

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALKOL ESTERİ YAPISINDAKİ YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ, MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI VE  
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

Ecz. Yusuf ATAKER

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2023



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ALKOL ESTERİ YAPISINDAKİ YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ,  
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ, MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI VE  
YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

Ecz. Yusuf ATAKER

FARMASÖTİK KİMYA PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Dr. Öğr. Üyesi Suat SARI

ANKARA  
2023

**ONAY SAYFASI****ALKOL ESTERİ YAPISINDAKİ YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ, BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ, MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI VE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ****Öğrenci: Yusuf ATAKER****Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Suat SARI**

Bu tez çalışması 09.01.2023 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Osman Cihat Şafak*

*Başkent Üniversitesi*

**Tez Danışmanı:** *Dr. Öğr. Üyesi Suat SARI*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Rahime Şimşek*

*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Erhan Palaska*

*Hacettepe Üniversitesi*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

...../...../.....

Ecz. Yusuf ATAKER

1“*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internette paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*

\* *Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Suat SARI danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Ecz. Yusuf ATAKER

## TEŞEKKÜR

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimimde bana hocalık yapan, gün ve saat kavramı olmaksızın her zaman yardım eden ve her konuda her şeyi paylaşabildiğim ve beraber çözümler bulabildiğimiz hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suat Sarı'ya,

Çalışmalarımın gerçekleşmesi için gerekli onay ve izinleri vererek Anabilim Dalı kaynaklarından yararlanmamı sağlayan Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi'ye,

Bileşiklerimizin antikolinesteraz aktivite tarama testlerini yapan Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Bölümü öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Burak Barut'a, antifungal aktivite tarama testlerini yapan De Montfort Üniversitesi İmmünoloji Bölümü öğretim üyesi Sayın Dr. Umakhanth Venkatraman Giriya'ya, IDO/TDO enzim inhibisyon testlerini yapan Ulusal Cheng Kung Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Chun Hei Antonio Cheung ve Sayın Doç. Dr. Justin Chen'e, MTT sitotoksikite testini gerçekleştiren Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu'na,

Bileşiklerimizin kütle spektrumları için Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya, NMR spektrumları ve eleman analizleri için Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e,

İlgi ve yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Her daim varlığını ve desteğini hissettiren aileme ve sevgisini, desteğini ve yanımda oluşunu benden bir gün bile esirgemeyen nişanlım Seher Yenipınar'a sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

## ÖZET

**Ataker, Y., Alkol Esteri Yapısındaki Yeni Azol Türevlerinin Sentezi, Biyolojik Aktiviteleri, Moleküler Modelleme Çalışmaları ve Yapı-Etki İlişkileri, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2023.** Bu çalışmada, antimikrobiyal ve antikolinesteraz etkili yeni organik bileşiklerin keşfedilmesi amacıyla, 1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il/1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanolün çeşitli karboksilik asit esterleri sentez edilmiş; antifungal, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzim inhibitör etkileri test edilmiştir. Ayrıca literatürde, kolinesteraz ve indolamin 2,3-dioksijenaz 1 (IDO1)/triptofan 2,3-dioksijenaz 2 (TDO2) enzimlerini bir arada inhibe edebilen bileşiklerin Alzheimer Hastalığı (AH) tedavisinde etkili olabileceğinin gösterilmesi üzerine sonuç bileşiklerin IDO1/TDO2 enzim inhibitör aktiviteleri taranarak yapı-aktivite ilişkileri (YAI) ortaya konmuştur. Bileşiklerin kolinesteraz inhibitör etkilerine yönelik YAI moleküler modelleme çalışmaları ile desteklenmiştir. Özellikle antimikrobiyal ajanların konak hücreler üzerinde toksik etkilerinin en az düzeyde olması gerektiği için aktif bileşiklerin sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri de test edilmiştir. Hedef bileşikler, 1-ariletanon türevlerinin 2 numaralı konumdan bromlanması ardından seçilen azol halkalarının bromlanmış türevlerle *N*-alkilasyonu ve devamında elde edilen alkilenmiş türevlerin redüksiyonu sonucu oluşan arilazoletanon türevlerinin redüklenmesiyle elde edilen alkol türevlerinin çeşitli karboksilik asit türevleri ile esterleştirilmesi yoluyla elde edilmiştir. Sentez edilen hedef bileşiklerin antimikrobiyal etkileri mikrodilüsyon yöntemiyle, kolinesteraz ve IDO1/TDO2 inhibitör etkileri ise spektrofotometrik yöntemlerle test edilmiştir. Tez çalışması sonunda güçlü BChE ve IDO1 inhibitör etkili, düşük sitotoksikite gösteren yeni azol bileşiklerine ulaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Azol, antifungal, antikolinesteraz, IDO1, TDO2, moleküler kenetleme



## ABSTRACT

**Ataker, Y., Synthesis of New Azole Derivatives in Alcohol Ester Structure, Biological Activities, Molecular Modeling Studies and Structure-Activity Relationships, Graduate School of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara, 2023.** In this study, various carboxylic acid esters of 1-aryl-2-(1*H*-imidazol-1-yl)/1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanol was synthesized in order to discovery new organic compounds with antimicrobial and anticholinesterase effects; antifungal, acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) enzyme inhibitory effects were tested. As compounds simultaneously inhibiting cholinesterase and indolamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)/tryptophan 2,3-dioxygenase 2 (TDO2) enzymes could actually be effective in the treatment of Alzheimer's Disease (AD) according to the literature studies, the IDO1/TDO2 enzyme inhibitory activities of the title compounds were screened and structure-activity relationships (SAR) were established. The SARs regarding cholinesterase inhibitory effects of the compounds were supported by molecular modeling studies. Since the toxic effects of antimicrobial agents on host cells should be minimal, the cytotoxic effects of active compounds on healthy cells were also tested. The target compounds were synthesized by esterification of various carboxylic acids with the alcohol derivatives, which were the reduction products of respective arylazoleethanones obtained by bromination of 1-aryletanone derivatives at position 2 followed by *N*-alkylation of the selected azole rings with the brominated derivatives. At the end of this thesis study, strong BChE and IDO1 inhibitory and low cytotoxic new azole compounds were found.

**Keywords:** Azole, antifungal, anticholinesterase, IDO1, TDO2, molecular docking

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xvi
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>10</b>
2.1. 1-Aril-2-(azol)etanol Esterlerinin Kimyası	10
2.1.1. Ariletanon ve 1-Aril-2-bromoetanon Türevlerinin Sentezi	10
2.1.2. Azollerin 2-Halojeno(aril/alkil)etanon Türevleri ile <i>N</i> -Alkilasyonu	11
2.1.3. Ketonların Redüksiyonu	16
2.1.4. Alkollerin Esterleştirme Yöntemleri	17
2.2. Mantar Enfeksiyonları	19
2.2.1. Antifungal İlaçlar	20
2.3. Alzheimer Hastalığı	26
2.3.1. Kolinergic Sistem Hipotezi	26
2.3.2. A $\beta$ Protein Hipotezi	27
2.3.4. Tau Protein Hipotezi	30
2.3.5. Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Toksik Metal İyonları	30
2.4. İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyonu	31
2.5. Moleküler Modelleme	33
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
3.1. Kimyasal Çalışmalar	36

3.1.1. Materyal	36
3.1.2. Sentez Yöntemleri	36
3.1.3. Analitik Yöntemler	39
3.1.4. Spektrofotometik Yöntemler	39
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	40
3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	40
3.2.2. Antikolinesteraz ve İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3- dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları	40
3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	44
<b>4. BULGULAR</b>	46
4.1. Kimyasal Çalışmalar	46
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	65
4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	65
4.2.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları	66
4.2.3. İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları ve LDH Yöntemine Göre Sitotoksisite Çalışmaları	68
4.2.4. MTT Yöntemine Göre Sitotoksisite Çalışmaları	73
4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları	75
4.3.1. BChE Enzimi Üzerinde Moleküler Kenetleme Çalışmaları	75
<b>5. TARTIŞMA</b>	78
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	90
<b>7. KAYNAKLAR</b>	92
<b>8. EKLER</b>	
EK 1. Orjinallik Ekran Çıktısı	
EK 2. Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

4-FI	4-Fenilimidazol
$\lambda_{max}$	Maksimum absorpsiyon
$\pi$	Pi
A $\beta$	Amiloid-beta
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
ACN	Asetonitril
AH	Alzheimer Hastalığı
AIDS	Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
APP	Amiloid prekürsör protein
ATCC	Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu
BChE	Bütirikolinesteraz
CLSI	Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CYP51	Lanosterol 14- $\alpha$ demetilaz
DCC	<i>N,N'</i> -disikloheksilkarbodiimit
DCU	Disikloheksilüre
DCM	Diklorometan
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DTNB	5,5'-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)
EPA	Epakadostat
ESI <sup>+</sup>	Pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon
FBS	Fetal sığır serumu
IDO	İndolamin 2,3-dioksijenaz
IFN	İnterferon
IR	İnfrared

İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
$K_i$	İnhibisyon sabiti
$K_m$	Michealis-Menten sabiti
KOH	Potasyum hidroksit
LDH	Laktat dehidrojenaz
M.A.	Molekül ağırlığı
m/z	Kütle/yük
MİK	Minimum inhibitör konsantrasyon
MTT	3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NBS	<i>N</i> -Bromosüksinimit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PAB	Periferik anyonik bölge
PDB	Protein data bank
ppm	Milyonda bir
PTSA	<i>p</i> -Toluensülfonik asit
RMSD	Ortalama Karekök Sapması
SS	Standart sapma
TBAB	Tetrabütilamonyum bromür
TDO	Triptofan 2,3-dioksijenaz
TEAI	Tetraetilamonyum iyodür
UV	Ultraviyole
$V_{max}$	Reaksiyonun maksimum hızı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YAI	Yapı-aktivite ilişkisi

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Yaygın kullanılan bazı azol antifungal ilaçlar.	2
1.2. Oksikonazol bileşiğinde farmakofor gruplarının gösterimi.	3
1.3. ACh'nin AChE tarafından hidrolizi.	4
1.4. Mikonazol.	4
1.5. IDO ve TDO enzimlerinin triptofan metabolizmasındaki rolü.	5
1.6. Ekonazol.	6
2.1. Friedel-Crafts açilasyon reaksiyonu.	10
2.2. 2-Asetilnaftalen sentezi.	10
2.3. İmediata ve Dar'ın yöntemiyle naftaçil bromürün sentezi.	11
2.4. İmidazolün yapısı (A), halkadaki asitlik-bazlık (B), yapısındaki totomerizm (C) ve rezonans gösterimi (D).	12
2.5. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün kimyasal yapısı.	12
2.6. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün totomerleri (A) ve 1,2,4-triazolün rezonans gösterimi (B).	13
2.7. İmidazolün <i>N</i> -alkilasyon reaksiyonu.	13
2.8. İmidazolün fenaçil bromür ile reaksiyonu.	13
2.9. Sübstitüe imidazol halkasının fenaçil bromür türevleriyle reaksiyonu.	14
2.10. Farklı katalizörler yardımıyla azol türevlerinin <i>N</i> -alkilasyonu.	14
2.11. 1,2,4-Triazolün <i>N</i> -alkilasyonu.	14
2.12. 1,2,4-Triazolün metalik sodyum ile <i>N</i> -alkilasyonu.	15
2.13. 1,2,4-Triazolün K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> varlığında <i>N</i> -alkilasyonu.	15
2.14. Tetrazol halkasının Li ve ark. tarafından gerçekleştirilen <i>N</i> -alkilasyonu.	15
2.15. Walker ve ark.'nın yöntemiyle keton grubunun redüksiyonu.	16
2.16. Lityumun redüksiyon ajanı olarak kullanıldığı yöntemde redüksiyon ürünleri.	16
2.17. Ketonların Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ile redüksiyonu.	17
2.18. β-Keto ester yapısındaki bileşiğin redüksiyonu.	17
2.19. Alkollerin açil halojenür ile esterleştirilmesi.	17
2.20. Alkil halojenürlerin karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonu.	18
2.21. Alkollerin karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonu.	18

<b>2.22.</b>	Alkollerin anhidritler ile esterleştirme reaksiyonu.	18
<b>2.23.</b>	Alkollerin Pd ile oksidatif reaksiyonu.	19
<b>2.24.</b>	Yapısında ester grubu bulunan ilaç örnekleri.	19
<b>2.25.</b>	Amfoterisin B ve flusitozin.	21
<b>2.26.</b>	Mikonazol, ekonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klotrimazol ve ravukonazolün gösterimi.	22
<b>2.27.</b>	Ergosterol biyosentezi.	23
<b>2.28</b>	Walker ve ark. tarafından bildirilen antifungal etkili bazı karboksilik asit ve karbotiyoik S-asit esterleri.	24
<b>2.29.</b>	Wahbi ve ark. tarafından bildirilen 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-il)etanolün doymuş alkil zincirleri taşıyan çeşitli esterleri.	24
<b>2.30.</b>	Karakurt ve ark. tarafından sentezlenen antifungal etkili yeni 2-(1 <i>H</i> -imidazol-il)-1-(2-naftil)etil karboksilat türevleri.	25
<b>2.31.</b>	De Vita ve ark. tarafından bildirilen yüksek antifungal aktiviteye sahip 1-(4-klorofenil)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil bifenil-4-karboksilat.	25
<b>2.32.</b>	Doğan ve ark. tarafından bildirilen yüksek antifungal etkili 1-fenil-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil pentanoat.	26
<b>2.33.</b>	Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikleri.	27
<b>2.34.</b>	$\beta$ ve $\gamma$ sekretaz inhibitörleri.	29
<b>2.35.</b>	Tramiprosat.	30
<b>2.36.</b>	BChE-IDO1 ikili inhibisyonu sağlayan mikonazol türevleri.	32
<b>2.37.</b>	EPA, navoksimod, linrodostat, PF-06840003 ve 680C91'in kimyasal yapısı.	33
<b>3.1.</b>	Hedef bileşiklerin genel sentez şeması.	38
<b>4.1.</b>	Bileşik 7, 9, 19 ve 21'in BChE'ye karşı Lineweaver-Burk (A) ve Dixon grafiği (B).	67
<b>4.2.</b>	Bileşik 5-23 ve EPA'nın 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 $\mu$ M konsantrasyonda SKOV-3 hücrelerinde IDO1 enzimine karşı inhibisyon ve sitotoksiste grafikleri.	69
<b>4.3.</b>	Bileşik 5-23 ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 $\mu$ M konsantrasyonda A172 hücrelerinde TDO2 enzimine karşı inhibisyon grafikleri.	71
<b>4.4.</b>	Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21'in 3T3 hücreleri üzerinde MTT yöntemine göre tespit edilmiş sitotoksik etkileri.	74
<b>5.1.</b>	1-Aril-2-bromoetanon türevlerinin sentez mekanizması.	79
<b>5.2.</b>	1-Aril-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etanon türevlerinin sentez mekanizması.	79

<b>5.3.</b>	1-Aril-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etanon türevlerinin mekanizması.	79
<b>5.4.</b>	Keton türevi bileşiklerin NaBH <sub>4</sub> ile redüksiyonu.	80
<b>5.5.</b>	Steglich esterleştirilmesi.	81
<b>5.6.</b>	Bileşik 13'ün <sup>1</sup> H NMR spektrumu.	83
<b>5.7.</b>	Bileşik 13'e ait <sup>13</sup> C NMR spektrumu.	84
<b>5.8.</b>	Bileşik 13'ün kütle spektrumu.	85
<b>5.9.</b>	Bileşik 13'ün temel parçalanma ürünleri.	85
<b>5.10.</b>	Bileşik 19'un AutoDock 4 programından elde edilen BChE enzimi ile etkileşmelerinin iki (A) ve üç (B) boyutlu gösterimi.	88



## TABLolar

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>1.1.</b> Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısı.	7
<b>4.1.</b> Bileşik 5-23'ün dirençli <i>C. tropicalis</i> hasta izolatlarına karşı MİK değerleri (µg/mL).	65
<b>4.2.</b> Hedef bileşikler ile galantaminin AChE ve BChE enzimlerine karşı IC <sub>50</sub> değerleri (µM).	66
<b>4.3.</b> Seçilen bileşiklerin BChE'ye karşı inhibisyon tipleri ve K <sub>i</sub> değerleri (µM).	68
<b>4.4.</b> Bileşik 5-23 ve EPA'nın 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda IDO1 enzimine karşı inhibisyon yüzdeleri.	70
<b>4.5.</b> Bileşik 5-23 ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda TDO2 enzimine karşı inhibisyon yüzdeleri.	72
<b>4.6.</b> Bileşik 5-23, EPA ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda SKOV-3 hücrelerine karşı sitotoksosite yüzdeleri.	73
<b>4.7.</b> Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21'in artan konsantrasyonları ile muamele edilen 3T3 hücrelerinin canlılığı (%).	74
<b>4.8.</b> Hedef bileşiklerin BChE enzimiyle AutoDock Vina ve AutoDock 4 programlarında kenetlenmesiyle elde edilen kenetleme skorları (kcal/mol).	75
<b>4.9.</b> Bileşik 7, 9, 19 ve 21'in BChE enzimiyle AutoDock 4 ve AutoDock Vina programlarında kenetlenmesiyle elde edilen reseptör etkileşmeleri.	76

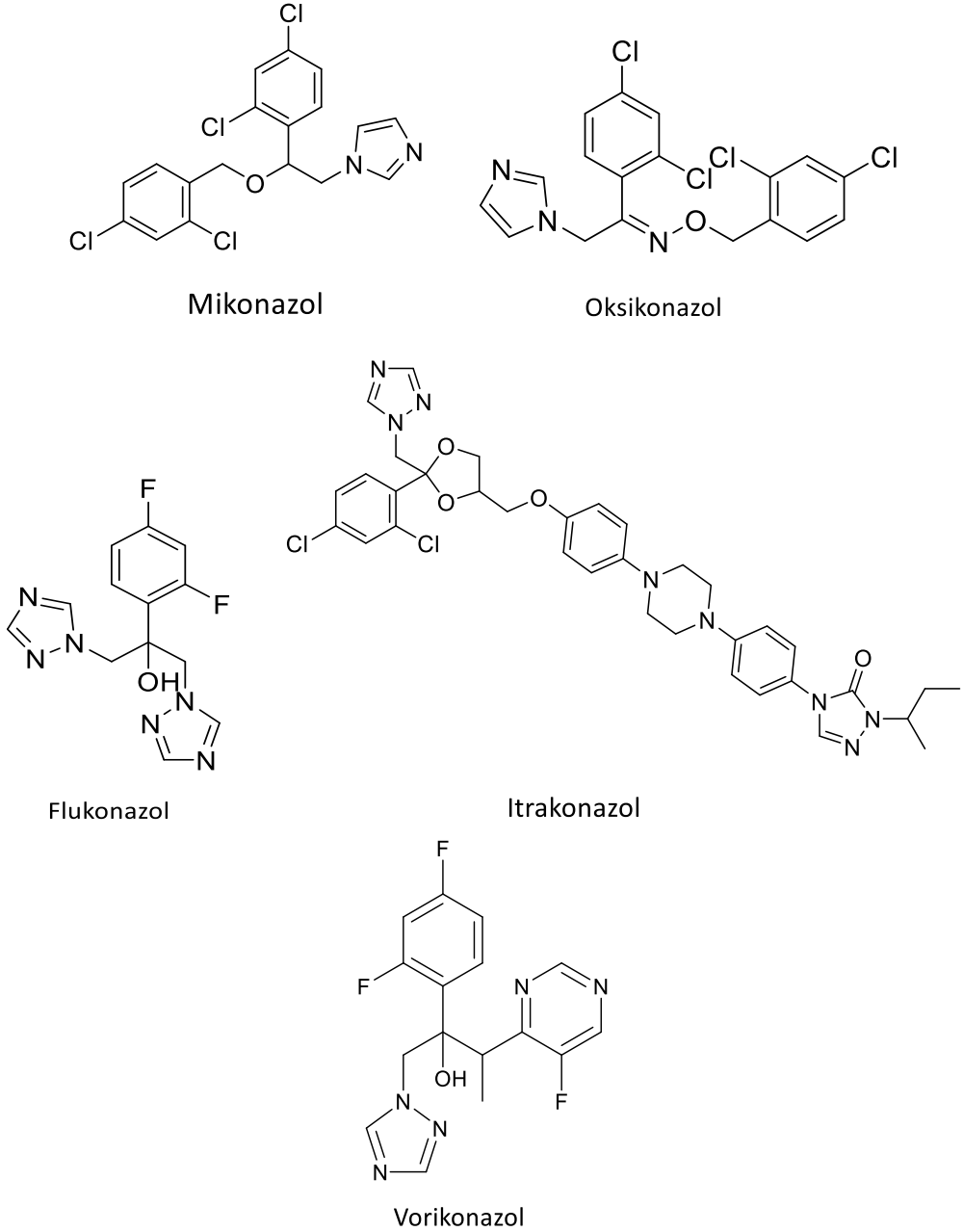
## 1. GİRİŞ

*Candida* türleri normal insan florasının bir parçasıdır. Cilt, gastrointestinal ve genital kanallarda bulunurlar (1). *Candida* enfeksiyonları, yüzeysel mukokutanöz bozukluklar gibi yaşamı tehdit etmeyen hastalıklara neden olabilirken, birden fazla organı tutan, invaziv, sistemik ve dolayısıyla ölümcül enfeksiyonlara da neden olabilirler (2). *Candida* türlerinin neden olduğu mantar enfeksiyonları sağlık sektöründe önemli bir sorun olarak ortaya çıkmakta ve yatan hastalar için yüksek ölüm oranlarına ve yüksek tedavi maliyetlerine yol açmaktadır (3). Son zamanlarda, kandidiyazisin seyrek ve yaygın formlarının insidansında dikkate değer bir artış gözlemlenmiştir (4). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve immünosupresif ajanların kullanımı, transplantasyon ve kalıcı katater uygulamalarının artması, çocuklarda yetersiz beslenme, diyabet ve AIDS gibi hastalıklarda artış görülmesi bu insidansı etkileyen faktörler arasındadır (5). Yüksek ölüm oranları, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda artan invaziv sistemik enfeksiyonlar ve septisemi vakalarına bağlanabilir. Son yıllarda, sistemik *Candida* hastalıkları nozokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonlarının dördüncü önde gelen nedeni olmuştur (3).

Azoller hem sistemik/invaziv dirençli mantar enfeksiyonlarında hem de topikal mantar enfeksiyonlarında kullanılır (6-8). Bu ajanların oral kullanılabilmesi ve alternatif ajanlarla karşılaştırıldığında iyi tolere edilebilir olmaları, bu ilaç sınıfını uzun süreli tedavinin gerekli olduğu birçok klinik senaryoda tercih edilmesini sağlamıştır (9-11). Azol antifungal ilaçlar imidazol, triazol veya tetrazol türevleri olarak sınıflandırılmaktadırlar (12).

Mantar zarının önemli bir bileşeni olan ergosterol, azol türevlerinin hedefidir. Ergosterol; zarın akışkanlığı ve bütünlüğü, besin taşınması ve kitin sentezi ile ilişkili proteinler gibi zara bağlı enzimlerin uygun işlevi dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlere katkıda bulunur. Azol antifungaller, lanosterolden ergosterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağını, bir sitokrom P450 enzimi olan lanosterol 14- $\alpha$  demetilaz (CYP51) enzimini inhibe ederek mantarlarda ergosterol oluşumunu bozarlar. CYP51'in

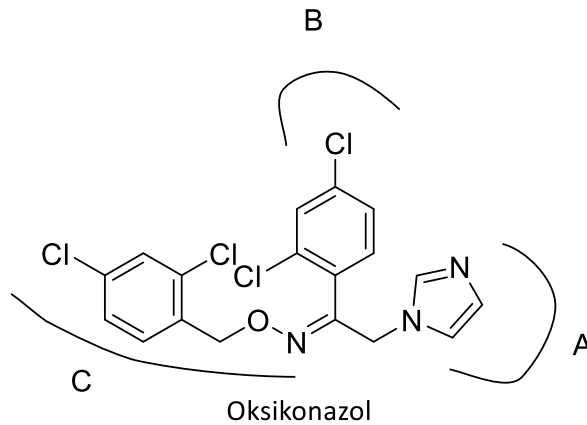
aktif bölgesinde bir demir protoporfirin (*heme*) kofaktörü bulunur ve antifungal azoller, imidazol veya triazol halkasındaki bir azot atomu vasıtasıyla demir atomu ile koordinasyon bağı oluştururlar. Kurulan bu bağı inhibisyonda oldukça etkilidir (13, 14). Mikonazol, oksikonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol antifungal tedavide kullanılan bazı azol antifungal ilaçlardır (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1.** Yaygın kullanılan bazı azol antifungal ilaçlar.

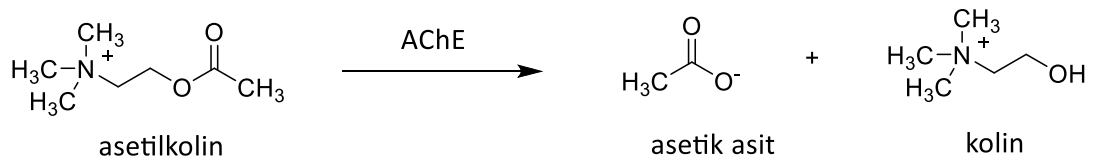
*Candida* türlerinin ekinokandinlere ve azollere karşı artan direnci, dünya çapında klinik olarak giderek daha ciddi bir sorun haline gelmiştir (3). ABD’de gerçekleştirilen bir veri tabanı analizine göre, ayaktan tedavi alan hastalar için birinci nesil azol reçeteleri 1991–2009 yılları arasında on kat ve ikinci nesil azol reçeteleri ise 2002–2009 yılları arasında yedi kat artmıştır (15). Bu durum sadece sağlık hizmetlerinin toplam maliyetini ve antifungal dirençli izolatların prevalansını artırmakla kalmamış, aynı zamanda tedaviye bağlı advers olayların ortaya çıkmasına da yol açmıştır (16, 17). Azollerin uzun süreli kullanımı hepatotoksisite, jinekomasti, alopesi, libido azalması, oligospermi, azospermi, iktidarsızlık, hipokalemi, hiponatremi ve adrenal yetmezliğe, ilaç-ilaç etkileşimlerine ve kalpte QT aralığının uzamasına neden olur. Ayrıca endokrinolojik yan etkilere dair raporlarda da artış gözükmektedir. Preklinik ve klinik gelişim aşamalarındaki yeni azoller, daha fazla mantar CYP51’e bağlanmada seçicilikleri nedeniyle terapötik avantajlar sunabilir (6, 18).

Azol antifungal ilaçlar üç ana farmakofor gruba sahiptir: (A) imidazol veya triazol halkasından oluşan, hem demiri ile etkileşime girebilen azol grubu, (B) azol grubuna iki karbon uzaklığında ve bu gruba bir alkil ara zinciri ile bağlı aromatik grup ve (C) alkil ara zinciri üzerinde kanal boyunca uzanıp çevredeki aminoasit kalıntıları ile etkileşen grup (Şekil 1.2) (19, 20).



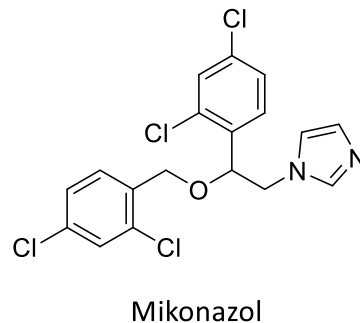
**Şekil 1.2.** Oksikonazol bileşiğinde farmakofor gruplarının gösterimi.

Son yıllarda azoller ile ilgili önemli gelişmelerden biri, bu bileşiklerin Alzheimer Hastalığı (AH) gibi bilişsel ve davranışsal gerileme ile karakterize nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde önemli rol oynayan kolinesteraz enzimlerini inhibe edebildiğinin anlaşılması olmuştur. Kolinerjik kayıp, AH'nin tanısında en önemli belirteçlerden biridir. Asetilkolinesteraz (AChE) ve butirikolinesteraz (BChE) enzimleri kolin esterlerini hidroliz eder. AH'li bireylerde hipokampus ve kortekste, AChE etkinliğinde artış ve buna bağlı olarak ACh aktivasyonunun ve miktarının düştüğü bulunmuştur (Şekil 1.3). AChE ve BChE inhibitörleri, AH tedavisine yönelik en önemli ilaç grubudur. Piyasada bulunan AChE ve BChE inhibitörlerinin hiçbirinde tam anlamıyla bir başarı elde edilememiştir. Bu nedenle, etkili yeni bileşiklerin araştırılması önem kazanmıştır (21-23).



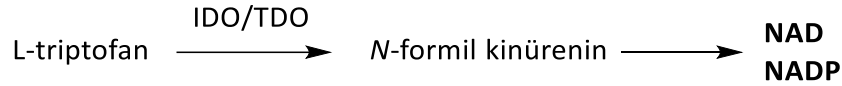
**Şekil 1.3.** ACh'nin AChE tarafından hidrolizi.

Son yıllarda kolinesteraz inhibitör etkili çeşitli yeni azol türevlerinin tasarımı ve keşfi hız kazanmıştır (24-28). Azol antifungallerin doza bağlı AChE ve BChE inhibe edici etkilere sahip olduğunu gösteren önemli araştırmalar mevcuttur (24, 26, 29). Bunlar arasında en önemlisi, Chen ve ark. tarafından mikonazolün (Şekil 1.4) dual etkili bir kolinesteraz inhibitörü olduğunun bulunmuş olmasıdır (24).



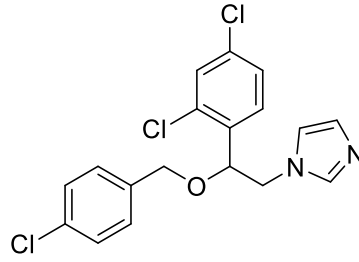
**Şekil 1.4.** Mikonazol.

İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz enzimleri (TDO), triptofanın metabolizmasında rol oynayan interferon (IFN) kaynaklı proteinlerdir. Triptofan, çeşitli metabolik süreçler için gerekli olan esansiyel bir amino asittir. IDO ve TDO enzimleri, kinürenin yolağında triptofan oksidasyonunun ilk ve hız sınırlayıcı basamağı olan *N*-formil kinürenin biyosentezini katalizeler (Şekil 1.5) (30).



**Şekil 1.5.** IDO ve TDO enzimlerinin triptofan metabolizmasındaki rolü.

Kinürenin yolağı; kanser, kronik viral enfeksiyonlar ve patolojik immün baskılanma ile karakterize edilen diğer hastalıkların tedavisi için önemli yeni bir terapötik hedef olarak ortaya çıkmıştır (31-33). Ayrıca nöroenflamasyon kaynaklı AH patolojisinin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da artan kanıtlar kinürenin yolağının çok önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalar, Alzheimer hastalarının serum triptofan seviyelerinin normalden düşük olduğunu, kinürenin konsantrasyonunun ise daha yüksek olduğunu göstermiştir. IDO1'in aktivasyonu, AH'de amiloid-beta (A $\beta$ ) ile ilişkili enflamasyonun patojenik bir faktörü olarak kabul edilir (34-37). AH'nin tedavisi için güçlü ve çok hedefli ligandların geliştirilmesine yönelik araştırmalarda, mikonazolün BChE-IDO1 çift hedefli inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur. Yeni BChE-IDO1 çift hedefli inhibitörlerin daha fazla araştırılmasıyla gelecekte AH tedavisine katkısının artması beklenmektedir (25). Daha güçlü IDO inhibitörleri geliştirmek amacıyla, 4-fenilimidazol (4-PI) türevlerinin sistematik bir çalışması yapılmıştır. Özellikle, 4-PI analoglarının IDO ile üç etkileşimi: aktif bölge girişi, aktif bölgenin içi ve hem demir ile bağlama incelenmiştir (38). 4-PI, IDO1'in non-kompetitif zayıf bir inhibitörü olarak tanımlanmış (39) ve non-kompetitif inhibisyon kinetiğine rağmen, çeşitli spektroskopik çalışmalarla 4-PI'nin aktif bölgede hem demirine bağlandığı gösterilmiştir (38). Azol türevi olan ekonazol (Şekil 1.6) literatürde IDO1 inhibitörü olarak da gösterilmiştir (40).



**Şekil 1.6.** Ekonazol.

Sitotoksisite testi, ilaçlarla hücre büyümesini, üremesini ve morfolojik etkilerini gözlemek için doku hücrelerinin *in vitro* kullanıldığı biyolojik değerlendirme ve tarama testlerinden biridir. Biyolojik etkiye sahip bileşiklerin, vücutta etkisini gösterdiği dozlarda konağa toksik etki göstermemesi ilaç adayı bileşikler için oldukça önemlidir. Sitotoksisite; basit, hızlı ve yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle ilaçların toksisite değerlendirmesi için önemli bir gösterge olarak tercih edilmektedir. Hücre büyümesinin inhibisyonu ve/veya hücre ölümü üzerindeki etkilerin analiz edilmesi biyolojik araştırmaların önemli bileşenlerindedir (41, 42).

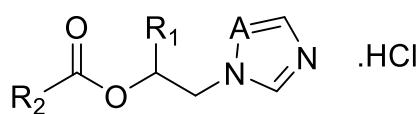
Moleküler modelleme teknikleri, günümüzde ilaç tasarımının vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. İstenen biyolojik etkilere ve ilaç olma potansiyeline sahip küçük moleküllerin öngörülebilmesi amacıyla gerçekleştirilen ve ilaç tasarımında önemli zaman ve maliyet tasarrufu sağlayan sanal aktivite taramada kullanılan moleküler modelleme tekniklerinin başında moleküler kenetleme gelmektedir. Bir ligandın, istenen biyolojik yanıtları tetiklemek üzere hedef reseptörle kararlı bir kompleks oluşturması için ideal bağlanma şeklinin tahmin edildiği ve bu kompleksin afinitesinin hesaplandığı moleküler kenetleme sayesinde küçük bileşikler üzerinde uygun modifikasyonlar yapılabilir, hedef reseptörlerle etkileşmeler atomik düzeyde anlaşılabilir ve dolayısıyla yapı-aktivite ilişkileri (YAI) doğru bir şekilde kurulabilir (43).

Azoller; geniş spektrumları, düşük yan etki profilleri, oral biyoyararlanımlarının oldukça iyi olması ve sistemik kullanılabilirlikleri nedeniyle çoğu mantar enfeksiyonunda ilk tercih edilen ilaçlardır. Fakat son yıllarda azol antifungal ilaçlara artan direnç, ilaç etkileşmeleri ve sahip oldukları bazı toksik etkiler nedeniyle yeni antifungal ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Daha önceki çalışmalarda alkilen

zincirine bağlı grupta 2-naftil ve indol-2-il taşıyan azol türevlerinin aktif bulunmuş olması üzerine (44-48) mevcut tez kapsamında, antimikrobiyal ve antikolinesteraz etkili, toksik olmayan yeni organik bileşiklerin tanımlanması amacıyla, bir seri 1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il/1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil 1*H*-indol 2-karboksilat/naftalen 2-karboksilat türevi tasarlanarak sentez edilmiş ve antifungal, AChE ve BChE inhibitör etkileri ile sitotoksiteleri test edilmiştir. Ekonazol gibi bazı azol antifungallerin IDO inhibitör etkiye sahip olduğunun bilinmesi nedeniyle tez kapsamındaki bileşiklerin IDO1 ve TDO2 inhibitör etkileri de test edilmiştir.

Tez kapsamındaki bileşiklerin yapıları ve saflıkları çeşitli spektral yöntemlerle kanıtlanmış; bileşiklerin antifungal, AChE, BChE, IDO1 ve TDO2 inhibitör ve sitotoksik etkilerine yönelik minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), IC<sub>50</sub>, K<sub>i</sub> ve yüzde (%) canlılık değerleri saptanmıştır. Bileşiklerin BChE enzimine afiniteleri ve enzimle olası etkileşmeleri moleküler kenetleme çalışmaları ile öngörülmüştür. Tasarlanan türevlerde aril grubu olarak fenil, halojen süstitüe fenil ve 2-naftil; azol grubu olarak imidazol ve 1,2,4-triazol; ester grubu olarak ise karboksilik asit esteri ile ana iskelete bağlanmış indol-2-il ve 2-naftil gruplarına yer verilerek YAI oluşturulmuş ve bu YAI moleküler modelleme çalışmaları ile desteklenmiştir (Tablo 1.1).

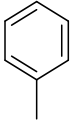
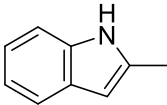
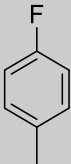
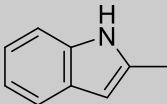
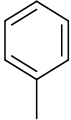
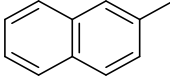
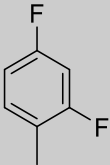
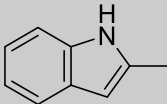
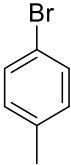
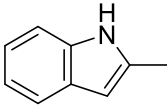
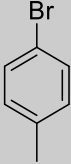
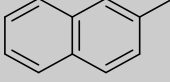
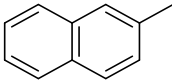
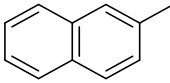
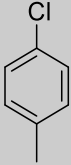
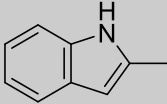
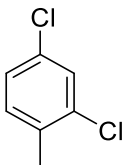
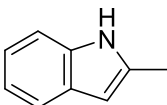
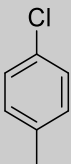
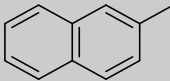
**Tablo 1.1.** Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısı.



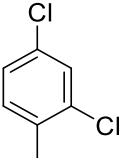
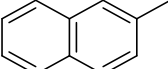
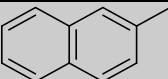
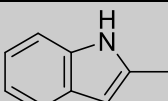
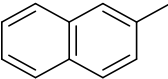
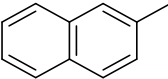
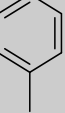
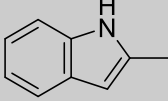
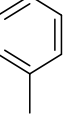
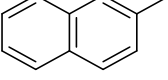
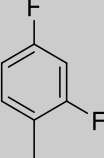
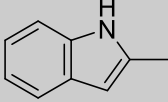
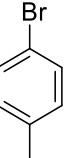
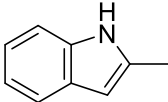
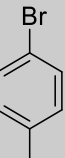
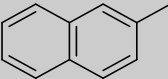
Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A
5			CH



**Tablo 1.1.** Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısı. (devamı)

6			CH
7			CH
8			CH
9			CH
10			CH
11			CH
12			CH
13			N
14			N
15			N

**Tablo 1.1.** Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapısı. (devamı)

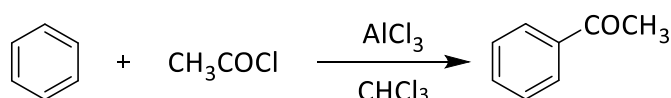
16			N
17			N
18			N
19			N
20			N
21			N
22			N
23			N

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 1-Aril-2-(azol)etanol Esterlerinin Kimyası

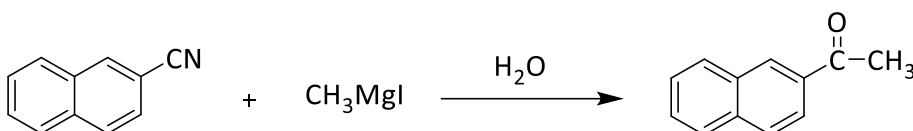
#### 2.1.1. Ariletanon ve 1-Aril-2-bromoetanon Türevlerinin Sentezi

Ariletanon türevlerinin elde edilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan yöntem aril halkasının asetil klorürle alüminyum klorürlü ortamda reaksiyona girdiği Friedel-Crafts açilasyon reaksiyonudur (Şekil 2.1) (49-51).



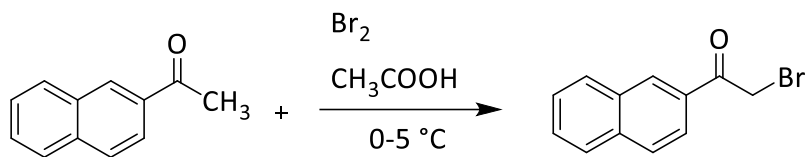
**Şekil 2.1.** Friedel-Crafts açilasyon reaksiyonu.

Diğer bir yöntem ise Grignard reaksiyonudur. Örnek olarak 2-siyanonaftalenin metilmagnezyum iyodür ile reaksiyona girmesi sonucu 2-asetilnaftalenin oluşması verilebilir (Şekil 2.2) (52).



**Şekil 2.2.** 2-Asetilnaftalen sentezi.

(Arilalkil)azollerin sentezinde *N*-alkilasyon basamağının gerçekleştirilmesi için ariletanon türevinin  $\alpha$  konumundan halojenlenmesi gereklidir. İmediata ve Dar (53), 0-5 °C'de 2-naftiletanonun glasiyel asetik asitteki çözeltisine bromun glasiyel asetik asitteki çözeltisini ilave ederek 2-bromo-1-(2-naftil)etanonu elde etmiştir (Şekil 2.3).

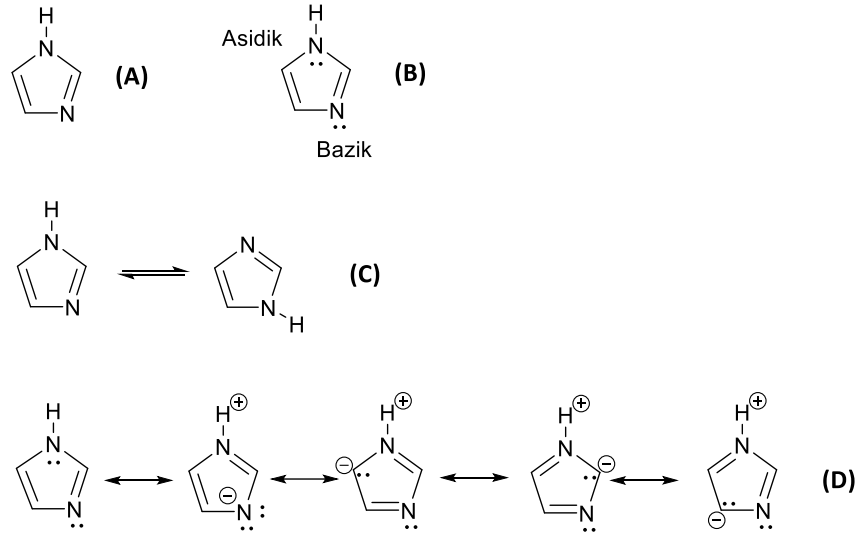


**Şekil 2.3.** İmediata ve Dar (53)'in yöntemiyle naftaçıl bromürün sentezi.

Diğer bir yöntemde ise Venkata Rao ve ark. (54) bazı süstitüe fenaçıl bromür türevlerinin sentezinde *N*-bromosüksinimit (NBS) ve *p*-toluensülfonik asit (PTSA) kullanmışlardır.

### 2.1.2. Azollerin 2-Halojeno(aril/alkil)etanon Türevleri ile *N*-Alkilasyonu

Azoller, en az bir üyesi azot, diğer üyelerin en az biri azot, kükürt veya oksijen olan beş üyeli heterosiklik bileşik sınıfıdır. Azollerde halka atomlarının numaralandırılması, çifte bağın içermeyen heteroatomla başlar ve daha sonra diğer heteroatoma doğru ilerler (55). İmidazol halkası, beş üyeli önemli bir aromatik heterosiklik halkadır. İmidazol halkasının elektron açısından zengin özelliği ile yapısal özelliği, imidazol türevlerinin biyolojik sistemlerde çeşitli zayıf etkileşimler yoluyla çeşitli enzimler ve reseptörlere kolayca bağlanması ve böylece geniş biyoaktiviteler sergilemesi için önemlidir. İmidazol halkası, amfoterik (Şekil 2.4) ve oldukça polar bir heterosiklik halkadır. Hidrojen atomunun iki azot atomundan herhangi birine yerleştirilebildiği iki eşdeğer totomerik formda bulunur (Şekil 2.4). Ayrıca Şekil 2.4'de imidazolün rezonans gösterimi görülmektedir (56, 57).



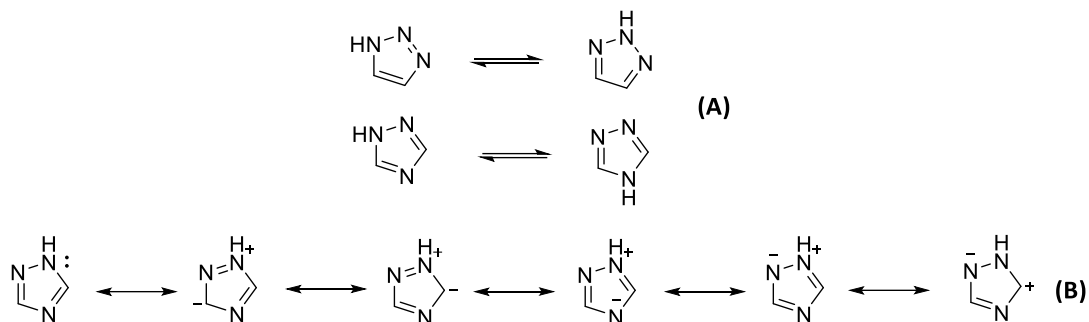
**Şekil 2.4.** İmidazolün yapısı (A), halkadaki asitlik-bazlık (B), yapısındaki totomerizm (C) ve rezonans gösterimi (D).

İmidazolün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda N-H'ye karşılık gelen 13,4 ppm'de geniş bir singlet pik ve aromatik protonlar için de 7,13-7,70 ppm arasında pikler gözlemlenir. İmidazoller, çeşitli aktiviteye sahip bileşiklerin yapısında bulunan heterosiklik bileşiklerdir. Daha önceki çalışmalarda, imidazol türevlerinin antifungal (20, 44, 58-60), antienflamatuar (56, 61-64), antikolinesteraz (24, 27, 29, 45, 65), antibakteriyel (58, 59, 66, 67), antiviral (68, 69), antikonvülsan (70-72), analjezik (73, 74), antitüberküloz (75-80), antileishmanial (81, 82), antikanser (83-86), antinöropatik (87-89) ve antiparazitik aktivite (90-92) gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri bulunmuştur.

Triazoller, üç azot ve iki karbon atomundan oluşan azol halkalarıdır. Farmakolojik olarak önemli tıbbi ajanlarda 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere iki izomerik formda bulunurlar (Şekil 2.5) (93). Ayrıca triazolün totomerleri ve rezonans gösterimi Şekil 2.6'da gösterilmektedir.



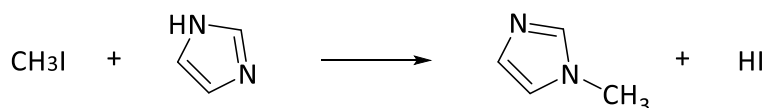
**Şekil 2.5.** 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün kimyasal yapısı.



**Şekil 2.6.** 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün totomerleri (A) ve 1,2,4-triazolün rezonans gösterimi (B).

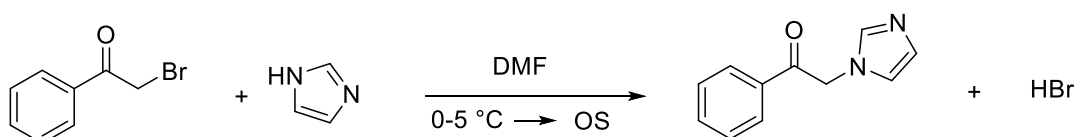
1,2,4-triazolün  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda, 8,17 ppm'de bir CH sinyali ve 15,1 ppm'de bir NH sinyali gözlenir.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda (metanol- $d_4$ 'te) ise 147,4 ppm'de sadece bir sinyal gözlemlenir (93). Triazololler, biyoaktif moleküllerin oluşturulmasında giderek daha önemli hale gelmiştir (94). Antimikrobiyal (95-103), antikolinesteraz (24, 27, 45, 65, 104) antikonvülsan (105-107), antihistaminik (108), analjezik (109, 110), antienflamatuar (111-113) ve insektisit aktivite (114-116) gibi çeşitli biyolojik aktiviteler daha önceki çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

İmidazolün *N*-alkilasyonunda, imidazolün alkil halojenürlerle bazik ortamda reaksiyonu en çok tercih edilen reaksiyon çeşitlerindedir (Şekil 2.7) (117).



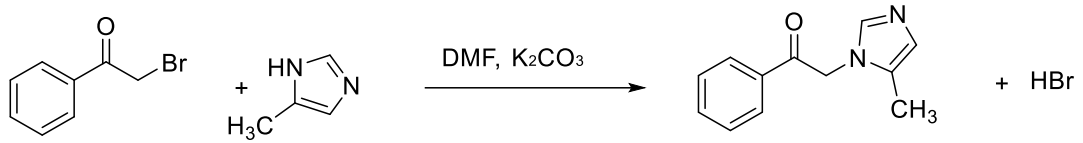
**Şekil 2.7.** İmidazolün *N*-alkilasyon reaksiyonu.

Nardi ve ark. (118) tarafından gerçekleştirilen imidazolün fenaçil bromür türevleriyle dimetilformamit (DMF) içerisindeki reaksiyonu imidazolün *N*-alkilasyonuna örnek verilebilir (Şekil 2.8).



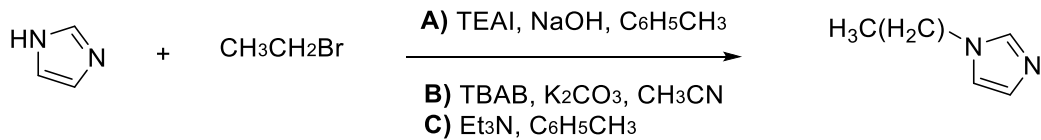
**Şekil 2.8.** İmidazolün fenaçil bromür ile reaksiyonu.

Salerno ve ark. (119), sübstitüe imidazol türevlerini fenaçil bromür türevleriyle potasyum karbonat ( $K_2CO_3$ ) varlığında alkilemiştir (Şekil 2.9).



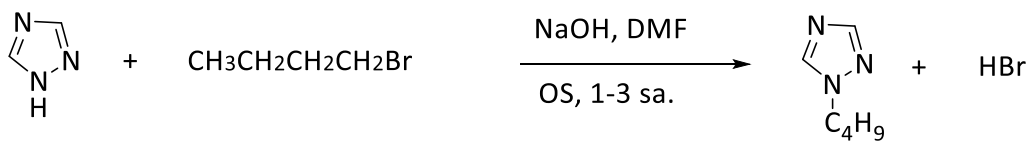
**Şekil 2.9.** Sübstitüe imidazol halkasının fenaçil bromür türevleriyle reaksiyonu.

Azol bileşikleri uygun alkilbromürler ile alkali ortamda tetraetilamonyum iyodür (TEAI), tetrabütilamonyum bromür (TBAB) veya trietilamin ( $Et_3N$ ) katalizörlüğünde reaksiyona sokulmuştur (Şekil 2.10). Nonsübstitüe imidazoller, TEAI ile yüksek verimde alkilenmiş ürünler verirken, sübstitüe türevler TBAB ve  $Et_3N$  ile yüksek verimli ürünler vermiştir (120).



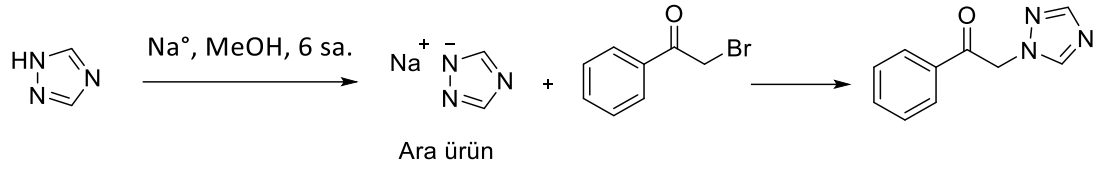
**Şekil 2.10.** Farklı katalizörler yardımıyla azol türevlerinin N-alkilasyonu.

1,2,4-Triazolün N-alkilasyonu için Katritzky ve ark. (121), 1,2,4-triazolü DMF içinde sodyum hidroksit (NaOH) kullanılarak alkil halojenür ile reaksiyona sokmuştur (Şekil 2.11).



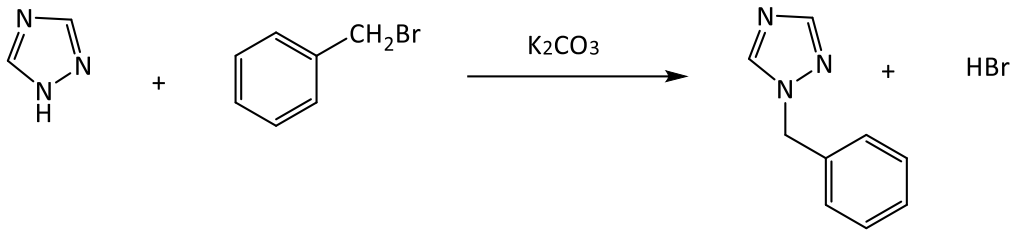
**Şekil 2.11.** 1,2,4-Triazolün N-alkilasyonu.

Çalış ve ark. (122), 1,2,4-triazolün bir numaralı konumundan sodyum tuzuna geçmiş ve metanol içerisindeki fenaçil bromür ile geri çeviren soğutucu altında altı saat kaynatarak hedef bileşiğe ulaşmışlardır (Şekil 2.12).



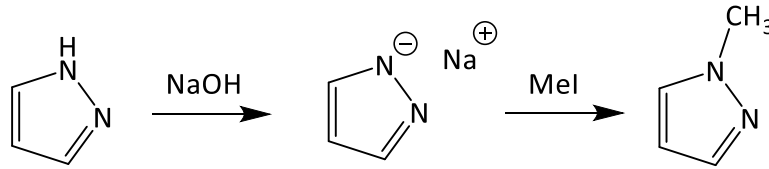
**Şekil 2.12.** 1,2,4-Triazolün metalik sodyum ile *N*-alkilasyonu.

Boraei ve ark. (123), 1,2,4-triazolü potasyum karbonat varlığında benzil bromür ile reaksiyona sokarak *N*-süstitüe 1*H*-1,2,4-triazolü elde etmişlerdir (Şekil 2.13).



**Şekil 2.13.** 1,2,4-Triazolün  $K_2CO_3$  varlığında *N*-alkilasyonu.

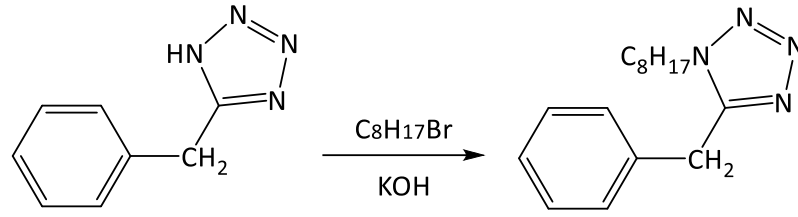
Diğer bir azol halkası olan pirazolün önce sodyum tuzuna geçilmiş, *N*-alkilasyon bu tuz üzerinden gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.19) (55).



**Şekil 2.14.** Pirazol halkasının *N*-metilasyonu.

Tetrazol halkasının *N*-alkilasyonu, Li ve ark. (124) tarafından potasyum hidroksit (KOH) yardımıyla gerçekleştirilmiştir.



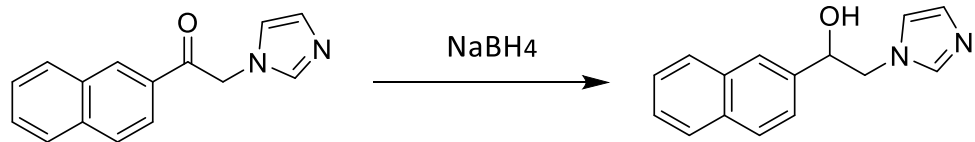


**Şekil 2.15.** Tetrazol halkasının Li ve ark. (124) tarafından gerçekleştirilen *N*-alkilasyonu.

### 2.1.3. Ketonların Redüksiyonu

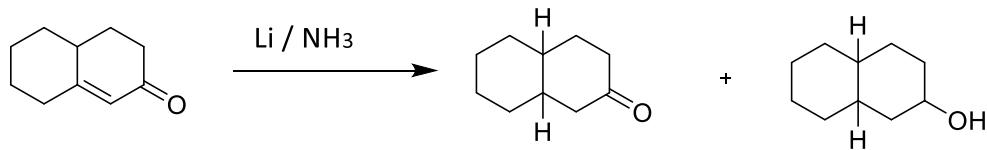
Ketonların yapısında yer alan karbonil grubu, sodyum borohidür ( $\text{NaBH}_4$ ) ve lityum alüminyum hidrür ( $\text{LiAlH}_4$ ) gibi çeşitli redüksiyon ajanları ile indirgenerek sekonder alkollere dönüşür.

Örneğin, nafimidon ve türevlerinin hazırlanmasında Walker ve ark. (125), redüksiyon ajanı olarak sodyum borohidür kullanmışlardır (Şekil 2.15). Çalış ve ark. (122), asetil naftalen türevi çeşitli bileşiklerin, Nardi ve ark. (118) da, benzer yapılar olan 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-sübstitüe fenil ketonların redüksiyonunda sodyum borohidür kullanmışlardır.



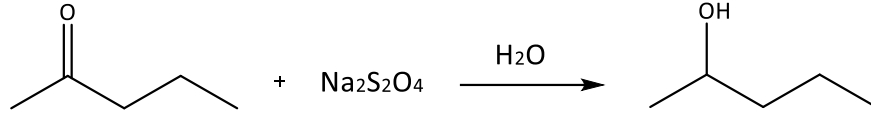
**Şekil 2.15.** Walker ve ark. (125)'nin yöntemiyle keton grubunun redüksiyonu.

Lityumunun redüksiyon ajanı olarak kullanıldığı yöntemler de vardır fakat bu durumda yalnızca keton grubunun değil aynı zamanda etilenik bağın da redüklendiği bilinmektedir (Şekil 2.16) (126).



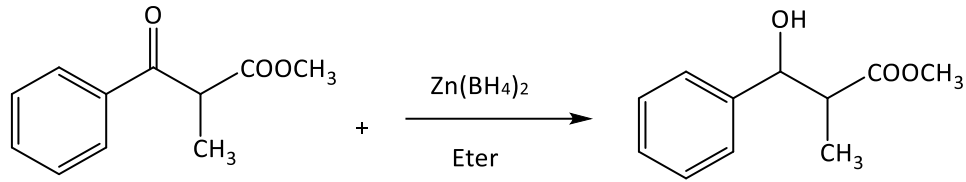
**Şekil 2.16.** Lityumun redüksiyon ajanı olarak kullanıldığı yöntemde redüksiyon ürünleri.

Uygun koşullarda kullanılan sodyum ditiyonit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ), ketonların sekonder alkollere indirgenmesi için etkili bir reaktiftir (Şekil 2.17). Kullanılan bu reaktifin patlama riski oldukça düşüktür (127).



**Şekil 2.17.** Ketonların  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  ile redüksiyonu.

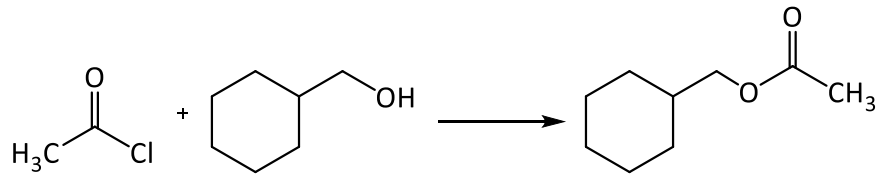
Ayrıca Oishi ve Nakata (128),  $\beta$ -keto ester yapısındaki bileşiği çinko borohidür [ $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ] ile redükleyerek alkol türevi bileşiği elde etmişlerdir (Şekil 2.18).



**Şekil 2.18.**  $\beta$ -Keto ester yapısındaki bileşiğin redüksiyonu.

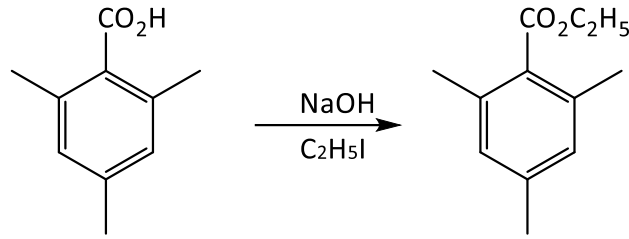
#### 2.1.4. Alkollerin Esterleştirme Yöntemleri

Alkollerin esterleştirilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlardan birisi olan açıl halojenür ile esterleştirme reaksiyonu ısı gerektirmeyen ve kolay yürüyen bir yöntemdir (Şekil 2.19) (129, 130).



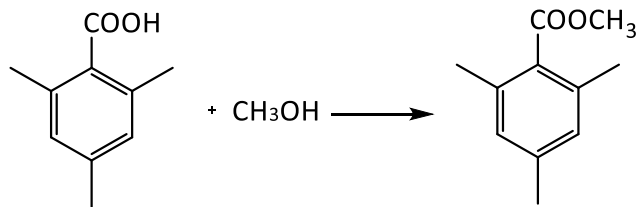
**Şekil 2.19.** Alkollerin açıl halojenür ile esterleştirilmesi.

Diğer bir yöntem ise alkil halojenürlerin karboksilik asitlerle sodyum hidroksit varlığında esterleştirme reaksiyonlarıdır (Şekil 2.20) (131, 132).



**Şekil 2.20.** Alkil halojenürlerin karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonu.

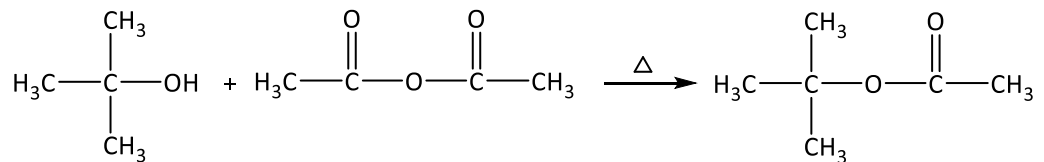
Ayrıca alkoller karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonları vermektedirler. Karboksilli asitler, alkollerle reaksiyona girerek esterlere dönüşür (Şekil 2.21) (133).



**Şekil 2.21.** Alkollerin karboksilik asitlerle esterleştirme reaksiyonu.

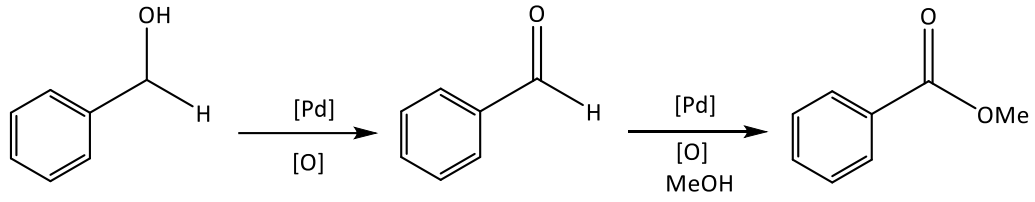
Bu reaksiyonun verimi, ortamda oluşan suyun distilasyon veya silikajel gibi dehidratasyon ajanları ile uzaklaştırılması veya alkolün aşırısı reaksiyon ortamına konarak dengenin sağa kayması ile artırılabilir. En çok kullanılan dehidratasyon ajanlarının başında *N,N'*-disiklolohekzilkarbodiimid (DCC) gelir. DCC, esterleştirme sürecinde disiklohekzilüreeye (DCU) dönüşür (117, 131, 134).

Alkollerin ester ürünlerine dönüşmesindeki bir başka reaksiyon, anhidritlerin alkollerle reaksiyona girmesiyle ester ürünlerinin oluşmasıdır. Katalizör olarak genellikle bazlar veya Lewis asitleri kullanılır (Şekil 2.22) (135).



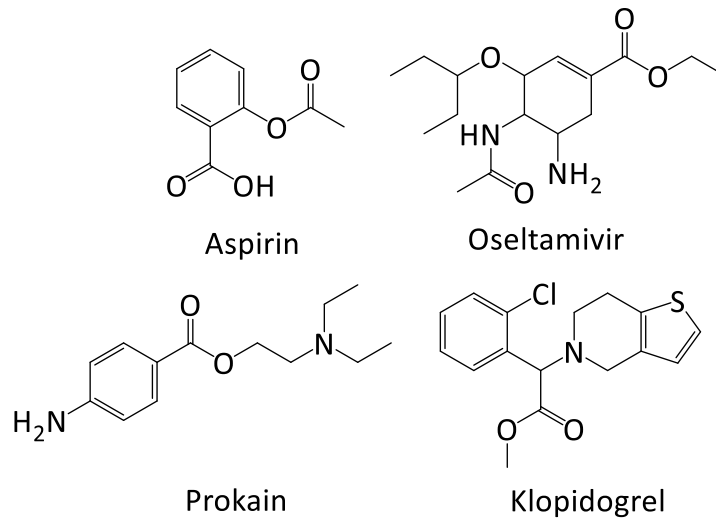
**Şekil 2.22.** Alkollerin anhidritler ile esterleştirme reaksiyonu.

Ayrıca alkollerin paladyum (Pd) ile oksidatif reaksiyonu sonucu ester ürünleri elde edilir (Şekil 2.23) (136).



**Şekil 2.23.** Alkollerin Pd ile oksidatif reaksiyonu.

Ester grubu, ilaçların aktivite ve metabolizmaları için oldukça önemlidir. Klinik kullanımı oldukça yaygın olan aspirin, oseltamivir, prokain ve klopidogrel gibi çeşitli ilaçların yapısında ester grubu bulunmaktadır (Şekil 2.24).



**Şekil 2.24.** Yapısında ester grubu bulunan ilaç örnekleri.

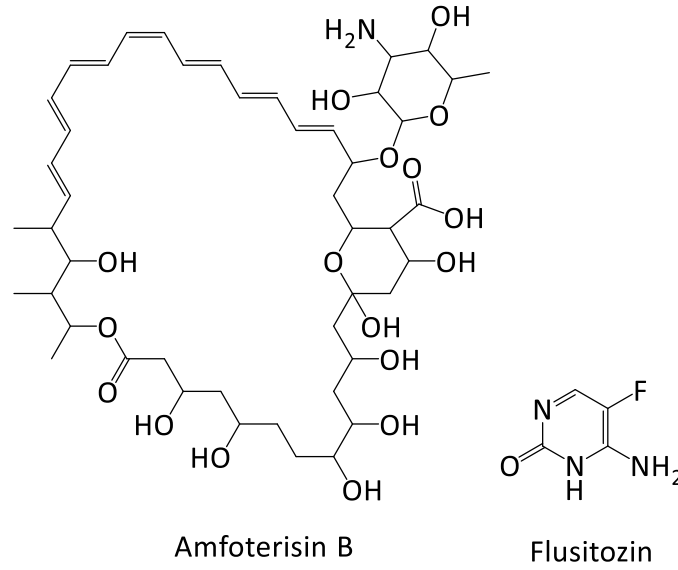
## 2.2. Mantar Enfeksiyonları

Mantar enfeksiyonları kütan, subkütan, yüzeysel, sistemik ve fırsatçı mikozlar olarak sınıflandırılabilir. Yüzeysel mantar enfeksiyonları genellikle saç ve derinin dış tabakalarında bulunur. Sistemik mantar enfeksiyon etkenleri olan küf ve mayalar, primer veya fırsatçı olarak ortaya çıkarlar. Patojen mantar sporunun iç organlara yayılmasıyla primer patojen kaynaklı sistemik enfeksiyonlar oluşur. Sistemik fungal enfeksiyonlarda en sık rastlanan patojenler, *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Histoplasma*, *Mucor*, *Cryptococcus* ve *Rhizopus*'tur (137-140). *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve enfeksiyonların büyük kısmından sorumlu olan *C. albicans* invaziv kandidiyaziste en çok izole edilen türlerdir (35). Fakat son yıllarda

*albicans* olmayan *Candida* türleri de daha sık izole edilmeye başlanmıştır (36, 37). Özellikle *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'in neden olduğu enfeksiyonlarda ilaç direncinin arttığı rapor edilmektedir (141-143).

### 2.2.1. Antifungal İlaçlar

Antifungal ilaçlar etkilerine göre fungusit ve fungistatik olarak ikiye ayrılırlar. Fungisit bileşikler mantarları öldürürken, fungistatik bileşikler mantarların çoğalmasını önlerler. Örneğin, azol antifungaller fungistatik etkiliyken, protein biyosentez inhibitörleri fungisidal etkilidir. Sistemik etkili antifungal ilaçlar etki mekanizmalarına göre ilk olarak; polien sınıfı, mantar hücre zarının ana parçası olan ergosterol ile etkileşime girerek geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve membran geçirgenliğinde artış gerçekleşir. Daha sonra hücre içi potasyum, magnezyum, şeker ve metabolitler hücre dışına çıkar ve hücre ölümü gerçekleşir. Amfoterisin B (AMB) (Şekil 2.25), sistemik mantar enfeksiyonlarında ilk sırada kullanılan ilaçlardan birisidir ve fungusit etki gösterir. *Candida* türlerine, *A. fumigatus* ve *A. flavus*'a karşı oldukça etkili olduğu bilinmektedir (117, 144, 145). İkinci olarak; azol türevleri, lanosterol demetilasyon adımıyla ergosterol biyosentezini inhibe ederek etki gösterirler (146). Üçüncü olarak; ekinokandinler, mantar hücre duvarında bulunan  $\beta$ -d-glukanların sentezini bloke ederler. Ekinokandinler, *Candida* türlerine karşı fungisidal etki gösterirken *Aspergillus* türlerine karşı fungistatik etki gösterirler (147). Dördüncü ve son olarak; pirimidin analogu flusitozin (5-FC), mantarla hücre çekirdeği seviyesinde etkileşerek protein ve deoksiribonükleik asit (DNA) biyosentezini etkilerler (145).

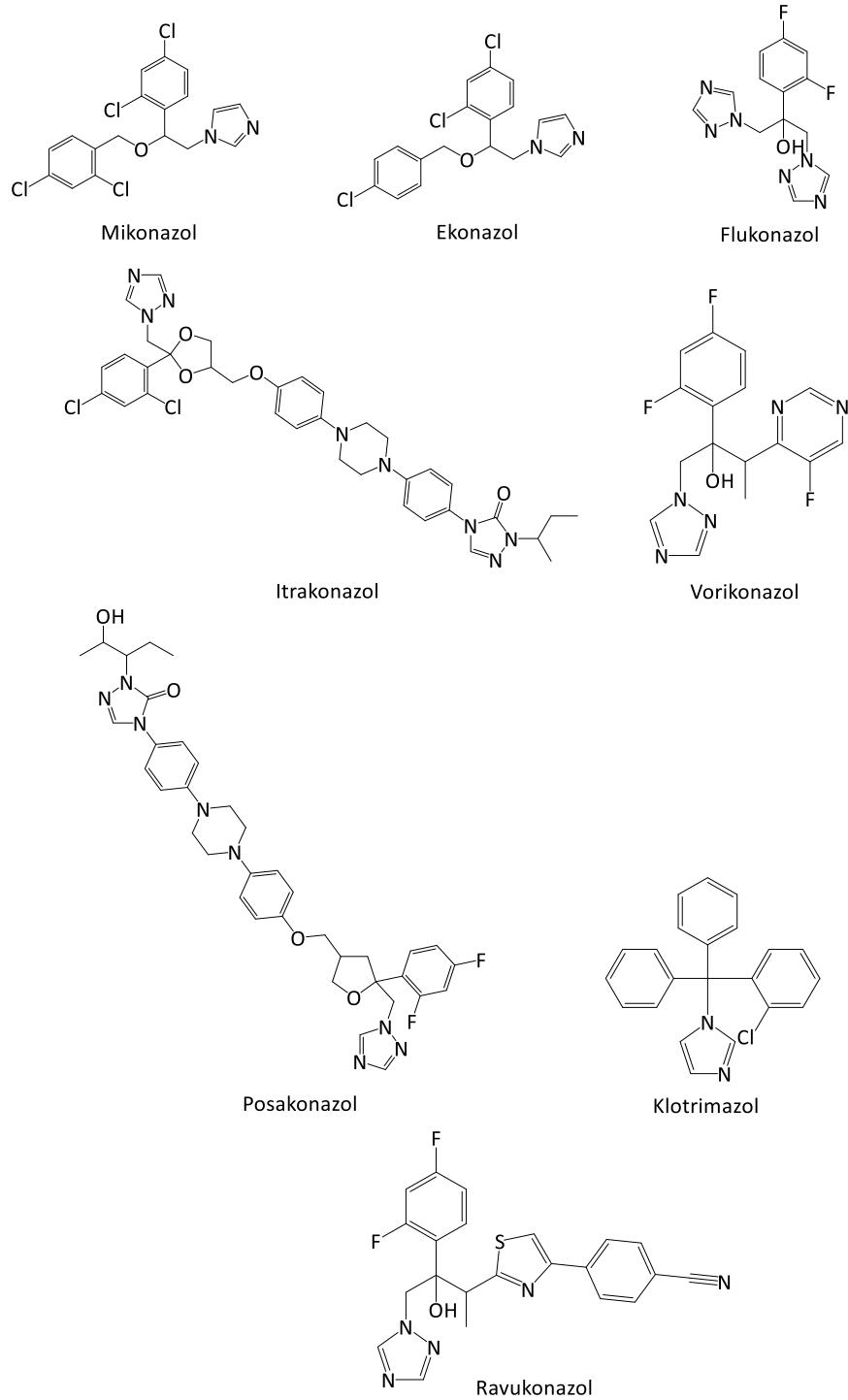


**Şekil 2.25.** Amfoterisin B ve Flusitozin.

### Azol Antifungaller

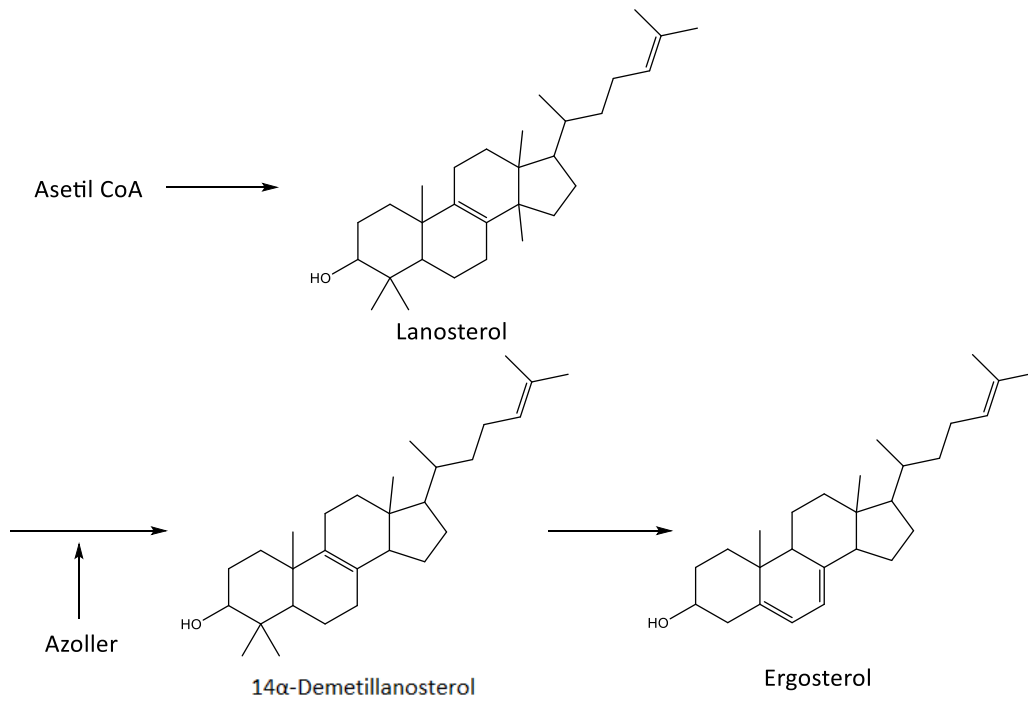
Azol antifungaller, *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli ve sık kullanılan antifungal ilaç grubudur. 1960'lı yıllarda klotrimazol, mikonazol ve ekonazolün (Şekil 2.26) kısa bir süre içerisinde literatüre girmesiyle azol halkasına sahip bileşikler antifungal bileşik sınıfı olarak kabul edilmiştir. Klinik kullanımda ilk olarak imidazol halkasına sahip azol antifungaller kullanılmış fakat; yan etki, ilaç etkileşimleri ve toksisite gözlenmesi sebebiyle sistemik enfeksiyonların tedavisinde iyi tolere edilememiş ve kullanımları topikal enfeksiyonlarla sınırlı kalmıştır. Daha sonra keşfedilen ve triazol halkası taşıyan azol antifungal ilaçlar, flukonazol ve itrakonazol (Şekil 2.26) hem oral hem de intravenöz uygulama sonrası daha az yan etkiye sahip oldukları için sık kullanılmışlardır. Bununla birlikte; aktivite aralıkları, direnç geliştirmeleri ve bazı özellikle karaciğer toksisitesi gibi bazı toksik etkiler nedeniyle birinci kuşak bu triazol antifungallerin klinik olarak önemli sınırlamaları bulunmaktadır. Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek amacıyla vorikonazol, posakonazol ve ravukonazolün dahil olduğu ikinci kuşak azol antifungaller geliştirilmiştir (Şekil 2.26). Bu ajanlar uygun farmakokinetik ve toksisite profili sergiler ve dirençli patojenlere karşı oldukça aktiftirler. Daha düşük ilaç-ilaç etkileşimi riski,

uygun farmakokinetik özellikleri ve gelişmiş aktivite spektrumu gibi özellikleri sebebiyle ikinci kuşak azol antifungal ilaçlar daha da önem kazanmıştır (117, 148)



**Şekil 2.26.** Mikonazol, ekonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klotrimazol ve ravukonazolün gösterimi.

Azol antifungal ilaçların ana hedefi, mantarlarda bir kolesterol türevidir olan ergosterolün biyosentezidir. Ergosterol, mantarlarda hücresel proliferasyon ve hücrenin membran bütünlüğünü sağlamak gibi çeşitli işlevlere sahiptir. Azol antifungaller, lanosterolden ergosterol biyosentezinde önemli bir basamağı katalize eden CYP51 enzimini inhibe ederek mantarlarda ergosterol oluşumunu bozarlar (Şekil 2.27). CYP51'in aktif bölgesinde yer alan *heme* kofaktörünün merkezinde bulunan demir atomuna, triazolün N-4 azotundan veya imidazol halkasının N-3 azotundan koordine kovalan bağlarla bağlanır. Böylece *heme* kofaktöründeki demir atomu, demetilasyonun monooksijenasyon basamağındaki oksijeni 14 $\alpha$  konumundaki metil grubuna aktaramaz ve 14 $\alpha$ -metillenmiş sterollerin birikmesi sonucu membran akışkanlığı değişir ve geçirgenliği artar. Bunun sonucunda da antifungal aktivite gözlemlenir (14, 117, 149).



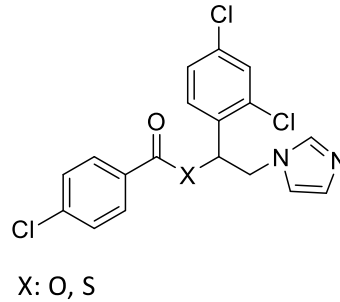
**Şekil 2.27.** Ergosterol biyosentezi.

### Arilalkil Azol Türevleri

Walker ve ark. (150), çeşitli karboksilik asit ve karbotiyoik S-asit esterleri sentezlemiş ve bazı aril ve arilalkil ester türevlerinin (Şekil 2.28) *C. albicans* suşlarına karşı mikonazolden daha aktif olduğunu bulmuşlardır. Yapıdaki lipofilikliğin, *in vitro*

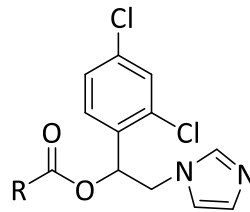


ve özellikle *in vivo* antifungal aktivite için yeterli olmasa da gerekli bir kriter olduğu gösterilmiştir.



**Şekil 2.28.** Walker ve ark. (150) tarafından bildirilen antifungal etkili bazı karboksilik asit ve karbotiyoik S-asit esterleri.

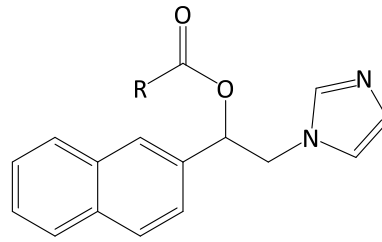
Wahbi ve ark. (151) tarafından doymuş alkil zincirleri taşıyan 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-il)etanolün çeşitli alifatik esterleri sentezlenmiş ve antifungal aktivitenin ester türevleri için zincir uzunluğu ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur (Şekil 2.29).



R: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>,  
C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>,  
C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>

**Şekil 2.29.** Wahbi ve ark. (151) tarafından bildirilen 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-il)etanolün doymuş alkil zincirleri taşıyan çeşitli esterleri.

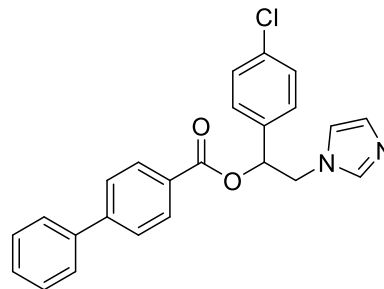
Karakurt ve ark. (152) tarafından sentezlenen bazı 2-(1H-imidazol-il)-1-(2-naftil)etil karboksilat türevlerinin (Şekil 2.30) *Candida* türlerine karşı antifungal aktivite gösterdiği keşfedilmiştir.



R: C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>,  
C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Cl

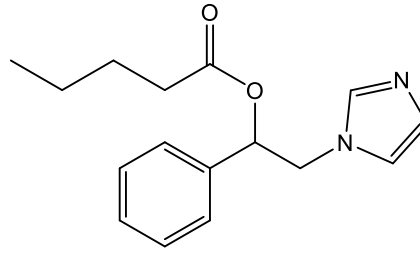
**Şekil 2.30.** Karakurt ve ark. (152) tarafından sentezlenen antifungal etkili yeni 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(2-naftil)etil karboksilat türevleri.

De Vita ve ark. (20), 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanolün bir dizi aromatik karboksilik ve karbamik asit esterlerini sentezlemiş ve aktif bileşikler arasından özellikle 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil bifenil-4-karboksilat türevinin (Şekil 2.31) *Candida* suşlarına karşı antifungal aktivitesinin flukonazolden daha yüksek olduğu bulunmuştur.



**Şekil 2.31.** De Vita ve ark. (20) tarafından bildirilen yüksek antifungal aktiviteye sahip 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil bifenil-4-karboksilat.

Doğan ve ark. (153), 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanolün bir dizi yeni ester türevini sentezlemiştir. Bileşiklerin çoğu *Candida* türlerine karşı aktifken özellikle 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletal pentanoat yapısına sahip bileşiğin (Şekil 2.32) yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.



**Şekil 2.32.** Doğan ve ark. (153) tarafından bildirilen yüksek antifungal etkili 1-fenil-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil pentanoat.

### 2.3. Alzheimer Hastalığı

AH, henüz etiolojisi tam olarak bilinmeyen, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde geri dönüşümsüz sinaps ve nöron kayıpları ile ortaya çıkan hafıza ve bilişsel işlevlerde azalma, düşünmede meydana gelen zorluklar gibi çeşitli davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (154, 155). Hastalığın oluşması ve ilerlemesinde önemli bir risk faktörü yaştır. 65 Yaş ve üzeri insanların %13'ünün AH olduğu bilinmektedir. Ayrıca hastalığın bu yaşlardaki insanların ölüm nedenleri arasında beşinci sırada olduğu bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan raporda, hastalığın yaygınlığının önümüzdeki yıllarda katlanarak artması ve 2050 yılına kadar 114 milyon insanın AH'ye yakalanması beklenmektedir (156-158).

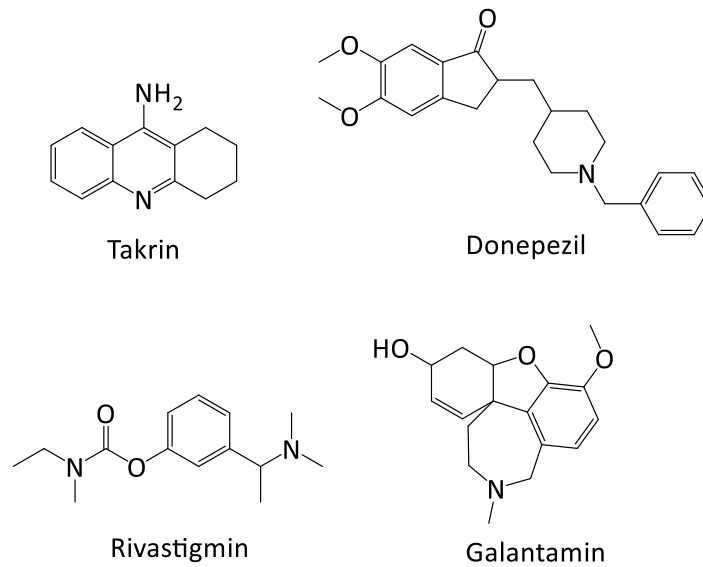
Alzheimer hastalığının fizyopatolojisine bakıldığında; AH'ye düşük kolinerjik nörotransmitter seviyesi, amiloid beta peptidi (A $\beta$ ) agregasyonu, oksidatif stres, tau proteini hiperfosforilasyonu, toksik metal iyonları ve inflamasyon gibi etkenlerin neden olduğu görülmüştür (159, 160).

#### 2.3.1. Kolinerjik Sistem Hipotezi

Alzheimer hastalarının beyinde önemli bir nörotransmitter olan ACh seviyesindeki azalma, kolinerjik sistem bozukluğuna neden olmakta ve bunun sonucunda ciddi hafıza kaybı meydana gelmektedir. BChE ve AChE olmak üzere iki tip kolinesteraz enzimi, ACh'nin hidrolizinden sorumludur. Her iki enzimde de kolin bağlayıcı cep ve katalitik üçlüden oluşan aktivite bölgeleri yaklaşık 20 Å derinlikte gömülüdürler. Fakat enzimler periferik anyonik bölge ve açıl bağlanma bölgesi

büyüklüğü bakımından farklıdır. AChE'nin hidrolitik aktivitede daha etkin olduğu, BChE'nin ise AChE'nin aktivitesini düzenlemede kilit rol oynadığı bildirilmiştir. Bu bilgilere dayanarak, yeni BChE ve AChE inhibitörleri geliştirilmesi oldukça önemlidir ve buna yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır (24, 27, 45, 65, 104, 161-163).

Kolinergik fonksiyon kaybının tedavisi için kolinesteraz inhibitörleri ya da nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörleri gibi kolinergik reseptör agonistleri kullanılmaktadır. Hafif-orta dereceli AH'nin tedavisinde FDA tarafından 1993'de onaylanan ilk kolinesteraz inhibitörü ilaç takrin (Şekil 2.33). Fakat karaciğer toksisitesi ve yan etkileri oldukça fazladır. Donepezil, rivastigmin ve galantamin (Şekil 2.32) sırasıyla 1996, 2000 ve 2001 yıllarında FDA tarafından onaylanan kolinesteraz inhibitörleridir (164, 165).



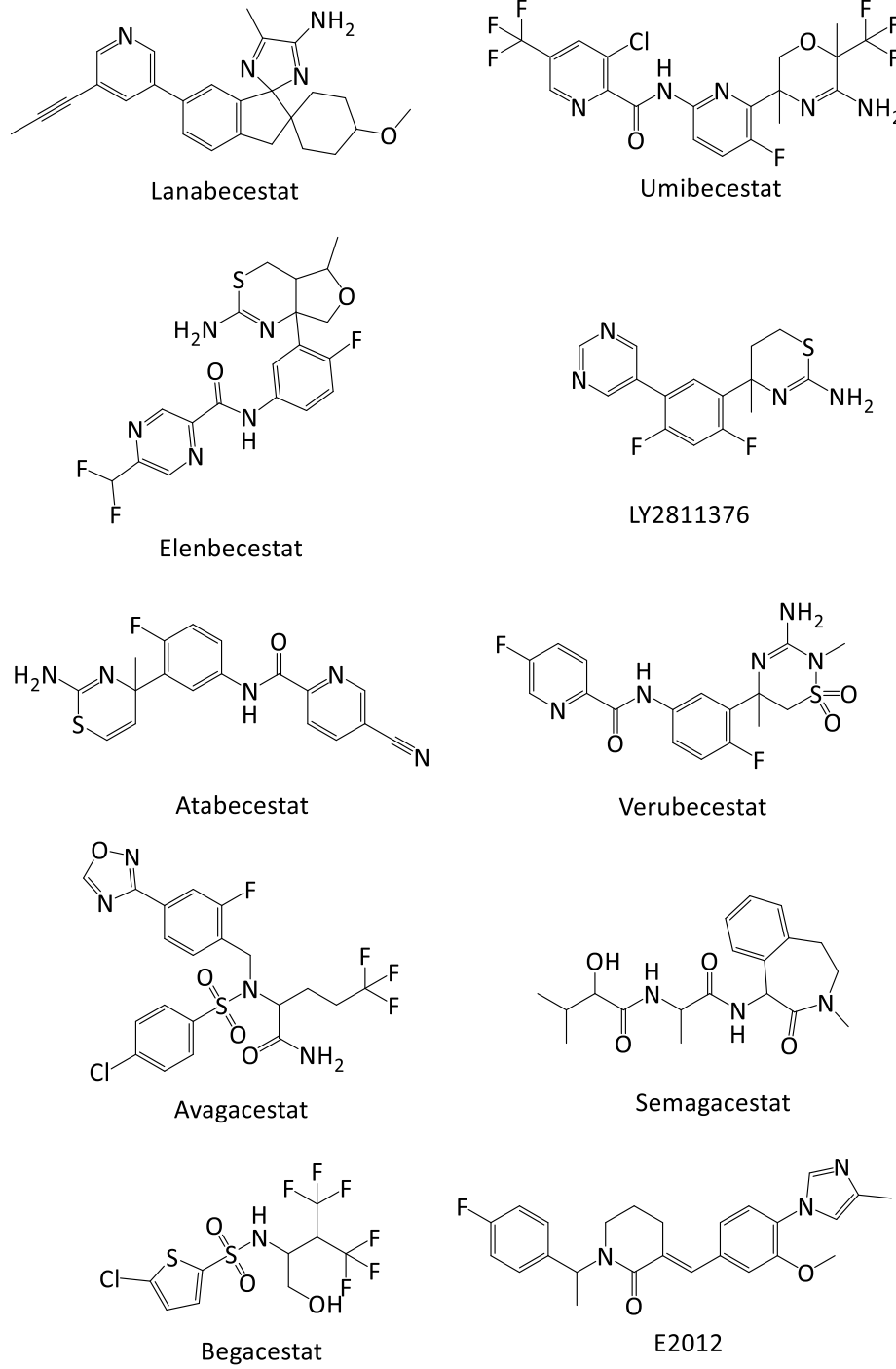
**Şekil 2.33.** Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikleri.

### 2.3.2. A $\beta$ Protein Hipotezi

AH'nin patolojik özelliklerinden biri de, A $\beta$  agregasyonu sonucu senil plakların oluşumudur. Amiloid prekürsör proteinin (APP) karboksil ucu, yirmi sekiz aminoasitten oluşan bir kısım ve amino ucundan oluşur. A $\beta$  protein, bu yirmi sekiz aminoasitlik bölgenin bir parçasıdır. APP, proteolitik yolla  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ - sekretaz enzimleriyle üç farklı bölgeden parçalanarak metabolize olur. Metabolizma

sonucunda küçük A $\beta$  proteinleri oluşmaktadır.  $\alpha$ -Sekretaz, APP'yi A $\beta$  proteinlerinin bulunduğu bölgenin ortasından parçalar ve zararsız küçük peptidler oluşturur.  $\beta$ -Sekretaz APP'yi amino ucundan,  $\gamma$ -sekretaz ise karboksil ucundan parçalar. Bu işlemlerin sonucunda 40 (%90) veya 42 aminoasit uzunluğuna sahip A $\beta_{1-40}$  ve A $\beta_{1-42}$  proteinleri oluşur. Amilod birikimine neden olan toksik ürün A $\beta_{1-42}$ 'dir. A $\beta$  proteinleri beyinde birikerek agregatlar oluşur. Bu agregatların hücrelerde birikmesi ile sinir hücreleri hasar görmekte ve hücre ölümleri meydana gelmektedir (166-168).

Anti amiloid bileşikler; A $\beta$  oluşumunu, agregasyonunu ve nörotoksisitesinin önlenmesine yönelik tedavi yaklaşımlarını hedeflemektedirler.  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretaz enzim inhibisyonlarının A $\beta$  agregat oluşumunu azalttığı farklı çalışmalar ile gösterilmiş ve bu amaçla, çeşitli  $\beta$  sekretaz (lanabecestat, umibecestat, elenbecestat, LY2811376 ((S)-4-(2,4-difloro-5-(pirimidin-5-il)fenil)-4-metil-5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-2-amin), atabecestat ve verubecestat) ve  $\gamma$  sekretaz inhibitörleri (avagacestat, semagacestat, begacestat ve E2012 ((E)-1-[(1S)-1-(4-florofenil)etil]-3-[3-metoksi-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)benziliden]piperidin-2-on)) geliştirilmiştir (Şekil 2.34) (169-171).

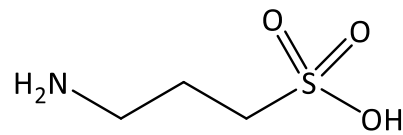


**Şekil 2.34.**  $\beta$  ve  $\gamma$  sekretaz inhibitörleri.

Bir başka açıdan, immunoterapinin A $\beta$  agregasyonunun önlenmesinde umut verici bir yaklaşım olduğu düşünülmüş ve son yıllarda AH'nin tedavisine yönelik aşı çalışmaları daha da artmıştır. Yapılan çalışmalarda beyinde A $\beta$  biriken farelere immünoterapi tedavisinin uygulanmasıyla amiloid birikiminde önemli bir azalma

meydana gelmiştir (172). İmmünoterapi ile tedavi için geliştirilen ACI-24 aşısının klinik çalışmaları devam etmektedir (173).

A $\beta$  agregasyonunun önlenmesine yönelik diğer bir yaklaşım ise, A $\beta$  agregat birikiminin neden olduğu senil plakların oluşumunu önlemektir. Bu hedefle tasarlanmış bir bileşik olan tramiprosat (Şekil 2.35) için klinik çalışmalar devam etmektedir (174).



**Şekil 2.35.** Tramiprosat.

#### **2.3.4. Tau Protein Hipotezi**

AH'de, A $\beta$  agregasyonunun yanı sıra hücre içinde nörofibriler yapıda kümelenmeler görülmektedir. Bu kümelenmeye asetilasyon ve fosforilasyon artışı gibi normalin dışında değişimler gösteren tau proteininin neden olduğu düşünülmektedir. Tau proteini, sinir hücrelerinin gelişmesi ve büyümesi için önemlidir. Proteinin hiperfosforilasyona uğraması ile oluşan nörofibriler yumaklar, nöron kaybına ve sinir hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Bu nedenle, bu gruptaki bileşiklerin tasarlanmasında tau proteinlerinin fosforilasyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi düşünülmüştür (158, 175, 176).

#### **2.3.5. Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Toksik Metal İyonları**

Yaşlılık ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda serbest radikal seviyesinde artış gerçekleşir ve bu da nöronların oksidatif hasara uğramasına neden olmaktadır. AH'de serbest radikal üretiminin önemli bir faktör olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (177). Çinko, demir, alüminyum ve bakır gibi geçiş metallerinin A $\beta$  peptidleri ile etkileşerek oksidatif reaksiyonları katalize ettiği ve nörotoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (178). Ayrıca, AH'ye neden olan diğer etken ise nöroenflamasyondur. Nöroenflamasyonun, A $\beta$  agregasyonunu ve nöron kaybını hızlandırdığı bulunmuştur (179).

#### **2.4. İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyonu**

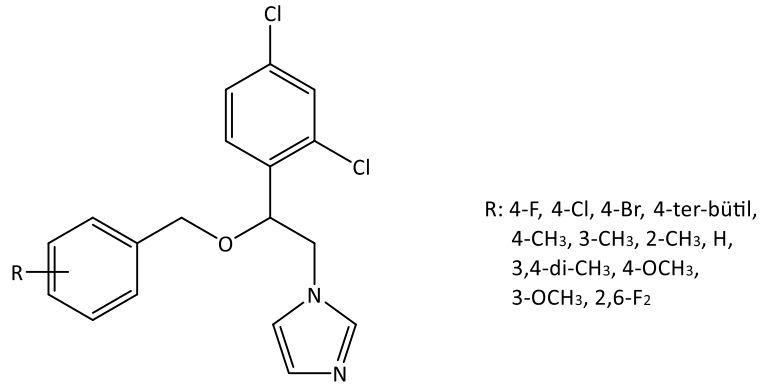
Kinürenin yolağının metabolitleri, çok sayıda hastalıkla yakından ilişkilidir. İki ana enzim, IDO ve TDO, kinürenin yolağının hız sınırlayıcı basamağını düzenler. IDO enzimi ilk olarak tavşan bağırsağında bulunmuştur. Farklı biyokimyasal özelliklere sahip olan iki izoforma, IDO1 ve IDO2'ye sahiptir. IDO1'in bağışıklık düzenleyici etkisi mevcuttur. IDO, akciğer, dalak, karaciğer, böbrek ve beyin gibi çeşitli organlarda bulunan sitozolik bir enzimdir. Bununla birlikte, IDO2, IDO1'den daha düşük ifade seviyelerine sahiptir. Bu nedenle, IDO2 ile karşılaştırıldığında, IDO1 enzimi araştırmalar için daha fazla ilgi çekmektedir (180, 181).

TDO enzimi, ilk olarak 1936'da memeli karaciğerinde bulunmuş ve 1955'te fare karaciğerinde karakterize edilmiştir. Tavşanlar, fareler, bazı böcekler ve bazı bakteri ve mayalar dahil olmak üzere birçok prokaryot ve ökaryot canlıda karakterize edilmiştir. İnsan vücudunda, karaciğerde yüksek oranda TDO bulunmuştur. TDO, hepatic triptofan metabolizmasının %95'inden sorumludur. Ayrıca TDO'nun, uyarıldıktan sonra böbrek, deri, plasenta, testis ve beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda tespit edildiği görülmüştür (181, 182). TDO, TDO2 geni tarafından kodlanan bir tetramerik hemoproteindir. Ayrıca, triptofanın indol halkasına O<sub>2</sub> ekleyerek L-triptofanın N-formil kinürinine dönüşümünü katalize eder (Bkz., Şekil 1.5). Kinürenin yolağı, triptofanın önemli bir metabolik yolağıdır. Bu enzimler, enflamatuar hastalıklar, kanser, diyabet ve zihinsel bozukluklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda doğrudan veya dolaylı olarak rol almaktadır.

Artan kanıtlar ile birlikte kinürenin yolağının AH'nin altında yatan mekanizmada çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Alzheimer hastalarında serumdaki triptofan seviyelerinin normale göre daha düşük ve kinürenin konsantrasyonu da daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. IDO1'in aktivasyonu, AH'de A $\beta$  ile ilişkili inflamasyonun nedeni olarak kabul edilir. AH üzerinde yeni terapötik ajanlar olarak BChE-IDO1 ikili inhibisyonu sağlayan mikonazol

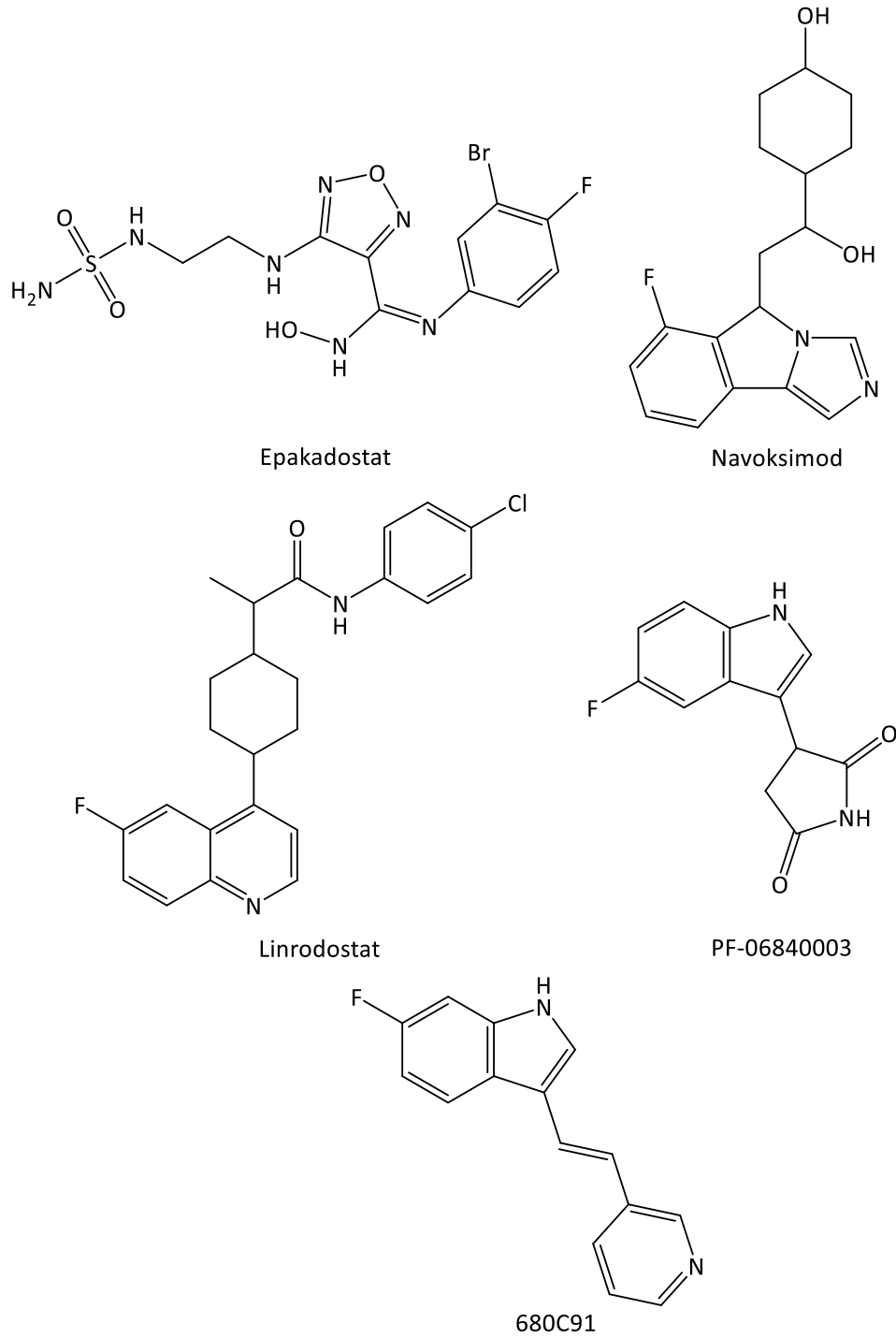


ve türevlerinin (Şekil 2.36) AH tedavisine yönelik yeni bir strateji sağlayabileceği gösterilmiştir (34-37).



**Şekil 2.36.** BChE-IDO1 ikili inhibisyonu sağlayan mikonazol türevleri.

Çok sayıda seçici IDO1 veya TDO2 inhibitörü ve ikili IDO1/TDO2 inhibitörü prelinik ve klinik aşamada olup çeşitli araştırmaların ilgi odağıdır. Klinik ve prelinik aşamada olan ilaç adaylarına epakadostat (EPA) (Faz III), navoksimod, linrodostat, PF-06840003 (3-(5-floro-1*H*-indol-3-il)pirolidin-2,5-dion) ve 680C91 (6-floro-3-((*E*)-2-piridin-3-il-vinil)-1*H*-indol) (Şekil 2.37) örnek olarak verilebilir (183-186).



**Şekil 2.37.** EPA, navoksimod, linrodostat, PF-06840003 ve 680C91'in kimyasal yapısı.

## 2.5. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme, bilgisayarlar üzerinden teorik metotlarla moleküllerin davranışlarının ve özelliklerinin hesaplanmasını ve simüle edilmesini kapsar. Ayrıca,

kompleks moleküler sistemlerin modellerini oluşturup bu sistemleri hem görsel olarak verir hem de analiz eder ve YAI'yi yorumlamaya yardımcı olur (187). Biyolojik sistemlerin sürekli konformasyonlarını değiştirmesinden dolayı sistemin serbest enerjisinin doğru bir şekilde hesaplanması moleküler modelleme yazılımları için oldukça önemlidir. Moleküler modelleme programları bu hesaplamalar için kuantum mekaniği ve moleküler mekanik yöntemlerini kullanmaktadır (117). Moleküler mekanik, atomları kuvvet alanları kullanılarak yüklü ve potansiyel enerjili parçacıklar olarak ele alırken; kuantum mekaniği atomik ve atom altı ölçeklerde dalga fonksiyonu uygulayarak modellemektedir (43). Moleküler modelleme yazılımları, deneysel çalışmalardan önce sonuçların tahmin edilmesi veya deneysel çalışmaları bilgisayar programlarıyla desteklemek için kullanılmakta ve ilaç tasarımında her zamankinden daha önemli hale gelmektedir.

### **Moleküler Kenetleme**

Moleküler kenetleme yöntemi ile bir bileşiğin (ligand) başka bir bileşikle (reseptör) kararlı bir kompleks oluşturabilmesi için tercih edilen bağlanma konformasyonlarının öngörülmesi amaçlanır. Ligand ile reseptör arasındaki eşleşme çoğunlukla moleküllerin çözücü ile erişilebilir yüzey alanlarının eşleşmesi ile gerçekleşir. Ligand, reseptör veya her ikisinin de esnek olduğu durumlarda ligand ile reseptör eşleşmesi için "arama alanı" diye bilinen sonsuz muhtemel konformasyon vardır. Skorlama fonksiyonu yöntemin bir parçasıdır ve iki bileşiğin birbirleriyle ne kadar güçlü bir etkileşme ile kenetlendiğini moleküler mekanik ile tahmin etmeye çalışır. Sinyal iletiminde görev alan biyolojik makromoleküllerin birbirlerine kenetlenme oryantasyonunu öngörebilmek iletilen sinyalin tipi ve gücüne dair fikir verebilir (117, 188, 189).

Moleküler kenetlemede ligand-reseptör uyumu için anahtar-kilit benzetmesi yapılır. Fakat biyolojik sistemlerin dinamik özelliği düşünüldüğünde bu ilişki daha çok el-elden ilişkisine benzetilebilir. Literatürde genellikle sabit reseptör ve esnek ligand tercihi ile gerçekleşen moleküler kenetleme çalışmalarında reseptör dinamiği göz ardı edilmektedir. Günümüzde reseptöre kısmi esneklik tanıyan ancak daha fazla

hesaplama süresine mal olan indüklenmiş uyum yaklaşımı ile daha iyi kestirimler yapılabilmektedir (190, 191).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan tüm kimyasal maddeler Fluka, Sigma ve Merck firmalarının ürünüdür.

##### 3.1.2. Sentez Yöntemleri

###### Başlangıç Bileşiklerinin Sentezi

###### 1-Aril-2-bromoetanon (Bileşik 2a-g)

4 mL Diklorometan (DCM) ile çözünen 10 mmol ariletanon türevi 10 mL DCM içerisindeki 12 mmol *N*-bromosüksinimit (NBS) ve 1 mmol PTSA karışımının üzerine buz banyosunda (0-5 °C) damla damla eklenir. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında (55 °C) dört saat ısıtılır. Çözelti buzlu suya dökülür, ardından çökelti süzülerek alınır, sulu sodyum bikarbonat çözeltisi ile yıkanır ve karanlıkta kurutulur (53, 117).

###### 1-Aril-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon Türevleri (Bileşik 3a-g)

10 mL DMF içerisindeki 25 mmol imidazol çözeltisi üzerine 5 mL DMF içerisinde çözülmüş 5 mmol bileşik 2a-g buz banyosunda damla damla eklenerek karışmaya bırakılır. Daha sonra oda sıcaklığına alınan çözelti bir gece boyunca karışmaya devam eder. Çözelti, buzlu suya döküldüğünde çöken madde süzülür, kurutulur ve metanolden (MeOH) kristallendirilerek saflaştırılır (192).

###### 1-Aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon Türevleri (Bileşik 3h-m)

10,7 mmol 1,2,4-triazol ve 11,8 mmol potasyum karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) yeterli miktarda asetonitril (ACN) ile çözüldükten sonra buz banyosunda karışmaya bırakılır ve üzerine 8,3 mmol bileşik 2a-g'nin ACN'deki çözeltisi damla damla eklenir. Karışım oda sıcaklığına ısıtılarak on altı saat karıştırıldıktan sonra distile su ile seyreltilerek üç kez etil asetat ile ekstre edilir. Organik faz susuz sodyum sülfat ile kurutulur, süzülür,

süzüntünün solvanı rotavapor yardımıyla uçurulur ve ürün kolon kromatografisi (kloroform-MeOH) ile saflaştırılır (119, 193).

### **1-Aril-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanol (Bileşik 4a-g) ve 1-(Aril)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol Türevleri (Bileşik 4h-m)**

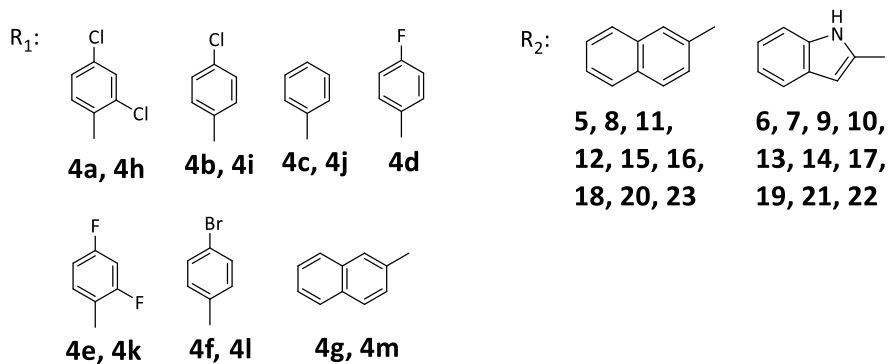
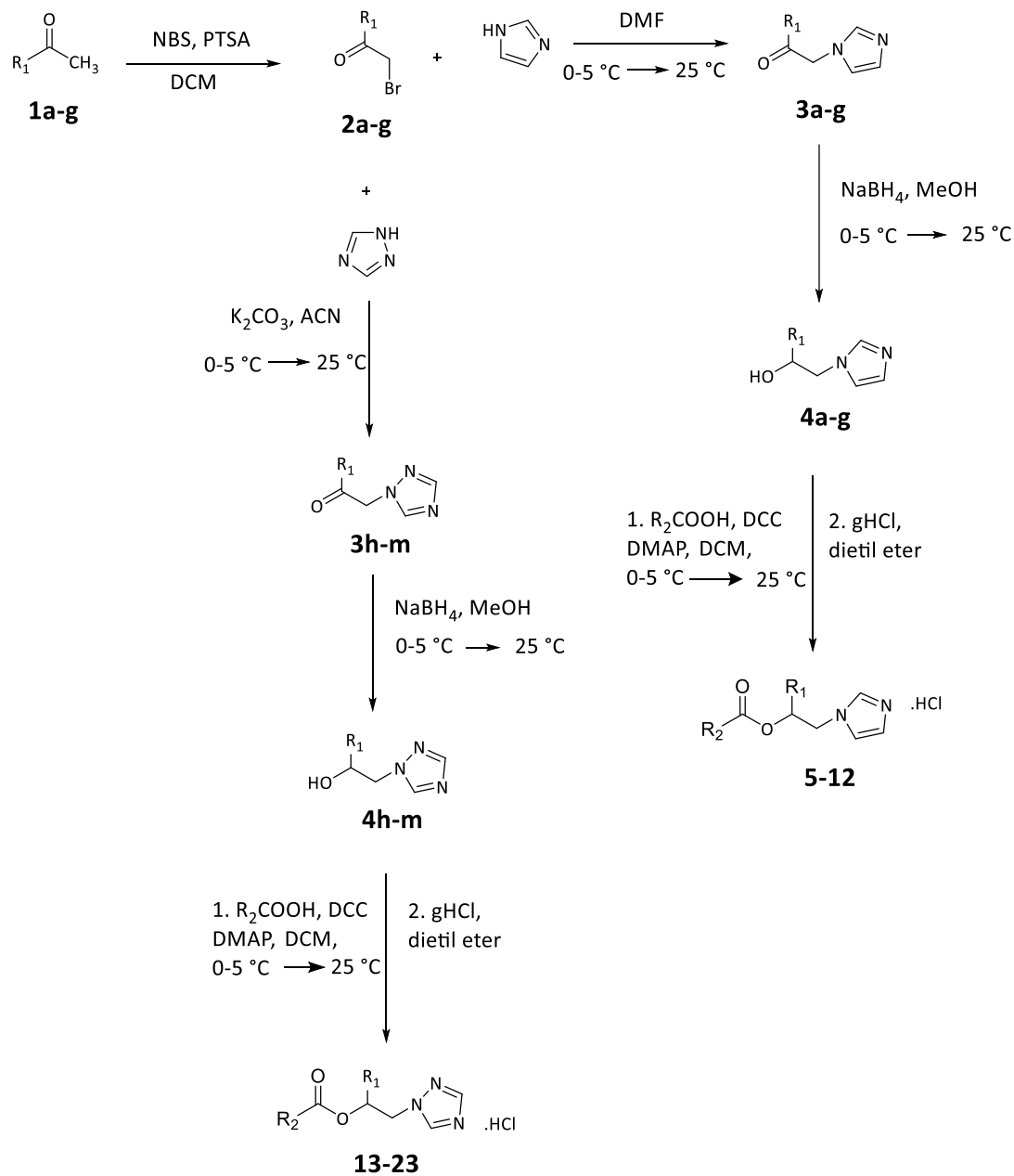
3 mmol Bileşik 3a-g veya bileşik 3h-m MeOH ile çözünerek buz banyosunda soğutulduktan sonra üzerine 9 mmol NaBH<sub>4</sub> küçük miktarlarda eklenir ve balonun ağzı lastik balon ile kapatılır. Buz banyosunda iki saat karışan reaksiyon karışımı rotavapor yardımı ile solvanından kurtarılır ve içerisine buz doldurularak madde buzlukta bir gece bekletilir. Reaksiyon oda sıcaklığına ısıtıldıktan sonra çöken katı süzülerek alınır ve kurutulur (194).

### **Sonuç Bileşiklerinin Genel Sentezi**

#### **1-Aril-2-(1*H*-imidazol)etanol ve 1-(Aril)-2-(1*H*-1,2,4-triazol)etanolün İndol-2-karboksilik Asit ve 2-Naftoik Asit Esterleri (Bileşik 5-23)**

1 mmol Bileşik 4a-g veya bileşik 4h-m ile 1 mmol uygun karboksilik asit türevi reaksiyon balonuna alınır ve üzerine yeterli miktarda kuru DCM eklenerek 0-5 °C'de süspansiyon hazırlanır. Bu süspansiyona 1 mmol DCC ve 0,07 mmol 4-dimetilaminopiridinin (DMAP) kuru DCM içindeki çözeltisi damla damla eklenerek karıştırılır. Damlatma işlemi bittikten sonra yarım saat daha buz banyosunda karıştırılan reaksiyon oda sıcaklığına alınarak altı saat daha karıştırılır. Karışım süzülür ve bu sayede çöken DCU ortamdan uzaklaştırılmış olur. Daha sonra süzüntüye susuz sodyum sülfat eklenerek kurutulur. Tekrar süzme işlemi gerçekleştirilir. DCM, rotavapor yardımıyla uçurulur. Kalan bileşik kolon kromatografisi [kloroform/metanol (90:10) mobil faz ve silika jel sabit faz sistemi] ile saflaştırılır. Saflaştırılan bileşik kuru dietil eter ya da asetonda çözülür ve gaz hidroklorik asidin (HCl) kuru dietil eterdeki doymuş çözeltisi eklenerek maddenin hidroklorür tuzu çökelti halinde elde edilir. Tuz, metanolden kristallendirilerek saflaştırılır (117, 150).

Bileşiklerin genel sentez şeması Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. Hedef bileşiklerin genel sentez şeması.

### 3.1.3. Analitik Yöntemler

#### Erime Noktası Tayinleri

Bileşiklerin erime noktası tayinleri Thomas Hoover kılcal erime noktası cihazı ile yapılmıştır.

#### İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Yapılan Kontroller

Bileşiklerin sentezi esnasında reaksiyon takibi ve saflık kontrolü İTK metodu ile Kieselgel 60 F254 (Merck) silikajel kaplı hazır alüminyum plaklar kullanılarak yapılmıştır. İTK'da hareketli faz olarak kloroform–metanol (90:10) çözücü sistemi kullanılmıştır.  $R_f$  değerleri oda sıcaklığında 5 cm'lik sürüklenme sonunda tespit edilmiş ve kromatogramlarda lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm'lik UV ışığı kullanılmıştır.

#### 3.1.4. Spektrofotometrik Yöntemler

Bileşik 5-23'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumları ile bileşik 5, 7, 8, 9 ve 13-23'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında, dimetilsülfoksit- $d_6$  (DMSO- $d_6$ , Merck) içerisindeki yaklaşık %10'luk çözeltileriyle Varian Mercury 400 MHz (Agilent, CA, ABD) ve Bruker Avance Neo 500 MHz (Almanya) NMR spektrometre cihazları ile kaydedilmiştir. Kimyasal kayma değerleri  $\delta$  (ppm) olarak verilmiş ve dahili referans olarak tetrametilsilan kullanılmıştır.  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarında eşleşme şekilleri için s (singlet), d (doublet), dd (doubletin doubleti) ve m (multiplet) kısaltmaları kullanılmıştır.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları için *proton decoupled* tekniği uygulanmıştır.

#### Kütle Spektrumları

Bileşik 5-23'ün kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Laboratuvarında, pozitif iyon elektrosprey iyonizasyon (ESI+) yöntemi ile Micromass ZQ LC-MS (Waters, MA, ABD) kütle spektrometresi ve Mass Lynx 4.1 yazılımı kullanılarak kaydedilmiştir.



## Eleman Analizleri

Bileşik 5-23'ün C, H ve N elementlerinin analizleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda Leco CHNS-932 (MI, ABD) eleman analizi cihazı ile yapılmıştır.

### 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 3.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Bileşiklerin antifungal duyarlılık testi, Clinical and Laboratory Standards Institution (CLSI) tarafından önerilen mikrodilüsyon yöntemine göre pozitif kontrol olarak amfoterisin B ve nistatin kullanılarak gerçekleştirilmiştir (195). Dirençli *C. tropicalis* hasta izolatları (NCPF 3111 ve NCPF 8694) Sabouraud dekstroz agar besi yerine ekilerek 30 °C ve 200 rpm'de bir gece çoğalmaları sağlanmıştır. On sekiz saat sonunda optik dansite (OD<sub>600</sub>) ölçüldükten sonra, kültür hacmi, beş dakika boyunca 7000 rpm'de santrifüjlenip kültür peleti RPMI medyumunda tekrar süspende edilerek 10<sup>5</sup> cfu/ml olacak şekilde ayarlanmıştır. Ayarlı kültür, 96'lık hücre plaklarının 16-0,25µg/mL konsantrasyonda test bileşiği veya pozitif kontrol içeren her bir kuyucuğuna 100 µL eklenmiştir. Plaklar hafifçe çalkalanarak kuyucuk içeriğinin karışması sağlanmış, 35 °C'de kırk sekiz saat inkübe edilmiştir. Test bileşiklerine ait sonuçların değerlendirilmesi için yapılan üreme kontrolünde, pozitif kontrole ait kuyucuklardaki bulanıklık referans alınmış, MİK değeri olarak bu bulanıklığa kıyasla %80 veya daha düşük bulanıklık görülen ilk kuyucuğun konsantrasyonu kaydedilmiştir.

#### 3.2.2. Antikolinesteraz ve İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları

Bileşiklerin AChE ve BChE inhibisyon aktiviteleri, spektrofotometrik yöntem kullanılarak değerlendirilmiştir (27). Çalışmada standart bileşik olarak galantamin kullanılmıştır. 50 mM'da Stok çözeltisi DMSO ile 50 mM olacak şekilde hazırlanan bileşiklerin çalışma çözeltileri 50 mM Tris tampon çözeltisi (pH 8,0) ile 1 mM seyreltilmiştir. Tris tampon çözeltisinden 50 µL, 3 mM 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) çözeltisinden 125 µL, 25 µL 0,2 U/mL AChE/BChE çözeltisinden ve farklı

konsantrasyonda 25 µL bileşikler kuyucuklara eklenerek oluşan karışım 25 °C'de on beş dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 25 µL 15 mM substrat asetiltiyokolin iyodür/bütiriltiyokolin iyodür çözeltisinden ilave edilmiştir. Karışım yeniden on beş dakika inkübasyona bırakılmıştır. Bu sürenin ardından reaksiyon karışımlarının absorbanları 412 nm'de mikropalak okuyucu (UV-Spektrofotometre, Multiskan Go) kullanılarak ölçülmüştür. AChE/BChE inhibisyonu (%) şeklinde farklı bileşik konsantrasyonları için 3.1 numaralı formülden hesaplanmıştır ve IC<sub>50</sub> değerleri belirlenmiştir.

$$((A_{\text{kontrol}} - A_{\text{bileşik}}) \times 100) / A_{\text{kontrol}} \quad (3.1)$$

A<sub>kontrol</sub>: İnhibitör içermeyen karışımın absorban değeri; A<sub>bileşik</sub>: İnhibitör içeren karışımın absorban değeri.

### **Kinetik Analiz**

Bileşiklerin enzimlere karşı kinetik parametrelerini (inhibisyon tipi ve sabiti (K<sub>i</sub>) değerleri) belirlemek için Lineweaver-Burk ve Dixon grafikleri çizilmiştir (196, 197). Kinetik analiz, bileşiklerin yokluğunda ve varlığında substrat konsantrasyonlarının arttırılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, kolinesterazlar için yukarıda açıklanan prosedürlere göre analiz edilmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

Tüm deneyler üç tekrarlı gerçekleştirilmiş ve aktivite verilerinin standart sapmaları (SS) hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler Microsoft Excel Windows 10 ve GraphPad Prism 5.0. yazılımlarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ardından post hoc Tukey testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### **İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları**

Bileşik 5-23'ün IDO1 ve TDO2 inhibitör etkilerinin test edildiği çalışmada, yumurtalık kanseri hücre hattı SKOV-3 (Tayvan Ulusal Cheng Kung Üniversitesi Farmakoloji Bölümü'nden Dr. Meng-Ru Shen'den) ve glioblastoma hücre hattı A172

(Tayvan Ulusal Cheng Kung Üniversitesi Yaşam Bilimleri Bölümü'nden Dr. Shun-Fen Tzeng'den) kullanılmıştır. SKOV-3 hücre hattı (DMEM/F12 ortamında (SAFC, Kat. No. 56498C) ve A172 hücre hattı (DMEM ortamında (BioConcept, Kat. No. 1-26p02-L) %10 fetal sığır serumu (FBS) (Gibco, Kat. No. 10437-028), penisilin/streptomisin (100 birim/mL penisilin ve 100 mg/mL streptomisin; Gibco, Kat. No.15140-122) ve glutamin (2 mM L-Glutamin; Gibco, Kat. No. A29168-01) ile 37 °C'de ve %5 CO<sub>2</sub> altında inkübe edilmiştir.

96 Kuyucuklu hücre kültürü plağının her kuyucuğuna 2,5x10<sup>4</sup> hücre (SKOV-3 veya A172 hücre hatları) yerleştirilmiş ve 50 µM L-triptofan (Sigma-Aldrich, Kat. No. 93659) ile inkübe edilmiş, IFN-γ (R&D sistemleri, Kat. No. 285-IF-100) hücre hatlarına ilave edilmiştir. Hücreler, test bileşikleri ile veya bunlar olmadan 37 °C'de ve %5 CO<sub>2</sub> altında on sekiz saat süreyle inkübe edilmiştir. Daha sonra, kültür süpernatantları yeni bir 96 kuyucuklu plağa aktarılmış ve hücrelerden kinürenini serbest bırakmak ve proteinleri çöktürmek için trikloroasetik asit (%10 nihai konsantrasyon) ile 20 dakika boyunca 60 °C'de inkübe edilmiştir. Plaklar yirmi dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar (80 µL) 1:1 oranında 4-(dimetilamino)benzaldehit (asetik asit içinde 20 mg/mL; Alfa Aesar, Kat. No. 36684) ile karıştırılmış ve SpectraMax M5 mikropalak okuyucu ile (Molecular Devices LLC) 480 nm'de absorbans okunmuştur. Kinürenin salımının inhibisyon yüzdesi formül 3.2 ile ölçülmüştür.

Inhibisyon (%) = (kontrol grubundaki kinürenin konsantrasyonu - test edilen ilaç grubundaki kinürenin konsantrasyonu) / (kontrol grubundaki kinürenin konsantrasyonu) x 100 (3.2)

### **İstatistiksel Analiz**

Veriler üç ayrı deneyden elde edilen ortalama ± standart sapma olarak sunulmuş, Student t-testi ve ANOVA ile değerlendirilmiştir. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **Laktat Dehidrojenaz (LDH) Sitotoksosite Testi**

IDO1ve TDO2 enzim inhibisyonuna dahil edilen bileşiklerin sitotoksik etkilerini test etmek üzere gerçekleştirilen deneyde hücre kültürü süpernatantında salınan LDH miktarı, LDH-Sitotoksosite Kolorimetrik Test Kiti II (BioVision, Kat. No. K313-500) kullanılarak belirlenmiştir.  $2,5 \times 10^4$  hücre, 96 kuyucuklu plağın her kuyucuğunda yirmi dört saat boyunca kültürlenmiştir. Pozitif kontrol grubu olarak görev yapması için hücre lizis solüsyonu (10  $\mu$ L) ilave edilmiş ve 96 oyuklu plakalar 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra, plak, 10 dakika boyunca oda sıcaklığında 2200 rpm'de (600xg) santrifüjlenmiştir. Süpernatant (10  $\mu$ L) yeni bir plağa aktarılmış ve her bir kuyucuğa 100  $\mu$ L LDH Reaksiyon Karışımı (WST Substrate Mix: LDH Assay Buffer = 1:50) eklenmiştir. Plak, üst kontrol gruplarının absorbanansı 2.0'a ulaşana kadar SpectraMax M5 mikroparka okuyucusu (Molecular Devices LLC) tarafından 450 nm'lik absorbansta hemen okunmuştur. Sitotoksosite yüzdesi formül 3.3 ile hesaplanır.

(Test Numunesi-Alt Kontrol) / (Üst Kontrol-Alt kontrol)  $\times$  %100; (Alt kontrol – işlenmemiş hücreler; Üst kontrol – tamamlanmış parçalanmış hücreler) (3.3)

### **MTT Sitotoksosite Testi**

Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21 için fare fibroblast hücre hattında (3T3) gerçekleştirilmiş çalışmada modifiye edilmiş MTT (3-[4,5-dimetiltiyazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolyum bromür) yöntemi kullanılmıştır (198). Hücreler iki haftalık büyüme süreci sonunda 96 kuyucuklu plaklara her kuyucukta on bin hücre olacak şekilde ekilmiş ve tutunmaları için yirmi dört saat inkübe edilmişlerdir. Hücreler değişen test bileşiği konsantrasyonlarıyla yirmi dört saat muamele edildikten sonra, hücre ortamları, 100  $\mu$ l kültür ortamında 1 mg/mL MTT içeren çözelti ile değiştirilmiş ve hücreler 37 °C'de üç saat daha inkübe edilmişlerdir. Oluşan formazan kristalleri 100  $\mu$ l dimetil sülfoksit (DMSO) ilavesiyle çözülerek bir mikropark okuyucu (SpectraMax M2, Molecular Devices Limited, Berkshire, Birleşik Krallık) ile 570 nm'de optik dansite ölçülmüştür. Bileşiklerin sitotoksisiteleri bileşik ile muamele edilen hücrelerin kontrole kıyasla canlılık yüzdeleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Her deney iki defa tekrarlanmıştır.

### **3.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları**

#### **Ligandların Hazırlanması**

Sonuç bileşiklerin iki boyutlu yapısı ChemDraw Professional 15.0 ile çizilmiş, Chem3D 15.0 ile bileşiklerin üç boyutlu yapıları modellenmiştir. Daha sonra MM2 kuvvet alanı parametreleri kullanılarak enerji minimizasyonu gerçekleştirilmiştir. Ligandlara AutoDockTools (v1.5.7, The Scripps Research Institute, San Diego, CA) (199) ara yüzü ile kısmi yükler (Gasteiger) eklendikten sonra ligandlar pdbqt formatında kaydedilmiştir.

#### **Proteinin Hazırlanması**

BChE (PDB kodu: 6IOB (27), çözünürlük: 2,38 Å) kristal yapısı RCSB Protein Veri Bankasından indirilerek (www.rcsb.org) (200) Maestro yazılımının Protein Hazırlama Sihirbazı (2021-4, Schrodinger, LLC, NY, 2021) ile moleküler kenetlemeye hazırlanmıştır. Bu kapsamda gereksiz moleküller silinerek hidrojen atomları eklenmiş, bağlar seviyeleri ve disülfür bağları atanmış, belirli amino asitlerin iyonizasyon durumları ve totomerleri modellenmiş ve su oryantasyonları örneklendirilmiştir. Hazırlanan protein yapıları pdb formatında kaydedilmiştir. AutoDockTools ile pdb formatındaki protein yapısı kısmi yüklerin (Gasteiger) eklenmesinin ardından pdbqt formatına çevrilmiştir.

#### **Kenetleme**

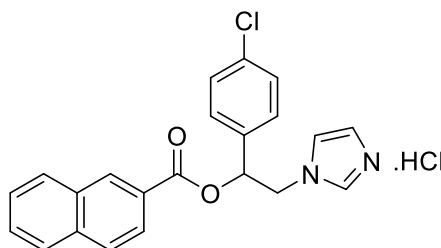
Moleküler kenetleme çalışmaları AutoDock Vina (v1.1.2., The Scripps Research Institute, San Diego, CA) ve AutoDock 4 (v4.2.6., The Scripps Research Institute, San Diego, CA) yazılımlarıyla yapılmıştır. AutoDock Vina, grid haritalarını otomatik olarak hesaplarken, AutoDock 4 yazılımında grid haritalarını hazırlayabilmek için başka bir yazılım olan AutoGrid kullanılmıştır (201). AutoDock 4 programında kenetleme işlemi için Lamarck genetik algoritması kullanılmıştır. Arama alanı merkezi olarak BChE için  $x=135,05$ ;  $y=112,49$ ;  $z=40,61$  koordinatları kullanılmıştır. Moleküler kenetleme, AutoDock Vina programında varsayılan ayarlarda yapılırken AutoDock 4 programında ligand başına elli tekrar ile orta kesinlik modunda gerçekleştirilmiştir.

Moleküler kenetleme için gerekli parametrelerin ayarlanması ve kenetleme işlemi için AutoDockTools kullanıcı arayüzü kullanılmıştır. Kenetleme sonuçları BIOVIA Discovery Studio 2021 (20.1.0.19295, Dassault Systems Biovia Corp., France) moleküler grafik sistemi ile görsel olarak incelenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

#### 1-(4-Klorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 5)



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 222,6 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 194-197°C, verimi %25'tir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,84-4,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,46-6,47 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,7 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,2 Hz, 1H, CH); 7,52 (d, 2H, 4-klorobenzen H<sup>2,6</sup>); 7,61-8,07 (m, 9H, klorobenzen H<sup>3,5</sup>, imidazol H<sup>4</sup>, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>); 8,18 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 8,79 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 9,42 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

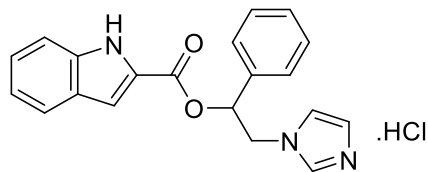
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 52,67 (CH<sub>2</sub>N); 74,13 (CHO); 120,23 (imidazol C<sup>5</sup>); 123,26 (imidazol C<sup>4</sup>); 125,21-132,53 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 128,85-129,43 (4-klorobenzen C<sup>2,3,5,6</sup>); 135,77 (4-klorobenzen C<sup>4</sup>); 135,89 (4-klorobenzen C<sup>1</sup>); 136,63 (imidazol C<sup>2</sup>); 165,07 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 379 [M+H+2]<sup>+</sup>, 377 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 311, 309, 156 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O için, M.A. 431,31

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,26	4,67	6,50
Bulunan	61,35	4,72	6,55

**2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletıl 1*H*-İndol-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 6)**



161,1 mg (1 mmol) 1*H*-İndol-2-karboksilik asit ve 188,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(fenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 191-193°C, verimi %51'dir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,77-4,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,34 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,6 Hz, 1H, CH); 7,07-7,68 (m, 11H, benzen H<sup>2,3,4,5,6</sup>, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 7,96 (d, *J*=1,2 Hz, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 9,46 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 12,24 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

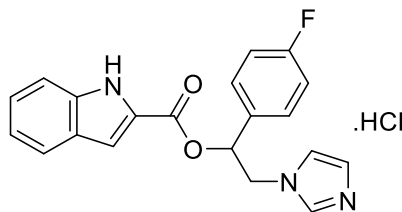
Kütle spektrumunda (m/z); 332 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 265, 264, 145 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 385,85

	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,26	5,22	10,89
Bulunan	62,69	5,17	10,92



**1-(4-Florofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 7)**



161,1 mg (1 mmol) 1*H*-indol-2-karboksilik asit ve 206,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-florofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 183-185°C, verimi %42'dir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,78-4,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,37-6,39 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,8 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,3 Hz, 1H, CH); 7,09-7,69 (m, 10H, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, 4-florobenzen H<sup>2,3,5,6</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 7,96 (d, *J*=2,4 Hz, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 9,47 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 12,24 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

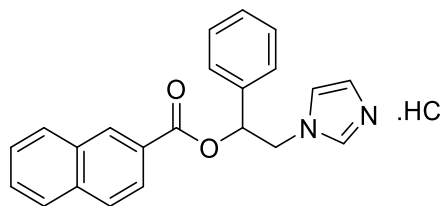
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 52,84 (CH<sub>2</sub>N); 73,72 (CHO); 109,41-122,60 (indol C<sup>2,3,4-7</sup>); 123,25-127,09 (4-florobenzen C<sup>2,3,5,6</sup>); 129,13-129,20 (imidazol C<sup>4,5</sup>); 133,15 (indol C<sup>3a</sup>); 133,17 (indol C<sup>7a</sup>); 136,71 (4-florobenzen C<sup>1</sup>); 138,15 (imidazol C<sup>2</sup>); 160,95 (CO); 163,62 (4-florobenzen C<sup>4</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 352 [M+H+2]<sup>+</sup>, 350 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 282, 283 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 403,84

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,48	4,74	10,41
Bulunan	59,77	4,88	10,37

**2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-feniletıl naftalen-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 8)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 188,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(fenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 118-121°C, verimi %28'dir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,85-4,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,46-6,49 (dd, *J*<sub>1</sub>= 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,2 Hz, 1H, CH); 7,39-8,07 (m, 12H, benzen H<sup>2,3,4,5,6</sup>, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 8,20 (d, *J*=7,6, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 8,81 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 9,45 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 52,31 (CH<sub>2</sub>N); 74,23 (CHO); 119,61 (imidazol C<sup>5</sup>); 122,67 (imidazol C<sup>4</sup>); 124,66-127,00 (benzen C<sup>2,3,4,5,6</sup>); 127,65-135,18 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 136,02 (benzen C<sup>1</sup>); 136,34 (imidazol C<sup>2</sup>); 164,55 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

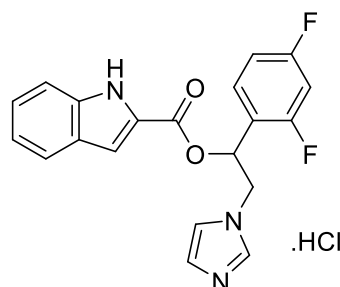
Kütle spektrumunda (m/z); 345 [M+H+2]<sup>+</sup>, 343 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 275, 276, 155 ve 156'da pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 378,86

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,75	5,06	7,39
Bulunan	69,16	5,23	7,41

**1-(2,4-Diflorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 9)**

**1H-indol-2-karboksilat**



161,1 mg (1 mmol) 1H-İndol-2-karboksilik asit ve 224,2 mg (1 mmol) 2-(1H-imidazol-1-il)-1-(2,4-diflorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 200-203°C, verimi %34'tür.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,84-4,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,46-6,48 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,5 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,3 Hz, 1H, CH); 7,09-7,69 (m, 10H, 2,4-diflorobenzen H<sup>3,5,6</sup>, indol H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 7,96 (s, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 9,49 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 12,24 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

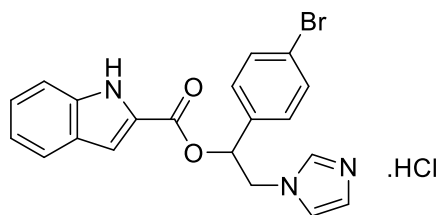
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 51,55 (CH<sub>2</sub>N); 68,51 (CHO); 104,70-113,21 (indol C<sup>2,3,4-7</sup>); 120,34-125,63 (2,4-diflorobenzen C<sup>1,3,5,6</sup>); 126,31-127,06 (imidazol C<sup>4,5</sup>); 130,33 (indol C<sup>3a</sup>); 136,86 (indol C<sup>7a</sup>); 138,20 (imidazol C<sup>2</sup>); 160,06 (CO); 161,61 (2,4-diflorobenzen C<sup>4</sup>); 164,05 (2,4-diflorobenzen C<sup>2</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 370 [M+H+2]<sup>+</sup>, 368 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 301, 300 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.2/3H<sub>2</sub>O için, M.A. 421,83

	%C	%H	%N
Hesaplanan	57,77	4,20	10,11
Bulunan	57,61	4,49	9,99

**1-(4-Bromofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 10)**



161,1 mg (1 mmol) 1*H*-indol-2-karboksilik asit ve 267,1 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-bromofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 194-196°C, verimi %24'tür.

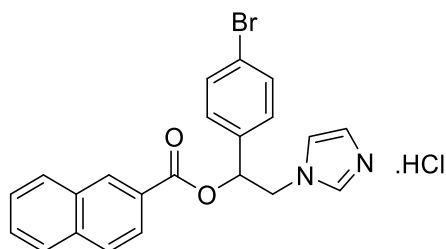
<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,81 (t,  $J_1= 2,2$  Hz,  $J_2= 5,0$  Hz 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,34-6,37 (dd,  $J_1= 6,7$  Hz,  $J_2= 5,0$  Hz, 1H, CH); 7,10-7,70 (m, 10H, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, 4-bromobenzen H<sup>2,3,5,6</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 7,90 (t,  $J_1= 1,6$  Hz,  $J_2= 1,6$  Hz 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 9,36 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 12,13 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 412 [M+H+2]<sup>+</sup>, 410 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 345, 342 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ClBrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 464,74

	%C	%H	%N
Hesaplanan	51,69	4,12	9,04
Bulunan	52,23	4,51	8,86

**1-(4-Bromofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 11)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 267,1 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(4-bromofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 142-145°C, verimi %26'dır.

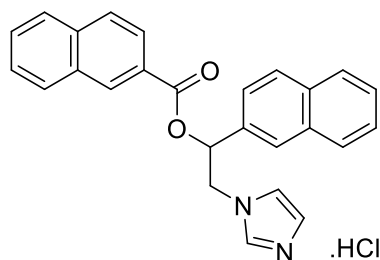
<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,82-4,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,42-6,45 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,6 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,5 Hz, 1H, CH); 7,52-8,08 (m, 11H, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, 4-bromobenzen H<sup>2,3,5,6</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 8,18 (d, *J*= 7,7 Hz, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 8,76 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 9,32 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 423 [M+H+2]<sup>+</sup>, 421 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 356, 353 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>ClBrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 475,77

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,54	4,24	5,89
Bulunan	55,55	4,50	5,99

**2-(1*H*-İmidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 12)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 238,3 mg (1 mmol) 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 189-192°C, verimi %26'dır.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,92-5,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,60-6,63 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,8 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,3 Hz, 1H, CH); 7,56-8,08 (m, 14H, naftalen H<sup>3',4',5',6',7',8'</sup>, naftalen H<sup>1,3,4,5,6,7,8</sup>, imidazol H<sup>4</sup>); 8,20 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, imidazol H<sup>5</sup>); 8,80 (s, 1H, imidazol H<sup>2</sup>); 9,35 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

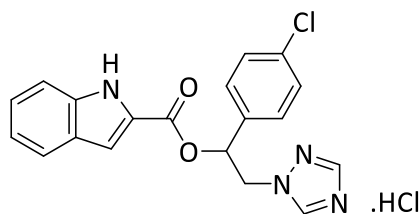
Kütle spektrumunda (m/z); 395 [M+H+2]<sup>+</sup>, 393 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 326, 325 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 446,93

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,87	5,19	6,27
Bulunan	70,17	5,47	6,29

**1-(4-Klorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 13)**

**1H-indol-2-karboksilat**



161,1 mg (1 mmol) 1H-İndol-2-karboksilik asit ve 223,6 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 179-182°C, verimi %29'dur.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,76-4,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,3-6,34 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,8 Hz, 1H, CH); 7,08-7,30 (m, 4H, indol H<sup>3,5,6,7</sup>); 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 2H, 4-klorobenzen H<sup>3,5</sup>); 7,56 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H, 4-klorobenzen H<sup>2,6</sup>); 7,68 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H, indol H<sup>4</sup>); 8,21 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 9,02 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 12,02 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 53,61 (CH<sub>2</sub>N); 73,24 (CHO); 113,12 (indol C<sup>3</sup>); 120,84-126,71 (indol C<sup>4-7</sup>); 127,09 (indol C<sup>3a</sup>); 128,91-129,19 (4-klorobenzen C<sup>2,3,5,6</sup>); 133,78 (indol C<sup>2</sup>); 136,22 (indol C<sup>7a</sup>); 136,22 (4-klorobenzen C<sup>1</sup>); 138,09 (4-klorobenzen C<sup>4</sup>); 145,07 (triazol C<sup>5</sup>); 150,35 (triazol C<sup>3</sup>); 160,29 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

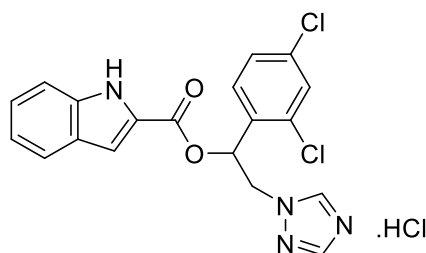
Kütle spektrumunda (m/z); 369 [M+H+2]<sup>+</sup>, 367 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 300, 298, 208, 206 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 403,26

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,59	3,99	13,89
Bulunan	56,69	4,57	13,43

**1-(2,4-Diklorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 14)**

**1H-indol-2-karboksilat**



161,1 mg (1 mmol) 1H-indol-2-karboksilik asit ve 258,1 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 169-171°C, verimi %30'dur.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,71-4,90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,48-6,51 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,6 Hz, 1H, CH); 7,07-7,73 (m, 8H, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, 2,4-diklorobenzen H<sup>3,5,6</sup>); 8,21 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,99 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 12,06 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 51,69 (CH<sub>2</sub>N); 70,10 (CHO); 109,14 (indol C<sup>3</sup>); 112,69-125,91 (indol C<sup>4-7</sup>); 125,91 (indol C<sup>3a</sup>); 126,61-129,09 (2,4-diklorobenzen C<sup>3,5,6</sup>); 129,13 (indol C<sup>2</sup>); 132,46 (indol C<sup>7a</sup>); 133,50 (2,4-diklorobenzen C<sup>1</sup>); 134,17 (2,4-diklorobenzen C<sup>2</sup>); 137,71 (2,4-diklorobenzen C<sup>4</sup>); 144,92 (triazol C<sup>5</sup>); 150,46 (triazol C<sup>3</sup>); 159,58 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

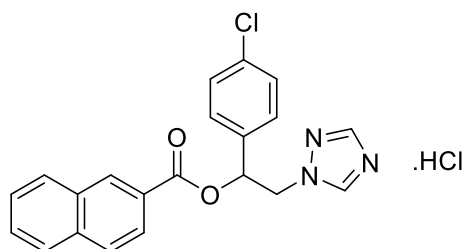
Kütle spektrumunda (m/z); 405 [M+H+4]<sup>+</sup>, 403 [M+H+2]<sup>+</sup>, 401 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 334, 332 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O için, M.A. 473,74

	%C	%H	%N
Hesaplanan	48,17	4,04	11,83
Bulunan	48,44	4,19	11,92



**1-(4-Klorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil**      **naftalen-2-karboksilat**  
**hidroklorür (Bileşik 15)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 223,6 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-klorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 190-192°C, verimi %34'tür.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,82-5,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,40-6,43 (t, *J*<sub>1</sub>=8,0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,6 Hz, 1H, CH); 7,51 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H, 4-klorobenzen H<sup>3,5</sup>); 7,56 (d, *J*= 10,4 Hz, 2H, 4-klorobenzen H<sup>2,6</sup>); 7,60-8,17 (m, 6H, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>); 8,24 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,71 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>); 9,01 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

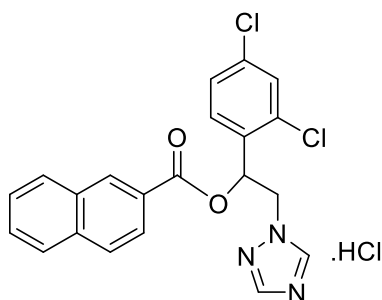
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 53,02 (CH<sub>2</sub>N); 73,38 (CHO); 124,74-126,20 (4-klorobenzen C<sup>2,3,5,6</sup>); 127,12-133,34 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 135,24 (4-klorobenzen C<sup>1</sup>); 135,76 (4-klorobenzen C<sup>4</sup>); 144,57 (triazol C<sup>5</sup>); 149,96 (triazol C<sup>3</sup>); 164,61 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 380 [M+H+2]<sup>+</sup>, 378 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 311, 309, 156 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 414,29

	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,88	4,14	10,14
Bulunan	60,46	4,36	10,04

**1-(2,4-Diklorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 16)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 258,1 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diklorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 169-171°C, verimi %34'tür.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,75-4,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,54-6,57 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,6 Hz, 1H, CH); 7,47 (m, 9H, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, 2,4-diklorobenzen H<sup>3,5,6</sup>); 8,16 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,72 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>); 8,94 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 51,46 (CH<sub>2</sub>N); 70,57 (CHO); 124,64-129,33 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 131,14-132,47 (2,4-diklorobenzen C<sup>3,5,6</sup>); 133,40 (2,4-diklorobenzen C<sup>1</sup>); 134,06 (2,4-diklorobenzen C<sup>2</sup>); 135,21 (4-klorobenzen C<sup>4</sup>); 144,78 (triazol C<sup>5</sup>); 150,48 (triazol C<sup>3</sup>); 164,32 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

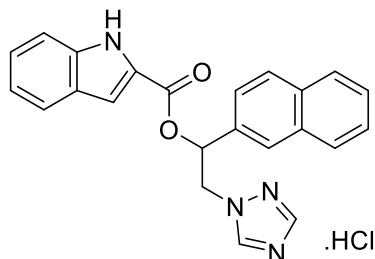
Kütle spektrumunda (m/z); 416 [M+H+4]<sup>+</sup>, 414 [M+H+2]<sup>+</sup>, 412 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 345, 343 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 448,73

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,21	3,59	9,36
Bulunan	56,24	3,73	9,36

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 17)**

**1H-indol-2-karboksilat**



161,1 mg (1 mmol) 1H-İndol-2-karboksilik asit ve 239,2 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Soluk sarı renkte toz bileşiktir. Erime noktası 177-180°C, verimi %34'tür.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,84-5,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,46-6,49 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,2 Hz, 1H, CH); 7,07-7,98 (m, 11H, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>); 8,05 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,24 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>); 9,10 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 12,03 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 53,42 (CH<sub>2</sub>N); 73,67 (CHO); 108,78 (indol C<sup>3</sup>); 112,70-124,07 (indol C<sup>4-7</sup>); 125,04-132,90 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 134,22 (indol C<sup>3a</sup>); 137,64 (indol C<sup>7a</sup>); 144,57 (triazol C<sup>5</sup>); 149,75 (triazol C<sup>3</sup>); 160,00 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

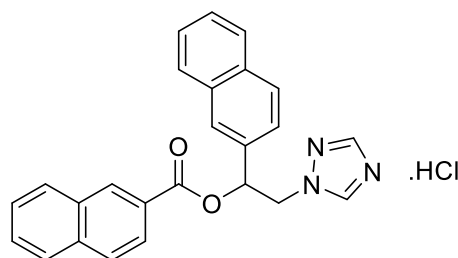
Kütle spektrumunda (m/z); 383 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 314, 222 ve 153'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 436,90

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,23	4,85	12,82
Bulunan	63,80	5,08	12,72

**1-(Naftalen-2-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 18)**

**naftalen-2-karboksilat**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 239,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(naftalen-2-il)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 190-193°C, verimi %55'tir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,90-5,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,56 (dd,  $J_1= 8,7$  Hz,  $J_2= 3,8$  Hz, 1H, CH); 7,30-8,17 (m, 13H, naftalen H<sup>3',4',5',6',7',8'</sup>, naftalen H<sup>1,3,4,5,6,7,8</sup>); 8,21 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,73 (s, 1H, naftalen H<sup>1'</sup>); 8,98 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

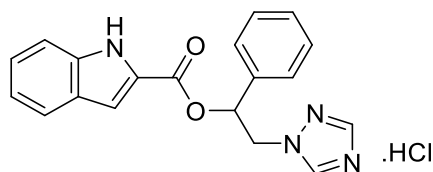
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 53,64 (CH<sub>2</sub>N); 74,76 (CHO); 124,57-128,48 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 128,99-135,70 (naftalen C<sup>1'-8a'</sup>); 145,07 (triazol C<sup>5</sup>); 150,64 (triazol C<sup>3</sup>); 165,21 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 394 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 325, 225, 222 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 429,90

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,85	4,69	9,77
Bulunan	69,55	4,88	9,80

**1-Fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 19)**



161,1 mg (1 mmol) 1*H*-indol-2-karboksilik asit ve 189,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(fenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Soluk sarı renkte toz bileşiktir. Erime noktası 157-160°C, verimi %35'tir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,75-4,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,31-6,34 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,9 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,7 Hz, 1H, CH); 7,08-7,69 (m, 10H, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, benzen H<sup>2,3,4,5,6</sup>); 8,22 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 9,05 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 12,01 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

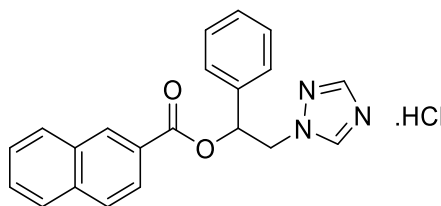
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 53,87 (CH<sub>2</sub>N); 73,93 (CHO); 109,12 (indol C<sup>3</sup>); 113,11-126,84 (indol C<sup>4-7</sup>); 126,95-129,19 (benzen C<sup>1-6</sup>); 137,21 (indol C<sup>3a</sup>); 138,06 (indol C<sup>7a</sup>); 144,99 (triazol C<sup>5</sup>); 150,29 (triazol C<sup>3</sup>); 160,37 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 333 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 264, 172 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.1/3H<sub>2</sub>O için, M.A. 374,83

	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,88	4,75	14,95
Bulunan	61,22	5,12	14,86

**1-Fenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür  
(Bileşik 20)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 189,2 mg (1 mmol) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(fenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 104-107°C, verimi %30'dur.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz); δ 4,79-5,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,38-6,41 (dd, *J*<sub>1</sub>= 8,7 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,5 Hz, 1H, CH); 7,36-8,15 (m, 11H, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>, benzen H<sup>2,3,4,5,6</sup>); 8,23 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,69 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>) 9,01 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

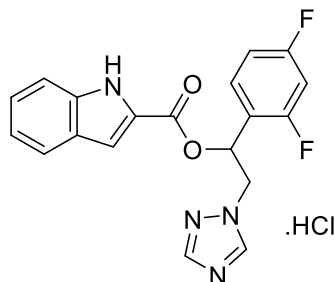
<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz); δ 53,77 (CH<sub>2</sub>N); 74,52 (CHO); 125,20-127,56 (benzen C<sup>1-6</sup>); 128,21-137,21 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 144,98 (triazol C<sup>5</sup>); 150,36 (triazol C<sup>3</sup>); 165,12 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 344 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 276, 275 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O için, M.A. 397,86

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,40	5,07	10,56
Bulunan	63,23	5,21	10,61

**1-(2,4-Diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil 1H-indol-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 21)**



161,1 mg (1 mmol) 1H-İndol-2-karboksilik asit ve 225,2 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(2,4-diflorofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Soluk sarı renkte toz bileşiktir. Erime noktası 197-198°C, verimi %32'dir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,74-4,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,42-6,45 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 4,0 Hz, 1H, CH); 7,05-7,67 (m, 8H, indol H<sup>3,4,5,6,7</sup>, 2,4-diflorobenzen H<sup>3,5,6</sup>); 8,18 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 9,02 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 12,02 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 51,98 (CH<sub>2</sub>N); 67,43 (CHO); 104,22 (indol C<sup>3</sup>); 108,87-112,57 (indol C<sup>2,4-7</sup>); 120,10-126,51 (2,4-diflorobenzen C<sup>3,5,6</sup>); 129,59 (indol C<sup>3a</sup>); 137,58 (indol C<sup>7a</sup>); 144,65 (triazol C<sup>5</sup>); 150,04 (triazol C<sup>3</sup>); 158,31 (2,4-diflorobenzen C<sup>1</sup>); 160,72 (2,4-diflorobenzen C<sup>2</sup>); 161,18 (2,4-diflorobenzen C<sup>4</sup>); 163,64 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

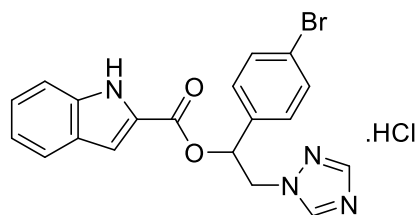
Kütle spektrumunda (m/z); 369 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 300, 225, 208 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 404,80

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,38	3,74	13,84
Bulunan	56,32	4,06	13,43

**1-(4-Bromofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil  
hidroklorür (Bileşik 22)**

**1H-indol-2-karboksilat**



161,1 mg (1 mmol) 1H-İndol-2-karboksilik asit ve 268,1 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-bromofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 189-192°C, verimi %31'dir.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,72-4,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,27-6,30 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 4,0 Hz, 1H, CH); 7,05-7,47 (m, 4H, indol H<sup>3,5,6,7</sup>); 7,45 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H, 4-bromobenzen H<sup>3,5</sup>); 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 4-bromobenzen H<sup>2,6</sup>); 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, indol H<sup>4</sup>); 8,17 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,98 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>); 11,99 (s, 1H, indol H<sup>1</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 53,61 (CH<sub>2</sub>N); 73,24 (CHO); 108,68 (indol C<sup>3</sup>); 112,54 (indol C<sup>7</sup>); 120,27-122,06 (indol C<sup>4-6</sup>); 126,12-128,62 (4-bromobenzen C<sup>2-6</sup>); 131,53 (indol C<sup>3a</sup>); 136,06 (indol C<sup>7a</sup>); 137,51 (4-bromobenzen C<sup>1</sup>); 144,51 (triazol C<sup>5</sup>); 149,85 (triazol C<sup>3</sup>); 159,71 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

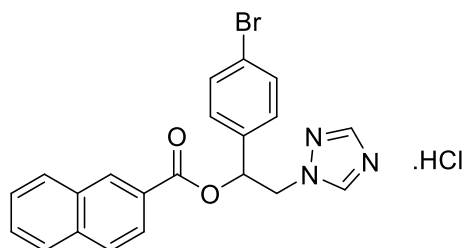
Kütle spektrumunda (m/z); 413 [M+H+2]<sup>+</sup>, 411 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 344, 250 ve 144'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>.1/2H<sub>2</sub>O için, M.A. 456,72

	%C	%H	%N
Hesaplanan	49,97	3,75	12,27
Bulunan	50,28	3,90	12,22



**1-(4-Bromofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür (Bileşik 23)**



172,2 mg (1 mmol) 2-Naftoik asit ve 268,1 mg (1 mmol) 2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(4-bromofenil)etanolden hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilip, kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Beyaz renkte toz bileşiktir. Erime noktası 190-193°C, verimi %19'dur.

<sup>1</sup>H NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 4,77-4,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N); 6,33-6,36 (dd, *J*<sub>1</sub>=8,0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 3,2 Hz, 1H, CH); 7,46-8,13 (m, 10H, 4-bromobenzen H<sup>2,3,5,6</sup>, naftalen H<sup>3,4,5,6,7,8</sup>); 8,18 (s, 1H, triazol H<sup>3</sup>); 8,66 (s, 1H, naftalen H<sup>1</sup>); 8,93 (s, 1H, triazol H<sup>5</sup>) ppm'de pikler görülmüştür.

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ 52,92 (CH<sub>2</sub>N); 73,46 (CHO); 121,95-126,19 (4-bromobenzen C<sup>2-6</sup>); 127,13-135,24 (naftalen C<sup>1-8a</sup>); 136,19 (4-bromobenzen C<sup>1</sup>); 144,61 (triazol C<sup>5</sup>); 150,11 (triazol C<sup>3</sup>); 164,61 (CO) ppm'de pikler görülmüştür.

Kütle spektrumunda (m/z); 424 [M+H+2]<sup>+</sup>, 422 ([M+H]<sup>+</sup>, %100), 353, 225 ve 155'de pikler görülür.

Elemental analiz: C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClBrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> için, M.A. 458,74

	%C	%H	%N
Hesaplanan	54,98	3,74	9,16
Bulunan	55,34	3,99	9,15

## 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Bileşik 5-23'ün antifungal aktiviteleri dirençli *C. tropicalis* hasta izolatlarına karşı test edilmiş ve MİK değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Referans ilaç olarak amfoterisin B ve nistatin kullanılmıştır.

**Tablo 4.1.** Bileşik 5-23'ün dirençli *C. tropicalis* hasta izolatlarına karşı MİK değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Bileşik	<i>C. tropicalis</i> (NCPF 3111)	<i>C. tropicalis</i> (NCPF 8694)
5	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
6	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
7	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
8	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
9	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
10	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
11	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
12	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
13	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
14	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
15	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
16	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
17	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
18	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
19	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
20	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
21	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
22	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
23	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
<b>Amfoterisin B</b>	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$
<b>Nistatin</b>	$\geq 16,0$	$\geq 16,0$

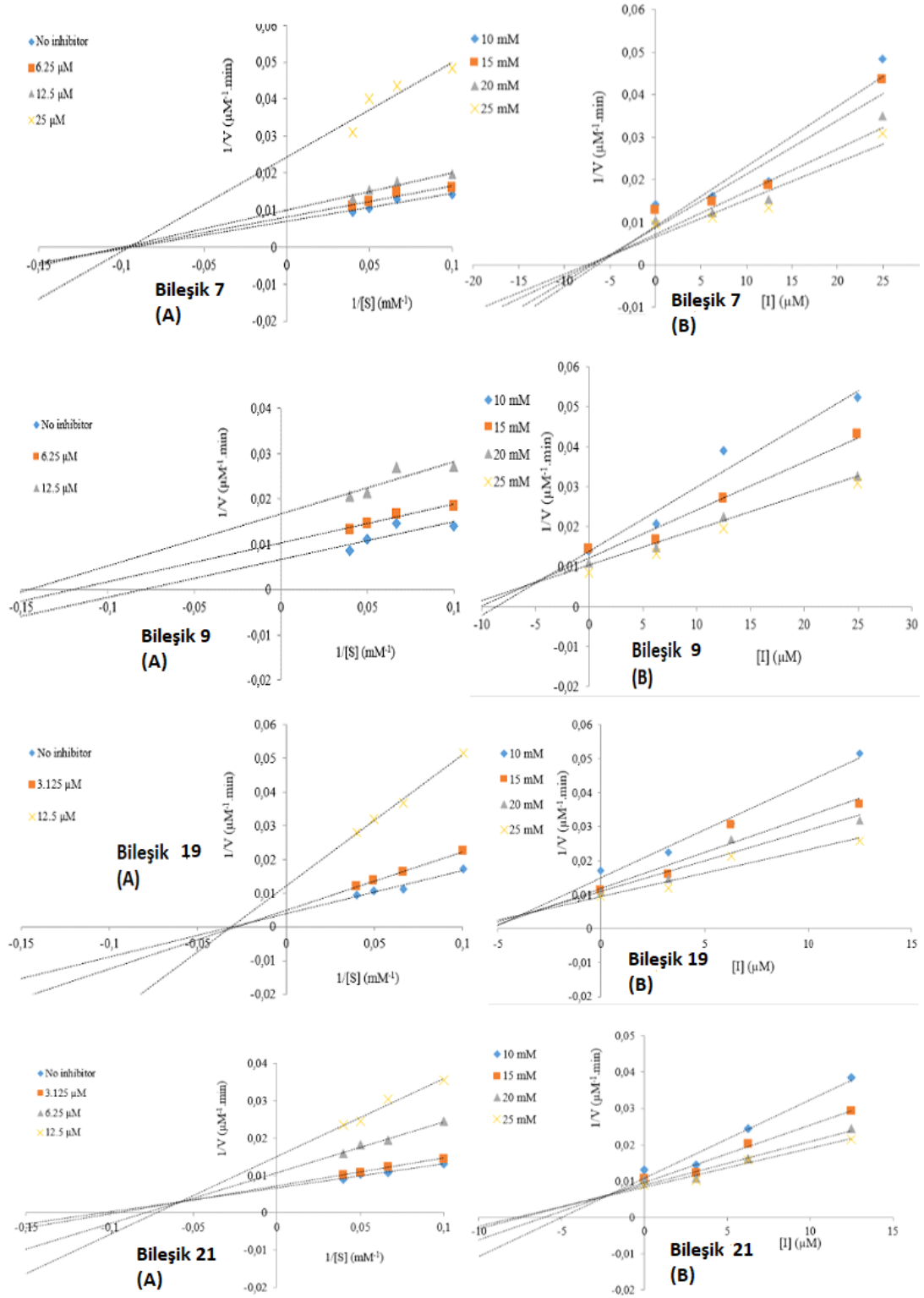
#### 4.2.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Hedef bileşikler ile referans bileşik galantaminin AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktivite sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hedef bileşikler ile galantaminin AChE ve BChE enzimlerine karşı IC<sub>50</sub> değerleri (μM).

Bileşik	AChE	BChE
5	171,21 ± 8,10	72,78 ± 1,24
6	>250	202,18 ± 7,94
7	204,63 ± 6,49	10,34 ± 0,46
8	>250	43,36 ± 2,36
9	>250	11,72 ± 1,35
10	>250	170,34 ± 4,44
11	>250	159,66 ± 6,30
12	176,35 ± 8,19	76,71 ± 3,50
13	>250	36,19 ± 1,57
14	>250	63,23 ± 2,80
15	>250	78,66 ± 2,00
16	>250	82,55 ± 4,35
17	>250	69,70 ± 1,66
18	199,13 ± 4,75	90,35 ± 3,96
19	>250	6,80 ± 0,50
20	122,98 ± 3,08	95,08 ± 3,55
21	>250	7,71 ± 0,20
22	>250	210,65 ± 12,40
23	>250	72,27 ± 4,68
<b>Galantamin</b>	25,30 ± 0,22	57,30 ± 0,74

BChE'ye karşı en güçlü türevler olan bileşik 7, 9, 19 ve 21 için bir enzim kinetiği çalışması yapılmıştır. K<sub>i</sub> değerlerini belirlemek için Dixon grafiği ve inhibisyon tiplerini belirlemek amacıyla da Lineweaver-Burk grafikleri oluşturulmuştur. Bu dört bileşiğin Lineweaver-Burk ve Dixon grafikleri Şekil 4.1’de gösterilmektedir.



**Şekil 4.1.** Bileşik 7, 9, 19 ve 21'in BChE'ye karşı Lineweaver-Burk (A) ve Dixon grafiği (B).

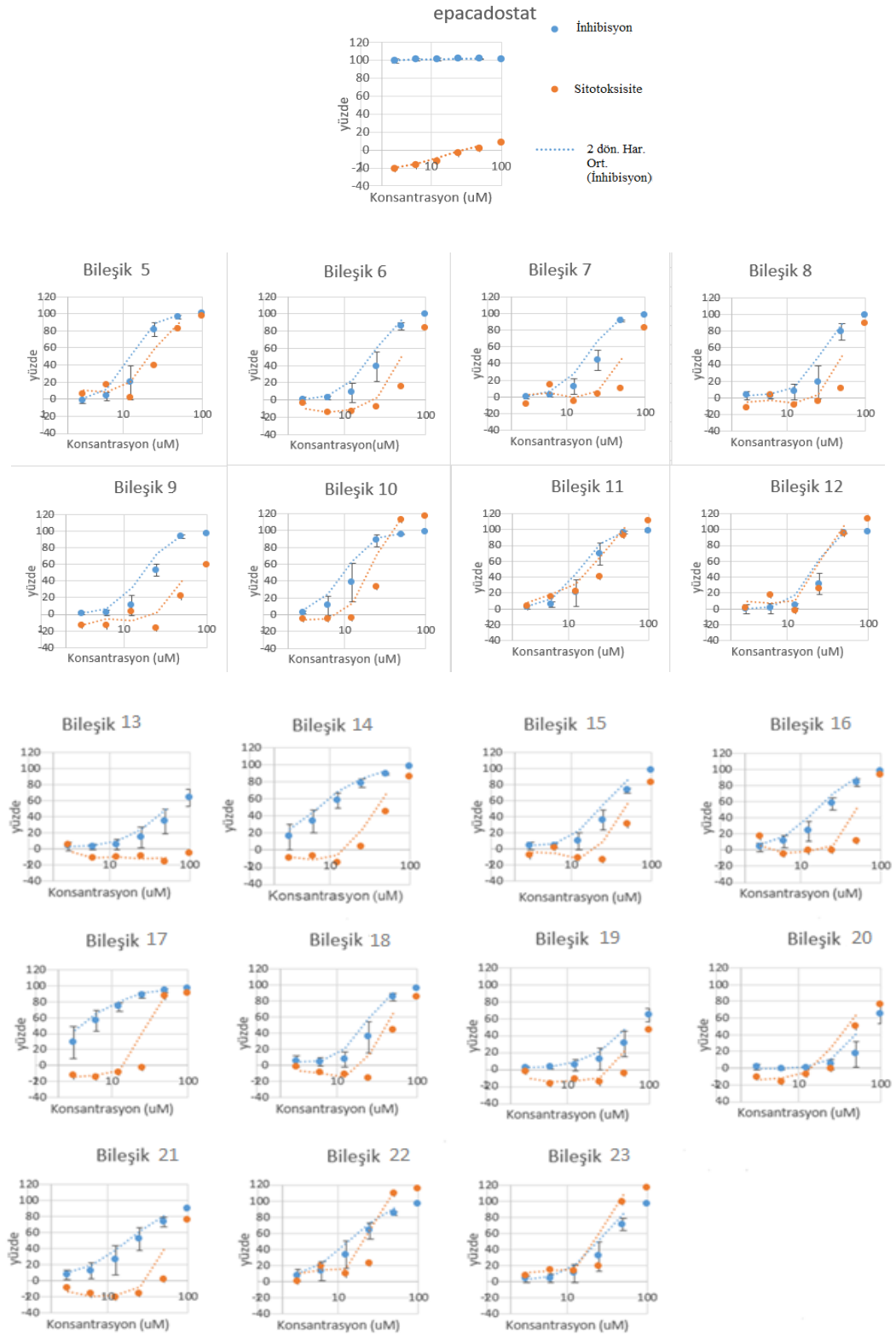
Seçilen bu dört bileşiğin BChE enzimine karşı inhibisyon tipleri ve  $K_i$  değerleri Tablo 4.3'te verilmektedir.

**Tablo 4.3.** Seçilen bileşiklerin BChE'ye karşı inhibisyon tipleri ve  $K_i$  değerleri ( $\mu\text{M}$ ).

Bileşik	İnhibisyon Tipi	$K_i$
7	Yarışmasız	$4,9 \pm 0,2$
9	Yarı Yarışmalı	$4,6 \pm 0,3$
19	Yarışmasız	$3,7 \pm 0,3$
21	Karışık	$2,4 \pm 0,4$

#### 4.2.3. İndolamin 2,3-dioksijenaz 1/Triptofan 2,3-dioksijenaz 2 Enzim İnhibisyon Çalışmaları ve LDH Yöntemine Göre Sitotoksisite Çalışmaları

Hedef bileşikler ile referans bileşik EPA'nın 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda IDO1 enzimine karşı inhibisyon ve sitotoksisite doz-yanıt eğrileri Şekil 4.2 ve Tablo 4.4'te verilmiştir.

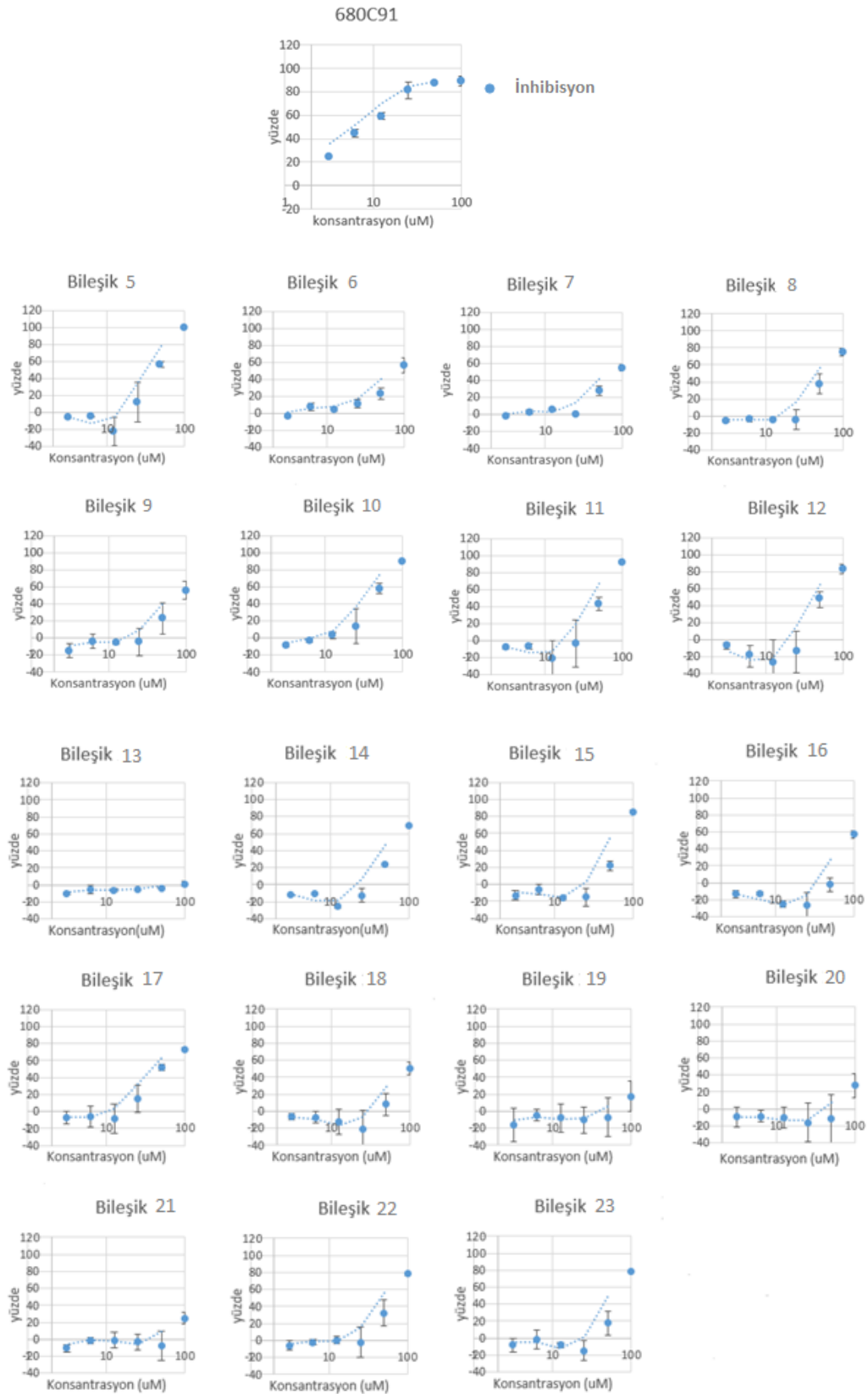


**Şekil 4.2.** Bileşik 5-23 ve EPA'nın 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda SKOV-3 hücrelerindeIDO1 enzimine karşı inhibisyon ve sitotoksiste grafikleri.

**Tablo 4.4.** Bileşik 5-23 ve EPA'nın 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda IDO1 enzimine karşı inhibisyon yüzdeleri.

Bileşik	3,125 µM	6,25 µM	12,5 µM	25 µM	50 µM	100 µM
5	-2,1±2,7	3,1±5,0	19,1±19,1	81,2±7,9	96,1±2,3	100,2±0,4
6	-0,2±3,6	2,0±2,2	8,4±11,2	38,3±17,3	85,3±4,1	99,3±0,2
7	-0,2±1,9	1,7±1,7	12,2±9,0	43,7±11,7	91,3±0,8	97,4±0,7
8	2,8±4,8	2,3±3,6	7,3±9,5	18,8±20,0	79,1±9,5	98,4±1,4
9	1,1±1,2	2,0±3,2	10,6±11,7	53,0±6,9	93,4±1,9	97,0±0,5
10	2,6±1,6	10,5±11,3	38,6±22,9	88,1±7,2	95,1±0,4	98,5±1,2
11	2,0±2,2	5,4±3,2	19,9±16,5	68,6±13,8	96,1±1,9	98,3±1,0
12	-0,1±5,7	0,2±5,9	3,9±2,8	31,3±13,1	95,7±0,4	96,8±0,8
13	3,4±5,3	3,1±3,5	5,3±6,5	14,8±12,7	34,6±15,4	63,7±10,1
14	15,5±15,0	33,7±13,5	57,7±8,7	78,1±5,3	89,0±1,2	97,1±1,3
15	3,8±4,8	4,3±2,6	10,0±10,7	36,0±11,9	72,6±3,1	97,6±1,1
16	3,7±5,0	10,5±8,0	23,4±12,6	57,5±7,7	83,4±4,9	97,2±1,2
17	29,0±20,5	56,4±13,1	73,6±5,7	88,2±3,1	93,9±2,2	96,9±2,2
18	5,1±6,6	4,3±5,4	7,5±9,0	34,8±19,4	85,0±4,5	95,7±1,6
19	1,3±3,2	2,3±2,1	5,2±6,7	12,1±12,4	30,2±15,0	64,0±7,7
20	1,3±2,9	-1,1±1,5	0,3±1,2	4,1±6,5	16,6±15,5	64,1±10,4
21	6,9±5,8	12,2±10,1	25,6±17,9	51,6±14,0	72,4±5,9	89,5±2,5
22	7,2±7,7	12,7±11,8	33,0±17,0	62,7±10,1	84,1±2,1	96,3±1,1
23	3,2±3,9	3,7±5,3	10,1±11,0	31,7±18,1	71,0±7,2	96,7±1,1
EPA	99,5±2,4	100,7±1,3	100,9±1,5	101,6±0,3	101,7±0,3	101,3±0,3

Hedef bileşikler ile referans bileşik 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda TDO2 enzimine karşı inhibisyon doz-yanıt eğrileri Şekil 4.3 ve Tablo 4.5'te verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Bileşik 5-23 ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda A172 hücrelerinde TDO2 enzimine karşı inhibisyon grafikleri.



**Tablo 4.5.** Bileşik 5-23 ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100 µM konsantrasyonda TDO2 enzimine karşı inhibisyon yüzdeleri.

Bileşik	3,125 µM	6,25 µM	12,5 µM	25 µM	50 µM	100 µM
5	-5,9±0,7	-5,0±0,3	-22,0 ±16,6	12,1±23,3	56,1±3,7	99,2±0,4
6	-3,9±1,1	7,6±4,4	4,6±2,8	11,2±5,0	23,2±7,0	56,4±8,6
7	-2,6±1,2	2,7±2,7	6,0±1,0	-0,0±0,7	27,6±5,5	54,7±4,1
8	-5,8±1,7	-3,8±3,5	-4,7±0,7	-4,8±11,6	37,6±11,6	75,0±4,7
9	-15,2±8,5	-4,2±8,3	-5,6±2,0	-4,9±15,9	22,7±18,4	55,9±10,4
10	-9,2±1,4	-3,8±2,0	3,0±3,9	13,6±20,7	58,0±5,9	89,3±1,8
11	-8,3±1,6	-6,8±3,1	-21,2±20,8	-3,9±27,6	42,9±7,5	91,4±1,7
12	-7,6±4,0	-19,1±12,7	-28,1±27,4	-15,0±24,4	47,0±9,5	82,8±5,2
13	-10,7±1,4	-5,9±4,9	-6,0±2,4	-5,1±0,0	-3,8±0,3	1,0±3,0
14	-12,1±0,8	-10,8±0,8	-25,7±1,8	-12,5±8,3	23,7±0,9	69,0±1,0
15	-12,6±5,9	-6,0±6,1	-16,1±2,1	-14,8±10,7	21,8±5,8	85,6±1,8
16	-13,2±4,3	-12,9±2,3	-24,8±3,7	-26,3±15,0	-1,9±7,8	57,2±4,3
17	-7,1±7,6	-6,1±12,3	-8,2±17,2	14,7±16,0	51,7±3,8	73,1±1,7
18	-6,5±3,4	-7,3±6,8	-12,5±15,0	-21,3±22,0	7,9±12,7	50,6±7,5
19	-16,5±19,7	-5,0±6,7	-7,7±16,7	-10,4±15,2	-7,0±23,2	17,5±18,0
20	-9,5±12,0	-8,5±7,0	-10,0±12,0	-15,9±22,9	-11,7±29,0	27,5±14,2
21	-10,6±3,7	-1,4±3,4	-1,3±9,2	-3,2±8,9	-7,9±17,2	24,7±6,6
22	-5,8±5,0	-2,0±3,5	0,1±4,2	-2,2±17,7	32,0±15,3	78,4±1,6
23	-8,1±7,7	-1,5±10,7	-8,2±2,7	-14,6±12,0	17,6±14,5	78,2±0,5
<b>680C91</b>	24,8±0,4	44,9±3,4	59,2±2,8	81,2±6,9	87,8±1,1	89,3±4,0

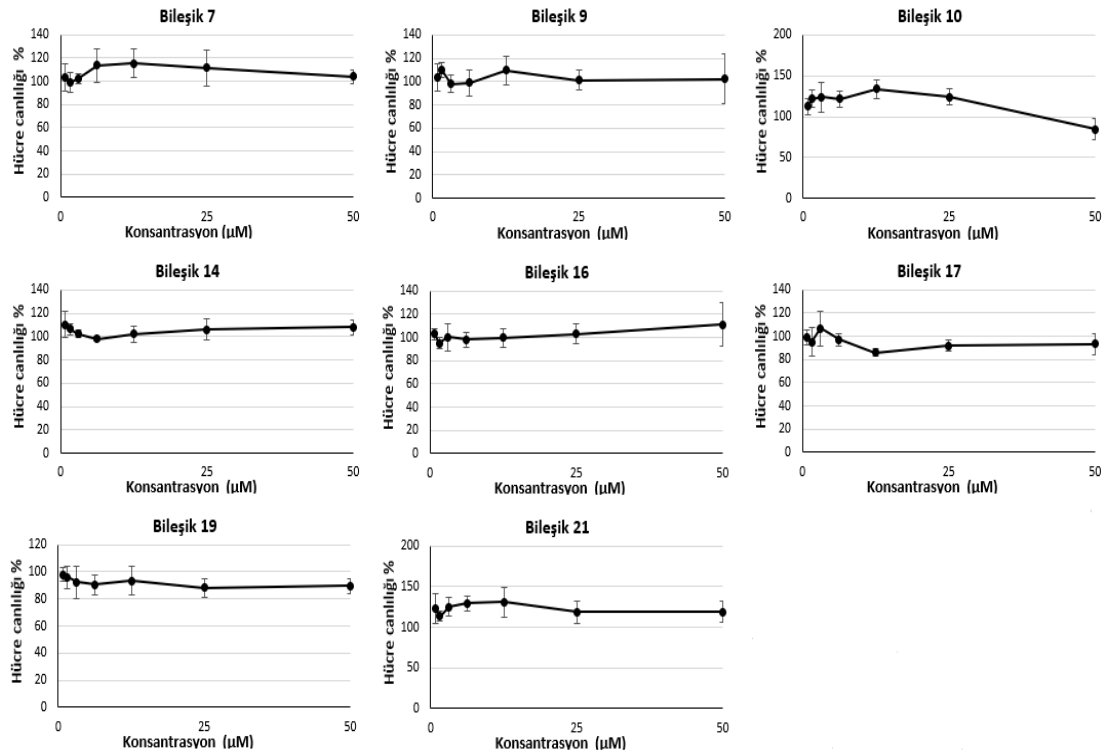
Bileşik 5-23'ün, EPA'nın ve 680C91'in aynı konsantrasyonlarda SKOV-3 hücrelerinde sitotoksosite yüzdeleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Bileşik 5-23, EPA ve 680C91'in 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda SKOV-3 hücrelerine karşı sitotoksosite yüzdeleri.

Bileşik	3,125 $\mu\text{M}$	6,25 $\mu\text{M}$	12,5 $\mu\text{M}$	25 $\mu\text{M}$	50 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$
5	5,6	16,4	1,0	38,5	81,6	96,6
6	-4,1	-15,1	-14,2	-8,7	15,1	83,6
7	-8,4	14,3	-5,1	3,7	9,7	82,0
8	-11,8	2,8	-8,4	-4,0	10,9	88,4
9	-13,3	-14,2	2,4	-17,2	21,2	59,5
10	-5,3	-5,6	-4,3	32,8	112,1	116,8
11	2,5	14,8	22,1	40,4	92,6	110,6
12	0,5	17,5	-3,0	24,6	95,0	112,9
13	4,8	-10,9	-10,4	-9,1	-15,6	-5,5
14	-9,6	-6,9	-15,3	3,3	44,8	85,7
15	-8,0	1,4	-11,5	-13,3	30,6	82,4
16	16,3	-5,2	-1,2	-0,1	11,1	92,5
17	-13,1	-14,7	-9,2	-3,0	86,6	90,7
18	-2,5	-8,7	-11,1	-16,5	44,0	84,6
19	-2,4	-16,8	-11,8	-15,2	-5,0	46,5
20	-11,3	-16,6	-7,9	-1,0	49,5	76,0
21	-9,2	-16,8	-20,5	-16,5	1,6	74,9
22	-0,2	19,2	8,9	22,0	109,0	114,7
23	7,6	13,9	12,4	19,2	98,3	116,6
EPA	-20,9	-17,4	-12,8	-3,9	1,7	8,0
680C91	4,9	5,1	-12,7	-6,8	6,3	36,0

#### 4.2.4. MTT Yöntemine Göre Sitotoksiste Çalışmaları

Kolinesteraz ve IDO1/TDO2 inhibitör aktivite tarama sonuçları doğrultusunda ümit vadeden bileşiklerin (bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21) sitotoksiteleri MTT testi ile ayrıca test edilmiş ve sonuçlar Şekil 4.4 ve Tablo 4.7'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.4.** Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21'in 3T3 hücreleri üzerinde MTT yöntemine göre tespit edilmiş sitotoksik etkileri.

**Tablo 4.7.** Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21'in artan konsantrasyonları ile muamele edilen 3T3 hücrelerinin canlılığı (%).

Bileşik	0,8µM	1,6µM	3,1µM	6,3µM	12,5µM	25,0µM	50,0µM
7	103,2±	99,0±	102,6±	113,5±	115,5±	111,5±	104,0±
	12,2	8,4	4,4	14,0	12,4	15,7	5,8
9	103,7±	110,0±	97,9±	99,0±	109,8±	101,3±	102,2±
	11,5	6,2	7,6	11,5	12,2	8,6	21,2
10	112,3±	121,8±	124,0±	121,7±	133,8±	124,1±	84,5±
	9,7	10,4	18,2	9,5	11,9	10,3	12,6
14	110,5±	106,4±	102,5±	98,3±	102,3±	106,1±	108,1±
	11,5	4,7	3,1	2,5	6,9	9,3	6,4
16	102,9±	95,2±	100,2±	98,1±	99,5±	103,1±	111,2±
	4,9	4,7	11,5	6,7	8,3	8,9	18,4
17	99,1±	94,8±	106,6±	96,9±	85,7±	91,9±	93,3±
	6,5	12,3	15,1	5,7	3,3	5,1	9,2

**Tablo 4.7.** Bileşik 7, 9, 10, 14, 16, 17, 19 ve 21'in artan konsantrasyonları ile muamele edilen 3T3 hücrelerinin canlılığı (%). (devamı)

<b>19</b>	97,8±	96,1±	92,6±	90,4±	93,4±	88,3±	89,6±
	5,1	8,0	11,9	7,1	10,7	6,9	5,6
<b>21</b>	122,9±	113,7±	125,2±	129,2±	130,7±	118,8±	118,9±
	19,0	5,6	11,3	8,7	17,9	13,4	13,1

### 4.3. Moleküler Kenetleme Çalışmaları

#### 4.3.1. BChE Enzimi Üzerinde Moleküler Kenetleme Çalışmaları

##### Kenetlemenin Validasyonu

Sanal tarama işlemine başlamadan önce, kristal yapıdaki ko-kristalize ligandın (otesekonazol) yeniden kenetlenmesiyle validasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Otesekonazolün BChE aktif bölgesine yeniden kenetlenmesi ile elde edilen teorik bağlanma biçimi için, orijinal bağlanma biçimine göre AutoDock 4 ve AutoDock Vina programlarında sırasıyla 0.97 Å ve 1,72 Å RMSD değeri elde edilmiştir. Bu sonuç, iki bağlanma biçiminin birbirine benzer olduğunu ve dolayısıyla kenetleme yönteminin güvenilirliğini gösterilmektedir.

##### Hedef Bileşiklerin Kenetlenmesi

Hedef bileşiklerin AutoDock Vina ve AutoDock 4 yazılımlarında BChE enzimiyle kenetlenmesi sonucu elde edilen skorlar Tablo 4.8'de belirtilmiştir.

**Tablo 4.8.** Hedef bileşiklerin BChE enzimiyle AutoDock Vina ve AutoDock 4 programlarında kenetlenmesiyle elde edilen kenetleme skorları (kcal/mol).

Bileşik	AutoDock Vina	AutoDock 4
<b>5</b>	-10,1	-7,9
<b>6</b>	-9,9	-7,5
<b>7</b>	-9,8	-7,9
<b>8</b>	-10,5	-8,1

**Tablo 4.8.** Hedef bileşiklerin AChE ve BChE enzimiyle AutoDock Vina programında kenetlenmesiyle elde edilen kenetleme skorları (kcal/mol). (devamı)

9	-9,9	-7,6
10	-9,6	-7,9
11	-10,3	-8,3
12	-11,2	-9,5
13	-9,9	-7,9
14	-10,3	-8,6
15	-10,2	-8,7
16	-10,3	-8,9
17	-10,7	-9,5
18	-11,1	-9,9
19	-10,0	-8,0
20	-10,6	-8,2
21	-9,8	-7,6
22	-9,7	-7,7
23	-10,1	-8,2

Antikolinesteraz aktivite sonuçlarına göre BChE enzimine karşı güçlü etki gösteren bileşik 7, 9, 19 ve 21'in AutoDock Vina ve AutoDock4'ten elde edilen reseptör etkileşimleri Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

**Tablo 4.9.** Bileşik 7, 9, 19 ve 21'in BChE enzimiyle AutoDock 4 ve AutoDock Vina programlarında kenetlenmesiyle elde edilen reseptör etkileşimleri.

Bileşik	AutoDock 4	AutoDock Vina
7	Hidrofobik: TYR440, SER198, TYR128, GLU197, TRP430, PHE398, TYR,114	Hidrofobik: GLY117, PHE398, SER198, TYR440, TRP430, TYR332 H bağı: HIS438

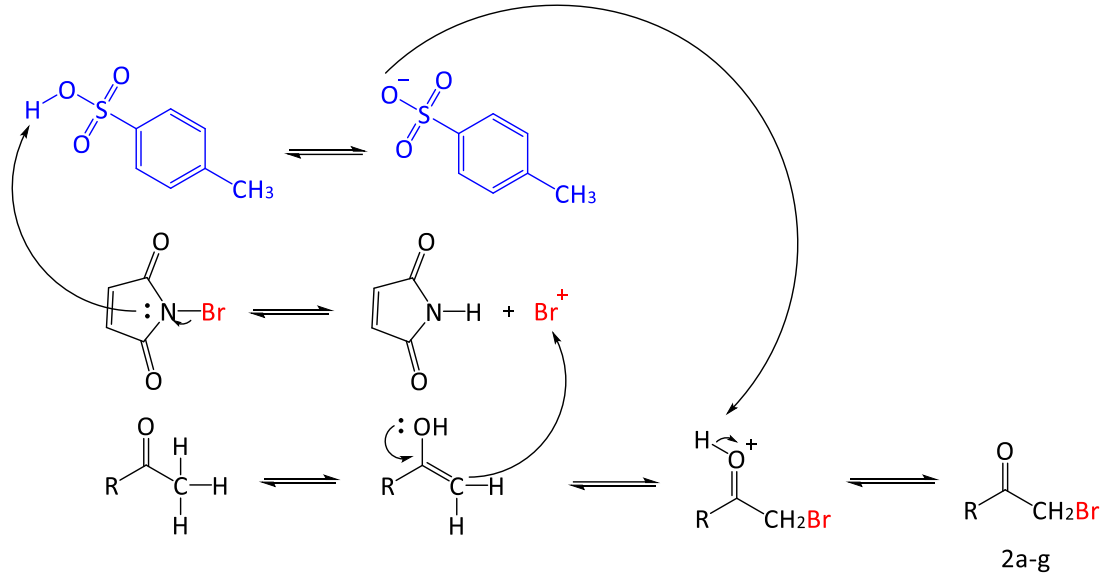
**Tablo 4.9.** Bileşik 7, 9, 19 ve 21'in BChE enzimiyle AutoDock 4 ve AutoDock Vina programlarında kenetlenmesiyle elde edilen reseptör etkileşimleri. (devamı)

	H bağı: TRP82, HIS438, GLY115, HOH718 π bağı: ALA328, PHE329, TRP231, LEU 286	π bağı: TRP231, LEU286, GLY116, PHE329, ALA328, TRP82
<b>9</b>	Hidrofobik: VAL288, GLY117, TYR128, SER198, GLY116, GLY115, GLU197, GLY439, TYR332, TRP430, TYR440, MET437, PHE398 H bağı: HIS438 π bağı: LEU286, TRP82, ALA328, PHE329, TRP231	Hidrofobik: TYR332, ILE442, GLU197, HIS438, ASP70, GLY117, SER198 H bağı: HOH 724 π bağı: GLY116, PHE329, TRP82
<b>19</b>	Hidrofobik: GLY115, TYR128, TYR440, TRP430, SER198, TYR332, PHE398 H bağı: HIS 438, GLU197, HOH718 π bağı: LEU286, TRP231, PHE329, TRP82, ALA 328	Hidrofobik: PRO285, PHE329, GLY116, TYR128, GLU197, GLY439, TRP430, TYR440, ASP70 H bağı: HOH755 π bağı: TYR332, HIS438, TRP82, ALA328
<b>21</b>	Hidrofobik: GLU197, ILE442, SER79, PHE329, TYR440 H bağı: TYR332, HIS438 π bağı: MET434, MET437, TRP430, TRP82, ALA328	Hidrofobik: VAL288, GLY117, PHE398, SER198, PRO285, TYR332, TRP430, TYR440 H bağı: HIS438 π bağı: LEU286, TRP231, GLY116, PHE329, TRP82, ALA328

## 5. TARTIŞMA

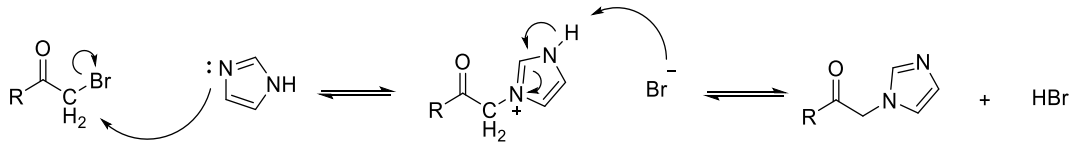
Bu çalışma kapsamında, sekiz adet 1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür ve 1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür türevi (bileşik 5-12) ile on bir adet 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil naftalen-2-karboksilat hidroklorür ve 1-aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür türevi (bileşik 13-23) olmak üzere toplam on dokuz adet bileşik sentezlenerek yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, eleman analizi ve kütle spektroskopisi ile kanıtlanmıştır. Hedef bileşikler, klinik kullanımı olan azol antifungal bileşiklerin yapılarından yola çıkarak tasarlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin, literatürde kayıtlı kolinesteraz ve/veya IDO1/TDO2 inhibitör etkili bileşikler ile yapısal benzerliği göz önüne alınarak, antikolinesteraz ve IDO1/TDO2 inhibitör etkileri de taranmıştır. Bileşiklerdeki yapısal modifikasyonların aktivite üzerindeki etkileri incelenerek YAİ oluşturulmuş, bu ilişkiler moleküler kenetleme çalışmaları ile desteklenmeye çalışılmıştır.

Brominasyon, elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu yoluyla ilerler. PTSA tarafından sağlanan hafif asidik koşullarda NBS'den brom iyonu elde edilir. Ariletanon türevinin nükleofilik keto-enol totomeri, karbon-brom bağıını oluşturmak için elektrofile (Br<sup>+</sup>) saldırır. Ariletanon türevinin deprotonasyonu ile 1-(aril)-2-bromoetanon elde edilir (Şekil 5.1) (202).



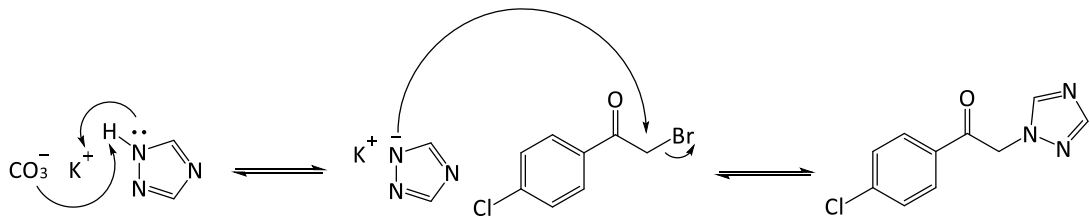
**Şekil 5.1.** 1-Aril-2-bromoetanon türevlerinin sentez mekanizması.

Reaksiyon  $S_N2$  mekanizmasına göre yürümektedir. Nükleofilik atak, üç numaralı konumdaki azot atomu tarafından başlatılır ve *N*-alkilasyon reaksiyonu bu konumdan gerçekleşir. İmidazol halkasındaki çifte bağ diğer azot atomuna kayar ve bileşik elde edilmiş olur (Şekil 5.2).



**Şekil 5.2.** 1-Aril-2-(1*H*-imidazol-1-il)etanon türevlerinin sentez mekanizması.

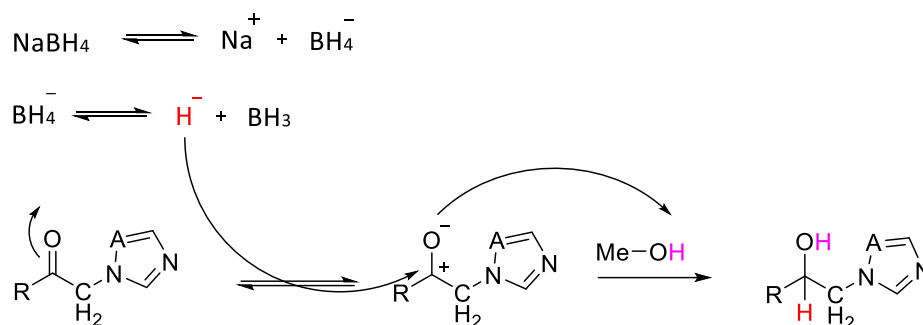
1,2,4-Triazol, potasyum karbonat ile tepkimeye girerek bir numaralı konumdaki hidrojen atomunun potasyum ile yer değiştirmesi ile 1,2,4-triazol potasyum tuzu elde edilir. Bu konumda oluşan iyonik bağ sayesinde reaksiyonun daha kolay yürümesi sağlanır (Şekil 5.3) (117).



**Şekil 5.3.** 1-Aril-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanon türevlerinin sentez mekanizması.

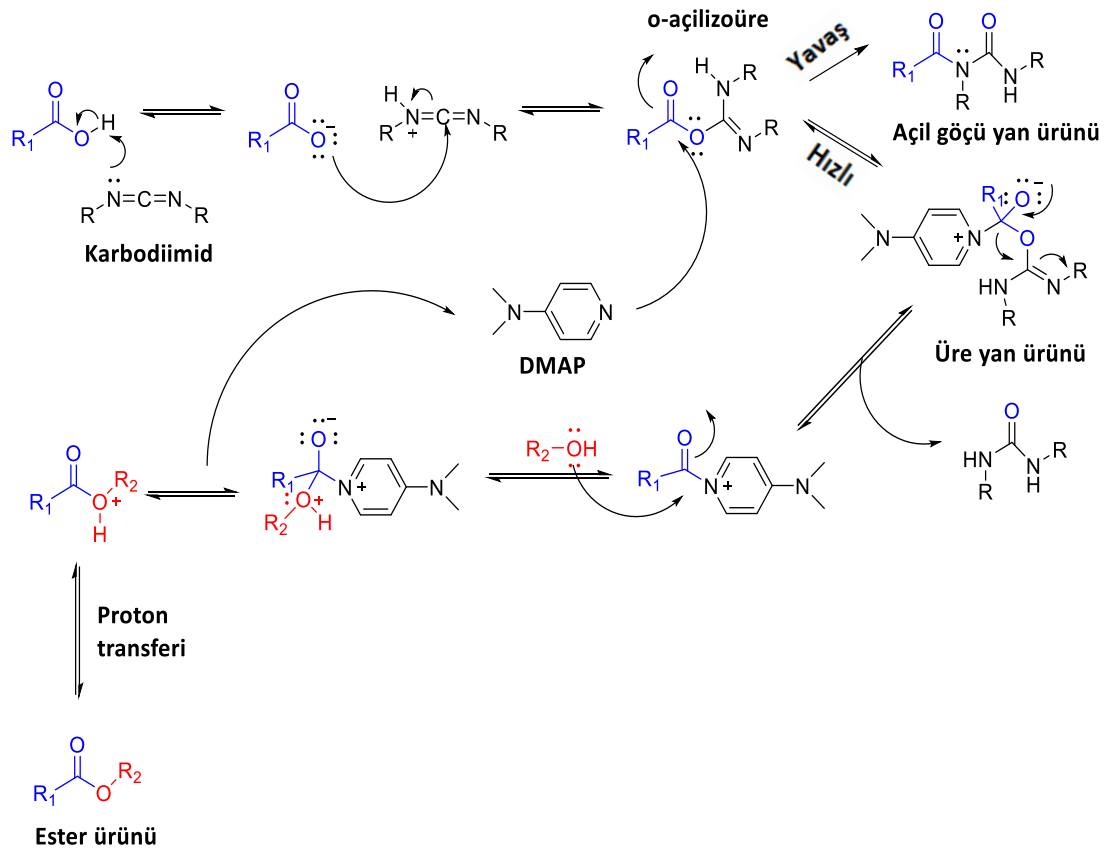


Bileşik 3a-g ve 3h-m MeOH'de çözünerek sodyum borohidür ile reaksiyona girer ve bileşik 4a-g/bileşik 4h-m elde edilir. MeOH çözeltisinde sodyum borohidür,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{BH}_4^-$  iyonlarına ayrılır ve karbonil çifte bağına nükleofilik katım reaksiyonu ile katılır (Şekil 5.4) (203).



**Şekil 5.4.** Keton türevi bileşiklerin  $\text{NaBH}_4$  ile redüksiyonu.

Hedef bileşikler, Steglich esterleştirilmesi ile elde edilmişlerdir. Steglich esterleştirilmesi, yumuşak koşullar altında ester oluşturma yöntemidir. Ester oluşumunu sağlamak için açıl transfer katalizörü olan DMAP ile birlikte DCC kullanılır. Karboksilik asit türevleri, DCC (su tutucu ajan) ve DMAP (açıl transfer ajanı) varlığında reaksiyona girer. Açığa çıkan suyu DCC tutar ve DCU'ya dönüşümü gerçekleştirir. Reaksiyon gerçekleştikten sonra, DCU çöker ve süzülerek ortamdan uzaklaştırılır. DCC kullanılmasının en önemli avantajı; oluşan DCU'nun DCM'de çözünürlüğünün oldukça zayıf olması ve reaksiyon bitiminde yüksek oranda çökmesidir. Bu reaksiyonda, karboksilik asit ilk olarak DCC tarafından aktive edilerek bir *O*-açilizoüre oluşur. Ester sentezi için, alkolün *O*-açilizoüre üzerindeki nükleofilik saldırısı ile rekabet eden verimsiz açıl göçü yan ürününün oluşumunu en aza indirmek için DMAP ilavesi gereklidir. Molekül içi açıl göçü yan ürün oluşumu, amino gruplarının nükleofilik saldırısına kıyasla yavaştır. DMAP ile bir açıl piridinyum ara ürünü, daha sonra alkol ile reaksiyona girerek ester ürününü oluşturur (Şekil 5.5). Steglich esterleştirilmesi sonucunda oluşan ester bağındaki oksijen alkolden gelir (117, 204-207).



**Şekil 5.5.** Steglich esterleştirme.

Sentezi yapılan hedef bileşiklerin (bileşik 5-23) yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, kütle spektrumu ve eleman analizi verileri ile aydınlatılmıştır.

Hedef bileşiklerin sentezinde kullanılan alkol türevlerinde (bileşik 4a-g ve 4h-m) <sup>1</sup>H NMR spektrumunda 3-5 ppm arasında gözlenmesi beklenen hidroksil protonuna ait pik <sup>1</sup>H NMR spektrumunda görülmemektedir. Ayrıca 1*H*-indol-2-karboksilik asit ve 2-naftoik asit bileşiklerinde görülmesi beklenen 10-12 ppm arası karboksilik asit piki de <sup>1</sup>H NMR spektrumunda görülmemektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda, başlangıç maddelerine özgü piklerin kaybolduğu görülmüştür. Bu da sonuç bileşiklerin saf bir şekilde oluştuğunu göstermektedir.

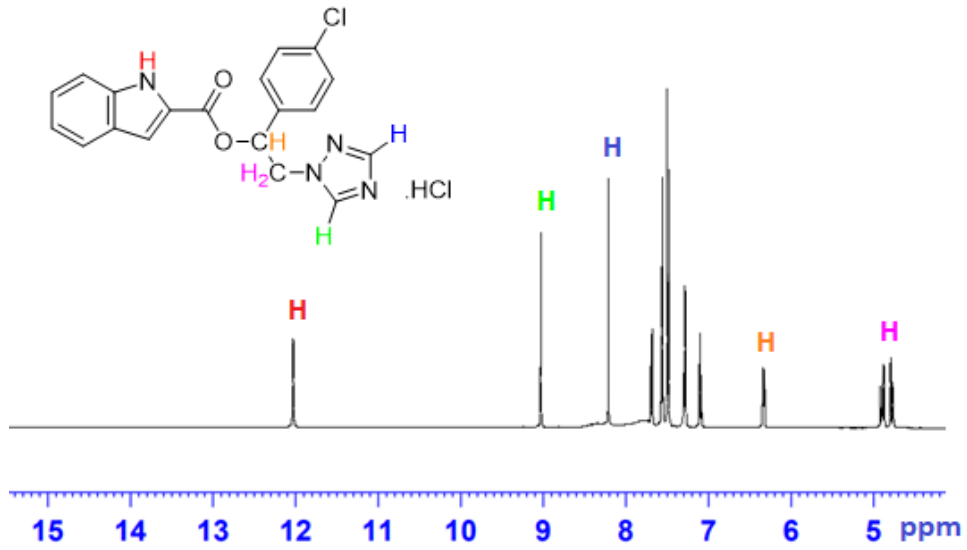
Bileşik 5-23'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumlarında, 2 numaralı konumdaki CH<sub>2</sub> protonları 4,77-5,11 ppm arasında multiyet ve 1 numaralı konumdaki CH protonu 6,27-6,56 ppm arasında dubletin dubleti olarak pik vermiştir ve bu bulgular literatüre uygundur. İndol halkasındaki NH protonuna ait pikler literatürde belirtildiği gibi 12

ppm civarında singlet pik olarak gözlenirken halkadaki diğer protonlar aromatik bölgede gözlemlenmektedir. Hedef bileşiklerdeki naftalen halkasına ait protonlar da literatüre uygun bir şekilde aromatik bölgede pik vermiştir (208, 209).

Hedef bileşiklerin yapısında yer alan fenil halkasındaki aromatik protonlarda 7-8 ppm arasında dublet pikler gözlenmiştir. 4-Sübstitüefenil grubundaki protonlar *p*-disübstitüe benzenlere özgü bir biçimde 7-8 ppm arasında iki ayrı dublet pik şeklinde görülmüştür. *p*-Disübstitüe benzen yapısındaki 2 ile 6 ve 3 ile 5 numaralı atomlardaki protonlar kendi aralarında kimyasal kayma ekivalanıdır. H<sup>3,5</sup> protonları, H<sup>2,6</sup> protonlarına göre daha düşük ppm'de gözükmektedir.

1-Süsbtitüe-1*H*-imidazol protonlarının piklerinin literatürde 7,1-7,7 ppm arasında olduğu bildirilmektedir. Fakat, sonuç bileşiklerin HCl tuzu formunda olması nedeniyle bu sinyaller daha düşük alanda gözlenmiş, H<sup>2</sup> protonu literatürde gözlemlendiği gibi 9,5 ppm'e kadar kaymıştır. Ayrıca daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere 1-süsbtitüe-1*H*-imidazol yapısındaki hidrojen atomlarının sırasıyla 2, 5 ve 4 numaralı konumda daha yüksek ppm değerine sahip olduğu bilinmektedir (209, 210). Sonuç bileşiklerin spektrumları incelendiğinde 1-süsbtitüe-1*H*-imidazol protonlarının 8-9,5 ppm arasında pikler verdiği gözükmektedir. İmidazol yapısına sahip sonuç bileşiklerdeki H<sup>2</sup> protonu literatürde bildirildiği gibi 8,5-9,5 ppm arasında singlet pik verirken, H<sup>4,5</sup> protonları 7,5-8,5 ppm arasında dublet pikler vermektedir. Sonuç bileşiklerin tuz formunda olduğunu düşündüğümüzde, bu veriler yapıdaki 1-süsbtitüe-1*H*-imidazol yapısını kanıtlamaktadır. 1-Sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol yapısına sahip hedef bileşiklerin triazol protonları 8-9,5 ppm aralığında singlet pikler vermişlerdir. 1-Sübstitüe-1,2,4-triazol yapısındaki protonlar, maddelerin HCl tuzu formunda olmasından dolayı daha yüksek ppm değerlerinde pikler vermiştir. Ayrıca literatüre göre piklerin kimyasal kaymalarının ppm değerlerine göre H<sup>5</sup> > H<sup>3</sup> olduğu da bilinmektedir (211).

Aşağıda bileşik 13'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu verilmektedir (Şekil 5.6).



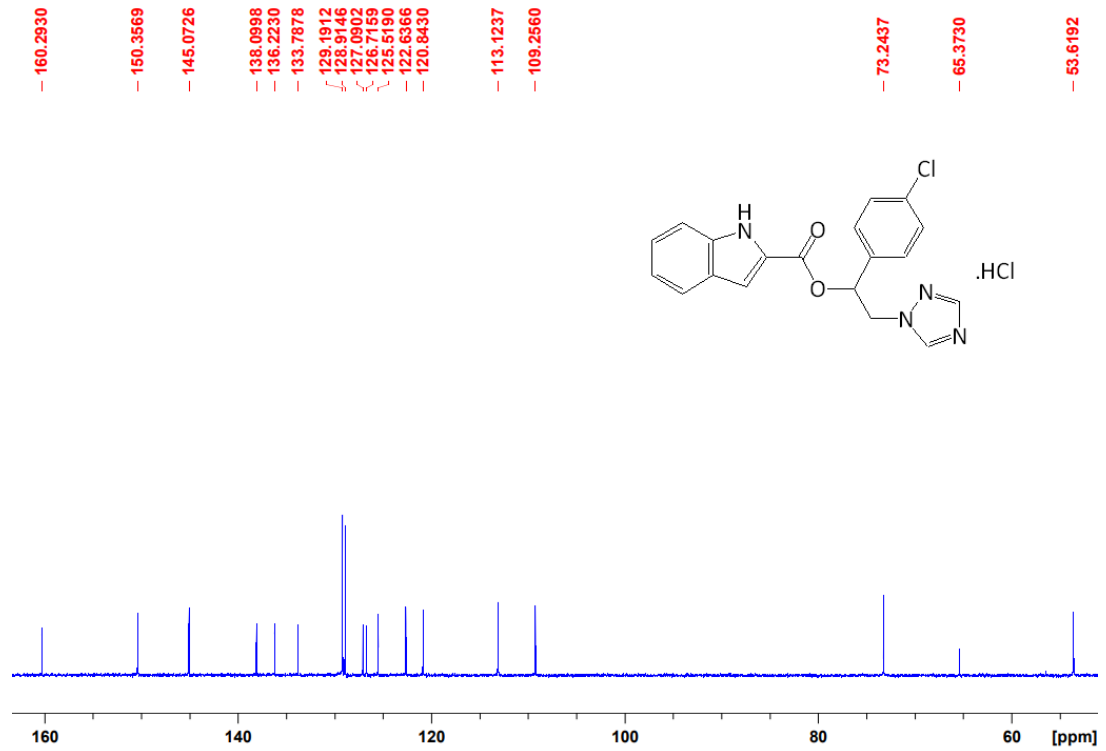
**Şekil 5.6.** Bileşik 13'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu.

Bileşik 5, 7, 8, 9 ve 13-23'ün  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelenmiştir. Alkil gruplarına ait piklerin genellikle 10-50 ppm arasında pik verdiği bilinmesine rağmen eğer komşu atomlarda bir heteroatom varsa pikler daha yüksek ppm değerlerinde çıktığı bilinmektedir. Hedef bileşiklerde etilen köprüsünün 1 ve 2 numaralı konumdaki alifatik gruplarının komşu atomlarında bulunan heteroatomlardan dolayı piklerin 50-75 ppm arasında çıktığı görülmüş olup literatür ile uyumludur (212).

Ester C=O karbonili 160-170 ppm arasında gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, esterlerin karbonil yapısına ait karbon atomunun 160-170 ppm aralığında pik verdiği bildirilmektedir (213). İmidazol halkası içeren bileşiklerin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelendiğinde, en yüksek ppm değerinin  $\text{C}^2$  atomunda daha sonra sırasıyla  $\text{C}^4$  ve  $\text{C}^5$  karbon atomunda görülmesi beklenmektedir (214).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları incelenen hedef bileşiklerin 1-süstitüe-1*H*-imidazol yapısındaki karbon atomlarını incelediğimizde literatürle uyumlu olarak  $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^4$  ve  $\text{C}^5$  atomlarının sırasıyla 135, 125 ve 120 ppm civarında pikler verdiği görülmüştür. 1-Süstitüe-1*H*-1,2,4-triazol yapısına sahip bileşiklerde ise triazol karbonlarından ilk önce 5 daha sonra 3 numaralı konumdaki karbon atomlarında piklerin görüldüğü bildirilmiştir (117). Hedef bileşiklerin spektrumları incelendiğinde triazol halkasındaki 5 numaralı karbon

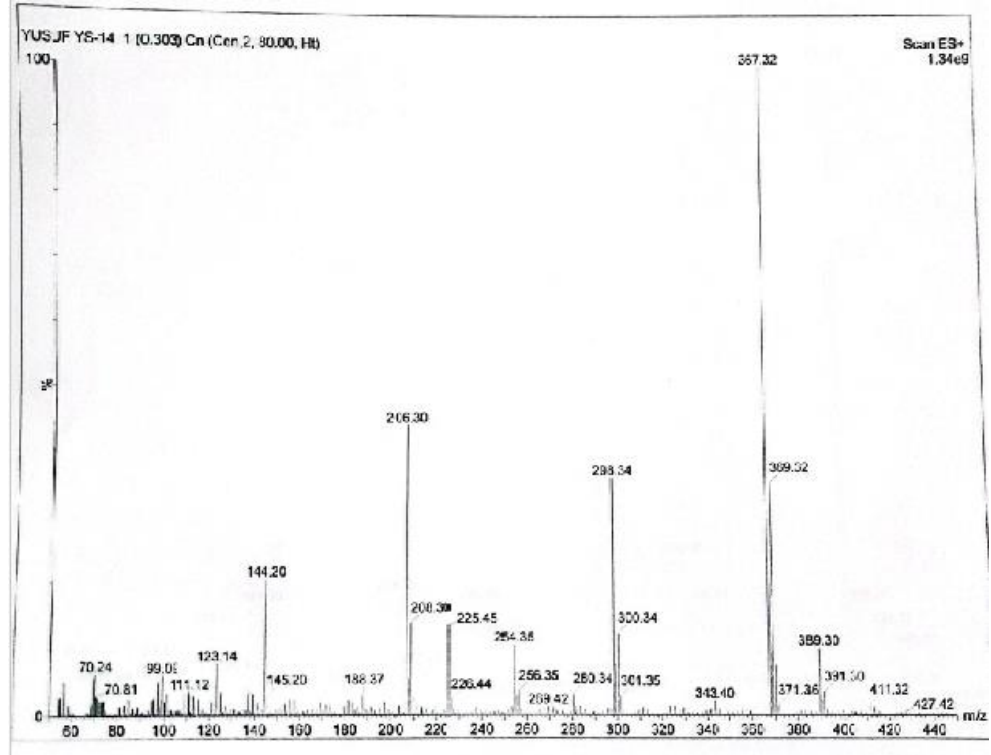
atomunun piki yaklaşık 145 ppm'de görülürken 3 numaralı karbon atomuna ait pik yaklaşık 150 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.7).

Hedef bileşiklerde aromatik halkaya ait pikler 100-150 ppm arasında görülmektedir. 4-Halobenzene ait C<sup>3</sup> ve C<sup>5</sup> atomları ile C<sup>2</sup> ve C<sup>6</sup> atomları kendi aralarında kimyasal kayma ekivalanıdır.

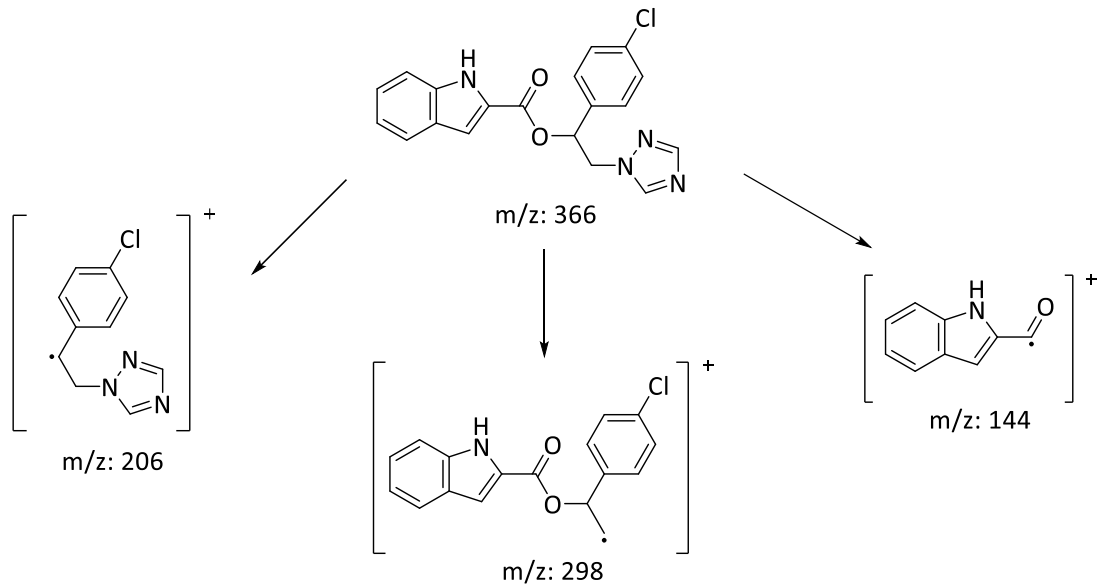


Şekil 5.7. Bileşik 13'e ait <sup>13</sup>C NMR spektrumu.

Hedef bileşiklerin kütle spektrumlarının incelenmesi sonucu çoğunlukla [M+H]<sup>+</sup> piklerinin temel pik (%100) olduğu görülmektedir. Ayrıca hedef bileşiklerin bazılarında bulunan klor ve brom atomundan kaynaklanan [M+H+2]<sup>+</sup> ve [M+H+4]<sup>+</sup> izotop pikleri gözlemlenmektedir. Bileşik 13 için kütle spektrumu ve öngörülen temel parçalanma ürünleri Şekil 5.8 ve Şekil 5.9'da verilmiştir.



Şekil 5.8. Bileşik 13'ün kütle spektrumu.



Şekil 5.9. Bileşik 13'ün temel parçalanma ürünleri.

Bileşik 5-23'ün antifungal aktiviteleri, dirençli *C. tropicalis* hasta suşlarına karşı test edilmiş ve referans bileşikler dahil olmak üzere bileşiklerin hiçbirinde 16  $\mu\text{g/mL}$ 'den düşük konsantrasyonlarda aktivite gözlenmemiştir. Bunun nedeninin ise

*C. tropicalis* hasta suşların oldukça dirençli olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hedef bileşiklerin (bileşik 5-23) AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak incelenmiş ve çıkan sonuçlar referans bileşik galantamin ile karşılaştırılmıştır. Antikolinesteraz aktivite sonuçları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.2); hedef bileşiklerin AChE enzimine karşı anlamlı bir inhibisyon göstermemesine rağmen BChE enzimine karşı inhibitör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Özellikle altı bileşiğin (bileşik 7, 8, 9, 13, 19 ve 21) 50 µM'ın altında ve referans bileşik olan galantaminden daha düşük IC<sub>50</sub> değerlerine sahip oldukları görülmüştür. Bu bileşiklerden en aktif dört tanesinin IC<sub>50</sub> değerleri 15 µM'ın altında (bileşik 7, BChE IC<sub>50</sub>: 10,34±0,46 µM; bileşik 9, BChE IC<sub>50</sub>: 11,72±1,35 µM; bileşik 19, BChE IC<sub>50</sub>: 6,80±0,50 µM; bileşik 21, BChE IC<sub>50</sub>: 7,71±0,20 µM) bulunmuştur. Ayrıca güçlü inhibitör etkiye sahip bu dört bileşiğin enzim kinetiği sonuçlarında Lineweaver-Burk grafiğine bakıldığında (Bkz. Şekil 4.1),

- Bileşik 9'un K<sub>m</sub> değeri düştükçe V<sub>max</sub> değerinin de düştüğü görülmüş ve bu da inhibisyon tipinin yarı yarışmalı olduğunu,
- Bileşik 7 ve 19'un K<sub>m</sub> değeri değişmezken V<sub>max</sub> değerinde düşüş görülmüş ve bu da inhibisyon tipinin yarışmasız olduğunu,
- Bileşik 21'in ise K<sub>m</sub> değeri arttıkça V<sub>max</sub> değerinde düşüş gözlenmiş ve bu da inhibisyon tipinin karışık olduğunu göstermiştir.

BChE'ye karşı güçlü inhibitör etki gösteren bileşiklerin yapısı incelendiğinde çoğunlukla bileşiklerin aril grubu olarak 4-sübstitüe veya 2,4-disübstitüe fenil yapısı (özellikle flor sübstitüsyonu) ve ester grubu olarak 1*H*-indol-2-karbonil yapısı içerdikleri görülmektedir.

Adı geçen aktif bileşiklerin sitotoksik etkileri incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.6 ve Tablo 4.7); bileşiklerin BChE'ye karşı etkili bulunan konsantrasyonlarında SKOV-3 ve 3T3 hücrelerine karşı kayda değer toksik etki göstermedikleri görülmektedir. Bu sonuçlara göre, bileşiklerin hem güçlü BChE inhibitör etki göstermeleri hem de etkili konsantrasyonlarda güvenli olmaları umut vericidir.

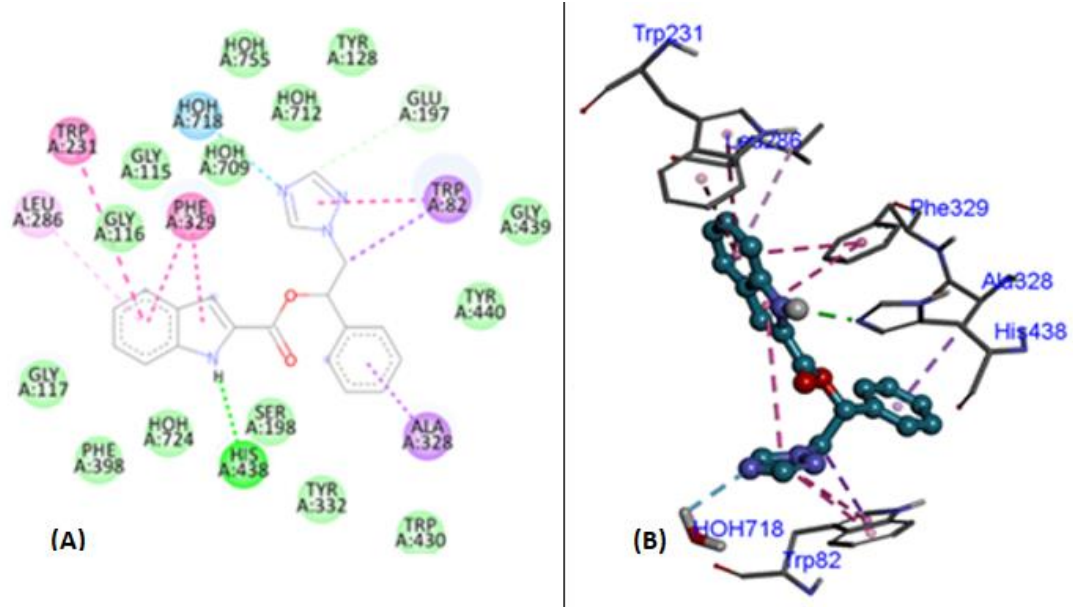
Hedef bileşiklerin IDO1/TDO2 inhibitör aktiviteleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak incelenmiş ve çıkan sonuçlar referans bileşik EPA ve 680C91 ile karşılaştırılmıştır. IDO1 enzim inhibisyonu sonuçları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.4); genel olarak hedef bileşiklerin EPA kadar güçlü IDO1 inhibitör etki göstermese de 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda bileşik 5-12, 14-18, 22 ve 23'ün IDO1'i EPA ile kıyaslanabilir bir şekilde inhibe ettiği görülmektedir. Aktif bileşiklerin yapıları incelendiğinde çoğunlukla bileşiklerin imidazol halkasına sahip olduğu görülmüştür. Ester grubu için net bir YAI'den bahsedilemese de 2-naftoik asit türevi bileşiklerin daha etkili olduğu söylenebilir.

TDO2 enzim inhibisyonu sonuçları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.5); 50 ve 100  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda bileşik 5, 8, 10, 11, 12, 15, 22 ve 23'ün TDO2 enzimini referans bileşik 680C91 ile kıyaslanabilir düzeyde inhibe ettiği görülmüştür. Aktif bileşiklerin yapıları incelendiğinde genellikle bileşiklerin imidazol halkasına sahip olduğu ve aril grubunun 4-süstitüe (özellikle brom süstitüsü) olduğu görülmüştür.

Hedef bileşiklerin LDH ve MTT sitotoksisite yöntemleri ile sitotoksisiteleri incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.6 ve Bkz. Tablo 4.7); 50  $\mu\text{M}$  konsantrasyonda hedef bileşiklerden dört tanesinin (bileşik 7, 8, 9 ve 16) IDO1 veya TDO2 enzimlerine karşı hem güçlü aktivite gösterdiği hem de sitotoksisite değerlerinin referans bileşik EPA ve 680C91 ile çok yakın olduğu bulunmuştur.

Etkili bileşikler arasında hem deneysel sonuçlarda hem de moleküler kenetleme sonuçlarında en aktif türevlerden olan bileşik 19'un AutoDock 4 programından elde edilen BChE enzimi ile etkileşimleri Şekil 5.10'da gösterilmektedir.





**Şekil 5.10.** Bileşik 19'un AutoDock 4 programından elde edilen BChE enzimi ile etkileşmelerinin iki (A) ve üç (B) boyutlu gösterimi.

Kolinesteraz enzimlerinin aktif bölgesinde iki ana bölge bulunmaktadır: Periferik anyonik bölge (PAB) (aktif bölgenin girişinde) ve açılasyon bölgesi. Açılasyon bölgesinde asetilkolinin açıl ve kolin kısımlarının yerleştiği bir açıl ve kolin bağlayıcı cep (aktif bölge geçidinin ortasında) ile bu enzimlerin katalitik işlevinden sorumlu olan bir Serin-Glutamin-Histidin motifinden oluşan aktif bölge geçidinin alt bölgesine yakın bir katalitik üçlü yer alır (27).

Açıl ve kolin bağlama cebinde bulunan GLU197 rezidüsü ve triazol halkası arasındaki hidrojen bağı görülür. TRP82,  $\pi$ - $\pi$  etkileşmelerini moleküler kenetleme sonuçlarına göre triazol halkası ile yapmıştır. ALA328 ise,  $\pi$ - $\pi$  etkileşmelerini fenil halkası ile yapmıştır. LEU286 ile indol halkası arasında  $\pi$ - $\pi$  etkileşmeleri görülürken; GLY116 ve GLY117 ile indol halkası arasında van der Waals etkileşmeleri görülmektedir. Özellikle TRP82 ve GLU197 rezidüleri ile hedef bileşik arasındaki etkileşmelerin BChE inhibisyonu için oldukça önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca triazol halkasının dört numaralı konumundaki azot atomunun bir su molekülü ile hidrojen bağı yaptığı da görülmektedir.

BChE enziminin aktif bölgesindeki katalitik üçlü (HIS438, SER198 ve GLU325) esteraz aktiviteden sorumludur. Bileşik 19'un indol halkası HIS438 ile hidrojen bağı yaparken, SER198 ile van der Waals etkileşmelerine girmektedir. Fakat bileşik 19'un

GLU325 rezidüsü ile herhangi bir etkileşmeye girmediği görülmüştür. Ayrıca PAB'da PHE329 ile indol halkası arasında  $\pi$ - $\pi$  etkileşmeleri görülür. Bu da indol halkasının aktivite için önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada; antifungal, antikolinesteraz ve IDO1/TDO2 enzim inhibitör etki göstermesi beklenen bir seri 1-aril-2-(1*H*-imidazol-1-il/1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etanol esteri tasarlanmıştır. Aril grubu olarak fenil, halojenosüstitüe fenil ve 2-naftil; azol grubu olarak imidazol ve 1,2,4-triazol; ester grubu olarak karboksilik asit esteri ile ana iskelete bağlanmış indol-2-il veya 2-naftil gruplarına sahip on dokuz yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve saflıkları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, kütle spektrumu ve eleman analizi ile kanıtlanmıştır.

Sonuç bileşiklerin antifungal etkileri dirençli *C. tropicalis* hasta izolatlarına (NCPF 3111 ve NCPF 8694) karşı test edilmiş ancak hiçbir bileşikte kayda değer antifungal etki gözlenmemiştir. Ayrıca, referans ilaçlar amfoterisin B ve nistatinin de aynı izolatlara karşı etkili olmadığı görülmüştür. Bu doğrultuda, gelecek çalışmalarda, bileşiklerin referans ilaçlara ve özellikle azol antifungallere duyarlı ve dirençli Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC) mantar kültürlerine karşı test edilerek antifungal yapı-aktivite ilişkisinin daha sağlıklı bir şekilde oluşturulması planlanmaktadır.

Hedef bileşiklerin AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktivitelerine bakıldığında, AChE enzimi üzerinde hiçbir bileşik anlamlı bir inhibisyon gerçekleştirilemezken altı bileşiğin (bileşik 7, 8, 9, 13, 19 ve 21) referans bileşik galantaminden daha güçlü BChE inhibitör etki gösterdiği, bu bileşiklerden dördünün (7, 9, 19 ve 21) BChE'ye karşı 10 µM'e yakın veya daha düşük IC<sub>50</sub> değerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerden bileşik 7 ve 19'un yarışmasız, bileşik 9'un yarı yarışmalı ve bileşik 21'in ise karışık tip inhibisyon sağladığı görülmüştür. Adı geçen bileşiklerin toksisite açısından güvenli olduğu da sitotoksisite testleriyle doğrulanmıştır. BChE enzim inhibisyonu açısından aktif bileşiklerin yapıları incelendiğinde; genellikle aril grubunun 2,4-disüstitüe veya 4-süstitüe aril (özellikle flor süstitüsyonu) yapısında olduğu ve 1*H*-indol-2-karboksilik asit ester türevlerinin daha aktif olduğu bulunmuştur. Gelecek çalışmalarımızda, aril grubu olarak

halojenosübstitüe benzen ve ester grubu olarak 1*H*-indol-2-karboksilat yapıları, yeni tasarlanacak türevlerde BChE inhibitör aktivite açısından önemli olacaktır.

Sonuç bileşiklerin çoğunun (bileşik 5-12, 14-18, 22 ve 23) anlamlı IDO1 enzim inhibisyonu gösterdiği görülmüştür. Aktif bileşiklerin yapılarına bakıldığında bileşiklerin genellikle imidazol halkasına sahip olduğu görülmüştür. Sonuç bileşiklerden sekizinin (bileşik 5, 8, 10, 11, 12, 15, 22 ve 23) TDO2'yi test edilen konsantrasyon aralıklarında inhibe ettiği görülmüştür. IDO1 veya TDO2 enzim inhibisyonu açısından aktif bileşiklerin yapıları incelendiğinde; genellikle bileşiklerin azol grubunda imidazol halkası, aril grubunun da 4-sübstitüe aril (özellikle brom sübstitüsü) olduğu türevler daha aktif görülmüştür.

Moleküler kenetleme çalışmalarında sonuç bileşiklerin BChE enzimi ile etkileşimleri incelendiğinde; bileşiklerin BChE enzimidaki önemli bölgelerle etkileştiği ve enzime güçlü bir şekilde bağlandığı tahmin edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, moleküler kenetleme çalışmalarının sonuçları ile deneysel aktivite sonuçlarının uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

Sentezlenen bazı bileşiklerin ayrı ayrı BChE, IDO1 ve TDO2 enzimini güçlü bir şekilde inhibe ettiği görülse de; 1-(4-florofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür yapısına sahip bileşik 7'nin ve 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-imidazol-1-il)etil 1*H*-indol-2-karboksilat hidroklorür yapısına sahip bileşik 9'un hem BChE hem de IDO1 enzimine karşı ikili güçlü inhibitör aktivite göstermesi ve sağlıklı hücre hatlarına karşı da sitotoksik etki göstermemesi sebebiyle oldukça ümit vadeden bileşikler olmuştur. Bu enzimlerin AH'nin patofizyolojisi ve tedavisi açısından önemi göz önüne alındığında, bileşik 7 ve bileşik 9'un başta amiloid plak oluşumu olmak üzere farklı AH modellerine karşı test edilerek bu hastalığa karşı sahip oldukları potansiyelin daha iyi araştırılması planlanmaktadır. Burada elde edilecek veriler ışığında bileşik 7 ve bileşik 9'un yeni türevlerinin yapı temelli moleküler modelleme teknikleri yardımıyla tasarlanarak sentez edilmesi ve daha güçlü etkili yeni azol türevlerinin elde edilmesi hedeflenmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. Candidiasis and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics*. 2020;9(6):312.
2. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral *Candida* infection and therapeutic strategies. *Frontiers in microbiology*. 2015:1391.
3. Pristov K, Ghannoum M. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(7):792-8.
4. Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of oral microbiology*. 2011;3(1):5771.
5. Lalla RV, Patton LL, Dongari-Bagtzoglou A. Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *Journal of the California Dental Association*. 2013;41(4):263-8.
6. Benitez LL, Carver PL. Adverse effects associated with long-term administration of azole antifungal agents. *Drugs*. 2019;79(8):833-53.
7. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Human Fungal Pathogen Identification*. 2017:17-65.
8. Yang W, Wiederhold NP, Williams III RO. Drug delivery strategies for improved azole antifungal action. *Expert opinion on drug delivery*. 2008;5(11):1199-216.
9. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clinical Transplantation*. 2016;30(11):1377-86.
10. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, Groll AH. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert opinion on drug safety*. 2017;16(2):149-65.
11. Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;16(3):329-39.
12. Monk BC, Sagatova AA, Hosseini P, Ruma YN, Wilson RK, Keniya MV. Fungal Lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase: A target for next-generation antifungal design. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2020;1868(3):140206.
13. Lupetti A, Danesi R, Campa M, Del Tacca M, Kelly S. Molecular basis of resistance to azole antifungals. *Trends in molecular medicine*. 2002;8(2):76-81.

14. Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*. 2003;11(6):272-9.
15. Desai VC, Cavanaugh TM, Kelton CM, Guo JJ, Heaton PC. Trends in the utilization of, spending on, and prices for outpatient antifungal agents in US Medicaid programs: 1991–2009. *Clinical therapeutics*. 2012;34(10):2118-31. e1.
16. Wang Y, Zhang Y, McGuire TM, Hollingworth SA, Van Driel ML, Cao L, et al. ICU Patients' Antibiotic Exposure and Triazole-Resistance in Invasive Candidiasis: Parallel Analysis of Aggregated and Individual Data. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:586893.
17. Sasso M, Roger C, Sasso M, Poujol H, Barbar S, Lefrant JY, et al. Changes in the distribution of colonising and infecting *Candida* spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. *Mycoses*. 2017;60(12):770-80.
18. Balcerek MI, Stewart AG, Chapman P, Lazarus S. Reducing the off-target endocrinologic adverse effects of azole antifungals—can it be done? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2022:106587.
19. Sheng C, Zhang W, Ji H, Zhang M, Song Y, Xu H, et al. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA, and molecular docking. *Journal of medicinal chemistry*. 2006;49(8):2512-25.
20. De Vita D, Scipione L, Tortorella S, Mellini P, Di Rienzo B, Simonetti G, et al. Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;49:334-42.
21. KOÇANCI FG, ASLIM B. Structure and functions of acetylcholinesterase and acetylcholinesterase inhibitory activity of plants. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*. 2016;6(1):19-35.
22. Schumacher M, Camp S, Maulet Y, Newton M, MacPhee-Quigley K, Taylor SS, et al. Primary structure of *Torpedo californica* acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature*. 1986;319(6052):407-9.
23. Ayşen I, Çevik UA, ERCETİN T, Koçak A. Yeni Tiyazolil-Hidrazin Türevlerinin Sentezi ve Asetilkolinesteraz (AChE) ve Bütilkolinesteraz (BuChE) Aktivite Çalışmaları. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*.9(1):277-85.
24. Chen Y, Xu X, Fu T, Li W, Liu Z, Sun H. Discovery of new scaffolds from approved drugs as acetylcholinesterase inhibitors. *RSC advances*. 2015;5(110):90288-94.
25. Lu X, He S-y, Li Q, Yang H, Jiang X, Lin H, et al. Investigation of multi-target-directed ligands (MTDLs) with butyrylcholinesterase (BuChE) and indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibition: The design, synthesis of

- miconazole analogues targeting Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(8):1665-74.
26. Yeo IJ, Yun J, Son DJ, Han S-B, Hong JT. Antifungal drug miconazole ameliorated memory deficits in a mouse model of LPS-induced memory loss through targeting iNOS. *Cell death & disease*. 2020;11(8):1-14.
  27. Barut B, Sari S, Sabuncuoğlu S, Özel A. Azole antifungal compounds could have dual cholinesterase inhibitory potential according to virtual screening, enzyme kinetics, and toxicity studies of an inhouse library. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1235:130268.
  28. Nergård-Nilssen T, Hulme C. Developmental dyslexia in adults: Behavioural manifestations and cognitive correlates. *Dyslexia*. 2014;20(3):191-207.
  29. Jin Y, Zhu Z, Wang Y, Yang E, Feng X, Fu Z. The fungicide imazalil induces developmental abnormalities and alters locomotor activity during early developmental stages in zebrafish. *Chemosphere*. 2016;153:455-61.
  30. Dobrovolsky VN, Bowyer JF, Pabarcus MK, Heflich RH, Williams LD, Doerge DR, et al. Effect of arylformamidase (kynurenine formamidase) gene inactivation in mice on enzymatic activity, kynurenine pathway metabolites and phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2005;1724(1-2):163-72.
  31. Muller AJ, Prendergast GC. Marrying immunotherapy with chemotherapy: why say IDO? *Cancer research*. 2005;65(18):8065-8.
  32. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(5):1147-54.
  33. Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, Sutanto-Ward E, Prendergast GC. Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nature medicine*. 2005;11(3):312-9.
  34. Van der Goot AT, Nollen EA. Tryptophan metabolism: entering the field of aging and age-related pathologies. *Trends in molecular medicine*. 2013;19(6):336-44.
  35. Widner B, Leblhuber F, Walli J, Tilz G, Demel U, Fuchs D. Tryptophan degradation and immune activation in Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*. 2000;107(3):343-53.
  36. Maes M, Leonard B, Myint A, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. 2011;35(3):702-21.

37. Souza LC, Jesse CR, Antunes MS, Ruff JR, de Oliveira Espinosa D, Gomes NS, et al. Indoleamine-2, 3-dioxygenase mediates neurobehavioral alterations induced by an intracerebroventricular injection of amyloid- $\beta$ 1-42 peptide in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2016;56:363-77.
38. Kumar S, Jaller D, Patel B, LaLonde JM, DuHadaway JB, Malachowski WP, et al. Structure based development of phenylimidazole-derived inhibitors of indoleamine 2, 3-dioxygenase. *Journal of medicinal chemistry*. 2008;51(16):4968-77.
39. Sono M, Cady SG. Enzyme kinetic and spectroscopic studies of inhibitor and effector interactions with indoleamine 2, 3-dioxygenase. 1. Norharman and 4-phenylimidazole binding to the enzyme as inhibitors and heme ligands. *Biochemistry*. 1989;28(13):5392-9.
40. Markwalder JA, Seitz SP, Blat Y, Elkin L, Hunt JT, Pabalan JG, et al. Identification and optimization of a novel series of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017;27(3):582-5.
41. Wang G, Zhang J, Dewilde AH, Pal AK, Bello D, Therrien JM, et al. Understanding and correcting for carbon nanotube interferences with a commercial LDH cytotoxicity assay. *Toxicology*. 2012;299(2-3):99-111.
42. Li W, Zhou J, Xu Y. Study of the in vitro cytotoxicity testing of medical devices. *Biomedical reports*. 2015;3(5):617-20.
43. Suat S. Molecular Modelling and Computer Aided Drug Design: The Skill Set Every Scientist in Drug Research Needs and Can Easily Get. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2020;40(1):34-47.
44. Sari S, Koçak E, Kart D, Özdemir Z, Acar MF, Sayoğlu B, et al. Azole derivatives with naphthalene showing potent antifungal effects against planktonic and biofilm forms of *Candida* spp.: an in vitro and in silico study. *International Microbiology*. 2021;24(1):93-102.
45. Sari S, Akkaya D, Zengin M, Sabuncuoğlu S, Özdemir Z, Alagöz MA, et al. Antifungal azole derivatives featuring naphthalene prove potent and competitive cholinesterase inhibitors with potential CNS penetration according to the in vitro and in silico studies. *Chemistry & Biodiversity*. 2022;19(7):e202200027.
46. Sari S, Kart D. Design, synthesis, antifungal activity, and QM/MM docking study of two azole derivatives with indole ring. *J Res Pharm*. 2020;24:681-92.
47. Sari S, Kart D, Öztürk N, Kaynak FB, Gencel M, Taşkor G, et al. Discovery of new azoles with potent activity against *Candida* spp. and *Candida albicans* biofilms through virtual screening. *European journal of medicinal chemistry*. 2019;179:634-48.



48. Karakurt A, Aytemir MD, Stables JP, Özalp M, Betül Kaynak F, Özbey S, et al. Synthesis of Some Oxime Ether Derivatives of 1-(2-Naphthyl)-2-(1, 2, 4-triazol-1-yl) ethanone and Their Anticonvulsant and Antimicrobial Activities. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*. 2006;339(9):513-20.
49. Gore P. The Friedel-Crafts acylation reaction and its application to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chemical Reviews*. 1955;55(2):229-81.
50. Rodd EH. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*: Elsevier; 1964.
51. Baddeley G. S 20. The acylation of naphthalene by the friedel–crafts reaction. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1949:S99-S103.
52. Radcliffe CB, Sherwood IR, Short WF. CCCXIII.—A synthesis of 4-methylphenanthrene. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1931:2293-7.
53. IMMEDIATA T, DAY AR.  $\beta$ -Naphthyl derivatives of ethanolamine and n-substituted ethanolamines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1940;5(5):512-27.
54. Venkata Rao K, Raghu Prasad M, Raghuram Rao A. Facile Methods for the Synthesis of 5-Aryl and 5-Iodo Pyrrolo [2, 3-d] pyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2014;51(S1):E380-E3.
55. Eicher T, Hauptmann S, Speicher A. *The chemistry of heterocycles: structures, reactions, synthesis, and applications*: John Wiley & Sons; 2013.
56. Zhang L, Peng XM, Damu GL, Geng RX, Zhou CH. Comprehensive review in current developments of imidazole-based medicinal chemistry. *Medicinal research reviews*. 2014;34(2):340-437.
57. Gopalakrishnan AK, Angamaly SA, Velayudhan MP. An Insight into the Biological Properties of Imidazole-Based Schiff Bases: A Review. *ChemistrySelect*. 2021;6(40):10918-47.
58. Vijesh aA, Isloor AM, Telkar S, Peethambar S, Rai S, Isloor N. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new pyrazole incorporated imidazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2011;46(8):3531-6.
59. Ramachandran R, Rani M, Senthan S, Jeong YT, Kabilan S. Synthesis, spectral, crystal structure and in vitro antimicrobial evaluation of imidazole/benzotriazole substituted piperidin-4-one derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2011;46(5):1926-34.
60. Yang W-C, Li J, Li J, Chen Q, Yang G-F. Novel synthetic methods for N-cyano-1H-imidazole-4-carboxamides and their fungicidal activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(3):1455-8.

61. Assadieskandar A, Amini M, Salehi M, Sadeghian H, Alimardani M, Sakhteman A, et al. Synthesis and SAR study of 4, 5-diaryl-1H-imidazole-2 (3H)-thione derivatives, as potent 15-lipoxygenase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2012;20(24):7160-6.
62. Chu G-H, Le Bourdonnec B, Gu M, Ajello CW, Leister LK, Sellitto I, et al. Design and synthesis of imidazopyrimidine derivatives as potent iNOS dimerization inhibitors. *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2009;3:8.
63. Gaonkar S, Lokanatha Rai K, Suchetha Shetty N. Microwave-assisted synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity of new series of N-substituted 2-butyl-5-chloro-3H-imidazole-4-carbaldehyde derivatives. *Medicinal chemistry research*. 2009;18(3):221-30.
64. Hernández P, Cabrera M, Lavaggi ML, Celano L, Tiscornia I, da Costa TR, et al. Discovery of new orally effective analgesic and anti-inflammatory hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2012;20(6):2158-71.
65. Alagöz MA, Kim S-M, Oh JM, Arslan G, Özdemir Z, Sari S, et al. Inhibition of Cholinesterases by Benzothiazolone Derivatives. *Processes*. 2022;10(9):1872.
66. Lu X, Liu X, Wan B, Franzblau SG, Chen L, Zhou C, et al. Synthesis and evaluation of anti-tubercular and antibacterial activities of new 4-(2, 6-dichlorobenzoyloxy) phenyl thiazole, oxazole and imidazole derivatives. Part 2. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;49:164-71.
67. Jain AK, Ravichandran V, Sisodiya M, Agrawal R. Synthesis and antibacterial evaluation of 2-substituted-4, 5-diphenyl-N-alkyl imidazole derivatives. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2010;3(6):471-4.
68. Basu A, Jasu K, Jayaprakash V, Mishra N, Ojha P, Bhattacharya S. Development of CoMFA and CoMSIA models of cytotoxicity data of anti-HIV-1-phenylamino-1H-imidazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2009;44(6):2400-7.
69. Edwards TG, Koeller KJ, Slomczynska U, Fok K, Helmus M, Bashkin JK, et al. HPV episome levels are potently decreased by pyrrole-imidazole polyamides. *Antiviral research*. 2011;91(2):177-86.
70. Özdemir Z, Sari S, Karakurt A, Dalkara S. Synthesis, anticonvulsant screening, and molecular modeling studies of new arylalkylimidazole oxime ether derivatives. *Drug Development Research*. 2019;80(2):269-80.
71. Karakurt A, Alagöz MA, Sayoğlu B, Çalış Ü, Dalkara S. Synthesis of some novel 1-(2-naphthyl)-2-(imidazol-1-yl) ethanone oxime ester derivatives and evaluation of their anticonvulsant activity. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;57:275-82.

72. Sari S, Karakurt A, Uslu H, Kaynak FB, Çalış Ü, Dalkara S. New (arylalkyl)azole derivatives showing anticonvulsant effects could have VGSC and/or GABAAR affinity according to molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;124:407-16.
73. Uçucu Ü, Karaburun NG, Işıkdağ İ. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4, 5-diphenyl-1H-imidazole derivatives. *Il Farmaco*. 2001;56(4):285-90.
74. Gaba M, Singh D, Singh S, Sharma V, Gaba P. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 5-substituted-1-(phenylsulfonyl)-2-methylbenzimidazole derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(6):2245-9.
75. Lee S-H, Kim S, Yun M-H, Lee YS, Cho S-N, Oh T, et al. Synthesis and antitubercular activity of monocyclic nitroimidazoles: insights from econazole. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2011;21(5):1515-8.
76. Alegaon SG, Alagawadi KR, Sonkusare PV, Chaudhary SM, Dadwe DH, Shah AS. Novel imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole carrying rhodanine-3-acetic acid as potential antitubercular agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(5):1917-21.
77. Fassihi A, Azadpour Z, Delbari N, Saghaie L, Memarian HR, Sabet R, et al. Synthesis and antitubercular activity of novel 4-substituted imidazolyl-2, 6-dimethyl-N3, N5-bisaryl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;44(8):3253-8.
78. Zampieri D, Mamolo MG, Laurini E, Scialino G, Banfi E, Vio L. Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3, 5-diaryl-4, 5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2008;16(8):4516-22.
79. Noolvi MN, Patel HM. Synthesis, method optimization, anticancer activity of 2, 3, 7-trisubstituted quinazoline derivatives and targeting EGFR-tyrosine kinase by rational approach: 1st Cancer Update. *Arabian Journal of Chemistry*. 2013;6(1):35-48.
80. Pandey J, Tiwari VK, Verma SS, Chaturvedi V, Bhatnagar S, Sinha S, et al. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. 2009;44(8):3350-5.
81. Emami S, Tavangar P, Keighobadi M. An overview of azoles targeting sterol 14 $\alpha$ -demethylase for antileishmanial therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;135:241-59.
82. Sánchez-Moreno M, Gómez-Contreras F, Navarro P, Marín C, Ramírez-Macías I, Olmo F, et al. In vitro leishmanicidal activity of imidazole-or pyrazole-based benzo [g] phthalazine derivatives against *Leishmania infantum* and *Leishmania braziliensis* species. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(2):387-97.

83. Yang X-D, Wan W-C, Deng X-Y, Li Y, Yang L-J, Li L, et al. Design, synthesis and cytotoxic activities of novel hybrid compounds between 2-phenylbenzofuran and imidazole. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(8):2726-9.
84. Özkay Y, Işıkdag İ, İncesu Z, Akalın G. Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4, 5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl) phenyl] acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. *European journal of medicinal chemistry*. 2010;45(8):3320-8.
85. Alkahtani HM, Abbas AY, Wang S. Synthesis and biological evaluation of benzo [d] imidazole derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(3):1317-21.
86. Wang X-Q, Liu L-X, Li Y, Sun C-J, Chen W, Li L, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-benzylbenzofuran as potent anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;62:111-21.
87. Galley G, Stalder H, Goergler A, Hoener MC, Norcross RD. Optimisation of imidazole compounds as selective TAAR1 agonists: discovery of RO5073012. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(16):5244-8.
88. Seo HJ, Park E-J, Kim MJ, Kang SY, Lee SH, Kim HJ, et al. Design and synthesis of novel arylpiperazine derivatives containing the imidazole core targeting 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-HT transporter. *Journal of medicinal chemistry*. 2011;54(18):6305-18.
89. Hack S, Wörlein B, Höfner G, Pabel J, Wanner KT. Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*. 2011;46(5):1483-98.
90. Hammond NL, Choi S-r, Carvalho P, Liu H, Khan S, Avery MA. Synthesis and biological evaluation of a novel anti-malarial lead. *Medicinal Chemistry Research*. 2011;20(4):401-7.
91. Baliani A, Bueno GJ, Stewart ML, Yardley V, Brun R, Barrett MP, et al. Design and synthesis of a series of melamine-based nitroheterocycles with activity against trypanosomatid parasites. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(17):5570-9.
92. Dutta S. Synthesis and anthelmintic activity of some novel 2-substituted-4, 5-diphenyl imidazoles. *Acta Pharmaceutica*. 2010;60(2):229-35.
93. Kharb R, Shahar Yar M, C Sharma P. New insights into chemistry and anti-infective potential of triazole scaffold. *Current medicinal chemistry*. 2011;18(21):3265-97.
94. Sathish Kumar S, P Kavitha H. Synthesis and biological applications of triazole derivatives—a review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2013;10(1):40-65.

95. Lauria A, Delisi R, Mingoia F, Terenzi A, Martorana A, Barone G, et al. 1, 2, 3-Triazole in heterocyclic compounds, endowed with biological activity, through 1, 3-dipolar cycloadditions. *European Journal of Organic Chemistry*. 2014;2014(16):3289-306.
96. Bhovi MG, Gadaginamath GS. 1, 3-Dipolar cycloaddition reactions: Synthesis and antimicrobial activity of novel 1-triazolylethylindole and 1-triazolylethylbenz [g] indole derivatives. 2005.
97. Gümrükçüoğlu N, Serdar M, Celik E, Sevim A, DEMİRBAŞ N. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1, 2, 4-triazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 2007;31(3):335-48.
98. Eswaran S, Adhikari AV, Shetty NS. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1, 2, 4-triazole moiety. *European journal of medicinal chemistry*. 2009;44(11):4637-47.
99. Bayrak H, DEMİRBAŞ A, BEKTAŞ H, KARAOĞLU ŞA. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1, 2, 4-triazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 2010;34(6):835-46.
100. ÜNVER Y, DÜĞDÜ E, Sancak K, Er M, USTABAŞ R. Synthesis and characterization of novel triazol compounds containing a thiophen ring as potential antifungal agents and the structure of 2-(2-hydroxy-2-p-tolyethyl)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-(4H-1, 2, 4-triazol-4-yl)-2H-1, 2, 4-triazol-3 (4H)-one. *Turkish Journal of Chemistry*. 2010;34(4):551-64.
101. Singh R, Singh D. Syntheses, characterization and biological activity of some 1, 2, 4-triazole derivatives. *E-Journal of chemistry*. 2009;6(3):796-800.
102. Plech T, Wujec M, Siwek A, Kosikowska U, Malm A. Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;46(1):241-8.
103. Dabholkar VV, Ansari FY. Synthesis and biological studies of bis (thiadiazole/triazole) by sonication. *Acta Pol Pharm Drug Res*. 2008;65(5):521-6.
104. Özil M, Balaydın HT, Şentürk M. Synthesis of 5-methyl-2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazole-3-one's aryl Schiff base derivatives and investigation of carbonic anhydrase and cholinesterase (AChE, BuChE) inhibitory properties. *Bioorganic Chemistry*. 2019;86:705-13.
105. Guan L-P, Jin Q-H, Tian G-R, Chai K-Y, Quan Z-S. Synthesis of some quinoline-2 (1H)-one and 1, 2, 4-triazolo [4, 3-a] quinoline derivatives as potent anticonvulsants. *J Pharm Pharm Sci*. 2007;10(3):254-62.
106. Wagle S, Adhikari AV, Kumari NS. Synthesis of some new 4-styryltetrazolo [1, 5-a] quinoxaline and 1-substituted-4-styryl [1, 2, 4] triazolo [4, 3-a]

- quinoxaline derivatives as potent anticonvulsants. *European journal of medicinal chemistry*. 2009;44(3):1135-43.
107. Sari S, Kaynak FB, Dalkara S. Synthesis and anticonvulsant screening of 1, 2, 4-triazole derivatives. *Pharmacological Reports*. 2018;70(6):1116-23.
  108. Alagarsamy V, Kavitha K, Rupeshkumar M, Solomon V, Kumar J, Kumar D, et al. Synthesis and pharmacological investigation of novel 4-(3-ethylphenyl)-1-substituted-4H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a] quinazolin-5-ones as a new class of H1-antihistaminic agents. *Acta Pharmaceutica*. 2009;59(1):97.
  109. Tozkoparan B, Aktay G, Yeşilada E. Synthesis of some 1, 2, 4-triazolo [3, 2-b]-1, 3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Il Farmaco*. 2002;57(2):145-52.
  110. Siddiqui AA, Mishra R, Kumar R, Rashid M, Khaidem S. Synthesis, spectral characterization, and pharmacological screening of some 4-[[1-(aryl)methylidene]-amino]-3-(4-pyridyl)-5-mercapto-4H-1, 2, 4-triazole derivatives. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2010;2(2):109.
  111. Goyal PK, Bhandari A, Rana A, Jain C. Synthesis of some 3-substituted-4h-1, 2, 4-triazole derivatives with potent anti-inflammatory activity. *Asian J Pharm Clin Res*. 2010;3:244-6.
  112. Mallikarjunaswamy C, Mallesha L, Bhadregowda D, Pinto O. Studies on synthesis of pyrimidine derivatives and their antimicrobial activity. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10:S484-S90.
  113. Abdel-Rahman RM, Al-Footy KO, Aqlan F. Synthesis and antiinflammatory evaluation of some more new 1, 2, 4-triazolo [3, 4-b] thiadiazoles as an antimicrobial agent: Part-I. *International Journal of ChemTech Research*. 2011;3(1).
  114. Chai B, Qian X, Cao S, Liu H, Song G. Synthesis and insecticidal activity of 1, 2, 4-triazole derivatives. *Arkivoc*. 2003;2:141-5.
  115. Alam MS, Kajiki R, Hanatani H, Kong X, Ozoe F, Matsui Y, et al. Synthesis and Structure– Activity Relationships of 1-Phenyl-1 H-1, 2, 3-triazoles as Selective Insect GABA Receptor Antagonists. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(4):1361-72.
  116. Cudworth DP, Hegde VB, Yap MC, Guentenspberger KA, Hamilton CT, Pechacek JT, et al. Structure– Activity Relationship Development of Dihaloaryl Triazole Compounds as Insecticides and Acaricides. 1. Phenyl Thiophen-2-yl Triazoles. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(18):7517-26.
  117. Sarı S. (Arilalkil)azol Yapısında Yeni Oksim Ester Türevleri Üzerinde Çalışmalar: Sentez, Biyolojik Aktivite ve Moleküler Modelleme [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2018.

118. Nardi D, Tajana A, Leonardi A, Pennini R, Portioli F, Magistretti MJ, et al. Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl) imidazoles and N-( $\omega$ -phenyl- $\omega$ -hydroxyalkyl) imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1981;24(6):727-31.
119. Salerno L, Modica MN, Romeo G, Pittalà V, Siracusa MA, Amato ME, et al. Novel inhibitors of nitric oxide synthase with antioxidant properties. *European journal of medicinal chemistry*. 2012;49:118-26.
120. Khabnadideh S, Rezaei Z, Khalafi-Nezhad A, Bahrinajafi R, Mohamadi R, Farrokhrooz A. Synthesis of N-alkylated derivatives of imidazole as antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003;13(17):2863-5.
121. Katritzky AR, Kuzmierkiewicz W, Greenhill JV. An improved method for the N-alkylation of benzotriazole and 1, 2, 4-triazole. *Reel Trav Chim Pays-Bas*. 1991;110:369-73.
122. Çaliş Ü, Dalkara S, Ertan M, Sunal R. The significance of the imidazole ring in anticonvulsant activity of (arylalkyl) imidazoles. *Archiv der Pharmazie*. 1988;321(12):841-6.
123. Boraie AT, Goma MS, El Sayed H, Duerkop A. Design, selective alkylation and X-ray crystal structure determination of dihydro-indolyl-1, 2, 4-triazole-3-thione and its 3-benzylsulfanyl analogue as potent anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;125:360-71.
124. Li J, Ren T, Liu H, Wang D, Liu W. The tribological study of a tetrazole derivative as additive in liquid paraffin. *Wear*. 2000;246(1-2):130-3.
125. Walker KA, Wallach MB, Hirschfeld DR. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *Journal of medicinal chemistry*. 1981;24(1):67-74.
126. Winterfeldt E. *Advanced Organic Synthesis, Methods and Techniques*. Von RS Monson. Academic Press, New York-London 1971. 1. Aufl. XII, 203 S., zahlr. Abb., geb. \$7.95. Wiley Online Library; 1973.
127. De Vries JG, Kellogg RM. Reduction of aldehydes and ketones by sodium dithionite. *The Journal of Organic Chemistry*. 1980;45(21):4126-9.
128. Oishi T, Nakata T. An introduction of chiral centers into acyclic systems based on stereoselective ketone reduction. *Accounts of Chemical Research*. 1984;17(9):338-44.
129. Strazzolini P, Giumanini AG, Verardo G. The reaction between acyl halides and alcohols: Alkyl halide vs. ester formation. *Tetrahedron*. 1994;50(1):217-54.
130. Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced organic chemistry: part A: structure and mechanisms*: Springer Science & Business Media; 2007.

131. Oskay E. Organik Kimya.(c. 4, s. 214). Ankara: Hacettepe Üniversitesi. 1990.
132. Haslam E. Recent developments in methods for the esterification and protection of the carboxyl group. *Tetrahedron*. 1980;36(17):2409-33.
133. Neises B, Steglich W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Angewandte Chemie International Edition in English*. 1978;17(7):522-4.
134. Sheehan JC, Hess GP. A new method of forming peptide bonds. *Journal of the American Chemical Society*. 1955;77(4):1067-8.
135. Jerry M. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*. A Wiley-Interscience publication; 1992.
136. Liu C, Wang J, Meng L, Deng Y, Li Y, Lei A. Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidative Direct Esterification of Alcohols. *Angewandte Chemie*. 2011;123(22):5250-4.
137. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clinical infectious diseases*. 1998;781-803.
138. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*. 1999;78(2):123-33.
139. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clinical infectious diseases*. 2000;30(4):662-78.
140. Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *International journal of microbiology*. 2012;2012.
141. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Current opinion in critical care*. 2010;16(5):445-52.
142. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *International journal of antimicrobial agents*. 2011;38(1):65-9.
143. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS microbiology reviews*. 2012;36(2):288-305.
144. Kathiravan MK, Salake AB, Chothe AS, Dudhe PB, Watode RP, Mukta MS, et al. The biology and chemistry of antifungal agents: a review. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2012;20(19):5678-98.



145. Houšť J, Spížek J, Havlíček V. Antifungal drugs. *Metabolites*. 2020;10(3):106.
146. Geißel B, Loiko V, Klugherz I, Zhu Z, Wagener N, Kurzai O, et al. Azole-induced cell wall carbohydrate patches kill *Aspergillus fumigatus*. *Nature communications*. 2018;9(1):1-13.
147. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017;69(12):1635-60.
148. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second-versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of hematology*. 2013;92(6):831-9.
149. Shafiei M, Peyton L, Hashemzadeh M, Foroumadi A. History of the development of antifungal azoles: A review on structures, SAR, and mechanism of action. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104240.
150. Walker KA, Hirschfeld DR, Marx M. Antimycotic imidazoles. 2. Synthesis and antifungal properties of esters of 1-[2-hydroxy (mercapto)-2-phenylethyl]-1H-imidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1978;21(12):1335-8.
151. Wahbi Y, Tournaire C, Caujolle R, Payard M, Linas M, Seguela J. Aliphatic ethers and esters of 1-(2, 4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazolyl) ethanol: study of antifungal activity against yeasts and hydrophobic character. *European journal of medicinal chemistry*. 1994;29(9):701-6.
152. Karakurt A, Özalp M, Işık Ş, Stables JP, Dalkara S. Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(8):2902-11.
153. Doğan İS, Saraç S, Sari S, Kart D, Gökhan ŞE, Vural İ, et al. New azole derivatives showing antimicrobial effects and their mechanism of antifungal activity by molecular modeling studies. *European journal of medicinal chemistry*. 2017;130:124-38.
154. Tayeb HO, Yang HD, Price BH, Tarazi FI. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacology & therapeutics*. 2012;134(1):8-25.
155. Lleo A, Greenberg S, Growdon J. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513-33.
156. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(1):1-7.
157. Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2014;54:381-405.

158. Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, et al. Current research therapeutic strategies for Alzheimer's disease treatment. *Neural plasticity*. 2016;2016.
159. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;66(2):137-47.
160. Maltsev A, Bystryak S, Galzitskaya O. The role of  $\beta$ -amyloid peptide in neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*. 2011;10(4):440-52.
161. Özkay ÜD, Can ÖD, Sağlık BN, Turan N. A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacological Reports*. 2017;69(6):1349-56.
162. Darvesh S, Grantham D, Hopkins D. Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. *Journal of Comparative Neurology*. 1998;393(3):374-90.
163. Brus B, Kosak U, Turk S, Pislari A, Coquelle N, Kos J, et al. Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *Journal of medicinal chemistry*. 2014;57(19):8167-79.
164. Lahiri DK, Farlow MR, Greig NH, Sambamurti K. Current drug targets for Alzheimer's disease treatment. *Drug development research*. 2002;56(3):267-81.
165. Liu Q-H, Wu J-J, Li F, Cai P, Yang X-L, Kong L-Y, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of multi-functional homoisoflavonoid derivatives as potent inhibitors of monoamine oxidase B and cholinesterase for the treatment of Alzheimer's disease. *MedChemComm*. 2017;8(7):1459-67.
166. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine*. 2008;14(2):45-53.
167. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A $\beta$ 42 (43) and A $\beta$ 40 in senile plaques with end-specific A $\beta$  monoclonals: evidence that an initially deposited species is A $\beta$ 42 (43). *Neuron*. 1994;13(1):45-53.
168. Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nature genetics*. 1998;19(2):148-54.
169. Biran Ya, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI, Adlard PA. Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(1):61-86.

170. Volloch V, Rits S. Results of beta secretase-inhibitor clinical trials support amyloid precursor protein-independent generation of beta amyloid in sporadic Alzheimer's disease. *Medical Sciences*. 2018;6(2):45.
171. Hughes L, Guthrie S. Operationalization of Global Alzheimer's Disease Trials. *Global Clinical Trials for Alzheimer's Disease*. 2014:159-77.
172. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- $\beta$  attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400(6740):173-7.
173. Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018;4:195-214.
174. Hey J, Kocis P, Abushakra S, Yu J, Power A, Blennow K, et al. [P4-575]: ALZ-801 MECHANISM OF ACTION: STOICHIOMETRY OF BETA AMYLOID ANTI-OLIGOMER EFFECT, PK/PD, AND CLINICAL DOSE SELECTION FOR CONFIRMATORY PHASE 3 PROGRAM IN ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(7S\_Part\_32):P1573-P.
175. Cohen TJ, Friedmann D, Hwang AW, Marmorstein R, Lee VM. The microtubule-associated tau protein has intrinsic acetyltransferase activity. *Nature structural & molecular biology*. 2013;20(6):756-62.
176. Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*. 1993;16(11):460-5.
177. Behl C, Moosmann B. Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;33(2):182-91.
178. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Hartshorn MA, Tyndall JD, Hanson GR, et al. Cu (II) potentiation of Alzheimer A $\beta$  neurotoxicity: correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(52):37111-6.
179. Wilkinson BL, Cramer PE, Varvel NH, Reed-Geaghan E, Jiang Q, Szabo A, et al. Ibuprofen attenuates oxidative damage through NOX2 inhibition in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(1):197. e21-. e32.
180. Chang RQ, Li DJ, Li MQ. The role of indoleamine-2, 3-dioxygenase in normal and pathological pregnancies. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(4):e12786.
181. Ye Z, Yue L, Shi J, Shao M, Wu T. Role of IDO and TDO in cancers and related diseases and the therapeutic implications. *Journal of Cancer*. 2019;10(12):2771.
182. Pantouris G, Mowat CG. Antitumour agents as inhibitors of tryptophan 2, 3-dioxygenase. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;443(1):28-31.

183. Röhrig UF, Majjigapu SR, Vogel P, Zoete V, Michielin O. Challenges in the discovery of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*. 2015;58(24):9421-37.
184. Coletti A, Greco FA, Dolciemi D, Camaioni E, Sardella R, Pallotta MT, et al. Advances in indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 medicinal chemistry. *MedChemComm*. 2017;8(7):1378-92.
185. Salter M, Hazelwood R, Pogson CI, Iyer R, Madge DJ. The effects of a novel and selective inhibitor of tryptophan 2, 3-dioxygenase on tryptophan and serotonin metabolism in the rat. *Biochemical pharmacology*. 1995;49(10):1435-42.
186. Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2–KYN–AhR pathway for cancer immunotherapy—challenges and opportunities. *Trends in pharmacological sciences*. 2018;39(3):307-25.
187. Jensen JH. *Molecular modeling basics*: CRC Press; 2010.
188. Lengauer T, Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Current opinion in structural biology*. 1996;6(3):402-6.
189. Koehl P, Levitt M. A brighter future for protein structure prediction. *nature structural biology*. 1999;6(2):108-11.
190. Jorgensen WL. Rusting of the lock and key model for protein-ligand binding. *Science*. 1991;254(5034):954-5.
191. Wei BQ, Weaver LH, Ferrari AM, Matthews BW, Shoichet BK. Testing a flexible-receptor docking algorithm in a model binding site. *Journal of molecular biology*. 2004;337(5):1161-82.
192. Baji H, Flammang M, Kimny T, Gasquez F, Compagnon P, Delcourt A. Synthesis and antifungal activity of novel (1-aryl-2-heterocyclyl) ethylideneaminooxymethyl-substituted dioxolanes. *European journal of medicinal chemistry*. 1995;30(7-8):617-26.
193. Li Y, Pasunooti KK, Peng H, Li R-J, Shi WQ, Liu W, et al. Design and Synthesis of Tetrazole-and Pyridine-Containing Itraconazole Analogs as Potent Angiogenesis Inhibitors. *ACS medicinal chemistry letters*. 2020;11(6):1111-7.
194. Hubert J, Wijnberg J, Speckamp WN. NaBH<sub>4</sub> reduction of cyclic imides. *Tetrahedron*. 1975;31(11-12):1437-41.
195. Wayne P. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. *Clin Lab Standards Inst*. 2008;3:M27-A3.
196. Lineweaver H, Burk D. The determination of enzyme dissociation constants. *Journal of the American chemical society*. 1934;56(3):658-66.
197. Butterworth PJ. The use of Dixon plots to study enzyme inhibition. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Enzymology*. 1972;289(2):251-3.

198. Ohguro N, Fukuda M, Sasabe T, Tano Y. Concentration dependent effects of hydrogen peroxide on lens epithelial cells. *British journal of ophthalmology*. 1999;83(9):1064-8.
199. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of computational chemistry*. 2009;30(16):2785-91.
200. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, et al. The protein data bank. *Nucleic acids research*. 2000;28(1):235-42.
201. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*. 2010;31(2):455-61.
202. Shashi R, Begum NS.  $\alpha$ -Bromination of xanthenediones: A mild and efficient approach using N-bromosuccinimide. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2022;197(1):38-44.
203. Suzuki Y, Kaneno D, Tomoda S. Theoretical study on the mechanism and diastereoselectivity of NaBH<sub>4</sub> reduction. *The Journal of physical chemistry A*. 2009;113(11):2578-83.
204. Lutjen AB, Quirk MA, Barbera AM, Kolonko EM. Synthesis of (E)-cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018;26(19):5291-8.
205. Boden EP, Keck GE. Proton-transfer steps in Steglich esterification: A very practical new method for macrolactonization. *The Journal of Organic Chemistry*. 1985;50(13):2394-5.
206. Neises B, Steglich W. Esterification of Carboxylic Acids with Dicyclohexylcarbodiimide/4-Dimethylaminopyridine: tert-Butyl Ethyl Fumarate: (E)-2-Butenedioic acid, ethyl 1, 1-dimethylethyl ester. *Organic Syntheses*. 2003;63:183-.
207. Idzik KR, Nödler K, Maier F, Licha T. Efficient synthesis and reaction kinetics of readily water soluble esters containing sulfonic groups. *Molecules*. 2014;19(12):21022-33.
208. Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W. *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds*: Springer Science & Business Media; 2013.
209. Silverstein RM, Bassler GC. *Spectrometric identification of organic compounds*. *Journal of Chemical Education*. 1962;39(11):546.
210. Booth H. RM Silverstein, GC Bassler and TC Morrill. *Spectrometric identification of organic compounds*. Wiley, Chichester, 1991, pp. x+ 419, £ 50.25 (cloth), ISBN 0 471 63404 2. Wiley Online Library; 1992.

211. Thomas J, Beau P.  $^{13}\text{C}$ -and  $^1\text{H}$ -NMR studies of N-substituted 1, 2, 4-triazoles. Relative basicities of triazolic rings. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*. 1988;331(8):825-6.
212. Balci M. *Basic  $^1\text{H}$ -and  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy*: Elsevier; 2005.
213. Balcı M. *Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi*: ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık; 2000.
214. Elguero J, Jimeno ML, Yranzo GI.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR study of the structure of pyrazoles, imidazoles and their benzo derivatives in sulphuric acid (azolium cations). *Magnetic resonance in chemistry*. 1990;28(9):807-11.

## 8. EKLER

## EK 1. Orjinallik Ekran Çıktısı

## YUSUF ATAKER YÜKSEK LİSANS TEZİ

## ORJİNALLİK RAPORU

% <b>23</b>	% <b>22</b>	% <b>3</b>	% <b>4</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>11</b>
<b>2</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>6</b>
<b>3</b>	<a href="http://openaccess.hacettepe.edu.tr:8080">openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Karadeniz Teknik University Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://patentados.com">patentados.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	Yang, X.. "ansa-Metallocene (R-Ph)" <sub>2</sub> C(Cp) (Ind)MCl"2 with electron withdrawing substituents on phenyl groups for olefin polymerization", Journal of Molecular Catalysis. A, Chemical, 20060502 Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	"beta-Diketone, pyrazole and isoxazole derivatives with polar groups: Liquid crystalline and non-linear optical properties", Liquid Crystals, 1/1/1997	<% <b>1</b>

## EK 2. Dijital Makbuz



### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Yusuf Ataker  
Ödev başlığı: ALKOL ESTERİ YAPISINDAKİ YENİ AZOL TÜREVLERİNİN SENTE...  
Gönderi Başlığı: YUSUF ATAKER YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Dosya adı: YUSUF\_ATAKER\_Y\_KSEK\_L\_SANS\_TEZ\_29-01-2023\_Turnitin\_i\_i...  
Dosya boyutu: 2.61M  
Sayfa sayısı: 93  
Kelime sayısı: 16,330  
Karakter sayısı: 92,840  
Gönderim Tarihi: 30-Oca-2023 12:14ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2001732115





## 9. ÖZGEÇMİŞ