

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ 1,2,4-TRİAZOL-3-TİYO-N-SÜBSTİTÜEAMİT TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Ebru KOÇAK ASLAN

Farmasötik Kimya Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2024



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ 1,2,4-TRIAZOL-3-TIYO-N-SÜBSTİTÜEAMİT TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE ALZHEİMER HASTALIĞI ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Ebru KOÇAK ASLAN

Farmasötik Kimya Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Erhan PALASKA

ANKARA

2024

**Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-3-Tiyo-N-Sübstitüeamit Türevlerinin Sentezi**

**Ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkilerinin Araştırılması**

**Öğrenci: Uzm. Ecz. Ebru KOÇAK ASLAN**

**Danışman: Prof. Dr. Erhan PALASKA**

Bu tez çalışması 08/11/2024 tarihinde, jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı"nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Mutlu AYTEMİR*  
*Hacettepe Üniversitesi*


**Üye:** *Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN*  
*Başkent Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK*  
*Ankara Üniversitesi*

**Üye:** *Doç. Dr. Keriman ÖZADALI SARI*  
*Hacettepe Üniversitesi*

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

15 Kasım 2024

*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. Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü/fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir(1).
- Enstitü/fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ...ay ertelenmiştir (2).
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir (3).

8 /11/2024

Ebru KOÇAK ASLAN

i

<sup>i</sup> “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 **danışmanın** 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 **danışmanın** 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 **danışmanın** 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 zgn olduğunu, Prof. Dr. Erhan PALASKA danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Uzm. Ecz. Ebru KOÇAK ASLAN*

## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim öğretim hayatımın her aşamasında sonsuz emeği olan, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda bana yardımcı ve yol gösterici olan, bilgi, birikim ve tecrübesine her zaman güvendiğim, öğrencisi olduğum için mutluluk duyduğum ve kendimi şanslı hissettiğim çok değerli ve kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

Tez çalışmaları sırasında bizlere uygun çalışma ortamını sunan ve bizlere her zaman destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi'ye,

Tez maddelerimin NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e

Biyolojik aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Tuba Tüylü Küçükkılınç'a,

Akademik hayatımda her zaman desteğini hissettiğim, tüm içtenliğiyle bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. Miyase Gözde Gündüz'e,

Çalışmalarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizden yardımlarını hiç esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Suat Sarı'ya,

Birlikte tüm zorlukların üstesinden geldiğimiz, üzüntümü, sevincimi her daim paylaştığım, akademik hayatın bana kazandırdığı değerli arkadaşım Uzm. Ecz. Merve Zengin'e,

Her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm Anabilim Dalımızın çok değerli öğretim üyesi hocalarıma, çalışmaktan mutluluk duyduğum kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Hayatım boyunca her zaman arkamda olduklarını bildiğim, bugünlere gelmemde maddi manevi sonsuz emekleri olan, çocukları olmaktan gurur duyduğum anneme, babama ve bu hayattaki en büyük şansım canım ablam Tuğba Bakar'a,

Sonsuz sevgisi, sabrı ve anlayışıyla en büyük destekçim, varlığıyla bana güç veren biricik eşim Doğukan Aslan'a,

Ve neşe kaynağım, iyi ki hayatımıza girmiş dediğim sevgili oğlum Pamir'e  
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Koçak Aslan, E., Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-3-Tiyo-N-Sübstitüeamit Türevlerinin Sentezi ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara 2024.** Bu çalışmada, selektif bütirilkolinesteraz inhibitörleri olarak 5-naftil-1,2,4-triazol ve 5-naftiloksümetil-1,2,4-triazol halkalarına amit yan zinciri ile benzotiyazol, tiyazol ve fenil gruplarının bağlı olduğu kırk yeni bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, ESI-MS ve HRMS spektral yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri ve seçicilikleri Ellman yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. İnhibitör aktivite sonuçlarına göre, bileşiklerin çoğunun BChE enzimi üzerinde önemli inhibitör potansiyeli gösterdiği, buna karşın sentezlenen bileşiklerin hiçbirinin ise AChE enzimine karşı kayda değer aktiviteye sahip olmadığı gösterilmiştir. BChE enzimine karşı en yüksek inhibitör etki sergileyen türevlerin SH-SY5Y hücreleri üzerine sitotoksik etkileri ve antioksidan kapasiteleri test edilmiştir. Ayrıca, en yüksek BChE inhibitör aktivitesine sahip türevler olan 2-[(4-allil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit ve 2-[(4-metil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamitin inhibisyon tiplerini belirlemek amacıyla enzim kinetik çalışmaları yapılmış, amiloid β agregasyonunun inhibisyonu üzerine etkileri ve SH-SY5Y hücreleri üzerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve Aβ<sub>1-42</sub> ile indüklenen sitotoksositeye karşı nöroprotektif etkileri değerlendirilmiştir. Seçilen bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerinin aktif bölgelerindeki olası protein-ligand etkileşimleri moleküler modelleme çalışmaları ile incelenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, asetilkolinesteraz, bütirilkolinesteraz, sitotoksosite, antioksidan, amiloid β<sub>1-42</sub>, nöroprotektif, moleküler modelleme

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: THD-2019-18352 ve THD-2022-19710).



## ABSTRACT

**Koçak, E., Synthesis of Some New 1,2,4-Triazol-3-thio-*N*-Substitueamide Derivatives and Investigating the Effects on Alzheimer's Disease, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, PhD Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2024.** In the current study, forty new compounds that have 5-naphthyl-1,2,4-triazole and 5-naphthyloxymethyl-1,2,4-triazole rings moiety linked to the benzothiazole, thiazole, and phenyl scaffolds via amid chain, were designed and synthesized as selective BChE inhibitors. The structures of the synthesized compounds were elucidated by IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, ESI-MS and HRMS spectral methods. The inhibitory effects and selectivity of the compounds on acetylcholinesterase and butrylcholinesterase enzymes were determined using Ellman method. The inhibitory activity results revealed that most of these compounds exhibited significant inhibitor potency on BChE while all synthesized compounds showed no significant activity on AChE. The cytotoxicity effect against SH-SY5Y cells and antioxidant capacity of the most active derivatives were investigated. In addition, enzyme kinetic studies were performed to determine the inhibition types of 2-[(4-allyl-5-((naphthalen-1-yloxy)methyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-*N*-(thiazol-2-yl)acetamide and 2-[(4-methyl-5-((naphthalen-2-yloxy)methyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-*N*-(thiazol-2-yl)acetamide, which are the derivatives with the highest BChE inhibitory activity, and their effects on the inhibition of amyloid  $\beta$  aggregation and neuroprotective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and A $\beta$ <sub>1-42</sub>-induced cytotoxicity on SH-SY5Y cells were evaluated. Protein-ligand interactions in the active sites of AChE and BChE enzymes of the selected compounds were investigated.

**Keywords:** Alzheimer's disease, acetylcholinesterase, butrylcholinesterase, cytotoxicity, antioxidant, amyloid  $\beta$ <sub>1-42</sub>, neuroprotective, molecular docking

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (Project number: THD-2019-18352 and THD-2022-19710).

## 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   | xxii      |
| <b>1. GİRİŞ</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                               | <b>9</b>  |
| 2.1. 1,2,4-Triazoller                                  | 9         |
| 2.1.1. 1,2,4-Triazollerin Sentez Yöntemleri            | 9         |
| 2.1.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyonlar                        | 15        |
| 2.1.3. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Kimyasal Özellikleri | 22        |
| 2.1.4. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Spektral Özellikleri | 29        |
| 2.1.5. 1,2,4-Triazollerin Biyolojik Özellikleri        | 37        |
| 2.2. Alzheimer Hastalığı                               | 69        |
| 2.2.1. Alzheimer Hastalığı için Risk Faktörleri        | 71        |
| 2.2.2. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi          | 72        |
| 2.2.3. Alzheimer Hastalığı İçin Tedavi Yaklaşımları    | 77        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                              | <b>96</b> |
| 3.1. Kimyasal Çalışmalar                               | 96        |
| 3.1.1. Materyal  | 96        |
| 3.1.2. Sentez Çalışmaları                              | 96        |
| 3.1.3. Analitik Yöntemler                              | 99        |
| 3.1.4. Spektral Yöntemler                              | 99        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları  | 100        |
| 3.2.1. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini                                | 100        |
| 3.2.2. Enzim Kinetik Çalışmaları   | 104        |
| 3.2.3. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Temizleme Aktivite Tayini | 105        |
| 3.2.4. Hücre Kültürü Çalışmaları   | 106        |
| 3.2.5. Nöroprotektif Etki Tayini   | 107        |
| 3.2.6. Amiloid $\beta_{1-42}$ Agregasyonu İnhibisyon Çalışmaları             | 107        |
| 3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları   | 108        |
| <b>4. BULGULAR</b>   | <b>110</b> |
| 4.1. Kimyasal Bulgular   | 110        |
| 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları  | 183        |
| 4.2.1. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite Sonuçları                             | 183        |
| 4.2.2. Kinetik Çalışmaları   | 200        |
| 4.2.3. Antioksidan Aktivite Sonuçları  | 201        |
| 4.2.4. Sitotoksosite Çalışmaları Sonuçları                                   | 202        |
| 4.2.5. Nöroprotektif Etki Çalışmaları Sonuçları                              | 202        |
| 4.2.6. Amiloid $\beta_{1-42}$ Agregasyonu İnhibisyon Sonuçları               | 204        |
| 4.3. Moleküler Modelleme Sonuçları   | 205        |
| <b>5. TARTIŞMA</b>   | <b>209</b> |
| 5.1. Kimyasal Bulguların Değerlendirilmesi                                   | 209        |
| 5.2. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi                       | 226        |
| 5.3. Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi                      | 230        |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>  | <b>235</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>  | <b>236</b> |
| <b>8. EKLER</b>  | <b>261</b> |
| EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu  |            |
| EK-2: Tez Çalışması Orjinallik Raporu Dijital Makbuz                         |            |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>   |            |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>ACh</b>                    | Asetilkolin                                 |
| <b>AChE</b>                   | Asetilkolinesteraz                          |
| <b>AChT</b>                   | Asetiltransferaz                            |
| <b>AH</b>                     | Alzheimer Hastalığı                         |
| <b>ApoE</b>                   | Apolipoprotein E                            |
| <b>APP</b>                    | Amiloid prokürsör protein                   |
| <b>A<math>\beta</math></b>    | Amiloid $\beta$                             |
| <b>BACE</b>                   | $\beta$ -sekretaz                           |
| <b>BChE</b>                   | Bütirikolinesteraz                          |
| <b>CAS</b>                    | Katalitik aktif bölge                       |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>       | Dötero kloroform                            |
| <b>ChE</b>                    | Kolinesteraz                                |
| <b>DMF</b>                    | <i>N,N</i> -Dimetilformamit                 |
| <b>DMSO</b>                   | Dimetil sülfoksit                           |
| <b>DPPH</b>                   | 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil                |
| <b>DSÖ</b>                    | Dünya Sağlık Örgütü                         |
| <b>DTNB</b>                   | 5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)        |
| <b>ESI</b>                    | Elektrosprey iyonizasyon                    |
| <b>FBS</b>                    | Fetal sığır serumu                          |
| <b>FDA</b>                    | Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi               |
| <b>GSK3<math>\beta</math></b> | Glikojen sentaz kinaz 3 beta                |
| <b>HDAC</b>                   | Histondeasetilaz                            |
| <b>LMTB</b>                   | Löko-metiltiyonyum dihidrobromür            |
| <b>LMTM</b>                   | Löko-metiltiyonyum bis (hidrometansülfonat) |
| <b>MD</b>                     | Mikrodalga                                  |
| <b>MES</b>                    | Maksimal elektroşokla indüklenen nöbet      |
| <b>MİK</b>                    | Minimum inhibitör konsantrasyon             |
| <b>MOPS</b>                   | 3-( <i>N</i> -Morfolino)propansülfonik asit |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>MTDL</b> | Çok hedefli yönlendirilmiş ligand                         |
| <b>MTT</b>  | 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür |
| <b>NFT</b>  | Nörofibriler yumaklar                                     |
| <b>NMDA</b> | <i>N</i> -Metil-D-aspartat                                |
| <b>PAS</b>  | Periferik anyonik bölge                                   |
| <b>PBS</b>  | Fosfat tampon çözeltisi                                   |
| <b>PSEN</b> | Presenilin  |
| <b>PTZ</b>  | Pentilentetrazol  |
| <b>ROS</b>  | Reaktif oksijen türleri                                   |
| <b>TEA</b>  | Trietilamin   |
| <b>ThT</b>  | Tiyoflavin T  |

## ŞEKİLLER

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| 1.1. 1,2,4-Triazol halkası taşıyan bütirikolinesteraz inhibitörü etkili bileşikler.                                  | 4     |
| 1.2. Naftalen halkası taşıyan selektif bütirikolinesteraz inhibitor etkili bileşiklerin kimyasal yapısı.             | 5     |
| 1.3. Hedef bileşiklerin tasarımı.  | 7     |
| 2.1. 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün izomerik formları.   | 9     |
| 2.2. Hidrazin ve formamitten hareketle 1H-1,2,4-triazol sentezi.   | 10    |
| 2.3. 1H-1,2,4-Triazol sentezi.   | 10    |
| 2.4. Aminosüstitüe 1,2,4-triazollerden hareketle 1H-1,2,4-triazol sentezi.   | 10    |
| 2.5. 3-Süstitüe-1,2,4-triazollerin oksidasyonu ile 1H-1,2,4-triazol sentezi.   | 11    |
| 2.6. Formamidrazon ve s-triazinden hareketle 1-süstitüe-1H-1,2,4-triazol sentezi.                                    | 11    |
| 2.7. 1-Alkil-1H-1,2,4-triazollerin sentezi.  | 11    |
| 2.8. 1H-1,2,4-Triazolün sodyum nitrit varlığında, asidik ortamda reaksiyonu.   | 12    |
| 2.9. 4-Amino-4H-1,2,4-triazol sentezi.   | 12    |
| 2.10. Amidinlerin bakır katalizli reaksiyonu sonucu disüstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.                   | 13    |
| 2.11. Nitril ve hidrazitlerden hareketle 3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.                       | 13    |
| 2.12. 2-Siyanopirimidin ve dihidrazitlerden hareketle bis(disüstitüe-1,2,4-triazol) türevlerinin sentezi.            | 13    |
| 2.13. İminoester hidroklorür ve süstitüe hidrazitten hareketle 3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi. | 14    |
| 2.14. N,N'-Diaçilhidrazitlerden hareketle 3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.                      | 14    |
| 2.15. 4-Amino-3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.  | 14    |
| 2.16. N,N'-Diaçilhidrazitten hareketle 3,5-disüstitüe-4-fenil-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.                 | 15    |
| 2.17. Süstitüe benzoilhidrazonlardan hareketle 3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.                 | 15    |

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| <b>2.18.</b> | Nitriller ve hidrazin hidrattan hareketle 4-amino-3,5-disübstitüe-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.  | 15 |
| <b>2.19.</b> | Tiyosübstitüe 1,2,4-triazoller.  | 16 |
| <b>2.20.</b> | 1-Formil-3-tiyosemikarbazitten hareketle 2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.  | 16 |
| <b>2.21.</b> | 5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.  | 16 |
| <b>2.22.</b> | 4-Sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezi.  | 17 |
| <b>2.23.</b> | Tiyosemikarbozanlardan hareketle 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.   | 17 |
| <b>2.24.</b> | Aroil izotiyosiyanat ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 5-sübstitüe-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.  | 17 |
| <b>2.25.</b> | 5-Aril-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.   | 18 |
| <b>2.26.</b> | Sübstitüe hidrazit ve amonyum tiyosiyanattan hareketle 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.                                       | 18 |
| <b>2.27.</b> | 4-Amino-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.   | 18 |
| <b>2.28.</b> | 1-Açıl-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitten hareketle 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.                                       | 19 |
| <b>2.29.</b> | Karboksilli asit ve türevlerinden hareketle 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.  | 19 |
| <b>2.30.</b> | Tiyosemikarbazonların Fe <sup>+3</sup> veya Cu <sup>+2</sup> katalizli reaksiyonu sonucu 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi. | 20 |
| <b>2.31.</b> | 1,6-Disübstitüe-2,5-bitiyöüreden hareketle 5-arilamino-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.                                       | 20 |
| <b>2.32.</b> | Aroil izotiyosiyanat ve hidrazin türevlerinden hareketle 2,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.                                 | 20 |
| <b>2.33.</b> | Tiyokarbohidrazit ve karboksilli asit veya esterlerden hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.                     | 21 |
| <b>2.34.</b> | 1-Aroil-5-sübstitüetiyokarbohidrazitten hareketle 4-sübstitüe-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezi                                   | 21 |
| <b>2.35.</b> | Ditiyokarbazinat tuzlarından hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.   | 22 |
| <b>2.36.</b> | 5-Sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2(3 <i>H</i> )-tiyondan hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.                                    | 22 |

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| <b>2.37.</b> | 5-Sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4,5-disübstitüe-2,5-dihidro-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin aroil halojenürler ile reaksiyonu. | 23 |
| <b>2.38.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin S-alkilasyonu.  | 23 |
| <b>2.39.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin epiklorhidrin ile reaksiyonu.   | 24 |
| <b>2.40.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin akrilonitril veya akrilik asit ile reaksiyonu.  | 24 |
| <b>2.41.</b> | 4-Amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-(2-kloroetil)-4-(2-metoksifenil)piperazinin reaksiyonu.   | 25 |
| <b>2.42.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden hareketle <i>Mannich</i> bazlarının sentezi.   | 25 |
| <b>2.43.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin desülfürizasyon reaksiyonu.   | 25 |
| <b>2.44.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin oksidasyonu.  | 26 |
| <b>2.45.</b> | 1,2,4-Triazolo[3,4,-b]-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.  | 27 |
| <b>2.46.</b> | 2,6-Disübstitüe-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.  | 27 |
| <b>2.47.</b> | 2,7-Disübstitüe-1,2,4-triazolo[5',1':2,3]tiyazolo[4,5-b]piridin türevlerinin sentezi.  | 28 |
| <b>2.48.</b> | 3,6-Disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-tiyadiazin türevlerinin sentezi.  | 28 |
| <b>2.49.</b> | 5-Sübstitüe-5,6-dihidro-7 <i>H</i> -1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]-tiyazin-7-on türevi bileşiklerin sentezi.   | 28 |
| <b>2.50.</b> | 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-tiyadiazin türevlerinin sentezi.   | 29 |
| <b>2.51.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin IR spektrum verileri.   | 29 |
| <b>2.52.</b> | 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazollerin IR spektrum verileri.  | 30 |
| <b>2.53.</b> | 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i> )-tiyonların IR spektrum verileri.  | 31 |
| <b>2.54.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonların <sup>1</sup> H-NMR spektrum verileri.   | 31 |
| <b>2.55.</b> | 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazollerin <sup>1</sup> H-NMR spektrum verileri.  | 32 |



|              |   |    |
|--------------|---|----|
| <b>2.56.</b> | 5-[1-[(3-Floro-4-fenil)fenil]etil]-4-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-metil-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-3-[(sübstitüebenzil) tiyo]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazollerin <sup>1</sup> H-NMR spektrum verileri.                                 | 32 |
| <b>2.57.</b> | 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonların <sup>13</sup> C-NMR spektrum verileri.   | 33 |
| <b>2.58.</b> | 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazollerin <sup>13</sup> C-NMR spektrum verileri.  | 33 |
| <b>2.59.</b> | 4-Etil-5-[(2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil]2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-fenil-2-[(4-etil-5-((2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)sülfanil]etan-1-onların <sup>13</sup> C-NMR spektrum verileri. | 34 |
| <b>2.60.</b> | 4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyonun kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.   | 35 |
| <b>2.61.</b> | 1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyolün kütle spektrumunda görülen pikler.  | 35 |
| <b>2.62.</b> | 3-(4-Metilbenziltiyo)-4-etil-5-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolün kütle spektrumunda görülen pikler.  | 36 |
| <b>2.63.</b> | 1,2,4-Triazol halkası içeren klinik olarak kullanılan ilaçlar.  | 38 |
| <b>2.64.</b> | Bileşik 1a,1b, 2 ve 3'ün kimyasal yapıları.   | 40 |
| <b>2.65.</b> | Bileşik 4a-c'nin kimyasal yapıları.   | 41 |
| <b>2.66.</b> | Bileşik 5, 6a-b, 7a-b ve 8'in kimyasal yapıları.  | 42 |
| <b>2.67.</b> | Bileşik 9a-b, 10a-c'nin kimyasal yapıları.  | 43 |
| <b>2.68.</b> | Bileşik 11a-b ve 12a-b'nin kimyasal yapıları.   | 44 |
| <b>2.69.</b> | Bileşik 13, 14a-b'nin kimyasal yapısı.  | 45 |
| <b>2.70.</b> | Bileşik 15a-b, 16a-b ve 17a-b'nin kimyasal yapıları.  | 47 |
| <b>2.71.</b> | Bileşik 18a, 18b 19a, 19b ve 20'nin kimyasal yapıları.  | 49 |
| <b>2.72.</b> | Bileşik 21a-h ve 22a-c'nin kimyasal yapıları.   | 51 |
| <b>2.73.</b> | Bileşik 23, 24a, 24b ve 25'in kimyasal yapıları.  | 52 |
| <b>2.74.</b> | Bileşik 26a, 26b, 27, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b ve 31'in kimyasal yapıları.  | 54 |
| <b>2.75.</b> | Bileşik 26a, 26b, 27, 28a, 28b, 29ai 29b, 30a, 30b ve 31'in kimyasal yapıları.  | 55 |
| <b>2.76.</b> | Bileşik 32, 33 ve 34a-d'nin kimyasal yapıları.  | 57 |
| <b>2.77.</b> | Bileşik 35, 36a, 36b ve 37'nin kimyasal yapıları.   | 58 |
| <b>2.78.</b> | Bileşik 38, 39, 40, 41a, 41b ve 42'nin kimyasal yapıları.   | 61 |
| <b>2.79.</b> | Bileşik 43, 44a, 44b, 45a, 45b, 46a ve 46b'nin kimyasal yapıları.   | 63 |

|              |  |     |
|--------------|--|-----|
| <b>2.80.</b> | Bileşik 47, 48a, 48b, 49a-c, 50 ve 51'in kimyasal yapıları.  | 65  |
| <b>2.81.</b> | Bileşik 52a, 52b, 53-55'in kimyasal yapıları.  | 67  |
| <b>2.82.</b> | Bileşik 56a, 56b, 57-59'un kimyasal yapıları.  | 69  |
| <b>2.83.</b> | Amiloid $\beta$ peptit oluşumu ve agregasyonu.   | 73  |
| <b>2.84.</b> | Nörofibriler yumakların oluşumu.   | 74  |
| <b>2.85.</b> | Presinaptik membranda asetilkolin sentezi.   | 75  |
| <b>2.86.</b> | Alzheimer hastalığı için moleküler mekanizmalar ve tedavi hedefleri.   | 77  |
| <b>2.87.</b> | Asetilkolin metabolizması.   | 79  |
| <b>2.88.</b> | Asetilkolinesteraz enziminin aktif bölgesinin şematik gösterimi.   | 81  |
| <b>2.89.</b> | Bütirilkolinesteraz enzimi (PDB: 1POM) aktif bölgesi.  | 82  |
| <b>2.90.</b> | Bütirilkolinesteraz (PDB: 1P0I) ve asetilkolinesteraz (PDB: 1EVE) enzimlerinin aktif bölgelerinin karşılaştırılması.             | 83  |
| <b>2.91.</b> | Asetilkolinesteraz (PDB: 4EY4) ve bütirilkolinesteraz (PDB: 6QAA) enzimlerinin periferik anyonik bölgelerinin karşılaştırılması. | 84  |
| <b>2.92.</b> | BACE-1 inhibitör etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.  | 86  |
| <b>2.93.</b> | $\gamma$ -Sekretaz inhibitörü ve modülatörü etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.   | 87  |
| <b>2.94.</b> | Tau hiperfosforilasyonu inhibe edici etkiye sahip bileşikler.  | 89  |
| <b>2.95.</b> | AH tedavisinde etkili mikrotübül stabilizatörlerinin kimyasal yapısı.  | 90  |
| <b>2.96.</b> | Tau agregasyon inhibitor etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.  | 91  |
| <b>2.97.</b> | AH tedavisinde kullanılmak üzere klinik çalışmaları yapılan antioksidan bileşikler.  | 92  |
| <b>2.98.</b> | Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin moleküllerinin kimyasal yapısı.   | 95  |
| <b>2.99.</b> | Memantin molekülünün kimyasal yapısı   | 95  |
| <b>3.1.</b>  | Ellman yöntemi reaksiyon mekanizması.  | 101 |
| <b>4.1.</b>  | Bileşik 13a'nın IR spektrumu.  | 124 |
| <b>4.2.</b>  | Bileşik 13a'nın $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.  | 124 |
| <b>4.3.</b>  | Bileşik 13a'nın $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.   | 124 |
| <b>4.4.</b>  | Bileşik 13a'nın kütle spektrumu.   | 125 |
| <b>4.5.</b>  | Bileşik 13a'nın HRMS spektrumu.  | 125 |
| <b>4.6.</b>  | Bileşik 14b'nin IR spektrumu.  | 131 |
| <b>4.7.</b>  | Bileşik 14b'nin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.  | 131 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.8.  | Bileşik 14b'nin <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.   | 131 |
| 4.9.  | Bileşik 14b'nin kütle spektrumu.   | 132 |
| 4.10. | Bileşik 14b'nin HRMS spektrumu.  | 132 |
| 4.11. | Bileşik 19a'nın IR spektrumu.  | 138 |
| 4.12. | Bileşik 19a'nın <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 138 |
| 4.13. | Bileşik 19a'nın <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu. | 138 |
| 4.14. | Bileşik 19a'nın kütle spektrumu.   | 139 |
| 4.15. | Bileşik 19a'nın HRMS spektrumu.  | 139 |
| 4.16. | Bileşik 17b'nin IR spektrumu.  | 142 |
| 4.17. | Bileşik 17b'nin <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 142 |
| 4.18. | Bileşik 17b'nin <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu. | 142 |
| 4.19. | Bileşik 17b'nin kütle spektrumu.   | 143 |
| 4.20. | Bileşik 17b'nin HRMS spektrumu.  | 143 |
| 4.21. | Bileşik 33a'nın IR spektrumu.  | 148 |
| 4.22. | Bileşik 33a'nın <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 148 |
| 4.23. | Bileşik 33a'nın <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu. | 148 |
| 4.24. | Bileşik 33a'nın kütle spektrumu.   | 149 |
| 4.25. | Bileşik 33a'nın HRMS spektrumu.  | 149 |
| 4.26. | Bileşik 34b'nin IR spektrumu.  | 155 |
| 4.27. | Bileşik 34b'nin <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 155 |
| 4.28. | Bileşik 34b'nin <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu. | 155 |
| 4.29. | Bileşik 34b'nin kütle spektrumu.   | 156 |
| 4.30. | Bileşik 34b'nin HRMS spektrumu.  | 156 |
| 4.31. | Bileşik 35c'nin IR spektrumu.  | 162 |
| 4.22. | Bileşik 35c'nin <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.    | 162 |
| 4.33. | Bileşik 35c'nin <sup>13</sup> C-NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.   | 163 |
| 4.34. | Bileşik 35c'nin kütle spektrumu.   | 163 |
| 4.35. | Bileşik 35c'nin HRMS spektrumu.  | 163 |
| 4.36. | Bileşik 40a'nın IR spektrumu.  | 169 |
| 4.37. | Bileşik 40a'nın <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 169 |
| 4.38. | Bileşik 40a'nın <sup>13</sup> C-NMR (100 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu. | 170 |
| 4.39. | Bileşik 40a'nın kütle spektrumu.   | 170 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 4.40. | Bileşik 40a'nın HRMS spektrumu.  | 170 |
| 4.41. | Bileşik 38b'nin IR spektrumu.  | 173 |
| 4.42. | Bileşik 38b'nin <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.  | 173 |
| 4.43. | Bileşik 38b'nin <sup>13</sup> C-NMR (125 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) spektrumu.   | 174 |
| 4.44. | Bileşik 38b'nin kütle spektrumu.   | 174 |
| 4.45. | Bileşik 38b'nin HRMS spektrumu.  | 174 |
| 4.46. | Bileşik 37c'nin IR spektrumu.  | 178 |
| 4.47. | Bileşik 37c'nin <sup>1</sup> H-NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.  | 178 |
| 4.48. | Bileşik 37c'nin <sup>13</sup> C-NMR (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) spektrumu.   | 179 |
| 4.49. | Bileşik 37c'nin kütle spektrumu.   | 179 |
| 4.50. | Bileşik 37c'nin HRMS spektrumu.  | 179 |
| 4.51. | Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.   | 190 |
| 4.52. | Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.   | 195 |
| 4.53. | Bileşik 35a (a) ve Bileşik 37a'nın (b) BChE inhibisyonu için kinetik çalışmalar.   | 201 |
| 4.54. | Bileşik 35a ve 37a'nın SH-SY5Y hücreleri üzerinde H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etki değerlendirme sonuçları.  | 203 |
| 4.55. | SH-SY5Y hücrelerinin 24 saatteki temsili parlak alan mikroskopik görüntüleri. (A) Kontrol hücreleri, (B) 100 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ile muamele edilmiş hücreler (C) 100 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Bileşik 35a (10 µM); (D) 100 µM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> + Bileşik 37a (10 µM); (E) 5 µM Aβ <sub>1-42</sub> ile muamele edilmiş hücreler, (F) 5 µM Aβ <sub>1-42</sub> + Bileşik 35a (10 µM); (G) 5 µM Aβ <sub>1-42</sub> + Bileşik 37a (10 µM). | 203 |
| 4.56. | Bileşik 35a ve 37a'nın SH-SY5Y hücreleri üzerinde Aβ <sub>1-42</sub> kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etki değerlendirme sonuçları.   | 204 |
| 4.57. | Bileşik 35a, 37a ve rifampisin Aβ agregasyonu inhibisyon sonuçları.  | 205 |
| 4.58. | Seçilen bileşiklerin BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.  | 205 |
| 4.59. | Bileşik 35a ve 37a'nın AChE enzim aktif bölgesi (PDB: 1EVE) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.  | 208 |
| 5.1.  | Bileşiklerin genel sentez yöntemi (Reaktifler: (i) H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , MeOH; (ii) NH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O, EtOH; (iii) R <sub>1</sub> NCS, EtOH; (iv) TEA, EtOH:DMF; (v) BrCH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , Susuz K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , aseton; (vi) ClCOCH <sub>2</sub> Cl, Susuz K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , aseton; (vii) Susuz K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , aseton.                       | 209 |

|       |  |     |
|-------|--|-----|
| 5.2.  | Metil 1-naftalenkarboksilat ve metil 2-naftalenkarboksilatın sentez mekanizması.   | 210 |
| 5.3.  | Etil 2-(naftalen-1-iloksi)asetat ve etil 2-(naftalen-2-iloksi)asetatın sentez mekanizması.   | 211 |
| 5.4.  | Hidrazit türevlerinin sentez mekanizması.  | 211 |
| 5.5.  | Karbotiyoamit türevlerinin sentez mekanizması.   | 212 |
| 5.6.  | 4,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentez mekanizması.   | 212 |
| 5.7.  | 2-Aminobenzo[ <i>d</i> ]tiyazolün reaksiyon mekanizması.   | 213 |
| 5.8.  | 2-Kloro- <i>N</i> -sübstitüeasetamit türevlerinin reaksiyon mekanizması.   | 213 |
| 5.9.  | Hedef bileşiklerin sentez mekanizması.   | 214 |
| 5.10. | Hedef bileşiklerin IR spektrumlarının değerlendirilmesi.   | 216 |
| 5.11. | Hedef bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında NH ve SCH <sub>2</sub> protonlarının değerlendirilmesi.  | 217 |
| 5.12. | 5-(Naftalen-1-il)-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.                         | 217 |
| 5.13. | 5-(Naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında naftalen halkasının protonlarının değerlendirmesi.               | 218 |
| 5.14. | 5-(Naftalen-2-il)-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.                         | 218 |
| 5.15. | 5-(Naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.                | 219 |
| 5.16. | Tiyazol halkası taşıyan türevlerin <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında tiyazol halka protonlarının değerlendirilmesi.                                   | 220 |
| 5.17. | Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol halkası taşıyan türevlerin <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında benzo[ <i>d</i> ]tiyazol halka protonlarının değerlendirilmesi. | 220 |
| 5.18. | Fenil sübtüenti taşıyan türev <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında fenil halka protonlarının değerlendirilmesi.  | 221 |
| 5.19. | 5-Naftiloksimetil-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında OCH <sub>2</sub> protonlarının değerlendirilmesi.                         | 221 |
| 5.20. | 1,2,4-Triazol halkasının 4-numaralı konumundaki sübtüentlerin <sup>1</sup> H-NMR spektrum verileri.  | 222 |
| 5.21. | Bileşik 39a ve 39c bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR spektrum değerlendirilmesi.   | 223 |
| 5.22. | Hedef bileşiklerin <sup>13</sup> C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi.   | 223 |

- 5.23.** 5-(Naftalen-1-iloksimetil)-1,2,4-triazol ve 5-(naftalen-2-iloksimetil)-1,2,4-triazollerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi. 224
- 5.24.** Tiyazol halkası taşıyan türevlerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda tiyazol halkasının değerlendirilmesi. 224
- 5.25.** 1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşik  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında 4-numaralı konumunda yer alan süstitüentlere ait veriler. 225
- 5.26.** Hedef bileşiklerin kütle spektrumunda gözlenen moleküler iyon pikleri. 225
- 5.27.** Bileşik 13a-20a'nın kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri. 226
- 5.28.** Bileşik 35a ve 37a'nın BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi. 231
- 5.29.** Bileşik 34a, 38a ve 39a'nın BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi. 232
- 5.30.** Bileşik 16b ve 17b'nin BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi. 233
- 5.31.** Bileşik 35a ve 37a'nın AChE enzim aktif bölgesi (PDB: 1EVE) ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi. 234

**TABLULAR**

| <b>Tablo</b> |   | <b>Sayfa</b> |
|--------------|---|--------------|
| <b>1.1.</b>  | Sentezi yapılan hedef bileşiklerin kimyasal yapıları.                                       | 8            |
| <b>4.1.</b>  | Hedef bileşikler varlığında % asetilkolinesteraz aktivitesi.                                | 183          |
| <b>4.2.</b>  | Hedef bileşikler varlığında % bütirikolinesteraz aktivitesi.                                | 185          |
| <b>4.3.</b>  | Hedef bileşiklerin IC <sub>50</sub> değerleri.  | 188          |
| <b>4.4.</b>  | Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a'nın ve askorbik asitin % antioksidan aktivitesi.          | 202          |
| <b>4.5.</b>  | Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a'nın SH-SY5Y hücre hattında sitotoksikite testi sonuçları. | 202          |
| <b>5.1.</b>  | Sentez edilen hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve % verimleri.         | 215          |

## 1. GİRİŞ

Demans, biyolojik yaşlanmanın bir sonucu olarak düşünme, öğrenme, hafıza ve davranış gibi bilişsel işlevlerdeki bozulmalar ile karakterize olan ve kişinin günlük aktivitelerini bağımsız olarak gerçekleştirme yeteneğini etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde, yaşlanan nüfus ile birlikte görülme sıklığı artan demans, ölüm nedenleri arasında yedinci sıradadır ve yaşlı insanlar arasında engellilik ve bağımlılığın en önemli nedenlerinden biridir (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünya çapında yaklaşık 55 milyon demans hastası bulunmaktadır ve bu sayının 2050 yılına kadar 139 milyona ulaşması beklenmektedir. Alzheimer Hastalığı (AH), demansın en yaygın türü olup, vakaların yaklaşık %60-80'ini oluşturmaktadır (2).

Alzheimer Hastalığı, bilişsel ve işlevsel bozukluklarla karakterize, çok faktörlü, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. AH için yaş önemli bir risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin artmasına bağlı olarak görülme sıklığının artması ve hastalığa bağlı sağlık hizmetleri maliyetlerindeki artış nedeniyle AH dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (3).

AH'nin oluşumu ve ilerlemesinde rol oynayan patofizyolojik süreçler hakkında çok fazla bilgi edinilmiş olmasına rağmen, hastalığın kesin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. AH'nin en önemli patolojik bulguları amiloid  $\beta$  ( $A\beta$ ) agregasyonu (4), tau proteinlerinin aşırı fosforilasyonu sonucu oluşan nörofibriller yumaklar (5), ve kolinerjik nöron kayıplarıdır (6). Kolinerjik transmisyonun azalması (7), glutamat düzeylerinin artmasına bağlı ortaya çıkan eksitotoksisite (8), oksidatif stres (9), nöroinflamasyon (10) ve metal iyonlarının dengesizliği (11) AH'nin diğer patolojik bulguları arasındadır.

Günümüzde AH'nin kesin bir tedavisi yoktur. Hastaların bilişsel fonksiyonlarını iyileştirmek ve yaşam kalitesini arttırmak üzere bazı semptomatik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Klinikte hastalığın semptomatik tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış dört ilaç bulunmaktadır. Bu ilaçlar, asetilkolinin sinaptik yıkımından sorumlu kolinesteraz (ChE) enzimlerini inhibe ederek kolinerjik



iletimi arttırmayı amaçlayan ChE inhibitörü üç bileşik donepezil, galantamin ve rivastigmin ile glutamat düzeylerindeki artışı düzenleyen *N*-metil-D-aspartat reseptör antagonisti memantindir (12). Bu ilaçlar yalnızca hafif ve orta evre AH'de semptomları hafifletmek için kullanılır (13).

AH'nin oluşumu ve ilerlemesinde birden fazla moleküler mekanizma yer aldığından, hastalığın tedavisi için patolojik özelliklerinden yola çıkarak pek çok hipotez ortaya konmuş ve bu hipotezler ile ilgili tedavi hedefleri geliştirilmeye çalışılmıştır. AH ile ilgili en eski ve üzerinde en çok çalışılan hipotez kolinerjik hipotezdir. Kolinerjik hipoteze göre öğrenme ve hafızada önemli rol oynayan asetilkolinin (ACh) beyindeki eksikliği, kolinerjik nörotransmisyonun azalmasına yol açarak doğrudan hafıza kaybı ve bilişsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır. Beyindeki kolinerjik eksiklik, ACh üretiminin azalması ya da yıkımından sorumlu kolinesteraz enzimlerinin aktivitesindeki artışla ilişkilidir. Kolinerjik iletimin düzenlenmesi ve kognitif fonksiyonların arttırılması amacıyla ACh yıkımından sorumlu ChE enzimlerinin inhibe edilmesi tedaviye yönelik çalışmalarda en başarılı yaklaşımlardan biridir (14,15).

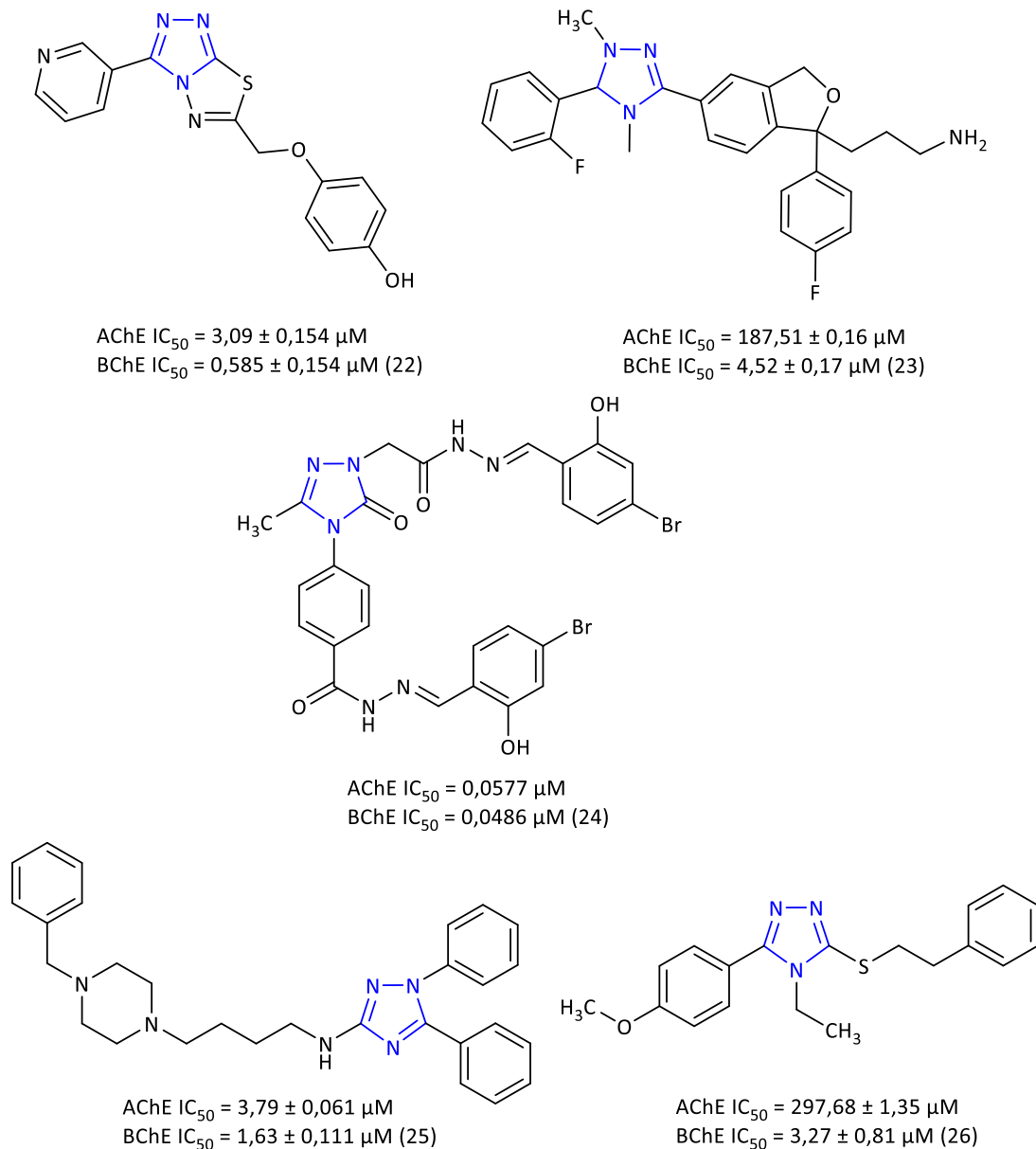
Bir nöromedyatör olan ACh, kolinerjik sinapslarda kolinerjik iletimi düzenleyen ChE enzimleri tarafından asetik asit ve koline hidrolize edilir. Asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) olmak üzere iki tip kolinesteraz vardır. ACh, normal şartlarda hem nöronal kökenli AChE hem de glial kökenli BChE enzimi ile hidroliz edilir. Ancak sağlıklı bir beyinde, ACh'nin hidrolizinden esas olarak AChE enzimi sorumluyken; BChE, ACh seviyesini ve kolinerjik nörotransmisyonu düzenlemede destekleyici bir rol oynar (14,16). AH ilerledikçe, kolinerjik sinaps ve nöronal kaybının bir sonucu olarak beyinde AChE düzeyleri %55-67 oranında azalırken; buna karşılık BChE seviyesi %120 oranında artar. BChE'nin fizyolojik rolü tam olarak bilinmiyor olmasına rağmen, ileri evre AH'de AChE yokluğunu telafi ederek ACh'nin metabolik olarak parçalanmasında kritik bir rol üstlenir. Günümüzde, AChE inhibitör etkili bileşikler ile ACh düzeylerini arttırmak en etkili tedavi yaklaşımı olarak görülmesine karşın; beyinde değişen BChE/AChE oranı ve BChE enziminin seçici inhibisyonu sonucunda AChE inhibitörlerine kıyasla, kolinerjik yan etkilerin

gözlenmemesi BChE enziminin seçici inhibisyonunun, ileri evre AH'nin tedavisi için umut verici bir terapötik hedef olduğunu göstermektedir (17).

Hastalığın önemli patolojik bulgularından biri olan ve AH hastalarının beyнинin çeşitli bölgelerinde görülen A $\beta$  plakları, amiloid prokürsör proteininin amiloidojenik yolda  $\beta$ -sekretaz (BACE) ve  $\gamma$ -sekretaz enzimleri ile parçalanması sonucu üretilen, yanlış katlanmış A $\beta$  proteinler veya fibrillerdir. Amiloid hipotezine göre beyinde A $\beta$  plaklarının birikmesi ve agregasyonu, nörodejenerasyon ve oksidatif stresi tetikleyerek nörotoksik etkiye neden olmakta ve böylece A $\beta$  plaklar AH'nin ortaya çıkması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (18). A $\beta$  agregasyonunun sonucu olarak ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin (ROS) artması AH hastalarının beyinlerinde oksidatif strese sebep olur. Oksidatif stres de nörotoksositeye katkıda bulunarak AH'nin ilerlemesinde rol oynayan bir diğer patofizyolojik süreçtir. Bu nedenle, A $\beta$  agregasyon inhibisyonunun ve oksidatif stresin azaltılmasının AH'nin tedavisi için önemli olabileceği düşünülmektedir (19).

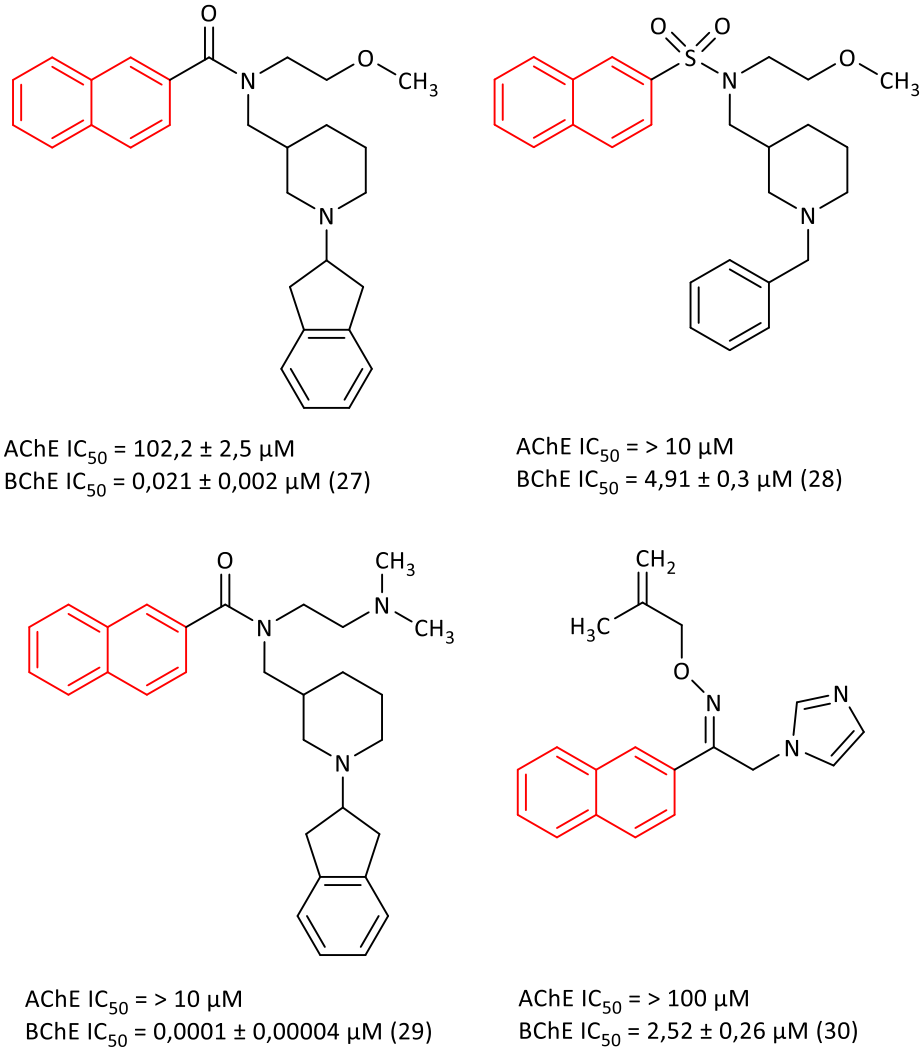
AH, genetik, çevresel ve patofizyolojik faktörlerle oluşan karmaşık birçok yönlü nörodejeneratif bir hastalık olduğu için, son yıllarda tedavide tek hedefli ilaçlar yerine birden çok patolojik süreci hedefleyen çok hedefli yönlendirilmiş ligand (MTDL, multi-target-directed-ligands) yaklaşımı önem kazanmıştır. Bu yaklaşım, AH ile ilişkili birden fazla hedefi veya patolojik yolağı aynı anda düzenleyen tek bir molekül geliştirmeye odaklanır (20,21).

Triazoller, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip, iki karbon ve üç azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalardır. 1,2,4-Triazoller, zengin elektron sistemleri yüksek aktivite ve düşük toksisite profili nedeniyle AH'nin tedavisi de dahil olmak üzere pek çok hastalık için hedef bileşiklerin geliştirilmesinde terapötik öneme sahiptir. 1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşiklerin anti-AH aktiviteleri ile ilgili günümüze kadar pek çok çalışma yapılmış ve bu çalışmalar sonucunda BChE enzimine karşı seçici inhibitör etkili pek çok bileşik geliştirilmiştir (22–26) (Şekil 1.1.).



**Şekil 1.1.** 1,2,4-Triazol halkası taşıyan bütirikolinesteraz inhibitörü etkili bileşikler.

Son yıllarda araştırmalar, naftalen halkası taşıyan bileşiklerin güçlü ve seçici BChE inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermektedir. Bu çalışmalarda yapılan moleküler modelleme sonuçları naftalen halkasının, BChE enzim seçiciliğini belirlemek için önemli bir farmakofor olduğu göstermektedir (27–30) (Şekil 1.2.).

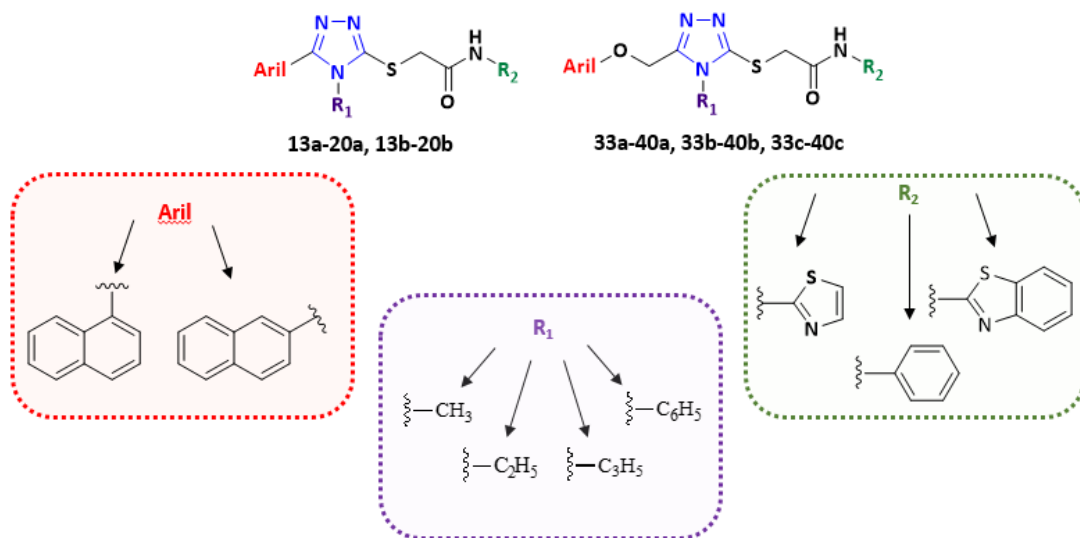


**Şekil 1.2.** Naftalen halkası taşıyan selektif bütirikolinesteraz inhibitör etkili bileşiklerin kimyasal yapısı.

AChE ve BChE enzimleri benzer katalitik özelliklere sahip olmasına karşın aralarında dokulardaki dağılımları, substrat spesifikliğı açısından farklılıkları bulunmaktadır. BChE enziminin aktif bölgesi aynı AChE enziminde olduğu gibi 14 aminoasitten oluşmaktadır. Ancak AChE enziminde bu aminoasitler aromatikken; BChE enziminde farklı olarak bu aminoasitlerin 8'i aromatik 6'sı ise alifatiktir. Bu durum BChE aktif bölgesinin yaklaşık 200 Å daha büyük olmasına neden olmaktadır. Bir diğer fark da enzimlerin aktif bölgesinin girişinde yer alan periferik anyonik bölgedir. Bu bölgede AChE enziminde daha çok aromatik aminoasitler yer alırken; BChE enziminde alifatik aminoasitler yer almaktadır. Bu nedenle BChE enziminin aktif

cep boğazı AChE'ye göre daha geniştir. Bu değişiklikler BChE enziminin daha hacimli substrat ya da inhibitörle ile etkileşime girebilmesine olanak sağlamaktadır (17,31).

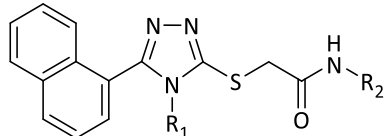
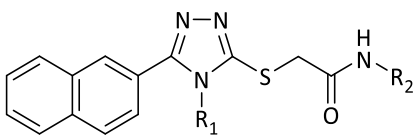
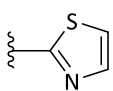
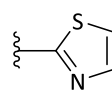
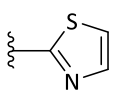
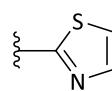
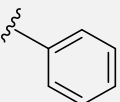
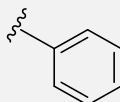
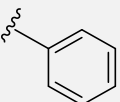
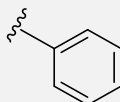
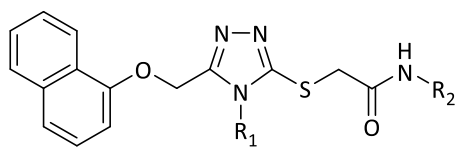
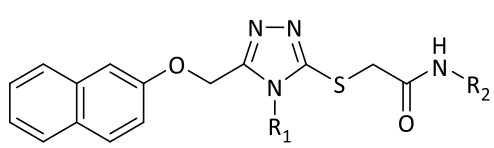
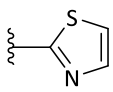
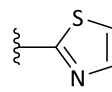
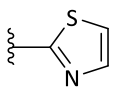
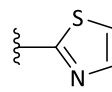
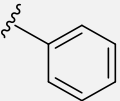
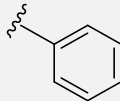
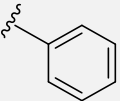
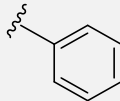
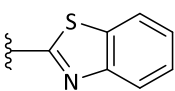
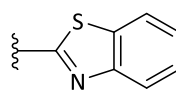
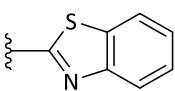
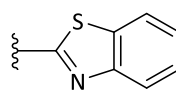
Bu bilgiler doğrultusunda, tez çalışmamız kapsamında AH tedavisi için seçici BChE inhibitör aktivitelerinin yanı sıra A $\beta$  agregasyon inhibisyonu, antioksidan ve nöroprotektif etkilere sahip çok hedefli yeni ve etkili bileşikler geliştirmek amaçlanmıştır. Tez kapsamına aldığımız bileşiklerde, BChE enzimi ile seçici olarak etkileşimde önemli rolünün olduğunun gösterildiği naftalen (27–29) ve kolinesteraz inhibitör etkiye sahip pek çok bileşiğin yapısında bulunan ve elektronca zengin 1,2,4-triazol halkası (32–35) ana halka sistemleri olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda, 1,2,4-triazol halkası 5-numaralı konumuna 1-naftil ve 2-naftil halkalarının doğrudan bağlı olduğu bileşikler ilk seri (**Bileşik 13-20**) bileşikleri oluştururken, 1-naftil ve 2-naftil halkalarının oksimetilen (-OCH<sub>2</sub>-) köprüsü ile bağlandığı türevler (**Bileşik 33-40**) ikinci seri bileşikleri oluşmaktadır. Böylece BChE enziminin aktif bölgesinde substrat selektivitesi açısından önemli bir aminoasit olan Trp231 ile etkileşime girdiği bilinen naftalen halkası (27,28) ile  $\pi$ - $\pi$  ve  $\pi$ -katyon etkileşimlerine açık olduğu bilinen triazol halkası arasına bir ara köprü getirilmesinin enzim ile etkileşime katkısının tartışılması amaçlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerde triazol halkasının 3-numaralı konumuna asetamit yan zinciri ile antikolinesteraz, A $\beta$  plaklara bağlanarak agregatların oluşmasını inhibe edici ve antioksidan etkiye sahip yapılar olan heterosiklik benzotiyazol ve tiyazol yapıları (36–38) ile aromatik halka olarak fenil eklenerek aktivitenin güçlendirilmesi hedeflenmiştir. Son olarak 1,2,4-triazol halkasının 4-numaralı konumuna metil, etil, allil ve fenil sübstituentleri getirilerek bu konumdaki alkil ya da aril gruplarının aktivite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır (Şekil 1.3.).



**Şekil 1.3.** Hedef bileşiklerin tasarımı.

Bu hedefler doğrultusunda sunulan tez çalışmasında, AH tedavisi için çok hedefli moleküller olarak tasarlanan 5-naftil-1,2,4-triazol ve 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol halkalarına amit yan zinciri ile benzotiyazol, tiyazol ve fenil gruplarının bağlı olduğu literatürde yer almayan kırk yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Tablo 1.1.). Sentezi yapılan hedef bileşiklerin yapıları çeşitli spektral yöntemler kullanılarak aydınlatıldı. Bileşiklerin ChE inhibitör aktiviteleri modifiye edilmiş Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. ChE enzim inhibisyon testi sonuçlarına göre BChE enzimine karşı en yüksek inhibitör aktiviteye sahip türevlerin SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri üzerine sitotoksik etkileri ve antioksidan kapasiteleri test edilmiştir. Bu bileşiklerin BChE enziminin aktif bölgesi ile bağlanma modlarının belirlenmesi ve yapı aktivite ilişkilerinin kurulabilmesi amacıyla moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları göz önünde bulundurularak seçilen en yüksek BChE enzim inhibitör etkiye sahip iki türevin inhibisyon tiplerini belirlemek amacıyla enzim kinetik çalışmaları, A $\beta$  agregasyonunun inhibisyonu üzerine etkilerini incelemek için tiyoflavin T testi ve SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri üzerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve A $\beta$  kaynaklı oluşan sitotoksositeye karşı nöroprotektif etkilerinin belirlenmesi için 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) testi yapılmıştır.

**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan hedef bileşiklerin kimyasal yapıları.

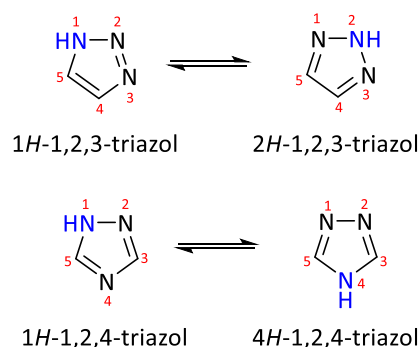
|    |                                |   |    |                                |   |
|---|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---|
| Bileşik   | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>  | Bileşik  | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>  |
| <b>13a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |   | <b>17a</b>   | -CH <sub>3</sub>               |   |
| <b>14a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | <b>18a</b>   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    |
| <b>15a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |    | <b>19a</b>   | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |    |
| <b>16a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | <b>20a</b>   | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   |
| <b>13b</b>  | -CH <sub>3</sub>               |   | <b>17b</b>   | -CH <sub>3</sub>               |   |
| <b>14b</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    | <b>18b</b>   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |    |
| <b>15b</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |    | <b>19b</b>   | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |    |
| <b>16b</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | <b>20b</b>   | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   |
|  |                                |   |  |                                |   |
| Bileşik   | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>  | Bileşik  | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>  |
| <b>33a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |   | <b>37a</b>   | -CH <sub>3</sub>               |   |
| <b>34a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>38a</b>   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>35a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>39a</b>   | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>36a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | <b>40a</b>   | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   |
| <b>33b</b>  | -CH <sub>3</sub>               |   | <b>37b</b>   | -CH <sub>3</sub>               |   |
| <b>34b</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>38b</b>   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>35b</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>39b</b>   | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>36b</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | <b>40b</b>   | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   |
| <b>33c</b>  | -CH <sub>3</sub>               |   | <b>37c</b>   | -CH <sub>3</sub>               |   |
| <b>34c</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>38c</b>   | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>35c</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  | <b>39c</b>   | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |  |
| <b>36c</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | <b>40c</b>   | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   |

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 1,2,4-Triazoller

Triazoller,  $C_2H_3N_3$  kapalı formülüne sahip, üç azot atomu ve iki karbon atomu içeren, elektronca zengin beş üyeli heterosiklik halkalardır (39). İki  $\pi$  bağı ve bir çift elektron içeren triazol halkasında tüm atomlar  $sp^2$  hibritleşmiştir, düzlemsel ve aromatik karaktere sahip bileşiklerdir (40).

İlk kez 1885 yılında Bladin tarafından keşfedildiği bildirilen triazoller, halkadaki azot atomunun konumuna göre 1,2,3-triazol (*u*-triazol) ve 1,2,4-triazol (*s*-triazol) olmak üzere iki izomerik forma sahiptirler (41). Rezonansla stabilize olan 1,2,4-triazoller için söz konusu olan iki tautomerik form birbiri ile denge halinde bulunmaktadır. İki tautomeri arasındaki rezonans enerjisi farkı nedeniyle 1*H*-1,2,4-triazoller 4*H*-1,2,4-triazollerden daha karardır (39) (Şekil 2.1.).



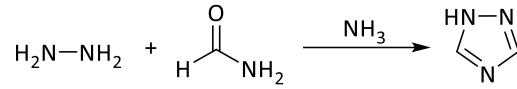
**Şekil 2.1.** 1,2,3-Triazol ve 1,2,4-triazolün izomerik formları.

#### 2.1.1. 1,2,4-Triazollerin Sentez Yöntemleri

##### 2.1.1.1. Nonsübstitüe 1,2,4-Triazol Sentez Yöntemleri

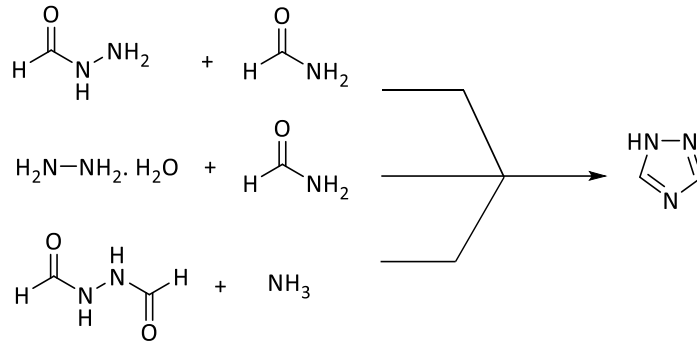
1,2,4-Triazol halkası ilk kez Bladin (42,43) tarafından sentezlenmiştir. Bladin, amonyak varlığında hidrazin ve formamitin reaksiyonu sonucu elde ettiği kapalı formülü  $C_2H_3N_3$  olan karbon-azot halka sistemini triazol olarak adlandırmıştır (39) (Şekil 2.2.).





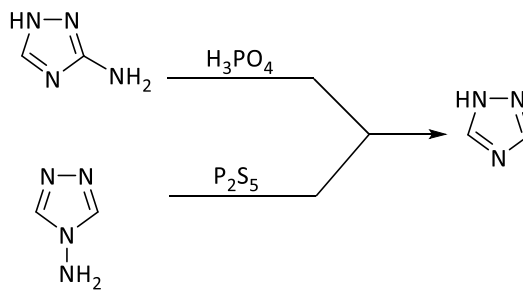
**Şekil 2.2.** Hidrazin ve formamitten hareketle 1H-1,2,4-triazol sentezi.

Ainsworth ve Jones (44), formilhidrazinin veya hidrazin hidratın formamitle, veya *N,N'*-formilformohidrazinin amonyak içerisinde ısıtılması sonucu 1H-1,2,4-triazol halkasını sentezlemişlerdir (Şekil 2.3.).



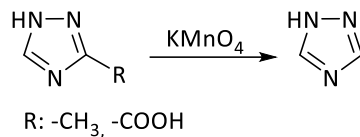
**Şekil 2.3.** 1H-1,2,4-Triazol sentezi.

Henry ve Finnegan (45), 3-amino-1,2,4-triazolün hipofosforik asit ile reaksiyonu sonucu; Abramovitch ve ark. (46), 4-amino-1,2,4-triazolün, fosfor pentasülfid ile asetonitril içerisindeki diazolama reaksiyonu sonucu 1H-1,2,4-triazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 2.4.).



**Şekil 2.4.** Aminosübstitüe 1,2,4-triazollerden hareketle 1H-1,2,4-triazol sentezi.

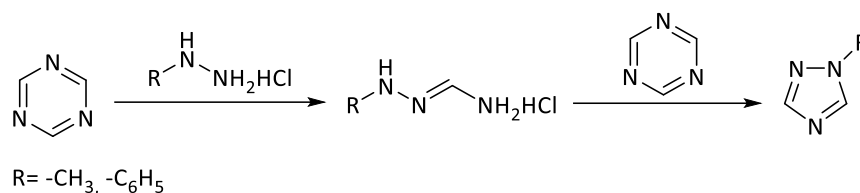
3-Sübstitüe-1,2,4-triazollerin potasyum permanganatla oksidasyonu sonucu 1H-1,2,4-triazol halkası kazanılmıştır (47) (Şekil 2.5.).



**Şekil 2.5.** 3-Sübstitüe-1,2,4-triazollerin oksidasyonu ile 1*H*-1,2,4-triazol sentezi.

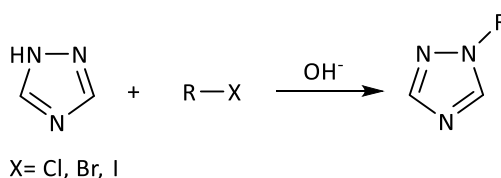
### 2.1.1.2. Monosübstitüe 1,2,4-Triazollerin Sentezi

Grundmann ve Ratz (48), *s*-triazin ve hidrazin monoklorürden hareketle elde edilen *N'*-sübstitüeformohidrazonamit hidroklorürün *s*-triazin ile reaksiyonu sonucu 1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.6.).



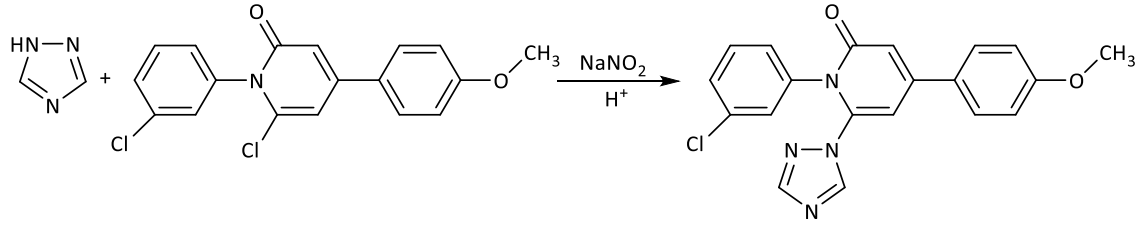
**Şekil 2.6.** Formamidrazon ve *s*-triazinden hareketle 1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol sentezi.

1*H*-1,2,4-Triazolün baz katalizörlüğünde alkil halojenürlerle reaksiyonu sonucu 1-alkil-1*H*-1,2,4-triazol türevi bileşikler elde edilmiştir (49,50) (Şekil 2.7.).



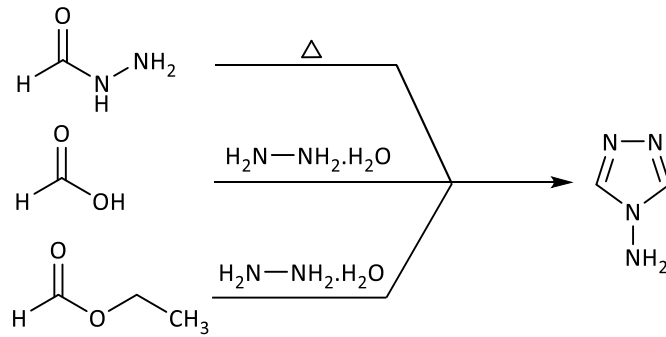
**Şekil 2.7.** 1-Alkil-1*H*-1,2,4-triazollerin sentezi.

Patel ve Sharma (51), 1*H*-1,2,4-triazol ve 6-kloro-4-(4-metoksifenil)-1-(3-klorofenil)piridin-2(1*H*)-onun asidik ortamda sodyum nitrit ile reaksiyonu sonucu 4-(4-metoksifenil)-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-(3-klorofenil)piridin-2(1*H*)-on bileşğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.8.).



**Şekil 2.8.** 1*H*-1,2,4-Triazolün sodyum nitrit varlığında, asidik ortamda reaksiyonu.

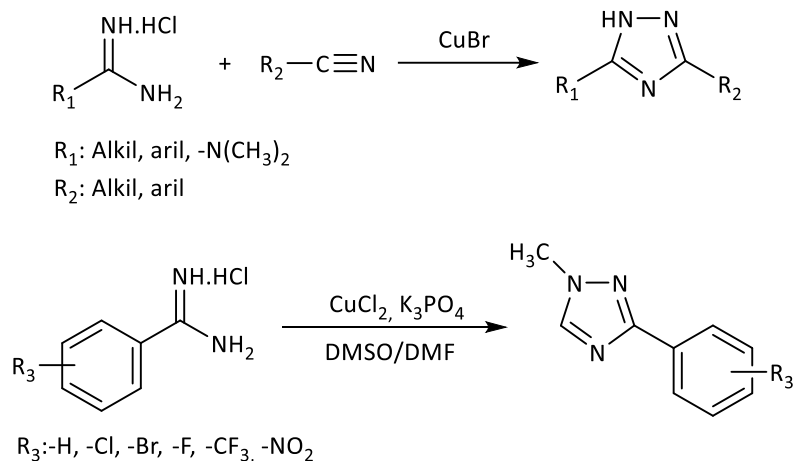
4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol bileşiği formil hidrazinin 200°C'de kuru kuruya ısıtılması sonucu (52,53) ya da hidrazin hidratın formik asit (54,55) veya etil format ile (56) reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Şekil 2.9.).



**Şekil 2.9.** 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol sentezi.

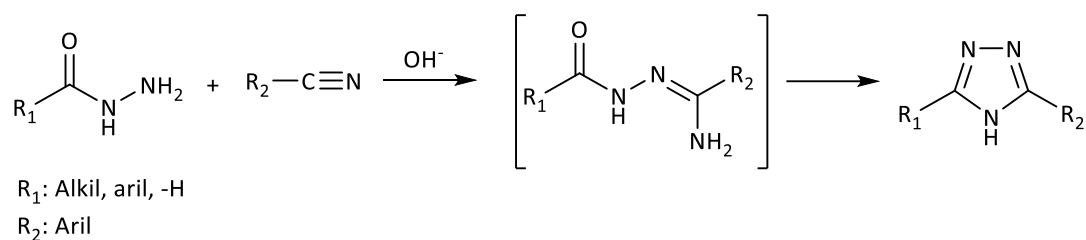
### 2.1.1.3. Disübstitüe 1,2,4-Triazollerin Sentezi

Sübstitüeamidin hidroklorürlerin, benzonitril veya asetonitril ile bakır katalizli oksidasyon reaksiyonu sonucu 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazoller elde edilirken (57); sübstitüebenzamidin hidroklorürlerin bakır(II)klorür, tribazik potasyum fosfat ile dimetilsülfoksit (DMSO) ya da *N,N*-dimetilformamit (DMF) içinde reaksiyonu sonucu 1,3-disübstitüe-1,2,4-triazoller sentezlenmiştir (58) (Şekil 2.10.).



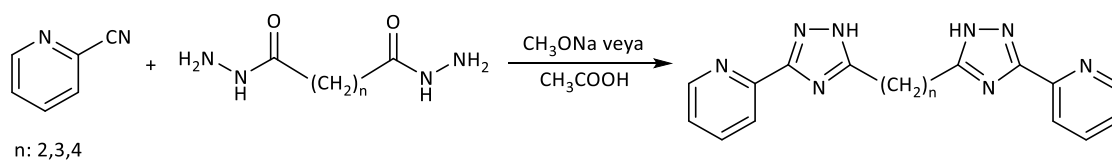
**Şekil 2.10.** Amidinlerin bakır katalizli reaksiyonu sonucu disübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

Nitrillerin, sübstitüe hidrazitler ile bazik ortamda reaksiyonu sonucu oluşan adrazonların siklizasyonu sonucu 3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevleri kazanılmıştır (23,59) (Şekil 2.11.).



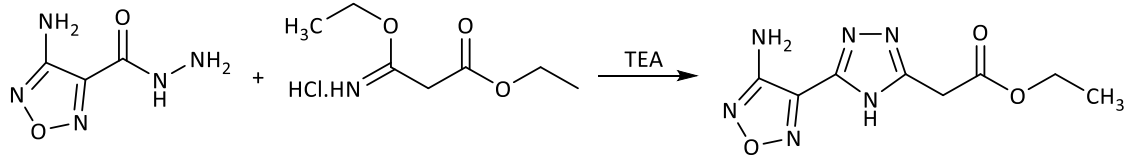
**Şekil 2.11.** Nitril ve hidrazitlerden hareketle 3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

2-Siyanopirimidin, sodyum metoksit (60) veya asetik asit (61) katalizörlüğünde sübstitüe dihidrazitler ile reaksiyonu sonucu bis(disübstitüe-1,2,4-triazol) türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.12.).



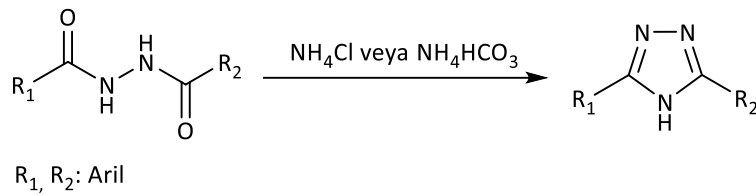
**Şekil 2.12.** 2-Siyanopirimidin ve dihidrazitlerden hareketle bis(disübstitüe-1,2,4-triazol) türevlerinin sentezi.

Aleksandrova ve ark. (62), etil 3-etoksi-3-iminopropanoat hidroklorürün 4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-karbohidrazit ile trietilamin (TEA) varlığında reaksiyonu sonucu etil 2-[5-(4-amino-1,2,5-oksadiazol-3-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]asetat bileşğini elde etmişlerdir (Şekil 2.13.).



**Şekil 2.13.** İminoester hidroklorür ve sübtitüe hidrazitten hareketle 3,5-disübtitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

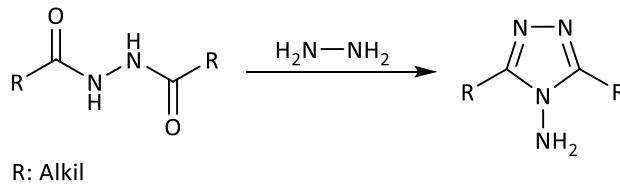
*N,N'*-Diaçilhidrazitlerin amonyum klorür veya amonyum bikarbonat ile ısıtılması sonucu 3,5-disübtitüe-4*H*-1,2,4-triazollere ulaşmıştır (63) (Şekil 2.14.).



**Şekil 2.14.** *N,N'*-Diaçilhidrazitlerden hareketle 3,5-disübtitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

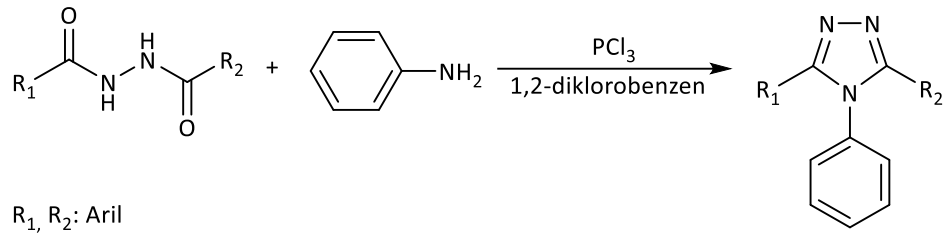
#### 2.1.1.4. Trisübtitüe 1,2,4-Triazollerin Sentezi

Herbst ve Garrison (54), *N,N'*-diaçilhidrazitlerin, hidrazin ile reaksiyonu sonucu 4-amino-3,5-disübtitüe-4*H*-1,2,4-triazollerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.15.).



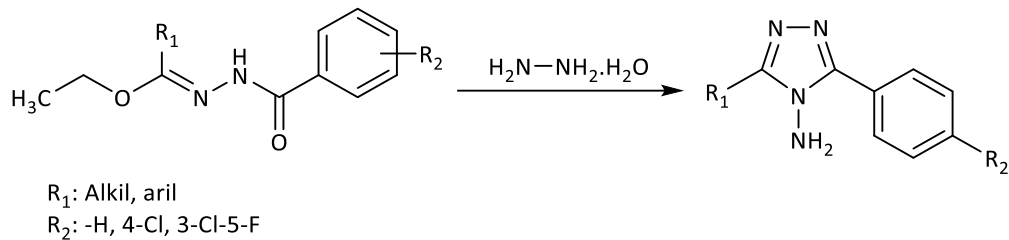
**Şekil 2.15.** 4-Amino-3,5-disübtitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

*N,N'*-Diaçilhidrazitlerin, anilin, fosforotriklorür ile 1,2-diklorobenzen içerisinde ısıtılması sonucu 3,5-disübtitüe-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazoller elde edilmiştir (64,65) (Şekil 2.16.).



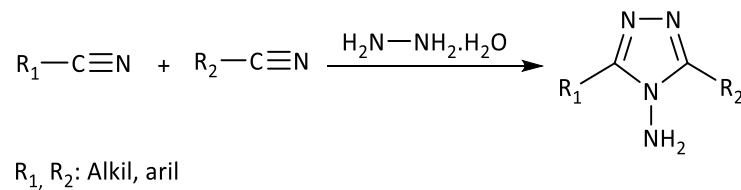
**Şekil 2.16.** *N,N'*-Diaçilhidrazitten hareketle 3,5-disübstitüe-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

Sübstitüe benzoilhidrazonların hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu 4-amino-3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (66–68) (Şekil 2.17.).



**Şekil 2.17.** Sübstitüe benzoilhidrazonlardan hareketle 3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

Aril-/alkilnitril bileşiklerinin hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucu 4-amino-3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevleri kazanılmıştır (69–71) (Şekil 2.18.).

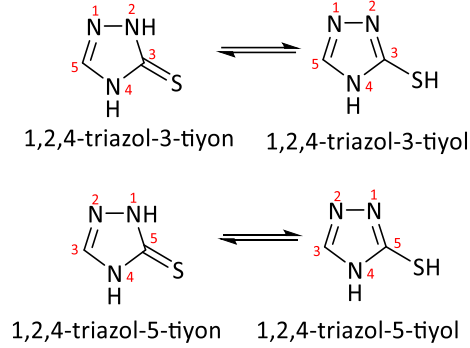


**Şekil 2.18.** Nitriller ve hidrazin hidrattan hareketle 4-amino-3,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

### 2.1.2. 1,2,4-Triazol-3-tiyonlar

Tiyosübstitüe 1,2,4-triazollerin, tiyol-1,2,4-triazol ve tiyon-1,2,4-triazol olmak üzere iki tautomeri bulunmaktadır. Halkanın numaralandırılmasında tiyol/tiyon gruplarının bağı olduğu karbona üç veya beş numara verilecek şekilde iki farklı numaralandırma sistemi kullanılmaktadır. Tez çalışmasının konusu olan 1,2,4-triazol

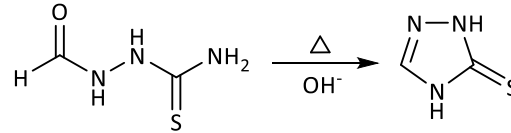
halkası için üç numara tiyol/tiyon grubunun bağlı olduğu karbon atomuna, beş numara ise sübstitüentin bağlı olduğu karbon atomuna verilmiştir (Şekil 2.19.).



**Şekil 2.19.** Tiyosübstitüe 1,2,4-triazoller.

### 2.1.2.1. 1,2,4-Triazol-3-tiyonun Sentezi

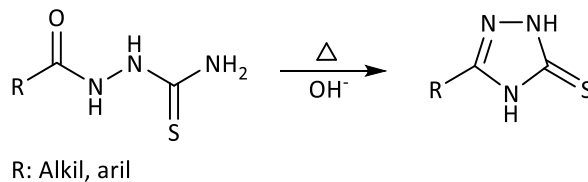
1-Formil-3-tiyosemikarbazitin 190 °C'de kuru kuruya ergitimi sonucu (72) ya da bazik ortamda ısıtılması sonucu (73–75) 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.20.).



**Şekil 2.20.** 1-Formil-3-tiyosemikarbazitten hareketle 2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.

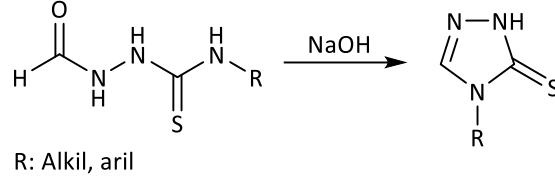
### 2.1.2.2. Monosübstitüe 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Sentezi

1-Açıl-3-tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda ısıtılması sonucu 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri kazanılmıştır (74,76,77) (Şekil 2.21.).



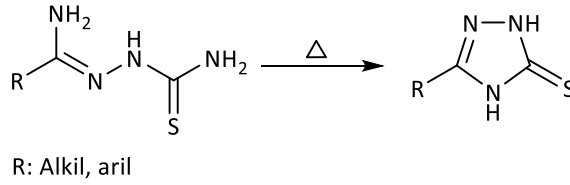
**Şekil 2.21.** 5-Sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

1-Formil-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin sodyum hidroksit varlığında ısıtılması sonucu 4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlenmiştir (78,79) (Şekil 2.22.).



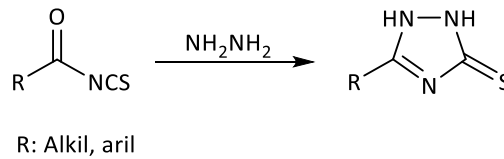
**Şekil 2.22.** 4-Sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezi.

Frederique (80), 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonları, tiyosemikarbazonların ısıtılması sonucu elde ettiğini bildirmiştir (Şekil 2.23.).



**Şekil 2.23.** Tiyosemikarbazonlardan hareketle 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

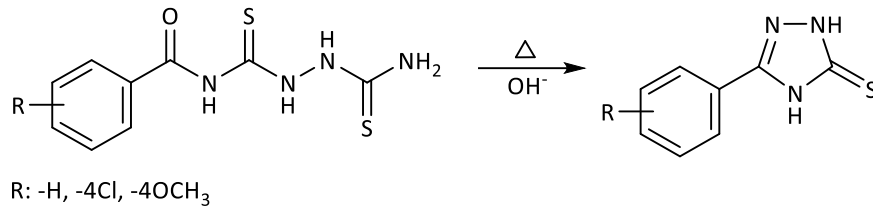
Farag ve ark. (81), 5-sübstitüe-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini aroil izotiyosiyanatların hidrazin ile reaksiyonu sonucu sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.24.).



**Şekil 2.24.** Aroil izotiyosiyanat ile hidrazinin reaksiyonu sonucu 5-sübstitüe-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

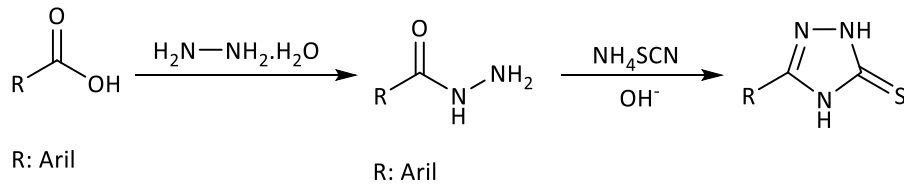
Kurzer (82), 1-aminotiyokarbamoil-4-sübstitübenzoil-3-tiyosemikarbazitin bazik ortamda ısıtılması sonucu 5-aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini elde etmiştir (Şekil 2.25.).





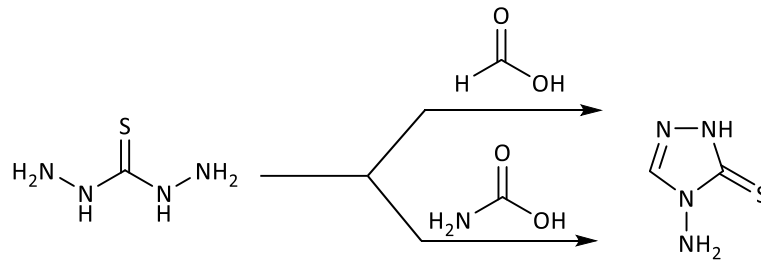
**Şekil 2.25.** 5-Aril-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

Karboksilik asit esterlerinin hidrazin hidrat ile muamesesi sonucu elde edilen hidrazit türevlerinin baz katalizörlüğünde amonyum tiyosiyanat ile reaksiyona sokulması sonucu 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler kazanılmıştır (83,84) (Şekil 2.26.).



**Şekil 2.26.** Sübstitüe hidrazit ve amonyum tiyosiyanattan hareketle 5-sübstitüe- 2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

Tiyokarbhidrazitin formik asit veya formamit ile ısıtılması sonucu 4-amino-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon elde edilmiştir (85,86) (Şekil 2.27.)

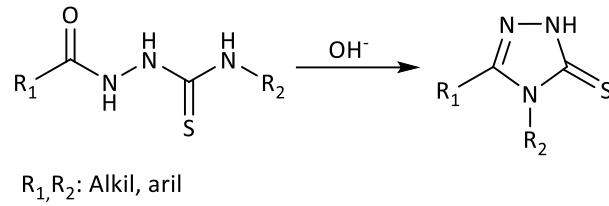


**Şekil 2.27.** 4-Amino-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.

### 2.1.2.3. 4,5-Disübstitüe-1,2,4-Triazol-3-tiyonların Sentezi

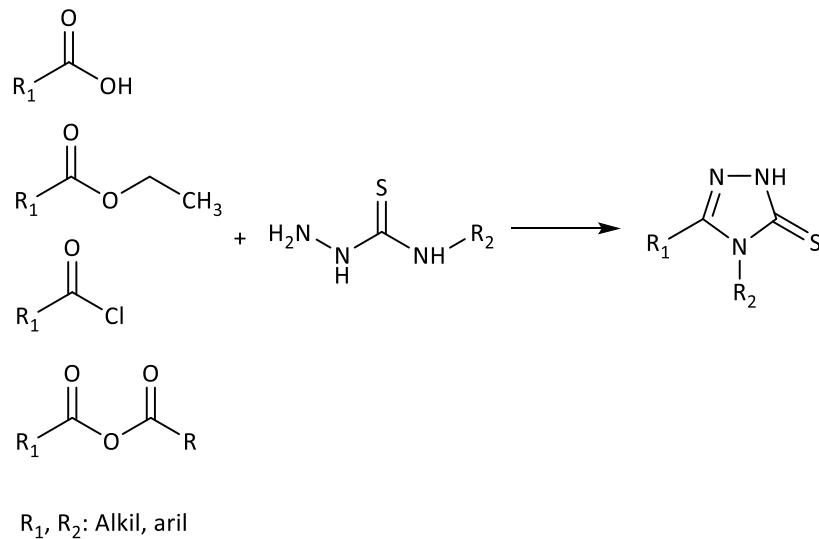
#### *Tiyosemikarbazit ve türevlerinden hareketle sentezleri*

1-Açıl-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin trietilamin, sodyum hidroksit, trietilamin, potasyum hidroksit gibi bazlarla ısıtılmaları sonucu 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmiştir (35,87,88) (Şekil 2.28.).



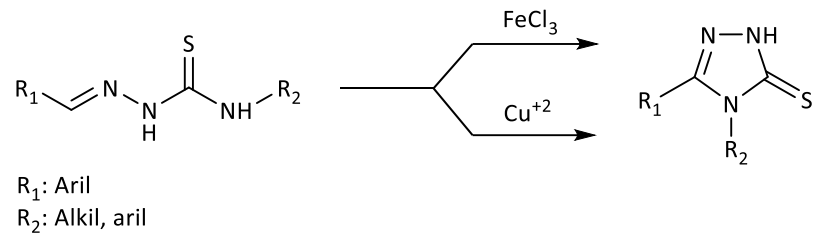
**Şekil 2.28.** 1-Açıl-4-sübstitüe-3-tiyosemikarbazitten hareketle 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

4-Sübstitüe-3-tiyosemikarbazitlerin çeşitli karboksilli asit (89,90), karboksilli asit esterleri (91,92), karboksilli asit halojenürleri (93) veya asit anhidritleri (94) ile reaksiyona sokulması sonucu 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.29.).



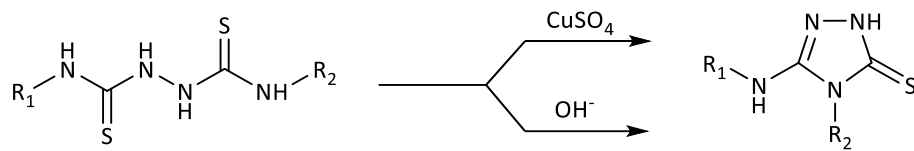
**Şekil 2.29.** Karboksilli asit ve türevlerinden hareketle 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

Tiyosemikarbazonların demir(III)klorür (95) veya bakır(II)asetat, bakır bromür gibi bakır katalizli (96,97) siklizasyon reaksiyonu sonucu 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.30.).



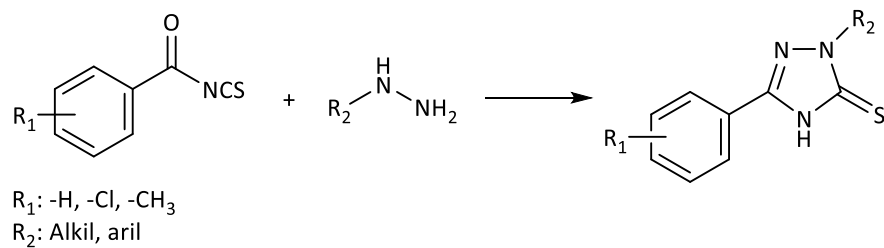
**Şekil 2.30.** Tiyosemikarbazonların Fe<sup>3+</sup> veya Cu<sup>2+</sup> katalizli reaksiyonu sonucu 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

1,6-Disübstitüe-2,5-bitiyoüre türevlerinin bakır (II) sülfat (98) varlığında veya baz katalizörlüğündeki (99–101) siklizasyonu sonucu 5-arilamino-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiklerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.31.).



**Şekil 2.31.** 1,6-Disübstitüe-2,5-bitiyoüreden hareketle 5-arilamino-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

Aroil izotiyosiyanatların sübstitüe hidrazinler ile reaksiyonu sonucu 2,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlenmiştir (81,102) (Şekil 2.32.).

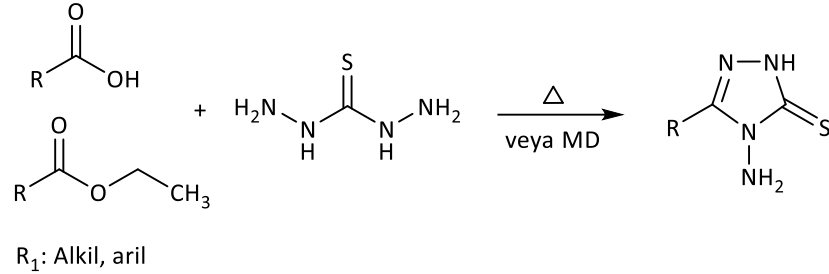


**Şekil 2.32.** Aroil izotiyosiyanat ve hidrazin türevlerinden hareketle 2,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

### ***Tiyokarbohidrazitten hareketle sentezi***

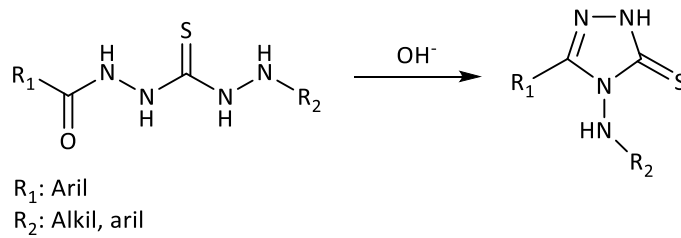
Tiyokarbohidrazitlerin çeşitli karboksilli asit (103–105) veya karboksilli asit esterleri (106,107) ile ısıtılması ya da mikrodalga (MD) ışımaya maruz bırakılması

sonucunda 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.33.).



**Şekil 2.33.** Tiyokarbohidrazit ve karboksilli asit veya esterlerden hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

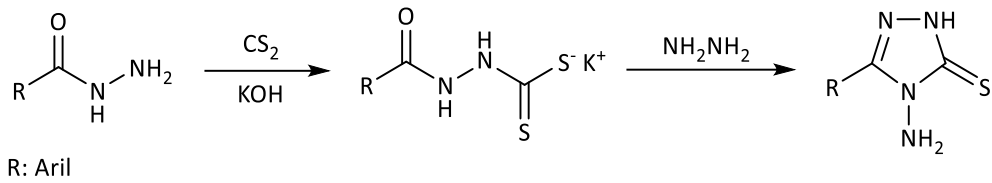
Ditiyokarbazik asit tuzlarının hidrazin hidrat ile muamelesi sonucu elde edilen 1-aroil-5-sübstitüetiyokarbohidrazitlerin bazik ortamda ısıtılması sonucu 4-sübstitüeamino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilmiştir (108,109) (Şekil 2.34.).



**Şekil 2.34.** 1-Aroil-5-sübstitüetiyokarbohidrazitten hareketle 4-sübstitüeamino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezi.

#### ***Ditiyokarbazinat tuzlarından hareketle sentezi***

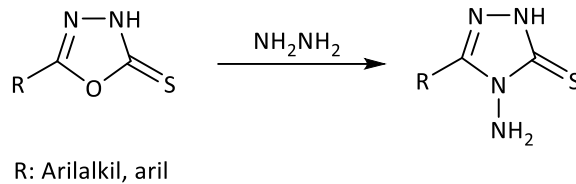
Sübstitüe aril hidrazitlerin, karbondisülfür ile potasyum hidroksit varlığında reaksiyona sokulması ile elde edilen ditiyokarbazinat potasyum tuzlarının hidrazin ile muamelesi sonucu 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşikler kazanılmıştır (104,110,111) (Şekil 2.35.).



**Şekil 2.35.** Ditiyokarbazinat tuzlarından hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezi.

### **1,3,4-Oksadiazol-3-tiyon türevlerinden hareketle sentezi**

5-Sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyon bileşiklerinin hidrazin ile ısıtılması sonucu 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (105,108,112) (Şekil 2.36.).

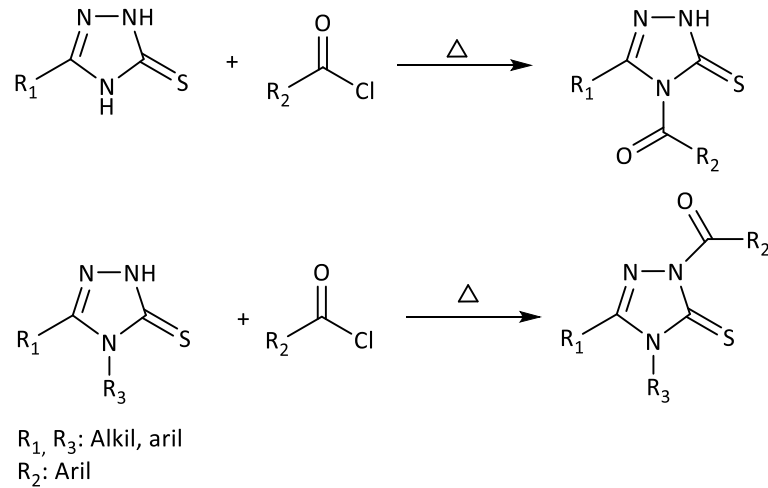


**Şekil 2.36.** 5-Sübstitüe-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyondan hareketle 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon sentezi.

### **2.1.3. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Kimyasal Özellikleri**

#### **Açılasyon**

5-Sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin aroil halojenürler ile N-alkilasyon reaksiyonu sonucu 4,5-disübstitüe-2,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri elde edilirken (113); 4,5-disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların aroil halojenürler ile reaksiyona sokulması sonucu 1,4,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol türevleri kazanılmıştır (114,115) (Şekil 2.37.).

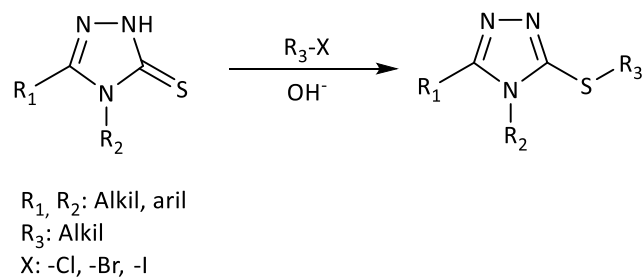


**Şekil 2.37.** 5-Substitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4,5-disubstitüe-2,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin aroil halojenürler ile reaksiyonu.

### Alkilasyon

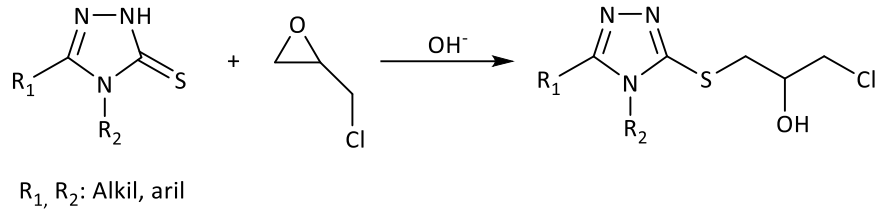
1,2,4-Triazol-3-tiyon bileşiklerinin alkilasyonu reaksiyon koşullarına göre kükürt veya azot üzerinden ya da hem kükürt hem de azot üzerinden meydana gelebilir.

4,5-Disubstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların alkil halojenürler ile bazik ortamda S-alkilasyon reaksiyonu sonucu 3-alkiltiyü-4,5-disubstitüe-4H-1,2,4-triazol türevleri elde edilmiştir (35,111,116,117) (Şekil 2.38.).



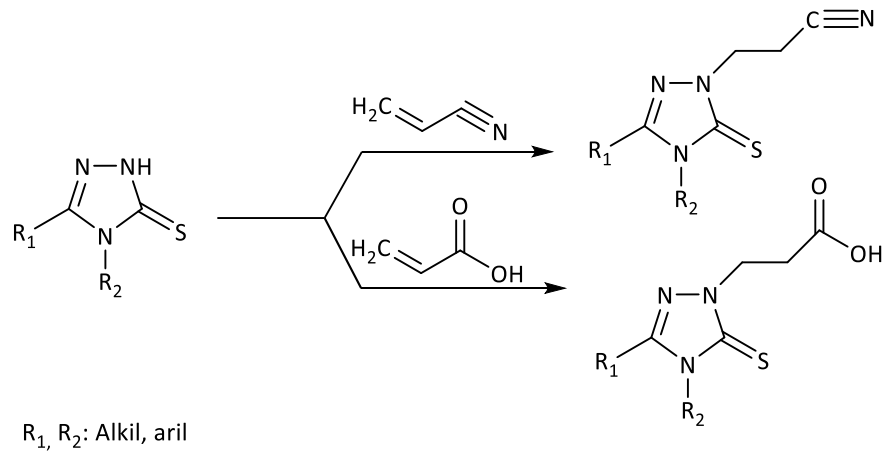
**Şekil 2.38.** 4,5-Disubstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin S-alkilasyonu.

4,5-Disubstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin epiklorhidrin ile bazik ortamda muamelesi sonucu 3-alkiltiyü-4,5-disubstitüe-4H-1,2,4-triazol - 1,2,4-triazol türevleri kazanılmıştır (118) (Şekil 2.39.).



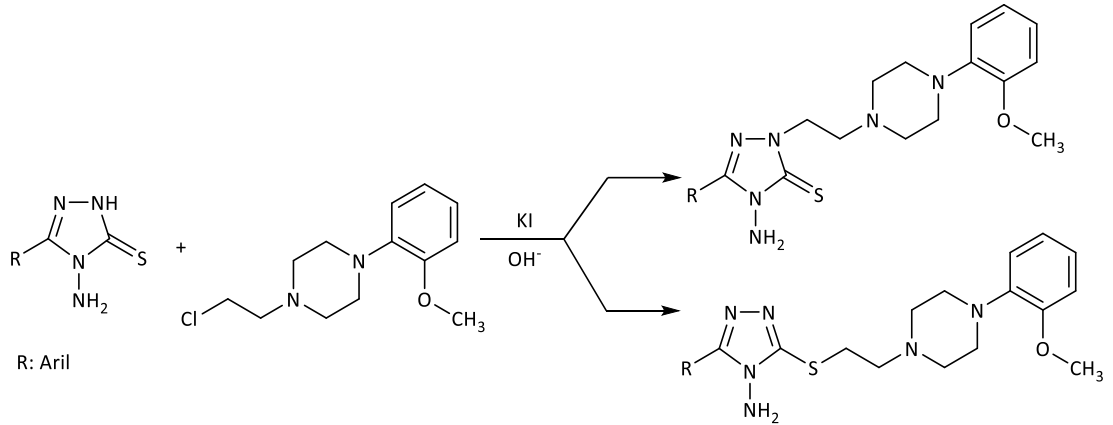
**Şekil 2.39.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin epiklorhidrin ile reaksiyonu.

4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların akrilonitril veya akrilik asit ile muamelesi sonucu *N*-alkilasyon reaksiyonunun gerçekleştiği ve 1,4,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (119) (Şekil 2.40.).



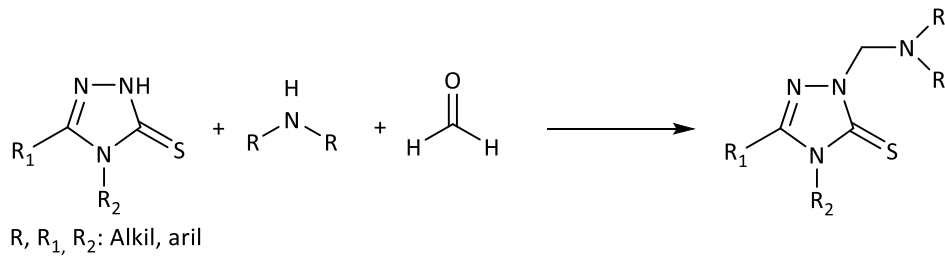
**Şekil 2.40.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin akrilonitril veya akrilik asit ile reaksiyonu.

Salerno ve ark. (120), 4-amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-(2-kloroetil)-4-(2-metoksifenil)piperazinin potasyum karbonat ve potasyum iyodür katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu *S*-alkilasyon ve *N*-alkilasyon ürünlerini izomer karışımı olarak elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.41.).



**Şekil 2.41.** 4-Amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-(2-kloroetil)-4-(2-metoksifenil)piperazinin reaksiyonu.

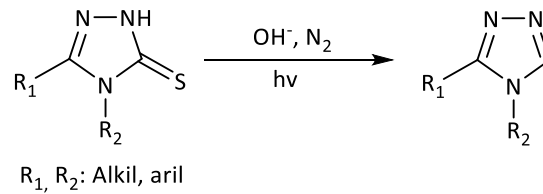
4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların formaldehit ve sekonder aminler ile reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazol halkasının 2-numaralı konumundan *N*-alkilasyon ile *Mannich* bazları sentezlenmiştir (121,122) (Şekil 2.42.).



**Şekil 2.42.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinden hareketle *Mannich* bazlarının sentezi.

### **Desülfürizasyon reaksiyonu**

4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların asetonitril içindeki çözeltilerinin bazik ortamda azot gazı altında 254 nm ışımaya maruz bırakılması sonucu kükürtün elimine olduğu ve 4,5-disübstitüe-4H-1,2,4-triazollerin elde edildiği bildirilmiştir (123) (Şekil 2.43.).

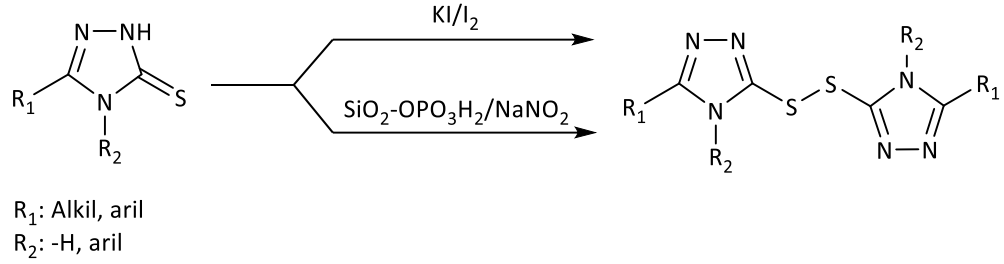


**Şekil 2.43.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin desülfürizasyon reaksiyonu.



### Disülfid sentezi

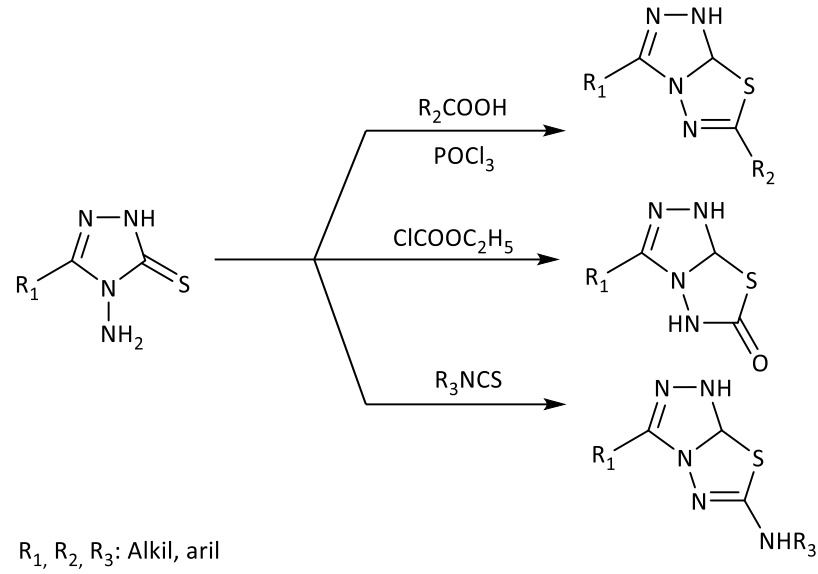
4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların potasyum iyodür/iyot (124) veya silika fosforik asit/sodyum nitrit (125) varlığında oksidasyonu sonucu disülfid bağı meydana geldiği ve 1,2-bis(4,5-disübstitüe-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)disülfan bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.44.).



**Şekil 2.44.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin oksidasyonu.

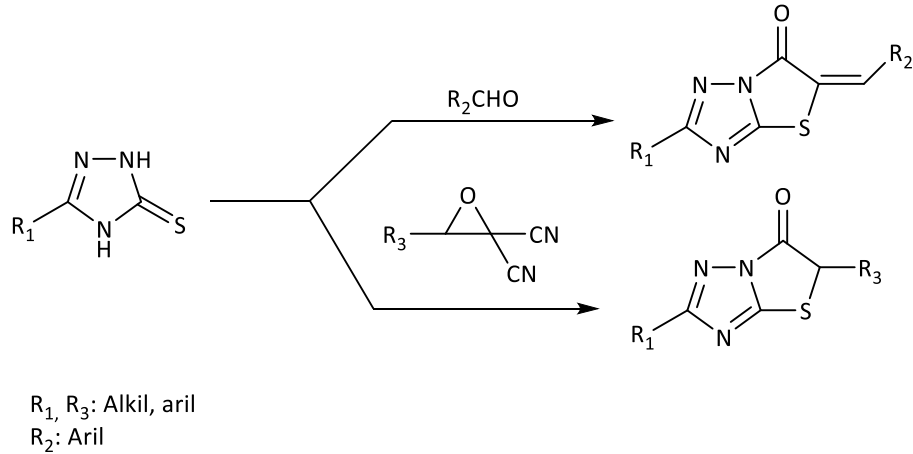
### Siklizasyon reaksiyonları

4-Amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevi bileşiklerin fosforoksiklorür varlığında çeşitli karboksilli asitler ile reaksiyonu sonucu 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4,-b]-1,3,4-tiyadiazoller elde edilirken (126,127); etil kloroformat ile reaksiyonu ile 3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4,-b]-1,3,4-tiyadiazol-6-on türevleri (128), sübstitüe izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu ile 6-amino-3-sübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4,-b]-1,3,4-tiyadiazol türevleri sentezlenmiştir (128,129) (Şekil 2.45.).



**Şekil 2.45.** 1,2,4-Triazolo[3,4,-b]-1,3,4-tiyadiazol türevlerinin sentezi.

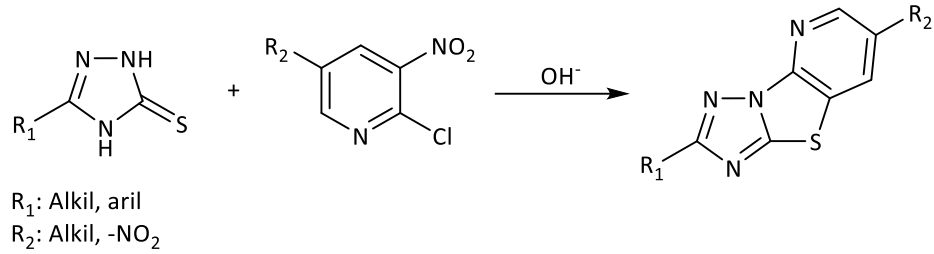
5-Süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların asit katalizörlüğünde aril aldehitler muamelesi ile 6-süstitüebenziliden-2-süstitüe-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevleri kazanılırken (130–132); çeşitli 2,2-disiyanooksiranlar ile ısıtılması sonucu 2,6-disüstitüe-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-5(6*H*)-on türevleri elde edilmiştir (133) (Şekil 2.46.).



**Şekil 2.46.** 2,6-Disüstitüe-tiyazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol türevlerinin sentezi.

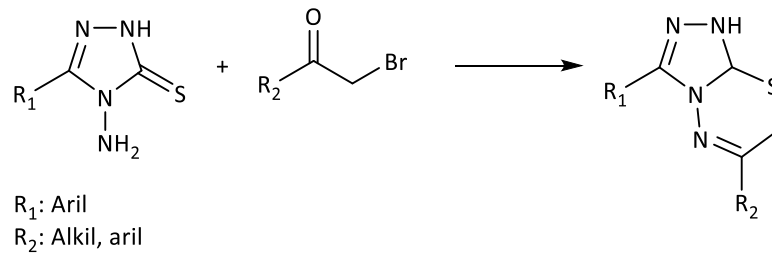
Starosotnikov ve ark. (134), 5-süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların 2-kloro-5-süstitüe-3-nitropiridinler ile bazik ortamda reaksiyonu sonucu

2,7-disübstitüe-1,2,4-triazolo[5',1':2,3]tiyazolo[4,5-b]piridin türevi bileşikleri sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.47.).



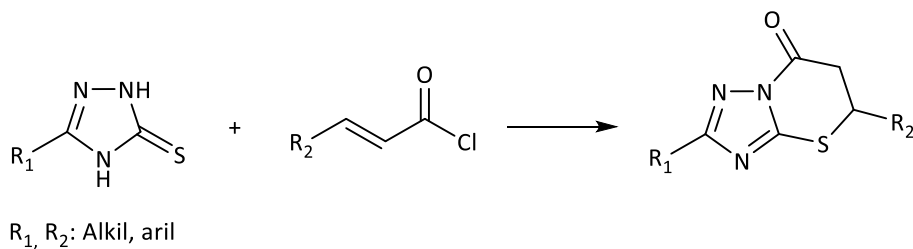
**Şekil. 2.47.** 2,7-Disübstitüe-1,2,4-triazolo[5',1':2,3]tiyazolo[4,5-b]piridin türevlerinin sentezi.

4-Amino-5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin uygun  $\alpha$ -bromoketonlar ile muamelesi sonucu 3,6-disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-tiyadiazin bileşikleri elde edilmiştir (128,135,136) (Şekil 2.48.).



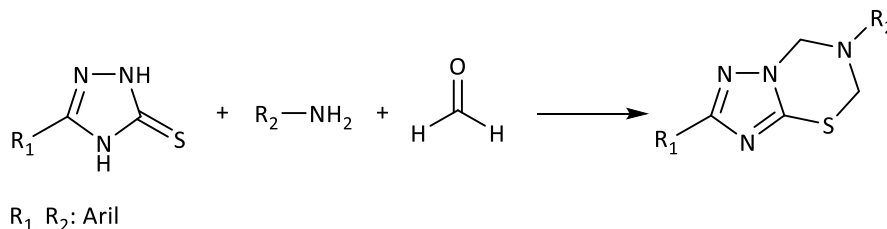
**Şekil 2.48.** 3,6-Disübstitüe-1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-tiyadiazin türevlerinin sentezi.

5-Sübstitüe-5,6-dihidro-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]-tiyazin-7-on yapısındaki bileşiklerinin sentezi 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri ve sübstitüe akriloil klorürlerin reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (137) (Şekil 2.49.).



**Şekil 2.49.** 5-Sübstitüe-5,6-dihidro-7H-1,2,4-triazolo[5,1-b][1,3]-tiyazin-7-on türevi bileşiklerin sentezi.

Sert-Özgür ve ark. (138), 5-sübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların çeşitli primer amin ve formaldehitle reaksiyonu sonucu 1,2,4-triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.50.).

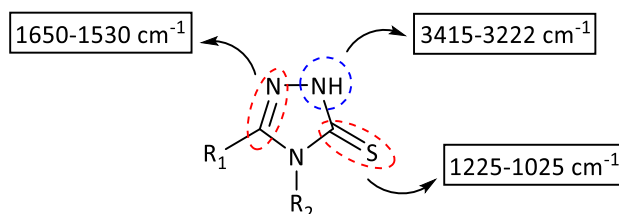


**Şekil 2.50.** 1,2,4-Triazolo[3,2-*b*]-1,3,5-tiyadiazin türevlerinin sentezi.

#### 2.1.4. 1,2,4-Triazol-3-tiyonların Spektral Özellikleri

##### 2.1.4.1. IR Spektrumları

4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında, 3415-3222  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H gerilim titreşimleri, 1650-1530  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=N gerilim titreşimleri, 1225-1025  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=S bağına ait gerilim titreşimleri görüldüğü bildirilmiştir (33,139,140) (Şekil 2.51.).

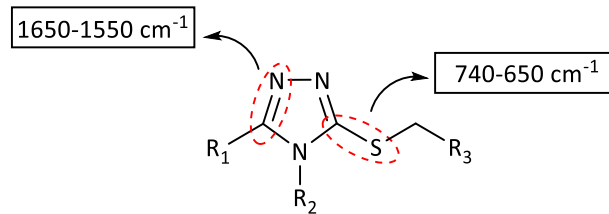


**Şekil 2.51.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin IR spektrum verileri.

4-(Sübstitüebenzilidenamino)-5-pentadekil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi bileşiklerin IR spektrumlarında N-H bağına ait gerilme titreşimlerinin gözlenmediği ve 2593–2505  $\text{cm}^{-1}$  aralığında görülen bantların S-H bağının varlığını kanıtladığı rapor edilmiştir (141). 4-(Aril/alkilsübstitüe)-5-[1-(6-metoksinaftalen-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların IR spektrumlarında ise bazı türevlerde 2800-2600  $\text{cm}^{-1}$  aralığında S-H bağına ait gerilim titreşimleri gözlenirken; bazı türevlerde ise 3400-3300  $\text{cm}^{-1}$  aralığında N-H bağının varlığını kanıtlayan gerilim titreşimleri gözlenmiştir (142). 5-(Naftalen-1-ilmetil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun IR spektrumunda N-H,

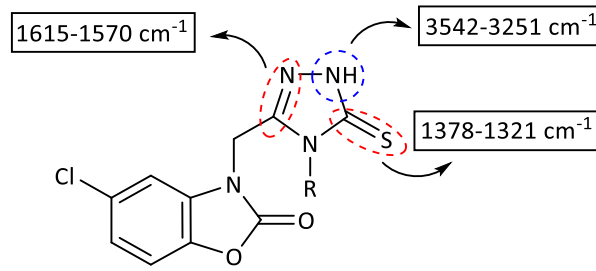
C=N ve C-N bağlarına ait gerilme titreşimleri sırasıyla  $3088\text{ cm}^{-1}$ ,  $1578\text{ cm}^{-1}$  ve  $1296\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenirken; tiyon-tiyol tautomerisi nedeniyle bileşiğin spektrumunda bu bantlara ek C-S ve S-H bağlarına ait zayıf ve keskin  $1217\text{ cm}^{-1}$  ve  $2708\text{ cm}^{-1}$ 'de gerilim titreşimleri de gözlenmiştir. Bu durum bileşiğin tiyon-tiyol tautomerlerinin karışımı şeklinde bulunduğunu göstermektedir (143).

4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4H-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin IR spektrumlarında 1,2,4-triazol-3-tiyon/tiyol türevlerinde gözlenen N-H yada S-H gerilme titreşimlerinin gözlenmediği; triazol halkasına ait C=N ve C-S gerilme titreşimlerine ait bantların sırasıyla  $1650\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$  ve  $740\text{-}650\text{ cm}^{-1}$  aralığında gözlendiği bildirilmiştir (26,142,144,145) (Şekil 2.52.).



**Şekil 2.52.** 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4H-1,2,4-triazollerin IR spektrum verileri.

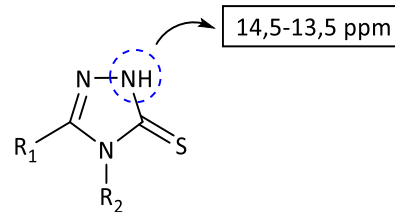
3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon türevi bileşiklerin IR spektrumlarında N-H gerilim titreşimleri  $3542\text{-}3251\text{ cm}^{-1}$  aralığında, C=N gerilim titreşimleri  $1615\text{-}1570\text{ cm}^{-1}$ , C=S gerilim titreşimleri ise  $1378\text{-}1321\text{ cm}^{-1}$  aralığında tespit edilmiştir. Bu türevlerin metil iyodür ile reaksiyonu sonucu kazanılan 3-[(5-kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-5-metiltiyo-4H-1,2,4-triazol türevlerinin IR spektrumunda ise N-H ve C=S gerilim titreşimlerine ait bantların kaybolduğu bildirilmiştir (35) (Şekil 2.53.).



**Şekil 2.53.** 3-[(5-Kloro-2-benzoksazolinon-3-il)metil]-4-sübstitüe-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyonların IR spektrum verileri.

#### 2.1.4.2. <sup>1</sup>H-NMR Spektrumları

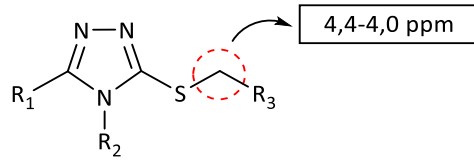
4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda triazol halkasının 1-numaralı konumunda yer alan N-H protonlarının 14,5-13,5 ppm aralığında singlet veya yayvan singlet olarak görüldüğü rapor edilmiştir. Bu türevlerin spektrumlarında 3,5-1,5 ppm arasında rezonans olması beklenen S-H protonlarına ait piklerin olmayışı halkaların tiyon formunda olduğunu kanıtlamaktadır (142,146,147) (Şekil 2.54.).



**Şekil 2.54.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonların <sup>1</sup>H-NMR spektrum verileri.

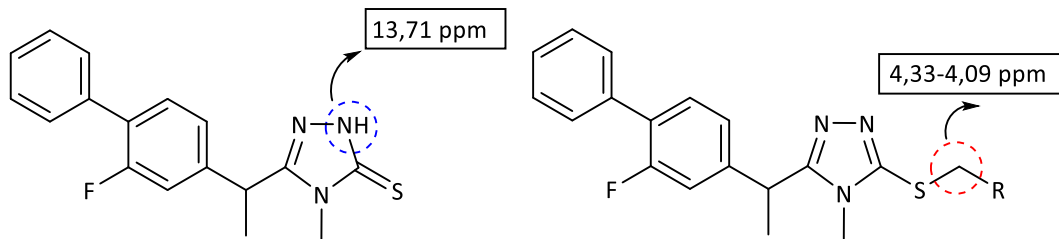
4-(Sübstitüebenzilidenamino)-5-pentadekil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevi bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda halkanın tiyol formunda olduğunu kanıtlayan 3,52-3,00 ppm aralığında S-H protonlarına ait pikler bulunduğu rapor edilmiştir (141). 4-Fenil-5-(kinolin-8-iloksi)metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol/tiyon bileşiğinin spektral verilerine dayanarak iki tautomerik formda bulunduğu; <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12,81 ppm ve 6,33 ppm'de sırasıyla N-H ve S-H protonlarına ait singlet piklerin görüldüğü bildirilmiştir (148).

4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyol]-4H-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda S-CH<sub>2</sub> protonlarının kimyasal kayma değerlerinin 4,4-4,0 ppm aralığında olduğu bildirilmiştir (149–151) (Şekil 2.55.).



**Şekil 2.55.** 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyo]-4H-1,2,4-triazollerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri.

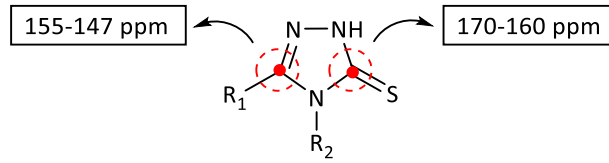
5-[1-[(3-Fluoro-4-fenil)fenil]etil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda N-H protonu 13,71 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bileşiğin sübstitüe benzil klorürler ile reaksiyonu sonucu elde edilen 4-metil-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-3-[(sübstitüebenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol yapısındaki tiyoeter türevlerinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise 1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinde gözlenen N-H sinyali görülmemiş ve 4,33-4,09 ppm aralığında S-CH<sub>2</sub> protonlarına ait sinyal tespit edilmiştir. Bileşikteki sübstitüentlere bağlı olarak S-CH<sub>2</sub> protonları 2H integralinde singlet veya dubletin dubleti ( $J= 12,46-13,62$  Hz) olarak gözlenmiştir (152) (Şekil 2.56.).



**Şekil 2.56.** 5-[1-[(3-Floro-4-fenil)fenil]etil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-metil-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-3-[(sübstitüebenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazollerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrum verileri.

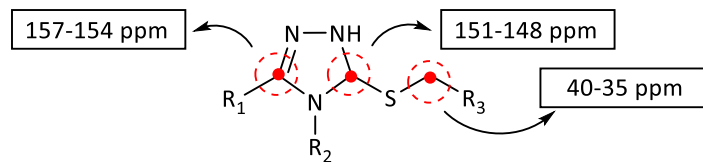
### 2.1.4.3. $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları

4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda, 1,2,4-triazol-3-tiyon halkasına ait C=S karbonunun 155-147 ppm, C=N karbonunun ise 170-160 ppm aralığında gözlendiği rapor edilmiştir (33,35,152) (Şekil 2.57.).



**Şekil 2.57.** 4,5-Disübstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonların  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri.

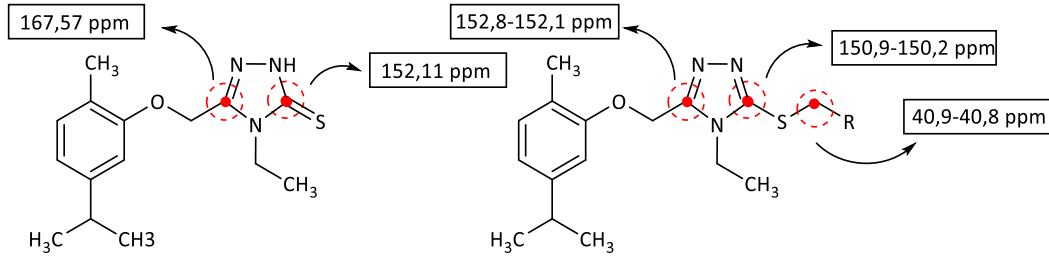
4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyu]-4*H*-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 1,2,4-triazol halkasına ait C=N karbonları, 157-154 ppm ve 151-148 ppm aralığında, S-CH<sub>2</sub> karbonları 40-35 ppm aralığında gözleendiği rapor edilmiştir (144,151,153) (Şekil 2.58.).



**Şekil 2.58.** 4,5-Disübstitüe-3-[(sübstitüe)metiltiyu]-4*H*-1,2,4-triazollerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri.

4-Etil-5-[(2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil]2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda C=S karbonunun 167,57 ppm'de, C=N karbonunun 152,11 ppm'de rezonans olduğu bildirilmiştir. Bileşiğın sübstitüe fenaçıl bromürler ile reaksiyonu sonucu elde edilen 1-fenil-2-[(4-etil-5-((2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sülfanil]etan-1-on türevlerinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında triazol halkasına ait C=N karbonlarının kimyasal kayma değeri 152,8-152,1 ppm ve 150,9-150,2 ppm aralığında olduğu, S-CH<sub>2</sub> karbonlarının ise 40,9-40,8 ppm aralığında gözleendiği rapor edilmiştir (154) (Şekil 2.59.).

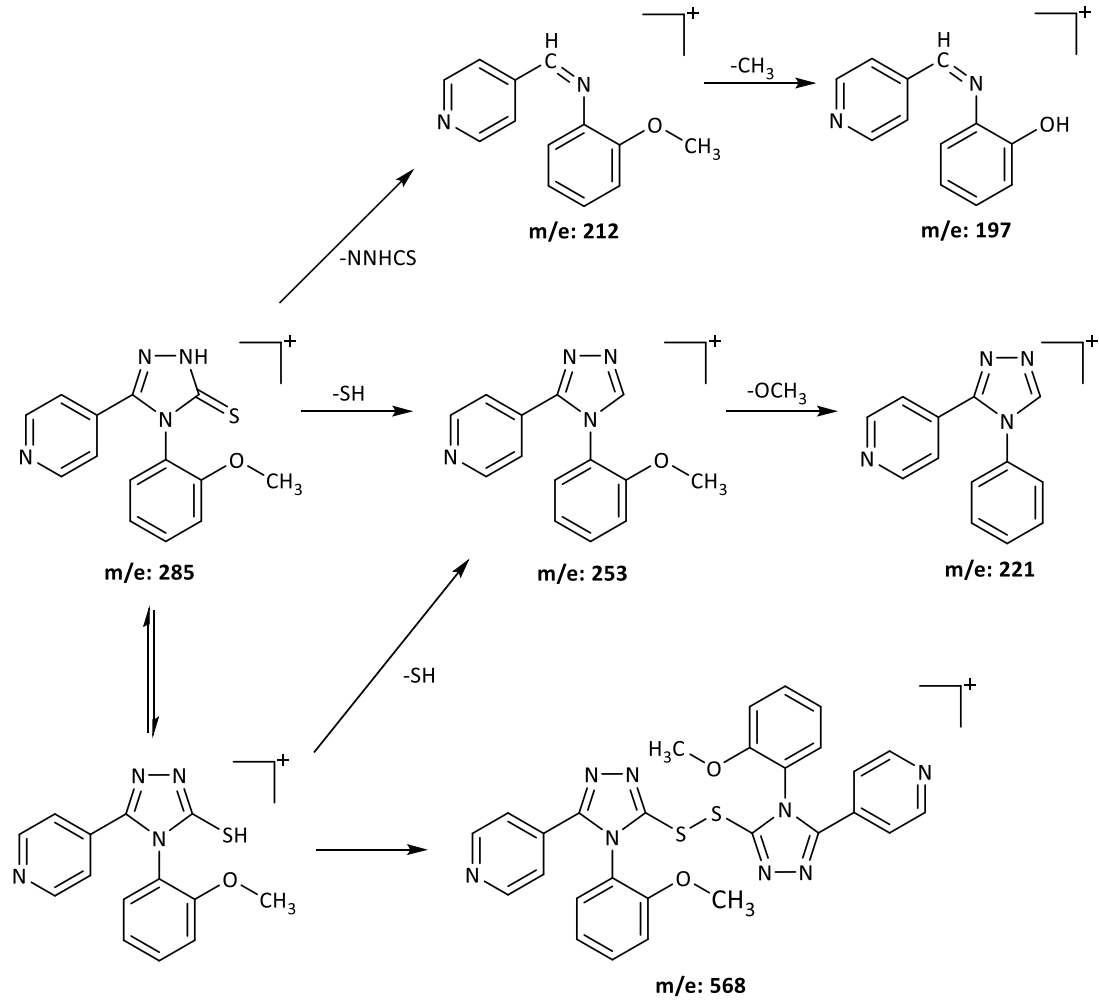




**Şekil 2.59.** 4-Etil-5-[(2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil]2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 1-fenil-2-[(4-etil-5-[(2-metil-5-(propan-2-il)fenoksi)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)sülfanil]etan-1-onların  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri.

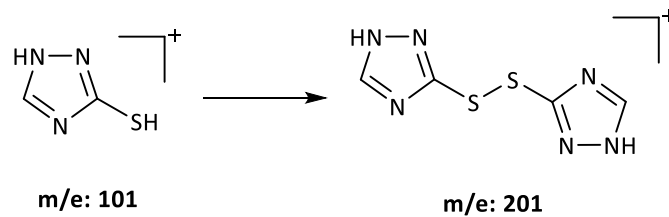
#### 2.1.4.4. Kütle Spektrumları

4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun kütle spektrumunda m/e: 285 değerinde moleküler iyon pikinin yanı sıra kükürt ve takiben metoksi grubunun ayrılması ile kalan 4-(2-metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol iyonuna ait m/e: 221 değerinde iyon piki görüldüğü bildirilmiştir. Bir diğer parçalanma yolağında NNHCS kopması ile m/e: 212 değerinde iyon piki gözlenmiştir. Bileşiğin tiyol formunda bulunması durumunda ise dimerleşme sonucu gözlenen iyonun m/e: 568 değerinde görüldüğü tespit edilmiştir (155) (Şekil 2.60.).



**Şekil 2.60.** 4-(2-Metoksifenil)-5-(piridin-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

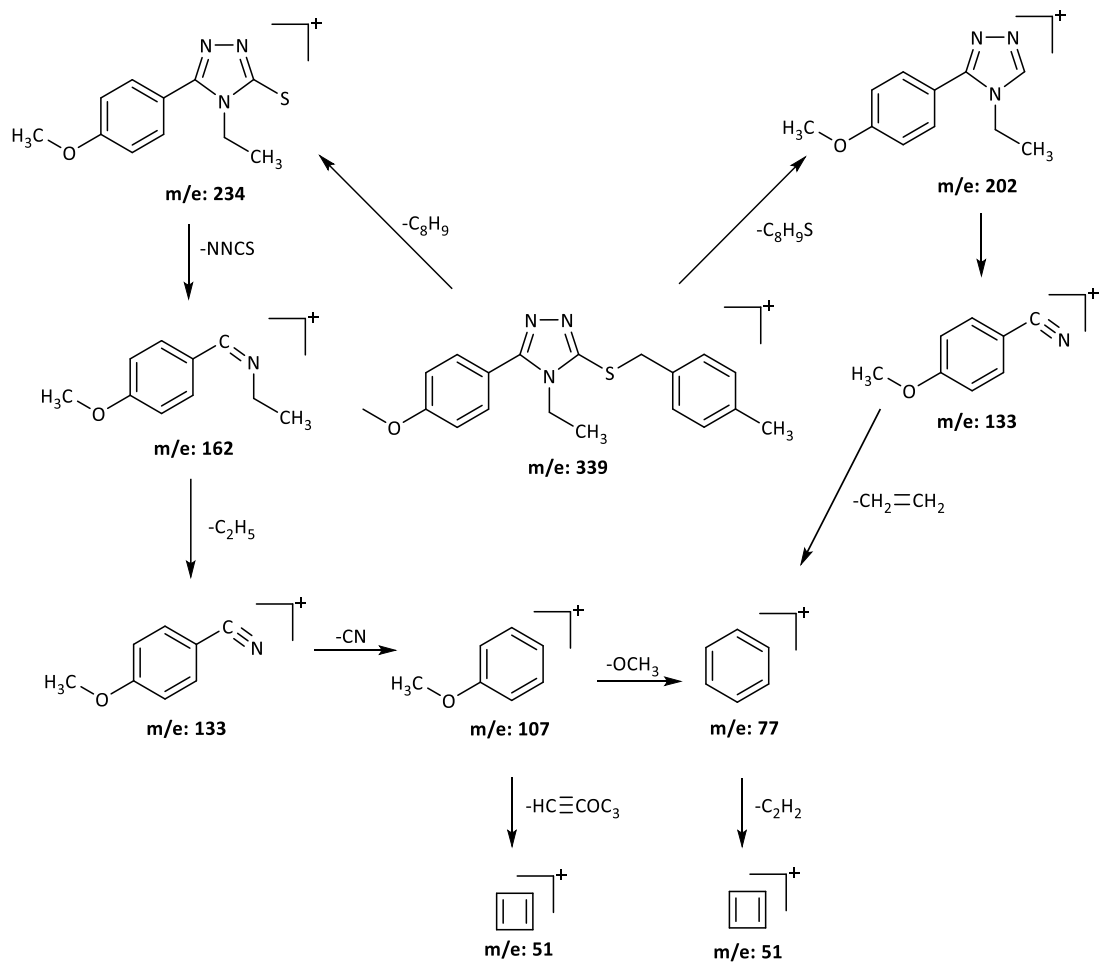
1H-1,2,4-triazol-3-tiyolün kütle spektrumunda parçalanma ürünlerinin gözlenmediği; moleküler iyon pikinin ( $m/e: 101$ ) yanı sıra S-S dimerleşmesi sonucu oluşan dimerik iyon a ait pikin ( $m/e: 201$ ) gözlendiği bildirilmiştir (156) (Şekil 2.61.).



**Şekil 2.61.** 1H-1,2,4-triazol-3-tiyolün kütle spektrumunda görülen pikler.

3-(4-Metilbenziltiyo)-4-etil-5-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol bileşiğinin elektron impakt yöntemi kullanılarak alınan kütle spektrumunda moleküler iyon piki

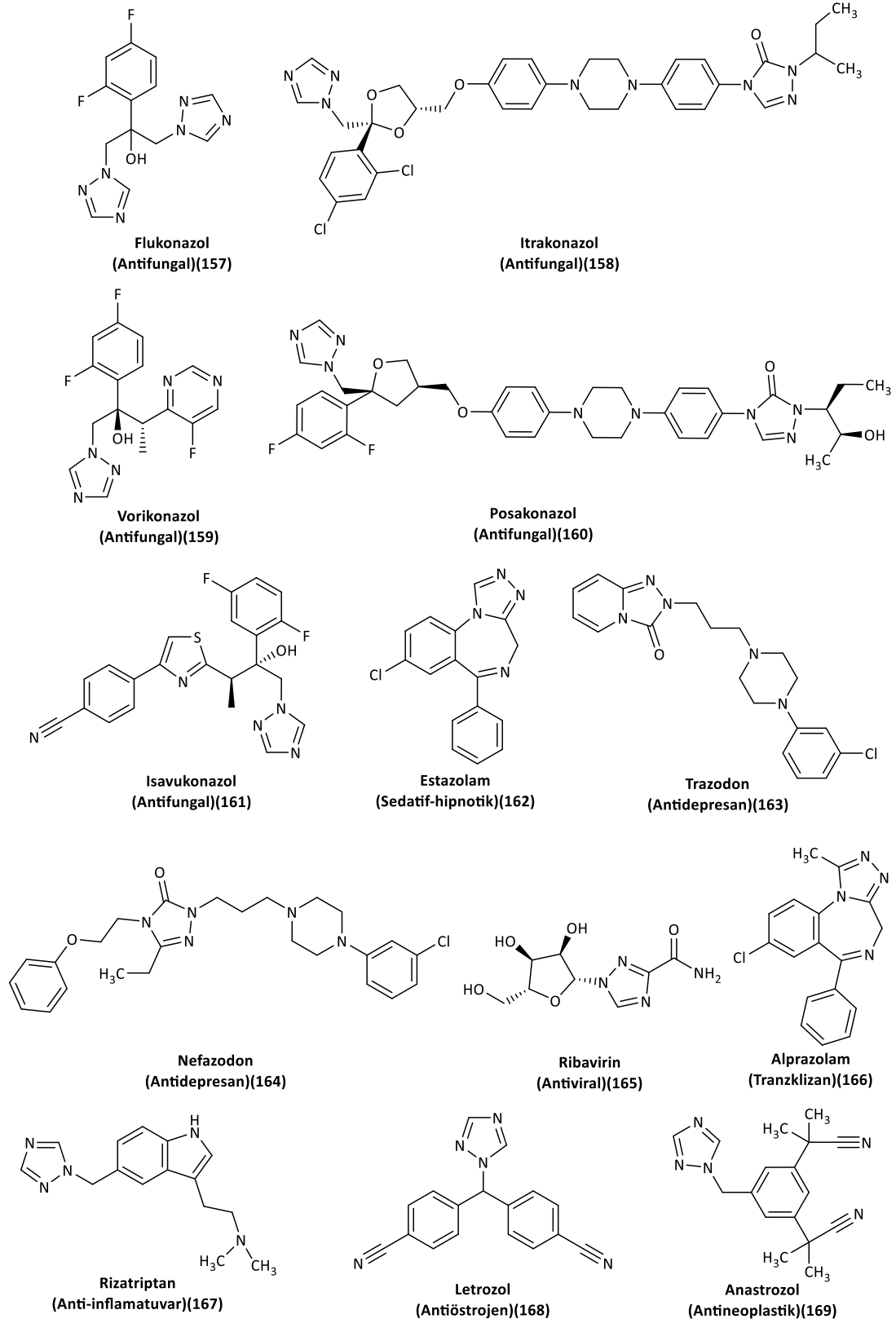
$[M]^+$ ,  $m/e$ : 339 değerinde gözlenmiştir. Bileşikten 4-metilbenzil grubunun kopması sonucu oluşan 4-etil-5-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol iyonuna ait  $m/e$ : 234 değerinde pik gözlenmiştir. Bu parçalanmayı takiben NNCS grubunun ayrılması ile  $m/e$ : 162 değerinde iyon piki görülmüştür. Diğer bir parçalanma ürünü olan ve 4-metilbenziltiyol grubunun ayrılması ile oluşan 4-etil-5-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol iyonuna ait pik  $m/e$ : 202 değerinde görülmüştür. Ayrıca bileşiğin spektrumunda  $m/e$ : 105, 77, 65 ve 51'de karakteristik parçalanma ürünlerine ait pikler görüldüğü bildirilmiştir (26) (Şekil 2.62.).



**Şekil 2.62.** 3-(4-Metilbenziltiyol)-4-etil-5-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazolün kütle spektrumunda görülen pikler.

### 2.1.5. 1,2,4-Triazollerin Biyolojik Özellikleri

1,2,4-Triazoller, elektronca zengin yapıları, hidrojen bağı kapasiteleri, çözünürlük gibi özellikleri sayesinde çeşitli biyolojik hedeflere ve enzimlere yüksek afinite ile bağlanan önemli farmakoforlardır. 1,2,4-Triazoller ve türevlerinin antikolinesteraz, antifungal, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanser gibi pek çok farklı biyolojik aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca yeni ilaçların geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan 1,2,4-triazol çekirdeği piyasada bulunan pek çok ilacın yapısında da bulunmaktadır. Antifungal flukonazol (157), itrakonazol (158), vorikonazol (159), posakonazol (160) ve isavukonazol (161), sedatif ve hipnotik estazolam (162), antidepresan trazadon (163) ve nefazodon (164), antiviral ribavirin (165), tranzklizan alprazolam (166), antiinflamatuvar rizatriptan (167), antiöstrojen letrozol (168) ve antineoplastik anastrozol (169) FDA onaylı klinikte kullanılan ve 1,2,4-triazol içeren ilaçlardır. Bu ilaçların yapıları ve kullanılışları Şekil 2.63'de sunulmuştur.



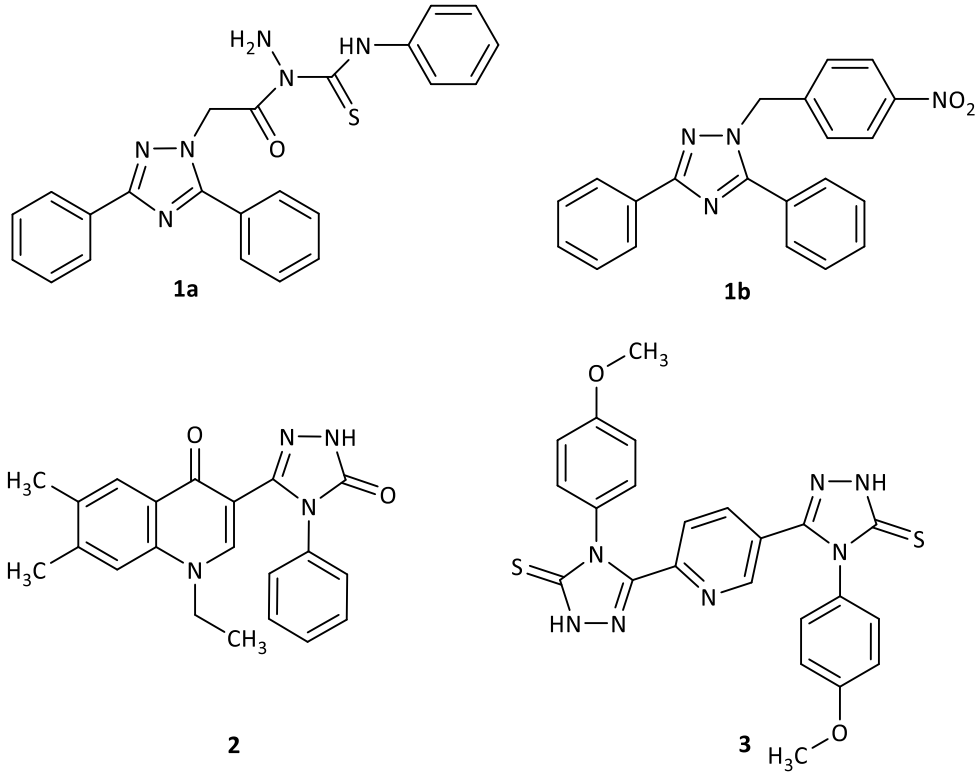
**Şekil 2.63.** 1,2,4-Triazol halkası içeren klinik olarak kullanılan ilaçlar.

### Kolinesteraz İnhibitör Aktivite

Gültekin ve ark. (170), bir seri 3,5-difenil-1-sübstitüe-1,2,4-triazol türevlerini sentezlemiş ve bileşikleri antikolinesteraz, antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. *In vitro* AChE inhibisyon çalışmaları sonucunda 2-[(3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetil]-4-feniltiyosemikarbazit (**Bileşik 1a**,  $IC_{50}= 0,54\pm 0,01$  mg/mL) ve 1-(4-nitrofenil)-3,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazolün (**Bileşik 1b**,  $IC_{50}= 0,61\pm 0,03$  mg/mL) en aktif bileşikler olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2.64.).

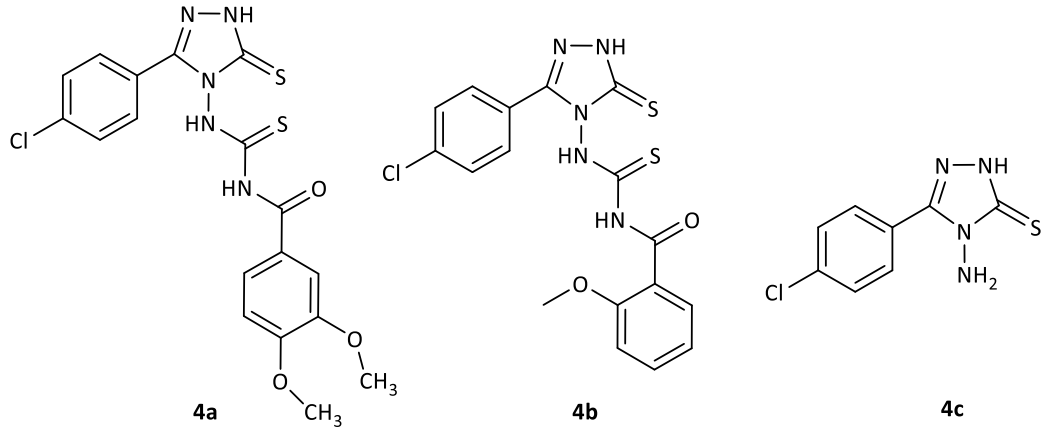
Bir seri kinolon-triazol hibrit bileşiklerinin sentezlenip AChE enzimine karşı inhibitör etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, bileşiklerin referans ilaç donepezil ( $IC_{50}= 0,03$  mg/mL) ile karşılaştırıldığında kayda değer AChE inhibitör aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir. Tüm bileşikler içinde en yüksek inhibitör etkiye sahip türevin 1-etil-6,7-dimetil-3-(5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)kinolin-4(1*H*)-on (**Bileşik 2**,  $IC_{50}= 0,57$  mg/mL) olduğu rapor edilmiştir (171) (Şekil 2.64.).

Bulut ve ark. (172), bir seri yeni bis-1,2,4-triazol-3-tiyon/tiyosemikarbazit türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin biyolojik etkilerini araştırmışlardır. AChE inhibisyon çalışmaları sonucunda tüm türevlerin takrin ( $IC_{50}= 282,38$  nM) ile kıyaslandığında AChE enzimine karşı güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları ( $IC_{50}= 14,05-60,95$  nM) ve triazol yapısı taşıyan türevler içinde en aktif bileşiğin 5,5'-(piridin-2,5-diil)bis(4-(4-metoksifenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon) (**Bileşik 3**,  $IC_{50}= 14,05$  nM) olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.64.).



**Şekil 2.64.** Bileşik 1a,1b, 2 ve 3'ün kimyasal yapıları.

Mumtaz ve ark. (139) tarafından yürütülen ve amin süstitüe edilmiş 1,2,4-triazol-3-tiyonların sentezlendiği bir çalışmada araştırmacılar elde ettikleri türevlerin AChE ve BChE enzimlerine karşı inhibitör etkilerini değerlendirmiştir. Enzim testleri sonucunda *N*-[(3-(4-klorofenil)-5-tiyokso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)karbamotiyoil]-3,4-dimetoksibenzamitin (**Bileşik 4a**, BChE;  $IC_{50}$ = 201±80 nM) BChE enzimine karşı selektif inhibisyon sergilediği; *N*-[(3-(4-klorofenil)-5-tiyokso-1,5-dihidro-4*H*-1,2,4-triazol-4-il)karbamotiyoil]-2-metoksibenzamit (**Bileşik 4b**, AChE;  $IC_{50}$ = 139±12 nM, BChE;  $IC_{50}$ = 377±21 nM) ve 4-amino-5-(4-klorofenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyonun (**Bileşik 4c**, AChE;  $IC_{50}$ = 375±55 nM, BChE;  $IC_{50}$ = 148±33 nM) ise her iki enzimi de inhibe ederek dual etkili inhibitörler oldukları rapor edilmiştir (Şekil 2.65.).



**Şekil 2.65.** Bileşik 4a-c'nin kimyasal yapıları.

Timur ve ark. (173), yürüttükleri bir çalışmada sentezledikleri aminometil sübstitüe 1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerini AChE inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirmişler ve tüm türevlerin referans ilaç takrinden daha güçlü AChE inhibitör aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. En aktif türev olan 4-fenil-5-(tiyofen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyonun (**Bileşik 5**,  $K_i = 81,82 \pm 36,35$  nM) referans olarak kullanılan takrin ( $K_i = 658,85 \pm 82,1$  nM) ile karşılaştırıldığında AChE enzimine karşı kayda değer inhibitör aktivite sergilediği bildirilmiştir (Şekil 2.66.).

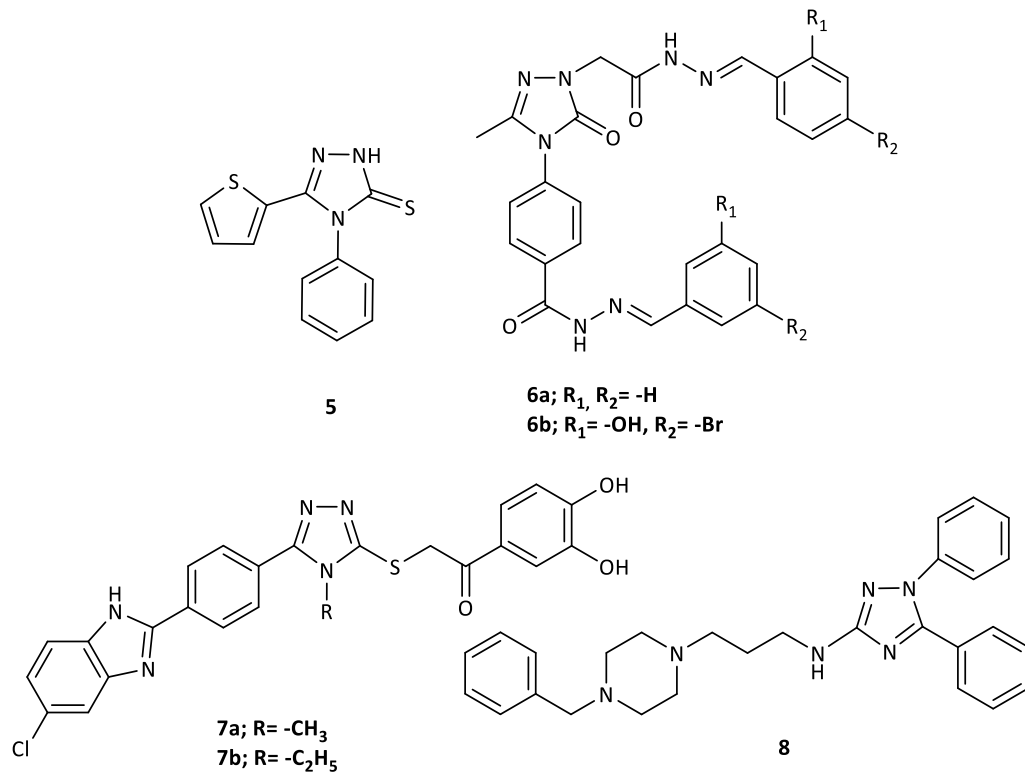
Özil ve ark. (24), tarafından yürütülen bir çalışmada 1,2,4-triazol halkası içeren bir seri *Schiff* bazı sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Enzim inhibisyon çalışmaları sonucuna göre tüm bileşiklerin AChE ( $IC_{50} = 0,0465 - 0,0966$   $\mu$ M) ve BChE ( $IC_{50} = 0,0486 - 0,1253$   $\mu$ M) enzimlerine karşı kayda değer inhibitör etki sergiledikleri; türevler arasında en yüksek etki gösteren 4-(1-{2-[2-benzilidenhidrazino]-2-oksoetil}-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N'-[fenilmetilen]benzohidrazitin (**Bileşik 6a**,  $IC_{50} = 0,0465$   $\mu$ M) AChE enzimine karşı ve 4-(1-{2-[2-(4-bromo-2-hidroksibenziliden)hidrazino]-2-oksoetil}-3-metil-5-okso-1,5-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-il)-N'-[(4-bromo-2-hidroksifenil)metilen]benzohidrazitin (**Bileşik 6b**,  $IC_{50} = 0,0486$   $\mu$ M) ise BChE enzimine karşı güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları bildirilmiştir (Şekil 2.66.).

Benzimidazol halkası içeren bir seri 1,2,4-triazol türevlerinin sentezlenip, kolinesteraz enzim inhibitör aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, 2-[4-(4-



sübstitüe-5-(2-(3,4-dihidroksifenil)-2-okso-etiltiyo)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-fenil]-5-kloro-1*H*-benzimidazol yapısındaki türevlerden triazolün 4-numaralı konumunda metil sübstitüenti taşıyan türev ile (**Bileşik 7a**,  $IC_{50}= 29,5\pm 1,2$  nM) ve etil sübstitüenti taşıyan türevin (**Bileşik 7b**,  $IC_{50}= 31,9\pm 0,1$  nM) serideki tüm bileşikler içerisinde en güçlü AChE inhibitörleri oldukları rapor edilmiştir (117) (Şekil 2.66.).

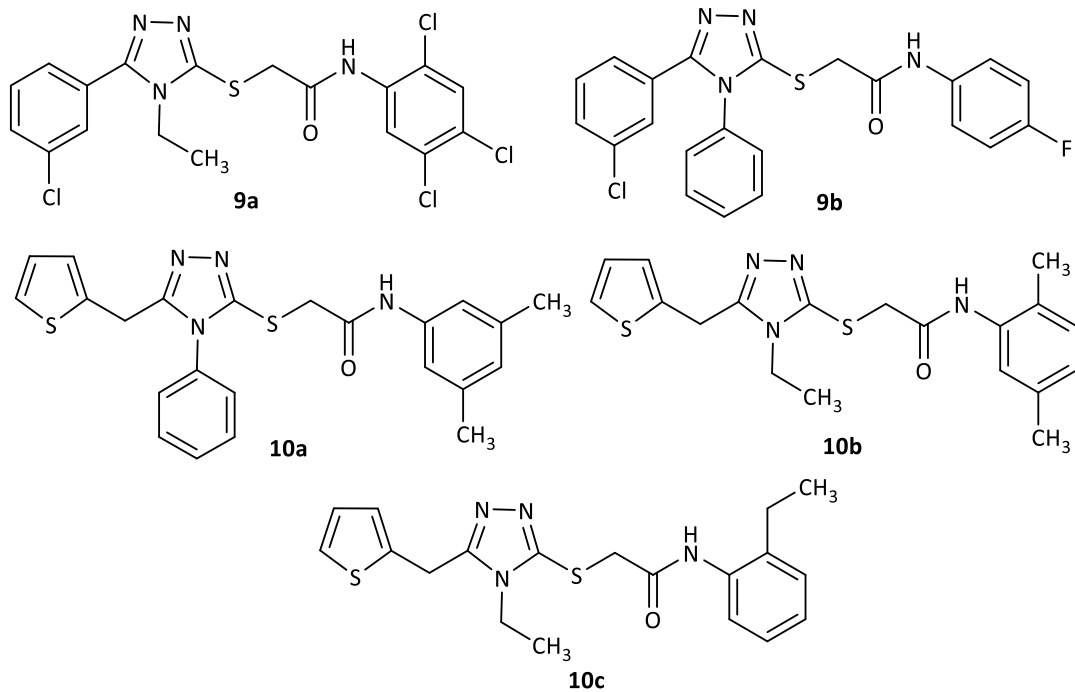
Santos ve ark. (25), yaptıkları bir çalışmada 1,5-diaril-3-amino-1,2,4-triazollerin rejioselektif sentezlerini gerçekleştirmiş ve elde ettikleri türevleri kolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Enzim inhibisyon sonuçlarına göre en yüksek aktiviteye sahip türev olan *N*-[3-(4-benzilpiperazin-1-il)propil]-1,5-difenil-1*H*-1,2,4-triazol-3-aminin (**Bileşik 8**) hem AChE ( $IC_{50}= 1,14\pm 0,031$   $\mu$ M) hem de BChE ( $IC_{50}= 1,79\pm 0,06$   $\mu$ M) enzimler üzerine kayda değer inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.66.).



**Şekil 2.66.** Bileşik 5, 6a-b, 7a-b ve 8'in kimyasal yapıları.

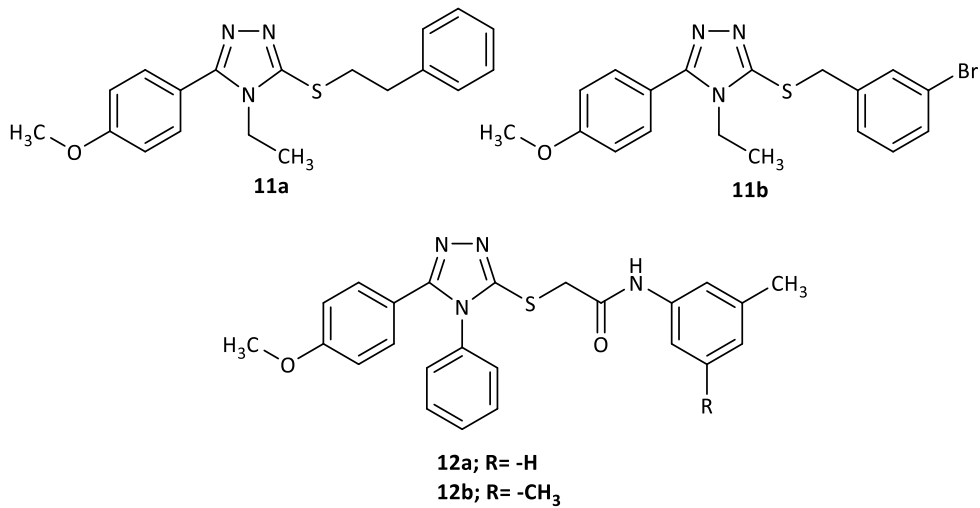
Riaz ve ark. (174), dual etkili kolinesteraz inhibitörleri elde etmek amacıyla bir seri *N*-arilsübstitüe-5-fenil-1,2,4-triazol-3-iltiyoasetamid türevi bileşik tasarlamış ve

sentezlemişlerdir. Sentezi yapılan türevler arasında 2-[(5-(3-klorofenil)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(2,4,5-triklorofenil)asetamid (**Bileşik 9a**,  $IC_{50}=5,41 \pm 0,24 \mu M$ ) ve 2-[(5-(3-klorofenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(4-florofenil)asetamid (**Bileşik 9b**,  $IC_{50}= 13,5 \pm 0,31 \mu M$ ) AChE enzimine karşı en yüksek inhibitör etki gösterirken; **Bileşik 9a** aynı zamanda BChE ( $IC_{50}= 7,52 \pm 0,18 \mu M$ ) enzimine karşı da güçlü inhibitör etki sergilemiştir. Araştırmacılar, aynı yıl yaptıkları farklı bir çalışmada, AChE ve BChE inhibitör potansiyellerini incelemek amacıyla *N*-aril/aralkilsübstitüe-5-tiyofen-2-ilmetil-1,2,4-triazol-3-iltiyoasetamid türevlerini sentezlemişlerdir. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre AChE enzimine karşı en güçlü inhibitör aktiviteye sahip türev *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[(4-fenil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamid (**Bileşik 10a**,  $IC_{50}= 32,26 \pm 0,12 \mu M$ ) iken; *N*-(2,5-dimetilfenil)-2-[(4-etil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamid (**Bileşik 10b**,  $IC_{50}= 12,52 \pm 0,19 \mu M$ ) ve 2-[(4-etil-5-(tiyofen-2-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(2-etilfenil)asetamid (**Bileşik 10c**,  $IC_{50}= 12,52 \pm 0,19 \mu M$ ) BChE enzimine karşı yüksek inhibitör etki sergilemiştir (175) (Şekil 2.67.).



**Şekil 2.67.** Bileşik 9a-b, 10a-c'nin kimyasal yapıları.

S-alkil/arylalkil-1,2,4-triazol-3-iyol türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada, elde edilen ChE enzim inhibisyon testi sonuçlarına göre türevlerin BChE enzimine karşı güçlü inhibitör aktiviteye sahip oldukları ve en aktif türevin 4-etil-3-(4-metoksifenil)-5-(fenetiltiyol)-4H-1,2,4-triazol (**Bileşik 11a**,  $IC_{50}= 3,27\pm 0,81 \mu M$ ) olduğu bildirilmiştir. AChE inhibisyonu açısından değerlendirildiğinde ise bazı türevlerin hiçbir inhibitör etki göstermediği; 3-[(3-bromobenzil)tiyo]-4-etil-5-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazolün (**Bileşik 11b**,  $IC_{50}= 45,87\pm 0,92 \mu M$ ) en yüksek AChE inhibitör aktiviteye sahip bileşik olarak rapor edilmiştir (26) (Şekil 2.68.). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada N-süstitüe-1,2,4-triazol-3-iyol-asetamit türevlerini sentezlemiş ve *in vitro* AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda referans ilaç eserin ile (AChE;  $IC_{50} = 0,19 \pm 0,05 \mu M$ , BChE;  $IC_{50}= 0,62\pm 0,08 \mu M$ ) karşılaştırıldığında N-(3-metilfenil)-2-[(5-(4-metoksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 12a**,  $IC_{50}=9,52\pm 0,25 \mu M$ ) AChE enzimine karşı, N-(3,5-dimetilfenil)-2-[(5-(4-metoksifenil)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 12b**,  $IC_{50}= 31,51\pm 0,38 \mu M$ ) BChE enzimine karşı önemli derecede inhibitör aktivite sergiledikleri rapor edilmiştir (151) (Şekil 2.68.).

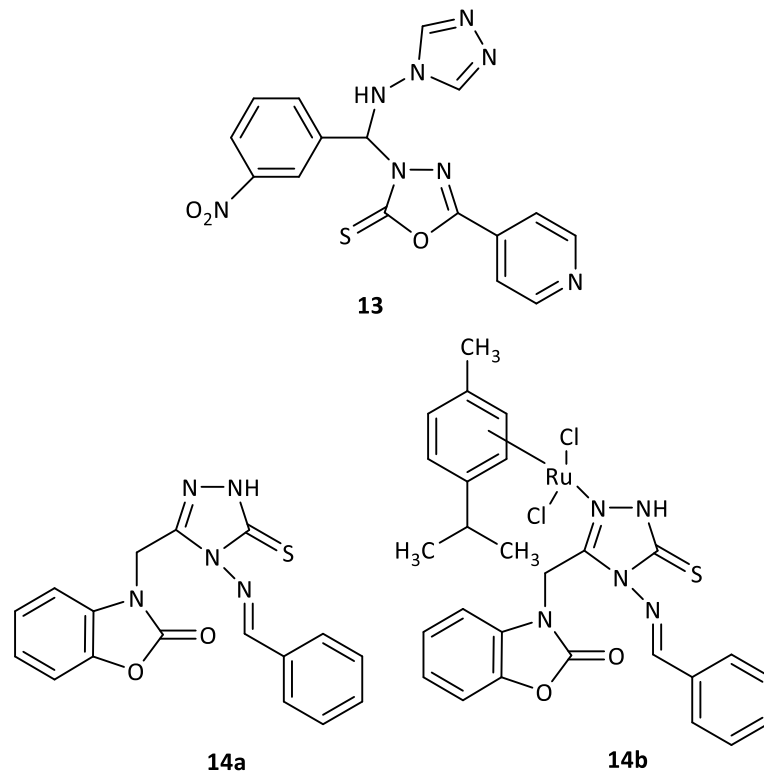


**Şekil 2.68.** Bileşik 11a-b ve 12a-b'nin kimyasal yapıları.

Jain ve Pilani (140), bir seri yeni triazol-oksadiazol yapısında hibrit bileşikler sentezleyerek bu bileşikleri AChE inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Biyolojik aktivite çalışmalarının sonucuna göre 3-(((4H-1,2,4-triazol-4-il)amino)-(3-

nitrofenil)metil]-5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3*H*)-tanyonun (**Bileşik 13**, % inhibisyon= 55,63) referans ilaç donepezil (% inhibisyon= 88,72±5,48) ile kıyaslandığında kayda değer AChE inhibitör potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.69.).

1,2,4-Triazol halkası içeren *Schiff* bazı türevlerinin Ru(II) komplekslerinin sentezlendiği bir çalışmada ligand ve kompleksler AChE ve BChE inhibisyonları açısından değerlendirilmiştir. Ligand ve komplekslerin referans ilaç takrin (AChE; IC<sub>50</sub>= 22,36±0,9628 µM, BChE; IC<sub>50</sub>= 7,8±0,9443 µM) ile karşılaştırıldığında ChE enzimlerine karşı kayda değer inhibitör etkiye sahip oldukları; türevler arasında 3-[(4-(benzilidenamino)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]benzo[*d*]oksazol-2(3*H*)-on (**Bileşik 14a**, IC<sub>50</sub>= 30,14±0,955 µM) ve bileşiğin Ru(II) kompleksinin (**Bileşik 14b**, IC<sub>50</sub>= 40,99±0,9682 µM) ise BChE enzimine karşı en güçlü inhibitör etkili türevler oldukları bildirilmiştir (176) (Şekil 2.69.).

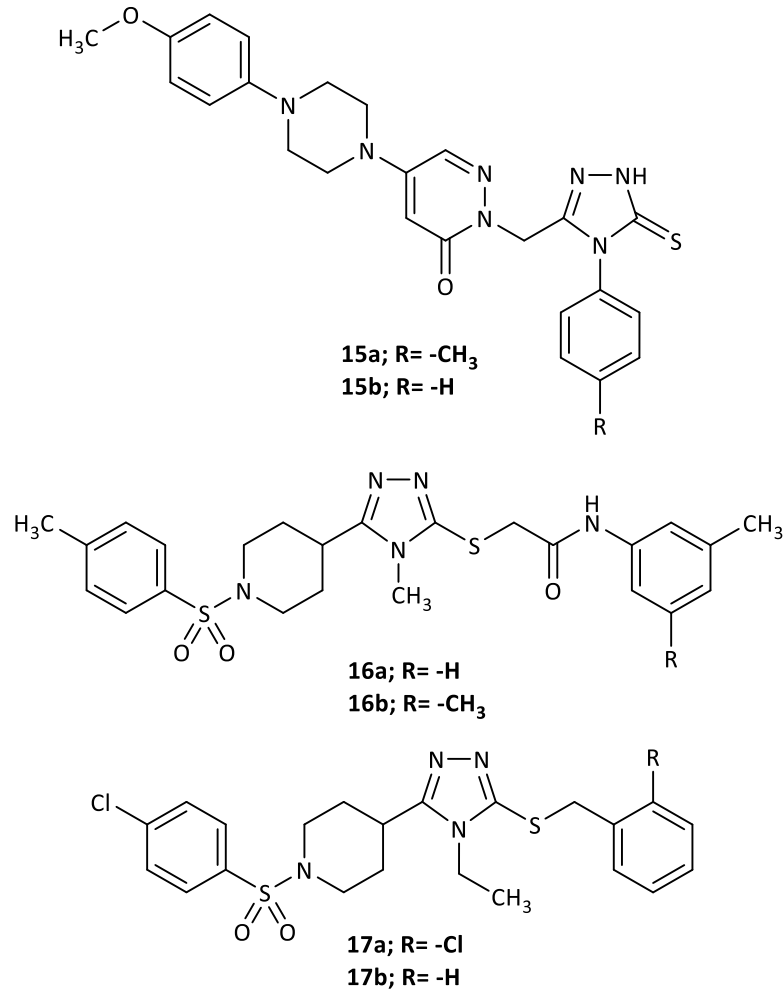


**Şekil 2.69.** Bileşik 13, 14a-b'nin kimyasal yapısı.

Merde ve ark. (33), kolinesteraz inhibitör etkiye sahip türevler geliştirmek amacıyla yürüttükleri bir çalışmada piridazinon-triazol yapısındaki bileşiklerini sentezlemişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, referans ilaç takrin (AChE;  $K_i = 4,96 \pm 1,76$  nM, BChE;  $K_i = 1,28 \pm 0,66$  nM) ile kıyaslandığında 5-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-2-[(5-tiyokso-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piridazin-3(2H)-onun (**Bileşik 15a**, AChE;  $K_i = 3,73 \pm 0,9$  nM) en güçlü AChE inhibitör etkiye sahip türev olduğu, 5-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-2-[(5-tiyokso-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piridazin-3(2H)-onun (**Bileşik 15b**, BChE;  $K_i = 0,95 \pm 0,16$  nM) ise en güçlü BChE inhibitör etkiye sahip türev olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.70.). Ayrıca yapılan kinetik çalışmalara göre bileşiklerin enzimlerin kompetitif inhibitörleri oldukları rapor edilmiştir.

Piperidin-1,2,4-triazol türevlerinin sentezlenip *in vitro* AChE ve BChE inhibisyon potansiyellerinin ve antibakteriyel aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *N*-(3-metilfenil)-2-[(4-metil-5-(1-tosilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 16a**, AChE;  $IC_{50} = 0,73 \pm 0,54$ , BChE;  $IC_{50} = 0,017 \pm 0,53$   $\mu$ M) ve *N*-(3,5-dimetilfenil)-2-[(4-metil-5-(1-tosilpiperidin-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 16b**, AChE;  $IC_{50} = 0,038 \pm 0,5$   $\mu$ M, BChE;  $IC_{50} = 0,038 \pm 0,5$   $\mu$ M) referans olarak kullanılan eserin (AChE;  $IC_{50} = 0,042 \pm 0,67$   $\mu$ M, BChE;  $IC_{50} = 0,04 \pm 0,001$   $\mu$ M) ile karşılaştırıldığında AChE ve BChE enzimlerine karşı dual etki gösterdikleri ve güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir (34) (Şekil 2.70.).

Amjad ve ark. (153), yaptıkları bir çalışmada piperidin halkası taşıyan bir seri 1,2,4-triazol türevlerinin AChE, BChE ve üreaz enzimlerine karşı inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. Kolinesteraz inhibitör aktivite sonuçlarına göre türevlerin her iki enzime karşı da düşük inhibisyon etki sergiledikleri rapor edilmiştir. Tüm türevler içinde AChE enzimine karşı 4-[5-((2-klorobenzil)tiyo)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-[(4-klorofenil)sülfonil]piperidin (**Bileşik 17a**,  $IC_{50} = 32,43 \pm 0,53$   $\mu$ M) ve BChE enzimine karşı 1-[(4-klorofenil)sülfonil]-4-(4-etil-5-(benziltiyo)-4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin (**Bileşik 17b**,  $IC_{50} = 68,14 \pm 0,34$   $\mu$ M) en yüksek inhibitör etki sergilemiştir (Şekil 2.70.).

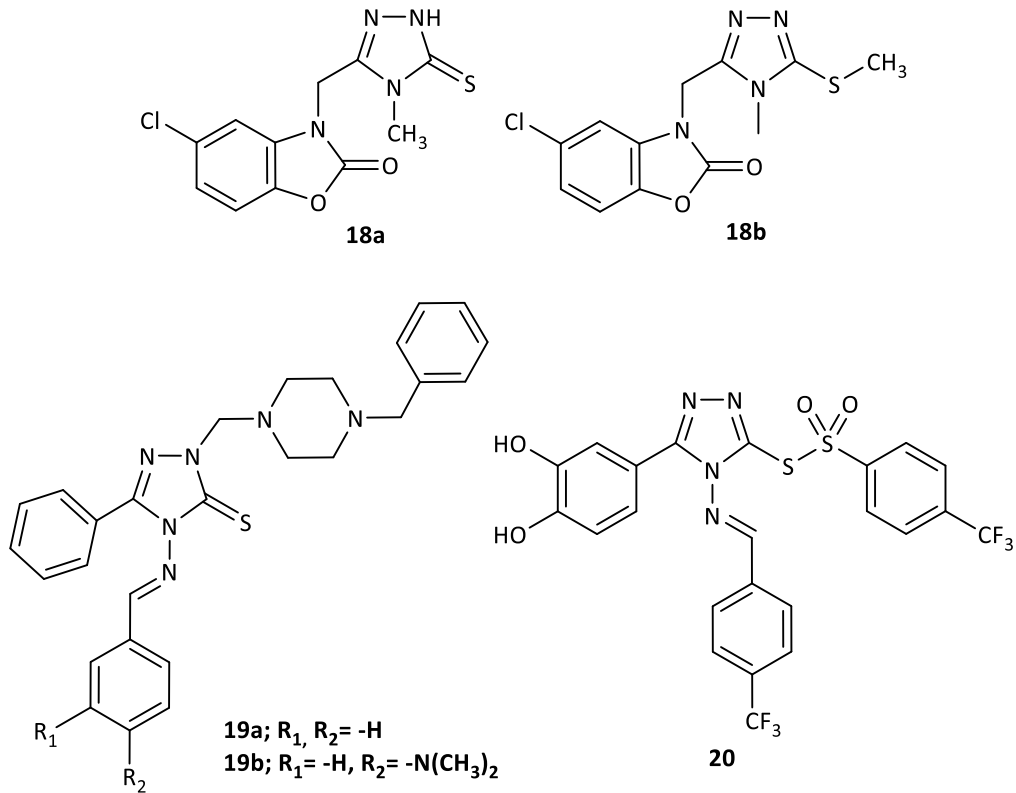


**Şekil 2.70.** Bileşik 15a-b, 16a-b ve 17a-b'nin kimyasal yapıları.

Koçak-Aslan ve ark. (35), yaptıkları bir çalışmada bir seri benzoksazolon-tiyosemikarbazit, benzoksazolon-1,2,4-triazol ve benzoksazolon-1,3,4-tiyadiazol yapısı taşıyan bileşikler sentezlemiş ve bu bileşikleri kolinesteraz aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Enzim inhibisyon testi sonuçlarına göre, sentezlenen hedef bileşiklerin BChE enzime kıyasla AChE enzime karşı daha yüksek inhibitör potansiyeline sahip oldukları; triazol halkası taşıyan 5-kloro-3-[(4-metil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]benzoksazol-2(3*H*)-on (**Bileşik 18a**, IC<sub>50</sub>= 0,049±0,002 µM) ve bileşiğin metil iyodür ile reaksiyonu sonucu elde edilen S-metil türevinin (**Bileşik 18b**, IC<sub>50</sub>= 0,117± 0,005 µM) AChE enzime karşı güçlü inhibitör aktivite sergilediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.71.).

AH tedavisinde etkili bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla yapılan başka bir çalışmada sentezlenen bir grup benzilpiperazin-1,2,4-triazol yapısındaki bileşik ChE, BACE-1 ve A $\beta$ -agregasyon inhibisyon özellikleri açısından test edilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları sonucuna göre 4-(benzilidenamino)-2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**Bileşik 19a**, AChE; IC<sub>50</sub> = 0,996  $\mu$ M, BChE; IC<sub>50</sub> = 1,901  $\mu$ M, BACE-1; IC<sub>50</sub> = 0,964) ve 2-[(4-benzilpiperazin-1-il)metil]-4-[(4-(dimetilamino) benziliden)amino]-5-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (**Bileşik 19b**, AChE; IC<sub>50</sub> = 0,268, BChE; IC<sub>50</sub> = 1,219  $\mu$ M, BACE-1; IC<sub>50</sub> = 0,709  $\mu$ M) referans olarak kullanılan donepezil (AChE; IC<sub>50</sub> = 0,061  $\mu$ M, BChE; IC<sub>50</sub> = 1,877  $\mu$ M, BACE-1; IC<sub>50</sub> = 1,173  $\mu$ M) ve rivastigmin (AChE; IC<sub>50</sub> = 2,30  $\mu$ M, BChE; IC<sub>50</sub> = 1,114  $\mu$ M) ile karşılaştırıldığında kayda değer ChE ve hBACE-1 inhibisyonu sergilemiştir (Şekil 2.71.). Ayrıca bileşiklerin AChE ile indüklenen A $\beta$  agregasyonu üzerinde inhibitör etki gösterdikleri ve SH-SY5Y nöroblastoma hücrelerine karşı 80  $\mu$ M konsantrasyonda nörotoksisite sergilemedikleri rapor edilmiştir (177).

Khan ve ark. (178), yaptıkları bir çalışmada, benzensülfonotiyot-triazol türevlerinin *Schiff* bazlarının kolinesteraz enzimleri üzerine inhibitör etkilerini donepezil ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, AChE enzimine karşı 1,90  $\mu$ M ile 14,50  $\mu$ M ve BChE enzimine karşı 2,10  $\mu$ M ile 14,80  $\mu$ M arasında değişen IC<sub>50</sub> değerleriyle standart olarak kullanılan donepezile (AChE; IC<sub>50</sub> = 5,10  $\mu$ M, BChE; IC<sub>50</sub> = 5,70  $\mu$ M) benzer ya da daha yüksek inhibisyon potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, triflorometil sübstitüenti taşıyan türev [5-(3,4-dihidroksifenil)-4-((4-(triflorometil)benziliden)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-4-(triflorometil)benzensülfonotiyot (**Bileşik 20**, AChE; IC<sub>50</sub> = 1,90  $\mu$ M ve BChE; IC<sub>50</sub> = 2,10  $\mu$ M) en aktif türev olarak rapor edilmiştir (Şekil 2.71.).



**Şekil 2.71.** Bileşik 18a, 18b 19a, 19b ve 20'nin kimyasal yapıları.

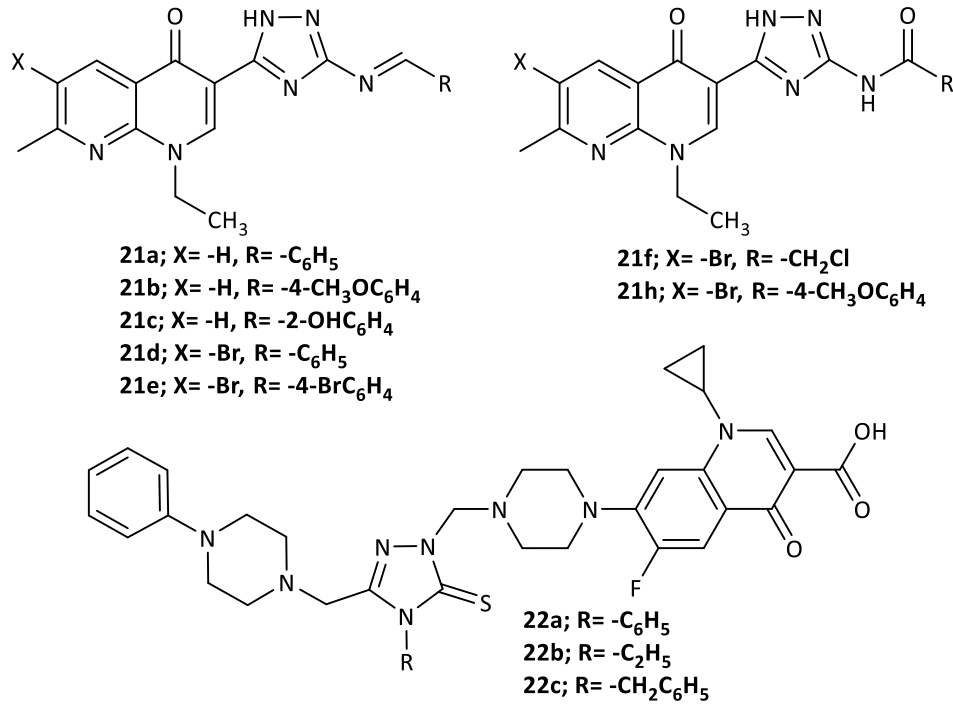
### Antibakteriyel Aktiviteleri

Mohamed ve ark. (179), yaptıkları bir çalışmada nalidiksik asit türevi olarak sentezledikleri bir seri naftiridinon-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini dirençli Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*), Gram-negatif (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) ve *Mycobacterium phlei* bakterilerine karşı *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşikler arasında *N*-[5-(6-sübstitüe-1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-okso-1,8-naftiridin-3-il)-2*H*-1,2,4-triazol-3-il]-sübstitübenzamid yapısındaki **Bileşik 21a-e** ve 3-[5-(4-sübstitübenzilidenamino)-2*H*-1,2,4-triazol-3-il]-6-bromo-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4(1*H*)-on yapısındaki **Bileşik 21f** ve **21h** nalidiksik asite dirençli *B. Subtilis*'e karşı dikkate değer antibakteriyel aktivite sergilemişlerdir (Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK): 3,68-6,50 µM). Ayrıca **Bileşik 21f** (IC<sub>50</sub>= 2,77 µM/mL) ve **21h**'nin (IC<sub>50</sub>= 1,94 µM/mL) *E. coli* DNA giraz



enzimine karşı nalidiksik asitle ( $IC_{50}= 1,74 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) karşılaştırıldığında güçlü inhibitör etki potansiyeline sahip oldukları bildirilmiştir (Şekil 2.72.).

Mermer ve ark. (180), bir seri yeni kinolon-1,2,4-triazol yapısında hibrit bileşikler sentezlemiş ve bu bileşikleri antibakteriyel, DNA giraz, topoizomerez IV aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Yürütülen biyolojik aktivite testi sonuçlarına göre bileşiklerin test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı 0,125-65  $\mu\text{g}/\text{mL}$  MİK değerleri ile orta-yüksek derecede antibakteriyel aktivite sergiledikleri ve yüksek DNA giraz inhibisyonu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Bileşiklerin Topoizomerez IV inhibisyonları değerlendirildiğinde ise zayıf etki gösterdikleri rapor edilmiştir. Tüm bileşikler arasında 1-siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-({4-sübstitüe-3-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit yapısındaki bileşiklerden triazolün 4-numaralı konumunda fenil sübstitüenti taşıyan **Bileşik 22a** ve etil sübstitüenti taşıyan **Bileşik 22b**'nin (MİK: 0,125-8,0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) *Staphlococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Acinetobacter haemolyticus*'a karşı en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip türevler iken; triazolün 4-numaralı konumunda benzil sübstitüenti taşıyan **Bileşik 22c** ( $IC_{50}= 0,95 \mu\text{M}$ ) en güçlü DNA giraz inhibitör aktivite gösteren bileşik olarak bildirilmiştir (Şekil 2.72.).



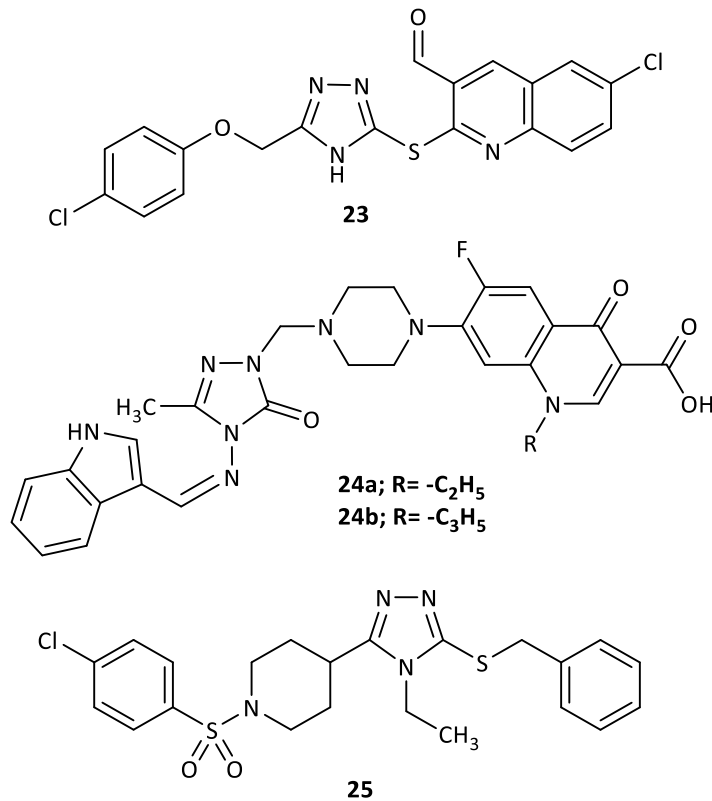
**Şekil 2.72.** Bileşik 21a-h ve 22a-c'nin kimyasal yapıları.

Kinolin-triazol hibrit bileşiklerinin sentezlenip *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia* mikroorganizmalarına karşı antibakteriyel aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, referans ilaç ampisilinle (MİK: 6,25 µg/mL) karşılaştırıldığında tüm türevlerin benzer veya daha yüksek antibakteriyel etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Türevler arasında tüm bakterilere karşı en güçlü antibakteriyel etkiye sahip türev ise 6-kloro-2-((5-((4-klorofenoksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)kinolin-3-karbaldehit (**Bileşik 23**, MİK: 3,125 µg/mL) olarak rapor edilmiştir (181) (Şekil 2.73.).

Uygun-Cebeci ve ark. (182), yürüttükleri bir çalışmada, moleküler hibridizasyon yöntemiyle tasarladıkları bir seri yeni indol-triazol türevlerinin antimikrobiyal aktivite sonuçlarına göre tüm türevlerin test edilen mikroorganizmalara karşı (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) antibakteriyel etki sergilediklerini bildirilmişlerdir. Yapısında florokinolon halkası içeren 7-[4-((4-(((1H-indol-3-il)metilen)amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il]-6-floro-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**Bileşik 24a**) ve 7-[4-((4-

((1*H*-indol-3-il)metilen)amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil piperazin-1-il)-6-floro-1-allil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asitin (**Bileşik 24b**) ise < 0,24 µg/mL MİK değerleri ile Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en etkili türevler oldukları rapor edilmiştir (Şekil 2.73.).

Amjad ve ark. (153), sentezledikleri bir grup piperidin-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerin *Escherichia coli* ve *Staphlococcus aureus* tarafından üretilen biyofilmi inhibe etme yeteneklerini değerlendirmişlerdir. Antibakteriyel aktivite sonuçlarına göre türevlerin *E. coli* tarafından üretilen biyofilmi % 73,43-81,91 oranında, *S. aureus* tarafından üretilen biyofilmi %14,61-93,71 oranında inhibe ettiklerini; referans olarak kullanılan penisilinle (*E. coli*; %84,13, *S. aureus*; %74,15) karşılaştırıldığında en yüksek etkiye sahip türevin ise 4-[5-(benziltiyo)-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-1-[(4-klorofenil)sülfonil]piperidin (**Bileşik 25**, *E. coli*; %81,91, *S. aureus*; %93,71) olduğunu bildirilmişlerdir (Şekil 2.73.).



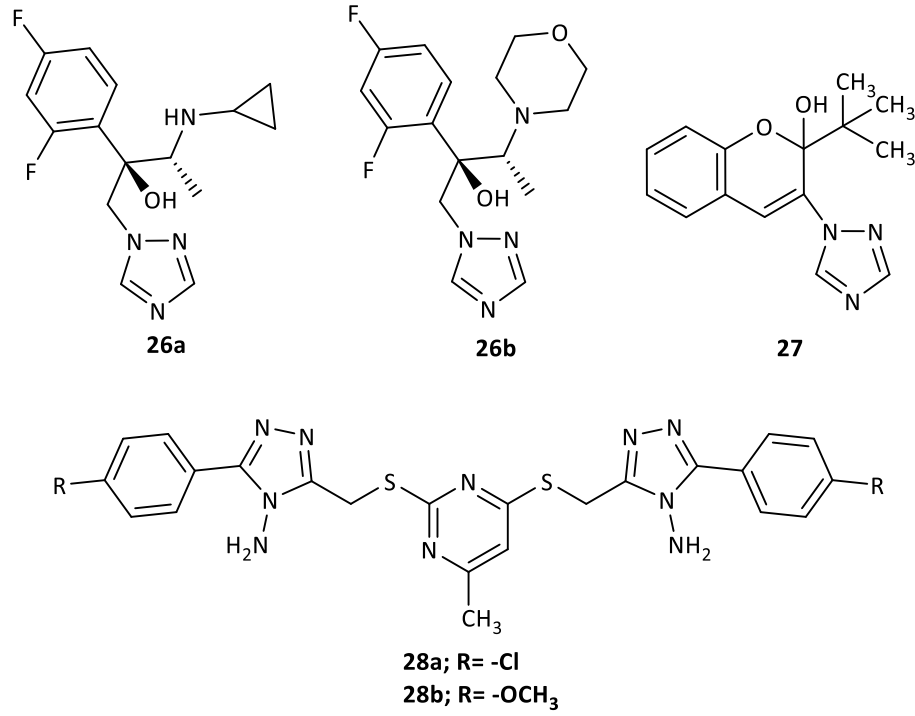
**Şekil 2.73.** Bileşik 23, 24a, 24b ve 25'in kimyasal yapıları.

### Antifungal Aktiviteleri

Vorikonazol türevi bir seri 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin tasarlanıp sentezlendiği bir çalışmada, tüm türevler, referanslar bileşikler olan flukonazol ve vorikonazol ile karşılaştırılarak üç mantar türüne (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigates*) karşı test edilmiştir. Taranan (2*R*,3*R*)-2-(2,4-diflorofenil)-3-sübstitüe-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2-bütanol yapısındaki tüm türevlerin *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigates*'e karşı MİK 80 değerleri 0,0156-0,5 µg/mL aralığında bulunmuştur. En aktif türevler olan siklopropilamino sübstitüenti taşıyan **Bileşik 26a** ve morfolin halkası taşıyan **Bileşik 26b** diğer mantar türlerine karşı da test edilmiştir ve bileşiklerin (MİK<sub>80</sub>: 0,0078-0,5 µg/mL) tüm suşlara karşı flukonazol ve vorikonazolden daha etkili oldukları bildirilmiştir (183) (Şekil 2.74.).

Yapılan başka bir çalışmada triazol-kromen türevlerinin *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron* suşlarına karşı antifungal aktivitesi araştırılmıştır. Aktivite sonuçlarına göre tüm türevler referans ilaçlar olan ketakonazol (MİK: 380–4750 µM) ve bifonazolden (MİK: 480–640 µM) daha yüksek antifungal aktivite sergilemiştir. 2-(*ter*-bütil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-kromen-2-ol (**Bileşik 27**) tüm suşlara karşı 22,1 µM ile 184,2 µM arasında değişen MİK değerleri ile en yüksek aktiviteye sahip bileşik olarak bildirilmiştir (184) (Şekil 2.74.).

Pirimidin çekirdeği taşıyan bir seri 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiyadiazol ve 1,2,4-oksadiazol türevi bileşiklerin çeşitli bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, 2,4-bis[5-(4-klorofenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ilmetiltiy]-6-metilpirimidin (**Bileşik 28a**, MİK: 38 µg/mL) ve 2,4-bis[5-(4-metoksifenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ilmetiltiy]-6-metilpirimidin (**Bileşik 28b**, MİK: 40 µg/mL) *Aspergillus Niger*'e karşı ketokonazole (MİK: 37 ± 3 µg/mL) yakın antifungal aktivite sergilemiştir (185) (Şekil 2.74.).



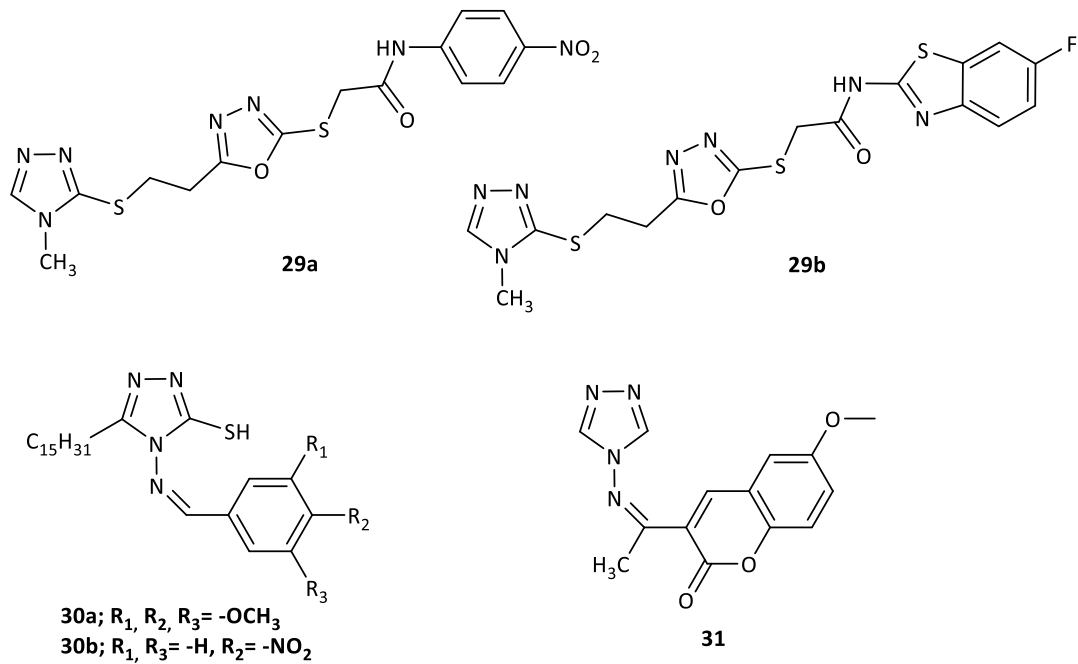
**Şekil 2.74.** Bileşik 26a, 26b, 27, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b ve 31'in kimyasal yapıları.

Kaya-Çavuşoğlu ve ark. (186), sentezledikleri triazol-oksadiazol yapısındaki bileşiklerin *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. glabrata* mantarlarına karşı antifungal ve apoptotik etkilerini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, 2-[(5-(2-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo]-*N*-(4-nitrofenil)asetamit (**Bileşik 29a**) ve *N*-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[(5-(2-((4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)etil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)tiyo]asetamit (**Bileşik 29b**) taranan tüm türevler arasında *C. albicans* ve *C. glabrata*'ya karşı 62,5 µg/mL MİK90 değeri ile en aktif türevler olarak bildirilmiştir (Şekil 2.75). Ayrıca, **Bileşik 29a** ve **29b**'nin apoptotik etkileri, test edilen mantar suşları üzerinde analiz edilmiştir ve MİK90 konsantrasyonlarında % 36,7- 42,3 arasında erken ve geç apoptotik etkileri olduğu rapor edilmiştir.

Kumari ve ark. (141), yürüttükleri bir çalışmada 5-pentadesil-4-((süstitüebenziliden)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol yapısındaki bileşiklerin Gram-pozitif (*Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli*) ile mantar suşlarına (*Candida albicans* ve *Aspergillus niger*) karşı antimikrobiyal aktivitelerini *in vitro* olarak değerlendirmiştir. Yürütülen aktivite

çalışmaları sonuçlarına göre trimetoksibenziliden yapısı taşıyan **Bileşik 30a** (MİK; *B. subtilis*, *E. coli*= 24,7 µM, MİK; *P. aeruginosa*, *C. albicans*= 12,3 µM) test edilen tüm organizmalara karşı referans olarak kullanılan siprofloksasin ve amoksisiline benzer antibakteriyel ve referans ilaç flukonazole benzer antifungal aktivite gösterirken; 4-nitrobenziliden yapısı taşıyan **Bileşik 30b** (MİK; 27,1 µM) *A. nigere* karşı kayda değer antifungal aktivite sergilemiştir (Şekil 2.75).

4-Amino-1,2,4-triazolün süstitüe 3-asetil-kumarinler ile reaksiyonu sonucu elde edilen *Schiff* bazlarının *Fusarium graminearum*'a karşı antifungal etkileri incelenmiş ve 3-[1-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)imino)etil]-6-metoksi-2*H*-benzopiran-2-onun (**Bileşik 31**, EC<sub>50</sub>= 6,74 µg/mL) flukonozolden (EC<sub>50</sub>=10,19 µg/mL) daha güçlü antifungal etkiye sahip olduğu olduğu rapor edilmiştir (187) (Şekil 2.75.).



**Şekil 2.75.** Bileşik 26a, 26b, 27, 28a, 28b, 29a, 29b, 30a, 30b ve 31'in kimyasal yapıları.

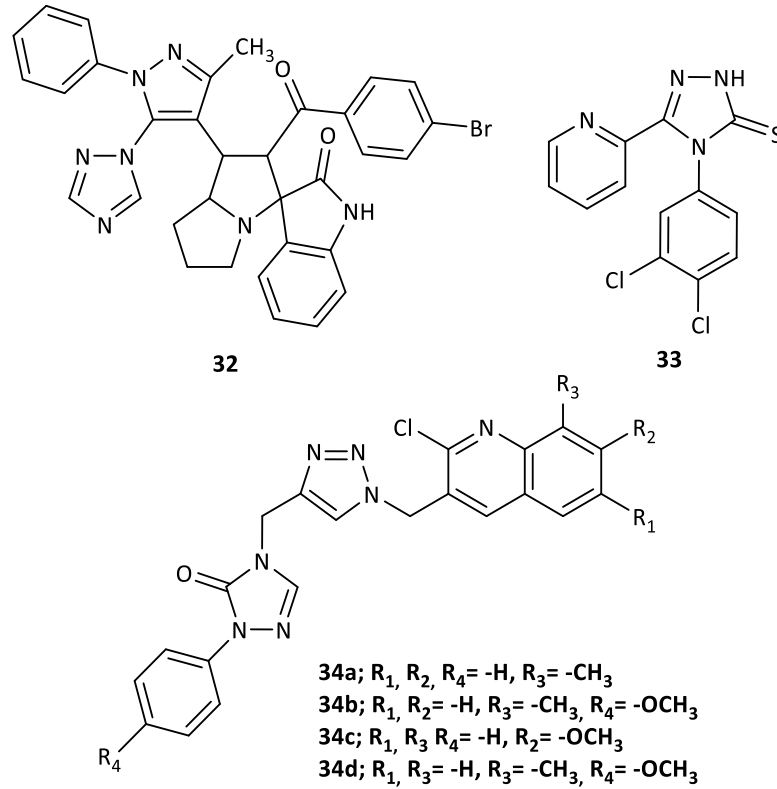
### Antitüberküler Aktiviteleri

Pogaku ve ark. (188), antitüberküler aktivite göstermesi beklenen bir seri 1,2,4-triazol-1-il-pirazol türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antitüberküler aktivitesi referans olarak etambutol kullanarak araştırmışlardır. Aktivite testi sonuçlarına göre bileşiklerin

kayda değer antitüberküler aktivite gösterdikleri (MİK: 0,78–12,5 µg/mL), en aktif türev olan 2'-(4-bromobenzoil)-1'-[3-metil-1-fenil-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1il)-1*H*-pirazol-4-il]-1',2',5',6',7',7a'-heksahidrospiro[indolin-3,3'-pirolizin]-2-onun (**Bileşik 32**, MİK: 0,78 µg/mL) ise birinci basamak antitüberküler ilaç etambutole (MİK: 1,56 µg/mL) kıyasla daha yüksek aktivite sergilediği bildirilmiştir (Şekil 2.76.). Ayrıca bileşikler, monosit makrofaj hücre dizilerine (RAW 264.7) karşı sitotoksosite analizi açısından incelenmiş ve tüm bileşiklerin, düşük toksisiteye sahip olduğu rapor edilmiştir.

4-Süstitüe-5-(piridin-2-il)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon yapısındaki bileşiklerin sentezlenip, antitüberküler aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (MİK: 0,976 µg/mL), *M. pheli* (MİK: 7,81 µg/mL) ve *Mycobacterium timereck* (MİK: 62,6 µg/mL)'e karşı en aktif türevin triazolün 4-numaralı konumunda 3,4-diklorofenil halkası taşıyan **Bileşik 33** olduğu bildirilmiştir (189) (Şekil 2.76.).

4-[(1-((2-Kloro-6,7,8-süstitüekinolin-3-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-2-(süstitüefenil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on türevi bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'e karşı antitüberküler ve *Candica albicans*, *Aspergillus niger*, *A.s flavus* ve *A. fumigatus*'a karşı antifungal etkilerinin incelendiği bir çalışmada elde edilen sonuçlar izoniyazit, siprofloksasin, pirazinamit ve flukonazol ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğunun *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 1,60 µg/mL ile 25 µg/mL arasında değişen MİK değerleri ile kayda değer aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur. **Bileşik 34a-d** (MİK: 1,60 µg/mL) referans ilaçlar olan izoniyazit (MİK: 1,60 µg/mL), siprofloksasin (MİK: 3,12 µg/mL), pirazinamit (MİK: 6,25 µg/mL) ile kıyaslandığında benzer veya daha yüksek antitüberküler etki sergilemiştir (Şekil 2.76.). Ayrıca bileşiklerin test edilen tüm mantar türlerine karşı da 0,2 µg/mL ile 50 µg/mL aralığındaki MİK değerleri ile yüksek antifungal etki gösterdiği rapor edilmiştir (190).



**Şekil 2.76.** Bileşik 32, 33 ve 34a-d'nin kimyasal yapıları.

### Antiviral Aktiviteleri

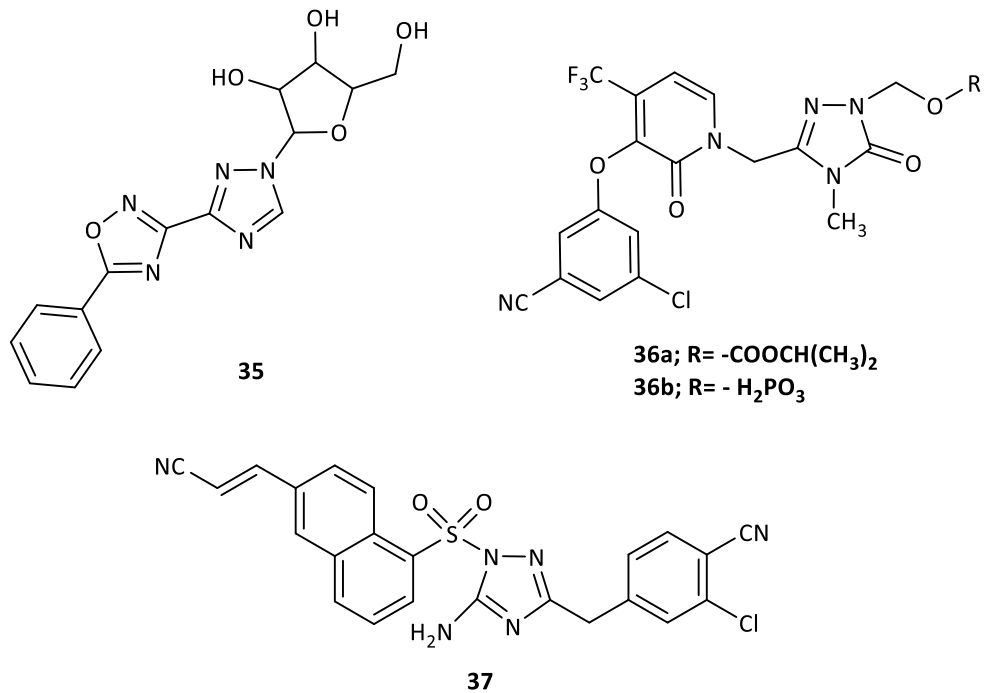
Zhurilo ve ark. (191), triazol halkası taşıyan ribavirin türevlerini sentezlemiş ve tüm türevleri *Herpes simplex* virüsü (tip 1, L2 suşu) ile enfekte olmuş SPEV hücrelerinde, Vero E6 hücrelerinde ve influenza A virüsü H5N1 (A/duck/Novosibirsk/56/05)'ne karşı antiviral aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(hidroksimetil)-5-[3-(5-fenil-1,2,4-oksadiazol-3-il)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]-tetrahidrofuran-3,4-diol (**Bileşik 35**, IC<sub>50</sub>= 12,5 µg/mL) referans ilaç ribavarinine kıyasla (IC<sub>50</sub>= 8,8 µg/mL) HCV'ye karşı yüksek antiviral etki sergilemiştir. Ayrıca test edilen bileşiklerinin 1000 µg/mL konsantrasyonda bile sitotoksik etki göstermediği yapılan testler ile kanıtlanmıştır (Şekil 2.77.).

Wang ve ark. (192), yürüttükleri bir çalışmada doravirin-asetamit yapısında yeni bir seri türevin antiviral etkilerini ve vahşi tip virüs HIV-1 ile enfekte olmuş MT-4 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemiştir. MT-4 hücrelerinde yapılan testler sonucu bileşiklerin çoğunun, vahşi tip virüs HIV-1 suşuna karşı kayda değer



antiviral aktivite sergilediği; bileşikler arasında 1,2,4-triazol halkası taşıyan [3-((3-(3-kloro-5-siyanofenoksi)-2-okso-4-(triflorometil)piridin-1(2*H*)-il)metil)-4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil izopropil karbonat (**Bileşik 36a**,  $EC_{50}=0,262 \mu\text{M}$ ) ve [3-((3-(3-kloro-5-siyanofenoksi)-2-okso-4-(triflorometil)piridin-1(2*H*)-il)metil)-4-metil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]metil dihidrojen fosfatın (**Bileşik 36b**,  $EC_{50}= 1,22 \mu\text{M}$ ) WT HIV-1'e karşı referans ilaç lamivudinden ( $EC_{50}= 12,8 \mu\text{M}$ ) daha yüksek antiviral aktivite gösterdiği ve düşük sitotoksositeye sahip oldukları rapor edilmiştir (Şekil 2.77.).

HIV-1 nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörlerinin (NNRTI) geliştirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada, en umut verici türev olan (*E*)-4-[(5-amino-1-((6-(2-siyanovinil)naftalen-1-il)sülfonil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-2-kloro-benzonitrilin (**Bileşik 37**,  $EC_{50}= 0,24 \text{ nM}$ ) referans ilaç rilpivirin ile ( $EC_{50}= 0,16 \text{ nM}$ ) karşılaştırıldığında TZM hücrelerinde HIV-1'e karşı kayda değer antiviral aktivite sergilediği ve düşük sitotoksositeye sahip olduğu bulunmuştur (193) (Şekil 2.77.).



Şekil 2.77. Bileşik 35, 36a, 36b ve 37'nin kimyasal yapıları.

### Antiinflamatuvar Aktiviteleri

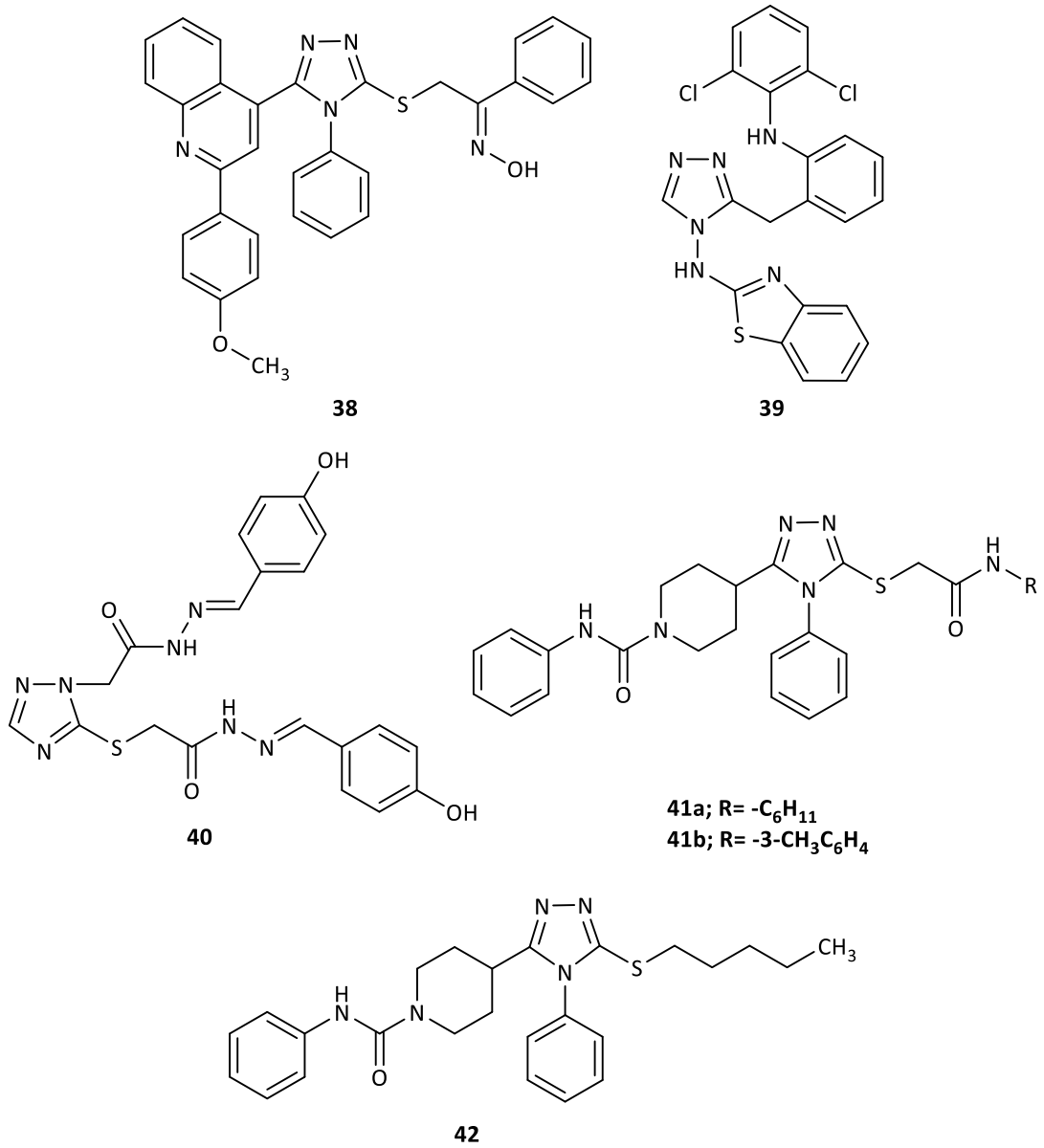
Kinolin halkası taşıyan bir seri 1,2,4-triazol-3-tiyol bileşiklerinin antiinflamatuvar aktiviteleri karagenin ile indüklenmiş pence ödemi testi ile incelenmiştir. Aktivite sonuçlarına göre tüm türevlerin dikkate değer antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları ve referans ilaç indometazine kıyasla düşük ülserojenik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca en aktif bileşiklerin COX-1 ve COX-2 izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkileri *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve çoğu türevin ( $IC_{50}= 0,48-28 \mu M$ ) COX-1 enzimine karşı seçici inhibitör etki gösterdiği; 2-[(5-(2-(4-metoksifenil)kinolin-4-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-1-feniletan-1-on oksimin (**Bileşik 38**) ise hem COX-1 ( $IC_{50}= 0,48\pm 0,07 \mu M$ ) hem de COX-2 ( $IC_{50}= 1,6\pm 0,15 \mu M$ ) enzimlerine karşı en güçlü inhibitor aktiviteye sahip türev olduğu bildirilmiştir (194) (Şekil 2.78.).

Tariq ve ark. (195), iki seri benzotiyazol/benzoksazol halkaları taşıyan 1,2,4-triazol yapısında bileşik sentezlemiş ve bileşikleri *in vitro* albumin denatürasyon inhibisyon testi ile antiinflamatuvar aktiviteleri ve p38 $\alpha$  MAP kinaz inhibisyonu açısından değerlendirmiştir. Kayda değer *in vitro* etki gösteren bileşiklerin *in vivo* antiinflamatuvar etkileri karagenin ile indüklenmiş pence ödemi testi ile incelenmiştir. Test sonuçlarına göre N-[3-(2-((2,6-diklorofenil)amino)benzil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]benzo[d]tiyazol-2-amin (**Bileşik 39**) %85,31 ödem inhibisyonu ile en aktif bileşik olarak rapor edilmiştir. Ayrıca bileşiğin düşük ülserojenik etkisi olduğu ve lipid peroksidasyonu üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. **Bileşik 39**'un ( $IC_{50}= 0,036\pm 0,12 \mu M$ ) referans bileşik olarak kullanılan SB 203580'den ( $IC_{50}= 0,043\pm 0,14 \mu M$ ) daha üstün p38 $\alpha$  MAP kinaz inhibitör potansiyeline sahip olduğu yapılan test ile gösterilmiştir (Şekil 2.78.).

Antiinflamatuvar etkili bileşikler geliştirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazollerin hidrazonları sentezlenmiş ve N'-(süstitüebenziliden)-2-[(1-(2-(2-(4-süstitüebenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)tiyo]asetohidrazit yapısında bir seri bileşik elde edilmiştir. Bu bileşikler *in vitro* radikal süpürücü etkileri ile *in vivo* antiinflamatuvar aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. En aktif türevin

%64,44 inhibisyonuna neden olan *N'*-(4-hidroksibenziliden)-2-((1-(2-(2-(4-hidroksibenziliden)hidrazinil)-2-oksoetil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)tiyo)asetohidrazit (**Bileşik 40**) olduğu ve bu türevin (%95,31 ± 0,12) askorbik asite (%95,36 ± 1,24) benzer DPPH radikali azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (144) (Şekil 2.78.).

4-[5-((2-(Süstitüeamino)-2-oksoetil)tiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-*N*-fenil piperidin-1-karboksamit yapısında bir seri bileşiğin *in vitro* 15-LOX inhibitör potansiyeli incelenmiş ve aktivite sonuçlarına göre bileşiklerin referans olarak kullanılan kersetin (IC<sub>50</sub>= 4,86 µM) ile karşılaştırıldığında 9,25-56,35 µM aralığındaki IC<sub>50</sub> değerleriyle önemli 15-LOX inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir. Taranan tüm bileşikler arasında, en yüksek aktiviteye sahip türevlerin sikloheksil amino yapısı taşıyan **Bileşik 41a** (IC<sub>50</sub>= 9,25 µM) ve 3-metilfenilamino yapısı taşıyan **Bileşik 41b** (IC<sub>50</sub>= 9,54 µM) olduğu bildirilmiştir (196) (Şekil 2.78.). 15-LOX inhibitor etki göstermesi beklenen benzer türevlerin sentezlendiği başka bir çalışmada, tüm türevlerin kersetin ile kıyaslandığında kayda değer 15-LOX inhibisyonu sergiledikleri (IC<sub>50</sub>= 12,52- 108,65 µM) ve mononükleer lenfosit hücreleri üzerinde düşük sitotoksik etkiye sahip oldukları; en aktif türevin ise 4-[5-(pentiltiyo)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-*N*-fenilpiperidin-1-karboksamit (**Bileşik 42**, IC<sub>50</sub>= 12,52 µM) olduğu bildirilmiştir (197) (Şekil 2.78.).



**Şekil 2.78.** Bileşik 38, 39, 40, 41a, 41b ve 42'nin kimyasal yapıları.

### Antikonvülsan Aktiviteleri

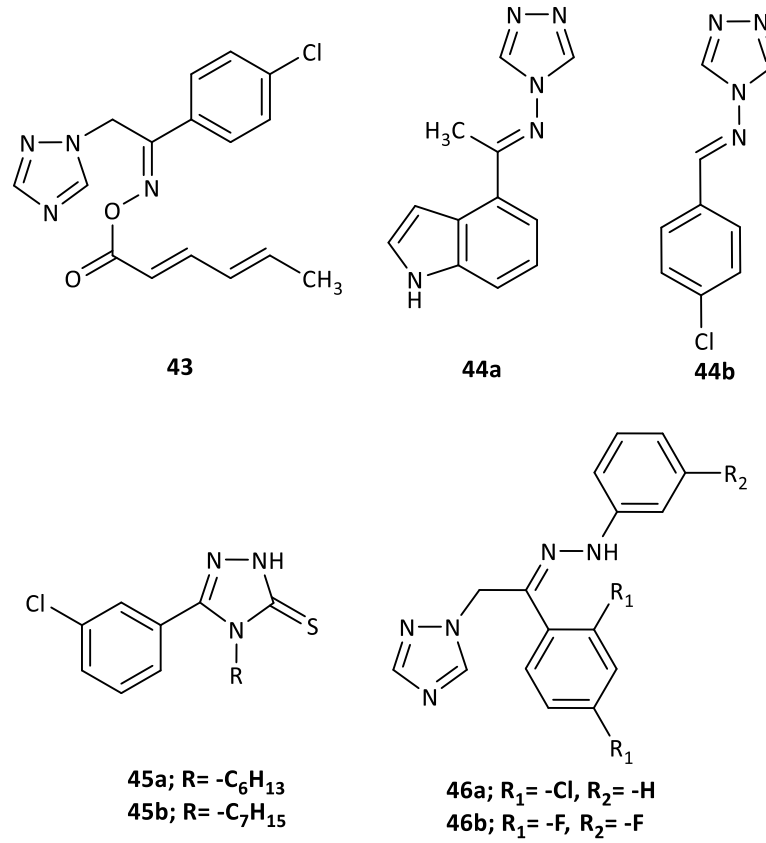
Sarı ve ark. (198), yürüttükleri bir çalışmada bir seri 1,2,4-triazol türevlerini maksimal elektroşokla indüklenen nöbet (MES) testi ve rotarod testlerini kullanarak antikonvülsan aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerin çoğunun MES kaynaklı nöbetlere karşı 100 mg/kg dozda önemli koruyucu etkiler gösterdiği bildirmiştir. Ayrıca 1-(4-klorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-1-on *O*-(heksa-2,4-

dienoil)oksimin (**Bileşik 43**) en aktif türev olduğu ve nörotoksik etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir (Şekil 2.79.).

Lingappa ve ark. (199), potansiyel antikonvülsan bileşikler olan bir grup 4-amino-1,2,4-triazol türevi bileşik sentezlemiş ve antiepileptik etkilerini *in vivo* MES testi aracılığıyla 100 mg/kg dozda fenitoin (Koruyucu etki %75,8) ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. MES testi sonucuna göre 1-(1*H*-indol-4-il)-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)etan-1-iminin (**Bileşik 44a**) %65,42 oranında ve 1-(4-klorofenil)-*N*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metaniminin (**Bileşik 44b**) %64,42 oranında koruyucu etkiye sahip oldukları ve nörotoksik olmadıkları bildirilmiştir (Şekil 2.79.).

Bir seri 4-alkil-5-sübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin antikonvülsan aktiviteleri farelerde MES testi ile incelenmiş ve en umut verici türevler olan 5-(3-klorofenil)-4-hekzil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**Bileşik 45a**) ve 5-(3-klorofenil)-4-heptil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (**Bileşik 45b**) psikomotor nöbet modeline tabi tutulmuştur (Şekil 2.79.). **Bileşik 45a** ve **45b**'nin referans olarak kullanılan levetirasetama benzer koruyucu etki gösterdikleri ve nörotoksik olmadıkları rapor edilmiştir (146).

Antikonvülsan etkili bileşikler geliştirmek amacıyla yapılan bir başka çalışmada, bir seri 1-(2-(2,4-disübstitüefenil)-2-(2-(3-sübstitüfenil)hidraziniliden)etil)-1*H*-1,2,4-triazol türevi yeni bileşik, MES testi ve pentilentetrazol (PTZ) ile indüklenen nöbet testleri kullanılarak antikonvülsan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Test sonuçlarına göre (*E*)-1-[2-(2,4-diklorofenil)-2-(2-fenilhidraziniliden)etil]-1*H*-1,2,4-triazol (**Bileşik 46a**) ve (*E*)-1-[2-(2,4-diflorofenil)-2-(2-(3-florofenil)hidraziniliden)etil]-1*H*-1,2,4-triazol (**Bileşik 46b**)'nin, MES kaynaklı nöbetlere karşı en etkili türevler olduğu bildirilmiştir (200) (Şekil 2.79.).



**Şekil 2.79.** Bileşik 43, 44a, 44b, 45a, 45b, 46a ve 46b'nin kimyasal yapıları.

### Antikanser Aktiviteleri

Tokala ve ark. (201), 1,2,4-triazol halkası içeren bir seri üre ve tiyöüre yapısında bileşiğin meme (MCF-7, MDA-MB-231), akciğer (A549), prostat (DU145) ve fare melanom (B16-F10) hücre hatlarına karşı sitotoksitelerini 5-flurourasil ile karşılaştırmalı olarak değerlendirmiştir. 3-[(3,5-Ditriflorometil)fenil]-1-(4-siyanofenil)-1-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)tiyöüenin (**Bileşik 47**, IC<sub>50</sub>= 7,22 µM) tüm test edilen bileşikler arasında MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı önemli sitotoksik etki gösterdiği ve sağlıklı insan hücreleri (L-132) üzerinde düşük toksik etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.80.).

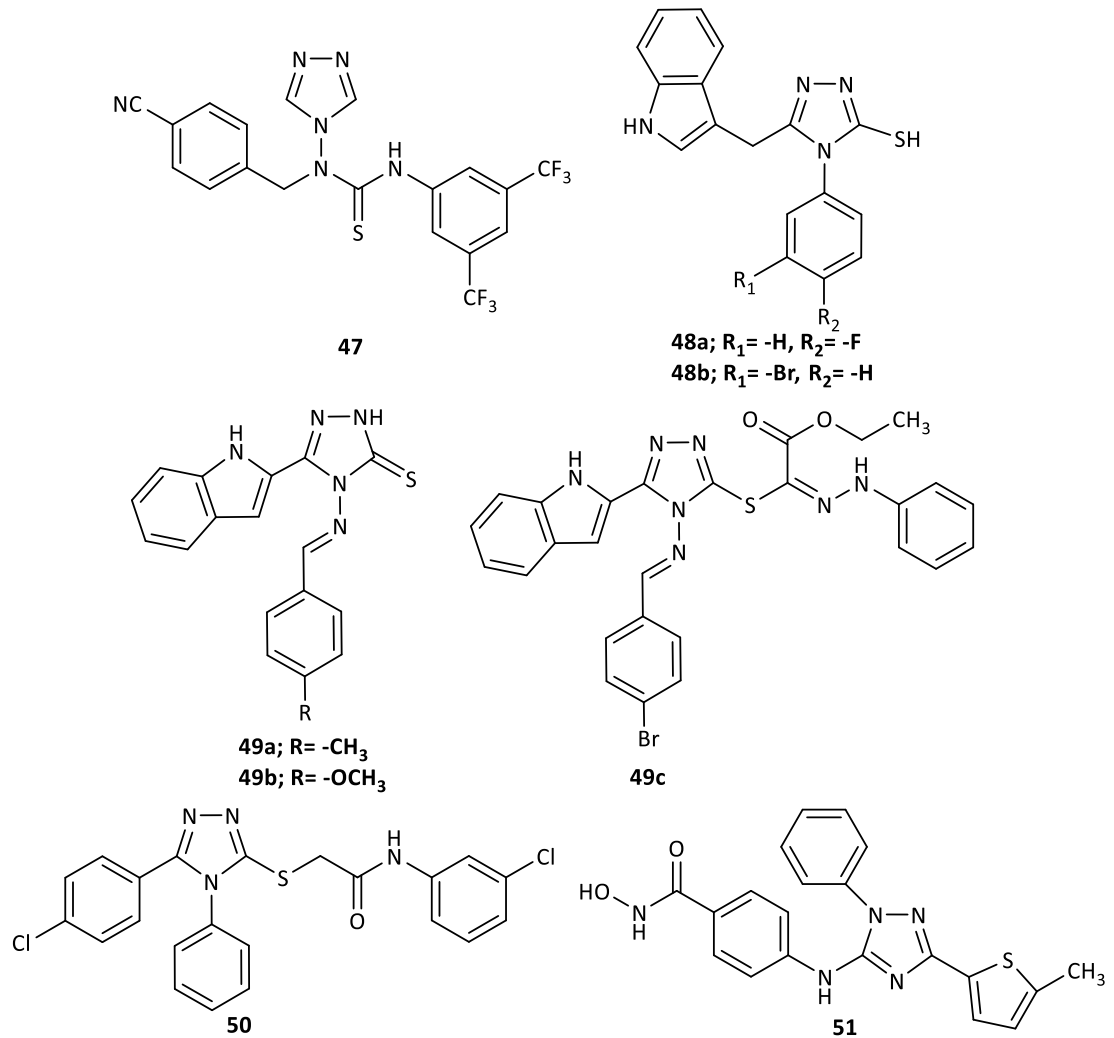
Topsentin analogları olarak 1,3,4-oksadiazol ve 1,2,4-triazol türevi iki seri bileşiğin sentezlendiği bir çalışmada tüm türevler 10 µM konsantrasyonda 60 farklı insan kanser hücre hattına karşı antiproliferatif aktiviteleri açısından test edilmiş ve bileşiklerin kolon (HCC-2998) ve meme (MCF-7, T-47D) kanser hücre hatlarına karşı

daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Triazol yapısındaki bileşikler içinde 5-[(1*H*-indol-3-il)metil]-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol (**Bileşik 48a**) ve 5-[(1*H*-indol-3-il)metil]-4-(3-bromofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyolün (**Bileşik 48b**) MCF-7 insan kanser hücre hattına karşı, sırasıyla 3,06  $\mu$ M ve 3,30  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerleri ile referans ilaç doksorubisinden (IC<sub>50</sub>= 6,31  $\mu$ M) daha yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (202) (Şekil 2.80.).

Al-Hussain ve ark. (112), indol-1,2,4-triazol yapısı taşıyan bir seri bileşiği VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitör etkisi ve iki insan böbrek hücre hatlarına (CAKI-1, A498) karşı antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. *In vitro* kinaz testi sonuçlarına göre tüm türevlerin kayda değer inhibitör etkiye sahip oldukları; 5-(1*H*-indol-2-il)-4-süstitübenzilidenamino-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon türevleri içinde triazol halkasının 4-numaralı konumuna 4-metilbenzilidenamino grubunun bağlı olduğu **Bileşik 49a** (IC<sub>50</sub>= 0,034  $\mu$ M) ve triazol halkasının 4-numaralı konumuna 4-metoksibenzilidenamino grubunun bağlı olduğu **Bileşik 49b**'nin (IC<sub>50</sub>= 0,046  $\mu$ M) ve etil 2-[(4-süstitübenzilidenamino)-5-(1*H*-indol-2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tiyo]-2-(2-fenilhidraziniliden)asetat türevleri içinde ise 4-bromobenzilidenamino yapısı taşıyan **Bileşik 49c** (IC<sub>50</sub>= 0,046  $\mu$ M) ise referans ilaç sunitinibden (IC<sub>50</sub>= 0,075  $\mu$ M) daha güçlü inhibitör potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.80.). Ayrıca bu türevlerin test edilen böbrek hücre hatları CAKI-1 ve A498'in büyümesini etkili bir şekilde inhibe ettikleri rapor edilmiştir.

Patel ve ark. (203), yaptıkları bir çalışma ile potansiyel antikanser ajanlar olarak bir seri 3-(süstitübenziltiyo)-5-(4-klorofenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol ve 2-[(5-(4-klorofenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-süstitüfenilasetamit yapısındaki bileşikleri A549, U87 ve HL60 hücre hatlarına karşı antiproliferatif aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Aktivite sonuçlarına göre bileşikler, test edilen kanser hücre hatlarına karşı orta ile yüksek *in vitro* antiproliferatif aktivite sergilemiştir. 2-[(5-(4-klorofenil)-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-fenilasetamit (**Bileşik 50**), A549, U87 ve HL60 hücre hatlarına karşı sırasıyla 3,854  $\mu$ M, 4,151  $\mu$ M ve 17,522  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değerleriyle en güçlü aktiviteyi göstermiştir (Şekil 2.80.).

Zhang ve ark. (204), potansiyel mide kanseri tedavisinde kullanılabilecek potansiyel antikanser etkili bir grup 1,3-diaril-1,2,4-triazol yapısındaki türevleri sentezlemiş ve histon deasetilaz-6 (HDAC6) ve HDAC1 enzimlerine karşı *in vitro* inhibitör etkilerini değerlendirmiştir. Aktivite sonuçlarına göre, HDAC6'ya karşı en yüksek inhibitör etkiye sahip türevin *N*-hidroksi-4-[(3-(5-metiltiyofen-2-il)-1-fenil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)amino]benzamid (**Bileşik 51**,  $IC_{50} = 30,6$  nM) olduğu ve HDAC1'e göre 128 kat seçiciliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca **Bileşik 51**'in gastrik kanser hücre hattı MGC803 üzerinde mitokondriyle ilişkili apoptozu indükleyerek ve MGC803 hücrelerinin metastaz yeteneğini baskılayarak güçlü antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.80.).



**Şekil 2.80.** Bileşik 47, 48a, 48b, 49a-c, 50 ve 51'in kimyasal yapıları.



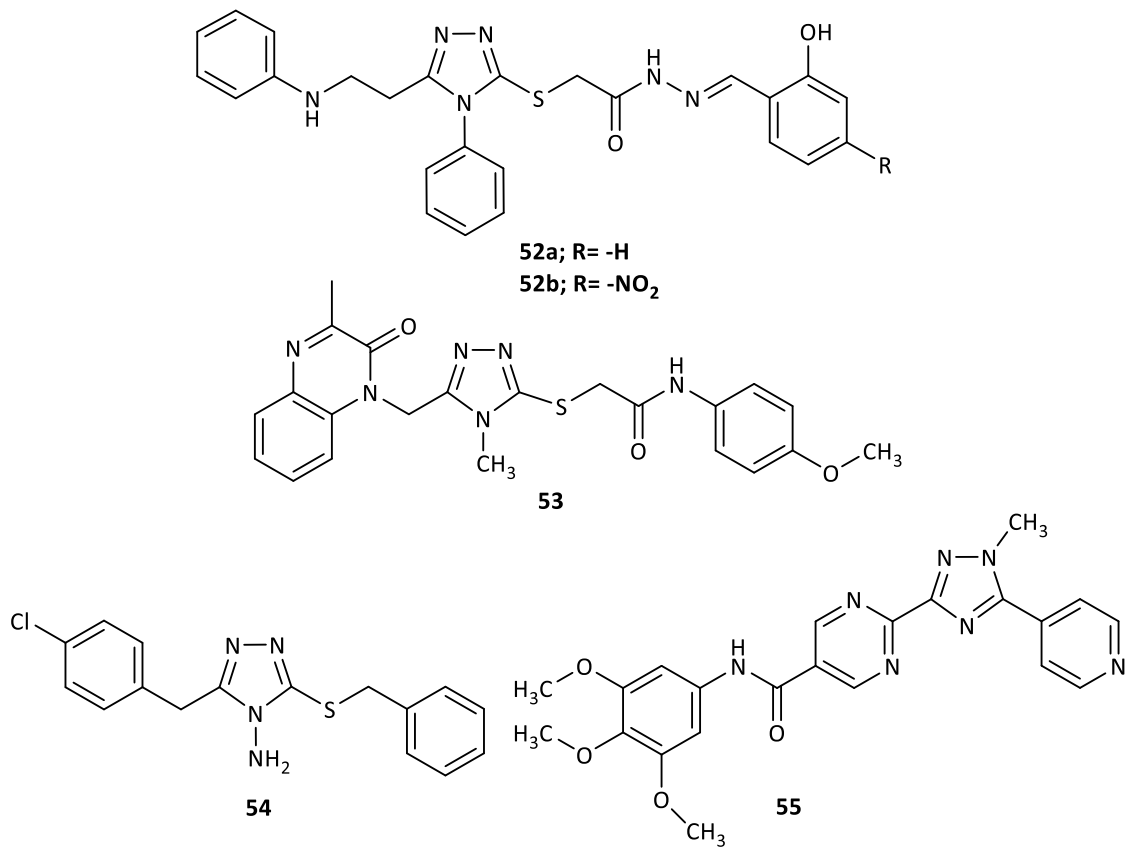
Šermukšnytė ve ark. (205), 4-fenil-3-[2-(fenilamino)etil]-1,2,4-triazol-5-tiyondan hareketle bir seri hidrazon türevi sentezlenmiş ve elde ettikleri bileşiklerin insan melanom IGR39, insan üçlü negatif meme kanseri (MDA-MB-231) ve pankreas karsinomu (Panc-1) hücre hatlarına karşı sitotoksiteleri ve seçiciliklerini değerlendirmişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucu bileşiklerin melanom IGR39 hücre hattına karşı daha duyarlı olduğu; *N'*-(2-hidroksibenziliden)-2-[(4-fenil-5-(2-(fenilamino)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazit (**Bileşik 52a**) ve *N'*-(2-hidroksi-4-nitrobenziliden)-2-[(4-fenil-5-(2-(fenilamino)etil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetohidrazitin (**Bileşik 52b**) ise test edilen tüm kanser hücre hatlarına karşı en aktif türevler olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.81.).

Zengin ve ark. (206), potansiyel antikanser ajanlar ve VEGFR-2 inhibitörleri olarak bir seri *N*-(sübstitüefenil/heteroaril)-2-[(4-metil-5-((3-metil-2-oksokinoksalin-1(2*H*)-il)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit yapısında bileşik sentezlemiştir. Yapılan biyolojik aktivite sonuçlarına göre bileşiklerin referans ilaçlar staurosporin ( $GI_{50} = 8,39 \mu M$ ) ve sorafenib ( $GI_{50} = 11,20 \mu M$ ) ile karşılaştırıldığında 1,6 ile 8,06  $\mu M$  arasında değişen  $GI_{50}$  değerleri ile MCF-7 hücre hattı üzerinde güçlü inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca bileşikler *in vitro* VEGFR-2 inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve *N*-(4-metoksifenil) yapısı taşıyan **Bileşik 53**'ün ( $IC_{50} = 0,037 \mu M$ ) sorafenibden ( $IC_{50} = 0,045 \mu M$ ) daha güçlü VEGFR-2 inhibitör etki gösterdiği rapor edilmiştir (Şekil 2.81.).

Fawzt ve ark. (150), meme kanseri transkripsiyon 3 (STAT3) enziminin inhibitörleri olarak 3,5-disübstitüe-1,2,4-triazol ve 3,5-disübstitüe-1,3,4 oksadiazol türevlerini tasarlamış ve sentezlemiştir. Aktivite sonuçlarına göre, MCF7 hücrelerine karşı en aktif türev olan 3-(benziltiyo)-5-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-aminin (**Bileşik 54**,  $IC_{50} = 1,5 \mu M$ ), STAT3 enzimine karşı da kayda değer inhibitör etki sergilediği rapor edilmiştir (Şekil 2.81.).

*N*-(Sübstitüefenil)-2-[1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]pirimidin-5-karboksamit yapısındaki bir seri bileşiğin *in vitro* antikanser aktivitesi, MTT yöntemi kullanılarak MCF-7 (insan meme kanseri), A549 (insan akciğer kanseri), Colo-205

(insan kolon kanseri) ve A2780 (insan yumurtalık kanseri) kanser hücre hatlarına karşı incelenmiş ve sonuçlar pozitif kontrol olarak kullanılan etoposid ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Yürütülen aktivite sonuçlarına göre tüm türevlerin referans ilaç etoposite benzer veya daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği; *N*-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-[1-metil-5-(piridin-4-il)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il]pirimidin-5-karboksamitin (**Bileşik 55**) ise en umut verici aktiviteyi sergilediği rapor edilmiştir (207) (Şekil 2.81.).



**Şekil 2.81.** Bileşik 52a, 52b, 53-55'in kimyasal yapıları.

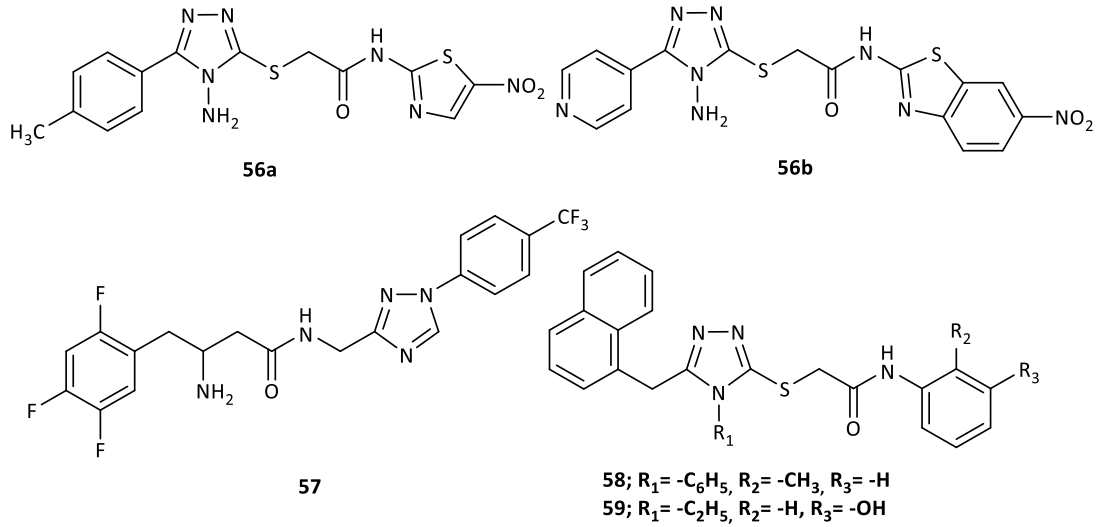
### Antidiyabetik Aktiviteleri

2-[(4-Amino-5-aril-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(tiyazol/benzotiyazol-2-il)asetamid türevlerinin sentezlenip, aldoz redüktaz enzimi üzerine inhibitör etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 2-[(4-amino-5-(4-metilfenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(5-nitrotiyazol-2-il)asetamid (**Bileşik 56a**,  $K_i = 0,04 \mu\text{M}$ ) ve 2-[(4-amino-5-(3-

piridil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-(6-nitrobenzotiyazol-2-il)asetamitin (**Bileşik 56b**,  $K_i = 0,08 \mu\text{M}$ ) referans ilaç kersetinden ( $K_i = 5,66 \mu\text{M}$ ) daha yüksek inhibitör etki sergilediği rapor edilmiştir (Şekil 2.82.). Ayrıca **Bileşik 56a** ve **56b**'nin L929 fare fibroblast (sağlıklı) hücre hattı üzerinde sitotoksik etkisi MTT testi ile incelenmiş ve bileşiklerin toksik etki göstermedikleri bildirilmiştir (208).

Fuh ve ark. (209), potansiyel dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri olarak *N,O*-disübstitüe glikolamit, *N,N'*-disübstitüe glisinamit,  $\beta$ -amino ester ve  $\beta$ -amino amit grupları taşıyan bir seri 1,3,5-trisübstitüe-1,2,4-triazol türevlerinin, sentez ve biyolojik aktivite çalışmalarını yürütmüşlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, test edilen tüm bileşiklerin referans ilaç sitagliptin ( $IC_{50} = 28 \text{ nM}$ ) ile karşılaştırıldığında kayda değer DPP-4 inhibitör etki sergilediği; 3-amino-*N*-[(1-(4-(triflorometil)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]-4-(2,4,5-triflorofenil)bütanamitin (**Bileşik 57**,  $IC_{50} = 34,4 \text{ nM}$ ) ise en güçlü inhibitör etkili türev olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.82.).

4-Fenil-1,2,4-triazol-3-il-tiyo-*N*-fenilasetamit yapısına sahip bir seri bileşiğin  $\alpha$ -glukozidaz enzimi üzerine inhibitör etkilerinin incelendiği bir çalışmada, tüm bileşiklerin  $0,11 \mu\text{M}$  ile  $21,89 \mu\text{M}$  aralığında  $IC_{50}$  değerleri ile pozitif kontrol Vogliboz ( $IC_{50} = 35,12 \mu\text{M}$ ) ile karşılaştırıldığında yüksek aktivite gösterdiği, *N*-(2-metilfenil)-2-[(4-fenil-5-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 58**,  $IC_{50} = 0,11 \mu\text{M}$ ) ise tüm türevler arasında en aktif türev olduğu bildirilmiştir (143) (Şekil 2.82). Aynı araştırmacılar  $\alpha$ -glukozidaz inhibitör etkiye sahip bileşiklere ulaşmak amacıyla yürüttükleri bir başka çalışmada ise triazol halkasının 4-numaralı konumunda 4-fenil yerine 4-etil sübstitüenti taşıyan *N*-sübstitüeeasetamit türevleri sentezlemiştir. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre *N*-(3-hidroksifenil)-2-[(4-etil-5-(naftalen-1-ilmetil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamitin (**Bileşik 59**,  $IC_{50} = 158,4 \mu\text{M}$ ) pozitif kontrol olan akarboza ( $IC_{50} = 351,3 \mu\text{M}$ ) kıyasla daha yüksek  $\alpha$ -glukozidaz inhibitör etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (210) (Şekil 2.82.).



**Şekil 2.82.** Bileşik 56a, 56b, 57-59'un kimyasal yapıları.

## 2.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı, merkezi sinir sisteminin çeşitli kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları ile ortaya çıkan ilerleyici, kronik, çok faktörlü nörodejeneratif bir hastalıktır. Demansın en yaygın türü olan ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artan AH, bilişsel fonksiyonlarda azalma, davranışsal değişiklikler, yakın bellek kaybı şeklinde ortaya çıkan ölümcül bir hastalıktır (3).

AH, ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatristi ve nöropatoloğu Alois Alzheimer tarafından keşfedilmiştir. Alois Alzheimer, bilişsel ve konuşma becerilerinde bozukluklar, halüsinasyonlar, deliryum ve demans nedeniyle takip ettiği 51 yaşındaki Auguste Deter isimli hastasının ölümü sonrası yapmış olduğu otopside hastanın beyinde serebral atrofi, senil plaklar ve nörofibriller yumaklara rastlamıştır ve bu durumu presenil demans vakası olarak yayınlamıştır. 1910 yılında ise psikiyatrist Emil Kraepelin tarafından bu hastalık "Alzheimer Hastalığı" olarak tanımlanmıştır (211).

İlerleyici bir hastalık olan Alzheimer hastalığında sinir hücrelerinin hasarı ile birlikte hastalığın klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Sinir hücresi hasarı öncelikle öğrenme ve hafızayla ilgili hücrelerde başlar ve daha sonra düşünme, yargılama ve davranışları düzenleyen hücrelere yayılır. Hastalığın son evresinde hareketi kontrol ve koordine eden hücreler etkilenir. Hastalığa ait klinik bulgular kişiler arasında farklılık

göstermesine ve farklı zamanlara ortaya çıkabilmesine rağmen, hastalığın çoğunlukla en erken ve önemli klinik bulgusu yakın bellek bozukluğudur. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte yargılama, problem çözme, karar verme gibi yürütücü fonksiyonlar, konuşma, dikkat, görsel fonksiyonlar, bilişsel ve davranışsal işlev bozuklukları gözlenmektedir. AH'de, hastalığın ilerleme hızı bireysel farklılık gösterse de semptomlar zaman içerisinde şiddetlenir tanı konan hastaların ortalama yaşam süreleri, semptomlar ortaya çıktıktan sonra 5 ile 8 yıldır. AH, klinik bulguların şiddetine göre üç evrede değerlendirilir (212).

### ***Erken evre Alzheimer Hastalığı***

Erken evrede hastalarda öğrenme bozuklukları ve hafıza kayıpları görülmektedir. Kişi bu evrede bağımsız bir şekilde yaşamını sürdürebilir ancak ortaya çıkan bazı bilişsel bozukluklar nedeniyle çeşitli konularda desteğe ihtiyaç duyarlar. Doğru kelimeyi veya ismi bulmakta güçlük, yakın zamanda olan olayları hatırlayamama ve yeni bilgi edinmede güçlük, planlama ve organizasyonda zorlanma gibi semptomlar bu evrede ortaya çıkar (212–214).

### ***Orta evre Alzheimer Hastalığı***

Orta evre genellikle en uzun evredir ve yıllarca sürebilir. Bu evrede sinir hücrelerinde meydana gelen hasar hastanın kendini ifade etmesini ve yardım almadan günlük aktivitelerini gerçekleştirmesini zorlaştırabilir. Olayları, adres, telefon numarası, okuduğu üniversite gibi kişisel bilgileri hatırlayamama, nerede veya hangi gün olduğu konusunda kafa karışıklığı, okuma-yazma zorlukları, planlama güçlüğü bu evrede görülür. Hastalık ilerledikçe uyku düzensizlikleri, ruhsal çöküntü, günlük aktiviteleri (Uygun kıyafetleri seçmek, giyinmek ve diş fırçalamak gibi) gerçekleştirememesi, mesane ve bağırsak disfonksiyonu gibi semptomlar ortaya çıkar (212–214).

### ***İleri evre Alzheimer Hastalığı***

İleri evrede demans belirtileri şiddetlenir ve bilişsel işlevler ciddi şekilde hasar görür. Bu evrede hastalar, günlük kişisel bakımları için sürekli olarak yardıma ihtiyaç duyarlar. Sohbet etme, iletişim kurma, yürüme, oturma, yemek yeme gibi birçok fiziksel yeteneklerini kaybederler. Bu evrede, enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasız hale gelmesi, beslenme bozukluklarına bağlı görülen komplikasyonlar başlıca ölüm nedenleridir (212–214).

#### **2.2.1. Alzheimer Hastalığı İçin Risk Faktörleri**

Yaş, AH'nin gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu en önemli risk faktörlerinden biridir ancak AH yaşlanmanın doğal bir sonucu değildir. İlerleyen yaş riski arttırırken, tek başına hastalığın doğrudan bir nedeni olarak değerlendirilemez. Hastalığa yakalanma riski, 65 yaşından sonra, her beş yılda bir iki katına çıkarken; 85 yaşından sonra hastalığın görülme ihtimali yaklaşık %40-50'ye kadar artmaktadır (215).

AH, hastalık tanısının konduğu yaşa göre erken başlangıçlı AH (65 yaş altı bireylerde gözlenen) ve geç başlangıçlı AH (65 yaş üstü bireylerde gözlenen) olarak tanımlanabilir. Hızlı ilerleyen ve kalıtımla ilişkili olan erken başlangıçlı AH'nin oluşumunda presenilin 1 (PSEN-1), presenilin 2 (PSEN-2) ve amiloid prekürsör protein (APP) genlerinde otozomal dominant mutasyonlar söz konusudur. Bu genlerdeki mutasyonlar amiloid  $\beta$  peptitlerin oluşumuna ve agregasyonuna yol açmaktadır (216,217). Daha yaygın olan gözlenen geç başlangıçlı AH için ise apolipoprotein E (ApoE) genindeki allelik mutasyon (ApoE geni  $\epsilon$ 4 alleli) bir risk faktörüdür (218). Lipidlerin taşınmasında ve metabolizmasında görev alan ApoE proteininin üç farklı alleli ( $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4) vardır. Bu allellerden ApoE varlığı geç başlangıçlı AH oluşum riskini arttırırken  $\epsilon$ 2 allelinin AH riskini azalttığı bildirilmiştir. ApoE4 polimorfizmi açısından taşıyıcı olan bireylerin, taşıyıcı olmayanlara kıyasla hastalığa yakalanma riski 3 kat fazlayken ApoE4 için homozigot olan bireylerde bu oran 12 kattır. ApoE proteinin AH ile ilişkisi tam olarak açıklanmamış olmasına karşın, ApoE  $\epsilon$ 4 allelinin A $\beta$  agregasyonuna sebep olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (219,220).

Down sendromu erken başlangıçlı AH için bir risk faktörüdür. Down sendromlu kişilerin çoğu 40 yaşından sonra AH'nin klinik ve nöropatolojik bulgularını göstermektedir. Bu durum AH'nin fizyopatolojik bulgularından biri olan A $\beta$  plakların oluşumunda görev alan amiloid prokürsör protein kodlayan genlerin 21. kromozomda bulunması ile ilişkilendirilmektedir (221,222).

Orta veya şiddetli travmatik beyin hasarı, kardiyovasküler ve bazı kronik hastalıklar, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, sağlıksız beslenme, obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, depresyon ve düşük eğitim düzeyi AH'nin değiştirilebilir risk faktörleridir (223–227).

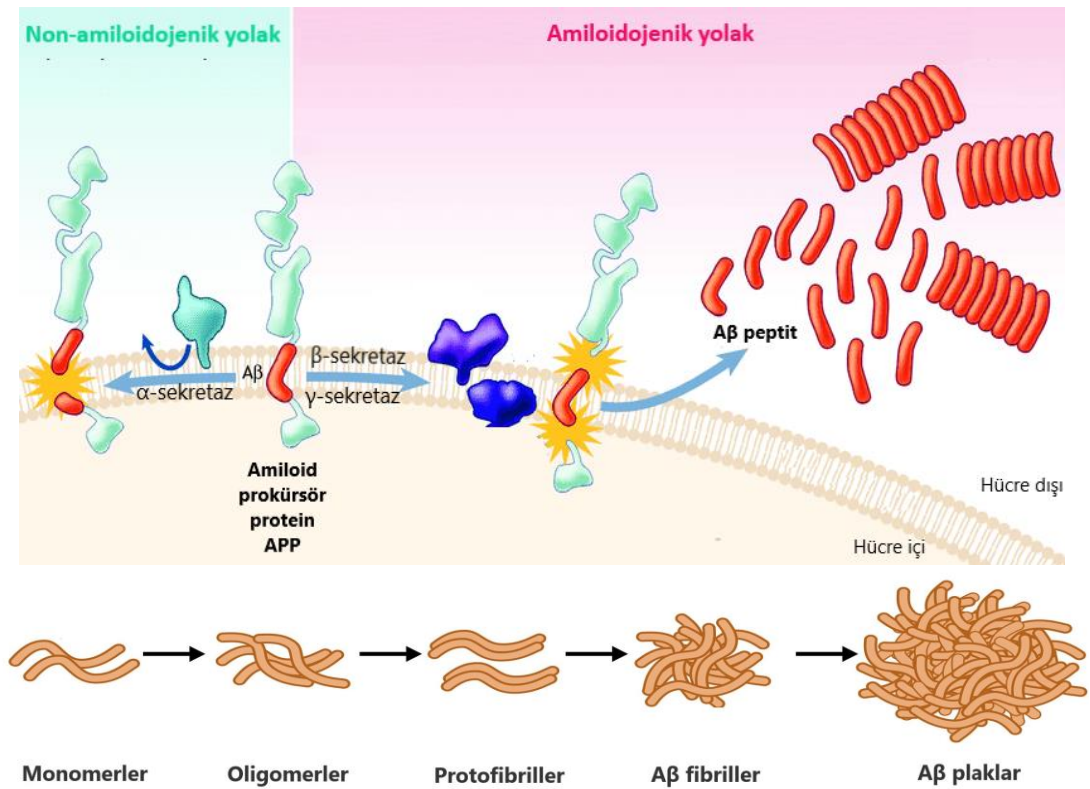
### **2.2.2. Alzheimer Hastalığının Patofizyolojisi**

AH, oluşumunda birden çok faktörün rol oynadığı çok yönlü bir hastalıktır. Klinik ve nöropatolojik özelliklerinin ilk olarak tanımlandığı 1906 yılından günümüze kadar yapılan çalışmalarda AH'nin risk faktörleri, bulguları ve etiyolojisi hakkında çok fazla bilgi edinilmişse de patolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan en önemli patolojik bulgular senil amiloid plaklar, nörofibriler yumak (NFT) oluşumu, nöron kaybı ve beyinde belirgin atrofidir.

#### ***Amiloid $\beta$ plaklar***

Amiloid plaklar, nöronlar, vasküler ve kan hücreleri tarafından sentezlenen, amiloid  $\beta$  (A $\beta$ ) proteinlerinin birikmesiyle oluşan ve AH'nin temel nöropatolojik değişikliklerinden biridir (4). A $\beta$ , 40-42 aminoasitten oluşan ve işlevi tam olarak bilinmeyen bir transmembran protein olan amiloid prekürsör proteinin (APP) proteolizi sonucu oluşur. APP yıkımı,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretazlar adı verilen proteaz enzimleri tarafından non-amiloidojenik ve amiloidojenik yolak ile gerçekleşmektedir. Non-amiloidojenik yolakda APP yıkımı,  $\alpha$ -sekretaz enzimi aracılığıyla transmembran bölgesinden 12 aminoasit uzaklıktaki bir noktadan gerçekleşir. Bu yıkım sonunda sAPP $\alpha$  ve p3 adı verilen suda çözünebilir fragmanlar elde edilir. Daha sonra  $\gamma$ -sekretazlar bu fragmanları toksik olmayan proteinlere parçalar ve bu proteinler ekstrasellüler aralığa salınır. Amiloidojenik yolakda ise  $\beta$ -sekretaz öncelikle APP'yi

amino ucundan keser, daha sonra  $\gamma$ -sekretaz karboksi ucundan böler ve metabolik ürün olarak 40 veya 42 aminoasit uzunluğundaki nörotoksik amiloid  $\beta$  peptitler ( $A\beta_{40}$  ve  $A\beta_{42}$ ) oluşur.  $A\beta_{42}$ ,  $A\beta_{40}$ 'a göre daha amiloidojeniktir ve plakların oluşumunda ilk çöken amiloid proteindir. Sağlıklı bireylerde APP yıkımı için bu iki yolak arasında bir denge söz konusudur. Ancak Alzheimer hastalarında amiloidojenik yolak daha baskındır (9,228).  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretazlar tarafından APP'nin yıkımı ve  $A\beta$  temizlenme mekanizmalarındaki bozulma sonucu  $A\beta_{40}$  ve  $A\beta_{42}$  peptitlerinin ekstraselüler damar dışı birikimiyle hastalığın en önemli patolojik bulgularından senil amiloid plaklar gözlenir (229) (Şekil 2.83.).



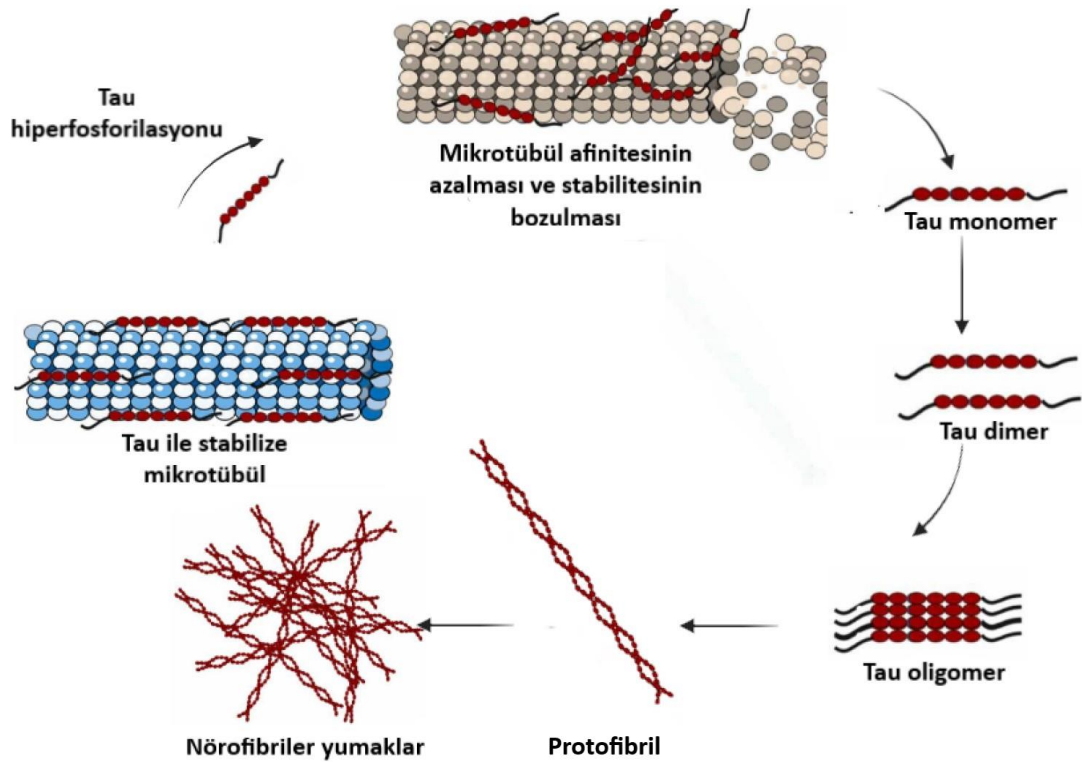
**Şekil 2.83.** Amiloid  $\beta$  peptit oluşumu ve agregasyonu (Patterson ve ark. (230) ile Lee ve ark. (231)'dan uyarlanmıştır).

### **Nörofibriller yumaklar**

AH'nin nöropatolojik bulgularından biri olan nörofibriller yumakların (NFT) temel bileşeni hiperfosforile olmuş tau proteindir. Mikrotübül ilişkili bir protein olan tau proteini, nöron, glia, soma, astrosit ve dendritlerde bulunur. Tau proteini



sentezlendikten sonra fosforilasyon ve nitrasyon işlemleri ile değişikliğe uğrar (5). Sağlıklı bireylerde, nöronların aksonal kısmındaki tau proteinleri mikrotübüllere bağlanarak mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlar ve aksonal transportta rol oynamaktadır. Alzheimer hastalarında ise tau proteininin sentez sonrası artan fosforilasyonu sonucu mikrotübüllere bağlanma yeteneği bozulur. Hiperfosforile olmuş, bağlanamayan tau proteinleri kendileri bağlanarak çift sarmallı helikslere polimerize olur ve esas olarak hafıza kaybı ve nörodejenerasyondan sorumlu olan NFT'ler meydana gelir (6,232) (Şekil 2.84.). AH patofizyolojisindeki önemli bulgulardan olan NFT'lerin oluşumunda, tau proteinlerinin fosforilasyonundan sorumlu enzimler olan serin-treonin kinaz CDK5,  $Ca^{2+}$ /kalmodulin bağımlı protein kinaz II alfa (CAMK2A) ve glikojen sentaz kinaz-3 beta (GSK3 $\beta$ ) enzimlerinin aşırı aktivasyonunun sorumlu olduğu ve tau proteini ile etkileşime girerek fosforilasyonunu arttırdıkları öne sürülmektedir (233).



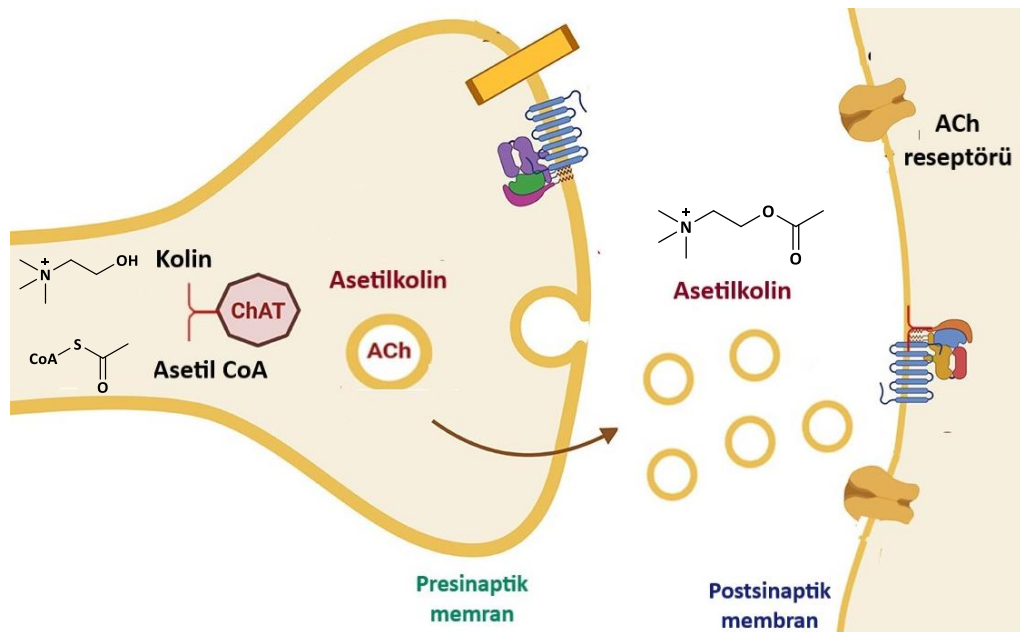
**Şekil 2.84.** Nörofibriler yumakların oluşumu (Khan ve ark. (234)'dan uyarlanmıştır).

### **Sinaps ve nöron kaybı**

Kortikal atrofiye sebep olan sinaps ve nöron kaybı AH'nin ortaya çıkması ve ilerlemesinde rol oynayan önemli faktörlerdendir. Alzheimer hastalarında sinaps ve nöron kaybı bilişsel işlev bozukluğu arasında bir bağlantı söz konusudur. Nöronal kayıptan önce görülen sinaptik kaybın A $\beta$  plaklar ve tau patolojisi nedeniyle meydana geldiği, nöronal kaybın ise NFT varlığı, sinaptik kayıp ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6,235).

### **Kolinerjik eksiklik**

Kolinerjik eksiklik AH'nin patolojileri arasında bilinen en eski hipotezlerden biridir. Asetilkolin (ACh), kolin ve asetil koenzim A'dan hareketle kolin asetiltransferaz enzimi (ChAT) aracılığı ile oluşan, öğrenme ve hafızada önemli rol oynayan bir nörotransmitterdir. Presinaptik hücrelerden ACh salınımını takiben postsinaptik hücrelerdeki kolinerjik reseptörlere (muskarinik veya nikotinik) asetilkolinin bağlanması sonucu sinirsel uyarı ile iletim gerçekleşir. ACh, kolinesteraz enzimleri (ChE) aracılığı ile asetik asit ve koline parçalanır ve postsinaptik aktivitesi son bulur (7) (Şekil 2.85.).



**Şekil 2.85.** Presinaptik membranda asetilkolin sentezi (Žnidaršič ve ark. (236)'dan uyarlanmıştır).

Alzheimer hastası bireylerde ACh sentezinden sorumlu enzim olan asetil transferaz seviyesinin hipokampus ve neokortekste %60-90 oranında azaldığı bildirilmiştir. Bu azalma kolinerjik nöron ve sinaps kayıpları sonucunda meydana gelmektedir. Asetilkolin düzeyinin azalması kolinerjik iletimin bozulmasına bunun sonucunda da zihinsel ve bilişsel fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır (237).

### ***Oksidatif stres***

Vücutta serbest radikal düzeylerinin artması ve antioksidan savunma mekanizmalarının azalmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres AH'de patofizyolojik sürecin önemli bir parçasıdır. A $\beta$ 'ların peptidil radikallerinin oluşumu yoluyla artan ROT düzeyleri, A $\beta$  ve NFT'lerde artan demir konsantrasyonlarına bağlı olarak ileri glikasyon son ürünlerinin ve hidroksil radikallerinin üretiminin ve demir, bakır, alüminyum, çinko, kurşun gibi serbest radikal oluşumunu uyarayan metallerin beyinde seviyelerinin yükselmesi oksidatif stresin başlıca kaynaklarıdır. AH'de reaktif oksijen türlerine bağlı olarak oksidatif stres artmakta, bu durumda nöronların dejenerasyonu ve kayıplarına neden olmaktadır (9,229).

### ***Eksitotoksiste***

N-Metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, merkezi sinir sisteminin uyarıcı nörotransmitterlerinden biri olan glutamat tarafından aktive edilen reseptörlerdir. Hücre içine iyon geçişini etkileyen NMDA reseptörleri, hafıza gelişimi ve beyin plastisitesine katkıda bulunur. AH'de A $\beta$  plakların varlığı, glutamatın geri alımını engeller. Beyindeki aşırı miktarda glutamat seviyeleri glutamaterjik sistemin sürekli uyarılmasına, buna bağlı nöron ve endotel fonksiyon hasarına sebep olur ve eksitotoksik etki sonucu hücre ölümü gözlenir (238).

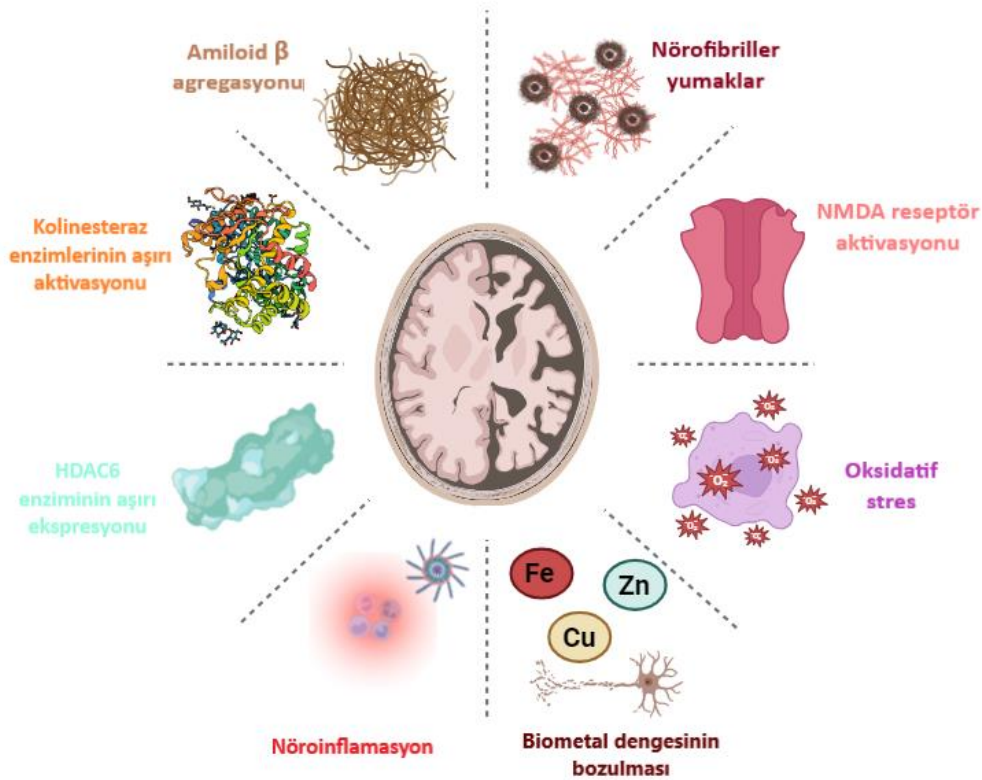
### ***Nöroenflamasyon***

NFT ve A $\beta$  plakların çevresinde inflamasyon sürecine katılan akut faz proteinleri, sitokinler, kompleman elemanlarının varlığı, astrosit ve mikroglial hücrelerin aktivasyonu AH patogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Merkezi sinir sisteminin bağışıklık hücreleri olan mikroglialar, A $\beta$

plaklar, NFT gibi merkezi sinir sistemini tehdit eden durumlarda aktive olurlar ve inflamatuvar süreci başlatırlar. Mikrogliaların sürekli aktivasyonu sonucu salınan ve nöronal hasar oluşturan proinflamatuvar sitokinler nöroenflamasyonu arttırarak nöronal hasara yol açarlar (10).

### 2.2.3. Alzheimer Hastalığı İçin Tedavi Yaklaşımları

Oluşumu ve ilerlemesinde birden fazla moleküler mekanizmanın rol oynadığı AH'nin günümüzde kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Klinikte kullanılan ilaçlar tek bir hedefe etki eden ve sadece semptomatik tedaviye odaklanarak hastalığın ilerlemesini ve seyrini yavaşlatan ilaçlardır. AH'nin tedavisi için patofizyolojik özellikleri göz önünde bulundurularak pek çok hipotez ortaya koyulmuş ve bu hipotezler ile ilgili tedavi hedefleri geliştirilmeye çalışılmıştır (Şekil 2.86.).



**Şekil 2.86.** Alzheimer hastalığı için moleküler mekanizmalar ve tedavi hedefleri (Verma ve ark. (239)'dan uyarlanmış ve BioRender.com (240) ile çizilmiştir).

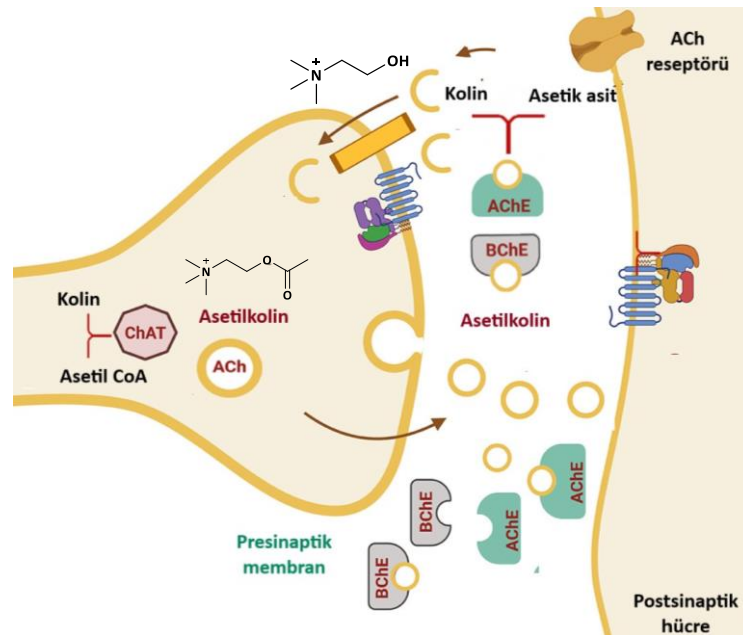
Hastalığın tedavisine yönelik çalışmalarda son yıllarda umut verici modern bir yaklaşım olan çok hedefli yönlendirilmiş ligand (MTDL) yaklaşımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok faktörlü ve karmaşık doğası gereği birden fazla ilaç hedefi bulunan AH'nin tedavisi için tek bir patolojik durumun hedef alındığı tedavi yaklaşımı yerine hastalığın birden fazla patolojik mekanizmasını hedef alarak farklı farmakolojik etkiler ortaya çıkmasını sağlayan çok hedefli ligand tasarımlarının tedavide etkili olabileceği düşünülmektedir (20,241).

### ***Kolinerjik Hipotez***

1976 yılında Davies ve Maloney (242) tarafından yapılan bir araştırmada Alzheimer hastalarında asetilkolin,  $\gamma$ -aminobütirik asit, dopamin, noradrenalin ve 5-hidroksitriptamin gibi nörotransmitterlerin sentezinde rol oynayan enzimlerin aktiviteleri incelenip karşılaştırılmıştır. Hastaların beyinlerinde asetilkolin sentezinden sorumlu enzim olan kolin asetiltransferaz aktivitesinin amigdala, hipokampus ve kortekste büyük ölçüde azaldığı ve bunun sonucunda sinapslardaki asetilkolin konsantrasyonunun düştüğü, buna karşılık diğer nörotransmitterlerin sentezinde anahtar rol oynayan glutamik asit dekarboksilaz, tirozin hidroksilaz, aromatik aminoasit dekarboksilaz, dopamin- $\beta$ -hidroksilaz ve monoamin oksidaz aktivitesinin ise normal düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaları takiben, bazal ön beyinde Meynert çekirdeğindeki kolinerjik kaybın Alzheimer hastalarındaki şiddetli nörodejenerasyon sonucu görüldüğünün ortaya konması (243) ve kolinerjik antagonistlerin hafıza üzerinde olumsuz etkiye sahipken agonistlerin tam tersi etkiye sahip olduğunun gösterilmesi (244) ile birlikte kolinerjik hipotez ileri sürülmüştür. Kolinerjik hipotez, AH'nin patogenezi hakkında en eski ve kabul gören hipotezdir. Bu hipoteze göre, AH'de görülen unutkanlık ve yeni bilgi öğrenmede güçlük gibi temel semptomlar hafıza ve öğrenme ile ilgili kolinerjik sinyal iletiminden sorumlu nörotransmitter olan asetilkolinin düşük düzeyleri ve kolinerjik aktivitenin azalması ile ilişkilidir (237). Kognitif fonksiyonları iyileştirerek hastalarda bilişsel ve işlevsel gerilemeyi düzenlemek amacıyla sinapslardaki azalmış asetilkolin düzeylerini arttırmak hastalığın tedavisi açısından önemlidir. Kolinerjik iletimi arttırmak için

sinapslarda asetilkolinin yıkımından sorumlu enzim olan kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek azalmış asetilkolin düzeylerini arttırmak tedavide başvurulan en önemli yöntemdir (245).

ACh, kolinesteraz adı verilen serin hidrolaz enzimleri aracılığı ile kolin ve asetik asite hidroliz edilir (Şekil 2.87.). Böylece kolinerjik sinapslardaki sinir iletimi sonlandırılır. İnsan vücudunda asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) adı verilen iki tip kolinesteraz enzimi bulunmaktadır. Histokimyasal olarak, AChE çoğunlukla nöronal, BChE ise glial kökenlidir. Sağlıklı bir beyinde ACh hidrolizinden esas olarak sorumlu olan enzim AChE iken; BChE daha düşük substrat seçiciliğine sahiptir ve ACh seviyelerini düzenlemede daha az rol oynamaktadır (15). Ancak AH'nin geç evresinde kolinerjik sinaps ve nöron kaybının artışına bağlı olarak AChE seviyesi normal değerlere göre %55-67 azalırken; neokorteks, hipokampus ve amigdala gibi limbik yapılarda BChE düzeyleri normal seviyenin %120'sine kadar yükselir. Bu durum da hastalığın ilerleyen evrelerinde BChE, AChE eksikliğini telafi edecek şekilde ACh hidrolizinde kritik bir rol oynamaktadır. Her iki enzimin de ACh seviyelerini düzenlemedeki önemi göz önüne alındığında kolinerjik iletimi arttırmak için asetilkolinin yıkımından sorumlu bu enzimleri inhibe ederek azalmış asetilkolin düzeylerini arttırmak tedavide başvurulan bir yöntemdir (14).



Şekil 2.87. Asetilkolin metabolizması (Žnidaršič ve ark. (236)'dan uyarlanmıştır).

### Asetilkolinesteraz

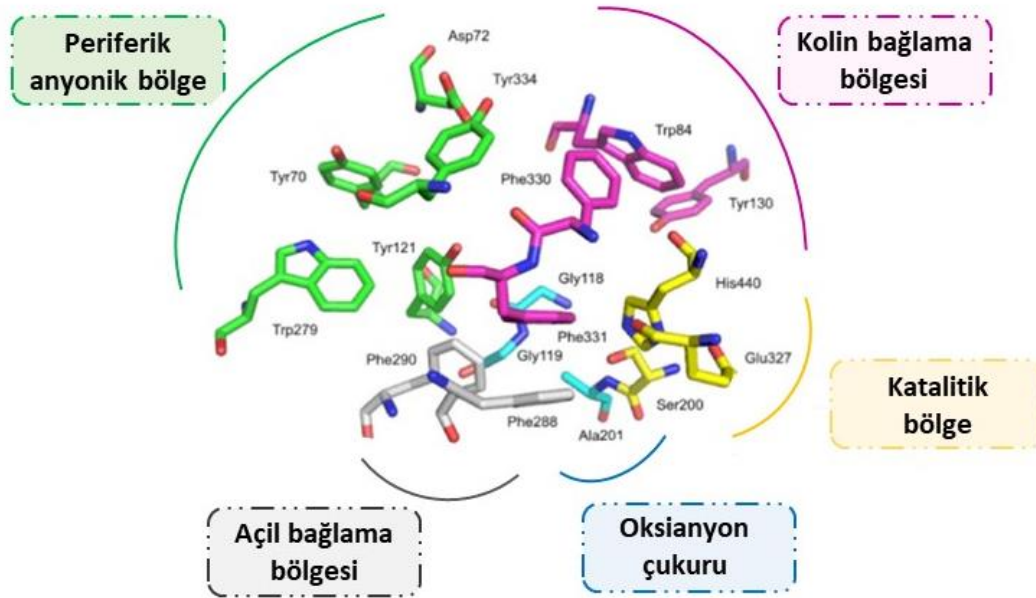
Asetilkolinesteraz enzimi, esas olarak sinaptik aralıkta bulunan ve asetilkolini hızlı bir şekilde hidroliz ederek kolinerjik sinapslarda sinirsel iletimi sonlandıran karboksilesteraz tipi bir enzimdir. Asetilkolinesteraz enzimine ait ilk yapısal veriler *Electrophorus electricus*'un (Elektrikli yılan balığı) elektrik üreten organ dokusunun saflaştırılması sonucu elde edilmiş olmasına rağmen; enzimin üç boyutlu kristal yapısı ilk kez 1991 yılında *Torpedo californica* balığının elektrikçe zengin organlarından izole edilmesi sonucunda aydınlatılmıştır (246,247).

Enzimin aktif bölgesi “Katalitik aktif bölge (CAS)” ve “Periferik anyonik bölge (PAS)” olmak üzere iki alt birimden oluşur. AChE enziminin aktif bölgesi 20 Å derinliğinde ve 5 Å genişliğinde 14 aminoasitten oluşan bir ince uzun bir ceptir (247).

Katalitik aktif bölge esteratik bölge, oksianyon çukuru, açıl bağlama cebi ve kolin bağlanma bölgesi adı verilen alt bölgelerden meydana gelir. Ser200, His440, Glu327 aminoasitlerini içeren ve katalitik üçlü olan isimlendirilen esteratik bölge aktif bölgenin tabanında yer alır ve serin aminoasidinin hidroksil grubunun kolin esterine nükleofilik atağı sonucu ACh hidrolizinin gerçekleştiği bölgedir. Enzimin aktif bölgesinde bulunan ve Gly118, Gly119 ve Ala201 aminoasitlerini içeren diğer önemli bir bölge oksianyon çukuru, hidroliz sırasında oluşan yüksek enerjili ara ürünleri ve geçiş halini stabilize edilerek katalitik üçlünün aktivitesini kolaylaştırır. Phe288, Trp233 ve Phe290 aminoasitlerinden oluşan açıl bağlama cebi substrat özgüllüğünü belirlemede rol alır. Esteratik bölgeye yaklaşık 14 Å mesafede bulunan kolin bağlama bölgesinde Trp84, Tyr130, Glu199, Phe330 ve Phe331 aminoasitleri bulunur. Bu bölgede yer alan aminoasitler kuaterner amonyum grubu taşıyan ligandlar ve asetilkolin ile  $\pi$ - $\pi$  veya  $\pi$ -katyon etkileşimleri yaparlar. Kolin bağlama bölgesi substratların aktif bölgeye doğru ilerlemesini sağlar. (246,248,249).

Enzimin aktif bölgesinin girişinde yer alan periferik anyonik bölge Tyr70, Asp72, Tyr121, Trp279 ve Tyr334 aminoasitlerinden oluşmaktadır. Esnek bir yapıya sahip PAS, enzimatik yolağın ilk basamağında substrata geçici olarak bağlanarak

konformasyonel değişikliğe uğrar ve substratın katalitik bölgeye ilerlemesini sağlayarak katalitik aktiviteyi artırır (250). PAS bölgesinin ACh hidrolizinin allosterik modülasyonuna katkısının yanı sıra A $\beta$  peptitlerinin bu bölgeye bağlanması sonucu A $\beta$  agregatlarının oluşması üzerinde de rolü bulunmaktadır. Bu nedenle anti-kolinesteraz ilaç geliştirme çalışmalarında hem CAS hem de PAS ile aynı anda etkileşen yeni AChE inhibitörlerinin tasarlanması önemli bir terapötik hedefdir (251). Aminoasitlerin numaralandırma sistemi *Torpedo californica* türüne ait kristal yapının numaralandırılma sistemidir (Şekil 2.88.).



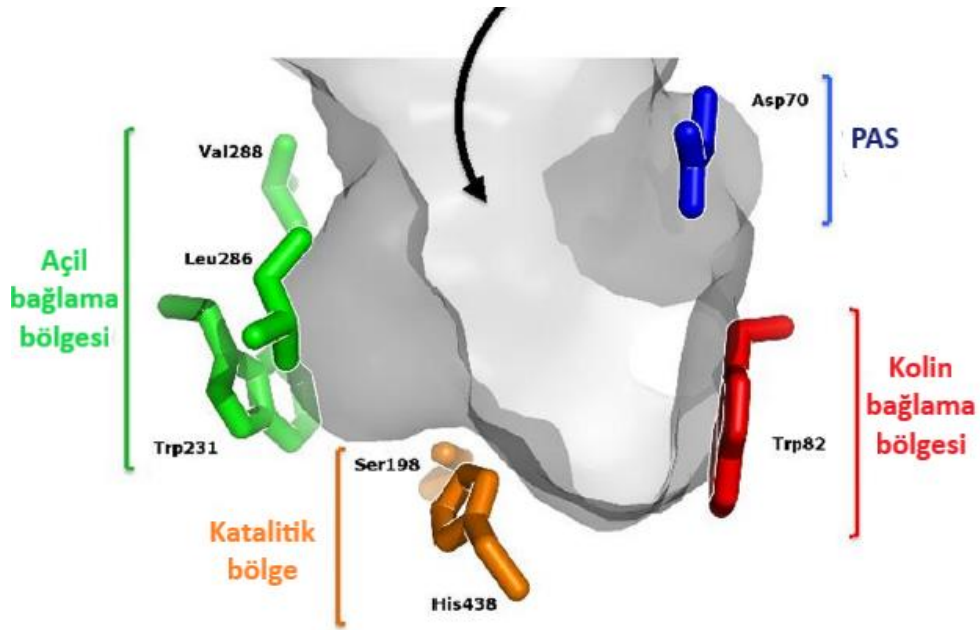
**Şekil 2.88.** Asetilkolinesteraz enziminin aktif bölgesinin şematik gösterimi (Bajda ve ark. (31)'dan uyarlanmıştır).

### **Bütirilkolinesteraz**

Bütirilkolinesteraz, asetilkolinin yanı sıra farklı alifatik esterleri de hidroliz edebilen, merkezi sinir sistemi ve karaciğer ve plazma başta olmak üzere periferik sinir sisteminde bulunan spesifik olmayan bir serum kolinesteraz ve psödo-kolinesterazdır. AChE ve BChE enzimleri yapısal olarak birbirine benzer. %65 oranında homolog aminoasit serisi içeren ve böylece yapısal olarak birbirine benzeyen AChE ve BChE enzimleri  $\alpha/\beta$  hidrolaz katlanmış serin proteazlardır (14,252). BChE enzimi de



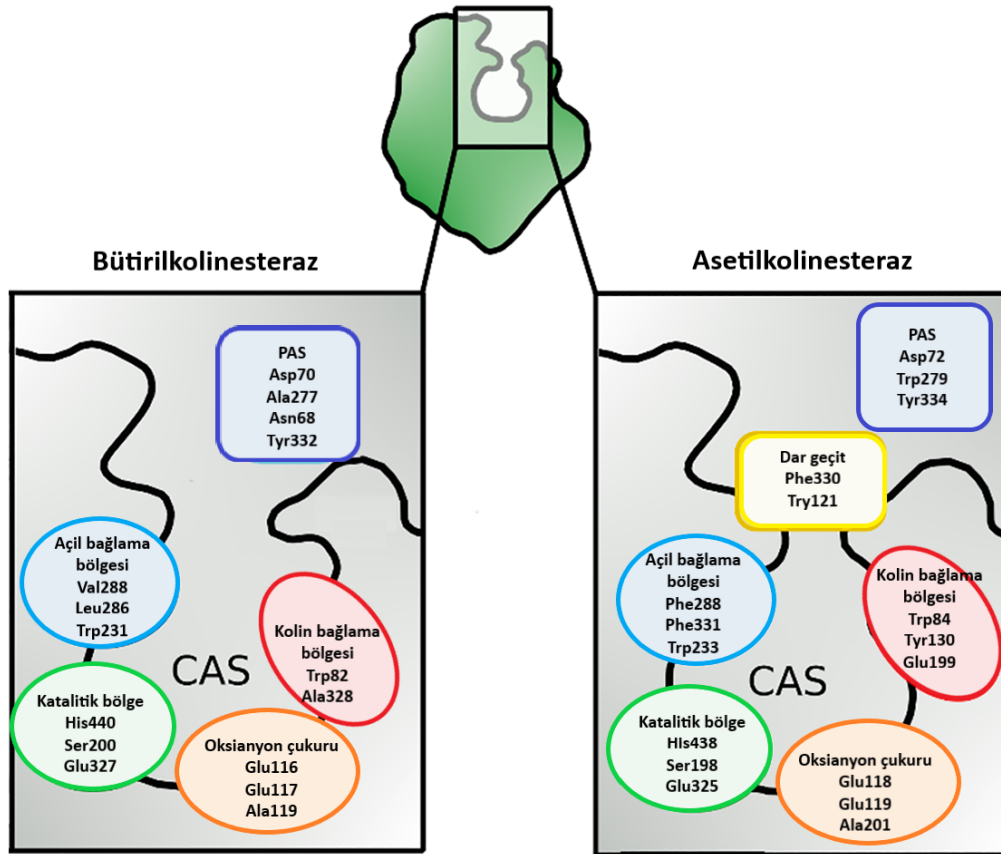
AChE enzimine benzer şekilde periferik anyonik bölge (PAS), 20 Å derinlikte bir hidrofobik geçit ve aromatik geçidin dibinde katalitik aktif bölgeyi (CAS) içeren aktif bölgeye sahiptir. CAS, esteratik bölge, oksianyon çukuru, açıl bağlama cebi ve kolin bağlanma bölgesinden oluşmaktadır. BChE enziminde aktif bölge 8 tanesi aromatik olan toplam 14 aminoasitten oluşmaktadır (Şekil 2.89.). Bu nedenle BChE aktif bölgesi AChE enziminin aktif bölgesi ile karşılaştırıldığında daha büyüktür (253).



**Şekil 2.89.** Bütilkolinesteraz enzimi (PDB: 1POM) aktif bölgesi (Brus ve ark. (27)'dan uyarlanmıştır).

Substratın ana bağlanma bölgesi olan katalitik üçlü adı da verilen esteratik bölge BChE enziminde Ser198, His438 ve Glu325 aminoasitlerinden oluşmaktadır. Substrat stabilizasyonunda rol oynayan oksianyon çukurunda AChE enziminde olduğu gibi Gly116, Gly117 ve Ala119 aminoasitleri bulunmaktadır. AChE enziminin kolin bağlanma bölgesinde Trp84 ve Phe330 aminoasitleri bulunurken; BChE enziminde Trp82 ve alifatik bir aminoasit olan Ala328 bulunmaktadır. AChE enziminin açıl bağlanma cebinde bulunan aromatik aminoasitler olan Phe295 ve Phe297 enzimleri yerine BChE enziminde daha küçük hacimli alifatik aminoasitler olan Val288, Leu286 ve substrat seçiciliği için önemli bir aminoasit olan Trp231 yer almaktadır. AChE enzimidaki bu iki aromatik aminoasit enzimin aktif bölgesinde daralmaya sebep

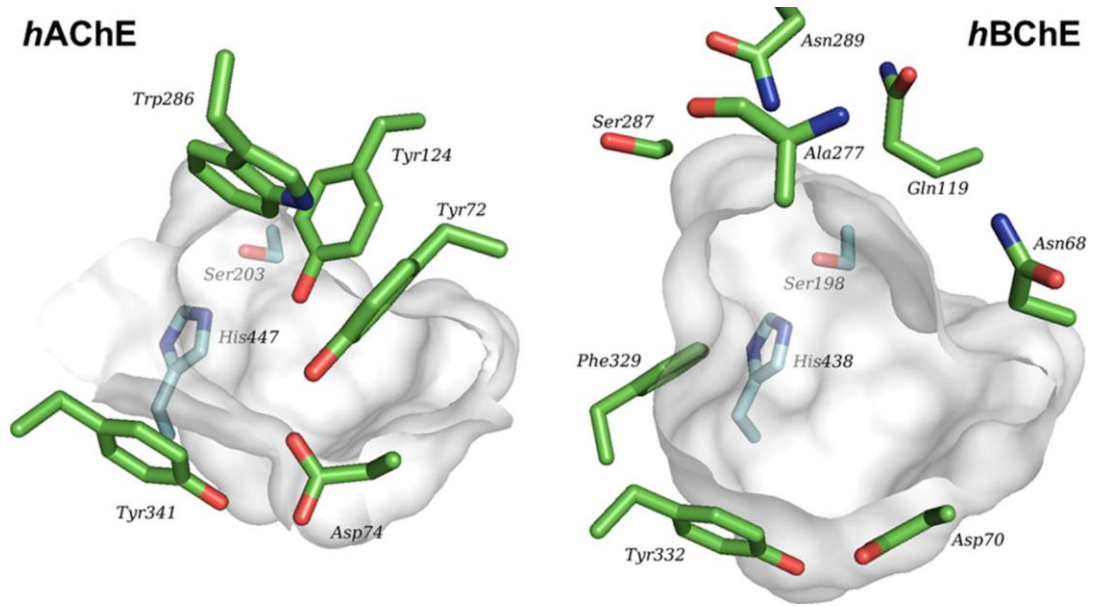
olurken, BChE enziminde bu aminoasitler yerine daha küçük aminoasitlerin varlığı aktif bölgenin genişlemesine sebep olur. Bu durum AChE enzimine asetilkolin için substrat spesifikliğı sağlarken; BChE aktif bölgesinin yaklaşık 200 Å daha büyük oluşu, enzimin daha az spesifik olmasına ve daha hacimli ligand ve substratların bağlanmasına katkı sunar (27,254) (Şekil 2.90.).



**Şekil 2.90.** Bütirikolinesteraz (PDB: 1P0I) ve asetilkolinesteraz (PDB: 1EVE) enzimlerinin aktif bölgelerinin karşılaştırılması (Borioni ve ark. (255)'dan uyarlanmıştır).

AChE ve BChE enzimleri arasındaki bir diğer fark aktif bölgenin girişindeki boğazın boyutudur ve bu durum AChE enzimine ACh için özgüllük kazandırır. BChE enziminde PAS bölgesinin varlığı hala tartışılıyor olmasına rağmen; BChE enziminde bağlanma açısından önemli olan bu bölgede Asp70, Tyr332, Asn68, Ala277 aminoasitleri yer almaktadır. Bu da enzimin giriş boğazının daha geniş olmasına ve büyük substratların girişine olanak sağlar (27,256) (Şekil 2.91.). Aminoasitlerin

numaralandırma sistemi insana ait BChE enzim kristal yapısının numaralandırılma sistemidir.

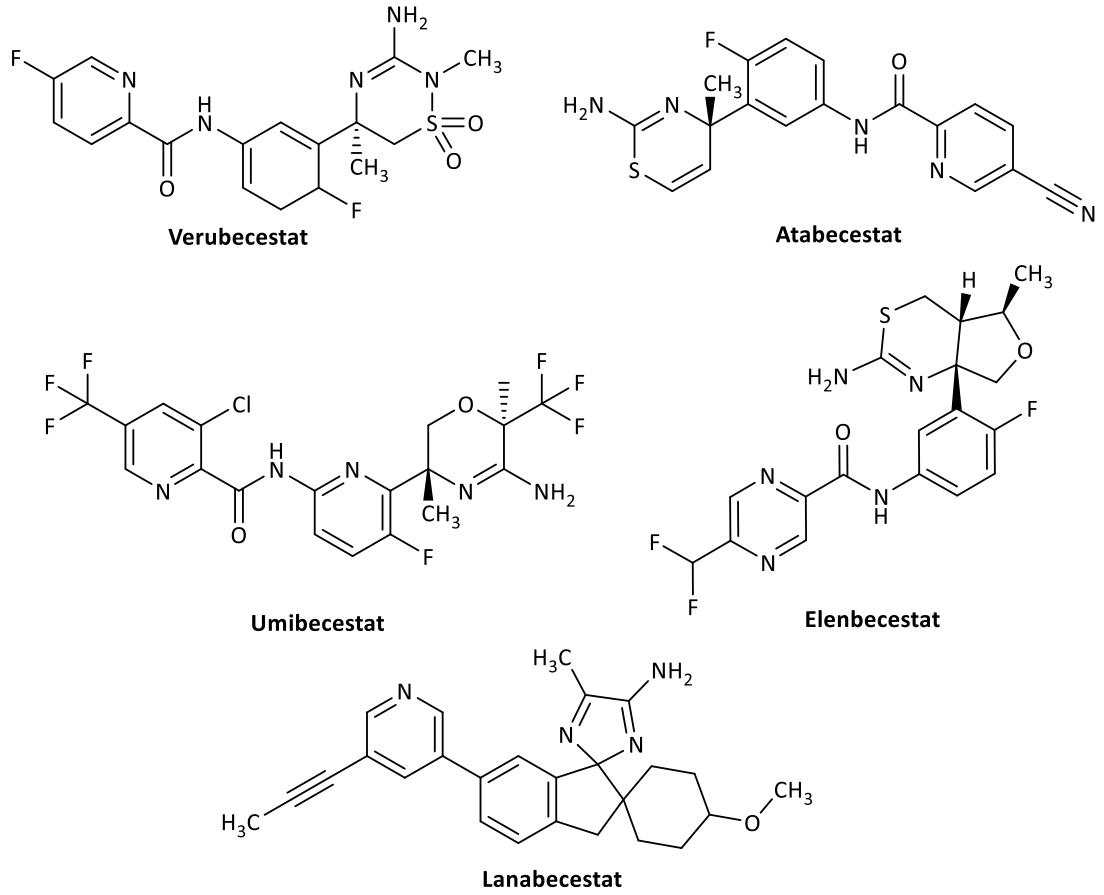


**Şekil 2.91.** Asetilkolinesteraz (PDB: 4EY4) ve bütirikolinesteraz (PDB: 6QAA) enzimlerinin periferik anyonik bölgelerinin karşılaştırılması (Hoffmann ve ark. (256)'dan uyarlanmıştır).

### ***Amiloid Hipotezi***

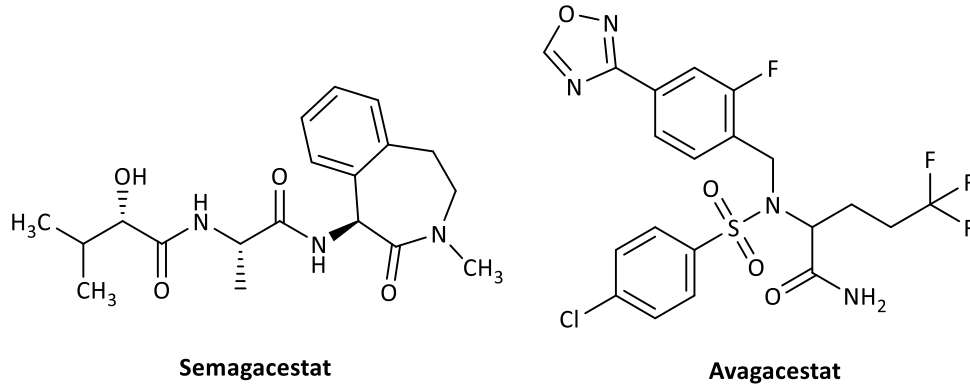
İlk kez Hardy ve Selkoe (257) tarafından öne sürülen amiloid hipotezi kolinerjik hipotezden sonra üzerinde en çok çalışılan hipotezdir. 21. Kromozomda APP gen mutasyonunun keşfi, A $\beta$  üretimi ve APP metabolizması arasındaki dengesizliklerin amiloid plakların oluşumuna yol açtığının keşfedilmesiyle birlikte AH'nin tedavisi için A $\beta$  plaklar terapötik bir hedef haline gelmiştir (258). Ayrıca suda çözünen veya çözünmeyen A $\beta$  plakların aşırı üretiminin sadece APP'nin  $\alpha$ -sekretaz ve  $\beta$ -sekretaz tarafından uygunsuz şekilde metabolize olması sonucu değil, aynı zamanda anjiyotensin dönüştürücü enzimler (ACE 1), neprilisin ve insülin parçalayıcı enzimler (IDE) dahil olmak üzere belirli A $\beta$  parçalayıcı enzimlerin işlev bozukluğundan da kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Bu enzimlerin yetersiz işlevi sonucu hücre dışı bölgede A $\beta$  birikimi artar ve nöronların işlev kaybına, nöronal hasara ve nöroinflamasyona neden olan A $\beta$  plaklar meydana gelir. Son yıllarda anti-amiloid tedavi için farklı stratejiler geliştirilmiştir (259,260).

A $\beta$  oluşumunu azaltmak için  $\gamma$ -sekretaz ve  $\beta$ -sekretaz (BACE1- $\beta$  bölgesi amiloid öncü protein parçalama enzimi) enzimlerin inhibisyonu olası stratejilerden biridir. Son 20 yılda birkaç BACE-1 inhibitörü bileşik geliştirilmiş ve bu bileşiklerin *in vivo* çalışmalarda beyindeki A $\beta$  seviyesini azalttıkları bildirilmiştir. Ancak diğer proteazları (katepsin A, BACE2, pepsin, renin, katepsin D) da inhibe etmeleri ve kan-beyin engelini geçmekte karşılaşılan zorluklar nedeniyle BACE-1 inhibitörü bileşiklerin sadece birkaçı Faz I klinik çalışma aşamasına geçebilmiştir. İlk klinik çalışma, 2008 yılında CTS-21166 için yürütülmüştür. Yüksek BACE-1 inhibitör etki ve seçiciliğe sahip olduğu bildirilen CTS-21166BBB için faz I klinik çalışma sonuçları A $\beta$  plakların varlığını doza bağlı şekilde azalttığını ortaya koymuştur. 2012 yılında, MK-8931 (Verubecestat) üzerinde faz I klinik çalışmaları başlatılmış ve bileşiğin A $\beta$  seviyesini %94 oranında azalttığı bildirilmiştir. Hafif ve orta şiddette AH için faz II ve faz III klinik çalışmalara geçen ilk BACE-1 inhibitörü olan MK-8931'in bilişsel fonksiyonları düzeltmede zayıf etkinlik göstermesi üzerine klinik çalışmaları 2017 yılında durdurulmuştur. AH tedavisi için potansiyel terapötik ajanlar olarak geliştirilen JNJ-54861911 (Atabecestat), CNP520 (Umibecestat), NCT02245737 Elenbecestat ve LY3314814, AZD3293 (Lanabecestat) BACE inhibitörleri için de Faz II veya III klinik çalışmaları yürütülmüş ancak etkinliğin düşüklüğü veya olumsuz yan etkiler nedeniyle başlatılmış olan çalışmalar sonlandırılmıştır (261–264) (Şekil 2.92.).



**Şekil 2.92.** BACE-1 inhibitör etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.

APP metabolizmasından ve A $\beta$  oluşumdan sorumlu bir diğer enzim olan  $\gamma$ -sekretaz enziminin inhibitör veya modülatörlerinin geliştirilmesi de A $\beta$  plak birikimini azaltmak için diğer bir terapötik hedefdir. Geliştirilen pek çok  $\gamma$ -sekretaz inhibitörü ve modülatörü bileşiğin yan etkileri ve toksisiteleri nedeniyle klinik çalışmaları durdurulmuştur.  $\gamma$ -sekretaz inhibitörü olan semagacestat (LY450139) ve  $\gamma$ -sekretaz modülatörü olan avagacestat, bilişsel ve işlevsel fonksiyonlarda kötüleşmeye sebep oldukları ve cilt kanseri riskinin arttırdıkları için faz II klinik çalışmaları durdurulan bileşiklerdir (265–267) (Şekil 2.93.).



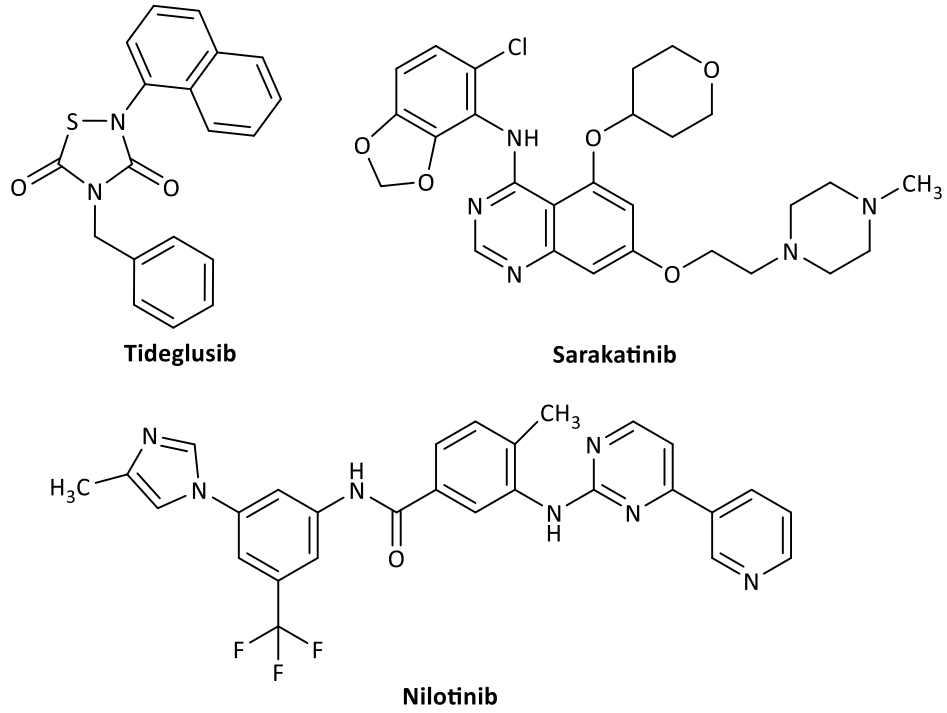
**Şekil 2.93.**  $\gamma$ -Sekretaz inhibitörü ve modülatörü etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.

İmmünoterapi de  $A\beta$  oluşumu ve agregasyonunu azaltmak için yeni bir yaklaşımdır.  $A\beta$  plaklara karşı antikor üretimini uyarmak için  $A\beta$  ve parçasının vücuda iletilerek aktif bağışıklama yoluyla bir immünolojik yanıt ortaya çıkarmak aktif immünoterapinin hedefini oluşturmaktadır (268). Aktif immünoterapi üzerine çalışmalar sonucunda AN1792 aşısı  $A\beta$ 'yi hedef alarak geliştirilmiş ve klinik çalışmaları gerçekleştirilmiştir (269). İmmünolojik reaksiyonlar nedeniyle çalışmaların durdurulması üzerine CAD106 (amilomotid) aşısı geliştirilmiştir (270). Ancak bu aşının da sitotoksik yan etkileri nedeniyle klinik çalışmaları durdurulmuştur. Aktif immünoterapi ile tedavideki başarısızlıklar ve istenmeyen immünolojik reaksiyonlar nedeniyle araştırmacılar sağlıklı bireylerde var olan ve  $A\beta$  agregasyonunu inhibe etme ve  $A\beta$  kaynaklı nörotoksiteyi engelleme kapasitesine sahip olan endojen antikorların üretimi için pasif immünoterapiye yönelmişlerdir. Bu tedavi yaklaşımında uygulanan monoklonal antikorlar  $A\beta$  plağına bağlanarak plakların temizlenmesine katkı sağlarlar. 2000 yılından günümüze kadar bu yaklaşım temel alınarak birçok antikor geliştirilmiş klinik çalışmaları gerçekleştirilmiştir 2021 Yılında FDA tarafından onaylanan aducanumab (BIIB037),  $A\beta$  agregatlarını hedefleyerek agregatları doza ve zamana bağlı bir şekilde azaltan bir insan monoklonal IgG1 antikorudur. Ancak 2024 yılında tedaviden çekilmiştir (271–273). 2023 Yılında FDA tarafından onaylanan ve klinikte kullanılan Lecanemab (BAN2401) ise  $A\beta$  fibrillerine bağlanarak agregat oluşmasını önlediği ve  $A\beta$  kaynaklı nörotoksiteyi azaltarak etki gösteren IgG1 mAb158 monoklonal antikorudur (264,274,275).

### ***Tau Hipotezi***

AH'deki temel nöropatolojik değişim olan hiperfosforile tau proteinleri, mikrotübül stabilitesini ve fonksiyonunu bozarak sinirsel iletimin azalmasına ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Amiloid hedefli tedavilerin klinik çalışmalarındaki olumsuz sonuçlar nedeniyle tau hedefli yaklaşımlar son yıllarda önem kazanmıştır. Bu amaçla tau hiperfosforilasyon ve agregasyonunun inhibisyonu, mikrotübül stabilizasyonunun sağlanması amacıyla tedavi stratejileri geliştirilmektedir (264).

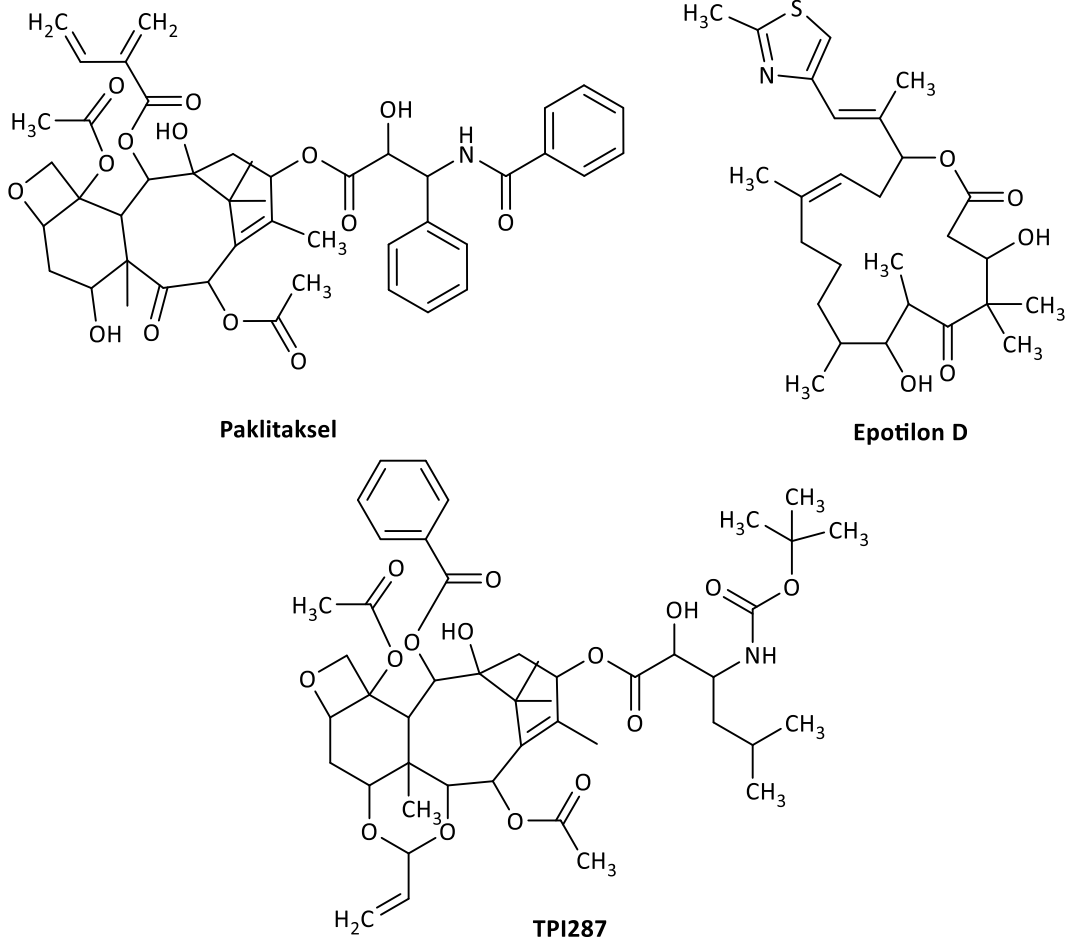
Büyüme, farklılaşma ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik işlevlerde görev alan bir serin/treonin kinaz enzimi glikojen sentaz kinaz 3 beta (GSK3 $\beta$ ), tau proteinlerinin fosforilasyonundan sorumlu bir enzimdir. AH'de GSK3 $\beta$ 'nın aşırı ekspresyonu sonucu tau hiperfosforilasyonuna sebep olduğu bilinmektedir. Bu nedenle GSK3 $\beta$  enziminin inhibe edilmesi tau hiperfosforilasyonunu azaltmak için önemli terapötik bir hedefdir (276). Yapılan çalışmalarda tideglusib (NCT00948259) ve lityumun GSK3 $\beta$  inhibitörü etkiye sahip oldukları ancak hastalık semptomlarında düzelmeye sebep olmadıkları bildirilmiştir (277,278). Amiloid sinyal yolağında yer alan ve tau proteinin fosforilasyonunda yer alan tirozin kinaz Fyn enzimi, tau hiperfosforilasyonunun enzimatik inhibisyonu için bir diğer terapötik hedefdir. Sarakatinib (AZD0530) ile yürütülen klinik öncesi çalışmalarda ilacın Fyn'i bloke ettiği ve transgenik farelerde hafıza eksikliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (279). c-abl tirozin kinaz inhibitörü olan nilotinibin klinik öncesi çalışmalarında ise ilacın tau ve A $\beta$  agregasyonlarını azalttığı bildirilmiştir (280) (Şekil 2.94.).



**Şekil 2.94.** Tau hiperfosforilasyonu inhibe edici etkiye sahip bileşikler.

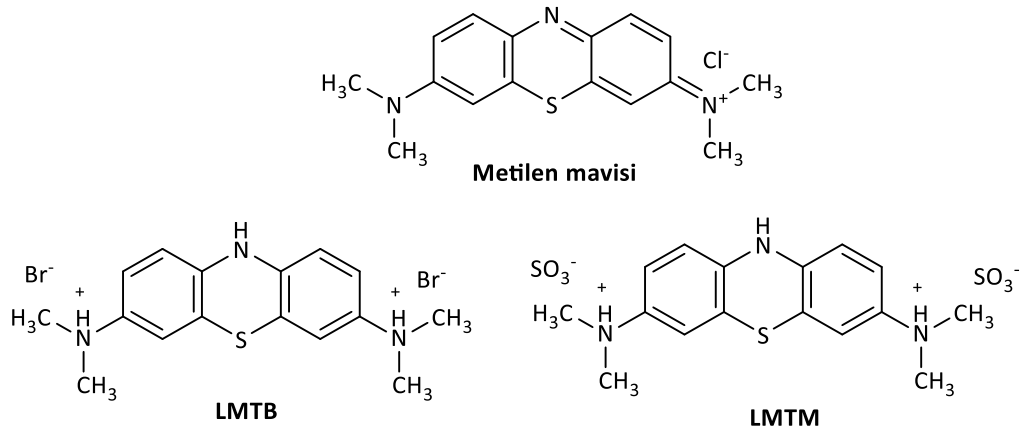
Nörodejenerasyonda önemli rol oynayan mikrotübül dengesizliğinin düzeltilmesi ve stabilizasyonunun sağlanması da tau temelli farklı bir terapötik hedefdir. Kanser tedavisinde kullanılan ve mikrotübül stabilizasyonunu sağlayan paklitaksel, epotilon D (BMS-241027) ve TPI287 gibi mikrotübül stabilize edici moleküller ile AH tedavisinde kullanılmak üzerine çalışmalar yürütülmüştür. Paklitakselin kan beyin engelini geçmesindeki zorluk ve yan etkileri AH tedavisinde kullanımını kısıtlarken; epotilon D (BMS-241027) ve TPI287 ile yürütülen klinik çalışmalar yan etkiler nedeniyle durdurulmuştur (281–283) (Şekil 2.95.).





**Şekil 2.95.** AH tedavisinde etkili mikrotübül stabilizatörlerinin kimyasal yapısı.

Bir başka tau temelli strateji olan tau agregasyonunun inhibisyonu için ise, tau agregasyonunun inhibitörü olduğu bilinen metilen mavisi ile klinik çalışmalar yapılmış, molekülün AH semptomlarını iyileştirdiği ancak yan etkileri sebebiyle faz II klinik çalışmaların durdurulduğu bildirilmiştir (284). Bunun üzerine metilen mavisi türevleri olan löko-metiltiyonyum dihidrobromür (LMTB) ve löko-metiltiyonyum bis (hidrometansülfonat) (LMTM) geliştirilmiş ve faz III klinik çalışmalar yürütülmüştür. Ancak bu bileşikler yeterli terapötik etkinliğe sahip olmadıkları için faz çalışmaları durdurulmuştur (285) (Şekil 2.96.).



**Şekil 2.96.** Tau agregasyon inhibitör etkiye sahip bileşiklerin kimyasal yapıları.

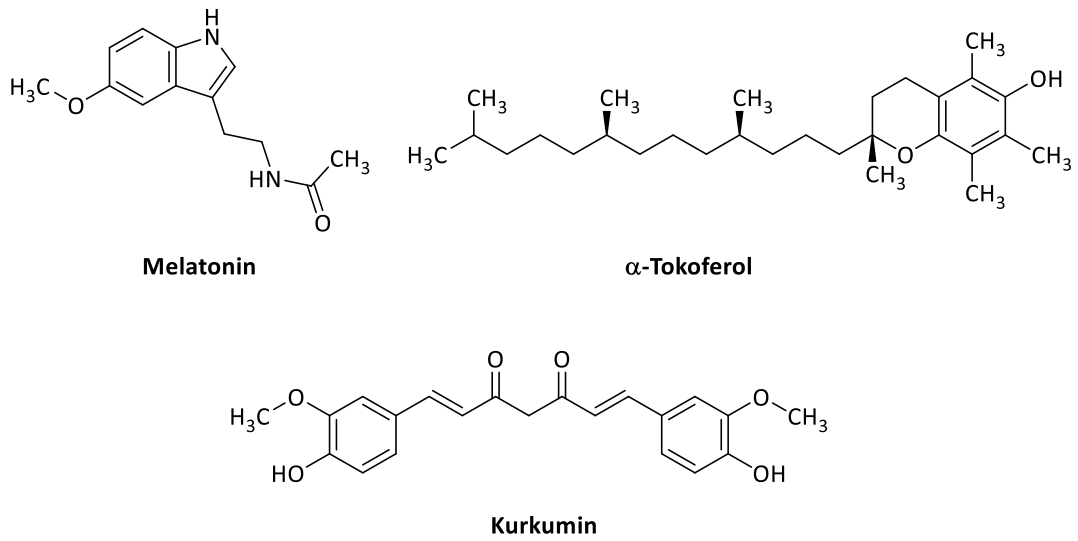
### ***NMDA Antagonizması***

Öğrenme ve hafıza ile ilişkili sinaptik iletimde önemli rol oynayan NMDA reseptörlerinin glutamat seviyesinin artmasına bağlı olarak aşırı aktivasyonu sonucu sinaptik fonksiyonun zamanla bozulduğu ve nöronal hücre ölümünün gerçekleştiği bilinmektedir. NMDA aktivasyonunun AH'deki sinaptik işlev bozukluğu ile ilişkili olduğunun ortaya konması üzerine NMDA reseptör antagonisti olan memantin AH'nin semptomatik ve nöroprotektif tedavisi için klinik olarak onaylanmıştır (238).

### ***Oksidatif Stres Yaklaşımı***

AH'nin patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda, A $\beta$  proteinin mitokondriye girdikten sonra elektron taşıma zincirinin mekanizmasını bozarak serbest radikal oluşumuna sebep olduğu ve sonrasında nörodejenerasyona neden olduğu gösterilmiştir. AH'de görülen nöral disfonksiyon ile oksidatif stres arasında doğrudan bir ilişki olduğunun gösterilmesi sonucunda antioksidan etkili ilaçların oksidatif strese ve A $\beta$  toksisitesine karşı bir savunma sağlayacağı, böylece hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada etkili olabileceği düşünülmüştür (9). Sirkadiyen ritmi düzenleyen antioksidan bir hormon olan melatoninin, AH'de uyku ve davranış bozukluklarını hafiflettiği bildirilmiştir. Melatoninin koruyucu etkileri için yapılan faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır (286). Antioksidan açısından zengin  $\alpha$ -tokoferol ve memantin ile yapılan çalışmalarda ise bu kombinasyonun bilişsel gerilemeyi

yavaşlatarak orta evre AH'de olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir (287). AH fare modeli üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda önemli nöroprotektif etkiye sahip olduğu bulunan polifenolik bileşik kurkumin üzerine klinik çalışmaların devam ettiği bildirilmiştir (288) (Şekil 2.97.). Antioksidan özelliğe sahip bir diğer bileşik olan *Ginkgo biloba* özütü EGb 761 ile yürütülen klinik çalışmaların sonuçlarına göre özütün A $\beta$  agregasyonunu ve oksidatif kaynaklı nöronal hücre ölümünü azalttığı; ayrıca hastalarda bilişsel ve sosyal işlevlerde iyileşme sağladığı bildirilmiştir (289).



**Şekil 2.97.** AH tedavisinde kullanılmak üzere klinik çalışmaları yapılan antioksidan bileşikler.

### ***Metal İyonları Hipotezi***

Beyinde nöronal fonksiyonlarda önemli rol oynayan  $Zn^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$  gibi metal iyonlarındaki düzensizliğin fizyolojik fonksiyon kaybına ve nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesine neden olduğu bilinmektedir. AH'de metal iyonları senil plaklarda tutulur ve normal fizyolojik koşullara kıyasla beyin diğer bölgelerine dağılımları azalır. Bu hipotezden yola çıkarak birçok şelat oluşturan küçük molekül, A $\beta$  agregatlarında bulunan metal iyonlarına bağlanmak üzere geliştirilmiş ve bu bileşiklerin A $\beta$  agregatlarını çözündürerek düzeylerini azalttığı bildirilmiştir. Son yıllarda, mevcut tedavi yaklaşımlarına ek olarak metal iyonlarını hedef alan çok işlevli moleküllerin geliştirilmesi için kapsamlı araştırmalar yürütülmektedir (11,264,290).

### ***Nöroinflamatuvar Yaklaşım***

Alzheimer hastalarının beyinde mikroglia aktivasyonunun ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeyinin arttığı, buna bağlı olarak bağışıklık sisteminin sürekli uyarılması sonucu nöronal hasar meydana geldiği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda AH'nin patofizyolojilerinden biri olan nöroinflamasyon tedavi için bir diğer terapötik hedef olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalar, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımının AH gelişme riskini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur (291). Mast hücre stabilizatörü kromolin ve ibuprofenin bir kombinasyonu olan ALZT-OP1 erken evre AH tedavisi için Faz III klinik çalışmaları yürütülmektedir. Ayrıca TNF inhibitörü olan XPro1595 ile ilgili klinik çalışmalar sonucunda olumlu veriler elde edildiği bildirilmiştir (292).

### ***Histon Deasetilaz İnhibisyonu***

Histon deasetilaz (HDAC) enzimleri  $\epsilon$ -N-asetil lizin aminoasitinden asetil grupunu uzaklaştıran, hücrelerin büyüme ve bölünmesinde görev alan enzimlerdir. On bir alt tipi olan HDAC enzimlerinden HDAC-6, mikrotübül stabilitesini sağlamak amacıyla  $\alpha$ -asetil-tübülünü deasetilleyen histon olmayan bir HDAC enzimidir. AH hastalarının beyinde HDAC-6 ekspresyonunda önemli bir artış olduğu bilinmektedir. HDAC-6 enzim aktivitesindeki artış sonucunda tau proteinleri HDAC-6'ya bağlanarak enzimin de asetilaz aktivitesini inhibe eder ve bu durum mikrotübül stabilitesinin bozulmasına sebep olur. Böylece mikrotübül stabilitesinin bozulmasına bağlı olarak fosforile tau proteininin düzeyleride artar. Yapılan çalışmalar, HDAC-6 enzimideki bu düzensizliklerin AH ile ilişkili nörodejenerasyona katkıda bulunduğunu göstermektedir. Bu nedenle HDAC-6'nın seçici olarak inhibisyonunun AH'nin tedavisi için terapötik bir hedef olabileceği düşünülmektedir (293,294).

### ***Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar***

Günümüzde AH'nin semptomatik tedavisinde kolinerjik nörotransmisyonu arttırmak için kullanılan ve FDA tarafından onaylanan donepezil, rivastigmin ve galantamin kolinerjik hipotez temel alınarak geliştirilmiş kolinesteraz inhibitörleridir. Hastalığın tedavisinde kullanılan ve glutamat seviyelerini düzenleyen bir ilaç olan

memantin, NMDA reseptör antagonistidir. Lecanemab ise erken evre AH tedavisi için 2023 yılında FDA tarafından kullanımı onaylanan, A $\beta$  agregatlarına bağlanarak, agregat seviyelerini azaltan insan IgG1 monoklonal antikordur.

### **Takrin**

Bir aminoakridin türevi olan takrin, hafif ve orta dereceli AH tedavisi için 1993 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır. Hem AChE hem de BChE enzimlerinin seçici olmayan geri dönüşlü bir kolinesteraz inhibitör olan takrin, hepatotoksik yan etkileri nedeniyle 1993 yılında piyasadan çekilmiştir (295,296) (Şekil 2.98.).

### **Donepezil**

Piperidin türevi bir bileşik olan donepezil, hafif ve orta dereceli AH tedavisi için 1996 yılında FDA tarafından onaylanan selektif, non-kompetitif geri dönüşlü bir kolinesteraz inhibitörüdür. Donepezil her iki kolinesterazı da inhibe etmesine karşın AChE'ye seçiciliği daha fazladır. Beyine kolayca penetre olur, yarılanma süresi (70-80 saat) uzundur ve hepatotoksitesi yoktur. Günümüzde AH semptomatik tedavisinde kullanılan ve en etkili ilaç olan donepezilin ayrıca A $\beta$  agregasyon inhibisyonu, A $\beta$  kaynaklı nörotoksisiteye karşı nöroprotektif etkisi bulunmaktadır (297,298) (Şekil 2.98.).

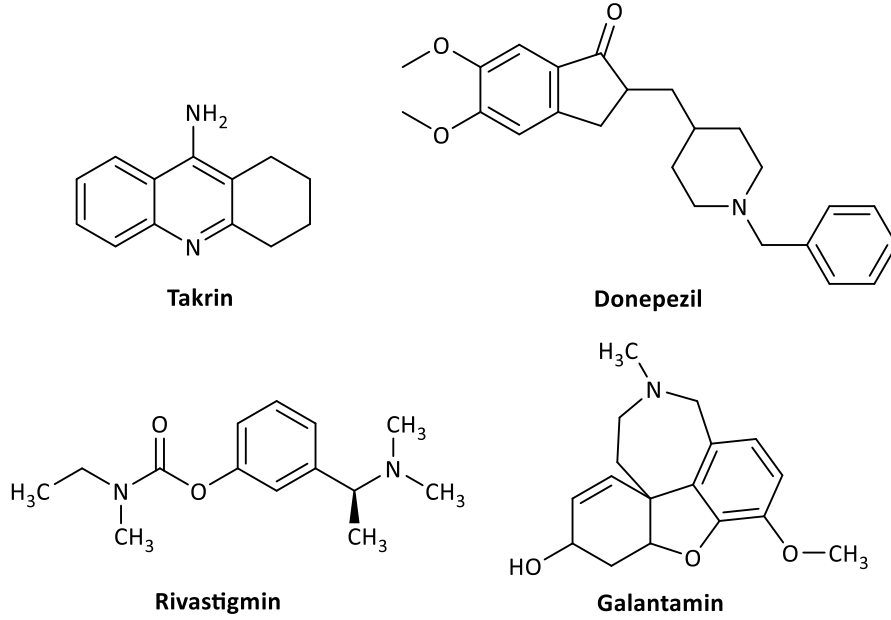
### **Rivastigmin**

Arilkarbamat yapısındaki rivastigmin, hafif ve orta dereceli AH tedavisi için 2000 yılında FDA tarafından onaylanan selektif, psödo-geri dönüşümsüz bir kolinesteraz inhibitörüdür. Hem AChE hem de BChE enzimini güçlü bir şekilde inhibe eden ve periferik dokuya kıyasla merkezi sinir sistemi için seçici olan rivastigmin enzimin aktif bölgesinde kovalan bağlı bir kompleks oluşturarak etkisini göstermektedir (299) (Şekil 2.98.).

### **Galantamin**

*Galanthus woronowii* bitkisinin yumrularından izole edilen doğal bir alkaloid olan galantamin, hafif ve orta dereceli AH tedavisi için 2002 yılında FDA tarafından

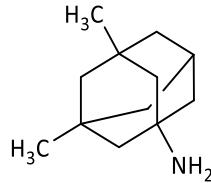
onaylanan kolinesteraz inhibitörüdür. Selektif, geri dönüşlü ve kompetitif bir inhibitör olan galantamin AChE'yi BChE'ye göre daha fazla inhibe etmektedir. Ayrıca nikotinik ACh reseptörlerinin asetilkoline olan etkinliğini arttırarak allosterik modülatör etki gösterir (300) (şekil 2.98.).



**Şekil 2.98.** Takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin moleküllerinin kimyasal yapısı.

### Memantin

Memantin, orta ve ileri dereceli AH tedavisi için 2003 yılında FDA tarafından onaylanan NMDA reseptör antagonisti bir bileşiktir. NMDA reseptörlerinin memantin tarafından bloke edilmesi sonucunda hücre içi kalsiyum birikiminin azaldığı ve nörodejenerasyonun önlendiği bildirilmiştir (301) (Şekil 2.99.).



**Şekil 2.99.** Memantin molekülünün kimyasal yapısı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler tedarikçi firmalardan (Isolab, Merck ve Sigma-Aldrich) temin edilmiştir ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK), reaksiyonları takip etmek ve hedef bileşiklerin başlangıç saflıklarını kontrol etmek için silika jel 60 F254 (Merck, Darmstadt, Almanya) alüminyum plakları ile benzen:aseton:asetik asit (75:24:1) ve kloroform:metanol (95:5) çözücü sistemleri kullanılarak yapılmıştır. Kromatogramlarda lekeler UV ışık altında (254 nm ve 366 nm) görüntülenmiştir.

##### 3.1.2. Sentez Çalışmaları

###### Metil 1-naftalenkarboksilat (1)

1,72 gr (0,01 mol) 1-Naftoik asitin 15 mL metanol içindeki çözeltisi 1 mL derişik sülfürik asit varlığında geri çeviren soğutucu altında 10 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlandığında alçak basınç altında metanol uçurulur. Kalan yağimsı ürün 40 mL etil asetat içerisinde çözülür ve su (3x20 mL) ile ekstre edilir. Organik faz, susuz sodyum sülfat ile kurutulur ve uçurulur. Elde edilen yağlı madde bir sonraki sentez basamağı için kristallendirme işlemi uygulanmadan kullanılır. Verim: %96, e.n.: 57- 58 °C (Lit. e.n.: 51-52 °C (302)).

###### Metil 2-naftalenkarboksilat (2)

1,72 gr (0,01 mol) 2-Naftoik asitin 15 mL metanol içindeki çözeltisi 0,75 mL derişik sülfürik asit varlığında geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. Çözeltinin bir kısmı uçurulur ve kalan reaksiyon karışımı buzlu suya dökülür. Ortamın pH' sı 7 oluncaya kadar amonyak çözeltisi eklenir. Çöken katı süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki sentez basamağında kullanılır. Verim: %89, e.n.: 74-76 °C (Lit. e.n.: 74-76 °C (303)).

### **Etil 2-(naftalen-1-/2-iloksi)asetat (21,22)**

1,44 g (0,06 mol) 1/2-Naftol 20 mL asetonda çözülür, üzerine 1,38 g (0,06 mol) susuz potasyum karbonat ve 1,68 g (0,06 mol) etil bromoasetat eklenip 70 °C yağ banyosunda geri çeviren soğutucu altında 6-8 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamı süzülür ve süzüntü alçak basınçta yoğunlaştırılır. Çöken katı süzülerek alınır, etanol ile kristallendirilir. Etil 2-(naftalen-1-iloksi)asetat için verim: %91, e.n.: 55-57 °C (Lit. e.n.: 53-54 °C (304)), etil 2-(naftalen-2-iloksi)asetat için verim: %87, e.n.: 77-78 °C (Lit. e.n.: 80-83 °C (305)).

### **1-/2-Naftoilhidrazit ve 2-(naftalen-1-/2-iloksi)asetohidrazit (3,4,23,24)**

0,01 mol Metil 1-/2-naftalenkarboksilat veya etil 2-(naftalen-1-/2-iloksi)asetat 20 mL etanolde çözülür ve 0,49 mL (0,01 mol) hidrazin hidrat (%100) eklenerek geri çeviren soğutucu altında 4-6 saat ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım soğutulur, çöken katı süzülerek alınır, kurutulur ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır. 1-Naftoilhidrazit için verim: %92, e.n.: 160-162 °C, 2-naftoilhidrazit için verim: %84, e.n.: 145-146 °C, 2-(naftalen-1-iloksi)asetohidrazit için verim: %87, e.n.: 150-151 °C, 2-(naftalen-2-iloksi)asetohidrazit için verim: %90, e.n.: 171-172 °C.

### **N-Süstitüe-2-(1-/2-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamit (5-12)**

1,81 g (0,01 mol) 1-/2-Naftoilhidrazitin 20 mL etanol içerisindeki çözeltisi 1 mmol uygun süstitüe izotiyosiyanat türevleri ile 8-10 saat ısıtılır. Reaksiyon ortamı soğutulur, buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür, kurutulur. Uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

### **N-Süstitüe-2-[2-(naftalen-1-/2-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamit (25-32)**

2,16 g (0,01 mol) 2-(naftalen-1-/2-iloksi)asetohidrazit 20 mL etanol ve 2 mL *N,N*-dimetilformamit (DMF) karışımında ısıtılarak çözülür, üzerine 1 mmol uygun izotiyosiyanat türevi eklenerek 8-12 saat ısıtılır. Soğutulan çözelti buzlu suya dökülür,



çöken katı süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

**4-Süstitüe-5-(naftalen-1-/2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon ve 4-süstitüe-5-[(naftalen-1-/2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (13-20, 33-40)**

0,01 mol Karbotiyooamit türevi 25 mL etanol ve 5 mL DMF içinde çözülür ve 20 damla trietilamin varlığında geri çeviren soğutucu altında 6-8 ısıtılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülür, hidroklorik asit ile ortamın pH'sı nötralize edilir. Takiben çöken katı süzülür, su ile yıkanır ve uygun çözücülerle kristallendirilerek saflaştırılır.

**Benzo[d]tiyazol-2-amin**

0,093 gr (0,01 mol) Anilin ve 0,097 gr (0,01 mol) potasyum tiyosiyanat, 10 mL asetik asit içinde 0 °C'de 30 dakika karıştırılır. Sıcaklık 10 °C'nin altında tutularak 0,159 gr (0,01 mol) brom reaksiyon ortamına damla damla eklenir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra, reaksiyon oda sıcaklığında 4 saat karıştırılır. Reaksiyon ortamında çöken bromür tuzu süzülür, asetik asit ile yıkanır ve kurutulur. Takiben bromür tuzu sıcak suda çözülür ve ortamın pH'sı, amonyum çözeltisi kullanılarak nötralize edilir. Çöken katı süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur. Bir sonraki basamak için saflaştırma yapılmadan kullanılır.

**2-Kloro-N-süstitüeasetamit (a-c)**

2-Aminotiyazol veya anilin veya benzo[d]tiyazol-2-amin (0,01 mol) ve potasyum karbonatın (0,011 mol) aseton içindeki karışımı 0 °C'ye soğutulur. Daha sonra karışıma damla damla kloroasetil klorür (0,01 mol) ilave edilir. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır ve ardından buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür, kurutulur ve bir sonraki aşamada saflaştırılmadan kullanılır.

**2-[(4-Sübstitüe-5-(naftalen-1-/2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-sübstitüe asetamit ve 2-[(4-sübstitüe-5-((naftalen-1-/2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo]-N-sübstitüeasetamit (13a-20a, 13b-20b, 33a-40a, 33b-40b, 33c-40c)**

0,01 mol 1,2,4-Triazol-5-tiyon türevi ve 0,01 mol potasyum karbonat, 25 mL aseton içerisinde oda sıcaklığında 30 dakika karıştırılır. Reaksiyon karışıma 0,01 mol 2-kloro-N-sübstitüeasetamitin asetondaki çözeltisi eklenir ve reaksiyon 70 °C'de 10-12 saat karıştırılır. Reaksiyon tamamlandığında, karışımı buzlu suya dökülür, çöken katı süzülür, kurutulur ve uygun çözücülerden kristalleştirilerek saflaştırılır.

### **3.1.3. Analitik Yöntemler**

#### **Erime Noktası Tayini**

Elde edilen ara ürün ve sonuç ürünlerinin erime noktaları “Thomas Hoover Capillary Melting Point Apparatus” Erime noktası cihazı ile tespit edilmiştir. Ölçülen erime noktaları düzeltilmemiş değerlerdir.

### **3.1.4. Spektral Yöntemler**

#### **IR Spektrumları**

Elde edilen ara ürün ve sonuç ürünlerinin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, “Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX” spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (ATR) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla alınmıştır ve pikler  $\text{cm}^{-1}$  olarak değerlendirilmiştir.

#### **$^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrumları**

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda, “Varian Mercury (Agilent) 400 MHz” veya “Bruker Avance Neo 500 MHz” NMR spektrometre cihazları kullanılarak kloroform ( $\text{CDCl}_3$ )

veya dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>) içinde oda sıcaklığında alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiş ve  $J$  değerleri Hz cinsinden verilmiştir.

### **Kütle Spektrumları**

Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi ile "Micromass ZQ LC-MS Spectrometer" cihazı ve "Mass Lynx" yazılımı kullanılarak alınmıştır.

### **Tam Kütle Tayini**

Sentezi yapılan bileşiklerin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde "Agilent 6530 Q-TOF" kütle spektrometresi kullanılarak, ESI yöntemi ile elde edilmiştir.

## **3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

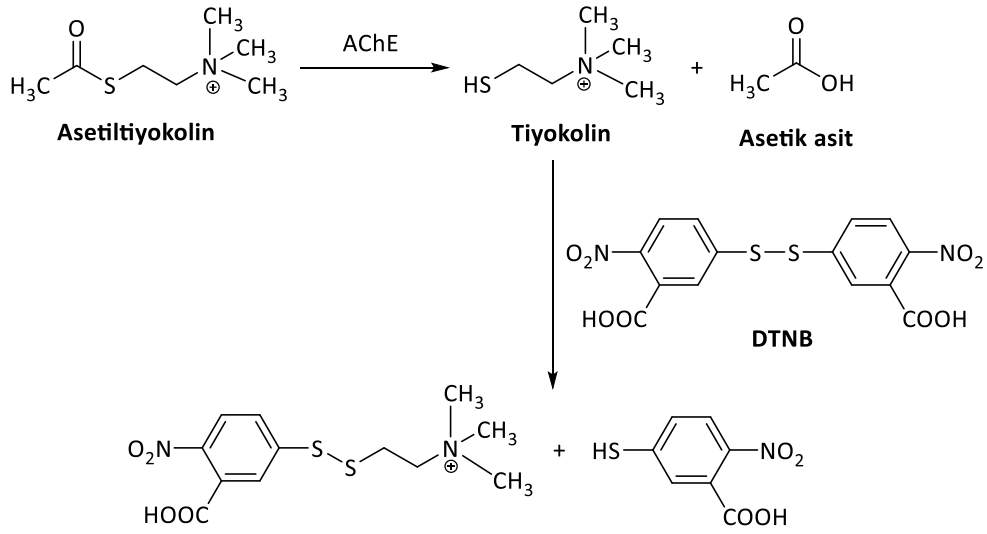
Sentezi yapılan bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

### **3.2.1. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini**

Kolinesteraz inhibitör aktivite tayininde kullanılan asetilkolinesteraz enzimi (*Electrophorus electricus*, tipVI-S, 200-1,000 ünite/mg protein), bütirilkolinesteraz enzimi (At serumu,  $\geq 900$  ünite/mg protein), asetiltiyokolin iyodür, S-bütiriltiyokolin iyodür, 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB), donepezil hidroklorür monohidrat, sığır serum albümini (BSA) ve 3-(*N*-morfolino)propansülfonik asit (MOPS) tedarikçi firmadan (Sigma Aldrich) temin edilmiştir.

Sentezlenen hedef bileşiklerin AChE ve BChE enzimleri üzerine inhibitör aktiviteleri, yarı maksimum inhibitör konsantrasyonu (IC<sub>50</sub>) değerleri ve enzim kinetik çalışmaları kolometri bir yöntem olan Ellman testi ile belirlenmiştir (306). Yöntemin

esası, substrat ve enzim arasında gerçekleşen kimyasal reaksiyon sonucu gözlenen absorbans değişiminin ölçülmesine dayanır. Bu yöntemde, substrat olan asetiltiyokolin iyodürun, AChE enzimi ile hidrolizi sonucu asetat ve tiyokolin oluşur. Açığa çıkan tiyokolinin, Ellman belirteci olan DTNB ile reaksiyona girerek 412 nm’de absorbans veren sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asiti (TNB) oluşturur. Oluşan sarı rengin şiddeti enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır (Şekil 3.1.).



**Şekil 3.1.** Ellman yöntemi reaksiyon mekanizması.

### AChE İnhibitör Aktivitelerinin Tayin Yöntemi

Deneylerde 50 mM MOPS tampon çözeltisi (pH 8,0) kullanılmıştır. 500 mM MOPS tampon çözeltisi (pH 8.0) stok çözelti olarak 500 mL hazırlanmıştır. 500 mM Tampon çözelti hazırlanırken 52,32 g MOPS hassas terazide tartılmış, 250 mL saf suda çözülmüştür. Sodyum hidroksit ile pH metrede pH ayarı yapıldıktan sonra çözelti saf su ile 500 mL’ye tamamlanmıştır. 500 mM MOPS tampon çözeltisi seyreltilerek 50 mM MOPS tampon çözeltisi elde edilmiştir. Çözeltiler taze hazırlanmış ve 4°C’de muhafaza edilmiştir.

1,25 mM DTNB çözeltisi (Ellman reaktifi), tampon çözelti ile her kullanımdan önce taze olarak hazırlanmıştır.

Substrat olarak kullanılacak 0,5 mM asetiltiyokolin iyodür çözeltisi, soğuk saf su ile her kullanımdan önce taze olarak hazırlanmıştır.

AChE enzimi, 1000 U/mg konsantrasyonda hazırlanmıştır. Enzim çözeltisi, 2,5 U/mL konsantrasyonda olacak şekilde tampon çözelti ile seyreltilerek, 0,5 mL'lik stok çözelti halinde ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de ependorf tüplerde saklanmıştır. Aktivite çalışmalarından önce gerekli miktardaki enzim çözeltisi  $0^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilerek kullanılmıştır.

Test edilecek bileşiklerin 625  $\mu\text{M}$  konsantrasyondaki çözeltileri DMSO kullanılarak hazırlanmıştır. Enzim aktivite çalışma sonuçlarını etkilemesi için DMSO miktarının final hacmin %1'ini geçmeyecek şekilde olmasına dikkat edilmiştir.

Enzimatik aktivitenin inhibisyonunu elde etmek için test edilecek bileşikler 0 ile 625  $\mu\text{M}$  konsantrasyon aralığında değerlendirilmiştir.

Referans olarak kullanılan donepezilin 200  $\mu\text{M}$  konsantrasyondaki çözeltisi su ile hazırlanmış ve  $0^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.

Kolinesteraz enzim inhibitör aktivite çalışmalarında 96 kuyucuklu mikropak kullanılmıştır. Test çözeltisi, 5  $\mu\text{L}$  AChE enzim çözeltisi ve 5  $\mu\text{L}$  farklı konsantrasyonlardaki bileşik çözeltisine 152  $\mu\text{L}$  0,05 M MOPS tampon eklenerek hazırlanmıştır. Çözelti 5 dakika boyunca  $25^{\circ}\text{C}$ 'de inkübe edilmiştir. Takiben 25  $\mu\text{L}$  0,001M DTNB ve 5  $\mu\text{L}$  0,0005 M asetiltiyokolin iyodür hızlıca ilave edilmiş ve 412 nm'de 30 dakika boyunca her 1 dakikada absorbans ölçülmüştür. Mikropaklarda ilk üç kuyucuk AChE enzimi ve test bileşiği içermeyecek şekilde kör olarak kullanılmak üzere, sonraki üç kuyucuk ise test bileşiği içermeyecek şekilde tam aktivite (kontrol) amacıyla kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

### **BChE İnhibitör Aktivitelerinin Tayin Yöntemi**

Deneylerde 50 mM MOPS tampon çözeltisi (pH 8.0) kullanılmıştır. 500 mM MOPS tampon çözeltisi stok çözelti olarak 500 mL hazırlanmıştır. 500 mM Tampon çözelti hazırlanırken 52,32 g MOPS hassas terazide tartılmış, 250 mL saf suda

çözölmüştür. Sodyum hidroksit ile pH metrede pH ayarı yapıldıktan sonra çözelti saf su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır. 500 mM MOPS tampon çözeltisi seyreltilerek 50 mM MOPS tampon çözeltisi elde edilmiştir. Çözeltiler taze hazırlanmış ve 4°C'de muhafaza edilmiştir.

1,25 mM DTNB çözeltisi (Ellman reaktifi), tampon çözelti ile her kullanımdan önce taze olarak hazırlanmıştır.

Substrat olarak kullanılacak 0,5 mM bütiriltiyokolin iyodür çözeltisi, soğuk saf su ile her kullanımdan önce taze olarak hazırlanmıştır.

BChE enzimi, 900 U/mg konsantrasyonda hazırlanmıştır. Enzim çözeltisi, 2,5 U/mL konsantrasyonda olacak şekilde tampon çözelti ile seyreltilerek, 0,5 mL'lik stok çözelti halinde ve -80°C'de ependorf tüplerde saklanmıştır. Aktivite çalışmalarından önce gerekli miktardaki enzim çözeltisi 0°C'ye getirilerek kullanılmıştır.

Test edilecek bileşiklerin 625 µM konsantrasyondaki çözeltileri DMSO kullanılarak hazırlanmıştır. Enzim aktivite çalışma sonuçlarını etkilemesi için DMSO miktarının final hacmin %1'ini geçmeyecek şekilde olmasına dikkat edilmiştir.

Enzimatik aktivitenin inhibisyonunu elde etmek için test edilecek bileşikler 0 ile 625 µM konsantrasyon aralığında değerlendirilmiştir.

Referans olarak kullanılan donepezilin 200 µM konsantrasyondaki çözeltisi su ile hazırlanmış ve 0 °C' de saklanmıştır.

Kolinesteraz enzim inhibitör aktivite çalışmalarında 96 kuyucuklu mikropalak kullanılmıştır. Test çözeltisi, 5 µL BChE enzim çözeltisi ve 5 µL farklı konsantrasyonlardaki bileşik çözeltisine 152 µL 0,05 M MOPS tampon eklenerek hazırlanmıştır. Çözelti karışımı 5 dakika boyunca 25°C'de inkübe edilmiştir. Takiben 25 µL 0,001M DTNB ve 5 µl 0,0005 M bütiriltiyokolin iyodür hızlıca ilave edilmiş ve 412 nm'de 30 dakika boyunca her 1 dakikada absorbans ölçölmüştür. Mikroplaklarda ilk üç kuyucuk BChE enzimi ve test bileşiğı içermeyecek şekilde kör olarak kullanılmak

üzere, sonraki üç kuyucuk ise test bileşiği içermeyecek şekilde tam aktivite (kontrol) amacıyla kullanılmak üzere hazırlanmıştır.

### **Kolinesteraz inhibitör aktivite test sonuçlarının hesaplanması**

AChE ve BChE enzim inhibisyon tayini için absorbans okumalarında tam aktivite (kontrol) absorbans değeri için üç kuyucuğun absorbans değerlerinin ortalaması alınmıştır ve elde edilen kontrol absorbans değerinden kör için hesaplanan absorbans sonuçları çıkarılarak düzeltme yapılmıştır. Kontrol absorbans değeri ile test bileşiklerinin absorbans değeri Formül 3.1.'de verilen denkleme yerleştirilerek % inhibisyon oranları hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 \times \frac{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{inhibitör}}}{A_{\text{kontrol}}} \quad (3.1.)$$

### **Hedef bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplanması**

AChE ve BChE enzimlerine karşı 100 µM konsantrasyonda %50'nin üzerinde inhibisyon gösteren bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır. Hesaplamalarda, kolinesteraz inhibisyon tayini için belirtilen deney prosedürü kullanılmıştır. Bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri, GraphPad Prism (GraphPad Software, La Jolla California USA) programında, bileşik konsantrasyonuna karşı elde edilen % enzim aktivitesi verilerinin non-lineer regresyonu ile oluşturulan doz-cevap grafikleri kullanılarak hesaplanmıştır.

### **3.2.2. Enzim Kinetik Çalışmaları**

En yüksek BChE enzim inhibitör aktivitesine sahip bileşikler (**Bileşik 35a** ve **37a**) enzim inhibisyonunun tipinin belirlenmesi amacıyla incelenmiştir. Farklı substrat konsantrasyonları (Bütiriltiyokolin iyodür, 50-400 µM) varlığında inhibitörün 0-1 µM konsantrasyonlarında (0, 0,01, 0,1 ve 1 µM) Ellman yöntemi kullanılarak enzim kinetiği çalışmaları yapılmıştır. Substratın değişen konsantrasyonlarında elde edilen absorbans değerleri, enzim hızının bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Donepezil hidroklorür (D-6821, Sigma) referans ilaç olarak 200 µM konsantrasyonda test

edilmiştir. Doz yanıt eğrileri,  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri Graphpad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla California USA) yazılımı ile belirlenmiştir. Elde edilen absorbans değerleri ve substrat konsantrasyonları kullanılarak  $1/[substrat]$  değerine karşı  $1/[absorbans]$  değerlerinin regresyonu ile Lineweaver-Burk grafiği çizilmiştir. Bu grafikten elde edilen  $K_m/V_{max}$  (eğime) karşılık bileşik konsantrasyonları ile Dixon grafiği çizilerek  $K_i$  hesaplamaları yapılmıştır.

### 3.2.3. 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Temizleme Aktivite Tayini

Bu yöntem, antioksidanların radikal temizleyici etkilerini tayin etmek amacıyla serbest radikal temizleyici DPPH radikalinin kullanıldığı bir aktivite tayin yöntemidir.

Referans antioksidan olarak askorbik asit kullanılmıştır.

200  $\mu$ M Askorbik asit metanol içerisinde hazırlanmıştır.

200  $\mu$ M DPPH çözeltisi metanol içerisinde taze hazırlanmış ve ışıktan korunarak kullanılmıştır.

96 Kuyucuklu kültür plaklarındaki uygulama gruplarındaki kuyucuklara 50  $\mu$ L 200  $\mu$ M DPPH ve 50  $\mu$ L 200  $\mu$ M bileşikler eklenmiştir. Kontrol grubundaki kuyucuklara 50  $\mu$ L 200  $\mu$ M DPPH ve 50  $\mu$ L 200  $\mu$ M askorbik asit çözeltisi eklenmiştir. 1000  $\mu$ L DPPH kör çözelti olarak kuyucuklara eklenmiştir. Daha sonra karanlıkta 37°C'de 30 dakika çalkalanarak inkübe edilmiştir. 517 nm'deki absorbans değerleri, multimod plaka okuyucu (BMG Labtech Omega FLUOstar) kullanılarak ölçülmüştür. Bütün gruplar en az 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır.

DPPH'in azalma yüzdesi Formül 3.2.'de verilen eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%DPPH = 1 - \frac{A_{\text{örnek}} - A_{\text{kör}}}{A_{\text{kontrol}} - A_{\text{kör}}} \times 100 \quad (3.2.)$$



### 3.2.4. Hücre Kültürü Çalışmaları

Hücre kültürü çalışmalarında SH-SY5Y İnsan Nöroblastoma hücre hattı kullanılmıştır.

#### Hücre Kültürü Besi Ortamının Hazırlanması

Hücre kültürü vasatı içine 0,22 µm gözenek çaplı steril filtreden süzülerek 100 U/mL konsantrasyonda penisilin, 10 µg/mL konsantrasyonda streptomisin, 0,2 mM konsantrasyonda L-glutamin ve 0,45 µm gözenek çaplı steril filtreden süzülerek %10'luk fetal siğir serumu (FBS) ilave edilmiştir.

#### Monolayer Hücre Kültürünün Hazırlanması

SH-SY5Y hücreleri T25 cm<sup>2</sup> hücre kültürü üretim kabında çoğaltılmış ve sonra hücrelere kalsiyum-magnezyum içermeyen fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.2) eklenerek ön yıkama işlemi yapılmıştır. Takiben hücreler, tripsin/EDTA (%0,025 tripsin/ %0,02 etilendiaminteraasetik asit) solüsyonu ile 37°C inkübatörde tripsinizasyona bırakılmış ve hücrelerin yüzeyden ayrılması sağlanmıştır. Yüzeyden ayrılan hücreler %10 FBS içeren besi ortamında homojenize edildikten sonra T75 cm<sup>2</sup> hücre üretim kabına aktarılmış ve ölçek büyütme işlemi gerçekleştirilmiştir. Hücreler, kültür kabı yüzeyini %70 kaplayacak şekilde çoğaltıldıktan sonra, tripsinizasyon yapılmıştır. Hücrelerden, canlılık kontrolü ve hücre sayımı için 0,9 mL numune alınmıştır. Alınan numune içerisine 0,1 mL tripan mavisi eklendikten sonra hücre sayımı hemasitometre ile ışık mikroskopunda gerçekleştirilmiştir.

#### Sitotoksikite Çalışmaları

**Bileşik 35a** ve **37a**'nın SH-SY5Y hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkileri, bir 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) tahlili gerçekleştirilerek değerlendirilmiştir. Hücre sayımına göre mL başına hücre sayısı belirlenmiş ve 96 kuyucuklu kültür plaklarına kuyucuk başına 5x10<sup>3</sup> hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır. 24 saat inkübasyondan sonra, test edilecek bileşikler kültür plaklarına

değişik konsantrasyonlarda (5-50 µM) eklenerek 24 saat inkübe edilmiştir. Uygulama yapılmamış hücreler kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

İnkübasyonun ardından, her kuyucuğa 10 µL MTT reaktifi (5 mg/mL) eklenmiş ve 4 saat inkübatörde inkübe edilmiştir. MTT formazan kristalleri, 100 µL DMSO eklenerek çözülmüştür. 690 nm ve 570 nm'deki absorban değerleri, multimod plaka okuyucu (BMG Labtech Omega FLUOstar) kullanılarak ölçülmüştür. Bütün gruplar en az 3 tekrarlı olarak çalışılmıştır. Hücre canlılığı Formül 3.3.'de verilen eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%Canlılık = \frac{UK \text{ ort.OD değeri} - BK \text{ ort.OD değeri}}{KK \text{ ort OD değeri} - BK \text{ ort OD değeri}} \times 100 \quad (3.3.)$$

UK: Uygulama kutucukları

BK: Boş kuyucuklar

KK: Kontrol kuyucukları

### 3.2.5. Nöroprotektif Etki Tayini

**Bileşik 35a** ve **Bileşik 37a**'nın H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve Aβ kaynaklı sitotoksisteye karşı nöroprotektif etkileri SH-SY5Y hücrelerinin üzerinde değerlendirilmiştir. Hücre sayımına göre mL başına hücre sayısı belirlenmiş ve 96 kuyucuklu kültür plaklarına kuyucuk başına 5x10<sup>3</sup> hücre olacak şekilde ekim yapılmıştır.

Daha sonra SH-SY5Y hücreleri, 10 µM **Bileşik 35a** ve **Bileşik 37a** ile 3 saat inkübe edilmiştir. Daha sonra hücrelere 5 µM Aβ<sub>1-42</sub> veya 100 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulaması yapılmıştır. 24 saat inkübasyon sonrasında yukarıda açıklandığı şekilde MTT tahlili gerçekleştirilerek bileşiklerin nöroprotektif etkileri değerlendirilmiştir.

### 3.2.6. Amiloid β<sub>1-42</sub> Agregasyonu İnhibisyon Çalışmaları

Bileşiklerin Aβ<sub>1-42</sub> agregasyonu üzerindeki inhibitör etkileri, tiyoflavin T (ThT) bazlı floresans yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (307).

Deneyde kullanılmak üzere 1 M fosfat tampon çözeltisi (PBS) (pH 7,4) çözeltisi hazırlanmıştır. PBS (pH 7,4) çözeltisi hazırlanırken 4 g sodyum klorür, 0,1 g potasyum

klorür, 0,72 g dibazik sodyum fosfat ve 0,1225 g monobazik potasyum fosfat tartılmış ve 300 mL saf su eklenerek karıştırılmıştır. Hidroklorik asit ile pH metre iie pH ayarı yapıldıktan sonra çözelti saf su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır.

Ticari olarak temin edilebilen A $\beta$ <sub>1-42</sub> protein fragmanı (A9810, Sigma-Aldrich), PBS içerisinde çözülmüş ve peptit agregasyonunu indüklemek için 37°C'de 72 saat inkübe edilmiştir.

10  $\mu$ M inhibitör ve 10  $\mu$ M A $\beta$ <sub>1-42</sub>, 37°C'de 48 ve 96 saat inkübe edilmiştir.

200 $\mu$ M ThT, 50 mM glisin-sodyum hidroksit tamponu (pH 8,0) içerisinde hazırlanmıştır. 50 mM glisin-sodyum hidroksit tampon çözeltisi hazırlanırken 1,88 g glisin ve 0,64 g sodyum hidroksit tartılmış ve 400 mL saf suda çözülmüştür. Sodyum hidroksit ile pH metre ile pH ayarı yapıldıktan sonra çözelti saf su ile 500 mL'ye tamamlanmıştır.

A $\beta$ <sub>1-42</sub>  $\pm$  inhibitör karışımı, 50 mM glisin-sodyum hidroksit tamponu içindeki 200  $\mu$ M ThT'ye eklenmiştir. ThT uyarılması ve emisyonu, multimod plaka okuyucu (BMG Labtech Omega FLUOstar) kullanılarak 450 nm ve 490 nm'de ölçülmüştür.

Rifampisin (10  $\mu$ M, Sigma R3501) referans bileşiği olarak test edilmiştir.

A $\beta$ <sub>1-42</sub> agregasyon yüzdeleri Formül 3.4.'de verilen eşitlik kullanılarak belirlenmiştir.

$$\% \text{ Agregasyon} = 100 \times \frac{IFi}{IFo} \quad (3.4.)$$

**IFi:** İnhibitörlerin varlığında A $\beta$ <sub>1-42</sub> için elde edilen floresans yoğunlukları

**IFo:** İnhibitörlerin yokluğunda A $\beta$ <sub>1-42</sub> için elde edilen floresans yoğunlukları

### 3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmaları AutoDock Tools (versiyon 1.5.6, The Scripps Research Institute, San Diego, CA) (308) programı kullanılarak AutoDock 4.2 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

Moleküler modelleme çalışmalarında kullanılan AChE ve BChE enzimlerinin x-ray kristal yapıları RCSB Protein Data Bank'tan (<http://www.rcsb.org/pdb>) sırasıyla 1EVE ve 4BDS kodları ile indirilmiştir. Enzimlerin yapısında bulunan su molekülleri Biovia Discovery Studio Visualizer (versiyon 2021) (309) programı kullanılarak yapıdan çıkarılmıştır. Autodock Tools (versiyon 1.5.6) programı kullanılarak polar hidrojen atomları enzim yapısına eklenmiş ve Kollman yükleri atanmıştır. Enzimlerin aktif bölgelerinin belirlenmesi için x-ray kristal yapılarının aktif bölgesinde bulunan ko-kristallerin (AChE enzimi için donepezil, BChE enzimi için takrin) merkezi koordinatları belirlenmiş ve aktif bölgeyi tanımlayan x, y, z yönlerinde 40x40x40 Å<sup>3</sup> boyutlarında küp (grid) oluşturulmuştur ve grid dosyaları kaydedilmiştir.

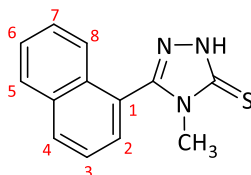
Bileşiklerin iki boyutlu kimyasal yapıları ChemDraw 2D (versiyon 16.0.1.4) programı kullanılarak çizilmiştir. Takiben ChemDraw 3D (versiyon 16.0.1.4) programı kullanılarak bileşiklerin üç boyutlu yapıları elde edilmiş ve yazılımının MM2 forcefield modülü kullanılarak üç boyutlu enerji minimizasyonu yapılmıştır.

Moleküler modelleme parametrelerinin validasyonu için enzimlerinin x-ray kristal yapılarında yer alan koligantlar ile enzim aktif bölgelerine yeniden kenetleme işlemi yapılmıştır. Kenetleme sonrası elde edilen konformasyonlar, biyoaktif konformasyonlar ile üst üste karşılaştırılmış ve koligantlara ait elde edilen RMSD değerleri modelleme parametrelerinin uygun olduğunu göstermiştir (0,98 Å (PDB: 1EVE); 1,18 Å (PDB: 4BDS)). Moleküler modelleme protokolünün validasyonunu takiben kaydedilen grid dosyaları ile ligandların enzimler ile olası etkileşimlerinin belirlenmesi için kenetleme işlemi yapılmıştır. Her bir ligandın enzimin aktif bölgesine kenetlenmiş 50 pozu incelenerek düşük bağlanma enerjisine sahip en iyi pozu seçilmiştir. Protein-ligand etkileşimlerinin iki boyutlu ve üç boyutlu gösterimleri Biovia Discovery Studio Visualizer 2021 yazılımı kullanılarak elde edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1.1. Kimyasal Bulgular

#### 4-Metil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (13)



*N*-Metil-2-(1-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,295 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 1,07 g, %89.

Erime noktası: 219 °C.

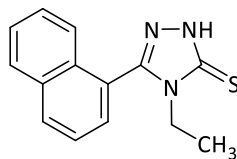
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3101 (N-H gerilim), 1581, 1543, 1495 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  8,10 (dd,  $J_1=7,5$  Hz,  $J_2=1,7$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 8,02-7,98 (m, 1H, ArH); 7,66-7,59 (m, 5H, ArH); 3,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  167,86; 151,50; 133,58; 131,82; 131,37; 129,14; 128,84; 127,97; 126,99; 125,14; 124,28; 122,70; 31,83.

ESI-MS ( $m/z$ ): 242 [M+H]<sup>+</sup>, 264 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Etil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (14)**



*N*-Etil-2-(1-naftoil)hidrazin-1-karbotiyooamitten (1,365 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 1,16 g, %91.

Erime noktası: 175-176 °C.

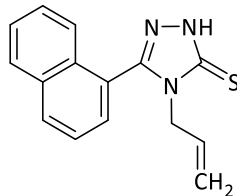
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3100 (N-H gerilim), 1585, 1557, 1488 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,53 (s, 1H, -NH); 8,10-8,08 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,97 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,64-7,55 (m, 5H, ArH); 3,95 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,14 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  167,07; 150,94; 133,55; 131,71; 128,97; 128,73; 127,88; 127,00; 125,06; 124,40; 122,99; 40,10; 13,96.

ESI-MS (*m/z*): 256 [M+H]<sup>+</sup>, 278 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Allil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (15)**



*N*-Allil-2-(1-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,425 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 1,14 g, %85.

Erime noktası: 154 °C.

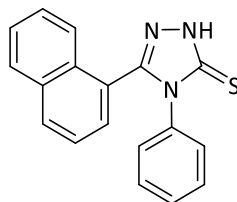
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3121 (N-H gerilim), 1585, 1556, 1478 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,33 (s, 1H, -NH); 8,08-8,06 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,97-7,55 (m, 1H naftalen-H<sub>4</sub>); 7,54-7,68 (m, 5H, ArH); 5,70-5,78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,05 (dd,  $J_1= 10,3$  Hz,  $J_2= 0,85$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,80 (dd,  $J_1= 17,1$  Hz,  $J_2=0,85$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,52 (d,  $J= 5,7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  167,67; 151,14; 133,51; 131,74; 131,58; 130,34; 129,16; 128,70; 127,83; 126,95; 124,90; 124,46; 122,69; 119,13; 46,97.

ESI-MS ( $m/z$ ): 268 [M+H]<sup>+</sup>, 290 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Fenil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (16)**



*N*-Fenil-2-(1-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,605 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 1,28 g, %81.

Erime noktası: 240 °C.

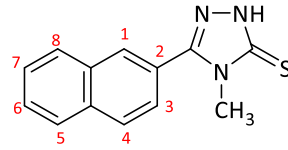
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3110 (N-H gerilim); 1559, 1537, 1473 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,11 (s, 1H, -NH); 8,10 (dd,  $J_1 = 7,5$  Hz,  $J_2 = 1,7$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,99 (dd,  $J_1 = 5,1$  Hz,  $J_2 = 3,3$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,59-7,66 (m, 5H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  168,91; 150,82; 133,77; 133,42; 131,42; 131,34; 129,57; 129,21; 129,07; 128,72; 128,54; 127,63; 127,58; 126,83; 124,64; 122,66; 31,83.

ESI-MS ( $m/z$ ): 304 [M+H]<sup>+</sup>, 326 [M+Na]<sup>+</sup>.



**4-Metil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (17)**

*N*-Metil-2-(2-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,295 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

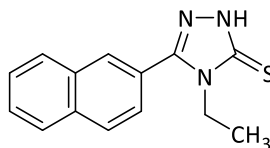
Verim: 1,21 g, %92.

Erime noktası: 220 °C (Lit. e.d.: 223-225 °C) (310).

CAS: 116850-49-8

ESI-MS (*m/z*): 241 [M+H]<sup>+</sup>, 263 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Etil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (18)**



*N*-Etil-2-(2-naftoil)hidrazin-1-karbotiyooamitten (1,365 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 0,98 g, %77.

Erime noktası: 180-181 °C.

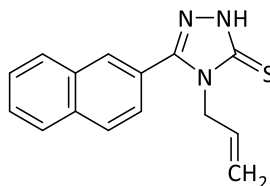
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3117 (N-H gerilim), 1581, 1537, 1503, 1462 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,38 (s, 1H, -NH); 8,12 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,02-7,93 (m, 3H, ArH); 7,67-7,61 (m, 3H, ArH); 4,26 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,40 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  167,51; 152,14; 134,11; 132,82; 129,24; 128,95; 128,61; 127,99; 127,94; 127,30; 124,75; 123,09; 40,29; 13,97.

ESI-MS (*m/z*): 256 [M+H]<sup>+</sup>, 278 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Allil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (19)**



*N*-Allil-2-(2-naftoil)hidrazin-1-karbotiyooamitten (1,425 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 1,23 g, %92.

Erime noktası: 164 °C.

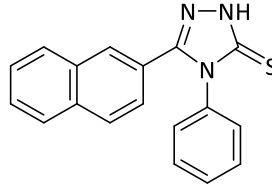
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$ : 3100 (N-H gerilim), 1541, 1537, 1503, 1465 (C=C, C=N gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,48 (s, 1H, -NH); 8,18 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,99-7,91 (m, 3H, ArH); 7,71 (dd, *J*= 10,3, 1,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,64-7,58 (m, 2H, ArH); 6,09-6,02 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,36 (d, *J*= 10,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,18 (d, *J*= 17,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,82 (d, *J*= 4,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  167,67; 151,14; 133,51; 131,74; 131,58; 130,34; 129,16; 128,70; 127,83; 126,95; 124,90; 124,46; 122,69; 119,13; 46,97.

ESI-MS (*m/z*): 268 [M+H]<sup>+</sup>, 290 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Fenil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (20)**



*N*-Fenil-2-(2-naftoil)hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,605 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

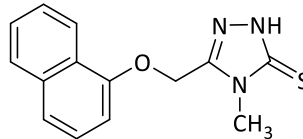
Verim: 1,27 g, %84.

Erime noktası: 241-242 °C.

CAS: 944667-58-7

ESI-MS (*m/z*): 304 [M+H]<sup>+</sup>, 326 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Metil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (33)**



*N*-Metil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (2,89 g, 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

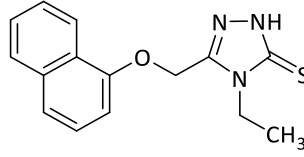
Verim: 2,53 g, %93.

Erime noktası: 220 °C (Lit. e.d.: 223 °C) (87).

CAS: 370563-52-3

ESI-MS (*m/z*): 272 [M+H]<sup>+</sup>, 295 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Etil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (34)**



*N*-Etil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,445 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

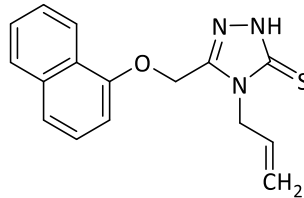
Verim: 1,27 g, %89.

Erime noktası: 208 °C (Lit. e.d.: 211 °C) (87).

CAS: 370563-56-7

ESI-MS (*m/z*): 286 [M+H]<sup>+</sup>, 308 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Allil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (35)**



*N*-Allil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,575 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

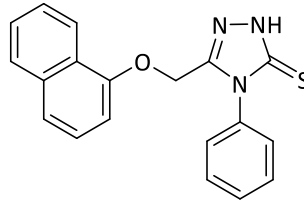
Verim: 1,13 g, %76.

Erime noktası: 143-144°C (Lit. e.d.: 142 °C) (87).

CAS: 479250-86-7

ESI-MS (*m/z*): 298 [M+H]<sup>+</sup>, 320 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Fenil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (36)**



*N*-Fenil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,755 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

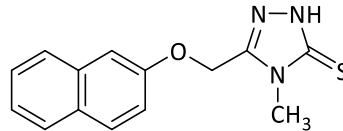
Verim: 1,32 g, %79.

Erime noktası: 234 °C (Lit. e.d.: 238-239°C) (87).

CAS: 142142-73-2

ESI-MS (*m/z*): 334 [M+H]<sup>+</sup>, 356 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Metil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (37)**



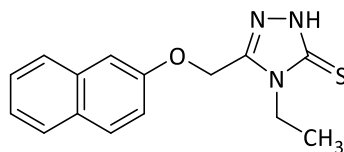
*N*-Metil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,445 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Verim: 1,12 g, %83.

Erime noktası: 188-189 °C (Lit. e.d.: 184 °C) (88).

CAS: 51510-51-1

ESI-MS (*m/z*): 272 [M+H]<sup>+</sup>, 294 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Etil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (38)**

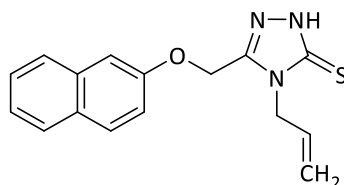
*N*-Etil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,445 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

Verim: 1,21 g, %85.

Erime noktası: 208-210 °C (Lit. e.d.: 215-216 °C) (88).

CAS: 473410-00-3

ESI-MS (*m/z*): 286 [M+H]<sup>+</sup>, 308 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Allil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (39)**

*N*-Allil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyoamitten (1,575 g, 0,05 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

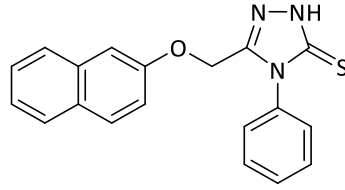
Verim: 1,02 g, %69.

Erime noktası: 141 °C (Lit. e.d.: 135-136 °C) (88).

CAS: 51510-53-3

ESI-MS (*m/z*): 298 [M+H]<sup>+</sup>, 320 [M+Na]<sup>+</sup>.

**4-Fenil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (40)**



*N*-Fenil-2-[2-(naftalen-1-iloksi)asetil]hidrazin-1-karbotiyooamitten (1,755 g, 0,005 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

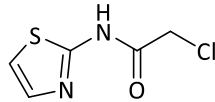
Verim: 1,35 g, %81.

Erime noktası: 149-150°C (Lit. e.d.: 156-158 °C) (88).

CAS: 51510-50-0

ESI-MS (*m/z*): 334, [M+H]<sup>+</sup>, 356 [M+Na]<sup>+</sup>.

**2-Kloro-*N*-(tiyazol-2-il)asetamit (a)**



2-Aminotiyazol (1,755 g, 0,01 mol) ve kloroasetil klorürden (1,11 g, 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, herhangi bir saflaştırılma işlemi uygulanmadan bir sonraki basamakta kullanılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

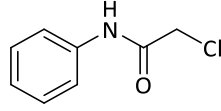
Verim: 1,42 g, %81.

Erime noktası: 148-150 °C (Lit. e.d.: 150-154°C) (311).

CAS: 5448-49-7

ESI-MS (*m/z*): 176 [M+H]<sup>+</sup>, 198 [M+Na]<sup>+</sup>.



**2-Kloro-N-fenilasetamit (b)**

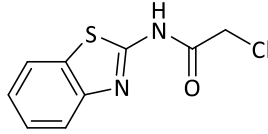
Anilin (0,93 g, 0,01 mol) ve kloroasetil klorürden (1,11 g, 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, herhangi bir saflaştırılma işlemi uygulanmadan bir sonraki basamakta kullanılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 1,52 g, %90.

Erime noktası: 139°C (Lit. e.d.: 131-132 °C) (312).

CAS: 3028-02-2

ESI-MS (*m/z*): 170 [M+H]<sup>+</sup>, 192 [M+Na]<sup>+</sup>.

**2-Kloro-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (c)**

2-Aminobenzo[d]tiyazol (1,50 g, 0,01 mol) ve kloroasetil klorürden (1,11 g, 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, herhangi bir saflaştırılma işlemi uygulanmadan bir sonraki basamakta kullanılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

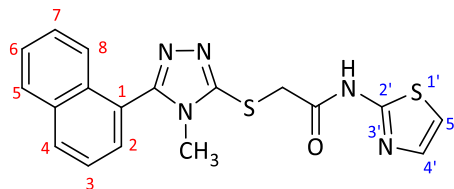
Verim: 1,89 g, %84.

Erime noktası: 170-171°C (Lit. e.d.: 166-168 °C) (313).

CAS: 3028-02-2

ESI-MS (*m/z*): 227 [M+H]<sup>+</sup>, 249 [M+Na]<sup>+</sup>.

**2-[(4-Metil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (13a)**



4-Metil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,241 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,25 g, %65.

Erime noktası: 91 °C.

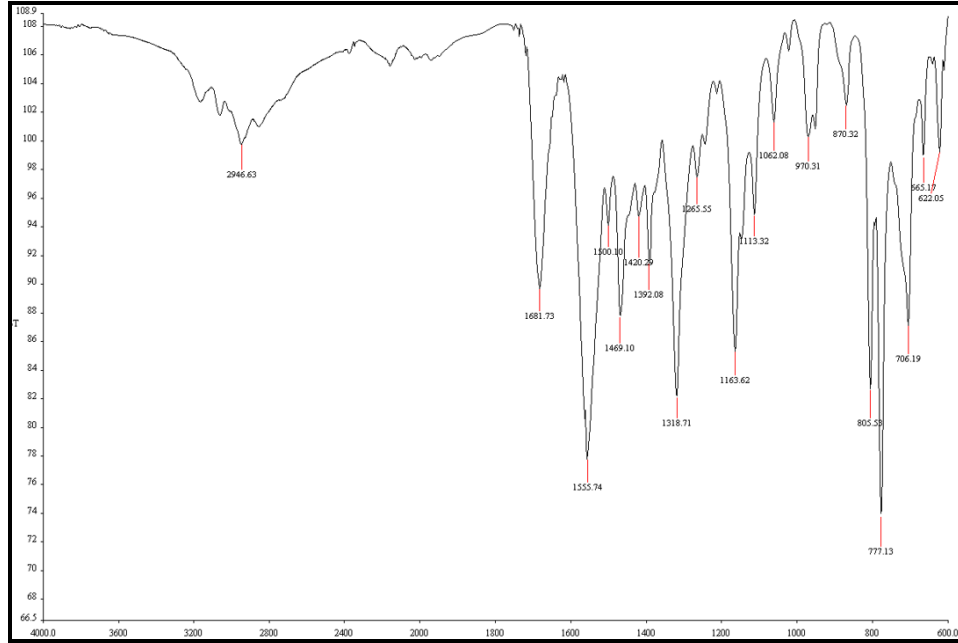
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1681 (C=O gerilim), 1555, 1500, 1469 (C=C, C=N gerilim); 1062 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,58 (s, 1H, -CONH); 8,02 (dd,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,92 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,64-7,48 (m, 6H, ArH); 6,97 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 4,42 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,67 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

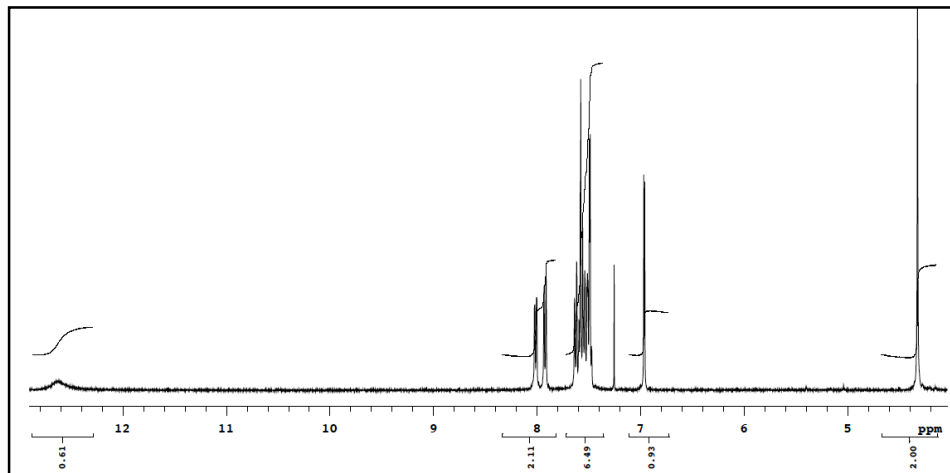
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,24 (-CONH-); 158,26; 155,53; 151,32; 137,81; 133,56; 131,68; 131,16; 129,19; 128,59; 127,59; 126,68; 125,11; 124,82; 123,58; 113,71; 36,23 (S-CH<sub>2</sub>); 31,36.

ESI-MS ( $m/z$ ): 282, 382 [M+H]<sup>+</sup>, 404 [M+Na]<sup>+</sup>.

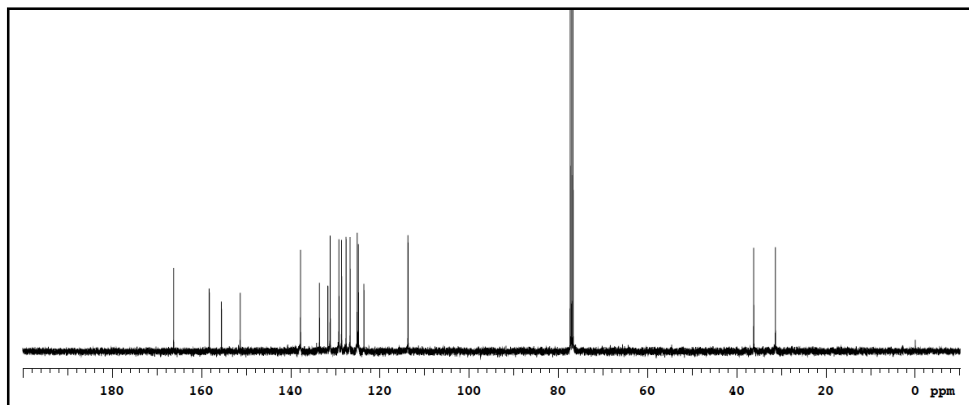
HRMS:  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 382,0796; bulunan 382,0795.



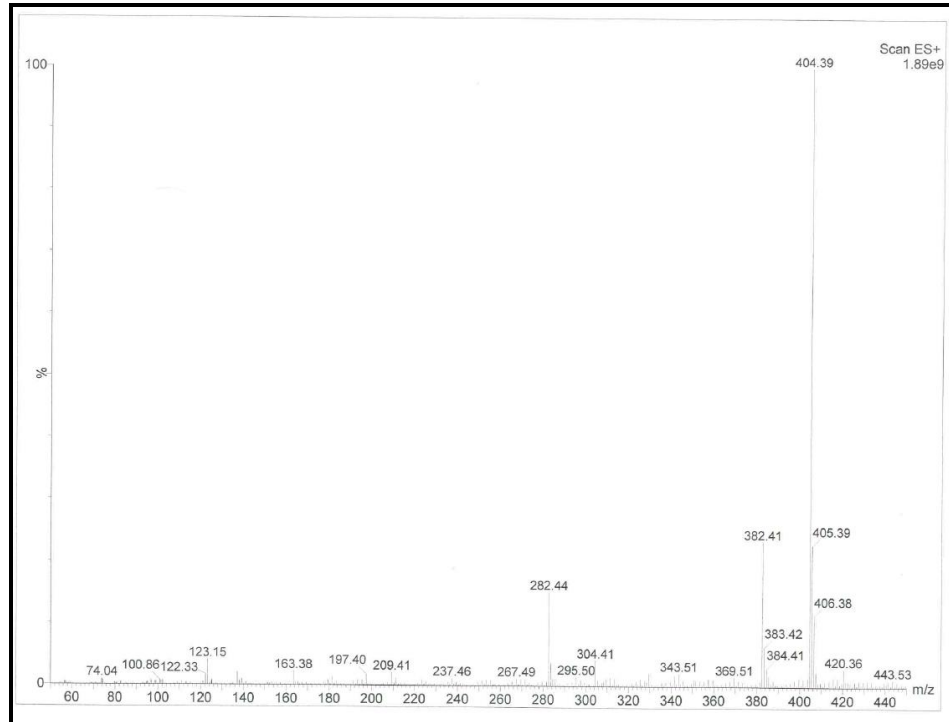
Şekil 4.1. Bileşik 13a'nın IR spektrumu.



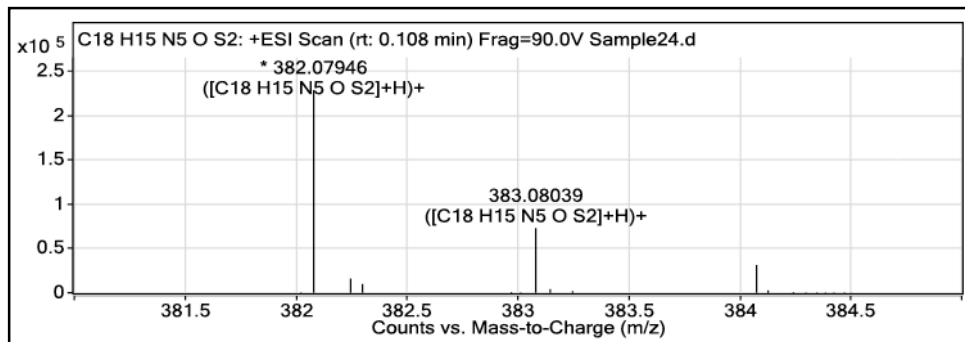
Şekil 4.2. Bileşik 13a'nın  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.



Şekil 4.3. Bileşik 13a'nın  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.

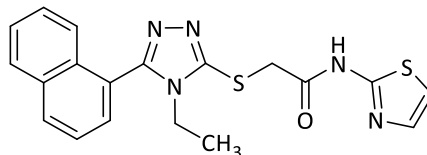


Şekil 4.4. Bileşik 13a'nın kütle spektrumu.



Şekil 4.5. Bileşik 13a'nın HRMS spektrumu.

**2-[(4-Etil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit  
(14a)**



4-Etil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,255 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,21 g, %53.

Erime noktası: 95 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3280 (N-H gerilim); 1675 (C=O gerilim), 1556, 1497, 1469 (C=C, C=N gerilim), 1087 (C-O gerilim).

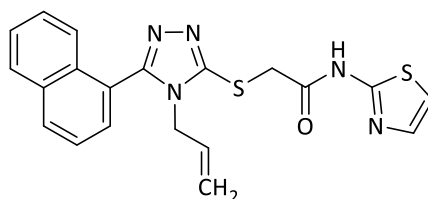
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,59 (s, 1H, -CONH); 8,04-8,01 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,61-7,47 (m, 6H, ArH); 6,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 4,33 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,81-3,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,33 (-CONH-); 158,15; 154,82; 150,78; 137,91; 133,54; 132,04; 131,11; 128,94; 128,50; 127,49; 126,72; 125,05; 124,91; 123,95; 113,69; 39,99; 36,15 (S-CH<sub>2</sub>); 15,40.

ESI-MS (*m/z*): 296, 396 [M+H]<sup>+</sup>, 418 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 396,0953; bulunan 396,0946.

**2-[(4-Allil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit  
(15a)**



4-Allil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,267 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %72.

Erime noktası: 94 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3281 (N-H gerilim); 1678 (C=O gerilim), 1600, 1556, 1497 (C=C, C=N gerilim), 1088 (C-O gerilim).

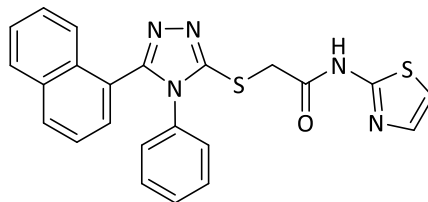
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  12,58 (s, 1H, -CONH); 8,02-8,00 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, ArH); 7,75-7,47 (m, 5H, ArH); 6,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 5,69-5,60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,16 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,92 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,35 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,29 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,30 (-CONH-); 158,20; 155,03; 151,50; 137,86; 133,56; 131,95; 131,18; 130,46; 128,92; 128,48; 127,51; 126,72; 125,00; 124,95; 123,56; 119,48; 113,71; 47,95; 36,36 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 308, 408 [M+H]<sup>+</sup>, 430 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: hesaplanan 408,0953; bulunan 408,0947.

**2-[(4-Fenil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (16a)**



4-Fenil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,303 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 0,34 g, %77.

Erime noktası: 105 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3280 (N-H gerilim), 1666 (C=O gerilim), 1600, 1584, 1510, 1502 (C=C, C=N gerilim), 1088 (C-O gerilim).

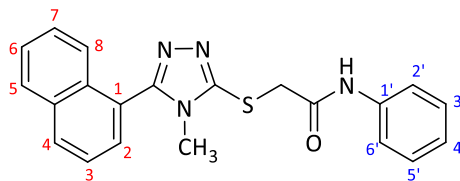
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,79 (s, 1H, -CONH); 7,90-7,86 (m, 3H, ArH); 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, ArH); 7,59-7,25 (m, 10H, ArH); 4,30 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  165,93; 157,79; 154,51; 151,35; 137,77; 133,72; 132,94; 132,15; 130,19; 130,05; 128,25; 128,15; 127,71; 127,54; 126,92; 124,81; 123,88; 113,77; 35,39 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 344, 444 [M+H]<sup>+</sup>, 465 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 444,0952; bulunan 444,0944.

**2-[(4-Metil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (13b)**



4-Metil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,241 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,30 gr, %80.

Erime noktası: 142 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1600, 1557, 1525, 1469 (C=C, C=N gerilim), 1088 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,63 (s, 1H, -CONH); 8,08-8,05 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,66-7,52 (m, 7H, ArH); 7,31-7,27 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, H<sub>4'</sub>); 4,16 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

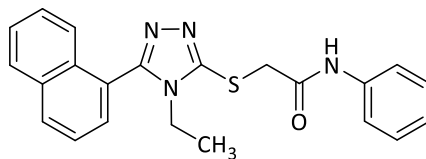
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,56 (-CONH); 155,50; 152,40; 138,39; 133,64; 131,71; 131,31; 129,13; 128,88; 127,72; 126,80; 125,14; 124,69; 124,15; 123,44; 119,79; 105,41; 36,82 (S-CH<sub>2</sub>); 31,35.

ESI-MS (*m/z*): 375 [M+H]<sup>+</sup>, 397 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 375,1279; bulunan 375,1266.



**2-[(4-Etil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (14b)**



4-Etil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,255 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,34 g, %87.

Erime noktası: 154 °C.

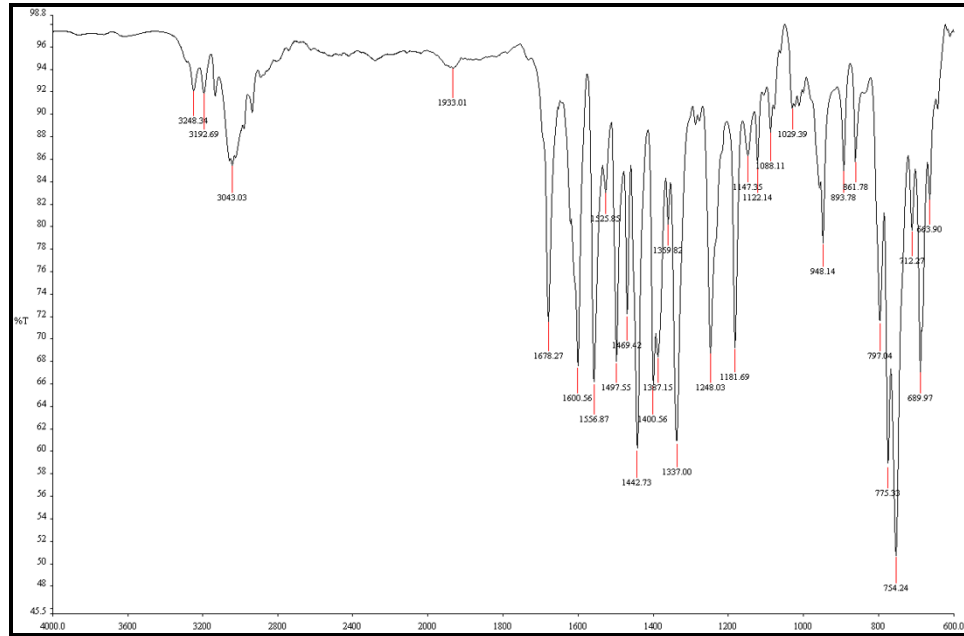
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim); 1678 (C=O gerilim); 1600, 1556, 1525 (C=C, C=N gerilim); 1088 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, -CONH); 8,05 (dd,  $J_1 = 8,0$ ,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,94 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,64-7,47 (m, 7H, ArH); 7,29-7,25 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,07 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 4,13 (s, 1H, -SCH<sub>2</sub>); 3,81-3,75 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,45 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

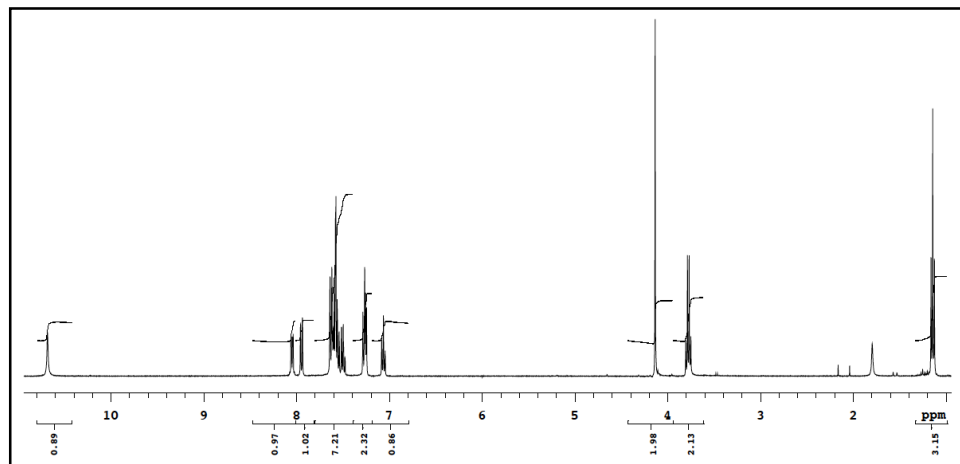
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,66 (-CONH); 154,83; 151,68; 138,41; 133,59; 132,06; 131,21; 128,86; 128,84; 128,57; 127,59; 126,80; 125,05; 124,75; 124,07; 123,87; 119,72; 39,99; 36,79 (S-CH<sub>2</sub>); 15,30.

ESI-MS ( $m/z$ ): 389 [M+H]<sup>+</sup>, 411 [M+Na]<sup>+</sup>.

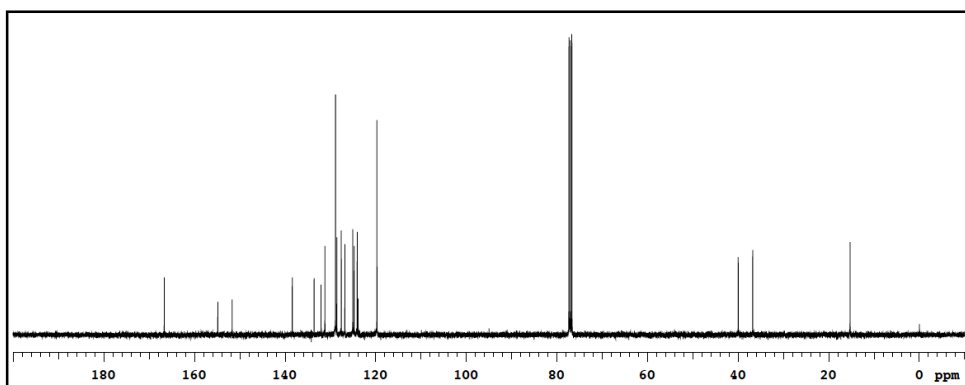
HRMS:  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 389,1436; bulunan 389,1430.



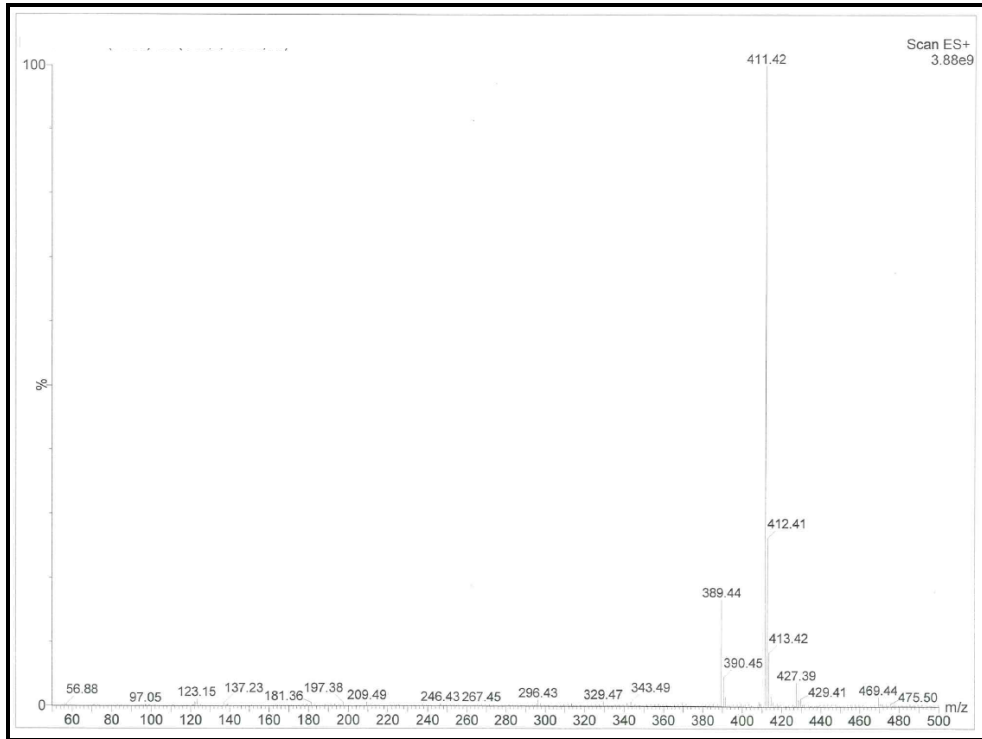
Şekil 4.6. Bileşik 14b'nin IR spektrumu.



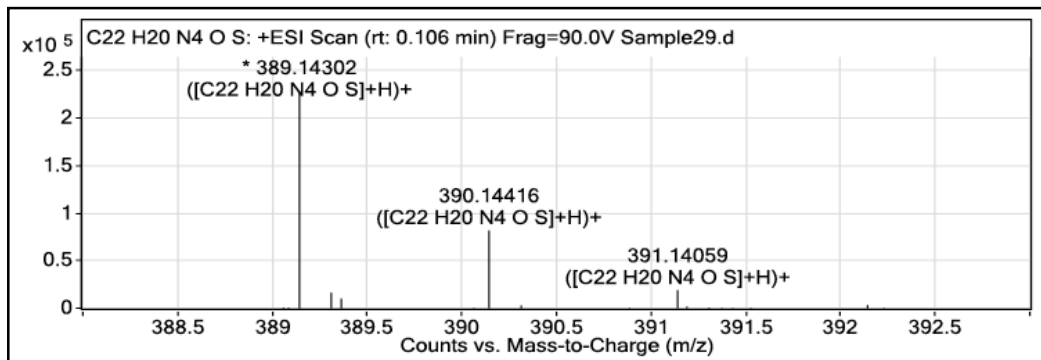
Şekil 4.7. Bileşik 14b'nin  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.



Şekil 4.8. Bileşik 14b'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.

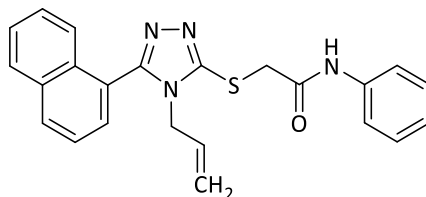


Şekil 4.9. Bileşik 14b'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.10. Bileşik 14b'nin HRMS spektrumu.

**2-[(4-Allil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (15b)**



4-Allil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,267 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %72.

Erime noktası: 139 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim), 1679 (C=O gerilim), 1601, 1552, 1523, 1497 (C=C, C=N gerilim).

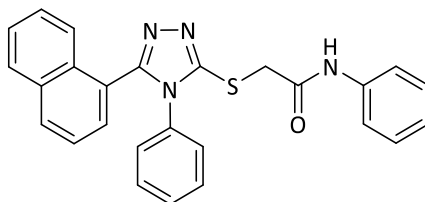
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, -CONH); 8,05-8,01 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>4</sub>); 7,68-7,48 (m, 7H, ArH); 7,29-7,25 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,70-5,62 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,92 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,11 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,64 (-CONH); 155,06; 152,41; 138,40; 133,61; 131,97; 131,27; 130,32; 128,87; 128,85; 128,56; 127,6; 127,79; 124,95; 124,84; 124,1; 123,49; 119,75; 119,57; 47,04; 36,99 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 401 [M+H]<sup>+</sup>, 423 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 401,1436; bulunan 401,1433.

**2-[(4-Fenil-5-(naftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (16b)**



4-Fenil-5-(naftalen-1-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,303 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %66.

Erime noktası: 144 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1683 (C=O gerilim), 1599, 1555, 1497 (C=C, C=N gerilim), 1083 (C-O gerilim).

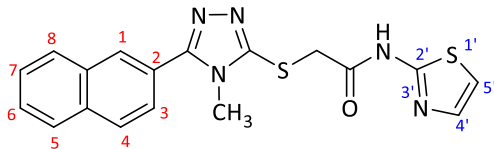
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, -CONH); 8,04-8,02 (m, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,89-7,84 (m, 2H, ArH); 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, ArH); 7,51-7,49 (m, 2H, ArH); 7,37-7,29 (m, 7H, ArH); 7,25-7,06 (m, 3H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>4'</sub>); 4,09 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,67 (-CONH); 154,74; 153,26; 138,40; 133,52; 133,06; 131,75; 130,84; 129,68; 129,79; 129,11; 128,90; 128,40; 127,38; 126,57; 126,38; 125,18; 124,67; 124,11; 123,26; 119,74; 36,42 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 437 [M+H]<sup>+</sup>, 459 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 437,1436; bulunan 437,1432.

**2-[(4-Metil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (17a)**



4-Metil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,241 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halinde bulunan bir bileşiktir.

Verim: 0,30 g, %79.

Erime noktası: 193 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3144 (N-H gerilim), 1661 (C=O gerilim), 1581, 1531, 1500, 1474 (C=C, C=N gerilim), 1067 (C-O gerilim).

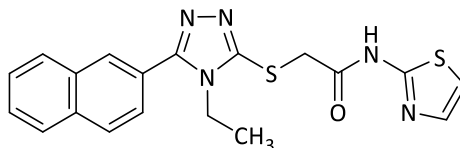
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  8,28 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,09-8,00 (m, 3H, ArH); 7,82 (dd,  $J_1=8,8$ ,  $J_2=2,0$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,64-7,59 (m, 2H, ArH); 7,48 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,22 (d,  $J=3,2$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 4,24 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,67 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,29 (-CONH); 158,33; 155,42; 150,33; 137,71; 133,15; 132,51; 128,52; 128,48; 127,87; 127,71; 127,42; 126,92; 125,39; 124,35; 113,57; 36,26 (S-CH<sub>2</sub>); 32,00.

ESI-MS ( $m/z$ ): 282, 382 [M+H]<sup>+</sup>, 404 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 382,0796; bulunan 382,0798.

**2-[(4-Etil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit  
(18a)**



4-Etil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,255 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,33 g, %83.

Erime noktası: 175-176 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3141 (N-H gerilim), 1703 (C=O gerilim), 1575, 1503, 1469 (C=C, C=N gerilim), 1089 (C-O gerilim).

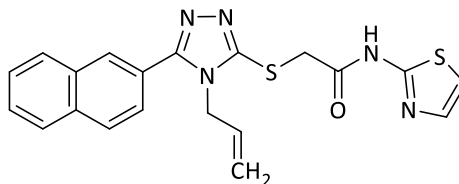
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,50 (s, 1H, -CONH); 8,23 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,11-8,01 (m, 3H, ArH); 7,76 (dd,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,66-7,60 (m, 2H, ArH); 7,51 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 4,33 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,16-4,10 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,56 (-CONH); 158,28; 155,45; 150,18; 138,26; 133,67; 133,01; 129,15; 129,01; 128,42; 128,19; 127,95; 127,43; 125,86; 124,98; 114,27; 36,51 (S-CH<sub>2</sub>); 15,06.

ESI-MS ( $m/z$ ): 296, 396 [M+H]<sup>+</sup>, 418 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 396,0953; bulunan 396,0947.

**2-[(4-Allil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit  
(19a)**



4-Allil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,267 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,26 g, %63.

Erime noktası: 178 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3187 (N-H gerilim), 1688 (C=O gerilim), 1580, 1503, 1466 (C=C, C=N gerilim), 1060 (C-O gerilim).

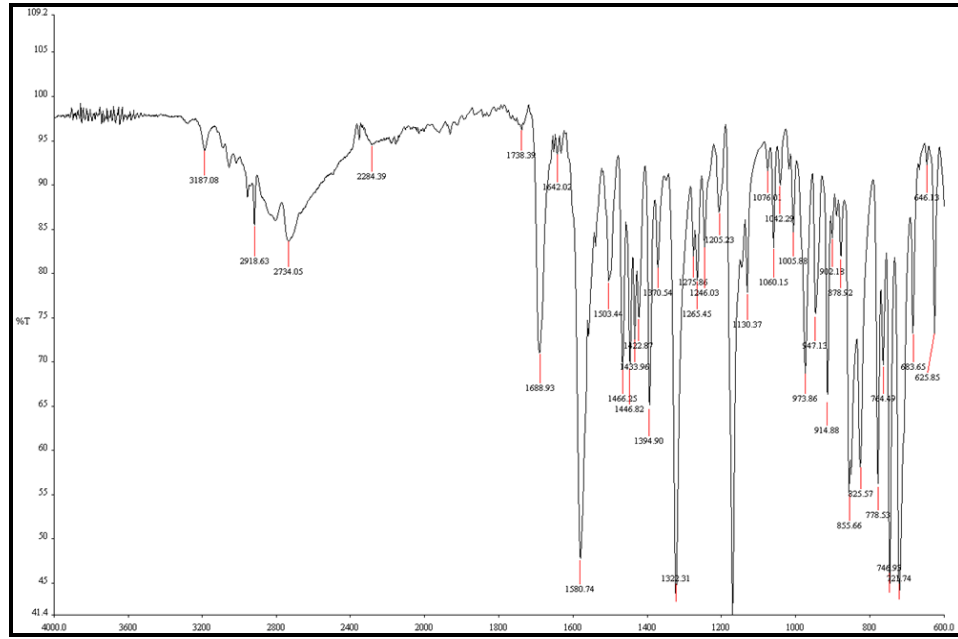
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,48 (s, 1H, -CONH); 8,21 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,09-8,00 (m, 3H, ArH); 7,75 (dd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,66-7,59 (m, 2H, ArH); 7,51 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,26 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 6,07-6,02 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>); 5,27 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,92 (d,  $J = 17,2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,77 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,31 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,04 (-CONH); 157,76; 155,29; 150,53; 137,08; 133,23; 132,46; 132,38; 128,62; 128,49; 127,80; 127,72; 127,48; 126,97; 125,20; 124,20; 117,43; 113,78; 46,73; 36,14 (S-CH<sub>2</sub>).

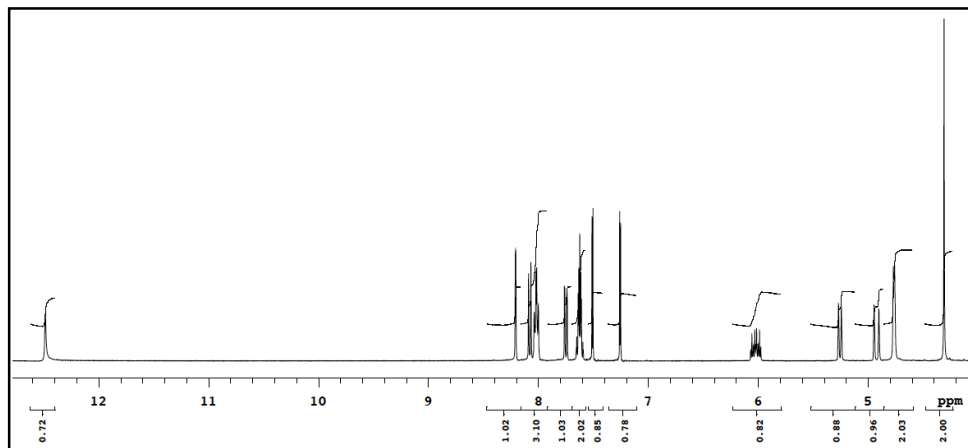
ESI-MS ( $m/z$ ): 308, 408 [M+H]<sup>+</sup>, 430 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 408,0952; bulunan 408,0951.

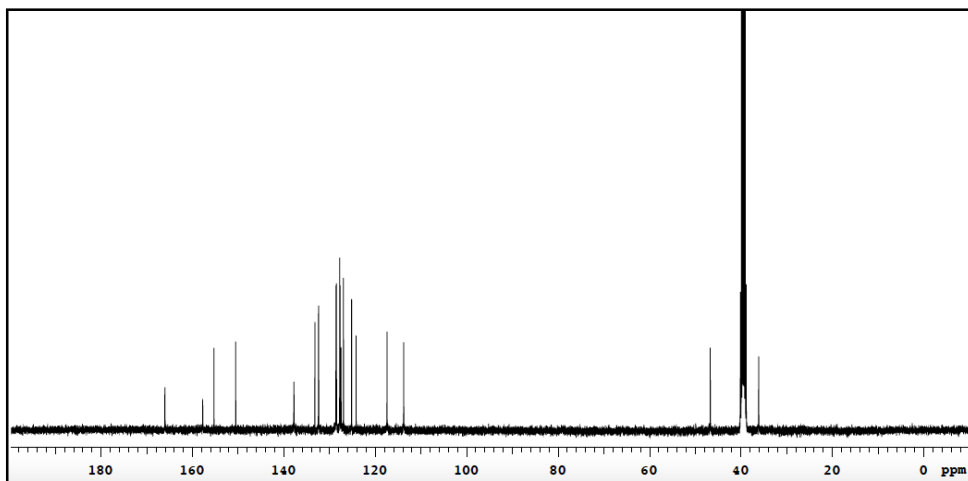




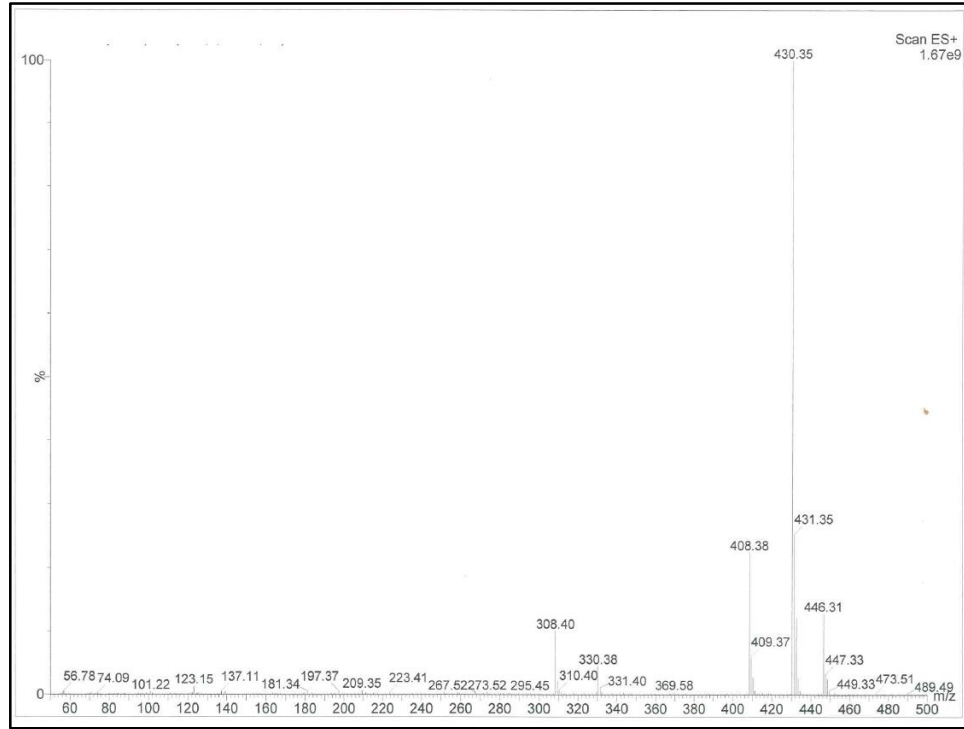
Şekil 4.11. Bileşik 19a'nın IR spektrumu.



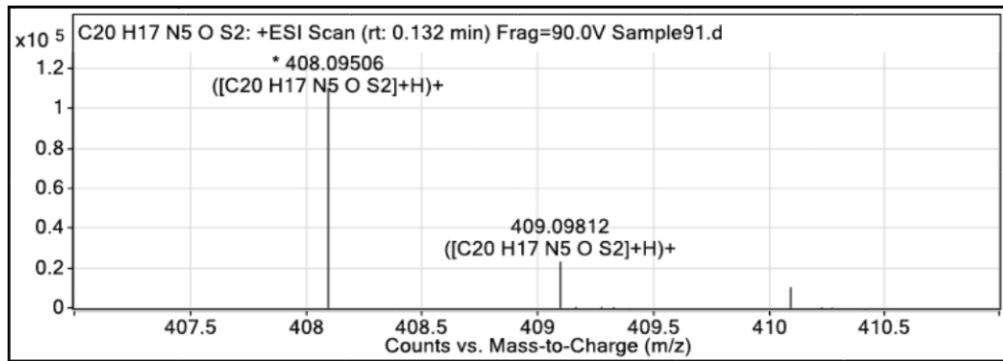
Şekil 4.12. Bileşik 19a'nın <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrumu.



Şekil 4.13. Bileşik 19a'nın <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrumu.

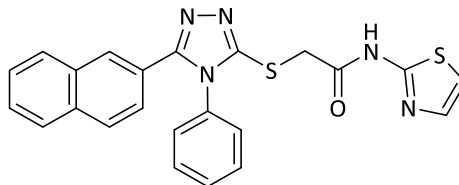


Şekil 4.14. Bileşik 19a'nın kütle spektrumu.



Şekil 4.15. Bileşik 19a'nın HRMS spektrumu.

**2-[(4-Fenil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (20a)**



4-Fenil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,303 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, asetonitril:su (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,33 g, %75.

Erime noktası: 259 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3150 (N-H gerilim), 1690 (C=O gerilim), 1574, 1557, 1496, 1464 (C=C, C=N gerilim), 1063 (C-O gerilim).

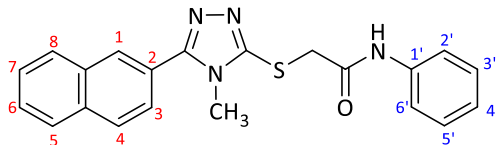
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,48 (s, 1H, -CONH); 7,90-7,86 (m, 3H, ArH); 7,75 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,59-7,25 (m, 9H, ArH); 7,25 (d, *J*= 3,6 Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5</sub>); 4,30 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,93 (-CONH); 157,79; 154,51; 151,35; 137,77; 133,72; 132,94; 132,15; 130,189; 130,05; 128,25; 128,15; 127,71; 127,64; 127,61; 127,42; 126,92; 124,81; 123,88; 113,77; 35,39 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 344, 444[M+H]<sup>+</sup>, 466 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 444,0952; bulunan 444,0954.

**2-[(4-Metil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (17b)**



4-Metil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,241 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,19 g, %50.

Erime noktası: 175-176 °C.

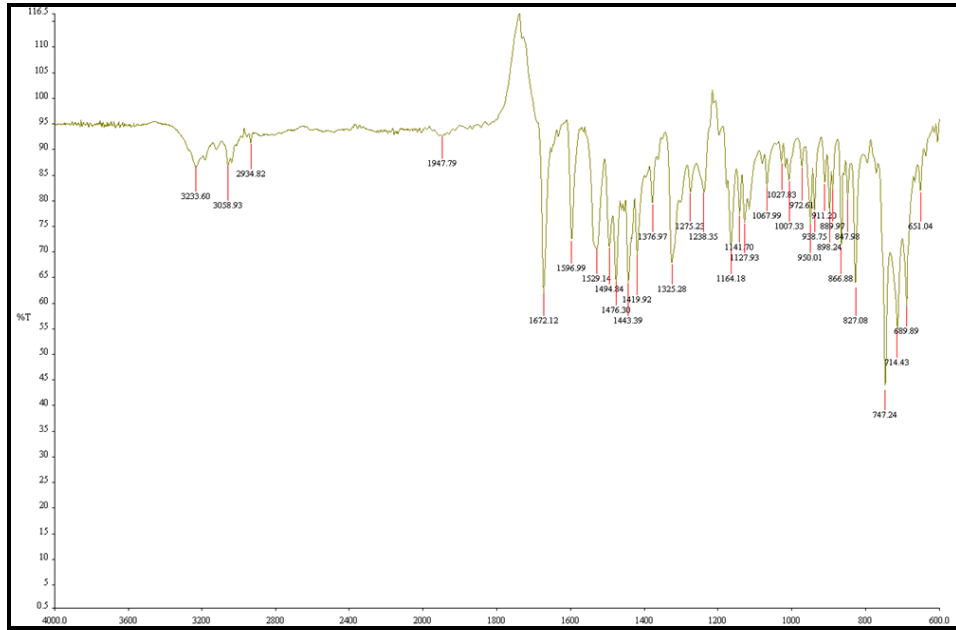
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3233 (N-H gerilim), 1672 (C=O gerilim), 1596, 1529, 1494, 1463 (C=C, C=N gerilim), 1067 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,36 (s, 1H, -CONH); 8,27 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,09-7,99 (m, 3H, ArH); 7,82 (dd,  $J_1= 8,8$ ,  $J_2= 1,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,64-7,58 (m, 4H, ArH); 7,33 (t,  $J= 7,2$  Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,06 (t,  $J= 7,2$  Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 4,17 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

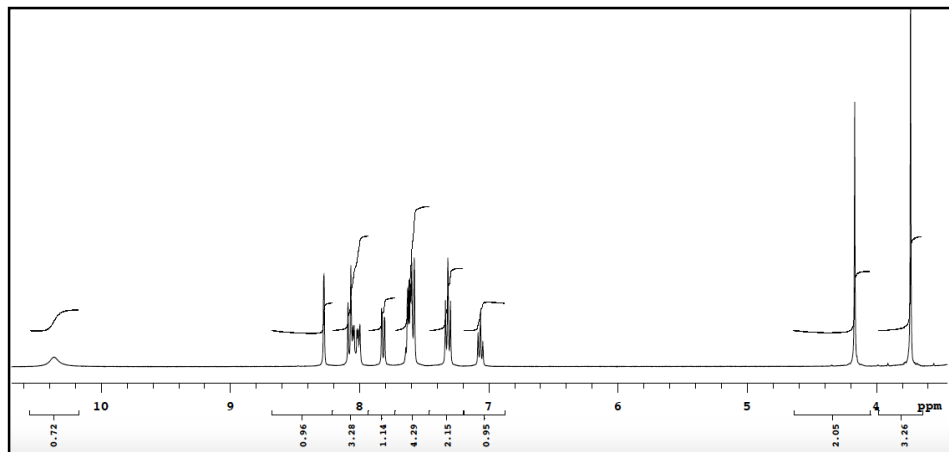
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,75 (-CONH); 155,37; 150,57, 138,79; 133,14; 132,51; 128,82; 128,51; 128,47; 127,86; 127,69; 127,40; 126,91; 125,40; 124,38; 123,55; 119,12; 37,66 (S-CH<sub>2</sub>); 32,01.

ESI-MS ( $m/z$ ): 375 [M+H]<sup>+</sup>, 396 [M+Na]<sup>+</sup>.

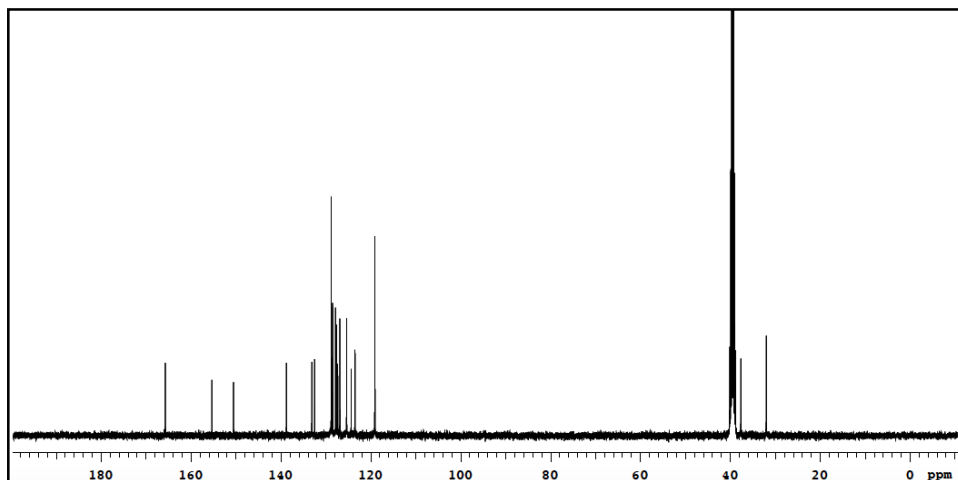
HRMS:  $m/z$  C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 375,1279; bulunan 375,1279.



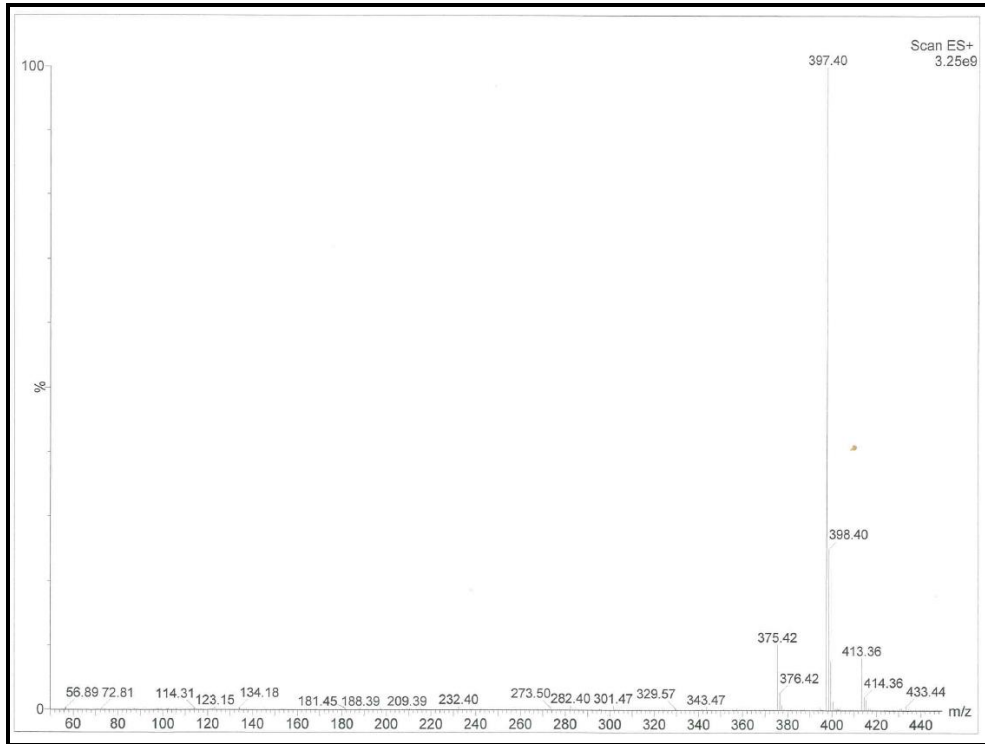
Şekil 4.16. Bileşik 17b'nin IR spektrumu.



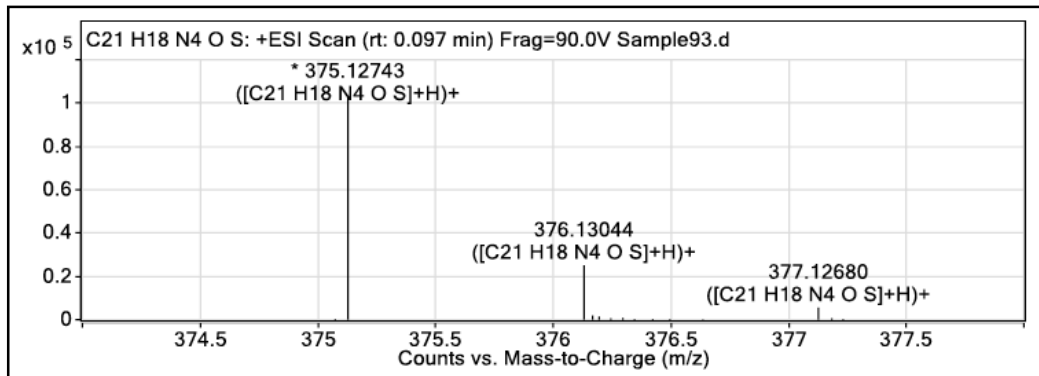
Şekil 4.17. Bileşik 17b'nin  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.



Şekil 4.18. Bileşik 17b'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.

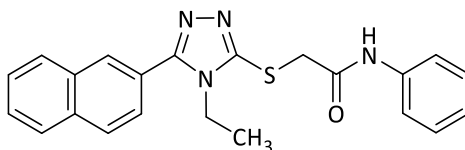


Şekil 4.19. Bileşik 17b'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.20. Bileşik 17b'nin HRMS spektrumu.

**2-[(4-Etil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (18b)**



4-Etil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,255 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton:su (8:2)karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,27 g, %70.

Erime noktası: 154 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3256 (N-H gerilim), 1686 (C=O gerilim), 1599, 1562, 1497 (C=C, C=N gerilim), 1082 (C-O gerilim).

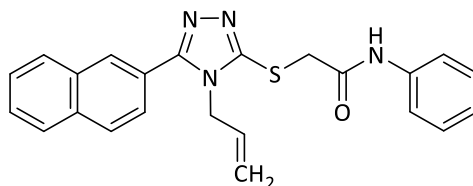
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, -CONH); 8,09 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 8,00-7,91 (m, 3H, ArH); 7,67-7,56 (m, 5H, ArH); 7,31-7,25 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,07 (t,  $J= 7,2$  Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 4,09-4,04 (m, 4H, -SCH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,38 (t,  $J= 7,2$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,68 (-CONH); 156,16; 152,18; 138,35; 133,87; 132,92; 129,08; 128,87; 128,74; 128,51; 127,90; 127,66; 127,14; 125,12; 124,15; 123,81; 119,76; 40,22; 36,59 (S-CH<sub>2</sub>); 15,34.

ESI-MS ( $m/z$ ): 389 [M+H]<sup>+</sup>, 411 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 389,1436; bulunan 389,1434.

**2-[(4-Allil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (19b)**



4-Allil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,267 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,19 g, %48.

Erime noktası: 136 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3254 (N-H gerilim), 1686 (C=O gerilim), 1597, 1568, 1477 (C=C, C=N gerilim), 1080 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, -CONH); 8,12 (s, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,98-7,88 (m, 3H, ArH); 7,71 (dd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 1,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,66-7,55 (m, 4H, ArH); 7,31-7,29 (m, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,09 -7,05 (m, 1H, H<sub>4'</sub>); 6,01-5,92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,40 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,15 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,63 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,03 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

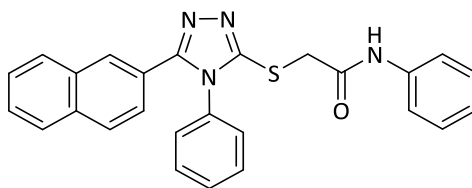
<sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,65 (-CONH); 156,57; 153,03, 138,37, 133,94; 132,88; 130,73; 129,05; 128,87; 128,59; 128,54, 127,89; 127,68; 127,08; 125,09; 124,13; 123,49; 119,76; 119,17; 47,28; 36,39 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS ( $m/z$ ): 401 [M+H]<sup>+</sup>, 423 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 401,1436; bulunan 401,1435.



**2-[(4-Fenil-5-(naftalen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (20b)**



4-Fenil-5-(naftalen-2-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,303 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton:su (8:2) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,24 g, %55.

Erime noktası: 257 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3253 (N-H gerilim), 1683 (C=O gerilim), 1547, 1498, 1445 (C=C, C=N gerilim), 1082 (C-O gerilim).

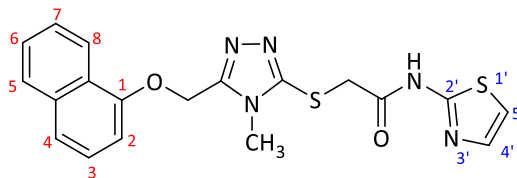
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,40 (s, 1H, -CONH); 7,90-7,86 (m, 3H, ArH); 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,59-7,47 (m, 10H, ArH); 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 4,30 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,45 (-CONH); 154,39; 151,65; 138,72; 133,77; 132,91; 132,14; 130,11; 129,98; 128,75; 128,19; 128,09; 127,65; 127,62; 127,56; 127,35; 126,86; 124,78; 123,91; 123,52; 119,15; 36,93 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 437 [M+H]<sup>+</sup>, 459 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS [M+H]<sup>+</sup>: 437,1426; bulunan 437,1430.

**2-[(4-Metil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (33a)**



4-Metil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etil asetat:n-hekzan (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,35 g, %86.

Erime noktası: 233 °C.

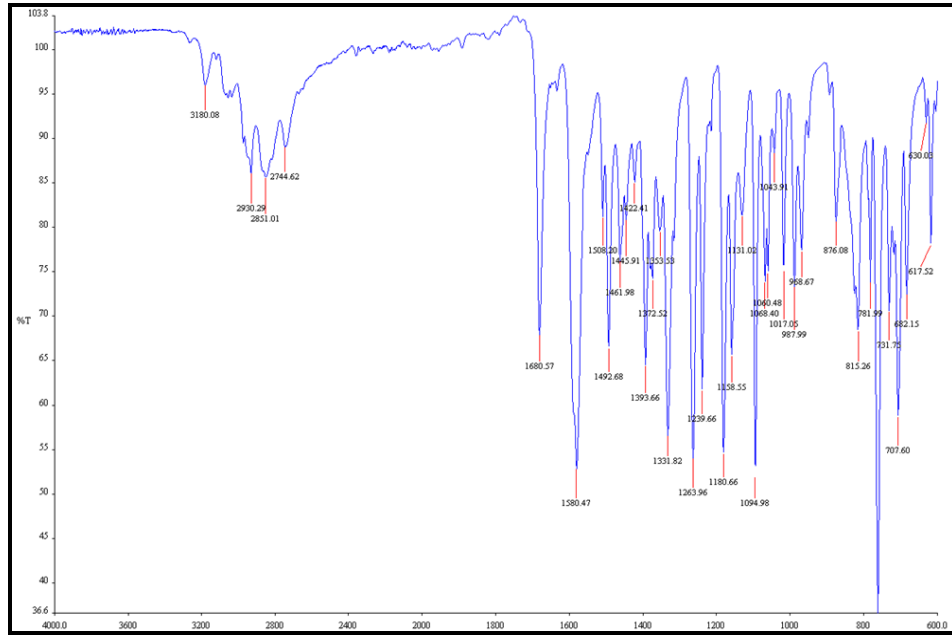
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3280 (N-H gerilim), 1680 (C=O gerilim), 1580, 1508, 1492, 1461 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,44 (s, 1H, -CONH); 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,55-7,42 (m, 5H, ArH); 7,25-7,20 (m, 2H, tiyazol-H<sub>5'</sub>, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,48 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,22 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,67 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

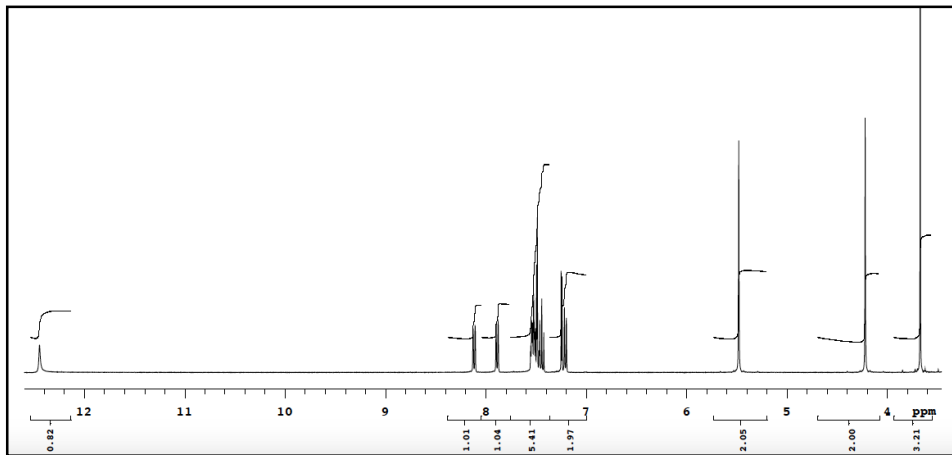
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,05 (-CONH); 157,76; 152,94; 152,16; 150,54; 137,81; 134,03; 127,55; 126,60; 126,02; 125,68; 124,75; 121,31; 120,90; 113,81; 106,08; 60,37 (O-CH<sub>2</sub>); 35,97 (S-CH<sub>2</sub>); 30,59.

ESI-MS (*m/z*): 412 [M+H]<sup>+</sup>, 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

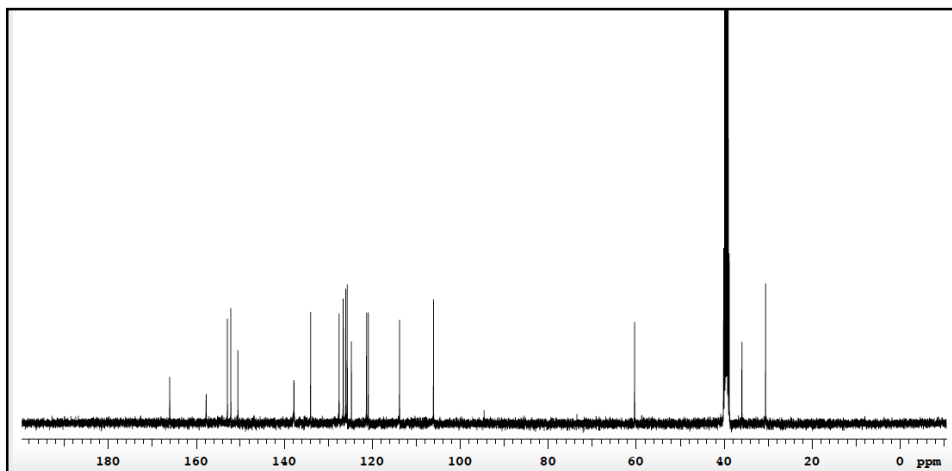
HRMS: *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 412,0902; bulunan 412,0899.



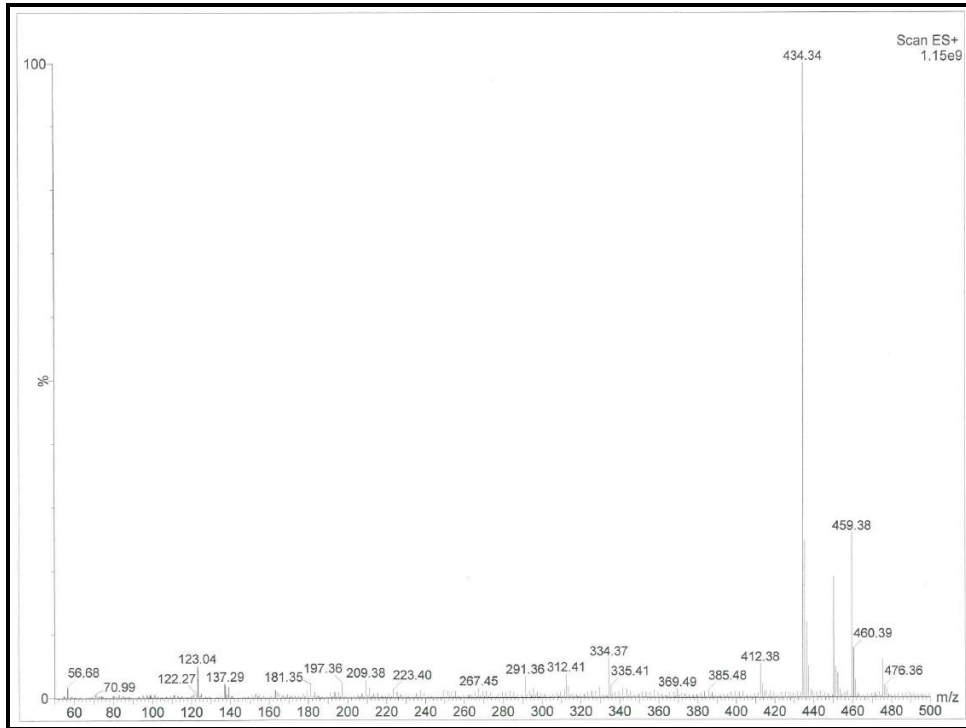
Şekil 4.21. Bileşik 33a'nın IR spektrumu.



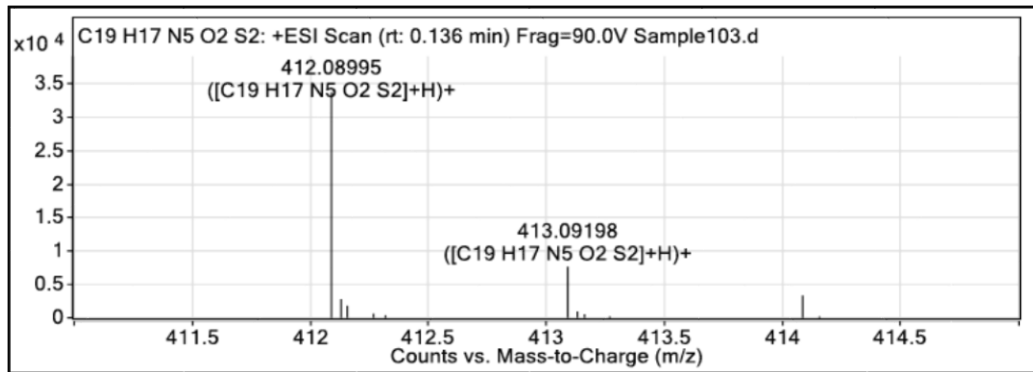
Şekil 4.22. Bileşik 33a'nın <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrumu.



Şekil 4.23. Bileşik 33a'nın <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) spektrumu.

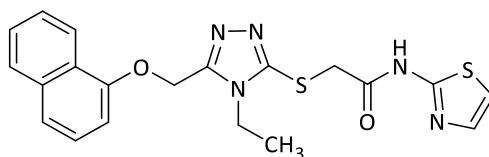


Şekil 4.24. Bileşik 33a'nın kütle spektrumu.



Şekil 4.25. Bileşik 33a'nın HRMS spektrumu.

**2-[(4-Etil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (34a)**



4-Etil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,34 g, %79.

Erime noktası: 238 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1582, 1509, 1487 (C=C, C=N gerilim), 1095 (C-O gerilim).

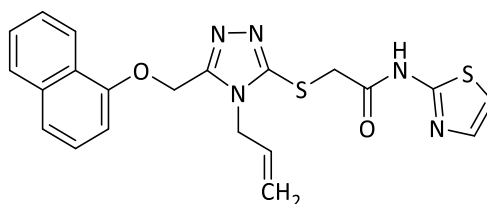
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  8,08 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,88 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,54-7,42 (m, 5H, ArH); 7,23-7,22 (m, 2H, tiyazol-H<sub>5</sub>); 5,48 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,28 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,16-4,10 (q, *J*= 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,31 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,89 (-CONH); 157,85; 152,81; 151,40; 149,90; 137,56; 133,95; 127,44; 126,42; 125,86; 125,50; 124,61; 121,04; 120,78; 113,54; 105,92; 60,04 (O-CH<sub>2</sub>); 35,97 (S-CH<sub>2</sub>); 15,00.

ESI-MS (*m/z*): 426 [M+H]<sup>+</sup>, 448 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 426,1058; bulunan 426,1057.

**2-[(4-Allil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (35a)**



4-Allil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %67.

Erime noktası: 240 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3263 (N-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1582, 1509, 1480 (C=C, C=N gerilim), 1095 (C-O gerilim).

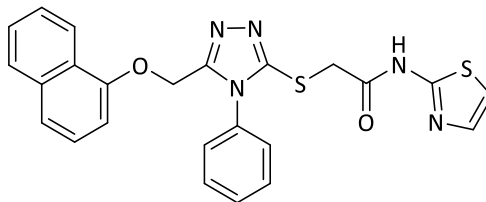
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,43 (s, 1H, -CONH); 8,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,55-7,42 (m, 5H, ArH); 7,29-7,19 (m, 2H, tiyazol-H<sub>5'</sub>, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,96-5,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,45 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,17 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,99 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,26 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,48 (-CONH); 158,38; 153,39; 152,24; 151,26; 138,21; 134,49; 132,30; 127,98; 127,04; 126,46; 126,01; 125,01; 121,86; 121,34; 118,43; 114,20; 106,36; 60,55 (O-CH<sub>2</sub>); 46,66; 36,57 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 438 [M+H]<sup>+</sup>, 460 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 438,1058; bulunan 438,1056.

**2-[(4-Fenil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (36a)**



4-Fenil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,333 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etil asetat:n-hekzan (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,25, %52%.

Erime noktası: 239 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3263 (N-H gerilim), 1671 (C=O gerilim), 1574, 1498, 1460 (C=C, C=N gerilim).

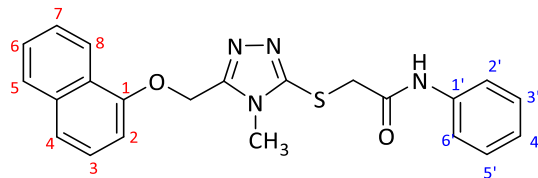
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,44 (s, 1H, -CONH); 7,82 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,59-7,34 (m, 8H, ArH); 7,25 (d, *J*= 3,5 Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5</sub>); 7,05 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,33 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,27 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,30 (-CONH); 158,25; 153,20; 152,30; 151,87; 138,35; 134,38; 133,18; 130,58; 130,26; 127,81; 127,35; 126,98; 126,34; 125,84; 125,06; 121,75; 121,33; 114,24; 106,34; 60,63 (O-CH<sub>2</sub>); 35,91 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 474 [M+H]<sup>+</sup>, 496 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 474,1058; bulunan 474,1050.

**2-[(4-Metil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (33b)**



4-Metil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,21 g, %53.

Erime noktası: 155 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim), 1645 (C=O gerilim), 1547, 1498, 1445 (C=C, C=N gerilim), 1095 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,32 (s, 1H, -CONH); 8,11 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,58-7,43 (m, 6H, ArH); 7,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 7,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,49 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,13 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,69 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

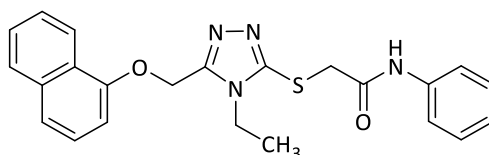
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,15 (-CONH); 153,42; 152,54; 151,32; 139,23; 134,51; 129,28; 128,01; 127,05; 126,49; 126,12; 125,24; 124,03; 121,74; 121,37; 119,61; 106,58; 60,88 (O-CH<sub>2</sub>); 38,03 (S-CH<sub>2</sub>); 31,05.

ESI-MS (*m/z*): 405 [M+H]<sup>+</sup>, 427 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 405,1385; bulunan 405,1387.



**2-[(4-Etil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (34b)**



4-Etil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,28 g, %67.

Erime noktası: 189 °C.

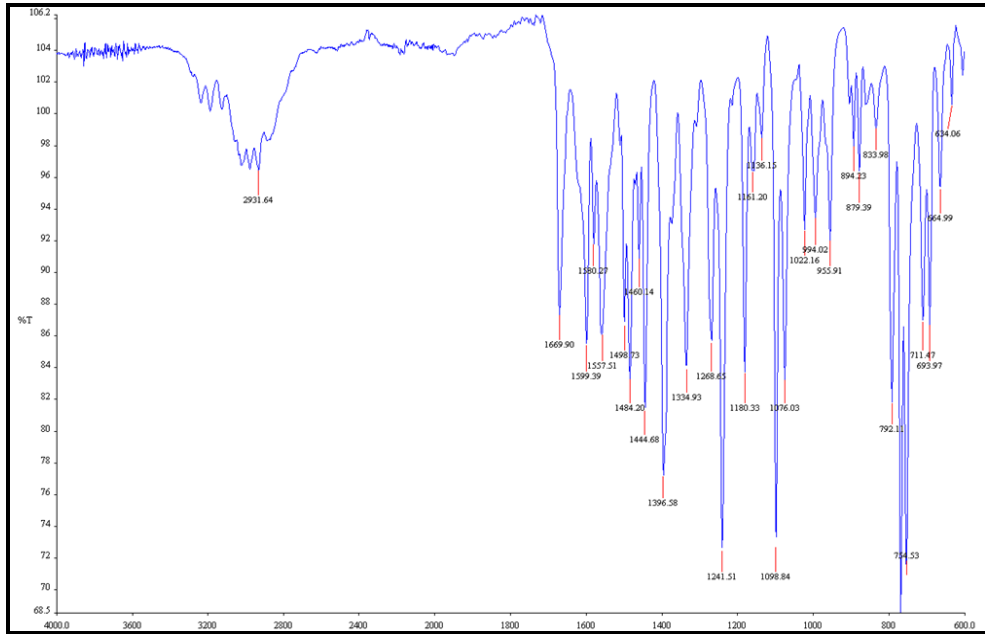
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim), 1669 (C=O gerilim), 1599, 1580, 1498 (C=C, C=N gerilim), 1098 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,36 (s, 1H, -CONH); 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,58-7,43 (m, 6H, ArH); 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 7,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,49 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,21 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,16-4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

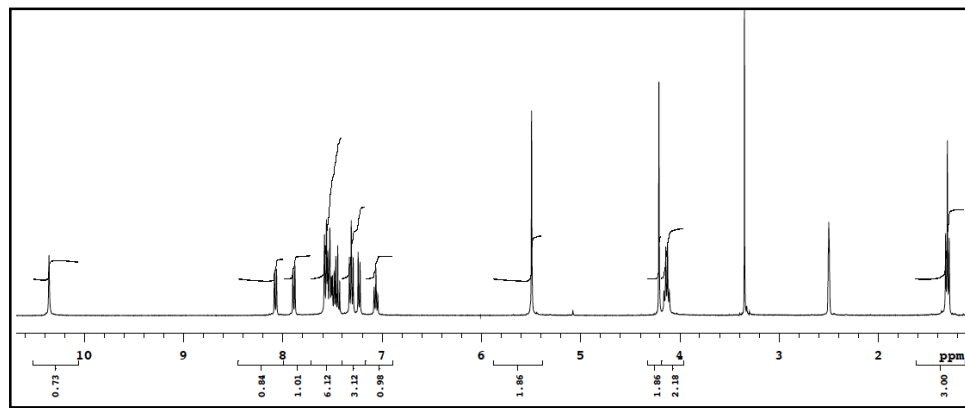
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,56 (-CONH); 152,87; 151,43; 150,35; 138,76; 134,04; 128,81; 127,50; 126,58; 126,02; 125,65; 124,64; 123,54; 121,14; 120,86; 119,11; 105,94; 60,03 (O-CH<sub>2</sub>); 37,42 (S-CH<sub>2</sub>); 15,18.

ESI-MS (*m/z*): 419 [M+H]<sup>+</sup>, 441 [M+Na]<sup>+</sup>.

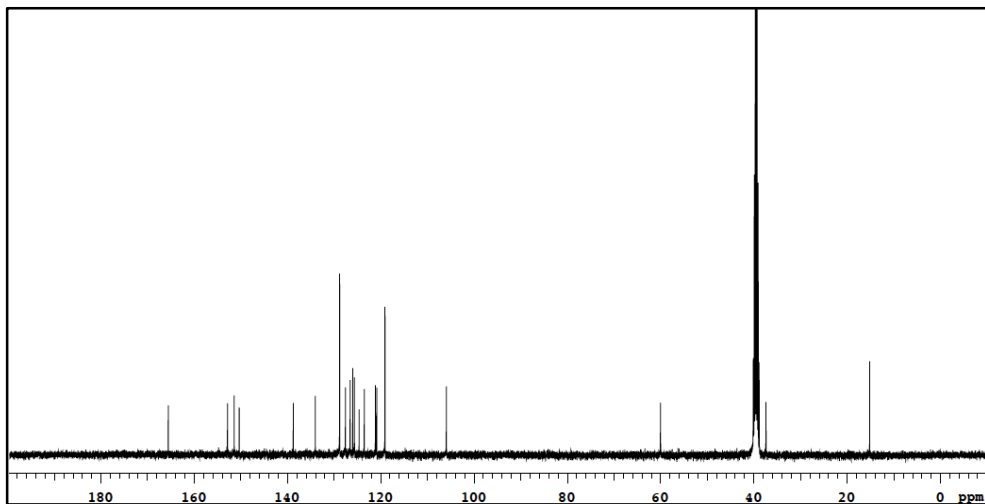
HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 419,1542; bulunan 419,1544.



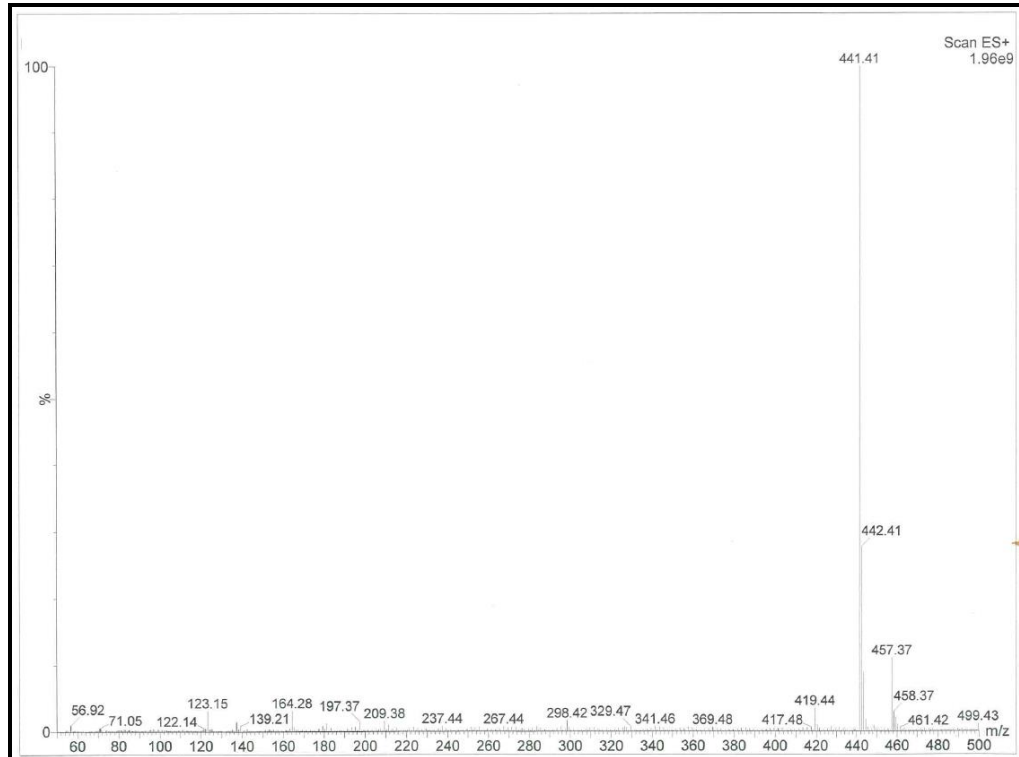
Şekil 4.26. Bileşik 34b'nin IR spektrumu.



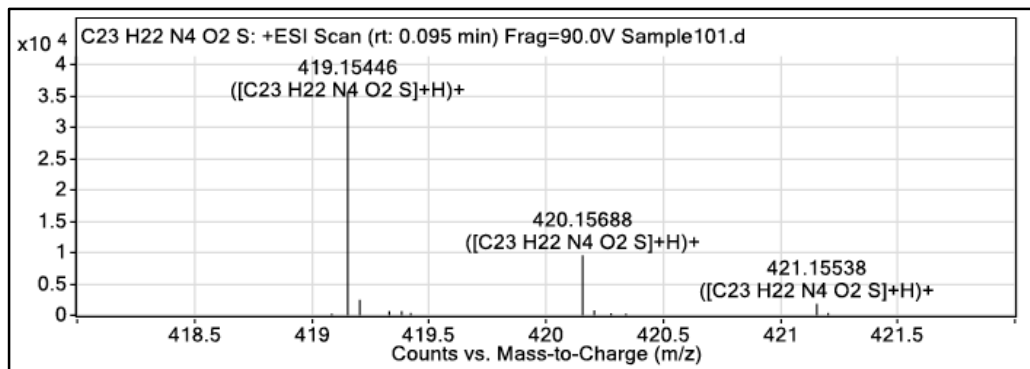
Şekil 4.27. Bileşik 34b'nin  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.



Şekil 4.28. Bileşik 34b'nin  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.

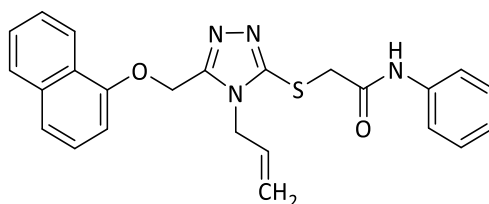


Şekil 4.29. Bileşik 34b'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.30. Bileşik 34b'nin HRMS spektrumu.

**2-[(4-Allil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (35b)**



4-Allil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,34 g, %78.

Erime noktası: 168-169 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1668 (C=O gerilim), 1598, 1580, 1499, 1477 (C=C, C=N gerilim), 1097 (C-O gerilim).

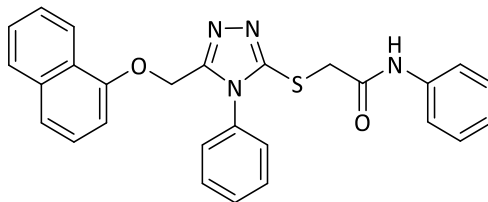
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,35 (s, 1H, -CONH); 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,58-7,43 (m, 6H, ArH); 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 7,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,97-5,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,46 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,17 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,97 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,03 (-CONH); 153,39; 152,15; 151,55; 139,23; 134,49; 132,36; 129,29; 127,99; 127,04; 126,45; 126,01; 125,13; 124,02; 121,85; 121,33; 119,60; 118,35; 106,36; 60,56 (O-CH<sub>2</sub>); 46,62, 38,08 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 431 [M+H]<sup>+</sup>, 453 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 431,1541; bulunan 431,1546.

**2-[(4-Fenil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (36b)**



4-Fenil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,333 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, kloroform ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,28 g, %59.

Erime noktası: 195-196 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (C-H), 1657 (C=O gerilim), 1599, 1555, 1500 (C=C, C=N gerilim), 1100 (C-O gerilim).

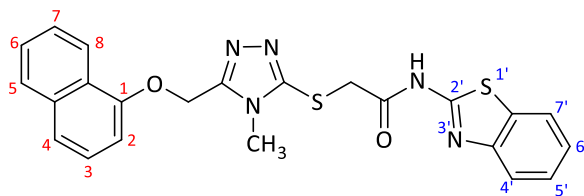
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,36 (s, 1H, -CONH); 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,69 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,59-7,57 (m, 4H, ArH); 7,51-7,46 (m, 5H, ArH); 7,41-7,31 (m, 4H, ArH); 7,07-7,05 (m, 2H, ArH); 5,34 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,22 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,88 (-CONH); 153,20; 152,22; 152,18; 139,25; 134,38; 133,24; 130,55; 130,25; 129,28; 127,82; 127,37; 126,98; 126,36; 125,83; 125,08; 124,01; 121,74; 121,33; 119,59; 106,35; 60,64 (O-CH<sub>2</sub>); 37,41 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 467 [M+H]<sup>+</sup>, 489 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 467,1541; bulunan 467,1536.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il]-2-((4-metil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (33c)**



4-Metil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton:su (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %62.

Erime noktası: 167°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1682 (C=O gerilim), 1594, 1539, 1488, 1463 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

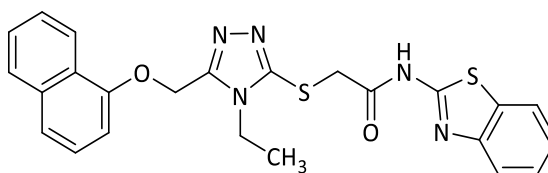
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,81 (s, 1H, -CONH); 8,18 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,85 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,71-7,67 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>); 7,55-7,40 (m, 6H, ArH); 7,08 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,48 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,1 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,73 (-CONH); 153,68; 152,91; 152,40; 140,13; 134,61; 132,06; 131,84; 127,81; 126,79; 125,82; 125,66; 125,25; 121,92; 121,29; 121,24; 121,09; 117,84; 111,02; 105,44; 60,49 (O-CH<sub>2</sub>); 36,39 (S-CH<sub>2</sub>); 30,92.

ESI-MS (*m/z*): 462 [M+H]<sup>+</sup>, 484 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 462,1058; bulunan 462,1055.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-((4-etil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (34c)**



4-Etil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, kloroform ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,22 g, %46.

Erime noktası: 172 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1673 (C=O gerilim); 1596, 1542, 1488 (C=C, C=N gerilim); 1094 (C-O gerilim).

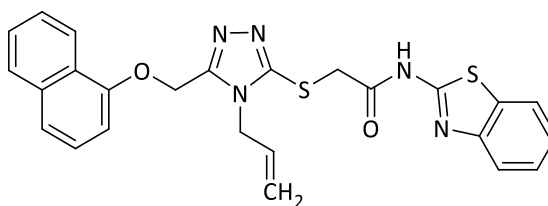
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,89 (s, 1H, -CONH); 8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,73-7,71 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7</sub>); 7,55-7,41 (m, 6H, ArH); 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,48 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,17-4,13 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,01 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 1,43 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,85 (-CONH); 153,06; 153,03; 151,97; 140,18; 134,63; 132,09; 127,78; 126,76; 125,77; 125,66; 125,23; 121,90; 121,32; 121,11; 117,85; 111,00; 105,37; 60,42 (O-CH<sub>2</sub>); 40,13; 36,43 (S-CH<sub>2</sub>); 15,19.

ESI-MS (*m/z*): 476 [M+H]<sup>+</sup>, 498 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 476,1215; bulunan 476,1210.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il]-2-((4-allil-5-((naftalen-1-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (35c)**



4-Allil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol:su (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,33 g, %68.

Erime noktası: 179 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1672 (C=O gerilim), 1595, 1542, 1487 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

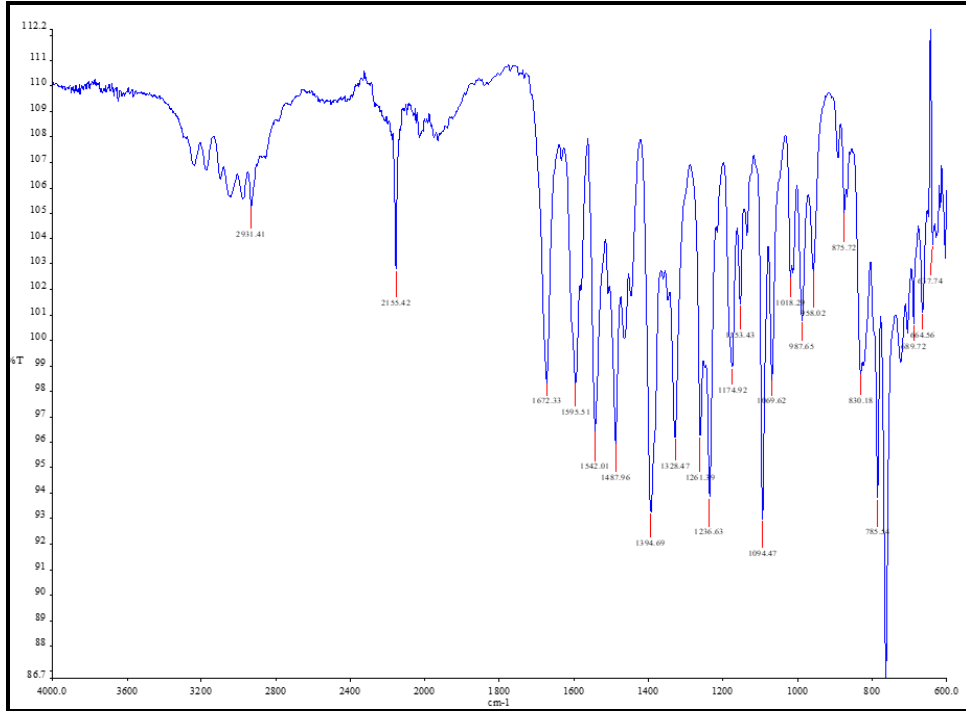
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,85 (s, 1H, -CONH); 8,17 (d, *J*= 8,25 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,85 (d, *J*= 8,1 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,73-7,71 (d, 2H, *J*= 8,75 Hz, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>); 7,55-7,40 (m, 6H, ArH); 7,07 (d, *J*= 7,65 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,90-5,85 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,47 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,30 (d, *J*= 10,35, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,12 (d, *J*= 17,1, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,73 (d, *J*= 4,2, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 3,98 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,82 (-CONH); 153,69; 152,97; 152,21; 140,17; 134,61; 132,09; 129,77; 127,78; 126,77; 125,75; 125,65; 125,21; 121,90; 121,37; 121,11; 119,94, 117,87; 111,00; 105,35; 60,48 (O-CH<sub>2</sub>); 46,95, 36,66 (S-CH<sub>2</sub>).

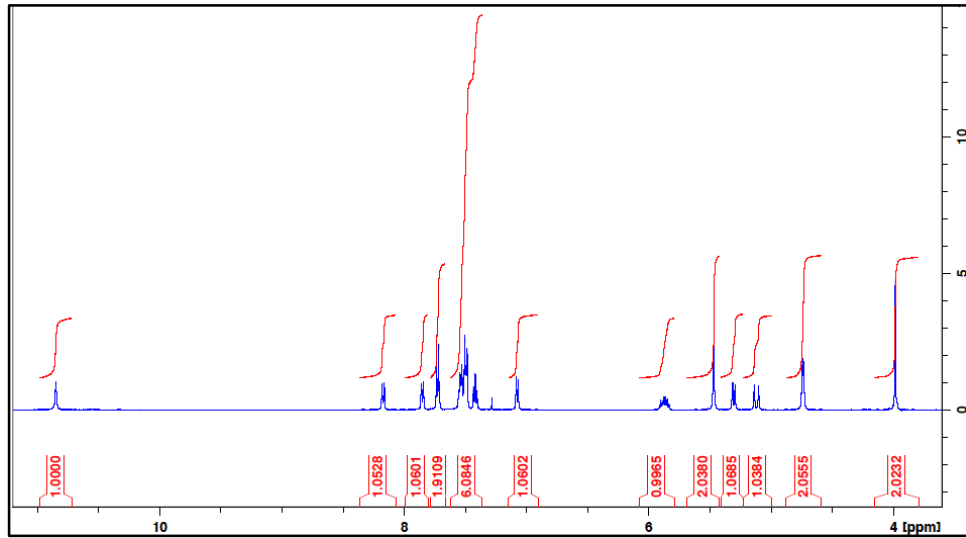
ESI-MS (*m/z*): 488 [M+H]<sup>+</sup>, 510 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 488,1215; bulunan 488,1212.

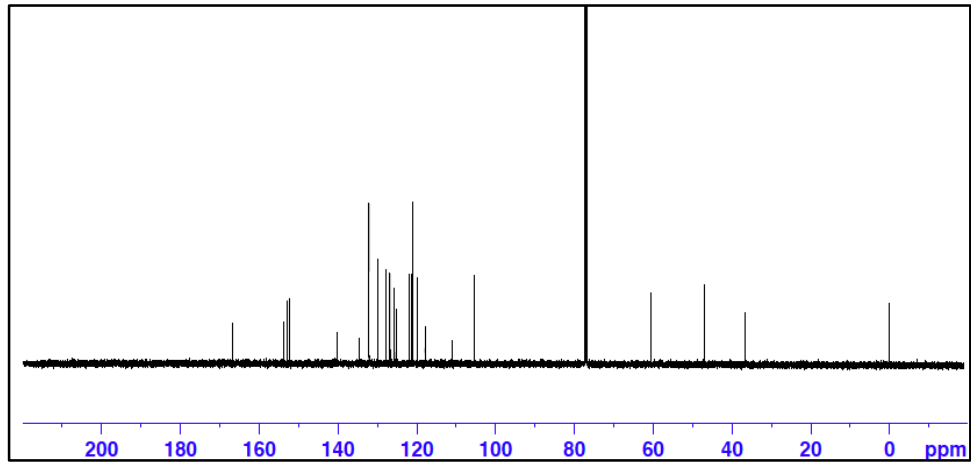




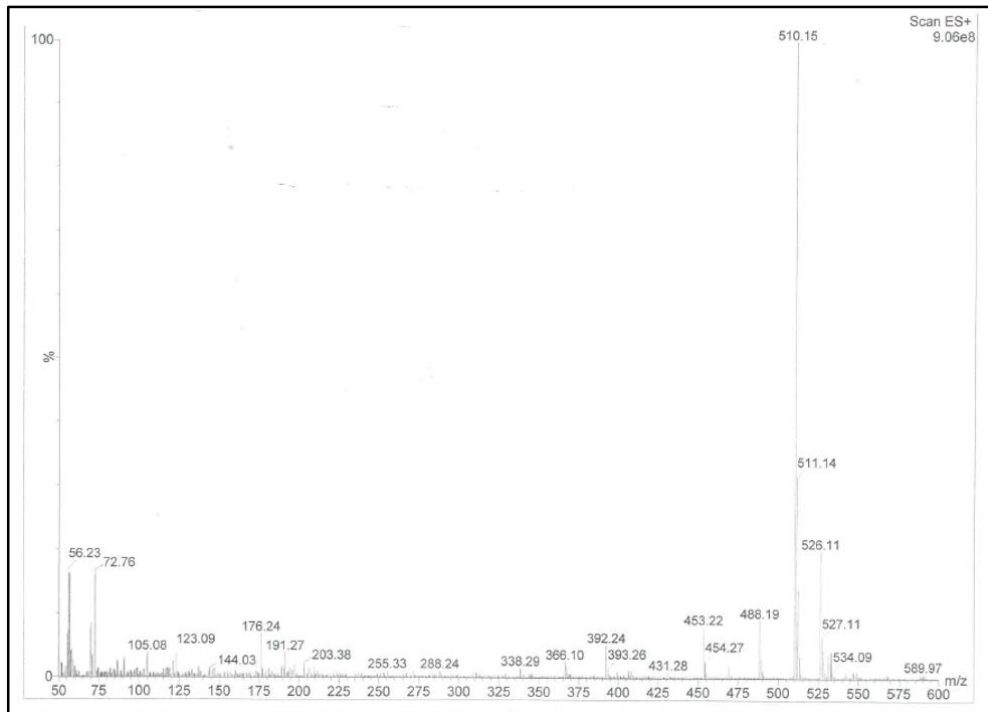
Şekil 4.31. Bileşik 35c'nin IR spektrumu.



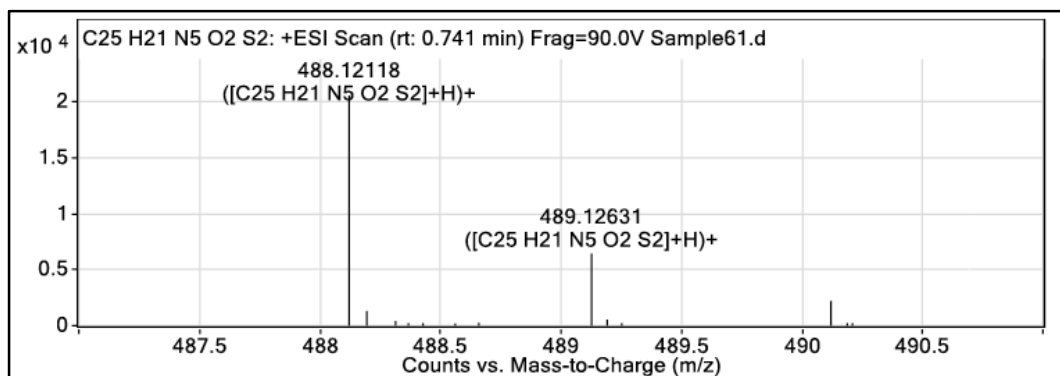
Şekil 4.32. Bileşik 35c'nin <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 4.33. Bileşik 35c'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.

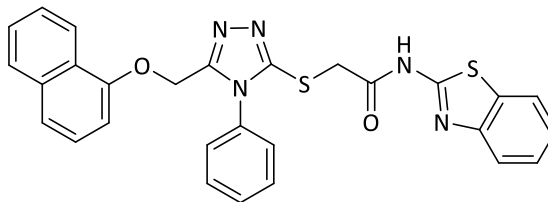


Şekil 4.34. Bileşik 35c'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.35. Bileşik 35c'nin HRMS spektrumu.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-((4-fenil-5-((naftalen-1-iloksi)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (36c)**



4-Fenil-5-[(naftalen-1-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,333 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etilasetat: n-hekzan (8:2) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,28 g, %55.

Erime noktası: 182 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1670 (C=O gerilim), 1594, 1539 (C=C, C=N gerilim), 1098 (C-O gerilim).

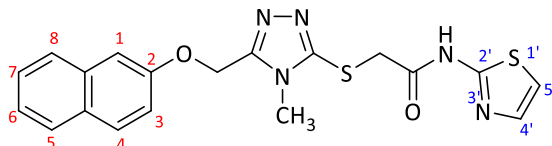
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,78 (s, 1H, -CONH); 7,88 (d, *J*= 8,35 Hz, 1H, naftalen-H<sub>8</sub>); 7,80 (d, *J*= 8,15 Hz, 1H, naftalen-H<sub>5</sub>); 7,75-7,72 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>); 7,55-7,34 (m, 11H, ArH); 6,99 (d, *J*= 7,55 Hz, 1H, naftalen-H<sub>2</sub>); 5,33 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 3,98 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,85 (-CONH); 154,39; 152,92; 152,51; 140,16; 134,53; 132,12; 132,05; 130,80; 130,18; 127,58; 126,69; 126,63; 125,56; 125,47; 125,31; 121,69; 121,58; 121,13; 117,87; 111,02; 105,55; 59,83 (O-CH<sub>2</sub>); 36,24 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 524 [M+H]<sup>+</sup>, 546 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 524,1215; bulunan 524,1213.

**2-[(4-Metil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (37a)**



4-Metil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,23 g, %55.

Erime noktası: 220 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3268 (N-H gerilim), 1674 (C=O gerilim), 1582, 1514, 1492, 1465 (C=C, C=N gerilim), 1056 (C-O gerilim).

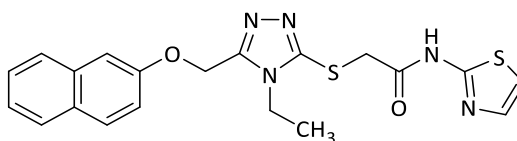
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,38 (s, 1H, -CONH); 7,84-7,78 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,52 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,48-7,44 (m, 2H, naftalen-H<sub>6</sub>, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,36 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,23-7,20 (m, 2H, tiyazol-H<sub>5'</sub>, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,37 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,62 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,48 (-CONH); 158,21; 155,95; 152,61; 150,88; 138,24; 134,47; 129,97; 129,37; 128,03; 127,27; 127,05; 124,51; 118,89; 114,26; 108,43; 60,64; 36,42 (S-CH<sub>2</sub>); 30,98.

ESI-MS (*m/z*): 412 [M+H]<sup>+</sup>, 434 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 412,0902; bulunan 412,0897.

**2-[(4-Etil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (38a)**



4-Etil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, kloroform:metanol (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,25 g, %59.

Erime noktası: 240 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1584, 1513, 1488 (C=C, C=N gerilim).

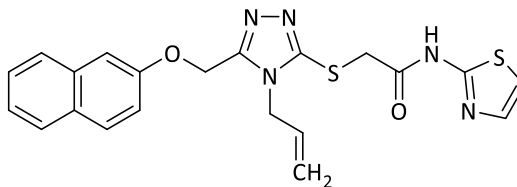
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  7,86-7,79 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,54 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,50-7,47 (m, 2H, naftalen-H<sub>6</sub>, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,37 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,24-7,21 (m, 2H, tiyazol-H<sub>5'</sub>, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,40 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,26 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,11-4,05 (q, *J*= 9,0 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,33 (t, *J*= 9,0 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,91 (-CONH); 157,74; 155,32; 151,52; 149,90; 137,65; 133,96; 129,50; 128,84; 127,51; 126,74; 126,54; 123,98; 118,24; 113,69; 107,78; 59,92 (O-CH<sub>2</sub>); 35,89 (S-CH<sub>2</sub>); 15,00.

ESI-MS (*m/z*): 426 [M+H]<sup>+</sup>, 448 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 426,1058; bulunan 426,1053.

**2-[(4-Allil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (39a)**



4-Allil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,19 g, %43.

Erime noktası: 261 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3278 (N-H gerilim), 1678 (C=O gerilim), 1629, 1583, 1513, 1478 (C=C, C=N gerilim), 1054 (C-O gerilim).

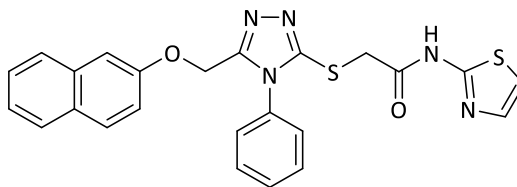
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,43 (s, 1H, -CONH); 7,85-7,79 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,52 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,49-7,46 (m, 2H, naftalen-H<sub>6</sub>, tiyazol-H<sub>4'</sub>); 7,39 (td,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 0,8$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,24 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 7,19 (dd,  $J_1 = 9,2$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,99-5,89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>); 5,38 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,22 (dd,  $J_1 = 15,00$  Hz,  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>); 4,99 (dd,  $J_1 = 21,0$  Hz,  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>); 4,72 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>b</sub>); 4,26 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,94 (-CONH); 157,81; 155,34; 151,74; 150,65; 137,74; 133,97; 131,78; 129,48; 128,82; 127,57; 126,78; 126,59; 124,01; 118,39; 118,28; 113,76; 107,63; 59,86 (O-CH<sub>2</sub>); 46,23; 35,95 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS ( $m/z$ ): 438 [M+H]<sup>+</sup>, 460 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 438,1058; bulunan 438,1055.

**2-[(4-Fenil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-(tiyazol-2-il)asetamit (40a)**



4-Fenil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,333 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-(tiyazol-2-il)asetamitten (0,176 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,28 g, %59.

Erime noktası: 220 °C.

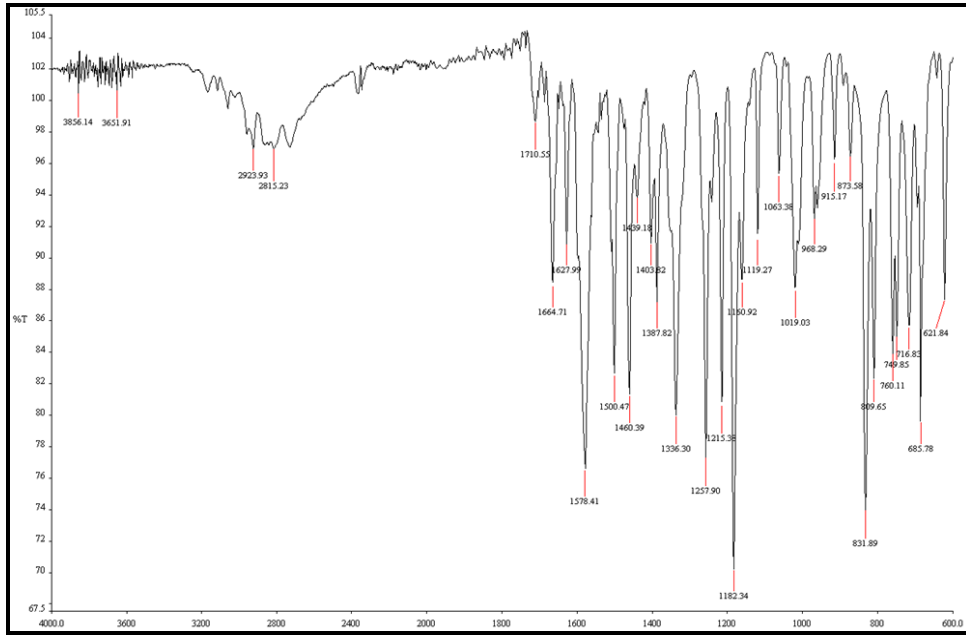
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1664 (C=O gerilim), 1627, 1578, 1500, 1460 (C=C, C=N gerilim), 1063 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,45 (s, 1H, -CONH); 7,81-7,72 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,54-7,42 (m, 7H, ArH); 7,36-7,32 (m, 2H, ArH); 7,24 (d, J= 3,2 Hz, 1H, tiyazol-H<sub>5'</sub>); 7,00 (dd, J<sub>1</sub>= 9,2 Hz, J<sub>2</sub>= 2,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,26 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

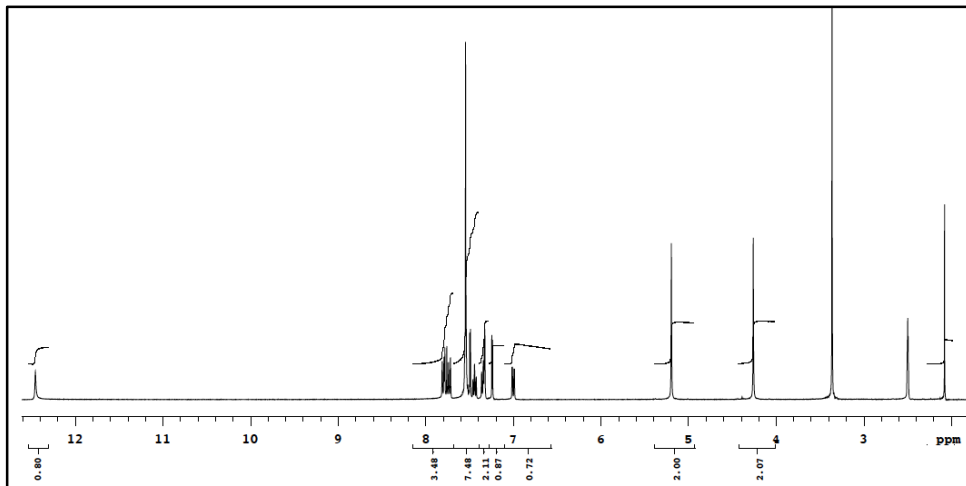
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,30 (-CONH); 158,25; 153,20; 152,30; 151,87; 138,35; 134,38; 133,18; 130,58; 130,26; 127,81; 127,35; 126,98; 126,34; 125,84; 125,06; 121,75; 121,33; 114,24; 106,34; 60,63 (O-CH<sub>2</sub>); 35,91 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (m/z): 474 [M+H]<sup>+</sup>, 496 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: m/z C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 474,1058; bulunan 474,1059.

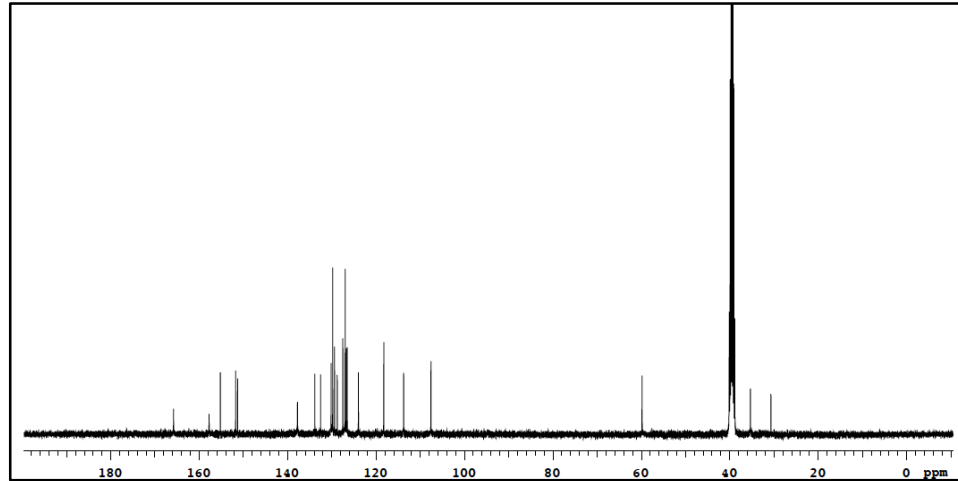


Şekil 4.36. Bileşik 40a'nın IR spektrumu.

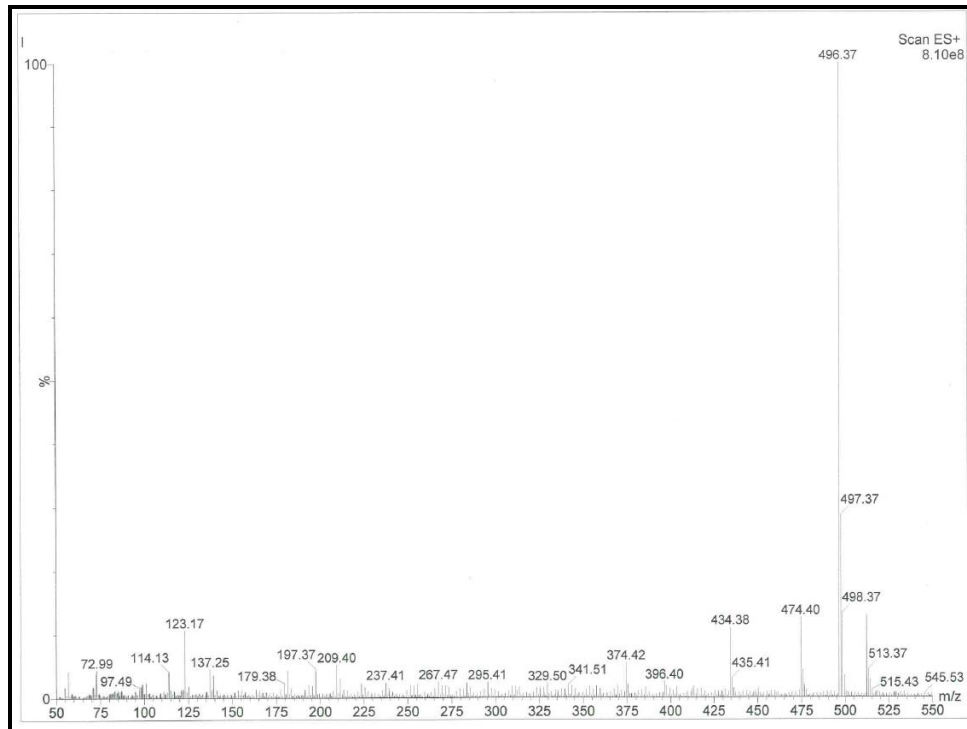


Şekil 4.37. Bileşik 40a'nın  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.

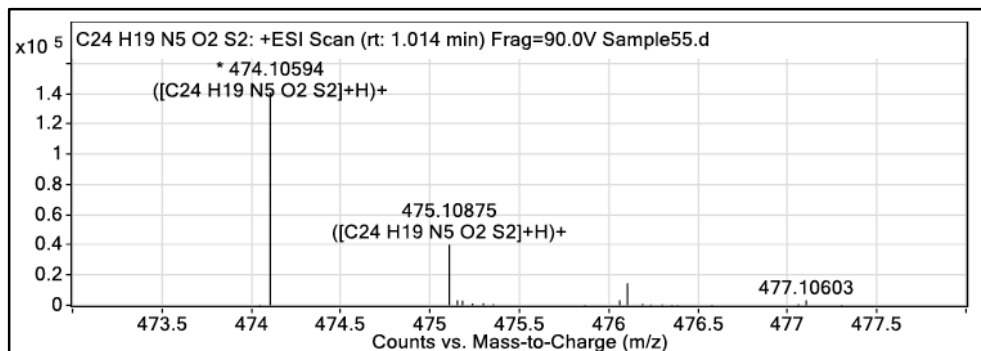




Şekil 4.38. Bileşik 40a'nın  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) spektrumu.

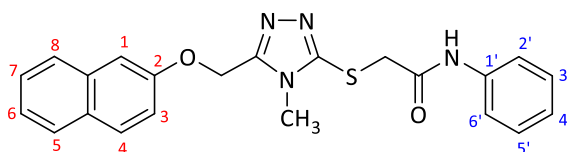


Şekil 4.39. Bileşik 40a'nın kütle spektrumu.



Şekil 4.40. Bileşik 40a'nın HRMS spektrumu.

**2-[(4-Metil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (37b)**



4-Metil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,27 g, %67.

Erime noktası: 205 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3242 (N-H gerilim), 1677 (C=O gerilim), 1627, 1598, 1556, 1490 (C=C, C=N gerilim), 1080 (C-O gerilim).

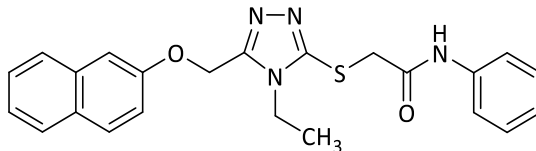
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,26 (s, 1H, -CONH); 7,84-7,78 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,55 (d,  $J$ = 8,4 Hz, 3H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,48 (td,  $J_1$ = 7,6 Hz,  $J_2$ = 0,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,39 (td,  $J_1$ = 7,6 Hz,  $J_2$ = 0,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,30 (t,  $J$ = 8,4 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,22 (dd,  $J_1$ = 9,2 Hz,  $J_2$ = 1,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 7,06 (t,  $J$ = 7,6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,38 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,09 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,63 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,65 (-CONH); 155,48; 152,02; 150,78; 138,76; 133,99; 129,51; 128,86; 128,84; 127,59; 126,80; 126,60; 124,04; 123,57; 119,12; 118,46; 107,82; 60,11 (O-CH<sub>2</sub>); 37,46 (S-CH<sub>2</sub>); 30,52.

ESI-MS ( $m/z$ ): 405 [M+H]<sup>+</sup>, 427 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 405,1385; bulunan 405,1377.

**2-[(4-Etil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (38b)**



4-Etil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,29 g, %69.

Erime noktası: 180 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3243 (N-H gerilim), 1680 (C=O gerilim), 1627, 1599, 1556, 1488 (C=C, C=N gerilim); 1081 (C-O gerilim).

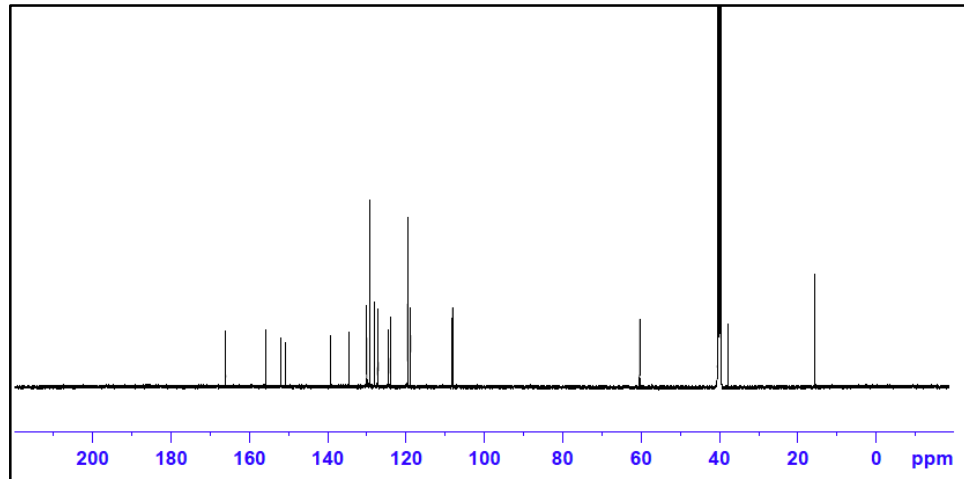
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,36 (s, 1H, -CONH); 7,87-7,81 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 3H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,49 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,5 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0,9 Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,38 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0,9 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,23 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,5 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 7,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,42 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,29 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 4,21-4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,03 (-CONH); 155,84; 151,93; 150,75; 139,23; 134,47; 130,02; 129,31; 129,28; 128,05; 127,25; 127,08; 124,02; 119,60; 118,81; 108,17; 60,36 (O-CH<sub>2</sub>); 37,85 (S-CH<sub>2</sub>); 15,59.

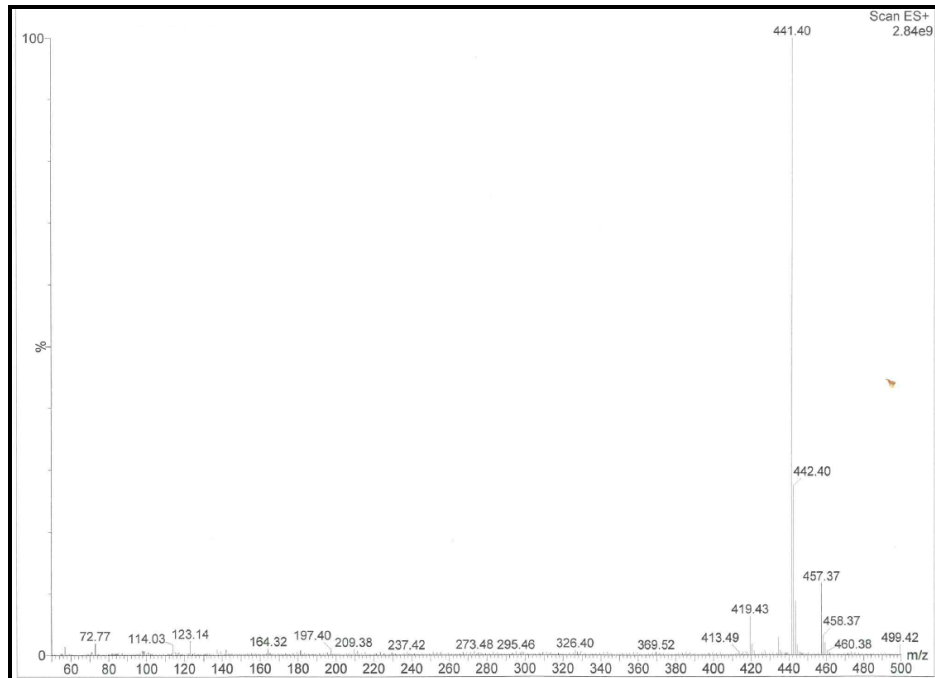
ESI-MS (*m/z*): 419 [M+H]<sup>+</sup>, 441 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 419,1542; bulunan 419,1536.

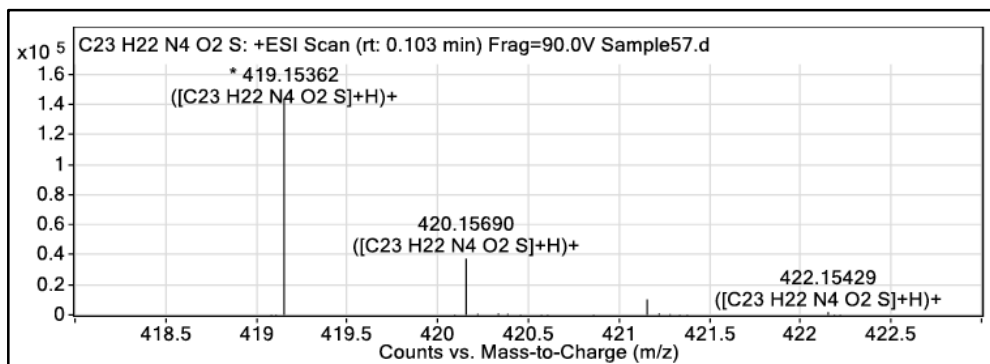




Şekil 4.43. Bileşik 38b'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) spektrumu.

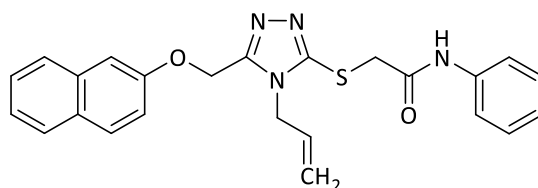


Şekil 4.44. Bileşik 38b'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.45. Bileşik 38b'nin HRMS spektrumu.

**2-[(4-Allil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (39b)**



4-Allil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, etanol:eter (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,23 g, %53.

Erime noktası: 156 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3248 (N-H gerilim), 1676 (C=O gerilim), 1628, 1600, 1546, 1499 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

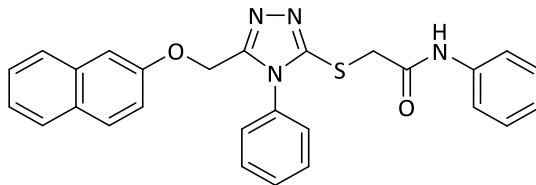
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,33 (s, 1H, -CONH); 7,85-7,78 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>); 7,47 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,36 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,18 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,1 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 7,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 5,98-5,89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,37 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,22 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,02 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,16 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,53 (-CONH); 155,35; 151,64; 150,96; 138,76; 133,97; 131,85; 129,47; 128,82; 127,57; 126,66; 126,59; 124,01; 123,54; 119,11; 118,41; 118,21; 107,62; 59,87 (O-CH<sub>2</sub>); 46,19, 37,49 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 431 [M+H]<sup>+</sup>, 453 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 431,1541; bulunan 431,1541.

**2-[(4-Fenil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-N-fenilasetamit (40b)**



4-Fenil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,333 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-N-fenilasetamitten (0,169 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, asetonitril:su (9:1) karışımdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,32 g, %69.

Erime noktası: 187-188 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3244 (C-H), 1677 (C=O gerilim), 1627, 1590, 1546, 1499 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

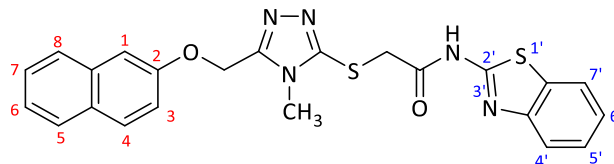
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10,36 (s, 1H, -CONH); 7,82-7,73 (m, 3H, H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,57-7,53 (m, 7H, ArH); 7,45 (td,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 0,8$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,37-7,29 (m, 4H, ArH); 7,06 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 7,00 (dd,  $J_1 = 8,8$  Hz,  $J_2 = 2,4$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,21 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,22 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  165,39 (-CONH); 155,23; 151,70; 151,64; 138,77; 133,87; 132,61; 130,15; 129,82; 129,41; 128,83; 128,78; 127,53; 127,02; 126,73; 126,73; 126,54; 124,01; 123,54; 119,09, 118,29; 107,58; 59,85 (O-CH<sub>2</sub>); 36,85 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS ( $m/z$ ): 467 [M+H]<sup>+</sup>, 489 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 467,1541; bulunan 467,1536.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-((4-metil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (37c)**



4-Metil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenilasetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,13 g, %28.

Erime noktası: 120 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1682 (C=O gerilim), 1594, 1539, 1488 (C=C, C=N gerilim), 1094 (C-O gerilim).

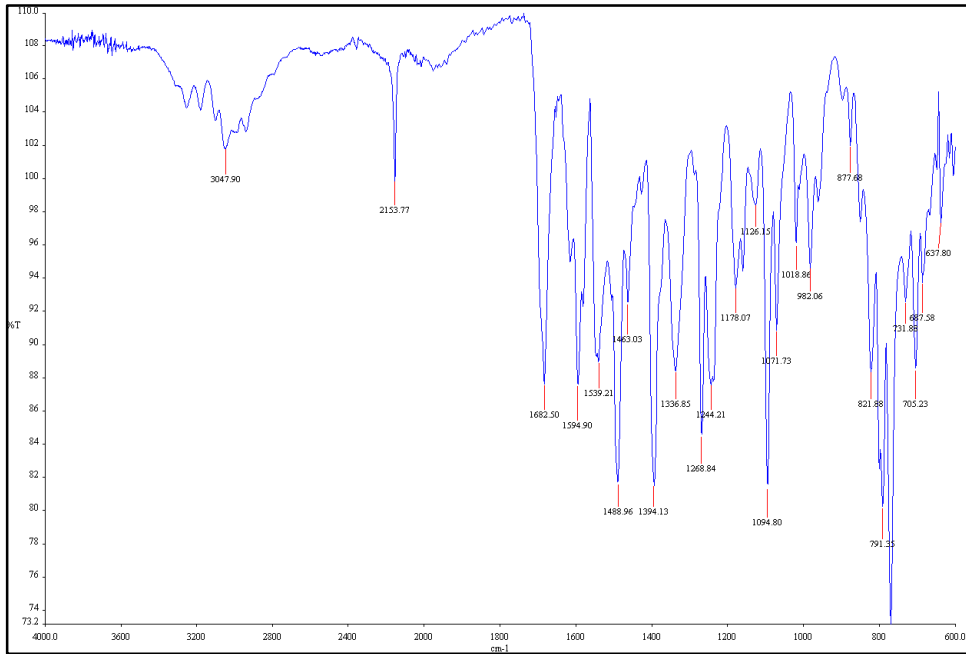
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,79 (s, 1H, -CONH); 7,82-7,78 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,67-7,65 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>); 7,51-7,38 (m, 5H, ArH); 7,18 (dd,  $J_1=9,0$  Hz,  $J_2=2,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,41 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,00 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 3,69 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,72 (-CONH); 155,16; 153,55; 152,36; 140,10; 134,19; 132,02; 131,81; 130,02; 129,52; 127,73; 127,00; 126,88; 124,53; 121,26; 121,06; 118,09; 117,82; 111,01; 107,61; 60,36 (O-CH<sub>2</sub>); 36,31 (S-CH<sub>2</sub>); 30,85.

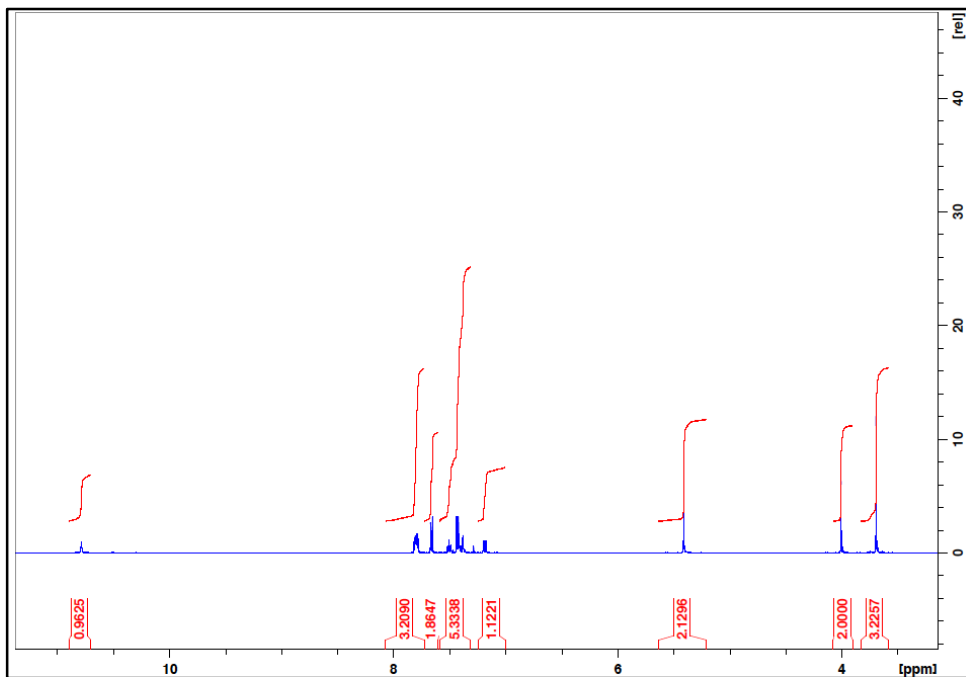
ESI-MS (*m/z*): 462 [M+H]<sup>+</sup>, 484 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 462,1058; bulunan 462,1059.

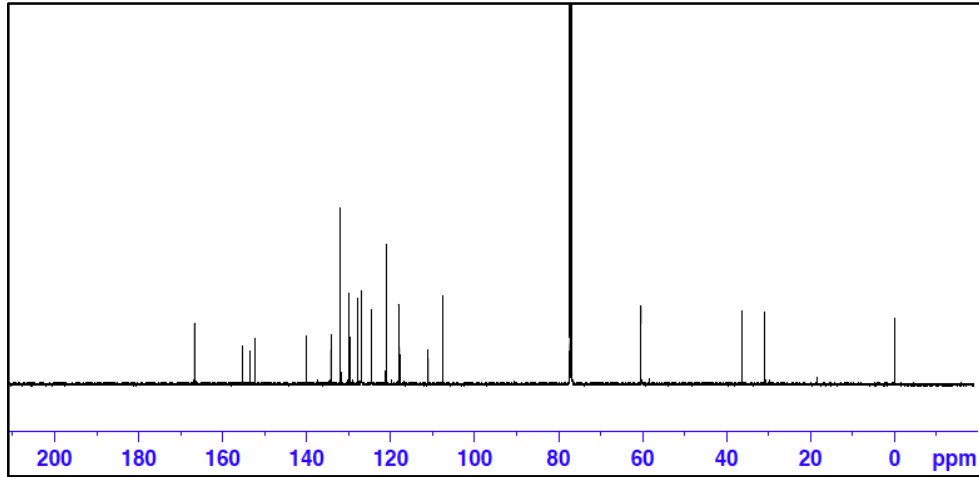




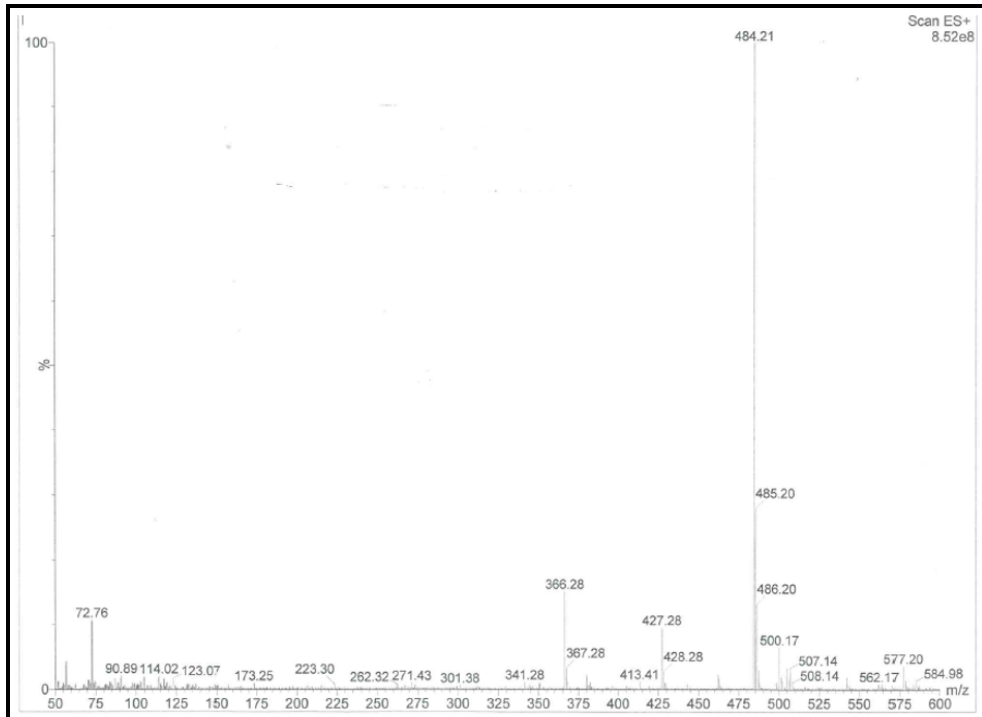
Şekil 4.46. Bileşik 37c'nin IR spektrumu.



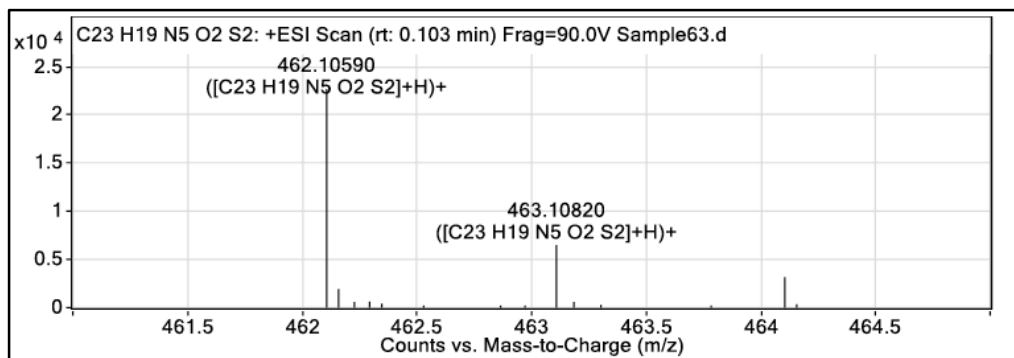
Şekil 4.47. Bileşik 37c'nin <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) spektrumu.



Şekil 4.48. Bileşik 37c'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) spektrumu.

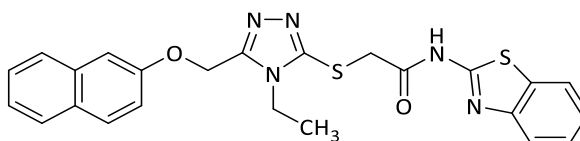


Şekil 4.49. Bileşik 37c'nin kütle spektrumu.



Şekil 4.50. Bileşik 37c'nin HRMS spektrumu.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il]-2-((4-etil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (38c)**



4-Etil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,285 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenilasetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,21 g, %44.

Erime noktası: 109–110 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1677 (C=O gerilim), 1599, 1541, 1487 (C=C, C=N gerilim), 1086 (C-O gerilim).

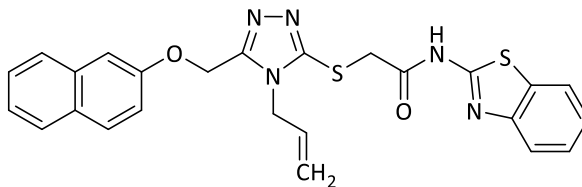
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  10,86 (s, 1H, -CONH); 7,82-7,79 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,69-7,67 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7'</sub>); 7,52-7,39 (m, 5H, ArH); 7,18 (dd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 2,6$  Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,41 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,13-4,09 (q,  $J = 7,25$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>); 1,45 (t,  $J = 7,25$  Hz, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  166,83 (-CONH); 155,18, 152,96, 151,96, 140,16; 134,22; 132,05; 130,02, 129,50; 127,73; 127,00; 126,88; 124,51; 121,08; 118,08; 117,81; 110,99; 107,51; 60,29 (O-CH<sub>2</sub>); 40,17; 36,35 (S-CH<sub>2</sub>); 15,10.

ESI-MS ( $m/z$ ): 476 [M+H]<sup>+</sup>, 498 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS:  $m/z$  C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 476,1215; bulunan 476,1211.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-((4-allil-5-((naftalen-2-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (39c)**



4-Allil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,297 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenilasetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,23 g, %47.

Erime noktası: 129 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3258 (N-H gerilim), 1682 (C=O gerilim), 1592 (C=C, C=N gerilim).

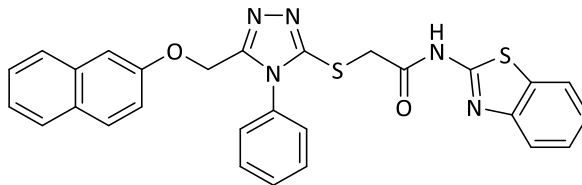
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,69 (s, 1H, -CONH); 7,83-7,77 (m, 3H, naftalen-H<sub>8</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>); 7,71-7,68 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>4'</sub>, H<sub>7</sub>); 7,61-7,58 (m, 2H, benzotiyazol-H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>1</sub>); 7,47 (td, *J*<sub>1</sub> = 9,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 0,8 Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,35 (td, *J*<sub>1</sub> = 7,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,2 Hz, 1H, naftalen-H<sub>7</sub>); 7,16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,97-5,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 5,37 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 5,21 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 5,01 (dd, *J*<sub>1</sub> = 17,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 1,2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>); 4,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>); 4,18 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,07 (-CONH); 155,29; 151,66; 150,89; 140,46; 133,94; 132,31; 131,74; 129,45; 128,81; 127,54; 126,75; 126,56; 123,98; 120,55; 118,35; 118,26; 117,21; 111,93; 107,69; 59,84 (O-CH<sub>2</sub>); 46,24; 37,44 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 488 [M+H]<sup>+</sup>, 510 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 488,1215; bulunan 488,1213.

***N*-[Benzo[*d*]tiyazol-2-il]-2-((4-fenil-5-((naftalen-2-iloksi)metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetamit (40c)**



4-Fenil-5-[(naftalen-2-iloksi)metil]-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (0,271 g; 0,01 mol) ve 2-kloro-*N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenilasetamitten (0,226 g; 0,01 mol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, kloroform ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

Verim: 0,35 g, % 66%.

Erime noktası: 134 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  1699 (C=O gerilim), 1541, 1476 (C=C, C=N gerilim), 1085 (C-O gerilim).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, -CONH); 7,79-7,68 (m, 5H, ArH); 7,61-7,49 (m, 7H, ArH); 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H, naftalen-H<sub>6</sub>); 7,34-7,30 (m, 2H, ArH); 6,98 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9,0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 2,0 Hz, 1H, naftalen-H<sub>3</sub>); 5,19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)  $\delta$  165,88 (-CONH); 155,15; 152,92; 152,51; 140,16; 134,53; 132,12; 132,05; 130,80; 130,18; 127,58; 126,69; 126,63; 125,56; 125,47; 125,31; 121,69; 121,58; 121,13; 117,87; 111,02; 105,55; 59,83 (O-CH<sub>2</sub>); 36,24 (S-CH<sub>2</sub>).

ESI-MS (*m/z*): 524 [M+H]<sup>+</sup>, 546 [M+Na]<sup>+</sup>.

HRMS: *m/z* HRMS: *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 524,1215; bulunan 524,1211.

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

### 4.2.1. Kolinesteraz İnhibitör Aktivite Sonuçları

Hedef bileşiklerin ve referans olarak kullanılan donepezilin AChE ve BChE enzim aktivitesi % inhibisyon değerleri sırasıyla **Tablo 4.1** ve **Tablo 4.2**'de, IC<sub>50</sub> değerleri **Tablo 4.3**'de, sunulmuştur. Bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerlerinin hesaplamaları için kullanılan doz-cevap eğrileri ise **Şekil 4.51** ve **Şekil 4.52**'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hedef bileşikler varlığında % asetilkolinesteraz aktivitesi.

| Bileşik | Konsantrasyon (µM) | AChE (%)  | Bileşik | Konsantrasyon (µM) | AChE (%)   |
|---------|--------------------|-----------|---------|--------------------|------------|
| 13a     | 100                | 74,1±9,8  | 35b     | 100                | 84,5±,8    |
|         | 500                | 47,8±2,8  |         | 625                | 89,5±4,4   |
|         | 625                | 19,6±1,6  | 36b     | 100                | 100,5±9,1  |
| 14a     | 100                | 102,2±1,7 |         | 625                | 123,3±10,5 |
|         | 625                | 100,9±5,8 | 33c     | 625                | 93,4±3,9   |
| 15a     | 100                | 100,7±2,5 |         | 312,5              | 98,2±4,7   |
|         | 500                | 33,8±4,5  |         | 125                | 91,9±1,9   |
|         | 625                | 21,8±1,6  | 34c     | 625                | 74,6±4,5   |
| 16a     | 100                | 93,1±9,1  |         | 312,5              | 96,0±3,9   |
|         | 625                | 75,4±11,8 |         | 125                | 99,0±7,4   |
| 13b     | 100                | 101,8±2,6 | 35c     | 625                | 59,1±7,0   |
|         | 625                | 118,0±7,6 |         | 312,5              | 91,9±2,1   |
| 14b     | 100                | 100,9±6,0 |         | 125                | 97,3±11,3  |
|         | 500                | 77,0±4,9  | 36c     | 625                | 98,1±3,7   |
|         | 625                | 17,4±2,8  |         | 312,5              | 91,8±4,5   |
| 15b     | 100                | 80,6±5,1  |         | 125                | 92,4±7,0   |
|         | 625                | 108,3±7,0 | 37a     | 100                | 86,6±14,2  |
| 16b     | 100                | 100,4±3,7 |         | 625                | 114,6±5,1  |
|         | 625                | 104,0±0,2 | 38a     | 500                | 112,1±7,7  |
| 17a     | 100                | 103,2±6,7 |         | 625                | 92,5±2,9   |
|         | 625                | 96,3±7,2  | 39a     | 100                | 70,5±8,9   |
| 18a     | 100                | 91,7±4,7  |         | 500                | 71,8±4,5   |
|         | 500                | 33,0±4,0  |         | 625                | 44,4±8,0   |
|         | 625                | 16,4±3,6  | 40a     | 100                | 93,8±6,9   |
| 19a     | 100                | 101,3±1,2 |         | 625                | 112,7±9,9  |
|         | 625                | 105,6±3,1 | 37b     | 100                | 99,9±6,4   |
|         |                    |           |         | 625                | 47,9±8,5   |

**Tablo 4.1. (Devam)** Hedef bileşikler varlığında % asetilkolinesteraz aktivitesi.

| Bileşik | Konsantrasyon (µM) | AChE (%)   | Bileşik   | Konsantrasyon (µM) | AChE (%)   |
|---------|--------------------|------------|-----------|--------------------|------------|
| 20a     | 100                | 84,0±4,7   | 38b       | 100                | 86,2±10,7  |
|         | 625                | 61,9±2,1   |           | 625                | 89,1±6,3   |
| 17b     | 100                | 74,3±5,0   | 39b       | 100                | 85,3±10,9  |
|         | 625                | 88,4±6,1   |           | 625                | 115,2±6,5  |
| 18b     | 100                | 106,0±3,0  | 40b       | 100                | 104,7±7,6  |
|         | 625                | 104,8±0,4  |           | 625                | 111,8±10,4 |
| 19b     | 100                | 99,9±7,8   | 37c       | 625                | 105,5±2,0  |
|         | 625                | 105,2±1,5  |           | 312,5              | 107,7±2,5  |
| 20b     | 100                | 93,3±76,0  |           | 125                | 81,0±7,1   |
|         | 625                | 86,3±73,4  | 38c       | 625                | 101,4±3,7  |
| 33a     | 100                | 86,5±6,9   |           | 312,5              | 104,7±4,0  |
|         | 500                | 51,0±3,6   | 125       | 88,6±3,7           |            |
|         | 625                | 49,2±2,8   | 39c       | 625                | 92,4±6,6   |
| 34a     | 100                | 109,5±9,1  |           | 312,5              | 100,2±11,5 |
|         | 500                | 119,5±6,4  | 125       | 94,2±6,1           |            |
|         | 625                | 109,2±8,1  | 40c       | 625                | 104,3±7,9  |
| 35a     | 100                | 81,8±6,1   |           | 312,5              | 89,0±6,1   |
|         | 500                | 92,6±7,6   |           | 125                | 86,3±6,4   |
|         | 625                | 55,9±9,8   | Donepezil | 5                  | 3,65±5,3   |
| 36a     | 100                | 84,7±12,7  |           | 2,5                | 3,7±1,2    |
|         | 500                | 107,1±6,2  |           | 1,25               | 9,0±4,3    |
|         | 625                | 114,9±9,1  |           | 0,625              | 13,2±2,4   |
| 33b     | 100                | 82,0±15,6  |           | 0,5                | 13,0±1,4   |
|         | 500                | 91,2±7,3   |           | 0,25               | 13,9±1,3   |
|         | 625                | 137,6±15,7 |           | 0,025              | 38,1±5,8   |
| 34b     | 100                | 82,0±5,6   |           | 0,001              | 74,0±2,3   |
|         | 625                | 107,6±5,7  |           |                    |            |

**Tablo 4.2.** Hedef bileşikler varlığında % bütirikolinesteraz aktivitesi.

| Bileşik | Konsantrasyon (µM) | BChE (%)   | Bileşik | Konsantrasyon (µM) | BChE (%)   |
|---------|--------------------|------------|---------|--------------------|------------|
| 13a     | 625                | 19,6±1,7   | 35b     | 100                | 11,9±1,6   |
|         | 100                | 84,9±3,2   |         | 10                 | 82,2±17,2  |
|         | 10                 | 96,0±2,8   |         | 1                  | 114,0±15,7 |
|         | 1                  | 107,5±6,4  | 36b     | 250                | 41,6±3,3   |
| 14a     | 100                | 36,5±3,9   |         | 100                | 45,5±8,0   |
|         | 10                 | 86,9±2,2   |         | 10                 | 50,4±9,9   |
|         | 1                  | 111,6±6,4  |         | 1                  | 55,8±9,1   |
| 15a     | 625                | 22,9±2,8   | 33c     | 62,5               | 7,8±1,1    |
|         | 100                | 38,3±2,5   |         | 12,5               | 50,1±4,3   |
|         | 10                 | 92,2±5,4   |         | 6,2                | 88,3±5,1   |
|         | 1                  | 133,9±18,4 |         | 2,5                | 104,6±2,0  |
| 16a     | 625                | 75,4±11,8  | 34c     | 125,0              | 25,9±4,0   |
|         | 100                | 74,5±0,9   |         | 62,5               | 36,0±1,9   |
|         | 10                 | 79,5±3,3   |         | 12,5               | 55,2±8,6   |
|         | 1                  | 102,1±12,2 |         | 6,2                | 65,8±1,9   |
| 13b     | 100                | 50,0±16,7  |         | 2,5                | 100,0±1,4  |
|         | 10                 | 92,1±14,5  | 35c     | 125,0              | 10,9±1,9   |
|         | 1                  | 101,6±6,9  |         | 62,5               | 17,0±3,1   |
| 14b     | 625                | 17,6±3,1   |         | 12,5               | 19,6±3,1   |
|         | 100                | 26,4±4,5   |         | 6,2                | 45,5±1,1   |
|         | 10                 | 95,1±2,3   | 2,5     | 90,6±1,3           |            |
|         | 1                  | 101,8±16,7 | 36c     | 125,0              | 17,5±5,8   |
| 15b     | 100                | 16,6±2,2   |         | 62,5               | 25,8±5,5   |
|         | 10                 | 94,9±4,7   |         | 12,5               | 54,6±6,0   |
|         | 1                  | 97,5±9,2   |         | 6,2                | 48,7±2,2   |
| 16b     | 250                | 21,0±3,9   | 2,5     | 69,4±9,4           |            |
|         | 10                 | 52,3±2,0   | 37a     | 625                | 6,0±0,8    |
|         | 1                  | 71,9±10,8  |         | 100                | 18,3±6,8   |
| 17a     | 625                | 61,2±9,3   |         | 10                 | 19,3±6,6   |
|         | 100                | 76,0±10,7  |         | 0.1                | 24,0±0,9   |
|         | 10                 | 89,3±6,1   | 0.01    | 72,7±8,2           |            |
|         | 1                  | 99,9±14,1  | 38a     | 100                | 9,7±1,1    |
| 18a     | 625                | 16,4±3,6   |         | 10                 | 30,3±2,9   |
|         | 100                | 44,3±12,8  |         | 1                  | 26,7±2,6   |
|         | 10                 | 55,7±10,5  |         | 0,1                | 62,4±4,9   |
|         | 1                  | 86,6±9,2   | 0,01    | 76,5±22,8          |            |

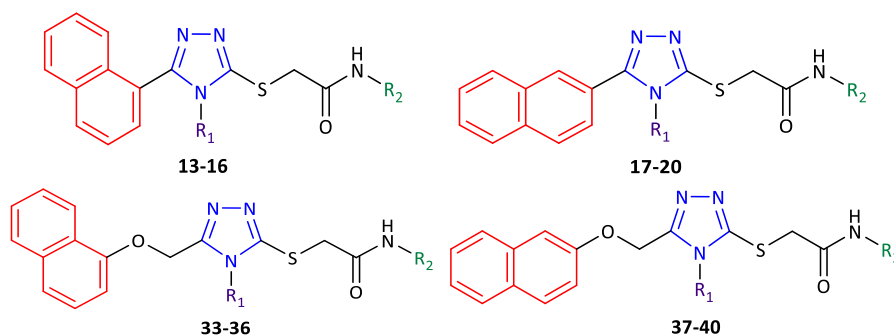


Tablo 4.2. (Devam) Hedef bileşikler varlığında % bütirikolinesteraz aktivitesi.

| Bileşik | Konsantrasyon (µM) | BChE (%)   | Bileşik | Konsantrasyon (µM) | BChE (%)   |
|---------|--------------------|------------|---------|--------------------|------------|
| 19a     | 625                | 29,6±7,4   | 39a     | 100                | 18,6±7,2   |
|         | 100                | 56,8±11,3  |         | 10                 | 19,0±11,7  |
|         | 10                 | 72,8±11,5  |         | 1                  | 14,3±12,8  |
|         | 1                  | 96,4±12,1  |         | 0,1                | 74,4±13,2  |
| 20a     | 625                | 45,4±8,0   | 40a     | 0,01               | 87,3±8,5   |
|         | 100                | 77,6±8,2   |         | 100                | 41,6±12,7  |
|         | 10                 | 94,0±12,1  |         | 10                 | 79,8±14,7  |
|         | 1                  | 88,1±11,6  |         | 1                  | 70,6±9,7   |
| 17b     | 625                | 22,8±7,9   | 37b     | 625                | 33,1±7,9   |
|         | 100                | 73,3±13,4  |         | 100                | 67,9±11,5  |
|         | 10                 | 78,0±10,0  |         | 10                 | 101,0±12,0 |
|         | 1                  | 95,3±12,0  |         | 1                  | 115,8±12,9 |
| 18b     | 625                | 53,7±12,9  | 38b     | 625                | 52,6±6,7   |
|         | 100                | 58,1±7,1   |         | 100                | 53,2±4,5   |
|         | 10                 | 63,8±13,5  |         | 10                 | 75,0±14,0  |
|         | 1                  | 80,2±7,4   |         | 1                  | 84,1±11,3  |
| 19b     | 100                | 10,9±0,7   | 39b     | 100                | 21,2±9,2   |
|         | 10                 | 42,7±8,1   |         | 10                 | 46,0±13,1  |
|         | 1                  | 90,7±9,8   |         | 1                  | 84,3±6,6   |
| 20b     | 625                | 23,8±5,5   | 40b     | 100                | 34,9±10,3  |
|         | 100                | 42,1±7,4   |         | 10                 | 44,5±5,3   |
|         | 10                 | 58,0±9,5   |         | 1                  | 64,7±3,0   |
|         | 1                  | 67,1±13,2  | 37c     | 62,5               | 6,1±3,3    |
| 100     | 27,1±6,7           | 12,5       |         | 24,5±3,7           |            |
| 10      | 66,1±6,6           | 6,2        |         | 55,6±2,1           |            |
| 1       | 114,1±5,7          | 2,5        |         | 101,5±4,1          |            |
| 34a     | 100                | 18,4±6,7   | 38c     | 125,0              | 21,5±1,9   |
|         | 10                 | 27,8±6,8   |         | 62,5               | 22,4±1,3   |
|         | 1                  | 35,9±4,5   |         | 12,5               | 44,3±1,1   |
|         | 0.1                | 48,8±6,8   |         | 2,5                | 86,1±1,1   |
|         | 0.01               | 81,5±9,6   |         | 62,5               | 4,5±2,0    |
| 35a     | 100                | 7,4±4,2    | 39c     | 12,5               | 15,0±5,9   |
|         | 10                 | 13,0±0,8   |         | 6,2                | 17,5±8,7   |
|         | 1                  | 15,5±1,0   |         | 2,5                | 47,2±3,3   |
|         | 0,01               | 75,8±12,7  |         | 62,5               | 8,9±6,0    |
| 36a     | 100                | 30,8±4,3   | 40c     | 12,5               | 20,1±8,5   |
|         | 10                 | 86,9±5,3   |         | 6,2                | 34,4±0,9   |
|         | 1                  | 109,3±12,7 |         | 2,5                | 71,1±2,2   |

**Tablo 4.2. (Devam)** Hedef bileşikler varlığında % bütirikolinesteraz aktivitesi.

| Bileşik    | Konsantrasyon (μM) | BChE (%)  | Bileşik          | Konsantrasyon (μM) | BChE (%) |
|------------|--------------------|-----------|------------------|--------------------|----------|
| <b>33b</b> | 100                | 41,9±4,6  | <b>Donepezil</b> | 5                  | 27,2±2,2 |
|            | 10                 | 92,2±2,7  |                  | 2,5                | 49,0±3,4 |
|            | 1                  | 95,5±13,0 |                  | 1,25               | 49,9±4,0 |
| <b>34b</b> | 625                | 124,5±2,1 |                  | 0,625              | 81,0±8,0 |
|            | 100                | 104,3±2,0 |                  | 0,5                | 81,2±6,6 |
|            | 10                 | 98,3±2,2  |                  | 0,25               | 79,5±2,8 |
|            | 1                  | 111,0±7,9 |                  | 0,025              | 97,6±2,5 |

**Tablo 4.3.** Hedef bileşiklerinin IC<sub>50</sub> değerleri.

| Bileşik          | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub> | IC <sub>50</sub> (μM) ± SEM |             |                 |
|------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|-------------|-----------------|
|                  |                                |                | EeAChE                      | eqBChE      | SI <sup>a</sup> |
| <b>13a</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | 301,1                       | 273,66±46,5 | 1               |
| <b>14a</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 60,92±10,6  | 10              |
| <b>15a</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | 373,8                       | 83,25±42,1  | 7               |
| <b>16a</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | >600        | -               |
| <b>13b</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 99,82±8,3   | 6               |
| <b>14b</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | 554,7                       | 54,03±17,9  | 10              |
| <b>15b</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 45,37±4,8   | 13              |
| <b>16b</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 8,56±3,2    | 70              |
| <b>17a</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | >600        | -               |
| <b>18a</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | 573,2                       | 32,94±14,2  | 17              |
| <b>19a</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 108,39±36,2 | 6               |
| <b>20a</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 494,59±27,5 | 1               |
| <b>17b</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 224,72±38,4 | 3               |
| <b>18b</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | >600        | -               |
| <b>19b</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 7,61±0,5    | 79              |
| <b>20b</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 20,81±6,6   | 29              |
| <b>33a</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 28,56±10,2  | 21              |
| <b>34a</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 0,24±0,1    | 2404            |
| <b>35a</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 0,025±0,01  | 23686           |
| <b>36a</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 71,17±49,9  | 8               |
| <b>33b</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 75,99±10,1  | 8               |
| <b>34b</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | >600        | -               |
| <b>35b</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 27,26±14,8  | 22              |
| <b>36b</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 11,41±2,0   | 53              |
| <b>Donepezil</b> |                                |                | 0,0092±0,002                | 1,7±0,034   | -               |
| <b>Takrin*</b>   |                                |                | 0,26-0,50                   | 0,023-0,05  | -               |

<sup>a</sup> Selektif indeks [IC<sub>50</sub>(EeAChE)/IC<sub>50</sub>(eqBChE)]. Selektivite hesaplamalarında EeAChE IC<sub>50</sub> değeri 600 μM konsantrasyonda hesaplanmıştır.

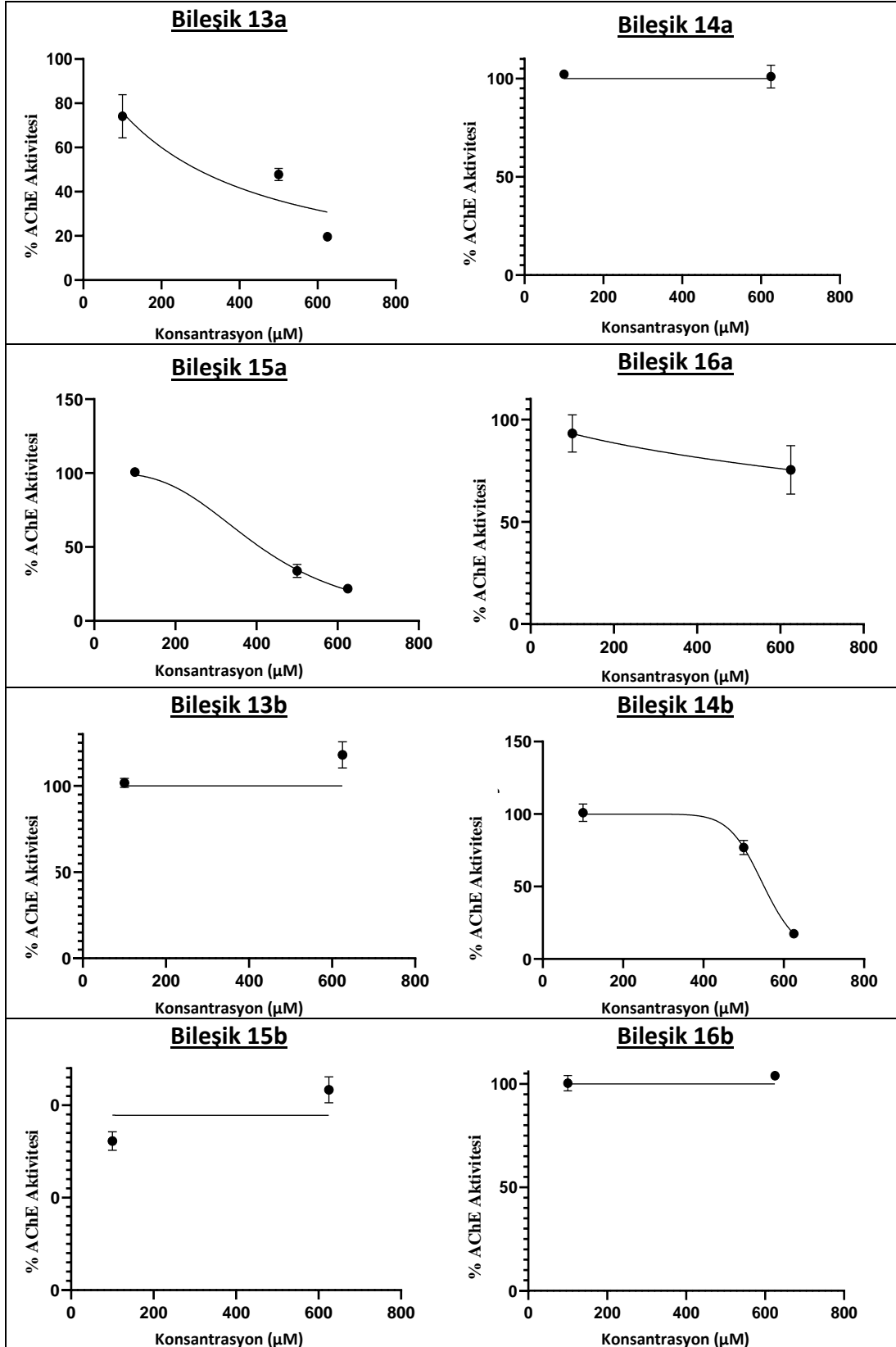
\*Lit.: (314,315)

Tablo 4.3. (Devam) Hedef bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri.

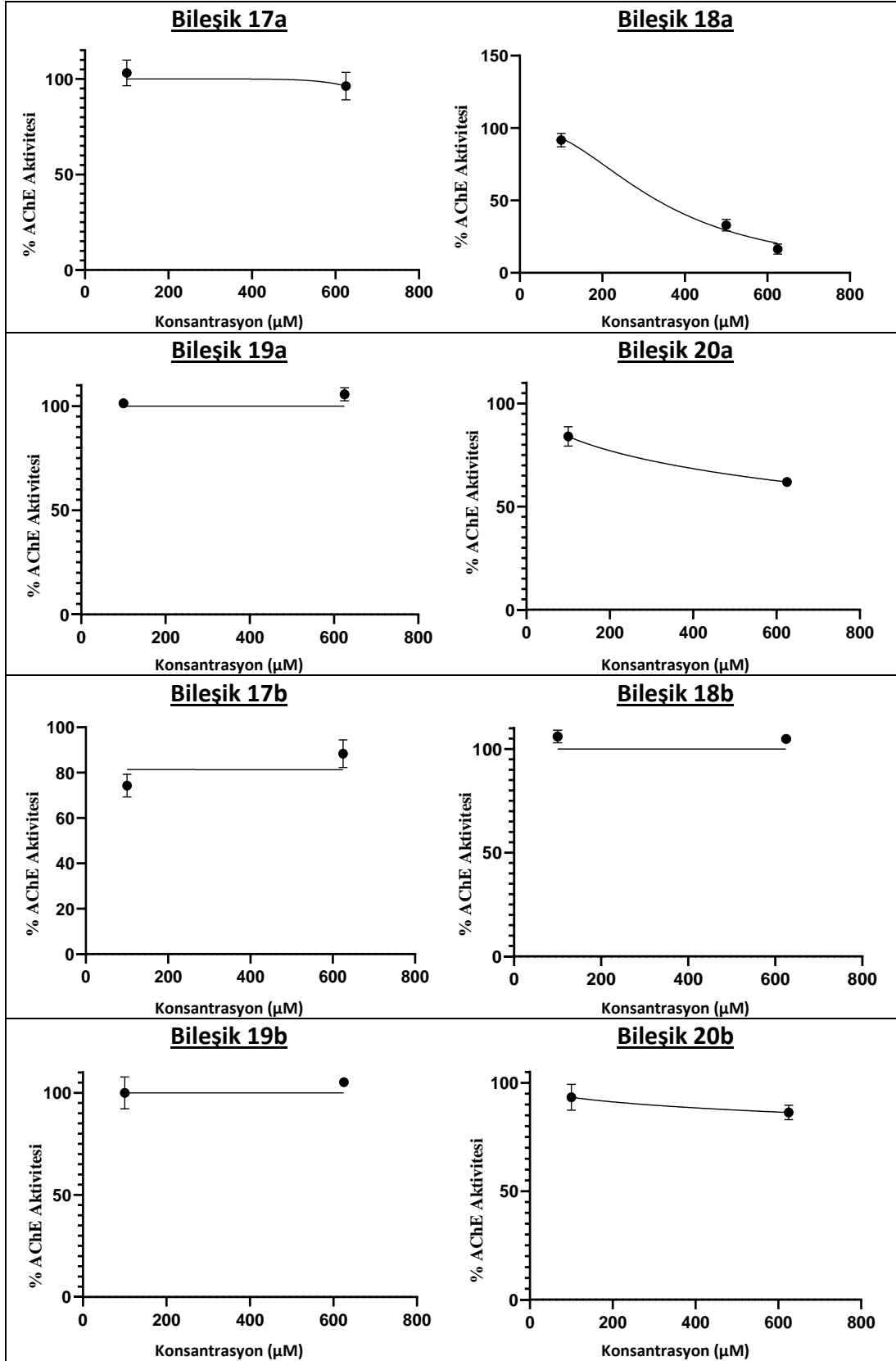
| Bileşik          | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub> | IC <sub>50</sub> (μM) ± SEM |              |                 |
|------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------------|--------------|-----------------|
|                  |                                |                | EeAChE                      | eqBChE       | SI <sup>a</sup> |
| <b>13-16</b>     |                                |                |                             |              |                 |
| <b>17-20</b>     |                                |                |                             |              |                 |
| <b>33-36</b>     |                                |                |                             |              |                 |
| <b>37-40</b>     |                                |                |                             |              |                 |
| <b>33c</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 12,4±0,06    | 48              |
| <b>34c</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 23,9±0,1     | 25              |
| <b>35c</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 6,1±0,06     | 98              |
| <b>36c</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 12,8±0,06    | 47              |
| <b>37a</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 0,035±0,01   | 16939           |
| <b>38a</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 0,45±0,2     | 1333            |
| <b>39a</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 0,85±0,0     | 703             |
| <b>40a</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 76,16±14,6   | 8               |
| <b>37b</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 266,97±119,0 | 2               |
| <b>38b</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | >600         | -               |
| <b>39b</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 9,75±2,6     | 61              |
| <b>40b</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 10,75±0,8    | 56              |
| <b>37c</b>       | -CH <sub>3</sub>               |                | >600                        | 7,2±0,03     | 83              |
| <b>38c</b>       | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 12,3±0,06    | 49              |
| <b>39c</b>       | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |                | >600                        | 2,1±0,05     | 287             |
| <b>40c</b>       | -C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> |                | >600                        | 4,5±0,03     | 134             |
| <b>Donepezil</b> |                                |                | 0,0092±0,002                | 1,7±0,034    | -               |
| <b>Takrin*</b>   |                                |                | 0,26-0,50                   | 0,023-0,05   | -               |

<sup>a</sup> Selektif indeks [IC<sub>50</sub>(EeAChE)/IC<sub>50</sub>(eqBChE)]. Selektivite hesaplamalarında EeAChE IC<sub>50</sub> değeri 600 μM konsantrasyonda hesaplanmıştır.

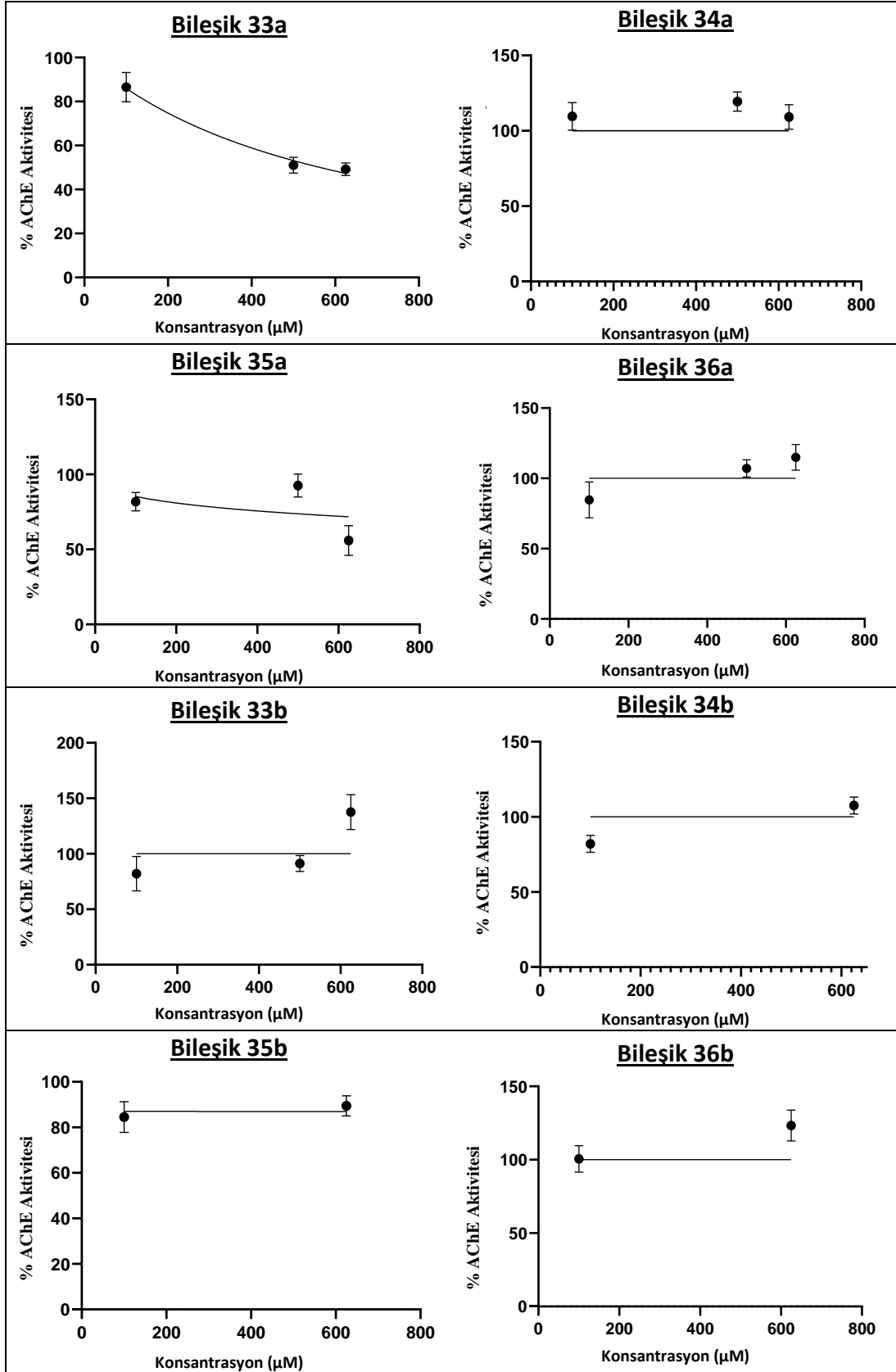
\*Lit.: (314,315)



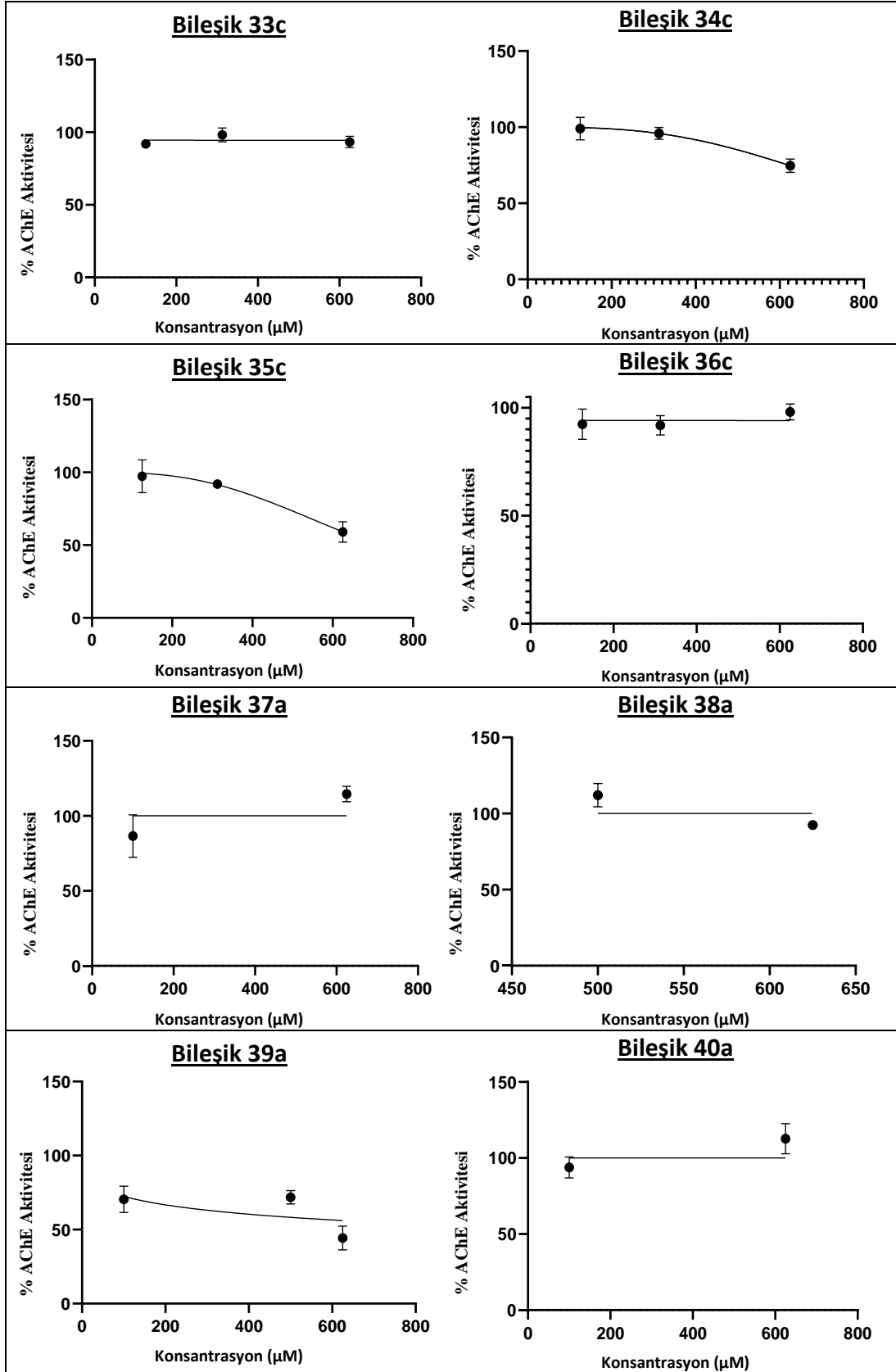
**Şekil 4.51.** Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



**Şekil 4.51. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.

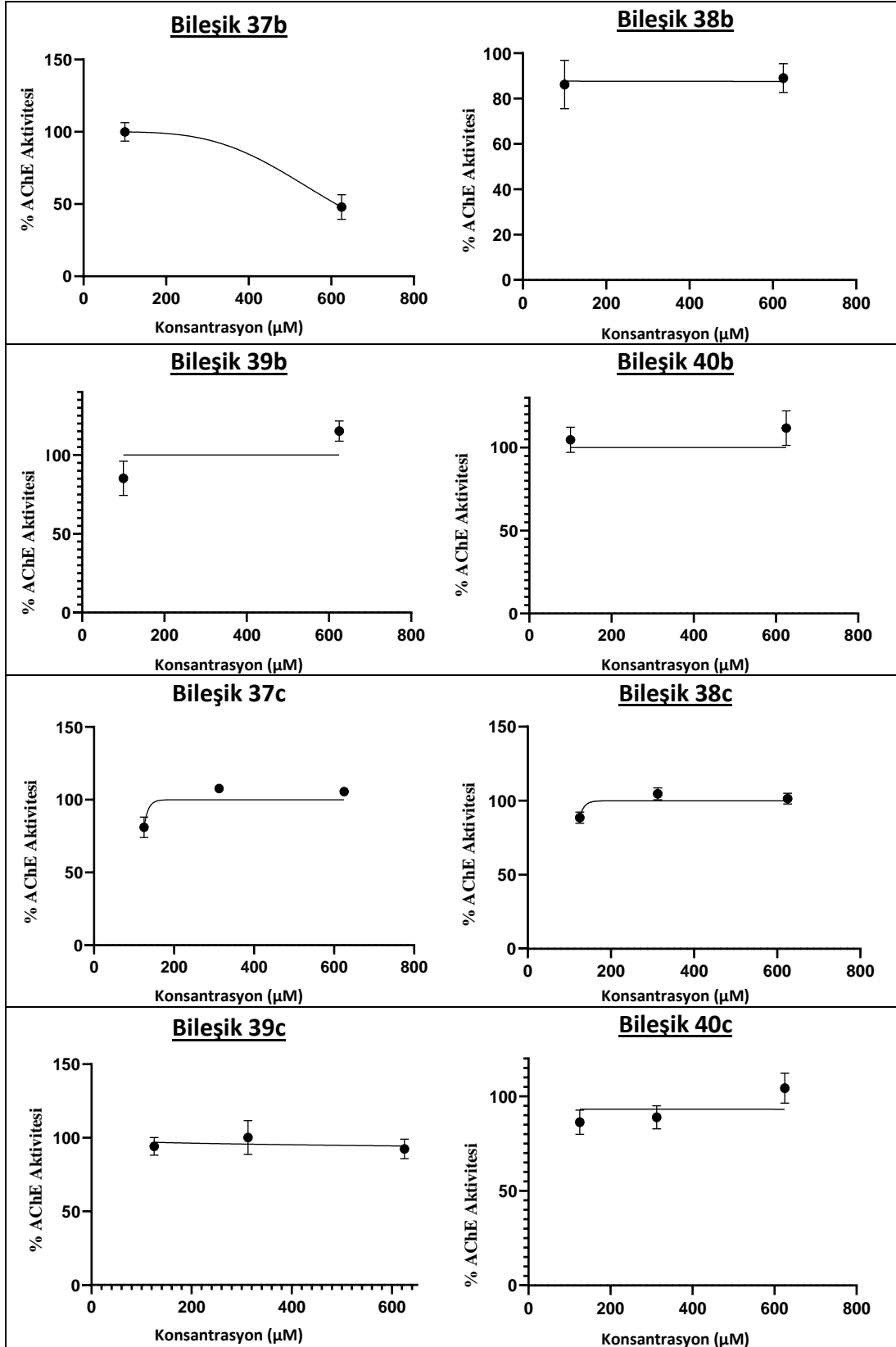


Şekil 4.51. (Devam) Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevab eğrileri.

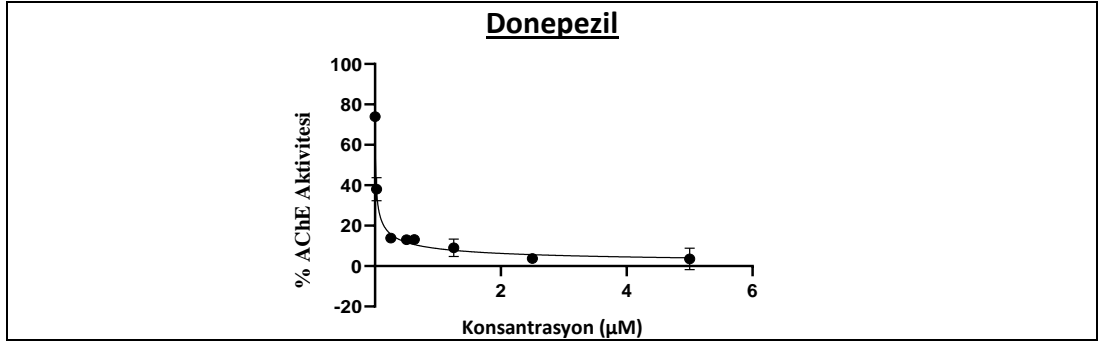


Şekil 4.51. (Devam) Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevab eğrileri.

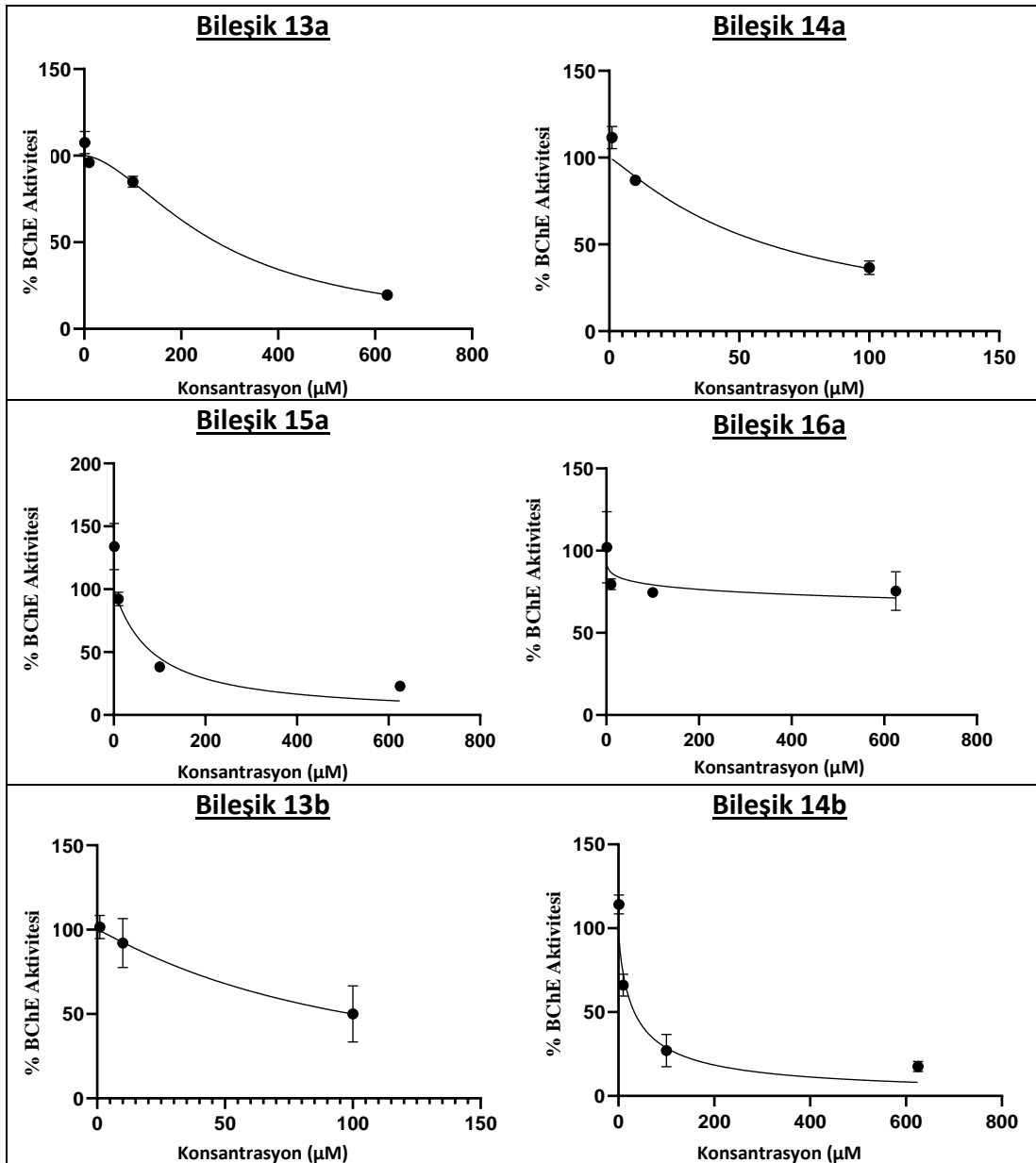




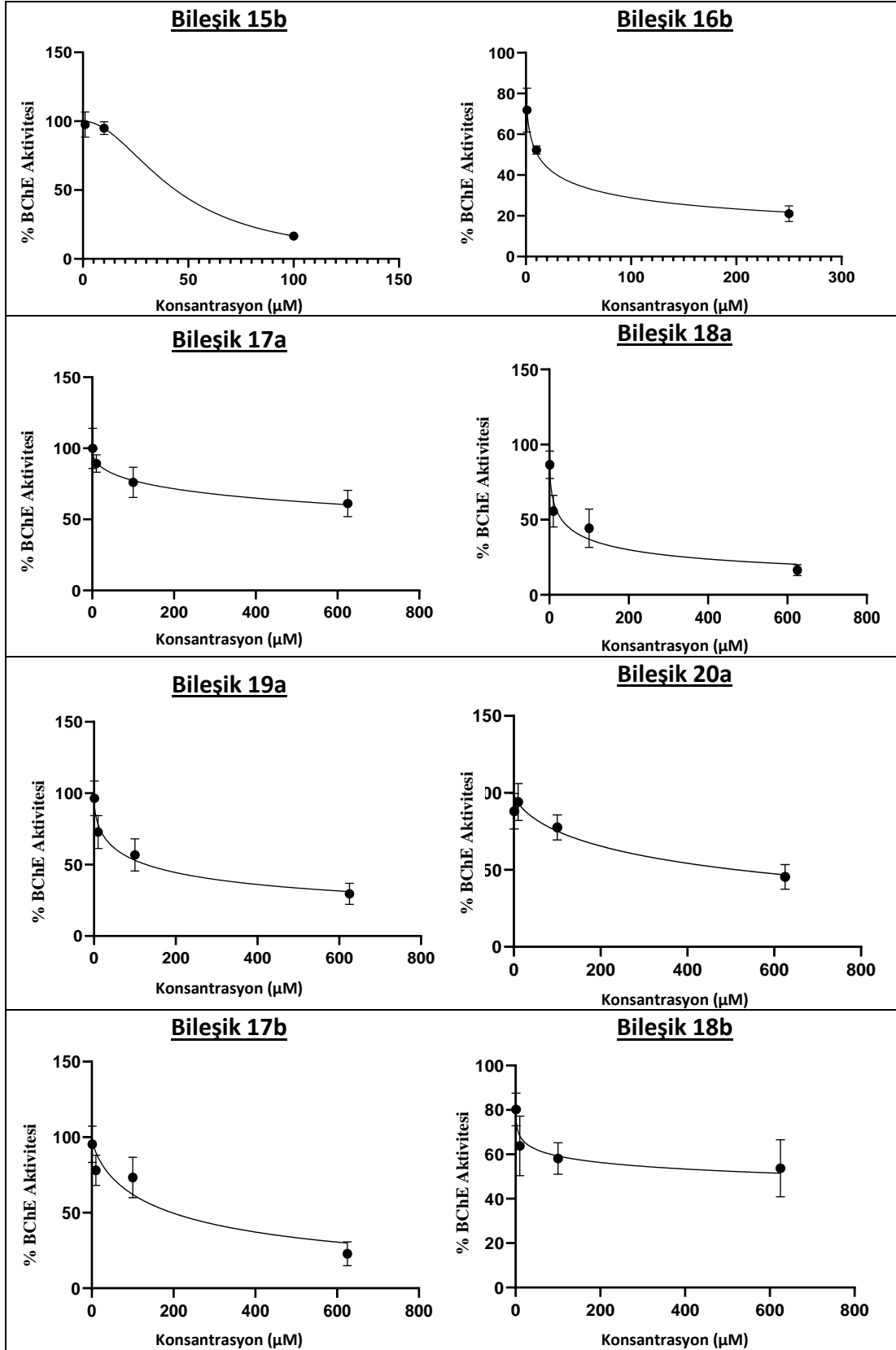
Şekil 4.51. (Devam) Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz- cevap eğrileri.



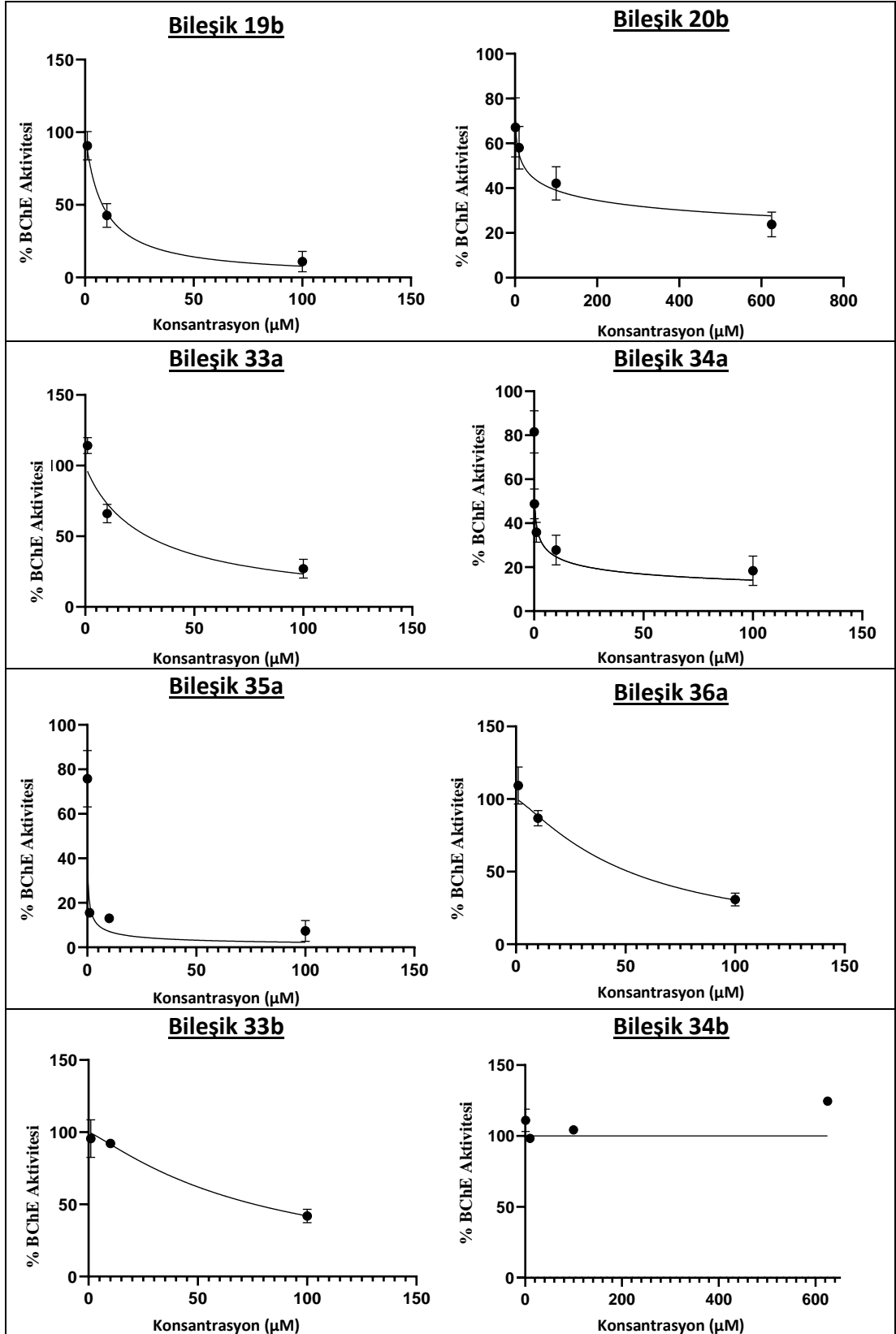
**Şekil 4.51. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin AChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



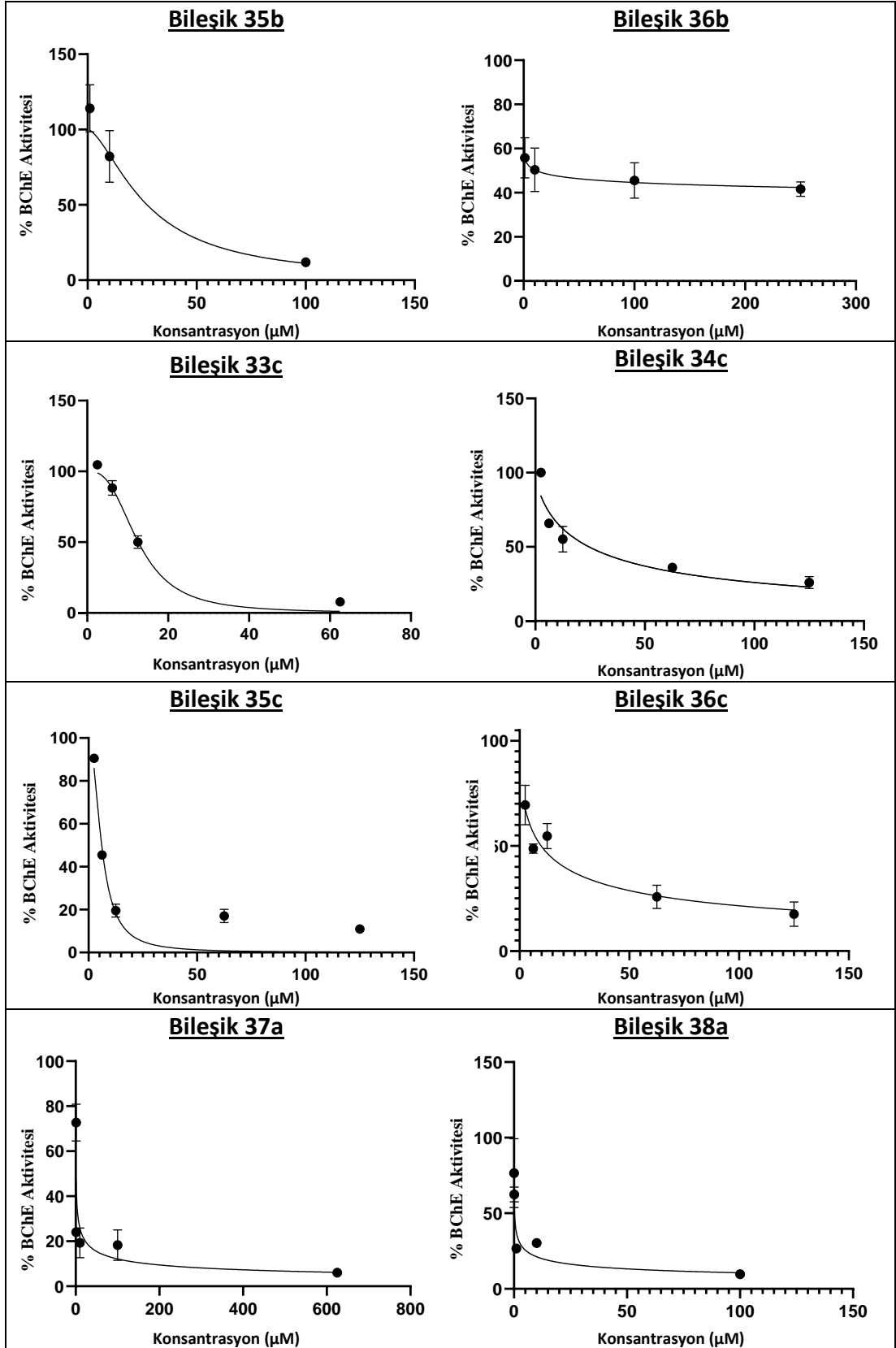
**Şekil 4.52.** Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



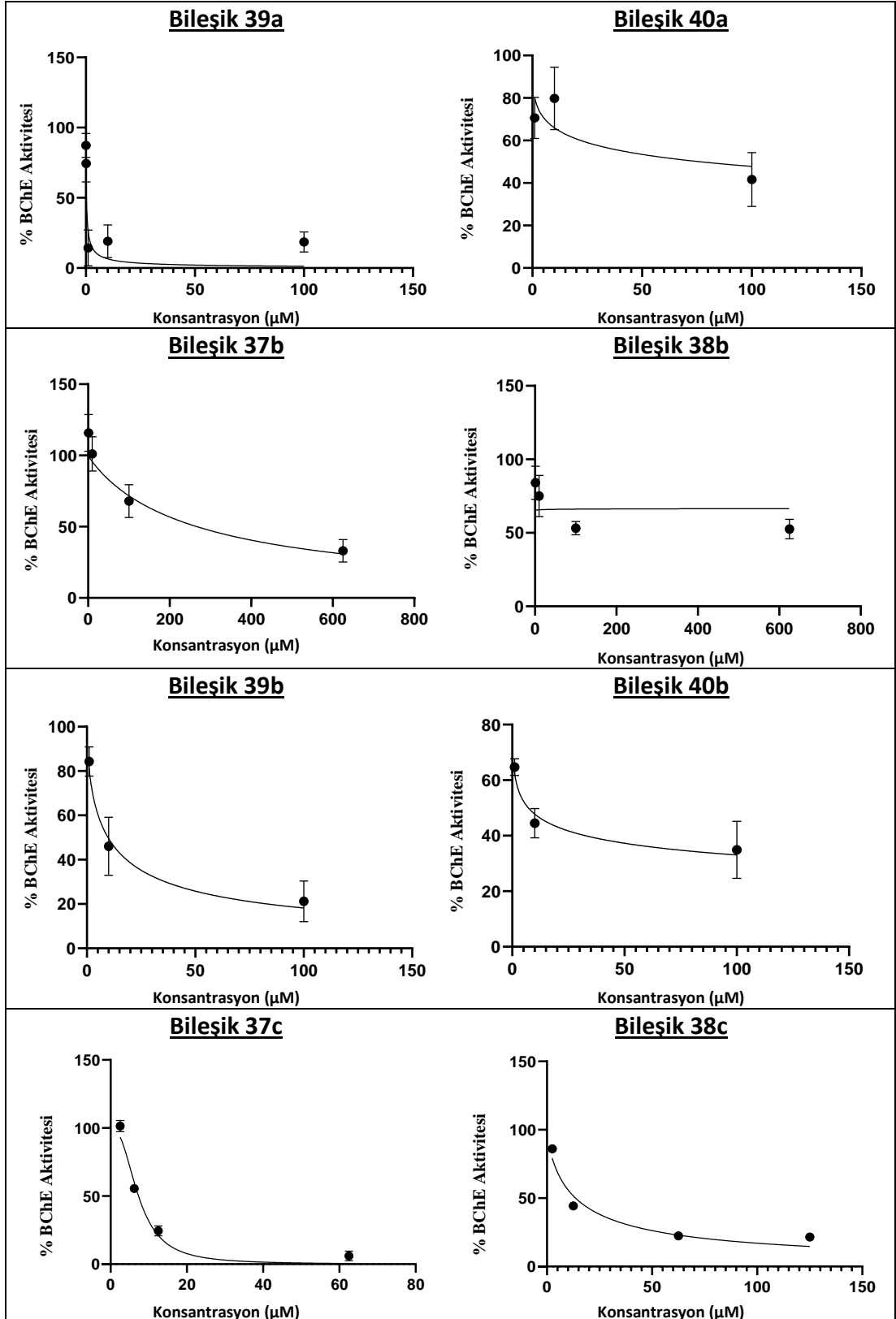
**Şekil 4.52. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



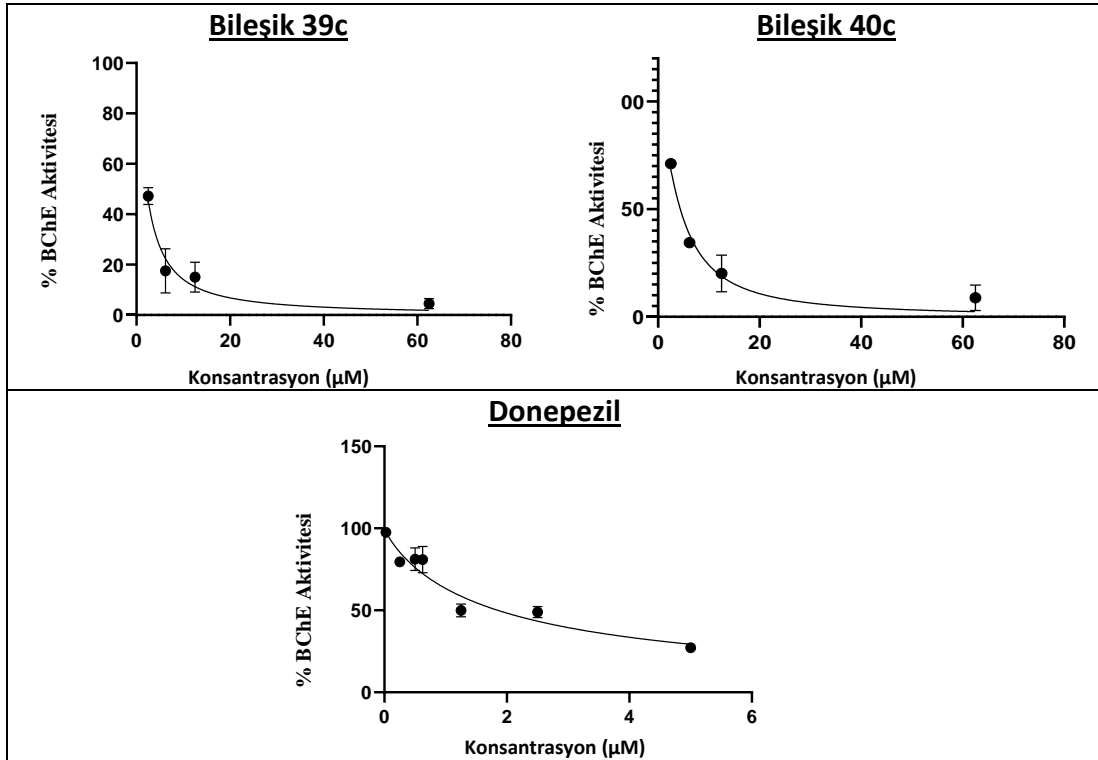
Şekil 4.52. (Devam) Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevab eğrileri.



**Şekil 4.52. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



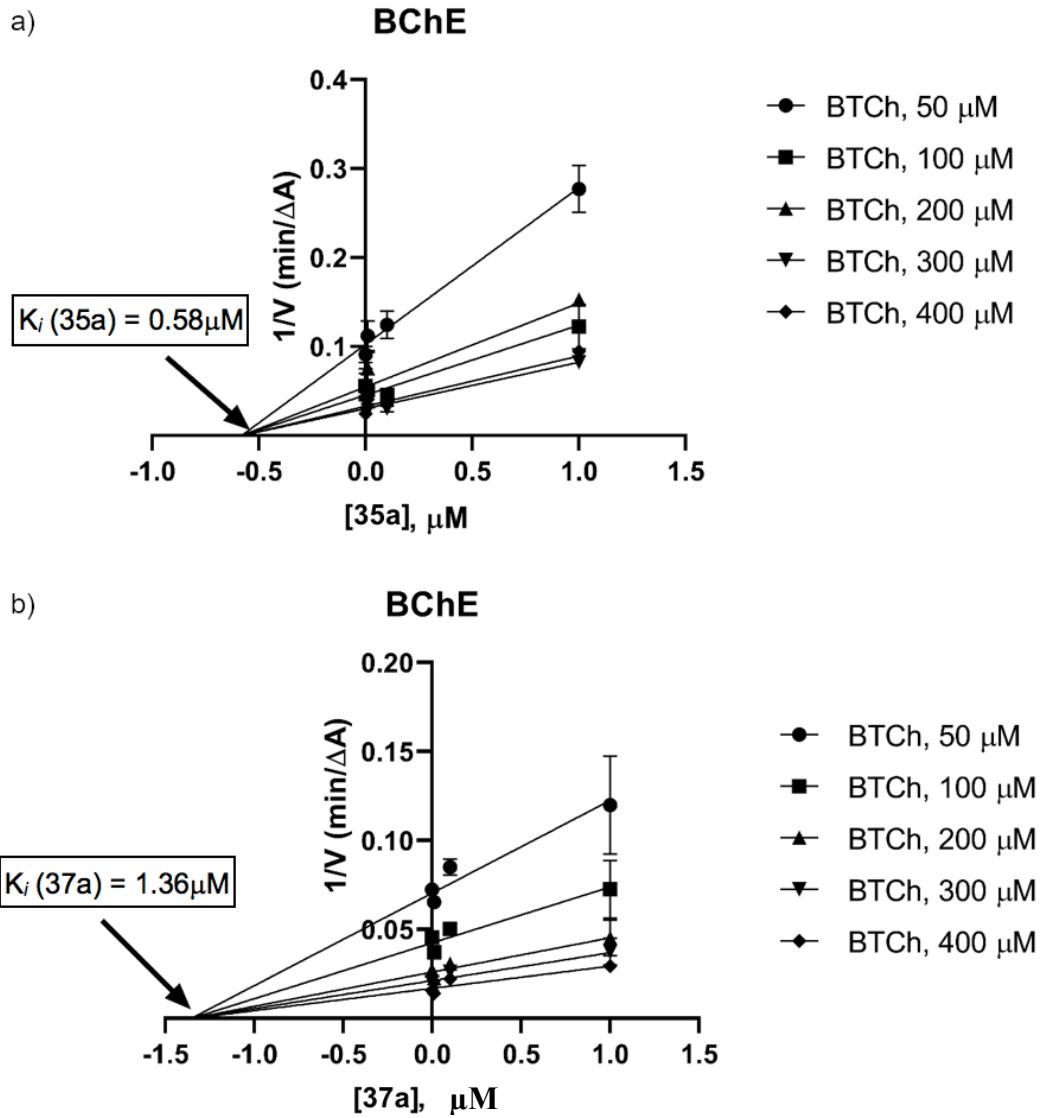
**Şekil 4.52. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.



**Şekil 4.52. (Devam)** Hedef bileşiklerin ve donepezilin BChE inhibitör etkileri için doz-cevap eğrileri.

#### 4.2.2. Kinetik Çalışmalar

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden en güçlü BChE aktivitesine sahip olan **Bileşik 35a** ( $0,025 \pm 0,01 \mu\text{M}$ ) ve **Bileşik 37a** ( $0,035 \pm 0,01 \mu\text{M}$ ) için inhibisyon mekanizmasının belirlenmesi amacıyla modifiye Ellman yöntemi ve Dixon grafikleri kullanılarak enzim kinetik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kinetik çalışmalarda Michaelis-Menten kinetiğine göre tepkime hızındaki değişim, enzim konsantrasyonu, sıcaklık ve pH sabit tutularak, inhibitörlerin üç farklı konsantrasyonda (0, 0,01, 0,1 ve 1  $\mu\text{M}$ ) ve beş farklı substrat konsantrasyonunda (BTCh, 50-400  $\mu\text{M}$ ) ölçülmüştür. Doz-cevap eğrileri,  $IC_{50}$  ve  $K_i$  değerleri GraphPad Prism 8 yazılımı ile belirlenmiş ve donepezil HCl (D-6821, Sigma) referans bileşik olarak test edilmiştir. Her substrat konsantrasyonu için, başlangıç hızının ( $1/[V]$ ) tersi, inhibitör konsantrasyonuna ( $[I]$ ) göre çizilmiştir. Elde edilen sonuçlara ait Lineweaver-Burk grafikleri ve inhibisyon sabitleri ( $K_i$ ) **Şekil 4.53**'de gösterilmiştir. **Bileşik 35a** ve **Bileşik 37a** çim hesaplanan inhibisyon sabitleri ( $K_i$ ) sırasıyla  $0,58 \pm 0,06 \mu\text{M}$  ve  $1,36 \pm 0,12 \mu\text{M}$  olarak belirlenmiştir.



**Şekil 4.53.** Bileşik 35a (a) ve Bileşik 37a'nın (b) BChE inhibisyonu için kinetik çalışmalar.

#### 4.2.3. Antioksidan Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşikler arasında en iyi BChE inhibitör aktiviteye sahip beş bileşiğin (34a, 35a, 37a-39a) antioksidan kapasiteleri DPPH testi ile değerlendirilmiştir. Referans madde olarak askorbik asit kullanılmıştır. Test edilen bileşiklerin ve askorbik asitin DPPH radikali % inhibisyon değerleri **Tablo 4.4'**de verilmiştir.



**Tablo 4.4.** Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a'nın ve askorbik asitin % antioksidan aktivitesi.

| Bileşik              | DPPH (%) $\pm$ SEM             |
|----------------------|--------------------------------|
| <b>34a</b>           | 45,8 $\pm$ 4,1                 |
| <b>35a</b>           | 40,3 $\pm$ 2,0                 |
| <b>37a</b>           | 36,0 $\pm$ 0,7                 |
| <b>38a</b>           | 34,0 $\pm$ 2,2                 |
| <b>39a</b>           | 40,9 $\pm$ 1,4                 |
| <b>Askorbik asit</b> | <b>88,3<math>\pm</math>0,3</b> |

#### 4.2.4. Sitotoksosite Çalışmaları Sonuçları

En yüksek BChE inhibitör aktiviteye sahip beş bileşiğin nörodejeneratif bozukluklar için önemli bir hücre model olan SH-SY5Y hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkileri MTT testi kullanılarak 10  $\mu$ M dozda değerlendirilmiştir. Sitotoksosite çalışmalarının sonuçları **Tablo 4.5'** de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a'nın SH-SY5Y hücre hattında sitotoksosite testi sonuçları.

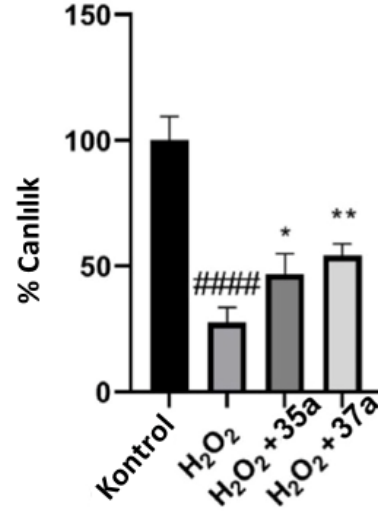
| Bileşik          | Canlılık (%) $\pm$ SEM (10 $\mu$ M) |
|------------------|-------------------------------------|
| <b>34a</b>       | 111 $\pm$ 30                        |
| <b>35a</b>       | 98 $\pm$ 28                         |
| <b>37a</b>       | 98 $\pm$ 15                         |
| <b>38a</b>       | 107 $\pm$ 18                        |
| <b>39a</b>       | 86 $\pm$ 17                         |
| <b>Donepezil</b> | <b>101<math>\pm</math>9</b>         |

#### 4.2.5. Nöroprotektif Etki Çalışmaları Sonuçları

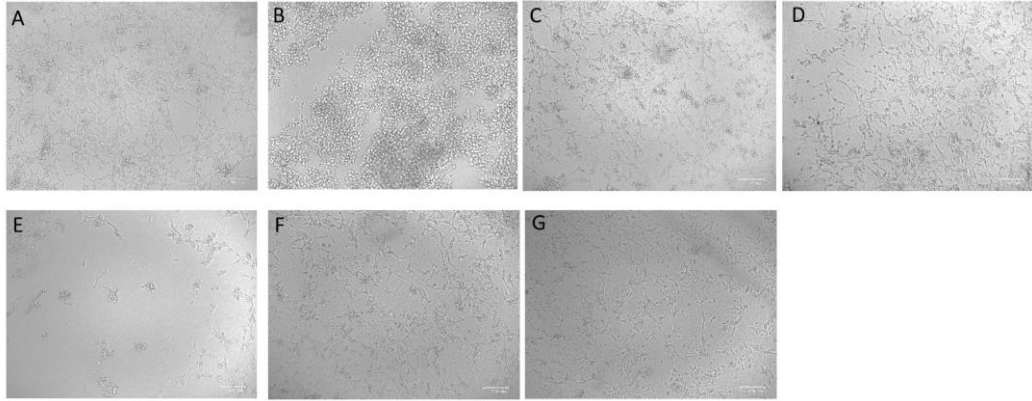
##### H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etkinin değerlendirilmesi

En aktif türevler olan **Bileşik 35a** ve **37a**, SH-SY5Y hücre hattı üzerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hücre hasarından koruma yetenekleri açısından test edilmiştir. Test sonuçları

inhibisyon yüzdesi olarak **Şekil 4.54**'de ve mikroskobik inceleme görüntüleri **Şekil 4.55**'de sunulmuştur. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele sonrası %28'e düşen hücre canlılığını **Bileşik 35a** %47, **Bileşik 37a** ise %54 seviyesine yükseltmiştir (\*p <0,05, \*\* p <0,001).



**Şekil 4.54.** **Bileşik 35a** ve **37a**'nın SH-SY5Y hücreleri üzerinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etki değerlendirme sonuçları.

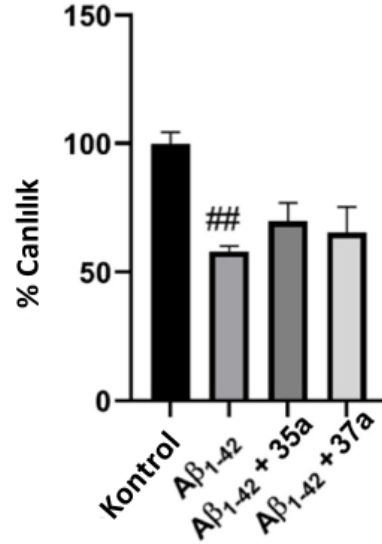


**Şekil 4.55.** SH-SY5Y hücrelerinin 24 saatteki temsili parlak alan mikroskobik görüntüleri. (A) Kontrol hücreleri, (B) 100 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile muamele edilmiş hücreler (C) 100 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + **Bileşik 35a** (10 μM); (D) 100 μM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + **Bileşik 37a** (10 μM); (E) 5 μM Aβ<sub>1-42</sub> ile muamele edilmiş hücreler, (F) 5 μM Aβ<sub>1-42</sub> + **Bileşik 35a** (10 μM); (G) 5 μM Aβ<sub>1-42</sub> + **Bileşik 37a** (10 μM).

#### Amiloid β<sub>1-42</sub> kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etkinin değerlendirilmesi

**Bileşik 35a** ve **37a**'nın SH-SY5Y hücre hattı üzerinde Aβ<sub>1-42</sub> nörotoksitesine karşı koruyucu etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. Test sonuçları inhibisyon

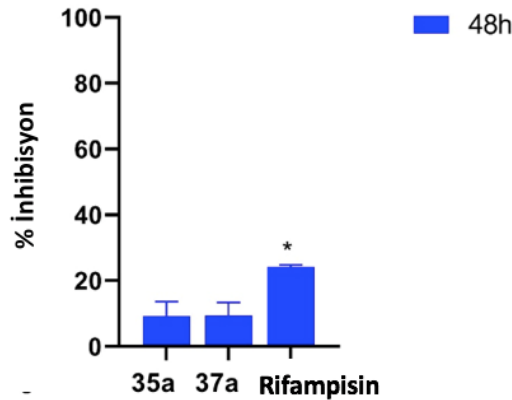
yüzdesi olarak **Şekil 4.56**'da ve mikroskopik inceleme görüntüleri **Şekil 4.55**'de sunulmuştur.  $A\beta_{1-42}$  ile muamele sonrası %58' düşen hücre canlılığı **Bileşik 35a** ve **37a** ile ön işlemden sonra sırasıyla %70 ve %65 seviyelerine yükselmiştir.



**Şekil 4.56.** **Bileşik 35a** ve **37a**'nın SH-SY5Y hücreleri üzerinde  $A\beta_{1-42}$  kaynaklı hasara karşı nöroprotektif etki değerlendirme sonuçları.

#### 4.2.6. Amiloid $\beta_{1-42}$ Agregasyonu İnhibisyon Sonuçları

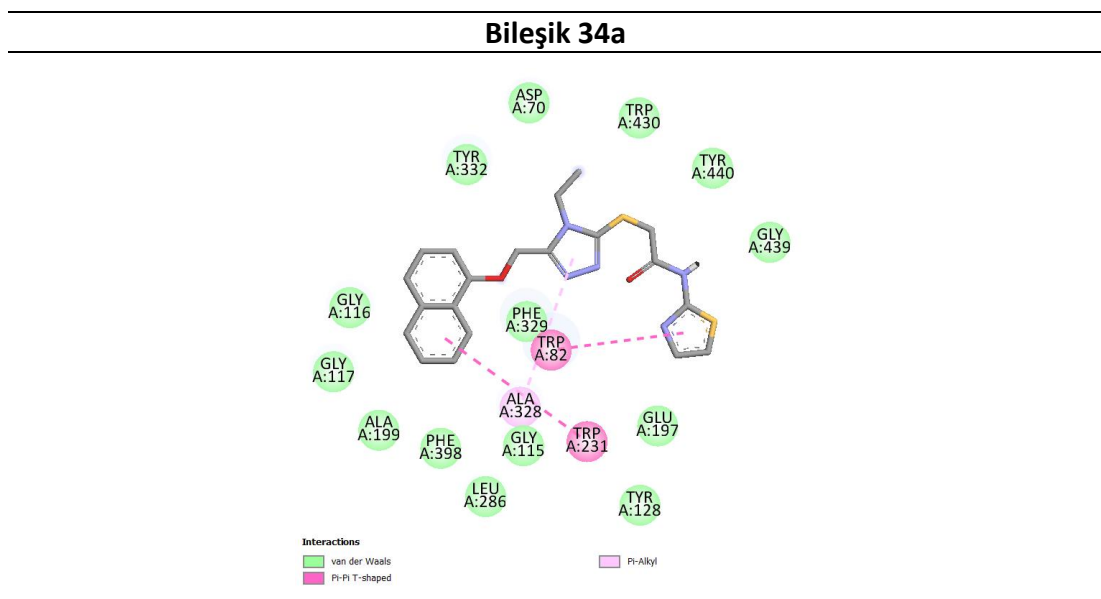
En yüksek BChE inhibitör aktiviteye sahip bileşikler olan **Bileşik 35a** ve **Bileşik 37a**'nın  $A\beta$  agregasyonuna karşı inhibitör özellikleri 10  $\mu$ M konsantrasyonda belirlenmiştir (Şekil 4.57). Referans olarak rifampisin kullanılmıştır. **Bileşik 35a** ve **Bileşik 37a**,  $A\beta$  agregasyonunu 48 saat sonunda sırasıyla %9,2 ve %9,5 oranında inhibe etmişlerdir.



Şekil 4.57. Bileşik 35a, 37a ve rifampisin Aβ agregasyonu inhibisyon sonuçları.

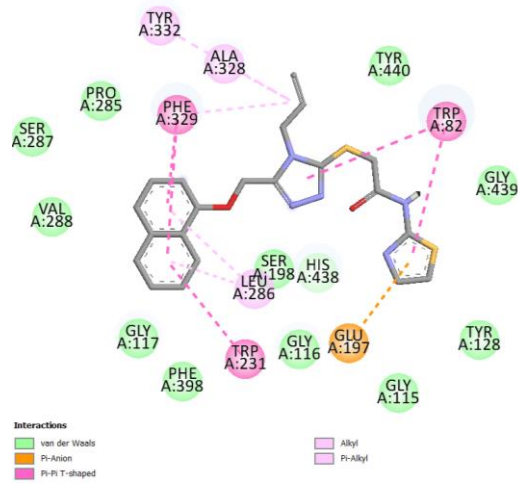
### 4.3. Moleküler modelleme sonuçları

Tez çalışması kapsamında sentezlenen tüm hedef bileşikler içinde BChE enzimine karşı en yüksek inhibitör etkiye sahip **Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a** ve **39a** ile 5-naftil-1,2,4-triazol türevleri içinden en iyi BChE inhibitör etki potansiyeline sahip **Bileşik 16b** ve **19b**'nin insan BChE enzimin aktif bölgesi ile olası bağlanma noktalarını belirlemek için moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır (Şekil 4.58.). Ayrıca **Bileşik 35a** ve **37a**'nın AChE enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerini göstermek üzere de moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.59.).

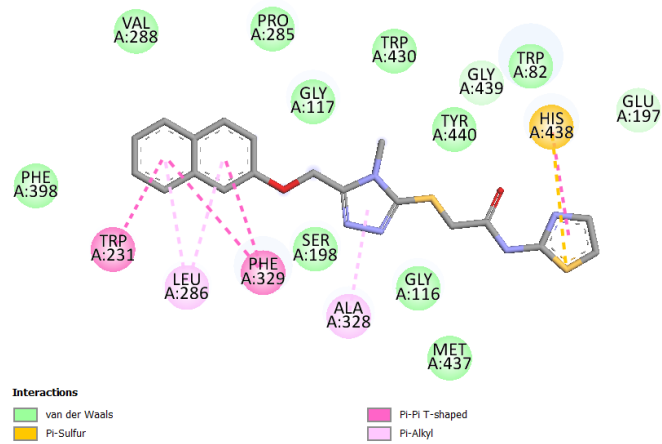


Şekil 4.58. Seçilen bileşiklerin BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

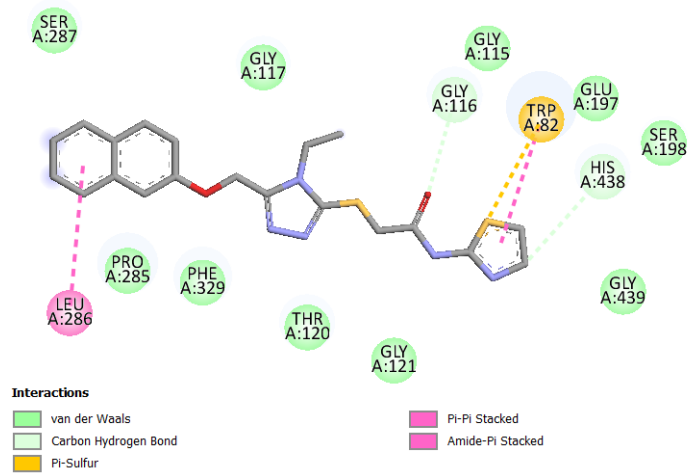
### Bileşik 35a



### Bileşik 37a

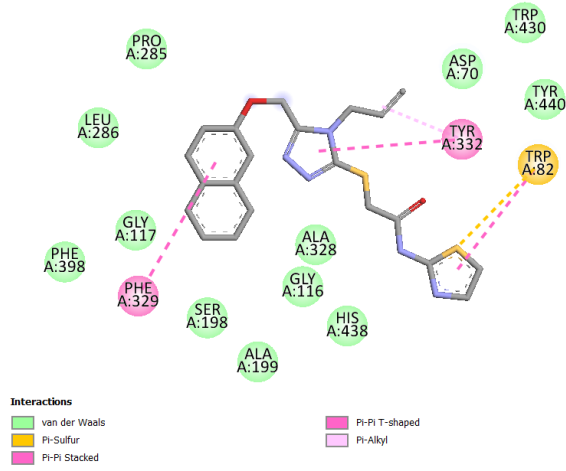


### Bileşik 38a

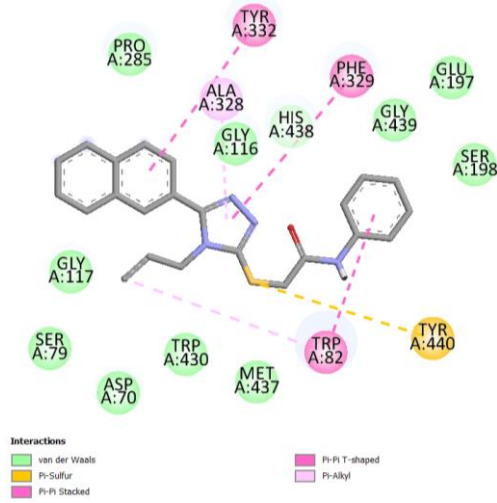


**Şekil 4.58. (Devam)** Seçilen bileşiklerin BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

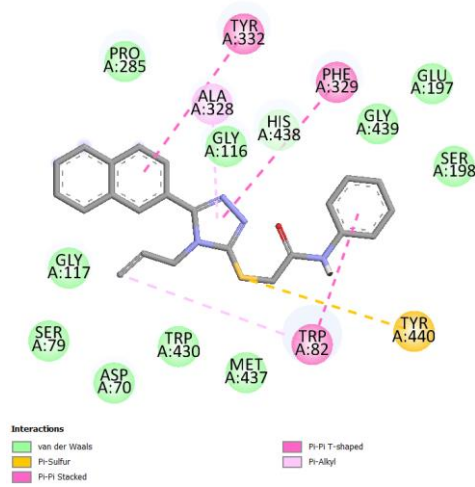
### Bileşik 39a



### Bileşik 16b

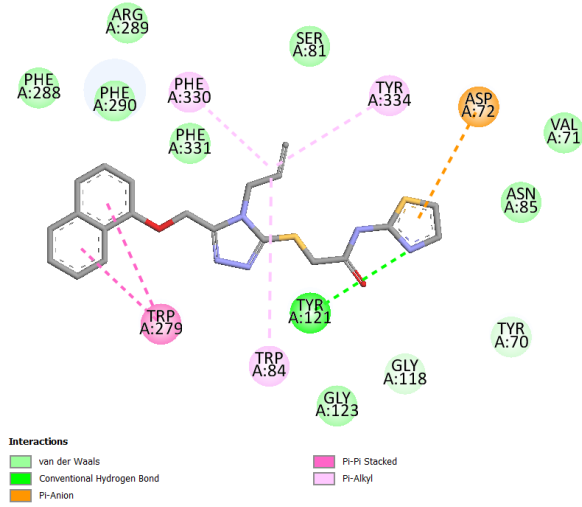


### Bileşik19b

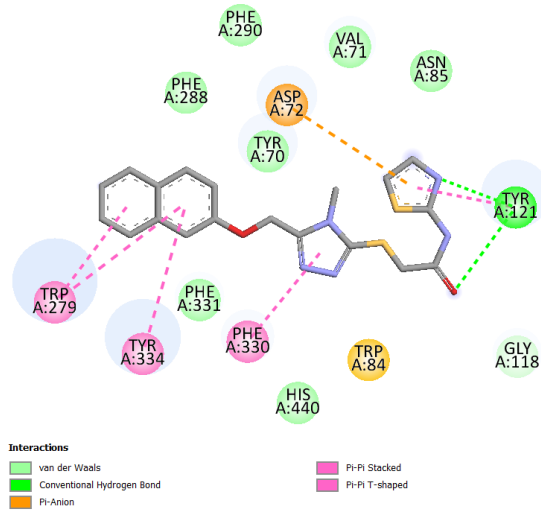


**Şekil 4.58. (Devam)** Seçilen bileşiklerin BChE enzim aktif bölgesi (PDB: 4BDS) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

### Bileşik 35a



### Bileşik 37a

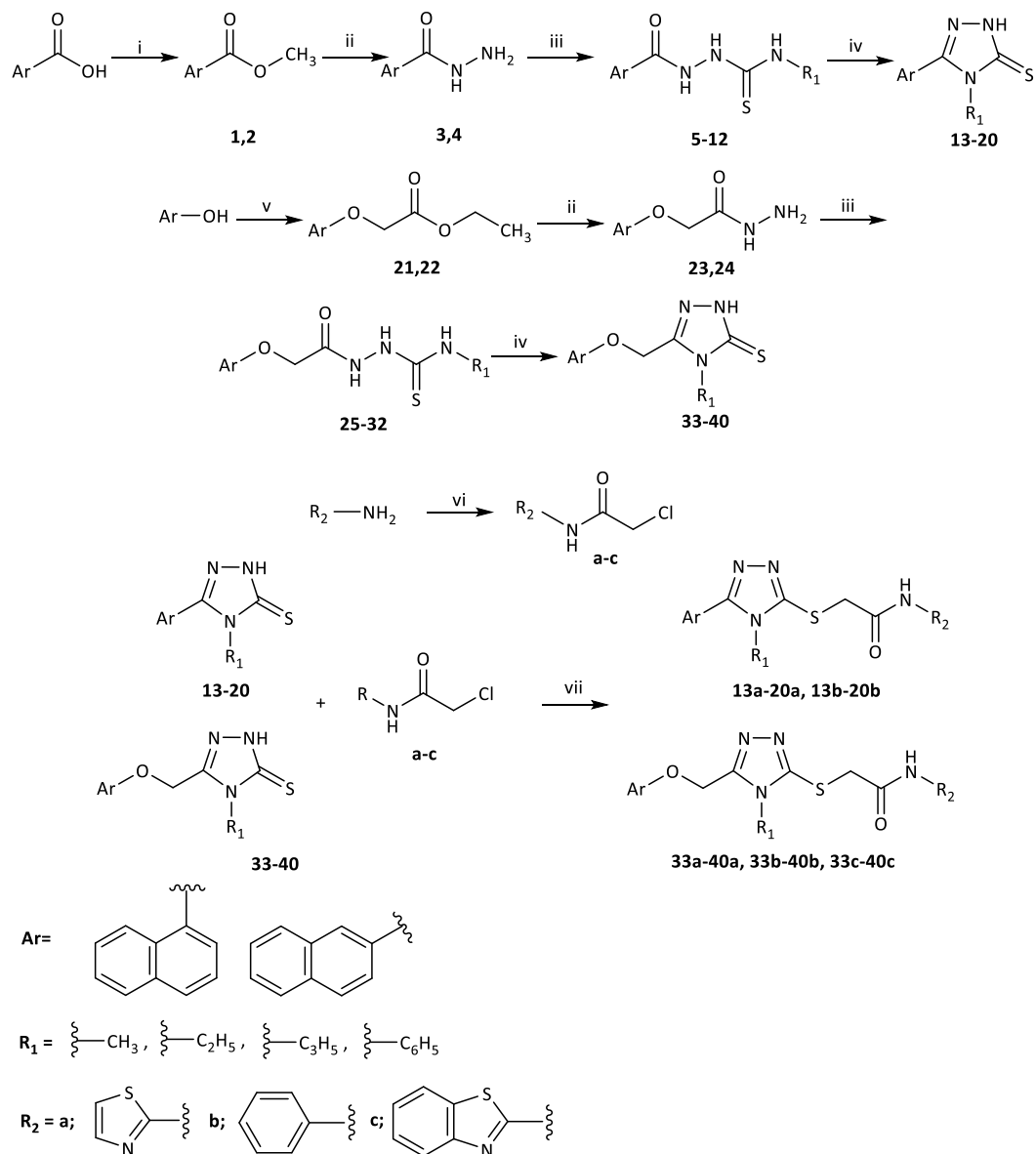


**Şekil 4.59.** Bileşik 35a ve 37a'nın AChE enzim aktif bölgesi (PDB: 1EVE) ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Kimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

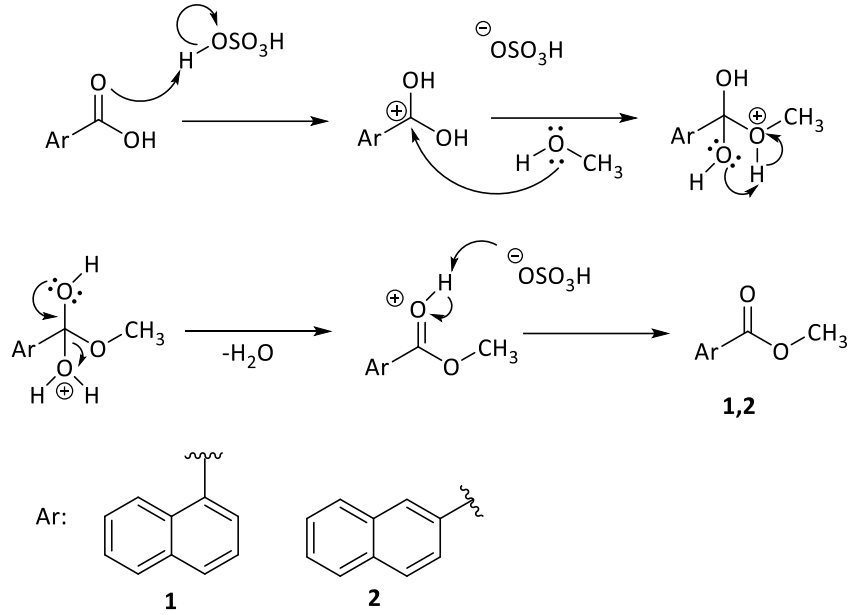
Bu tez çalışmasında 5-naftil-1,2,4-triazol ve 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklere amit yan zinciri ile benzotiyazol, tiyazol ve fenil gruplarının bağlı olduğu literatürde kayıtlı olmayan kırk yeni bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin elde edilmesine ait sentez şeması Şekil 5.1'de sunulmuştur.



**Şekil 5.1.** Bileşiklerin genel sentez yöntemi (Reaktifler: (i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH; (ii)  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH; (iii)  $\text{R}_1\text{NCS}$ , EtOH; (iv) TEA, EtOH:DMF; (v)  $\text{BrCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ , Susuz  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , aseton; (vi)  $\text{ClCOCH}_2\text{Cl}$ , Susuz  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , aseton; (vii) Susuz  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , aseton.

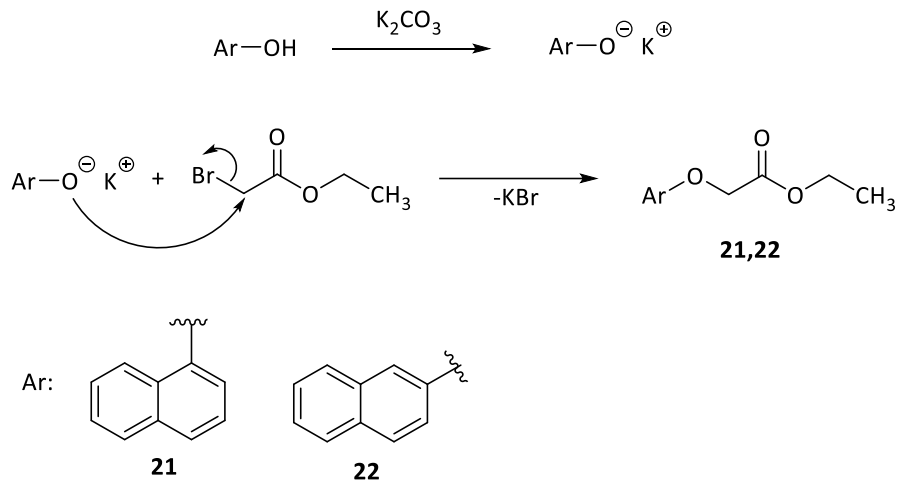


1,2,4-Triazol halkasının 5-numaralı konumunda naftalen halkası taşıyan türevlerin (**Bileşik 13-20**) sentezi için 1-naftoik asit ve 2-naftoik asit başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. İlk aşamada, 1- veya 2-naftoik asidin metanol içerisinde derişik sülfürik asit varlığında nükleofilik bir süstitüsyon tepkimesi sonucu metil 1-naftalenkarboksilat (**Bileşik 1**) veya metil 2-naftalenkarboksilat (**Bileşik 2**) türevleri elde edilmiştir (Şekil 5.2.).



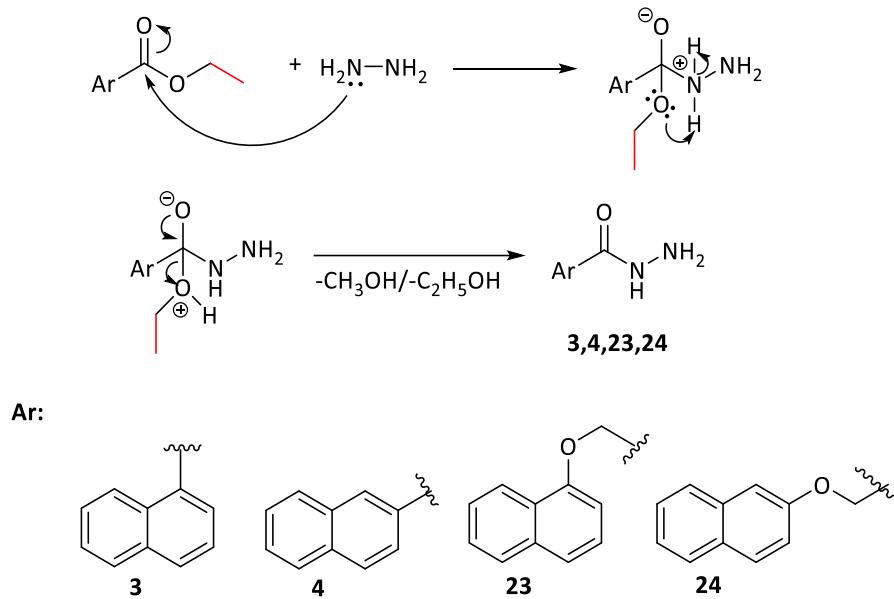
**Şekil 5.2.** Metil 1-naftalenkarboksilat ve metil 2-naftalenkarboksilatın sentez mekanizması.

1,2,4-Triazol halkasının 5-numaralı konumunda naftiloksimetil grubu taşıyan türevlerin (**Bileşik 33-40**) sentezi 1- veya 2-naftolden hareketle gerçekleştirilmiştir. 1- veya 2-naftolün aseton içindeki çözeltisinin susuz potasyum karbonat katalizörlüğünde etil bromoasetat ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu etil 2-(naftalen-1-iloksi)asetat (**Bileşik 21**) veya etil 2-(naftalen-2-iloksi)asetat (**Bileşik 22**) bileşiklerine ulaşılmıştır (Şekil 5.3.).



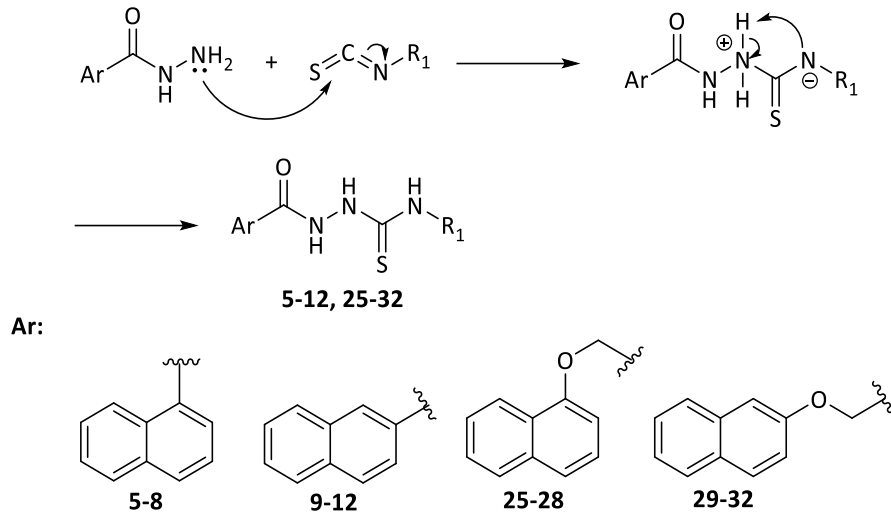
**Şekil 5.3.** Etil 2-(naftalen-1-iloksi)asetat ve etil 2-(naftalen-2-iloksi)asetatın sentez mekanizması.

Ester türevi bileşiklerin (**Bileşik 1, 2, 21, 22**) nükleofilik karakterli hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu hidrazit türevleri (**Bileşik 3, 4, 23, 24**) elde edilmiştir (Şekil 5.4.).



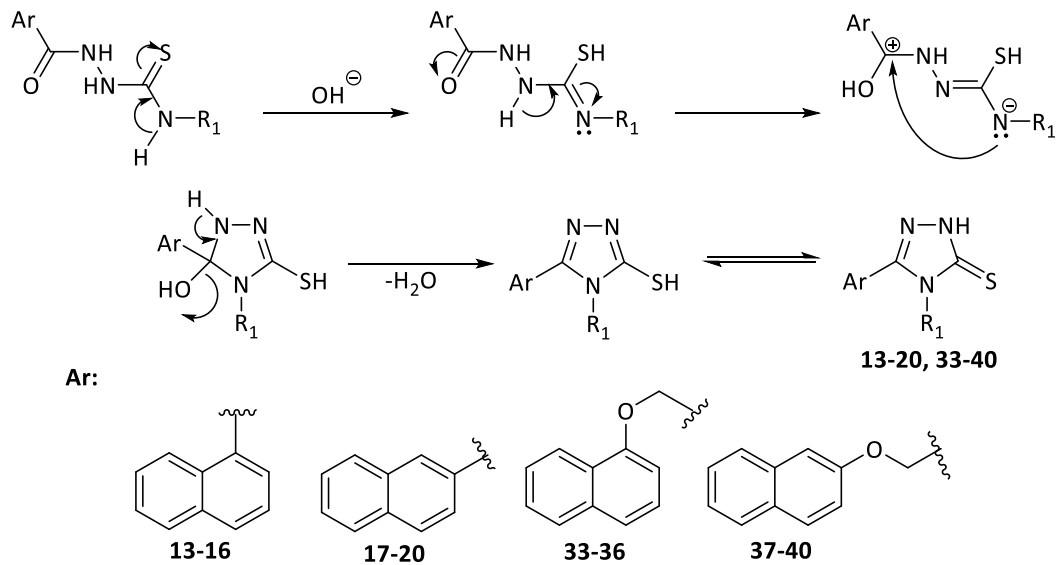
**Şekil 5.4.** Hidrazit türevlerinin sentez mekanizması.

Süstitüe hidrazitlerin (**Bileşik 3, 4, 23, 24**) metil, etil, allil ve fenil izotiyosyanat ile katım tepkimesi sonucu karbotiyoamit türevleri (**Bileşik 5-12, 25-32**) elde edilmiştir (Şekil 5.5.).



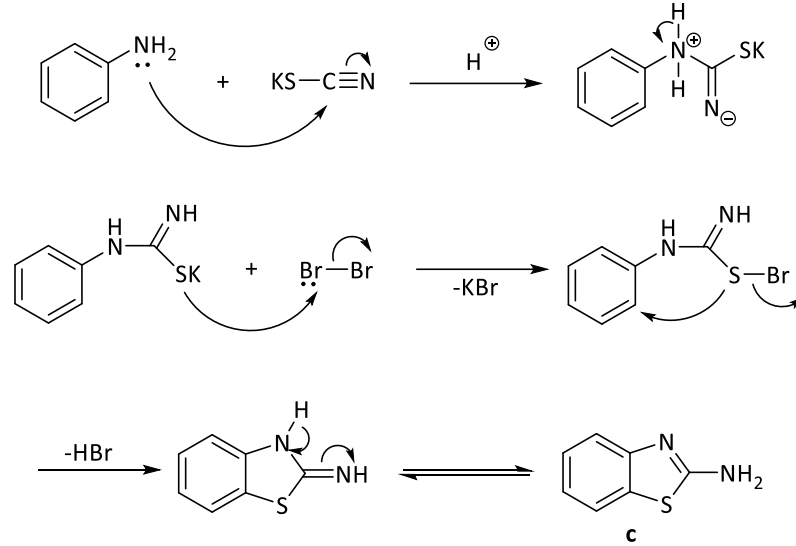
**Şekil 5.5.** Karbotiyoamit türevlerinin sentez mekanizması.

5-Naftil-1,2,4-triazol (**Bileşik 13-20**) ve 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol türevleri (**Bileşik 33-40**) sübstitüe karbotiyoamitlerin (**Bileşik 5-12, 25-32**) baz katalizörlüğünde siklasyon reaksiyonu sonucu kazanılmıştır (Şekil 5.6.). **Bileşik 17, 20, 33-40** numaralı bileşikler literatürde kayıtlı türevler olup, erime noktaları literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Reaksiyon ara ürünlerimiz olan **Bileşik 13-16, 18** ve **19** numaralı bileşikler ise CAS numaralarına sahiptir ancak bileşiklere ait spektroskopik veri ve literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu bileşiklerin erime noktaları tayin edilmiş, yapıları IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve ESI-MS spektral verileri kullanılarak aydınlatılmıştır.



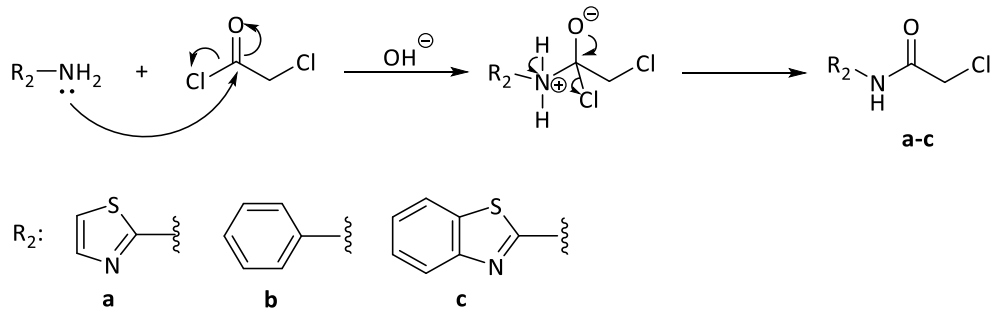
**Şekil 5.6.** 4,5-Disübstitüe-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentez mekanizması.

Diğer taraftan, anilin, potasyum tiyosiyanat ve bromun asetik asit içinde reaksiyonu sonucu oluşan ara ürünün intramoleküler siklizasyon reaksiyonu sonucu 2-aminobenzo[*d*]tiyazol elde edilmiştir (Şekil 5.7.).



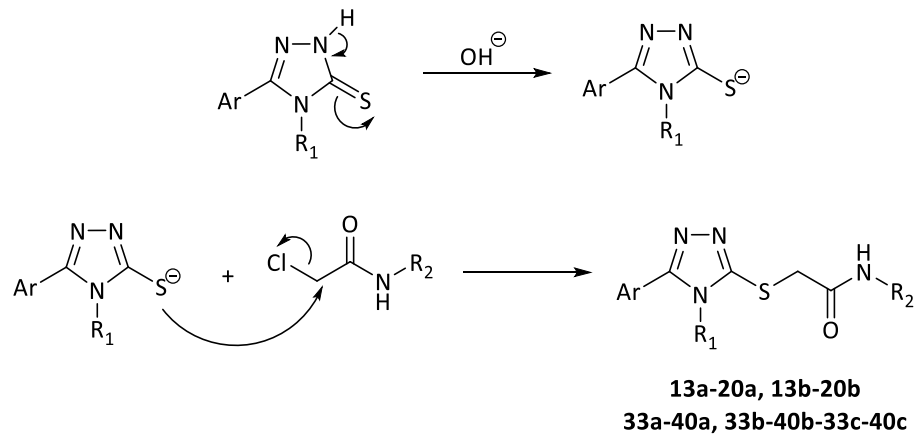
Şekil 5.7. 2-Aminobenzo[*d*]tiyazolün reaksiyon mekanizması.

Anilin, 2-aminotiyazol veya 2-aminobenzo[*d*]tiyazolün aseton içindeki çözeltilerinin susuz potasyum karbonat varlığında kloroasetil klorür ile asetillenmesi sonucu 2-kloro-*N*-süstitüeasetamit türevleri elde edilmiştir (Şekil 5.8.).

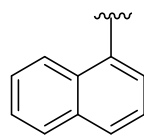
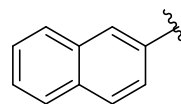
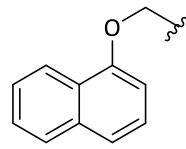
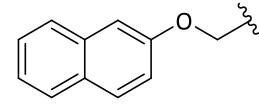
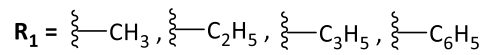
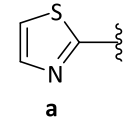
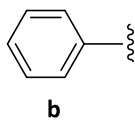
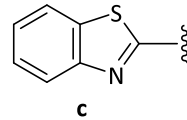


Şekil 5.8. 2-Kloro-*N*-süstitüeasetamit türevlerinin reaksiyon mekanizması.

Sentez çalışmalarının son aşamasında, 5-naftil-1,2,4-triazol (**Bileşik 13-20**)/ 5-naftiloksümetil-1,2,4-triazol (**Bileşik 33-40**) türevleri potasyum karbonat varlığında 2-kloro-*N*-süstitüeasetamit bileşikleriyle (**Bileşik a-c**) süstitüsyon reaksiyonuna sokularak hedef bileşikler (**Bileşik 13-20a, 13-20b, 33-40a, 33-40b, 33-40c**) kazanılmıştır (Şekil 5.9.).



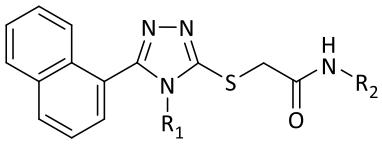
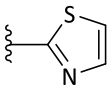
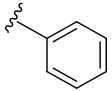
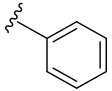
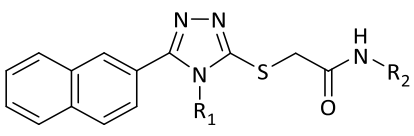
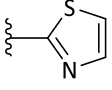
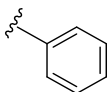
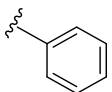
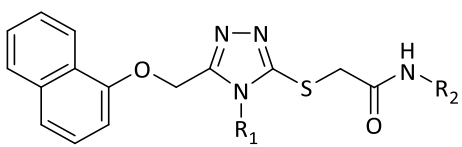
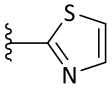
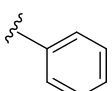
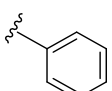
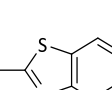
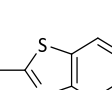
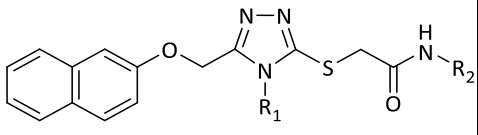
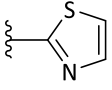
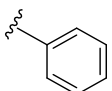
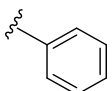
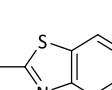
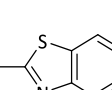
Ar:

**13-16****17-20****33-36****37-40**R<sub>2</sub>:**a****b****c**

**Şekil 5.9.** Hedef bileşiklerin sentez mekanizması.

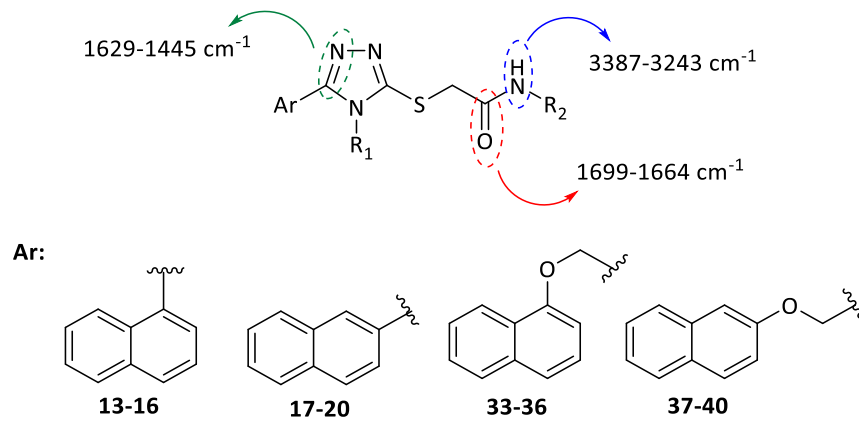
Sentezi yapılan hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve % verimleri **Tablo 5.1**'de sunulmuştur.

**Tablo 5.1.** Sentez edilen hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve % verimleri.

| Molekül   | Bileşik   | R <sub>1</sub>                 | R <sub>2</sub>  | E.N. (°C)   | Verim (%) |    |
|---|---|--------------------------------|---|---|-----------|----|
|    | <b>13a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |    | 230   | 65        |    |
|   | <b>14a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |   | 234   | 53        |    |
|   | <b>15a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |   | 237   | 72        |    |
|   | <b>16a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | 244   | 77        |    |
|   |    | <b>13b</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |    | 223       | 80 |
|   |   | <b>14b</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 230       | 87 |
|   |   | <b>15b</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 241       | 72 |
|   |   | <b>16b</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 248       | 66 |
|    | <b>17a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |    | 222   | 79        |    |
|   | <b>18a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |   | 225   | 83        |    |
|   | <b>19a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |   | 240   | 63        |    |
|   | <b>20a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | 250   | 75        |    |
|   |    | <b>17b</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |    | 234       | 50 |
|   |   | <b>18b</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 236       | 70 |
|   |   | <b>19b</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 238       | 48 |
|   |   | <b>20b</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 244       | 55 |
|  | <b>33a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |  | 222   | 86        |    |
|   | <b>34a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |   | 225   | 79        |    |
|   | <b>35a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |   | 228   | 67        |    |
|   | <b>36a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | 237   | 52        |    |
|   |  | <b>33b</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |  | 227       | 53 |
|   |   | <b>34b</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 227       | 67 |
|   |   | <b>35b</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 230       | 78 |
|   |   | <b>36b</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 235       | 59 |
|   |  | <b>33c</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |  | 167       | 62 |
|   |   | <b>34c</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 172       | 46 |
|   |   | <b>35c</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 179       | 68 |
|   |   | <b>36c</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 182       | 55 |
|  | <b>37a</b>  | -CH <sub>3</sub>               |  | 194-6   | 55        |    |
|   | <b>38a</b>  | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> |   | 197   | 59        |    |
|   | <b>39a</b>  | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> |   | 198   | 43        |    |
|   | <b>40a</b>  | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |   | 202   | 59        |    |
|   |  | <b>37b</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |  | 187       | 67 |
|   |   | <b>38b</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 188       | 69 |
|   |   | <b>39b</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 189       | 53 |
|   |   | <b>40b</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 190       | 69 |
|   |  | <b>37c</b>                     | -CH <sub>3</sub>  |  | 120       | 28 |
|   |   | <b>38c</b>                     | -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |   | 109-10    | 44 |
|   |   | <b>39c</b>                     | -C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>  |   | 129       | 47 |
|   |   | <b>40c</b>                     | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  |   | 134       | 66 |

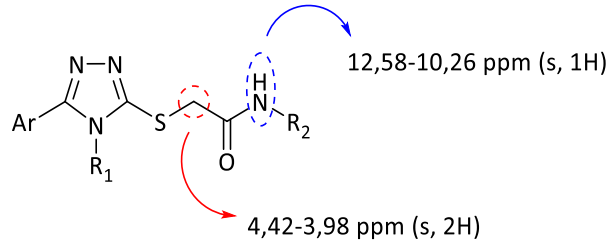
Tez çalışması kapsamında sentezi yapılan hedef bileşikler arasında **33a-35a**, **33b-36b**, **33c**, **34c** CAS numaralarına sahiptir ancak bileşiklere ait spektroskopik veri ve literatür bilgisi bulunmamaktadır. 2-[(4-Sübstitüe-5-(naftalen-1-/2-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-sübstitüeasetamid ve 2-[(4-sübstitüe-5-((naftalen-1-/2-iloksi)metil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]-*N*-sübstitüeasetamid yapısındaki kırk hedef bileşiğin kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, ESI-MS ve HRMS spektral analiz verileri ile aydınlatılmıştır. Spektral analiz bulgularının sentez edilen bileşiklerin kimyasal yapıları ile uyumlu olduğu değerlendirilmiştir.

Hedef bileşiklerin IR spektrumlarında asetamid fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H bağına ait gerilim bantları 3387-3243 cm<sup>-1</sup> aralığında, karbonil grubuna (C=O) ait gerilim bantları ise 1699-1664 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. Naftalen ve triazol halkalarına ait aromatik C=C ve C=N gerilim titreşimleri 1629-1445 cm<sup>-1</sup> arasında görülmüştür (Şekil 5.10.). 1100-1054 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenen bantlar ise ariloksi grubu taşıyan bileşiklerimizde bulunan C-O gerilmelerine aittir.



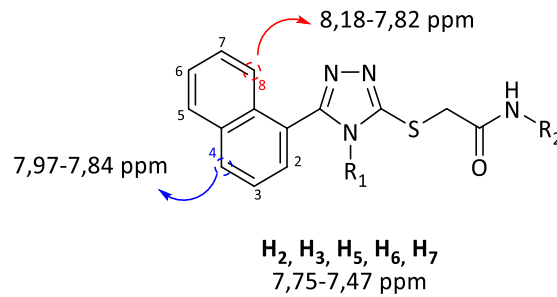
**Şekil 5.10.** Hedef bileşiklerin IR spektrumlarının değerlendirilmesi.

Sentezlenen bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda amit grubu -NH protonları 12,58-10,26 ppm aralığında yayvan singlet olarak gözlenmiştir. Bileşik **17a**, **34a** ve **38a**'nın spektrumunda ise amit protonu çözücü döteryum atomu ile yer değiştirdiği için gözlenmemiştir. Triazol halkası 3-numaralı konumuna bağlı tiyoeter grubuna komşu metilen (-SCH<sub>2</sub>) protonları ise 4,42-3,98 ppm arasında 2*H* integralinde singlet olarak görülmüştür (Şekil 5.11.).



**Şekil 5.11.** Hedef bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında NH ve  $\text{SCH}_2$  protonlarının değerlendirilmesi.

5-(Naftalen-1-il)-1,2,4-triazol (**Bileşik 13b, 15b, 16b**) ve 5-(naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol yapısı taşıyan bileşiklerde (**Bileşik 33-40a, 33-40b, 33-40c**) naftalen halkasının 8-numaralı konumunda yer alan proton 8,18-7,82 ppm aralığında dublet ( $J= 7,2-8,4$  Hz) olarak gözlenirken; **13a** ve **14b** numaralı türevlerde naftalen halkasının 8-numaralı protonu sırasıyla 8,02 ve 8,05 ppm'de dubletin dubleti ( $J_1= 8,0-7,6$  Hz,  $J_2= 2,4-1,6$  Hz), **14a** ve **15a** kodlu türevlerde 8,08-8,00 ppm aralığında multipler, **16a** kodlu türevde ise 7,90-7,86 ppm aralığında aromatik bölgede yer alan diğer protonlar ile birlikte multipler olarak gözlenmiştir. 5-(Naftalen-1-il)-1,2,4-triazol türevlerinde (**Bileşik 13a-15a, 13b-15b**) naftalen halkasının 4-numaralı protonun 7,97-7,91 ppm aralığında dublet ( $J= 7,6-8,1$  Hz), **16a** ve **16b** kodlu türevlerde ise 7,90-7,84 ppm aralığında multipler olarak sinyal verdiği görülmüştür. Bu türevlerde naftalen halkasının diğer protonları 7,75-7,47 ppm aralığında diğer aromatik protonlar ile birlikte gözlenmiştir (Şekil 5.12.).

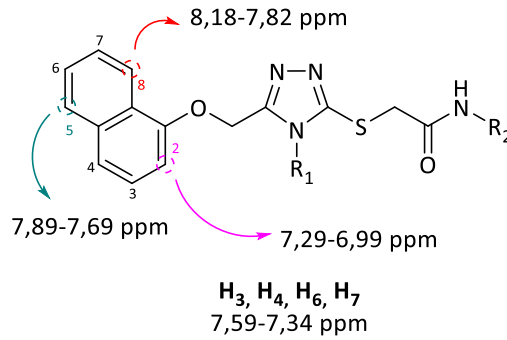


**Şekil 5.12.** 5-(Naftalen-1-il)-1,2,4-triazol türevleri  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.

5-(Naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevlerinde (**Bileşik 33a-36a, 33b-36b, 33c-36c**) naftalen halkasının 5-numaralı protonu 7,89-7,69 ppm aralığında dublet olarak sinyal vermiştir. Naftalen halkasının 2-numaralı protonu **33a-35a** kodlu

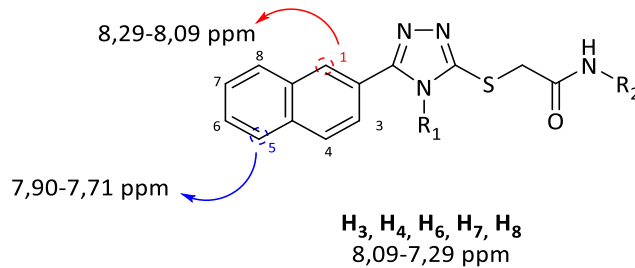


bileşiklerde tiyazol halkasının 5-numaralı protonu ile birlikte 7,29-7,19 ppm aralığında multiyet olarak; **36a**, **33b-35b**, **33c-36c** kodlu bileşiklerde 7,23-6,99 ppm aralığında dublet ( $J=7,3-7,7$  Hz); **36b** kodlu bileşikte ise bu proton diğer aromatik protonlar ile birlikte 7,07-7,05 ppm aralığında multiyet olarak sinyal vermiştir. Bu türevlerde naftalen halkasının diğer protonlarının ise 7,59-7,34 ppm arasında sinyal verdikleri gözlenmiştir (Şekil 5.13.).



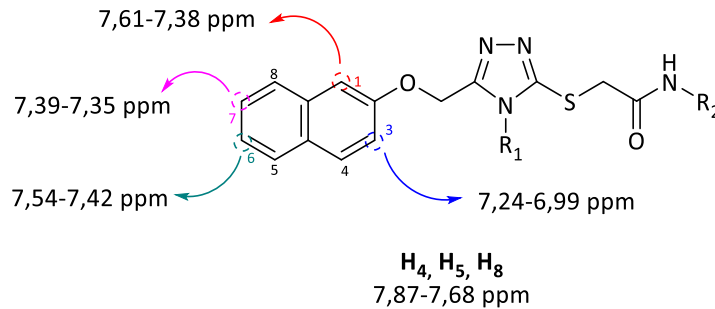
**Şekil 5.13.** 5-(Naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevleri  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.

5-(Naftalen-2-il)-1,2,4-triazol yapısı taşıyan türevlerde (**Bileşik 17a-19a**, **17b-19b**), naftalen halkasının 1-numaralı protonu 8,29-8,09 ppm aralığında singlet olarak, 5-numaralı protonu 7,82-7,71 ppm aralığında dubletin dubleti ( $J_1=8,0-8,8$  Hz,  $J_2=1,6-2,0$  Hz) olarak belirlenmiştir. **20a** ve **20b** kodlu bileşiklerde ise 1-numaralı proton diğer aromatik protonlar ile birlikte 7,90-7,86 ppm aralığında multiyet, 5-numaralı proton 7,75 ppm'de dublet ( $J=7,6-8,0$  Hz) olarak sinyal vermiştir. Bu türevlerde naftalen halkasının diğer protonları ise 8,09-7,29 ppm civarında sinyal vermiştir (Şekil 5.14.).



**Şekil 5.14.** 5-(Naftalen-2-il)-1,2,4-triazol türevleri  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.

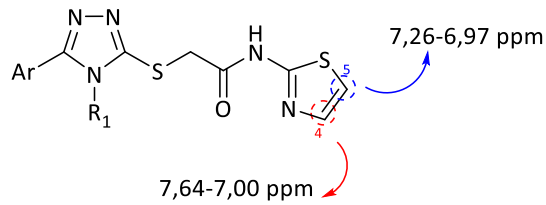
5-(Naftalen-2-iloksi)metil-1,2,4-triazol yapısındaki bileşiklerde (**37a-40a**, **37b-40b**, **37c-39c**) naftalen halkasının 8-, 5- ve 4-numaralı konumundaki protonlar 7,87-7,72 ppm aralığında 3H integralinde multipler, **40c** kodlu bileşikte ise aromatik bölgedeki diğer protonlar ile birlikte 7,79-7,68 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Naftalen halkasının 1-numaralı konumunda bulunan proton **37a-39a**, **39b**, **40b** ve **39c** kodlu bileşiklerde 7,54-7,50 ppm aralığında dublet ( $J= 2,0-2,4$  Hz), **40a**, **37b**, **38b**, **40b** ve **37c-40c** kodlu bileşiklerde aromatik protonlarla birlikte 7,61-7,38 ppm civarında multipler sinyal vermiştir. Naftalen halkasının 7-numaralı konumundaki proton **37a** ve **38a** kodlu bileşiklerde 7,36 ppm ve 7,37 ppm'de tripler ( $J= 8,4$  Hz), **39a**, **37b-39b**, **39c** kodlu bileşiklerde 7,39-7,35 ppm aralığında triplerin dubletleri ( $J_1= 7,2-7,6$  Hz,  $J_2= 0,8-1,2$  Hz) olarak ve **37c**, **38c** ve **40a-c** kodlu bileşiklerde diğer aromatik protonlarla birlikte 7,52-7,32 ppm aralığında gözlenmiştir. Naftalen halkasının 3-numaralı konumundaki proton **37a** ve **38a** kodlu bileşiklerde 7,24-7,20 ppm aralığında multipler, diğer 5-(naftalen-2-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevlerinde (**Bileşik 39a**, **40a**, **37b-40b**, **37c-40c**) ise 7,23-6,99 ppm aralığında dubletin dubletleri ( $J_1= 8,8-9,2$  Hz,  $J_2= 1,8-2,6$  Hz) olarak gözlenmiştir. Bu türevlerde halkanın 6-numaralı konumundaki proton ise 7,54-7,42 ppm civarında sinyal vermiştir (Şekil 5.15.).



**Şekil 5.15.** 5-(Naftalen-1-iloksi)metil-1,2,4-triazol türevleri <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında naftalen halkası protonlarının değerlendirilmesi.

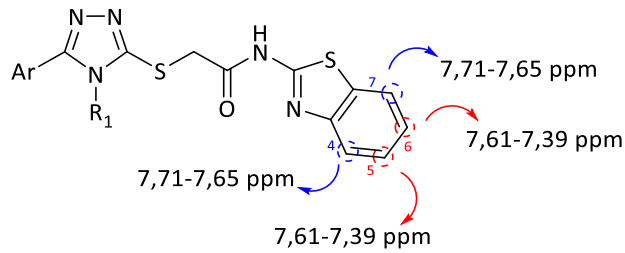
1,2,4-Triazol halkasının 5-numaralı konumunda naftalen ve amit köprüsüne bağlı tiyazol halkası taşıyan numaralı bileşiklerde (**Bileşik 13a-20a**) tiyazol halkasının 5-numaralı konumunda yer alan proton 7,26-6,97 ppm aralığında dublet ( $J= 3,2- 3,6$  Hz), tiyazol halkasının 4-numaralı konumunda yer alan proton diğer aromatik protonlarla birlikte 7,64-7,25 ppm aralığında multipler, **17a-19a** kodlu bileşiklerde ise

4-numaralı konumda yer alan proton 7,59-7,48 ppm aralığında dublet ( $J= 3,2-3,6$  Hz) olarak gözlenmiştir. 1,2,4-Triazol halkasının 5-numaralı konumunda naftiloksimetil yapısı ve amit köprüsüne bağlı tiyazol halkası taşıyan numaralı bileşiklerde (**Bileşik 33a-35a, 37a, 38a**) ise tiyazol halkasının 5-numaralı protonu diğer aromatik halka protonları ile birlikte 7,29-7,00 ppm aralığında multipler, **36a, 39a** ve **40a** kodlu bileşiklerde ise 7,25 ppm ve 7,24 ppm'de dublet ( $J= 3,2-3,5$  Hz), tiyazol halkasının 4-numaralı konumunda yer alan proton ise 7,59-7,34 ppm aralığında diğer aromatik halka protonları ile birlikte multipler olarak gözlenmiştir (Şekil 5.16.).



**Şekil 5.16.** Tiyazol halkası taşıyan türevlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında tiyazol halka protonlarının değerlendirilmesi.

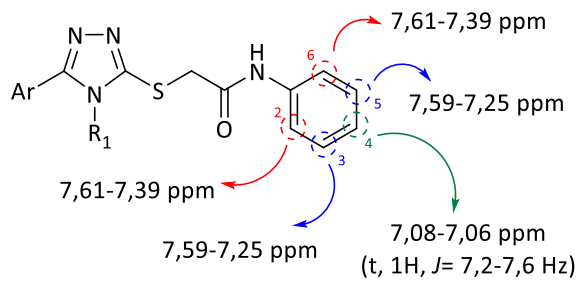
Amit köprüsüne bağlı benzo[*d*]tiyazol halkası içeren türevlerde (**Bileşik 33c-39c**) benzotiyazolün 4- ve 7-numaralı konumunda yer alan protonlar 7,71-7,65 ppm aralığında multipler, **40c** kodlu bileşikte diğer aromatik halka protonları ile birlikte 7,61-7,49 ppm aralığında multipler; benzo[*d*]tiyazol halkasının 5- ve 6-numaralı konumlarında yer alan protonlara ait sinyaller ise 7,61-7,39 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir (Şekil 5.17.).



**Şekil 5.17.** Benzo[*d*]tiyazol halkası taşıyan türevlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında benzo[*d*]tiyazol halka protonlarının değerlendirilmesi.

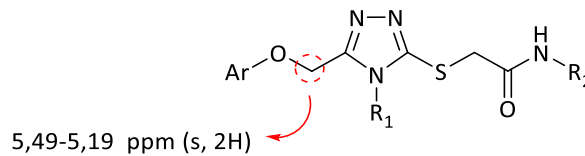
Amit köprüsüne aromatik halka olarak fenil bağlı türevlerde (**Bileşik 13b-20b, 33b-40b**), fenil halkasının 2- ve 6-numaralı konumunda yer alan protonlara ait sinyaller 7,68-7,43 ppm aralığında aromatik bölgede yer alan diğer protonlar ile

birlikte multipler olarak gözlenmiştir. Fenil halkasının 4-numaralı konumunda yer alan proton ise 7,08-7,06 ppm aralığında triplet ( $J=7,2-7,6$  Hz), **19b** kodlu bileşikte multipler olarak gözlenmiştir. Fenil halkasının 3- ve 5-numaralı konumunda yer alan protonlar **13b-16b** kodlu bileşiklerde 7,31-7,25 ppm aralığında 2H integralinde multipler, **17b-20b**, **33b-35b**, **37b-39b** kodlu bileşiklerde ise 7,32-7,30 ppm aralığında 2H integralinde triplet ( $J=7,2-8,4$  Hz), **36b** ve **40b** kodlu bileşiklerde ise diğer aromatik protonlar ile birlikte 7,59-7,29 ppm aralığında multipler olarak belirlenmiştir (Şekil 5.18.).



**Şekil 5.18.** Fenil süstitüenti taşıyan türev  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında fenil halka protonlarının değerlendirilmesi.

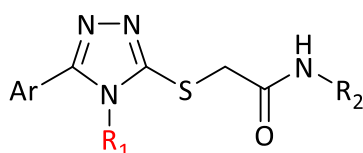
1,2,4-Triazol halkasının 5-numaralı konumunda naftiloksümetil yapısı taşıyan bileşiklerin (**Bileşik 33a-40a**, **33b-40b**, **33c-40c**)  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda naftalen halkasının 1-/2-numaralı konumuna bağlı  $-\text{OCH}_2$  protonlarına ait sinyaller 5,49- 5,19 ppm arasında 2H integralinde singlet olarak gözlenmiştir (Şekil 5.19.).

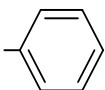


**Şekil 5.19.** 5-Naftiloksümetil-1,2,4-triazol türevleri  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında  $\text{OCH}_2$  protonlarının değerlendirilmesi.

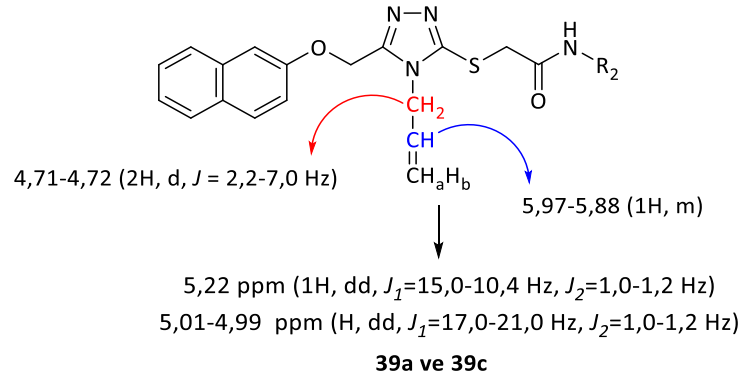
1,2,4-Triazol halkasının 4-numaralı konumunda metil süstitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 13a-b**, **17a-b**, **33a-c**, **37a-c**)  $-\text{CH}_3$  protonları 3,73-3,40 ppm aralığında 3H integralinde singlet; etil süstitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 14a**, **14b**, **18a**, **18b**, **34a-c**, **38a-c**)  $-\text{CH}_3$  protonları 1,45-1,22 ppm aralığında 3H integralinde triplet ( $J=7,2-9,0$  Hz),  $-\text{CH}_2$  protonları 4,21-3,75 ppm aralığında 2H integralinde

kuartet ( $J= 7,2-9,0$  Hz), **18b** kodlu bileşikte ise  $-CH_2$  protonları,  $-SCH_2$  protonları ile birlikte multiplet; allil sübstitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 15a-b, 19a-b, 35a-c, 39b**)-CH= protonları 6,07-5.59 ppm aralığında 1H integralinde multiplet,  $=CH_2$  protonları 5,40-5,16 ppm ve 5,15- 4,92 ppm aralığında 1H integralinde iki ayrı dublet ( $J= 10,0-10,5$  Hz,  $CH=CH_aH_b$ ), ( $J= 10,4-17,2$  Hz,  $CH=CH_aH_b$ ), **39a** ve **39c** kodlu türevlerde ise  $=CH_2$  protonları 5,22 ppm ve 5,01- 4,99 ppm aralığında 1H integralinde iki ayrı dubletin dubleti ( $J_1=10,4-15,0$  Hz,  $J_2= 1,0-1,2$  Hz  $CH=CH_aH_b$ ), ( $J_1=17,0-21,0$  Hz,  $J_2=1,0-1,2$  Hz,  $CH=CH_aH_b$ ),  $-CH_2$  protonları ise 4,78-4,35 ppm aralığında 2H integralinde dublet ( $J= 2,2-7,0$  Hz); fenil sübstitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 16a-b, 20a-b, 36a-c, 40a-c**) ise fenil halkasına ait protonlar diğer aromatik protonlar ile birlikte 7,90-7,06 ppm aralığında gözlenmiştir (Şekil 5.20.) (Şekil 5.21.).



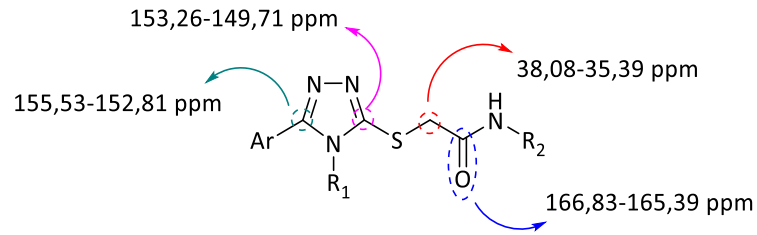
| Bileşik   | $R_1$   | ppm   |
|---|---|---|
| <b>13a, 13b,</b><br><b>17a, 17b,</b><br><b>33a-c, 37a-c</b> | $-CH_3$   | 3,73-3,40 (s, 3H)   |
| <b>14a, 14b,</b><br><b>18a, 18b,</b><br><b>34a-c, 38a-c</b> | $-CH_2CH_3$   | 1,45-1,22 (t, 3H, $J= 9,0-7,2$ Hz)<br>4,21-3,75 (q, 2H, $J= 9,0-7,2$ Hz)  |
| <b>15a, 15b,</b><br><b>19a, 19b,</b><br><b>35a-c, 39b</b>   | $-CH_2CH=CH_2$<br>$-CH_2CH=CH_aH_b$<br>$-CH_2CH=CH_aH_b$<br>$-CH_2CH=CH_2$          | 4,78-4,35 (d, 2H, $J= 7,0-2,2$ Hz)<br>5,40-5,16 (d, 1H, $J=10,5-10,0$ Hz)<br>5,15-4,92(d, 1H, $J=17,2-10,4$ Hz)<br>6,07- 5.59 (m, 1H) |
| <b>16a, 16b,</b><br><b>20a, 20b,</b><br><b>36a-c, 40a-c</b> |  | 7,90-7,06 (m)   |

**Şekil 5.20.** 1,2,4-Triazol halkasının 4-numaralı konumundaki sübstitüentlerin  $^1H$ -NMR spektrum verileri.



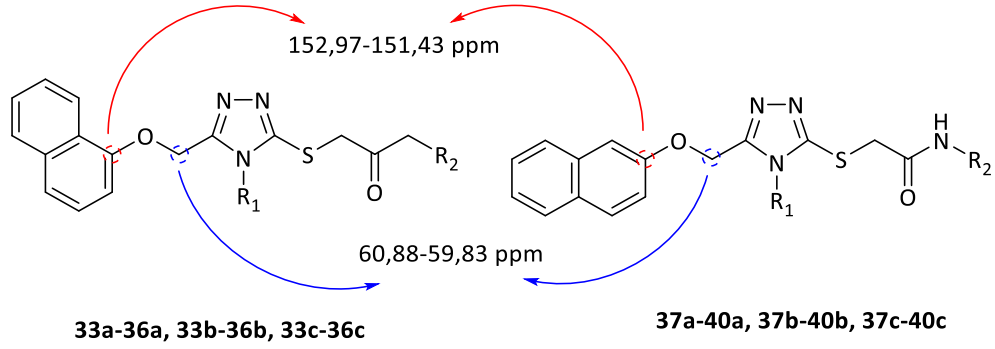
**Şekil 5.21.** Bileşik 39a ve 39c bileşiklerinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrum değerlendirilmesi.

Hedef bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda asetamid karboniline ait karbon 166,83- 165,39 ppm aralığında; 1,2,4-triazol halkasının 5-numaralı karbonu 155,53- 152,81 ppm aralığında, 1,2,4-triazol halkasının 3-numaralı karbonu 153,26-149,71 ppm aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerin spektrumlarında aromatik halkalara ait karbonlar 140,16-120,78 ppm civarında; kükürt atomuna komşu metilen karbonu (-SCH<sub>2</sub>) ise 38,08-35,39 ppm aralığında sinyal vermiştir (Şekil 5.22.).



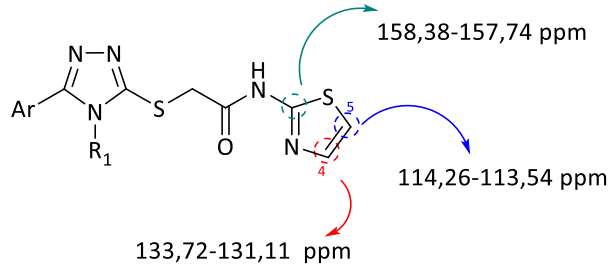
**Şekil 5.22.** Hedef bileşiklerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi.

5-(Naftalen-1-iloksümetil)-1,2,4-triazol yapısı taşıyan türevlerde (**Bileşik 33a-36a, 33b-36b, 33c-36c**) naftalen halkasının 1-numaralı karbonu ve 5-(naftalen-2-iloksümetil)-1,2,4-triazol yapısı taşıyan türevlerde (**Bileşik 37a-40a, 37b-40b, 37c-40c**)naftalen halkasının 2-numaralı karbonu 152,97-151,43 ppm aralığında, bu türevlerde oksijen atomuna bağlı metilen karbonu (-OCH<sub>2</sub>) 60,88-59,83 ppm aralığında sinyal vermiştir (Şekil 5.23.).



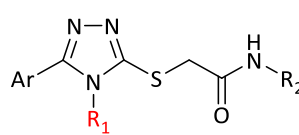
**Şekil 5.23.** 5-(Naftalen-1-iloksümetil)-1,2,4-triazol ve 5-(naftalen-2-iloksümetil)-1,2,4-triazollerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi.

Amit köprüsüne tiyazol halkasının bağlı olduğu türevlerde (**Bileşik 13a-20a, 33a-40a**) tiyazol halkasının 2- ve 5-numaralı konumunda bulunan karbonlar sırasıyla 158,38-157,74 ve 114,26-113,54 ppm aralığında, 4-numaralı konumda bulunan karbon ise 133,72-131,11 ppm aralığında diğer aromatik karbonlar ile birlikte gözlenmiştir (Şekil 5.24.).



**Şekil 5.24.** Tiyazol halkası taşıyan türevlerin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda tiyazol halkasının değerlendirilmesi.

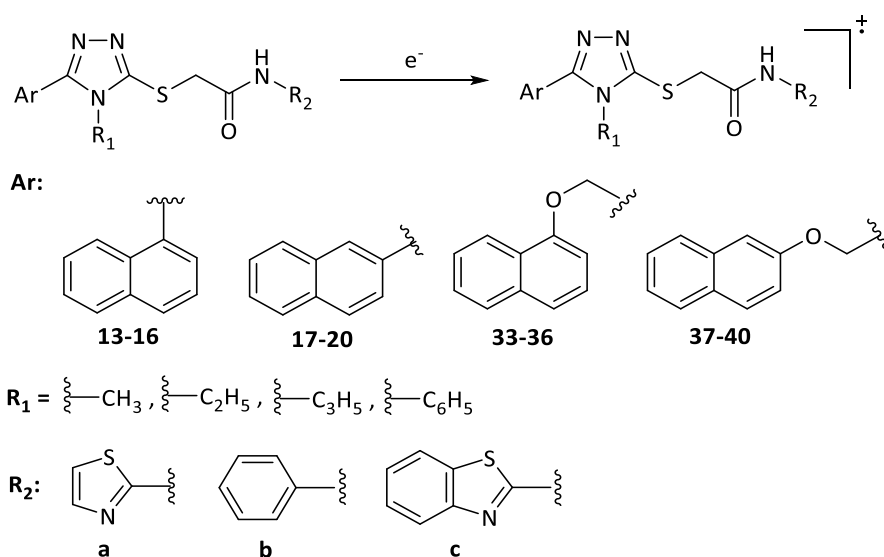
1,2,4-Triazol halkasının 4-numaralı konumunda metil sübtitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 13a, 13b, 17a, 17b, 33a-c, 37a-c**) metil karbonu 32,01-30,59 ppm aralığında; etil sübtitüenti taşıyan türevlerde (**Bileşik 14a, 14b, 18a, 18b, 34a-c, 38a-c**) metilen karbonu 40,22-39,99 ppm ve metil karbonu 15,59-15,00 ppm aralığında; allil taşıyan türevlerde (**Bileşik 15a, 15b, 19a, 19b, 35a-c, 39a-c**) metin karbonu 132,38-129,77 ppm, etilenik metilen karbonu 119,94-117,43 ppm ve triazol halkasının 4-numaralı konumuna bağlı metilen karbonu 47,95-46,23 ppm aralığında; fenil halkası taşıyan türevlerde (**Bileşik 16a, 16b, 20a, 20b, 36a-c, 40a-c**) ise halkaya ait karbonlar diğer aromatik karbonlar ile birlikte gözlenmiştir (Şekil 5.25.).



| Bileşik                               | R <sub>1</sub>  | ppm   |
|---------------------------------------|---|---|
| <b>13a-b, 17a-b,<br/>33a-c, 37a-c</b> | -CH <sub>3</sub>  | 32,01-30,59                                   |
| <b>14a-b, 18a-b,<br/>34a-c, 38a-c</b> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub><br>-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 15,59-15,00<br>40,22-39,99                    |
| <b>15a-b, 19a-b,<br/>35a-c, 39a-c</b> | -CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub><br>-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub><br>-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | 132,38-129,77<br>119,94-117,43<br>47,95-46,23 |

**Şekil 5.25.** 1,2,4-Triazol halkası taşıyan bileşik <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında 4-numaralı konumunda yer alan süstitüentlere ait veriler.

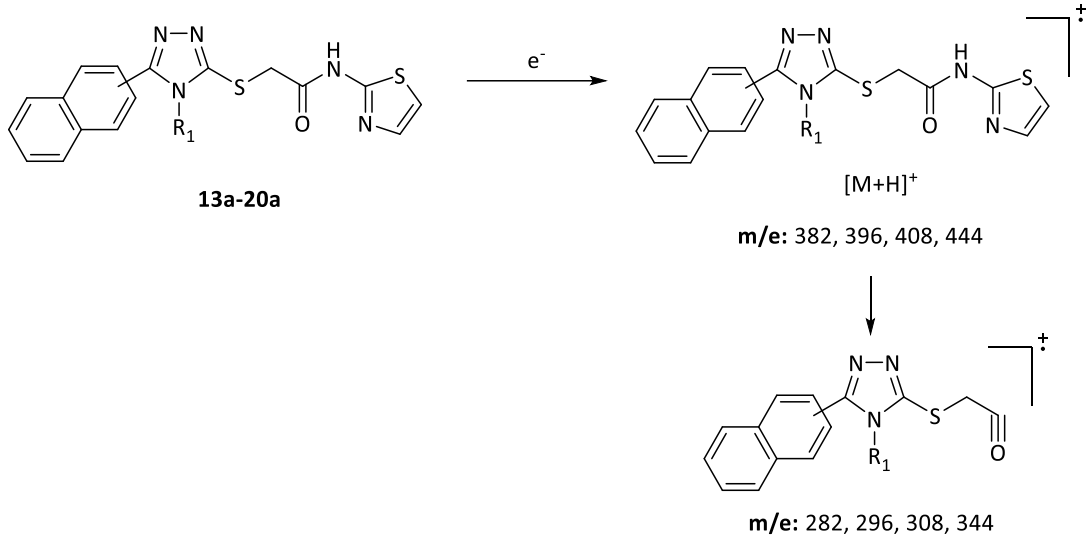
**Bileşik 13b-20b, 33a-40a, 33b-40b, 33c-40c**'nin Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi ile alınan kütle spektrumlarında, moleküler iyon pikleri aynı zamanda temel pik olup kararlı yapıdadır ve parçalanma ürünleri tespit edilmemiştir. Bileşiklerin kütle spektrumlarında gözlenen [M+H]<sup>+</sup> ve/veya [M+Na]<sup>+</sup> pikleri molekül ağırlıklarını doğrulamaktadır (Şekil 5.26.).



**Şekil 5.26.** Hedef bileşiklerin kütle spektrumunda gözlenen moleküler iyon pikleri.

**Bileşik 13a-20a**'nın ESI tekniği ile alınan kütle spektrumlarında ise moleküler iyon piklerinin ([M+H]<sup>+</sup> ve/veya [M+Na]<sup>+</sup>) yanı sıra karbonil karbonu ile azot atomu arasındaki bağın kopması sonucu oluşan iyonlara pikler gözlenmiştir (Şekil 5.27) (Şekil 5.26.).





**Şekil 5.27.** Bileşik 13a-20a'nın kütle spektrumunda öngörülen parçalanma ürünleri.

Tez kapsamında elde edilen hedef bileşiklerin (**Bileşik 13a-20a, 13b-20b, 33a-40a, 33b-40b, 33c-40c**) HRMS spektrumları incelendiğinde, spektrumlarda bileşiklerin kimyasal yapıları ile uyumlu olarak moleküler iyon pikleri  $[M+H]^+$  ve kükürt atomunun izotopu nedeniyle moleküler iyon pikinin %5'i oranında  $[M+H]^{+2}$  pikleri gözlenmiştir.

## 5.2. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında sentezi yapılan hedef bileşiklerin kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri referans bileşik olarak donepezil kullanılarak Ellman testi ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, bileşiklerin hiçbiri test edilen en yüksek derişim olan 600  $\mu$ M konsantrasyonda bile AChE enzimine karşı inhibitör etki göstermezken, sentezlenen türevlerin çoğu, BChE enzimine karşı orta ile yüksek inhibitör etki sergiledikleri görülmüştür.

BChE inhibitör aktivite verileri değerlendirildiğinde, 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol türevleri (**33a-40a, 33b-40b, 33c-40c**) 5-naftil-1,2,4-triazol türevlerine (**13a-20a, 13b-20b**) kıyasla daha yüksek inhibitör aktivite göstermektedir. Tüm bileşikler içinde en yüksek BChE inhibitör etkiye sahip bileşikler 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol türevleri arasında amit yan zincirinde tiyazol halkası taşıyan **Bileşik 35a** ( $IC_{50}= 0,025\pm 0,01 \mu$ M,  $SI_{BChE}= 23686$ ) ve **37a** ( $IC_{50}= 0,035\pm 0,01\mu$ M,  $SI_{BChE}= 16936$ )'dir.

Referans ilaç olarak kullanılan ve BChE enzimine karşı orta derecede inhibitör etkiye sahip donepezil (AChE  $IC_{50}$ = 0,0092  $\mu$ M; BChE  $IC_{50}$ = 1,7  $\mu$ M) ve AChE enzimine kıyasla BChE enzimine karşı daha yüksek afinite sergilediği bilinen takrin (AChE  $IC_{50}$ = 0,24-0,50  $\mu$ M; BChE  $IC_{50}$ = 0,023-0,05  $\mu$ M) ile kıyaslandığında **Bileşik 35a** ve **37a**'nın güçlü ve selektif BChE enzim inhibitör etki sergiledikleri değerlendirilmiştir. İnhibitör aktivite sonuçları bakımından bu bileşikler, amit yan zincirde tiyazol taşıyan ve yüksek BChE inhibitör etki ve seçicilik indeksine sahip **Bileşik 34a** ( $IC_{50}$ = 0,24 $\pm$ 0,1  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 2404), **38a** ( $IC_{50}$ = 0,45 $\pm$ 0,20  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 1333) ve **39a** ( $IC_{50}$ = 0,85 $\pm$ 0,0  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 703) takip etmektedir. **Bileşik 33a**, **36a** ve **40a** yan zincirde tiyazol grubu taşımalarına rağmen BChE enzimine karşı kayda değer bir etki göstermemekle birlikte tiyazol grubunun yüksek BChE inhibitör aktivite için önemli olduğu değerlendirilmiştir. Genel olarak yan zincirdeki tiyazol grubu yerine benzotiyazol grubunun getirilmesi BChE inhibitör aktivite kaybına neden olmasına karşın, bu grup bileşiklerden **Bileşik 39c** ( $IC_{50}$ = 2,1 $\pm$ 0,05 $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 287), **40c** ( $IC_{50}$ = 4,5 $\pm$ 0,03 $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 134), **35c** ( $IC_{50}$ = 6,1 $\pm$ 0,06 $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 98) ve **37c** ( $IC_{50}$ = 7,2 $\pm$ 0,03 $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 83) seçici ve güçlü BChE inhibitör etki göstermektedir. Diğer benzotiyazol türevleri olan **Bileşik 33c**, **34c**, **36c** ve **38c** ise 12,3  $\mu$ M ile 23,9  $\mu$ M arasında değişen  $IC_{50}$  değerleriyle zayıf inhibitör etki göstermiştir. Yan zincire fenil grubunun getirilmesi BChE inhibitör aktivitenin önemli ölçüde azalmasına neden olmaktadır. Yan zincirinde fenil halkası taşıyan türevlerden **Bileşik 39b** ( $IC_{50}$ = 9,75 $\pm$ 2,6  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 61), **40b** ( $IC_{50}$ = 10,75 $\pm$ 0,8  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 56) ve **36b** ( $IC_{50}$ = 11,41 $\pm$  2,0  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 53) orta düzeyde BChE inhibitör etki sergilerken, fenil halkası taşıyan diğer türevlerde aktivite görülmemiştir.

5-Naftil-1,2,4-triazol türevlerinin BChE inhibitör aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, **Bileşik 16b** ve **19b** dışında türevlerin hiçbiri BChE enzimine karşı dikkate değer bir inhibitör aktivite göstermemektedir. Bu türevler içinde en yüksek inhibitör etkiye sahip bileşikler amit yan zincirinde fenil grubu taşıyan **Bileşik 16b** ( $IC_{50}$ = 8,56 $\pm$ 3,2  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 70) ve **19b** ( $IC_{50}$ = 7,61 $\pm$ 0,5  $\mu$ M,  $SI_{BChE}$ = 79)'dir.

Aktivite sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde bileşiklerin çoğu BChE enzimine karşı selektif inhibitör aktivite gösterirken, AChE enzimine karşı kayda değer

bir aktivite göstermemiştir. Yapı-aktivite ilişkileri göz önünde bulundurulduğunda, 5-naftiloksümetil-1,2,4-triazol türevleri 5-naftil-1,2,4-triazol türevlerine göre daha yüksek aktiviteye sahiptir. Naftalen halkasının triazol halkasına 1- veya 2- numaralı konumdan süstitüsüyonu durumunda belirgin bir aktivite farkı ortaya çıkmamıştır. Aktivite üzerine 1,2,4-triazol halkasının 5-numaralı konumunda bulunan oksümetilen köprüsünün (-OCH<sub>2</sub>-) BChE inhibitör etki için önemli olduğu değerlendirilmiş ve bu grubu taşımayan türevlerde BchE inhibitör aktivitenin önemli derecede düştüğü gözlenmiştir. 5-Naftiloksümetil-1,2,4-triazol türevlerinin amit yan zincirine bağlı gruplara göre BChE inhibitör aktivite sonuçlarında farklılıklar gözlenmektedir. Amit yan zincirinde tiyazol halkası taşıyan türevlerde (**33a-40a**) yüksek aktivite gözlenirken, tiyazol yerine benzotiyazol halkasının getirilmesi (**33c-40c**) durumunda inhibitör aktivitenin düştüğü gözlenmiştir. Yan zincirde fenil grubu taşıyan türevlerde ise (**33b-40b**) inhibitör etkinin yüksek oranda azaldığı veya ortadan kalktığı tespit edilmiştir. 1,2,4-Triazol halkasının 4-numaralı konumuna bağlı süstitüentlerin aktiviteye katkısı incelendiğinde ise genel olarak metil, etil ve allil süstitüe türevlerin daha yüksek inhibitör etki sergiledikleri; 4-numaralı konuma fenil gelmesi durumunda ise aktivitenin azaldığı görülmektedir.

En güçlü BChE inhibitör etkili türevler olan **Bileşik 35a** ve **37a** için enzim inhibisyon tipinin belirlenmesi amacıyla enzim kinetiği çalışması yapılmış, Ellman yöntemi ve Dixon grafikleri ile enzim inhibisyonunun kinetiği araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin enzim-substrat kompleksine ve serbest enzime eşit şekilde bağlandığı ve non-kompetitif inhibitör özellik gösterdikleri tespit edilmiştir. **Bileşik 35a** ve **37a**'nın inhibisyon sabitleri (K<sub>i</sub>) sırasıyla 0,58±0,06 µM ve 1,36±0,12 µM olarak belirlenmiştir

Tez çalışmamızda en yüksek BChE inhibitör etkiye sahip bileşikler olan **34a**, **35a**, **37a**, **38a** ve **39a**'nın antioksidan aktiviteleri referans olarak askorbik asit kullanılarak, 100 µM konsantrasyonda DPPH testi ile spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Test edilen hedef bileşiklerin %34,0 ile %45,8 arasında değişen radikal temizleme aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Test edilen bileşiklerin

referans olarak kullanılan askorbik asit ile kıyaslandığında kayda değer antioksidan etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

Yüksek BChE inhibitör aktivite göstermesi nedeniyle seçilen beş bileşiğin (**Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a**) hücre canlılığı üzerindeki etkileri MTT deneyi kullanılarak SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri üzerinde 10 µM konsantrasyonda değerlendirilmiştir. Bileşiklerin uygulandığı hücrelerde 24 saat sonunda hücre canlılığının % 85 üzerinde olduğu gözlenmiştir. Böylece bileşiklerin sitotoksik etki göstermediği *in vitro* olarak kanıtlanmıştır.

Kolinesteraz enzim inhibisyon çalışmalarının sonucuna göre en yüksek aktivite gösteren **Bileşik 35a ve 37a** enzim inhibisyon kinetikleri, nöroprotektif etkileri ve Aβ inhibitör aktivitelerinin tayini amacıyla seçilmiştir. Bu bileşikler, öncelikle SH-SY5Y insan nöroblastoma hücrelerini H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynaklı hücre hasarından koruma yetenekleri açısından test edilmiştir. 24 saat boyunca 100 µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> uygulandıktan sonra kontrol grubuna kıyaslandığında %28 seviyesine düşen hücre canlılığı, 10 µM test bileşikleri uygulamasından sonra **Bileşik 35a ve 37a** için sırasıyla %47 ve %54 seviyesinde bulunmuştur. Sonuç olarak söz konusu iki bileşiğin *in vitro* olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> toksisitesini önemli ölçüde azaltarak hücre hasarı önleyebileceği gösterilmiştir.

**Bileşik 35a ve 37a**'nın Aβ nörotoksitesine karşı koruyucu etkilerini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, SH-SY5Y insan nöroblastoma hücreleri 24 saat boyunca 5 µM Aβ<sub>1-42</sub> ile muamele edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla %58 seviyesine düşen hücre canlılığı 10 µM **Bileşik 35a ve 37a** ile muamele sonrasında sırasıyla %70 ve %65 seviyelerinde bulunmuştur. Test sonuçları göre bileşiklerin amiloid kaynaklı nörotoksositeye karşı koruyucu etkilerinin olduğu değerlendirilmiştir.

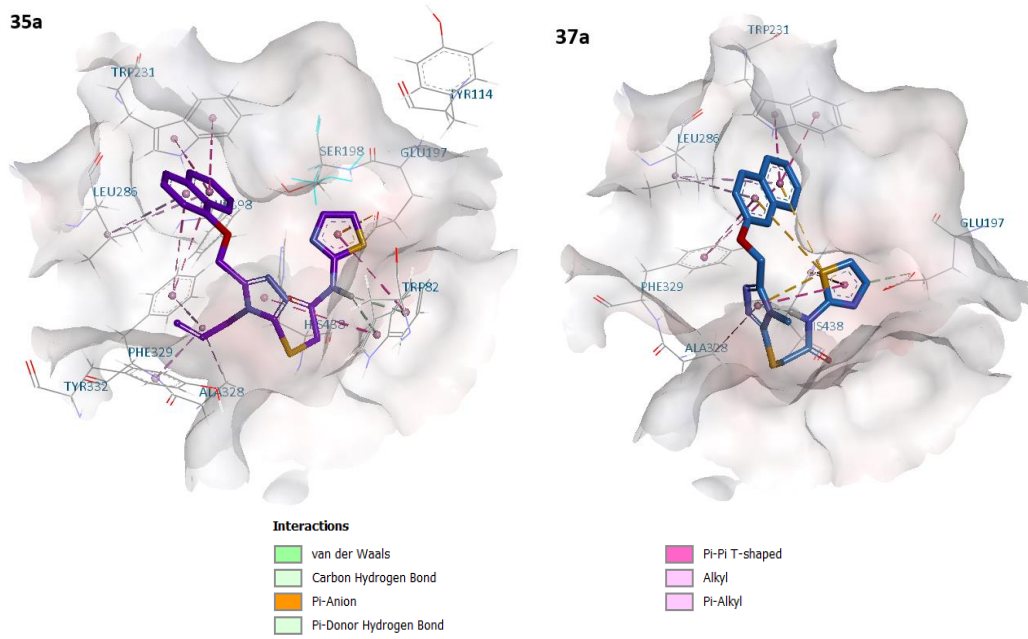
**Bileşik 35a ve 37a**, Aβ<sub>1-42</sub> agregasyonunu inhibe etme yetenekleri referans bileşik olarak rifampisin kullanılarak, Tiyoflavin T testi ile değerlendirilmiştir. 10 µM konsantrasyonda test edilen **Bileşik 35a ve 37a**, 48 saatin sonunda sırasıyla %9,2 ve %9,5 oranında Aβ agregasyon inhibisyonu oluşturduğu bulunmuştur.

### 5.3. Moleküler Modelleme Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerinin aktif bölgesi ile olası etkileşimlerini ve bileşik-enzim arasındaki bağlanma modlarını belirlemek üzere AutoDock4.2 programı kullanılarak moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Protein Data Bank'tan AChE enzimi için 1EVE, BChE enzimi için 4BDS kodlu proteinler seçilmiştir.

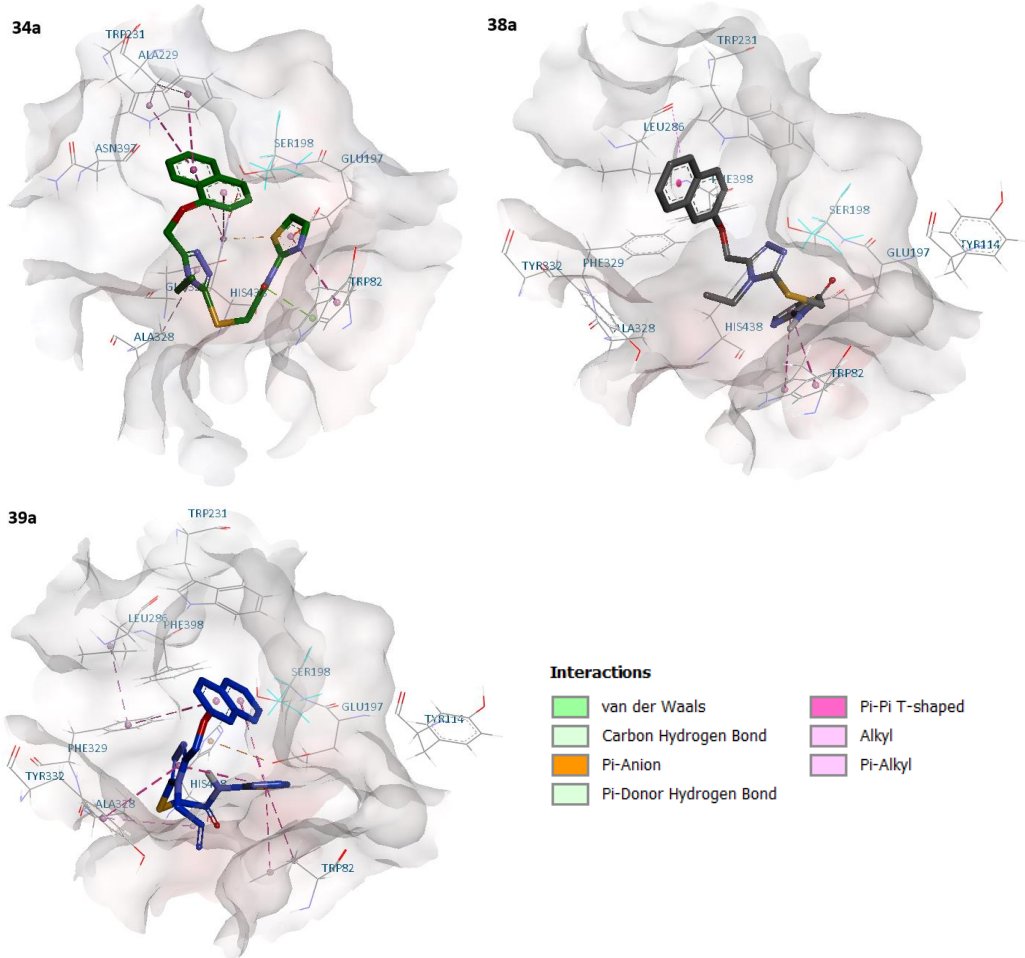
Yürütülen kolinesteraz inhibisyon çalışmalarına göre BChE enzimi üzerinde etkili bulunan Bileşik **34a**, **35a**, **37a**, **38a** ve **39a**, **16b** ve **19b** moleküler modelleme çalışmaları ile BChE enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerinin incelenmesi için seçilmiştir. Elde edilen moleküler modelleme sonuçları *in vitro* kolinesteraz aktivite sonuçlarını desteklemektedir.

En yüksek aktiviteye sahip **Bileşik 35a** ve **37a**'nın BChE enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi incelendiğinde, bileşiklerin birbirine benzer bağlanma modlarına sahip oldukları görülmüştür. Her iki bileşikte de naftalen halkalarının açıl bağlama bölgesine yerleştiği ve bu bölgede yer alan, substrat speksifikliği açısından önemli aminoasit olan Trp231 ile  $\pi$ - $\pi$  ve açıl bağlama bölgesinde yer alan Leu286 ile  $\pi$ -alkil etkileşimleri yaptığı gözlenmiştir. Bileşiklerin BChE'ye karşı seçici inhibitör etkiye Trp231 ve Leu286 ile yaptıkları etkileşimlerin neden olduğu değerlendirilmiştir. Ayrıca her iki türevde de naftalen halkalarının Phe329 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yaptığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak, en aktif türev olan **Bileşik 35a**'nın kolin bağlanma bölgesinde bulunan Trp82 ile triazol ve tiyazol halkaları aracılığı ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi, Ala328 ve periferik anyonik bölgedeki önemli aminoasitler olan Phe329 ve Try332 ile allil zinciri aracılığı ile  $\pi$ -alkil etkileşimi ve katalitik bölgede yer alan His438 ile karbonil oksijeni arasında hidrofobik etkileşimler yaptığı belirlenmiştir. **Bileşik 37a**'nın ise kolin bağlama bölgesinde yer alan Ala328 ile triazol halkası üzerinden  $\pi$ -alkil etkileşimi, His438 ile tiyazol halkası üzerinden  $\pi$ - $\pi$  ve  $\pi$ -kükürt etkileşimleri yaptığı gözlenmiştir (Şekil 5.28.).



**Şekil 5.28.** Bileşik 35a ve 37a'nın BChE enzimi (PDB: 4BDS) aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.

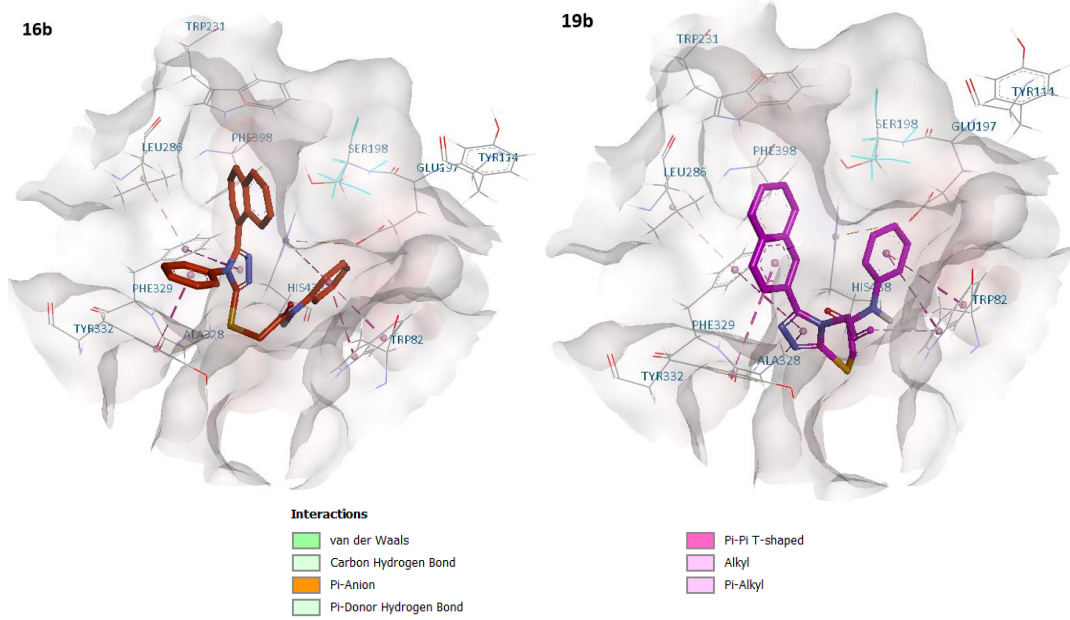
**Bileşik 34a** ( $IC_{50}= 0,24 \mu M$ ) ve **38a**'nın ( $IC_{50}= 0,45 \mu M$ ) BChE enzimine karşı inhibitör etkileri **Bileşik 35a** ve **37a** ile kıyaslandığında yaklaşık 10 kat azalmıştır. **Bileşik 34a**'nın modelleme sonuçlarına bakıldığında, Trp231 ile naftalen halkası  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi, Ala328 ile triazol halkası  $\pi$ -alkil etkileşimi ve Trp82 ile tiyazol halkası  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yapmaktadır. **Bileşik 38a** ise naftalen üzerinden Leu286 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi, Trp82 ile tiyazol üzerinden  $\pi$ - $\pi$  ve  $\pi$ -sülfür etkileşimlerine girmektedir. Bu bileşiklerde gözlenen aktivite kaybına PAS'daki Phe329 ve Tyr332 aminoasitleri ile etkileşimin ortadan kalkmasının neden olabileceği düşünülmüştür. **Bileşik 39a**'nın ( $IC_{50}= 0,85 \mu M$ ) sonuçları incelendiğinde ise substrat spesifikliğı açısından önemli olan ve açıl bağlama bölgesinde yer alan aminoasitler ile etkileşime girmediği görülmüştür. Bu durum **Bileşik 39a**'da aktivite kaybı ve düşük seçiciliğın nedeni olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Şekil 5.29.).



**Şekil 5.29.** Bileşik 34a, 38a ve 39a'nın BChE enzim (PDB: 4BDS) aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.

5-Naftil-1,2,4-triazol türevlerinde gözlenen (**Bileşik 13a-20a, 13b-20b**) aktivite kaybının açıklanabilmesi için bu seriden BChE üzerinde en aktif türevler olan **Bileşik 16b** ve **19b**'nin moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 16b**'nin Phe329 ile triazol halkası üzerinden, Tyr332 ile fenil halkası üzerinde, Trp82 ve His438 ile amit yan zincirine bağlı fenil üzerinden  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yaptığı görülmüştür. **Bileşik 19**'un modelleme sonuçlarına bakıldığında, triazol halkasının Phe329 ile  $\pi$ - $\pi$ , Ala328 ile  $\pi$ -alkil etkileşimi, naftalen halkasının Tyr332 ile  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yaptığı; allil ve amit yan zincirine bağlı fenil grubunun ise Trp82 ile etkileştiği gözlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, 5-naftiloksimetil-1,2,4-triazol türevlerinde (**Bileşik 34a, 35a, 37a, 38a ve 39a**) naftalen halkası açıl bağlama bölgesine yönlendirilerek bu bölgede yer alan Trp231, Leu286 ile etkileşirken; -OCH<sub>2</sub>- köprüsünün olmadığı **Bileşik 16b** ve **19b**'de naftalen halkası PAS bölgesi ile etkileşime girmektedir (Şekil 5.30.). İnhibitör

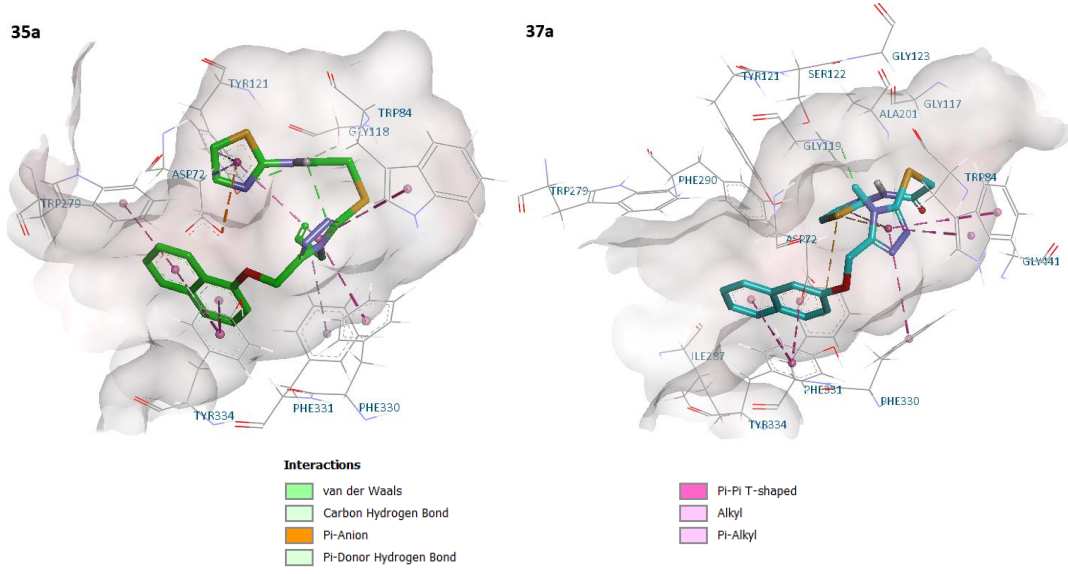
aktivitedeki bu azalmanın bileşiklerin açıl bağlama bölgesi ile etkileşime girmemesi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir.



**Şekil 5.30. Bileşik 16b ve 17b'nin BChE enzim (PDB: 4BDS) aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.**

Bileşiklerin hiç birinde AChE enzime karşı inhibitör etki gözlenmemiştir. Bu durumun açıklanabilmesi için **Bileşik 35a** ve **37a'nın** AChE enziminin aktif bölgesi ile etkileşimleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, iki bileşiğinde tiyazol halkasının azotu ile Tyr121 arasında hidrojen bağı, Trp279 ile naftalen halkası üzerinden  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi ve PAS bölgesinde bulunan diğer aminoasitler olan Asp72, Tyr334 ile de hidrofobik etkileşimler yaptığı gözlenmiştir. Ayrıca kolin bağlama bölgesinde bulunan Phe330 ile **Bileşik 35a'nın** allil grubu üzerinden, **Bileşik 37a'nın** ise triazol halkası üzerinden  $\pi$ - $\pi$  etkileşimine girdiği görülmektedir. Genel olarak etkileşimler değerlendirildiğinde bileşiklerin enzimin PAS bölgesine yerleştiği, aktif bölgenin boğaz kısmında yer alan ve aktif bölge geçidini daraltan Phe330 ve Tyr121 ile etkileşerek enzimin katalitik aktif bölgesine ulaşamadıkları değerlendirilmiş, bu nedenle AChE enzime karşı inhibitör etkiye sahip olmadıkları değerlendirilmiştir (Şekil 5.31.).





**Şekil 5.31.** Bileşik 35a ve 37a'nın AChE enzim (PDB: 1EVE) aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, seçici BChE inhibitör etki göstermesi beklenen 5-naftil-1,2,4-triazol ve 5-naftiloksümetil-1,2,4-triazol halkalarına amit yan zinciri ile benzotiyazol, tiyazol ve fenil gruplarının bağlı olduğu kırk yeni bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları çeşitli spektral yöntemler ile aydınlatılmış ve EeAChE ve eqBChE inhibitör aktiviteleri Ellman yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, sentezlenen bileşiklerin çoğu seçici BChE inhibitör aktivite sergilerken, hiçbiri AChE enzimi üzerinde inhibitör aktivite göstermemiştir. Hedef bileşikler arasında **Bileşik 35a** ( $IC_{50}= 0,025\pm 0,01 \mu M$ ) ve **37a** ( $0,035\pm 0,01 \mu M$ ) güçlü ve selektif BChE inhibitör etki göstermiştir. Bu türevleri, 0,24 ile 0,85  $\mu M$   $IC_{50}$  değerleri ile **Bileşik 34a**, **38a** ve **39a** takip etmektedir. **Bileşik 35a** ve **37a**'nın inhibisyon tipini belirlemek amacıyla enzim kinetik çalışmaları yapılmış ve bu türevlerin non-kompetitif bir mekanizma ile BChE enzimini inhibe ettikleri belirlenmiştir. Ayrıca, **Bileşik 35a** ve **37a**'nın,  $A\beta_{1-42}$  agregasyonu üzerine inhibitör potansiyelinin olduğu,  $H_2O_2$  ve  $A\beta_{1-42}$  tarafından indüklenen hücre hasarına karşı kayda değer nöroprotektif aktiviteye sahip oldukları yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ile gösterilmiştir. Bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerinin aktif bölgesi ile olası etkileşim modlarının belirlenmesi amacıyla moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Biyolojik aktivite sonuçlarından yola çıkarak en aktif türevlerin BChE enzimi ile bağlanma modları belirlenmiş ve bu moleküllerin *in vitro* inhibitör aktivite sonuçlarına uygun olarak enzimin aktif bölgesindeki önemli aminoasit kalıntılarıyla etkileşimler sergilediği görülmüştür.

Biyolojik aktivite ve moleküler modelleme çalışma sonuçları, **Bileşik 35a** ve **37a**'nın AH'nin geç evre tedavisi için umut verici çok hedefli bileşikler olabileceğini göstermektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak **Bileşik 35a** ve **37a** öncü bileşikler olarak belirlenip, uygun moleküler modifikasyonlar yapılarak yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktivite çalışmalarının yapılması amaçlanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Shin JH. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med*. 2022;46(2):53–9.
2. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2021;17(3):327–406.
3. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2023;19(4):1598–695.
4. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry*. 2021;26(10):5481–503.
5. Meraz-Ríos MA, Lira-De León KI, Campos-Peña V, De Anda-Hernández MA, Mena-López R. Tau oligomers and aggregation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2010;112(6):1353–67.
6. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32.
7. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase Inhibitors Used in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging*. 2004;21(7):453–78.
8. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017;57(4):1041–8.
9. Pathak C, Kabra UD. A comprehensive review of multi-target directed ligands in the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Chem*. 2024;144:107152.
10. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21(3):383–421.
11. Cristóvão JS, Santos R, Gomes CM. Metals and Neuronal Metal Binding Proteins Implicated in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016(1):9812178.
12. Lleo A, Greenberg SM, Growdon JH. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:513–33.
13. Greig NH, Utsuki T, Ingram DK, Wang Y, Pepeu G, Scali C, et al. Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide in rodent. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102(47):17213–8.
14. Greig NH, Utsuki T, Yu QS, Zhu X, Holloway HW, Perry T, et al. A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: Attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(3):159–65.
15. Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P, Levey A, Duysen EG, Lockridge O. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can

- use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*. 2002;110(4):627–39.
16. Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE. Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1978;4(4):273–7.
  17. Dighe SN, Deora GS, De la Mora E, Nachon F, Chan S, Parat MO, et al. Discovery and Structure–Activity Relationships of a Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitor by Structure-Based Virtual Screening. *J Med Chem*. 2016;59(16):7683–9.
  18. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer’s disease. *Neuropeptides*. 2015;52:1–18.
  19. Kumar S, Chowdhury S, Kumar S. In silico repurposing of antipsychotic drugs for Alzheimer’s disease. *BMC Neurosci*. 2017;18(1):76.
  20. Dias KST, Viegas C. Multi-Target Directed Drugs: A Modern Approach for Design of New Drugs for the treatment of Alzheimer’s Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12(3):239–55.
  21. Dias KST, de Paula CT, dos Santos T, Souza INO, Boni MS, Guimarães MJR, et al. Design, synthesis and evaluation of novel feruloyl-donepezil hybrids as potential multitarget drugs for the treatment of Alzheimer’s disease. *Eur J Med Chem*. 2017;130:440–57.
  22. Khan I, Ibrar A, Zaib S, Ahmad S, Furtmann N, Hameed S, et al. Active compounds from a diverse library of triazolothiadiazole and triazolothiadiazine scaffolds: Synthesis, crystal structure determination, cytotoxicity, cholinesterase inhibitory activity, and binding mode analysis. *Bioorganic Med Chem*. 2014;22(21):6163 – 6173.
  23. Mehr-un-Nisa, Munawar MA, Chattha FA, Kousar S, Munir J, Ismail T, et al. Synthesis of novel triazoles and a tetrazole of escitalopram as cholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(17):6014–24.
  24. 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. *Bioorg Chem*. 2019;86:705–13.
  25. Santos SN, de Souza G, Pereira TM, Franco DP, de Nigris Del Cistia C, Sant’Anna CMR, et al. Regioselective microwave synthesis and derivatization of 1{,}5-diaryl-3-amino-1{,}2{,}4-triazoles and a study of their cholinesterase inhibition properties. *RSC Adv*. 2019;9(35):20356–69.
  26. Siddiqui SZ, Arfan M, Abbasi MA, Aziz-ur-Rehman, Shah SAA, Ashraf M, et al. Discovery of Dual Inhibitors of Acetyl and Butrylcholinesterase and Antiproliferative Activity of 1,2,4-Triazole-3-thiol: Synthesis and In Silico Molecular Study. *ChemistrySelect*. 2020;5(21):6430–9.

27. Brus B, Košak U, Turk S, Pišlar A, Coquelle N, Kos J, et al. Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *J Med Chem*. 2014;57(19):8167–79.
28. Košak U, Brus B, Knez D, Šink R, Žakelj S, Trontelj J, et al. Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitor. *Sci Rep*. 2016;6(1):39495.
29. Košak U, Brus B, Knez D, Žakelj S, Trontelj J, Pišlar A, et al. The Magic of Crystal Structure-Based Inhibitor Optimization: Development of a Butyrylcholinesterase Inhibitor with Picomolar Affinity and in Vivo Activity. *J Med Chem*. 2018;61(1):119–39.
30. 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. *Chem Biodivers*. 2022;19(7):e202200027.
31. Bajda M, Więckowska A, Hebda M, Guzior N, Sotriffer CA, Malawska B. Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):5608–32.
32. Li Q, Qi S, Liang J, Tian Y, He S, Liao Q, et al. Review of triazole scaffolds for treatment and diagnosis of Alzheimer's disease. *Chem Biol Interact*. 2023;382:110623.
33. Merde İB, Önel GT, Türkmenoğlu B, Gürsoy Ş, Dilek E. Pyridazinones containing the (4-methoxyphenyl)piperazine moiety as AChE/BChE inhibitors: design, synthesis, in silico and biological evaluation. *Med Chem Res*. 2022;31(11):2021–31.
34. Abdullah Asif HM, Kamal S, Rehman A ur, Rasool S, Hamid Akash MS. Synthesis, Characterization, and Enzyme Inhibition Properties of 1,2,4-Triazole Bearing Azinane Analogues. *ACS Omega*. 2022;7(36):32360–8.
35. Koçak Aslan E, Sağlık BN, Özkay Y, Palaska E. Synthesis and Biological Evaluation of Benzoxazolone–Thiosemicarbazide, 1,2,4-Triazole, 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Cholinesterase Inhibitors. *ChemistrySelect*. 2023;8(35):e202302069.
36. Erdogan M, Kilic B, Sagkan RI, Aksakal F, Ercetin T, Gulcan HO, et al. Design, synthesis and biological evaluation of new benzoxazolone/benzothiazolone derivatives as multi-target agents against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2021;212:113124.
37. Kilic B, Bardakkaya M, İlkci Sagkan R, Aksakal F, Shakila S, Dogruer DS. New thiourea and benzamide derivatives of 2-aminothiazole as multi-target agents against Alzheimer's disease: Design, synthesis, and biological evaluation. *Bioorg Chem*. 2023;131:106322.
38. Hafez DE, Dubiel M, La Spada G, Catto M, Reiner-Link D, Syu YT, et al. Novel

- benzothiazole derivatives as multitargeted-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2023;38(1):2175821.
39. Potts KT. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles. *Chem Rev*. 1961;61(2):87–127.
  40. Shneine J, Alaraji Y. Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article. *Int J Sci Res*. 2016;5:1411.
  41. Cox JR, Woodcock S, Hillier IH, Vincent MA. Tautomerism of 1,2,3- and 1,2,4-triazole in the gas phase and in aqueous solution: a combined ab initio quantum mechanics and free energy perturbation study. *J Phys Chem*. 1990;94(14):5499–501.
  42. Bladin JA. Ueber von Dicyanphenylhydrazin abgeleitete Verbindungen. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft*. 1885;18(1):1544–51.
  43. Bladin JA. Ueber Verbindungen, welche sich vom Dicyanphenylhydrazin ableiten. III. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft*. 1886;19(2):2598–604.
  44. Ainsworth C, Jones RG. Isomeric and Nuclear-substituted  $\beta$ -Aminoethyl-1,2,4-triazoles. *J Am Chem Soc*. 1955;77(3):621–4.
  45. Henry RA, Finnegan WG. An Improved Procedure for the Deamination of 5-Aminotetrazole. *J Am Chem Soc*. 1954;76(1):290–1.
  46. Abramovitch RA, Beckert JM, Gibson Harry H., Belcher A, Hundt G, Sierra T, et al. The 1,2,4-Triazolyl Cation: Thermolytic and Photolytic Studies. *J Org Chem*. 2001;66(4):1242–51.
  47. Americo A. Synthese der (1)-Phenyl-(3)-pyrroldiazolcarbonsäure, des (3)-Methyl-pyrroldiazols, der (3)-Pyrroldiazolcarbonsäure und des freien Pyrroldiazols. *Chem Ber*. 1891;25(1):225–30.
  48. Grundmann C, Ratz R. Notes - Triazines. XVI. A New Synthesis for 1,2,4-Triazoles. *J Org Chem*. 1956;21(9):1037–8.
  49. Bulger PG, Cottrell IF, Cowden CJ, Davies AJ, Dolling UH. An investigation into the alkylation of 1,2,4-triazole. *Tetrahedron Lett*. 2000;41(8):1297–301.
  50. Daily LA, Miller KM. Correlating Structure with Thermal Properties for a Series of 1-Alkyl-4-methyl-1,2,4-triazolium Ionic Liquids. *J Org Chem*. 2013;78(8):4196–201.
  51. Patel NB, Sharma RD. New Synthetic Approaches to Substituted Pyridine-2-(1H)-ones Clubbed with Substituted Aryl Diazo Substituents. *Synth Commun*. 2013;43(9):1250–62.
  52. Ruhemann S, Stapleton HE. CXV.—Tetrazoline. *J Chem Soc Trans*. 1899;75:1131–3.
  53. Ruhemann S, Merriman RW. CLXXI.—Tetrazoline. Part III. *J Chem Soc Trans*. 1905;87:1768–80.
  54. Herbst RM, Garrison JA. Studies on the formation of 4-aminotriazole derivatives from acyl hydrazides. *J Org Chem*. 1953;18(7):872–7.

55. Matulková I, Němec I, Teubner K, Němec P, Mička Z. Novel compounds of 4-amino-1,2,4-triazole with dicarboxylic acids – crystal structures, vibrational spectra and non-linear optical properties. *J Mol Struct.* 2008;873(1):46–60.
56. Bell A. 4-Amino-4H-1,2,4-Triazole. *Org Synth.* 1944;24:12.
57. Ueda S, Nagasawa H. Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles via a Copper-Catalyzed Tandem Addition–Oxidative Cyclization. *J Am Chem Soc.* 2009;131(42):15080–1.
58. Huang H, Guo W, Wu W, Li CJ, Jiang H. Copper-Catalyzed Oxidative C(sp<sup>3</sup>)–H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines. *Org Lett.* 2015;17(12):2894–7.
59. Zakharchenko B V, Khomenko DM, Doroshchuk RO, Severynovska O V, Raspertova I V, Starova VS, et al. Influence of the nature of the substituent in 3-(2-pyridyl)-1,2,4-triazole for complexation with Pd<sup>2+</sup>. *Chem Pap.* 2017;71(10):2003–9.
60. Gusev AN, Shul'gin VF, Meshkova SB, Doga PG, Hasegawa M, Aleksandrov GG, et al. Structural and photophysical studies of europium complexes containing triazole ligands. *Inorganica Chim Acta.* 2012;387:321–6.
61. Gusev AN, Shul'gin VF, Beyjyyev E, Alexandrov GG, Eremenko IL, Linert W. Anion-triggered coordination mode of the new chelating ligand 1,3-bis[5-(2-pyrimidinyl)-1,2,4-triazol-3-yl]propane. *Polyhedron.* 2015;85:525–9.
62. Aleksandrova NS, Semyakin SS, Anisimov AA, Struchkova MI, Sheremetev AB. Synthesis and some transformations of 2-[(4-aminofurazan-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]acetic acid derivatives. *Russ Chem Bull.* 2018;67(11):2035–43.
63. Du Y, Wan Z, Chen L, Wu L. One pot solvent-free solid state synthesis, photophysical properties and crystal structure of substituted azole derivatives. *J Mol Struct.* 2019;1193:315–25.
64. Wu PL, Feng XJ, Tam HL, Wong MS, Cheah KW. Efficient Three-Photon Excited Deep Blue Photoluminescence and Lasing of Diphenylamino and 1,2,4-Triazole Endcapped Oligofluorenes. *J Am Chem Soc.* 2009;131(3):886–7.
65. Li B, Zhou YF, Zhang SP, Qin T, Shen X, Xu Y, et al. Synthesis, crystal structures, and magnetic properties of three new iron(II) complexes with pyrrolyl-substituted triaryltriazoles. *J Coord Chem.* 2016;69(18):2647–55.
66. Bekircan O, Bektas H. Synthesis of New Bis-1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules.* 2006;11(6):469–77.
67. Bekircan O, Bıyıklıoğlu Z, Acar I, Bektas H, Kantekin H. Novel metallophthalocyanines bearing 3-(p-chlorophenyl)-5-p-tolyl-4H-1,2,4-triazole bulky substituents by microwave irradiation. *J Organomet Chem.* 2008;693(21):3425–9.
68. Şahin O, Kantar C, Şaşmaz S, Gümrükçüoğlu N, Büyükgüngör O. Synthesis, spectroscopic and structural studies of 4-Amino-3-(ethyl)-5-(4-chlorophenyl)-

- 4H-1,2,4-triazole and 4-Amino-3-cyclopropyl-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid ethyl ester. *J Mol Struct.* 2014;1067:83–7.
69. Wade PC, Vogt BR, Kissick TP, Simpkins LM, Palmer DM, Millionig RC. 1-Acyltriazoles as antiinflammatory agents. *J Med Chem.* 1982;25(3):331–3.
70. Wajda-Hermanowicz K, Pieniążczak D, Zatajska A, Wróbel R, Drabent K, Ciunik Z. A Study on the Condensation Reaction of 4-Amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole with Benzaldehydes: Structure and Spectroscopic Properties of Some New Stable Hemiaminals. *Molecules.* 2015;20(9):17109–31.
71. Wajda-Hermanowicz K, Pieniążczak D, Wróbel R, Zatajska A, Ciunik Z, Berski S. A study on the condensation reaction of aryl substituted 4-amine-1,2,4-triazole with benzaldehydes: Structures and spectroscopic properties of schiff bases and stable hemiaminals. *J Mol Struct.* 2016;1114:108–22.
72. Freund M. Ein Verfahren zur Darstellung des Triazols und seiner Homologen. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft.* 1896;29(3):2483–90.
73. Hu J, Wang Y, Wei X, Wu X, Chen G, Cao G, et al. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinone derivatives as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem.* 2013;64:292–301.
74. Xiao S, Wang X, Xu L, Li T, Cao J, Zhao Y. Novel panaxadiol triazole derivatives induce apoptosis in HepG-2 cells through the mitochondrial pathway. *Bioorg Chem.* 2020;102:104078.
75. Nistor G, Mioc M, Mioc A, Balan-Porcarasu M, Racoviceanu R, Prodea A, et al. The C30-Modulation of Betulinic Acid Using 1,2,4-Triazole: A Promising Strategy for Increasing Its Antimelanoma Cytotoxic Potential. *Molecules.* 2022;27(22).
76. Zhai L, Zhang YL, Kang JS, Oelschlaeger P, Xiao L, Nie SS, et al. Triazolylthioacetamide: A Valid Scaffold for the Development of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactmase-1 (NDM-1) Inhibitors. *ACS Med Chem Lett.* 2016;7(4):413–7.
77. Zhou W, Xu C, Dong G, Qiao H, Yang J, Liu H, et al. Development of phenyltriazole thiol-based derivatives as highly potent inhibitors of DCN1-UBC12 interaction. *Eur J Med Chem.* 2021;217:113326.
78. Romaine IM, Taylor RW, Saidu SP, Kim K, Sulikowski GA, Zwiebel LJ, et al. Narrow SAR in odorant sensing Orco receptor agonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(12):2613–6.
79. Fonović UP, Knez D, Hrast M, Zidar N, Proj M, Gobec S, et al. Structure-activity relationships of triazole-benzodioxine inhibitors of cathepsin X. *Eur J Med Chem.* 2020;193:112218.
80. M F. Derivatives of the dihydro-1,2,4-triazole-3-thione and 2-amino-1,3,4-thiadiazole from new thiosemicarbazones of esters. *J Heterocycl Chem.* 1984;21:1689.



81. Farag PS, Hemdan MM, El-Sayed AA. Nano nickel [1,2,4]-triazole-3-thiones complex: Design, sonochemical synthesis, and antimicrobial evaluation. *J Heterocycl Chem.* 2020;57(9):3428–41.
82. Kurzer F. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part XXI. Adducts from thiocarbonohydrazides and aroyl isothiocyanates and their cyclisation. *J Chem Soc C.* 1971;2932–8.
83. Moustafa HM. The reaction of 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulphide (lawesson's reagent, Ir) with some s-triazole derivatives. synthesis of s-triazole-fused p-heterocycles. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2000;164(1):11–22.
84. Yuan C, Yan J, Song C, Yang F, Li C, Wang C, et al. Discovery of [1,2,4]Triazole Derivatives as New Metallo- $\beta$ -Lactamase Inhibitors. *Molecules.* 2020;25(1).
85. Deng XQ, Dong ZQ, Song MX, Shu B, Wang SB, Quan ZS. Synthesis and Anticonvulsant Activities of Some Triazolothiadiazole Derivatives. *Arch Pharm (Weinheim).* 2012;345(7):565–73.
86. Linciano P, Gianquinto E, Montanari M, Maso L, Bellio P, Cebrián-Sastre E, et al. 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione as a Promising Scaffold for the Inhibition of Serine and Metallo- $\beta$ -Lactamases. *Pharmaceuticals.* 2020;13(3).
87. Sahin G, Palaska E, Kelicen P, Demirdamar R, Altinok G. Synthesis of Some New 1-Acylthiosemicarbazides, 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-Triazole-3-thiones and their Anti-inflammatory Activities. *Arzneimittelforschung.* 2001;51:478–84.
88. Palaska E, Sahin G, Kelicen P, Durlu NT, Altinok G. Synthesis and anti-inflammatory activity of 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones. *Farmaco.* 2002;57(2):101–7.
89. Micheli F, Cremonesi S, Semeraro T, Tarsi L, Tomelleri S, Cavanni P, et al. Novel morpholine scaffolds as selective dopamine (DA) D3 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(4):1329–32.
90. Micheli F, Bacchi A, Braggio S, Castelletti L, Cavallini P, Cavanni P, et al. 1,2,4-Triazolyl 5-Azaspiro[2.4]heptanes: Lead Identification and Early Lead Optimization of a New Series of Potent and Selective Dopamine D3 Receptor Antagonists. *J Med Chem.* 2016;59(18):8549–76.
91. Vasil'eva EB, Sevenard D V, Khomutov OG, Kuznetsova OA. Synthesis of Trifluoroalkyl- and Fluoroaryl-Substituted 4,5-Dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones. *Russ J Org Chem.* 2004;40(6):874–8.
92. Li AR, Zhang J, Greenberg J, Lee T, Liu J. Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(8):2472–5.
93. Hamed EO, Assy MG, Galahom MM. Heterocyclization of Aromatic Amino Acids: Novel Syntheses and Antibacterial Activity of Fused, Non-fused, and Spiro Polyheterocyclic Derivatives. *Russ J Org Chem.* 2020;56(6):1062–9.

94. Holovko-Kamoshenkova Mikhailo V.; Hrdina, Radim; Baumer, Vyacheslav N.; Korol, Nataliya I.; Sokolenko, Liubov V.; Lendel, Vasil G. OM. S. An Efficient Catalyst-Free Direct Approach to 5-Polyfluoroalkyl-1,2,4-triazole-3-thiones. *Synthesis (Stuttg)*. 2023;55(08):1221–6.
95. Haribabu J, Garisetti V, Malekshah RE, Srividya S, Gayathri D, Bhuvanesh N, et al. Design and synthesis of heterocyclic azole based bioactive compounds: Molecular structures, quantum simulation, and mechanistic studies through docking as multi-target inhibitors of SARS-CoV-2 and cytotoxicity. *J Mol Struct*. 2022;1250:131782.
96. Gogoi A, Guin S, Rajamanickam S, Rout SK, Patel BK. Synthesis of 1,2,4-Triazoles via Oxidative Heterocyclization: Selective C–N Bond Over C–S Bond Formation. *J Org Chem*. 2015;80(18):9016–27.
97. Teng QH, Lu FL, Wang K, Zhou LY, Li DP. Chemodivergent Photocatalyzed Heterocyclization of Hydrazones and Isothiocyanates for the Selectivity Synthesis of 2-Amino-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-Triazole-3-thiones. *J Org Chem*. 2023;88(11):7104–16.
98. Fizer M, Sukharev S, Slivka M, Mariychuk R, Lendel V. Preparation of bithiourea and 5-Amino-4-benzoyl-1,2,4-triazol-3-thione complexes of Copper (II), Nickel and Zinc and their biological evolution. *J Organomet Chem*. 2016;804:6–12.
99. Ernst S, Richter C, Hobert A, Mariam GG, Schulze K. Synthesis of new 1,2,4-triazolines and 1,3,4-thiadiazolines from bithioureas. *J Heterocycl Chem*. 1995;32(1):275–81.
100. Hassan AA, Mourad AFE, El-Shaieb KM, Abou-Zied AH, Döpp D. Thermolysis of symmetrical dithiobiurea and thioureidoethylthiourea derivatives. *Heteroat Chem*. 2003;14(6):535–41.
101. Fizer M, Slivka M, Baumer V, Lendel V. Synthesis of 3-alkyl-5-allylamino-2-benzoylimino-1,3,4-thiadiazoles via Dimroth rearrangement. *Heterocycl Commun*. 2016;22(2):79–83.
102. Abosadiya HM, Anouar EH, Abusaadiya SM, Hasbullah SA, Yamin BM. Synthesis, characterization, crystal structures and DFT studies of some new 1,2,4-triazole and triazolidin derivatives. *J Mol Struct*. 2018;1151:315–26.
103. Murthy YLN, Govindh B, Diwakar BS, Nagalakshmi K, Rao KVR. Synthesis and bioevaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-5-benzyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione. *Med Chem Res*. 2012;21(10):3104–10.
104. Liu L, Ye J, Xiao M, Yuan K, He M, Hu A, et al. Synthesis of Novel 1,2,4-Triazole-3-thione Derivatives as Influenza Neuraminidase Inhibitors. *J Heterocycl Chem*. 2019;56(8):2192–201.
105. Gavara L, Sevaille L, De Luca F, Mercuri P, Bebrone C, Feller G, et al. 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione-derived Schiff bases as metallo- $\beta$ -lactamase inhibitors.

- Eur J Med Chem. 2020;208:112720.
106. Han Y, Wang Q, Du YP, Lv MH, Hui XP. Synthesis and Antiproliferative Activity of 6-Ferrocenyl-3-Substituted 7H-1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines. *J Chinese Chem Soc.* 2009;56(1):214–8.
  107. Nami N, Zareyee D, Ghasemi M, Asgharzadeh A, Forouzani M, Mirzad S, et al. An efficient method for synthesis of some heterocyclic compounds containing 3-iminoisatin and 1,2,4-triazole using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles. *J Sulfur Chem.* 2017;38(3):279–90.
  108. Mekuskiene G, Burbuliene MM, Jakubkiene V, Udrenaitė E, Gaidelis P, Vainilavicius P. 5-(4,6-Diphenyl-2-pyrimidinyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thione with Some C-Electrophiles and N-Nucleophiles. *Chem Heterocycl Compd.* 2003;39(10):1364–8.
  109. Bharty MK, Bharti A, Chaurasia R, Chaudhari UK, Kushawaha SK, Sonkar PK, et al. Synthesis and characterization of Mn(II) complexes of 4-phenyl(phenylacetyl)-3-thiosemicarbazide, 4-amino-5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiolate, and their application towards electrochemical oxygen reduction reaction. *Polyhedron.* 2019;173:114125.
  110. Xu Q, Sun M, Bai Z, Wang Y, Wu Y, Tian H, et al. Design, synthesis and bioevaluation of antitubulin agents carrying diaryl-5,5-fused-heterocycle scaffold. *Eur J Med Chem.* 2017;139:242–9.
  111. Zhang G, Tang Z, Fan S, Li C, Li Y, Liu W, et al. Synthesis and biological assessment of indole derivatives containing penta-heterocycles scaffold as novel anticancer agents towards A549 and K562 cells. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2023;38(1):2163393.
  112. Al-Hussain SA, Farghaly TA, Zaki MEA, Abdulwahab HG, Al-Qurashi NT, Muhammad ZA. Discovery of novel indolyl-1,2,4-triazole hybrids as potent vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors with potential anti-renal cancer activity. *Bioorg Chem.* 2020;105:104330.
  113. Sarkate AP, Lokwani DK, Patil AA, Bhandari S V, Bothara KG. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenicity and nitric oxide-releasing studies of novel ibuprofen analogs as nonulcerogenic derivatives. *Med Chem Res.* 2011;20(7):795–808.
  114. Dogan HN, Rollas S, Erdeniz H. Synthesis, structure elucidation and antimicrobial activity of some 3-hydroxy-2-naphthoic acid hydrazide derivatives. *Farm.* 1998;53(7):462–7.
  115. Duran A, Dogan HN, Rollas S. Synthesis and preliminary anticancer activity of new 1,4-dihydro-3-(3-hydroxy-2-naphthyl)-4-substituted-5H-1,2,4-triazoline-5-thiones. *Farm.* 2002;57(7):559–64.
  116. Palaska E, Sahin GI, Ekizoğlu M ÖM. Synthesis and antimicrobial activities of some substituted thiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5-thiones and their 5-methyl derivatives. *FABAD J Phar Sci.* 2001;26(3):113–7.

117. Acar Cevik U, Saglik BN, Levent S, Osmaniye D, Kaya Cavuşoglu B, Ozkay Y, et al. Synthesis and AChE-Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*. 2019;24(5).
118. Korotkikh NI. Recyclization of small rings. IV. Synthesis of N-(2,3-epithiopropyl)azolones from cyclic thioamides and epichlorohydrin. *J Org Chem USSR*. 1989;25(7.2):1533–42.
119. Kaldrikyan MA, Minasyan NS. Cyanoethylation and carboxyethylation of 5-benzofuryl-4-substituted 4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Russ J Gen Chem*. 2017;87(6):1317–20.
120. Salerno, L.; Siracusa, M.; Guerrera, F.; Romeo, G.; Pittala, V.; Modica M., Mennini, T.; Russo F. Synthesis of new 5-phenyl[1,2,4]triazole derivatives as ligands for the 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor. *Arkivoc*. 2004;5:312–24.
121. Plech T, Wujec M, Kosikowska U, Malm A, Rajtar B, Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem*. 2013;60:128–34.
122. Demirci S, Demirbaş N. Anticancer activities of novel Mannich bases against prostate cancer cells. *Med Chem Res*. 2019;28(11):1945–58.
123. Senthivelan A, Thirumalai D, Ramakrishnan VT. Photochemical synthesis of triazolo[3,4-b]-1,3(4H)-benzothiazines: a detailed mechanistic study on photocyclization/photodesulfurisation of triazole-3-thiones. *Tetrahedron*. 2004;60(4):851–60.
124. Aouad MR, Rezki N, Messali M, El Ashry ESH. Synthesis of Bis-Acyclo nucleoside Analogues Bearing Benzothienyl-1,2,4-Triazol-3-yl-Disulfide under Conventional and Microwave Methods. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2013;32(1):28–41.
125. Zolfigol MA, Shirini F, Zamani K, Ghofrani E, Ebrahimi S. Silica phosphoric acid/NaNO<sub>2</sub> as a novel heterogeneous system for the coupling of thiols to their corresponding disulfides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2004;179(11):2177–82.
126. Li Z, Liu Y, Bai X, Deng Q, Wang J, Zhang G, et al. SAR studies on 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of Mtb shikimate dehydrogenase for the development of novel antitubercular agents. *RSC Adv*. 2015;5(118):97089–101.
127. Haggam RA. Microwave-assisted synthesis of double-headed derivatives of (4-amino-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-ethan-1-ol and study of their biological activity. *Res Chem Intermed*. 2021;47(9):3733–49.
128. El-Sayed HA, Assy MG, S. Mohamed A. An efficient synthesis and antimicrobial activity of N-bridged triazolo[3,4-b]thiadiazine and triazolo[3,4-b]thiadiazole derivatives under microwave irradiation. *Synth Commun*. 2020;50(7):997–1007.

129. Bekircan O, Daniş Ö, Şahin ME, Çetin M. Monoamine oxidase A and B inhibitory activities of 3,5-diphenyl-1,2,4-triazole substituted [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Bioorg Chem.* 2022;118:105493.
130. Sarhan AAO, Elsherif HNAH, Mahmoud AM, Habib OMA. Synthesis, characterization and studies of new 3-benzyl-4H-1,2,4-triazole-5-thiol and thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-5(6H)-one heterocycles. *J Heterocycl Chem.* 2008;45(3):897–907.
131. Uzgören-Baran A, Tel BC, Sarıgöl D, Öztürk Eİ, Kazkayası İ, Okay G, et al. Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *Eur J Med Chem.* 2012;57:398–406.
132. Gündoğdu G, Karayel A, Aytaç SP, Tozkoparan B, Kaynak FB. Synthesis and structural characterization of 3-[1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethyl]-6-(4-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole. *Powder Diffr.* 2019/09/02. 2019;34(4):325–30.
133. Karbalaei M, Seifi M, Sheibani H. Regioselective ring opening of 2,2-dicyanooxiranes by 1,3-dinucleophiles in the presence of Lewis acids such as bismuth(III) nitrate pentahydrate [Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O] and zirconium(IV) chloride (ZrCl<sub>4</sub>). *Res Chem Intermed.* 2015;41(7):4679–86.
134. Starosotnikov Maxim A.; Kachala, Vadim V.; Fedyanin, Ivan V.; Klimova, Tatyana A.; Ivanova, Victoria V.; Dalinger, Igor L. AM. B. Simple Synthesis of Fused Thiazolo[4,5-b]pyridines through Successive S<sub>N</sub>Ar Processes. *Synlett.* 2020;32(03):277–82.
135. Tozkoparan B, Aytaç SP, Aktay G. Novel 3,6-Disubstituted 7H-1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Analgesic / Anti-inflammatory, Antioxidant Activities. *Arch Pharm (Weinheim).* 2009;342(5):291–8.
136. Aytaç PS, Durmaz I, Houston DR, Çetin-Atalay R, Tozkoparan B. Novel triazolothiadiazines act as potent anticancer agents in liver cancer cells through Akt and ASK-1 proteins. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(4):858–72.
137. Britsun VN, Esipenko AN, Kudryavtsev AA, Lozinskii MO. Synthesis and Transformations of 2-R-5-Aryl-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]-triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones. *Russ J Org Chem.* 2004;40(2):232–8.
138. Sert-Ozgur S, Tel BC, Somuncuoglu EI, Kazkayasi I, Ertan M, Tozkoparan B. Design and Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine Derivatives as a Novel Template for Analgesic/Anti-Inflammatory Activity. *Arch Pharm (Weinheim).* 2017;350(7):e1700052.
139. Mumtaz A, Majeed A, Zaib S, Rahman SU, Hameed S, Saeed A, et al. Investigation of potent inhibitors of cholinesterase based on thiourea and pyrazoline derivatives: Synthesis, inhibition assay and molecular modeling studies. *Bioorg Chem.* 2019;90:103036.

140. Jain A, Piplani P. Design, synthesis and biological evaluation of triazole-oxadiazole conjugates for the management of cognitive dysfunction. *Bioorg Chem.* 2020;103:104151.
141. Kumari M, Tahlan S, Narasimhan B, Ramasamy K, Lim SM, Shah SAA, et al. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chem.* 2021;15(1):5.
142. Birgül K, Uba AI, Çuhadar O, Sevinç SK, Tiryaki S, Tiber PM, et al. Synthesis and molecular modeling of MetAP2 of thiosemicarbazides, 1,2,4-triazoles, thioethers derived from (S)-Naproxen as possible breast cancer agents. *J Mol Struct.* 2022;1259:132739.
143. Le TD, Nguyen TC, Bui TMN, Hoang TKD, Vu QT, Pham CT, et al. Synthesis, structure and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor activity evaluation of some acetamide derivatives starting from 2-(naphthalen-1-yl) acetic acid, containing a 1,2,4-triazole. *J Mol Struct.* 2023;1284:135321.
144. Khan B, Naiyer A, Athar F, Ali S, Thakur SC. Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39(2):457–75.
145. Cui Y, Lin G, Duan W, Wu K, Qin L, Li B. Synthesis, Antifungal Activity, and DFT Calculation Study of Novel 1-Acyl-5-amino-1,2,4-triazole-thioether Derivatives Containing Natural gem-Dimethylcyclopropane Ring Structure. *ChemistrySelect.* 2023;8(13):e202300222.
146. Kaproń B, Łuszczki JJ, Siwek A, Karcz T, Nowak G, Zagaja M, et al. Preclinical evaluation of 1,2,4-triazole-based compounds targeting voltage-gated sodium channels (VGSCs) as promising anticonvulsant drug candidates. *Bioorg Chem.* 2020;94:103355.
147. Türe A, Özdemir B, Çeçe O, Armagan G, Erdoğan MA, Erdoğan Ö, et al. Synthesis of novel triazole-urea hybrids and their antiproliferative activity against pancreatic cancer through suppression of eEF2K and induction of apoptosis. *J Mol Struct.* 2024;1311:138428.
148. Yurttaş L, Kubilay A, Evren AE, Kısacık İ, Karaca Gençer H. Synthesis of some novel 3,4,5-trisubstituted triazole derivatives bearing quinoline ring and evaluation of their antimicrobial activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2020;195(9):767–73.
149. Bülbül B, Ding K, Zhan CG, Çiftçi G, Yelekçi K, Gürboğa M, et al. Novel 1,2,4-triazoles derived from Ibuprofen: synthesis and in vitro evaluation of their mPGES-1 inhibitory and antiproliferative activity. *Mol Divers.* 2023;27(5):2185–215.
150. Fawzy SM, Loksha YM, El-Sadek M, Ibrahim SM, Beshay BY, Shamaa MM, et al. Synthesis of 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives as inhibitors for STAT3 enzymes of breast cancer. *Arch Pharm (Weinheim).*

2023;356(11):2300345.

151. Siddiqui SZ, Arfan M, Abbasi MA, Aziz-ur-Rehman, Shah SAA, Parveen R, et al. Design, synthesis of triazole-based scaffolds, N-(substitutedphenyl)-2-(5-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiol)acetamides: As potential anti-cholinesterase agents for neurodegenerative diseases. *J Mol Struct.* 2023;1289:135885.
152. Gökođlan E, Dere D, Bedir İ, Yelekçi K, Telci D, Küçükğüzel ŞG. Synthesis and investigation of cytotoxic effects of compounds derived from flurbiprofen. *J Mol Struct.* 2023;1289:135876.
153. Amjad H, Abbasi MA, Siddiqui SZ, Iqbal J, Rasool S, Ashraf M, et al. In vitro and in silico assessment of bioactivity properties and pharmacokinetic studies of new 3,5-disubstituted-1,2,4-triazoles. *J Mol Struct.* 2023;1275:134720.
154. Erensoy G, Ding K, Zhan CG, Çiftçi G, Yelekçi K, Duracık M, et al. Synthesis, in vitro and in silico studies on novel 3-aryloxymethyl-5-[(2-oxo-2-arylethyl)sulfanyl]-1,2,4-triazoles and their oxime derivatives as potent inhibitors of mPGES-1. *J Mol Struct.* 2023;1272:134154.
155. Varynskyi BO, Kaplaushenko AG. ESI-MS fragmentation pathways of some 1,2,4-triazole-3-thiones, the intermediate compounds in the synthesis of active pharmaceutical ingredients. *J Org Pharm Chem.* 2020;18(1(69)):22–33.
156. Mroczek T, Plech T, Wujec M. Novel Concept of Discrimination of 1,2,4-Triazole-3-thione and 3-Thiol Tautomers. *J Chromatogr Sci.* 2017;55(2):117–29.
157. Richardson K, Cooper K, Marriott MS, Tarbit MH, Troke PF, Whittle PJ. Design and Evaluation of a Systemically Active Agent, Fluconazole. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;544(1):4–11.
158. Glotzbecker B, Duncan C, Alyea E, Campbell B, Soiffer R. Important Drug Interactions in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: What Every Physician Should Know. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(7):989–1006.
159. Saravolatz LD, Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: A New Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):630–7.
160. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther.* 2007;29(9):1862–86.
161. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1558–65.
162. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and Flurazepam: A Multicenter, Placebo-Controlled Comparative Study in Outpatients with Insomnia. *J Clin Pharmacol.* 1990;30(5):461–7.
163. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. *Drugs Aging.* 1994;4(4):331–55.
164. Davis R, Whittington R, Bryson HM. Nefazodone. *Drugs.* 1997;53(4):608–36.

165. Loustaud-Ratti V, Debette-Gratien M, Jacques J, Alain S, Marquet P, Sautereau D, Rousseau A CP. Ribavirin: Past, present and future. *World J Hepatol.* 2016;8(2):123–30.
166. Dawson GW, Jue SG, Brogden RN. Alprazolam. *Drugs.* 1984;27(2):132–47.
167. Wellington K, Plosker GL. Rizatriptan. *Drugs.* 2002;62(10):1539–74.
168. Lamb HM, Adkins JC. Letrozole. *Drugs.* 1998;56(6):1125–40.
169. Sanford M, Plosker GL. Anastrozole. *Drugs.* 2008;68(9):1319–40.
170. Gultekin E, Kolcuoglu Y, Akdemir A, Sirin Y, Bektas H, Bekircan O. A Study On Synthesis, Biological Activities and Molecular Modelling of Some Novel Trisubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives. *ChemistrySelect.* 2018;3(31):8813–8.
171. Mermer A, Demirbaş N, Şirin Y, Uslu H, Özdemir Z, Demirbaş A. Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids. *Bioorg Chem.* 2018;78:236–48.
172. Bulut N, Kocyigit UM, Gecibesler IH, Dastan T, Karci H, Taslimi P, et al. Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazide moiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *J Biochem Mol Toxicol.* 2018;32(1):e22006.
173. Timur İ, Kocyigit ÜM, Dastan T, Sandal S, Ceribası AO, Taslimi P, et al. In vitro cytotoxic and in vivo antitumoral activities of some aminomethyl derivatives of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones—Evaluation of their acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes inhibition profiles. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019;33(1):e22239.
174. Riaz N, Iftikhar M, Saleem M, Aziz-ur-Rehman, Hussain S, Rehmat F, et al. New synthetic 1,2,4-triazole derivatives: Cholinesterase inhibition and molecular docking studies. *Results Chem.* 2020;2:100041.
175. Riaz N, Iftikhar M, Saleem M, Aziz-ur-Rehman, Ahmed I, Ashraf M, et al. A novel method for the synthesis of 1,2,4-triazole-derived heterocyclic compounds: enzyme inhibition and molecular docking studies. *J Iran Chem Soc.* 2020;17(5):1183–200.
176. Adiguzel R, Türkan F, Yildiko Ü, Aras A, Evren E, Onkol T. Synthesis and in silico studies of Novel Ru(II) complexes of Schiff base derivatives of 3-[(4-amino-5-thioxo-1,2,4-triazole-3-yl)methyl]-2(3H)-benzoxazolone compounds as potent Glutathione S-transferase and Cholinesterases Inhibitor. *J Mol Struct.* 2021;1231:129943.
177. Kiran PVR, Waiker DK, Verma A, Saraf P, Bhardwaj B, Kumar H, et al. Design and development of benzyl piperazine linked 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione conjugates as potential agents to combat Alzheimer's disease. *Bioorg Chem.* 2023;139:106749.



178. Khan S, Hussain R, Khan Y, Iqbal T, Khan MB, Al-Ahmary KM, et al. Insight into role of triazole derived Schiff base bearing sulfonamide derivatives in targeting Alzheimer's disease: Synthesis, characterization, in vitro and in silico assessment. *J Mol Struct.* 2024;1315:138845.
179. Mohamed NG, Sheha MM, Hassan HY, Abdel-Hafez LJM, Omar FA. Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl]-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors. *Bioorg Chem.* 2018;81:599–611.
180. Mermer A, Faiz O, Demirbas A, Demirbas N, Alagumuthu M, Arumugam S. Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies. *Bioorg Chem.* 2019;85:308–18.
181. D'Souza VT, Nayak J, D'Mello DE, Dayananda P. Synthesis and characterization of biologically important quinoline incorporated triazole derivatives. *J Mol Struct.* 2021;1229:129503.
182. Cebeci YU, Ceylan Ş, Karaoğlu ŞA. Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation of highly substituted indole-triazole hybrids. *J Mol Struct.* 2022;1250:131799.
183. Wu J, Ni T, Chai X, Wang T, Wang H, Chen J, et al. Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2018;143:1840–6.
184. Zveaghintseva M, Stingaci E, Pogrebnoi S, Smetanscaia A, Valica V, Uncu L, et al. Chromenol Derivatives as Novel Antifungal Agents: Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation. *Molecules.* 2021;26(14).
185. Madhu Sekhar M, Nagarjuna U, Padmavathi V, Padmaja A, Reddy NV, Vijaya T. Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2018;145:1–10.
186. Çavuşoğlu BK, Yurttaş L, Cantürk Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *Eur J Med Chem.* 2018;144:255–61.
187. Feng Y, Hao Y, Dong Y, Ren Y, Huang J, Zhang X, et al. Synthesis, crystal structure, in vitro antifungal activity and molecular docking of 3-(1-((4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)ethyl)-2H-benzopyran-2-one derivatives. *J Mol Struct.* 2024;1295:136735.
188. Pogaku V, Krishna VS, Sriram D, Rangan K, Basavoju S. Ultrasonication-ionic liquid synergy for the synthesis of new potent anti-tuberculosis 1,2,4-triazol-1-yl-pyrazole based spirooxindolopyrrolizidines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2019;29(13):1682–7.
189. Karczmarzyk Z, Swatko-Ossor M, Wysocki W, Drozd M, Ginalska G, Pachuta-Stec A, et al. New Application of 1,2,4-Triazole Derivatives as Antitubercular Agents. Structure, In Vitro Screening and Docking Studies. *Molecules.*

- 2020;25(24):6033.
190. Nesaragi AR, Kamble RR, Bayannavar PK, Shaikh SKJ, Hoolageri SR, Kodasi B, et al. Microwave assisted regioselective synthesis of quinoline appended triazoles as potent anti-tubercular and antifungal agents via copper (I) catalyzed cycloaddition. *Bioorg Med Chem Lett*. 2021;41:127984.
  191. Zhurilo NI, Chudinov M V, Matveev A V, Smirnova OS, Konstantinova ID, Miroshnikov AI, et al. Isosteric ribavirin analogues: Synthesis and antiviral activities. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(1):11–4.
  192. Wang Z, Yu Z, Kang D, Zhang J, Tian Y, Daelemans D, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(3):447–56.
  193. Lane T, Makarov V, Nelson JAE, Meeker RB, Sanna G, Riabova O, et al. N-Phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amine as a New Class of HIV-1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor. *J Med Chem*. 2023;66(9):6193–217.
  194. Mohassab AM, Hassan HA, Abdelhamid D, Abdel-Aziz M, Dalby KN, Kaoud TS. Novel quinoline incorporating 1,2,4-triazole/oxime hybrids: Synthesis, molecular docking, anti-inflammatory, COX inhibition, ulcerogenicity and histopathological investigations. *Bioorg Chem*. 2017;75:242–59.
  195. Tariq S, Alam O, Amir M. Synthesis, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-amines. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2018;351(3–4):e1700304.
  196. Muzaffar S, Shahid W, Riaz N, Saleem M, Ashraf M, Aziz-ur-Rehman, et al. Probing phenylcarbamoylazirane-1,2,4-triazole amides derivatives as lipoxygenase inhibitors along with cytotoxic, ADME and molecular docking studies. *Bioorg Chem*. 2021;107:104525.
  197. Shahid W, Ashraf M, Saleem M, Bashir B, Muzaffar S, Ali M, et al. Exploring phenylcarbamoylazirane-1,2,4-triazole thioethers as lipoxygenase inhibitors supported with in vitro, in silico and cytotoxic studies. *Bioorg Chem*. 2021;115:105261.
  198. Sari S, Kaynak FB, Dalkara S. Synthesis and anticonvulsant screening of 1,2,4-triazole derivatives. *Pharmacol Reports*. 2018;70(6):1116–23.
  199. Lingappa, M., Guruswamy, V & Bantal V. Synthesis and characterization of 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivative: Anticonvulsant activity. *Curr Chem Lett*. 2021;10(1):33–42.
  200. Hashemi SM, Emami S, Honarchian Masihi P, Shakiba A, Dehestani L, Ahangar N. Synthesis of 2-aryl-3-triazolyl-indoles from phenacyltriazole-derived hydrazones: Exploring new scaffolds for anticonvulsant activity. *J Mol Struct*. 2023;1276:134704.
  201. Tokala R, Bale S, Janrao IP, Vennela A, Kumar NP, Senwar KR, et al. Synthesis

- of 1,2,4-triazole-linked urea/thiourea conjugates as cytotoxic and apoptosis inducing agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2018;28(10):1919–24.
202. Naaz F, Ahmad F, Lone BA, Pokharel YR, Fuloria NK, Fuloria S, et al. Design and synthesis of newer 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole based Toposentin analogues as anti-proliferative agent targeting tubulin. *Bioorg Chem*. 2020;95:103519.
203. Patel KR, Brahmbhatt JG, Pandya PA, Daraji DG, Patel HD, Rawal RM, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as an anticancer agent. *J Mol Struct*. 2021;1231:130000.
204. Zhang XH, Kang HQ, Tao YY, Li YH, Zhao JR, Ya-Gao, et al. Identification of novel 1,3-diaryl-1,2,4-triazole-capped histone deacetylase 6 inhibitors with potential anti-gastric cancer activity. *Eur J Med Chem*. 2021;218:113392.
205. Šermukšnytė A, Kantminienė K, Jonuškienė I, Tumosienė I, Petrikaitė V. The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*. 2022;15(8).
206. Zengin M, Unsal Tan O, Arafa RK, Balkan A. Design and synthesis of new 2-oxoquinoxaliny-1,2,4-triazoles as antitumor VEGFR-2 inhibitors. *Bioorg Chem*. 2022;121:105696.
207. Siva Reddy B, Purna Chandra Rao G, Ramya Devi E, Prasad KRS, Nalla S. Synthesis and biological evaluation of 1,2,3-triazole incorporated pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine derivatives as anticancer agents. *Results Chem*. 2024;8:101598.
208. Sever B, Altıntop MD, Demir Y, Pekdoğan M, Akalın Çiftçi G, Beydemir Ş, et al. An extensive research on aldose reductase inhibitory effects of new 4H-1,2,4-triazole derivatives. *J Mol Struct*. 2021;1224:129446.
209. Fuh MT, Tseng CC, Li SM, Tsai SE, Chuang TJ, Lu CH, et al. Design, synthesis and biological evaluation of glycolamide, glycinamide, and  $\beta$ -amino carbonyl 1,2,4-triazole derivatives as DPP-4 inhibitors. *Bioorg Chem*. 2021;114:105049.
210. Le TD, Nguyen TC, Tran TMD, Hoang TKD, To KD, Nguyen MPH, et al. Studying the Structure and Evaluating  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition of Novel Acetamide Derivatives Incorporating 4-Ethyl-4H-1,2,4-Triazole Starting from 2-(Naphthalen-1-yl)Acetic Acid. *Asian J Org Chem*. 2024;13(6):e202400063.
211. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349(9064):1546–9.
212. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(2 Dementia):419–34.
213. Förstl H, Kurz A. Clinical features of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;249(6):288–90.

214. Çınar N. Alzheimer Hastalığında Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular. Türkiye Klin Nöroloji - Özel Konular. 2012;5(3):1–6.
215. Alzheimer's A. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(3):391–460.
216. Armstrong RA. What causes alzheimer's disease? *Folia Neuropathol.* 2013;51(3):169–88.
217. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.
218. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron.* 2009;63(3):287–303.
219. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921–3.
220. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43(8):1467–72.
221. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol.* 1989;46(8):849–53.
222. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;122(3):1131–5.
223. Mendez MF, Underwood KL, Zander BA, Mastri AR, Sung JH, Frey WH 2nd. Risk factors in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992;42(4):770–5.
224. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology.* 1999;52(1):78–84.
225. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol.* 2003;60(5):753–9.
226. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005;62(10):1556–60.
227. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87–105.

228. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid  $\beta$ -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(2):101–12.
229. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biol.* 2018;14:450–64.
230. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GYR, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2008;178(5):548–56.
231. Lee S, Cho HJ, Ryu JH. Innate Immunity and Cell Death in Alzheimer's Disease. *ASN Neuro.* 2021;13:17590914211051908.
232. Drummond E, Pires G, MacMurray C, Askenazi M, Nayak S, Bourdon M, et al. Phosphorylated tau interactome in the human Alzheimer's disease brain. *Brain.* 2020;143(9):2803–17.
233. Dolan PJ, Johnson GVW. The role of tau kinases in Alzheimer's disease. *Curr Opin Drug Discov Dev.* 2010;13(5):595–603.
234. Khan S, Hassan MI, Shahid M, Islam A. Nature's toolbox against tau aggregation: An updated review of current research. *Ageing Res Rev.* 2023;87:101924.
235. Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer Disease Pathogenesis: Insights From Molecular and Cellular Biology Studies of Oligomeric A $\beta$  and Tau Species. *Front Neurosci.* 2019;13:659.
236. Žnidaršič N, Štrbenc M, Grgurevič N, Snoj T. Potential revival of cholinesterase inhibitors as drugs in veterinary medicine. *Front Vet Sci.* 2023;10.
237. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(2):137–47.
238. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:43.
239. Verma A, Kumar Waiker D, Bhardwaj B, Saraf P, Shrivastava SK. The molecular mechanism, targets, and novel molecules in the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Chem.* 2022;119:105562.
240. BioRender: Scientific Image and Illustration Software [Internet]. 2024.
241. Fu J, Bao F, Gu M, Liu J, Zhang Z, Ding J, et al. Design, synthesis and evaluation of quinolinone derivatives containing dithiocarbamate moiety as multifunctional AChE inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020;35(1):118–28.
242. Davies, P and Maloney A. JF: Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1976;2:1403.

243. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer disease: Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol*. 1981;10(2):122–6.
244. Drachman DA, Leavitt J. Human Memory and the Cholinergic System: A Relationship to Aging? *Arch Neurol*. 1974;30(2):113–21.
245. Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):334–40.
246. Koellner G, Kryger G, Millard CB, Silman I, Sussman JL, Steiner T. Active-site gorge and buried water molecules in crystal structures of acetylcholinesterase from *Torpedo californica* Edited by R. Huber. *J Mol Biol*. 2000;296(2):713–35.
247. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chem Biol Interact*. 2010;187(1–3):10–22.
248. Zhang Y, Kua J, McCammon JA. Role of the Catalytic Triad and Oxyanion Hole in Acetylcholinesterase Catalysis: An ab initio QM/MM Study. *J Am Chem Soc*. 2002;124(35):10572–7.
249. Pezzementi L, Johnson K, Tsigelny I, Cotney J, Manning E, Barker A, et al. Amino acids defining the acyl pocket of an invertebrate cholinesterase. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2003;136(4):813–32.
250. Barak D, Kronman C, Ordentlich A, Ariel N, Bromberg A, Marcus D, et al. Acetylcholinesterase peripheral anionic site degeneracy conferred by amino acid arrays sharing a common core. *J Biol Chem*. 1994;269(9):6296–305.
251. Johnson G, Moore SW. The peripheral anionic site of acetylcholinesterase: structure, functions and potential role in rational drug design. *Curr Pharm Des*. 2006;12(2):217–25.
252. Boyko KM, Baymukhametov TN, Chesnokov YM, Hons M, Lushchekina S V, Konarev P V, et al. 3D structure of the natural tetrameric form of human butyrylcholinesterase as revealed by cryoEM, SAXS and MD. *Biochimie*. 2019;156:196–205.
253. Fang L, Pan Y, Muzyka JL, Zhan CG. Active site gating and substrate specificity of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase: insights from molecular dynamics simulations. *J Phys Chem B*. 2011;115(27):8797–805.
254. Suárez D, Díaz N, Fontecilla-Camps J, Field MJ. A Computational Study of the Deacylation Mechanism of Human Butyrylcholinesterase. *Biochemistry*. 2006;45(24):7529–43.
255. Borioni JL, Cavallaro V, Murray AP, Peñeñory AB, Puiatti M, García ME. Design, synthesis and evaluation of cholinesterase hybrid inhibitors using a natural steroidal alkaloid as precursor. *Bioorg Chem*. 2021;111:104893.
256. Hoffmann M, Stiller C, Endres E, Scheiner M, Gunesch S, Sotriffer C, et al. Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitors with Tunable Duration of Action by

- Chemical Modification of Transferable Carbamate Units Exhibit Pronounced Neuroprotective Effect in an Alzheimer's Disease Mouse Model. *J Med Chem.* 2019;62(20):9116–40.
257. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002;297(5580):353–6.
  258. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem.* 2009;110(4):1129–34.
  259. Bates KA, Verdile G, Li QX, Ames D, Hudson P, Masters CL, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- $\beta$  peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. *Mol Psychiatry.* 2009;14(5):469–86.
  260. Mito R, Raffelt D, Dhollander T, Vaughan DN, Tournier JD, Salvado O, et al. Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain.* 2018;141(3):888–902.
  261. Ghosh AK, Tang J. Prospects of  $\beta$ -Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *ChemMedChem.* 2015;10(9):1463–6.
  262. Michael F. E, James K, N. TP, S. AP, L. CJ, Bruno V, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1691–703.
  263. Zhao J, Liu X, Xia W, Zhang Y, Wang C. Targeting Amyloidogenic Processing of APP in Alzheimer's Disease. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:137.
  264. Khan T, Waseem R, Shahid M, Ansari J, Ahanger IA, Hassan I, et al. Recent advancement in therapeutic strategies for Alzheimer's disease: Insights from clinical trials. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102113.
  265. Dovey HF, John V, Anderson JP, Chen LZ, De Saint Andrieu P, Fang LY, et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem.* 2001;76(1):173–81.
  266. Tagami S, Yanagida K, Kodama TS, Takami M, Mizuta N, Oyama H, et al. Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of  $\gamma$ -Secretase. *Cell Rep.* 2017;21(1):259–73.
  267. Coric V, Salloway S, van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M, et al. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1324–33.
  268. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008;372(9634):216–23.
  269. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of A $\beta$  immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005;64(9):1553–62.
  270. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, et al. Safety, tolerability, and antibody response of active A $\beta$  immunotherapy with

- CAD106 in patients with Alzheimer's disease: Randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *Lancet Neurol.* 2012;11(7):597–604.
271. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–6.
272. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs.* 2021;81(12):1437–43.
273. Padda IS, Parmar M. Aducanumab [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 15 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/>.
274. H. van DC, J. SC, Paul A, J. BR, Christopher C, Michelle G, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9–21.
275. Hoy SM. Lecanemab: First Approval. *Drugs.* 2023;83(4):359–65.
276. Zhiyou C, Yu Z, Bin Z. Roles of Glycogen Synthase Kinase 3 in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(7):864–79.
277. Lovestone S, Boada M, Dubois B, Hüll M, Rinne JO, Huppertz HJ, et al. A Phase II Trial of Tideglusib in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;45:75–88.
278. Snitow ME, Bhansali RS, Klein PS. Lithium and Therapeutic Targeting of GSK-3. *Cells.* 2021;10(2):255.
279. Nygaard HB, Wagner AF, Bowen GS, Good SP, MacAvoy MG, Strittmatter KA, et al. A phase Ib multiple ascending dose study of the safety, tolerability, and central nervous system availability of AZD0530 (saracatinib) in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):35.
280. Turner RS, Hebron ML, Lawler A, Mundel EE, Yusuf N, Starr JN, et al. Nilotinib Effects on Safety, Tolerability, and Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol.* 2020;88(1):183–94.
281. Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, Imbimbo BP, Lozupone M, Santamato A, et al. Tau-Centric Targets and Drugs in Clinical Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016(1):3245935.
282. Tsai RM, Miller Z, Koestler M, Rojas JC, Ljubenkova PA, Rosen HJ, et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(2):215–24.
283. Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, Bentham P, Murray AD, Storey JMD, et al. Tau Aggregation Inhibitor Therapy: An Exploratory Phase 2 Study in Mild or Moderate Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;44:705–20.
284. Wischik CM, Edwards PC, Lai RYK, Roth M, Harrington CR. Selective inhibition of Alzheimer disease-like tau aggregation by phenothiazines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(20):11213–8.
285. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, Wilcock GK, Frisoni GB, Hardlund JH, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild



- or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10062):2873–84.
286. Rosales-Corral SA, Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, et al. Alzheimer's disease: Pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res*. 2012;52(2):167–202.
  287. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, et al. Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease: The TEAM-AD VA Cooperative Randomized Trial. *JAMA*. 2014;311(1):33–44.
  288. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, et al. Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4(5):43.
  289. Zeng K, Li M, Hu J, Mahaman YAR, Bao J, Huang F, et al. Ginkgo biloba Extract EGb761 Attenuates Hyperhomocysteinemia-induced AD Like Tau Hyperphosphorylation and Cognitive Impairment in Rats. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(1):89–99.
  290. Wang L, Yin YL, Liu XZ, Shen P, Zheng YG, Lan XR, et al. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener*. 2020;9(1):10.
  291. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006346.
  292. Liu P, Wang Y, Sun Y, Peng G. Neuroinflammation as a Potential Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Clin Interv Aging*. 2022;17:665–74.
  293. Onishi T, Maeda R, Terada M, Sato S, Fujii T, Ito M, et al. A novel orally active HDAC6 inhibitor T-518 shows a therapeutic potential for Alzheimer's disease and tauopathy in mice. *Sci Rep*. 2021;11(1):15423.
  294. Li Y, Sang S, Ren W, Pei Y, Bian Y, Chen Y, et al. Inhibition of Histone Deacetylase 6 (HDAC6) as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: A review (2010–2020). *Eur J Med Chem*. 2021;226:113874.
  295. Crismon ML. Tacrine: first drug approved for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 1994;28(6):744–51.
  296. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994;271(13):992–8.
  297. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drug Rev*. 2001;7(4):353–68.
  298. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(3):303–33.
  299. Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's

- disease: an update. *Clin Interv Aging*. 2007;2(1):17–32.
300. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2002;(3):CD001747.
  301. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401–25.
  302. Khusnutdinov RI, Shchadneva NA, Mayakova YY, Konovalova YS, Khazipova AN, Kutepov BI. Methylation of mono- and dicarboxylic acids with dimethyl carbonate catalyzed with binder-free zeolite NaY. *Russ J Org Chem*. 2017;53(2):163–8.
  303. Smeyne D, Verboom K, Bryan M, LoBue J, Shaikh A. Electrochemical esterification via oxidative coupling of aldehydes and alcohols. *Tetrahedron Lett*. 2021;68:152898.
  304. Jia Y, Guo X, Jia L, Zhao Z, Yang R, Zhang Y, et al. Novel asymmetrical bis-surfactants with naphthalene and two amide groups: Synthesis, foamability and foam stability. *J Mol Liq*. 2021;329:115534.
  305. Kumar V, Kumar R, Mazumder A. Design, Synthesis and in vitro Antibacterial Evaluation of Naphthalen-2-yloxy based Oxadiazole-2-thione Derivatives. *Asian J Chem*. 2021;33(2 SE-Articles):266–70.
  306. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961;7(2):88–95.
  307. Groenning M, Olsen L, van de Weert M, Flink JM, Frokjaer S, Jorgensen FS. Study on the binding of Thioflavin T to beta-sheet-rich and non-beta-sheet cavities. *J Struct Biol*. 2007;158(3):358–69.
  308. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem*. 2009;30(16):2785–91.
  309. Biovia DS. Dassault Systèmes; San Diego: 2020. BIOVIA, Dassault Systèmes [Discovery Studio Visualizer], [v21.1.0.020298], San Diego: Dassault Systèmes, [2020]. 2021.
  310. Kane JM, Staeger MA, Dalton CR, Miller FP, Dudley MW, Ogden AML, et al. 5-Aryl-3-(alkylthio)-4H-1,2,4-triazoles as selective antagonists of strychnine-induced convulsions and potential antispastic agents. *J Med Chem*. 1994;37(1):125–32.
  311. El-Messery SM, Hassan GS, Al-Omary FAM, El-Subbagh HI. Substituted thiazoles VI. Synthesis and antitumor activity of new 2-acetamido- and 2 or 3-propanamido-thiazole analogs. *Eur J Med Chem*. 2012;54:615–25.
  312. Braga SFP, Martins LC, da Silva EB, Sales Júnior PA, Murta SMF, Romanha AJ, et al. Synthesis and biological evaluation of potential inhibitors of the cysteine

- proteases cruzain and rhodesain designed by molecular simplification. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(6):1889–900.
313. Bhanushali U, Rajendran S, Sarma K, Kulkarni P, Chatti K, Chatterjee S, et al. 5-Benzylidene-2,4-thiazolidenedione derivatives: Design, synthesis and evaluation as inhibitors of angiogenesis targeting VEGFR-2. *Bioorg Chem.* 2016;67:139–47.
314. Li SY, Wang XB, Xie SS, Jiang N, Wang KDG, Yao HQ, et al. Multifunctional tacrine–flavonoid hybrids with cholinergic,  $\beta$ -amyloid-reducing, and metal chelating properties for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem.* 2013;69:632–46.
315. Hamulakova S, Janovec L, Hrabínova M, Spilovská K, Korabecny J, Kristian P, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Tacrine Derivatives and Tacrine–Coumarin Hybrids as Cholinesterase Inhibitors. *J Med Chem.* 2014;57(16):7073–84.

## 8. EKLER

### EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu

#### Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-3-Tiyo-N-Sübstitüeamit Türevlerinin Sentezi Ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etkilerinin Araştırılması

##### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |             |                  |
|-------------------|---------------------|-------------|------------------|
| % <b>17</b>       | % <b>10</b>         | % <b>14</b> | % <b>9</b>       |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR    | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

##### BİRİNCİL KAYNAKLAR

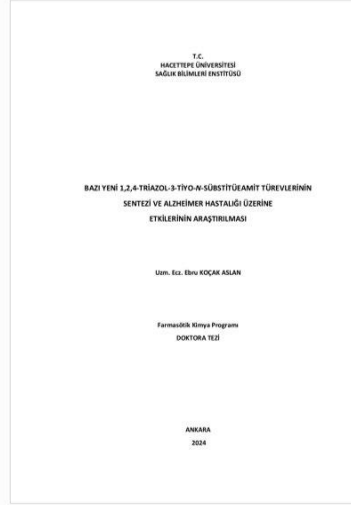
|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>1</b> | <b>acikbilim.yok.gov.tr</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>8</b> |
| <b>2</b> | Adamczyk, M.. "Nonproteinogenic amino acids: an efficient asymmetric synthesis of (S)-(-)-acromelobic acid and (S)-(-)-acromelobinic acid", Tetrahedron, 200208<br>Yayın                                     | % <b>1</b> |
| <b>3</b> | <b>9lib.net</b><br>İnternet Kaynağı  | % <b>1</b> |
| <b>4</b> | Yılmaz, Nalan. "Yeni Triazol ve Triazolotiyadiazin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etki Çalışmaları", Anadolu University (Turkey), 2022<br>Yayın   | % <b>1</b> |
| <b>5</b> | Iraj Mohammadpoor-Baltork, Ahmad Reza Khosropour, Majid Moghadam, Shahram Tangestaninejad et al. "One-pot synthesis of 2,3-disubstituted-2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-ones using [Hmim][NO3]: An eco-friendly | % <b>1</b> |

**EK-2: Tez Çalışması Orjinallik Raporu Dijital Makbuz****Dijital Makbuz**

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ebru KOÇAK  
Ödev başlığı: Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-3-Tiyo-N-Sübstitüeamit Türevlerinin S...  
Gönderi Başlığı: Bazı Yeni 1,2,4-Triazol-3-Tiyo-N-Sübstitüeamit Türevlerinin S...  
Dosya adı: turnitin.docx  
Dosya boyutu: 74.27M  
Sayfa sayısı: 235  
Kelime sayısı: 30,599  
Karakter sayısı: 228,880  
Gönderim Tarihi: 13-Kas-2024 08:50ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2518016855



## 9. ÖZGEÇMİŞ