

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

**BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE  
ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Merve ZENGİN**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2018**

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

**BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE  
ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Merve ZENGİN**

**Farmasötik Kimya Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayla BALKAN**

**ANKARA**

**2018**

**BAZI BENZOTİYAZOL TÜREVLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR****Öğrenci: Merve ZENGİN****Danışman: Prof. Dr. Ayla BALKAN**

Bu tez çalışması 27/08/2018 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Kimya Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:***Prof. Dr. Selma SARAÇ TARHAN**Hacettepe Üniversitesi***Tez Danışmanı:***Prof. Dr. Ayla BALKAN**Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Prof. Dr. Erhan PALASKA**Hacettepe Üniversitesi***Üye:***Prof. Dr. Deniz Songül DOĞRUER**Gazi Üniversitesi***Üye:***Doç. Dr. Oya ÜNSAL TAN**Hacettepe Üniversitesi*

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

28 Ağustos 2018

*Prof. Dr. Diclehan Orhan***Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

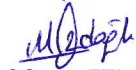
Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm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

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

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

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

05/09/2018

  
Merve ZENGİN

i

<sup>1</sup>"**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**"

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

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

## ETİK BEYAN

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

*Ecz. Merve ZENGİN*

## TEŞEKKÜR

Mezuniyetimin ardından beni lisans üstü eğitime yönlendiren, bu süreçte bilimsel bilgi ve deneyimlerini benimle sabırla paylaşan, çalışmalarımın her aşamasını büyük bir titizlikle inceleyen ve sevgisiyle çalışma motivasyonu sağlayan, her konuda sonsuz destek gösteren, öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ayla Balkan'a,

Bilgisini ve desteğini esirgemeyen, tecrübeleri ve değerli fikirleri ile tezime katkı sağlayan Sayın Doç. Dr. Oya Ünsal Tan'a,

Bileşiklerin kütle spektrumlarının alınmasındaki değerli katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Erhan Palaska'ya,

Bileşiklerin IR analizlerinin yapılmasındaki katkıları ve yol gösterici tutumu için Sayın Dr. Öğr. Üyesi Keriman Özadalı Sarı'ya,

Bileşiklerin NMR spektrumlarının alınmasındaki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan Göker'e,

Elementel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Mehmet Alp'e,

Biyolojik aktivite çalışmalarımı gerçekleştiren Sayın Doç. Dr. Tuba Tüylü Küçükkılınc'a,

Destek ve yardımlarını esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve çalışanlarıma,

Bu günlere gelmemde tarifsiz emeği olan, her zaman benim için ellerinden gelenin en iyisini yapan, çocukları olmaktan gurur duyduğum canım anneme ve babama, varlıkları ile bana güç veren kardeşlerime,

Ve iyi ki var dediğim, neşesiyle hayatımı renklendiren, sonsuz sabrı ve anlayışı ile bana destek olan sevgili eşim Zafer Zengin'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Zengin, M., Bazı Benzotiyazol Türevleri Üzerinde Çalışmalar, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2018.** Bu çalışmada, fenil halkasının 4 numaralı konumunda süstitüe piperazin ve azol yapıları taşıyan 2'si literatürde kayıtlı (Bileşik 2a, 2l) toplam 15 adet 2-(4-süstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevinin sentezi yapılarak, beta amiloid fibril oluşumu ve asetilkolinesteraz-butirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak kullanılan 4-süstitüebenzaldehit türevleri (Bileşik 1a-o), 4-florobenzaldehidin çeşitli piperazin ve azol türevleri ile potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona sokulması sonucu elde edilmişlerdir. Bu bileşiklerin *o*-aminotiyofenol ile muamele edilmesi sonucu hedef bileşikler olan 2-(4-süstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevlerine (Bileşik 2a-o) ulaşılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin (Bileşik 2a-o) fiziksel özellikleri belirlenmiş, yapıları IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi yöntemleri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla aydınlatılmıştır. Hedef bileşiklerin (Bileşik 2a-o) beta amiloid fibril oluşumu ve asetilkolinesteraz-butirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri sırasıyla Tiyoflavin T ve *Ellman* yöntemleri kullanılarak incelenmiş olup, sonuçlar referans bileşik olan donepezil karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin beta amiloid fibril oluşumu üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelendiğinde, fenil halkasının 4 numaralı konumunda sırasıyla imidazol, triazol ve benzimidazol halkalarını taşıyan Bileşik 2m-o'nun donepezilden daha güçlü inhibitör etki gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca aktivite sonuçları piperazin halkasının 4 numaralı konumundaki süstitüentin büyüklüğünün söz konusu inhibitör aktivite üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, bileşiklerin hiçbirinin asetilkolinesteraz-butirilkolinesteraz enzimleri üzerinde kayda değer inhibitör etki göstermedikleri saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Benzotiyazol, Alzheimer, beta amiloid, asetilkolinesteraz, butirilkolinesteraz

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmektedir (Proje no: THD-2018-16569).

## ABSTRACT

**Zengin, M., Studies on Some Benzothiazole Derivatives, Hacettepe University, Institute of Health Sciences, MS Thesis in Pharmaceutical Chemistry, Ankara 2018.** In this study, fifteen 2-(4-substitutedphenyl)benzo[*d*]thiazole derivatives carrying substituted piperazine and azole moieties at the 4 position of phenyl ring were synthesized, of which two had been reported in literature (Compounds 2a,2l) and their inhibitory activities on beta amyloid fibril formation and acetylcholinesterase- butyrylcholinesterase enzymes were investigated. 4-Substituted benzaldehyde derivatives (Compounds 1a-o) used as starting compounds were obtained by the reaction of 4-fluorobenzaldehyde with various piperazine and azole derivatives in the presence of potassium carbonate. Then substituted benzaldehyde derivatives were treated with *o*-aminothiophenol to obtain the target compounds, 2-(4-substitutedphenyl)benzo[*d*]thiazole derivatives (Compounds 2a-o). The physical properties of the target compounds (Compounds 2a-o) were determined. Their structures were elucidated by using spectral methods (IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR, ESI-MS) and elemental analysis results. Inhibitory activities of the target compounds (Compound 2a-o) on beta amyloid fibril formation and acetylcholinesterase- butyrylcholinesterase enzymes were evaluated using Thioflavin T and *Ellman* methods, respectively and the results were compared to reference compound donepezil. When the inhibitory activities on the beta amyloid fibril formation of the compounds were examined, it was found that Compound 2m-o carrying imidazole, triazole and benzimidazole rings, respectively at the 4 position of phenyl ring showed stronger inhibitory effect than that of the donepezil. Furthermore, the results of the activity showed that the size of the substituent at 4 position of the piperazine ring is effective on the inhibitory activity. On the other hand, none of the compounds were found to have a significant inhibitory effect on acetylcholinesterase- butyrylcholinesterase enzymes.

**Keywords:** Benzothiazole, Alzheimer, beta amyloid, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase

This study is supported by Hacettepe University Scientific Research Fund (Project no: THD-2018-16569).



## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ONAY SAYFASI                                       | iii  |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI         | iv   |
| ETİK BEYAN   | v    |
| TEŞEKKÜR   | vi   |
| ÖZET   | vii  |
| ABSTRACT   | viii |
| İÇİNDEKİLER  | ix   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                            | xi   |
| ŞEKİLLER   | xiii |
| TABLolar   | xx   |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                    | 1    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                           | 8    |
| 2.1. Benzotiyazol Türevleri                        | 8    |
| 2.1.1. Genel Sentez Yöntemleri                     | 8    |
| 2.1.2. Kimyasal Özellikleri                        | 18   |
| 2.1.3. Spektral Özellikleri                        | 23   |
| 2.1.4. Biyolojik Özellikleri                       | 31   |
| 2.2. Alzheimer Hastalığı ve Anti-Alzheimer İlaçlar | 58   |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                          | 67   |
| 3.1. Kimyasal Çalışmalar                           | 67   |
| 3.1.1. Materyal                                    | 67   |
| 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri                     | 67   |
| 3.1.3. Analitik Yöntemler                          | 68   |
| 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları                | 70   |
| 3.2.1. Materyal                                    | 70   |
| 3.2.2. A $\beta$ Fibril İnhibisyon Tayin Yöntemi   | 70   |
| 3.2.3. Kolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi         | 71   |
| <b>4. BULGULAR</b>                                 | 72   |
| 4.1. Kimyasal Çalışmalar                           | 72   |
| 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları                | 95   |

|   |     |
|---|-----|
| <b>5. TARTIŞMA</b>                        | 97  |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>               | 115 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                       | 117 |
| <b>8. EKLER</b>                           |     |
| EK-1: Tez çalışması ile ilgili bildiriler |     |
| EK-2: Orijinallik ekran görüntüsü         |     |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>                        |     |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|  |  |
|--|--|
| <b>AChE</b>                                      | Asetilkolinesteraz                         |
| <b>AH</b>  | Alzheimer hastalığı                        |
| <b>APP</b>                                       | Amiloid prekürsör protein                  |
| <b>A<math>\beta</math></b>                       | Beta amiloid                               |
| <b>B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub></b> | Tris(pentaflorofenil)boran                 |
| <b>BChE</b>                                      | Butirilkolinesteraz                        |
| <b>BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub></b>            | Bor triflorür dietil eterat                |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>                          | Dötero kloroform                           |
| <b>ChE</b>                                       | Kolinesteraz                               |
| <b>DCP</b>                                       | 2,4-diklorofenol                           |
| <b>DIC</b>                                       | N,N'-diizopropilkarbodiimit                |
| <b>DIPEA</b>                                     | N,N-diizopropiletilaminin                  |
| <b>DMF</b>                                       | N,N-Dimetilformamit                        |
| <b>DMSO</b>                                      | Dimetilsülfoksit                           |
| <b>DTBP</b>                                      | Di tersiyer butil peroksit                 |
| <b>DTNB</b>                                      | 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)        |
| <b>ESI</b>                                       | Elektrosprey İyonizasyon                   |
| <b>FDA</b>                                       | Food and Drug Administration               |
| <b>HF<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub></b>            | Floroborik asit-silikon dioksit            |
| <b>KSCN</b>                                      | Potasyum tiyosiyanat                       |
| <b>MD</b>  | Mikrodalga                                 |
| <b>NMDA</b>                                      | N-metil-D-aspartat                         |
| <b>PBu<sub>3</sub></b>                           | Tributilfosfin                             |
| <b>PET</b>                                       | Positron Emission Tomography               |
| <b>PhSiH<sub>3</sub></b>                         | Fenilsilan                                 |
| <b>PPA</b>                                       | Polifosforik asit                          |
| <b><i>p</i>-TsOH</b>                             | <i>p</i> -Toluensülfonik asit              |
| <b>SPECT</b>                                     | Single Photon Emission Computed Tomography |
| <b>T<sub>3</sub>P</b>                            | Propilfosfonik anhidrit                    |
| <b>TBHP</b>                                      | Tersiyer butil hidroperoksit               |

|                       |                            |
|-----------------------|----------------------------|
| <b><i>t</i>-BuOK</b>  | Potasyum tersiyer butoksit |
| <b><i>t</i>-BuOLi</b> | Lityum tersiyer butoksit   |
| <b>TEA</b>            | Trietilamin                |
| <b>THF</b>            | Tetrahidrofur              |
| <b>THT</b>            | Tiyoflavin T               |

## ŞEKİLLER

| Şekil  | Sayfa |
|--|-------|
| 1.1. FDA tarafından onaylanan kolinesteraz inhibitörleri.  | 2     |
| 1.2. Riluzol ve sabeluzol.   | 4     |
| 1.3. A $\beta$ agregatlarının görüntülenmesinde kullanılan bileşikler.   | 5     |
| 2.1. Benzotiyazol halkasının numaralandırılması.   | 8     |
| 2.2. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve aldehitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 8     |
| 2.3. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve nitrillerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 9     |
| 2.4. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve malononitrilin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 9     |
| 2.5. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve esterlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 10    |
| 2.6. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve orto esterlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 10    |
| 2.7. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve alkollerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 10    |
| 2.8. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve karboksilik asitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 11    |
| 2.9. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve açıl klorürlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 11    |
| 2.10. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve aminlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 12    |
| 2.11. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve sübtitüeamitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 12    |
| 2.12. Sübtitüe <i>o</i> -aminotiyofenol ve tiyoamitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 12    |
| 2.13. Sübtitüe <i>o</i> -aminotiyofenol ve ketonların reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 13    |
| 2.14. Sübtitüe <i>o</i> -aminotiyofenol ve $\beta$ -ketonların reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 13    |
| 2.15. <i>o</i> -Aminotiyofenol ve 1,5-disübtitüeindolin-2,3-dionun reaksiyonu ile 3 <i>H</i> -spiro [benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2,3'-indol]-2'-on sentezi. | 13    |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.16. | <i>o</i> -Aminotiyofenol ve 1,4-diizotiyosiyanoobenzenin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 14 |
| 2.17. | Süstitüe <i>o</i> -iyodoanilin ve açıl klorür türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.  | 14 |
| 2.18. | Süstitüe <i>o</i> -iyodoanilin ve izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.   | 15 |
| 2.19. | N-(Süstitüefenil)amit türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.  | 15 |
| 2.20. | <i>p</i> -Süstitüeanilin türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.   | 15 |
| 2.21. | <i>o</i> -Süstitüeanilin türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.   | 16 |
| 2.22. | 4-Nonsüstitüe-/4-metilsikloheksanon ve tiyoüenin reaksiyonu ile 2-amino-6-nonsüstitüe/-metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol sentezi. | 16 |
| 2.23. | 2-[2-(2-Aminofenil)disülfanil]benzamin ve 4-süstitüebenzoik asit türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.                               | 16 |
| 2.24. | 4-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-2-bromobenzamin ve potasyum O-etil ditiyokarbamatın reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.                       | 17 |
| 2.25. | Benzotiyazolün katı faz sentez yöntemi ile sentezi.  | 17 |
| 2.26. | Benzotiyazol halkasının baz varlığında açılması.   | 18 |
| 2.27. | Benzotiyazol halkasının N-haloaminlerle açılması.  | 18 |
| 2.28. | Benzotiyazol halkasına nitril grubunun süstitüsüyonu.  | 19 |
| 2.29. | Benzotiyazol halkasına iyot süstitüsüyonu.   | 19 |
| 2.30. | Benzotiyazol halkasına alkil grubunun süstitüsüyonu.   | 19 |
| 2.31. | Benzotiyazol halkasına uygun alkol ve eter türevleri ile alkil grubunun süstitüsüyonu.   | 20 |
| 2.32. | Benzotiyazol halkasına açıl grubunun süstitüsüyonu.  | 20 |
| 2.33. | Benzotiyazol halkasının süstitüebenzaldehit, stiren, fenilasetik asit türevleri ile reaksiyonu.  | 20 |
| 2.34. | Benzotiyazol halkasına amin grubunun süstitüsüyonu.  | 21 |
| 2.35. | Benzotiyazol halkasına süstitüe etinil grubunun süstitüsüyonu.   | 21 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.36. | Benzotiyazol halkasının oksidasyonu.   | 21 |
| 2.37. | Benzotiyazol halkasının nitrolanması.  | 22 |
| 2.38. | Benzotiyazol halkasının açılması.  | 22 |
| 2.39. | Benzotiyazol halkasının redüksiyonu.   | 22 |
| 2.40. | 2-Amino-6-sübstitübenzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevlerinin 2-bromo-1-(4-sübstitüefenil)etanon türevleri ile reaksiyonu. | 23 |
| 2.41. | Benzotiyazol halkası.  | 24 |
| 2.42. | 2-Metil-6-iyodobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 24 |
| 2.43. | 2-[(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)iminometil]fenol.  | 25 |
| 2.44. | 4-Amino-2-(fenilamino)tiyazol-5-il-(benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)metanon.   | 25 |
| 2.45. | 2-(4-Sübstitüefenil)-6-sübstitübenzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri.   | 26 |
| 2.46. | 2-(4-Metilaminofenil)-6-metil-benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.  | 26 |
| 2.47. | 2-(4-Aminofenil)-4-floro-benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 26 |
| 2.48. | N-(6-Metil/etoksibenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-2-(4-sübstitüepiperazinil)asetamit türevleri.                        | 27 |
| 2.49. | N-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-ilmetilen]-6-sübstitübenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-amin türevleri.                     | 27 |
| 2.50. | Benzhidril-1 <i>H</i> -imidazol-1-karboksilat ve sübstitübenzhidril-1 <i>H</i> -triazol türevleri.                   | 28 |
| 2.51. | 2-(4-Aminofenil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.  | 28 |
| 2.52. | 2-[4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il]-3-(6-sübstitübenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il) tiyazolidin-4-on türevleri.         | 29 |
| 2.53. | 2-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-iltiyo)-3-sübstitüakrilonitril türevleri.  | 29 |
| 2.54. | 2-Merkaptobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol'ün kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.                                      | 30 |
| 2.55. | N-(Tiyofen-2-ilmetilen)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-amin'in kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.                  | 31 |
| 2.56. | 3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür.                          | 32 |

|              |  |    |
|--------------|--|----|
| <b>2.57.</b> | Takrin, S-allil/-proparjil sistein ve benzotiyazol yapılarını taşıyan trihibrit bileşikler.                          | 33 |
| <b>2.58.</b> | N-[4-(4-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)fenoksi)butil]-1,2,3,4-tetrahidro akridin-9-amin.                             | 33 |
| <b>2.59.</b> | N-[4-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)fenil/benzil]-6-(1,2,3,4-tetrahidro akridin-9-ilamino)hekzanamit türevleri.      | 34 |
| <b>2.60.</b> | ( <i>E</i> )-2-[(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-ilimino)metil]-4-süstitüefenol türevleri.                                | 34 |
| <b>2.61.</b> | Alkil süstitüe 1-[1-(6-florobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)etilamino]-1-oksoptan-2-ilkarbamat türevleri.              | 34 |
| <b>2.62.</b> | Alkil/haloalkil süstitüe 1-(6-florobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)etilkarbamat türevleri.                             | 35 |
| <b>2.63.</b> | 1-Süstitüefenil-3-(6-süstitüebenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)üre türevleri.  | 35 |
| <b>2.64.</b> | N-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-2-[4-(4-metil/klorobenzil)piperazin-1-il] asetamit türevleri.                      | 36 |
| <b>2.65.</b> | 2-(6-Nitrobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-ilamino)-2-oksoetil-4[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-karboditiyoat.           | 36 |
| <b>2.66.</b> | N-(5,6-Dimetoksibenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-2-[4-(süstitüepiperazin-1-il) asetamit türevleri.                     | 37 |
| <b>2.67.</b> | 6-İyodo-2-(4-süstitüefenil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri.   | 37 |
| <b>2.68.</b> | 2-[(4-Nonsüstitüe/süstitüe)fenil]-6-metilbenzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri.   | 37 |
| <b>2.69.</b> | 2-[(3-İyodo-4-amino)fenil]-6-[benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2'-il]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.                               | 38 |
| <b>2.70.</b> | [ <sup>18</sup> F]2-(4-Florofenil)-6-metilbenzo[ <i>d</i> ]tiyazol.  | 38 |
| <b>2.71.</b> | [ <sup>18</sup> F]2-[(4-Metilamino)fenil]-6-(2-floroetoksi)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.                                 | 39 |
| <b>2.72.</b> | [ <sup>125</sup> I] 6-İyodo-2-[5-(tiyofen-2-il)tiyofen-2-il]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.                                | 39 |
| <b>2.73.</b> | [ <sup>125</sup> I]4-(6-İyodobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)diazenil-N,N-dimetil benzamin.                            | 39 |
| <b>2.74.</b> | N-(4-Süstitüebenziliden)-6-metoksibenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-amin türevleri.   | 40 |
| <b>2.75.</b> | 2 Numaralı konumda metilen/benziliden malononitril grubu taşıyan 6-(dimetilamino)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri. | 40 |
| <b>2.76.</b> | 1-Süstitüeaçıl-3-(5-nitrobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)tiyoüre türevleri.  | 41 |



- 2.77. 5-[2-(Benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)etil]-4-(sübstitüebenzilidenamino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiyol türevleri. 42
- 2.78. 2-Amino-6-sübstitüebenzo[*d*]tiyazol türevleri. 42
- 2.79. 4-Fenil-6-/7-/8-sübstitüe-2*H*-pirimido[2,1-*b*]benzo[*d*]tiyazol-2-on türevleri. 43
- 2.80. 2'-(benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo)metil-sübstitüespiro[indolin-3,5'-tiyazol [4,3,*b*]1,3,4-oksadiazol-2-on türevleri. 43
- 2.81. 3-(6-Florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[(4-metoksifenilamino)metil] kinazolin-4(3*H*)-on. 44
- 2.82. 2-[(1-(Sübstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[*d*] tiyazol türevleri. 44
- 2.83. 6-Kloro-N-(6-fenoksi)-1,2,4-triazolo[3,4,*b*]-1,3,4-tiyadiazol-3-il) benzo[*d*]tiyazol-2-amin ve 6-kloro-N-[5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]benzo[*d*]tiyazol-2-amin. 45
- 2.84. 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzo[*d*]tiyazol. 45
- 2.85. 2-(3-Amino-4-metilfenil)benzo[*d*]tiyazol. 46
- 2.86. N-(5-Bromopiridin-2-il)-2-[6-(2-kloroasetamido)benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo]asetamit. 46
- 2.87. 1-(4-Sübstitüefenil)-3-(6-triflorometoksibenzo[*d*]tiyazol-2-il)üre türevleri. 47
- 2.88. (*E*)-1-(2-Metoksi-4-hidroksibenziliden)-2-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)hidrazin. 47
- 2.89. N-[4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il) asetamit. 48
- 2.90. 2-(Benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo)-N'-(3-sikloheksil-4-feniltiyazol-2(3*H*)-iliden) asetohidrazit. 48
- 2.91. (*E*)-1-(3,4-Dihidroksibenziliden)-2-(benzo[*d*]tiyazol-2-il) hidrazin. 49
- 2.92. 1-(Furan-2-karbonil)-N-(6-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-piperidin-4-karboksamit. 49
- 2.93. 1-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-5-[4-sübstitüepiperazin/piperidin-1-il] pentan-1-on türevleri. 49
- 2.94. N-(5,6-Dimetilbenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-sübstitüepiperazin-1-il) asetamit türevleri. 50

|               |   |    |
|---------------|---|----|
| <b>2.95.</b>  | 2-[(1-Sübstitüefenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri.   | 50 |
| <b>2.96.</b>  | 7-Kloro-N-[1-(7-kloro-6-florobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-5-sübstitüe fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]-6-floro-5-nitrobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-amin türevleri.   | 51 |
| <b>2.97.</b>  | N-(2-Sübstitüeamidobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-6-il)-5-nitrofuran-2-karboksamit türevleri.   | 51 |
| <b>2.98.</b>  | ( <i>Z</i> )-3-(Sübstitüebenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-ilamino)-3-metiltiyo-1-sübstitüefenilprop-2-en-1-on türevleri.  | 52 |
| <b>2.99.</b>  | 2-[(6-Etoksibenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-iltiyo)metil]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 52 |
| <b>2.100.</b> | 5-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-3-[(2-metil-4-nitrofenilamino)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3 <i>H</i> )-tiyon.   | 52 |
| <b>2.101.</b> | 2-(4-Etilpiperazin-1-il)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 53 |
| <b>2.102.</b> | 2-[(3-(1 <i>H</i> -İmidazol-4-il)propoksi)(fenil)metil]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.  | 53 |
| <b>2.103.</b> | 2-Merkaptobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol ve 2-[2-(dimetilamino)etiltiyo]benzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 54 |
| <b>2.104.</b> | 1',5'-Dimetil-3 <i>H</i> -spiro(benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2,3'-indol)-2'-on.   | 54 |
| <b>2.105.</b> | ( <i>Z</i> )-N-[(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-5-ilamino)(sübstitüefenilamino)metilen]benzamid türevleri.  | 54 |
| <b>2.106.</b> | 2-(2-Sübstitüebenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-6-ilamino)benzoik asit türevleri.  | 55 |
| <b>2.107.</b> | S-(Sübstitüefenil)-5-(triflorometil) benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-karbotiyoat türevleri.  | 55 |
| <b>2.108.</b> | 3-(Sübstitüebenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-2-(sübstitüefenil)tiyazolidin-4-on türevleri.  | 56 |
| <b>2.109.</b> | 7-[4-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)piperazin-1-il]-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit ve 7-[4-(benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)piperazin-1-il]-4-okso-1-vinil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-karboksilik asit. | 56 |
| <b>2.110.</b> | 3-(Benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-N-(sübstitüebenziliden)-sikloalkiltiyofen-2-amin türevleri.   | 57 |
| <b>2.111.</b> | 6-Metil-2-[(1-asetil-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin-3-il]aminobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol.   | 57 |

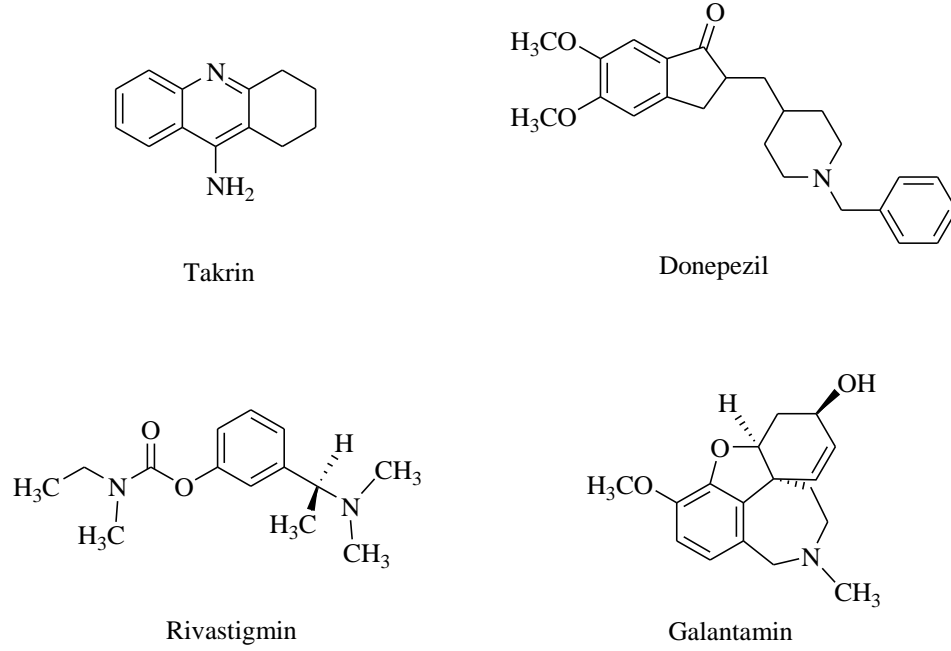
|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 2.112. | 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-3-iltiyo)-N-(6-(ariloksi)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il) asetamid türevleri.                     | 58  |
| 2.113. | N-(6-Klorobenzo[ <i>d</i> ]tiyazol-2-il)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksamid. | 58  |
| 2.114. | AChE ve BChE enzimlerinin aktif bölgeleri.   | 60  |
| 2.115. | APP'den A $\beta$ oluşumu.   | 61  |
| 2.116. | Hiperfosforilasyona uğramış ve mikrotübüllere karşı afinitesini kaybetmiş tau proteinleri                                    | 62  |
| 2.117. | NMDA reseptör antagonisti memantin.  | 66  |
| 5.1.   | Bileşiklerin genel sentez şeması.  | 98  |
| 5.2.   | 4-Süstitüebenzaldehyt türevlerinin sentez mekanizması.   | 98  |
| 5.3.   | 4-(Süstitüefenil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevlerinin sentez mekanizması.   | 99  |
| 5.4.   | Bileşik 1g'nin IR spektrumu.   | 102 |
| 5.5.   | Bileşik 1g'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.                                       | 103 |
| 5.6.   | Bileşik 1g'nin kütle spektrumu.  | 104 |
| 5.7.   | Bileşik 2e'nin IR spektrumu.   | 105 |
| 5.8.   | Bileşik 2e'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.                                       | 107 |
| 5.9.   | Bileşik 2e'nin <sup>13</sup> C spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.  | 108 |
| 5.10.  | Bileşik 2e'nin CDCl <sub>3</sub> içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.  | 108 |
| 5.11.  | Bileşik 2n'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.                                       | 109 |
| 5.12.  | Bileşik 2n'nin <sup>13</sup> C spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.  | 110 |
| 5.13.  | Bileşik 2n'nin DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.                                      | 111 |
| 5.14.  | Bileşik 2e'nin kütle spektrumu.  | 112 |
| 5.15.  | Bileşik 2n'nin kütle spektrumu.  | 113 |

**TABLULAR**

| <b>Tablo</b> |  | <b>Sayfa</b> |
|--------------|--|--------------|
| <b>1.1.</b>  | Sentezi gerçekleştirilen 2-(4-sübstütüefenil)benzo[ <i>d</i> ]tiyazol türevleri.   | 6            |
| <b>4.1.</b>  | Hedef bileşikler ile donepezilin A $\beta$ <sub>1-40</sub> ve A $\beta$ <sub>1-42</sub> fibrillerinin oluşumu üzerindeki etkileri. | 95           |
| <b>4.2.</b>  | Hedef bileşikler ile donepezilin AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri.  | 96           |
| <b>5.1.</b>  | Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.   | 100          |

## 1. GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH), merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde geri dönüşümsüz nöron kayıpları ile ortaya çıkan, bilişsel işlevlerde azalma ile karakterize kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalık olup, antik Yunan ve Roma çağlarından beri bilinmekte olan demansın en sık görülen tipidir (1-3). Merkezi sinir sisteminde presenil demansa ait doku lezyonları, ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist *Alois Alzheimer* tarafından tanımlanmıştır. Alzheimer, şiddetli bellek problemleri olan ve beklenmedik bir şekilde ölen 51 yaşındaki *Auguste Deter* isimli hastada yaptığı ölüm sonrası inceleme sonucunda beyinde atrofi, serebral kortekste sinir hücrelerinin dışında ve çevresinde yoğun birikimler, sinir hücrelerinin içerisinde bükülmüş iplikçikler tespit etmiştir. Bu tespitler bugün AH'nın karakteristik özellikleri olarak bilinmektedir (4, 5). AH'nın erken tanısının sağlanması ve etkin tedavinin yürütülebilmesi için hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılması gerekmektedir. Hastalığın patofizyolojisi ile ilgili birçok hipotez bulunmakla beraber, patogenezi tam olarak açıklanamamaktadır (6). Kolinerjik sistem (7), beta amiloid ( $A\beta$ ) protein (8), tau protein, oksidatif stres (9), inflamasyon (10) ve toksik metal iyonları (11) AH'nın oluşumunu ve ilerlemesinin sebeplerini açıklayan başlıca hipotezlerdir. Bu hipotezler doğrultusunda kolinerjik bileşiklerle beyindeki kolinerjik fonksiyonların arttırılması (12),  $A\beta$  agregat oluşumunun inhibe edilmesi (13), tau protein hiperfosforilasyonunun azaltılması (14) hastalığa yönelik temel tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır. Ayrıca norepinefrin, serotonin ve glutamat gibi diğer nörotransmitterlerin eksikliklerinin giderilmesi (15), serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın iyileştirilmesi (16) ve beyinde oluşan inflamasyonun önlenmesi (17) AH'yı tedavi etmek için geliştirilmekte olan diğer yaklaşımlardır. AH'nın tedavisine yönelik çalışmalar, öncelikle kolinerjik iletimin düzenlenmesini sağlayan kolinesteraz (ChE) inhibitörleri üzerinde yoğunlaşmış ve bu çalışmalar sonucu geliştirilen takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin sırasıyla 1993, 1996, 2000 ve 2001 yıllarında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır (18) (Şekil 1.1).



**Şekil 1.1.** FDA tarafından onaylanan kolinesteraz inhibitörleri.

ChE inhibitörleri üzerinde yapılan ilk çalışmalarda geliştirilen bileşiklerin sadece kolinerjik fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesi amacıyla AH'nın semptomatik tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür (19). Ancak asetilkolinesterazın (AChE), A $\beta$  agregatlarının oluşumu ve depolanması ile ilgili kolinerjik olmayan sekonder fonksiyonlara sahip olduğunu ve senil plak gelişiminin erken aşamalarında rol oynayabileceğini ortaya koyan birçok araştırma sonucunda, kolinerjik hipotez ile A $\beta$  protein hipotezinin birbirinden bağımsız düşünülmemeyeceği anlaşılmıştır (20-22). Bu bilgiler ışığında, ChE inhibitörlerinin nikotinik reseptörler aracılığı ile nöroprotektif etki göstermelerinin yanı sıra muskarinik reseptörleri stimüle ederek nörotrofik rejenerasyonu arttırdıkları ve ayrıca amiloid prekürsör protein (APP) ile A $\beta$  oluşumunu düzenledikleri saptanmıştır (23, 24). Çok etmenli bir hastalık olduğunun ortaya konmasından sonra, AH tedavisinde çoklu hedefe yönelik ilaç geliştirme stratejileri kullanılarak gerek ChE gerekse A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteye sahip yeni moleküller üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır (22, 25, 26).

AH tedavisinde kullanılmakta olan ilaçlar sadece hastalığın semptomlarını hafifletmeye yönelik olup, hastalığın ilerlemesini durduran bir ilaç henüz geliştirilememiştir. Ayrıca, hali hazırda kullanılmakta olan ilaçlar klinik kullanımlarını kısıtlayan yan etkiler göstermektedirler. Bu nedenle, AH'nın tedavisinde kullanılmak üzere daha güçlü ve yan etkisi daha az olan güvenilir ilaçların keşfine yönelik bilimsel çalışmalar önemini korumakta ve yoğun bir şekilde devam etmektedir (25, 27-29).

Heterosiklik halkalar, biyolojik etkili bileşiklerin tasarlanmasında ana yapı olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar (30). Heterosiklik kondanse bir halka olan benzotiyazol, antibakteriyel (31), antifungal (32), antimalarial (33), antiprotozoal (34), antidepresan (35), antikonvülsan (36), antiinflamatuvar-analjezik (37), antidiyabetik (38), antiviral (39), antihistaminik (40), antikanserojen (41), antitüberküler (42), antioksidan (43) ve anti-Alzheimer (2, 28, 44-46) etkileri nedeniyle ilaç geliştirme çalışmalarında çok sık kullanılan bir yapıdır.

Benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin, düşük kolinerjik nörotransmitter seviyesi ile A $\beta$  agregatlarının oluşumu ve birikiminin sebep olduğu nörodejeneratif bozukluklara karşı etkili olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (47-50)

Benzotiyazol halkasının 2 numaralı konumunda bulunan yan zincirde karbamat, üre ve amit yapısı taşıyan çeşitli bileşiklerle yapılan çalışmalarda, bileşikler gerek AChE-butirikolinesteraz (BChE) gerekse A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteleri yönünden incelenmiş ve bazı bileşiklerin takrin, donepezil, kurkumin referans bileşiklerinden daha güçlü etki gösterdikleri bulunmuştur (50-54).

Ayrıca benzotiyazol halkasının takrin ile bir arada bulunduğu hibrit yapıdaki bazı bileşiklerin dikkate değer AChE ve A $\beta$  agregasyon inhibitör etki gösterdiklerini bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (2, 55, 56).

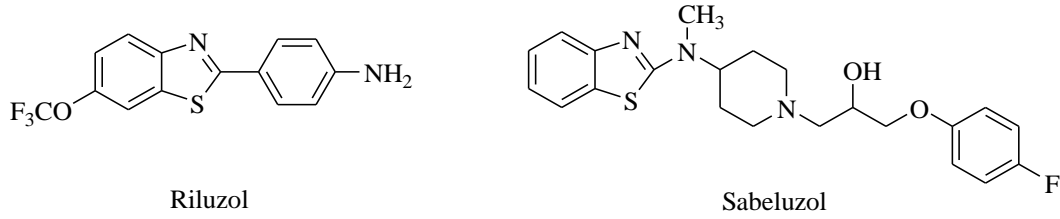
Öte yandan, benzotiyazol ve piperazin halkalarının bir arada bulunduğu çeşitli bileşiklerin güçlü AChE inhibitör etki gösterdiklerini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (51, 52).

Daha önce Anabilim Dalımızda gerçekleştirilen çalışmalarda, benzimidazol ve bazı azol halkalarının birlikte bulunduğu çeşitli 2-(4-sübstüüefenil)benzimidazol türevlerinin sentezleri yapılarak, AChE-BChE ve A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteleri

incelenmiş ve serideki bazı bileşikler her iki aktivite yönünden de kayda değer bulunmuştur (57).

AH'nın patolojisinde bir diğer önemli bulgu ise; merkezi sinir sisteminde yaygın olarak bulunan ve uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamat düzeyinin N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörünün stimülasyonu ile artması sonucu, nöronal hücre ölümlerinin meydana gelmesidir. Bu nedenle AH'nın tedavisi için NMDA reseptör antagonisti olarak etki göstermesi beklenen bazı bileşikler geliştirilmiştir. Bunlardan sabeluzol benzotiyazol halkası taşıyan bir bileşiktir (58, 59) (Şekil 1.2).

Benzotiyazol halkası taşıyan bir ilaç etkin maddesi olan Riluzol, merkezi sinir sisteminde glutamaterjik nörotransmisyonu engelleyerek etki gösteren nöroprotektif bir bileşik olup, Amyotrofik Lateral Skleroz hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (49) (Şekil 1.2).

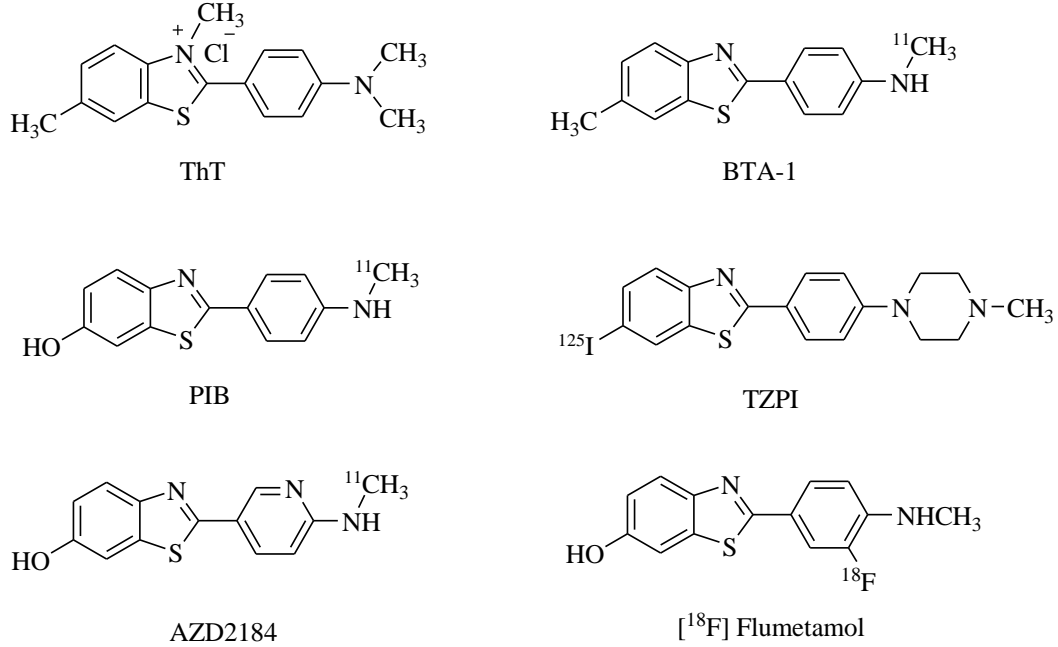


**Şekil 1.2.** Riluzol ve sabeluzol.

Ayrıca bazı benzotiyazol türevlerinin A $\beta$  agregatlarına olan yüksek afiniteleri sebebiyle, A $\beta$  plakların teşhisi ve hastalığın tedavi sürecinde plak seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin ölçülebilmesinde radyodiyagnostik amaçla kullanılabilecekleri bildirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen bileşiklerin tasarlanmasında prototip bileşik olarak, A $\beta$  plaklarına seçici olarak bağlanarak plakların görüntülenmesinde kullanılan ve yüksek konsantrasyonlarda A $\beta$  fibrillerini inhibe ettiği bildirilen benzotiyazol yapısındaki Tiyoflavin T (ThT) esas alınmıştır (60, 61). ThT üzerinde yapılan radyodiyagnostik bileşik geliştirme çalışmaları sonucunda, benzotiyazol halkasındaki azot atomu üzerinde bulunan metil sübstitüentinin yapıdan uzaklaştırılmasıyla nötr, lipofilik özellikte ve kan beyin engelini kolayca geçebilecek permeabiliteye sahip moleküller tasarlanmıştır (28, 60). Daha sonra yapılan çalışmalarda benzotiyazol ve çeşitli heterosiklik halkaların



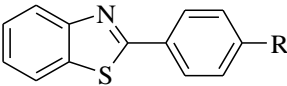
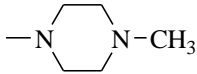
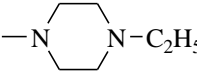
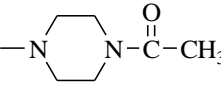
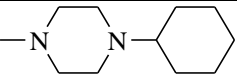
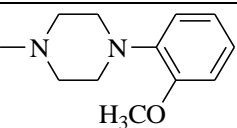
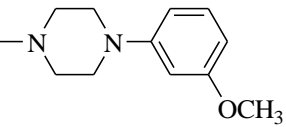
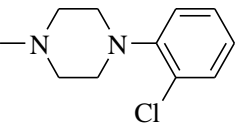
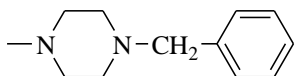
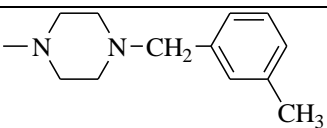
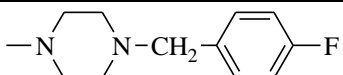
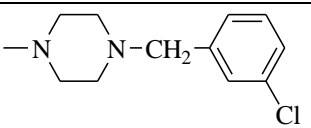
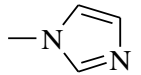
birlikte bulunduğu bazı bileşiklerin A $\beta$  plaklarını görüntülemeye oldukça başarılı oldukları bildirilmiştir. BTA-1 (62), TZPI (63), *Pittsburgh* (PIB) (64), AZD2184 (65) ve [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol (66) bu amaçla geliştirilmiş en önemli bileşikler olup, [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol radyodiyagnostik amaçla kullanılmak üzere 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Şekil 1.3).



**Şekil 1.3.** A $\beta$  agregatlarının görüntülenmesinde kullanılan bileşikler.

Bu bulgular ışığında, bu tez çalışmasında A $\beta$  fibril oluşumu ve AChE-BChE enzimleri üzerinde inhibitör aktivite göstermesi beklenen 2'si literatürde kayıtlı (**Bileşik 2a, 2l**) toplam 15 adet 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevinin sentezinin yapılarak, IR,  $^1\text{H}$ -/ $^{13}\text{C}$ -NMR, kütle spektroskopisi yöntemleri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi amaçlanmıştır.

**Tablo 1.1.** Sentezi gerçekleştirilen 2-(4-süstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevleri.

|  |   |
|--|---|
| Bileşik  | R   |
| 2a*  |    |
| 2b   |    |
| 2c   |    |
| 2d   |    |
| 2e   |    |
| 2f   |   |
| 2g   |  |
| 2h   |   |
| 2i   |   |
| 2j   |   |
| 2k   |   |
| 2l*  |  |
| 2m   |  |

**Tablo 1.1.** (Devam) Sentezi gerçekleştirilen 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevleri.

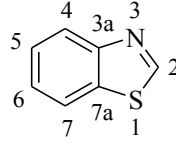
|           |   |
|-----------|---|
| <b>2n</b> |  |
| <b>2o</b> |  |

\* : Literatürde kayıtlı 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevleri.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Benzotiyazol Türevleri

Benzotiyazol, benzen ve tiyazol halkalarının kondenzasyonu ile oluşmuş heterosiklik bir yapıdır. Halkanın numaralandırılması kükürt atomundan başlar, diğer heteroatoma doğru devam eder (Şekil 2.1).



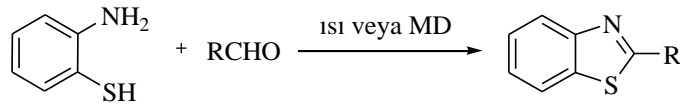
Şekil 2.1. Benzotiyazol halkasının numaralandırılması.

#### 2.1.1. Genel Sentez Yöntemleri

##### *o*-Aminotiyofenolden Hareketle Sentezleri

##### *o*-Aminotiyofenol ve Aldehitlerin Reaksiyonu ile Sentezleri

*o*-Aminotiyofenolün çeşitli aromatik/alifatik aldehitlerle asetik asit (67, 68), perklorik asit/polianilin (69), bizmut(III)nitrat (70), kobalt(II)nitrat (71), seryum(IV)amonyum nitrat (72), mangan dioksit/silikon dioksit (73), *Baker's yeast* (74), dietilbromofosfat ya da tersiyer butilhipoklorit (75) gibi katalizörlerin varlığında ısıtılması veya silika sülfürik asit (76), di(trifloroasetoksi)iyodobenzen (77), silikon dioksit/*p*-toluen sülfonik asit (*p*-TsOH)/grafit (78), *p*-TsOH (79, 80), sodyum metabisülfid (81) varlığında mikrodalga (MD) ışınmasına maruz bırakılması sonucu 2-sübstitübenzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.2).

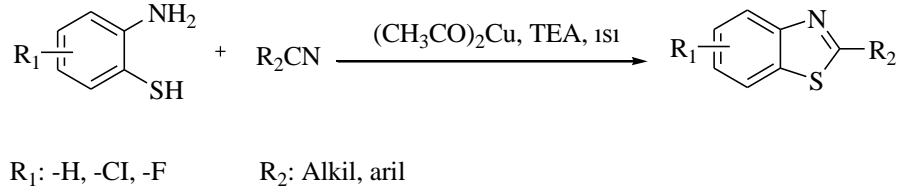


R: Alkil, aril

Şekil 2.2. *o*-Aminotiyofenol ve aldehitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

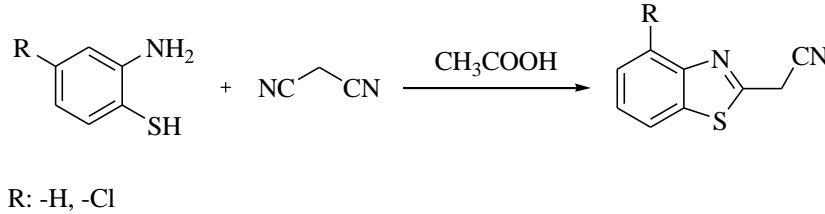
### ***o*-Aminotiyofenol ve Nitrillerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

*o*-Aminotiyofenollerin sübstüenitril türevleri ile doğrudan ısıtılması (82, 83) ya da bakır(II)asetat varlığında trietilamin (TEA) içinde (84) muamele edilmesi sonucu çeşitli 2-sübstüiebenzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.3).



**Şekil 2.3.** *o*-Aminotiyofenol ve nitrillerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

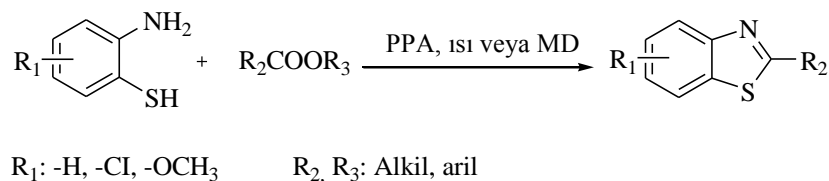
Diğer bir çalışmada ise, bazı nonsübstüie- ve 4-klorosübstüie *o*-aminotiyofenol türevlerinin malononitril ile asetik asit varlığında reaksiyonu sonucu 2-(sübstüiebenzo[*d*]tiyazol-2-il)asetonitril yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (85, 86) (Şekil 2.4).



**Şekil 2.4.** *o*-Aminotiyofenol ve malononitrilin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

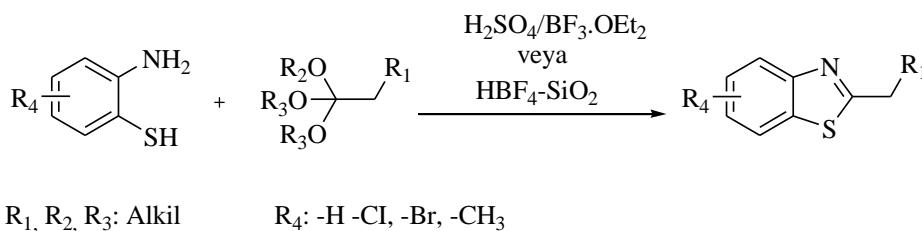
### ***o*-Aminotiyofenol ve Esterlerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

Sübstüie *o*-aminotiyofenol türevlerinin çeşitli aromatik/alifatik esterlerle uygun çözücüler içerisinde doğrudan (87, 88) veya polifosforik asit (PPA) (89, 90) varlığında ısıtılarak reaksiyona sokulması ya da mikrodalga ışımaya maruz bırakılması sonucunda (91) 2-sübstüiebenzo[*d*]tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** *o*-Aminotiyofenol ve esterlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

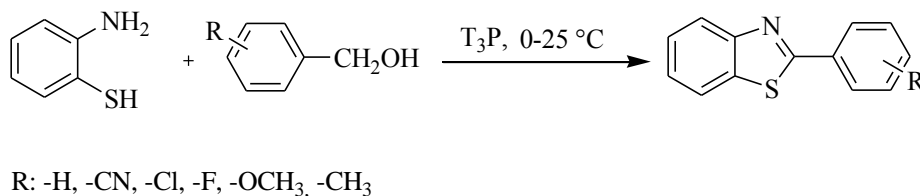
Bazı alkil süstitüe *o*-aminotiyofenollerle orto ester türevlerinin sülfürik asit (92), bor triflorür dietil eterat (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>) (93) ya da floroborik asit-silikon dioksit (HBF<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>) (94) gibi katalizörler varlığında reaksiyonu sonucu 2-süstitübenzo[*d*]tiyazol türevi bileşiklerin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.6).



**Şekil 2.6.** *o*-Aminotiyofenol ve orto esterlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Alkollerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

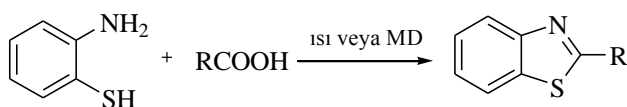
Raghavendra ve ark. (95), benzotiyazollerin sentezini *o*-aminotiyofenölü çeşitli alkol türevleri ile reaksiyona sokarak yüksek verimle gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez yöntemi, 0-25 °C'de ılımlı reaksiyon koşullarında sırasıyla oksidasyon, siklizasyon ve propilfosfonik anhidrit (T<sub>3</sub>P) varlığında gerçekleşen dehidrojenasyon işlemlerini içermektedir (Şekil 2.7).



**Şekil 2.7.** *o*-Aminotiyofenol ve alkollerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Karboksilik Asitlerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

*o*-Aminotiyofenol ile uygun karboksilli asit türevlerinin trifloroasetik asit/difloroasetik asit (96), PPA (90, 97-101), trimetilsililpolifosfat esteri (102), trifenilfosfit (103), metansülfonik asit-silikon dioksit (104), iyot (105) gibi katalizörler varlığında ısıtılarak veya fosfor pentasülfür katalizörlüğünde mikrodalga ışınması uygulanarak (106) reaksiyona sokulması sonucu 2-süstitübenzo[*d*]tiyazol türevi çeşitli bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.8).

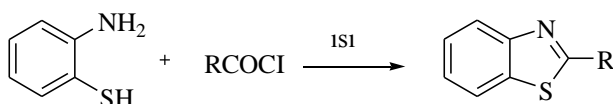


R: Alkil, aril

**Şekil 2.8.** *o*-Aminotiyofenol ve karboksilik asitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Açıl klorürlerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

*o*-Aminotiyofenolün çeşitli aromatik asit klorürleri ile asetik asit (107), N-metil pirrolidin (108), sodium bisülfat-silikon dioksit (109), 1-butylimidazol tetrafloroborat ve 1,3-di-n-butylimidazol tetrafloroborat (110) gibi katalizörlerin varlığında ısıtılması sonucu çeşitli 2-arilsüstitübenzo[*d*]tiyazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.9).

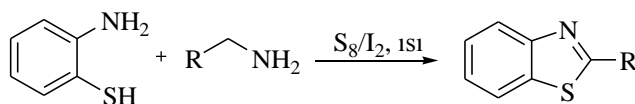


R: Aril

**Şekil 2.9.** *o*-Aminotiyofenol ve açıl klorürlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Aminlerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

*o*-Aminotiyofenol ile çeşitli alkil/aril aminlerin elementel kükürt (111) veya iyot (112) varlığında ısıtılması sonucu 2-süstitübenzo[*d*]tiyazol türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.10).

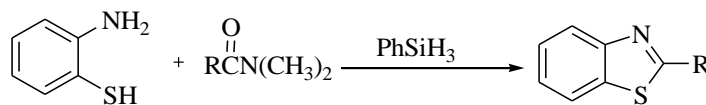


R: Alkil, aril

**Şekil 2.10.** *o*-Aminotiyofenol ve aminlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Amitlerin Reaksiyonu ile Sentezleri**

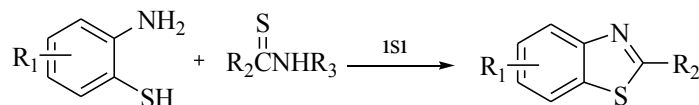
*o*-Aminotiyofenolün N,N-dimetilformamit (DMF) veya N,N-dimetilbenzamid türevleri ile fenilsilan (PhSiH<sub>3</sub>) varlığında reaksiyona sokulması sonucu 2-sübstitübenzo[*d*]tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir (113) (Şekil 2.11).



R: -H, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Şekil 2.11.** *o*-Aminotiyofenol ve sübstitüeamitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

Diğer bir çalışmada, sübstitü *o*-aminotiyofenol türevleri ile çeşitli tiyoamitlerin tetrahidrofuran (THF) içerisinde doğrudan (114) veya N-metilpirrolidon (115) katalizörlüğünde ısıtılması sonucu 2-sübstitübenzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.12).



R<sub>1</sub>: -H, -COOH    R<sub>2</sub>: Aril    R<sub>3</sub>: -H, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

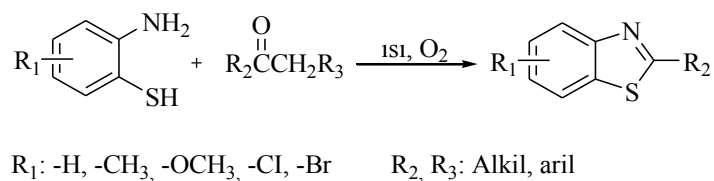
**Şekil 2.12.** Sübstitü *o*-aminotiyofenol ve tiyoamitlerin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve Ketonların Reaksiyonu ile Sentezleri**

Çeşitli sübstitü *o*-aminotiyofenol türevlerinin aril/alkil ketonlarla doğrudan (116) veya moleküler oksijen varlığında (117) ısıtılmaları sonucu 2-

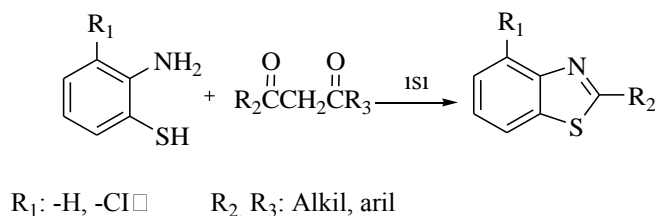


süstitübenzo[*d*]tiyazol yapısındaki bileşikler sentez edilmiştir (Şekil 2.13).



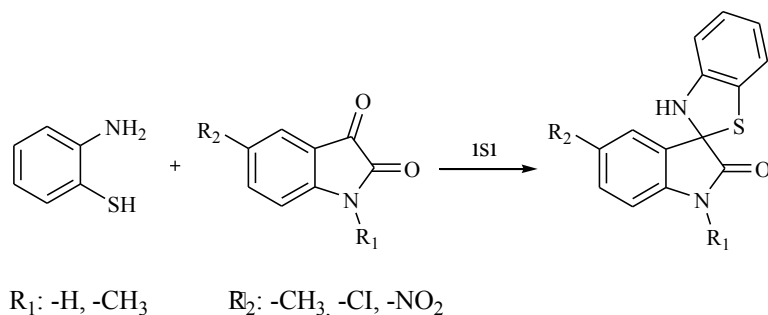
**Şekil 2.13.** Süstitü *o*-aminotiyofenol ve ketonların reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

Diğer bir çalışmada, nonsüstitü ve 4-klorosüstitü *o*-aminotiyofenol türevlerinin  $\beta$ -diketonlar ile *p*-TsOH (118) varlığında reaksiyona girmesi sonucu 2-süstitübenzo[*d*]tiyazol yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.14).



**Şekil 2.14.** Süstitü *o*-aminotiyofenol ve  $\beta$ -ketonların reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

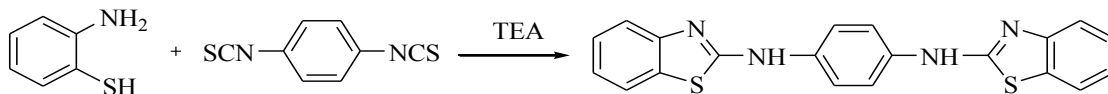
Karalı ve ark. (43), 1,5-disüstitüindolin-2,3-dion türevlerini *o*-aminotiyofenol ile etanol içerisinde ısıtarak 3*H*-spiro[benzo[*d*]tiyazol-2,3'-indol]-2'-on yapısındaki bileşikler sentezlemişlerdir (Şekil 2.15).



**Şekil 2.15.** *o*-Aminotiyofenol ve 1,5-disüstitüindolin-2,3-dionun reaksiyonu ile 3*H*-spiro [benzo[*d*]tiyazol-2,3'-indol]-2'-on sentezi.

### ***o*-Aminotiyofenol ve İzotiyosiyanatların Reaksiyonu ile Sentezleri**

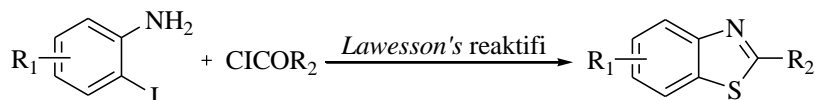
El-Sharief ve ark. (119), *o*-aminotiyofenol ile 1,4-diizotiyosiyanobenzeni TEA varlığında DMF içerisinde reaksiyona sokarak N,N'-di(benzo[*d*]tiyazol-2-il)benzen-1,4-diamini elde etmişlerdir (Şekil 2.16).



**Şekil 2.16.** *o*-Aminotiyofenol ve 1,4-diizotiyosiyanobenzenin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

### **Diğer Yöntemler ile Sentezleri**

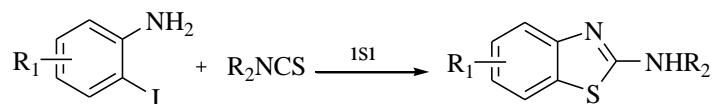
Ding ve ark. (120), sübstitüe *o*-iyodoanilin türevlerini çeşitli açıl klorürlerle Lawesson's reaktifi varlığında reaksiyona sokarak 2-sübstitüebenzo[*d*]tiyazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.17).



R<sub>1</sub>: -H, 4-CH<sub>3</sub>, 4-F, 4-CF<sub>3</sub>      R<sub>2</sub>: Alkil, aril

**Şekil 2.17.** Sübstitüe *o*-iyodoanilin ve açıl klorür türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

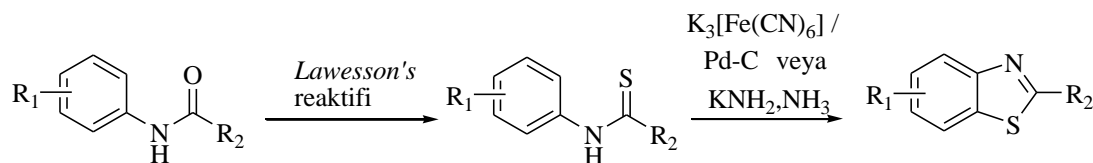
*o*-İyodoanilinlerin uygun izotiyosiyanat türevleri ile potasyum hidroksit (121), bakır bromür-tetra-*n*-butil amonyum bromür (122), bakır iyodür-1,10-fenantrolin (123), 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan ve 1,8-diazabisiklo[5.4.0]undeka-7-en (124) gibi katalizörler varlığında ve ısı karşısında reaksiyona sokulması ile 2-amino benzo[*d*]tiyazol yapısına sahip çeşitli bileşikler sentez edilmiştir (Şekil 2.18).



$\text{R}_1$ : -H, -Cl, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,       $\text{R}_2$ : Alkil, aril

**Şekil 2.18.** Sübstitüe *o*-iyodoanilin ve izotiyosiyanat türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

Bazı araştırmacılar, N-(sübtitüefenil)amit türevi bileşiklerin *Lawesson's* reaktifi ile muamele edilmesi sonucu N-(sübtitüefenil)tiyoamit türevlerini elde etmişlerdir (125, 126). Bu bileşiklerin alkali potasyum ferrisiyanat (127), paladyum-karbon (128), potasyum amidür ve amonyak (129) varlığında siklizasyonu (*Jacobsen* siklizasyonu) sonucu ise 2-sübtitübenzo[*d*]tiyazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.19).



$\text{R}_1$ : -H, -Cl, -F, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>       $\text{R}_2$ : Alkil, aril

**Şekil 2.19.** N-(Sübtitüefenil)amit türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.

Bazı *p*-sübtitüeanilin türevlerinin potasyum tiyosiyanat (KSCN) ve bromla asetik asit içerisinde reaksiyon sonucu 2-amino-6-sübtitübenzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (130, 131) (Şekil 2.20).

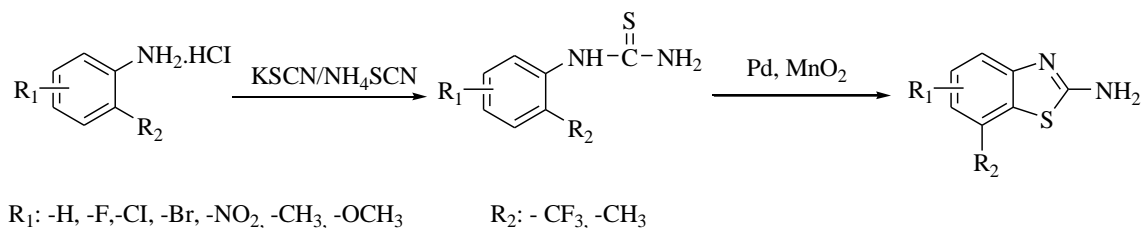


$\text{R}$ : -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -Br, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**Şekil 2.20.** *p*-Sübtitüeanilin türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.

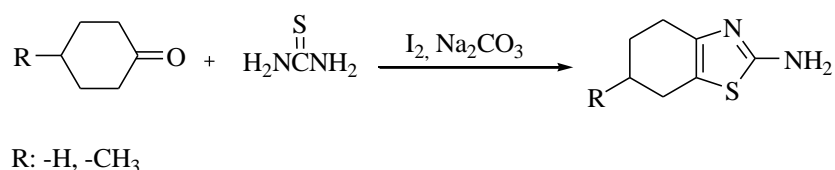
*o*-Sübtitüeanilinin hidroklorür tuzlarının KSCN ya da amonyum tiyosiyanatla (132) reaksiyona sokulmasıyla oluşan tiyoüre türevlerinin paladyum ve mangan dioksit (133) varlığında siklizasyonu sağlanarak (*Hugerschhoff* siklizasyonu) 2-amino benzo[*d*]

tiyazol yapısındaki bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.21).



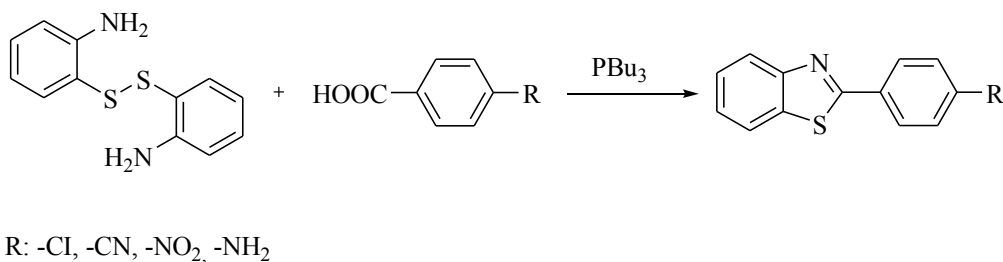
**Şekil 2.21.** *o*-Süstitüeanilin türevlerinden hareketle benzotiyazol sentezi.

Zhu ve ark. (134), 4-nonsüstitüe-/4-metilsikloheksanon ile tiyoüreyi iyot ve sodyum karbonat varlığında reaksiyona sokarak 2-amino-6-nonsüstitüe-/metil 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiyazol türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.22).



**Şekil 2.22.** 4-Nonsüstitüe-/4-metilsikloheksanon ve tiyoürenin reaksiyonu ile 2-amino-6-nonsüstitüe-/metil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*d*]tiyazol sentezi.

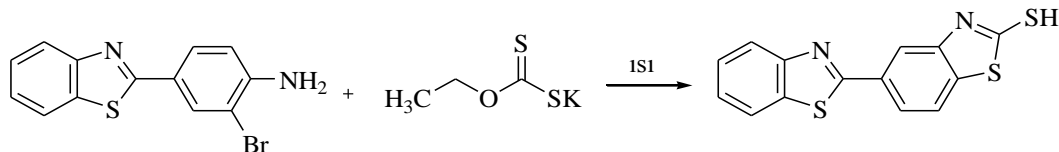
2-[2-(2-Aminofenil)disülfanil]benzamin ile 4-süstitüebenzoik asit türevlerinin tributilfosfin (PBU<sub>3</sub>) varlığında reaksiyonu sonucu 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (130) (Şekil 2.23).



**Şekil 2.23.** 2-[2-(2-Aminofenil)disülfanil]benzamin ve 4-süstitüebenzoik asit türevlerinin reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

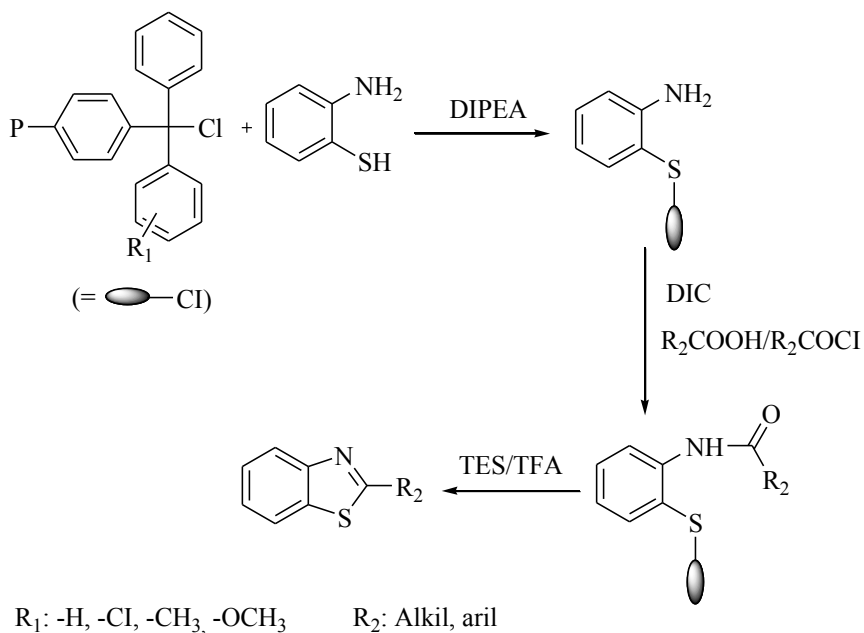
Karlsson ve ark. (108), 4-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-bromobenzamini, potasyum O-

etil ditiyokarbamat ile ısı karşısında reaksiyona sokarak 5-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)benzo[*d*]tiyazol-2-tiyol yapısındaki bileşiği elde etmişlerdir (Şekil 2.24).



**Şekil 2.24.** 4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-bromobenzamin ve potasyum O-etil ditiyokarbamatın reaksiyonu ile benzotiyazol sentezi.

Literatürde benzotiyazol halkasının sentezinin *Wang*, *Rink amit* ve tritil gibi reçineler kullanılarak katı faz yöntemi ile gerçekleştirilebileceği de bildirilmiştir (128, 135-137). Bu yöntemde, ilk aşamada *o*-aminotiyofenol ve *N,N*-diizopropiletilaminin (DIPEA) tritil reçinesi ile muamelesi sonucu reçine bağlı tiyofenol türevi elde edilmiş, takiben bunun uygun asit ya da açıl klorürler ile *N,N'*-diizopropilkarbodiimit (DIC) varlığında reaksiyonu sonucu reçine bağlı *N*-açilaminotiyofenol türevleri kazanılmıştır. Reçinenin trifloroasetik asit-trietilsilan (TFA/TES) karışımı ile yıkanarak ortamdaki uzaklaştırılması ile 2-alkil/arilbenzo[*d*]tiyazoller kazanılmıştır. (135, 137) (Şekil 2.25).

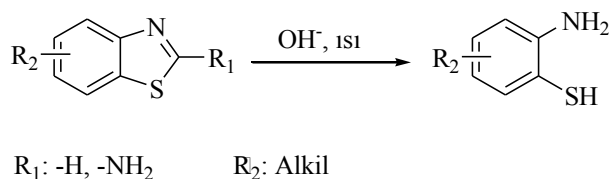


**Şekil 2.25.** Benzotiyazolün katı faz sentez yöntemi ile sentezi.

## 2.1.2. Kimyasal Özellikleri

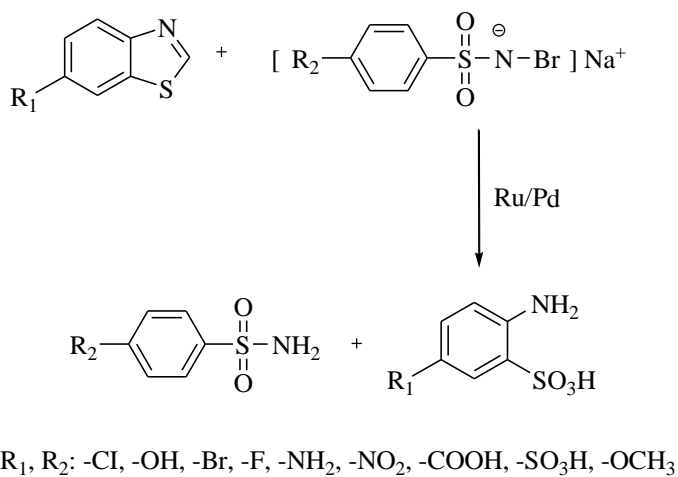
### Benzotiyazol Halkasının Açılması

Bazı nonsüstitüe ya da 2-aminobenzo[*d*]tiazollerin sodyum hidroksit (130, 138) ve potasyum hidroksit (139-143) gibi bazlarla ısıtılması sonucu *o*-aminotiyofenollerin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Benzotiyazol halkasının baz varlığında açılması.

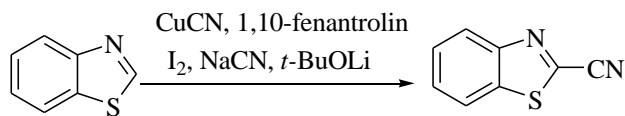
Bazı 6-süstitübenzo[*d*]tiazollerin uygun N-haloaminlerle rutenyum ya da paladyum katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu 5-süstitüe-*o*-anilikasit elde edilmiştir (144, 145) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Benzotiyazol halkasının N-haloaminlerle açılması.

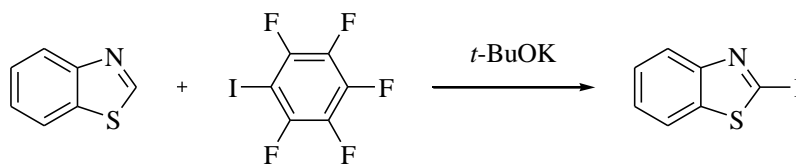
### Benzotiyazol Halkasının 2-Numaralı Konumu Üzerinden Yürüyen Reaksiyonlar

Benzo[*d*]tiyazol bileşiğinin bakır siyanür, 1,10-fenantrolin, iyot, sodyum siyanür ve lityum tersiyer butoksit (*t*-BuOLi) ile ısıtılması sonucu benzo[*d*]tiyazol-2-karbonitril elde edilmiştir (146) (Şekil 2.28).



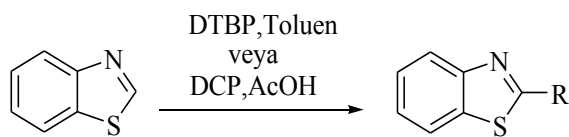
**Şekil 2.28.** Benzotiyazol halkasına nitril grubunun süstitüsüonu.

Benzo[*d*]tiyazol ile 1,2,3,4,5-pentafloro-6-iyodobenzenin potasyum tersiyer butoksit (*t*-BuOK) katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyonu sonucu 2-iyodobenzo[*d*]tiyazol elde edilmiştir (147) (Şekil 2.29).



**Şekil 2.29.** Benzotiyazol halkasına iyot süstitüsüonu.

Benzo[*d*]tiyazolün toluen içinde di-terciyer butil peroksit (DTBP) ile ısıtılması sonucu 2-benzilbenzo[*d*]tiyazol, 2,4-diklorofenol (DCP) ve asetik asit ile ısıtılması sonucu ise 2-metilbenzo[*d*]tiyazol elde edilmiştir (148) (Şekil 2.30).



R: -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>

**Şekil 2.30.** Benzotiyazol halkasına alkil grubunun süstitüsüonu.

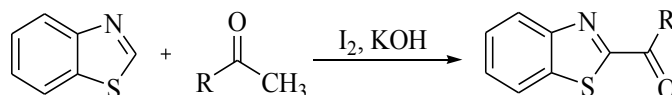
Benzo[*d*]tiyazolün uygun alkol ve eter türevleri ile tersiyer butil hidroperoksit (TBHP) varlığında ısıtılması sonucu bileşiğin 2 numaralı konumundan alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmiştir (149) (Şekil 2.31).



R<sub>1</sub>: Alkil      R<sub>2</sub>: -H, Alkil

**Şekil 2.31.** Benzotiyazol halkasına uygun alkol ve eter türevleri ile alkil grubunun süstitüsüonu.

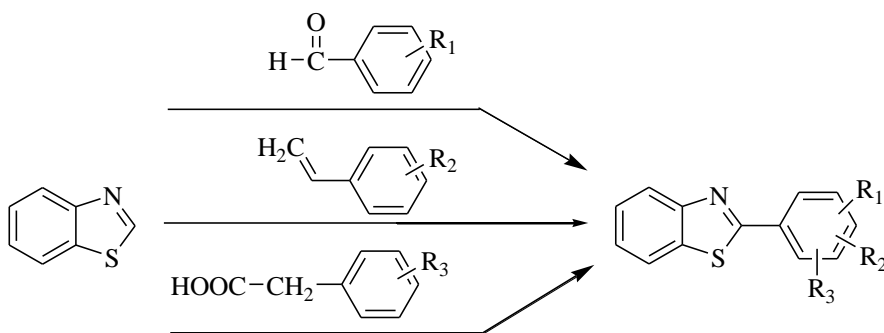
Benzo[*d*]tiyazolun uygun aril metil ketonlarla iyot ve potasyum hidroksit varlığında ısıtılması sonucu 2-açilbenzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (150) (Şekil 2.32).



R: Aril

**Şekil 2.32.** Benzotiyazol halkasına açil grubunun süstitüsüonu.

Benzo[*d*]tiyazolün potasyum persülfat (151), grafen oksit/demir oksit (152), diasetoksiyodobenzen (153), bakır(II)asetat (154) gibi katalizörler varlığında süstitüebenzaldehit, stiren, fenilasetik asit türevleri ile ısıtılması sonucu 2-süstitüefenilbenzo[*d*]tiyazol yapısında bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.33).

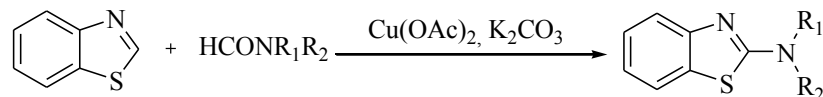


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>: -H, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OH

**Şekil 2.33.** Benzotiyazol halkasının süstitüebenzaldehit, stiren, fenilasetik asit türevleri ile reaksiyonu.



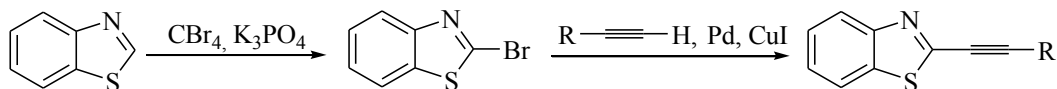
Benzo[*d*]tiyazol ile N,N-disübstitüeformamit türevlerinin bakır(II)asetat ve potasyum karbonat varlığında ısıtılması ile 2-disübstitüeamino benzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (155) (Şekil 2.34).



R<sub>1</sub>: -H, Alkil R<sub>2</sub>: Alkil, morfolin

**Şekil 2.34.** Benzotiyazol halkasına amin grubunun süstitüsüonu.

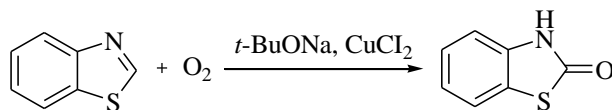
Benzo[*d*]tiyazolün tripotasyum fosfat ve tetrabromometan ile reaksiyonu sonucu oluşan 2-bromobenzo[*d*]tiyazol fenilasetilen ile paladyum ve bakır iyodür katalizörlüğünde muamele edilerek 2-(2-sübstitüetininil)benzo[*d*]tiyazol türevleri elde edilmiştir (156) (Şekil 2.35).



R: Alkil, aril

**Şekil 2.35.** Benzotiyazol halkasına süstitü etinil grubunun süstitüsüonu.

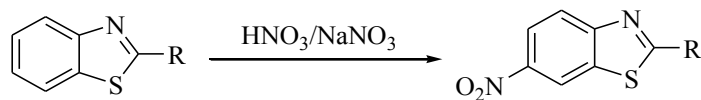
Benzo[*d*]tiyazolün oksijen, sodyum tersiyer butoksit (*t*-BuONa) ve bakır(II)klorür varlığında oksidasyona uğraması sonucu benzo[*d*]tiyazol-2(3*H*)-on elde edilmiştir (157) (Şekil 2.36).



**Şekil 2.36.** Benzotiyazol halkasının oksidasyonu.

### Benzen Halkası Üzerinden Yürütülen Reaksiyonlar

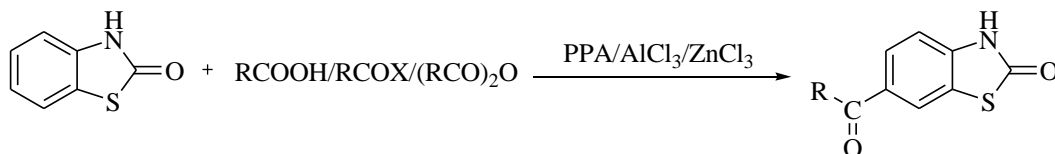
2-Alkilbenzo[*d*]tiyazol türevlerinin sülfürik asit varlığında nitrik asit (158-161) veya sodyum nitrat (162) ile nitrolanması sonucu 2-alkil-6-nitrobenzo[*d*]tiyazol yapısına sahip bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.37).



R: Alkil

**Şekil 2.37.** Benzotiyazol halkasının nitrolanması.

2(3*H*)-Benzo[*d*]tiyazolünlerin, karboksilli asit/asit halojenür/asit anhidritleri ile *Friedel-Craft* reaksiyonu şartlarında veya PPA içinde reaksiyonları sonucu 6-açıl-2(3*H*)-benzo[*d*]tiyazolünlerin elde edildiği bildirilmiştir (163-165) (Şekil 2.38).

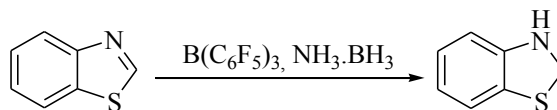


R: Alkil, aril

**Şekil 2.38.** Benzotiyazol halkasının açılması.

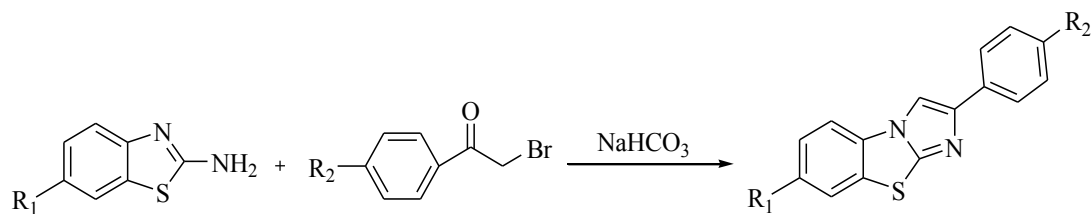
### Diğer Reaksiyonlar

Benzo[*d*]tiyazolün tris(pentaflorofenil)boran ( $B(C_6F_5)_3$ ) ve amonyum boran ( $NH_3.BH_3$ ) varlığında redüksiyonu sonucu 2,3-dihidrobenzo[*d*]tiyazol elde edilmiştir (166) (Şekil 2.39).



**Şekil 2.39.** Benzotiyazol halkasının redüksiyonu.

2-Amino-6-sübstitübenzo[*d*]tiyazol türevlerinin, çeşitli 2-bromo-1-(4-sübstitüe fenil)etanonlarla sodyum bikarbonat varlığında reaksiyona girmesi sonucu 2-sübstitüefenil-imidazo[2,1-*b*]benzo[*d*]tiyazol türevleri sentezlenmiştir (167) (Şekil 2.40).



R<sub>1</sub>: -F, -Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> □ R<sub>2</sub>: -I, -Br, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**Şekil 2.40.** 2-Amino-6-süstitübenzo[*d*]tiyazol türevlerinin 2-bromo-1-(4-süstitü fenil)etanon türevleri ile reaksiyonu.

### 2.1.3. Spektral Özellikleri

#### IR Spektrumları

Benzo[*d*]tiyazollerin IR spektrumları incelendiğinde, 3038-3000 cm<sup>-1</sup>'de aromatik halkaya ait C-H gerilim, 1672-1560 cm<sup>-1</sup>'de ise C=N gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlendiği bildirilmiştir (69, 70, 76, 168, 169).

2-Amino-6-klorobenzo[*d*]tiyazolun IR spektrumunda, 3086 cm<sup>-1</sup>'de aromatik halkaya ait C-H, 1512 cm<sup>-1</sup>'de C=N, 1263, 1280 cm<sup>-1</sup>'de C-N, 1082 cm<sup>-1</sup>'de C-Cl, 615 cm<sup>-1</sup>'de ise C-S gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlendiği bildirilmiştir (170).

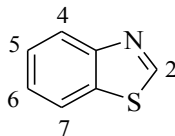
Metil 3-(benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)propiyonatın IR spektrumu incelendiğinde ise, 3060 cm<sup>-1</sup>'de aromatik halkaya ait C-H, 2926-2855 cm<sup>-1</sup>'de alifatik C-H, 1540-1440 cm<sup>-1</sup>'de aromatik C=C, 1650 cm<sup>-1</sup>'de C=N, 721 cm<sup>-1</sup>'de ise C-S gerilim titreşimlerine ait piklerin görüldüğü bildirilmiştir (171).

Gürdal ve ark. (172), N-(6-metil/etoksibenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-süstitü piperazinil)asetamit türevlerinin IR spektrumlarını incelediklerinde, 3050-3000 cm<sup>-1</sup>'de aromatik C-H, 2980-2825 cm<sup>-1</sup>'de alifatik C-H, 1700 cm<sup>-1</sup> civarında C=O, 1605 cm<sup>-1</sup> civarında C=C, 1240 cm<sup>-1</sup> civarında ise C-N gerilim titreşimlerine ait piklerin gözlendiğini bildirmişlerdir.

#### <sup>1</sup>H- NMR Spektrumları

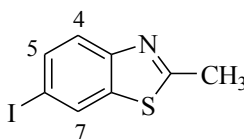
Benzo[*d*]tiyazolün dötero dimetilsülfoksit (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR

spektrumları incelendiğinde, H<sub>2</sub> protonunun 9,02 ppm’de singlet, benzotiyazol halkasına ait diğer protonların ise 7,42-8,17 ppm aralığında multipler olarak pik verdikleri bildirilmiştir (113, 173) (Şekil 2.41).



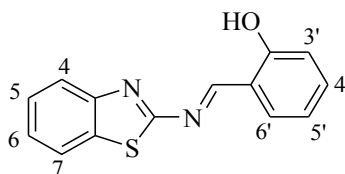
**Şekil 2.41.** Benzotiyazol halkası.

2-Metil-6-iyodobenzo[*d*]tiyazolun dötero kloroform (CHCl<sub>3</sub>-*d*) içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, metil grubuna ait protonların 2,82 ppm’de singlet, H<sub>4</sub> protonunun 7,67 ppm’de dublet, H<sub>5</sub> protonunun 7,73 ppm’de dubletin dubleti, H<sub>7</sub> protonunun ise 8,16 ppm’de dublet olarak pik verdiği bildirilmiştir (174) (Şekil 2.42).



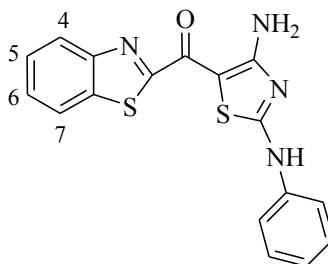
**Şekil 2.42.** 2-Metil-6-iyodobenzo[*d*]tiyazol.

2-[(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)iminometil]fenolün DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, benzotiyazol halkasına ait H<sub>6</sub> ve H<sub>5</sub> protonlarının sırasıyla 6,77 ve 7,21 ppm’de triplet, H<sub>4</sub> ve H<sub>7</sub> protonlarının sırasıyla 7,23 ve 7,38 ppm’de dublet, fenil halkasına ait H<sub>3</sub>’ protonunun 6,83 ppm’de dublet, H<sub>4</sub>’ protonunun 7,02 ppm’de triplet, H<sub>5</sub>’ protonunun 7,1 ppm’de triplet, H<sub>6</sub>’ protonunun ise 7,66 ppm’de dublet olarak pik verdikleri bildirilmiştir. Ayrıca bileşikteki -CH=N- yapısında bulunan protonun 9,05 ppm’de singlet, hidroksil grubuna ait protonun ise 11,50 ppm’de yayvan singlet olarak pik verdiği belirtilmiştir (175) (Şekil 2.43).



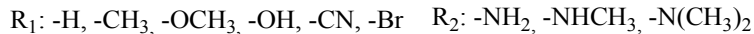
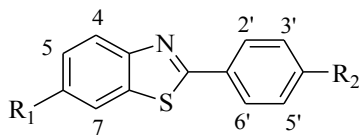
**Şekil 2.43.** 2-[(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)iminometil]fenol.

4-Amino-2-(fenilamino)tiyazol-5-il-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)metanonun DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde, fenil halkasına ait protonların 7,12-7,72 ppm aralığında multipler, benzotiyazol halkasına ait  $\text{H}_5$  ve  $\text{H}_6$  protonlarının 7,49-7,65 ppm'de multipler,  $\text{H}_4$  protonunun 8,09 ppm'de dublet,  $\text{H}_7$  protonunun ise 8,20 ppm'de dublet şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir (176) (Şekil 2.44).



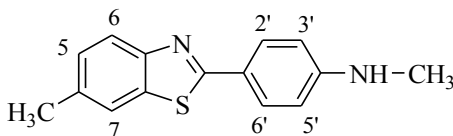
**Şekil 2.44.** 4-Amino-2-(fenilamino)tiyazol-5-il-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)metanon.

Mathis ve ark. (177), bir seri 2-(4-sübstitüefenil)-6-sübstitüebenzo[*d*]tiyazol türevi bileşik üzerinde yaptıkları çalışmada, DMSO- $d_6$  içerisinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarını incelediklerinde, fenil halkasına ait  $\text{H}_{3'}$  ve  $\text{H}_{5'}$  protonlarının 5,95-6,83 ppm aralığında dublet,  $\text{H}_{2'}$  ve  $\text{H}_{6'}$  protonlarının 7,09-7,96 ppm aralığında dublet, benzotiyazol halkasına ait  $\text{H}_5$  protonunun 6,17-8,00 ppm'de dubletin dubleti,  $\text{H}_4$  ve  $\text{H}_7$  protonlarının ise 6,95-8,28 ppm aralığında dublet olarak pik verdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.45).



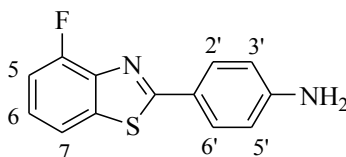
**Şekil 2.45.** 2-(4-Süstitüefenil)-6-süstitüebenzo[*d*]tiyazol türevleri.

2-(4-Metilaminofenil)-6-metilbenzo[*d*]tiyazolun DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda, benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumundaki metil ile amin grubuna bağlı metile ait protonlar sırasıyla 2,42 ve 2,74 ppm'de singlet, fenil halkasına ait H<sub>3'</sub> ve H<sub>5'</sub> protonları ile H<sub>2'</sub> ve H<sub>6'</sub> protonları sırasıyla 6,64 ve 7,79 ppm'de dublet gözlenirken, benzotiyazol halkasına ait H<sub>5</sub> protonunun 7,27 ppm'de dubletin dubleti, H<sub>4</sub> ve H<sub>7</sub> protonunun ise sırasıyla 7,77 ve 7,81 ppm'de dublet olarak görüldüğü bildirilmiştir (178) (Şekil 2.46).



**Şekil 2.46.** 2-(4-Metilaminofenil)-6-metil-benzo[*d*]tiyazol.

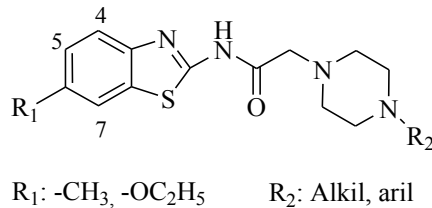
2-(4-Aminofenil)-4-florobenzo[*d*]tiyazolün DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde, fenil halkasının 4 numaralı konumunda bulunan amin protonlarının 3,56 ppm'de yayvan singlet, fenil halkasına ait H<sub>3'</sub> ve H<sub>5'</sub> protonları ile H<sub>2'</sub> ve H<sub>6'</sub> protonlarının sırasıyla 6,71 ve 7,78 ppm'de dublet olarak gözlendiği, benzotiyazol halkasına ait H<sub>5</sub> ve H<sub>6</sub> protonlarının 7,28-7,41 ppm aralığında multipler, H<sub>7</sub> protonunun ise 7,88 ppm'de dubletin dubleti şeklinde pik verdiği bildirilmiştir (169) (Şekil 2.47).



**Şekil 2.47.** 2-(4-Aminofenil)-4-floro-benzo[*d*]tiyazol.

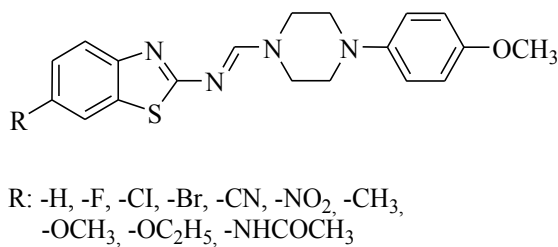
N-(6-Metil/etoksibenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-süstitüepiperazinil)asetamit türev-

lerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, piperazin halkasına ait protonların 2,70 ve 3,30 ppm civarında yayvan singlet veya triplet, benzotiyazol halkasındaki H<sub>4</sub> protonunun 7,67-7,68 aralığında dublet, H<sub>5</sub> protonunun 7,03-7,61 ppm aralığında dubletin dubleti, H<sub>7</sub> protonunun ise 7,26-7,29 ppm aralığında multipler olarak pik verdiği bildirilmiştir (172) (Şekil 2.48).



**Şekil 2.48.** N-(6-Metil/etoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-süstitüepiperazinil)asetamit türevleri.

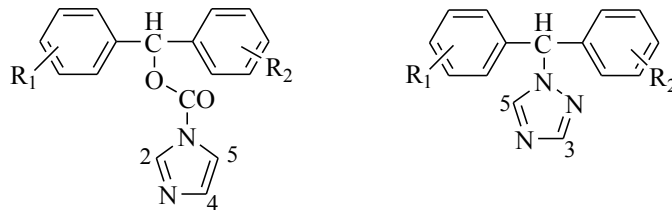
Patel ve Park (168), N-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-ilmetilen]-6-süstitü benzo[d]tiyazol-2-amin türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını incelediklerinde, piperazin halkasına ait protonların 3,80 ve 4,40 ppm civarında yayvan singlet, benzotiyazol ve fenil halkalarına ait protonların ise 7,41–7,25 ppm aralığında multipler olarak pik verdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.49).



**Şekil 2.49.** N-[4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-ilmetilen]-6-süstitübenzo[d]tiyazol-2-amin türevleri.

Benzhidril-1*H*-imidazol-1-karboksilat türevlerinin CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde, imidazol halkasına ait H<sub>4</sub> ve H<sub>5</sub> protonlarının sırasıyla 7,07-7,08 ve 7,42-7,48 ppm aralıklarında dublet, H<sub>2</sub> protonunun ise 8,14-8,21 ppm aralığında singlet olarak pik verdikleri bildirilmiştir. Süstitübenzhidril-1*H*-triazol yapısındaki bileşiklerin CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise triazole ait H<sub>3</sub>

ve H<sub>5</sub> protonlarının sırasıyla 7,93-8,00 ve 8,02-8,06 ppm aralıklarında singlet şeklinde görüldükleri belirtilmiştir (179) (Şekil 2.50).



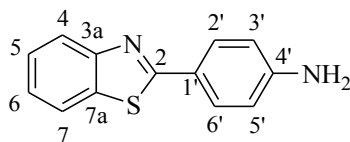
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>: -H, -Cl, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Şekil 2.50.** Benzhidril-1*H*-imidazol-1-karboksilat ve sübtitüebenzhidril-1*H*-triazol türevleri.

### <sup>13</sup>C- NMR Spektrumları

Benzo[*d*]tiyazol (113) ve 2-(bromometil)benzo[*d*]tiyazol (94) yapısındaki bileşiklerin CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelendiğinde, benzotiyazol halkasına ait karbon atomlarının 121,3-169,6 ppm aralığında pik verdikleri bildirilmiştir.

2-(4-Aminofenil)benzo[*d*]tiyazol'ün CDCl<sub>3</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda, C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a, C-3a, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' ve C-6' karbon atomlarının sırasıyla 168,5; 122,4; 126,0; 124,4; 121,4; 134,5; 154,2; 123,8; 129,6; 114,7; 149,2; 114,7 ve 129,6 ppm'de pik verdikleri bildirilmiştir (180) (Şekil 2.51).

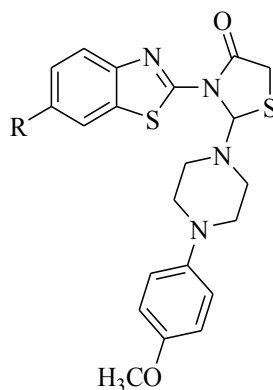


**Şekil 2.51.** 2-(4-Aminofenil)benzo[*d*]tiyazol.

2-[4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il]-3-(6-sübtitüebenzo[*d*]tiyazol-2il)tiyazolidin 4-on türevlerinin DMSO-*d*<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelendiğinde, benzotiyazol halkasındaki karbon atomlarına ait piklerin 157,9-116,8 ppm aralığında, piperazin halkasındaki karbon atomlarına ait piklerin ise 47,8-51,8 ppm ve 40,1-45,3



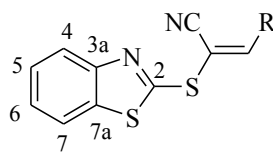
ppm aralıklarında görüldükleri bildirilmiştir (168) (Şekil 2.52).



R: -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>,  
-OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>

**Şekil 2.52.** 2-[4-(4-Metoksifenil)piperazin-1-il]-3-(6-sübstitüebenzo[d]tiyazol-2-il) tiyazolidin-4-on türevleri.

2-(Benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)-3-sübstitüeakrilonitril türevlerinin DMSO-d<sub>6</sub> içerisinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında, benzotiyazol halkasındaki C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-7a ve C-3a karbon atomlarına ait piklerin sırasıyla 164,6-165,6, 122,1-122,2, 125,0-125,5, 126,6-126,8, 121,8-121,9, 135,1-135,3 ve 153,1-153,3 ppm aralıklarında görüldükleri bildirilmiştir (181) (Şekil 2.53).



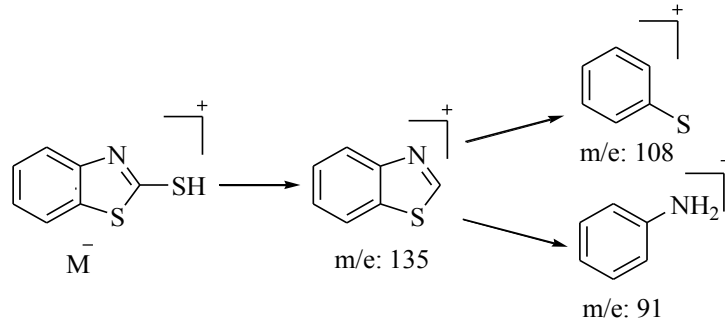
R: Aril

**Şekil 2.53.** 2-(Benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)-3-sübstitüeakrilonitril türevleri.

Salome ve ark. (179), bir seri sübstitüebenzhidril-1*H*-imidazol ve sübstitüebenzhidril-1*H*-triazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarını incelediklerinde, imidazol halkasına ait C-2, C-4 ve C-5 karbon atomlarının sırasıyla 137,0-141,2; 128,8-129,5 ve 119,2-119,5 ppm aralıklarında, triazol halkasına ait C-3 ve C-5 karbon atomlarının ise 150 ppm civarında pik verdiklerini bildirmişlerdir (Bkz. Şekil 2.50).

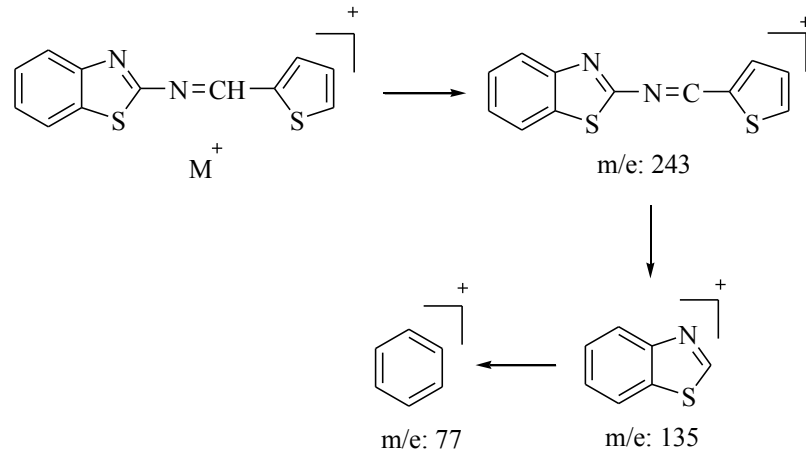
### Kütle Spektrumları

2-Merkaptobenzo[*d*]tiyazolün elektron çarpıtma yöntemi ile alınan kütle spektrumunda, moleküler iyon pikinin ( $m/e$ : 167) yanı sıra yapıdan tiyol grubunun ayrılması sonucu oluşan benzo[*d*]tiyazole ait iyon piki ( $m/e$ : 135) ve benzo[*d*]tiyazol halkasından  $-HC\equiv N$  ve  $-C=S$  gruplarının kopması sonucu oluşan iyonlara ait  $m/e$ : 108 ve  $m/e$ : 91 piklerinin görüldüğü bildirilmiştir (182) (Şekil 2.54).



**Şekil 2.54.** 2-Merkaptobenzo[*d*]tiyazol'ün kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

N-(Tiyofen-2-iletillen)benzo[*d*]tiyazol-2-aminin kütle spektrumunda, moleküler iyon piki ( $m/e$ : 244) ile yapıdan hidrojen atomunun ayrılması sonucu oluşan temel piki ( $m/e$ : 243) yanı sıra bileşiğin 2 numaralı konumunda yer alan fonksiyonel grubun ayrılmasıyla oluşan benzotiyazole ait iyon piki ( $m/e$ : 135) ve  $-N=C=S$  grubunun ayrılmasıyla oluşan  $m/e$ : 77 pikinin gözlemlendiği bildirilmiştir (183) (Şekil 2.55).



**Şekil 2.55.** N-(Tiyofen-2-imetilen)benzo[*d*]tiyazol-2-amin'in kütle spektrumunda görülen parçalanmalar.

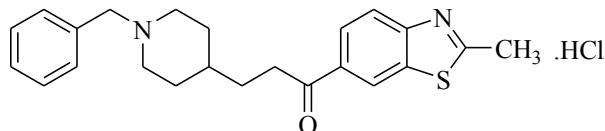
#### 2.1.4. Biyolojik Özellikleri

Benzotiyazol halkası elektron yönünden zengin kükürt ve azot atomlarını taşıyan heterosiklik bir yapı olup, benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Benzotiyazol türevlerinin antibakteriyel (31), antifungal (32), antimalaryal (33), antiprotozoal (184), antidepresan (35), antikonvülsan (36), antiinflamatuvar-analjezik (37), antidiyabetik (38), antiviral (39), antihistaminik (185), antikanserojen (41), antitüberküler (186), antioksidan (43) ve anti-Alzheimer (44, 51, 56) aktiviteleri üzerine yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

#### Anti-Alzheimer Aktiviteleri

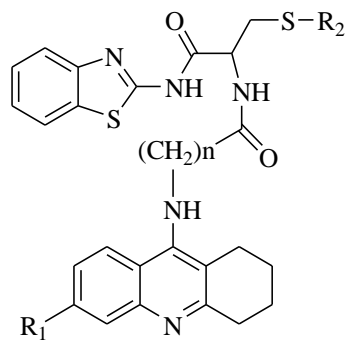
Benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin AH'da görülen nörodejeneratif bozukluklara karşı etkili oldukları yapılan birçok çalışma ile ortaya konmuştur (47, 49). Bu çalışmalarda, aktivitesi incelenen bileşiklerin ChE inhibisyonu (56, 187), A $\beta$  oluşumu ve birikimi (63, 188) ile nörotoksisitenin (189) inhibe edilmesi ve A $\beta$  bağlayan alkol dehidrogenaz etkileşiminin (190) azaltılması gibi mekanizmalar ile anti-Alzheimer aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca bazı benzotiyazol türevi bileşiklerin beyinde oluşan A $\beta$  agregatlarının görüntülenmesinde radyodiagnostik bileşik olarak kullanılabilecekleri belirtilmiştir (143, 191).

Nagel ve ark. (187), bazı 1-heteroaril-3-(1-benzil-4-piperidinil)propan-1-on türevleri üzerinde yaptıkları *in vitro* çalışmada, bileşiklerin AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkilerini incelemişler ve serideki en güçlü ve selektif AChE inhibitör etki gösteren bileşiğin 3-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzo[*d*]tiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.56).



**Şekil 2.56.** 3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzo[*d*]tiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür.

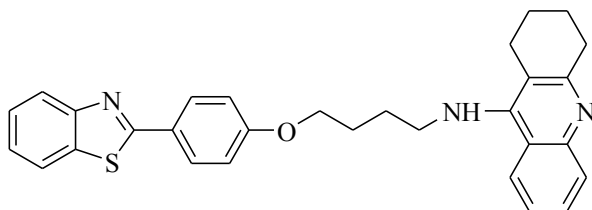
Hiremathad ve ark. (2), takrin, *S*-allil/-proparjil sistein ve benzotiyazol yapılarının birarada bulunduğu bir seri trihibrit bileşiğin sentezini yaparak antikolinesteraz aktivitelerini incelemiş ve tüm bileşiklerin referans bileşik olan takrinden daha yüksek AChE inhibitör aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, *S*-proparjil sistein taşıyan türevlerin, *S*-allil taşıyan türevlerden daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, alkil zincirinde bulunan karbon sayısının ise aktivite açısından önemli olmadığı belirtilmiştir. Bileşikler A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteleri yönünden değerlendirildiklerinde ise, N-[3-(alliltiyo)-1-(benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-1-oksopropan-2-il]-6-(1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)hekzanamit ve N-[(1-(benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-1-okso-3-(prop-2-iniltiyo)propan-2-il]-4-(1,2,3,4-tetrahidro-akridin-9-il amino)butanamit yapısındaki bileşiklerin dikkate değer inhibitör aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur (Şekil 2.57).



R<sub>1</sub>: -H,-Cl R<sub>2</sub>: allil, proparjil n:3,5

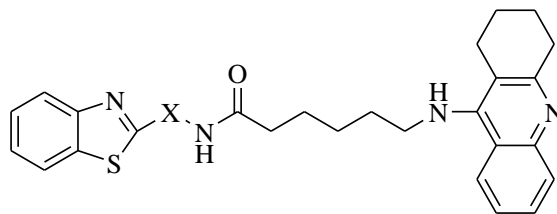
**Şekil 2.57.** Takrin, S-allil/-proparjil sistein ve benzotiyazol yapılarını taşıyan trihibrit bileşikler.

Huang ve ark. (55), tarafından yapılan bir çalışmada, berberin/takrin, fenil ve benzoheterosiklik bir halkanın bir araya getirilmesiyle oluşan trihibrit bileşiklerin sentezleri yapılarak, AChE ve A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteleri, referans bileşik olarak kurkumin kullanılmak suretiyle incelenmiştir. Takrin yapısı taşıyan N-[4-(4-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenoksi)butil]-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-aminin her iki aktivite yönünden serinin en güçlü bileşiği olması nedeniyle, AH'nın tedavisi için kullanılabilir çok yönlü bir ilaç adayı olabileceği ortaya konmuştur (Şekil 2.58).



**Şekil 2.58.** N-[4-(4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenoksi)butil]-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin.

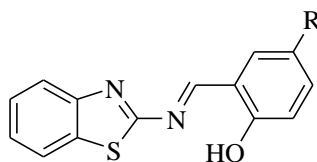
Takrin ve benzotiyazol halkalarını taşıyan bir seri bileşik üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, bileşikler AChE ve A $\beta$  agregasyon inhibitör aktiviteleri yönünden referans bileşik takrin ile karşılaştırılmak suretiyle incelenmişlerdir. Bu çalışma sonunda, N-[4-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenil/benzil]-6-(1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino) heksanamidin her iki aktivite yönünden de serinin en dikkat çekici bileşikler oldukları bildirilmiştir (56) (Şekil 2.59).



X: Fenil, benzil

**Şekil 2.59.** N-[4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenil/benzil]-6-(1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-ilamino)hekzanamit türevleri.

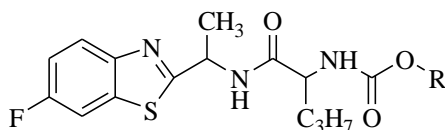
Geng ve ark. (188), (*E*)-2-[(benzo[*d*]tiyazol-2-ilimino)metil]-4-sübstitüefenol türevlerinin A $\beta$  plaklarında bulunan ve agregat oluşumunu hızlandıran bakır ile metal kompleksi oluşturarak A $\beta$  agregasyon oluşumunu inhibe ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.60).



R: -H, -Cl, -NO<sub>2</sub>

**Şekil 2.60.** (*E*)-2-[(Benzo[*d*]tiyazol-2-ilimino)metil]-4-sübstitüefenol türevleri.

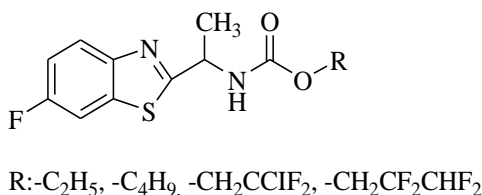
Bazı alkil süstitüe 1-[1-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)etilamino]-1-oksopentan-2-ilkarbamat türevi bileşiklerin AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri referans bileşikler olan rivastigmin ve galantamin ile karşılaştırılarak incelenmiş ve karbamat yan zincirinde izopropil veya izobutil taşıyan türevlerin AChE inhibitör, etil taşıyan türevin ise BChE inhibitör aktivite yönünden serinin en aktif bileşikler oldukları bildirilmiştir (53) (Şekil 2.61).



R: -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

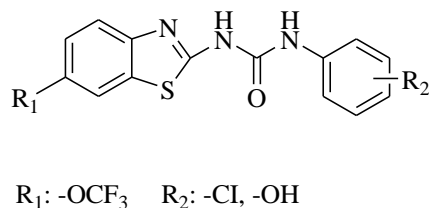
**Şekil 2.61.** Alkil süstitüe 1-[1-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)etilamino]-1-oksopentan-2-ilkarbamat türevleri.

Pejchal ve ark. (192) bazı alkil/haloalkil süstitüe 1-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)etilkarbamat türevlerinin AChE ve BChE inhibitör aktivitelerini referans bileşik rivastigmin ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucunda karbamat yan zincirinde etil, n-butil, 1-kloro-1,1-difloroetil veya 1,1,2,2-tetrafloropropil grubu taşıyan türevlerin her iki enzim üzerinde referans bileşikten daha yüksek inhibitör aktivite gösterdikleri, sitotoksitelerinin ise oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.62).



**Şekil 2.62.** Alkil/haloalkil süstitüe 1-(6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)etilkarbamat türevleri.

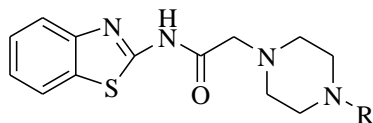
Bir seri 1-süstitüefenil-3-(6-süstitüebenzo[*d*]tiyazol-2-il)üre türevinin Aβ proteinlerine bağlanan alkol dehidrogenaz enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri referans bileşik frentizol ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumunda triflorometoksi, fenil halkası üzerinde ise klor ve hidroksil grupları taşıyan bileşiklerin söz konusu enzimi güçlü bir şekilde inhibe ederek anti-Alzheimer aktivite gösterdikleri ortaya konmuştur (54) (Şekil 2.63).



**Şekil 2.63.** 1-Süstitüefenil-3-(6-süstitüebenzo[*d*]tiyazol-2-il)üre türevleri.

Özkay ve ark. (50), bazı N-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[4-(süstitüe)piperazin-1-il]asetamid türevlerinin sentezini yaparak, *in vitro* şartlarda AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri açısından incelemişlerdir. Çalışma sonunda, piperazin halkasının 4 numaralı

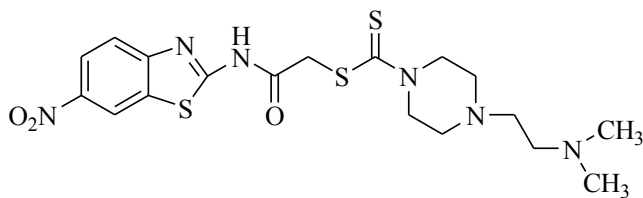
konumunda metilbenzil ve klorobenzil gruplarını taşıyan bileşiklerin selektif AChE inhibitör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca *in vitro* selektif inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin, öğrenme ve bellek parametreleri üzerinde referans bileşik 2,4-dinitrofenole benzer etki gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.64).



R: 4-metil/-klorobenzil

**Şekil 2.64.** N-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[4-(4-metil/-klorobenzil)piperazin-1-il]asetamid türevleri.

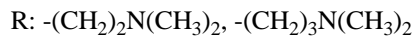
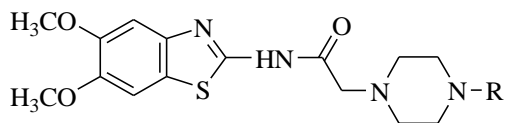
Bir başka çalışmada, Mohsen ve ark. (52) benzotiyazol halkası içeren yeni piperazinilditiyokarbamat türevlerinin sentezlerini yaparak AChE inhibitör aktivitelerini referans bileşik olarak donepezil kullanarak incelemişlerdir. Aktivite çalışmaları sonucunda, serinin en aktif bileşiğinin 2-(6-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-2-oksoetil-4-[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-karboditiyoat olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.65).



**Şekil 2.65.** 2-(6-Nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-2-oksoetil-4[2-(dimetilamino)etil]piperazin-1-karboditiyoat.

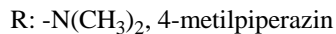
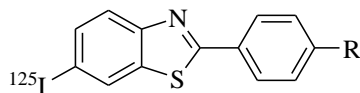
Piperazin ve benzotiyazol halkalarının birarada bulunduğu bileşikler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, N-(5,6-dimetoksibenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[4-(sübstütipiperazin-1-il)asetamid türevlerinin AChE inhibitör aktiviteleri, donepezil ile karşılaştırılarak incelenmiştir. AChE inhibitör aktiviteleri en yüksek olan bileşiklerin, piperazin halkasının dört numaralı konumunda dimetilaminoetil ve dimetilaminopropil gruplarını taşıyan türevler olduğu bildirilmiştir (51) (Şekil 2.66).





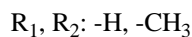
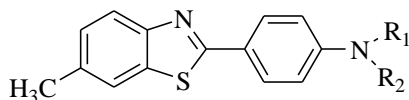
**Şekil 2.66.** N-(5,6-Dimetoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-[4-(süstitüepiperazin-1-il)]asetamit türevleri.

Zhuang ve ark. (63) 2-(4-süstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevi bileşikler üzerinde yaptıkları *in vitro* çalışmada fenil halkasının 4 numaralı konumunda dimetilamino ve 4-metilpiperazin gruplarını taşıyan bileşiklerin  $\text{A}\beta_{1-40}$  ve  $\text{A}\beta_{1-42}$  agregatlarına yüksek afinite göstererek güçlü bir şekilde bağlandıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca,  $^{125}\text{I}$  radyoizotopu ile işaretlenmiş bileşiklerin beyindeki  $\text{A}\beta_{1-42}$  agregatlarını *in vivo* olarak görüntüleme için kullanılabileceklerini ortaya koymuşlardır (Şekil 2.67).



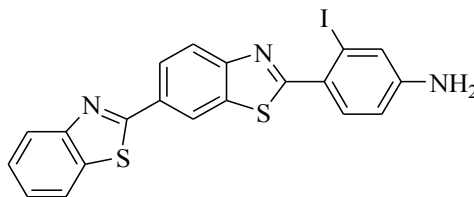
**Şekil 2.67.** 6-İyodo-2-(4-süstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevleri.

Klunk ve ark. (193), ThT türevi 2-[(4-nonsüstitü/süstitü)fenil]-6-metilbenzo[d]tiyazoller üzerinde gerçekleştirdikleri *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, bileşiklerin  $\text{A}\beta$  agregatlarına bağlanma ve agregatları görüntüleme potansiyellerini ThT ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerin ThT'ye göre agregatlara daha güçlü bağlandıklarını,  $^{11}\text{C}$  izotopu ile işaretlendiklerinde ise agregatları başarıyla görüntülediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.68).



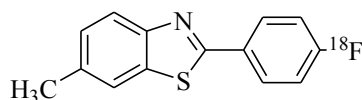
**Şekil 2.68.** 2-[(4-Nonsüstitü/süstitü)fenil]-6-metilbenzo[d]tiyazol türevleri.

Wu ve ark. (46), sentezini gerçekleştirdikleri bir seri 2-[(3-sübstitüe-4-sübstitüeamino)fenil]-6-[6'-sübstitüebenzo[*d*]tiyazol-2'-il)benzo[*d*]tiyazol türevinin A $\beta$  agregatları üzerindeki aktivitelerini referans bileşik olarak [ $^{11}\text{C}$ ]2-[4-(metilamino)fenil]-6-hidroksibenzo[*d*]tiyazol kullanmak suretiyle incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda, 2-[(3-iyodo-4-amino)fenil]-6-[benzo[*d*]tiyazol-2'-il)benzo[*d*]tiyazolün referans bileşiğe göre agregatlara daha güçlü bir şekilde bağlandığı ve  $^{125}\text{I}$  izotopu ile işaretlendiğinde agregatları oldukça iyi bir şekilde görüntülediği bildirilmiştir (Şekil 2.69).



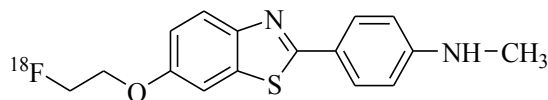
**Şekil 2.69.** 2-[(3-İyodo-4-amino)fenil]-6-[benzo[*d*]tiyazol-2'-il)benzo[*d*]tiyazol.

Serdons ve ark. (141), sentezini yaparak [ $^{18}\text{F}$ ] izotopu ile işaretledikleri bir seri 2-(4-florofenil)-6-sübstitüebenzo[*d*]tiyazol türevinin A $\beta$  agregatlarını görüntüleme özelliklerini, referans bileşik olarak [ $^{11}\text{C}$ ]2-[4-(metilamino)fenil]benzo[*d*]tiyazol-6-ol kullanmak suretiyle incelemiş ve benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumunda metil sübstitüenti taşıyan bileşiğin, referans bileşiğe göre beyin dokusu tarafından çok daha iyi tutulduğunu ve beyinden daha hızlı elimine olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.70).



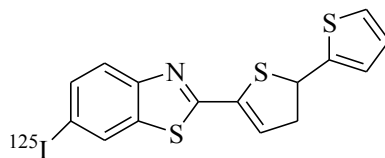
**Şekil 2.70.** [ $^{18}\text{F}$ ]2-(4-Florofenil)-6-metilbenzo[*d*]tiyazol.

Bir diğer çalışmada ise, sentezi yapılan 2-(4-sübstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol yapısındaki bileşikler  $^{18}\text{F}$  izotopu ile işaretlenerek A $\beta$  agregatlarını görüntüleme özellikleri değerlendirilmiştir. [ $^{18}\text{F}$ ]2-[(4-Metilamino)fenil]-6-(2-floroetoksi)benzo[*d*]tiyazol yapısındaki bileşiğin A $\beta$  agregatlarını görüntülemeye oldukça başarılı olduğu, 2-floroetoksi grubunun fenil halkasının 2 ya da 3 numaralı konumuna bağlanması durumunda bileşiklerin görüntüleme özelliklerinin azaldığı bildirilmiştir (194) (Şekil 2.71).



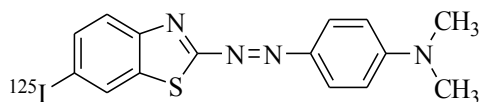
**Şekil 2.71.** [ $^{18}\text{F}$ ]2-[(4-Metilamino)fenil]-6-(2-floroetoksi)benzo[*d*]tiyazol.

Bazı 6-sübstitüe-2-[5-(5-sübstitüetiyo-fen-2-il)tiyo-fen-2-il]benzo[*d*]tiyazol türevlerinin A $\beta$  agregatlarına bağlanma özellikleri referans bileşik olarak [ $^{11}\text{C}$ ]2-[4-(metilamino)fenil]-6-hidroksibenzo[*d*]tiyazol ve [ $^{123}\text{I}$ ]6-iyodo-2-(4'-dimetilamino)fenilimidazo[1,2-*a*]piridin referans bileşikleri kullanılarak incelenmiş ve tüm türevlerin A $\beta$  agregatlarına güçlü bir şekilde bağlandıkları bildirilmiştir. Türevler [ $^{125}\text{I}$ ] izotopu ile işaretlendiğinde, 6-numaralı konumda iyot bulunan türevin A $\beta$  agregatlarını net bir şekilde görüntülediği bildirilerek, bileşiğin tek foton ışımasının bilgisayarlı tomografisi (SPECT) tekniği kullanılarak yapılan görüntülemeler için uygun bir radyodiyagnostik bileşik olabileceği ileri sürülmüştür (143) (Şekil 2.72).



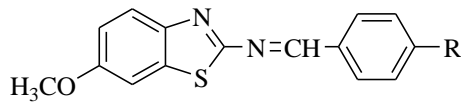
**Şekil 2.72.** [ $^{125}\text{I}$ ] 6-İyodo-2-[5-(tiyofen-2-il)tiyofen-2-il]benzo[*d*]tiyazol.

Matsumura ve ark. (195) sentezini gerçekleştirdikleri [ $^{125}\text{I}$ ]4-(6-iyodobenzo[*d*]tiyazol-2-il)diazenil-N,N-dimetilbenzamin üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiğin Alzheimer hastalarının beyninde bulunan nörofibril yumaklara ve senil plaklara seçici olarak bağlanma özelliği nedeniyle, pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemi kullanılarak yapılan görüntülemelerde, radyodiyagnostik bileşik olarak kullanılabilceğini bildirmişlerdir (Şekil 2.73).



**Şekil 2.73.** [ $^{125}\text{I}$ ]4-(6-İyodobenzo[*d*]tiyazol-2-il)diazenil-N,N-dimetilbenzamin.

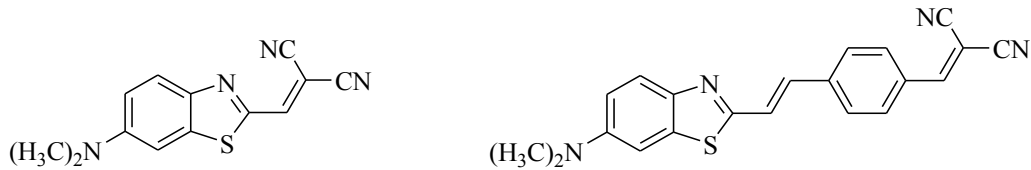
Benzotiyazol yapısı taşıyan bir seri N-(4-süstitübenziliden)-6-metoksi benzo[*d*]tiyazol-2-amin türevi üzerinde yapılan ve [<sup>125</sup>I]6-iyodo-2-(4'-dimetil-amino)fenil-imidazo[1,2-a]piridinin referans bileşik olarak kullanıldığı bir diğer çalışmada ise, fenil halkasının 4 numaralı konumunda metoksi, hidroksi veya dimetilamino grubu taşıyan bileşiklerin Aβ agregatlarına güçlü bir şekilde bağlandıkları, bileşiklerin <sup>11</sup>C ya da <sup>18</sup>F gibi radyoizotoplar ile işaretlendiklerinde beyinde oluşan agregatların görüntülenmesinde kullanılabilecekleri bildirilmiştir. Bu çalışmada, ayrıca fenil halkasında elektron sunan grup taşıyan bileşiklerin Aβ agregatları ile daha kolay hidrojen bağı yaptıkları ileri sürülmüştür (28) (Şekil 2.74).



R: -OCH<sub>3</sub>, -OH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**Şekil 2.74.** N-(4-Süstitübenziliden)-6-metoksibenzo[*d*]tiyazol-2-amin türevleri.

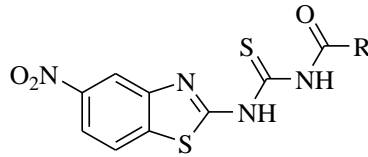
Ono ve ark. (191), 2 numaralı konumunda metilen/benziliden malononitril grubu taşıyan 6-(dimetilamino)benzo[*d*]tiyazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin beyinde bulunan Aβ<sub>1-42</sub> plaklarını görüntüleme özelliklerini, klinik araştırmalarda kullanılan 2-[4-(metilamino)fenil]benzo[*d*]tiyazol-6-ol ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bu çalışma sonunda, bileşiklerin Aβ<sub>1-42</sub> agregatlarına güçlü bir şekilde bağlanarak plakları görüntülemeye referans bileşiğe kıyasla daha başarılı oldukları ve bu nedenle PET/SPECT gibi görüntüleme tekniklerinde radyodiagnostik olarak kullanılabilecekleri bildirilmiştir (Şekil 2.75).



**Şekil 2.75.** 2 Numaralı konumda metilen/benziliden malononitril grubu taşıyan 6-(dimetilamino)benzo[*d*]tiyazol türevleri.

### Antimikrobiyal Aktiviteleri

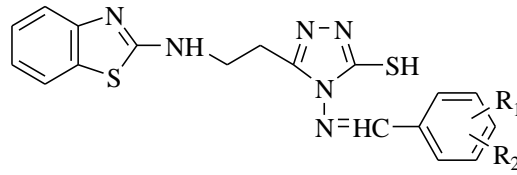
Saeed ve ark. (31), 1 numaralı konumunda açiltiyöire yapısı taşıyan 5-süstitüebenzotiyazol türevlerinin sentezini yaparak, bazı Gram-pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*) ve Gram-negatif (*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas vulgaris*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*) bakterilerle, maya türü mantarlara (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini referans bileşik olarak sırasıyla amikasin, gentamisin ve nistatin kullanarak incelemiştir. Çalışma sonucunda benzotiyazol halkasının 5 numaralı konumunda nitro grubu taşıyan türevlerin güçlü antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.76).



R: Fenil, 4-nitrofenil, n-butil, 2-tiyofen, morfolin

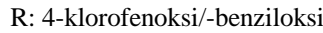
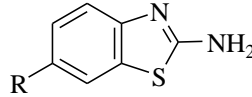
### Şekil 2.76. 1-Süstitüeaçil-3-(5-nitrobenzo[d]tiyazol-2-il)tiyöire türevleri.

Soni ve ark. (171), bir seri 5-[2-(benzo[d]tiyazol-2-ilamino)etil]-4-(süstitüebenzilidenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevinin sentezini yaparak, bazı Gram-pozitif (*Bacillus subtilis*, *Streptomyces griseus*) ve Gram-negatif (*E.coli*) bakterilerle, maya (*C.albicans*) ve küf türü mantarlara (*Aspergillus niger*) karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini referans bileşik olarak sırasıyla siprofloksazin ve flukonazol kullanarak incelemiştir. 4-Hidroksi- ve 3,4-dimetoksibenziliden grubu taşıyan türevlerin söz konusu bakteri ve mantarlara oldukça yüksek aktivite gösterdikleri, buna karşın benziliden halkasının 2 veya 3 numaralı konumlarına nitro grubunun bağlanmasıyla antifungal aktivinin düştüğü bildirilmiştir (Şekil 2.77).



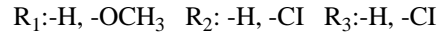
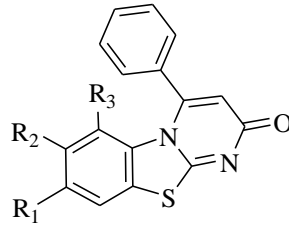
**Şekil 2.77.** 5-[2-(Benzo[d]tiyazol-2-ilamino)etil]-4-(süstitübenzilidenamino)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevleri.

2-Amino-6-süstitübenzo[d]tiyazol türevi bir seri bileşik üzerinde yapılan bir diğer çalışmada, bileşiklerin bazı Gram-pozitif (*S. aureus*, *E. faecalis*) ve Gram-negatif (*E. coli*) bakterilerle, mantarlara (*C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri, referans bileşik olarak norfloksazin ve flukonazol kullanarak incelenmiştir. Bileşiklerin norfloksazinden daha düşük antibakteriyel aktivite gösterdikleri, ancak benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumuna 4-klorofenoksi ve 4-klorobenziloksi gruplarının getirilmesiyle aktivitenin arttığı bildirilmiştir (196) (Şekil 2.78).



**Şekil 2.78.** 2-Amino-6-süstitübenzo[d]tiyazol türevleri.

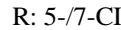
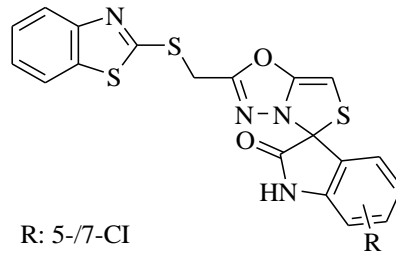
Sharma ve ark. (197), sentezini gerçekleştirdikleri bazı 4-fenil-6-/7-/8-süstitü-2H-pirimido[2,1-*b*]benzo[d]tiyazol-2-on türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini bazı Gram-pozitif (*B. coagulans*, *B. subtilis*, *S. Aureus*) ve Gram-negatif (*P. aeruginosa*) bakterilere karşı kloramfenikol ile karşılaştırmak suretiyle incelemişlerdir. Pirimido[2,1-*b*]benzo[d]tiyazol halkasının 6 ve 7 numaralı konumlarında klor, 8 numaralı konumunda ise metoksi grubu taşıyan bileşiklerin söz konusu bakterilere karşı oldukça güçlü aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.79).



**Şekil 2.79.** 4-Fenil-6-/7-/8-sübstitüe-2*H*-pirimido[2,1-*b*]benzo[*d*]tiyazol-2-on türevleri.

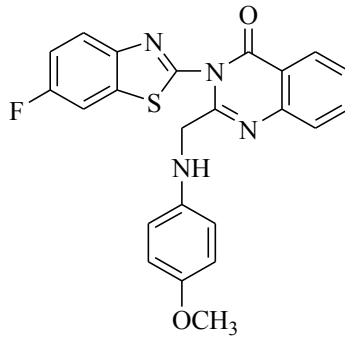
### Antiinflamatuvar ve Analjezik Aktiviteleri

Kaur ve ark. (198), bir seri 2'-(benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo)metil-sübstitüe spiro(indolin-3,5'-tiyazol[4,3,*b*]-1,3,4oksadiazol)-2-on türevi bileşiği sentezleyerek antiinflamatuvar ve analjezik aktivitelerini, fenilbütazon ve aspirin referans bileşikleri ile karşılaştırarak değerlendirdiklerinde, spiroindol halkasının 5 ve 7 numaralı konumlarında klor taşıyan türevlerin güçlü antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir (Şekil 2.80).



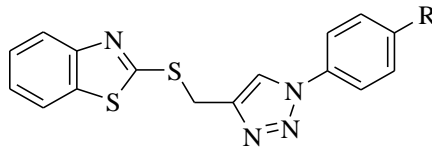
**Şekil 2.80.** 2'-(benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo)metil-sübstitüespiro(indolin-3,5'-tiyazol[4,3,*b*]-1,3,4-oksadiazol)-2-on türevleri.

Srivastav ve ark. (199), sentezini gerçekleştirdikleri 3-(6-sübstitüe benzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[(4-sübstitüefenilamino)metil]kinazolin-4(3*H*)-on türevlerinin anti-inflamatuvar aktivitelerini sıçan akut inflamatuvar modellerinde referans bileşik diklofenak sodyum ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Benzotiyazol halkasında fluor, fenil halkasında ise metoksi sübstitüenti taşıyan bileşiğin, serinin en aktif üyesi olduğu ve halkada klor, fluor gibi elektron çeken sübstitüentlerin bulunması halinde antiinflamatuvar aktivitenin arttığı belirtilmiştir (Şekil 2.81).



**Şekil 2.81.** 3-(6-Florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-[(4-metoksifenilamino) metil] kinazolin-4(3*H*)-on.

Bir seri 2-[(1-(alifatik/alisiklik/aril)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[*d*]tiyazol türevi bileşik sentezlenerek, referans bileşik olarak ibuprofen kullanmak suretiyle antiinflamatuvar aktiviteleri yönünden incelenmiştir. Triazol halkasının 1 numaralı konumunda aromatik halka taşıyan türevlerin alifatik/alisiklik yapılar taşıyan türevlere göre daha güçlü antiinflamatuvar etki gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca fenil halkasının 4 numaralı konumunda elektron çeken grup taşıyan türevlerin, ibuprofenin aksine ülserasyona neden olmaksızın güçlü antiinflamatuvar aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (37) (Şekil 2.82).



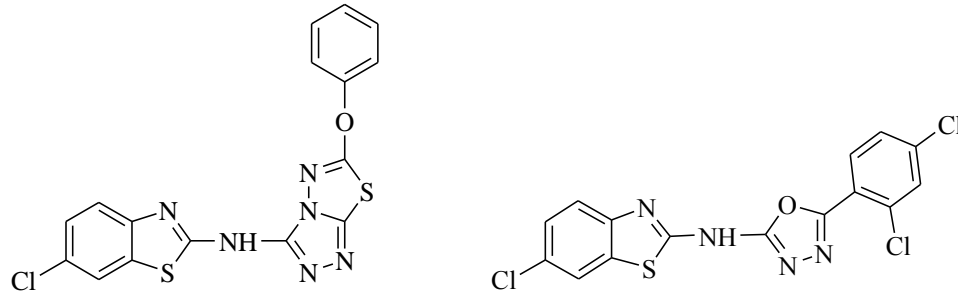
R: -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>

**Şekil 2.82.** 2-[(1-(Süstitüefenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[*d*]tiyazol türevleri.

Gilani ve Khan (200) tarafından yapılan bir çalışmada, 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazol/1,3,4-oksadiazol yapısındaki bir seri bileşiğin sentezi yapılarak antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri ibuprofen ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Seride yer alan 6-kloro-N-(6-fenoksi)-1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-tiyadiazol-3-il)benzo[*d*]tiyazol-2-amin ve 6-kloro-N-[5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]benzo[*d*]tiyazol-2-aminin ibuprofene kıyasla daha güçlü antiinflamatuvar ve analjezik aktivite



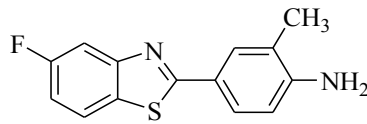
gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.83).



**Şekil 2.83.** 6-Kloro-N-(6-fenoksi)-1,2,4-triazolo[3,4,*b*]-1,3,4-tiyadiazol-3-il)benzo[*d*]tiyazol-2-amin ve 6-kloro-N-[5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il]benzo[*d*]tiyazol-2-amin.

### Antikanserojen Aktiviteleri

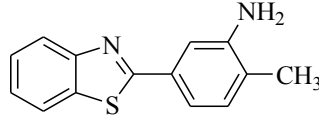
Hutchinson ve ark. (169), sentezini gerçekleştirdikleri bazı 2-(4-amino-3-sübstitüefenil)sübstitübenzo[*d*]tiyazol türevlerinin akciğer (NCI-H266, NCI-H460), kolon (HCC-2998), over (IGROV1, OVCAR-4, OVCAR-5) ve meme (MCF-7, T-47D) kanser hücre hatları üzerindeki antikanserojen aktivitelerini incelemişlerdir. Araştırmacılar, 2-(4-amino-3-metilfenil)-5-florobenzo[*d*]tiyazolün MCF-7 ve T-47D hücre hatlarında, hücre büyümesini inhibe ederek güçlü antikanserojen aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.84).



**Şekil 2.84.** 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzo[*d*]tiyazol.

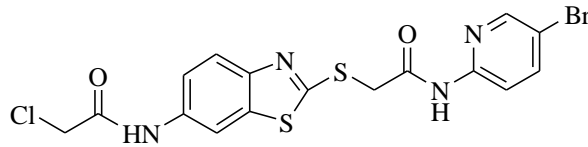
Bir diğer çalışmada ise, 2-(sübstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevlerinin topoizomeraz II enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri ile akciğer (A549), kolon (Col2), mide (SNU-638) kanser hücre hatları ile fibrosarkoma (HT1080) ve miyeloid lösemi (HL-60) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri, referans bileşik olarak elliptisin, doksorubisin ve etoposid kullanılarak incelenmiştir. 2-(3-Amino-4-metilfenil)benzo[*d*]tiyazolün referans bileşiklerden daha güçlü topoizomeraz II inhibitör

etki gösterdiği ve HL-60 hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisinin ise dikkate değer olduğu bildirilmiştir (201) (Şekil 2.85).



**Şekil 2.85.** 2-(3-Amino-4-metilfenil)benzo[*d*]tiyazol.

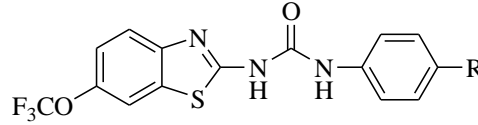
Shi ve ark. (202), 2 numaralı konumunda süstitüe tiyoasetamit ile 5 numaralı konumunda aril/heteroaril amit yapıları taşıyan benzotiyazol türevlerinin çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki antikanserojen aktivitelerini metiltiyazoltetrazolyum (MTT) tarama testi ile incelendiklerinde, N-(5-bromopiridin-2-il)-2-[6-(2-kloroasetamido)benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo]asetamidin meme (SKRB-3), kolon (SW620), akciğer (A549) ve karaciğer (HepG2) kanser hücre hatları üzerinde güçlü antikanserojen aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.86).



**Şekil 2.86.** N-(5-Bromopiridin-2-il)-2-[6-(2-kloroasetamido)benzo[*d*]tiyazol-2-iltiyo]asetamit.

Caputo ve ark. (203), sentezini gerçekleştirdikleri 1-(4-süstitüefenil)-3-(6-süstitüebenzo[*d*]tiyazol-2-il)üre türevlerinin antikanserojen aktivitelerini referans bileşik olarak 5-florourasil kullanmak suretiyle, bazı insan kanser hücre hatları üzerinde incelemiştir. Çalışmalar sonucunda, benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumunda triflorometoksi ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda fluor ya da siyano süstitüentlerini taşıyan bileşiklerin lösemi (CCRF-CEM, K-562) ve melanom (SK-MEL-2, UACC-257) hücre hatları ile akciğer (EKVX, HOP-92, NCI-H226, NCI-H522), over (SNB-19, SNB-75, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), böbrek (RXF 393), prostat (PC-3) ve meme (MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D) kanser hücre hatlarına karşı referans bileşikten daha güçlü antikanserojen aktivite gösterdiklerini

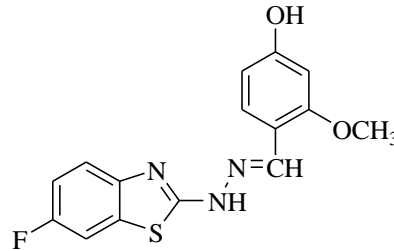
bildirmişlerdir. Ayrıca fenil halkasının 4 numaralı konumunda elektron sunan grupların bulunması ile antikanserojen aktivitenin arttığı belirtilmiştir (Şekil 2.87).



R: -F, -CN

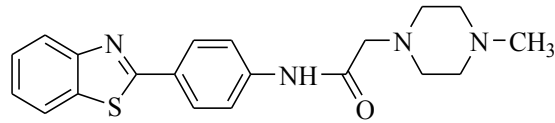
**Şekil 2.87.** 1-(4-Süstitüefenil)-3-(6-triflorometoksibenzo[d]tiyazol-2-il)üre türevleri.

Gabr ve ark. (204), bir seri 1-süstitüe-2-(6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)hidrazin türevi bileşiğin sentezini yaparak, serviks (Hela) ve böbrek fibroblast (COS-7) kanser hücre hatları üzerindeki antikanserojen aktivitelerini doksorubisin ile karşılaştırarak incelemişler ve (*E*)-1-(2-metoksi-4-hidroksibenziliden)-2-(6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)hidrazin yapısındaki bileşiğin söz konusu kanser hücre hatlarına karşı oldukça yüksek antikanserojen etki gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.88).



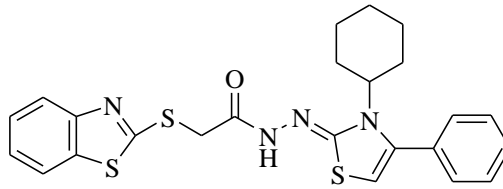
**Şekil 2.88.** (*E*)-1-(2-Metoksi-4-hidroksibenziliden)-2-(6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)hidrazin.

Abdelgawad ve ark. (205), N-[4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil]-2-süstitüeasetamit türevlerinin bazı meme kanser hücre hatları üzerindeki antikanserojen aktivitelerini referans bileşik olarak 2-(4-aminofenil)benzo[d]tiyazol kullanarak incelemişlerdir. Çalışmalar sonucunda, asetamit zincirinde 4-metilpiperazin yapısı taşıyan türevin söz konusu kanser hücre hatları üzerinde referans bileşiğe göre daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.89).



**Şekil 2.89.** N-[4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)fenil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)asetamid.

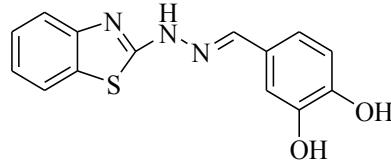
Osmaniye ve ark. (206), sentezini yaptıkları bazı 2-(benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)-N'-[3-süstitüe-4-(3,4-sübsitüefenil)tiyazol-2(3*H*)-iliden]asetohidrazit türevlerinin sıçan beyin glioma (C6) ve insan akciğer adenokarsinoma (A549) hücre hatları üzerindeki antikanserojen etkilerini sisplatin ile karşılaştırarak incelemişler ve 2-(benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)-N'-(3-sikloheksil-4-feniltiyazol-2(3*H*)-iliden)asetohidrazit yapısındaki bileşiğin serinin en aktif üyesi olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca sikloheksil halkası taşıyan bileşiklerin fenil halkası taşıyan bileşiklere göre daha güçlü antikanserojen aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Şekil 2.90).



**Şekil 2.90.** 2-(Benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)-N'-(3-sikloheksil-4-feniltiyazol-2(3*H*)-iliden)asetohidrazit.

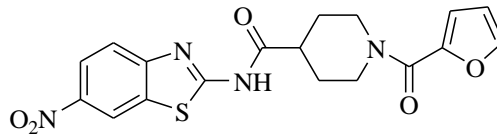
### Antimalaryal Aktiviteleri

Sarkar ve ark. (33), bazı 1-(süstitüebenziliden)-2-(benzo[d]tiyazol-2-il)hidrazin türevlerini sentezleyerek *Plasmodium yoelii* ve *P. falciparum* türü parazitlere karşı antimalaryal aktivitelerini referans bileşik olarak deferoksamin kullanmak suretiyle incelemişlerdir. Fenil halkasının 3 ve 4 numaralı konumlarında hidroksil grubu taşıyan bileşiğin *P. yoelii*'ye karşı oldukça güçlü antimalaryal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 2.91).



**Şekil 2.91.** (*E*)-1-(3,4-Dihidroksibenziliden)-2-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)hidrazin.

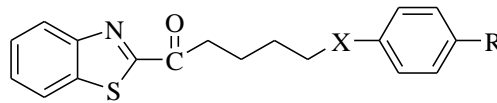
Bir başka çalışmada ise, benzotiyazol ve piperidin halkaları taşıyan bir seri bileşiğin *P. falciparum*'a karşı antimalaryal aktiviteleri klorokin ile karşılaştırılarak incelenmiş ve 1-(furan-2-karbonil)-N-(6-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-piperidin-4-karboksamidin serinin en aktif bileşiği olduğu bildirilmiştir (207) (Şekil 2.92).



**Şekil 2.92.** 1-(Furan-2-karbonil)-N-(6-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-piperidin-4-karboksamid.

### Antidepresan Aktiviteleri

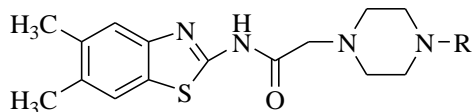
Zhu ve ark. (208), antidepresan aktivite göstermesini bekledikleri bir seri 1-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-5-[4-sübstitüepiperazin/piperidin-1-il]pentan-1-on türevinin sentezini yaparak, bileşiklerin söz konusu aktivitelerini referans bileşikler olan fluoksetin ve vilazodon ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Çalışma sonunda, nonsübstitüe- ve 4-klorofenil türevlerinin referans bileşiklere benzer antidepresan aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.93).



X: Piperazin, piperidin      R: -H, -Cl

**Şekil 2.93.** 1-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-5-[4-sübstitüepiperazin/piperidin-1-il]pentan-1-on türevleri.

Demir-Özkay ve ark. (209), tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, N-(5,6-dimetilbenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-sübstitüepiperazin/piperidin-1-il)asetamit türevlerinin antidepresan aktiviteleri, referans bileşik fluoksetin ile karşılaştırılarak incelenmiş ve piperazin halkası taşıyan bileşiklerin fluoksetine benzer aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.94).

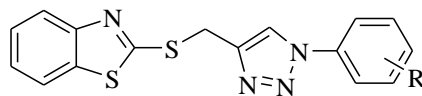


R: -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-Cl/4-F-benzil

**Şekil 2.94.** N-(5,6-Dimetilbenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(4-sübstitüepiperazin -1-il)asetamit türevleri.

### Antitüberküler Aktiviteleri

Bir seri 2-[(1-sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[*d*]tiyazol türevi bileşiğin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktiviteleri, referans bileşikler rifampisin ve izoniyazit ile karşılaştırılarak incelenmiş, fenil halkasında klor ve nitro grubu taşıyan bileşiklerin serinin en aktif üyeleri olduğu bildirilmiştir (42) (Şekil 2.95).

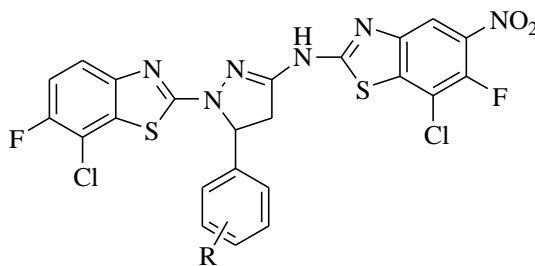


R: 3-Cl, 3-NO<sub>2</sub>, 4-NO<sub>2</sub>

**Şekil 2.95.** 2-[(1-Sübstitüefenil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metiltiyo]benzo[*d*]tiyazol türevleri.

Hazra ve ark. (210), sentezini gerçekleştirdikleri bazı 7-kloro-N-[1-(7-kloro-6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-5-sübstitüefenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-6-floro-4-/5-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-amin türevlerinin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktivitelerini, referans bileşikler olan pirazinamit ve streptomisin ile karşılaştırarak incelediklerinde, 5 numaralı konumda nitro grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin serideki diğer bileşiklere kıyasla daha güçlü aktivite gösterdiklerini

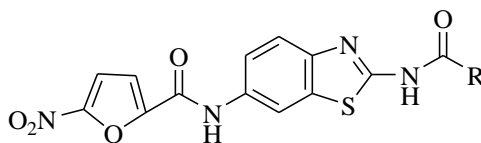
bildirmişlerdir (Şekil 2.96).



R: -OH, -OCH<sub>3</sub>

**Şekil 2.96.** 7-Kloro-N-[1-(7-kloro-6-florobenzo[*d*]tiyazol-2-il)-5-sübstitüefenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-6-floro-5-nitrobenzo[*d*]tiyazol-2-amin türevleri.

N-(2-Sübstitüeamidobenzo[*d*]tiyazol-6-il)-5-nitrofuran-2-karboksamit türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antitüberküler aktiviteleri rifampisin ve izoniyazit ile karşılaştırılarak incelenmiş ve seride bulunan tüm bileşiklerin güçlü antitüberküler aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (211) (Şekil 2.97).

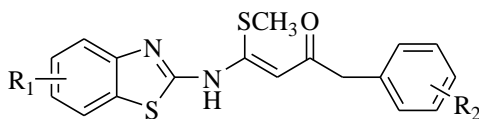


R: -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-nitrofuran

**Şekil 2.97.** N-(2-Sübstitüeamidobenzo[*d*]tiyazol-6-il)-5-nitrofuran-2-karboksamit türevleri.

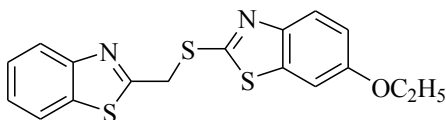
### Antidiyabetik Aktiviteleri

Patil ve ark. (38) bir seri (*Z*)-3-(sübstitübenzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-3-metiltiyo-1-sübstitüefenilprop-2-en-1-on türevi bileşiğin sentezini yaparak antidiyabetik aktivitelerini incelemişler ve bileşiklerin referans bileşik akarboza benzer antidiyabetik aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.98).



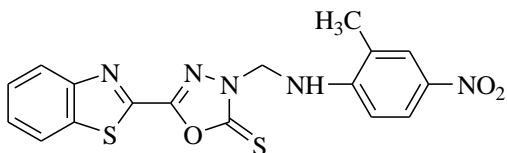
**Şekil 2.98.** (Z)-3-(Sübstitübenzo[d]tiyazol-2-ilamino)-3-metiltiyo-1-sübstitüefenilprop-2-en-1-on türevleri.

Meltzer-Mats ve ark. (212), benzotiyazol halkasının 2 numaralı konumuna çeşitli heteroalkil köprüleri ile bağlı sübstitüe benzotiyazol yapısı taşıyan bazı türevlerin antidiyabetik aktivitelerini incelemişler ve 2-[(6-etoksibenzo[d]tiyazol-2-iltiyo)metil]benzo[d]tiyazol yapısındaki bileşiğin insulin eksikliğinde hücre içi glukoz konsantrasyonunda önemli ölçüde artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Ayrıca antidiyabetik aktivite için 6-etoksibenzo[d]tiyazol halkasının ve tiyometil ara zincirinin varlığının önemli olduğunu ortaya konmuştur (Şekil 2.99).



**Şekil 2.99.** 2-[(6-Etoksibenzo[d]tiyazol-2-iltiyo)metil]benzo[d]tiyazol.

Benzotiyazol halkası taşıyan bileşikler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, çeşitli 3-sübstitüe-5(benzo[d]tiyazol-2-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyon türevlerinin antidiyabetik aktiviteleri referans bileşik olarak glibenklamit kullanmak suretiyle incelenmiş ve 3 numaralı konumda 2-metil-4-nitrofenilaminometil grubu taşıyan bileşiğin referans bileşiğe benzer antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (213) (Şekil 2.100).

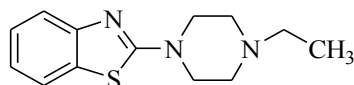


**Şekil 2.100.** 5-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-3-[(2-metil-4-nitrofenilamino)metil]-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tiyon.



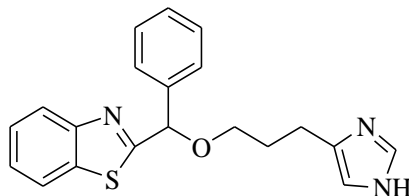
### Antihistaminik Aktiviteleri

Walczynski ve ark. (185), bazı 2-[(4-alkil/arilsübstitüe)piperazin/hekzahidro-1*H*-1,4-diazepin]benzo[*d*]tiyazol türevlerinin antihistaminik aktiviteleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin H<sub>1</sub> ve H<sub>3</sub> reseptörleri üzerindeki antagonist etkilerini incelemiş ve 2-(4-etilpiperazin-1-il)benzo[*d*]tiyazol yapısındaki türevin H<sub>3</sub> reseptör antagonist aktivite yönünden serinin en aktif bileşiği olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada ayrıca, piperazin halkası yerine hekzahidro-1*H*-1,4-diazepin halkası getirildiğinde aktivitenin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 2.101).



**Şekil 2.101.** 2-(4-Etilpiperazin-1-il)benzo[*d*]tiyazol.

Benzotiyazol türevlerinin antihistaminik aktiviteleri üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, bazı 2-[(alkil/ariloksi)fenilmetil]benzo[*d*]tiyazol türevlerinin H<sub>4</sub> reseptörü üzerindeki antagonist etkileri incelenmiş ve yan zincirde 4-propil-1*H*-imidazol yapısı taşıyan türevin oldukça yüksek aktivite gösterdiği bildirilmiştir (214) (Şekil 2.102).



**Şekil 2.102.** 2-[(3-(1*H*-İmidazol-4-il)propoksi)(fenil)metil]benzo[*d*]tiyazol.

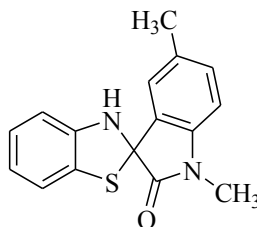
### Antioksidan Aktiviteleri

Benzotiyazol ve tiyadiazol yapısındaki bir seri bileşiğin antioksidan aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmada, 2-merkaptobenzo[*d*]tiyazol ve 2-[2-(dimetilamino)etiltiyo]benzo[*d*]tiyazol yapısındaki bileşiklerin güçlü antioksidan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (215) (Şekil 2.103).



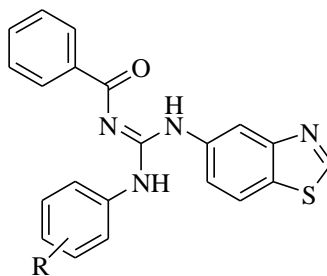
**Şekil 2.103.** 2-Merkaptobenzo[*d*]tiyazol ve 2-[2-(dimetilamino)etiltiyo]benzo[*d*]tiyazol.

Karalı ve ark. (43), sentezlerini gerçekleştirdikleri 1',5'-süstitüe-3*H*-spiro(benzo[*d*]tiyazol-2,3'-indol)-2'-on yapısındaki bileşiklerin antioksidan aktivitelerini  $\alpha$ -tokoferol ve askorbik asit ile karşılaştırarak incelemiştirler. 1' ve 5' konumlarında metil grubu taşıyan bileşiğin lipid peroksidasyonu üzerindeki inhibitör etki ve antioksidan aktivitesi yönünden serinin en aktif bileşiği olduğu ortaya konmuştur (Şekil 2.104).



**Şekil 2.104.** 1',5'-Dimetil-3*H*-spiro(benzo[*d*]tiyazol-2,3'-indol)-2'-on.

(*Z*)-*N*-[(Benzo[*d*]tiyazol-5-ilamino)(süstitüefenilamino)metilen]benzamid türevlerinin antioksidan aktiviteleri askorbik asit ile karşılaştırılarak incelendiğinde, tüm bileşiklerin kayda değer antioksidan aktivite gösterdikleri, fenil halkasında hidroksil grubu taşıyan türevin ise serinin en aktif üyesi olduğu bildirilmiştir (216) (Şekil 2.105).

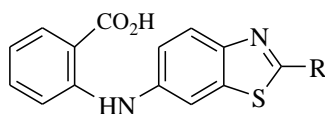


R: -OH, -CH<sub>3</sub>, -F, -Cl, -COOH, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>

**Şekil 2.105.** (*Z*)-*N*-[(Benzo[*d*]tiyazol-5-ilamino)(süstitüefenilamino)metilen]benzamid türevleri.

### Antiprotozoal Aktiviteleri

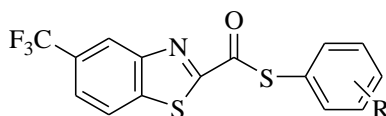
Delmas ve ark. (217), 2-(2-sübstitübenzo[*d*]tiyazol-6-ilamino)benzoik asit türevlerinin *Trichomonas vaginalis* ve *Leishmania infantum* türü parazitlere karşı antiprotozoal aktivitelerini referans bileşik olarak sırasıyla metronidazol ve amfoterisin B kullanmak suretiyle incelemiştir. Benzotiyazol halkasının 2 numaralı konumunda klor sübstitüenti taşıyan bileşiğin *T. vaginalis*'e, 2-hidroksietilamino taşıyan bileşiğin ise *L. infantum*'a karşı güçlü antiprotozoal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.106).



R: -Cl, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH

**Şekil 2.106.** 2-(2-Sübstitübenzo[*d*]tiyazol-6-ilamino)benzoik asit türevleri.

Dar ve ark. (184), S-(alkil/aril)-5-sübstitübenzo[*d*]tiyazol-2-karbotiyot türevlerinin *L. donovani* üzerindeki antiprotozoal aktivitelerini incelemiştir. Araştırmacılar, benzotiyazol halkasının 5 numaralı konumunda triflorometil ve karbotiyot yan zincirinde klor, brom veya metil sübstitüentleri taşıyan fenil halkasının bulunduğu bileşiklerin oldukça yüksek antiprotozoal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.107).



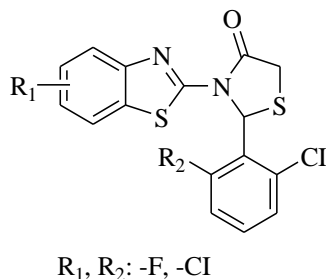
R: 2-Cl, 2-Br, 4-CH<sub>3</sub>

**Şekil 2.107.** S-(Sübstitüefenil)-5-(triflorometil) benzo[*d*]tiyazol-2-karbotiyot türevleri.

### Antiviral Aktiviteleri

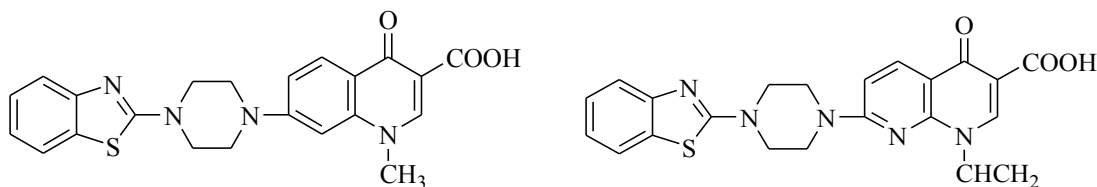
3-(Sübstitübenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(sübstitüefenil)tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşiklerin HIV-1 revers transkriptaz inhibitör aktiviteleri referans bileşik nevirapin ile

karşılaştırılarak incelenmiştir. Benzotiyazol ve fenil halkalarında klor ile flor sübstitüentleri taşıyan bileşiklerin referans bileşiğe göre daha güçlü anti-HIV aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (39) (Şekil 2.108).



**Şekil 2.108.** 3-(Sübstitübenzo[*d*]tiyazol-2-il)-2-(sübstitüefenil)tiyazolidin-4-on türevleri.

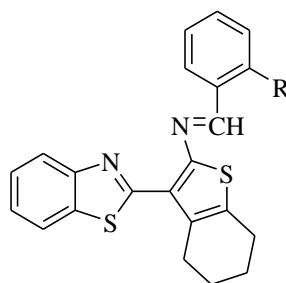
Tabarrini ve ark. (218, 219), yaptıkları iki ayrı çalışmada 1,3,6,7-tetrasübstitüe-4-okso-1,4-dihidrokinolin ve 1,3,7-trisübstitüe-4-okso-1,8-naftiridin yapısındaki bileşiklerin sentezini yaparak, bileşiklerin HIV-1 ve HIV-2'nin çeşitli suşlarına karşı aktivitelerini incelemiştir. Çalışmalar sonucunda, gerek kinolin gerekse naftiridin yapısındaki bileşiklerde 7 numaralı konumda 4-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)piperazinil grubu taşıyan bileşiklerin güçlü anti-HIV aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.109)



**Şekil 2.109.** 7-[4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)piperazin-1-il]-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit ve 7-[4-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)piperazin-1-il]-4-okso-1-vinil-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-karboksilik asit.

Ke ve ark. (85), çeşitli 3-(benzo[*d*]tiyazol-2-il)-*N*-(sübstitübenziliden)-sikloalkiltiyofen-2-amin türevlerinin bazı *enterovirus*, *coxsackievirus*, *adenovirus* ve *influenza* türü virüslere karşı antiviral aktivitelerini referans bileşik olarak ribavirin kullanmak suretiyle incelemiştir ve benzotiyazol halkasına bağlı 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiyofen ve 2-hidroksi- veya 2-klorobenziliden halkalarını taşıyan

türevlerin oldukça yüksek antiviral aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.110).

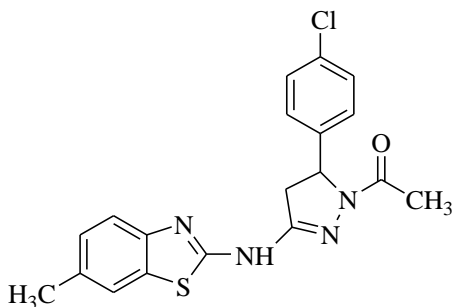


R: -Cl, -OH

**Şekil 2.110.** 3-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)-N-(süstitübenziliden)-sikloalkiltiyofen-2-amin türevleri.

### Antikonvülsan Aktiviteleri

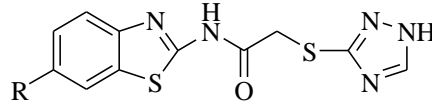
Amnerkar ve Bhusari (220), 6-süstitüe-[3-süstitüprop-2-enamido]benzo [*d*]tiyazol ve 6-süstitüe-2-[(1-asetil-5-süstitüe)-2-pirazolin-3-il]amino benzo [*d*]tiyazol türevi iki seri bileşik üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin antikonvülsan aktivitelerini fenitoin ile karşılaştırarak incelemişler ve pirazolin halkasının 5 numaralı konumunda 4-klorofenil halkası taşıyan türevin serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2.111).



**Şekil 2.111.** 6-Metil-2-[(1-asetil-5-(4-klorofenil)-2-pirazolin-3-il]aminobenzo[*d*]tiyazol.

Sentezi gerçekleştirilen bir seri 2-(1*H*-1,2,4-triazol-3-iltiyo)-N-(6-(alkil/ariloksi) benzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamit türevi bileşiğin antikonvülsan aktiviteleri referans bileşik olarak karbamazepin ve valproik asit kullanılarak subkütan pentilentetrazol ve maksimal elektroşok testleri ile incelenmiştir. Her iki test sonucu değerlendirildiğinde,

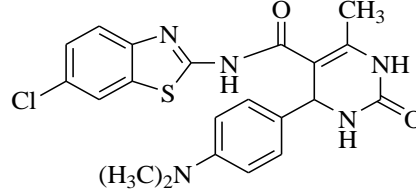
benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumunda 3-/4-florobenziloksi grubu taşıyan bileşiklerin referans bileşiklere göre daha güçlü antikonvülsan aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (36) (Şekil 2.112).



R: 3-/4-fluorobenziloksi

**Şekil 2.112.** 2-(1H-1,2,4-Triazol-3-iltiyo)-N-(6-(ariloksi)benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit türevleri.

Raju ve Nadendla (221), sentezini gerçekleştirdikleri N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-4-(süstitüefenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksamit türevlerinin antikonvülsan aktivitelerini fenitoin ile karşılaştırarak incelemiş ve en yüksek aktivitenin fenil halkasının 4 numaralı konumunda dimetilamino grubu taşıyan türevde görüldüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2.113).



**Şekil 2.113.** N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-metil-2-okso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-karboksamit.

## 2.2. Alzheimer Hastalığı ve Anti-Alzheimer İlaçlar

Alzheimer, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, merkezi sinir sisteminin çeşitli kısımlarında geri dönüşümsüz nöron ve sinaps kayıpları ile ortaya çıkan; hafıza ve bilişsel işlevlerde azalma, düşünme ve yorumlamada meydana gelen zorluklar gibi çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (222, 223)

Ünlü alman psikiyatristi ve nöropatoloğu *Alois Alzheimer* (14 Haziran 1864- 19 Aralık 1915) Frankfurt'ta çalıştığı dönemde 1901 yılında 51 yaşındaki *Auguste Deter*

isimli kadın hasta ile karşılaşmıştır. Şiddetli bellek problemleri olan ve günlük yaşantısını bireysel olarak devam ettiremeyecek durumda olan hastanın semptomlarına ilerleyen zamanlarda halusinasyonlar ve diğer kognitif fonksiyon bozukluklar eklenmiştir. Hastanın 1906 yılında vefat etmesinin ardından Alzheimer, postmortem çalışmalar gerçekleştirilerek hastanın beyinde çeşitli incelemeler yapmış, hastanın korteksinin normalden fazla incelendiğini ve beyinde iki anormal durum oluştuğunu keşfetmiştir. Bunlardan birinin yaşlıların beyinlerinde de saptanan senil plaklar, diğerinin ise o dönemlerde ilk defa kullanılan gümüş boya ile boyanan nörofibriler yumaklar olduğunu saptayan Alzheimer daha önce tanımlanmayan nörofibriler yumakların yeni bir hastalığa ait olabileceğini düşünmüştür. Alzheimer, 1906 yılında yapılan “Güney-Batı Alman Akıl Hastalıkları Uzmanları Kongresi”nde bu olguyu “serebral korteksin tuhaf bir hastalığı” adıyla sunmuştur. Alman psikiyatristi olan *Emil Kraepelin* ise 1910 yılında yayınlanan Klinik Psikiyatri kitabında bu olgu için “Alzheimer Hastalığı” terimini kullanmıştır (4, 5).

Hastalığın oluşumu ve ilerlemesinde yaş önemli bir risk faktörü olup, 65 yaş üzerindeki insanların %13’ünün Alzheimer hastası olduğu ve hastalığın bu yaştaki insanların ölüm sebepleri arasında beşinci sırada yer aldığı bildirilmiştir (224). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan raporda, hastalığın küresel popülasyonda yaygınlığının önümüzdeki yıllarda dört katına çıkması, 2050 yılına kadar ise 114 milyon insanın AH’na yakalanacağı ön görülmektedir. Bu durumun sosyal hayat üzerinde önemli bir etki göstereceği ve dünya çapında sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik yükü arttıracığı düşünülmektedir (225, 226).

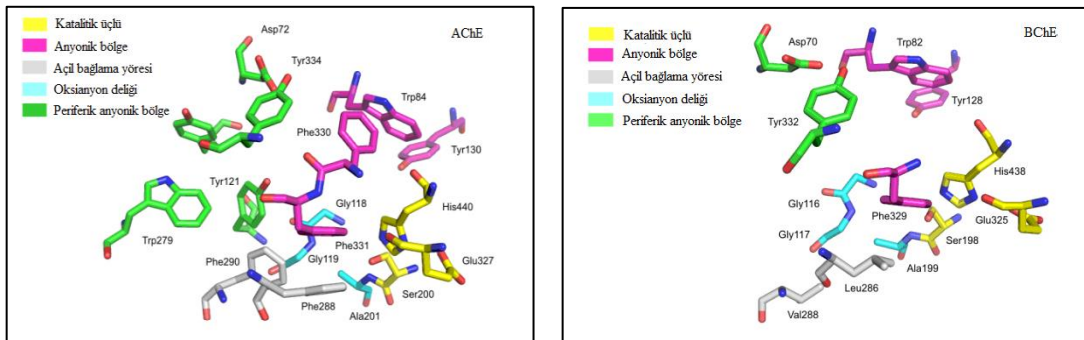
Hastalığın gelişiminde rol oynayan bir diğer önemli faktör genetikdir. APP, presenilin 1, presenilin 2 ve apolipoprotein E, AH ile ilgili genlerdir. Çeşitli çalışmalar sonucunda bu genlerde meydana gelen mutasyonların A $\beta$  oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir (227). AH’ya sebep olan diğer risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, *Down* sendromu ve bilinç kaybına neden olan kafa travmalarıdır (8).

AH’nın fizyopatolojisi incelendiğinde; A $\beta$  agregasyonu, tau proteini hiperfosforilasyonu, düşük kolinerjik nörotransmitter seviyesi, oksidatif stres, inflamasyon ve toksik metal iyonları gibi etkenlerin AH’ya sebep olduğu ortaya

konmuştur (228, 229). Bu bağlamda hastalığın etiyojisi ve patogenezinin açıklanması amacıyla bazı hipotezler öne sürülmektedir.

### Kolinerjik Sistem Hipotezi

Kolinerjik hipoteze göre; Alzheimer hastalarının beyinde önemli bir nörotransmitter olan asetilkolinin seviyesinde meydana gelen azalma, kolinerjik sistem bozukluğuna neden olarak ciddi hafıza ve öğrenme kayıpları ile sonuçlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminde, asetilkolinin hidrolizinden sorumlu AChE ve BChE olmak üzere 2 tip ChE enzimi bulunmaktadır. Beyinde 7. kromozomda kodlanan AChE ve 3. kromozomda kodlanan BChE, %65 oranında benzerlik gösteren bir amino asit dizilimine sahiptirler (230). Her iki enzimde de katalitik üçlü ve kolin bağlayıcı cepten oluşan aktivite bölgeleri yaklaşık 20 Å<sup>0</sup> derinlikte gömülüdür, ancak enzimler aromatik bölge, periferik anyonik bölge ve açıl bağlama yöresinin büyüklüğü bakımından farklılık gösterirler. En dikkat çekici farklılık ise; kataliz sırasında substratın açıl kısmının yerleştiği açıl bağlama yöresi ile ilgilidir. AChE kalıntıları Phe288 ve Phe290, BChE’da bulunan Leu286 ve Val288 ile yer değiştirirler. Bu durum daha hacimli ligand ve substratların enzime bağlanmasına ve hidrolize olanak sağlamaktadır. AChE’nin hidrolitik aktivitede daha etkin olduğu, BChE’nin ise AChE’nin aktivitesini düzenlemede kilit rol oynadığı bildirilmiştir (231). Bu bilgiler ışığında, yeni AChE ve BChE inhibitörleri geliştirilmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır (51, 55, 56, 192, 232-234) (Şekil 2.114).

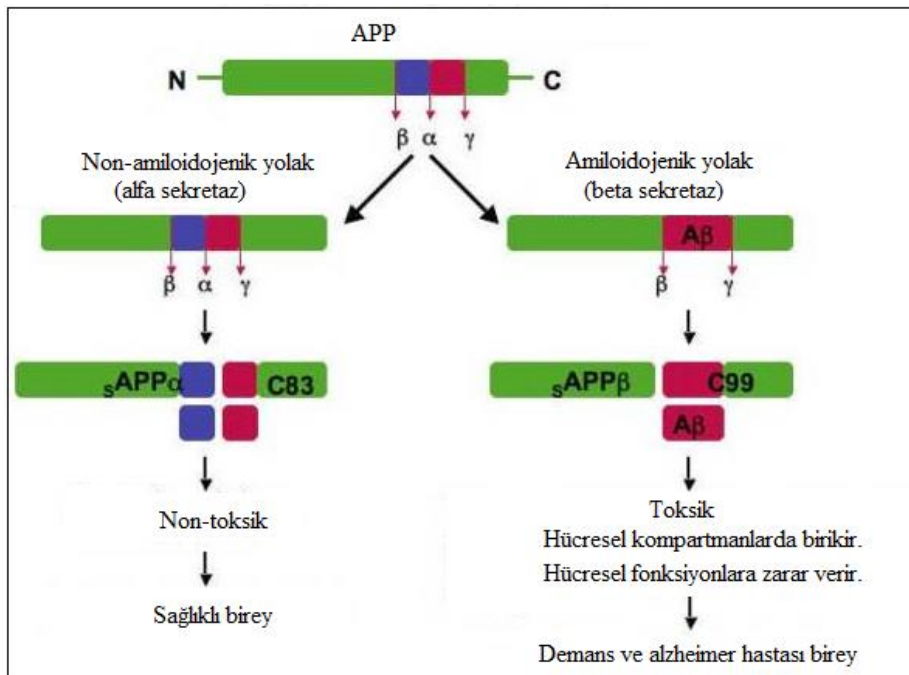


Şekil 2.114. AChE ve BChE enzimlerinin aktif bölgeleri (12).



### A $\beta$ Protein Hipotezi (Amiloid Şelale Hipotezi)

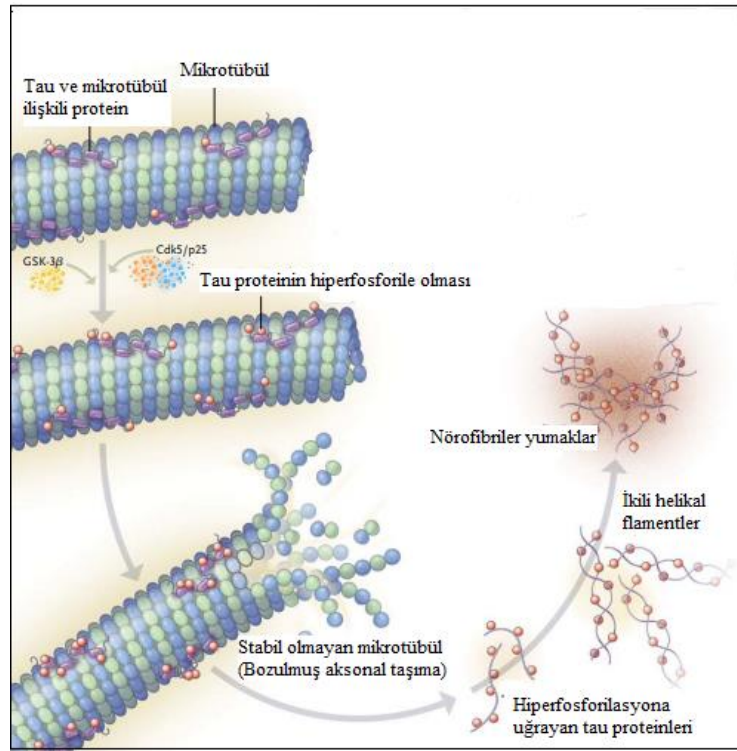
Hastalığın patolojik özelliklerinden biri de, A $\beta$  agregasyonu sonucu oluşan senil plakların varlığıdır. APP, hücre içinde bulunan karboksil ucu, membran içinde bulunan 28 aminoasitten oluşan bir kısım ve hücre dışında bulunan amino ucundan oluşmaktadır. A $\beta$  protein, bu 28 aminoasitlik bölgenin bir parçasıdır. APP, proteolitik yolla  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -sekretaz enzimleri ile üç farklı bölgeden parçalanarak metabolize olmakta ve bunun sonucunda çözünebilir küçük A $\beta$  proteinleri oluşmaktadır.  $\alpha$ -Sekretaz APP'yi A $\beta$  proteinlerin bulunduğu bölgenin tam ortasından parçalar ve zararsız küçük peptidler oluşur.  $\beta$ -Sekretaz APP'yi amino ucundan parçalar,  $\gamma$ -sekretaz karboksil ucundan parçalar. Bu işlemlerin sonucunda 40 veya 42 aminoasit uzunluğuna sahip A $\beta_{1-40}$  ve A $\beta_{1-42}$  proteinleri oluşur. Oluşan amiloid birikiminin %90' ı A $\beta_{1-40}$  olup, amiloid birikimine neden olan ana bileşen ve toksik ürün A $\beta_{1-42}$ 'dir (235, 236). A $\beta$  proteinleri beyinde birikerek agregatları oluşturur; bu agregatların hücre kompartmanlarında birikmesi sonucu sinir hücreleri hasar görür ve hücre ölümleri meydana gelir (237) (Şekil 2.115).



Şekil 2.115. APP'den A $\beta$  oluşumu (235).

## Tau Protein Hipotezi

AH'nda, A $\beta$  birikiminin yanı sıra hücre içinde nörofibriler yapıda kümelenmeler gözlenmektedir. Bu kümelenmeye fosforilasyon ve asetilasyon artışı gibi anormal değişimler gösteren tau proteininin neden olduğu bilinmektedir. Tau proteini, sinir hücrelerinin büyümesi ve gelişmesi için önemli olup, proteinin hiperfosforilasyona uğraması sonucu oluşan nörofibriler yumaklar, sinir hücrelerinin ölümüne ve nöron kaybına neden olmaktadır (238, 239) (Şekil 2.116).



**Şekil 2.116.** Hiperfosforilasyona uğramış ve mikrotübüllere karşı afinitesini kaybetmiş tau proteinleri (240).

## Oksidatif stres, inflamasyon ve toksik metal iyonları

Yaşlılık ile ilgili nörodejeneratif hastalıklarda serbest radikal miktarında meydana gelen artış, nöronların oksidatif hasara uğramasına, nöronal dejenerasyona ve hatta ölüme sebep olmaktadır. Serbest radikal üretiminin AH'nın gelişiminde önemli bir etken olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (241). Demir, çinko, bakır ve

alüminyum gibi geçiş metallerinin A $\beta$  peptidleri ile etkileşmesinin, oksidatif reaksiyonları katalize ederek nörotoksisite artışına yol açtığı bildirilmiştir (242). AH'ya neden olan bir diğer etken de nöroinflamasyondur. Nöroinflamasyonun, A $\beta$  birikimini ve nöron kaybını hızlandırdığı tespit edilmiştir (243).

### **Alzheimer Hastalığı'nda Tedavi Yaklaşımları**

AH'nın oluşum mekanizmasının oldukça karmaşık olması ve hastalığın nöropatolojisinde birçok faktörün yer alması, hastalığın tedavisinde değişik tedavi yaklaşımlarının araştırılmasını zorunlu kılmaktadır.

Beyindeki kolinerjik fonksiyonların düzenlenmesi, A $\beta$  oluşumu ve agregasyonunun inhibe edilmesi, tau protein oluşumunun azaltılması gibi hedefler AH'nda temel tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır. Bu yaklaşımların yanı sıra norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlerin eksikliklerin giderilmesi, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın önlenmesi ve nöroinflamasyonun azaltılması gibi tedavi yaklaşımları da bulunmaktadır (224).

### **Kolinesteraz İnhibitörleri**

Kolinerjik fonksiyon kaybı bilişsel ve davranış bozukluklarına neden olmaktadır. Kolinerjik fonksiyon kaybının sebep olduğu bu semptomlar, AChE inhibitörleri ya da muskarinik ve nikotinik asetilkolin reseptörleri gibi kolinerjik reseptör agonistleri ile düzenlenebilmektedir (244). Takrin, hafif-orta dereceli AH'nın tedavisinde kullanılmak üzere, FDA tarafından 1993 yılında onay alan ilk ChE inhibitörü ilaç olup, hepatotoksik yan etkileri bulunmaktadır. Donepezil, rivastigmin ve galantamin sırasıyla 1996, 2000 ve 2001 yıllarında FDA tarafından onay almış ChE inhibitörleridir (18).

Velnakrin, fizostigmin, eptastigmin, metrifonat AChE inhibitörü; sevimelin, milamelin, sabkomelin, talsaklidin, ksanomelin ve alvamelin ise muskarinik reseptör agonisti olarak etki gösteren bileşiklerdir (245, 246). CPC-201, AVP-786 ve oktahidroaminoakridin süksinat ise klinik çalışmaları devam eden ChE inhibitörleridir (247).

### **Anti amiloid Bileşikler**

Bu grupta bulunan ilaçlar, A $\beta$  oluşumu, agregasyonu ve nörotoksisitesinin engellenmesine yönelik tedavi stratejilerini hedeflemektedirler.

$\alpha$ -Sekretaz enziminin aktivasyonunun,  $\beta$ - ve  $\gamma$ -sekretaz enzimlerinin ise inhibisyonunun A $\beta$  agregat oluşumunu azalttığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesiyle A $\beta$  agregasyonu sonucu gelişen çeşitli patolojik durumların ortadan kaldırılabilceği bildirilmiştir (248). Bu amaçla,  $\beta$  sekretaz (CNP-520, AZD-3293, E-2609, JNJ-54861911, LY2811376, MK-8931) ve  $\gamma$  sekretaz inhibitörü (Semagacestat, avagacestat, begacestat, NIC5-15, CHF5074, E2012) olarak etki gösteren bazı bileşikler geliştirilmiştir (249, 250).

Öte yandan immunoterapinin A $\beta$  agregasyonunun engellenmesinde umut vadeden bir yaklaşım olduğu düşüncesiyle, son yıllarda AH'nın tedavisine yönelik aşı geliştirme çalışmaları önem kazanmıştır. Yapılan çalışmalar, beyinde A $\beta$  birikimi olan farelere uygulanan immunoterapi tedavisinin, beyindeki amiloid birikiminde dikkate değer bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (251). Aktif immünoterapi ile tedavi amacıyla lipozom yapısında bir aşı olan ACI-24 geliştirilmiştir (247).

A $\beta$  birikiminin pasif immunoterapi yoluyla azaltılması ise monoklonal antikorlar veya poliklonal immunoglobulinler ile yapılmaktadır. Aducanumab, bapineuzumab, solanezumab, gantenerumab, crenezumab, ponezumab, U-311, LY3002813, Lu-AF20513, SAR-228810, BAN-2401, MEDI-1814, KHK-6640, Lu-AF-20513, TTP-4000 bu şekilde etki göstermesi beklenen bazı monoklonal antikorlar olup gerek aktif gerekse pasif immunoterapi amacıyla geliştirilen bileşikler üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (224, 247).

Bu grupta bulunan bileşiklerin hedeflediği bir diğer yaklaşım ise, A $\beta$  agregat birikiminin yol açtığı senil plakların oluşumunu önlemeye yöneliktir. Bu amaçla tasarlanmış bir bileşik olan Tramiprosat üzerindeki klinik çalışmalar halen devam etmektedir (252).

### **Tau protein inhibitörleri**

AH'nın başlıca sebeplerinden biri de hiperfosforilasyona uğrayan tau

proteinlerinin agregasyonu sonucu nörofibril yumakların oluşmasıdır. Bu hiperfosforilasyon, hem mikrotübül stabilitesi ve sinir iletiminin azalmasına hem de proteinlerin agregasyonu sonucu toksik etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu sebeple, bu gruptaki bileşiklerin geliştirilmesinde tau proteinlerinin fosforilasyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi veya mikrotübül stabilizasyonunun sağlanmasına yönelik yaklaşımlar esas alınmıştır (224). TRx0237, metilen mavisi ve AZD-0530 yukarıda sözü edilen hedeflere yönelik olarak geliştirilen ve klinik çalışmaları devam eden bileşiklerdir. Ayrıca tau agregatlarının oluşumunu immunoterapi yoluyla inhibe etmek amacıyla geliştirilen ABBV-8E12, BIIB076, JNJ-63733657, LY3303560 ve AADvac-1 gibi monoklonal antikorlar üzerindeki klinik çalışmalar halen devam etmektedir (247).

### **Antioksidan Bileşikler**

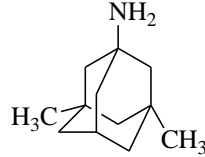
Birçok çalışmada, oksidatif hasarın AH'nın patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu bağlamda kullanılan antioksidan etkili bileşiklerin, nöronların dejenerasyonunu azaltarak veya önleyerek AH'nın semptomlarının azaltılmasına yönelik etki gösterdikleri bildirilmiştir. E ve C vitaminleri, lipoik asit,  $\beta$ -karoten, ubikinon, kurkumin, balık yağı, melatonin ve *Ginkgo biloba* gibi doğal antioksidanların AH'da koruyucu ve nörodejenerasyonu durdurucu etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (253). Benfotiamin ve STA-1 Alzheimer tedavisine yönelik olarak klinik çalışmaları devam eden antioksidan bileşiklerdir (247).

### **Antiinflamatuvar Bileşikler**

AH'da gözlenen nöroinflamasyonun A $\beta$  birikimini, AH gelişimini ve nöron kaybını hızlandırdığı tespit edilmiştir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların AH gelişimini durdurdukları ve AH'da gözlenen davranışsal bozuklukları düzelttikleri bildirilmiş olup, yeni bileşiklerin keşfine yönelik çalışmalar devam etmektedir (243). AAD-2004 ve GC-021109, klinik çalışmaları halen devam etmekte olan antiinflamatuvar bileşiklerdir (254).

AH'nda görülen diğer bir patolojik durum ise glutamat düzeylerinde meydana

gelen artıştır. Glutamat düzeylerindeki artışın öğrenme ve hafıza üzerinde etkili olduğu düşünülen NMDA reseptörlerinin kısmi depolarizasyonuna neden olarak nöronal fonksiyonel bozukluklarına yol açtıkları bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında geliştirilen NMDA reseptör antagonist etkili memantin, FDA tarafından onaylanmış orta-ileri seviyedeki AH'nın tedavisi için kullanılan bir ilaçtır (255) (Şekil 2.117).



**Şekil 2.117.** NMDA reseptör antagonisti memantin.

AH'nın erken evrede tanısının zor olması sebebiyle hem tanı hem de tedaviyi hedef alan çalışmalar hastalığın seyri için önem taşımaktadır. AH'nın patolojisinde önemli bir bulgu olan A $\beta$  plakların PET, SPECT gibi çeşitli görüntüleme teknikleri ile izlenmesi, hastalığın erken teşhisinde ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu görüntüleme tekniklerinde kullanılmak üzere A $\beta$  plaklarına yüksek afinite göstermesi istenen radyodiyagnostik bileşikler geliştirilmesine yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu amaçla kullanılan benzotiyazol türevi bir boya olan ThT'nin, histolojik örneklerdeki A $\beta$  birikimleri için floresan mikroskop belirteci olarak kullanılabileceği ilk kez 1959 yılında Vassar ve Culling tarafından ortaya konmuştur. Araştırmacılar, ThT'nin, A $\beta$  plaklarına seçici olarak lokalize olduğunu ve böylece floresan parlaklığında önemli bir artışa yol açtığını bildirmişlerdir. Bu çalışmadan 30 yıl sonra, Naiki ve ark. (256) fibril konsantrasyonu ve emisyon yoğunluğu arasındaki anlamlı doğrusallık ile ThT'nin floresans emisyonunu spektrofotometrik olarak tespit ederek A $\beta$  fibrillerinin miktarını *in vitro* şartlarda belirlemişlerdir. ThT, o zamandan beri A $\beta$  fibrillerin oluşumunu hem *in vivo* hem de *in vitro* seçici olarak tanımlamak ve analiz etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (61).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmalarımızda kullanılan 1-(4-florobenzil)piperazin “*Alfa Aesar*”, susuz potasyum karbonat “*Fluka*”, *o*-aminotiyofenol “*Merck*”, 4-florobenzaldehit, 1-metilpiperazin, 1-etilpiperazin, 1-asetilpiperazin, 1-sikloheksilpiperazin, 4-(2-metoksifenil)piperazin, 4-(3-metoksifenil)piperazin, 4-(3-klorofenil)piperazin, 4-benzilpiperazin, 4-(3-metilbenzil)piperazin, 4-(3-klorobenzil)piperazin, 1*H*-pirazol, 1*H*-imidazol, 1*H*-1,2,4-triazol ve 1*H*-benzimidazol “*Sigma-Aldrich*” firmasından temin edilmiştir.

##### 3.1.2. Genel Sentez Yöntemleri

##### 4-Süstitüebenzaldehit Türevleri

20 mmol uygun amin türevi ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehidin (% 98) 20 mL DMSO içindeki çözeltisine 3,04 g (22 mmol) susuz potasyum karbonat eklenir. Ultrasonik banyoda jel haline gelinceye kadar karıştırılır. Takiben karışımın sıcaklığı 140 °C’ ye çıkarılır ve geri çeviren soğutucu altında bir saat daha karıştırılır. Bu süre sonunda sıcaklık 60 °C’ ye düşürülür ve karışım 400 mL buzlu distile suya dökülür. Oluşan ürün katı ya da yarı katı formda olabilmektedir. Katı halinde çöken ürün süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır. Yarı katı formda oluşan ürün ise uygun bir çözücü sistemi ile ekstre edilir, bu işlemi takiben çözücü alçak basınç altında uçurularak madde kazanılır.

##### 2-(4-Süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol Türevleri

0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ile 2 mmol 4-süstitüebenzaldehit 10 mL DMSO içinde geri çeviren soğutucu altında 140 °C’de üç saat boyunca ısıtılır.

Karışım 100 mL buzlu distile suya dökülür. Çöken katı süzülerek alınır, kurutulmasını takiben uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırılır.

### 3.1.3. Analitik Yöntemler

#### Erime Derecesi Tayini

Sentezi yapılan bileşiklerimizin erime dereceleri “*Stuart SMP20 Melting Point Apparatus*” erime derecesi tayin cihazı ile belirlenmiştir. Verilen erime dereceleri düzeltilme yapılmamış değerlerdir.

#### İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

##### *Materyal*

**Plaklar:** Kiesegel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*) hazır plaklar kullanılmıştır.

**Çözücü Sistemleri:** Bileşiklerin kromatografik kontrolleri aşağıda verilen çözücü sistemleri ile yapılmıştır:

S-1: Kloroform: Metanol (95:5)

S-2: Benzen: Aseton (15:85)

S-3: Benzen: Aseton (85:15)

S-4: Etil asetat: n-Hekzan (80:20)

S-5: Etil asetat: n-Hekzan (30:70)

S-6: Kloroform: Metanol (60:40)

##### *Yöntem*

**Sürüklenme Şartları:** Kromatografi kuvvetleri çözücü sistemleri eklendikten sonra kapakları kapatılıp, çözücü buharıyla doymuluklarının sağlanabilmesi için oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. İTK plaklarına sentezlenen ürünler ile bu ürünlerin sentezi için kullanılmış olan başlangıç maddelerinin uygun çözücülerde hazırlanmış çözeltileri cam kılcallar ile tatbik edilmiş, 25 °C’de 10 cm’lik sürüklenme sonrasında R<sub>f</sub> değerleri hesaplanmıştır.



**Lekelerin Belirlenmesi:** Kromatogramda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekeler 254 nm ve 366 nm’de UV ışığında belirlenmiştir.

### **Spektrofotometrik Kontroller**

#### ***IR Spektrumları***

Sentezi yapılan bileşiklerin IR spektrumları, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda, “*Perkin Elmer FT-IR System Spectrum BX*” spektrofotometresinde “Azaltılmış Toplam Yansıma” (ATR) aparatı (*MIRacle™ PIKE Technologies*, çinko selenit (ZnSe) kristal) yardımıyla 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*” spektrometre cihazı ile dimetilsülfoksit (DMSO-d<sub>6</sub>, *Merck*) veya kloroform (CDCl<sub>3</sub>, *Merck*) içinde alınmış,  $\delta$  (ppm) skalasında değerlendirilmiş, *J* değerleri Hz cinsinden verilmiştir.

#### ***Kütle Spektrumları***

Sentezi yapılan bileşiklerin kütle spektrumları Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’nda ESI yöntemi ile “*Micromass ZQ LC-MS Spectrometer*” cihazı ve “*Mass Lynx*” yazılımı kullanılarak alınmıştır.

#### ***Elementel Analizler***

Bileşiklerin karbon, hidrojen, azot ve kükürt elementlerinin analizi Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı’nda “*Leco CHNS-932 Analyzer*” cihazı kullanılarak yapılmıştır.

## 3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

### 3.2.1. Materyal

Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan 5,5'-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) “*Calbiochem*”, insan rekombinant AChE (1000 U/mg protein) ve at serumundan elde edilen BChE (1000 U/mg protein), A $\beta$ <sub>1-40</sub> ve A $\beta$ <sub>1-42</sub> proteinleri ile aktivite çalışmalarında kullanılan diğer bileşikler “*Sigma-Aldrich*” firmasından temin edilmiştir.

### 3.2.2. A $\beta$ Fibril İnhibisyon Tayin Yöntemi

Sentezi yapılan bileşiklerin A $\beta$  Fibrilleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri ThT Floresans Yöntemi ile tayin edilmiştir.

#### Fibrillerin Hazırlanışı

Ticari olarak elde edilen peptidler % 0,02’lik amonyak içinde çözüldükten sonra 10  $\mu$ L peptid, 120  $\mu$ L NaCl, 600  $\mu$ L fosfat tamponu ve 470  $\mu$ L H<sub>2</sub>O içeren reaksiyon ortamı hazırlanmıştır. Bu karışım 37 °C’ de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve fibril oluşumu fluorimetrik olarak takip edilmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin fibril (A $\beta$ <sub>1-40</sub>, A $\beta$ <sub>1-42</sub>) üzerindeki inhibitör aktivitelerini değerlendirebilmek için, fibril oluşturma aşamasında inkübasyon yapılırken incelenecek bileşikler ortama eklenmiş ve fibril oluşumu üzerindeki etkileri gözlenmiştir (257).

#### Fibril oluşum inhibisyonunun gösterilmesi :

ThT’nin tam olarak açıklanamayan bir mekanizma ile A $\beta$  peptit oligomerlerine ya da fibrillerine bağlandığı bildirilmektedir. İnkübe edilmiş A $\beta$  peptit solüsyonu, ThT ile muamele edilip ölçüldüğünde beklenen dalga boyunda tipik bir floresans görülmektedir. Bu amaçla 100  $\mu$ L inkübe edilmiş fibril, 850  $\mu$ L glisin/sodyum hidroksit/50  $\mu$ L ThT ile karıştırılıp 448 nm eksitasyon ve 490 nm emisyon dalga boylarında floresans şiddeti ölçülmüştür. Kontrol örneğinin ThT varlığındaki floresans

şiddeti standart alınarak; referans bileşik olan donepezil ve sentezi yapılan bileşikler ile inkübe edilen örneklerin ThT varlığındaki floresans şiddeti karşılaştırılmıştır. 48 saat boyunca inhibitörlerle inkübe edilen fibrillerin verdiği floresans şiddetlerinde zamanla azalma olduğu gözlenmiştir. Bu azalma, bileşiklerin fibril oluşumu üzerinde yaptıkları inhibitör aktivitenin bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (258).

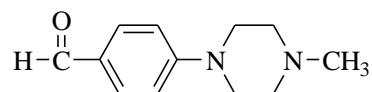
### **3.2.3. Kolinesteraz Aktivite Tayin Yöntemi**

Sentezi yapılan bileşiklerin AChE-BChE enzim aktiviteleri *Ellman* yöntemine göre tayin edilmiştir (259). Yöntem, enzimin etkisiyle bütiriltiyokolin veya asetiltiyokolinden açığa çıkan tiyokolinin DTNB ile reaksiyona sokulması ve oluşan 5-tiyo-2-nitrobenzoat iyonunun absorpsiyonunun ölçülmesi esasına dayanır. Aktivite ölçümleri 25 °C'de substrat olarak 0,5 mM bütiriltiyokolin veya asetiltiyokolin, 0,125 mM DTNB içeren 100 mM 3-(N-morfolino)-propansülfonik asit (pH 8,0) ortamında gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler enzim eklenerek başlatılmış, Peltier donanımlı Shimadzu 1601 PC spektrofotometresinde, 412 nm'deki absorpsiyon artışı üzerinden izlenmiştir. Deneysel bulguların karşılaştırılması için referans bileşik olarak donepezil kullanılmıştır (260).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Kimyasal Çalışmalar

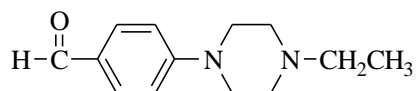
#### 4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit (Bileşik 1a)



2,00 g (20 mmol) 1-metilpiperazin (% 99) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,20 g (% 78,43).

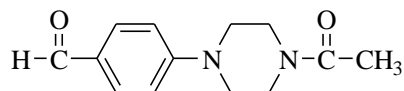
Erime derecesi 61 °C'dir. (Lit E.d.: 58-60 °C (261)).

#### 4-(4-Etilpiperazin-1-il)benzaldehit (Bileşik 1b)



2,33 g (20 mmol) 1-etilpiperazin (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiştir. Etil asetat ile ekstre edilerek saflaştırılmış olup yarı katı bir bileşiktir. Verim: 3,15 g (% 72,24).

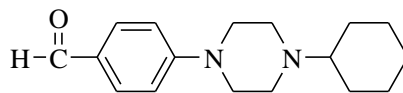
#### 4-(4-Asetilpiperazin-1-il)benzaldehit (Bileşik 1c)



2,56 g (20 mmol) 1-asetilpiperazin (% 99) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,30 g (% 71,12).

Erime derecesi 85 °C'dir.

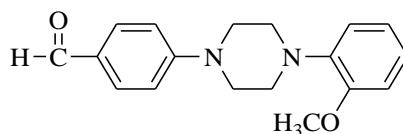
#### 4-(4-Sikloheksilpiperazin-1-il)benzaldehit (Bileşik 1d)



3,36 g (20 mmol) 1-sikloheksilpiperazin (% 97) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,20 g (% 77,20).

Erime derecesi 87 °C'dir.

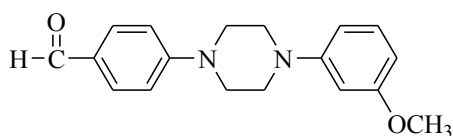
#### 4-[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1e)



3,92 g (20 mmol) 1-(2-metoksifenil)piperazin (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,30 g (% 72,63).

Erime derecesi 95 °C'dir.

#### 4-[4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1f)



3,92 g (20 mmol) 1-(3-metoksifenil)piperazin (% 95) ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,20 g (% 70,91).

Sarı renkte bir bileşik olup, erime derecesi 86 °C'dir.

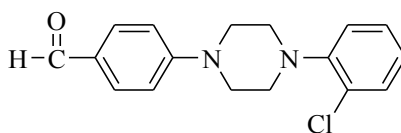
IR spektrumunda; 3014 (C-H gerilim, aromatik), 2874, 2616 (C-H gerilim, alifatik), 2828, 2753 (C-H gerilim, aldehit), 1690 (C=O gerilim, aldehit), 1592, 1577,

1512 (C=C gerilim), 1207 (C-N gerilim), 1037 (C-O gerilim), 825 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 767 (C-H bükülme, 1,3-disübstitüebenzen)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  3,26-3,30 (4H; m; piperazin protonları); 3,52-3,56 (4H; m; piperazin protonları); 3,72 (3H; s;  $-\text{OCH}_3$ ); 6,40 (1H; dd;  $H_4''$ ;  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=2,0$  Hz); 6,50 (1H; s;  $H_2''$ ); 6,57 (1H; dd;  $H_6''$ ;  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=1,2$  Hz); 7,08-7,15 (3H; m;  $H_5''$ ,  $H_3'$ ,  $H_5'$ ); 7,73 (2H; d;  $H_2'$ ,  $H_6'$ ;  $J=8,8$  Hz); 9,73 (1H; s;  $-\text{CHO}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 319  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 297  $[\text{M}+\text{H}]^+$  'de pikler görülür.

#### 4-[4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1g)



4,75 g (20 mmol) 1-(2-klorofenil)piperazin hidroklorür (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehyitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,68 g (% 77,97).

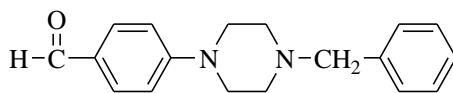
Sarı renkte bir bileşik olup, erime derecesi 131  $^{\circ}\text{C}$ 'dir.

IR spektrumunda; 3001 (C-H gerilim, aromatik), 2837, 2737 (C-H gerilim, aldehit), 1657 (C=O gerilim, aldehit), 1601, 1560, 1519 (C=C gerilim), 1224 (C-N gerilim), 819 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 759 (C-H bükülme, 1,2-disübstitüebenzen)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz);  $\delta$  3,09-3,14 (4H; m; piperazin protonları); 3,53-3,58 (4H; m; piperazin protonları); 7,06-7,18 (3H; m;  $H_4''$ ,  $H_3'$ ,  $H_5'$ ); 7,20 (1H; dd;  $H_6''$ ;  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=1,2$  Hz); 7,32 (1H; td;  $H_5''$ ;  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=1,2$  Hz); 7,44 (1H; dd;  $H_3''$ ;  $J_1=8,0$  Hz,  $J_2=1,2$  Hz); 7,74 (2H; d;  $H_2'$ ,  $H_6'$ ;  $J=8,8$  Hz); 9,74 (1H; s;  $-\text{CHO}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 301  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 303  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ , 323  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 325  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$  'te pikler görülür.

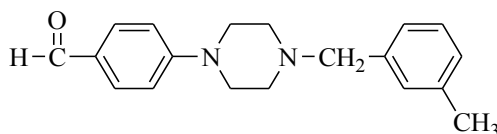
#### 4-(4-Benzilpiperazin-1-il)benzaldehit (Bileşik 1h)



3,59 g (20 mmol) 1-benzilpiperazin (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehyitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, etanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,7 g (% 83,92).

Erime derecesi 90 °C'dir.

#### 4-[4-(3-Metilbenzil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1i)



3,91 g (20 mmol) 1-(3-metilbenzil)piperazin (% 97) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehyitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,48 g (% 76,15).

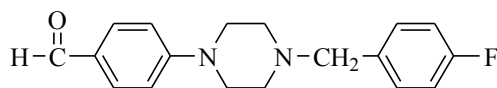
Sarı renkte bir bileşik olup, erime derecesi 96 °C'dir.

IR spektrumunda; 3048 (C-H gerilim, aromatik), 2815 (C-H gerilim, aldehit), 1671 (C=O gerilim, aldehit), 1594, 1519, 1507 (C=C gerilim), 1222 (C-N gerilim), 817 (C-H bükülme, 1,4-disüstitüebenzen), 777 (C-H bükülme, 1,3-disüstitüebenzen)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,29 (3H; s; -CH<sub>3</sub>); 2,45-2,50 (4H; m; piperazin protonları); 3,36-3,38 (4H; m; piperazin protonları); 3,46 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-); 7,00-7,13 (5H; m;  $H_3'$ ,  $H_5'$ ,  $H_2''$ ,  $H_4''$ ,  $H_6''$ ); 7,21 (1H; t;  $H_5''$ ; 7,2 Hz); 7,69 (2H; d;  $H_2'$ ,  $H_6'$ ;  $J=9,2$  Hz); 9,70 (1H; s; -CHO) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 317 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 295 [M+H]<sup>+</sup> 'te pikler görülür.

#### 4-[4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1j)



4,00 g (20 mmol) 1-(4-florobenzil)piperazin (% 97) ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehyitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,85 g (% 81,13).

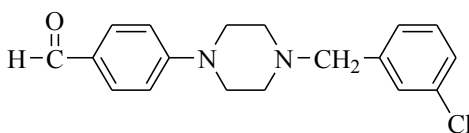
Sarı renkte bir bileşik olup, erime derecesi 85 °C'dir.

IR spektrumunda; 2989, 2947 (C-H gerilim, alifatik), 2833 (C-H gerilim, aldehit), 1669 (C=O gerilim, aldehit), 1598, 1563, 1507 (C=C gerilim), 1215 (C-N gerilim), 837, 804 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,46-2,50 (4H; m; piperazin protonları, DMSO); 3,36-3,40 (4H; m; piperazin protonları); 3,50 (2H; s;  $-\text{CH}_2-$ ); 7,02 (2H; d;  $H_3'$ ,  $H_5'$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,13-7,18 (2H; m;  $H_3''$ ,  $H_5''$ ); 7,34-7,38 (2H; m;  $H_2''$ ,  $H_6''$ ); 7,69 (2H; d;  $H_2'$ ,  $H_6'$ ;  $J= 8,0$  Hz) ; 9,70 (1H; s;  $-\text{CHO}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 321  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 299  $[\text{M}+\text{H}]^+$  'da pikler görülür.

#### 4-[4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il]benzaldehit (Bileşik 1k)



4,34 g (20 mmol) 1-(3-klorobenzil)piperazin (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-florobenzaldehyitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiştir. Etil asetat ile ekstre edilerek saflaştırılmıştır. Verim: 4,78 g (% 76,09).

Bordo renkte yarı katı bir bileşiktir.

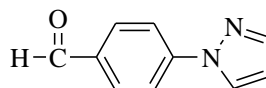
IR spektrumunda; 3009 (C-H gerilim, aromatik), 2812 (C-H gerilim, aldehit), 1684 (C=O gerilim, aldehit), 1594, 1561, 1519 (C=C gerilim), 1221 (C-N gerilim), 817 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen), 778 (C-H bükülme, 1,3-disübstitübenzen)  $\text{cm}^{-1}$  de pikler görülür.



$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,45-2,50 (4H; m; piperazin protonları); 3,35-3,39 (4H; m; piperazin protonları); 3,51 (2H; s;  $-\text{CH}_2-$ ); 7,01 (2H; d;  $H_3, H_5$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,28-7,38 (4H; m;  $H_2, H_4-H_6$ ); 7,70 (2H; d;  $H_2, H_6$ ;  $J= 8,4$  Hz) ; 9,71 (1H; s;  $-\text{CHO}$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 315  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (temel pik, %100), 317  $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ , 337  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 339  $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$  'de pikler görülür.

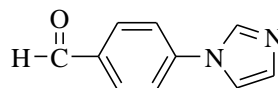
#### 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehit (Bileşik 1l)



1,36 g (20 mmol) 1*H*-pirazol (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2,78 g (% 80,81).

Erime derecesi 87 °C'dir.

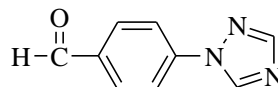
#### 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzaldehit (Bileşik 1m)



1,36 g (20 mmol) 1*H*-imidazol (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2,60 g (% 75,58).

Erime derecesi 138 °C'dir. (Lit E.d.: 139-140 °C (262))

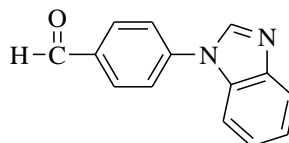
#### 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehit (Bileşik 1n)



1,38 g (20 mmol) 1*H*-1,2,4-triazol (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 2,80 g (% 81,39).

Erime derecesi 140 °C'dir. (Lit E.d.: 146-147 °C (263))

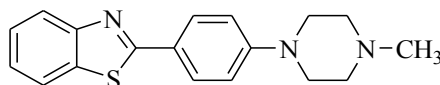
#### 4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzaldehit (Bileşik 1o)



2,36 g (20 mmol) 1*H*-benzimidazol (% 98) ve 2,53 g (20 mmol) 4-floro benzaldehitten (% 98) hareketle genel sentez yöntemine göre sentez edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 3,20 g (% 72,72).

Erime derecesi 140 °C'dir.

#### 2-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 2a)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,40 g (2 mmol) 4-(4-metil piperazin-1-il)benzaldehitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,48 g (% 77,63).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 207 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroform, etil asetat ve asetonunda soğukta, metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,20; 0,25 ve 0,50'dir.

IR spektrumunda; 3049 (C-H gerilim, aromatik), 2950, 2878, 2797 (C-H gerilim, alifatik), 1603, 1589, 1478, 1437, 1422 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1224 (C-N gerilim), 827 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 745 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 2,21 (3H; s; -CH<sub>3</sub>); 2,42-2,44 (4H; m; piperazin protonları); 3,27-3,30 (4H; m; piperazin protonları); 7,04 (2H; d; H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>; J= 7,2 Hz); 7,36 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>=8,0 Hz, J<sub>2</sub>=1,2 Hz ); 7,46 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 8,0 Hz, J<sub>2</sub>=1,2 Hz); 7,87-7,94 (3H; m; H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>); 8,03 (1H; d; H<sub>7</sub>; J= 8,0 Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

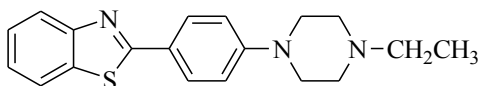
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 46,09 (-CH<sub>3</sub>); 47,78 ve 54,79 (piperazin karbonları); 114,81; 121,41; 122,54; 124,10; 124,48; 126,07; 128,77; 134,68; 152,89; 154,32; 168,21 (C-3',5', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-2',6', C-7a, C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 332 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 310 [M+H]<sup>+</sup> 'da pikler görülür.

Analiz : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S (M.A. : 309,13 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S   |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| Hesaplanan : | 69,87 | 6,19 | 13,58 | 10,36 |
| Bulunan :    | 69,12 | 6,20 | 13,39 | 10,42 |

## 2-[4-(4-Etilpiperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2b)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,43 g (2 mmol) 4-(4-etil piperazin-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,49 g (% 75,81).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 215 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroform, etil asetat ve asetonunda soğukta, metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-6 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,27; 0,35 ve 0,61'dir.

IR spektrumunda; 3051 (C-H gerilim, aromatik), 2979, 2943, 2805, 2767 (C-H gerilim, alifatik), 1602, 1589, 1478, 1436, 1423 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1223 (C-N

gerilim), 823 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 758 (C-S gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  1,02 (3H; t;  $-\text{CH}_3$ ); 2,36 (2H; q;  $-\text{CH}_2-$ ); 2,47-2,50 (4H; m; piperazin protonları, DMSO); 3,28-3,30 (4H; m; piperazin protonları); 7,04 (2H; d;  $H_3, H_5$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,36 (1H; td;  $H_6$ ;  $J_1= 7,6$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,46 (1H; t;  $H_5$ ;  $J_1= 8,0$  Hz); 7,87-7,94 (3H; m;  $H_4, H_2, H_6$ ); 8,03 (1H; d;  $H_7$ ;  $J= 8,0$  Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

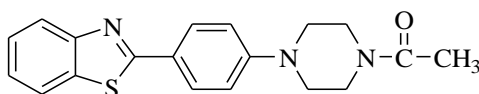
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 11,94 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 47,82 (piperazin karbonları); 52,33 ( $\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ); 52,54 (piperazin karbonları); 114,75; 121,41; 122,53; 124,03; 124,46; 126,06; 128,76; 134,68; 152,95; 154,33; 168,24 (C-3',5', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-2',6', C-7a, C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 346  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$  'te pikler görülür.

Analiz :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$  (M.A. : 323,15 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 70,55 | 6,54 | 12,99 | 9,91 |
| Bulunan :    | 70,29 | 6,76 | 12,86 | 9,69 |

## 2-[4-(4-Asetilpiperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2c)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,46 g (2 mmol) 4-(4-asetil piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, DMF:su (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,48 g (% 71,26).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 292  $^{\circ}\text{C}$ 'dir. Su, etanol, etil asetat ve n-hekzanda çözünmez. Kloroform ve DMF' te sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0,56; 0,60 ve 0,23'tür.

IR spektrumunda; 3053 (C-H gerilim, aromatik), 2994, 2840 (C-H gerilim, alifatik), 1650 (C=O gerilim), 1600, 1479, 1434, 1424 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1219 (C-N gerilim), 820 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 773 (C-S gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

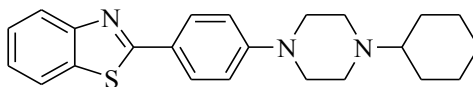
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,04 (3H; s; -CO-CH<sub>3</sub>); 3,24-3,38 (4H; m; piperazin protonları); 3,58-3,62 (4H; m; piperazin protonları); 7,07 (2H; d;  $H_3, H_5$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,37 (1H; t;  $H_6$ ;  $J= 7,2$  Hz); 7,48 (1H; t;  $H_5$ ;  $J= 7,2$  Hz); 7,91-7,95 (3H; m;  $H_4, H_2, H_6$ ); 8,04 (1H; d;  $H_7$ ;  $J= 7,6$  Hz ) ppm'de pikler görülmektedir.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 360 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 338 [M+H]<sup>+</sup> 'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS (M.A. : 337,12 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 67,63 | 5,68 | 12,45 | 9,50 |
| Bulunan :    | 67,50 | 5,79 | 12,58 | 9,29 |

### 2-[4-(4-Sikloheksilpiperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2d)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,54 g (2 mmol) 4-(4-sikloheksil piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,58 g (% 77,15).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 234 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroformda soğukta, asetonitril ve etil asetatta sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,35; 0,53 ve 0,30'dur.

IR spektrumunda; 2918, 2848 (C-H gerilim, alifatik), 1605, 1478, 1438, 1427 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1227 (C-N gerilim), 817 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 754 (C-S gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ 1,11-1,93 (10H; m; sikloheksil halkasına ait protonlar); 2,28-2,35 (1H; m; -N-CH-); 2,72-2,78 (4H; m; piperazin protonları); 3,30-3,36 (4H; m; piperazin protonları); 6,95 (2H; d; *H*<sub>3</sub>, *H*<sub>5</sub>; *J*= 8,0 Hz); 7,31 (1H; td; *H*<sub>6</sub>; *J*<sub>1</sub>= 8,0 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 7,44 (1H; td; *H*<sub>5</sub>; *J*<sub>1</sub>= 8,4 Hz, *J*<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 7,85 (1H; d; *H*<sub>4</sub>; *J*= 8,0 Hz ); 7,95-8,01 (3H; m; *H*<sub>7</sub>, *H*<sub>2</sub>, *H*<sub>6</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

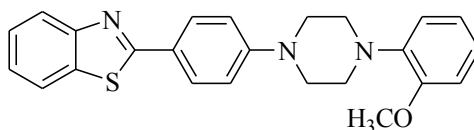
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 25,81; 26,26; 28,92; 63,55 (sikloheksil halkasına ait karbonlar); 48,27 ve 48,77 (piperazin karbonları); 114,69; 121,40; 122,52; 123,93; 124,44; 126,05; 128,76; 134,67; 153,05; 154,34; 168,30 (C-3',5', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-2',6', C-7a, C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 378 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 400 [M+Na]<sup>+</sup> de pikler görülür.

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S (M.A. : 377,19 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 73,17 | 7,21 | 11,13 | 8,49 |
| Bulunan :    | 73,15 | 7,10 | 11,17 | 8,46 |

### 2-[4-(4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 2e)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,59 g (2 mmol) 4-[4-(2-metoksi fenil)piperazin-1-il]benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,64 g (% 79,76).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 218 °C'dir Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroformda soğukta, aseton ve etil asetatıta sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3 ve S-5 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,87; 0,70 ve 0,45'tir.

IR spektrumunda; 3060 (C-H gerilim, aromatik), 2951, 2829 (C-H gerilim, alifatik), 1602, 1498, 1479, 1439, 1421 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1223 (C-N

gerilim), 1029 (C-O gerilim), 830 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 744 (C-H bükülme, 1,2-disübstitüebenzen), 730 (C-S gerilim)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  3,08-3,13 (4H; m; piperazin protonları); 3,42-3,46 (4H; m; piperazin protonları); 3,79 (3H; s;  $-\text{OCH}_3$ ); 6,86-6,99 (4H; m;  $H_{3''}$ - $H_{6''}$ ); 7,11 (2H; d;  $H_{3'}$ ,  $H_{5'}$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,36 (1H; td;  $H_6$ ;  $J_1= 7,6$  Hz,  $J_2= 0,8$  Hz); 7,47 (1H; td;  $H_5$ ;  $J_1= 7,6$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,91-7,95 (3H; m;  $H_4$ ,  $H_{2'}$ ,  $H_6$ ); 8,04 (1H; d;  $H_7$ ;  $J= 8,0$  Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

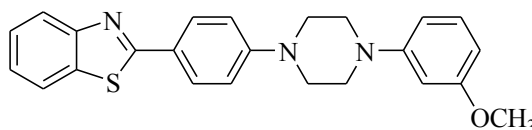
$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 48,21 ve 50,53 (piperazin karbonları); 55,45 ( $-\text{O-CH}_3$ ); 111,38; 114,91; 118,32; 121,08; 121,43; 122,55; 123,38; 124,18; 124,49; 126,08; 128,81; 134,69; 151,34; 152,31; 153,07; 154,31; 168,25 (C-3'', C-3',5', C-6'', C-5'', C-4, C-7, C-1', C-4'', C-6, C-5, C-2',6', C-7a, C-1'', C-2'', C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 424  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$  'de pikler görülür.

Analiz :  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$  (M.A. : 401,16 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 71,79 | 5,77 | 10,47 | 7,99 |
| Bulunan :    | 71,65 | 5,84 | 10,40 | 8,09 |

### 2-[4-(4-(3-Metoksifenil)piperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2f)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,59 g (2 mmol) 4-[4-(3-metoksi fenil)piperazin-1-il]benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroform:metanol (3:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,58 g (% 72,29).

Sarı renkte amorf toz bir bileşik olup, erime derecesi 248 °C'dir Su ve n-hekzanda çözünmez. Toluende soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3 ve S-5 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0,86; 0,69 ve 0,50'dir.

IR spektrumunda; 2975, 2880, 2837 (C-H gerilim, alifatik), 1602, 1479, 1434, 1425 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1224 (C-N gerilim), 1036 (C-O gerilim), 815 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen), 750 (C-S gerilim), 729 (C-H bükülme, 1,3-disübstitübenzen)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

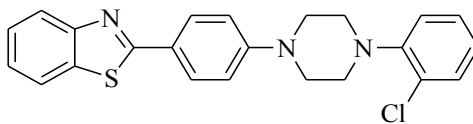
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  3,36 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,49 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,81 (3H; s;  $-\text{OCH}_3$ ); 6,46-6,64 (3H; m;  $H_2''$ ,  $H_4''$ ,  $H_6''$ ); 7,01 (2H; d;  $H_3$ ,  $H_5$ ;  $J= 8,4$  Hz); 7,21 (1H; t;  $H_5''$ ;  $J= 8,4$  Hz); 7,33 (1H; td;  $H_6$ ;  $J_1= 7,8$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,45 (1H; td;  $H_5$ ;  $J_1= 7,8$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,86 (1H; d;  $H_4$ ;  $J= 8,0$  Hz); 7,99-8,04 (3H; m;  $H_7$ ,  $H_2$ ,  $H_6$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 47,95 ve 49,12 (piperazin karbonları); 55,24 ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ); 102,97; 109,16; 115,05; 121,43; 122,57; 124,55; 126,12; 128,84; 129,95; 134,66; 152,75; 160,66; 168,14 (C-2'', C-4'',6'', C-3',5', C-4,1', C-7, C-6, C-5, C-2',6', C-5'', C-7a, C-4',1'', C-3a, 3'', C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 424  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (temel pik, %100), 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$  'de pikler görülür.

|            |   |      |       |      |
|------------|---|------|-------|------|
| Analiz     | : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ (M.A. : 401,16 g/mol) |      |       |      |
|            | % C   | % H  | % N   | % S  |
| Hesaplanan | : 71,79   | 5,77 | 10,47 | 7,99 |
| Bulunan    | : 71,39   | 5,95 | 10,28 | 7,78 |

### 2-[4-(4-(2-Klorofenil)piperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2g)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,6 g (2 mmol) 4-[4-(2-kloro fenil)piperazin-1-il]benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, kloroform ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,45 g (% 55,55).



Sarı renkte amorf toz bir bileşik olup, erime derecesi 238 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Toluende soğukta, kloroformda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-3 ve S-5 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,90; 0,84 ve 0,60'tır.

IR spektrumunda; 3069 (C-H gerilim, aromatik), 2975, 2883, 2819 (C-H gerilim, alifatik), 1603, 1588, 1477, 1438, 1420 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1224 (C-N gerilim), 834 (C-H bükülme, 1,4-disüstitüebenzen), 745 (C-S gerilim), 730 (C-H bükülme, 1,2-disüstitüebenzen) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ 3,22-3,26 (4H; m; piperazin protonları); 3,50-3,52 (4H; m; piperazin protonları); 6,99-7,10 (4H; m; H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>4''</sub>, H<sub>6''</sub>); 7,26 (1H; td; H<sub>5''</sub>, CHCl<sub>3</sub>; J<sub>1</sub>=7,6 Hz, J<sub>2</sub>=1,6 Hz); 7,33 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>=8,0 Hz, J<sub>2</sub>=1,2 Hz); 7,40 (1H; dd; H<sub>3''</sub>; J<sub>1</sub>=8,0 Hz, J<sub>2</sub>=1,6 Hz); 7,46 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 7,6 Hz, J<sub>2</sub>=1,6 Hz ); 7,86 (1H; d; H<sub>4</sub>; J= 7,6 Hz); 8,01-8,04 (3H; m; H<sub>7</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>6</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

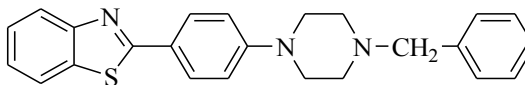
<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 48,32 ve 51,04 (piperazin karbonları); 115,04; 120,37; 121,43; 122,53; 124,07; 124,55; 126,13; 127,66; 128,84; 130,74; 134,60; 146,65; 146,89; 153,00; 168,22 (C-3',5', C-4'',6'', C-4, C-7, C-1',2'', C-6, C-5, C-5'', C-2',6', C-3'', C-7a, C-1'', C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 406 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 428 [M+Na]<sup>+</sup>'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S (M.A. : 405,11 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 68,05 | 4,97 | 10,35 | 7,90 |
| Bulunan :    | 68,23 | 4,83 | 10,51 | 7,91 |

## 2-[4-(4-Benzilpiperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2h)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,56 g (2 mmol) 4-(4-benzil piperazin-1-il)benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,55 g (% 71,39).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 221 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Kloroform ve etil asetatla soğukta, asetonla sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0,65; 0,80 ve 0,30'dur.

IR spektrumunda; 3058, 3023 (C-H gerilim, aromatik), 2886, 2830, 2786 (C-H gerilim, alifatik), 1606, 1477, 1436, 1425 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1251 (C-N gerilim), 817 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 745 (C-S gerilim), 731,699 (C-H bükülme, mono-sübstitüebenzen)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

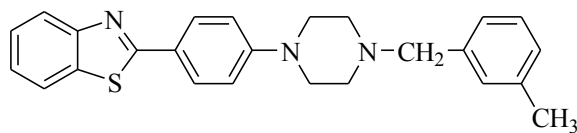
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz);  $\delta$  2,63 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,35 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,59 (2H; s;  $-\text{CH}_2-$ ); 6,94 (2H; d;  $H_3, H_5$ ;  $J= 9,2$  Hz); 7,26-7,36 (6H; m;  $H_6, H_2'', H_3'', H_4'', H_5'', H_6''$ ); 7,44 (1H; t;  $H_5$ ;  $J= 7,2$  Hz); 7,85 (1H; d;  $H_4$ ;  $J= 7,2$  Hz); 7,95-8,01 (3H; m;  $H_7, H_2', H_6'$ ) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 47,85 ve 52,77 (piperazin karbonları); 62,99 ( $-\text{CH}_2-$ ); 114,76; 121,41; 122,54; 123,99; 124,46; 126,06; 127,25; 128,33; 128,77; 129,19; 134,68; 153,01; 154,34; 168,27 (C-3',5', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-4'', C-3'',5'', C-2',6', C-2'',6'', C-7a, 1'', C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 386  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (temel pik, %100), 408  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  'de pikler görülür.

|            |  |      |       |      |
|------------|--|------|-------|------|
| Analiz     | : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$ (M.A. : 385,16 g/mol) |      |       |      |
|            | % C  | % H  | % N   | % S  |
| Hesaplanan | : 74,77  | 6,01 | 10,90 | 8,32 |
| Bulunan    | : 75,03  | 6,22 | 10,95 | 8,35 |

**2-[4-(4-(3-Metilbenzil)piperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2i)**



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,58 g (2 mmol) 4-[4-(3-metilbenzil)piperazin-1-il]benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,58 g (% 72,64).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 186 °C'dir. Su ve *n*-hekzanda çözünmez. Kloroform ve etil asetatda soğukta, asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde  $R_f$  değerleri sırasıyla 0,62; 0,76 ve 0,28'dir.

IR spektrumunda; 2918, 2845 (C-H gerilim, alifatik), 1606, 1478, 1437, 1426 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1249 (C-N gerilim), 816 (C-H bükülme, 1,4-disüstitübenzen), 756 (C-S gerilim), 729 (C-H bükülme, 1,3-disüstitübenzen)  $\text{cm}^{-1}$ 'de pikler görülür.

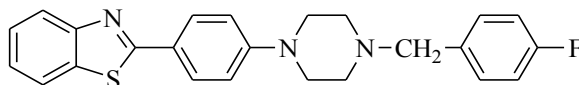
$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 400 MHz);  $\delta$  2,29 (3H; s; -CH<sub>3</sub>); 2,47-2,51 (4H; m; piperazin protonları, DMSO); 3,28-3,32 (4H; m; piperazin protonları); 3,47 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-); 7,01-7,13 (5H; m;  $H_3$ ,  $H_5$ ,  $H_2''$ ,  $H_4''$ ,  $H_6''$ ); 7,20 (1H; t;  $H_5'$ ;  $J= 7,2$  Hz); 7,35 (1H; td;  $H_6$ ;  $J_1= 8,4$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,46 (1H; td;  $H_5$ ;  $J_1= 8$  Hz,  $J_2= 1,2$  Hz); 7,88 (2H; d;  $H_2$ ,  $H_6$ ;  $J= 8,8$  Hz); 7,94 (1H; d;  $H_4$ ;  $J= 7,6$  Hz); 8,02 (1H; d;  $H_7$ ;  $J= 7,6$  Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 21,40 (Ar-CH<sub>3</sub>); 47,81 ve 52,81 (piperazin karbonları); 63,02 (-CH<sub>2</sub>-); 114,74; 121,40; 122,53; 123,96; 124,45; 126,05; 126,30; 127,99; 128,19; 128,76; 129,94; 134,68; 137,95; 153,01; 154,33; 168,27 (C-3',5', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-6'', C-4'', C-5'', C-2',6', C-2'', C-7a, 1'', C-3'', C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>);  $m/e$  400 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 422 [M+Na]<sup>+</sup>'de pikler görülür.

|            |  |      |       |      |
|------------|--|------|-------|------|
| Analiz     | : C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> S (M.A. : 399,18 g/mol) |      |       |      |
|            | % C  | % H  | % N   | % S  |
| Hesaplanan | : 75,15  | 6,31 | 10,52 | 8,03 |
| Bulunan    | : 75,04  | 6,24 | 10,53 | 8,13 |

### 2-[4-(4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2j)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,59 g (2 mmol) 4-[4-(4-florobenzil)piperazin-1-il]benzaldehyitten hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,55 g (% 68,21).

Sarı renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 216 °C'dir. Su ve *n*-heksanda çözünmez. Kloroform ve etil asetatda soğukta, asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,64; 0,78 ve 0,30'dur.

IR spektrumunda; 2841 (C-H gerilim, alifatik), 1602, 1507, 1477, 1436, 1424 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1249 (C-N gerilim), 817, 806 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen), 755 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

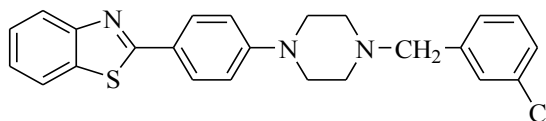
<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ 2,60 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,34 (4H; yayvan s; piperazin protonları); 3,54 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-); 6,93-7,04 (4H; m; H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>5'</sub>); 7,30-7,36 (3H; m; H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6'</sub>); 7,44 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 7,6 Hz, J<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 7,85 (1H; d; H<sub>4</sub>; J= 7,6 Hz); 7,94-8,20 (3H; m; H<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 47,81 ve 52,66 (piperazin karbonları); 62,10 (-CH<sub>2</sub>-); 114,81; 115,15; 121,41; 122,54; 124,09; 124,48; 126,07; 128,77; 130,66; 134,67; 152,93; 154,32; 160,92; 163,35; 168,22 (C-3',5', C-3'',5'', C-4, C-7, C-1', C-6, C-5, C-2',6', C-2'',6'', C-7a, C-1'', C-4', C-3a, C-4'', C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 404 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 426 [M+Na]<sup>+</sup> 'da pikler görülür.

|            |   |      |       |      |
|------------|---|------|-------|------|
| Analiz     | : C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> S (M.A. : 403,15 g/mol) |      |       |      |
|            | % C   | % H  | % N   | % S  |
| Hesaplanan | : 71,44   | 5,50 | 10,41 | 7,95 |
| Bulunan    | : 71,73   | 5,58 | 10,56 | 8,00 |

### 2-[4-(4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol (Bileşik 2k)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,62 g (2 mmol) 4-[4-(3-kloro benzil)piperazin-1-il]benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,59 g (% 70,38).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 199 °C'dir. Su ve *n*-heksanda çözünmez. Kloroform ve etil asetatda soğukta, asetonunda sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-3 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,75; 0,82 ve 0,50'dir.

IR spektrumunda; 3055 (C-H gerilim, aromatik), 2882, 2842 (C-H gerilim, alifatik), 1606, 1477, 1435, 1425 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1249 (C-N gerilim), 807 (C-H bükülme, 1,4-disüstitübenzen), 750 (C-S gerilim), 730 (C-H bükülme, 1,3-disüstitübenzen) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz); δ 2,60-2,62 (4H; m; piperazin protonları); 3,33-3,38 (4H; m; piperazin protonları); 3,55 (2H; s; -CH<sub>2</sub>-); 7,06 (2H; d; H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>; J= 8); 7,24-7,30 (3H; m; H<sub>4</sub>'-H<sub>6</sub>''); 7,32 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>= 8, J<sub>2</sub>= 1,2); 7,38 (1H; s; H<sub>2</sub>''); 7,44 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 8, J<sub>2</sub>= 1,2); 7,85 (1H; d; H<sub>4</sub>; J= 8); 7,96-8,02 (3H; m; H<sub>7</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>,) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 47,84 ve 52,75 (piperazin karbonları); 62,30 (-CH<sub>2</sub>-); 114,82; 121,41; 122,54; 124,48; 126,07; 127,18; 127,43; 128,77; 129,06; 129,59; 134,27; 134,67; 152,93; 154,32; 168,22 (C-3',5', C-4,

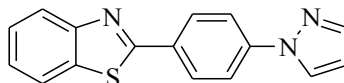
C-7, C-6, C-5, C-3", C-4", C-2',6', C-2", C-5", C-1", C-7a, C-1', C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 420 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 422 [M+H+2]<sup>+</sup>, 442 [M+Na]<sup>+</sup>, 444 [M+Na+2]<sup>+</sup> 'te pikler görülür.

Analiz : C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>S (M.A. : 419,12 g/mol)

|              | % C   | % H  | % N   | % S  |
|--------------|-------|------|-------|------|
| Hesaplanan : | 68,64 | 5,28 | 10,01 | 7,64 |
| Bulunan :    | 68,23 | 5,25 | 10,12 | 7,63 |

### 2-[4(1*H*-pirazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 21)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,34 g (2 mmol) 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, metanol ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,42 g (% 75,79).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 178 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetat, aseton ve etanolde soğukta, metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,83; 0,86 ve 0,80'dir.

IR spektrumunda; 3122, 3058 (C-H gerilim, aromatik), 1605, 1528, 1480, 1434 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1253 (C-N gerilim), 819 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen), 724 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 6,60 (1H; s; pirazol H<sub>4</sub>); 7,45 (1H; t; H<sub>6</sub>; J= 8 Hz); 7,54 (1H; t; H<sub>5</sub>; J= 8 Hz); 7,81 (1H; s; pirazol H<sub>3</sub>); 8,03-8,07 (3H; m; H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 8,13 (1H; d; H<sub>7</sub>; J= 7,6 Hz); 8,19 (2H; d; H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>; J= 8,4 Hz); 8,63 (1H; d; pirazol H<sub>5</sub>; J= 2 Hz) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 108,51; 118,72; 122,32; 122,79; 125,49; 126,67; 128,04; 128,51; 130,33; 134,44; 141,53; 141,73;

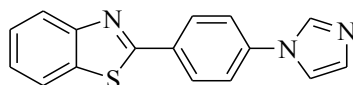
153,55; 166,33 (pirazol C-4, C-3',5', C-4, C-7, C-6, C-5, pirazol C-5, C-2',6', C-1', C-7a, C-4', pirazol C-3, C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 300 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 278 [M+H]<sup>+</sup> 'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S (M.A. : 277,07 g/mol)

|              | % C   | % H   | % N   | % S   |
|--------------|-------|-------|-------|-------|
| Hesaplanan : | 69,29 | 4,00  | 15,15 | 11,56 |
| Bulunan :    | 69,67 | 4,262 | 14,80 | 11,50 |

### 2-[4(1*H*-imidazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 2m)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,34 g (2 mmol) 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,44 g (% 79,40).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 212 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, asetonitrilde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,37; 0,50 ve 0,30'dur.

IR spektrumunda; 3130, 3056 (C-H gerilim, aromatik), 1606, 1529, 1486, 1440 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1252 (C-N gerilim), 837 (C-H bükülme, 1,4-disübstitübenzen), 731 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 7,16 (1H; s; imidazol H<sub>4</sub>); 7,46 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>= 7,6 Hz, J<sub>2</sub>= 0,8 Hz); 7,54 (1H; t; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 8 Hz); 7,84-7,89 (3H; m; H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 8,06 (1H; d; H<sub>7</sub>; J= 8,4 Hz); 8,14 (1H; d; imidazol H<sub>5</sub>; J= 7,2 Hz); 8,19 (2H; d; H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>; J= 8,8 Hz); 8,41 (1H; s; imidazol H<sub>2</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 117,75; 120,64; 122,34; 122,87; 125,59; 126,71; 128,68; 130,28; 131,00; 134,51; 135,60; 138,88;

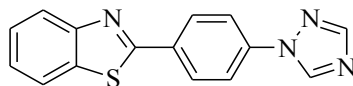
153,52; 166,12 (imidazol C-5, C-3',5', C-4, C-7, C-6, C-5, C-2',6', imidazol C-4, C-1', C-7a, imidazol C-2, C-4', C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 278 [M+H]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 300 [M+Na]<sup>+</sup> 'de pikler görülür.

Analiz : C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S (M.A. : 277,07 g/mol)

|              | % C   | % H   | % N   | % S   |
|--------------|-------|-------|-------|-------|
| Hesaplanan : | 69,29 | 4,00  | 15,15 | 11,56 |
| Bulunan :    | 69,73 | 3,711 | 15,25 | 11,36 |

### 2-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 2n)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,34 g (2 mmol) 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, aseton ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,43 g (% 77,32).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 222 °C'dir. Su ve n-hekzanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, aseton ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,59; 0,73 ve 0,42'dir.

IR spektrumunda; 3089 (C-H gerilim, aromatik), 1606, 1529, 1503, 1487, 1439 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1222 (C-N gerilim), 835 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 729 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 7,46 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>= 7,6 Hz, J<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 7,54 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 7,6 Hz, J<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 8,05-8,08 (3H; m; H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 8,15 (1H; d; H<sub>7</sub>; J= 8 Hz); 8,25 (2H; d; H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>; J= 9,2 Hz); 8,29 (1H; s; triazol H<sub>3</sub>); 9,42 (1H; s; triazol H<sub>5</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

<sup>13</sup>C-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz); δ sırasıyla 119,80; 122,24; 122,82; 125,55; 126,62; 128,54; 131,83; 134,48; 138,46; 142,53; 152,59; 153,42; 165,88

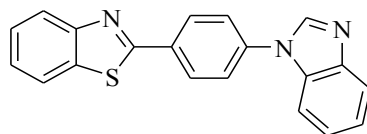


(C-3',5', C-4, C-7, C-6, C-5, C-2',6', C-1', C-7a, C-4', triazol C-5, triazol C-3, C-3a, C-2) ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI<sup>+</sup>); m/e 301 [M+Na]<sup>+</sup> (temel pik, %100), 279 [M+H]<sup>+</sup> 'da pikler görülür.

|            |  |      |       |       |
|------------|--|------|-------|-------|
| Analiz     | : C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S (M.A. : 278,06 g/mol) |      |       |       |
|            | % C  | % H  | % N   | % S   |
| Hesaplanan | : 64,73  | 3,62 | 20,13 | 11,52 |
| Bulunan    | : 67,87  | 3,72 | 20,08 | 11,51 |

### 2-[4-(1*H*-benzimidazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol (Bileşik 2o)



0,25 g (2 mmol) *o*-aminotiyofenol (% 98) ve 0,44 g (2 mmol) 4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzaldehyden hareketle genel sentez yöntemine göre elde edilmiş, asetonitril ile kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Verim: 0,46 g (% 70,32).

Beyaz renkte kristalize bir bileşik olup, erime derecesi 202 °C'dir Su ve n-heksanda çözünmez. Etil asetatta soğukta, asetonitril ve metanolde sıcakta çözünür.

İnce tabaka kromatografisinde S-1, S-2 ve S-4 çözücü sistemlerinde R<sub>f</sub> değerleri sırasıyla 0,64; 0,67 ve 0,38'dir.

IR spektrumunda; 3058 (C-H gerilim, aromatik), 1604, 1524, 1487, 1453 (C=N gerilim, C=C gerilim), 1225 (C-N gerilim), 837 (C-H bükülme, 1,4-disübstitüebenzen), 720 (C-S gerilim) cm<sup>-1</sup>'de pikler görülür.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz); δ 7,31-7,39 (2H; m; benzimidazol H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7,48 (1H; td; H<sub>6</sub>; J<sub>1</sub>= 8 Hz, J<sub>2</sub>= 1,2 Hz); 7,56 (1H; td; H<sub>5</sub>; J<sub>1</sub>= 7,2 Hz, J<sub>2</sub>=1,2); 7,75 (1H; d; benzimidazol H<sub>4</sub>; J= 8 Hz); 7,80 (1H; d; benzimidazol H<sub>7</sub>; J= 6,8 Hz); 7,90 (2H; d; H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>; J= 9,2 Hz); 8,09 (1H; d; H<sub>4</sub>; J= 7,6 Hz); 8,17 (1H; d; H<sub>7</sub>; J= 7,6 Hz); 8,31 (2H; d; H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>; J= 8,4 Hz); 8,68 (1H; s; benzimidazol H<sub>2</sub>) ppm'de pikler görülmektedir.

$^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda (DMSO- $d_6$ , 100 MHz);  $\delta$  sırasıyla 110,87; 120,09; 122,42; 122,76; 122,97; 123,72; 124,02; 125,69; 126,77; 128,83; 131,70; 132,64; 134,60; 138,23; 143,14; 143,97; 153,56; 166,10 ppm'de pikler görülür.

Kütle spektrumunda (MS:ESI $^+$ ); m/e 350 [M+Na] $^+$  (temel pik, %100), 328 [M+H] $^+$  'de pikler görülür.

|              |  |      |       |      |
|--------------|--|------|-------|------|
| Analiz       | : C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (M.A. : 327,08 g/mol) |      |       |      |
|              | % C  | % H  | % N   | % S  |
| Hesaplanan : | 73,37  | 4,00 | 12,83 | 9,79 |
| Bulunan :    | 73,46  | 4,17 | 12,95 | 9,71 |

## 4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Hedef bileşikler (**Bileşik 2a-o**) ile referans bileşik donepezilin DMSO içinde hazırlanan 100  $\mu$ M konsantrasyondaki çözeltilerinin  $A\beta_{1-40}$  ve  $A\beta_{1-42}$  fibrillerinin oluşumu üzerindeki inhibitör etkileri ThT yöntemi ile incelenmiş olup, aktivite sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hedef bileşikler ile donepezilin  $A\beta_{1-40}$  ve  $A\beta_{1-42}$  fibrillerinin oluşumu üzerindeki etkileri.

| <b>Bileşikler</b> | <b><math>A\beta_{1-40}</math> fibril oluşumu (%) <math>\pm</math> SH</b> | <b><math>A\beta_{1-42}</math> fibril oluşumu (%) <math>\pm</math> SH</b> |
|-------------------|--|--|
| <b>2a</b>         | 81,3 $\pm$ 11,3  | 82,7 $\pm$ 8,1   |
| <b>2b</b>         | 68,4 $\pm$ 6,5   | 70,5 $\pm$ 7,1   |
| <b>2c</b>         | 55,6 $\pm$ 5,0   | 63,7 $\pm$ 7,4   |
| <b>2d</b>         | $\geq$ 100   | 74,8 $\pm$ 8,2   |
| <b>2e</b>         | 70,1 $\pm$ 4,4   | 86,8 $\pm$ 9,5   |
| <b>2f</b>         | $\geq$ 100   | 69,7 $\pm$ 7,0   |
| <b>2g</b>         | $\geq$ 100   | $\geq$ 100   |
| <b>2h</b>         | $\geq$ 100   | 73,5 $\pm$ 7,2   |
| <b>2i</b>         | 61,6 $\pm$ 5,2   | 64,7 $\pm$ 7,2   |
| <b>2j</b>         | $\geq$ 100   | $\geq$ 100   |
| <b>2k</b>         | $\geq$ 100   | $\geq$ 100   |
| <b>2l</b>         | 96,5 $\pm$ 10,5  | $\geq$ 100   |
| <b>2m</b>         | 49,2 $\pm$ 6,8   | 60,6 $\pm$ 6,8   |
| <b>2n</b>         | 60,9 $\pm$ 5,6   | 47,3 $\pm$ 5,5   |
| <b>2o</b>         | 74,9 $\pm$ 13,3  | 60,6 $\pm$ 7,3   |
| <b>Donepezil</b>  | 83,1 $\pm$ 5,0   | 61,9 $\pm$ 8,7   |

SH: Standart hata

Hedef bileşikler (**Bileşik 2a-o**) ile referans bileşik donepezilin DMSO içinde hazırlanan 100  $\mu$ M konsantrasyondaki çözeltilerinin AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri *Ellman* yöntemi ile incelenmiş olup, aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hedef bileşikler ile donepezilin AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri.

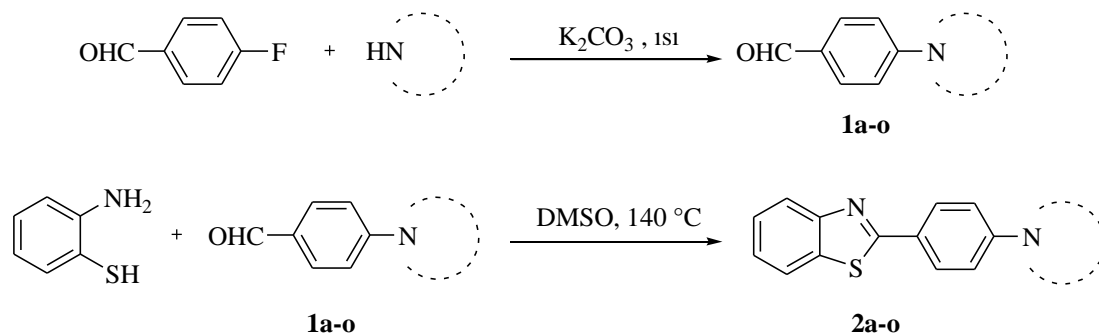
| <b>Bileşikler</b> | <b>AChE<br/>enzim inhibisyonu<br/>(%) <math>\pm</math> SH</b> | <b>BChE<br/>enzim inhibisyonu<br/>(%) <math>\pm</math> SH</b> | <b>AChE<br/>IC<sub>50</sub> nM</b> | <b>BChE<br/>IC<sub>50</sub> nM</b> |
|-------------------|---|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>2a</b>         | 8,2 $\pm$ 0,4   | 45,7 $\pm$ 2,1  | -                                  | -                                  |
| <b>2b</b>         | 12,5 $\pm$ 7,2  | 48,7 $\pm$ 3,4  | -                                  | -                                  |
| <b>2c</b>         | İnhibisyon gözlenmedi.  | 25,8 $\pm$ 4,9  | -                                  | -                                  |
| <b>2d</b>         | İnhibisyon gözlenmedi.  | 33,0 $\pm$ 3,0  | -                                  | -                                  |
| <b>2e</b>         | 56,3 $\pm$ 8,4  | 53,9 $\pm$ 4,3  | 78,09 $\pm$ 1,36                   | 107,00 $\pm$ 2,78                  |
| <b>2f</b>         | 25,2 $\pm$ 3,8  | İnhibisyon gözlenmedi.  | -                                  | -                                  |
| <b>2g</b>         | 37,6 $\pm$ 8,2  | 42,3 $\pm$ 1,3  | -                                  | -                                  |
| <b>2h</b>         | 10,2 $\pm$ 4,4  | 24,4 $\pm$ 1,2  | -                                  | -                                  |
| <b>2i</b>         | 48,1 $\pm$ 6,5  | 32,6 $\pm$ 2,1  | -                                  | -                                  |
| <b>2j</b>         | 7,9 $\pm$ 2,1   | 33,9 $\pm$ 5,1  | -                                  | -                                  |
| <b>2k</b>         | 22,8 $\pm$ 7,3  | 30,4 $\pm$ 4,5  | -                                  | -                                  |
| <b>2l</b>         | İnhibisyon gözlenmedi.  | 47,7 $\pm$ 7,6  | -                                  | -                                  |
| <b>2m</b>         | 20,8 $\pm$ 1,2  | 43,3 $\pm$ 4,4  | -                                  | -                                  |
| <b>2n</b>         | İnhibisyon gözlenmedi.  | 34,9 $\pm$ 4,8  | -                                  | -                                  |
| <b>2o</b>         | 72,8 $\pm$ 10,6   | 44,3 $\pm$ 6,5  | 46,84 $\pm$ 1,77                   | 40,61 $\pm$ 1,59                   |
| <b>Donepezil</b>  | -   | -   | 6,16 $\pm$ 1,03                    | 4,94 $\pm$ 1,04                    |

SH: Standart hata

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, çeşitli 4-sübstitübenzaldehit türevlerinden hareketle (**Bileşik 1a-o**) A $\beta$  fibril oluşumu ve AChE-BChE enzimleri üzerinde inhibitör aktivite göstermesi beklenen ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda sübstitüe piperazin (**Bileşik 2a-k**) ve azol (**Bileşik 2l-o**) yapıları taşıyan 2'si literatürde kayıtlı (**Bileşik 2a, 2l**) toplam 15 adet 2-(4-sübstitüfenil)benzo[*d*]tiyazol türevinin sentezleri yapılarak, yapıları IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi yöntemleri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla kanıtlanmış ve söz konusu aktiviteleri incelenmiştir. Hedef bileşiklerimizden **Bileşik 2a** ve **2l**'nin sentezleri, AH'da beyinde oluşan amiloid plakları görüntüleme özelliklerinin incelenmesi amacıyla daha önce yapılmış ve olumlu sonuçlar alındığı belirtilmiştir (63, 264, 265). **Bileşik 2a** ve **2l**, hem serimizin bütünlüğünü sağlamak hem de bileşiklerin A $\beta$  fibril oluşumu ve AChE-BChE enzimleri üzerinde inhibitör etkilerini incelemek amacıyla çalışmamızın kapsamına alınmıştır.

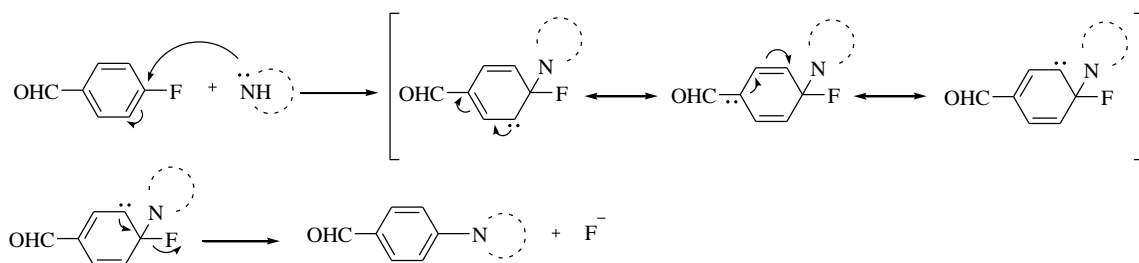
Bileşiklerin sentezinde fenil halkasının 4 numaralı konumunda sübstitüe piperazin (**Bileşik 1a-k**) ve azol (**Bileşik 1l-o**) yapıları taşıyan çeşitli benzaldehit türevlerinden hareket edilmiştir. Bu bileşikler 4-florobenzaldehydin çeşitli piperazin ve azol türevleri ile potasyum karbonat varlığında DMSO içinde ısıtılması sonucu %70-81 verimle elde edilmişlerdir. Sentez çalışmalarımızın ikinci aşamasında, 4-sübstitübenzaldehit türevlerinin (**Bileşik 1a-o**) *o*-aminotiyofenol ile DMSO içinde 140 °C'de üç saat ısıtılması sonucu %55-79 verimle hedef bileşiklerimiz olan 2-(4-sübstitüfenil)benzo[*d*]tiyazol türevleri (**Bileşik 2a-o**) elde edilmiştir (Şekil 5.1). Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri Tablo 5.1'de verilmiştir.



**Şekil 5.1.** Bileşiklerin genel sentez şeması.

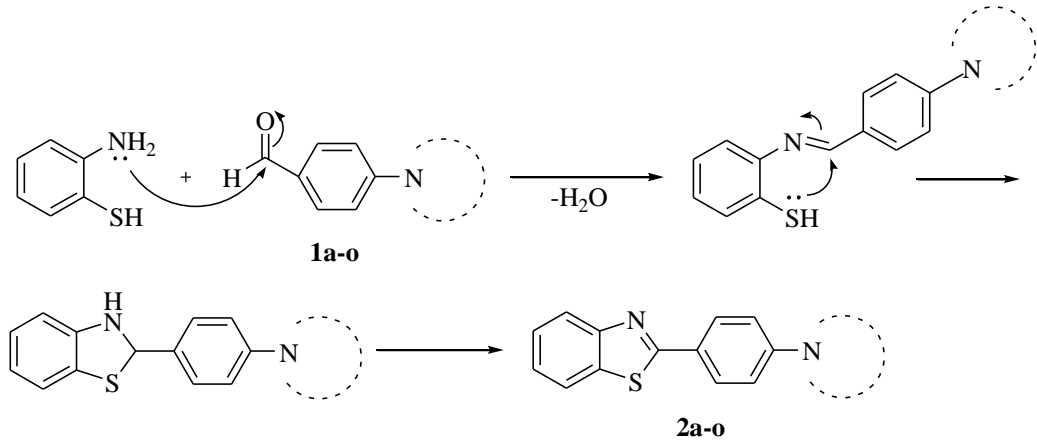
Bileşiklerden **1f**, **1g**, **1i-1k** literatürde kayıtlı olmayıp sentezleri Meciarova ve ark. (266) tarafından önerilen yöntemle göre ilk kez tarafımızdan yapılmıştır. Söz konusu bileşiklerin yapıları IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı olan diğer başlangıç maddelerinin (**Bileşik 1a-e**, **1h**, **1l-o**) sadece erimeleri dereceleri tayin edilmiş ve literatürde erime derecesi mevcut olan bileşikler için karşılaştırma yapılarak uyumlu oldukları belirlenmiştir.

Sentez çalışmalarının ilk aşamasında elde edilen 4-sübstitübenzaldehit türevlerinin 4-florobenzaldehyitten hareketle iki basamaktan oluşan bir aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir. Reaksiyonun ilk basamağında, piperazin/azol türevlerinde bulunan azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektronların flor atomuna bağlı aril karbonuna nükleofilik atak yapması sonucu karbanyon oluşumu gerçekleşmektedir. İkinci basamakta ise, oluşan karbanyondaki fluor iyonunun molekülden ayrılması ile 4-sübstitübenzaldehit molekülü oluşmaktadır (267, 268) (Şekil 5.2).



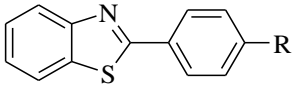
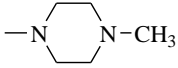
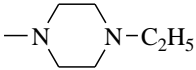
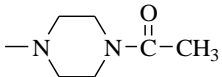
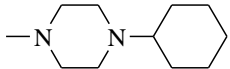
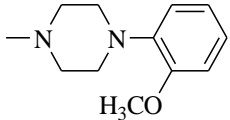
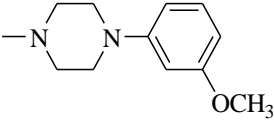
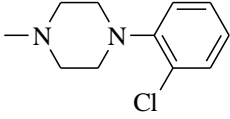

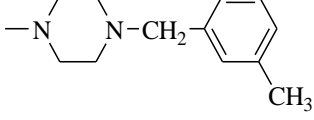
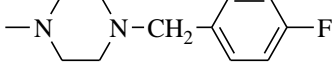
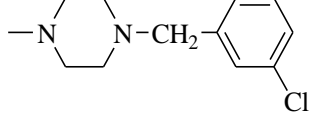
**Şekil 5.2.** 4-Sübstitübenzaldehit türevlerinin sentez mekanizması.

Sentez çalışmalarının ikinci aşamasında elde edilen 2-(4-süstitüefenil) benzo[*d*]tiyazol türevleri için literatürde önerilen mekanizmaya göre; *o*-aminotiyofenoldeki amin azotu üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronlar benzaldehitteki karbonil karbonuna nükleofilik atak yapmakta ve takiben bir mol su çıkışı sonucu oluşan imin yapısındaki ara ürünün intramoleküler siklizasyonu ve oksidatif dehidrojenasyonu ile 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol yapısı oluşmaktadır (269-272).



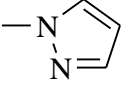
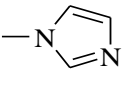
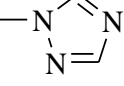
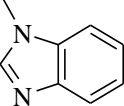
**Şekil 5.3.** 4-(Süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevlerinin sentez mekanizması.

**Tablo 5.1.** Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.

|  |   |           |           |
|--|---|-----------|-----------|
| Bileşik  | R   | E.D. (°C) | (%) Verim |
| 2a*  |    | 207       | 77,63     |
| 2b   |    | 215       | 75,81     |
| 2c   |    | 292       | 71,26     |
| 2d   |    | 234       | 77,15     |
| 2e   |    | 218       | 79,76     |
| 2f   |  | 248       | 72,29     |
| 2g   |  | 238       | 55,55     |
| 2h   |  | 221       | 71,39     |
| 2i   |  | 186       | 72,64     |
| 2j   |  | 216       | 68,21     |
| 2k   |  | 199       | 70,38     |

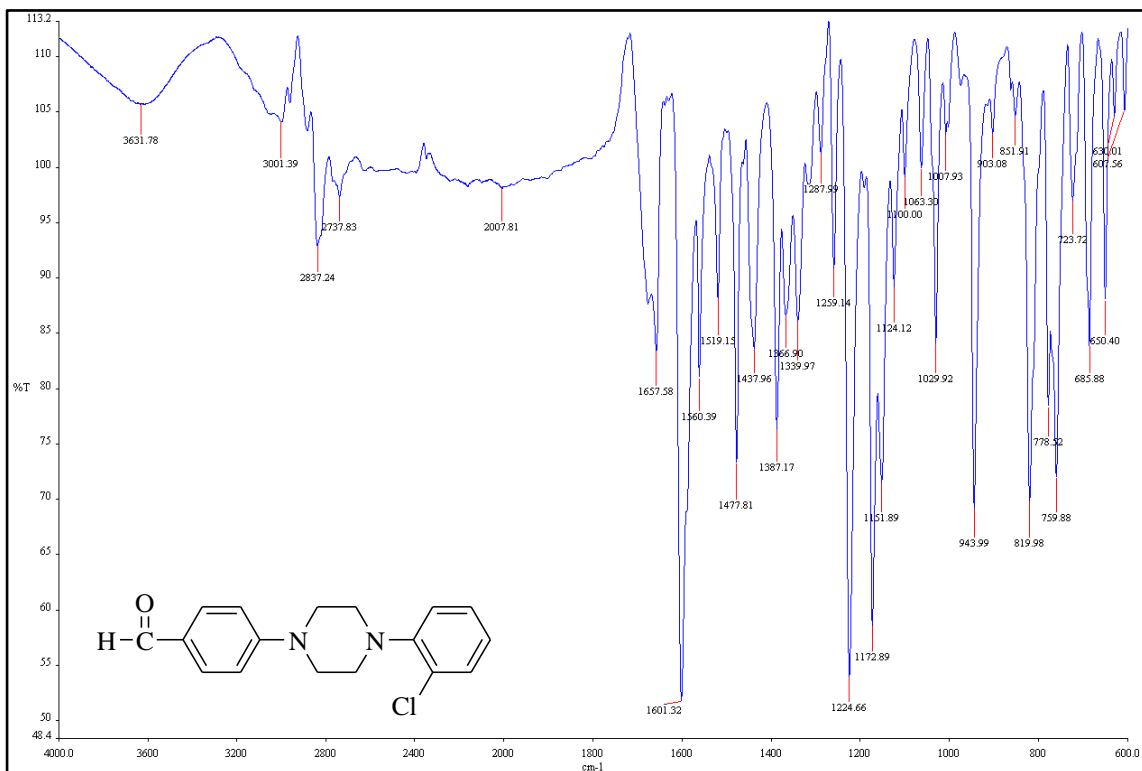


**Tablo 5.1.** (Devam) Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapıları, erime dereceleri ve yüzde verimleri.

|            |   |     |       |
|------------|---|-----|-------|
| <b>2l*</b> |  | 178 | 75,79 |
| <b>2m</b>  |  | 212 | 79,40 |
| <b>2n</b>  |  | 222 | 77,32 |
| <b>2o</b>  |  | 202 | 70,32 |

\* : Literatürde kayıtlı 2-(4-sübstitüefenil)benzo[d]tiyazol türevleri.

Bileşiklerimizden **1f**, **1g** ve **1i-1k**'nin IR spektrumları incelediğinde, 3048-3001  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik halka C-H gerilim, 2837-2812  $\text{cm}^{-1}$  ve 1690-1657  $\text{cm}^{-1}$ 'de sırasıyla aldehit C-H ve C=O gerilim, 1601-1507  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik halka C=C gerilim, 1207-1224  $\text{cm}^{-1}$ 'de piperazin C-N gerilim, 837-759  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise 1,2-, 1,3- ve 1,4-disübstitüebenzen C-H bükülme titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir.



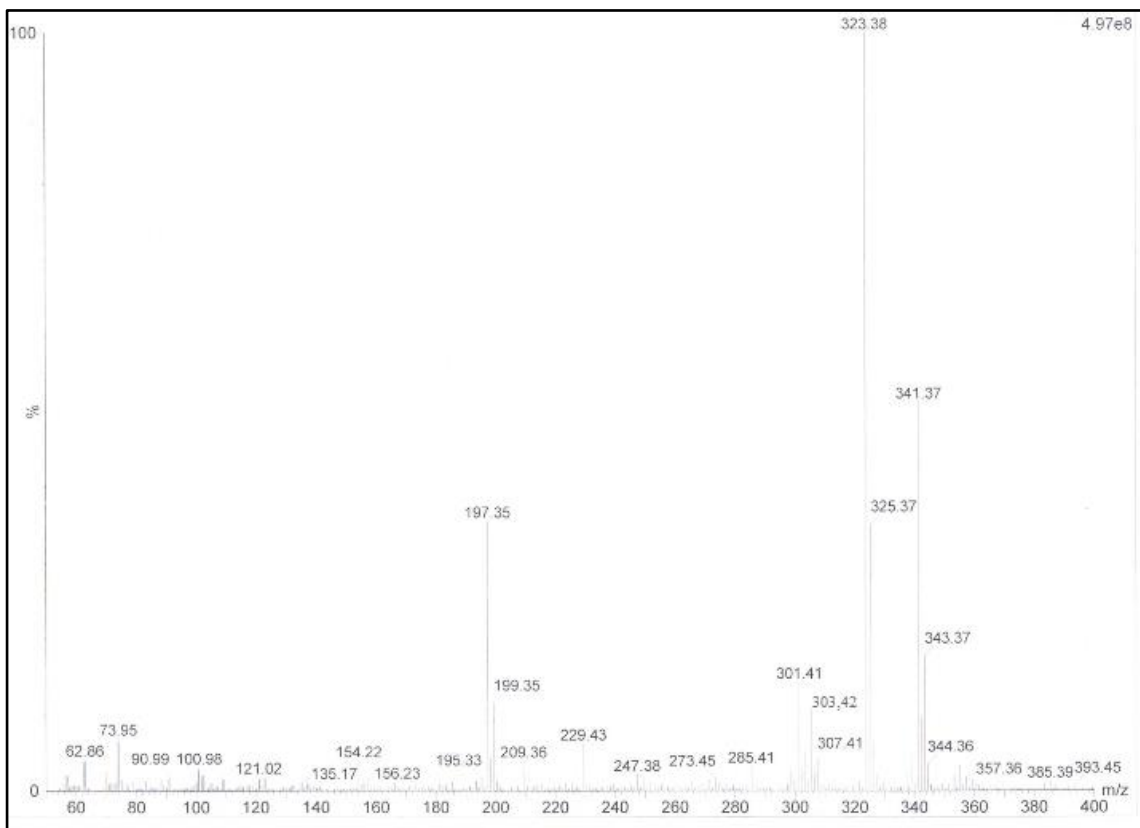
Şekil 5.4. Bileşik 1g'nin IR spektrumu.

**Bileşik 1f, 1g ve 1i-k'nın** DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, piperazine ait protonlar sırasıyla 2,45-3,30 ppm ve 3,35-3,58 ppm aralıklarında multiyet, benzotiyazolün 2 numaralı konumunda bulunan fenil halkasının 3. ve 5. konumlarındaki protonlar ile 2. ve 6. konumlarındaki protonlar sırasıyla 7,01-7,18 ppm ve 7,69-7,74 ppm aralığında dublet olarak görülürken, piperazinin 4 numaralı konumunda bulunan fenil halkası protonları 7,13-7,44 ppm aralığında genellikle multiyet olarak gözlenmiştir. Bileşiklerde bulunan aldehit protonu ise 9,70-9,74 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. Ayrıca, **Bileşik 1f'**de bulunan metoksi protonu ile **Bileşik 1i-k'** da bulunan benzil gruplarına ait metilen protonları sırasıyla 3,70 ppm ve 3,50 ppm civarında singlet olarak görülmüştür.



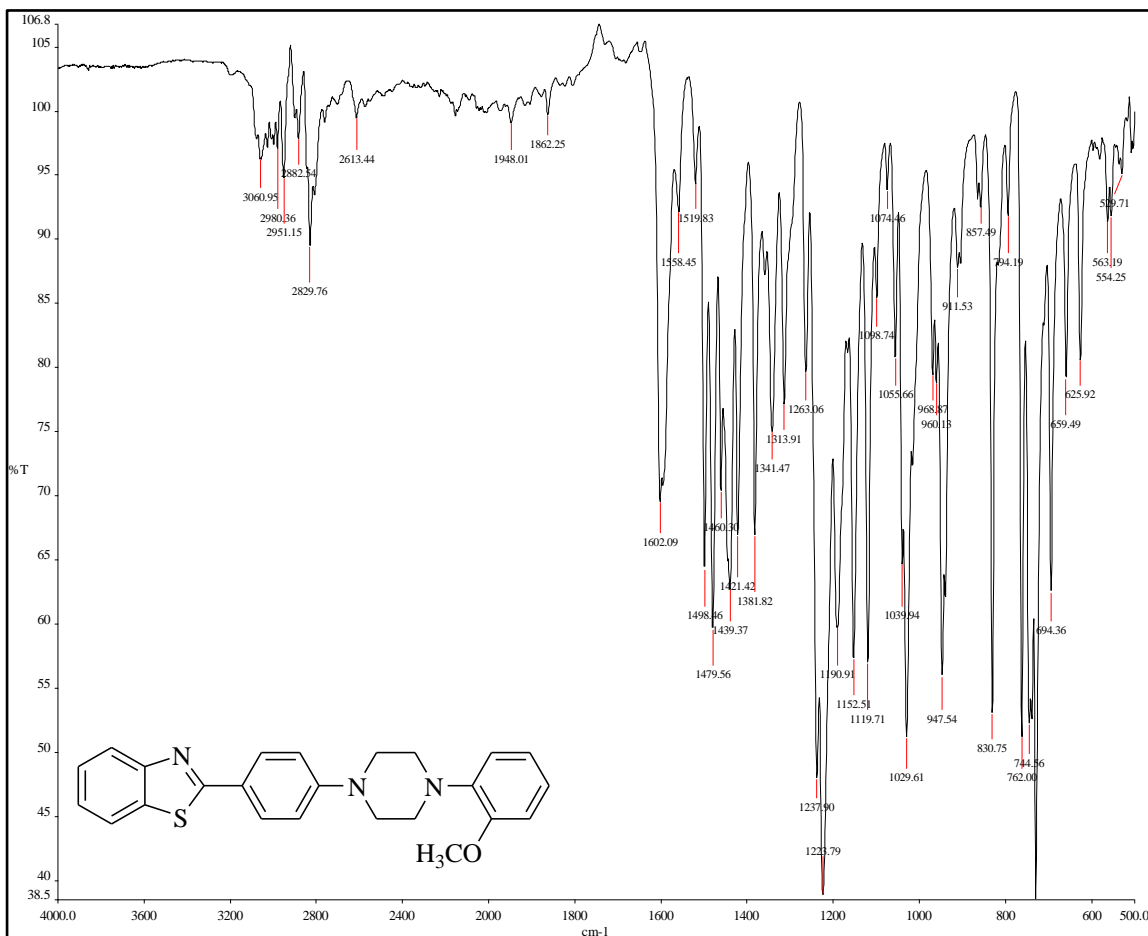
**Şekil 5.5.** Bileşik **1g**'nin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

**Bileşik 1f, 1g ve 1i-k**'nin Elektrosprey İyonizasyon (ESI<sup>+</sup>) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları incelendiğinde, tüm türevlerde gözlenen [M+H]<sup>+</sup> ve [M+Na]<sup>+</sup> iyonlarına ait pikler yapıları kanıtlamaktadır. Yapısında klor atomu bulunan **Bileşik 1g** ve **1k**'nin kütle spektrumunda, yukarıda sözü edilen piklerin yanı sıra [M+H+2]<sup>+</sup> ve [M+Na+2]<sup>+</sup> izotop iyonlarına ait pikler de görülmektedir.



Şekil 5.6. Bileşik 1g'nin kütle spektrumu.

**Bileşik 2a-o**'nun IR spektrumunda 3130-3023  $\text{cm}^{-1}$ 'de aromatik halka C-H gerilim, 2994-2841  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilim, 1606-1420  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=N ve aromatik halka C=C gerilim, 1253-1219  $\text{cm}^{-1}$ 'de piperazin C-N gerilim, 837-729  $\text{cm}^{-1}$ 'de 1,2-, 1,3- ve 1,4-disüstitüebenzen C-H bükülme, 773-720  $\text{cm}^{-1}$ 'de ise C-S gerilim titreşimlerine ait pikler gözlenmiştir. 4-Süstitüebenzaldehit türevlerinin IR spektrumlarında, 2837-2812  $\text{cm}^{-1}$  ve 1690-1657  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen ve sırasıyla aldehit C-H ve C=O gerilim titreşimlerine ait olan piklerin **Bileşik 2a-o**'nun IR spektrumlarında gözlenmemesi, halka siklizasyonunun gerçekleştiğine dair ipuçları vermektedir.



Şekil 5.7. Bileşik 2e'nin IR spektrumu.

Süstitüe piperazin yapısı taşıyan **Bileşik 2a-k**'nin DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde, piperazine ait protonların **Bileşik 2f, 2h** ve **2j**'de sırasıyla 3,36 ve 3,49; 2,63 ve 3,34; 2,60 ve 3,34 ppm'de yayvan singlet halinde, serideki diğer bileşiklerde ise 2,42-3,38 ppm ve 3,27-3,62 ppm aralıklarında multipler olarak pik verdikleri görülmüştür.

**Bileşik 2a-k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, benzotiyazol halkasının 5. ve 6. konumlarındaki protonlara ait pikler genellikle sırasıyla 7,44-7,48 ppm ve 7,30-7,37 ppm aralıklarında triplet veya tripletin dubleti olarak görülmekle beraber istisnai olarak **Bileşik 2h** ve **2j**'de, 6. konumdaki protonun piperazinin 4 numaralı konumuna bağlı aromatik halka protonları ile birlikte 7,26-7,36 ppm aralığında multipler olarak pik verdiği gözlenmiştir.

Benzotiyazol halkasının 4. konumundaki proton, **Bileşik 2d, 2f-2h** ve **2i-2k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, 7,85 civarında dublet, **Bileşik 2a-2c** ve **2e**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise benzotiyazol yapısına bağlı fenil halkasının 2. ve 6. konumlarındaki protonlar ile birlikte 7,87-7,95 ppm aralığında multipler olarak görülmüştür.

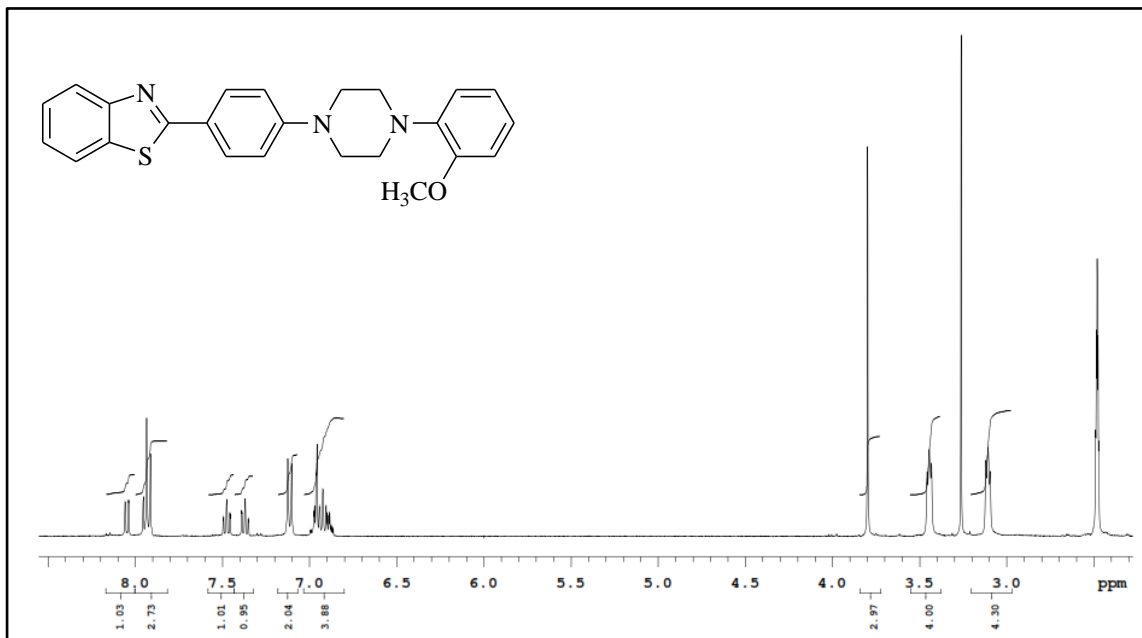
Benzotiyazol halkasının 7. konumundaki proton, **Bileşik 2a-2c** ve **2e**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 8,00 ppm civarında dublet, **Bileşik 2d, 2f-2h, 2j** ve **2k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise fenil halkasının 2. ve 6. konumlarındaki protonlar ile birlikte 7,94-8,20 ppm aralığında multipler olarak görülmüştür.

Benzotiyazol yapısına bağlı fenil halkasının 2. ve 6. konumlarındaki protonlar **Bileşik 2i**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7,88 ppm'de dublet olarak gözlenmişlerdir.

Benzotiyazole bağlı fenil halkasının 3. ve 5. konumlarındaki protonların, **Bileşik 2g, 2i** ve **2j**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, piperazinin 4 numaralı konumundaki fenil halkası protonları ile birlikte 6,93-7,13 ppm aralığında multipler, **Bileşik 2a-f, 2h** ve **2k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise aynı ppm aralığında dublet şeklinde pik verdikleri görülmüştür.

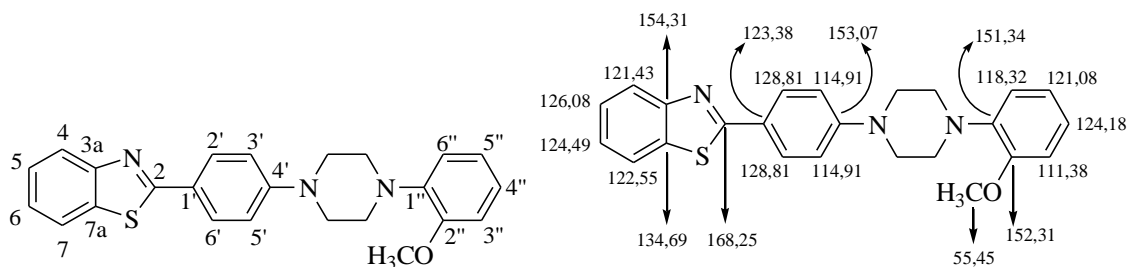
**Bileşik 2e-2k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, piperazin yapısının 4.konumuna bağlı fenil ve benzil halkalarına ait aromatik protonlar halkadaki diğer süstituentlerin elektronegativitelerine bağlı olarak 6,86-7,36 ppm aralığında genellikle multipler halinde pik vermişlerdir. **Bileşik 2h-2k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında ise, yukarıda bahsedilen aromatik halka protonlarının yanı sıra 3,50 ppm civarında benzil grubuna ait metilen protonları singlet halinde gözlenmişlerdir.

4-Süstitübenzaldehit türevlerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında 9,70 ppm civarında gözlenen aldehit protonuna ait singlet pikin, **Bileşik 2a-k**'nin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında görülmemesi ve aromatik bölgede fenil halkasının yanı sıra benzotiyazol halkası protonlarına ait piklerin görülmesi halka siklizasyonunun gerçekleştiğini kanıtlamaktadır.

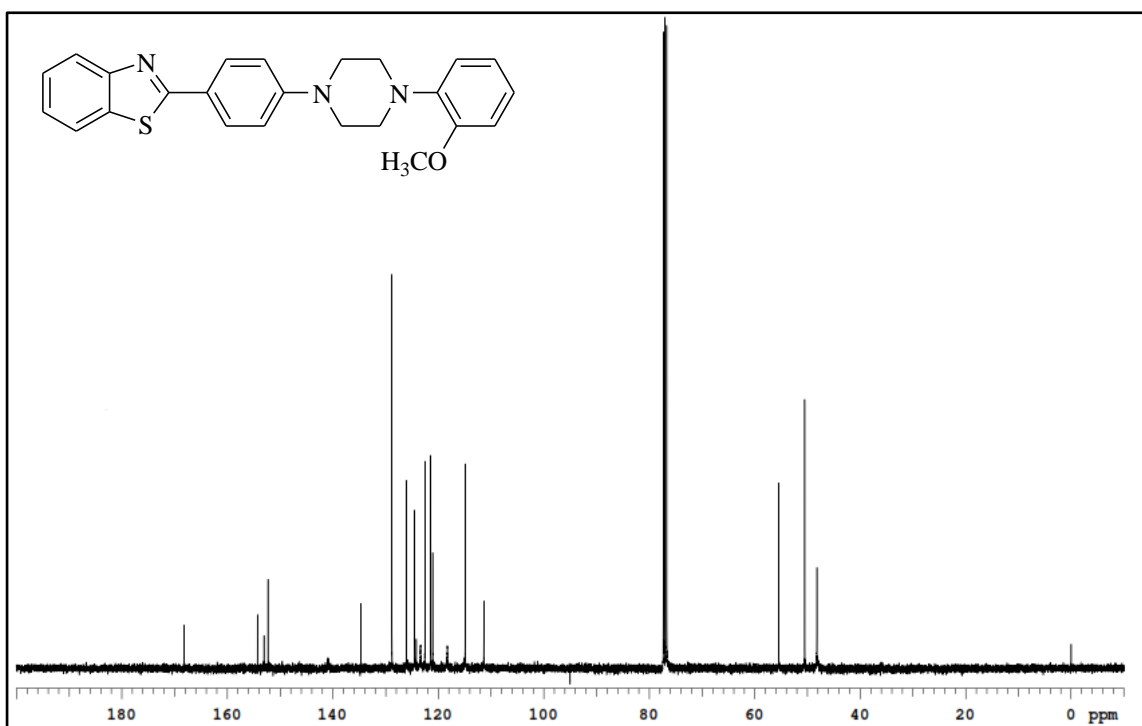


**Şekil 5.8.** Bileşik 2e'nin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumu.

Süstitüe piperazin yapısı taşıyan **Bileşik 2a-b** ve **2d-k**'nin CDCl<sub>3</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumları incelendiğinde, piperazin halkasındaki karbon atomlarının 47,78-48,32 ve 48,77-54,79; benzotiyazolün 2.konumunda bulunan fenil halkasındaki karbon atomlarının 114,69-154,32; benzotiyazol halkasındaki C-4, C-7, C-6, C-5, C-7a, C-3a ve C-2 atomlarının ise sırasıyla 121,40-121,43; 122,53-122,57; 124,44-124,55; 126,05-126,13; 134,60-134,69; 153,00-154,34; 168,14-168,30 ppm aralıklarında pik verdikleri gözlenmiştir. **Bileşik 2h-k**'nin <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında, yukarıda bildirilen piklerin yanı sıra 62,10-63,02 ppm aralığında benzil grubundaki metilen karbonuna ait pik görülmüştür. **Bileşik 2c**'nin dötero çözücülerdeki çözünürlüğünün oldukça düşük olması nedeniyle <sup>13</sup>C-NMR spektrumu ile analizi yapılamamıştır.



Şekil 5.9. Bileşik 2e'nin  $^{13}\text{C}$  spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.



Şekil 5.10. Bileşik 2e'nin  $\text{CDCl}_3$  içinde alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu.

Azol yapısı taşıyan **Bileşik 21-o**'nun  $\text{DMSO-d}_6$  içinde alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları incelendiğinde, benzotiyazol halkasının 5. ve 6. konumlarındaki protonlara ait pikler sırasıyla 7,55-7,56 ve 7,45-7,48 ppm aralıklarında triplet ya da tripletin dubleti şeklinde görülmüştür.

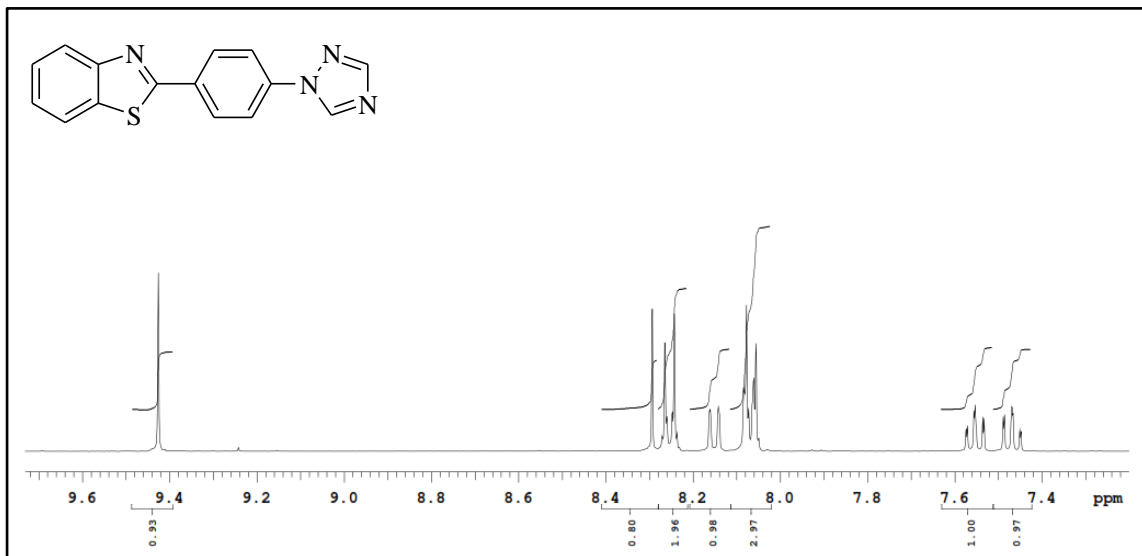
Benzotiyazol halkasının 4. konumundaki proton, **Bileşik 21-n**'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumlarında, fenil halkasının 3. ve 5. konumlarındaki protonlar ile birlikte 7,84-8,08 ppm aralığında multiyet olarak görülmekle beraber, **Bileşik 2o**'nun  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunda benzotiyazol halkasının 4. konumundaki proton 8,09 ppm'de dublet, fenil



halkasının 3. ve 5. konumlarındaki protonlar ise 7,90 ppm'de dublet şeklinde gözlenmişlerdir.

**Bileşik 2l-o**'nun  $^1\text{H-NMR}$  spektrumlarında, benzotiyazol halkasının 7. konumundaki proton ile fenil halkasının 2. ve 6. konumlarındaki protonlar sırasıyla 8,06-8,17 ve 8,19-8,31 ppm aralıklarında dublet olarak gözlenmişlerdir.

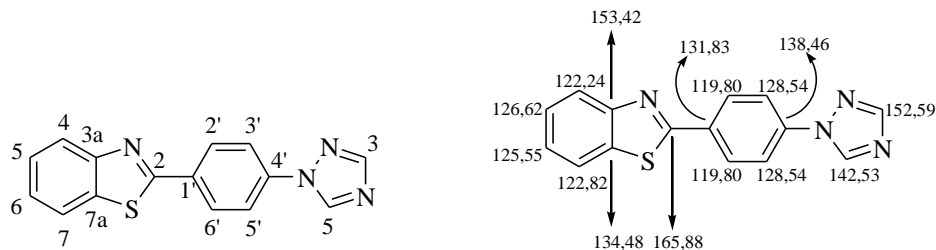
Yukarıda bahsedilen piklerin yanı sıra; **Bileşik 2l**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda pirazol halkasının 4., 3. ve 5. konumlarındaki protonlar sırasıyla 6,60, 7,81, 8,63 ppm'de singlet, **Bileşik 2m**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda imidazol halkasının 4., 5. ve 2. konumlarındaki protonlar sırasıyla 7,16 ppm'de singlet, 8,14 ppm'de dublet ve 8,41 ppm'de singlet, **Bileşik 2n**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda ise triazol halkasının 3. ve 5. konumlarındaki protonlar sırasıyla 8,29 ve 9,42 ppm'de singlet halinde gözlenmişlerdir. **Bileşik 2o**'nun  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda, benzimidazol halkasının 5. ve 6. konumlarındaki protonlar 7,31-7,39 ppm aralığında multipler, 4., 7. ve 2. konumlarındaki protonlar ise sırasıyla 7,75, 7,80 ve 8,68 ppm'de dublet olarak görülmüşlerdir.



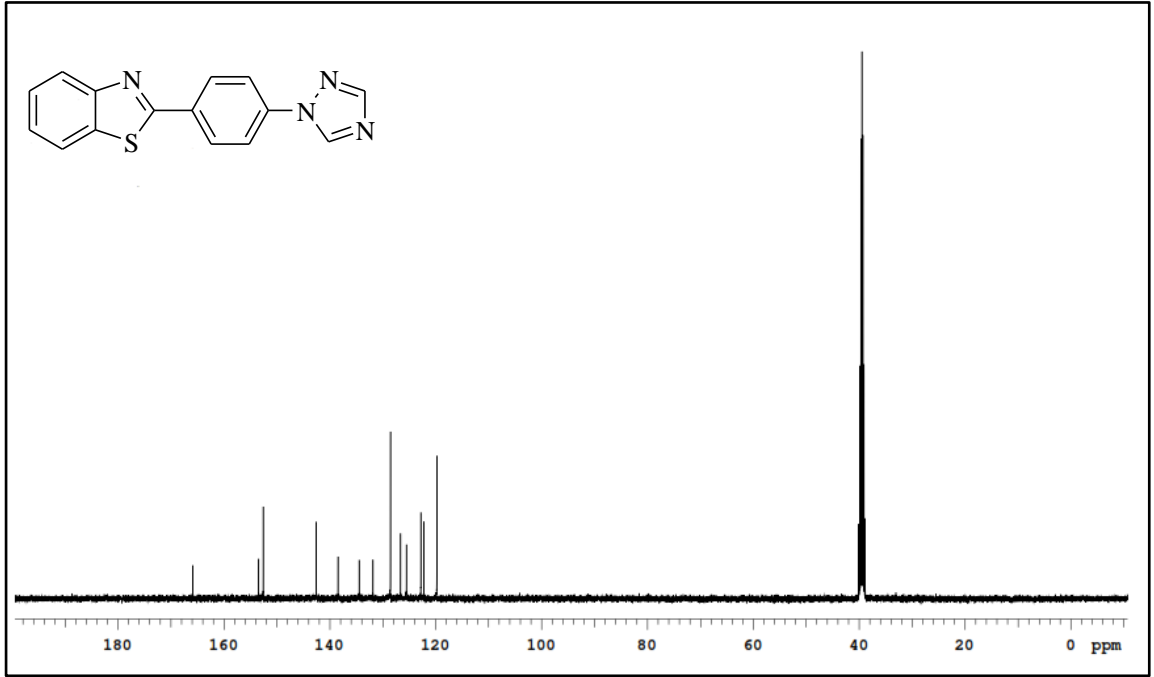
**Şekil 5.11.** Bileşik 2n'nin DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu.

Azol yapısı taşıyan **Bileşik 2l-n**'nin DMSO- $d_6$  içinde alınan  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumları incelendiğinde, benzotiyazolün 2. konumunda bulunan fenil halkasına ait

karbon atomlarının 118,72-141,53; benzotiyazol halkasına ait C-4, C-7, C-6, C-5, C-7a, C-3a, C-2 atomlarının ise sırasıyla 122,32-122,34; 122,79-122,87; 125,49-125,59; 126,62-126,77; 134,44-134,51; 153,42-153,55; 165,88-166,33 ppm aralıklarında pik verdikleri gözlenmiştir. **Bileşik 2l-n**'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumlarında, yukarıda bildirilen piklerin yanı sıra azol halkalarındaki karbon atomlarına ait pikler de görülmüştür. **Bileşik 2l**'deki pirazol halkasının 4., 5. ve 3. konumlarında bulunan karbon atomlarının sırasıyla 108,51, 128,04 ve 141,73 ppm'de, **Bileşik 2m**'deki imidazol halkasının 5., 4. ve 2. konumlarında bulunan karbon atomlarının sırasıyla 117,75, 130,28 ve 135,60 ppm'de, **Bileşik 2n**'deki triazol halkasının 5. ve 3. konumlarındaki karbon atomlarının ise sırasıyla 142,53 ve 152,59 ppm'de pik verdikleri görülmüştür. **Bileşik 2o**'nun  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda ise, benzotiyazol ve benzimidazol halkalarına ait karbon atomlarının 110,87-166,10 ppm aralığında pik verdikleri belirlenmiştir.

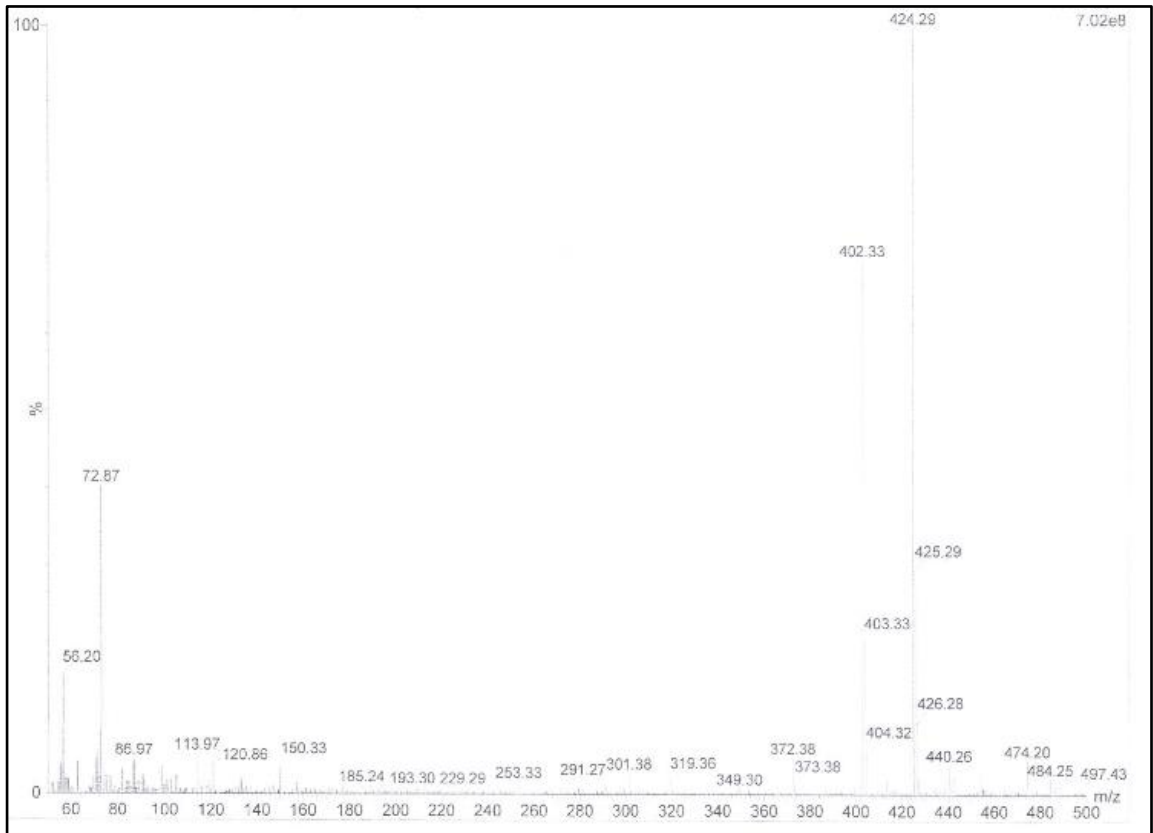


**Şekil 5.12.** Bileşik 2n'nin  $^{13}\text{C}$  spektrumundaki kimyasal kayma değerleri.

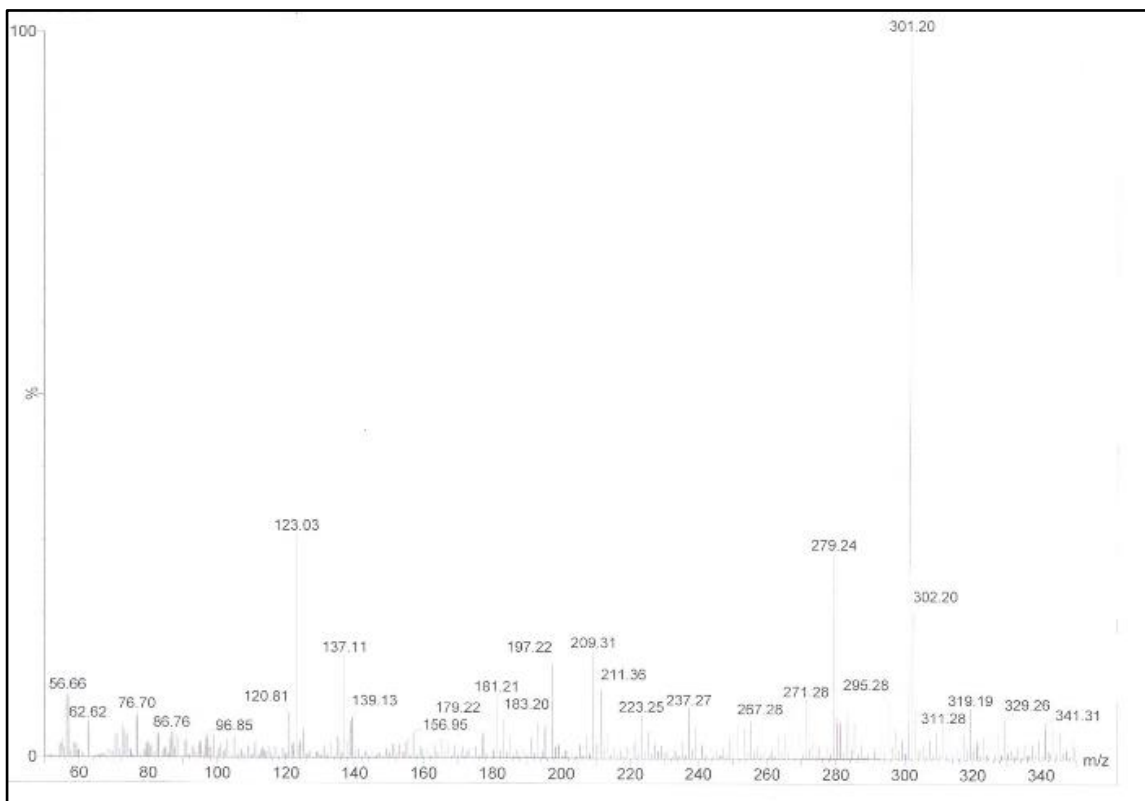


**Şekil 5.13.** Bileşik 2n'nin DMSO-d<sub>6</sub> içinde alınan <sup>13</sup>C-NMR spektrumu.

**Bileşik 2a-o**'nun Elektrosprey İyonizasyon (ESI<sup>+</sup>) tekniği kullanılarak alınan kütle spektrumları incelendiğinde, tüm türevlerde gözlenen [M+H]<sup>+</sup> ve [M+Na]<sup>+</sup> iyonlarına ait pikler yapıları kanıtlamaktadır. Yapısında klor atomu bulunan **Bileşik 2g** ve **2k**'nin kütle spektrumunda, yukarıda sözü edilen piklerin yanı sıra [M+H+2]<sup>+</sup> ve [M+Na+2]<sup>+</sup> izotop iyonlarına ait pikler de görülmektedir.



Şekil 5.14. Bileşik 2e'nin kütle spektrumu.



Şekil 5.15. Bileşik 2n'nin kütle spektrumu.

Hedef bileşiklerin (**Bileşik 2a-o**)  $A\beta_{1-40}$  ve  $A\beta_{1-42}$  fibril oluşumu üzerindeki inhibitör aktiviteleri ThT yöntemi ile incelenmiş ve sonuçlar referans bileşik donepezil ile karşılaştırılmıştır. Aktivite sonuçları incelendiğinde (Bkz. Tablo 4.1.); fenil halkasının 4 numaralı konumunda sırasıyla imidazol, triazol ve benzimidazol halkalarını taşıyan **Bileşik 2m-o**'nun (sırasıyla  $A\beta_{1-40}$ : % 49,2; 60,9; 74,9 ve  $A\beta_{1-42}$ : % 60,6; 47,3; 60,6) hem  $A\beta_{1-40}$  hem de  $A\beta_{1-42}$  üzerinde donepezilden ( $A\beta_{1-40}$ : % 83,1 ve  $A\beta_{1-42}$ : % 61,9) daha güçlü inhibitör etki gösterdikleri saptanmıştır. **Bileşik 2m** ve **2n**'nin ise serinin en aktif bileşikler oldukları görülmüştür.

Piperazin halkası taşıyan bileşiklerin  $A\beta$  fibril oluşumu üzerindeki etkileri incelendiğinde ise, piperazin halkasının 4 numaralı konumunda metil, etil ve asetil (**Bileşik 2a-c**) gibi küçük sübstituentler taşıyan türevlerin  $A\beta_{1-40}$  fibril oluşumu üzerinde ( $A\beta_{1-40}$ : % 55,6-81,3) donepezilden daha güçlü inhibisyona yol açtıkları,  $A\beta_{1-42}$  fibril oluşumu üzerinde ( $A\beta_{1-42}$ : % 63,7-82,7) ise dikkate değer inhibitör etki gösterdikleri görülmüştür. Söz konusu konuma fenil, sikloheksil ve benzil gibi hacimli

sübstituentlerin getirildiği türevlerde aktivitenin genellikle düştüğü, **Bileşik 2e** ve **2i**'nin ise bu duruma istisna oluşturarak (sırasıyla A $\beta$ <sub>1-40</sub>: % 70,1; 61,6 ve A $\beta$ <sub>1-42</sub>: % 86,8; 64,7) dikkate değer inhibitör aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

Hedef bileşiklerin (**Bileşik 2a-o**) AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri ise *Ellman* yöntemi ile tayin edilmiştir. Bileşiklerin 100  $\mu$ M konsantrasyonda ChE enzimleri üzerindeki % inhibitör etkileri incelenmiş ve (**Bileşik 2e** ve **2o** hariç) oldukça düşük olduğu (% 7,9-48,7) görülmüştür (Bkz. Tablo 4.2.). Enzimler üzerinde % 50'den daha yüksek inhibitör etki gösteren **Bileşik 2e** ve **2o**'nun IC<sub>50</sub> değerleri hesaplanarak referans bileşik donepezil ile karşılaştırılmış ve söz konusu bileşiklerin (**Bileşik 2e**, AChE IC<sub>50</sub>: 78,09  $\mu$ M; BChE IC<sub>50</sub>: 107,00  $\mu$ M, **Bileşik 2o**, AChE IC<sub>50</sub>: 46,84  $\mu$ M; BChE IC<sub>50</sub>: 40,61  $\mu$ M) ChE enzimleri üzerinde zayıf inhibitör aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Benzotiyazol halkası elektron yönünden zengin kükürt ve azot atomlarını taşıyan heterosiklik bir bileşik olup, benzotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin birçok biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir.

Bu çalışmada, A $\beta$  fibril oluşumu ve AChE-BChE enzimleri üzerinde inhibitör aktivite göstermesi beklenen, fenil halkasının 4 numaralı konumunda süstitüe piperazin ve azol yapıları taşıyan 2'si literatürde kayıtlı (**Bileşik 2a, 2l**) toplam 15 adet 2-(4-süstitüefenil) benzo[*d*]tiyazol türevi bileşiğin sentezi yapılmıştır.

Bileşiklerin sentezinde fenil halkasının 4 numaralı konumunda süstitüe piperazin (**Bileşik 1a-k**) ve azol (**Bileşik 1l-o**) yapıları taşıyan çeşitli benzaldehit türevlerinden hareket edilmiştir. Bu bileşikler, sentez çalışmalarımızın ilk aşamasında 4-florobenzaldehidin çeşitli piperazin ve azol türevleri ile reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir. Sentez çalışmalarımızın ikinci aşamasında ise, 4-süstitüebenzaldehit türevlerinin (**Bileşik 1a-o**) *o*-aminotiyofenol ile muamele edilmesi ile hedef bileşiklerimiz olan 2-(4-süstitüefenil)benzo[*d*]tiyazol türevleri (**Bileşik 2a-o**) sentezlenmiştir.

Sentezi yapılan hedef bileşiklerin (**Bileşik 2a-o**) yapıları IR, <sup>1</sup>H-/<sup>13</sup>C-NMR, kütle spektroskopisi yöntemleri ve elementel analiz sonuçları yardımıyla kanıtlanmıştır.

Söz konusu bileşiklerin A $\beta$  fibril oluşumu ve AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri sırasıyla ThT ve *Ellman* yöntemleri kullanılarak incelenmiş, sonuçlar referans bileşik donepezil ile karşılaştırılmıştır.

**Bileşik 2a-o**'nun A $\beta$  fibril oluşumu üzerindeki inhibitör aktivite sonuçları incelendiğinde; fenil halkasının 4 numaralı konumunda sırasıyla imidazol, triazol ve benzimidazol halkalarını taşıyan **Bileşik 2m-o**'nun (sırasıyla A $\beta$ <sub>1-40</sub>: % 49,2; 60,9; 74,9 ve A $\beta$ <sub>1-42</sub>: % 60,6; 47,3; 60,6) hem A $\beta$ <sub>1-40</sub> hemde A $\beta$ <sub>1-42</sub> üzerinde donepezilden (A $\beta$ <sub>1-40</sub>: % 83,1 ve A $\beta$ <sub>1-42</sub>: % 61,9) daha güçlü inhibitör etki gösterdikleri saptanmıştır. **Bileşik 2m** ve **2n**'nin serinin en aktif bileşikleri oldukları görülmüştür.

Piperazin halkasının 4 numaralı konumunda metil, etil ve asetil (**Bileşik 2a-c**) gibi küçük süstitüent taşıyan türevler A $\beta$  fibril oluşumu üzerinde güçlü inhibitör

aktivite gösterirken, söz konusu konuma fenil, sikloheksil ve benzil gibi büyük sübstitüentlerin getirilmesiyle aktivitenin düştüğü görülmüştür.

**Bileşik 2a-o**'nun AChE-BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelendiğinde ise; bileşiklerin çoğunun söz konusu enzimler üzerinde % 50'den daha düşük bir inhibitör etki gösterdikleri görülmüştür. İnhibitör etkisi % 50'den daha yüksek olan bileşiklerin (**Bileşik 2e ve 2o**) IC<sub>50</sub> değerleri, donepezil ile karşılaştırma yapılması amacıyla hesaplanmış ve donepezilden daha zayıf inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar ışığında, tez kapsamında yer alan bileşiklerin AChE-BChE enzim inhibitör aktivitelerinin donepezilden oldukça düşük olması, söz konusu aktivitenin iyileştirilmesi amacıyla bileşikler üzerinde çeşitli yapısal modifikasyonlar yapılmasını gerektirmektedir. Bilindiği gibi, donepezilin yapısında bulunan indanon ve piperidin halka sistemleri farmakofor grup olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca yaptığımız literatür çalışmalarında, benzotiyazol halkasının 2 numaralı konumunda karbamat, üre, amit ve ester gibi ara zincirler taşıyan bileşiklerin dikkate değer AChE-BChE inhibitör aktivite gösterdikleri görülmüştür. Bu iki husus göz önüne alınarak, bundan sonraki çalışmalarımızda benzotiyazolün 2 numaralı konumunda bulunan fenil halkasının 4. konumuna sübstitüe benzilpiperidin yapısının getirilmesi ve söz konusu ara zincirlerin yapıya katılması ile AChE-BChE inhibitör aktiviteleri yönünden daha etkili olacağı düşünülen bileşiklerin tasarlanarak sentezlerinin yapılması hedeflenmektedir. Ayrıca A $\beta$  fibril oluşumu üzerinde güçlü inhibitör aktivite gösteren ve fenil halkasının 4 numaralı konumunda imidazol, triazol ve benzimidazol halkaları ile piperazin halkasının 4 numaralı konumunda metil, etil ve asetil gibi küçük sübstitüentler taşıyan türevlerin sitotoksiteleri ile nöroprotektif etkilerinin incelenmesi düşünülmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173-89.
2. Hiremathad A, Chand K, Esteves AR, Cardoso SM, Ramsay RR, Chaves S, et al. Tacrine-allyl/propargylcysteine–benzothiazole trihybrids as potential anti-Alzheimer's drug candidates. *RSC Adv*. 2016;6(58):53519-32.
3. Gilman S. Alzheimer's disease. *Perspect Biol Med*. 1997;40(2):230-45.
4. Goedert M, Ghetti B. Alois Alzheimer: his life and times. *Brain Pathol. (Zurich, Switzerland)*. 2007;17(1):57-62.
5. Dahm R. Alzheimer's discovery. *Curr. Biol*. 2006;16(21):R906-R10.
6. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid  $\beta$  peptide. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Biomembranes*. 2007;1768(8):1976-90.
7. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2011;35(6):1397-409.
8. Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
9. Su B, Wang X, Nunomura A, Moreira PI, Lee H-g, Perry G, et al. Oxidative Stress Signaling in Alzheimers Disease. *Current Alzheimer Research*. 2008;5(6):525-32.
10. Holmes C. Review: Systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1):51-68.
11. Greenough MA, Camakaris J, Bush AI. Metal dyshomeostasis and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2013;62(5):540-55.
12. Bajda M, Więckowska A, Hebda M, Guzior N, Sottriffer CA, Malawska B. Structure-Based Search for New Inhibitors of Cholinesterases. *Int J Mol Sci*. 2013;14(3):5608-32.
13. Mason JM, Kokkoni N, Stott K, Doig AJ. Design strategies for anti-amyloid agents. *Curr Opin Struct Biol*. 2003;13(4):526-32.
14. Shukla V, Skuntz S, Pant HC. Deregulated Cdk5 Activity Is Involved in Inducing Alzheimer's Disease. *Med Res Arch*. 2012;43(8):655-62.
15. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS spectrums*. 2005;10(11 Suppl 18):6-9.
16. Leuner K, Schutt T, Kurz C, Eckert SH, Schiller C, Occhipinti A, et al. Mitochondrion-derived reactive oxygen species lead to enhanced amyloid beta

formation. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16(12):1421-33.

17. Shin JH, Lee YA, Lee JK, Lee YB, Cho W, Im DS, et al. Concurrent blockade of free radical and microsomal prostaglandin E synthase-1-mediated PGE<sub>2</sub> production improves safety and efficacy in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem*. 2012;122(5):952-61.

18. K. LD, R. FM, H. GN, Kumar S. Current drug targets for Alzheimer's disease treatment. *Drug Dev Res*. 2002;56(3):267-81.

19. Zhu CW, Livote EE, Scarneas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):733-40.

20. Dinamarca MC, Sagal JP, Quintanilla RA, Godoy JA, Arrázola MS, Inestrosa NC. Amyloid- $\beta$ -Acetylcholinesterase complexes potentiate neurodegenerative changes induced by the A $\beta$  peptide. Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2010;5(1):4.

21. Diamant S, Podoly E, Friedler A, Ligumsky H, Livnah O, Soreq H. Butyrylcholinesterase attenuates amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(23):8628-33.

22. Inestrosa NC, Alvarez A, Pérez CA, Moreno RD, Vicente M, Linker C, et al. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid- $\beta$ -peptides into Alzheimer's fibrils: Possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron*. 1996;16(4):881-91.

23. Jürgensen S, Ferreira ST. Nicotinic Receptors, Amyloid- $\beta$ , and Synaptic Failure in Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci*. 2010;40(1):221-9.

24. Wang H-Y, Lee DHS, Davis CB, Shank RP. Amyloid Peptide A $\beta$ 1-42 Binds Selectively and with Picomolar Affinity to  $\alpha$ 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Neurochem*. 2002;75(3):1155-61.

25. Bajda M, Guzior N, Ignasik M, Malawska B. Multi-Target-Directed Ligands in Alzheimer's Disease Treatment. *Curr Med Chem*. 2011;18(32):4949-75.

26. Martinez A, Castro A. Novel cholinesterase inhibitors as future effective drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(1):1-12.

27. Alagille D, DaCosta H, Baldwin RM, Tamagnan GD. 2-Arylimidazo[2,1-b]benzothiazoles: A new family of amyloid binding agents with potential for PET and SPECT imaging of Alzheimer's brain. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011;21(10):2966-8.

28. Gan C, Zhou L, Zhao Z, Wang H. Benzothiazole Schiff-bases as potential imaging agents for  $\beta$ -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Med Chem Res*. 2012;22(9):4069-74.

29. Xie Y, Deng S, Chen Z, Yan S, Landry DW. Identification of small-molecule inhibitors of the A $\beta$ -ABAD interaction. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(17):4657-60.

30. Neochoritis C, Tsoleridis CA, Stephanidou-Stephanatou J. 1-Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines. *Tetrahedron*. 2008;64(16):3527-33.
31. Saeed S, Rashid N, Jones PG, Ali M, Hussain R. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *Eur J Med Chem*. 2010;45(4):1323-31.
32. Catalano A, Carocci A, Defrenza I, Muraglia M, Carrieri A, Van Bambeke F, et al. 2-Aminobenzothiazole derivatives: search for new antifungal agents. *Eur J Med Chem*. 2013;64:357-64.
33. Sarkar S, Siddiqui AA, Saha SJ, De R, Mazumder S, Banerjee C, et al. Antimalarial Activity of Small-Molecule Benzothiazole Hydrazones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4217-28.
34. Dar AA, Shadab M, Khan S, Ali N, Khan AT. One-Pot Synthesis and Evaluation of Antileishmanial Activities of Functionalized S-Alkyl/Aryl Benzothiazole-2-carbothioate Scaffold. *J Org Chem*. 2016;81(8):3149-60.
35. Demir Ozkay U, Kaya C, Acar Cevik U, Can OD. Synthesis and Antidepressant Activity Profile of Some Novel Benzothiazole Derivatives. *Molecules*. 2017;22(9).
36. Liu DC, Zhang HJ, Jin CM, Quan ZS. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzothiazole Derivatives as Potential Anticonvulsant Agents. *Molecules*. 2016;21(3):164.
37. Shafi S, Alam MM, Mulakayala N, Mulakayala C, Vanaja G, Kalle AM, et al. Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *Eur J Med Chem*. 2012;49:324-33.
38. Patil VS, Nandre KP, Ghosh S, Rao VJ, Chopade BA, Sridhar B, et al. Synthesis, crystal structure and antidiabetic activity of substituted (*E*)-3-(Benzo[*d*]thiazol-2-ylamino)phenylprop-2-en-1-one. *Eur J Med Chem*. 2013;59:304-9.
39. Pitta E, Geronikaki A, Surmava S, Eleftheriou P, Mehta VP, Van der Eycken EV. Synthesis and HIV-1 RT inhibitory action of novel (4/6-substituted benzo[*d*]thiazol-2-yl)thiazolidin-4-ones. Divergence from the non-competitive inhibition mechanism. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2013;28(1):113-22.
40. Krzysztof W, Roman G, P. ZO, Henk T. Non-Imidazole Histamine H3 Ligands, Part 2: New 2-Substituted Benzothiazoles as Histamine H3 Antagonists. *Archiv der Pharmazie*. 1999;332(11):389-98.
41. Akhtar T, Hameed S, Al-Masoudi N, Loddo R, Colla P. In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives. *Acta Pharm*. 2008;58(2):135.
42. Mir F, Shafi S, Zaman MS, Kalia NP, Rajput VS, Mulakayala C, et al. Sulfur rich 2-mercaptobenzothiazole and 1,2,3-triazole conjugates as novel antitubercular

agents. *Eur J Med Chem.* 2014;76:274-83.

43. Karali N, Guzel O, Ozsoy N, Ozbey S, Salman A. Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents. *Eur J Med Chem.* 2010;45(3):1068-77.

44. Hroch L, Benek O, Guest P, Aitken L, Soukup O, Janockova J, et al. Design, synthesis and in vitro evaluation of benzothiazole-based ureas as potential ABAD/17 $\beta$ -HSD10 modulators for Alzheimer's disease treatment. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(15):3675-8.

45. Huang L, Su T, Shan W, Luo Z, Sun Y, He F, et al. Inhibition of cholinesterase activity and amyloid aggregation by berberine-phenyl-benzoheterocyclic and tacrine-phenyl-benzoheterocyclic hybrids. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(9):3038-48.

46. Wu C, Wei J, Gao K, Wang Y. Dibenzothiazoles as novel amyloid-imaging agents. *Bioorg Med Chem.* 2007;15(7):2789-96.

47. Heiser V, Engemann S, Bröcker W, Dunkel I, Boeddrich A, Waelter S, et al. Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of Huntington's disease by using an automated filter retardation assay. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:16400-6.

48. Benazzouz A, Boraud T, Dubédat P, Boireau A, Stutzmann J-M, Gross C. Riluzole prevents MPTP-induced parkinsonism in the rhesus monkey: a pilot study. *Eur J Pharmacol.* 1995;284(3):299-307.

49. Ishiyama T, Okada R, Nishibe H, Mitsumoto H, Nakayama C. Riluzole slows the progression of neuromuscular dysfunction in the wobbler mouse motor neuron disease. *Brain Res.* 2004;1019(1-2):226-36.

50. Ozkay UD, Can OD, Ozkay Y, Ozturk Y. Effect of benzothiazole/piperazine derivatives on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits. *Pharmacol Rep.* 2012;64(4):834-47.

51. Demir Özkay Ü, Can ÖD, Sağlık BN, Turan N. A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacol Rep.* 2017;69(6):1349-56.

52. Mohsen UA, Kaplancikli ZA, Özkay Y, Yurttas L. Synthesis and Evaluation of Anti-acetylcholinesterase Activity of Some Benzothiazole Based New Piperazine-dithiocarbamate Derivatives. *Drug Res (Stuttg).* 2015;65(04):176-83.

53. Imramovsky A, Pejchal V, Stepankova S, Vorcakova K, Jampilek J, Vanco J, et al. Synthesis and in vitro evaluation of new derivatives of 2-substituted-6-florobenzo [d]thiazoles as cholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(7):1735-48.

54. Hroch L, Benek O, Guest P, Aitken L, Soukup O, Janockova J, et al. Design, synthesis and in vitro evaluation of benzothiazole-based ureas as potential ABAD/17 $\beta$ -HSD10 modulators for Alzheimer's disease treatment. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(15):3675-8.

55. Huang L, Su T, Shan W, Luo Z, Sun Y, He F, et al. Inhibition of cholinesterase activity and amyloid aggregation by berberine-phenyl-benzoheterocyclic and tacrine-phenyl-benzoheterocyclic hybrids. *Bioorg Med Chem*. 2012;20(9):3038-48.
56. Keri RS, Quintanova C, Marques SM, Esteves AR, Cardoso SM, Santos MA. Design, synthesis and neuroprotective evaluation of novel tacrine-benzothiazole hybrids as multi-targeted compounds against Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(15):4559-69.
57. Unsal-Tan O, Ozadali-Sari K, Ayazgok B, Küçükkılınç TT, Balkan A. Novel 2-Arylbenzimidazole derivatives as multi-targeting agents to treat Alzheimer's disease. *Med Chem Res*. 2017;26(7):1506-15.
58. Geerts H, Nuydens R, de Jong M, Cornelissen F, Nuyens R, Wouters L. Sabeluzole stabilizes the neuronal cytoskeleton. *Neurobiol Aging*. 1996;17(4):573-81.
59. Mohr E, Nair NP, Sampson M, Murtha S, Belanger G, Pappas B, et al. Treatment of Alzheimer's disease with sabeluzole: functional and structural correlates. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(4):338-45.
60. Leuma Yona R, Mazères S, Faller P, Gras E. Thioflavin Derivatives as Markers for Amyloid- $\beta$  Fibrils: Insights into Structural Features Important for High-Affinity Binding. *Chem Med Chem*. 2008;3(1):63-6.
61. Malmos K, Blancas Mejia L, Weber B, Buchner J, Ramirez-Alvarado M, Naiki H, et al. ThT 101: a primer on the use of thioflavin T to investigate amyloid formation. *Amyloid*. 2017;24(1):1-16.
62. Wu C, Wang Z, Lei H, Duan Y, Bowers MT, Shea JE. The binding of thioflavin T and its neutral analog BTA-1 to protofibrils of the Alzheimer's disease A $\beta$ (16-22) peptide probed by molecular dynamics simulations. *J Mol Biol Res*. 2008;384(3):718-29.
63. Zhuang ZP, Kung MP, Hou C, Skovronsky DM, Gur TL, Plössl K, et al. Radioiodinated Styrylbenzenes and Thioflavins as Probes for Amyloid Aggregates. *J Med Chem*. 2001;44(12):1905-14.
64. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55(3):306-19.
65. Johnson AE, Jeppsson F, Sandell J, Wensbo D, Neelissen JA, Jureus A, et al. AZD2184: a radioligand for sensitive detection of beta-amyloid deposits. *J Neurochem*. 2009;108(5):1177-86.
66. Thal DR, Beach TG, Zanette M, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, et al. [18F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: Specific detection of advanced phases of amyloid- $\beta$  pathology. *Alzheimers Dement*. 2015;11(8):975-85.
67. Dong X, Wang R, Liu G, Liu P, Pu S. A novel sensitive sensor for Cu<sup>2+</sup> and

multi-switch based on a diarylethene with a 2-(2'-hydroxyphenyl)benzothiazole unit. *Tetrahedron*. 2016;72(22):2935-42.

68. Thaslim Basha S, Sudhamani H, Rasheed S, Venkateswarlu N, Vijaya T, Naga Raju C. Microwave-assisted neat synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonate/phosphinate derivatives of 2-(2-aminophenyl)benzothiazole as potent antimicrobial and antioxidant agents. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2016;191(10):1339-43.

69. Abdollahi-Alibeik M, Poorirani S. Perchloric Acid-Doped Polyaniline as an Efficient and Reusable Catalyst for the Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2009;184(12):3182-90.

70. Ghashang M. Bismuth nitrate as an efficient catalyst for the preparation of 2-arylbenzothiazole derivatives. *Res Chem Intermediat*. 2013;40(4):1669-74. *Res Chem Intermediat*

71. Chandrachood PS, Garud DR, Gadakari TV, Torane RC, Deshpande NR, Kashalkar RV. A cobalt nitrate/hydrogen peroxide system as an efficient reagent for the synthesis of 2-aryl benzimidazoles and benzothiazoles. *Acta Chim Slov*. 2011;58(2):367-71.

72. Al-Qalaf F, Mekheimer RA, Sadek KU. Cerium (IV) ammonium nitrate (CAN) catalyzed one-pot synthesis of 2-arylbenzothiazoles. *Molecules*. 2008;13(11):2908-14.

73. Bougrin K, Loupy A, Soufiaoui M. Trois nouvelles voies de synthèse des dérivés 1,3-azoliques sous micro-ondes. *Tetrahedron*. 1998;54(28):8055-64.

74. Pratap UR, Mali JR, Jawale DV, Mane RA. Bakers' yeast catalyzed synthesis of benzothiazoles in an organic medium. *Tetrahedron Lett*. 2009;50(12):1352-4.

75. Patil SS, Bobade VD. Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzoxazole and Benzothiazole. *SSynth. Commun*. 2009;40(2):206-12.

76. Niralwad KS, Shingate BB, Shingare MS. Solid-Phase Synthesis of 2-Arylbenzothiazole Using Silica Sulfuric Acid under Microwave Irradiation. *Bull Korean Chem Soc*. 2010;31(4):981-3.

77. Praveen C, Nandakumar A, Dheenkumar P, Muralidharan D, Perumal PT. Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents. *J Chem Sci*. 2012;124(3):609-24.

78. Rostamizadeh S, Housaini SAG. Microwave-Assisted Preparation of 2-Substituted Benzothiazoles. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 2005;180(5-6):1321-6.

79. Dandia A, Rani B, Saha M, Gupta IJ. Microwave Induced Synthesis of 2-Substitutedphenyl-3-(3-Alkyl/Aryl-5,6-Dihydro-S-Triazololo) [2,4-B] [1,3,4] Thiadiazolo 6-Yl Indoles and 2-Phenyl-3[2-Substitutedbenzothiazole] Derivatives and Their Fungicidal Activity. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*. 1997;130(1):217-27.

80. Paul S, Gupta M, Gupta R. Microwave-induced solvent-free synthesis of 2-arylbenzothiazoles using p-TsOH. *Synth Commun*. 2002;32(23):3541-7.

81. Weekes AA, Dix MC, Bagley MC, Westwell AD. Rapid and Convenient Thermal or Microwave-Assisted Synthesis of Substituted 2-Phenylbenzothiazoles. *Synth Commun.* 2010;40(20):3027-32.
82. Van Zandt MC, Sibley EO, McCann EE, Combs KJ, Flam B, Sawicki DR, et al. Design and synthesis of highly potent and selective (2-arylcarbamoyl-phenoxy)-acetic acid inhibitors of aldose reductase for treatment of chronic diabetic complications. *Bioorg Med Chem.* 2004;12(21):5661-75.
83. Manfroni G, Meschini F, Barreca ML, Leyssen P, Samuele A, Iraci N, et al. Pyridobenzothiazole derivatives as new chemotype targeting the HCV NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem.* 2012;20(2):866-76.
84. Sun Y, Jiang H, Wu W, Zeng W, Wu X. Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles. *Org Lett.* 2013;15(7):1598-601.
85. Ke S, Wei Y, Yang Z, Wang K, Liang Y, Shi L. Novel cycloalkylthiophene-imine derivatives bearing benzothiazole scaffold: synthesis, characterization and antiviral activity evaluation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(18):5131-4.
86. Mokhir AA, Domasevich KV, Kent Dalley N, Kou X, Gerasimchuk NN, Gerasimchuk OA. Syntheses, crystal structures and coordination compounds of some 2-hetarylcyanoximes. *Inorganica Chimica Acta.* 1999;284(1):85-98.
87. Bhat M, Belagali SL, Hemanth Kumar NK, Mahadeva Kumar S. Synthesis and characterization of novel benzothiazole amide derivatives and screening as possible antimitotic and antimicrobial agents. *Res Chem Intermediat.* 2016;43(1):361-78.
88. Rajeeva B, Srinivasulu N, Shantakumar SM. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Substituted Benzothiazole Derivatives. *E-J Chem.* 2009;6(3):775-9.
89. Khalil ZH, Yanni AS, Gaber AM, Abdel-Mohsen SA. Synthesis and Reactions of Some New 5-Carbonyl(4-Amino-3-Cyano-2-Substituted Thiophene-5-Y1)-8-Hydroxyquinoline (Part II). Synthesis of Thiazole; Isoxazole; Pyrazole, Pyrimidine and Pyridazine Derivatives as Possible Antimicrobial Agents. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2000;166(1):57-69.
90. Hein DW, Alheim RJ, Leavitt JJ. The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J Am Chem Soc.* 1957;79(2):427-9.
91. Sukanta Kamila HZ, Edward R Biehl. One-Pot Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkylbenzothiazoles under Microwave Irradiation. *Japan Inst Heterocyc Chem.* 2005;65(9):2119-26.
92. Jenkins G, Knevel A, Davis C. Notes. A New Synthesis of the Benzothiazole and Benzoxazole Rings. *J Org Chem.* 1961;26(1):274.
93. Bastug G, Eviolitte C, Markó IE. Functionalized Orthoesters as Powerful

Building Blocks for the Efficient Preparation of Heteroaromatic Bicycles. *Org Lett.* 2012;14(13):3502-5.

94. Patil AV, Bandgar BP, Lee S-H. Silica Supported Floroboric Acid: An Efficient and Reusable Heterogeneous Catalyst for Facile Synthesis of 2-Aliphatic Benzothiazoles, Benzoxazoles, Benzimidazoles and Imidazo[4,5-b]pyridines. *Bull Korean Chem Soc.* 2010;31(6):1719-22.

95. Raghavendra GM, Ramesha AB, Revanna CN, Nandeesh KN, Mantelingu K, Rangappa KS. One-pot tandem approach for the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from alcohols. *Tetrahedron Lett.* 2011;52(43):5571-4.

96. Ge F, Wang Z, Wan W, Lu W, Hao J. One-pot synthesis of 2-trifluoromethyl and 2-difluoromethyl substituted benzo-1,3-diazoles. *Tetrahedron Lett.* 2007;48(18):3251-4.

97. Shi XH, Wang Z, Xia Y, Ye TH, Deng M, Xu YZ, et al. Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole-2-thiol derivatives as potential anticancer agents. *Molecules.* 2012;17(4):3933-44.

98. Telpoukhovskaia MA, Cawthray JF, Rodríguez-Rodríguez C, Scott LE, Page BDG, Patrick BO, et al. 3-Hydroxy-4-pyridinone derivatives designed for fluorescence studies to determine interaction with amyloid protein as well as cell permeability. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(17):3654-7.

99. Kamal A, Kumar BA, Suresh P, Shankaraiah N, Kumar MS. An efficient one-pot synthesis of benzothiazolo-4beta-anilino-podophyllotoxin congeners: DNA topoisomerase-II inhibition and anticancer activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(1):350-3.

100. Belal A, Abdelgawad MA. New benzothiazole/benzoxazole-pyrazole hybrids with potential as COX inhibitors: design, synthesis and anticancer activity evaluation. *Res Chem Intermediat.* 2017;43(7):3859-72.

101. Marques SM, Abate CC, Chaves S, Marques F, Santos I, Nuti E, et al. New bifunctional metalloproteinase inhibitors: an integrated approach towards biological improvements and cancer therapy. *J Inorg Biochem.* 2013;127:188-202.

102. Yildiz-Oren I, Yalcin I, Aki-Sener E, Ucarturk N. Synthesis and structure-activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2004;39(3):291-8.

103. Wen X, Bakali JE, Deprez-Poulain R, Deprez B. Efficient propylphosphonic anhydride (@T<sub>3</sub>P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(19):2440-3.

104. Sharghi H, Asemani O. Methanesulfonic Acid/SiO<sub>2</sub> as an Efficient Combination for the Synthesis of 2-Substituted Aromatic and Aliphatic Benzothiazoles from Carboxylic Acids. *Synth Commun.* 2009;39(5):860-7.

105. Gupta SD, Singh HP, Moorthy NSHN. Iodine-Catalyzed, One-Pot, Solid-Phase Synthesis of Benzothiazole Derivatives. *Synth Commun.* 2007;37(24):4327-9.



106. Rauf A, Ganga S, Sharma S, Zahin M. A simple, rapid and efficient one-pot protocol for the synthesis of 2-substituted benzothiazole derivatives and their antimicrobial screening. *S Afr J Chem.* 2008;61:63-7.
107. Racane L, Kralj M, Suman L, Stojkovic R, Tralic-Kulenovic V, Karminski-Zamola G. Novel amidino substituted 2-phenylbenzothiazoles: synthesis, antitumor evaluation in vitro and acute toxicity testing in vivo. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(3):1038-44.
108. Karlsson HJ, Bergqvist MH, Lincoln P, Westman G. Syntheses and DNA-binding studies of a series of unsymmetrical cyanine dyes: structural influence on the degree of minor groove binding to natural DNA. *Bioorg Med Chem.* 2004;12(9):2369-84.
109. Kumar KR, Satyanarayana PVV, Srinivasa Reddy B. NaHSO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub>-Promoted Solvent-Free Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Benzothiazole Derivatives. *J Chem.* 2013;2013:1-10.
110. Nadaf R. Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles under ambient conditions. *J Mol Catal.* 2004;214(1):155-60.
111. Binh Nguyen T, Al-Mourabit A, Ermolenko L. N-Chlorosuccinimide/Sodium Hydroxide-Mediated Synthesis of Benzimidazoles from Amidines under Mild Conditions. *Heterocycles.* 2012;86(1).
112. Naresh G, Kant R, Narender T. Molecular iodine promoted divergent synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles, and 2-benzyl-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2,4]thiadiazines. *J Org Chem.* 2014;79(9):3821-9.
113. Chun S, Yang S, Chung YK. Synthesis of benzothiazoles from 2-aminobenzenethiols in the presence of a reusable polythiazolium precatalyst under atmospheric pressure of carbon dioxide. *Tetrahedron.* 2017;73(25):3438-42.
114. George B, Papadopoulos EP. Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 2. Five-membered rings containing two heteroatoms at 1,3 positions. *J Org Chem.* 1977;42(3):441-3.
115. Mashraqui SH, Kumar S, Huu Dâu ET. Synthesis, molecular structure and optical spectral studies of syn-dithia benzothiazolophane and anti-bis-lactone benzothiazolophane. *J Mol Struct.* 2004;697(1-3):221-30.
116. Kreysa FJ, Maturi VF, Finn JJ, McClarnon JJ, Lombardo F. Reaction of Benzyl Methyl Ketone with o-Aminophenol, o-Aminobenzenethiol and 1,8-Naphthalenediamine. *J Am Chem Soc.* 1951;73(3):1155-6.
117. Liao Y, Qi H, Chen S, Jiang P, Zhou W, Deng G-J. Efficient 2-Aryl Benzothiazole Formation from Aryl Ketones and 2-Aminobenzenethiols under Metal-Free Conditions. *Org Lett.* 2012;14(23):6004-7.
118. Mayo MS, Yu X, Zhou X, Feng X, Yamamoto Y, Bao M. Convenient synthesis

of benzothiazoles and benzimidazoles through Bronsted acid catalyzed cyclization of 2-amino thiophenols/anilines with beta-diketones. *Org Lett.* 2014;16(3):764-7.

119. El-Sharief AMS, Ammar YA, Zahran MA, Sabet HK. 1,4-Phenylenediisothiocyanate in the synthesis of bis-(thiourea,benzothiazole,quinazoline, 1,3-benzoxazine and imidazolidineiminothiones) derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2004;179(2):267-75.

120. Ding Q, Huang XG, Wu J. Facile synthesis of benzothiazoles via cascade reactions of 2-iodoanilines, acid chlorides and Lawesson's reagent. *J Comb Chem.* 2009;11(6):1047-9.

121. Cano R, Ramon DJ, Yus M. Transition-metal-free O-, S-, and N-arylation of alcohols, thiols, amides, amines, and related heterocycles. *J Org Chem.* 2011;76(2):654-60.

122. Guo Y-J, Tang R-Y, Zhong P, Li J-H. Copper-catalyzed tandem reactions of 2-halobenzenamines with isothiocyanates under ligand- and base-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(4):649-52.

123. Ding Q, He X, Wu J. Synthesis of 2-Aminobenzothiazole via Copper(I)-Catalyzed Tandem Reaction of 2-Iodobenzenamine with Isothiocyanate. *J Comb Chem.* 2009;11(4):587-91.

124. Wang R, Chen Z, Yue L, Pan W, Zhao J-J. Direct transition metal-free C-S bond formation: synthesis of 2-aminobenzothiazole derivatives via base-mediated approach. *Tetrahedron Lett.* 2012;53(34):4529-31.

125. Huang ST, Hsei IJ, Chen C. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(17):6106-19.

126. Kaleta Z, Makowski BT, Soós T, Dembinski R. Thionation Using Fluorous Lawesson's Reagent. *Org. Lett.* 2006;8(8):1625-8.

127. Henriksen G, Hauser AI, Westwell AD, Yousefi BH, Schwaiger M, Drzezga A, et al. Metabolically Stabilized Benzothiazoles for Imaging of Amyloid Plaques. *J Med Chem.* 2007;50(6):1087-9.

128. Cheng Y, Peng Q, Fan W, Li P. Room-temperature ligand-free Pd/C-catalyzed C-S bond formation: synthesis of 2-substituted benzothiazoles. *J Org Chem.* 2014;79(12):5812-9.

129. Hrutford BF, Bunnett JF. A general principle for the synthesis of heterocyclic and homocyclic compounds. *J Am Chem Soc.* 1958;80(8):2021-2.

130. Coelho FL, Campo LF. Synthesis of 2-arylbenzothiazoles via direct condensation between in situ generated 2-aminothiophenol from disulfide cleavage and carboxylic acids. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(24):2330-3.

131. Trapani G, Franco M, Latrofa A, Carotti A, Gerichi G, Serra M, et al. Synthesis and benzodiazepine receptor binding of some imidazoand pyrimido[2,1-

- b]benzothiazoles. *Eur J Med Chem.* 1996;31(7):575-87.
132. Heng-Shan D, Ji-Yong Z, Yan-Bo T, Xue-Rong M, Bin Q. The Synthesis of Some New 7-Methyl-3-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]benzothiazoles. *J Chin Chem Soc.* 2001;48(4):783-6.
133. Joyce LL, Batey RA. Heterocycle Formation via Palladium-Catalyzed Intramolecular Oxidative C–H Bond Functionalization: An Efficient Strategy for the Synthesis of 2-Aminobenzothiazoles. *Org. Lett.* 2009;11(13):2792-5.
134. Zhu X, Yu Q-s, Cutler RG, Culmsee CW, Holloway HW, Lahiri DK, et al. Novel p53 Inactivators with Neuroprotective Action: Syntheses and Pharmacological Evaluation of 2-Imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazole and 2-Imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzoxazole Derivatives. *J Med Chem.* 2002;45(23):5090-7.
135. Choi SJ, Park HJ, Lee SK, Kim SW, Han G, Choo HY. Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory activity. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(4):1229-35.
136. Lee CL, Lam Y, Lee S-Y. Solid-phase combinatorial synthesis of benzothiazole and 2,3-dihydro-[1,5]-benzothiazepine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2001;42(1):109-11.
137. Mourtas S, Gatos D, Barlos K. Solid phase synthesis of benzothiazolyl compounds. *Tetrahedron Lett.* 2001;42(11):2201-4.
138. Tzanopoulou S, Sagnou M, Paravatou-Petsotas M, Gourni E, Loudos G, Xanthopoulos S, et al. Evaluation of Re and <sup>99m</sup>Tc Complexes of 2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole as Potential Breast Cancer Radiopharmaceuticals. *J Med Chem.* 2010;53(12):4633-41.
139. Kumar M, Sharma K, Rajawat A, Khandelwal S, Samarth RM. Synthesis and evaluation of antioxidant and radical scavenging activities of quinolinobenzothiazinones. *Res Chem Intermediat.* 2015;41(4):2265-76.
140. Qin L, Vastl J, Gao J. Highly sensitive amyloid detection enabled by thioflavin T dimers. *Molecular BioSystems.* 2010;6(10):1791-5.
141. Serdons K, Terwinghe C, Vermaelen P, Van Laere K, Kung H, Mortelmans L, et al. Synthesis and Evaluation of <sup>18</sup>F-Labeled 2-Phenylbenzothiazoles as Positron Emission Tomography Imaging Agents for Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *J Med Chem.* 2009;52(5):1428-37.
142. Pejchalová M, Havelek R, Královec K, Růžicková Z, Pejchal V. Novel derivatives of substituted 6-fluorobenzothiazole diamides: synthesis, antifungal activity and cytotoxicity. *Med Chem Res.* 2017;26(9):1847-62.
143. Cui MC, Li ZJ, Tang RK, Liu BL. Synthesis and evaluation of novel benzothiazole derivatives based on the bithiophene structure as potential radiotracers for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(7):2777-84.
144. Jagadeesh RV, Karthikeyan P, Nithya P, Sandhya YS, Reddy SS, Reddy PPK, et

al. Development of an efficient ruthenium catalyzed synthetic process and mechanism for the facile conversion of benzothiazoles to orthanilic acids. *J Mol Catal. A: Chemical*. 2010;328(1):99-107.

145. Jagadeesh RV, Sandhya YS, Karthikeyan P, Reddy SS, Reddy PPK, Kumar MV, et al. The Efficient Palladium-Catalyzed Selective t Synthesis of Benzenesulfonic Acids. *Synth Commun*. 2011;41(16):2343-9.

146. Do H-Q, Daugulis O. Copper-Catalyzed Cyanation of Heterocycle Carbon-Hydrogen Bonds. *Org Lett*. 2010;12(11):2517-9.

147. Shi Q, Zhang S, Zhang J, Oswald VF, Amassian A, Marder SR, et al. KOtBu-Initiated Aryl C-H Iodination: A Powerful Tool for the Synthesis of High Electron Affinity Compounds. *J Am Chem Soc*. 2016;138(12):3946-9.

148. Li Z-l, Jin L-k, Cai C. Efficient synthesis of 2-substituted azoles: radical C-H alkylation of azoles with dicumyl peroxide, methylarenes and cycloalkanes under metal-free condition. *Org Chem Front*. 2017;4(10):2039-43.

149. He T, Yu L, Zhang L, Wang L, Wang M. Direct C2-Alkylation of Azoles with Alcohols and Ethers through Dehydrogenative Cross-Coupling under Metal-Free Conditions. *Org Lett*. 2011;13(19):5016-9.

150. Gao Q, Wu X, Jia F, Liu M, Zhu Y, Cai Q, et al. Design and Synthesis of 2-Acylbenzothiazoles via In Situ Cross-Trapping Strategy from Benzothiazoles with Aryl Ketones. *J Org Chem*. 2013;78(6):2792-7.

151. Yang Z, Chen X, Wang S, Liu J, Xie K, Wang A, et al. Synthesis of 2-Aryl Benzothiazoles via K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-mediated Oxidative Condensation of Benzothiazoles with Aryl Aldehydes. *J Org Chem*. 2012;77(16):7086-91.

152. Khalili D, Etemadi-Davan E, Banazadeh AR. 2-Arylation/alkylation of benzothiazoles using superparamagnetic graphene oxide-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hybrid material as a heterogeneous catalyst with diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) as an oxidant. *Appl Organomet Chem*. 2018;32(1):3971.

153. Kamal A, Reddy NVS, Prasad B. Phenyliodonium diacetate mediated arylation of benzothiazoles with substituted styrenes. *Tetrahedron Lett*. 2014;55(29):3972-5.

154. Song Q, Feng Q, Zhou M. Copper-Catalyzed Oxidative Decarboxylative Arylation of Benzothiazoles with Phenylacetic Acids and  $\alpha$ -Hydroxyphenylacetic Acids with O<sub>2</sub> as the Sole Oxidant. *Org Lett*. 2013;15(23):5990-3.

155. Mengxuan Y, Biying W, Peng Z, Xiaodong J, Yu Y. Copper-Promoted Direct C-H Amination of Benzothiazoles Using Formamides as Nitrogen Sources: An Efficient Approach for Synthesis of 2-Aminothiazoles. *ChemistrySelect*. 2016;1(19):6217-20.

156. Lu L, Yan H, Sun P, Zhu Y, Yang H, Liu D, et al. Synthesis of Internal Alkynes through the Pd-Catalyzed Coupling of Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. *Eur J Org Chem*. 2013;2013(9):1644-8.

157. Qiang L, Pan W, Yuhong Y, Ziqi Z, Jie L, Hong Y, et al. Room-Temperature

Copper-Catalyzed Oxidation of Electron-Deficient Arenes and Heteroarenes Using Air. *Angew Chem Int Ed.* 2012;51(19):4666-70.

158. Čaleta I, Cetina M, Hergold-Brundić A, Nagl A, Karminski-Zamola G. Synthesis and Crystal Structure Determination of 6-(N-Isopropyl)Amidino-2-Methylbenzothiazole Hydrochloride Monohydrate and 2-Amino-6-(N-Isopropyl)Amidinobenzothiazole Hydrochloride. *Struct Chem.* 2003;14(6):587-95.

159. Shafeekh KM, Soumya MS, Rahim MA, Abraham A, Das S. Synthesis and Characterization of Near-Infrared Absorbing Water Soluble Squaraines and Study of their Photodynamic Effects in DLA Live Cells. *Photochem Photobiol.* 2014;90(3):585-95.

160. Larchanche P-E, Ultré V, Le Broc D, Ballandone C, Furman C, Dallemagne P, et al. 6-Sulfonylbenzothiazolones as potential scaffolds for the design of 5-HT<sub>6</sub> ligands. *Eur J Med Chem.* 2015;92:807-17.

161. Ogawa K, Nagatsuka Y, Kobuke Y. Synthesis and photophysical properties of doubly porphyrin-substituted cyanine dye. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* 2011;15(08):678-85.

162. Safir Filho M, Fiorucci S, Martin AR, Benhida R. Design, synthesis and photophysical studies of styryl-based push-pull fluorophores with remarkable solvatochromism. *New J Chem.* 2017;41(22):13760-72.

163. Guenadil F, Aichaoui H, Liacha M. Benzoylation of 2(3*H*)-benzothiazolones in the Presence of 8 Equivalents of Zinc Chloride in N,N-dimethylformamide. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2002;177(4):755-7.

164. Yous S, Poupaert JH, Lesieur I, Depreux P, Lesieur D. AlCl<sub>3</sub>-DMF Reagent in the Friedel-Crafts Reaction. Application to the Acylation Reaction of 2(3*H*)-Benzothiazolones. *J Org Chem.* 1994;59(6):1574-6.

165. Pirat C, Dacquet C, Leclerc V, Hennuyer N, Beucher-Gaudin M, Zanirato G, et al. Anti-diabetic activity of fused PPAR $\gamma$ -SIRT1 ligands with limited body-weight gain by mimicking calorie restriction and decreasing SGK1 expression. *Eur J Med Chem.* 2017;137:310-26.

166. Ding F, Zhang Y, Zhao R, Jiang Y, Bao RL-Y, Lin K, et al. B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>-Promoted hydrogenations of N-heterocycles with ammonia borane. *Chem Commun.* 2017;53(66):9262-4.

167. Alagille D, DaCosta H, Baldwin RM, Tamagnan GD. 2-Arylimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles: a new family of amyloid binding agents with potential for PET and SPECT imaging of Alzheimer's brain. *Bioorg Med Chem Lett.* 2011;21(10):2966-8.

168. Patel RV, Park SW. Synthesis of highly potent piperazine-linked benzothiazolyl-4-thiazolidinones via catalytic N-formylation: antibacterial drug design. *Med Chem Res.* 2014;23(9):4099-107.

169. Hutchinson I, Chua MS, Browne HL, Trapani V, Bradshaw TD, Westwell AD, et

al. Antitumor benzothiazoles. 14. Synthesis and in vitro biological properties of fluorinated 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles. *J Med Chem.* 2001;44(9):1446-55.

170. Asati V, Sahu NK, Rathore A, Sahu S, Kohli DV. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some 1,3-benzothiazole-2-yl-hydrazone derivatives. *Arabian J. Chem.* 2015;8(4):495-9.

171. Soni B, Ranawat MS, Sharma R, Bhandari A, Sharma S. Synthesis and evaluation of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur J Med Chem.* 2010;45(7):2938-42.

172. Gurdal EE, Durmaz I, Cetin-Atalay R, Yarim M. Cytotoxic activities of some benzothiazole-piperazine derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015;30(4):649-54.

173. Lomov DA, Yutilov YM, Smolyar NN. Walther reaction in the benzazoles series and preparation of their 2-deutero derivatives. *Russ J Org Chem.* 2006;42(2):241-2.

174. Hrobárik P, Hrobáriková V, Sigmundová I, Zahradník P, Fakis M, Polyzos I, et al. Benzothiazoles with Tunable Electron-Withdrawing Strength and Reverse Polarity: A Route to Triphenylamine-Based Chromophores with Enhanced Two-Photon Absorption. *J Org Chem.* 2011;76(21):8726-36.

175. Sakarya HC, Görgün K, Öğretir C. Synthesis and characterization of novel substituted N-benzothiazole-2-yl-acetamides. *Arabian J. Chem.* 2016;9(2):1314-9.

176. F. AFRT, N. RK. Synthesis of [2,4-bis(arylamino)thiazol-5-yl](1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methanones. *J Heterocycl Chem.* 2009;46(5):1011-5.

177. Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang G-F, Debnath ML, Klunk WE. Synthesis and Evaluation of <sup>11</sup>C-Labeled 6-Substituted 2-Arylbenzothiazoles as Amyloid Imaging Agents. *J Med Chem.* 2003;46(13):2740-54.

178. Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life sci.* 2001;69(13):1471-84.

179. Salomé EH, Barbora L, Catherine F, Christine R, Geneviève B. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Bifonazole Derivatives. *Archiv der Pharmazie.* 2011;344(6):402-10.

180. K. PG, K. VT, D. R. A comparative study between para-aminophenyl and ortho-aminophenyl benzothiazoles using NMR and DFT calculations. *Magn Reson Chem.* 2014;52(8):453-9.

181. Al-Omran F, Mohareb RM, El-Khair AA. Synthesis and E/Z configuration determination of novel derivatives of 3-aryl-2-(benzothiazol-2'-ylthio) acrylonitrile, 3-(benzothiazol-2'-ylthio)-4-(furan-2''-yl)-3-buten-2-one and 2-(1-(furan-2''-yl)-3'-oxobut-1''-en-2-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one. *Molecules.* 2011;16(7):6129-47.

182. Chikishev YG, Klyuev NA, Vakhtberg GA. Mass-spectrometric study of sulfenamide derivatives of 2-substituted benzothiazoles. *Chem Heterocycl Com.* 1975;11(10):1138-42.

183. Etaiw SEH, Abd El-Aziz DM, Abd El-Zaher EH, Ali EA. Synthesis, spectral, antimicrobial and antitumor assessment of Schiff base derived from 2-aminobenzothiazole and its transition metal complexes. *Spectrochim. Acta A*. 2011;79(5):1331-7.
184. Dar AA, Shadab M, Khan S, Ali N, Khan AT. One-Pot Synthesis and Evaluation of Antileishmanial Activities of Functionalized S-Alkyl/Aryl Benzothiazole-2-carbothioate Scaffold. *J Org Chem*. 2016;81(8):3149-60.
185. Walczyński K, Guryn R, Zuiderveld OP, Timmerman H. Non-imidazole histamine H3 ligands. Part I. Synthesis of 2-(1-piperazinyl)- and 2-(hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl)benzothiazole derivatives as H3-antagonists with H1 blocking activities. *Il Farmaco*. 1999;54(10):684-94.
186. Palmer PJ, Trigg RB, Warrington JV. Benzothiazolines as antituberculous agents. *J Med Chem*. 1971;14(3):248-51.
187. Nagel AA, Liston DR, Jung S, Mahar M, Vincent LA, Chapin D, et al. Design and Synthesis of 1-Heteroaryl-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)propan-1-one Derivatives as Potent, Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *J Med Chem*. 1995;38(7):1084-9.
188. Geng J, Li M, Wu L, Ren J, Qu X. Liberation of Copper from Amyloid Plaques: Making a Risk Factor Useful for Alzheimer's Disease Treatment. *J Med Chem*. 2012;55(21):9146-55.
189. Choi M-M, Kim E-A, Hahn H-G, Dal Nam K, Yang S-J, Choi SY, et al. Protective effect of benzothiazole derivative KHG21834 on amyloid  $\beta$ -induced neurotoxicity in PC12 cells and cortical and mesencephalic neurons. *Toxicology*. 2007;239(3):156-66.
190. Valasani KR, Hu G, Chaney MO, Yan SS. Structure-based design and synthesis of benzothiazole phosphonate analogues with inhibitors of human ABAD-Abeta for treatment of Alzheimer's disease. *Chem Biol Drug Des*. 2013;81(2):238-49.
191. Ono M, Hayashi S, Kimura H, Kawashima H, Nakayama M, Saji H. Push-pull benzothiazole derivatives as probes for detecting beta-amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Bioorg Med Chem*. 2009;17(19):7002-7.
192. Pejchal V, Štěpánková Š, Pejchalová M, Královec K, Havelek R, Růžicková Z, et al. Synthesis, structural characterization, docking, lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-alkyl carbamates, novel acetyl cholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorg Med. Chem*. 2016;24(7):1560-72.
193. Klunk WE, Wang Y, Huang G-f, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life sci*. 2001;69(13):1471-84.
194. Neumaier B, Deisenhofer S, Sommer C, Solbach C, Reske SN, Mottaghy F. Synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylated benzothiazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Appl Radiat Isot*. 2010;68(6):1066-

72.

195. Matsumura K, Ono M, Hayashi S, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, et al. Phenylidiazanyl benzothiazole derivatives as probes for in vivo imaging of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease brains. *Med Chem Comm.* 2011;2(7):596-600.
196. Catalano A, Carocci A, Defrenza I, Muraglia M, Carrieri A, Van Bambeke F, et al. 2-Aminobenzothiazole derivatives: Search for new antifungal agents. *Eur J Med Chem.* 2013;64:357-64.
197. Sharma PK, Kumar M, Mohan V. Synthesis and antimicrobial activity of 2H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-2-ones. *Res Chem Intermediat.* 2010;36(8):985-93.
198. Kaur H, Kumar S, Singh I, Saxena KK, Kumar A. Synthesis, characterization and biological activity of various substituted benzothiazole derivatives. *Dig J Nanomater Biostruct.* 2010;5(1):67-77.
199. Srivastav M, Salahuddin M, Shantakumar SM. Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Some Novel 3-(6-Substituted-1, 3-benzothiazole-2-yl)-2-[(4-substituted phenyl)amino)methyl] quinazolines-4 (3*H*)-ones. *E-J Chem* 2009;6(4):1055-62.
200. Gilani SJ, Khan SA. Synthesis and pharmacological evaluation of N-(6-chlorobenzothiazol-2-yl)hydrazine carboxamide derivatives of benzothiazole. *Med Chem Res.* 2013;22(7):3316-28.
201. Choi S-J, Park HJ, Lee SK, Kim SW, Han G, Choo H-YP. Solid phase combinatorial synthesis of benzothiazoles and evaluation of topoisomerase II inhibitory activity. *Bioorganic Med. Chem.* 2006;14(4):1229-35.
202. Shi X-H, Wang Z, Xia Y, Ye T-H, Deng M, Xu Y-Z, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzothiazole-2-thiol Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules.* 2012;17(4):3933.
203. Caputo R, Calabrò ML, Micale N, Schimmer AD, Ali M, Zappalà M, et al. Synthesis of benzothiazole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents. *Med Chem Res.* 2012;21(9):2644-51.
204. Gabr MT, El-Gohary NS, El-Bendary ER, El-Kerdawy MM, Ni N. Synthesis, in vitro antitumor activity and molecular modeling studies of a new series of benzothiazole Schiff bases. *Chin Chem Lett.* 2016;27(3):380-6.
205. Abdelgawad MA, Belal A, Omar HA, Hegazy L, Rateb ME. Synthesis, Anti-Breast Cancer Activity, and Molecular Modeling of Some Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives. *Archiv der Pharmazie.* 2013;346(7):534-41.
206. Osmaniye D, Levent S, Ardiç CM, Atlı Ö, Özkay Y, Kaplancıklı ZA. Synthesis and anticancer activity of some novel benzothiazole-thiazolidine derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2017;193(4):249-56.
207. Sadhasivam G, Kulanthai K, Rajamani S, Perumal P. Synthesis, characterization, and anti-plasmodial activity of 2,6-substituted benzothiazole derivatives. *Bangladesh J*



Pharmacol. 2016;11(2):7.

208. Zhu XY, Etukala JR, Eyunni SVK, Setola V, Roth BL, Ablordeppey SY. Benzothiazoles as probes for the 5HT 1A receptor and the serotonin transporter (SERT): A search for new dual-acting agents as potential antidepressants. *Eur J Med Chem.* 2012;53:124-32.

209. Demir Özkay Ü, Kaya C, Acar Çevik U, Can Ö. Synthesis and Antidepressant Activity Profile of Some Novel Benzothiazole Derivatives. *Molecules.* 2017;22(9):1490.

210. Hazra K, Nargund LVG, Rashmi P, Chandra JNNS, Nandha B, Harish MS. Synthesis and comparative study of anti-mycobacterium activity of a novel series of fluoronitrobenzothiazolopyrazoline regioisomers. *Archiv der Pharmazie.* 2012;345(2):137-46.

211. Kamal A, Shetti RV, Swapna P, Azeeda S, Reddy AM, Khan IA, et al. Synthesis of new benzothiazole derivatives as potential antitubercular agents. *Google Patents;* 2018.

212. Meltzer-Mats E, Babai-Shani G, Pasternak L, Uritsky N, Getter T, Viskind O, et al. Synthesis and mechanism of hypoglycemic activity of benzothiazole derivatives. *J Med Chem.* 2013;56(13):5335-50.

213. Bhutani R, Pathak DP, Kapoor G, Husain A, Kant R, Iqbal MA. Synthesis, molecular modelling studies and ADME prediction of benzothiazole clubbed oxadiazole-Mannich bases, and evaluation of their anti-diabetic activity through in vivo model. *Bioorg Chem.* 2018;77:6-15.

214. Labeeuw O, Levoine N, Billot X, Danvy D, Calmels T, Krief S, et al. Synthesis and evaluation of a 2-benzothiazolylphenylmethyl ether class of histamine H4 receptor antagonists. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(21):5263-6.

215. Cressier D, Prouillac C, Hernandez P, Amourette C, Diserbo M, Lion C, et al. Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(14):5275-84.

216. Bhat M, Belagali SL. Guanidinyl benzothiazole derivatives: Synthesis and structure activity relationship studies of a novel series of potential antimicrobial and antioxidants. *Res Chem Intermediat.* 2016;42(7):6195-208.

217. Delmas F, Di Giorgio C, Robin M, Azas N, Gasquet M, Detang C, et al. In vitro activities of position 2 substitution-bearing 6-nitro- and 6-amino-benzothiazoles and their corresponding anthranilic acid derivatives against *Leishmania infantum* and *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2588-94.

218. Tabarrini O, Massari S, Daelemans D, Stevens M, Manfroni G, Sabatini S, et al. Structure-activity relationship study on anti-HIV 6-desfluoroquinolones. *J Med Chem.* 2008;51(17):5454-8.

219. Tabarrini O, Massari S, Sancineto L, Daelemans D, Sabatini S, Manfroni G, et al. Structural Investigation of the Naphthyridone Scaffold: Identification of a 1,6-

Naphthyridone Derivative with Potent and Selective Anti-HIV Activity. *Chem Med Chem.* 2011;6(7):1249-57.

220. Amnerkar ND, Bhusari KP. Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole. *Eur J Med Chem.* 2010;45(1):149-59.

221. Raju GN, Nadendla RR. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Newer Benzothiazole Derivatives. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2017:1701-13.

222. Tayeb HO, Yang HD, Price BH, Tarazi FI. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 2012;134(1):8-25.

223. Lleó A, Greenberg SM, Growdon JH. Current Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease. *Annu Rev Med.* 2006;57(1):513-33.

224. Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sanchez-Lopez E, Garcia ML, et al. Current Research Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease Treatment. *Neural Plast.* 2016;2016:8501693.

225. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement.* 2017;13(1):1-7.

226. Chiang K, Koo EH. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:381-405.

227. Wang XP, Ding HL. Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neuroci Bull.* 2008;24(2):105-9.

228. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Eur J Neurol.* 1999;66(2):137.

229. Maltsev AV, Bystryak S, Galzitskaya OV. The role of beta-amyloid peptide in neurodegenerative diseases. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):440-52.

230. S. D, L. GD, A. HD. Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. *J Comp Neurol.* 1998;393(3):374-90.

231. Brus B, Košak U, Turk S, Pišlar A, Coquelle N, Kos J, et al. Discovery, Biological Evaluation, and Crystal Structure of a Novel Nanomolar Selective Butyrylcholinesterase Inhibitor. *J Med Chem.* 2014;57(19):8167-79.

232. Dickson DW. Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: a perspective from longitudinal clinicopathological studies. *Neurobiol Aging.* 1997;18(4):21-6.

233. Ozadali-Sari K, Tüylü Küçükkılınç T, Ayazgok B, Balkan A, Unsal-Tan O. Novel multi-targeted agents for Alzheimer's disease: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel 2-[4-(4-substitutedpiperazin-1-yl)phenyl] benzimidazoles. *Bioorg Med Chem.* 2017;72:208-14.

234. Więckowska A, Więckowski K, Bajda M, Brus B, Sałat K, Czerwińska P, et al.

Synthesis of new N-benzylpiperidine derivatives as cholinesterase inhibitors with  $\beta$ -amyloid anti-aggregation properties and beneficial effects on memory in vivo. *Bioorg Med Chem*. 2015;23(10):2445-57.

235. Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2008;14(2):45-53.

236. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. Visualization of A $\beta$ 42(43) and A $\beta$ 40 in senile plaques with end-specific A $\beta$  monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A $\beta$ 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45-53.

237. Cummings CJ, Mancini MA, Antalfy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nature genetics*. 1998;19(2):148-54.

238. Cohen TJ, Friedmann D, Hwang AW, Marmorstein R, Lee VM. The microtubule-associated tau protein has intrinsic acetyltransferase activity. *Nat Struct Mol Biol*. 2013;20(6):756-62.

239. Goedert M. Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1993;16(11):460-5.

240. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.

241. Behl C, Moosmann B. Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(2):182-91.

242. Huang X, Cuajungco MP, Atwood CS, Hartshorn MA, Tyndall JD, Hanson GR, et al. Cu(II) potentiation of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction. *J Biol Chem*. 1999;274(52):37111-6.

243. Wilkinson BL, Cramer PE, Varvel NH, Reed-Geaghan E, Jiang Q, Szabo A, et al. Ibuprofen attenuates oxidative damage through NOX2 inhibition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(1):197.e21-e32.

244. Liu Q-H, Wu J-J, Li F, Cai P, Yang X-L, Kong L-Y, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of multi-functional homoisoflavonoid derivatives as potent inhibitors of monoamine oxidase B and cholinesterase for the treatment of Alzheimer's disease. *Med Chem Comm*. 2017;8(7):1459-67.

245. Becker RE, Greig NH, Giacobini E. Why Do So Many Drugs for Alzheimer's Disease Fail in Development? Time for New Methods and New Practices? *J Alzheimers Dis*. 2008;15(2):303-25.

246. McArthur RA, Gray J, Schreiber R. Cognitive effects of muscarinic M1 functional agonists in non-human primates and clinical trials. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(7):740-60.

247. Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement : Translational Research & Clinical Interventions*.

2018;4:195-214.

248. Biran Y, Masters CL, Barnham KJ, Bush AI, Adlard PA. Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med.* 2009;13(1):61-86.

249. Volloch V, Rits S. Results of Beta Secretase-Inhibitor Clinical Trials Support Amyloid Precursor Protein-Independent Generation of Beta Amyloid in Sporadic Alzheimer's Disease. *Med Sci.* 2018;6(2):45.

250. Hughes L, Guthrie S. Chapter 10 - Operationalization of Global Alzheimer's Disease Trials. In: Bairu M, Weiner MW, editors. *Global Clinical Trials for Alzheimer's Disease.* San Diego: Academic Press; 2014. p. 159-77.

251. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid- $\beta$  attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature.* 1999;400:173.

252. Hey J, Kocis P, Abushakra S, Yu J, Power A, Blennow K, et al. ALZ-801 mechanism of action: stoichiometry of beta amyloid anti-oligomer effect, PK/PD and clinical dose selection for confirmatory phase 3 program in Alzheimer disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13(7):P1573.

253. Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biochimica et biophysica acta.* 2012;1822(5):631-8.

254. Bachurin SO, Bovina EV, Ustyugov AA. Drugs in Clinical Trials for Alzheimer's Disease: The Major Trends. *Med Res Rev.* 2017;37(5):1186-225.

255. David O, Varun KD, Ying S, Debomoy KL, Nigel HG, Jack TR, et al. N-Methyl D-Aspartate (NMDA) Receptor Antagonists and Memantine Treatment for Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Parkinson's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(6):746-58.

256. Naiki H, Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T. Fluorometric determination of amyloid fibrils in vitro using the fluorescent dye, thioflavin T1. *Anal. Biochem.* 1989;177(2):244-9.

257. Hasegawa K, Yamaguchi I, Omata S, Gejyo F, Naiki H. Interaction between A $\beta$ (1-42) and A $\beta$ (1-40) in Alzheimer's  $\beta$ -Amyloid Fibril Formation in Vitro. *Biochemistry.* 1999;38(47):15514-21.

258. Groenning M, Olsen L, van de Weert M, Flink JM, Frokjaer S, Jorgensen FS. Study on the binding of Thioflavin T to beta-sheet-rich and non-beta-sheet cavities. *J Struct Biol.* 2007;158(3):358-69.

259. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol.* 1961;7(2):88-95.

260. Eyer P, Worek F, Kiderlen D, Sinko G, Stuglin A, Simeon-Rudolf V, et al. Molar absorption coefficients for the reduced Ellman reagent: reassessment. *Anal. Biochem.* 2003;312(2):224-7.

261. Liu X, Go M-L. Antiproliferative activity of chalcones with basic functionalities. *Bioorg Med. Chem.* 2007;15(22):7021-34.
262. Gao J, Wei K-J, Ni J, Zhang J-Z. Anion effect on construction of two Cd(II) coordination polymers with phenylformic acid-imidazole ditopic ligand: Hydrothermal synthesis, crystal structure and antimicrobial activity. *Journal of Coordination Chemistry.* 2009;62(2):257-65.
263. Marrapu VK, Chaturvedi V, Singh S, Singh S, Sinha S, Bhandari K. Novel aryloxy azolyl chalcones with potent activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Eur J Med Chem.* 2011;46(9):4302-10.
264. Henriksen G, Yousefi BH, Wester H-J, inventors; Technische Universitaet Muenchen, Germany . assignee. Compounds for non-invasive measurement of aggregates of amyloid peptides patent EP2218464A1. 2010.
265. Deligeorgiev TG. An Improved method for the preparation of 2-aryl-, 2-hetaryl- and 2-styrylbenzothiazoles. *Dyes and Pigments.* 1990;12(4):243-8.
266. Mečiarová M, Toma Š, Magdolen P. Ultrasound effect on the aromatic nucleophilic substitution reactions on some haloarenes. *Ultrasonics Sonochemistry.* 2003;10(4):265-70.
267. Danikiewicz W, Bieńkowski T, Kozłowska D, Zimnicka M. Aromatic Nucleophilic Substitution (S<sub>N</sub>Ar) Reactions of 1,2- and 1,4-Halonitrobenzenes and 1,4-Dinitrobenzene with Carbanions in the Gas Phase. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 2007;18(8):1351-63.
268. Ji P, Atherton JH, Page MI. The Kinetics and Mechanisms of Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions in Liquid Ammonia. *J Org Chem.* 2011;76(9):3286-95.
269. Khemnar AB, Bhanage BM. Iron catalyzed efficient synthesis of 2-arylbenzothiazoles from benzothiazole and olefins using environmentally benign molecular oxygen as oxidant. *RSC Adv.* 2014;4(18):8939-42.
270. Fan X, He Y, Wang Y, Xue Z, Zhang X, Wang J. A novel and practical synthesis of 2-benzoylbenzothiazoles and 2-benzylbenzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* 2011;52(8):899-902.
271. Fan L-Y, Shang Y-H, Li X-X, Hua W-J. Yttrium-catalyzed heterocyclic formation via aerobic oxygenation: A green approach to benzothiazoles. *Chin Chem Lett.* 2015;26(1):77-80.
272. Batista RMF, Costa SPG, Raposo MMM. Synthesis of new fluorescent 2-(2',2''-bithienyl)-1,3-benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.* 2004;45(13):2825-8.

## 8. EKLER

### EK-1: Tez çalışması ile ilgili bildirimler

12<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS) June 26-29, Ankara-Türkiye’de sunulan posterin özeti.

#### P-463: STUDIES ON SOME BENZOTHIAZOLE DERIVATIVES

<sup>1</sup> Zengin, M., <sup>1</sup> Balkan, A., <sup>1</sup> Tan Unsal, O., <sup>2</sup> Kucukkilinc Tuylu, T., <sup>2</sup> Ayazgok, B.

<sup>1</sup> Hacettepe University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Hacettepe University, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

#### INTRODUCTION:

Alzheimer Disease (AD) having a devastating effect on people is a mortally progressing neurodegenerative disorder (1). On the neuropathology of AD, amyloid plaques consisting of  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) aggregation and storing, play an important role. Pursuant to this hypothesis some of the aims of new drug development activities are to reduce the A $\beta$  formation, hinder the aggregation and increase the fragmentation (2). According to various studies some compounds carrying benzothiazole structure have shown inhibitory effect on the formation of A $\beta$  fibrils which are playing a role at AD (3). The aim of this study is to clarify the structure of some new benzo[d]thiazole derivatives carrying 4-substitutedphenyl structure and to evaluate their A $\beta$  fibril inhibitory activities.

#### MATERIALS AND METHODS:

The starting compounds, 4-substitutebenzaldehydes were obtained by treating 4-fluorobenzaldehyde with appropriate amines. The target compounds, 2-(4-substitutedphenyl)benzo[d]thiazoles (Fig.) were gained by the reaction of 4- substitutedbenzaldehydes

#### CONCLUSIONS:

All these results suggested that 2-phenylbenzo[d]thiazole with azole moities could be promising lead candidates against AD.

#### ACKNOWLEDGEMENTS:

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Coordination Unit (Project no: THD-2018- 16569 )

#### REFERENCES:

1. Pejchal V., et. al., (2016). Bioorg. Med. Chem., 24:1560-1572.
2. Imramovsky A., et. al., (2013). Bioorg. Med. Chem., 21:1735-1748.
3. Gan CS., et al., (2013). Med. Chem. Res., 22:4069-4074.

#### P-464: STUDIES ON ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF SOME BENZIMIDAZOLES

<sup>1</sup> Erol, M., <sup>2</sup> Temiz Arpacı, O., <sup>2</sup> Goker, H., <sup>3</sup> Kaynak Onurdag, F., and <sup>3</sup> Okten, S.

<sup>1</sup> Erciyes University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Kayseri, Turkey

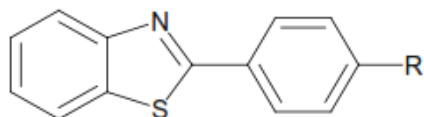
<sup>2</sup>Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup> Trakya University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology, Edirne, Turkey

#### INTRODUCTION:

The usage of most antimicrobial agents is limited, not

were obtained by treating 4-fluorobenzaldehyde with appropriate amines. The target compounds, 2-(4-substitutedphenyl)benzo[d]thiazoles (Fig.) were gained by the reaction of 4-substitutedbenzaldehydes with 2-aminothiophenol. The compounds were tested for their ability to inhibit self-mediated A $\beta$  aggregation using the thioflavin T (ThT) fluorescence assay. Rifampicin and donepezil were used as reference compounds.



R: Azoles, 4-substitutedpiperazines

Fig.: General structure of 2-(4-substitutedphenyl)benzo[d]thiazole derivatives

#### RESULTS:

In this study, a series of 2-(4-substitutedphenyl)benzo[d]thiazole were synthesized. Structures of the synthesized compounds were elucidated by using spectral methods (IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, ESI-MS) and elemental analysis. Among the synthesized compounds, the derivatives carrying azole moieties (imidazole, triazole and benzimidazole) showed more potent activity on A $\beta$  aggregation than donepezil and rifampicin.

of Pharmaceutical Microbiology, Edirne, Turkey

#### INTRODUCTION:

The usage of most antimicrobial agents is limited, not only by the rapidly developing drug resistance, but also by the unsatisfactory status of present treatments of microbial infectious and by drug side effects (1). Benzimidazole compounds are important fragments in medicinal chemistry because of their wide range of biological activities including antimicrobial activity (2).


#### MATERIALS AND METHODS:

The benzimidazoles (compounds 2-8) were evaluated for their antimicrobial activity with microdilution technique described by CLSI. (3-4).

#### RESULTS:

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of the new some benzimidazoles, were determined against standard bacterial and fungal strains and drug-resistant isolates and compared to those of several reference drugs and all the observed in vitro antimicrobial activity results of the tested compounds are given Table 1.

## EK-2: Orijinallik ekran görüntüsü



### Dijital Makbuz

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

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

|                    |                                       |
|--------------------|---------------------------------------|
| Gönderen:          | Merve Zengin                          |
| Ödev başlığı:      | Bazı Benzotiyazol Türevleri Üzerin... |
| Gönderi Başlığı:   | Bazı Benzotiyazol Türevleri Üzerin... |
| Dosya adı:         | mervezengin-tez.docx                  |
| Dosya boyutu:      | 4.22M                                 |
| Sayfa sayısı:      | 116                                   |
| Kelime sayısı:     | 17,084                                |
| Karakter sayısı:   | 136,198                               |
| Gönderim Tarihi:   | 05-Eyl-2018 10:28AM (UTC+0300)        |
| Gönderim Numarası: | 997116597                             |

1. GİRİŞ

Bu tezde bazı organik kimyasal bileşiklerin sentez yöntemleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyolojik etkileri ve farmakolojik uygulamaları araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan yöntemler ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1.1. Giriş

Organik kimya, karbon ve hidrojen içeren bileşiklerin sentezini ve özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Bu çalışmada, bazı organik kimyasal bileşiklerin sentez yöntemleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri, biyolojik etkileri ve farmakolojik uygulamaları araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan yöntemler ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1.2. Materyaller ve Yöntemler

Çalışmada kullanılan materyaller ve yöntemler aşağıda sunulmuştur. Materyaller, kimyasal reaktifler, organik çözücüler ve diğer kimyasal maddelerdir. Yöntemler, sentez yöntemleri, fiziksel ve kimyasal analiz yöntemleri, biyolojik testler ve farmakolojik uygulamalardır. Çalışmada kullanılan yöntemler ve elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1.3. Sonuçlar ve Tartışma

Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktadır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1.4. Sonuç

Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktadır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur. Bu çalışmanın amacı, ilgili alanlardaki araştırmalara katkı sağlamak ve gelecekteki araştırmalara ışık tutmaktır. Çalışmanın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Copyright 2018 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.



Eşleşmelere Genel Bakış
×

# %12

<
>

Şu anda standart kaynaklar görüntüleniyor

İngilizce Kaynakları Görüntüle (Beta)

Eşleşmeler

|   |   |     |   |
|---|---|-----|---|
| 1 | <span style="color: #c00; font-weight: bold;">TechKnowledge Turkey...</span><br><small>Öğrenci Yazılı Ödevi</small> | %5  | > |
| 2 | <span style="color: #c00; font-weight: bold;">www.openaccess.hace...</span><br><small>İnternet Kaynağı</small>      | %<1 | > |
| 3 | <span style="color: #800080; font-weight: bold;">file.scirp.org</span><br><small>İnternet Kaynağı</small>           | %<1 | > |
| 4 | <span style="color: #007bff; font-weight: bold;">es.scribd.com</span><br><small>İnternet Kaynağı</small>            | %<1 | > |
| 5 | <span style="color: #008000; font-weight: bold;">Gerard P. Moloney, Alan...</span><br><small>Yayın</small>          | %<1 | > |

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### MERVE ZENGİN

#### BİREYSEL BİLGİLER

- Doğum Tarihi : 27.05.1991
- Doğum Yeri : Eskişehir
- Uyruđu : T.C.
- Medeni Hali : Evli
- Adres (iř) : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Sıhhiye/ANKARA
- Telefon : 0312 305 18 72 Cep telefonu: 0543 236 73 66
- Faks : 0312 305 32 72
- E-posta : merveozdagli@hacettepe.edu.tr
- Yabancı dil : İngilizce

#### EĞİTİMİ

- 2010-2015 : Lisans  
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
- 2005-2009 : Lise  
ÇEAŞ Anadolu Lisesi/ ADANA

#### MESLEKİ DENEYİM

- Temmuz 2017-Devam ediyor : Araştırma Görevlisi  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
Ankara, Türkiye

Mayıs 2016-Haziran 2017 : İDE İlaç Ruhsatlandırma Danışmanlık,  
Ruhsatlandırma Uzman Yardımcısı

### **BİLİMSEL FAALİYETLER**

#### **ARAŞTIRMA PROJELERİ**

1. “2-Fenilbenzotiyazol Türevleri Üzerinde Çalışmalar” başlıklı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi, Hızlı Destek Projesi.

Proje No: THD-2018-16569

Proje Yürütücüsü: Prof.Dr.Ayla Balkan

#### **ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN POSTER BİLDİRİLERİ**

1. Zengin, M., Balkan, A., Tan- Unsal, O., Kucukkilinc-Tuyulu, T., Ayazgok B., Studies On Some Benzothiazole Derivatives, 12<sup>th</sup> International Symposium on Pharmaceutical Sciences, 26-29 June 2018, Ankara/Turkey.