

T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**5-LİPOKSİJENAZ İNHBİTÖRLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ  
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Erşan ÇELİKOĞLU**

Tez Danışmanı  
Prof.Dr. Erden BANOĞLU

ANKARA  
Haziran 2012

T.C  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**5-LİPOKSİJENAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ  
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Erşan ÇELİKOĞLU**

Tez Danışmanı  
Prof.Dr. Erden BANOĞLU

Bu tez Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 110S206 kodlu proje ile desteklenmiştir.

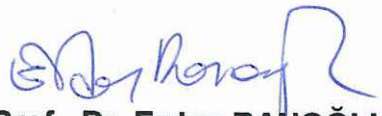
ANKARA  
Haziran 2012

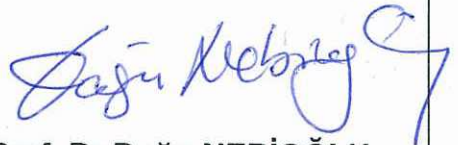
**TC**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı**  
**çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından**  
**Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez savunma tarihi: 18/6/2012**

  
**Prof. Dr. Salih Tuncel ÖZDEN**  
**Gazi Üniversitesi**  
**Jüri Başkanı**

  
**Prof . Dr. Erden BANOĞLU**  
**Gazi Üniversitesi**

  
**Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU**  
**Ankara Üniversitesi**

## İÇİNDEKİLER

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Kabul ve Onay</b>                                    | <b>i</b>  |
| <b>İçindekiler</b>                                      | <b>ii</b> |
| <b>Şekiller, Tablolar, Grafikler</b>                    | <b>iv</b> |
| <b>Semboller, Kısaltmalar</b>                           | <b>vi</b> |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                | <b>8</b>  |
| 2.1. 5-LO Yolağı ve LT biyosentezi                      | 8         |
| 2.2. 5-LO enzimi                                        | 9         |
| 2.3. LT'lerin biyolojik etkileri                        | 12        |
| 2.4. Anti LT ilaçlar                                    | 12        |
| 2.4.1. 5-LO inhibitörleri                               | 12        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                               | <b>33</b> |
| 3.1. Kimyasal Çalışmalar                                | 33        |
| 3.1.1. Gereçler                                         | 33        |
| 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri                          | 34        |
| 3.2. Analitik Çalışmalar                                | 39        |
| 3.2.1. Erime Noktası Tayini                             | 39        |
| 3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ileYapılan Kontroller | 39        |
| 3.2.3. Flash Kromatografi                               | 38        |
| 3.2.4. Elementel analizler                              | 40        |
| 3.2.5. IR spektrumları                                  | 40        |
| 3.2.6. H <sup>1</sup> -NMR spektrumları                 | 40        |
| 3.2.7. HRMS spektrumları                                | 41        |
| 3.3. Biyolojik Çalışmalar                               | 41        |
| 3.3.1.5-LO inhibisyon tayini                            | 41        |
| 3.3.1.1.Gereçler                                        | 41        |
| 3.3.1.2.5-LO İnhibisyon Test Yöntemi                    | 42        |

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| <b>4. BULGULAR</b>          | <b>43</b>  |
| 4.1. Kimyasal Bulgular      | 43         |
| 4.2. Biyolojik Bulgular     | 158        |
| <b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ</b> | <b>159</b> |
| <b>6. ÖZET</b>              | <b>177</b> |
| <b>7. SUMMARY</b>           | <b>178</b> |
| <b>8. KAYNAKLAR</b>         | <b>180</b> |
| <b>9. TEŞEKKÜR</b>          | <b>188</b> |
| <b>10. ÖZGEÇMİŞ</b>         | <b>189</b> |

## ŞEKİLLER, TABLOLAR

|                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Şekil 1:</b> AMB6                                                                  | <b>3</b>   |
| <b>Şekil 2:</b> 5-LO yolağı                                                           | <b>9</b>   |
| <b>Şekil 3:</b> 5-LO kristal yapısı                                                   | <b>10</b>  |
| <b>Şekil 4:</b> İnsan 5-LO aktif bölgesi                                              | <b>11</b>  |
| <b>Şekil 5:</b> Zileuton®                                                             | <b>13</b>  |
| <b>Şekil 6:</b> 4-benziloksiasetofenon sentezi                                        | <b>159</b> |
| <b>Şekil 7:</b> Etil 4-[4-(benziloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat sentezi               | <b>160</b> |
| <b>Şekil 8:</b> Etil 5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat sentezi           | <b>160</b> |
| <b>Şekil 9:</b> {5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metanol sentezi                | <b>161</b> |
| <b>Şekil 10:</b> 5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol sentezi              | <b>161</b> |
| <b>Şekil 11:</b> İzoksazol amin türevlerinin sentezi                                  | <b>162</b> |
| <b>Şekil 12:</b> izoksazol amit türevi sentezi                                        | <b>163</b> |
| <b>Şekil 13:</b> 4-benziloksiasetofenon türevlerinin sentezi                          | <b>164</b> |
| <b>Şekil 14:</b> Difenilbüt-3-en-2-on türevlerinin sentezi                            | <b>164</b> |
| <b>Şekil 15:</b> Oksim türevlerinin sentezi                                           | <b>165</b> |
| <b>Şekil 16:</b> 3-metil-4,5-difenilizoksazol türevlerinin sentezi                    | <b>165</b> |
| <b>Şekil 17:</b> 4-ariloksiasetofenon türevlerinin sentezi                            | <b>167</b> |
| <b>Şekil 18:</b> Etil 4-[4-(benziloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat türevlerinin sentezi | <b>167</b> |

|                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 19:</b> Etil 5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat türevlerinin sentezi                                                        | 168 |
| <b>Şekil 20:</b> 4-bromo izoksazol türevlerinin sentezi                                                                                        | 168 |
| <b>Şekil 21:</b> Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat türevlerinin sentezi                                       | 169 |
| <b>Şekil 22:</b> Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi                                  | 170 |
| <b>Şekil 23:</b> Lineer izoksazol türevi 7e'nin <sup>1</sup> H-NMR'da gözlenen proton 171 bölgeleri                                            |     |
| <b>Tablo 1 :</b> Lineer izoksazol türevlerinin sentezi                                                                                         | 4   |
| <b>Tablo 2:</b> Yapı-aktivite ilişkilerini açıklamak üzere 4,5-diaril-3-metilizoksazol halkasının farklı konumlarında yapılan türevlendirmeler | 5   |
| <b>Tablo 3:</b> Yapı-aktivite ilişkilerini açıklamak üzere 4,5-diarilizoksazol halkasının farklı konumlarında yapılan türevlendirmeler         | 6   |
| <b>Tablo 4:</b> Lineer izoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu                                                                  | 172 |
| <b>Tablo 5:</b> 7e kodlu bileşiğin IC <sub>50</sub> 'ye karşı 5-LO ürün oluşumu grafiği                                                        | 172 |
| <b>Tablo 6:</b> 4,5-difenil-3-metilizoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu                                                      | 173 |
| <b>Tablo 7:</b> 4,5-difenil-3-karboksilik asit izoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu                                          | 175 |

## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

|                         |                                                             |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>LT</b>               | (Lökotrien)                                                 |
| <b>LTA<sub>4</sub></b>  | (Lökotrien A <sub>4</sub> )                                 |
| <b>LTB<sub>4</sub></b>  | (Lökotrien B <sub>4</sub> )                                 |
| <b>LTC<sub>4</sub></b>  | (Lökotrien C <sub>4</sub> )                                 |
| <b>LTD<sub>4</sub></b>  | (Lökotrien D <sub>4</sub> )                                 |
| <b>LTE<sub>4</sub></b>  | (Lökotrien E <sub>4</sub> )                                 |
| <b>AA</b>               | (Araşidonik asit)                                           |
| <b>5-HPETE</b>          | 5(S)-hidroperoksi-6-trans-8,11,14-cis-eikosatetraenoik asit |
| <b>5-LO</b>             | 5-lipoksijenaz                                              |
| <b>FLAP</b>             | 5-LO aktive edici protein                                   |
| <b>COX</b>              | Siklooksijenaz                                              |
| <b>NSAE</b>             | Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar                       |
| <b>PMNL</b>             | Polimorfonükleer lökositleri                                |
| <b>YEİ</b>              | Yapı etki ilişkisi                                          |
| <b>MPAK</b>             | Mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz                    |
| <b>cPLA<sub>2</sub></b> | Sitoplazmik fosfolipaz A <sub>2</sub>                       |
| <b>mPGES-1</b>          | mikrozomal prostaglantin Esentaz-1                          |
| <b>SDS</b>              | siyanosinnamat                                              |
| <b>MPO</b>              | myeloperoksidaz                                             |
| <b>DMAp</b>             | (dimetilamino)piridin                                       |
| <b>EDC</b>              | N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür     |
| <b>DMSO</b>             | Dimetil sülfoksit                                           |

## GİRİŞ

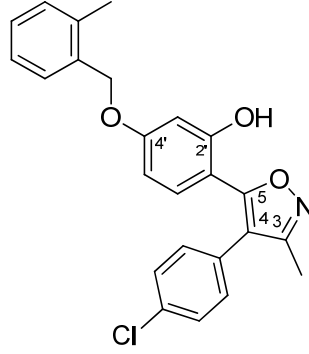
Lökotrienler (LT) birçok hastalıkta proenflamatuvar etkileri nedeniyle önemli rol oynayan lipid medyatörlerdir.<sup>1</sup> Örneğin; peptido lökotrienler ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$  ve  $LTE_4$ ) astımda rol oynayan bronkokonstriktörlerdir. Buna ek olarak,  $LTB_4$  ünlökositler için kemoktaktik bir ajan olduğu ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, romatoid artrit ve sedef hastalığında anahtar bileşen olduğu bilinmektedir.<sup>2</sup> Ayrıca LT'lerin, düz kas kasılmaları, damar geçirgenliğinde artış, lökositlerin enflamasyon bölgesine göçü ve enflamasyonun oluşmasına sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> LT'lerin ateroskleroz ve belirli kanser tiplerinin patolojisinde de önemli rol oynadığı bildirilmiştir.<sup>5,6</sup>

LT biyosentezinin ilk adımı, 5-lipoksijenaz (5-LO) enzimi tarafından katalizlenen araşidonik asitin (AA), 5(S)-hidroperoksi-6-trans-8,11,14-cis-eikosatetraenoik asite (5-HPETE) ve daha sonra 5(S)-trans-7,9-trans-11,14-cis-eikosatetraenoikasite ( $LTA_4$ ) dönüşümüdür. Ayrıca LT ürünlerinin oluşumunda 5-LO aktive edici proteinin (FLAP) substrat AA'yi 5-LO'ya transferi rolü olduğu gözlemlenmiştir. Bu yüzden, LT biyosentezinin inhibisyonu, ya direkt 5-LO enzim inhibisyonu ya da FLAP proteininin inhibisyonu ile indirekt olarak mümkündür.<sup>2</sup>

Antienflamatuvar ilaçların tasarımı ve sentezi için, siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LO) enzimlerinin inhibisyonları üzerine yoğunlaşmıştır. COX enzimleri, çoğu antienflamatuvar ilaç için yaygın bir hedef haline gelmiş ancak daha sonra ülser, gastrointestinal sistem, böbrekler ve kardiyovasküler sistem üzerindeki ciddi yan etkilere sahip olmalarından dolayı kullanımları kısıtlanmıştır. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlara (NSAE) ait bu istenmeyen yan etkiler, araştırmacıları AA metabolizmasında anahtar rol oynayan ve LT'lerin oluşmasından sorumlu bir diğer enzim olan 5-LO üzerinde çalışmaya yöneltmiştir.<sup>7,8</sup>

LT biyosentezini engellemeye yönelik farmakolojik mekanizmaları incelemek üzere, farklı kimyasal yapıda çok sayıda 5-LO inhibitörü sentezlenmiştir.<sup>9</sup> Ancak, gerek biyoyararlanım sorunu gerekse çeşitli yan etkilerden ötürü, 5-LO inhibitör etkinliği yüksek bu bileşiklerden hiç birisi (zileuton hariç) klinik kullanıma erişememiştir. Buna rağmen, birçok hastalığın tedavisi için (enflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi) önemi kesin olarak bilinen bu sınıf bileşiklerin geliştirilmesi halen güncelliğini korumaktadır. Bu sebeple, yukarıda bahsedilen hastalıkların “antilökotrien tedavisinde” değeri olabilecek LT biyosentezini erken basamakta engelleyen yeni 5-LO inhibitörlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu amaçla, grubumuz tarafından farklı moleküler modelleme teknikleri uygulanarak geliştirilen farmakofor model ve kimyasal yapı temelli sanal tarama protokolü (virtual screening protocol) sayesinde “öncü molekül” olarak 4,5-diarilizoksazol türevi (**AMB6**) bileşiğe ulaşılmıştır (Şekil 1). Bu bileşiğin insan polimorfonükleer lökositlerinde (PMNL), LT biyosentezini inhibe ettiği ( $IC_{50} = 4.4 \mu M$ ) gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu bileşik ile yapılan ileri çalışmalar, bileşiğin LT biyosentezini engelleyici etkisinin direkt 5-LO enzim inhibisyonu sonucu oluştuğunu göstermiştir ( $IC_{50}^{5-LO} = 2 \mu M$ ). Elde edilen bu bilgiye dayanarak tez çalışmasında öncü bileşik üzerinde yapı aktivite ilişkisi (YEI) çalışmaları tasarlanmıştır. Öncü molekül üzerinden türevlendirmeler için ilk başta, yapıda 5-LO inhibisyonu için gerekli görülen 4,5-diaril izoksazol yapısı korunurken, yapıdaki fenil gruplarında farklı sübtitüsyonların aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır.

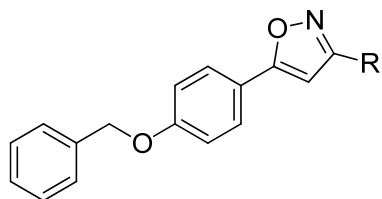


$IC_{50} = 4.4 \mu M$  PMNL

**Şekil 1: AMB6**

Bunun yanında 3'üncü konumda, karboksil grubu taşıyan bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bir diğer yaklaşımda, 4,5-diarilizoksazol yapısının bulunmadığı lineer izoksazol türevlerinin sentezlenmesi olmuştur. Sonuç moleküllerin kimyasal yapıları tablo 1, 2 ve 3'te sunulmuştur.

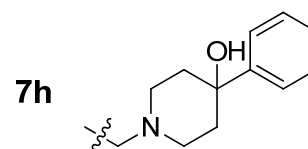
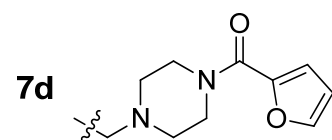
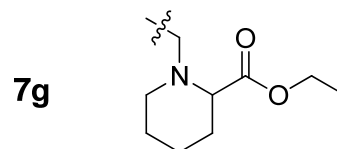
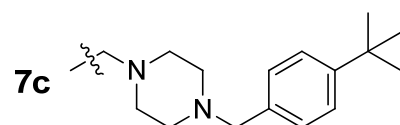
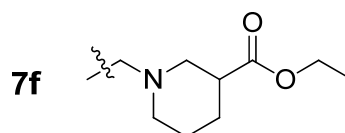
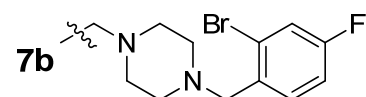
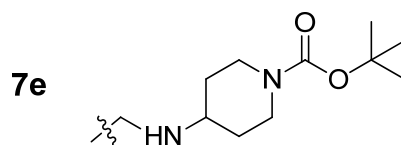
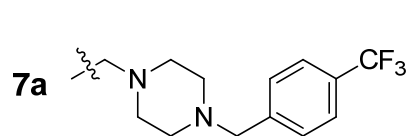
**Tablo 1. Lineer izoksazol türevleri**



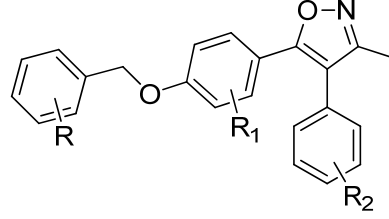

---

no:R Bileşik no: R

---

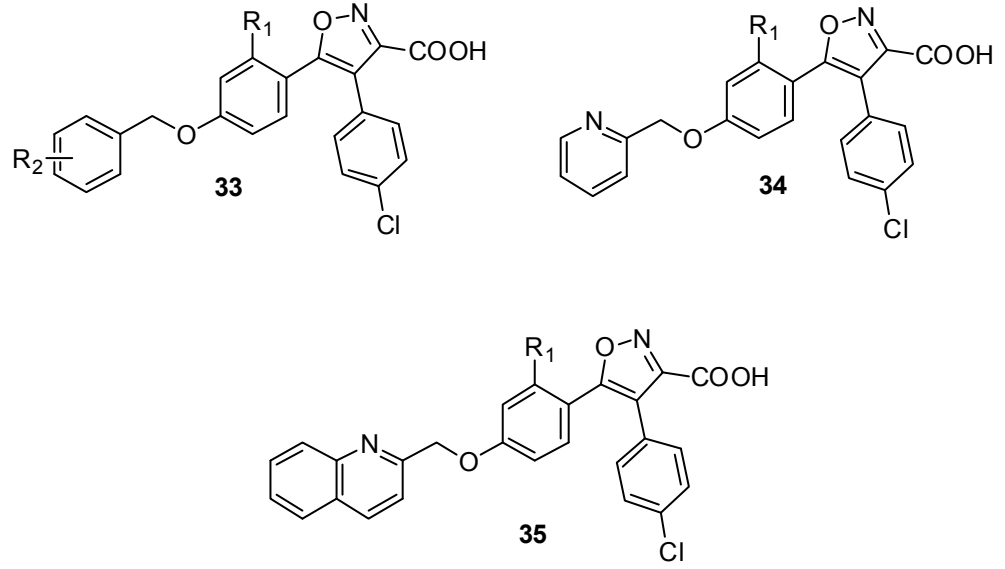


**Tablo 2. Yapı-aktivite ilişkilerini açıklamak üzere 4,5-diaril-3-metil izoksazol halkasının farklı konumlarında yapılan türevlendirmeler**



| Bileşik no:                                      | R                  | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> |
|--------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------------|
| <b>15ac</b> 2-CH <sub>3</sub>                    | 2-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl           |                |
| <b>15ad</b> 2-CH <sub>3</sub>                    | 2-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl           |                |
| <b>15bc</b> 3-F2-OCH <sub>3</sub>                | 4-Cl               |                |                |
| <b>15bd</b> 3-F2-OCH <sub>3</sub>                | 3-Cl               |                |                |
| <b>16ac</b> 2-CH <sub>3</sub> 3-OCH <sub>3</sub> | 4-Cl               |                |                |
| <b>16ad</b> 2-CH <sub>3</sub>                    | 3-OCH <sub>3</sub> | 3-Cl           |                |
| <b>16bc</b> 3-F3-OCH <sub>3</sub>                | 4-Cl               |                |                |
| <b>16bd</b> 3-F3-OCH <sub>3</sub>                | 3-Cl               |                |                |

**Tablo 3.Yapı-aktivite ilişkilerini açıklamak üzere 4,5-diarilizoksazol halkasının farklı konumlarında yapılan türevlendirmeler**



| Bileşik no:R <sub>1</sub>   | R <sub>2</sub>    |
|-----------------------------|-------------------|
| <b>33acH</b>                | 4-CH <sub>3</sub> |
| <b>33adH</b>                | 2-Cl              |
| <b>33aeH</b>                | 2-CF <sub>3</sub> |
| <b>33af H</b>               | 3-CN              |
| <b>33bc2-CH<sub>3</sub></b> | 4-CH <sub>3</sub> |
| <b>33bd2-CH3</b>            | 2-Cl              |

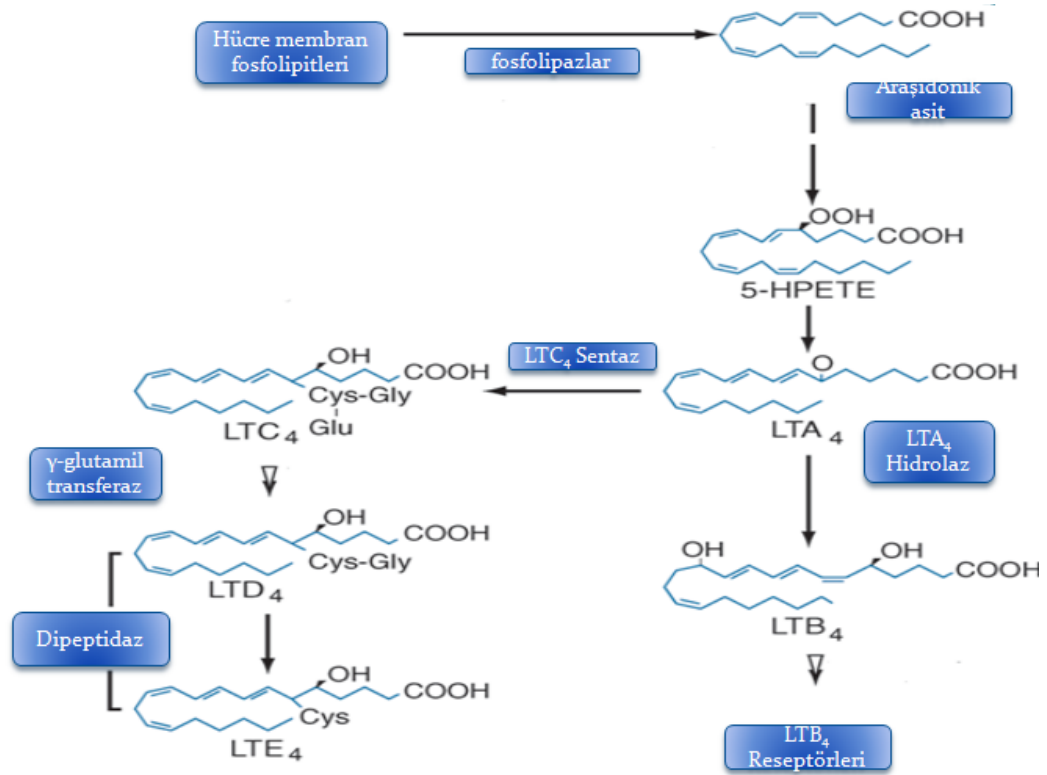
| Bileşik no                     | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub> |
|--------------------------------|-------------------|----------------|
| <b>33be</b> 2-CH <sub>3</sub>  | 2-CF <sub>3</sub> |                |
| <b>33bf</b> 2-CH <sub>3</sub>  | 3-CN              |                |
| <b>34a</b>                     | H                 | -              |
| <b>34b</b> 2-CH <sub>3</sub> - |                   |                |
| <b>35a</b> H                   | -                 |                |
| <b>35b</b> 2-CH <sub>3</sub>   | -                 |                |

## 1. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 5-LO yolağı ve LT biyosentezi

LO'lar, serbest ve/veya esterifikasyona uğramış çoklu doymamış yağ asitlerinin, ilgili hidroperoksi türevlerine dioksijenasyonunu katalizleyen, lipid peroksidasyonunu sağlayan, memelilerde, bitkilerde, mantarlarda ve bakterilerde bulunan enzimlerdir.<sup>10,11</sup> Her bir molekül için “hem” yapısında bulunmayan  $Fe^{2+}$ (inaktif) ve  $Fe^{3+}$ (aktif) arasında gidip gelen demir atomuna gerek duyarlar.<sup>11</sup>Bu enzimler memelilerde AA'nın 5-, 8-, 12- ve 15'nci konumlarının oksijenasyonundaki pozisyonalseçiciliklerine göre kategorize edilirler.<sup>10</sup>

5-LO, AA'nın 5-HPETE'ye ve sonrasında epoksit türevi  $LTA_4$ 'edönüşümünü katalizler.<sup>12,13</sup> $LTA_4$  daha sonra  $LTA_4$  hidrolaz enzimi ile  $LTB_4$ 'e veya  $LTC_4$  sentaz enzimi ile  $LTC_4$ 'e dönüşür.<sup>14</sup>Daha ileri metabolizma sonucu  $LTD_4$ ve sonrasındapesifik dipeptidazenzimi aracılığı ile  $LTE_4$ oluşur.  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  ve  $LTE_4$  yapılarında sisteinil kısmı bulundurdıkları için sisteinil lökotrienler olarak adlandırılırlar(Şekil 2).<sup>15</sup>

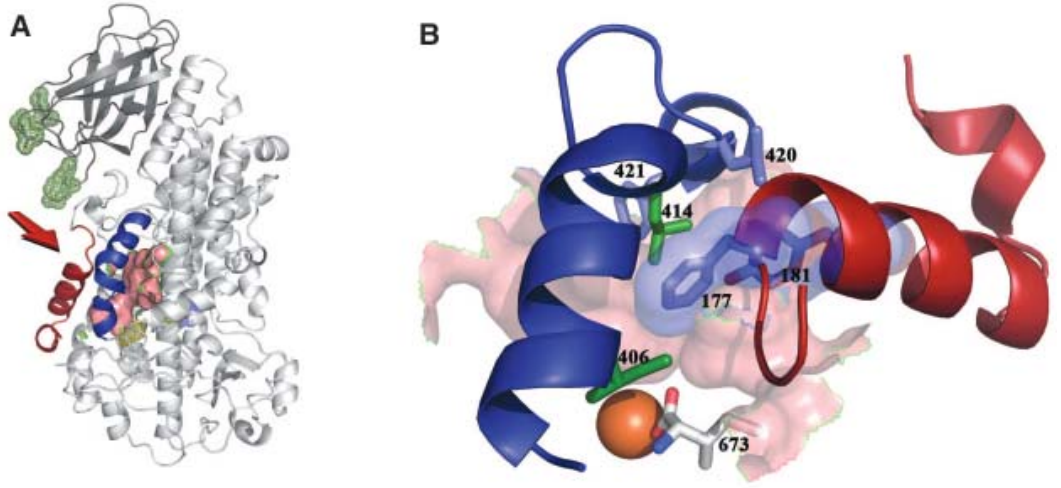


Şekil 2: 5-LO yolağı

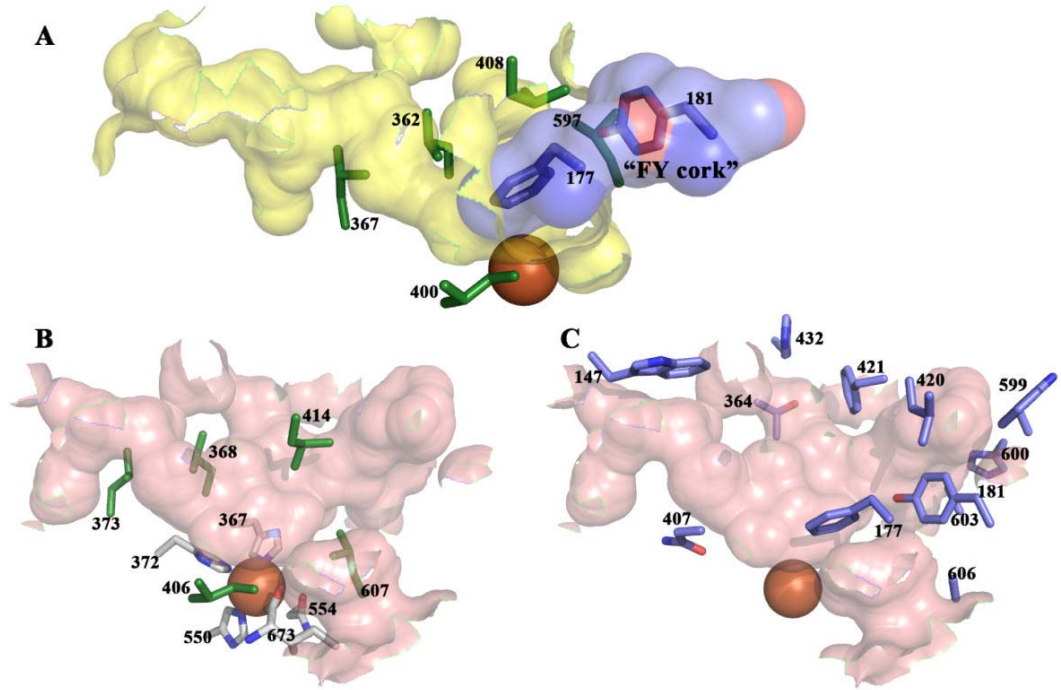
## 2.2. 5- LOenzimi

5-LO enziminin esas olarak lökositlerde bulunduğu bilinmektedir.<sup>5</sup> B hücreleri, monosit, nötrofil, eosinofil ve mast hücreleri gibi miyeloid ve lenfoid hücrelerde de 5-LO exprese olabilir.<sup>16</sup> Memeli 5-LO enzimi 672 veya 673 amino asit içerir. Amino asit dizilim benzerliği düşük olmasına rağmen farklı LO enzimleri iki farklı birimden oluşan ve aynı katlanmış yapıyı paylaşırlar. Bunlar küçük N-terminali β-sandviç bölgesi ve daha geniş C-terminal katalitik bölgedir.<sup>11</sup> Katalitik C-terminal bölgesi esas olarak sarmal yapıdadır ve demir içerir.<sup>5</sup> Daha küçük olan N-terminal sandviç bölgesi ise ligand bağlayıcı halkalar içerir. Bu halkalarda  $Ca^{2+}$  iyonu membrana bağlanarak 5-LO ile membran arasındaki ilişkiyi indükler ve 5-LO'yu aktive eder.<sup>17,5</sup>

Çok yakın bir zamanda *Plexaura homomalla* 8R-lipoksijenazı ve tavşan retikulositi 15-lipoksijenazının kristal yapıları baz alınarak lizin amino asitince zengin 5-LO kristal yapısı (PDB: 3O8Y) aydınlatılmıştır (Şekil 3,4).<sup>18</sup>



**Şekil 3: 5-LO kristal yapısı.** N-terminal sandviç bölgesi gri, katalitik bölge açık gri, belirgin kavimli heliks mavi, heliks α2 kırmızı ve demir turuncu renk ile gösterilmiştir.



Şekil 4. İnsan 5-LO aktif bölgesi

5-LO aktivitesinin regülasyonu çok komplekstir ve birçok faktörden etkilenir. Aktivasyonun olabilmesi, aktif ferröz durumundaki demir iyonunun ferrik durumuna geçmesini gerektirir. Gerçekte, selenyuma bağlı glutatyon peroksidazlar tarafından redüklenen lipid hidroperoksitleri (LOOH), 5-LO ürün oluşumunu önler. 5-LO aktivitesi N terminal sandviç bölgesinde  $Ca^{2+}$  tarafından güçlü bir şekilde uyarılır.  $Ca^{2+}$ , membran/fosfatidilkolin ilişkisini kolaylaştırarak 5-LO'nun uyarılmasına aracılık ederve AA'ya karşı afinitesini artırır. 5-LO'nun fosforilasyonu ile 5-LO'nun nükleer membrana hareketi ve ürün sentezi için aktivasyonu sağlanır. Sonuç olarak 5-LO'nun aktivitesi, artan  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu ve mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz ailesi (MPAK) üyeleri vebahsedilen diğer faktörler tarafından sağlanır.<sup>19</sup>

### 2.3. LT'lerin biyolojik etkileri

LT'ler, başlıca damar tıkanıklığı, astım, romatoit artrit ve alerjik rinit gibi enflamatuvar ve alerjik rahatsızlıklarda rol oynayan lipid medyatörleridir.<sup>16,20</sup> Ayrıca LT'ler bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve çeşitli kanser tipleriyle de ilişkilendirilmiştir.<sup>21</sup>

LTB<sub>4</sub> nötrofil ve T-hücreleri için potent bir kemoatraktandır.<sup>22</sup> Lökosit aktivatörü olarak granülosit ve T hücrelerinin göçünü uyarır ve granülositlerin damar çeperlerine yapışmasına ve degranülasyona sebep olur.<sup>15</sup>

Sisteinil LT'ler düz kas kasılmalarını, mukus salgılanmasını, plazma ekstrasvazasyonunu, vazokonstriksiyonu, eosinofil toplanmasını ve fibrosit proliferasyonunu indüklerler.<sup>15</sup> Damar geçirgenliğinde azaltıcı etkiye ve bronkokonstriksiyona neden olurlar.<sup>20</sup> Sisteinil lökotirenlerin astım reaksiyonlarında ve immün cevapların düzenlenmesinde önemli rol aldıkları bilinmektedir.<sup>15</sup>

### 2.4. Anti LT ilaçlar

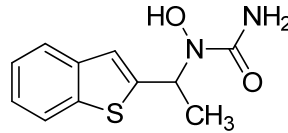
#### 2.4.1. 5-LO inhibitörleri

Günümüzde LT oluşumunu inhibe etmek için çeşitli stratejiler geliştirilmektedir. Sitoplazmik fosfolipaz A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) ve 5-LO aktive edici protein (FLAP) inhibitörleri yanı sıra, enflamatuvar ve alerjik reaksiyonları önlemesi ile birçok yararlı farmakolojik etkiye sahip olduğu bilinen direkt 5-LO inhibitörleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.<sup>21,23</sup> Bununla beraber, çoğu potansiyel 5-LO inhibitör bileşik klinik çalışmalarda yetersizlikler ve ciddi yan etkilerinden dolayı klinik kullanıma sunulamamıştır.<sup>19</sup>

5-LO inhibitörleri etki mekanizmalarına göre 3 gruba ayrılır. Bunlar redoks aktif bileşikler, demir ligand inhibitörleri ve redoks aktif olmayan bileşiklerdir.<sup>21,24</sup>

Redoks aktif bileşikler, demir aktif kısmını ferröz ( $\text{Fe}^{2+}$ ) formunda tutarak enzim katalitik çevrimini engellerler. In vitro olarak 5-LO ürün oluşumunu inhibe etmelerine rağmen çoğu, oral kullanım açısından uygun değildir ve diğer biyolojik redoks sistemleri ile de etkileşmelerindenve reaktif radikal ürünler oluşturabildiklerinden dolayı ciddi yan etkilere sahiptirler.<sup>15</sup>

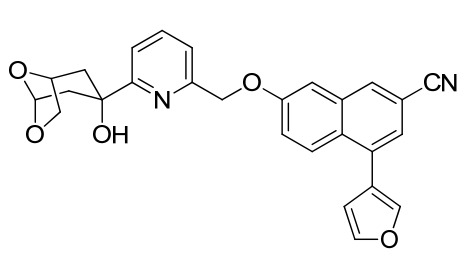
Demir ligand inhibitörleri, ferröz formunu stabilize ederek ya da merkezi demir atomuyla kelat yaparak 5-LO aktivitesini önlerler.<sup>25</sup> Demir ile kelat yapan bileşikler hidrokсамik asit ya da N-hidroksiüre türevleridir. Bu bileşikler enzim aktif bölgesi demir atomu için güçlü metal ligand gruplarıdır.<sup>26</sup> Bu gruptan astım tedavisinde kullanılmak üzere (±)-[1-(1-benzo[b]-tiyofen-2-il)etil]-1-hidroksiüre(zileuton®) 1996 yılında piyasaya sürülen ilk ve tek 5-LO inhibitörüdür.<sup>27</sup>



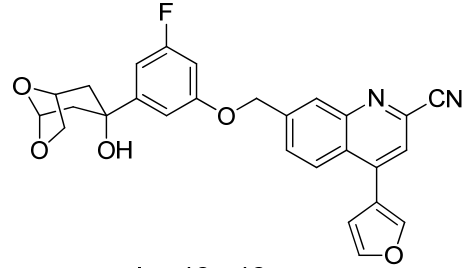
**Şekil 5: Zileuton®**

Redoks aktif ve demir ile kelat yapan 5-LO inhibitörleri ile karşılaşılan yan etkilere ve biyoyararlanım problemleri, redoks aktif olmayan 5-LO inhibitörleri geliştirmeyi tetiklemiştir.<sup>28,29</sup> Redoks aktif olmayan bileşikler, enzim aktif bölgesine bağlanabilmek için AA ile yarışır. Yapılan çalışmalarda 5-LO aktivasyonunu etkileyen redoks tonusu ve fosforilasyonun, redoks aktif olmayan 5-LO inhibitörlerinin etkisini güçlü bir şekilde etkileyebileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu sınıftaki inhibitörler akut enflamasyon cevapları azaltırken, kronik enflamasyonun önlenmesinde çok fazla etkili bulunmamışlardır.<sup>25</sup>

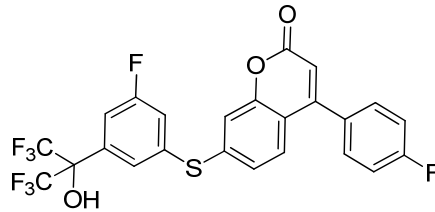
Bu alanda son yıllarda yapılan çalışmaları özetleyecek olursak, Grimm ve ekibinin önceki çalışmalarında ortaya koydukları L-739,010 ve L-746,530 kodlu bileşiklerin potent 5-LO inhibitörü oldukları fakat mikrozomal inkübasyon çalışmalarında dioksabisiklooktanil kısmında reaktif ara ürünlerin oluştuğu gözlemlenmiş, böylece bir dizi çalışma sonrasında bis(triflorometil)karbinol kısmının dioksabisiklooktanil halkasının alternatifi olduğu ve furil sübstitüe 2-siyanokinolin'in 4-florokomarin ile değiştirilmesi sonucu oluşan son ürünün insan polimorfonükleer lökositlerinde potent 5-LO inhibitör aktivitesinin olduğu ve ön ilaç olarak sıçanlara verildiğinde farmakokinetiğinin çok iyi olduğu gözlemlenmiştir.<sup>28</sup>



L-739,010



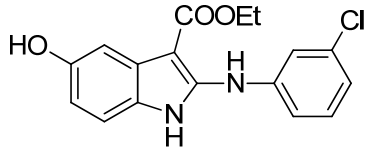
L-746,546



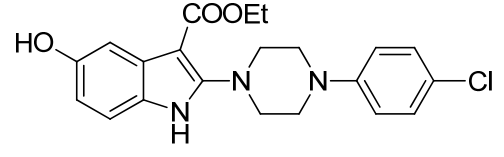
$$IC_{50} = 0.5 \pm 0.3 \text{ nM}$$

Shirumalla ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda N-hidroksiüre türevlerinden farklı bir yapıda RBx 7796 kodlu molekülün insan 5-LO enzimi ve insan nötrofil lizatı kullanılarak 5-LO enzimi inhibitör aktiviteleri gösterilmiştir.  $IC_{50}$  değerleri indirgen ortamda (insan nötrofil



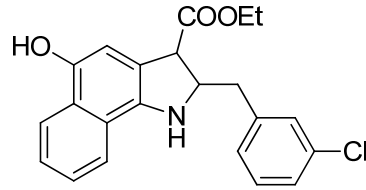


$IC_{50}$  5-LO = 0.3  $\mu$ M



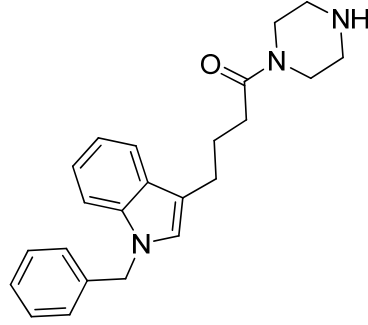
$IC_{50}$  5-LO = 2.3  $\mu$ M

Karg ve arkadaşları tarafından yine 2-amino-5-hidroksi-1H-indol türevleri ile yapılan çalışmalarda keşfedilen 11a kodlu bileşiğin rekombinant insan 5-LO enziminde ( $IC_{50}$  = 0.086  $\mu$ M) ve insan nötrofillerinde ( $IC_{50}$  = 0.23  $\mu$ M) yapılan 5-LO inhibisyonu testlerinde güçlü bir aday olduğu gösterilmiştir.<sup>33</sup>



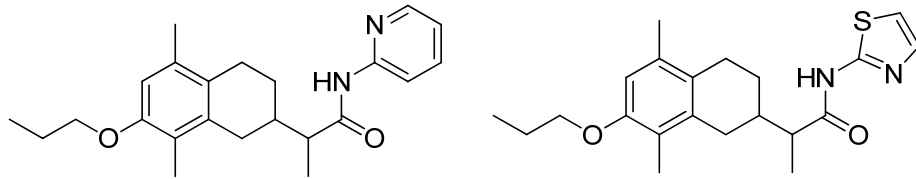
11a

Zheng ve arkadaşlarının indol türevleri üzerine yaptıkları çalışmada, 4-(1-benzil-1H-indol-3-il)-1-morfolinobütan-1-on molekülünden yola çıkılarak elde ettikleri bileşikler sıçan peritoenal lökositleri üzerinde değerlendirilmiş ve 0.85  $\mu$ M  $IC_{50}$  değerine sahip bileşik elde edilmiştir.<sup>34</sup>



$$IC_{50} = 0.85 \mu M$$

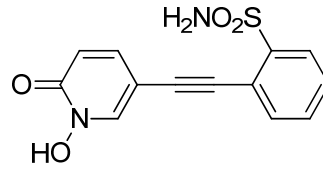
Franke ve arkadaşları tarafından doğal kaynaklı bileşikler üzerinde yapılan sanal tarama çalışmaları sonrasında 430 aday bileşik arasından 18 molekülün biyoaktif bileşikler olduğu sonucuna varılmış, sonuç ürünler sentezlenip, 5-LO inhibisyonu testine tabi tutulmuştur. PMNL'de 5-LO inhibisyonu gösteren en etkili iki bileşiğin ikisinde n-propoksi kısmı içerdiği ve bu grubun metoksi ile değiştirildiğinde inhibitör etkinin kaybolduğu görülmüştür. Bu yüzden lipofilik ve hacimli sübstitüentinpotent 5-LO inhibisyonu için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>35</sup>



$$IC_{50} = 0.9 \pm 1 \mu M \quad MIC_{50} = 0.8 \pm 2 \mu M$$

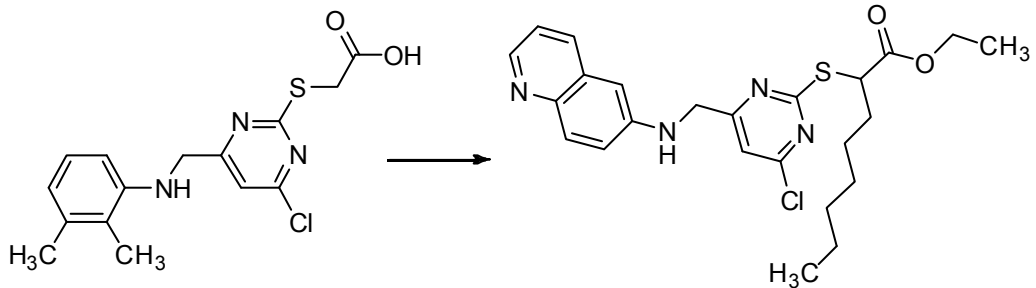
Chowdhury ve ekibi tarafından yapılan çalışmada 2,3- ve 4-benzensülfonamido)-2-[5-(N-hidroksipiridin-2(1H)-on] asetilen yapısal izomerleri 5-LO inhibitörü olarak tasarlanmıştır. Yapı aktivite sonuçlarına göre, (I) visinal 2-benzensulfonamido ve N-hidroksipiridin-2(1H)-on

halkaları arasında kalan lineer asetilen zincirinin, 5-LO inhibisyonu gösteren asiklik bir şablon olduğu, (II) fenil halkası üzerindeki SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> kısmının varlığı ve pozisyonu 5-LO inhibitör aktivite için önemli olduğu, (III) N-hidroksipiridin-2(1*H*)-on kısmının siklik hidroksamik taklitleri için yeni bir 5-LO farmakofor yapı olduğu ve son olarak 1-(2-benzensulfonamido)-2-[5-(N-hidroksipiridin-2(1*H*)-on]asetilen'in aspirin ve ibuprofen'e kıyasla çok iyi bir oral antienflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir.<sup>36</sup>



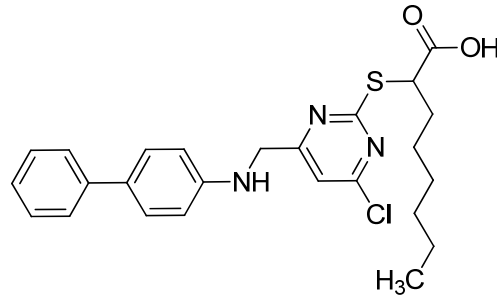
$$IC_{50} = 10 \mu M$$

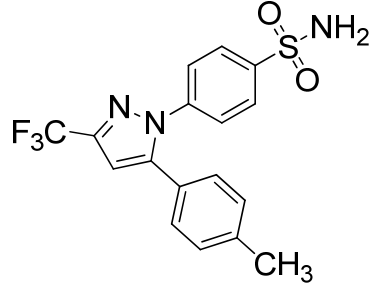
Wertz arkadaşlarının piriniksik asit yapısındaki bileşikten yola çıkarak karboksilik asitin esterleştirilmesi ve 2,3-dimetilanilin ile 6-aminokinolinin yer değiştirilmesi sonucunda elde edilen final molekülün, aktive edilmiş PMNL ortamında yapılan testleri sonrasında potent bir 5-LO inhibitörü olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup>



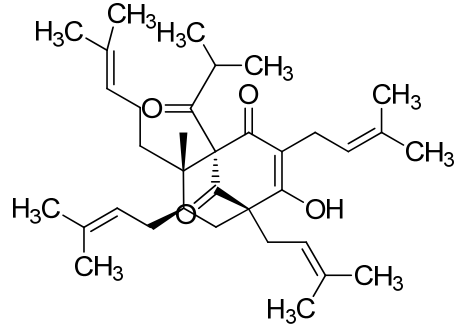
$$IC_{50} = 0.6 \mu M$$

Yine piriniksik asit türevleri üzerinde çalışan Kooberle ve arkadaşlarının 2,3-dimetilanilinin bifenil-4-il-metan-amino grubu ile değiştirerek elde ettikleri bileşiğin 5-LO yanı sıra mikrozomal prostaglantin E sentaz-1 (mPGES-1) inhibisyonuda sağladığı bildirilmiştir. Elde edilen molekülün redoks aktif veya demir ligand inhibitörleri gibi davranmadığı ve aynı zamanda redoks aktif olmayan inhibitörlerdeki, yükseltilmiş oksidatif tonda aktivite kaybı gibi dezavantajları sergilemediği, Greiner ve ekibi tarafından belirtilmiştir.<sup>21,38</sup>





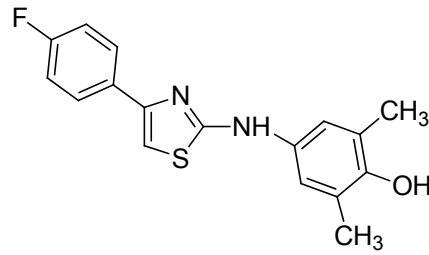
Feist ve ekibi tarafından hiperforin adlı bileşiğin 5-LO'nun katalizini inhibe ederek ve sandviç bölgesi düzenleyici fonksiyonlarını engelleyerek 5-LO ürün inhibisyonu sağladığı gösterilmiştir. Hiperforinin etki mekanizması için, ne demir ligand kapasitesinin olduğu ne de indirgen özelliği olduğuna dair destekleyici bilginin olmadığı, ayrıca redoks tonu ve fosforilasyon durumu gibi redoks aktif olmayan 5-LO inhibitörlerinin tipik özelliklerini taşımadığı ve daha farklı bir etki mekanizması ile inhibisyonu sağladığı öne sürülmüştür.<sup>40</sup>



$$IC_{50} = 1.9\mu M \text{ (PMNL)}$$

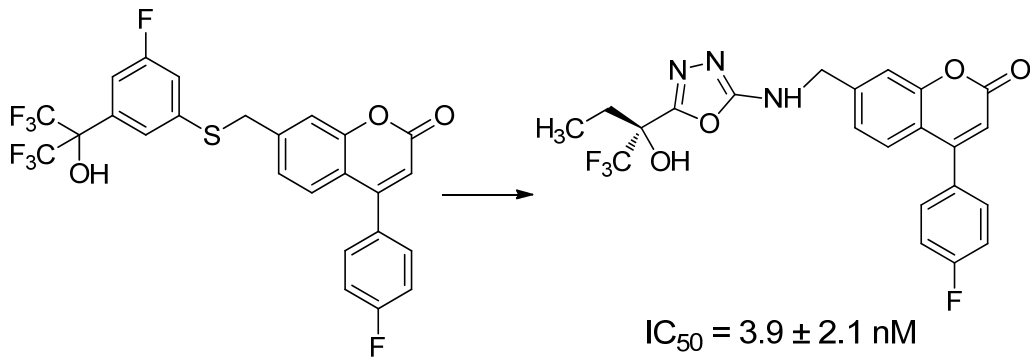
Cho ve ekibinin enflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde kullanılabilinecek 5-LO inhibitörü geliştirmek amacıyla yaptıkları çalışmada bir seri aminotiyazol türevleri, kimyasal kütüphane taraması sonucu 5-LO inhibitörü olarak bulunmuştur. KR-33749 kodlu bileşiğin RBL-1 hücrelerinde  $IC_{50}$  değeri  $70.5 \pm 6$  nM olarak bulunmuştur. Bileşiğin 12-LO

ve 15-LO'ya karşı 1000 kat seçicilik gösterdiği bildirilmiştir. KR-33749 kodlu bileşik in vitro enzim testinde ve LTB<sub>4</sub> ürün oluşumunda 5-LO'ya karşı potent inhibitör etki göstermiştir. Bileşiğin oral biyoyararlanımının düşük olduğu ancak topikal uygulamada AA ile indüklenmiş kulak ödemeine karşı etkin olduğu görülmüştür.<sup>41</sup>

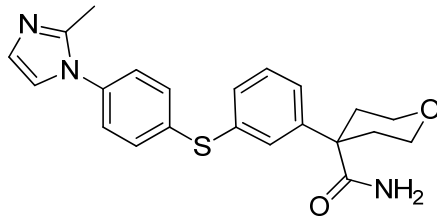


KR-33749

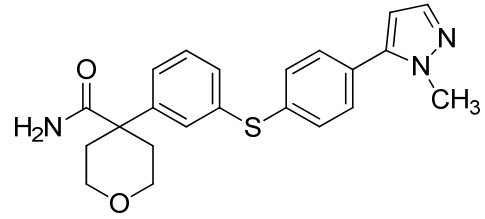
Daha önce bir araştırma grubu tarafından 5-LO inhibitörü olarak tanımlanan,fakat, uzun ömürlü ve aktif iki metaboliti gözlenen feniltiyoeter türevinden yola çıkarak, Ducharme ve arkadaşları tarafından yapılan bir dizi çalışmadan sonra elde edilen (MK0633) kodlu Setileuton adlı bileşiğin potent, oral biyoyararlanıma uygun ve 5-LO enzimini güçlü bir şekilde inhibe ettiği açıklanmıştır. Üst solunum yolları hastalıkları için klinik çalışmalara alınan bileşik şu an faz II çalışmalarındadır.<sup>42,43</sup>



CJ-13,610 kodlu bileşikten yola çıkarak Masferrer ve ekibi tarafından çeşitli kimyasal modifikasyonlardan sonra elde edilen PF-4191834 kodlu bileşik enflamasyon ve ağrıda etkili, 5-LO enzimini yarışmalı ve potent olarak inhibe etmiştir. Bileşiğin 12- ve 15-LO'ya oranla 5-LO'ya 300 kat daha fazla seçicilik gösterdiği ve COX enzimlerine karşı herhangi bir aktivite göstermediği belirtilmiştir. PF-4191834'ün enzim ortamında yapılan test sonuçlarına göre ( $IC_{50} = 229 \pm 20$  nM) ve insan kanında ( $IC_{50} = 370 \pm 20$  nM) değerleri ile 5-LO aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir.<sup>44,45</sup>

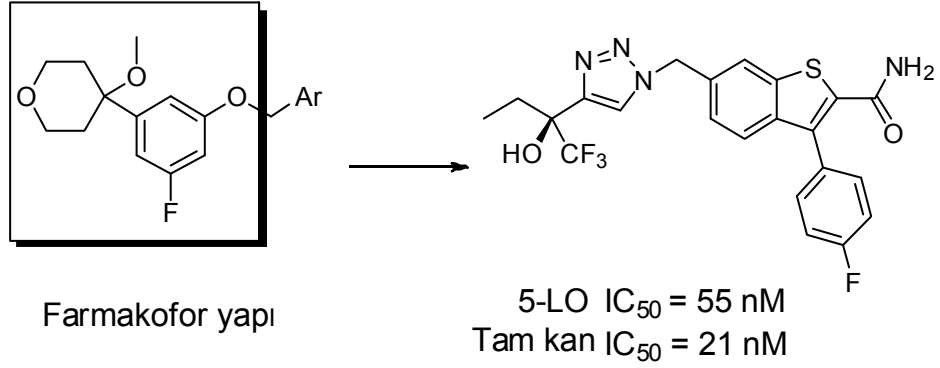


CJ-13,610

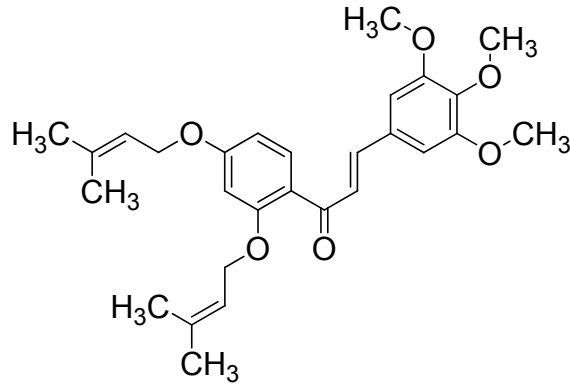


PF-4191834

Li ve arkadaşlarının daha önceki çalışmalarda bulunan farmakofor yapının 5-LO inhibitör aktivite gösterdiği fakat oksidatif metabolizmayla ilgili ciddi yetersizlikleri olduğu belirtilmiş ve bunun üzerine alternatif yapı-etki çalışmaları yapılmış ve benzotiyofenin ikinci konumunda yapılan sübstitüsyonların yapılan en etkili değişiklikler olduğu kanısına varılmıştır. Bunun üzerine elde edilen bileşiğin 5-LO enzimini in vitro ve in vivo olarak güçlü bir şekilde inhibe ettiği, aynı zamanda hERG potasyum kanalı bağlanma aktivitesinde hayli az olduğu ( $K_i = 13\mu M$ ) açıklanmıştır.<sup>42,46</sup>



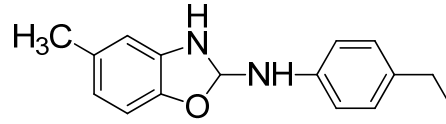
Reddy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5-LO homoloji modeline göre oksijen üzerinden prenil grubu takılan kalkon türevleri tasarlanıp sentezlenmiştir. 5-LO inhibitör aktivitesi testine göre her iki oksijen üzerinden prenil grubu takılan kalkon türevlerinin prenil takılı türevlerden daha iyi inhibisyon gösterdiği açıklanmıştır. En etkili ürünün ayrıca göğüs kanseri hücre hattında anti-proliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir.<sup>47</sup>



$IC_{50}$  = 4  $\mu$ M

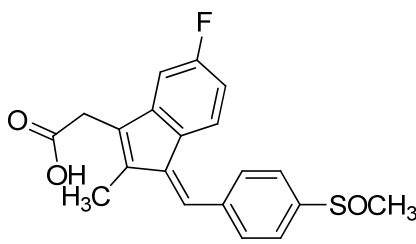
Benzotiyazol türevlerinin 5-LO inhibisyonu göstermesinden yola çıkarak Song ve arkadaşları tarafından biyoizoster olarak, benzoksazol kullanarak 14 adet 5-LO inhibisyon aktivitesi gösteren bileşik

elde edilmiş, yapıları açıklamış ve bunlardan 2'sinin solunum yollarında aşırı duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. Benzoksazol halkasının 5'nci konumunda yapılan değişikliklerde elektronca zengin metil ve metoksi türevlerinin aktiviteyi arttırdığı ve nedeninin 5-LO enziminin yapısında bulunan demir atomunun bu gruplara ilgisinden kaynaklandığı belirtilmiştir.<sup>48</sup>

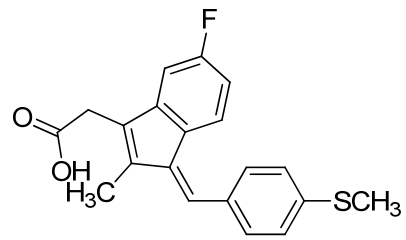


$$IC_{50} = 0.12 \mu M$$

Steinbrink ve arkadaşlarının enflamasyon ve ağrı tedavisinde selektif olmayan COX inhibitörü olarak kullanılan sulindak adlı ilacın aktif metaboliti sulindak sülfitin 5-LO enzim aktivitesini PMNL hücrelerinde ( $IC_{50} = 8 \sim 10 \mu M$ ) inhibe ettiği, aynı zamanda bu metabolitin tam kanda yapılan testlerde de 5-LO aktivitesini engellediği bildirilmiştir ( $IC_{50} = 18.7 \mu M$ ).<sup>49</sup>

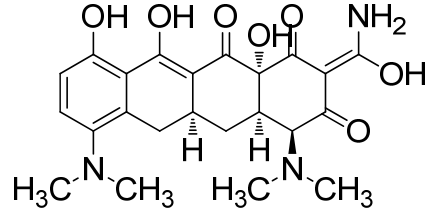


Sulindak

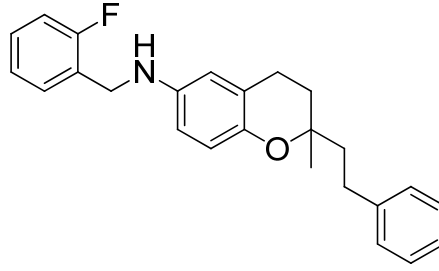


Sulindak sülfiti

Chu ve arkadaşları, sürdürmüş oldukları çalışmada minosiklin adlı antibiyotikğin çoğalan astrositlerde artan 5-LO enzimini ciddi şekilde inhibe ettiğini ve böylece beyin iskemisinden sonra ortaya çıkan akut beyin yaralanmalarını ve enflamasyonu azalttığını açıklamışlardır.<sup>50-52</sup>

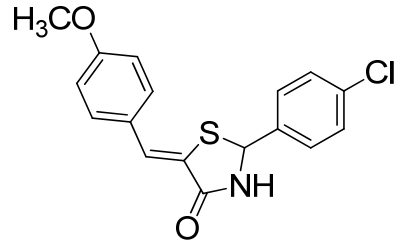


Cho ve arkadaşları, 6-aminobenzopiran türevi KRH-102140 kodlu bileşiğin in vitro ve in vivo ortamlarda 5-LO enzimini inhibe ettiğini açıklamışlardır. Ayrıca oral kullanımı takiben, kobay farelerde antienflamatuvar etki gösteren bileşiğin, farmakokinetik çalışmalarda oral biyoyararlanımının % 66 olduğu belirtilmiştir.<sup>53</sup>



$$IC_{50} = 160 \pm 23 \text{ nM}$$

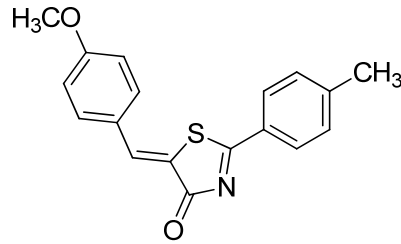
Hoffman ve arkadaşları yapmış oldukları sanal tarama çalışmalarında belirledikleri öncü tiyazolinon yapısındaki 5-LO inhibitörleri üzerinde yapı etki ilişkisi (YEI) çalışmaları sürdürmüşlerdir. Çekirdek yapının korunması ile yapılan sübtütüsyonların, bileşiklerin potenslerinde küçük farklılıklar yarattığı açıklanmıştır. Yapıdaki 2-fenil kısmı, alifatik siklik amin veya azot taşıyan zincir ile değiştirildiğinde 5-LO inhibitör aktivitesinin kaybolduğu ve 5-benziliden artığında yapılan farklı sübtütüsyonların inhibitör aktivitesinde bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir. Elde edilen en etkili bileşik in vivo ve in vitro ortamlarda 5-LO aktivitesini  $\mu\text{M}$  seviyelerinde inhibe etmiştir.<sup>20,54</sup>



In vivo  $IC_{50} = 0.28 \mu M$

In vitro  $IC_{50} = 0.09 \mu M$

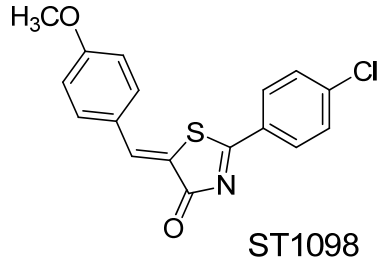
Aynı araştırmacılar tarafından yapılan bir sonraki çalışmada, tiyazolinon yapısındaki bir diğer bileşiğin moleküler farmakolojik profili incelenmiştir. Bileşiğin tam hücrelerde ve hücre dışı ortamlarda nM seviyelerde  $IC_{50}$  değeri gösterdiği, çoğu redoks aktif olmayan 5-LO inhibitörlerinin aksine, fosforilasyon ile aktive edilmiş 5-LO'ya karşı potent inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, redoks tonunun bileşiğin potansiyelini engellemediği belirtilmiş, bunda oksidatif strese ve artan hücre içi peroksit seviyesine bağlı olduğu bilinen kronik enflamatuvar hastalıklar için önemli bir avantaj olduğu bildirilmiştir.<sup>55</sup>



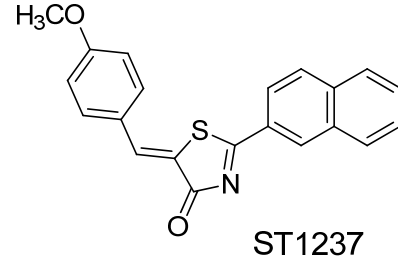
PMNL  $IC_{50} = 0.66 \mu M$

PMNL S100  $IC_{50} = 0.3 \mu M$

Barzen ve arkadaşları yine 5-benziliden-2-feniltiyazolinon türevleri üzerine yapmış oldukları ileri çalışmalarda, sentezlenen bileşiklerin 5-LO aktivitesi ve hücre viabilitesi üzerine etkileri değerlendirilmiş olup, 5-LO inhibitör aktivitesi ve non sitotoksik etki sergiledikleri bildirilmiştir.<sup>56</sup>

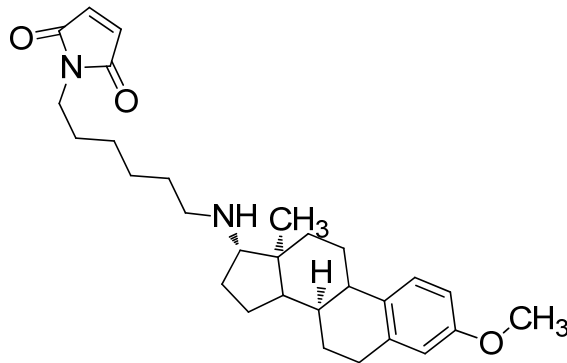


IC<sub>50</sub> S<sub>100</sub> = 0.08 µM  
IC<sub>50</sub> PMNL = 0.28 µM



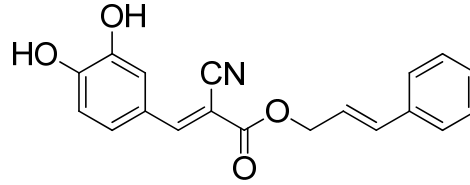
IC<sub>50</sub> S<sub>100</sub> = 0.08 µM  
IC<sub>50</sub> PMNL = 0.12 µM

Hörnig ve arkadaşları, aslen fosfolipaz C inhibitörü olarak bilinen U73122 kodlu bileşiğin aynı zamanda saf 5-LO enzimini inhibe ettiğini açıklamışlardır. U73122 kodlu bileşiğin maleimid grubunun tiyol reaktivitesine bağlı olarak 5-LO enzimini inhibe etmesiyle, Hörnig ve ekibi, inhibisyon için önemli olan 5-LO proteinindeki sistein 416 kalıntısını aydınlatmış ve bileşiğin sistein kalıntısına kovalan olarak bağlandığını açıklamışlardır. Ayrıca sistein 416'nın serine mutasyonunun, 5-LO inhibisyonunu güçlü bir şekilde azalttığı bildirilmiştir. Bileşiğin, bilinen redoks aktif, demir ligand veya redoks aktif olmayan 5-LO inhibitörlerinden farklı bir mekanizmayla etkili olduğu belirtilmiştir.<sup>24</sup>



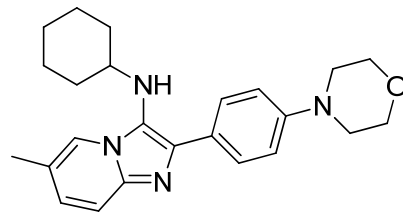
IC<sub>50</sub> = 30 nM

Pergola ve arkadaşları tarafından sinnamil-3,4-dihidroksi- $\alpha$ -siyanosinnamat'ın (SDS) LT'ler üzerine seçicilik profili incelenmiş ve SDS'nin potent 5-LO inhibitörü olduğu bildirilmiştir. SDS saf insan rekombinant enzimini ve lökosit homojenatlarında 5-LO aktivitesini ( $IC_{50}$  = 9-25 nM), insan PMNL hücrelerinde ve tam kanda 5-LO ürün oluşumunu inhibe etmiştir ( $IC_{50}$  = 0.45-0.8  $\mu$ M). Son olarak, aynı bileşik farelerde 10 mg/kg'lık tek oral doz sonrasında karragenan ile uyarılmış göğüs zarı iltihabı içerisinde oluşan  $LTB_4$  miktarını azaltmıştır.<sup>57</sup>



SDS

Wisniewska ve arkadaşları, imidazo [1,2-a]piridin bazlı (EP6) kodlu bileşiğin, PMNL hücrelerinde 5-LO aktivitesini engellediği, hücresiz ortamda da tam inhibitör etkisergilediği gösterilmiştir. EP6'nın etkinliğinin redoks tonu veya eksojen AA konsantrasyonundan etkilenmediği açıklanmıştır. Buna ilaveten EP6'nın bilinen redoks aktif olmayan inhibitörlerin aksine, 5-LO aktivitesini hücre uyarılmasından veya 5-LO yolağı aktivasyonundan bağımsız olarak engellediği belirtilmiştir.<sup>25</sup>

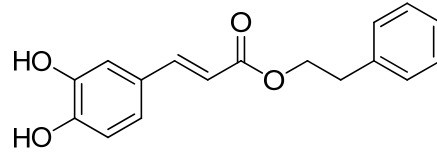


EP6

PMNL  $IC_{50}$  = 0.16  $\mu$ M

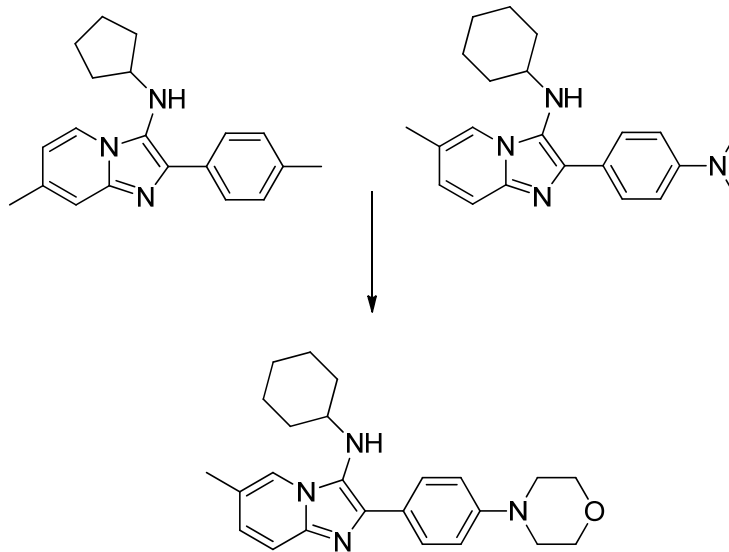
Saf enzim  $IC_{50}$  = 0.05  $\mu$ M

Boudreau ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kafeik asit türevlerinin 5-LO aktivitesini ve LT biyosentezini inhibe etme kapasiteleri değerlendirilmiştir. Doğal yoldan elde edilen kafeik asit fenil esterinin ve amit analoglarının insan PMNL hücrelerinde 5-LO aktivitesini inhibe ettikleri belirtilmiş ve fenil ester kısmının 5-LO inhibisyonu için gerekli olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup>



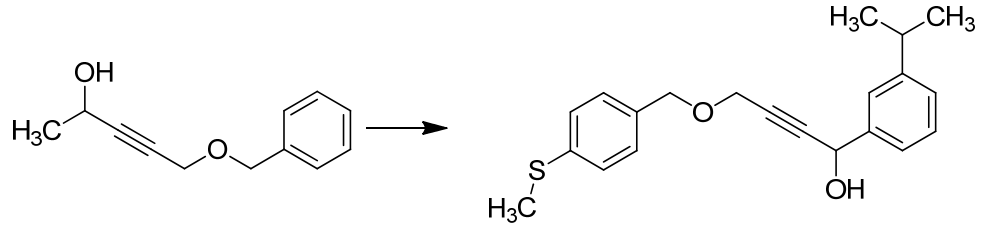
$$IC_{50} = 0.13 \mu M$$

Hieke ve arkadaşları tarafından yapılan sanal tarama çalışmalarında imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin yapısındaki öncü bileşiklerden yola çıkarak yapılan yapı etki ilişkisi çalışmalarından sonra elde edilen N-sikloheksil-6-metil-2-(4-morfolinofenil)imidazol[1,2- $\alpha$ ]piridin-3-amin bileşiğinin allosterik ve selektif 5-LO inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir.<sup>58</sup>



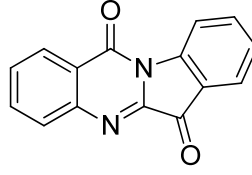
$$IC_{50}=0.16 \mu M$$

Reddy ve arkadaşları tarafından 1-(benziloksi)hept-2-in-4-ol öncü bileşiğinden yola çıkarak 4-(benziloksi)-1-fenilbüt-2-in-1-ol türevleri sentezlenmiş ve 5-LO inhibitör ve in vivo anti enflamatuvar etkileri incelenmiştir. En etkili bileşiğin 5-LO enzimini in vitro ortamda inhibe ettiği ve farelerde iltihaplı hücrelerin sızmasını engelleyerek lipopolisakkarit ile uyarılmış akut akciğer yaralanmalarını azalttığı belirtilmiştir.<sup>59</sup>



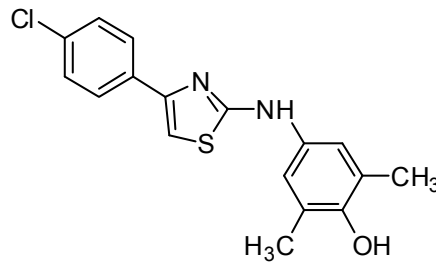
$$IC_{50}=760 \mu M, MIC_{50}=8 \mu M$$

Pergola ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çeşitli bitkilerde bulunan “triptantrin” adlı bileşiğin 5-LO inhibisyonu üzerindeki etkisi incelenmiş, insan nötrofillerinde LT oluşumunu ( $IC_{50} = 0.6 \mu M$ ) azalttığı bildirilmiştir. Fakat triptantrin’in ne redoks aktif bir bileşik olduğu ne de hücre dışı ortamda 5-LO aktivitesini doğrudan engelleyebildiği açıklanmıştır. Aynı zamanda, triptantrin’in AA salınımını, MAPKs aktivasyonunu veya  $Ca^{2+}$  artışını inhibe etmediği, fakat 5-LO’nun subselüler lokalizasyonunu modifiye ettiği belirtilmiştir. Buna ek olarak, triptantrin’in insan tam kanında LT oluşumunu ( $IC_{50} = 10 \mu M$ ) engellediği ve sıçanlarda tek bir oral dozdan (10mg/kg) sonra  $LTB_4$  seviyelerini azalttığı bildirilmiştir.<sup>60</sup> Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise triptantrin’in lösemili hücrelerde ve göğüs kanseri hücre hattında antitümör etki yarattığı bildirilmiştir.<sup>61,62</sup>



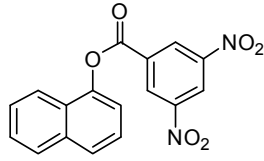
Triptantrin

Suh ve arkadaşlarının sürdürmüş oldukları çalışmada N-aril-4-aril-1,3-tiyazol-2-amin türevlerinin in vitro ve in vivo ortamlarda anti-enflamatuvar aktiviteleri biyolojik olarak değerlendirilmiş ve tiyazol bileşikleri direkt 5-LO inhibisyonu göstermişlerdir. Biyolojik aktiviteyi optimize etmek için 1,3-tiyazol-2-amin türevleri sentezlenmiş ve yapı etki ilişkileri değerlendirilmiş ve buna göre aminotiyazol yapısındaki N-aril kısmının 2'nci veya 4'ncü pozisyonlardaki OH veya NH<sub>2</sub> gruplarının inhibitör aktivite için gerekli olduğu, 4-aril kısmının ise alternatif sübstitüsyonlara açık olduğu gösterilmiştir. Elde edilen en aktif bileşik, 1µM konsantrasyonda, kalsiyum iyonofor A23187 ile uyarılmış sıçan bazofilik lösemi hücrelerinde değerlendirilmiş, 25 nM IC<sub>50</sub> değeriyle LTB<sub>4</sub> oluşumunda % 98 inhibisyon göstermiştir. Bileşik, farelere düşük dozda verildiğinde enflamatuvar cevapları örneğin; kulak şişmesi ve myeloperoksidaz (MPO) aktivitesini azalttığı belirtilmiştir.<sup>63</sup>

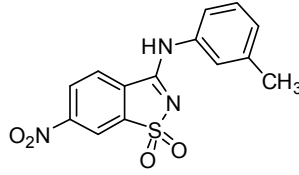


IC<sub>50</sub> = 25nM

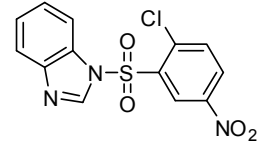
Wu ve arkadaşlarının sanal tarama çalışmaları sonrasında elde ettikleri üç final bileşiğin 5-LO aktivitesini hücre dış ortam ve tam kan kanda 10  $\mu\text{M}$ 'ın altında  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile engelledikleri bildirilmiştir.<sup>64</sup>



S100  $\text{IC}_{50}$  = 1.01  $\mu\text{M}$   
Tam kan  $\text{IC}_{50}$  = 8.6  $\mu\text{M}$



S100  $\text{IC}_{50}$  = 1.87  $\mu\text{M}$   
Tam kan  $\text{IC}_{50}$  = 9.7  $\mu\text{M}$



S100  $\text{IC}_{50}$  = 6.9  $\mu\text{M}$   
Tam kan  $\text{IC}_{50}$  = 8.1  $\mu\text{M}$

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 KİMYASAL ÇALIŞMALAR

##### 3.1.1 Gereçler

Çalışmada kullanılan tüm re ajanlar analitik saflıktadır. 4-hidroksiasetofenon, hidroksilamin hidroklorür, (dimetilamino)piridin (DMAP), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilkarbodiimid hidroklorür (EDC), sodyum asetat, sodyumhidrojenkarbonat, piperidin, trietilamin, diklorometan, metanol, etil asetat, dietileter, etanol, Merck (ALMANYA); benzil klorür, dietilokzalat, lityum hidroksit, lityum alüminyum hidrür, tetrabromometan, 2-klorobenzilbromür, 1-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin, 1-(4-tert-bütilbenzil)piperazin, 1-(2-furoil)piperazin, 4-amino-1-Boc piperidin, Etil piperidin-3-karboksilat, Potasyum iyodür, 2-(triflorometil)benzilbromür, 4-metilbenzilbromür, 4-hidroksi-2-metilasetofenon, 4-klorofenilboronik asit, 2-(klorometil)piridin hidroklorür, 2-(klorometil)kinolin hidroklorür, hidroklorik asit, dimetilformamit, Potasyum karbonat, trifenilfosfin, asetik asit, Sigma Aldrich (ALMANYA); Metalik sodyum, 1-(4-(triflorometilfenil)piperazin), 4-hidroksi-4-fenilpiperidin, 4-hidroksi-2-metoksibenzaldehit, Vanilin, Fluka (ALMANYA); 2-metilbenzilbromür, 4-klorofenilaseton, 3-klorofenilaseton, 3-florobenzilbromür, 2-klorobenzilhidroklorür,  $\alpha$ -bromo-m-tolunitril,  $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_2\text{Cl}$ , Acros (BELÇİKA); firmalarından temin edilmiştir.

### **3.1.2 Genel Sentez Yöntemleri**

#### **3.1.2.1. Yöntem 1**

##### **4-benziloksiasetofenon türevlerinin sentezi (1, 18ac-18af, 18bc-18bf, 19a,19b, 20a,20b)**

4-hidroksi asetofenon (0.01 mol), uygun benzil bromür (0.015 mol) ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.017 mol) 30 ml asetonitril içinde 6-7 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı süzüldü, çökelek asetonitril ve DCM ile yıkandı. Filtrat uçuruldu, kalan artık petrol eteriyle yıkandı, süzüldü ve kurutuldu.

#### **3.1.2.2. Yöntem 2**

##### **Diketoester türevlerinin sentezi (2, 21ac-21af, 21bc-21bf, 22a, 22b, 23a, 23b)**

4-benziloksiasetofenon türevi (4 mmol) ve dietil okzalat (6 mmol) 20 ml etanol içindeki sodyum etoksit (8.5 mmol) çözeltisine 0°C'de eklendi, gece boyu karıştırıldı. Çökelek süzülerek etanol ve eterle yıkandı. Elde edilen sodyum enolat suya alınarak (300 ml) derişik HCl ile asitlendirildi. Çökelek süzüldü, suyla yıkandı ve kurutuldu.

#### **3.1.2.3. Yöntem 3**

##### **Etil izoksazol 3-karboksilat türevlerinin sentezi (3, 24ac-24af, 24bc-24bf, 25a, 25b, 26a, 26b)**

Diketoester türevi (2 mmol) hidroksil amonyum hidroklorür (2.5 mmol) ile 15 ml etanol içinde 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı soğutuldu, oluşan kristaller süzülerek alındı ve kurutuldu.

#### **3.1.2.4. Yöntem 4**

##### **İzoksazol 3-karboksilikasit türevi sentezi (4)**

5 ml THF ve 5 ml distile su içindeki izoksazol ester türevi (2 mmol) üzerine LiOH.H<sub>2</sub>O eklendi ve geri çeviren soğutucu altında 70 °C'de 3 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ortamı suya alındı ve birkaç damla HCl ile asitlendirildi. Çökelek süzüldü ve kurutuldu.

#### **3.1.2.5. Yöntem 5**

##### **İzoksazol 3-karboksilat türevlerinin redüksiyonu (5)**

İzoksazol ester türevi (2.15 mmol), 50 ml dietileter içindeki lityum alüminyum hidrür çözeltisine yavaşça eklendi, geri çeviren soğutucu altında 60 °C'de 2 saat karıştırıldı. LiAlH<sub>4</sub> birkaç damla su ile etkisiz hale getirildikten sonra reaksiyon ortamı suya alınarak tüm katı çözülene kadar % 10 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile asitlendirildi. Ortama distile su eklendi ve etilasetat ile (3 x 60 ml) ekstredildi. Organik faz susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında kuruluğa kadar uçuruldu.

#### **3.1.2.6. Yöntem 6**

##### **3-(bromometil)izoksazol türevi sentezi (6)**

10 ml diklorometan içindeki izoksazol eter türevi (1.77 mmol) ve tetrabromometan (CBr<sub>4</sub>) (2.65 mmol) üzerine PPh<sub>3</sub> (trifenilfosfin) porsiyonlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamına hekzan:etil asetat eklenerek trifenilfosfinoksit (PPh<sub>3</sub>O) çöktürüldü ve süzüldü. Süzüntü kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen ürün flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı.

### 3.1.2.7. Yöntem 7

#### İzoksazol amin türevlerinin sentezi (7a-7h)

3-(bromometil)izoksazol türevi (0.58 mmol), distillenmiş trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (0.87 mmol) ve uygun amin türevi (0.68mmol) 50 ml DCM içinde oda sıcaklığında 7 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ortamına su eklendi ve DCM ile (3 x 50ml) ekstre edildi. Organik faz susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu, süzüldü ve vakum altında kuruluğa kadar uçuruldu.

### 3.1.2.8.Yöntem 8

#### İzoksazol amit türevlerinin sentezi (8c)

İzoksazol 3-karboksilikasit türevi (0.68 mmol) ve uygun amin türevi (0.74 mmol) DMAP (0.14 mmol) ve EDC (0.74 mmol) varlığında 7 ml DCM içinde oda sıcaklığında 10 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon ortamına su eklendi ve organik faz DCM ile (3 x 50 ml) ekstre edildi. Organik faz susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutuldu ve vakum altında kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen ürün flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı ve petrol eteriyle yıkandı.

### 3.1.2.9. Yöntem 9

#### 4-benziloksibenzaldehit türevlerinin sentezi (9a-9b,10a-10b)

4-hidroksibenzaldehit türevi (10 mol), uygun benzil bromür (10.5 mmol) ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 mmol) 25 ml DMF içinde 3saat oda ısısında karıştırıldı. Reaksiyon ortamı su içine boşaltıldı, süzüldü, çökelek kurutuldu, petrol eteriyle karıştırılarak süzüldü veya petrol eterinden kristalize edildi ve kurutuldu.

### **3.1.2.10. Yöntem 10**

#### **Difenilbüt-3-en-2-on türevlerinin sentezi (11ac-11ad,11bc-11bd,12ac-12ad,12bc-12bd)**

4-benziloksibenzaldehit türevi (2.43mmol) ve uygun fenilaseton türevi (2.43 mmol) 4 damla piperidin içerisinde yağ banyosunda 90°C'de 3-6 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı alçak basınç altında uçuruldu, hekzan:etil asetat karışımı eklenmesi ile oluşan katı artık süzüldü, kurutuldu. Elde edilen sarı renkli katı madde flash kromatografi ile hekzan:etilasetat sistemi kullanılarak saflaştırıldı.

### **3.1.2.11. Yöntem 11**

#### **Difenilbüt-3-en-2-on oksim türevlerinin sentezi (13ac-13ad,13bc-13bd, 14ac-14ad,14bc-14bd )**

Difenilbüt-3-en-2-on türevi (1.35 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.49 mmol), sodyum asetat (1.49 mmol) 20 ml etanol ve 2 ml su içinde 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı soğutuldu, oluşan kristaller süzülerek alındı ve kurutuldu.

### **3.1.2.12. Yöntem 12**

#### **3-Metil-4,5-difenilizoksazol türevlerinin sentezi (15ac-15ad,16bc-16bd, 16ac-16ad,16bc-16bd )**

Difenilbüt-3-en-2-on oksim türevi (0.53 mmol) ve sodyum bikarbonat (2.19 mmol) 9 ml tetrahidrofuran ve 9 ml su içerisinde süspande edildi. Karışımın üzerine potasyum iyodür (1.89 mmol) ve iyot'un (0.56 mmol) 4 ml su içerisindeki çözeltisi eklendi. Balon alüminyum folyo ile sarıldı ve geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Tetrahidrofuran fazı alçak basınç altında uçuruldu. Sulu kısma sodyum metabisülfid eklendi

ve EtOAc ile (3 x 30 ml) ekstre edildi. EtOAc fazları birleştirildi, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, uçuruldu. Elde edilen ürün flash kromatografi ile hekzan:etilasetat sistemi kullanılarak saflaştırıldı. Hekzan:EtOAc karışımından tekrar kristallendirildi.

### 3.1.2.13. Yöntem 13

#### **4-bromo izoksazol türevlerinin sentezi (27ac-27af, 27bc-27bf, 28a, 28b, 29a, 29b)**

20 ml asetik asit içindeki izoksazol türevi (2.55 mmol) ve sodyum asetat (5.11mmol) çözeltisi içine brom çözeltisi 12 ml (0.6 M) eklendi ve 6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ortamına doymuş sodyum sülfid çözeltisi eklendi ve süzüldü. Madde, doymuş sodyum bikarbonat ve sodyum klorür çözeltileri ile yıkandı. Elde edilen ürün flash kromatografi ile hekzan:etil asetat sistemi kullanılarak saflaştırıldı.

### 3.1.2.14. Yöntem 14

#### **Suzuki Reaksiyonu ile 4,5-diarilizoksazol sentezi (30ac-af, 30bc-30bf, 31a, 31b, 32a, 32b)**

Su ve DMF argon ile 30 dk boyunca degaze edildi. 4-Bromoizoksazol türevi (1 mmol), boronik asit türevi (1.2 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (3 mmol) balona ilave edildi. Üzerine 3 ml su ve 15 ml DMF eklenerek 10 dk çözelti içinden argon geçirildi. Reaksiyon ortamına Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklenerek 80°C'de 5-6 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı soğutuldu ve su eklendi. Etil asetat ile (2 x 100 ml) ekstre edildi. Organik faz suyla yıkandı ve celite pad hazırlanarak süzüldü. Sulu faz da celite pad'den süzülerek tekrar ekstre edildi. EtOAc fazları birleştirildi, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu, uçuruldu. Elde edilen ürün flash kromatografi ile hekzan:etil asetat kullanılarak saflaştırıldı.

### **3.1.2.15. Yöntem 15**

#### **İzoksazol-3-karboksilik asit türevlerinin sentezi (33ac-33af, 33bc-33bf, 34a, 34b, 35a, 35b)**

Ester türevi (0.33 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O (0.66 mmol) 3ml THF, 3 ml MeOH ve 3ml su içinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Organik faz vakum altında uçurulduktan sonra su eklenip 1.2 M HCl ile asitlendirildi ve EtOAc ile (3 x 20 ml) ekstre edildi. Organik faz, susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve vakum altında kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen ürün flash kromatografi veya kristalizasyon yöntemi ile saflaştırıldı.

### **3.2. Analitik Çalışmalar**

#### **3.2.1. Erime Noktası Tayini**

Bileşiklerin erime noktaları, Schmelzpunkt SMP-II dijital erime derecesi cihazı ile tayin edildi ve değerler düzeltilmeden verildi.

#### **3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller**

Kimyasal sentez çalışmalarında ve bileşiklerin saflık kontrollerinde Silikajel 60 F254 (Merck) hazır alüminyum plaklar kullanıldı. Lekelerin belirlenmesinde UV ışıktan (254 ve 366 nm) ve dragendorf, brom krezol mavis, ninhidrin, fosfomolibdik asit vedemir (III) klorür belirteçlerinden yararlanıldı.

#### **3.2.3. Flash Kromatografi**

Sentezlenen bileşiklerin organik saflaştırma işlemleri UV dedektörlü Teledyne ISCO Combiflash® Otomatik Flash Kromatografi Sistemi ile yapıldı. Sabit faz olarak hazır RediSep® silika kolonları (12 g, 24 g, 40 g) ve Grace Reveleris silika kolonları (40 g), hareketli faz olarak

diklorometan:metanol ve hekzan:etil asetat gradient çözücü sistemleri kullanıldı. Bileşiklerin saflıkları İTK ve UPLC/MS-TOF analizleri ile kontrol edildi.

#### **3.2.4. Elementel Analizler**

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N, S) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz Cihazı kullanılarak yapıldı.

#### **3.2.5. IR Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları, Perkin ElmerSpektrum 400N FT-NIR spektrometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma (Attenuated Total Reflectance-ATR)” aparatı kullanılarak alındı ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) cinsinden değerlendirildi.

#### **3.2.6. $^1\text{H}$ -NMR Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları,  $\text{CDCl}_3$  ve  $\text{DMSO-d}_6$  içindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FTNMR Spektrometresi ve Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Merkez Laboratuvarında Bruker Ultrashield 300MHz sıvı NMR spektrometresi ile alınıp kayma değerleri ( $\delta$ ) ppm skalasında değerlendirildi ve eşleşme sabitleri Hz (Hertz) olarak verildi.

### **3.2.7. HRMS Spektrumları**

Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon (ESI+) elektrosprey iyonizasyon teknikleri ile Waters LCT Premier XE UPLC/MSTOF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak alındı.

### **3.3. Biyolojik Çalışmalar**

#### **3.3.1. 5-LO İnhibisyonu Tayini**

##### **3.3.1.1. Gereçler**

Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları Almanya Jena Üniversitesi'nde insan PMNL hücreleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnsan PMNL hücreleri taze olarak lökosit konsantrelerinden elde edilmiştir. Sağlıklı donörlerden alınan venöz kan santrifüjlenerek (4000 g, 20 dk, 20 °C) lökosit konsantreleri hazırlanmıştır. PMNL'ler dekstran sedimentasyon yöntemi ile taze olarak elde edilmiştir. PMNL'ler ( $5 \times 10^6$  hücre/ml, > % 97 saflıkta) PBS ve 1 mg/ml glukoz tamponunda süspande edilerek 5-LO ürün oluşumunun tayini için aktivite deneylerinde kullanılmıştır. 5-LO ürün oluşumunu inhibe edici etkileri 1-10  $\mu$ M konsantrasyonda taranmış ve bu taramada anlamlı derecede inhibisyon gösteren bileşikler için IC<sub>50</sub> değerleri tayin edilmiştir.

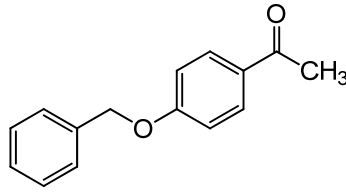
### 3.3.1.2. 5-LO İnhibisyon Test Yöntemi

Süspande edilmiş lökositler test bileşiğı ve referans bileşik eklenerek 37 °C'de onbeş dakika süreyle inkübe edilir. Enzimatik reaksiyon kalsiyum iyonofor A 2318720 (2.5 µl) ve AA substratı (20 µM) eklenerek başlatılır. 37 °C'de on dakika inkübasyon sonunda reaksiyon 1 ml metanol, 30 µl 1N hidroklorik asit, 200 ng prostaglandin B1 ve 500 µl PBS ilavesi ile durdurulur. 5-LO ürün oluşumu yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile belirlenir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Bulgular

#### 4.1.1. 1-[4-(benziloksi)fenil]etanon (1)



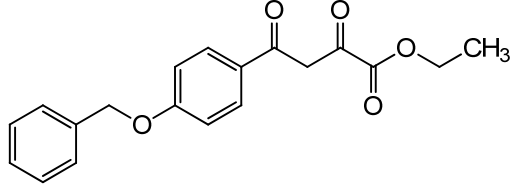
1-(4-hidroksifenil)etanon (10 mmol) ve benzilbromürden (15 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim: %91

Erime derecesi: 93.4-94.0 °C [Lit. E.N: 93 °C]<sup>65</sup>

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 227.1072; bulunan: 227.1074

#### 4.1.2. Etil 4-[4-(benziloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat (2)



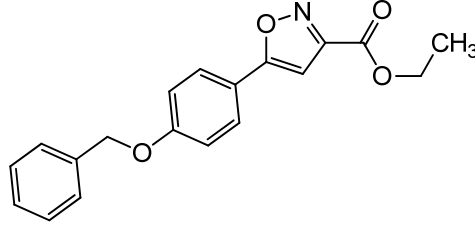
1-[4-(benziloksi)fenil]etanon(8.5 mmol) ve dietil okzalattan (12.7mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 91.

Erime derecesi: 127 °C [Lit. E.N: 124-125 °C]<sup>66</sup>

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 327.1232; bulunan:327.1231

#### 4.1.3. Etil 5-[4-(benziloksi)fenil]isoksazol-3-karboksilat (3)



Etil 4-[4-(benziloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat (5.85 mmol) ve hidroksil amonyum hidro klorürden (7.31 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 92.6

Erime derecesi: 125.1-125.3 °C

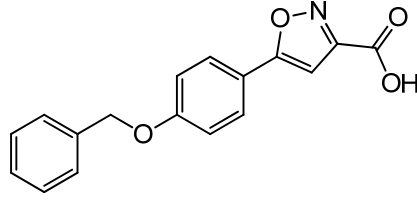
IR (ATR): 3146-3069 (Aromatik C-H gerilim), 2976-2867 (Alifatik C-H gerilim), 1725 (C=O gerilim), 1614 (C=N gerilim), 1244 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.440 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.443-4.491 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.133 (2H, s), 6.799 (1H, s), 7.053-7.082 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.346-7.462 (5H, m), 7.730-7.759 (2H, d, *J*=8.7 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:324.1236; bulunan:324.1233

**4.1.4. 5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilik asit (4)<sup>67</sup>**



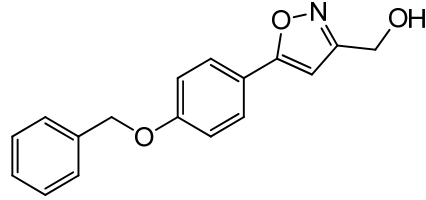
Etil 5-[4-(benziloksi)fenil]isoksazol-3-karboksilattan (2 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O (4 mmol) kullanılarak yöntem 4'e göre elde edildi. Verim: % 87.5.

Erime derecesi: 194.5-194.7 °C

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 296.0923; bulunan:296.0919

#### 4.1.5. {5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metanol (5)



Etil 5-[4-(benziloksi)fenil]isoksazol-3-karboksilat (2.15 mmol) ve  $\text{LiAlH}_4$  (3.56 mmol) kullanılarak yöntem 5'e göre elde edildi. Verim % 94

Erime derecesi: 150.0-150.4 °C

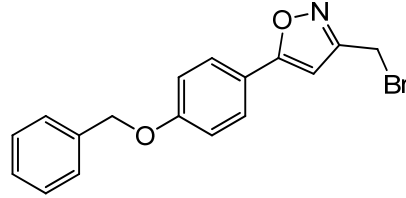
IR (ATR): 3307 (OH gerilim), 3136 (Aromatik C-H gerilim), 2910-2861 (Alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim)

$^1\text{H}$ -NMR spektrumu (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.81 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.47 (1H, s), 7.05-7.07 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.34-7.47 (5H, m), 7.71-7.74 (2H, d,  $J=9.0$  Hz)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  için;

ESI-TOF-MS  $[\text{M}+\text{H}]$  hesaplanan: 282.1130; bulunan: 282.1123

#### 4.1.6. 5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (6)



{5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metanol(1.77 mmol)ve tetrabromometandan (2.65 mmol) hareketle yöntem 6'ya göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %88.4

Erime derecesi: 125.1-125.3 °C

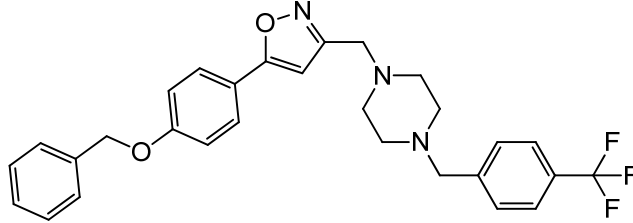
IR (ATR): 3124-3035 (Aromatik C-H gerilim), 2917-2868 (Alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 4.44 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.03-7.06 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.32-7.49 (5H, m), 7.69-7.72 (2H, d, *J*=8.7 Hz)

C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Br için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:344.0286; bulunan:344.0290

**4.1.7.1. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)-4-[4-(triflorometil)benzil]piperazin (7a)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol(0.29mmol)ve1-[4-(triflorometil)benzil]piperazin'den (0.43 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi.DCM:MeOH (96:4) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 63.7

Erime derecesi: 137.7-137.9°C

IR (ATR): 3033 (Aromatik C-H gerilim), 2945-2873 (Alifatik C-H gerilim), 1612 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δppm:2.500-2.570 (8H,m), 3.562 (2H,s),3.638 (2H,s), 5.121 (2H,s), 6.432 (1H,s), 7.030-7,053 (2H,d,J=9.2 Hz), 7.387-7.401(2H,d,J=5.6Hz), 7.348-7.449 (5H,m), 7.533-7.573 (2H,d,J=8.0 Hz), 7.694-7.716 (2H, d, J=8.8 Hz)

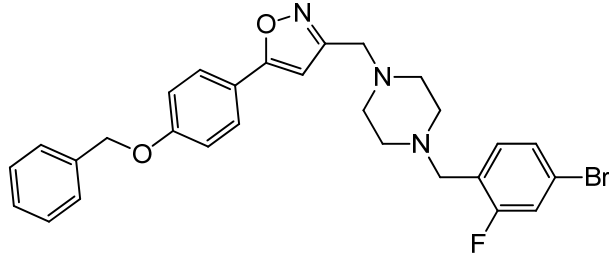
C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 68.63 %H: 5.56 %N: 8.28

Bulunan %C: 68.79 %H: 5.43%N: 8.32

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:508.2212; bulunan: 508.2192

**4.1.7.2. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)-4-(4-bromo-2-florobenzil)piperazin (7b)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.58 mmol) ve 1-(2-floro-4-metilbenzil)piperazin'den (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi.DCM:EtOAc (68:32) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı ve petrol eteriyle yıkandı. Verim: % 50.8

Erime derecesi: 146.1-146.4°C

IR (ATR): 3066 (Aromatik C-H gerilim), 2941 (Alifatik C-H gerilim), 1617 (C=N gerilim)

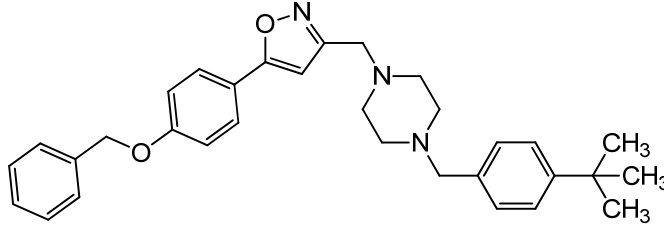
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.532 (8H,m), 3.548 (2H,s), 3.624 (2H,s), 5.120 (2H,s), 6.427 (1H,s), 7.028-7.051 (2H,d,J=9.2 Hz), 7.198-7.249 (3H,m), 2.349-2.453 (5H,m), 7.691-7.713 (2H,d,J=8.8 Hz)

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 62.69 | %H: 5.07 | %N: 7.83 |
|                  | Bulunan    | %C: 62.68 | %H: 4.50 | %N: 7.92 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 536.1349; bulunan: 536.1342

**4.1.7.3. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)-4-(4-*ter*-bütülbenzil)piperazin (7c)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.58 mmol) ve 1-(4-*ter*-bütülbenzil)piperazinden (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi.DCM:MeOH (96:4) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 83.3

Erime derecesi: 141.6-141.8°C

IR (ATR): 3117-3034 (Aromatik C-H gerilim), 2958-2868 (Alifatik C-H gerilim), 1615 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.31 (9H,s), 2.556 (8H,m), 3.495 (2H,s), 3.629 (2H,s), 5.119 (2H,s), 6.432 (1H,s), 7.028-7.049 (2H,d,J=8.4Hz), 7.218-7.238 (2H,d,J=8.0 Hz), 7.316-7.336 (2H,d,J=8.0 Hz), 7.345-7.452 (5H,m), 7.690-7.711 (2H,d,J=8.4Hz)

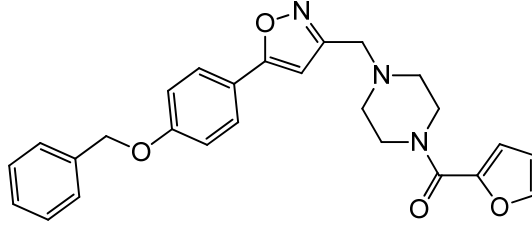
C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 77.54 %H: 7.52 %N: 8.48

Bulunan %C: 77.12 %H: 7.16 %N: 8.31

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 496.2964; bulunan: 496.2941

**4.1.7.4. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)-4-(2-furoil)piperazin (7d)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.48 mmol) ve 1-(2-furoil)piperazin'den (0.53 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi. DCM:EtOAc (49:51) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 42.3

Erime derecesi: 108.3-108.6°C

IR (ATR): 3137-3037 (Aromatik C-H gerilim), 2871 (Alifatik C-H gerilim), 1616 (C=O gerilim), 1571 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 2.593-2.617 (4H,m), 3.673 (2H,s), 3.838 (4H,m), 5.126 (2H,s), 6.446 (1H,s), 6.467-6.480 (1H,dd,J=5.2 Hz), 6.989-6.996 (1H,d,J=2.8 Hz), 7.040-7.063 (2H,d,J=9.2 Hz), 7.349-7.472 (6H,m), 7.708-7.731 (2H,d,J=9.2 Hz)

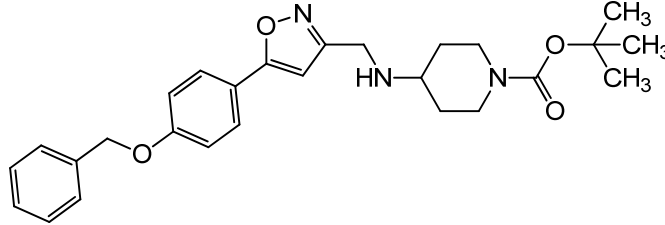
C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 70.41 | %H: 5.68 | %N: 9.47 |
|                  | Bulunan    | %C: 70.08 | %H: 5.61 | %N: 9.35 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 444.1923; bulunan: 444.1915

#### 4.1.7.5. Ter-bütil

#### 4-[(5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il)metil]amino]piperidin-1-karboksilat(7e)



#### 5-[4-(benziloksi)fenil]-3-

(bromometil)izoksazol(0.58mmol)veter-bütil

4-aminopiperidin-1-

karboksilattan (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi. DCM:EtOAc (40:60) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 78.0

Erime derecesi: 98.7-99.1 °C

IR (ATR): 3308 (N-H gerilim), 2974-2928 (Alifatik C-H gerilim), 1672 (C=O gerilim), 1613 (C=N gerilim), 1275-1174 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 1.241-1.325 (3H,m), 1.440 (9H,s), 1.853-1.879 (2H,d, J=10.4Hz), 2.669-2.821 (3H, m), 3.917 (2H,s), 4.014 (2H, s), 5.107 (2H, s), 6.390 (1H, s), 7.018-7.040 (2H,d,J=8.8 Hz), 7.330-7.436 (5H, m), 7.680-7.703 (2H,d,J=9.2 Hz)

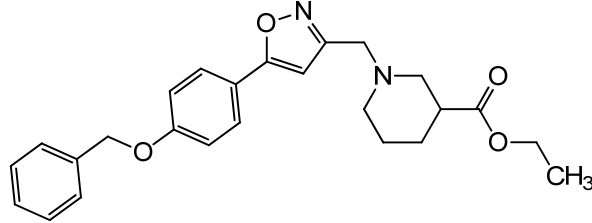
C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 69.95 %H: 7.18 %N: 9.06

Bulunan %C: 69.68 %H: 7.32 %N: 8.91

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 425.2549; bulunan: 425.2535

**4.1.7.6. Etil 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)piperidin-3-karboksilat (7f)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.58 mmol) ve etil piperidin-3-karboksilattan (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi. Hekzan:EtOAc (40:60) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 83.8

Erime derecesi: 114.3-114.4°C

IR (ATR): 3125 (Aromatik C-H gerilim), 2986-2951 (Alifatik C-H gerilim), 1722 (C=O gerilim), 1616 (C=N gerilim), 1188-1174 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.219 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 1.494-1.602 (2H, m), 1.717-1.758 (1H, m), 1.900-1.910 (1H, m), 2.152 (1H, m), 2.336-2.363 (1H, t, *J*=10.8 Hz), 2.581 (1H, m), 2.751-2.781 (1H, m), 2.970-2.997 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 3.620-3.631 (2H, dd, *J*=4.4 Hz), 4.097-4.118 (2H, q, *J*=8.4 Hz), 5.113 (2H, s), 6.420 (1H, s), 7.023-7.046 (2H, d, *J*=9.2 Hz), 7.336-7.448 (5H, m), 7.692-7.714 (2H, d)

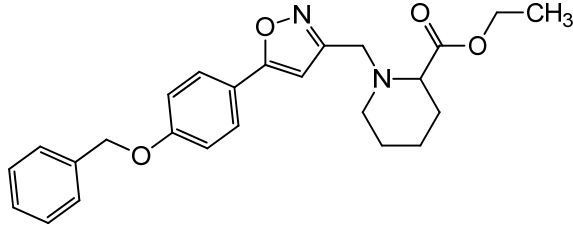
C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 71.41 %H: 6.71 %N: 6.66

Bulunan %C: 71.39 %H: 6.88 %N: 6.62

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 421.2127; bulunan: 421.2122

**4.1.7.7. Etil 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)piperidin-2-karboksilat (7g)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.58 mmol) ve etil piperidin-2-karboksilat'tan (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi. Hekzan:EtOAc (63:37) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 87.3

Erime derecesi: 58.7°C

IR (ATR): 2925-2857 (Alifatik C-H gerilim), 1726 (C=O gerilim), 1618 (C=N gerilim), 1190-1136 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.285-1.320 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.320 (1H, m), 1.572-1.876 (5H, m), 2.249-2.264 (1H, m), 2.987-3.016 (1H, m), 3.165-3.197 (1H, m), 3.648-3.795 (2H, dd,  $J_a=14.4$  Hz,  $J_b=14.0$  Hz), 4.224-4.241 (2H, q,  $J=6.8$  Hz), 5.111 (2H, s), 6.473 (1H, s), 7.026-7.038 (2H, d,  $J=4.8$  Hz), 7.334-7.447 (5H, m), 7.694-7.716 (2H, d,  $J=8.8$  Hz)

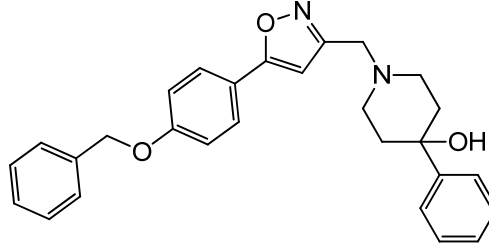
C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 71.41 %H: 6.71 %N: 6.66

Bulunan %C: 71.08 %H: 7.03 %N: 6.61

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 421.2127; bulunan: 421.2144

**4.1.7.8. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metil)-4-fenilpiperidin-4-ol (7h)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.58 mmol) ve 4-fenilpiperidin-4-ol'den (0.68 mmol) hareketle yöntem 7'ye göre elde edildi. Hekzan:EtOAc (25:75) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 96.2

Erime derecesi: 171.2-171.3°C

IR (ATR): 3200-3100 (O-H gerilim), 3033 (Aromatik C-H gerilim) 2955-2922 (Alifatik C-H gerilim), 1614 (C=N gerilim)

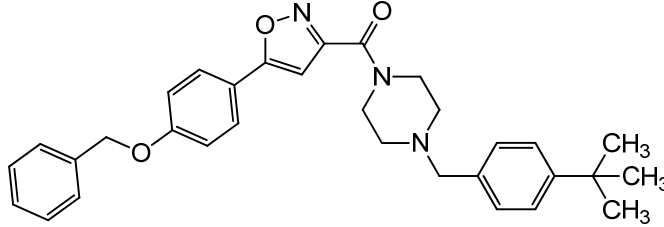
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.756-1.792 (2H, d, J=7.2 Hz), 2.164-2.218 (2H, t, J=10.8 Hz), 2.598-2.655 (2H, t, J=11.4 Hz), 2.833-2.862 (2H, m), 3.704 (2H, s), 5.113 (2H, s), 6.480 (1H, s), 7.019-7.044 (2H, d, J=10.0 Hz), 7.239-7.523 (10H, m), 7.702-7.720 (2H, d, J=7.2 Hz)

C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 76.34 | %H: 6.41 | %N: 6.36 |
|                  | Bulunan    | %C: 76.51 | %H: 6.38 | %N: 6.38 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 441.2178; bulunan: 441.2173

**4.1.8. 1-({5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}karbonil)-4-(4-*ter*-bütülbenzil)piperazin (8)**



5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol (0.68 mmol) ve 1-(4-*ter*-bütülbenzil)piperazin'den (0.74 mmol) hareketle yöntem 8'e göre elde edildi.DCM:MeOH (96:4) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 54.1

Erime derecesi: 160.9-161.1°C

IR (ATR): 3126 (Aromatik C-H gerilim), 2943-2811 (Alifatik C-H gerilim), 1641 (C=O gerilim), 1508 (C=N gerilim)

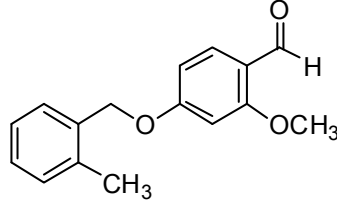
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.321 (9H,s), 2.504-2.554 (4H,m), 3.524 (2H,s), 3.803-3.828 (2H, m), 3.888-3.913 (2H, m), 5.127 (2H, s), 6.678 (1H, s), 7.048-7.069 (2H,dd,J=8.4 Hz), 7.235-7.257 (2H,dd,J=8.8 Hz), 7.362-7.336 (2H,dd,J=8.8 Hz),7.387-7.457 (5H,m),7.712-7.734 (2H,dd,J=8.8 Hz)

C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 75.41 | %H: 6.92 | %N: 8.25 |
|                  | Bulunan    | %C: 75.15 | %H: 6.92 | %N: 8.17 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 510.2757; bulunan: 510.2747

#### 4.1.9.1. 2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (9a)



4-hidroksi-2-metoksibenzaldehit(3.28mmol) ve 1-(bromometil)-2-metilbenzen'den (3.45 mmol) hareketle yöntem 9'a göre elde edildi. Verim % 72.3

Erime derecesi: 100.4-100.8°C

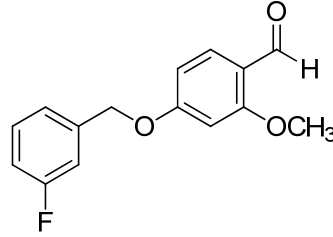
IR (ATR): 3071 (Aromatik C-H gerilim), 2899-2860 (Alifatik C-H gerilim), 1671 (C=O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.386 (3H, s), 3.891 (3H, s), 5.103 (2H, s), 7.212-7.396 (4H, m), 7.812-7.841 (1H, d, J=8.7 Hz), 10.29 (1H, s)

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:257.1178; bulunan:257.1180

#### 4.1.9.2. 4-[(3-florobenzil)oksi]-2-metoksibenzaldehit (9b)



4-hidroksi-2-metoksibenzaldehit (7.88 mmol) ve 1-(bromometil)-3-florobenzen'den (8.28 mmol) hareketle yöntem 9'a göre elde edildi. Verim % 94.7

Erime derecesi: 94.1-94.4°C

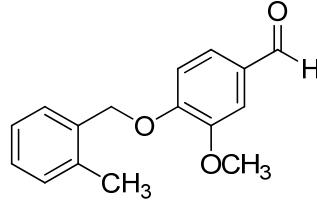
IR (ATR): 1672 (C=O gerilim), 1202 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.910 (3H, s), 5.139 (2H, s), 6.549-6.627 (2H, m), 7.063-7.442 (4H, m), 7.815-7.843 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 10.31 (1H, s)

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:261.0875; bulunan:261.0882

#### 4.1.9.3. 3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (10a)<sup>68</sup>



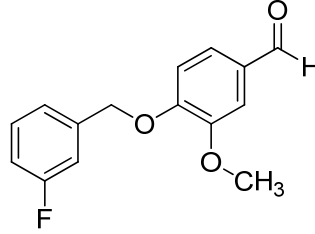
4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (3.28 mmol) ve 1-(bromometil)-2-metilbenzen'den (3.45 mmol) hareketle yöntem 9'a göre elde edildi. Verim % 74

Erime derecesi: 65-66°C

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:257.1178; bulunan:257.1169

#### 4.1.9.4. 4-[(3-florobenzil)oksi]-2-metoksibenzaldehit (10b)

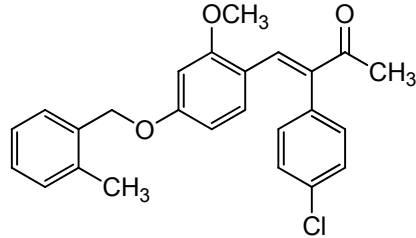


4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (7.88 mmol) ve 1-(bromometil)-3-florobenzen'den (8.28 mmol) hareketle yöntem 9'a göre yağ olarak elde edildi. Verim % 61.3

$C_{15}H_{13}FO_3$  için;

ESI-TOF-MS  $[M+H]$  hesaplanan: 261.0927; bulunan: 261.0924.

**4.1.10.1. (3E)-3-(4-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (11ac)**



2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (2.15 mmol) ve 1-(4-klorofenil)aseton'dan(2.15 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: %50.2

Erime derecesi: 135.3 °C

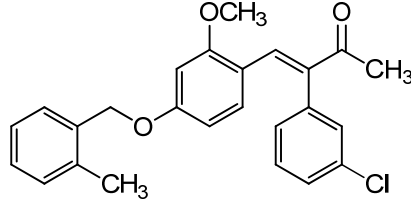
IR (ATR): 2934 (Alifatik C-H gerilim), 1652 (C=O gerilim), 1602 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.284 (3H, s), 2.315 (3H, s), 3.793 (3H, s), 4.910 (2H,s), 6.22 (1H,s), 6.435 (1H, s), 6.537-6.565 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.026-7.296 (8H, m), 7.939 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:407.1414; bulunan:407.1403

**4.1.10.2. (3E)-3-(3-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil} büt-3-en-2-on (11ad)**



2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (4.2 mmol) ve 1-(3-klorofenil)asetondan (4.5 mmol ) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi.  
Verim: %34.5

Erime derecesi: 111.3-111.4°C

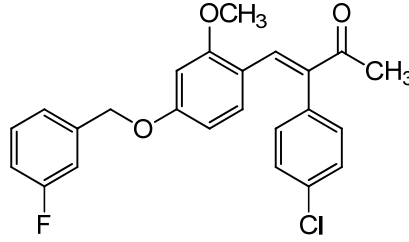
IR (ATR):, 2965-2915 (Alifatik C-H gerilim), 1652 (C=O gerilim), 1603 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.248-6.277 (1H, dd, J=8.7 Hz), 6.497-6.505 (1H,d, 2.4 Hz), 6.596-6.625 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.019-7.082 (1H, m), 7.149-7.407 (7H, m), 8.05 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:407.1414; bulunan:407.1399

**4.1.10.3.(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-2-metoksifenil}büt-3-en-2-on (11bc)**



2-metoksi-4-[(3-fluorobenzil)oksi]benzaldehit (3.46 mmol) ve 1-(4-klorofenil)aseton'dan (3.46 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: % 39.1

Erime derecesi: 106.5-107.2°C

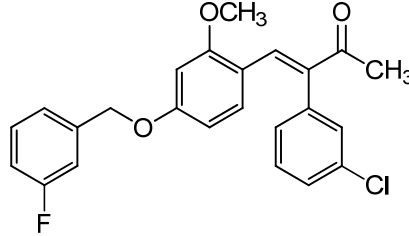
IR (ATR): 2922 (Alifatik C-H gerilim), 1650 (C=O gerilim), 1591 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.412 (3H, s), 3.858 (3H, s), 4.996 (2H, s), 6.196-6.233 (1H, dd, *J*=11.1 Hz), 6.484-6.492 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 6.579-6.608 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.969-7.158 (5H, m), 7.319-7.348 (3H, d, *J*=8.7 Hz), 7.982 (1H, s)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClFO<sub>3</sub>için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:411.1163; bulunan:411.1156

**4.1.10.4.(3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-2-metoksifenil}büt-3-en-2-on (11bd)**



2-metoksi-4-[(3-fluorobenzil)oksi]benzaldehit (3.77 mmol) ve 1-(3-klorofenil)aseton'dan (3.77 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: %32.4

Erime derecesi: 127.5-128.3°C

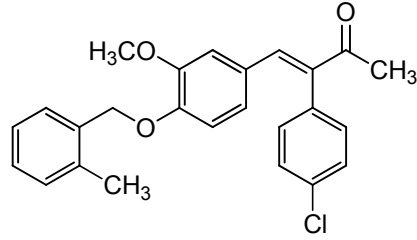
IR (ATR): 2938 (Alifatik C-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1592 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.406 (3H, s), 3.861 (3H, s), 4.994 (2H, s), 6.191-6.220 (1H, dd, *J*=8.7 Hz), 6.486-6.494 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 6.575-6.604 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.983-7.160 (5H, m), 7.274-7.375 (3H, m), 8.003 (1H, s)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClFO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:411.1163; bulunan:411.1166

**4.1.10.5.(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (12ac)**



3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (2.43 mmol) ve 1-(4-klorofenil)aseton'dan (2.43 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: %58.8

Erime derecesi: 135.2-135.8°C

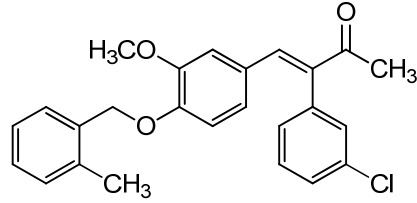
IR (ATR): 3053 (Aromatik C-H gerilim), 2961 (Alifatik C-H gerilim), 1652 (C=O gerilim), 1595 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.340-2.346 (6H, m), 3.461 (3H, s), 5.076 (2H, s), 6.411 (1H, s), 6.764 (2H, s), 7.134-7.218 (4H, m), 7.332-7.432 (4H, m), 7.598 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:407.1414; bulunan:407.1413

**4.1.10.6.(3E)-3-(3-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (12ad)**



3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]benzaldehit (2.16 mmol) ve 1-(3-klorofenil)aseton'dan (2.16 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: %39.2

Erime derecesi: 103.1-104°C

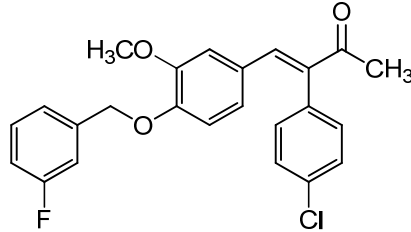
IR (ATR): 2912 (Alifatik C-H gerilim), 1649 (C=O gerilim), 1594 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.3 (6H, s), 3.45 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.437 (1H, s), 6.79 (2H, s), 7.099-7.424 (8H, m), 7.61 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:407.1414; bulunan:407,1415

**4.1.10.7. (3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on (12bc)**



3-metoksi-4-[(3-florobenzil)oksi]benzaldehit (2.17 mmol) ve 1-(4-klorofenil)aseton'dan (2.17 mmol) hareketle yöntem 10'a göre elde edildi. Verim: %58.4

Erime derecesi: 93-94°C

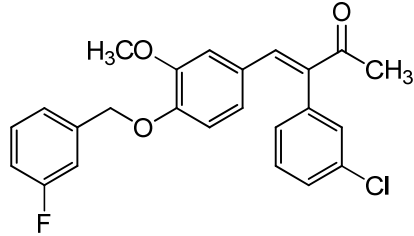
IR (ATR): 3048 (Aromatik C-H gerilim), 2921 (Alifatik C-H gerilim), 1653 (C=O gerilim), 1591 (C=C gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.349 (3H, s), 3.486 (3H, s), 5.115 (2H, s), 6.410-6.416 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.689-6.764 (2H, m), 6.835-6.912 (1H, m), 6.956-7.019 (1H, m), 7.099-7.183 (3H, m), 7.282-7.354 (2H, m), 7.407-7.435 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.589 (1H, s)

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClFO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 411.1163; bulunan: 411.1159

**4.1.10.8 (3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on (12bd)**

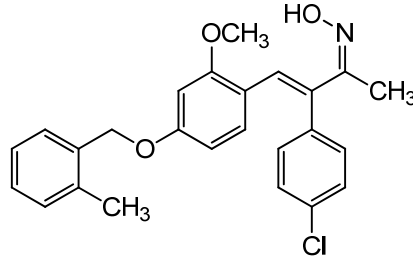


3-metoksi-4-[(3-fluorobenzil)oksi]benzaldehit (2.66 mmol) ve 1-(3-klorofenil)aseton'dan (2.66 mmol) hareketle yöntem 10'a göre yağ olarak elde edildi. Verim: % 69.3

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>ClFO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:411.1163; bulunan: 411.1165

**4.1.11.1. (2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (13ac)**



(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (1.1mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.26 mmol) ve sodyum asetat'tan (1.26 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Verim: % 34.2

Erime derecesi: 165.1-166.1°C

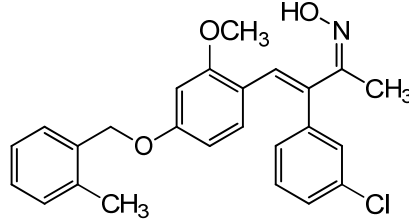
IR (ATR): 3305 (OH gerilim), 2929 (Alifatik C-H gerilim), 1663 (C=C gerilim), 1600 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.15 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.226-6.255 (1H, dd, J=8.5 Hz), 6.473-6.537 (2H,m), 7.093-7.370 (9H,m)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:422.1523; bulunan: 422.1537

**4.1.11.2. (2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (13ad)**



(3E)-3-(3-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (1.35 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.49 mmol) ve sodyum asetat'tan (1.49 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Verim: % 43.9

Erime derecesi: 206.3-207.1°C

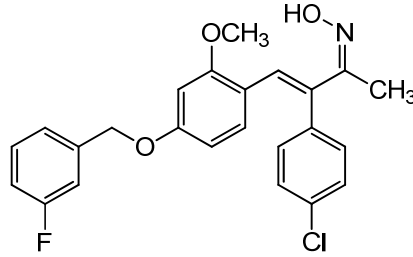
IR (ATR): 3182 (OH gerilim), 3058-3006 (Aromatik C-H gerilim), 2968-2884 (Alifatik C-H gerilim), 1657 (C=C gerilim), 1604 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.279 (3H, s), 2.363 (3H, s), 3.837 (3H, s), 4.966 (2H, s), 6.232-6.268 (1H, dd, J=10.8 Hz), 6.490-6.555 (2H, m), 7.051-7.094 (1H, m), 7.191-7.234 (5H, m), 7.314-7.388 (3H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:422.1523; bulunan: 422.1527

**4.1.11.3 (2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-2-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (13bc)**



(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-2-metoksifenil} büt-3-en-2-on (1 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.1 mmol) ve sodyum asetat'tan (1.1 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (84:16) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 39.7

Erime derecesi: 188.0-188.2°C

IR (ATR): 3192 (OH gerilim), 2942 (Alifatik C-H gerilim), 1650 (C=C gerilim), 1607 (C=N gerilim)

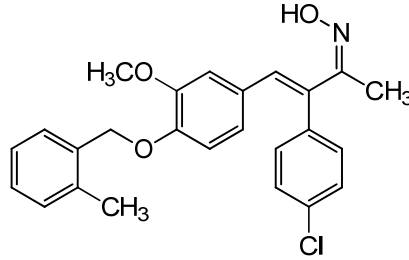
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.158 (3H, s), 3.820 (3H, s), 4.974 (2H, s), 6.170-6.207 (1H, m), 6.463-6.521 (2H, m), 7.083-7.186 (6H, m), 7.286-7.344 (3H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:426.1272; bulunan: 426.1277

COc1ccc(C=C(C(=O)O)C2=CC=CC=C2Cl)cc1OCC3=CC=C(F)C=C3

**4.1.11.5. (2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (14ac)**



(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on (1.23 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.35 mmol) ve sodyum asetat'tan (1.35 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Hekzan :etil asetat (84:16) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 54.5

Erime derecesi: 171.5-171.8°C

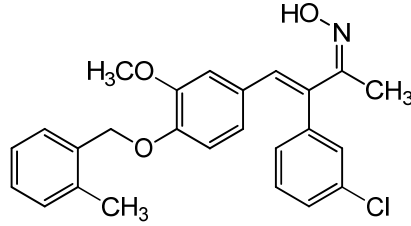
IR (ATR): 3215 (OH gerilim), 3004 (Aromatik C-H gerilim), 3000-2900 (Alifatik C-H gerilim), 1663 (C=C gerilim) 1592 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.181 (3H, s), 2.345 (3H, s), 3.465 (3H, s), 5.055 (2H, s), 6.292-6.298 (1H, d, J=1.8 Hz), 6.593-6.627 (1H, dd, J=10.2 Hz), 6.711-6.739 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.907 (1H, s), 7.130-7.230 (5H, m), 7.339-7.382 (3H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:422.1523; bulunan: 422.1519

**4.1.11.6. (2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (14ad)**



(3E)-3-(3-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on(0.8 mmol) hidroksil amonyum hidroklorür (0.86 mmol) ve sodyum asetat'tan (0.86 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (86:14) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 54.3

Erime derecesi: 172.1-173.0°C

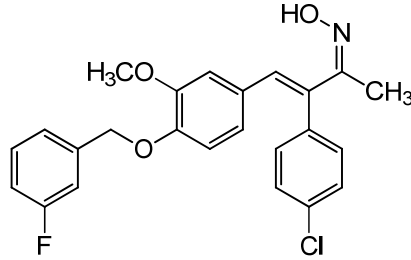
IR (ATR): 3207 (OH gerilim), 3060 (Aromatik C-H gerilim), 2923-2878 (Alifatik C-H gerilim), 1651 (C=C gerilim), 1593 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.180 (3H, s), 2.343 (3H, s), 3.447 (3H, s), 5.057 (2H, s), 6.320-6.327 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.615-6.649 (1H, dd, J=10.2 Hz), 6.719-6.746 (1H, d, J=8.1 Hz) 6.905 (1H, s), 7.083-7.237 (5H, m), 7.307-7.363 (3H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:422.1523; bulunan: 422.1525

**4.1.11.7. (2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (14bc)**



(3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil} büt-3-en-2-on (0.83 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (0.91 mmol) ve sodyum asetat'tan (0.91 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (84:16) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 58.6

Erime derecesi: 174.4-174.7 °C

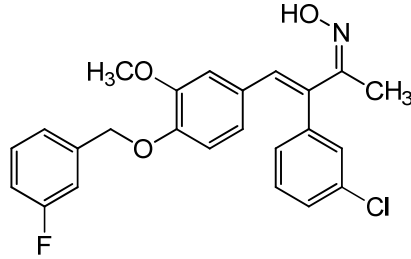
IR (ATR): 3047 (Aromatik C-H gerilim), 2921 (Alifatik C-H gerilim), 1653 (C=C gerilim) 1591 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.2 (3H, s), 3.5 (3H, s), 5.1 (2H, s), 6.290-6.296 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.572-6.686 (2H, m), 6.887 (1H, s), 7.114-7.163 (3H, m), 7.276-7.384 (4H, m), 7.71 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:426.1272; bulunan: 426.1260

**4.1.11.8. (2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (14bd)**



(3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil} büt-3-en-2-on (1.8 mmol), hidroksil amonyum hidroklorür (1.98 mmol) ve sodyum asetat'tan (1.98 mmol) hareketle yöntem 11'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 57.3

Erime derecesi: 148.5-149.0°C

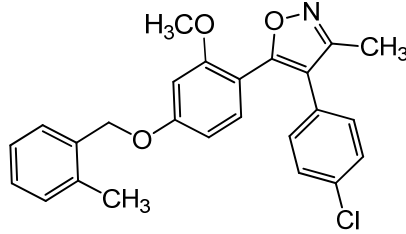
IR (ATR): 3048 (Aromatik C-H gerilim), 2923 (Alifatik C-H gerilim), 1653 (C=C gerilim), 1591 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.177 (3H, s), 3.468 (3H, s), 5.090 (2H, s), 6.322-6.329 (1H, d, J=2.1 Hz), 6.595-6.697 (2H, m), 6.897-7.010 (2H, m), 7.076-7.225 (3H, m), 7.294-7.334 (4H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClFNO<sub>3</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:426.1272; bulunan: 426.1270

**4.1.12.1. 4-(4-klorofenil)-5-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}-3-metilizoksazol (15ac)**



(2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (0.3 mmol), sodyum bikarbonat (1.36 mmol), potasyum iyodür (1.16 mmol) ve iyot'tan (0.35 mmol) hareketle yöntem 12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (87:13) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 24.1

Erime derecesi: 131.8-132.2°C

IR (ATR): 2945 (Alifatik C-H gerilim), 1603 (C=N gerilim), 1188-1174 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.329 (3H, s), 2.390 (3H, s), 3.383 (3H, s), 5.050 (2H, s), 6.478-6.483 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.111-7.137 (2H, d, J=10.4 Hz), 7.211-7.280 (3H, m), 7.300-7.321 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.384-7.414 (2H, m)

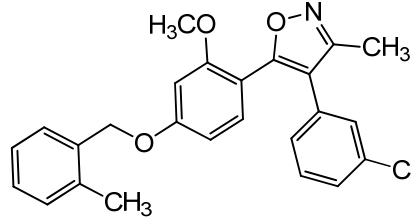
C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>•0.4H<sub>2</sub>O için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 70.30 %H: 5.38 %N: 3.28

Bulunan %C: 70.30 %H: 5.46 %N: 3.18

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 420.1366; bulunan: 420.1364

**4.1.12.2. 4-(3-klorofenil)-5-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}-3-metilizoksazol(15ad)**



(2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{2-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (0.53 mmol), sodyum bikarbonat (2.19 mmol), potasyum iyodür (1.86 mmol) ve iyot'tan (0.56 mmol) hareketle yöntem 12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 44.9

Erime derecesi: 136.9-137.2 °C

IR (ATR): 3064 (Aromatik C-H gerilim), 2932-2867 (Alifatik C-H gerilim), 1612 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.335 (3H,s), 2.390 (3H,s), 3.364 (3H, s), 5.056 (2H, s), 6.477-6.482 (1H,d,J=2.0 Hz), 6.632-6.653 (1H,dd,J=8.4 Hz), 7.052- 7.073 (1H, m), 7.197-7.271 (6H, m), 7.387-7.447 (2H, m)

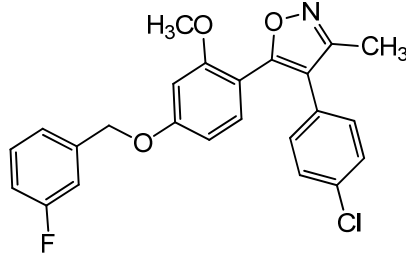
C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 71.51 %H: 5.28 %N: 3.34

Bulunan %C: 71.38 %H: 5.22 %N: 3.44

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:420.1366; bulunan: 420.1368

**4.1.12.3. 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-florobenzil)oksi]-2-metoksifenil}-3-metilizoksazol (15bc)**



(2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-2-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (0.44 mmol), sodyum bikarbonat (1.8 mmol), potasyum iyodür (1.53 mmol) ve iyot'tan (0.46 mmol) hareketle yöntem 12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 43.0

Erime derecesi: 159.2-159.8°C

IR (ATR): 3076 (Aromatik C-H gerilim), 2943 (Alifatik C-H gerilim), 1603 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.317 (3H,s), 3.376 (3H,s), 5.063(2H,s), 6.463-6.469 (1H,d,J=2.4 Hz), 6.561-6.582 (1H,dd,J= 8.4 Hz), 7.090-7.195 (5H, m), 7.286-7.392 (4H, m)

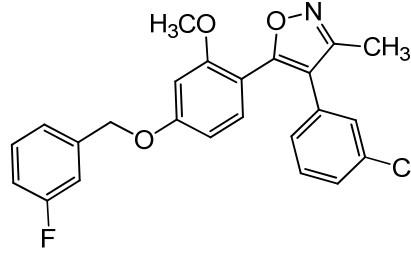
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub>•1H<sub>2</sub>O için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 65.23 %H: 4.79 %N: 3.17

Bulunan %C: 65.18 %H: 4.40 %N: 3.34

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:424.1116; bulunan: 424.1111

**4.1.12.4. 4-(3-klorofenil)-5-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-2-metoksifenil}-3-metilizoksazol (15bd)**



(2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-fluorobenzil)oksi]-2-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (0.48 mmol), sodyum bikarbonat (1.98 mmol), potasyum iyodür (1.69 mmol) ve iyot'tan (0.51 mmol) hareketle yöntem 12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (84:16) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 60.3

Erime derecesi: 146.3-146.7°C

IR (ATR): 3069 (Aromatik C-H gerilim), 2997-2937 (Alifatik C-H gerilim), 1605 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.326 (3H,s), 3.358 (3H,s), 5.068 (2H,s), 6.463-6.469 (1H,d,J=2.4 Hz), 6.573-6.595 (1H,dd,J=8.8 Hz), 7.023-7.367 (8H, m), 7.404-7.426 (1H,d,J=8.8 Hz).

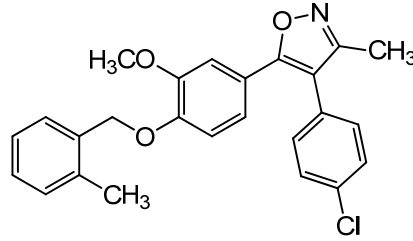
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 68.01 %H: 4.52 %N: 3.30

Bulunan %C: 67.78 %H: 4.66 %N: 3.48

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:424.1116; bulunan: 424.1126

**4.1.12.5. 4-(4-klorofenil)-5-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}-3-metilizoksazol (16ac)**



(2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil} büt-3-en-2-on oksim (0.35 mmol), sodyum bikarbonat (1.46 mmol), potasyum iyodür (1.24 mmol) ve iyot'tan (0.37 mmol) hareketle yöntem12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 76.3

Erime derecesi: 152.8-153.1°C

IR (ATR): 3012 (Aromatik C-H gerilim), 2959-2933 (Alifatik C-H gerilim), 1584 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.206 (3H,s), 2.350 (3H,s), 3.717(3H, s), 5.092 (2H,s), 6.797-6.818 (1H,d,J=8.4 Hz), 6.988-7.009 (1H,dd,J=8.4 Hz), 7.090-7.085 (1H,d,J=2.0 Hz), 7.165-7.246 (5H,m), 7.354-7.421(3H, m)

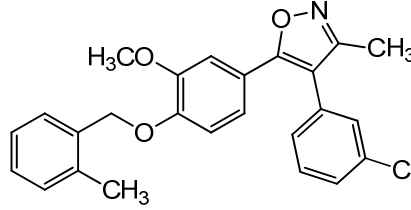
C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 71.51 %H: 5.28 %N: 3.34

Bulunan %C: 71.56 %H: 5.42 %N: 3.42

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:420.1366; bulunan: 420.1360

**4.1.12.6. 4-(3-klorofenil)-5-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}-3-metilizoksazol (16ad)**



(2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{3-metoksi-4-[(2-metilbenzil)oksi]fenil}büt-3-en-2-on oksim (0.26 mmol), sodyum bikarbonat (1.08 mmol), potasyum iyodür (0.92 mmol) ve iyot'tan (0.27 mmol) hareketle yöntem 12'ye göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (92:08) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 62

Erime derecesi: 125.1°C

IR (ATR): 3010 (Aromatik C-H gerilim), 2826 (Alifatik C-H gerilim), 1595 (C=N gerilim)

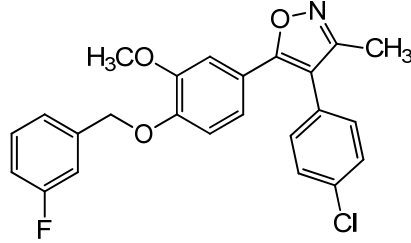
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.223 (3H,s), 2.357 (3H,s), 3.700 (3H,s), 5.102 (2H,s), 6.818-6.840 (1H,d,J= 8.8 Hz), 7.035-7.040 (1H,d,J=2.0 Hz), 7.056-7.076 (1H,dd,J=8.0 Hz), 7.171-7.383 (8H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 71.51 | %H: 5.28 | %N: 3.34 |
|                  | Bulunan    | %C: 71.45 | %H: 5.18 | %N: 3.51 |

ESI-TOF-MS [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan: 420.1366; bulunan: 420.1351

**4.1.12.7. 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}-3-metilizoksazol (16bc)**



(2Z,3E)-3-(4-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (0.37 mmol), sodyum bikarbonat (1.52 mmol), potasyum iyodür (1.30 mmol) ve iyot'tan (0.39 mmol) hareketle yöntem12'ye göre elde edildi.Hekzan:etil asetat (86:14) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 71

Erime derecesi: 137.5-137.9°C

IR (ATR): 2920-2831 (Alifatik C-H gerilim), 1589 (C=N gerilim)

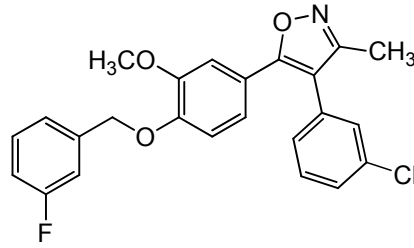
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.207 (3H,s), 3.743 (3H,s), 5.129(2H,s), 6.745-6.766 (1H,d,J=8.4 Hz), 6.966-6.987 (2H, m), 7.089-7.094 (1H,d, J=2.0 Hz), 7.116-7.171 (2H, m), 7.222-7.243 (2H,d,J=8.4 Hz), 7.290-7.324 (1H,m), 7.403-7.424 (2H,d,J= 8.4Hz)

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub>•0.1H<sub>2</sub>O için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 67.72 | %H: 4.55 | %N: 3.29 |
|                  | Bulunan    | %C: 67.50 | %H: 4.61 | %N: 3.46 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:424.1116; bulunan: 424.1116

**4.1.12.8. 4-(3-klorofenil)-5-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}-3-metilizoksazol (16bd)**



(2Z,3E)-3-(3-klorofenil)-4-{4-[(3-florobenzil)oksi]-3-metoksifenil}büt-3-en-2-on oksim (0.62 mmol),sodyum bikarbonat (2.55 mmol), potasyum iyodür (2.18 mmol) ve iyot'tan (0.65 mmol) hareketle yöntem12'ye göre elde edildi.Hekzan:etil asetat (86:14) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 45.1

Erime derecesi: 95-96°C

IR (ATR): 3070-3010 (Aromatik C-H gerilim), 2936-2835 (Alifatik C-H gerilim), 1591 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.229 (3H,s), 3.729 (3H,s), 5.141(2H,s), 6.773-6.795 (1H,d,J= 8.4 Hz), 6.989-7.332 (9H, m), 7.378-7.390 (1H,d,J=4.8 Hz).

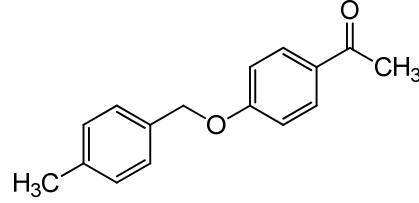
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClFNO<sub>3</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 68.01 %H: 4.52 %N: 3.30

Bulunan %C: 67.84 %H: 4.50 %N: 3.42

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:424.1116; bulunan: 424.1104

#### 4.1.13.1. 1-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}etanon (18ac)



1-(4-hidroksifenil)etanon (10.28 mmol) ve 1-(bromometil)-4-metilbenzen'den(15.42 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 96.6

Erime derecesi: 103.0-103.5°C

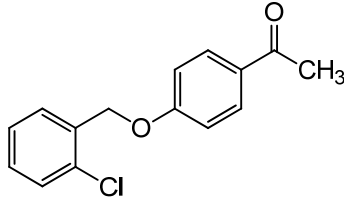
IR (ATR): 3016 (Aromatik C-H gerilim), 2935 (Alifatik C-H gerilim), 1675 (C=O gerilim),

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.4 (3H, s), 2.5 (3H, s), 5.1 (2H, s), 6.978-7.017 (2H, d, *J*=11.7 Hz), 7.196-7.222 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.309-7.336 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.921-7.950 (2H, d, *J*=8.7 Hz)

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:241.1229; bulunan:241.1219

**4.1.13.2. 1-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}etanon (18ad)<sup>69</sup>**



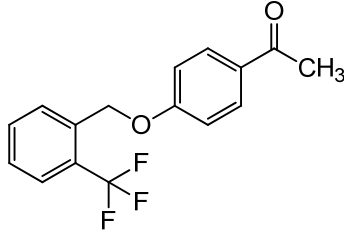
1-(4-hidroksifenil)etanon (10.28 mmol) ve 1-(bromometil)-2-klorobenzen'den(15.42 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 87.6

Erime derecesi: 98.5-98.8°C

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:261.0682; bulunan:261.0675

**4.1.13.3. 1-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)etanon (18ae)<sup>70</sup>**



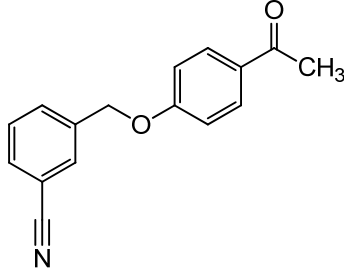
1-(4-hidroksifenil)etanon (7.34 mmol) ve 1-(bromometil)-2-(triflorometil)benzen'den (11.02 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 71.3

Erime derecesi: 71.1-71.2°C

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:295.0946; bulunan:295.0939

#### 4.1.13.4. 3-[(4-asetilfenoksil)metil]benzonitril (18af)



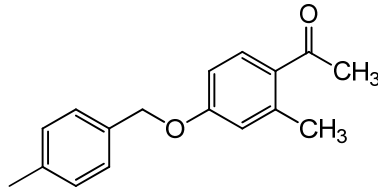
1-(4-hidroksifenil)etanon (9.13 mmol) ve 3-(bromometil)benzonitril'den (13.7mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Hekzan:Etil asetat (67:33) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 85.1

Erime derecesi: 78.5-78.8°C

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan:252.1025; bulunan:252.1022

#### 4.1.13.5. 1-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}etanon (18bc)



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (9.13 mmol) ve 1-(bromometil)-4-metilbenzen'den (13.7 mmol) hareketle yöntem 1'e göre yağ olarak elde edildi. Hekzan:etil asetat (90.10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 90.0

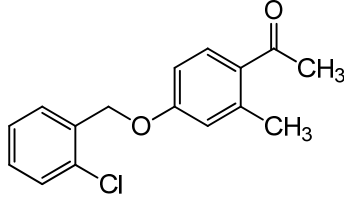
IR (ATR): 2925 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim),

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.387 (3H, s), 2.564 (3H, s), 2.587 (3H, s), 5.082 (2H, s), 6.817-6.851 (2H, m), 7.209-7.236 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.323-7.349 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.751-7.781 (1H, d, *J*=9.0 Hz)

$C_{17}H_{18}O_2$  için;

ESI-TOF-MS [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan: 255.1385; bulunan: 255.1395

#### 4.1.13.6.1-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}etanon (18bd)



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (9.13 mmol) ve 1-(bromometil)-2-klorobenzen'den (13.7 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 88.1

Erime derecesi: 92.7-92.9 °C

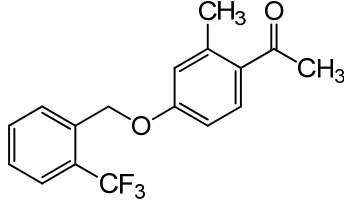
IR (ATR): 2932 (Alifatik C-H gerilim), 1666 (C=O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.554 (3H, s), 2.573 (3H, s), 5.213 (2H, s), 6.814-6.851 (2H, m), 7.275-7.309 (2H, m), 7.403-7.434 (1H, m), 7.513-7.545 (1H, m), 7.750-7.778 (1H, d, J=8.4 Hz)

C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 275.0839; bulunan: 275.0827

**4.1.13.7. 1-(2-metil-4-{{2-(triflorometil)benzil}oksi}fenil)etanon (18be)**



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (7.99 mmol) ve 1-(bromometil)-2-(triflorometil)benzen'den (11.98 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 61.0

Erime derecesi: 58.9-59.1 °C

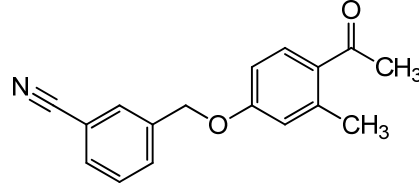
IR (ATR): 2970-2922 (Alifatik C-H gerilim), 1664 (C=O gerilim),

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.55 (3H, s), 2.56 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.875-6.840 (2H, m), 7.418-7.468 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.554-7.604 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.698-7.772 (3H, m)

C<sub>76</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 309.1102; bulunan: 309.1097

#### 4.1.13.8. 3-[(4-asetil-3-metilfenoksi)metil]benzonitril (18bf)



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (9.13 mmol) ve 3-(bromometil)benzonitril'den (13.7 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 92.3

Erime derecesi: 76.1-76.2 °C

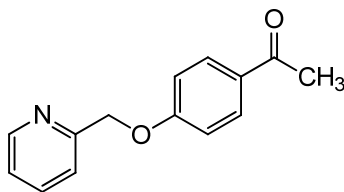
IR (ATR): 3053 (Aromatik C-H gerilim), 2991-2888 (Alifatik C-H gerilim), 2230 (C≡N gerilim), 1659 (C=O gerilim), 1561 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.56 (3H, s), 2.572 (3H, s), 5.138 (2H, s), 6.790-6.825 (2H, m), 7.493-7.544 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.630-7.682 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.751-7.780 (2H, m)

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 266.1181; bulunan: 266.1173

**4.1.13.9. 1-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]etanon ( 19a)<sup>71</sup>**



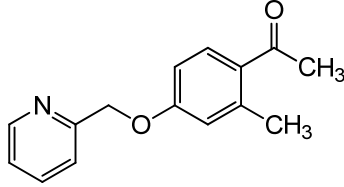
1-(4-hidroksifenil)etanon (8.81 mmol) ve 2-(klorometil)piridin hidroklorür'den (13.2 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 94.5

Erime derecesi: 121.1-121.2 °C

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 228.1025; bulunan: 228.1025

**4.1.13.10. 1-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]etanon (19b)**



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (9.13 mmol) ve 2-(klorometil)piridin hidroklorür'den (13.7 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 80.3

Erime derecesi: 45.8-46.1 °C

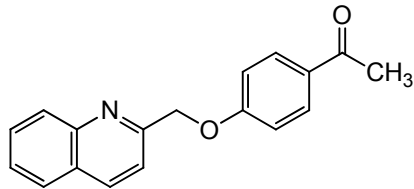
IR (ATR): 2969-2925 (Alifatik C-H gerilim), 1667 (C=O gerilim), 1562 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.543 (3H, s), 2.566 (3H, s), 5.248 (2H, s), 6.815-6.852 (2H, m), 7.225-7.251 (1H, m), 7.478-7.504 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.696-7.762 (2H, m), 8.604-8.618 (1H, d, *J*=4.2 Hz)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 242.1181; bulunan: 242.1173

**4.1.13.11. 1-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]etanon (20a)<sup>72</sup>**



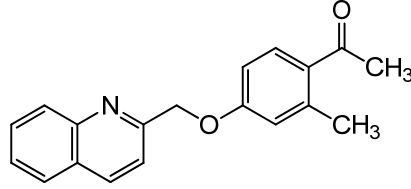
1-(4-hidroksifenil)etanon (7.34 mmol) ve 2-(klorometil)kinolin hidroklorür'den (11.0 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (67:33) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 91.8

Erime derecesi: 100.1-100.7 °C

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 278.1181; bulunan: 278.1174

**4.1.13.12. 1-[2-metil-4-(kinolin-2-iletoksi)fenil]etanon (20b)**



1-(4-hidroksi-2-metilfenil)etanon (8.4 mmol) ve 2-(klorometil)kinolin hidroklorür'den (12.6 mmol) hareketle yöntem 1'e göre elde edildi. Verim % 88.9

Erime derecesi: 105.0-105.5 °C

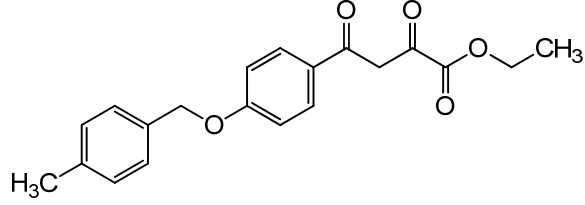
IR (ATR): 3054 (Aromatik C-H gerilim), 2976-2905 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1596 (C=N gerilim), 1211 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.536 (3H, s), 2.556 (3H, s), 5.429 (2H, s), 6.855-6.911 (2H, m), 7.540-7.857 (5H, m), 8.075-8.103 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.191-8.220 (1H, d, *J*=8.7 Hz)

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 292.1338; bulunan: 292.1337

**4.1.14.1. Etil 4-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (21ac)**



1-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}etanon (3.32 mmol) ve dietilokzalat'tan (4.83 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 85.4

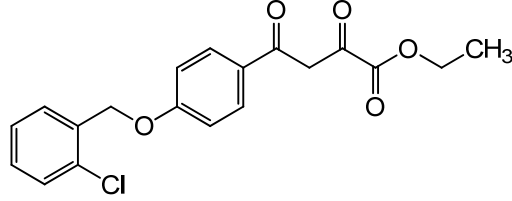
Erime derecesi: 87-88 °C

IR (ATR): 1730 (C=O gerilim), 1245 (C-O gerilim)

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 341.1389; bulunan: 341.1373

#### 4.1.14.2. Etil 4-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (21ad)



1-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}etanon(8.44 mmol) ve dietilokzalat'tan (12.66 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 87.6

Erime derecesi: 107-108 °C

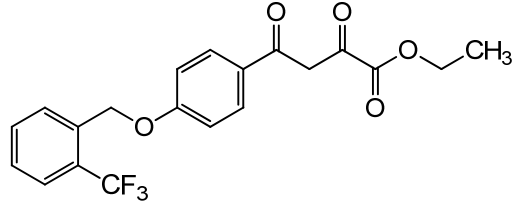
IR (ATR): 3342 (OH gerilim) 3017 (Aromatik C-H gerilim), 2936 (Alifatik C-H gerilim), 1741 (C=O gerilim), 1675 (C=O gerilim), 1220 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: (enol) 1.428 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 4.413 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 5.25 (2H, s), 7.05-7.105 (3H, t, *J*=8.2 Hz), 7.305-7.352 (2H, m), 7.421-7.464 (1H, m), 7.531-7.627 (1H, m), 7.96-8.04 (2H, d, *J*=23.8 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 361.0843; bulunan: 361.0838

**4.1.14.3. Etil-2,4-diokso-4-(4-{[2-triflorometil]benzil}(oksi)fenil) bütanoat (21ae)**



1-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)etanon (4.42 mmol) ve dietilokzalat'tan (6.63 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 83.7

Erime derecesi: 102-103 °C

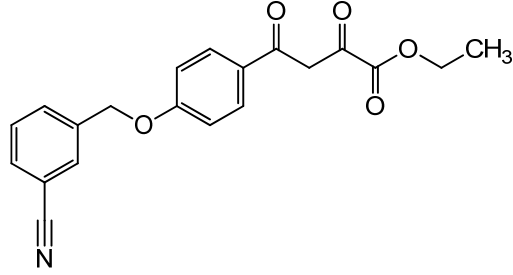
IR( ATR): 2989 (Alifatik C-H gerilim), 1732 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1215 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.227-1.338 (3H, m), 4.049-4.314 (2H, m), 5.249 (2H, s), 6.243-8.258 (10H, m)

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 395.1106; bulunan: 395.1108

**4.1.14.4. Etil 4-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (21af)**

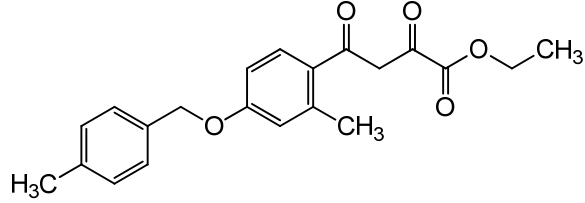


3-[(4-asetilfenoksil)metil]benzonitril (5.48 mmol) ve dietilokzalat'tan (8.22 mmol) hareketle yöntem 2'ye göreyâğ olarak elde edildi. Verim: % 55.8

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 352.1185; bulunan: 352.1175

**4.1.14.5. Etil 4-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (21bc)**



1-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}etanon(5.51 mmol) ve dietilokzalat'tan (8.27 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 34.2

Erime derecesi: 55.5-56.5 °C

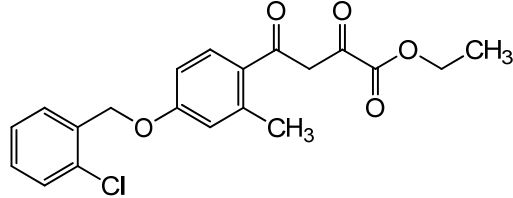
IR (ATR): 2985-2905 (Alifatik C-H gerilim), 1721 (C=O gerilim), 1706 (C=O gerilim), 1599 (C=N gerilim), 1228 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: (keto:enol totomer karışımı)  
1.396 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.367 (3H, s), 2.574 (3H, s), 4.358-4.405 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 5.075 (2H, s), 6.839-6.867 (3H, m), 7.192-7.326 (4H, m), 7.673-7.704 (1H, d, *J*=9.3 Hz)

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 355.1545; bulunan: 355.1542

**4.1.14.6. Etıl 4-{4-[(2-klorobenzıl)oksi]-2-metilfenıl}-2,4-diokso  
bütanoat (21bd)**



1-{4-[(2-klorobenzıl)oksi]-2-metilfenıl}etanon(5.50 mmol) ve dietilokzalıt'tan (8.25 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 87.4

Erime derecesi: 75.0-75.2 °C

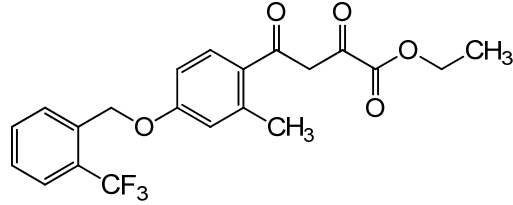
IR (ATR): 3500 (OH gerilim), 2984-2912 (Alifatik C-H gerilim), 1741 (C=O gerilim), 1598 (C=O gerilim), 1246 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: (enol) 1.397 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.587 (3H, s), 4.360-4.407 (2H, q, *J*=6.8 Hz), 5.224 (2H, s), 6.866-6.686 (3H, m), 7.281-7.312 (2H, m), 7.407-7.438 (1H, m), 7.509-7.540 (1H, m), 7.690-7.716 (1H, d, *J*=7.8 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 375.0999; bulunan: 375.0994

**4.1.14.7. Etil 4-(2-metil-4-[[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)-2,4-dioksobütanoat (21be)**



1-(2-metil-4-[[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)etanon (4.21 mmol) ve dietilokzalat'tan (6.33 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 72.1

Erime derecesi: 77.5-78.5 °C

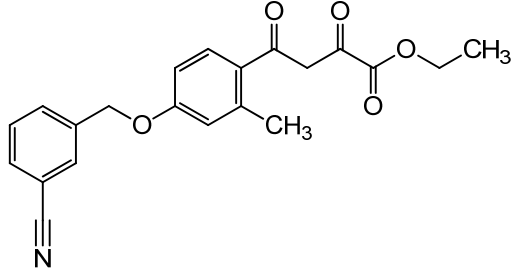
IR (ATR): 2977-2932 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1598 (C=N gerilim), 1228 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: keto:enol totomer karışımı 1.377 (3H, m), 2.558 (3H, s), 4.349-4.398 (2H, m), 5.309 (2H, s), 6.848 (3H, m), 7.415-7.465 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.549-7.724 (4H, m)

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 409.1263; bulunan: 409.1249

**4.1.14.8. Etil 4-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil}-2,4-diokso bütanoat (21bf)**



3-[(4-asetil-3-metilfenoksi)metil]benzonitril (4.8 mmol) ve dietilokzalot'tan (7.18 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 62.3

Erime derecesi: 105.0-105.3 °C

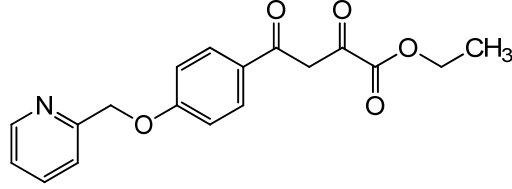
IR (ATR): 3375 (OH gerilim) 3130 (Aromatik C-H gerilim), 2976-2906 (Alifatik C-H gerilim), 2231 (C≡N gerilim), 1735 (C=O gerilim), 1596 (C=N gerilim), 1210 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: (enol) 1.401 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.586 (3H, s), 4.364-4.411 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.148 (2H, s), 6.828-6.864 (3H, m), 7.498-7.549 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.636-7.750 (4H, m)

C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 366.1341; bulunan: 366.1342

#### 4.1.14.9. Etil 2,4-diokso-4-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]bütanoat (22a)



1-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]etanon(5.76 mmol) ve dietilokzalat'tan (8.65 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 27.6

Erime derecesi: 95.1-95.2 °C

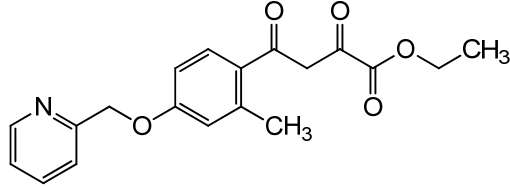
IR (ATR): 2988 (Alifatik C-H gerilim), 1734 (C=O gerilim), 1718 (C=O gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1261 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.407 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.368-4.415 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.291 (2H, s), 7.020-7.093 (3H, m), 7.239-7.279 (2H, m), 7.482-7.508 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.705-7.762 (1H, m), 7.974-8.003 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 8.614-8.630 (1H, d, *J*=4.8 Hz)

C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 328.1185; bulunan: 328.1196

**4.1.14.10. Etil 4-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]-2,4-diokso  
bütanoat (22b)**



1-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]etanon(6.9 mmol) ve dietilokzalat'tan (10.3 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 54.6

Erime derecesi: 62-63 °C

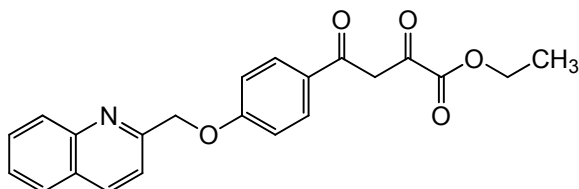
(IR (ATR): 2976-2930 (Alifatik C-H gerilim), 1735 (C=O gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1210 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: keto:enol totomer karışımı  
1.393 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.570 (3H, s), 4.355-4.403 (2H, q, J=7.2 Hz),  
5.259 (2H, s), 6.856-6.890 (3H, d, J=10.8 Hz), 7.233-7.274 (1H, m) 7.476-  
7.502 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.673-7.759 (2H, m), 8.608-8.624 (1H, d, J=4.8 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 342.1341; bulunan: 342.1355

**4.1.14.11. Etil 2,4-diokso-4-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]bütanoat (23a)**



1-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]etanon (5.4 mmol) ve dietilokzalat'tan (8.75 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre elde edildi. Verim: % 96.3

Erime derecesi: 109.0-109.2 °C

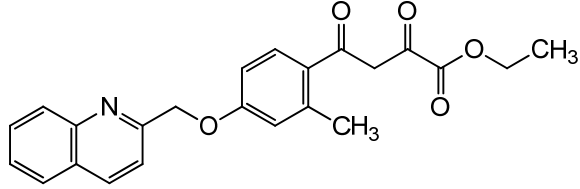
IR (ATR): 3385 (OH gerilim), 2984 (1713 C=O gerilim), 1630 (C=O gerilim), 1596 (C=C gerilim) 1502 (C=N gerilim), 1210 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: (enol) 1.202 (3H, t, *J*=9.0 Hz), 3.980-4.079 (2H, m), 5.271 (2H, s), 6.487 (1H, s), 6.831-7.070 (2H, m), 7.276-8.463 (8H, m)

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 378.1341; bulunan: 378.1326

**4.1.14.12. Etil 4-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]-2,4-diokso  
bütanoat (23b)**

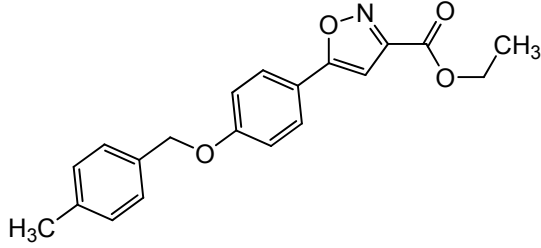


1-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]etanon (7.2 mmol) ve dietilokzalat'tan (10.8 mmol) hareketle yöntem 2'ye göre yağ olarak elde edildi. Verim: % 97.0

C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 392.1498; bulunan: 392.14.94

**4.1.15.1. Etil 5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (24ac)**



Etil 4-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (2.82 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (3.52 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 88.4

Erime derecesi: 144.0-144.3 °C

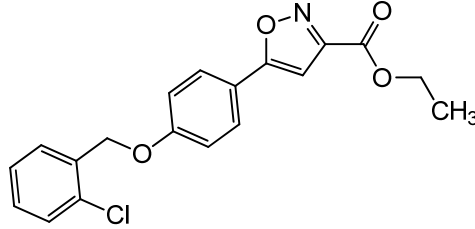
IR (ATR): 3072 (Aromatik C-H gerilim), 2983-2879 (Alifatik C-H gerilim), 1745 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1231 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.442 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.371 (3H, s), 4.445-4.492 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.089 (2H, s), 6.798 (1H, s), 7.044-7.074 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.199-7.225 (2H, d, *J*=7.8 Hz), 7.317-7.344 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.725-7.755 (2H, d, *J*=9.0 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 338.1392; bulunan: 338.1382

**4.1.15.2. Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (24ad)**



Etil 4-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat(5.54 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (6.93 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 86.4

Erime derecesi: 114.3-114.4 °C

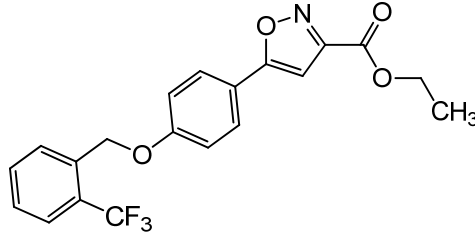
IR (ATR): 3075 (Aromatik C-H gerilim), 2992-2908 (Alifatik C-H gerilim), 1720 (C=O gerilim), 1613 (C=N gerilim), 1241 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.44 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.446-4.494 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 6.815 (1H, s), 7.071-7.099 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.285-7.318 (2H, m), 7.394-7.454 (1H, m), 7.530-7.562 (1H, m), 7.740-7.756 (2H, d, *J*=4.6 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 358.0846; bulunan: 358.0831

**4.1.15.3. Etil 5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat ( 24ae)**



Etil 2,4-diokso-4-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)bütanoat(3.65 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (4.56 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 78.9

Erime derecesi: 105.3-105.6 °C

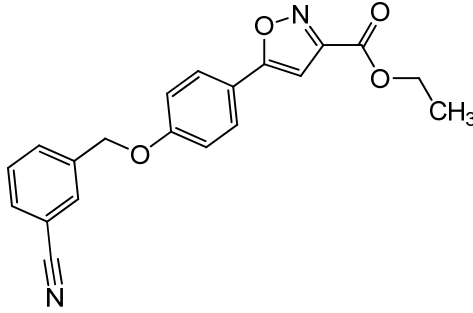
IR (ATR): 3138 (Aromatik C-H gerilim), 2990 (Alifatik C-H gerilim), 1732 (C=O gerilim), 1614 (C=N gerilim), 1218 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.456 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.459 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.351 (2H, s), 6.825 (1H, s), 7.060-7.090 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.438-7.488 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.575-7.625 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.723-7.795 (4H, m)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 392.1110; bulunan: 392.1100

**4.1.15.4. Etil 5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (24af)**



Etil 4-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat (3.06 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (3.8 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 88.9

Erime derecesi: 134.8-135.2 °C

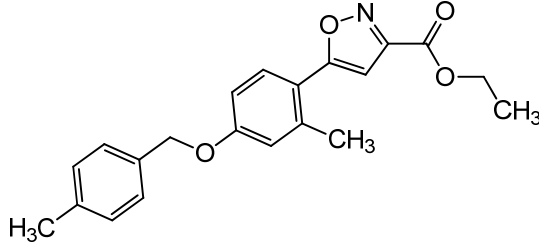
IR (ATR): 2996 (Alifatik C-H gerilim), 2228 (C≡N gerilim), 1725 (C=O gerilim), 1612 (C=N gerilim), 1247 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.442 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.448-4.496 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.18 (2H, s), 6.828 (1H, s), 7.047-7.056 (2H, d, *J*=8.9 Hz), 7.504-7.556 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.610-7.699 (2H, t, *J*= 7.7 Hz), 7.750-7.782 (3H, d, *J*=9.7 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 349.1188; bulunan: 349.1172

**4.1.15.5. Etil 5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (24bc)**



Etil 4-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}-2,4-dioksobütanoat(1.83 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorürden (2.29 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 68.5

Erime derecesi: 93.5-93.8 °C

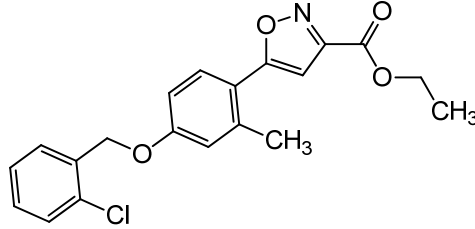
IR (ATR): 2989-2911 (Alifatik C-H gerilim), 1734 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim),1213 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.446 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.4 (3H, s), 2.5 (3H, s), 4.476 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.1 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.89-6.92 (2H, m), 7.198-7.224 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.315-7.342 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.686-7.705 (1H, d, J=5.7 Hz)

C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 352.1549; bulunan: 352.1534

**4.1.15.6. Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat ( 24bd)**



Etil 4-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}-2,4-dioksobütanoat (4.39 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (5.49 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 69.5

Erime derecesi: 100.0-100.2 °C

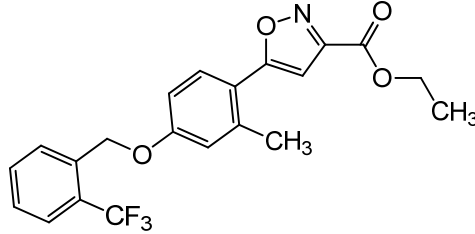
IR (ATR): 1733 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1224 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.447 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.511 (3H, s), 4.459-4.494 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 5.220 (2H, s), 6.750 (1H, s), 6.914-6.939 (2H, m), 7.282-7.311 (2H, m), 7.411-7.434 (1H, m), 7.519-7.557 (1H, m), 7.693-7.715 (1H, m)

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 372.1003; bulunan: 372.1018

**4.1.15.7. Etil 5-(2-metil-4-{{2-(triflorometil)benzil}oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (24be)**



Etil 2,4-diokso-4-(4-{{2-(triflorometil)benzil}oksi}fenil)bütanoat (2.94 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (3.67 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 81.2

Erime derecesi: 72.2-72.6 °C

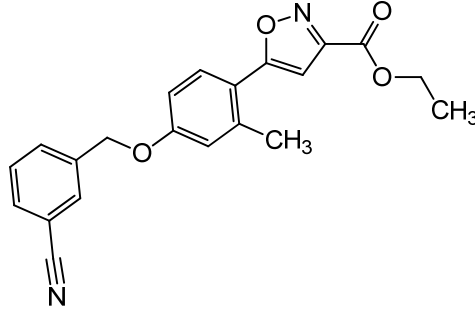
IR (ATR): 2944-2940 (Alifatik C-H gerilim), 1735 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1228 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.446 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 2.504 (3H, s), 4.452-4.500 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.318 (2H, s), 6.751 (1H, s), 6.882-6.915 (2H, m), 7.420-7.471 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.560-7.610 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.687-7.734 (3H, m)

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 406.1266; bulunan: 406.1251

**4.1.15.8. Etil 5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat ( 24bf)**



Etil 4-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil}-2,4-diokso bütanoat (3.71 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (4.64 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 85.9

Erime derecesi: 97.4-98.1 °C

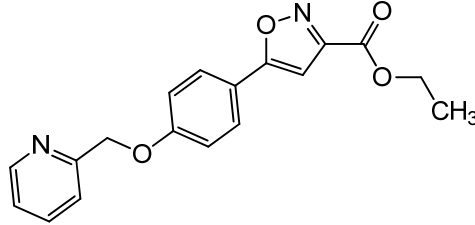
IR (ATR): 3171 (Aromatik C-H gerilim), 2992-2908 (Alifatik C-H gerilim), 2226 (C≡N gerilim), 1726 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1216 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.447 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.500 (3H, s), 4.456-4.503 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 5.136 (2H, s), 6.762 (1H, s), 6.880-6.915 (2H, m), 7.457-7.550 (1H, t, *J*=7.7 Hz), 7.634-7.761 (4H, m)

C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 363.1345; bulunan: 363.132

**4.1.15.9. Etil 5-[4-(piridin-2-iletoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (25a)**



Etil 2,4-diokso-4-[4-(piridin-2-iletoksi)fenil]bütanoat (1.53 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (1.91 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 82.7

Erime derecesi: 185.0-185.1 °C

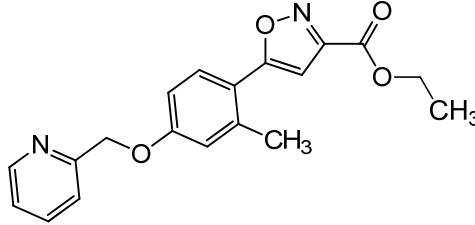
IR (ATR): 3100-3050 (Aromatik C-H gerilim), 2989 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1609 (C=N gerilim), 1260 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.443 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.449-4.496 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 5.802 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.170-7.199 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.773-7.884 (3H, m), 8.145-8.172 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 8.404-8.461 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 8.735-8.753 (1H, d, *J*=5.4 Hz)

C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 325.1188; bulunan: 325.1202

**4.1.15.10. Etil 5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (25b)**



Etil 4-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat(3.69 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (4.62 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 87.8

Erime derecesi: 180.1-180.2 °C

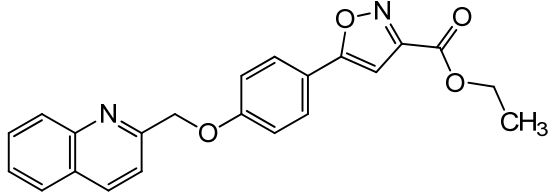
IR (ATR): 2984 (Alifatik C-H gerilim), 1726 (C=O gerilim), 1611 (C=N gerilim), 1208 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.375 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.4 (3H, s), 4.379-4.427 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.3 (2H, s), 6.693 (1H, s), 6.883-6.914 (2H, m), 7.381-7.423 (1H, t, *J*=6.3 Hz), 7.619-7.661 (2H, m), 7.884-7.935 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 8.602-8.617 (1H, d, *J*=4.5 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 339.1345; bulunan: 339.1352

**4.1.15.11. Etil 5-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (26a)**



Etil 2,4-diokso-4-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]bütanoat(5.41 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorür'den (6.77 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 94.6

Erime derecesi: 188-189 °C

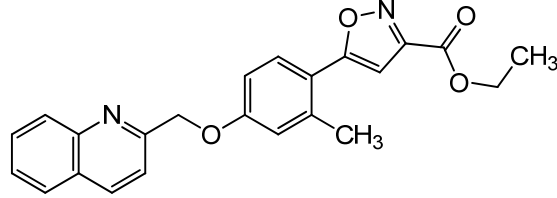
IR (ATR): 2986-2913 (Alifatik C-H gerilim), 1728 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1216 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.440 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.443-4.491 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.880 (2H, s), 6.826 (1H, s), 7.181-7.274 (2H, m), 7.559-7.883 (3H, m), 7.974-8.060 (3H, m), 8.655-8.728 (2H, m)

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 375.1345; bulunan: 375.1354

**4.1.15.12. Etil 5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (26b)**



Etil 4-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat (6.99 mmol) ve hidroksil amonyum hidroklorürden (8.74 mmol) hareketle yöntem 3'e göre elde edildi. Verim: % 91.3

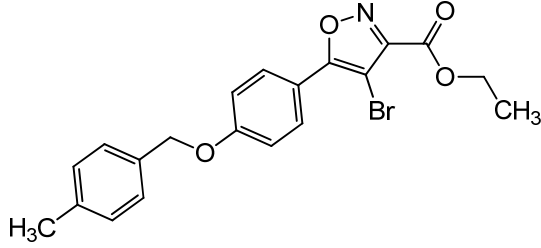
Erime derecesi: 138.0-138.2 °C

IR (ATR): 2983-2913 (Alifatik C-H gerilim), 1729 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1217 (C-O gerilim)

C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 389.1501; bulunan: 389.1511

**4.1.16.1. Etil 4-bromo-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (27ac)**



Etil 5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (2.49 mmol), brom (7.47 mmol), ve sodyum asetat'tan (4.98 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 20.6

Erime derecesi: 138.0-138.2 °C

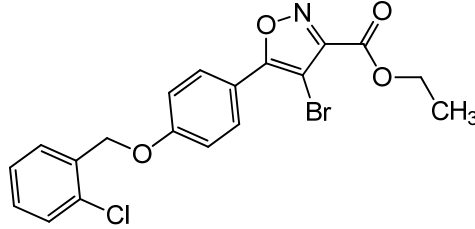
IR (ATR): 1731 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1207 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.453 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 2.371 (3H, s), 4.475-4.510 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 5.102 (2H, s), 7.079-7.101 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.204-7.223 (2H, d, *J*=7.6 Hz), 7.321-7.341 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 8.004-8.026 (2H, d, *J*=8.8 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 416.0497; bulunan: 416.0487

**4.1.16.2. Etil 4-bromo-5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (27ad)**



Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (2.76 mmol), brom (8.29 mmol), ve sodyum asetat'tan (5.53 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (85:15) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 57.7

Erime derecesi: 107.0-107.2 °C

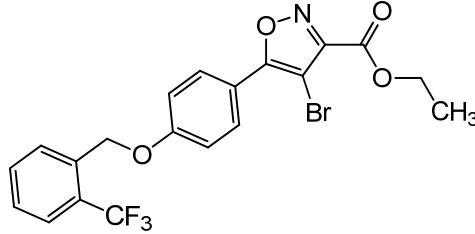
IR (ATR): 2981-2914 (Alifatik C-H gerilim), 1734 (C=O geilim), 1608 (C=N gerilim), 1206 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.456 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.473-4.520 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.25 (2H, s), 7.110-7.134 (2H, d, *J*=7.2 Hz), 7.288-7.322 (2H, m), 7.405-7.448 (1H, m) 7.533-7.609 (1H, m), 8.028-8.058 (2H, d, *J*=9.0 Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>BrClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 416.0497; bulunan: 416.0487

**4.1.16.3. Etil 4-bromo-5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (27ae)**



Etil 5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (2.55 mmol), brom (7.67 mmol), ve sodyum asetat'tan (5.11 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (91:09) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 72.0

Erime derecesi: 81.2 °C

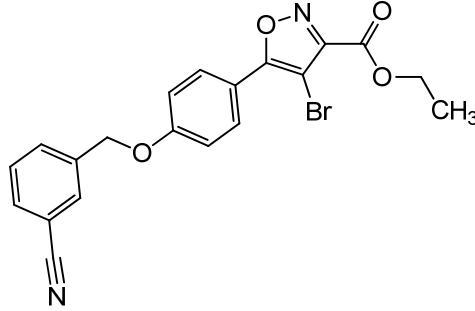
IR (ATR): 2991 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1213 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.455 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.472-4.520 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.35 (2H, s), 7.082-7.112 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.43-7.48 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.567-7.618 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.714-7.742 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.024-8.054 (2H, d, J= 9.0 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 470.0215; bulunan: 470.0211

**4.1.16.4. Etil 4-bromo-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (27af)**



Etil 5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (2.24 mmol), brom (6.71 mmol), ve sodyum asetat'tan (4.47 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80.20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 55.8

Erime derecesi: 121.1-121.7 °C

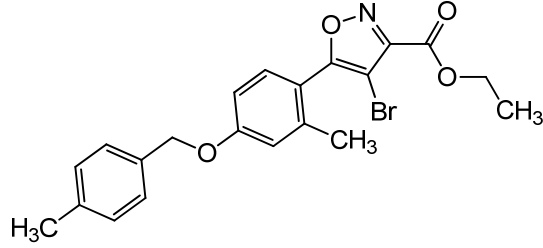
IR (ATR): 2938 (Alifatik C-H gerilim), 2227 (C≡N gerilim), 1729 (C=O gerilim), 1610 (C=N gerilim), 1210 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.456 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.473-4.521 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 5.172 (2H, s), 7.076-7.106 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.506-7.557 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 7.642-7.701 (2H, t, *J*=8.4 Hz), 7.770 (1H, s), 8.034-8.064 (2H, d, *J*=9.0 Hz)

C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 427.0293; bulunan: 427.0284

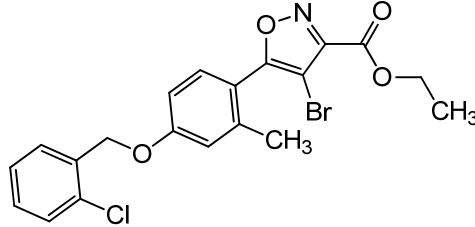
**4.1.16.5. Etil 4-bromo-5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (27bc)**



Etil 5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (1.2 mmol), brom (3.6 mmol), ve sodyum asetat'tan (2.4 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (84:16) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 60

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.447 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.372 (3H, s), 2.461 (3H, s), 4.459-4.495 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.169 (2H, s), 6.736-6.762 (1H, d, *J*=10.4 Hz), 6.857-6.900 (1H, m), 7.199-7.226 (2H, d, *J*=10.8 Hz), 7.357-7.376 (2H, d, *J*=7.6 Hz), 7.945 (1H, s)

**4.1.16.6. Etil 4-bromo-5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat (27bd)**



Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat(1.48 mmol), brom (4.44 mmol), ve sodyum asetat'tan (2.96 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 38.5

Erime derecesi: 146.1-146.6 °C

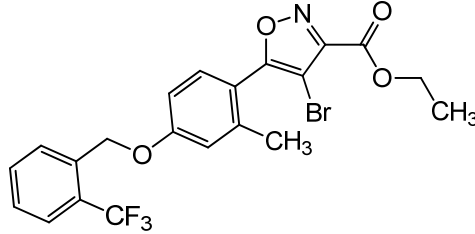
IR (ATR): 3081 (Aromatik C-H gerilim), 2990 (Alifatik C-H gerilim), 1734 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1212 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.449 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.491 (3H, s), 4.456-4.504 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.287 (2H, s), 6.780 (1H, s), 6.885 (1H, s), 7.292-7.436 (3H, m), 7.699-7.729 (1H, d, 9.0 Hz), 7.971 (1H, s)

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 450.0108; bulunan: 450.0125

**4.1.16.7. Etil 4-bromo-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat ( 27be)**



Etil 5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (2.33 mmol), bromür çözeltisi (7 mmol), ve sodyum asetat'tan (4.67 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (92:08) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 24.2

Erime derecesi: 167.5-168.5 °C

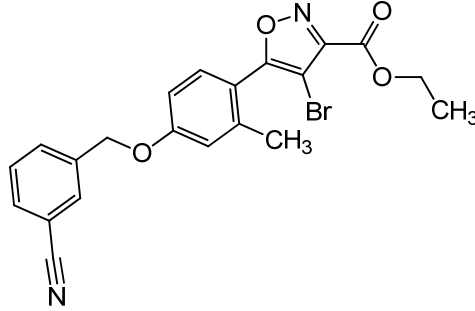
IR (ATR): 2944-2930 (Alifatik C-H gerilim), 1731 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1242 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.449 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.474 (3H, s), 4.458-4.506 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.40 (2H, s), 6.754-6.918 (2H, m), 7.434-7.485 (1H, t, *J*=7.7 Hz), 7.564-7.736 (2H, m), 7.903-7.929 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.985 (1H, s)

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 484.0371; bulunan: 484.0352

**4.1.16.18. Etil 4-bromo-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil} izoksazol-3-karboksilat (27bf)**



Etil 5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat (2.84 mmol), brom (8.52 mmol), ve sodyum asetat'tan (5.68 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (50:50) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 20.2

Erime derecesi: 89.5-90.3 °C

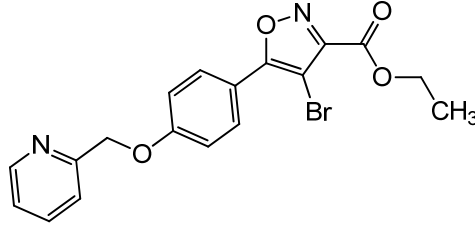
IR (ATR): 2995 (Alifatik C-H gerilim), 2229 (C≡N gerilim), 1731(C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1210 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.464 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 2.354 (3H, s), 4.485-4.453 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.144 (2H, s), 6.882-6.949 (2H, m), 7.452-7.768 (5H, m)

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 441.0450; bulunan: 441.0437

**4.1.16.9. Etil 4-bromo-5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (28a)**



Etil 5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat(1.2 mmol), brom (3.65 mmol), ve sodyum asetat'tan (2,43 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (60.40) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 23.7

Erime derecesi: 104.7-105.0 °C

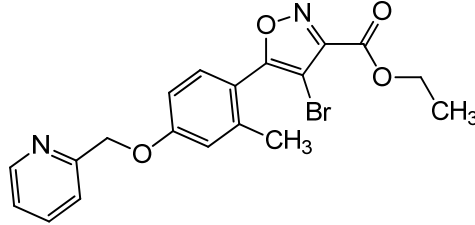
IR (ATR): 3065-3010 (Aromatik C-H gerilim), 2984-2913 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1610 (C=N gerilim), 1222 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.453 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.468-4.516 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.287 (2H, s), 7.106-7.130 (2H, d, *J*=7.2 Hz), 7.283 (1H, s), 7.506-7.532 (1H, d, *J*=7.8 Hz), 7.716-7.773 (1H, m), 8.014-8.044 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 8.619-8.663 (1H, d, *J*= 13.2 Hz)

C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 403.0293; bulunan: 403.0291

**4.1.16.10. Etil 4-bromo-5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (28b)**



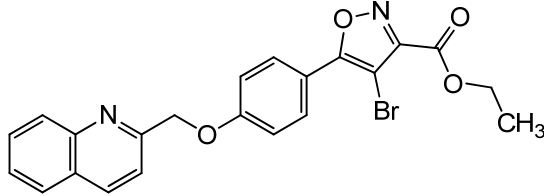
Etil 5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (3.2 mmol), brom (9.59 mmol), ve sodyum asetat'tan (6.4 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (50:50) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 18.4

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.446 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.459 (3H, s), 4.486-4.468 (2H, q,  $J= 7.2$ Hz), 5.328 (2H,s), 6.769 (1H, s), 6.885 (1H, s), 7.278-7.248 (1H, m), 7.680-7.661 (1H, d,  $J= 7.6$  Hz), 7.796-7.753 (1H, t,  $J= 7.6$  Hz), 7.967 (1H, s), 8.612-8.600 (1H, d,  $J= 4.8$  Hz)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 417.0450; bulunan: 417.0451

**4.1.16.11. Etil 4-bromo-5-[4-(kinolin-2-iletoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (29a)**



Etil 5-[4-(kinolin-2-iletoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (2.44 mmol), brom (7.33 mmol), ve sodyum asetat'tan (4.89 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (85:15) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 12.6

Erime derecesi: 152.0-152.5 °C

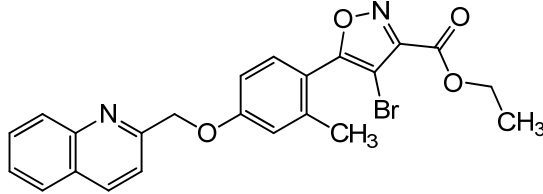
IR (ATR): 2980-2931 (Alifatik C-H gerilim), 1726 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1207 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.449 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 4.465-4.513 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.4 (2H, s), 7.154-7.177 (2H, d, 6.9 Hz), 7.552-7.602 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.649-7.678 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.718-7.793 (1H, t, *J*=7.0 Hz), 7.838-7.863 (1H, d, *J*= 7.5 Hz), 8.012-8.050 (2H, d, 11.4 Hz), 8.088-8.116 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.209-8.237 (1H, d, *J*=8.4 Hz)

C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 453.0450; bulunan: 453.0460

**4.1.16.12. Etil 4-bromo-5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (29b)**



Etil 5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (2.02 mmol), brom (6.06 mmol), ve sodyum asetat'tan (4.04 mmol) hareketle yöntem 13'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: % 9.8

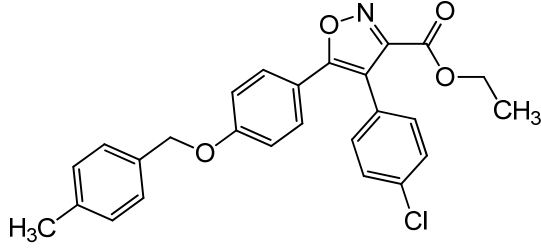
Erime derecesi: 186-187 °C

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.462-1.426 (3H, t, *J*= 7.2 Hz), 2.436 (3H, s), 4.501-4.448 (2H, q, *J*= 10.6 Hz), 5.509 (2H,s), 6.762 (1H, s), 6.947 (1H, s), 7.594-7.557 (1H, t, *J*= 7.4 Hz), 7.867-7.741 (3H, m), 7.979 (1H, s), 8.093-8.072 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 8.260-8.238 (1H, d, *J*=8.8 Hz)

C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 467.0606; bulunan: 467.0599

**4.1.17.1. Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (30ac)**



Etil 4-bromo-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (0.514 mmol), 4-klorofenil boronik asit (0.617 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.025 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.54 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (92:08) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 54

Erime derecesi: 133.6-134.3 °C

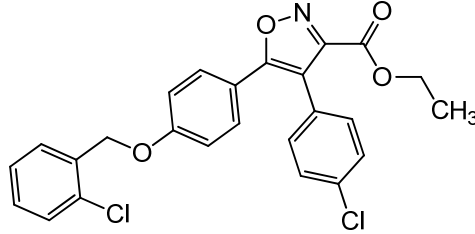
IR (ATR): 2984 (Alifatik C-H gerilim), 1728 (C=O gerilim), 1605 (C=N gerilim, 1176 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.299 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 3.310 (3H, s), 4.310-4.358 (2H, q, *J*=8.0 Hz), 5.03 (2H, s), 6.904-6.927 (2H, d, *J*=7.0 Hz), 7.180-7.304 (6H, m), 7.394-7.442 (4H, m)

C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 448.1316; bulunan: 448.1304

**4.1.17.2. Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}-4-(4-klorofenil)izoksazol-3-karboksilat (30ad)**



Etil 4-bromo-5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat(1.55 mmol), 4-klorofenil boronik asit (1.86 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.078 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (4.65 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 21.1

Erime derecesi: 113.3-113.5 °C

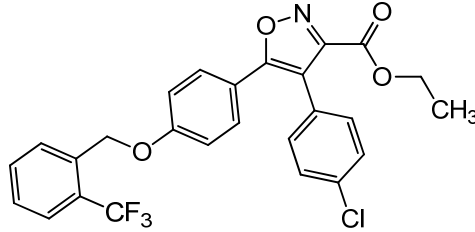
IR (ATR): 2991-2941 (Alifatik C-H gerilim), 1726 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1245 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.303 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.313-4.360 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.173 (2H, s), 6.913-6.973 (2H, d, *J*=18.0 Hz), 7.272-7.308 (4H, m), 7.391-7.521 (6H, m)

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 468.0769; bulunan: 468.0748

**4.1.17.3. Etil 4-(4-klorofenil)-5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat ( 30ae)**



Etil 4-bromo-5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (1.06 mmol), 4-klorofenil boronik asit (1.28 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.053 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (3.19 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 82.4

Erime derecesi: 97.1-97.3 °C

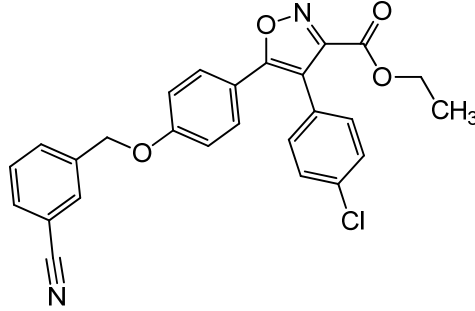
IR (ATR): 2990-2941 (Alifatik C-H gerilim), 1736 (C=O gerilim), 1609 (C=N gerilim), 1260 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.300 (3H, t, J=7.0 Hz), 4.311-4.358 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.273 (2H, s), 6.911-6.941 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.270-7.298 (2H, m), 7.398-7.467 (5H, m), 7.544-7.594 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.675-7.714 (2H, m)

C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 502.1033; bulunan: 502.1010

**4.1.17.4. Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (30af)**



Etil 4-bromo-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (0.82 mmol), 4-klorofenil boronik asit (0.98 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.041 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (2.46 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (83:17) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 52.8

Erime derecesi: 113.0-113.1 °C

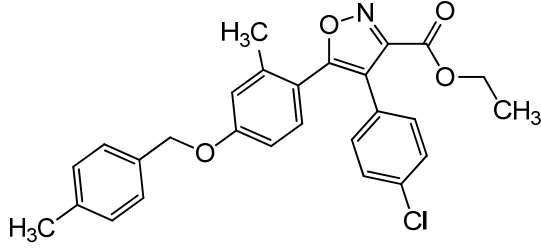
IR (ATR): 3081 (Aromatik C-H gerilim), 2990 (Alifatik C-H gerilim), 2231 (C≡N gerilim), 1733 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1212 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.302 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 4.338 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 5.1 (2H, s), 6.903-6.933 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.273-7.788 (10H, m)

C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 459.1112; bulunan: 459.1102

**4.1.17.5. Etil 4-(4-klorofenil)-5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil} izoksazol-3-karboksilat (30bc)**



Etil 4-bromo-5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (0.72 mmol) 4-klorofenil boronik asit (0.87 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.036 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (2.17 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 47.6

Erime derecesi: 92.9-93.2 °C

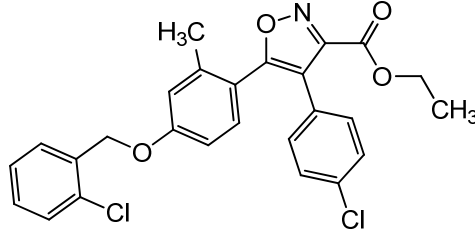
IR (ATR): 2989 (Alifatik C-H gerilim), 1731 (C=O gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1216 (C-O gerilim),

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.444 (3H, t, J=6.9 Hz), 2.353 (3H, s), 2.541 (3H, s), 4.453-4.499 (2H, q, J=6.8 Hz), 5.116 (2H, s), 6.74-7.71 (11H, m)

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 462.1472; bulunan: 462.1483

**4.1.17.6. Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}-4-(4-klorofenil) izoksazol-3-karboksilat (30bd)**



Etil 4-bromo-5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}izoksazol-3-karboksilat (0.63 mmol) 4-klorofenil boronik asit (0.75 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.031 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.88 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (92:08) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 46.1

Erime derecesi: 149.5-150.0 °C

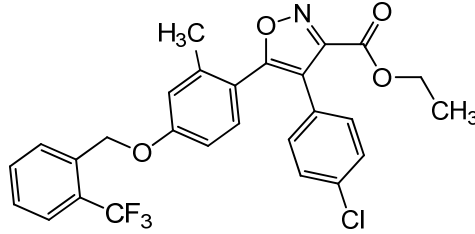
IR (ATR): 2990 (Alifatik C-H gerilim), 1732 (C=O gerilim), 1606 (C=N gerilim), 1211 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.449 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.60 (3H, s), 4.459-4.506 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.20 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.976 (1H, s), 7.247-7.295 (3H, m), 7.359-7.413 (3H, m), 7.521-7.550 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.73 (1H, s)

C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 482.0926; bulunan: 482.0908

**4.1.17.7. Etil 4-(4-klorofenil)-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (30be)**



Etil 4-bromo-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (0.46 mmol), 4-klorofenil boronik asit (0.56 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.023 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.4 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (88:12) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 59.6

Erime derecesi: 151.7-152.0 °C

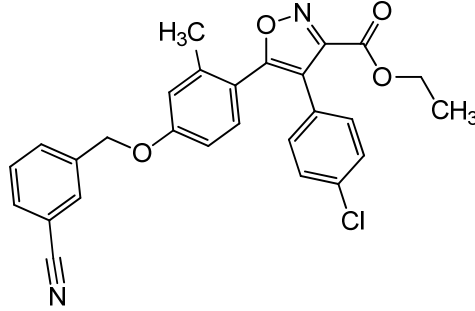
IR (ATR): 3169 (Aromatik C-H gerilim), 2978-2932 (Alifatik gerilim), 1729 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1229 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.448 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 2.548 (3H, s), 4.456-4.504 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.339 (2H, s), 6.975-6.916 (1H, m), 7.388-7.536 (10H, m)

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 516.1189; bulunan: 516.1187

**4.1.17.8. Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil} izoksazol-3-karboksilat (30bf)**

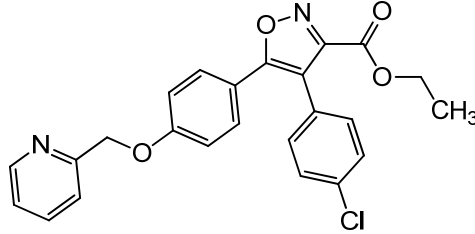


Etil 4-bromo-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil} izoksazol-3-karboksilat(0.54 mmol), 4-klorofenil boronik asit (0.65 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.027 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.61 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre yağ olarak elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 14.6

C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 473.1268; bulunan: 473.1274

**4.1.17.9. Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (31a)**



Etil 4-bromo-5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (0.31 mmol) 4-klorofenil boronik asit (0.38 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.016 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (0.94 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (70:30) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle % 80 saflıkta elde edildi. Verim % 39.3

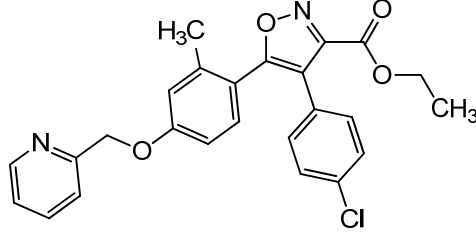
Erime derecesi: 125.0-125.6 °C

IR (ATR): 2985-2940 (Alifatik C-H gerilim), 1730 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim), 1211 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.300 (3H, t, *J*= 7.1 Hz), 4.309-4.357 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.208 (2H, s), 6.931-6.961 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.219-7.300 (4H, m), 7.386-7.487 (5H, m), 8.591-8.613 (1H, m)

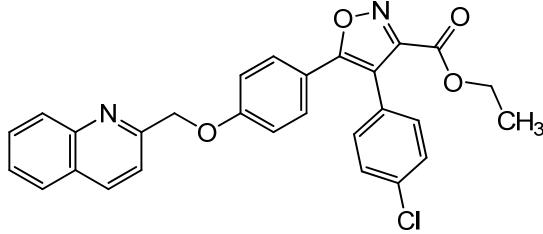
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için; ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 435.1112; bulunan: 435.1094

**4.1.17.10. Etil 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (31b)**



Etil 4-bromo-5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat(0.54 mmol), 4-klorofenil boronik asit (0.65 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.027 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.62 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre yağ olarak elde edildi. Hekzan:Etil asetat (60:40) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 31.9

**4.1.17.11. Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(kinolin-2-iletoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (32a)**



Etil 4-bromo-5-[4-(kinolin-2-iletoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (0.55 mmol) 4-klorofenil boronik asit (0.66 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.028 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.66 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 74.7

Erime derecesi: 140.0-141.0 °C

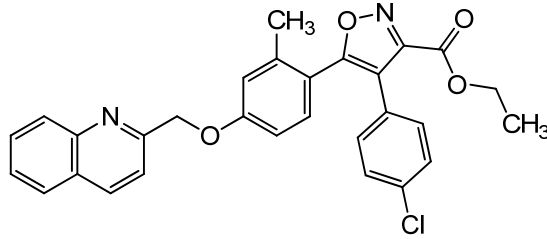
IR (ATR): 2984-2913 (Alifatik C-H gerilim), 1730 (C=O gerilim), 1605 (C=N gerilim), 1188 (C-O gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.296 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 4.306-4.353 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 5.38 (2H, s), 6.993-7.009 (2H, d, *J*=4.7 Hz), 7.250-7.294 (2H, d, *J*=13.3 Hz), 7.389-7.452 (4H, m), 7.539-7.632 (2H, m), 7.724-7.852 (2H, m), 8.064-8.092 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.184-8.213 (1H, d, *J*=8.7 Hz)

C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 485.1268; bulunan: 485.1281

**4.1.17.12. Etil 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil] izoksazol-3-karboksilat (32b)**



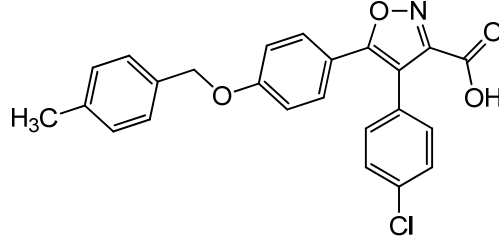
Etil 4-bromo-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil) izoksazol-3-karboksilat (0.36 mmol), klorofenil boronik asit (0.43 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl (0.018 mmol) ve NaHCO<sub>3</sub> (1.08 mmol) kullanılarak yöntem 14'e göre elde edildi. Hekzan:etil asetat (65:35) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 21.1

Erime derecesi: 136-137 °C

C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 499.1425; bulunan: 499.1412

**4.1.18.1. 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilik asit (33ac)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (0.205 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.41 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 87.7

Erime derecesi: 185.6-186.6 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 2918 (Alifatik C-H gerilim), 1710 (C=O gerilim), 1609 (C=N gerilim)

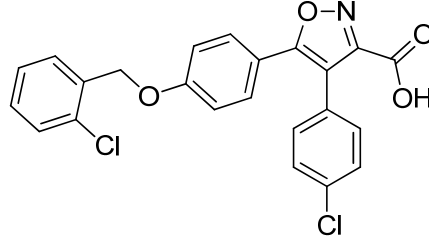
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.360 (3H, s), 5.028 (2H, s), 6.913-6.935 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.185-7.301 (6H, m), 7.395-7.432 (4H, m)

C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 68.66 | %H: 4.32 | %N: 3.34 |
|                  | Bulunan    | %C: 68.64 | %H: 3.98 | %N: 3.50 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 420.1003; bulunan: 420.0982

**4.1.18.2. 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]fenil}-4-(4-klorofenil)izoksazol-3-karboksilik asit (33ad)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil} izoksazol-3-karboksilat (0.47 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.41 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Verim % 92.9

Erime derecesi: 128.4-128.6 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 1713 (C=O gerilim), 1607 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz DMSO) δ ppm: 5.181 (2H, s), 7.105-7.127 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.380-7.427 (6H, m), 7.493-7.529 (3H, m), 7.575-7.599 (1H, m)

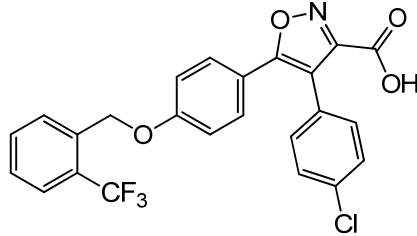
C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 62.74 %H: 3.43 %N: 3.18

Bulunan %C: 62.99 %H: 3.53 %N: 3.51

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 440.0456; bulunan: 440.0446

**4.1.18.3. 4-(4-klorofenil)-5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)  
izoksazol-3-karboksilik asit (33ae)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-(4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil) izoksazol-3-karboksilat (0.4 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.8 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 70.0

Erime derecesi: 156.2-156.4 °C

IR (ATR): 3350-2500 (Geniş O-H gerilim) 1713 (C=O gerilim), 1609 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.275 (2H,s), 6.921-6.944 (2H, d, J= 9.2 Hz), 7.275-7.296 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.394-7.459 (5H, m), 7.552-7.590 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.677-7.714 (2H, t, J= 7.4 Hz)

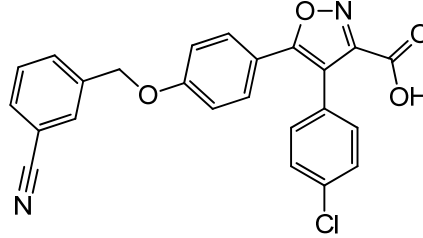
C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>•0.4CH<sub>3</sub>OH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 60.22 %H: 3.44 %N: 2.88

Bulunan %C: 60.16 %H: 3.54 %N: 3.20

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 474.0720; bulunan: 474.0730

**4.1.18.4. 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilik asit (33af)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]fenil}izoksazol-3-karboksilat (0.35 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.7 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 17.4

Erime derecesi: 180.5-181.0 °C

IR (ATR): 3359 (Geniş O-H gerilim) 2235 (CN gerilim), 1713.26 (C=O gerilim), 1603 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 5.103 (2H, s), 6.914-6.937 (2H, d, J= 9.2 Hz), 7.278-7.300 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.405-7.427 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.443-7.466 (2H, d, J= 9.2 Hz), 7.495-7.534 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.634-7.652 (2H, m), 7.724 (1H, s)

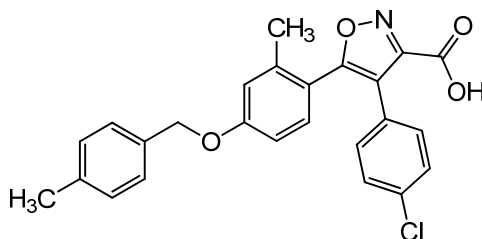
C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 66.91 %H: 3.51 %N: 6.50

Bulunan %C: 66.57 %H: 3.73 %N: 6.36

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 431.0799; bulunan: 431.0782

**4.1.18.5. 4-(4-klorofenil)-5-{2-metil-4-[(4- metilbenzil)oksi]fenil} izoksazol-3-karboksilik asit (33bc)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-{2-metil-4-[(4-metilbenzil)oksi]fenil} izoksazol-3-karboksilat (0.3 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.6 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 51.6

Erime derecesi: 199.1-199.3°C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 2919 (Alifatik C-H gerilim), 1710 (C=O gerilim), 1610 (C=N gerilim)

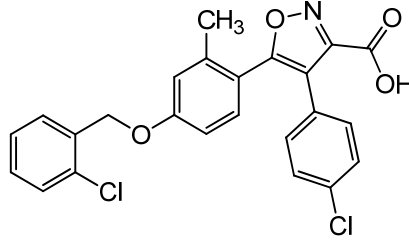
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.357 (3H, s), 2.554 (3H, s) 5.122 (2H, s), 6.836 (1H, s), 6.970 (1H, s) 7.162-7.182 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.215-7.235 (2H, d, J= 8.0 Hz), 7.365-7.387 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.504-7.526 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.726 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 69.20 | %H: 4.65 | %N: 3.23 |
|                  | Bulunan    | %C: 69.02 | %H: 4.59 | %N: 3.46 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 434.1159; bulunan: 434.1144

**4.1.18.6. 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}-4-(4- klorofenil)  
izoksazol-3-karboksilik asit (33bd)**



Etil 5-{4-[(2-klorobenzil)oksi]-2-metilfenil}-4-(4- klorofenil) izoksazol-3-karboksilat (0.25 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.5 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 67.3

Erime derecesi: 207.9-208.3°C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 1720 (C=O gerilim), 1613 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 2.562 (3H, s), 5.283 (2H, s), 7.158 (1H, s), 7.346-7.398 (3H, m) 7.441-7.463 (2H, d, J= 8.8 Hz), 7.512-7.534 (2H, m), 7.606-7.627 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.713 (1H, s)

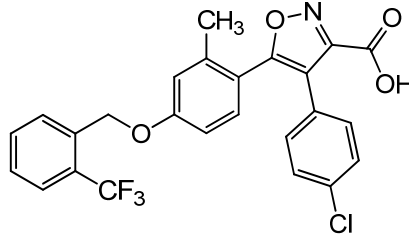
C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>•1H<sub>2</sub>O için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 61.03 %H: 4.05 %N: 2.96

Bulunan %C: 61.06 %H: 3.83 %N: 3.20

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 454.0613; bulunan: 454.0597

**4.1.18.7. 4-(4-klorofenil)-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilik asit (33be)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-(2-metil-4-{[2-(triflorometil)benzil]oksi}fenil)izoksazol-3-karboksilat (0.24 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.48 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 91.7

Erime derecesi: 206.6-206.8 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 1715 (C=O gerilim), 1614 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.560 (3H, s), 5.346 (2H, s), 6.854 (1H, s), 6.927 (1H, s), 7.395-7.442 (3H, m) 7.511-7.537 (4H, m), 7.686-7.705 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.745 (1H, s)

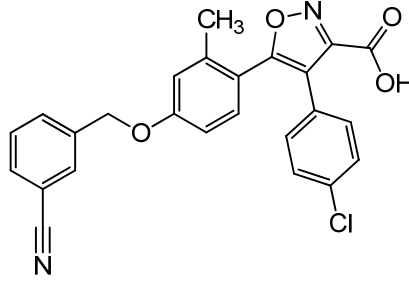
C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>•0.1CH<sub>3</sub>OH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 61.39 %H: 3.57 %N: 2.85

Bulunan %C: 61.11 %H: 3.54 %N: 3.04

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 488.0876; bulunan: 488.0877

**4.1.18.8. 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil}  
izoksazol-3-karboksilik asit ( 33bf)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-{4-[(3-siyanobenzil)oksi]-2-metilfenil} izoksazol-3-karboksilat (0.078 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.16 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 57

Erime derecesi: 111.3-111.8 °C

IR (ATR): 3300-2600 (Geniş O-H gerilim), 2243 (CN gerilim), 1739 (C=O gerilim), 1619 (C=N gerilim)

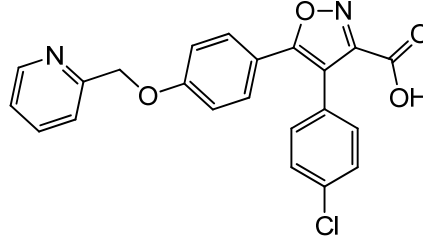
<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.144 (3H, s), 5.090 (2H, s), 6.752-6.779 (1H, dd, *J*= 10.8 Hz), 6.849-6.855 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 7.121-7.143 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.169-7.190 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.282-7.304 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.496-7.535 (1H, t, *J*= 7.8Hz), 7.632-7.662 (2H, m), 7.737 (1H, s)

C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.3CH<sub>3</sub>OH için;

|                  |            |           |          |          |
|------------------|------------|-----------|----------|----------|
| Elementel analiz | Hesaplanan | %C: 66.86 | %H: 4.03 | %N: 6.16 |
|                  | Bulunan    | %C: 66.75 | %H: 4.32 | %N: 6.33 |

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 445.0955; bulunan: 445.0955

**4.1.18.9. 4-(4-klorofenil)-5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilik asit (34a)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (0.16 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.32 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. DCM:MeOH (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 32

Erime derecesi: 176.8-176.9 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 1709 (C=O gerilim), 1605 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.203 (2H, s), 7.089-7.111 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.337-7.519 (8H, m), 7.816-7.859 (1H, m), 8.531-8.569 (1H, d, *J*= 4.8 Hz)

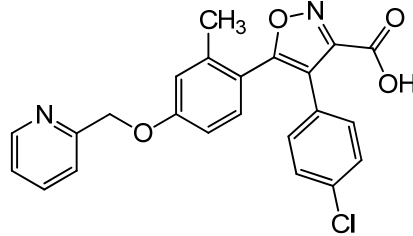
C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.3CH<sub>3</sub>OH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 64.32 %H: 3.92 %N: 6.73

Bulunan %C: 64.35 %H: 3.96 %N: 6.67

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 431.0799; bulunan: 431.0782

**4.1.18.10. 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil]  
izoksazol-3-karboksilik asit (34b)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)fenil] izoksazol-3-karboksilat (0.17 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.34 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. Metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 82.4

Erime derecesi: 197.2-197.3 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 1714 (C=O gerilim), 1596 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.502 (3H, s), 5.316 (2H, s) 7.127-7.134 (1H, J=2.8 Hz), 7.296-7.989 (9H,m), 8.573-8.613 (1H,m)

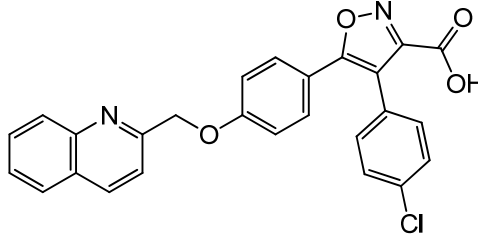
C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> • 1.4 CH<sub>3</sub>OH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 62.93 %H: 4.89 %N: 6.02

Bulunan %C: 62.89 %H: 4.05 %N: 6.83

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 421.0955; bulunan: 421.0960

**4.1.18.11. 4-(4-klorofenil)-5-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilik asit (35a)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat (0.38 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.76 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. İsopropanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 94

Erime derecesi: 208.3-208.4 °C

IR (ATR): 3300-2500 (Geniş O-H gerilim), 2965 (Alifatik C-H gerilim), 1710 (C=O gerilim), 1604 (C=N gerilim)

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.402 (2H, s), 7.140-7.162 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.376-7.423 (4H, m), 7.490-7.512 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.605-7.669 (2H, m), 7.768-7.809 (1H, t, *J*= 7.2 Hz), 7.998-8.024 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 8.409-8.431 (1H, d, *J*= 8.8 Hz)

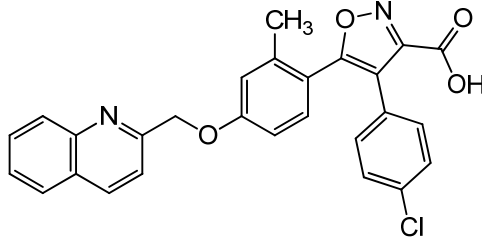
C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•1(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 67.93 %H: 4.23 %N: 5.83

Bulunan %C: 67.62 %H: 4.26 %N: 5.99

ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 457.0955; bulunan: 457.0954

**4.1.18.12. 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil]  
izoksazol-3-karboksilik asit (35b)**



Etil 4-(4-klorofenil)-5-[2-metil-4-(kinolin-2-ilmetoksi)fenil] izoksazol-3-karboksilat (0.08 mmol) ve LiOH.H<sub>2</sub>O'dan (0.16 mmol) hareketle yöntem 15'e göre elde edildi. İsopropanol-metanol kullanılarak tekrar kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. Verim % 90.2

Erime derecesi: 189.9-190.1 °C

<sup>1</sup>H-NMR spektrumu (300 MHz DMSO) δ ppm: 2.501 (3H, s), 5.508 (2H, s), 7.141 (1H, s), 7.351 (1H, s), 7.496-7.648 (4H, m), 7.725-7.851 (4H, m), 7.980-8.029 (2H, t, J=7.4 Hz), 8.410-8.438 (1H, d, J=8.4 Hz)

C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>•0.7CH<sub>3</sub>OH için;

Elementel analiz Hesaplanan %C: 67.44 %H: 4.45 %N: 5.68

Bulunan %C: 67.10 %H: 4.78 %N: 6.01

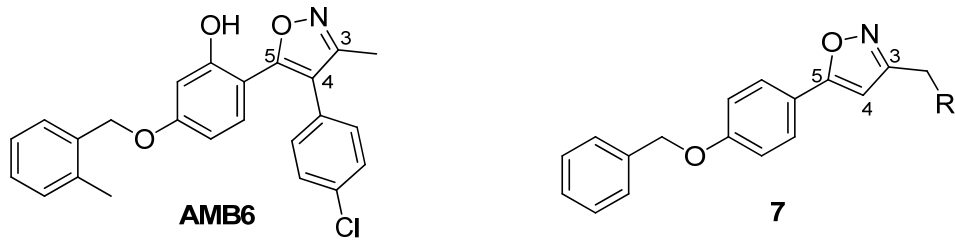
ESI-TOF-MS [M+H] hesaplanan: 471.1112; bulunan: 471.113

## 4.2. Biyolojik Bulgular

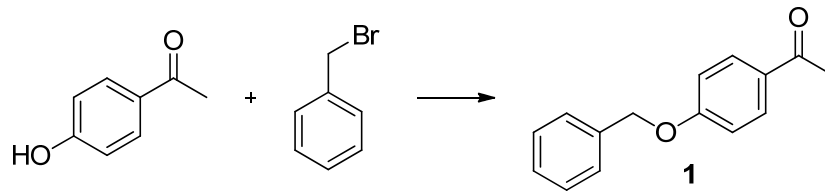
Bileşiklerin LT biyosentezini inhibe edici etkileri 1-10  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda taranmıştır. Kalsiyum iyonofor A 2318720 ile indüklenmiş insan PMNL hücrelerinde LT biyosentezi inhibisyonu  $\text{IC}_{50}$  değerleri ve % 5-LO aktivite değerleri Tablo 4'te verilmiştir. Referans ve/veya öncü bileşik olarak adlandırdığımız  $\text{IC}_{50}$  değeri 4.4  $\mu\text{M}$  olan AMB6 kodlu bileşik kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan çalışmada, grubumuz tarafından farmakofor modelleme ve sanal tarama protokolü sonucu öncü bileşik olarak bulunan 4,5-diarilizoksazol türevi bileşik(**AMB6**) üzerinde yapılan türevlendirmeler sonucu elde edilen bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerinin incelenmesi ve direkt 5-LO enzim inhibisyonu etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

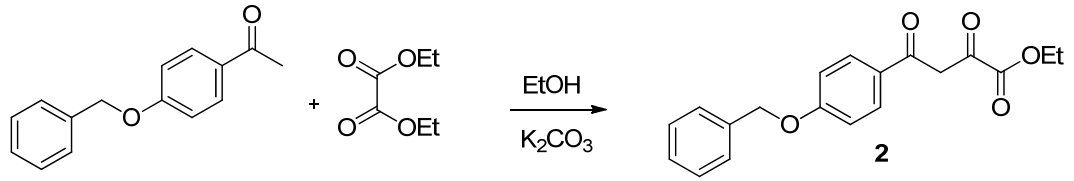


İlk olarak izoksazol ana halkasının 3'üncü konumu üzerinden amin türevleri eklenerek lineer izoksazol türevlerinin sentezlenmesi planlanmıştır. Bu bileşiklerin sentezinde ilk basamakta 4-hidroksiasetofenonun asetonitriliğinde  $K_2CO_3$  varlığında benzil bromürle alkilasyonu yapılmıştır (**1**) (Şekil 6).



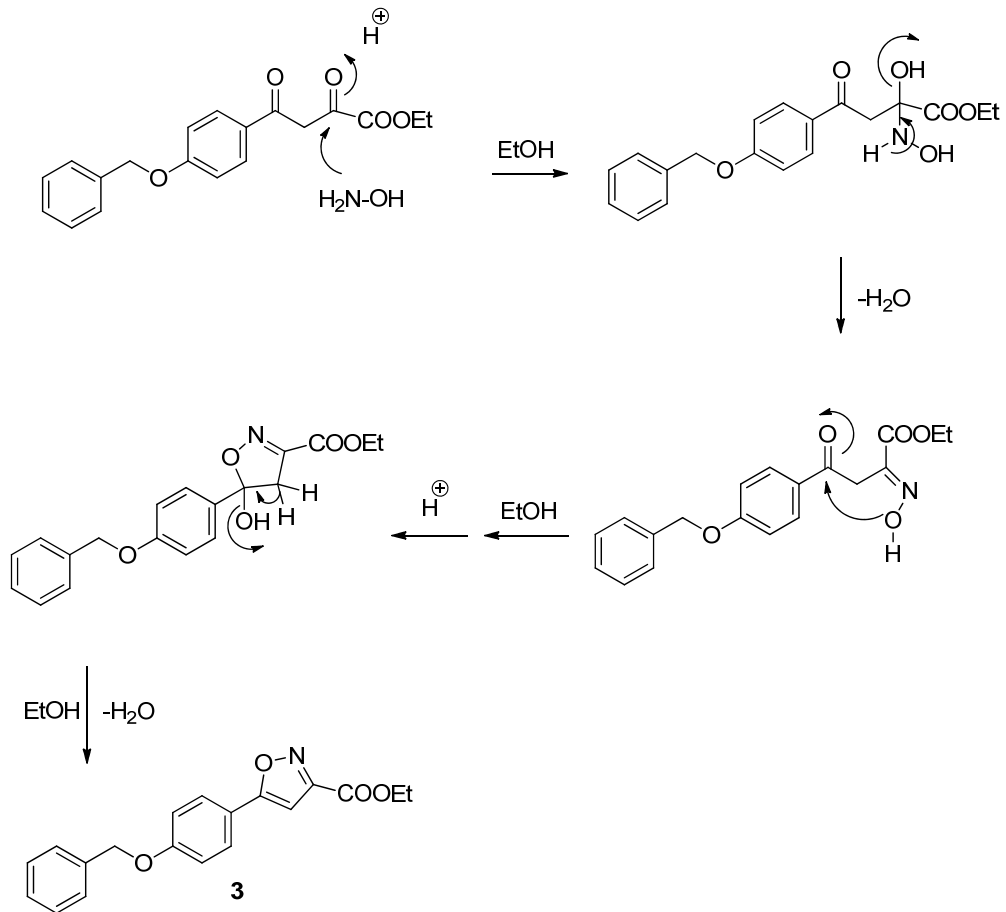
Şekil 6: 4-benziloksiasetofenon sentezi

Daha sonra dietilokzalit ile sodyum etoksit varlığında etanol içinde kondenzasyon reaksiyonu sonucu diketoester türevine (**2**) geçilmiştir (Şekil 7).



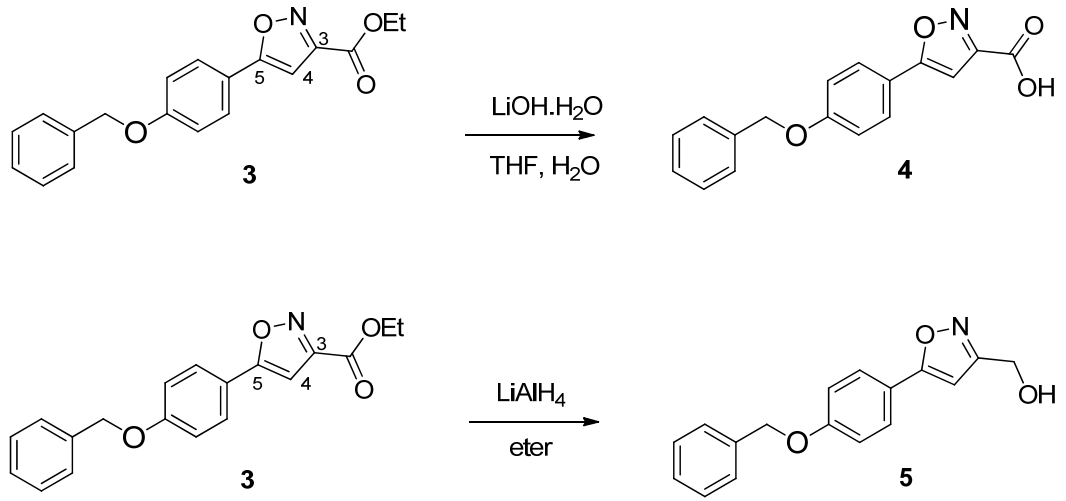
**Şekil 7: Etil 4-[4-(benziloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat sentezi**

Bu bileşiğin hidroksil aminle kaynatılması sonucu izoksazol halkası (**3**) kapanmıştır (Şekil 8).



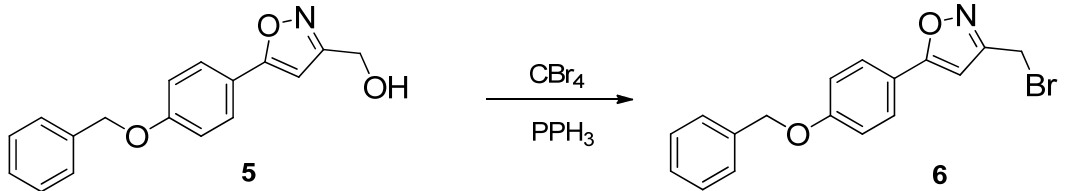
**Şekil 8: Etil 5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat sentezi**

Elde edilen izoksazol halkasının 3'üncü konumundaki ester grubunun,  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  ile THF ve su içinde hidrolizi sonucu karboksilik asit türevi(**4**) ya da  $\text{LiAlH}_4$  ile dietileter içinde indirgenmesi sonucu alkol türevi elde edilmiştir (**5**) (Şekil 9).



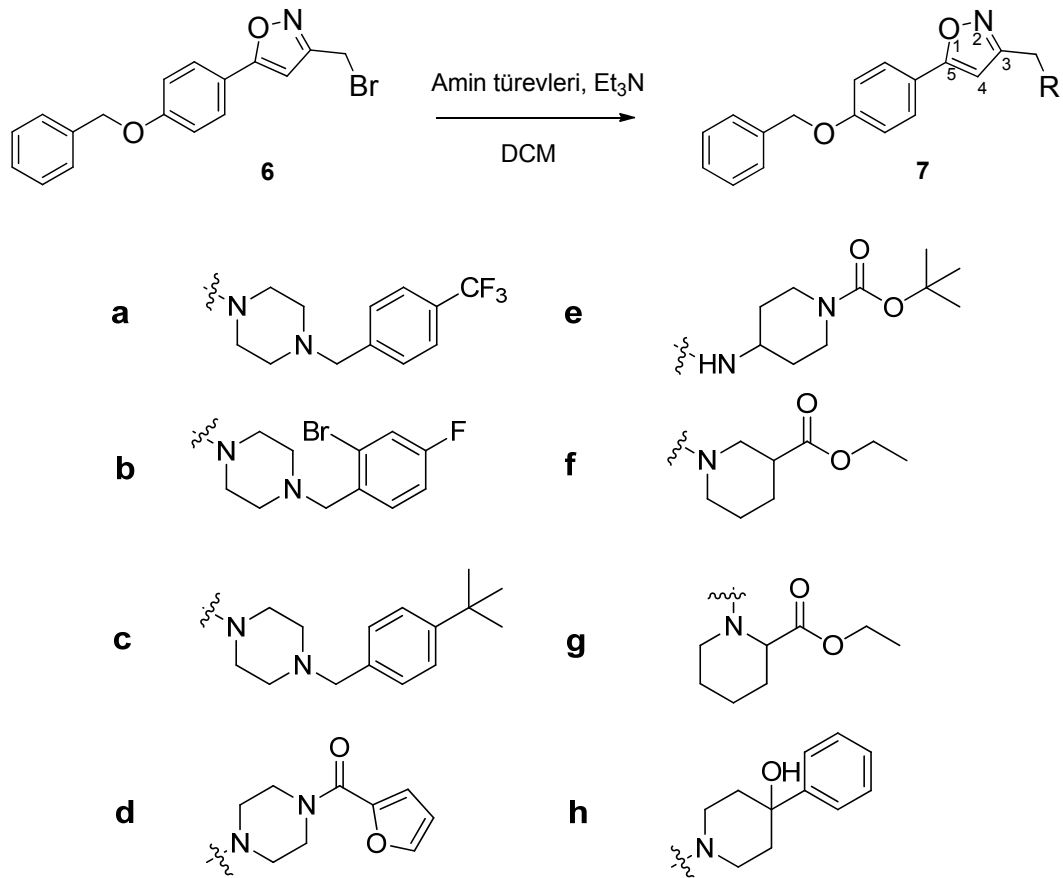
**Şekil 9: {5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il}metanol sentezi**

Daha sonra, elde edilen alkolün tetrabromometan ( $\text{CBr}_4$ ) ve trifenilfosfin ( $\text{PPh}_3$ ) varlığında yer değiştirme reaksiyonu sonucunda alkil bromür türevine geçilmiştir (**6**) (Şekil 10).

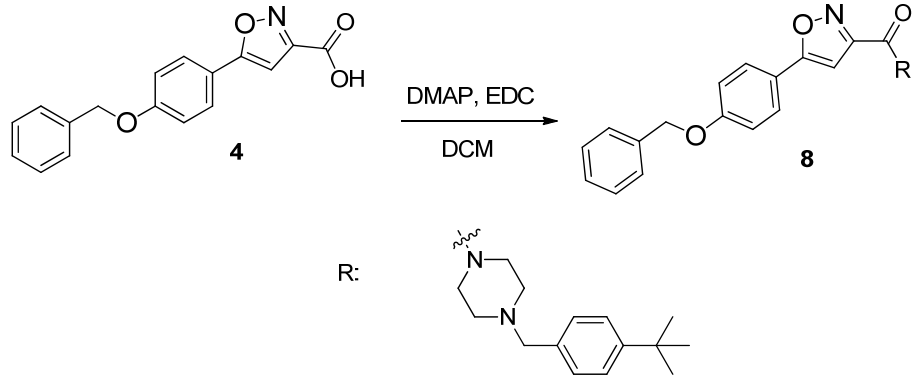


**Şekil 10: 5-[4-(benziloksi)fenil]-3-(bromometil)izoksazol sentezi**

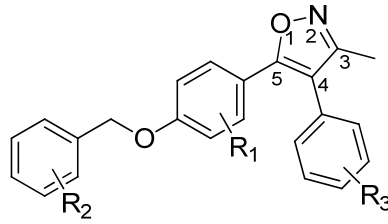
Son aşamada, uygun amin türevleri ile Et<sub>3</sub>N varlığında izoksazol amin türevlerine (**7a-7h**), izoksazol-3-karboksilik asit (**4**), DMAP ve EDC varlığında ise izoksazol amit türevi bileşik elde edilmiştir (**8**) (Şekil 11-12).



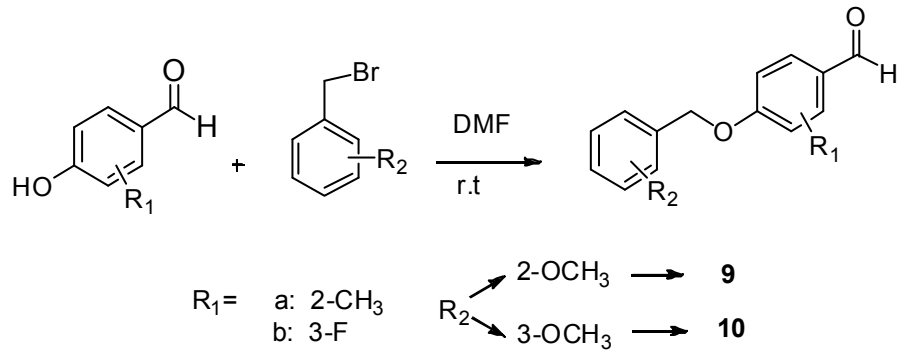
**Şekil 11: İzoksazol amin türevlerinin sentezi**



**Şekil 12: izoksazol amit türevi sentezi**

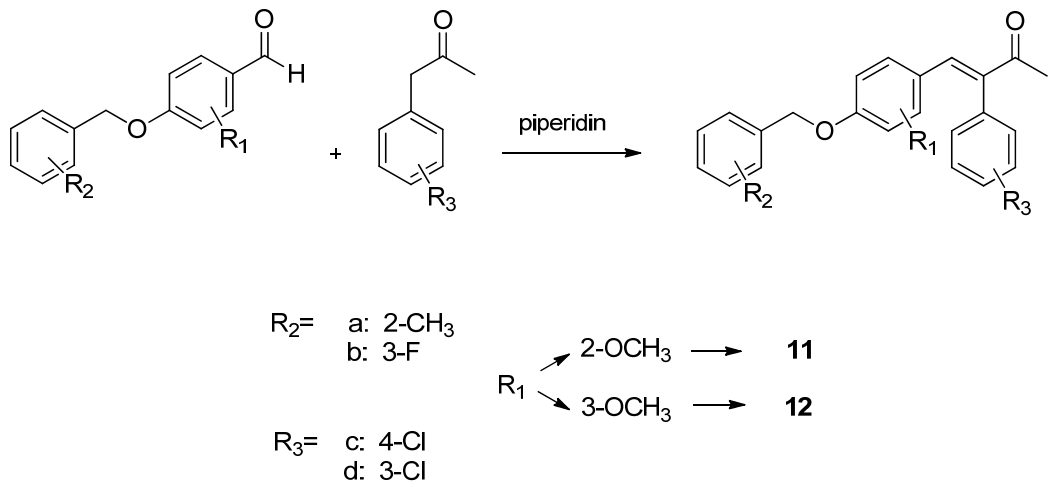


4,5-diarilizoksazol türevi bileşik ile ilgili yapılan diğer bir sentez çalışmasında 4,5-diaril-3-metilizoksazol yapısı korunurken, izoksazol halkasının 5'inci pozisyonundaki fenil halkası üzerindeki hidroksi grubunun, aktivite için önemi tayin edilmeye çalışılmış, yerine 2'nci ve 3'üncü pozisyonlarda metoksi grubu taşıyan türevler elde edilmiştir. 2-metilbenzil ve 3-florobenzil süstitüe türevlerinin yanı sıra 4'üncü konumdaki fenil halkasında 4-kloro ve 3-kloro taşıyan türevlerin yapı-aktivite ilişkisi bakımından sentezlenmesi planlanmıştır. Bu bileşiklerin sentezine yine 4-hidroksi-2-metoksibenzaldehit veya 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit bileşiklerinin alkilasyonu ile başlanmıştır (**9,10**) (Şekil 13).



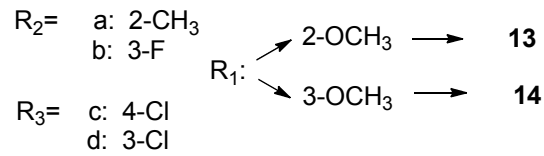
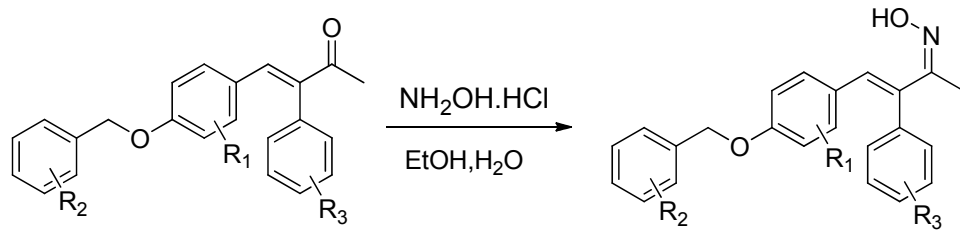
**Şekil 13: 4-benziloksiasetofenon türevlerinin sentezi**

Bu bileşiklerin fenilaseton türevleriyle kondenzasyonu sonucu difenilbüt-3-en-2-on türevleri elde edilmiştir (**11**, **12**) (Şekil 14).



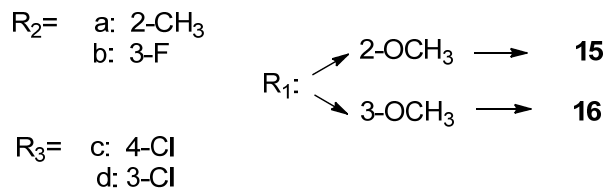
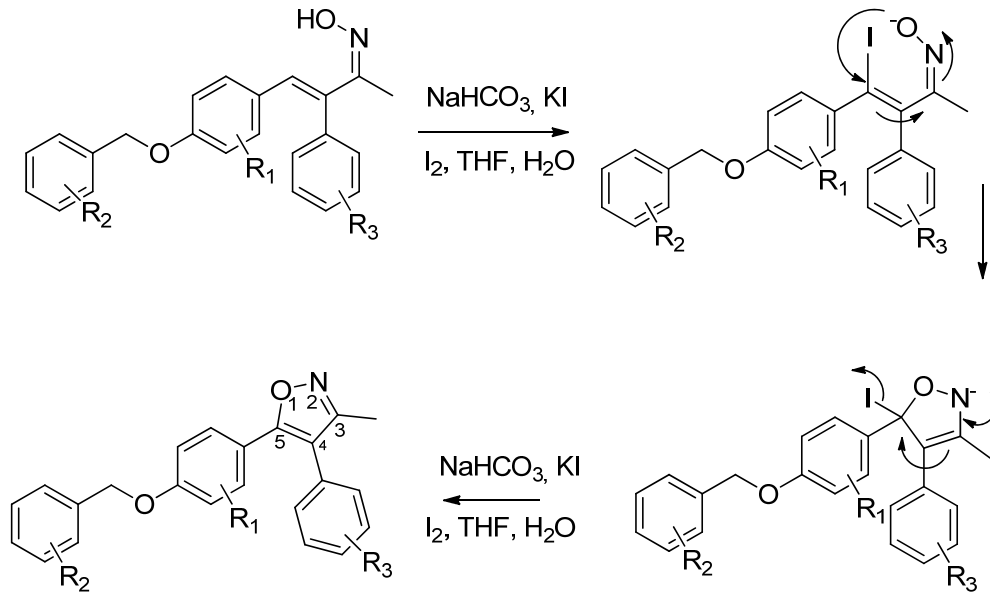
**Şekil 14: Difenilbüt-3-en-2-on türevlerinin sentezi**

Elde edilen difenilbüt-3-en-2-on türevleri hidroksilamin ile reaksiyona sokularak oksim türevleri (**13**, **14**) elde edilmiştir (Şekil 15).

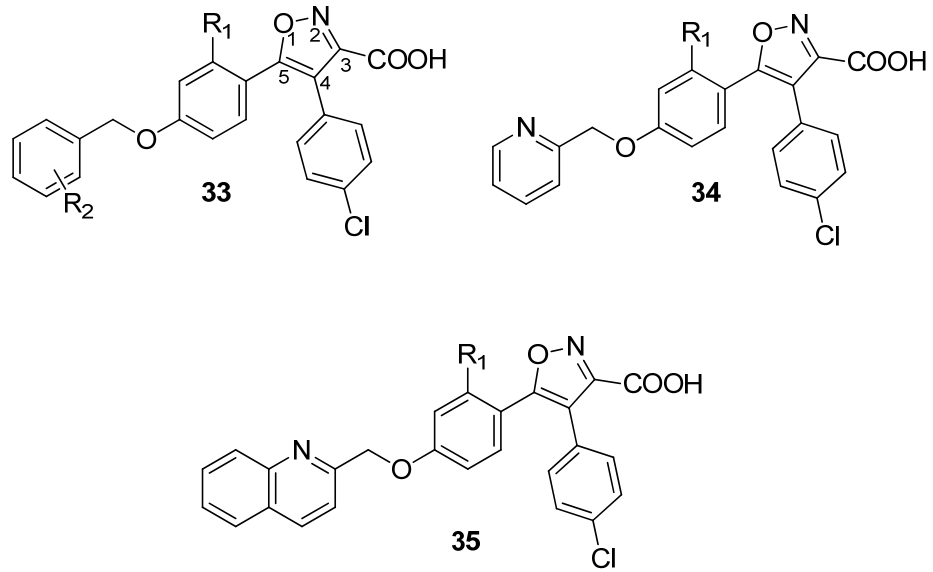


**Şekil 15: Oksim türevlerinin sentezi**

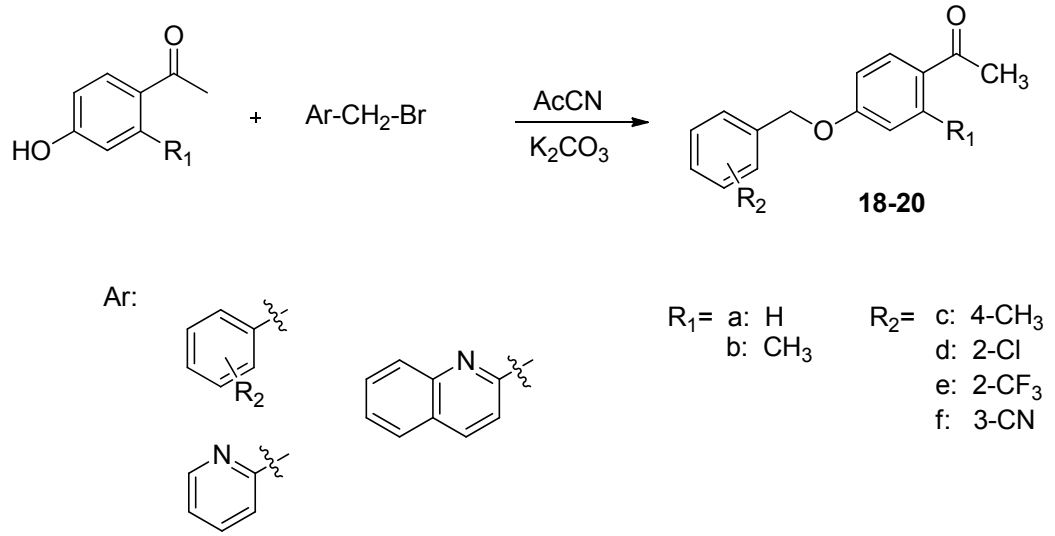
Oksim bileşiğinin I<sub>2</sub>, KI, NaHCO<sub>3</sub> varlığında halka kapama reaksiyonu sonucunda final bileşiklere ulaşılmıştır (**15**, **16**) (Şekil 16).



**Şekil 16: 3-Metil-4,5-difenilizoksazol türevlerinin sentezi**

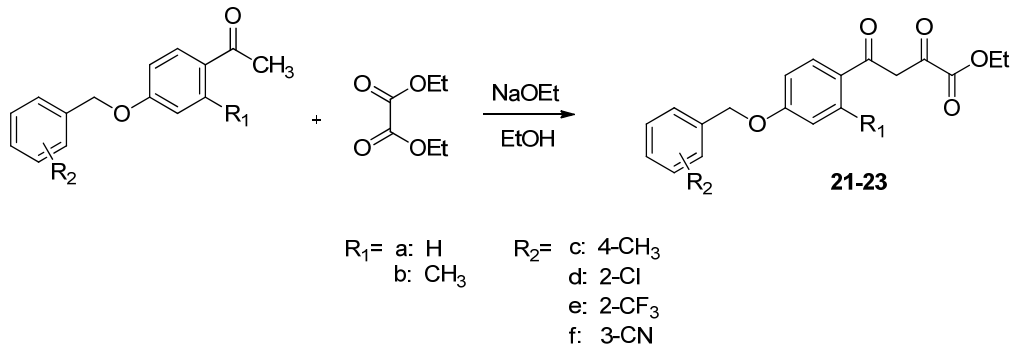


**AMB6** bileşiği ile ilgili sentez çalışmalarının son aşamasında 4,5-diarilizoksazol yapısı korunarak, 3'üncü konumda metil grubu yerine karboksilik asit (COOH) taşıyan ve 5'inci konumdaki fenil halkasında 2'nci konumda metil taşıyan ve ayrıca benzil halkasında 4-CH<sub>3</sub>, 2-Cl, 2-CF<sub>3</sub> ve 3-CN taşıyan türevler elde edilmiştir. Bu türevlerin yanı sıra fenil halkası yerine piridin ve kinolin halkaları getirilmiştir. Bileşiklerin sentezinde ilk basamakta, 4-hidroksiasetofenon türevlerinin asetonitril içinde ve K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> varlığında benzil bromür türevleri, 2-metilpiridin bromür ve 2-metilkinolin bromür ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları yapılmıştır (**18-20**) (Şekil 17).



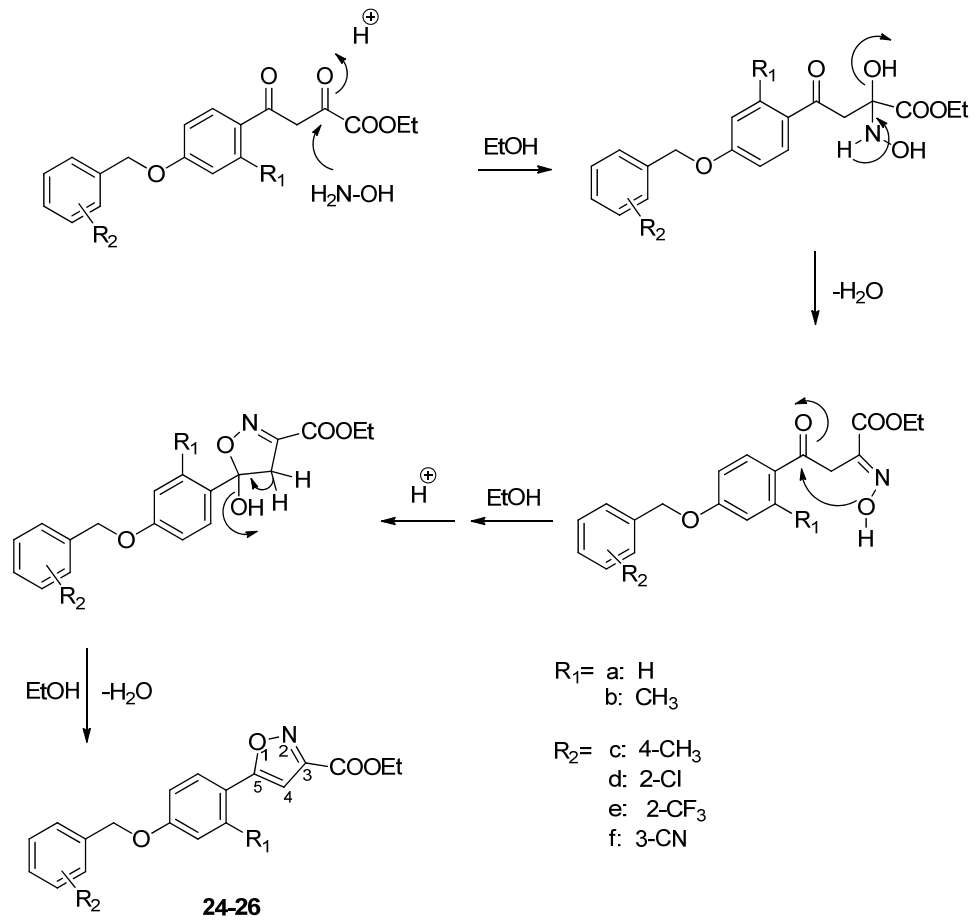
**Şekil 17: 4-ariloksiasetofenon türevlerinin sentezi**

Daha sonra dietilokzalat ile sodyum etoksit varlığında etanol içinde kondenzasyon reaksiyonu sonucu diketoester türevlerine (**21-23**) geçilmiştir (Şekil 18).



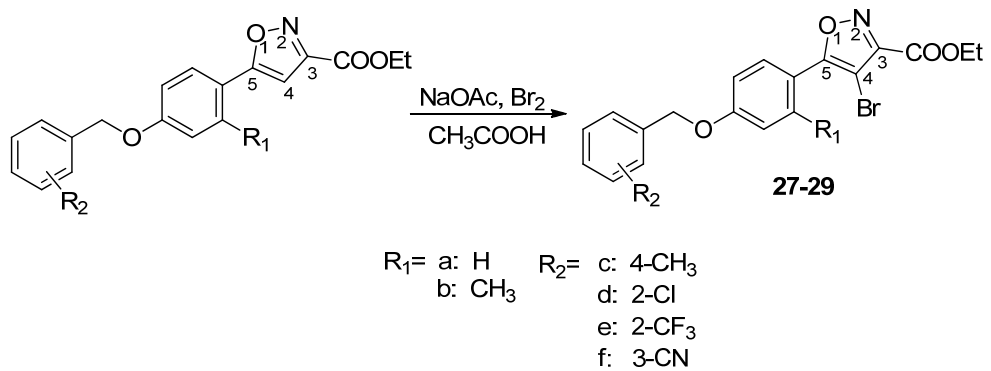
**Şekil 18: Etil 4-[4-(ariloksi)fenil]-2,4-dioksobütanoat türevlerinin sentezi**

Bu bileşiklerin hidroksil aminle kaynatılması sonucu izoksazol halkası (**24-26**) kapanmıştır (Şekil 19).



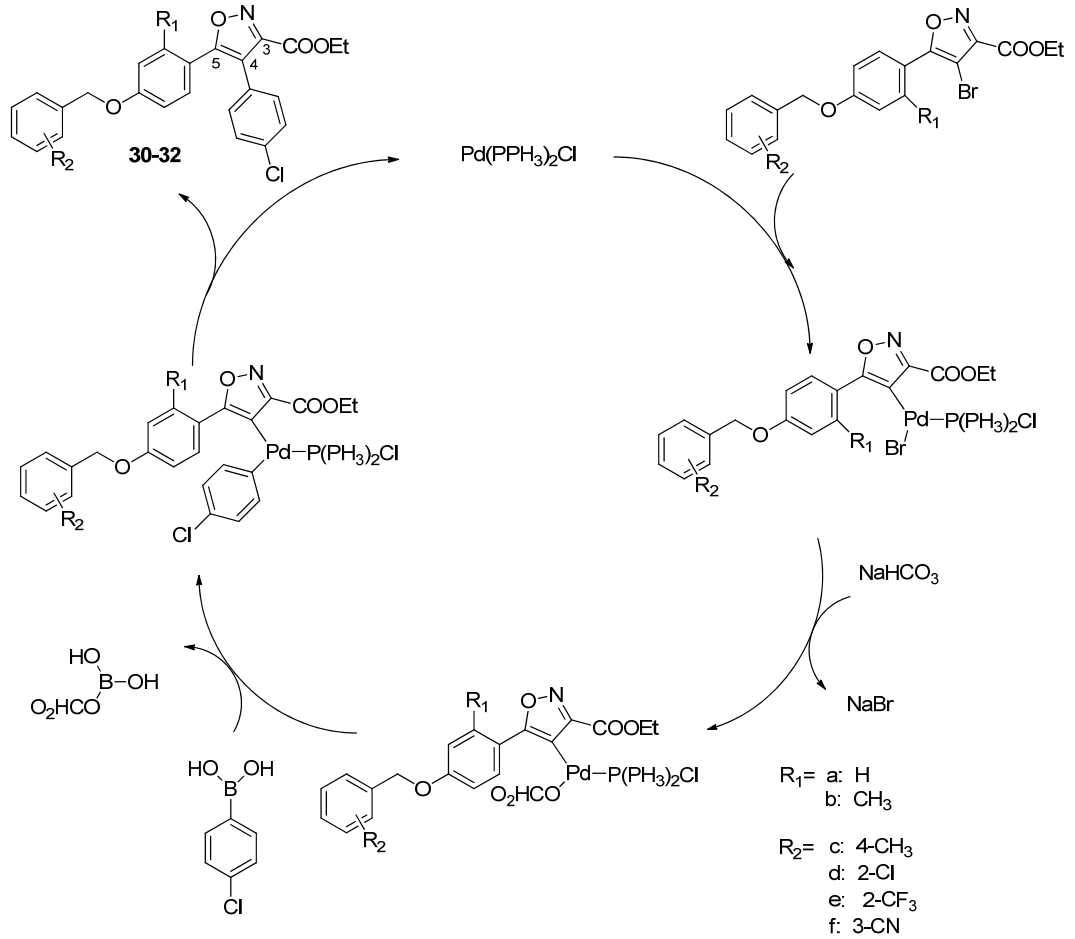
**Şekil 19: Etil 5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat türevlerinin sentezi**

Elde edilen izoksazol bileşiklerinin 4'üncü konumunun bromlanması (**27-29**) brom ve sodyum asetat varlığında asetik asit içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 20).



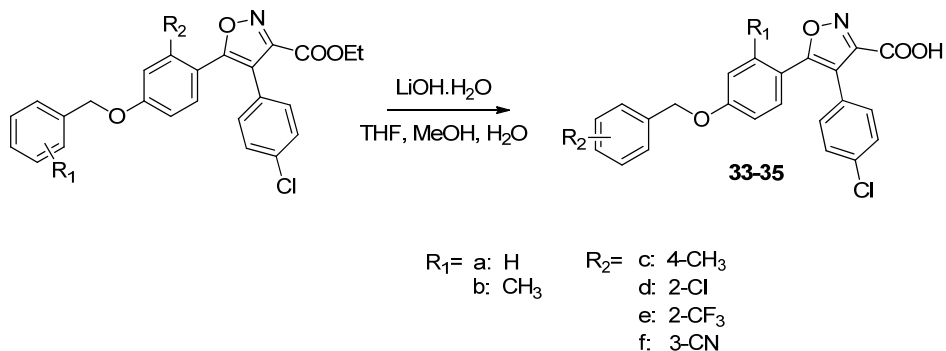
**Şekil 20: 4-bromoizoksazol türevlerinin sentezi**

Daha sonra arilboronik asitlerle Suzuki kenetlenme reaksiyonu ile izoksazol halkasının 4'üncü konumunda 4-klorofenil taşıyan ester türevleri elde edilmiştir (**30-32**) (Şekil 21).



**Şekil 21: Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilat türevlerinin sentezi**

Son basamakta lityum hidroksit ile THF, MeOH ve su içinde ester hidrolizi ile asit türevlerine (**33-35**) geçilmiştir (Şekil 22).



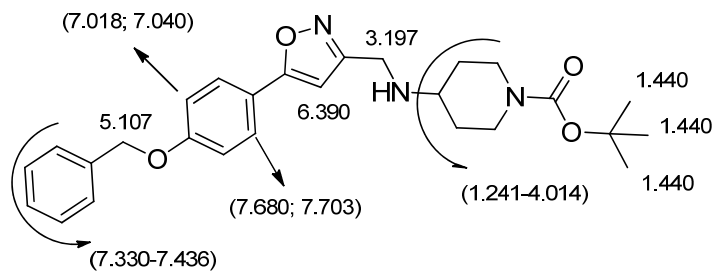
**Şekil 22: Etil 4-(4-klorofenil)-5-[4-(ariloksi)fenil]izoksazol-3-karboksilik asittürevlerinin sentezi**

Tez kapsamında ara basamaktaki bileşikler dahil olmak üzere 106 adet orijinal bileşik elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için LC-MS, IR ve  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarından, elementel analiz verilerinden yararlanılmıştır. İlk serideki lineer izoksazol türevi bileşiklerin (**7a-7h**, **8**) IR spektrumlarında  $1612\text{-}1618\text{ cm}^{-1}$  arasında izoksazol halkalarına ait C=N gerilim bantları, yine **7e**, **7f** ve **7g** bileşiklerinin  $1726\text{-}1672\text{ cm}^{-1}$  arasında karbonil gruplarına ait C=O gerilim bantları ve ester gruplarına ait  $1288\text{-}1136\text{ cm}^{-1}$  arasında C-O gerilim bantları gözlemlenmiştir.

İkinci ve üçüncü seride 4,5-diarilizoksazol türevi bileşiklerinin IR spektrumlarında (**15ac-16bd**, **33ac-35b**) izoksazol halkalarına ait C=N gerilim bantları  $1584\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$  arasında, üçüncü serideki karboksilik asit taşıyan türevlerin (**33ac-35b**) karbonil gruplarına ait C=O gerilim bantları  $1708\text{-}1720\text{ cm}^{-1}$  arasında ve karboksilik asite ait geniş OH gerilim bantları  $3360\text{-}2450\text{ cm}^{-1}$  arasında gözlemlenmiştir.

Lineer izoksazol türevlerinden **7e** kodlu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda t-bütil grubuna ait 9 proton singlet olarak  $1.440\text{ ppm}$ 'de, piperidin halkasına ait protonlar  $1.241\text{-}4.014\text{ ppm}$  arasında, izoksazol halkasının 4'üncü konumuna ait proton  $6.390\text{ ppm}$ 'de singlet olarak gözlemlenmiştir. Fenil halkasına ait protonlar  $7.018\text{-}7.703\text{ ppm}$  arasında ve

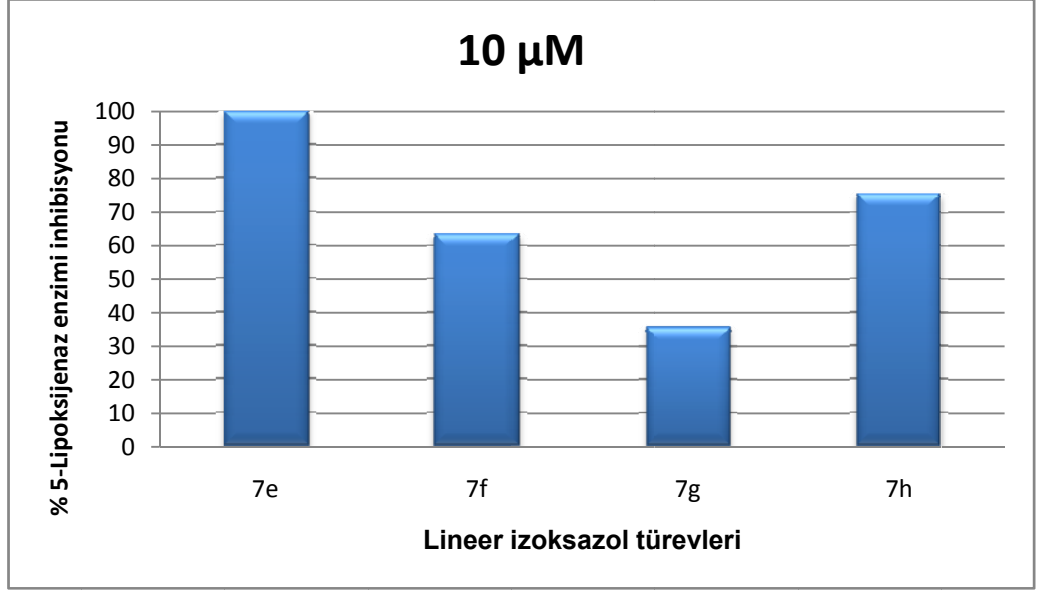
benziloksi grubunun metilen zincirindeki protonlar 5.107 ppm'de dublet olarak, izoksazol halkasının 3'üncü konumundan bağlı metilen zincirinin protonları 3.197 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Benziloksi grubunun fenil halkasında ki protonlar ise 7.330-7.436 ppm arasında multipleret olarak gözlenmiştir (Şekil 23).



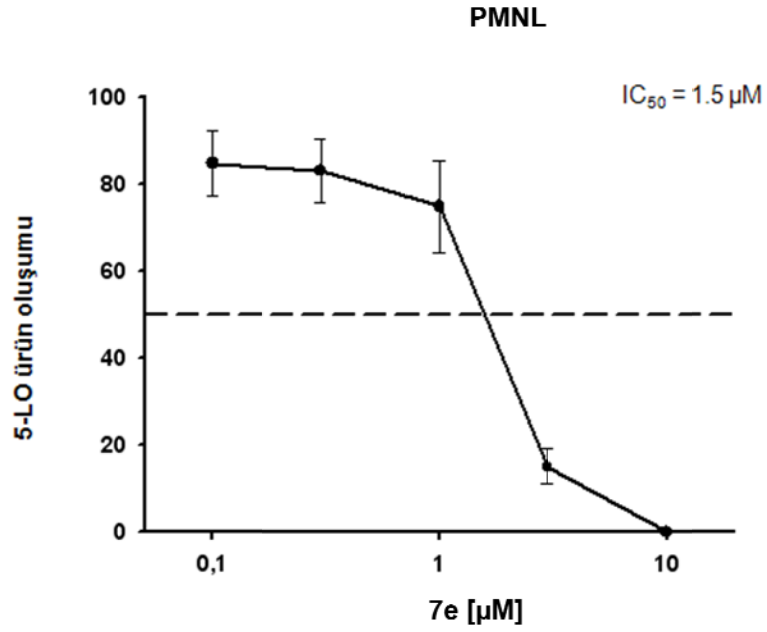
Şekil 23: Lineer izoksazol türevi **7e**'nin  $^1\text{H}$ -NMR'da gözlenen proton bölgeleri

Tez kapsamında sentezlenen 29 final bileşiğin PMNL'de 5-LO inhibitör etkileri 1  $\mu\text{M}$  ve 10  $\mu\text{M}$  konsantrasyonlarda test edilmiş, **7b** ve **7c** kodlu bileşikler çözünürlük problemi nedeniyle test edilememiştir. Lineer izoksazol türevlerinden **7a**, **7d**, **7e**, **7f**, **7g**, **7h** ve **8** kodlu bileşikler en aktif türevlerdir. **7e**, **7f**, **7g** ve **7h** 10  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda 5-LO aktivitesini sırasıyla % 100, % 63.6, % 35.9 ve % 75.6 oranında inhibe etmiştir (Tablo 4). **7a** ve **8** kodlu bileşiklerin  $\text{IC}_{50}$  değerleri 8  $\mu\text{M}$  olup, **7d** kodlu bileşiğin  $\text{IC}_{50}$  değeri 5  $\mu\text{M}$ 'dır. Test edilen lineer izoksazol türevi bileşikler içinde en aktif olan izoksazol halkasının 3'üncü konumunda t-bütil 4-amino piperidin-1-karboksilat yapısı taşıyan **7e** kodlu bileşiktir. Bu bileşiğin  $\text{IC}_{50}$  değeri 1.5  $\mu\text{M}$  olarak bulunmuştur (Tablo 5).

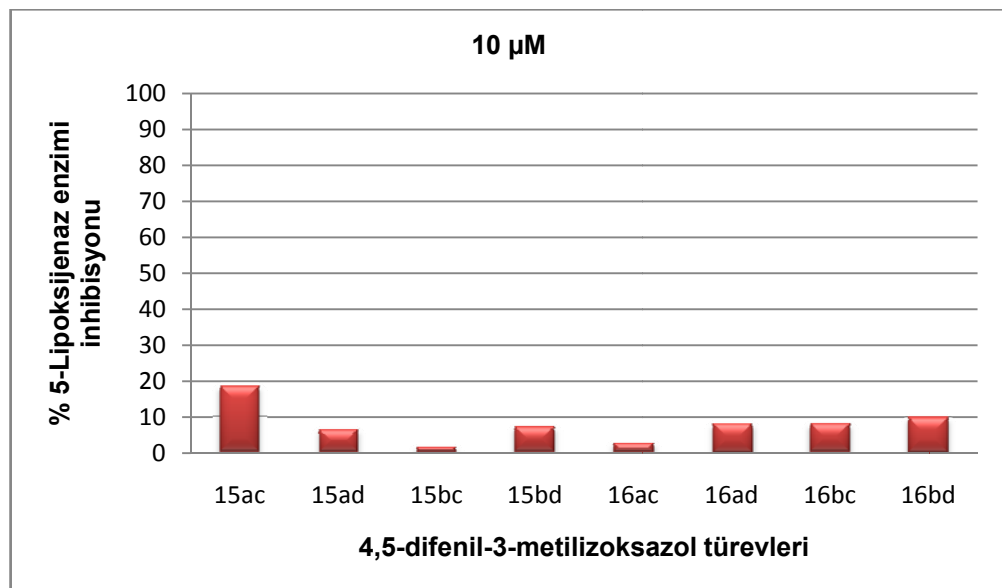
Tablo4: Lineer izoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu

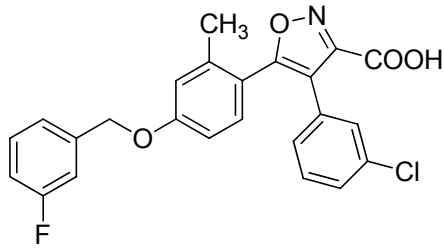


Tablo 5: 7e kodlu bileşiğin  $IC_{50}$ 'ye karşı 5-LO ürün oluşumu grafiği

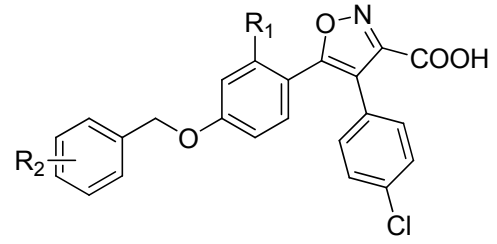


**Tablo 6: 4,5-difenil-3-metilizoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu**





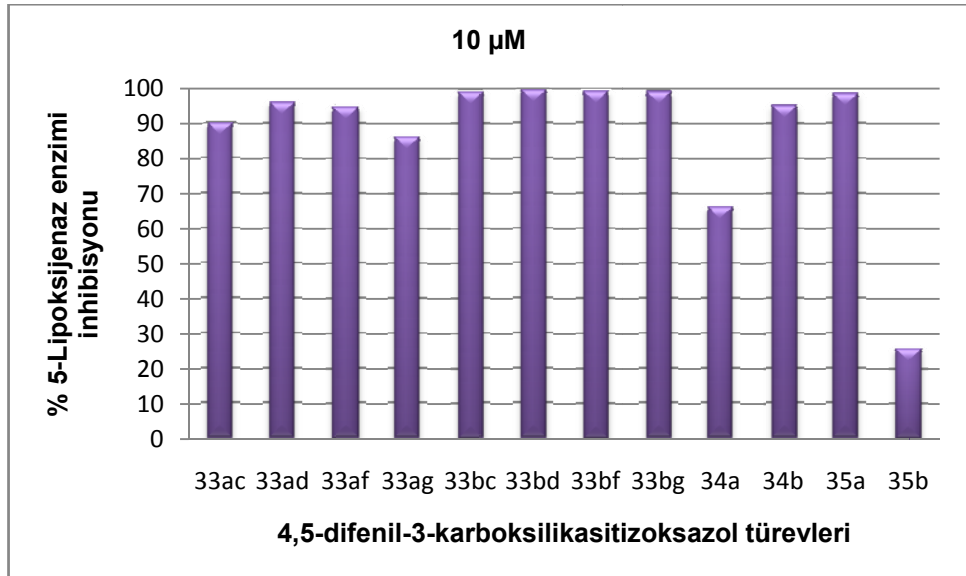
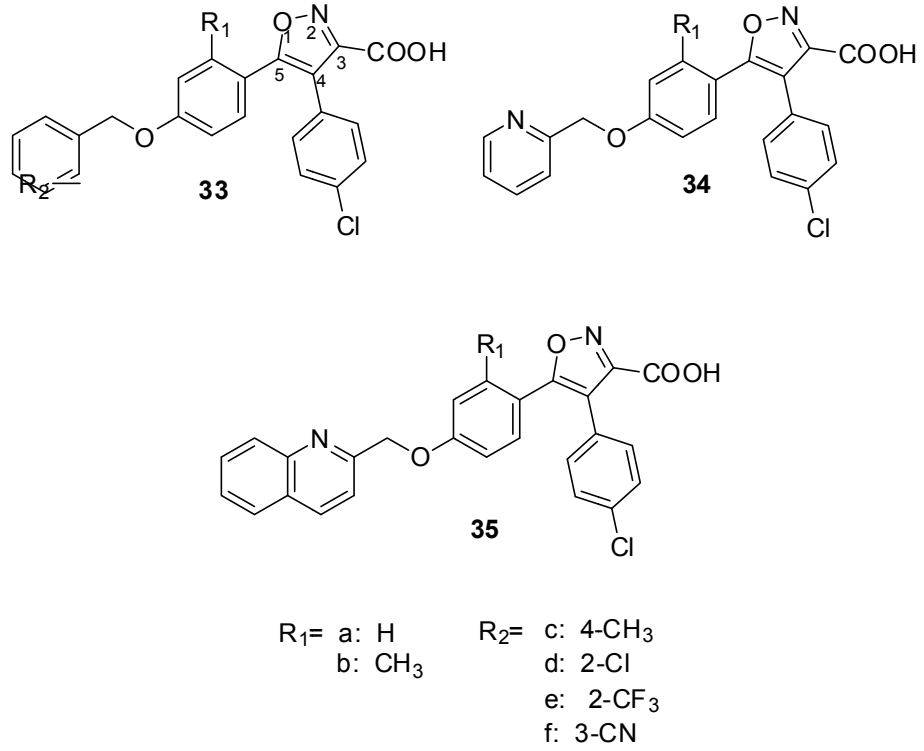
DNY 492  
IC<sub>50</sub> = 0.8  $\mu$ M



4,5-diarilizoksazol türevleri (33-35)

Grubumuz tarafından sentezlenen ve IC<sub>50</sub> değeri 0.8  $\mu$ M olan DNY492 kodlu bileşik göz önüne alınarak, tezin bir sonraki aşamasında izokzasol-3-karboksilik asit türevleri sentezlenmiştir. İzoksazol halkasının 3'üncü konumunda karboksilik asit taşıyan 4,5-diarilizoksazol türevi bileşiklerin, 5-LO enzimini % 100'e yakın oranlarda inhibe ettiği ayrıca izoksazol halkasının 5'inci konumundaki fenil halkasında 2-CH<sub>3</sub> taşıyan türevlerin en aktif türevler olduğu görülmektedir (Tablo 8).

**Tablo7: 4,5-difenil-3-karboksilikasitizoksazol türevi bileşiklerin % 5-LO enzim inhibisyonu**



Sonuç olarak bu tez kapsamında AMB6 öncü bileşiğinden yola çıkılarak 29 adet yeni izoksazol türevi sentezlenmiş, yapıları aydınlatılmış ve 5-LO aktiviteleri test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre lineer izoksazol türevlerinde umut verici aktivite gözlenmiş 7e kodlu bileşik AMB6'dan 1.5µM lık IC<sub>50</sub> değeri ile daha aktif olarak bulunmuştur. Asit türevlerine ait sonuçlara bakıldığında ise izoksazol halkasının 5'inci konumundaki fenil halkasında 2-CH<sub>3</sub> taşıyan türevlerin 10 µM konsantrasyonda en aktif türevler olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda ileri çalışmalar yapılması planlanmaktadır.

## ÖZET

LT'ler birçok hastalıkta proenflamatuvar etkileri nedeniyle önemli rol oynayan lipit medyatörlerdir. LT biyosentezinin ilk adımı, 5-LO enzimi tarafından katalizlenen AA'nın, 5-HPETE ve daha sonra LTA<sub>4</sub>'e dönüşümüdür. Ayrıca LT ürünlerinin oluşumunda FLAP'ın, AA'nın 5-LO'ya transferinde rolü olduğu gözlemlenmiştir. Bu yüzden, LT biyosentezinin inhibisyonu, ya doğrudan 5-LO enzim inhibisyonu ya da FLAP proteininin inhibisyonu ile dolaylı olarak mümkündür. Yakın zamanda 5-LO kristal yapısının aydınlatılması, enflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıkların "antilökotrien tedavide" değeri olabilecek, LT biyosentezini erken basamakta engelleyen yeni 5-LO inhibitörlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu amaçla, izoksazol ana yapısına bağlı kalarak, lineer izoksazol, 4,5-diaril-3-metilizoksazol ve 4,5-diaril-3-karboksilikasitizoksazol yapılarında toplamda yirmi dokuz adet bileşik tasarlanıp sentezlenmiş ve bu bileşiklerin insan PMNL hücrelerinde LT biyosentezi inhibitör etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektral ve elementel analiz verileriyle kanıtlanmıştır.

Test edilen bileşiklerin LT biyosentez inhibitör etkileri değerlendirildiğinde lineer izoksazol türevlerinden *ter*-bütil 4-[(5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il)metil]amino]piperidin-1-karboksilat (**7e**), LT biyosentezini 1.5 µM IC<sub>50</sub> değerinde inhibe ederek en etkili türev olarak bulunmuştur. Bunun yanında, 1-[(5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il)metil]-4-(2-furoil)piperazin (**7d**) için LT biyosentezi inhibisyonu için IC<sub>50</sub> değeri 5 µM, 1-[(5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il)metil]-4-[4-(triflorometil)benzil]piperazin (**7a**) ve 1-[(5-[4-(benziloksi)fenil]izoksazol-3-il)karbonil]-4-(4-*ter*-bütilbenzil)piperazin (**8**) bileşikleri için IC<sub>50</sub> değerleri 8 µM olarak bulunmuştur. Karboksilikasit türevlerine ait sonuçlara bakıldığında ise izoksazol halkasının 5'inci konumundaki fenil halkasında 2-CH<sub>3</sub> taşıyan türevlerin 10 µM konsantrasyonda en aktif türevler olduğu görülmüş ve bu sonuçlar doğrultusunda ileri çalışmalar yapılması planlanmaktadır.

## SUMMARY

LT's are proinflammatory lipid mediators which play an important role in a number of human diseases. The first step in LT biosynthesis is the transformation of AA to the 5-HPETE catalyzed by the 5-LO enzyme, which subsequently converted to LTA<sub>4</sub> by LTA<sub>4</sub> hydrolase. In addition, a helper protein FLAP has been observed to aid the transfer of substrate AA to the 5-LO. Hence, inhibition of LT biosynthesis can be accomplished either by direct inhibition of 5-LO or indirectly by the inhibition of FLAP. Recently illuminated crystal structure of 5-LO provided an opportunity to develop the novel 5-LO inhibitors, which can prevent LT biosynthesis at early stages to develop novel therapies for inflammatory disorders, cardiovascular diseases and cancer. With this aim, by keeping the isoxazole ring as a main structure, a series of twenty nine compounds including linear isoxazole, 4,5-diaryl-3-methylisoxazole and 4,5-diaryl-3-carboxylic acidisoxazole derivatives were designed and synthesized. Their structures were fully elucidated using spectral techniques and elemental analysis.

Twenty nine final compounds reported herein were evaluated for their ability to inhibit LT biosynthesis in human PMNL. Compound 7e, tert-butyl 4-[(5-[4-(benzyloxy)phenyl]isoxazole-3-yl)methyl]amino piperidine-1-carboxylate was found to be a potent inhibitor of LT biosynthesis with 1.5  $\mu$ M IC<sub>50</sub> value in PMNL. In addition, 1-[(5-[4-(benzyloxy)phenyl]isoxazole-3-yl)methyl]-4-(2-furoyl)piperazine (7d), 1-[(5-[4-(benzyloxy)phenyl]isoxazole-3-yl)methyl]-4-[4-(trifluoromethyl)benzyl]piperazine (7a) and 1-[(5-[4-(benzyloxy)phenyl]isoxazole-3-yl)carbonyl]-4-(4-tert-butylbenzyl) piperazine (8) also potently inhibited LT biosynthesis in PMNL with IC<sub>50</sub> values of 5, 8 and 8  $\mu$ M, respectively. Judging from the results of carboxylic acid derivatives, it is seen that derivatives with phenyl group bearing 2-CH<sub>3</sub> at 5<sup>th</sup> position of isoxazole ring, are the most active

compounds at 10  $\mu$ M. according to promising results, further studies are in progress.

## KAYNAKLAR

1. Audouin, C., Mestdagh, N., Lassoie, M. A., Houssin, R. & Henichart, J. P. N-Aminoindoline derivatives as inhibitors of 5-lipoxygenase. *Bioorg Med Chem Lett*2001; **11**, 845-848.
2. Hutchinson, J. H. *et al.* Substituted thiopyrano[2,3,4-c,d]indoles as potent, selective, and orally active inhibitors of 5-lipoxygenase. Synthesis and biological evaluation of L-691,816. *J Med Chem*1993; **36**, 2771-2787.
3. Nakamura, C. *et al.* Synthesis and biological activities of fluorinated chalcone derivatives. *Bioorg Med Chem*2002; **10**, 699-706.
4. Peters-Golden, M. & Henderson, W. R., Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med*2007; **357**, 1841-1854.
5. Radmark, O., Werz, O., Steinhilber, D. & Samuelsson, B. 5-Lipoxygenase: regulation of expression and enzyme activity. *Trends Biochem Sci*2007; **32**, 332-341.
6. Werz, O. & Steinhilber, D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors. *Pharmacol Ther*2006; **112**, 701-718.
7. Arockia Babu, M., Shakya, N., Prathipati, P., Kaskhedikar, S. G. & Saxena, A. K. Development of 3D-QSAR models for 5-lipoxygenase antagonists: chalcones. *Bioorg Med Chem*2002; **10**, 4035-4041.
8. Charlier, C. & Michaux, C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem*2003; **38**, 645-659.
9. Funk, C. D. Leukotriene modifiers as potential therapeutics for cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov*2005; **4**, 664-672.

10. Schwarz, K. Structural Basis for Lipoxygenase Specificity. CONVERSION OF THE HUMAN LEUKOCYTE 5-LIPOXYGENASE TO A 15-LIPOXYGENATING ENZYME SPECIES BY SITE-DIRECTED MUTAGENESIS. *Journal of Biological Chemistry* 2000; **276**, 773-779.
11. Charlier, C., Henichart, J. P., Durant, F. & Wouters, J. Structural insights into human 5-lipoxygenase inhibition: combined ligand-based and target-based approach. *J Med Chem* 2006; **49**, 186-195.
12. Radmark, O. P. The molecular biology and regulation of 5-lipoxygenase. *Am J Resp Crit Care* 2000; **161**, S11-S15.
13. Falgoutyret, J.-P., Denis, D., MacDonald, D., Hutchinson, J. H. & Riendeau, D. Characterization of the arachidonate and ATP binding sites of human 5-lipoxygenase using photoaffinity labeling and enzyme immobilization. *Biochemistry* 1995; **34**, 13603-13611.
14. P. Aparoy , R. N. R., Lalitha Guruprasad , M. R. Reddy , P. Reddanna. Homology modeling of 5-lipoxygenase and hints for better inhibitor design. *J Comput Aided Mol Des* 2008.
15. Pergola, C. & Werz, O. 5-Lipoxygenase inhibitors: a review of recent developments and patents. *Expert Opin Ther Pat* 2010; **20**, 355-375.
16. Boudreau, L. H. *et al.* Caffeic Acid phenethyl ester and its amide analogue are potent inhibitors of leukotriene biosynthesis in human polymorphonuclear leukocytes. *PLoS ONE* 2012; **7**, e31833.
17. Radmark, O. & Samuelsson, B. 5-lipoxygenase: regulation and possible involvement in atherosclerosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2007; **83**, 162-174.
18. Gilbert, N. C. *et al.* The structure of human 5-lipoxygenase. *Science* 2011; **331**, 217-219.

19. Feisst, C. *et al.* Hyperforin is a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with high efficacy in vivo. *Cell Mol Life Sci* 2009; **66**, 2759-2771.
20. Hofmann, B. *et al.* A Class of 5-Benzylidene-2-phenylthiazolinones with High Potency as Direct 5-Lipoxygenase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011; **54**, 1943-1947
21. Greiner, C. *et al.* 2-(4-(Biphenyl-4-ylamino)-6-chloropyrimidin-2-ylthio)octanoic acid (HZ52)--a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with favourable molecular pharmacology and efficacy in vivo. *Br J Pharmacol* 2011; **164**, 781-793.
22. Ishii, K. *et al.* 5-lipoxygenase pathway promotes cell proliferation in human glioma cell lines. *Clin Neuropathol* 2009; **28**, 445-452.
23. Hieke, M. *et al.* A novel class of dual mPGES-1/5-LO inhibitors based on the alpha-naphthyl pirinixic acid scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2011; **21**, 1329-1333.
24. Hornig, M. *et al.* Inhibition of 5-lipoxygenase by U73122 is due to covalent binding to cysteine 416. *Biochim Biophys Acta* 2012; **1821**, 279-286.
25. Wisniewska, J. M. *et al.* Molecular characterization of EP6--a novel imidazo[1,2-a]pyridine based direct 5-lipoxygenase inhibitor. *Biochem Pharmacol* 2012; **83**, 228-240.
26. Pontiki, E. & Hadjipavlou-Litina, D. Lipoxygenase inhibitors: A comparative QSAR study review and evaluation of new QSARs. *Med Res Rev* 2008; **28**, 39-117.
27. Boschi, D. *et al.* Multitarget drugs: synthesis and preliminary pharmacological characterization of zileuton analogues endowed with Dual 5-LO inhibitor and NO-dependent activities. *ChemMedChem* 2010; **5**, 1444-1449.

28. Grimm, E. L. *et al.* Substituted coumarins as potent 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2006; **16**, 2528-2531.
29. Leone, S., Ottani, A. & Bertolini, A. Dual acting anti-inflammatory drugs. *Curr Top Med Chem* 2007; **7**, 265-275.
30. Shirumalla, R. K. *et al.* RBx 7796: A novel inhibitor of 5-lipoxygenase. *Inflammation Research* 2006; **55**, 517-527.
31. Shirumalla, R. K. *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterisation of RBx 7796: a novel 5-lipoxygenase inhibitor. *Inflamm Res* 2008; **57**, 135-143.
32. Landwehr, J. *et al.* Design and synthesis of novel 2-amino-5-hydroxyindole derivatives that inhibit human 5-lipoxygenase. *J Med Chem* 2006; **49**, 4327-4332.
33. Karg, E. M. *et al.* Structural Optimization and Biological Evaluation of 2-Substituted 5-Hydroxyindole-3-carboxylates as Potent Inhibitors of Human 5-Lipoxygenase. *Journal of Medicinal Chemistry* 2009; **52**, 3474-3483.
34. Zheng, M. *et al.* Indole derivatives as potent inhibitors of 5-lipoxygenase: design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; **17**, 2414-2420.
35. Franke, L. *et al.* Identification of natural-product-derived inhibitors of 5-lipoxygenase activity by ligand-based virtual screening. *J Med Chem* 2007; **50**, 2640-2646.
36. Chowdhury, M. A. *et al.* Synthesis and biological evaluation of 1-(benzenesulfonamido)-2-[5-(N-hydroxypyridin-2(1H)-one)]acetylene regioisomers: a novel class of 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2008; **18**, 4195-4198.
37. Werz, O. *et al.* Novel and potent inhibitors of 5-lipoxygenase product synthesis based on the structure of pirinixic acid. *J Med Chem* 2008; **51**, 5449-5453.

38. Koeberle, A. *et al.* Pirinixic acid derivatives as novel dual inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and 5-lipoxygenase. *J Med Chem* 2008; **51**, 8068-8076.
39. Maier, T. J. *et al.* Celecoxib inhibits 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2008; **76**, 862-872.
40. Feisst, C. *et al.* Hyperforin is a novel type of 5-lipoxygenase inhibitor with high efficacy in vivo. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2009; **66**, 2759-2771.
41. Cho, Y. S. *et al.* Identification of 4-[4-(4-fluoro-phenyl)-thiazol-2-ylamino]-2,6-dimethyl-phenol (KR-33749) as an inhibitor of 5-lipoxygenase with potent antiinflammatory activity. *Pharmacology* 2010; **86**, 65-72.
42. Ducharme, Y. *et al.* The Discovery of Setileuton, a Potent and Selective 5-Lipoxygenase Inhibitor. *Acs Med Chem Lett* 2010; **1**, 170-174.
43. Bernstein, J. A. *et al.* MK-0633, a potent 5-lipoxygenase inhibitor, in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2011; **105**, 392-401.
44. Masferrer, J. L. *et al.* Pharmacology of PF-4191834, a novel, selective non-redox 5-lipoxygenase inhibitor effective in inflammation and pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; **334**, 294-301.
45. Fischer, L., Steinhilber, D. & Werz, O. Molecular pharmacological profile of the nonredox-type 5-lipoxygenase inhibitor CJ-13,610. *Br J Pharmacol* 2004; **142**, 861-868.
46. Li, L. *et al.* Potent and selective 5-LO inhibitor bearing benzothiophene pharmacophore: discovery of MK-5286. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; **20**, 7440-7443.

47. Reddy, N. P. *et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of prenylated chalcones as 5-LOX inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2010; **18**, 5807-5815.
48. Song, H. *et al.* Synthesis and evaluation of benzoxazole derivatives as 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorgan Med Chem* 2010; **18**, 7580-7585.
49. Steinbrink, S. D. *et al.* Sulindac sulfide suppresses 5-lipoxygenase at clinically relevant concentrations. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2010; **67**, 797-806.
50. Chu, L. S. *et al.* Minocycline protects rat brain against focal cerebral ischemia via inhibiting 5-lipoxygenase activation. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006; **27**, 108-108.
51. Chu, L. S. *et al.* Minocycline inhibits 5-lipoxygenase activation and brain inflammation after focal cerebral ischemia in rats. *Acta Pharmacologica Sinica* 2007; **28**, 763-772.
52. Chu, L. S. *et al.* Minocycline inhibits 5-lipoxygenase expression and accelerates functional recovery in chronic phase of focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences* 2010; **86**, 170-177.
53. Cho, Y. S. *et al.* Discovery of (2-fluoro-benzyl)-(2-methyl-2-phenethyl-2H-chromen-6-yl)-amine (KRH-102140) as an orally active 5-lipoxygenase inhibitor with activity in murine inflammation models. *Pharmacology* 2011; **87**, 49-55.
54. Hofmann, B. *et al.* Scaffold-Hopping Cascade Yields Potent Inhibitors of 5-Lipoxygenase. *ChemMedChem* 2008; **3**, 1535-1538.
55. Hofmann, B. *et al.* Molecular pharmacological profile of a novel thiazolinone-based direct and selective 5-lipoxygenase inhibitor. *Brit J Pharmacol* 2012; **165**, 2304-2313.

56. Barzen, S. *et al.* Synthesis and biological evaluation of a class of 5-benzylidene-2-phenyl-thiazolinones as potent 5-lipoxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2012; **20**, 3575-3583.
57. Pergola, C. *et al.* Cinnamyl-3,4-dihydroxy- $\alpha$ -cyanocinnamate is a potent inhibitor of 5-lipoxygenase. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; **338**, 205-213.
58. Hieke, M. *et al.* SAR-study on a new class of imidazo[1,2-a]pyridine-based inhibitors of 5-lipoxygenase. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; **22**, 1969-1975.
59. Reddy, N. P. *et al.* Structure based drug design, synthesis and evaluation of 4-(benzyloxy)-1-phenylbut-2-yn-1-ol derivatives as 5-lipoxygenase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2012; **47**, 351-359.
60. Pergola, C. *et al.* On the inhibition of 5-lipoxygenase product formation by tryptanthrin: mechanistic studies and efficacy in vivo. *Br J Pharmacol* 2012; **165**, 765-776.
61. Chan, H. L., Yip, H. Y., Mak, N. K. & Leung, K. N. Modulatory effects and action mechanisms of tryptanthrin on murine myeloid leukemia cells. *Cell Mol Immunol* 2009; **6**, 335-342.
62. Yu, S. T., Chen, T. M., Tseng, S. Y. & Chen, Y. H. Tryptanthrin inhibits MDR1 and reverses doxorubicin resistance in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **358**, 79-84.
63. Suh, J., Yum, E. K., Cheon, H. G. & Cho, Y. S. Synthesis and Biological Evaluation of N-aryl-4-aryl-1,3-Thiazole-2-Amine Derivatives as Direct 5-Lipoxygenase Inhibitors. *Chem Biol Drug Des* 2012.
64. Wu, Y. *et al.* Dynamic modeling of human 5-lipoxygenase-inhibitor interactions helps to discover novel inhibitors. *J Med Chem* 2012; **55**, 2597-2605.

65. Qiao, Z. T. *et al.* Chalcone-Benzoxaborole Hybrid Molecules as Potent Antitrypanosomal Agents. *Journal of Medicinal Chemistry* 2012; **55**, 3553-3557.
66. Oka, Y., Miyake, A., Tada, N., Omura, M., Tomimoto, M., Yurugi, S. Studies on the Syntheses of N-Heterocyclic Compounds. XXVI. Syntheses of Pyrido [3, 4-d] pyridazine Derivatives. (3). *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* 1975; **23**, 2306-2317.
67. Bischoff, A. S., Hosahalli S.; Sundaresan, Kumar; Sammeta, Srinivasa Raju; Vaka, Anil Kumar. Novel piperazine derivatives as inhibitors of stearyl-CoA desaturase and their preparation and use in the treatment of obesity and diabetes. *WO 2008/157844 A1* 2008.
68. MUKHOPADHYAY I. *et al.* FUSED OXAZOLE AND THIAZOLE DERIVATIVES AS TRPMS MODULATORS. *WO2010010435 (A2)* 2010.
69. Kawamatsu, Y., Sohda, T. & Imai, Y. 2-Amino-4-Phenylthiazole Derivatives as Anti-Atherogenic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 1981; **16**, 355-362.
70. KARL, S. *et al.* Pesticidal substituted piperidines. *WO2006119876 (A1)* 2008.
71. Kameo, K. *et al.* Studies on hypolipidemic agents. IV. 3-[4-(Phenylthio)benzoyl]propionic acid derivatives. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1989; **37**, 1260-1267.
72. Kolasa, T. *et al.* Heteroaryl methoxyphenylalkoxyiminoalkylcarboxylic acids as leukotriene biosynthesis inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 2000; **43**, 690-705.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım boyunca her türlü yardımını, desteğini, engin bilgi birikimini esirgemeyen, ayrıca özel hayatım dahil, ağabeyliğini geri çevirmeyen tez danışmanım Prof. Dr Erden BANOĞLU'na, karşılaştığım her türlü problemde yine tecrübe ve engin bilgisini tüm içtenliğiyle hiç çekinmeden paylaşan Dr. Burcu ÇALIŞKAN'a, 5-LO enzimi ile ilgili biyolojik çalışmaları gerçekleştiren Jena üniversitesinden Prof. Dr Oliver WERZ ve JanaGERSTMEIER'a, tez çalışmalarım boyunca analiz çalışmalarını titizlikle gerçekleştiren Prof. Dr Hakan GÖKER'e, yüksek lisans eğitimim boyunca sundukları destekleyici ortam için Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tuncel ÖZDEN'e ve tüm öğretim üyelerine, beraberce bu yola baş koyduğumuz ve her zaman yanımda olan dostum Serkan LEVENT'e ve en son, tez çalışmalarım boyunca her zaman ve her konuda yanımda olan, manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen "her şeyim" Şebnem DUYGULU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tezi beni bu günlere getiren canım aileme ve ileride umut vadeden yeğenlerime adıyorum.

Erşan ÇELİKOĞLU

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Erşan  
**Soyadı:** ÇELİKOĞLU  
**Doğum yeri ve Tarihi:** Haziran 8, 1985  
**Eğitimi:** Lisans  
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü  
(2010)  
**Yabancı dili:** İngilizce