

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

**5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTE  
ÇALIŞMALARI**

**Uzm. Ecz. Merve ZENGİN**

**Farmasötik Kimya Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA  
2024**



T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT  
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTE  
ÇALIŞMALARI

Uzm. Ecz. Merve ZENGİN

Farmasötik Kimya Programı  
DOKTORA TEZİ

ANKARA  
2024

**5-Süstitüe-2-metilbenzensülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Farmakolojik  
Aktivite Çalışmaları**

**Öğrenci: Uzm. Ecz. Merve ZENGİN**

**Danışman: Prof. Dr. Ayla BALKAN**

Bu tez çalışması 20/12/2024 tarihinde, jürimiz tarafından “Farmasötik Kimya Programı”nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

**Üye:** *Prof. Dr. Erhan PALASKA*  
*Hacettepe Üniversitesi*

**Üye:** *Prof. Dr. Oya ÜNSAL TAN*  
*Hacettepe Üniversitesi*

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

**Üye:** *Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL*  
*Ankara Üniversitesi*

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

24 Aralık 2024

*Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ 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).

20 /12/2024

Merve ZENGİN

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 danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6.2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7.1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.*

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

## ETİK BEYAN

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

*Uzm. Ecz. Merve ZENGİN*

## TEŞEKKÜR

Farmasötik kimya alanına ilk adımı atmamı sağlayan, lisansüstü eğitim hayatımda büyük emeği olan, bilgi birikimi ve yapıcı bakış açısıyla destek veren ve yol gösteren çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Çalışmalarım boyunca Anabilim Dalı olanaklarından en iyi şekilde faydalanmamı sağlayan ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nesrin Gökhan Kelekçi'ye,

Akademik hayatımda desteğini her zaman hissettiğim, bilgisini ve deneyimlerini paylaşarak bana farklı bir bakış açısı kazandıran, sorularımı hiçbir zaman yanıtsız bırakmayan, tecrübelerine ve fikirlerine değer verdiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oya Ünsal Tan'a,

Çalışmalarım sırasında bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasında emeği olan Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

NMR spektrumlarındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e,  
Biyolojik aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Reem K. Arafa'ya ve Sayın Prof. Dr. Suna Sabuncuoğlu'na,

LC-HRMS analizini gerçekleştiren Sayın Yük. Kimyager Muharrem Cenk'e,  
Moleküler modelleme konusunda bilgilerini içtenlikle paylaşan ve desteğini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Suat Sarı'ya,

Aynı yolları birlikte yürüdüğümüz, zorlu durumlarda her zaman birbirimize destek olup bir çıkar yol bulmaya çalıştığımız, iyi ki var dediğim kıymetli arkadaşım Dr. Ecz. Ebru Koçak Aslan'a,

Her zaman ilgi ve desteklerini hissettiğim Anabilim Dalımızın çok değerli öğretim üyesi hocalarıma, kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde tarifsiz emeği olan canım anneme ve babama, varlıkları ile bana güç veren kardeşlerime,

Sonsuz sabrı ve anlayışı ile her zaman destek olan, hayatın yükünü hafifleten değerli eşim Zafer Zengin'e,

Enerjisiyle hayatımızı renklendiren, gülüşü ile içimizi ısıtan ve varlığından güç aldığım canım kızım İpek'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Zengin, M., 5-Süstitüe-2-metilbenzensülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Farmakolojik Aktivite Çalışmaları, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Doktora Tezi, Ankara 2024.** İki farklı moleküler mekanizmayı hedefleyen dual hedefli bileşiklerin keşfi, antikanser ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında oldukça popüler bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu bağlamda, karbonik anhidraz IX ve vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-2, antikanser etkili yeni bileşiklerin keşfinde önemli terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır. Bu çalışmada, CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinaz üzerinde dual inhibitör etki göstermesi hedeflenen 2-metilbenzensülfonamit taşıyan 4-tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion türevi toplam otuz iki yeni bileşik sentezlenmiş ve yapıları IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR ve HRMS spektral analiz yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri referans bileşikler olan dorzolamit ve asetazolamit ile karşılaştırılarak incelenmiştir. En güçlü CAIX inhibitör etkiye sahip altı bileşiğin (**3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**) VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri sorafenib ile karşılaştırılarak test edilmiş, ayrıca MCF-7 meme kanser hücre hattı ve 3T3 fare fibroblast hücre hattına karşı sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. 4-Tiyazolidinon türevi **3b** (CAIX IC<sub>50</sub>= 0,035 µM, VEGFR-2 IC<sub>50</sub>= 0,093 µM) ve 2,4-tiyazolidindion türevi **6i**'nin (CAIX IC<sub>50</sub>= 0,041 µM, VEGFR-2 IC<sub>50</sub>= 0,048 µM), CAIX ve VEGFR-2 enzimleri üzerinde dual inhibitör etki gösteren en güçlü bileşikler olduğu belirlenmiştir. **Bileşik 3b** ve **6i**'nin CAIX ve VEGFR-2 enzimlerinin aktif bölgelerindeki olası protein-ligand etkileşimlerini tespit etmek amacıyla moleküler kenetleme çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca, tüm hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri *in silico* olarak değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Karbonik anhidraz IX, dual inhibisyon, 4-tiyazolidinon, 2,4-tiyazolidindion, VEGFR-2.

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: THD-2022-19967).



## ABSTRACT

**Zengin, M., Synthesis and Pharmacological Activity Studies of 5-Substituted-2-methylbenzenesulfonamide Derivatives, Hacettepe University, Graduate School of Health Sciences, PhD Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2024.** The discovery of dual-target compounds aimed at two different molecular mechanisms has become a popular approach in anticancer drug development studies. In this regard, carbonic anhydrase IX enzyme and vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase have emerged as important therapeutic targets in the discovery of new anticancer compounds. In this study, a total of thirty-two new compounds were synthesized, including 4-thiazolidinone/2,4-thiazolidinedione derivatives carrying 2-methylbenzenesulfonamide, which are targeted to have dual inhibitory effects on CAIX and VEGFR-2 enzymes and their structures were elucidated using IR,  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR, and HRMS spectral analysis methods. The inhibitory effects of the compounds on the CAIX enzyme were investigated by comparing them to the reference compounds dorzolamide and acetazolamide. The inhibitory activities of the six compounds (**3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** and **6i**) with the most powerful CAIX inhibitory effect on VEGFR-2 enzyme were tested by comparing them with sorafenib, and their cytotoxic effects on the MCF-7 breast cancer cell line and 3T3 mouse fibroblast cell line were evaluated. The 4-thiazolidinone derivative **3b** (CAIX  $\text{IC}_{50}$  = 0.035  $\mu\text{M}$ , VEGFR-2  $\text{IC}_{50}$  = 0.093  $\mu\text{M}$ ) and the 2,4-thiazolidinedione derivative **6i** (CAIX  $\text{IC}_{50}$  = 0.041  $\mu\text{M}$ , VEGFR-2  $\text{IC}_{50}$  = 0.048  $\mu\text{M}$ ) were identified as the most potent dual inhibitors of the CAIX and VEGFR-2 enzymes. Molecular modeling studies were conducted to identify possible protein-ligand interactions in the active sites of the CAIX and VEGFR-2 enzymes for compounds **3b** and **6i**. Additionally, the physicochemical properties of all target compounds were evaluated *in silico*.

**Keywords:** Carbonic anhydrase IX, Dual inhibition, 4-Thiazolidinones, 2,4-Thiazolidinediones, VEGFR-2

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (Project number: THD-2022-19967).

## 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	xii
TABLolar	xx
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>11</b>
2.1. 4-Tiyazolidinonlar	11
2.1.1. 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri	13
2.1.2. 4-Tiyazolidinonların Kimyasal Özellikleri	19
2.1.3. 4-Tiyazolidinonların Spektral Özellikleri	23
2.1.4. 4-Tiyazolidinonların Biyolojik Özellikleri	30
2.2. 2,4-Tiyazolidindionlar	45
2.2.1. 2,4-Tiyazolidindionların Sentez Yöntemleri	45
2.2.2. 2,4-Tiyazolidindionların Kimyasal Özellikleri	51
2.2.3. 2,4-Tiyazolidindionların Spektral Özellikleri	56
2.2.4. 2,4-Tiyazolidindionların Biyolojik Özellikleri	60
2.3. Kanser Hastalığı	73
2.3.1. Kanser Oluşum Mekanizmaları ve Terapötik Hedefler	74
2.3.2. Kanser Hücrelerinde Hipoksi	77
2.3.3. CAIX Enzimi ve Kanser Tedavisindeki Yeri	81
2.3.4. VEGFR-2 Tirozin Kinaz ve Kanser Tedavisindeki Yeri	87
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>94</b>
3.1. Kimyasal Çalışmalar	94
3.1.1. Materyal	94

3.1.2. Sentez Çalışmaları	94
3.1.3. Analitik Yöntemler	95
3.1.4. Spektral ve Kromatografik Yöntemler	96
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	97
3.2.1. <i>İn vitro</i> CAIX İnhibitör Aktivite Testi	97
3.2.2. <i>İn vitro</i> VEGFR-2 İnhibitör Aktivite Testi	98
3.2.3. Sitotoksisite Testi	99
3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları	99
3.4. <i>İn Siliko</i> Fizikokimyasal Parametreler	99
<b>4. BULGULAR</b>	<b>102</b>
4.1. Kimyasal Bulgular	102
4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları	151
4.2.1. CAIX İnhibitör Aktivite Bulguları	151
4.2.2. VEGFR-2 İnhibitör Aktivite Bulguları	152
4.2.3. MCF-7 Hücrelerinde Sitotoksisite Bulguları	152
4.2.4. 3T3 Fare Fibroblast Hücrelerinde Sitotoksisite Bulguları	153
4.3. Moleküler Modelleme Bulguları	154
4.4. <i>İn Siliko</i> Fizikokimyasal Parametre Bulguları	156
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>158</b>
5.1. Kimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	158
5.2. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi	177
5.3. Moleküler Modelleme Bulgularının Değerlendirilmesi	180
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>184</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>186</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>210</b>
EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu	
EK-2: Tez Çalışması Orjinallik Raporu Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>CAIX</b>	Karbonik anhidraz IX
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Dötero kloroform
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamit
<b>DMSO</b>	Dimetil sülfoksit
<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dötero dimetil sülfoksit
<b>ESI</b>	Elektrosprey iyonizasyon
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<b>HIF</b>	Hipoksi ile indüklenbilir faktör
<b>MD</b>	Mikrodalga
<b>MES</b>	Maksimal elektroşokla indüklenen nöbet
<b>MİK</b>	Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>MTT</b>	3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
<b>NOE</b>	Nuclear Overhauser Effect
<b>NOESY</b>	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	Peroksizom Proliferator-Aktive Reseptör- $\gamma$
<b>TEA</b>	Trietilamin
<b>VEGF</b>	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>VEGFR-2</b>	Vasküler endotelyal büyüme faktör reseptörü-2
<b>ZBG</b>	Çinko bağlayıcı grup

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Sülfonamid grubu taşıyan bazı ilaç molekülleri.	5
1.2. Sülfonamid grubu taşıyan CA ve VEGFR-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları.	6
1.3. 4-Tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion yapısı taşıyan bazı CAIX ve VEGFR-2 inhibitörü bileşikler.	7
1.4. Hedef bileşiklerin tasarımı.	8
2.1. 4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması.	11
2.2. 2-/3-/5-Sübstitüe-4-tiyazolidinonların genel yapısı.	11
2.3. 2-İmino-4-tiyazolidinon ve 2-amino-4-tiyazolonun yapısı.	12
2.4. 2-(2,4-Dimetoksifenil)amino-4-tiyazolidinon yapısının tautomerleri.	12
2.5. Aril/heteroaril aldehitler, alifatik/arilaminler ve sübstitüe merkptoasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.	13
2.6. Aril/heteroaril alkoller, aril/heteroaril aminler ve merkptoasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.	13
2.7. Benziliden-anilin türevleri ve merkptoasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.	14
2.8. N-Aril/heteroaril-2-kloro/bromoasetamidlerden hareketle 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	14
2.9. 2-Kloro-N-(sübstitüefenil)asetamid ve 2-(sübstitüefenil)-4-izotiyosiyanatotiyofenin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	15
2.10. Tiyoüre türevleri ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	15
2.11. Disübstitüe tiyoüre türevleri ve kloroasetil klorürün reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	15
2.12. Disübstitüe tiyoüre ve asetat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	16
2.13. Disübstitüe tiyoüre, sübstitüe aldehitler ve kloroasetik asitin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	16
2.14. Disübstitüe tiyoüre ve dialkil asetlen dikarboksilat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	16
2.15. Tiyosemikarbazit ve etil bromoasetatın reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	17

<b>2.16.</b>	4-Floro- <i>N</i> -(4-metil-5-(2-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)hidrazin karbonil)tiyazol-2-il)benzamid sentezi.	17
<b>2.17.</b>	Tiyosemikarbazon ve asetat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	18
<b>2.18.</b>	Tiyosemikarbazon türevleri ve maleik anhidridin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	18
<b>2.19.</b>	2-Kloroester türevleri ve tiyoüenin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	18
<b>2.20.</b>	Tiyoglikolik asit ve siyanamidin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.	19
<b>2.21.</b>	4-Tiyazolidinon türevlerinin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonu.	19
<b>2.22.</b>	2-(Süstitüefenil)imino-4-tiyazolidinonların malononitriller ile reaksiyonu.	20
<b>2.23.</b>	2-Arilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin DMF:DMA varlığında ısıtılmasıyla 5-(dimetilamino)metiliden-2-arilimino-4-tiyazolidinonların eldesi.	20
<b>2.24.</b>	2-Amino-4-tiyazolidinonun formalin ile reaksiyonu.	21
<b>2.25.</b>	2,3-Disüstitüe-4-tiyazolidinonların hidrojen peroksit/potasyum permanganat ile reaksiyonu.	21
<b>2.26.</b>	2,3-Disüstitüe-4-tiyazolidinonların potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.	21
<b>2.27.</b>	2,3-Disüstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin Raney nikeli ile reaksiyonu.	22
<b>2.28.</b>	2-Fenil-3-süstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin lityum alüminyum hidrür ile reaksiyonu.	22
<b>2.29.</b>	2-Amino-5,5-dimetil-4-tiyazolonun sülfürik asit:su karışımındaki reaksiyonu.	22
<b>2.30.</b>	5-Süstitüebenzil-2-imino-4-tiyazolidinonun sodyum hidroksit:su karışımındaki reaksiyonu.	22
<b>2.31.</b>	2,2,3-trisüstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin <i>Lawesson's</i> reaktifi ile reaksiyonu.	23
<b>2.32.</b>	5-Benziliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinonun epiklorohidrin ile reaksiyonu.	23
<b>2.33.</b>	4-(4-Tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzensülfonamid ve 4-((5-(2-oksoindolin-3-iliden)-4-tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzen sülfonamid yapılarının kimyasal kayma değerleri.	24
<b>2.34.</b>	2-Fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve 5-süstitüebenziliden-2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	25

2.35.	5-Sübstitübenziliden-2-heteroarilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	26
2.36.	(2Z)-2-(4-metilpiridin-2-il)imino-4-tiyazolidinon yapısının keto-enol tautomerlerinin kimyasal kayma değerleri.	26
2.37.	4-Adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	27
2.38.	5-Ariliden-3-izobütil-2-(fenilimino)-4-tiyazolidinon türevlerindeki metilen protonunun kimyasal kayma değeri.	28
2.39.	5-Ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	28
2.40.	3-İzobütil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon yapısının ve 5-ariliden-3-izobütil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin <sup>13</sup> C-NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri	29
2.41.	2-İmino-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.	29
2.42.	4-Tiyazolidinon halkası taşıyan bazı ilaç molekülleri.	30
2.43.	Bileşik 1a-d, 2a-b, 3 ve 4'ün kimyasal yapıları.	32
2.44.	Bileşik 5-8'in kimyasal yapıları.	34
2.45.	Bileşik 9a-b, 10, 11a-b, 12, 13a-b ve 14'ün kimyasal yapıları.	36
2.46.	Bileşik 15a-b, 16a-b ve 17'nin kimyasal yapıları.	37
2.47.	Bileşik 18-20'nin kimyasal yapıları.	38
2.48.	Bileşik 21a-b, 22a-b, 23 ve 24a-b'nin kimyasal yapıları.	40
2.49.	Bileşik 25, 26a-b ve 27a-c'nin kimyasal yapıları.	41
2.50.	Bileşik 28-30'un kimyasal yapıları.	43
2.51.	Bileşik 31-34'ün kimyasal yapıları.	44
2.52.	2,4-Tiyazolidindion halkasının numaralandırılması.	45
2.53.	2,4-Tiyazolidindion halkasının tautomerik formları.	45
2.54.	Tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	46
2.55.	Tiyoüre ve 2-bromo-3-(hidroksifenil)propannitrilin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	46
2.56.	Tiyosemikarbazon ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	47
2.57.	Tiyosemikarbazit ve 2,2-dikloro-3-feniloksiranın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	47
2.58.	Tiyosemikarbazit veya tiyosemikarbazon türevlerinin dimetil asetilen dikarboksilat ile reaksiyonu sonucu 2,4-tiyazolidindion sentezi.	47

2.59.	Potasyum tiyokarbamat ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	48
2.60.	Ditiyokarbamat türevleri ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion halkasının sentezi.	48
2.61.	2-Tiyokso-1,3-tiyazinan-4-on ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	48
2.62.	İzosiyanat türevleri ve tiyoglikolik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion halkasının sentezi.	49
2.63.	Potasyum tiyosiyanat ve etil kloroasetatın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	49
2.64.	Tiyosiyanatoasetik asit ve aromatik aldehytlerin reaksiyonu ile 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion sentezi.	49
2.65.	<i>N</i> -Süstitüeizotiyosiyanat türevleri ve bromoasetil bromürün reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	50
2.66.	Fenil izotiyosiyanat ve benzilik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	50
2.67.	Rodanin türevlerinden hareketle 2,4-tiyazolidindion sentezi.	51
2.68.	Karbon disülfür, primer aminler ve metil bromoasetatın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.	51
2.69.	2,4-Tiyazolidindion türevlerinin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonu.	52
2.70.	2,4-Tiyazolidindion halkasının akrilonitril türevleri ile reaksiyonu.	52
2.71.	2,4-Tiyazolidindionun etil ortoformat ile reaksiyonu.	53
2.72.	3-Fenil-2,4-tiyazolidindionun fenil izotiyosiyanat ile reaksiyon.	53
2.73.	( <i>Z</i> )-5-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindionun formaldehit ve morfolin, piperidin ya da süstitüte piperazinler ile reaksiyonu.	53
2.74.	5-Süstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kloroasetil klorür/ bromoasetil bromür ile baz varlığında reaksiyonu.	54
2.75.	2,4-Tiyazolidindion/5-süstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin 2-kloro/bromo- <i>N</i> -süstitüeasetamit türevleri ile reaksiyonu.	54
2.76.	2,4-Tiyazolidindion türevlerinin <i>meta</i> -kloroperoksibenzoik asit ile reaksiyonu.	55
2.77.	2,4-Tiyazolidindionun <i>Lawesson's</i> reaktifi veya fosfor pentasülfid ile reaksiyonu.	55
2.78.	2,4-Tiyazolidindionun fosforil klorür ile reaksiyonu.	55



<b>2.79.</b>	5-(4-(2-(5-Etilpiridin-2-il)etoksi)benziliden)-2,4-tiyazolidindionun <i>E</i> ve <i>Z</i> izomerlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değerleri	56
<b>2.80.</b>	Metil 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat ve 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.	57
<b>2.81.</b>	2-(3-(4-((3-Benzil-2,4-tiyazolidindion-5-iliden)metil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il)fenoksi)- <i>N</i> -arilasetamid türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.	57
<b>2.82.</b>	3-Metil/etil-5-(6-metil-4-okso-4 <i>H</i> -kromen-3-il-metilen)-2,4-tiyazolidindion türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.	58
<b>2.83.</b>	5-Ariliden-3-(3-nitrobenzil)-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	58
<b>2.84.</b>	5-Sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit ve metil 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat türevlerinin kimyasal kayma değerleri.	59
<b>2.85.</b>	( <i>Z</i> )-5-(3,4-Diklorobenziliden)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil)-2,4-tiyazolidindionun kimyasal kayma değerleri.	59
<b>2.86.</b>	3-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)-5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.	60
<b>2.87.</b>	2,4-Tiyazolidindion yapısı taşıyan antidiyabetik ilaç molekülleri.	61
<b>2.88.</b>	2,4-Tiyazolidindion yapısı taşıyan antikanser etkili moleküller.	62
<b>2.89.</b>	Bileşik 35a-b, 36a-b, 37a-b ve 38'in kimyasal yapıları.	63
<b>2.90.</b>	Bileşik 39-42'nin kimyasal yapıları.	65
<b>2.91.</b>	Bileşik 43a-b, 44, 45a-b ve 46'nın kimyasal yapıları.	67
<b>2.92.</b>	Bileşik 47, 48a-c, 49 ve 50a-b'nin kimyasal yapıları.	69
<b>2.93.</b>	Bileşik 51a-b, 52a-b ve 53'ün kimyasal yapıları.	70
<b>2.94.</b>	Bileşik 54, 55, 56a-d ve 57'nin kimyasal yapıları.	71
<b>2.95.</b>	Bileşik 58a-b, 59 ve 60a-b'nin kimyasal yapıları.	73
<b>2.96.</b>	Hanahan ve Weinberg tarafından bildirilen kansere ait ayırt edici özellikler ve bu özellikleri hedefleyen antikanser ajanlar.	76
<b>2.97.</b>	HIF-1 $\alpha$ 'nın, normoksi ve hipoksi koşullarında sırasıyla proteozomal degradasyonu ve stabilizasyonu.	79
<b>2.98.</b>	Hipoksik kanser hücresinde CAIX ve VEGF ekspresyonu.	81
<b>2.99.</b>	CAIX enziminin yapısı.	83
<b>2.100.</b>	CA kataliziyle karbondioksidin hidrasyonu.	84

2.101.	CAIX etki mekanizması.	85
2.102.	CAIX enziminin üç boyutlu yapısı (a), CAIX enzim inhibitörlerinin tasarımı (b).	86
2.103.	VEGFR-2 aracılı sinyal iletimi.	88
2.104.	Reseptör tirozin kinazların yapısı ve ATP bağlanma bölgesi.	89
2.105.	Etki mekanizmalarına göre kinaz inhibitörleri.	90
2.106.	Sorafenibin farmakoforik grupları ve VEGFR-2'nin tirozin kinaz alanındaki esansiyel amino asitler.	91
4.1.	Bileşik 3a'nın IR spektrumu.	105
4.2.	Bileşik 3a'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	105
4.3.	Bileşik 3a'nın HRMS spektrumu.	105
4.4.	Bileşik 3b'nin IR spektrumu.	107
4.5.	Bileşik 3b'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	107
4.6.	Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu.	107
4.7.	Bileşik 3e'nin IR spektrumu.	111
4.8.	Bileşik 3e'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	111
4.9.	Bileşik 3e'nin HRMS spektrumu.	111
4.10.	Bileşik 3k'nın IR spektrumu.	118
4.11.	Bileşik 3k'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	118
4.12.	Bileşik 3k'nın HRMS spektrum.	118
4.13.	Bileşik 3o'nun IR spektrumu.	123
4.14.	Bileşik 3o'nun <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	123
4.15.	Bileşik 3o'nun HRMS spektrumu.	123
4.16.	Bileşik 3p'nin IR spektrumu.	125
4.17.	Bileşik 3p'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	125
4.18.	Bileşik 3p'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).	125
4.19.	Bileşik 3p'nin HRMS spektrumu.	126
4.20.	Bileşik 6d'nin IR spektrumu.	134
4.21.	Bileşik 6d'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	134
4.22.	Bileşik 6d'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.	135
4.23.	Bileşik 6d'nin HRMS spektrumu.	135
4.24.	Bileşik 6g'nin IR spektrumu.	139
4.25.	Bileşik 6g'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	139
4.26.	Bileşik 6g'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.	140

4.27.	Bileşik 6g'nin HRMS spektrumu.	140
4.28.	Bileşik 6i'nin IR spektrumu.	143
4.29.	Bileşik 6i'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	143
4.30.	Bileşik 6i'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.	144
4.31.	Bileşik 6i'nin HRMS spektrumu.	144
4.32.	Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri.	153
4.33.	(A) Asetazolamidin CAIX aktif bölgesi ile etkileşiminin iki boyutlu gösterimi, (B) sorafenibin VEGFR-2 aktif bölgesi ile etkileşiminin iki boyutlu gösterimi.	154
4.34.	Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin CAIX aktif bölgesi ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.	155
4.35.	Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin VEGFR-2 aktif bölgesi ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.	155
5.1.	Hedef bileşiklerin genel sentez şeması.	158
5.2.	2-Kloro- <i>N</i> -(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamidin sentez mekanizması.	159
5.3.	2-Metil-5-((4-okso-2-tiyazolidin-2-iliden)amino)benzen sülfonamidin sentez mekanizması.	159
5.4.	5-((5-(Süstitübenziliden)-4-okso-2-tiyazolidin-2-iliden)amino)-2-metil benzen sülfonamid türevlerinin sentez mekanizması.	160
5.5.	2,4-Tiyazolidindion halkasının sentez mekanizması.	161
5.6.	5-Süstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentez mekanizması.	161
5.7.	2-(5-Süstitübenziliden-2,4-diokso-2-tiyazolidin-3-il)- <i>N</i> -(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamid türevlerinin sentez mekanizması.	162
5.8.	Bileşik 1'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	164
5.9.	Bileşik 1'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.	165
5.10.	Bileşik 2'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	166
5.11.	Bileşik 2'nin DMSO-d <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumunda görülen <i>E</i> ve <i>Z</i> izomerlerine ait kimyasal kayma değerleri.	166
5.12.	Bileşik 3a-r'nin yapısındaki NH ve C=CH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri.	167
5.13.	Bileşik 3l'nin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	169
5.14.	Bileşik 3b'nin LC-HRMS kromatogramı.	170
5.15.	Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu (Rt: 19,993 dk).	171
5.16.	Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu (Rt: 20,542 dk).	172

<b>5.17.</b>	Bileşik 3b'nin MS/MS spektrumları.	173
<b>5.18.</b>	Bileşik 3b'nin kütle spektrumunda m/z değerlerine göre oluşması öngörülen parçalanma ürünleri.	174
<b>5.19.</b>	Bileşik 6a-o'nun <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.	175
<b>5.20.</b>	Bileşik 6k'nın <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.	176
<b>5.21.</b>	Bileşik 6f'nin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu ve flor atomuna komşu aromatik karbonlara ait kimyasal kayma değerleri.	177
<b>5.22.</b>	Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin CAIX enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.	181
<b>5.23.</b>	Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin VEGFR-2 enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.	183

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>1.1.</b>	Sentezi yapılan hedef bileşiklerin kimyasal yapıları.	10
<b>2.1.</b>	FDA onaylı VEGFR-2 inhibitörü ilaçlar.	92
<b>4.1.</b>	Bileşik 5a-o'nun yüzde verimleri, erime noktaları ve literatür erime noktaları.	129
<b>4.2.</b>	Hedef bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri.	151
<b>4.3.</b>	Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri.	152
<b>4.4.</b>	Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.	153
<b>4.5.</b>	Bileşiklerin hesaplanan serbest bağlanma enerjileri ( $\Delta G$ kcal/mol).	156
<b>4.6.</b>	Hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri.	156
<b>5.1</b>	Hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve yüzde verimleri.	162

## 1. GİRİŞ

Kanser; genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisiyle hücrelerin büyümesini ve bölünmesini kontrol eden genlerin mutasyonu, aşırı aktivasyonu veya fonksiyon kaybı sonucu oluşan, kontrolsüz hücre bölünmesi ve metastaz ile karakterize edilen, son yıllarda oldukça yaygın görülen ölümcül bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün açıklamış olduğu verilere göre; 2022 yılında 20 milyon yeni kanser vakasının görüldüğü ve aynı yıl içinde 9,7 milyon kişinin kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir. Kanser teşhisinden sonraki 5 yıl içinde hayatta kalan insan sayısı ise 53,5 milyon olarak bilinmektedir. Verilere göre, yaklaşık 5 kişiden 1'i yaşamı boyunca kansere yakalanırken, yaklaşık 9 erkekten 1'i ve 12 kadından 1'i bu hastalıktan ötürü hayatını kaybetmektedir. 2050 yılında kanser vaka sayısının tüm dünyada 35 milyonu aşacağı öngörülmektedir. Hızla artan küresel kanser yükü, dünya nüfusunun büyümesinin ve yaşlanmasının yanı sıra, insanların tütün, alkol, obezite ve hava kirliliği gibi kanser riskini arttıran faktörlere daha fazla maruz kalmasından kaynaklanmaktadır (1).

Kanser hücrelerinde meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikler, onkogenleri aktive eden ve tümör baskılayıcı genleri devre dışı bırakan mutasyonlara yol açar; bu durum kanserin malign yani kötü huylu fenotipe geçişini ve vücuttaki farklı doku ve organlara yayılmasını kolaylaştırmaktadır (2). Kanser oluşumunda genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin etkisi de oldukça fazladır. İyonlaştırıcı ve ultraviyole radyasyon gibi fiziksel kanserojenlerin yanı sıra asbest maruziyeti, arsenik ve aflatoksin içeren besinler, sigara ve alkol tüketimi sonucu kimyasal kanserojenlere maruz kalma, virüs veya parazitlerden kaynaklanan enfeksiyonlar gibi biyolojik kanserojenlerin de kanserin nedenleri arasında yer aldığı bildirilmektedir (3).

Kanser tedavisinin temel yaklaşımlarını kemoterapi, radyoterapi, biyoterapi ve cerrahi müdahale oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan kemoterapötik ajanlar, kanserli hücrede proliferasyonu durdurabilmekte fakat kanserin ileri evrelerinde, özellikle metastaz durumlarında başarısız olmaktadır. Ayrıca, kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasında ayırım yapamadıkları ve seçici olmadıkları için, tümör hücrelerini yok ederken sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir. Geleneksel tedaviler sonucu görülen yetersiz ilaç konsantrasyonları, çoklu ilaç direnci ve sistemik toksisite gibi

faktörler kanser tedavisinde başarısızlıklara sebep olmaktadır (4, 5). Bu nedenle kanser hücrelerine karşı seçici etki gösterecek, daha az yan etkiye sahip ve hastanın yaşam kalitesine olumlu katkı sağlayacak hedeflenmiş yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Hedeflenmiş tedaviler ile sadece tümör gelişiminde rol alan moleküler mekanizmalar hedef alınarak, normal hücrelerin canlılığını etkilemeden tümör hücrelerinin yok edilmesi amaçlanmaktadır (6).

Kanserde hedefli tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için, kanser patogenezinde rol oynayan moleküler hedeflerin fizyolojisinin ve karakteristik özelliklerinin aydınlatılması önem taşımaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan moleküler hedefli terapötik ajanlar hücre döngüsü, hücre ölümü, metastaz ve anjiyogenez gibi süreçlerde rol oynayan hücre yüzey antijenleri, büyüme faktörleri, enzimler, reseptörler ve sinyal iletim yolları gibi biyolojik hedefler üzerinde etki göstererek çeşitli işlevler sergilemektedir (7).

Kanser hücreleri, sağlıklı hücrelerden farklı olarak, kontrolsüz bir şekilde bölünme ve hızlı çoğalma özellikleri sayesinde tümör dokularını oluşturarak kendine özgü davranışlar sergilerler (8). Oluşan tümör dokusu zamanla büyür ve tümör mikroçevresinde oksijen seviyesi giderek azalarak hipoksi meydana gelir. Tümörlerin hızlı ve kontrolsüz proliferasyonu mevcut oksijen miktarını sınırladığı için, hipoksi neredeyse tüm katı tümörlerde tipik bir mikroçevre özelliğidir (9). Hipoksi, kanser hücrelerinde metabolizma, proliferasyon, göç ve invazyon süreçlerini etkilediği için, tümör hücrelerinin oksijen seviyesindeki değişikliklere uyum sağlama yetenekleri tümör gelişimi için önemlidir.

Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), hücrelerin oksijen seviyelerine adaptasyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri ailesidir. Ailenin bir üyesi olan HIF-1 $\alpha$ , hücrel yanıtı oksijen seviyelerindeki değişikliklere göre düzenleyen bir proteindir ve hipoksik koşullarda ekspresyonu önemli ölçüde artmaktadır. HIF-1 $\alpha$ , hücrel adaptasyonu kolaylaştırmak için glikoz taşınması (GLUT-1), anjiyogenez (VEGF, VEGFR), proliferasyon (NF-Kb) ve pH düzenlenmesi (CAIX) gibi hücre için önemli süreçlerde rol alan tümörle ilgili genlerin ekspresyonunu düzenler. Bu adaptasyon becerisi, agresif ve terapötik olarak dirençli kanser fenotiplerinin büyümesini ve metastazını desteklemektedir. Bu nedenle, HIF-1 $\alpha$  ile ilişkili biyolojik

süreçleri ve sinyal yollarını hedeflemek amacıyla terapötik stratejiler geliştirilmiştir (10-12).

Karbonik anhidraz IX (CAIX) enzimi, memelilerde kodlanan  $\alpha$ -CA çinko metalloenzim ailesine ait on altı izoformdan biridir. Tümörle ilişkili bir transmembran protein olarak bilinen CAIX enzimi, hücre içi ve hücre dışı pH dengesinin korunmasında rol oynar. Hipoksik koşullarda, meme, kolorektal ve beyin gibi farklı kanser hücrelerinde HIF-1 $\alpha$  aracılığıyla aşırı ekspresyona uğramaktadır (13-15). CAIX enzimi hücre dışında CO<sub>2</sub>'in H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>'a hidrasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder, oluşan HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonları taşıyıcılar aracılığıyla sitoplazmaya aktarılır, burada hücre içi protonlar ile etkileşime girerek sitoplazmik CA'ların etkisiyle CO<sub>2</sub> oluşur ve oluşan CO<sub>2</sub> difüzyon yoluyla hücreden salınır. Hipoksik tümör hücrelerinde CAIX enziminin seviyesinin artması nedeniyle, tümörün ekstraselüler pH'sı asidik hale gelirken, intraselüler pH alkali özellikte kalır. Tümör asidozu, kanser hücrelerinin belirgin bir özelliğidir ve bu durum, metastazlarını teşvik ederek hayatta kalmalarını sağlar (16). Hipoksik tümörlerin bir belirteci olan CAIX enzimi, bu nedenle yeni antikanser ajanların geliştirilmesinde potansiyel bir hedef olarak belirlenmiştir (17). CAIX enzimi, kanser hücrelerinin çevresel streslere karşı geliştirdiği uyum mekanizmalarında rol oynadığı için, CAIX enzim inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak bazı kanser hücrelerinde hücreyel onarım mekanizmalarının gelişme riski bulunduğu, bu nedenle CAIX inhibitörlerin tek başına kullanımının riskli ve karmaşık olabileceği bildirilmektedir. Bu bağlamda, yalnızca CAIX enzimini hedeflemek yerine tatmin edici bir terapötik etki elde etmek için dual etkili yaklaşımlar araştırılmaktadır. Eş zamanlı veya ardışık olarak hedeflenmesi gereken yollar farklı tümörlerde değişiklik göstereceği için, CAIX enzimi ile sinerjik etkili olan yolların tanımlanması, kanser araştırmalarının önemli hedeflerinden biridir (18).

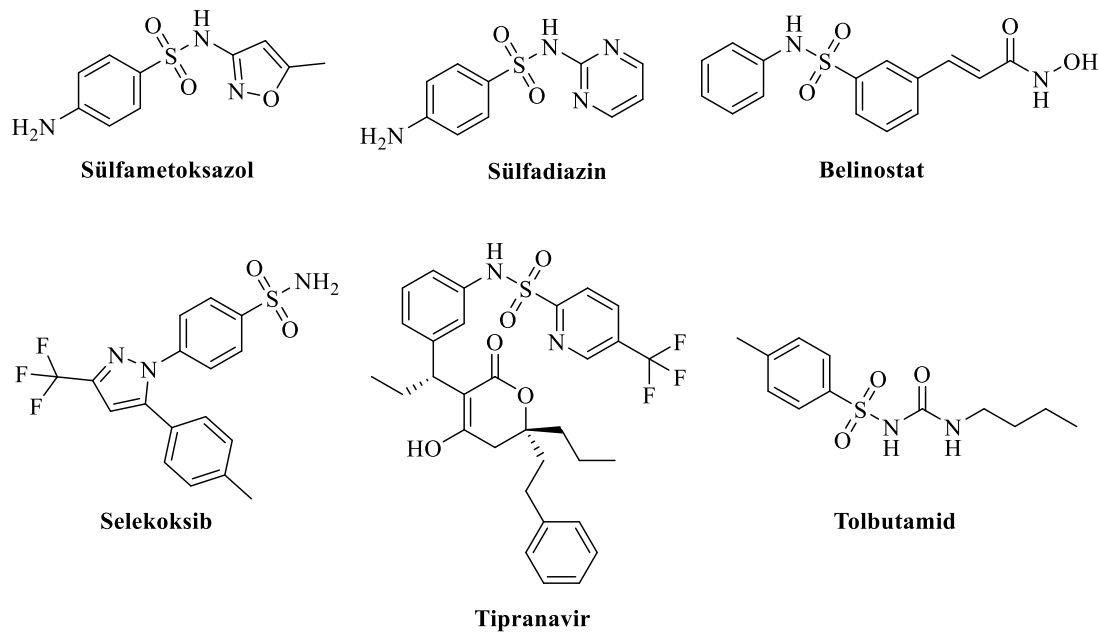
HIF-1 $\alpha$ , hipoksik dokularda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve VEGF reseptör-2 (VEGFR-2) ekspresyonlarını düzenleyerek tümör anjiyogenezinde kritik bir rol oynar; metastatik tümörleri desteklemek için besin ve oksijen sağlayan yeni kan damarlarının oluşumunu uyarır (19). Ayrıca, VEGFR-2, VEGF'leri bağlayan bir tirozin kinaz reseptörüdür ve aktive olduğunda, vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu, sağ kalımı, göçü ve geçirgenliği için önemli olan hücre içi sinyal iletim yollarındaki birçok proteinin otoposforilasyon sürecine aracılık eder (20, 21).



VEGFR-2 tirozin kinaz enziminin inhibisyonu, çeşitli kanser türleri için en önemli terapötik stratejilerden biridir. Öte yandan VEGFR-2 tirozin kinaz ile sinerjik etki gösteren terapötik hedeflerin de tümör gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkileri incelendiğinde, dual hedefli inhibitörlerin keşfi önemli bir strateji olarak öne çıkmakta ve bu alandaki çalışmalar artış göstermektedir (22, 23). Özellikle CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinazın dual inhibisyonu, antikanser etkili yeni moleküllerin keşfi konusunda araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla tasarlanan moleküller ve bunların hedef enzimler ile etkileşimleri, yeni dual CAIX ve VEGFR-2 inhibitörlerinin araştırılması için bir zemin hazırlamıştır (24-28).

Dual etkili bir yaklaşım, anti-VEGF tedavisinin ardından CAIX enzim aktivitesinin inhibisyonunun incelendiği bir fare modelinde uygulanmıştır. Ksenograft metastatik kolorektal kanser fare modellerinde bir VEGF monoklonal antikoru olan bevacizumab ile yapılan antianjiyojenik tedavi sonrası tümör hipoksisinin tetiklendiği ve CAIX enzimi de dâhil olmak üzere hipoksi ile düzenlenen genlerin ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada, CAIX enzim inhibitörü asetazolamit ile bevacizumabın birlikte kullanılmasıyla antianjiyojenik tedavinin güçlendiği ve bevacizumabın etkinliğinin arttığı ortaya konmuş, CAIX enzim inhibitörleri ile VEGF inhibitörlerinin birlikte kullanımının, kanser tedavisi için güçlü bir terapötik yaklaşım olabileceği vurgulanmıştır (29).

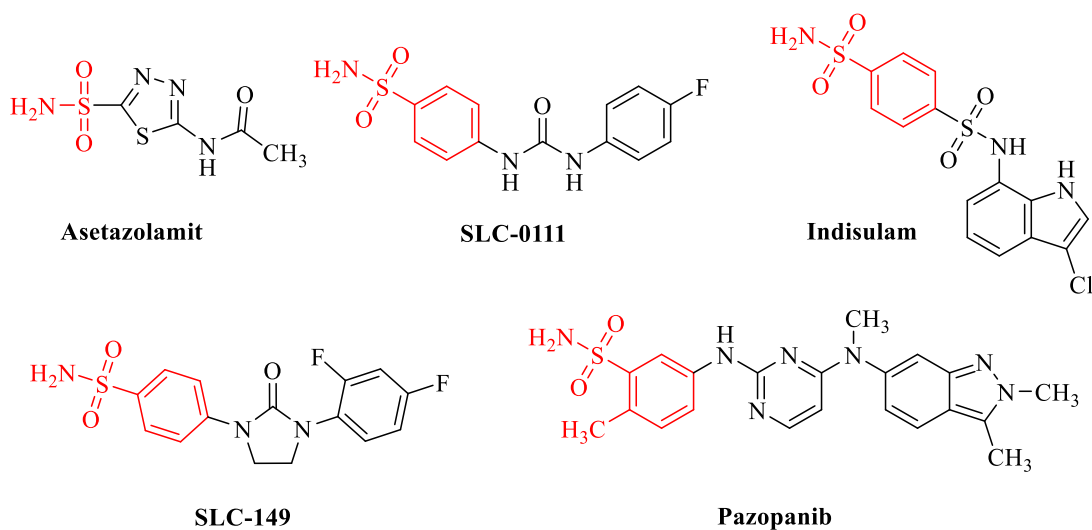
Sülfonamid grubu, sülfonamidler ismiyle bilinen ve tedaviye sunulan ilk antibakteriyel etkili bileşikler olan sülfametoksazol, sülfadiazin gibi moleküllerin yapısında yer almaktadır. Bu grup ayrıca, klinikte çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan çok sayıda ilaç molekülünde bulunmaktadır. Bunlardan belinostat, periferik T hücreli lenfoma hastalarının tedavisinde kullanılan bir histon deasetilaz inhibitörüdür; selekoksib, COX-2 enzim inhibitörü nonsteroidal antiinflamatuvar bir bileşiktir; tipranavir ise HIV-1 proteaz inhibitörü antiviral bir ilaçtır. Tolbutamid ise tip II diyabet hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (30-32) (Şekil 1.1.).



**Şekil 1.1.** Sülfonamid grubu taşıyan bazı ilaç molekülleri.

Sülfonamid grubu, karbonik anhidraz enzimleri üzerinde inhibitör etki göstermesi beklenen bileşiklerin tasarımında önemli bir farmakofor olup çinko bağlayıcı grup (ZBG) olarak isimlendirilmektedir. Deprotonize olmuş formu sayesinde, karbonik anhidraz enzimlerinin aktif bölgesinde bulunan çinko iyonu ile doğrudan etkileşime girer ve çinko ile su molekülündeki hidroksit iyonu arasındaki dengeyi bozarak karbonik anhidraz aktivitesini engeller (33, 34). Sülfonamid yapısındaki asetazolamid, metazolamid, dorzolamid ve diklorfenamid bileşikleri glokom tedavisinde kullanılmakta olup, karbonik anhidraz enzimini inhibe ederler ve göz içi basıncını düşürerek etki gösterirler. Yapısında sülfonamid grubu taşıyan ve güçlü bir CAIX enzim inhibitörü olarak etki gösteren indisulamın katı tümörler üzerindeki etkinliği üzerindeki faz II klinik çalışmaları devam etmektedir (35-37). Üreido benzensülfonamid yapısındaki SLC-0111, metastatik hipoksik solid tümörlerin tedavisi için araştırılan ve faz Ib/II klinik çalışmaları devam eden seçici bir CAIX inhibitörüdür (38). İmidazol halkasına bağlı benzensülfonamid taşıyan SLC-149 ise CAIX enzimine karşı asetazolamitten daha güçlü inhibitör etki gösteren patentli bir bileşiktir (39) (Şekil 1.2.).

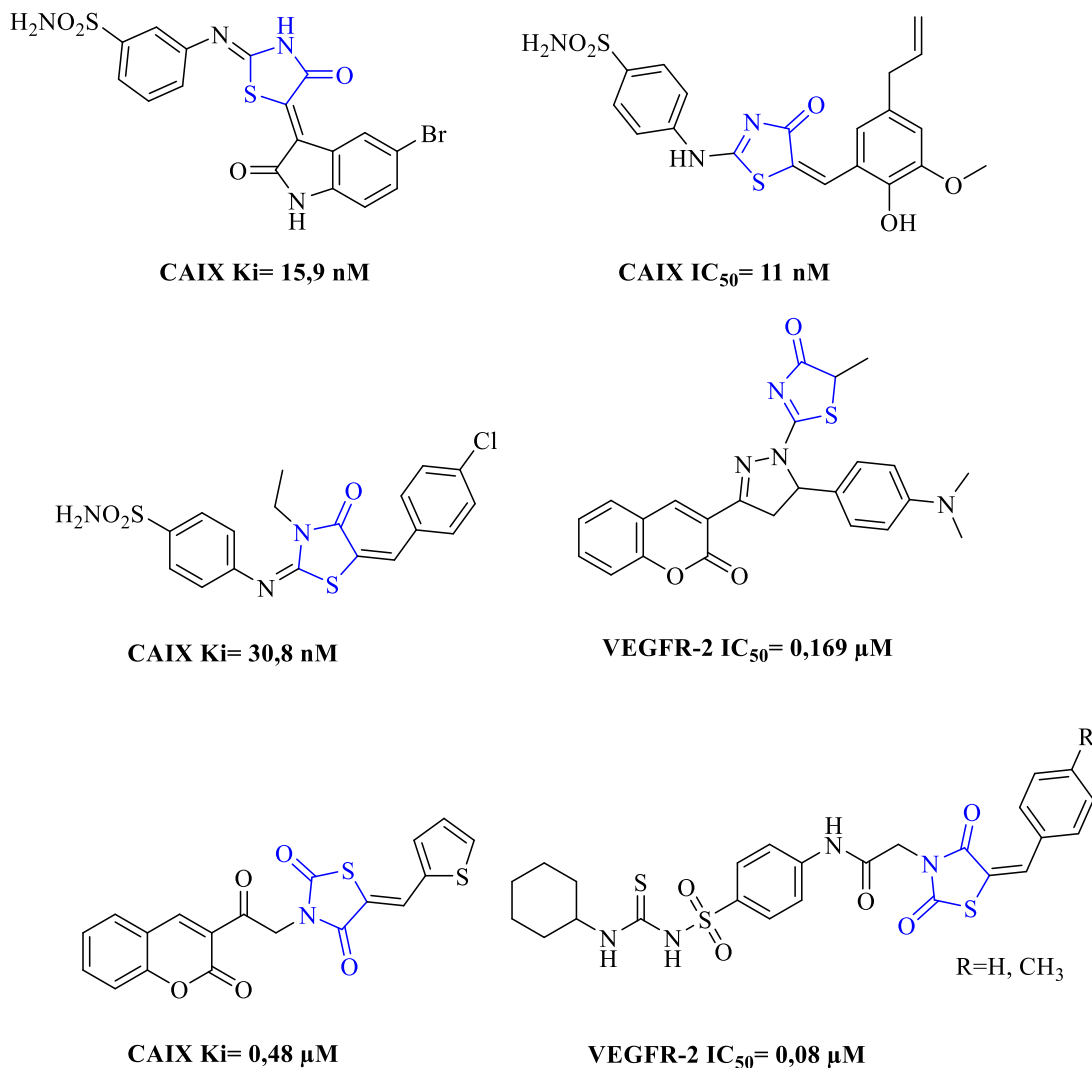
Yapısında sülfonamid grubu taşıyan VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitör etkiye sahip çeşitli bileşikler literatürde yer almaktadır (40-42). 2-Metilbenzensülfonamid yapısı taşıyan pazopanib, klinikte farklı tümör tiplerinin tedavisinde kullanılan çok hedefli tirozin kinaz (VEGFR1/2/3, PDGFR $\alpha/\beta$ , FGFR1/3) inhibitörü bir bileşiktir (43). Pazopanibin ayrıca kanserle ilişkili CAIX enzimini nanomolar düzeyde ( $K_i=9,1$  nM) inhibe ettiği gösterilmiştir. Pazopanibin tirozin kinaz ve CAIX enzimleri üzerinde inhibitör etki göstermesi nedeniyle, bileşiğin antitümör etkinin yanısıra antimetastatik etki de gösterebileceği düşünülmektedir (44) (Şekil 1.2.).



**Şekil 1.2.** Sülfonamid grubu taşıyan CA ve VEGFR-2 inhibitörlerinin kimyasal yapıları.

Azot ve kükürt atomu taşıyan beş üyeli heterosiklik halkalar; yapısal çeşitlilik ve farklı farmakolojik aktivite özellikleriyle ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla tercih edilen yapılardır (45). 4-Tiyazolidinon ve 2,4-tiyazolidindion halkaları çeşitli farmakolojik etkilere sahip birçok molekülün yapısında bulunmaktadır. Özellikle antikanser etki göstermesi beklenen küçük molekül yapısına sahip bileşiklerin tasarımında medisinal kimya açısından büyük bir önem taşımaktadır (46-50). Halkalar yapılarındaki heteroatom ve karbonil grupları sayesinde hidrojen bağı oluşturma yeteneğine sahiptirler. Bu özellikleri nedeniyle, amit ve üre gibi bazı ara zincirlerle benzer etkileşimler gösterirler ve yeni moleküllerin tasarımında ara zincir veya köprü olarak yapıya dâhil edilebilirler (51, 52). 4-Tiyazolidinon veya 2,4-tiyazolidindion halkası taşıyan moleküllerin CAIX enzimi (51, 53-56) ve VEGFR-2 tirozin kinaz (57-

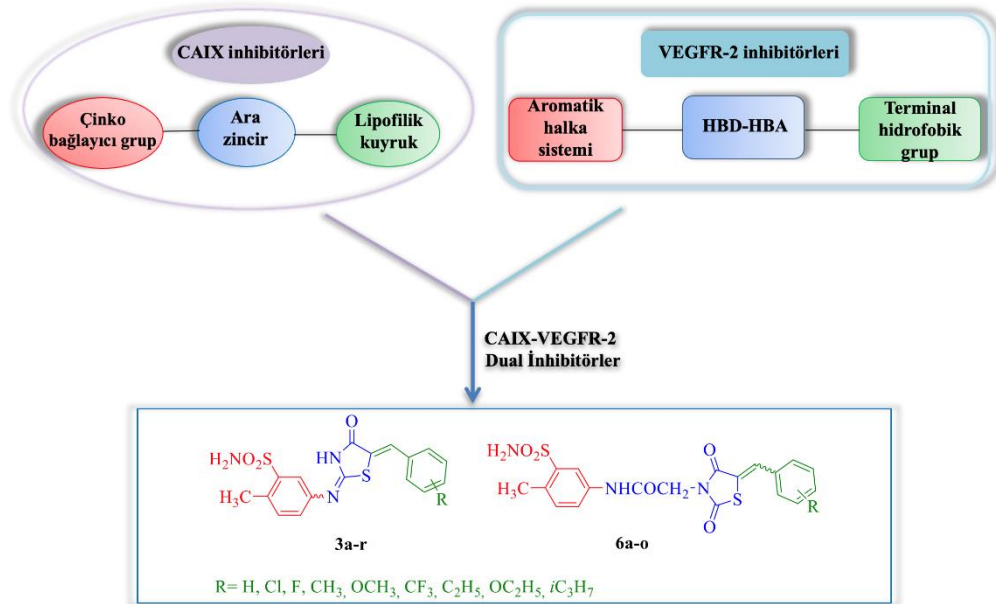
63) üzerindeki inhibitör etkilerinin incelendiği çalışmalar, bu yapıların moleküllerin antikanser aktivitelere önemli bir katkıda bulduklarını göstermiştir (Şekil 1.3.).



**Şekil 1.3.** 4-Tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion yapısı taşıyan bazı CAIX ve VEGFR-2 inhibitörü bileşikler.

Yukarıda belirtilen veriler ışığında, bu tez kapsamında dual etkili antikanser ilaç geliştirme çalışmalarına katkıda bulunmak amacıyla, CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinaz üzerinde dual inhibitör aktivite göstermesi beklenen ve 2-metilbenzen-sülfonamit iskeleti taşıyan 4-tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion türevi iki seri bileşik grubu tasarlanarak sentezlerinin yapılması, yapılarının aydınlatılarak CAIX ve VEGFR-2 üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bileşikler tasarlanırken, her iki enzimin inhibisyonu için gereken temel özellikler dikkate alınmıştır (64, 65).

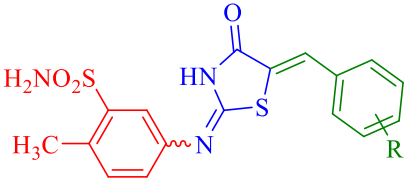
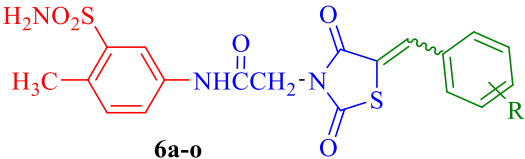
CAIX enzim inhibitörlerinin yapısında yer alan farmakofor gruplar ve bu grupların CAIX enziminin aktif bölgesi ile etkileşimleri incelendiğinde, hedef bileşiklerin tasarım stratejisi şu şekilde belirlenmiştir: 2-metilbensülfonamid yapısı çinko bağlayıcı grup, 4-tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion-asetamid ara zincir, sübstitübenziliden grupları ise lipofilik kuyruk olarak molekül yapısına eklenmiştir. Öte yandan, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ve literatürde kayıtlı VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitörlerinin yapıları ve VEGFR-2'nin aktif bölgesinde yer alan esansiyel aminoasitler incelendiğinde, VEGFR-2'nin ATP bağlanma bölgesini hedefleyen yeni bileşiklerin tasarımı için dikkate alınması gereken önemli temel özellikler belirlenmiştir (66). Bu bağlamda; 2-metilbensülfonamid, ATP bağlanma bölgesini hedefleyen aromatik bir halka sistemi, 4-tiyazolidinon/2,4-tiyazolidindion-asetamid hidrojen bağı donör/akseptörü özellikleri nedeniyle ara zincir, sübstitübenziliden yapısı ise allosterik hidrofobik cebi işgal eden terminal hidrofobik grup olarak düşünülmüştür (Şekil 1.4.).



**Şekil 1.4.** Hedef bileşiklerin tasarımı.

Bu bulgular ışığında, 2-metilbensülfonamit yapısı taşıyan 4-tiyazolidinon (**Bileşik 3a-r**)/2,4-tiyazolidindion (**Bileşik 6a-o**) türevi otuz iki yeni bileşik sentezlenerek; IR,  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR ve HRMS spektral analiz yöntemleriyle yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır (Tablo 1.1.). Tüm hedef bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi, CAIX enzimi üzerinde güçlü inhibitör etkiye sahip bileşiklerin VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör aktivitelerinin ve MCF-7 meme kanser hücreleri ile 3T3 fare fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca hedef bileşiklerin CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinazın aktif bölgelerinde bulunan amino asitlerle etkileşimlerini, moleküler düzeyde tespit etmek amacıyla, moleküler modelleme çalışmalarının yapılması ve *in siliko* yöntemler kullanılarak bileşiklerin fizikokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

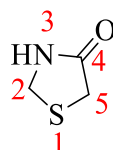
**Tablo 1.1.** Sentezi yapılan hedef bileşiklerin kimyasal yapıları.

 <p style="text-align: center;"><b>3a-r</b></p>			
Bileşik	R	Bileşik	R
<b>3a</b>	H	<b>3j</b>	4-Cl
<b>3b</b>	2-Cl	<b>3k</b>	4-F
<b>3c</b>	2-F	<b>3l</b>	4-CH <sub>3</sub>
<b>3d</b>	2-CH <sub>3</sub>	<b>3m</b>	4-OCH <sub>3</sub>
<b>3e</b>	2-OCH <sub>3</sub>	<b>3n</b>	4-CF <sub>3</sub>
<b>3f</b>	3-Cl	<b>3o</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>3g</b>	3-F	<b>3p</b>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>3h</b>	3-CH <sub>3</sub>	<b>3r</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>3i</b>	3-OCH <sub>3</sub>		
 <p style="text-align: center;"><b>6a-o</b></p>			
Bileşik	R	Bileşik	R
<b>6a</b>	H	<b>6i</b>	4-Cl
<b>6b</b>	2-F	<b>6j</b>	4-F
<b>6c</b>	2-CH <sub>3</sub>	<b>6k</b>	4-CH <sub>3</sub>
<b>6d</b>	2-OCH <sub>3</sub>	<b>6l</b>	4-OCH <sub>3</sub>
<b>6e</b>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<b>6m</b>	4-CF <sub>3</sub>
<b>6f</b>	3-F	<b>6n</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>6g</b>	3-CH <sub>3</sub>	<b>6o</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
<b>6h</b>	3-OCH <sub>3</sub>		

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. 4-Tiyazolidinonlar

4-Tiyazolidinon, 1- ve 3-numaralı konumlarında sırasıyla kükürt ve azot atomları bulunduran, 4-numaralı konumunda ise karbonil grubu taşıyan 5 üyeli heterosiklik bir halkadır. Halkanın numaralandırılması kükürt ile başlar ve azot atomuna doğru devam eder (Şekil 2.1.).



**Şekil 2.1.** 4-Tiyazolidinon halkasının numaralandırılması.

Farklı sentez yöntemleri ile elde edilen 4-tiyazolidinon halkasının 2-, 3- ve 5-numaralı konumlarında çeşitli sübstitüentler bulunabilmektedir (Şekil 2.2.).



X= O, S, NH, NR

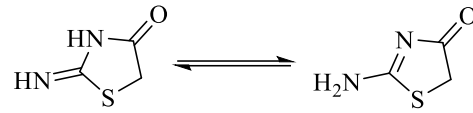
A, B= H, alkil, aril, heterosiklik gruplar

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>= H, alkil, aril, heterosiklik gruplar

**Şekil 2.2.** 2-/3-/5-Sübstitüe-4-tiyazolidinonların genel yapısı.

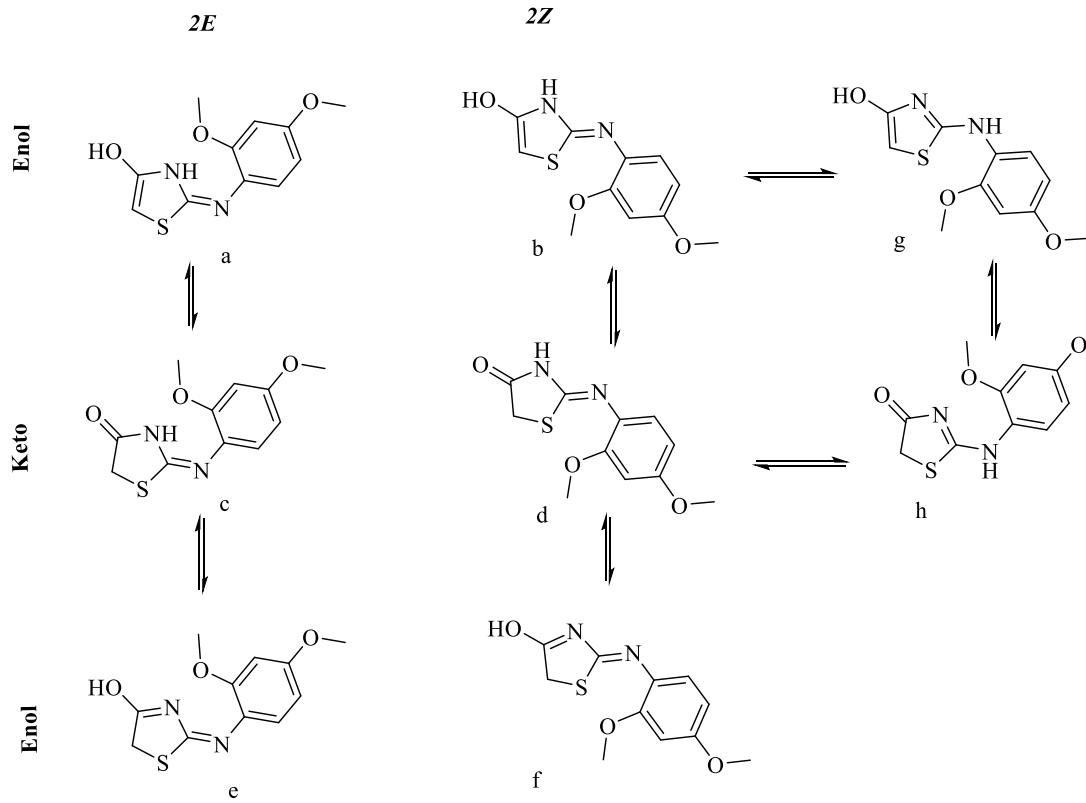
Literatürde, 2-numaralı konumunda imin yapısı bulunan 2-imino-4-tiyazolidinon halkasının 2-amino-4-tiyazolon halkası ile imino–amino tautomerik formlarında bulunabileceği bildirilmiştir (67). Kozlowski ve ark. (68), 2-imino-4-tiyazolidinonun asidik veya bazik ortamlarda alınan UV spektrumlarının, halkanın imino–amino tautomerlerinden kaynaklı olarak birbirinden farklı olduklarını ortaya koymuşlardır. Bir diğer çalışmada ise, Verma ve Saraf (69) 2-imino-4-tiyazolidinon yapısının kristal haldeyken imino formunda bulunduğunu, sulu çözeltilerde ise halkanın amino formunun daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.3.).





**Şekil 2.3.** 2-İmino-4-tiyazolidinon ve 2-amino-4-tiyazolonun yapısı.

Nowaczyk ve ark. (70) tarafından yapılan bir çalışmada, 2-(2,4-dimetoksifenil)amino-4-tiyazolidinon molekülünün X-ışınları ve katı hal FTIR spektrum görüntüleri incelenmiş, molekülde yer alan ekzosiklik C=N bağından kaynaklı *E/Z* geometrik izomerlerinin yanı sıra keto-enol ve imino-amino tautomerizmi etkisine bağlı olarak molekülün sekiz farklı formda bulunabileceği bildirilmiştir. Çalışmada, tespit edilen keto-enol tautomerizasyonundan kaynaklı enol tautomerik formun kristal yapılar arasında yer almadığı tespit edilmiştir. Ayrıca araştırmacılar imino-amino tautomerleri arasında minimum seviyede enerji değişikliği olduğunu ve oluşan iki tautomerin izole edilemeyeceğini bildirmişlerdir (Şekil 2.4.).

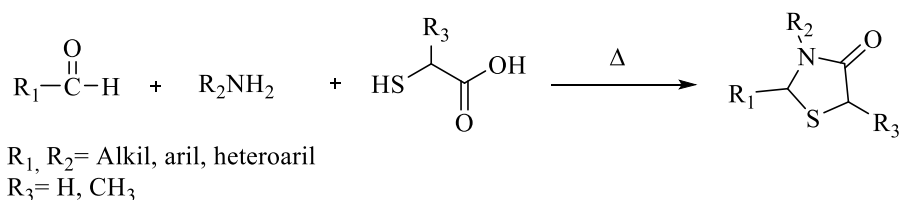


**Şekil 2.4.** 2-(2,4-Dimetoksifenil)amino-4-tiyazolidinon yapısının tautomerleri.

### 2.1.1. 4-Tiyazolidinonların Sentez Yöntemleri

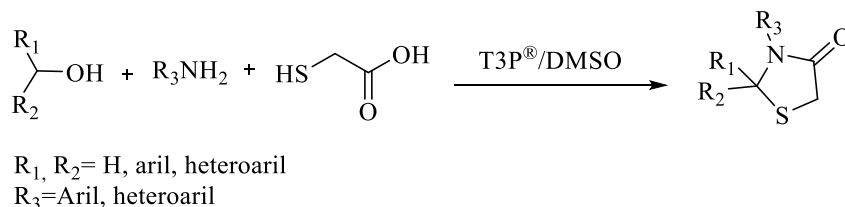
#### 2.1.1.1. 4-Tiyazolidinon yapılarının sentezi

4-Tiyazolidinonlar; aril/heteroaril aldehitler ile alifatik/aromatik aminlerin merkaptasetik asit ya da tiyolaktik asit varlığında uygun çözücü içerisinde ısıtılmasıyla yapılan tek ya da iki aşamalı reaksiyonların sonucu olarak elde edilmektedir (71). Reaksiyonlar amin ve karbonil grubunun imin yapısı oluşturmasıyla başlar, ardından kükürt atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların imin bileşiğindeki karbon atomu üzerine nükleofilik atağı sonucu molekül içi siklizasyon gerçekleşir. 2-(1*H*-Benzotriazo-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranyumhekzaflorofosfat (72), *N,N*-disikloheksil karbodiimid (73),  $\gamma$ -ferrit (74), 1-bütül-3-metimidazolyumhekzaflorofosfat (75), diizopropiletilamonyum asetat (76) ve *Baker's yeast* (hamur mayası) (77) gibi katalizörler kullanıldığında reaksiyonun daha kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleştiği bildirilmiştir (Şekil 2.5.).



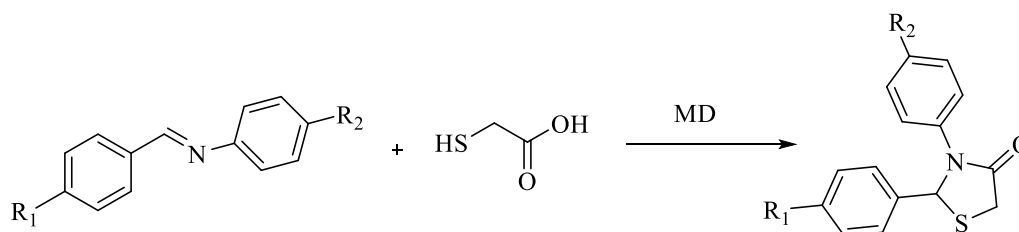
**Şekil 2.5.** Aril/heteroaril aldehitler, alifatik/arilaminler ve süstitüe merkaptasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.

Uygun bir aril/heteroaril alkol ve aril/heteroaril amin türevinin merkaptasetik asit ile propilfosfonik anhidrit-DMSO (T3P®/DMSO) varlığında oda sıcaklığında reaksiyona sokulmasıyla tek basamakta ve yüksek verimlerle çeşitli 4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (78) (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** Aril/heteroaril alkoller, aril/heteroaril aminler ve merkaptasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.

Bolognese ve ark. (79), benziliden-anilin türevlerinin merkaptasetik asit ile benzen içerisinde mikrodalga (MD) ışıması uygulanarak reaksiyona sokulması sonucu 2,3-diaril-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.7.).



$R_1, R_2 = H, CH_3, Cl, NO_2$

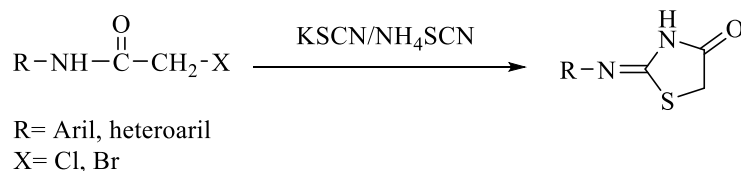
**Şekil 2.7.** Benziliden-anilin türevleri ve merkaptasetik asidin reaksiyonu ile 4-tiyazolidinon sentezi.

### 2.1.1.2. 2-İmino-4-tiyazolidinon yapılarının sentezi

2-İmino-4-tiyazolidinon halkasının sentezi ilk kez 1873 yılında Volhard tarafından yapılmıştır (80). Genel sentez yönteminin yanı sıra 2-imino-4-tiyazolidinon halkası taşıyan bileşikler için farklı sentez yöntemleri literatürde mevcuttur.

#### *2-Kloroasetamit türevlerinden hareketle sentezleri*

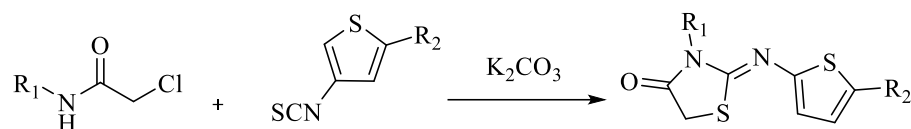
*N*-Aril/heteroaril-2-kloro/bromoasetamit türevlerinin potasyum tiyosiyanat (81) ya da amonyum tiyosiyanat (82) ile uygun bir çözücü içerisinde ısıtılması sonucu 2-imino-4-tiyazolidinon yapısı elde edilmektedir. Reaksiyon sırasında ilk olarak  $\alpha$ -tiyosiyanato asetamit ara ürünü oluşmakta, ardından halka siklizasyonu gerçekleşmektedir (Şekil 2.8.).



**Şekil 2.8.** *N*-Aril/heteroaril-2-kloro/bromoasetamitlerden hareketle 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

Revelant ve ark. (83), 2-kloro-*N*-(süstitüefenil)asetamit ve 2-(süstitüefenil)-4-izotiyosiyanatotiyofen türevlerinin potasyum karbonat varlığında etanol içerisinde

ısıtılması sonucu 3-sübstitüe-2-((5-ariltiyofen-2-il)imino)-4-tiyazolidinonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.9.).

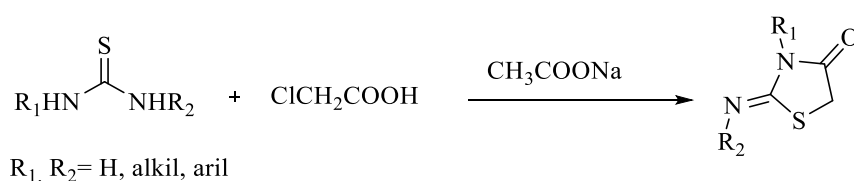


$R_1, R_2 =$  Sübstitüefenil

**Şekil 2.9.** 2-Kloro-*N*-(sübstitüefenil)asetamit ve 2-(sübstitüefenil)-4-izotiyosiyano tiyofenin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

### *Tiyöüre türevlerinden hareketle sentezleri*

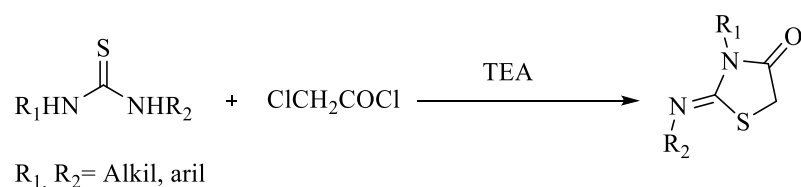
Tiyöüre türevlerinin kloroasetik asit ile sodyum asetat varlığında reaksiyonu sonucu 3-numaralı konumunda çeşitli sübstitütentler taşıyabilen 2-imino-4-tiyazolidinon yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (84, 85) (Şekil 2.10.).



$R_1, R_2 =$  H, alkil, aril

**Şekil 2.10.** Tiyöüre türevleri ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

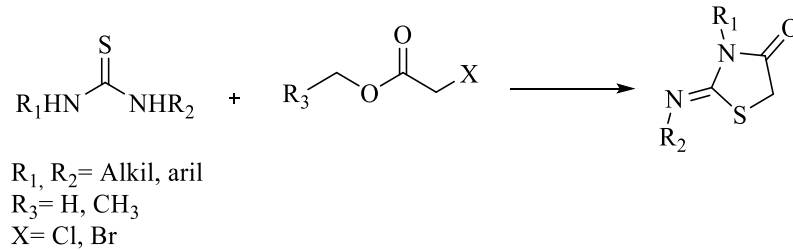
Çeşitli disübstitüe tiyöüre türevlerinin kloroasetil klorür ile trietilamin (TEA) varlığında reaksiyona girmesiyle 2-imino-4-tiyazolidinon halkası taşıyan bileşikler elde edilmiştir. Literatürde kloroasetil klorür karbonuna nükleofilik atak yapacak tiyöüre azotunun pKa değerinin önemli olduğu bildirilmiştir. Düşük pKa değerine sahip tiyöüre azotunun halkadaki imino yapısına dahil olduğu, diğer azot atomunun ise halkanın 3. konumuna yerleştiği belirtilmiştir (86) (Şekil 2.11.).



$R_1, R_2 =$  Alkil, aril

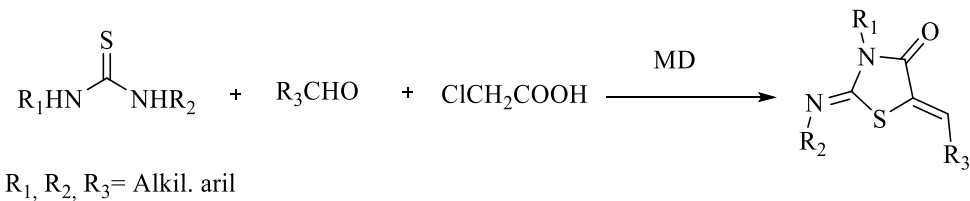
**Şekil 2.11.** Disübstitüe tiyöüre türevleri ve kloroasetil klorürün reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

Disübstitüe tiyoüre türevlerinin metil bromoasetat ile TEA varlığında (87, 88), etil bromoasetat ile 1-bütül-3-metilimidazolyum hidroksit katalizörlüğünde (89) ya da etil kloroasetat ile sodyum asetat varlığında (90) oda sıcaklığında reaksiyona girmesi sonucu 2-imino-4-tiyazolidinon türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.12.).



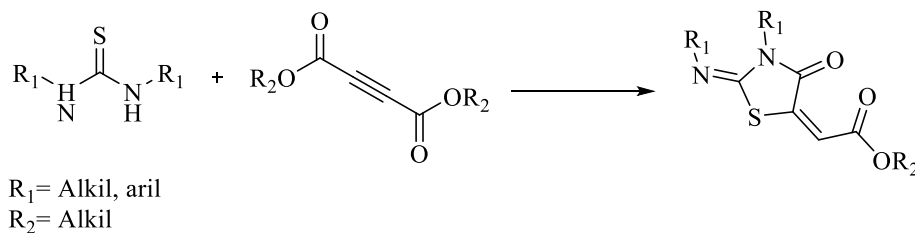
**Şekil 2.12.** Disübstitüe tiyoüre ve asetat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

Bir başka çalışmada disübstitüe tiyoüre türevlerinin uygun aldehitler ve kloroasetik asit ile MD ışımasına maruz bırakılması sonucu 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon türevleri tek basamakta sentezlenmiştir (91) (Şekil 2.13.).



**Şekil 2.13.** Disübstitüe tiyoüre, sübstitüe aldehitler ve kloroasetik asitin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

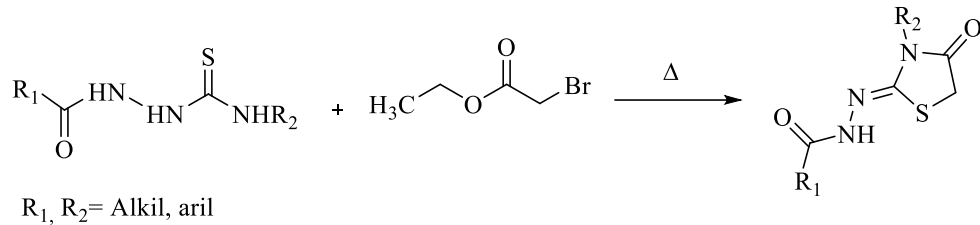
Choudhary ve Peddinti (92), simetrik tiyoüre ve dialkil asetilendikarboksilat türevlerini su: etil laktat (40:60) çözücü karışımında oda sıcaklığında reaksiyona sokarak 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinon türevlerini yüksek verimle elde etmişlerdir (Şekil 2.14.).



**Şekil 2.14.** Disübstitüe tiyoüre ve dialkil asetilen dikarboksilat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

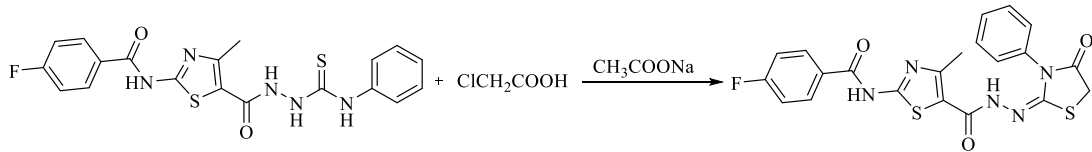
### *Tiyosemikarbazit türevlerinden hareketle sentezleri*

Tiyosemikarbazit türevlerinin etil bromoasetat ile sodyum asetat (93, 94) ya da TEA (95) varlığında ısıtılmasıyla 2-imino-4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.15.).



**Şekil 2.15.** Tiyosemikarbazit ve etil bromoasetatın reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

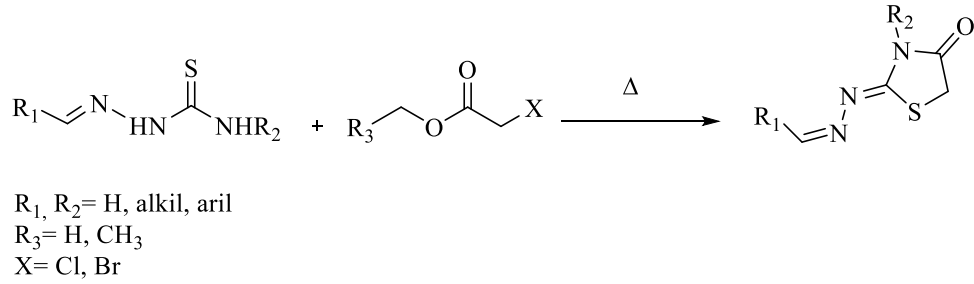
Desai ve ark. (96), 4-floro-*N*-(4-metil-5-(2-(fenilkarbamotiyoi)hidrazin karbonil)tiyazol-2-il)benzamidi susuz sodyum asetat varlığında kloroasetik asit ile ısıtarak 4-floro-*N*-(4-metil-5-(2-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)hidrazinkarbonil)tiyazol-2-il)benzamidi elde etmişlerdir (Şekil 2.16.).



**Şekil 2.16.** 4-Floro-*N*-(4-metil-5-(2-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-iliden)hidrazin karbonil)tiyazol-2-il)benzamid sentezi.

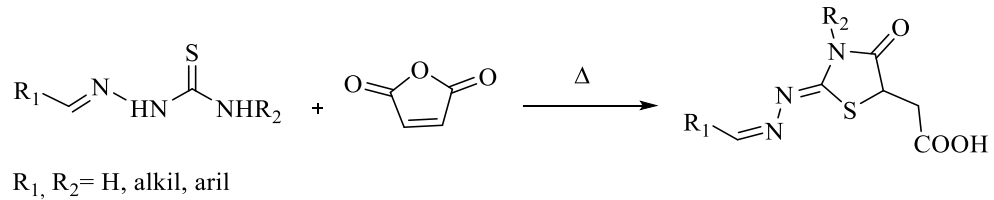
### *Tiyosemikarbazon türevlerinden hareketle sentezleri*

2-İmino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin tiyosemikarbazonlardan hareketle sentezinde uygulanan yöntemler, tiyosemikarbazit türevlerinde uygulananlara benzerlik göstermektedir. Çeşitli tiyosemikarbazon türevlerinin metil bromoasetat, etil bromoasetat veya etil kloroasetat ile sodyum karbonat, sodyum asetat ya da TEA varlığında ısıtılmasıyla 2-imino-4-tiyazolidinon türevleri elde edilmiştir (97-99) (Şekil 2.17.).



**Şekil 2.17.** Tiyosemikarbazon ve asetat türevlerinin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

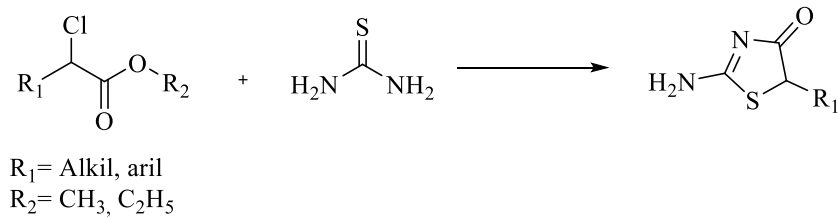
Bir başka sentez yönteminde, tiyosemikarbazon türevlerinin maleik anhidrit ile toluen ve dimetilformamit karışımında ısıtılmaları sonucu 5-numaralı konumunda asetik asit taşıyan 2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (100, 101) (Şekil 2.18.).



**Şekil 2.18.** Tiyosemikarbazon türevleri ve maleik anhidridin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

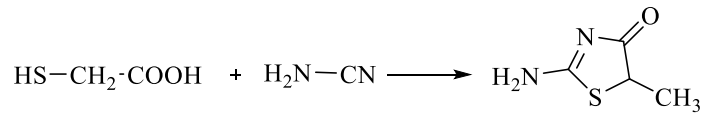
### 2.1.1.3. 2-Amino-4-tiyazolon yapılarının sentezi

2-Kloroester türevlerinin tiyüere ile sodyum asetat, piridin gibi bazların katalizörlüğünde reaksiyona girmesi sonucu 5-numaralı konumunda çeşitli süstitüentler taşıyan 2-amino-4-tiyazolon türevleri elde edilmiştir (102) (Şekil 2.19.).



**Şekil 2.19.** 2-Kloroester türevleri ve tiyüerenin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

Bir başka çalışmada, tiyoglikolik asit ve siyanamid amonyum hidroksit içerisinde ısıtılarak 2-amino-5-metil -4-tiyazolon elde edilmiştir (103) (Şekil 2.20.).

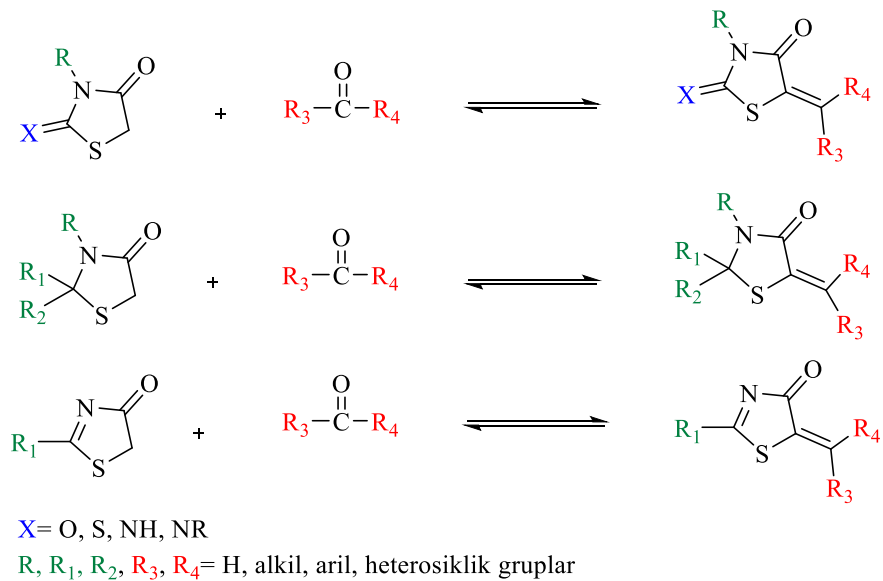


**Şekil 2.20.** Tiyoglikolik asit ve siyanamidin reaksiyonu ile 2-imino-4-tiyazolidinon sentezi.

### 2.1.2. 4-Tiyazolidinonların Kimyasal Özellikleri

#### *4-Tiyazolidinon halkasının 5-numaralı konumu üzerinden yürüyen reaksiyonlar*

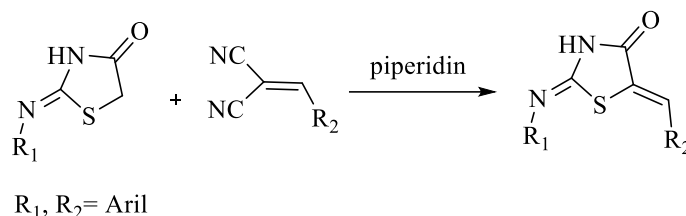
4-Tiyazolidinon halkası taşıyan çeşitli moleküllerin aldehit ya da keton türevleri ile sodyum hidroksit (104), piperidin (105), asetik asit içerisinde sodyum asetat (105) ya da amonyum asetat (106), trietilamin sülfat (107), sodyum metoksit (108), pirolidin (83), trietilortoformat (109), potasyum *ter*-bütoksit (110), montmorillonit (111) gibi katalizörlerin varlığında ısıtılması ya da MD ışmasına maruz bırakılması sonucu *Knoevenagel* kondenzasyonu meydana gelmektedir (Şekil 2.21.).



**Şekil 2.21.** 4-Tiyazolidinon türevlerinin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonu.

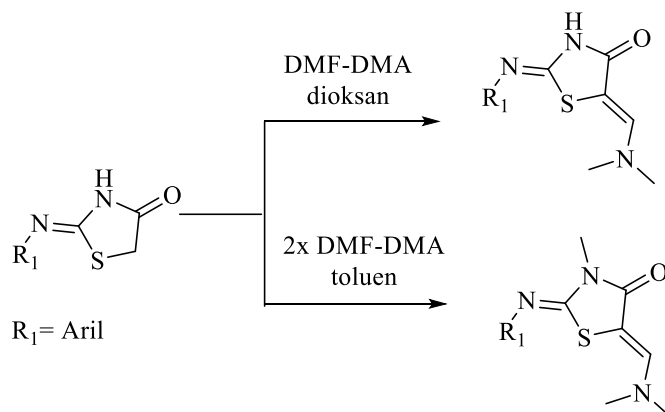


Behbehani ve İbrahim (112), 2-(sübstütüefenil)imino-4-tiyazolidinon türevlerini arilsübstütü malononitriller ile piperidin varlığında ısıtarak 5- ariliden-2-(sübstütüefenil)imino-4-tiyazolidinon bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.22.).



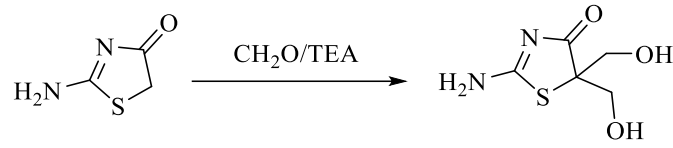
**Şekil 2.22.** 2-(Sübstütüefenil)imino-4-tiyazolidinonların malononitriller ile reaksiyonu.

Aynı çalışmada araştırmacılar, 2-arilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin dioksan içerisinde dimetilformamit:dimetilasetal (DMF:DMA) varlığında on iki saat ısıtılmasıyla 5-(dimetilamino)metiliden-2-arilimino-4-tiyazolidinon türevlerini elde ettiklerini, reaksiyonun toluen içerisinde iki kat DMF-DMA kullanılarak gerçekleştirilmesi halinde ise reaksiyon süresinin yarıya indiğini belirtmişlerdir (112).



**Şekil 2.23.** 2-Arilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin DMF:DMA varlığında ısıtılmasıyla 5-(dimetilamino)metiliden-2-arilimino-4-tiyazolidinonların eldesi.

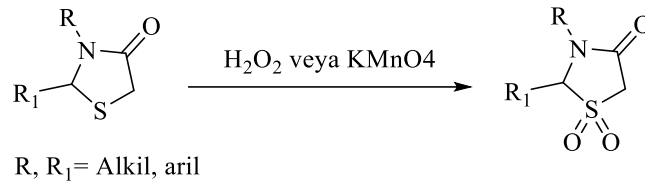
2-Amino-4-tiyazolidinonun diğer bir ismiyle psödohidantoin bileşiğinin TEA varlığında formalin ile reaksiyona sokulmasıyla 2-amino-5,5-bis(hidroksimetil)-4-tiyazolidinon yapısı kazanılmıştır (113) (Şekil 2.24.).



**Şekil 2.24.** 2-Amino-4-tiyazolidinonun formalin ile reaksiyonu.

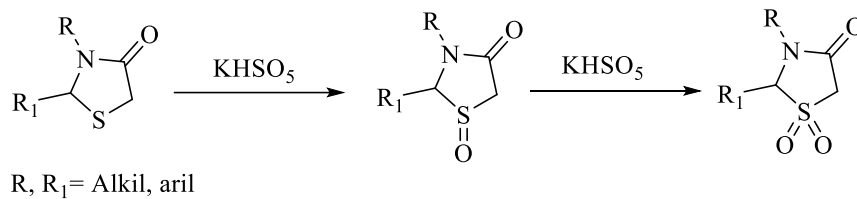
### ***Oksidasyon reaksiyonları***

2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinonların asetik anhidrit ve asetik asit içerisinde hidrojen peroksit (114) ile ya da asetik asit içinde potasyum permanganat (115) ile oksidasyonu sonucu sülfon yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.25.).



**Şekil 2.25.** 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinonların hidrojen peroksit/potasyum permanganat ile reaksiyonu.

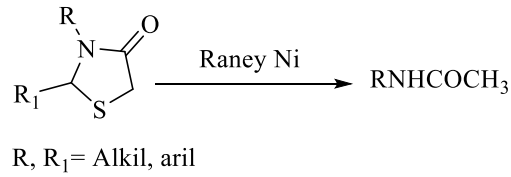
Bir diğer çalışmada, 2,3-disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin potasyum peroksimonosülfat ile metanol:su (1:1) karışımı içerisinde -5 ile -10 °C'de reaksiyona girmesi sonucu sülfoksit türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen sülfoksitlerin aynı reaksiyon şartlarına maruz bırakılmasıyla sülfon türevlerine ulaşılmıştır (116) (Şekil 2.26.).



**Şekil 2.26.** 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinonların potasyum peroksimonosülfat ile reaksiyonu.

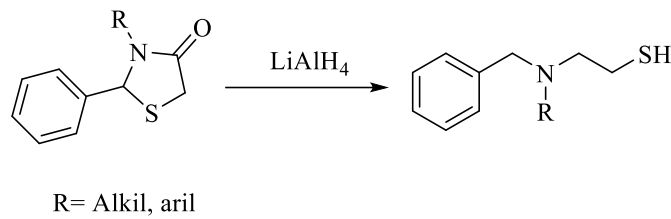
### ***Redüksiyon reaksiyonları***

2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin Raney nikeli ile reaksiyonu sonucunda, halkanın 2-numaralı karbon atomu ve kükürt atomunun yapıdan ayrılmasıyla amit türevleri elde edilmiştir (117) (Şekil 2.27.).



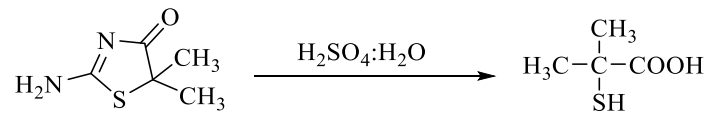
**Şekil 2.27.** 2,3-Disübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin Raney nikeli ile reaksiyonu.

2-Fenil-3-sübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin lityum alüminyum hidrür ile muamele edilmesi sonucunda, karbonil grubunun metilene redüklendiği ve halkanın kükürt atomu ile 2-numaralı karbon atomu arasından kırılarak açıldığı bildirilmiştir (117) (Şekil 2.28).



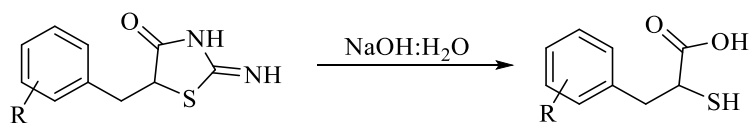
**Şekil 2.28.** 2-Fenil-3-sübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin lityum alüminyum hidrür ile reaksiyonu.

2-Amino-5,5-dimetil-4-tiyazolonun sülfürik asit:su karışımında ısıtılmasıyla halkasının açılması sonucu 2-merkapt-2-metilpropiyonik asidin oluştuğu bildirilmiştir (118) (Şekil 2.29).



**Şekil 2.29.** 2-Amino-5,5-dimetil-4-tiyazolonun sülfürik asit:su karışımındaki reaksiyonu.

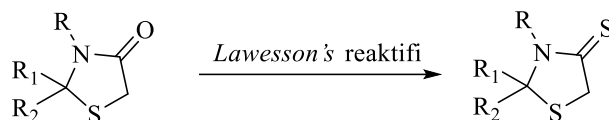
Bir diğer çalışmada, 5-numaralı konumunda sübstitüebenzil grubu taşıyan 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin sodyum hidroksit katalizörlüğünde ısıya maruz bırakılması sonucu 2-merkapt-3-arilpropiyonik asit türevlerine ulaşılmıştır (102) (Şekil 2.30.).



**Şekil 2.30.** 5-Sübstitüebenzil-2-imino-4-tiyazolidinonun sodyum hidroksit:su karışımındaki reaksiyonu.

### *Diğer reaksiyonlar*

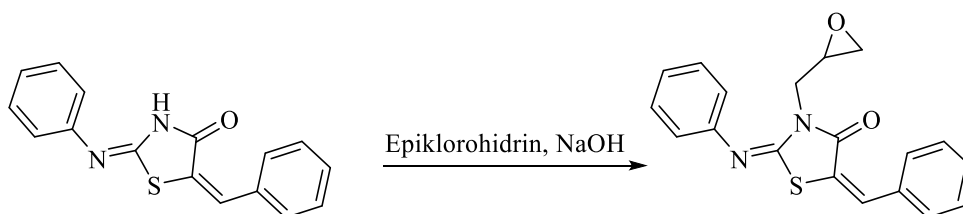
Pelletier ve ark. (119), çeşitli 2,2,3-trisübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin *Lawesson's* reaktifi ile muamele ederek 2,2,3-trisübstitüe-tiyazolidin-4-tiyon türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.31.).



R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>= Alkil, aril, heterosiklik gruplar

**Şekil 2.31.** 2,2,3-trisübstitüe-4-tiyazolidinon türevlerinin *Lawesson's* reaktifi ile reaksiyonu.

Bhalgat ve ark. (120), 5-benziliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinon ve epiklorohidrinin sodyum hidroksit varlığında reaksiyona sokarak 5-benziliden-2-fenilimino-3-(oksiran-2-ilmetil)-4-tiyazolidinon bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.32.).



**Şekil 2.32.** 5-Benziliden-2-fenilimino-4-tiyazolidinonun epiklorohidrin ile reaksiyonu.

### **2.1.3. 4-Tiyazolidinonların Spektral Özellikleri**

#### **2.1.3.1. IR spektrumları**

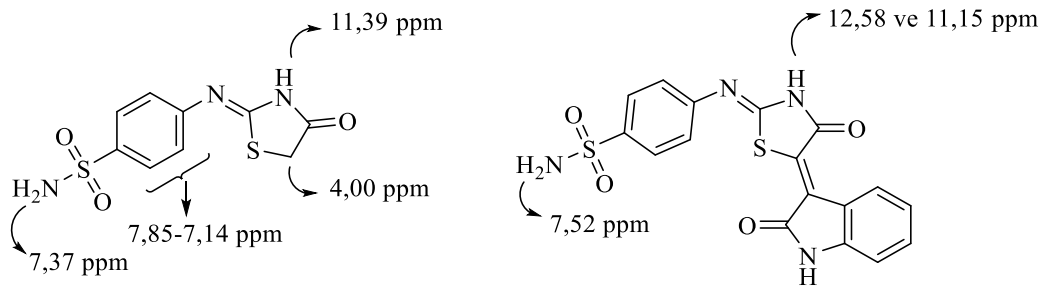
2-Fenilimino-3-izobütil-4-tiyazolidinon yapısının IR spektrumunda, C=O (1715 cm<sup>-1</sup>), C=N (1627 cm<sup>-1</sup>), C-N (1370 cm<sup>-1</sup>) ve C-S-C (766 cm<sup>-1</sup>) gerilim titreşimlerine ait karakteristik pikler gözlenmiştir (121).

Behbehani ve İbrahim (112), sentezlerini gerçekleştirdikleri 2-arilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin IR spektrumlarında, 3271-3136 cm<sup>-1</sup>'de N-H, 1738-1666 cm<sup>-1</sup>'de ise C=O gerilim titreşimlerine ait piklerin görüldüğünü bildirmişlerdir.

Türe ve ark. (108), 5-(süstitübenziliden)-2-(4-metil-3-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)imino-4-tiyazolidinon türevlerinin IR spektrumlarını incelediklerinde, 3490-3221  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H, 1720-1649  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O, 1663-1514  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise C=C ve C=N gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

### 2.1.3.2. $^1\text{H}$ - NMR spektrumları

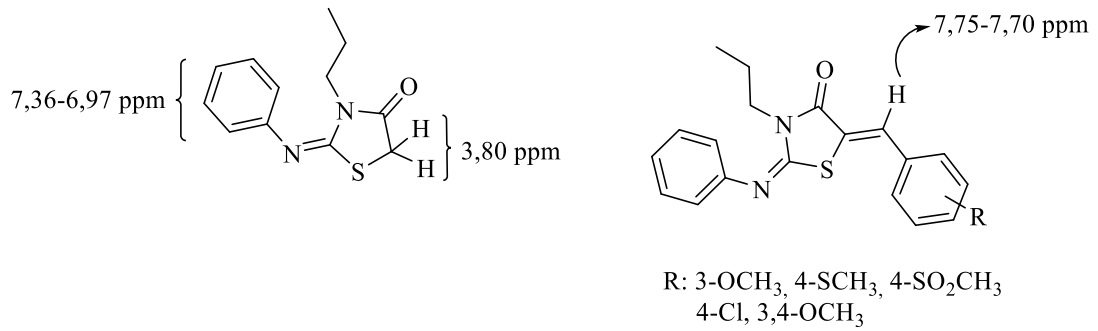
4-(4-Tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzensülfonamid bileşiğinin dötero dimetil sülfoksit (DMSO- $d_6$ ) içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda; halka içi NH protonu 11,39 ppm'de 1H integral değerinde singlet,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  protonları 7,37 ppm'de 2H integral değerinde singlet, benzen halkasına ait protonlar 7,85-7,14 ppm aralığında toplamda 4H integral değerinde dublet ya da multipler olarak gözlenirken, metilen grubuna ait protonlar 4,00 ppm'de 2H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. Bileşiğin 5 numaralı konumuna indol halkasının süstitüsüyonu ile elde edilen 4-((5-(2-oksoindolin-3-iliden)-4-tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzensülfonamidin DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda NH protonu toplamda 1H olacak şekilde 12,58 ve 11,15 ppm değerlerinde iki ayrı singlet,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  protonları ise 7,52 ppm'de 2H integral değerinde singlet olarak gözlenmiştir. Benzen ve indol-2-on halkalarındaki protonlara ait sinyallerin ise 8,80-6,89 ppm aralığında 0,5H, 1H, 2H veya 2,5H gibi integral değerlerinde singlet, dublet ya da multipler olarak gözlemlendiği bildirilmiştir (122) (Şekil 2.33.).



**Şekil 2.33.** 4-(4-Tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzensülfonamid ve 4-((5-(2-oksoindolin-3-iliden)-4-tiyazolidinon-2-iliden)amino)benzen sülfonamid yapılarının kimyasal kayma değerleri.

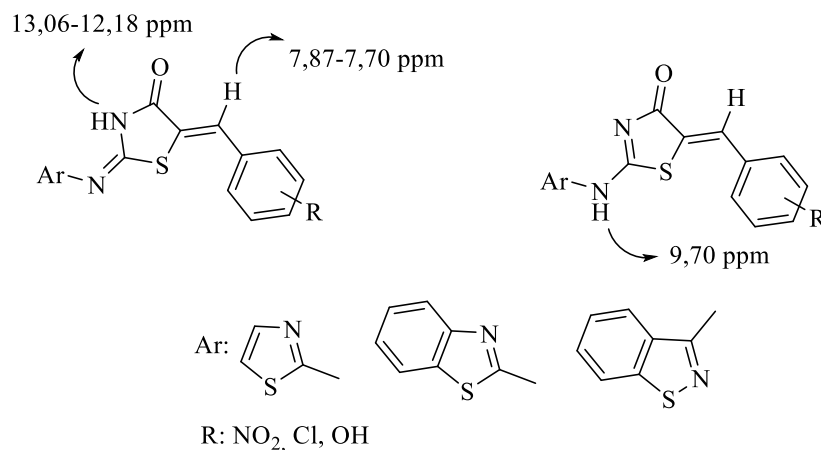
Ottanà ve ark. (123) tarafından yapılan çalışmada, sentezi yapılan 2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinonun dötero kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -

NMR spektrumu incelendiğinde, aromatik halka protonlarının 7,36-6,97 ppm aralığında multipler olarak, halkaya ait metilen protonlarının ise 3,80 ppm'de 2H integral değerinde singlet olarak görüldüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar, bu bileşiğin çeşitli aromatik aldehytler ile piperidin varlığında reaksiyonu sonucu elde ettikleri 5-sübstitübenziliden-2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon türevlerinin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, metin ( $=\text{CH-Ar}$ ) yapısına ait protonların 7,75-7,70 ppm aralığında singlet olarak pik verdiklerini tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, metin protonunun kimyasal kayma değerlerini göz önüne alarak bileşiklerdeki ekzosiklik  $\text{C=C}$  bağının *Z* konfigürasyonunda olduğunu bildirmişlerdir. Bileşiklerin *E* konfigürasyonunda olması durumunda, halkanın 1. konumunda bulunan kükürt atomunun  $\text{C=O}$  grubuna göre daha fazla perdeleme etkisine sahip olması nedeniyle metin protonlarının daha düşük kimyasal kayma değerlerinde pik vermesi gerektiğini ifade etmişlerdir (Şekil 2.34.).



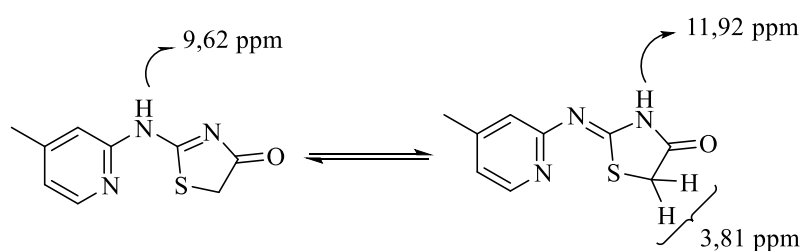
**Şekil 2.34.** 2-Fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon ve 5-sübstitübenziliden-2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

Vicini ve ark. (124), 5-sübstitübenziliden-2-heteroarilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin  $\text{DMSO-d}_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelediklerinde, metin protonlarının 7,87-7,70 ppm aralığında singlet pik verdiklerini ve bu nedenle bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda (ekzosiklik  $\text{C=C}$  kaynaklı) olduklarını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, 2-imino-4-tiyazolidinon yapısında bulunan NH protonlarının 13,06-12,18 ppm aralığında gözlemlendiğini ve böylece yapıda bir laktam protonu olduğunu ortaya koymuşlardır. Bileşiklerin 2-(heteroarilamino)tiyazol-4(5*H*)-on yapısında bulunmaları durumunda NH protonunun 9,70 ppm civarında gözlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.35.).



**Şekil 2.35.** 5-Sübstitübenziliden-2-heteroarilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

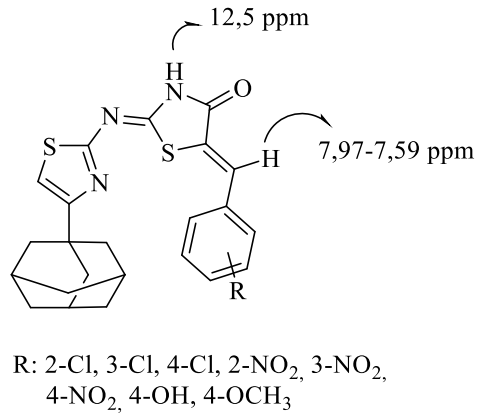
Kulabaş ve ark. (125), (2Z)-2-(4-metilpiridin-2-il)imino-4-tiyazolidinonu iki farklı sentez yöntemi kullanarak elde etmişler ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını kıyaslayarak incelemişlerdir. 2-Kloro-*N*-(4-metilpiridin-2-il)asetamitten hareketle sentezlenen bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda NH protonuna ait piklerin 11,95 ppm ve 9,62 ppm değerlerinde gözlenmesi nedeniyle elde edilen ürünün amino-imino tautomer karışımı olduğunu belirtmişlerdir. *N*-((4-Metilpiridin-2-il)karbamotiyoil)benzamitten hareketle elde edilen bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ise NH protonunun sadece 11,92 ppm’de pik vermesi nedeniyle 2-imino-4-tiyazolidinon yapısının elde edildiği ortaya konmuştur. Halkadaki metilen protonlarının ise 3,81 ppm’de singlet olarak pik verdiği belirtilmiştir (Şekil 2.36.).



**Şekil 2.36.** (2Z)-2-(4-metilpiridin-2-il)imino-4-tiyazolidinon yapısının amino-imino tautomerlerinin kimyasal kayma değerleri.

Omar ve ark. (126), sentezini yaptıkları 4-adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını incelediklerinde, bir bileşik hariç diğer tüm bileşiklerin spektrumlarında halka içi NH protonlarına ait piklerin 12,5 ppm civarında singlet olarak görüldüklerini belirtmişlerdir. Yapısında 2-nitrobenziliden sübstitüenti taşıyan

bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektumunda ise NH protonunun 12,50 ve 11,95 ppm olmak üzere iki farklı yerde pik verdiğini gözlemleyerek bileşiğin hem *E* hem de *Z* izomerinin oluştuğu sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar, bileşiklerdeki metin protonuna (C=CH) ait piki 7,97-7,59 ppm aralığında singlet olarak tespit etmişler ve bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda bulduklarını belirlemişlerdir. Aynı çalışmada 2-((4-(adamantan-1-il)-1,3-tiyazol-2-il)imino)-5-(3-klorobenziliden)-4-tiyazolidinonun *Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy* (NOESY) tekniğiyle alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektromu da incelenmiş, adamantan ve benzen halkası protonları arasındaki *Nuclear Overhauser Effect* (NOE) etkileşimi nedeniyle oluşan pikler gözlenmiştir. Araştırmacıların, konformasyonel analiz ve moleküler modelleme çalışmaları sonucunda elde ettikleri veriler de söz konusu bileşiğin en düşük enerjiye sahip ve en kararlı konfigürasyonu olan 2*Z*,5*Z* formunda bulunduğunu desteklemiştir (Şekil 2.37.).

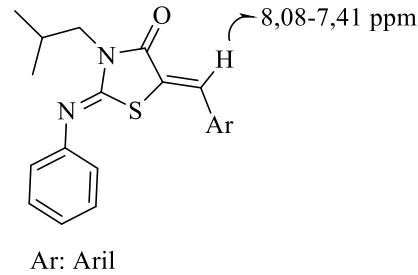


**Şekil 2.37.** 4-Adamantil-2-tiyazolilimino-5-ariliden-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

Bir diğer çalışmada, 5-ariliden-3-izobütil-2-(fenilimino)-4-tiyazolidinon türevlerinin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  ve NOESY spektrumlarında metin protonları 8,08-7,41 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Araştırmacılar bu kimyasal kayma değerlerine dayanarak bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda bulduklarını bildirmişlerdir. Bileşiklerin *E* konfigürasyonunda olması durumunda metin protonunun 6,64 ppm'den daha düşük kimyasal kayma değerlerinde gözleneceği belirtilmiştir. NOESY spektrumları incelendiğinde; bileşiklerde bulunan iki aromatik halkanın protonları arasındaki NOE etkileşimi nedeniyle oluşan pikler gözlenirken, izobütil protonları ile aromatik halkalar arasında herhangi bir etkileşim



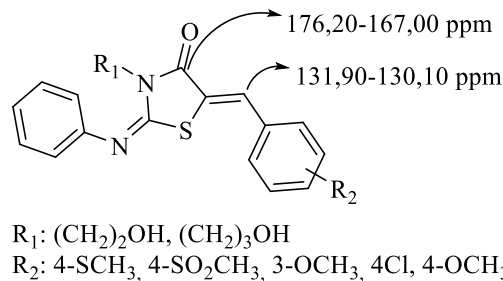
saptanmamıştır. Bu nedenle, ekzosiklik C=N bağının Z konfigürasyonunda olduğu kanaatine varılmıştır. Bu bulgular ışığında araştırmacılar bileşiklerin konfigürasyonlarının 2Z,5Z olduğunu ortaya koymuşlardır. (121) (Şekil 2.38.).



**Şekil 2.38.** 5-Ariliden-3-izobütül-2-(fenilimino)-4-tiyazolidinon türevlerindeki metilen protonunun kimyasal kayma değeri.

### 2.1.3.3. <sup>13</sup>C- NMR spektrumları

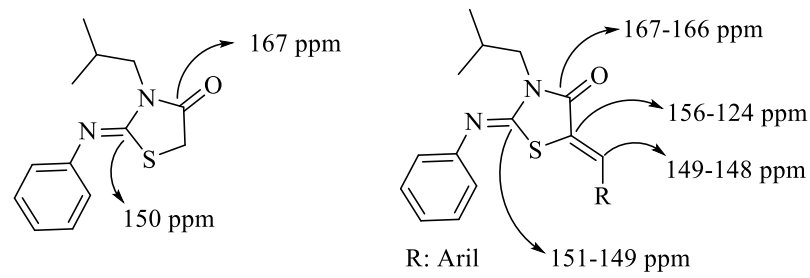
Ottana ve ark. (123) tarafından sentezlenen 3-fenil-2-propilimino-4-tiyazolidinon ve 2-fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelendiğinde, karbonil grubundaki karbon atomlarına ait piklerin sırasıyla 174,50 ve 171,60 ppm, 4-tiyazolidinon halkasının 5. konumunda bulunan metilen karbonlarına ait piklerin ise sırasıyla 33,70 ve 32,50 ppm de gözlemlendiği bildirilmiştir. Araştırmacıların bir diğer çalışmasında ise, 5-ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında karbonil grubuna ait karbon atomlarının 176,20-167,00 ppm aralığında, metilen karbonlarının ise 131,90-130,10 ppm aralığında pik verdikleri bildirilmiştir (127) (Şekil 2.39.).



**Şekil 2.39.** 5-Ariliden-3-hidroksialkil-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

Mushtaque ve ark. (121) tarafından yapılan çalışmada, 3-izobütül-2-fenilimino-4-tiyazolidinonun CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda C=O grubundaki

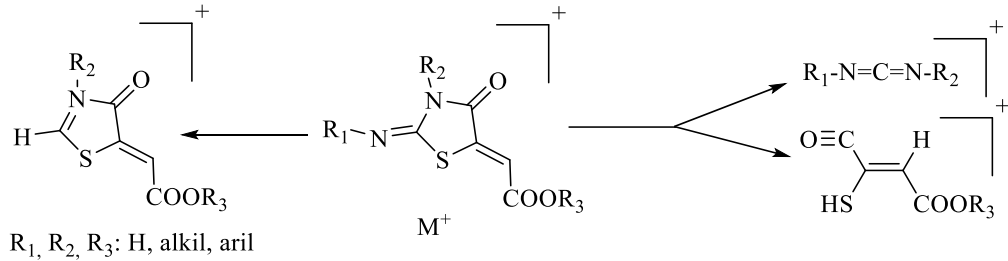
karbon atomuna ait pikin 167 ppm’de gözleendiği, C=N grubundaki karbon atomunun ise 150 ppm değerinde pik verdiği bildirilmiştir. Bileşiğin 5 numaralı konumuna çeşitli aril gruplarının getirilmesi ile sentezlenen 5-ariliden-3-izobütül-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında, C=O grubundaki karbon atomlarının 167-166 ppm, C=N grubundaki karbon atomlarının 151-149 ppm, C=C grubundaki karbon atomlarının 149-148 ppm, halka içindeki kükürte bağlı karbon atomlarının ise 156-124 ppm aralığında gözleendiği bildirilmiştir (Şekil 2.40.).



**Şekil 2.40.** 3-İzobütül-2-fenilimino-4-tiyazolidinon yapısının ve 5-ariliden-3-izobütül-2-fenilimino-4-tiyazolidinon türevlerinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarına ait kimyasal kayma değerleri

#### 2.1.3.4. Kütle spektrumları

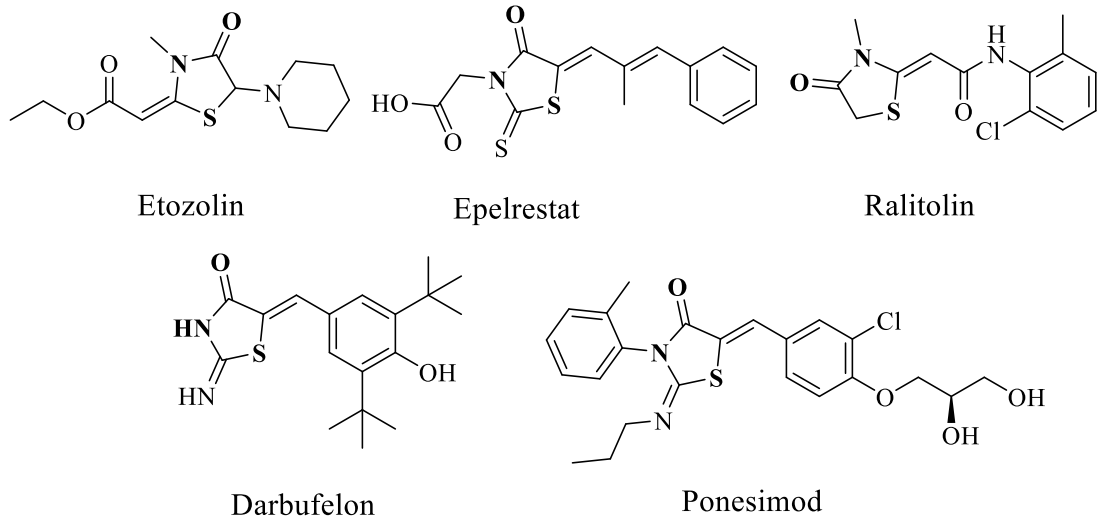
Kauss ve ark. (128), 2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin elektron çarpması tekniği ile alınan kütle spektrumlarında, moleküler iyon pikinin yanı sıra halkanın 1-2 ve 3-4 bağlarındaki kırılmalar sonucu oluşan yapılara ait iyon piklerinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Spektrumlarda halkanın 2 numaralı konumunda yer alan fonksiyonel grubun ayrılmasıyla oluşan iyon pikleri de görülmüştür (Şekil 2.41.).



**Şekil 2.41.** 2-İmino-4-tiyazolidinon türevlerinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

### 2.1.4. 4-Tiyazolidinonların Biyolojik Özellikleri

4-Tiyazolidinon halkası, 1. ve 3. konumunda sırasıyla elektron yönünden zengin kükürt ve azot atomları taşıyan heterosiklik bir yapı olup, bu halkayı taşıyan çeşitli bileşiklerin antikanser, antimikrobiyal, antikonvülsan, antiinflamatuvar-analjezik, antidiyabetik, antiprotozoal ve antiviral aktivitelerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. 4-Tiyazolidinon halkası taşıyan ilaç molekülleri de bulunmaktadır. Etozolin (antihipertansif), epelrestat (antidiyabetik), ralitolin (antikonvülsan), darbufelon (antiinflamatuvar) ve multipl skleroz tedavisinde kullanılmak üzere 2021 yılında FDA tarafından onaylanan ponesimod, söz konusu ilaç moleküllerine örnek teşkil etmektedir (Şekil 2.42).



**Şekil 2.42.** 4-Tiyazolidinon halkası taşıyan bazı ilaç molekülleri.

#### Antikanser Aktiviteleri

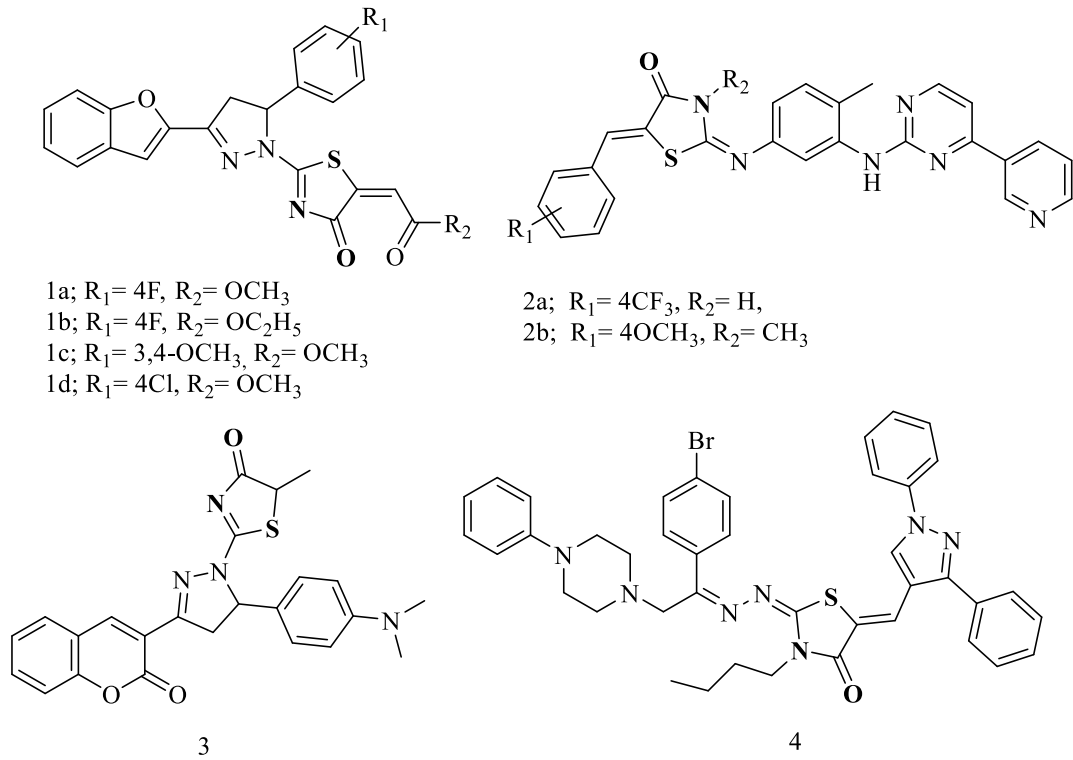
Kanser oluşum mekanizmasında rol oynayan enzim veya proteinlerin inhibisyonu, antikanser aktiviteye sahip yeni moleküllerin geliştirilmesinde önemli ve seçici bir hedef olarak kabul edilmektedir. 4-Tiyazolidinon halkası taşıyan çeşitli moleküller üzerinde yapılan çalışmalarda, bileşiklerin farklı hücre hatları üzerinde güçlü sitotoksik etki gösterdikleri, ayrıca EGFR, HER-2, VEGFR-2 ve PIM kinazlar ile histon deasetilaz 1, CAIX ve CAXII gibi hedefleri inhibe ederek antikanser etkiye yol açtıkları belirtilmiştir.

Yakaiah ve ark. (129) sübtitüe-2-(2-(3-(benzofuran-2-il)-5-(sübtitüefenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-okso-5(4*H*)-iliden)asetat türevlerinin insan akciğer (A549) kanser hücre hattı üzerindeki antiproliferatif aktivitelerini sorafenib ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen bileşiklerin (**Bileşik 1a-d**) A549 hücre hattına karşı 0,808 ila 1,207 µg/mL IC<sub>50</sub> aralığında referans bileşik sorafenibden (IC<sub>50</sub>= 3,779 µg/mL) daha güçlü antiproliferatif etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, moleküler modelleme çalışmaları ile en aktif bileşiğin EGFR ve VEGFR-2 tirozin kinaz enzimlerinin katalitik bölgelerine yüksek afinite gösterdiğini ortaya koymuştur (Şekil 2.43.).

Türe ve ark. (108), kronik miyeloid lösemi tedavisinde kullanılmak üzere 2021 yılında FDA tarafından onaylanan imatinibde bulunan 2-fenilaminopirimidin çekirdeğini taşıyan yeni 4-tiyazolidinon türevlerini sentezlemişler ve kronik miyeloid lösemi (K562), prostat (PC3) ve nöroblastoma (SHSY-5Y) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini değerlendirmişlerdir. 2-((4-Metil-3-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)imino)-5-((*Z*)-4-(triflorometil)benziliden)tiyazolidin-4-on (**Bileşik 2a**) ve 5-((*Z*)-4-metoksibenziliden)-3-metil-2-((4-metil-3-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)amino)fenil)imino)tiyazolidin-4-on (**Bileşik 2b**) bileşiklerinin sırasıyla 3,52 ve 8,16 µM IC<sub>50</sub> değerleri ile K562 hücrelerinde kayda değer sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Araştırmacılar, bileşiklerin hücre döngüsünü G0/G1 ve G2/M fazında durdurduğunu ortaya koymuştur. DNA hasarı analizi sonucuna göre bileşikler, K562 hücrelerine karşı imatinibden daha genotoksik bulunmuştur. Bu bileşikler, imatinib ile karşılaştırıldığında L929 sağlıklı hücreler üzerinde daha az toksisite göstermiştir (Şekil 2.43.).

Bir diğer çalışmada ise, Mohamed ve ark. (130) pirazol ve 4-tiyazolidinon halkalarını taşıyan kumarin türevlerinin sentezlerini yaparak, referans bileşik olarak sorafenib ve doksorubisin kullanmak suretiyle antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. 2-(5-(4-(Dimetilamino)fenil)-3-(2-okso-2*H*-kromen-3-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-5-metiltiyazol-4(5*H*)-onun (**Bileşik 3**) VEGFR-2 tirozin kinaz üzerinde 0,1696 µM, meme (MCF-7) kanser hücre hattına karşı ise 10,75 µg/mL IC<sub>50</sub> değerleri ile kayda değer antikanser etki gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 2.43.).

El-Miligy ve ark. (131), piperazin taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşiği antikanser aktiviteleri açısından değerlendirmişler ve 2-(1-(4-bromofenil)-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etiliden)hidrazono)-3-bütül-5-((1,3-difenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 4**) karaciğer (HepG2) ( $IC_{50}$ = 0.006  $\mu$ M) kanser hücre hattı üzerinde güçlü sitotoksik etki gösterdiğini, VEGFR-2 ( $IC_{50}$ = 0.251  $\mu$ M) tirozin kinaz enzimini ise referans bileşik staurosporine ( $IC_{50}$ = 0.565  $\mu$ M) kıyasla daha kuvvetli inhibe ettiğini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.43.).



**Şekil 2.43.** Bileşik 1a-d, 2a-b, 3 ve 4'ün kimyasal yapıları.

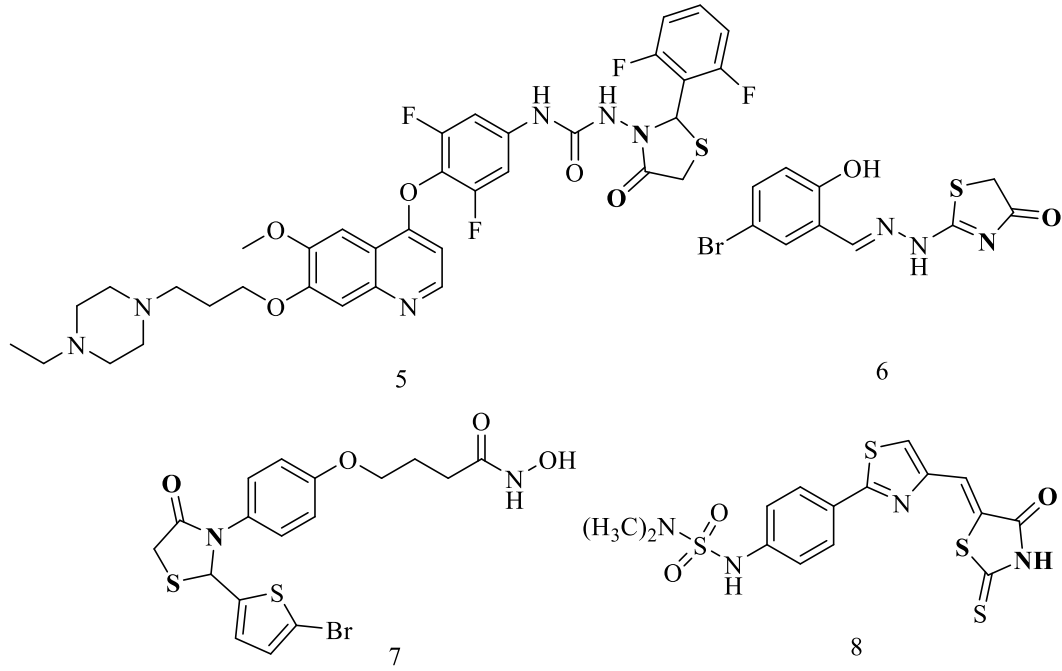
Qi ve ark. (132), 6-metoksikinolin ve 4-tiyazolidinon halkalarını taşıyan türevlerin farklı tirozin kinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerden 1-(2-(2,6-diflorofenil)-4-oksotiyazolidin-3-il)-3-(4-((7-(3-(4-etil piperazin-1-il)propoksi)-6-metoksikinolin-4-il)oksi)-3,5-diflorofenil)üenin (**Bileşik 5**), c-met, Ron, c-Kit ve AXL kinazlarını sırasıyla 0,015, 0,0029, 0,064 ve 0,053  $\mu$ M  $IC_{50}$  değerlerinde inhibe ederek serinin en güçlü çoklu tirozin kinaz inhibitörü olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca, bileşiğin kolon (HT-29) ( $IC_{50}$ = 0,073  $\mu$ M), akciğer (A549) ( $IC_{50}$ = 0,35  $\mu$ M) ve meme (MDA-MB-231) ( $IC_{50}$ = 0,35  $\mu$ M)

kanser hücre hatları üzerinde kayda değer sitotoksik etki göstererek hücre proliferasyonunu azalttığı ve apoptozu indüklediği belirtilmiştir (Şekil 2.44.).

2010 yılında yapılan bir çalışmada Lv ve ark. (133), sentezini yaptıkları 4-tiyazolidinon türevlerinin EGFR ve HER-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini referans bileşik erlotinib ile karşılaştırarak incelemiştir. EGFR ( $IC_{50}=0,09 \mu M$ ) ve HER-2 ( $IC_{50}=0,42 \mu M$ ) enzimleri üzerinde güçlü inhibitör etki gösteren 2-(2-(5-bromo-2-hidroksibenziliden)hidrazinil)tiyazol-4(5H)-onun (**Bileşik 6**) serinin en aktif bileşiği olduğu bildirilmiştir. Bileşiğin ayrıca meme (MCF-7) ( $IC_{50}=0,06 \mu M$ ) kanser hücre hattı üzerinde oldukça yüksek antiproliferatif etki gösterdiği ortaya konmuştur (Şekil 2.44.).

2016 yılında Yang ve ark. (134), elde ettikleri 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin antikanser aktivitelerini inceledikleri çalışmada, 4-(4-(2-(5-bromotiyofen-2-il)-4-okstiyazolidin-3-il)fenoksi)-N-hidroksibütanamidin (**Bileşik 7**) histon deasetilaz 1 ( $IC_{50}=73 \text{ nM}$ ) enzimi üzerinde kayda değer inhibitör etki gösterdiğini, servikal (HeLa) ( $IC_{50}=3,2 \mu M$ ), meme (MCF-7) ( $IC_{50}=2,1 \mu M$ ), prostat (LNCaP) ( $IC_{50}=2,9 \mu M$ ) ve akciğer (A549) ( $IC_{50}=4,6 \mu M$ ) kanser hücre hatları üzerinde ise oldukça yüksek antiproliferatif etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bileşiğin antiproliferatif etkisinin yanı sıra kanser hücrelerinin metastazını engellediğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.44.).

Bataille ve ark. (135), sentezini gerçekleştirdikleri bir seri bileşiğin antikanser aktivitelerini inceledikleri çalışmada, 5-((2-(3-N,N-dimetilsülfamoilamino)tiyazol-4-il)metilen)-2-tiyokso tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 8**)  $2,2 \mu M$   $IC_{50}$  değeri ile PIM kinaz enzimi üzerinde güçlü bir inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşik, PIM kinaz ekspresyonunun yüksek olduğu K562 ve MV4-11 lösemi kanser hücre hatlarına karşı sırasıyla  $3,4 \mu M$  ve  $0,75 \mu M$   $IC_{50}$  değerlerinde güçlü sitotoksik etki sergilemiştir (Şekil 2.44.).



**Şekil 2.44.** Bileşik 5-8'in kimyasal yapıları.

Eldehna ve ark. (122), sentezini gerçekleştirdikleri bir seri bileşiğin karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, bileşiklerden 3-(((5-kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**Bileşik 9a**) ve 4-(((5-kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamidin (**Bileşik 9b**), CAIX enzimini sırasıyla 62 nM ve 62,4 nM Ki değeri ile güçlü bir şekilde inhibe ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca yapılan sitotoksite çalışmaları sonucunda, bileşiklerin kolon (Caco-2) ve meme (MCF-7) kanser hücre hatlarına karşı güçlü antikanser etki gösterdikleri belirtilmiştir (Şekil 2.45.).

Ansari ve ark. (53), CAIX enzimini inhibe ederek antikanser etki göstermesi hedeflenen ve piridin yapısı taşıyan 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezlerini yaparak aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışma sonunda, 5-(4-nitrobenziliden)-2-(fenilimino)-3-(piridin-4-ilmetil)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 10**) CAIX enzimini ( $IC_{50}=1,61 \mu M$ ) güçlü bir şekilde inhibe ettiği, MCF-7 ( $IC_{50}=13,0 \mu M$ ) ve HepG2 ( $IC_{50}=18,9 \mu M$ ) hücre hatlarına karşı ise doksorubisinden daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.45.).

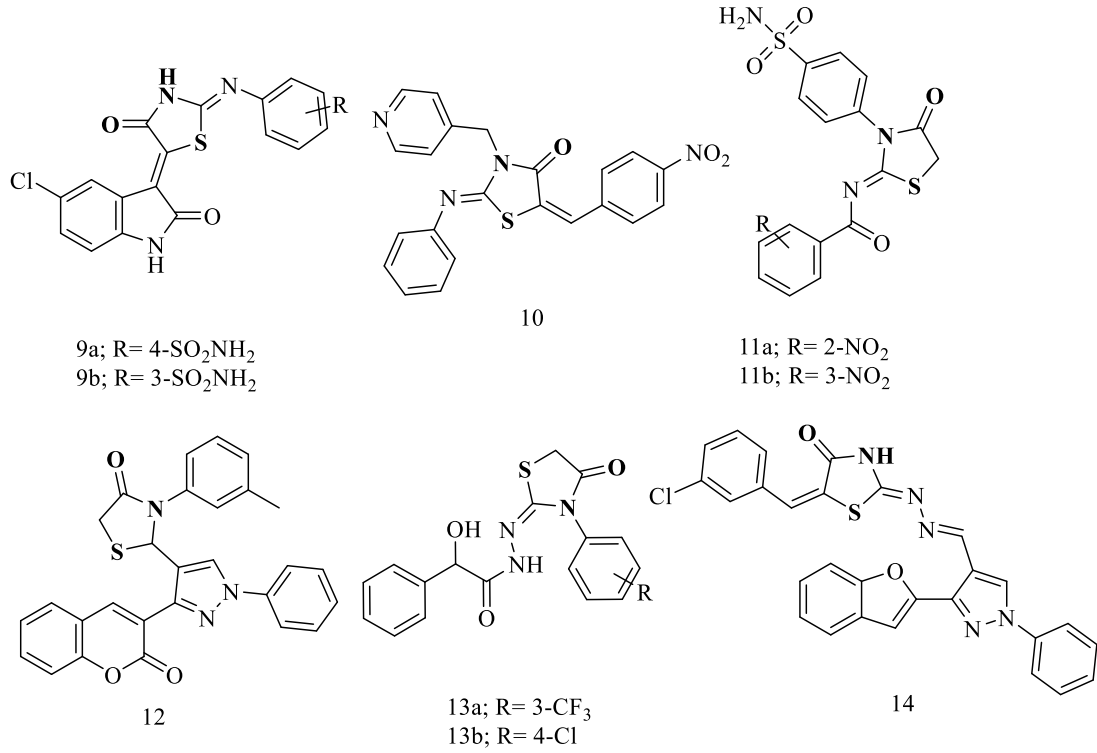
Süstitüe-*N*-(4-okso-3-(4-sülfamoilfenil)tiyazolidin-2-iliden)benzamid türevlerinin karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise, yapılarında nitro taşıyan türevlerin (**Bileşik 11a**,  $K_i = 24,3$  nM; **Bileşik 11b**,  $K_i = 27,6$  nM) CAIX enzimini güçlü şekilde inhibe ettikleri ve serinin en aktif üyeleri oldukları bildirilmiştir (56) (Şekil 2.45.).

Thacker ve ark. (136), bazı kumarin-4-tiyazolidinon türevlerinin karbonik anhidraz izoenzimleri üzerindeki inhibitör aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(3-(2-okso-2*H*-kromen-3-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-(*m*-tolil)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 12**) CAIX ( $K_i = 61,5$  nM) ve CAXII ( $K_i = 586,8$  nM) izoformlarına karşı güçlü inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.45.).

Akdemir ve ark. (137) tarafından yapılan bir çalışmada ise CAIX enzim inhibitörü olarak etki göstermesi beklenen yeni bazı 4-tiyazolidinon türevlerinin sentezi yapılarak aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerden 2-hidroksi-*N'*-(4-okso-3-(3-(triflorometil)fenil)tiyazolidin-2-iliden)-2-fenilaseto hidrazit (**Bileşik 13a**,  $K_i = 1,1$   $\mu$ M) ve 2-hidroksi-*N'*-(4-okso-3-(4-klorofenil)tiyazolidin-2-iliden)-2-fenilaseto hidrazidin (**Bileşik 13b**,  $K_i = 1,2$   $\mu$ M) CAIX enzimi üzerinde kayda değer inhibitör etki gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.45.).

Benzofuran, pirazol ve 4-tiyazolidinon halkalarını taşıyan hibrit bileşiklerin antikanser özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, 2-((3-(benzofuran-2-il)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)hidrazono)-5-(3-klorobenziliden)tiyazolidin-4-onun ( $IC_{50} = 0,07$  uM) referans bileşik erlotinibe ( $IC_{50} = 0,08$  uM) kıyasla daha güçlü bir EGFR inhibitör etki gösterdiği ve bileşiğin ( $IC_{50} = 2,99$  uM), rahim ağzı (Hela) kanser hücrelerinde hücre döngüsünü G1/S fazında durdurduğu belirtilmiştir (138) (Şekil 2.45.).





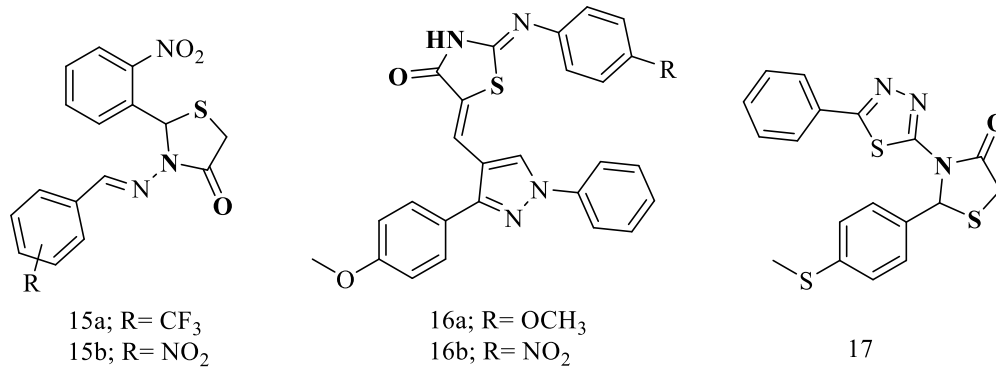
**Şekil 2.45.** Bileşik 9a-b, 10, 11a-b, 12, 13a-b ve 14'ün kimyasal yapıları.

### Antidiyabetik Aktiviteleri

Seboletswe ve ark. (139), sentezini yaptıkları 3-(süstitübenzilidenamino)-2-(2-nitrofenil)tiyazolidin-4-on türevlerinin (**Bileşik 15a-b**) antidiyabetik aktivitelerini referans bileşik akarboz ile karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar, fenil halkaları üzerinde trifluorometil ve nitro gibi elektron çeken süstitüentlerin bulunması halinde  $\alpha$ -amilaz inhibitör aktivitenin arttığını, ayrıca bu türevlerin  $\alpha$ -amilaz enzimini referans bileşik akarbozdan daha güçlü bir şekilde inhibe ettiklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.46.).

Kumar ve ark. (140) ise bir seri pirazol-4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşiğin antidiyabetik aktivitelerini referans bileşik olarak akarboz kullanmak suretiyle incelemişlerdir Bileşiklerden 5-((3-(4-metoksi fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)-2-((4-metoksifenil)imino)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 16a**, IC<sub>50</sub>=9,90  $\mu$ M)  $\alpha$ -amilaza, 5-((3-(4-nitrofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)metilen)-2-((4-metoksifenil)imino)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 16a**, IC<sub>50</sub>= 4,48  $\mu$ M) ise  $\alpha$ -glukosidaza karşı akarbozdan ( $\alpha$ -amilaz; IC<sub>50</sub>=47,86  $\mu$ M ve  $\alpha$ -glukosidaz; 10,53  $\mu$ M) daha güçlü inhibitör aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (Şekil 2.46.).

4-Tiyazolidinon türevlerinin antidiyabetik etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise, *p*-tiyometil süstitüenti taşıyan 2-(4-(metiltiy)fenil)-3-(5-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2-il)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 17**) hem  $\alpha$ -glukozidaz hem de  $\alpha$ -amilaza karşı 2,59  $\mu$ M IC<sub>50</sub> değeri ile akarbozdan ( $\alpha$ -glukozidaz için 3,87  $\mu$ M,  $\alpha$ -amilaz için IC<sub>50</sub>=35,62  $\mu$ M) daha güçlü inhibitör etki göstererek serinin en aktif bileşiği olduğu ortaya konmuştur (141) (Şekil 2.46.).



**Şekil 2.46.** Bileşik 15a-b, 16a-b ve 17'nin kimyasal yapıları.

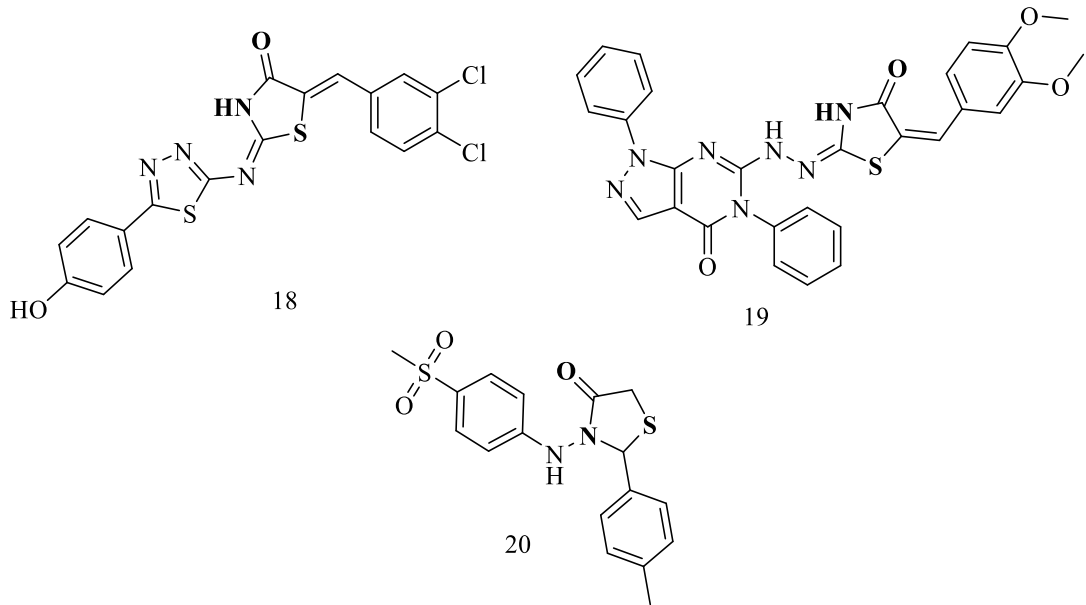
### Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktiviteleri

Omar ve ark. (142), 1,3,4-tiyadiazol-4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bazı hibrit bileşiklerin sentezlerini yaparak antiinflamatuvar aktivitelerini referans bileşikler olan selekoksib (COX-2 IC<sub>50</sub> = 49 nM) ve zileuton (15-LOX IC<sub>50</sub> = 15  $\mu$ M) ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda, 5-(3,4-diklorobenziliden)-2-((5-(4-hidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 18**) COX-2 (IC<sub>50</sub> = 70 nM) ve 15-LOX (IC<sub>50</sub> = 11  $\mu$ M) enzimleri üzerinde dikkate değer inhibitör etki gösterdiği ortaya konmuştur. Bileşiğin (% 54,39) ayrıca *in vivo* antiinflamatuvar aktivitesi, karagenin ile indüklenen pençe ödemi yöntemi kullanılarak test edilmiş, selekoksib (% 41,51) ve diklofenak sodyuma (% 42,11) göre daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 2.47.).

Tageldin ve ark. (143) pirazolo[3,4-*d*]pirimidin ve 4-tiyazolidinon halkalarının birarada bulunduğu yeni bileşiklerin sentezlerini yaparak COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerden 5-(3,4-dimetoksi

benziliden)-2-(2-(4-okso-1,5-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-6-il)hidrazono)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 19**) ( $IC_{50}=0,37 \mu M$ , SI (COX-1/COX-2) = 9,57), selekoksib ( $IC_{50}= 0,78 \mu M$ , SI= 7,23) ve diklofenak sodyumdan ( $IC_{50}= 1,10 \mu M$ , SI= 6,12) daha güçlü selektif COX-2 inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca bileşik, karagenin ile indüklenen pençe ödemi yöntemi ile *in vivo* antiinflamatuvar aktivite açısından test edilmiş ve % 57,14 değerinde anti-inflamatuvar aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (Şekil 2.47.).

Tan ve ark. (144), 2-aril-3-(4-sülfamoil/ metilsülfonilfenilamino)-4-tiyazolidinon türevi bir seri bileşiğin sentezini yaparak COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada, yapısında metilsülfonil grubu taşıyan türevlerden **Bileşik 20**'nin ( $IC_{50} = 14,4 \mu M$ , SI = 7,3) referans bileşik indometazinden ( $IC_{50} = 18,3 \mu M$ ) daha güçlü COX-2 inhibitör etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.47.).



**Şekil 2.47.** Bileşik 18-20'nin kimyasal yapıları.

### Antitüberküler Aktiviteleri

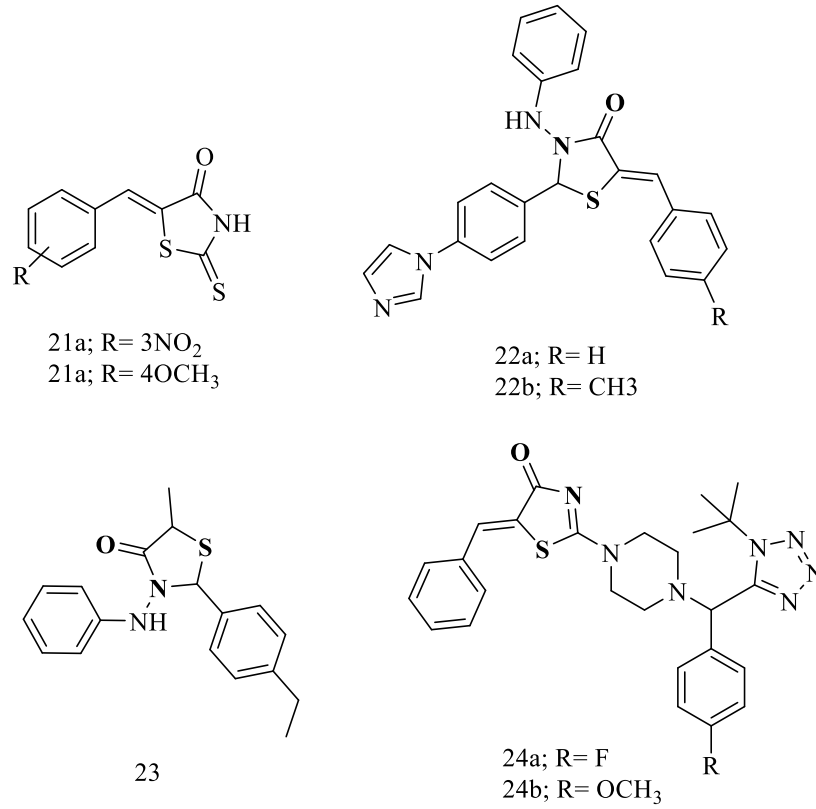
Noorulla ve ark. (145), sentezini gerçekleştirdikleri bazı 2-tiyokso-4-tiyazolidinon türevlerinin *M. tuberculosis H37Rv* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini, referans bileşikler olan pirazinamit ve streptomisin ile karşılaştırarak inceledikleri çalışmada, 5-(3-nitrobenziliden)-2-tiyoksotiyazolidin-4-on (**Bileşik 21a**,

MİK= 0,05 µg/ml) ve 5-(4-metoksibenziliden)-2-tiyoksotiyazolidin-4-onun (**Bileşik 21b**, MİK= 0,1 µg/ml) pirazinamit (MİK= 3,12 µg/ml) ve streptomisine (MİK= 6,25 µg/ml) kıyasla oldukça güçlü antitüberküler aktivite gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.48.).

2-(4-(1*H*-İmidazol-1-il)fenil)-5-benziliden-3-(fenilamino)tiyazolidin-4-on türevlerinin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerinin incelendiği bir başka çalışmada, benziliden (**Bileşik 22a**, MİK= 10,74 µM) ve 4-metilbenziliden (**Bileşik 22b**, MİK= 10,27 µM) gruplarını taşıyan türevlerin serinin en aktif bileşikleri olduğu bildirilmiştir (146) (Şekil 2.48.).

5-Metil-4-tiyazolidinon türevlerinin antitüberküler aktivitelerinin referans bileşikler rifampisin (MİK= 0,1 µg/mL) ve etambutol (MİK= 1,56 µg/mL) kullanılarak araştırıldığı bir çalışmada 2-(4-etilfenil)-5-metil-3-(fenilamino)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 23**, MİK= 12,5 µg/mL) *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv*'e karşı kayda değer bir antitüberküler etki gösterdiği bildirilmiştir (147) (Şekil 2.48.).

Bir başka çalışmada, 5-benziliden-2-(4-((1-(ter-bütül)-1*H*-tetrazol-5-il)(sübtitüebenzen)metil)piperazin-1-il)tiyazol-4(5*H*)-on türevlerinin *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv* suşuna karşı antitüberküler etkileri incelenmiştir. Yapısında flor (**Bileşik 24a**) veya metoksi (**Bileşik 24b**) grubu bulunan türevlerin 1,56 µg/mL MİK değeri ile referans bileşikler olan pirazinamit (MİK= 12,5 µg/mL) ve etambutol (MİK= 2 µg/mL)'den daha güçlü antitüberküler aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (148) (Şekil 2.48.).



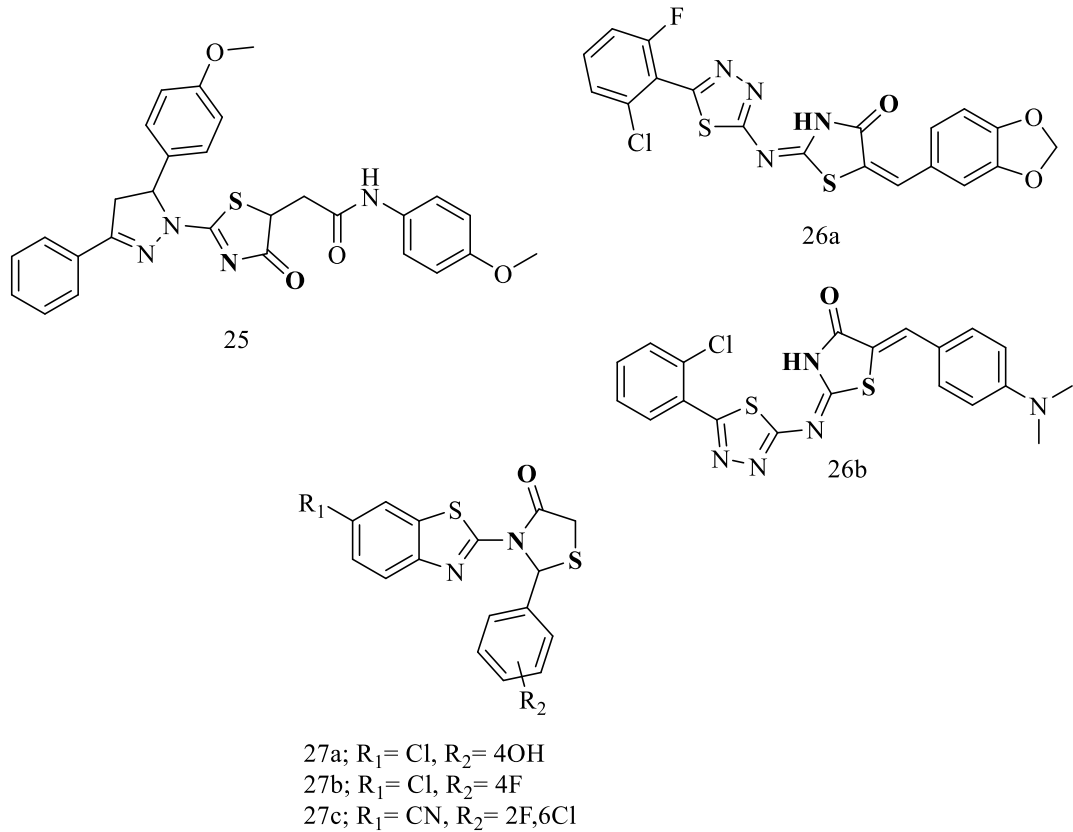
**Şekil 2.48.** Bileşik 21a-b, 22a-b, 23 ve 24a-b'nin kimyasal yapıları.

### Antiviral Aktiviteleri

4-Tiyazolidinon ve 4,5-dihidropirazol halkalarını bir arada taşıyan bir seri bileşiğin antiviral aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, *N*-(4-metoksifenil)-2-(2-(5-(4-metoksifenil)-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-4-okso-4,5-dihidro tiyazol-5-il)asetamidin (**Bileşik 25**, EC<sub>50</sub> = 0,71 µg/mL; SI = 130) TRVL-11573 (Tacaribe virüs) suşuna karşı en iyi antiviral aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir (149) (Şekil 2.49.).

Al-Behery ve ark. (150), 4-tiyazolidinon ve tiyadiazol halkalarını taşıyan bazı hibrit bileşiklerin Hepatitis C virüs genotipi üzerindeki antiviral etkilerini inceledikleri çalışmada, 5-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-iletillen)-2-((5-(2-kloro-6-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)tiyazolidin-4-on (**Bileşik 26a**) ve 2-((5-(2-klorofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)imino)-5-(4-(dimetilamino)benziliden) tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 26b**) sırasıyla 0,338 µM ve 0,342 µM IC<sub>50</sub> değerleri ile dikkate değer antiviral aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.49.).

Petrou ve ark. (151), 4-tiyazolidinon türevi bazı bileşiklerin HIV-1 revers transkriptaz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerini referans bileşik nevirapin ile karşılaştırarak incelemiştir. 3-(6-klorobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-hidroksifenil)tiyazolidin-4-on (**Bileşik 27a**,  $IC_{50}= 1 \text{ nM}$ ) ve 3-(4-klorobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-florofenil)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 27b**,  $IC_{50}= 1 \text{ nM}$ ) enzim üzerindeki inhibitör etkilerinin nevirapinden ( $IC_{50}= 0,3 \mu\text{M}$ ) oldukça yüksek olduğu ortaya konmuştur. Söz konusu türevlerin SARS-CoV-2 proteaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri ise 2022 yılında aynı araştırmacılar tarafından değerlendirilmiş ve 3-(6-siyanobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(2-floro-6-klorofenil)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 27c**,  $IC_{50}= 0,01 \mu\text{M}$ ) serideki en güçlü inhibitör bileşik olduğu belirtilmiştir (152) (Şekil 2.49.).



**Şekil 2.49.** Bileşik 25, 26a-b ve 27a-c'nin kimyasal yapıları.

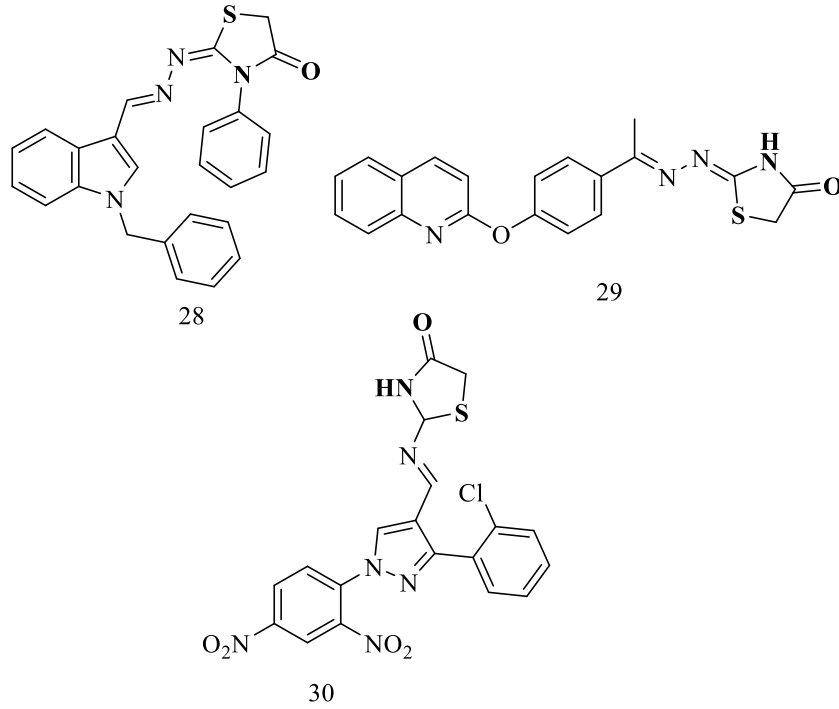
### Antimikrobiyal Aktiviteleri

Benmohammed ve ark. (98), indol-4-tiyazolidinon hibrid yapısı taşıyan bileşiklerin sentezlerini yaparak bazı Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve Gram-negatif (*Escherichia coli*) suşlara karşı

antibakteriyel etkilerini seftazidim, imipenem ve gentamisin ile karşılaştırarak incelemişler ve en aktif bileşiğin 0,25 µg/mL MİK değeri ile 2-(((1-benzil-1*H*-indol-3-il)metilen)hidrazono)-3-feniltiyazolidin-4-on (**Bileşik 28**) olduğunu belirtmişlerdir (Şekil 2.50.).

Eissa ve ark. (153) nın, kinolin-4-tiyazolidinon hibritlerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırdıkları bir çalışmada, 2-((1-(4-(kinolin-2-iloksi)fenil)etiliden)hidrazono)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 29**) *Neisseria gonorrhoeae*'ye (MİK= 3,9 µg/mL) karşı referans bileşik gentamisinden (MİK= 7,81 µg/mL) iki kat daha güçlü aktivite gösterdiğini, ancak *Proteus vulgaris*'e (MİK= 1,95 µg/mL) karşı gentamisin (MİK= 1,95 µg/mL) ile, *Streptococcus pyogenes*'e (MİK= 0,24 µg/mL) karşı ampisilin (MİK= 0,24 µg/mL) ile ve *Geotrichum candidum*'a (MİK=0,48 µg/mL) karşı amfoterisin B (MİK= 0,48 µg/mL) ile karşılaştırıldığında bileşiğin söz konusu referans bileşiklere benzer bir aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Şekil 2.50.).

Bir diğer çalışmada, pirazol-4-tiyazolidinon türevlerinin bazı Gram-negatif (*E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumonia* ve *P. aeruginosa*) ve Gram-pozitif (*S. aureus* ve metisiline dirençli *S. aureus*) bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş, sonuçlar minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 2-(((3-(2-klorofenil)-1-(2,4-dinitrofenil)-1*H*-pirazol-4-il)metilen) amino)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 30**, MBK= 0,16 µM) hem *S. aureus*'a hem de metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı referans bileşik siprofloksazinden (MBK= 94,3 µM ve 188,6 µM sırasıyla) daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir (154) (Şekil 2.50.).



**Şekil 2.50.** Bileşik 28-30'un kimyasal yapıları.

### Antikonvülsan Aktiviteleri

Jangam ve ark. (155), kinazolin-4(3*H*)-on ve 4-tiyazolidinon halkalarını taşıyan yeni bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirdikten sonra antikonvülsan aktivitelerini, referans bileşik olarak fenitoin kullanmak suretiyle incelemişlerdir. *In vivo* maksimal elektroşok ile indüklenen nöbet (MES) testi kullanılarak yapılan çalışmada, 2-(4-nitrofenil)-3-(4-okso-2-fenilkinazolin-3(4*H*)-il)tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 31**) serideki en güçlü antikonvülsan bileşik olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.51.).

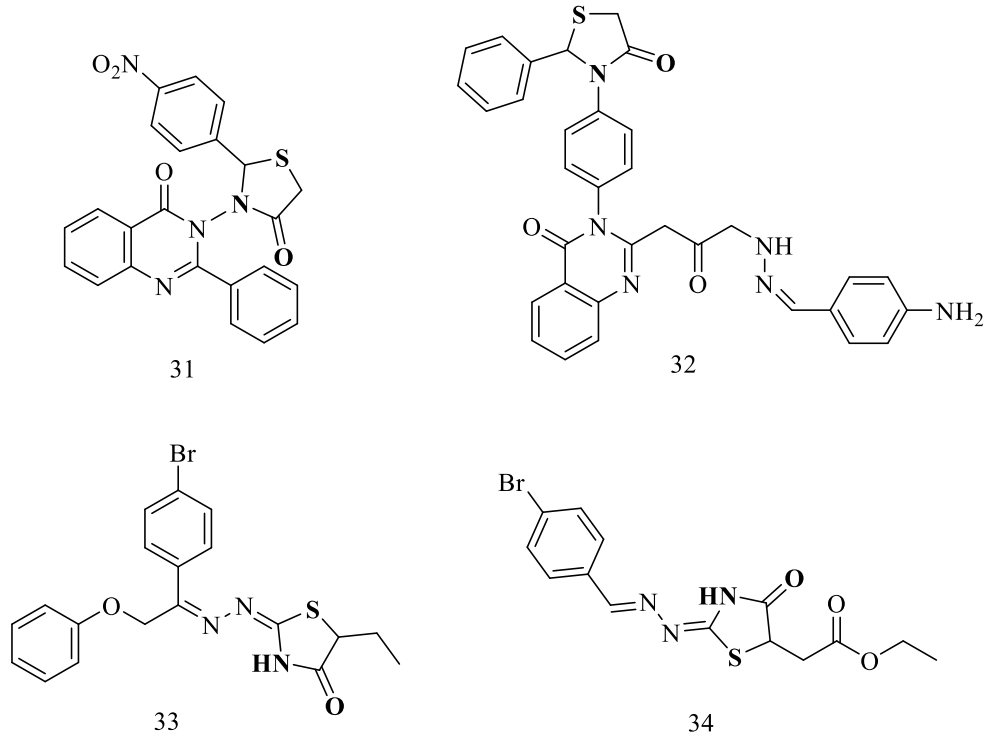
Bir diğer çalışmada ise, bazı kinazolin-4(3*H*)-on-4-tiyazolidinon türevleri MES ve subkütan pentilentetrazol (scPTZ) testi kullanılarak antikonvülsan aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde 3-(4-(2-(3-(2-(4-aminobenziliden)hidrazinil)-2-oksopropil)-4-oksokinazolin -3(4*H*)-il)fenil)-2-feniltiyazolidin-4-onun (**Bileşik 32**), referans bileşikler olan etosüksimit ve fenitoina kıyasla daha güçlü antikonvülsan aktivite gösterdiği ortaya konmuştur (156) (Şekil 2.51.).



### Antiprotozoal Aktiviteleri

5-Etil-4-tiyazolidinon türevlerinin *Trypanosoma Cruzi* parazitinine karşı antiprotozoal aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, 2-((1-(4-bromofenil)-2-fenoksietiliden)hidrazono)-5-etil-tiyazolidin-4-onun (**Bileşik 33**) *T. Cruzi*'nin epimastigot ( $IC_{50}= 3,9 \mu M$ ) ve tripomastigot ( $CC_{50}= 4,0 \mu M$ ) formlarına karşı referans bileşik benzimidazolden ( $IC_{50}= 4,8 \mu M$ ,  $CC_{50}= 6,0 \mu M$ ) daha güçlü antiprotozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (157) (Şekil 2.51.).

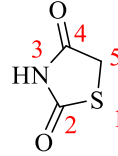
Haroon ve ark. (158), 4-tiyazolidinon yapısı taşıyan bazı bileşiklerin *Leishmania infantum* ve *L. amazonensis* promastigotları ile *T. cruzi* tripomastigot ve amastigotlarına karşı antiprotozoal aktivitelerini incelemiştir. Çalışma sonunda güçlü antiprotozoal aktivite göstermesi nedeniyle, etil 2-(2-((4-bromobenziliden)hidrazono)-4-oksotiyazolidin-5-il)asetatın (**Bileşik 34**) umut vadeden antiprotozoal bir bileşik olabileceği belirtilmiştir (Şekil 2.51.).



**Şekil 2.51.** Bileşik 31-34'ün kimyasal yapıları.

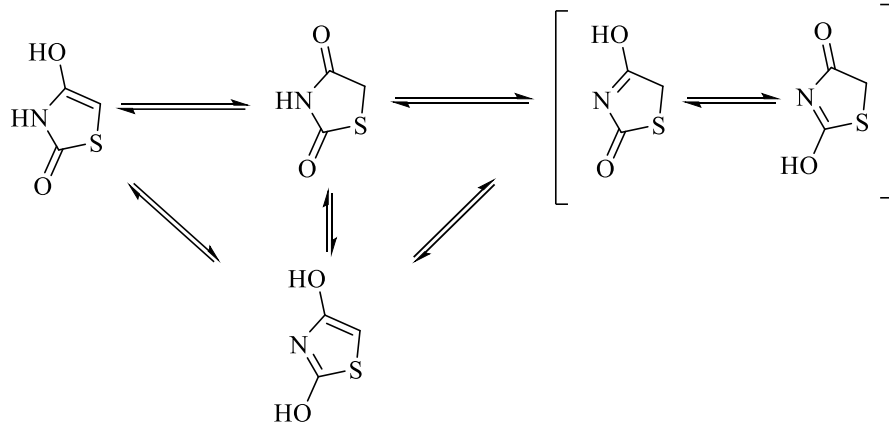
## 2.2. 2,4-Tiyazolidindionlar

2,4-Tiyazolidindion, 1. ve 3. konumunda sırasıyla kükürt ve azot atomları bulunduran, 2. ve 4. konumlarında ise karbonil grubu taşıyan 5 üyeli heterosiklik bir halkadır. Halkanın numaralandırılması kükürt ile başlayıp azot atomuna doğru devam eder (Şekil 2.52.).



Şekil 2.52. 2,4-Tiyazolidindion halkasının numaralandırılması.

Literatürde, 2,4-tiyazolidindion halkasının keto-enol ve imino-amino tautomerik formlarında bulunabileceği bildirilmiştir (159) (Şekil 2.53.).



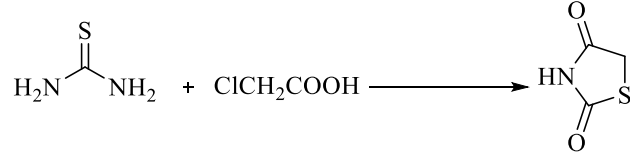
Şekil 2.53. 2,4-Tiyazolidindion halkasının tautomerik formları.

### 2.2.1. 2,4-Tiyazolidindionların Sentez Yöntemleri

#### *Tiyöüre türevlerinden hareketle sentezleri*

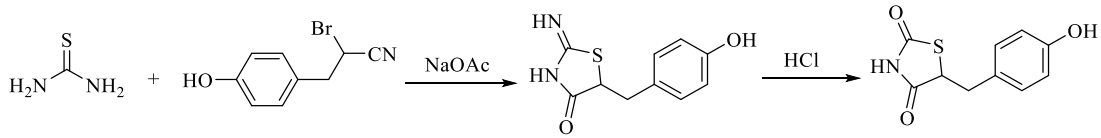
2,4-Tiyazolidindion halkası, tiyöüre türevlerinin  $\alpha$ -kloroasetik asit veya esterleri ile muamele edilmesi ile sentezlenmektedir. Bu yöntemde; tiyöüre ve kloroasetik asidin su içerisinde 0-5 °C'deki reaksiyonuyla öncelikle 2-imino-4-tiyazolidinon yapısı oluşmakta, takiben reaksiyon ortamının hidroklorik asit (160, 161) ya da glasiyel asetik asit (162) varlığında ısıtılmasıyla 2,4-tiyazolidindion halkasına ulaşılmaktadır. Ayrıca, reaksiyon ortamına herhangi bir asit eklenmeden, tiyöüre ve kloroasetik asidin su içinde ısıtılmasıyla da halkanın yüksek verimle elde edildiği

bildirilmiştir (163, 164). Darwish ve ark. (165), 2,4-tiyazolidindion halkasını, tiyoüre ve kloroasetik asidin su içerisinde oda sıcaklığındaki reaksiyonu sonucu elde ederken, Kumar ve ark. (166) aynı reaksiyonu MD ışması uygulayarak gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.54.).



**Şekil 2.54.** Tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

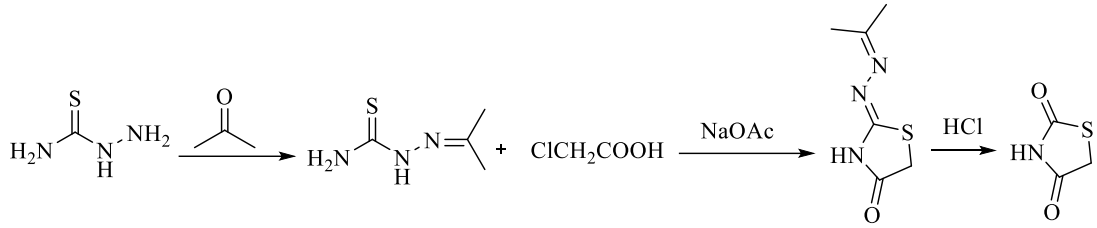
Bir diğer çalışmada, tiyoüre ve 2-bromo-3-(hidroksifenil)propannitrilin etanol içerisinde sodyum asetat varlığında ısıtılması sonucu ilk aşamada 5-(4-hidroksibenzil)-2-imino-4-tiyazolidinon elde edildiği, reaksiyon ortamına hidroklorik asit eklenmesi ile gerçekleşen asit katalizli hidrolizle 5-(4-hidroksibenzil)-2,4-tiyazolidindion yapısına ulaşıldığı bildirilmiştir (167) (Şekil 2.55.).



**Şekil 2.55.** Tiyoüre ve 2-bromo-3-(hidroksifenil)propannitrilin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

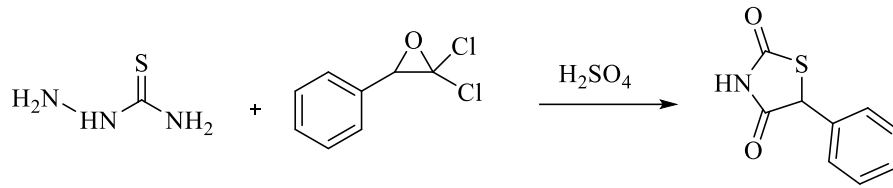
### *Tiyosemikarbazit ve tiyosemikarbazon türevlerinden hareketle sentezleri*

John Taylor tarafından 1920 yılında gerçekleştirildiği bildirilen çalışmada, tiyosemikarbazit ve asetonun reaksiyonuyla elde edilen tiyosemikarbazon bileşiğinin kloroasetik asit ile sodyum asetat varlığında ısıtılmasıyla 2-(propan-2-ilidenhidrazon)-4-tiyazolidinonun elde edildiği, takiben hidroklorik asit ile muamele edilmesi sonucu 2,4-tiyazolidindionun sentezlendiği bildirilmiştir. Ayrıca reaksiyon, kloroasetanilit varlığında etanol içerisinde ya da kloroasetik asit ve sodyum asetat varlığında etanol veya metanol içerisinde gerçekleştirilebilmektedir (168) (Şekil 2.56.).



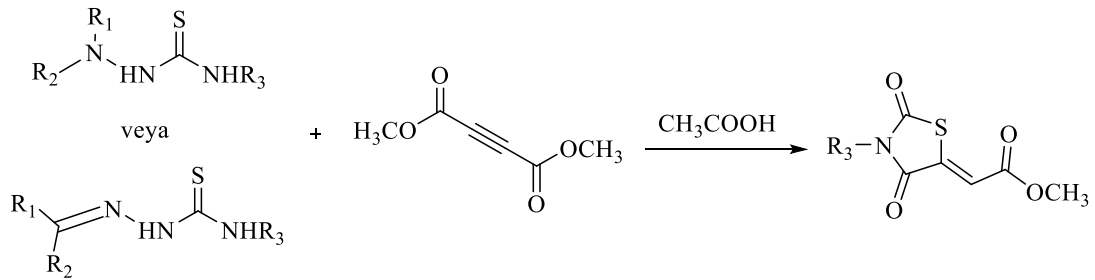
**Şekil 2.56.** Tiyosemikarbazon ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

Tiyosemikarbazit ve 2,2-dikloro-3-feniloksiranın sülfürik asit katalizörlüğünde ısıtılması sonucu 5-fenil-2,4-tiyazolidindion elde edilmiştir (169) (Şekil 2.57.).



**Şekil 2.57.** Tiyosemikarbazit ve 2,2-dikloro-3-feniloksiranın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

Tiyosemikarbazit veya tiyosemikarbazon türevlerinin dimetil asetilendikarboksilat ile asetik asit varlığında ısıtılması sonucu 2,4-tiyazolidindion halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin sentezi yapılmıştır. (170) (Şekil 2.58.).



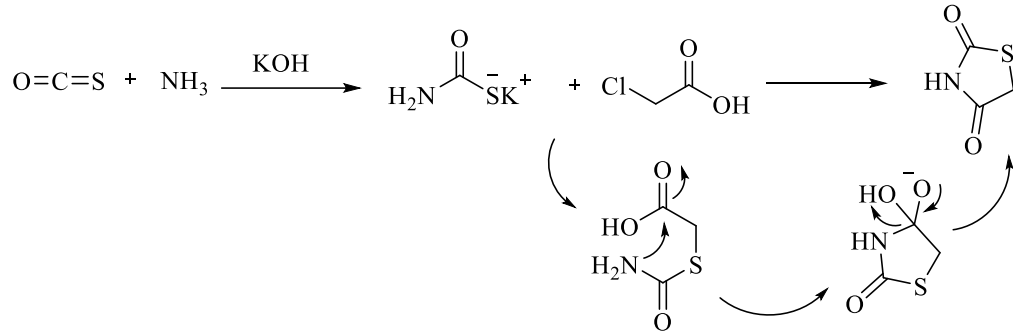
$R_1, R_2, R_3 = \text{H, alkil, aril}$

**Şekil 2.58.** Tiyosemikarbazit veya tiyosemikarbazon türevlerinin dimetil asetilen dikarboksilat ile reaksiyonu sonucu 2,4-tiyazolidindion sentezi.

### *Tiyokarbamat ve ditiyokarbamat türevlerinden hareketle sentezleri*

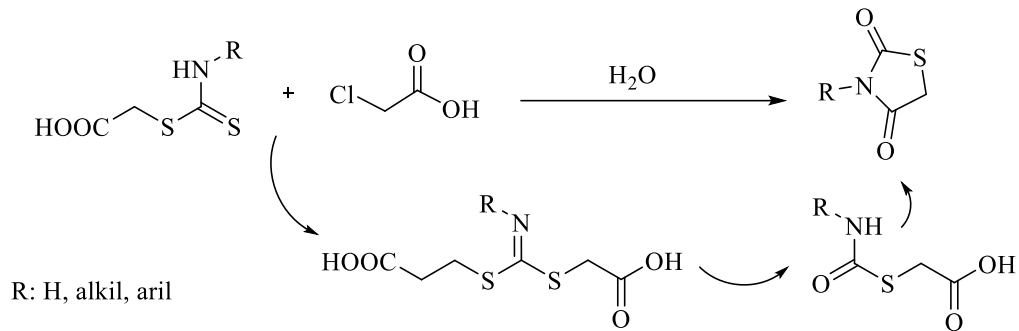
Karbonil sülfid, potasyum hidroksit varlığında amonyakla muamele edildiğinde oluşan potasyum tiyokarbamatın,  $\alpha$ -kloroasetik asit ile ısıtılmasıyla 2,4-tiyazolidindion halkasının sentezi yapılmıştır (171). Reaksiyon mekanizmasına göre;

tiyokarbamat bileşiğindeki kükürt atomunun kloroasetik asidin aktif karbonuna atak yapmasıyla önce 2-(karbamoiltiyo)asetik asit ara ürünü oluşmakta, takiben halka siklizasyonu gerçekleşmektedir (Şekil 2.59.).



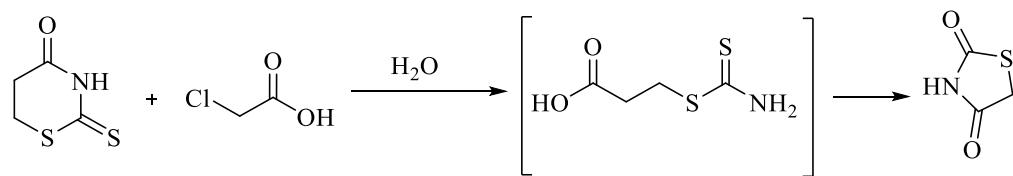
**Şekil 2.59.** Potasyum tiyokarbamat ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

Ditiyokarbamat türevlerinin kloroasetik asidin % 30'luk sulu çözeltisinde ısıtılmasıyla *N*-süstitüe-2,4-tiyazolidindion türevleri elde edilmiştir (172) (Şekil 2.60.).



**Şekil 2.60.** Ditiyokarbamat türevleri ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion halkasının sentezi.

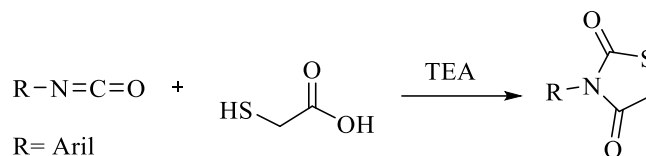
Bir diğer çalışmada ise, altı üyeli siklik ditiyokarbamat yapısında olan 2-tiyokso-1,3-tiyazinan-4-on ve kloroasetik asidin su içerisinde ısıtılması sonucu 2,4-tiyazolidindion elde edilmiştir (173) (Şekil 2.61.).



**Şekil 2.61.** 2-Tiyokso-1,3-tiyazinan-4-on ve kloroasetik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

### *İzosiyanat türevlerinden hareketle sentezleri*

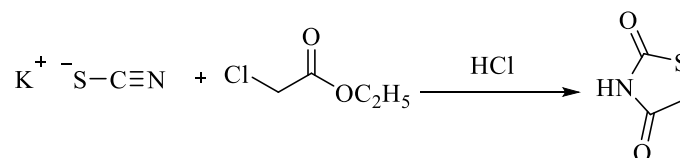
İzosiyanat türevleri ve tiyoglikolik asidin önce tetrahidrofuran içerisinde TEA varlığında ısıtılması, takiben hidroklorik asit ile muamele edilmesi sonucu 2,4-tiyazolidindion türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.62.).



**Şekil 2.62.** İzosiyanat türevleri ve tiyoglikolik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion halkasının sentezi.

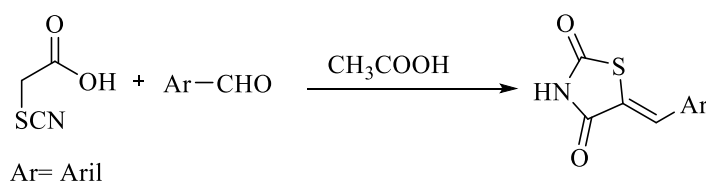
### *Tiyosiyanat türevlerinden hareketle sentezleri*

2,4-Tiyazolidindion halkası, potasyum tiyosiyanat ve etil kloroasetatın seyreltik hidroklorik asit varlığında reaksiyona girmesiyle elde edilmiştir (174). Bu yöntemle göre tiyosiyanat grubunun  $\alpha$ -haloasetik asit türevi ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu önce tiyosiyanatoasetik asit türevi bir ara ürün oluşur, takiben molekül içi siklizasyon ile 2,4-tiyazolidindion halkası kazanılır (Şekil 2.63.).



**Şekil 2.63.** Potasyum tiyosiyanat ve etil kloroasetatın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

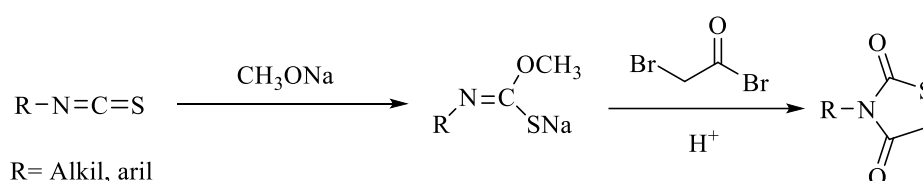
Bir diğer çalışmada, tiyosiyanatoasetik asidin aromatik aldehitler ile asetik asit içerisinde tek basamakta gerçekleşen reaksiyonu sonucu 5-numaralı konumunda ariliden grubu taşıyan 2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir (159) (Şekil 2.64.).



**Şekil 2.64.** Tiyosiyanatoasetik asit ve aromatik aldehitlerin reaksiyonu ile 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion sentezi.

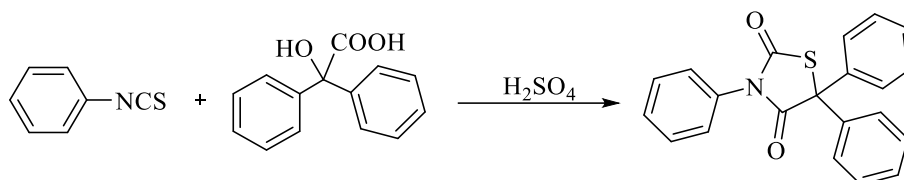
### *İzotiyosiyanat türevlerinden hareketle sentezleri*

*N*-Süstitüizotiyosiyanat türevlerinin sodyum metoksit (175) ile reaksiyona sokulmasıyla oluşan *O*-metil-*N*-süstitüekarbonimidotiyoat sodyum tuzunun bromoasetil bromür ile muamelesi sonucunda halka siklizasyonu gerçekleşerek 2-metoksitiazol-4(5*H*)-on yapısı elde edilmiş, takiben asit katalizli hidroliz ile *N*-süstitü-2,4-tiyazolidindion yapısına ulaşılmıştır. Gewald ve ark. (176), sodyum metoksit yerine siyanamid kullanarak aynı reaksiyonu gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.65.).



**Şekil 2.65.** *N*-Süstitüizotiyosiyanat türevleri ve bromoasetil bromürün reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

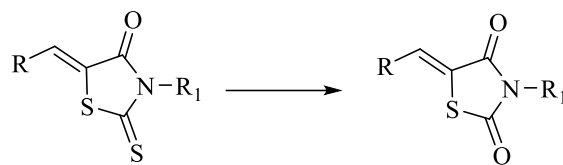
Bir diğer çalışmada ise, fenil izotiyosiyanat ve benzilik asidin sülfürik asit varlığında metanol içerisinde ısıtılması sonucu 3,5,5-trifenil-2,4-tiyazolidindion yapısı kazanılmıştır (159) (Şekil 2.66.).



**Şekil 2.66.** Fenil izotiyosiyanat ve benzilik asidin reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

### *Rodanın halkasından hareketle sentezleri*

Rodanın türevlerinin krom trioksit (177), dirodyum tetraasetat ve lityum perklorat (178), hidrojen peroksit ve tyonil klorür (179), *meta*-kloroperoksibenzoik asit ve potasyum bisülfat (180) ile diasetoksiyodobenzen (181) gibi ajanlar varlığında 2,4-tiyazolidindion türevlerine dönüştükleri bildirilmiştir (Şekil 2.67.).

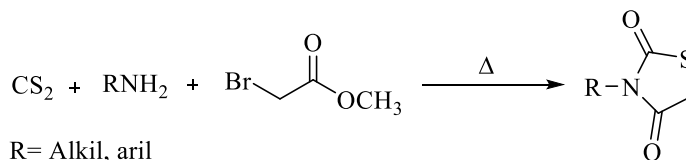


R, R<sub>1</sub> = Aril, alkil

**Şekil 2.67.** Rodanın türevlerinden hareketle 2,4-tiyazolidindion sentezi.

### ***Diğer sentez yöntemleri***

Aryanasab ve ark., (182), karbon disülfür, aromatik veya alifatik primer aminler ile metil bromoasetatı su içerisinde ısıtarak çeşitli *N*-süstitüe-2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezini tek basamakta gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.68.).



R = Alkil, aril

**Şekil 2.68.** Karbon disülfür, primer aminler ve metil bromoasetatın reaksiyonu ile 2,4-tiyazolidindion sentezi.

### **2.2.2. 2,4-Tiyazolidindionların Kimyasal Özellikleri**

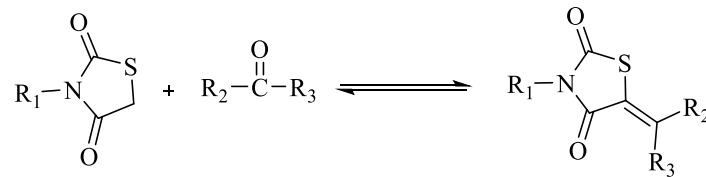
Halkanın en önemli reaksiyonu, 5-numaralı konum üzerinden yürüyen *Knoevenagel* kondenzasyonu'dur. Ayrıca, -NH grubunun asidik özelliği sebebiyle, halkanın uygun bir baz varlığında alkil/asetil/benzil halojenürlerle reaksiyona sokulmasıyla *N*-süstitüe-2,4-tiyazolidindion türevleri kazanılmaktadır.

### ***2,4-Tiyazolidindion halkasının 5-numaralı konumu üzerinden yürüyen reaksiyonlar***

2,4-Tiyazolidindionların farklı aldehit veya ketonlarla sodyum metoksit, sodyum hidroksit (183), sodyum asetat (184), potasyum karbonat (185), pirolidin (186), piperidin (187), morfolin (188), tetrabütülamonyum hidroksit (189), tetrabütülamonyum bromür ve p-toluensülfonik asit (190), polietilen glikol-600 (191), titanyum silikat (192) ve imidazol-*N*-oksit (193) gibi katalizörlerin varlığında ısıtılması ya da bizmut klorür (194), borik asit (195) veya lityum bromür (196) gibi



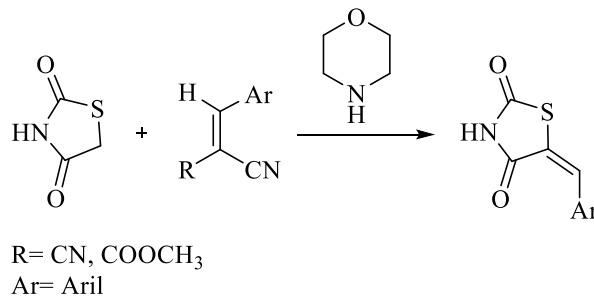
katalizörlerin varlığında MD ışımaya maruz bırakılması sonucu *Knoevenagel* kondenzasyonu ile 5-sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.69.). Bu gibi reaksiyonlarda, reaksiyon verimini ve hızını etkileyen birden fazla parametre bulunmaktadır. Aldehitler, ketonlara göre reaksiyona daha kolay girmektedir. Aromatik aldehitler, alifatik aldehitlere göre daha reaktiftir; ayrıca sterik etkiler nedeniyle *para* sübstitüe aromatik aldehitlerin, *orto* ve *meta* sübstitüe aromatik aldehitlere göre reaksiyona daha kolay girdiği gözlenmiştir. Aromatik halkaya bağlı sübstitüentlerin elektronik özellikleri de önemlidir; elektron çeken grupların, elektron sunan gruplara kıyasla karbonil grubunun elektrofilik özelliğini daha çok arttırdığı bildirilmiştir. Teorik olarak, 5-sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinde ekzosiklik çift bağ etrafında *E* ve *Z* geometrik izomerleri oluşabilmektedir. Aldehitler ile yapılan reaksiyonlarda genel olarak *Z* konfigürasyonunda bulunan ürünlerin elde edildiği ve termodinamik olarak *E* konfigürasyonundan daha kararlı oldukları belirtilmiştir. Simetrik olmayan ketonlar ile yapılan reaksiyon ürünlerinde ise *E* ve *Z* izomer karışımının olduğu bildirilmektedir (159).



$R_1, R_2, R_3 = \text{H, alkil, aril, heterosiklik gruplar}$

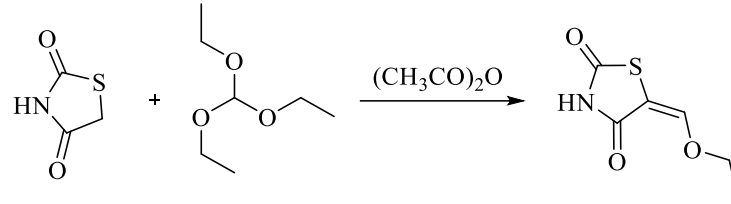
**Şekil 2.69.** 2,4-Tiyazolidindion türevlerinin aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonu.

2,4-Tiyazolidindion halkasının akrilonitril türevleri ile morfolin varlığında reaksiyona sokulmasıyla gerçekleşen *Michael* katılma reaksiyonu sonucunda, 5-ariliden-2,4-tiyazolidindion yapısına dönüştüğü bildirilmiştir (197, 198) (Şekil 2.70.).



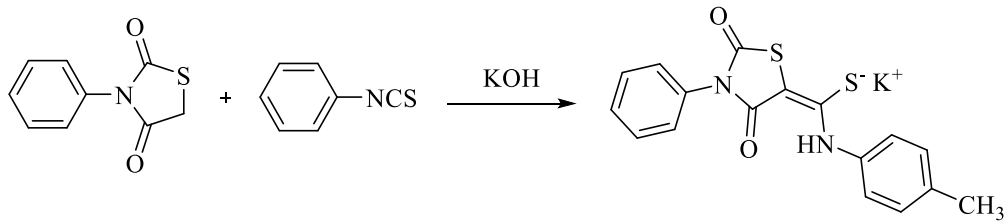
**Şekil 2.70.** 2,4-Tiyazolidindion halkasının akrilonitril türevleri ile reaksiyonu.

2,4-Tiyazolidindion ve etil ortoformatın asetik anhidrit varlığında ısıtılmasıyla 5-etoksümetilen-2,4-tiyazolidindion yapısı elde edilmiştir (199) (Şekil 2.71.).



**Şekil 2.71.** 2,4-Tiyazolidindionun etil ortoformat ile reaksiyonu.

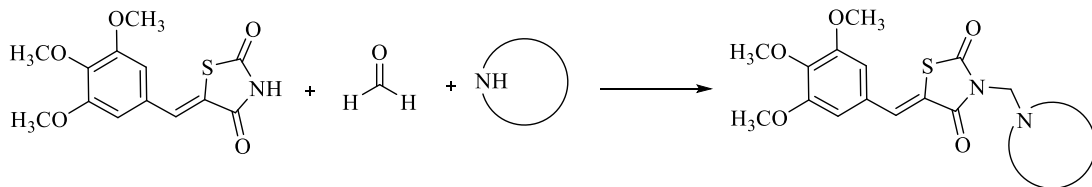
3-Fenil-2,4-tiyazolidindion ile fenil izotiyosiyanatın DMF içerisinde potasyum hidroksit katalizörliğünde oda sıcaklığında reaksiyona girmesi sonucu 2,4-diokso-3-feniltiyazolidin-5-iliden-*p*-tolilamino-metantiyolat tuzu sentezlenmiştir (200) (Şekil 2.72.).



**Şekil 2.72.** 3-Fenil-2,4-tiyazolidindionun fenil izotiyosiyanat ile reaksiyon

### ***2,4-Tiyazolidindion halkasının N atomu üzerinden yürüyen reaksiyonlar***

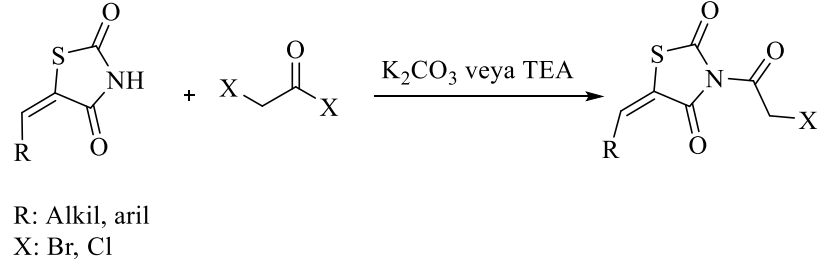
El-Kashef ve ark. (201), (Z)-5-(3,4,5-trimetoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion, formaldehit ile morfolin, piperidin ya da sübstitüe piperazinleri etanol içerisinde ısıtarak (Z)-3-sübstitüe-5-(3,4,5-trimetoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.73.).



**Şekil 2.73.** (Z)-5-(3,4,5-Trimetoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindionun formaldehit ve morfolin, piperidin ya da sübstitüe piperazinler ile reaksiyonu.

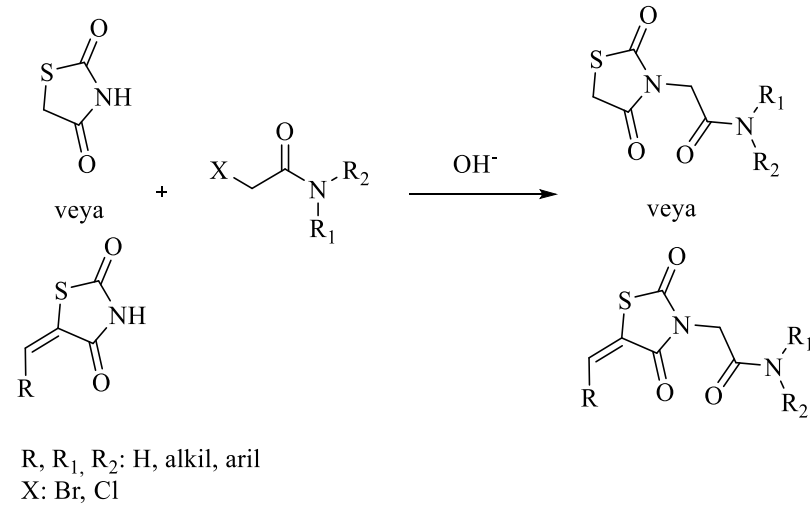
5-Sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kloroasetil klorür (202)/bromoasetil bromür (203) ile potasyum karbonat veya TEA gibi bir baz

varlığında reaksiyona girmesi sonucu 3-(2-bromo/kloroasetil)-5-sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.74.).



**Şekil 2.74.** 5-Sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kloroasetil klorür/ bromoasetil bromür ile baz varlığında reaksiyonu.

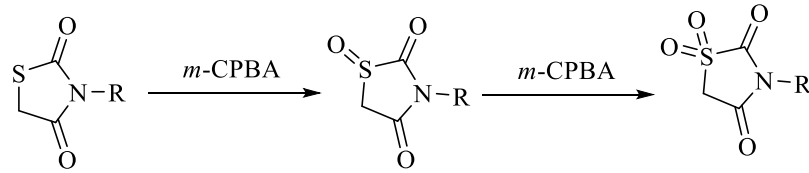
2,4-Tiyazolidindion (204) veya 5-sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin (205) 2-kloro/-bromo-*N*-sübstitüeasetamit türevleri ile uygun bir çözücü içerisinde piperidin, potasyum karbonat veya TEA gibi bir baz varlığında reaksiyona girmesi sonucu azot atomu üzerinde çeşitli sübstitüentler taşıyan 2,4-tiyazolidindion türevlerine ulaşılmıştır (Şekil 2.75.).



**Şekil 2.75.** 2,4-Tiyazolidindion/5-sübstitüemetilen-2,4-tiyazolidindion türevlerinin 2-kloro/-bromo-*N*-sübstitüeasetamit türevleri ile reaksiyonu.

### 2,4-Tiyazolidindion halkasının S atomu üzerinden yürüyen reaksiyonlar

2,4-Tiyazolidindion türevlerinin *meta*-kloroperoksibenzoik asit ile muamele edilmesi sonucu sülfoksit türevleri elde edilmiş olup, sülfoksitlerin aynı reaksiyon şartlarına maruz bırakılmasıyla sülfon türevlerine ulaşılmıştır (206) (Şekil 2.76.).

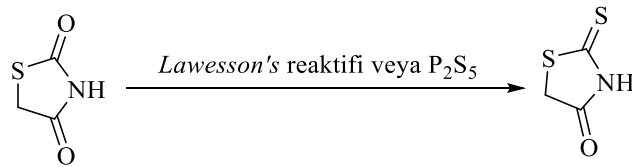


R: Alkil, aril

**Şekil 2.76.** 2,4-Tiyazolidindion türevlerinin *meta*-kloroperoksibenzoik asit ile reaksiyonu.

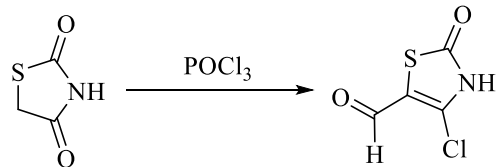
### Diğer reaksiyonlar

2,4- Tiyazolidindionun nonpolar bir çözücü içerisinde *Lawesson's* reaktifi (207) veya fosfor pentasülfid (208) ile ısıtılması sonucu rodanin yapısı elde edilmiştir (Şekil 2.77.).



**Şekil 2.77.** 2,4-Tiyazolidindionun *Lawesson's* reaktifi veya fosfor pentasülfid ile reaksiyonu.

2,4- Tiyazolidindionun fosforil klorür ile DMF içerisinde ısıtılmasıyla 4-kloro-2-okso-2,3-dihidrothiazol-5-karbaldehit yapısı kazanılmıştır (209) (Şekil 2.78.).



**Şekil 2.78.** 2,4- Tiyazolidindionun fosforil klorür ile reaksiyonu.

### 2.2.3. 2,4-Tiyazolidindionların Spektral Özellikleri

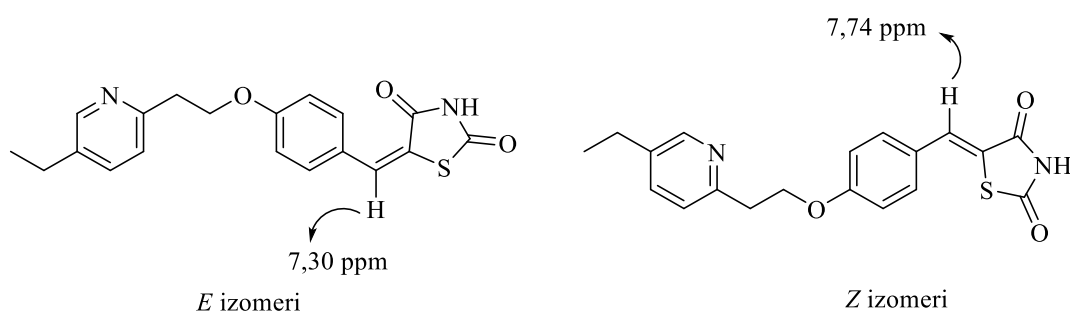
#### 2.2.3.1. IR spektrumları

Patil ve ark. (89), sentezini yaptıkları 5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin IR spektrumlarını incelediklerinde N-H ve C=O gerilim titreşimlerine ait piklerin sırasıyla 3460-3446  $\text{cm}^{-1}$  ve 1735-1670  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

5-Sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin IR spektrumlarında, benzen halkasına ait C-H gerilim titreşimleri 3169-3009  $\text{cm}^{-1}$ , C=C gerilim titreşimleri 1602-1422  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gözlenirken, halkadaki C=O gerilim titreşimlerine ait pikler 1751-1704  $\text{cm}^{-1}$  aralığında tespit edilmiştir (162).

#### 2.2.3.2. $^1\text{H}$ - NMR spektrumları

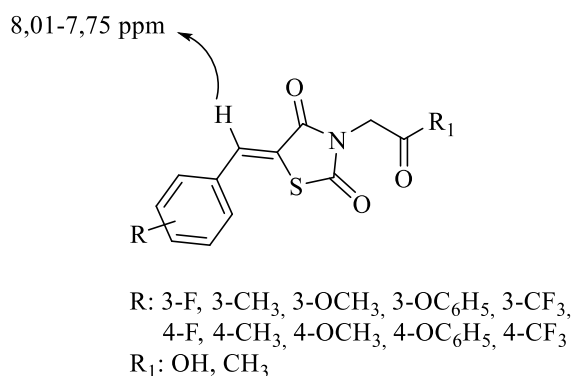
Momose ve ark. (210), sentezini yaptıkları 5-(4-(2-(5-etilpiridin-2-il)etoksi)benziliden)-2,4-tiyazolidindion molekülünün 3:2 oranında *E* ve *Z* izomerlerinden oluştuğunu tespit etmişler ve bu izomerleri birbirinden izole ederek her bir izomerin DMSO- $\text{d}_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarını incelemişlerdir. Araştırmacılar, metin protonuna ait sinyallerin bileşiğin *E* izomerinde 7,30 ppm'de, *Z* izomerinde ise 7,74 ppm'de singlet olarak görüldüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.79.).



**Şekil 2.79.** 5-(4-(2-(5-Etilpiridin-2-il)etoksi)benziliden)-2,4-tiyazolidindionun *E* ve *Z* izomerlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değerleri

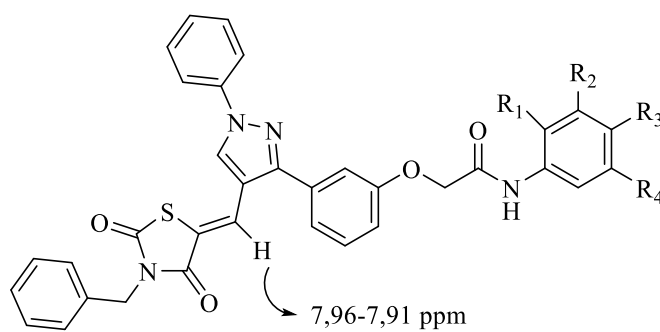
Bruno ve ark. (211), metil 5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat ve 5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit türevlerinin DMSO- $\text{d}_6$  veya  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarını incelediklerinde, metin protonlarının

8,01-7,75 ppm aralığında singlet pik verdiklerini tespit etmişler ve bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.80.).



**Şekil 2.80.** Metil 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat ve 5- sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.

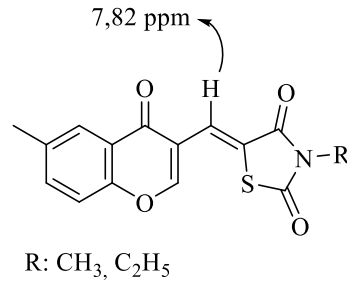
Kolluri ve ark. (212), elde ettikleri 2-(3-(4-((3-benzil-2,4-tiyazolidindion-5-iliden)metil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi)-*N*-arilasetamid türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını incelediklerinde, metin protonlarına ait sinyalleri 7,96-7,91 ppm aralığında tespit etmişler ve bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda olduklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, metin protonu ile karbonil grubuna ait oksijen atomu arasında oluşabilecek molekül içi hidrojen bağı nedeniyle moleküllerin *Z* konfigürasyonunun *E* konfigürasyonuna göre termodinamik olarak daha kararlı olduğunu ifade etmişlerdir (Şekil 2.81.).



R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>: H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Br, NO<sub>2</sub>

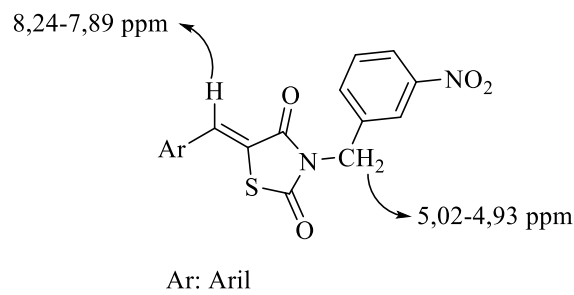
**Şekil 2.81.** 2-(3-(4-((3-Benzil-2,4-tiyazolidindion-5-iliden)metil)-1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)fenoksi)-*N*-arilasetamid türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.

Unlusoy ve ark. (213), 3-metil/etil-5-(6-metil-4-okso-4H-kromen-3-il-metilen)-2,4-tiyazolidindion türevlerinin  $\text{CDCl}_3$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, bileşiklere ait metin protonlarının 7,82 ppm de singlet olarak pik verdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar,  $^1\text{H-NMR}$  bulgularının yanı sıra X-ışını kristalografisi yöntemini de kullanarak bileşiklerin Z konfigürasyonunda olduklarını tespit etmişlerdir (Şekil 2.82.).



**Şekil 2.82.** 3-Metil/etil-5-(6-metil-4-okso-4H-kromen-3-il-metilen)-2,4-tiyazolidindion türevlerindeki metin protonunun kimyasal kayma değeri.

5-Ariliden-3-(3-nitrobenzil)-2,4-tiyazolidindion türevlerinin  $\text{DMSO-d}_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, metin protonlarının 8,24-7,89 ppm aralığında pik verdikleri tespit edilerek bileşiklerin Z konfigürasyonunda oldukları bildirilmiştir. Bileşiklere ait metilen protonları ise 5,02-4,93 ppm aralığında gözlenmiştir (214) (Şekil 2.83.).

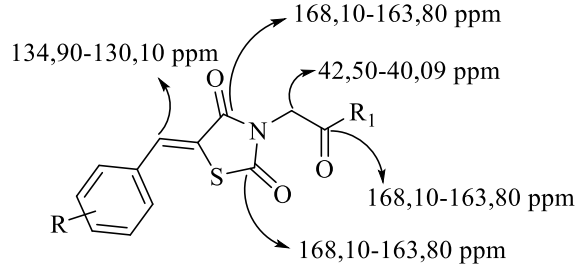


**Şekil 2.83.** 5-Ariliden-3-(3-nitrobenzil)-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

### 2.2.3.3. $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumları

Z Konfigürasyonunda bulunan 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit ve metil 5-sübstitüebenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat türevlerinin

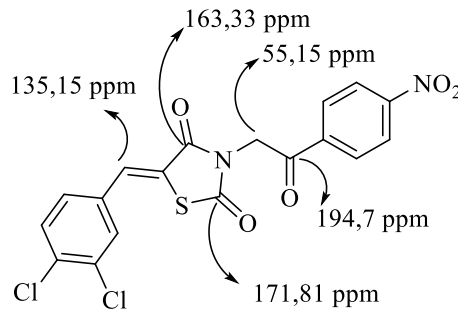
DMSO-d<sub>6</sub> veya CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında, C=O karbon atomlarının 168,10-163,80 ppm, metin karbonlarının 134,90-130,10 ppm, halkanın 5 numaralı konumdaki karbon atomlarının 123,08-120,30 ppm, metilen karbonlarının ise 42,50-40,09 ppm aralığında pik verdikleri bildirilmiştir (211) (Şekil 2.84.).



R: 3-F, 3-CH<sub>3</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>, 3-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 3-CF<sub>3</sub>,  
4-F, 4-CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CF<sub>3</sub>  
R<sub>1</sub>: OH, CH<sub>3</sub>

**Şekil 2.84.** 5- Sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetik asit ve metil 5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion-3-asetat türevlerinin kimyasal kayma değerleri.

(Z)-5-(3,4-Diklorobenziliden)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil)-2,4-tiyazolidindionun CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, C=O grubundaki karbon atomlarının 194,7-163,33 ppm aralığında, metin karbonunun 135,15 ppm'de, metilen karbonlarının ise 55,15 ppm değerinde gözlemlendiği bildirilmiştir (215) (Şekil 2.85.).



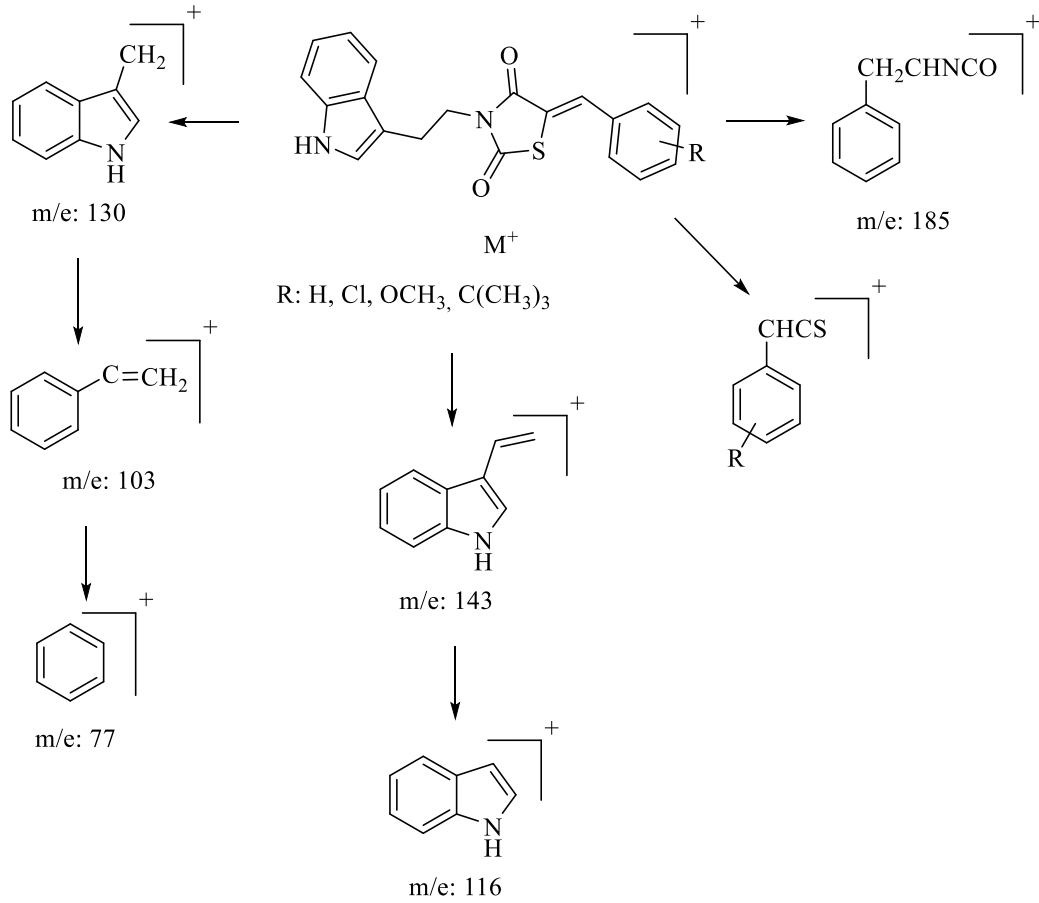
**Şekil 2.85.** (Z)-5-(3,4-Diklorobenziliden)-3-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetil)-2,4-tiyazolidindionun kimyasal kayma değerleri.

#### 2.2.3.4. Kütle spektrumları

Lima ve ark. (216), 3-(2-(1H-indol-3-il)etil)-5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin elektron çarpması yöntemi ile alınan kütle



spektrumlarında, moleküler iyon pikinin yanı sıra halkanın 1-2 ve 3-4 veya 1-2 ve 4-5 bağlarındaki kırılmalar sonucu oluşan çeşitli iyon piklerini tespit etmişlerdir (Şekil 2.86.).



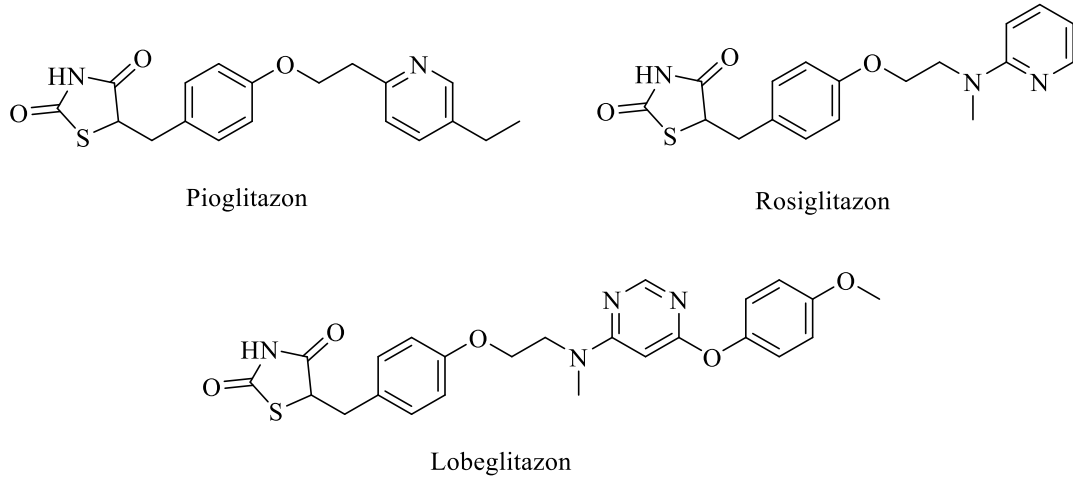
**Şekil 2.86.** 3-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-5-sübstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

#### 2.2.4. 2,4-Tiyazolidindionların Biyolojik Özellikleri

2,4-Tiyazolidindion, elektron yönünden zengin kükürt ve azot atomlarını yapısında bulduran ve medisinal kimya alanında oldukça ilgi gören heterosiklik bir halkadır. Bu halkayı taşıyan bileşikler üzerinde antikanser, antidiyabetik, antimikrobiyal, antiviral, antiprotozoal, antitüberküler, antiinflamatuvar-analjezik ve antikonvülsan gibi birçok farmakolojik etki çalışması bulunmaktadır.

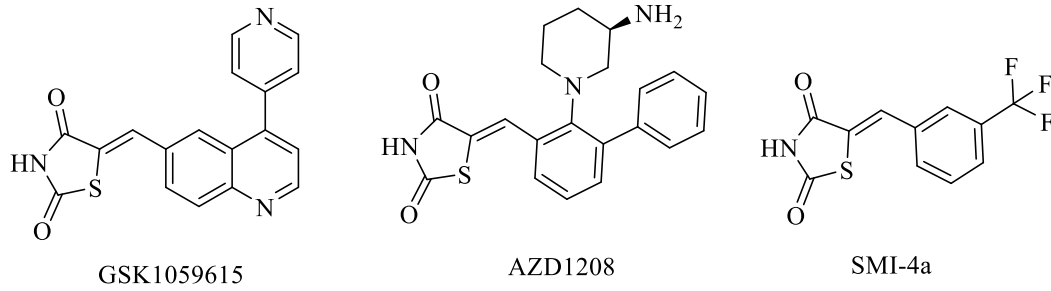
Tiyazolidindionlar veya glitazonlar olarak bilinen antidiyabetik etkili ilaç molekülleri 2,4-tiyazolidindion iskeletini taşımaktadır. Bu ilaçlar, Peroksizom

Proliferator-Aktive Reseptör- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) reseptörlerinin aktivasyonunu sağlar ve periferik dokuların insülin duyarlılığını artırarak kan şekeri düzeylerini kontrol etmeye yardımcı olurlar. Bu grubun öne çıkan ilaçları arasında pioglitazon, rosiglitazon ve lobeglitazon bulunmaktadır (Şekil 2.87.).



**Şekil 2.87.** 2,4-Tiyazolidindion yapısı taşıyan antidiyabetik ilaç molekülleri.

2,4-Tiyazolidindion halkası çeşitli kanser türlerini hedefleyen yeni ilaç moleküllerinin tasarımında büyük bir ilgi görmekte ve son yıllarda oldukça sık kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile diyabet tedavisinde kullanılan PPAR $\gamma$  inhibitörlerinin kemopreventif özelliklerinin yanı sıra birçok kanserli hücre hattına karşı umut verici antiproliferatif aktiviteler sergiledikleri ortaya konmuştur (217). Pioglitazon ve rosiglitazon üzerinde son on yılda yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalar sonucunda bu bileşiklerin umut vadeden antikanser ajanlar oldukları kanıtlanmıştır. Pioglitazonun, özellikle antikanser etkili ilaçlar ile kombinasyon halinde veya adjuvan olarak kullanıldığı klinik denemelerin sonuçları oldukça ümit vericidir (218, 219). Yapısında 2,4-tiyazolidindion halkası taşıyan antikanser etkili GSK-1059615 (PI3K (fosfatidilinozitol 3-kinaz) inhibitörü), AZD1208 (PIM kinaz inhibitörü) ve SMI-4a (PIM kinaz inhibitörü) üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir (220, 221) (Şekil 2.88.).



**Şekil 2.88.** 2,4-Tiyazolidindion yapısı taşıyan antikanser etkili moleküller.

### Antikanser Aktiviteleri

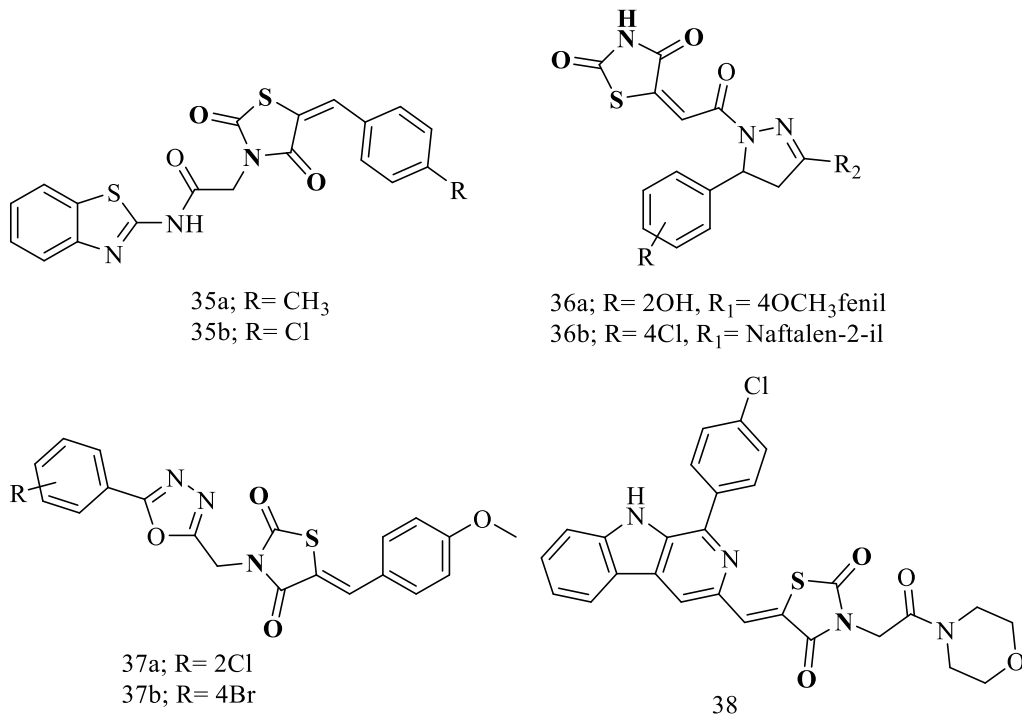
El Helby ve ark. (222), benzotiyazol-2,4-tiyazolidindion hibritlerinin sentezini yaparak antikanser özelliklerini incelemiştir. Bileşikler karaciğer (HepG2), meme (MCF-7) ve kolorektal (HCT116) hücre hatlarına karşı 5-15  $\mu\text{M}$   $\text{IC}_{50}$  aralığında güçlü sitotoksik etki göstermiş olup, *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(5-(4-metilbenziliden)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamit (**Bileşik 35a**,  $\text{IC}_{50}$ = 0,15  $\mu\text{M}$ ) ve *N*-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(5-(4-klorobenziliden)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamidin (**Bileşik 35b**,  $\text{IC}_{50}$ = 0,16  $\mu\text{M}$ ) VEGFR-2 tirozin kinazı referans bileşik sorafenibe ( $\text{IC}_{50}$ = 0,10  $\mu\text{M}$ ) yakın değerler ile inhibe ederek serinin en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.89.).

2013 yılında yapılan bir çalışmada, Havrylyuk ve ark.(223), sentezini yaptıkları 5-pirazolin ve 2,4-tiyazolidindion taşıyan yeni bazı hibrit bileşiklerin antikanser aktivitelerini ABD Ulusal Kanser Enstitüsü-60 insan kanser hücre hattı (NCI-60) panelini kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonunda, bileşiklerden 5-(2-(5-(2-hidroksifenil)-3-(4-metoksifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-oksoetiliden)tiyazolidin-2,4-dion (**Bileşik 36a**,  $\text{GI}_{50}$  = 2,12–4,58  $\mu\text{M}$  ) ve 5-(2-(5-(4-klorofenil)-3-(naftalen-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-oksoetiliden)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 36b**,  $\text{GI}_{50}$ = 1,64–3,20  $\mu\text{M}$ ) lösemi hücre hatları üzerinde kayda değer sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.89.).

Bir diğer çalışmada, 1,3,4-oksadiazol ve 2,4-tiyazolidindion halkalarını taşıyan bir seri bileşiğin DNA biyosentezindeki rolü nedeniyle antikanser ilaç geliştirme çalışmalarında dikkat çekici bir hedef olan timidilat sentaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri ve çeşitli hücre hatları üzerindeki sitotoksik özellikleri değerlendirilmiştir. Sentezi yapılan hibritlerden **Bileşik 37a** ( $\text{IC}_{50}$  = 1,67  $\mu\text{M}$ ) ve **Bileşik 37b**'nin ( $\text{IC}_{50}$  =

2,21  $\mu\text{M}$ ) timidilat sentaz enzimi üzerinde dikkate değer bir inhibitör etki gösterdikleri ayrıca MCF-7 ve HCT-116 hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivitelerinin referans bileşik 5-florourasilden çok daha güçlü olduğu ortaya konmuştur (183) (Şekil 2.89.).

Tokala ve ark. (224),  $\beta$ -karbolin halkası taşıyan 2,4-tiyazolidindion türevlerinin PC-3 (prostat), A549 (akciğer), MG 63 (osteosarkom), HCT-15 (kolon), MDA-MB-231 (meme), A431 (deri) ve PANC-1 (pankreas) kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemişler ve 5-((1-(4-klorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-il)metilen)-3-(2-morfolino-2-oksoetil)tiyazolidin-2,4-dion (**Bileşik 38**,  $\text{IC}_{50}=0,97 \mu\text{M}$ ) bileşiğinin üçlü negatif meme kanseri hücre hattına (MDA-MB-231) karşı referans bileşik doksorubisinden ( $\text{IC}_{50}=1,18 \mu\text{M}$ ) daha güçlü sitotoksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Bileşiğin MDA-MB-23 hücre hattı üzerindeki apoptozis indükleyici etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan detaylı çalışmalar sonucunda hücre döngüsünü Sub-G1 fazında durdurduğu ortaya konmuştur (Şekil 2.89.).



**Şekil 2.89.** Bileşik 35a-b, 36a-b, 37a-b ve 38'in kimyasal yapıları.

Sharma ve ark. (225), benzimidazol-2,4-tiyazolidindion hibrit türevlerinin sentezlerini yaparak bileşiklerin prostat (PC-3 ve DU-145), meme (MDA-MB-231) ve akciğer (A549) kanser hücreleri ile sağlıklı meme epitel hücreleri (MCF10A)

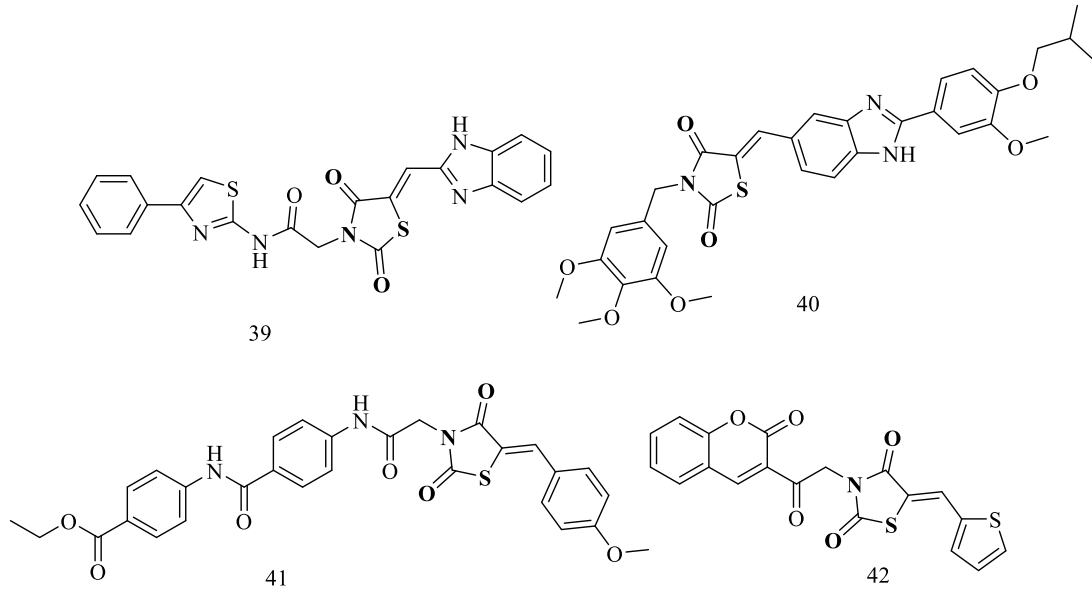
üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Test edilen bileşikler arasından 2-(5-((1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)-*N*-(4-fenil tiyazol-2-il)asetamidin (**Bileşik 39**) akciğer kanser hücre hattında 11,46  $\mu\text{M}$ 'lık  $\text{IC}_{50}$  değeriyle umut verici sitotoksik etki gösterdiği, sağlıklı MCF10A hücrelerinde ise önemli bir sitotoksikite göstermediği belirtilmiştir. Araştırmacılar yapılan ileri çalışmalar ile söz konusu bileşiğin A549 hücrelerinde apoptotik etki gösterdiğini ve hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğunu ortaya koymuşlardır (Şekil 2.90.).

Aynı araştırmacılar moleküllerin yapısında çeşitli modifikasyonlar gerçekleştirerek 2,4-tiyazolidindion türevi bir seri yeni bileşik elde etmiş ve bu türevlerin prostat (PC-3), meme (MDA-MB-231), servikal (HeLa), kemik (HT1080) ve akciğer (A549) kanser hücreleri ile sağlıklı böbrek hücreleri (HeK-293T) üzerindeki sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışma sonunda, 5-((2-(4-izobütoksi-3-metoksifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)metilen)-3-(3,4,5-trimetoksi benzil)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 40**,  $\text{IC}_{50}= 0,096 \mu\text{M}$ ) akciğer kanser hücre hattına karşı referans bileşik nokodazolden ( $\text{IC}_{50}= 1,87 \mu\text{M}$ ) yaklaşık iki kat daha güçlü sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (226) (Şekil 2.90.).

Yeni 5-(4-metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion türevlerinden oluşan bir seri bileşiğin çeşitli kanser hücre hatlarına karşı inhibitör etkilerinin incelendiği bir çalışmada, HepG2 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı sorafenibten (HepG2 için  $\text{IC}_{50}= 9,18$  ve MCF-7 için  $8,37 \mu\text{M}$ ) daha güçlü sitotoksik etki gösteren etil 4-(4-(2-(5-(4-metoksibenziliden)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamido)benzamido)benzoat (**Bileşik 41**) (HepG2 için  $\text{IC}_{50}= 6,19$  ve MCF-7 için  $5,47 \mu\text{M}$ ), VEGFR-2 tirozin kinaz enzimini ( $\text{IC}_{50}= 0,12 \mu\text{M}$ ) de sorafenibe ( $\text{IC}_{50}= 0,10 \mu\text{M}$ ) benzer şekilde inhibe etmesi nedeniyle serinin en güçlü bileşiği olarak değerlendirilmiştir (61) (Şekil 2.90.).

Eldehna ve ark. (55), 2,4-tiyazolidindion-kumarin hibrit türevlerinin sentezlerini yaparak kanserle ilişkili CAIX ve CAXII enzimleri üzerindeki inhibitör aktivitelerini asetazolamit (CAIX  $\text{K}_i= 25 \mu\text{M}$ , CAXII  $\text{K}_i= 5,7 \mu\text{M}$ ) ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. CAIX ( $\text{K}_i= 0,48 \mu\text{M}$ ) ve CAXII ( $\text{K}_i= 0,83 \mu\text{M}$ ) enzimleri üzerindeki en güçlü inhibitör etkiyi 3-(2-okso-2-(2-okso-2*H*-kromen-3-il)etil)-5-(tiyofen-2-ilmetilen)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 42**) gösterdiğini ayrıca MCF-7 meme kanser hücre hattına karşı güçlü antiproliferatif etki ( $\text{IC}_{50}= 0,48 \mu\text{M}$ )

oluşturduğunu ve hücre döngüsünü S ve G0-G1 fazlarında durdurduğunu ortaya koymuşlardır (Şekil 2.90.).



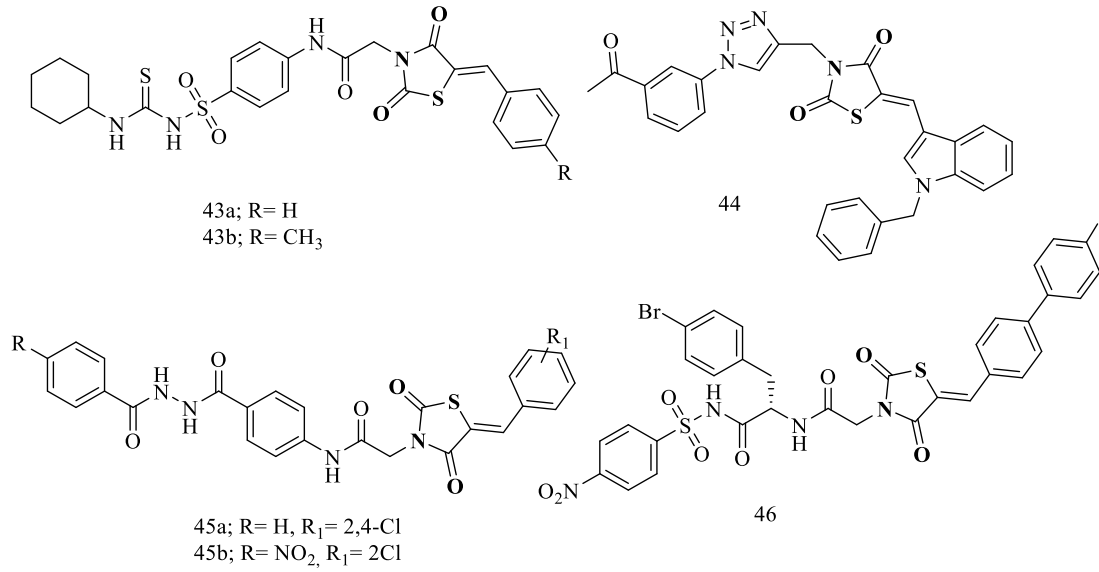
Şekil 2.90. Bileşik 39-42'nin kimyasal yapıları.

2,4-Tiyazolidindion türevlerinin antikanser aktivitelerinin incelendiği bir diğer çalışmada, *N*-(4-(*N*-(sikloheksilkarbamotiyol)sülfamoil)fenil)-2-(5-(4-metil benziliden)-2,4-diokso tiyazolidin-3-il)asetamid (**Bileşik 43a**) ve *N*-(4-(*N*-(sikloheksilkarbamotiyol)sülfamoil)fenil)-2-(5-benziliden-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamidin (**Bileşik 43b**) MCF-7 ( $IC_{50} = 7,78$  ve  $8,15 \mu M$ ), HCT116 ( $IC_{50} = 5,77$  ve  $7,11 \mu M$ ) ve HepG2 ( $IC_{50} = 8,82$  ve  $8,99 \mu M$ ) hücre hatlarına karşı güçlü antiproliferatif etki gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşiklerin VEGFR-2 tirozin kinazı ise  $0,08 \mu M$   $IC_{50}$  değeri ile sorafenibe ( $IC_{50} = 0,10 \mu M$ ) benzer şekilde inhibe ettikleri ortaya konmuştur (227) (Şekil 2.91.).

2,4-Tiyazolidindion, triazol ve indol halkalarını taşıyan bir seri bileşiğin HepG2, HCT-116, PC-3 ve MCF7 kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise, 3-((1-(3-asetilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-((1-benzil-1*H*-indol-3-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 44**,  $IC_{50} = 4,43$ ;  $4,46$ ;  $8,03$ ;  $3,18$ , sırasıyla HepG2, HCT-116, PC-3 ve MCF7) referans bileşik doksorubisine kıyasla söz konusu kanser hücre hatlarına karşı oldukça yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (228) (Şekil 2.91.).

Eissa ve ark. (229), sentezini gerçekleştirdikleri bir seri 2,4-tiyazolidindion türevinin antikanser aktivitelerini inceledikleri bir çalışmada, *N*-(4-(2-benzoilhidrazin-1-karbonil)fenil)-2-(5-(2,4-diklorobenziliden)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamidin (**Bileşik 45a**,  $IC_{50}= 0,079 \mu M$ ) VEGFR-2 inhibitör aktivite yönünden serideki en aktif bileşik olduğu, ayrıca HepG2 ( $IC_{50}= 2,04 \mu M$ ) ve MCF-7 ( $IC_{50}= 1,21 \mu M$ ) hücre hatları üstünde dikkate değer antiproliferatif aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Araştırmacılar söz konusu bileşiğin MCF-7 kanser hücrelerinde hücre döngüsünü S fazında durdurduğunu ortaya koymuşlardır. Elde edilen sonuçlara göre, antikanser tedavi için umut vadeden bir molekül olduğu ve yapısal modifikasyonlar ile daha aktif bileşiklere ulaşılabileceği vurgulanmıştır. Araştırmacıların benzer moleküller üzerinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise, *N*-(4-(2-(4-nitrobenzoil)hidrazin-1-karbonil)fenil)-2-(5-(2-klorobenziliden)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamidin (**Bileşik 45b**) HCT-116 ( $IC_{50}= 10,09 \mu M$ ) hücre hattına karşı dikkate değer antiproliferatif etki, VEGFR-2 ( $IC_{50}= 0,058 \mu M$ ) tirozin kinaz enzimi üzerinde ise referans bileşik sorafenibden ( $IC_{50}= 0,068 \mu M$ ) daha güçlü inhibitör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Bileşiğin HCT-116 kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği ve hücre döngüsünü G0/G1 fazında durdurduğunu ortaya konmuştur (184) (Şekil 2.91.).

Long ve ark. (230), sülfonil grubu taşıyan bazı 2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezlerini yaparak hücre ölümünü düzenleyen Bcl-2 ve Mcl-1 proteinleri üzerindeki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada 3-(4-bromofenil)-2-(2-(5-((4'-metil-(1,1'-bifenil)-4-il)metilen)-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)asetamido)-*N*-((4-nitrofenil)sülfonil)propanamidin (**Bileşik 46**) Bcl-2 ( $K_i= 0,49 \mu M$ ) ve Mcl-1 ( $K_i= 0,51 \mu M$ ) proteinleri üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu, ayrıca U937 miyeloid kanser hücre hattı ( $IC_{50}= 4,88 \mu M$ ) üzerinde kayda değer antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.91.).



**Şekil 2.91.** Bileşik 43a-b, 44, 45a-b ve 46'nın kimyasal yapıları.

### Antidiyabetik Aktiviteleri

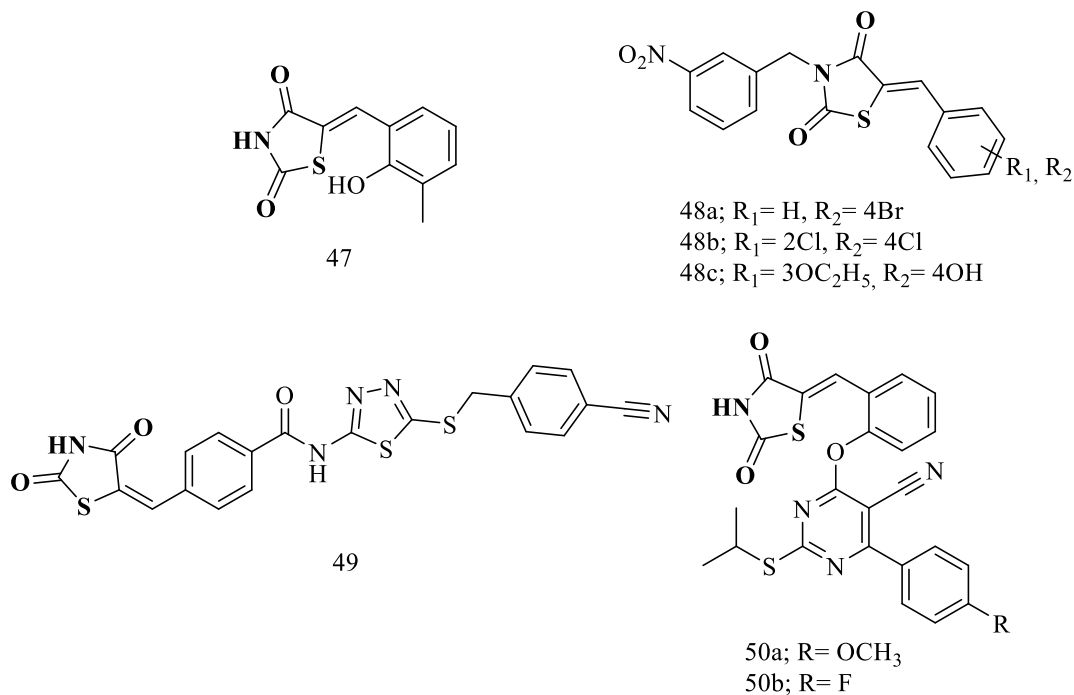
Sever ve ark. (231), bazı 2,4-tiyazolidindion türevlerinin *in vitro* aldoz redüktaz inhibitör aktivitelerini ve sağlıklı hücrelerdeki sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerden 5-(2-hidroksi-3-metilbenziliden)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 47**, Ki= 0,445 µM) aldoz redüktaz enzimine karşı güçlü inhibitör aktivite, L929 fare fibroblast hücrelerine karşı ise düşük sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.92.).

Bir seri 2,4-tiyazolidindion türevi bileşiğin sentezinin yapıldığı ve *in vitro* α-amilaz ve α-glukozidaz inhibitör aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, α-glukozidaz (IC<sub>50</sub>= 10,33-20,94 µM) ve α-amilaza (IC<sub>50</sub>= 10,19-24,07 µM) karşı güçlü inhibitör etki gösteren **Bileşik 48a**, **Bileşik 48b** ve **Bileşik 48c**'nin serinin en etkili türevleri olduğu bildirilmiştir. Söz konusu bileşikler, antioksidan etkileri yönünden de (IC<sub>50</sub>=23,27, 23,24 ve 14,93 µM sırasıyla) dikkate değer bulunmuşlardır. Bileşiklerin *in vivo* antidiyabetik aktivitesi, Wistar sıçanlarında streptozosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde incelenmiş, **Bileşik 48c**'nin kan glukoz ve lipid seviyeleri ile kan serumunda ve pankreas dokusunda bulunan GSH, katalaz, MDA ve SOD gibi stres belirteçlerinin seviyelerini anlamlı derecede düşürdüğü ortaya konmuştur (214) (Şekil 2.92.).



Li ve ark. (232), tiyadiazol halkası taşıyan bazı 2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezini yaparak, antidiyabetik etkili ilaç geliştirme çalışmalarında önemli bir hedef olan protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) enzimi üzerindeki inhibitör aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezi yapılan tüm bileşiklerin 0,41 ile 4,68  $\mu\text{M}$  arasında değişen  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile referans bileşik litokolik asitten ( $\text{IC}_{50} = 9,62 \mu\text{M}$ ) daha güçlü inhibitör etkiye sahip oldukları, serideki en güçlü bileşiğin ise *N*-(5-((4-siyanobenzil)tiyo)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-4-((2,4-dioksotiyazolidin-5-iliden)metil) benzamit (**Bileşik 49**,  $\text{IC}_{50} = 0,41 \mu\text{M}$ ) olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, söz konusu bileşiğin *in vivo* antidiyabetik aktivitesi farelerde streptozosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde incelenmiş ve açlık kan şekeri kademeli bir düşüşe neden olduğu, bu nedenle glikoz toleransı ve dislipidemi gibi durumlarda kullanılabileceği ortaya konmuştur (Şekil 2.92.).

Bir diğer çalışmada, sentezi gerçekleştirilen 2,4-tiyazolidindion-pirimidin türevlerinin *in vivo* antidiyabetik aktiviteleri referans bileşik pioglitazon ile karşılaştırmak suretiyle *in vivo* oral glikoz tolerans testi ve farelerde streptozosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda, 4-(2-((2,4-dioksotiyazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-2-(izopropiltiyo)-6-(4-metoksifenil) pirimidin-5-karbonitril (**Bileşik 50a**) ve 4-(2-((2,4-dioksotiyazolidin-5-iliden)metil)fenoksi)-2-(izopropiltiyo)-6-(4-florofenil)pirimidin-5-karbonitrilin (**Bileşik 50b**) kan glikoz seviyelerini sırasıyla 145,2 ve 146,6 değerlerine düşürerek pioglitazona (150,2) kıyasla daha güçlü antidiyabetik etki gösterdikleri ortaya konmuştur (233) (Şekil 2.92.).



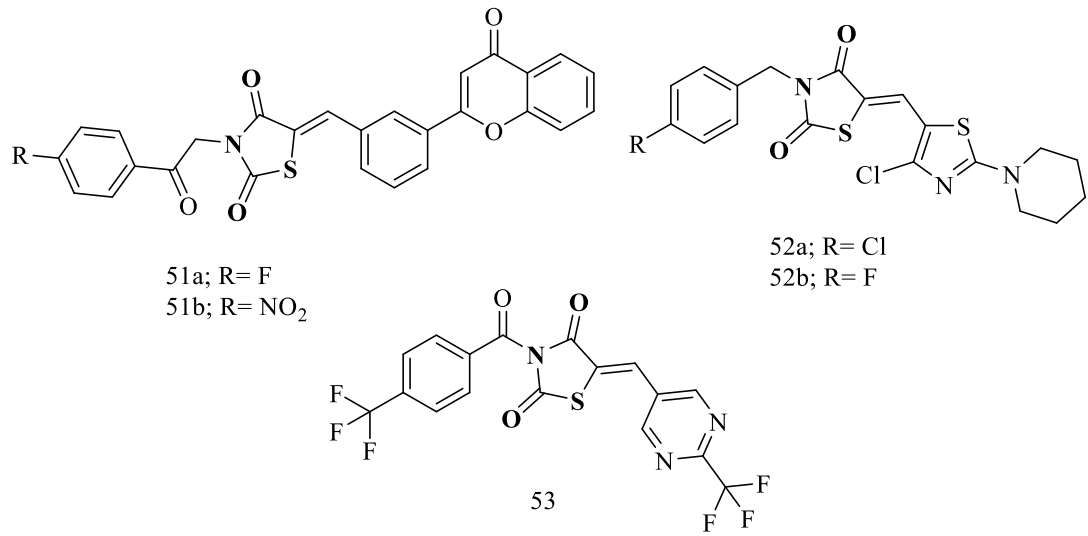
**Şekil 2.92.** Bileşik 47, 48a-c, 49 ve 50a-b'nin kimyasal yapıları.

### Antimikrobiyal Aktiviteleri

Tuncbilek ve Altanlar (234), 3-(2-okso-2-(*p*-tolil)etil)-5-(3-(4-okso-4*H*-kromen-2-il)benziliden)tiyazolidin-2,4-dion türevlerinin *S. aureus*, *Candida albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*'e karşı antimikrobiyal aktivitelerini, referans bileşik olarak ketokonazol ve flukonazol kullanarak incelemiş, benzen halkası üzerinde flor (**Bileşik 51a**) ve nitro (**Bileşik 51b**) taşıyan türevlerin 6,25 µg/mL MİK değerleri ile *C. krusei* ve *C. glabrata*'ya karşı flukonazolden (MİK= 12,5 µg/mL) daha güçlü inhibitör aktivite gösterdiklerini belirlemişlerdir (Şekil 2.93.).

Ünlüsoy ve ark. (235), bazı tiyazolil-2,4-tiyazolidindion türevlerinin *C. albicans*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis* ve *E. coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon testi yöntemi kullanarak mikonazol ve ampisilin ile karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Sonuçlar oluşan inhibisyon zonları ölçülerek değerlendirilmiş ve bileşiklerden 5-((4-kloro-2-(piperidin-1-il)tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-klorobenzil)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 52a**, 9 mm inhibisyon bölgesi) *S. aureus*'a, 5-((4-kloro-2-(piperidin-1-il)tiyazol-5-il)metilen)-3-(4-florobenzil)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 52b**, 9 mm inhibisyon bölgesi) ise *E. coli*'ye karşı ampisilinden (*S. aureus*: 22 mm, *E. Coli*: 10mm) daha iyi aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Şekil 2.93.).

Raghu ve ark. (187), pirimidin-2,4-tiyazolidindion hibrit türevlerinin sentezlerini yaparak bileşikleri antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Çalışmada 3-(4-(triflorometil)benzoil)-5-((2-(triflorometil)pirimidin-5-il)metilen) tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 53**) *S. aureus*'a karşı 6,4 µM MİK değeriyle referans bileşik streptomisinden (MİK= 11,9 µM), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşuna karşı ise 10,8 µM MİK değeriyle linezolidinden (MİK= 23,15 µM) daha güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca, bileşiğin (MİK= 0,22 µM) *M. tuberculosis H37Rv* suşuna karşı izoniazitten (MİK= 0,35 µM) daha güçlü antitüberküler aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.93.).



**Şekil 2.93.** Bileşik 51a-b, 52a-b ve 53'ün kimyasal yapıları.

### Antiviral Aktiviteleri

2,4-Tiyazolidindion türevlerinin HIV-1 revers transkriptaz enzimi üzerindeki inhibitör etkilerinin efavirenz ile karşılaştırılarak incelendiği bir çalışmada, 3-(2,4-diokso-5-(2,3,4-trihidroksibenziliden)tiyazolidin-3-il)-N-(2-merkaptofenil) propanamidin (**Bileşik 54**, IC<sub>50</sub>= 1,31 µM) HIV-1 revers transkriptaz enzimi üzerinde güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (236) (Şekil 2.94.).

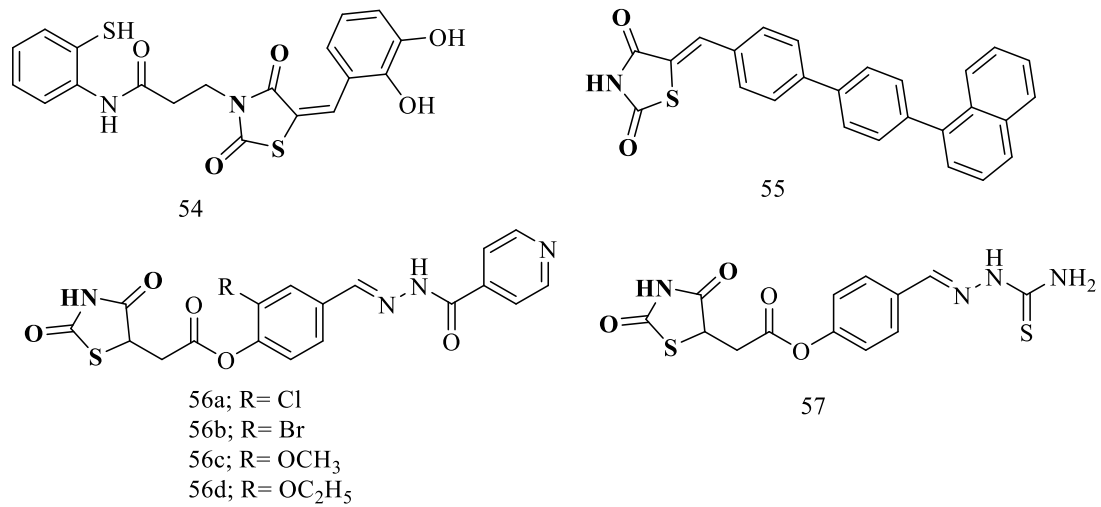
Tanaka ve ark. (237), bazı 2,4-tiyazolidindion türevlerinin antiviral aktivitelerini araştırdığı çalışmada, bileşiklerin Hepatit B virüsünün oluşturduğu enfeksiyona karşı inhibitör etkilerini incelemişlerdir. 5-((4'-(Naftalen-1-il)-[1,1'-

bifenil]-4-il)metilen)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 55**), 0,3  $\mu\text{M}$ 'lık bir  $\text{IC}_{50}$  değeri ile Hepatit B'nin yol açtığı enfeksiyona karşı oldukça etkili buna karşın Hepatit C virüsünün sebep olduğu enfeksiyonda herhangi bir etki göstermediği bildirilmiştir (Şekil 2.94.).

### Antitüberküler Aktiviteleri

Trotsko ve ark. (238), 2,4-tiyazolidindion halkası taşıyan farklı serilere ait türevler sentezleyerek *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Ra* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini incelemiştir. Çalışmalar sonucunda, 4-((2-izonikotinoilhidrazon)metil)-süstitüe fenil-2-(2,4-dioksotiyazolidin-5-il)asetat türevlerinden yapısında klor (**Bileşik 56a**), brom (**Bileşik 56b**), metoksi (**Bileşik 56c**) ve etoksi (**Bileşik 56d**) gruplarını taşıyan bileşiklerin (MİK= 1  $\mu\text{g/ml}$ ) etambutolden (MİK= 2  $\mu\text{g/ml}$ ) daha yüksek antimikobakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.94.).

Araştırmacılar bir diğer çalışmalarında (239), antitüberküler etki göstermesi hedeflenen ve tiyosemikarbazon yapısı taşıyan 2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentezlerini yaparak *M. tuberculosis H<sub>37</sub>Ra* suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada etambutol (MİK= 2  $\mu\text{g/ml}$ ) ve izoniyazitten (MİK= 0,25  $\mu\text{g/ml}$ ) daha yüksek aktivite gösteren 4-((2-karbamotiyoilhidrazono)metil)fenil-2-(2,4-dioksotiyazolidin-5-il)asetatın (**Bileşik 57**, MİK= 0,031  $\mu\text{g/ml}$ ), serinin en aktif bileşiği olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.94.).



**Şekil 2.94.** Bileşik 54, 55, 56a-d ve 57'nin kimyasal yapıları.

### Antiprotozoal Aktiviteleri

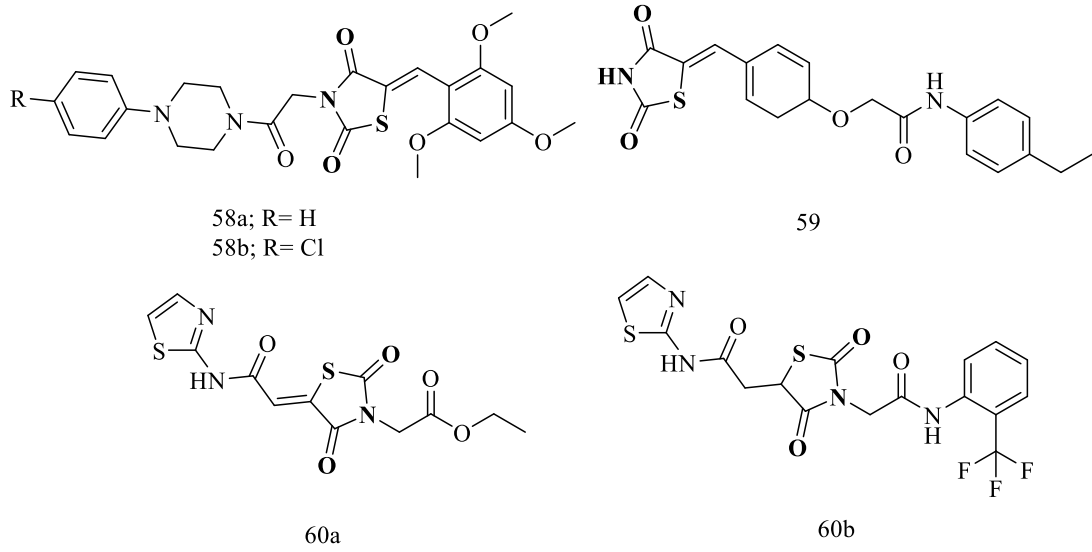
Mugumbate ve ark. (240), ligand temelli sanal tarama ile seçtikleri 60 bileşiğin antiprotozoal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerden 3-(2-okso-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil)-5-(2,4,6-trimetoksibenziliden)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 58a**), ilaca dirençli *P. falciparum* W2 ( $EC_{50} = 0,45 \mu M$ ) ve *P. falciparum* cysteine protease falcipain-2 (FP-2) ( $IC_{50} = 25,5 \mu M$ ) suşlarına karşı antiprotozoal etkisi en güçlü türev olduğu belirlenmiştir. Araştırmacılar söz konusu bileşik üzerinde yaptıkları modifikasyonlarla elde ettikleri yeni türevlerin aynı suşlar üzerindeki antiprotozoal etkilerini incelediklerinde, 3-(2-okso-2-(4-klorofenilpiperazin-1-il)etil)-5-(2,4,6-trimetoksibenziliden)tiyazolidin-2,4-dionun (**Bileşik 58b**, FP-2  $IC_{50} = 11.23 \mu M$ ; *P. falciparum* W2  $EC_{50} = 1.43 \mu M$ ) serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir (241) (Şekil 2.95.).

### Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktiviteleri

Bir seri 2,4-tiyazolidindion türevi bileşiğin antiinflamatuvar aktiviteleri referans bileşik diklofenak sodyum ile karşılaştırmak suretiyle karagenin ile indüklenen pençe ödemi testi ile incelenmiştir. Çalışmada 2-((4-((2,4-dioksotiyazolidin-5-iliden)metil)siklohekza-2,4-dien-1-il)oksi)-*N*-(4-etilfenil)asetamidin (**Bileşik 59**), pençe hacmi ve kalınlığına sırasıyla % 93,6 ve 3.99 mm değerlerinde etki ederek önemli antiinflamatuvar aktivite gösterdiği, ayrıca COX-2 ( $IC_{50} = 7,82 \mu M$ ) enzimi üzerinde kayda değer inhibitör aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (242) (Şekil 2.95.).

### Antikonvülsan Aktiviteleri

2,4-Tiyazolidindion ve tiyazol taşıyan farklı seri bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerinin MES ve scPTZ testi kullanılarak değerlendirildiği çalışmada, etil 2-(2,4-diokso-5-(2-okso-2-(tiyazol-2-ilamino)etiliden)tiyazolidin-3-il)asetat (**Bileşik 60a**) ve 2-(2,4-diokso-3-(2-okso-2-((2-(triflorometil)fenil)amino)etil)tiyazolidin-5-il)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamidin (**Bileşik 60b**) her iki test sonucunda referans bileşik karmazepine kıyasla daha güçlü antikonvülsan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (243) (Şekil 2.95.).



**Şekil 2.95.** Bileşik 58a-b, 59 ve 60a-b'nin kimyasal yapıları.

### 2.3. Kanser Hastalığı

Kanser; hücrelerin büyümesini ve bölünmesini kontrol eden genlerin mutasyonu, aşırı aktivasyonu veya fonksiyon kaybı sonucunda ortaya çıkan, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünerek sürekli çoğalması ve metastaz yapması ile karakterize olup, son yıllarda oldukça yaygınlaşan ölümcül bir hastalıktır.

Kanser hastalığının ortaya çıkışına dair kanıtlar, insanlık tarihinin oldukça erken dönemlerine uzanmaktadır. İnsan kemik kanserine dair en eski kanıtlardan bazılarının milattan önce (MÖ) 1600'lü yıllara ait eski Mısır'daki mumyalarda ve antik el yazmalarında bulunduğu bildirilmiştir. Bilinen en eski meme kanseri vakası ile ilgili bilgilere ise M.Ö. 1500'de eski Mısır'daki antik el yazmalarında rastlanmıştır ve kanser için herhangi bir tedavinin olmadığı, yalnızca palyatif tedavi uygulandığı kaydedilmiştir. Yazıtlara göre, yüzey tümörlerine günümüzdekine benzer şekilde cerrahi müdahalede bulunulmuştur (244).

“Tıbbın Babası” olarak bilinen Yunan hekim Hipokrat (MÖ 460-370), tümör etrafında gelişen damarları bir yengecin bacaklarına benzetmesi sebebi ile Yunancada yengeç anlamına gelen “karkinos” kelimesini kullanarak tümörleri tanımlamış ve böylece kanser kelimesini bir hastalık terimi olarak kullanan ilk bilim insanı olmuştur. Daha sonra, Romalı hekim Celsus (MÖ 25 - MS 50), yengecin latincesi olan cancer kelimesini kullanmış ve hastalığa bugünkü adını vermiştir. Yunan bir hekim olan

Galen (MS 130-200) ise, onkoloji ve onkolog terimlerinde geçen, Yunancada şişlik anlamına gelen oncos kelimesini tümöral oluşumları tanımlamak için kullanmıştır (245).

### **2.3.1. Kanser Oluşum Mekanizmaları ve Terapötik Hedefler**

Hücresele düzeyde kanser, başlangıç, gelişme ve ilerleme aşamalarıyla üç aşamada değerlendirilmektedir. İlk aşama, genetik faktörler, radyasyon, kimyasallar ve virüsler gibi çeşitli kanserojenlerin DNA molekülüne zarar vermesiyle gerçekleşir. Bu aşama, onkogenlerin aktivasyonu ve/veya tümör baskılayıcı genlerin deaktivasyonu sonucu meydana gelen kontrolsüz hücre döngüsü ve apoptozun inaktivasyonu ile karakterizedir. Karsinogenez adı verilen bu süreç, DNA'ya zarar vererek mutasyonları indükler ve hücrelerin farklılaşmasına neden olur. Kanser gelişme aşaması, kusurlu hale gelen hücrelerin büyümesi ve çoğalmasıyla başlayan uzun bir dönemi kapsamaktadır. Metastaz olarak tanımlanan son aşamada ise gelişen tümör hücreleri, kan ve lenf dolaşım sistemiyle vücudun diğer bölgelerine yayılabilir ve organları istila edebilir (246, 247).

'Tümör' terimi hücrelerin anormal çoğalmasını tanımlamak için kullanılmaktadır. Tümörler, iyi huylu veya kötü huylu olabilir; bu iki tür arasındaki fark, kanser patolojisinde en önemli konulardan biridir. İyi huylu tümörler, çevresindeki normal dokulara invazyon yapmadan, uzak organlara yayılmadan mevcut yerlerinde kalırlar. Kötü huylu tümörler ise hızlı büyüme oranı, artan hücre yenilenmesi, invaziv büyüme, metastaz ve lenfatik ya da vasküler kanal invazyonu gibi özelliklerle iyi huylu tümörlerden ayrılır. Sadece kötü huylu tümörler kanser olarak adlandırılır ve kanseri tehlikeli yapan unsur metastaz yapma yeteneğidir. Kötü huylu tümörlerin metastaz yaparak vücudun uzak bölgelerine yayılması, onları sıklıkla tedaviye dirençli hale getirmektedir (246, 247).

Kemoterapi, radyoterapi, biyoterapi ve cerrahi operasyon kanser tedavisinde temel yaklaşımları oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan geleneksel kemoterapötik ajanlar, kanserli hücredeki proliferasyonu durdurabilmekte fakat kanserin ileri evrelerinde, özellikle metastaz durumunda, başarısız olmaktadır (4). Kemoterapötik ajanlar, kanser hücreleri ile sağlıklı hücreler arasında ayrım yapamadıkları ve seçici

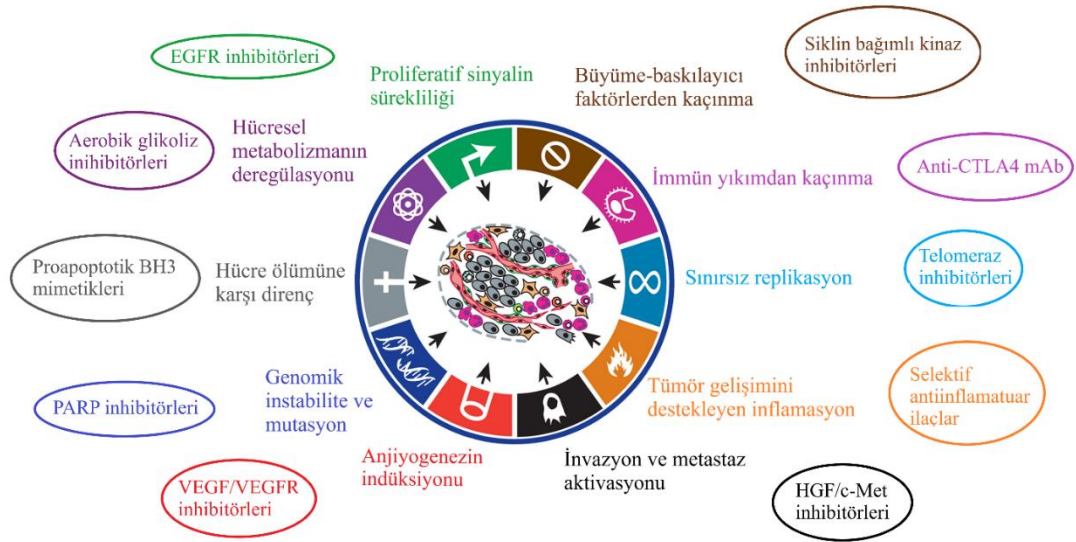
olmadıkları için, çoğalmakta olan tümör hücrelerini yok ederken sağlıklı hücelere de zarar vermektedir. Ayrıca, geleneksel tedavilerde görülen çoklu ilaç direnci, yetersiz ilaç konsantrasyonları ve sistemik toksisite hastalığın tedavisinde başarısızlıklara sebep olmaktadır (5). Bu nedenle kanser hücrelerine karşı seçici etki gösterecek, daha az yan etkiye sahip ve hastanın yaşam kalitesine olumlu katkı sağlayacak yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (6).

Son yirmi yılda, kanser oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte, kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen hedeflenmiş ilaçlarda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hedeflenmiş tedaviler ile, sadece tümör gelişiminde rol alan moleküler mekanizmalar hedef alınarak, normal hücrelerin canlılığını etkilemeden tümör hücrelerinin yok edilmesi amaçlanmaktadır.

Kanserde moleküler hedefli tedavilerin başarılı bir şekilde geliştirilmesi için kanser patogenezinde rol oynayan hedeflerin belirlenmesi esastır. Kanser oluşumunun temelleri, hücrenin hayatta kalmasını ve çoğalmasını destekleyen proteinler ve reseptörlerdeki değişiklikler ile mutasyonlar sonucunda ortaya çıkan genetik profilin değişimi ile belirlenir. Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayırabilen spesifik genetik değişimler, moleküler hedefli ilaçların geliştirilmesinde terapötik hedef olarak kullanılabilir (7).

Hanahan ve Weinberg, 2000 yılında yayınlanan çalışmalarında, kanser hücrelerinin tümör oluşumu ve metastazı destekleyen altı karakteristik özelliğe sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu özellikler proliferatif sinyalin sürekliliği, büyüme-baskılayıcı faktörlerden kaçınma, invazyon ve metastaz aktivasyonu, anjiyogenezin indüksiyonu, hücre ölümüne karşı direnç ve sınırsız replikasyon olarak belirtilmektedir. Araştırmacılar 2011 yılında yaptıkları çalışmada, tümör gelişimini destekleyen inflamasyon, genomik instabilite ve mutasyon, immün yıkımdan kaçınma ve hücre metabolizmasının deregülasyonu olmak üzere dört yeni hücre mekanizma daha bildirmişlerdir. Kansere ait ayırt edici özellikler ile bu özellikleri hedefleyen bazı antikanser ajanlar Şekil 2.96'da açıklanmıştır (248).





**Şekil 2.96.** Hanahan ve Weinberg tarafından bildirilen kansere ait ayırt edici özellikler ve bu özellikleri hedefleyen antikanser ajanlar (248).

Hanahan 2022 yılında yaptığı bir çalışmada, karmaşık mekanizmalara sahip olan kanserin ayırt edici özelliklerine mutasyonsuz epigenetik yeniden programlama, polimorfik mikrobiyomlar, yaşlı hücreler ve fenotipik esnekliği açığa çıkarmak gibi yeni parametreler eklemiştir (249). Kanser hücrelerini normal hücrelerden ayırabilen bu spesifik biyolojik ve genetik değişiklikler, günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesinde moleküler hedef olarak kullanılmaktadır.

Moleküler hedefli terapötik ajanlar için hedefler farklılık göstermektedir. İlaçlar, immün sistemi aktive etmek için; tümör türüne, hücre yüzey antijenlerine, telomer uzunluğuna, telomeraz aktivitesine ve tümör mikroçevresinin özelliğine bağlı olarak hedeflenebilirler. Ayrıca, hedeflenmiş ilaçlar hücre döngüsünün ilerlemesini, apoptoz, metastaz ve anjiyogenezini kontrol edebilir; büyüme faktörleri ve reseptörleri veya hücre sinyal iletim yolları üzerinde etkili olabilirler. Daha spesifik olarak, metastazı sınırlayabilir, hücre döngüsü kontrolüne yardımcı olabilir, apoptozu veya otofajiyi teşvik edebilir ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen sinyalleri bozabilirler (7, 250, 251).

Moleküler hedefli tedaviler için geliştirilen ilaçlar, monoklonal antikorlar ve küçük moleküllü bileşikler olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Monoklonal

antikorlar hücre dışı ligandları (örn. bevacizumab), membran reseptörlerini (örn. trastuzumab, setuksimab, panitumumab) ve membrana bağlı proteinleri (örn. rituksimab) hedef alırlar. Bu antikorlar, ligand bağlayıcı blokaj, ligand-reseptör etkileşiminin nötralizasyonu veya hedef molekülün içselleştirilmesi ya da bozunması yoluyla etki gösterir. Nonkinaz hücre proteinleri (örn. mutasyona uğramış KRAS ve proteazom) veya epigenetik modülatörleri (örn. histon deasetilazlar) hedef alan inhibitörler hariç; çoğu küçük moleküllü ilaç, kanser hücrelerinin büyümesinde, çoğalmasında ve hayatta kalmasında rol oynayan protein kinazları baskılar. Protein kinazlar; hücre lokalizasyonlarına, substrat tiplerine ve kanser hücrelerindeki ayırt edici rollerine göre reseptör tirozin kinazlar, non-reseptör (sitoplazmik) tirozin kinazlar, serin/treonin kinazlar ve lipid kinazlar olarak sınıflandırılır (252).

Kanser de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilen protein kinazlar, 21. yüzyılın en önemli ilaç hedeflerinden biri haline gelmiştir. FDA tarafından 2001 yılında klinik kullanım için onaylanan ilk küçük molekül tirozin kinaz inhibitörü imatinibin ardından, hedeflenmiş ilaçlar üzerindeki çalışmalar hız kazanmış ve kanser tedavisi için FDA onaylı hedeflenmiş ilaçların sayısında önemli bir artış gözlenmiştir. Yaklaşık iki düzine farklı protein kinazı hedef alan 80 adet FDA onaylı terapötik ajan mevcuttur ve bunların 7 tanesi 2023 yılında onaylanmıştır. Onaylanan ilaçlardan 13 tanesi serin/treonin protein kinazları, 4 tanesi MEK1/2 protein kinazlarını, 20 tanesi non-reseptör tirozin kinazları, 43 tanesi ise reseptör tirozin kinazlarını inhibe etmektedir. Veriler, bu ilaçların 69'unun neoplazmların tedavisi için reçete edildiğini göstermektedir (253).

Onaylanarak klinikte kullanılan hedeflenmiş ilaçlar, tümör gelişimini inhibe ederek hastaların hayatta kalma sürelerini uzatmalarına rağmen, yeterince seçici olmamaları ve öngörülemez yan etkilere yol açmaları, ayrıca bileşiklere karşı ilaç direnci gelişmesi gibi sorunlar nedeniyle kanser tedavisinde farklı mekanizmaları hedefleyen yeni inhibitörler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir.

### **2.3.2. Kanser Hücrelerinde Hipoksi**

Tümör çevresindeki mevcut oksijen, tümör kan damarlarının 70 ila 150 µm yakınında bulunan ve hızla çoğalan tümör hücreleri tarafından tüketilir, bu sebeple

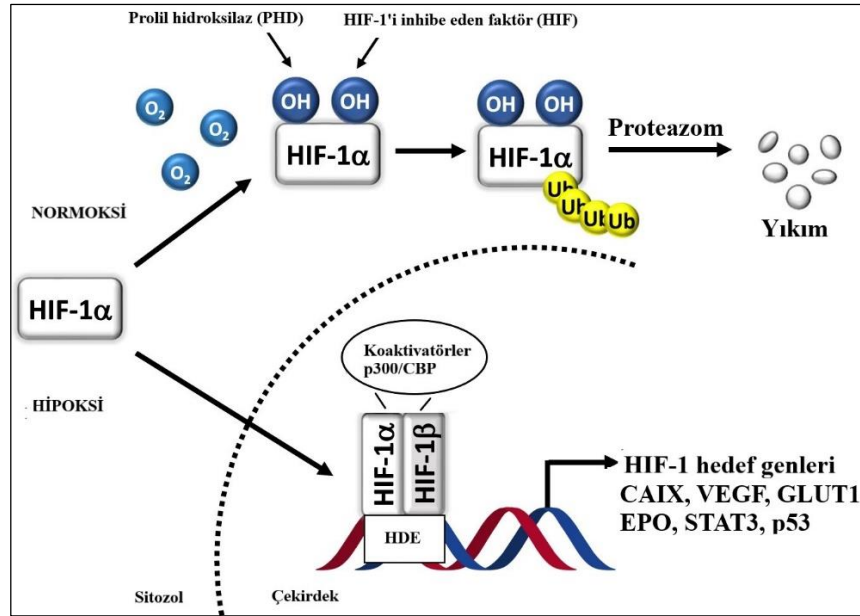
tümör dokusuna yayılabilecek mevcut oksijen miktarı sınırlanır. Bu durumda tümördeki hücrelerin bir kısmı (%1-%50) nispeten düşük oksijen seviyelerine ( $pO_2 < 10$  mmHg) maruz kalır (254). Tümör çevresindeki düşük oksijen seviyesi, tümör hipoksisi olarak bilinir ve katı tümörlerin karakteristik bir özelliğidir (254).

Hipoksik koşullar bazı hücreler için ölümcül olabilirken, birçok tümör hücresi bu yetersiz koşullar altında hayatta kalabilir. Hipoksik tümör hücreleri, doğrudan veya dolaylı etki eden çeşitli mekanizmalar aracılığıyla tümör büyümesine ve metastazına teşvik edilir. Çok sayıda klinik ve deneysel kanıt, tümör hipoksisinin radyoterapinin etkinliğini azalttığını, kemoterapi ve kemoradyoterapiye direnç oluşturduğunu ayrıca metastaz riskini artırarak ölüm oranlarını arttırdığını ortaya koymuştur (255). Bu nedenle, hipoksik tümör hücreleri kanser tedavisinin önünde önemli bir engel teşkil etmektedir (254).

Tümör hücrelerinin büyümesi için gerekli olan oksijen ve besin kaynaklarının hipoksi sonucu yetersiz kalması nedeniyle, kanser hücreleri büyümek ve çoğalmak için ihtiyaç duydukları besin ve oksijeni, var olan damarlardan oluşan yeni kılcal kan damarlar ile sağlarlar ki bu olay anjiyogenez olarak tanımlanmaktadır (256). Tümör anjiyogenezi, kanser hücrelerinin oluşumu, hayatta kalması ve metastazı için oldukça önemli bir süreçtir (257). Hipoksi ve asidozis gibi metabolik olaylar başta olmak üzere genetik mutasyonlar, tümör ya da lezyonlar içerisindeki immün/inflamatuvar yanıtlar anjiyogenezi tetikleyebilmektedir (258).

Hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF), hücrelerin oksijen seviyelerine adaptasyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleri ailesini oluştururlar. HIF-1, hipoksiye bağlı adaptasyonun gelişiminde anahtar rol oynayan ve hücrel yanıtı oksijen seviyelerindeki değişikliklere göre düzenleyen düzenleyici bir proteindir. HIF-1 proteini, HIF-1 $\alpha$  alt ünitesi ile hücrede sürekli olarak eksprese edilen HIF-1 $\beta$  alt ünitesinin bir araya gelmesiyle oluşan bir heterodimerdir. HIF-1 $\alpha$ , hücrelerdeki oksijen seviyesinin azalmasına bağlı olarak aktive olmaktadır. HIF-1 $\alpha$  nın hipoksik koşullarda ekspresyonu ve normoksik koşullarda ise degradasyonu, HIF-1'in düzenlenmesinde rol oynayan iki temel unsurdur. Hipoksik koşullar altında, HIF-1 $\alpha$  sitoplazmadan çekirdeğe taşınır ve HIF-1 $\beta$  ile dimerleşerek HIF-1'i oluşturur. Çekirdekteki diğer kofaktörlerin de bağlanması ile aktive olan HIF-1, hücrel

adaptasyonu kolaylaştırmak için hipoksiye duyarlı çeşitli genlerin promotör bölgelerinde bulunan hipoksiye duyarlı elemente (HDE) bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Normoksik koşullarda ise HIF-1 $\beta$  sürekli eksprese edilirken, HIF-1 $\alpha$  proteini ubiquitin-proteazom sistemi tarafından hızla parçalanmaktadır (12) (Şekil 2.97.).



**Şekil 2.97.** HIF-1 $\alpha$ 'nın, normoksi ve hipoksi koşullarında sırasıyla proteozomal degradasyonu ve stabilizasyonu (259).

Bu genler, glikoz taşınması (GLUT-1), anjiyogenez (VEGF, VEGFR), hücre proliferasyonu (NF-Kb), apoptozis (STAT3, p53), invazyon-metastaz (LOX, OPN, MMP) ve pH düzenlenmesi (CAIX) gibi hücre için kritik olan süreçlerde rol oynadıkları için, tümör oluşumunda ve kanser ilerlemesinde terapötik hedef olarak kabul edilirler (260) (18, 261, 262).

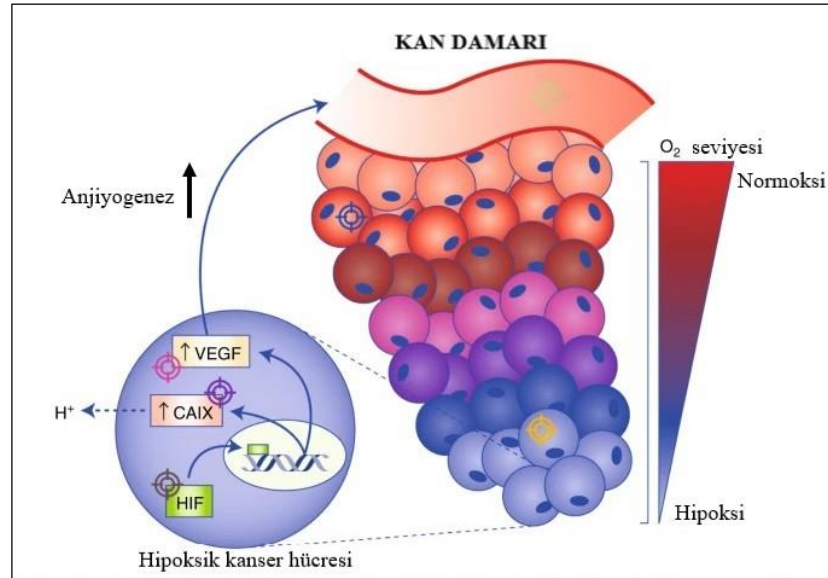
Tümör hipoksi mekanizmalarının aydınlatılmasıyla birlikte tümör mikroçevresindeki oksijenasyonu değiştirme, hipoksi ile aktive olan ön ilaçlar geliştirme, HIF ve HIF ile ilişkili hipoksi sinyal yolları ve hipoksi ile ilişkili diğer biyolojik süreçleri hedeflemek gibi çeşitli terapötik stratejiler geliştirilmiştir (255).

CAIX geninin hipoksi kaynaklı ekspresyonu ve pH dengesini korumadaki önemli rolü, kanserin tedavisi için CAIX genini çekici bir hedef haline getirmektedir (263). CAIX'un hipoksi kaynaklı aşırı ekspresyonuna ek olarak, HIF-1 $\alpha$ , VEGF ve

VEGFR-2 gibi pro-anjiyojenik faktörlerin ve reseptörlerin ekspresyonunu arttırarak, kanser hücrelerine gerekli besinleri ve oksijeni sağlar. Bunun yanı sıra, metabolik atıkların temizlenmesini sağlayan anjiyogenezin devamlılığını sürdürmesini teşvik eder (25). Ayrıca, hipoksi sonucu oluşan asidik tümör mikroçevresi, VEGF salınımını arttırarak anjiyogenezin başlamasına katkıda bulunur (264, 265).

Dual inhibisyon kavramı, modern farmakolojinin başlangıcından bu yana varlığını sürdürmekle beraber, özellikle son on yılda birden fazla moleküler mekanizmanın etkili olduğu kanser hastalığının tedavisine yönelik yeni ilaç molekülleri geliştirme çalışmalarında büyük bir önem kazanmıştır. Daha önceki yıllarda hedeflenen biyolojik süreçlerde etkili dual/çoklu hedefli inhibitörleri tasarlamak oldukça zor bir süreçken, hedef proteinlerin yapısal özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde aydınlatılması, biyoenformatik çalışmalar ve moleküler modelleme tekniklerindeki gelişmeler dual/çoklu hedefli ilaç molekülü geliştirme çalışmalarının önünü açmıştır (266). İki farklı moleküler mekanizmayı hedefleyen dual hedefli ilaçların, tek hedefli ilaçlara kıyasla daha yüksek terapötik etkinlik, daha iyi dozaj esnekliği, daha öngörülebilir fizikokimyasal profiller ve daha düşük yan etki profilleri sunmaları nedeniyle tercih edildikleri bildirilmektedir. Antikanser ilaç geliştirme çalışmaları kapsamında EGFR&VEGFR-2, EGFR&c-MET, topoizomeraaz&HDAC, CAIX&VEGFR-2 dual inhibisyon stratejilerine ait çalışmalar dikkat çekmektedir (267).

pH Düzenlemesinde yer alan tümörle ilişkili CAIX enzimini ve hipoksi kaynaklı anjiyogenezde rol oynayan VEGFR-2 tirozin kinazı eş zamanlı olarak hedeflemek, farklı kanser tiplerinin tedavisi için daha etkili bir terapötik yaklaşım sağlayabilmektedir (26) (Şekil 2.98.)



**Şekil 2.98.** Hipoksik kanser hücresinde CAIX ve VEGF ekspresyonu (268).

### 2.3.3. CAIX Enzimi ve Kanser Tedavisindeki Yeri

Asit-baz homeostazı, tümör metabolizmasının temel bir özelliğidir ve tümör büyümesinde, metastazda, tedavilere karşı dirençte ve tümör mikroçevresinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. pH'nın düzenlenmesi, çeşitli asit/baz/iyon taşıyıcıları ve farklı karbonik anhidraz izoformları arasındaki uyumlu etkileşimi gerektirir (269).

Karbonik anhidraz enzimleri,  $\text{CO}_2$ 'nin  $\text{HCO}_3^-$  ve  $\text{H}^+$ 'ya geri dönüşümlü hidrasyonunu katalize eden ve çinko ( $\text{Zn}^{+2}$ ) içeren metaloenzimlerdir. Tüm canlılarda bulunan karbonik anhidraz enzimleri; dokular ve akciğerler arasında  $\text{CO}_2 / \text{HCO}_3^-$  transportu ve respirasyonu, pH düzenlemesi, çeşitli doku ve organlarda elektrolit sekresyonu, kemik rezorpsiyonu, kalsifikasyon, tümörojenisite ile glukoneogenez, lipogenez ve ürogenez gibi metabolik yollar dahil olmak üzere pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynarlar (270, 271).

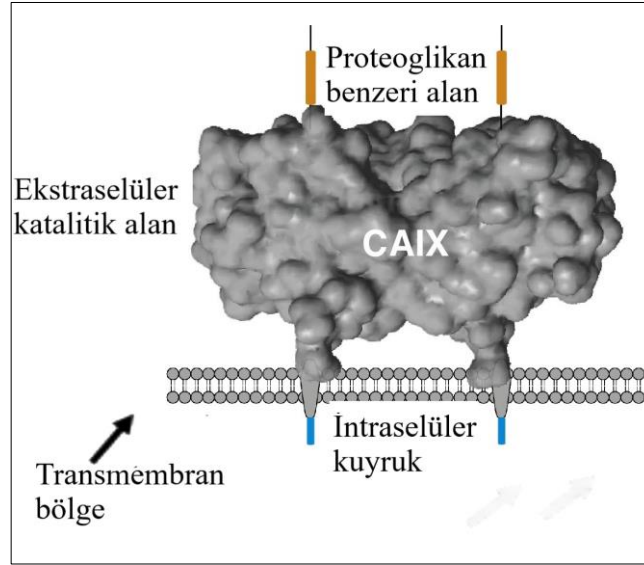
Karbonik anhidrazlar (CA), alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), zeta ( $\zeta$ ), eta ( $\eta$ ), teta ( $\theta$ ) ve iota ( $\iota$ ) olmak üzere yapısal olarak birbirinden bağımsız sekiz farklı gen ailesi tarafından kodlanırlar. Bunlardan  $\alpha$ -CA'lar omurgalılarda, protozoalarda, alglerde, bitkilerde ve bazı bakterilerde tanımlanmıştır.  $\beta$ -CA'lar bakteri ve alglerde, çoğu mantarda ve mono-/dikotiledonların kloroplastlarında bulunmaktadır.  $\gamma$ -CA'lar

arkelerde ve bazı bakterilerde,  $\delta$ -CA'lar ise diyatomlar da dahil olmak üzere deniz fitoplanktonunda tanımlanmıştır.  $\zeta$ -CA'lar yalnızca deniz diyatomlarında kodlanırken,  $\eta$ -CA ailesi *Plasmodium falciparum*'da keşfedilmiştir (272).  $\theta$  ve  $\iota$  CA'ların ise deniz diyatomları olan *Phaeodactylum tricornutum* ve *Thalassiosira pseudonana*'da buldukları bildirilmiştir (273, 274).

Memelilerde kodlanan  $\alpha$ -CA ailesine ait bilinen 16 izoform mevcuttur. Bunlardan CAI, II, III, VII ve XIII sitoplazmik, CAVA ve VB mitokondriyal, CAIV, IX, XII, XIV ve XV membrana bağlı izoenzimler iken CAVI süt ve tükürükle salgılanmaktadır (16).

Transmembran bir protein olan CAIX enzimi, CA ailesinin tümörle ilişkili bir üyesidir. Sağlıklı dokulardaki sekresyonu mide ve bağırsak epitel hücreleriyle sınırlıyken; glioblastoma, kolorektal ve meme gibi kanser hücrelerinde oldukça yüksek düzeydedir (275, 276). CAIX proteini, kromozom 9'un p12-p13 bölgesinde bulunan ve 11 ekzon içeren CAIX geninin bir ürünüdür (269). CAIX, hipoksik koşullar altında tümör asit-baz homeostazında önemli bir rol oynar (277).

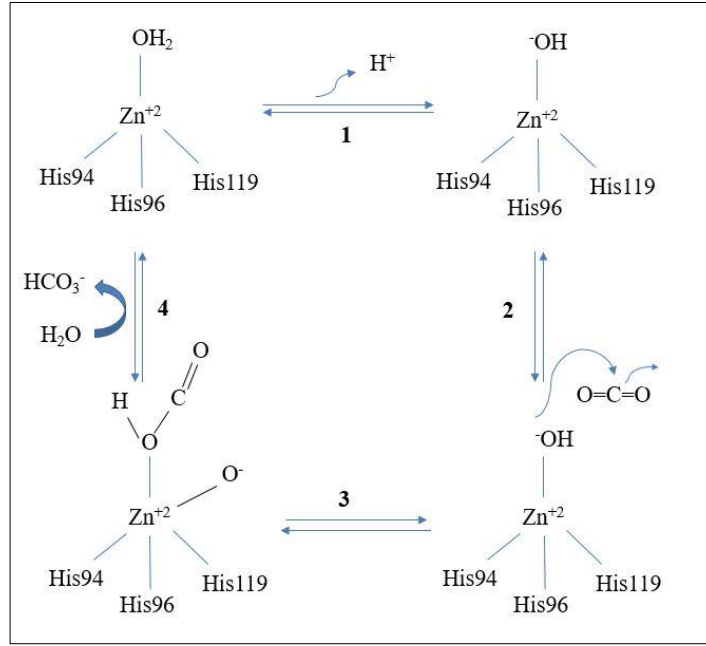
CAIX enzimi, iki sistein kalıntısı arasında disülfür bağlarıyla bağlı iki monomerden oluşan bir dimer yapısında olup, hücre dışı aktif bölgeye sahip 459 amino asitli bir transmembran proteindir (17, 277). Yapısı proteoglikan benzeri alan, ekstraselüler katalitik alan, tek geçişli transmembran bölge ve intraselüler kuyruk olmak üzere dört kısımdan oluşmaktadır (277, 278) (Şekil 2.99.).



**Şekil 2.99.** CAIX enziminin yapısı (277).

CAIX enziminin katalitik alanı, diğer membran ilişkili insan CA enzimlerine oldukça benzerdir. Ancak, N-terminal bölgesinde 232–238 arasındaki bölgede bir dizi silinmesi mevcuttur. CAIX enziminin aktif bölgesi, proteinin yüzeyinden merkezine kadar uzanan konik şeklindeki boşlukta yer alır. Bu boşluğun tabanında, enzim aktif bölge yarığının 15 Å derinliğinde yerleşmiş, kofaktör  $Zn^{+2}$  iyonu bulunmakta olup, inhibitörlerin katalizi ve bağlanması için gereklidir.  $Zn^{+2}$ , üç histidin kalıntısı (His94, His96 ve His119) ve metal iyonuna bağlandığında nükleofilik olarak aktive olan bir su molekülü/hidroksit iyonu tarafından koordine edilir,  $CO_2$ 'i etkili bir şekilde bikarbonata dönüştürür (269) (Şekil 2.100.).



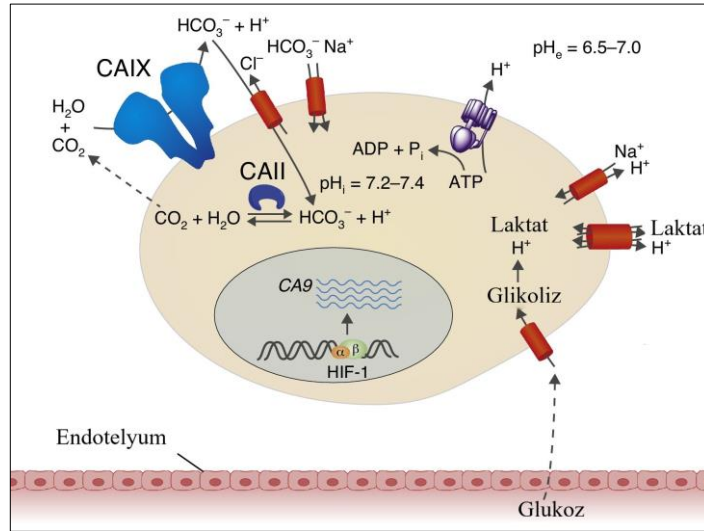


**Şekil 2.100.** CA kataliziyle karbondioksitin hidrasyonu.

Normal hücreler enerjilerini, mitokondride pirüvatın oksidasyonu yoluyla üretirken; kanser hücreleri normoksik ya da hipoksik koşullardan bağımsız olarak çoğunlukla sitozolde aerobik glikoliz yolağını kullanarak enerji üretirler. Tümör hücrelerinin karakteristik metabolik özelliği olan aerobik glikoliz, *Warburg* etkisi olarak bilinmektedir, adını 1926 yılında ilk kez tanımlayan *Otto Warburg*'dan almıştır (279).

Hipoksik koşullar altında HIF-1 $\alpha$ , hızlı çoğalma ve tümör büyümesi için gereken enerji taleplerini karşılamak üzere kanser hücrelerini anaerobik glikolize doğru yönlendirir (24). Bu durumda, tümör hücrelerinde glikoliz oranı artar, yüksek laktat üretimi ve H<sup>+</sup> birikimi meydana gelir. Asidik metabolitlerin birikimi hücre içi pH'sını düşürür; bu nedenle hücre içi pH değerinin hücrenin büyümesi için elverişli olan aralığa getirilmesi amacıyla H<sup>+</sup>'nın hücre dışına atılması gerekmektedir (277). Hipoksi ve hücre içi asidifikasyon, HIF-1 $\alpha$ 'yı aktive ederek CAIX enziminin aşırı ekspresyonuna neden olur (264). Katalitik alandaki CAIX enziminin aktif bölgesi hücre dışı boşluğa bakar ve hızlandırılmış CO<sub>2</sub> hidrasyonu ile plazma membranı boyunca hem pH düzenlemesine katkıda bulunur, hem de tümör dokusunda CO<sub>2</sub> difüzyonunu ve proton hareketliliğini kolaylaştırır (18).

CAIX proteini, sitozolik CA izoenzimleri ile birlikte hareket eder. Sitozolik CA izoenzimleri, hücre içinde  $H^+$  ve  $HCO_3^-$ 'ı  $CO_2$  ve  $H_2O$ 'ya dönüştürürler. Oluşan  $CO_2$  pasif difüzyon ile hücre dışına yayılır, burada CAIX tarafından hidrasyona uğrayarak  $H^+$  ve  $HCO_3^-$  iyonlarına dönüştürülür. Oluşan  $H^+$ 'lar hücre dışında kalır,  $HCO_3^-$  iyonları ise  $Na^+$ - $HCO_3^-$  eş taşıyıcıları ve  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  değiştiricileri tarafından hücre içine taşınır, ardından sitozolik CA izoenzimleri katalizörlüğünde  $CO_2$ 'ye dönüştürülür. Bu denge olayı sonucu, tümörün ekstraselüler pH'sı asidik ( $pH = 6,5-7,0$ ), intraselüler pH'sı ise alkali ( $pH = 7,2-7,4$ ) hale gelir, oluşan tümör asidozu kanser hücrelerinin karakteristik özelliğidir (269) (Şekil 2.101.). Asidik tümör mikroçevresi, kanserin metastazını kolaylaştırmakta ve bazı antikanser ilaçların etkinliğini azaltabilmektedir (280).

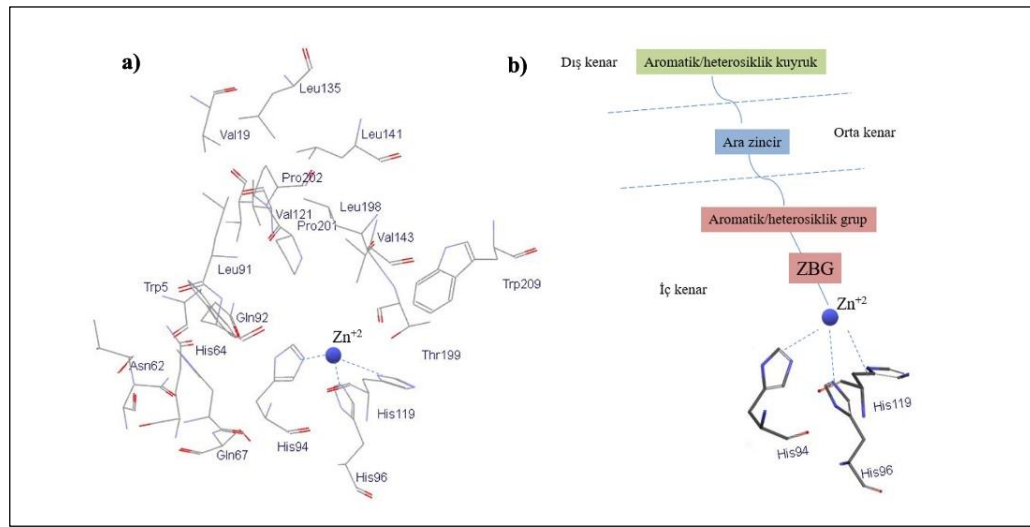


Şekil 2.101. CAIX etki mekanizması (277).

CA enzim inhibitörü moleküllerin tasarımında halka yaklaşımı “*ring approach*” ve kuyruk yaklaşımı “*tail approach*” olarak tanımlanan iki yaklaşım benimsenmiştir. Halka yaklaşımında, çinko bağlayıcı özelliği olan bir sülfonamid grubu farklı aromatik iskeletlere bağlanır, asetazolamid ve dorzolamid bu yaklaşımın örnekleridir (281). Kuyruk yaklaşımında ise; ZBG olan sülfonamidler veya biyoizosterlerini taşıyan aromatik/heterosiklik halkalardan oluşan ana iskelete bazı durumlarda ara zincirin de yer aldığı çeşitli aromatik veya heterosiklik kuyruklar getirilmektedir. Bu strateji, CA izoformlarının aktif bölgesinde orta ve dış kenarlarda

yer alan bazı özel hidrofobik/hidrofilik kalıntıları hedefleyerek, seçici CA inhibitörlerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (282, 283) (Şekil 2.102.).

CAIX enziminin aktif yöresi, hidrofobik veya hidrofilik amino asitlerden oluşan iki belirgin bölge ile sınırlıdır. Leu91, Val121, Val131, Leu135, Leu141, Val143, Leu198 ve Pro202 hidrofobik bölgeyi tanımlarken, Asn62, His64, Ser65, Gln67, Thr69 ve Gln92 hidrofilik bölgeyi oluşturmaktadır (284). CAIX enziminde 131. konumda valin bulunurken, CAI ve CAII enzimlerinde fenilalanin yer almaktadır (269, 285) (Şekil 2.102.).



**Şekil 2.102.** CAIX enziminin üç boyutlu yapısı (a), CAIX enzim inhibitörlerinin tasarımı (b).

CAIX enzim inhibitörü olarak etki gösteren bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Renal hücreli karsinom tedavisi için araştırılan Girentuximab, CAIX enzime bağlanarak etki gösteren bir monoklonal antikordur ve faz III klinik çalışmaları devam etmektedir. Seçici CAIX enzim inhibitörü olarak etki gösteren ve metastatik hipoksik katı tümörlerin tedavisi için geliştirilen SLC-0111 kodlu bileşiğin klinik çalışmaları ise faz Ib/II safhasında olup çalışmalar devam etmektedir (286, 287).

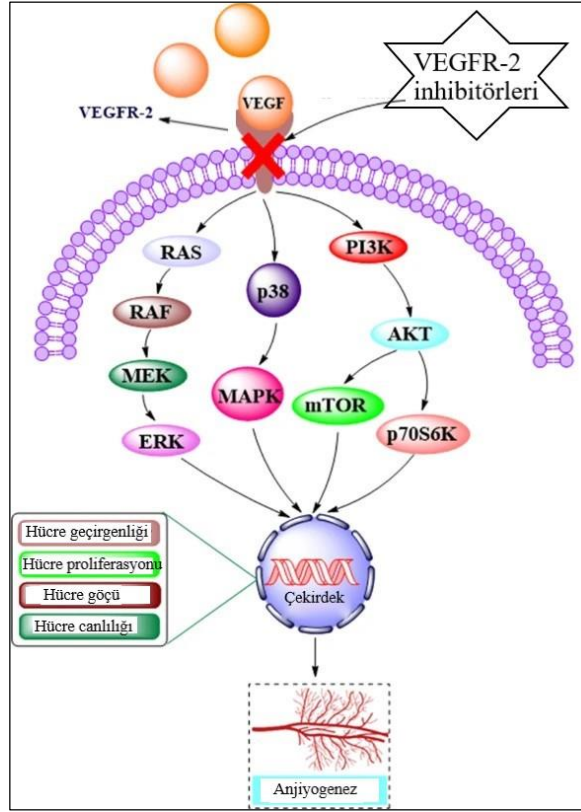
CAIX inhibitörlerinin olası istenmeyen yan etkileri ile fenotipik esneklikleri sonucu kanser hücrelerinde gelişen onarım mekanizmaları riski nedeniyle klinik kullanımlarının oldukça karmaşık olabileceği bildirilmektedir. Yalnızca CAIX enziminin hedeflenmesi, tatmin edici bir terapötik etki elde etmek için yeterli olmayabilir, bu nedenle dual etkilere yol açan yaklaşımlar araştırılmaktadır (18).

### 2.3.4. VEGFR-2 Tirozin Kinaz ve Kanser Tedavisindeki Yeri

Tirozin kinazlar; hücre çoğalması, farklılaşma, göç, metabolizma ve programlanmış hücre ölümü gibi biyolojik olayların gerçekleşmesi için önemli olan hücrel sinyallerin oluşumu ve transdüksiyonu sırasında, ATP'yi kullanarak hedef proteinlerdeki seçili tirozin kalıntılarının fosforilasyonunu katalize eden bir enzim ailesidir (288). Tirozin kinazlar, reseptör tirozin kinazlar (RTK) ve non-reseptör tirozin kinazlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. RTK'lar, transmembran proteinlerdir ve hücre dışı sinyallerin hücre içine iletilmesi için gereklidir; non-reseptör tirozin kinazlar ise transmembran alanlardan yoksundur, plazma membranının iç yüzeyinde, sitozolde veya çekirdekte bulunurlar ve hücre içi sinyal iletimini sağlarlar (289, 290). Transmembran reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri, VEGF'ler tarafından uyarılır. Bu reseptörler, VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç alt tipe ayrılır. VEGF ve VEGFR'ler, endotel hücre vaskülarizasyonunda, hücre göçünde ve geçirgenliğinde önemli düzenleyicilerdir. Patolojik ve fizyolojik koşullar altında anjiyogenez ve neovaskülarizasyon sürecinde önemli bir rol oynarlar (22).

VEGFR-2; kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi, embriyonik gelişim ve homeostaz gibi normal fizyolojik olaylara aracılık eder. VEGFR-2 düzensizliği, tümör oluşumu da dahil olmak üzere bir dizi hastalık ile ilişkilendirilmektedir (291).

VEGFR-2, anjiyogenez sürecinde rol alan önemli bir sinyal reseptörüdür. VEGFR-2, VEGF tarafından aktive edildiğinde, birçok proteinin otofosforilasyon sürecine aracılık eder, ve bu sayede tümör endotelial hücre yayılımını ve anjiyogenezini teşvik eden sinyalleme kaskadının aktivasyonu gerçekleşir (25). Sinyal yollarındaki RAS-RAF, PI3K-Akt-mTOR, Erk1/2, FAK ve p38-MAPK gibi çeşitli proteinler, tümör anjiyogenezini teşvik etmek için VEGF ile aktive edilen VEGFR-2'nin aktivasyonu ile fosforile edilir (291). VEGFR-2 aracılı sinyal iletimi; ligand bağlanmasını, reseptör dimerizasyonunu, tirozin kinaz aktivasyonunu, reseptör otofosforilasyonunu, fosforilasyon bölgelerindeki düzenleyicilerin bağlanmasını ve aktivasyonunu içermektedir (292) (Şekil 2.103.).



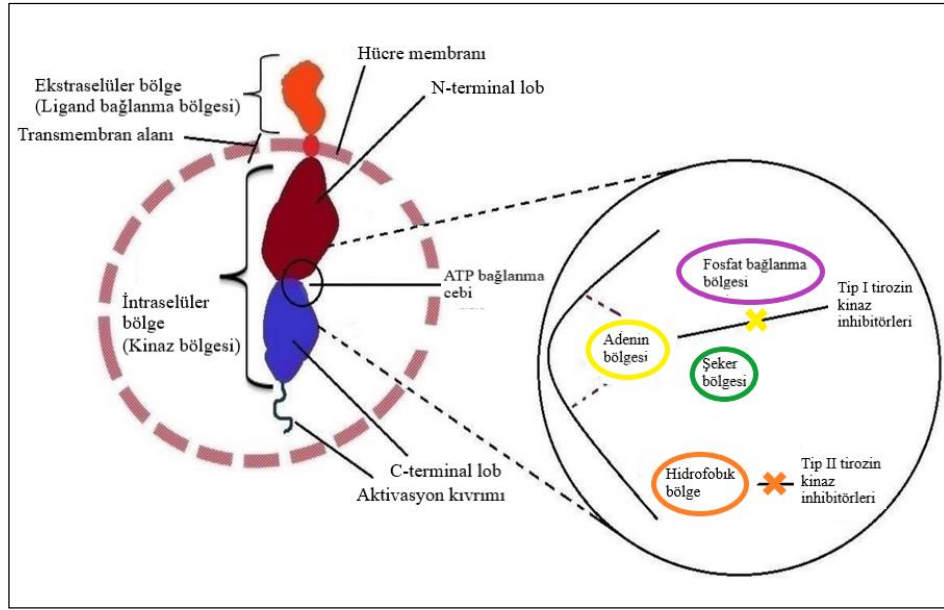
**Şekil 2.103.** VEGFR-2 aracılı sinyal iletimi (291).

Tümör hücreleri için birden fazla hücresel süreçte düzenleyici bir işlevi olan HIF-1 $\alpha$ , anjiyogenezin yönetimi için VEGF, VEGFR-2 gibi pro-anjiyojenik faktörleri ve reseptörlerini aktive eder; kanser hücrelerine gerekli besin ve oksijen tedarikini kolaylaştırmak amacıyla komşu damarların oluşumunu ve metastatik tümör büyümesini destekler (25, 293).

VEGFR-2 seviyesinin kanser hücrelerinde normal hücrelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Meme, küçük hücreli olmayan akciğer, kolorektal, hepatosellüler, ve ürotelyal gibi farklı kanser tiplerinde yüksek VEGFR-2 seviyeleri tespit edilmiştir (66).

Membran yerleşimli tirozin kinazlar; ligand bağlanma yeri olan ekstraselüler bölge, membran içinde kalan transmembran alanı ve aktivasyondan sorumlu sitoplazmik tirozin kinaz bölgesi olmak üzere üç kısma ayrılır. Kinaz bölgesinde bulunan ATP bağlayıcı cep, N- ve C-terminal lobları arasında konumlanmıştır ve kinaz inhibitörlerinin hedefidir. ATP bağlama bölgesinde, adenin bölgesi, şeker bölgesi ve

fosfat bağlama bölgesi olarak adlandırılan üç alt kısım yer almaktadır. Kinazların C-terminal lobu; D, F ve G olarak kısaltılan aspartik asit, fenilalanin ve glisin amino asitlerinden oluşan ve bu nedenle 'DFG motifi' olarak adlandırılan bir aktivasyon kıvrımı içerir. Bu aktivasyon kıvrımı, ATP bağlama bölgesinin yakınında hidrofobik bir cep oluşturur ve bu cep, farklı tirozin kinaz hedefleri için önemlidir. (294) (Şekil 2.104.).

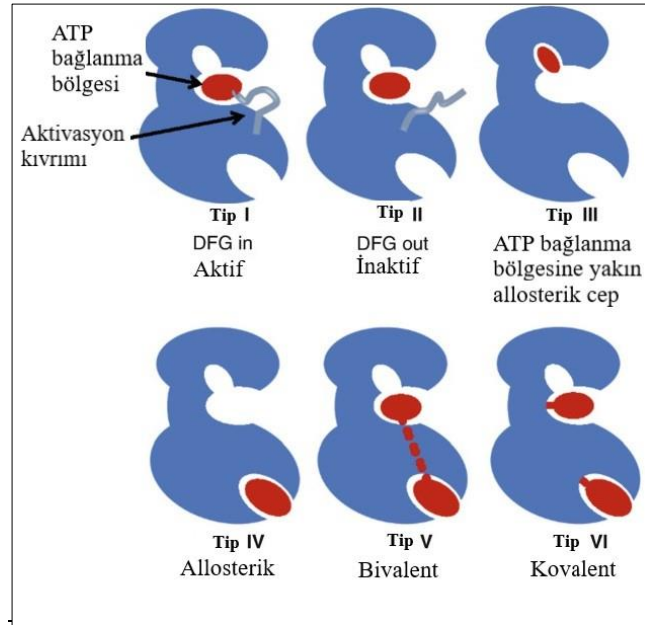


**Şekil 2.104.** Reseptör tirozin kinazların yapısı ve ATP bağlanma bölgesi (295).

Tirozin kinazları inhibe eden ilaç sınıfları; küçük molekül inhibitörleri, monoklonal antikorlar veya immünoterapötik aşular olarak sınıflandırılabilir (296). Küçük moleküller, ATP veya substratların bağlanma bölgesine bağlanarak kinazların aktivitesini doğrudan inhibe edebilirler.

Küçük molekülü kinaz inhibitörleri, etki mekanizmalarına göre kategorize edilmiş ve ilk olarak tip I, II ve III kinaz inhibitörleri olarak adlandırılan üç sınıfa ayrılmıştır. Tip I kinaz inhibitörleri kinazın aktif konformasyonunu tanıyarak ve ATP'yi taklit ederek ATP bağlanma bölgesine bağlanırlar. Tip I kinaz inhibitörlerinin aksine, tip II kinaz inhibitörleri bir kinazın inaktif konformasyonunu (genellikle Asp-Phe-Gly (DFG)-OUT) tanıyarak ve ATP bağlanma bölgesine doğrudan bitişik olan hidrofobik cebi işgal ederek dolaylı olarak ATP ile rekabet ederler (294). Tip III inhibitörleri ise katalitik alandaki ATP bağlanma bölgesine bitişik bölgeleri hedefleyen ATP ile

rekabetçi olmayan allosterik inhibitörler olarak tanımlanmışlardır (297). Seçici kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesinde nispeten yeni olan bir yaklaşımda ise; ATP bağlama bölgeleri veya katalitik bölgelerin dışındaki benzersiz yapısal özellikleri hedeflemeye odaklanılmıştır. Bu allosterik bölgeler, tip IV kinaz inhibitörü bileşiklerin hedefleridir ve yukarı akış aktivatörlerine erişimi bozarak veya seçili aşağı akış substratlarının fosforilasyonunu engelleyerek enzimatik aktiviteyi değiştirme potansiyeline sahiptir. Tip V bivalent protein kinaz inhibitörleri ise spesifik kinaz tarafından hedeflenen substratı temsil eden bir peptide bağlı ATP bağlama bölgesini hedef alan küçük bir molekülden oluşur. VI protein kinaz inhibitörleri, tip I-IV kinaz inhibitörlerinin özelliklerini kullanarak bağlanma bölgelerine kovalent olarak bağlanırlar (297) (Şekil 2.105.).

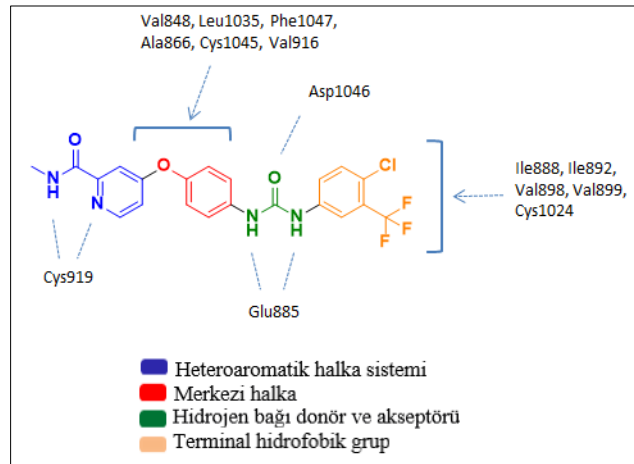


**Şekil 2.105.** Etki mekanizmalarına göre kinaz inhibitörleri (297).

Bağlanma özelliklerine göre değerlendirildiğinde, VEGFR-1/2/3 ve PDGFR kinazlar üzerinde inhibitör etki gösteren sunitinib, ATP'nin adenin kısmını işgal ettiği bölgeyle etkileşime giren tip I tirozin kinaz inhibitörüdür. Buna karşılık, sorafenib, regorafenib ve tivozanib VEGFR-2'nin inaktif konformasyonuna (DFG-out) özgü olan hidrofobik cebe bağlanarak etki gösteren ve ATP ile dolaylı olarak rekabet ederek hedef kinazların fosforilasyonunu bloke eden tip II kinaz inhibitörü ilaçlardır. Tip II

kinaz inhibitörleri, tip I'lere göre genellikle daha yüksek kinaz seçiciliği gösterdikleri için, tip II kinaz inhibitörlerinin daha önemli olduğu bildirilmiştir (66, 294).

VEGFR-2, 150–230 kDa'lık bir bağıl moleküler ağırlığa sahiptir ve 1356 amino asitten oluşmaktadır (22). FDA onaylı ve literatürde kayıtlı tip II VEGFR-2 inhibitörlerinin yapıları incelendiğinde, VEGFR-2 tirozin kinazın ATP bağlanma bölgesini hedef alan yeni bileşiklerin tasarımında dört temel özelliğin önemli olduğu bildirilmiştir. Bu özellikler şunlardır; (i) ATP bağlanma alanını hedefleyen heteroaromatik halka sistemi (ii) ATP bağlanma alanı ile enzimin DFG alanı arasındaki bağlanma bölgesini işgal eden merkezi bir halka (iii) DFG (Asp-Phe-Gly) motifinde yer alan iki önemli aminoaside (Glu885 ve Asp1046) bağlanmak için hidrojen bağı akseptör ve donörü gruplar (iv) allosterik hidrofobik cebi işgal eden farklı sterik, elektronik özelliklere ve farklı polariteye sahip süstitüentler taşıyan bir terminal hidrofobik grup (66, 298). Belirtilen farmakoforik gruplar, bir VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib için özetlenmiş ve enzim aktif yöresi ile etkileşen anahtar amino asitler Şekil 2.106.'da gösterilmiştir.



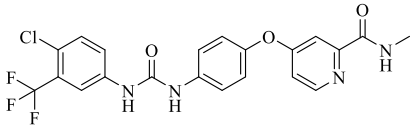
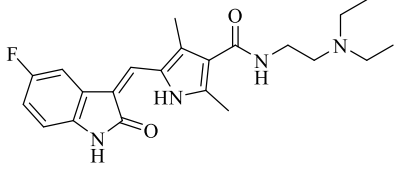
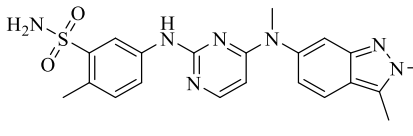
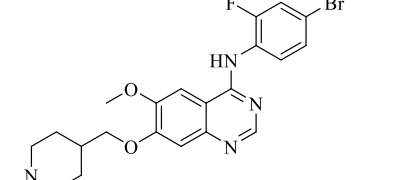
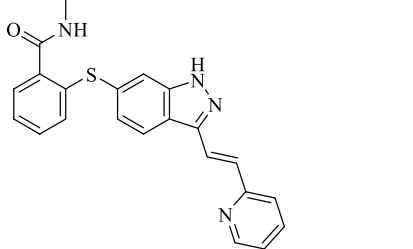
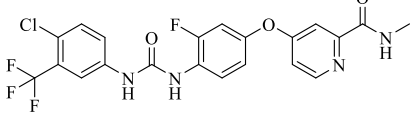
**Şekil 2.106.** Sorafenibin farmakoforik grupları ve VEGFR-2'nin tirozin kinaz alanındaki esansiyel amino asitler.

Günümüzde çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılan FDA onaylı toplam on adet VEGFR-2 tirozin kinaz inhibitörü ilaç bulunmaktadır. Bunlar; sorafenib (2005), sunitinib (2006), pazopanib (2009), vandetanib (2011), aksitinib (2012), cabozantinib (2012), regorafenib (2012), lenvatinib (2015), tivozanib (2021) ve

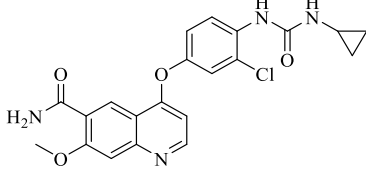
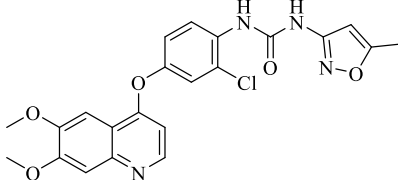
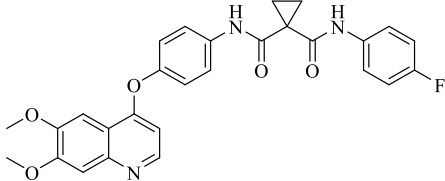
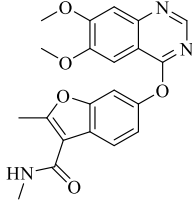


fruquintinib (2023)'dir. İlaçların hedefledikleri tirozin kinaz reseptörleri ve terapötik endikasyonları Tablo 2.1.'de özetlenmiştir.

**Tablo 2.1.** FDA onaylı VEGFR-2 inhibitörü ilaçlar.

İlaç-FDA onay yılı	Molekül Yapısı	Hedeflediği tirozin kinazlar	Terapötik Endikasyon
Sorafenib (2005)		VEGFR-1/2/3, PDGFR-β, c-Kit, BRAF	Hepatosit karsinomu, renal hücreli karsinom, diferansiye tiroid kanseri
Sunitinib (2006)		VEGFR-1/2, PDGFRβ, FLT3	Gastrointestinal stromal tümörler, renal hücreli karsinom, pankreas nöroendokrin tümörleri
Pazopanib (2009)		VEGFR-1/2/3, PDGFRβ/α, c-KIT	Renal hücreli karsinom, yumuşak doku sarkomları
Vandetanib (2011)		VEGFR-2, EGFR	Medüller tiroid kanseri
Aksitinib (2012)		VEGFR-1/2/3, c-Kit	İleri böbrek hücreli karsinom
Regorafenib (2012)		VEGFR-1/2/3, PDGFRβ, c-Kit, BRAF	Kolorektal kanser, hepatosellüler karsinom, gastrointestinal stromal tümörler

**Tablo 2.1. (Devam)** FDA onaylı VEGFR-2 inhibitörü ilaçlar.

İlaç-FDA onay yılı	Molekül Yapısı	Hedeflediği tirozin kinazlar	Terapötik Endikasyon
Lenvatinib (2015)		VEGFR-2, FGFR-1-4, KIT, PDGFR, RET	Farklılaşmış tiroid kanseri, hepatosellüler karsinom, renal hücreli karsinom, endometrial karsinom
Tivozanib (2021)		VEGFR-1/2/3, PDGFRs, c-Kit	Renal hücreli karsinomun üçüncü basamak tedavisi
Cabozantinib (2021)		VEGFR2, MET	İleri medüller tiroid kanseri, renal hücreli ve hepatosellüler karsinomlar
Fruquintinib (2023)		VEGFR-1/2/3	Metastatik kolorektal kanser

Bu bulgular ışığında, VEGFR-2'nin ATP bağlanma bölgesine bağlanan ve böylece tümör hücrelerinde anjiyogenezi önleyen küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesi, güvenli ve seçici antikanser ajanlarının üretimi için önemli bir yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 5-amino-2-metilbenzensülfonamid Deva Holding A.Ş. tarafından temin edilmiştir. Sentez ve saflaştırma çalışmalarında kullanılan çözücü ve kimyasallar ise İsolab, Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından sağlanmıştır.

##### 3.1.2. Sentez Çalışmaları

###### **2-Kloro-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamid (1)**

5-Amino-2-metilbenzensülfonamid (10 mmol) ve susuz potasyum karbonat (20 mmol) 30 mL aseton içerisinde buz banyosunda karıştırılır. 30 dakika sonra reaksiyon ortamına kloroasetil klorür (11 mmol) damla damla sürekli karıştırılarak eklenir. Ekleme işleminin ardından, reaksiyon oda sıcaklığında karıştırılır. 3 saat sonunda reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

###### **2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (2)**

2-Kloro-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamid (5 mmol) ve amonyum tiyosiyanat (10 mmol) 20 mL etanol içerisinde geri çeviren soğutucu altında 6 saat boyunca ısıtılır. Süre sonunda reaksiyon ortamı buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırılır.

###### **5-(5-Süstitüebenziliden-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metil benzensülfonamid Türevleri (3a-r)**

2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (1 mmol) metalik sodyumun (1,5 mmol) 15 mL metanol içerisindeki çözeltisinde 30 dakika boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Ardından reaksiyon ortamına uygun süstitü benzaldehyt (1 mmol) eklenir. Reaksiyon karışımı yaklaşık 10 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Daha sonra karışım buzlu suya dökülür ve ortam

pH'sı 4-5 olana kadar 1N hidroklorik asitle asitlendirilir. Çöken katı süzülür ve uygun çözücüden kristallendirilerek **Bileşik 3a-r** elde edilir.

#### **2,4-Tiyazolidindion (4)**

Tiyöüre (20 mmol) ile kloroasetik asit (20 mmol) 150 mL su içerisinde 40 saat boyunca ısıtılır. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulur ve çöken beyaz renkli katı süzülür.

#### **5-(Süstitüebenziliden)-2,4-tiyazolidindion Türevleri (5a-o)**

2,4-Tiyazolidindion (2 mmol) ile uygun süstitü benzaldehit (2 mmol) metalik sodyumun (3 mmol) 15 mL metanol içerisindeki çözeltisinde geri çeviren soğutucu altında 6-8 saat boyunca ısıtılır. Daha sonra reaksiyon karışımı buzlu suya dökülür ve ortam pH'sı 4-5 olana kadar 1N hidroklorik asitle asitlendirilir. Çöken katı süzülerek **Bileşik 5a-o**'ya ulaşılır.

#### **2-(5-Süstitüebenziliden-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit Türevleri (6a-o)**

5-(Süstitüebenziliden)-2,4-tiyazolidindion (1 mmol) ve susuz potasyum karbonat (1 mmol) 10 mL aseton içerisinde oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. Ardından, 2-kloro-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (1 mmol) 10 mL asetonunda çözülür ve reaksiyon ortamına eklenir. Reaksiyon 10-12 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Reaksiyon bitiminde içerik buzlu suya dökülür. Çöken katı süzülür, uygun çözücüden kristallendirilerek veya kolon kromatografisi ile saflaştırılarak hedef bileşiklere (**Bileşik 6a-o**) ulaşılır.

### **3.1.3. Analitik Yöntemler**

#### **Erime Noktası Tayini**

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, "Stuart SMP20 Melting Point Apparatus" cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Sunulan erime noktaları, herhangi bir düzeltme yapılmamış değerlerdir.

### 3.1.4. Spektral ve Kromatografik Yöntemler

#### *IR Spektrumları*

Bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda, “*Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX*” spektrofotometresi kullanılarak, Azaltılmış Toplam Yansıma (ATR) aparatı (MIRacle™ PIKE Technologies, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla alınmış ve dalga sayısı ( $\text{cm}^{-1}$ ) skalasında değerlendirilmiştir.

#### *<sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR Spektrumları*

Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda “*Varian Mercury 400 FT NMR*” ve “*Bruker Avance Neo 500 MHz NMR*” spektrometre cihazları ile dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>, Merck) içinde alınmıştır. Kimyasal kayma değerleri  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiş ve J değerleri Hz cinsinden verilmiştir.

#### *HRMS Spektrumları*

Sentezlenen bileşiklerin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde “*Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS*” sistemi kullanılarak ESI yöntemi ile alınmıştır.

#### *LC-HRMS Analizi*

LC-Q-TOF/MS sistemi, 1290 Infinity II UHPLC sistemi (Agilent Technologies, Santa Clara, ABD) içinde bir otomatik örnekleyici, bir kolon fırını ve bir ikili pompadan oluşmaktadır. Analiz sırasında C18 kolon (2  $\mu\text{m}$ , 2,7  $\times$  100 mm, Ascentis Express Supelco, Bellefonte, ABD) kullanılmıştır. Sıvı kromatografisi için, mobil faz A (su) ve mobil faz B (metanol) 0,25 mL/dakika akış hızında uygulanmıştır. Çözücü gradyanı şu şekilde ayarlanmıştır: t [dak]/B [%]: 0/5; 30/100; 35/100; 35,01/5. Toplam analiz süresi 40 dakika sürmüştür. Otomatik örnekleyici sıcaklığı 15 °C'ye ayarlanmış, kolon fırını 25 °C'de sabit tutulmuş ve enjeksiyon hacmi 1  $\mu\text{L}$ 'ye ayarlanmıştır. Kütle spektrumu, 6550 iFunnel Accurate-Mass Q-TOF/MS sistemine

(Agilent Technologies, Santa Clara, ABD) bağı bir Agilent Jet Stream elektrosprey iyonizasyon kaynağı (AJS ESI) kullanılarak alınmıştır. İlk olarak 50-950 m/z aralığında yüksek çözünürlüklü tam tarama gerçekleştirilerek total iyon kromatogramı (total ion chromatogram-TIC) elde edilmiştir. Takiben, seçilmiş iyon izleme (*Selected ion monitoring-SIM*) metodu ile analizi yapılacak bileşiğin molekül ağırlığı (M+H)<sup>+</sup> olarak sisteme girilmiş ve bu kütleyle sahip iyonlar taranmıştır. İşlem sonucunda, taranan kütleyle sahip iyonların gözleendiği kromatogram (*Extracted ion chromatogram-EIC*) elde edilmiştir. MS/MS analizi için, 5 ila 40 eV aralığında çarpışma enerjileri uygulanmış ve 30 eV'da alınan MS/MS spektrumlarına ait veriler değerlendirilmiştir.

### 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Hedef bileşiklerin CAIX ve VEGFR-2 inhibitör aktivite testleri Zewail City of Science and Technology-Mısır'da, sitotoksosite testi ise Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### 3.2.1. *In vitro* CAIX İnhibitör Aktivite Testi

Hedef bileşiklerin CAIX inhibitör etkilerinin belirlenmesinde CA inhibitör tarama kiti (Katalog no: #BN00707, AssayGenie) ve CAIX proteini (Katalog no: RPES0372, AssayGenie) kullanılmıştır. Yöntem, CAIX enziminin esteraz aktivitesi sayesinde açığa çıkan ve serbest kalan kromojenik ürünün 405 nm'de absorbansının ölçülmesi ile esasına dayanmaktadır. CAIX inhibitörü varlığında, CAIX enzimi aktivitesini kaybeder ve absorbansın azalmasına neden olur. CAIX inhibitör aktivite testinde, kit için belirlenen prosedür izlenmiştir. Hedef bileşikler 0,01, 0,1, 1, 10 ve 100 µM olmak üzere 5 farklı konsantrasyonda çalışılmış, CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Hedef bileşikler için ayrılan kuyucuklara 80 µL CA deney tamponu ve 5 µL CAIX enzimi, enzim kontrol kuyucuğuna 90 µL CA deney tamponu ve 5 µL CAIX enzimi, kör kuyucuğuna ise 85 µL CA deney tamponu eklenmiştir. Hedef bileşiklerin DMSO içerisindeki çözeltileri, hedeflenen son test konsantrasyonunun on katı konsantrasyonda hazırlanmış ve 10 µL oranında hedef bileşiklere ait kuyucuklara eklenmiş, oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edilmiştir. Ardından her kuyucuğa 5 µL CA substratı ilave edilmiş ve iyice karıştırılmıştır. Daha

sonra, oda sıcaklığında 1 saat boyunca kinetik modda 405 nm'de absorbans ölçülmüştür. Grafiğin doğrusal aralığında iki zaman noktası (t1 ve t2) seçilmiş ve absorbans (Ab1 ve Ab2) için karşılık gelen değerler elde edilmiştir. Tüm numuneler için eğim hesaplanmıştır ( $\Delta$ Absorbans/ $\Delta$ t). Elde edilen eğimler ve konsantrasyonlar üzerinden üç bağımsız deneyin ortalaması $\pm$  standart sapma olarak IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanmıştır.

### 3.2.2. *In vitro* VEGFR-2 İnhibitör Aktivite Testi

Hedef bileşiklerin VEGFR-2 inhibitör etkilerinin belirlenmesinde VEGFR-2 Kinaz Deneysel Kiti (Katalog no #40325, BPS Bioscience) kullanılmıştır. Test kiti, Kinaz-Glo® MAX (Promega #V6071) isimli dedektör reaktifini kullanarak VEGFR-2 tirozin kinaz aktivitesini ölçmek üzere tasarlanmıştır. Kit; saflaştırılmış rekombinant VEGFR-2 enzimi, VEGFR-2 substratı, ATP ve kinaz test tamponu içeren 96 kuyucuklu plaka formatında bulunmaktadır. Hedef bileşikler 0,01, 0,1, 1, 10 ve 100  $\mu$ M olmak üzere 5 farklı konsantrasyonda çalışılmış, VEGFR-2 kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri, üç bağımsız sonucun ortalaması $\pm$ SD şeklindedir. Deneysel bulguların kıyaslanması için referans bileşik olarak VEGFR-2 inhibitörü sorafenib kullanılmıştır. VEGFR-2 inhibisyon testinde, kit için belirlenen prosedür izlenmiştir. Kullanılacak VEGFR-2 kinaz enzim miktarı, ATP konsantrasyonu ve substrat miktarı, hedef bileşiklerin inhibitör etkinliği test edilmeden önce optimize edilmiştir. Her bir kuyucuğa 6  $\mu$ L 5x Kinaz Buffer, 1  $\mu$ L 500  $\mu$ M ATP, 1  $\mu$ L PTK substratı (Poly-Glu, Tyr 4:1) (10 mg/ml) ve 17  $\mu$ L distile su ilave edilerek 25  $\mu$ L ana karışım hazırlanmıştır. Hedef bileşikler ve sorafenibin istenen en yüksek konsantrasyonun 100 katı oranda DMSO içerisindeki çözeltisi hazırlanmıştır, ardından 1x kinaz tamponu 1 kullanılarak 10 kat seyreltilmiştir. DMSO konsantrasyonunu sabit tutmak için 1x kinaz tamponu 1 içinde %10'luk DMSO kullanılarak seri dilüsyonlar hazırlanmıştır. Hazırlık aşamasından sonra her kuyucuktaki ana karışım üzerine 5  $\mu$ L eklenmiştir. Pozitif kontrol ve kör numuneleri için 1x kinaz tamponu içinde %10 DMSO dilüsyon çözeltisi hazırlanmıştır. Kör ve pozitif kontrol kuyucuklarına 5  $\mu$ L dilüsyon çözeltisi eklenmiştir. Ek olarak kör kuyucuğuna 20  $\mu$ L 1x Kinaz Tamponu 1 eklenmiştir. Daha sonra, her kuyucuk için 20  $\mu$ L VEGFR-2 proteini 1x kinaz tamponu 1 kullanılarak 1 ng/ $\mu$ L'ye seyreltilmiştir.

Pozitif kontrol ve hedef bileşikler için ayrılmış olan kuyucuklara 20 µL seyreltilmiş VEGFR-2 kinaz eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Reaksiyon 30°C'de 45 dakika inkübe edilmiştir. Bu süre sonunda her bir kuyucuğa 50 µL Kinase-Glo™ MAX reaktifi eklenmiştir. Ardından, plate alüminyum folyo ile kaplanmış ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edilmiştir. Bu sürenin bitiminde Tecan|Spark® çok modlu mikro plaka okuyucu kullanılarak lüminesans ölçümü yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar ile IC<sub>50</sub> değerlerinin belirlendiği bir doz yanıt eğrisi oluşturulmuştur. Sonuçlar, üç bağımsız çalışmanın ortalamasıdır, ± standart sapma değerleri verilmiştir.

### 3.2.3. Sitotoksikite Testi

Hedef bileşiklerin MCF-7 meme kanseri ve 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, canlı hücrelerin aktivitesinin kolorimetrik ölçümüne dayanan 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolyum bromür (MTT) deneyi ile değerlendirilmiştir (299). Bileşikler, MCF-7 ve 3T3 hücre hatlarına 0,00128 ila 100 µM arasında belirlenen sekiz farklı konsantrasyonda eklenmiş ve 48 saat boyunca inkübe edilmiştir. Bileşik maruziyeti olmayan hücreler negatif kontrol olarak kullanılmıştır. İnkübasyon sonrası kuyucuklara 100 µL DBPS'de 1 mg/mL MTT çözeltisi eklenmiş ve 3 saat inkübe edilmiştir. Süre sonunda oluşan formazan kristalleri 100 µl DMSO'da çözülmüş, plakalar yatay bir çalkalayıcıda 15 dakika karıştırılmıştır ve absorbans değerleri 570 nm'de bir mikro plaka okuyucu (SpectraMax M2 Molecular Devices Limited, Berkshire, UK) ile belirlenmiştir. Hücre canlılığı değerleri, negatif kontrol hücrelerinin absorbans değerleri %100 olarak kabul edilerek, bileşiklerle muamele edilen hücrelerin absorbans değerlerine göre yüzdeler olarak belirlenmiştir. Her deney iki kez gerçekleştirilmiş ve sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak rapor edilmiştir.

### 3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları

#### *Ligandların Hazırlanması*

Hedef bileşikler ChemDraw 2D (version 15.0) yazılımı kullanılarak çizilmiş, ardından ChemDraw 3D (version 15.0) yazılımı ile bileşiklerin üç boyutlu modelleri elde edilmiştir. Ligandların enerji minimizasyonu ChemDraw 3D yazılımındaki MM2 kuvvet alan modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sülfonamid grubunun, CAIX



enziminin katalitik bölgesindeki  $Zn^{2+}$  ile etkileşime girebilmesi için deprotonize olması gerekmektedir (300). Bu nedenle, CAIX enzimi ile kenetleme çalışmalarına başlamadan önce **Bileşik 3b** ve **6i**'nin deprotonize formları hazırlanmıştır.

### *Proteinlerin Hazırlanması*

CAIX enzimi (PDB: 3IAI) ve VEGFR-2 tirozin kinaza (PDB: 4ASD) ait x-ray kristal yapıları, RCSB Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) veri tabanından indirilmiştir. Proteinler, modelleme çalışmaları için BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 (301) programı kullanılarak hazırlanmıştır. Proteinlerin aktif bölgesindeki kenetleme için önemsiz olan moleküller ve su molekülleri silinmiş, proteinler PDB formatında kaydedilmiştir. Ardından, AutoDockTools (v1.5.7, The Scripps Research Institute, San Diego, CA) (302) yazılımı kullanılarak polar hidrojenler eklenmiş ve Kollman yükleri atanmıştır. CAIX enzim aktif bölgesinde yer alan Zn metaline +2 yükü verilmiştir.

### *Modelleme Çalışmaları*

Moleküler modelleme çalışmaları, CAIX ve VEGFR-2 üzerinde inhibitör etki gösteren hedef bileşiklerin, CAIX enzim aktif bölgesi ve VEGFR-2 tirozin kinaz alanıyla oluşturduğu potansiyel bağlanma modlarını incelemek; ayrıca enzim aktif bölgelerinde bulunan esansiyel amino asitler ile etkileşimlerini moleküler düzeyde araştırmak amacıyla AutoDock 4.2 (302) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. AutoDock ile kenetleme sırasında AutoDockTools ara yüzü kullanılmıştır.

Kenetleme alanının koordinatları, proteinlerin aktif bölgesinde bulunan ligandların merkez koordinatları esas alınarak belirlenmiş ve her yapının aktif alanı, merkezi koordinatları  $5000 \text{ \AA}^3$  olan bir küp olarak tanımlanmıştır. CAIX için x:70,356, y:51,652, z:12,060; VEGFR-2 için ise x:-23,259, y:1.096, z:-11,064 olarak belirlenen merkezi koordinatlara göre grid haritaları oluşturulmuştur. Hedef bileşiklerin ve kokristallerin CAIX ve VEGFR-2 proteinlerine kenetleme işlemlerinde hibrit bir algoritma olan Lamarckian genetik algoritması kullanılmış, her ligand reseptörlere 50 kez yerleştirilmiştir.

CAIX ve VEGFR-2 proteinleri üzerinde yapılan kenetleme çalışmalarının validasyonu için, proteinlerin aktif cebinde bulunan ligandlar aktif cep içerisinden çıkarılmış ve aktif cep için belirlenen koordinatlara tekrar kenetleme işlemi yapılmıştır. Elde edilen bağlanma konformasyonları ile ilk konformasyon karşılaştırılarak her iki ligand için Root Mean Square Deviation (RMSD) değerleri hesaplanmıştır.

Kenetleme çalışmaları sonucunda, elde edilen konformasyonlara ait bağlanma enerjileri kcal/mol cinsinden hesaplanmıştır. Protein-ligand arasındaki bağlanma pozları ve aktif bölgede yer alan aminoasitler ile etkileşmeler BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2021 programı kullanılarak incelenmiş, protein-ligand arasındaki etkileşmeleri gösteren iki ve üç boyutlu görseller hazırlanmıştır.

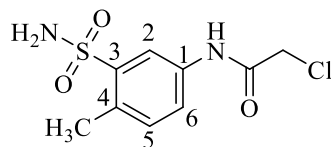
#### **3.4. *İn Siliko* Fizikokimyasal Parametreler**

Hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri MOE (Molecular Operating Environment, 2018.0101 Chemical Computing Group, Inc. Montreal, Quebec, Canada) yazılım programı kullanılarak hesaplanmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Bulgular

#### 2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (1)



5-Amino-2-metilbenzensülfonamitten (1,860 g, 10 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 2,227 g (% 85).

Erime noktası: 151-152 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3521, 3274 (N-H), 1689 (C=O), 1597, 1538, 1514 (C=C), 1317, 1150 (SO<sub>2</sub>).

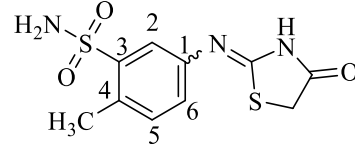
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,49 (s, 1H, NH); 8,12 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,70 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,37 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,31 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,24 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>Cl); 2,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  164,79 (C=O); 142,28 (C<sub>3</sub>); 136,36 (C<sub>1</sub>); 132,65 (C<sub>4</sub>); 130,86 (C<sub>5</sub>); 122,24 (C<sub>6</sub>); 118,21 (C<sub>2</sub>); 43,46 (CH<sub>2</sub>); 19,20 (CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S Hesaplanan: 263,0257 [M+H]<sup>+</sup>, 265,0227 [(M+2)+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 263,0249, 265,0211.

**(2(E/Z))-2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid**

(2)



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamid (**1**) (1,310 g, 5 mmol) ve amonyum tiyosiyattan (0,761 mg, 10 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,926 g (% 65).

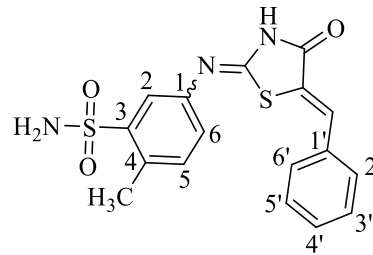
Erime noktası: 199-200°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3351, 3263 (N-H), 2930 (C-H alifatik), 1670 (C=O), 1605, 1511 (C=C, C=N), 1313, 1149 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  11,86 ve 11,34 (s ve s, 0,23H ve 0,21H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,17 (s, 0,26H, H<sub>2</sub> *E* izomer); 7,86 (d, *J*= 8,2 Hz, 0,35H, H<sub>6</sub> *Z* izomer), 7,42-7,33 (m, 3,64H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>2</sub> *Z* izomer); 7,08 (d, *J*= 8,2 Hz, 0,58H, H<sub>6</sub> *E* izomer); 4,02 ve 4,00 (s ve s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,54 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 286,0320 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 286,0311.

**(2(E/Z), 5Z)-5-(5-Benziliden-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metil benzensülfonamit (3a)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve benzaldehitten (101  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

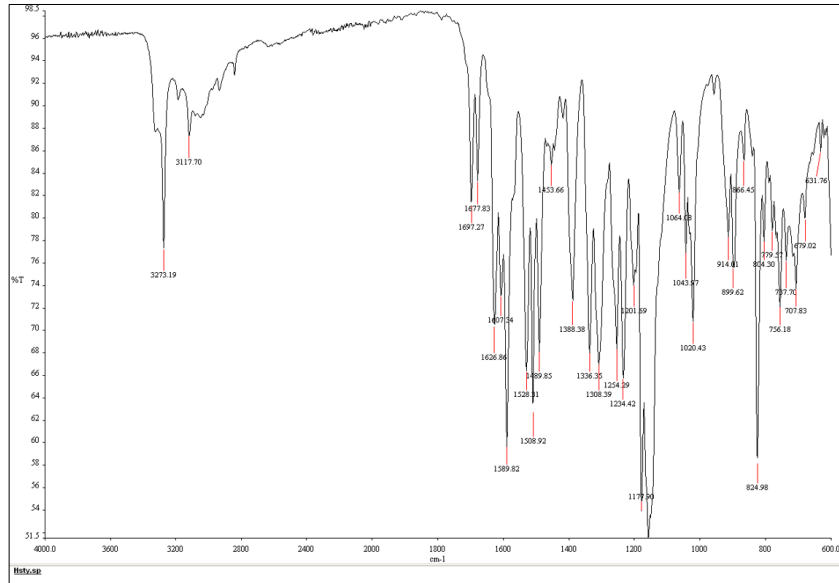
Verim: 0,253 g (% 68).

Erime noktası: 261-263 °C.

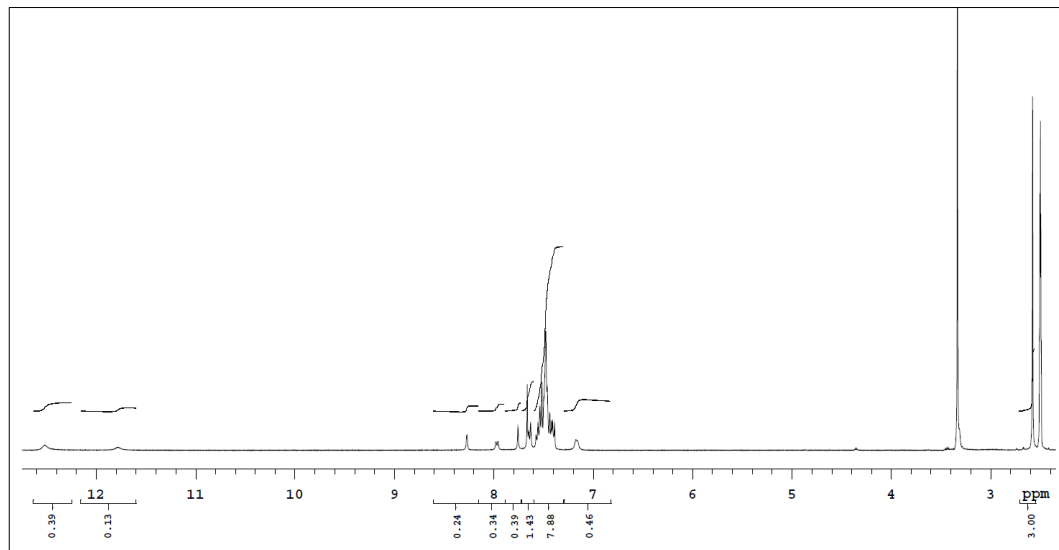
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3273, 3117 (N-H), 1697 (C=O), 1626, 1607, 1589, 1508 (C=C, C=N), 1336, 1179 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12,52 ve 11,78 (s ve s, 0,39H ve 0,13H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,27 (s, 0,24H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,97 (d,  $J= 8,4$  Hz, 0,34H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,75 ve 7,66 (s ve s, 0,39H ve 0,43H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,65-7,39 (m, 8,88H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{2'-6'}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,17 (d,  $J= 8,4$  Hz, 0,46H,  $\text{H}_6$  *E* isomer); 2,57 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

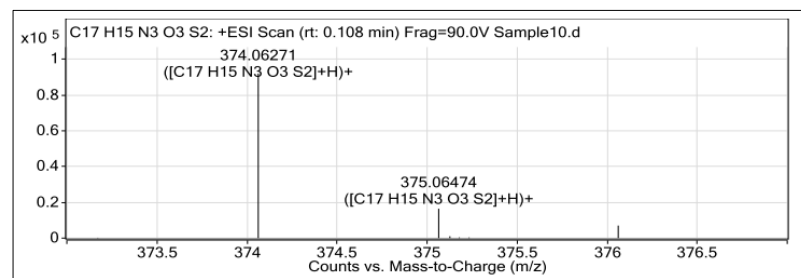
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 374,0633  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 374,0627.



Şekil 4.1. Bileşik 3a'nın IR spektrumu.

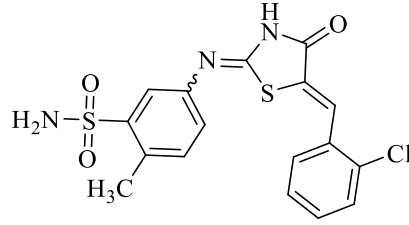


Şekil 4.2. Bileşik 3a'nın <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 4.3. Bileşik 3a'nın HRMS spektrumu.

**(2(E/Z), 5Z)-5-(5-(2-Klorobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3b)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 2-klorobenzaldehitten (147  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroformdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Aseton ve etanolde soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

Verim: 0,258 g (% 66).

Erime noktası: 252-254 °C.

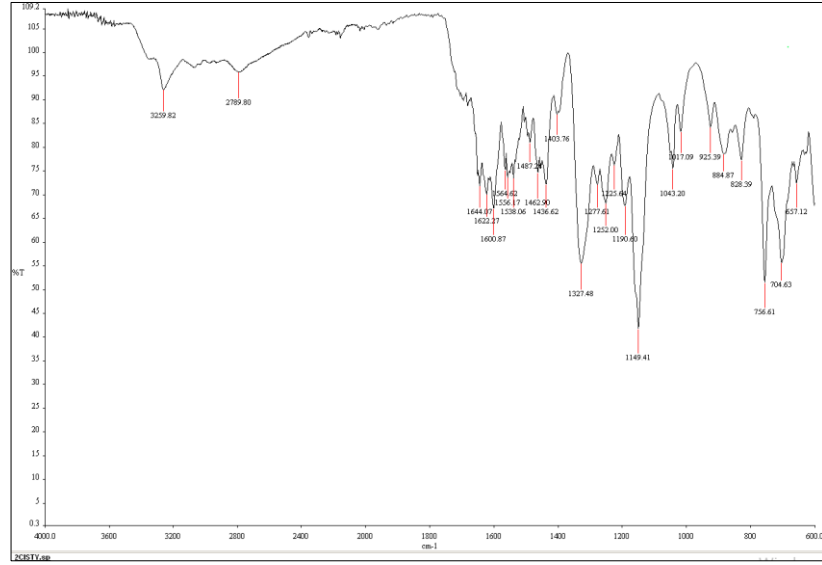
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3259 (N-H), 2789 (C-H alifatik), 1644 (C=O), 1600, 1556, 1538 (C=C, C=N), 1327, 1149 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  12,57 ve 11,78 (s ve s, 0,32H ve 0,01H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,23 (s, 0,14H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,92-7,90 (m, 0,52H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer ve C=CH); 7,80 (s, 0,45H, C=CH); 7,63-7,35 (m, 7,23H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_3'$ -6',  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,13 (s, 0,60H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,55 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

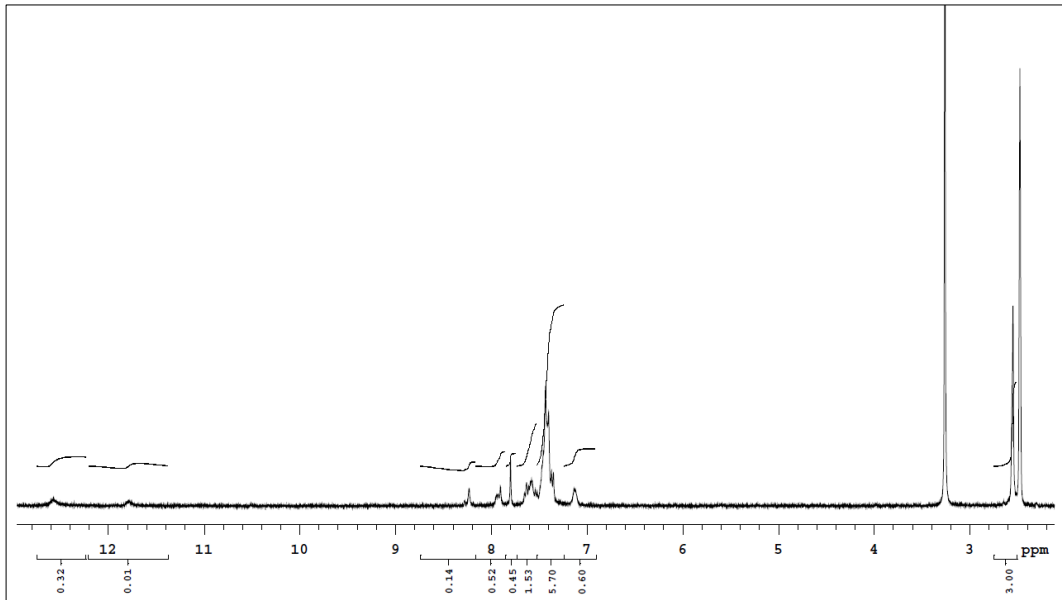
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 408,0242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0213  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 408,0237, 410,0209.

LC-HRMS: Rt değeri (dk) 19,993,  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ , Hesaplanan: 408,0238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0213  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 408,0236  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0210  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ , 430,0056  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 432,0028  $[(\text{M}+2)+\text{Na}]^+$ .

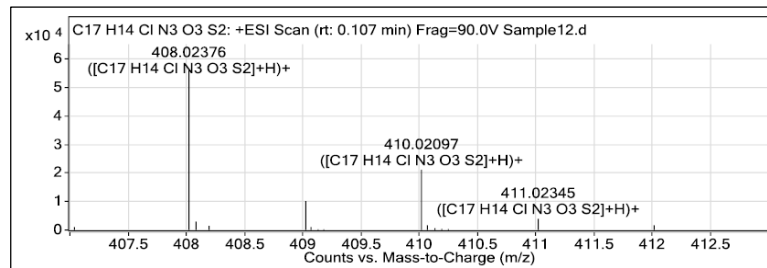
Rt değeri (dk) 20,542,  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$ , Hesaplanan: 408,0238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0213  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 408,0238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0212  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ , 430,0058  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 432,0032  $[(\text{M}+2)+\text{Na}]^+$ , 445,9795  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 447,9768  $[(\text{M}+2)+\text{K}]^+$ .



Şekil 4.4. Bileşik 3b'nin IR spektrumu.



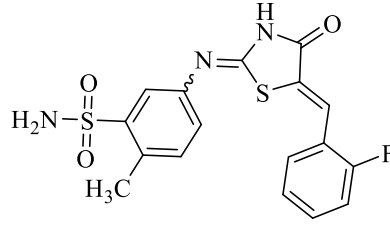
Şekil 4.5. Bileşik 3b'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 4.6. Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu.



**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(2-Florobenziliden)-4-okso-1,2,4-iazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzenesülfonamit (3c)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-iazolidin-2-iliden)amino)benzenesülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 2-florobenzaldehitten (103 µL, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-kloroform (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,261 g (% 67).

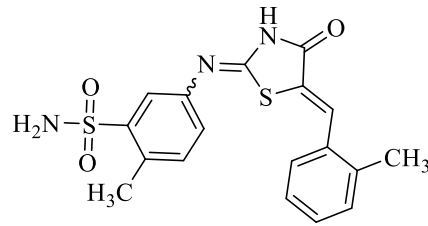
Erime noktası: 249-250 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3327, 3212 (N-H), 2973 (C-H alifatik), 1680 (C=O), 1590, 1508, 1489 (C=C, C=N), 1324, 1149 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,54 ve 11,78 (s ve s, 0,4H ve 0,13H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,24 (s, 0,26H, H<sub>2</sub> *E* izomer); 7,94 (d, *J*= 5,2 Hz, 0,30H, H<sub>6</sub> *Z* izomer); 7,76 ve 7,66 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,59-7,28 (m, 6,96H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>-<sub>6</sub>, H<sub>5</sub> ve H<sub>2</sub> *Z* izomer); 7,14 (s, 0,46H, H<sub>6</sub> *E* izomer); 2,56 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 392,0538 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 392,0535.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(2-Metilbenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamid (3d)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 2-metilbenzaldehitten (116  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroformdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

Verim: 0,270 g (% 70).

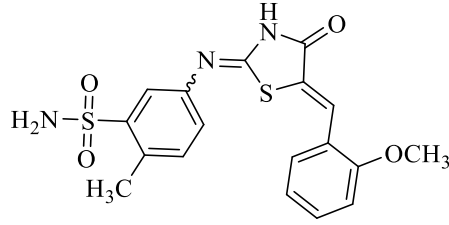
Erime noktası: 254-255°C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3338, 3243 (N-H), 2914 (C-H alifatik), 1672 (C=O), 1651, 1591, 1510 (C=C, C=N), 1320, 1148 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12,44 ve 11,66 (s ve s, 0,29H ve 0,17H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,22 (s, 0,31H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,93 (s, 0,26H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,84 ve 7,74 (s ve s, 0,32H ve 0,63H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,48-7,28 (m, 7,71H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{3'}$ - $\text{C}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,11 (s, 0,46H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,39 ve 2,35 (s ve s, 3H,  $\text{Ar}'\text{-CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 388,0789  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 388,0785.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(2-Metoksibenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3e)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 2-metoksibenzaldehitten (121  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroformdan kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

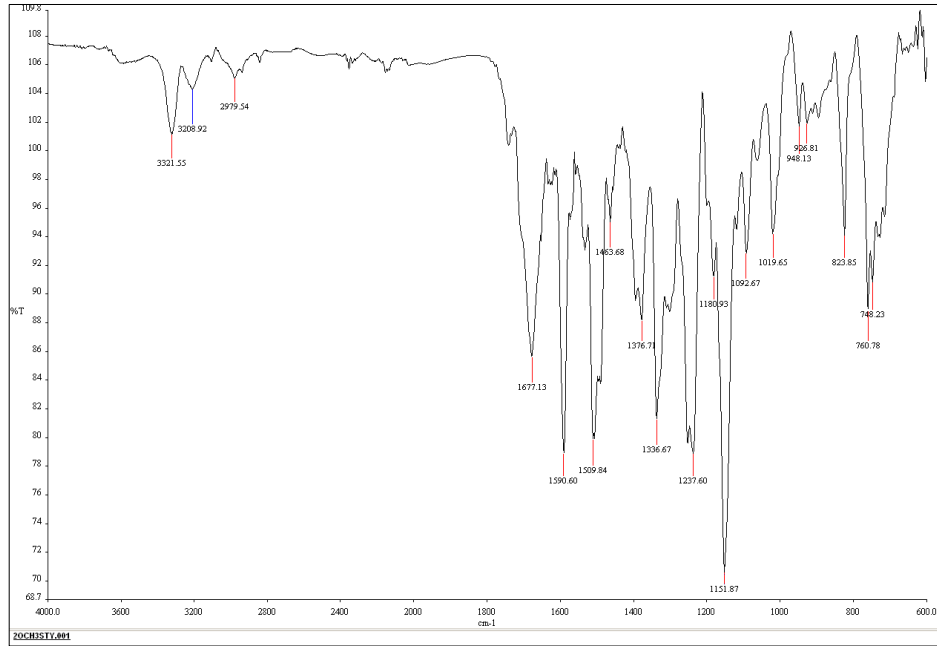
Verim: 0,274 g (% 68).

Erime noktası: 278-280 °C.

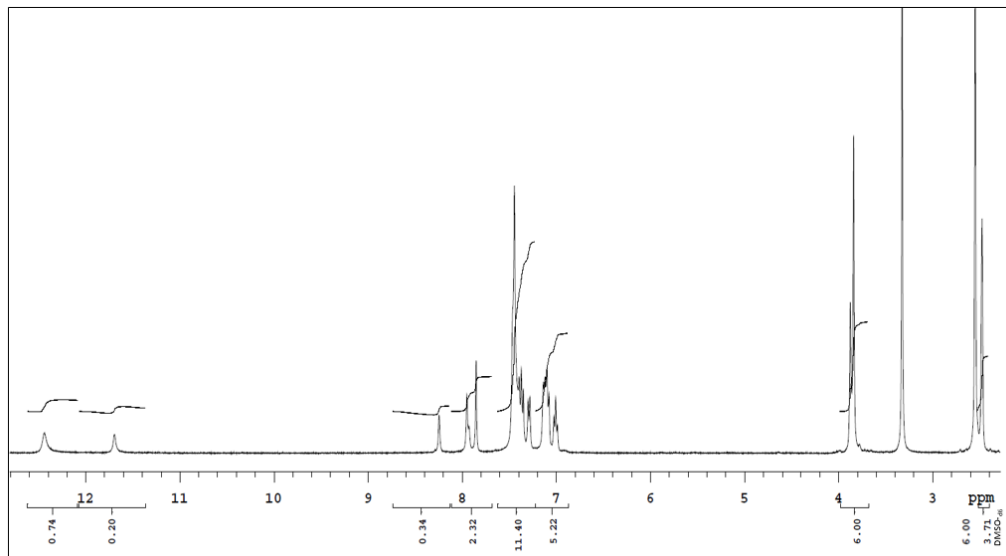
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3321, 3208 (N-H), 2979 (C-H alifatik), 1677 (C=O), 1590, 1509 (C=C, C=N), 1336, 1151 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  12,57 ve 11,78 (s ve s, 0,74H ve 0,20H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,24 (s, 0,34H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,95 ve 7,85 (s ve s, 2H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,94 (d,  $J=8,4$  Hz, 0,32H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,44-7,28 (m, 11,40H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{4,6}$  ve  $\text{H}_5$  *E* ve *Z* izomer,  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,13-6,89 (m, 5,22H,  $\text{H}_{3,5}$  *E* ve *Z* izomer,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 3,87 ve 3,84 (s ve s, 6H,  $\text{Ar}^1\text{-OCH}_3$  *E* ve *Z* izomer); 2,57 (s, 6H,  $\text{Ar-CH}_3$  *E* ve *Z* izomer).

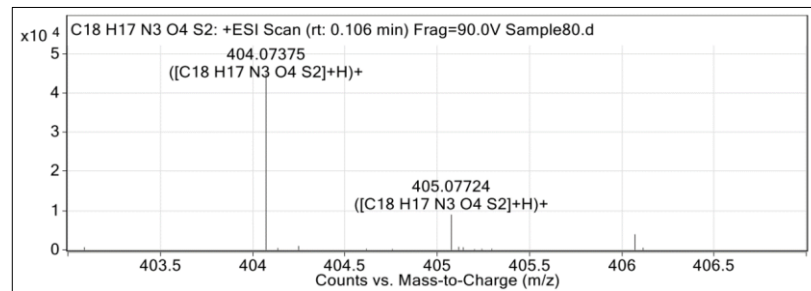
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  Hesaplanan: 404,0738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 404,0737.



Şekil 4.7. Bileşik 3e'nin IR spektrumu.

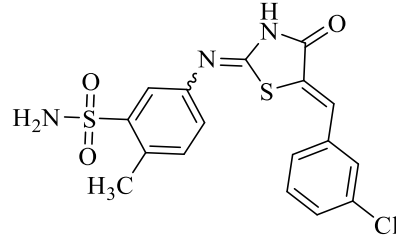


Şekil 4.8. Bileşik 3e'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 4.9. Bileşik 3e'nin HRMS spektrumu.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(3-Klorobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3f)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 3-klorobenzaldehitten (113  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,284 g (% 70).

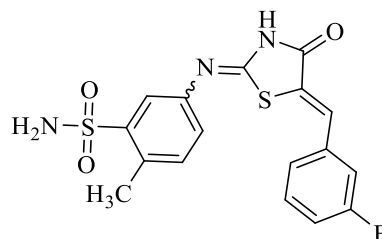
Erime noktası: 266-267 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3269 (N-H), 3042 (C-H aromatik), 2839 (C-H alifatik), 1650 (C=O), 1590, 1503 (C=C, C=N), 1337, 1154 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  12,59 ve 11,84 (s ve s, 0,44H ve 0,24H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,27 (s, 0,36H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,94 (d,  $J = 6,8$  Hz, 0,49H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,74 ve 7,70 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,66-7,39 (m, 8,98H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{ArH}_{2',4',5',6'}$ ,  $\text{ArH}_5$ ,  $\text{ArH}_2$  *Z* izomer); 7,17 (d,  $J = 7,2$  Hz, 0,78H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,57 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 408,0242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0213  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 408,0239, 410,0210.

**(2(E/Z), 5Z)-5-(5-(3-Florobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamit (3g)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 3-florobenzaldehitten (106  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,269 g (% 69).

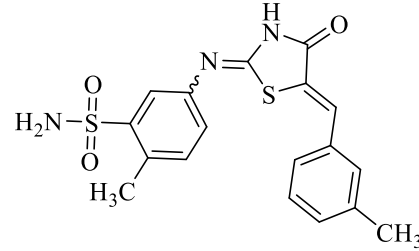
Erime noktası: 252-253 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3327 (N-H), 3107 (C-H aromatik), 2973 (C-H alifatik), 1682 (C=O), 1590, 1531, 1510 (C=C, C=N), 1317, 1147 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  11,79 (s, 1H, NH,  $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 8,32 (s, 0,23H,  $\text{H}_2$  E izomer); 7,86 (d,  $J=7,2$  Hz, 0,44H,  $\text{H}_6$  Z izomer); 7,71 ve 7,63 (s ve s, 0,55H ve 0,45H, C=CH); 7,60-7,24 (m, 8H,  $\text{H}_{2',4',5',6'}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_2$  Z izomer ve  $\text{SO}_2\text{NH}_2$   $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 7,19 (d,  $J=7,2$  Hz, 0,71H,  $\text{H}_6$  E izomer); 2,60 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 392,0538  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 392,0534.

**(2(E/Z), 5Z)-5-(5-(3-Metilbenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamid (3h)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 3-metilbenzaldehitten (118  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,278 g (% 72).

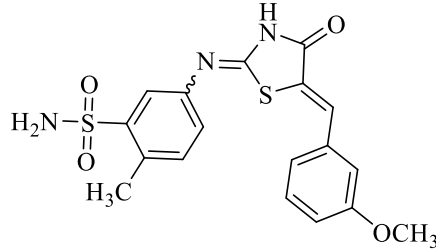
Erime noktası: 245-246 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3269 (N-H), 3054 (C-H aromatik), 1723 (C=O), 1604, 1481 (C=C, C=N), 1322, 1152 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12,47 ve 11,73 (s ve s, 0,28H ve 0,18H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,26 (s, 0,16H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,94 (d,  $J= 7,6$  Hz, 0,33H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,68 ve 7,59 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,45-7,21 (m, 7,60H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{ArH}_{2',4',5',6'}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,15 (d,  $J= 8$  Hz, 0,60H,  $\text{ArH}_6$  *E* izomer); 2,56 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 2,36 ve 2,29 (s ve s, 3H,  $\text{Ar}'$ - $\text{CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 388,0789  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 388,0786.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(3-Metoksibenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3i)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 3-metoksibenzaldehitten (121  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,274 g (% 68).

Erime noktası: 240-241 °C.

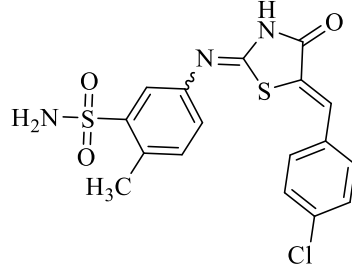
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3352, 3264 (N-H), 1713, 1667 (C=O), 1643, 1595, 1495 (C=C, C=N), 1322, 1145 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  12,52 ve 11,77 (s ve s, 0,31H ve 0,09H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,26 (s, 0,13H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,94 (d,  $J=8$  Hz, 0,28H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,72 ve 7,62 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,48-7,36 (m, 4,61H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_5'$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,21-6,98 (m, 3,41,  $\text{H}_{2',4',6'}$  ve  $\text{H}_6$  *E* izomer); 3,81 ve 3,74 (s ve s, 3H,  $\text{Ar}'\text{-OCH}_3$ ); 2,56 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  Hesaplanan: 404,0738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 404,0733.



**(2(E/Z), 5Z)-5-(5-(4-Klorobenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzenesülfonamid (3j)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-ilidene)amino)benzenesülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-klorobenzaldehitten (118  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, asetonitrilde sıcakta çözünür.

Verim: 0,280g (% 69).

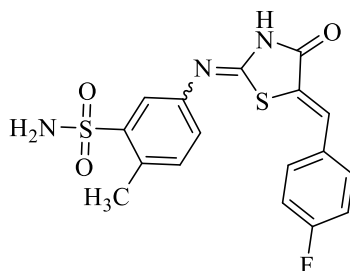
Erime noktası: 258-259 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3269, 3112 (N-H), 2880 (C-H alifatik), 1660 (C=O), 1595, 1503 (C=C, C=N), 1335, 1152 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , ppm)  $\delta$  12,61 ve 11,85 (s ve s, 0,14H ve 0,21H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,24 (s, 0,26H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,92 (d,  $J= 6,8$  Hz, 0,32H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,67 ve 7,60 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,47-7,14 (m, 6,98H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{2',3',5',6'}$ ,  $\text{H}_5$ ,  $\text{H}_2$  *Z* izomer,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,56 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 408,0242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 410,0213  $[(\text{M}+2)+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 408.0235, 410.0212.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Florobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamit (3k)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-florobenzaldehitten (107  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

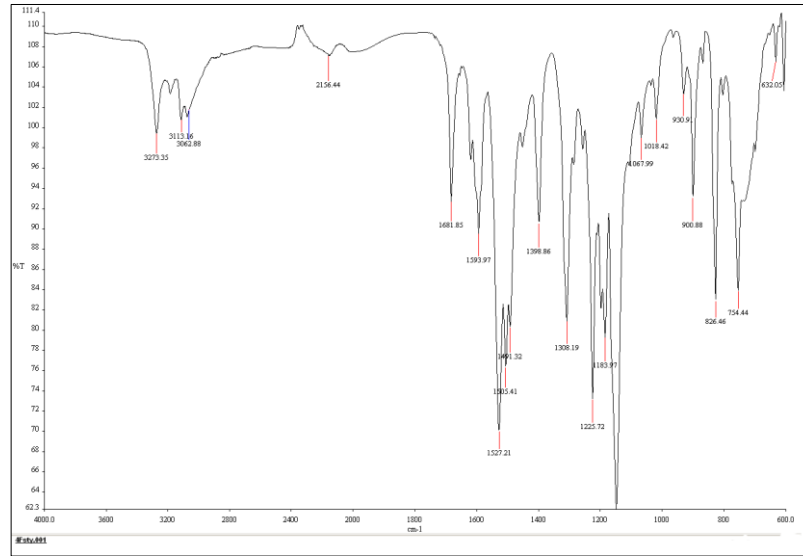
Verim: 0,273 g (% 70).

Erime noktası: 264-265 °C.

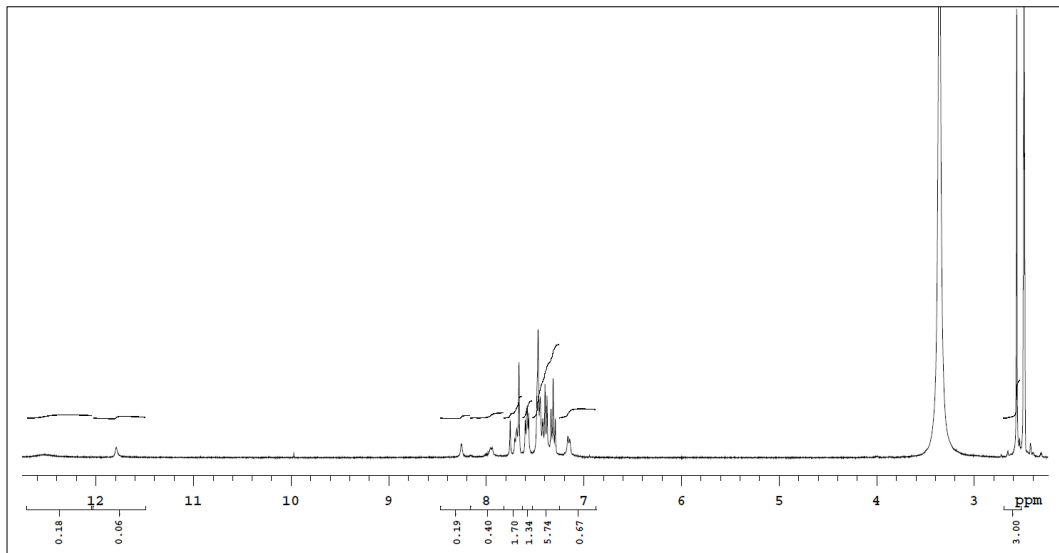
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3273, 3113 (N-H), 3062 (C-H aromatik), 1681 (C=O), 1619, 1593, 1527 (C=C, C=N), 1308, 1150 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  12,52 ve 11,79 (s ve s, 0,18H ve 0,06H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,25 (s, 0,19H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,94 (d,  $J= 7,2$  Hz, 0,40H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,75-7,56 (m 3H, C=CH *E* ve *Z* izomer ve  $\text{H}_{2',6'}$ ); 7,47-7,29 (m, 5,74H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{3',5'}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,15 (d,  $J= 8,4$  Hz, 0,67H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,56 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

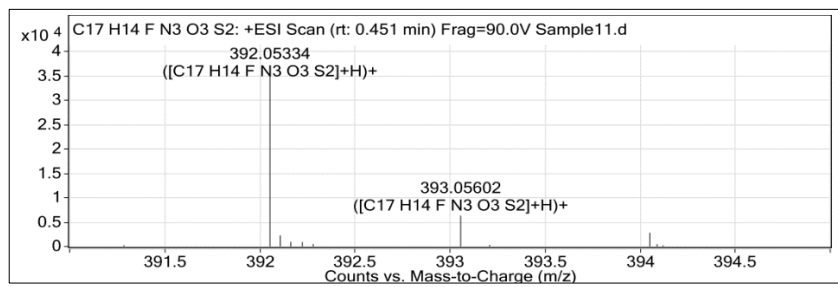
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 392,0538  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 392,0533.



Şekil 4.10. Bileşik 3k'nın IR spektrumu.

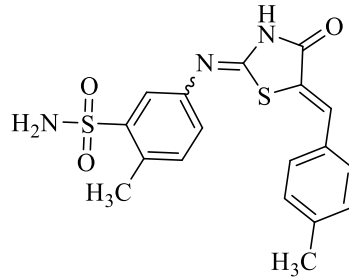


Şekil 4.11. Bileşik 3k'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.



Şekil 4.12. Bileşik 3k'nın HRMS spektrum

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Metilbenziliden)-4-okso-1,2,4-oksotiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamit (31)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-oksotiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-metilbenzaldehyitten (118  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,278 g (% 72).

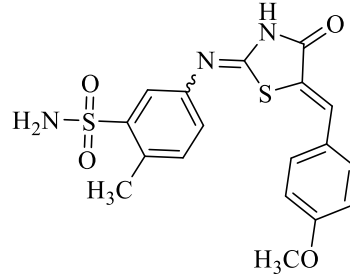
Erime noktası: 256-257 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3353 (N-H), 1693 (C=O), 1643, 1596, 1485 (C=C, C=N), 1325, 1161(SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  12,47 ve 11,76 (s ve s, 0,40H ve 0,18H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,27 (s, 0,25H, H<sub>2</sub> *E* izomer); 7,96 (d, *J*= 7,2 Hz, 0,38H, H<sub>6</sub> *Z* izomer); 7,71 ve 7,62 (s ve s, 1,1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,53-7,27 (m, 8,12H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2',3',5',6'</sub>, H<sub>5</sub> ve H<sub>2</sub> *Z* izomer); 7,16 (d, *J*= 6,8 Hz, 0,65H, H<sub>6</sub> *E* izomer); 2,57 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,36 ve 2,31 (s ve s, 3H, Ar'-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 388,0789 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 388,0788.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Metoksibenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamid (3m)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-metoksibenzaldehitten (121  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,274 g (% 68).

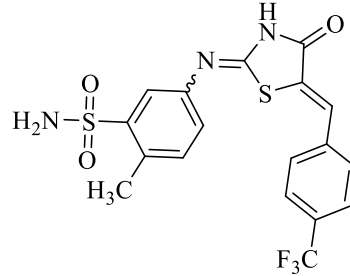
Erime noktası: 251-252 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3256 (N-H), 2925 (C-H alifatik), 1672 (C=O), 1632, 1513, 1484 (C=C, C=N), 1322, 1145 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  12,41 ve 11,71 (s ve s, 0,39H ve 0,20H, NH *E* ve *Z* izomer), 8,26 (s, 0,22H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,96 (d,  $J = 7,6$  Hz, 0,35H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,71 ve 7,62 (s ve s, 1H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,60-7,38 (m, 5,77H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_{2',6'}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 0,65H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 7,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{3',5'}$ ); 3,83 ve 3,78 (s ve s, 3H,  $\text{Ar}'\text{-OCH}_3$ ); 2,57 (s, 3H,  $\text{Ar-CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  Hesaplanan: 404,0738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 404,0734.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Triflorobenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3n)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-triflorobenzaldehitten (136  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,295 g (% 67).

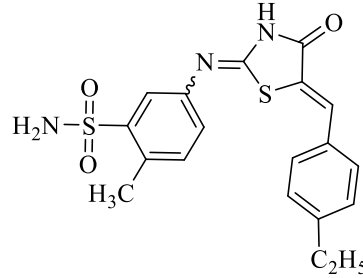
Erime noktası: 235-236 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3270, 3182, 3112 (N-H), 1682 (C=O), 1619, 1526, 1490 (C=C, C=N), 1320, 1147 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ , ppm)  $\delta$  12,66 ve 11,89 (s ve s, 0,31H ve 0,31H, NH *E* ve *Z* izomer); 8,26 (s, 0,40H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,97-7,90 (m, 1,71H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer ve C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,84-7,82 (m, 3H,  $\text{H}_3,5'$ ); 7,73-7,70 (m, 2,61H,  $\text{H}_2,6'$ ); 7,50-7,33 (m, 4,18H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,16 (d,  $J=7,6$  Hz, 0,67H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,57 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 442,0506  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 442,0501.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Etilbenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamid (3o)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-etilbenzaldehitten (137  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

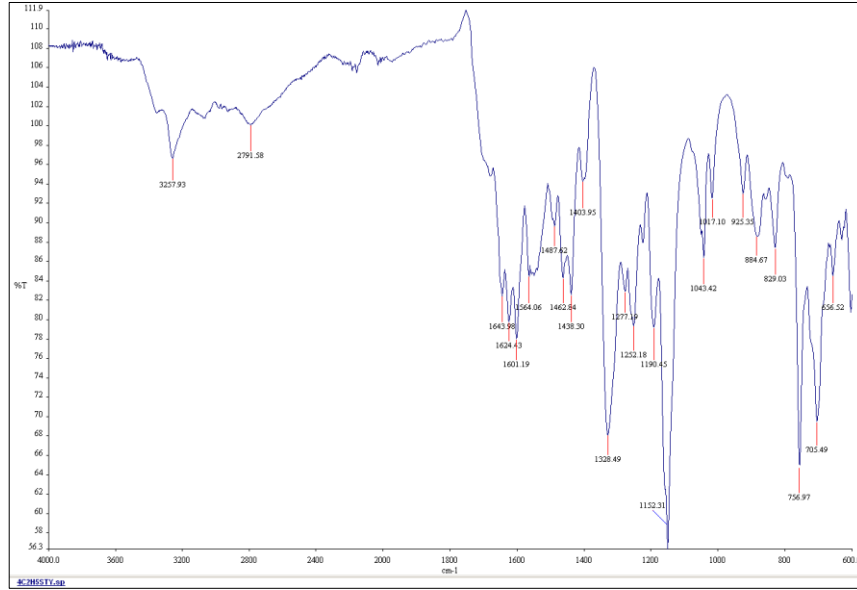
Verim: 0,260 g (% 65).

Erime noktası: 249-250 °C.

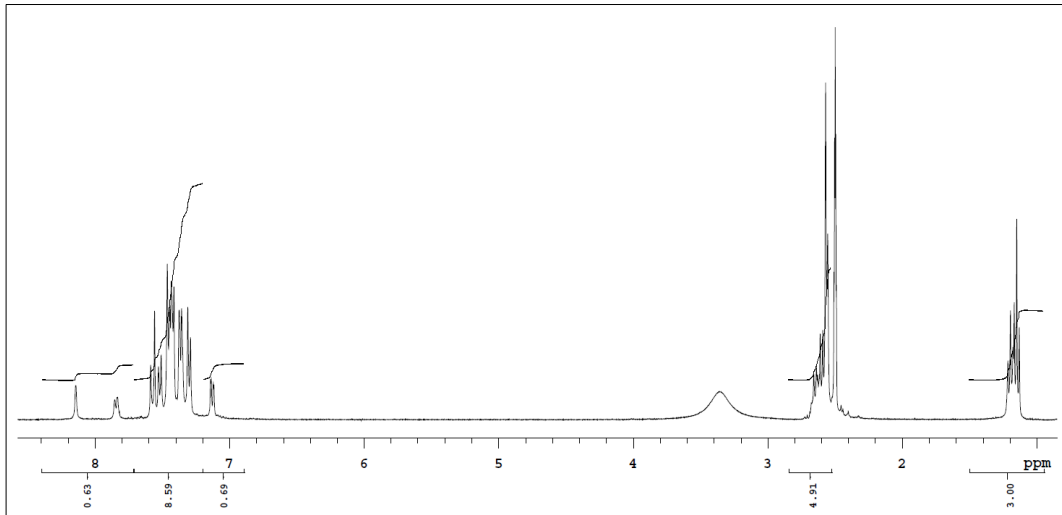
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3257 (N-H), 1680 (C=O), 1643, 1601, 1564, 1487 (C=C, C=N), 1328, 1152 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  8,14 (s, 0,26H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,84 (d,  $J= 8,4$  Hz, 0,37H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,58-7,29 (m, 8,59H, C=CH,  $\text{H}_{2',3',5',6'}$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,13 (dd,  $J = 8$  Hz, 2,4 Hz, 0,69H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,65-2,57 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  ve Ar- $\text{CH}_3$ ); 1,21-1,13 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

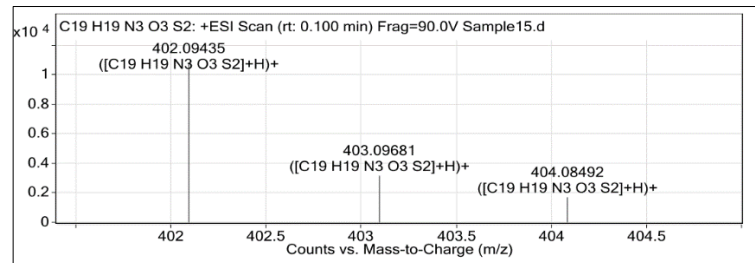
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 402,0946  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 402,0943.



Şekil 4.13. Bileşik 3o'nun IR spektrumu.



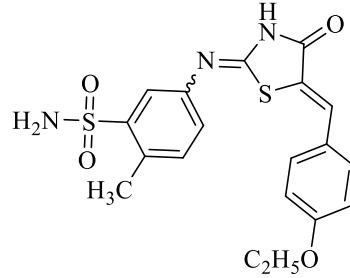
Şekil 4.14. Bileşik 3o'nun <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



Şekil 4.15. Bileşik 3o'nun HRMS spektrumu.



**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-Etoksibenziliden)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino-2-metilbenzensülfonamid (3p)**



2-Metil-5-((4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-etoksibenzaldehitten (139  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

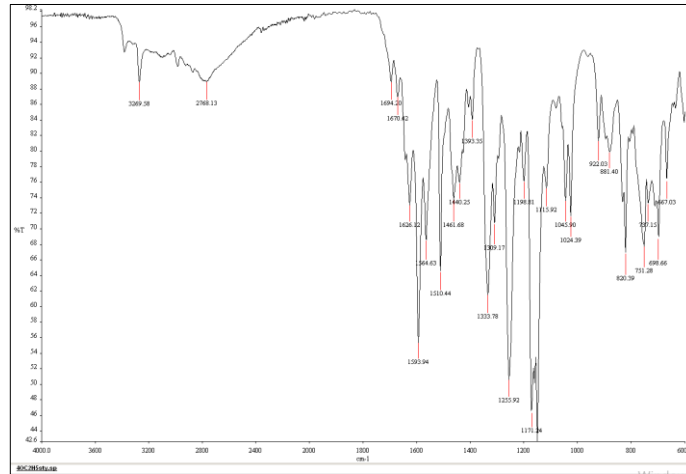
Verim: 0,283 g (% 68).

Erime noktası: 255-256 °C.

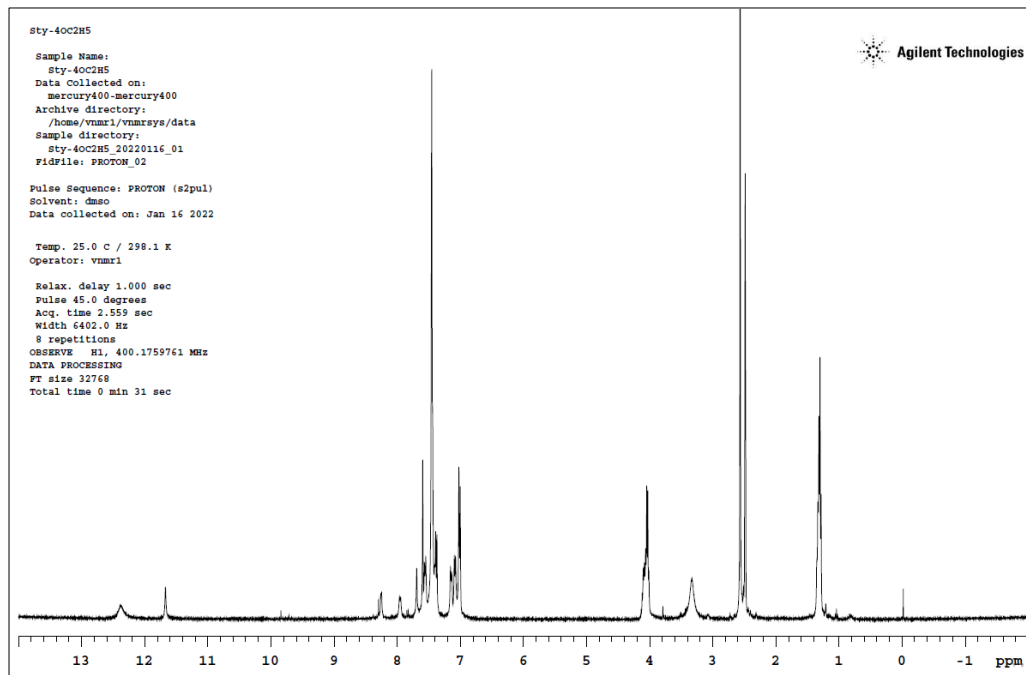
IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3269 (N-H), 1670 (C=O), 1626, 1593, 1510 (C=C, C=N), 1333, 1171 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  12,38 ve 11,67 (s ve s, 0,73H ve 0,10H, NH *E* ve *Z* izomer,  $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 8,33 (s, 0,35H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,84 (dd,  $J=7,8$  Hz, 4,4 Hz, 0,53H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,70 (s, 0,59H, C=CH *Z* izomer); 7,59-7,43 (m, 4,23H, C=CH *E* izomer,  $\text{H}_{2',6'}$ ,  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_2$  *Z* izomer); 7,38 (s, 2H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 7,18 (d,  $J=6,4$  Hz, 0,59H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 7,09 ve 7,02 (d ve d,  $J=8$  ve 8,4 Hz, 2H,  $\text{H}_{3',5'}$ ); 4,11-4,04 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2,59 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 1,37-1,30 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

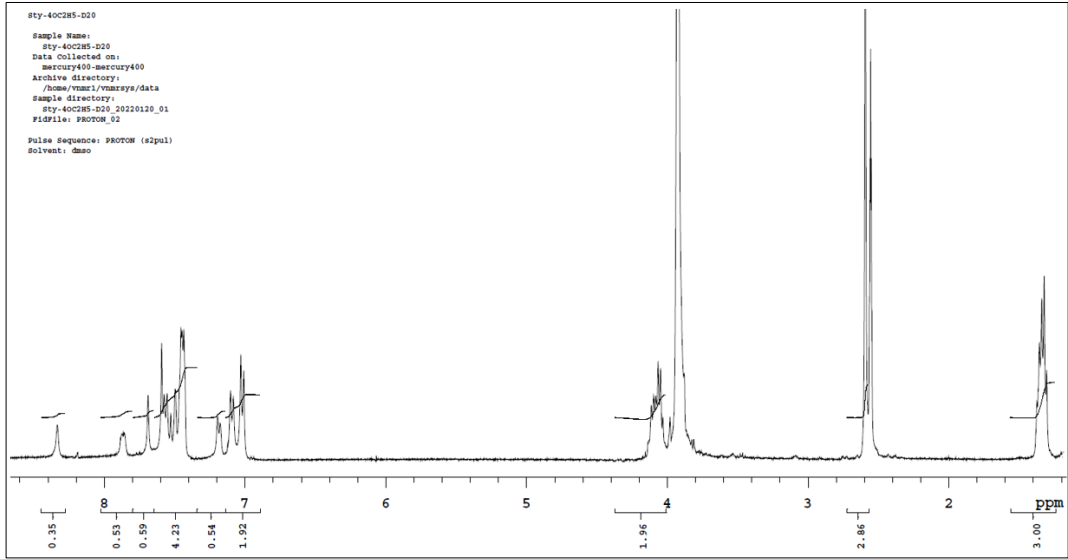
HRMS  $m/z$   $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$  Hesaplanan: 418,0895  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 418,0889.



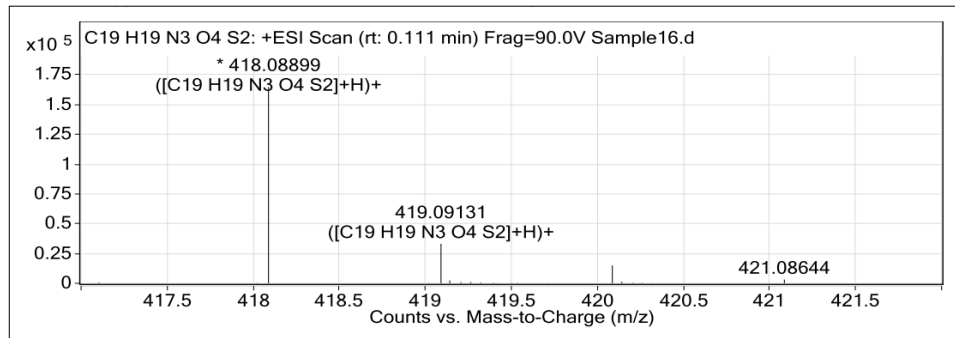
Şekil 4.16. Bileşik 3p'nin IR spektrumu.



Şekil 4.17. Bileşik 3p'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

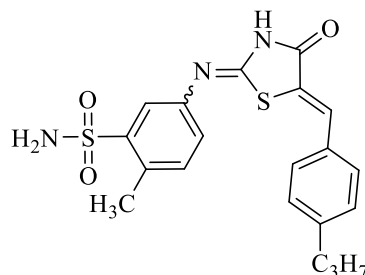


Şekil 4.18. Bileşik 3p'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{D}_2\text{O}$ ).



Şekil 4.19. Bileşik 3p'nin HRMS spektrumu.

**(2(*E/Z*), 5*Z*)-5-(5-(4-İzopropilbenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-2-metilbensensülfonamit (3r)**



2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)bensensülfonamit (**2**) (0,285 g, 1 mmol) ve 4-izopropilbenzaldehyitten (152  $\mu$ L, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

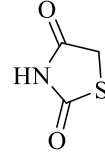
Verim: 0,282 g (% 68).

Erime noktası: 252-253 °C.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{max}}$  3284, 3115 (N-H), 2957 (C-H, alifatik), 1682 (C=O), 1601, 1529, 1490 (C=C, C=N), 1315, 1150 ( $\text{SO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  11,72 (s, 1H, NH,  $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 8,35 (s, 0,16H,  $\text{H}_2$  *E* izomer); 7,84 (d,  $J= 8,4$  Hz, 0,32H,  $\text{H}_6$  *Z* izomer); 7,70 ve 7,61 (s ve s, 0,41H ve 0,56H, C=CH *E* ve *Z* izomer); 7,54-7,32 (m, 7H,  $\text{H}_{2',3',5',6'}$ ,  $\text{H}_2$  *Z* izomer,  $\text{H}_5$  ve  $\text{SO}_2\text{NH}_2$   $\text{D}_2\text{O}$  ile değiştirilebilir); 7,19 (d,  $J= 7,6$  Hz, 0,46H,  $\text{H}_6$  *E* izomer); 2,95-2,87 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 2,60 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ); 1,22 (d,  $J= 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 1,17 (d,  $J= 6,8$  Hz, 3H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

HRMS  $m/z$   $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$  Hesaplanan: 416,1102  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Bulunan: 416,1090.

**2,4-Tiyazolidindion (4)**

Tiyöüre (1,522 g, 20 mmol) ve kloroasetik asitten (2,258 g, 20 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiştir. Beyaz renkli kristalize bir bileşiktir.

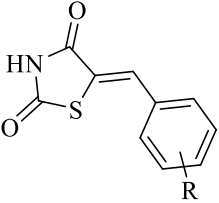
Verim: 2,05 g, %88.

Erime noktası: 122 °C (Lit. e.n.: 122–124 °C) (303).

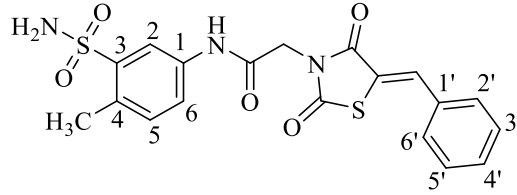
**5-(Süstitübenziliden)-2,4-tiyazolidindionlar (5a-o)**

Literatürde kayıtlı **Bileşik 5a-o**, 2,4-tiyazolidindion ve süstitü benaldehitlerden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş olup, % verimleri, erime noktaları ve literatürde verilen erime noktaları Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Bileşik 5a-o'nun % verimleri, erime noktaları ve literatürde verilen erime noktaları.

				
Bileşik	R	% Verim	e.n. (°C)	Lit.e.n. (°C)
<b>5a</b>	H	%90	235-236 °C	238-243 °C (304)
<b>5b</b>	2-F	%81	191-192 °C	194-196 °C (305)
<b>5c</b>	2-CH <sub>3</sub>	%79	182-183 °C	184-185 °C (306)
<b>5d</b>	2-OCH <sub>3</sub>	%80	235-236 °C	235-237 °C (305)
<b>5e</b>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	%79	216-217 °C	- (306)
<b>5f</b>	3-F	%82	170-171 °C	167-169 °C (305)
<b>5g</b>	3-CH <sub>3</sub>	%81	175-176 °C	178-180 °C (211)
<b>5h</b>	3-OCH <sub>3</sub>	%82	193-194 °C	195-196 °C (305)
<b>5i</b>	4-Cl	%85	230-231 °C	228-230 °C (305)
<b>5j</b>	4-F	%84	214-215 °C	214-215 °C (305)
<b>5k</b>	4-CH <sub>3</sub>	%85	220-222 °C	225-226 °C (305)
<b>5l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	%83	210-211 °C	205-207 °C (305)
<b>5m</b>	4-CF <sub>3</sub>	%80	249-250 °C	251-252 °C (211)
<b>5n</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	%84	208-209 °C	- (307)
<b>5o</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	%83	215-216 °C	215-217 °C (307)

**(Z)-2-(5-Benziliden-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoil fenil)asetamit (6a)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-benziliden-2,4-tiyazolidindiondan (**5a**) (0,205 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,323 g (% 75).

Erime noktası: 230-232 °C.

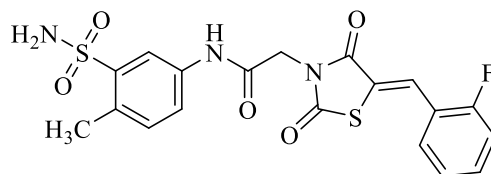
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3320 (N-H), 3101 (C-H aromatik), 1734, 1678 (C=O), 1594, 1533, 1491 (C=C), 1316, 1153 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, NH); 8,14 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,99 (s, 1H, C=CH); 7,67-7,64 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>2',6'</sub>); 7,58-7,50 (m, 3H, H<sub>3',4',5'</sub>); 7,37 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,31 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,52 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,62; 165,77; 164,49; 142,80; 136,76; 134,12; 133,32; 133,16; 131,32; 131,20 (2C); 130,69 (2C); 129,92; 122,53; 121,44; 118,51; 44,51 (CH<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 432,0687 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 432,0684.

**(Z)-2-(5-(2-Florobenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6b)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(2-florobenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5b**) (0,223 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-heksanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,314 g (% 70).

Erime noktası: 236-238 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3348, 3249 (N-H), 2937 (C-H alifatik), 1745, 1672 (C=O), 1608, 1538, 1486 (C=C), 1325, 1148 (SO<sub>2</sub>).

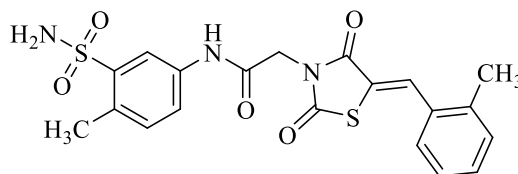
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, NH); 8,12 (d, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,95 (s, 1H, C=CH); 7,65-7,55 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>4',6'</sub>); 7,42-7,37 (m, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',5'</sub>); 7,29 (d, *J*=8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,75; 164,92; 163,83; 161,68 ve 159,17 (d, *J*= 251 Hz, F-C<sub>2'</sub>); 142,21; 136,15; 133,16 ve 133,06 (d, *J*= 10 Hz, F-C<sub>4'</sub>); 132,59; 130,62; 129,00; 125,46 ve 125,42 (d, *J*= 4 Hz, F-C<sub>5'</sub>); 124,73 ve 124,63 (d, *J*= 10 Hz, F-C<sub>6'</sub>); 123,67; 121,93; 120,68 ve 120,56 (d, *J*= 12 Hz, F-C<sub>1'</sub>); 117,91; 116,36 ve 116,15 (d, *J*= 21 Hz, F-C<sub>3'</sub>); 44,03 (CH<sub>2</sub>); 19,12 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 450,0593 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 450,0586.



**(Z)-2-(5-(2-Metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6c)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(2-metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5c**) (0,219 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril-su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Kloroform ve etil asetatda soğukta, asetonitril sıcakta çözünür.

Verim: 0,302 g (% 68).

Erime noktası: 235-236 °C.

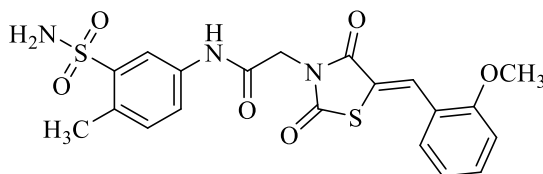
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3351, 3264 (N-H), 2952 (C-H alifatik), 1744, 1678 (C=O), 1597, 1542, 1504 (C=C), 1320, 1151 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,62 (s, 1H, NH); 8,16 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 8,09 (s, 1H, C=CH); 7,66 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,54-7,31 (m, 7H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3'</sub>-<sub>6'</sub>, H<sub>5</sub>); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3H, Ar'-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,84; 165,50; 164,50; 142,82; 139,34; 136,76; 133,15; 132,48; 132,05; 131,53; 131,21; 131,13; 127,72; 127,21; 123,20; 122,53; 118,53; 44,47 (CH<sub>2</sub>); 19,86 (Ar'-CH<sub>3</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 446,0844 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 446,0837.

**(Z)-2-(5-(2-Metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6d)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(2-metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5d**) (0,235 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,345 g (% 75).

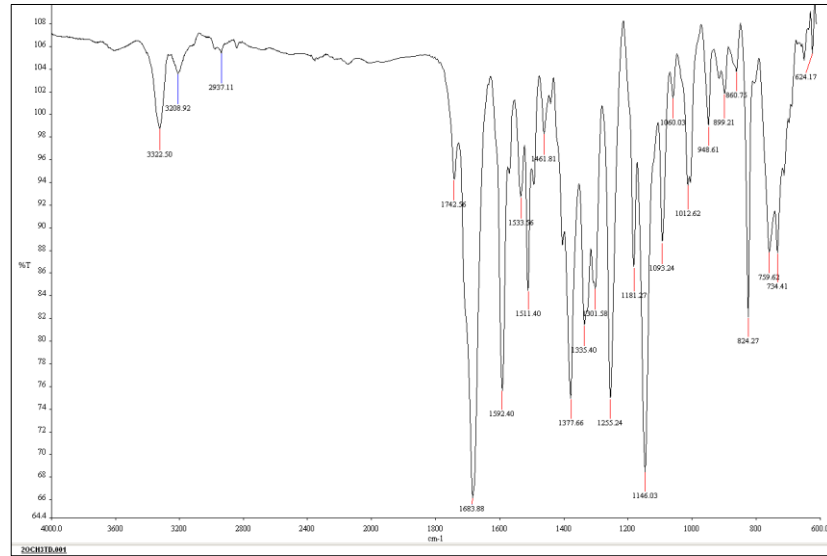
Erime noktası: 208-210 °C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3322, 3208 (N-H), 2937 (C-H alifatik), 1742, 1683 (C=O), 1592, 1533, 1511 (C=C), 1335, 1146 (SO<sub>2</sub>).

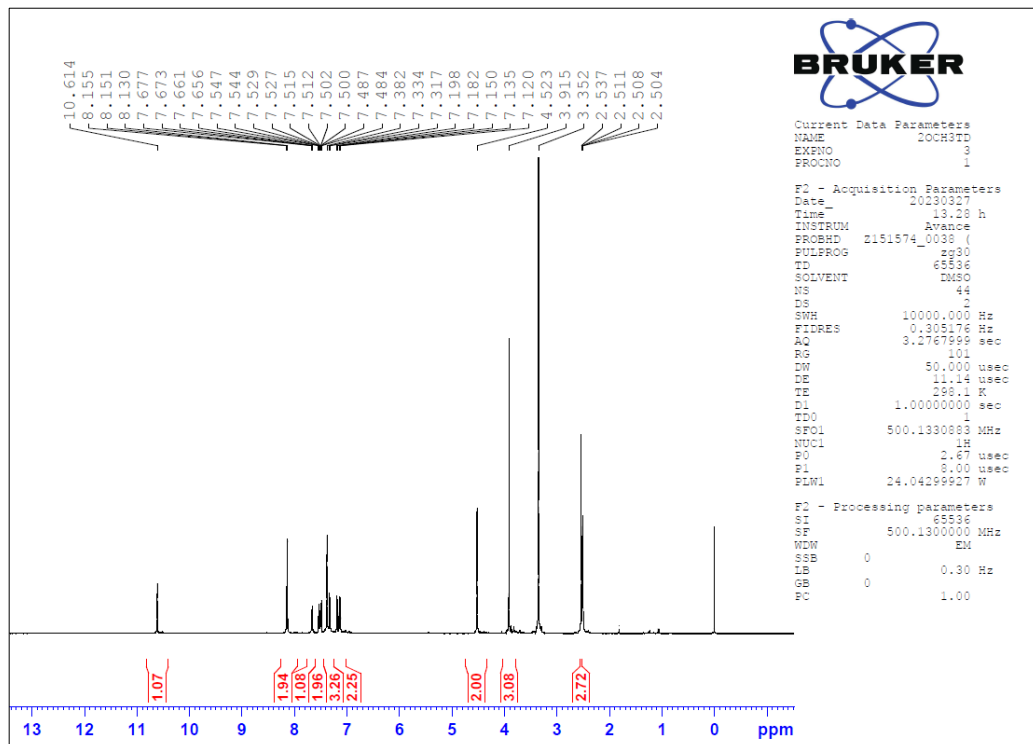
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, NH); 8,15 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 8,13 (s, 1H, C=CH); 7,66 (dd, *J* = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,54-7,48 (m, 2H, H<sub>4',6'</sub>); 7,38 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7,19 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>); 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,91 (s, 3H, Ar'-OCH<sub>3</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,88; 165,89; 164,53; 158,55; 142,81; 136,76; 133,38; 133,15; 131,19; 129,54; 129,09; 122,54; 121,73; 121,56 (2C); 118,53; 112,49; 56,29 (Ar'-OCH<sub>3</sub>); 44,45 (CH<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

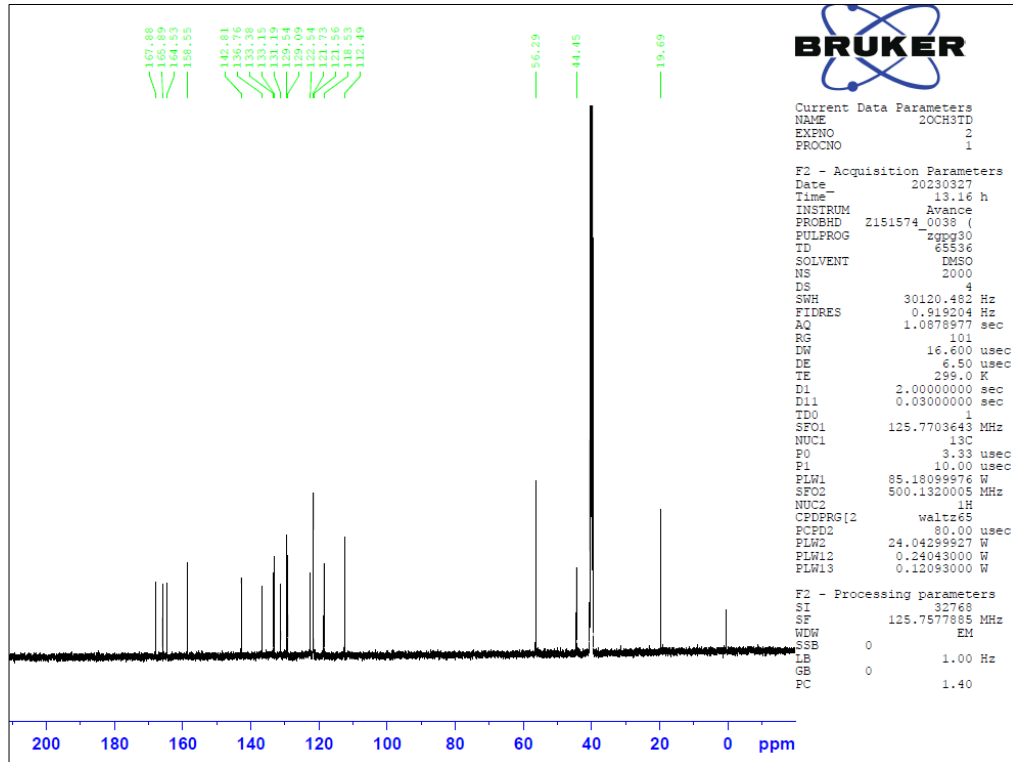
HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 462,0793 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 462,0790.



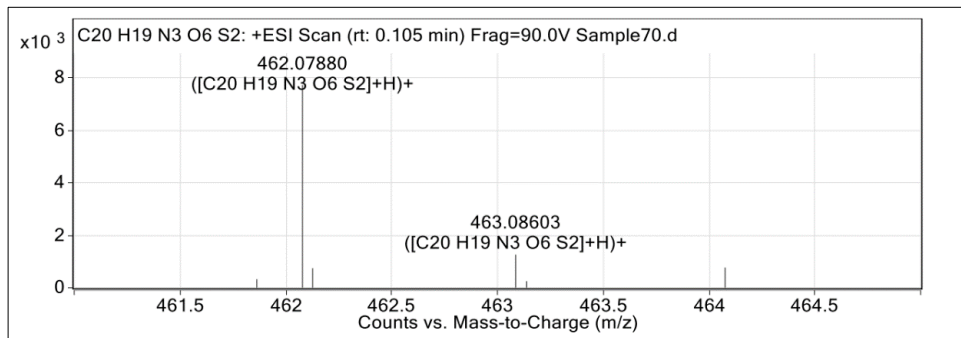
Şekil 4.20. Bileşik 6d'nin IR spektrumu.



Şekil 4.21. Bileşik 6d'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

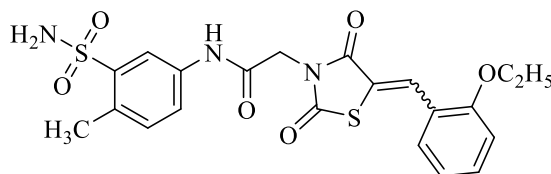


Şekil 4.22. Bileşik 6d'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



Şekil 4.23. Bileşik 6d'nin HRMS spektrumu.

**(*E/Z*)-2-(5-(2-Etoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-*N*-(4-metil-3-sülfamoil fenil)asetamit (6e)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(2-etoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5e**) (0,250 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroform:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-heksanda çözünmez. Aseton ve metanolde soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

Verim: 0,308 g (% 65).

Erime noktası: 210-212 °C.

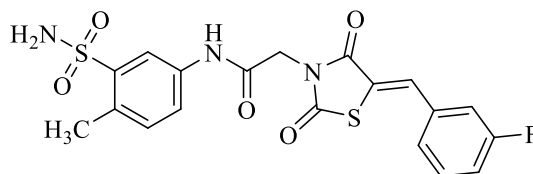
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3280 (N-H), 2981, 2922 (C-H alifatik), 1672 (C=O), 1593, 1530, 1489 (C=C), 1382, 1148 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 ve 10,55 (s ve s, 1H, NH); 8,32 (s, 0,11H, C=CH *Z* izomer); 8,15 ve 8,14 (s ve d *J*= 2,25 Hz, 1,37H, C=CH *E* izomer ve ArH<sub>2</sub>); 7,66 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,52-7,10 (m, 7H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',4',5',6',</sub> H<sub>5</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,17 (q, *J*= 6,95 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,40 (t, *J*= 6,95 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,85; 165,85; 164,55; 157,92; 142,80; 136,76; 133,33; 133,15; 131,20; 129,32; 129,07; 122,55; 121,84; 121,43; 121,38; 118,52; 113,29; 64,56 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 44,45 (CH<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>); 15,03 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 476,0950 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 476,0941.

**(Z)-2-(5-(3-Florobenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6f)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(3-florobenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5f**) (0,223 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,332 g (% 74).

Erime noktası: 253-254 °C.

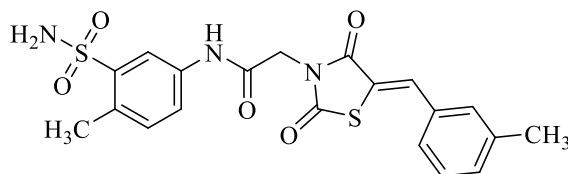
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3263 (N-H), 1686 (C=O), 1580, 1488 (C=C), 1311, 1143 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, NH); 8,12 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,98 (s, 1H, C=CH); 7,64-7,46 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>4',5',6'</sub>); 7,37-7,28 (m, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>5</sub>); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,77; 165,04; 163,85; 163,39 ve 160,96 (d, *J*= 243 Hz, F-C<sub>3'</sub>); 142,21; 136,17; 135,12 ve 135,03 (d, *J*= 9 Hz, F-C<sub>1'</sub>); 132,59; 132,17; 131,46 ve 131,38 (d, *J*= 8 Hz, F-C<sub>5'</sub>); 130,62; 125,59 ve 125,56 (d, *J*= 3 Hz, F-C<sub>6'</sub>); 122,53; 121,93; 117,91; 117,62 ve 117,41 (d, *J*= 21 Hz, F-C<sub>4'</sub>); 117,04 ve 116,82 (d, *J*= 22 Hz, F-C<sub>2'</sub>); 44,00 (CH<sub>2</sub>); 19,12 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 450,0593 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 450,0588.

**(Z)-2-(5-(3-Metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6g)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(3-metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5g**) (0,219 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,333 g (% 78).

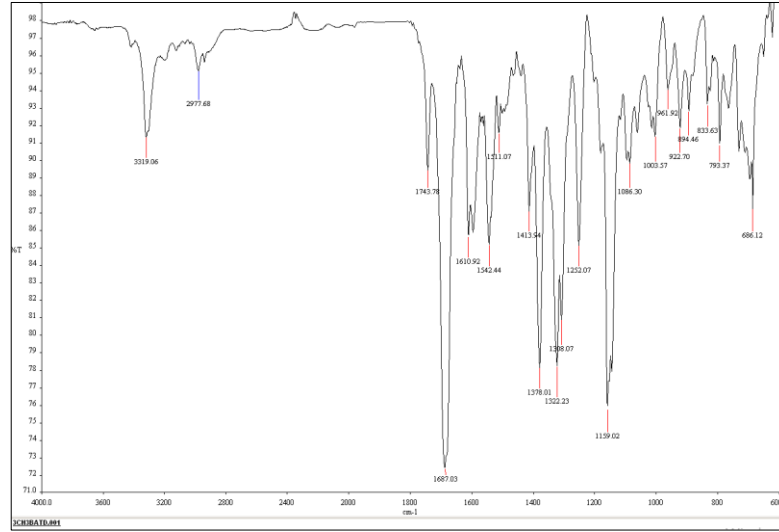
Erime noktası: 240-241°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3319 (N-H), 2977 (C-H alifatik), 1743, 1687 (C=O), 1610, 1542, 1511 (C=C), 1322, 1159 (SO<sub>2</sub>).

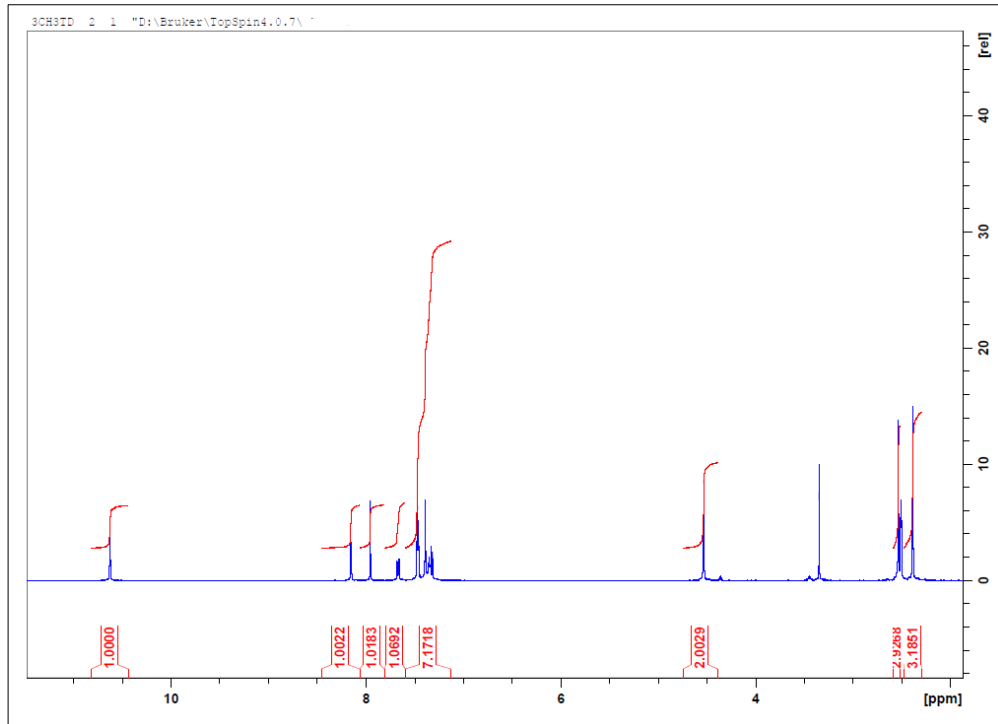
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,63 (s, 1H, NH); 8,15 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,95 (s, 1H, C=CH); 7,66 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,47-7,31 (m, 7H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>2',4',5',6'</sub>, H<sub>5</sub>); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,38 (s, 3H, Ar'-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,63; 165,76; 164,49; 142,80; 139,9; 136,76; 134,20; 133,30; 133,15; 132,07; 131,27; 131,19; 129,81; 127,71; 122,52; 121,22; 118,51; 44,49 (CH<sub>2</sub>); 21,39 (Ar'-CH<sub>3</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 446,0844 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 446,0836.

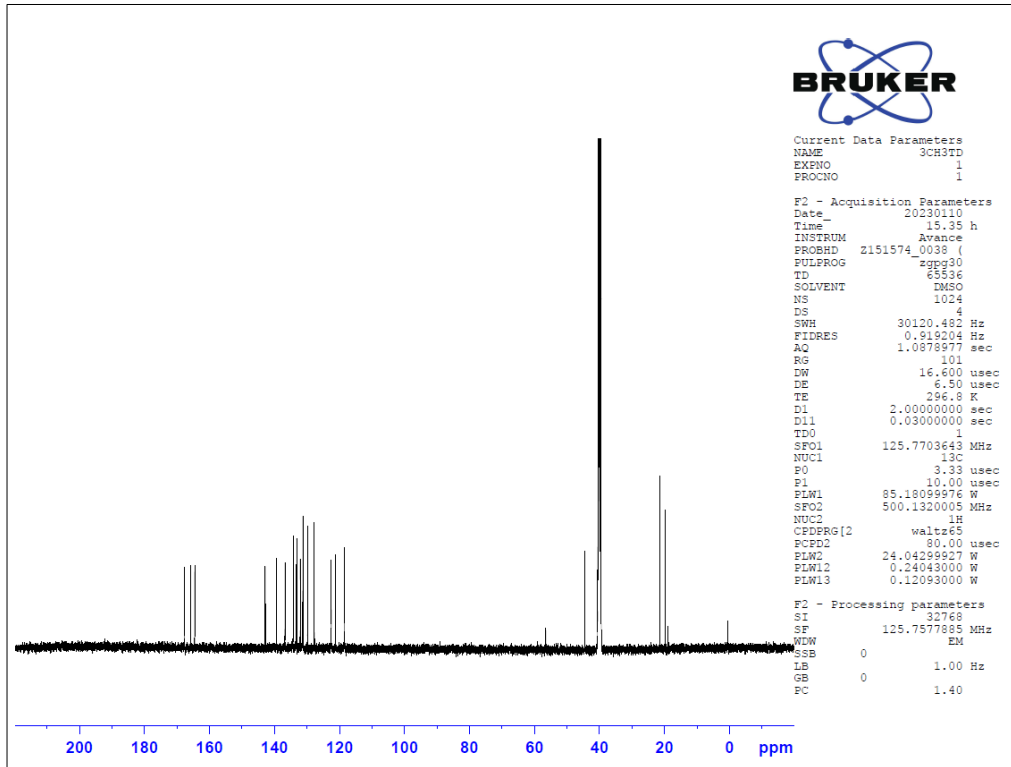


Şekil 4.24. Bileşik 6g'nin IR spektrumu.

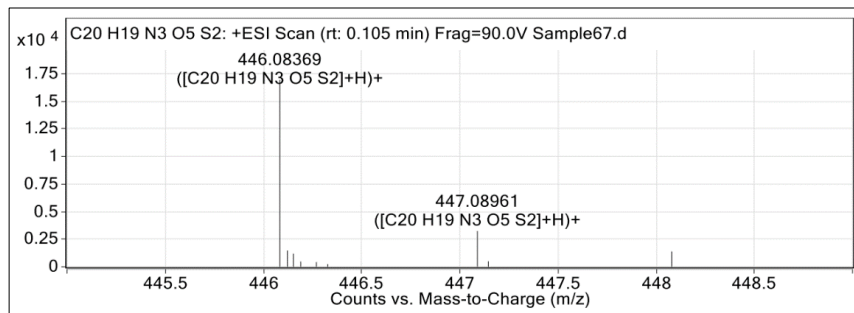


Şekil 4.25. Bileşik 6g'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



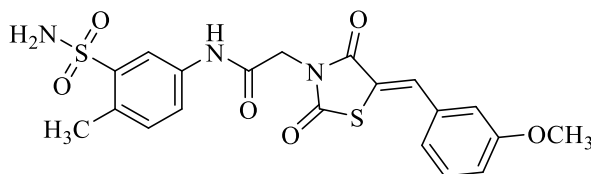


Şekil 4.26. Bileşik 6g'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



Şekil 4.27. Bileşik 6g'nin HRMS spektrumu.

**(Z)-2-(5-(3-Metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6h)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(3-metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5h**) (0,235 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril:su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroformda soğukta, asetonitrilde sıcakta çözünür.

Verim: 0,359 g (% 78).

Erime noktası: 240-241°C.

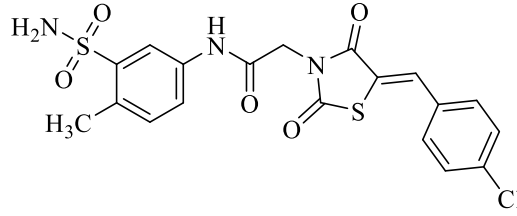
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3356, 3251 (N-H), 2941 (C-H alifatik), 1745, 1682 (C=O), 1608, 1576, 1538 (C=C), 1327, 1151 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,58 (s, 1H, NH); 8,12 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,95 (s, 1H, C=CH); 7,63 (dd, *J*= 8 Hz, 2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,46 (t, *J*= 8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7,38 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7,21-7,20 (m, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,08 (dd, *J*= 8,4 Hz, 2 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>); 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,80 (s, 3H, Ar'-OCH<sub>3</sub>); 2,51 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,97; 165,13; 163,90; 159,60; 142,24; 136,17; 134,12; 133,51; 132,56; 130,64; 130,45; 121,99; 121,90; 121,26; 117,99; 116,62; 115,45; 55,23 (Ar'-OCH<sub>3</sub>); 43,49 (CH<sub>2</sub>); 19,11 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 462,0793 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 462,0784.

**(Z)-2-(5-(4-Klorobenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6i)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-klorobenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5i**) (0,238 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroform:metanol (90:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Kloroform ve asetonda soğukta, etanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,307 g (% 66).

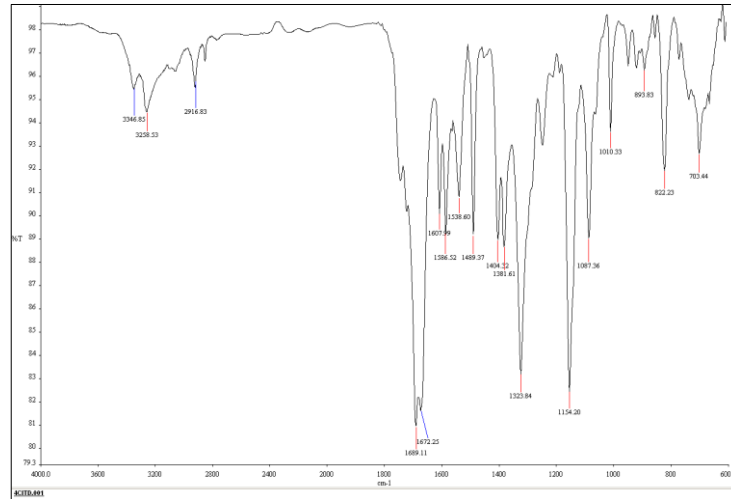
Erime noktası: 219-220°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3346, 3258 (N-H), 2916 (C-H alifatik), 1689, 1672 (C=O), 1607, 1586, 1489 (C=C), 1323, 1154 (SO<sub>2</sub>).

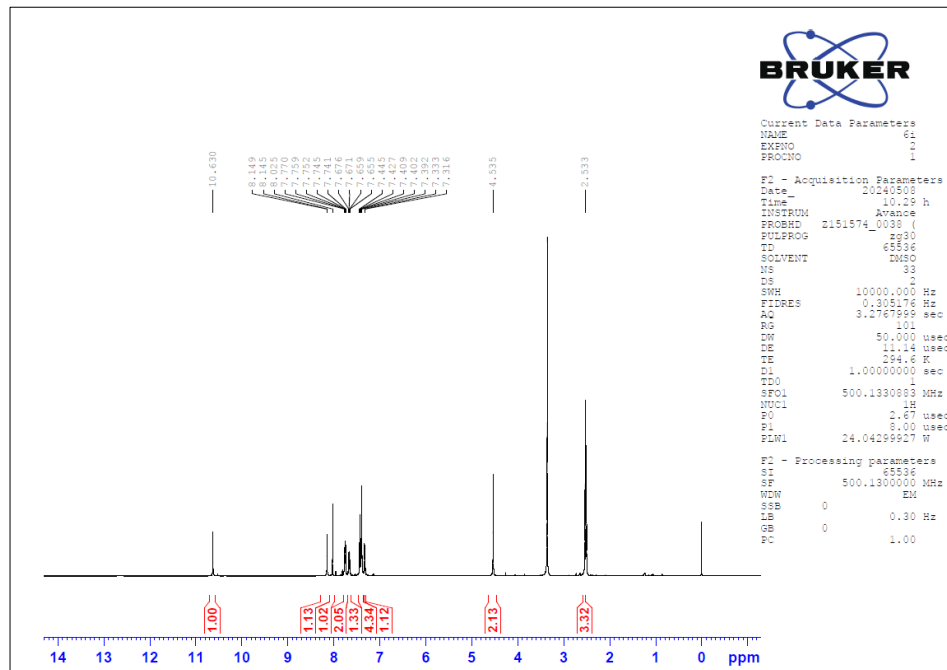
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,63 (s, 1H, NH); 8,14 (d, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 8,02 (s, 1H, C=CH); 7,77-7,74 (m, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,66 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,25 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,44-7,39 (m, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',5'</sub>); 7,32 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,35; 165,66; 164,44; 142,80; 136,77; 135,91; 133,13; 132,81; 132,32 (2C); 131,92; 131,20; 129,98 (2C); 122,55; 122,22; 118,54; 44,57 (CH<sub>2</sub>); 19,70 (Ar-CH<sub>3</sub>).

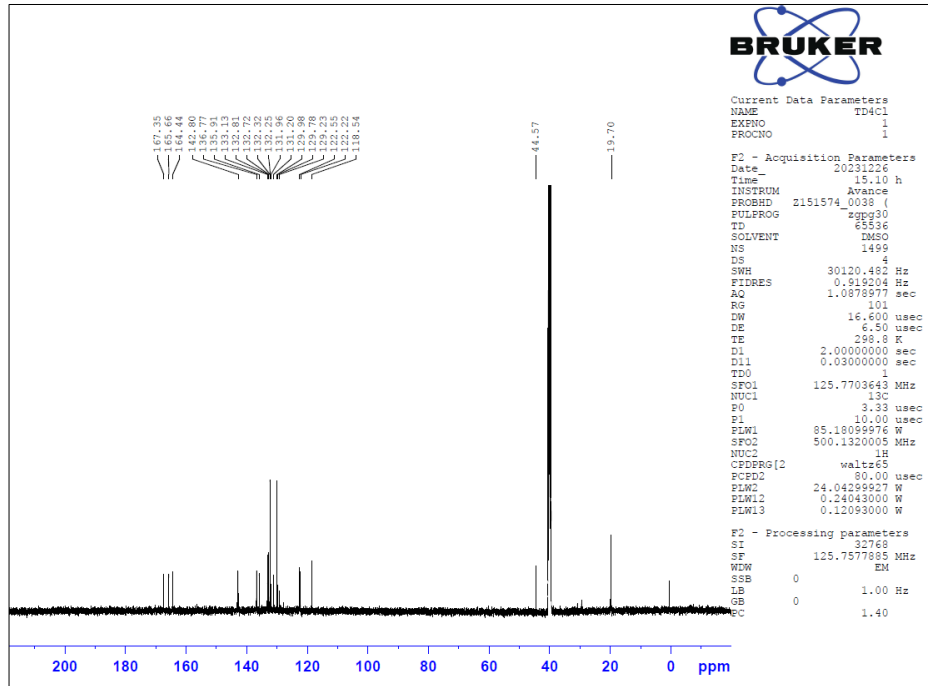
HRMS *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 466,0297 [M+H]<sup>+</sup>, 468,0268 [(M+2)+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 466,0293, 468,0260.



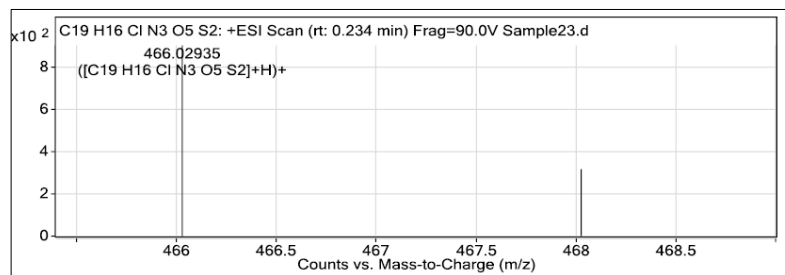
Şekil 4.28. Bileşik 6i'nin IR spektrumu.



Şekil 4.29. Bileşik 6i'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

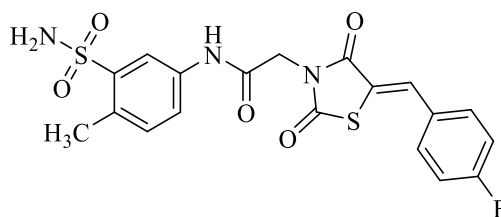


Şekil 4.30. Bileşik 6i'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.



Şekil 4.31. Bileşik 6i'nin HRMS spektrumu.

**(Z)-2-(5-(4-Florobenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6j)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-florobenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5j**) (0,223 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,314 g (% 70).

Erime noktası: 275-276°C.

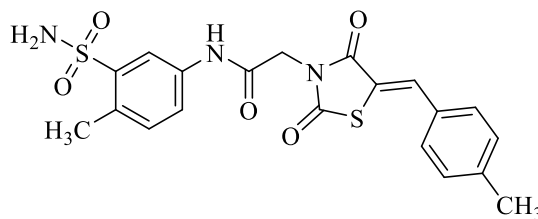
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3348, 3246 (N-H), 2941 (C-H alifatik), 1745, 1670 (C=O), 1608, 1539, 1491 (C=C), 1322, 1146 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,62 (s, 1H, NH); 8,14 (d, *J*= 2,15 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 8,02 (s, 1H, C=CH); 7,76-7,73 (m, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,66 (dd, *J*= 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,44-7,31 (5H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',5'</sub>, H<sub>5</sub>); 4,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,53 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,50; 165,72; 164,57 ve 162,58 (d, *J*= 248,75 Hz, F-C<sub>4'</sub>); 164,47; 142,79; 136,75; 133,25 ve 133,18 (d, *J*= 8,75 Hz, F-C<sub>2',6'</sub>); 133,06 ve 133,03 (d, *J*= 3,75 Hz, F-C<sub>1'</sub>); 131,20; 130,01; 122,53; 121,14; 118,51; 117,19 ve 117,02 (d, *J*= 21,25 Hz, F-C<sub>3',5'</sub>); 44,53 (CH<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 450,0593 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 450,0594.

**(Z)-2-(5-(4-Metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6k)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-metilbenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5k**) (0,219 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,311 g (% 70).

Erime noktası: 240-241°C.

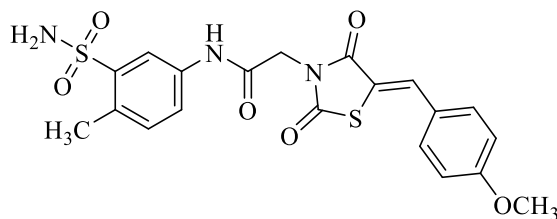
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3346, 3253 (N-H), 2966 (C-H alifatik), 1739, 1673 (C=O), 1597, 1538 (C=C), 1323, 1151 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,62 (s, 1H, NH); 8,13 (d, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,96 (s, 1H, C=CH); 7,65 (dd, *J*= 8 Hz, 2,4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,39-7,37 (m, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',5'</sub>); 7,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,52 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,37 (s, 3H, Ar'-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,65; 165,82; 164,52; 142,80; 141,71; 136,75; 134,18; 133,15; 131,20; 130,77 (2C); 130,58; 130,54 (2C); 122,54; 120,20; 118,53; 44,48 (CH<sub>2</sub>); 21,60 (Ar'-CH<sub>3</sub>); 19,68 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 446,0844 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 446,0830.

**(Z)-2-(5-(4-Metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6l)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-metoksibenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5l**) (0,235 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Açık sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,369 g (% 80).

Erime noktası: 237-239°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3324 (N-H), 1683 (C=O), 1594, 1532, 1512 (C=C), 1336, 1147 (SO<sub>2</sub>).

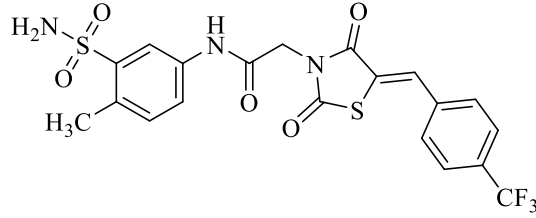
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,59 (s, 1H, NH); 8,11 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,93 (s, 1H, C=CH); 7,64-7,60 (m, 3H, H<sub>6</sub>, H<sub>2',6'</sub>); 7,36 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7,11 (d, *J*= 9,2 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>); 4,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,82 (s, 3H, Ar'-OCH<sub>3</sub>); 2,50 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,69; 165,89; 164,56; 161,81; 142,80; 136,78; 134,11; 133,14; 132,87 (2C); 131,17; 125,80; 122,53; 118,12; 115,52 (2C); 56,02 (Ar'-OCH<sub>3</sub>); 44,45 (CH<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 462,0793 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 462,0790.



**(Z)-2-(5-(4-Triflorometilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6m)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-triflorometil benziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5m**) (0,273 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Beyaz renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,399 g (% 80).

Erime noktası: 254-255°C.

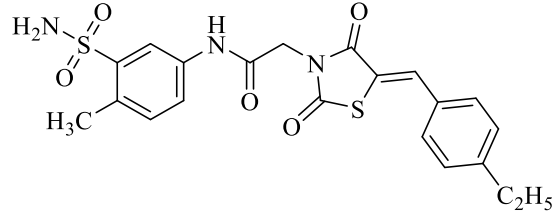
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3344, 3260 (N-H), 1751, 1688, 1677 (C=O), 1610, 1586, 1545 (C=C), 1320, 1117 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,61 (s, 1H, NH); 8,11 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 8,06 (s, 1H, C=CH); 7,91-7,84 (m, 4H, H<sub>2',3',5',6'</sub>); 7,64 (d, *J*= 8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,37 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,29 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,50 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  166,82; 165,09; 163,94; 142,34; 136,84; 136,28; 132,71; 131,86; 130,76; 130,72; 130,18; 129,86; 126,60 (CF<sub>3</sub>); 125,19; 123,97; 122,49; 122,07; 118,05; 44,16 (CH<sub>2</sub>); 19,23 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 500,0561 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 500,0562.

**(Z)-2-(5-(4-Etilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (6n)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**1**) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-etilbenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**5n**) (0,233 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol:su (9:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,344 g (% 75).

Erime noktası: 251-253 °C.

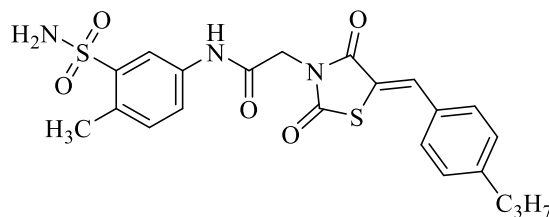
IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3254 (N-H), 2967 (C-H alifatik), 1738, 1681 (C=O), 1599, 1537 (C=C), 1323, 1146 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,59 (s, 1H, NH); 8,12 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,95 (s, 1H, C=CH); 7,64 (dd, *J*= 8 Hz, 2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,57 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,40-7,35 (m, 4H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, H<sub>3',5'</sub>); 7,30 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,65 (q, 2H, *J*= 7,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,51 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,18 (t, *J*= 7,6 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,21; 165,38; 164,08; 147,34; 142,34; 136,32; 133,75; 132,71; 130,72; 130,45 (2C); 130,38; 128,93 (2C); 122,05; 119,77; 118,02; 44,03 (CH<sub>2</sub>); 28,17 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 19,25 (Ar-CH<sub>3</sub>); 15,25 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HRMS *m/z* C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 460,1000 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 460,0999.

**(Z)-2-(5-(4-İzopropilbenziliden)-2,4-tiyazolidindion-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (60)**



2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (1) (0,262 g, 1 mmol) ve 5-(4-izopropilbenziliden)-2,4-tiyazolidindiondan (**50**) (0,247 g, 1 mmol) hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Sarı renkli toz halde bulunan bir bileşiktir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Asetonda soğukta, etanol ve metanolde sıcakta çözünür.

Verim: 0,378 g (% 80).

Erime noktası: 210-211°C.

IR (cm<sup>-1</sup>)  $\nu_{\max}$  3265 (N-H), 2965 (C-H alifatik), 1743, 1678 (C=O), 1597, 1542 (C=C), 1321, 1152 (SO<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  10,59 (s, 1H, NH); 8,13 (d, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>); 7,95 (s, 1H, C=CH); 7,65 (dd, *J*= 8,4 Hz, 2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7,58 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H<sub>2',6'</sub>); 7,42 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H, H<sub>3',5'</sub>); 7,36 (s, 2H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>); 7,30 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,95-2,92 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,51 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,20 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  167,65; 165,82; 164,52; 152,27; 142,81; 136,77; 134,14; 133,14; 131,14; 130,99; 130,92 (2C); 127,94 (2C); 122,53; 120,28; 118,53; 44,49 (CH<sub>2</sub>); 33,92 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 23,96 (2C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 19,69 (Ar-CH<sub>3</sub>).

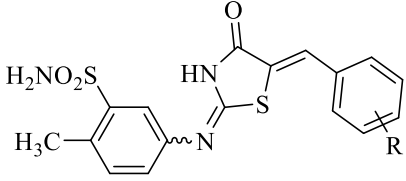
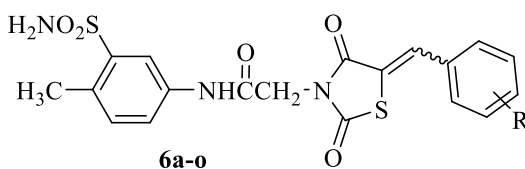
HRMS *m/z* C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> Hesaplanan: 474,1157 [M+H]<sup>+</sup>; Bulunan: 474,1158.

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

### 4.2.1. CAIX İnhibitör Aktivite Bulguları

Hedef bileşiklerin (**3a-r** ve **6a-o**) CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri, referans bileşikler olan dorzolamit ve asetazolamit ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, IC<sub>50</sub> değerleri ile birlikte Tablo 4.2.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.2.** Hedef bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri.

 <b>3a-r</b>			 <b>6a-o</b>		
Bileşik	R	CAIX IC <sub>50</sub> (µM)*	Bileşik	R	CAIX IC <sub>50</sub> (µM)*
<b>3a</b>	H	0,056±0,003	<b>6a</b>	H	0,492±0,019
<b>3b</b>	2-Cl	0,035±0,001	<b>6b</b>	2-F	1,83±0,071
<b>3c</b>	2-F	0,415±0,016	<b>6c</b>	2-CH <sub>3</sub>	1,677±0,065
<b>3d</b>	2-CH <sub>3</sub>	0,954±0,037	<b>6d</b>	2-OCH <sub>3</sub>	0,059±0,002
<b>3e</b>	2-OCH <sub>3</sub>	0,086±0,003	<b>6e</b>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,47±0,018
<b>3f</b>	3-Cl	0,135±0,007	<b>6f</b>	3-F	0,779±0,03
<b>3g</b>	3-F	1,183±0,059	<b>6g</b>	3-CH <sub>3</sub>	0,069±0,003
<b>3h</b>	3-CH <sub>3</sub>	0,179±0,009	<b>6h</b>	3-OCH <sub>3</sub>	2,214±0,86
<b>3i</b>	3-OCH <sub>3</sub>	0,93±0,046	<b>6i</b>	4-Cl	0,041±0,002
<b>3j</b>	4-Cl	0,324±0,016	<b>6j</b>	4-F	4,227±0,163
<b>3k</b>	4-F	0,517±0,026	<b>6k</b>	4-CH <sub>3</sub>	1,323±0,051
<b>3l</b>	4-CH <sub>3</sub>	1,385±0,069	<b>6l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	0,149±0,006
<b>3m</b>	4-OCH <sub>3</sub>	0,284±0,014	<b>6m</b>	4-CF <sub>3</sub>	0,542±0,021
<b>3n</b>	4-CF <sub>3</sub>	0,155±0,008	<b>6n</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,092±0,004
<b>3o</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,073±0,004	<b>6o</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,832±0,032
<b>3p</b>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,120±0,006	<b>Dorzolamit</b>		0,025±0,001
<b>3r</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	0,242±0,012	<b>Asetazolamit</b>		0,042±0,002

\*Elde edilen IC<sub>50</sub> değerleri, üç bağımsız deneyin ortalaması± SD olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2.2. VEGFR-2 İnhibitör Aktivite Bulguları

En güçlü CAIX inhibitör etki gösteren **Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g** ve **6i**'nin VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri, referans bileşik sorafenib ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Sonuçları, IC<sub>50</sub> değerleri ile birlikte Tablo 4.3.'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.3. Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri.**

<b>Bileşik</b>	<b>VEGFR-2 IC<sub>50</sub> (µM)*</b>
<b>3a</b>	0,095±0,005
<b>3b</b>	0,093±0,005
<b>3o</b>	0,116±0,006
<b>6d</b>	0,161±0,008
<b>6g</b>	0,254±0,012
<b>6i</b>	0,048±0,002
<b>Sorafenib</b>	0,065±0,003

\* IC<sub>50</sub> değerleri, üç bağımsız deneyin ortalaması± SD olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2.3. MCF-7 Hücre Hattında Sitotoksikite Bulguları

**Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g** ve **6i**'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirilmiş, sitotoksikite sonuçları Tablo 4.3.'te verilmiştir.

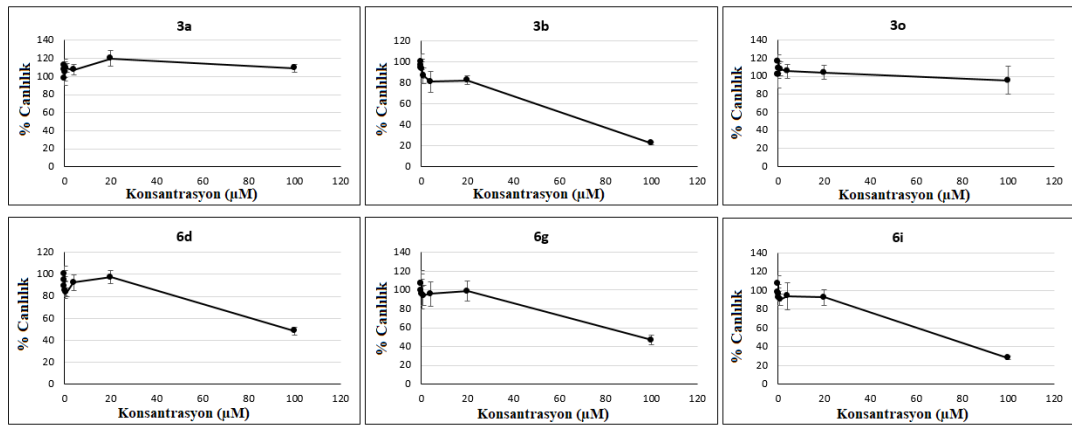
**Tablo 4.4. Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.**

Bileşik	MCF-7 IC <sub>50</sub> (μM)*
<b>3a</b>	46,38±3,43
<b>3b</b>	21,32±2,77
<b>3o</b>	46,23±2,93
<b>6d</b>	30,86±3,14
<b>6g</b>	30,51±2,90
<b>6i</b>	22,33±2,09
<b>Staurosporin</b>	8,39±0,44
<b>Sorafenib</b>	11,2±0,51

\* IC<sub>50</sub> değerleri, iki bağımsız deneyin ortalaması± SD olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2.4. 3T3 Fare Fibroblast Hücre Hattında Sitotoksikite Bulguları

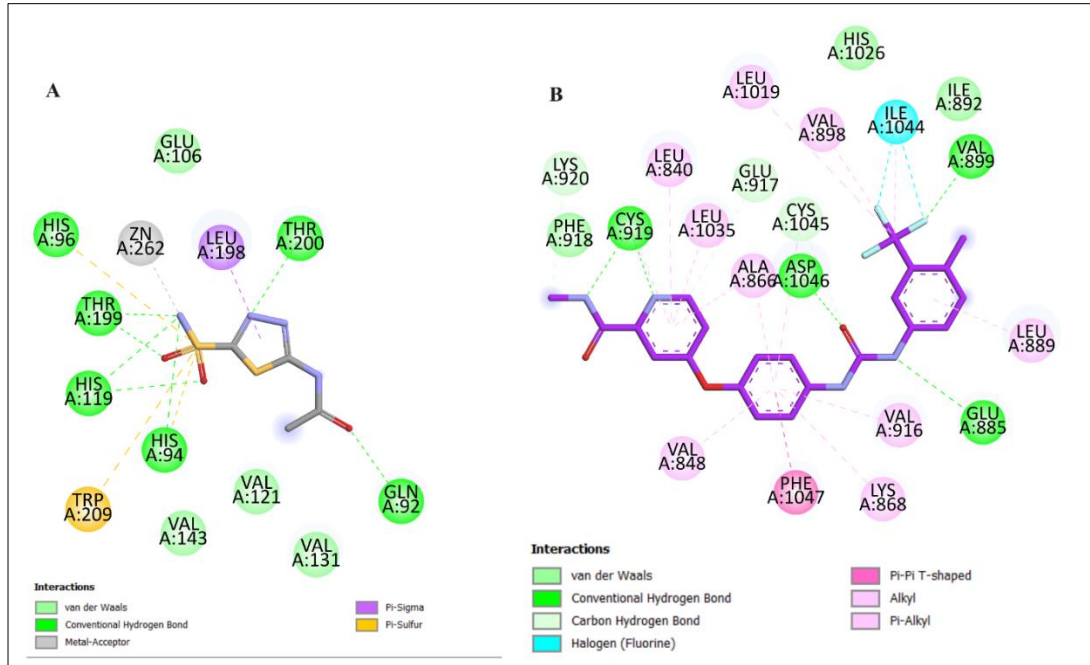
Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT testi ile incelenmiştir. Sonuçlar, bileşiklerin farklı konsantrasyonlarındaki hücre canlılık yüzdeleri açısından değerlendirilmiştir. Konsantrasyona karşı % hücre canlılıklarını gösteren grafikler Şekil 4.32.'de verilmiştir.



**Şekil 4.32. Bileşik 3a, 3b, 3o, 6d, 6g ve 6i'nin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri.**

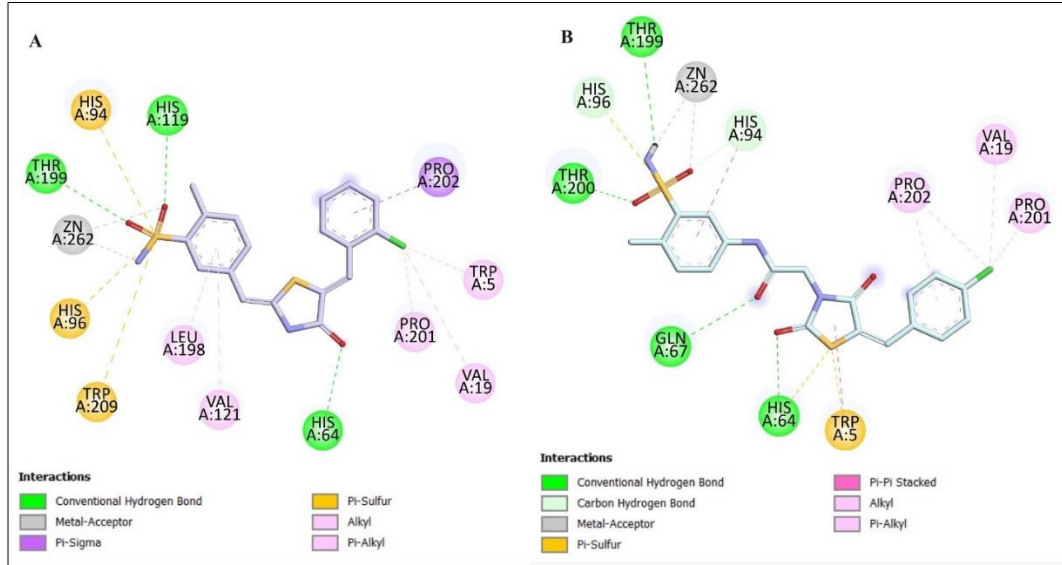
### 4.3. Moleküler Modelleme Bulguları

Hedef bileşiklerin moleküler modelleme çalışmalarına başlamadan önce, uygulanacak prosedürün doğrulanması amacıyla CAIX (PDB: 3IAI) x-ray kristal yapısında bulunan asetazolamit ve VEGFR-2 (PDB: 4ASD) x-ray kristal yapısında yer alan sorafenib, ilgili enzim aktif bölgelerine yeniden yerleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda elde edilen konformasyonlar, asetazolamit ve sorafenibin kokristalize konformasyonları ile karşılaştırılmış, sırasıyla 1,08 ve 0,71 Å RMSD değerlerine ulaşılmıştır. Asetazolamit ve sorafenibin enzim aktif bölgeleriyle yapmış oldukları etkileşimlerin iki boyutlu gösterimleri Şekil 4.33.'de verilmiştir.



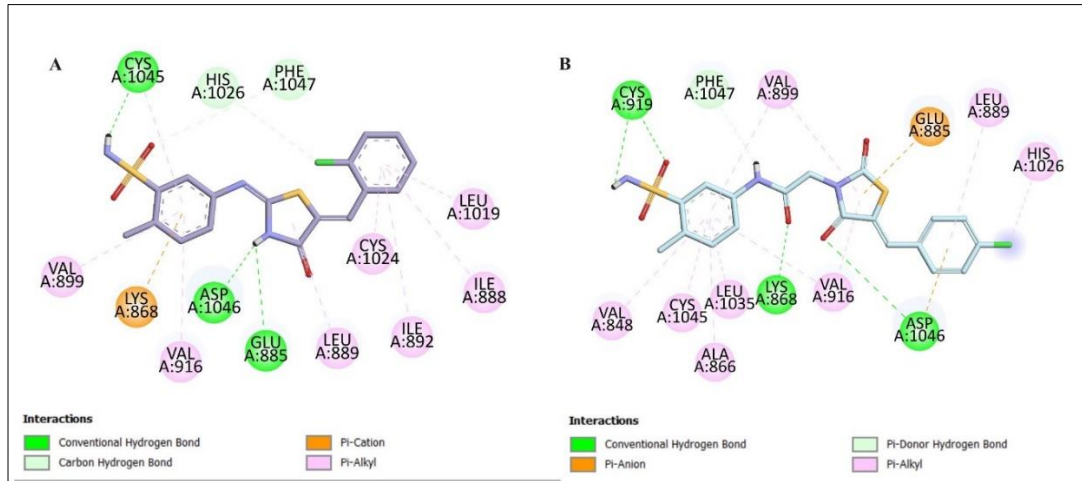
**Şekil 4.33.** (A) Asetazolamidin CAIX aktif bölgesi ile etkileşiminin iki boyutlu gösterimi, (B) sorafenibin VEGFR-2 aktif bölgesi ile etkileşiminin iki boyutlu gösterimi.

Biyolojik aktivite sonuçlarına göre seçilen **Bileşik 3b** ve **6i**'nin CAIX enzimi ile moleküler modelleme çalışmaları yapılmış ve sonuçların iki boyutlu gösterimleri Şekil 4.34.'te sunulmuştur. Bileşiklerin hesaplanan serbest bağlanma enerjileri Tablo 4.5'te verilmiştir.



**Şekil 4.34.** Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin CAIX aktif bölgesi ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

**Bileşik 3b** ve **6i**'nin VEGFR-2 ile moleküler modelleme çalışmaları yapılmış ve sonuçların iki boyutlu gösterimleri Şekil 4.35.'te sunulmuştur. Bileşiklerin hesaplanan serbest bağlanma enerjileri Tablo 4.4.'te verilmiştir.



**Şekil 4.35.** Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin VEGFR-2 aktif bölgesi ile etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.



**Tablo 4.5.** Bileşiklerin hesaplanan serbest bağlanma enerjileri ( $\Delta G$  kcal/mol).

Bileşik	CAIX $\Delta G$ kcal/mol	VEGFR-2 $\Delta G$ kcal/mol
<b>3a</b>	-7,67	-10,76
<b>3b</b>	-7,73	-10,93
<b>3o</b>	-8,23	-10,98
<b>6d</b>	-7,78	-9,86
<b>6g</b>	-7,39	-10,64
<b>6i</b>	-8,40	-11,21
<b>Asetazolamit</b>	-10,2	-
<b>Sorafenib</b>	-	-12,30

#### 4.4. *İn Siliko* Fizikokimyasal Parametre Bulguları

Hedef bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin değerlendirilmesi ve farmakokinetik özelliklerinin öngörülebilmesi amacıyla; molekül ağırlığı (MA), hidrojen bağı akseptör (HBA), hidrojen bağı donör (HBD) sayısı, logP değeri, dönebilen bağı sayısı ve polar yüzey alanı fizikokimyasal parametreleri hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 4.6'da sunulmuştur.

**Tablo 4.6.** Hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri.

Bileşik	MA	HBA	HBD	logP(oktanol/su)	Dönebilen bağı sayısı	Polar yüzey alanı
<b>3a</b>	373,46	4	2	2,98	3	101,62
<b>3b</b>	407,90	4	2	3,57	3	101,62
<b>3c</b>	391,45	4	2	3,13	3	101,62
<b>3d</b>	387,48	4	2	3,28	3	101,62
<b>3e</b>	403,48	5	2	2,93	4	110,85
<b>3f</b>	407,90	4	2	3,61	3	101,62
<b>3g</b>	391,45	4	2	3,17	3	101,62
<b>3h</b>	387,48	4	2	3,31	3	101,62
<b>3i</b>	403,48	5	2	2,97	4	110,85
<b>3j</b>	407,90	4	2	3,57	3	101,62
<b>3k</b>	391,45	4	2	3,13	3	101,62
<b>3l</b>	387,48	4	2	3,28	3	101,62
<b>3m</b>	403,48	5	2	2,93	4	110,85
<b>3n</b>	441,45	4	2	3,91	4	101,62
<b>3o</b>	401,51	4	2	3,75	4	101,62
<b>3p</b>	417,51	5	2	3,28	5	110,85
<b>3r</b>	415,54	4	2	4,12	4	101,62
<b>6a</b>	431,49	5	2	2,25	6	126,64
<b>6b</b>	449,48	5	2	2,40	6	126,64
<b>6c</b>	445,52	5	2	2,55	6	126,64

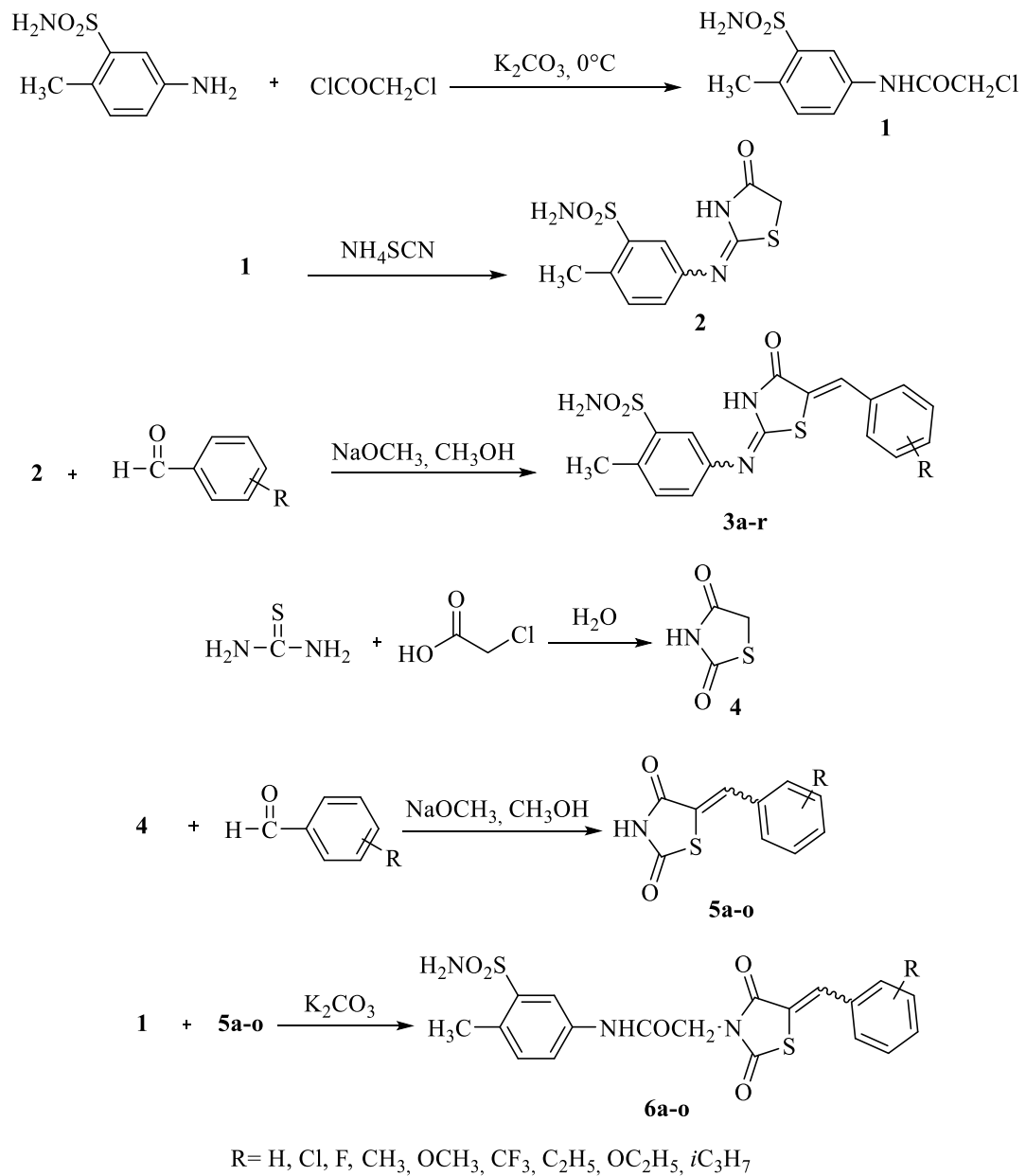
**Tablo 4.6. (Devam)** Hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri.

<b>Bileşik</b>	<b>MA</b>	<b>HBA</b>	<b>HBD</b>	<b>logP(oktanol/su)</b>	<b>Dönebilen bağ sayısı</b>	<b>Polar yüzey alanı</b>
<b>6d</b>	461,52	6	2	2,21	7	135,87
<b>6e</b>	475,55	6	2	2,55	8	135,87
<b>6f</b>	449,48	5	2	2,44	6	126,64
<b>6g</b>	445,52	5	2	2,59	6	126,64
<b>6h</b>	461,52	6	2	2,24	7	135,87
<b>6i</b>	465,94	5	2	2,84	6	126,64
<b>6j</b>	449,48	5	2	2,40	6	126,64
<b>6k</b>	445,52	5	2	2,55	6	126,64
<b>6l</b>	461,52	6	2	2,21	7	135,87
<b>6m</b>	499,49	5	2	3,19	7	126,64
<b>6n</b>	459,55	5	2	3,03	7	126,64
<b>6o</b>	473,57	5	2	3,40	7	126,64

## 5. TARTIŞMA

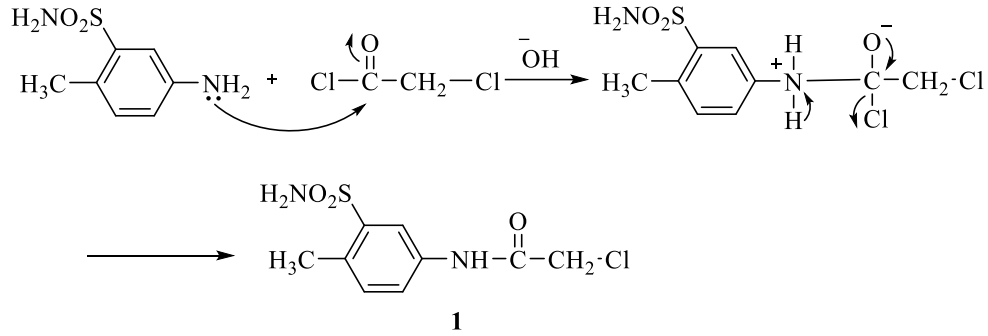
### 5.1. Kimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

Bu tez çalışmasında, 2-metilbenzensülfonamid yapısı taşıyan 4-tiyazolidinon (**Bileşik 3a-r**) ve 2,4-tiyazolidindion (**Bileşik 6a-o**) türevi otuz iki yeni bileşik tasarlanmış ve sentezleri yapılmıştır. Hedef bileşiklerin elde edilmesinde uygulanan sentez yöntemleri Şekil 5.1.'de verilmiştir.



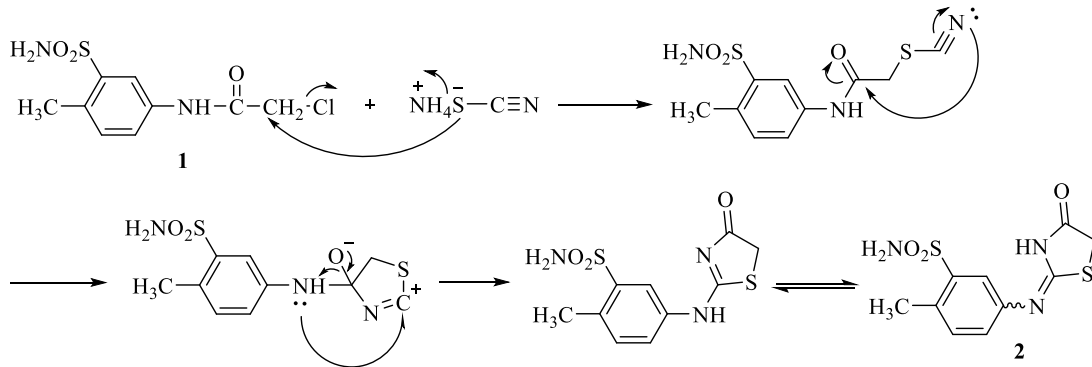
Şekil 5.1. Hedef bileşiklerin genel sentez şeması.

Sentez çalışmaları kapsamında ilk olarak, her iki seride yer alan bileşiklerin sentezinde kullanılan 2-kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamid (**Bileşik 1**), 5-amino-2-metilbenzensülfonamid ve kloroasetil klorürün potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Reaksiyon, 5-amino-2-metilbenzen sülfonamidte bulunan amin azotu üzerindeki ortaklanmamış elektronların kloroasetil klorürdeki karbonil karbonuna nükleofilik atağı ile gerçekleşmiştir (Şekil 5.2.).



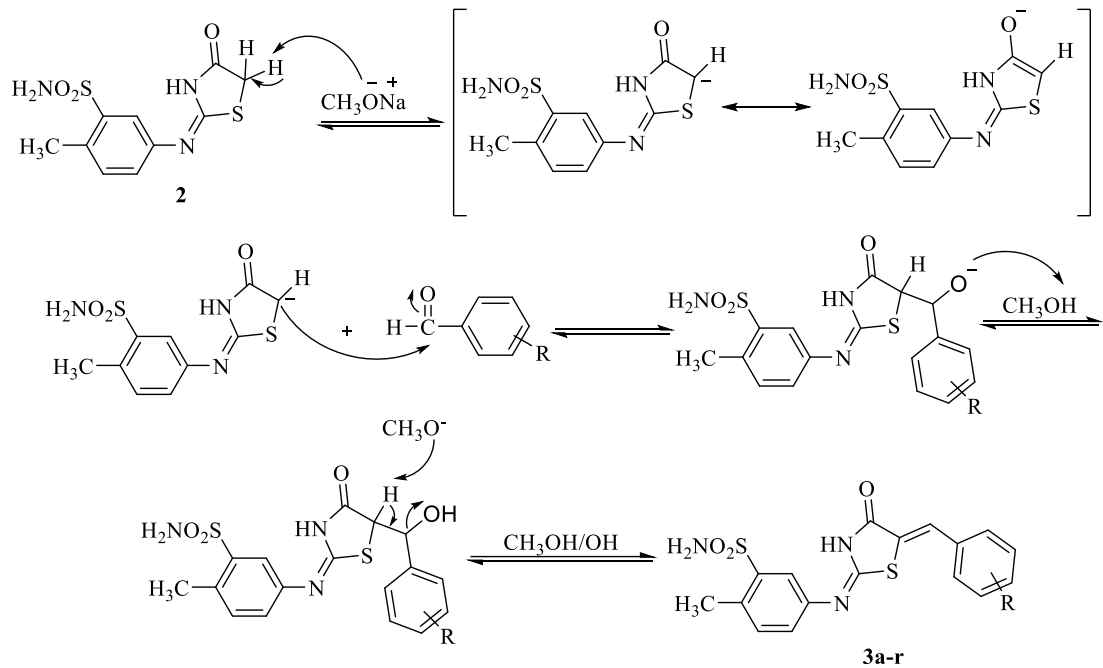
**Şekil 5.2.** 2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamidin sentez mekanizması.

4-Tiyazolidinon türevlerinin (**Bileşik 3a-r**) sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 2-metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamid (**Bileşik 2**), 2-kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamidin (**Bileşik 1**) amonyum tiyosiyanat ile ısıtılması sonucu elde edilmiştir. Literatürde önerilen mekanizmaya göre; ilk aşamada oluşan  $\alpha$ -tiyosiyanoasetamidin azot atomunun karbonil grubuna saldırmasıyla oksijenin çifte bağının açıldığı, takiben amino grubunun karbokatyona saldırması sonucu bir çevrilme ile 2-imino-4-tiyazolidinon halkasının kapandığı bildirilmektedir (124, 150) (Şekil 5.3.).



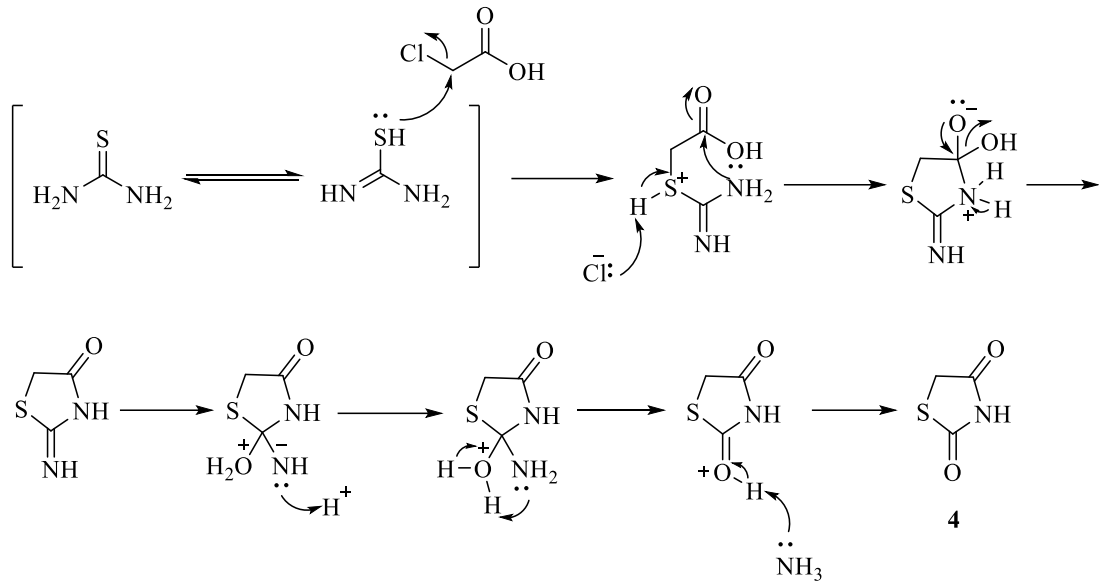
**Şekil 5.3.** 2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamidin sentez mekanizması.

2-Metil-5-((4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)benzensülfonamidin (**2**) sodyum metoksite katalizör olduğu çeşitli sübstitüe benzaldehitler ile *Knoevenagel* kondenzasyonu'na göre reaksiyona girmesi sonucu hedef bileşikler olan 5-((5-(sübstitübenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)-2-metilbenzensülfonamid (**Bileşik 3a-r**) türevleri % 65-72 verimle kazanılmıştır. Bu reaksiyon, 4-tiyazolidinon halkasına ait metilen protonlarından birinin sodyum metoksit ile koparılması sonucu oluşan nükleofilik karbon atomunun, sübstitüe benzaldehit türevlerindeki karbonil karbonuna atak yapması ile gerçekleşen bir kondenzasyon reaksiyonudur (Şekil 5.4.).



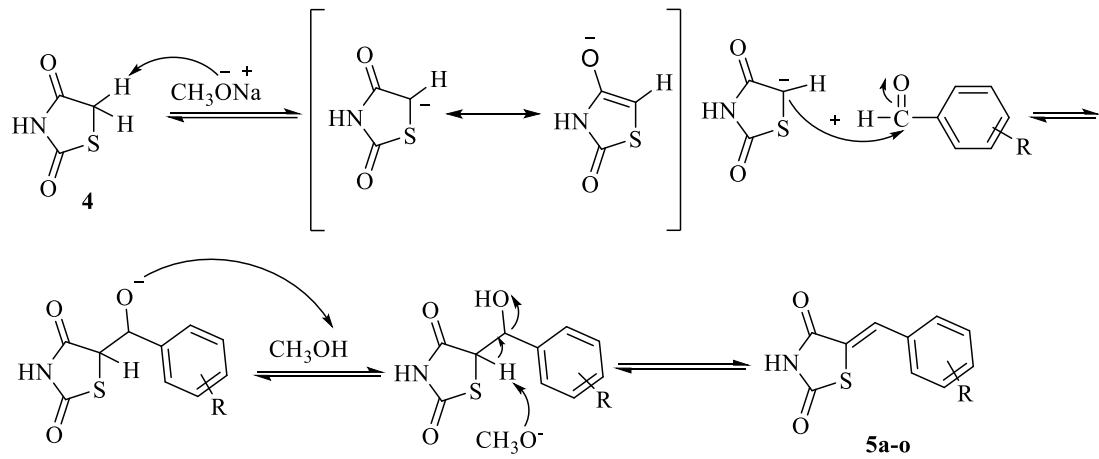
**Şekil 5.4.** 5-((5-(Sübstitübenziliden)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino)-2-metil benzensülfonamid türevlerinin sentez mekanizması.

2-(5-Sübstitübenziliden-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)-N-(4-metil-3-sülfamoil fenil)asetamid (**Bileşik 6a-o**) türevlerinin sentezinde kullanılan 2,4-tiyazolidindion halkası, tıyoüre ve kloroasetik asidin su içerisinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Bildirilen reaksiyon mekanizmasına göre ara ürün olarak oluşan 2-imino-4-tiyazolidinon halkasının hidrolize uğraması sonucu, daha kararlı bir yapı olan 2,4-tiyazolidindion (**Bileşik 4**) kazanılmıştır (159) (Şekil 5.5.).



**Şekil 5.5.** 2,4-Tiyazolidindion halkasının sentez mekanizması.

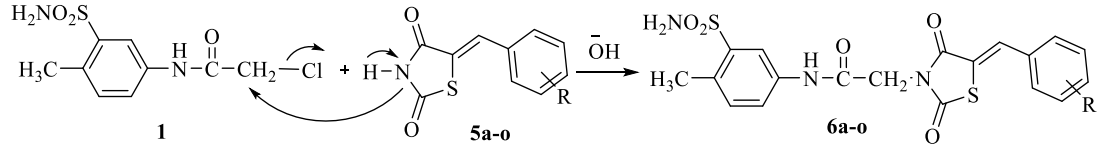
2,4-Tiyazolidindion halkasının süstitüe benzaldehytler ile sodyum metoksit varlığında *Knoevenagel* kondenzasyonu'na göre reaksiyona girmesiyle 5-süstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevleri (**Bileşik 5a-o**) elde edilmiştir (Şekil 5.6.).



**Şekil 5.6.** 5-Süstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin sentez mekanizması.

Son aşamada, 2-kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit (**Bileşik 1**) ve 5-süstitübenziliden-2,4-tiyazolidindion türevlerinin (**Bileşik 5a-o**) potasyum karbonat varlığında aseton içerisinde ısıtılması ile hedef bileşikler olan 2-(5-süstitübenziliden-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit türevleri (**Bileşik 6a-o**) %66-80 verimle elde edilmiştir. Bu aşamada, 2,4-

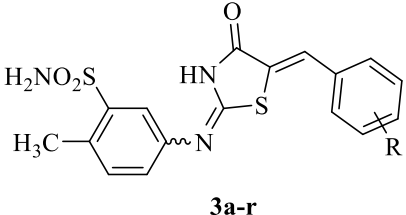
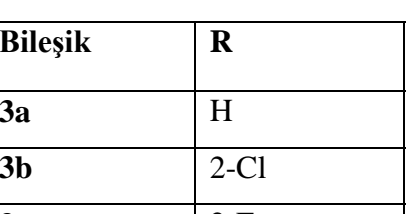
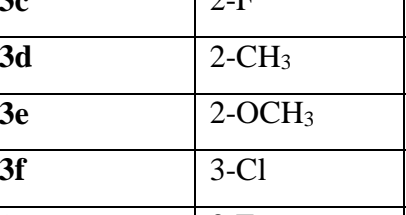
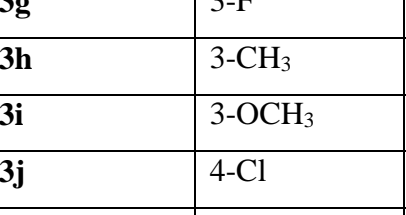
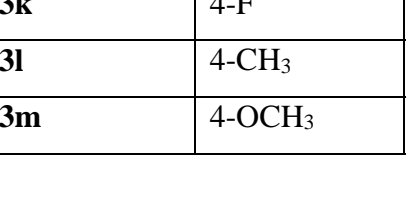
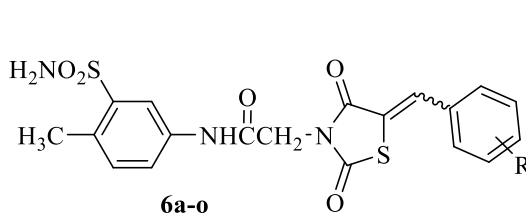
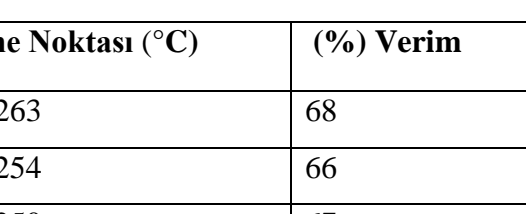
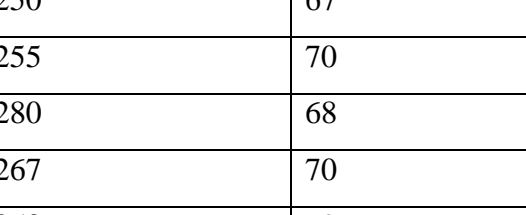
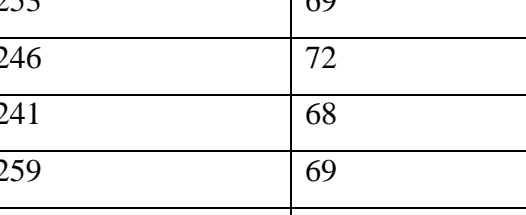
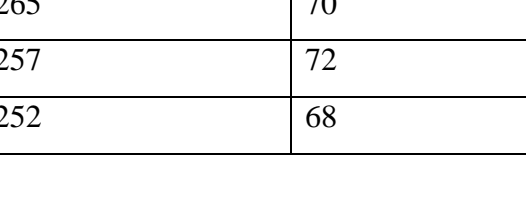
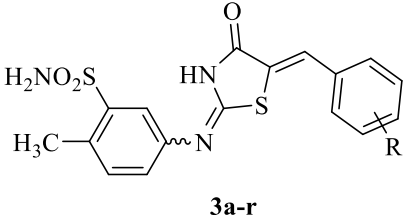
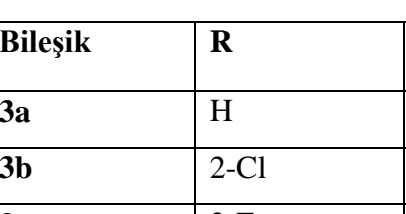
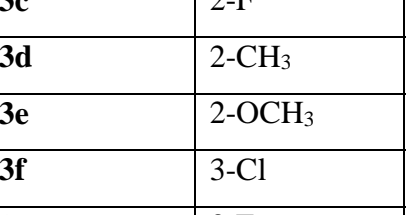
tiyazolidindion halkasındaki azot atomunun, 2-kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit yapısındaki elektrofilik metilen karbon atomuna atak yapmasıyla bir nükleofilik sübtütüsyon reaksiyonu gerçekleşmiştir (Şekil 5.7.).



**Şekil 5.7.** 2-(5-Sübtütüebenziliden-2,4-dioksotiyazolidin-3-il)-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamit türevlerinin sentez mekanizması.

Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin yapıları, erime noktaları ve yüzde verimleri Tablo 5.1’de verilmiştir.

**Tablo 5.1.** Hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve yüzde verimleri.

Bileşik	R	Erime Noktası (°C)	(%) Verim
	H	261-263	68
	2-Cl	252-254	66
	2-F	249-250	67
	2-CH <sub>3</sub>	254-255	70
	2-OCH <sub>3</sub>	278-280	68
	3-Cl	266-267	70
	3-F	252-253	69
	3-CH <sub>3</sub>	245-246	72
	3-OCH <sub>3</sub>	240-241	68
	4-Cl	258-259	69
	4-F	264-265	70
	4-CH <sub>3</sub>	256-257	72
	4-OCH <sub>3</sub>	251-252	68

**Tablo 5.1. (Devam)** Hedef bileşiklerin kimyasal yapıları, erime noktaları ve yüzde verimleri.

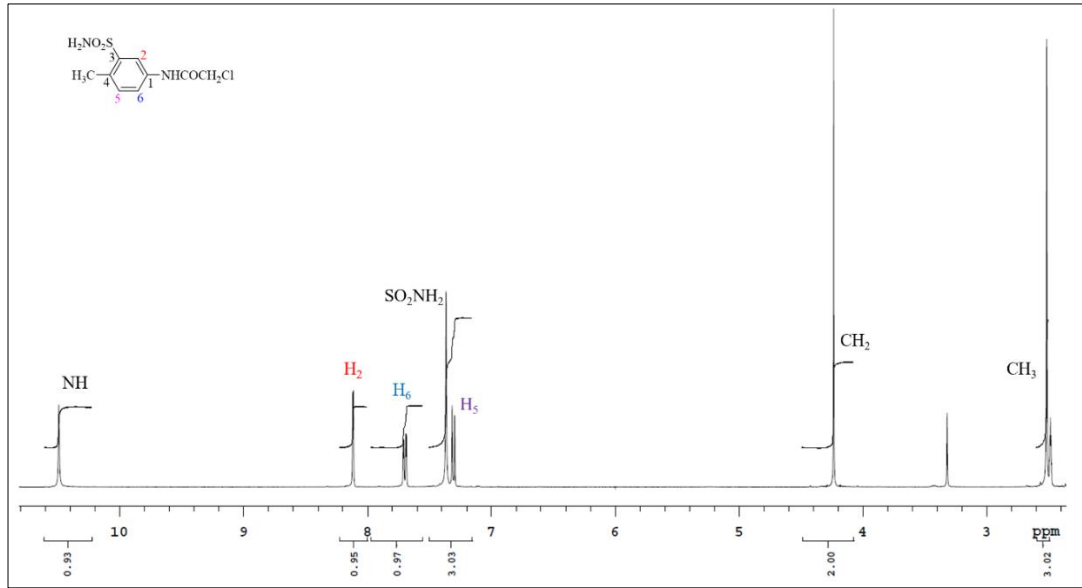
<b>3n</b>	4-CF <sub>3</sub>	235-236	67
<b>3o</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	249-250	65
<b>3p</b>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	255-256	68
<b>3r</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	252-253	68
<b>6a</b>	H	230-232	75
<b>6b</b>	2-F	236-238	70
<b>6c</b>	2-CH <sub>3</sub>	235-236	68
<b>6d</b>	2-OCH <sub>3</sub>	208-210	75
<b>6e</b>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	210-212	65
<b>6f</b>	3-F	253-254	74
<b>6g</b>	3-CH <sub>3</sub>	240-241	78
<b>6h</b>	3-OCH <sub>3</sub>	240-241	78
<b>6i</b>	4-Cl	219-220	66
<b>6j</b>	4-F	275-276	70
<b>6k</b>	4-CH <sub>3</sub>	240-241	70
<b>6l</b>	4-OCH <sub>3</sub>	237-239	80
<b>6m</b>	4-CF <sub>3</sub>	254-255	80
<b>6n</b>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	251-253	75
<b>6o</b>	4- <i>i</i> C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	210-211	80

2-Kloro-*N*-(4-metil-3-sülfamoilfenil)asetamidin (**Bileşik 1**) IR spektrumu incelediğinde, 3521 ve 3274 cm<sup>-1</sup>'de N-H gerilim, 1689 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilim, 1597, 1538, 1514 cm<sup>-1</sup>'de C=C gerilim, 1317 ve 1150 cm<sup>-1</sup>'de ise SO<sub>2</sub>'ye ait S=O gerilim titreşimleri gözlenmiştir.

**Bileşik 1**'in DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, amit protonu 10,49 ppm'de singlet, fenil halkasının 2-numaralı protonu 8,12 ppm'de dublet ( $J= 2,3$  Hz), fenil halkasının 6-numaralı protonu 7,70 ppm'de dubletin dubleti ( $J= 8,2$  Hz ve 2,3 Hz), fenil halkasının 5-numaralı protonu ise 7,31 ppm'de dublet ( $J= 8,2$  Hz) olarak gözlenmiştir. Ayrıca sülfonamid grubunda bulunan NH<sub>2</sub> protonlarına ait pikler 7,37 ppm'de 2H integralinde singlet gözlenirken, metilen protonlarına ait pikler 4,24

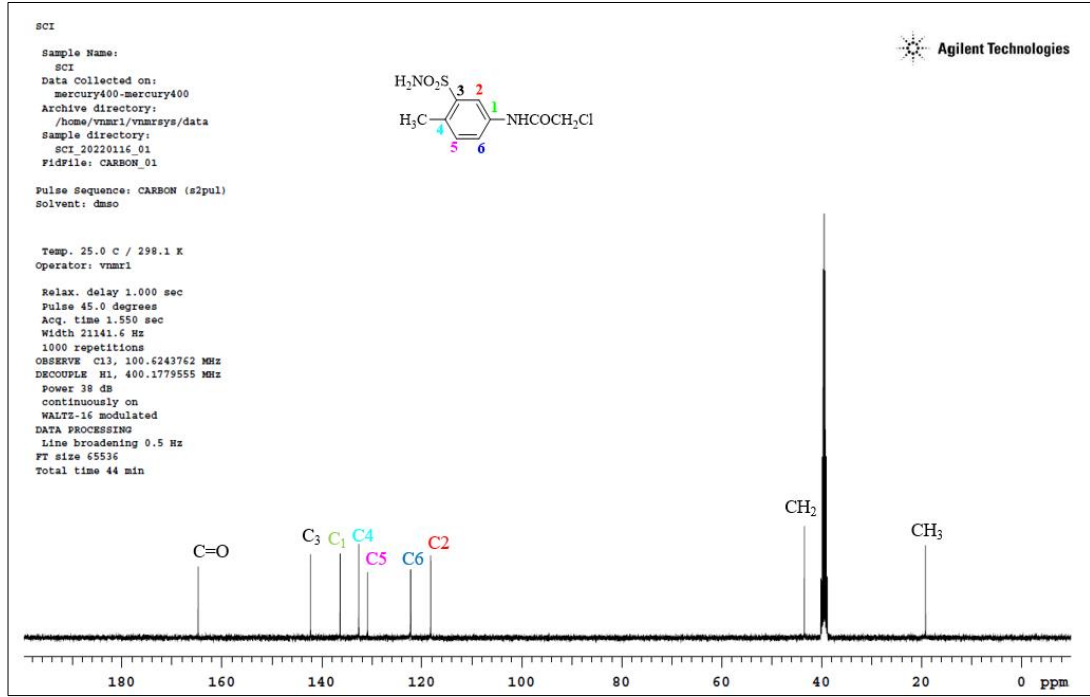


ppm’de 2H integralinde singlet, aromatik halka üzerindeki metil protonlarına ait pikler ise 2,52 ppm’de 3H integralinde singlet olarak görülmüştür (Şekil 5.8.).



**Şekil 5.8.** Bileşik 1’in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

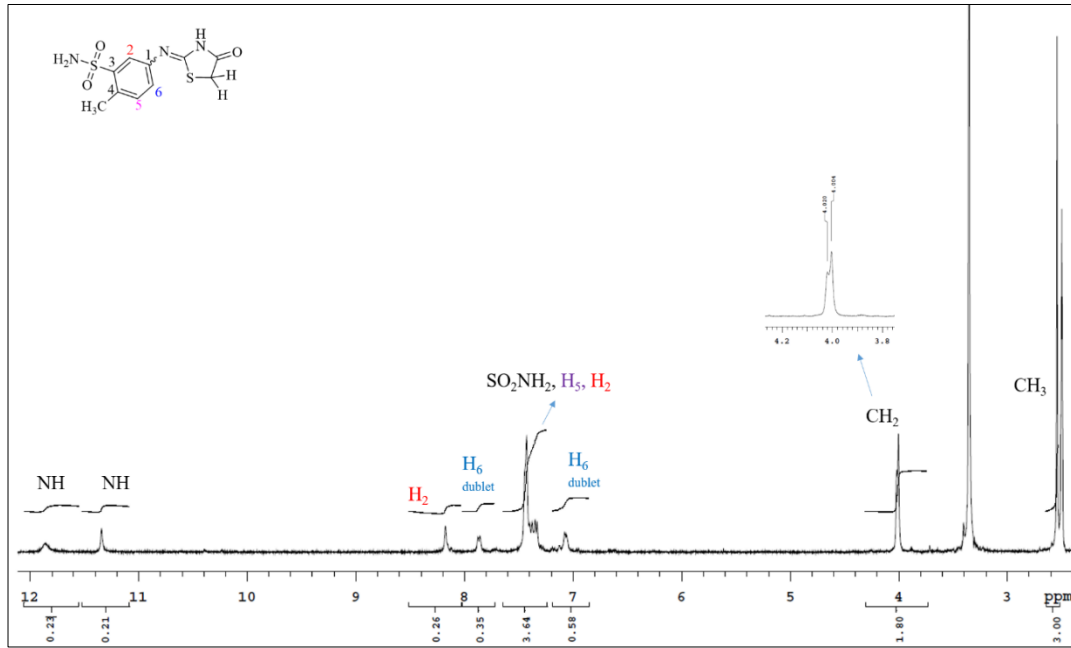
**Bileşik 1**’in DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, C=O grubu karbonu ile C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> ve C<sub>2</sub> numaralı karbon atomlarına ait pikler sırasıyla 164,79, 142,28, 136,36, 132,65, 130,86, 122,24 ve 118,21 ppm’de görülmüştür. Metilen ve metil gruplarına ait karbon atomları ise sırasıyla 43,46 ve 19,20 ppm’de pik vermiştir (Şekil 5.9.).



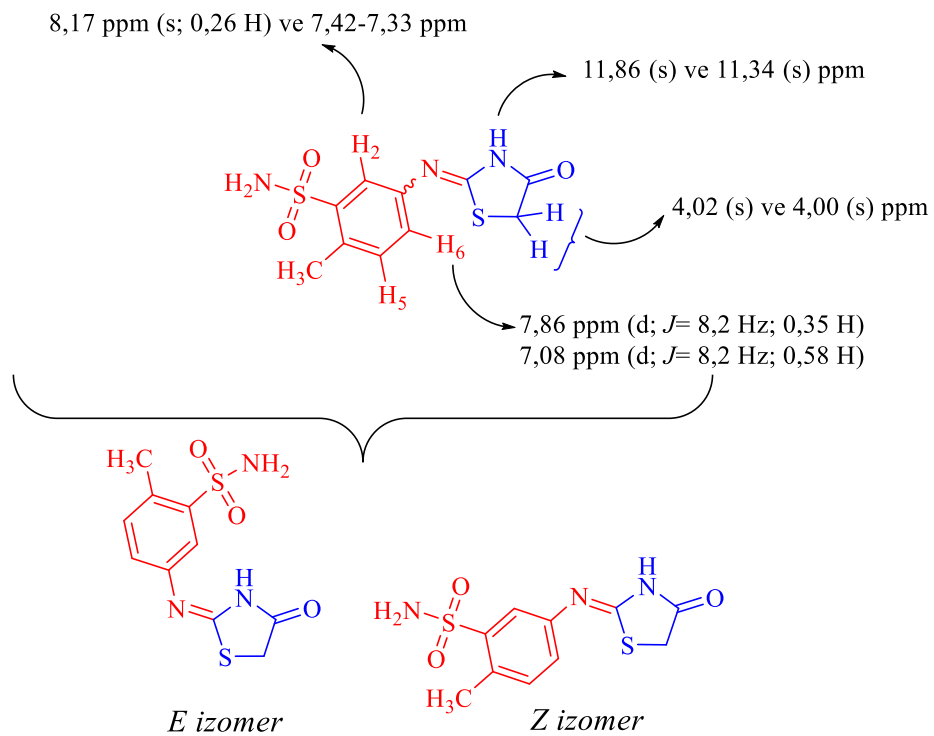
Şekil 5.9. Bileşik 1'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Bileşik 2'nin IR spektrumunda, 3351 ve 3263  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim, 1670  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilim, 1605-1511  $\text{cm}^{-1}$  aralığında C=C ve C=N gerilim, 1313 ve 1149  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise S=O gerilim titreşimleri gözlenmiştir.

Bileşik 2'nin DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, molekülde bulunan C=N bağı nedeniyle bileşiğin *E* ve *Z* izomerlerinin bir karışımı olarak elde edildiği, bu nedenle 4-tiyazolidinon halkasına ait NH protonu ile bazı aromatik protonlar ve metilen protonlarının iki farklı yerde pik verdikleri tespit edilmiştir (Şekil 5.10., Şekil 5.11.). Spektrumda, 4-tiyazolidinon halkasına ait NH protonu 11,86 ve 11,34 ppm'de iki ayrı singlet halinde gözlenirken; fenil halkasının 2-numaralı protonu 8,17 ppm'de singlet ve 7,42-7,33 ppm aralığında multipler olmak üzere iki farklı yerde pik vermiştir. Fenil halkasının 6-numaralı protonu 7,86 ppm ve 7,08 ppm'de dublet ( $J=8,2$  Hz), fenil halkasının 5-numaralı protonu ise 7,42-7,33 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Halkaya ait metilen protonları 4,02 ppm ve 4,00 ppm olmak üzere iki farklı yerde toplam 2H integral değerinde singlet, metil protonları ise 2,54 ppm'de 3H integralinde singlet olarak görülmüştür. İzomerlerden kaynaklanan kimyasal kayma değerleri Bileşik 2 yapısı üzerinde Şekil 5.10 ve Şekil 5.11'de gösterilmiştir.



Şekil 5.10. Bileşik 2'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.



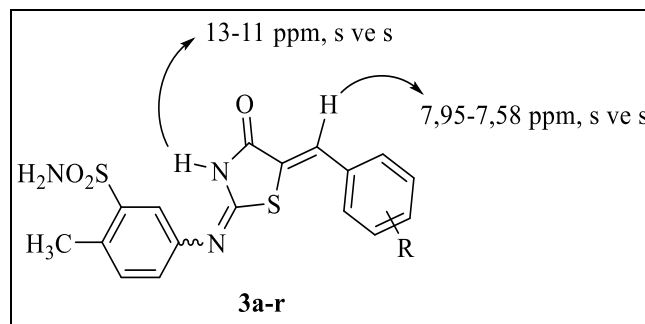
Şekil 5.11. Bileşik 2'nin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda görülen *E* ve *Z* izomerlerine ait kimyasal kayma değerleri.

4-Tiyazolidinon türevleri olan **Bileşik 3a-r**'nin IR spektrumlarında, 3353-3112  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim, 1697-1644  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilim, 1651-1481  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C ve C=N gerilim, 1337-1315 ve 1179-1145  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise S=O gerilim titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.

**Bileşik 3a-r**'nin DMSO- $\text{d}_6$  içinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, metilen protonlarına ait piklerin gözlemlenmemesi, 4-tiyazolidinon halkasına benzaldehit türevlerinin kondenzasyonunu doğrulamaktadır.

**Bileşik 3a-r**'nin yapısında *E/Z* izomerizmine sebep olacak iki tane çifte bağ bulunmaktadır. Bunlar; 4-tiyazolidinon halkasına bağlı imin yapısındaki C=N çifte bağ ile benziliden grubundaki ekzosiklik C=CH çifte bağdır. **Bileşik 3a-r**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, **Bileşik 2**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumundakine benzer şekilde, bileşiğin *E* ve *Z* izomer karışımı olmasından kaynaklanan bazı protonlara ait çift pikler görülmüştür. Bu pikler değerlendirildiğinde, **Bileşik 3a-r**'nin de izomer karışımı halinde bulunduğu ve izomer oluşumunun C=N çifte bağından kaynaklandığı, diğer çifte bağ olan C=CH bağının ise literatür bilgilerine dayanarak *Z* konfigürasyonuna sahip olduğu yorumlanmıştır.

Bileşiklerin spektrumlarında C=N bağının sebep olduğu *E/Z* izomerizmi nedeniyle, 4-tiyazolidinon halkasına ait NH protonuna ait pikler 13-11 ppm aralığında iki ayrı yayvan singlet, benziliden yapısındaki C=CH protonuna ait pikler ise 7,95-7,58 ppm aralığında iki ayrı singlet olarak gözlenmiştir (Şekil 5.12).



**Şekil 5.12.** Bileşik 3a-r'nin yapısındaki NH ve C=CH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri.

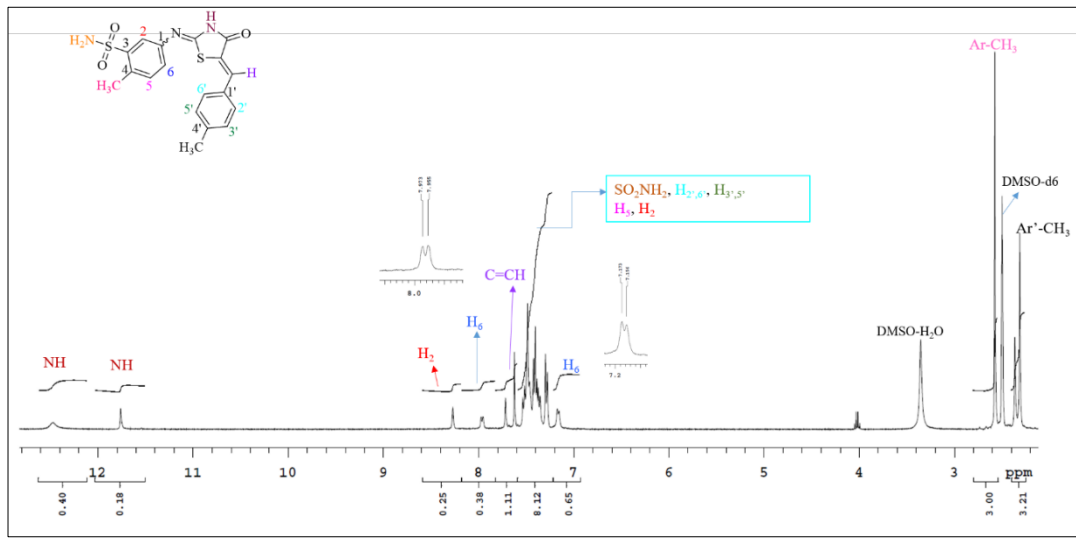
Arfeen ve ark. (308), 5-süstitübenziliden-2-imino-4-tiyazolidinon türevlerinin DMSO- $\text{d}_6$  içinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, C=CH protonlarının

7,58-7,53 ppm aralığında singlet pik verdiğini tespit etmişler ve piklerin görüldüğü kimyasal kayma değerini göz önüne alarak C=CH bağına göre molekülün *Z* konfigürasyonunda bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Araştırmacılar bu durumu, *Z* konfigürasyonunda olan bileşiklerde, 4-tiyazolidinon halkasında bulunan karbonil grubunun yarattığı manyetik anizotropik etki sebebiyle C=CH protonunun daha yüksek kimyasal kayma değerinde pik verdiğini (7,58-7,53 ppm), yapının *E* konfigürasyonunda bulunması durumunda ise söz konusu protona ait pikin daha düşük kimyasal kayma değerinde (6,30-6,20 ppm) gözlendiğini bildirerek açıklamışlardır. Vicini ve ark. (124)'nin yaptıkları benzer bir çalışmada, bir seri 5-süstitübenziliden-2-heteroarilimino-4-tiyazolidinon türevinin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelenmiş ve C=CH protonunun 7,87-7,70 ppm aralığında singlet olarak pik verdiği tespit edilerek C=CH çifte bağına göre bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda buldukları ileri sürülmüştür.

Hedef bileşikler olan **Bileşik 3a-r**'nin benziliden yapısındaki ekzosiklik C=CH protonlarının kimyasal kayma değerleri, literatürde benzer yapıdaki moleküllerde bulunan C=CH protonlarının kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmış ve **Bileşik 3a-r**'ye ait ekzosiklik C=CH bağına *Z* konfigürasyonunda olduğu sonucuna varılmıştır. Spektrumlarda C=CH protonlarının iki farklı yerde pik vermesinin sebebinin, C=N bağına varlığı nedeniyle bileşiklerin *E* ve *Z* izomerleri halinde bulunmasının bir sonucu olduğu düşünülmüştür. Spektrum bulguları ve literatür verilerine dayanarak, bileşiklerin *2E,5Z* ve *2Z,5Z* olmak üzere iki farklı konfigürasyonda ve izomer karışımı halinde bulunabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, **Bileşik 3a-r**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> protonları ile aromatik halka protonlarına ait pikler sırasıyla 7,66-7,14 ppm ve 8,35-6,89 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Benzen-sülfonamid halkası üzerinde bulunan metil protonları ise 2,60-2,54 ppm aralığında singlet olarak pik vermiştir.

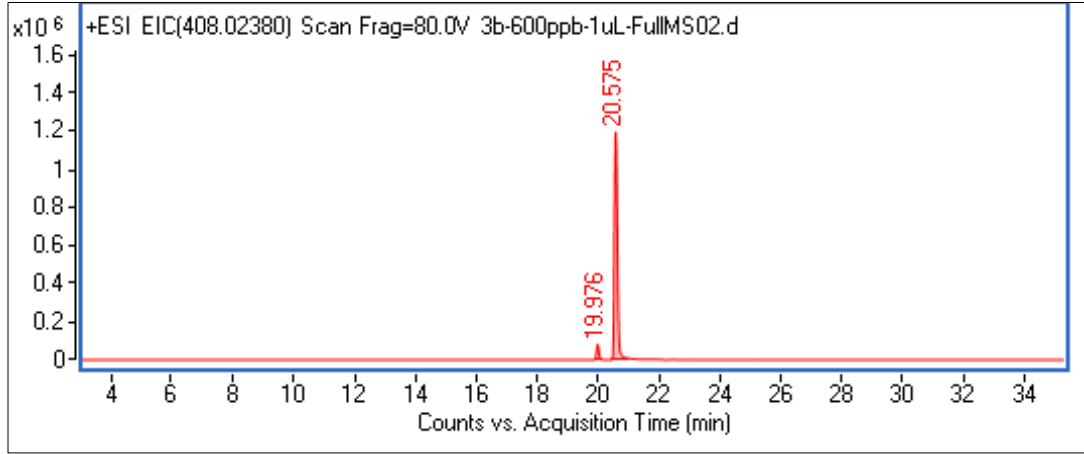
**Bileşik 3l**'nin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, 4-tiyazolidinon halkasındaki NH protonuna ait pikler 12,47 ve 11,76 ppm'de iki yayvan singlet olarak tespit edilmiştir. Benzen-sülfonamid halkasındaki 2-numaralı protonun iki farklı kimyasal kayma değerinde (8,27 ppm ve 7,53-7,27 ppm) pik verdiği gözlenmiştir. Halkanın 6-numaralı protonuna ait pikler 7,96 ppm ve 7,16 ppm'de iki

ayrı dublet ( $J=7,2$  Hz ve  $6,8$  Hz, sırasıyla) olarak gözlenirken;  $C=CH$  protonunun  $7,71$  ve  $7,62$  ppm'de iki ayrı singlet olarak pik verdiği tespit edilmiştir. Moleküldeki  $SO_2NH_2$  protonları ile benziliden halkasında  $2'$ -,  $3'$ -,  $5'$ - ve  $6'$ -numaralı konumlarda bulunan protonlara ait pikler  $7,53$ – $7,27$  ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Ayrıca, benzensülfonamid halkası üzerinde bulunan metil grubu protonlarının  $2,57$  ppm'de singlet olarak, benziliden halkasının  $4'$ -numaralı konumundaki metil grubu protonlarının ise  $2,36$  ve  $2,31$  ppm'de iki ayrı singlet olarak pik verdiği görülmüştür (Şekil 5.13.).



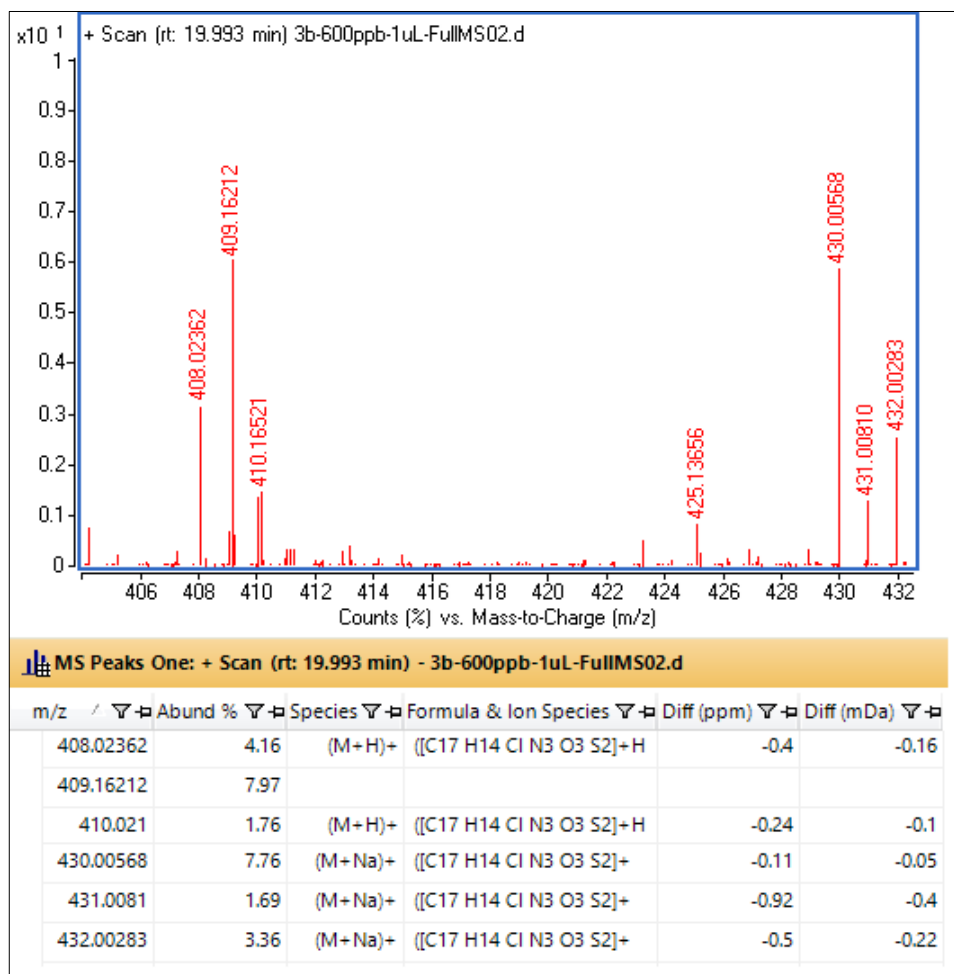
Şekil 5.13. Bileşik 31'nin  $^1H$ -NMR spektrumu.

4-Tiyazolidinon türevi hedef bileşiklerde izomerlerin varlığını aydınlatmak amacıyla, biyolojik aktivite sonuçlarına göre en aktif bileşik olan **3b**'nin LC-HRMS analizi yapılmıştır. Yalnızca belirlenen  $m/z$  değerinin saptandığı bir kütle spektrometri tarama yöntemi olan seçilmiş iyon izleme (*Selected ion monitoring-SIM*) metodu kullanılmış, **Bileşik 3b**'nin protonlanmış moleküler iyon kütle ( $m/z$ :  $408,0238$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>) sisteme girilerek taranan kütleyle sahip iyonların gözleendiği kromatogram (*Extracted ion chromatogram*) elde edilmiştir. Kromatogramda retensiyon zamanları  $19,976$ . ve  $20,575$ . dakika olan birbirine yakın iki pikin varlığı tespit edilmiştir (Şekil 5.14.).



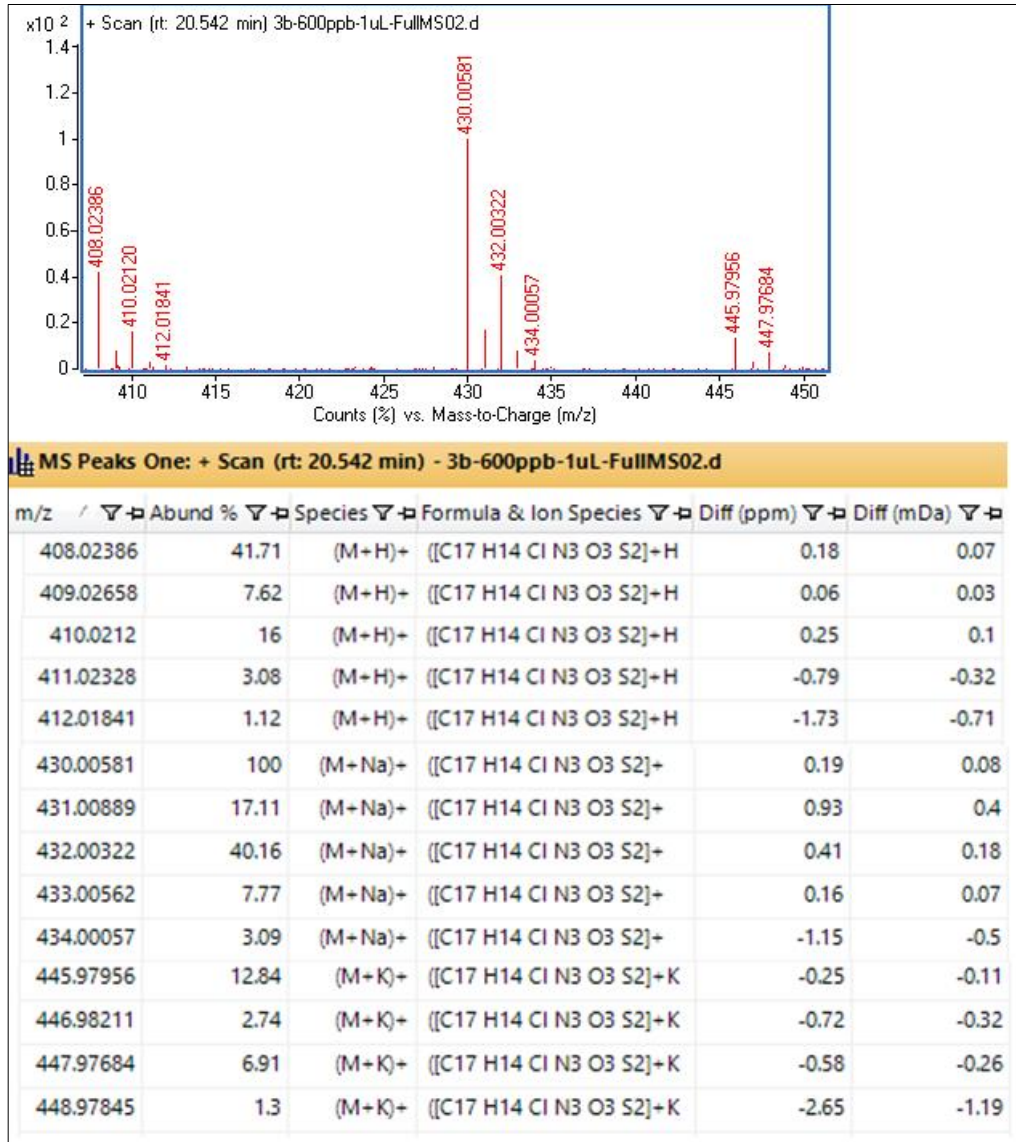
**Şekil 5.14.** Bileşik 3b'nin LC-HRMS kromatogramı.

Her bir pikin HRMS spektrumları incelendiğinde, piklere karşılık gelen bileşiklerin birbiri ile aynı molekül ağırlığına ve kapalı molekül formülüne sahip oldukları değerlendirilmiştir. Böylece bileşiğin iki izomer karışımı halinde bulunduğu doğrulanmıştır. Spektrumlarda moleküler iyon pikinin  $[M+H]^+$  yanı sıra klor atomunun varlığını kanıtlayan  $[(M+2)+H]^+$  izotop piki ile  $[M+Na]^+$ ,  $[(M+2)+Na]^+$ ,  $[M+K]^+$  ve  $[(M+2)+K]^+$  iyonlarına ait pikler gözlenmiştir (Şekil 5.15. ve Şekil 5.16.).



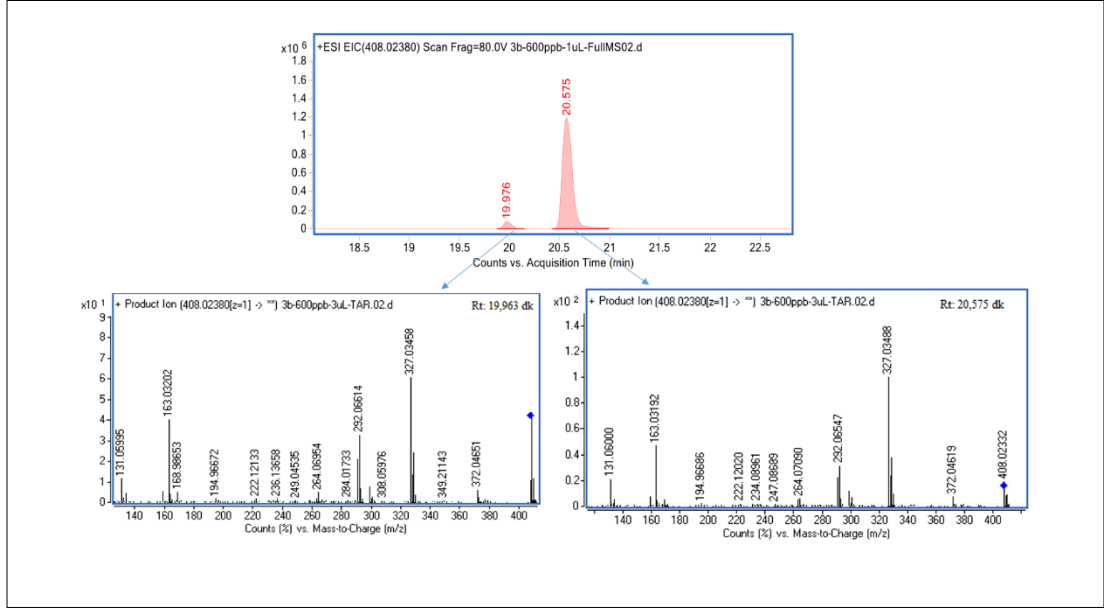
Şekil 5.15. Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu (Rt: 19,993 dk).





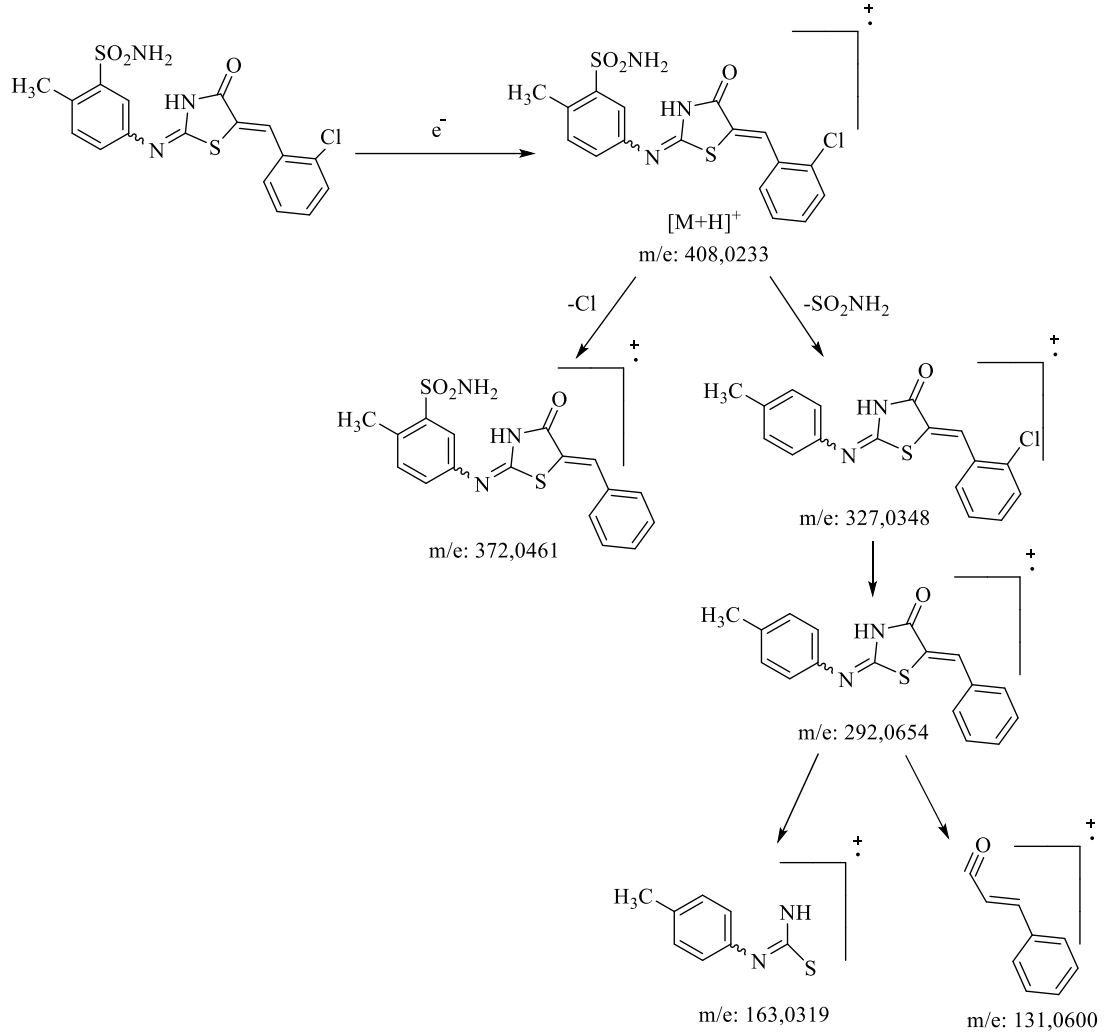
**Şekil 5.16.** Bileşik 3b'nin HRMS spektrumu (Rt: 20,542 dk).

Ayrıca, kütleleri tayin edilen izomerlere 30 eV değerinde çarpışma enerjisi uygulanmış ve MS/MS spektrumlarında farklı bağıl bolluklarda aynı m/z değerlerine sahip parçalanma ürünlerine ait iyon pikleri gözlenmiştir (Şekil 5.17.).



**Şekil 5.17.** Bileşik 3b'nin MS/MS spektrumları.

Molekülden klor atomu ve sülfonamit grubunun ayrılması ile oluşan piklerin yanı sıra tiyazolidinon halkasının 1-5 ile 3-4 bağlarındaki kırılmalar sonucu oluşan iyonlara ait pikler tespit edilmiştir (Bileşik 5.18.).

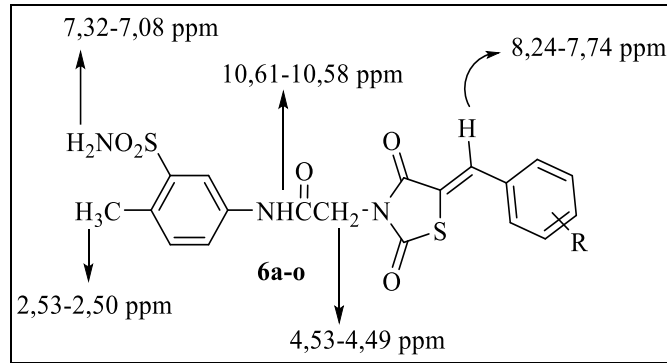


**Şekil 5.18.** Bileşik 3b'nin kütle spektrumunda m/z değerlerine göre oluşması öngörülen parçalanma ürünleri.

2,4-Tiyazolidindion türevlerinin (**Bileşik 6a-o**) IR spektrumlarında, 3356-3208  $\text{cm}^{-1}$ 'de N-H gerilim, 1751-1663  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilim, 1610-1486  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=C gerilim, 1382-1316 ve 1159-1117  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise S=O gerilim titreşimlerine ait sinyaller gözlenmiştir.

**Bileşik 6a-o**'nun DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları incelendiğinde, amit NH protonlarının 10,61-10,58 ppm aralığında singlet olarak pik verdikleri gözlenmiştir. Singlet olarak 8,13-7,95 ppm aralığında görülen ve C=CH protonuna ait olduğu değerlendirilen piklerin kimyasal kayma değerleri literatürde mevcut benzer moleküllere ait piklerin kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır. Çeşitli çalışmalarda, 2,4-tiyazolidindion halkasının 5-numaralı konumunda aril ya da

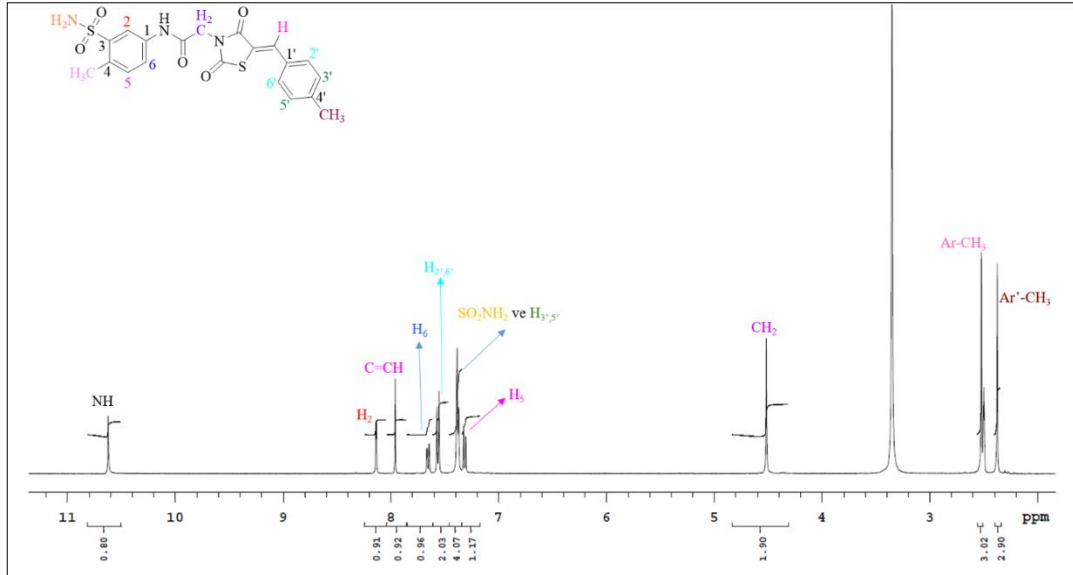
heteroaril yapısı taşıyan bileşiklerde bulunan C=CH protonunun 8,24-7,74 ppm aralığında pik verdiği görülmüş ve bu kimyasal kayma değerlerine dayanarak bileşiklerin *Z* konfigürasyonunda oldukları bildirilmiştir (210, 214). Spektrum bulguları ve literatür bilgileri ışığında, **Bileşik 6a-o**'nun (**Bileşik 6e** hariç) *Z* konfigürasyonunda buldukları düşünülmektedir. Yapısında 2-etoksibenziliden grubu taşıyan **Bileşik 6e**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, amit protonu 10,61 ppm ve 10,55 ppm değerlerinde iki ayrı singlet olarak görülmüştür. C=CH Protonuna ait pikler ise 8,32 ppm ve 8,15 ppm olmak üzere iki ayrı singlet halinde gözlenmiştir. Ayrıca **Bileşik 6e**'nin farklı hareketli fazlar kullanılarak yapılan ince tabaka kromatografisinde, birbirine yakın iki lekenin varlığı tespit edilmiştir. Bu bulgulara göre; **Bileşik 6e**'nin *E* ve *Z* izomerlerin karışımı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. **Bileşik 6a-o**'nun <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, aromatik halka ve sülfonamit grubundaki protonlar sırasıyla 7,54-7,28 ppm ve 7,32-7,08 ppm'de multipler olarak gözlenmiştir. Metilen protonları 4,53-4,49 ppm'de 2H integralinde singlet, benzensülfonamit halkasına ait metil protonları ise 2,53-2,50 ppm aralığında 3H integralinde singlet olarak belirlenmiştir (Şekil 5.19.).



**Şekil 5.19.** Bileşik 6a-o'nun <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri.

**Bileşik 6k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu değerlendirildiğinde, amit protonu, fenil halkasının 2-numaralı protonu ve C=CH protonuna ait pikler sırasıyla 10,62 ppm, 8,13 ppm ve 7,96 ppm değerlerinde singlet olarak tespit edilmiştir. Fenil halkasının 6-numaralı protonu 7,65 ppm'de dubletin dubleti ( $J = 8$  Hz ve 2,4 Hz), 5-numaralı protonu ise 7,31 ppm değerinde dublet ( $J = 8,4$  Hz) olarak gözlenmiştir. Sülfonamit grubuna ait protonlar ve fenil halkasının 3- ve 5-numaralı protonları 7,39-7,37 ppm aralığında multipler olarak gözlenirken, fenil halkasının 2' - ve 6' -numaralı protonları

7,56 ppm'de 2H integral değerinde dublet ( $J= 8,4$  Hz) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, metilen protonları 4,51 ppm'de 2H integral değerinde singlet, benzensülfonamid halkası üzerindeki metil protonları ile fenil halkasının 4'-numaralı konumunda yer alan metil protonlarına ait pikler sırasıyla 2,52 ppm ve 2,37 ppm'de 3H integral değerlerinde singlet olarak belirlenmiştir (Şekil 5.20.).

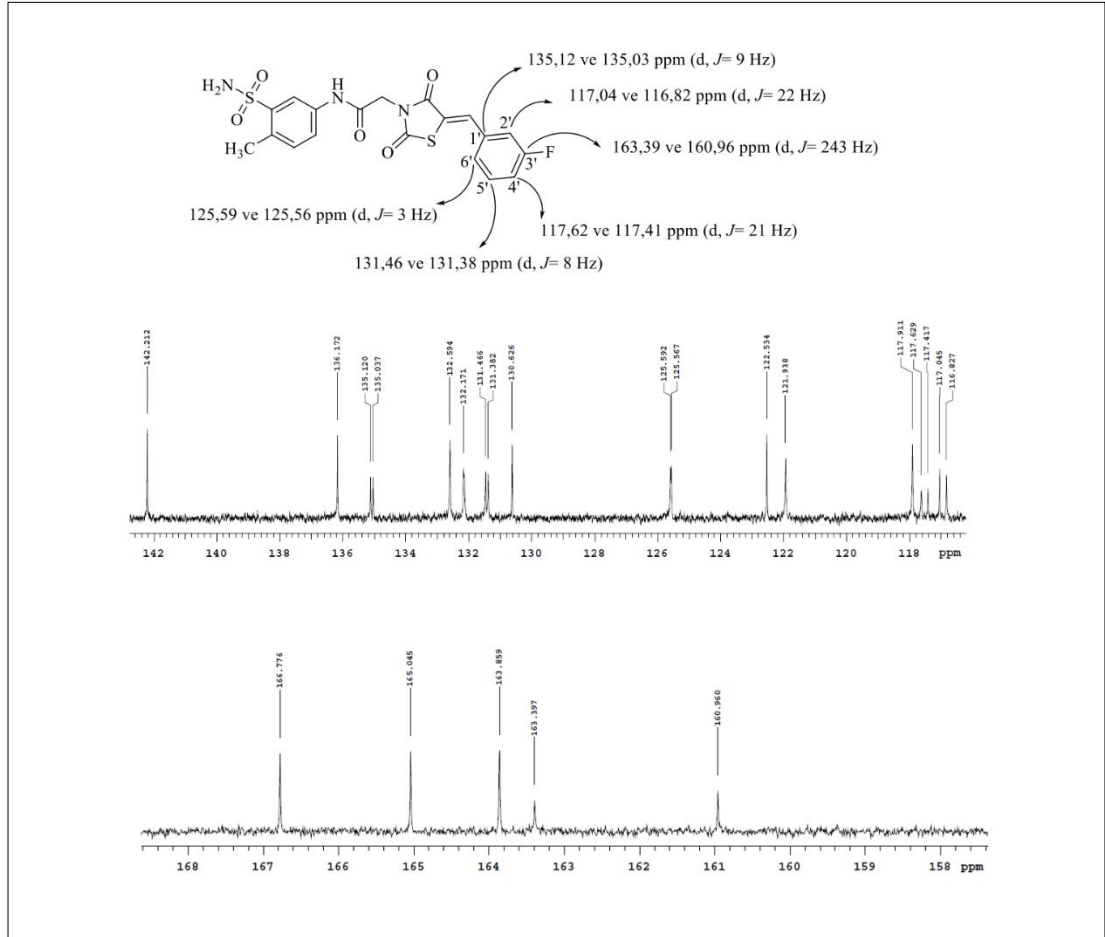


Şekil 5.20. Bileşik 6k'nın  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.

**Bileşik 6a-o**'nun DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları incelendiğinde; amit ve 2,4-tiyazolidindion halkasında bulunan karbonil grubu karbonlarına ait pikler 167,88-163,53 ppm aralığında gözlenmiştir. 2-Metilbensensülfonamid halkasına ait 3-numaralı karbon atomu 142,82-142,21 ppm aralığında pik vermiştir. Metilen ve metil grubu karbon atomlarına ait pikler ise sırasıyla 44,57-43,49 ppm ve 19,70-19,14 ppm aralığında tespit edilmiştir.

Flor süstitüenti taşıyan türevlerin (**Bileşik 6b**, **6f** ve **6j**)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında, flor atomuna komşu aromatik karbonlara ait piklerde yarılmalarda meydana geldiği görülmüştür. **Bileşik 6f**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde, flor atomunun doğrudan bağlı bulunduğu 3'-numaralı karbon atomu 163,39 ve 160,96 ppm değerlerinde dublet ( $J= 243$  Hz), 4'-numaralı karbon atomu 117,62 ve 117,41 ppm'de dublet ( $J= 21$  Hz), 2'-numaralı karbon atomu ise 117,04 ve 116,82 ppm değerlerinde dublet ( $J= 22$  Hz) olarak gözlenmiştir. Flor süstitüentine üç karbon atomu uzaklıkta yer alan 1'-numaralı karbon atomu 135,12 ve 135,03 ppm'de dublet ( $J= 9$  Hz) ve 5'-

numaralı karbon atomu ise 131,46 ve 131,38 ppm değerlerinde dublet ( $J= 8$  Hz) olarak tespit edilmiştir. Flor atomuna en uzak konumda olan 6'-numaralı karbon atomu ise 125,59 ve 125,56 ppm değerlerinde dublet ( $J= 3$  Hz) olarak görülmüştür (Şekil 5.21.).



Şekil 5.21. Bileşik 6f'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu ve flor atomuna komşu aromatik karbonlara ait kimyasal kayma değerleri.

## 5.2. Biyolojik Aktivite Bulgularının Değerlendirilmesi

### 5.2.1 CAIX İnhibitör Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerin (Bileşik 3a-r ve 6a-o), CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri referans bileşikler olan dorzolamit ve asetazolamit ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Biyolojik aktivite sonuçları incelendiğinde, 4-tiyazolidinon türevi bileşiklerin (Bileşik 3a-r) CAIX enzimini 0,035 ila 1,385  $\mu\text{M}$  arasında değişen  $\text{IC}_{50}$  değerleri ile

inhibe ettikleri görülmüştür. Fenil halkasının 2-numaralı konumunda klor taşıyan **Bileşik 3b** ( $IC_{50}= 0,035 \mu M$ ), serinin en aktif türevi olarak belirlenmiş ve referans bileşik olan asetazolamitten ( $IC_{50}= 0,042 \mu M$ ) daha güçlü CAIX inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Fenil halkasına getirilen halojen sübstitüsyonunun enzim inhibisyonu üzerindeki etkisi incelendiğinde, fenil halkasında klor atomu taşıyan türevlerin (**Bileşik 3f**  $IC_{50}= 0,135 \mu M$ , **Bileşik 3j**  $IC_{50}= 0,324 \mu M$ ) yüksek aktiviteye sahip olduğu; klor sübstitüenti yerine flor getirilmesi durumunda (**Bileşik 3c**  $IC_{50}= 0,415 \mu M$ , **Bileşik 3g**  $IC_{50}= 1,183 \mu M$ , **Bileşik 3k**  $IC_{50}= 0,517 \mu M$ ) CAIX inhibitör aktivitenin azaldığı tespit edilmiştir. Öte yandan, fenil halkasının 4-numaralı konumunda triflorometil grubu taşıyan **Bileşik 3n**'nin ( $IC_{50}= 0,155 \mu M$ ) flor atomu taşıyan türevlere kıyasla daha güçlü CAIX inhibitör etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Alkil sübstitüsyonunun CAIX inhibisyonu üzerindeki etkisi incelendiğinde, fenil halkasının 3-numaralı konumunda metil grubu taşıyan **Bileşik 3h** ( $IC_{50}= 0,179 \mu M$ ), umut vadeden inhibitör etkisi ile dikkat çekerken, metil grubunun fenil halkasının 2- veya 4-numaralı konumlarına getirilmesi ile aktivitede belirgin azalma görülmüştür. Öte yandan, fenil halkasının 4-numaralı konumundaki metil (**Bileşik 3l**,  $IC_{50}= 1,385 \mu M$ ) yerine, etil (**Bileşik 3o**,  $IC_{50}= 0,073 \mu M$ ) veya izopropil (**Bileşik 3r**,  $IC_{50}= 0,242 \mu M$ ) gruplarının getirilmesi ile CAIX inhibitör etkide artış gözlenmiştir. Yapısında 2-metoksi grubu taşıyan **Bileşik 3e**'nin  $0,086 \mu M$   $IC_{50}$  değeri ile CAIX üzerinde güçlü inhibitör etki gösterdiği belirlenmiştir. Metoksi grubunun 3- veya 4-numaralı konumlara getirilmesi (**Bileşik 3i**,  $IC_{50}= 0,93 \mu M$ , **Bileşik 3m**,  $IC_{50}= 0,284 \mu M$ ) ile aktivitede düşüş gözlenirken, 4-numaralı konuma etoksi grubunun getirilmesi (**Bileşik 3p**,  $IC_{50}= 0,120 \mu M$ ) durumunda inhibitör aktivitede yaklaşık iki kat artış gözlenmiştir.

2,4-Tiyazolidindion türevleri olan **Bileşik 6a-o**'nun,  $0,041$  ila  $4,227 \mu M$  arasında değişen  $IC_{50}$  değerleri ile CAIX inhibitör etki sergiledikleri değerlendirilmiştir. Fenil halkasının 4-numaralı konumunda klor atomu taşıyan **Bileşik 6i** ( $IC_{50}= 0,041 \mu M$ ), serinin en aktif üyesi olarak belirlenmiş ve referans bileşik olan asetazolamit ( $IC_{50}= 0,042 \mu M$ ) ile benzer CAIX inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Fenil halkasının 2-numaralı konumunda metoksi grubu taşıyan **Bileşik 6d** ( $IC_{50}= 0,059 \mu M$ ) ve 3-numaralı konumunda metil grubu taşıyan **Bileşik 6g** ( $IC_{50}= 0,069 \mu M$ ) ise serinin en aktif diğer iki üyesi olarak belirlenmiştir. Metoksi grubunun, fenil halkasının 2-numaralı konumu yerine, 3- veya 4-numaralı

konumuna getirilmesi (**Bileşik 6h**,  $IC_{50}= 2,214 \mu M$  ve **Bileşik 6l**,  $IC_{50}= 0,149 \mu M$ , sırasıyla) ya da etoksi grubu ile değiştirilmesi sonucu (**Bileşik 6e**,  $IC_{50}= 0,47 \mu M$ ) aktivitede düşüş gözlenmiştir. Alkil sübstitüsyonunun aktiviteye etkisi değerlendirildiğinde; fenil halkasının 4-numaralı konumunda etil veya izopropil grubu taşıyan türevler (**Bileşik 6n**,  $IC_{50}= 0,092 \mu M$  ve **Bileşik 6o**,  $IC_{50}= 0,832 \mu M$ , sırasıyla) metil grubu taşıyan türeve (**Bileşik 6k**,  $IC_{50}= 1,323 \mu M$ ) göre daha güçlü CAIX inhibitör aktivite sergilemişlerdir.

### 5.2.2. VEGFR-2 İnhibitör Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

En güçlü CAIX inhibitör etki gösteren **Bileşik 3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**'nin, VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri, referans bileşik sorafenib ile kıyaslanarak incelenmiştir. 2,4-Tiyazolidindion halkası ve fenil halkasının 4-numaralı konumunda klor taşıyan **Bileşik 6i**'nin ( $IC_{50}= 0,048 \mu M$ ) sorafenibden ( $IC_{50}= 0,065 \mu M$ ) daha güçlü VEGFR-2 inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. **Bileşik 3a** ve **3b** ise sırasıyla  $0,095 \mu M$  ve  $0,093 \mu M$   $IC_{50}$  değerleri ile VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerinde güçlü inhibitör etki gösteren diğer türevler olarak belirlenmiştir. **Bileşik 3o** ( $IC_{50}= 0,116 \mu M$ ), **6d** ( $IC_{50}= 0,161 \mu M$ ) ve **6g**'nin ( $IC_{50}= 0,254 \mu M$ ) ise dikkate değer inhibitör aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

### 5.2.3. MCF-7 Meme Kanseri Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Etkilerin Değerlendirilmesi

**Bileşik 3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**'nin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkileri, MTT testi ile incelenmiştir. Elde edilen bulgulara göre, **Bileşik 3b** ( $IC_{50}= 21,32 \mu M$ ) ve **6i**'nin ( $IC_{50}= 22,33 \mu M$ ) MCF-7 hücrelerine karşı diğer bileşiklerden daha güçlü sitotoksik etki gösterdikleri saptanmıştır.

### 5.2.4. 3T3 Fare Fibroblast Hücre Hattına Karşı Sitotoksik Etkilerin Değerlendirilmesi

**Bileşik 3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**'nin sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri 3T3 fare fibroblast hücre hatlarına karşı MTT testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, bileşiklerin  $20 \mu M$ 'a kadar hücreler üzerinde sitotoksik etki



göstermediği, ancak **Bileşik 3b**, **6d**, **6g** ve **6i**'nin artan konsantrasyonlarında hücre canlılığını azalttıkları tespit edilmiştir.

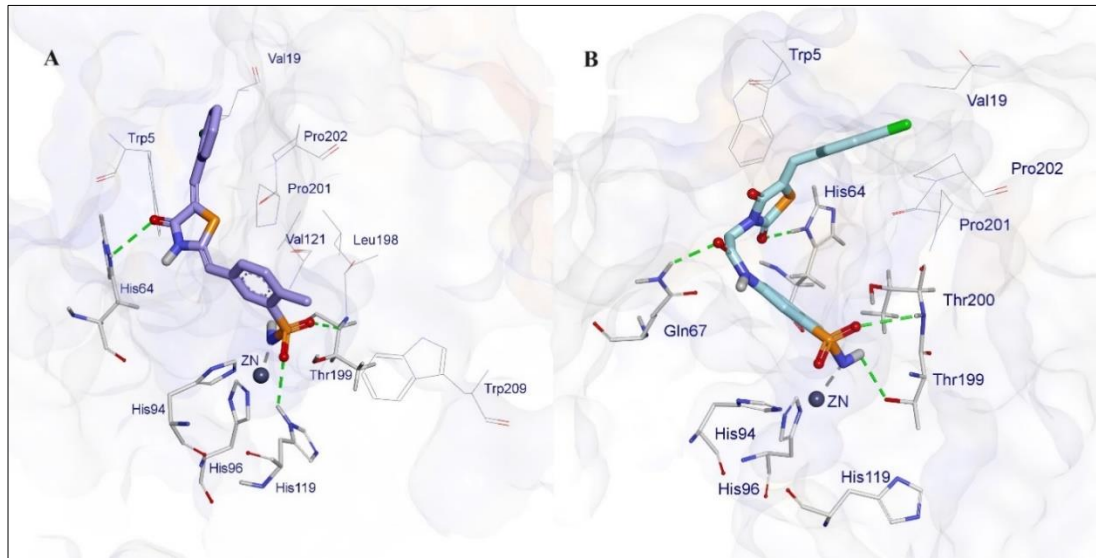
### 5.3. Moleküler Modelleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerin CAIX (PDB: 3IAI) ve VEGFR-2 (PDB: 4ASD) aktif bölgeleri ile oluşturdukları potansiyel bağlanma modlarını göstermek, ayrıca enzim aktif bölgelerinde bulunan esansiyel amino asitler ile etkileşimlerini moleküler düzeyde incelemek amacıyla AutoDock 4.2 programı kullanılarak moleküler kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Uygulanacak prosedürün doğrulanması amacıyla CAIX (PDB: 3IAI) x-ray kristal yapısında bulunan asetazolamit ve VEGFR-2 (PDB: 4ASD) x-ray kristal yapısında yer alan sorafenib, ilgili enzim aktif bölgelerine yeniden yerleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda asetazolamit ve sorafenibin kokristalize konformasyonlarına (RMSD değerleri sırasıyla 1,08 ve 0,71 Å) benzer pozlar üretildiği görülmüştür. RMSD değeri; mesafelerine bağlı olarak iki molekülün üst üste çakıştırılabilme yeteneğini ifade etmektedir. Genellikle, RMSD, bir hesaplama yöntemi (örneğin, docking) tarafından bilinen bir kristalografik bağlanma pozunun ne kadar iyi yeniden üretildiğini ölçmek için kullanılmaktadır. Bu durumda, gerçek bağlanma pozuna göre düşük bir RMSD değeri (ideal olarak 1.5 Å'dan düşük, tercihen 1 Å'dan düşük) iyi kabul edilmekte ve doğru pozun iyi bir şekilde yeniden üretildiğini göstermektedir (309). Yeniden kenetleme çalışmaları sonucunda düşük RMSD değerlerine ulaşılmıştır.

Biyolojik aktivite sonuçlarına göre, CAIX ve VEGFR-2 enzimleri üzerinde en güçlü inhibitör etkiyi gösteren 4-tiyazolidinon türevi **Bileşik 3b** ve 2,4-tiyazolidindion türevi **Bileşik 6i** için moleküler modelleme kenetleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. **Bileşik 3a-r**'nin konfigürasyonları *2E,5Z* ve *2Z,5Z* olarak belirlendiği için, **Bileşik 3b**'nin moleküler kenetleme çalışmaları bileşiğin her iki konfigürasyonu için yapılmıştır. Sonuçlara göre, **Bileşik 3b**'nin *2Z,5Z* konfigürasyonunda daha düşük bağlanma enerjileri ( $\Delta G$ ) elde edilmiş ve CAIX ile VEGFR-2'nin aktif bölgelerine bu konfigürasyonda daha iyi yerleştiği belirlenmiştir. **Bileşik 3b**'nin *2Z,5Z* konfigürasyonundaki etkileşimleri incelenmiştir.

Asetazolamidin, sülfonamid grubu aracılığı ile CAIX enziminin katalitik bölgesinde bulunan ve His94, His96 ve His119 amino asitleri tarafından koordine edilen  $Zn^{2+}$  ile bağlanmanın yanı sıra, Thr199 ve Thr200 amino asitleri ile hidrojen bağları oluşturduğu bilinmektedir (284). **Bileşik 3b** ve **6i**'nin CAIX enziminin aktif bölgesi ile etkileşimleri incelendiğinde, her iki bileşiğin yapısında bulunan 2-metilbensülfonamidin enzimin katalitik boşluğuna yerleştiği; His94, His96 ve His119 amino asitleri ile koordine olan  $Zn^{2+}$  iyonu ile etkileşimde bulunduğu belirlenmiştir. **Bileşik 3b**'nin sülfonamid grubundaki S=O aracılığıyla His119 ve Thr199 ile, 4-tiyazolidinona ait C=O aracılığıyla ise His64 ile hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür. Ayrıca **Bileşik 3b**, Trp5, Val19, Val121, Leu198, Pro201 ve Pro202 ile  $\pi$ -alkil,  $\pi$ -sülfür,  $\pi$ -sigma gibi hidrofobik etkileşimlerde bulunmuştur. **Bileşik 6i**'nin moleküler kenetleme sonuçları incelendiğinde, sülfonamid yapısındaki NH ile Thr199 ve S=O ile Thr200 arasında hidrojen bağı tespit edilmiştir. Bileşiğin ayrıca, 2,4-tiyazolidindion halkası ve amit zinciri aracılığıyla His64 ve Glu67 ile hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür. Bu etkileşimlere ek olarak, 2,4-tiyazolidindion ve 4-klorofenil ile Trp5, Val19, Pro201 ve Pro202 arasında  $\pi$ -sülfür,  $\pi$ -alkil ve  $\pi$ -sigma gibi hidrofobik etkileşimler gözlenmiştir (şekil 5.22.).



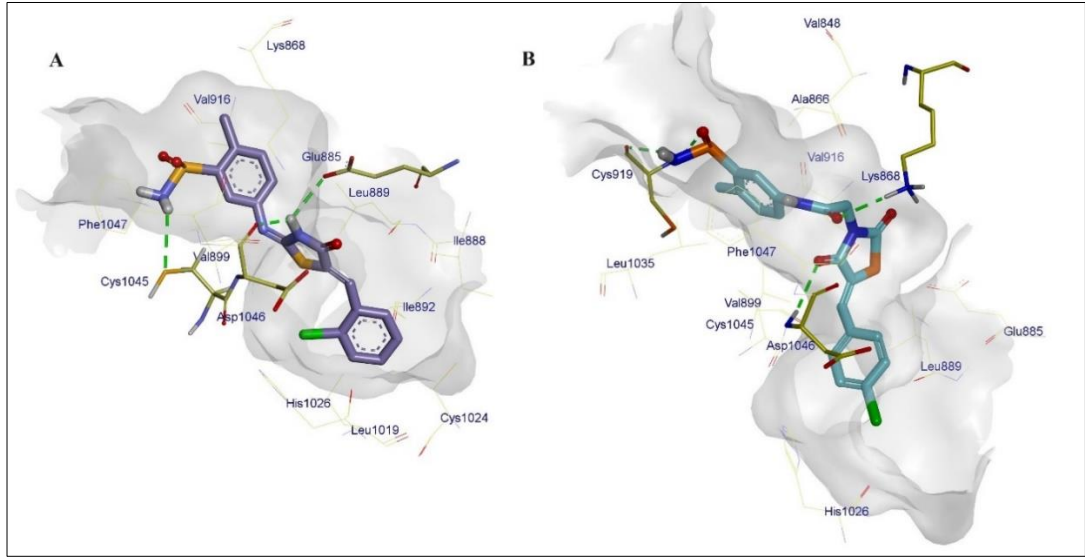
**Şekil 5.22.** Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin CAIX enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.

VEGFR-2'nin (PDB: 4ASD) x-ray kristal yapısında sorafenib, piridin yapısı ile ATP bağlanma bölgesinde bulunan Cys919 ile ve üre zinciri ile ATP bağlanma

bölgesi yakınındaki Glu885 ve DFG (Asp-Phe-Gly) motifinde yer alan Asp1046 ile hidrojen bağları yapmaktadır. Ayrıca, fenoksi ve 4-kloro-3-triflorofenil halkaları üzerinden Val848, Ala866, Leu889, Val916, Leu1035, Cys1045 ve Phe1047 ile  $\pi$ - $\pi$  ve  $\pi$ -alkil etkileşimleri mevcuttur. Bu etkileşimlerin, enzimin aktif bölgesindeki esansiyel amino asitler aracılığıyla gerçekleştiği ve bu bulguların literatür verileri ile uyumlu olduğu görülmüştür (66).

**Bileşik 3b**'nin moleküler kenetleme sonuçları incelendiğinde, sülfonamid ile ATP bağlanma bölgesinin yakınında bulunan Cys1045 arasında ve 4-tiyazolidinon halkasındaki NH ile Asp1046 ve Glu885 arasında hidrojen bağı olduğu görülmüştür. Ayrıca, 2-metilbensülfonamid ve 2-klorofenil aracılığı ile Leu889, Val899, Val916, Cys1024, Ile888, Ile892, Lys868 ve Leu1019 ile hidrofobik etkileşimler gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 5.23.).

Moleküler kenetleme sonuçlarına göre **Bileşik 6i**'nin VEGFR-2'nin aktif bölgesinde, sorafenibe benzer şekilde konumlandığı görülmüştür. Sülfonamid aracılığıyla ATP bağlanma bölgesinde bulunan Cys919 ile hidrojen bağı oluşturmuştur. Ayrıca, amit zinciri ve 2,4-tiyazolidindion aracılığıyla Lys868 ve Asp1046 ile hidrojen bağı yaptığı tespit edilmiştir. **Bileşik 6i**'nin 2-metilbensülfonamid aracılığıyla Val848, Ala866, Val899, Val916, Leu1035 ve Cys1045 ile hidrofobik etkileşimler yaptığı belirlenmiştir. 4-Klorofenil halkasının ise enzimin allosterik hidrofobik bölgesine yerleşerek bu bölgede yer alan Leu889 ve His1026 ile  $\pi$ -alkil etkileşimleri meydana getirdiği gözlenmiştir. **Bileşik 6i**'nin amit ara zinciri sayesinde ATP bağlanma bölgesine kolayca yerleşebildiği tespit edilmiştir (Şekil 5.23.).



**Şekil 5.23.** Bileşik 3b (A) ve 6i (B)'nin VEGFR-2 enziminin aktif bölgesi ile etkileşimlerinin üç boyutlu gösterimi.

### ***İn Siliko Fizikokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi***

Lipinski'nin beşer kuralı, oral olarak kullanılan ilaç moleküllerinin genellikle şu özelliklere sahip olması gerektiğini öne sürmektedir:  $\log P \leq 5$ ,  $MA \leq 500$  g/mol, hidrojen bağı akseptör sayısı  $\leq 10$  ve hidrojen bağı donör sayısı  $\leq 5$  (310). Bu kriterlere ilaveten, Veber (311), bileşiklerin oral biyoyararlanımı tahmin etmek için topolojik polar yüzey alanı ( $\leq 140$  Å) ve dönebilen bağı sayısı ( $\leq 10$ ) parametrelerinin de dikkate alınmasını önermektedir. Bu tez kapsamında, hedef bileşiklerin ilaç olabilme potansiyellerinin değerlendirilebilmesi ve farmakokinetik özelliklerinin öngörülebilmesi amacıyla; hedef bileşiklerin molekül ağırlığı,  $\log P$  değeri, hidrojen bağı akseptör ve donör sayısı, topolojik polar yüzey alanı ve dönebilen bağı sayısı gibi fizikokimyasal parametreler hesaplanmıştır. Bulgular değerlendirildiğinde, tüm hedef bileşiklerin söz konusu kriterleri karşıladıkları ve oral biyoyararlanım için umut verici fizikokimyasal özelliklere sahip oldukları değerlendirilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında, CAIX enzimi ve VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerinde dual inhibitör etki göstermesi beklenen, 2-metilbensülfonamit yapısı taşıyan 4-tiyazolidinon (**Bileşik 3a-r**)/2,4-tiyazolidindion (**Bileşik 6a-o**) türevi otuz iki yeni bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR ve HRMS spektral analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. 4-Tiyazolidinon türevlerinin spektrum bulguları ve literatür verilerine dayanarak, **Bileşik 3a-r**'nin 2*E*,5*Z* ve 2*Z*,5*Z* olmak üzere iki farklı konfigürasyonda izomer karışımı halinde elde edildiği sonucuna ulaşılmıştır. İzomerlerin varlığını aydınlatmak amacıyla **Bileşik 3b** için LC-HRMS analizi yapılmış, kromatogramda izomerlere ait olduğu düşünülen, aynı molekül ağırlığına ve parçalanma ürünlerine sahip birbirine yakın iki pik tespit edilmiştir.

Biyolojik aktivite çalışmalarının ilk aşamasında; hedef bileşiklerin CAIX enzimi üzerindeki inhibitör etkileri referans bileşikler olan dorzolamit ve asetazolamit ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Biyolojik aktivite sonuçları incelendiğinde, **Bileşik 3a** (IC<sub>50</sub>=0,056 µM), **3b** (IC<sub>50</sub>= 0,035 µM), **3o** (IC<sub>50</sub>= 0,073 µM), **6d** (IC<sub>50</sub>= 0,059 µM), **6g** (IC<sub>50</sub>= 0,069 µM) ve **6i**'nin (IC<sub>50</sub>= 0,041 µM) CAIX enzimi üzerinde, serideki diğer bileşiklere kıyasla, daha güçlü inhibitör etki gösterdikleri belirlenmiştir. Daha sonra, söz konusu bileşiklerin, VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri, referans bileşik olarak sorafenib kullanmak suretiyle incelenmiş ve sorafenibden daha güçlü VEGFR-2 inhibitör etki gösteren 2,4-tiyazolidindion türevi **Bileşik 6i** (IC<sub>50</sub>= 0,048 µM)nin, serinin en aktif üyesi olduğu belirlenmiştir.

Serinin en aktif ikinci ve üçüncü bileşiğinin ise **Bileşik 3b** (IC<sub>50</sub>= 0,093 µM) ve **Bileşik 3a** (IC<sub>50</sub>=0,095 µM) olduğu görülmüştür. Ayrıca **Bileşik 3o** (IC<sub>50</sub>= 0,116 µM), **6d** (IC<sub>50</sub>= 0,161 µM) ve **6g**'nin (IC<sub>50</sub>= 0,254 µM) VEGFR-2 tirozin kinaz enzimi üzerinde dikkate değer inhibitör etki gösterdikleri saptanmıştır. Biyolojik aktivite deneylerinin son aşamasında, CAIX ve VEGFR-2 enzimleri üzerinde güçlü etki gösteren bileşikler (**Bileşik 3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**) MCF-7 meme kanser hücreleri ile 3T3 fare fibroblast hücrelerine karşı sitotoksik etkileri açısından değerlendirilmiştir. Sitotoksikite testi sonuçlarına göre, her iki enzim üzerinde güçlü inhibitör gösteren **Bileşik 3b** (IC<sub>50</sub>= 21,32 µM) ve **Bileşik 6i**'nin (IC<sub>50</sub>= 22,33 µM) MCF-7 meme kanser hücrelerine karşı diğer bileşiklerden daha güçlü sitotoksik etki gösterdikleri

saptanmıştır. Bileşiklerin 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki etkileri incelendiğinde, 20 µM'a kadar sitotoksik etki göstermedikleri, ancak **Bileşik 3b**, **6d**, **6g** ve **6i**'nin artan konsantrasyonlarında hücre canlılığını azalttıkları görülmüştür.

Biyolojik aktivite sonuçları doğrultusunda, her iki enzim üzerinde en güçlü inhibitör etkiye sahip **Bileşik 3b** ve **Bileşik 6i**'nin CAIX ve VEGFR-2 enzimlerinin aktif bölgelerindeki bağlanma pozları belirlenmiş ve enzim aktif bölgelerinde yer alan önemli amino asitler ile çeşitli etkileşimler sergiledikleri görülmüştür. Hedef bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri *in siliko* olarak değerlendirildiğinde, oral biyoyararlanım için umut verici fizikokimyasal özelliklere sahip oldukları belirlenmiştir.

Hedef bileşiklerin biyolojik aktivite sonuçları, karbonik anhidraz enzim inhibitörlerinin tasarımında sıklıkla kullanılan farmakofor gruplardan biri olan benzensülfonamidin, VEGFR-2 tirozin kinaz inhibisyonu için tasarlanacak yeni bileşiklerin yapısına dahil edilebileceğini, bunun yanı sıra 4-tiyazolidinon ile 2,4-tiyazolidindion halkalarının CAIX ve VEGFR-2 enzim inhibitörü yeni bileşiklerin tasarımında kullanılacak umut vadeden yapılar olabileceğini göstermektedir. Ayrıca tezde yer alan bazı bileşiklerin (**Bileşik 3a**, **3b**, **3o**, **6d**, **6g** ve **6i**) her iki enzim üzerinde de dikkate değer aktivite göstermesi, dual etkili antikanser bileşiklerin tasarımı konusunda ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacaktır. Bu bağlamda; çalışmalarımızın bundan sonraki kısmında, ümit verici aktivite sonuçları elde ettiğimiz bileşikler üzerinde uygun modifikasyonlar yaparak söz konusu enzimler üzerinde daha güçlü etki gösterebilecek yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve hedeflenen enzim inhibitör etkilerinin yanı sıra farklı hücre hatlarındaki sitotoksik etkilerinin incelenmesi ve etki mekanizmalarının aydınlatılması amaçlanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [Internet]. World Health Organization (WHO); 2024 [Erişim Tarihi 26.11.2024]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
2. Sai Madhurya M, Thakur V, Dastari S, Shankaraiah N. Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines as potential kinase inhibitors in cancer drug discovery: A critical review. *Bioorganic Chemistry*. 2024;153:107867.
3. Dede Z, Tumer K, Kan T, Yucel B. Current Advances and Future Prospects in Cancer Immunotherapeutics. *Medeni Med J*. 2023;38(1):88-94.
4. El-Deeb IM, Lee SH. Design and synthesis of new potent anticancer pyrazoles with high FLT3 kinase inhibitory selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18(11):3961-73.
5. Seledtsov VI, Goncharov AG, Seledtsova GV. Multiple-purpose immunotherapy for cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;76:24-9.
6. Raymond E. E. Chu, V.T. DeVita Jr (eds). Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2001. *Annals of Oncology*. 2002;13(10):1691-2.
7. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European Journal of Pharmacology*. 2018;834:188-96.
8. Wang R-A, Li Q-L, Li Z-S, Zheng P-J, Zhang H-Z, Huang X-F, et al. Apoptosis drives cancer cells proliferate and metastasize. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013;17(1):205-11.
9. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):157.
10. Paredes F, Williams HC, San Martin A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer. *Cancer Letters*. 2021;502:133-42.
11. Chiche J, Ilc K, Laferrière J, Trottier E, Dayan Fdr, Mazure NM, et al. Hypoxia-Inducible Carbonic Anhydrase IX and XII Promote Tumor Cell Growth by Counteracting Acidosis through the Regulation of the Intracellular pH. *Cancer Research*. 2008;69(1):358-68.
12. van Vliet T, Casciaro F, Demaria M. To breathe or not to breathe: Understanding how oxygen sensing contributes to age-related phenotypes. *Ageing Research Reviews*. 2021;67:101267.
13. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sibtain A, et al. Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases. *Cancer Research*. 2000;60(24):7075-83.
14. Benej M, Pastorekova S, Pastorek J. Carbonic Anhydrase IX: Regulation and Role in Cancer. In: Frost SC, McKenna R, editors. *Carbonic Anhydrase: Mechanism, Regulation, Links to Disease, and Industrial Applications*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 199-219.

15. McDonald PC, Winum JY, Supuran CT, Dedhar S. Recent developments in targeting carbonic anhydrase IX for cancer therapeutics. *Oncotarget*. 2012;3(1):84-97.
16. Nerella SG, Thacker PS, Arifuddin M, Supuran CT. Tumor associated carbonic anhydrase inhibitors: Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;10:100131.
17. Kciuk M, Gielecińska A, Mujwar S, Mojzych M, Marciniak B, Drozda R, et al. Targeting carbonic anhydrase IX and XII isoforms with small molecule inhibitors and monoclonal antibodies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2022;37(1):1278-98.
18. Pastorekova S, Gillies RJ. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019;38(1):65-77.
19. Forsythe JA, Jiang B-H, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and cellular biology*. 1996;16(9):4604-13.
20. Nilsson M, Heymach JV. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway. *Journal of Thoracic Oncology*. 2006;1(8):768-70.
21. Wang X, Bove AM, Simone G, Ma B. Molecular Bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:599281.
22. Zeng J, Deng Q, Chen Z, Yan S, Dong Q, Zhang Y, et al. Recent development of VEGFR small molecule inhibitors as anticancer agents: A patent review (2021–2023). *Bioorganic Chemistry*. 2024;146:107278.
23. Liu Y, Li Y, Wang Y, Lin C, Zhang D, Chen J, et al. Recent progress on vascular endothelial growth factor receptor inhibitors with dual targeting capabilities for tumor therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1):89.
24. Elsayi AE, Elbadawi MM, Nocentini A, Almahli H, Giovannuzzi S, Shaldam M, et al. 1,5-Diaryl-1,2,4-triazole Ureas as New SLC-0111 Analogues Endowed with Dual Carbonic Anhydrase and VEGFR-2 Inhibitory Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;66(15):10558-78.
25. Saied S, Shaldam M, Elbadawi MM, Giovannuzzi S, Nocentini A, Almahli H, et al. Discovery of indolinone-bearing benzenesulfonamides as new dual carbonic anhydrase and VEGFR-2 inhibitors possessing anticancer and pro-apoptotic properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;259:115707.
26. Eldehna WM, Abo-Ashour MF, Nocentini A, El-Haggag RS, Bua S, Bonardi A, et al. Enhancement of the tail hydrophobic interactions within the carbonic anhydrase IX active site via structural extension: Design and synthesis of novel N-substituted isatins-SLC-0111 hybrids as carbonic anhydrase inhibitors and antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;162:147-60.
27. Ismail RSM, El Kerdawy AM, Soliman DH, Georgey HH, Abdel Gawad NM, Angeli A, et al. Discovery of a new potent oxindole multi-kinase inhibitor among a



series of designed 3-alkenyl-oxindoles with ancillary carbonic anhydrase inhibitory activity as antiproliferative agents. *BMC Chemistry*. 2023;17(1):81.

28. Hefny SM, El-Moselhy TF, El-Din N, Giovannuzzi S, Bin Traiki T, Vaali-Mohammed M-A, et al. Discovery and Mechanistic Studies of Dual-Target Hits for Carbonic Anhydrase IX and VEGFR-2 as Potential Agents for Solid Tumors: X-ray, In Vitro, In Vivo, and In Silico Investigations of Coumarin-Based Thiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;67(9):7406-30.

29. McIntyre A, Patiar S, Wigfield S, Li J-I, Ledaki I, Turley H, et al. Carbonic Anhydrase IX Promotes Tumor Growth and Necrosis In Vivo and Inhibition Enhances Anti-VEGF Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(11):3100-11.

30. El Omari N, Bakrim S, Khalid A, Albratty M, Abdalla AN, Lee L-H, et al. Anticancer clinical efficiency and stochastic mechanisms of belinostat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;165:115212.

31. Berredjem M, Bouchareb F, Djouad S-E, Bouasla R, Bahadi R, Redjemia R, et al. Recent Progress in Synthesis of Sulfonamides and N-Acylsulfonamides, Biological Applications and Their Structure-Activity Relationship (SAR) Studies. *ChemistrySelect*. 2023;8(35):e202301859.

32. Popović-Djordjević J, Quispe C, Giordo R, Kostić A, Katanić Stanković JS, Tsouh Fokou PV, et al. Natural products and synthetic analogues against HIV: A perspective to develop new potential anti-HIV drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;233:114217.

33. Alterio V, Di Fiore A, D'Ambrosio K, Supuran CT, De Simone G. Multiple Binding Modes of Inhibitors to Carbonic Anhydrases: How to Design Specific Drugs Targeting 15 Different Isoforms? *Chemical Reviews*. 2012;112(8):4421-68.

34. Poyraz FŞ, Karagülleoğlu, Z. Y., & Mansuroğlu, B. The inhibitory effect of indisulam-coumarin combined therapy on glioblastoma multiforme. *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies*. 2023;4(3):125-31.

35. Wan Y, Fang G, Chen H, Deng X, Tang Z. Sulfonamide derivatives as potential anti-cancer agents and their SARs elucidation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;226:113837.

36. Supuran CT, Capasso C. A Highlight on the Inhibition of Fungal Carbonic Anhydrases as Drug Targets for the Antifungal Armamentarium. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4324.

37. Das R, Tambe G, Shard A. Sulfonamides as tyrosine kinase modulators – A promising class of anticancer agents. *Results in Chemistry*. 2023;5:100950.

38. Andreucci E, Biagioni A, Peri S, Versienti G, Cianchi F, Staderini F, et al. The CAIX inhibitor SLC-0111 exerts anti-cancer activity on gastric cancer cell lines and resensitizes resistant cells to 5-Fluorouracil, taxane-derived, and platinum-based drugs. *Cancer Letters*. 2023;571:216338.

39. Mboge MY, Combs J, Singh S, Andring J, Wolff A, Tu C, et al. Inhibition of Carbonic Anhydrase Using SLC-149: Support for a Noncatalytic Function of CAIX in Breast Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;64(3):1713-24.

40. Ghorab MM, Soliman AM, El-Adl K, Hanafy NS. New quinazoline sulfonamide derivatives as potential anticancer agents: Identifying a promising hit with dual EGFR/VEGFR-2 inhibitory and radiosensitizing activity. *Bioorganic Chemistry*. 2023;140:106791.
41. Shaldam MA, Almahli H, Angeli A, Badi RM, Khaleel EF, Zain-Alabdeen AI, et al. Discovery of sulfonamide-tethered isatin derivatives as novel anticancer agents and VEGFR-2 inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2023;38(1):2203389.
42. Shaldam MA, Abdulla M-H, Angeli A, Hefny SM, El-labbad EM, Obeed AB, et al. Novel sulfonamide-tethered Schiff bases as anti-proliferative agents with VEGFR-2 inhibitory activity: Synthesis, biological assessment, and molecular dynamic simulations. *Journal of Molecular Structure*. 2024;1309:138148.
43. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: A novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Current Oncology Reports*. 2007;9(2):115-9.
44. Winum J-Y, Maresca A, Carta F, Scozzafava A, Supuran CT. Polypharmacology of sulfonamides: pazopanib, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in clinical use, potently inhibits several mammalian carbonic anhydrases. *Chemical Communications*. 2012;48(66):8177-9.
45. Sahiba N, Sethiya A, Soni J, Agarwal DK, Agarwal S. Saturated Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Topics in Current Chemistry*. 2020;378(2):34.
46. Kajal K, Singh G, Pradhan T, Bhurta D, Monga V. The medicinal perspective of 2,4-thiazolidinediones based ligands as antimicrobial, antitumor and antidiabetic agents: A review. *Archiv der Pharmazie*. 2022;355(9):e2100517.
47. Sharma A, Sharma D, Saini N, Sharma SV, Thakur VK, Goyal RK, et al. Recent advances in synthetic strategies and SAR of thiazolidin-4-one containing molecules in cancer therapeutics. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2023;42(3):847-89.
48. Roszczenko P, Holota S, Szewczyk OK, Dudchak R, Bielawski K, Bielawska A, et al. 4-Thiazolidinone-Bearing Hybrid Molecules in Anticancer Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13135.
49. Seboletswe P, Cele N, Singh P. Thiazolidinone-Heterocycle Frameworks: A Concise Review of Their Pharmacological Significance. *ChemMedChem*. 2023;18(7):e202200618.
50. Nissan YM, Mohamed KO, Ahmed WA, Ibrahim DM, Sharaky MM, Sakr TM, et al. New benzenesulfonamide scaffold-based cytotoxic agents: Design, synthesis, cell viability, apoptotic activity and radioactive tracing studies. *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103577.
51. Nemr MTM, AboulMagd AM, Hassan HM, Hamed AA, Hamed MIA, Elsaadi MT. Design, synthesis and mechanistic study of new benzenesulfonamide derivatives as anticancer and antimicrobial agents via carbonic anhydrase IX inhibition. *RSC Advances*. 2021;11(42):26241-57.

52. Bhanushali U, Rajendran S, Sarma K, Kulkarni P, Chatti K, Chatterjee S, et al. 5-Benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives: Design, synthesis and evaluation as inhibitors of angiogenesis targeting VEGFR-2. *Bioorganic Chemistry*. 2016;67:139-47.
53. Ansari MF, Idrees D, Hassan MI, Ahmad K, Avecilla F, Azam A. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyridine-thiazolidinone derivatives as anticancer agents: Targeting human carbonic anhydrase IX. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018;144:544-56.
54. Gamal MA, Fahim SH, Giovannuzzi S, Fouad MA, Bonardi A, Gratteri P, et al. Probing benzenesulfonamide–thiazolidinone hybrids as multitarget directed ligands for efficient control of type 2 diabetes mellitus through targeting the enzymes:  $\alpha$ -glucosidase and carbonic anhydrase II. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;271:116434.
55. Eldehna WM, Taghour MS, Al-Warhi T, Nocentini A, Elbadawi MM, Mahdy HA, et al. Discovery of 2,4-thiazolidinedione-tethered coumarins as novel selective inhibitors for carbonic anhydrase IX and XII isoforms. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2022;37(1):531-41.
56. Mahmood S-u, Saeed A, Bua S, Nocentini A, Gratteri P, Supuran CT. Synthesis, biological evaluation and computational studies of novel iminethiazolidinone benzenesulfonamides as potent carbonic anhydrase II and IX inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2018;77:381-6.
57. El-Miligy MM, Razik HAAE, Abu-Serie MM. Synthesis of piperazine-based thiazolidinones as VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors inducing apoptosis. *Future Medicinal Chemistry*. 2017;9(15):1709-29.
58. El-Miligy MMM, Abd El Razik HA, Abu-Serie MM. Synthesis of piperazine-based thiazolidinones as VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors inducing apoptosis. *Future Medicinal Chemistry*. 2017;9(15):1709-29.
59. Abdelgawad MA, El-Adl K, El-Hddad SSA, Elhady MM, Saleh NM, Khalifa MM, et al. Design, Molecular Docking, Synthesis, Anticancer and Anti-Hyperglycemic Assessments of Thiazolidine-2,4-diones Bearing Sulfonylthiourea Moieties as Potent VEGFR-2 Inhibitors and PPAR $\gamma$  Agonists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(2).
60. Elkady H, Abuelkhir AA, Rashed M, Taghour MS, Dahab MA, Mahdy HA, et al. New thiazolidine-2,4-diones as effective anti-proliferative and anti-VEGFR-2 agents: Design, synthesis, in vitro, docking, MD simulations, DFT, ADMET, and toxicity studies. *Computational Biology and Chemistry*. 2023;107:107958.
61. El-Adl K, Sakr H, Nasser M, Alswah M, Shoman FMA. 5-(4-Methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione-derived VEGFR-2 inhibitors: Design, synthesis, molecular docking, and anticancer evaluations. *Archiv der Pharmazie*. 2020;353(9):2000079.
62. Taghour MS, Elkady H, Eldehna WM, El-Deeb NM, Kenawy AM, Elkaeed EB, et al. Design and synthesis of thiazolidine-2,4-diones hybrids with 1,2-dihydroquinolones and 2-oxindoles as potential VEGFR-2 inhibitors: in-vitro anticancer evaluation and in-silico studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2022;37(1):1903-17.

63. Eissa IH, Elkady H, Rashed M, Elwan A, Hagraas M, Dahab MA, et al. Discovery of new thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential VEGFR-2 inhibitors: In vitro and in silico studies. *Heliyon*. 2024;10(2):e24005.
64. Zain-Alabdeen AI, El-Moselhy TF, Sharafeldin N, Angeli A, Supuran CT, El-Hamamsy MH. Synthesis and anticancer activity of new benzenesulfonamides incorporating s-triazines as cyclic linkers for inhibition of carbonic anhydrase IX. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16756.
65. 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. *Bioorganic Chemistry*. 2022;121:105696.
66. Abdallah AE, Mabrouk RR, Elnagar MR, Farrag AM, Kalaba MH, Sharaf MH, et al. New Series of VEGFR-2 Inhibitors and Apoptosis Enhancers: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:587-606.
67. Metwally MA, Farahat AA, Abdel-Wahab BF. 2-Amino-4-thiazolidinones: synthesis and reactions. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2010;31(4):315-49.
68. Kozłowski CA, Ulewicz M, Walkowiak W, Girek T, Jabłonska J. The effect of tautomeric rearrangement on the separation of Zn(II) and Cd(II) in ion flotation process with 4-thiazolidinone derivatives. *Minerals Engineering*. 2002;15(9):677-82.
69. Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinone – A biologically active scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008;43(5):897-905.
70. Nowaczyk A, Kowiel M, Gzella A, Fijałkowski Ł, Horishny V, Lesyk R. Conformational space and vibrational spectra of 2-[(2,4-dimethoxyphenyl)amino]-1,3-thiazolidin-4-one. *Journal of Molecular Modeling*. 2014;20(8):2366.
71. Neuenfeldt PD, Duval AR, Drawanz BB, Rosales PF, Gomes CRB, Pereira CMP, et al. Efficient sonochemical synthesis of thiazolidinones from piperonilamine. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2011;18(1):65-7.
72. Rawal RK, Srivastava T, Haq W, Katti SB. An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetathiazanones. *Journal of Chemical Research*. 2004;2004(5):368-9.
73. Srivastava T, Haq W, Katti SB. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *Tetrahedron*. 2002;58(38):7619-24.
74. Sadashiva CT, Narendra Sharath Chandra JN, Kavitha CV, Thimmegowda A, Subhash MN, Rangappa KS. Synthesis and pharmacological evaluation of novel N-alkyl/aryl substituted thiazolidinone arecoline analogues as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009;44(12):4848-54.
75. Zhang X, Li X, Li D, Qu G, Wang J, Loiseau PM, et al. Ionic liquid mediated and promoted eco-friendly preparation of thiazolidinone and pyrimidine nucleoside–thiazolidinone hybrids and their antiparasitic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009;19(22):6280-3.
76. Khillare LD, Bhosle MR, Deshmukh AR, Mane RA. One-pot rapid synthesis of thiazole-substituted pyrazolyl-4-thiazolidinones mediated by

diisopropylethylammonium acetate. *Research on Chemical Intermediates*. 2015;41:8955-64.

77. Pratap UR, Jawale DV, Bhosle MR, Mane RA. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2,3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2011;52(14):1689-91.

78. Sharath Kumar KS, Swaroop TR, Harsha KB, Narasimhamurthy KH, Rangappa KS. T3P®-DMSO mediated one pot cascade protocol for the synthesis of 4-thiazolidinones from alcohols. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(42):5619-23.

79. Bolognese A, Correale G, Manfra M, Lavecchia A, Novellino E, Barone V. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2004;2(19):2809-13.

80. Volhard. Über glycolylsulfoharnstoff. *Justus Liebigs Ann Chem* 1873;166:383-4.

81. Ostapiuk YV, Obushak MD, Matiychuk VS, Naskrent M, Gzella AK. A convenient method for the synthesis of 2-[(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(5):543-5.

82. Küçükgülzel I, Satılmış G, Gurukumar KR, Basu A, Tatar E, Nichols DB, et al. 2-Heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as a new class of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;69:931-41.

83. Revelant G, Huber-Villaume S, Dunand S, Kirsch G, Schohn H, Hesse S. Synthesis and biological evaluation of novel 2-heteroarylimino-1,3-thiazolidin-4-ones as potential anti-tumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;94:102-12.

84. Hassan GS, Georgey HH, Mohammed EZ, Omar FA. Anti-hepatitis-C virus activity and QSAR study of certain thiazolidinone and thiazolotriazine derivatives as potential NS5B polymerase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;184:111747.

85. Mushtaque M, AVECILLA F, Hafeez ZB, Jahan M, Khan MS, Rizvi MMA, et al. Synthesis, stereochemistry determination, pharmacological studies and quantum chemical analyses of bithiazolidinone derivative. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1127:99-113.

86. Yella R, Ghosh H, Patel BK. It is "2-imino-4-thiazolidinones" and not thiohydantoin as the reaction product of 1, 3-disubstituted thioureas and chloroacetylchloride. *Green Chemistry*. 2008;10(12):1307-12.

87. Budovská M, Krochtová K, Michalková R, Mojžiš J. Aminoanalogues of isobrassinin, erucalexin and isocyclobrassinin: Synthesis and evaluation of the antiproliferative and cytotoxic properties. *Tetrahedron*. 2022;120:132898.

88. Abdel-Rahman LH, Mohamed SK, El Bakri Y, Ahmad S, Lai C-H, Amer AA, et al. Synthesis, crystal structural determination and in silico biological studies of 3,3'-ethane-1,2-diylbis(2-benzylidene-1,3-thiazolidin-4-one. *Journal of Molecular Structure*. 2021;1245:130997.

89. Patil V, Tilekar K, Mehendale-Munj S, Mohan R, Ramaa CS. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(10):4539-44.
90. Mital A, Murugesan D, Kaiser M, Yeates C, Gilbert IH. Discovery and optimisation studies of antimalarial phenotypic hits. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;103:530-8.
91. Kasmi-Mir S, Djafri A, Paquin L, Hamelin J, Rahmouni M. One-pot synthesis of 5-arylidene-2-imino-4-thiazolidinones under microwave irradiation. *Molecules*. 2006;11(8):597-602.
92. Choudhary G, Peddinti RK. An efficient solvent-tuning approach for the rapid synthesis of thiazolidinone derivatives and the selective synthesis of 2-amino-4H-1,3-thiazin-4-one and dimethyl 3,3'-thiodiacrylates. *Tetrahedron Letters*. 2014;55(41):5597-600.
93. Amin KM, Barsoum FF, Awadallah FM, Mohamed NE. Identification of new potent phthalazine derivatives with VEGFR-2 and EGFR kinase inhibitory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;123:191-201.
94. Dincel ED, Akdağ Ç, Kayra T, Coşar ED, Aksoy MO, Akalın-Çiftçi G, et al. Design, synthesis, characterization, molecular docking studies and anticancer activity evaluation of novel hydrazinecarbothioamide, 1,2,4-triazole-3-thione, 4-thiazolidinone and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1268:133710.
95. Dingiş Birgül S, Kumari J, Tamhaev R, Mourey L, Lherbet C, Sriram D, et al. In silico design, synthesis and antitubercular activity of novel 2-acylhydrazono-5-arylmethylene-4-thiazolidinones as enoyl-acyl carrier protein reductase inhibitors. *J Biomol Struct Dyn*. 2024:1-19.
96. Desai NC, Rajpara KM, Joshi VV. Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2013;145:102-11.
97. Salem MA, Abbas SY, El-Sharief MAMS, Alzahrani AY, Helal MH, Thabet HK. Synthesis and antimicrobial activity of 4-methylthiazole and 4-thiazolidinone derivatives derived from 5-(aryldiazo)salicylaldehyde thiosemicarbazones. *Synthetic Communications*. 2021;51(21):3325-31.
98. Benmohammed A, Rekiba N, Sehanine Y, Louail AA, Khoumeri O, Kadiri M, et al. Synthesis and antimicrobial activities of new thiosemicarbazones and thiazolidinones in indole series. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*. 2021;152(8):977-86.
99. Tokalı FS, Şenol H, Katmerlikaya TG, Dağ A, Şendil K. Novel thiosemicarbazone and thiazolidin-4-one derivatives containing vanillin core: Synthesis, characterization, and anticancer activity studies. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2023;60(4):645-56.
100. de Aquino TM, Liesen AP, da Silva REA, Lima VT, Carvalho CS, de Faria AR, et al. Synthesis, anti-Toxoplasma gondii and antimicrobial activities of benzaldehyde 4-phenyl-3-thiosemicarbazones and 2-[(phenylmethylene)hydrazono]-

4-oxo-3-phenyl-5-thiazolidineacetic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16(1):446-56.

101. Tenório RP, Carvalho CS, Pessanha CS, de Lima JG, de Faria AR, Alves AJ, et al. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005;15(10):2575-8.

102. Pokhodylo NT, Matiychuk VS, Obushak MD. Synthesis and Reaction of 2-Mercapto-3-Arylpropanoic Acids. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2012;187(7):850-8.

103. Kretov AEB, A. S. Zh. *Obshch Khim*. 1963;33:3323-5.

104. Khathi SP, Chandrasekaran B, Karunanidhi S, Tham CL, Kozielski F, Sayyad N, et al. Design and synthesis of novel thiadiazole-thiazolone hybrids as potential inhibitors of the human mitotic kinesin Eg5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(17):2930-8.

105. Bolli MH, Abele S, Binkert C, Bravo R, Buchmann S, Bur D, et al. 2-Imino-thiazolidin-4-one Derivatives as Potent, Orally Active S1P1 Receptor Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;53(10):4198-211.

106. Jadav SS, Sinha BN, Hilgenfeld R, Pastorino B, de Lamballerie X, Jayaprakash V. Thiazolidone derivatives as inhibitors of chikungunya virus. *Eur J Med Chem*. 2015;89:172-8.

107. Subhedar DD, Shaikh MH, Nawale L, Yeware A, Sarkar D, Shingate BB. [Et3NH][HSO4] catalyzed efficient synthesis of 5-arylidene-rhodanine conjugates and their antitubercular activity. *Research on Chemical Intermediates*. 2016;42(8):6607-26.

108. Türe A, Ergül M, Ergül M, Altun A, Küçükgülzel İ. Design, synthesis, and anticancer activity of novel 4-thiazolidinone-phenylaminopyrimidine hybrids. *Molecular Diversity*. 2021;25(2):1025-50.

109. Lo C-P, Croxall WJ. 5-Alkoxyethylrhodanines and their Reactions with Rhodanines I. *Journal of the American Chemical Society*. 1954;76(16):4166-9.

110. Kaminsky D, Khylyuk D, Vasylenko O, Lesyk R. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Letters*. 2012;53(5):557-9.

111. Arya K, Dandia A. Synthesis of biologically important novel fluorinated spiro heterocycles under microwaves catalyzed by montmorillonite KSF. *Journal of Fluorine Chemistry*. 2007;128(3):224-31.

112. Behbehani H, Ibrahim HM. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Molecules*. 2012;17(6):6362-85.

113. Ramsh SM, Ivanenko AG. Unusual Hydroxymethylation of 2-Amino-4-thiazolinone. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2003;39(11):1541-2.

114. Troutman HD, Long LM. The synthesis of 2,3-disubstituted-4-thiazolidones. *J Am Chem Soc*. 1948;70(10):3436-9.

115. Gududuru V, Hurh E, Dalton JT, Miller DD. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004;14(21):5289-93.
116. Raza S, Srivastava SP, Srivastava DS, Srivastava AK, Haq W, Katti SB. Thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one derivatives analogous to rosiglitazone as potential antihyperglycemic and antidyslipidemic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;63:611-20.
117. Nirwan S, Chahal V, Kakkar R. Thiazolidinones: Synthesis, Reactivity, and Their Biological Applications. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2019;56(4):1239-53.
118. Hinman R. Notes - Base Strengths of Some Alkylhydrazines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1958;23(10):1587-8.
119. Pelletier S, Pinson B, Smejkal T, Lamberth C. A general synthesis of tetrahydropyrazolo[3,4-d]thiazoles. *Tetrahedron*. 2013;69(23):4641-51.
120. Bhalgat CM, Darda PV, Bothara KG, Bhandari SV, Gandhi J, Ramesh B. Synthesis and pharmacological screening of some novel anti-hypertensive agents possessing 5-Benzylidene-2-(phenylimino)-thiazolidin-4-one ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;76:580-8.
121. Mushtaque M, AVECILLA F, Azam A. Synthesis, characterization and structure optimization of a series of thiazolidinone derivatives as *Entamoeba histolytica* inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55:439-48.
122. Eldehna WM, Abo-Ashour MF, Nocentini A, Gratteri P, Eissa IH, Fares M, et al. Novel 4/3-((4-oxo-5-(2-oxoindolin-3-ylidene)thiazolidin-2-ylidene)amino) benzenesulfonamides: Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity, anticancer activity and molecular modelling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;139:250-62.
123. Ottanà R, Maccari R, Barreca ML, Bruno G, Rotondo A, Rossi A, et al. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: Design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2005;13(13):4243-52.
124. Vicini P, Geronikaki A, Incerti M, Zani F, Dearden J, Hewitt M. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008;16(7):3714-24.
125. Kulabaş N, Bingöl Özakpınar Ö, Özsavcı D, Leyssen P, Neyts J, Küçükgülzel İ. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2017;21(2):371-84.
126. Omar K, Geronikaki A, Zoumpoulakis P, Camoutsis C, Soković M, Ćirić A, et al. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18(1):426-32.
127. Ottanà R, Maccari R, Ciurleo R, Vigorita MG, Panico AM, Cardile V, et al. Synthesis and in vitro evaluation of 5-arylidene-3-hydroxyalkyl-2-phenylimino-4-thiazolidinones with antidegenerative activity on human chondrocyte cultures. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007;15(24):7618-25.



128. Kauss VY, Rozite SK, Mazheika IB, Kalvin'sh IY, Lukevits É. Electron impact mass spectra of 2-hydrazono-1,3-thiazolidin-4-one derivatives. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1990;26(8):935-7.
129. Yakaiah S, Sagar Vijay Kumar P, Baby Rani P, Durga Prasad K, Aparna P. Design, synthesis and biological evaluation of novel pyrazolo-oxothiazolidine derivatives as antiproliferative agents against human lung cancer cell line A549. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2018;28(4):630-6.
130. Mohamed TK, Batran RZ, Elseginy SA, Ali MM, Mahmoud AE. Synthesis, anticancer effect and molecular modeling of new thiazolylpyrazolyl coumarin derivatives targeting VEGFR-2 kinase and inducing cell cycle arrest and apoptosis. *Bioorganic Chemistry*. 2019;85:253-73.
131. El-Miligy MM, Abd El Razik HA, Abu-Serie MM. Synthesis of piperazine-based thiazolidinones as VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors inducing apoptosis. *Future Med Chem*. 2017;9(15):1709-29.
132. Qi B, Yang Y, Gong G, He H, Yue X, Xu X, et al. Discovery of N1-(4-((7-(3-(4-ethylpiperazin-1-yl)propoxy)-6-methoxyquinolin-4-yl)oxy)-3,5-difluorophenyl)-N3-(2-(2,6-difluorophenyl)-4-oxothiazolidin-3-yl)urea as a multi-tyrosine kinase inhibitor for drug-sensitive and drug-resistant cancers treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;163:10-27.
133. Lv P-C, Zhou C-F, Chen J, Liu P-G, Wang K-R, Mao W-J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of thiazolidinone derivatives as potential EGFR and HER-2 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010;18(1):314-9.
134. Yang F, Peng S, Li Y, Su L, Peng Y, Wu J, et al. A hybrid of thiazolidinone with the hydroxamate scaffold for developing novel histone deacetylase inhibitors with antitumor activities. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2016;14(5):1727-35.
135. Bataille CJR, Brennan MB, Byrne S, Davies SG, Durbin M, Fedorov O, et al. Thiazolidine derivatives as potent and selective inhibitors of the PIM kinase family. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017;25(9):2657-65.
136. Thacker PS, Sridhar Goud N, Argulwar OS, Soman J, Angeli A, Alvala M, et al. Synthesis and biological evaluation of some coumarin hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2020;104:104272.
137. Güzel-Akdemir Ö, Angeli A, Demir K, Supuran CT, Akdemir A. Novel thiazolidinone-containing compounds, without the well-known sulphonamide zinc-binding group acting as human carbonic anhydrase IX inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2018;33(1):1299-308.
138. Abbas H-AS, Abd El-Karim SS. Design, synthesis and anticervical cancer activity of new benzofuran-pyrazol-hydrazono- thiazolidin-4-one hybrids as potential EGFR inhibitors and apoptosis inducing agents. *Bioorganic Chemistry*. 2019;89:103035.
139. Seboletswe P, Kumar G, Kubone L, Olofinsan K, Idris A, Islam MS, et al. Ultrasound-assisted synthesis of 4-thiazolidinone Schiff bases and their antioxidant,  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase inhibition, mode of inhibition and computational studies. *Medicinal Chemistry Research*. 2024.

140. Kumar P, Duhan M, Sindhu J, Kadyan K, Saini S, Panihar N. Thiazolidine-4-one clubbed pyrazoles hybrids: Potent  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors with NLO properties. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020;57(4):1573-87.
141. Gummidi L, Kerru N, Ebenezer O, Awolade P, Sanni O, Islam MS, et al. Multicomponent reaction for the synthesis of new 1,3,4-thiadiazole-thiazolidine-4-one molecular hybrids as promising antidiabetic agents through  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibition. *Bioorganic Chemistry*. 2021;115:105210.
142. Omar YM, Abdu-Allah HHM, Abdel-Moty SG. Synthesis, biological evaluation and docking study of 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone hybrids as anti-inflammatory agents with dual inhibition of COX-2 and 15-LOX. *Bioorganic Chemistry*. 2018;80:461-71.
143. Tageldin GN, Fahmy SM, Ashour HM, Khalil MA, Nassra RA, Labouta IM. Design, synthesis and evaluation of some pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives bearing thiazolidinone moiety as anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*. 2018;80:164-73.
144. Unsal-Tan O, Ozadali K, Piskin K, Balkan A. Molecular modeling, synthesis and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;57:59-64.
145. Noorulla KM, Suresh AJ, Devaraji V, Mathew B, Umesh D. Molecular modeling of drug-pathophysiological Mtb protein targets: Synthesis of some 2-thioxo-1, 3-thiazolidin-4-one derivatives as anti-tubercular agents. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1147:682-96.
146. Eroglu B, Ozadali-Sari K, Unsal-Tan O, Dharmarajan S, Yogeeswari P, Balkan A. Novel Thiazolidinone-Azole Hybrids: Design, Synthesis and Antimycobacterial Activity Studies. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(4):783-90.
147. Ekinci AS MJ, Krishna VS, Sriram D, Ozadali-Sari K,. 5-Methyl-4-thiazolidinones: Synthesis and evaluation as antitubercular agents. *JResPharm*. 2020;24(1):030-7.
148. Chauhan K, Sharma M, Trivedi P, Chaturvedi V, Chauhan PMS. New class of methyl tetrazole based hybrid of (Z)-5-benzylidene-2-(piperazin-1-yl)thiazol-4(%H)-one as potent antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24(17):4166-70.
149. Havrylyuk D, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Lesyk R. Synthesis and Anticancer and Antiviral Activities of New 2-Pyrazoline-Substituted 4-Thiazolidinones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2013;50(S1):E55-E62.
150. Al-Behery AS, Elberembally KM, Eldawy MA. Synthesis, docking, and biological evaluation of thiazolidinone derivatives against hepatitis C virus genotype 4a. *Medicinal Chemistry Research*. 2021;30(5):1151-65.
151. Petrou A, Eleftheriou P, Geronikaki A, Akriovou MG, Vizirianakis I. Novel Thiazolidin-4-ones as Potential Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Molecules*. 2019;24(21):3821.

152. Petrou A, Zagaliotis P, Theodoroula NF, Mystridis GA, Vizirianakis IS, Walsh TJ, et al. Thiazole/Thiadiazole/Benzothiazole Based Thiazolidin-4-One Derivatives as Potential Inhibitors of Main Protease of SARS-CoV-2. *Molecules*. 2022;27(7):2180.
153. Eissa SI, Farrag AM, Abbas SY, El Shehry MF, Ragab A, Fayed EA, et al. Novel structural hybrids of quinoline and thiazole moieties: Synthesis and evaluation of antibacterial and antifungal activities with molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 2021;110:104803.
154. Ebenezer O, Singh-Pillay A, Koorbanally NA, Singh P. Antibacterial evaluation and molecular docking studies of pyrazole–thiosemicarbazones and their pyrazole–thiazolidinone conjugates. *Molecular Diversity*. 2021;25(1):191-204.
155. Jangam SS, Wankhede SB, Chitlange SS. Molecular docking, synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-(2-substituted)-4-oxothiazolidine-3-yl)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*. 2019;45(2):471-86.
156. Saravanan G, Panneerselvam T, Alagarsamy V, Kunjiappan S, Parasuraman P, Murugan I, et al. Design, graph theoretical analysis, density functionality theories, Insilico modeling, synthesis, characterization and biological activities of novel thiazole fused quinazolinone derivatives. *Drug Development Research*. 2018;79(6):260-74.
157. Moreira DRM, Lima Leite AC, Cardoso MVO, Srivastava RM, Hernandez MZ, Rabello MM, et al. Structural Design, Synthesis and Structure–Activity Relationships of Thiazolidinones with Enhanced Anti-Trypanosoma cruzi Activity. *ChemMedChem*. 2014;9(1):177-88.
158. Haroon M, de Barros Dias MCH, Santos ACdS, Pereira VRA, Barros Freitas LA, Balbinot RB, et al. The design, synthesis, and in vitro trypanocidal and leishmanicidal activities of 1,3-thiazole and 4-thiazolidinone ester derivatives. *RSC Advances*. 2021;11(4):2487-500.
159. Ibrahim AM, Shoman ME, Mohamed MFA, Hayallah AM, El-Din A. Abu-Rahma G. Chemistry and Applications of Functionalized 2,4-Thiazolidinediones. *European Journal of Organic Chemistry*. 2023;26(19):e202300184.
160. Alhameed RA, Berrino E, Almarhoon Z, El-Faham A, Supuran CT. A class of carbonic anhydrase IX/XII – selective carboxylate inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):549-54.
161. Asati V, Bharti SK. Design, synthesis and molecular modeling studies of novel thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential anti-cancer agents. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1154:406-17.
162. Sucheta, Tahlan S, Verma PK. Synthesis, SAR and in vitro therapeutic potentials of thiazolidine-2,4-diones. *Chemistry Central Journal*. 2018;12(1):129.
163. Bozdağ OK, Gülgün Ayhan; Tunçbilek, Meral; and Ertan, Rahmiye Studies on the Synthesis of Some Substituted Flavonyl Thiazolidinedione Derivatives-I. *Turkish Journal of Chemistry*. 1999;23(2):163-9.
164. Damkaci F, Szymaniak AA, Biasini JP, Cotroneo R. Synthesis of Thiazolidinedione Compound Library. *Compounds*. 2022;2(3):182-90.

165. Darwish KM, Salama I, Mostafa S, Gomaa MS, Helal MA. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR $\gamma$ /FFAR1 dual agonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;109:157-72.
166. Kumar Br P, Nanjan M, Suresh B, Karvekar M, Adhikary L. Microwave Induced Synthesis of the Thiazolidine-2,4-dione Motif and the Efficient Solvent Free-Solid Phase Parallel Syntheses of 5-Benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-Benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry - J HETEROCYCL CHEM*. 2006;43:897-903.
167. Bhanja C, Jena S. Rational synthesis design of a potent anti-diabetic therapeutic 'pioglitazone' using retrosynthetic analysis. *J Chem Pharm Res*. 2012;4(9):4323-33.
168. Basak S, Murmu A, Matore BW, Roy PP, Singh J. Thiazolidinedione an auspicious scaffold as PPAR- $\gamma$  agonist: its possible mechanism to Manoeuvre against insulin resistant diabetes mellitus. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;11:100160.
169. Reeve W, Barron ER. New syntheses of thiadiazinones, thiazolidinedione hydrazones, and hydroxythiazoles from phenyl (trichloromethyl) carbinols. *The Journal Of Organic Chemistry*. 1975;40(13):1917-20.
170. Kauss VY, Liepin'sh ÉÉ, Kalvin'sh IY, Lukevits É. Structure of products of addition of thiosemicarbazides and thiosemicarbazones to acetylenedicarboxylic acid and its dimethyl ester. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 1990;26(1):103-7.
171. Kallenberg S. Stereochemische Untersuchungen der Diketo-thiazolidine (I.). *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. 1923;56(1):316-31.
172. Orlinskii MM. Preparative synthesis method for thiazolidine-2,4-dione and its N-derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1995;29(2):144-5.
173. Orlinskii MM. ChemInform Abstract: Recyclization of 2-Thioxo-1,3-thiazin-4-one and Its Derivatives. *ChemInform*. 1994;25(45):no-no.
174. Heintz W. Beiträge zur Kenntniss der Glycolamidsäuren. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1865;136(2):213-23.
175. IMRICH J, BERNAT J, KRISTIAN P, BUSOVA T, HOCOVA S. ChemInform Abstract: Reaction of O-Alkyl-N-substituted Iminothiocarbonates with Bromoacetyl Bromide. A General Method for the Synthesis of 3-Substituted 1,3-Thiazolidine-2,4-diones. *ChemInform*. 1996;27(32).
176. Gewalt K, Blauschmidt P, Mayer R. 4-Amino-thiazole. *Journal für Praktische Chemie*. 1967;35(1-2):97-104.
177. El-Aasar NK, Saied KF. Thiation of new 5-(2-aryl-2-oxoethyl)-2,4-dioxo-1, 3-thiazolidines. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2008;29(1):43-52.
178. Seyfried MS, Linden A, Mlostoń G, Heimgartner H. Chemoselectivity of the Reactions of Diazomethanes with 5-Benzylidene-3-phenylrhodanine. *Helvetica Chimica Acta*. 2009;92(9):1800-16.

179. Higashijima S, Miura H, Fujita T, Kubota Y, Funabiki K, Yoshida T, et al. Highly efficient new indoline dye having strong electron-withdrawing group for zinc oxide dye-sensitized solar cell. *Tetrahedron*. 2011;67(34):6289-93.
180. Hanefeld W, Schlitzer M, Schütz H, Wocadlo S, Massa W. Oxidationen an Thiourethanen, 10. Synthese, Kristallstruktur, Oxidation und Photochemie der Thion-S-oxide cyclischer Dithiourethane und Dithiocarbazate. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1992;1992(4):337-44.
181. Singh SJ, Devib NS. Diacetoxyiodobenzene mediated oxidative dethionation of N-substituted 5-arylmethylidene rhodanines: an efficient synthesis of N-substituted 5-arylmethylidene thiazolidine-2, 4-diones. *Organic Chemistry*. 2017(part iv):137-44.
182. Aryanasab F, Shokri A, Saidi MR. A Simple Approach to the Synthesis of 3-Substituted Rhodanines and Thiazolidine-2,4-diones. *Scientia Iranica*. 2013;20(6):1833-8.
183. Alzhrani ZMM, Alam MM, Neamatallah T, Nazreen S. Design, synthesis and in vitro antiproliferative activity of new thiazolidinedione-1,3,4-oxadiazole hybrids as thymidylate synthase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020;35(1):1116-23.
184. Eissa I, Elkady H, Taghour MS, Elwan A, Dahab MA, Hagraas M, et al. Novel Thiazolidine-2,4-Dione Derivatives as Potential VEGFR-2 Inhibitors: Synthesis, Biological Testing, and in Silico Studies. *ChemistrySelect*. 2024;9(11):e202303095.
185. Harisha AS, Nayak SP, Nagarajan K, Row TNG, Hosamani AA. Reaction of 3-arylidene propenoic acid derivatives with triethylamine and other amines; unexpected reductions and vinylogations. *Tetrahedron*. 2016;72(22):2880-9.
186. Riyaz S, Naidu A, Dubey PK. L-Proline-Catalyzed Synthesis of Novel 5-(1H-Indol-3-yl-methylene)-thiazolidine-2,4-dione Derivatives as Potential Antihyperglycemic Agents. *Synthetic Communications*. 2011;41(18):2756-62.
187. Raghu MS, Pradeep Kumar CB, Yogesh Kumar K, Prashanth MK, Alharethy F, Jeon B-H. Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of pyrimidine linked thiazolidinedione derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2024;103:129707.
188. Popov-Pergal KM, Poleti D, Rančić MP, Meden A, Pergal MV. Synthesis and structure of new 5-(arylidene)-3-(4-methylbenzoyl)thiazolidine-2,4-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2010;47(1):224-8.
189. Khazaei A, Veisi H, Safaei M, Ahmadian H. Green synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione, 5-benzylidene rhodanine and dihydrothiophene derivatives catalyzed by hydrated ionic liquid tetrabutylammonium hydroxide in aqueous medium. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2014;35(3):270-8.
190. Durai Ananda Kumar T, Swathi N, Navatha J, Subrahmanyam CVS, Satyanarayana K. Tetrabutylammonium bromide and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: an eco-benign catalyst for the synthesis of 5-arylidene-1,3-thiazolidine-2,4-diones via Knoevenagel condensation. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2015;36(1):105-15.
191. Kumar A, Salahuddin Mazumder A, Kumar R, Sahu R, Mishral S, Singh C, et al. Synthesis, characterization, and antidiabetic evaluation of substituted 5-(2-chloro-

quinolin-3-ylmethylene)-thiazolidine-2, 4-dione. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2021;31:357-64.

192. Gadekar SP, Dipake SS, Gaikwad ST, Lande MK. Solid acid TS-1 catalyst: an efficient catalyst in Knoevenagel condensation for the synthesis of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones/Rhodanines in aqueous medium. *Research on Chemical Intermediates*. 2018;44:7509-18.

193. Mityanov VS, Kutasevich AV, Krayushkin MM, Lichitsky BV, Dudinov AA, Komogortsev AN, et al. Multicomponent assembling of imidazole N-oxides, aldehydes and CH-acids: A simple and efficient approach to newly functionalized imidazole derivatives. *Tetrahedron*. 2017;73(47):6669-75.

194. Bhatti R, Singh M, Sandhu J. Microwave Enhanced Synthesis OF 5-Arylidene Rhodanine under solvent free conditions using bismuth trichloride as a promoter. *Rasayan J Chem*. 2008;5:738-42.

195. Brun E, Safer A, Carreaux F, Bourahla K, #039, helgoua, et al. Microwave-Assisted Condensation Reactions of Acetophenone Derivatives and Activated Methylene Compounds with Aldehydes Catalyzed by Boric Acid under Solvent-Free Conditions. *Molecules*. 2015;20(6):11617-31.

196. Saini A, Bhatti RS, Sandhu JS. LiBr-Catalyzed, Microwave-Enhanced Synthesis of 5-Arylidene Rhodanine under Solvent-Free Conditions. *ChemInform*. 2008;39(33).

197. da Rocha Junior LF, de Melo Rêgo MJB, Cavalcanti MB, Pereira MC, Pitta MGdR, de Oliveira PSS, et al. Synthesis of a Novel Thiazolidinedione and Evaluation of Its Modulatory Effect on IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-17A, and IL-22 Production in PBMCs from Rheumatoid Arthritis Patients. *BioMed Research International*. 2013;2013(1):926060.

198. Rêgo MJBdM, Azoubel-Antunes A, Bezerra MB-CF, Pereira MC, Silva Jcd, Lins TULe, et al. Ability of two new thiazolidinediones to downregulate proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells from children with asthma. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;54.

199. Mohanty S, Reddy SG, RamaDevi B, Karmakar AC. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity. *Medicinal Chemistry Research*. 2015;24(12):4037-49.

200. Fahmi AA, Abdelhadi HA, Algharib MS. Reaction of Hydrazonoyl Halides With 2,4-Dioxotetrahydrothiazole-5-thiocarboxanilides. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 1995;105(1-4):163-9.

201. El-Kashef H, Badr G, Abo El-Maali N, Sayed D, Melnyk P, Lebegue N, et al. Synthesis of a novel series of (Z)-3,5-disubstituted thiazolidine-2,4-diones as promising anti-breast cancer agents. *Bioorganic Chemistry*. 2020;96:103569.

202. Padigela S, Rm BR, Vvs RP. Synthesis, Characterization, and Anticancer Activity of Some Novel Acridine Derivatives. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2020;13(6):166-9.

203. Sun J, He W, Liu H-Y, Qin J, Ye C-L. Design, synthesis and molecular docking of 1,4-benzodioxane thiazolidinedione piperazine derivatives as FabH inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2019;88:102958.
204. Arineitwe C, Oderinlo O, Tukulula M, Khanye S, Khathi A, Sibiyana N. Discovery of Novel Thiazolidinedione-Derivatives with Multi-Modal Antidiabetic Activities In Vitro and In Silico. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):3024.
205. Yasmin S, Capone F, Laghezza A, Piaz FD, Loiodice F, Vijayan V, et al. Novel Benzylidene Thiazolidinedione Derivatives as Partial PPAR $\gamma$  Agonists and their Antidiabetic Effects on Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*. 2017;7(1):14453.
206. Hanefeld W, Jalili MA. Oxidationen an Thiourethanen, 10.  $\alpha$ -Carbamoylsulfoxide und -sulfone, 2. Thiosulfonatbildung bei der Hydrolyse cyclischer  $\alpha$ -Carbamoylsulfoxide. *Liebigs Annalen der Chemie*. 1986;1986(10):1787-95.
207. Sirivolu VR, Vernekar SKV, Marchand C, Naumova A, Chergui A, Renaud A, et al. 5-Arylideneethiothiazolidinones as Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2012;55(20):8671-84.
208. Lozynskiy A, Golota S, Zimenkovsky B, Atamanyuk D, Gzella A, Lesyk R. Synthesis, anticancer and antiviral activities of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carbaldehydes. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2016;191(9):1245-9.
209. Athmani S, Farhat MF, Iddon B. Azoles. Part 9. Synthesis of derivatives of thieno[2,3-d]thiazole, 4H-pyrrolo-[2,3-d]thiazole, 2H-pyrazolo[3,4-d]thiazole and isoxazolo[3,4-d]thiazole from thiazolidine-2,4-dione. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. 1992(8):973-7.
210. Momose Y, Meguro K, Ikeda H, Hatanaka C, Oi S, Sohda T. Studies on antidiabetic agents. X. Synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991;39(6):1440-5.
211. Bruno G, Costantino L, Curinga C, Maccari R, Monforte F, Nicolò F, et al. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2002;10(4):1077-84.
212. Kolluri PK, Gurrupu N, Subhashini NJP, Putta S, Singh SS, Vani T, et al. Design, synthesis of novel (Z)-2-(3-(4-((3-benzyl-2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenoxy)-N-arylacetamide derivatives: Evaluation of cytotoxic activity and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2020;1202:127300.
213. Unlusoy MC, Kazak C, Bayro O, Verspohl EJ, Ertan R, Dundar OB. Synthesis and antidiabetic activity of 2,4-thiazolidindione, imidazolidinedione and 2-thioxoimidazolidine-4-one derivatives bearing 6-methyl chromonyl pharmacophore. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013;28(6):1205-10.
214. Singh G, Singh R, Monga V, Mehan S. 3,5-Disubstituted-thiazolidine-2,4-dione hybrids as antidiabetic agents: Design, synthesis, in-vitro and In vivo evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;266:116139.

215. Froes TQ, Chaves BT, Mendes MS, Ximenes RM, da Silva IM, da Silva PBG, et al. Synthesis and biological evaluation of thiazolidinedione derivatives with high ligand efficiency to *P. aeruginosa* PhzS. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2021;36(1):1217-29.
216. De Lima WT, De Lima JG, Góes AJS. Mass Spectrometry of Some N-Tryptophyl-4-thiazolidinone and N-Tryptophyl-5-benzylidene-4-thiazolidinone Derivatives. *Spectroscopy Letters*. 2002;35(1):137-44.
217. Fröhlich E, Wahl R. Chemotherapy and Chemoprevention by Thiazolidinediones. *BioMed Research International*. 2015;2015(1):845340.
218. Seabloom DE, Galbraith AR, Haynes AM, Antonides JD, Wuertz BR, Miller WA, et al. Fixed-Dose Combinations of Pioglitazone and Metformin for Lung Cancer Prevention. *Cancer Prevention Research*. 2017;10(2):116-23.
219. Cellai I, Petrangolini G, Tortoreto M, Pratesi G, Luciani P, Deledda C, et al. In vivo effects of rosiglitazone in a human neuroblastoma xenograft. *British Journal of Cancer*. 2010;102(4):685-92.
220. Anwar A, Lepore C, Czerniecki BJ, Koski GK, Showalter LE. PIM kinase inhibitor AZD1208 in conjunction with Th1 cytokines potentiate death of breast cancer cells in vitro while also maximizing suppression of tumor growth in vivo when combined with immunotherapy. *Cellular Immunology*. 2024;397-398:104805.
221. Ramakrishna B, Karthik B, Kumar BA, Kumar TK. Synthesis of Some New Coumarin-thiazolidine-2,4-dione-1,2,3-triazole Hybrids as Tubulin Targeting Anti-Lung Cancer Agents. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2024;50(2):282-92.
222. El-Helby A-GA, Sakr H, Eissa IH, Al-Karmalawy AA, El-Adl K. Benzoxazole/benzothiazole-derived VEGFR-2 inhibitors: Design, synthesis, molecular docking, and anticancer evaluations. *Archiv der Pharmazie*. 2019;352(12):1900178.
223. Havrylyuk D, Zimenkovsky B, Vasilenko O, Day CW, Smee DF, Grellier P, et al. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013;66:228-37.
224. Tokala R, Thatikonda S, Sana S, Regur P, Godugu C, Shankaraiah N. Synthesis and in vitro cytotoxicity evaluation of  $\beta$ -carboline-linked 2,4-thiazolidinedione hybrids: potential DNA intercalation and apoptosis-inducing studies. *New Journal of Chemistry*. 2018;42(19):16226-36.
225. Sharma P, Srinivasa Reddy T, Thummuri D, Senwar KR, Praveen Kumar N, Naidu VGM, et al. Synthesis and biological evaluation of new benzimidazole-thiazolidinedione hybrids as potential cytotoxic and apoptosis inducing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016;124:608-21.
226. Sharma P, Reddy TS, Kumar NP, Senwar KR, Bhargava SK, Shankaraiah N. Conventional and microwave-assisted synthesis of new 1H-benzimidazole-thiazolidinedione derivatives: A potential anticancer scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;138:234-45.
227. Abdelgawad MA, El-Adl K, El-Hddad SSA, Elhady MM, Saleh NM, Khalifa MM, et al. Design, Molecular Docking, Synthesis, Anticancer and Anti-



Hyperglycemic Assessments of Thiazolidine-2,4-diones Bearing Sulfonylthiourea Moieties as Potent VEGFR-2 Inhibitors and PPAR $\gamma$  Agonists. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):226.

228. Perike N, Edigi PK, Nirmala G, Thumma V, Bujji S, Naikal PS. Synthesis, Anticancer Activity and Molecular Docking Studies of Hybrid Molecules Containing Indole-Thiazolidinedione-Triazole Moieties. *ChemistrySelect*. 2022;7(47):e202203778.

229. Eissa IH, Elkady H, Rashed M, Elwan A, Hagraas M, Dahab MA, et al. Discovery of new thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential VEGFR-2 inhibitors: In vitro and in silico studies. *Heliyon*. 2024;10(2).

230. Long J, Chen H, Yan Z, Zhou L, Deng R, Wang J, et al. Discovery and development of thiazolidine-2,4-dione derivatives as Bcl-2/Mcl-1 dual inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2024;151:107687.

231. Sever B, Altıntop MD, Demir Y, Türkeş C, Özbaş K, Çiftçi GA, et al. A new series of 2,4-thiazolidinediones endowed with potent aldose reductase inhibitory activity. *Open Chemistry*. 2021;19(1):347-57.

232. Li M, Li H, Min X, Sun J, Liang B, Xu L, et al. Identification of 1,3,4-Thiadiazolyl-Containing Thiazolidine-2,4-dione Derivatives as Novel PTP1B Inhibitors with Antidiabetic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2024;67(10):8406-19.

233. Amin S, Sheikh KA, Iqubal A, Ahmed Khan M, Shaquiquzzaman M, Tasneem S, et al. Synthesis, in-Silico studies and biological evaluation of pyrimidine based thiazolidinedione derivatives as potential anti-diabetic agent. *Bioorganic Chemistry*. 2023;134:106449.

234. Tuncbilek M, Altanlar N. Synthesis of New 3-(Substituted Phenacyl)-5-[3'-(4H-4-oxo-1-benzopyran-2-yl)-benzylidene]-2,4-thiazolidinediones and their Antimicrobial Activity. *Archiv der Pharmazie*. 2006;339(4):213-6.

235. Ünlüsoy MC, Dündar OB, Altanlar N, Ertan R. Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-substituted benzyl-5-(4-chloro-2-piperidin-1-yl-thiazole-5-yl-methylene)-thiazolidine-2, 4-dione derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*. 2006;30(3):355-60.

236. Bahare RS, Ganguly S, Choowongkamon K, Seetaha S. Synthesis, HIV-1 RT inhibitory, antibacterial, antifungal and binding mode studies of some novel N-substituted 5-benzylidene-2,4-thiazolidinediones. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;23(1):6.

237. Tanaka T, Okuyama-Dobashi K, Motohashi R, Yokoe H, Takahashi K, Wiriyasermkul P, et al. Inhibitory effect of a novel thiazolidinedione derivative on hepatitis B virus entry. *Antiviral Research*. 2021;194:105165.

238. Trotsko N, Golus J, Kazimierczak P, Paneth A, Przekora A, Ginalska G, et al. Synthesis and antimycobacterial activity of thiazolidine-2,4-dione based derivatives with halogenbenzohydrazones and pyridinecarbohydrazones substituents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;189:112045.

239. Trotsko N, Golus J, Kazimierczak P, Paneth A, Przekora A, Ginalska G, et al. Design, synthesis and antimycobacterial activity of thiazolidine-2,4-dione-based thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;97:103676.
240. Mugumbate G, Newton AS, Rosenthal PJ, Gut J, Moreira R, Chibale K, et al. Novel anti-plasmodial hits identified by virtual screening of the ZINC database. *J Comput Aided Mol Des*. 2013;27(10):859-71.
241. Sharma RK, Younis Y, Mugumbate G, Njoroge M, Gut J, Rosenthal PJ, et al. Synthesis and structure–activity-relationship studies of thiazolidinediones as antiplasmodial inhibitors of the *Plasmodium falciparum* cysteine protease falcipain-2. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;90:507-18.
242. Gharge S, Alegaon SG, Ranade SD, Khatib NA, Kavalapure RS, Kumar BRP, et al. Design, synthesis of new 2,4-thiazolidinediones: In-silico, in-vivo anti-diabetic and anti-inflammatory evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;11:100151.
243. Mishchenko M, Shtrygol S, Kaminsky D, Lesyk R. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Scientia Pharmaceutica*. 2020;88(1):16.
244. Sudhakar A. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J Cancer Sci Ther*. 2009;1(2):1-4.
245. Atıcı E. Cancer and leukemia in the history of medicine. *Turkish Journal of Oncology*. 22(4):197-204.
246. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). *Mol Clin Oncol*. 2021;15(6):271.
247. Alzahrani SM, Al Doghaither, H.A., & Al-Ghafari, A.B. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer. *Molecular and Clinical Oncology*. 2021;15:271.
248. Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
249. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 2022;12(1):31-46.
250. Saijo N. Progress in cancer chemotherapy with special stress on molecular-targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(9):855-62.
251. Şimşek Bİ, Halıcı, H., & Çadırcı, E. . Molecularly Targeted Therapies In Breast Cancer: A Traditional Review. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences* 49(2):435-48.
252. Min HY, Lee HY. Molecular targeted therapy for anticancer treatment. *Exp Mol Med*. 2022;54(10):1670-94.
253. Roskoski R. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacological Research*. 2024;200:107059.
254. Bennewith KL, Dedhar S. Targeting hypoxic tumour cells to overcome metastasis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):504.

255. Liao C, Liu X, Zhang C, Zhang Q. Tumor hypoxia: From basic knowledge to therapeutic implications. *Semin Cancer Biol.* 2023;88:172-86.
256. Abou Khouzam R, Brodaczewska K, Filipiak A, Zeinelabdin NA, Buart S, Szczylik C, et al. Tumor Hypoxia Regulates Immune Escape/Invasion: Influence on Angiogenesis and Potential Impact of Hypoxic Biomarkers on Cancer Therapies. *Frontiers in Immunology.* 2021;11.
257. Al-Ostoot FH, Salah S, Khamees HA, Khanum SA. Tumor angiogenesis: Current challenges and therapeutic opportunities. *Cancer Treatment and Research Communications.* 2021;28:100422.
258. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000;407(6801):249-57.
259. Ikeda H, Kakeya H. Targeting hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) signaling with natural products toward cancer chemotherapy. *The Journal of Antibiotics.* 2021;74(10):687-95.
260. Driessen A, Landuyt W, Pastorekova S, Moons J, Goethals L, Haustermans K, et al. Expression of Carbonic Anhydrase IX (CA IX), a Hypoxia-Related Protein, Rather Than Vascular-Endothelial Growth Factor (VEGF), a Pro-Angiogenic Factor, Correlates With an Extremely Poor Prognosis in Esophageal and Gastric Adenocarcinomas. *Annals of Surgery.* 2006;243(3).
261. Walsh JC, Lebedev A, Aten E, Madsen K, Marciano L, Kolb HC. The clinical importance of assessing tumor hypoxia: relationship of tumor hypoxia to prognosis and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(10):1516-54.
262. Klatter T, Seligson DB, Riggs SB, Leppert JT, Berkman MK, Kleid MD, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2007;13(24):7388-93.
263. van Kuijk SJ, Yaromina A, Houben R, Niemans R, Lambin P, Dubois LJ. Prognostic Significance of Carbonic Anhydrase IX Expression in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2016;6:69.
264. Kalinin S, Malkova A, Sharonova T, Sharoyko V, Bunev A, Supuran CT, et al. Carbonic Anhydrase IX Inhibitors as Candidates for Combination Therapy of Solid Tumors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).
265. Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res.* 2013;73(5):1524-35.
266. Raghavendra NM, Pingili D, Kadasi S, Mettu A, Prasad SVUM. Dual or multi-targeting inhibitors: The next generation anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2018;143:1277-300.
267. Tan L, Zhang J, Wang Y, Wang X, Wang Y, Zhang Z, et al. Development of Dual Inhibitors Targeting Epidermal Growth Factor Receptor in Cancer Therapy. *Journal of Medicinal Chemistry.* 2022;65(7):5149-83.
268. Bernauer C, Man YKS, Chisholm JC, Lepicard EY, Robinson SP, Shipley JM. Hypoxia and its therapeutic possibilities in paediatric cancers. *British Journal of Cancer.* 2021;124(3):539-51.

269. Ronca R, Supuran CT. Carbonic anhydrase IX: An atypical target for innovative therapies in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2024;1879(4):189120.
270. Lionetto MG. Carbonic Anhydrase and Biomarker Research: New Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9687.
271. Pan P-w, Waheed A, Sly WS, Parkkila S. Carbonic anhydrases in the mouse harderian gland. *Journal of Molecular Histology*. 2010;41(6):411-7.
272. Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010;20(12):3467-74.
273. Nocentini A, Supuran CT, Capasso C. An overview on the recently discovered iota-carbonic anhydrases. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2021;36(1):1988-95.
274. D'Ambrosio K, Di Fiore A, Buonanno M, Monti SM, De Simone G. Chapter 7 -  $\eta$ - and  $\theta$ -carbonic anhydrases. In: Supuran CT, Nocentini A, editors. *Carbonic Anhydrases*: Academic Press; 2019. p. 139-48.
275. Becker HM. Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. *Br J Cancer*. 2020;122(2):157-67.
276. Krall N, Pretto F, Decurtins W, Bernardes GJL, Supuran CT, Neri D. A Small-Molecule Drug Conjugate for the Treatment of Carbonic Anhydrase IX Expressing Tumors. *Angewandte Chemie International Edition*. 2014;53(16):4231-5.
277. Wichert M, Krall N. Targeting carbonic anhydrase IX with small organic ligands. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2015;26:48-54.
278. Opavský R, Pastoreková S, Zelník Vr, Gibadulinová A, Stanbridge EJ, Závada J, et al. HumanMN/CA9Gene, a Novel Member of the Carbonic Anhydrase Family: Structure and Exon to Protein Domain Relationships. *Genomics*. 1996;33(3):480-7.
279. Jang M, Kim SS, Lee J. Cancer cell metabolism: implications for therapeutic targets. *Experimental & Molecular Medicine*. 2013;45(10):e45-e.
280. Liu C, Jin Y, Fan Z. The Mechanism of Warburg Effect-Induced Chemoresistance in Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021;11.
281. Elbadawi MM, Eldehna WM, Nocentini A, Soma WR, Al-Rashood ST, Elkaeed EB, et al. Development of 4-((3-oxo-3-phenylpropyl)amino)benzenesulfonamide derivatives utilizing tail/dual-tail approaches as novel carbonic anhydrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;238:114412.
282. Zengin Kurt B, Celebi G, Ozturk Civelek D, Angeli A, Akdemir A, Sonmez F, et al. Tail-Approach-Based Design and Synthesis of Coumarin-Monoterpenes as Carbonic Anhydrase Inhibitors and Anticancer Agents. *ACS Omega*. 2023;8(6):5787-807.
283. Sharma V, Kumar R, Angeli A, Supuran CT, Sharma PK. Tail approach synthesis of novel benzenesulfonamides incorporating 1,3,4-oxadiazole hybrids as potent inhibitor of carbonic anhydrase I, II, IX, and XII isoenzymes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;193:112219.

284. Alterio V, Hilvo M, Di Fiore A, Supuran CT, Pan P, Parkkila S, et al. Crystal structure of the catalytic domain of the tumor-associated human carbonic anhydrase IX. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(38):16233-8.
285. Mboge MY, Combs J, Singh S, Andring J, Wolff A, Tu C, et al. Inhibition of Carbonic Anhydrase Using SLC-149: Support for a Noncatalytic Function of CAIX in Breast Cancer. *J Med Chem*. 2021;64(3):1713-24.
286. Liao C, Liu X, Zhang C, Zhang Q. Tumor hypoxia: From basic knowledge to therapeutic implications. *Seminars in Cancer Biology*. 2023;88:172-86.
287. Sarnella A, Ferrara Y, Auletta L, Albanese S, Cerchia L, Alterio V, et al. Inhibition of carbonic anhydrases IX/XII by SLC-0111 boosts cisplatin effects in hampering head and neck squamous carcinoma cell growth and invasion. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2022;41(1):122.
288. Paul MK, Mukhopadhyay AK. Tyrosine kinase - Role and significance in Cancer. *Int J Med Sci*. 2004;1(2):101-15.
289. Gocek E, Moulas AN, Studzinski GP. Non-receptor protein tyrosine kinases signaling pathways in normal and cancer cells. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2014;51(3):125-37.
290. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med*. 2005;353(2):172-87.
291. Reang J, Sharma V, Yadav V, Tonk RK, Majeed J, Sharma A, et al. Redefining the significance of quinoline containing compounds as potent VEGFR-2 inhibitors for cancer therapy. *Medicinal Chemistry Research*. 2024;33(7):1079-99.
292. Liu X-J, Zhao H-C, Hou S-J, Zhang H-J, Cheng L, Yuan S, et al. Recent development of multi-target VEGFR-2 inhibitors for the cancer therapy. *Bioorganic Chemistry*. 2023;133:106425.
293. Lian L, Li X-L, Xu M-D, Li X-M, Wu M-Y, Zhang Y, et al. VEGFR2 promotes tumorigenesis and metastasis in a pro-angiogenic-independent way in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):183.
294. Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis*. 2010;13(1):1-14.
295. Jampilek J, Kralova K. Insights into Lipid-Based Delivery Nanosystems of Protein-Tyrosine Kinase Inhibitors for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2706.
296. Rendell A, Thomas-Bland I, McCuish L, Taylor C, Binju M, Yu Y. Targeting Tyrosine Kinases in Ovarian Cancer: Small Molecule Inhibitor and Monoclonal Antibody, Where Are We Now? *Biomedicines*. 2022;10(9).
297. Martinez R, Defnet A, Shapiro P. Avoiding or Co-Opting ATP Inhibition: Overview of Type III, IV, V, and VI Kinase Inhibitors. In: Shapiro P, editor. *Next Generation Kinase Inhibitors: Moving Beyond the ATP Binding/Catalytic Sites*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 29-59.
298. El-Adl K, El-Helby A-GA, Sakr H, Eissa IH, El-Hddad SSA, M.I.A. Shoman F. Design, synthesis, molecular docking and anticancer evaluations of 5-

benzylidenethiazolidine-2,4-dione derivatives targeting VEGFR-2 enzyme. *Bioorganic Chemistry*. 2020;102:104059.

299. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983;65(1-2):55-63.

300. Almatary AM, Husseiny WME, Selim KB, Eisa HMH. Nitroimidazole-sulfonamides as carbonic anhydrase IX and XII inhibitors targeting tumor hypoxia: Design, synthesis, molecular docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Structure*. 2022;1264:133260.

301. Biovia DS. Dassault Systèmes; San Diego: 2020. BIOVIA, Dassault Systèmes [Discovery Studio Visualizer], [v21.1.0.020298], San Diego: Dassault Systèmes, [2020]. 2021.

302. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*. 2009;30(16):2785-91.

303. Biradar JS, Sasidhar BS. Solvent-free, microwave assisted Knoevenagel condensation of novel 2,5-disubstituted indole analogues and their biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2011;46(12):6112-8.

304. Parekh NM, Juddhawala KV, Rawal BM. Antimicrobial activity of thiazolyl benzenesulfonamide-condensed 2,4-thiazolidinediones derivatives. *Medicinal Chemistry Research*. 2013;22(6):2737-45.

305. Drawanz BB, Ribeiro CS, Masteloto HG, Neuenfeldt PD, Pereira CMP, Siqueira GM, et al. Sonochemistry: A good, fast and clean method to promote the synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2014;21(5):1615-7.

306. Musial L. *Roczniki Chemii* 1965;39(6):839-45.

307. Kumar BRP, Nanjan MJ, Suresh B, Karvekar MD, Adhikary L. Microwave induced synthesis of the thiazolidine-2,4-dione motif and the efficient solvent free-solid phase parallel syntheses of 5-benzylidene-thiazolidine-2,4-dione and 5-benzylidene-2-thioxo-thiazolidine-4-one compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2006;43(4):897-903.

308. Arfeen M, Bhagat S, Patel R, Prasad S, Roy I, Chakraborti AK, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 5-benzylidene-2-iminothiazolidin-4-ones as selective GSK-3 $\beta$  inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2016;121:727-36.

309. Vittorio S, Lunghini F, Morerio P, Gadioli D, Orlandini S, Silva P, et al. Addressing docking pose selection with structure-based deep learning: Recent advances, challenges and opportunities. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2024;23:2141-51.

310. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2004;1(4):337-41.

311. Veber DF, Johnson SR, Cheng H-Y, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(12):2615-23.

## 8. EKLER

## EK-1: Tez Çalışması Orjinallik Raporu

5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN  
SENTEZİ VE FARMAKOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

## ORJİNALLİK RAPORU

% <b>18</b>	% <b>15</b>	% <b>10</b>	% <b>5</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>acikbilim.yok.gov.tr</b> İnternet Kaynağı	% <b>4</b>
<b>2</b>	<b>www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
<b>3</b>	<b>openaccess.hacettepe.edu.tr:8080</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Hacettepe University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>coek.info</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Kulabas, Necla. "Olasi Antiviral Etkili 4h-12,4-Triazol-3- Tiyoasetamit Turevlerinin Sentezi", Marmara Universitesi (Turkey), 2021</b> Yayın	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>lirias.kuleuven.be</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>www.freepatentsonline.com</b> İnternet Kaynağı	<% <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: Merve Zengin  
Ödev başlığı: 5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN S...  
Gönderi Başlığı: 5-SÜBSTİTÜE-2-METİLBENZENSÜLFONAMİT TÜREVLERİNİN S...  
Dosya adı: MerveZengin-DoktoraTez.docx  
Dosya boyutu: 9.53M  
Sayfa sayısı: 189  
Kelime sayısı: 27,647  
Karakter sayısı: 204,384  
Gönderim Tarihi: 09-Oca-2025 03:11ÖÖ (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2561334791

