin (6e): Erime Noktası (E.N): 216-218 °C Verim:%97 Renk: koyu bej FTIR: 3088, 2915, 2803, 2653 (-NH₃Cl), 1655, 1556, 1503, 1482, 1189, 1159. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.26 (bs, 3H), 9.01 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 5.25 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.47, 161.03, 141.26, 133.45, 125.15, 123.22, 123.13, 117.39, 117.16. 67.03



Şekil 3.18 6f bileşiği

1-(4-(4-((aminoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)etan-1-on (6f): Erime Noktası (E.N): 127-129 °C Verim:%94 Renk: Açık sarı FTIR: 3125, 2918, 1593 (ONH₂), 1516, 1440, 1338, 1026, 990, 824, 536. ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 140.57, 140.32, 135.06, 131.61, 121.97, 116.32, 115.50, 72.61, 72.29, 71.98, 64.05, 6.70



Şekil 3.19 6g bileşiği

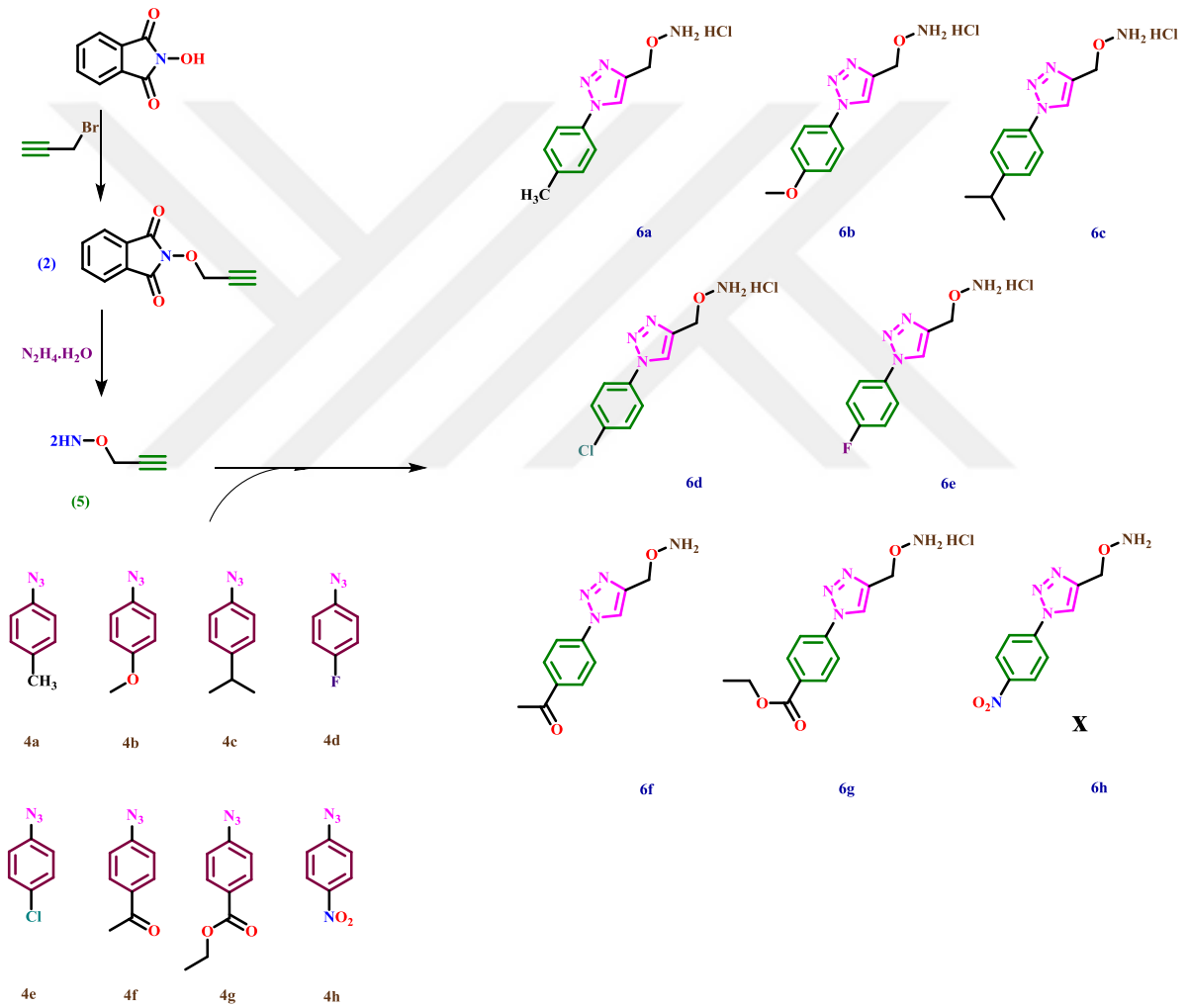
Etil 4-(4-((aminoksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoat (6g): Erime Noktası (E.N): 64-66 °C Verim:%71 Renk: Açık turuncu FTIR: 3089, 2912, 2803, 2652 (-NH₃Cl), 1711, 1662, 1595, 1559, 1518, 1505, 1396, 1346, 1255, 1195, 1110, 1010, 919, 820. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (bs, 3H), 9.16 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (100

MHz, DMSO-*d*6) δ 165.28, 141.80, 140.05, 131.47, 130.36, 124.98, 120.58, 67.07, 61.63, 14.61.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında N-hidroksiftalimid bileşiğinin bazik ortamda (K_2CO_3) propargil bromür ile tepkimeye sokarak terminal propargil fonksiyonel grubu bulunan bileşik (2) sentezlenmiştir. P-konumundaki farklı anilin türevleri (3a-h) NaN_3 ile tepkimesi sonucunda azid bileşikler (4a-h) sentezlenmiştir. Daha sonra (2) bileşiği Hidrazin hidrat ile muamele ederek ilgili 5 nolu bileşik sentezlenmiştir. 5 nolu bileşik azid türevleri ile (4a-h) klik reaksiyonu sonucunda hidroksilamin-1,2,3-triazol heteroatom halkasını içeren bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin şeması şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Propargil, azid, konjugat bileşiklerin sentez şeması

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının İncelenmesi:

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin FT-IR spektrumları alınmıştır ve bu bileşiklerin yapısında mevcut olan çeşitli fonksiyonel gruplara ait titreşim bantları tanımlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin FT-IR verileri materyal ve metot bölümünde gösterilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları birer örnek alınarak (**2**, **4a** ve **6a**) verilmiştir.

Terminal alkin içeren N-hidroksiftalimid (**2**) bileşiğinin FT-IR spektrumunu incelediğimizde ($\text{-C}\equiv\text{C-}$) grubuna ait karakteristik titreşim bandı 2119 cm^{-1} de gözlenmiştir. Karbonil (-C=O) grubuna ait titreşim ise 1725 cm^{-1} de açık bir şekilde görülmektedir. (**4a**) bileşiğinin karakteristik titreşim bandı (N_3) 2097 cm^{-1} de görülmektedir. Tuz formatında olan (**6a**) bileşiğinde 3100 , 2911 ve 2851 gözlenen pikler yapıdaki aromatik ve alifatik (C-H) gerilme titreşimlerini göstermektedir. Amin tuzuna ait sinyal 2650 cm^{-1} de gözlenmiştir. $1517\text{-}1593\text{ cm}^{-1}$ aralığında (-C=C-) grubuna ait titreşim bandı gösterilmektedir. 1453 cm^{-1} de triazol halkasındaki (-N=N-) grubuna ait titreşim bandı gözlenmiştir. 1254 cm^{-1} de gözlenen sinyal triazol halkasındaki (-C-N) grubuna aittir.

4a ile **6a** bileşiklerine ait FT-IR spektrumlarını karşılaştırdığımızda **4a** bileşiğine ait (N_3) grubun 2097 cm^{-1} deki titreşim bandının **6a** bileşiğinde kaybolduğu açıkça görülmektedir. Azid bileşiklerinin (**4a-h**) ve konjuge hidroksil-amin bileşiklerinin (**6a-h**) FT-IR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.

4.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının İncelenmesi

Yapı karakterizasyonun aydınlatılmasında önemli spektroskopik yöntemlerden biri olan ^1H ve ^{13}C NMR yöntemidir.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 ve $d_6\text{-DMSO}$ çözücülerinde alınmıştır. ^1H ve ^{13}C NMR analiz değerleri materyal ve metot bölümünde verilmiştir. **6a** bileşiğinin ^1H NMR'ı ele alındığında aromatik benzen halkasına bağlı metil (-CH_3) grubuna ait singlet sinyali $\delta 2.39\text{ ppm}$ de gözlenmiştir. Triazol halkasına bağlı eterik (-OCH_2) grubu $\delta 5.24\text{ ppm}$ de singlet sinyal vermiştir. Triazol halkasındaki (-CH=C=) grubuna ait proton sinyali $\delta 9.79\text{ ppm}$ de gözlenmiştir. Yapıdaki amin tuzuna ait protonlar $\delta 11.19\text{ ppm}$ de geniş singlet sinyali olarak gözlenmiştir. **6a** bileşiğinin ^{13}C NMR'ına baktığımızda aromatik benzen halkasına bağlı (-CH_3) grubuna ait sinyal $\delta 21.06\text{ ppm}$ de

gözlenmiştir. Triazol halkasına bağlı eterik karbon ($-OCH_2$) δ 67.05 ppm de sinyal vermiştir. Aromatik benzen ile triazol halkasına ait karbonlar ise δ 120.62 -141.21 ppm aralığında sinyal vermiştir.

4.3. in-siliko ADME çalışması

Yeni farmasötiklerin araştırılması ve formüle edilmesine yönelik uzun ve zahmetli çaba, önemli ölçüde zaman, kaynak ve maliyet gerektirmektedir. Sıklıkla etkisiz olmaları veya sağlık açısından ciddi tehlikelere yol açma potansiyelleri göz önüne alındığında, ilaç adayları kayda değer bir yıpranma oranı sergilemektedir. Yaygın tahminler, geçmiş verilerin toksisiteye atfedilen %40'a varan bir başarısızlık oranını yansıttığını ve böylece ilaç geliştirmedeki etkinlikle ilgili tüm eksikliklerin neredeyse yarısını oluşturduğunu göstermektedir (H. Wan, 2013). Sonuç olarak, ilaç geliştirmede ADME/Tox'un (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Eliminasyon, Toksikite) titizlikle değerlendirilmesi zorunlu hale gelmektedir. Bu değerlendirmeler, ilaç adaylarının fizibilitesinin değerlendirilmesini kolaylaştırarak ADMET'in tüm spektrumundaki önemli endişeleri ele alır. ADMET verileri, potansiyel ilaç adayları için moleküler gelişimin ilk aşamalarında ideal güvenlik profillerine sahip maddelerin seçimini ve dozaj hesaplamasını kolaylaştırır. Bu, terapötik dozlar hakkında bilinçli kararlar alınmasını sağlayarak ilaç keşif sürecini hızlandırır. Sonuç olarak, gelişen ilaç tasarım sürecindeki değerlendirme süresi kısalmış, bu da zaman ve kaynak tasarrufu sağlar (Isika et al., 2022).

Fizikokimyasal ölçütler, çeşitli ilaç benzeri özellikleri ölçmek için bir araç sunar ve bu ölçütler in silico olarak değerlendirilebilir. “Lipinski Beş Kuralı” (RO5) gibi kriterlerin kullanılması, bileşik kütüphanelerinin filtrelenmesine olanak tanır, böylece ilaç geliştirmede değerli kaynakları tüketebilecek suboptimal ilaç benzeri özelliklere sahip moleküller hariç tutulur. Lipinski Kuralı, ilaçların oral biyoyararlanımını tahmin etmek için kılavuzlar sağlar. İdeal adayların moleküler ağırlığı 500'ün altında, beş adede kadar hidrojen bağı vericisi, on adede kadar hidrojen bağı alıcısı ve 5'in altında log P değeri vardır. Bu kriterlerin çoğuna uygunluk genellikle kabul edilebilir sınırları tanımlar (Lipinski, 2004).

SwissADME çevrimiçi platformu ile yapılan in-silico ADME taraması, sentetik bileşiklerin değerlendirilmesini kolaylaştırarak ilaç skorları ve fizikokimyasal özellik tahminleri için kullanıldı (Şahin et al., 2022). ADME hesaplamaları sentezlenen bileşiklerin RO5'e tam olarak uyduğunu doğrulamıştır. Tüm değerler çizelge 4.1'de belirtilen gereklilikleri karşılamıştır.

Moleküler absorpsiyon yüzdeleri $\%ABS = 109 - 0.345 \times TPSA$ (burada TPSA topolojik polar yüzey alanını ifade etmektedir) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplanan absorpsiyon yüzdeleri % 70.44 ile % 86.24 aralığında değişmektedir.

Genellikle lipofiliklik olarak adlandırılan bir bileşiğin bölümlene davranışı, biyolojik membranları geçme kabiliyetini önemli ölçüde etkiler. Su yerine lipit ortamının tercih edildiği bu özellik, ilaç moleküllerinin BBB, deri ve bağırsak gibi bariyerleri etkili bir şekilde geçerek hedef bölgelerine ulaşması için kritik öneme sahiptir. Optimum ilaç dağıtımının sağlanması, sulu ortamdaki çözünürlük ile lipofilikliğin dengelenmesini gerektirir. İncelenen bileşiklerin XLOGP3 (Log Po/w) değerleri 0.03 ile 1.41 arasında değişmekte olup, biyolojik bariyerler boyunca membran geçirgenliği için elverişli orta ile yüksek lipofilikliğe işaret etmektedir. Ayrıca, bileşikler -1.48 ile -2.38 arasındaki değerlerle iyi bir suda çözünürlük sergilemektedir. Bu özelliklerin kombinasyonu, bu bileşikler için umut verici farmakokinetik profiller önermekte ve potansiyel olarak biyolojik sistemler içinde etkili ilaç dağıtımına ve dağılımına dönüşmektedir.

Sitokrom P450 (CYP) süper ailesi, sıklıkla hepatik enzimler ve izoenzimler olarak adlandırılan bir enzim koleksiyonundan oluşur. Bu enzimler, çeşitli oksidasyon reaksiyonları için katalizör görevi görerek ilaç metabolizmasındaki birincil işlevleriyle tanınırlar (Kar & Leszczynski, 2020). Sitokrom P450 (CYP) ailesi, özellikle klinik öneme sahip beş enzim içerir: CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, CYP1A2 ve CYP2C19. Bu enzimler ilaç metabolizmasında baskın bir role sahiptir ve toplu olarak şu anda reçete edilen terapötiklerin %90'ından fazlasının dönüşümünde rol oynamaktadır. Bu nedenle, yeni bir bileşiğin sitokrom P450 enzimleriyle etkileşime girme potansiyelinin değerlendirilmesi, ilaç geliştirmede çok önemli bir adımdır. Tabloda belirtildiği gibi, bu bileşiklerin CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4'e karşı inhibitör profillerini değerlendirdik. Bileşikler, CYP enzim paneli boyunca farklı inhibitör etkiler sergilemiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e ve 6h bileşiklerinin CYP1A2 enzimini inhibe ettiği, ancak 6f ve 6g bileşiklerinin bu enzimi inhibe etmediği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, söz konusu bileşiklerin CYP1A2 metabolizması üzerinden ilaç etkileşimlerine yol açabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hiçbir molekülün CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe etmediği tespit edilmiştir. Bu da bu bileşiklerin bahsi geçen enzimler aracılığıyla ilaç etkileşimi riski taşımadığı anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e ve 6h bileşikleri CYP1A2 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla

etkileşime girebilme potansiyeli taşırken, diğer enzimler (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) nezdinde ilaç etkileşimi riski düşüktür.

Çizelge 4.1 Sentetik bileşiklerin beş kuralı analizi: fizikokimyasal, farmakokinetik ve ilaca yatkınlık özelliklerine kapsamlı bir bakış.

özellikler	Bileşikler								
	Rule	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h
Molekül Ağırlığı	<500	204.23	220.23	232.28	224.65	208.19	232.24	262.26	235.2
#dönebilen bağlar	≤ 9	3	4	4	3	3	4	6	4
#H-bağ akseptörü	≤ 10	4	5	4	4	5	5	6	6
#H-bağ donörü	≤ 5	1	1	1	1	1	1	1	1
MR		55.08	56.61	64.7	55.13	50.08	60.31	66.2	58.94
TPSA (Å²)	<130	65.96	75.19	65.96	65.96	65.96	83.03	92.26	111.78
XLOGP	≤ 5	0.65	0.26	1.41	0.92	0.39	-0.03	0.51	0.12
ESOL Log S		-1.86	-1.61	-2.38	-2.16	-1.72	-1.48	-1.82	-1.59
% Absorbasyon		86.24	83.06	86.24	86.24	86.24	80.35	77.17	70.44
GI Absorbasyon		yüksek	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek	yüksek
BBB nüfüzü		Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Pgp substrate		Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP1A2 inhibitörü		Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet
CYP2C19 inhibitörü		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP2C9 inhibitörü		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP2D6 inhibitörü		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
CYP3A4 inhibitörü		Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
log Kp (cm/s)		-7.08	-7.46	-6.72	-7.02	-7.29	-7.74	-7.54	-7.65
Lipinski ihlalleri(LV)	≤ 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Biyoyararlanım puanı		0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
Ağrılar #uyarılar		0	0	0	0	0	0	0	0
Fren #uyarılar		1	1	1	1	1	1	1	2
Sentetik erişilebilirlik		2.29	2.3	2.44	2.28	2.2	2.27	2.51	2.41

SwissADME çerçevesindeki radar grafikleri altı temel fizikokimyasal özelliğin görsel olarak değerlendirilmesini sağlar: lipofiliklik, boyut, polarite, çözünürlük, esneklik ve doygunluk. Bu grafikler, bir ilacın özelliklerinin görsel bir anlık görüntüsünü sunarak, oral biyoyararlanımının ve afinitesinin hızlı bir şekilde değerlendirilmesine yardımcı olur.

Araştırmacıların ilaçları verimli bir şekilde karşılaştırmasına, ilaç geliştirme ve taramada karar verme için çok önemli olan benzerlikleri ve farklılıkları belirlemesine yardımcı olur (Şahin et al., 2022). SwissADME 'deki radar çizimi aralığı, her ekseninde pembe bir bölge gösteren varsayılan tanımlayıcılar kullanılarak belirlenir. Bu pembe bölge, temel tanımlayıcıların sınırlarını belirler ve bir bileşiğin ilaç benzeri olarak kabul edilmesi için radar grafiğindeki bu pembe altıgen içinde kalması gerekir. TPSA skoru 130 Å²'yi aşarsa, bileşiğin oral biyoyararlanımı genellikle azalır (Daina et al., 2017). Çalışmadaki tüm bileşikler 65.96 ile 111.78 arasında değişen TPSA değerlerine sahiptir. Biyoyararlanım radar grafikleri, incelenen sentetik bileşikler için sürekli olarak olumlu bir oral biyoyararlanım profiline işaret etmektedir. Bu gözlem, kullanılan metodolojinin uygunluğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (şekil 4.2).



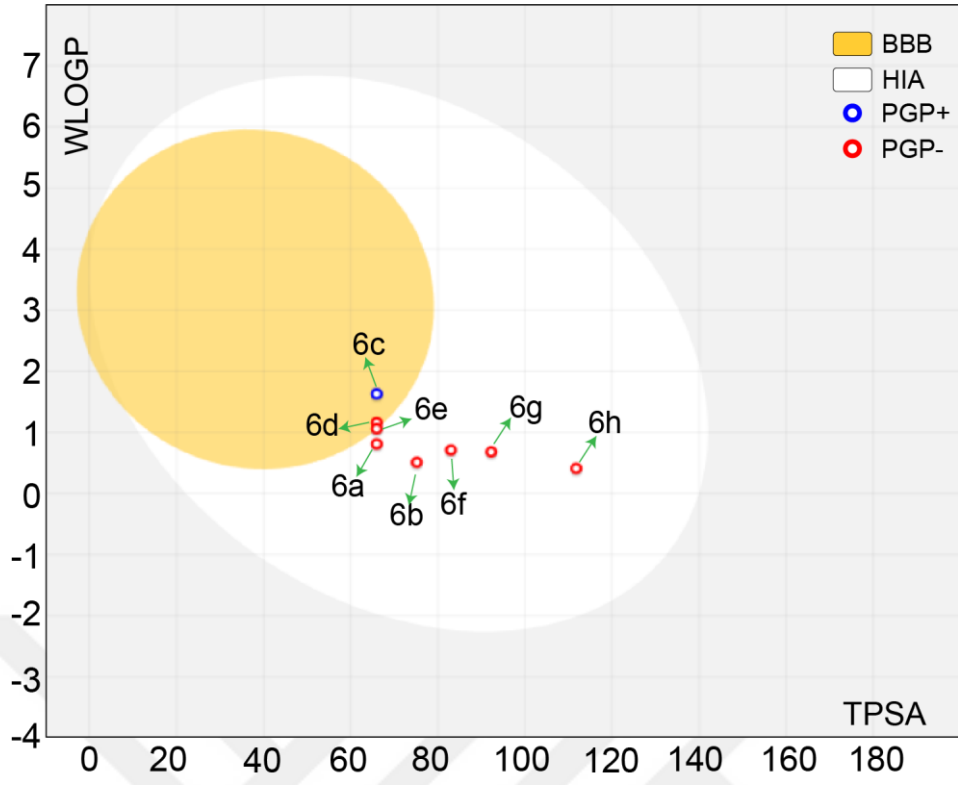
Şekil 4.2 Biyoyararlanım radar grafikleri: bileşiklerin (6a-h) fizikokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi.

Bir dizi moleküler özellik, potansiyel bir ilacın lenfatik ve dolaşım sistemlerine nüfuz etme kabiliyetini yönetir. Bunlar arasında moleküler büyüklük, moleküler ağırlık, lipofiliklik (lipidlere karşı afinite), hidrofiliklik (suya karşı afinite), yüzey alanı ve polarite önemli yer tutar. Bu özellikler, incelenen bileşikler için haşlanmış yumurta diyagramında görsel olarak temsil edilmektedir (şekil 4.3). Diyagram, iki temel ADME özelliğini aynı anda tahmin etmeye yönelik basitleştirilmiş bir yaklaşımı vurgulamaktadır: beyin erişimi ve pasif gastrointestinal emilim (HIA), esas olarak Kan-Beyin Bariyerine (BBB) odaklanmaktadır. Bu sınıflandırma modeli, yalnızca iki özelliğe dayanmasına rağmen istatistiksel anlamlılığı

ve sağlamlığı korumak için titizlikle hazırlanmıştır: WLOGP (Su-Lipid Bölünme Katsayısı) ve TPSA (Topolojik Polar Yüzey Alanı), sırasıyla lipofilite ve görünür polariteyi temsil etmektedir (Khalid et al., 2018). Haşlanmış yumurta grafiği üç farklı bölgeyi tanımlar; gri, beyaz ve sarı (yumurta sarısı) - bunları birbirinden ayıran net sınırlar vardır. Her bölge diğerlerinden bağımsızdır. Dış gri alandaki bileşikler, zayıf emilim ve BBB'yi geçme kabiliyetinin minimum olmasını ngren özellikler gösterir. Diyagramda mavi noktalar, P-glikoprotein tarafından merkezi sinir sisteminden atılması beklenen molekülleri temsil etmektedir. Buna karşılık, kırmızı noktalar atılması beklenmeyen molekülleri göstermektedir. Beyaz alanda, bu noktalar gastrointestinal sistemde iyi emilen ancak BBB'yi geçemeyen molekülleri temsil etmektedir.

Tersine, sarı bölge içinde konumlandırılan veri noktaları yüksek gastrointestinal emilim oranını ve uygun bir BBB geçirgenliğini ifade eder ve bu bileşiklerin her iki bariyeri de kolayca geçme potansiyeline işaret eder (Daina & Zoete, 2016).

Bileşiklerin diyagramı analiz edildiğinde, 6a'dan 6h'ye kadar olan tüm bileşiklerin gastrointestinal emilimi yüksektir. Bu, ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden etkin bir şekilde emildikleri anlamına gelir. **6a, 6b, 6f, 6g ve 6h** bileşikleri kan-beyin bariyerini geçemez. Bu, bu bileşiklerin BBB'yi geçemediklerini ve dolayısıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olamayabileceğini gösterir. **6c, 6d ve 6e** bileşikleri kan-beyin bariyerini geçebilir. Bu, bu bileşiklerin beyne geçebileceğini ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olabileceğini gösterir. Özetle, tüm bileşiklerin yüksek GI emilimi varken, yalnızca bazıları (**6c, 6d ve 6e**) kan-beyin bariyerini geçebilir. Bu ayırım, bu bileşiklerin amaçlanan terapötik uygulamaları açısından önemli olabilir. Sonuç olarak, tüm bileşikler ilaç adayları için belirlenen sınırlar tarafından tanımlanan aralıkta yer almaktadır. ADME verilerinden elde edilen faktörlerin RO5 kılavuzuna göre değerlendirilmesi, oral biyoyararlanımın umut verici bir göstergesi olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.3 Bileşiklerin haşlanmış yumurta diyagramı içindeki gösterimi.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yüksek lisans tez çalışması kapsamında 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevi yedi hibrit bileşiği kurgulanıp sentezlenmiştir. Başlangıç molekülü olarak hidroksifitalimit bileşiği seçilmiş ve sırasıyla propargilbromür ve yedi farklı arilazid ile klik reaksiyonu yardımıyla ilgili triazol türevleri yüksek verim ve başarı ile sentezlenmiştir. Çalışmada toplam yedi yeni hidroksilamin-triazol hibrit yapısı içeren bileşik sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında ve yapısal karakterizasyonunda FTIR, ¹H/¹³C-NMR ve elementel analiz metotları kullanılmıştır. Önerilen yapıların spektral verileri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. Triazol temelli bileşiklerin sahip oldukları olağanüstü biyolojik özellikler nedeniyle sentezlenen hibrit yapıların in silico ilaç benzerlik çalışmaları yapılmıştır. 6a-h kodlu bileşiklerin CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4'e karşı inhibitör profilleri incelenmiş ve bileşiklerin CYP enzim paneli boyunca farklı inhibitör etkiler sergilemişleri belirlenmiştir. **6a, 6b, 6c, 6d, 6e ve 6h** bileşiklerinin CYP1A2 enzimini inhibe ettiği, ancak **6f ve 6g** bileşiklerinin bu enzimi inhibe etmediği gözlemlenmiştir. Bu bulgu, söz konusu bileşiklerin CYP1A2 metabolizması üzerinden ilaç etkileşimlerine yol açabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, hiçbir molekülün CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerini inhibe etmediği tespit edilmiştir. Bu da bu bileşiklerin bahsi geçen enzimler aracılığıyla ilaç etkileşimi riski taşımadığı anlamına gelmektedir. Sonuç olarak, **6a, 6b, 6c, 6d, 6e ve 6h** bileşikleri CYP1A2 enzimi ile metabolize olan ilaçlarla etkileşime girebilme potansiyeli taşıırken, diğer enzimler (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) nezdinde ilaç etkileşimi riski düşüktür.

Bileşiklerin SwissADME çerçevesinde biyoyararlanım radar grafikleri elde edilmiş ve tüm bileşiklerin 65.96 ile 111.78 arasında değişen TPSA değerlerine sahip oldukları bulunmuştur. Bu sonuçlar, incelenen sentetik bileşikler için sürekli olarak olumlu bir oral biyoyararlanım profiline işaret etmektedir. Tüm bileşiklerin gastrointestinal emilimi değerleri incelenmiş ve ağızdan alındıklarında gastrointestinal sistemden etkin bir şekilde emilebilecekleri belirlenmiştir. Bileşiklerden **6a, 6b, 6f, 6g ve 6h'nin** kan-beyin bariyerini geçemeyeceğini ve dolayısıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olamayabileceğini sonucuna ulaşılmıştır. **6c, 6d ve 6e** bileşiklerinin ise kan-beyin bariyerini geçebileceği ve merkezi sinir sistemi üzerinde etkilerinin olabileceği belirlenmiştir. Elde edilen bu bulgular ışığında sentezlenen moleküllerin daha ileri araştırmalar yapılacak kadar önemli olduklarını işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- A. Al-Mulla. (2017). A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica*, 9(13), 141–147.
- Abbas, H. A. S., Nossier, E. S., El-Manawaty, M. A., & El-Bayaa, M. N. (2024). New sulfonamide-based glycosides incorporated 1,2,3-triazole as cytotoxic agents through VEGFR-2 and carbonic anhydrase inhibitory activity. *Scientific Reports*, 14(1), 13028. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62864-9>
- Abushaheen, M. A., Muzahed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 66(6), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
- Agalave, S. G., Maujan, S. R., & Pore, V. S. (2011). Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry - An Asian Journal*, 6(10), 2696–2718. <https://doi.org/10.1002/asia.201100432>
- Agouram, N., Hadrami, E. M. El, & Bentama, A. (2021). 1,2,3-Triazoles As Biomimetics in Peptide Science. *Molecules*, 26(10), 1–30. <https://doi.org/10.3390/molecules26102937>
- Ahmad, I., Pawara, R. H., Girase, R. T., Pathan, A. Y., Jagatap, V. R., Desai, N., Ayipo, Y. O., Surana, S. J., & Patel, H. (2022). Synthesis, Molecular Modeling Study, and Quantum-Chemical-Based Investigations of Isoindoline-1,3-diones as Antimycobacterial Agents. *ACS Omega*, 7(25), 21820–21844. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01981>
- Akolkar, S. V., Shaikh, M. H., Bhalmode, M. K., Pawar, P. U., Sangshetti, J. N., Damale, M. G., & Shingate, B. B. (2023). Click chemistry inspired syntheses of new amide linked 1,2,3-triazoles from naphthols: biological evaluation and in silico computational study. *Research on Chemical Intermediates*, 49(6), 2725–2753. <https://doi.org/10.1007/s11164-023-05008-4>
- Al-Humaidi, J. Y., Shaaban, M. M., Rezki, N., Aouad, M. R., Zakaria, M., Jaremko, M., Hagar, M., & Elwakil, B. H. (2022). 1,2,3-Triazole-Benzofused Molecular Conjugates as Potential Antiviral Agents against SARS-CoV-2 Virus Variants. *Life*, 12(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/life12091341>
- Alam, M. M. (2022). 1,2,3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review. *Archiv Der*

Pharmazie, 355(1). <https://doi.org/10.1002/ardp.202100158>

- Alam, M. M., Alsenani, N. I., Abdelhamid, A. A., Ahmad, A., Baothman, O. A., Hosawi, S. A., Altayeb, H., Nadeem, M. S., Ahmad, V., Nazreen, S., & Elhenawy, A. A. (2024). New paracetamol hybrids as anticancer and COX-2 inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Archiv Der Pharmazie*, 357(1). <https://doi.org/10.1002/ardp.202300340>
- Alhamzani, A. G., Yousef, T. A., Abou-Krishna, M. M., Raghu, M. S., Yogesh Kumar, K., Prashanth, M. K., & Jeon, B. H. (2022). Design, synthesis, molecular docking and pharmacological evaluation of novel triazine-based triazole derivatives as potential anticonvulsant agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 77(October), 129042. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.129042>
- Ali, A., Corrêa, A. G., Alves, D., Zukerman-Schpector, J., Westermann, B., Ferreira, M. A. B., & Paixão, M. W. (2014). An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. *Chemical Communications*, 50(80), 11926–11929. <https://doi.org/10.1039/c4cc04678a>
- Ali, R., Gupta, G. Das, & Chawla, P. A. (2022). Aducanumab: A new hope in Alzheimer's disease. *Health Sciences Review*, 4(June), 100039. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100039>
- Almeida lima, Â. M., Moreira, L. C., Gazolla, P. R., Oliveira, M. B., Teixeira, R. R., Queiroz, V. T., Rocha, M. R., Moraes, W. B., dos Santos, N. A., Romão, W., Lacerda, V., Bezerra Morais, P. A., Oliveira, O. V. de, Júnior, W. C. de J., Barbosa, L. C. A., Nascimento, C. J., Junker, J., & Costa, A. V. (2024). Design and Synthesis of Eugenol Derivatives Bearing a 1,2,3-Triazole Moiety for Papaya Protection against *Colletotrichum gloeosporioides*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c00440>
- Alzahrani, S. M., Al Doghaither, H. A., & Al-Ghafar, A. B. (2021). General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). *Molecular and Clinical Oncology*, 15(6). <https://doi.org/10.3892/MCO.2021.2433>
- Ambala, S., Thumma, V., Mallikanti, V., Bathini, V., K, J., & Pochampally, J. (2024). Synthesis Of New Chroman-4-one Based 1,2,3-Triazole Analogues As Antioxidant And Anti-inflammatory Agents. *Chemistry & Biodiversity*, 202400587, 2–11. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400587>

- Amini, M., Hajipour, E., Akbari, A., & Hwa Chae, K. (2020). Immobilization of copper nanoparticles on WO₃ with enhanced catalytic activity for the synthesis of 1,2,3-triazoles. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(12), 1–8. <https://doi.org/10.1002/aoc.5959>
- Ansariashlaghi, S., Fakhrioliaei, A., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Noori, M., Asadi, M., Mojtabavi, S., Faramarzi, M. A., Esfahani, E. N., Rastegar, H., Larijani, B., Azizian, H., & Mahdavi, M. (2024). New phenylthiosemicarbazide-phenoxy-1,2,3-triazole-N-phenylacetamides as dual inhibitors against α -glucosidase and PTP-1B for the treatment of type 2 diabetes. *Archiv Der Pharmazie*, September 2023, 1–15. <https://doi.org/10.1002/ardp.202300517>
- Appukkuttan, P., Dehaen, W., Fokin, V. V., & Van Der Eycken, E. (2004). A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction. *Organic Letters*, 6(23), 4223–4225. <https://doi.org/10.1021/ol048341v>
- Arafa, F. M., Said, H., Osman, D., Rezki, N., Aouad, M. R., Hagar, M., Osman, M., Elwakil, B. H., Jaremko, M., & Tolba, M. M. (2023). Nanoformulation-Based 1,2,3-Triazole Sulfonamides for Anti-Toxoplasma In Vitro Study. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8080401>
- Assis, L. H. C., Andrade-Silva, D., Shiburah, M. E., de Oliveira, B. C. D., Paiva, S. C., Abuchery, B. E., Ferri, Y. G., Fontes, V. S., de Oliveira, L. S., da Silva, M. S., & Cano, M. I. N. (2021). Cell cycle, telomeres, and telomerase in leishmania spp.: What do we know so far? *Cells*, 10(11), 1–15. <https://doi.org/10.3390/cells10113195>
- Atmaca, H., Ilhan, S., Dundar, B. A., & Zora, M. (2023). Bioevaluation of Spiro N-Propargylic β -Enaminones as Anti-Breast Cancer Agents: In Vitro and Molecular Docking Studies. *Chemistry and Biodiversity*, 20(11). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301228>
- Ayati, A., Emami, S., & Foroumadi, A. (2016). The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 380–392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.009>
- Azab, M. E., Youssef, M. M., & El-Bordany, E. A. (2013). Synthesis and antibacterial evaluation of novel heterocyclic compounds containing a sulfonamido moiety. *Molecules*, 18(1), 832–844. <https://doi.org/10.3390/molecules18010832>
- Azerang, P., Rezayan, A. H., Sardari, S., Kobarfard, F., Bayat, M., & Tabib, K. (2012). Synthesis

- and biological evaluation of propargyl acetate derivatives as anti-mycobacterial agents. *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 2–6. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-90>
- Bahrin, L. G., Nicolescu, A., Shova, S., Marangoci, N. L., Birsa, L. M., & Sarbu, L. G. (2021). Nitrogen-based linkers with a mesitylene core: Synthesis and characterization. *Molecules*, 26(19), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules26195952>
- Baka, D., Kishore, R., Sunkara, S., Varadhi, G., Kashanna, J., Tripuramallu, B. K., Nalla, K., & Kanade, S. R. (2024). Design, Synthesis, and Cytotoxicity of 1H-1,2,3-Triazole Tethered-Benzophenone Based Derivatives as Potent Candidate Anti-Breast Cancer Agents. *ChemistrySelect*, 9(17), 1–11. <https://doi.org/10.1002/slct.202401005>
- Banerjee, D., Liu, A. P., Voss, N. R., Schmid, S. L., & Finn, M. G. (2010). Multivalent display and receptor-mediated endocytosis of transferrin on virus-like particles. *ChemBioChem*, 11(9), 1273–1279. <https://doi.org/10.1002/cbic.201000125>
- Barbarossa, A., Ceramella, J., Carocci, A., Iacopetta, D., Rosato, A., Limongelli, F., Carrieri, A., Bonofiglio, D., & Sinicropi, M. S. (2023). Benzothiazole-Phthalimide Hybrids as Anti-Breast Cancer and Antimicrobial Agents. *Antibiotics*, 12(12), 1–17. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121651>
- Begam, R., Shajahan, A., Shefin, B., & Murugan, V. (2022). Synthesis of novel naphthalimide tethered 1,2,3-triazoles: In vitro biological evaluation and docking study of anti-inflammatory inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1254, 132364. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132364>
- Belay, Y., Muller, A., Leballo, P., Kolawole, O. A., Adeyinka, A. S., Fonkui, T. Y., & Motadi, L. R. (2023). Molecular hybrid of 1,2,3-triazole and schiff base as potential antibacterial agents: DFT, molecular docking and ADME studies. *Journal of Molecular Structure*, 1286(March), 135617. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135617>
- Belluti, S., Orteca, G., Semeghini, V., Rigillo, G., Parenti, F., Ferrari, E., & Imbriano, C. (2019). Potent anti-cancer properties of phthalimide-based curcumin derivatives on prostate tumor cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/ijms20010028>
- Benson, R. E., Cairns, T. L., & Whitman, G. M. (1956). Synthesis of Hydroxylamine. In *Journal of the American Chemical Society* (Vol. 78, Issue 17). <https://doi.org/10.1021/ja01598a005>

- Beutick, S. E., Vermeeren, P., & Hamlin, T. A. (2022). The 1,3-Dipolar Cycloaddition: From Conception to Quantum Chemical Design. *Chemistry - An Asian Journal*, 17(17). <https://doi.org/10.1002/asia.202200553>
- Biset, G., Abebaw, N., Gebeyehu, N. A., Estifanos, N., Birrie, E., & Tegegne, K. D. (2024). Prevalence, incidence, and trends of epilepsy among children and adolescents in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 24(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18236-z>
- Bivacqua, R., Barreca, M., Spanò, V., Raimondi, M. V., Romeo, I., Alcaro, S., Andrei, G., Barraja, P., & Montalbano, A. (2023). Insight into non-nucleoside triazole-based systems as viral polymerases inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 249. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115136>
- Boggala, S., Perupogu, V., Varimalla, S., Manda, K., & Akula, V. (2022). Renewable SiO₂ as support for NiO catalyst for regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from azide-alkyne cycloaddition in aqueous media. *Molecular Catalysis*, 521(March), 112191. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2022.112191>
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., & Passarella, D. (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572–1581. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.014>
- Brandão, G. C., Rocha Missias, F. C., Arantes, L. M., Soares, L. F., Roy, K. K., Doerksen, R. J., Braga de Oliveira, A., & Pereira, G. R. (2018). Antimalarial naphthoquinones. Synthesis via click chemistry, in vitro activity, docking to PfDHODH and SAR of lapachol-based compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 191–205. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.051>
- Brockunier, L. L., Candelore, M. R., Cascieri, M. A., Liu, Y., Tota, L., Wyvratt, M. J., Fisher, M. H., Weber, A. E., & Parmee, E. R. (2001). Human β_3 adrenergic receptor agonists containing cyanoguanidine and nitroethylenediamine moieties. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11(3), 379–382. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00669-7](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00669-7)
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Cabrele, C., & Reiser, O. (2016). The Modern Face of Synthetic Heterocyclic Chemistry. *Journal*

of *Organic Chemistry*, 81(21), 10109–10125. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02034>

- Calabrò, M., Rinaldi, C., Santoro, G., & Crisafulli, C. (2021). The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neuroscience*, 8(1), 86–132. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021005>
- Castillo, J. C., Bravo, N. F., Tamayo, L. V., Mestizo, P. D., Hurtado, J., Macías, M., & Portilla, J. (2020). Water-compatible synthesis of 1,2,3-triazoles under ultrasonic conditions by a Cu(I) complex-mediated click reaction. *ACS Omega*, 5(46), 30148–30159. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04592>
- Chahal, M., Kaushik, C. P., Luxmi, R., Kumar, D., & Kumar, A. (2023). Synthesis, antimicrobial, and antioxidant activities of disubstituted 1,2,3-triazoles with amide-hydroxyl functionality. *Medicinal Chemistry Research*, 32(1), 85–98. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02993-w>
- Chávez-González, E., Nodarse-Concepción, A., Donoiu, I., Rodríguez-González, F., Puerta, R., & Elizundia, J. (2021). Increased QRS duration and dispersion are associated with mechanical dyssynchrony in patients with permanent right ventricular apical pacing. *Discoveries*, 9(2), e128. <https://doi.org/10.15190/d.2020.7>
- Chen, J. M., & Black, T. A. (1992). Defining LAI for non-flat leaves. *Plant, Cell & Environment*, 15(4), 421–429.
- Chen, N., & Xie, J. (2016). N-O linkage in carbohydrates and glycoconjugates. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 14(47), 11028–11047. <https://doi.org/10.1039/c6ob00120c>
- Cheng, C. Y., Haque, A., Hsieh, M. F., Hassan, S. I., Faizi, M. S. H., Dege, N., & Khan, M. S. (2020). 1,4-disubstituted 1h-1,2,3-triazoles for renal diseases: Studies of viability, anti-inflammatory, and antioxidant activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms21113823>
- Cheng, G., Zeng, X., Shen, J., Wang, X., & Cui, X. (2013). A metal-free multicomponent cascade reaction for the regiospecific synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, 52(50), 13265–13268. <https://doi.org/10.1002/anie.201307499>
- Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 1–16.
- Costa, G. P., Baldinotti, R. S. M., Fronza, M. G., Nascimento, J. E. R., Dias, Í. F. C., Sonogo, M.

- S., Seixas, F. K., Collares, T., Perin, G., Jacob, R. G., Savegnago, L., & Alves, D. (2020). Synthesis, Molecular Docking, and Preliminary Evaluation of 2-(1,2,3-Triazolyl)benzaldehydes As Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ChemMedChem*, 15(7), 610–622. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900622>
- Çot, A., Betül Özgeriş, F., Şahin, İ., Çeşme, M., Onur, S., & Tümer, F. (2022). Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activity of new hybrid structures based on diarylmethanol and 1,2,3-triazole. *Journal of Molecular Structure*, 1269. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133763>
- Cunha, A. C., Figueiredo, J. M., Tributino, J. L. M., Miranda, A. L. P., Castro, H. C., Zingali, R. B., Fraga, C. A. M., De Souza, M. C. B. V., Ferreira, V. F., & Barreiro, E. J. (2003). Antiplatelet properties of novel N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole-4-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11(9), 2051–2059. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(03\)00055-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(03)00055-5)
- da S. M. Forezi, L., Lima, C. G. S., Amaral, A. A. P., Ferreira, P. G., de Souza, M. C. B. V., Cunha, A. C., de C. da Silva, F., & Ferreira, V. F. (2021). Bioactive 1,2,3-Triazoles: An Account on their Synthesis, Structural Diversity and Biological Applications. *Chemical Record*, 21(10), 2782–2807. <https://doi.org/10.1002/tcr.202000185>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(January), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Dakhil, M. A., Naeem, M. K., Salman, F. W., & Radhi, A. J. (2024). *Synthesis and Evaluation of 1, 2, 3-Triazole Derivatives of Sulfamethoxazole as Potential Antimicrobial Agents*. 2024, 4–13.
- Das, A. P., & Agarwal, S. M. (2024). Recent advances in the area of plant-based anti-cancer drug discovery using computational approaches. *Molecular Diversity*, 28(2), 901–925. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10590-7>
- Das, R., Majumdar, N., & Lahiri, A. (2015). ChemInform Abstract: A Review on 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions in Bioconjugation and It's Importance in Pharmaceutical

Chemistry. *ChemInform*, 46(7), 467–472. <https://doi.org/10.1002/chin.201507324>

- Deshmukh, T. R., Khedkar, V. M., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2023). Exploring the antioxidant potential of bis-1,2,3-triazolyl-N-phenylacetamides. *Research on Chemical Intermediates*, 49(2), 635–653. <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04915-2>
- Dheer, D., Behera, C., Singh, D., Abdullaha, M., Chashoo, G., Bharate, S. B., Gupta, P. N., & Shankar, R. (2020). Design, synthesis and comparative analysis of triphenyl-1,2,3-triazoles as anti-proliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 207, 112813. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112813>
- Dnyanadeo Mahajan, N., & Jain, N. (2021). Heterocyclic Compounds And Their Applications In The Field Of Biology: A Detailed Study. *Volatiles & Essent. Oils*, 8(4), 13223–13229.
- dos Santos, G. C., Martins, L. M., Bregadiolli, B. A., Moreno, V. F., da Silva-Filho, L. C., & da Silva, B. H. S. T. (2021). Heterocyclic compounds as antiviral drugs: Synthesis, structure–activity relationship and traditional applications. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(12), 2226–2260. <https://doi.org/10.1002/jhet.4349>
- Duval, R., Kolb, S., Braud, E., Genest, D., & Garbay, C. (2009). Rapid discovery of triazolobenzylidene-thiazolopyrimidines (TBTP) as CDC25 phosphatase inhibitors by parallel click chemistry and in situ screening. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11(6), 947–950. <https://doi.org/10.1021/cc900140f>
- Dwivedi, K., Rajpal, A., Rajpal, S., Agarwal, M., Kumar, V., & Kumar, N. (2023). An explainable AI-driven biomarker discovery framework for Non-Small Cell Lung Cancer classification. *Computers in Biology and Medicine*, 153(August 2022). <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2023.106544>
- Ebenezer, O., Jordaan, M. A., Carena, G., Bono, T., Shapi, M., & Tuszynski, J. A. (2022). An Overview of the Biological Evaluation of Selected Nitrogen-Containing Heterocycle Medicinal Chemistry Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15). <https://doi.org/10.3390/ijms23158117>
- Ebrahimi, N., Afshinpour, M., Fakhr, S. S., Kalkhoran, P. G., Shadman-Manesh, V., Adelian, S., Beiranvand, S., Rezaei-Tazangi, F., Khorram, R., Hamblin, M. R., & Aref, A. R. (2023). Cancer stem cells in colorectal cancer: Signaling pathways involved in stemness and therapy resistance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 182(August 2022), 103920. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103920>

- Eftekhari-Sis, B., Zirak, M., & Akbari, A. (2013). Arylglyoxals in synthesis of heterocyclic compounds. *Chemical Reviews*, 113(5), 2958–3043. <https://doi.org/10.1021/cr300176g>
- El-Shoukrofy, M. S., Atta, A., Fahmy, S., Sriram, D., Mahran, M. A., & Labouta, I. M. (2023). New tetrahydropyrimidine-1,2,3-triazole clubbed compounds: Antitubercular activity and Thymidine Monophosphate Kinase (TMPKmt) inhibition. *Bioorganic Chemistry*, 131(September 2022), 106312. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106312>
- El Abbouchi, A., El Brahmi, N., Hiebel, M. A., Ghammaz, H., El Fahime, E., Bignon, J., Guillaumet, G., Suzenet, F., & El Kazzouli, S. (2023). Improvement of the Chemical Reactivity of Michael Acceptor of Ethacrynic Acid Correlates with Antiproliferative Activities. *Molecules*, 28(2). <https://doi.org/10.3390/molecules28020910>
- Elsbaey, M., Igarashi, Y., Ibrahim, M. A. A., & Elattar, E. (2023). Click-designed vanilloid-triazole conjugates as dual inhibitors of AChE and A β aggregation. *RSC Advances*, 13(5), 2871–2883. <https://doi.org/10.1039/d2ra07539c>
- Elshatlawy, M., Sampson, J., Clarke, K., & Bayliss, R. (2023). EML4-ALK biology and drug resistance in non-small cell lung cancer: a new phase of discoveries. *Molecular Oncology*, 17(6), 950–963. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13446>
- Fakhr, I. M. I., & Zayed, S. M. A. (2008). Egyptian Journal of Chemistry: Preface. *Egyptian Journal of Chemistry*, 51(SPEC. ISS.), 473–485. <https://doi.org/110.21608/EJCHEM.2023.231046.8475>
- Fogel, N. (2015). Tuberculosis: A disease without boundaries. *Tuberculosis*, 95(5), 527–531. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.05.017>
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>
- G-Dayanandan, N., Paulsen, J. L., Viswanathan, K., Keshipeddy, S., Lombardo, M. N., Zhou, W., Lamb, K. M., Sochia, A. E., Alverson, J. B., Priestley, N. D., Wright, D. L., & Anderson, A. C. (2014). Propargyl-linked antifolates are dual inhibitors of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(6), 2643–2656. <https://doi.org/10.1021/jm401916j>
- Gadali, K. El, Rafya, M., El Mansouri, A. eddine, Maatallah, M., Vanderlee, A., Mehdi, A., Neyts,

- J., Jochmans, D., De Jonghe, S., Benkhalti, F., Sanghvi, Y. S., Taourirte, M., & Lazrek, H. B. (2024). Design, synthesis, and molecular modeling studies of novel 2-quinolone-1,2,3-triazole- α -aminophosphonates hybrids as dual antiviral and antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 268(December 2023). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116235>
- Gandham, S. K., Kudale, A. A., Allaka, T. R., Chepuri, K., & Jha, A. (2024). New indazole–1,2,3–triazoles as potent antimicrobial agents: Design, synthesis, molecular modeling and in silico ADME profiles. *Journal of Molecular Structure*, 1295(P1), 136714. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136714>
- Garvey, M., & Rowan, N. J. (2023). Pathogenic Drug Resistant Fungi: A Review of Mitigation Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(2). <https://doi.org/10.3390/ijms24021584>
- Gaur, A., Peerzada, M. N., Khan, N. S., Ali, I., & Azam, A. (2022). Synthesis and Anticancer Evaluation of Novel Indole Based Arylsulfonylhydrazides against Human Breast Cancer Cells. *ACS Omega*, 7(46), 42036–42043. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03908>
- Gazolla, P. A. R., de Aguiar, A. R., Costa, M. C. A., Oliveira, O. V., Costa, A. V., da Silva, C. M., do Nascimento, C. J., Junker, J., Ferreira, R. S., de Oliveira, F. M., Vaz, B. G., do Carmo, P. H. F., Santos, D. A., Ferreira, M. M. C., & Teixeira, R. R. (2023). Synthesis of vanillin derivatives with 1,2,3-triazole fragments and evaluation of their fungicide and fungistatic activities. *Archiv Der Pharmazie*, 356(6), 1–25. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200653>
- González-Calderón, D., Santillán-Iniesta, I., González-González, C. A., Fuentes-Benites, A., & González-Romero, C. (2015). A novel and facile synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from benzylic alcohols through a one-pot, three-component system. *Tetrahedron Letters*, 56(3), 514–516. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.019>
- Guarnieri, L., Bosco, F., Leo, A., Citraro, R., Palma, E., De Sarro, G., & Mollace, V. (2024). Impact of micronutrients and nutraceuticals on cognitive function and performance in Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 95(July 2023), 102210. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102210>
- Gungor, O., Veziroglu, Y. E., Kose, A., Gungor, S. A., & Kose, M. (2023). New 1,2,3-triazoles and their oxime derivatives: AChE/BChE enzyme inhibitory and DNA binding properties. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–18.

<https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2292298>

- Hammad, M. A., Sulaiman, S. A. S., Aziz, N. A., & Noor, D. A. M. (2019). Prescribing statins among patients with type 2 diabetes: The clinical gap between the guidelines and practice. *Journal of Research in Medical Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS>
- Hamzavi, S. F., Gerivani, S., Saeedi, S., Naghdipari, K., & Shahverdizadeh, G. (2020). Preparation and characterization of a novel spherical cellulose–copper(II) oxide composite particles: as a heterogeneous catalyst for the click reaction. *Molecular Diversity*, 24(1), 201–209. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09942-7>
- Hassan, N. W., Sabt, A., El-Attar, M. A. Z., Ora, M., Bekhit, A. E. D. A., Amagase, K., Bekhit, A. A., Belal, A. S. F., & Elzahhar, P. A. (2023). Modulating leishmanial pteridine metabolism machinery via some new coumarin-1,2,3-triazoles: Design, synthesis and computational studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 253(March), 115333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115333>
- Holanda, V. N., Lima, E. M. de A., Silva, W. V. da, Maia, R. T., Medeiros, R. de L., Ghosh, A., Lima, V. L. de M., & Figueiredo, R. C. B. Q. de. (2022). Identification of 1,2,3-triazole-phthalimide derivatives as potential drugs against COVID-19: a virtual screening, docking and molecular dynamic study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(12), 5462–5480. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1871073>
- Hosseinzadeh, Z., Ramazani, A., & Razzaghi-Asl, N. (2018). Anti-cancer Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Current Organic Chemistry*, 22(23), 2256–2279. <https://doi.org/10.2174/1385272822666181008142138>
- Hu, B., Ouyang, Y., Zhao, T., Wang, Z., Yan, Q., Qian, Q., Wang, W., & Wang, S. (2024). Antioxidant Hydrogels: Antioxidant Mechanisms, Design Strategies, and Applications in the Treatment of Oxidative Stress-Related Diseases. *Advanced Healthcare Materials*, 13(11), 1–26. <https://doi.org/10.1002/adhm.202303817>
- Huang, L. K., Kuan, Y. C., Lin, H. W., & Hu, C. J. (2023). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020–2023 update. *Journal of Biomedical Science*, 30(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s12929-023-00976-6>
- Hussein, M. I. H., Albashir, A. A. D., Elawad, O. A. M. A., & Homeida, A. (2020). Malaria and COVID-19: unmasking their ties. *Malaria Journal*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03541-w>

- Ilmiah, J., & Vol, M. (2022). 1, 2, 1,2. 19(2), 1–13.
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M., & Imbimbo, C. (2023). Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies. *Pharmacological Research*, 187(December 2022), 106631. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106631>
- Irfan, I., Uddin, A., Jain, R., Gupta, A., Gupta, S., Napoleon, J. V., Hussain, A., Alajmi, M. F., Joshi, M. C., Hasan, P., Kumar, P., Abid, M., & Singh, S. (2024). Biological evaluation of novel side chain containing CQTrIch-analogs as antimalarials and their development as PfCDPK1 kinase inhibitors. *Heliyon*, 10(3), e25077. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25077>
- Isika, D. K., Özkömeç, F. N., Çeşme, M., & Sadik, O. A. (2022). Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives. *RSC Advances*, 12(16), 10037–10050. <https://doi.org/10.1039/d2ra01375d>
- John, J., Thomas, J., & Dehaen, W. (2015). Organocatalytic routes toward substituted 1,2,3-triazoles. *Chemical Communications*, 51(54), 10797–10806. <https://doi.org/10.1039/c5cc02319j>
- Kabir, E., & Uzzaman, M. (2022). A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. *Results in Chemistry*, 4(August), 100606. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100606>
- Kappenberg, Y. G., Nogara, P. A., Stefanello, F. S., Delgado, C. P., Rocha, J. B. T., Zanatta, N., Martins, M. A. P., & Bonacorso, H. G. (2023). 1,2,3-Triazolo[4,5-b]aminoquinolines: Design, synthesis, structure, acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitory activity, and molecular docking of novel modified tacrines. *Bioorganic Chemistry*, 139(March). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106704>
- Kar, S., & Leszczynski, J. (2020). Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(12), 1473–1487. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1798926>
- Khalid, S., Zahid, M. A., Ali, H., Kim, Y. S., & Khan, S. (2018). Biaryl scaffold-focused virtual screening for anti-aggregatory and neuroprotective effects in Alzheimer's disease. *BMC Neuroscience*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0472-6>

- Khan, B. A., Hamdani, S. S., Khalid, M., Ashfaq, M., Munawar, K. S., Tahir, M. N., Braga, A. A. C., Shawky, A. M., Alqahtani, A. M., Abourehab, M. A. S., Gabr, G. A., Ibrahim, M. A. A., & Sidhom, P. A. (2023). Exploring Probenecid Derived 1,3,4-Oxadiazole-Phthalimide Hybrid as α -Amylase Inhibitor: Synthesis, Structural Investigation, and Molecular Modeling. *Pharmaceuticals*, 16(3). <https://doi.org/10.3390/ph16030424>
- Khan, S. A., Akhtar, M. J., Gogoi, U., Meenakshi, D. U., & Das, A. (2023). An Overview of 1,2,3-triazole-Containing Hybrids and Their Potential Anticholinesterase Activities. *Pharmaceuticals*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/ph16020179>
- Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21. <https://doi.org/10.3109/14756360903524304>
- Khushal, A., Farooq, U., Khan, S., Rasul, A., Wani, T. A., Zargar, S., Shahzad, S. A., Bukhari, S. M., & Khan, N. A. (2023). Bioactivity-Guided Synthesis: In Silico and In Vitro Studies of β -Glucosidase Inhibitors to Cope with Hepatic Cytotoxicity. *Molecules*, 28(18). <https://doi.org/10.3390/molecules28186548>
- Kumar, A., Singh, A. K., Singh, H., Vijayan, V., Kumar, D., Naik, J., Thareja, S., Yadav, J. P., Pathak, P., Grishina, M., Verma, A., Khalilullah, H., Jaremko, M., Emwas, A. H., & Kumar, P. (2023). Nitrogen Containing Heterocycles as Anticancer Agents: A Medicinal Chemistry Perspective. *Pharmaceuticals*, 16(2). <https://doi.org/10.3390/ph16020299>
- Kumar, A., Yadav, A. K., Mishra, V., & Kumar, D. (2023). Recent Advancements in Triazole-based Click Chemistry in Cancer Drug Discovery and Development. *SynOpen*, 7(2), 186–208. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1751452>
- Kumar, S., Sharma, B., Mehra, V., & Kumar, V. (2021). Recent accomplishments on the synthetic/biological facets of pharmacologically active 1H-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 212, 113069. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113069>
- Kumar, V., Singh, M. B., Singh, P., Paul, A. K., & Lal, K. (2024). Isatin based 1,2,3-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, in silico docking and molecular dynamics simulations. *Journal of Molecular Structure*, 1312(P1), 138378. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138378>
- Kumari, T. L., Robert, A. R., Karunakar, P., Maddila, S., & Jonnalagadda, S. B. (2024). Design,

- synthesis, molecular docking and dynamic studies of novel thienopyrimidine analogs linked to 1,2,3-triazole-bearing acetamide derivatives as anti-oxidant agents. *Journal of Molecular Structure*, 1307(December 2023), 137883. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137883>
- Kwok, S. W., Fotsing, J. R., Fraser, R. J., Rodionov, V. O., & Fokin, V. V. (2010). <Ol101568D.Pdf>. *Organic Letters*, 12(d), 11–13.
- Kwon, S.-Y., Thi-Thu Ngo, H., Son, J., Hong, Y., & Min, J.-J. (2024). Exploiting bacteria for cancer immunotherapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00908-9>
- Li, X., Xue, Y., Zhang, Y., Wang, Q., Qiu, J., Zhang, J., Yang, C., Zhao, Y., & Zhang, Y. (2024). Association between dietary antioxidant capacity and type 2 diabetes mellitus in Chinese adults: a population-based cross-sectional study. *Nutrition and Metabolism*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00786-z>
- Liang, T., Sun, X., Li, W., Hou, G., & Gao, F. (2021). 1,2,3-Triazole-Containing Compounds as Anti-Lung Cancer Agents: Current Developments, Mechanisms of Action, and Structure–Activity Relationship. *Frontiers in Pharmacology*, 12(June), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.661173>
- Lieber, E., Chao, T. S., & Rao, C. N. R. (1957). Synthesis and Isomerization of Substituted 5-Amino-1,2,3-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 22(6), 654–662. <https://doi.org/10.1021/jo01357a018>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Liu, J., Ma, F., Zhu, Y., Zhang, N., Kong, L., Mi, J., Cong, H., Gao, R., Wang, M., & Zhang, Y. (2023). MaxCLK: discovery of cancer driver genes via maximal clique and information entropy of modules. *Bioinformatics*, 39(12). <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btad737>
- Liu, P. N., Siyang, H. X., Zhang, L., Tse, S. K. S., & Jia, G. (2012). RuH 2(CO)(PPh 3) 3 catalyzed selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of Organic Chemistry*, 77(13), 5844–5849. <https://doi.org/10.1021/jo3008572>
- Lu, B., Yu, J., Zhang, X., & Chen, G. Q. (2024). Recent advances on catalytic asymmetric hydrogenation of oximes and oxime ethers. *Tetrahedron Letters*, 136(January), 154914.

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2024.154914>

- Luo, C., Zou, L., Sun, H., Peng, J., Gao, C., Bao, L., Ji, R., Jin, Y., & Sun, S. (2020). A Review of the Anti-Inflammatory Effects of Rosmarinic Acid on Inflammatory Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 11(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00153>
- M. Heravi, M., Tamimi, M., Yahyavi, H., & Hosseinnajad, T. (2015). Huisgen's Cycloaddition Reactions: A Full Perspective. *Current Organic Chemistry*, 20(15), 1591–1647. <https://doi.org/10.2174/1385272820666151217183010>
- Martemucci, G., Costagliola, C., Mariano, M., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Oxygen*, 2(2), 48–78. <https://doi.org/10.3390/oxygen2020006>
- Maurya, S., Tiwari, S., Mothukuri, M. C., Tangeda, C. M., Nandigam, R. N. S., & Addagiri, D. C. (2023). A review on recent developments in cancer detection using Machine Learning and Deep Learning models. *Biomedical Signal Processing and Control*, 80(P2), 104398. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2022.104398>
- McNulty, J., & Keskar, K. (2012). Discovery of a robust and efficient homogeneous silver(I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, 28, 5462–5470. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201200930>
- Melone, L., & Punta, C. (1995). *N -hydroxyphthalimide (NHPI) organocatalyzed aerobic oxidations : advantages , limits and industrial perspectives*. 1–14.
- Menezes Migliani de Castro, G., da Silva Fontes, Y., Grego Alves, S. L., Oliveira Barbosa, L. A., Villar, J. A. F. P., Galina Filho, A., Seabra, S. H., Silva Barreto, A. L., Tassis, A. C., Nico, D., & Ferreira-Pereira, A. (2023). In vitro and in vivo effects of digoxin derivatives on promastigotes and amastigotes of *Leishmania infantum*. *Journal of Taibah University for Science*, 18(1). <https://doi.org/10.1080/16583655.2023.2289240>
- Mishra, S., Verma, E., Patil, S., Rajani, D. P., & Gajbhiye, A. (2024). Exploration of quinazoline-tethered hydroxamic acid derivatives as HDAC inhibitors for anticancer activity: Design, synthesis, molecular docking, and biological evaluation. *Results in Chemistry*, 7(October 2023), 101253. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101253>
- Mokariya, J. A., Rajani, D. P., & Patel, M. P. (2023). 1,2,4-Triazole and benzimidazole fused dihydropyrimidine derivatives: Design, green synthesis, antibacterial, antitubercular, and

- antimalarial activities. *Archiv Der Pharmazie*, 356(4), 1–13.
<https://doi.org/10.1002/ardp.202200545>
- Molaei, S., Farhadi, G., Talezari, M., Gholizadeh, N., Mahnam, K., Keivanloo, A., & Sepehri, S. (2024). One-pot synthesis of polyhydroquinoline-1,2,3-triazole hybrids in deep eutectic solvent as anti-leishmanial agents and molecular modeling studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(9), 4834–4850.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2224897>
- Mukherjee, N., Ahammed, S., Bhadra, S., & Ranu, B. C. (2013). Solvent-free one-pot synthesis of 1,2,3-triazole derivatives by the “Click” reaction of alkyl halides or aryl boronic acids, sodium azide and terminal alkynes over a Cu/Al₂O₃ surface under ball-milling. *Green Chemistry*, 15(2), 389–397. <https://doi.org/10.1039/c2gc36521a>
- Nascimento, S. M. R. do, Ferry, A., Gallier, F., Lubin-Germain, N., Uziel, J., Gonzales, S., & Miranda, L. S. de M. e. (2024). Developments in the chemistry and biology of 1,2,3-triazolyl-C-nucleosides. *Archiv Der Pharmazie*, 357(3).
<https://doi.org/10.1002/ardp.202300580>
- Niego, A. G. T., Lambert, C., Mortimer, P., Thongklang, N., Rapior, S., Grosse, M., Schrey, H., Charria-Girón, E., Walker, A., Hyde, K. D., & Stadler, M. (2023). The contribution of fungi to the global economy. In *Fungal Diversity* (Vol. 121, Issue 1). Springer Netherlands.
<https://doi.org/10.1007/s13225-023-00520-9>
- Nipate, A. S., Jadhav, C. K., Chate, A. V., Deshmukh, T. R., Sarkate, A. P., & Gill, C. H. (2021). Synthesis and In Vitro Anticancer Activities of New 1,4-Disubstituted-1,2,3-triazoles Derivatives through Click Approach. *ChemistrySelect*, 6(21), 5173–5179.
<https://doi.org/10.1002/slct.202101035>
- Nong, S., Han, X., Xiang, Y., Qian, Y., Wei, Y., Zhang, T., Tian, K., Shen, K., Yang, J., & Ma, X. (2023). Metabolic reprogramming in cancer: Mechanisms and therapeutics. *MedComm*, 4(2), 1–37. <https://doi.org/10.1002/mco2.218>
- Nural, Y., Ozdemir, S., Yalcin, M. S., Demir, B., Atabey, H., Seferoglu, Z., & Ece, A. (2022). New bis- and tetrakis-1,2,3-triazole derivatives: Synthesis, DNA cleavage, molecular docking, antimicrobial, antioxidant activity and acid dissociation constants. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 55(November 2021), 128453.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128453>

- Nwozo, O. S., Effiong, E. M., Aja, P. M., & Awuchi, C. G. (2023). Antioxidant, phytochemical, and therapeutic properties of medicinal plants: a review. *International Journal of Food Properties*, 26(1), 359–388. <https://doi.org/10.1080/10942912.2022.2157425>
- Oubella, A., Bimoussa, A., Rehman, M. T., AlAjmi, M. F., Auhmani, A., Taha, M. L., Morjani, H., & Itto, M. Y. A. (2024). Molecular hybrids based on 1,2,3-triazole and 1,3,4-thiadiazole cores: Synthesis, characterization, anticancer activity and in silico study. *Journal of Molecular Structure*, 1311(February), 138339. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138339>
- Pal, R., Teli, G., Matada, G. S. P., & Dhiwar, P. S. (2023). Designing strategies, structural activity relationship and biological activity of recently developed nitrogen containing heterocyclic compounds as epidermal growth factor receptor tyrosinase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1291(May), 136021. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136021>
- Paquin, F., Rivnay, J., Salleo, A., Stingelin, N., & Silva, C. (2015a). Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors. *J. Mater. Chem. C*, 3(207890), 10715–10722. <https://doi.org/10.1039/b000000x>
- Paquin, F., Rivnay, J., Salleo, A., Stingelin, N., & Silva, C. (2015b). Multi-phase semicrystalline microstructures drive exciton dissociation in neat plastic semiconductors. *J. Mater. Chem. C*, 3, 10715–10722. <https://doi.org/10.1039/b000000x>
- Peerzada, M. N., Hamel, E., Bai, R., Supuran, C. T., & Azam, A. (2021). Deciphering the key heterocyclic scaffolds in targeting microtubules, kinases and carbonic anhydrases for cancer drug development. *Pharmacology and Therapeutics*, 225, 107860. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107860>
- Phatak, P. S., Bakale, R. D., Dhumal, S. T., Dahiade, L. K., Choudhari, P. B., Siva Krishna, V., Sriram, D., & Haval, K. P. (2019). Synthesis, antitubercular evaluation and molecular docking studies of phthalimide bearing 1,2,3-triazoles. *Synthetic Communications*, 49(16), 2017–2028. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1614630>
- Pokhodylo, N. T., Matyichuk, V. S., & Obushak, M. D. (2009). (Arylsulfonyl)acetones and -acetonitriles: New activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles. *Synthesis*, 2321(14), 2321–2323. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216850>
- Prachayasittikul, V., Pingaew, R., Anuwongcharoen, N., Worachartcheewan, A., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2015). Discovery of novel

- 1,2,3-triazole derivatives as anticancer agents using QSAR and in silico structural modification. *SpringerPlus*, 4(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1352-5>
- Qin, Y., Liu, S., Xing, R., Li, K., Yu, H., & Li, P. (2013). Synthesis and antifungal evaluation of (1,2,3-triazol-4-yl)methyl nicotinate chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*, 61, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.05.023>
- Ramachary, D. B., Ramakumar, K., & Narayana, V. V. (2008). Amino acid-catalyzed cascade [3+2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push-pull dienamine platform: Synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles. *Chemistry - A European Journal*, 14(30), 9143–9147. <https://doi.org/10.1002/chem.200801325>
- Ramya Sucharitha, E., Krishna, T. M., Manchal, R., Ramesh, G., & Narsimha, S. (2021). Fused benzo[1,3]thiazine-1,2,3-triazole hybrids: Microwave-assisted one-pot synthesis, in vitro antibacterial, antibiofilm, and in silico ADME studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 47(February), 128201. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128201>
- Rani, R., & Granchi, C. (2015). Bioactive heterocycles containing endocyclic N-hydroxy groups. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 505–524. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.031>
- Reck, F., Zhou, F., Girardot, M., Kern, G., Eyermann, C. J., Hales, N. J., Ramsay, R. R., & Gravestock, M. B. (2005). Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with reduced activity against monoamine oxidase A. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(2), 499–506. <https://doi.org/10.1021/jm0400810>
- Reddyrajula, R., Etikyala, U., Manga, V., & kumar Dalimba, U. (2024). Discovery of 1,2,3-triazole incorporated indole-piperazines as potent antitubercular agents: Design, synthesis, in vitro biological evaluation, molecular docking and ADME studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 98(December 2023), 117562. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117562>
- Rej, S., Chanda, K., Chiu, C., & Huang, M. H. (2014). Control of Regioselectivity over Gold Nanocrystals of Different Surfaces for the Synthesis of 1,4-Disubstituted Triazole through the Click Reaction. *Chemistry – A European Journal*, 20(48), 15991–15997. <https://doi.org/10.1002/chem.201403958>
- Roa-Linares, V. C., Escudero-Flórez, M., Vicente-Manzanares, M., & Gallego-Gómez, J. C. (2023). Host Cell Targets for Unconventional Antivirals against RNA Viruses. *Viruses*,

15(3). <https://doi.org/10.3390/v15030776>

- Roy, R., & Saha, S. (2018). Scope and advances in the catalytic propargylic substitution reaction. *RSC Advances*, 8(54), 31129–31193. <https://doi.org/10.1039/C8RA04481C>
- Rozin, Y. A., Leban, J., Dehaen, W., Nenajdenko, V. G., Muzalevskiy, V. M., Eltsov, O. S., & Bakulev, V. A. (2012). Regioselective synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,3-triazoles via CF₃-directed cyclization of 1-trifluoromethyl-1,3-dicarbonyl compounds with azides. *Tetrahedron*, 68(2), 614–618. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.10.110>
- Sabir, S., Alhazza, M. I., & Ibrahim, A. A. (2016). A review on heterocyclic moieties and their applications. *Catalysis for Sustainable Energy*, 2(1), 99–115. <https://doi.org/10.1515/cse-2015-0009>
- Sadineni, K., Reddy Basireddy, S., Rao Allaka, T., Yatam, S., Bhoomandla, S., Muvvala, V., & Babu Haridasam, S. (2024). Design, Synthesis and In vitro Antitubercular Effect of New Chalcone Derivatives Coupled with 1,2,3-Triazoles: A Computational Docking Techniques. *Chemistry and Biodiversity*, 21(5), 1–14. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400389>
- Saeedi, M., Maleki, A., Iraj, A., Hariri, R., Akbarzadeh, T., Edraki, N., Firuzi, O., & Mirfazli, S. S. (2021). Synthesis and bio-evaluation of new multifunctional methylindolinone-1,2,3-triazole hybrids as anti-Alzheimer's agents. *Journal of Molecular Structure*, 1229. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129828>
- Şahin, İ., Çeşme, M., Güngör, Ö., Özgeriş, F. B., Köse, M., & Tümer, F. (2024). New sulfonamide derivatives based on 1,2,3-triazoles: synthesis, in vitro biological activities and in silico studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(9), 4782–4799. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2222833>
- Şahin, İ., Çeşme, M., Özgeriş, F. B., Güngör, Ö., & Tümer, F. (2022). Design and synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Biological evaluation, in silico molecular docking and ADME screening. *Journal of Molecular Structure*, 1247. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131344>
- Şahin, İ., Çeşme, M., Yüce, N., & Tümer, F. (2023). Discovery of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: in silico ADME profiling, molecular docking and biological evaluation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(5), 1988–2001. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025905>

- Salaxiddinovich, S. S. (2024). *Results of 2023 Screening of the Risk of Type 2 Diabetes in Navai Residents*. 3–6.
- Salma, U., Ahmad, S., Zafer Alam, M., & Khan, S. A. (2024). A review: Synthetic approaches and biological applications of triazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1301(September 2023), 137240. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137240>
- Salvi, V. K., Sharma, S., Sharma, C., Bhambi, D., & Talesara, G. L. (2009). *Synthesis of phthalimido or succinimido- [2-aryl-4-oxo-3- [{ 2-oxo-2- antimicrobial activities*. 48(November), 1583–1589.
- Sangwan, J., Kaushik, C. P., Kumar, L., Sindhu, J., & Chahal, M. (2024). Design, synthesis and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole hybrids with amine-ester functionality. *Medicinal Chemistry Research*, 33(1), 77–88. <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03163-2>
- Saqib, M., Qi, L., Hui, P., Nsabimana, A., Halawa, M. I., Zhang, W., & Xu, G. (2018). Development of luminol-N-hydroxyphthalimide chemiluminescence system for highly selective and sensitive detection of superoxide dismutase, uric acid and Co²⁺. *Biosensors and Bioelectronics*, 99(August 2017), 519–524. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.08.028>
- Sasidharan, S., & Saudagar, P. (2021). Leishmaniasis: where are we and where are we heading? *Parasitology Research*, 120(5), 1541–1554. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2>
- Seck, I., Ciss, I., Diédhiou, A., Baldé, M., Ka, S., Ba, L. A., Ndoeye, S. F., Figadère, B., Seon-Meniel, B., Gomez, G., Cojean, S., Pomel, S., Loiseau, P. M., Fall, Y., & Seck, M. (2023). 1,2,3-Triazenes and 1,2,3-Triazoles As Antileishmanial, Antitrypanosomal, and Antiplasmodial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 32(1), 158–164. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02994-9>
- Seetsi, A., N'Da, D. D., Nyembe, N., Sukanuma, K., Ramatla, T., & Thekisoe, O. (2024). In vitro antitrypanosomal activity of synthesized nitrofurantoin-triazole hybrids against Trypanosoma species causing animal African trypanosomiasis. *Experimental Parasitology*, 259(January), 108711. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2024.108711>
- Şenol, H. (2024). 4-Furfuryloxymethyl-1,2,3-triazol-1-yl-acetohydrazide Hybrids as Cholinesterase and Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis, Characterization and Comprehensive Biological Activity Studies. *ChemistrySelect*, 9(6). <https://doi.org/10.1002/slct.202303927>

- Shafie, A., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Asadi, M., Rahimi, N., Ranjbar, P. R., Ghasemi, J. B., Larijani, B., Mahdavi, M., Shafaroodi, H., & Dehpour, A. R. (2020). Novel fused 1,2,3-triazolo-benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsant agents: design, synthesis, in vivo, and in silico evaluations. *Molecular Diversity*, 24(1), 179–189. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09940-9>
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2016). 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*, 27(2), 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2015.11.003>
- Shalini, K., Kumar, N., Drabu, S., & Sharma, P. K. (2011). Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 668–677. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.79>
- Sharma, C., Sharma, S., Hussain, N., & Talesara, G. L. (2009). *Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Phthalimidoxo Derivatives of Triazine Containing Pyrimidine and Isoxazole*. 26(1), 31–36.
- Sherashiya, M. J., Kanjariya, D. C., Naliapara, Y. T., & Jauhari, S. (2024). Greener and Highly Efficient Synthesis, In Silico ADMET and Molecular Docking Studies of Potent Antimicrobial Thiophene Clubbed Pyrazole-1,2,3-Triazole Hybrids. *ChemistrySelect*, 9(2). <https://doi.org/10.1002/slct.202304017>
- Shoeibi, A., Khodatars, M., Ghassemi, N., Jafari, M., Moridian, P., Alizadehsani, R., Panahiazar, M., Khozeimeh, F., Zare, A., Hosseini-Nejad, H., Khosravi, A., Atiya, A. F., Aminshahidi, D., Hussain, S., Rouhani, M., Nahavandi, S., & Acharya, U. R. (2021). Detección de crisis epilépticas mediante técnicas de deep learning. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(11).
- Siddiqui, M. A., Nagargoje, A. A., Shaikh, M. H., Siddiqui, R. A., Pund, A. A., Khedkar, V. M., Asrondkar, A., Deshpande, P. P., & Shingate, B. B. (2023). Design, Synthesis and Bioevaluation of Highly Functionalized 1,2,3-Triazole-Guanidine Conjugates as Anti-Inflammatory and Antioxidant Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 43(6), 5567–5581. <https://doi.org/10.1080/10406638.2022.2105904>
- Silalai, P., Jaipae, S., Tocharus, J., Athipornchai, A., Suksamrarn, A., & Saeeng, R. (2022). New 1,2,3-Triazole-genipin Analogues and Their Anti-Alzheimer's Activity. *ACS Omega*, 7(28), 24302–24316. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c01593>

- Singh, A., Singh, K., Kaur, K., Sharma, A., Mohana, P., Prajapati, J., Kaur, U., Goswami, D., Arora, S., Chadha, R., & Bedi, P. M. S. (2024). Discovery of triazole tethered thymol/carvacrol-coumarin hybrids as new class of α -glucosidase inhibitors with potent in vivo antihyperglycemic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 263(November 2023), 115948. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115948>
- Singh, A., Singh, K., Sharma, A., Joshi, K., Singh, B., Sharma, S., Batra, K., Kaur, K., Singh, D., Chadha, R., & Mohinder Singh Bedi, P. (2023). 1,2,3-Triazole Derivatives as an Emerging Scaffold for Antifungal Drug Development against *Candida albicans*: A Comprehensive Review. *Chemistry and Biodiversity*, 20(5). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300024>
- Singh, G., Stanzin, J., Khurana, S., Devi, S., Vikas, Singh, G., Singh, J., Sabharwal, S., & Mohan, B. (2024). Schiff baseAlkyne precursor for1,2,3-Triazole functionalized organosiliconas a PotentialSensor for Zn(II)andAntioxidantActivity. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 316(April), 124319. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2024.124319>
- Song, M. X., & Deng, X. Q. (2018). Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 453–478. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1423068>
- Sousa, J. V., Matos, P., Silva, F., Freitas, P., Oliveira, H. P., & Pereira, T. (2023). Single Modality vs. Multimodality: What Works Best for Lung Cancer Screening? *Sensors*, 23(12), 1–11. <https://doi.org/10.3390/s23125597>
- Stanisic, D. I., & Good, M. F. (2023). Malaria Vaccines: Progress to Date. *BioDrugs*, 37(6), 737–756. <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00623-4>
- Such, G. K., Johnston, A. P. R., Liang, K., & Caruso, F. (2012). Synthesis and functionalization of nanoengineered materials using click chemistry. *Progress in Polymer Science*, 37(7), 985–1003. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.12.002>
- Sumrra, S. H., Habiba, U., Zafar, W., Imran, M., & Chohan, Z. H. (2020). A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(20–22), 2838–2877. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1839751>
- T. Dhumal, S., R. Deshmukh, T., P. Haval, K., Krishna, V. S., Sriram, D., M. Khedkar, V., N. M. A. Rehman, N., P. Dixit, P., & A. Mane, R. (2023). Synthesis of New Amide Linked

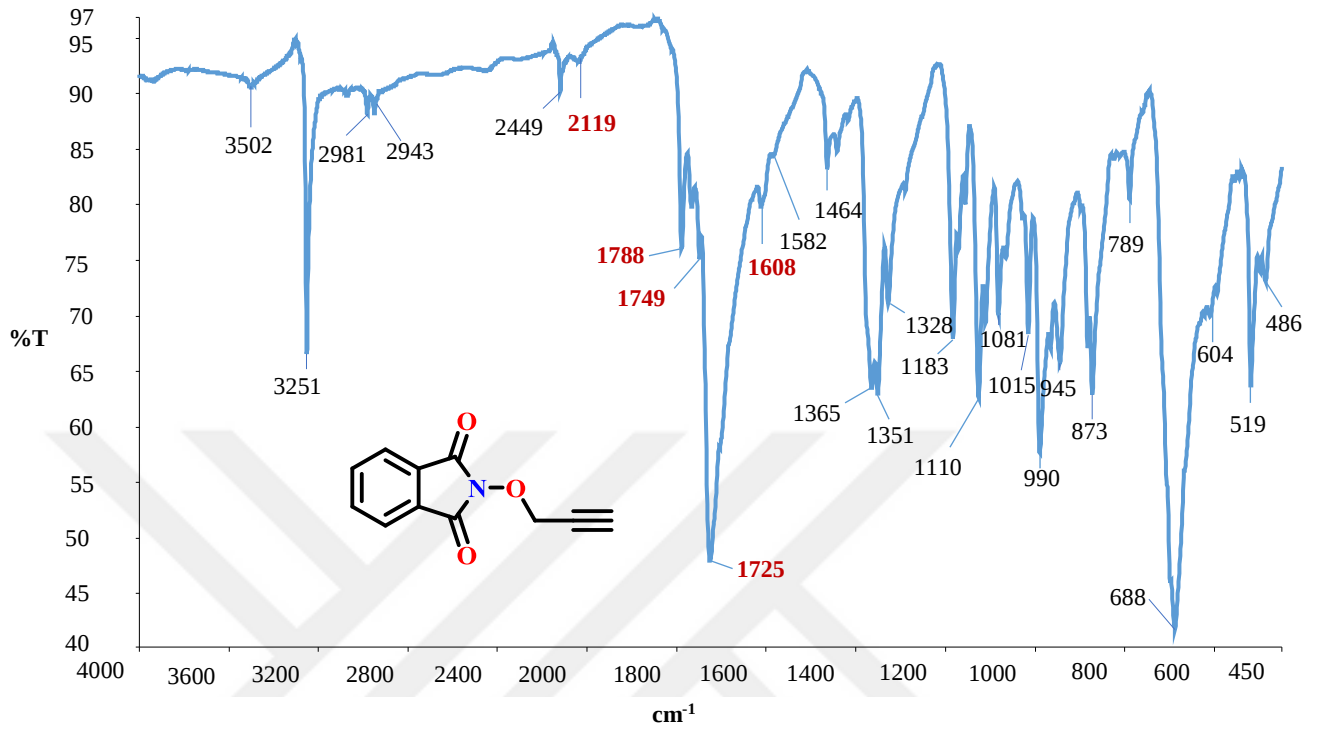
- Biphenoloxo 1,2,3-Triazoles as Antitubercular and Antimicrobial Agents. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 44(4), 2820–2832. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2225671>
- Tai, N. V., Quan, P. M., Ha, V. T., Luyen, N. D., Chi, H. K., Cuong, L. H., Phong, L., & Chinh, L. V. (2021). Synthesis of Propargyl Compounds and Their Cytotoxic Activity. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 57(3), 462–468. <https://doi.org/10.1134/S1070428021030192>
- Thomas, J., & Fokin, V. V. (2018). Regioselective Synthesis of Fluorosulfonyl 1,2,3-Triazoles from Bromovinylsulfonyl Fluoride. *Organic Letters*, 20(13), 3749–3752. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01309>
- Tokhirova, E. G. (2024). *EUROPEAN JOURNAL OF THE ROLE OF METFORMIN (GLIFORMIN) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS*. 4(4), 171–177.
- Totobenazara, J., & Burke, A. J. (2015). New click-chemistry methods for 1,2,3-triazoles synthesis: Recent advances and applications. *Tetrahedron Letters*, 56(22), 2853–2859. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.136>
- Tourani, H., Naimi-Jamal, M. R., Panahi, L., & Dekamin, M. G. (2019). Nanoporous metal-organic framework Cu₂(BDC)₂(DABCO) as an efficient heterogeneous catalyst for one-pot facile synthesis of 1,2,3-triazole derivatives in ethanol: Evaluating antimicrobial activity of the novel derivatives. *Scientia Iranica*, 26(3 C), 1485–1496. <https://doi.org/10.24200/sci.2018.50731.1841>
- Ullah, C. F., Ullah, S., Farhan, M., Khan, A., Mustaqeem, M., Paracha, N., Fayyaz, M., Kanwal, F., & Shams, S. (n.d.). *Applications of Heterocyclic Compounds*.
- Ullah, S., Halim, S. A., Waqas, M., Mansoor, F., Avula, S. K., Khan, F. A., Perviaz, M., Ogaly, H. A., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2024). Biochemical and computational inhibition of α -glucosidase by novel metronidazole-linked 1H-1,2,3-triazole and carboxylate moieties: kinetics and dynamic investigations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–21. <https://doi.org/10.1080/07391102.2024.2322622>
- Upadhyay, D. B., Mokariya, J. A., Patel, P. J., Patel, S. G., Das, A., Nandi, A., Nogales, J., More, N., Kumar, A., Rajani, D. P., Narayan, M., Kumar, J., Banerjee, S., Sahoo, S. K., & Patel, H. M. (2024). Indole clubbed 2,4-thiazolidinedione linked 1,2,3-triazole as a potent antimalarial and antibacterial agent against drug-resistant strain and molecular modeling

- studies. *Archiv Der Pharmazie*, 357(4). <https://doi.org/10.1002/ardp.202300673>
- Va, B., Fanlari, K., & Jurnal, I. (2024). *Biologiya va kimyo fanlari ilmiy jurnali* 23 may / 2024 yil / 5 – son. 1–7.
- Vaishnani, M. J., Bijani, S., Rahamathulla, M., Baldaniya, L., Jain, V., Thajudeen, K. Y., Ahmed, M. M., Farhana, S. A., & Pasha, I. (2024). Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: a review. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 17(1). <https://doi.org/10.1080/17518253.2024.2307989>
- Viegas, D. J., da Silva, V. D., Buarque, C. D., Bloom, D. C., & Abreu, P. A. (2021). Antiviral activity of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles against HSV-1 in vitro. *Antiviral Therapy*, 25(8), 399–410. <https://doi.org/10.3851/IMP3387>
- Wan, H. (2013). What ADME tests should be conducted for preclinical studies? *ADMET and DMPK*, 1(3), 19–28. <https://doi.org/10.5599/admet.1.3.9>
- Wan, L., & Cai, C. (2012). Multicomponent synthesis of 1,2,3-triazoles in water catalyzed by silica-immobilized NHC-Cu(I). *Catalysis Letters*, 142(9), 1134–1140. <https://doi.org/10.1007/s10562-012-0880-7>
- Wang, F., Fu, H., Jiang, Y., & Zhao, Y. (2008). Quick and highly efficient copper-catalyzed cycloaddition of aliphatic and aryl azides with terminal alkynes “on water.” *Green Chemistry*, 10(4), 452–45. <https://doi.org/10.1039/b718051a>
- Wang, M., Zhou, A., An, T., Kong, L., Yu, C., Liu, J., Xia, C., Zhou, H., & Li, Y. (2016). N-Hydroxyphthalimide exhibits antitumor activity by suppressing mTOR signaling pathway in BT-20 and LoVo cells. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 35(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0315-1>
- Wu, F., & Liu, J. (2022). Decorated bacteria and the application in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 188, 114443. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114443>
- Wu, L., Chen, Y., Luo, J., Sun, Q., Peng, M., & Lin, Q. (2014). Base-mediated reaction of vinyl bromides with aryl azides: One-pot synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters*, 55(29), 3847–3850. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.03.029>
- Xourafa, G., Korbmacher, M., & Roden, M. (2024). Inter-organ crosstalk during development and progression of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 20(1), 27–49. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00898-1>

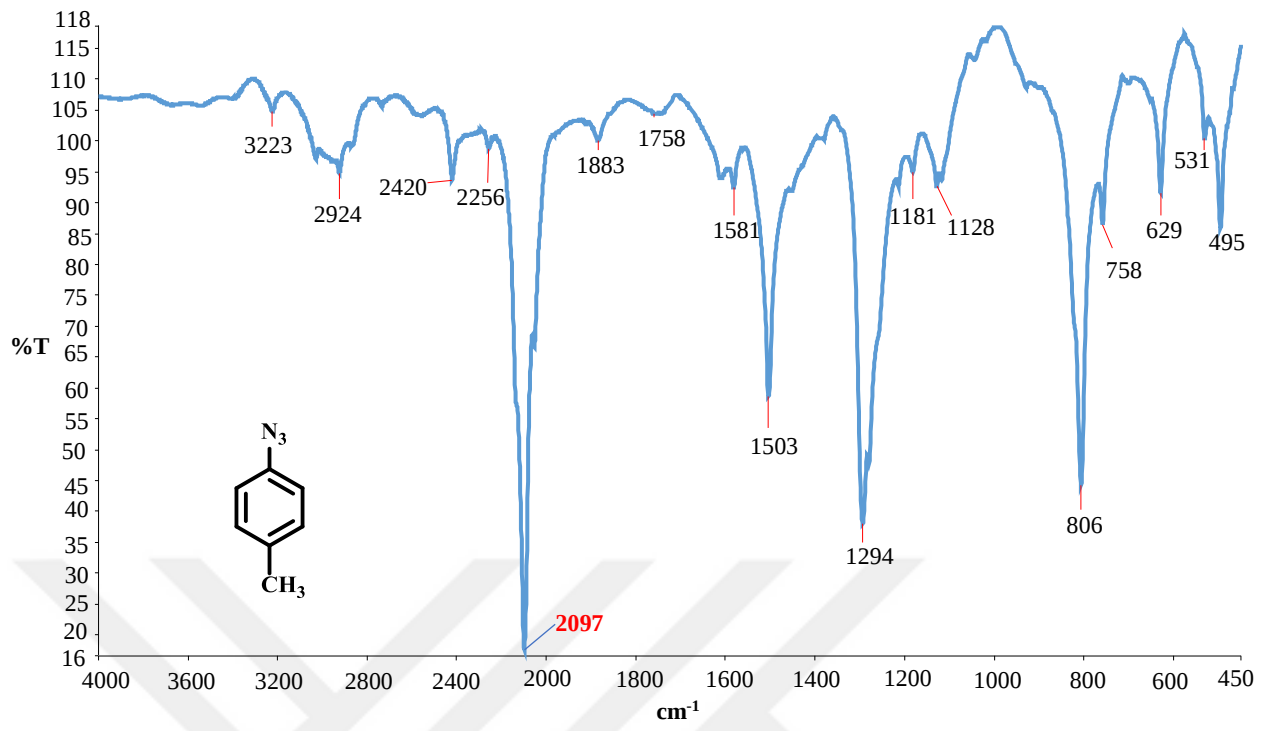
- Xu, Z. (2020). 1,2,3-Triazole-containing hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206, 112686. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112686>
- Xu, Z., Zhao, S. J., & Liu, Y. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 183, 111700. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111700>
- Yazdani, M., Edraki, N., Badri, R., Khoshneviszadeh, M., Iraj, A., & Firuzi, O. (2019). Multi-target inhibitors against Alzheimer disease derived from 3-hydrazinyl 1,2,4-triazine scaffold containing pendant phenoxy methyl-1,2,3-triazole: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 84(October 2018), 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.11.038>
- Yin, H., Yue, C., Hong, M., Cui, J., Wu, Q., & Zhang, X. (2012). Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity of diorganotin (IV) diimido complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 533–542. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.021>
- Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., Filosa, R., & Caraglia, M. (2020). Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 1–29. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
- Zhang, C., Luo, J., Xie, B., Liu, W., & Zhang, J. (2023). Green and continuous aerobic oxidation of ethylbenzene over homogeneous and heterogeneous NHPI in a micro-packed bed reactor. *Chemical Engineering Journal*, 468(May), 143674. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.143674>
- Zhang, T. Y., Li, C. S., Cao, L. T., Bai, X. Q., Zhao, D. H., & Sun, S. M. (2022). New ursolic acid derivatives bearing 1,2,3-triazole moieties: design, synthesis and anti-inflammatory activity in vitro and in vivo. *Molecular Diversity*, 26(2), 1129–1139. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10236-0>
- Zhang, Y., Li, J., Min, X., Liang, B., Sun, J., Lin, K., Xiong, Z., Xu, X., & Chen, W. H. (2024). 1,2,3-Triazole-based betulinic acid derivatives as α -glucosidase inhibitors: Synthesis and in vitro and in vivo biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1310(February), 138294. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138294>
- Zhao, Q., Zhu, L., Wang, S., Gao, Y., & Jin, F. (2023). Molecular mechanism of the anti-

- inflammatory effects of plant essential oils: A systematic review. *Journal of Ethnopharmacology*, 301(July 2022), 115829. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115829>
- Zhao, S., Liu, J., Lv, Z., Zhang, G., & Xu, Z. (2023). Recent updates on 1,2,3-triazole-containing hybrids with in vivo therapeutic potential against cancers: A mini-review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 251(February), 115254. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115254>
- Zhou, L., Lu, Y., Liu, W., Wang, S., Wang, L., Zheng, P., Zi, G., Liu, H., Liu, W., & Wei, S. (2024). Drug conjugates for the treatment of lung cancer: from drug discovery to clinical practice. *Experimental Hematology and Oncology*, 13(1), 1–55. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00493-8>
- Zhou, X., Zeng, L., Wang, Y., Xu, C., Chen, Z., & Cui, S. (2022). Discovery of triazenyl triazoles as Nav1.1 channel blockers for treatment of epilepsy. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 75(July), 128946. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128946>
- Zuo, Y., Long, Z., Li, R., Le, Y., Zhang, S., He, H., & Yan, L. (2024). Design, synthesis and antitumor activity of 4-arylamine substituted pyrimidine derivatives as noncovalent EGFR inhibitors overcoming C797S mutation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 265(December 2023). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116106>

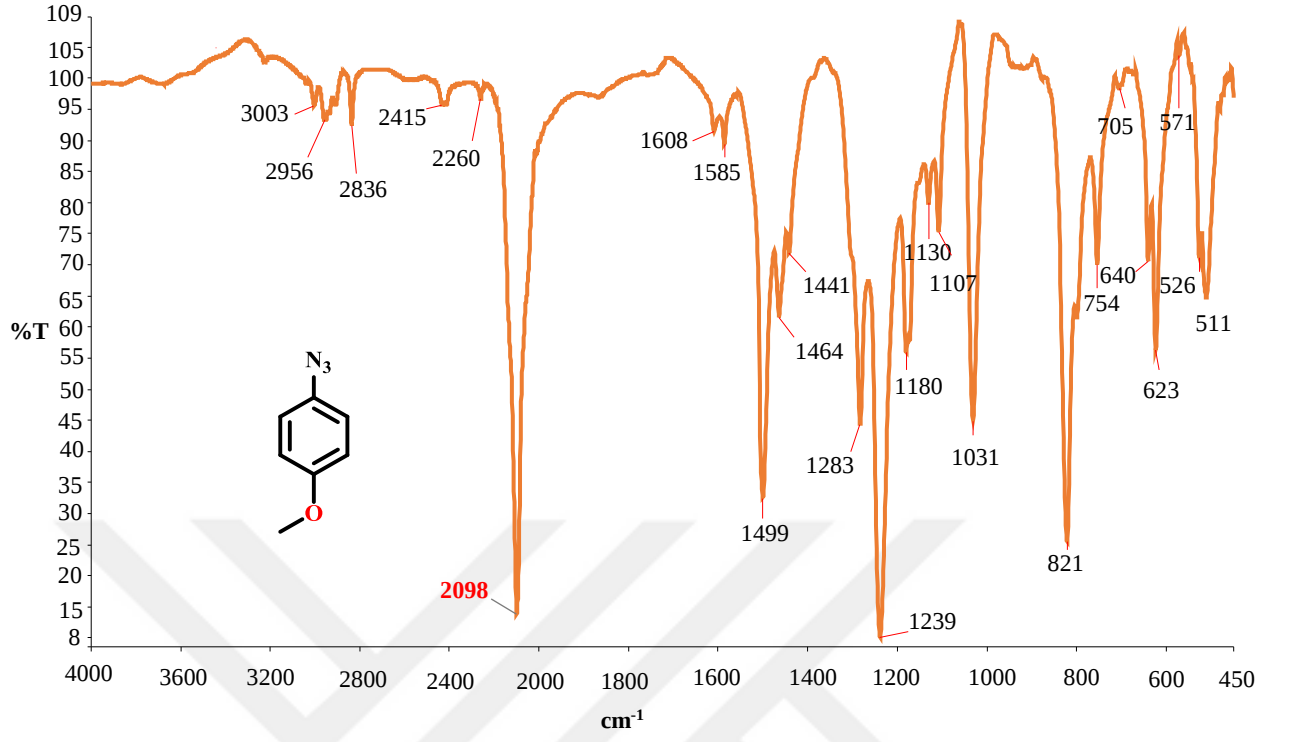
EKLER



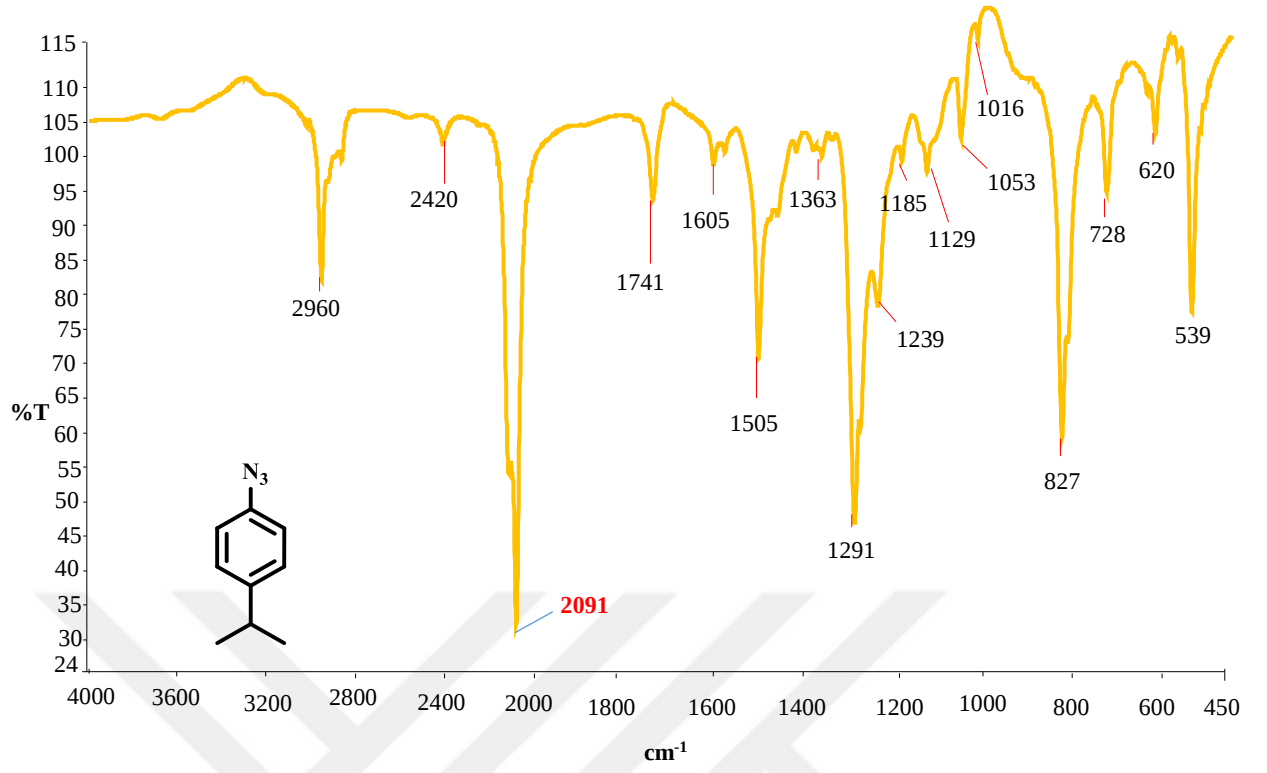
EK şekil 1 2 nolu bileşiğine ait FTIR spektrumu



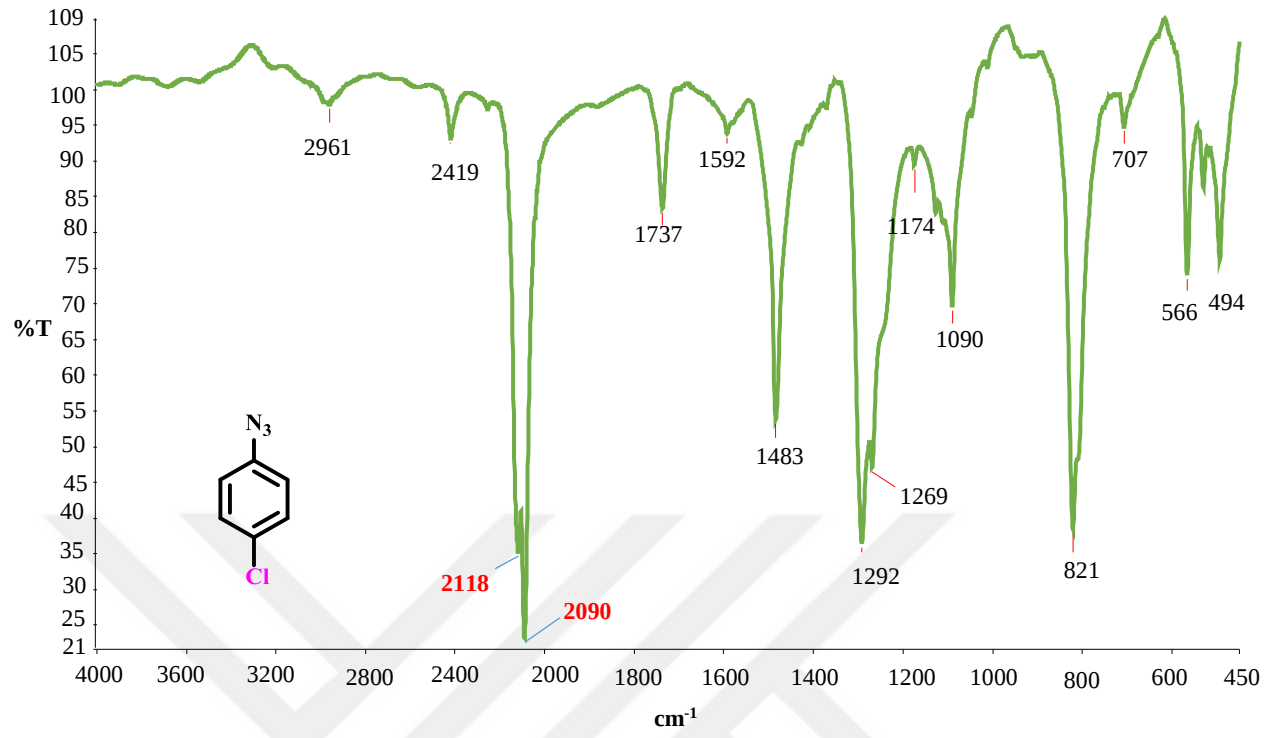
EK şekil 2 4a bileşiğine ait FTIR spektrumu



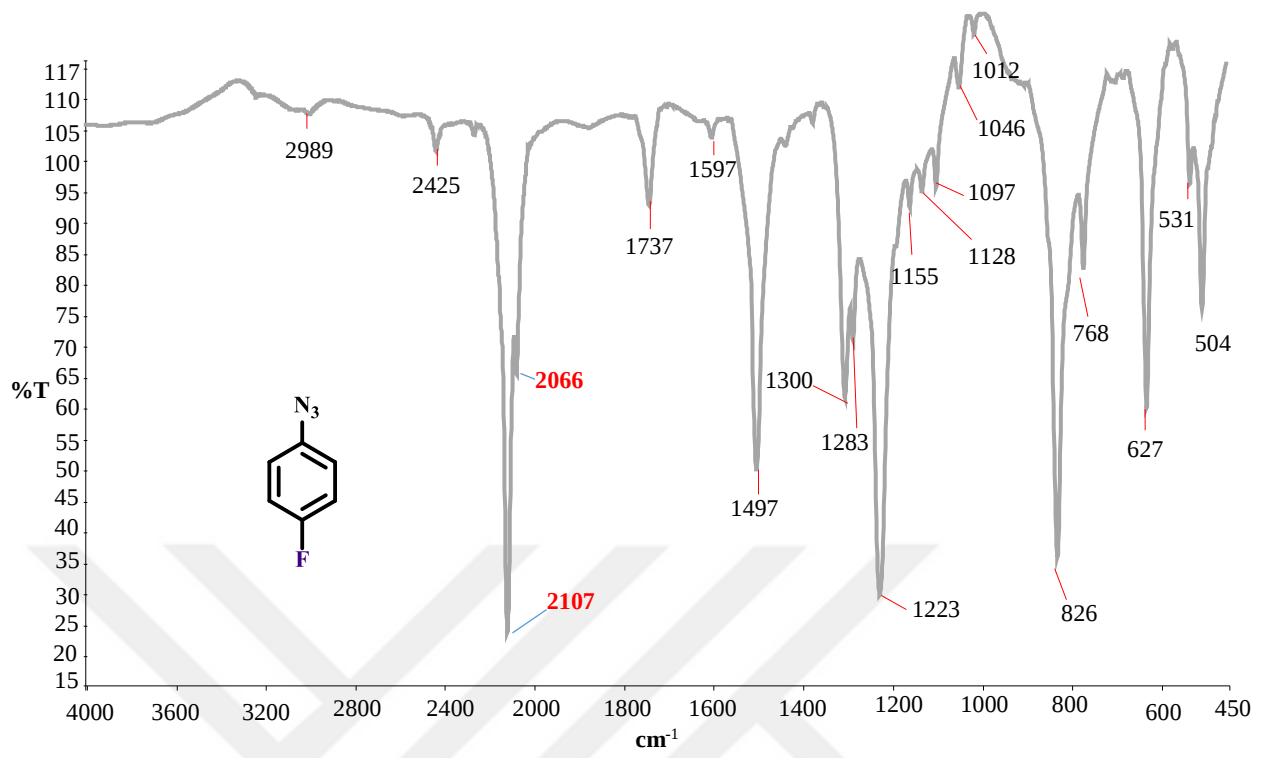
EK şekil 3 4b bileşigine ait FTIR spektrumu



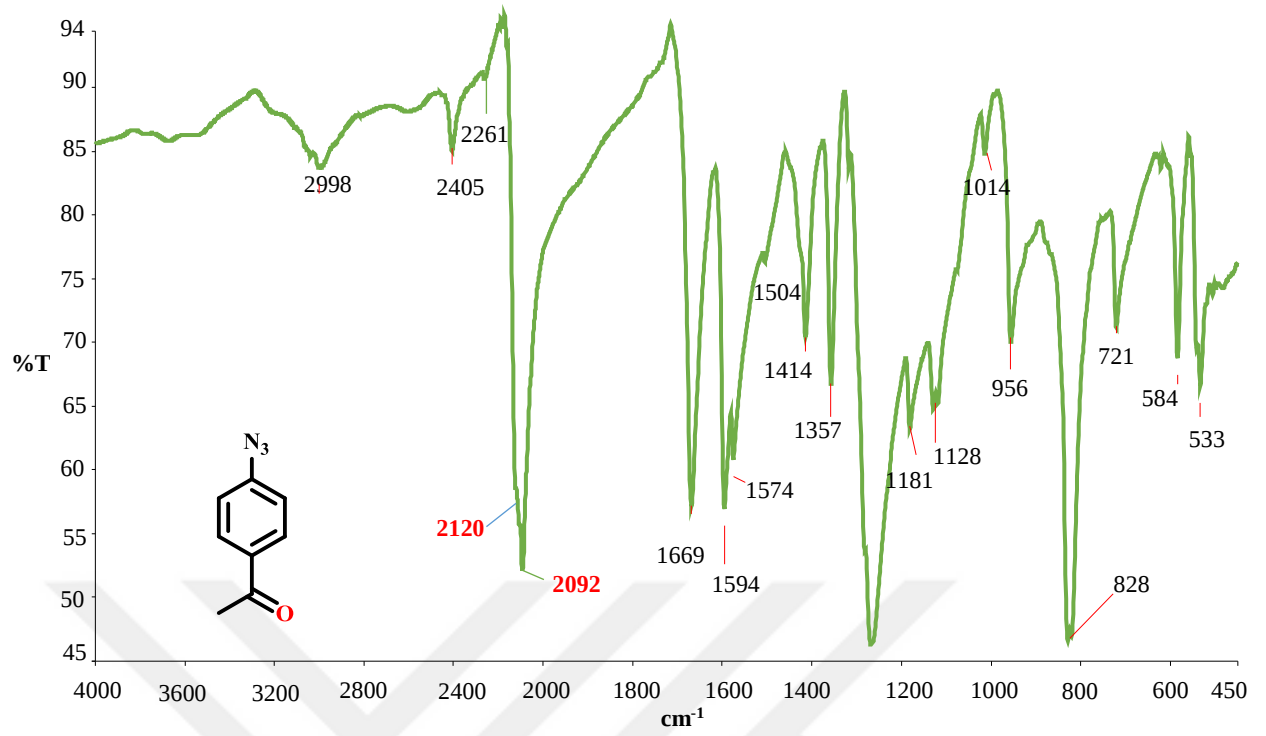
EK şekil 4 4c bileşiğine ait FTIR spektrumu



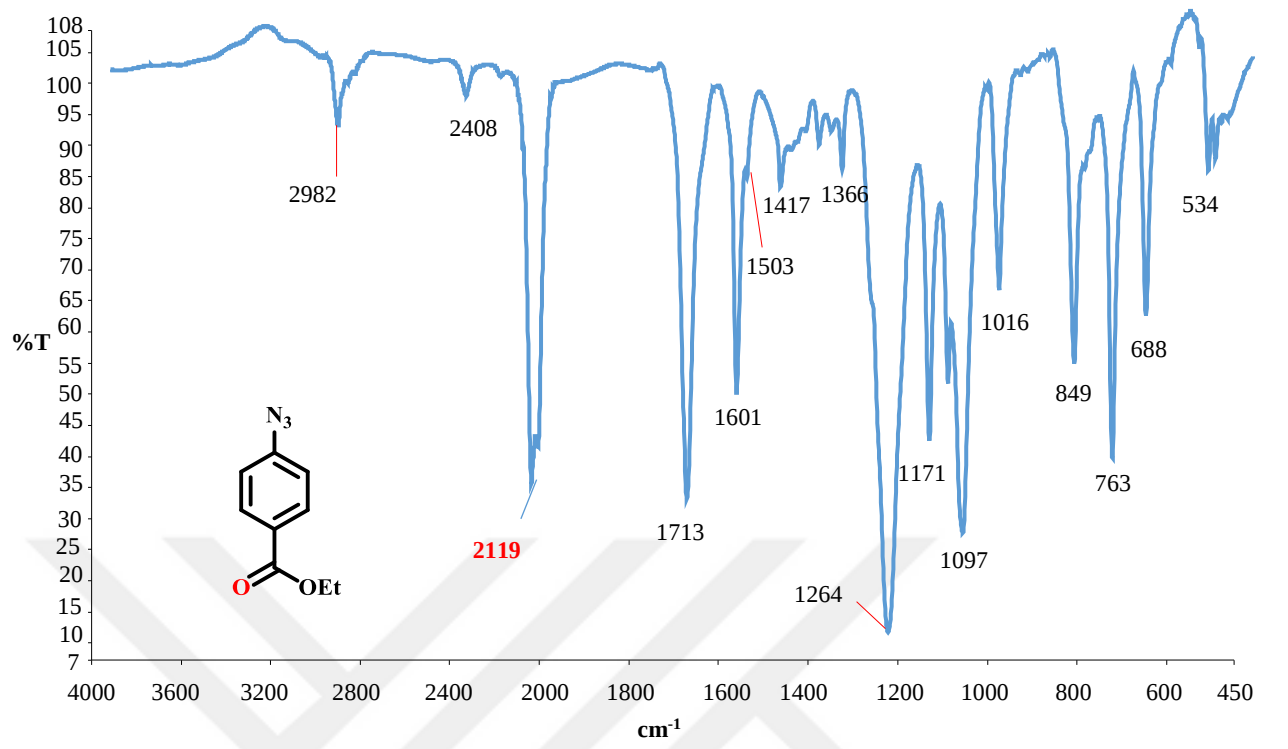
EK şekil 5 4d bileşiğine ait FTIR spektrumu



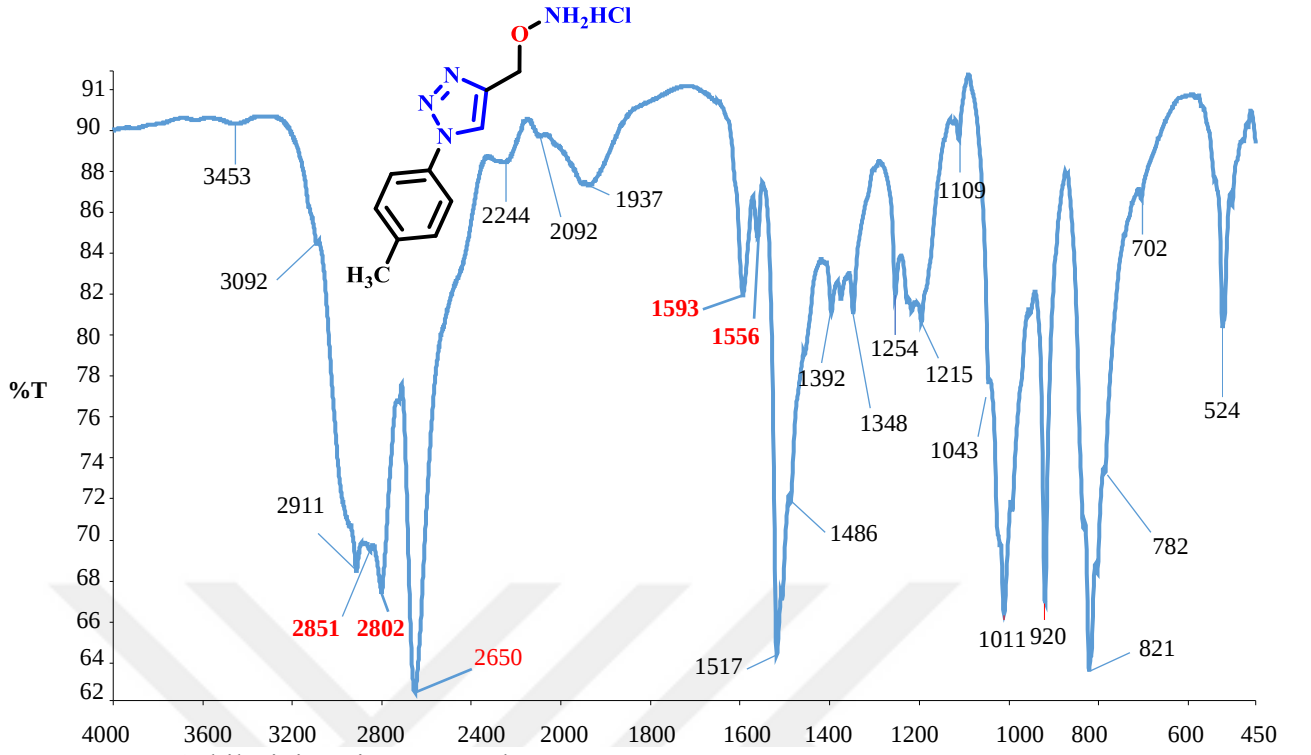
EK şekil 6 4e bileşiğine ait FTIR spektrumu



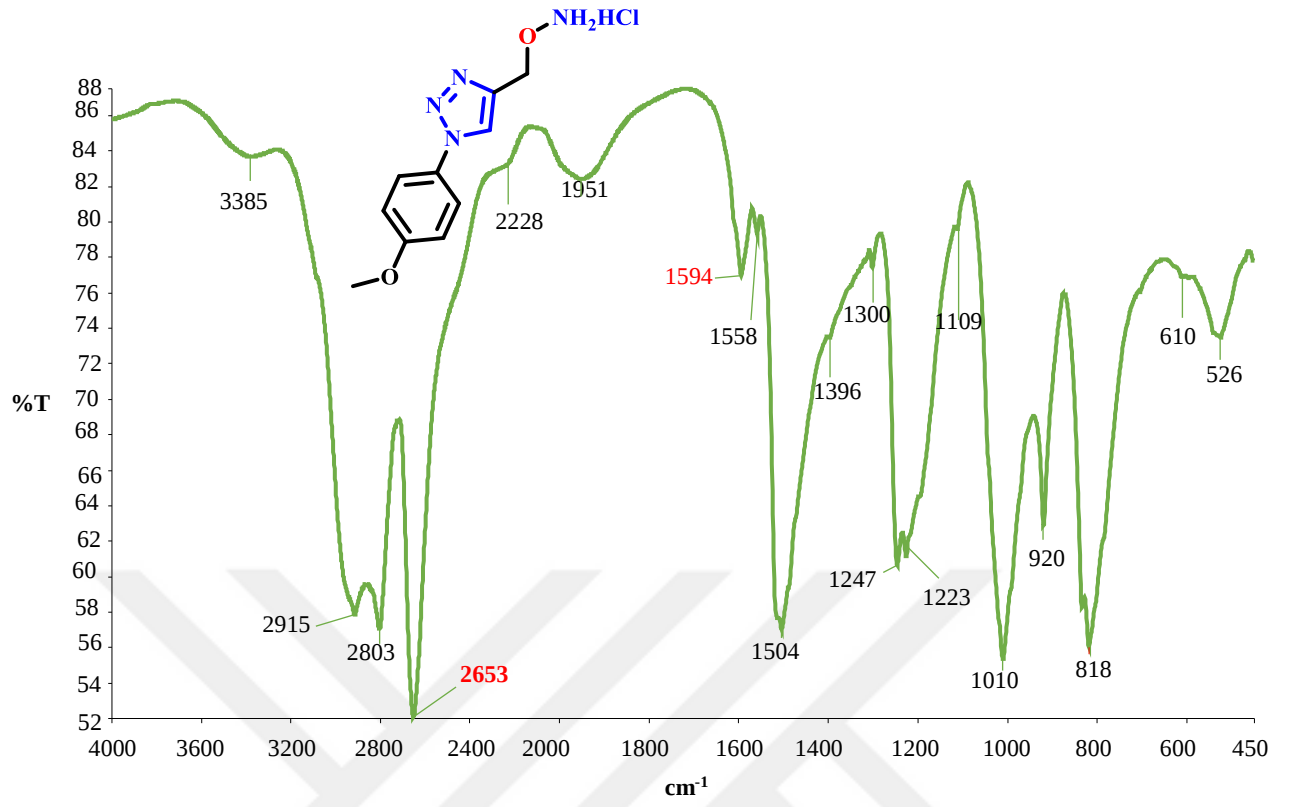
EK şekil 7 4f bileşiğine ait FTIR spektrumu



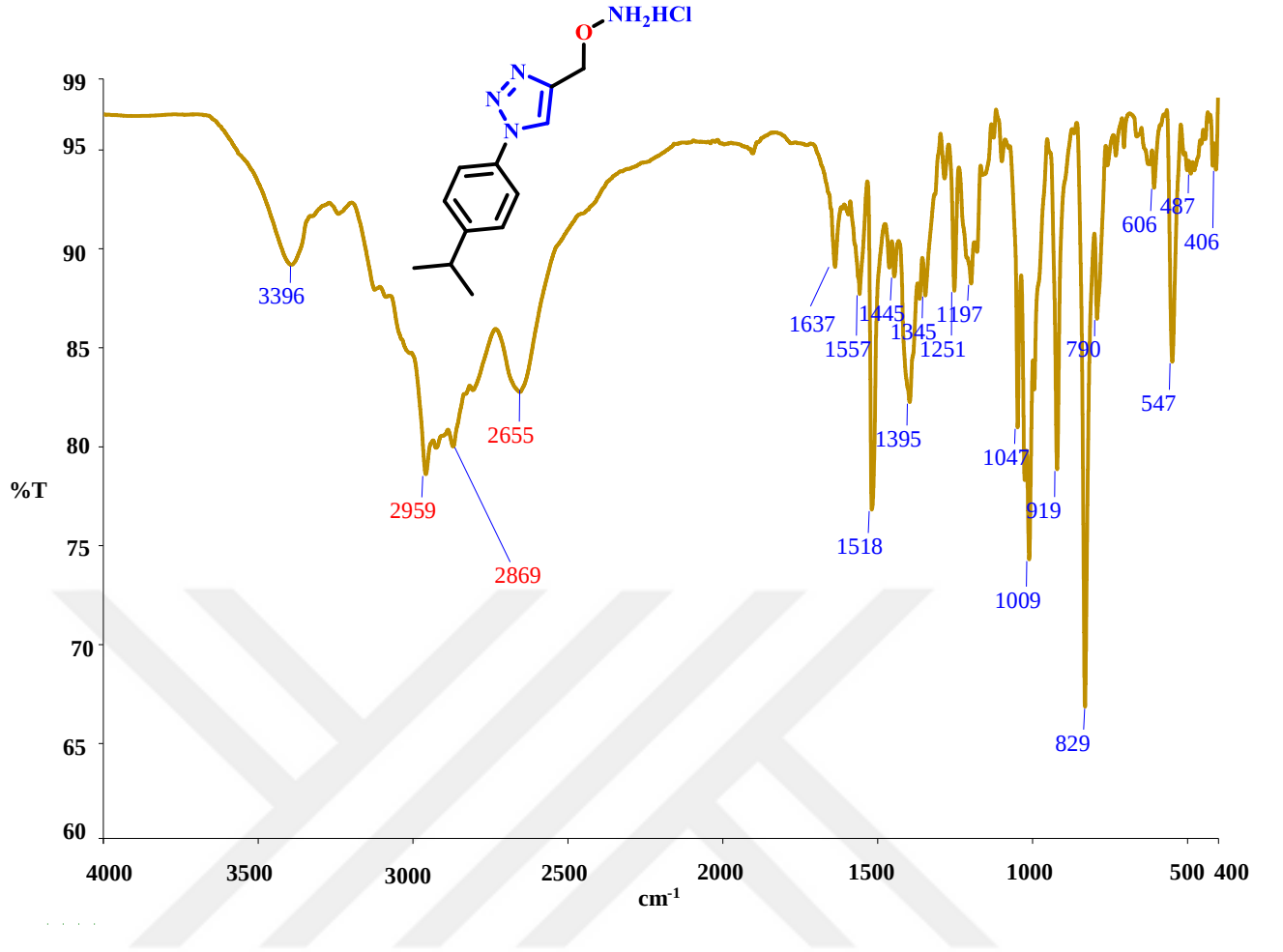
EK şekil 8 4g bileşiğine ait FTIR spektrumu



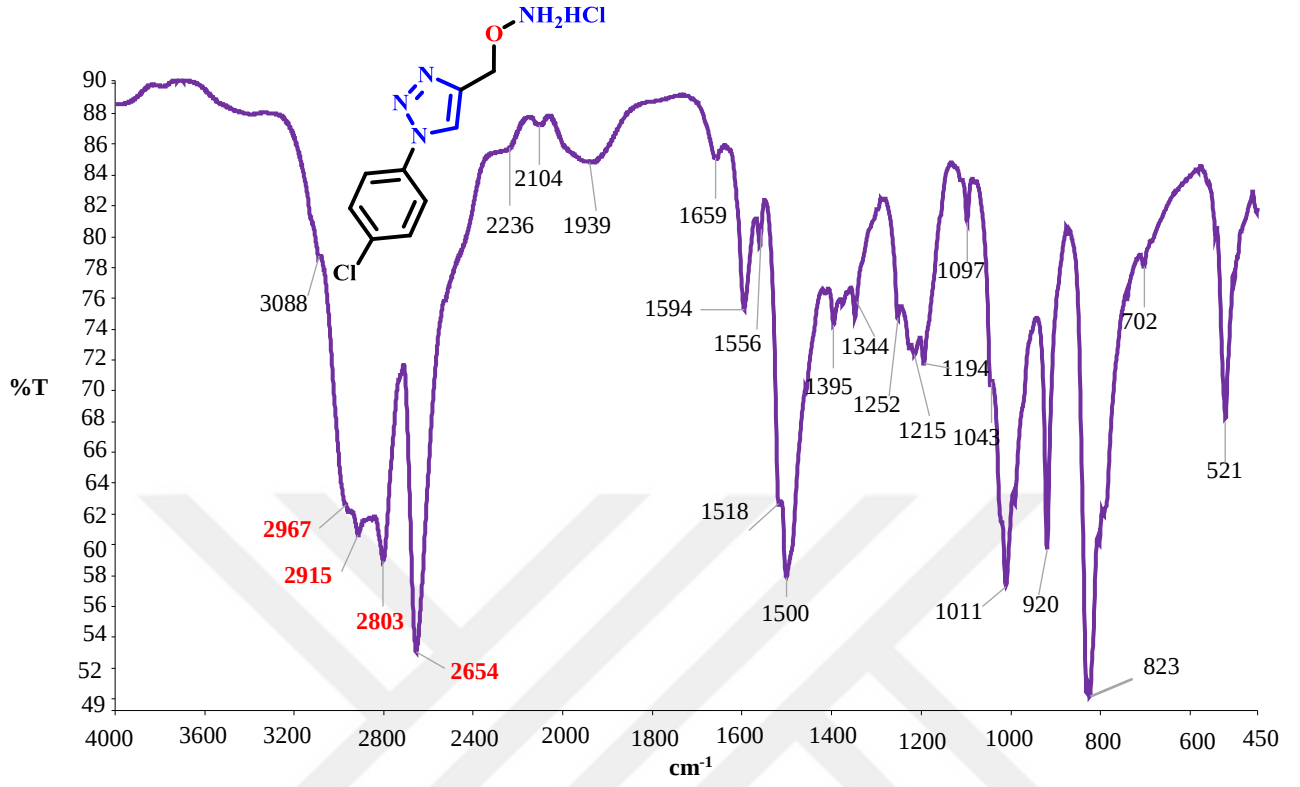
EK şekil 9 6a bileşiğine ait FTIR spektrumu



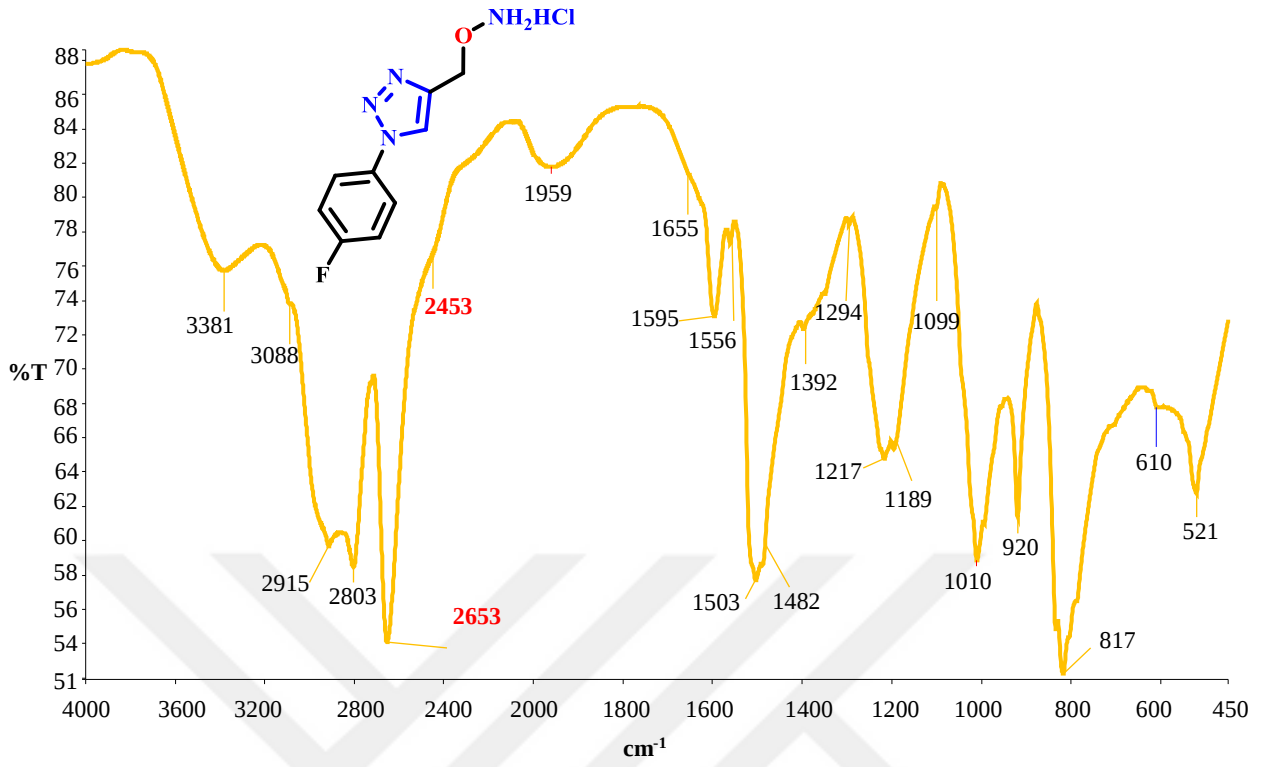
EK şekil 10 6b bileşiğine ait FTIR spektrumu



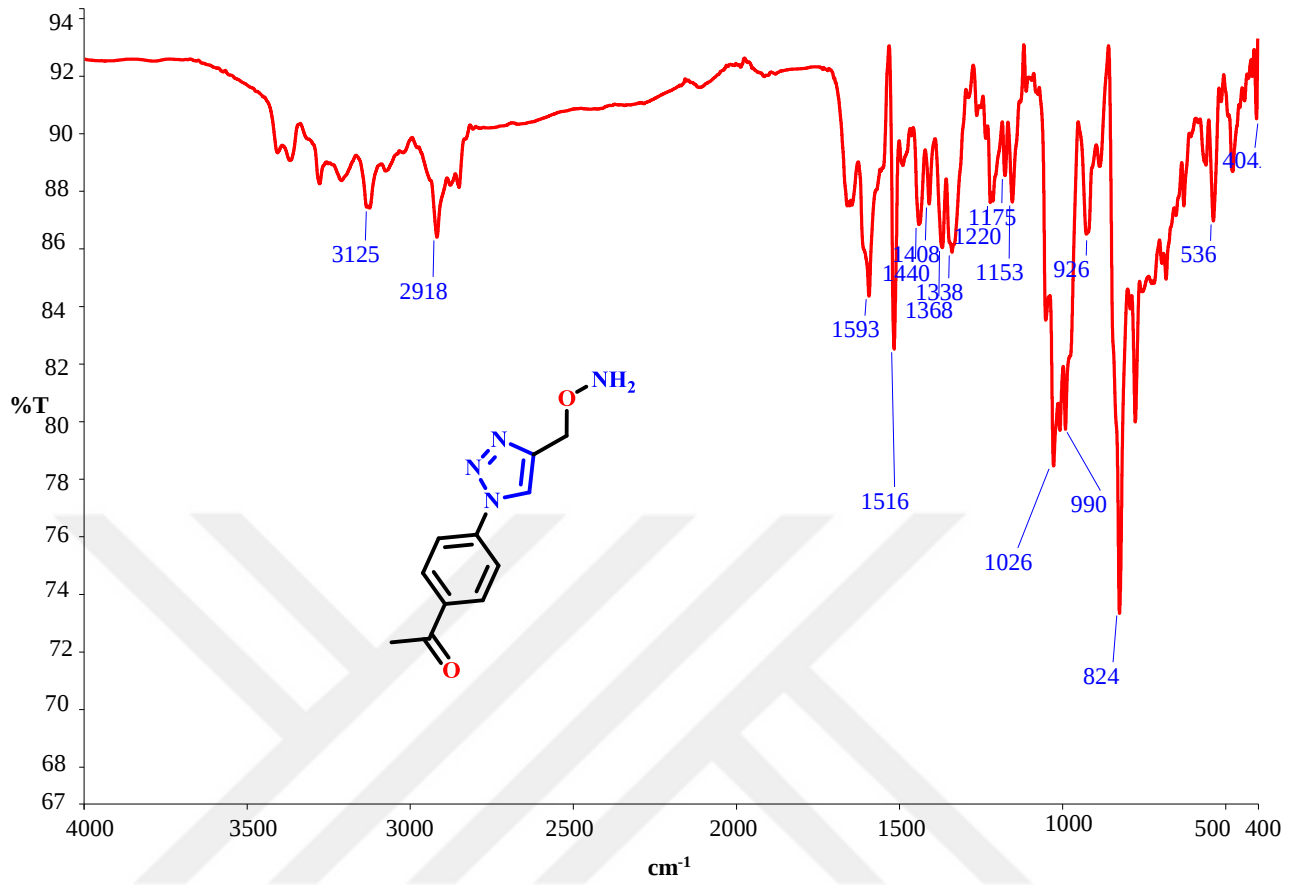
EK şekil 11 6c bileşiğine ait FTIR spektrumu



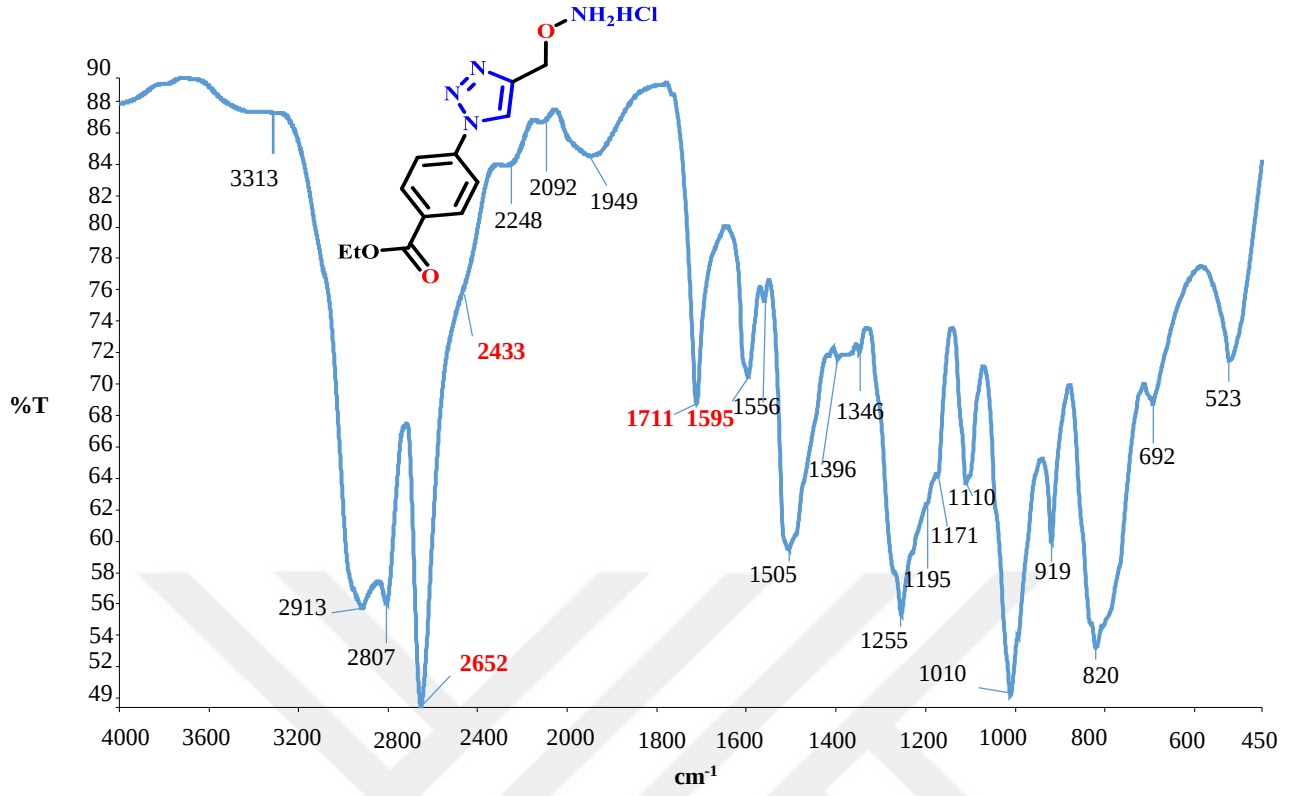
EK şekil 12 6d bileşiğine ait FTIR spektrumu



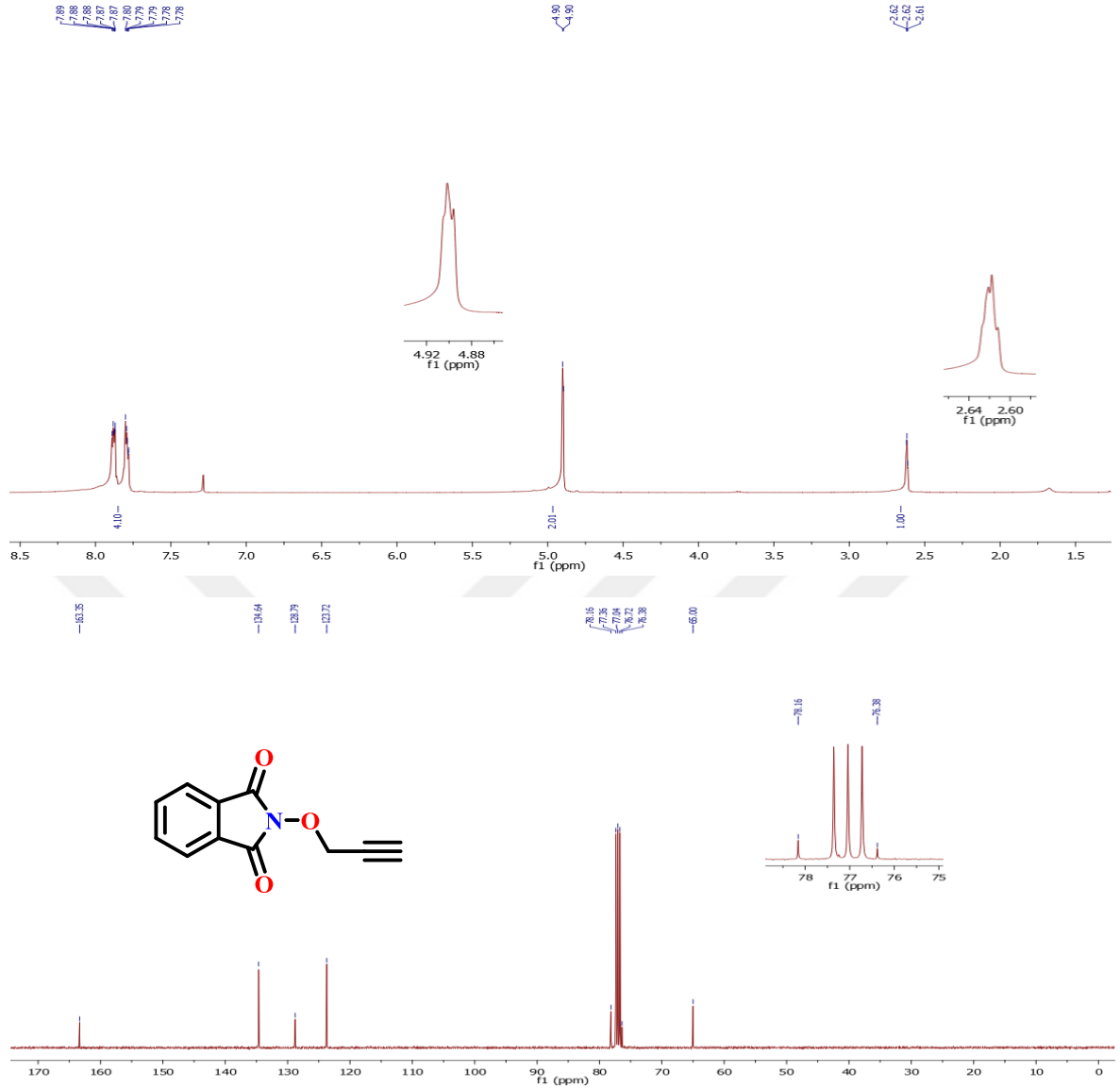
EK şekil 13 6e bileşiğine ait FTIR spektrumu



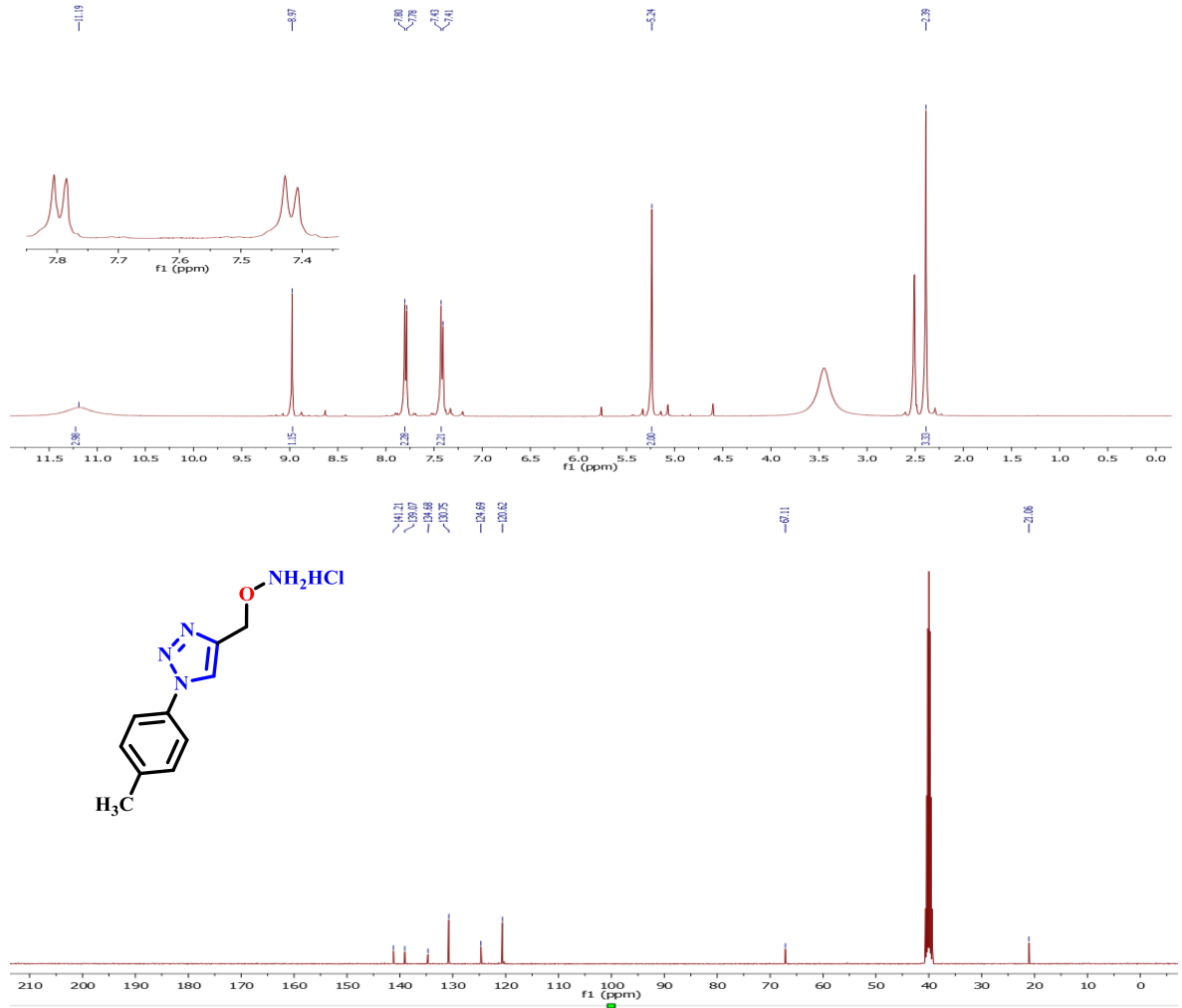
EK şekil 14 6f bileşiğine ait FTIR spektrumu



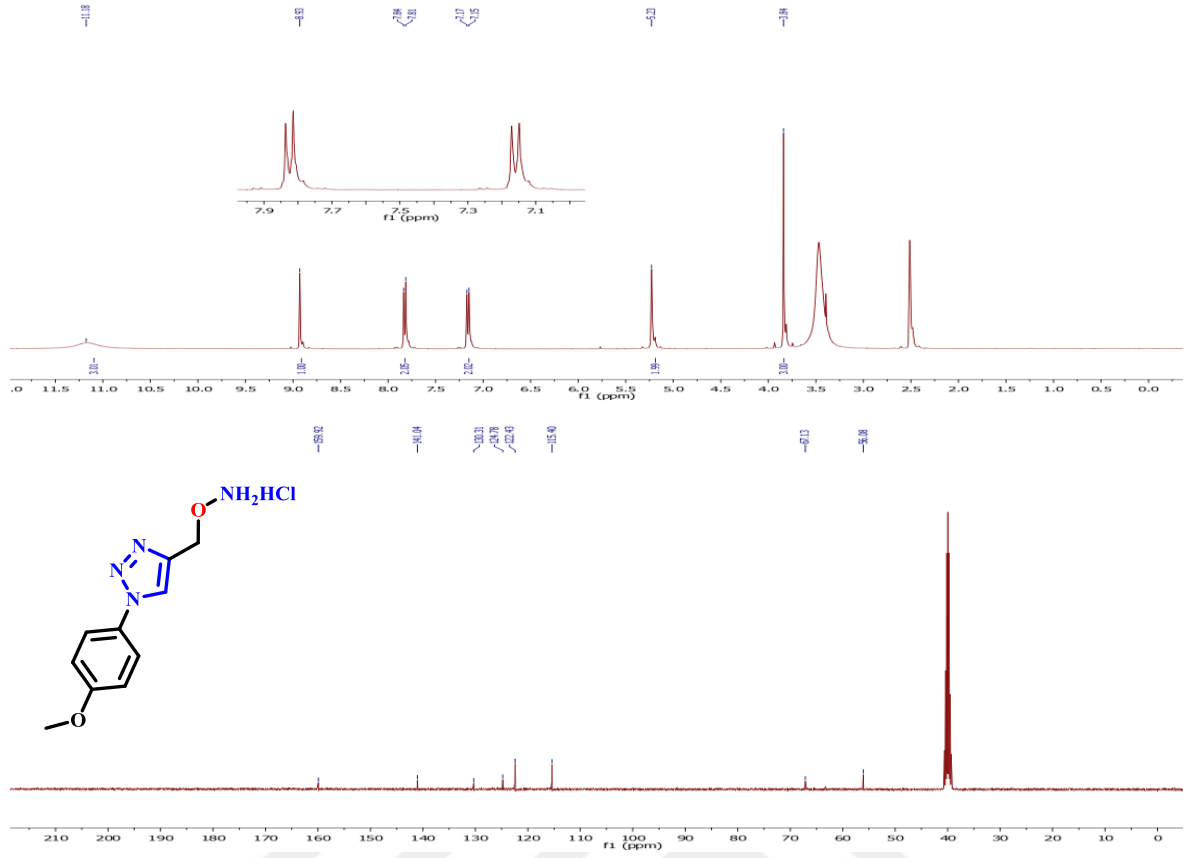
EK şekil 15 6g bileşiğine ait FTIR spektrumu



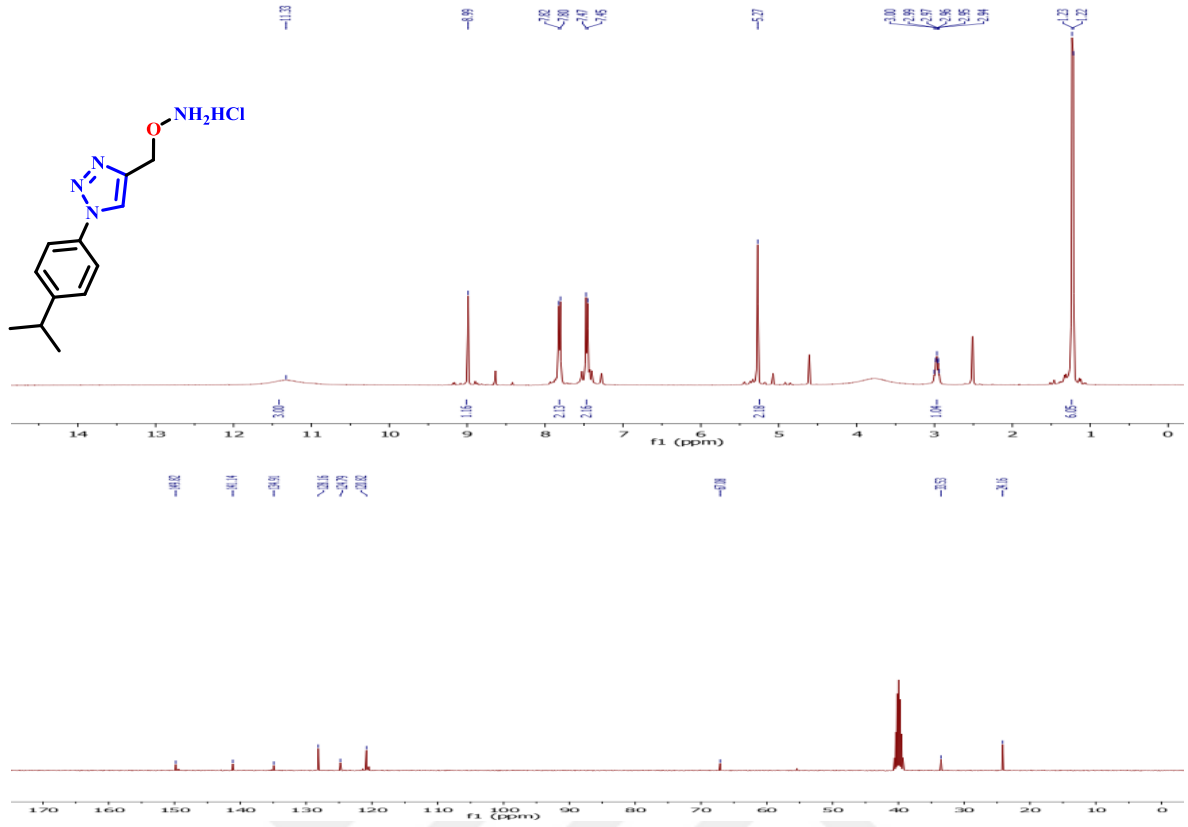
EK şekil 16 2 nolu bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



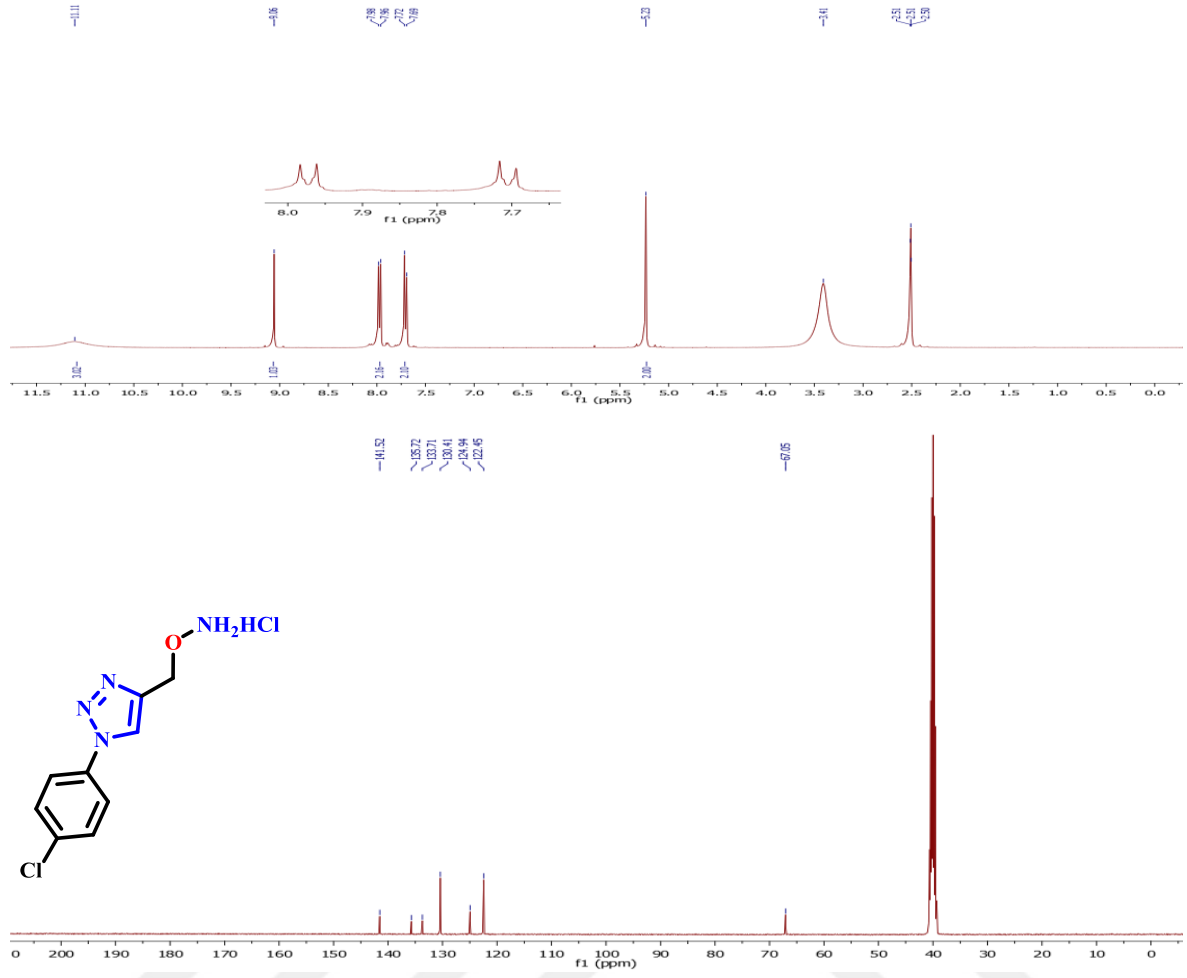
EK şekil 17 6a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



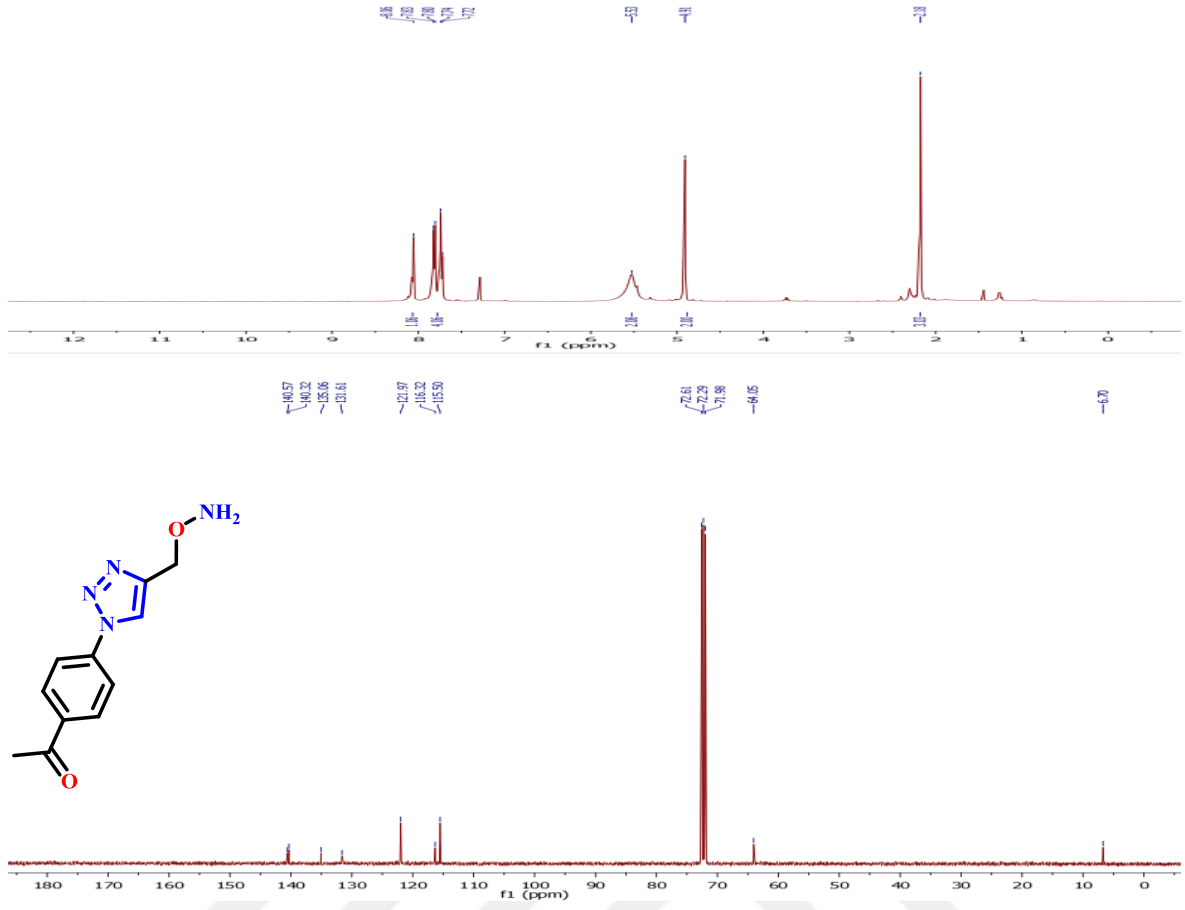
EK şekil 18 6b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



EK şekil 19 6c bileşğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



EK şekil 20 6d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



EK şekil 22 6f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu

