



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK
LİSANS
TEZİ**

**BAZI İNDOL-1,2,4-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLER
ÜZERİNDE SENTEZ VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

ENSAR KORKUT KILIÇ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

AĞUSTOS 2018



**BAZI İNDOL-1,2,4-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLER ÜZERİNDE SENTEZ
VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Ensar Korkut KILIÇ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ağustos 2018

Ensar Korkut Kılıç tarafından hazırlanan “Bazı indol-1,2,4-triazol hibrit bileşikler üzerinde sentez ve biyoaktivite çalışmaları” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Sultan BAYTAŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Erden BANOĞLU

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

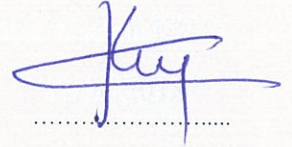
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Canan Kuş

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Tez Savunma Tarihi : 10.08.2018

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

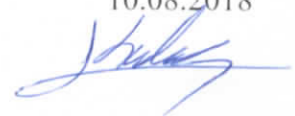
ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ensar Korkut KILIÇ

10.08.2018



BAZI İNDOL-1,2,4-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLER ÜZERİNDE SENTEZ VE
BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

(Yüksek Lisans Tezi)

Ensar Korkut KILIÇ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ağustos 2018

ÖZET

Kanser, kalp-damar hastalıklarından sonra dünyadaki ikinci ölüm sebebidir ve tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Daha önce araştırma ekibimiz tarafından sitotoksik etkinliği belirlenen öncü bileşik **EK101**'den yola çıkarak daha etkili bileşiklere ulaşmak amacıyla 1,2,4-triazolün 4. konumundaki azot grubu üzerinde farklı türevlendirmeler yaparak, yeni kimyasal bileşik kütüphanesi oluşturulması amaçlanmıştır. Bu amaçla tasarladığımız tez çalışmamızda indol-triazol yapısı taşıyan türevler sentezlenmiştir. Yapılan testler ile bileşiklerin sitotoksik etkilerinin belirlenmesi hedeflenmiş ve daha sonra etkili bulunan bileşiklerle ileri deneylere devam edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun Huh7, HCT116 ve MCF7 hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bileşiklerin antikanser aktiviteleri değerlendirildiğinde bileşik **21**, **23**, **25**, **27**, **28**, **29** ve **30**'un Huh7, HCT116, MCF7 hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri 10 µM'ın altında bulunmuştur. Huh7 hücre hattına karşı en etkili iki bileşik olan **23** (IC₅₀: 4.3 µM) ve **30** (IC₅₀: 4.5 µM) karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı ileri deneylere alınmıştır.

Bilim Kodu : 1019

Anahtar Kelimeler : Kanser, Antitümör, İndol-triazol hibrit, Hepatosellüler karsinoma

Sayfa Adedi : 85

Danışman : Prof. Dr. Sultan Baytaş

SYNTHESIS AND BIOACTIVITY STUDIES ON SOME INDOL-1,2,4-TRIAZOL
HYBRID COMPOUNDS

(M. Sc. Thesis)

Ensar Korkut KILIÇ

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

Agust 2018

ABSTRACT

Cancer is one of the most important health conditions in the World. Main purpose of this study is to generate a new coming chemical compound library by obtaining different derivatives to the nitrogen group located at 4th position of the 1,2,4-triazole by making modification on lead compound EK101. Then, cytotoxic effects of the synthesized compounds are aimed to test. Having this aim, 10 different derivatives structured of indole-triazole is synthesized. In this study, it is observed that the most of the synthesized final compounds have anticancer activities for the cancer cell lines of Huh7, HCT116 and MCF7. Conciderly the anticancer activities of products labeled **21**, **23**, **25**, **27**, **28**, **29** and **30** are observed to have IC50 values less than 10 μ M against specified cancer cell lines. The bioactivity findings of synthesized indole-triazole hybrid derivatives showed that the most effective products against Huh7 cell line are labeled as **23** (IC50 value of 4.3 μ M), and **30** (IC50 value of 4.5 μ M). Both of the compounds were tested against liver cancer cell lines.

Science Code : 1019

Key Words : Cancer, Antitumor, İndole-triazole hybride, Hepatocellular carcinoma

Page Number : 85

Supervisor : Prof. Dr. Sultan Baytaş

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her aşamasında, bilgi, birikim ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışman hocam çok değerli Prof. Dr. Sultan BAYTAŞ'a, Anabilim Dalı olanaklarından yararlanmamı sağlayan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erden BANOĞLU'na, laboratuvarda geçirdiğim süre boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım Doç. Dr. Burcu ÇALIŞKAN ve Dr. Mohammed M.A. HAWASH'a, tezin oluşmasında en az benim kadar emeği olan, çok değerli Kübra İBİŞ, Deniz Lengerli ve Merve ERDOĞAN'a, ders dönemi ve tez döneminde bana kolaylık sağlayan Daire Başkanım Dilek YILMAZ'a ve Şube Müdürüm Berrin SARIOĞLU'na, iş yerinde yaptığı yardımların dışında tezimde de çok yardımı bulunan Sultan Hülya SAYGINER'e, biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Orta Doğu Teknik Üniversitesi'nden Prof. Dr. Rengül ATALAY ve Dr. Deniz Cansen KAHRAMAN'a, analiz çalışmalarını gerçekleştiren Ankara Üniversitesi'nden Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkür ederim.

Ayrıca beni bu zamanlara getiren, okutan, büyüten, maddi ve manevi her türlü yardımı sağlayan çok değerli canım aileme, bana disiplinli olmayı, sporcunun zeki, çevik ve ahlaklı olması gerektiğini öğreten ve Milli Takıma gitmemi sağlayan Gazi Warriors ailesine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Kanser Hakkında Genel Bilgi	7
2.2. Antikanser Etkili Yeni Molekül Geliştirme Çalışmaları	8
2.2.1. CA-4 ve Analogları.....	8
2.2.2. İndol Analogları	16
2.2.3. Triazol Analogları.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. Kimyasal Çalışmalar	31
3.1.1. Gereçler.....	31
3.1.2. Sentez Çalışmaları	31
3.2. Analitik Yöntemler	33
3.2.1 Erime noktası tayini	33
3.2.2. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller	33
3.2.3. Flash kromatografi	33
3.2.4. Elementel analizler.....	33
3.2.5. IR spektrumları	33

3.2.6. ¹ H-NMR spektrumları.....	34
3.2.7. HRMS spektrumları.....	34
3.3. Biyolojik Çalışmalar	34
4. BULGULAR	37
4.1. Kimyasal Bulgular	37
4.1.1. <i>N</i> -(4-Florofenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 1)	37
4.1.2. <i>N</i> -(4-Klorofenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 2).....	38
4.1.3. 2-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)- <i>N</i> -(<i>p</i> -tolil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 3)	39
4.1.4. <i>N</i> -Sikloheksil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 4)	40
4.1.5. 2-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)- <i>N</i> -(naftalen-2-il)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 5).....	41
4.1.6. <i>N</i> -(4-Bromofenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 6).....	42
4.1.7. <i>N</i> -(4-Metoksifenil)-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 7).....	43
4.1.8. <i>N</i> -İzopropil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 8)	44
4.1.9. <i>N</i> -Siklopropil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 9)	45
4.1.10. 2-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbonil)- <i>N</i> -fenetilhidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 10)	46
4.1.11. 4-(4-Klorofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 11).....	47
4.1.12. 4-(4-Florofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 12).....	48
4.1.13. 3-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-4-(<i>p</i> -tolil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 13)	49
4.1.14. 4-Sikloheksil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 14)	50

4.1.15.	3-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-4-(naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 15).....	51
4.1.16.	4-(4-Bromofenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 16).....	52
4.1.17.	4-(4-Metoksifenil)-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 17).....	53
4.1.18.	4-İzopropil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 18)	54
4.1.19.	4-Siklopropil-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 19)	55
4.1.20.	3-(1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-4-fenetil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon (Bileşik 20)	56
4.1.21.	2-(4-(4-Florofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 21).....	57
4.1.22.	1-Metil-2-(4-(p-tolil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 22)	58
4.1.23.	2-(4-Sikloheksil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 23).....	59
4.1.24.	2-(4-(4-Klorofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 24).....	60
4.1.25.	1-Metil-2-(4-(naftalen-2-il)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 25).....	61
4.1.26.	2-(4-(4-Bromofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 26).....	62
4.1.27.	2-(4-(4-Metoksifenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 27).....	63
4.1.28.	2-(4-İzopropil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 28)	64
4.1.29.	2-(4-Siklopropil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 29).....	65
4.1.30.	1-Metil-2-(4-fenetil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-1 <i>H</i> -indol (Bileşik 30)	66
4.2.	Biyolojik Bulgular	67

5. TARTIŞMA.....	69
5.1. Sentez Çalışmaları	69
5.2. Biyolojik Çalışmalar	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
KAYNAKLAR	78
ÖZGEÇMİŞ	85



ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge

Sayfa

Çizelge 1.1. Öncü bileşik EK101 hareketle sentezlenen indol-1,2,4-triazol bileşikleri6

Çizelge 4.2.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler, Doksorubisin ve 5-florourasilin Huh7, MCF7 ve HCT116'ya karşı IC₅₀ (μM) değerleri.....67

Çizelge 4.2.1. (Devamı) Tez kapsamında sentezlenen bileşikler, Doksorubisin ve 5-florourasilin Huh7, MCF7 ve HCT116'ya karşı IC₅₀ (μM) değerleri.....68

Çizelge 4.2.2. Seçilen indol-triazol hibrit bileşiklerin karaciğer kanseri hücre hatları (Huh7, HepG2, Mahlavu ve SNU475) için belirlenen IC₅₀ değerleri68

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Kolşisin, Kombretastatin A4 ve Kombretastatin A4 Fosfat yapıları.....	2
Şekil 1.2. Antitümör etkili indol türevleri.....	3
Şekil 1.3. Antikanser etkili indol türevleri.....	3
Şekil 1.4. T115 ve IT-14 yapıları.....	4
Şekil 1.5. EK101 yapısı	5
Şekil 2.1. CA-4 yapısı ve farmakofor grupları	9
Şekil 2.2. CA-4 ara zinciri üzerinde modifikasyonlar yapılarak sentezlenen türevler	10
Şekil 2.3. Piperlongumin eklenmiş CA-4 analogu.....	10
Şekil 2.4. Dioksolan ve Furanon halkasına sahip CA-4 analogları	11
Şekil 2.5. Pirazol, Pirel, Triazol ve Betalaktam halkası içeren CA-4 analogları.....	12
Şekil 2.6. Benzoitiofen, Benzofuran, Kinolin ve İndol halkaları ile modifiye edilmiş CA-4 analogları.....	14
Şekil 2.7. Sülfid, Sülfon ve N-serin içeren CA-4 analogları	15
Şekil 2.8. Benzoksazolon ve İndol halkası içeren CA-4 analogları.....	15
Şekil 2.9. İndol-N-benzil türevi CA-4 analogu.....	16
Şekil 2.10. İndol halkası içeren doğal bileşikler	16
Şekil 2.11. İndol halkası içeren ilaç molekülleri.....	17
Şekil 2.12. İndolmaleimid, Fenilpiridin ve N-hidroksisinnamamid içeren indol analogları.....	18
Şekil 2.13. İndol türevi anti-kanser bileşikler	19
Şekil 2.14. 3-Aroil indol türevi bileşikler ve aktivite değerleri	19
Şekil 2.15 1-Aroil indol türevi bileşikler ve aktivite değerleri	20
Şekil 2.16. D-64131 ve aktivite değerleri	21
Şekil 2.17. Arilitiyoindol türevi bileşikler ve aktivite değerleri	21
Şekil 2.18. İndibulin (D-24851).....	22

Şekil	Sayfa
Şekil 2.19.. İndolle kaynaşmış halka sistemi içeren bileşikler	23
Şekil 2.20. Duran ve arkadaşlarına ait triazol türevi bileşik	25
Şekil 2.21. Holla ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşikler	25
Şekil 2.22. Yang ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşikler.....	26
Şekil 2.23. Li ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik.....	26
Şekil 2.24. Hassan ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik.....	27
Şekil 2.25. Kamal ve arkadaşlarına ait piridin-triazol hibrit bileşikler ve aktivite değerleri	27
Şekil 2.26. Kumbhare ve arkadaşlarına ait pirimidin-triazol hibrit bileşikler ve aktivite değerleri	28
Şekil 2.27. Kumarin-triazol ve Kinoksalin-triazol türevi anti-kanser etkili bileşikler	29
Şekil 2.28. Kumar ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik	29
Şekil 5.1. EK101; kimyasal yapısı ile antiproliferatif etki sonuçları	69
Şekil 5.2. Bileşiklerin genel sentez şeması	70
Şekil 5.3. Etil 1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat için sentez şeması.....	70
Şekil 5.4. Etil 1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilat için sentez şeması.....	71
Şekil 5.5. 1-Metil-1 <i>H</i> -indol-2-karbohidrazit için sentez şeması.....	71
Şekil 5.6. <i>N</i> -Süstitüe-2-[(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevleri (1-10) için sentez şeması.....	72
Şekil 5.7. 4-Süstitüe-3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-tiyon türevleri için genel sentez şeması	72
Şekil 5.8. 2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1 <i>H</i> -indol türevleri için sentez şeması	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
GI_{50}	Konsantrasyonda %50 azalmanın sağlanması
Hz	Hertz
IC_{50}	%50 inhibisyon için gerekli inhibitör konsantrasyonu
J	Eşleşme sabiti
cm	Santimetre
kg	Kilogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MHz	MegaHertz
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
ppm	Milyonda bir birim
V_{max}	Maksimum konsantrasyona ulaşma hızı
α	Alfa
β	Beta
δ	Kimyasal kayma

Kısaltmalar	Açıklamalar
A2780-DX	Ovaryum kanseri hücresi
A-375	İnsan malign melanom hücresi
A498	Böbrek kanseri hücre hattı
A549	İnsan akciğer kanseri hücresi
B16 Melanoma	İnsan mürin tümör hücre hattı
BC-19	İnsan meme kanseri hücresi
Bel-7402	İnsan hepatoselüler karsinoma hücre hattı

BGC-823	İnsan mide kanseri hücre hattı
CA-4	Kombretastatin A-4
CA-4P	Kombretastatin A-4 fosfat
CDK	Cyclin dependet kinase
CK2	Casein kinase 2
CNS	Merkezi sinir sistemi
DHFR	Dihydrofolate reductase
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	Dötoro dimetilsülfoksit
DU145	İnsan prostat kanseri hücresi
EA.hy926	İnsan endothelial kanser hücresi
FDA	Food and Drug Administration
HBV	Hepatit B virüsü
HCT116	İnsan servikal kanseri hücresi
HCT-15	İnsan kolon koleraktel adenokarsinomu
HCV	Hepatit C virüsü
HepG2	İnsan karaciğer kanseri hücresi
HL-60	İnsan promiyelositik lösemi hücresi
HOP-92	İnsan akciğer kanseri hücre hattı
HSK	Hepatoselüler karsinoma
HT29	İnsan koleteral adenokarsinoma
Huh7	İnsan karaciğer kanseri hücre hattı
İTK	İnce tabaka kromatografisi
K562	İnsan kronik miyelojen lösemi hücresi
KB	İnsan epidermal karsinoma
KB-V1	İnsan serviks kanseri hücresi
LNCaP	İnsan prostat karsinoması
LOX	Deri kanseri hücresi
Mahlavu	Karaciğer kanseri hücresi
MCF7	İnsan meme kanseri hücre hattı-7
MCF-7-Adr	Adriamycin dirençli meme kanseri hücresi
MDA-MB 231	İnsan meme adenokarsinomu
MDA-MB-468	İnsan meme adenokarsinomu
MDR	Multi drug resistance

MESSA	İnsan sarkoma hücresi hattı
MEXF 989	İnsan amelanotik melanoma hücresi
MKN45	İnsan mide kanseri hücresi
MTT	Kolorimetrik sitotoksosite belirleme metodu
NCI/ADRRES	İnsan meme kanseri hücresi
NCI-60	60 farklı insan kanseri hücre hattı paneli
NCI-DTP	National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program
NCI-H460	küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücre hattı
NMR	Nükleer manyetik rezonans
NUGC3	İnsan mide kanseri hücresi
OVCAR-8	İnsan ovarum kanseri hücre hattı
P388-VMDRC	Mürin lösemi hücresi
PC-3	İnsan prostat kanseri hücresi
PC-12	Sıçan adrenal medulla feokromositoma hücresi
RT-112	İnsan mesane kanseri hücresi
SF-268	İnsan beyin kanseri hücre hattı
SKBR-3	İnsan meme kanseri hücre hattı
SKMEL-2	İnsan deri kanseri hücresi
SKOV3	İnsan ovaryum kanseri hücresi
SNU475	İnsan karaciğer kanseri hücresi
SRB	Sülforodamin-B yöntemi
T-24	İnsan mesane kanseri hücre hattı
U251	İnsan beyin kanseri hücresi
U87	İnsan beyin kanseri hücresi
U87MG	İnsan beyin kanseri hücresi
WHO	World Health Organization
5-FU	5-florourasil

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre kanser, hücrelerin normal sınırlarının ötesinde büyümesi ile karakterize edilen, vücudun bitişik kısımlarını istila edebildiği veya diğer organlara yayılabildiği, büyük bir hastalık grubu için kullanılan jenerik bir terimdir. Kanser vücudun hemen hemen her bölümünü etkileyebilir ve her biri belirli yönetim stratejisi gerektiren birçok anatomik ve moleküler alt tiplere sahiptir [1].

Kanser, kalp-damar hastalıklarından sonra dünyadaki ikinci ölüm sebebidir ve tüm dünyada önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir [2, 3]. Akciğer, kolon, meme ve melanom kanserleri az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kanser türleridir [4]. Kanser hastalarının %90'ından fazlasının kronik tümör metastazları nedeniyle öldüğü belirlenmiştir [5]. WHO'nun verilerine göre kanser 2015 yılında 8,8 milyon kişinin ölümüne sebep olmuştur [1].

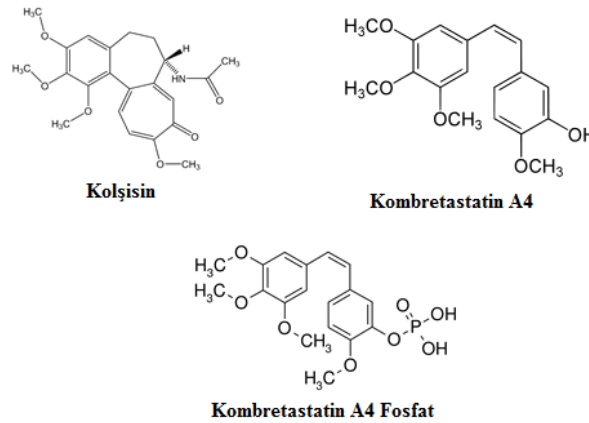
Kanserin tedavisindeki amaç, ideal olarak sağlıklı hücrelerin zarar görmesini önleyerek kanser hücrelerinin yok edilmeye çalışılmasıdır. Hedefe yönelik kanser tedavisi, kanserin büyümesi, ilerlemesi ve yayılmasında rol oynayan spesifik moleküllere müdahale ederek kanserin büyümesini ve yayılmasını engellemektir [5]. Bu nedenle, daha etkili ve daha güvenli anti-kanser ilaç adaylarının tasarımı ve keşfi, çağdaş medisinal kimyanın önemli hedeflerinden biridir [6, 7].

Hepatoselüler karsinoma (HSK), dünyada en sık görülen altıncı kanser türü olup, dünya genelinde kanserle ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve her yıl yaklaşık 900.000 yeni vaka rapor edilmektedir. HSK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranı sadece %7'dir [8]. HSK ile ilişkili risk faktörleri arasında hepatit B virüsü (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV), aflatoksin maruziyeti, kronik alkol alımı ve obezite ile kronik enfeksiyonlar yer alır [9, 10]. Karaciğer kanser hücreleri konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapiye direnç kazanmaya yatkındır. Erken vakalarda, eğer mümkünse, genellikle karaciğer nakli yapılır. Ancak transplantasyon bir seçenek değilse veya ilerlemiş bir HSK vakası söz konusu ise sorafenib hedefe yönelik bir terapötik ajan olarak kullanılır. Sorafenib ve regorafenib FDA tarafından onaylanmış çoklu kinaz inhibitörleridir ve bu ilaçların karaciğer kanser hücreleri üzerinde hem antiproliferatif hem de antianjiyojenik etkileri

vardır. Bununla birlikte, hasta sağ kalımını 3-4 ay uzatabilirler [11]. Bu nedenle, ilerlemiş HSK hastaları için yeni terapötik ajanlar geliştirmek önemli bir hedeftir.

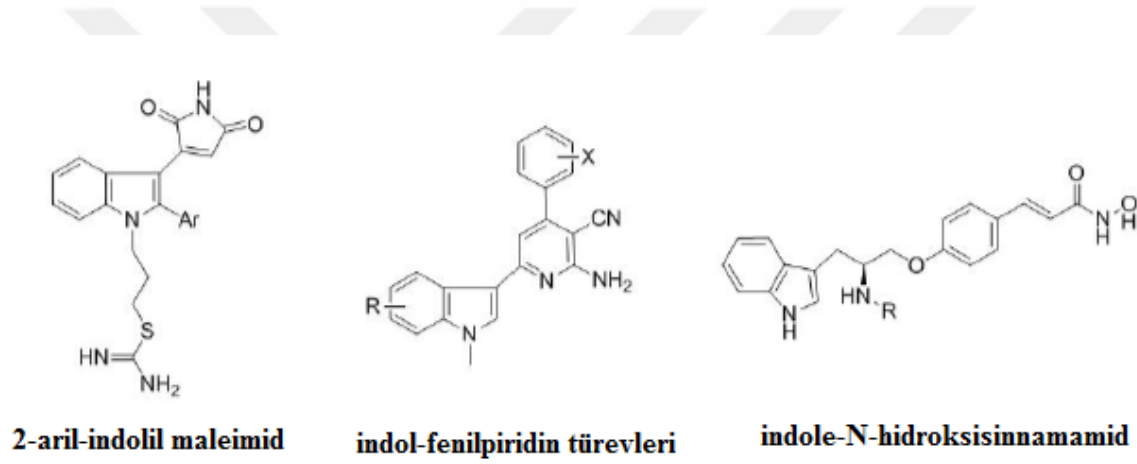
Kombretastatin A-4 (CA-4)(Şekil 1.1.) Güney Afrika’da yetişen *Combretum caffrum* adlı bitkiden izole edilmiş ve mikrotübül polimerizasyonu engelleyen güçlü bir antimitotik maddedir. Yapısal protein olan tübülünler, anti-kanser tedavisi için aslında pek de alışılmadık bir hedeftir, çünkü bu proteinler normalde ilaç hedefleri olarak davranmazlar. Normal işlev sırasında, α ve β tubulin heterodimerler, mikrotübül adı verilen küçük tüpler oluşturmak için polimerize olurlar. Bu tübülün iskeleleri hücre bölünmesinde önemli rol oynar. Hücredeki mikrotübüller oldukça dinamik olması sebebiyle hızlı bir şekilde polimerize ve depolimerize olabilirler, bu dinamik sürece müdahale eden ilaçlar ise hücre bölünmesini engellemeye veya sitotoksik etki oluşmasına yol açabilirler. Mikrotübülleri hedefleyen antikanser ilaçlar ise bu mikrotübül dinamiklerini baskılayarak, hücre mitozunu inhibe etmeyi ve apoptozu indüklemeyi hedeflerler [12].

Mikrotübülleri hedefleyen anti-kanser ilaçların birçoğu mikrotübüllerin kolşisin (Şekil 1.1.) bağlanma yörelerine bağlanarak etki gösterirler [13-16]. Bu tip anti-kanser ilaçların öncülüğünü ise doğal bir bileşik olan CA-4 yapmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, kombretastatinin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Fakat suda çözünürlüğü ve biyoyararlanımı düşüktür. Bu yüzden suda çözünürlüğü yüksek kombretastatin A4 Fosfat (CA-4P)(Şekil 1.1.) gibi türevlerin üzerinde çalışmalar sürmektedir [17-21].

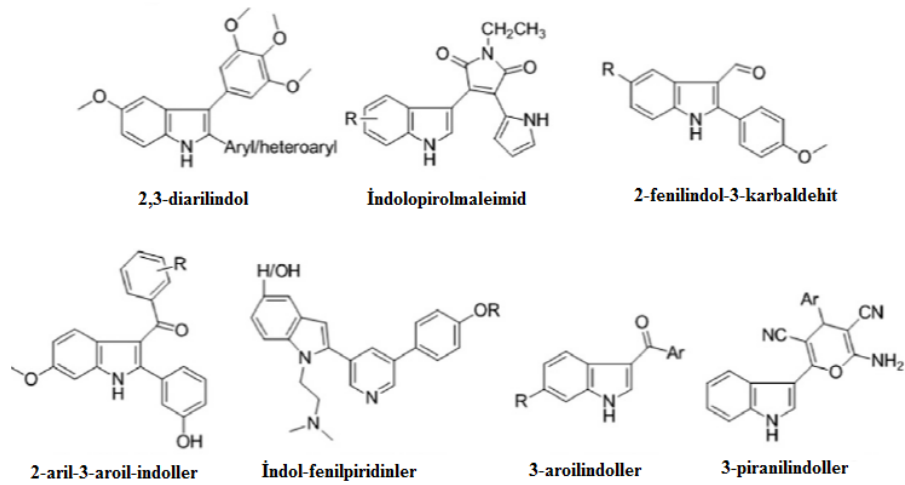


Şekil 1.1. Kolşisin, Kombretastatin A4 ve Kombretastatin A4 Fosfat yapıları

Kombretastatin A4 Fosfat'ın keşfi ve sonrasında yapılan aktivite çalışmalarında, kanser hücreleri üzerindeki güçlü etkilerinin gösterilmesi sonucunda Kombretastatin A4 Fosfat analogu olan ve 1*H*-indol yapısı taşıyan birçok çalışma yapılmıştır. Başlıca bu çalışmaları, 2,3-diarilindole analogları [16], aroilindole analogları [22], indol-piperazin analogları [13], 2-aril-indolil maleimid analogları [23], fenilpiperidin-indol analogları [24], indol bazlı *N*-hidroksisinnamamid analogları [25], indolpirolmaleimid analogları [3], 3-piranilindole analogları [26], indol-oksazol analogları [27], indol-thiadiazol analogları [28] ve indol-triazol [2, 14] analogları oluşturmaktadır (Şekil 1.2 ve Şekil 1.3). Çok geniş bir yelpazede yapılan indol bazlı sentez çalışmaları sonucu, güçlü sitotoksik etki ve mikrotübül inhibisyonuna sahip bileşiklere ulaşılmıştır.

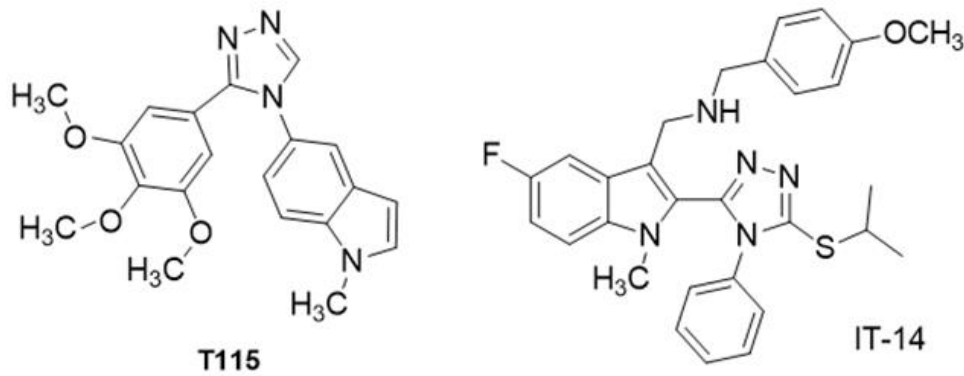


Şekil 1.2. Antitümör etkili indol türevleri



Şekil 1.3. Antikanser etkili indol türevleri

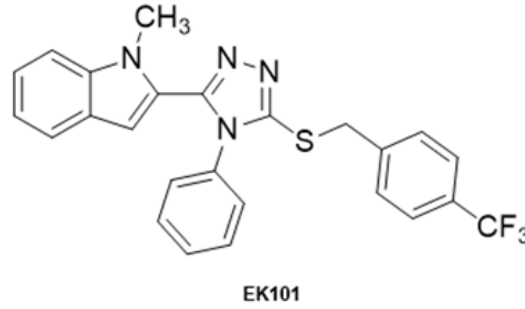
Bu çalışmaların bir kısmını da indol ve heterosiklik hibrit halka sistemlerini taşıyan, CA-4 analoğu olarak geliştirilen ve kanser hücreleri üzerinde güçlü sitotoksik etkilere sahip bileşikler oluşturmaktadır. T115 (Şekil 1.4), indol halkasıyla hibritleşmiş triazol halkası taşıyan bir CA-4 analogudur. T115'in kolşisin bağlanma yöresine bağlanarak tübülün polimerizasyonunu engellediği ve hücre döngüsünü G2-M fazında inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, normal insan fibroblast hücre dizilerine karşı yapılan çalışmalarda hiçbir sitotoksikite gözlenmediği ve normal non-tumor taşıyan farelerde yapılan akut toksisite testinde de maksimum tolere edilebilen dozunun 400 mg/kg olduğu gözlemlenmiştir. Bu özelliklere sahip T115'in koleteral ve prostat kanser hücreleri üzerinde yapılan testlerde de düşük nanomolar konsantrasyonlarda bile güçlü sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu sonuçların hepsi beraber ele alındığında T115'in kanser kemoterapisi için potansiyel bir ilaç adayı olduğu düşünülmektedir [14].



Şekil 1.4. T115 ve IT-14 yapıları

İndol ve triazol hibrit halka sistemlerini taşıyan bir diğer bileşik ise IT-14 (Şekil 1.4) tür. IT-14 üzerinde yapılan çalışmalarda SIRT1 inhibisyonu yaptığı ve bu inhibisyon mekanizması ile sıçanlarda testosteron ile indüklenmiş prostat hiperplazisini önlediği belirlenmiştir. Ayrıca K562, MDA-MB 231 ve LNCaP kanser hücre hatlarında da hücre çoğalmasını azalttığı belirlenmiştir [2]. Bu çalışmalardan hareketle araştırma ekibimiz tarafından yürütülen ön çalışmalarda indolle hibritleşmiş, 4-(benzil/fenil)-3-substituebenziltiyo-1,2,4-triazol ana yapısını taşıyan bir seri bileşiğin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) hücre hatlarında yarattığı sitotoksik etki, bir spektrofotometrik yöntem olan sülforodamin B (SRB) antikanser aktivite tarama testi ile incelenmiştir. EK101'in (Şekil 1.5) kanser hücre hatlarındaki antiproliferatif IC₅₀ değerleri

0,1 μM (Huh7); 4,8 μM (MCF7); 5,2 μM (HCT116) olarak bulunmuştur. EK101'in karaciğer hücre panelinde 0.1 μM (Huh7); 4,4 μM (HepG2); 7,3 μM (Mahlavı), 8,4 μM (SNU475) IC_{50} değerleri ile inhibisyon yaptığı belirlenmiştir. Bu nedenlerle EK101 daha ileri türevlendirmeler ile bileşik kütüphanelerinin hazırlanmasında başlangıç noktası olarak değerlendirilmek üzere öncü molekül olarak seçilmiştir.



Şekil 1.5. EK101 yapısı

Bu tez çalışması kapsamında, literatür çalışmaları ve çalışma ekibimizin ön bulgularına dayanılarak, öncü molekül olan EK101'den hareketle tasarlanan, indol ve triazol hibrit halka sistemlerine sahip bileşiklerin, 1,2,4-triazol halkasının azot atomu üzerinde farklı sübstitüentler taşıyan türevlerin sentezlenmesi ve kanser hücre hatları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır (Çizelge 1.1).

Çizelge 1.1. Öncü bileşik EK101 hareketle sentezlenen indol-1,2,4-triazol bileşikleri

R=				

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Hakkında Genel Bilgi

Kanser, normal hücrelerin, genellikle kanser öncesi bir lezyondan malign bir tümöre ilerleyen çok aşamalı bir süreç sonucu tümör hücrelerine dönüşmesi ile ortaya çıkar. Bu dönüşümler, kişinin genetik faktörleri ve 3 temel etken arasındaki etkileşimin sonucu meydana gelir. Bu temel etkenler; ultraviyole ve iyonlaştırıcı radyasyon gibi *fiziksel karsinojenler*, asbest, tütün dumanının bileşenleri, aflatoksin ve arsenik gibi *kimyasal karsinojenler* ve bazı virüslerden, bakterilerden veya parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlar gibi *biyolojik karsinojenler*dir. Bunların yanı sıra yaşlanma da kanser gelişimi için başka bir temel faktördür. Kanser insidansının yaşlanmayla birlikte dramatik bir şekilde arttığı bilinmektedir. Bu artışın nedeninin, yaşla birlikte artmakta olan risk faktörleri, genel risk birikimi ve hücrel tamir mekanizmalarının yaşlanmayla beraber azalması gibi faktörler olduğu düşünülmektedir [29].

Kanser ve diğer bulaşıcı olmayan ölüm düzeyi yüksek hastalıkların (diyabet, kalp-damar hastalıkları vs.), önemli risk faktörleri arasında tütün kullanımı, alkol kullanımı, sağlıksız beslenme ve fiziksel hareketsizlik gibi etkenler bulunmaktadır. Bazı kronik enfeksiyonlar da kanser için risk faktörü oluşturur. 2012 Yılında teşhis edilen kanserlerin yaklaşık %15'i karsinogenik enfeksiyonlara bağlanmıştır [29, 30].

WHO'nun verilerine göre 2015 yılında 8,8 milyon kişi kanser yüzünden ölmüştür. Akciğer, kolon, meme ve melanom kanserleri az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen kanser türleridir. 2015 yılında akciğer kanseri, 1,69 milyon, karaciğer kanseri, 788 bin, kolon kanseri, 774 bin, mide kanseri 754 bin ve meme kanseri 571 bin kişinin ölümüne yol açmıştır. Küresel olarak bakıldığında her 6 ölümden 1'i kanser kaynaklıdır. Bu ölümlerin de %70'i düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. Kansere bağlı ölüm nedenlerinin önemli bir kısmını geç veya erişilemeyen tanı ve tanı sonrasında tedaviye erişimdeki olumsuzluklar oluşturmaktadır. 2017 yılında, düşük gelirli ülkelerin sadece %26'sında kamuya ait sağlık sektöründe patoloji hizmetlerinin varlığı saptanmıştır. Yüksek gelirli ülkelerle düşük gelirli ülkeler kıyaslandığında; yüksek gelirli ülkelerin %90'ından fazlası kanser tedavisine ulaşabilirken, düşük gelirli ülkelerin ise %30'undan azı kanser tedavisine ulaşabilmektedir [4, 29].

Düşük ve yüksek gelirli ülkelerdeki bu farkın oluşmasındaki en önemli sebep ise kanserin artan ekonomik etkisidir. 2010 yılında kanser vakalarının toplam yıllık maliyeti, yaklaşık 1,16 trilyon ABD doları olarak tahmin edilmektedir [29, 31].

Kanserlerin %30-50'si, risk faktörlerinden kaçınarak ve mevcut kanıta dayalı önleme stratejileri uygulanarak önlenmektedir. Erken teşhis sağlanabilir ve tedaviye zamanında erişilebilirse kanserin tedavi şansı yüksektir. Yeterli ve etkili tedavi için doğru kanser teşhisi şarttır, çünkü her kanser tipi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi bir veya birden fazla yöntemi içeren spesifik bir tedavi rejimini gerektirir. Günümüzde bu tip tedavi veya tedavi kombinasyonlarının yanında immünoterapi, gen tedavisi ve anjiyogenez inhibitörleri sıklıkla kullanılmaktadır. Tedavi ve palyatif bakımın amaçlarının belirlenmesi önemli bir ilk adımdır. Birincil amaç genellikle kanseri tedavi etmek veya hayatı önemli ölçüde uzatmaktır. Hastanın yaşam kalitesini arttırmak da kanser hastaları için önemli bir diğer önemli amaçtır [29, 32].

2.2. Antikanser Etkili Yeni Molekül Geliştirme Çalışmaları

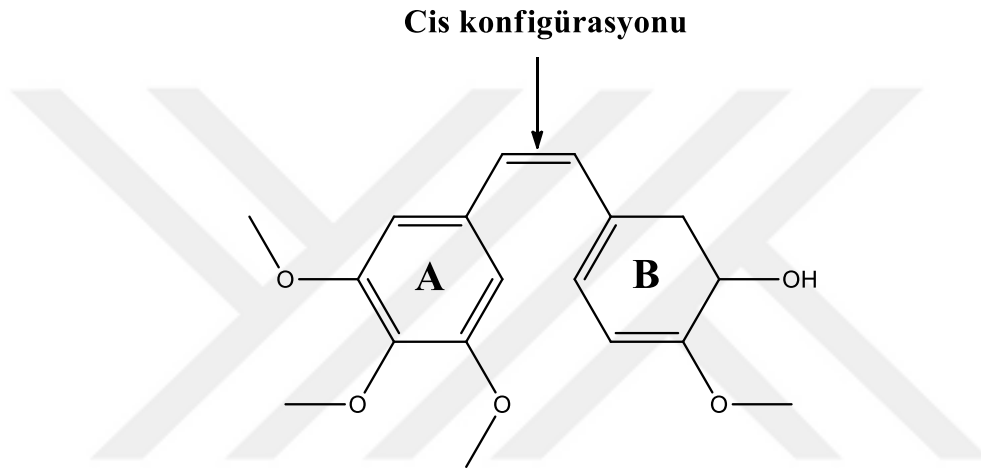
2.2.1. CA-4 ve Analogları

CA-4, Güney Afrika'da yetişen *Combretum caffrum* adlı bitkiden izole edilmiş molekül dizisinden en önemlisidir ve mikrotübüllerin kolşisin bağlanma yöresine bağlanarak, mikrotübül polimerizasyonu engellediği, böylelikle de çok çeşitli prelinik tümör modellerinde önemli sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir [17-21, 33]. Fakat CA-4'ün biyoyararlanımdaki problemlerinin önüne geçmek ve tümör hücreleri üzerinde daha güçlü ve seçici toksisite sağlamak amacıyla birçok türevi sentezlenmiştir. CA-4'ün yapısal sadeliği, çok farklı türevlerin sentezlenmesine de kolaylık sağlamıştır [33].

CA-4P biyoyararlanımı düşük olan CA-4'e göre daha yüksek biyoyararlanım ve 10 kat daha güçlü sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [33]. Çok güçlü sitotoksik etkiye sahip olması ve tümör damarlanmasını bozarak, kan akışını engellemesi dolayısıyla CA-4 ve CA-4P üzerinde pek çok çalışma yapılmış ve birçok CA-4 analogu sentezlenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda yapı etki çalışmaları göstermiştir ki; CA-4'ün sitotoksik etkiye sahip olması ve tübüline bağlanma potansiyelinin artması için 3 ana yapı var olmalıdır [33].

Bu 3 ana yapı ve aktivite ilişkisi şu şekildedir:

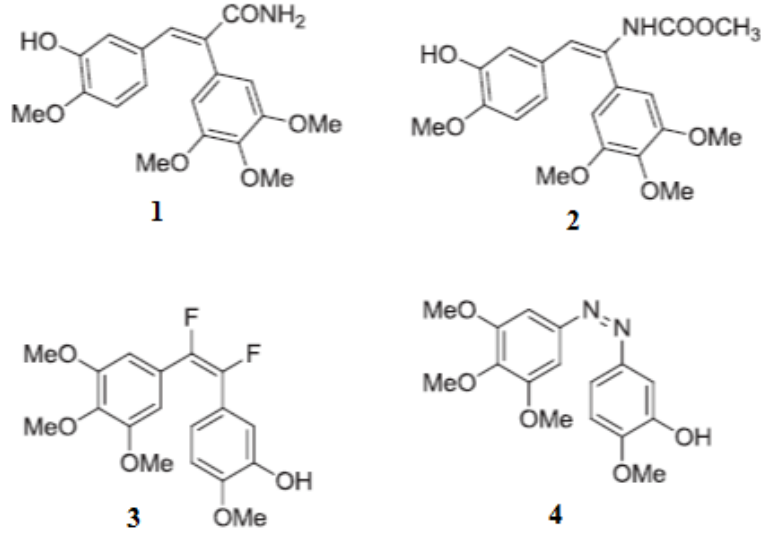
1. İki aromatik halka arasındaki olefin köprüsünün cis-konfigürasyonda olması (yüksek sitotoksosite ve antitübülün aktivitesinin elde edilmesi için),
2. Trimetoksibenzen yapısı (tübüline etkili bir bağlanma sağlamak için),
3. Trimetoksibenzen yapısı taşıyan A halkası ve 4-metoksi yapısı taşıyan B halkasının beraber varlığı (sitotoksosite için ve mikrotübülün kolşisin bağlanma yöresine bağlanması için), önemli yapılar olduğu belirlenmiştir [34].



Şekil 2.1. CA-4 yapısı ve farmakofor grupları

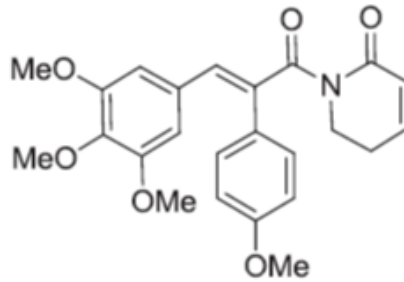
CA-4'ün yapı aktivite ilişkisi belirlendikten sonra bu 3 ana yapı üzerinde birçok modifikasyon yapılmış ve yeni aktif moleküller sentezlenmiştir. Cis konfigürasyonun bozulmasını veya izomerlerine dönüşmesini engellemek amacıyla ve iki aromatik halka arasındaki açı ve uzaklığı optimal düzeyde tutmak için, olefin köprüsü üzerinde modifikasyonlar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında suda çözünürlüğü arttırmak ve çift bağın cis konfigürasyonunu stabilize etmek için karboksamit ve karbamat gibi akrilamid yapısı içeren CA-4 analogları sentezlenmiştir. Bu sentezler sonucunda A halkasına yakın olefin bölgesine polar karboksamit grubunun eklenmesi (Bileşik 1 ve 2, Şekil 2.2.) hem sitotoksik hem de tübülün polimerizasyonunu inhibe etmede güçlü etki göstermiştir [35]. Çarpıcı çalışmalardan bir tanesinde, ara zincirde 1,2-diflorostilbenler (Bileşik 3, Şekil 2.2.) kullanılmış ve böylelikle CA-4'e çok benzer veya daha üstün antitübülün aktivitesine türevler sentezlenmiştir [36]. Steru grubunun 2015 yılında yaptığı bir çalışmada cis konfigürasyonunu sabit tutmak koşuluyla, olefin grubu yerine azo-

kombretastatin türevlerini sentezlemişler (Bileşik 4, Şekil 2.2.) ve bu türevlerden bazılarının sitotoksitede 200 kat artış gösterdiğini belirtmişlerdir [37].



Şekil 2.2. CA-4 ara zinciri üzerinde modifikasyonlar yapılarak sentezlenen türevler

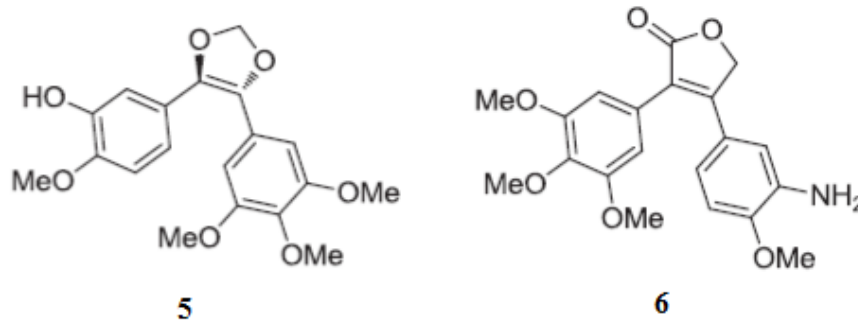
2016 yılında yayımlanmış Punganuru ve arkadaşlarına ait çalışmada, CA-4'ün ara zinciri üzerindeki modifikasyon çalışmaları yapılmış ve cis konfigürasyonu korunarak C-7 pozisyonuna piperlongumin türevleri (Şekil 2.3.) eklenmiştir. Piperlongumin türevleri eklenerek sentezlenen CA-4 analogları üzerinde yapılan aktivite çalışmasında, sekiz kanser hücre hattında antiproliferatif aktivite incelenmiştir. Bileşiklerin test edilen kanser hücreleri arasında R175H mutasyonu ve p53 supresyonuna sahip SKBR-3 meme kanseri hücrelerine karşı daha sitotoksik olduğu belirlenmiştir [35].



Şekil 2.3. Piperlongumin eklenmiş CA-4 analogu

Olefinik ara zinciri üzerinde yapılan modifikasyon çalışmalarının önemli bir kısmını da olefin yapısının heterosiklik yapılarla değiştirildiği çalışmalar oluşturmaktadır. Bu heterosiklik yapıların büyük çoğunluğu tiazol, tetrazol, imidazol, pirazol, oksazolon, triazol, furanon gibi halka sistemleridir. Shirai ve arkadaşları, olefin zincirini dioksolan halkasıyla değiştirmiş ve (S,S)-enantiyomerisine sahip kombretadioksolan türevlerini (Bileşik 5, Şekil 2.4.) sentezlemiştir. Sentezlenen bu türevlerin insan PC-12 kanser hücre hattında antiproliferatif aktivite gösterdiği ve tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği (IC_{50} , 4-6 μ M) belirlenmiştir [38].

Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ara zincir, furanon, siklopentanon ve diğer 5 üyeli heterosiklik halkalarla değiştirilmiş ve bunlar arasında furanonun (Bileşik 6, Şekil 2.4.) üç tümör hücre hattına karşı (A549, SKMEL-2 ve MCF-7) ortalama 4.4 nM'lik IC_{50} değeri ile en sitotoksik analog olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmada furanon yapısındaki oksijen atomunun biyoaktivite için önemli rol oynadığı düşünülmüş ve bunun üzerine sentezlenen türevlerde siklopentanon halkasına ek bir çifte bağın eklenmesi sonucu sitotoksisitede %50 artış sağlandığı gözlemlenmiştir [39].



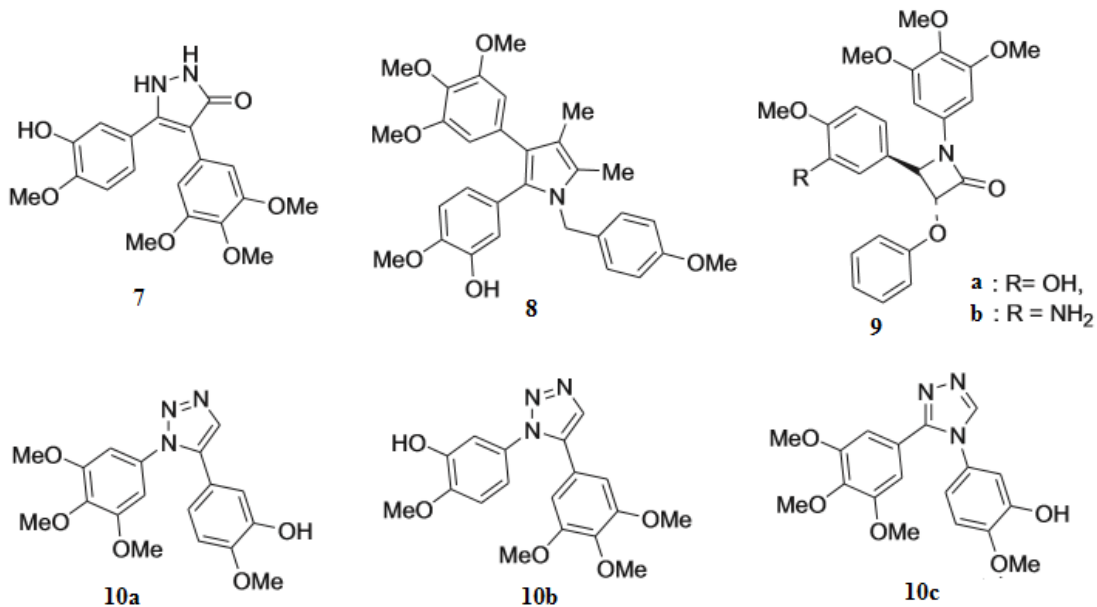
Şekil 2.4. Dioksolan ve Furanon halkasına sahip CA-4 analogları

Burja ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ara zincirde pirazolon türevleri kullanılmış ve bu türevlerin, parental HEP-2 hücreleri ile karşılaştırıldığında cisplatine dirençli insan laringeal karsinomu CK2 hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmada belirtilen aktif bileşiğin (Bileşik 7, Şekil 2.5.) invaziv olmayan idrar kesesi karsinomu T-24 hücrelerine ve invaziv olmayan idrar kesesi karsinomu RT-112 hücrelerine karşı önemli ölçüde toksik etki gösterdiği belirtilmiştir [40].

Greene ve arkadaşlarının ara zincirde 3-fenoksi betalaktam halkası taşıyan türevlerini inceledikleri bir çalışmada, sentezlenen türevlerin (Bileşik 9, Şekil 2.5.) *in vitro* sitotoksikite verilerine göre insan meme kanseri hücrelerine karşı nanomolar seviyede sitotoksikite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca tübülün polimerizasyonunu 10 μ M konsantrasyonda inhibe ettiği ve CA-4 ile karşılaştırıldığında V_{max} değerinde 3.2 kat azalma olduğu saptanmıştır. En önemlisi, öncü bileşiğin (Bileşik 9b, Şekil 2.5.) NCI60 hücre dizisine karşı ortalama 22 nM'lık GI_{50} değeriyle çok sitotoksik olduğu rapor edilmiştir [41].

Beale ve arkadaşlarının sentezlediği triazol köprülü CA-4 analogları (Bileşik 10a, 10b, 10c, Şekil 2.5.) sonucu insan kanser hücre dizilerine karşı nanomolar düzeyde etkili bileşikler oluşmuştur [42].

Barker ve arkadaşları geometrik olarak CA-4 benzeri bir dizi diaril-1*H*-pirol türevi sentezlemiş (Bileşik 8, Şekil 2.5.) ve sentezlenen pirol analoglarının MDA-MB-231 hücre hatlarına karşı 0.07 μ M IC_{50} değeriyle çok dikkat çekici olmuştur [43].



Şekil 2.5. Pirazol, Pirol, Triazol ve Betalaktam halkası içeren CA-4 analogları

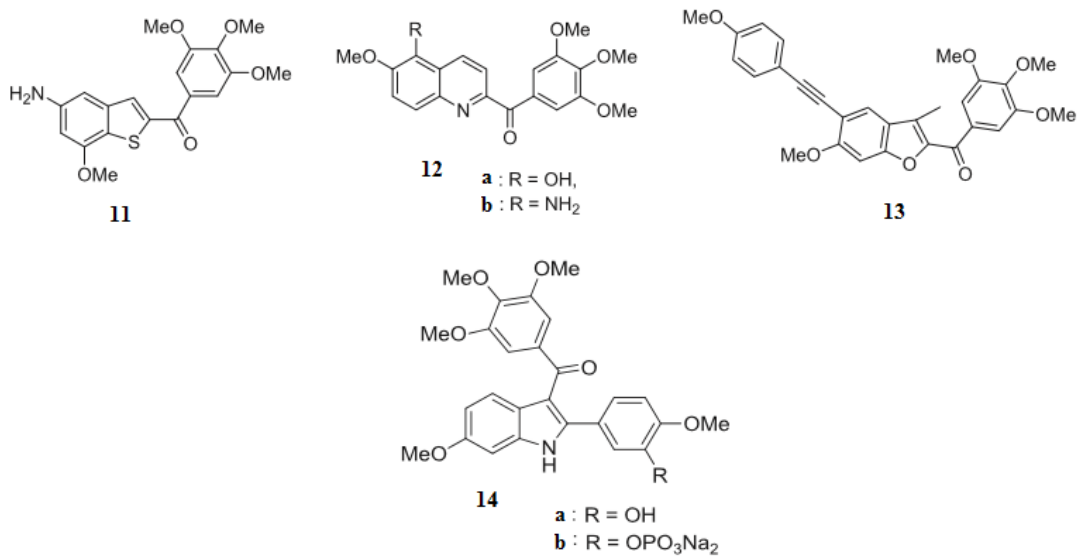
Ara zincirdeki modifikasyonların yanında CA-4'e üzerindeki halka sistemleri de modifikasyona uğratılmış ve birçok farklı analog sentezlenmiştir. Bunların bazılarında B-halkası, indol, anilini benzofuran, benzotiyofen, kinolin gibi heterosiklik halkalarla

değiştirilmiş ve bazı insan kanser hücrelerine karşı belirgin derecede sitotoksik aktivite göstermiştir [33].

Bu modifikasyonlardan biri olan ve 5-amino benzotiyofen halkası taşıyan bir çalışma sonucu sentezlenen türevlerin (Bileşik 11, Şekil 2.6.), tübülün kolşisin bağlanma yoresine bağlanarak yüksek ölçüde mikrotübül inhibisyonu yaptığı ve çoklu ilaç direncine sahip kanser hücreleri dahil olmak üzere birçok insan kanser hücresi hattında 2.6 ile 18 nM arasında değişen IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir [44]. Ayrıca kinolin yapısı taşıyan türevlerin (Bileşik 12, Şekil 2.6.), çok iyi derecede antiproliferatif etki gösterdiği ve insan kanser hücre hatları üzerinde 0.2-0.4 nM IC_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir [45].

Kamal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5-aril-benzofuran türevleri sentezlenmiş (Bileşik 13, Şekil 2.6.) ve bu türevlerin CA-4'e benzer derecede tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca A549 hücre hatlarına karşı nanomolar düzeyde antiproliferatif etki gösterdiği belirlenmiştir [46].

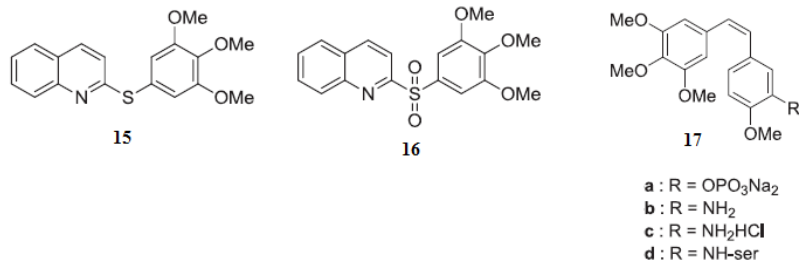
Hadimani ve arkadaşları, çift bağın 2-aril-3-aroil indol ve türevleri gibi heterosiklik halkalarla modifiye edildiği rijit cis analogları sentezlemişler ve bu bileşiklerin (Bileşik 14, Şekil 2.6.), DU-145 insan kanser hücre dizisine karşı 36 nM, tübülün deproliferasyonuna karşı 1.1 μ M gibi IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir [47].



Şekil 2.6. Benzotiyofen, Benzofuran, Kinolin ve İndol halkaları ile modifiye edilmiş CA-4 analogları

Nien ve arkadaşlarına ait, 3,4,5-trimetoksifenil halkası (A-halkası) ve 5-amino-metoksikinolin (B-halkası) arasındaki karbonil grubunun sülfite (Bileşik 15, Şekil 2.7.) ve sülfon (Bileşik 16, Şekil 2.7.) grupları ile değiştirilmesiyle yapılan çalışmada sentezlenen analogların, KB, HT29 ve MKN45 hücre hatlarına karşı ortalama 12 nM'lık IC₅₀ değerlerine sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca çalışma kapsamında sentezlenen öncü bileşiklerin, CA-4'e benzer derecede tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği (IC₅₀, 2µM) belirtilmiştir [45].

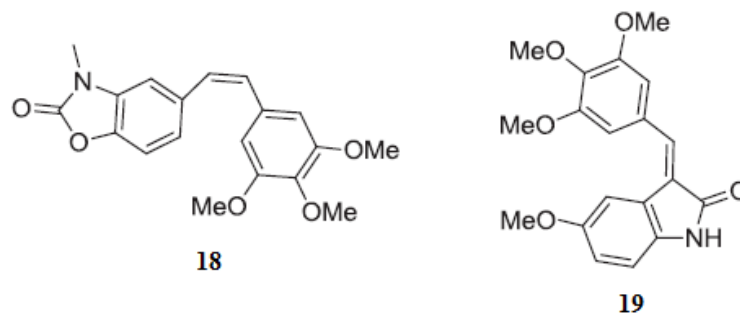
Hori ve arkadaşları CA-4'ün B-halkası üzerinde modifikasyon yaparak NH₂ grubu taşıyan izosterler hazırlanmış (Bileşik 17, Şekil 2.7.) ve intravenöz yoldan verildiğinde sıçan tümör hücrelerine karşı *in vivo* antitümör aktivitede belirgin artış olduğu saptanmıştır. Çalışmadaki öncü bileşiklerden bazılarının CA-4 ile kıyaslandığında 3 kat daha iyi sitotoksik aktiviteye sahip olduğu ve benzer derecede tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Ayrıca aynı molekülün CA-4'ün inaktif olduğu insan ksenograft HCT-15 üzerinde de aktivite gösterdiği saptanmıştır [48, 49].



Şekil 2.7. Sülfid, Sülfon ve N-serin içeren CA-4 analogları

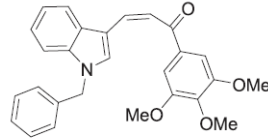
Simoni ve arkadaşlarına ait 3'-O konumundan karbonik eter grubunun eklenmesiyle sentezlenen CA-4 analoglarının tasarlandığı bir çalışmada, MDA-MB-231, MCF-7, K562 ve A549 insan tümör hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteleri test edilmiş ve 1-180 nM, IC₅₀ değerleri gibi çok yüksek bir antitümör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kolşisin bağlanma yöresine bağlanarak, G2-M fazında hücre döngüsünü CA-4'e benzer derecede inhibe ettiği gözlemlenmiştir [50].

CA-4'ün B-halkasının biyoizosterik olarak benzoksazolon halkası taşıyan bir seri bileşik ile değiştirildiği bir çalışmada, sentezlenen moleküllerin (Bileşik 18, Şekil 2.8.) *in vitro* sitotoksik aktivitesine bakılmış ve CA-4'e dirençli hücre hatlarına karşı çok güçlü sitotoksik aktiviteye (HT-29 IC₅₀=0.25 µM, HepG2 IC₅₀=0.19 µM, EA.hy926 IC₅₀=0.28 µM, K562 IC₅₀=0.73 µM) sahip olduğu belirlenmiştir [51]. Ayrıca Andreani ve arkadaşları tarafından, 1,3-dihidroindol-2-on türevleri içeren CA-4 analogları (Bileşik 19, Şekil 2.8.) sentezlenmiş ve bu türevlerden 5-metoksiindol türevlerinin ortalama 6.34, pGI₅₀ değeriyle dikkate değer anti-kanser etkinliği olduğu saptanmıştır [52].



Şekil 2.8. Benzoksazolon ve İndol halkası içeren CA-4 analogları

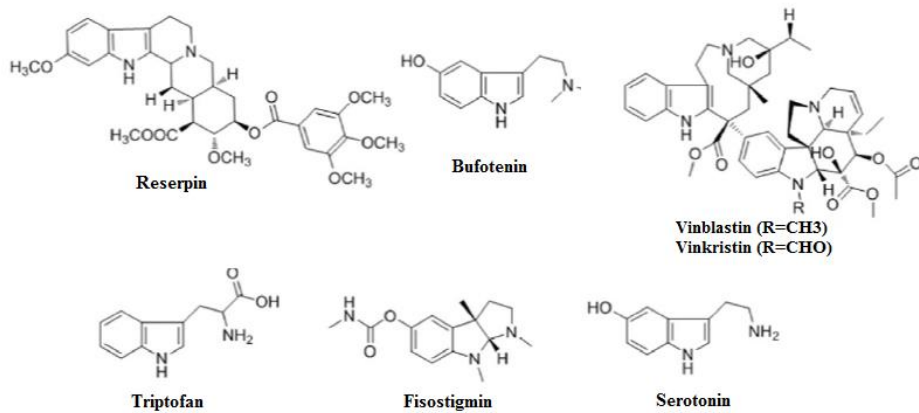
Duan ve arkadaşlarının, indol-*N*-benzil türevlerini sentezleyerek oluşturdukları CA-4 analogları (Şekil 2.9.) üzerinde yapılan çalışmada, bu analogların insan kanser hücresi hatlarına karşı IC₅₀ değerlerinin 0.08-35.6 µM arasında olduğu ve güçlü antiproliferatif etkiye sahip oldukları bildirilmiştir [34].



Şekil 2.9. İndol-*N*-benzil türevi CA-4 analogu

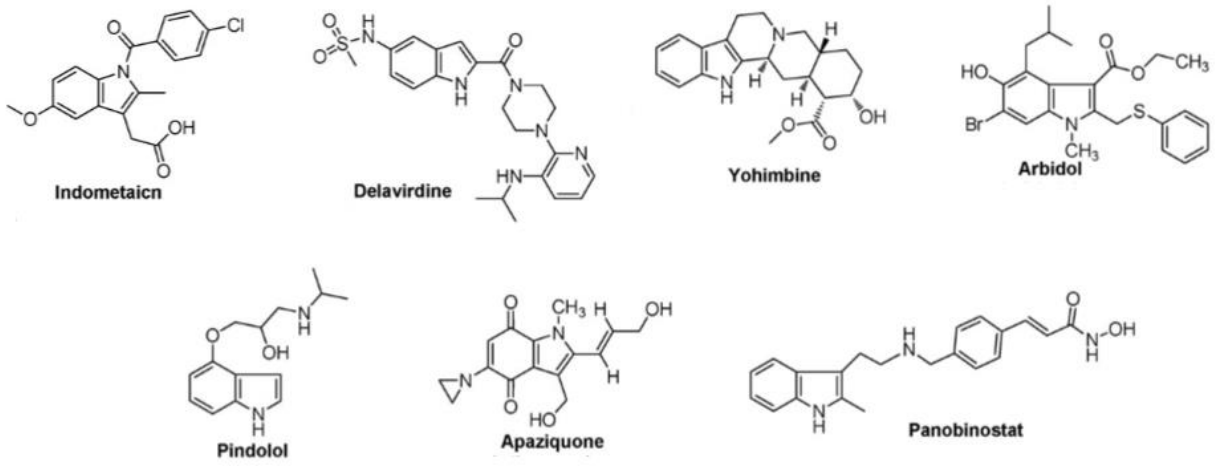
2.2.2. İndol Analogları

İndol çok önemli bir heterosiklik sistem olmakla beraber, esansiyel aminoasit olan triptofanın (Şekil 2.10.) ana yapısını oluşturmaktadır, doğal kaynaklı birçok bileşiğin de yapı taşıdır. Bu nedenle doğal kaynaklı protein, reseptör, hormon, enzim, nörotransmitter, alkaloid gibi birçok molekülün yapısında yer almaktadır. Yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda doğal kaynaklı indol türevi bileşiklerin; reserpin (Şekil 2.10) antihipertansif; bufotenin (Şekil 2.10) antipsikotik; triptofan antidepresan; fisostigmin (Şekil 2.10.) alzheimer tedavisi; serotonin (Şekil 2.10.) nörotransmitter; vinkristin (Şekil 2.10.) antikanser gibi çok çeşitli ve güçlü biyolojik aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir [12, 19, 53].



Şekil 2.10. İndol halkası içeren doğal bileşikler

İndol halkası içeren doğal bileşiklerin çok çeşitli ve güçlü biyolojik aktiviteye sahip olması yıllar boyunca araştırmacıların ilgisini çekmeyi başarmış ve indol halkası içeren bileşiklerin izole edilmesine ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılmasına sebep olmuştur. Böylelikle halihazırda piyasada bulunan doğal, yarı sentetik veya sentetik birçok ilaç molekülü ortaya çıkmıştır. Bu ilaçlardan bazıları; antiinflamatuvar etkiye sahip indometasin (Şekil 2.11.), anti-kanser etkili apaziquone (Şekil 2.11.), antihipertansif etkili pindolol (Şekil 2.11.), seksüel disfonksiyonda etkili yohimbine (Şekil 2.11.), anti-viral etkili arbidol (Şekil 2.11.), anti-hiv etkili delavirdin, lenfomada etkili panobinostat (Şekil 2.11.) ve anti-kanser etkili vinkristindir (Şekil 2.11.)[12].

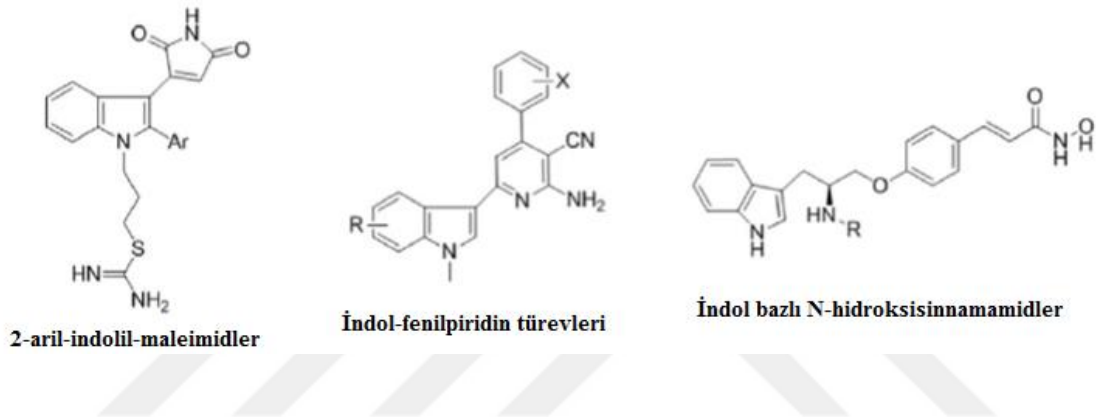


Şekil 2.11. İndol halkası içeren ilaç molekülleri

İndol halkası içeren bileşiklerin en ilgi çekici ve önemli biyolojik aktivelerinden bir tanesi de şüphesiz anti-kanser etkisidir. Anti-kanser etkili bileşiklerin önemli bir kısmını da tübülün polimerizasyonunu inhibe eden moleküller oluşturmaktadır. Vinca alkoidleri olan vinkristin ve vinblastinin izole edilmesi ve biyolojik aktivitelerinin belirlenmesinden sonra indol halkası içeren anti-kanser etkili moleküller üzerinde çok sayıda çalışma yapılmıştır [12, 19, 53].

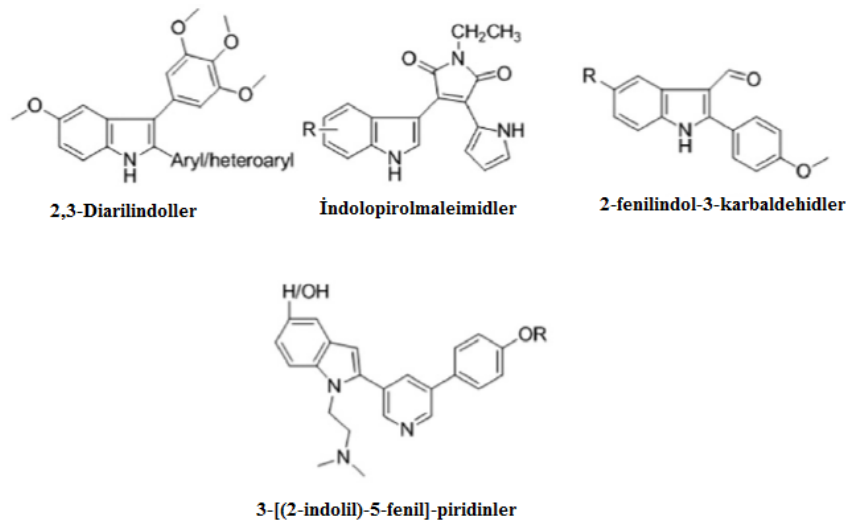
1995 yılında Hendricks ve arkadaşları 2-arilindolil-maleimidlerin (Şekil 2.12.) protein kinaz inhibitörü olduklarını ve sonuç olarak güçlü anti-tümör aktiviteye sahip olduklarını belirtmiştir [23]. Daha sonrasında 2008 yılında Queiroz ve arkadaşlarına ait çalışmada, MCF-7 (meme kanseri), NCI-H460 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) ve SF-268 (CNS kanseri) gibi insan tümör hücreleri üzerinde heteroarilindoller ve fenilbenzotienoinindollerin inhibitör aktivitesi ölçülmüştür. Sonuç olarak metil 3-

(dibenzotien-4-il)indol-2-karboksilat'ın bütün tümör hatlarında en güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (GI_{50} , 11-17 μ M) [54]. Ardından 2011 yılında Zhang ve arkadaşları, 2-amino-3-siyano-6-(1H-indol-3-il)-4-fenilpiperidin (Şekil 2.12.) türevlerini sentezlemiş ve bazı tümör hücreleri dizilerine karşı yapılan çalışmada mükemmel anti-tümör aktivite sergilediği bulunmuştur. Yine Zhang ve arkadaşlarının 2013 yılında geliştirdikleri N-hidroksisinnamamid (Şekil 2.12.) içeren indol analoglarının histon deasetilazı inhibe ettiği ve böylece antiproliferatif ve anti-tümör etki gösterdikleri bulunmuştur [12, 24, 25].



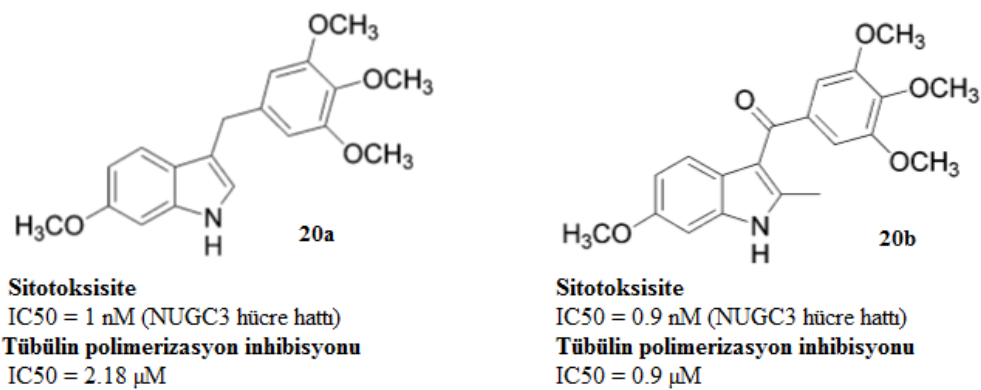
Şekil 2.12. İndolmaleimid, Fenilpiridin ve N-hidroksisinnamamid içeren indol analogları

CA-4'ün bulunmasından sonra, 1999 yılında Medarde ve arkadaşları CA-4 yapısından yola çıkarak 2,3-diarilindollerin (Şekil 2.13.) farklı kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik olduğunu keşfetmiştir [16]. Ardından 2007 yılında Xu ve arkadaşları indolopirrolmaleimidleri (Şekil 2.13.) sentezlemişler ve insan kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik davranışlarını keşfetmiştir. Bütün bu türevler arasında brom içeren türevin en fazla aktiviteye sahip olduğunu belirtmiştir [3]. Aynı yıl içinde Kauffman ve arkadaşlarına ait çalışmada, 2-fenilindol-3-karbaldehid (Şekil 2.13.) türevlerinin meme kanseri hücresi üzerinde aktivitesi test edilmiş ve yapılan çalışmalar sonucu tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği ve böylece anti-tümör aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [55]. Ardından 2008 yılında Ulrich ve arkadaşları 3,5-bis(2-indolil)piridin ve 3-[(2-indolil)-5-fenil]piridin (Şekil 2.13.) türevlerini tasarlamış ve bu türevlerin CDK inhibisyonu yaparak anti-kanser etki oluşturdıklarını belirtmiştir [12].



Şekil 2.13. İndol türevi anti-kanser bileşikler

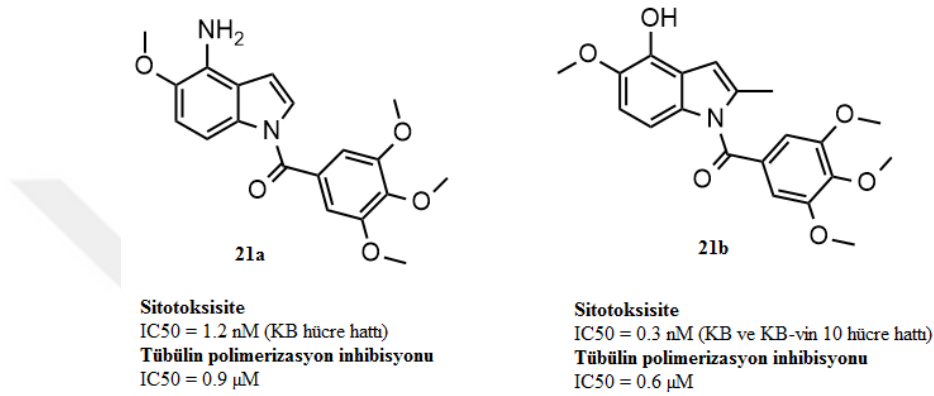
Liou ve arkadaşları 1 ve 3-aroilindol türevlerini tasarlayarak yeni ve güçlü bir antitübülün ajan sınıfı oluşturmuştur. CA-4'ten yola çıkarak, aktivite için elzem olan A-halkasını değiştirmeden, B-halkasına 5 üyeli heterosiklik halkalar ekleyerek bir dizi bileşik tasarlamış ve çok güçlü biyolojik aktiviteye sahip iki molekül bulmuştur. 3-Aroilindol türevi olan bu iki bileşik (Bileşik 20a ve 20b, Şekil 2.14.) tübülün polimerizasyonunu 0.9 ve 2.18 μM , IC_{50} değeriyle inhibe ederken NUGC3 hücre hattına karşı 0.9 ve 1 nM gibi çok düşük bir IC_{50} değeriyle sitotoksiste göstermiştir [56].



Şekil 2.14. 3-Aroil indol türevi bileşikler ve aktivite değerleri

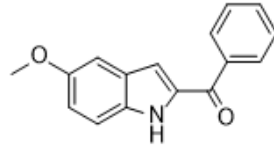
Daha sonra 1-aroilindol türevi bileşiklerin NUGC3, MKN45, MESSA, A549 ve MCF-7 kanser hücre hatları üzerinde aktivitelerine bakılmış ve 5-konumundaki metoksi grubu taşıyan türevlerin diğerlerine göre çok daha aktif olduğu belirlenmiştir. Hatta aynı

konumunda elektron çekici CN, F, NO₂ gibi gruplar olduğunda aktivitenin tamamen ortadan kalktığı belirlenmiştir. Bu çalışmalar üzerine sentezlenen ve 4-konumunda hidroksil veya amino grubu içeren türevlerin (Bileşik 21a ve 21b, Şekil 2.15.) MDR pozitif olan KB kanser hücre hattına karşı yapılan biyoaktivite çalışması sonucunda 0.3 ve 1.2 nM’lık IC₅₀ değerleri ile sitotoksik olduğu ve kolşisin bağlanma bölgesine bağlanarak tübülün polimerizasyonunu 0.6 ve 0.9 µM’lık IC₅₀ değerleri ile inhibe ettiği belirlenmiştir [19, 56].



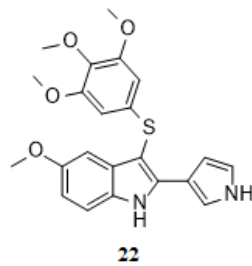
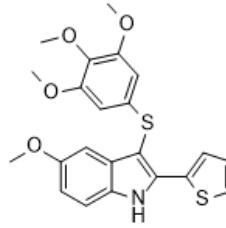
Şekil 2.15. 1-Aroil indol türevi bileşikler ve aktivite değerleri

Bacher ve arkadaşlarının aroilindoller üzerine yaptığı çalışmalar sonucu, öncü bileşik olan D-64131’in (Şekil 2.16.) antianjiojenik etkisi olduğu bulunmuş ve bu analogların *in vitro* potansiyelini ölçmek için insan melanom ksenograft MEXF 989 üzerinde çalışmıştır. D-64131’in ağızdan 100 ve 200 mg/kg alınmasından sonra hiçbir toksisite ve vücut kilo kaybı belirtisi görülmemiştir. Ayrıca 200 mg/kg tedavisinin %81 oranında büyüme inhibisyonu sağlandığı görülmüştür. Aynı zamanda D-64131’in β-tübüline bağlandığı ve mikrotübül polimerizasyonunu G2/M fazında durduğu saptanmıştır. İnsan melanom ksenograft MEXF 989 çalışmasında, çok yüksek aktivite gösterdiği ve 400 mg/kg’da 23.4 günlük büyüme gecikmesi sağladığı belirlenmiştir [19, 57].

**D-64131****Sitotoksosite**IC₅₀ = 0.06 μ M (Hela/KB)**Tübülün polimerizasyon inhibisyonu**IC₅₀ = 0.53 μ M

Şekil 2.16. D-64131 ve aktivite değerleri

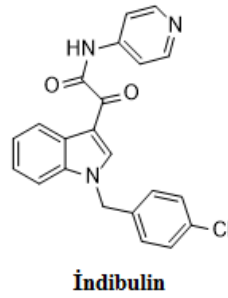
Aroilindol türevlerinden sonra yapılan farklı çalışmalar neticesinde, ariltiyoindoller bulunmuş ve ariltiyoindollerin güçlü birer tübülün polimerizasyon inhibitörü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca ariltiyoindollerdeki sülfür atomunun sülfon ile yer değiştirdiği türevlerde aktivitenin kaybolduğu ve indol halkasının 2. konumundaki ester grubunun izosterik beş elemanlı heterosiklik halkalarla değiştirilmesiyle de daha aktif moleküllerin olduğu belirlenmiştir. La Regina ve arkadaşlarının ariltiyoindoller üzerine yaptığı çalışmalar sonucunda, NCI/ADRRES ve OVCAR-8 hücre dizileri üzerinde CA-4 ve vinblastin ile benzer seviyede mitotik durdurma ve apoptozis gösterdiği belirtilmiştir. Biyoaktivite çalışmaları sonucu en aktif çıkan iki bileşiğin (Bileşik 22 ve 23, Şekil 2.17.) 20 nM ve 39 nM IC₅₀ sitotoksosite değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu iki bileşiğin kolşisin bağlanma yöresine %85'ten fazla oranda bağlanarak 0.74 μ M ve 1.2 μ M IC₅₀ değerleri ile tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir [58].

**22****Sitotoksosite**IC₅₀ = 20 nM (MCF-7)**Tübülün polimerizasyon inhibisyonu**IC₅₀ = 1.2 μ M**23****Sitotoksosite**IC₅₀ = 39 nM (MCF-7)**Tübülün polimerizasyon inhibisyonu**IC₅₀ = 0.74 μ M

Şekil 2.17. Ariltiyoindol türevi bileşikler ve aktivite değerleri

Yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda bir diğer indol analogu olan indolilglioksamid türevleri sentezlenmiştir. Bazı indolilglioksamid türevlerinin tübülün

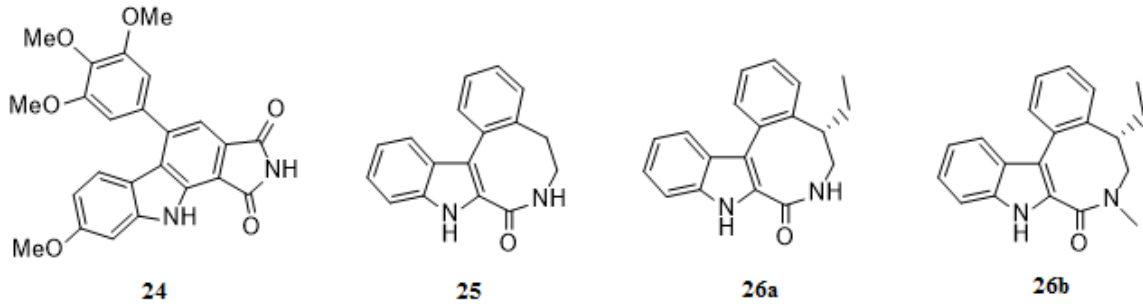
polimerizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Bunlar arasında indibulin (D-24851) (Şekil 2.18.) olarak bilinen molekül bu grubun en etkili bileşiğidir. İndibulin, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nde (NY, ABD) metastatik meme kanseri için Faz I / II çalışmalarına eklenmiştir. Ayrıca indibulin, çoklu ilaç direnci geliştirmiş mürin lösemik kanser hücreleri dışında, insan ovaryum (SKOV3, $IC_{50}=0.036 \mu M$), akciğer (A549, $IC_{50}=0.164 \mu M$), beyin (U87, $IC_{50}=0.077 \mu M$), prostat (DU145, $IC_{50}=0.148 \mu M$), kolon ve pankreas gibi kanser hücrelerine karşı da geniş IC_{50} değerleriyle etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarında indolün 3. konumundaki (piridin-4-il)glioksamid ve 1. konumundaki para-kloro veya para-florobenzil gruplarının aktivite için çok önemli olduğu belirtilmiştir [19, 59-63].



Şekil 2.18. İndibulin (D-24851)

İndolün farklı konumlarına farklı gruplar eklenerek sentezlenen moleküllerin yanı sıra, indol merkezli ve indol ile kaynaşmış halka sistemlerini içeren çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda tübülün polimerizasyonunu inhibe eden ve farklı kanser hücresi hatları üzerinde etkili bileşikler ortaya çıkmıştır. Bu kapsamda sentezlenen dihidroindolo[2,1-a]izokinolinler, pirolo[3,4-a]karbazol-1,3-dionlar ve indolobenzazepinonlar etkili bileşikler olarak bulunmuştur. Goldbrunner ve arkadaşlarına ait çalışmada indol ile kaynaşmış izokinolin türevi bileşikler sentezlenmiş ve aktivite çalışmaları sonucunda 6-butil-12-formil-5,6-hidro-3,9-dihidroksiindolo[2,1-a]isokinolin'in en etkili bileşik olduğu ve $3.1 \mu M$ IC_{50} değeriyle tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiğini belirtmiştir [64]. Ty ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise pirolokarbazol türevleri üzerine çalışılmış ve sentezlenen bazı türevlerin tümör damarlanmasını önlediği belirlenmiştir. Bu türevler arasında 8-metoksi-5-(3,4,5-trimetoksifenil)pirolo[3,4-a]karbazol-1,3(2H,10H)-dion (Bileşik 24, Şekil 2.19.)' un çok yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (tübülün inhibisyonu $IC_{50}=0.82 \mu M$ ve sitotoksite(B16 Melanoma),

$IC_{50}=0.6 \mu M$) [65]. Putey ve arkadaşları indol ile kaynaşmış halka sistemleri üzerinde çalışmış ve 6,7 ve 9 üyeli halka sistemlerini sentezlenmiştir. Bu türevler arasında 5,6,7,9-tetrahidro-8H-indolo[2,3-e][3]benzazosin-8-on (Bileşik 25, Şekil 2.19.)'un en etkili bileşik olduğu ve çeşitli hücre hatlarına karşı 0.05-0.18 nM IC_{50} konsantrasyonda sitotoksosite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bu bileşik $7.7 \mu M$ IC_{50} değeriyle tübülün polimerizasyonunu inhibe etmiştir [66]. Daha sonrasında Pons ve arkadaşları indolobenzazepinonların farklı türevlerini sentezlemiş ve sentezledikleri türevler arasında, düşük konsantrasyonlarda bile kanser hücreleri üzerinde etkili iki molekül (Bileşik 26a ve 26b Şekil 2.19.) keşfetmişlerdir. Keşfedilen moleküller tübülün polimerizasyonunu 1.9 ve $4.1 \mu M$ ile inhibe ettiği ve ayrıca çeşitli kanser hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda 0.034-0.070 μM aralığında antiproliferatif aktivite gösterdiği belirlenmiştir [67].



Şekil 2.19.. İndolle kaynaşmış halka sistemi içeren bileşikler

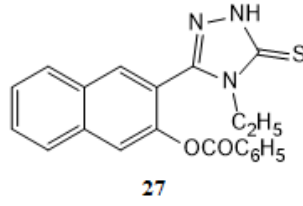
2.2.3. Triazol Analogları

Triazol halkası üç azot atomunun farklı konumlanmasıyla oluşan 5 üyeli heterosiklik halka sistemidir. İki tautomerik hali bulunmaktadır, bunlar; 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol halkalarıdır. Bu halka sistemi çok etkili biyoaktiviteye sahip olması sebebiyle çok geniş bir kullanım alanına sahiptir. Triazollerin başlıca; antikonvülzan, antidepresan, antioksidan, antienflamatuvar, analjezik, antiseptik, antibakteriyal, antimikobakteriyal, antifungal, antiviral, anti-kanser etkilere sahip olduğu yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiştir. Çok geniş biyolojik etkinliğe sahip triazol içeren moleküller, kanser üzerinde çalışan araştırmacılar tarafından yoğun ilgi görmektedir. Bu ilgi sonucunda günümüzde triazol içeren birçok anti-kanser molekül tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında ana yapıyı triazol halkası oluşturur iken bazılarında da triazol ile hibritleşmiş bir diğer halka sistemi ana yapıyı oluşturmuştur [68].

Anti-kanser etkiye sahip triazol halkası içeren moleküller arasında belki de en önemli iki molekül, tez kapsamında da sentezlenen bileşiklerin öncüsü olan IT-14 ve T115 (Şekil 1.4.)'tir. Panathur ve arkadaşları tarafından tasarlanan ve triazol halkası içeren IT-14, CA-4 üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucu tasarlanmış bir bileşiktir ve SIRT1 inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir. *İn vivo* çalışmalar sonucu, sıçanlarda testosteron ile indüklenmiş prostat hiperplazisini önlediği keşfedilmiştir. Anti-kanser etkisi araştırıldığında, K562, MDA-MB 231 ve LNCaP kanser hücre hatlarına karşı düşük konsantrasyonlarda hücre çoğalmasını azalttığı belirlenmiştir [2].

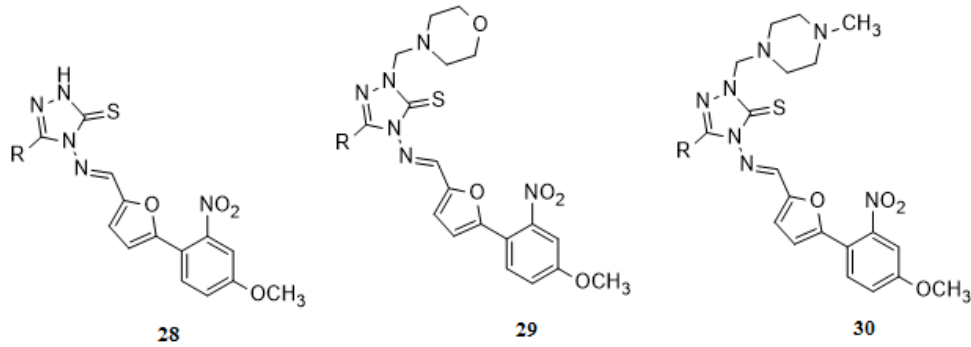
Arora ve arkadaşlarına ait çalışmada sentezlenen T115, triazol merkezli bir CA-4 analogudur. Yapılan çalışmalarda T115'in kolşisin bağlanma yöresine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Ayrıca kanser hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda ise çok güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu ve nanomolar konsantrasyonlarda dahi anti-kanser etki gösterdiği belirlenmiştir. *İn vitro* kanser hücreleri üzerinde yapılan kolşisin ve paklitaksel ile karşılaştırmalı çalışmada, MCF-7-Adr (meme), BC-19 (meme), A2780-DX (ovaryum), KB-V1 (serviks) ve P388-VMDRC (murin lösemi) hücrelerinde çok daha güçlü etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca NCI-DTP (National Cancer Institute Developmental Therapeutics Program) dahilinde 60 farklı hücre hattına karşı sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır [14].

Triazol türevi bileşiklerin anti-kanser aktiviteleri araştırılırken IT-14'ün ara basamağında da yer alan 1,2,4-triazol-3-tiyon ana yapısı ön plana çıkmaktadır. Bu kapsamda Duran ve arkadaşları tarafından tasarlanan ve triazol-tiyon yapısı taşıyan bileşiklerin anti-kanser aktivitelerine bakılmış ve 1,4-Dihidro-3-(3-asetiloksi-2-naftil)-4-etil-5H-1,2,4-triazol-5-tiyon yapısı taşıyan bileşik (Bileşik 27, Şekil 2.20.) Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından *in vitro* testler için seçilmiştir. Yapılan çalışmada, seçilen bileşik 52 kanser hücre hattı üzerinde test edilmiştir [69].



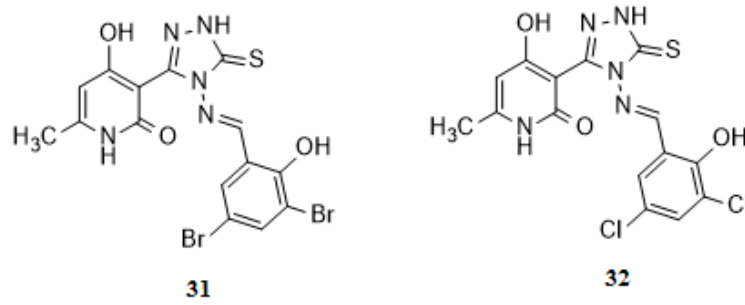
Şekil 2.20. Duran ve arkadaşlarına ait triazol türevi bileşik

Holla ve arkadaşlarına ait, 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı taşıyan bileşiklerin sentezlendiği bir çalışmada tasarlanan bir dizi bileşik (Şekil 2.21.), Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün İlaç Keşfetme Programı dahilinde akciğer, kolon, melanom, böbrek, ovaryum, CNS ve lösemi kanser türlerine ait 60 farklı hücre hattına karşı taranmıştır. Taranan 1,2,4-triazol-3-tiyon yapısı taşıyan tüm bileşiklerin 10-100 μ M aralığında sitotoksisiteye sahip olduğu belirlenmiştir [70].



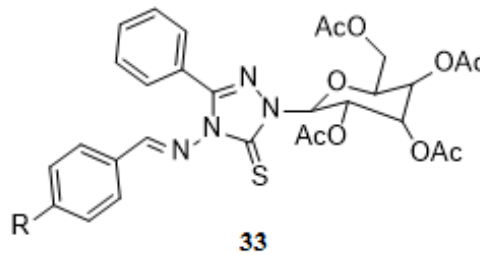
Şekil 2.21. Holla ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşikler

Yang ve arkadaşları da 1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler üzerinde çalışmış ve tasarladıkları bir dizi bileşiği SRB yöntemi ile insan hepatosellüler karsinom (Bel-7402) ve ağız epidermal karsinom (KB cells) için değerlendirmiştir. Ayrıca MTT yöntemi ile insan promyelositik lösemi hücresi (HL-60) ve insan mide kanseri hücre çizgisi (BGC-823) için değerlendirmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda tasarlanan iki bileşiği (Bileşik 31 ve 32, Şekil 2.22.) KB ve BEL-7402 hücrelerine karşı oldukça etkili olduğu belirlenmiştir. Tasarlanan moleküllerde Cl ve Br gibi elektron çekici içeren türevlerin diğerlerine göre daha etkili olduğu gözlemlenmiştir [71].



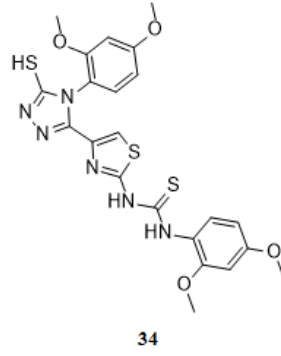
Şekil 2.22. Yang ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşikler

2009 yılında Li ve arkadaşları tarafından tasarlanan ve sentezlenen bir seri bileşik için 5-florourasil ile karşılaştırılarak insan meme kanseri hücresi; MCF-7 ve BEL-7402 ye karşı sitotoksikite analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda, en etkili sitotoksik aktiviteye sahip bileşiğin (Bileşik 33, Şekil 2.23.) MCF-7 ve BEL-7402 hücre hatlarına karşı sırasıyla 9.7 ve 8.6 μM 'lık IC_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiğin MCF-7 ye karşı, referans bileşik 5-florourasile göre 2.7 kat daha etkili olduğu saptanmıştır [71].



Şekil 2.23. Li ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik

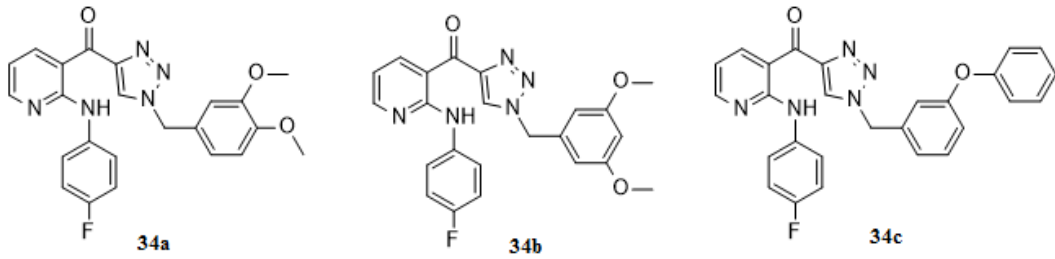
Hassan ve arkadaşları, kanser tedavisinde önemli hedeflerden biri olan dihidrofolat redüktaz (DHFR) inhibitörü olacak bir seri molekül tasarlamış ve bu moleküllerin 5-40 μM aralığında IC_{50} değeriyle DHFR inhibisyonu yaptığını belirlemişlerdir. Ayrıca tasarlanan seri içerisindeki en etkili bileşiğin (Bileşik 34, Şekil 2.24.) 0.03 μM 'lık IC_{50} değeriyle metotreksat'a göre 2.7 kat daha aktif olduğu belirtilmiştir [72].



Şekil 2.24. Hassan ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik

Kanser üzerine yapılan çalışmalarda, Triazol halkasının ana yapı olarak kullanılması dışında farklı heterosiklik halkalarla hibrit oluşturarak etki gösterdiği görülmektedir. Daha önceki örnek çalışmalarda gösterildiği üzere bu heterosiklik halka sistemlerden en önemlisi indol halkasıdır. Fakat bunun dışında çok farklı heterosiklik halkalarla da hibrit triazol türevleri tasarlanmıştır.

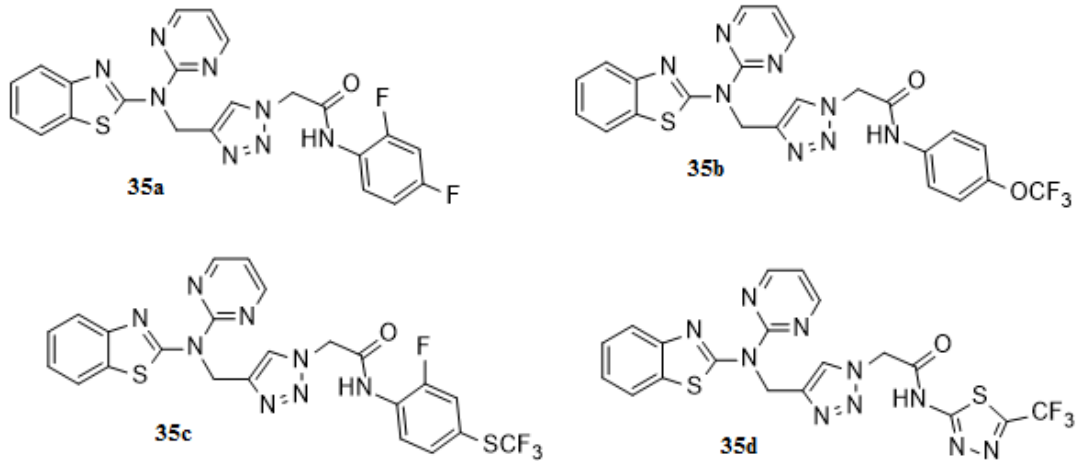
Kamal ve arkadaşları tarafından tasarlanan piridin-triazol hibrit bileşikler üzerinde yapılan çalışmada, sentezlenen türevler HT-29, DU-145 ve A549 kanser hücre hatlarına karşı taranmış ve 0.1-4.1 μM aralığında IC_{50} değerine sahip 3 etkili molekül (Bileşik 34a, 34b ve 34c, Şekil 2.25.) olduğu belirlenmiştir. Bu moleküller kolşisin bağlanma yöresine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ettiği ve böylelikle de hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğu belirlenmiştir [73].



	IC_{50} (μM)			
	HT-29	DU-145	A549	HEK-293
34a	3.7	3.1	4.1	64.3
34b	3.1	3.0	3.9	75.2
34c	0.2	0.1	1.1	59.6

Şekil 2.25. Kamal ve arkadaşlarına ait piridin-triazol hibrit bileşikler ve aktivite değerleri

Kumbhare ve arkadaşları tarafından sentezlenen pirimidin-triazol hibrit bileşikler, A-549 (akciğer), A-375 (deri) and MCF-7 (meme) kanser hücre hatlarına karşı analiz edilmiş ve triazol halkasının MCF-7 hücre hattı üzerinde selektiviteyi arttırdığı belirlenmiştir. Triazol halkası içeren bir seri bileşiğin (Bileşik 35a, 35b, 35c ve 35d, Şekil 2.26.) 2.12-3.2 μM aralığında IC_{50} değerlerinde MCF-7 üzerinde sitotoksosite gösterdiği görülmüştür [74].



	IC_{50} (μM)			
	MCF-7	A549	A375	MCF10A
35a	3.0	4.45	6.02	22
35b	3.2	4.62	6.02	26
35c	2.52	4.97	4.67	25
35d	2.12	5.48	4.7	29.33

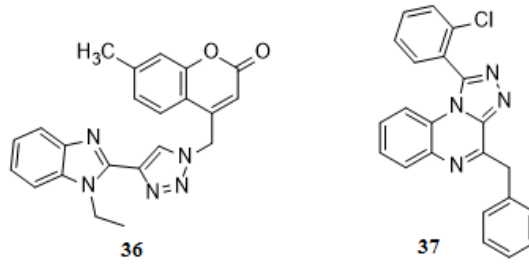
Şekil 2.26. Kumbhare ve arkadaşlarına ait pirimidin-triazol hibrit bileşikler ve aktivite değerleri

Kumarin-triazol hibrit moleküllerin tasarlandığı, Kraljevic ve arkadaşlarına ait çalışmada, sentezlenen türevler çeşitli kanser hücre hatları üzerinde test edilmiştir. 7-Metilkumarin-1*H*-1,2,3-triazol-2-etil-benzimidazol türevi bileşik (Bileşik 36, Şekil 2.27.), yapılan testler sonucunda 0.90 μM 'lık IC_{50} değeri ile HepG2 karaciğer kanser hücre hattına karşı yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Fakat normal fibroblast hücreleri üzerinde de toksisitesi yüksek olduğundan farklı heterosiklik halka sistemleri eklenerek sitotoksosite testleri yapılmış ve benzotiazol, benzimidazol ve indol halka sistemlerinin eklendiği türevlerin sitotoksosite değerlerinin arttığı gözlemlenmiştir [75].

Reddy ve arkadaşları ise pirazol-triazol halka sistemlerini kaynaştırmış ve sentezledikleri türevleri, HT-29 (kolon), PC-3 (prostat), A549 (akciğer) ve U87MG (glioblastoma) hücre

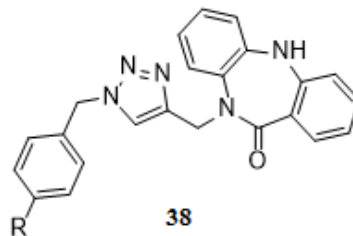
hatlarına karşı test etmişlerdir. Test sonucunda 0.86-3.72 μM aralığında IC_{50} değerlerinde hücre döngüsünü, G1 fazında inhibe ettiği belirlenmiştir [76].

Issa ve arkadaşları triazol-kinoksalin hibrit halka sistemini tasarlamış ve sentezledikleri türevleri NCI-60 hücre paneline karşı test etmiştir. En aktif türevin (Bileşik 37, Şekil 2.27.), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri HOP-92, prostat kanseri PC-3, renal kanser A498, HCT-15, lösemi SR, kolon kanseri HCT-116, CNS kanser U251, NCI-H460, melanom LOX MAHLAVU ve meme kanseri MDA-MB-468 hücre hatlarına karşı sırasıyla 3.91, 3.45, 3.49, 1.96, 5.18, 3.69, 1.80, 5.19 ve 5.55 μM 'lık IG_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Genel olarak klor atomu içeren türevlerin kanser hücre hatlarına karşı daha yüksek aktivite gösterdiği de raporlanmıştır [77].



Şekil 2.27. Kumarin-triazol ve Kinoksalin-triazol türevi anti-kanser etkili bileşikler

Triazol-dibenzodiazepinon hibrit moleküllerinin tasarlandığı Kumar ve arkadaşlarına ait çalışmada, kanser hücre hatlarına üzerine yapılan çalışma sonucu bulunan en etkili bileşiğin (Bileşik 38, Şekil 2.28.) 5 farklı kanser hücre hattı üzerinde 0.71-7.29 μM 'lık IC_{50} değerine sahip olduğu ve hücre döngüsünü G2/M fazda durdurduğu belirlenmiştir [78].



Şekil 2.28. Kumar ve arkadaşlarına ait çalışmadaki en etkili bileşik



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Gereçler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler, teknik ve analitik niteliktedir. Bileşiklerin sentezinde kullanılan indol-2-karboksilik asit, p-tolilizotiyosiyanat, p-florofenilizotiyosiyanat, p-klorofenilizotiyosiyanat, p-bromofenilizotiyosiyanat, p-metoksifenilizotiyosiyanat, izopropilizotiyosiyanat, siklopropilizotiyosiyanat, naftilizotiyosiyanat, sikloheksilizotiyosiyanat, fenetilizotiyosiyanat, triflorometilbenzil bromür Acros; tiyonil klorür, etanol, metil iyodür, potasyumhidroksit, potasyumkarbonat, diklorometan Merck; sodyum hidrür, dimetilformamit, hidrazin hidrat Sigma-Aldrich firmasının ürünleridir. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat, etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat, 1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit literatürde bulunan sentez yöntemlerine göre sentezlenmiştir. Bileşiklerin erime dereceleri ve IR spektrum verileri literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

3.1.2. Sentez Çalışmaları

3.1.2.1. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat sentezi

Kuru bir balona etanol (25 ml) alındı ve ortam sıcaklığı -10°C'a ayarlandı. Argon gazı altında balona tiyonil klorür (0.018 mol) ve indol-2-karboksilik asit (0.015 mol) eklenerek karıştırıldı. Balon, önce buz banyosunda, ardından oda sıcaklığında birer saat karıştırıldı. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Çözücü uçuruldu. Balona diklorometan eklendi ve organik faz % 5'lik sodyum bikarbonat ile ekstre edildi, sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü. Süzüntü uçuruldu. Verim: %97. Erime derecesi 122.8-123°C'dir. (Lit. E.D. 121-123°C'dir [79].)

3.1.2.2. Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat sentezi

Etil 1*H*-indol-2-karboksilat (0.013 mol) bir balona alındı ve üzerine *N,N*-dimetilformamit (25 ml) eklenerek çözüldü. Buz banyosunda karıştırılarak sodyum hidrür (0.02 mol) ilave edildi. Gaz çıkışı bittiğinde, balon oda sıcaklığına alınarak metil iyodür (0.02 mol) eklendi

ve 1 saat karıştırıldı. Balon içeriği buzlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Verim: %90. Erime derecesi 61.4-61.8°C'dir. (Lit. E.D. 60-61°C'dir [80].)

3.1.2.3. 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit sentezi

0.008 mol Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat, 20 ml etanolde çözüldü ve 0.063 mol hidrazin hidrat eklenerek 3 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Balon soğutularak maddenin çökmesi sağlandı. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Verim %73.46. Erime derecesi 158-158.6°C'dir. (Lit. E.D. 156.2-157 °C'dir [80].)

3.1.2.4. *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevlerinin sentezi

0.006 mol 1-metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit 15 ml etanolde çözüldü. Balona 0.008 mol uygun izotiyosiyanat eklenerek, 50 dakika geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. Soğutuldu, çöken madde süzüldü, kurutuldu [2].

3.1.2.5. 4-Süstitüe-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinin sentezi

0.8 mmol *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil] hidrazin karbotiyoamit üzerine 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisi eklendi. Geri çeviren soğutucu altında 1 saat kaynatıldı. Soğutuldu. Su eklendi, karıştırıldı. Hidroklorik asit ile asitlendirildi. Çöken madde süzüldü, kurutuldu.

3.1.2.6. 2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevlerinin genel sentez yöntemi

0.4 mmol 4-Süstitüe-3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon üzerine 10 ml *N,N*-dimetilformamit eklenerek çözüldü. 1 mmol Potasyumkarbonat ilave edildi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Ardından 0,6 mmol triflorometilbenzilbromür eklendi. Oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Balon içeriği buzlu suya döküldü. Çöken madde süzüldü, kurutuldu. Etanol-sudan kristallendirildi [2].

3.2. Analitik Yöntemler

3.2.1 Erime noktası tayini

Bileşiklerin erime dereceleri, Stuart automatic melting point SMP-50 dijital erime derecesi cihazı ile tayin edildi.

3.2.2. İnce tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların kontrolü ve reaksiyonlar sonucunda elde edilen bileşiklerin saflık dereceleri tespit etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Yapılan çalışmalarda Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plakalar kullanıldı ve plaka üzerindeki lekeleri tayin etmek amacıyla 245 ve 365 nm dalga boylarına sahip UV lambasından yararlanıldı. Çözücü sistemi olarak diklorometan:metanol (%96:%4), diklorometan:metanol (%98:%2), heksan:etil asetat (%60:%40) ve heksan:etil asetat (%50:%50) kullanıldı.

3.2.3. Flash kromatografi

Sentezlenen bileşiklerin organik saflaştırma işlemleri ultraviyole (UV) dedektörlü Teledyne ISCO Combiflash® Otomatik Flash Kromatografi Sistemi ile yapıldı. Sabit faz olarak hazır RediSep® silika kolonları (4g, 12 g, 24 g), hareketli faz olarak heksan:etil asetat ve diklorometan:metanol 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 Gazi Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda Perkin Elmer FT-IR System, Spectrum BX Spektrometresi'nde

“Azaltılmış Toplam Yansımaya (Attenuated Total Reflectance-ATR)” aparatı kullanılarak alındı ve dalga sayısı (cm^{-1}) cinsinden değerlendirildi.

3.2.6. ^1H -NMR spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları, DMSO- d_6 içindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı’nda Varian Mercury 400 FT-NMR Spektrometresinde alınıp kayma değerleri (δ) ppm skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz (Hertz) olarak verildi.

3.2.7. HRMS spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon (ESI^+) elektrosprey iyonizasyon tekniği ve Waters LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak Gazi Üniversitesi Fakültesi Merkez Laboratuvar’ında alındı.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

Huh7, HCT116 ve MCF7 hücrelerine karşı bileşiklerin hücre çoğalmasına karşı etkileri ve ayrıca IC_{50} değerlerinin hesaplanması Orta Doğu Teknik Üniversitesi Enformatik Enstitüsü Sağlık Bilişim Anabilim Dalı’nda gerçekleştirildi. İnsan meme adenokarsinom hücreleri (MCF7), insan karaciğer kanseri (Huh7, Mahlavu, HepG2, SNU475) ve kolon kanseri (HCT166) hücreleri 2 mM L- glutamin, 0,1 mM esansiyel olmayan amino asitler, 100 IU/mL streptomisin, %10 FBS içeren DMEM besi yerinde 37°C ’de %5 CO_2 içeren ortamda çoğaltıldı. İlk tarama için Huh-7, MCF7 ve HCT-116 hücreleri, Hepatosellüler kanser paneli için ise Mahlavu, HepG2 ve SNU475 hücreleri 96 kuyucuklu plakalara ekildi ve 24 saat 37°C ’ de inkübe edildi. Bu hücreler test moleküllerinin DMSO içindeki artan konsantrasyondaki çözeltileriyle (0.156, 0.312, 0.625, 1.25 μM) ya da DMSO ile muamele edildi. 72 saat inkübasyonun ardından hücreler PBS ile yıkandı. %10’luk trikloroasetik asit çözeltisinin 50 μL ’ si ile sabitlemeyi sağlamak için 4°C ’ de 1 saat inkübe edildi. Ardından hücreler deiyonize suyla yıkandı ve açık havada kurumaya bırakıldı. Hücreler sülforodamin B’ nin %1’ lik asetik asit içerisindeki %0,4’ lük çözeltisiyle oda sıcaklığında 10 dakika bekletilerek boyandı. Boyanın bağlanmayan kısmını uzaklaştırmak için %1’ lik

asetik asit ile yıkandı ve açık havada kurumaya bırakıldı. Sülforodamin B 10 mM Tris-baz solusyonu ile çözüldü ve 515 nm’ de absorbansı ölçüldü. Tüm deney üç kez tekrarlandı. Deneysel prosedürler ve istatistiksel hesaplamalar Vichai ve arkadaşlarına göre yapıldı [81].

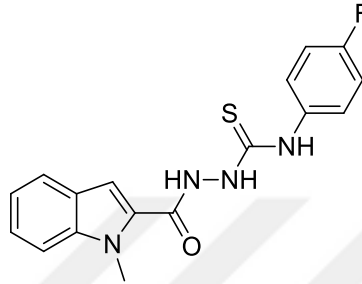




4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. *N*-(4-Florofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 1)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 275 mg (1.761 mmol) p-florofenil izotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 387 mg'dır. (% 85.56).

Erime derecesi: 167-168,2 °C

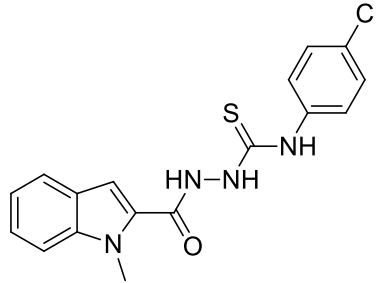
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3420-3139 (N-H gerilimleri), 2968 (alifatik C-H gerilimleri), 1669 (C=O gerilim), 1524 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.49 (1H, s), 9.84 (1H, s), 9.77 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31 (2H, s), 7.29 (1H, td, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.17-7.09 (3H, m), 3.99 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 343.1029; bulunan: 343.1020.

4.1.2. N-(4-Klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 2)



250 mg (1.321 mol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 301 mg (1.761 mmol) p-klorofenilizotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 345 mg'dır. (% 72.78).

Erime derecesi: 180,8-182,2 °C

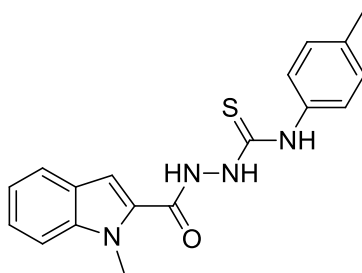
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3297-3140 (N-H gerilimleri), 2962 (alifatik C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilim), 1597 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.50 (1H, s), 9.88 (1H, s), 9.84 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.56-7.36 (5H, m), 7.29 (1H, td, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 3.98 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 359.0733; bulunan: 359.0723.

4.1.3. 2-(1-Metil-1*H*-indol-2-karbonil)-*N*-(*p*-tolil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 3)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 270 mg (1.761 mmol) *p*-tolil izotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 383 mg'dır. (% 85.67).

Erime derecesi: 170,5-172 °C

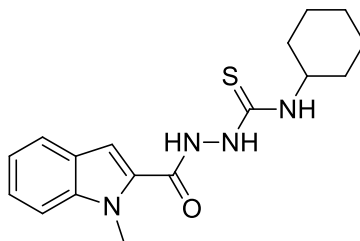
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3441-3132 (N-H gerilimleri), 2967 (alifatik C-H gerilimleri), 1668 (C=O gerilim), 1590 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.46 (1H, s), 9.76 (1H, s), 9.66 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.33-7.09 (7H, m), 3.98 (3H, s), 2.27 (3H, s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 339.1280; bulunan: 339.1278.

4.1.4. *N*-Sikloheksil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 4)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 255 μ l (1.761 mmol) sikloheksilizotiyosiyandan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 350.9 mg'dır. (% 80.38).

Erime derecesi: 178,5-180,1 °C

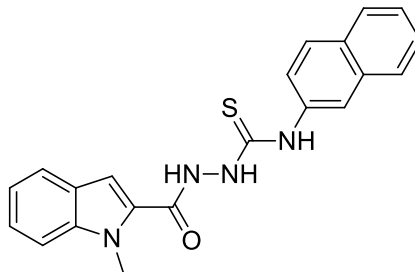
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3157 (N-H gerilimleri), 2931-2852 (alifatik C-H gerilimleri), 1671 (C=O gerilim), 1561 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.21 (1H, s), 9.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.12 (1H, s), 3.95 (3H, s), 1.77-1.21 (10H, m).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 331.1593; bulunan: 331.1596.

4.1.5. 2-(1-Metil-1*H*-indol-2-karbonil)-*N*-(naftalen-2-il)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 5)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 326 mg (1.761 mmol) naftilizotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 370 mg'dır. (% 74.78).

Erime derecesi: 180,5-181,5 °C

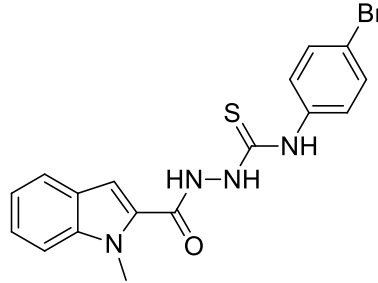
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3335-3126 (N-H gerilimleri), 2959 (alifatik C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilim), 1597 (C=S gerilim).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.66 (1H, s), 10.06 (1H, s), 9.83 (1H, s), 8.03-7.92 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.53-7.25 (7H, m), 7.10 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.02 (3H, s).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 375.1280; bulunan: 375.1270.

4.1.6. N-(4-Bromofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 6)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 388 mg (1.761 mmol) p-bromofenilizotiyosiyandan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 375 mg'dır. (% 70.39).

Erime derecesi: 181,5-182,9 °C

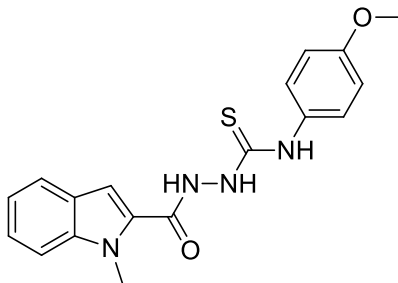
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3363-3143 (N-H gerilimleri), 2960 (alifatik C-H gerilimleri), 1665 (C=O gerilim), 1515 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.50 (1H, s), 9.85 (2H, s), 7.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51-7.46 (4H, m), 7.31 (1H, td, $J=7.2, 1.2$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.09 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.98 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 403.0228; bulunan: 403.0221.

4.1.7. N-(4-Metoksifenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 7)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 248 µl (1.761 mmol) p-metoksifenilizotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 328 mg'dır. (% 70.16).

Erime derecesi: 182,5-184 °C

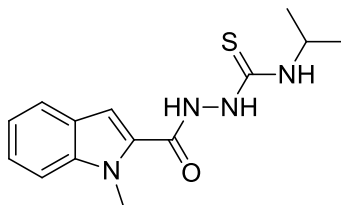
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3298-3167 (N-H gerilimleri), 2954-2833 (alifatik C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilim), 1593 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.46 (1H, s), 9.72 (1H, s), 9.63 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31-7.27 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.73 (3H, s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 355.1229; bulunan: 355.1230.

4.1.8. *N*-İzopropil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 8)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 194 μ l (1.761 mmol) izopropilizotiyosiyandan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 224.7 mg'dır. (% 58.57).

Erime derecesi: 195,5-196,5 °C

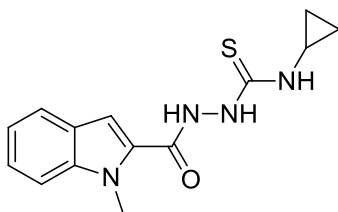
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3368-3147 (N-H gerilimleri), 2971 (alifatik C-H gerilimleri), 1670 (C=O gerilim), 1548 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.21 (1H, s), 9.22 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.10 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.48-4.33 (1H, m), 3.96 (3H, s), 1.11 (6H, d, $J=6.8$ Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 291.1280; bulunan: 291.1275.

4.1.9. N-Siklopropil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 9)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 170 μ l (1.761 mmol) siklopropilizotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 260 mg'dır. (% 68.34).

Erime derecesi: 205,9-208 °C

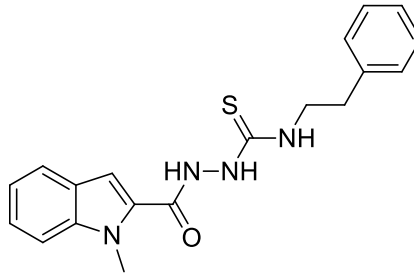
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3334-3145 (N-H gerilimleri), 2963 (alifatik C-H gerilimleri), 1667 (C=O gerilim), 1543 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.22 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.10 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.02 (1H, s), 0.67-0.55 (4H, m).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 289.1123; bulunan: 289.1120.

4.1.10. 2-(1-Metil-1*H*-indol-2-karbonil)-*N*-fenetilhidrazinkarbotiyoamit (Bileşik 10)



250 mg (1.321 mmol) 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ve 265 μ l (1.761 mmol) fenetilizotiyosiyanattan hareketle 15 ml etanol içerisinde genel sentez yöntemine göre elde edildi. Verim 285 mg'dır. (% 61.29).

Erime derecesi: 199,2-200,2 °C

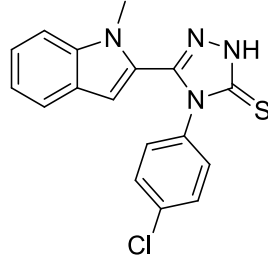
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3182 (N-H gerilimleri), 1666 (C=O gerilim), 1548 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 10.31 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27-7.09 (8H, m), 3.97 (3H, s), 3.66-3.61 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=8.0$ Hz).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 353.1436; bulunan: 353.1419.

4.1.11. 4-(4-Klorofenil)-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 11)



150 mg (0.41 mmol) *N*-(*p*-Klorofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 118.1 mg'dır (% 84.44).

Erime derecesi: 281,8-282,3 °C

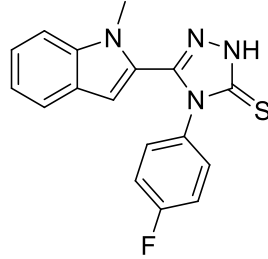
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3077 (aromatik C-H gerilimleri), 2931-2807 (alifatik C-H gerilimleri).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.31 (1H, s), 7.58-7.46 (6H, m), 7.24 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.15 (1H, s), 3.86 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 341.0628; bulunan: 341.0627.

4.1.12. 4-(4-Florofenil)-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 12)



380 mg (1.1 mmol) *N*-(*p*-Florofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 291.2 mg'dır (% 80.81).

Erime derecesi: 260,4-261,1 °C

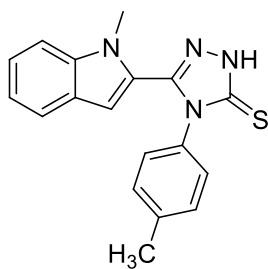
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3059 (aromatik C-H gerilimleri), 2932 (alifatik C-H gerilimleri).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.28 (1H, s), 7.52-7.32 (6H, m), 7.23 (1H, td, $J=7.6$, 0.8 Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.10 (1H, s), 3.86 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 325.0923; bulunan: 325.0917.

4.1.13. 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-(p-tolil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 13)



325.6 mg (0.96 mmol) *N*-(p-Tolil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 246.4 mg'dır (% 80.10).

Erime derecesi: 269,0-270,9 °C

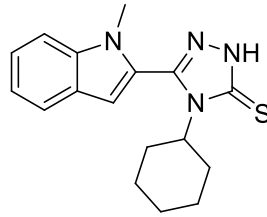
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3059 (aromatik C-H gerilimleri), 2922 (alifatik C-H gerilimleri).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.22 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7.28 (4H, s), 7.22 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 6.14 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.34 (3H, s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 321.1174; bulunan: 321.1168.

4.1.14. 4-Sikloheksil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 14)



255 mg (0.77 mmol) *N*-Sikloheksil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 214.3 mg'dır (% 89.00).

Erime derecesi: 207,8-208,8 °C

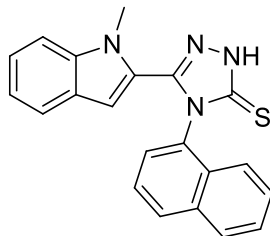
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3089 (aromatik C-H gerilimleri), 2940-2857 (alifatik C-H gerilimleri).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.18 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (1H, td, $J=7.6, 0.8$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.90 (1H, s), 4.44-4.38 (1H, m), 3.64 (3H, s), 1.77-0.81 (10H, m).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 313.1487; bulunan: 313.1480.

4.1.15. 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-(naftalen-1-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 15)



334.3 mg (0.89 mmol) *N*-Naftil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 293.4 mg'dır (% 92.48).

Erime derecesi: 280,8-282,1 °C

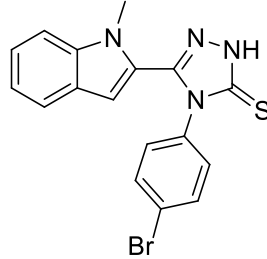
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3117 (aromatik C-H gerilimleri), 2970 (alifatik C-H gerilimleri), 1738 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.48 (1H, s), 8.14-8.05 (2H, m), 7.73-7.44 (6H, m), 7.23-7.15 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 5.76 (1H, s), 3.94 (3H, s).

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 357.1174; bulunan: 357.1161.

4.1.16. 4-(4-Bromofenil)-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 16)



318.6 mg (0.79 mmol) *N*-(p-Bromofenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 288 mg'dır (% 94.62).

Erime derecesi: 291,7-293,2 °C

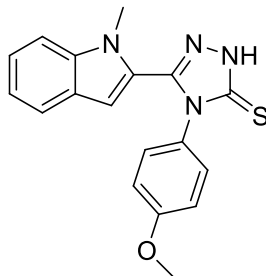
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3077 (aromatik C-H gerilimleri), 2970-2806 (alifatik C-H gerilimleri), 1584 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.32 (1H, s), 7.72-7.68 (2H, m), 7.51-7.49 (4H, m), 7.24 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.03 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 6.14 (1H, s), 3.86 (3H, s).

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 385.0123; bulunan: 385.0129.

4.1.17. 4-(4-Metoksifenil)-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 17)



289.5 mg (0.81 mmol) *N*-(p-Metoksifenil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 253.1 mg'dır (% 92.20).

Erime derecesi: 262,2-263,6 °C

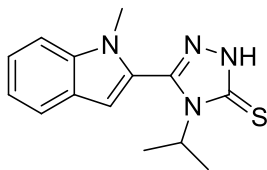
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3083 (aromatik C-H gerilimleri), 2931 (alifatik C-H gerilimleri), 1581 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.22 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.22 (1H, td, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.04-7.00 (3H, m), 6.13 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 337.1123; bulunan: 337.1118.

4.1.18. 4-İzopropil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 18)



193.4 mg (0.66 mmol) *N*-İzopropil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 162 mg'dır (% 89.30).

Erime derecesi: 229,8-231,1 °C

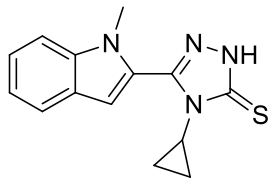
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3085 (aromatik C-H gerilimleri), 2971-2807 (alifatik C-H gerilimleri), 1604 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.11 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.30 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 6.92 (1H, s), 4.80-4.73 (1H, m), 3.66 (3H, s), 1.35 (6H, d, $J=6.4$ Hz).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 273.1174; bulunan: 273.1171.

4.1.19. 4-Siklopropil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 19)



226 mg (0.78 mmol) *N*-Siklopropil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 188.3 mg'dır (% 89.29).

Erime derecesi: 211,6-213 °C

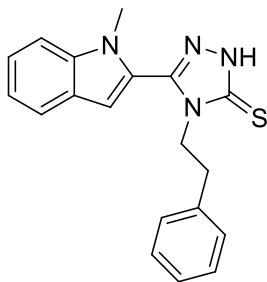
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3062 (aromatik C-H gerilimleri), 2913-2767 (alifatik C-H gerilimleri), 1598 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 13.95 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.08 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.29-3.23 (1H, m), 0.98-0.93 (2H, m), 0.72-0.68 (2H, m).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 271.1017; bulunan: 271.1010.

4.1.20. 3-(1-Metil-1*H*-indol-2-il)-4-fenetil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon (Bileşik 20)



244 mg (0.69 mmol) *N*-Fenetil-2-(1-metil-1*H*-indol-2-karbonil)hidrazin karbotiyoamit ve 20 ml 2N sodyum hidroksit çözeltisinden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanolden kristallendirildi. Verim 230 mg'dır (% 92.52).

Erime derecesi: 181,1-182,7 °C

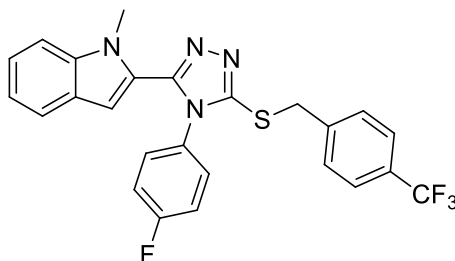
IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3074 (aromatik C-H gerilimleri), 2942-2779 (alifatik C-H gerilimleri), 1591 (C=S gerilim).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 14.15 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (1H, td, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.15-7.09 (4H, m), 6.98-6.95 (2H, m), 6.86 (1H, s), 4.32 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 7.2$ Hz).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 335.1330; bulunan: 335.1336.

4.1.21. 2-(4-(4-Florofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 21)



100 mg (0.31 mmol) 4-(p-Florofenil)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 368.47 mg (1.54 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 96.8 mg'dır (% 64.78).

Erime derecesi: 148,3-149 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3072 (aromatik C-H gerilimleri), 2940 (alifatik C-H gerilimleri), 1613-1568 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.70 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52-7.34 (6H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.06 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.94 (3H, s).

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 483.1267; bulunan: 483.1262.

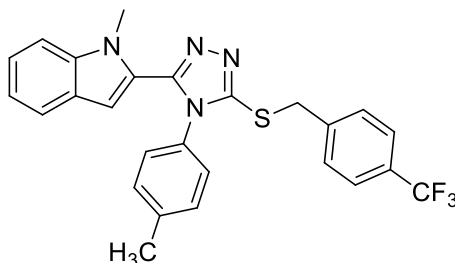
$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 62,23 %H: 3,76 %N: 11,61 %S: 6,65

Bulunan %C: 62,21 %H: 3,72 %N: 11,58 %S: 6,65

4.1.22. 1-Metil-2-(4-(p-tolil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1H-indol (Bileşik 22)



100 mg (0.312 mmol) 4-(p-Tolil)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 373 mg (1.56 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 92.7 mg'dır (% 62.16).

Erime derecesi: 156-157,5 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3017 (aromatik C-H gerilimleri), 2970 (alifatik C-H gerilimleri), 1614-1567 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.69 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.31-7.20 (5H, m), 7.01 (1H, td, $J=7.6$, 0.6 Hz), 6.09 (1H, s), 4.52 (2H, s), 3.92 (3H, s), 2.35 (3H, s).

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 479.1517; bulunan: 479.1527.

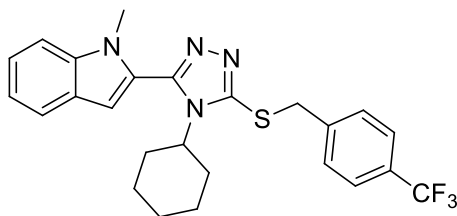
$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 65,26 %H: 4,42 %N: 11,71 %S: 6,70

Bulunan %C: 65,36 %H: 4,35 %N: 11,72 %S: 6,78

4.1.23. 2-(4-Sikloheksil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 23)



100 mg (0.32 mmol) 4-Sikloheksil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 382 mg (1.6 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 77.3 mg'dır (% 51.39).

Erime derecesi: 180-181 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3063 (aromatik C-H gerilimleri), 2989-2860 (alifatik C-H gerilimleri), 1617-1586 (C=C gerilim, aromatik).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.72-7.64 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.29 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.14 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.77 (1H, s), 4.62 (2H, s), 4.07-4.00 (1H, m), 3.65 (3H, s), 1.79-0.92 (10H, m).

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 471.1830; bulunan: 471.1831.

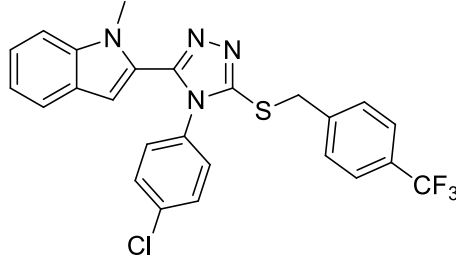
$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 63,81 %H: 5,36 %N: 11,91 %S: 6,81

Bulunan %C: 63,53 %H: 5,33 %N: 11,83 %S: 6,80

4.1.24. 2-(4-(4-Klorofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 24)



1000 mg (0.29 mmol) 4-(p-Klorofenil)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 350 mg (1.46 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 89.6 mg'dır (% 62.13).

Erime derecesi: 144,5-146 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3061 (aromatik C-H gerilimleri), 1614-1564 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.69 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.46-7.44 (3H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.09 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.93 (3H, s).

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 499.0971; bulunan: 499.0975.

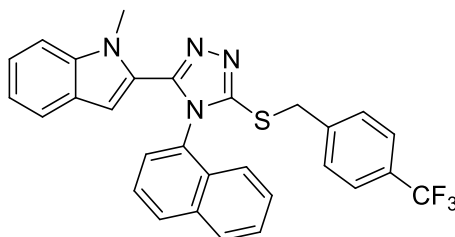
$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 60,18 %H: 3,64 %N: 11,23 %S: 6,43

Bulunan %C: 60,01 %H: 3,57 %N: 11,29 %S: 6,40

4.1.25. 1-Metil-2-(4-(naftalen-2-il)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (Bileşik 25)



100 mg (0.28 mmol) 4-Naftil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 335 mg (1.40 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 103.8 mg'dır (% 72.04).

Erime derecesi: 191-192,5 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3017 (aromatik C-H gerilimleri), 2970-2937 (alifatik C-H gerilimleri), 1738-1589 (C=C gerilim, aromatik).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73-7.57 (7H, m), 7.49-7.46 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 5.78 (1H, s), 4.53 (2H, m), 4.03 (3H, s).

$\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 515.1517; bulunan: 515.1517.

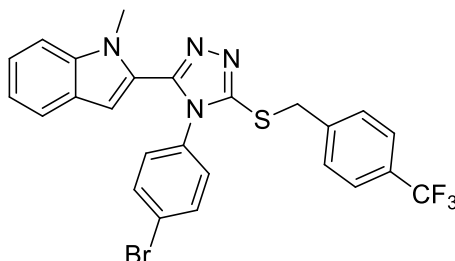
$\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 67,69 %H: 4,11 %N: 10,89 %S: 6,23

Bulunan %C: 67,76 %H: 4,11 %N: 10,93 %S: 6,30

4.1.26. 2-(4-(4-Bromofenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 26)



154 mg (0.4 mmol) 4-(p-Bromofenil)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 478 mg (2.0 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 178.7 mg'dır (% 82.15).

Erime derecesi: 159,7-160,6 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3060 (aromatik C-H gerilimleri), 1614-1563 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.73-7.62 (6H, m), 7.51 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39-7.37 (2H, m), 7.23 (1H, td, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.02 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 6.09 (1H, s), 4.53 (2H, s), 3.92 (3H, s).

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{S}$ için

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 543.0466; bulunan: 543.0464.

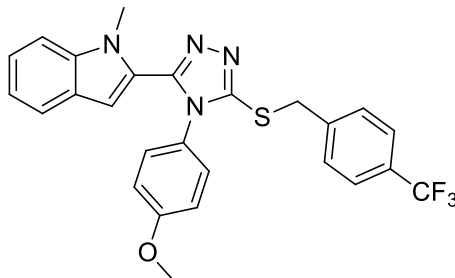
$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 55,26 %H: 3,34 %N: 10,31 %S: 5,90

Bulunan %C: 55,17 %H: 3,27 %N: 10,39 %S: 5,87

4.1.27. 2-(4-(4-Metoksifenil)-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 27)



153 mg (0.454 mmol) 4-(p-Metoksifenil)-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 542.62 mg (2.27 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 172.2 mg'dır (% 76.55).

Erime derecesi: 139,1-140 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3015 (aromatik C-H gerilimleri), 2942-2843 (alifatik C-H gerilimleri), 1607-1566 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.70-7.62 (4H, m), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.03-7.01 (3H, m), 6.08 (1H, s), 4.52 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.79 (3H, s).

$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 495.1466; bulunan: 495.1465.

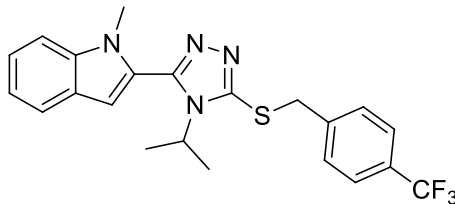
$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 63,15 %H: 4,28 %N: 11,33 %S: 6,48

Bulunan %C: 62,83 %H: 4,16 %N: 11,15 %S: 6,46

4.1.28. 2-(4-İzopropil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 28)



116.3 mg (0.426 mmol) 4-İzopropil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 509.15 mg (2.13 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 119.2 mg'dır (% 64.86).

Erime derecesi: 128,9-129,9 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3108 (aromatik C-H gerilimleri), 2979 (alifatik C-H gerilimleri), 1614-1588 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.71-7.64 (5H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.28 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.12 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.78 (1H, s), 4.63 (2H, s), 4.50-4.43 (1H, m), 3.64 (3H, s), 1.27 (6H, d, $J= 6.8$ Hz).

$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 431.1517; bulunan: 431.1513.

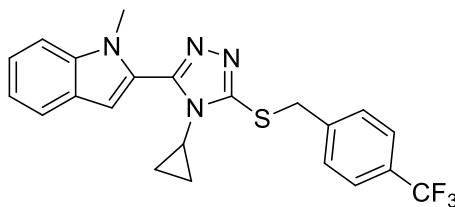
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 61,38 %H: 4,92 %N: 13,01 %S: 7,48

Bulunan %C: 61,17 %H: 5,01 %N: 12,77 %S: 7,35

4.1.29. 2-(4-Siklopropil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1H-indol (Bileşik 29)



133.7 mg (0.5 mmol) 4-Siklopropil-3-(1-metil-1H-indol-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon ve 591 mg (2.5 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, etanol-sudan kristallendirildi. Verim 167.7 mg'dır (% 78.98).

Erime derecesi: 130,1-131,1 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3055 (aromatik C-H gerilimleri), 2938 (alifatik C-H gerilimleri), 1615-1583 (C=C gerilim, aromatik).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.74-7.69 (4H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.27 (1H, td, $J=7.2, 1.2$ Hz), 7.10 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 6.99 (1H, s), 4.62 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.42-3.38 (1H, m), 1.02-0.96 (2H, m), 0.69-0.66 (2H, m).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 429.1361; bulunan: 429.1365.

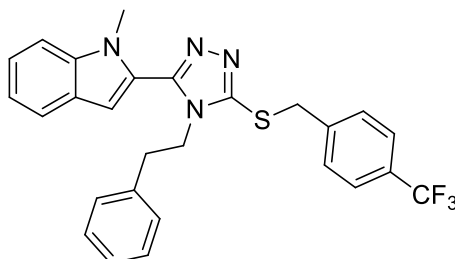
$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

Hesaplanan %C: 61,67 %H: 4,47 %N: 13,08 %S: 7,48

Bulunan %C: 61,71 %H: 4,38 %N: 12,94 %S: 7,49

4.1.30. 1-Metil-2-(4-fenetil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol (Bileşik 30)



165 mg (0.49 mmol) 4-Fenetil-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon ve 585.6 mg (2.45 mmol) triflorometilbenzil bromürden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilip, heksan:etil asetat (60:40) solvan sistemi kullanılarak otomatik flash kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim 102 mg'dır (% 41.15).

Erime derecesi: 83,2-84,2 °C

IR spektrumu (FT-IR/ATR) cm^{-1} : 3031 (aromatik C-H gerilimleri), 2960 (alifatik C-H gerilimleri), 1614-1562 (C=C gerilim, aromatik).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400) δ : 7.71-7.61 (5H, m), 7.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.27 (1H, td, $J=7.2$, 0.8 Hz), 7.14-7.04 (4H, m), 6.75 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.70 (1H, s), 4.53 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.54 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J=7.2$ Hz).

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

ESI-TOF-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 493.1674; bulunan: 493.1672.

$\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$ için;

Elementel analiz

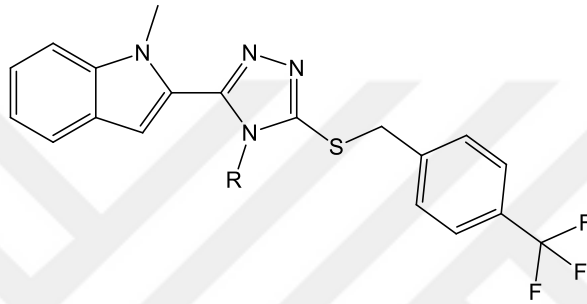
Hesaplanan %C: 65,84 %H: 4,71 %N: 11,37 %S: 6,51

Bulunan %C: 65,59 %H: 4,76 %N: 11,38 %S: 6,59

4.2. Biyolojik Bulgular

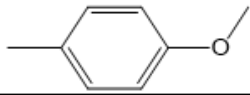
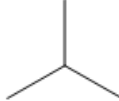
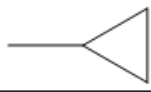
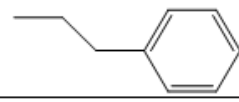
Sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri Huh7, HCT116 ve MCF7 hücrelerinde sulforodamin B testi ile değerlendirilmiş ve referans olarak Doksorubisin ve 5-florourasil kullanılmıştır. 72 Saatlik inkübasyon süresinin ardından hesaplanan IC_{50} değerleri Çizelge 4.2.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.2.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler, Doksorubisin ve 5-florourasilin Huh7, MCF7 ve HCT116’ya karşı IC_{50} (μM) değerleri



Bileşik	R	IC_{50} değerleri (μM)		
		Huh7	MCF7	HCT116
21		8,7	6,5	7,2
22		9,8	14,4	11,9
23		4,3	7,1	4,8
24		12,2	3,7	3,9
25		6,4	9,9	3,2
26		11,8	11,7	12,2

Çizelge 4.2.1. (Devamı) Tez kapsamında sentezlenen bileşikler, Doksorubisin ve 5-florourasilin Huh7, MCF7 ve HCT116'ya karşı IC50 (µM) değerleri

27		8,9	8,2	8,9
28		6,6	6,9	6,4
29		8,3	9,9	7,8
30		4,5	6,2	4,0
DOX		0,22	0,14	0,23
5-FU		2,0	1,5	1,3

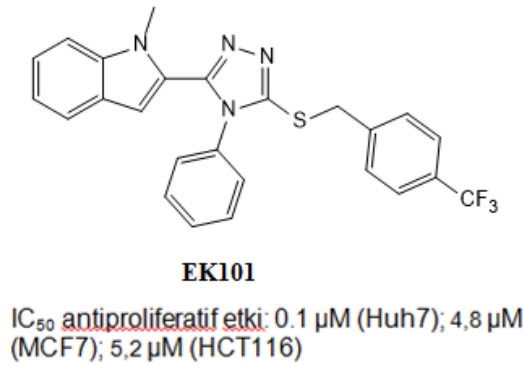
Çizelge 4.2.2. Seçilen indol-triazol hibrit bileşiklerin karaciğer kanseri hücre hatları (Huh7, HepG2, Mahlavu ve SNU475) için belirlenen IC50 değerleri

Bileşik	IC50 değerleri			
	HUH7	SNU475	Mahlavu	HEPG2
EKK-87	4,3	8,0	8,4	4,4
EKK-115	4,5	5,7	5,5	2,16
EK-101	0,1	8,4	7,3	4,4

5. TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

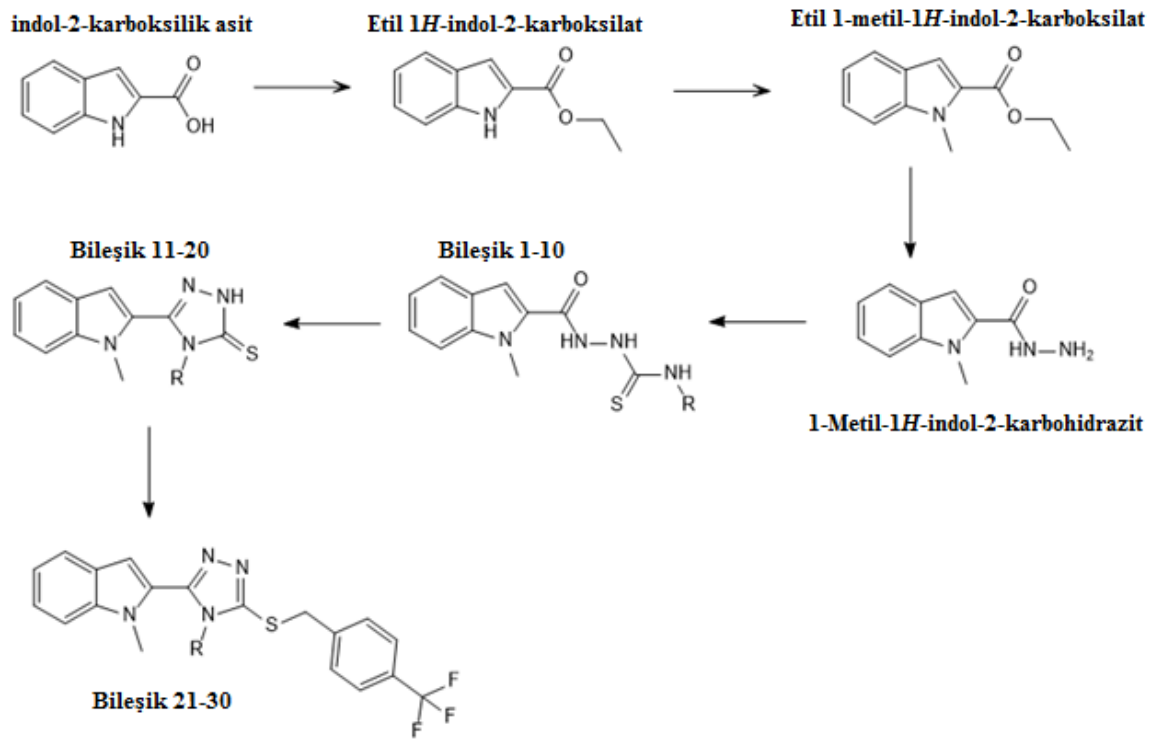
Daha önce araştırma ekibimiz tarafından yürütülen çalışmalarda sentezlenen “2-(4-[benzil/fenil-5-(substitüe-benziltiyo)]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1-metil-1*H*-indol” ana yapısı taşıyan bir seri bileşiğin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) hücre hatlarında yarattığı sitotoksik etki, bir spektrofotometrik yöntem olan sülfürodamin B (SRB) antikanser aktivite tarama testi ile incelenmiştir. “1-metil-2-(4-fenil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol” (EK101)(Şekil 5.1.) kanser hücre hatlarındaki antiproliferatif IC₅₀ değerleri 0,1 µM (Huh7); 4,8 µM (MCF7); 5,2 µM (HCT116) olarak bulunmuştur. EK101’in karaciğer kanser hücre hatlarında IC₅₀ 0.1 µM (Huh7); 4,4 µM (HepG2); 7,3 µM (Mahlavu), 8,4 µM (SNU-475) konsantrasyonlarda sitotoksik etkili olduğu belirlenmiştir. Bu nedenlerle EK101 daha ileri türevlendirmeler ile bileşik kütüphanelerinin hazırlanmasında başlangıç noktası olarak değerlendirilmek üzere öncü molekül olarak seçilmiştir.



Şekil 5.1. EK101; kimyasal yapısı ile antiproliferatif etki sonuçları

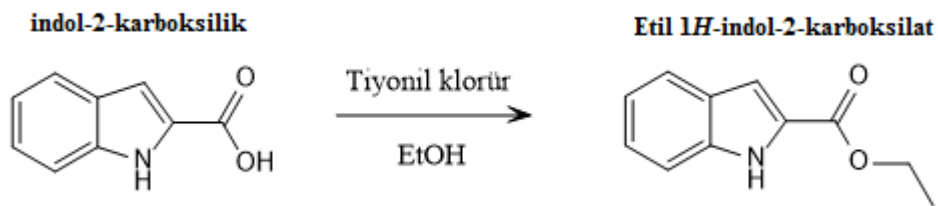
Bu tezde “1-metil-2-(4-fenil-5-((4-(triflorometil)benzil)tiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1*H*-indol” (EK101)’den hareketle, triazol halkasının 4. konumundaki azot atomuna bağlı fenil yerine çeşitli aromatik ve alifatik gruplar getirilmiş ve bileşik koleksiyonu hazırlanmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti-kanser aktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bileşiklerin genel sentez şeması Şekil 5.2.’de gösterilmiştir. Bileşikler 6 basamakla sentezlenmiş ve başlangıç maddesi olarak indol-2-karboksilik asit kullanılmıştır.



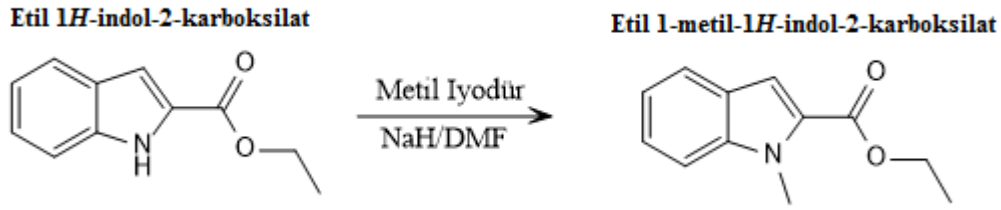
Şekil 5.2. Bileşiklerin genel sentez şeması

İlk basamakta Etil 1*H*-indol-2-karboksilat sentezi gerçekleştirilmiştir. Kuru bir balon içine etanol alınıp, ortam -10 °C'ye ayarlandıktan sonra argon gazı altında tiyonil klorür ve indol-2-karboksilik asit karıştırılarak Etil 1*H*-indol-2-karboksilat elde edilmiştir (Şekil 5.3.). Verim: %97. Erime derecesi 122.8-123 °C'dir (Lit. E.D. 121-123 °C'dir [79]).



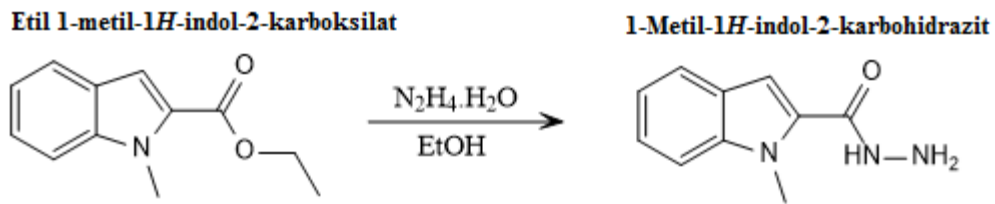
Şekil 5.3. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat için sentez şeması

Daha sonraki basamakta Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat sentezi gerçekleştirildi. Etil 1*H*-indol-2-karboksilat *N,N*-dimetilformamit içerisinde sodyum hidrür ile muamele edildi ardından metil iyodür eklenerek bileşik Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat elde edilmiştir (Şekil 5.4.). Verim: %90. Erime derecesi 61.4-61.8 °C'dir (Lit. E.D. 60-61 °C'dir [80]).



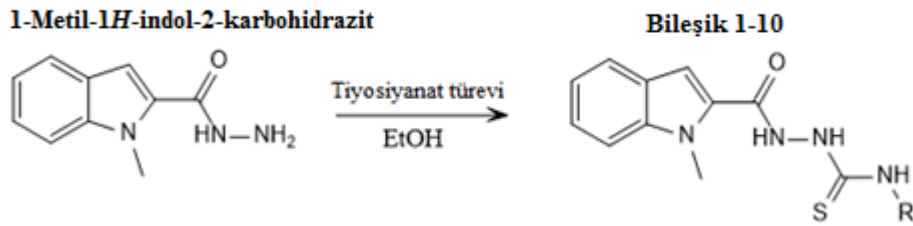
Şekil 5.4. Etil 1-metil-1*H*-indol-2-karboksilat için sentez şeması

Daha sonraki basamakta 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit sentezi gerçekleştirildi. *N,N*-dimetilformamit içerisinde 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit ile hidrazin hidrat muamele edilerek bileşik 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit elde edilmiştir (Şekil 5.5.). Verim: %73.46. Erime derecesi 158-158.6 °C'dir (Lit. E.D. 156.2-157 °C'dir [80]).



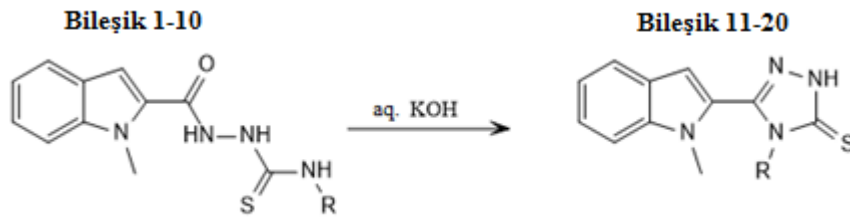
Şekil 5.5. 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit için sentez şeması

1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit'ten hareketle orijinal *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevlerinin (Bileşik **1-10**) sentezi gerçekleştirildi. 1-Metil-1*H*-indol-2-karbohidrazit etanol içerisinde uygun *N*-süstitüe izotiyosiyonat ile muamele edilerek, orijinal *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevleri (Bileşik **1-10**) elde edilmiştir (Şekil 5.6.) [2].



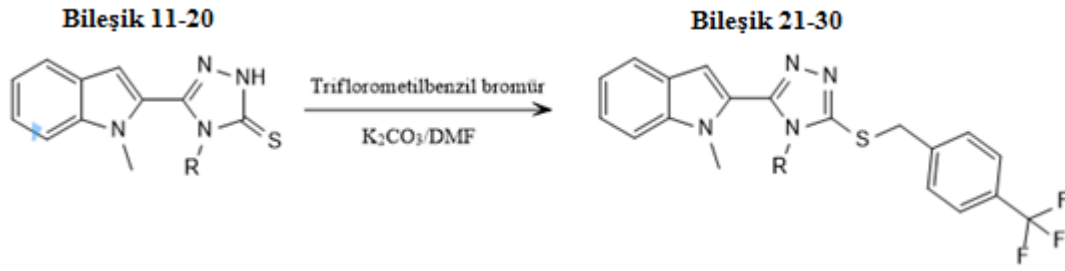
Şekil 5.6. *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevleri (1-10) için sentez şeması

Elde edilen orijinal *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevleri (**1-10**) sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edilerek orijinal 4-Süstitüe-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri (**11-20**) elde edilmiştir (Şekil 5.7.)



Şekil 5.7. 4-Süstitüe-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri için genel sentez şeması

Son basamakta ise orijinal 2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevleri (**21-30**) sentezlenmiştir. *N,N*-dimetilformamit içerisinde 4-Süstitüe-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevleri ile potasyum karbonat muamele edilerek üstüne triflorometilbenzilbromür eklenmiş ve 10 adet orijinal 2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevleri (**21-30**) sentezlenmiştir (Şekil 5.8.) [2].



Şekil 5.8. 2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevleri için sentez şeması

Tez kapsamında 20 adet ara ürün ve 10 adet indol-triazol hibrit final bileşik ilk defa tarafımızdan sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için HRMS, IR, ¹H-NMR ve Elemental analiz verilerinden yararlanılmıştır.

Ara ürünler olan Bileşik **1-10**'un IR spektrumunda 3441-3132 cm⁻¹'de N-H gerilim bantları, 2971-2807 cm⁻¹'de C-H gerilim bantları, 1671-1665 cm⁻¹'de C=O gerilim bantları ve 1593-1515 cm⁻¹'de C=S gerilim bantları gözlemlenmiştir.

Ara ürünler olan Bileşik **11-20**'nin IR spektrumunda 3117-3059 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilim bantları, 2971-2767 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilim bantları ve 1604-1548 cm⁻¹'de C=S gerilim bantları gözlemlenmiştir.

Final ürün olan Bileşik **21-30**'un IR spektrumunda 3108-3015 cm⁻¹'de aromatik C-H gerilim bantları, 2989-2843 cm⁻¹'de alifatik C-H bantları ve 1738-1562 cm⁻¹'de C=C gerilim bantları gözlemlenmiştir.

Sentezi yapılan tüm moleküllerin ¹H-NMR spektrumlarında kimyasal yapılarının gerektirdiği şekilde, tüm protonlar uygun yarıma ve kimyasal kayma değerlerine sahiptir.

Genel olarak *N*-Süstitüe-2-[(1-metil-1*H*-indol-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamit türevlerinde (**1-10**) hidrazite bağlı N-H protonları 10.50-7.75 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. Bazı türevlerde dublet olarak gözlenen N-H protonları da olmuştur. Bu türevlerin indol halkasının 4. konumunda bulunan proton 8.84-8.64 ppm aralığında dublet olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 7. konumunda bulunan indol-H7 protonu 7.67-7.53 ppm aralığında dublet olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 6. konumunda bulunan indol-H6 protonu 7.29-7.28 ppm aralığında triplet veya tripletin dubleti olarak

gözlemlenmiştir, bazı türevlerde indol-H3,H5 protonları ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 3. konumunda bulunan indol-H3 protonu 7.23-7.13 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir, bazı türevlerde indol-H5,H6 protonları ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 5. konumunda bulunan indol-H5 protonu 7.12-7.09 ppm aralığında triplet olarak gözlemlenmiştir, bazı türevlerde indol-H3,H6 protonları ile multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 1. konumunda bulunan azota bağlı N-CH₃ protonları 4.02-3.95 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir.

Genel olarak 4-Süstitüe-3-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-tiyon türevlerinde (**11-20**) triazole bağlı N-H protonu 14.31-13.95 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 4. konumunda bulunan indol-H4 protonu 7.67-7.48 ppm aralığında dublet veya bazı türevlerde 7.73-7.32 ppm aralığında indol-H7 ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 7. konumunda bulunan indol-H7 protonu 7.57-7.43 ppm aralığında dublet olarak gözlemlenmiştir. Bu proton bazı türevlerde 7.73-7.32 ppm aralığında indol-H4 ile beraber multipler olarak sinyal vermiştir. İndol halkasının 6. konumunda bulunan indol-H6 protonu 7.30-7.22 ppm aralığında triplet veya tripletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 5. konumunda bulunan indol-H5 protonu 7.14-6.92 ppm aralığında triplet olarak gözlemlenmiştir, yalnız bileşik **15**'de 6.92 ppm'de dublet olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 3. konumunda bulunan indol-H3 protonu 7.08-5.76 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 1. konumunda bulunan azota bağlı CH₃ protonları 3.94-3.53 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir.

2-[4-Süstitüe-5-(süstitüe-benzil)tiyo-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-metil-1*H*-indol türevlerinde (**21-30**) benzil halkasının 3. ve 5. konumlarında bulunan benzil-H3,H5 protonları 7.70-7.69 ppm aralığında beraber dublet olarak, bazı türevlerde ise 7.74-7.57 ppm aralığında benzil-H2,H3 ve indol-H4 ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. Benzil halkasının 2. ve 6. konumunda bulunan benzil-H2,H6 protonları 7.63-7.44 ppm aralığında dublet olarak, bazı türevlerde ise 7.74-7.57 ppm aralığında benzil-H3,H5 ve indol-H4 ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 4. konumunda bulunan indol-H4 protonu 7.63-7.49 ppm aralığında dublet veya 7.73-7.57 ppm aralığında benzil-H2,H3,H5,H6 ve indol-H7 protonları ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 7. konumunda bulunan indol-H7 protonu 7.57-7.31 ppm aralığında dublet veya 7.52-7.34 ppm aralığında

benzil-H₂,H₃,H₅,H₆ ve indol-H₄,H₆ ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 6. konumunda bulunan indol-H₆ protonu 7.29-7.16 ppm aralığında triplet veya tripletin dubleti olarak gözlemlenmiştir. Bazı türevlerde ise 7.31-7.20 ppm aralığında indol-H₇ ve fenil protonları ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 5. konumunda bulunan indol-H₅ protonu 7.14-6.92 ppm aralığında triplet veya tripletin dubleti olarak gözlemlenmiştir, yalnızca bileşik **25**'de dublet olarak gözlemlenmiştir, ayrıca bazı türevlerde 7.14-7.01 aralığında fenil protonları ile beraber multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 3. konumunda bulunan indol-H₃ protonu 6.99-5.78 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. Benzil halkasının kükürt atomuna bağlı CH₂ protonları 4.63-4.52 ppm aralığında singlet olarak, yalnızca bileşik **25**'de 4.53 ppm'de multipler olarak gözlemlenmiştir. İndol halkasının 1. konumunda bulunan azota bağlı CH₃ protonları ise 4.03-3.54 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir.

5.2. Biyolojik Çalışmalar

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sulforodamin B testi ile referans olarak Doksorubisin ve 5-florourasil kullanılarak, Huh7, HCT116 ve MCF7 kanser hücrelerine karşı ilk taramaları yapılarak IC₅₀ değerleri tespit edilmiştir. Bu çalışma ile belirlenen IC₅₀ değerleri Çizelge 4.2.1. de verilmiştir. Sulforodamin B testi ile bileşiklerin anti-kanser aktiviteleri değerlendirildiğinde bileşik **21**, **23**, **25**, **27**, **28**, **29** ve **30**'un Huh7, HCT116, MCF7 hücre hatlarına karşı IC₅₀ değerleri 10 µM'ın altında bulunmuştur. Bileşik **22**'nin HCT116 ve MCF7 hücre hatlarına karşı IC₅₀ değeri 10 µM'ın üstünde olmasına rağmen Huh7 hücre hattına karşı 9.8 µM'lık IC₅₀ değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Bileşik **24**'ün ise Huh7 hücre hattına karşı 10 µM'ın üstüne IC₅₀ değerine sahip olmasına rağmen MCF7 hücre hattına karşı 3.7 µM IC₅₀ değeri ile en etkili, HCT116 hücre hattına karşı ise 3.9 µM IC₅₀ değeri ile en etkili ikinci bileşik olduğu belirlenmiştir. Huh7 hücre hattına karşı en etkili bileşik 4.3 µM'lık IC₅₀ değeri ile bileşik **23**, MCF7 hücre hattına karşı en etkili bileşik 3.7 µM'lık IC₅₀ değeri ile bileşik **24** ve HCT116 hücre hattına karşı en etkili bileşik ise 3.2 µM'lık IC₅₀ değeri ile bileşik **25** olduğu belirlenmiştir.

Sentezlenen indol-triazol hibrit bileşikler için kanser hücreleri üzerinde yapılan biyoaktivite deneyleri sonucunda Huh7 hücre hattına karşı en etkili iki bileşik olan **23** ve **30** yapı aktivite ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı ileri deneylere alınmıştır.

Bileşik **23** ve **30**'un SNU475, Mahlavu ve HepG2 karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı yapılan çalışma sonucunda, her iki bileşiğin de üç karaciğer kanseri hücre hattına karşı 10 μM IC_{50} değerinin altında olduğu bulunmuştur. Bileşik **30**, SNU475 (IC_{50} : 5.7 μM), Mahlavu (IC_{50} : 5.5 μM) ve HepG2 (IC_{50} : 2.16 μM) karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı öncü bileşik EK101'den daha güçlü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bileşik **23** ise SNU475 (IC_{50} : 8.0 μM) hücre hattına karşı öncü bileşik EK101'den daha güçlü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında öncü bileşik olan EK101'den yola çıkılarak tasarlanan yeni indol türevleri sentezlenmiş, yapıları modern tekniklerle aydınlatılmış ve kanser hücre hatları üzerindeki biyolojik aktiviteleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğunun Huh7, HCT116 ve MCF7 hücre hatlarına karşı anti-tümör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bileşik **24**'ün MCF7 hücre hattına karşı ve bileşik **23**, **24**, **25** ve **30**'un ise HCT116 hücre hattına karşı öncü bileşik EK101'den daha güçlü antiproliferatif etki göstermiştir. İleri deneyler için seçilen bileşik **30** SNU475, Mahlavu ve HepG2 karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı öncü bileşik EK101'den daha güçlü antiproliferatif etki göstermiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında anti-kanser aktivite açısından daha ileri çalışmaların temelini oluşturacak sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle aktivitelerinin yüksek olduğu belirlenmiş bileşiklerden esinlenerek tasarlanacak yeni bileşikler ile yapılacak biyolojik deneylerde tüm hücre tiplerinde IC₅₀ değerlerinin belirlenmesi ile kurulacak yapı-etki ilişkileri sonucunda daha ileri optimizasyon çalışmaları planlanabilecektir. Bu tez çalışmasında elde edilen verilerin ışığında triazol halkasının 4. konumundaki azot atomuna bağlı farklı grupların getirilmesi ile tasarlanacak yeni moleküller ve tasarlanan yeni moleküller ışığında yapılacak moleküler modelleme çalışmaları desteği ile daha etkili bileşiklere ulaşılacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. İnternet: WHO. What is cancer?. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2F cancer%2Fen%2F&date=2018-07-31> Son Erişim Tarihi: 31.07.2018.
2. Panathur, N., et al., Identification and characterization of novel indole based small molecules as anticancer agents through SIRT1 inhibition. *Eur J Med Chem*, 2013. **69**: p. 125-38.
3. Xu, G.-Q., et al., Synthesis and cytotoxicity of indolopyrrole maleimides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2007. **55**(9): p. 1302-1307.
4. Ruddaraju, R.R., et al., Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *Eur J Med Chem*, 2016. **123**: p. 379-396.
5. El-Sherief, H.A.M., et al., Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorg Chem*, 2018. **76**: p. 314-325.
6. Baytas, S.N., et al., Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of trans-indole-3-acrylamide derivatives, a new class of tubulin polymerization inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2014. **22**(12): p. 3096-104.
7. Kamel, M.M. and N.Y. Megally Abdo, Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem*, 2014. **86**: p. 75-80.
8. Stewart, B.W. and C. Wild, World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. *World Health Organization*, 2014: p. 630.
9. Baffy, G., E.M. Brunt, and S.H. Caldwell, Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *Journal of hepatology*, 2012. **56**(6): p. 1384-1391.
10. Sun, B. and M. Karin, Obesity, inflammation, and liver cancer. *Journal of hepatology*, 2012. **56**(3): p. 704-713.
11. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 2008. **359**(4): p. 378-390.
12. Sravanthi, T.V. and S.L. Manju, Indoles - A promising scaffold for drug development. *Eur J Pharm Sci*, 2016. **91**: p. 1-10.

13. Akkoç, M.K., et al., Design, synthesis, and biological evaluation of indole-based 1, 4-disubstituted piperazines as cytotoxic agents. *Turkish Journal of Chemistry*, 2012. **36**(4): p. 515-525.
14. Arora, S., et al., Novel microtubule polymerization inhibitor with potent antiproliferative and antitumor activity. *Cancer Res*, 2009. **69**(5): p. 1910-5.
15. Macdonough, M.T., et al., Synthesis and biological evaluation of indole-based, anti-cancer agents inspired by the vascular disrupting agent 2-(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3-(3'',4'',5''-trimethoxybenzoyl)-6-methoxyindole (OXi8006). *Bioorg Med Chem*, 2013. **21**(21): p. 6831-43.
16. Medarde, M., et al., Synthesis and pharmacological activity of diarylindole derivatives. Cytotoxic agents based on combretastatins. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 1999. **9**(16): p. 2303-2308.
17. Dowlati, A., et al., A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Research*, 2002. **62**(12): p. 3408-3416.
18. Hasani, A. and N. Leighl, Classification and toxicities of vascular disrupting agents. *Clinical lung cancer*, 2011. **12**(1): p. 18-25.
19. Patil, S.A., R. Patil, and D.D. Miller, Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: potential new anticancer agents. *Future medicinal chemistry*, 2012. **4**(16): p. 2085-2115.
20. Pettit, G., et al., Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4. *Experientia*, 1989. **45**(2): p. 209-211.
21. Rustin, G.J., et al., Phase I clinical trial of weekly combretastatin A4 phosphate: clinical and pharmacokinetic results. *Journal of clinical oncology*, 2003. **21**(15): p. 2815-2822.
22. Wu, Y.S., et al., Synthesis and evaluation of 3-aryolindoles as anticancer agents: metabolite approach. *J Med Chem*, 2009. **52**(15): p. 4941-5.
23. Hendricks, R.T., et al., 2-aryl-indolyl maleimides-novel and potent inhibitors of protein kinase C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1995. **5**(1): p. 67-72.
24. Zhang, F., et al., Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro. *Eur J Med Chem*, 2011. **46**(7): p. 3149-57.

25. Zhang, Y., et al., Development of N-Hydroxycinnamamide-Based Histone Deacetylase Inhibitors with Indole-Containing Cap Group. *ACS Med Chem Lett*, 2013. **4**(2): p. 235-238.
26. Lakshmi, N.V., et al., InCl₃ mediated one-pot multicomponent synthesis, anti-microbial, antioxidant and anticancer evaluation of 3-pyranyl indole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010. **20**(17): p. 5054-61.
27. Kumar, D., et al., An expeditious synthesis and anticancer activity of novel 4-(3'-indolyl)oxazoles. *Eur J Med Chem*, 2010. **45**(3): p. 1244-9.
28. Kumar, D., et al., A series of 2-arylamino-5-(indolyl)-1,3,4-thiadiazoles as potent cytotoxic agents. *Eur J Med Chem*, 2012. **55**: p. 432-8.
29. İnternet: WHO. What causes cancer?. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fen%2Fnews-room%2Ffact-sheets%2Fdetail%2Fcancer&date=2018-07-31> Son Erişim Tarihi: 31.07.2018.
30. Plummer, M., et al., Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 2016. **4**(9): p. e609-e616.
31. Bernard, W. and P. Christopher, World cancer report 2014. International agency for research on cancer. *World Health Organization*, Lyon, France, 2014.
32. Torrero, M.N. and S. Li, Growth factor receptors: targets for gene therapy and immunotherapy for cancer treatment. *Gene Therapy and Molecular Biology*, 2004. **8**: p. 175-180.
33. Bukhari, S.N.A., et al., Development of combretastatins as potent tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 2017. **72**: p. 130-147.
34. Duan, Y.-T., et al., Design, synthesis and antitumor activity of novel link-bridge and B-ring modified combretastatin A-4 (CA-4) analogues as potent antitubulin agents. *Scientific reports*, 2016. **6**: p. 25387.
35. Punganuru, S.R., et al., Design and synthesis of a C7-aryl piperlongumine derivative with potent antimicrotubule and mutant p53-reactivating properties. *European journal of medicinal chemistry*, 2016. **107**: p. 233-244.
36. Alloatti, D., et al., Synthesis and biological activity of fluorinated combretastatin analogues. *Journal of medicinal chemistry*, 2008. **51**(9): p. 2708-2721.
37. Engdahl, A.J., et al., Synthesis, characterization, and bioactivity of the photoisomerizable tubulin polymerization inhibitor azo-combretastatin A4. *Organic letters*, 2015. **17**(18): p. 4546-4549.

38. Shirai, R., et al., Asymmetric synthesis of antimitotic combretadioxolane with potent antitumor activity against multi-drug resistant cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 1998. **8**(15): p. 1997-2000.
39. Kim, Y., et al., Synthesis and cytotoxicity of 3, 4-diaryl-2 (5H)-furanones. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2002. **12**(4): p. 719-722.
40. Burja, B., et al., Pyrazolone-fused combretastatins and their precursors: synthesis, cytotoxicity, antitubulin activity and molecular modeling studies. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2010. **18**(7): p. 2375-2387.
41. Greene, T.F., et al., Synthesis and biochemical evaluation of 3-phenoxy-1, 4-diarylazetid-2-ones as tubulin-targeting antitumor agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2015. **59**(1): p. 90-113.
42. Beale, T.M., et al., Increased endothelial cell selectivity of triazole-bridged dihalogenated A-ring analogues of combretastatin A-1. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2012. **20**(5): p. 1749-1759.
43. Jung, E.-K., E. Leung, and D. Barker, Synthesis and biological activity of pyrrole analogues of combretastatin A-4. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2016. **26**(13): p. 3001-3005.
44. Romagnoli, R., et al., Concise synthesis and biological evaluation of 2-aryl-5-amino benzo [b] thiophene derivatives as a novel class of potent antimitotic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 2013. **56**(22): p. 9296-9309.
45. Nien, C.-Y., et al., 5-Amino-2-arylquinolines as highly potent tubulin polymerization inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 2010. **53**(5): p. 2309-2313.
46. Kamal, A., et al., Synthesis of phenstatin/isocombretastatin-chalcone conjugates as potent tubulin polymerization inhibitors and mitochondrial apoptotic inducers. *Organic & biomolecular chemistry*, 2015. **13**(13): p. 3963-3981.
47. Hadimani, M.B., et al., Synthesis of a 2-aryl-3-aryl indole salt (OXi8007) resembling combretastatin A-4 with application as a vascular disrupting agent. *Journal of natural products*, 2013. **76**(9): p. 1668-1678.
48. Clémenson, C., et al., The vascular disrupting agent ombrabulin (AVE8062) enhances the efficacy of standard therapies in head and neck squamous cell carcinoma xenograft models. *Investigational new drugs*, 2013. **31**(2): p. 273-284.
49. Hori, K., S. Saito, and K. Kubota, A novel combretastatin A-4 derivative, AC7700, strongly stanches tumour blood flow and inhibits growth of tumours developing in various tissues and organs. *British journal of cancer*, 2002. **86**(10): p. 1604.

50. Ma, M., et al., Synthesis and biological evaluation of Combretastatin A-4 derivatives containing a 3'-O-substituted carbonic ether moiety as potential antitumor agents. *Chemistry Central Journal*, 2013. **7**(1): p. 179.
51. Gerova, M.S., et al., Combretastatin A-4 analogues with benzoxazolone scaffold: Synthesis, structure and biological activity. *European journal of medicinal chemistry*, 2016. **120**: p. 121-133.
52. Andreani, A., et al., Antitumor activity of substituted E-3-(3, 4, 5-trimethoxybenzylidene)-1, 3-dihydroindol-2-ones. *Journal of medicinal chemistry*, 2006. **49**(23): p. 6922-6924.
53. Kaushik, N.K., et al., Biomedical importance of indoles. *Molecules*, 2013. **18**(6): p. 6620-62.
54. Queiroz, M.J., et al., Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: Antitumor evaluation. *Bioorg Med Chem*, 2008. **16**(10): p. 5584-9.
55. Kaufmann, D., et al., Antimitotic activities of 2-phenylindole-3-carbaldehydes in human breast cancer cells. *Bioorg Med Chem*, 2007. **15**(15): p. 5122-36.
56. Liou, J.-P., et al., Concise synthesis and structure- activity relationships of combretastatin A-4 analogues, 1-aryloindoles and 3-aryloindoles, as novel classes of potent antitubulin agents. *Journal of medicinal chemistry*, 2004. **47**(17): p. 4247-4257.
57. Beckers, T., et al., 2-Aryloindoles, a novel class of potent, orally active small molecule tubulin inhibitors. *Cancer research*, 2002. **62**(11): p. 3113-3119.
58. La Regina, G., et al., Design and synthesis of 2-heterocyclyl-3-arylthio-1 H-indoles as potent tubulin polymerization and cell growth inhibitors with improved metabolic stability. *Journal of medicinal chemistry*, 2011. **54**(24): p. 8394-8406.
59. Bacher, G., et al., New small-molecule tubulin inhibitors. *Pure and Applied Chemistry*, 2001. **73**(9): p. 1459-1464.
60. Knaack, M., et al., Synthesis and Characterization of the Biologically Active 2-[1-(4-Chlorobenzyl)-1H-indol-3-yl]-2-oxo-N-pyridin-4-yl Acetamide. *European Journal of Organic Chemistry*, 2001. **2001**(20): p. 3843-3847.
61. Li, W.-T., et al., Synthesis and biological evaluation of N-heterocyclic indolyl glyoxylamides as orally active anticancer agents. *Journal of medicinal chemistry*, 2003. **46**(9): p. 1706-1715.

62. Marchand, P., et al., Synthesis and structure–activity relationships of N-aryl (indol-3-yl) glyoxamides as antitumor agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2009. **17**(18): p. 6715-6727.
63. Semenova, M.N., et al., In vivo evaluation of indolyl glyoxamides in the phenotypic sea urchin embryo assay. *Chemical biology & drug design*, 2007. **70**(6): p. 485-490.
64. Goldbrunner, M., et al., Inhibition of tubulin polymerization by 5, 6-dihydroindolo [2, 1-a] isoquinoline derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 1997. **40**(22): p. 3524-3533.
65. Ty, N., et al., Structure–activity relationships of indole compounds derived from combretastatin A4: Synthesis and biological screening of 5-phenylpyrrolo [3, 4-a] carbazole-1, 3-diones as potential antivascular agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2010. **45**(9): p. 3726-3739.
66. Putey, A., et al., Indolobenzazepin-7-ones and 6-, 8-, and 9-Membered Ring Derivatives as Tubulin Polymerization Inhibitors: Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies. *Journal of medicinal chemistry*, 2009. **52**(19): p. 5916-5925.
67. Pons, V., et al., Rigid analogues of antimitotic indolobenzazepinones: new insights into tubulin binding via molecular modeling. *ACS medicinal chemistry letters*, 2011. **2**(8): p. 565-570.
68. Küçükgülzel, Ş.G. and P. Çıkla-Süzgün, Recent advances bioactive 1, 2, 4-triazole-3-thiones. *European journal of medicinal chemistry*, 2015. **97**: p. 830-870.
69. Duran, A., H. Dogan, and S. Rollas, Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1, 4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1, 2, 4-triazoline-5-thiones. *Il Farmaco*, 2002. **57**(7): p. 559-564.
70. Holla, B.S., et al., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003. **38**(7-8): p. 759-767.
71. Yang, J.-G. and F.-Y. Pan, New 3-[(4-Hydroxy-6-Methyl-2 (1H)-Pyridinones)-3-yl]-4-Substituted-(1H)-1, 2, 4-Triazole-5-Thiones: Efficient Synthesis, X-Ray Crystallographic Analysis, and Antitumor Activity. *Letters in Organic Chemistry*, 2007. **4**(2): p. 137-141.
72. Hassan, G.S., et al., Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study. *European journal of medicinal chemistry*, 2013. **66**: p. 135-145.

73. Kamal, A., et al., Synthesis of 2-anilinopyridine-arylpropenone conjugates as tubulin inhibitors and apoptotic inducers. *RSC Advances*, 2015. **5**(118): p. 97367-97380.
74. Kumbhare, R.M., et al., Synthesis and anticancer evaluation of novel triazole linked N-(pyrimidin-2-yl) benzo [d] thiazol-2-amine derivatives as inhibitors of cell survival proteins and inducers of apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2015. **25**(3): p. 654-658.
75. Kraljević, T.G., et al., Synthesis, in vitro anticancer and antibacterial activities and in silico studies of new 4-substituted 1, 2, 3-triazole-coumarin hybrids. *European journal of medicinal chemistry*, 2016. **124**: p. 794-808.
76. Reddy, T.S., et al., Synthesis and biological evaluation of pyrazolo-triazole hybrids as cytotoxic and apoptosis inducing agents. *Organic & biomolecular chemistry*, 2015. **13**(40): p. 10136-10149.
77. Issa, D.A., N.S. Habib, and A.E.A. Wahab, Design, synthesis and biological evaluation of novel 1, 2, 4-triazolo and 1, 2, 4-triazino [4, 3-a] quinoxalines as potential anticancer and antimicrobial agents. *MedChemComm*, 2015. **6**(1): p. 202-211.
78. Kumar, C.P., et al., Synthesis and biological evaluation of 5, 10-dihydro-11H-dibenzo [b, e][1, 4] diazepin-11-one structural derivatives as anti-cancer and apoptosis inducing agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2016. **108**: p. 674-686.
79. Tsotinis, A., et al., Design, synthesis, and melatoninerigic activity of new azido-and isothiocyanato-substituted indoles. *Journal of medicinal chemistry*, 2007. **50**(25): p. 6436-6440.
80. Alemany, A., E. Fernandezalvarez, And R. Hernandezsanchez. Enzyme-Inhibitors. 10. Preparation And Study Invitro Of N-2 Substituted 2-(N-Methylindolyl) Carbohydrazides And 2-(N-Benzylindolyl) Carbohydrazide As Monoamine-Oxidase Inhibitors. In *Anales De Quimica*. 1975. Real Soc Espan Quimica Facultad De Fisica Quimica Ciudad Univ, 3 Madrid, Spain.
81. Vichai, V. and K. Kirtikara, Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. *Nature protocols*, 2006. **1**(3): p. 1112.

ÖZGEÇMİŞ



Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KILIÇ, Ensar Korkut
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi ve yeri : 07/08/1991 Altındağ
Medeni Hali : Bekar
Cep Telefonu : 0505 652 81 68
e-posta : korkutkilc@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet
Tarihi		
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2015
Lise	Osman Nuri Hekimoğlu Anadolulisesi	2009

İş Deneyimi

Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016-Devam Ediyor	Sosyal Güvenlik Kurumu	Eczacı

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİ GELECEKTİR

