



**BENZOTİYAZOL TÜREVİ MİKROZOMAL PROSTAGLANDİN E₂
SENTAZ-1 (mPGES-1) İNHİBİTÖRLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

Tansu YALÇIN

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2023

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.

Tansu YALÇIN

20.01.2023

BENZOTİYAZOL TÜREVİ MİKROZOMAL PROSTAGLANDİN E2 SENTAZ-1
(mPGES-1) İNHİBİTÖRLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ
(Doktora Tezi)

Tansu YALÇIN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
OCAK 2023

ÖZET

Yağ asidi türevlerinden prostanoid sınıfı prostaglandinler (PG), prostasiklinler ve tromboksanları içermektedir. Prostaglandinlerden PGE2 homeostatik biyolojik fonksiyonda görev almasının yanında ağrı ve enflamasyonun oluşmasından da sorumludur. PGE2 sentezi temel yağ asidi araşidonik asitin siklooksijenazlar (COX-1, COX-2) aracılığı ile endoperoksit PGH₂'ye dönüşümü ile başlamakta ve PGH₂'nin PGE2'ye izomerizasyonu PGE2 sentazlar aracılığı ile tamamlanmaktadır. PGE2 sentazlardan mikrozomal prostaglandin E2 sentaz-1 (mPGES-1), enflamatuvar durumlarda COX-2 ile birlikte PGE2'nin oluşmasında görev almakta ve enflamatuvar durumlarda artan seviyelerde bulunmaktadır. Ağrı ve enflamasyonun giderilmesi için PGE2 seviyesinin azaltılması amacıyla COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçların uzun süreli kullanımında ortaya çıkan gastrik yan etkiler nedeniyle selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiş ancak bu ilaçlar da artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle enflamasyonla indüklenen mPGES-1 inhibisyonu sistemik PGE2 seviyesini azaltmak amacıyla alternatif bir hedef olarak çalışılmaktadır. Bu tez kapsamında grubumuz tarafından keşfedilen benzotiyazol yapısında mPGES-1 inhibitörü bir öncü bileşikten hareketle yeni mPGES-1 inhibitörlerinin geliştirilmesi ve yapı aktivite ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen bileşikler içinde Bileşik 3 mPGES-1 ürün oluşumunu 0.56 µM'lık bir IC₅₀ değeri ile, Bileşik 20'nin ise 0.72 µM ile inhibe ettiği bulunmuştur. Bileşik 18'in ise 1.45 µM IC₅₀ değeri ile mPGES-1 ürün oluşumunu engellemesi yanında polimorfonükleer lökositlerde 5-lipoksijenaz ürün oluşumunu da 1.08 µM IC₅₀ ile önlediği tespit edilmiştir.

Bilim Kodu : 1019
Anahtar Kelimeler : Enflamasyon, benzotiyazol, mPGES-1
Sayfa Adedi : 125
Danışman : Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN

DEVELOPMENT OF BENZOTHAZOLE DERIVATIVES AS MICROSOMAL
PROSTAGLANDINE E2 SYNTHASE -1 (mPGES-1) INHIBITORS

(Ph. D. Thesis)

Tansu YALÇIN

GAZİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
JANUARY 2023

ABSTRACT

The prostanoid class of fatty acid derivatives include prostaglandins (PG), prostacyclins and thromboxanes. PGE₂, one of the prostaglandins, is responsible for the formation of pain and inflammation as well as taking part in homeostatic biological functions. PGE₂ synthesis starts with the conversion of the essential fatty acid arachidonic acid to endoperoxide PGH₂ by cyclooxygenases (COX-1, COX-2), which subsequently isomerizes to PGE₂ by PGE₂ synthases. Microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 (mPGES-1), one of the PGE₂ synthases, is involved in the formation of proinflammatory PGE₂ together with COX-2 in upon an inflammatory stimulus and is found at increased levels in inflammatory conditions. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs that inhibit COX-1 and COX-2 enzymes are used to decrease proinflammatory PGE₂ levels to relieve pain and inflammation, however their long-term use is associated with serious gastric side effects. Therefore, selective COX-2 inhibitors were developed to avoid the gastric side effects of classical NSAIDs, but these drugs were also associated with increased cardiovascular risk. Therefore, inhibition of mPGES-1 has been studied as an alternative target to reduce inflammation-induced systemic PGE₂ levels. In this thesis, it is aimed to develop new mPGES-1 inhibitors and to investigate their structure-activity relationships based on a lead mPGES-1 inhibitor having a benzothiazole main structure, previously discovered by our group. Among the developed compounds, compound 3 and 20 were found to inhibit mPGES-1 product formation with IC₅₀ values of 0.56 and 0.72 μ M, respectively. Moreover, compound 18 acted as dual inhibitor by preventing both the formation of mPGES-1 and of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes with IC₅₀ values of 1.45 μ M and 1.08 μ M, respectively.

Science Code : 1019
Key Words : Inflammation, benzothiazole, mPGES-1
Page Number : 125
Supervisor : Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesinde ve doktora hayatım boyunca yetişmemde çok emeği olan, sonsuz sabrı, anlayışı, bilgi ve tecrübeleriyle desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Burcu ÇALIŞKAN'a, çalışmalarım sırasında değerli fikir ve önerileri ile yaptığı katkılarla her zaman destek veren ve en iyi laboratuvar çalışma koşullarını sağlayan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Erden BANOĞLU'na, bana zaman ayırarak bilgisini paylaşan Dr. Öğr. Üyesi Zehra Tuğçe GÜR MAZ hocam'a, biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Jena Üniversitesi'nden Prof. Dr. Oliver WERZ ve ekibine, yapı aydınlatma analizi çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, çalışma hayatım boyunca anlayışı ile destek olan Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı başkanı Dr. Öğr. Üyesi Özden TARI hocam'a ve çalışmalarımızı aynı laboratuvar da yürüttüğümüz araştırma grubu arkadaşlarım Dr. Kübra İBİŞ, Dr. Deniz LENGERLİ, Dr. Azize Gizem ERGÜL ve Dr. Sümeyye TURANLI'ya çok teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde verdiği desteklerden dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK 218S555) çok teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana doğruyu gösteren, azim ve çalışkanlığını örnek aldığım babam Prof. Dr. Hüseyin YALÇIN'a, yaşadığım tüm zorluklarda benimle birlikte mücadele edip hep yanımda olan, bugünlere gelebilmemde bana her zaman moral verip destek olan aileme çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. Siklooksijenaz Yolağı.....	7
2.2. PG'ler ve Tromboksanların Biyolojik Etkileri.....	8
2.2.1. PGD ₂	9
2.2.2. PGE ₂	9
2.2.3. PGF _{2α}	10
2.2.4. PGI ₂	11
2.2.5. TxA ₂	11
2.3. PG'lerin Reseptörleri.....	12
2.4. Eikozanoid ve Glutasyon Metabolizmasında Yer Alan Membranla İlişkili Protein Ailesi.....	14
2.4.1. mPGES-1 enzimi.....	14
2.4.2. cPGES enzimi.....	18
2.4.3. mPGES-2 enzimi.....	18

Sayfa

2.5. PGE ₂ Biyosentezini İnhibe Eden Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar.....	19
2.5.1. Nonselektif COX inhibitörleri.....	19
2.5.2. Selektif COX-2 inhibitörleri.....	21
2.5.3. mPGES-1 inhibitörleri.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	49
3.1.1. Gereçler.....	49
3.1.2. Genel sentez yöntemleri.....	50
3.2. Analitik Çalışmalar.....	52
3.2.1. Erime derecesi tayini.....	52
3.2.2. ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumları.....	52
3.2.3. HRMS spektrumları.....	52
3.3. Biyolojik Çalışmalar.....	53
3.3.1. mPGES-1 aktivitesinin belirlenmesi.....	53
4. BULGULAR.....	55
4.1. Kimyasal Bulgular.....	55
4.2. Biyolojik Bulgular.....	92
5. TARTIŞMA.....	99
5.1. Sentez Çalışmaları.....	99
5.1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları.....	103
5.2. Biyolojik Çalışmalar ve Yapı Etki İlişkileri.....	106
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	111
KAYNAKLAR.....	113

ÖZGEÇMİŞ.....	125
---------------	-----

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-1	3
Çizelge 1.2. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-2.....	4
Çizelge 1.3. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-3.....	5
Çizelge 4.1. Bileşiklerin (3-6 ve 11-12) 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri.....	92
Çizelge 4.2. Bileşiklerin (14-21) 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri.....	93
Çizelge 4.3. Bileşiklerin (22-24, 33-35, 38-39) 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri.....	94
Çizelge 4.4. Bileşiklerin (40-45) 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri.....	95
Çizelge 4.5. Bileşiklerin (3, 4, 11, 12, 15, 17-20, 22-24, 33-35, 38, 42) IC ₅₀ tablosu.....	96

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Öncü bileşik MP8'in kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.1. Prostaglandinlerin ve tromboksanların araşidonik asitten biyosentez yolu.....	8
Şekil 2.2. mPGES-1 homotrimerinin sitoplazma ile lümen arasındaki üç boyutlu membran görünümü. Protein Data Bank (PDB) Kod: 4AL0.....	15
Şekil 2.3. PGH ₂ 'nin PGE ₂ 'ye izomerizasyonunda, mPGES-1'in mekanizması.....	17
Şekil 2.4. Nonselektif COX inhibitörleri.....	20
Şekil 2.5. Selektif COX-2 inhibitörleri.....	22
Şekil 2.6. mPGES-1 aktivitesi gösteren nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar.....	24
Şekil 2.7. İndol karboksilik asit türevi 18,19 ve 20'nin yapısı.....	25
Şekil 2.8. İlk seçici mPGES-1 inhibitörü MF63'ün yapısı.....	25
Şekil 2.9. Fenantren imidazol türevi 22 ve 23'ün yapısı.....	26
Şekil 2.10. Biarilimidazol türevi 24'ün yapısı.....	27
Şekil 2.11. Biarilimidazol türevi 25, 26 ve 27'nin yapısı.....	27
Şekil 2.12. Trisüstitüe üre türevi 28, 29, 30, 31 ve 32'nin yapısı.....	28
Şekil 2.13. Piriniksik asit türevi YS121'in yapısı.....	29
Şekil 2.14. Piriniksik asit türevi 34 ve 35'in yapısı.....	29
Şekil 2.15. 2-merkaptoteksaenik asit türevi 37 ve 37'nin yapısı.....	30
Şekil 2.16. Bis-Sülfonilamino türevi 38 ve 39'un yapısı.....	30
Şekil 2.17. Oksikam türevi 40 ve PF-9184'ün yapısı.....	31
Şekil 2.18. İmidazokinolin türevi 42'nin yapısı.....	31

Şekil	Sayfa
Şekil 2.19. İmidazokinolin türevi 43'nin yapısı.....	32
Şekil 2.20. Benzoksazol türevi 44'ün yapısı.....	33
Şekil 2.21. Benzoksazol türevi 45, 46 ve 47'nin yapısı.....	33
Şekil 2.22. Benzoksazol türevi bileşik 48 ve 49'un yapısı.....	34
Şekil 2.23. Benzoksazol türevi bileşik 50 ve 51'in yapısı.....	34
Şekil 2.24. Benzimidazol türevi bileşik 52 ve 53'ün yapısı.....	35
Şekil 2.25. Benzimidazol türevi bileşik 54, 55 ve 56'nın yapısı.....	36
Şekil 2.26. Benzimidazol türevi bileşik 57, 58, 59 ve 60'ın yapısı.....	37
Şekil 2.27. İmidazopiridin türevi bileşik 61, 62 ve 63'ün yapısı.....	38
Şekil 2.28. Benzamit türevi bileşik 64, 65 ve 66'nın yapısı.....	38
Şekil 2.29. Benzamit türevi LY3023703'ün yapısı.....	39
Şekil 2.30. Benzamit türevi bileşik 68, 69 ve 70'in yapısı.....	39
Şekil 2.31. 2-Aminotiyazol türevi bileşik 71 ve 72'nin yapısı.....	40
Şekil 2.32. Benzamit türevi bileşik 73 ve 74'ün yapısı.....	40
Şekil 2.33. Bileşik 75'in yapısı.....	41
Şekil 2.34. Bileşik 76 ve 77'nin yapısı.....	42
Şekil 2.35. Klinik çalışmalara girmiş mPGES-1 inhibitörü bileşik 78'in yapısı.....	42
Şekil 2.36. Bileşik 79 ve 80'in yapısı.....	43
Şekil 2.37. Bileşik 81'in yapısı.....	43
Şekil 2.38. Bileşik 82 ve 83'ün yapısı.....	44
Şekil 2.39. Bileşik 84, 85 ve 86'nın yapısı.....	44
Şekil 2.40. Bileşik 87, 88 ve 89'un yapısı.....	45

Şekil	Sayfa
Şekil 2.41. Bileşik 90'ın yapısı.....	45
Şekil 2.42. Bileşik 91, 92, 93 ve 94'ün yapısı.....	46
Şekil 2.43. Bileşik 95 ve 96'nın yapısı.....	46
Şekil 2.44. Bileşik 97, 98 ve 99'in yapısı.....	47
Şekil 2.45. Bileşik 100, 101 ve 102'nin yapısı.....	47
Şekil 2.46. Klinik çalışmalara girmiş mPGES-1 inhibitörü bileşik 103'ün yapısı.....	48
Şekil 4.1. Bileşik 3, 20, 33, 38 ve 42'nin IC ₅₀ grafikleri.....	97
Şekil 5.1. Final bileşik 3-6 ve ara ürün 7-8'in sentezi.....	99
Şekil 5.2. Final bileşik 11 ve 12'nin sentezi.....	99
Şekil 5.3. Final bileşik 14-24'ün sentezi	100
Şekil 5.4. Final bileşik 33-35'in sentezi	101
Şekil 5.5. Final bileşik 38 ve 39'un sentezi.....	102
Şekil 5.6. Final bileşik 40-45'in sentezi.....	102
Şekil 5.7. Bileşik 33'ün kimyasal yapısı.....	103
Şekil 5.8. Bileşik 33'ün ¹ H-NMR spektrumu.....	103
Şekil 5.9. Bileşik 33'ün ¹³ C-NMR spektrumu.....	105
Şekil 5.10. MP8'in mPGES-1 enzimi ile bağlanma modu (PDB ID: 4YL3)..	106
Şekil 5.11. Bileşik 3-4 ve 11-12'nin IC ₅₀ değerleri	107
Şekil 5.12. Bileşik 15, 17 ve 18-20'nin IC ₅₀ değerleri	108
Şekil 5.13. Bileşik 22, 24, 33-35 ve 38'in IC ₅₀ değerleri.....	109
Şekil 5.14. Bileşik 42'nin IC ₅₀ değeri.....	110

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklama
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
EC_{50}	Maksimum yanıtın % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu
IC_{50}	Maksimum inhibisyonun %50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu
MHz, Hz	Megahertz, Hertz
mL	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
ppm	Milyonda bir

Kısaltmalar	Açıklama
AA	Araşidonik Asit
ADME	Absorpsiyon Dağılım Metabolizma Emilim
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
COX	Siklooksijenaz
cPGES	Sitozolik Prostaglandin E_2 Sentaz
DCM	Diklorometan
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EA	Etil asetat

FBS	Fetal Sığır Serumu
FDA	Gıda ve İlaç Yönetimi
FLAP	5-Lipoksijenaz Aktive Edici Protein
HRMS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
HTS	Yüksek Çıktılı Tarama
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LPS	Lipopolisakkarit
MAPEG	Eikozanoid ve glutatyon metabolizmasıyla görevli membranla ilişkili protein
MeOH	Metanol
mPGES	Mikrozomal Prostaglandin E ₂ Sentaz
TOF-MS	Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NSAİD	Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar
THF	Tetrahidrofuran
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TXA₂	Tromboksan A ₂
PDB	Protein Data Bank
PG	Prostaglandin
YEİ	Yapı Etki İlişkileri

1. GİRİŞ

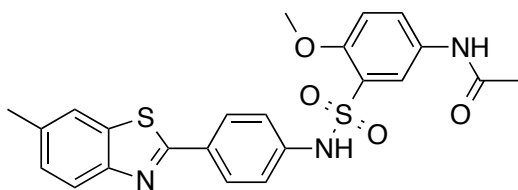
Enflamasyon, bir doku hasarı meydana geldiğinde vücudun, kan hücrelerini hasar bölgesine ilettiği, vaskülarize doku zedelenmelerine karşı bağışık yanıtı olarak tanımlanır. Kısaca vücudun enfeksiyonlarla ve doku hasarlarıyla başa çıkma şeklidir, ancak enflamasyon sonlandırılmadığı zaman ve sürecin bozulması ile birlikte enflamasyonun aşırı aktivasyonu; kalıcı ağrı, doku dejenerasyonu ve işlev kaybına neden olabilir ve ciddi kronik enflamasyon ile ilişkili; kronik astım, romatoid artrit multiple skleroz, enflamatuvar barsak hastalığı, sedef hastalığı ve hatta kanser gibi hastalıkların gelişmesine yol açabilir [1]. Kronik enflamasyon, tüm kanserlerin % 25'i ile ilişkili olarak bulunmuştur [2]. Enflamasyon, prostaglandinler olarak bilinen bir grup fizyolojik olarak aktif lipid bileşikler tarafından indüklenir. Prostaglandin E₂, (PGE₂) enflamasyon-kanser ekseninde, en büyük rol oynayan, enflamatuvar ve onkogenik bir lipid mediatörüdür [3]. Çoğunlukla araşidonik asidin siklooksijenazlar (COX-1 ve COX-2) ve terminal enzim mikrozomal prostaglandin E₂ sentaz-1 (mPGES-1) ile metabolizması yoluyla oluşur. Araşidonik asitten (AA) önce siklooksijenaz enzimiyle prostaglandin G₂ (PGG₂) oluşur. Daha sonra PGG₂, peroksidaz ile PGH₂'ye dönüşür. PGH₂, daha sonra spesifik enzimlerle daha stabil olan PGI₂ (prostasiklin), TXA₂, (tromboksan A₂) PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}'ya dönüşür. TXA₂, kuvvetli vazokonstrüktör ve trombosit agreganıdır. Prostasiklinin etkileri ise TXA₂'nin tam tersidir. PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} ise vazodilatasyon ve ödemi artırıcı etki gösterirler. Mikrozomal prostaglandin E₂ sentaz-1 (mPGES-1), araşidonik asitten prostaglandin E₂ (PGE₂) biyosentezinde son basamağı katalizleyen enzimdir. Bu basamak AA'nin siklooksijenaz (COX) enzimleri tarafından PGH₂'ye dönüştürüldüğü basamaktan sonradır ve spesifik olarak PGH₂'den PGE₂ oluşumunu katalizlemektedir [3, 4]. mPGES-1 hemen her dokuda çok düşük miktarlarda yapısal olarak eksprese edilir, ancak ekspresyonu enflamatuvar bir uyarıcıya cevaben belirgin şekilde artar. PGE₂ üretimiyle doğrudan ilişkili olan klinik çalışmalar, kolon, akciğer, mide, pankreas, serviks, prostat, papiller tiroid karsinomu, baş ve boyun skuamöz karsinomu ve beyin tümörleri dahil olmak üzere birçok insan kanserinde mevcut olan mPGES-1 seviyelerinin arttığını göstermiştir [2, 3]. PGE₂'nin son basamakta oluşumunun seçici olarak engellenmesi ile antienflamatuvar tedavi gerektiren hastalıklar için önemli bir ilaç hedefi haline gelmiştir. Yaygın olarak

kullanılan nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, nonselektif COX-1/COX-2 inhibitörüdür ve sürekli kullanılmaları halinde sitoprotektif prostaglandinlerin oluşumunu engellediği için gastrointestinal kanama gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Daha sonra geliştirilen selektif COX-2 inhibitörleri ise hem enflamatuar mediatör PGE₂ oluşumunu hem de antitrombotik etkiye sahip prostasiklin (PGI₂) oluşumunu engellediklerinden dolayı ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara yol açmış ve tedaviden kaldırılmıştır. Bu sebeplerden dolayı güvenli antienflamatuar etkili ilaçlara büyük ihtiyaç vardır. Sadece PGE₂ biyosentezinin engellenmesi için mPGES-1'in seçici inhibisyonu, bu nedenlerle istenen bir terapötik stratejidir [5].

Bu nedenlerle mPGES-1 inhibitörleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış klinik kullanımı daha güvenli; gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkileri içermeyen yeni moleküllerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda mPGES-1 inhibitörlerinin COX-2 inhibitörleri kadar potent ve yan etkisiz olduğu gösterilmiştir [5].

1999 yılında mPGES-1'in ilk keşfedilmesinden günümüze kadar hem akademik hem de ilaç şirketleri tarafından yürütülen çalışmalar neticesinde farklı kimyasal yapılarda mPGES-1 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bütün gelişmelere rağmen klinik kullanıma sunulmuş bir mPGES-1 inhibitörü halen bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedenleri arasında geliştirilen mPGES-1 inhibitörlerinin oldukça lipofilik moleküller olması, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaları, yetersiz fizikokimyasal özellikler, in vitro ve in vivo etkinliklerinin türler arasında farklılıklar göstermesi sayılmaktadır. Bunun yanında mPGES-1'in ligand bağlı üç boyutlu kristal yapısının 2015 yılına kadar açıklanmamış olması da yeni inhibitör tasarımı zorlaştıran ve geciktiren etmenlerdendir. Bu nedenlerle ilaç olabilirlik özellikleri iyileştirilmiş yeni özgün moleküllere halen ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeni mPGES-1 inhibitörü bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesi amacıyla, grubumuz tarafından sanal tarama yöntemiyle **MP-8** kodlu, *N*-(4-metoksi-3-(*N*-(4-(6-metilbenzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamit kimyasal yapısında, in vitro IC₅₀ değeri 1.3 µM olan öncü bileşik keşfedilmiştir.

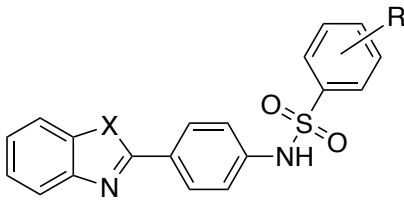


Şekil 1.1. Öncü bileşik MP8'in kimyasal yapısı

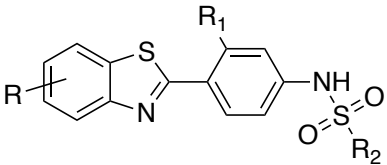
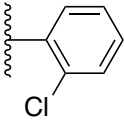
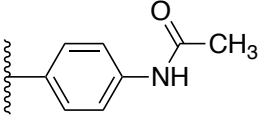
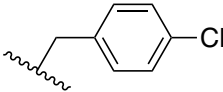
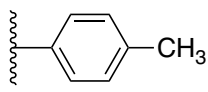
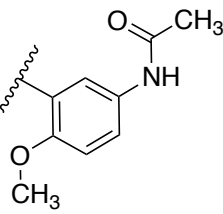
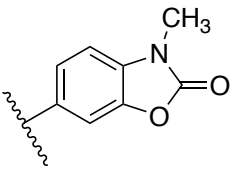
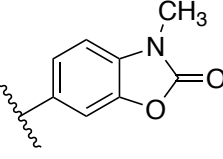
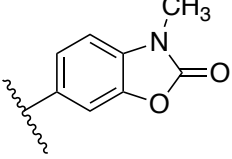
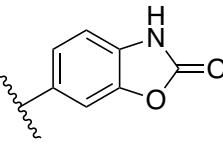
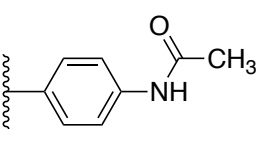
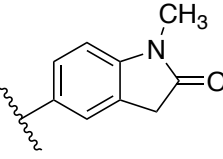
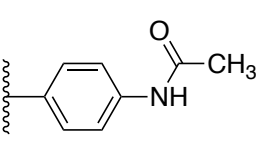
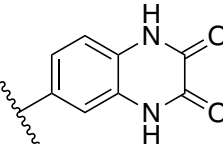
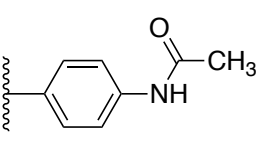
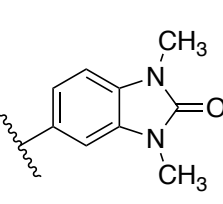
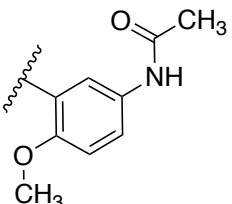
Bu tez kapsamında **MP8** öncü bileşiğinden hareketle tasarlanan yeni türevlerde yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, antienflamatuar tedavide yeni molekül geliştirme çalışmalarına katkı sağlanması hedeflenmiştir.

Öncü bileşikten yola çıkılarak, öncelikle benzotiyazol ve benzoksazol çekirdekleri kıyaslanması ve benzotiyazol çekirdeğinin sülfonamit kısmında farklı fenil sübstitüte türevlerinin ve biyoizosterik yaklaşımlarla diğer heterosiklik aril gruplarının yapı-aktivite ilişkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Benzotiyazol halkası üzerinde farklı konumlarda ve ara fenil halkasında sübstitüsyonların etkisi ve terminal halkada sülfonamit grubunun karboksamit türevleri ile değiştirilerek aktiviteye katkısının incelenmesi amaçlanmıştır.

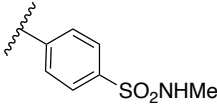
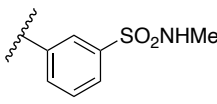
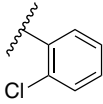
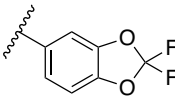
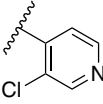
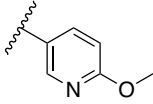
Çizelge 1.1. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-1

		
Bileşik	X	R
3	S	4-NHAc
4	O	4-NHAc
5	S	4-CH ₃
6	O	4-CH ₃
11	S	3-NHAc
12	O	3-NHAc

Çizelge 1.2. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-2

							
Bileşik	R	R ₁	R ₂	Bileşik	R	R ₁	R ₂
14	H	H		22	5-Cl	H	
15	H	H		23	5-Cl	H	
16	H	H		24	5-Cl	H	
17	H	H		33	6-Cl	H	
18	H	H		34	6-Cl	H	
19	H	H		35	6-OMe	H	
20	H	H		38	H	Cl	
21	H	H		39	H	Cl	

Çizelge 1.3. Tez kapsamında sentezlenen sonuç bileşikler-3

Bileşik	R
40	
41	
42	
43	
44	
45	

2. GENEL BİLGİLER

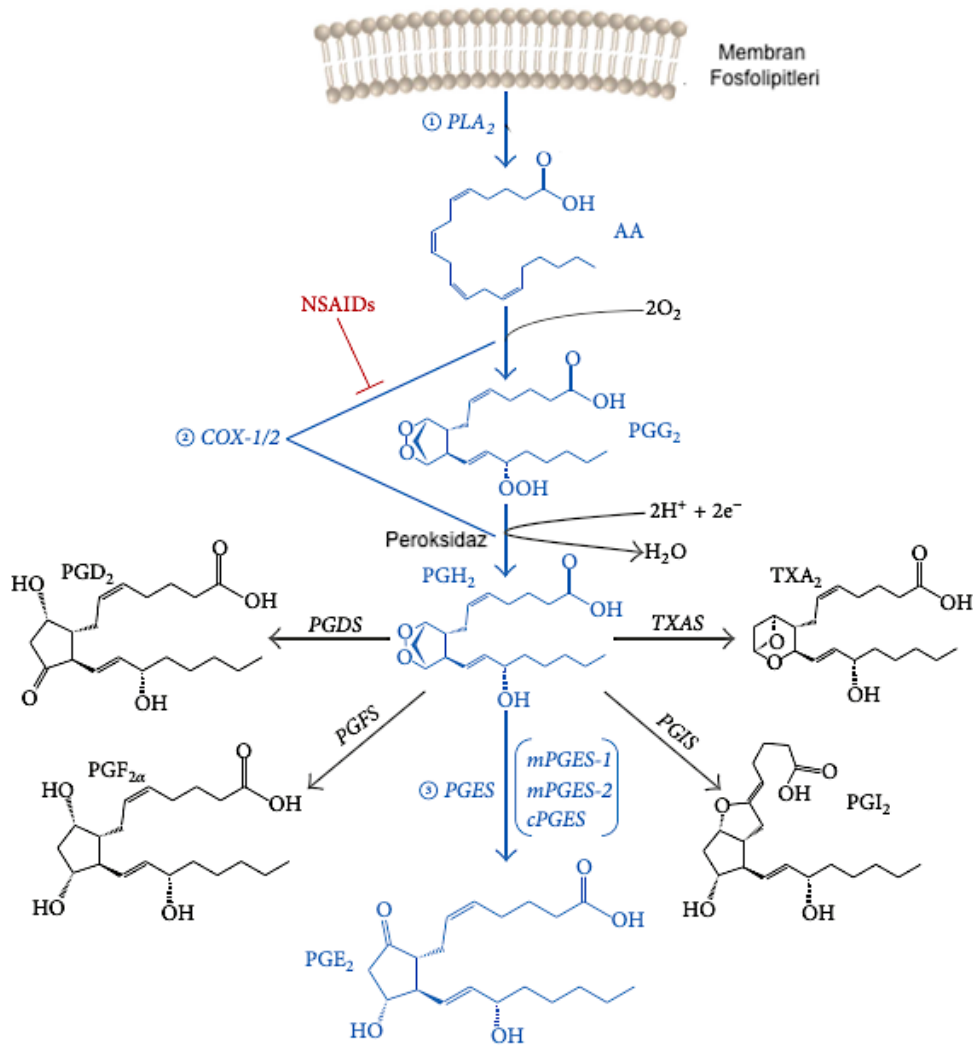
2.1. Siklooksijenaz Yolağı

20 Karbonlu çoklu doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asitten, prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezlendiğı yol, siklooksijenaz yolu olarak adlandırılır.

Araşidonik asitin sitoplazmaya salınımı, membran fosfolipidlerinden gliserolün 2 numaralı karbonuna bağılı yağ asitlerini ayıran fosfolipaz A₂ enziminin etkisiyle serbestleşerek gerçekleşir. Hücre membranına bağılı bulunan fosfolipaz A₂, membranda bulunan özel reseptörlerine bağlanan (histamin ve sitokinler gibi) çeşitli uyarıların etkisiyle aktifleşerek etkisini gösterir. Membran fosfolipidlerinden serbestleşen AA, sitozole geçtikten sonra, bulunduğu dokuya göre farklılık gösteren çeşitli enzimlerin etkisiyle eikozanoidler olarak bilinen prostaglandin, tromboksan ve lökotrienlerin sentezinde kullanılır [6].

İlk olarak AA'ten PGH sentaz (prostaglandin endoperoksit sentaz) ile PGH₂ sentezlenir. Bu enzimin iki tip katalitik aktivitesi olduğundan araşidonik asitten PGH₂ sentezi iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta, substrat COX enzimleri tarafından katalizlendikten sonra molekülde beşli halka oluşur ve yapıya iki oksijen molekülü ilave edilmesinin sonucunda PGG₂ denilen kararsız bir yapıya dönüşür. İkinci basamakta ise, peroksidaz aktivitesiyle 15. karbonda oluşan hidroperoksil grubu hızla hidroksil grubuna indirgenir ve PGH₂ oluşur. Bundan sonraki basamakta ise reaksiyonun gerçekleştiğı dokuya göre PGH₂'den çeşitli sentazlar (PGD sentaz, PGE sentaz, PGF sentaz, prostasiklin sentaz ve tromboksan sentaz) aracılığıyla birçok fizyolojik işleve sahip, vücut homeostasisinde rol oynayan PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostasiklin) ve TXA₂ (tromboksan A₂) sentezlenir [6].

PGH₂, üç farklı terminal PGE sentaz izoformlarından bir tanesi ile PGE₂'ye dönüştürülür. Bu üç enzimin iki tanesi membranla ilişkili (mPGES-1 ve mPGES-2) iken, diğeri sitozolik (cPGES)'tir. Bu enzimlerin enflamasyon ile indüklenebilen izoformunun ise mPGES-1 enzimi olduğu bilinirken, diğeri iki izoform da hücrede yapısal olarak eksprese edilir [6].



Şekil 2.1. Prostaglandinlerin ve tromboksanların araşidonik asitten biyosentez yolu [6]

2.2. PG'ler ve Tromboksanların Biyolojik Etkileri

Prostaglandinler ve tromboksanlar, kimyasal yapı olarak 20 karbonlu, çoklu doymamış bağ ve beşli halka sistemini bir arada içeren yağ asitleridir. Tümü araşidonik asitten başlayarak, PGH₂ denilen ortak kararsız bir ara üründen uygun sentazlar aracılığıyla beş ana eikozanoid sentezlenmektedir. Bu eikozanoidlerin hem vücut homeostazisinde hem de enflamatuar süreçte birçok belirleyici görevleri bulunmaktadır [7].

2.2.1. PGD₂

Prostaglandin D₂, çoğunlukla mast hücrelerinden salınır. Bundan dolayı alerjik enflamatuar hastalıklardaki işlevleri uzun yıllar bilinmesine rağmen son yıllarda uyku ve vücut sıcaklığının düzenlenmesi, hormon salınımı, ağrıya cevap gibi sinir sistemini etkileyen özellikleri de keşfedilmiştir. En önemli fizyolojik işlevlerinin arasında; platelet agregasyonunun inhibisyonu, vazodilatasyon ve bronkokonstrüksiyon gelmektedir. Çünkü küçük bir miktar da plateletlerde sentezi gerçekleşmektedir [7].

Enflamatuar süreç açısından bakılacak olursa, PGD₂'nin farklı biyolojik sistemlerde proenflamatuar veya antienflamatuar etki gösterebileceği görülmüştür. Örneğin, astım ve alerjik hastalıklı fare modellerinde, hava yolu hiperreaktivitesi, Th2 sitokini, eozinofil gibi belirteçlerin seviyelerinden yararlanarak PGD₂'nin proenflamatuar etkiye sahip olduğu belirlenirken [8], bir başka Krabbe hastalıklı fare modeli çalışmasında ise PGD₂ sentezinin inhibisyonunun nöroenflamasyon üzerinde baskılayıcı bir etki gösterdiği belirlenmiştir. [9] Ayrıca PGD₂ 'nin deriye enjeksiyonu ile eritem ve ödemle birlikte lökosit infiltrasyonu gerçekleşmiştir [10].

PGD₂, enzimatik yolla 11-epi-prostaglandin-F₂ veya 13,14-dihidro-15-keto-prostaglandin D₂ adı verilen 2 farklı metabolite dönüşür. Enzimatik olmayan yolla dehidrasyon ile PGJ₂ oluşur. PGJ₂ serilerinden 15d-PGJ₂ metaboliti antienflamatuar etkiye sahiptir [11].

2.2.2. PGE₂

Prostaglandin E₂, vücudun birçok dokusunda üretilen, güçlü fizyolojik etkilerinin olduğu bilinen bir lipid mediyatördür. Hem COX-1 hem de COX-2 tarafından üretilen PGH₂'den sentezlenebilir. COX-1 tarafından sentezlenen PGE₂, birçok hücrede yapısal olarak bazal seviyelerde eksprese edilir ve özellikle mide mukozası için sitoprotektifken, COX-2 tarafından sentezlenen PGE₂, çoğu hücrede bulunmaz ve büyüme faktörleri ve sitokinler dahil olmak üzere çeşitli uyarılara yanıt olarak indüklenebilme gibi farklı özelliklere sahiptir. COX-1, çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilen homeostatik PGE₂ üretirken, COX-2, proenflamatuar PGE₂'yi üretir.

PGE_2 , PGH_2 'in üç farklı PGE sentaz isoenzim (mPGES-1, mPGES-2 ve cPGES) tarafından katalizlenmesiyle oluşur. mPGES-1 enflamasyonla indüklenebilirken, mPGES-2 ve cPGES ise çoğu hücrede yapısal olarak ekprese edilir [12].

PGE_2 etkilerini gösterebilmek için dört farklı alt tip G protein bağlı (EP 1-4) reseptörlere bağlanarak sinyal yollarını uyarır. Farklı EP reseptör alt tipinin aktivasyonuna bağlı farklı spesifik etkilere yol açar. PGE_2 , EP_4 alt tipine bağlandığı zaman özellikle artrit gibi enflamatuvar hastalıklarda proenflamatuvar ve hiper-aljizek etkilerin görülmesine ve tümör gelişimiyle birlikte karsinogenezin ilerlemesine sebep olur. PGE_2 genellikle enflamasyon, ağrı ve ateşin en önemli aracısı olarak bilinir [12].

Bu olumsuz etkilerin aksine EP_4 , PGE_2 'nin bronkodilatör, arteriyel vazodilatör ve kardiyoprotektif etkilerine de katkıda bulunur. Aynı zamanda yara iyileşmesi ve doku onarımı gibi sitoprotektif etkileri de mevcuttur. PGE_2 , mide asit sekresyonunu azaltıp, mukus sekresyonunu artırarak gastrointestinal mukozayı korur. Renal kan akışını ve kan basıncı düzenleyerek renal homeostaziye katkı sağlar. Ayrıca dişi üreme sisteminde ovulasyonu ve korpus luteum oluşumunu destekler [13].

PGE_2 'nin anjiyogenezi ve sinyal yollarını uyarmasından dolayı kanser gelişimine önemli katkısı vardır. COX-2 enziminin özellikle kolon kanseri olmak üzere katı organ kanser çeşitlerinde (akciğer, meme, pankreas, prostat) anormal ekspresyonu çalışmalarda gösterilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada, günlük aspirin ve nonstereoidal anti-enflamatuvar ilaçların alımının birkaç kansere bağlı ölümleri azaltmasıyla birlikte, COX-2 inhibisyonu ile ana metabolit olan PGE_2 'nin azalmasının bu kanserlerden koruyabileceği düşünülmüştür [13].

2.2.3. $\text{PGF}_{2\alpha}$

Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, dişi üreme sisteminde bol miktarda olmak üzere, insan dokularının çoğunda bulunur [14, 15]. Rahimdeki oksitosin seviyelerindeki artışa bağlı olarak salınır. Büyük çoğunlukla PGH_2 'nin prostaglandin endoperoksit sentaz tarafından indirgenmesiyle oluştuğu bilinirken, PGD_2 ve PGE_2 'den 11 veya 9-keto redüktaz enzimleri aracılığıyla da sentezlenmektedir. Yarılanma ömrü çok kısa olduğundan enzimatik yolla daha kararlı 15-keto-dihidro- $\text{PGF}_{2\alpha}$ metabolitine

dönüşür. Bu metabolit, sigara içimi, obezite, tip 1 ve 2 diyabet, romatizmal hastalık gibi artmış kardiyovasküler riskle ilişkili koşullarda yükselir. Son zamanlarda romatoid artrit, osteoartrit, psöriatik artrit gibi enflamatuvar hastalıklara sahip hastalardan toplanan eklem sıvısında çok miktar bu prostaglandinin olduğu görülmüştür [15].

$PGF_{2\alpha}$, düz kasların kasılması, bronkokonstrüksiyon, ovülasyon, endometriyal kontraksiyon ve enflamatuvarın modülasyonu gibi pek çok etkilere katkısı vardır. Plateletlerdeki fonksiyonu ise bir çalışmada platelet egragasyonunu antagonize ettiği bulunarak gösterilmiştir. $PGF_{2\alpha}$ 'nın uterus düz kaslarında kontraksiyon oluşturması sebebi ile doğumu başlatıcı ve abortüsü indüklemek amaçlı kullanılan dinoprost adındaki analogunun farmasötik preparatı mevcuttur. Bundan başka glokom tedavisinde $PGF_{2\alpha}$ 'nın ester yapısındaki ön ilaç latanoprost analogu da geliştirilmiştir [15].

2.2.4. PGI_2 (Prostasiklin)

Prostaglandin I_2 , çoğunlukla endotel ve düz kas hücrelerinde sentezlenmektedir. Kısa bir yarı ömre sahiptir ve hızla nonenzimatik yolla 6-ketoprostaglandin- $F_{1\alpha}$ inaktif metabolitine dönüşür. Esas olarak COX-2'den oluşturulan PGH_2 'yi, sitokrom p450 enzim ailesine ait olan prostasiklin sentazın katalizlemesiyle oluşur [16].

Prostaglandin I_2 başlıca vasküler homeostazda görev alır. En önemli fonksiyonları; kan akışını artıran vazodilatasyonu uyarması ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek antitrombotik etkiye sahip olmasıdır. Dahası lökosit adhezyonu, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve gevşemesi gibi etkileri de vardır. Ayrıca gastrointestinal sistemde asit sekresyonunu azaltarak ve mukus sekresyonunu artırarak gastrik mukozanın korunmasında rol oynar [17].

2.2.5. TXA_2 (Tromboksan A_2)

Tromboksan A_2 , trombositler ve endotel hücreleri tarafından üretilir. PGH_2 , tromboksan sentaz ile TXA_2 ve TXB_2 'ye dönüştürülür. TXA_2 kısa yarı ömründen dolayı hızlı bir şekilde kararlı inaktif metaboliti TXB_2 'ye hidroliz olur. TXA_2 'nin etkileri

PGI₂'nin etkilerinin tam tersidir. Yani protrombotik ve vazokonstriktif etkilere sahiptir [16, 17]. Anjiyogenez ve enflamatuar süreçlere aracılık ederek kanser hücrelerinin metastazı gibi çoklu fizyopatolojik olayların düzenlenmesinde rol oynar [18].

2.3. PG'lerin Reseptörleri

Prostaglandinler ve tromboksan, G proteinine bağlı reseptörler ile etkileşirler. Prostaglandin D₂ reseptör (DP1), prostaglandin E₂ reseptör (EP1, EP2, EP3, EP4), prostaglandin I₂ reseptör (IP), prostaglandin F_{2α} (FP) ve TXA₂ reseptör (TP) olmak üzere sekiz alt tip reseptör mevcuttur. Bu sekiz alt tip reseptöre ek olarak, T yardımcı tip 2 hücreler üzerinde eksprese edilen kemoatraktan reseptör homolog molekül (DP2, CRTH2) adı verilen PGD₂ için bir alt tip reseptör daha bulunmaktadır [18].

Prostaglandinler ve tromboksanlar bu reseptörlerle etkileştiğinde, hücre içi cAMP ve Ca²⁺ konsantrasyonunu etkiledikleri için çeşitli doku ve hücrelerde farklı etkiler gösterirler [16]. PGD₂'nin astım ve alerjik hastalıklarda rol oynamasının sebebi, DP reseptörlerinin bronşiyal epitelde eksprese edilmesiyle enflamatuar sitokinleri indüklemesinden kaynaklanmaktadır. Bu yüzden son zamanlarda alerjik hastalıkların tedavisinde DP reseptör antagonistlerinin faydalı olabileceği öngörülmektedir. DP reseptörünün aktivasyonu ise pulmoner venöz vazodilatasyon, trombosit agregasyonun inhibisyonu ve göz içi basıncının düşmesi gibi fizyolojik süreçlere katkı sağladığından DP'nin, hem proenflamatuar hem antienflamatuar rolleri bulunmaktadır. DP1 reseptörleri nazal mukoza, akciğer, retina ve plateletlerde CRTH2 (DP2) reseptöründen daha fazla eksprese edilmektedir [19].

PGE₂ uyarımı, farklı EP reseptör alt tiplerine bağlı olarak farklı G proteinleriyle etkileşerek sekonder mesajcı cAMP, Ca²⁺ ve inozitol fosfatta değişikliğe neden olurlar [20]. PGE₂'nin proenflamatuar, tümör ilerlemesi gibi patolojik etkilerine sebep olan ve en yaygın eksprese edilen EP4 reseptörü aracılık eder. PGE₂ bağlandığı alt tip reseptörün çeşidine göre vazodilatör ya da vazokonstriktör etki gösterebilir. Vazokonstriktör etkiyi gösteren reseptörler EP1 ve EP3'tür. Vazodilatör etkiden sorumlu reseptörlerin ise EP2 ve EP4 olduğu düşünülmektedir [21].

Bunlardan EP1 en az eksprese edilen reseptördür. Akciğer, mide, böbrek, mast hücreleri, keratinositler ve pulmoner damarlarda bulunur. EP1'in enflamasyon, ağrı ve kolon kanserine olan etkileri araştırma söz konusu olmuştur ve ilgili endikasyonlarda EP1 reseptör antagonistleri geliştirilmesi amacıyla ilaç şirketleri çalışmalar yürütmektedir [21, 22].

EP2 reseptörü vücutta yaygın olarak eksprese edilir ve birçok fizyolojik fonksiyonu tanımlanmıştır. Lökositler, düz kas, merkezi sinir sistemi, üreme sistemi ve kemik hücrelerinde yaygın fonksinoyel etkisi bulunur. Düz kaslarda gevşeme ile kan basıncının regülasyonu, bronkodilatasyon gibi etkiler EP2 reseptöründen kaynaklanır. Bu reseptörlerin agonist ve antagonistlerinin geliştirmesi yine ilaç şirketleri tarafından ilgi konusu olmuştur [22].

EP3 vücutta, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, üreme sistemi ve böbrekte yaygın eksprese edilir. Ağrı ve trombosit agregasyonu en önemli rolleri arasındadır [21].

EP4 başta kardiyovasküler sistem olmak üzere, düz kas, lökositler ve kemik hücrelerinde önemli rol oynayan EP reseptörlerinden biridir. Bundan dolayı birçok büyük ilaç firmasının araştırma konusu olmuş en önemli en alt tiptir. Ağrı ve bağışıklık sistemi modülasyonu üzerindeki etkilerinden kanser patofizyolojisine kadar rolleri araştırılmaktadır [23].

FP en yaygın korpus luteumda eksprese edildiğinden, $PGF_{2\alpha}$ 'nın en fazla etkilediği sistem dişi üreme sistemidir. Bunun haricinde düz kas, idrar ve safra kesesinde de eksprese edilir [18]. Endometrial adenokarsinomada anjiyogenik ve tümörigenik gen ekspresyonunu uyarmada FP reseptörünün rolü olduğu belirlenmiştir. FP reseptör agonistleri ise glokom tedavisinde önemli ilaç analoglarıdır [19] .

IP reseptörü en yaygın, akciğer, kas, dişi üreme sistemi ve bağışıklık sistemi hücrelerinde eksprese edilir. IP reseptörüne PGI_2 bağlandığı zaman, hücre içi cAMP artar ve protein kinaz A'nın aktivasyonu ile birlikte trombosit agregasyonunun inhibisyonu gerçekleşir [18]. Ayrıca IP reseptörü anjiyogenezin indüklenmesi gibi patolojik olayların sürecinde de etkilidir. Vazodilatatif etkilerinden dolayı ise

prostasiklin reseptör agonist analogları pulmoner hipertansiyonda tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır [19].

TP, başta trombositler olmak üzere monositler, akciğer, karaciğer, böbrek, kardiyovasküler sistem, uterus, beyin, dalak, timus ve plasentada eksprese edilir. TXA₂'nin TP'i aktive etmesi sonucu hücre içi kalsiyum miktarı artarak vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu gerçekleşir [18].

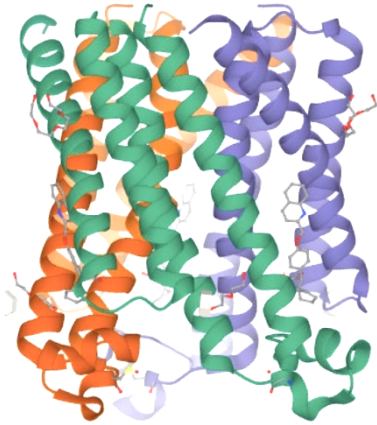
2.4. Eikozanoid ve Glutasyon Metabolizmasında Rol Alan Membranla İlişkili Protein Ailesi

Eikozanoid ve glutasyon metabolizmasında rol alan membranla ilişkili protein ailesi, (MAPEG), eikozanoidlerin oluşumu ve birçok başka işlevi gerçekleştiren membran bağlı bir protein ailesidir. Bu aile; 5-lipoksijenaz aktive edici protein (FLAP), lökotrien C4 sentaz (LTC₄), mikrozomal glutasyon-S transferaz 1, 2, 3 (MGST-1, MGST-2, MGST-3) ve PGE sentaz (mPGES-1) proteinleri olmak üzere 6 üyeye sahiptir [24]. Bu proteinler insanlarda bulunur ancak, bitkilerde, mantarlarda ve bakterilerde de bulunduğu belirlenmiştir [24, 25]. Bu enzim ailesi glutasyon bağımlı olarak lipofilik substratları katalizleyerek hem eikozanoidlerin biyosentezini gerçekleştirmek hem de lipofilik yapıdaki xenobiyotiklerin detoksifikasyonunu yapmak üzere oksidatif strese karşı koruyucu görev üstlenirler [24]. MAPEG aile üyelerinin yapısal ve işlevsel bazı ortak özellikleri mevcuttur. Hepsinin iki bitişik monomerinin arayüzündeki üç aktif bölge ile bir homotrimer oluşturduğu bilinmektedir ve hepsi çekirdek membranında ve endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. Katalitik aktivitelerini ise arjinin kalıntısı tarafından glutasyon tiyolat anyonunun oluşumu ve stabilizasyonu ile gösterirler [25].

2.4.1. mPGES-1 enzimi

MAPEG süper enzim ailesinin bir üyesi olan mPGES-1, farklı türlerde amino asit sayısı farklılık gösteren, fare ve sıçanlarda 153, insanda 152 amino asitten oluşan 16 kD büyüklüğe sahip bir membran proteinidir [26]. 1997'de Bengt Samuelsson ve ark. tarafından keşfedildikten sonra birçok bilimsel çalışmalarda araştırma konusu olmuştur [4]. İlk kez 1999 yılında, Jakobbson ve ark. tarafından, indüklenebilir ve glutasyon bağımlı PGES enzimlerinden ilk tanımlanan izoformu olmuştur. İlk kristal

yapısı, 2008’de düşük çözünürlükte (3.5 Å) 3D elektron kristalografisi ile belirlenmiştir. İlk yüksek çözünürlüklü (1.16 Å) X-ray kristal yapısı ise 2013 yılında belirlenmiştir [27]. mPGES-1, her monomerin 4 transmembran sarmaldan (TM1-4) oluştuğu bir homotrimerdir. Yani proteinin kuaterner yapısında 12 membran geçişli alfa sarmal bulunur. Her 3 monomerin ara yüzünde de birer tane glutatyon (GSH) denilen bir tripeptit molekül (gama-Lglutamil-L-sisteinil-glisin) bağlı halde bulunur [4]. Glutatyon, mPGES-1’in aktivitesi için gerekli bir kofaktördür [28, 29]. Aktif bölgede hidrojen bağları ve π - π etkileşimleriyle “U” şeklini alarak bükülmüş bir konformasyonda durur. Glutatyonun bitişik bir monomerinin TM2 ve TM4 sarmallarındaki Arg73, Asp74, Glu77, His113, Try117, Arg126, Ser127 ve TM1 sarmalındaki Arg38 aminoasitleriyle hidrojen bağı oluşturmaları sebebiyle bu konformasyonda durduğu belirlenmiştir. Hidrojen bağlarına ek olarak Tyr130’nun fenol grubu, glutatyonun sistein ve glutamat yan zinciri arasındaki gama peptid bağlantısı ile π - π etkileşimi yapmaktadır [30] .



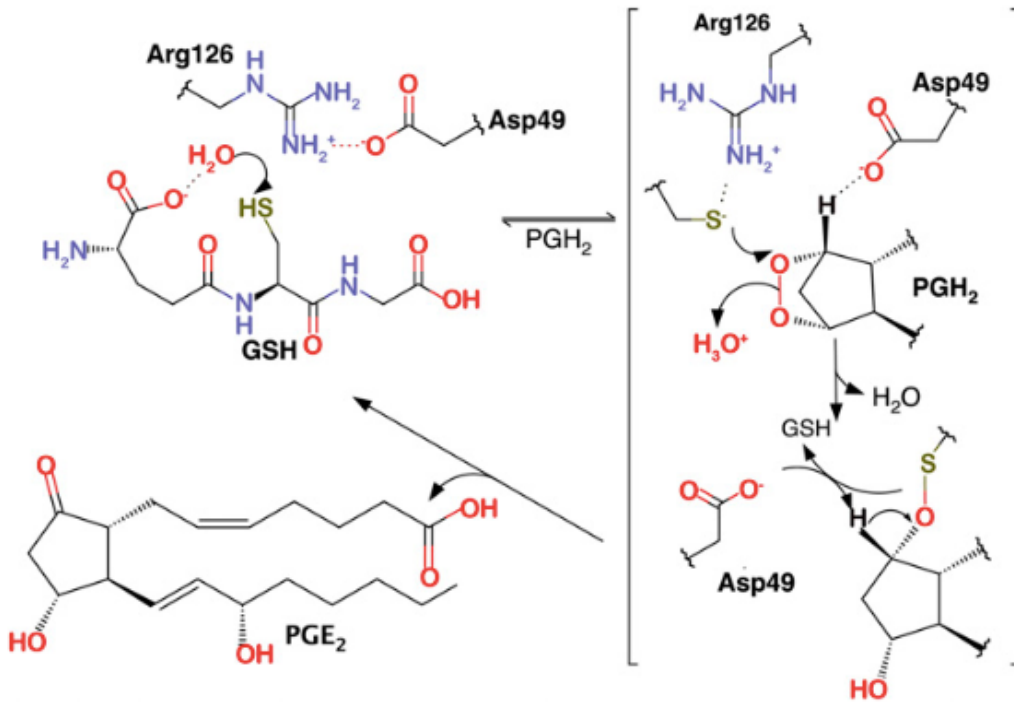
Şekil 2.2. mPGES-1 homotrimerinin sitoplazma ile lümen arasındaki üç boyutlu membran görünümü. Protein Data Bank (PDB) Kod: 4AL0

Trimerin iç çekirdeği, koni şeklini alan bir boşluk, sitoplazmaya doğru açılırken, üç aktif bölgesi monomerler arasındaki ara yüzde membranı kapsayan bir bölgede bulunur. Monomer arayüzlerinin herbirinde bu şekilde üç boşluk vardır. Bu aktif bölge boşluklarının önemi, iki transmembran sarmal arasına yerleşmiş küçük sitozolik bir bölge olmasıdır. Bu bölge diğer MAPEG protein yapılarında gözlenmez. Aktif bölge boşlukları, trimerin iç çekirdek boşluğundan Arg73’ün yan zinciri ile ayrılır [30].

İnsan mPGES-1'in aktif bölgesine inhibitör erişimini zorlaştıran sarmal 4 üzerindeki Thr131, Leu135, Ala138, Arg52 ve kofaktörle doğrudan bir etkileşim halinde bulunmayan C-bölgesinde His53 amino asitleri "kapı koruyucular" olarak tanımlanır [25]. Sıçanlarda kapı koruyucu aminoasitlerin yerini Val131, Phe135 ve Phe138'in alması, inhibitörlerin mPGES-1'e bağlanmasında ve aktivitesinde türler arasındaki farklılığın sebebinin açıklanmasına yardım eder [31].

İlk mPGES-1 inhibitörü bileşik MK-886 insan ve sıçan mPGES-1'i eşit derecede inhibe ederken, MF63 türevi inhibitörler sıçan ve fare mPGES-1'i inhibe edememiş ve kobayda ise inhibisyona duyarlı olmuştur. Fare ve sıçan mPGES-1'in inhibe edilememesi ile sıçangiller ve insan enzimi arasındaki primer dizilim farklılıkları ortaya konmuştur. Türler arasında boyutu farklılık gösteren TM4 sarmalında, aktif bölgenin yakınındaki üç kapı koruyucu aminoasitin de insandakinden farklı ve daha hacimli olması, inhibitörlerin aktif bölgeye erişimini zorlaştırmaktadır. Türler arasındaki primer dizilim farklılıkları, belirli bir hayvan modeli oluşturulamamasından dolayı öncü bileşiklerin prelinik çalışmalarını zorlaştırmıştır [31].

PGH₂'nin PGE₂'ye izomerizasyonunda mPGES-1'in mekanizmasında, öncelikle Arg126, kristalografik bir suyun baz gibi görev yapması ve glutatyonun α karbonuna bağlı karboksilat grubunun yardımıyla tiyol grubunu aktive ederek GSH tiyolat anyonu oluşturur. Daha sonra GSH tiyolat, PGH₂'nin C9'daki endoperoksit halkasına atak ederek O-O bağına parçalar ve kristalografik su ile glutatyonun α -karboksilat grubunun yaptığı hidrojen bağı yardımıyla oluşan hidronyum iyonundan substrata proton verir. Asp49, Arg126 ile etkileşimi bittikten sonra, geçiş basamağında baz olarak işlevini görür. Bu sayede, C9'daki protonu kendi üzerine alarak, rejenere GSH ile PGE₂ ürününün oluşmasına aracılık eder [32].



Şekil 2.3. PGH₂'nin PGE₂'ye izomerizasyonunda, mPGES-1'in mekanizması [32].

mPGES-1, interlökin1- β , TNF α , LPS gibi proenflamatuar sitokinlerle indüklenebildiği için, çeşitli enflamatuar hastalıklarda önemli terapötik hedef haline gelmiştir [27]. mPES-1'in, PGH₂'den sadece COX-2'den üretilen PGE₂ oluşumunu terminal basamakta gerçekleştirdiği ve bu basamakta mPGES-1'in selektif inhibisyonu ile vücutta faydalı prostaglandinlerin oluşumunun önlenmemesi ile piyasadan çekilen selektif COX-2 inhibitörlerine alternatif bir enzim olarak hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda etkileri araştırılmıştır [33].

mPGES-1, çeşitli dokularda fizyolojik olarak düşük konsantrasyonlarda eksprese edilirken, enflamatuar uyaranlara cevap olarak ekspresyonu belirgin şekilde artar. Kalp, beyin ve karaciğer dahil çoğu dokuda ekspresyonu düşüktür. Böbrek ve üreme organları, akciğer, mide mukozası ve dalakta yapısal olarak düşük miktarda bulunur. Osteoartrit, enflamatuar bağırsak hastalığı, ateroskleroz, alzheimer hastalığı, miyokard enfarktüsü gibi patolojik koşullarda seviyesi artar [34]. Deneysel çalışmalarda PTGES geni silinmiş farelerin ağrı, ateş, romatoid artrit, ateroskleroz

ve kanser gibi hastalıkların oluşması ve ilerlemesine karşı direnç göstermesi, bu enzimin enflamasyon süreçteki rolünü kanıtlamıştır [35].

mPGES-1, birçok tümörde aşırı eksprese edilir. Gastrointestinal kanserler, akciğer, meme, böbrek, tiroid, serviks, over, prostat, baş ve boyun ile beyin olmak üzere birçok kanser türünde de aşırı eksprese edilir [35]. Birçok çalışmada mPGES-1'in kanser hücresi proliferasyonu, anjiyogenezi ve metastaz oluşumunu desteklediği görülmüştür [35, 36]. mPGES-1'in bazı patolojik koşullarda aşırı ekspresyonu olsa da kanserle doğrudan ilişkisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Kronik enflamasyon ile kanser arasındaki bağlantıyı destekleyen çalışmalarla bu ilişki anlaşılmaya çalışılmıştır [37]. Az sayıda çalışma ile mPGES-1'in silinmesi, tam tersi etkiye yani intestinal tümör oluşumunun artmasına ve aynı zamanda da bleomisin ile indüklenen pulmoner fibrozsin ilerlemesine sebep olmuştur [38]. mPGES-1'in kanser üzerindeki bu çelişkili rolü aslında PGE_2 'nin hem protümör hem de antitümör davranışlarından ileri gelmesiyle alakalı olabilir. 2014'te Ruan ve So, PGE_2 'nin kanser hücresi büyümesinin üzerindeki etkilerini PGE_2 'yi belli konsantrasyonlarda enjekte ederek araştırmıştır. 1 nM doza kadar sağlıklı hücre sayısında değişim olmazken, kanser hücrelerinin sayısı aksine artmıştır. Enjekte edilen sentetik PGE_2 dozu 10 nM ve üzerine çıkarıldığında hem normal hücrelerin hem de kanser hücrelerinin büyümesine engel olan hücresel toksisite açığa çıkmıştır. [36].

2.4.2. cPGES enzimi

Aktivitesi için kofaktör GSH gerekli olan bir proteindir. COX-1'e işlevsel olarak bağlanır ancak tercihen COX-2'ye bağlanır. Yapısal olarak eksprese edilir. Çoğu dokuda ekspresyonu gerçekleşirken ancak çok özel şartlarda indüklenebildiğine, LPS ile tedavi edilen farelerin beyinde cPGES ekspresyonunun artması örnek verilebilir [39]. Farelerde cPGES'in silinmesi ile, akciğerlerde PGE_2 seviyelerini azalttığı görülmüştür [40].

2.4.3. mPGES-2 enzimi

mPGES-2, hem COX-1 hem de COX-2 tarafından oluşturulan PGH_2 'yi katalizleyen glutatyon ve hem bağlayan bir proteindir. mPGES-2 en yaygın beyin, kalp, iskelet kası, böbrek ve karaciğerde eksprese edilir. N terminal hidrofobik bölgesi aracılığıyla

golgi membranı ile bütünleşmiştir [34]. Bu alanın proteolitik olarak parçalanması sayesinde enzim sitozole salınır [40]. Aktivitesini göstermesi için GSH gerekli değildir. Ancak GSH varlığında katalitik hızı iki ile dört kat artar. Tiyol redükleyici ajanlar hem'in proteinden ayrılmasını sağlayarak, mPGES-2'nin PGH₂'den hidroksi-heptadekatrienoik asite dönüşmesinden çok PGE₂ oluşturma potansiyeline katkı sağlar [34]. Ayrıca mPGES-2'nin PGE₂ oluşturma yeteneğinin az olmasının sebebi ise in vivo ortamda hem bağlı formununun daha baskın olmasıdır [40].

mPGES-2, proenflamatuar uyarılarla indüklenmez fakat insan kolorektal kanserinde m-PGES-1 ve mPGES-2'nin birlikte ekspresyonunun arttığı görülmüştür [34]. Ayrıca mPGES-2 geni silinmiş farelerde, dokularda PGE₂ seviyelerinin azalmadığı ve streptozosinden kaynaklı oluşmuş karaciğer hasarına karşı da daha duyarlı olduğu görülmüştür [41].

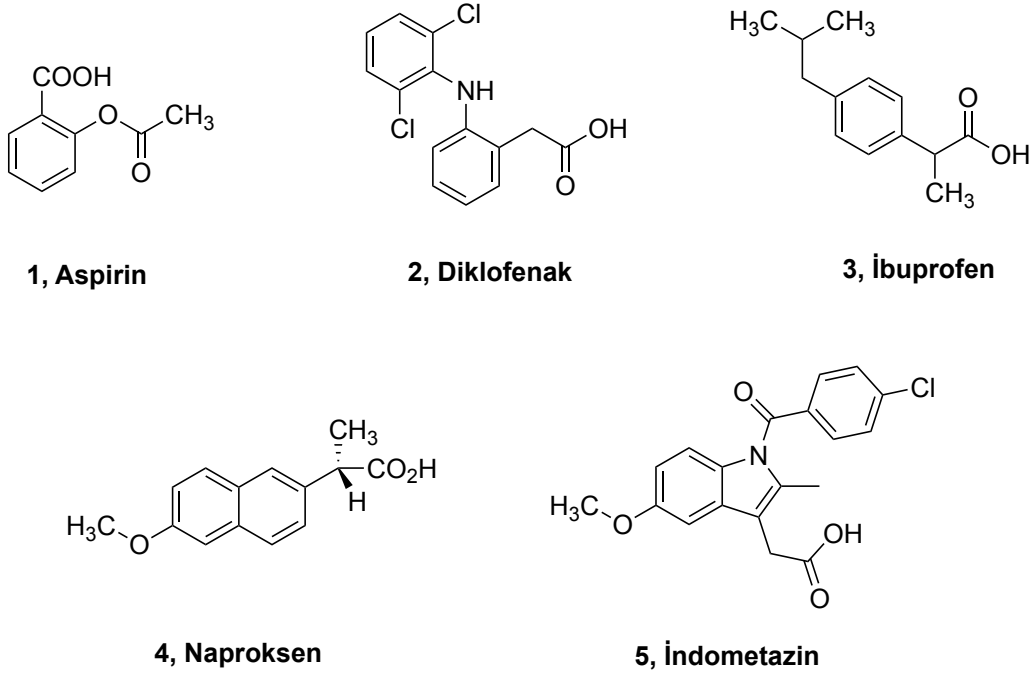
2.5. PGE₂ Biyosentezini İnhibe Eden Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar romatoid artrit, osteoartrit gibi kronik enflamasyonlu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar olmasının yanında antipiretik ve analjezik etkilere de sahip olduğu için akut kullanımı da olan ilaçlardır. Bu ilaçlar COX enzimlerini inhibe ettiği için vücutta faydalı prostaglandin ve tromboksanların oluşmasını engeller ve bu yüzden gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal toksisite gibi oldukça fazla yan etkilere de sahip ilaçlar sınıfındadır [42].

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar, COX-1 ve COX-2 enzimlerine olan seçicilik derecesine göre selektif olmayan COX ve selektif COX-2 inhibitörleri olmak üzere başlıca iki gruba ayrılır [42].

2.5.1. Nonselektif COX inhibitörleri

Klasik nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİD) olarak da adlandırılan nonselektif COX inhibitörleri, hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eder ve büyük çoğunluğu COX enzimlerinin bir izoformunu diğerinden daha fazla inhibe eder.



Şekil 2.4. Nonselektif COX inhibitörleri

Birçok farklı kimyasal yapıda COX inhibitörü vardır (Şekil 2.4). Bunların COX-1 ve COX-2'den herhangi birine daha seçici bağlanması, bu enzimlerin aktif bölgesindeki bazı amino asitlerin hacimlerinin ve dizilişlerinin farklılığından ileri gelir. Bu ilaçların kimyasal yapısının tamamı ise Arg120 ile iyonik etkileşim yapan karboksilat anyonuna sahiptir [43].

COX inhibitörlerinin en önemli ilaçlarından aspirin, 1900'lü yılların başında keşfedilip piyasaya çıkmasından sonra 1960'lı yıllardan itibaren ortaya çıkan diğer NSAİD'lerin klinik ve deneysel çalışmalarında, bu ilaçların etki mekanizmalarının aydınlatılmasına ışık tutmuştur [43, 44]. Aspirin, düşük dozlarda COX-1'e seçici bağlanır ve trombosit COX-1'i hızla asetillerken antitrombotik etkiyi, yüksek dozlarda ise COX-2 inhibisyonu yaparak da analjezik ve antienflamatuar etkiyi meydana getirir [44].

Klasik NSAİD'ler, COX-1 inhibisyonu ile bazı koruyucu prostaglandinlerin biyosentezini midede, böbrekte ve endotellerde engellediği için bu ilaçların gastrointestinal sistemdeki yan etkilerinden kaçınılması imkansızdır. Özellikle gastrik mukozayı koruyucu PG'lerin vücutta yapıcı rollere sahip COX-1'den oluşturulması da bunu destekler [45]. Ayrıca aspirin, çocuklarda Reye's

sendromuna yol açmaktadır [46]. COX-1'e daha selektif NSAİD'lara; asetilsalisik asit, diklofenak, ketorolak, ketoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, naproksen, indometazin ve tolmetin örnek verilebilir [47].

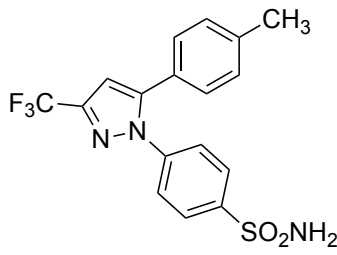
2.5.2. Selektif COX-2 inhibitörleri

Selektif COX-2 inhibitörleri klasik NSAİD'ler kadar etkili ve onlardan daha az yan etkilere sahip ilaçlardır. COX-2'yi inhibe edebilen ilk ilaçlar nimesulit, meloksikam ve etodolaktır. Bu ilaçların antienflamatuar etkilerinden COX-2 inhibisyonu sorumludur. Gastrointestinal toksisiteleri COX-1 inhibitörlerine göre düşük, daha güvenli ilaçlardır [42].

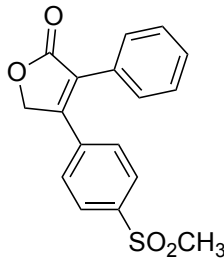
COX-2 inhibitörlerinin dezavantajı, kardiyovasküler sistem üzerinde düzenleyici rolleri olan PGI₂ ve TXA₂'nin seviyelerinin dengesini bozmasıyla birlikte ciddi yan etkilere yol açmasıdır. Vazodilatör etki ve trombosit agregasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip PGI₂'in oluşumu COX-2 inhibisyonu ile engellendiğinde, hipertansiyon ve trombotik etkilerden dolayı kalp krizi, inme gibi ölümcül vakalarla karşı karşıya kalınabilir. Ayrıca selektif COX-2 inhibisyonu gerçekleştiğinde, COX-1'den oluşturulan protrombotik etkiye sahip TXA₂ de bu tromboembolik olayların artmasına neden olur [48].

COX-2 enziminin sitokin gibi proenflamatuar mediyatörlerle indüklenebilir olmasından dolayı antienflamatuar tedavide bu hedefe yoğunlaşmıştır. Böylelikle COX-2 inhibitörleri klasik NSAİD'lere alternatif olarak geliştirilmiştir [49]. Fakat kalp üzerindeki yan etkileri nedeniyle daha sonra piyasadan çekilmiştir. Selekoksisib (Celebrex, Pfizer) ve rofekoksib (Vioxx, Merck & Co.), 1999 yılında piyasaya sürülen FDA tarafından onaylanan ilk iki koksib idi. Daha sonra, valdekoksib (Bextra, Pfizer-Pharmacia) ve etorikoksib (Arcoxia, Merck & Co.) FDA tarafından onaylandı ve 2002'de piyasaya sürüldü. Ayrıca, valdekoksib'in ön ilacı olan parekoksib sodyum (Dynastat, Pfizer-Pharmacia), Avrupa düzenleyici otoritesi tarafından onaylandı ve aynı yıl piyasaya sürüldü. Son olarak, FDA onayı olmayan fakat 2003 yılında tıbbi kullanım için onaylanan lumirakoksib (Novartis), tüm koksibler arasında en yüksek COX-2 seçiciliğine sahip olan bir diklofenak analogudur [50].

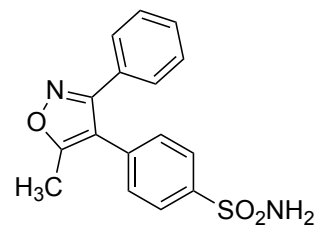
Piyasadaki en popüler ilaçlar olmasına rağmen, ne yazık ki iyi bilinen koksiblerden biri olan rofekoksib'in (Vioxx) önemli kardiyovasküler risklerle ilişkili olduğu bulunmuştur ve Merck, Vioxx'ta adenomatöz polip önleme (APPROVe) çalışmasına ilişkin Veri ve Güvenlik Kurulu'nun tavsiyeleri üzerine 30 Eylül 2004 tarihinde rofekoksib'i hem yerel hem de uluslararası pazardan gönüllü olarak geri çekmiştir. Benzer şekilde, diğer koksibler, yani valdekoksib (Bextra) ve lumirakoksib (Prexige) de çok hızlı bir şekilde geri çekilmiştir [51]. Tüm bu geri çekilmelerden sonra selekoksib (Celebrex), enflamatuar hastalıklarda minimum toksisite ile etkili olan tek FDA onaylı koksib olarak kalmıştır. Bununla birlikte, bu ailenin diğer iki üyesi, etorikoksib (Arcoxia) ve lumirakoksib (Prexige), FDA onayı olmamasına rağmen birçok ülkede satılmaktadır (Şekil 2.5) [50].



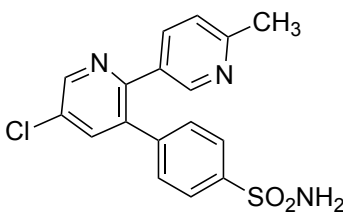
6, Selekoksib



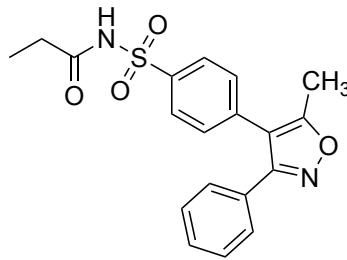
7, Rofekoksib



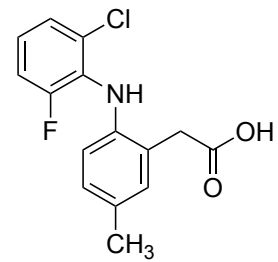
8, Valdekoksib



9, Etorikoksib



10, Parekoksib



11, Lumirakoksib

Şekil 2.5. Selektif COX-2 inhibitörleri

Bu bileşiklerin kimyasal yapılarına bakıldığında, çoğu diaril heterosiklik iskeleti taşıyor ve bu yapı sayesinde COX-2'nin katalitik bölgesine tam uyumlu olmasıyla COX-1'den COX-2'ye doğru seçiciliklerinin artması sağlanmıştır. Klasik NSAİD'lerdeki karboksilat yapısı bu bileşiklerde yoktur. Karboksilat grubunun yerini COX-2'nin aktif

bölgesinin hidrofilik cebindeki Arg-513 ile etkileşen sülfonamid veya sülfon grupları almıştır [52, 53].

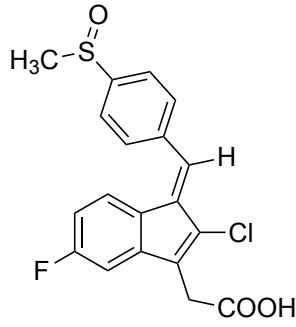
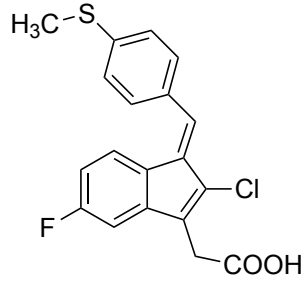
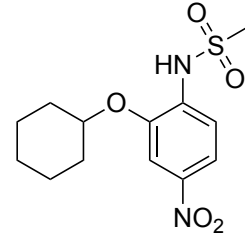
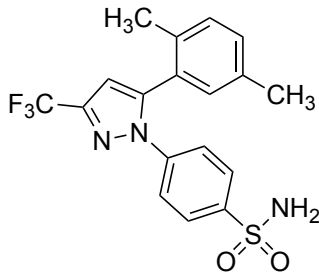
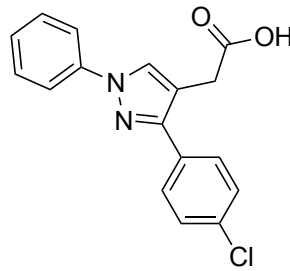
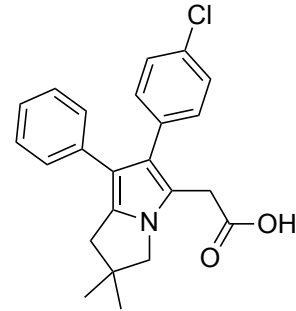
COX-2 proenflamatuar sitokinlerle indüklendiği zaman, artan prostaglandin sentezi ile kanser hücresi proliferasyon indüklenir ve anjiyogenez, apoptozisin önlenmesi gibi kanserin metastatik potansiyelini artırıcı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sebeplerden dolayı COX-2 inhibitörlerinin bazı kanser tiplerine karşı etkilerinin özellikle korucu yönlerini araştırmaya dair çalışmalar söz konusu olmuştur [49]. Yapılan çalışmalarda COX-2 inhibitörü kullanımının, akciğer, meme, kolon ve prostat kanserine yakalanma riskini yaklaşık % 68 azalttığı gösterilmiştir [54].

2.5.3. mPGES-1 inhibitörleri

mPGES-1 inhibitörü olarak keşfedilen farklı kimyasal yapılarda, klinik çalışmalara girmiş birçok bileşik literatürlerde kayıtlı bulunmaktadır. Bu bileşikler, kimyasal yapılarına göre sınıflandırılıp açıklanmıştır.

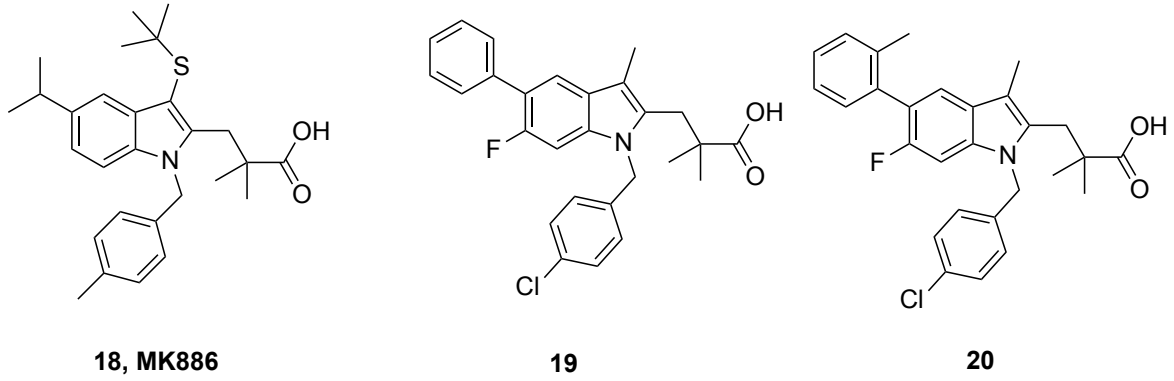
Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Klasik nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlardan mPGES-1 inhibisyonu gösteren ilaç sulindakin aktif metaboliti sulindak sülfid mPGES-1'i $IC_{50} = 80 \mu M$ ile zayıf inhibe etmiştir. Hücresiz ortamda selektif COX-2 inhibitörleri de mPGES-1 üzerinde test edilmiştir ve NS-398 kodlu bileşik $IC_{50} = 20 \mu M$ ile inhibitör aktivite gösterirken [55] koksiblerden; selekoksib $IC_{50} = 22 \mu M$, selekoksib türevi dimetilselekoksib $IC_{50} = 16 \mu M$, valdekoksib $IC_{50} = 75 \mu M$, lumirakoksib $IC_{50} = 33 \mu M$ ile orta seviyede inhibisyon göstermiştir. Diğer koksiblerden etorikoksib ve rofekoksib ise $200 \mu M$ 'a kadar bile test edildiklerinde hiçbir mPGES-1 inhibisyonu göstermemiştir [56]. NSAİD'lerden indometazin ve lonazolak'ın yapısını değiştirip sülfonamid analogları elde edilmiş ve mPGES-1 IC_{50} değeri 0.9 ve $19 \mu M$ bulunmuştur [57]. Bir diğer COX ve 5-LOX inhibitörü olan NSAİD, likofelon (ML3000), mPGES-1'i $IC_{50} = 6 \mu M$ ile inhibe etmiştir. Likofelonun in vivo PGE_2 azalmasına etkisi COX-1'i de güçlü inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (in vitro, $IC_{50} = 0.8 \mu M$) [58]. Likofelon türevleri ileri YEİ çalışmalarıyla seçici mPGES-1 inhibitörleri olarak geliştirilmek üzere çalışılmıştır (Şekil 2.6) [4].

**12, Sulindak****13, Sulindak Sülfid****14, NS-398****15, Dimetilselekoksib****16, Lonazolac****17, Likofelon****Şekil 2.6. mPGES-1 aktivitesi gösteren nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar**

İndol karboksilik asit türevleri

İlk sentetik mPGES-1 inhibitörü, aynı zamanda FLAP inhibitörü olan (IC_{50} = 2.5 nM) 18 (MK-886)'dir [59]. 1999'da mPGES-1'in tanımlanmasından sonra 2001'de MAPEG ailesinin bir üyesi FLAP proteini ile yüksek homolojiye sahip olmasından yola çıkılarak keşfedilmiştir [60]. Ayrıca insan mPGES-1'ine karşı hücre dış ortamda düşük etkide IC_{50} = 1.6 μ M aktivite gösteren indol karboksilik asit türevi bir bileşiktir [59]. MK-886, in vivo sıçan mPGES-1'ini ise IC_{50} = 3.2 μ M ile daha düşük etkide inhibe etmiştir [61]. Bu bileşik üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak özellikle yapıya hidrofobik sübstitüentlerin getirilmesi ile düşük nanomolar aktivitede MK-886'dan daha etkili lipofilik analoglar, mPGES-1 inhibitör etkisi nanomolar düzeyde olan (19, IC_{50} = 7 nM ve 20, IC_{50} = 3 nM) ayrıca mPGES-1'e bağlanma afinitesinde mPGES-2, tromboksan sentaz ve FLAP'a göre en az 100 kat fazla seçicilik sağlanarak Merck Frost tarafından geliştirilmiştir (Şekil 2.7) [59].

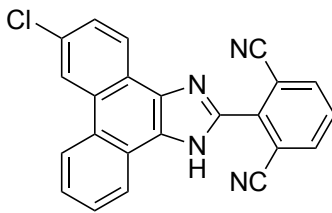


Şekil 2.7. İndol karboksilik asit türevi 18,19 ve 20'nin yapısı

İndol karboksilik asit türevlerinin in vitro mPGES-1 aktivitesi önemli bir seviyede olsa da, tam hücre analizlerinde plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmalarından dolayı in vivo aktivitede belirgin bir azalış gözlenmiştir [4].

Fenantren imidazol türevleri

2007'de Merck Frost, yüksek verimli tarama (HTS) ile diğer terminal sentazlar ve COX enzimlerine karşı ilk seçici mPGES-1 inhibitörü olarak geliştirdiği, fenantren imidazol yapısında, hücresiz deneylerde, insan mPGES-1'ine karşı doz bağımlı $IC_{50} = 1.3$ nM, kobayda $IC_{50} = 0.9$ nM ile aktivite gösteren 21 (MF63)'i keşfetmiştir (Şekil 2.8). Bununla birlikte MF63, sıçan ve fare mPGES-1'ini inhibe etmemiştir ($IC_{50} > 40$ μ M) [62].

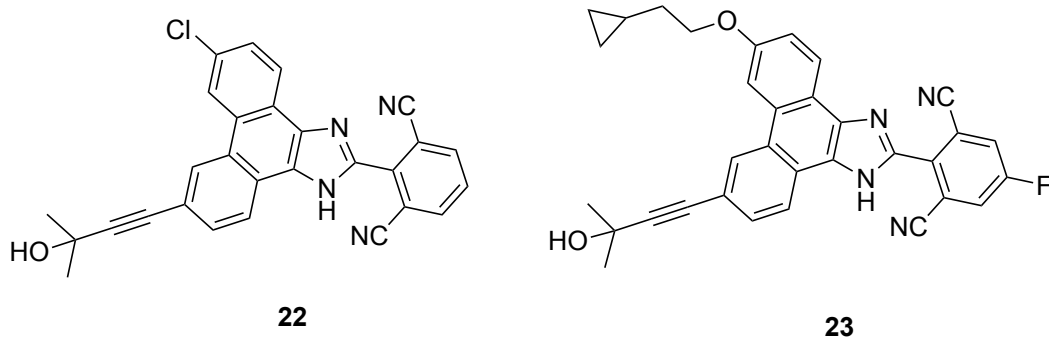


Şekil 2.8. İlk seçici mPGES-1 inhibitörü MF63'ün yapısı

MF63, kobayda iyi bir farmakokinetik profil sergilemiştir. Oral olarak (30 mg/kg) verildiğinde, analjezik etkiyle beraber, enflamasyon modelinde ağrı ve ateşi hafiflettiği, aynı zamanda gastrointestinal yan etkilerin görülmediği belirlenmiştir. Sıçan ve rhesus maymunlarına intravenöz (IV) verildiğinde ise kısa bir yarı ömre

(1.5 ve 1.3 saat) sahip olduğu görülmüştür [63]. Bundan sonraki çalışmalarda etkiyi artırırken, farmakokinetik profilleri de iyileştirme amaçlanmıştır.

Keşfedilen iki fenantren imidazol türevi seçici 22 ve 23, in vitro aktivitesi MF63 ile eşdeğer olmasına rağmen in vivo, insan tam kanında, %50 FBS varlığında A549 hücrelerinde test edildiğinde, MF63'ten daha etkili, mPGES-1 inhibitör aktiviteleri sırasıyla IC_{50} = 0.2 ve 0.14 μ M olduğu görülmüştür. 22, MF63'ten daha fazla aktivite göstermiştir ancak farmakokinetik çalışmalarda, IV 5mg/kg uygulandığında emilim hızı yavaş ve yarılanma ömrü çok uzun olması nedeniyle çok az metabolize olmuştur ve YEİ çalışmaları ile hüresiz ve hücre temelli analizlerde 22'ten daha fazla aktivite gösteren 23 (MK-7285) geliştirilmiştir. Bu bileşiğin aktivitesinden ziyade yüksek metabolizasyonu, hızlı emilim hızı ve uygun yarı ömrü gibi farmakokinetik profillerinin daha iyi olmasından dolayı in vivo etkinliği daha yüksek bulunmuştur (Şekil 2.9) [63].



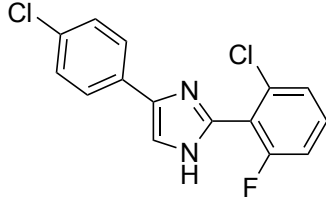
Şekil 2.9. Fenantren imidazol türevi 22 ve 23'ün yapısı

İndol karboksilik asit türevlerine göre bu bileşikler, hem daha etkili hem de hücre temelli deneylerde, plazma proteinlerine daha az bağlandığı, böylelikle aktivite ve selektivitesini koruduğu görülmüştür.

Biarilimidazol türevleri

Merck Frost, MF63 türevlerinin iskeletini kullanarak yaptığı YEİ çalışmaları ile 2,4-biarilimidazol çekirdeğini keşfetmiştir. Yüksek verimli tarama ile bulunan 24, orta etkide inhibitör aktiviteye sahiptir (IC_{50} = 660 nM) ve %2 ve %50 FBS varlığında A549 hücreleri kullanarak bozulmamış hücre testinde EC_{50} değerleri sırasıyla 13 nM ve

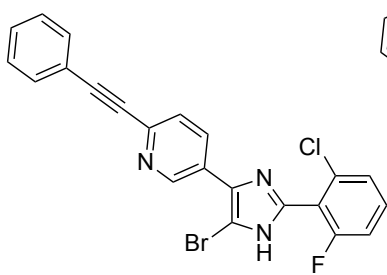
0.16 μM bulunmuştur. Ayrıca insan tam kanında LPS ile indüklenen PGE_2 oluşumunu 1.6 μM EC_{50} değeri ile inhibe ettiği gösterilmiştir (Şekil 2.10).



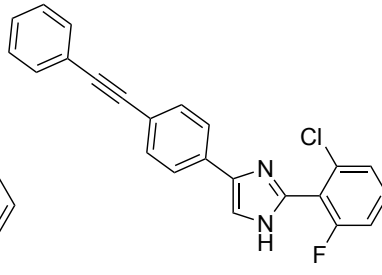
24

Şekil 2.10. Biarilimidazol türevi 24'ün yapısı

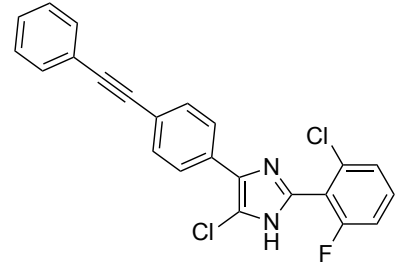
Daha sonra imidazolün 4 ve 5. konumlarına yapılan SAR çalışmalarının sonucunda elde edilen, bileşik 25 hücresiz deneyde insan mPGES-1'ini $\text{IC}_{50} = 1 \text{ nM}$, insan tam kan deneyinde ise $\text{IC}_{50} = 1600 \text{ nM}$ ile inhibe etmiştir. Bu bileşik sıçanlarda yüksek biyoyararlanım ve uygun bir yarı ömür sergileyerek iyi bir farmakokinetik profil göstermiş, in vivo etkinliği ise henüz belirlenmemiş veya bildirilmemiştir [64]. İmidazolün 5. konumuna yapılan modifikasyonlar sonucu elde edilen 25'ten daha düşük ama iyi inhibitör aktiviteye sahip 26 ($\text{IC}_{50} = 8 \text{ nM}$) ve 27'de ($\text{IC}_{50} = 5 \text{ nM}$) bu çalışmada gösterilmiştir (Şekil 2.11).



25



26



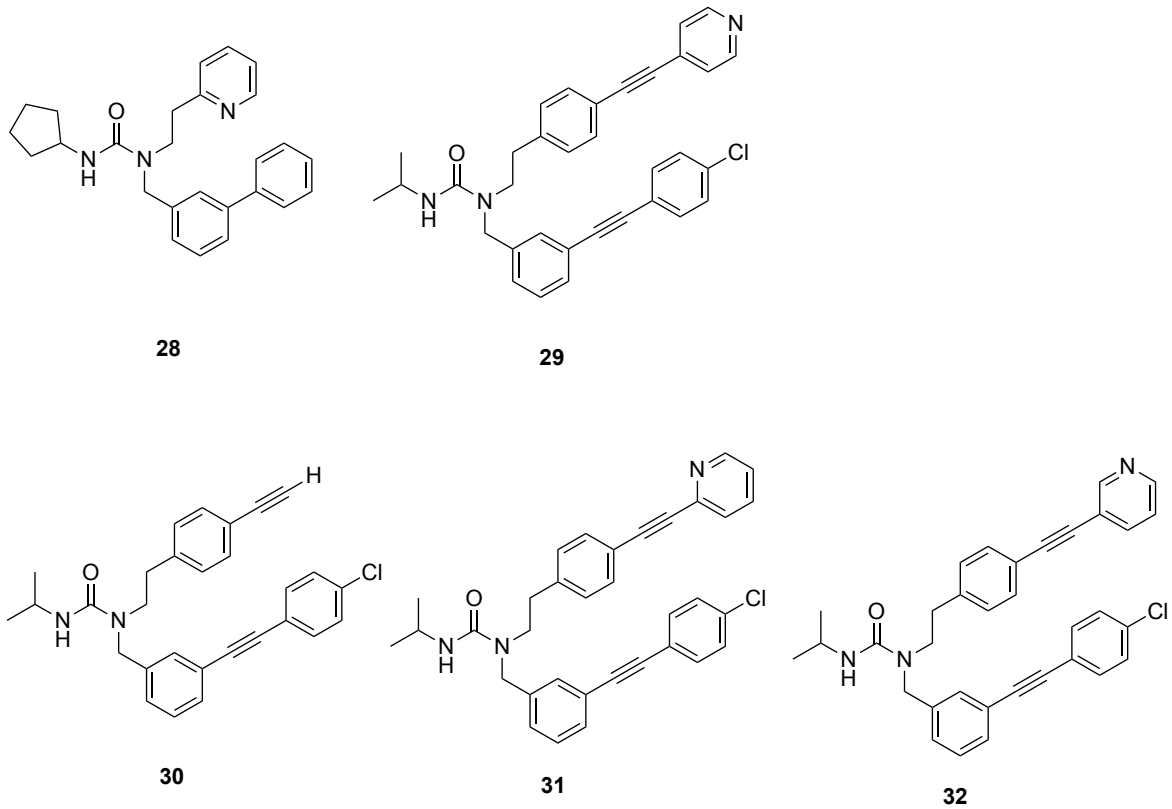
27

Şekil 2.11. Biarilimidazol türevi 25, 26 ve 27'nin yapısı

Trisüstitüe üre türevleri

Merck Frost, HTS ile insan mPGES-1'ine karşı 10 μM 'lık konsantrasyonda % 88 enzim inhibisyonu ile orta seviye aktivitede trisüstitüe üre türevi 28'i keşfetmiştir. Bu öncü bileşik üzerinde YEİ çalışmaları yapılarak daha seçici ve etkili 29

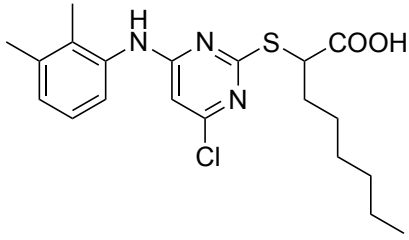
geliştirilmiştir. 29, hücresiz deneylerde $IC_{50}= 2 \text{ nM}$ ile mPGES-1'i güçlü bir şekilde inhibe ederken, insan tam kan deneyinde $EC_{50}= 2.1 \text{ }\mu\text{M}$ ile TXB_2 'yi ($EC_{50}>40 \text{ }\mu\text{M}$) azaltmadan PGE_2 'yi azaltmıştır. Ayrıca %50 FBS varlığında A549 hücrelerinde PGE_2 üretimini $EC_{50}=0.34 \text{ }\mu\text{M}$ ile azaltmıştır. Diğer optimize edilmiş trisüstitüe üre türevleri ise (30, 31 ve 32) $IC_{50}= 1 \text{ nM}$ inhibitör aktivite göstermiştir. Fakat bu bileşikler insan tam kanında 29'dan daha az etki göstermiştir (Şekil 2.12) [65].



Şekil 2.12. Trisüstitüe üre türevi 28, 29, 30, 31 ve 32'nin yapısı

Piriniksik asit türevleri

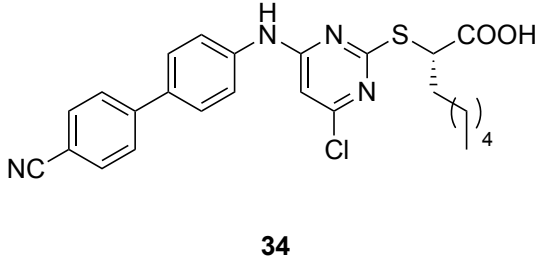
2008'de Werz ve arkadaşları yeni dual mPGES-1 ve 5-LO inhibitörü birçok piriniksik asit türevi bileşik yayınlamıştır. Piriniksik asitin kendisi bir aktivite göstermese de karboksilik asitin alfa konumuna hacimli lipofilik (n-hekzil, n-oktil, n-naftil gibi) grupların süstitüe edilmesiyle mPGES-1 ve 5-LO'a karşı etki gösterdiği bulunmuştur. Alfa süstitüe piriniksik asit türevi YS121 kodlu 33, hücresiz ortamdaki deneylerde mPGES-1'e $IC_{50}=3.4 \text{ }\mu\text{M}$, 5-LOX'a $IC_{50}=6.5 \text{ }\mu\text{M}$ değeri ile aktivite göstermiştir. İnsan tam kanında ise PGE_2 oluşumunu diğer PG'lerin seviyelerini etkilemeden doza bağımlı şekilde ($EC_{50}=2 \text{ }\mu\text{M}$) azaltmıştır (Şekil 2.13) [66].



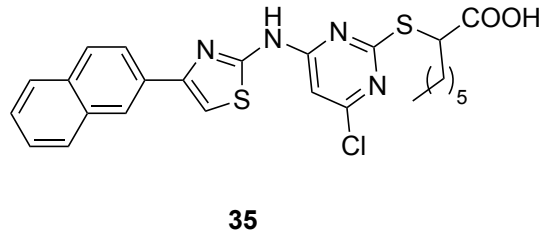
33, YS121

Şekil 2.13. Piriniksik asit türevi YS121'in yapısı

Yapılan çalışmalarda bu türevlerde karboksilik asitin esterleştirilmesi mPGES-1 aktivitesini azaltırken, 5-LOX aktivitesini artırmıştır. SAR çalışmaları ile pirimidinin 6. karbonuna hacimli lipofilik gruplar getirildiğinde mPGES-1 aktivitesi artmıştır. Örneğin bileşik serilerinden iki tanesi; 34, hücre temelli deneylerde 1 μM konsantrasyonda A549 hücrelerinde % 91 mPGES-1 inhibisyonu gösterirken [67], 35 ise, mPGES-1'i $\text{IC}_{50} = 0.4 \mu\text{M}$, 5-LOX'u $\text{IC}_{50} = 0.3 \mu\text{M}$ değerleriyle inhibe etmiştir (Şekil 2.14) [68].



34



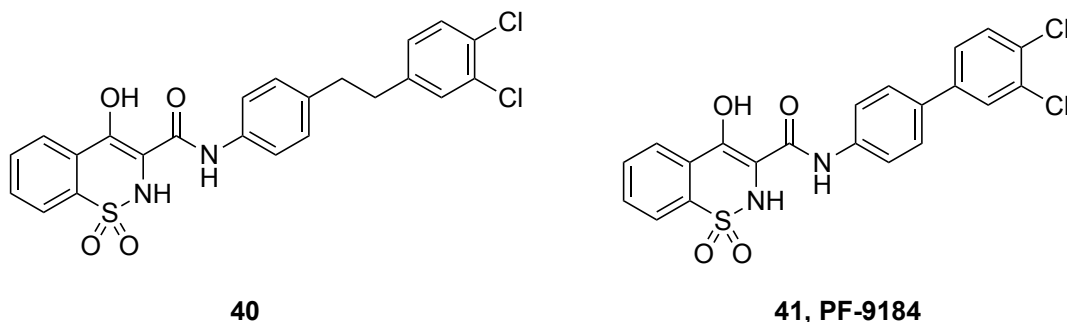
35

Şekil 2.14. Piriniksik asit türevi 34 ve 35'in yapısı

2-merkaptoteksaenik asit türevleri

Piriniksik asit türevleri gibi 2-merkaptotekzanoik asit türevleri de dual mPGES-1 ve 5-LO inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Bu seriden en potent iki bileşiğin mPGES-1 için IC_{50} değerleri sırasıyla 36 $\text{IC}_{50} = 1.7 \mu\text{M}$ ve 37 $\text{IC}_{50} = 2.2 \mu\text{M}$ ile aktivite gösterirken aynı zamanda hüresiz ve hücre temelli deneylerde düşük mikromolar IC_{50} değerlerde 5-LO'yu da inhibe etmişlerdir. Bu bileşiklerin hiçbirisi COX-1 ve COX-2'yi etkilememiştir. 2-merkaptoteksaenik asit türevleri, uzun lipofilik ariloksi gruplarına sahip olmasından dolayı AA'in yapısını taklit edebileceğinden, araşidonik asit

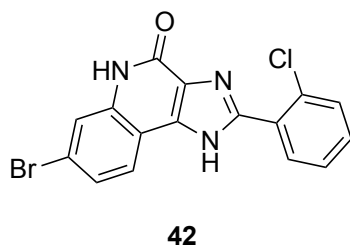
ile indüklenen fetal fibroblast hücrelerinde $EC_{50} = 0.42 \mu M$ ile COX-2'ye göre 238 kat selektivite göstermiştir. Fakat bu bileşik sıçanlarda oldukça düşük aktivite göstermiş ve zayıf bir çözünürlüğe sahip olduğundan, çözünürlüğünü iyileştirmek amaçlı kimyasal yapıda yapılan modifikasyonlar etki kaybına yol açmıştır (Şekil 2.17) [73].



Şekil 2.17. Oksikam türevi 40 ve PF-9184'ün yapısı

İmidazokinolin türevleri

2011'de Dainipon Sumitomo Pharma, HTS ile yeni imidazokinolin türevlerini mPGES-1 inhibitörü olarak keşfetmiştir. Daha sonra hit bileşik modifiye edilerek daha aktif ve selektif bir bileşik elde etmiştir. Kinolinin 4. karbonuna okso yapısı getirilmesi ve 2-klorofenil halkası aktiviteye katkı sağlamıştır. mPGES-1'e karşı aktivitesi $IC_{50} = 9.1 \text{ nM}$ olan 42, COX-1 ve COX-2 enzimlerine kıyasla mPGES-1'e 1000 kat daha selektif bulunmuştur. Daha sonra 4-okso grubunun azot ve sülfür içeren gruplarla değiştirilmesiyle ve imidazolun 1. ile 3. konumundaki azotuyla, kinolonun 5. konumundaki azotunun alkilenmesiyle yapılan YEİ çalışmaları ile aktivite kaybı yaşanmış, daha aktif serilere ulaşılamamıştır (Şekil 2.18) [74].

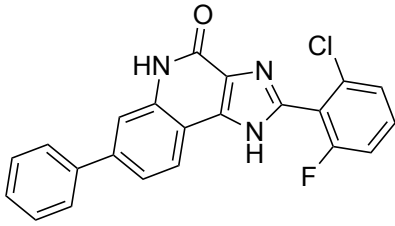


Şekil 2.18. İmidazokinolin türevi 42'nin yapısı

Daha sonra bu bileşik üzerinde yapılan optimizasyonlarda bazı fonksiyonel grupların ve konumlarının aktivite için gerekliliğini belirlemek amacıyla, 4.konumdaki

karbona çeşitli sübstitüentler getirilerek ve N(1), N(3) ve N(5) konumlarına alkilasyon yapılarak yapı-aktivite ilişkisi araştırılmıştır. 4. konumdaki okso grubunun azot ve kükürt içeren sübstitüentlerle değiştirilmesi ile mPGES-1 inhibitör aktivitesini azalmıştır. Aynı zamanda N(1), N(3) ve N(5) konumlarına alkilasyon yapılması da mPGES-1 inhibitör aktivitesi azalmıştır ancak N(5) konumuna yapılan alkilasyon diğer konumlara yapılan alkilasyona göre daha fazla aktivite kaybına yol açmıştır. Bu sonuçlar 4. karbondaki okso grubunun, N(5) konumundaki hidrojenin ve imidazol kısmının aktivite için en iyi yapı olduğunu ortaya koymuştur [75].

2013'te bu öncü bileşiğin ADME özelliklerini iyileştirmek için yapılan optimizasyon çalışmalarında ise, hem 7. konumdaki bromun çeşitli yapılarla yer değiştirilmesi hem de 2. konumdaki fenil grubuna çeşitli sübstitüentler getirilerek mPGES-1 inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 4.1$ nM olan daha etkili 43'e ulaşılmış ve mükemmel bir in vitro ADME profili göstermiştir (Şekil 2.19) [76].

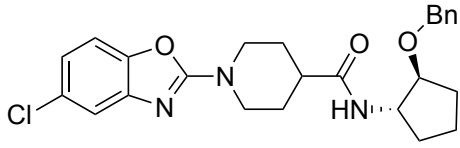


43

Şekil 2.19. İmidazokinolin türevi 43'nin yapısı

Benzoksazol türevleri

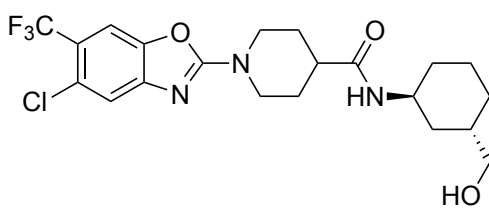
2012'te Pfizer, HTS ile, selektif, yüksek etkiye, oral biyoyararlı ve iyi farmakokinetik profil gösteren benzoksazol yapısı taşıyan yeni türevleri mPGES-1 inhibitörü olarak tanımlamıştır. Öncü bileşiklerin optimizasyonu ile elde edilen, 44, enzim deneyinde $IC_{50} = 0.018$ μ M, hücre temelli deneyde ise $IC_{50} = 0.034$ μ M, insan tam kanında ise $IC_{50} = 7.56$ μ M PGE₂ inhibisyonu göstermiştir. COX-2'ye göre 500 kat daha fazla mPGES-1'e selektif olduğu bulunmuştur. Köpeklerde yapılan in vivo çalışmalarda ise % 55 oral biyoyararlanım ve 7 saatlik yarılanma ömrüne sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.20) [77].



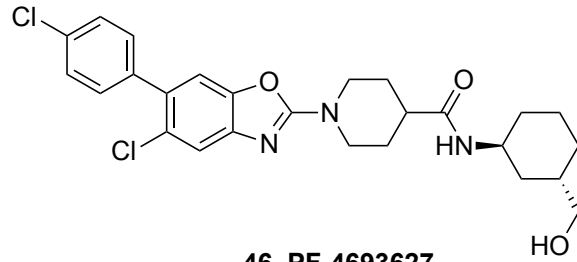
44

Şekil 2.20. Benzoksazol türevi 44'ün yapısı

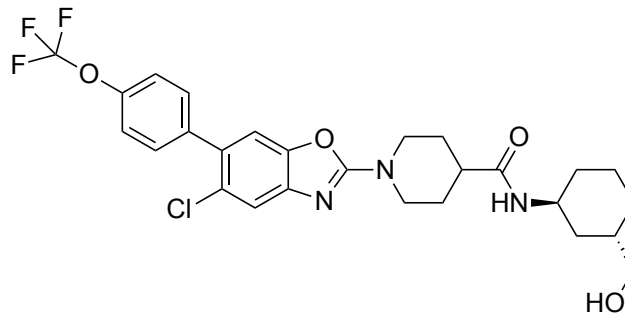
Daha sonra, benzoksazol ve siklopentil halkarında yapılan YEİ çalışmalarında, özellikle benzoksazolün 6. konumuna floroalkil ve aril sübstitüentlerinin eklenmesiyle güçlü ve selektif etkili 45 (IC_{50} = 33 nM), 46 (PF-4693627, IC_{50} = 3 nM) ve 47 (IC_{50} = 2 nM) elde edilmiştir. 45'te, 6. konuma aril grubunun getirilmesi ile etki, 46 ve 47'de artmıştır. Bu bileşiklerin kobayda karagen ile uyarılan hava kesesi enflamasyon modelinde PGE_2 inhibisyon yüzdeleri sırasıyla % 63 ve % 52 iken, sıçanlardaki in vivo farmakokinetik özelliklerinin de çok daha iyi olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.21) [78].



45



46, PF-4693627



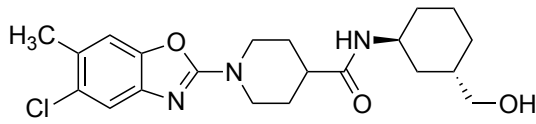
47

Şekil 2.21. Benzoksazol türevi 45, 46 ve 47'nin yapısı

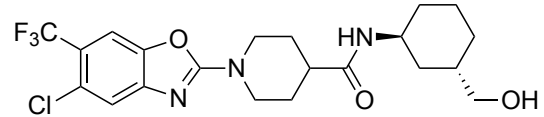
Sentez edilebilirliğin bileşik 46 için tercih edilmesi, selektivitesi ve çok iyi in vivo farmakokinetik özelliklere sahip olmasından dolayı bileşik 46 (PF-4693627) klinik öncesi çalışmalara aday olabilecek bileşik olarak düşünülmüştür. Fakat PF-

4693627’de, 4-klorofenil sübstütasyonunun düşük çözünürlüğe (1 µg/ml; pH=6.5) yol açması ve CYP450 tarafından oksidasyona da duyarlı olması nedeniyle, bu bileşiğe çeşitli modifikasyonlar yapılarak klinik aday olabilecek bir bileşik geliştirilmeye çalışılmıştır [79].

2013’te, bu amaçla 4-klorofenil yerine metil ve triflorometil gruplarının getirilmesiyle çözünürlüğü daha iyi, eş etkide ve uygun farmakokinetik özellikte bileşikler geliştirilmiştir. Bileşik 48 IC_{50} = 25 nM ve bileşik 49 IC_{50} = 33 nM mPGES-1 inhibitör aktivitesine sahiptir. Ancak geliştirilen iki bileşiğin de sıçanlarda yüksek in vivo klerense sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.22) [79].



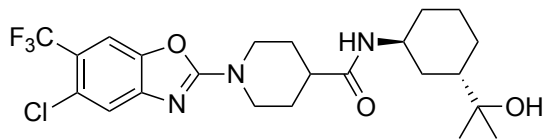
48



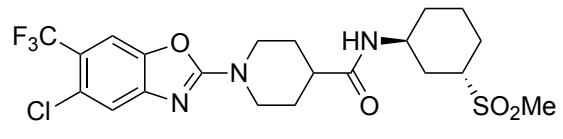
49

Şekil 2.22. Benzoksazol türevi bileşik 48 ve 49’un yapısı

Daha sonra PF-4693627’ten oldukça iyi etkide ve farmakokinetik özelliklere sahip iki bileşik daha geliştirilmiştir. Bileşik 50 IC_{50} = 8.3 nM ve bileşik 51 IC_{50} = 19 nM mPGES-1 inhibitör aktivitesi göstermiştir. Daha polar metil sülfon grubu içeren bileşik 51, hem insan karaciğer mikrozomlarında daha stabil hem de in vivo farmakokinetik profili en iyi bileşik olarak belirlenmiştir (Şekil 2.23) [79].



50

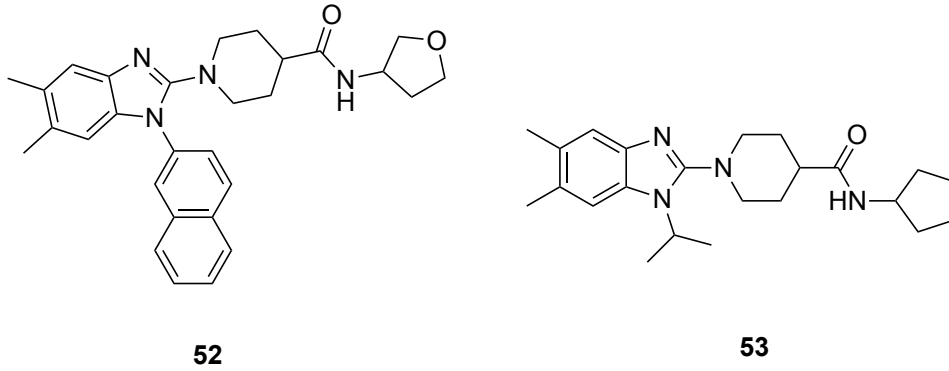


51

Şekil 2.23. Benzoksazol türevi bileşik 50 ve 51’in yapısı

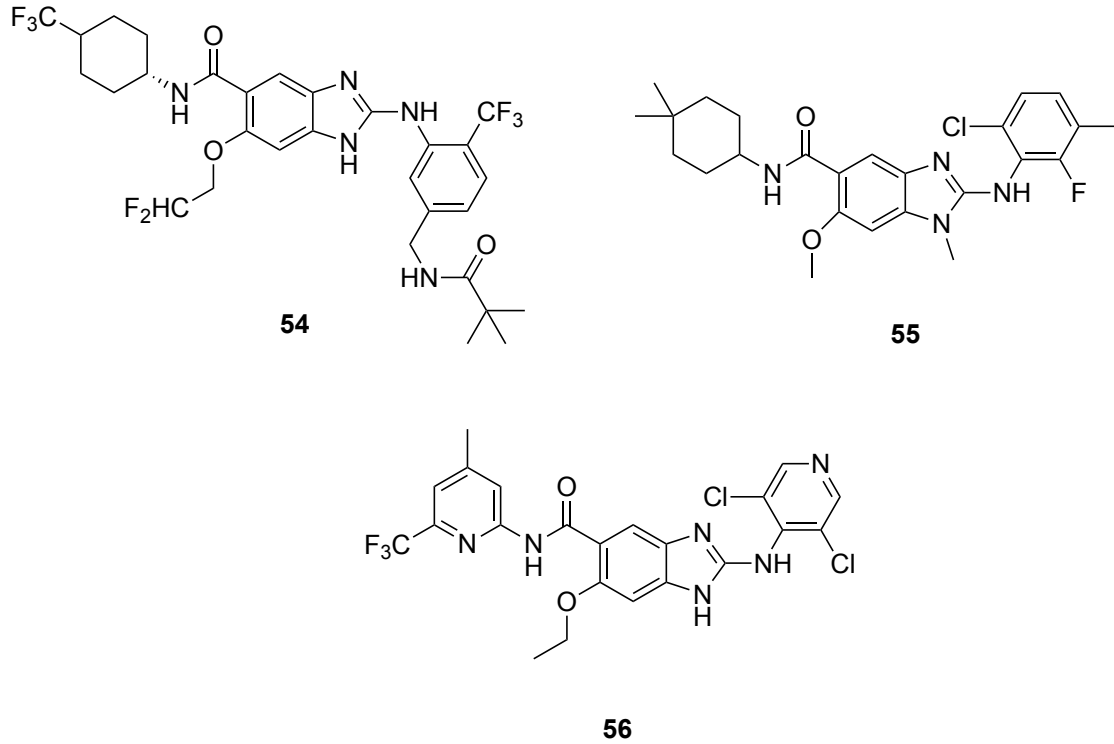
Benzimidazol türevleri

2011'de Novasaid, benzimidazol yapısı taşıyan piperidin-4-karboksamit türevlerini mPGES-1 inhibitörü olarak tanımlamıştır. Bileşik 52, insan mPGES-1 deneyinde, $IC_{50} = 37$ nM ve A549 hücrelerinde $IC_{50} = 42$ nM aktivite göstermiştir [80]. Bileşik 53 ise hem insan hem sıçan mPGES-1'inde sırasıyla $IC_{50} = 0.9$ μ M ve $IC_{50} = 0.09$ μ M aktivite gösterirken aynı zamanda LPS ile indüklenen insan ve fare tam kan deneylerinde de etkili bulunmuştur. Ayrıca bileşik 53, enflamasyonlu hava kesesi modelinde PGE_2 ile birlikte diğer PG'lerin seviyelerini de düşürme eğilimi göstermiştir (Şekil 2.24) [81].



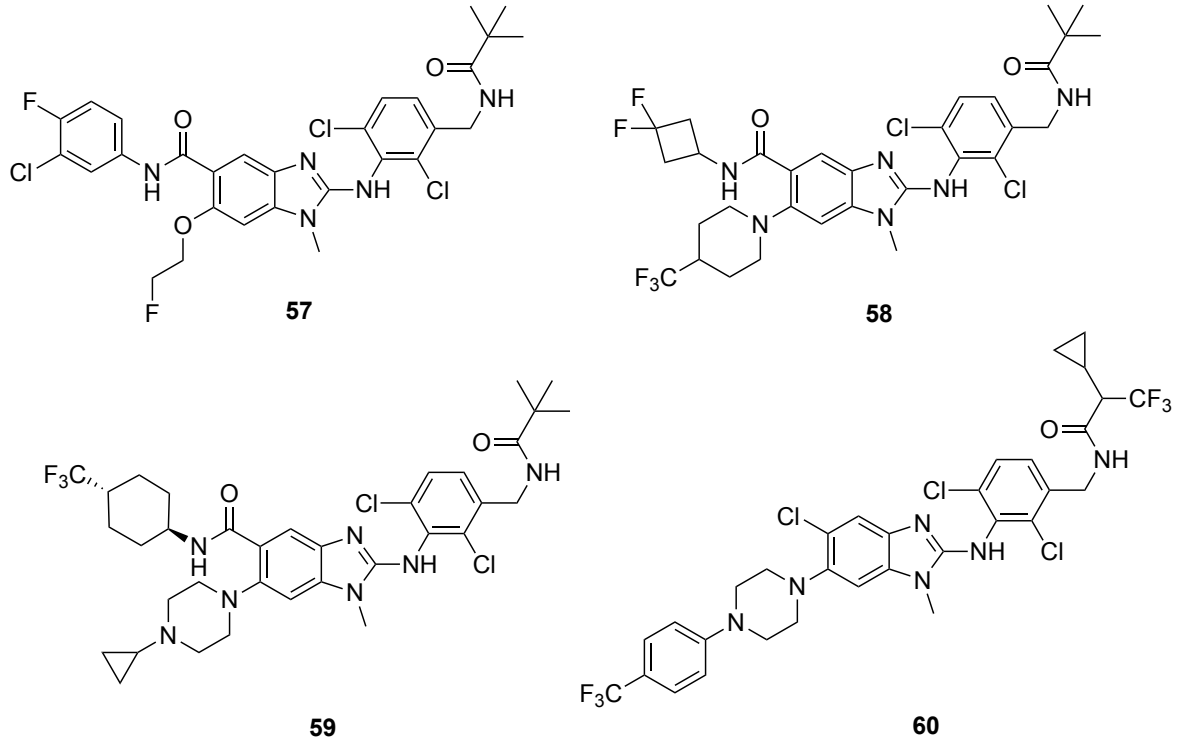
Şekil 2.24. Benzimidazol türevi bileşik 52 ve 53'ün yapısı

2009'da Boehringer Ingelheim, 2-arilamino benzimidazol yapısında mPGES-1'i 1 μ M'lık konsantrasyonda %100 inhibe eden bileşik 55 türevi bir seri bileşik geliştirmiştir [82]. 2010'da enzim deneyinde geliştirdikleri bileşik 54 $IC_{50} = 1$ nM ile aktivite göstermiştir [83]. Daha sonra yapıya 3,5-dikloropiridin grubunun getirildiği bileşik 56 türevi seriler de geliştirmiştir (Şekil 2.25) [84].



Şekil 2.25. Benzimidazol türevi bileşik 54, 55 ve 56'nın yapısı

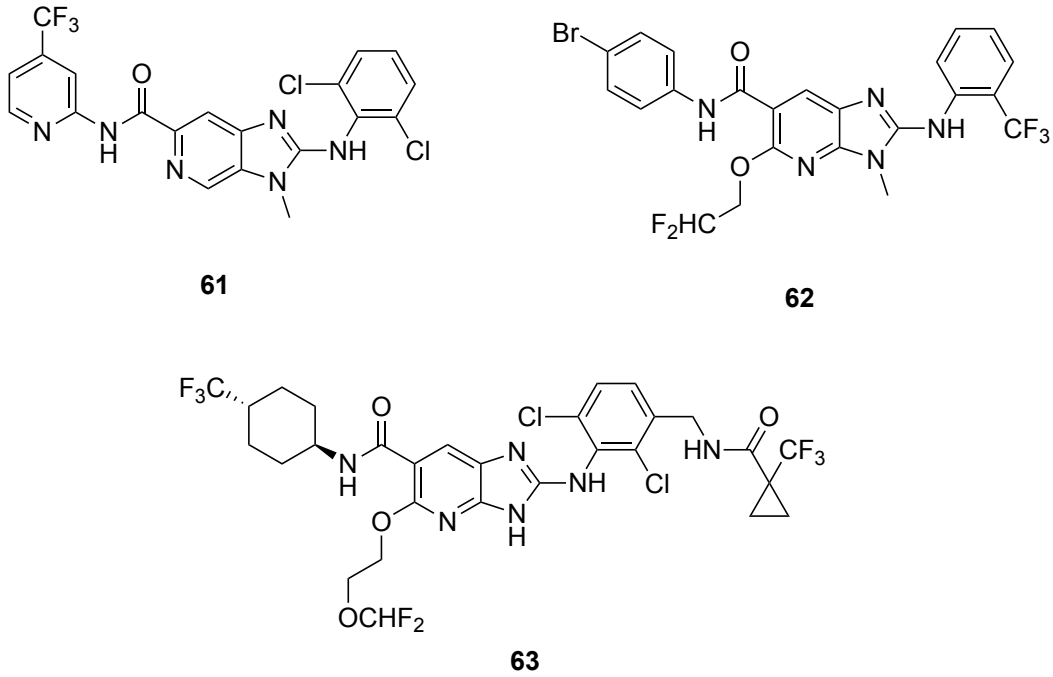
2012'de seçilen bazı bileşikler hücre temelli deneylerde benzer afinite göstermesine rağmen enzim deneylerinde farklı etkiler göstermiştir. Örneğin; enzim deneyinde $IC_{50} = 1 \text{ nM}$ 'lık aktivite gösteren bileşik 57, A549 hücrelerinde $IC_{50} = 1 \text{ nM}$ 'dan daha az aktivite göstermiştir [85]. Enzim deneyinde $IC_{50} = 1 \text{ nM}$ 'lık aktivite gösteren bileşik 58 ve bileşik 59 da, A549 hücrelerinde $IC_{50} = 1 \text{ nM}$ 'dan daha az aktivite göstermiştir [86]. Karboksamit grubu taşımayan benzimidazol türevlerinden bileşik 60 ise $IC_{50} = 1.3 \text{ nM}$ aktivite göstermiştir (Şekil 2.26) [87].



Şekil 2.26. Benzimidazol türevi bileşik 57, 58, 59 ve 60'ın yapısı

İmidazopiridin türevleri

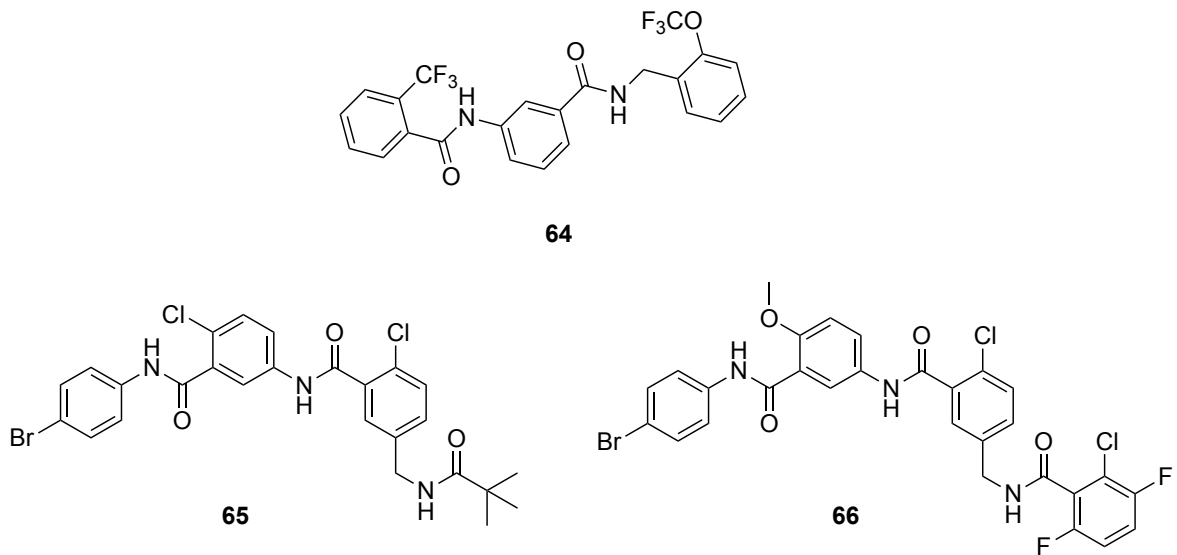
2010'da Boehringer Ingelheim, imidazopiridin karboksamit iskeletinde, insan mPGES-1'ini 10 μ M ve 1 μ M konsantrasyonlarda %100 inhibe eden bileşik 61 [88] ve bileşik 62'yi keşfetmiştir [89]. Daha sonra ise hücresiz ortamdaki deneylerde mPGES-1'e karşı $IC_{50} = 1$ nM inhibitör aktivite gösteren bileşik 63'ü geliştirmiştir (Şekil 2.27) [90].



Şekil 2.27. İmidazopiridin türevi bileşik 61, 62 ve 63'ün yapısı

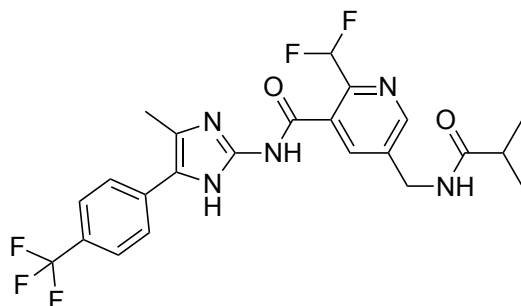
Benzamit türevleri

Birçok ilaç şirketi benzamit yapısı taşıyan farklı türevlerde bileşikler geliştirmiştir. İlk olarak 2009'da Novasaid, $IC_{50} = 0.11 \mu M$ aktivitede mPGES-1 inhibitörü bileşik 64'ü keşfetmiştir [91]. Daha sonra 2011'de Boehringer, enzim deneyinde, $IC_{50} = 1 nM$ ile aktivite gösteren bileşik 65 ve bileşik 66'yı geliştirmiştir (Şekil 2.28) [92].



Şekil 2.28. Benzamit türevi bileşik 64, 65 ve 66'nın yapısı

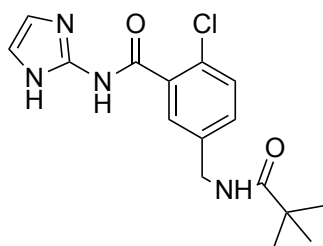
2016'da Eli Lilly ileri YEİ çalışmaları ile ex vivo insan tam kan deneyinde IC_{50} = 12 nM ile mPGES-1 aktivitesi gösteren bileşik 67'yi (LY3023703) geliştirmiştir. LY3023703'ün aynı zamanda ADME özellikleri de istenen seviyede olduğundan klinik çalışmalara girmiş, H_3PO_4 ile formülasyonu çalışılmıştır (Şekil 2.29) [93].



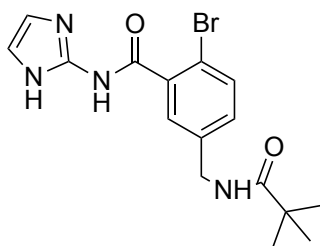
67, LY3023703

Şekil 2.29. Benzamit türevi LY3023703'ün yapısı

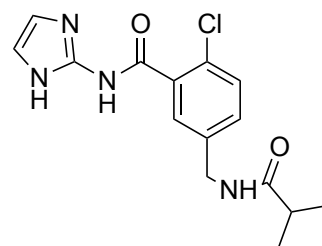
LY3023703'ün lipofilik kısmının çıkarılmasıyla tasarlanmış, 2012'de patentlenen bileşik 68 (LY3031207) oral biyoyararlı ve mPGES-1'e oldukça selektif olan selekoksib ile karşılaştırılabilir, enzim temelli deneyde IC_{50} = 0.24 μ M, A549 hücrelerinde IC_{50} = 0.87 μ M ve insan tam kanında IC_{50} = 0.74 μ M inhibitör aktivitesi göstermiştir. [94]. İnsan tam kanında iyi etkinlik gösterdiği için ikinci klinik aday bileşik seçilmiştir [93]. Bununla birlikte Eli Lilly'nin geliştirdiği, osteoartrit tedavisinde etkili olabilecek imidazol 2-benzamit türevlerinden bileşik 69, enzim temelli deneyde IC_{50} = 0.18 μ M, A549 hücrelerinde IC_{50} = 0.19 μ M ve insan tam kanında IC_{50} = 0.6 μ M, bileşik 70, enzim temelli deneyde IC_{50} = 0.89 μ M, A549 hücrelerinde IC_{50} = 2.77 μ M ve insan tam kanında IC_{50} = 0.8 μ M inhibitör aktivitesi göstermiştir (Şekil 2.30).



68, LY3031207



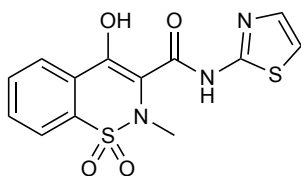
69



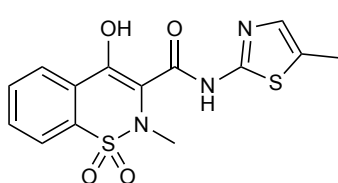
70

Şekil 2.30. Benzamit türevi bileşik 68, 69 ve 70'in yapısı

Fakat 2018'de, 2-Aminoimidazol yapısı taşıyan bu bileşiklerin imidazol halkasında oluşan epoksit yapısından kaynaklanan reaktif metabolitlerinden dolayı ilaca bağlı karaciğer hasarı yaptığı gösterilmiştir. Norman ve ark. reaktif metabolitleri incelemek ve karaciğer hasarının nedenini araştırmak için, 2-aminoimidazol grubu taşıyan ilaç molekülü bulunmadığından benzer izoelektrik özelliklere sahip 2-Aminotiyazol grubu ile bir çalışma yapmıştır. Bu amaçla 2-Aminotiyazol çekirdeği taşıyan bir NSAİD olan sudoksikam ve meloksikamın tiyazol üzerinde oluşan epoksit metabolitleri incelendiğinde, meloksikamda sudoksikamdan farklı olarak tiyazole bağlı metil grubu içermesi nedeniyle reaktif metabolit oluşturmayan bir metabolik yolağa sahip olduğundan meloksikam, sudoksikamdan klinik olarak daha güvenli bulunmuştur (Şekil 2.31) [95].



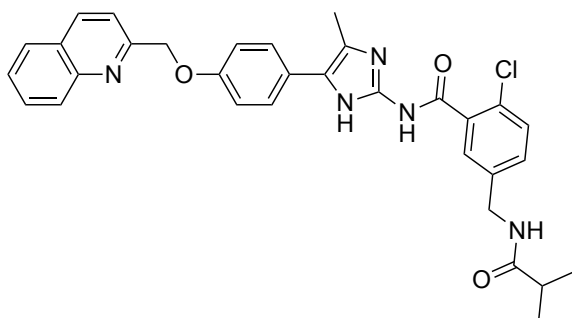
71, Sudoksikam



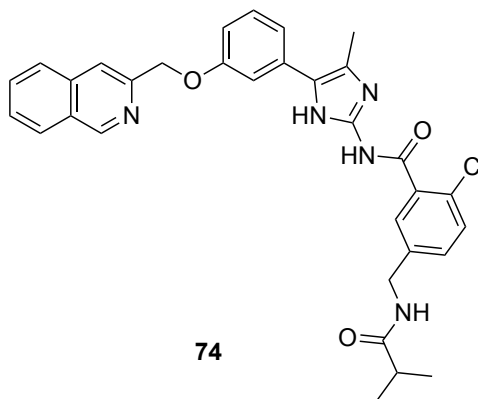
72, Meloksikam

Şekil 2.31. 2-Aminotiyazol türevi bileşik 71 ve 72'nin yapısı

2021'de Eli Lilly, yapı temelli moleküler modelleme çalışmalarıyla mPGES-1 ve FLAP dual inhibitörü bileşikler keşfetmiştir. Bileşik 73 ve bileşik 74 IC_{50} = 26 nM ve IC_{50} = 27 nM ile mPGES-1 inhibitör etki gösteren imidazol benzamit çekirdeğine sahip iki bileşiktir (Şekil 2.32) [96].



73

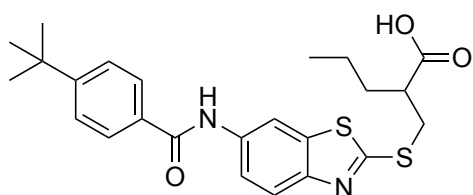


74

Şekil 2.32. Benzamit türevi bileşik 73 ve 74'ün yapısı

Diğer türevler

2011'de Werz ve arkadaşları sanal tarama yöntemi ile birçok farklı kimyasal yapıda dual mPGES-1 ve 5-LO inhibitörü bileşik keşfetmiştir. Bunlardan bir tanesi benzotiyazol çekirdeğini taşıyan, mPGES-1 aktivitesi $IC_{50} = 7.7 \mu M$ olan ve $10 \mu M$ konsantrasyonda mPGES-1'i % 36.5 inhibe eden bileşik 75'dir (Şekil 2.33) [97].

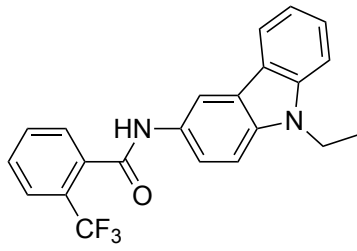
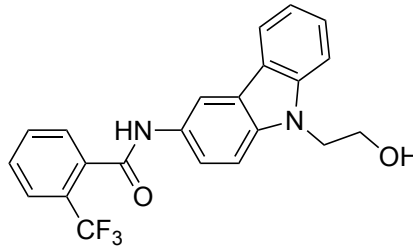


75

Şekil 2.33. Bileşik 75'in yapısı

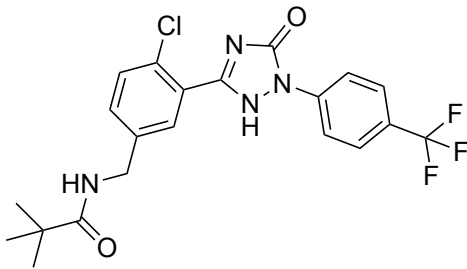
2010'da Angelini Acraf SpA, 3-aminokarbazolün benzoil türevlerini geliştirmiştir. Bileşik 76 (AF3442), $IC_{50} = 0.06 \mu M$ ile insan rekombinant mPGES-1'inde konsantrasyona bağlı PGE_2 inhibisyonu göstermiştir. AF3442, LPS ile uyarılan monositlerde, $IC_{50} = 0.41 \mu M$ ve insan tam kanında $IC_{50} = 29 \mu M$ ile PGE_2 biyosentezinde konsantrasyona bağlı bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 2.34) [98].

2012'de geliştirdiği bileşik 77 (AF3485) ise insan mPGES-1'ine karşı $IC_{50} = 2.55 \mu M$, A549 hücrelerinde ise $IC_{50} = 0.43 \mu M$ inhibitör aktivite göstermiştir. AF3485'in in vivo çalışmalarında, bileşiğin insan ve sıçan karaciğerinde çoğunluğunun metabolize edilmeden kaldığı, maksimum plazma konsantrasyonu ve maksimum konsantrasyona ulaşma süresinin istenen seviyede olmasından dolayı biyoyararlanım açısından da değerlendirilmiştir. Ayrıca PGE_2 ile ilişkili tümör büyümesini de etkilediği çalışmalarda gösterilmiştir (Şekil 2.34) [99].

**76, AF3442****77, AF3485**

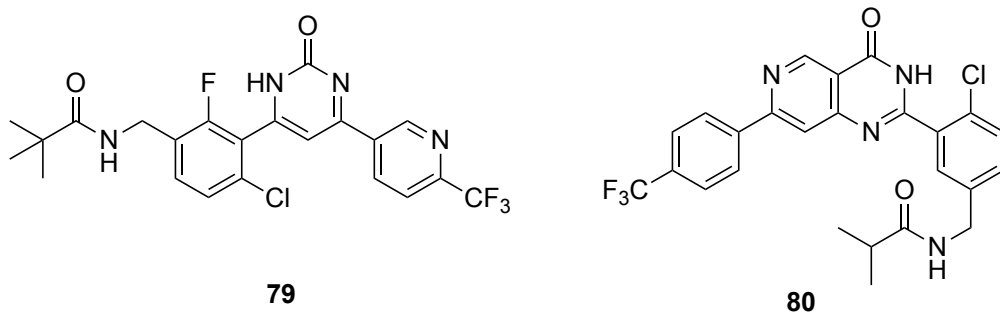
Şekil 2.34. Bileşik 76 ve 77'nin yapısı

2013'te Glenmark, triazolon türevi mPGES-1 aktivitesi $IC_{50} < 50$ nM olan seçici ve oral biyoyararlı Zaloglanstat adlı, (ISC-27864) bileşik 78'i geliştirmiştir [100]. Osteoartrit ve romatoit artit tedavisi için klinik çalışmalara girmiş ve farmakokinetik parametreleri açıklanmıştır. 2014'te sağlıklı gönüllülerde güvenirliliği ve farmakokinetiğini değerlendirmek için plasebo kontrollü çift kör ilk çalışması insanda yapılması sonucuda 1000 mg'lık doza kadar tolere edilebilirliği bulunmuştur. Faz I çalışmasında refesans selekoksibe kıyasla doza bağlı bir şekilde indüklenabilir PGE_2 oluşumunu inhibe etmiştir. 2020'de aynı şekilde Faz II çalışmaları tamamlanmış fakat güvenirlilik ve etkinliği henüz açıklanmamıştır (Şekil 2.35) [101].

**78, Zaloglanstat, ISC27864**

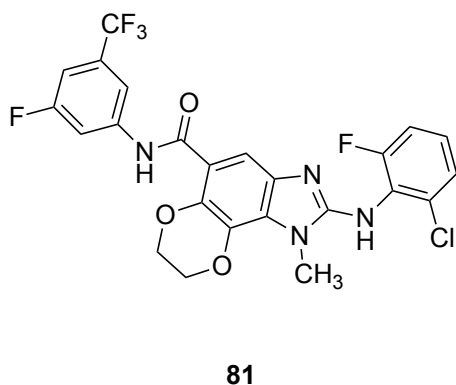
Şekil 2.35. Klinik çalışmalara girmiş mPGES-1 inhibitörü bileşik 78'in yapısı

2015'te Glenmark, sübstitüe pirimidin türevi, enzim deneyinde mPGES-1'i $IC_{50} < 50$ nM aktivitede inhibe eden bileşik 79'u keşfetmiştir [102]. Daha sonra enzim deneyinde $IC_{50} = 5$ nM, insan tam kanında ise $IC_{50} = 376$ nM mPGES-1 aktivitesi gösteren bileşik 80'i geliştirmiştir. Bileşik 80 ayrıca kobayda güçlü bir inhibisyon göstermiştir. Diğer enzimlere (COX-1, COX-2 vs.) kıyasla mPGES-1'e 1000 kattan fazla selektif olduğu bulunmuştur (Şekil 2.36) [103].



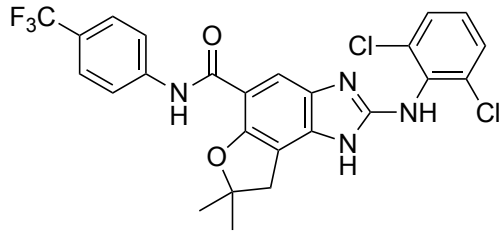
Şekil 2.36. Bileşik 79 ve 80'in yapısı

2016'da Glenmark, YEİ çalışmaları ile dioksan halkası kaynaşmış trisiklik benzimidazol türevlerini tanımlamıştır. Çeşitli amid modifikasyonları ile bileşik 81 uygun bir in vivo profil sergilemiştir ve mPGES-1 inhibitör aktivitesi $IC_{50}= 8$ nM, A549 hücrelerinde $IC_{50}= 16.24$ nM ve insan tam kanında $IC_{50}= 249.9$ nM ile inhibitör etki göstermiştir (Şekil 2.37) [104].

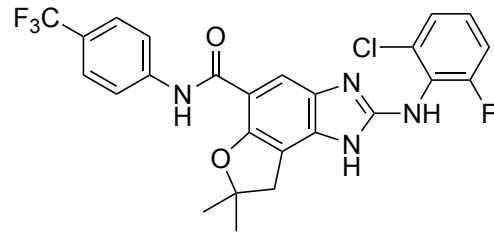


Şekil 2.37. Bileşik 81'in yapısı

2017'de Glenmark, furan ve dihidrofuranla kaynaşmış trisiklik benzimidazol türevlerini geliştirmiştir. YEİ çalışmaları ile iki tane öncü bileşik 82 $IC_{50}= 3.7$ nM ve bileşik 83 $IC_{50}= 3.9$ nM ile mPGES-1 inhibitör aktivitesi göstermiştir. Bu bileşikler diğer bileşiklere göre uygun bir farmakokinetik özellik göstermiştir. Ayrıca karaciğer mikrozomlarında yeterli metabolik stabiliteye sahip bir mPGES-1 inhibitörü olmuştur. Özellikle bileşik 83, sıçan, kobay, köpek ve sinomolgus maymunu gibi birçok türde iyi bir oral biyoyararlanım ortaya koyduğundan dolayı ileri çalışmalarda bu bileşik öncü bileşik olarak seçilmiştir (Şekil 2.38) [105].



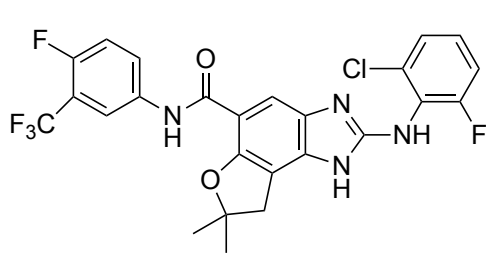
82



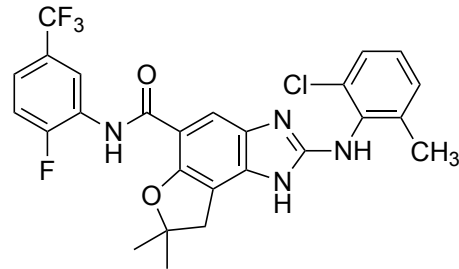
83

Şekil 2.38. Bileşik 82 ve 83'ün yapısı

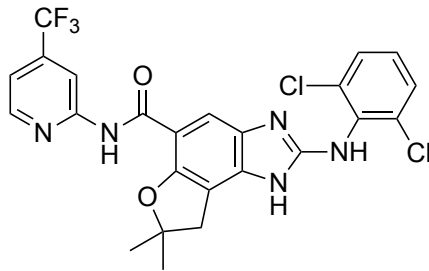
Daha sonra 2018'de Glenmark, dihidrofuranla kaynaşmış trisiklik benzimidazol türevlerinin optimizasyonlarına öncü bileşikten hareketle daha kapsamlı çalışarak devam etmiştir. Böylelikle öncü bileşikten daha etkili birçok bileşiğe ulaşılmıştır. Seçilen bileşiklerden, bileşik 84 IC_{50} = 5 nM bileşik 85 IC_{50} = 3.3 nM ve bileşik 86 IC_{50} = 8.4 nM inhibitör aktivite göstermiştir (Şekil 2.39) [106].



84



85

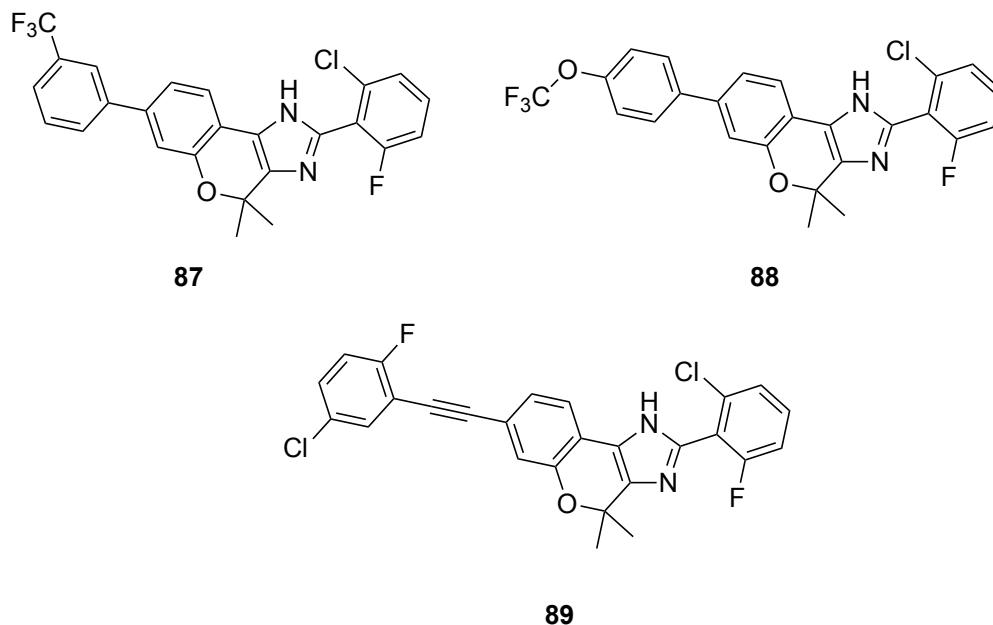


86

Şekil 2.39. Bileşik 84, 85 ve 86'nın yapısı

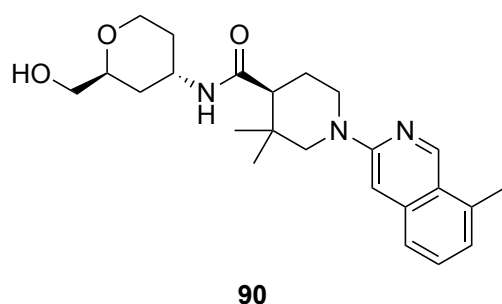
2017'de Glenmark, sübstitüe trisiklik 4,4-dimetil-3,4-dihidrokromenoimidazol türevlerini sentezlemiş ve bunların mPGES-1 biyolojik aktiviteleri ayrıntılı olarak açıklamıştır. mPGES-1 inhibitör aktivitesi bileşik 87 IC_{50} = 92.94 nM, bileşik 88 IC_{50} =

56.89 nM ve bileşik 89 IC_{50} = 36.28 nM olan bu bileşikler karaciğer mikrozomlarında iyi metabolik stabilite göstermiştir. Ayrıca bileşik 88 ve bileşik 89'da iyi in vivo farmakokinetik profil ve oral biyoyararlanım görülmüştür (Şekil 2.40) [107].



Şekil 2.40. Bileşik 87, 88 ve 89'un yapısı

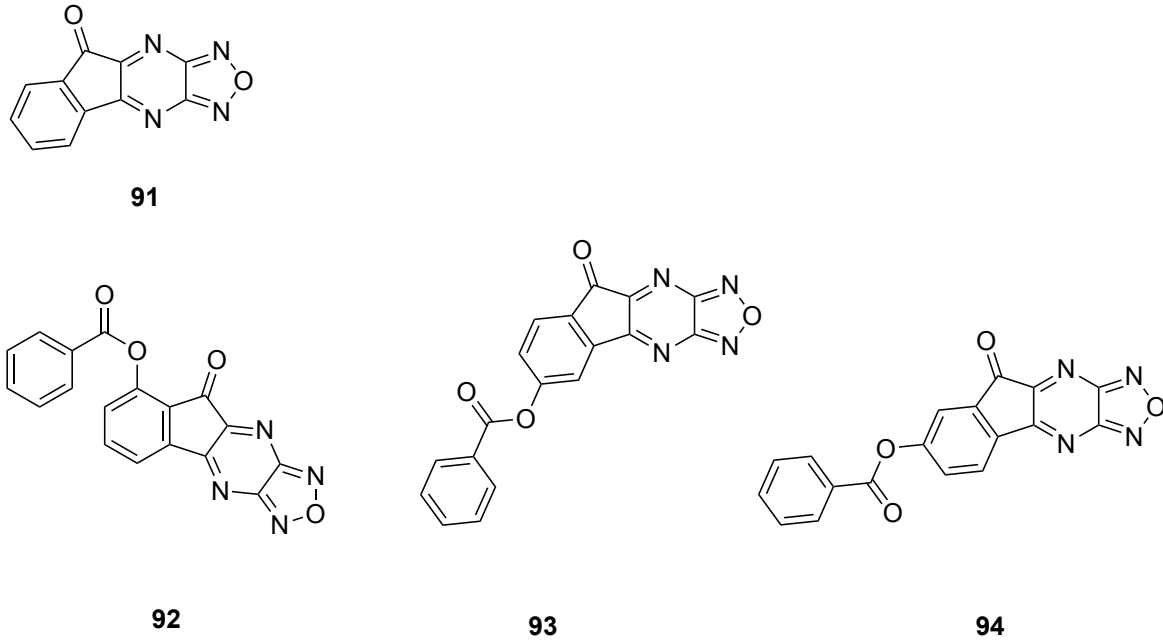
2016'da Eli Lilly, yeni metil piperidin türevi mPGES-1 inhibitör etkili IC_{50} değeri 2 nM olan, ex vivo insan tam kanında IC_{50} değeri 7 nM olan bileşik 90'ı keşfetmiştir. Köpeklerde oral biyoyararlanımı % 74 bulunduğu için ileri çalışmalar için seçilmiştir (Şekil 2.41) [108].



Şekil 2.41. Bileşik 90'ın yapısı

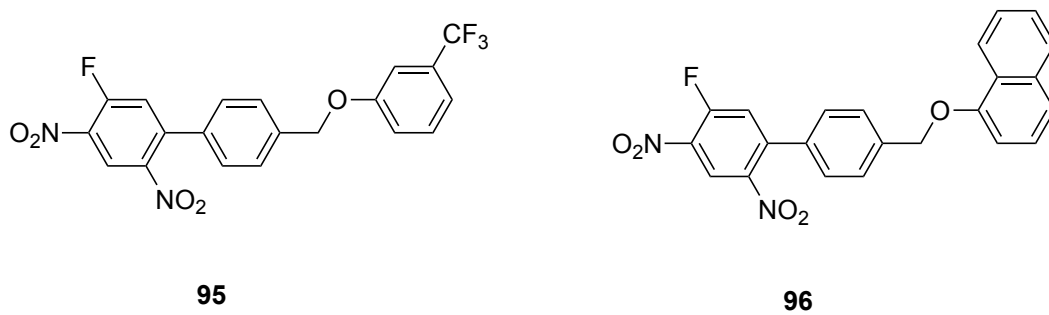
2017'de Bifulco ve arkadaşları, sanal tarama çalışmaları ile mPGES-1 inhibisyon aktivitesi gösteren ve biyolojik olarak test edilen fragmanlar arasından 10 μ M 'da % 30 inhibitör aktivite gösteren öncü bileşik olarak bileşik 91'i seçmiştir. Bu bileşiğin

yapısal optimizasyonu ile inhibitör aktivitesi iyileşmiş bileşik 92 $IC_{50}= 4.6 \mu M$, bileşik 93 $IC_{50}= 2.4 \mu M$ ve bileşik 94 $IC_{50}= 2.4 \mu M$ elde edilmiştir (Şekil 2.42) [109].



Şekil 2.42. Bileşik 91, 92, 93 ve 94'ün yapısı

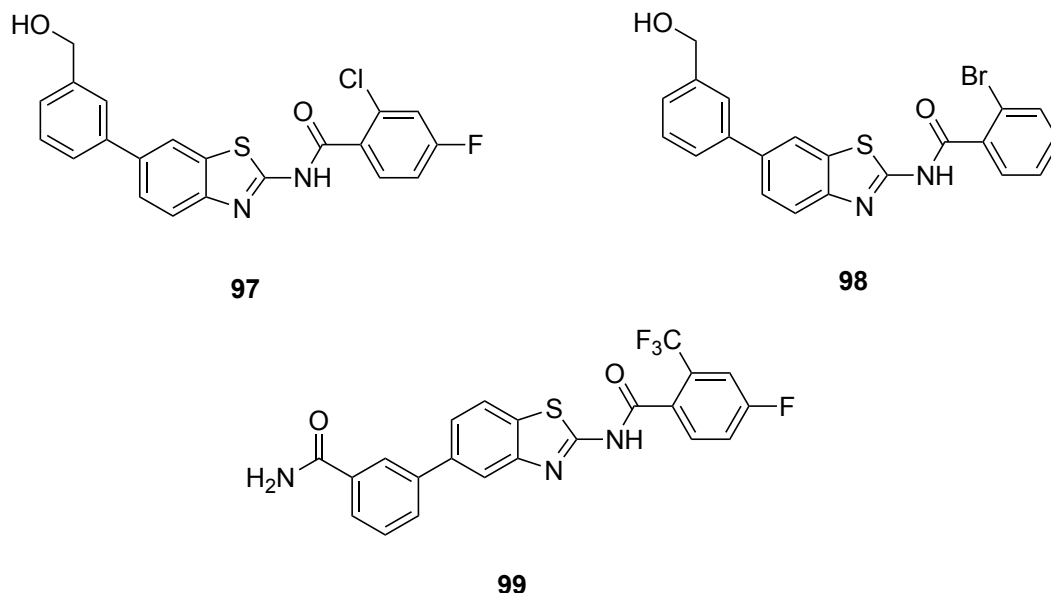
2018'de Bifulco ve arkadaşları, in siliko yaklaşımlarla 1-floro-2,4-dinitro-bifenil bazlı bir iskelete sahip $IC_{50}= 0.26 \mu M$ (bileşik 95) ve $IC_{50}= 0.18 \mu M$ (bileşik 96) olan mPGES-1 inhibitörlerini keşfetmiştir (Şekil 2.43) [110].



Şekil 2.43. Bileşik 95 ve 96'nın yapısı

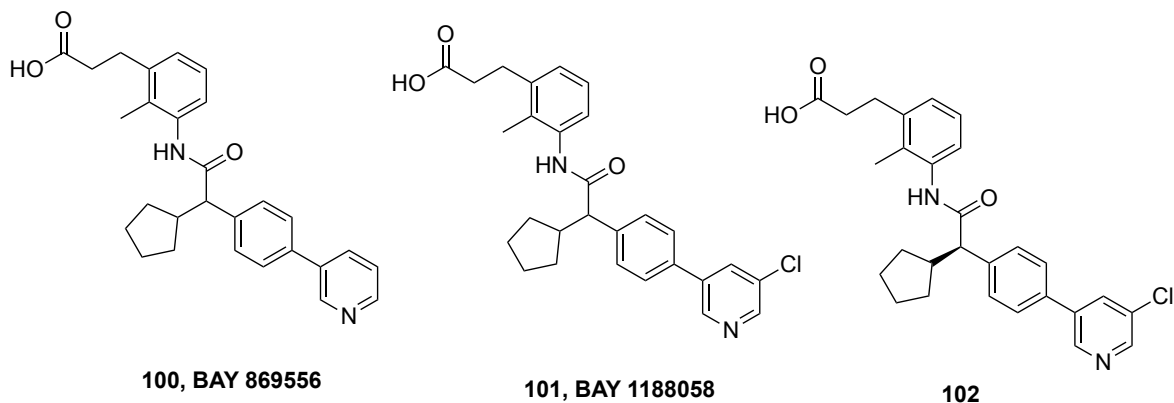
2020'de Bifulco ve arkadaşları hesaplamalı sanal tarama ile aminobenzotiyazol iskeletindeki bileşikleri mPGES-1 inhibitörü olarak keşfetmiştir. En aktif üç bileşiğin; bileşik 97, bileşik 98 ve bileşik 99'un hücresiz ortamda mPGES-1 inhibitör aktiviteleri

sırasıyla IC_{50} = 1.4 μ M, 0.7 μ M ve 1.7 μ M, A549 hücrelerinde ise sırasıyla IC_{50} = 28.5 μ M, 18.1 μ M ve 19.2 μ M olarak tespit edilmiştir (Şekil 2.44) [111].



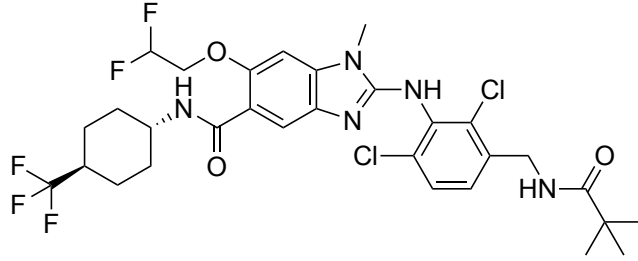
Şekil 2.44. Bileşik 97, 98 ve 99'in yapısı

2019'da Bayer, yeni etkili piridil-sikloalkil-karboksilik asit yapısında tanımladığı yüksek verimli tarama ile keşfettiği bileşik 100'ün (BAY 869556) insan mPGES-1 inhibitör aktivitesini IC_{50} = 670 nM olarak rapor etmiştir. Bu öncü bileşik üzerinden yapılan küçük değişiklik ile de insan mPGES-1 inhibitör aktivitesi IC_{50} = 60 nM olan daha etkili bileşik 101 BAY 1188058 keşfedilmiştir. Daha sonra yapılan SAR çalışmaları ile BAY 1188058'in daha aktif olan enantiyomeri bileşik 102, in vitro mPGES-1'i güçlü bir şekilde inhibe etmiş, in vitro ve in vivo mükemmel farmakokinetik özellik sergilemiş ve ileri çalışmalar için seçilmiştir (Şekil 2.45) [112].



Şekil 2.45. Bileşik 100, 101 ve 102'nin yapısı

Gesynta'nın geliştirdiği seçici bir mPGES-1 inhibitörü olan Vipoglanstat adlı GS-248'in prelinik ve klinik çalışmaları yapılmıştır. Ex vivo insan tam kanında sub-nanomolar aktivite göstermiştir. 2019'da Faz I'e girmiş oral biyoyararlı bir bileşiktir. Devam eden Faz II çalışmalarının verileri değerlendirilmesi beklenmektedir (Şekil 2.46) [113].



103, Vipoglanstat, GS-248

Şekil 2.46. Klinik çalışmalara girmiş mPGES-1 inhibitörü bileşik 103'ün yapısı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Gereçler

Sentez çalışmalarında kullanılan çözücüler analitik saflıktadır. Kullanılan kimyasallar Sigma-Aldrich & Merck (Almanya) ve ABCR (Almanya)'dan temin edildi.

İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile yapılan kontroller

Kimyasal sentez çalışmalarında ve bileşiklerin saflık kontrollerinde Silikajel GF254 (Merck) hazır plaklar kullanıldı. Çözücü sistemi olarak; hekzan:etil asetat (60:40), diklorometan:etil asetat (80:20) ve diklorometan:metanol (96:4) tercih edildi. Lekelerin belirlenmesinde ultraviyole (UV) ışığından (254 ve 280 nm), ninhidrin ve bromkrezol belirteçlerinden yararlanıldı.

Otomatik kolon kromatografisi

Sentezlenen bileşiklerin kolon kromatografi ile saflaştırma işlemleri UV dedektörlü Teledyne ISCO Combiflash® Otomatik Flash Kromatografi Sistemi ve Buchi Reveleris® Prep, Preparatif ve Otomatik Flash Kromatografi Sistemi ile yapıldı. Sabit faz olarak Redisep® silika kolonları (12 g, 24 g ve 40 g), hareketli faz olarak hekzan:etil asetat, diklorometan:etil asetat, diklorometan:metanol hekzan:diklorometan gradient çözücü sistemleri kullanıldı.

Preparatif HPLC

Sentezlenen bazı bileşiklerin saflaştırma işlemleri İntechim PuriFlash® 4250 Prep sistemi ile yapıldı. Sabit faz olarak US5C18HQ-150/212 kolon, hareketli faz olarak asetonitril:su çözücü sistemi tercih edildi.

3.1.2. Genel sentez yöntemleri

Yöntem 1: Sülfonamit türevi bileşiklerin genel sentez yöntemi (Bileşik 3-8, Bileşik 14-24, Bileşik 33-35 ve Bileşik 38-39)

Uygun amin türevi bileşik (1 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine uygun sülfonil klorür türevi bileşik (1,2 mmol) eklendikten sonra 80 °C de yaklaşık 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün otomatik kolon kromatografisi veya preparatif sıvı kromatografisi (prep-HPLC) yöntemleri ile saflaştırıldı.

Yöntem 2: Amit türevi final bileşiklerin genel sentez yöntemleri (Bileşik 40-45)

4-(Benzotiyazol-2il)anilin (1 mmol) N₂ gazı altında DCM (5 ml) veya DCM:THF (2ml:2ml) karışımında çözüldü. Üzerine DMAP (0.2 mmol) eklendi. Daha sonra uygun karboksilik asit türevi (1 mmol) ve EDC (1.2 mmol) eklenerek oda sıcaklığında yaklaşık 1 gün karıştırıldı. DCM uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve DCM ile ekstre edildi. Organik faz, susuz NaSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisi veya prep-HPLC yöntemleri ile saflaştırıldı. (Bileşik 40-45)

Yöntem 3: Nonsüstitüe benzotiyazol ve benzoksazol, 5-Klorobenzotiyazol türevi ara ürünlerin sentez yöntemi (Bileşik 1, Bileşik 2 ve Bileşik 13)

Uygun 2-aminofenol veya tiyofenol türevi bileşik (2-aminotiyofenol veya 2-amino-4-klorotiyofenol) (1 mmol), 4-aminobenzoik asit (1 mmol) ve PPA (7,5 g) karışımı 130 °C'de geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yöntem 3a: Nitro türevi 2-(2-kloro-4-nitrofenil)benzotiyazol (Bileşik 36) sentezi

2-Kloro-4-nitrobenzoik asit (1 mmol), 2-aminotiyofenol (1 mmol) ve PPA (7,5 g) karışımı 130 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Yöntem 4: 6-süstitüe benzotiyazol türevlerinin elde edilmesi için sentezlenen ara ürünlerin sentez yöntemleri

Yöntem 4a: İlgili p-süstitüe anilin türevi (1 mmol) ve 4-nitrobenzoilklorür (1 mmol) piridin (2ml) içinde çözüldükten sonra, 100 °C' de yaklaşık 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün bir sonraki basamakta kullanıldı. (Bileşik 25 ve Bileşik 26)

Yöntem 4b: Yöntem 4a ile sentezlenmiş ilgili amit türevi (1 mmol) klorobenzende çözüldü. Üzerine lawesson reajanı (0.51 mmol) eklendikten sonra 100 °C'de geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 4 saat ısıtıldı. Karışım alçak basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Bileşik 27 ve Bileşik 28)

Yöntem 4c: Yöntem 4b ile sentezlenmiş ilgili tiyoamit türevi (1 mmol) ve NaHCO₃ (6 mmol), AcCN:H₂O (10 ml:1 ml) karışımında çözüldü. Üzerine serrik amonyum nitrat (CAN) (4.8 mmol) eklendikten sonra 0 °C'de 3 dakika karıştırıldı. Karışım suya boşaltıldı ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. (Bileşik 29 ve Bileşik 30)

Yöntem 4d: İlgili nitro türevi (1 mmol), etanolde (15 ml) çözüldü. 20 dakikalık aralıklarla porsiyonlar halinde SnCl₂.2H₂O (5 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 4 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuduktan sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e

ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzöldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, otomatik kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. (Bileşik 31 ve Bileşik 32)

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime derecesi tayini

Bileşiklerin erime dereceleri, Stuart SMP50 dijital erime derecesi cihazıyla tayin edildi ve değerler düzeltilmeden verildi.

3.2.2. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları

Sentezlenen final ürünlerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ içindeki çözeltileri ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda tetrametilsilan iç standardı ile Varian Mercury 400 Digital FT-NMR Spektrometresi'nde ¹H-NMR spektrumu için 400 MHz, ¹³C-NMR spektrumu için 100 MHz ve Bruker Avance Neo NMR Spektrometresi'nde ¹H-NMR spektrumu için 500 MHz, ¹³C-NMR spektrumu için 125 MHz frekansta alındı.

Kimyasal kayma değerleri ppm (δ) skalasında değerlendirildi. Eşleme sabitleri ise Hertz (Hz) olarak verildi.

3.2.3. HRMS spektrumları

Sentezlenen bileşiklerin HRMS spektrumları metanol içerisindeki çözeltilerinden pozitif iyon (ESI+) iyonizasyon tekniği ile Waters LCT Premier XE UPLC/MS-TOF sistemi ile MassLynx 4.1 yazılımı kullanılarak alındı. Sabit faz olarak Aquity BEH C18 kolon (2,1 *100 mm 1,7 µM, akış hızı: 0,3 ml/dakika) hareketli faz olarak formik asit içeren (%0,1) CH₃CN:H₂O (%1-%90) gradient çözücü sistemi kullanıldı.

3.3. Biyolojik Çalışmalar

Elde edilen bileşiklerin mPGES-1 enzimi inhibitör etkileri, Friedrich Schiller Jena Üniversitesi'nde, Prof. Dr. Oliver Werz danışmanlığındaki araştırma ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir.

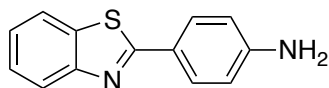
3.3.1. mPGES-1 aktivitesinin belirlenmesi

mPGES-1 aktivite tayini için A549 hücreleri literatürde belirtilen yöntemle göre hazırlanmıştır [114]. Kısaca, hücreler (2×10^6 hücre/20ml hücre ortamı) 16 saat boyunca 37 °C'de ve % 5 CO₂'te inkübe edilir, daha sonra kültür ortamı (%2 h/h) DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Media)/yüksekglikoz (4,5 g/L) ortamı içeren FCS (fetal calf serum) eklenir. mPGES-1'in 72 saat boyunca 2 ng/ml interleukin-1 β ile indüksiyonu sağlanır. Hücreler sonike edilir ve mikrozomal fraksiyon diferansiyel santrifüj yöntemi ile ayrılır. Pellet 1 ml homojenizasyon çözeltisinde (0,1 M potasyum fosfat tamponu, 1 μ M PMSF (fenilmetansülfonil florür), 60 μ g/ml STI (soya tripsin inhibitörü), 1 μ g/ml löpeptin, 2,5 μ M glutatyon ve 250 μ M sükroz) süspande edildikten sonra 2,5 μ M glutatyon içeren 0,1 M potasyum fosfat tamponu ile dilüe edilir. 10 μ M PGE₂ eldesini sağlayacak şekilde (substrat olarak 20 μ M PGE₂; inkübasyon volümü, 100 μ l) yapılan dilüsyon deneyler için kullanılır. Mikrozomal membranlar (total hacim, 100 μ l) test bileşiği ile ya da kontrol (% 0,1 DMSO) eklenerek 15 dakika boyunca ön inkübasyona tabi tutulur. Ön inkübasyon sonunda PGE₂ oluşumu, PGH₂ (20 μ M) ilavesi ile sağlanır. 4°C'de 1 dakika boyunca tutulduktan sonra reaksiyon 100 μ l çözelti (40 μ M FeCl₂, 80 μ M sitrik asit ve 10 μ M 11 β -PGE₂) ilavesi ile durdurulur. Oluşan PGE₂ HPLC yöntemi ile analiz edilir [115].

4. BULGULAR

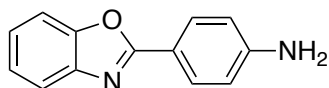
4.1. Kimyasal Bulgular

4-(Benzotiyazol-2-il)anilin (Bileşik 1)



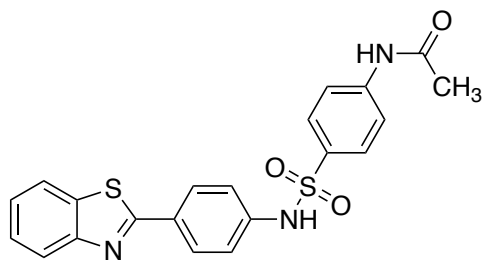
2-Aminotiyofenol (3,70 mmol), 4-aminobenzoik asit (3,70 mmol) ve PPA (13 g) karışımı 130 °C'de geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. (Verim: % 63,8). CAS:6278-73-5. Erime derecesi: 153,5-154,7 °C. (Lit. E.D: 155 -157 °C) [116]. C₁₃H₁₁N₂S için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 227,0643; bulunan: 227,0640.

4-(Benzoksazol-2-il-)anilin (Bileşik 2)



2-Aminofenol (6,77 mmol), 4-aminobenzoik asit (6,77 mmol) ve PPA (11 g) karışımı 150 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Heksan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. (Verim: % 58,8). CAS: 20934-81-0. Erime derecesi: 177,4-177,9 °C (Lit. E.D: 180,3-181 °C) [117]. C₁₃H₁₁N₂O için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 211,0871; bulunan: 211,0864.

N-(4-(*N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 3)



Bileşik 1 (0,790 mmol), piridin (1ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen-sülfonilklorür (0,950 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 22,4).

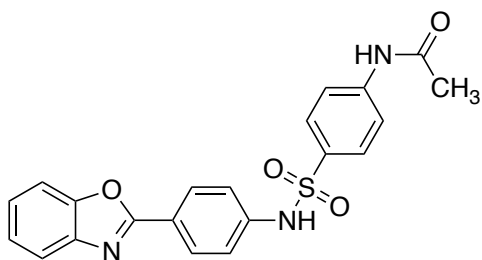
Erime derecesi: 268,6-270,4 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06 (3H, s), 7.30 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.75 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.80 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.98 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 8.01 (1H, d, *J*= 7.8 Hz), 8.10 (1H, d, *J*= 7.8 Hz), 10.33 (1H, s), 10.70 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.07, 118.65, 119.25, 122.23, 122.59, 125.28, 126.56, 127.97, 128.01, 128.34, 132.72, 134.28, 140.77, 143.37, 153.54, 166.64, 169.03.

C₂₁H₁₈N₃O₃S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 424,0790; bulunan 424,0784.

N-(4-(*N*-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 4)



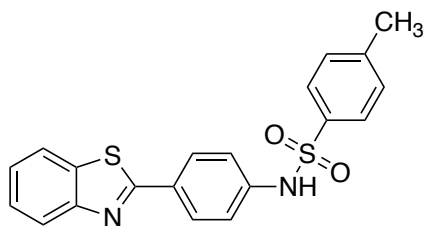
Bileşik 2 (0,238 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen-sülfoniklorür (0,285 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisiyle saflaştırıldı. (Verim: % 23,1).

Erime derecesi: 274,9-276,5 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06 (3H, s), 7.30 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.75 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.80 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.01 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.10 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 10.33 (1H, s), 10.70 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.08, 118.65, 119.25, 122.22, 122.59, 125.28, 126.55, 127.97, 128.01, 128.35, 132.72, 134.29, 140.77, 143.37, 153.55, 166.64, 169.03.

C₂₁H₁₈N₃O₄S için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 408,1018; bulunan: 408,1019.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-4-metilbensensülfonamid (Bileşik 5)

Bileşik 1 (0.8 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine p-toluensülfonil klorür (1 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötrale edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (60:40) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 58,6). CAS: 485842-98-6.

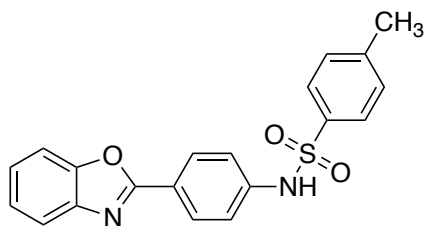
Erime derecesi: 196,8-198,1 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.31 (3H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.94-7.96 (2H, m), 7.98 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8 Hz), 10.70 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 20.88, 119.23, 122.18, 122.56, 125.24, 126.51, 126.68, 128.01, 128.33, 129.77, 134.26, 136.46, 140.70, 143.55, 153.51, 166.57.

C₂₀H₁₇N₂O₂S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+H]⁺ hesaplanan: 381,0731; bulunan: 381,0736.

N-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)-4-metilbensensülfonamid (Bileşik 6)



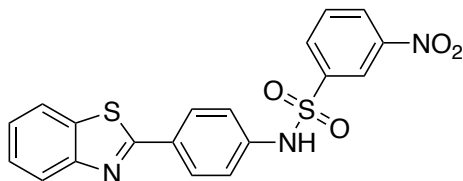
Bileşik 2 (0,877 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine p-toluensülfonil klorür (1,315 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 81,04).

Erime derecesi: 215,4-216,6 °C.

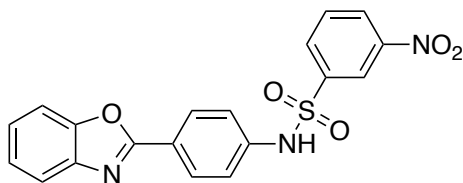
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33 (3H, s), 7.33-7.42 (6H, m), 7.73-7.77 (4H, m), 8.08 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.83 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 20.93, 110.73, 118.99, 119.55, 121.31, 124.76, 125.21, 126.72, 128.58, 129.84, 136.42, 141.24, 141.53, 143.66, 150.09, 161.91.

C₂₀H₁₇N₂O₃S için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 365,0960; bulunan 365,0954.

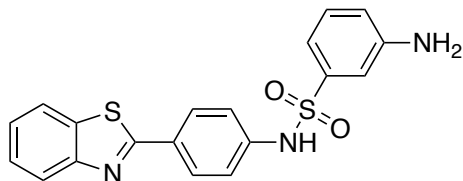
N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-3-nitrobenzensülfonamid (Bileşik 7)

Bileşik 1 (1,27 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü ve üzerine 3-nitrobenzensülfonil klorür (1,66 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü ve DCM:EtOAc (90:10) kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (Verim: % 55,5). CAS: 2308497-12-1. Erime derecesi: 188-189. $C_{19}H_{14}N_3O_4S_2$ için; HRMS (m/z) $[M+H]^+$ hesaplanan: 412,0426; bulunan: 412,0423.

N-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)-3-nitrobenzensülfonamid (Bileşik 8)

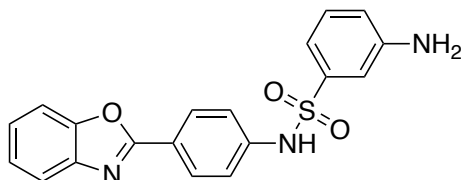
Bileşik 2 (0,238 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü ve üzerine 3-nitrobenzensülfonil klorür (0,285 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Heksan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (Verim: % 63,9). CAS: 1030543-92-0. Erime derecesi: 199-200 °C $C_{19}H_{14}N_3O_5S$ için; HRMS (m/z) $[M+H]^+$ hesaplanan: 396,0654; bulunan: 396,0652.

3-Amino-*N*-(4-(benzotiyazol-2-il)fenil)benzensülfonamid (Bileşik 9)



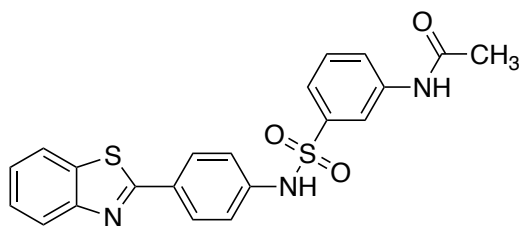
Bileşik 7 (0,534 mmol) etanol (10 ml) içinde çözüldü ve üzerine porsiyonlar halinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (2,673 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 5 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuduktan sonra doymuş NaHCO_3 çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (Verim % 72,3.) CAS: 2308499-34-3. Erime derecesi: 212,8-213,5 °C. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ için; HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 382,0684; bulunan: 382,0684.

3-Amino-*N*-(4-(benzoksazol-2-il)fenil)benzensülfonamid (Bileşik 10)



Bileşik 8 (0,252 mmol) etanol (15 ml) içinde çözüldü ve üzerine porsiyonlar halinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,265 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 4 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuduktan sonra doymuş NaHCO_3 çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak flaş kromatografisiyle saflaştırıldı. (Verim: % 56,8). CAS: 2308496-20-8. Erime derecesi: 214-215 °C. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 366,0912; bulunan: 366,0912.

N-(3-(*N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 11)



Bileşik 9 (0,367 mmol) ve asetik anhidrit (1 ml) karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra karışıma buzlu su ilave edildi ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 67,9).

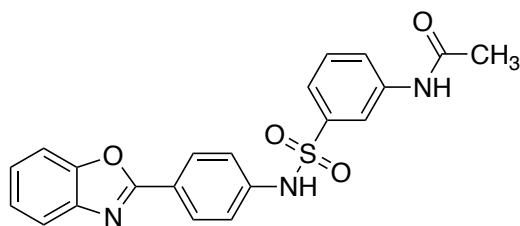
Erime derecesi: 219-221 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.03 (3H, s), 7.27 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.38-7.51 (4H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.95 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 8.07 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 8.27 (1H, s), 10.25 (1H, s), 10.83 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.00, 116.64, 119.29, 120.95, 122.24, 122.60, 122.95, 125.30, 126.57, 128.09, 128.38, 129.82, 134.30, 139.83, 140.04, 140.61, 153.54, 166.61, 168.84.

C₂₁H₁₈N₃O₃S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 424,0790; bulunan 424,0789.

N-(3-(*N*-(4-(Benzoksazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 12)



Bileşik 10 (0,465 mmol) ve asetik anhidrit (1 ml) karışımı oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlandıktan sonra karışıma buzlu su ilave edildi ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (Verim: % 52,6).

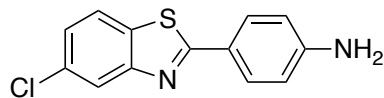
Erime derecesi: 281,4-282,7 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06 (3H, s), 7.34 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.69-7.77 (3H, m), 8.08 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 8.32 (1H, s), 10.28 (1H, s), 10.94 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.00, 110.74, 116.63, 119.02, 119.56, 120.95, 121.36, 123.00, 124.77, 125.22, 128.58, 129.84, 139.77, 140.04, 141.10, 141.53, 150.10, 161.91, 168.84.

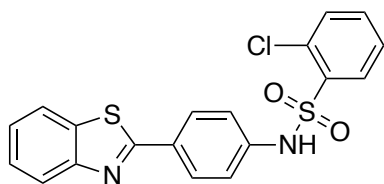
C₂₁H₁₈N₃O₄S için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 408,1018; bulunan 408,1021.

4-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)anilin (Bileşik 13)



2-Amino-4-klorotiyofenol (3,67 mmol) ve 4-aminobenzoik asit (3,67 mmol) ve PPA (12 g) karışımı 130 °C'de geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırıldı (Verim: % 58,8). CAS:47493-72-6. Erime derecesi: 182,6-183,4 °C. (Lit. E.D: 183-184 °C)[118]. C₁₃H₁₀ClN₂S için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 261,0253; bulunan: 261,0258.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-klorobenzenesülfonamid (Bileşik 14)



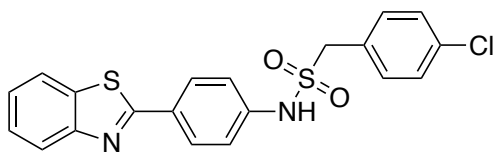
Bileşik 1 (0,95 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 2-klorobenzenesülfonil klorür (1,235 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötrale edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra, Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: %11,63). CAS:1110978-80-7.

Erime derecesi: 213.7-214.5 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.27 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.62-7.64 (2H, m), 7.94 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, *J*= 8 Hz), 8.08 (1H, dd, *J*= 8.0, 0.8), 8.12-8.14 (1H, m), 11.14 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 118.64, 122.27, 122.62, 125.32, 126.59, 127.88, 128.01, 128.43, 130.72, 131.72, 132.01, 134.31, 134.98, 136.21, 139.97, 153.53, 166.57.

C₁₉H₁₄ClN₂O₂S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 401,0185; bulunan: 401,0179.

N-(4-(Benzotiyazol-2-yl)fenil)-1-(4-klorofenil)metansülfonamid (Bileşik 15)

Bileşik 1 (0,84 mmol) piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine (4-klorofenil)metansülfonil klorür (1,008 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün DCM:MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: %26,21).

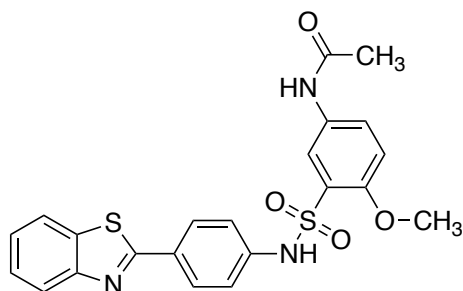
Erime derecesi: 224,2-225,5 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.62 (2H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 8.02-8.05 (3H, m), 8.11 (1H, d, *J* = 8 Hz), 10.30 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 56.37, 118.46, 122.25, 122.59, 125.27, 126.57, 127.54, 128.43, 128.48, 132.75, 133.28, 134.28, 141.32, 153.61, 166.80.

C₂₀H₁₆ClN₂O₂S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 415,0342; bulunan: 415,0335.

N-(3-(*N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)-4-metoksifenil)asetamid (Bileşik 16)



Bileşik 1 (0,534 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 5-(asetilamino)-2-metoksibenzensülfonil klorür (0,64 mmol) eklendikten sonra, 80 °C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM: EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: %27).

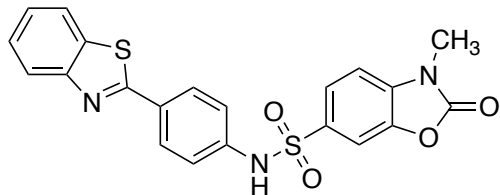
Erime derecesi: 240,2-241,8 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.02 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.12 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 7.74 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.98 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 10.05 (1H, s), 10.53 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 23.78, 56.29, 113.33, 119.01, 120.85, 122.21, 122.56, 125.24, 125.47, 125.97, 126.53, 127.77, 128.18, 132.06, 134.28, 140.82, 151.87, 153.54, 166.68, 168.17.

C₂₂H₂₀N₃O₄S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 454,0895; bulunan: 454,0895.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonamid
(Bileşik 17)



Bileşik 1 (0,66 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonil klorür (0,4 mmol) eklendikten oda sıcaklığında yaklaşık 1 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 71,85).

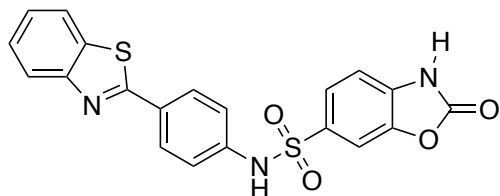
Erime derecesi: 267,1-268,5 °C.

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d₆): δ 3.30 (3H, s), 7.32 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.74-7.76 (2H, m), 7.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8 Hz), 10.78 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d₆): δ 28.81, 108.39, 109.67, 119.85, 122.72, 123.09, 124.07, 125.79, 127.05, 128.64, 128.89, 133.15, 134.76, 136.49, 141.00, 142.03, 154.01, 154.26, 167.05.

C₂₁H₁₆N₃O₄S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+H]⁺ hesaplanan: 438,0552; bulunan: 438,0570.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonamid (Bileşik 18)



Bileşik 1 (0,88 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonil klorür (1,06 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (60:40) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: %20,76).

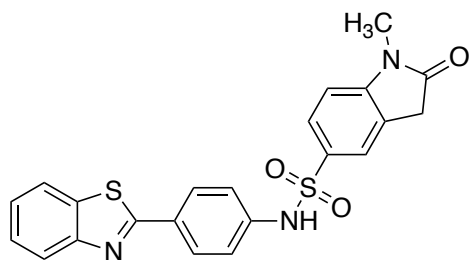
Erime derecesi: 264,5-265,2 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.23 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.41 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.50 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.66 (1H, dd, *J* = 8 Hz, 2 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 2 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.08 (1H, d, *J* = 8 Hz), 10.8 (1H, s), 12.1 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 107.90, 109.89, 119.37, 122.19, 122.57, 123.51, 125.26, 126.52, 128.13, 128.37, 132.53, 134.26, 134.75, 140.51, 142.87, 153.51, 153.98, 166.54.

C₂₀H₁₄N₃O₄S₂ için; HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 424,0426; bulunan: 424,0427.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-1-metil-2-oksoindolin-5-sülfonamid (Bileşik 19)



Bileşik 1 (0,64 mmol) piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 1-metil-2-oksoindolin-5-sülfonil klorür (0,83 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 1 gün geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM: MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: %18,38).

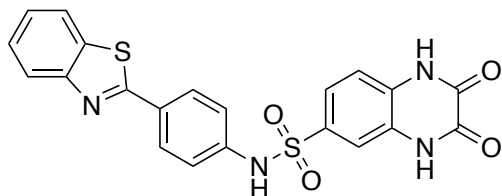
Erime derecesi: 248,1-250,3 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.09 (3H, s), 3.63 (2H, s), 7.10 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.42 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.70 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 7.6 Hz).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 26.07, 34.94, 108.19, 119.03, 122.25, 122.38, 122.54, 125.24, 125.88, 126.57, 127.38, 127.61, 128.38, 132.59, 134.24, 141.66, 149.02, 153.58, 166.76, 174.52.

C₂₂H₁₈N₃O₃S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 436,0790; bulunan: 436,0806.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin-6-sülfonamid
(Bileşik 20)



Bileşik 1 (0,88 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 2,3-diokso-1,2,3,4-tetrahidrokinoksalin-6-sülfonil klorür (1,14 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra, Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: % 14,66).

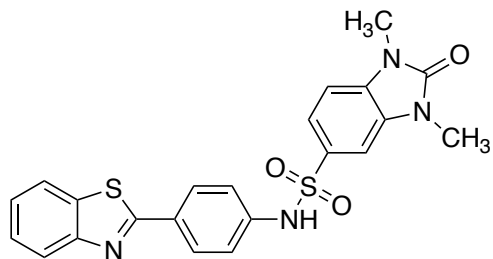
Erime derecesi: 235,2-236 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.20 (1H, d, *J*= 8.8 Hz,), 7.28 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.59 (1H, d, *J*= 2 Hz,), 7.95-7.99 (3H, m), 8.08 (1H, dd, *J*= 8.4, 0.8 Hz), 10.81 (s, 1H), 12.09, (1H, s), 12.15 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 113.64, 115.60, 119.36, 121.53, 122.27, 122.62, 125.33, 126.00, 126.60, 128.11, 128.42, 129.62, 133.19, 134.30, 140.58, 153.54, 154.88, 155.15, 166.60.

C₂₁H₁₅N₄O₄S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 451,0535; bulunan: 451,0520.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-1,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sülfonamid (Bileşik 21)



Bileşik 1 (0,56 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 1,3-dimetil-2-okso-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-sülfonil klorür (0,67 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 2 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra, Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: % 19,52).

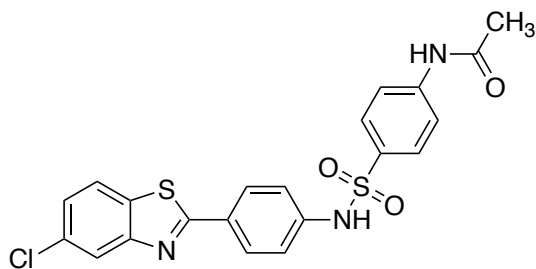
Erime derecesi: 247,6-249,1 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.28 (3H, s), 3.33 (3H, s), 7.25 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.30 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.55-7.58 (2H, m), 7.93 (2H, d, *J*= 8.6 Hz), 7.96 (1H, d, *J*= 7.6 Hz), 8.06 (1H, d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 10.67 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 27.16, 27.19, 106.02, 107.63, 119.15, 120.48, 122.23, 122.57, 125.28, 126.56, 127.86, 128.34, 129.63, 131.51, 133.22, 134.26, 140.89, 153.53, 153.97, 166.64.

C₂₂H₁₉N₄O₃S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 451,0899; bulunan: 451,0893.

N-(4-(*N*-(4-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 22)



Bileşik 13 (0,96 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen sülfonil klorür (1,44 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra, Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: % 23).

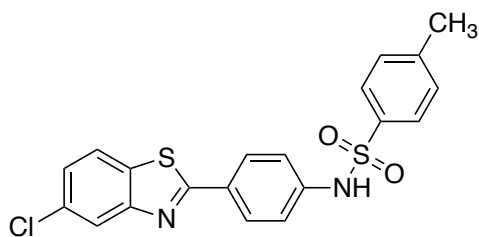
Erime derecesi: 292-293 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.04 (3H, s), 7.28 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 8.4 Hz, 2 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.78 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.95 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8.12 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 10.30 (1H, s), 10.71 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.07, 118.65, 119.16, 121.95, 123.72, 125.32, 127.52, 128.01, 128.51, 131.29, 132.68, 133.06, 141.14, 143.39, 154.45, 169.00, 169.02.

C₂₁H₁₇ClN₃O₃S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 458,0400; bulunan: 458,0398.

N-(4-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)fenil)-4-metilbensensülfonamid (Bileşik 23)



Bileşik 13 (0,7 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine p-toluensülfonil klorür (0,91 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötrale edildi. Oluşan çökeldi süzüldü. Ham ürün, DCM:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 23,33).

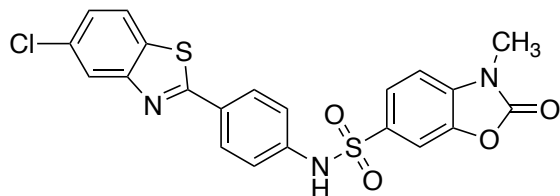
Erime derecesi: 230,5-232,1 °C.

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.33 (3H, s), 7.30 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.07 (1H, d, *J* = 2 Hz), 8.14 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 10.78 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d₆): δ 21.43, 119.63, 122.45, 124.23, 125.83, 127.21, 128.06, 129.04, 130.33, 131.80, 133.56, 136.90, 141.58, 144.13, 154.94, 169.47.

C₂₀H₁₆ClN₂O₂S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 415,0342; bulunan: 415,0344.

N-(4-(5-Klorobenzotiyazol-2-il)fenil)-3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonamid (Bileşik 24)



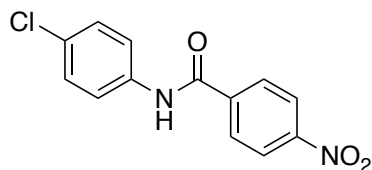
Bileşik 13 (0,33 mmol), piridin (2ml) içinde çözüldü. Üzerine 3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonil klorür (0,4 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM: EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 44,5).

Erime derecesi: 298,8-299,4 °C.

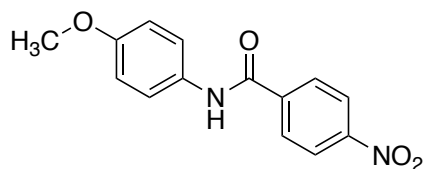
¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.28 (3H, s), 7.31 (2H, d, *J*= 9 Hz), 7.39 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 7.45 (1H, dd, *J*= 8.4, 2 Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.95 (2H, d, *J*= 9 Hz), 8.05 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 8.12 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 10.77 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 28.29, 107.85, 109.15, 119.27, 121.93, 123.53, 123.67, 125.30, 127.70, 128.52, 131.28, 132.63, 133.03, 135.98, 140.83, 141.51, 153.72, 154.40, 168.88.

C₂₁H₁₅ClN₃O₄S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 472,0193; bulunan: 472,0197.

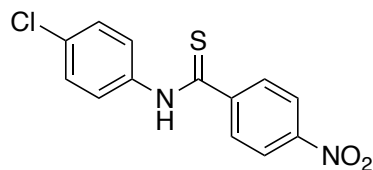
N-(4-Klorofenil)-4-nitrobenzamid (Bileşik 25)

4-Kloroanilin (5,4 mmol) ve 4-nitrobenzoil klorür (5,4 mmol) piridin (2ml) içinde çözülüp, 100 °C' de geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 77,56). CAS: 2585-30-0. Erime Derecesi: 227,6-229,1 °C. (Lit E.D: 228-229 °C) [119]. C₁₃H₁₀ClN₂O₃ için HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 277,0380; bulunan: 277,0381.

N-(4-Metoksifenil)-4-nitrobenzamid (Bileşik 26)

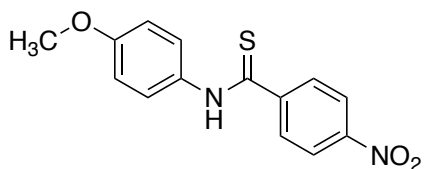
4-Metoksianilin (2,7 mmol) ve 4-nitrobenzoil klorür (2,7 mmol) piridin (2 ml) içinde çözülüp, 100 °C'de geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün Hekzan:EtOAc (60:40) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 75,09). CAS: 24730-11-8. Erime Derecesi: 198-199 °C (Lit E.D: 196-197°C) [120]. C₁₄H₁₃N₂O₄ için HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 273,0875; bulunan: 273,0876.

N-(4-Klorofenil)-4-nitrobenzotiyoamid (Bileşik 27)



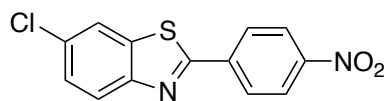
Bileşik 25 (4,18 mmol) klorobenzende (7 ml) çözülüp üzerine Lawesson reajanı (2,13 mmol) eklendikten sonra 100 °C'de geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Karışım alçak basınç altında konsantre edildi. Ham ürün Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 83,66). CAS: 1257095-40-1. Erime Derecesi: 168,2-169,6 °C. (Lit E.D: 164-166 °C) [121]. $C_{13}H_{10}ClN_2O_2S$ için HRMS (m/z) $[M+H]^+$ hesaplanan: 293,0152; bulunan: 293,0141.

N-(4-Metoksifenil)-4-nitrobenzotiyoamid (Bileşik 28)



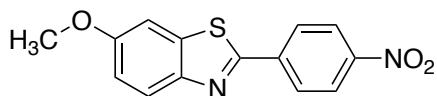
Bileşik 26 (2,03 mmol) klorobenzende (6 ml) çözülüp üzerine Lawesson reajanı (1 mmol) eklendikten sonra 100 °C'de geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtıldı. Karışım alçak basınç altında konsantre edildi. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flaş kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 83,33). CAS: 73702-95-1. Erime Derecesi: 177,1-178,2 °C (Lit E.D: 174-175 °C) [120]. $C_{14}H_{13}N_2O_3S$ için HRMS (m/z) $[M+H]^+$ hesaplanan: 289,0647; bulunan: 289,0647.

6-Kloro-2-(4-nitrofenil)benzotiyazol (Bileşik 29)



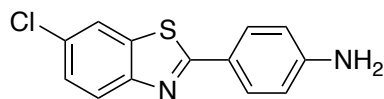
Bileşik 27 (1,14 mmol) ve NaHCO_3 (6,84 mmol), $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ (22,8 ml:2,28 ml) karışımında çözüldü ve üzerine serik amonyum nitrat (CAN) (4,8 mmol) eklendikten sonra 0 °C'de 3 dakika karıştırıldı. Karışım suya boşaltıldı ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 72,76). CAS:877603-42-4. Erime Derecesi: 206,1-208,4 °C (Lit E.D: 208-210 °C) [122]. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 290,9995; bulunan: 290,9991.

6-Metoksi-2-(4-nitrofenil)benzotiyazol (Bileşik 30)



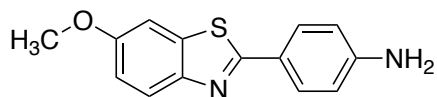
Bileşik 28 (1.25 mmol) ve NaHCO_3 (7,5 mmol) $\text{AcCN:H}_2\text{O}$ (25 ml:2,5 ml) karışımında çözüldü ve üzerine CAN (5 mmol) eklendikten sonra 0 °C'de 3 dakika karıştırıldı. Karışım suya boşaltıldı ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 82,43). CAS: 43036-14-2. Erime Derecesi: 213,7-215,3 °C (Lit E.D: 214-216 °C) [120]. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 287,0490; bulunan: 287,0483.

4-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)anilin (Bileşik 31)



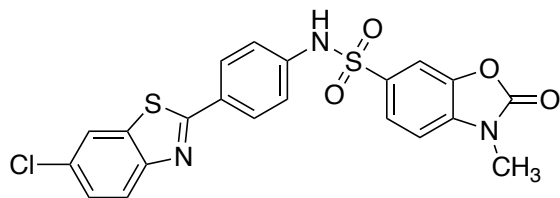
Bileşik 29 (0,72 mmol) etanolde (10 ml) çözüldü, porsiyonlar halinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3,6 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 6 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuduktan sonra doymuş NaHCO_3 çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 67,8). CAS:221524-46-5. Erime Derecesi: 197,5-199 °C (Lit E.D: 194-196 °C) [123]. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $\text{M}+\text{H}^+$ hesaplanan 261,0253; bulunan: 261,0252.

4-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)anilin (Bileşik 32)



Bileşik 30 (1,03 mmol) 20 ml etanolde çözüldü, üzerine porsiyonlar halinde $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,15 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 6 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutuduktan sonra doymuş NaHCO_3 çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak flaş kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 43,56). CAS: 43036-17-5. Erime Derecesi: 175,8-177 °C (Lit E.D: 174-176 °C) [120]. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 257,0749; bulunan: 257,0750.

N-(4-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)fenil)-3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonamid (Bileşik 33)



Bileşik 31 (0,46 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 3-metil-2-okso-2,3-dihidrobenzoksazol-6-sülfonil klorür (0,552 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM: EtOAc (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 24) CAS:1115890-51-1.

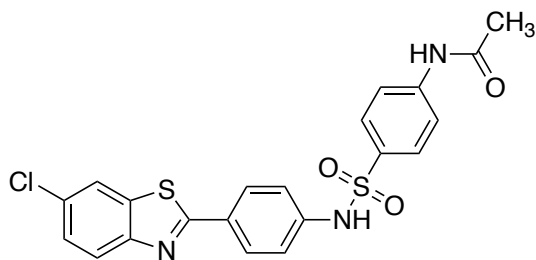
Erime derecesi: 278-279 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.29 (3H, s), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.8, 2 Hz), 7.71-7.74 (2H, m), 7.94 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, *J* = 2 Hz), 10.78 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 28.33, 107.88, 109.19, 119.30, 121.92, 123.56, 123.70, 127.03, 127.72, 128.49, 129.70, 132.65, 135.82, 136.01, 140.78, 141.54, 152.29, 153.76, 167.60.

C₂₁H₁₅ClN₃O₄S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 472,0193; bulunan: 472,0189.

N-(4-(*N*-(4-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 34)



Bileşik 31 (0,77 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen-sülfonil klorür (1 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (94:6) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı.(Verim: % 14,45).

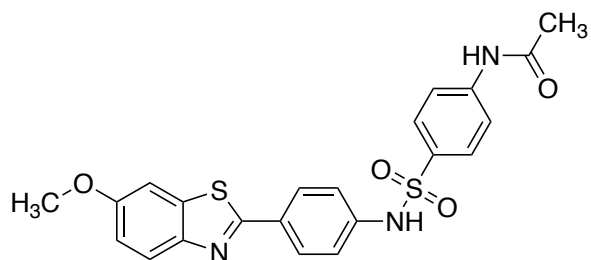
Erime derecesi: 223-224 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05 (3H, s), 7.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz, 2 Hz), 7.74 (2H, d, *J* = 9.0. Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 9.0. Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, 8.8 Hz), 8.26 (1H, d, *J* = 2 Hz), 10.36 (1H, s), 10.72 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, CDCl₃): δ 24.07, 118.64, 119.19, 121.91, 123.69, 127.01, 127.54, 127.99, 128.43, 129.67, 132.70, 135.83, 141.05, 143.39, 152.31, 167.68, 169.03.

C₂₁H₁₇ClN₃O₃S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 458,0400; bulunan: 458,0399.

N-(4-(*N*-(4-(6-Metoksibenzotiyazol-2-il)fenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 35)



Bileşik 32 (0,45 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen-sülfonil klorür (0,63 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de 3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötrale edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM: MeOH (94:6) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi yapıldıktan sonra, Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: % 13,86).

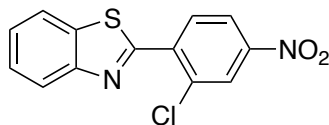
Erime derecesi: 273,2-274 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.04 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.09 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz), 7.24 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 2.8 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.38 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 24.06, 55.70, 104.85, 115.74, 118.59, 119.41, 123.09, 127.89, 127.93, 133.03, 135.78, 140.82, 143.25, 147.99, 157.31, 164.07, 169.01.

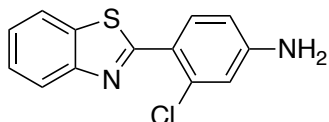
C₂₂H₂₀N₃O₄S₂ için; HRMS (*m/z*) [*M*+*H*]⁺ hesaplanan: 454,0876; bulunan: 454,0895.

2-(2-Kloro-4-nitrofenil)benzotiyazol (Bileşik 36)



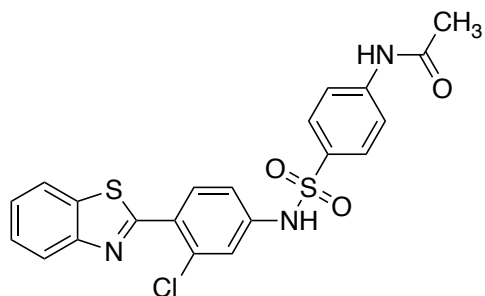
2-Kloro-4-nitrobenzoik asit (2,5 mmol), 2-aminotiyofenol (2,5 mmol) ve PPA (13 g) karışımı 130 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve NaHCO₃ çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (80:20) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. (Verim: % 68,3). CAS:174536-60-8. Erime Derecesi: 79,8-80,4 °C (Lit E.D: 80-82°C) [124]. C₁₃H₈ClN₂O₂S için HRMS (*m/z*): [M+H]⁺ hesaplanan: 290,9995; bulunan: 290,9990.

4-(Benzotiyazol-2-il)-3-kloroanilin (Bileşik 37)



Bileşik 36 (1,55 mmol) etanolde (15 ml) çözüldü, porsiyonlar halinde SnCl₂.2H₂O (7.75 mmol) ilave edildikten sonra geri çeviren soğutucu altında 3 saat boyunca kaynatıldı. Reaksiyon karışımı soğutulduktan sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisine (100 ml) boşaltılarak pH 8' e ayarlandı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz, susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi ile saflaştırıldı (Verim: % 64). CAS: 43088-00-2. Erime Derecesi: 98,3-99,4°C (Lit E.D: 100-101 °C) [122]. C₁₃H₁₀ClN₂S için HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 261,0253; bulunan: 261,0256.

N-(4-(*N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)-3-klorofenil)sülfamoil)fenil)asetamid (Bileşik 38)



Bileşik 37 (0,77 mmol), piridin (2ml) içinde çözüldü. Üzerine 4-asetamidobenzen sülfonil klorür (1 mmol) eklendikten sonra, 80 °C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Ham ürün, DCM:MetOH (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografi ile saflaştırıldı (Verim: % 42,86).

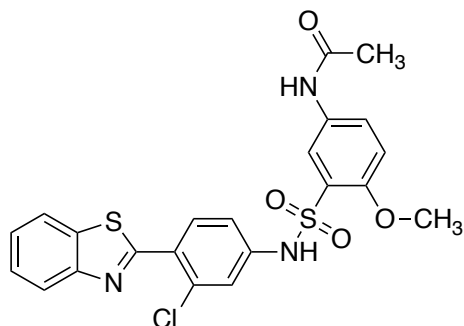
Erime derecesi: 207,2-208,8 °C.

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d₆): δ 2.06 (3H, s), 7.29 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.76 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7.81 (2H, d, *J* = 9 Hz), 8.06 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 8.15 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 10.35 (1H, s), 10.93 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d₆): δ 24.58, 117.96, 119.25, 120.06, 122.51, 123.34, 126.10, 126.52, 127.11, 128.56, 132.45, 132.82, 133.02, 135.62, 141.49, 144.10, 152.36, 163.22, 169.55.

C₂₁H₁₇ClN₃O₃S₂ için; HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 458,0400; bulunan: 458,0401.

N-(3-(*N*-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-3-klorofenil)sülfamoil)-4-metoksifenil)asetamid
(Bileşik 39)



Bileşik 37 (0,29 mmol), piridin (2 ml) içinde çözüldü. Üzerine 5-asetilamino-2-metoksibenzensülfonil klorür (0,38 mmol) eklendikten sonra 80 °C'de yaklaşık 17 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltıldı ve 4N HCl ile nötralize edildi. Oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı. Ardından toluen-metanol solvan sistemi ile kristalize edildi (Verim: % 21).

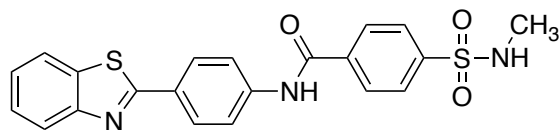
Erime derecesi: 242,3 -243,8 °C.

¹H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.00 (3H, s), 3.81 (3H, s), 7.13 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, *J*=8.4, 2 Hz), 7.31 (1H, d, *J*=2 Hz), 7.45 (1H, t, *J*= 7.6), 7.53 (1H, t, *J*= 7.6), 7.75 (1H, dd, *J*=8.8, 2.4 Hz), 8.02 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 8.09 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, *J*= 7.6 Hz), 8.17 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 10.07 (1H, s), 10.78 (1H, s).

¹³C NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 23.73, 56.24, 113.42, 117.16, 119.30, 120.60, 121.95, 122.75, 125.21, 125.52, 125.61, 126.54, 128.10, 128.79, 131.73, 132.07, 132.25, 135.03, 140.99, 151.77, 162.70, 168.14.

C₂₂H₁₉ClN₄O₃S₂ için HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 488,0506; bulunan: 488,0515.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-4-(*N*-metilsülfamoil)benzamid (Bileşik 40)



Bileşik 1 (0,278 mmol) N₂ gazı altında DCM'de çözüldü. Üzerine (DMAP) (0,046 mmol) eklendi. Daha sonra 4-(*N*-metilsulfamoil)benzoik asit (0,232 mmol) ve EDC (0,278 mmol) eklenerek oda sıcaklığında yaklaşık 1 gün karıştırıldı. DCM uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve DCM ile ekstre edildi. Organik faz, susuz NaSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 61,2).

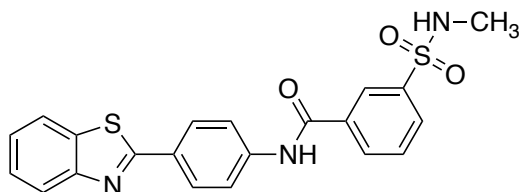
Erime derecesi: 282,9-283,8 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.48 (3H, s), 7.44-7.47 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.96 (2H, d, *J* = 8 Hz), 8.02 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.13 (3H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.18 (2H, d, *J* = 8.4 Hz) 10.73 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 28.57, 120.42, 122.21, 122.56, 125.25, 126.53, 126.70, 127.86, 128.19, 128.67, 134.26, 138.06, 141.66, 141.87, 153.56, 164.75, 166.81.

C₂₁H₁₈N₃O₃S₂ için HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 424,0790; bulunan: 424,0777.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-3-(*N*-metilsülfamoil)benzamid (Bileşik 41)



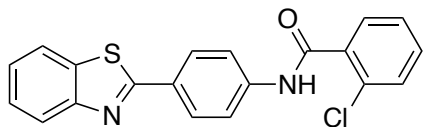
Bileşik 1 (1,003 mmol) N₂ gazı altında DCM'de çözüldü. Üzerine (0,168 mmol) DMAP eklendi. Daha sonra (0,84 mmol) 3-(*N*-metilsulfamoil)benzoik asit ve EDC (1,003 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. DCM uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve DCM ile ekstre edildi. Organik faz, susuz NaSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (70:30) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 25,5).

Erime derecesi: 233,1-234,7 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.46 (3H, s), 7.42-7.46 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, t, *J* = 8 Hz), 8.00-8.05 (4H, m), 8.13 (3H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.27 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.38 (1H, t, *J* = 1.6 Hz), 10.8 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 28.60, 120.56, 122.20, 122.56, 125.23, 126.04, 126.52, 127.83, 128.19, 129.52, 129.62, 131.48, 134.27, 135.48, 139.65, 141.65, 153.56, 164.49, 166.82.

C₂₁H₁₈N₃O₃S₂ için HRMS (m/z) [M+H]⁺ hesaplanan: 424,0790; bulunan: 424,0801.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2-klorobenzamid (Bileşik 42)

Bileşik 1 (0,66 mmol) N₂ gazı altında DCM'de çözüldü. Üzerine DMAP (0,133 mmol) eklendi. Daha sonra 2-klorobenzoik asit (0,66 mmol) ve EDC (0,8 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. DCM uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve DCM ile ekstre edildi. Organik faz, susuz NaSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün, DCM:EtOAc (95:5) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 40,15). CAS: 307509-19-9.

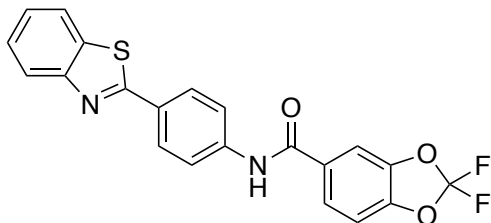
Erime derecesi: 213,5-214 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.40-7.46 (1H, m), 7.48 (1H, dd, *J*= 7.3, 1.1 Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.59 (1H, dd, *J*= 7.9, 1.4 Hz), 7.63 (1H, dd, *J*= 7.3, 1.9 Hz), 7.86-7.97 (2H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.08-8.14 (3H, m), 10.86 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 119.82, 122.25, 122.61, 125.29, 126.58, 127.29, 128.03, 128.17, 128.97, 129.69, 129.92, 131.29, 134.31, 136.62, 141.66, 153.62, 165.22, 166.87.

C₂₀H₁₄ClN₂OS için HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 365,0515; bulunan: 365,0508.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-2,2-diflorobenzo-1,3-dioksol-5-karboksamid (Bileşik 43)



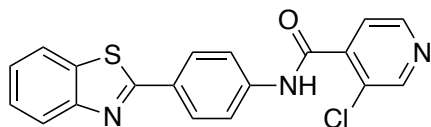
Bileşik 1 (0,582 mmol) N₂ gazı altında DCM (2ml) ve THF (2ml)'te çözüldü. Üzerine DMAP (0,116 mmol) eklendi. Daha sonra 2,2-difloro-1,3-benzodioksol-5-karboksilik asit (0,582 mmol) ve EDC (0.7 mmol) eklenerek oda sıcaklığında yaklaşık 4 saat karıştırıldı. DCM ve THF uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve DCM ile ekstre edildi. Organik faz, susuz NaSO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve alçak basınç altında uçuruldu. Ham ürün Su:ACN (0:100) gradienti kullanılarak preparatif HPLC ile saflaştırıldı (Verim: % 32,48).

Erime derecesi: 265,8-267,1 °C.

¹H-NMR Spektrumu (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.92 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.99-8.05 (4H, m), 8.10-8.14 (3H, m), 10.58 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (125 MHz, DMSO-d₆): δ 110.26, 110.44, 120.95, 122.74, 123.09, 125.63, 125.77, 127.06, 128.36, 128.62, 131.74. (t, *J*_{C-F} = 252 Hz), 131.78, 134.81, 142.28, 143.19, 145.50, 154.11, 164.53, 167.38.

C₂₁H₁₃F₂N₂O₃S için; HRMS (m/z) [M+H]⁺hesaplanan: 411,0615; bulunan: 411,0616.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-3-kloroizonikotinamid (Bileşik 44)

Bileşik 1 (0,48 mmol) N₂ gazı altında THF (5 ml)'te çözüldü. Üzerine DMAP (0.1 mmol) eklendi. Daha sonra 3-kloropiridin-4-karboksilik asit (0,48 mmol) ve EDC (0,6 mmol) eklenerek oda sıcaklığında yaklaşık 1 gün karıştırıldı. THF uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, Hekzan:EtOAc (20:80) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 48,27).

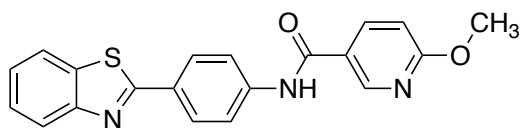
Erime derecesi: 236-236,7 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.43-7.47 (1H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.72 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 7.91 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8 Hz), 8.13 (3H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.7 (1H, d, *J* = 4.6 Hz), 8.82 (1H, s), 11.04 (1H, s).

¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 119.98, 122.28, 122.66, 122.78, 125.35, 126.62, 127.34, 128.13, 128.59, 134.34, 141.07, 142.96, 148.52, 149.52, 153.60, 163.09, 166.74.

C₁₉H₁₃ClN₃OS için; HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 366,0468; bulunan: 366,0475.

N-(4-(Benzotiyazol-2-il)fenil)-6-metoksinikotinamid (Bileşik 45)



Bileşik 1 (0,54 mmol) N₂ gazı altında DCM (2 ml) ve THF (3 ml)'te çözüldü. Üzerine DMAP (0,108 mmol) eklendi. Daha sonra 2-metoksi-5-piridinkarboksilik asit (0,6 mmol) ve EDC (0,65 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. DCM ve THF uçurulduktan sonra reaksiyon karışımı suya boşaltıldı, ve oluşan çökelti süzüldü. Ham ürün, DCM:MeOH (90:10) solvan sistemi kullanılarak flash kromatografisi ile saflaştırıldı (Verim: % 31).

Erime derecesi: 256,7-257,8 °C.

¹H-NMR Spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.94 (3H, s), 6.96 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.98 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.02 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.08-8.12 (3H, m), 8.25 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz), 8.82 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 10.53 (1H, s).

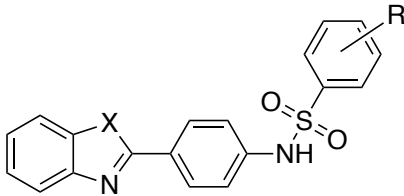
¹³C-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆): δ 53.74, 110.20, 120.36, 122.23, 122.58, 123.95, 125.25, 126.56, 127.86, 127.96, 134.30, 138.67, 141.93, 147.67, 153.62, 163.99, 165.48, 166.92.

C₂₀H₁₆N₃O₂S için; HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 362,0963; bulunan: 362,0961.

4.2. Biyolojik Bulgular

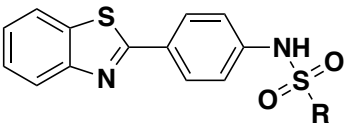
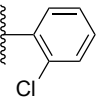
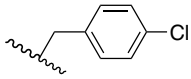
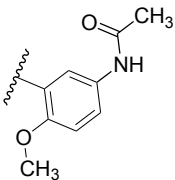
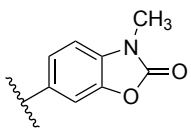
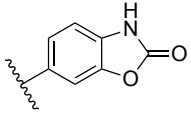
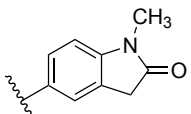
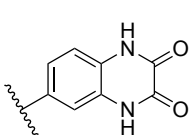
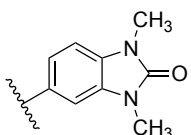
Bileşiklerin mPGES-1 enzim aktivitesi üzerindeki inhibitör etkileri öncelikle 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda test edilmiştir. PGE₂ ürün oluşumu % 50 veya daha az gözlenen bileşikler, 0.1-0.3-1-3-10 μ M konsantrasyonlarda test edilerek IC₅₀ değerleri Prism 8 programı kullanılarak hesaplanmıştır. Referans olarak MK-886 bileşiği kullanılmıştır.

Çizelge 4.1. Bileşiklerin (3-6 ve 11-12) 1 ve 10 μ M konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri

				
Bileşik	X	R	% mPGES-1 ürün oluşumu	
			1 μ M	10 μ M
3	S	4-NHAc	45.53 $\pm$ 2.70	21.76 $\pm$ 2.77
4	O	4-NHAc	68.08 $\pm$ 0.74	27.33 $\pm$ 2.14
5	S	4-CH ₃	82.47 $\pm$ 5.81	48,67 $\pm$ 3.44
6	O	4-CH ₃	65.62 $\pm$ 4.12	31.30 $\pm$ 3.02
11	S	3-NHAc	62.36 $\pm$ 5.73	31.18 $\pm$ 7.19
12	O	3-NHAc	75.39 $\pm$ 2.56	40.55 $\pm$ 8.37

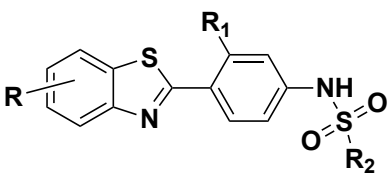
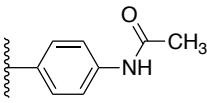
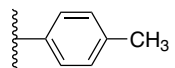
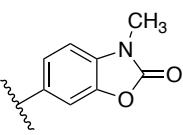
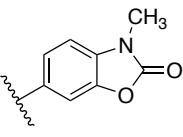
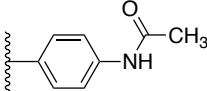
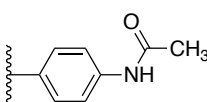
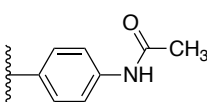
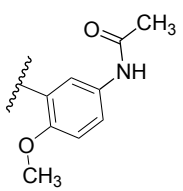
% mPGES-1 ürün oluşumu $\pm$ ortalama standart hata (SEM) olarak verilmiştir (n: 3-4)

Çizelge 4.2. Bileşiklerin (14-21) 1 ve 10 µM konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri

Bileşik	R	% mPGES-1 ürün oluşumu	
		1 µM	10 µM
			
14		91.51±9.68	33.07±4.11
15		82.94±3.38	35.17±3.96
16		94.81±7.16	45.83±4.16
17		54.34±10.38	35.66±4.79
18		60.64±7.50	8.23±3.55
19		73.70±0.77	25.98±3.89
20		48.76±4.08	11.59±0.59
21		67.68±2.52	42.12±1.15

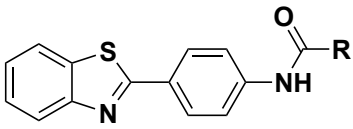
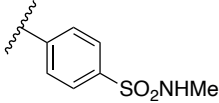
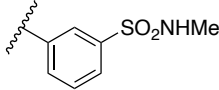
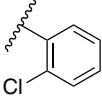
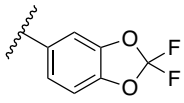
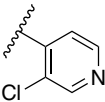
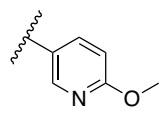
% mPGES-1 ürün oluşumu ± ortalama standart hata (SEM) olarak verilmiştir (n: 3-4)

Çizelge 4.3. Bileşiklerin (22-24, 33-35, 38, 39) 1 ve 10 µM konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri

					
Bileşik	R	R ₁	R ₂	% mPGES-1 ürün oluşumu	
				1 µM	10 µM
22	5-Cl	H		69.71±3.27	20.31±5.45
23	5-Cl	H		78.86±8.48	33.29±4.97
24	5-Cl	H		55.81±7.68	28.06±7.75
33	6-Cl	H		48.72±2.30	33.00±7.81
34	6-Cl	H		73.61±0.98	19.95±2.06
35	6-OMe	H		70.71±6.58	22.43±3.10
38	H	Cl		63.00±3.23	13.78±2.48
39	H	Cl		85.04±0.71	30.71±1.55

% mPGES-1 ürün oluşumu ± ortalama standart hata (SEM) olarak verilmiştir (n: 3)

Çizelge 4.4. Bileşiklerin (40-45) 1 ve 10 µM konsantrasyonlarda % mPGES-1 ürün oluşumu üzerindeki etkileri

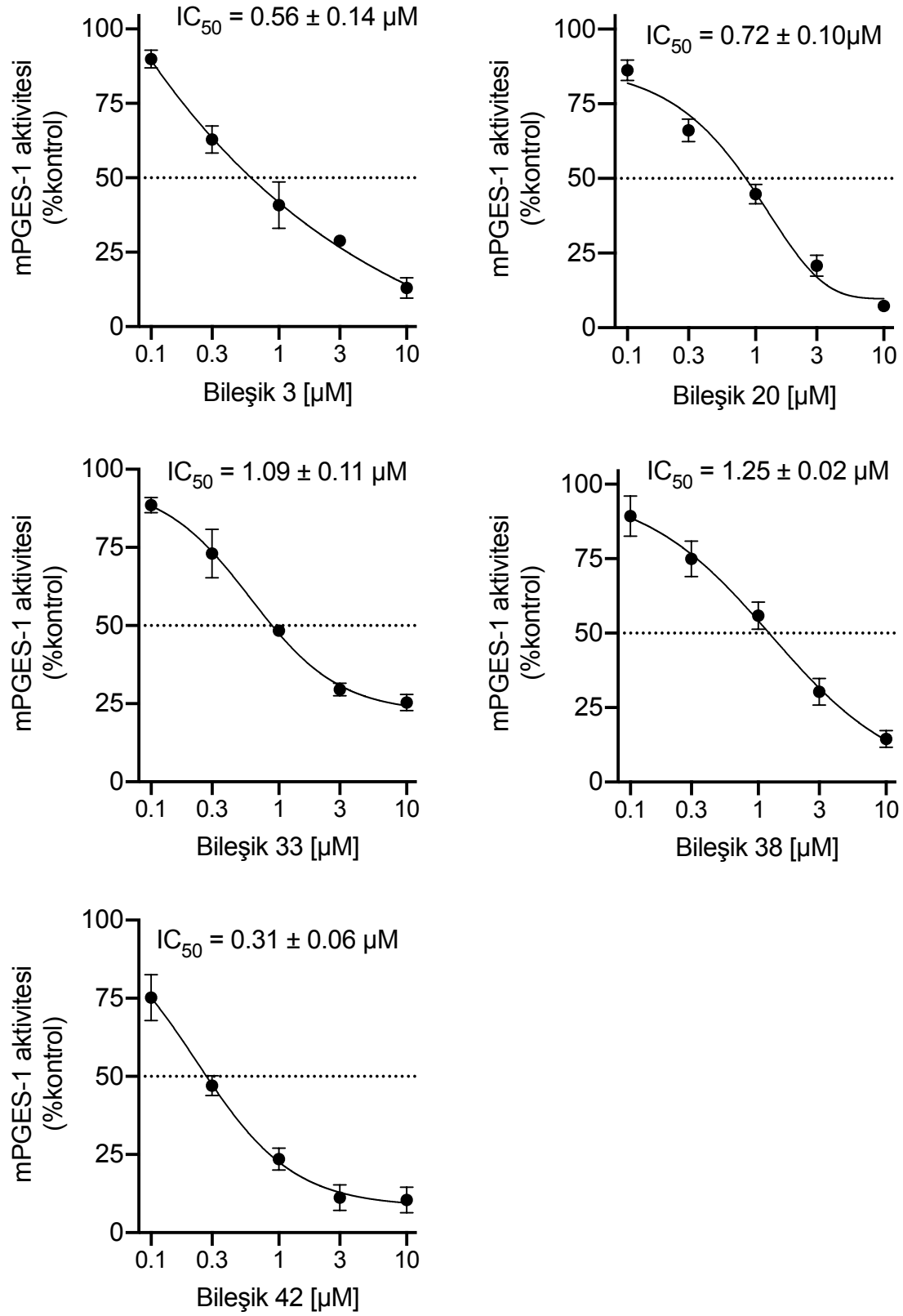
Bileşik	R	% mPGES-1 ürün oluşumu	
		1 µM	10 µM
			
40		65.45± 4.16	73.08±9.93
41		76.88±0.78	66.19±4.44
42		23.56 ± 3.52	10.45 ± 4.13
43		88.09 ± 2.51	90.41± 9.01
44		83.88 ± 5.35	90.88 ± 4.71
45		90.97 ± 5.11	88.89 ± 8.10

% mPGES-1 ürün oluşumu ± ortalama standart hata (SEM) olarak verilmiştir, (n: 3)

Çizelge 4.5. Bileşiklerin (3, 4, 11, 12, 15, 17-20, 22-24, 33-35, 38, 42) IC₅₀ tablosu

Bileşik	IC₅₀(μM)	Bileşik	IC₅₀(μM)
3	0.56±0.14	22	1.61±0.22
4	5.00±0.40	23	3.36±1.07
11	2.26±1.27	24	2.35±0.50
12	7.00±2.10	33	1.09±0.11
15	4.24±0.38	34	1.78±0.17
17	2.53±0.21	35	2.44±0.80
18	1.45±0.27	38	1.25± 0.02
19	4.16±0.95	42	0.31±0.06
20	0.72±0.10		

IC₅₀ Değerleri ortalama değer ± SEM olarak verilmiştir, n: 3.

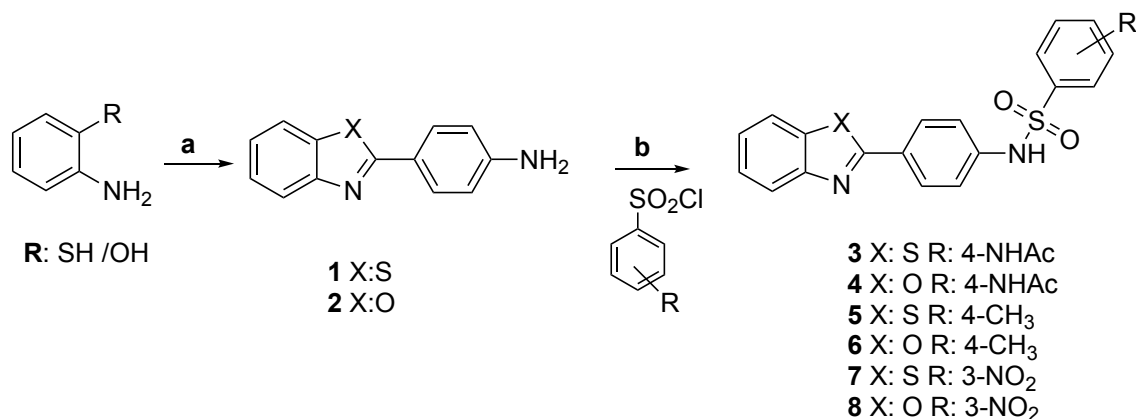


Şekil 4.1. Bileşik 3, 20, 33, 38 ve 42'nin IC_{50} grafikleri

5. TARTIŞMA

5.1. Sentez Çalışmaları

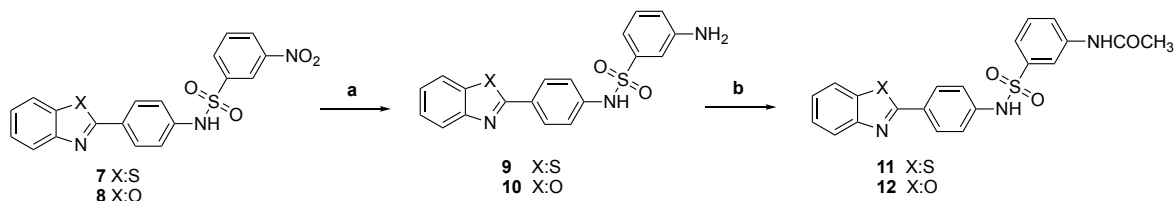
Bu tez kapsamında MP-8 öncü bileşiğinden hareketle daha potent mPGES-1 inhibitörleri geliştirilmesi amacıyla yürütülen çalışmada öncelikle benzotiyazol ve benzoksazol türevi altı adet final bileşik sentezlenmiştir. Bileşik 3-8'in sentezi için ilk basamakta hem çözücü hem de bir dehidrasyon ajanı olarak polifosforik asit içinde o-aminofenol veya o-aminotiyofenol ve p-aminobenzoik asit'in halka kapatılması sonucunda amin türevi (bileşik 1 ve 2) elde edilmiştir. Elde edilen amin türevleri, 3 veya 4. konumunda sübstitüent taşıyan sülfonil klorür türevleri ile piridin içinde reaksiyona sokularak sülfonamid türevleri elde edilmiştir.



(a) p-aminobenzoik asit, PPA, Δ ; (b) Piridin, Δ .

Şekil 5.1. Final bileşik 3-6 ve ara ürün 7-8'in sentezi

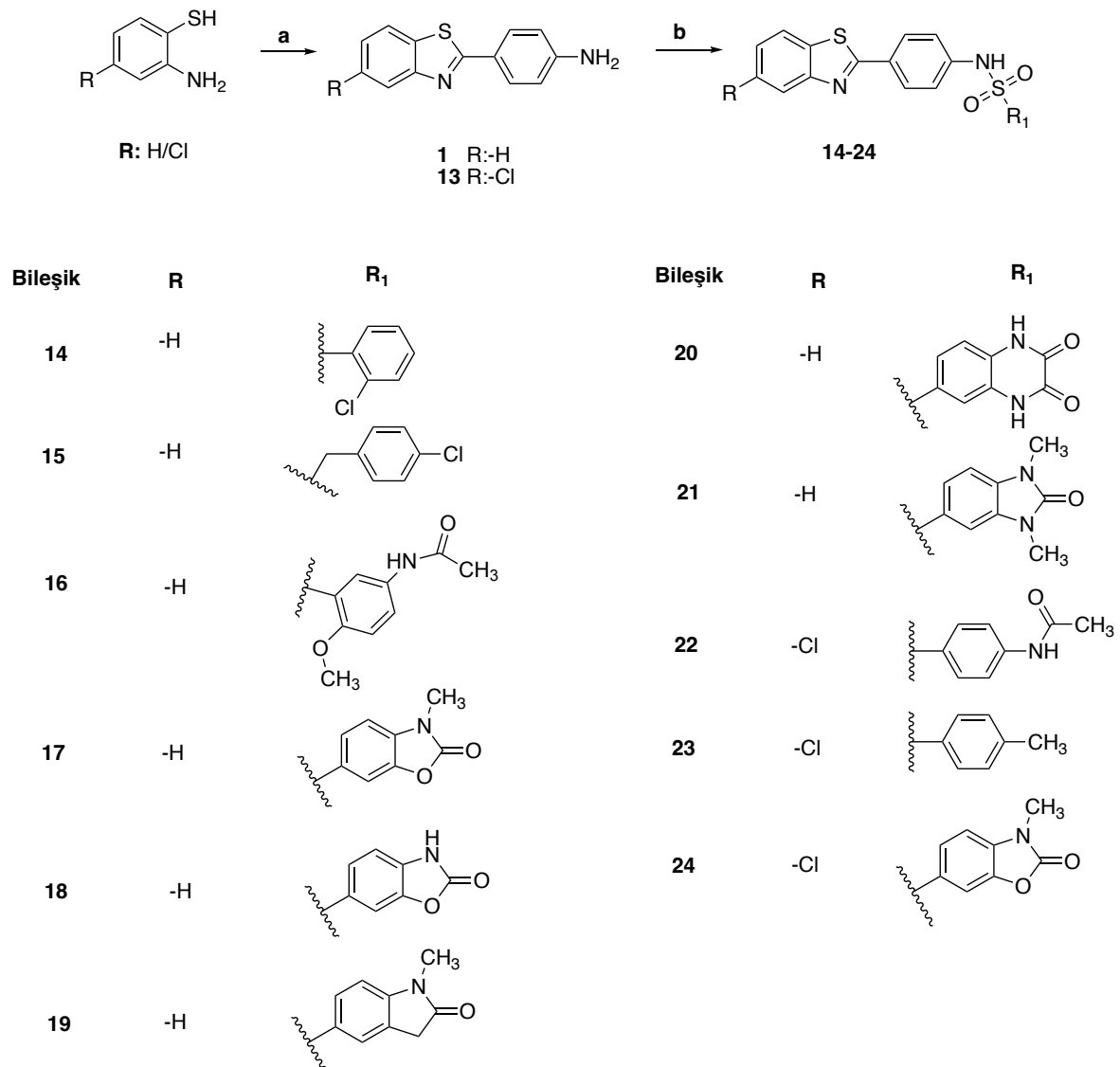
Bileşik 11 ve 12'nin sentezi için, benzen halkasının 3. konumunda nitro grubu taşıyan bileşik 7 ve 8 kalay klorür ile redüklenerek amin türevi bileşik 9 ve 10 elde edilmiştir. Son basamakta amin grubunun asetik anhidrit ile asetilasyonu sonucu bileşik 11 ve bileşik 12 elde edilmiştir.



(a) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, Δ ; (b) Ac_2O , Δ .

Şekil 5.2. Final bileşik 11 ve 12'nin sentezi

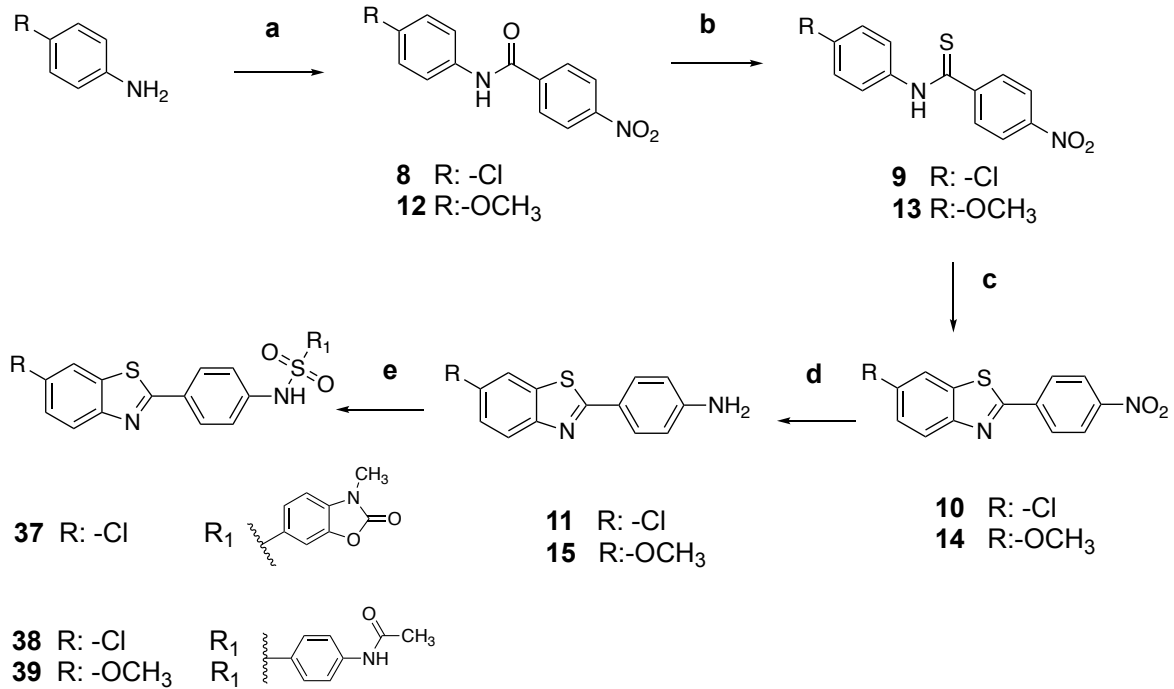
Benzotiyazol türevi bileşiklerin aktivitesinin benzoksazol türevlerinden daha iyi olması nedeniyle sentez çalışmalarına benzotiyazol halkası taşıyan farklı sülfonamid türevleri ile devam edilmiştir. Benzotiyazol halkası üzerinde sübstituent taşımayan bileşik 14-21, bileşik 1 ve ilgili sülfonil klorür türevlerinin reaksiyonu ile elde edilmiştir. Benzotiyazol halkasının 5. konumunda klor taşıyan bileşik 22-24 sentezi için ise, öncelikle polifosforik asit içinde p-aminobenzoik asit ve 4-kloro-2-aminotiyofenolün reaksiyonu ile Bileşik 13 elde edilmiş, daha sonra elde edilen bu amin türevi piridin içinde ilgili sülfonil klorür türevleri ile reaksiyona sokulmuştur.



(a) p-aminobenzoik asit, PPA, Δ ; (b) Uygun sülfonil klorür, piridin, Δ .

Şekil 5.3. Final bileşik 14-24'ün sentezi

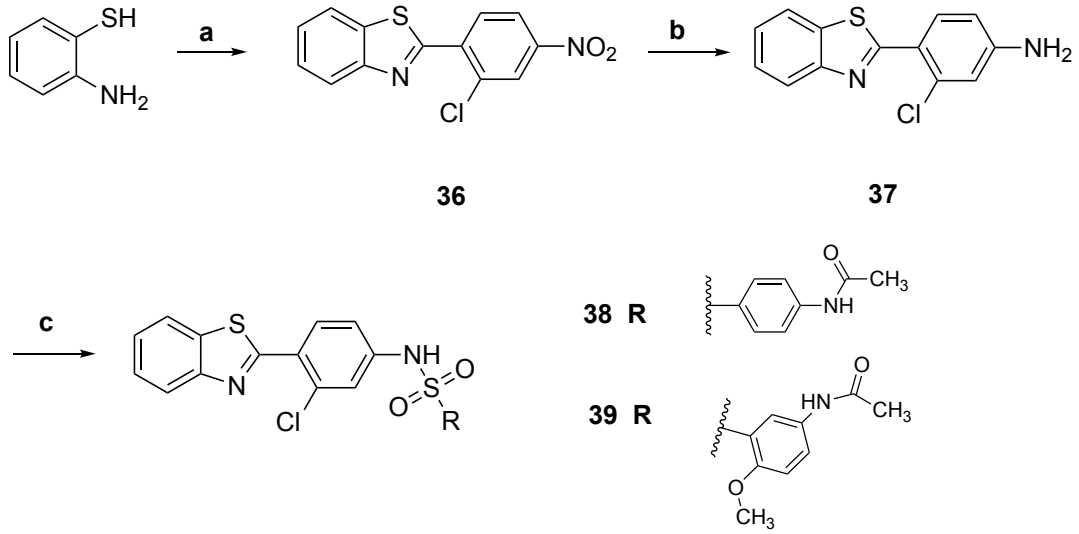
Benzotiyazol halkasının 6. konumunda klor veya metoksi taşıyan bileşik 33-35 sentezi için ilk basamakta 4-kloroanilin veya 4-metoksianilin, 4-nitrobenzoil klorür ile reaksiyona sokularak amit türevleri (bileşik 25 ve 26) elde edilmiştir. İkinci basamakta amit türevleri, Lawesson reajanı ile tiyoamit türevlerine (bileşik 27 ve 28) dönüştürülmüştür. Üçüncü basamakta bileşik 27 ve 28'in serik amonyum nitrat (CAN) ile halka kapatılması sonucu bileşik 29 ve 30 elde edilmiştir. Amin türevlerinin eldesi için nitro grubu kalay klorür ile redüklenerek bileşik 31 ve 32 elde edilmiştir. Son basamakta ise piridin içinde amin türevleri ve ilgili sülfonil klorürlerin reaksiyonu ile sülfonamidler elde edilmiştir.



(a) 4-nitrobenzoil klorür, piridin, Δ ; (b) Lawesson reajanı, klorobenzen, Δ ; (c) NaHCO₃, CAN, AcCN:H₂O, 0 °C; (d) SnCl₂.2H₂O, EtOH, Δ ; (e) Uygun sülfonil klorür, piridin, Δ .

Şekil 5.4. Final bileşik 33-35'in sentezi

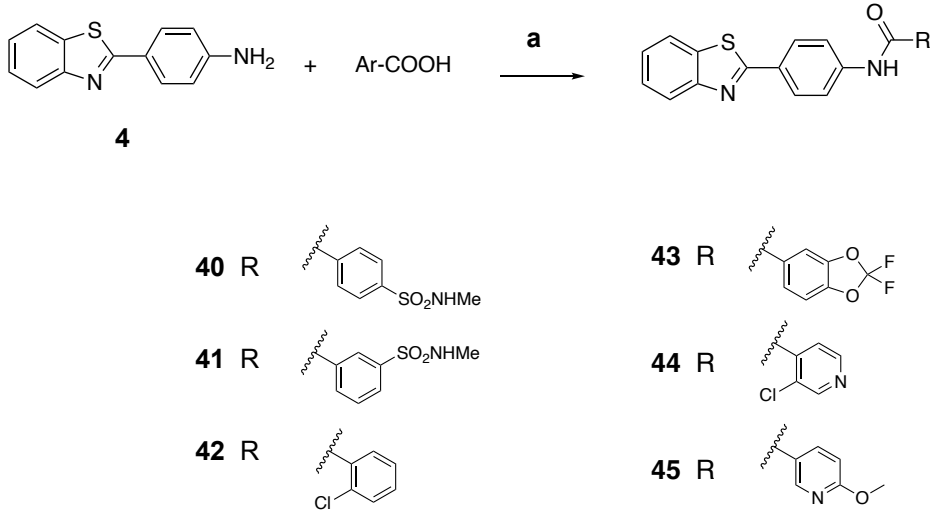
Bileşik 38 ve 39'un sentezinde, ilk basamakta polifosforik asit içinde 2-kloro-4-nitrobenzoik asit ve o-aminotiyofenol'ün halka kapatılması sonucu nitro türevi bileşik 36 elde edilmiştir. Daha sonra nitro grubu kalay klorür ile redüklenerek amin türevi bileşik 37 elde edilmiştir. Son basamakta ise amin bileşiği ilgili sülfonil klorür türevleri reaksiyona sokularak sülfonamidler elde edilmiştir.



(a) 2-kloro-4-nitrobenzoik asit, PPA, Δ ; (b) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, Δ ; (c) Uygun sülfonil klorür, piridin, Δ .

Şekil 5.5. Final bileşik 38 ve 39'un sentezi

Amit türevleri olan bileşik 40-45 eldesinde, amin türevi bileşik 1 ile uygun karboksilik asit türevleri EDC ve DMAP varlığında oda sıcaklığında, diklorometan veya *N,N*-dimetilformamid içinde amitleştirme reaksiyonu yapılmıştır.

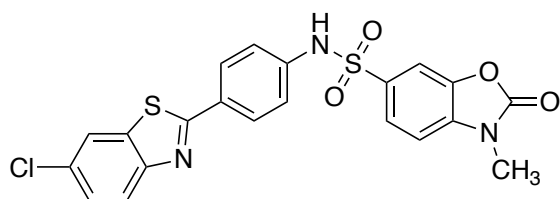


(a); 4-(*N*-metilsulfamoil)benzoik asit (**Bileşik 40**); 3-(*N*-metilsulfamoil)benzoik asit (**Bileşik 41**); 2-klorobenzoik asit (**Bileşik 42**); 2,2-difloro-1,3-benzodioksol-5-karboksilik asit (**Bileşik 43**); 3-kloropridin-4-karboksilik asit (**Bileşik 44**); 2-metoksi-5-piridinkarboksilik asit (**Bileşik 45**); EDC, DMAP, DCM, RT;

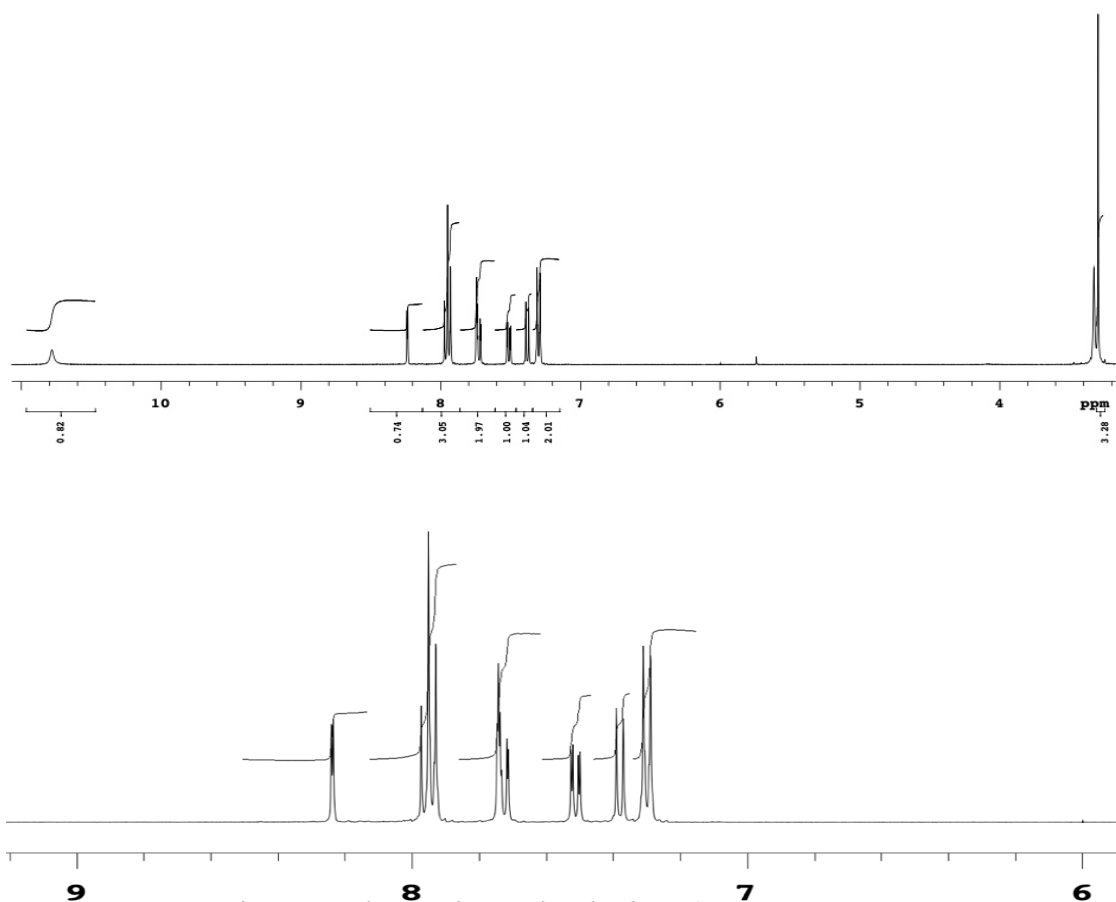
Şekil 5.6. Final bileşik 40-45'in sentezi

5.1.1. Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları

Sentezlenen final bileşiklerin yapıları ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları ile HRMS analizleri ile aydınlatılmıştır. Bileşik 33'ün DMSO- d_6 içinde 400 MHz'de alınan ^1H -NMR spektrumunda, N-Metilbenzoksazolonda yer alan metil protonları 3.29 ppm'de singlet sinyal vermiştir.



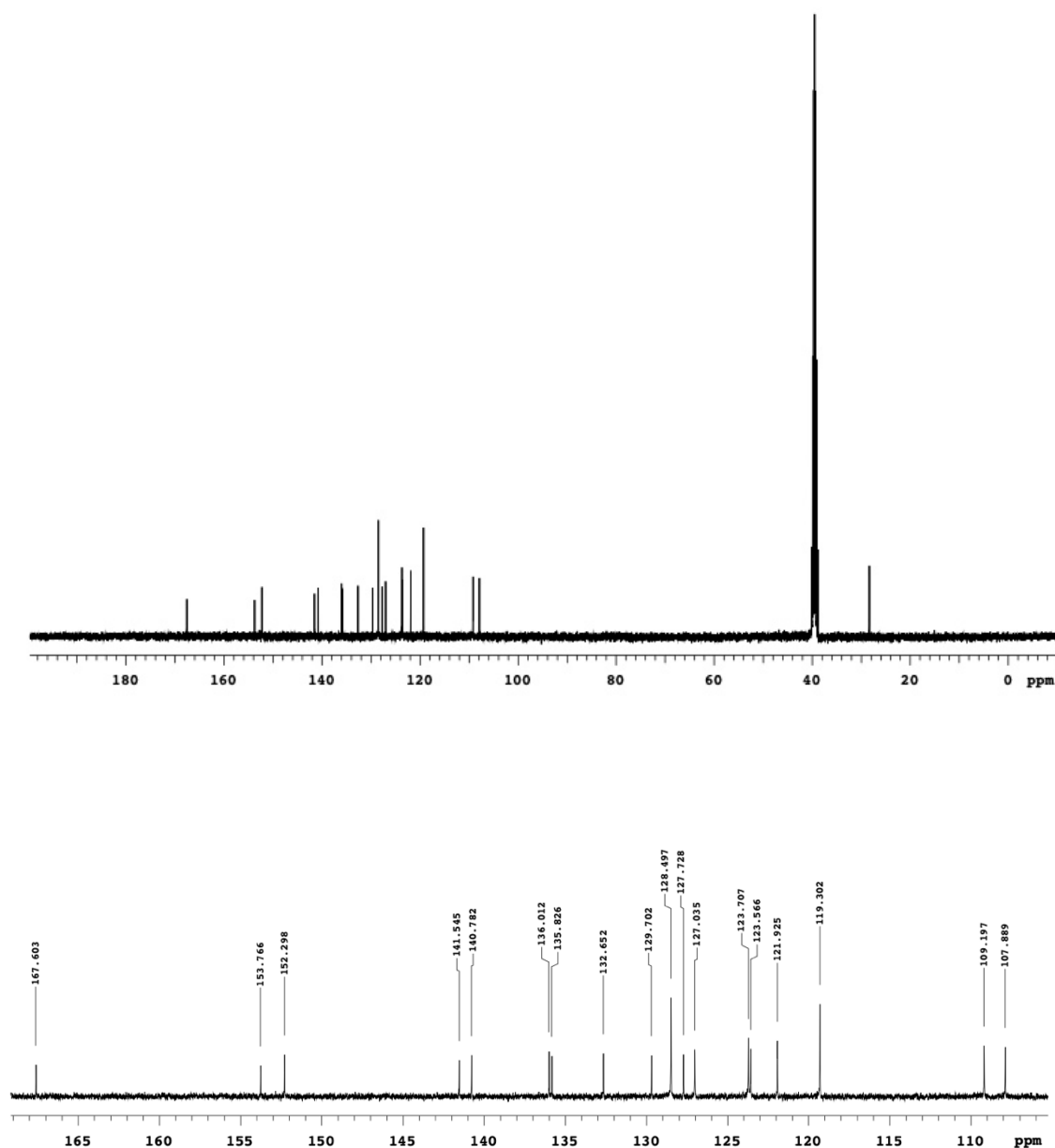
Şekil 5.7. Bileşik 33'ün kimyasal yapısı



Şekil 5.8. Bileşik 33'ün ^1H -NMR spektrumu

Ara fenil halkasındaki protonlar 7.30 ve 7.94 ppm'de 2H değerinde $J = 8.4$ Hz ile dublet olarak gözlenmiştir. Benzoksazolon halkasının 4. konumundaki proton 7.38 ppm'de $J = 8$ Hz ile dublet olarak gözlenmiştir. Benzoksazolon halkasının 5. konumu ve 7. konumundaki protonlar dubletin dubleti ve dublet olarak 7.71-7.74 ppm'de gözlenmiştir. Bu pikler üst üste gelmiş olup etkileşme sabitleri 8.0 Hz ve 1.6 Hz olarak görülmektedir. Benzotiyazol halkasının 5. konumundaki proton dubletin dubleti olarak, 7.51 ppm'de $J = 8.8$ ve 2.0 Hz'lik etkileşme sabiti ile gözlenmiştir. Benzotiyazol halkasının 4. konumundaki proton dublet olarak $J = 8.8$ Hz ile 7.96'da sinyal vermiştir. Benzotiyazol halkasının 7. konumundaki proton ise 8.24 ppm'de dublet olarak 2 Hz etkileşme sabiti ile gözlenmiştir. Sülfonamit azotuna bağlı proton 10.78'de singlet olarak gözlenmiştir.

Bileşik 33'ün 100 MHz'de DMSO- d_6 içinde alınan ^{13}C -NMR spektrumunda, N-metilbenzoksazolonda yer alan metil karbonu 28.33 ppm'de sinyal vermiştir. Benzotiyazol 2. konumundaki karbon 167.6 ppm'de sinyal vermiştir. Benzoksazolon 2. karbonu ve benzotiyazol 3a konumundaki karbon 153.7 ve 152.3 ppm'de gözlenmiştir. Benzoksazolon halkasının 4. ve 7. konumları 107.8 ve 109.2 ppm'de 7a konumu 141.5 ppm'de gözlenmiştir. Benzotiyazol 7a, benzoksazolon 3a, benzoksazolon 6 ve fenil halkasının 6. konumundaki karbonlar 132.65-140.78 ppm aralığında gözlenmiştir. Benzotiyazol halkası karbonları (4, 5, 6, 7), fenil halkası 1. konum karbonu ve benzoksazolon 5. konumundaki karbonlar ise 121.92-129.70 aralığında gözlenmiştir. Ara fenil halkasının orto ve meta konumlarındaki karbonlar 119.3 ve 128.5 ppm'de gözlenmiştir.

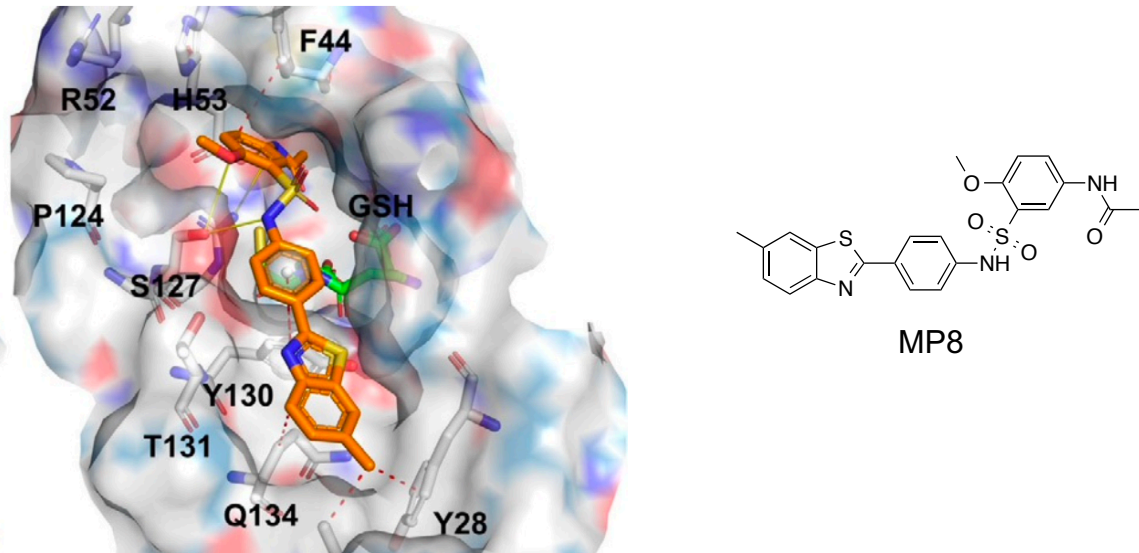


Şekil 5.9. Bileşik 33'ün ^{13}C -NMR spektrumu

5.2. Biyolojik Çalışmalar ve Yapı Etki İlişkileri

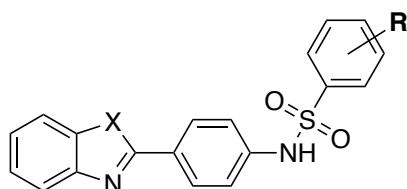
PGE₂ sentezi, fosfolipaz A₂ aktive edildikten sonra AA salınımı ile başlar ve son basamakta PGE₂ sentazlardan mPGES-1'in PGE₂ oluşturması ile meydana gelir. Bileşiklerin mPGES-1 enzim aktivitesi üzerindeki inhibitör etkinliklerine yönelik aktivite çalışmaları için enzim kaynağı olarak interlökin-1 β ile stimüle edilmiş A549 hücrelerinden elde edilen mikrozomlar kullanılmıştır. Mikrozomal preparasyonlar glutatyon içeren PBS (2 mM) içinde seyreltilerek test bileşikleri (1 ve 10 μ M) ile 15 dakika ön inkübasyona tabi tutulmuştur. Daha sonra PGE₂ oluşumu için ortama PGH₂ ilave edilmiş ve oluşan PGE₂ miktarı HPLC yöntemi ile ölçülmüştür.

Grubumuz tarafından yeni mPGES-1 inhibitörleri keşfetmek amacıyla yürütülen sanal tarama çalışmaları sonucunda MP8 (IC₅₀=1.3 μ M) öncü bileşiğine ulaşılmıştır. MP8 bileşiği P124, Y130, L39 ve I32 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşimler yapmakta iken polar etkileşimler H53, R38 ve S127 gibi aminoasitler ile gerçekleşmektedir. Ayrıca moleküler dinamik (MD) çalışmaları ile MP8'de R52, H53 veya S127 arasında su aracılı etkileşimler gösterilmiş ve uçtaki fenil halkasının F44 ile L39 kalıntılarına yakın olarak yönlendiği gözlenmiş diğer aromatik kısmın ise Y28, Y130, T131 ve I32 ile hidrofobik etkileşimi gözlenmiştir [125].



Şekil 5.10. MP8'in mPGES-1 enzimi ile bağlanma modu (PDB ID: 4YL3) [125]

Tez kapsamında ilk olarak hidrofobik cebe yerleşen benzotiyazol veya benzoksazol gibi heterosiklik halkaları içeren türevlere odaklanılmıştır (Bileşik 3-12). İlk seri bileşiklerde terminal fenil halkasının 4. ve 3. konumlarında asetamido ve metil gruplarının etkisi araştırılmıştır. Bileşik 3 ve 4 ile bileşik 11 ve 12'nin aktiviteleri kıyaslandığında bileşik 4 bileşik 3'ten yaklaşık sekiz kat daha az inhibitör aktivite gösterirken, bileşik 12 ise bileşik 11'den üç kat daha az inhibitör aktivite göstermiştir. Bu bileşiklerde benzotiyazol halkası içeren türevlerin benzoksazol halkasına sahip türevlerden daha etkili olduğu görülmüştür. Metil grubu taşıyan bileşik 5 ve 6'da ise aktivite kaybı gözlenmiştir. Bu seride bileşik 3 0.56 μM IC_{50} değeri ile öncü bileşik MP8'den daha aktif bulunmuştur (Çizelge 4.5).



3 X: S R: 4-NHAc IC_{50} = **0.56** μM

4 X: O R: 4-NHAc IC_{50} = 5.00 μM

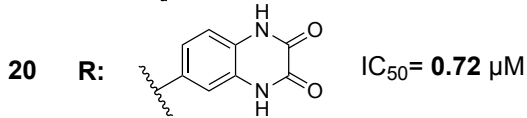
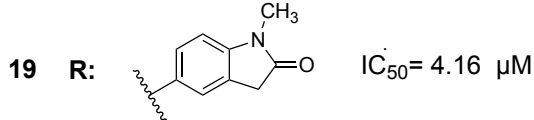
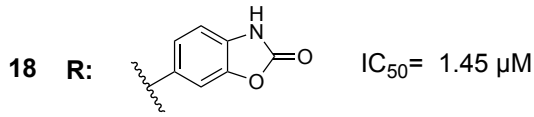
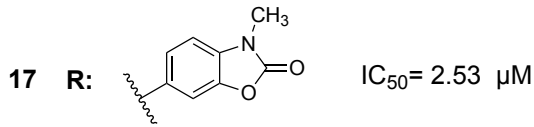
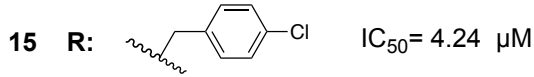
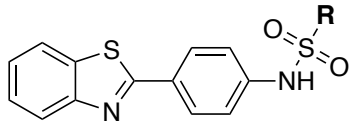
11 X: S R: 3-NHAc IC_{50} = 2.26 μM

12 X: O R: 3-NHAc IC_{50} = 7.00 μM

Şekil 5.11. Bileşik 3-4 ve 11-12'nin IC_{50} değerleri

Bu sonuçlardan sonra benzotiyazol ana yapısı taşıyan farklı sülfonamid türevi bileşiklerin aktiviteleri araştırılmıştır. Bu seride klorofenil ve klorobenzil taşıyan türevler yanında, MP-8 öncü bileşiğinin sülfonamid grubunu taşıyan türev ve asetamidofenil grubunun çeşitli uygun polar aromatik halkalar ile yer değiştirildiği bileşiklerin aktiviteleri değerlendirilmiştir (Bileşik 14-21). Bu seride 2-klorosülfonamid fragmanı taşıyan bileşik 14, öncü bileşiğin benzotiyazol halkasındaki metil grubunun kaldırılmasıyla elde edilen bileşik 16 ve dimetilbenzimidazolon fragmanı taşıyan bileşik 21 için 10 μM konsantrasyonda mPGES-1 ürün oluşumu sırasıyla % 33, % 45 ve % 42 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.2). Bu bileşikler için 1 μM konsantrasyonda da önemli bir etki

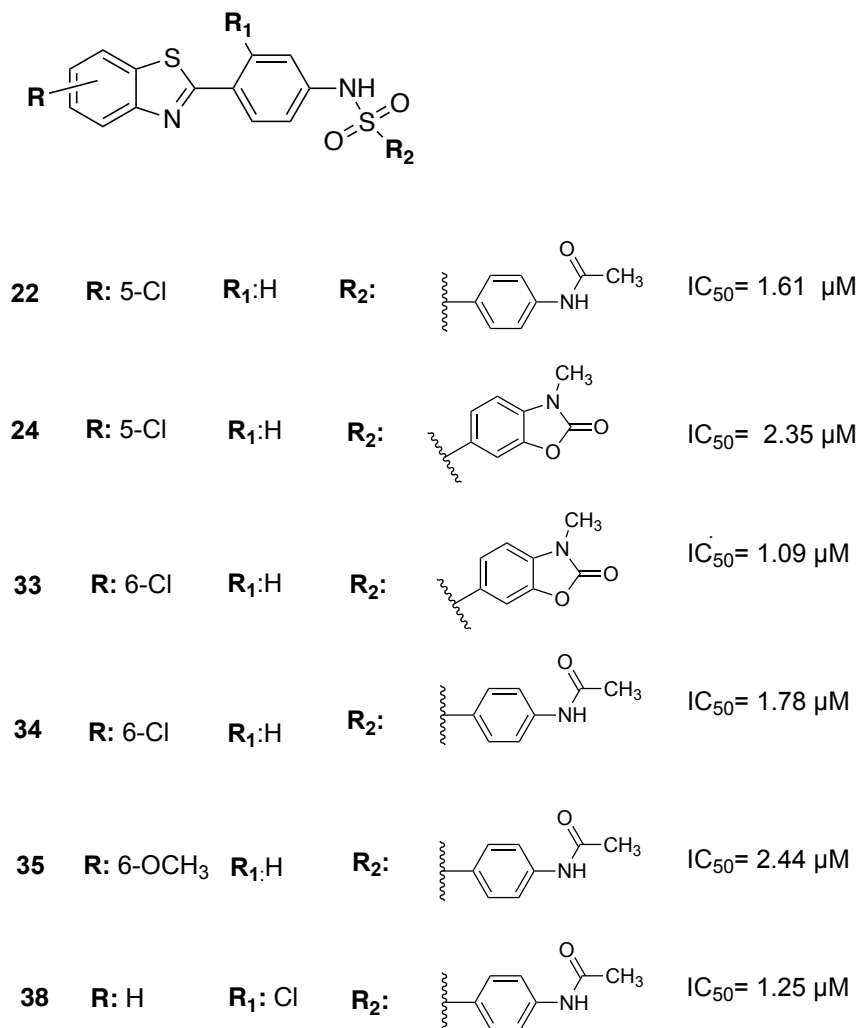
gözlenmediği için IC_{50} değerleri saptanmamıştır. Sülfonamid grubunun metilen ile ayrıldığı bileşik 15'te ise ($IC_{50} = 4.24 \mu M$) aktivite düşüşü gözlenmiştir (Çizelge 4.5).



Şekil 5.12. Bileşik 15, 17 ve 18-20'nin IC_{50} değerleri

Bu seride N-metilbenzoksazolon fragmanı taşıyan bileşik 17 ($IC_{50} = 2.53 \mu M$) ile N-metiloksindol taşıyan bileşik 19 ($IC_{50} = 4.16 \mu M$) kıyaslandığında benzoksazolon fragmanının daha aktif olduğu görülmüştür. Benzoksazolon halkasında metil taşımayan bileşik 18'de ise ($IC_{50} = 1.45 \mu M$) aktivitenin öncü bileşik MP8 ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur. Bu seride 2,3-dioksotetrahidrokinoksalin fragmanı taşıyan bileşik 20'nin ise öncü bileşikten daha iyi mPGES-1 inhibisyonu yaptığı tespit edilmiştir ($IC_{50} = 0.72 \mu M$) (Çizelge 4.5).

Bu sonuç doğrultusunda bir sonraki seride terminalde N-metilbenzoksazolon halkası taşıyan ve benzotiyazol halkası 5 veya 6. konumda klor taşıyan türevlerle birlikte 4-asetamido ve MP8 fragmanı taşıyan türevler de sentezlenmiştir ve aktiviteleri değerlendirilmiştir.

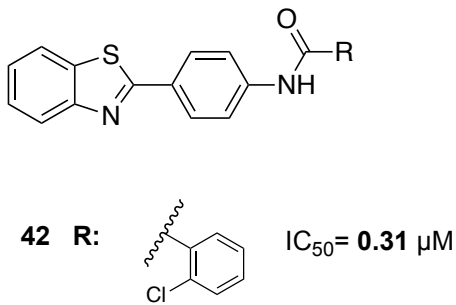


Şekil 5.13. Bileşik 22, 24, 33-35 ve 38'in IC₅₀ değerleri

Bu seri bileşiklerde, 4-asetamidofenil taşıyan ve benzotiyazol halkası üzerinde 5. konumda ve 6. konumda klor taşıyan türevler olan bileşik 22 (IC₅₀=1.61 μ M) ve bileşik 34'ün (IC₅₀=1.78 μ M) öncü bileşiklerle kıyaslanabilir inhibitörler olduğu tespit edilmiştir. Ara fenil halkasında klor taşıyan türev olan bileşik 38 için ise IC₅₀ değeri 1.25 olarak bulunmuştur (Çizelge 4.5). Ancak bu bileşikler Bileşik 3'ten daha az aktivite göstermiştir. Ara fenil halkasındaki klor ile birlikte MP8 fragmanı taşıyan bileşik 39'da ise 10 μ M'da % 70 inhibisyon gözlenirken 1 μ M'da % 15 inhibisyon gözlenmiştir (Çizelge 4.3). Benzotiyazol halkası üzerinde 6. konumda polar metoksi grubu taşıyan analog bileşik 35'te klorlu türevlere göre aktivitede azalma meydana gelmiştir (IC₅₀=2.44) (Çizelge 4.5). N-Metilbenzoksazolon taşıyan türevlerde ise benzotiyazol çekirdeğinin 6. konumunda klor taşıyan bileşik 33, IC₅₀= 1.09 μ M değeri ile 5-kloro analogundan (bileşik 24) ve nonsüstitüe analogdan (bileşik 17) daha aktif bulunmuştur. Bileşik 5 ve 6'da olduğu gibi p-toluensülfonamid grubu

taşıyan bileşik 23 için ise aktivite kaybı gözlenerek IC_{50} değeri 3.36 olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.5).

Tez çalışması kapsamında son aşamada literatür verileri ve Tübitak (218S555) projesi kapsamında elde edilen veriler ışığında 2-fenilbenzotiyazol çekirdeğinde sülfonamit yerine amit grubunun aktiviteye katkısının araştırılması amacıyla küçük bir seri bileşiğin aktivitesi incelenmiştir. Bu seride MP8 bileşiğinin enzimle bağlanma modu incelendiğinde uçta bulunan halkanın polar gruplarının enzimin polar bağlanma bölgesi ile etkileştiği ön görülmüştür. Bu amaçla metilsülfamoilfenil, (bileşik 40 ve 41) diflorobenzodioksol (bileşik 43), metoksipiridin (bileşik 45) taşıyan türevlerin yanında 2-klorofenil (bileşik 42) ve 2-kloro-4-piridinil (bileşik 44) taşıyan türevlerin de aktivitesi değerlendirilmiştir.

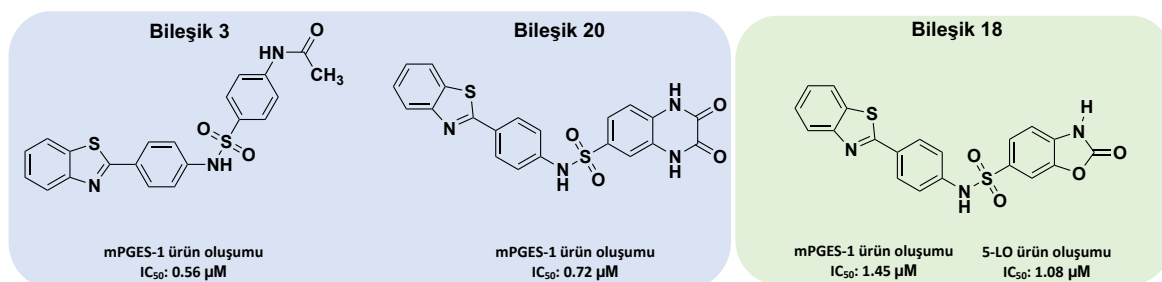


Şekil 5.14. Bileşik 42'nin IC_{50} değeri

Bu bileşiklerden 4 ve 3. konumda metilsulfamoil grubu taşıyan amit türevleri bileşik 40 ve 41 10 μM konsantrasyonda yaklaşık % 30 inhibisyon göstermiştir. Bileşik 43, 44 ve 45'de ise 10 μM konsantrasyonda inhibisyon gözlenmemiştir (Çizelge 4.4). 2-klorobenzamit fragmanı taşıyan bileşik 42 ise 0.31 μM IC_{50} değeri ile sülfonamit analogu olan bileşik 14'ten daha aktif bulunmuştur (Çizelge 4.5).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında yeni mPGES-1 inhibitörlerinin geliştirilmesi için IC_{50} değeri 1.3 μM olan MP8 öncü bileşiğinden hareketle 28 adet final bileşik sentezlenerek yapı aktivite ilişkileri araştırılmıştır. İlk seri bileşiklerde benzotiyazol ve benzoksazol halkaları kıyaslanarak benzotiyazol halkası taşıyan türevlerin daha aktif olduğu gözlenmiştir. Bu seride 4-Asetamidofenil taşıyan bileşik 3'ün IC_{50} değeri 0.56 μM olarak tespit edilmiştir. Bir sonraki aşamada sentezlenen bileşiklerde enzim aktif bölgesinin polar bağlanma bölgesi ile etkileşim göstereceği düşünülen hidrojen bağı donör ve akseptörü taşıyan heterosiklik halkalar kullanılmıştır. Bu seride ise Dioksotetrahidrokinoksalin taşıyan bileşik 20'nin IC_{50} değerleri 0.72 μM olarak tespit edilmiştir. Benzotiyazol halkası üzerinde 5. veya 6. konumda klor taşıyan analoglar için ise aktivite MP8 ile kıyaslanabilir bulunmuştur.



Sentezlenen bileşiklerden terminalde benzoksazolon taşıyan bileşik 18'in (IC_{50} : 1.45 μM) mPGES-1 ürün oluşumunu engellemesi yanında polimorfonükleer lökositlerde 5-lipoksijenaz ürün oluşumunu da 1.08 μM IC_{50} ile önlediği tespit edilmiştir. Bu sonuca göre bileşik 18, araşidonik asit yolağında hem PGE_2 hem de lökotrienlerin sentezini inhibe eden dual etkili bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla yeni bir öncü bileşik olarak değerlendirilebilir. Bu amaçla ileri çalışmalarda bileşiğin 5-lipoksijenaz enzimi ve 5-lipoksijenaz aktive edici proteini üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır. İleri çalışmalarda enflamatuar lipid medyatörlerin oluşumunda görev alan iki farklı hedefi daha etkin bir şekilde inhibe eden dual etkili bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Khurana, P., and Jachak, S. M. (2016). Chemistry and biology of microsomal prostaglandin e 2 synthase-1 (mpges-1) inhibitors as novel anti-inflammatory agents: Recent developments and current status. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6(34), 28343-28369.
2. Chang, H.-H., Song, Z., Wisner, L., Tripp, T., Gokhale, V., and Meuillet, E. J. (2012). Identification of a novel class of anti-inflammatory compounds with anti-tumor activity in colorectal and lung cancers. *Investigational New Drugs*, 30(5), 1865-1877.
3. Nakanishi, M., Gokhale, V., Meuillet, E. J., and Rosenberg, D. W. (2010). Mpges-1 as a target for cancer suppression: A comprehensive invited review "phospholipase a2 and lipid mediators". *Biochimie*, 92(6), 660-664.
4. Chang, H.-H., and Meuillet, E. J. (2011). Identification and development of mpges-1 inhibitors: Where we are at? *Future Medicinal Chemistry*, 3(15), 1909-1934.
5. Psarra, A., Nikolaou, A., Kokotou, M. G., Limnios, D., and Kokotos, G. (2017). Microsomal prostaglandin e2 synthase-1 inhibitors: A patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(9), 1047-1059.
6. Yang, G., and Chen, L. (2016). An update of microsomal prostaglandin e synthase-1 and pge2 receptors in cardiovascular health and diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.
7. Joo, M., and Sadikot, R. T. (2012). Pgd synthase and pgd2 in immune response. *Mediators of inflammation*, 2012.
8. Matsuoka, T., Hirata, M., Tanaka, H., Takahashi, Y., Murata, T., Kabashima, K., Sugimoto, Y., Kobayashi, T., Ushikubi, F., and Aze, Y. (2000). Prostaglandin d2 as a mediator of allergic asthma. *Science*, 287(5460), 2013-2017.
9. Mohri, I., Taniike, M., Taniguchi, H., Kanekiyo, T., Aritake, K., Inui, T., Fukumoto, N., Eguchi, N., Kushi, A., and Sasai, H. (2006). Prostaglandin d2-mediated microglia/astrocyte interaction enhances astrogliosis and demyelination in twitcher. *Journal of Neuroscience*, 26(16), 4383-4393.
10. Pettipher, R., Hansel, T. T., and Armer, R. (2007). Antagonism of the prostaglandin d2 receptors dp1 and crth2 as an approach to treat allergic diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6(4), 313-325.
11. Scher, J. U., and Pillinger, M. H. (2005). 15d-pgj2: The anti-inflammatory prostaglandin? *Clinical Immunology*, 114(2), 100-109.
12. Finetti, F., Travelli, C., Ercoli, J., Colombo, G., Buoso, E., and Trabalzini, L. (2020). Prostaglandin e2 and cancer: Insight into tumor progression and immunity. *Biology*, 9(12), 434.

13. Jara-Gutiérrez, Á., and Baladrón, V. (2021). The role of prostaglandins in different types of cancer. *Cells*, 10(6), 1487.
14. Wang, M.-T., Honn, K. V., and Nie, D. (2007). Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26(3), 525-534.
15. Zhang, J., Gong, Y., and Yu, Y. (2010). Pg f2α receptor: A promising therapeutic target for cardiovascular disease. *Frontiers in Pharmacology*, 1, 116.
16. Braune, S., Küpper, J.-H., and Jung, F. (2020). Effect of prostanoids on human platelet function: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 9020.
17. Gökşen, U. S., and Kelekçi, N. G. (2010). Antiinflamatuvar tedavide yeni bir yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörler. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*(1), 81-117.
18. Yang, Y., Tang, L.-Q., and Wei, W. (2013). Prostanoids receptors signaling in different diseases/cancers progression. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 33(1), 14-27.
19. Biringer, R. G. (2021). A review of prostanoid receptors: Expression, characterization, regulation, and mechanism of action. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 15(2), 155-184.
20. Gilman, K. E., and Limesand, K. H. (2021). The complex role of prostaglandin e2-ep receptor signaling in wound healing. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 320(3), R287-R296.
21. Flesch, D., Merk, D., Lamers, C., and Schubert-Zsilavecz, M. (2013). Novel prostaglandin receptor modulators—part ii: Ep receptor modulators; a patent review (2002–2012). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(2), 233-267.
22. Woodward, D., Jones, R., and Narumiya, S. (2011). International union of basic and clinical pharmacology. Lxxxiii: Classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacological Reviews*, 63(3), 471-538.
23. Foudi, N., Kotelevets, L., Louedec, L., Leseche, G., Henin, D., Chastre, E., and Norel, X. (2008). Vasorelaxation induced by prostaglandin e2 in human pulmonary vein: Role of the ep4 receptor subtype. *British Journal of Pharmacology*, 154(8), 1631-1639.
24. Jakobsson, P.-J., Morgenstern, R., Mancini, J., Ford-Hutchinson, A., and Persson, B. (2000). Membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism (mepg) a widespread protein superfamily. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(supplement_1), S20-S24.
25. Thulasigam, M., and Haeggström, J. Z. (2020). Integral membrane enzymes in eicosanoid metabolism: Structures, mechanisms and inhibitor design. *Journal of Molecular Biology*, 432(18), 4999-5022.

26. Chen, Y., Liu, H., Xu, S., Wang, T., and Li, W. (2015). Targeting microsomal prostaglandin e 2 synthase-1 (mpges-1): The development of inhibitors as an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs (nsaids). *MedChemComm*, 6(12), 2081-2123.
27. Bergqvist, F., Morgenstern, R., and Jakobsson, P. J. (2020). A review on mpges-1 inhibitors: From preclinical studies to clinical applications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 147, 106383.
28. Brock, J. S., Hamberg, M., Balagunaseelan, N., Goodman, M., Morgenstern, R., Strandback, E., Samuelsson, B., Rinaldo-Matthis, A., and Haeggström, J. Z. (2016). A dynamic asp-arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin e2 synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(4), 972-977.
29. Hara, S. (2017). Prostaglandin terminal synthases as novel therapeutic targets. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93(9), 703-723.
30. Sjogren, T., Nord, J., Ek, M., Johansson, P., Liu, G., and Geschwindner, S. (2013). Crystal structure of microsomal prostaglandin e2 synthase provides insight into diversity in the mapeg superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(10), 3806-3811.
31. Pawelzik, S.-C., Uda, N. R., Spahiu, L., Jegerschöld, C., Stenberg, P., Hebert, H., Morgenstern, R., and Jakobsson, P.-J. (2010). Identification of key residues determining species differences in inhibitor binding of microsomal prostaglandin e synthase-1*[s]. *Journal of Biological Chemistry*, 285(38), 29254-29261.
32. Brock, J. S., Hamberg, M., Balagunaseelan, N., Goodman, M., Morgenstern, R., Strandback, E., Samuelsson, B., Rinaldo-Matthis, A., and Haeggstrom, J. Z. (2016). A dynamic asp-arg interaction is essential for catalysis in microsomal prostaglandin e2 synthase. *Proceding of the National Academy of Science U S A*, 113(4), 972-977.
33. Luz, J. G., Antonysamy, S., Kuklish, S. L., Condon, B., Lee, M. R., Allison, D., Yu, X. P., Chandrasekhar, S., Backer, R., Zhang, A., Russell, M., Chang, S. S., Harvey, A., Sloan, A. V., and Fisher, M. J. (2015). Crystal structures of mpges-1 inhibitor complexes form a basis for the rational design of potent analgesic and anti-inflammatory therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(11), 4727-4737.
34. Koeberle, A., and Werz, O. (2015). Perspective of microsomal prostaglandin e2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders. *Biochemical Pharmacology*, 98(1), 1-15.
35. Bulbul, B., and Kucukguzel, I. (2019). Microsomal prostaglandin e2 synthase-1 as a new macromolecular drug target in the prevention of inflammation and cancer. *Anticancer Agents Medicinal Chemistry*, 19(10), 1205-1222.
36. Ruan, D., and So, S.-P. (2014). Prostaglandin e2 produced by inducible cox-2 and mpges-1 promoting cancer cell proliferation in vitro and in vivo. *Life Sciences*, 116(1), 43-50.

37. Rådmark, O., and Samuelsson, B. (2010). Microsomal prostaglandin e synthase-1 and 5-lipoxygenase: Potential drug targets in cancer. *Journal of Internal Medicine*, 268(1), 5-14.
38. Wei, B., Cai, L., Sun, D., Wang, Y., Wang, C., Chai, X., Xie, F., Su, M., Ding, F., and Liu, J. (2014). Microsomal prostaglandin e synthase-1 deficiency exacerbates pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice. *Molecules*, 19(4), 4967-4985.
39. Tanioka, T., Nakatani, Y., Semmyo, N., Murakami, M., and Kudo, I. (2000). Molecular identification of cytosolic prostaglandin e2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin e2 biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 275(42), 32775-32782.
40. Hara, S., Kamei, D., Sasaki, Y., Tanemoto, A., Nakatani, Y., and Murakami, M. (2010). Prostaglandin e synthases: Understanding their pathophysiological roles through mouse genetic models. *Biochimie*, 92(6), 651-659.
41. Sun, Y., Jia, Z., Yang, G., Kakizoe, Y., Liu, M., Yang, K. T., Liu, Y., Yang, B., and Yang, T. (2014). Mpges-2 deletion remarkably enhances liver injury in streptozotocin-treated mice via induction of glut2. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1328-1336.
42. Harirforoosh, S., Asghar, W., and Jamali, F. (2013). Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 16(5), 821-847.
43. Dannhardt, G., and Kiefer, W. (2001). Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 36(2), 109-126.
44. Marnett, L. J. (2002). Recent developments in cyclooxygenase inhibition. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 68, 153-164.
45. Gökşen, U. S., and Kelekçi, N. G. (2010). Antiinflamatuvar tedavide yeni bir yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörleri. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*(1), 81-117.
46. Schrör, K. (2007). Aspirin and reye syndrome. *Pediatric Drugs*, 9(3), 195-204.
47. Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., and Vane, J. R. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(13), 7563-7568.
48. Funk, C. D., and Fitzgerald, G. A. (2007). Cox-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 50(5), 470-479.
49. Desai, S. J., Prickril, B., and Rasooly, A. (2018). Mechanisms of phytonutrient modulation of cyclooxygenase-2 (cox-2) and inflammation related to cancer. *Nutrition and Cancer*, 70(3), 350-375.

50. Arora, M., Choudhary, S., Singh, P. K., Sapra, B., and Silakari, O. (2020). Structural investigation on the selective cox-2 inhibitors mediated cardiotoxicity: A review. *Life Sciences*, 251, 117631.
51. Frolov, R. V., and Singh, S. (2014). Celecoxib and ion channels: A story of unexpected discoveries. *European Journal of Pharmacology*, 730, 61-71.
52. Mahboubi Rabbani, S. M. I., and Zarghi, A. (2019). Selective cox-2 inhibitors as anticancer agents: A patent review (2014-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(6), 407-427.
53. Kurumbail, R. G., Stevens, A. M., Gierse, J. K., McDonald, J. J., Stegeman, R. A., Pak, J. Y., Gildehaus, D., Penning, T. D., Seibert, K., and Isakson, P. C. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610), 644-648.
54. Hashemi Goradel, N., Najafi, M., Salehi, E., Farhood, B., and Mortezaee, K. (2019). Cyclooxygenase-2 in cancer: A review. *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), 5683-5699.
55. Thorén, S., and Jakobsson, P. J. (2000). Coordinate up-and down-regulation of glutathione-dependent prostaglandin e synthase and cyclooxygenase-2 in a549 cells: Inhibition by ns-398 and leukotriene c4. *European Journal of Biochemistry*, 267(21), 6428-6434.
56. Wobst, I., Schiffmann, S., Birod, K., Maier, T. J., Schmidt, R., Angioni, C., Geisslinger, G., and Grösch, S. (2008). Dimethylcelecoxib inhibits prostaglandin e2 production. *Biochemical Pharmacology*, 76(1), 62-69.
57. Elkady, M., Nieß, R., Schaible, A. M., Bauer, J., Luderer, S., Ambrosi, G., Werz, O., and Laufer, S. A. (2012). Modified acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs as dual inhibitors of mpges-1 and 5-lox. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(20), 8958-8962.
58. Koeberle, A., Siemoneit, U., Bühring, U., Northoff, H., Laufer, S., Albrecht, W., and Werz, O. (2008). Licofelone suppresses prostaglandin e2 formation by interference with the inducible microsomal prostaglandin e2 synthase-1. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(3), 975-982.
59. Riendeau, D., Aspiotis, R., Ethier, D., Gareau, Y., Grimm, E. L., Guay, J., Guiral, S., Juteau, H., Mancini, J. A., and Méthot, N. (2005). Inhibitors of the inducible microsomal prostaglandin e2 synthase (mpges-1) derived from mk-886. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(14), 3352-3355.
60. Charleson, S., Prasit, P., Léger, S., Gillard, J. W., Vickers, P. J., Mancini, J. A., Charleson, P., Guay, J., Ford-Hutchinson, A., and Evans, J. (1992). Characterization of a 5-lipoxygenase-activating protein binding assay: Correlation of affinity for 5-lipoxygenase-activating protein with leukotriene synthesis inhibition. *Molecular Pharmacology*, 41(5), 873-879.
61. Mancini, J. A., Blood, K., Guay, J., Gordon, R., Claveau, D., Chan, C.-C., and Riendeau, D. (2001). Cloning, expression, and up-regulation of inducible rat

- prostaglandin e synthase during lipopolysaccharide-induced pyresis and adjuvant-induced arthritis. *Journal of Biological Chemistry*, 276(6), 4469-4475.
62. Côté, B., Boulet, L., Brideau, C., Claveau, D., Ethier, D., Frenette, R., Gagnon, M., Giroux, A., Guay, J., and Guiral, S. (2007). Substituted phenanthrene imidazoles as potent, selective, and orally active mpges-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(24), 6816-6820.
 63. Giroux, A., Boulet, L., Brideau, C., Chau, A., Claveau, D., Côté, B., Ethier, D., Frenette, R., Gagnon, M., and Guay, J. (2009). Discovery of disubstituted phenanthrene imidazoles as potent, selective and orally active mpges-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(20), 5837-5841.
 64. Wu, T. Y., Juteau, H., Ducharme, Y., Friesen, R. W., Guiral, S., Dufresne, L., Poirier, H., Salem, M., Riendeau, D., and Mancini, J. (2010). Biarylimidazoles as inhibitors of microsomal prostaglandin e2 synthase-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(23), 6978-6982.
 65. Chiasson, J.-F., Boulet, L., Brideau, C., Chau, A., Claveau, D., Côté, B., Ethier, D., Giroux, A., Guay, J., and Guiral, S. (2011). Trisubstituted ureas as potent and selective mpges-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(5), 1488-1492.
 66. Koeberle, A., Zettl, H., Greiner, C., Wurglics, M., Schubert-Zsilavecz, M., and Werz, O. (2008). Pirinixic acid derivatives as novel dual inhibitors of microsomal prostaglandin e2 synthase-1 and 5-lipoxygenase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(24), 8068-8076.
 67. Werz, O., Koeberle, A., Schubert-Zsilavecz, M., Popescu, L., and Syha, Y. (2009). Pirinixic acid derivatives as prostglandin e2 synthesis inhibitors for treating inflammatory diseases. Google Patents.
 68. Hanke, T., Dehm, F., Liening, S., Popella, S.-D., Maczewsky, J., Pillong, M., Kunze, J., Weinigel, C., Barz, D., and Kaiser, A. (2013). Aminothiazole-featured pirinixic acid derivatives as dual 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin e2 synthase-1 inhibitors with improved potency and efficiency in vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(22), 9031-9044.
 69. Greiner, C., Zettl, H., Koeberle, A., Pergola, C., Northoff, H., Schubert-Zsilavecz, M., and Werz, O. (2011). Identification of 2-mercaptohexanoic acids as dual inhibitors of 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin e2 synthase-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(11), 3394-3401.
 70. Astra Zeneca, A. (2009). Bis-sulfonylamino derivatives in therapy 066. Google Patents.
 71. Astra Zeneca, A. (2009) Bis-sulfonylamino derivatives in therapy 205. Google Patents.
 72. Wang, J., Limburg, D., Carter, J., Mbalaviele, G., Gierse, J., and Vazquez, M. (2010). Selective inducible microsomal prostaglandin e(2) synthase-1 (mpges-

- 1) inhibitors derived from an oxacam template. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(5), 1604-1609.
73. Olkkola, K. T., Brunetto, A. V., and Mattila, M. J. (1994). Pharmacokinetics of oxacam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clinical Pharmacokinetics*, 26(2), 107-120.
 74. Shiro, T., Takahashi, H., Kakiguchi, K., Inoue, Y., Masuda, K., Nagata, H., and Tobe, M. (2012). Synthesis and sar study of imidazoquinolines as a novel structural class of microsomal prostaglandin e2 synthase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(1), 285-288.
 75. Shiro, T., Kakiguchi, K., Takahashi, H., Nagata, H., and Tobe, M. (2013). Synthesis and biological evaluation of substituted imidazoquinoline derivatives as mpges-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(7), 2068-2078.
 76. Shiro, T., Kakiguchi, K., Takahashi, H., Nagata, H., and Tobe, M. (2013). 7-phenyl-imidazoquinolin-4 (5h)-one derivatives as selective and orally available mpges-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(11), 2868-2878.
 77. Kablaoui, N., Patel, S., Shao, J., Demian, D., Hoffmaster, K., Berlioz, F., Vazquez, M. L., Moore, W. M., and Nugent, R. A. (2013). Novel benzoxazole inhibitors of mpges-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(3), 907-911.
 78. Arhancet, G. B., Walker, D. P., Metz, S., Fobian, Y. M., Heasley, S. E., Carter, J. S., Springer, J. R., Jones, D. E., Hayes, M. J., and Shaffer, A. F. (2013). Discovery and sar of pf-4693627, a potent, selective and orally bioavailable mpges-1 inhibitor for the potential treatment of inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(4), 1114-1119.
 79. Walker, D. P., Arhancet, G. B., Lu, H.-F., Heasley, S. E., Metz, S., Kablaoui, N. M., Franco, F. M., Hanau, C. E., Scholten, J. A., and Springer, J. R. (2013). Synthesis and biological evaluation of substituted benzoxazoles as inhibitors of mpges-1: Use of a conformation-based hypothesis to facilitate compound design. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(4), 1120-1126.
 80. Novasaid, A. (2011). Microsomal prostaglandin e synthase-1 (mpges1) inhibitors. Google Patents.
 81. Leclerc, P., Idborg, H., Spahiu, L., Larsson, C., Nekhotiaeva, N., Wannberg, J., Stenberg, P., Korotkova, M., and Jakobsson, P.-J. (2013). Characterization of a human and murine mpges-1 inhibitor and comparison to mpges-1 genetic deletion in mouse models of inflammation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 107, 26-34.
 82. Gmbh, B. I. I. (2010). 1H-benzimidazole-5-carboxamides as anti-inflammatory agents. Google Patents.
 83. Gmbh, B. I. I. (2010). 3H-imidazo[4,5-c] pyridine-6-carboxamides as anti-inflammatory agents. Google Patents.

84. Gmbh., B. I. I. (2010). 1H-benzimidazole-5-carboxamides as anti-inflammatory agents. Google Patents.
85. Gmbh, B. I. I. (2012). New compounds. Google Patents.
86. Gmbh., B. I. I. (2012). 6-amino-2-phenylamino-1H-benzimidazole- 5-carboxamide derivatives and their use as microsomal prostaglandin e2 synthase-1 inhibitors. Google Patents.
87. Gmbh, B. I. I. (2012). Novel compounds. Google Patents.
88. Pfau, R., Arndt, K., Doods, H., Hauel, N., Klinder, K., and Kuelzer, R. (2013). 3h-imidazo [4,5-c] pyridine-6-carboxamides as anti-inflammatory agents. Google Patents.
89. Pfau, R., Arndt, K., Doods, H., Hauel, N., Klinder, K., and Kuelzer, R. (2014). 3h-imidazo [4,5-b] pyridine-6-carboxamides as anti-inflammatory agents. Google Patents.
90. Gmbh, B. I. I. (2012). 2-(arylamino)-3h-imidazo[4,5-b]pyridine- 6-carboxamide derivatives and their use as mpges-1 inhibitors. Google Patents.
91. Ab, N. (2009). Compounds and methods. Google Patents.
92. Gmbh, B. I. I. (2011). Inhibitors of microsomal prostaglandin e synthase-1. Google Patents.
93. Schiffler, M. A., Antonyamy, S., Bhattachar, S. N., Campanale, K. M., Chandrasekhar, S., Condon, B., Desai, P. V., Fisher, M. J., Groshong, C., and Harvey, A. (2016). Discovery and characterization of 2-acylaminoimidazole microsomal prostaglandin e synthase-1 inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(1), 194-205.
94. Company, E. L. A. (2012). Novel imidazole 2-benzamide compounds useful for the treatment of osteoarthritis. Google Patents.
95. Norman, B. H., Fisher, M. J., Schiffler, M. A., Kuklish, S. L., Hughes, N. E., Czeskis, B. A., Cassidy, K. C., Abraham, T. L., Alberts, J. J., and Luffer-Atlas, D. (2018). Identification and mitigation of reactive metabolites of 2-aminoimidazole-containing microsomal prostaglandin e synthase-1 inhibitors terminated due to clinical drug-induced liver injury. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(5), 2041-2051.
96. Ho, J. D., Lee, M. R., Rauch, C. T., Aznavour, K., Park, J. S., Luz, J. G., Antonyamy, S., Condon, B., Maletic, M., and Zhang, A. (2021). Structure-based, multi-targeted drug discovery approach to eicosanoid inhibition: Dual inhibitors of mpges-1 and 5-lipoxygenase activating protein (flap). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1865(2), 129800.
97. Waltenberger, B., Wiechmann, K., Bauer, J., Markt, P., Noha, S. M., Wolber, G., Rollinger, J. M., Werz, O., Schuster, D., and Stuppner, H. (2011). Pharmacophore modeling and virtual screening for novel acidic inhibitors of

- microsomal prostaglandin e2 synthase-1 (mpges-1). *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(9), 3163-3174.
98. Bruno, A., Di Francesco, L., Coletta, I., Mangano, G., Alisi, M. A., Polenzani, L., Milanese, C., Anzellotti, P., Ricciotti, E., and Dovizio, M. (2010). Effects of af3442 [n-(9-ethyl-9h-carbazol-3-yl)-2-(trifluoromethyl) benzamide], a novel inhibitor of human microsomal prostaglandin e synthase-1, on prostanoid biosynthesis in human monocytes in vitro. *Biochemical Pharmacology*, 79(7), 974-981.
 99. Acrafspa, A. C. R. a. F. (2009). 3-aminocarbazole compound, pharmaceutical composition containing it and preparation method thereof. Google Patents.
 100. S.A., G. P. (2013). Triazolone compounds as mpges-1 inhibitors. Google Patents.
 101. Sant, S., Tandon, M., Menon, V., Gudi, G., Kattige, V., Joshi, N. K., Korukonda, K., and Levine-Dolberg, O. (2018). Grc 27864, novel, microsomal prostaglandin e synthase-1 enzyme inhibitor: Phase 1 study to evaluate safety, pk and biomarkers in healthy, adult subjects. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26, S351-S352.
 102. S.A, G. P. (2015). Substituted pyrimidine compounds as mpges-1 inhibitors. Google Patents.
 103. Banerjee, A., Pawar, M. Y., Patil, S., Yadav, P. S., Kadam, P. A., Kattige, V. G., Deshpande, D. S., Pednekar, P. V., Pisat, M. K., and Gharat, L. A. (2014). Development of 2-aryl substituted quinazolin-4 (3h)-one, pyrido [4, 3-d] pyrimidin-4 (3h)-one and pyrido [2, 3-d] pyrimidin-4 (3h)-one derivatives as microsomal prostaglandin e2 synthase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(20), 4838-4844.
 104. Muthukaman, N., Deshmukh, S., Sarode, N., Tondlekar, S., Tambe, M., Pisal, D., Shaikh, M., Kattige, V. G., Honnegowda, S., and Karande, V. (2016). Discovery of 2-((2-chloro-6-fluorophenyl) amino)-n-(3-fluoro-5-(trifluoromethyl) phenyl)-1-methyl-7, 8-dihydro-1h-[1, 4] dioxino [2', 3': 3, 4] benzo [1, 2-d] imidazole-5-carboxamide as potent, selective and efficacious microsomal prostaglandin e2 synthase-1 (mpges-1) inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(24), 5977-5984.
 105. Muthukaman, N., Tambe, M., Deshmukh, S., Pisal, D., Tondlekar, S., Shaikh, M., Sarode, N., Kattige, V. G., Pisat, M., and Sawant, P. (2017). Discovery of furan and dihydrofuran-fused tricyclic benzo [d] imidazole derivatives as potent and orally efficacious microsomal prostaglandin e synthase-1 (mpges-1) inhibitors: Part-1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(23), 5131-5138.
 106. Muthukaman, N., Deshmukh, S., Tambe, M., Pisal, D., Tondlekar, S., Shaikh, M., Sarode, N., Kattige, V. G., Sawant, P., and Pisat, M. (2018). Alleviating cyp and herg liabilities by structure optimization of dihydrofuran-fused tricyclic benzo [d] imidazole series—potent, selective and orally efficacious microsomal

- prostaglandin e synthase-1 (mpges-1) inhibitors: Part-2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(7), 1211-1218.
107. Muthukaman, N., Tambe, M., Shaikh, M., Pisal, D., Deshmukh, S., Tondlekar, S., Sarode, N., Narayana, L., Gajera, J. M., and Kattige, V. G. (2017). Tricyclic 4, 4-dimethyl-3, 4-dihydrochromeno [3, 4-d] imidazole derivatives as microsomal prostaglandin e2 synthase-1 (mpges-1) inhibitors: Sar and in vivo efficacy in hyperalgesia pain model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(11), 2594-2601.
 108. Kuklish, S. L., Antonysamy, S., Bhattachar, S. N., Chandrasekhar, S., Fisher, M. J., Fretland, A. J., Gooding, K., Harvey, A., Hughes, N. E., and Luz, J. G. (2016). Characterization of 3, 3-dimethyl substituted n-aryl piperidines as potent microsomal prostaglandin e synthase-1 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(19), 4824-4828.
 109. Lauro, G., Manfra, M., Pedatella, S., Fischer, K., Cantone, V., Terracciano, S., Bertamino, A., Ostacolo, C., Gomez-Monterrey, I., and De Nisco, M. (2017). Identification of novel microsomal prostaglandin e2 synthase-1 (mpges-1) lead inhibitors from fragment virtual screening. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 125, 278-287.
 110. Di Micco, S., Terracciano, S., Cantone, V., Fischer, K., Koeberle, A., Foglia, A., Riccio, R., Werz, O., Bruno, I., and Bifulco, G. (2018). Discovery of new potent molecular entities able to inhibit mpges-1. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1419-1427.
 111. Chini, M. G., Giordano, A., Potenza, M., Terracciano, S., Fischer, K., Vaccaro, M. C., Colarusso, E., Bruno, I., Riccio, R., and Koeberle, A. (2020). Targeting mpges-1 by a combinatorial approach: Identification of the aminobenzothiazole scaffold to suppress pge2 levels. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 11(5), 783-789.
 112. Koppitz, M., Bräuer, N., Ter Laak, A., Irlbacher, H., Rotgeri, A., Coelho, A.-M., Walter, D., Steinmeyer, A., Zollner, T. M., and Peters, M. (2019). Discovery and optimization of pyridyl-cycloalkyl-carboxylic acids as inhibitors of microsomal prostaglandin e synthase-1 for the treatment of endometriosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29(18), 2700-2705.
 113. Zhang, Y.-Y., Yao, Y.-D., Luo, J.-F., Liu, Z.-Q., Huang, Y.-M., Wu, F.-C., Sun, Q.-H., Liu, J.-X., and Zhou, H. (2022). Microsomal prostaglandin e2 synthase-1 and its inhibitors: Molecular mechanisms and therapeutic significance. *Pharmacological Research*, 175, 105977.
 114. Jakobsson, P.-J., Thorén, S., Morgenstern, R., and Samuelsson, B. (1999). Identification of human prostaglandin e synthase: A microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(13), 7220-7225.
 115. Koeberle, A., Siemoneit, U., Buhning, U., Northoff, H., Laufer, S., Albrecht, W., and Werz, O. (2008). Licofelone suppresses prostaglandin e2 formation by

- interference with the inducible microsomal prostaglandin e2 synthase-1. *Journal of Pharmacolgy Experimental Therapeutics*, 326(3), 975-982.
116. Yurttaş, L., Tay, F., and Demirayak, Ş. (2015). Synthesis and antitumor activity evaluation of new 2-(4-aminophenyl) benzothiazole derivatives bearing different heterocyclic rings. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30(3), 458-465.
 117. Adachi, K., Michigami, K., and Hayashi, M. (2010). Simple three steps synthesis of potential medicine for metabolic syndrome. *Heterocycles*, 82(1), 857-865.
 118. Hauser, H. (1928). Zur kenntnis der 2-aminophenyl-benzthiazole, *Eidgen Technische Hochschule Zurich*.
 119. Deligeorgiev, T. G., Kaloyanova, S., Vasilev, A., and Vaquero, J. J. (2010). Novel green procedure for the synthesis of 2-arylbenzothiazoles under microwave irradiation in peg 200 or peg 400. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185(11), 2292-2302.
 120. Hu, W.-P., Chen, Y.-K., Liao, C.-C., Yu, H.-S., Tsai, Y.-M., Huang, S.-M., Tsai, F.-Y., Shen, H.-C., Chang, L.-S., and Wang, J.-J. (2010). Synthesis, and biological evaluation of 2-(4-aminophenyl) benzothiazole derivatives as photosensitizing agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(16), 6197-6207.
 121. Lo, W.-S., Hu, W.-P., Lo, H.-P., Chen, C.-Y., Kao, C.-L., Vandavasi, J. K., and Wang, J.-J. (2010). Synthesis of sulfur– sulfur bond formation from thioamides promoted by 2, 3-dichloro-5, 6-dicyanobenzoquinone. *Organic Letters*, 12(23), 5570-5572.
 122. Kang, S.-B., Yim, H.-S., Won, J.-E., Kim, M.-J., Kim, J.-J., Kim, H.-K., Lee, S.-G., and Yoon, Y.-J. (2008). Effective amidation of carboxylic acids using (4, 5-dichloro-6-oxo-6h-pyridazin-1-yl) phosphoric acid diethyl ester. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 29(5), 1025-1032.
 123. Bolakatti, G., Palkar, M., Katagi, M., Hampannavar, G., Karpoomath, R. V., Ningannagouda, S., and Badiger, A. (2021). Novel series of benzo [d] thiazolyl substituted-2-quinolone hybrids: Design, synthesis, biological evaluation and in-silico insights. *Journal of Molecular Structure*, 1227, 129413.
 124. Choi, S. J., Park, H. J., Lee, S. K., Kim, S. W., Han, G., and Choo, H. Y. (2006). Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase ii inhibitory activity. *Bioorg Med Chem*, 14(4), 1229-1235.
 125. Shekfeh, S., Caliskan, B., Fischer, K., Yalcin, T., Garscha, U., Werz, O., and Banoglu, E. (2019). A multi-step virtual screening protocol for the identification of novel non-acidic microsomal prostaglandin e2 synthase-1 (mPGES-1) inhibitors. *ChemMedChem*, 14(2), 273-281.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YALÇIN, Tansu
 Uyuğu :
 Doğum tarihi ve yeri :
 Medeni hali :
 Telefon :
 e-posta :



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	Sivas Selçuk Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görevi
2017-Devam Ediyor	Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

Shekfeh, S., Caliskan, B., Fischer, K., Yalcin, T., Garscha, U., Werz, O., and Banoglu, E. (2019). A multi-step virtual screening protocol for the identification of novel non-acidic microsomal prostaglandin synthase-1 (mPGES-1) inhibitors. ChemMedChem, 14(2), 273-281.

Bildiriler

Yalçın, T., Maz T., Kretzer, C., Çalışkan, B., Werz, O., Banoglu, E. Novel benzothiazole derivatives as microsomal prostaglandin synthase-1 (mPGES-1) inhibitors. EFMC Young Medicinal chemists' Symposium (EFMC-YMCS), September 8-9 2022, Nice, France. (Poster)



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..