



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SELEKOKSİB'DEN HAREKETLE SÜLFONİLTİYOÜRE
ve TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

İNİ COŞKUN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ş. Güniz KÜÇÜKGÜZEL

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Farmasötik Kimya
Tez Sahibi : İnci COŞKUN
Tez Başlığı : SELEKOKSİB'DEN HAREKETLE SÜLFONİLTİYOÜRE VE
TÜREVELERİNİN SENTEZİ

Sınav Yeri : Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Sınav Tarihi : 15.06.2011

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	Kurumu	İmza
Prof.Dr. Ş.Güniz KÜÇÜKGÜZEL	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
Sınav Jüri Üyeleri		
(Unvan, Adı, Soyadı)		
Prof.Dr. Sevim ROLLAS	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr. Derya ÖZSAVCI	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü yönetim Kurulu'nun 23.06./2011 tarih ve 6. sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof.Dr. Gülden Z. OMURTAG
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

09.06.2011

İnci COŞKUN

İTHAF

Canım Aileme

I

Çalışmalarımın her aşamasında hep yanımda olarak bana destek veren, büyük bir sabırla bana yardımcı olan, bildiklerini hiç yılmadan bana aktarmaya çalışan değerli ve çok sevgili hocam Prof. Dr. Ş. Güniz Küçükgülzel'e tüm içtenliğimle teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince desteklerini her zaman hissettiğim değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel ve Sayın Dekanımız Prof. Dr. Sevim Rollas'a; ayrıca tüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana yardımcı olarak yol gösteren, desteklerini her zaman hissettiğim sevgili Arş. Gör. Sevil Aydın ve Arş. Gör. Pelin Çıkla'ya, antikanser etki çalışmaları için NIH (National Institutes of Health) Araştırma Merkezi'ne, hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri için UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü'ne, antiinflamatuvar aktivite çalışmaları için İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Göknur AKTAY ve Farmakoloji Anabilim Dalı'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman onlara sahip olduğum için gurur duyduğum ve şanslı hissettiğim canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (Proje No: SAG-A-310510-0175) tarafından desteklenmiştir.

II

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Selekoksib Hakkında Genel Bilgiler	5
4.1.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Özellikleri.....	5
4.1.2. Sentezi ve Metabolizması	8
4.1.3. Farmakolojik Özellikleri	11
4.1.4. Siklooksijenazlar ve COX İnhibitörleri	12
4.1.5. Enflamasyonda COX-2'nin Önemi.....	15
4.1.6. Selekoksib'in Antikanser Etkisi Hakkında Bilgiler	17
4.1.7. Pirazollerin Hepatit-C Aktivitesi Hakkında Genel Bilgiler	20
4.1.8. Pirazollerin Antienflamatuvar Aktivitesi Hakkında Genel Bilgiler.....	23
4.2. Mikrodalga Yöntemi ile İlgili Genel Bilgiler.....	28
4.3. Sülfoniltiyöreler Hakkında Genel Bilgiler	29
4.3.1. Sülfoniltiyörelerin Yapısı ve Sentezi	29
4.3.3. Sülfoniltiyörelerin Biyolojik Etkisi Hakkında Bilgiler	32
4.4. Sülfoniliminotiyazolidonlar Hakkında Genel Bilgiler	35
4.4.2. Sülfoniliminotiyazolidonların Biyolojik Etkisi Hakkında Bilgiler	36
5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)	40
5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	40
5.1.1. Kimyasal Maddeler	40
5.1.2. Elektronik Cihazlar	40
5.2.1. Sülfoniltiyörelerin Sentezi [1a-e].....	41
5.2.2. Sülfoniliminotiyazolidonların Sentezi [2a-e].....	41
5.3. Kromatografik Çalışmalar.....	43
5.4. Biyolojik Çalışmalar	43
5.4.1. Antikanser Çalışmalar	43
5.4.2. Hepatit C-RNA Bağımlı NS5B Polimeraz Enzim İnhibisyonu Çalışmaları45	

5.4.3. Farmakolojik Aktivite Çalışmaları.....	46
6. BULGULAR	50
6.1. N-(süstitüekarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamitler [1a-e]	50
6.1.1. N-(etilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1a)	50
6.1.2. N-(fenilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1b)	54
6.1.3. N-(benzilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1c)	56
6.1.4. N-[(4-nitrofenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1d)	58
6.1.5. N-[(4-trifluorometilfenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1e).....	60
6.2.1. N-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2a)	62
6.2.2. N-(3-fenil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2b)	65
6.2.3. N-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2c).....	67
6.2.4. N-[3-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2d)	70
6.2.5. N-[3-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2e).....	72
6.3. Kromatografik Bulgular	74
6.4. Biyolojik Bulgular	75
6.4.1. Antikanser Aktivite Bulguları	75
6.4.2. Hepatit-C (HCV) NS5B Polimeraz İnhibitörü Bulguları.....	77
6.4.3. Antienflamatuvar Aktivite Bulguları	78
7. TARTIŞMA	81
7.1. N-[(4-alkil/aril)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamitleri [1a-e]	84

7.1.1. UV Bulguları:.....	85
7.1.2. IR Bulguları:	87
7.1.3. ¹ H-NMR Bulguları:.....	89
7.1.4. Kütle Bulguları:.....	92
7.2. <i>N</i> -(3-süstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il]bensensülfonamitleri [2a-e]	94
7.2.1. UV Bulguları:.....	96
7.2.2. IR Bulguları:	98
7.2.3. ¹ H-NMR Bulguları:.....	99
7.2.4. ¹³ C-NMR Bulguları.....	102
7.2.5. Kütle Bulguları:.....	104
7.3. Biyolojik Etkileri.....	105
7.3.1. Antikanser Etkileri	105
7.3.2. HCV NS5B Polimeraz Enzim İnhibisyon Etkileri.....	106
7.3.3. Bileşiklerin Antienflamatuvar Etkileri.....	108
8. SONUÇ	110
9. KAYNAKLAR	113
10. ÖZGEÇMİŞ	125

III

KISALTMALAR ve SİMGELER

Ar	: Aromatik
ark.	: Arkadaşları
Bkz.	: Bakınız
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
COX	: Siklooksijenaz
d.	: Dublet
Da	: Dalton
dk.	: Dakika
DMF	: Dimetilformamit
DMSO-d ₆	: Döterodimetilsülfoksit
e.b.	: Eğilme bandı
EI	: Electron impact (Elektron iyonlaştırma)
e.n.	: Erime noktası
FTIR	: Fourier Transform Infrared
g	: Gram
g.b.	: Gerilme bandı
GHz	: Gigahertz
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
HCV	: Hepatit-C virüsü
IR	: Infrared
İ.T.K.	: İnce tabaka kromatografisi
MHz	: Megahertz
M.A.	: Molekül ağırlığı

MS	: Kütle spektrumu
m	: Multiplet
mmu	: Milli mass unit (kütle birimi)
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
Rf	: Retensiyon faktörü
s	: Singlet
t	: Triplet
TLC	: Thin Layer Chromatography
UV	: Ultraviyole
W	: Watt
ν_{maks}	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga sayısı
$\lambda_{\text{maks.}}$: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyu
ϵ	: Maksimum absorbsiyon gösteren dalga boyundaki molar absorptivite katsayısı
δ	: Kimyasal kayma

IV

I. Şekillerin Listesi

- Şekil 1** : Selekoksib'in IR spektrumu
Şekil 2 : Selekoksib'in UV spektrumu
Şekil 3 : Selekoksib'in ¹H-NMR spektrumu
Şekil 4 : Selekoksib'in kütle spektrumu
Şekil 5 : Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi
Şekil 6 : COX-1 ve COX-2 arasındaki aminoasit farkları
Şekil 7 : COX enzimlerinin farklı hücresel güçlerdeki etkisi
Şekil 8 : Modifiye edilmiş mikrodalga cihazı
Şekil 9 : **1a** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 10 : **1a** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 11 : **1a** Bileşiğinin kütle spektrumu
Şekil 12 : **1b** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 13 : **1b** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 14 : **1c** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 15 : **1c** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 16 : **1d** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 17 : **1d** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 18 : **1e** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 19 : **1e** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 20 : **2a** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 21 : **2a** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 22 : **2a** Bileşiğinin kütle spektrumu
Şekil 23 : **2b** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 24 : **2b** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 25 : **2c** Bileşiğinin IR spektrumu
Şekil 26 : **2c** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
Şekil 27 : **2c** Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

- Şekil 28** : **2d** Bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 29** : **2d** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 30** : **2e** Bileşiğinin IR spektrumu
- Şekil 31** : **2e** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu
- Şekil 32** : **1a** Bileşiğinin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi
- Şekil 33** : **1a** ve **1d** Bileşiklerinin UV spektrumları
- Şekil 34** : **1b** Bileşiğinin SO₂NH protonu
- Şekil 35** : **1b** Bileşiğinin S-H protonuna ait ¹H-NMR spektrumu (4-5 ppm)
- Şekil 36** : **1c** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (4.3-4.6 ppm)
- Şekil 37** : **1a** Bileşiğinin parçalanma yolları
- Şekil 38** : **2a** ve **2d** Bileşiklerinin UV spektrumları
- Şekil 39** : **2a** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (1.0-4.0 ppm)
- Şekil 40** : **2a** Bileşiğinin parçalanma yolları

İİ. Tabloların listesi

- Tablo 1** : Doku fonksiyonlarında COX-2'nin rolü
- Tablo 2** : Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri
- Tablo 3** : Sentezlenen bileşiklerin Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri
- Tablo 4** : Bileşiklerin farklı dozda ve doza bağlı karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli ile belirlenen antiinflamatuvar etkileri
- Tablo 5** : Sentezlenen bileşiklerin analjezik aktivite değerleri, ülser skoru ve lipid peroksidasyon değerleri
- Tablo 6** : Sentezlenen **1a-e** ve **2a-e** Bileşikleri
- Tablo 7** : **1a-e** Bileşiklerinin % verimleri ve erime noktaları
- Tablo 8** : **1a** ve **1d** Bileşiklerinin UV değerleri
- Tablo 9** : **1a-e** Bileşiklerinin IR bulguları
- Tablo 10** : **1a-e** Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri
- Tablo 11** : **2a-e** Bileşiklerinin % verimleri ve erime noktaları
- Tablo 12** : **2a** ve **2d** Bileşiklerinin UV değerleri
- Tablo 13** : **2a-e** Bileşiklerinin IR bulguları
- Tablo 14** : **2a-e** Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri
- Tablo 15** : Sentezlenen bileşiklerin log P değerleri

1. ÖZET

Selektif COX-2 enzim inhibitörü olarak kullanılan Selekoksib'in, NSAİİ özelliğinin yanı sıra antikanser özelliği de açıklanmıştır. Selekoksib gibi pirazol yapısı taşıyan bileşiklerin de antikanser, anti-HCV ve antienflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda sülfoniltiyöürelere ve tiyazolidon halkası taşıyan bileşiklerin antibakteriyel, antikonvülsan, antienflamatuvar, antikanser ve antidiyabetik vb. etkisi olduğu bilinmektedir. Laboratuvarımızda sentezlenen tiyöürelere ve tiyazolidon yapısı taşıyan bileşiklerin belirtilen farmakolojik etkilere sahip oluşu, bize yeni bileşiklerin sentezini düşündürmüştür. Bu çalışmada Selekoksib'den hareketle sübtitüe izotiyosiyanat ve kuru K₂CO₃ kullanarak, kuru asetonlu ortamda *N*-(sübtitüekarbamotiyöürel)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid [**1a-e**] ve sentezlenen bu bileşikler etil α -bromoasetat ile susuz sodyum asetat varlığında kuru etanollü ortamda, *N*-(3-sübtitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzen sülfonamid [**2a-e**] türevleri sentezlenmiştir. Bileşiklerin bazıları 'Yeşil Kimya' olarak bilinen mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Mikrodalga radyasyonunun kullanımı ile çözücü, zaman ve enerji tasarrufu sağlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildikten sonra, yapıları elementel analiz ve spektral (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HR-MS gibi) verilerle aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerden seçilmiş olanların antikanser etkileri NIH (National Institutes of Health) Araştırma Merkezi'nde, hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü'nde çalışılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin antienflamatuvar ve analjezik aktiviteleri, gastrik ülserasyon çalışmaları ve lipid peroksidasyon testleri İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nde çalışılmıştır.

Anahtar Kelime: Antienflamatuvar aktivite, Hepatit C NS5B, Selekoksib, Sülfoniltiyöürel, Sülfoniliminotiyazolidon

2. SUMMARY

Synthesis of Sulfonylthiourea and Derivatives from Celecoxib

Celecoxib which is used as a selective inhibitor of COX-2 enzyme described to show anticancer effects as well as NSAIDs property. Such as celecoxib, pyrazol compounds with the structure of the anticancer and anti-HCV and antiinflammatory effect has been proved. Studies have been reported that sulfonylthioureas and thiazolidinones possess antibacterial, anticonvulsant, anti-inflammatory, anticancer and antidiabetic etc. activities. Thioureas and thiazolidinones, which were synthesized in our laboratory had also been shown to demonstrate the activities mentioned above, motivated us about the design and synthesis of new compounds. In this study, *N*-(substituted carbamothioyl)-4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamides [**1a-e**] were prepared with substituted isothiocyanate and dry K₂CO₃ in dry acetone starting from celecoxib. *N*-(3-Substituted-4-oxo-1,3-thiazolidine-2-ylidene)-4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide [**2a-e**] derivatives were synthesized by the reaction of ethyl α -bromoacetate and anhydrous sodium acetate in dry ethanol with the sulfonylthioureas [**1a-e**]. Some of the compounds were obtained by microwave assisted synthesis method which is also known as Green Chemistry. By using microwave radiation, solvent, time and energy saving were provided. After purities of the synthesized compounds were controlled with TLC, structures of the compounds were confirmed by elemental analysis and spectral (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HR-MS etc.) data. The anticancer activity of the selected compounds was elucidated in NIH (National Institutes of Health) and the Hepatitis C NS5B polimerase enzyme inhibition efficacy of all compound was laboured in the Department of Biochemistry and Molecular Biology of New Jersey Medical School-UMDNJ. Also, analgesic and antiinflammatory activities, gastric ulserogenic studies and lipid peroxidation tests of the compounds were tested in the Department of Pharmacology at Inonu University.

Key Words: Antiinflammatory activity, Hepatitis C NS5B, Celecoxib, Sulfonylthiourea, Sulfonyliminothiazolidinone

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) terapötik ajanların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Fakat uzun süreli kullanımlarında, bazı yan etkileri oluşmaktadır. Gastrointestinal mukoza zarar görebilir, kanama ve böbreklerde zehirlenme görülebilir. Gelişmiş araştırmalarda, molekülün farmakolojik profili genişletilmiş ve siklooksijenaz enziminin (COX) izoformları bulunmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yeni bir sınıf olan seçici siklooksijenaz-2 enzim (COX-2) inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu sınıfta yer alan selekoksib, gastrointestinal mukozaya zarar vermeyen, güvenli antienflamatuvar analjezik ajandır.

Yapılan son çalışmalarda, çeşitli heterosiklik halka sistemlerine eklenmiş pirazol grupları içeren lider moleküllerin antienflamatuvar ve antiviral aktiviteleri üzerinde durulmuştur.

Selekoksib'in, hayvan denemelerinde kanserojenleri inhibe etmede etkili olduğu, F344 sıçanlarında, genel azoksimetana (AOM)-bağlı tümörleri önlediği ve kolon tümörlerinin oranını azalttığı ve ayrıca, devamlı olarak kanserojen tedavi öncesi, tedavi boyunca ya da tedavi sonrasında verildiği zaman, AOM-bağlı kolon tümörjenezleri inhibe ettiği yapılan deneylerle tespit edilmiştir.

Ayrıca, sülfoniltiyöüre ve bu farmakofor gruptan türeyen 4-tiyazolidon bileşiklerinin antitümör etkinlikte olduğu ve sülfonamid içeren yapıların ve 4-tiyazolidonların Hepatit C Virüs NS5B Polimeraz inhibitörü olduğu bildirilmiştir.

Bu bilgiler ışığında, çalışmada [4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bensülfonamid], (Selekoksib) yapısında yer alan sülfonamid asit grubundan sülfoniltiyöüre ve sülfoniltiyöüre üzerinden de 4-tiyazolidonlar elde edilmiş, sentezlenen bu bileşiklerin yapı aydınlatılması çeşitli spektroskopik ve kimyasal çalışmalarla yapılmış, antienflamatuvar, antikanser ve antiviral aktiviteleri tespit edilmiştir.

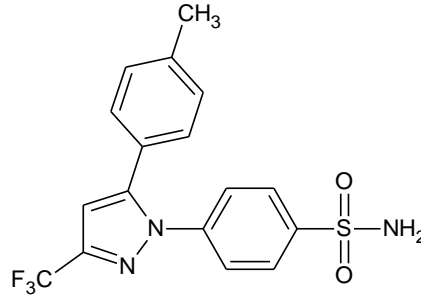
Bileşiklerden seçilmiş olanların antikanser etkileri NIH (National Institutes of Health) Araştırma Merkezi'nde, Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon

etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Bölümü'nde çalışılmıştır. Ayrıca bileşiklerin antiinflamatuvar ve analjezik aktiviteleri, gastrik ülserasyon çalışmaları ve lipid peroksidasyon testleri İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda çalışılmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Selekoksib Hakkında Genel Bilgiler

4.1.1. Fiziksel, Kimyasal ve Spektroskopik Özellikleri



- ◇ Kapalı formülü : C₁₇H₁₄F₃N₃O₂S
- ◇ Molekül ağırlığı : 381.37 g/mol
- ◇ Erime Noktası : 157-158 °C
- ◇ Sudaki çözünürlüğü : 3.3 mg/L
- ◇ Log P : 3.3
- ◇ Kimyasal Okunuşu: 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenesülfonamid

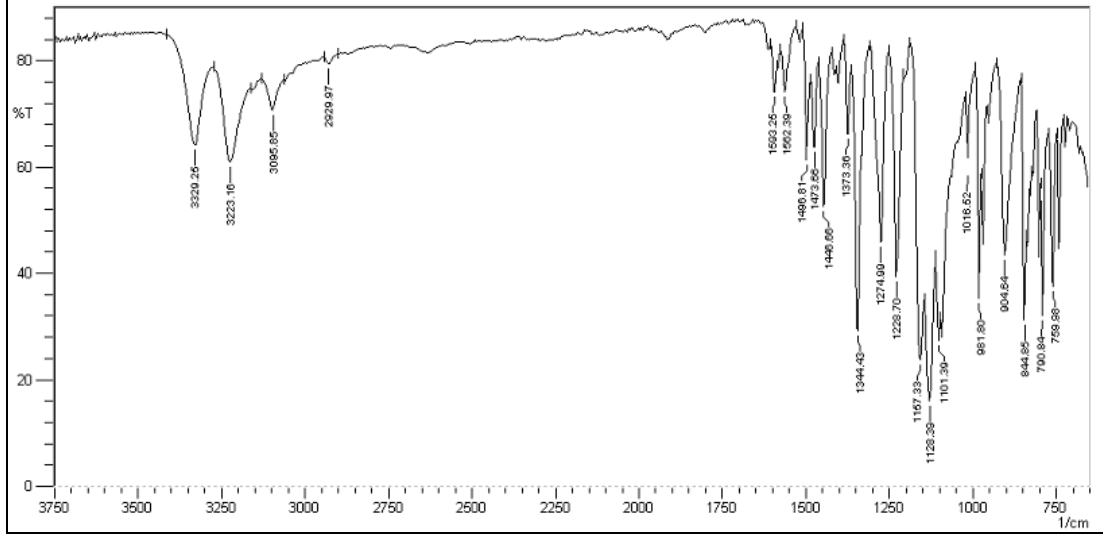
Beyaz renkte billur madde; metanol, etanol, aseton ve dimetil sülfoksit (DMSO) gibi çözücülerde çözünür.

Spektroskopik özelliklerini inceleyecek olursak;

IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3329, 3223 (-NH₂ asimetrik g.b., simetrik g.b.); 3095 (aromatik, =C-H g.b.); 2929 (alifatik -CH₃ g.b.); 1593, 1562, 1496, 1473 (NH₂ e.b. ve aromatik,

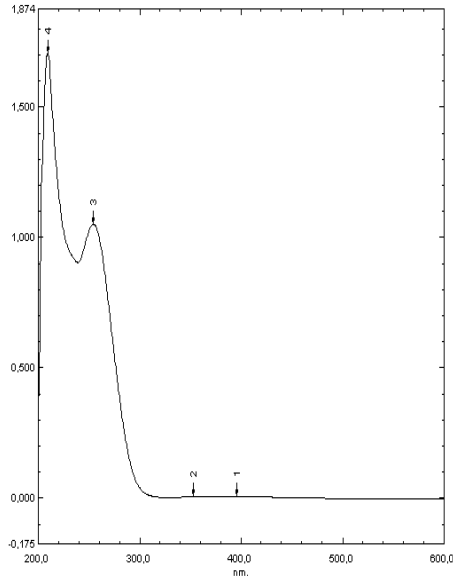
C=C g.b.); 1344, 1228 (SO₂ g.b.); 1128 (C=S g.b.); 1101 (C-F g.b.); 844 (aromatik 1,4- disübstitüsyon).



Şekil 1: Selekoksib'in IR spektrumu

UV Spektrumu:

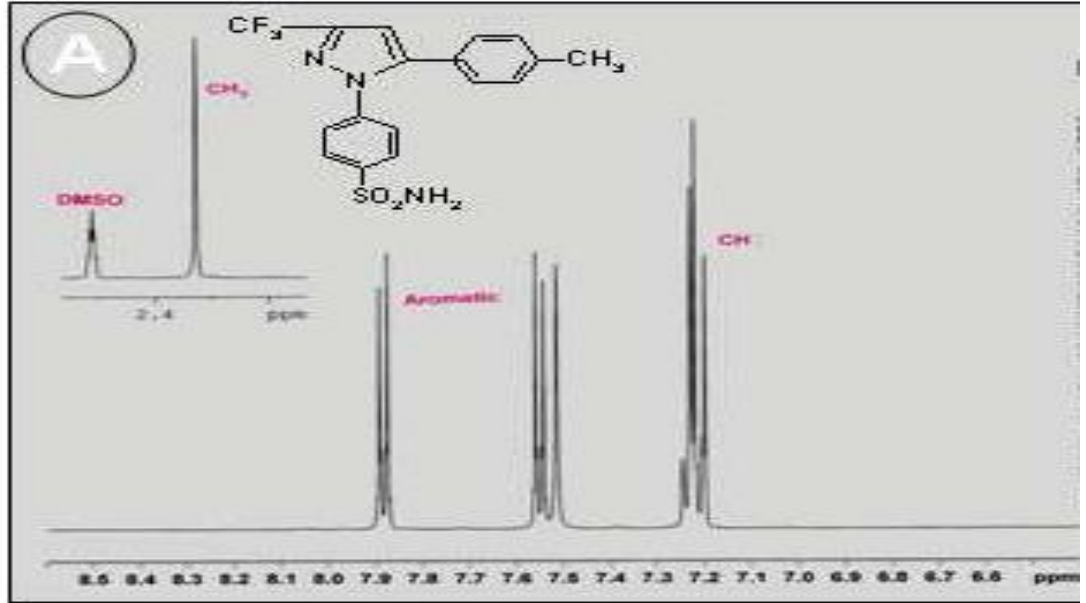
Başlangıç maddesi olarak kullanılan Selekoksib'in etanol içerisinde alınan UV spektrumu incelendiğinde maksimum soğurma noktaları 209.5 ve 254 nm'lerde tespit edilmiştir.



Şekil 2: Selekoksib'in UV spektrumu

¹H-NMR Spektrumu¹

¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 7.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J =8.8 Hz, 2H); 7.52 (s, 2H, NH₂); 7.22 (m, 4H); 7.17 (s, 1H); 2.32 (s, 3H).



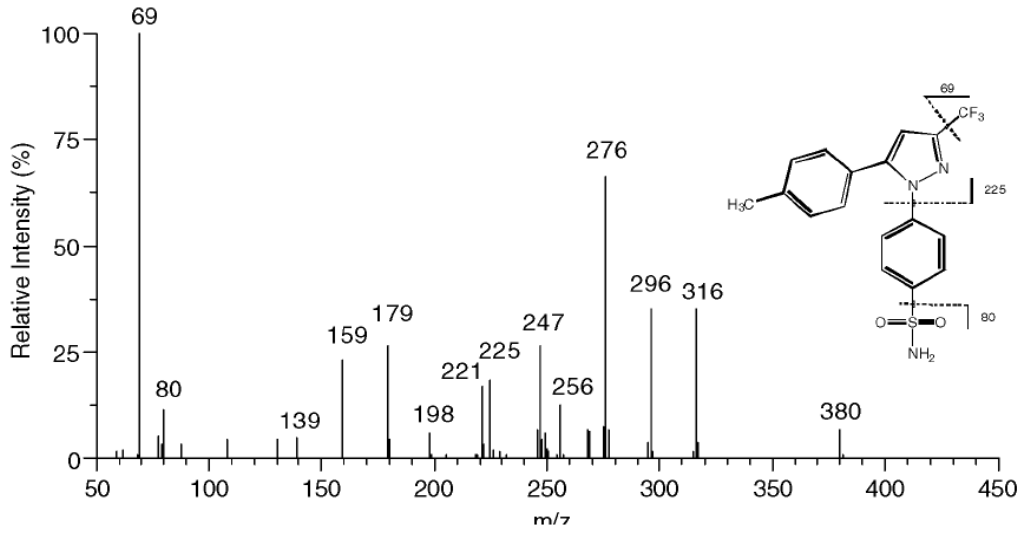
Şekil 3: Selekoksisib'in ¹H-NMR spektrumu ¹

¹³C NMR Spektrumu¹

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 20.7, 37.4, 106.1, 121.5, 125.3, 125.9, 126.8, 128.7, 129.4, 139.1, 141.1, 142.2, 144.0, 145.2, 267.4.

Kütle Spektrumu²:

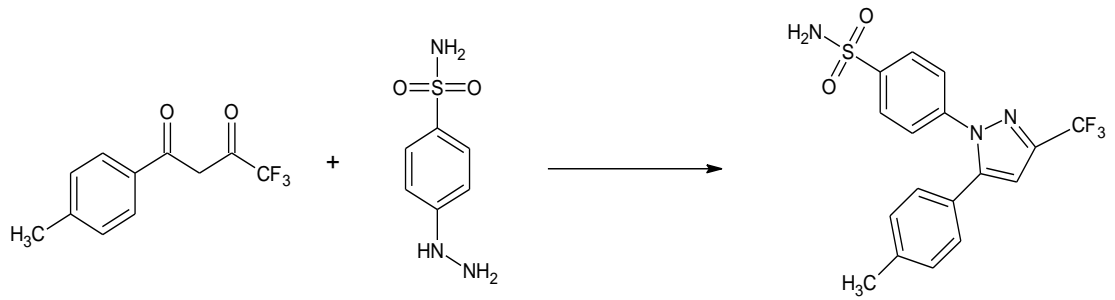
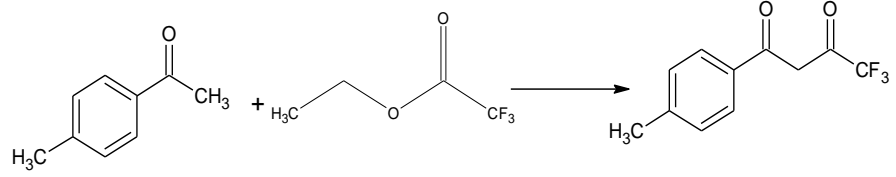
(EI, m/z): 380 [M-H], 316, 296, 276, 256, 247, 225, 221, 198, 179, 159, 139, 80, 69 (%100).



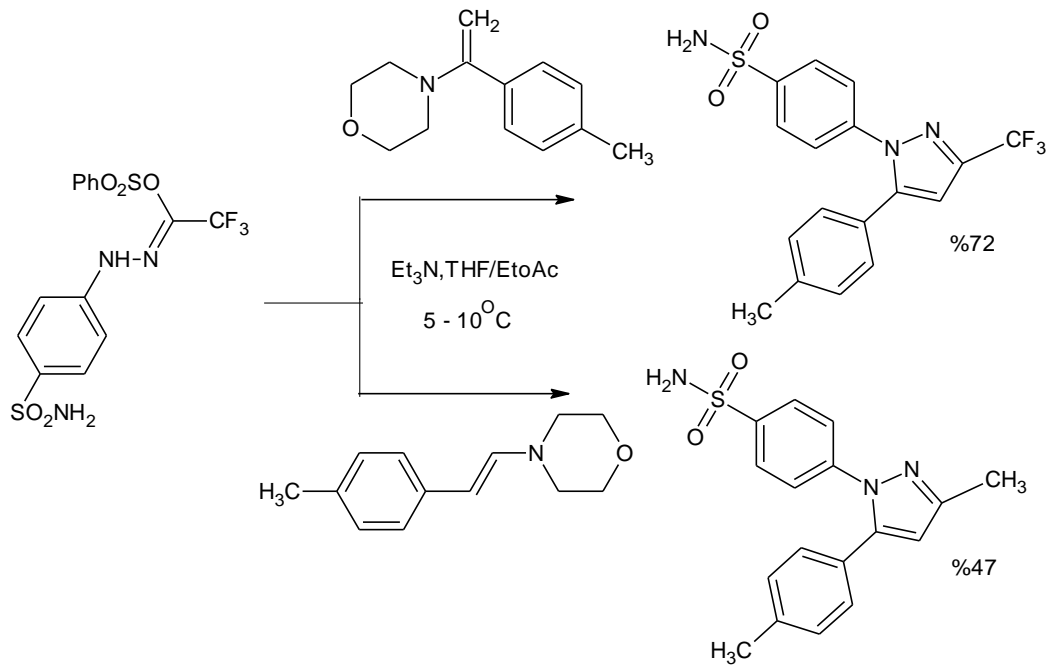
Şekil 4: Selekoksib'in kütle spektrumu²

4.1.2. Sentezi ve Metabolizması

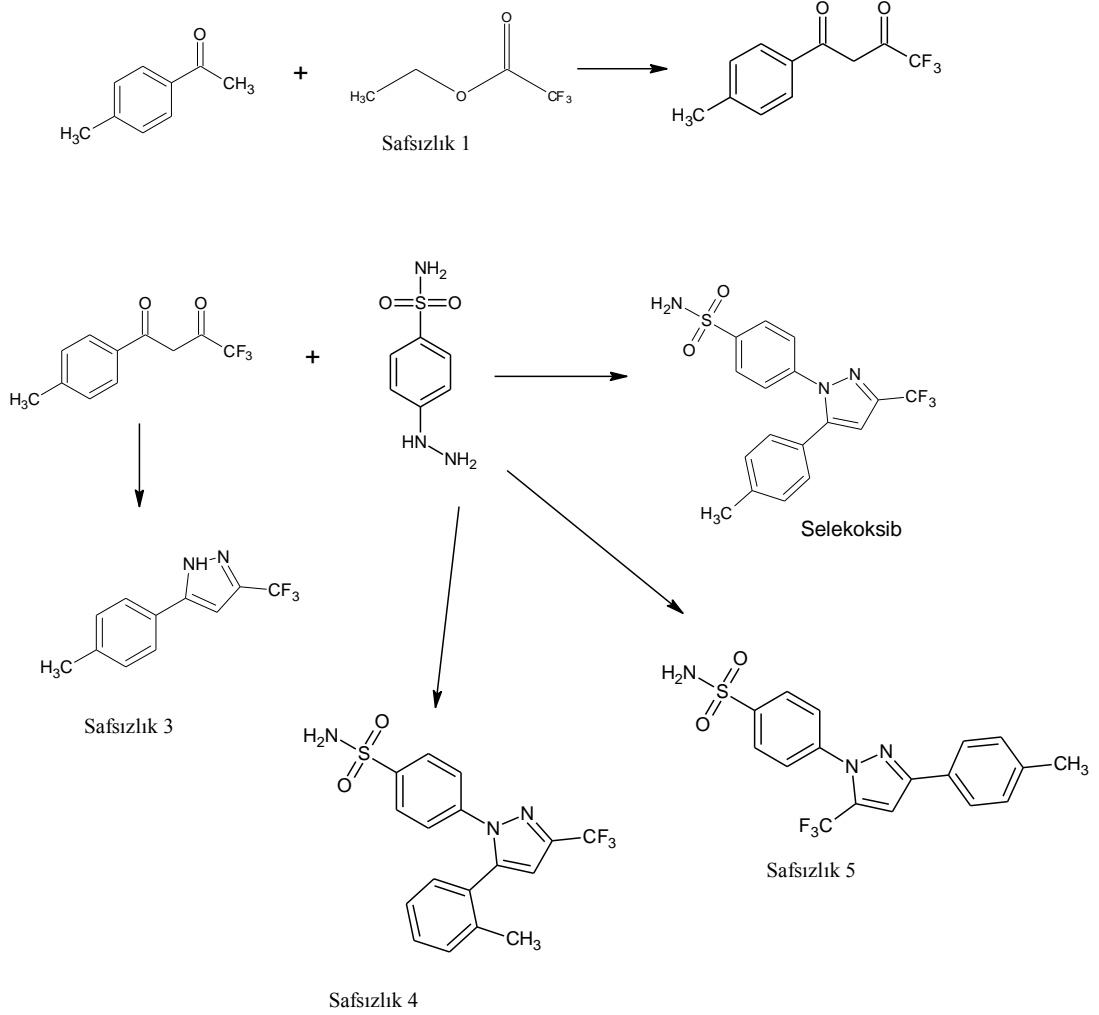
Selekoksib sentezinde ilk olarak; 1-(4-metilfenil)etanon ile etil trifluoro asetatın birlikte reaksiyonu ile sodyum metoksitli ortamda 4,4,4-trifluoro-1-(4-metilfenil)bütan-1,3-dion oluşur. Sonra 4-hidrazinilbenzensülfonamit ile reaksiyona sokularak selekoksib sentezlenir (3).



Oh M. ise (4), 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile % 72 verimle selekoksib'i sentezlemiştir.

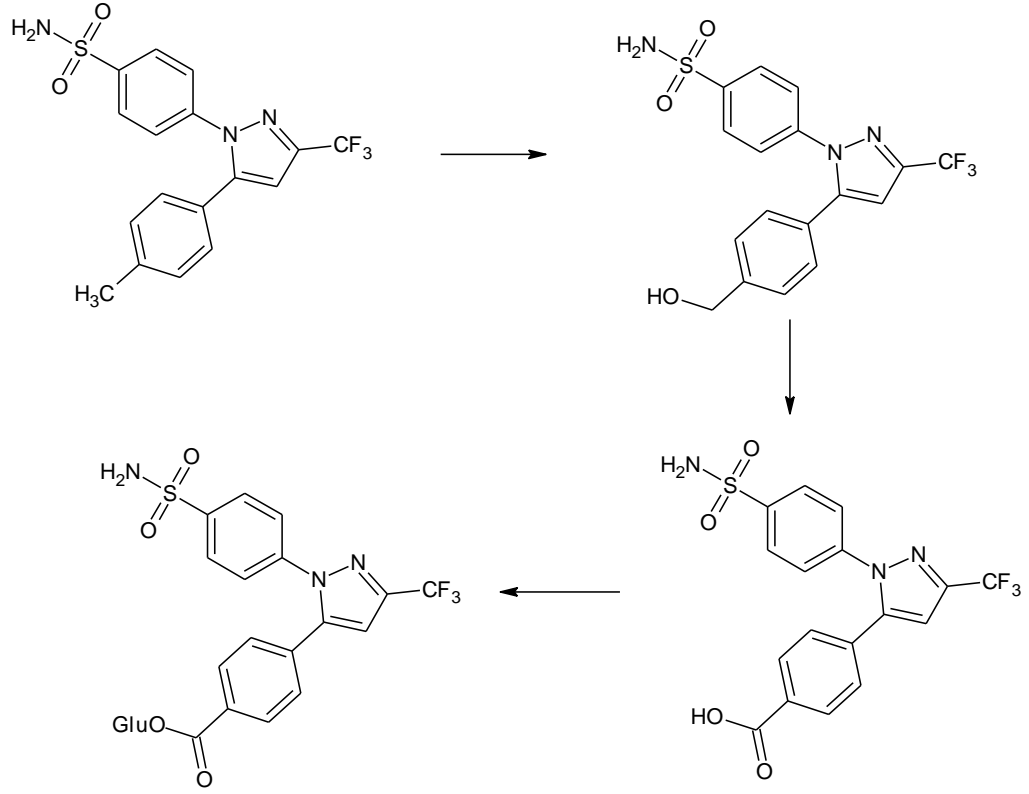


Selekoksib'in sentez kaynaklı birçok safsızlığı bulunmaktadır. Bunların bir kısmı analitik yöntemler ile tayin edilmiştir (5).



Safsızlık 2: metil 4-metil benzoat

Selekoksib, tek oksidatif yolla metabolize olur. Metil grubu hidroksimetil yapısına dönerken sonrasında oluşan karboksilik asit kısmı da glukuronidasyona uğrar (6).



4.1.3. Farmakolojik Özellikleri

Selekoksib, selektif COX-2 enzim inhibitör olarak nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) sınıfına girer.

Selekoksib etken maddesinin, etki mekanizmasının başlıca siklooksijenaz-2'nin (COX-2) inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olduğuna inanılmaktadır; insanlarda terapötik konsantrasyonlarda selekoksib siklooksijenaz-1 (COX-1) izoenzimini inhibe etmez. Osteoartrit ve romatoid artrit belirtileri ve semptomlarının tedavisinde, yetişkinlerde akut ağrının giderilmesinde, primer dismenorenenin tedavisinde endikedir.

COX-2 enziminde COX-1'den farklı olarak "yan cep" bulunur. Selekoksisib'in sülfonamid yapısı da enzimin yan cep kısmına uyumlu bir şekilde bağlanır ve böylece COX-2 enzimini etkin hale getirir.

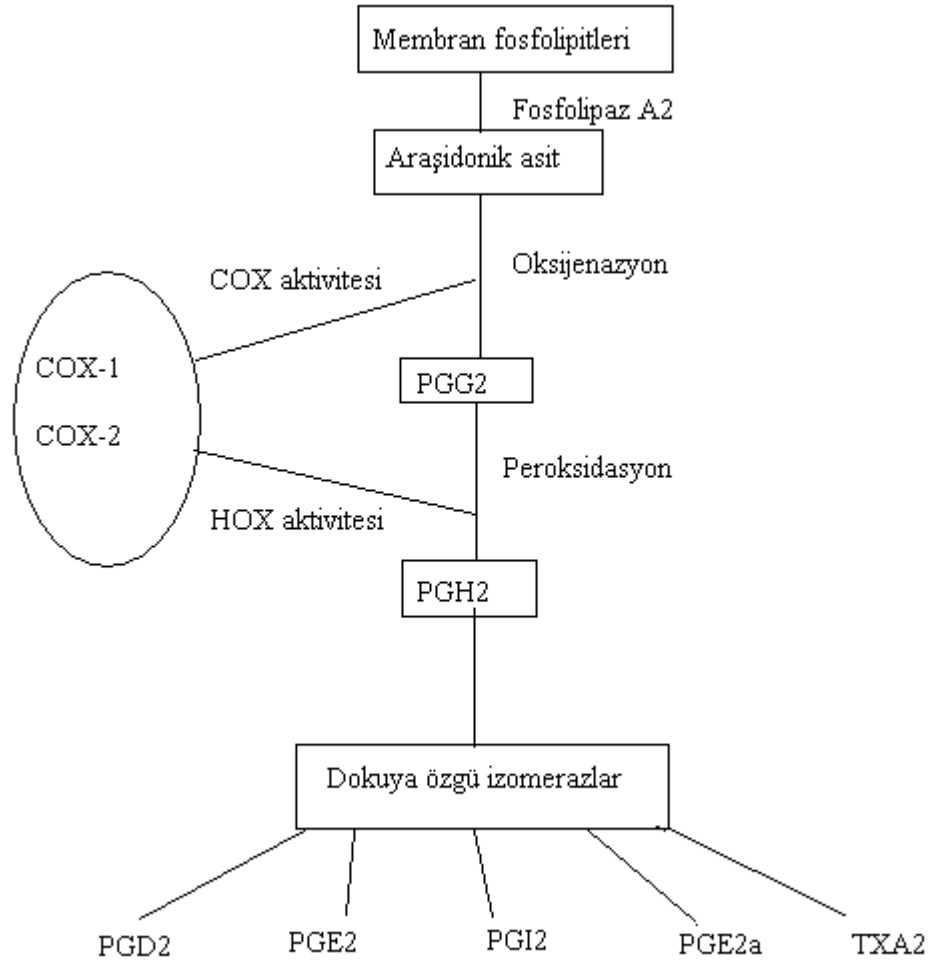
Selekoksib'in proteine bağlanma oranı oldukça yüksektir (% 97) ve öncelikle albümine bağlanır, ardından az oranda α_1 -glikoproteine bağlanır. Absorbsiyon oranı sıçanlarda (yaklaşık % 60) ve köpeklerde (yaklaşık % 17) farklılık gösterir. Dokulara dağılım hacmi oldukça fazladır. Öncelikle gastrointestinal kanalda dağılsa da, yüksek oranda dağılım karaciğer, alyuvar, gözyaşı bezleri ve kemik iliğinde gerçekleşir.

Beklenmedik bir durum olarak selekoksib, prostasiklin üretimini azaltır. Bunun sonucu olarak istenmeyen kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkar. Nisan 2005'te FDA selekoksibin piyasada kalmasına izin vermiş, fakat gastrointestinal ve kardiyovasküler risk taşıdığına dair Celebrex'e uyarı konulması istenmiştir (7).

4.1.4. Siklooksijenazlar ve COX İnhibitörleri

Genel olarak prostanoidler olarak da adlandırılan siklooksijenaz ürünleri; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır. Söz konusu bu ürünlerin ön maddeleri olan prostaglandin G ve H, araşidonik asitten siklooksijenaz enzimleri tarafından oluşturulur.

Araşidonik asit, hücre membranı fosfolipitlerinin hidroliz olması sonucu serbestleşen doymamış bir yağ asitidir. Araşidonik asit ve analogları iki farklı yol ile (siklooksijenaz ve lipooksijenaz) değişik eikozonoidler meydana getirirler (Şekil 5). Lipooksijenaz yolağı ile oluşan lökotrienler alerji, enflamasyon ve diğer patolojik olaylardan sorumludur. Siklooksijenaz yolağı ile de siklik endoperoksitler oluşur. Bunlarda çeşitli enzimlerin etkisi ile prostasiklin, prostaglandin E, prostaglandin $F_{2\alpha}$, tromboksan A_2 türevlerine dönüşür (8).



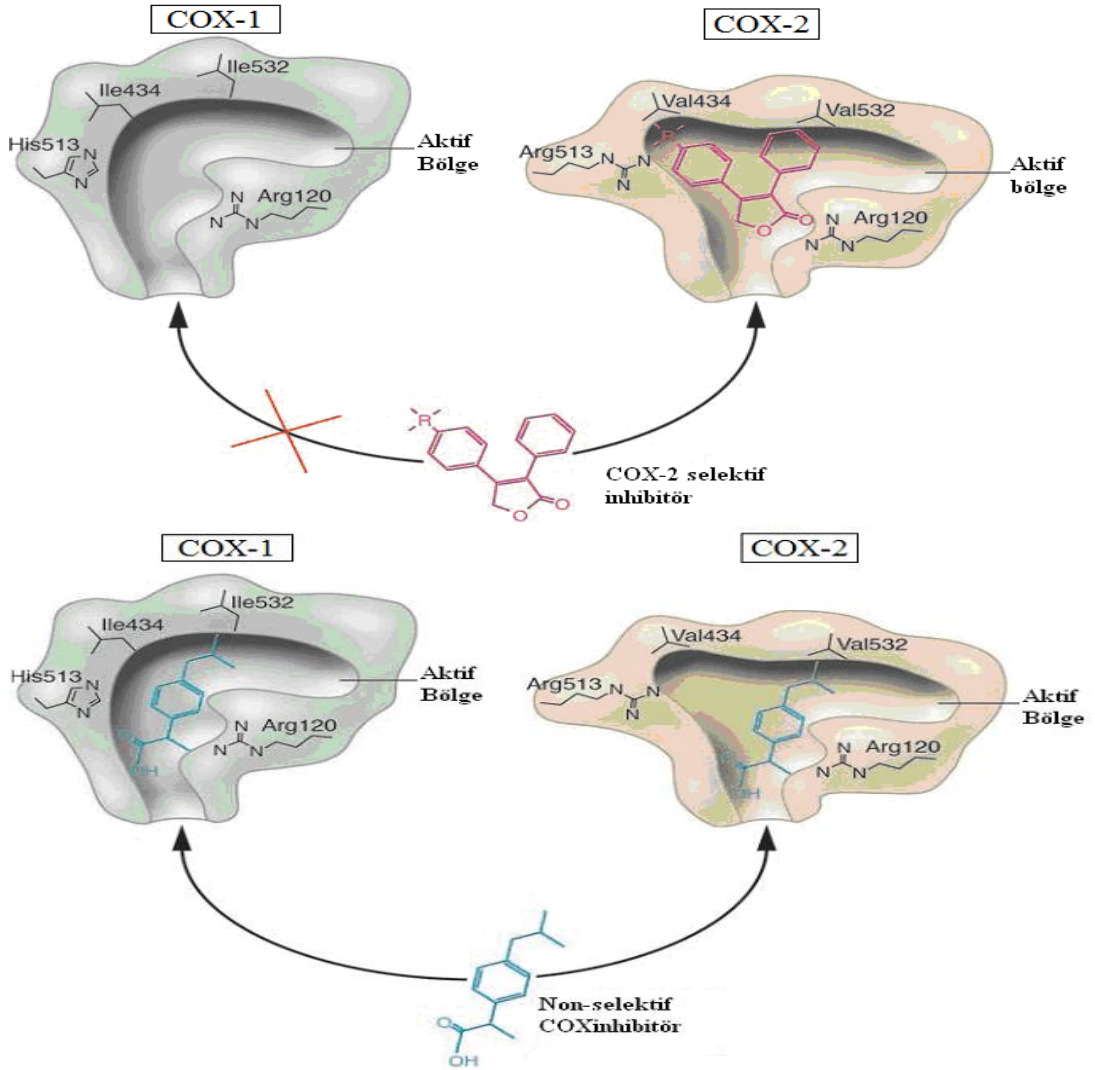
Şekil 5: Prostaglandin sentez inhibisyonunun şematik gösterimi

Prostaglandinler birçok hücrel ve fizyolojik olaya aracılık eden otokrin ve parakrin hormonların farklı bir grubudur. NSAİİ bu etkiyi baskılayarak ağrı kesici özellik gösterirler. Bunun için de siklooksijenaz enzimi inhibe edilir, böylece prostasiklin ve prostaglandin oluşumu engellenmiş olur (8).

Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olarak iki ayrı şekli vardır. COX-3 olarak bilinen enzim ise özellikle parasetamole duyarlı ve serebral kortekste yer alan bir COX-1 varyantıdır (9). İndüklenebilir COX-2 varyantı olduğu düşünülen COX-4 enziminin varlığı ise tartışmalıdır (10).

COX-1 ve COX-2 enzimlerinin aminoasit dizilişi % 60 benzerlik gösterir. Ancak, aralarında önemli farklılıklar vardır (Şekil 6). Bunun nedeni ise, COX-1'in

aktif bölgesinde yer alan izolösün 532'ün COX-2 enziminde valin 532 ile, COX-1'deki izolösün 434'ün COX-2 enziminde valin 434 ile, COX-1'deki histidin 513'ün COX-2'de arjinin 513 ile yer değiştirmesinden ileri gelir (11,12). COX-2 enziminin aktif bölgesinin büyük olması bu enzime özgü ilaç geliştirmenin önemini ortaya çıkarmıştır (13).



Şekil 6: COX-1 ve COX-2 arasındaki aminoasit farkları¹²

COX-1 birçok dokuda eksprese edilir. COX-2 ise, COX-1 den farklı olarak, enflamasyon, ovülasyon, doğum gibi geçici prostoglandin ihtiyacının olduğu durumlarda bulunur (14).

Uzun süre kullanılan NSAİİ'lerin önemli yan etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. COX-1 üretimini inhibe eden bu ilaçlar, PGE₂ üretimini de baskılayarak ağrı ve enflamasyonu azaltırlar. Ancak, PGE₂ üretiminin azalması gastrointestinal alanda gastrit ve ülsera yol açar. Bunun yanında, COX-1 inhibitörleri böbrek fonksiyonlarını da bozabilir. COX-2 inhibitörleri ise, COX-1 inhibitörlerinden daha az yan etkiye ve daha az mide tahrişine neden olur. Böylece, yararlı etkilerin COX-2 inhibisyonundan ve zararlı etkilerin COX-1 inhibisyonundan kaynaklı olduğu düşünülmüştür. COX-2'ye seçicilik gösteren bir ilacın, bu iki izoformun ikisini de inhibe eden NSAİİ'lerden daha etkili olacağı düşünülmüştür.

NSAİİ'leri incelediğimizde, bazıları sadece COX-1 selektivitesi gösterirken (ketorolak, piroksikam), bazıları ise her iki izoformu da inhibe ederler (aspirin, flurbiprofen, ibuprofen). Ayrıca, COX-2 inhibisyonu sağlayan ilaçlar dışında (etodolak, nimesulid, meloksikam), yüksek ölçüde COX-2'ye karşı seçici olan ilaçlar da vardır (selekoksib, valdekoksib, rofekoksib) (15,16).

4.1.5. Enflamasyonda COX-2'nin Önemi

İzole hücrelerde enflamasyonun tedavisi için gereken ilaç konsantrasyonu, prostaglandin sentezini inhibe edecek düzeyden daha fazladır. Bununla birlikte, NSAİİ'lerin antienflamatuvar dozu, analjezik dozundan daha fazladır. Bu nedenle, NSAİİ'lerin etkilerinde başka mekanizmalar olabileceği düşünülmüştür. Bazı çalışmalar, ikinci bir COX enzimi olduğunu düşündürmüş ve nihayet COX-2 enzimi 1992 yılında moleküler olarak klonlanmış ve özellikleri tanımlanmıştır.

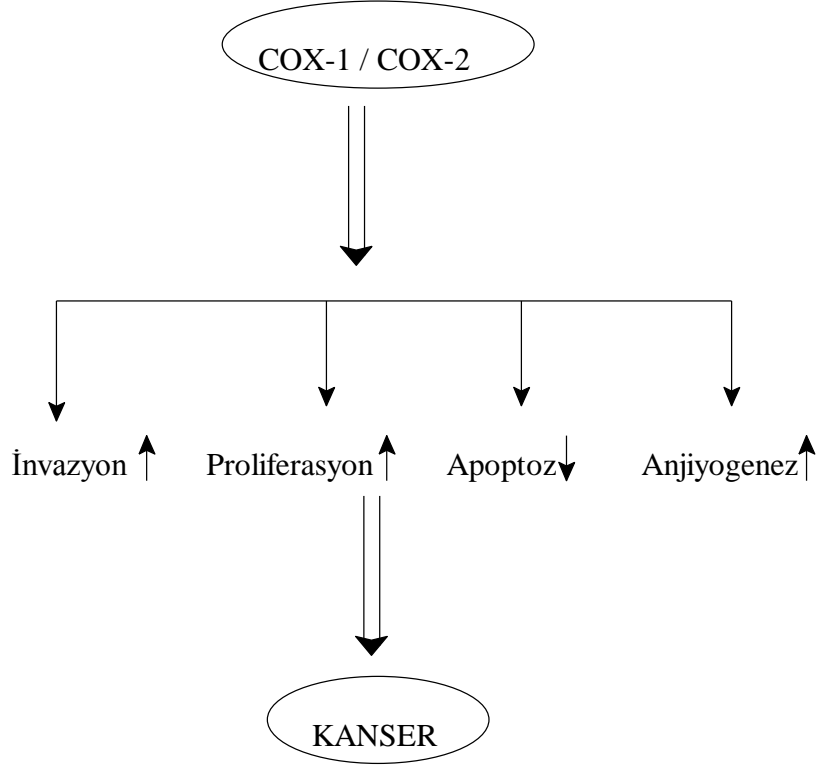
COX-2 enzimi, enflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviyositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce stimüle edilir. Ancak, beyin, böbrek, uterus ve hatta az da olsa gastrointestinal sistemde de yapısal olarak bulunmaktadır. Spesifik COX-2 inhibitörlerinde antitrombotik etki bulunmaz, çünkü TXA₂'nin sentezinden COX-1 sorumludur. COX-1 enzimini, COX-2'ye göre daha fazla inhibe eden klasik NSAİİ'nin yan etkilerinin daha fazla olması aşikardır. COX-2, bazal

durumlarda çoğu dokuda saptanmayacak kadar azdır. Ekspresyonunu, vücutta onkojenlerin, büyüme faktörlerinin ve tümör promotörlerinin indüklediği gösterilmiştir. Bunun dışında Tablo 1’de görüldüğü gibi enflamasyon olmayan dokularda da eksprese edilebilir (14).

Doku	COX-2 ekspresyonu	Olası fonksiyonlar
Böbrek	Makula densa Henle kulbunun kortikal kalın çıkan loopu	İntravasküler volüm düzenlenmesi
Beyin	Endotelyal hücreler Kortikal nöronlar	Ateş cevabı Nöronlar arası bağlantı SSS gelişimi Öğrenme ve hafıza
Kemik	Osteoblastlar	Osteoblastik değişimler
Uterus	Embriyo implantasyonu	
Gastrointestinal Kanalı	İntestinal epitel	Mukozal sıvı salgılanması Gastrik ülser iyileşmesi Bakterilerden temizlenme

Tablo 1: Doku fonksiyonlarında COX-2’nin rolü ¹⁴

COX-2 enzimi, enflamasyon dışında proliferasyon apoptozis gibi karsinogenez olgularda da etkilidir (Şekil 7). COX-2’nin proliferasyonu uyarmadaki rolü tamamen prostaglandin üretimine bağlıdır. COX-2, karsinogenezde etkilediği bu mekanizmalar ile kansere de neden olmaktadır (16).



Şekil 7: COX enzimlerinin farklı hücresel güçlerdeki etkisi

4.1.6. Selekoksib'in Antikanser Etkisi Hakkında Bilgiler

Epidemiyolojik çalışmalar, sürekli NSAİİ'leri kullanan hastalarda kanser riskinin azaldığını göstermektedir. Buna ek olarak, bazı NSAİİ'lerin in vitro ortamda antikanser aktivite gösterdiği görülmüştür. NSAİİ'lerin hangi mekanizma ile polip büyümesini inhibe ettiği bilinmemektedir. Ancak araştırmacılar, bu antitümoral etkinin prostaglandin inhibisyonuna bağlı olduğuna inanmışlardır (17,18). Ayrıca, NSAİİ'lerin insan apoptozis kolorektal poliplerinde ve adenomatoz polipozis koli gen fonksiyonunu kaybeden çeşitli kanser hücre kültürlerinde normal apoptozisi düzenlediğini araştırmacılar bildirmiştir (19).

Selekoksib'in, hayvan denemelerinde kanserojenleri inhibe etmede etkili olduğu, F344 sıçanlarında, genel azoksimetana (AOM)-bağlı tümörleri önlediği ve kolon tümörlerinin oranını azalttığı ayrıca, devamlı olarak kanserojen tedavi öncesi,

tedavi boyunca ya da tedavi sonrasında verildiği zaman, AOM-bağlı kolon tümörjenezleri inhibe ettiği yapılan deneylerle tespit edilmiştir (20).

İnsan baş ve boyun kanserlerinde selekoksib yeni terapötik ajan olarak önerilmektedir (21).

Leng ve ark. , COX-2 inhibitörü olan selekoksib ile tedavi edilen hepatoselüler karsinom (HCC) hücrelerinde akut fosforilasyonunda önemli derecede azalma gösterdiğini ve apoptozisin morfolojik ve biyokimyasal özelliklerini tespit etmişlerdir. Elde edilen sonuçlar, selekoksib-ortamlı HCC hücre apoptozisinde COX-2 bağımlı ve bağımsız mekanizmaların alakalı olduğunu gösterir (22).

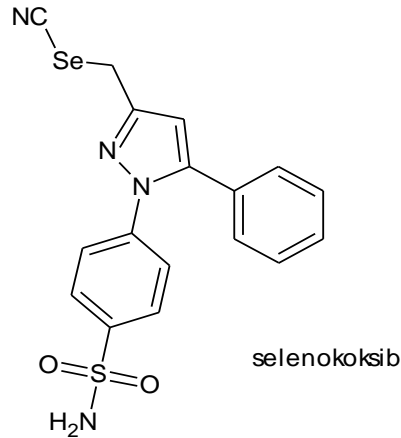
Vital-Reyes ve ark., selekoksibin, doza bağlı olarak yapılan hücre dizisi çalışmalarında, hücresel büyümeyi ve çoğalmayı inhibe ettiğini bulmuşlardır (23).

Subhashini ve ark. (24), selekoksib'in, insan kronik miyeloid lösemi hücre dizini, K562 ve Jurkat (İnsan T lenfositleri), HL60 (insan promiyelosit lösemi) ve U937 (insan makrofajları) gibi diğer hematopietik kanser hücre dizinleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu hücrelerin selekoksibin dozuna bağlı (10-100 µm) tedavisiyle G0/G1 fazında hücre döngüsünün önlenmesiyle çoğalmasını ve apoptozisin başlamasının azaldığını tespit etmişlerdir. Apoptozis başlamasının ileri mekanizması K562 hücre dizininde detaylıca açıklanmıştır. Apoptozis sitoplazmadaki sitokrom c salınımı ve poli (ADP-riboz) polimeraz-1(PARP-1) bölünmesiyle dolaylı olarak ilgilidir. Bunu DNA fragmentasyonu takip eder. Anti-apoptozis Bcl-2 protein düzeyi, pro-apoptotik Bax da hiçbir değişiklik olmadan azalır. Selekoksib, NF-kB aktivasyonunu da inhibe eder. Selekoksibin böylece apoptozisin gücünü artırdığı MTT analizi, sitokrom c sızıntısı, PARP bölünmesi, DNA fragmentasyonu, Bcl-2 azalması tarafından gösterilmiştir.

Liu ve ark. ise, selekoksib'in gastrik kanser hücre büyümesi üzerine mekanizmasını ve etkisini çalışmak için, hem düşük hem yüksek konsantrasyonda COX-2 enzimi içeren gastrik kanser hücreleri kullanmışlardır. Selekoksib, COX-2 (SAC) ve negatif kontrol vektör (NC) hücrelerine karşı, küçük müdahale eden RNA (siRNA) kararlı transfeksiyonu ile AGS hücrelerinde karşılaştırılabilir büyüme

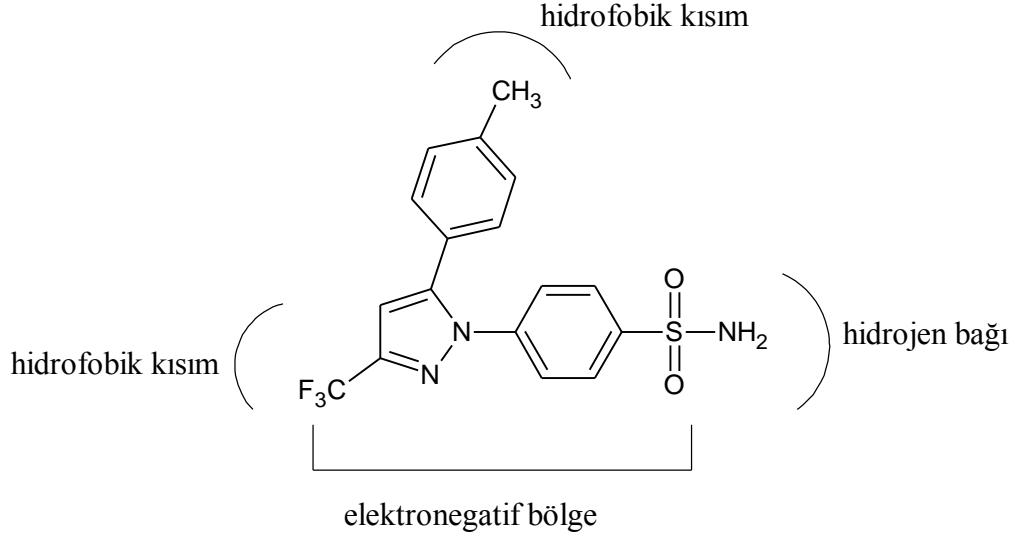
kısıtlamasıyla sonuçlandığı, aynı zamanda, selekoksib SAC ve NC hücrelerinde Bcl'de önemli bir azalma ve p21 ve p27'de önemli bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar, selekoksib'in mide kanser hücrelerinin büyümesinin yavaşlamasına COX-2' ye bağımlı yolunun Bcl-2'yi azaltarak ve COX-2 den bağımsız yolun p21 ve p27'yi arttırarak neden olduğunu tespit etmişlerdir (25).

Selenyumun organik ve inorganik formlarının, LNCaP, CP-4, DU-145 ve PC-3 gibi prostat kanser hücrelerinde büyümeyi önlediği bilinmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda doksorubisin, taksol gibi ilaçlarla kombine edilmiş ve etkinliği kanıtlanmıştır. Bu yaklaşım ile, selekoksib bileşiğindeki pirazol halkasının üçüncü konumuna getirilen selenyum ile 'Selenokoksib' sentezlenmiştir. Yapının beşinci konumundaki tolil yapısı yerine konulan fenil ile yeni türev oluşturan bu maddenin prostat kanserinde selekoksib'den daha etkili olduğu tespit edilmiştir (1).



Zhu ve ark. (26), Selekoksib'in analoglarını tasarlamışlar ve sentezledikleri bileşiklerin prostat kanserindeki etkinliklerini selekoksib ile kıyaslamışlardır. Buna göre, selekoksib yapısındaki sülfonamid yerine karboksamid getirilmesinin apoptoz olayını değiştirmedeği, pirazol halkasının diğer heterohalkalar ile değişiminde aktivitenin kaybolduğu tespit edilmiştir. Pirazol halkasının beşinci konumundaki aril grubunun değişimiyle aktivitede değişiklikler gözlenmiştir. Sonuçta, selekoksibin antikanser etkinliğinin yapıdaki pirazol halkasına ve sülfonamid gibi hidrojen bağı yapabilecek gruplara bağlı olduğu anlaşılmıştır. Pirazol halkasının üçüncü ve beşinci

konumundaki hidrofobik alanlarında enzimler ile etkileşmesi açısından önemli olduğu anlaşılmıştır.

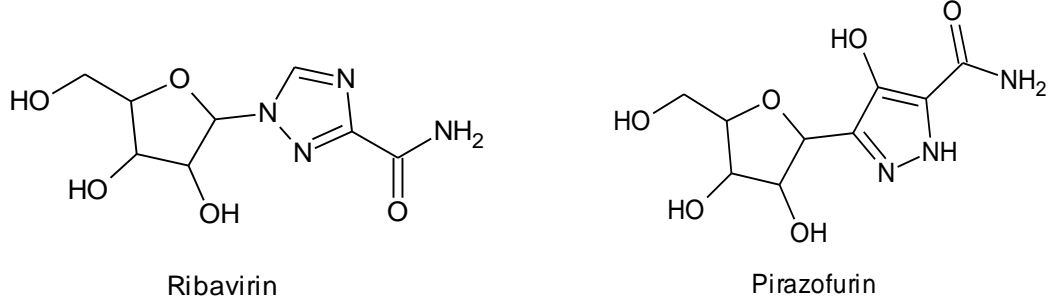


4.1.7. Pirazollerin Hepatit-C Aktivitesi Hakkında Genel Bilgiler

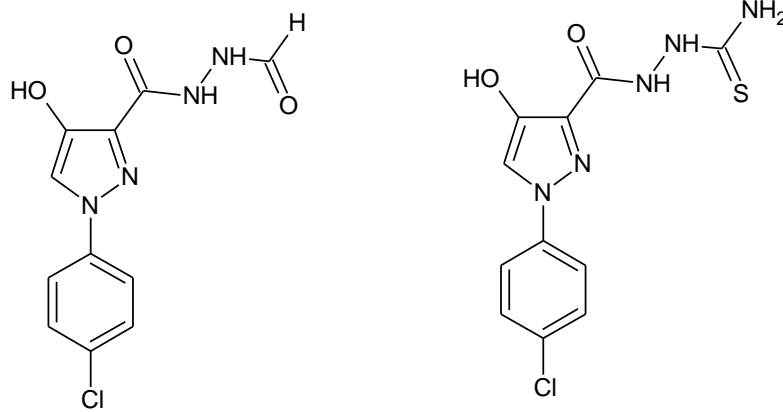
Hepatit C virüsü (HCV) önemli bir insan patojenidir ve dünya genelinde yaklaşık 200 milyon insanın bu etkenle enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit C virüsü, molekülde klonlamanın gelişmesiyle 1989 yılında non-A non-B hepatitli insanların kanları ile enfekte edilen şempanzelerin plazmalarından klonlanarak bulunmuştur (27). *Flaviviridea* ailesinden tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Virüsün yapısı ve özellikleri incelendiğinde 40-50 nm büyüklüğünde lipid bir zarf taşıyan küçük bir virüstür (28, 29).

Hastalığın ilerleme durumuna bağlı olarak, hepatosellüler karsinom gelişme riski vardır. Karaciğer kanseri gelişimi genellikle sirozdan sonra oluşsa da, son zamanlarda siroz ara dönemi olmaksızın hepatosellüler karsinom gelişebildiği gösterilmiştir. Tedavisi için, uzun etkili interferon (haftada 1 kez enjekte edilir) ve ribavirin kullanılmaktadır (30). Doğrudan HCV'yi hedef alan, yeni, tedavi indeksi yüksek ve yan etkileri azaltılmış daha etkin moleküllere acil olarak ihtiyaç duyulmaktadır.

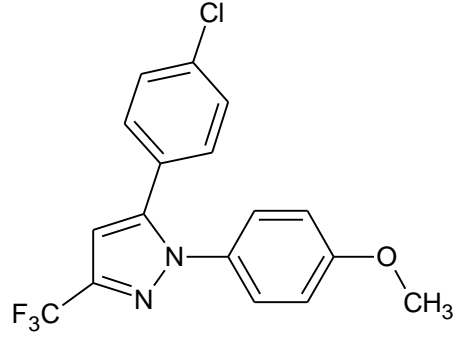
Pirazofurin, yapıca ribavirin'e benzeyen antiviral bir ilaçtır. Pirazol halkası taşıyan bu bileşiğin güçlü aktivite göstermesi, antiviral yeni bileşiklerin sentezi için öncü olmuştur.



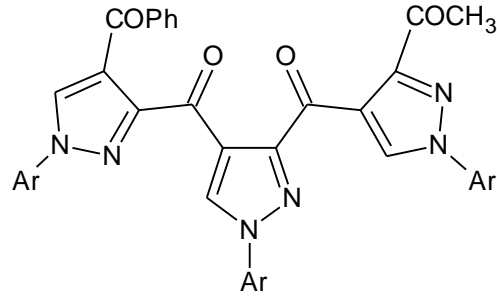
Rostom ve ark. (31), 1-(4-klorofenil)-4-hidroksi-1*H*-pirazol-3-karboksilik asit hidrazit analogları sentezlemişler, *N*-formil hidrazit ve tiyosemikarbazit yapısına bağlı pirazol bileşiklerinin HepG2 hepatosellüler karsinom hücrelerindeki HCV/RNA replikasyonunu, 100 µg/ml konsantrasyonda inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.



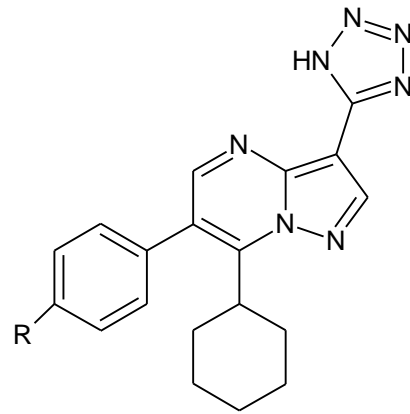
SC-560 bileşiği, selekoksib analogu olarak sentezlenen COX-1 ve COX-2'nin seçici inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda, HCV'ye etkisi nedeniyle, SC-560 ve türevlerinin ilaç olarak kullanılması düşünülmektedir (32).



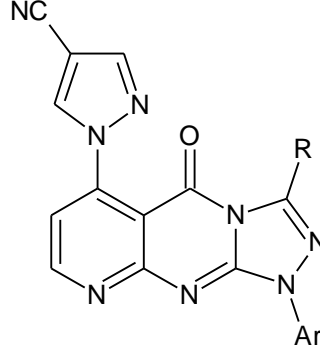
Riyadh ve ark. (33), pirazolilpirazol kısmı taşıyan yeni türevler sentezlemişler ve bileşiklerin çok düşük konsantrasyonda bile yüksek hepatit-C inhibisyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir.



Pirazol yapıları kondense halka içinde incelediğinde, hidrofobik gruplar ile asidik yapılar taşıyan pirazol[1,5-a]pirimidin türevlerinin, HCV-NS5B enzimine karşı nanomolar düzeyde inhibisyon gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (34).



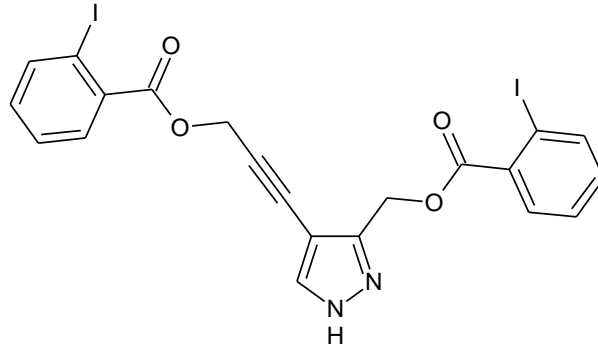
Farghaly ve ark. tarafından, pirazol yapısı taşıyan kondense halkaların HCV-NS3-4A proteaz inhibisyonu araştırılmış, bileşiklerin tümünün ribavirine kıyasla daha üstün inhibisyon gösterdiği saptanmıştır (35).



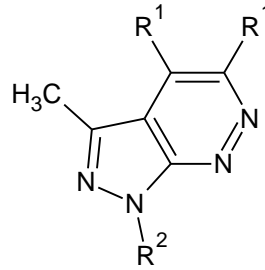
4.1.8. Pirazollerin Antienflamatuvar Aktivitesi Hakkında Genel Bilgiler

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçların asidik yapıda olmaları, klinik kullanımlarında gastrointestinal kanal problemleri, toksisite gibi yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Pirazol bileşiklerinde ise bu sorun ortadan kaldırılmış ve geniş terapötik kullanım sunulmuştur. Selekoksisib, fenilbütazon, oksifenbütazon gibi etken maddeler pirazol halkası taşıyan NSAİİ'lere örnek verilebilir.

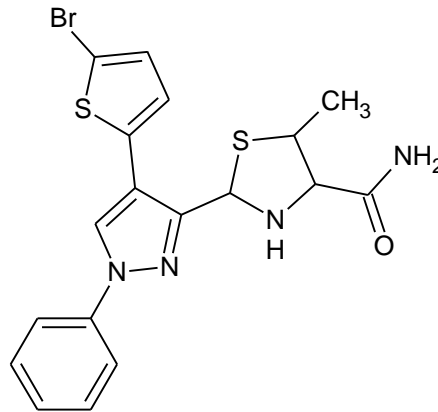
Makhsunov ve ark. (36) tarafından sentezlenen 3-(o-iyodobenzoiloksimetil)-4-(o-iyodobenzoiloksi propin-1-il)pirazol bileşiğinin, 100 mg/kg dozda enflamasyonu % 35.3 oranında düşürdüğü ve aynı dozda % 29.2 inhibisyon sağlayan amidopirin'e kıyasla daha etkili olduğu saptanmıştır.



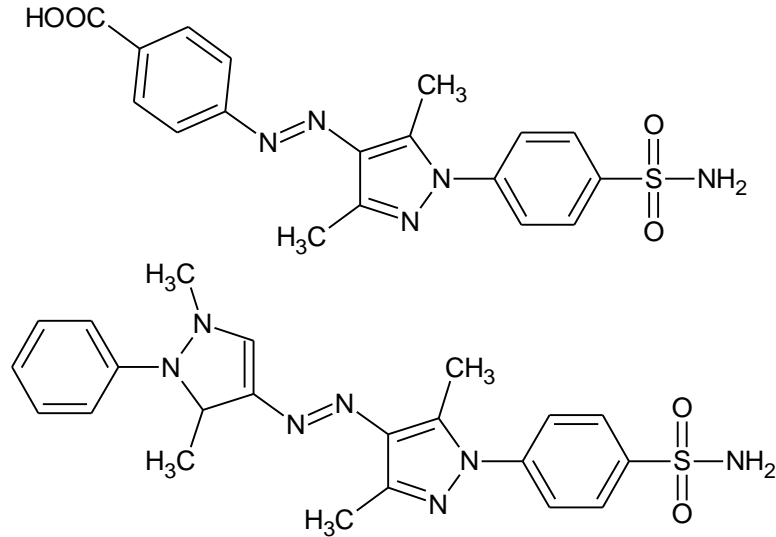
Tewari ve Mishra (37), *N,N*-disübstitüe-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridazin türevlerinin antienflamatuvar aktivitelerini incelemişler, bileşiklerin tümünün % 30-50 civarında aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



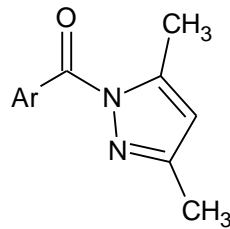
Bekhit ve Fahmy (38), 2-[3-(5-bromo-2-tiyenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il]-5-metiltiyazolidin-4-karboksamit bileşiğinin yüksek antienflamatuvar aktivite gösterdiğini ($ED_{50} = 8.97 \mu\text{mol}$) ayrıca ülserojenik etkisi olmadığını tespit etmişlerdir.



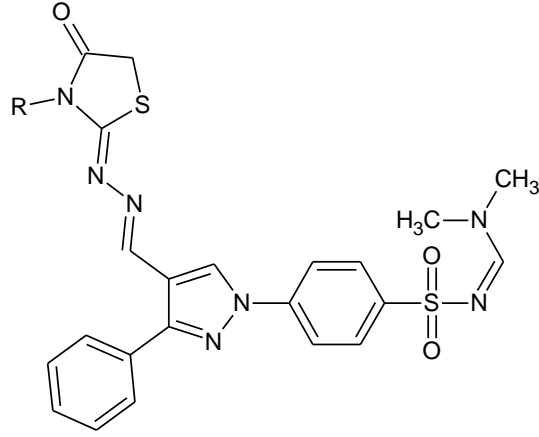
Yapılan bir diğer çalışmada, yeni pirazol türevleri sentezlenmiş ve bazı bileşiklerin etkinliğinin ($ED_{50} = 8.86-10.08 \mu\text{mol}$) indometazin ile ($ED_{50} = 9.56 \mu\text{mol}$) kıyaslanabilecek ölçüde olduğu saptanmıştır (39). Aminosülfonilfenil süstitüenti taşıyan yapıların ise en aktif bileşikler oldukları gözlenmiştir.



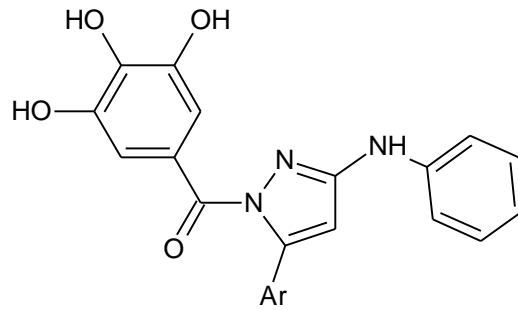
Amir ve Kumar (40), sentezledikleri 3,5-dimetilpirazol, ve 3,5-disüstitüe pirazol türevlerinin antienflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir. 3,5-dimetilpirazol bileşiklerinin % 70.73-86.47 oranında aktivite gösterdiği ve 3-metilpirazol-5-on bileşiklerinde aktivitenin düştüğü gözlenmiştir. Düşük aktivite, pirazol çekirdeğinin beşinci konumunda bulunan okso grubundan kaynaklanmaktadır.



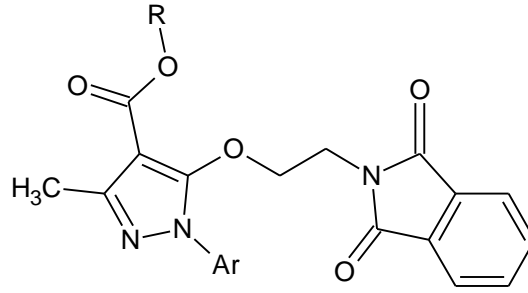
Bekhit ve ark. (41), tiyazolil ve tiyadiazolil yapısı taşıyan 1H-pirazol benzensülfonamid türevleri sentezlemişler ve bileşiklerin bazılarının indometazinden daha aktif olduğunu tespit etmişlerdir.



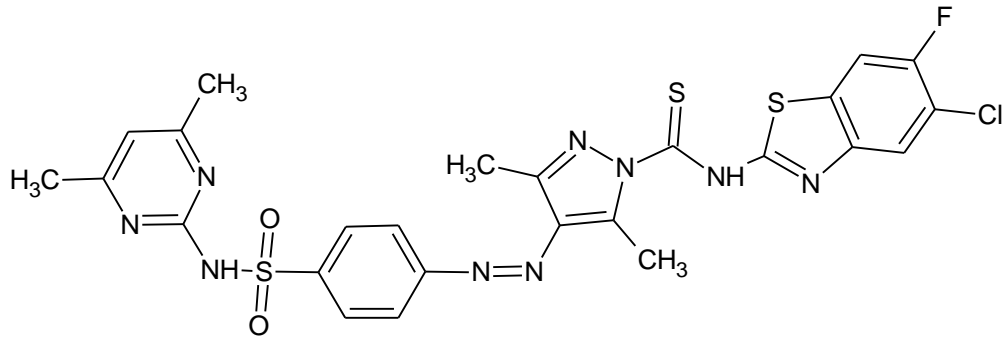
Arunkumar ve ark. (42), gallik asit'den hareketle yeni pirazol bileşikleri sentezlemişler, 4-metoksifenil, 4-klorofenil ve 3,4,6-trimetoksifenil yapısı bulunan pirazol bileşiklerinin yüksek antiinflamatuvar aktivite (% 55.60, 55.89, 55.60) gösterdiklerini tespit etmişlerdir.



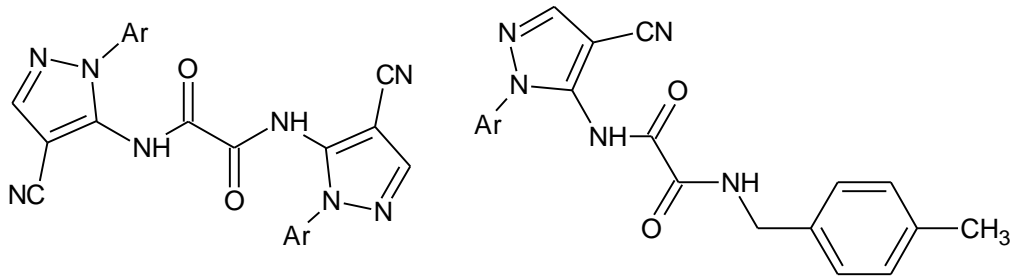
Tewari ve ark. (43), bir seri pirazol ester ön ilaçları sentezlemişler ve antiinflamatuvar aktivitelerini karşılaştırmışlardır. Buna göre, en yüksek aktivite pirazol halkasına metil esteri bağlandığında gözlenirken, etil esterinde aktivite kaybolmuştur.



Hussain ve ark. (44), tarafından sentezlenen 1-(5-kloro-6-fluoro-1,3-benzotiyazol-2-il)tiyokarbamoil-3,5-dimetil-4-[(süstitüefenildiazenil]pirazol türevlerinin antienflamatuvar aktiviteleri incelenmiş, süstitüent olarak *N*-4,6-dimetilpirimidinsülfonamit taşıyan bileşiğin ibuprofen ile aynı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

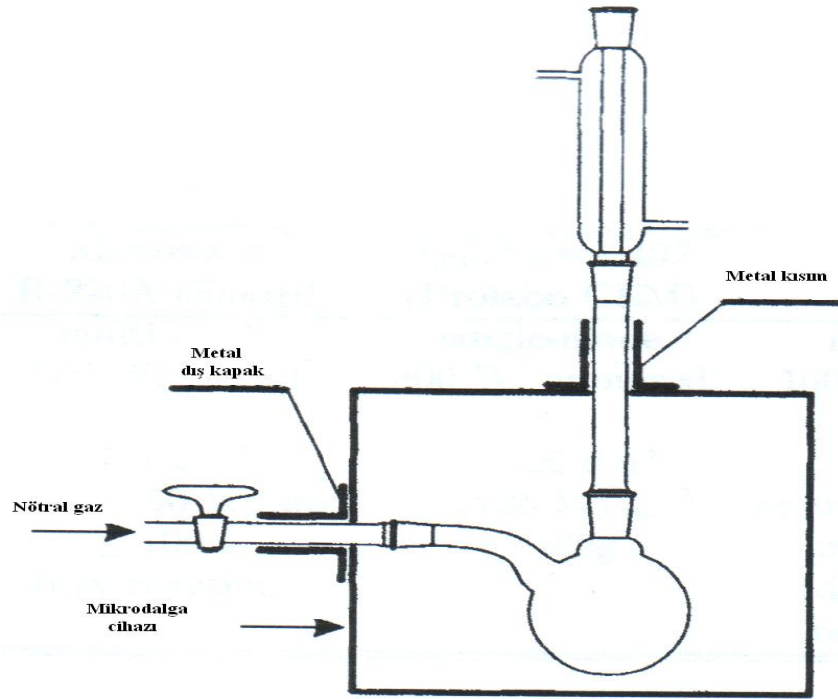


Youssef ve ark. (45), bir seri pirazol diamid türevleri sentezlemişler, *N*¹,*N*²-Bis(4-siyano-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)oksalamit ve 2-metilbenzilamino 2-okso-*N*-[4-siyano-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il] asetamit bileşiklerinin selekoksib'den daha etkili antienflamatuvar aktivite gösterdiklerini saptamışlardır.



4.2. Mikrodalga Yöntemi ile İlgili Genel Bilgiler

Son yıllarda mikrodalga cihazları, laboratuvar ortamında reaksiyonlara kolaylık getiren bir yöntem ve “Yeşil Kimya” olarak bilinmektedir. Klasik yöntemlerle saatler süren tepkimeleri çok daha kısa sürede gerçekleştirmesinin yanı sıra, kolay güvenlik ve kontrol yöntemlerinin olması da önemli avantajlarındandır. Organik sentezler için özel olarak geliştirilmiş mikrodalga cihazları kullanılabileceği gibi, basit reaksiyon şartları için ev tipi mikrodalga fırınlar da tercih edilebilir. Ancak, organik sentez için geliştirilmiş mikrodalga fırınlarda yapılan sentezler, pek çok yönüyle ev tipi fırınlarla yapılan sentezlerden üstündür. Örneğin, reflüks sistemi, karıştırıcı, nötral gaz musluğu gibi kısımların bulunması mikrodalga yöntemine rahatlık getirmiştir (Şekil 8). İlk olarak Gedye ve Giguere/Majetich 1986 yılında mikrodalga yöntemini organik kimyasal transformasyonu hızlandırmada kullanmasının ardından, “mikrodalga destekli organik sentez” konulu yaklaşık 3000 civarında makale yayınlanmıştır (46, 47).



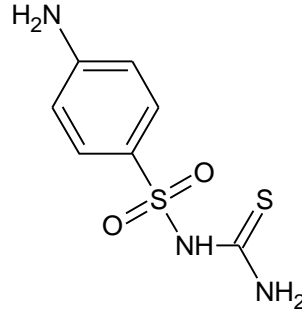
Şekil 8: Modifiye edilmiş mikrodalga cihazı⁴⁷

Laboratuvarımızda ev tipi mikrodalga cihazıyla flurbiprofen'den hareketle sentezlenen hidrazit-hidrazonların başarılı sonuç vermesi üzerine (48), sülfoniliminotiazolidonların bir kısmı da bu cihazda sentezlenmiştir.

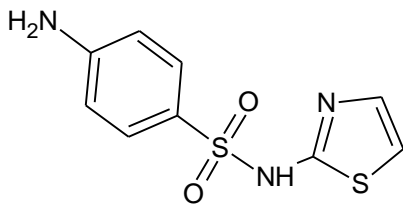
4.3. Sülfoniltiyöreler Hakkında Genel Bilgiler

4.3.1. Sülfoniltiyörelerin Yapısı ve Sentezi

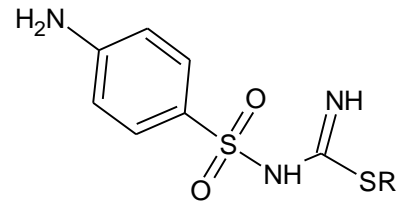
Sülfoniltiyöre bileşikleri, sülfonamid yapısında yer alan $-NH_2$ grubunu bloke etmesi nedeniyle önem kazanmıştır. Zamanla sülfatiazol ve sülfoniltiyopsödoüre yapıları kemoterapotik bakımdan ilgi çekmiştir.



Sülfoniltiyöre



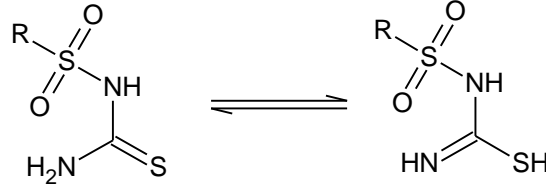
Sülfatiazol



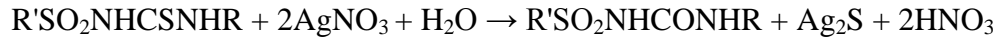
Sülfonilpsödotiyör

Sülfoniltiyöre yapıları genellikle asidik özellik gösterir. Suda ya da organik çözücülerdeki çözünürlüğü yapısındaki sübstitüentlere bağlıdır. Üre yapısı serbest olan bileşikler kaynar suda kristallendirilebilir iken, $-NH$ kısmının sübstitüsyonu sonucu kristallendirme çözücüsü olarak polar organik çözücüler tercih edilir.

Yapıdaki –NHCS- kısmından dolayı bileşik enolik formda bulunabilir. Bu durum, tiyoüre yapısını tiyol haline getirir. Ancak tiyol grubunun etkili bir şekilde bloke edilmesi (psödotiyoüre gibi) ya da farklı gruplar ile yer değişimi ile sülfoniltiyoüre yapısı tautomerleşmeye uğramaz.

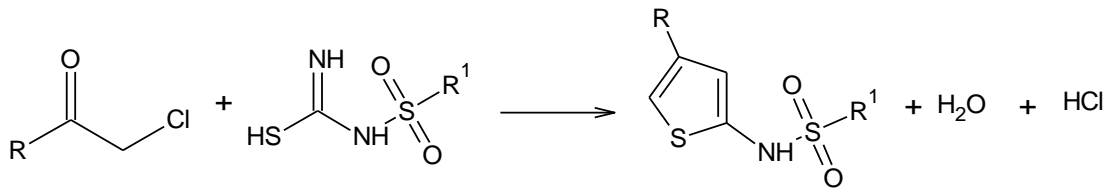


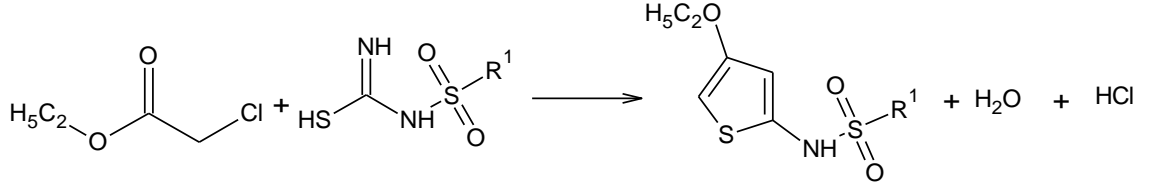
Gerekli koşullar sağlandığında, sülfoniltiyoüreler sülfonamitlere hidrolize olur. Örneğin, *N*-karbetoksisülfoniltiyoüre 150 °C sıcaklıkta % 15 alkollü amonyak ile ısıtılırsa, yapıda hidroliz reaksiyonu gerçekleşir. Ayrıca desülfürasyona uğrayarak sülfonilüre yapılarına dönüşebilir. Geigy AG, 1-asetilsülfanilil-3-benziltiyoüre bileşiğini etanollü gümüş nitrat ile hidroliz ederek sülfonilüre yapısını sentezlemiştir.



Sülfoniltiyoüreler klasik yöntemlerle sübtitüe tiyazollere dönüştürülebilir. Sodyum sülfoniltiyoüre ve 1,2-dikloroetil asetatın sodyum asetatlı çözeltisiyle reaksiyonundan ya da kalsiyum karbonat varlığındaki dikloroetil eter ile reaksiyonundan sülfatiyazol elde edilebilir.

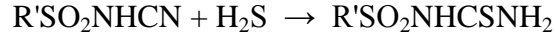
Sülfatiyazol yapısının oluşması için S-kısımının serbest olması gerekir yani yapı sülfonilpsödotiyoüre olmalıdır. Örneğin, kloroaseton ya da bromoasetofenonun alkodeki çözeltisi ile 4-alkil/4-aril türevleri oluşurken, kloroasetik esterler kullanarak 4-hidroksilat türevleri meydana gelir.



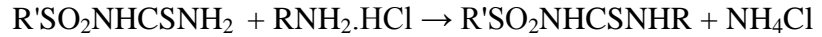


Sülfoniltiyöreler; gümüş nitrat, K_2HgI_4 ve bakır tetraamino sülfat çözeltileri ile tanıma reaksiyonu gerçekleştirebilir ya da bromometrik yöntemle titrasyonu yapılabilir. Bunu da tiyöre yapısındaki sülfürün gümüş sülfat ile muamelesi sonucunda gerçekleştirir.

Hidrojen sülfürün katalitik etkisi sülfonilsiyanamitlerin hidrolizine sebep olur. Bu yöntemle de %80-90 verimle sülfoniltiyöreler sentezlenebilir.

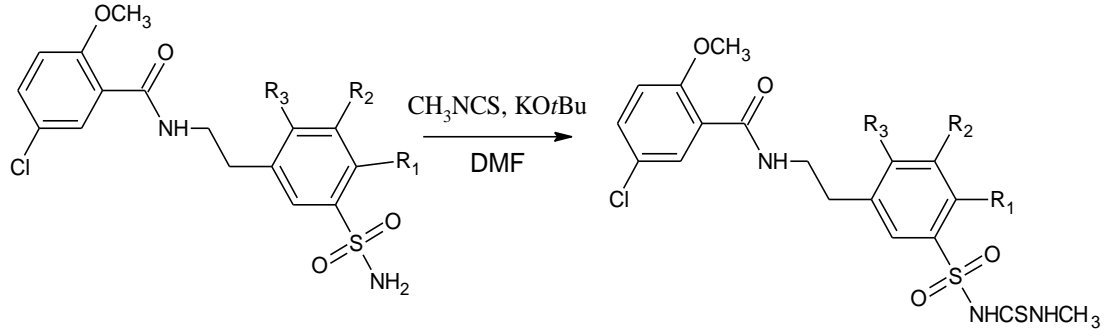


Tiyöre yapısındaki $-NH_2$ kısmı, etanollü arilamin hidroklorür ya da benzilamin/dimetilamin kullanılarak bloke edilebilir. Böylece sülfoniltiyöreler türevlendirilebilir (49).

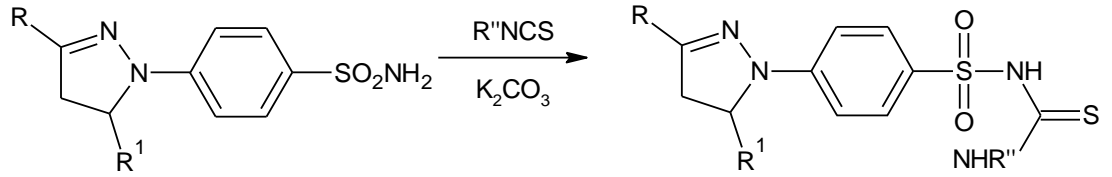


Sülfoniltiyöre sentezinde, sodyum hidrojen sülfür varlığında alkilpsödotiyöronyum tuzunun S-dealkilasyonu diğer bir yöntem olarak kullanılır. Arrington ve ark. (50), tarafından bu yöntem kullanılmış H_2S gazının katalitik etkisinden de yararlanılarak *N*-alkil-*N'*-{[(trifenilfosforaniliden)amino] sülfonil}tiyöreler sentezlenmiştir.

Englert ve ark. (51), sülfonamid içeren bileşikleri önce potasyum *ter*-bütoksit ile oda sıcaklığında 15 dk. karıştırmış, sonra sübsititüe izotiyosiyanatların DMF'deki çözeltilerini ekleyerek 80 °C'de 1 saat daha karıştırarak sülfoniltiyöre yapısında maddeler elde etmişlerdir.



Uygun çözücüler kullanılarak sülfonamid bileşikleri ile izotiyosiyanatların tepkimesi sonucu sülfoniltiyöre bileşikleri sentezlenmektedir. Faidallah ve ark. (52), sülfonamid yapılı bileşikleri eşmolar oranda izotiyosiyanatlar ile kuru asetonlu ortamda geri çeviren soğutucu altında 10 saat ısıtarak, *N'*-süstitüe-*N*³-[p-(3,5-disüstitütepirazolin-1-il)benzensülfonil]tüyöre bileşiklerini sentezlemiştir.

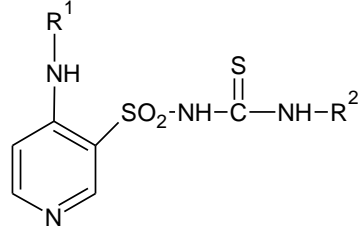


4.3.3. Sülfoniltiyörelerin Biyolojik Etkisi Hakkında Bilgiler

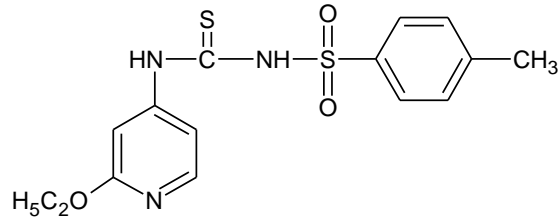
Sülfoniltiyörelerin bir dizi uygulamalarda etkin yapı olduğu tespit edilmiştir. Bu sınıfa ait bileşiklerin kompleks yapıcı, termal yazıcı kaplamalarında renk geliştirici ve stabilizatör, antibakteriyel ajan, herbisit ve heterosikliklerin sentezinde ara ürün olarak kullanıldığı bildirilmiştir (50).

Masereel ve ark. (53), *N*-[(4-sikloheptilaminopirid-3-il)sülfonil]-*N'*-sikloheksil tiyöre (BM 11) ve *N*-[(4-siklooktilaminopirid-3-il)sülfonil]-*N'*-sikloheksil tiyöre (BM 34) bileşiklerini fareler üzerinde maksimal elektroşok nöbet testlerinde değerlendirmişlerdir. Bu bileşiklerin antikonvülsan profilleri, maksimal elektroşok nöbet testinde aktif, kimyasal yolla oluşan nöbetlerde inaktif olan fenitoine yakın bulunmuştur. Etkin doz (% 50) (ED₅₀) 1.72 mg/kg ve 1.19 mg/kg

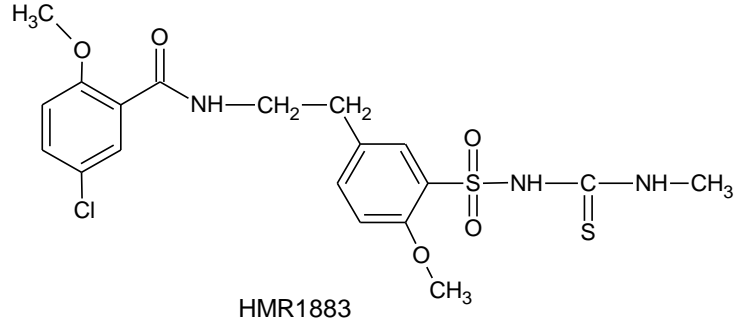
konsantrasyonlarında ortaya çıkmıştır. Bu bileşikler, fenitoiden daha yüksek etki göstermiştir.



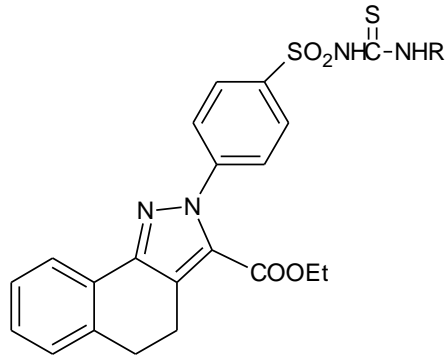
Farrar ve ark. (54), yeni sülfoniltiyöüre bileşiklerinin ince *fa/* - ve obez *fa/fa* Zucker farelerde 5 gün uygulanan oral glukoz tolerans testi boyunca hiperglisemi ve glukoz toleransı üzerine etkisini incelemiştir. Günümüz antidiyabetik ajanlardan, metformin ve glibenklamid ile karşılaştırılmaları yapılmıştır. Bu bileşiklerden önemli derecede gelişme gösteren bileşik ise (*N*-[(4-metilfenilsulfonyl)-*N'*-(2-etoksipirid-4-il)tiyöüre] dir.



Antidiyabetik sülfonilürelerden, glibenklamidin yapısal değişimiyle ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının (K_{ATP} kanalları) kardiyoselektif blokajını gösteren sülfoniltiyöüreler bulunmuştur. Englert ve ark., sentezledikleri bir seri sülfoniltiyöüreden biri olan HMR1883 1-[5- [2-(5-kloro-*o*-anisamit)etil]-2-metoksifenil]sülfonil-3-metiltiyöüre bileşiği koroner kalp yetmezliği olan hastalarda ani kardiyak ölümü ve yaşamı tehdit eden aritmileri önlemek için yeni bir terapötik yaklaşım olarak sunulmuştur (51).

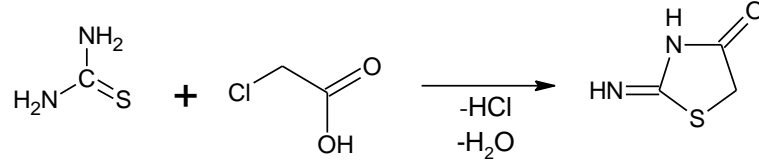


Selektif COX-2 inhibitörlerinin bir kısmı, çok az ya da gastrik yan etki göstermeden antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Faidallah ve ark. (55), COX-2 inhibitörlerinin bir sınıfı olarak pirazol türevleriyle (dihidronaftopirazolilbensulfonamit) izotiyosiyanatların reaksiyonu sonucu dihidronaftopirazolilbensulfoniltiyöre türevleri sentezlemişlerdir.

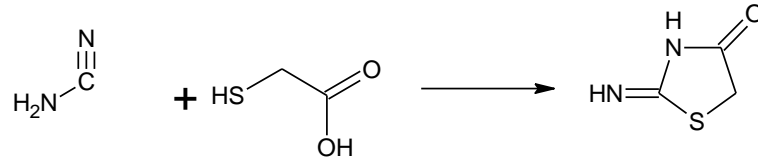


4.4. Sülfoniliminotiyazolidonlar Hakkında Genel Bilgiler

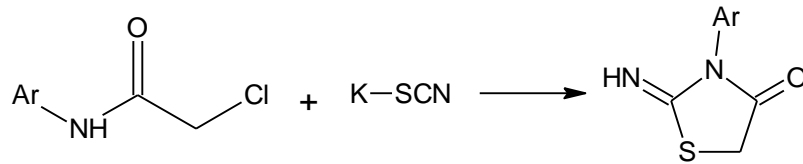
Literatürde 4-tiyazolidinon yapısındaki ilk bileşik 1873 yılında tiyoüre ve kloroasetik asidin reaksiyonundan elde edilen 2-imino-4-tiyazolidinon molekülüdür. Bu bileşik pseudotiyohidantoin olarak adlandırılmıştır.



Aynı bileşik 1881’de Liebermann tarafından siyanamid ve markaptoasetik asid kullanılarak sentezlenmiştir (56).



1916’da Beckurts ve Frerich *N*-arilkloroasetamidleri potasyum tiyosiyanatla reaksiyona sokarak *N*-tiyosiyanatoasetamidleri hazırlamışlar ve bunları asetik asitli veya sulu ortamda ısıtarak 2-imino-3-aril-4-tiyazolidinon türevlerini elde etmişlerdir.



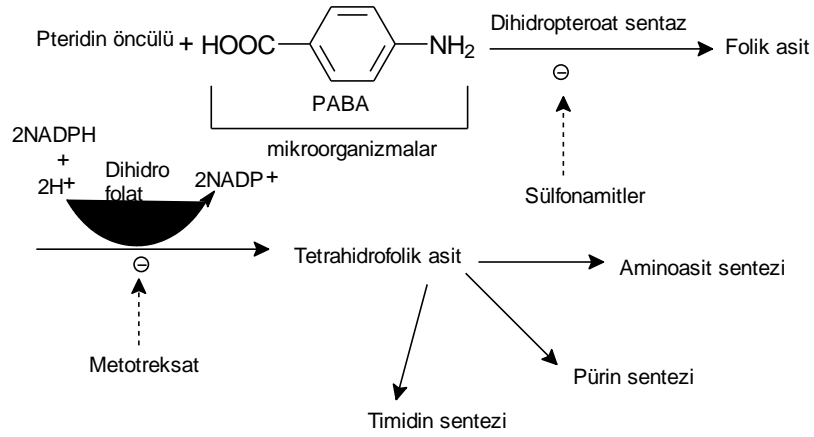
1935 yılında Davis ve Dains aynı yöntemi izleyerek elde ettikleri tiyazolidinonları alkilemiş ve daha sonra hidrolize uğrattıklarında arilaminleri kazanmışlardır. Bu şekilde reaksiyonun 2-ariliminotiyazolidinon verecek şekilde ilerlediğini kanıtlamışlardır (57).

4.4.2. Sülfoniliminotiyazolidonların Biyolojik Etkisi Hakkında Bilgiler

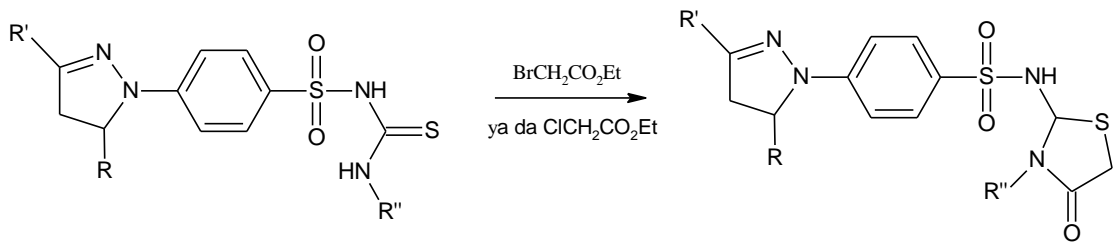
Habib ve Khalil (58), elde ettikleri 3-süstitüe-4-tiyazolidinon-2-il[4-(2-metil-4-oksokinazolin-3-il)benzoil]hidrazonlarının *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans* suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini; El-Feky (59), 2-metil-3-(3-aril-4-oksotiyazolidin-2-iliden)amino-4(3*H*)-kinazolinonları sentezlemiş ve antikonvülsan etkide aktif bileşikler olduklarını; Ergenç ve Çapan (60), sentezledikleri 2-(2-furoilhidrazono)-3-metil-4-tiyazolidon'un antikonvülsan aktivite araştırmasında %50 koruma sağladığını; Karali ve Gürsoy (61), elde ettikleri 3-(3-(4-bromofenil)-4-tiyazolidon-2-hidrazono)-2-indolinon bileşiğinin antikonvülsan aktivite araştırmasında 100 mg/kg'da % 50 ve 300 mg/kg'da % 100 koruma sağladığını; Ulusoy ve ark. (62), 1,1-bis[[3-alkil/aril-4-tiyazolidinon-2-il)hidrazono]karbonil]-2-metilbütanların antikonvülsan etki taramasında %30-60 koruma sağladıklarını; El-Tombary (63), sentezledikleri 2-[2-aril-2-(3-süstitüe-4-oksotiyazolidin-2-iliden-hidrazono)etil]estradiollerden tiyazolidinon halkasının 3 pozisyonunda p-klorofenil taşıyan türevin en yüksek uterotrofik aktiviteye (% 59) sahip olduğunu; Hassan ve ark. (64), sentezledikleri 6-metil-2-(3-süstitüe-4-oksotiyazolin-2-iliden)aminopiridinlerin birkaçının *S. aureus*, *B. cereus* ve *E. coli*'ye karşı aktif olduklarını; Karali ve ark. (65), 3-[(2-süstitüe-4-tiyazolidinon-2-iliden)hidrazono]-1*H*-2-indolinonların *M. tuberculosis H₃₇R_v*'ye karşı antitüberküler aktivitelerini test etmiş ve tiyazolidinon halkasının 3 konumunda 4-klorofenil ve indolinon halkasında brom halojeni taşıyan türevin % 82 inhibisyon sağladığını; Ergenç ve ark. (66), sentezledikleri 2-(süstitüe benziliden)/furfuriliden hidrazono-3-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil] tiyazolidin-4-onlardan 4-karboksifenil ve 2-furil süstitüe türevlerin fenobarbital uyuma zamanında artışa neden olduğunu, bu bileşiklerin yapısal modifikasyonla sedatif-hipnotik adaylar olabileceklerini; Habib ve ark. (67), elde ettikleri 1-[(3-süstitüe-4-oksotiyazolidin-2-iliden)hidrazinokarbonil]metil-1*H*-benzotriazollerden tiyazolidinon halkasının 3 konumunda benzil ve p-klorofenil taşıyan türevlerin indometazinle kıyaslanabilir antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduklarını, indometazinin %100 neden olduğu ülser oranının sentezlenen bileşiklerde % 20 ve % 30 olarak tespit edildiğini; Ramachandran ve ark. (68), elde

ettikleri 2-[(2,4-diaril-3-azabisiklo[3.3.1]nonan-9-iliden)hidrazon]-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinden birkaçının antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

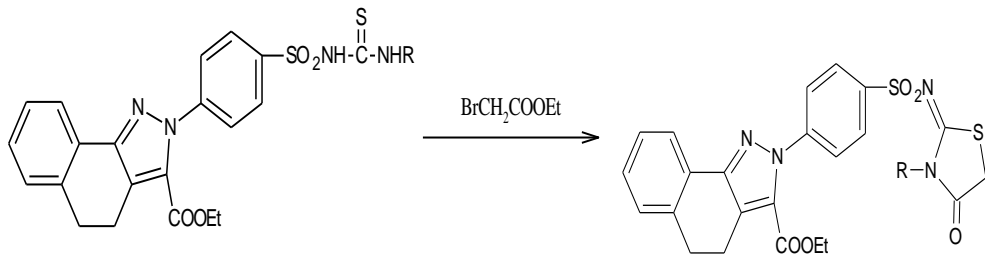
Son yıllarda, dihidropteroat sentetaz enzimi inhibitörü olan sülfonamid yapısı üzerinden moleküler modifikasyon yaparak, antikanser ve antiviral etkilerinin araştırılması konusu üzerinde yoğunlaşma sözkonusudur. Antikanser etkinliğin yapıdaki sülfonamid gibi hidrojen bağı yapabilecek gruplara bağlı olduğu anlaşılması, sülfoniltiyöre yapısı üzerinden sülfonilimino-4-tiyazolidon sentezinin antikanser etkilerinin araştırılması açısından önemini ortaya çıkarmıştır.



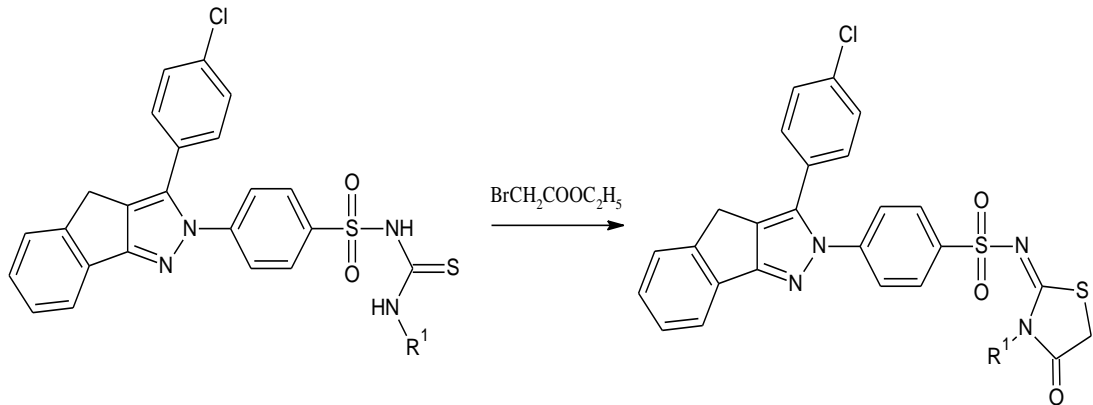
Faidallah ve ark. (52), N^7 -süstitüe- N^3 -[p-(3,5-disüstitüepirazolin-1-il)benzensülfonil]tiyoüre türevlerinin etanollü ortamda sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ya da kloro asetik asit ile 2 saat reflüks altında reaksiyonu sonucu 3-süstitüe-2-[p-(3,5-disüstitüepirazolin-1-il)benzensülfonil]-4-oksotiyazolidin bileşiklerini elde etmişlerdir.



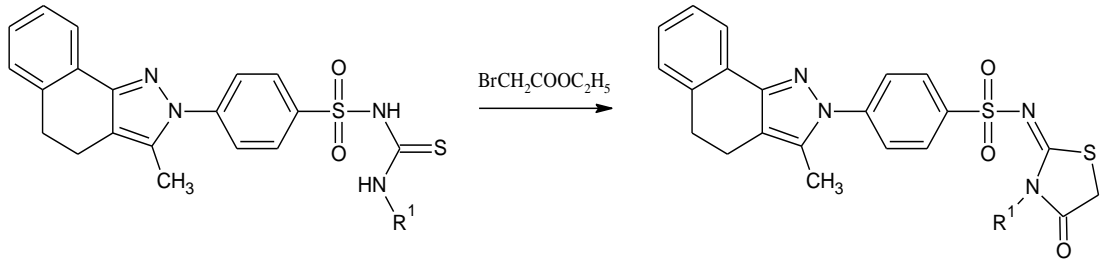
Faidallah ve ark. (55), aynı yıl yaptıkları başka bir çalışmada elde ettikleri N^1 -fenil- N^3 -[*p*-(3-etoksikarbonil-4,5-dihidronafto[1,2-*c*]pirazol-2-il)benzensülfonil]tiyöüre ve onun 3-süstitüe benzil türevlerinin etanollü ortamda sodyum asetat varlığında etil bromoasetatla tepkimesinden 3-Süstitüe-2-[*p*-(3-etoksikarbonil-4,5-dihidronafto[1,2-*c*]pirazol-2-il)benzensülfonilimino]-4-oksotiyazolidin bileşiklerini sentezlemişlerdir.



Rostom (69), sentezlediği N^1 -süstitüe N^3 -[4-(3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-2-il)-benzensülfonil]tiyöüre türevlerinin etanollü ortamda sodyum asetat ve etil bromoasetatla reaksiyonundan 3-süstitüe-2-[4-(3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-2-il)-benzensülfonilimino]tiyazolidin-4-on bileşiklerini elde etmiş ve antitümör aktivitelerini araştırmıştır.



Al Saadi ve ark. (70), N^1 -Süstitüe- N^3 -[4-(3-metil-4,5-dihidronafto[1,2-c]pirazol-2-il)-benzensülfonil]tiyoüre bileşiklerinin etanollü ortamda etil bromoasetat ve susuz sodyum asetat ile tepkimesinden 2-[4-(3-Metil-4,5-dihidronafto[1,2-c]pirazol-2-il)benzensülfonilimin]-3-süstitüe-tiyazolidin-4-on türevlerini sentezlemiş ve antitümör aktivitelerini araştırmışlardır.



5. DENEYSEL BÖLÜM (GEREÇ ve YÖNTEM)

5.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

5.1.1. Kimyasal Maddeler

Selekoksib (Sigma-Aldrich), metanol (Merck), etanol (Merck), aseton (Sigma-Aldrich), petrol eteri (Riedel- de Haën), kloroform (Sigma-Aldrich), hidroklorik asit (Riedel- de Haën), susuz sodyum asetat (Fluka), etil α -bromoasetat (Fluka), potasyum karbonat (Merck), etil izotiyosiyanat (Fluka), fenil izotiyosiyanat (Fluka), benzil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-nitrofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-trifluorometilfenil izotiyosiyanat (Aldrich).

5.1.2. Elektronik Cihazlar

Su banyosu	GFL-1042
Erime derecesi cihazı	Schmelzpunktbestimmer SMP II
Ultraviyole spektrofotometre	Shimadzu UV-1700
FTIR spektrofotometresi	Schimadzu FTIR-8400S
Mikrodalga fırın	Kenwood marka mutfak tipi
Elementel analiz cihazı	VarioMICRO V1.5.7. Leco CHNS-932 Thermo Finnigan Flash EA 1112
Nükleer Manyetik Rezonans spektroskopisi	Bruker AVANCE-DPX 400 Varian Mercury 400
Kütle Spektrometresi	Jeol JMS-700

5.2.1. Sülfoniltiyüerelerin Sentezi [1a-e]

Selekoksib (0.0025 mol) 25 ml kuru asetonda çözülür. Üzerine uygun sübtitüezotiyosiyanat (0.00275 mol) ve kuru K₂CO₃ (0.005 mol) ilave edilir. İ.T.K ile takip edilen reaksiyon, selekoksib tükenene kadar devam ettirilir. Reaksiyon bitiminde katı madde süzülür ve distile su ile yıkanır. Hidroklorik asit (2N) ile katı madde beherde baget yardımıyla nötrale edilir. Süzülür, kurutulur. Etanol ile temizlenir / kristallenir.

1a: *N*-(etilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit

1b: *N*-(fenilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit

1c: *N*-(benzilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit

1d: *N*-[(4-nitrofenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit

1e: *N*-[(4-trifluorometilfenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit

5.2.2. Sülfoniliminotiyazolidonların Sentezi [2a-e]

5.2.2.1. Klasik yöntem

Bileşik [1] (0.001 mol) , kuru etanolde (25 ml) çözündürülür. Üzerine etil α -bromoasetat (0.0011 mol) ve susuz sodyum asetat (0.002 mol) ilave edilir. İ.T.K kontrolü ile reaksiyon takip edilir. Bileşik [1] tükenene kadar reaksiyon devam ettirilir. Çöken bileşik [2] süzülür. Etanol ile temizlenir / kristallenir.

5.2.2.2. Mikrodalga yöntemi:

Bileşik [1] (0.0005 mol), kuru etanolde (5 ml) çözündürülür. Üzerine etil α -bromoasetat (0.00055 mol) ve susuz sodyum asetat (0.001 mol) ilave edilip mikrodalga fırında (270 W) 10-15 dk. ısıtılır. Reaksiyon bitiminde karışım soğutulur. Etanol ile temizlenir/ kristallenir.

2a: *N*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid

2b: *N*-(3-fenil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid

2c: *N*-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid

2d: *N*-(3-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid

2e: *N*-(3-(4-trifluorometil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid

5.3. Kromatografik Çalışmalar

Sentezlenen maddelerin reaksiyon takibi ve safsızlık kontrolleri İ.T.K. metodu ile yapılmıştır. Adsorban olarak 0.2 mm kalınlığındaki 20x20 cm hazır silika jel plakları (Merck-F-254) kullanılmıştır.

Kullanılan çözücü sistemleri kromatografik çalışmalara uygun olarak hazırlanıp, oranları aşağıdaki gibidir:

S₁: Petrol eteri: Aseton (50: 50, h:h)

S₂: Petrol eteri: Aseton (60: 40, h:h)

S₃: Petrol eteri: Aseton (70: 30, h:h)

Kromatografi tanklarına belirtilen çözücülerden uygun olanı (yaklaşık 10 ml) konularak tankın çözücü buharıyla doyması sağlanmıştır. Tank doygunluğa ulaştıktan sonra, başlangıç maddeleri, reaksiyon ortamından alınan örnekler veya son ürün, metanol ile seyreltilerek plağa tatbik edilmiştir. Sürüklenme bittikten sonra dalga boyu 254 nm olan UV lambası altında lekeler işaretlenmiş ve R_f değerleri (25 °C'de) hesaplanmıştır.

5.4. Biyolojik Çalışmalar

5.4.1. Antikanser Çalışmalar

Kanser tarama panelinin insan tümör hücre dizisi, % 5'lik fetal inek serumunun 2 mM l-glutamin içeren RPMI 1640 ortamında üretilmiştir. Değişik tarama deneyleri için, hücreler tek tek hücre dizilerinin iki kat zamanına bağlı olarak kuyuda 5000-40000 hücre yoğunluğuna eklenerek 100 µL de 96 mikrotiter kuyularına aşılacaktır. Hücre aşılmasından sonra, mikrotiter kuyuları 37 °C, % 5 CO₂, % 95 hava ve deneysel etken maddelerin eklenmesinden önceki 24 saat için % 100 bağıl nem inkübe edilmiştir.

İlaç ilavesi zamanında (24 saat sonra) (Tz) her bir hücre dizisi için hücre popülasyonunun ölçümünü belirlemek amacıyla, her bir hücre dizisinin iki kuyusu

trikloroasetik asit (TCA) ile yerinde hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşikler, istenen final maksimum test konsantrasyonunun 400 katında dimetil sülfoksit (DMSO) ile çözündürülmüş ve kullanmadan önce soğukta muhafaza edilmiştir. Seçilmiş bileşiğin donmuş konsantrasyonunun 24 saatlik numunesinden alınan örnek, buzlu çözündürülmüş ve 50 mg.mL^{-1} gentamisin içeren ortam ile tasarlanan final maksimum test konsantrasyonuna iki kez seyreltilmiştir. 10 kat veya $\frac{1}{2}$ -log seri dilüsyonları, toplam beş ilaç konsantrasyonunun pozitif kontrolünü sağladı. Bu farklı etken madde dilüsyonlarının 24 saatlik numunesinden alınan $100 \mu\text{L}$ 'sine, gerekli son etken madde konsantrasyonunu sağlamak için ortamın $100 \mu\text{L}$ 'sini içeren uygun mikrotiter kuyularına eklenmiştir.

Seçilen bileşik ilavesini takiben, plaklar 48 saat 37°C , % 5 CO_2 , % 95 hava ve % 100 relatif nem ile inkübe edilmiştir. Kontrol hücreler için, deney soğuk TCA ilavesi ile sonlandırılmıştır. % 50'lik (a/h) soğuk TCA (final konsantrasyon, %10 TCA)'nın $50 \mu\text{L}$ 'sinin ilavesiyle hücreler asıl yerinde karıştırılmış ve 4°C 'de 60 dk. inkübe edilmiştir. Supernatant atılmış, plaklar beş kez akan suyla yıkanmış ve hava ile kurutulmuştur. % 1'lik asetik asit ile beş kez yıkanarak uzaklaştırılmış ve plakalar hava ile kurutulmuştur. Serbest olmayan boyalı kısım sonradan 10 mM trizmabaz ile çözündürülmüş ve absorbans 515 nm dalga boyundan otomatik plak okuyucu ile okunmuştur. Süspansiyon hücreler için de, sadece deneyin $50 \mu\text{L}$ % 80'lik TCA (final konsantrasyon, % 16 TCA) ilave edilmesiyle kuyuların altında yerleşmiş hücrelerin belirlenmesiyle sonlandırılması dışında aynı metodoloji kullanılmıştır. Yedi absorbans ölçümü kullanılarak [sıfır zaman (Tz), kontrol artışı (C) ve beş konsantrasyon seviyesinde ilacın test artışı (Ti)] artış yüzdesi her bir ilaç konsantrasyon seviyesinde hesaplanmıştır. Artış inhibisyon yüzdesi şu şekilde hesaplanır:

- $T_i > T_z$ $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100$ konsantrasyonu için
- $T_i < T_z$ konsantrasyonu için
 $[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100$

Bu doz-cevap parametreleri her bir deneysel ajan için hesaplanmıştır. GI_{50} , drug inkubasyon sırasında kontrol hücrelerinde net protein artışında % 50 azalması ile sonuçlanan bileşik konsantrasyonu olan $T_i > T_z$ $[(T_i - T_z) / T_z] \times 100 = 50$ ile

hesaplanmıştır. TGI'de sonuçlanan drug konsantrasyonu $T_i=T_z$ den hesaplanmıştır. Değerler, etkiye ulaşılsa veya aşıldığında aktivite seviyesine ulaşıldığında her bir parametre için hesaplanmıştır. Parametreler için değer, test edilen minimum veya maksimum konsanstrasyon az veya çok olduğunu göstermektedir (71-76).

5.4.2. Hepatit C-RNA Bağımlı NS5B Polimeraz Enzim İnhibisyonu Çalışmaları

Bileşikler %100 DMSO içerisinde 30-50 mM'lık stok çözeltiler elde edecek şekilde çözündürülmüş ve çözeltiler en fazla 2 hafta müddetince -20°C 'de saklanmıştır. Seri seyreltmeler DMSO içinde ve deney öncesinde yapılmıştır.

NS5B'in RdRp aktivitesi üzerine hidrazit-hidrazonların etkisi C-terminal 21-amino asit artığı taşımayan (NS5BCdelta21) Histagged- HCV NS5B polimeraz (genotip 1) üzerinde araştırılmıştır. NS5B'in terminal ucundaki 21 hidrofobik artığın ayrılması proteinin çözünürlüğünü, kinetik özelliklerini ve başlatılmamış veya başlatılmış olan RNA sentezini gerçekleştirme yeteneğini değiştirmeksizin artırır. Rekombinant NS5BCdelta21'in (64 kDa) saflaştırılmasında Ni-NTA afinite kromatografi kolonu kullanılır ve % 95'in üzerinde elde edilen saflık SDS-PAGE'in boyanmasını sağlayan Coomassie mavisi yardımıyla görsel duruma getirilir. Diğer taraftan, rekombinant SARS nsp12 proteininin Ni-NTA afinite reçine kullanılarak saflaştırılması ile 107 kDa ve 74 kDa'luk iki protein bandı elde edilir. Bu iki bandın proteomik analizi sonucunda bu bantların sırasıyla SARS nsp12 ve E.coli formil transferaz oldukları belirlenmiştir. SARS nsp12'nin varlığı bir kez de anti-His antikorlarının kullanıldığı immunoblotting tekniğiyle ispatlanmıştır.

İlk olarak DMSO içinde çözündürülen bileşikler daha sonra deneyde kullanılan tampon çözelti içine aktarılmışlardır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyalleri konusunda fikir sahibi olabilmek için yapılan preliminere çalışmalarda 0,5 mM konsantrasyonda çözeltiler kullanılmıştır. Üzerinde çalışılan bileşiklerin HCV NS5B'ye karşı spesifik olup olmadıklarının belirlenmesi için bileşiklerin inhibitör etkilerine bir kez de yapısal olmayan protein 12 (nsp12) -SARS CoV'e ait RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) kullanılarak bakılmıştır. Nsp12'nin RdRp aktivitesi,

her bileşiğin 0,5 mM miktarının tepkime ortamında bulunması ve bulunmaması durumlarında poli rA/U₁₂ yöntemi ile saptanmıştır (77).

5.4.3. Farmakolojik Aktivite Çalışmaları

Farmakolojik çalışma olarak, antiinflamatuvar, ülserojenik risk ve antioksidan aktivite ile birlikte analjezik etki çalışılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antiinflamatuvar aktivitesi için karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli kullanılmıştır (78). Analjezik aktivite için fareler üzerinde asetik asit ile oluşturulan “Kıvrınma Testi” çalışılmıştır (79). Her iki testde de ilk basamak olarak, 100 mg/kg (vücut ağırlığı) dozu kullanılmıştır. Semptomların hafifletilmesinde, %15’den daha etkili olan bileşikler için iki farklı dozdaki (50 ve 200 mg/kg) aktivite-doz ilişkisi değerlendirilmiştir. Analjezik aktivite “ilaç verilmesi sonrasındaki anlamlı gecikme artışı± standart hata ortalaması” olarak ifade edilirken, antiinflamatuvar aktivite ise “pençe hacmindeki artışı± standart hata ortalaması” olarak ifade edilmiştir. Yüksek dozdaki bileşiklerin güvenliliğini belirlemek için ülserojenik etki izlenmiştir. Karşılaştırmak için, pozitif kontrol olarak selekoksib kullanılmıştır. 200 mg/kg seviyesindeki dozda kanama oluşmuş ve bütün bileşiklerinin ülserojenik etki ve lipid peroksidasyonu incelenmiştir.

Deney Hayvanları

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi’nin (Malatya, Türkiye) hayvan besleme laboratuvarından alınan dişi ve erkek cinsiyette Balb/c fareler (30-35 g) kullanılmıştır. Hayvanlar standart pellet yem ve su ile beslenmiştir. Tedaviden birgün önce, yiyecek verilmesi kesilmiş, ancak su alımı serbest bırakılmıştır. Hayvanların farklı gruplara ayrılması rastgele seçilmiş ve deneyler kontrol koşulları altında yapılmıştır. Çalışma yapılmadan önce İnönü Üniversitesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Karar sayısı: 2011/A17).

Aşırı hayvan kullanımından kaçınmak için, 4 fareden oluşan bir grup oluşturulmuş ve karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli için

ön çalışma yapılmıştır. Ön çalışmalar neticesinde, 100 mg/kg (vücut ağırlığı) dozda bileşikler farelere uygulanmıştır. Test edilen bileşiklerden % 15'den daha fazla inhibisyon sağlayanlar, grup içinden seçilen 5 adet hayvan ile iki farklı dozdaki (50 ve 200 mg/kg) aktivite-doz ilişkisi kurulması için seçilmiştir.

Test örneklerinin hazırlanması

Örnekler hayvanlara verilmeden önce, distile suda hazırlanmış olan % 0.5'lik sodyum karboksimetilselüloz (CMC) çözeltisi içinde süspansiyon haline getirilmiştir. Kontrol grubunda bulunan hayvanlar da benzer deneysel işleme tabii tutulmuşlar bunun dışında ilaç tedavisi uygun hacimlerle değiştirilmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan selekoksib (25 mg/kg) ve asetilsalisilik asit % 0.5'lik sodyum karboksimetilselüloz (CMC) çözeltisi içinde hazırlanmıştır.

5.4.3.1. Antienflamatuvar aktivite

Karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli

Bileşiklerin antienflamatuvar etki tayinlerinde Kasahara ve ark. (78), tarafından geliştirilen karragenan ile oluşturulan pençe ödemi testi uygulanmıştır. sıçanların ayaklarında, plantar yüzeye serum fizyolojik içinde karragenan (%1) enjekte edilerek (Sigma, St.Louis, Missouri, USA) oluşturulmuştur. Karragenan, tüm farelerin sağ arka pençelerine subplantar yolla verilmiştir. Kontrol amacıyla sol arka pençelere 25 µl serum fizyolojik uygulanmıştır. Pençe ödemi enflamasyon oluşumundan sonra 6 saatlik süre içinde, her 90 dk'da ölçülmüştür. Sağ ve sol pençe arasındaki kalınlık farkı bulunmuştur. Bu değerler kontrol grubu ile karşılaştırılarak inhibitör etki aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ Antienflamatuvar aktivite} = \frac{(n-n')}{n} \times 100$$

n: Kontrol grubundaki ortalama hacim farkı

n': Deney grubundaki ortalama hacim farkı

Referans bileşik olarak 25 mg/kg Selekoksib kullanılmıştır.

5.4.3.2. Analjezik aktivite

Köster testi

Örneklerin oral olarak verilmesinden 1 saat sonra, her bir fareye intraperitoneal yolla % 3'lük asetik asit çözeltisi uygulanmıştır (0.1 ml/10 g vücut ağırlığı). Asetik asit enjeksiyonundan 5 dk sonra, 10 dk boyunca farelerin kıvranma sayıları gözlenip kaydedilmiştir. Kıvranma sayılarındaki azalma kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Antinoseptif aktivite, kontrol grubu ile birlikte değerlendirilerek kıvranma hareketlerinin % inhibisyonu şeklinde ifade edilmiştir. Referans madde olarak 200mg/kg aspirin kullanılmıştır.

5.4.3.3. Gastrik ülserasyon çalışmaları

Analjezik aktivitesi taranan bileşiklerin akut ülserojenik riskleri taranmıştır. Bunun için bileşikler 100 mg/kg ve 200 mg/kg (vücut ağırlığı) ölçüsünde deney hayvanlarına uygulanmıştır. Analjezik etki tayininde kullanılan fareler bileşikler uygulandıktan 8 saat sonra eter anestezi altında öldürülerek mideleri çıkartılmıştır. Mideleri büyük kurvatürden açılıp dikkatlice su ile yıkanarak artıklar uzaklaştırılmıştır ve binoküler lup altında lezyon ve kanama alanlarını belirlemek için incelenmiştir.

5.4.3.4. Lipit peroksidasyon testi

Yöntem seçimi; Ohkawa ve ark. tarafından geliştirilen, Jamall ve Smith'in modifiye ettiği yöntem çalışılmıştır (80, 81). Yöntem, doku homojenatında peroksidize lipitlerin yıkım ürünü olan ve tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS), TBA ile verdiği renkli ürünün 532 nm'de miktar tayini prensibine dayanmaktadır. Standart madde olarak aspirin kullanılmıştır (200mg/kg). Sonuçlarımız nmol TBARS/g yaş ağırlık cinsinden verilmiştir. Hazırlanan doku homojenatları sitozolik fraksiyonu ayırmak için 1000 g'da 10 dk santrifüj edilmiştir. Üstteki süpernatant alınmıştır. 2000 g'da 4°C'de 30 dakika tekrar santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra deney tüplerine 20 ml süpernatant alınmış ve üzerine; % 8.1 a/h SDS, 1.5 ml % 20'lik asetik asit (sodyum hidroksit ile pH 3.5' a ayarlı) ve 1.5 ml %

0.8 a/h tiyobarbitürik asit solüsyonu eklenmiştir. Son hacim distile su ile 4.0 ml'ye tamamlanmıştır. Tüplerin ağzı sıkıca kapatılarak su banyosunda 60 dk bekletilmiştir. Bu süre sonunda tüpler musluk suyu altında soğutulmuş ve reaksiyon durdurulmuştur. Eşit hacimde, örnek ve % 10 a/h TCA karıştırılıp 1000 g'da 10 dakika santrifüj edilmiştir. Her örnek için doku körü; örnek üzerine eşit hacimde distile su ilave edilerek hazırlanmıştır. Santrifüj işlemi sonunda, tüpün üstündeki renkli ürün 532 nm'de köre karşı absorbansları okunmuştur. Standart çalışma için 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılmıştır.

Akut toksisite

Hayvanlarda karagenin ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli kullanılarak 72 saat süresince deney yapılmıştır ve süre bitiminde ölüm oranı her bir grup için kaydedilmiştir.

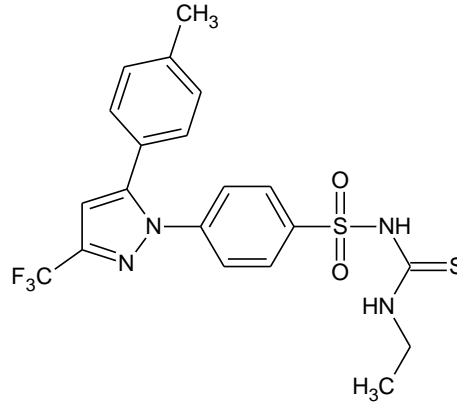
İstatistik

Gruplara ait veriler ortalama \pm standart hata ortalaması (mean \pm S.E.M.) olarak ifade edilmiş, istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığı göstermek için post-hoc LSD (least significant difference) testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. *N*-(süstitüekarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamitler [1a-e]

6.1.1. *N*-(etilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1a)



Selekoksib'den 0.95 g (0.0025 mol), kuru asetonda (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.69 g (0.005 mol) susuz potasyum karbonat ve etil izotiyosiyanat (0.00275 mol) ilave edilerek 5.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 85.51).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 213-218 °C; suda çözünmez, aseton, metanol, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₀H₁₉F₃N₄O₂S₂ (M.A.= 468.516 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (51.27); H (4.09); N (11.96); S (13.69)

Bulunan (%) : C (50.52); H (4.04); N (11.77); S (13.16)

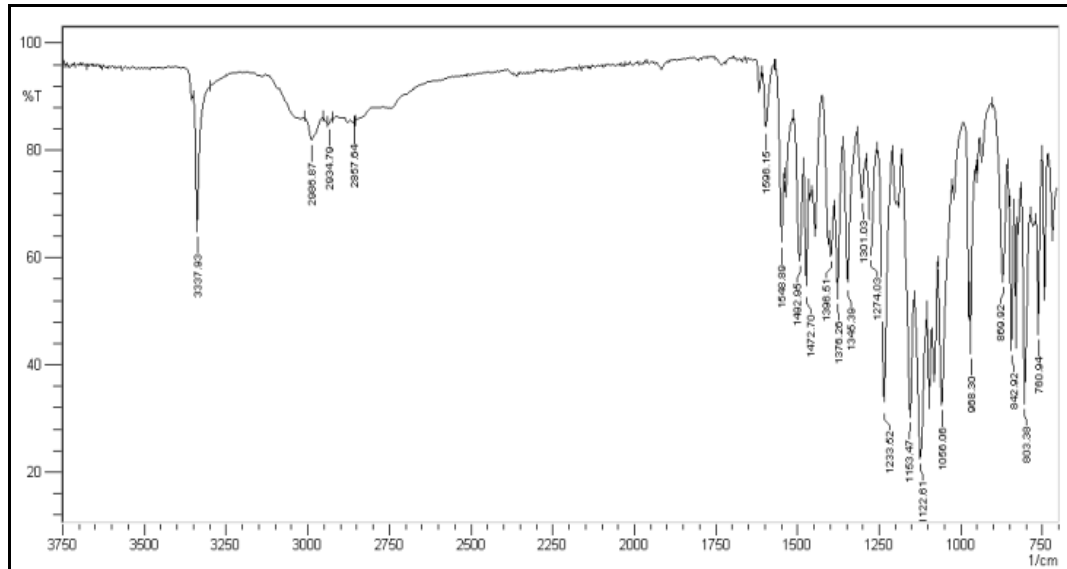
SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

λ_{maks} (nm), (ϵ): 254.5 (45023); 210.5 (65821) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu:

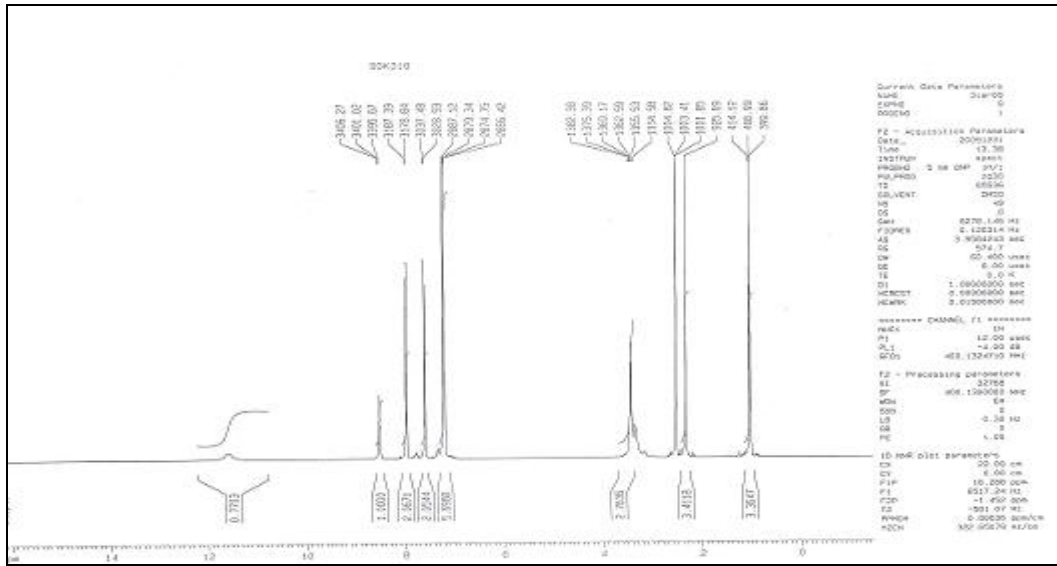
$\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3337 (sülfoniltiyöre, -NH g.b.); 2986 (aromatik, =C-H g.b.); 2934, 2857 (asimetrik-simetrik alifatik -CH₃ g.b.); 1596, 1548, 1492, 1472 (sülfoniltiyöre, N-H e.b.ve aromatik, C=C g.b.); 1345, 1153 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1122 (C=S g.b.); 1055 (C-F g.b.); 842 (aromatik 1,4- disüstitüsyon).



Şekil 9: 1a Bileşiğinin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

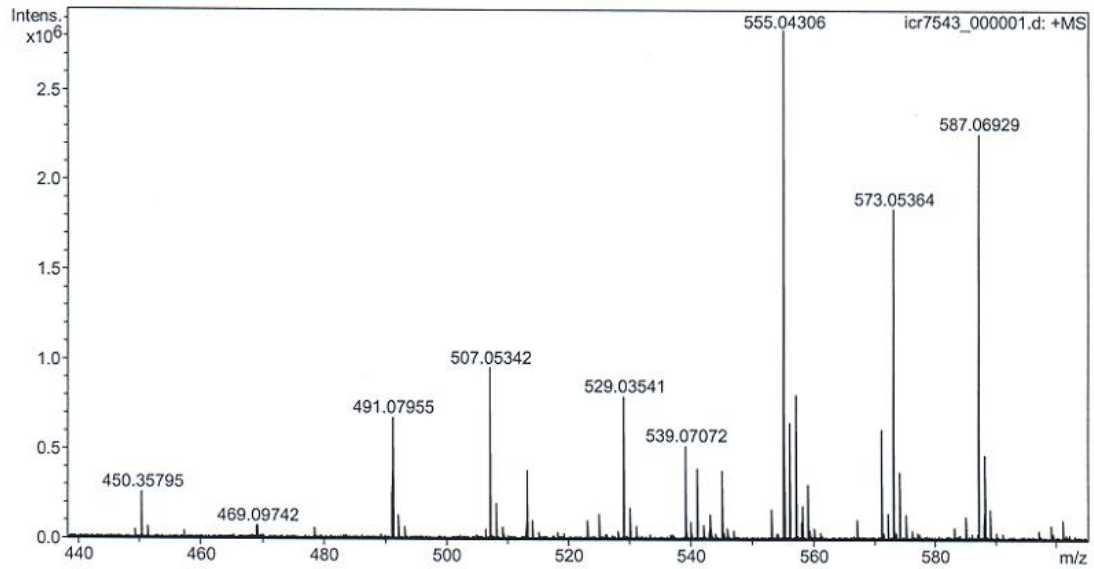
(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 1.01 (3H, t, -CH₂-CH₃); 2.31 (3H, s, Ar-CH₃); 3.67 (2H, m, -CH₂-CH₃); 7.16-8.51 (10H, m, Ar-H ve CSNH-CH₂-CH₃); 10.75 (1H, s, -SO₂-NH).

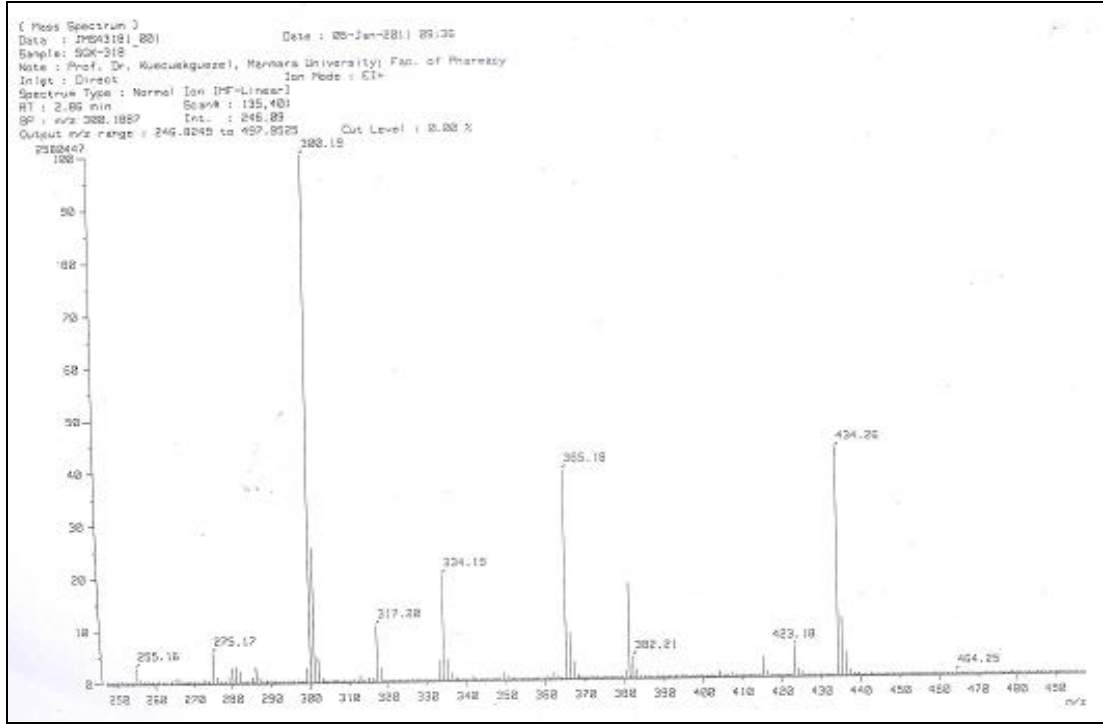


Şekil 10: 1a Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Kütle Spektrumu:

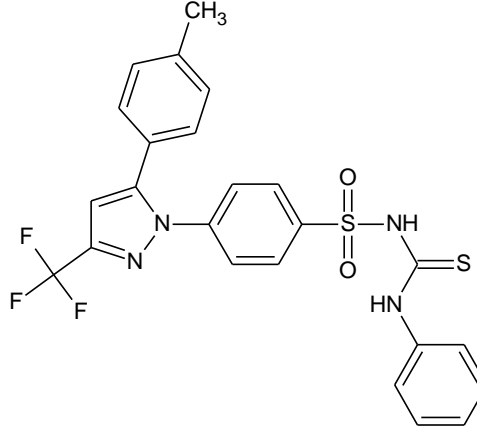
HR-MS [EI, m/z bulunan (hesaplanan, %)]: 469.09742, $[\text{M}+\text{H}]^+$, (469.09742, % 2.7); 468.9678 $[\text{M}]^+$, (% 5.05) 423.1790 (% 5.67); 381.0722 (381.0758, % 23.2); 365.1794 (% 39.54); 317.1988 (% 10.57).





Şekil 11: 1a Bileşiğinin kütle spektrumu

6.1.2. N-(fenilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]bensensülfonamit (1b)



Selekoksib'den 0.95 g (0.0025 mol), kuru asetonunda (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.69 g (0.005 mol) susuz potasyum karbonat ve fenil izotiyosiyanat (0.00275 mol) ilave edilerek 5.2.1.'de verilen yöntemle elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 70.33).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 251-252 °C; suda çözünmez, aseton, metanol, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₄H₁₉F₃N₄O₂S₂ · H₂O (M.A.= 534.573 g/mol)

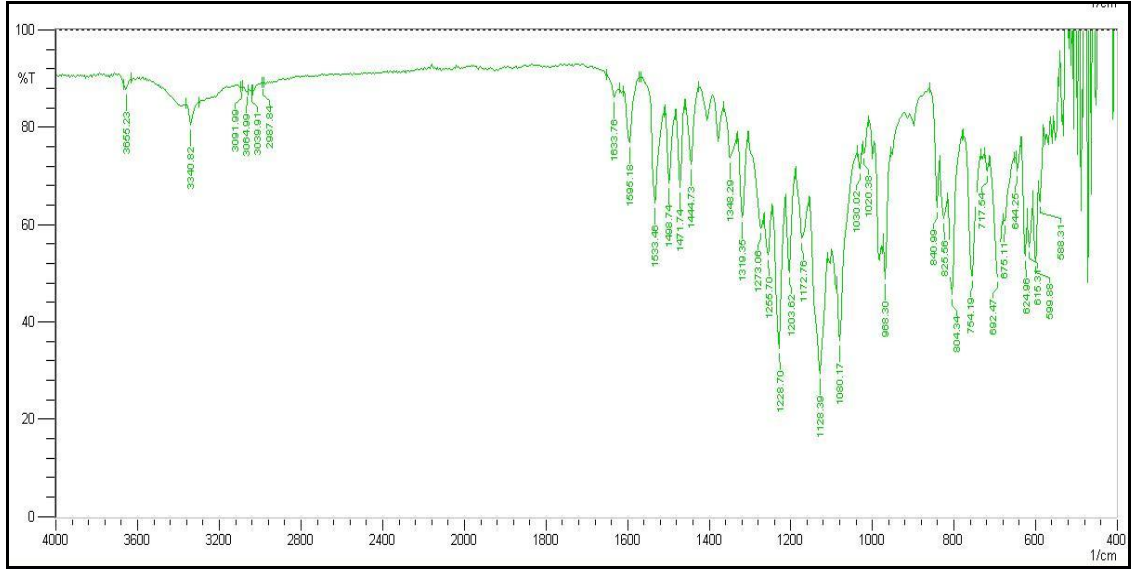
Hesaplanan (%) : C (53.92); H (3.96); N (10.48); S (12.00)

Bulunan (%) : C (54.50); H (3.52); N (9.58); S (12.09)

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

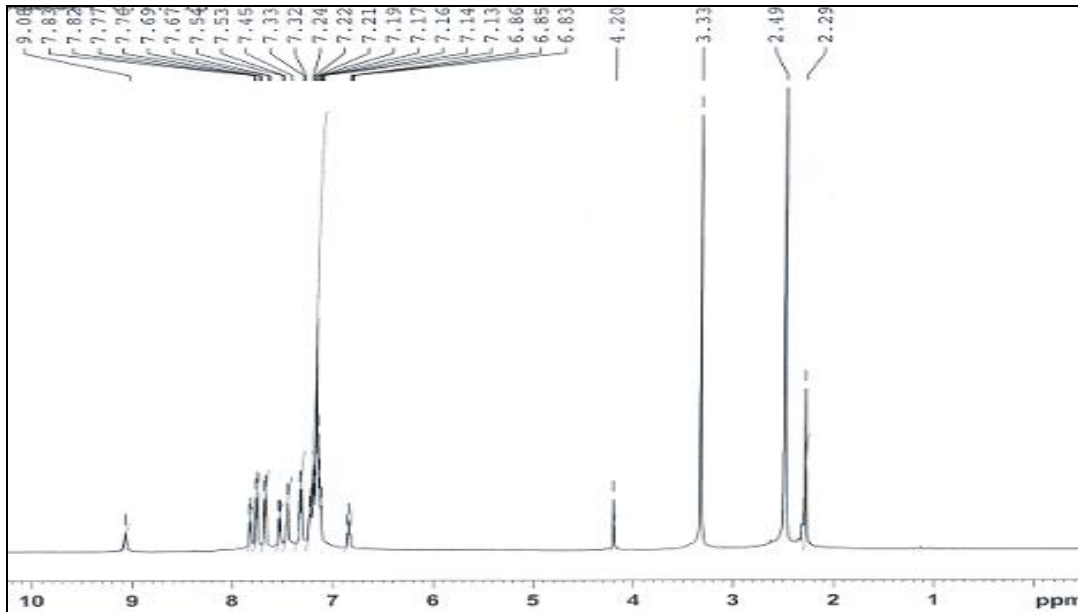
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3655 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3340 (sülfoniltiyöre, -NH g.b.); 3064 (aromatik, =C-H g.b.); 2937 (asimetrik alifatik -CH₃ g.b.); 1633 (pirazol C=N g.b.); 1595, 1533, 1498, 1471 (sülfoniltiyöre, N-H e.b.ve aromatik, C=C g.b.); 1319, 1172 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1128 (C=S g.b.); 1080 (C-F g.b.); 804 (aromatik 1,4- disüstitüsyon); 754, 692 (aromatik monosüstitüsyon).



Şekil 12: 1b Bileşiğinin IR spektrumu

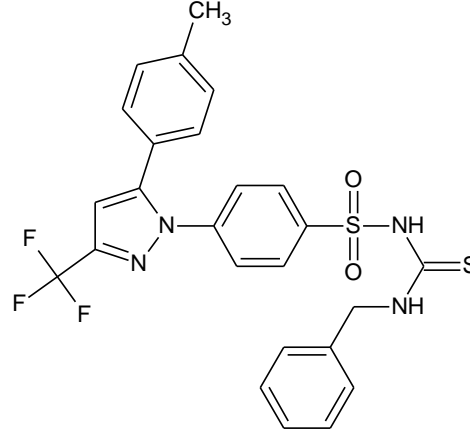
¹H-NMR Spektrumu:

(500 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.29 (3H, s, -CH₃); 4.20 (1H, s, tiyol formunda bulunan SH piki); 6.83-7.83 (14H, m, Ar-H); 9.08 (1H, s, -SO₂-NH).



Şekil 13: 1b Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.3. N-(benzilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamid (1c)



Selekoksib'den 0.95 g (0.0025 mol), kuru asetonda (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.69 g (0.005 mol) susuz potasyum karbonat ve benzil izotiyosiyanat (0.00275 mol) ilave edilerek 5.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 72.58).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 237-240 °C; su ve kloroformda çözünmez, aseton, metanol ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₅H₂₁F₃N₄O₂S₂. 3 H₂O (M.A.= 584.631 g/mol)

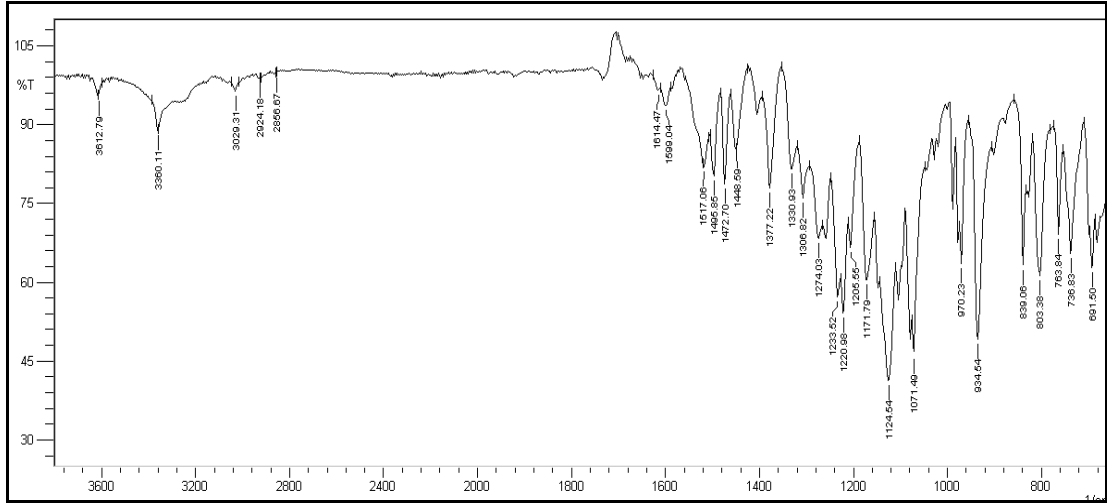
Hesaplanan (%) : C(51.36); H(4.65); N(9.58); S(10.97)

Bulunan (%) : C(51.72); H(3.85); N(9.54); S(11.05)

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

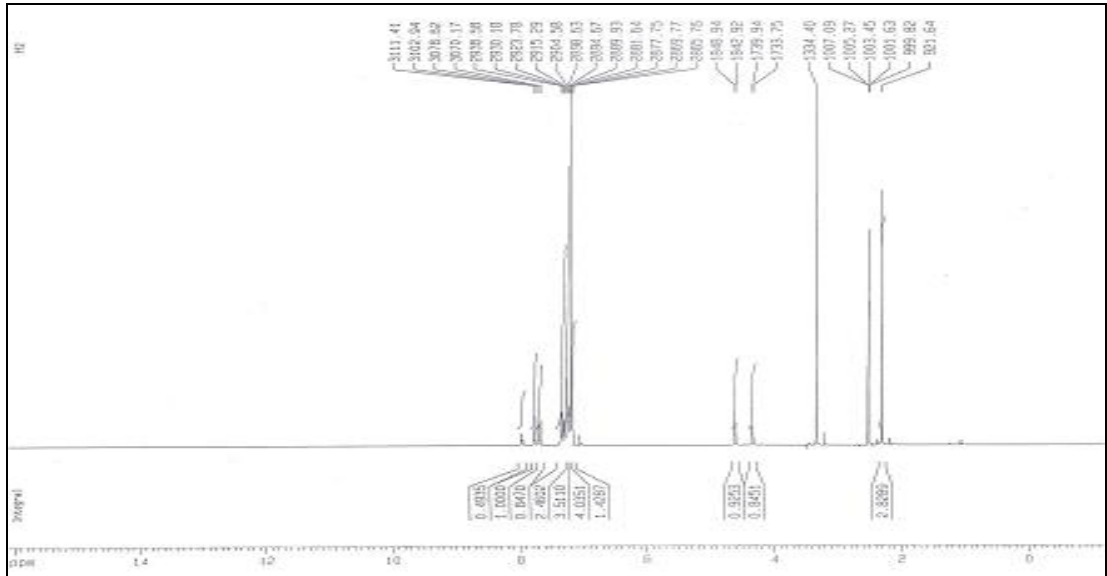
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3612 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3360 (sülfoniltiyöüre, -NH g.b.); 3029 (aromatik, =C-H g.b.) 2924, 2894 (asimetrik-simetrik alifatik -CH₃ ve CH₂ g.b.); 1599, 1517, 1495, 1472 (sülfoniltiyöüre, N-H e.b.ve aromatik, C=C g.b.); 1377, 1220 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1124 (C=S g.b.); 1071 (C-F g.b.); 839 (aromatik 1,4- disüstitüsyon); 763, 691 (aromatik monosüstitüsyon).



Şekil 14: 1c Bileşiğinin IR spektrumu

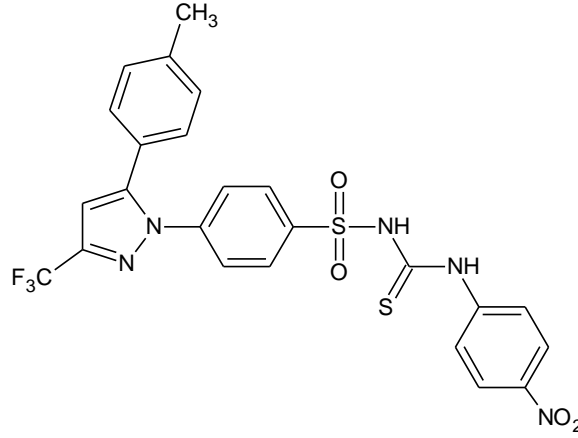
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.30 (3H, s, Ar-CH₃); 4.33 (1H, d, -NH-CH₂, *J*= 6.19 Hz); 4.62 (1H, d, -NH-CH₂, *J*= 6.00 Hz); 7.16-7.78 (15H, m, Ar-H ve CSNH).



Şekil 15: 1c Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.1.4. N-[(4-nitrofenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1d)



Selekoksisib'den 0.95 g (0.0025 mol), kuru asetonunda (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.69 g (0.005 mol) susuz potasyum karbonat ve 4-nitrofenil izotiyosiyanat (0.00275 mol) ilave edilerek 5.2.1.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 61.67).

Sarı renkte toz madde; e.n. 245-248 °C; su ve kloroformda çözünmez, aseton, metanol ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₄H₁₈F₃N₅O₄S₂ · 3 H₂O (M.A.= 615.602 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (46.83); H (3.93); N (11.38)

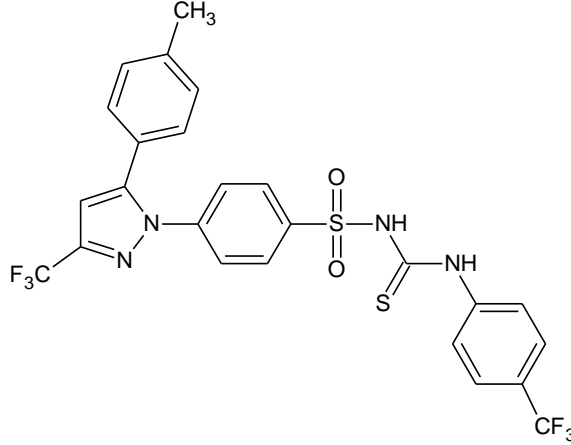
Bulunan (%) : C (47.12); H (3.11); N (11.38)

SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

λ_{maks} (nm), (ϵ): 364.5 (23631); 253 (31340); 233 (32793); 204 (53016) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

6.1.5. N-[(4-trifluorometilfenil)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (1e)



Selekoksib'den 0.95 g (0.0025 mol), kuru asetonda (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.69 g (0.005 mol) susuz potasyum karbonat ve 4-trifluorometilfenil izotiyosiyanat (0.00275 mol) ilave edilerek 5.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 76.93).

Beyaz renkte toz madde; e.n. 228-231 °C; su ve kloroformda çözünmez, aseton metanol ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₅H₁₈F₆N₄O₂S₂. 2 H₂O (M.A.= 620.586 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (48.38); H (3.57); N (9.03).

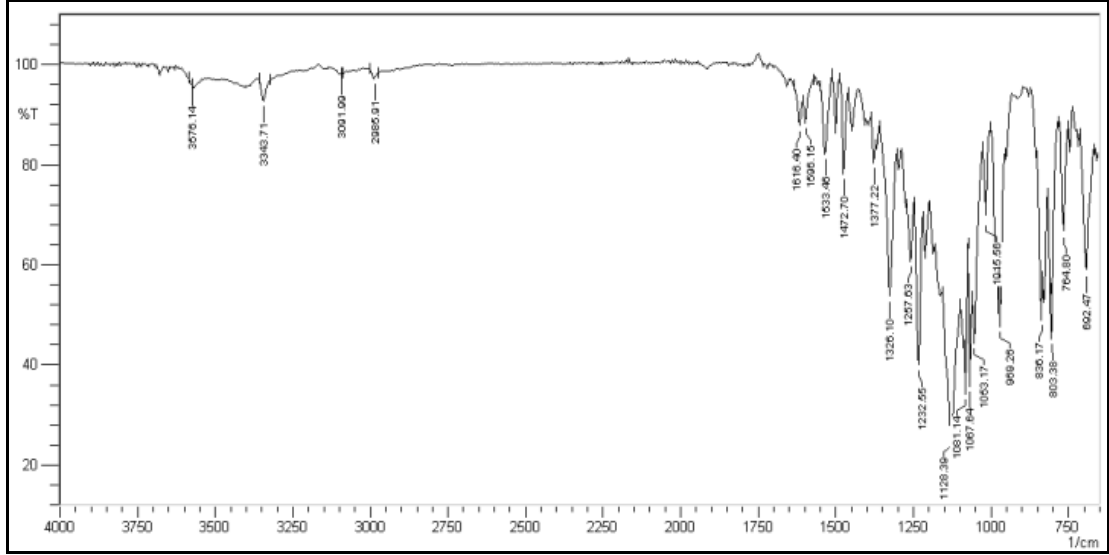
Bulunan (%) : C (48.47); H (2.91); N (8.91).

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3676 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3343 (sülfoniltiyooüre, -NH g.b.); 3091 (aromatik, =C-H g.b.); 2985 (asimetrik, alifatik -CH₃ g.b.); 1616,

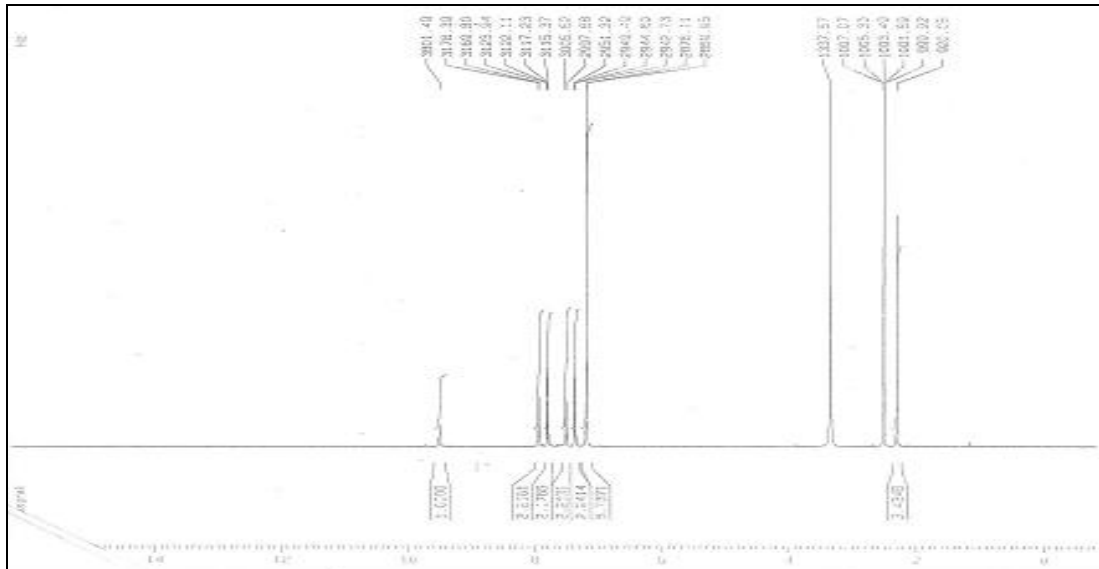
1595, 1533, 1472 (sülfoniltiyöre, N-H e.b.ve aromatik, C=C, C=N g.b.); 1326, (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1128 (C=S g.b.); 1081 (C-F g.b.); 836 (aromatik 1,4 disüstitüsyon).



Şekil 18: 1e Bileşğinin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

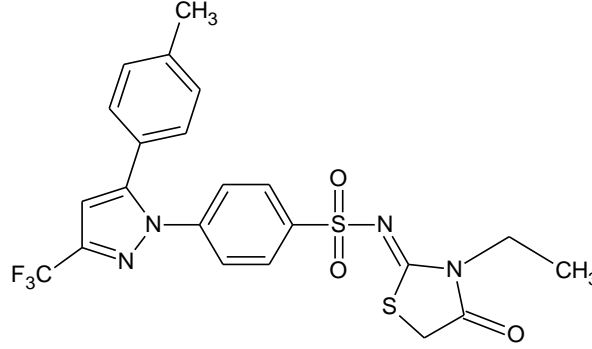
(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.29 (3H, s, -CH₃); 7.17-7.94 (14H, m, Ar-H ve CSNH-Ar); 9.50 (1H, s, -SO₂-NH).



Şekil 19: 1e Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

6.2. *N*-(3-sübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamitler [2a-e]

6.2.1. *N*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2a)



Bileşik **1a** 0.468 g (0.001 mol) kuru etanolde (25 ml) çözümlenir. Üzerine 0.164 g (0.002 mol) susuz sodyum asetat ve 0.12 ml (0.0011 mol) etil α -bromoasetat eklenerek 5.2.2.1.'de verilen yöntemle elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 65.06).

Kahverengi renkte toz madde; e.n. 282 °C; suda ve metanolde çözünmez, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₂H₁₉F₃N₄O₃S₂ (M.A.= 508.536 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (51.96); H (3.77); N (11.02); S (12.61)

Bulunan (%) : C (51.75); H (3.53); N (10.78); S (12.70)

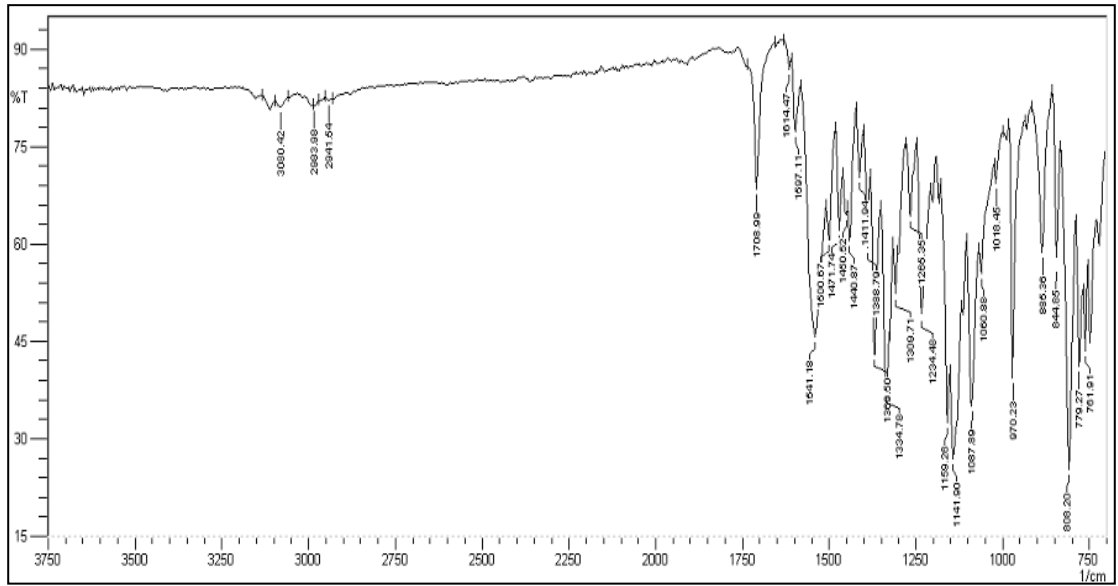
SPEKTRAL BULGULAR:

UV Spektrumu:

λ_{maks} (nm), (ϵ): 258.5 (39340); 234 (41370); 210.5 (52589) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu:

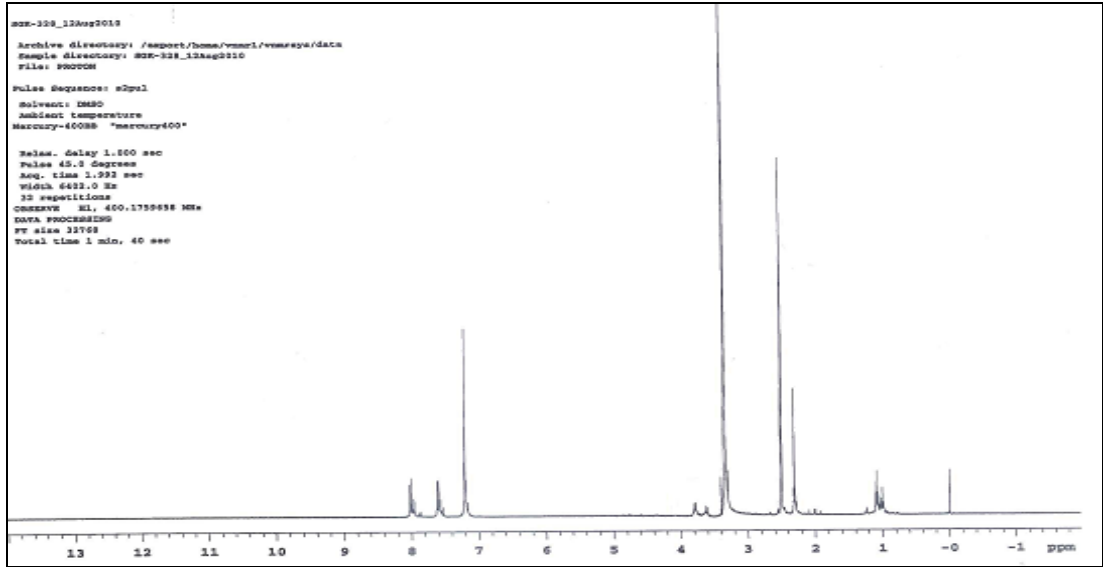
$\bar{\nu}$ maks. (cm^{-1}): 3080 (aromatik, =C-H g.b.); 2983, 2941 (asimetrik-simetrik, alifatik -CH₃ g.b.); 1708 (tiyazolidinon C=O g.b.); 1597, 1541, 1500, 1471 (aromatik, C=C g.b.); 1334, 1234 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1141 (C-F g.b.); 1087 (tiyazolidinon halka içi C-N-C g.b.); 808 (aromatik 1,4- disübstitüsyon).



Şekil 20: 2a Bileşiminin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

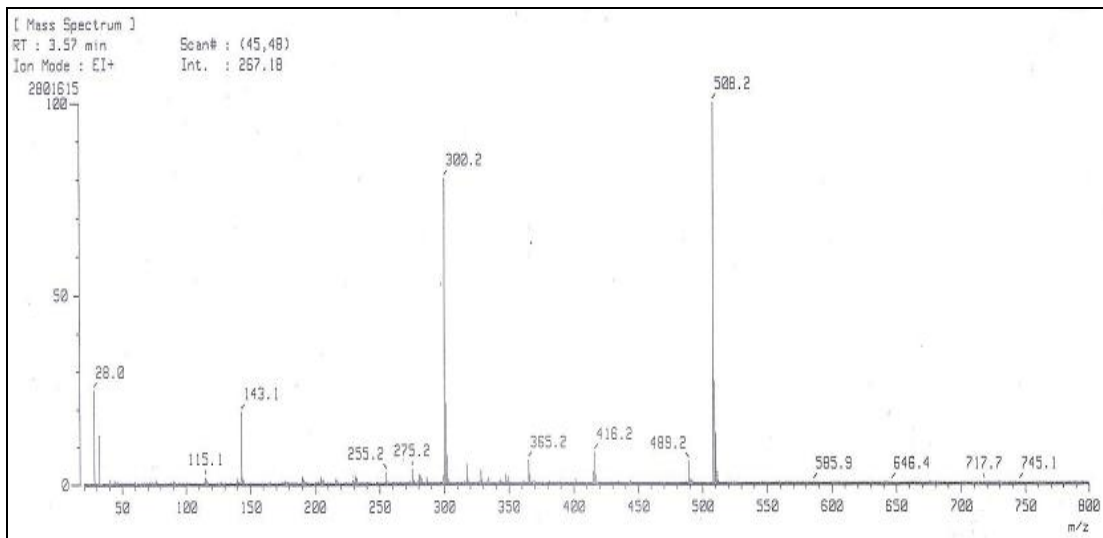
(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 0.98-1.10 (3H, m, N-CH₂-CH₃); 2.31 (3H, s, Ar-CH₃); 3.35 (çözücü piki içinde, N-CH₂-CH₃); 3.61 (1H, d, S-CH₂, $J=7.2$ Hz); 3.79 (1H, d, S-CH₂, $J=7.2$ Hz); 7.16- 8.02 (9H, m, Ar-H).



Şekil 21: 2a Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

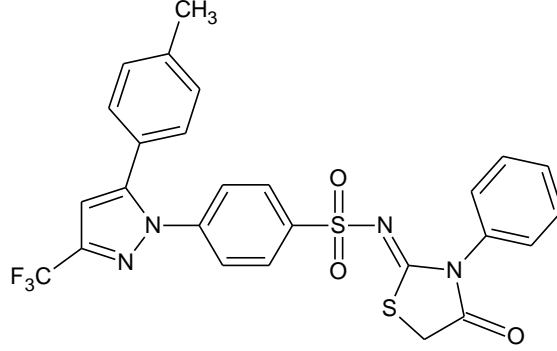
Kütle Spektrumu:

HR-MS [EI, m/z bulunan (hesaplanan, %)]: 508.08506 $[\text{M}]^+$ (508.0860, % 100);
489.0861 (489.0870, % 6.9); 416.0910 (416.0880, % 9.0).



Şekil 22: 2a Bileşiğinin kütle spektrumu

6.2.2. N-(3-fenil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2b)



Bileşik **1b** 0.516 g (0.001 mol) kuru etanolde (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.164 g (0.002 mol) susuz sodyum asetat ve 0.12 ml (0.0011 mol) etil α -bromoasetat eklenerek 5.2.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 57.42).

Açık pembe renkte toz madde; e.n. 248-249 °C; suda ve metanolde çözünmez, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₆H₁₉F₃N₄O₃S₂. 3 H₂O (M.A.= 610.625 g/mol)

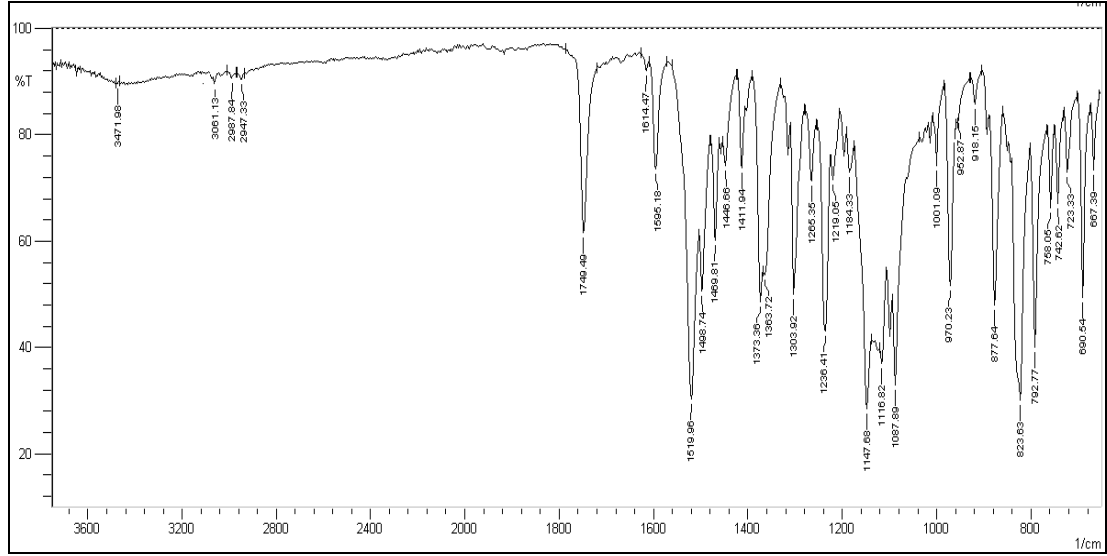
Hesaplanan (%) : C (51.14); H (4.13); N (9.18)

Bulunan (%) : C (50.63); H (3.24); N (9.49)

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

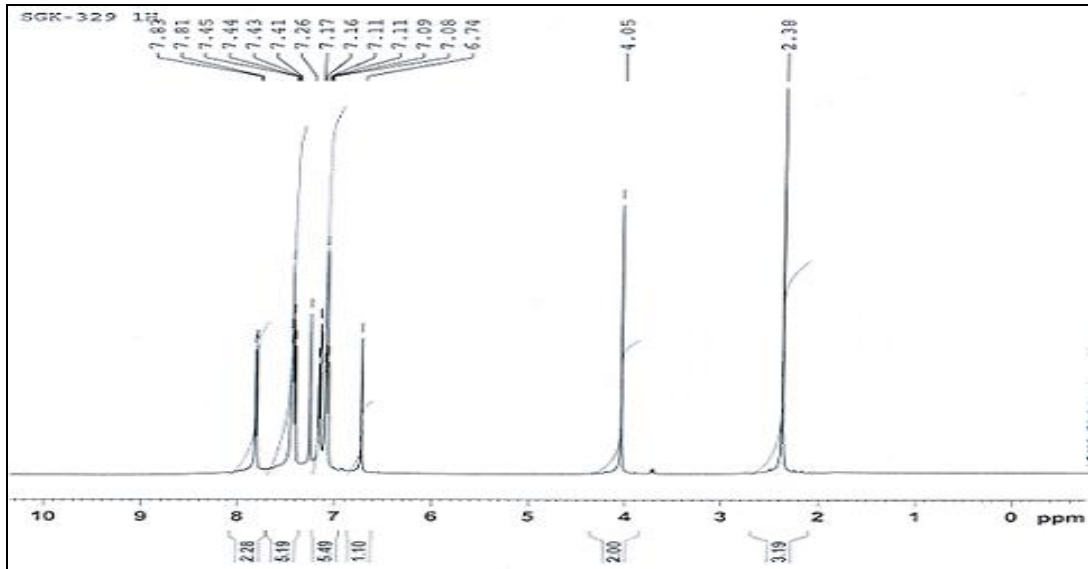
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3471 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3061 (aromatik, =C-H g.b.); 2987 (asimetrik, alifatik -CH₃ g.b.); 1749 (tiyazolidinon C=O g.b.); 1614, 1595, 1519, 1498 (C=N g.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1373, 1236 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1147 (C-F g.b.); 1087 (tiyazolidinon halka içi C-N-C g.b.); 823 (aromatik 1,4- disüstitüsyon); 758, 690 (aromatik monosüstitüsyon).



Şekil 23: 2b Bileşiğinin IR spektrumu

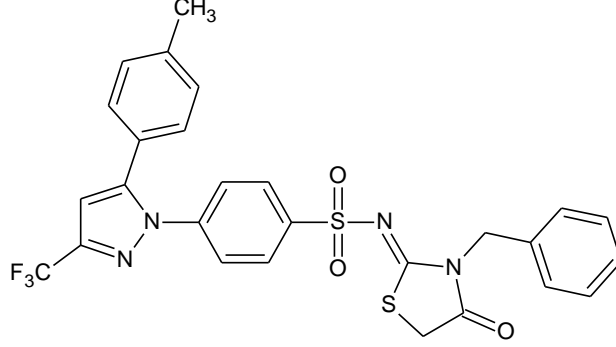
¹H-NMR Spektrumu:

(500 MHz), (CDCl₃/TMS) δ ppm: 2.38 (3H, s, -CH₃); 4.05 (2H, s, tiyazolidinon S-CH₂); 6.74- 7.83 (14H, m, Ar-H).



Şekil 24: 2b Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.2.3. N-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamid (2c)



Bileşik **1c** 0.516 g (0.001 mol) kuru etanolde (25 ml) çözündürülür. Üzerine 0.164 g (0.002 mol) susuz sodyum asetat ve 0.12 ml (0.001 mol) etil α -bromoasetat eklenerek 5.2.2.1.'de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 48.21).

Kahverengi renkte toz madde; e.n. 250 °C (bozularak); suda ve metanolde çözünmez, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₇H₂₁F₃N₄O₃S₂ · H₂O (M.A.= 588.621 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (55.09); H (3.94); N (9.52); S (10.89)

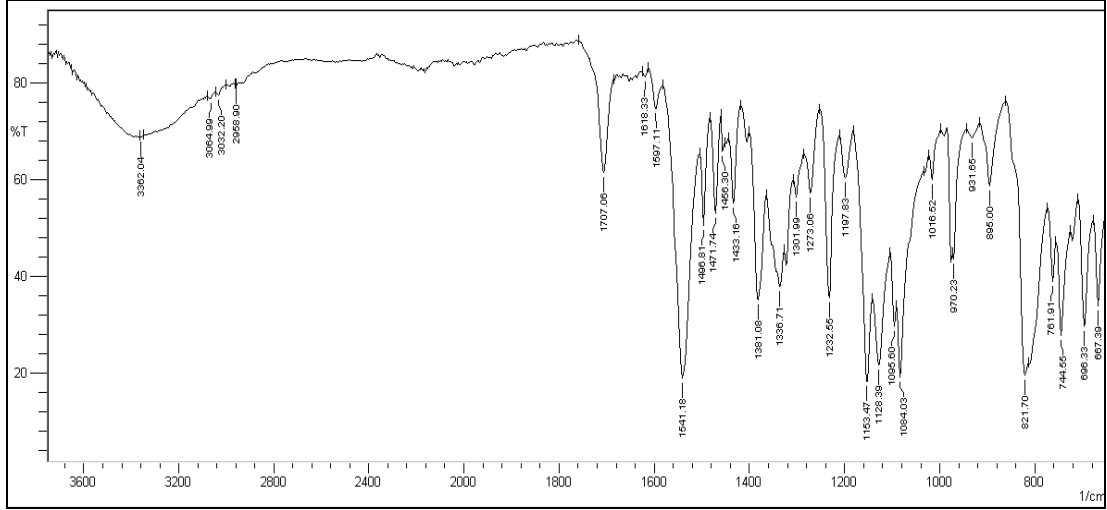
Bulunan (%) : C (54.56); H (3.36); N (9.38); S (11.27)

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3362 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3064 (aromatik, =C-H g.b.); 2958 (asimetrik, alifatik -CH₃ g.b.); 1707 (tiyazolidinon C=O g.b.); 1618, 1597, 1541, 1496, (C=N g.b. ve aromatik, C=C g.b.); 1336, 1153 (asimetrik-

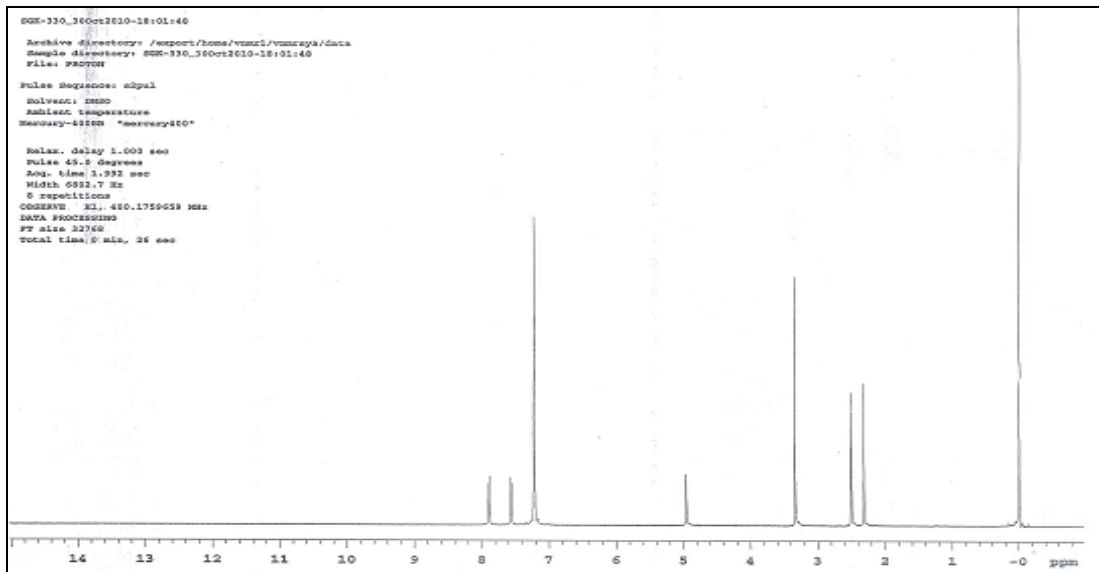
simetrik SO₂ g.b.); 1128 (C-F g.b.); 1084 (tiyazolidinon halka içi C-N-C g.b.); 821 (aromatik 1,4- disübstitüsyon); 761, 696 (aromatik monosübstitüsyon).



Şekil 25: 2c Bileşiğinin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

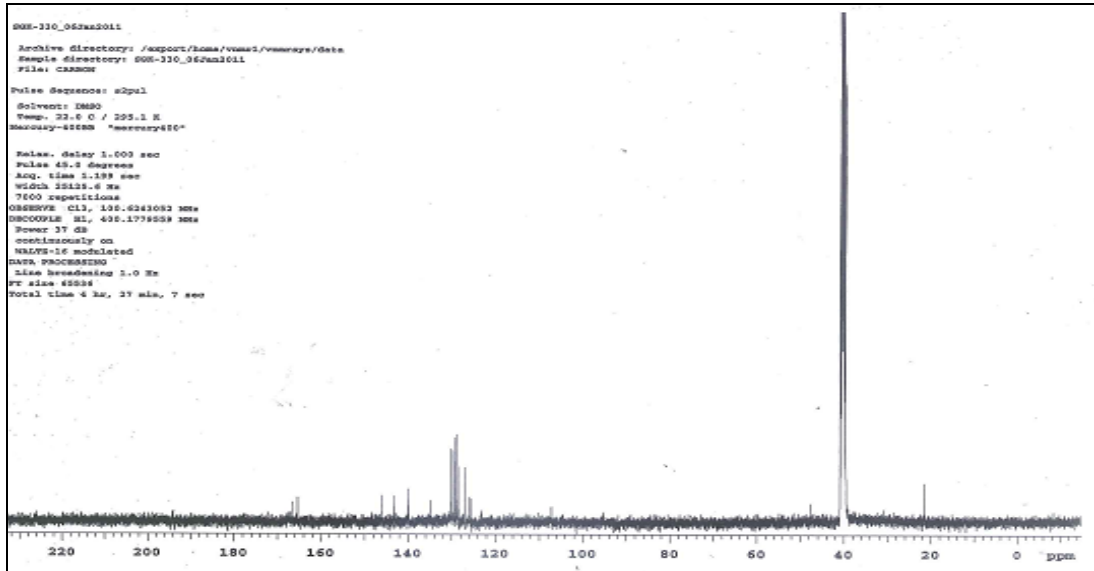
(400 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 2.32 (3H, s, -CH₃); 3.35 (çözücü piki içinde, N-CH₂-Ar); 4.96 (2H, s, tiyazolidinon S-CH₂); 7.22- 7.91 (14H, m, Ar-H).



Şekil 26: 2c Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

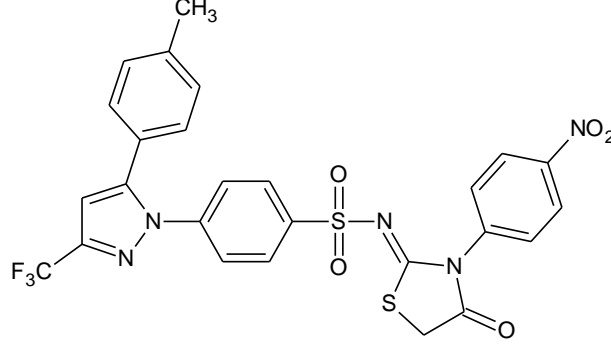
¹³C-NMR Spektrumu:

(100 MHz), (DMSO-d₆/TMS) δ ppm: 21.49 (CH₃ -Ar); 39.55 – 40.80 (çözücü piki, tiyazolidon C-5); 47.51 (CH₂ -Ar); 107.50 (pirazol C-4); 125.53 (benzen sülfonil C-3, C-5); 125.91 (benzen sülfonil C-2, C-6); 127.00 (CF₃); 128.41 (4-metilfenil C-2, C-6); 128.66 (benzil C-2, C-6); 129.17 (benzil C-3, C-5); 129.48 (4-metilfenil C-3, C-5); 130.15 (benzil C-4); 134.94 (C-SO₂); 135.10 (4-metilfenil C-1); 139.81 (benzil C-1); 139.89 (4-metilfenil C-4); 143.25 (pirazol C-5); 143.50 (benzen sülfonil C-4); 146.07 (pirazol C-3); 165.34 (C=N); 166.35 (C=O).



Şekil 27: 2c Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

6.2.4. N-[3-(4-nitrofenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2d)



Bileşik **1d** 0.281 g (0.0005 mol) ve 0.082 g (0.001 mol) susuz sodyum asetat kuru etanolde (5 ml) çözündürülür. Üzerine 0.06 ml (0.00055 mol) etil α -bromoasetat eklenerek 5.2.2.2.'de verilen yöntemle göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 60.18).

Açık sarı renkte toz madde; e.n. 270-272 °C; su ve metanolde çözünmez, aseton, kloroform ve DMSO'de çözünür.

Analiz: C₂₆H₁₈F₃N₅O₅S₂ (M.A.= 601.577 g/mol)

Hesaplanan (%) : C (51.91); H (3.02); N (11.64); S (10.66)

Bulunan (%) : C (51.08); H (3.14); N (11.90); S (10.69)

SPEKTRAL BULGULAR:

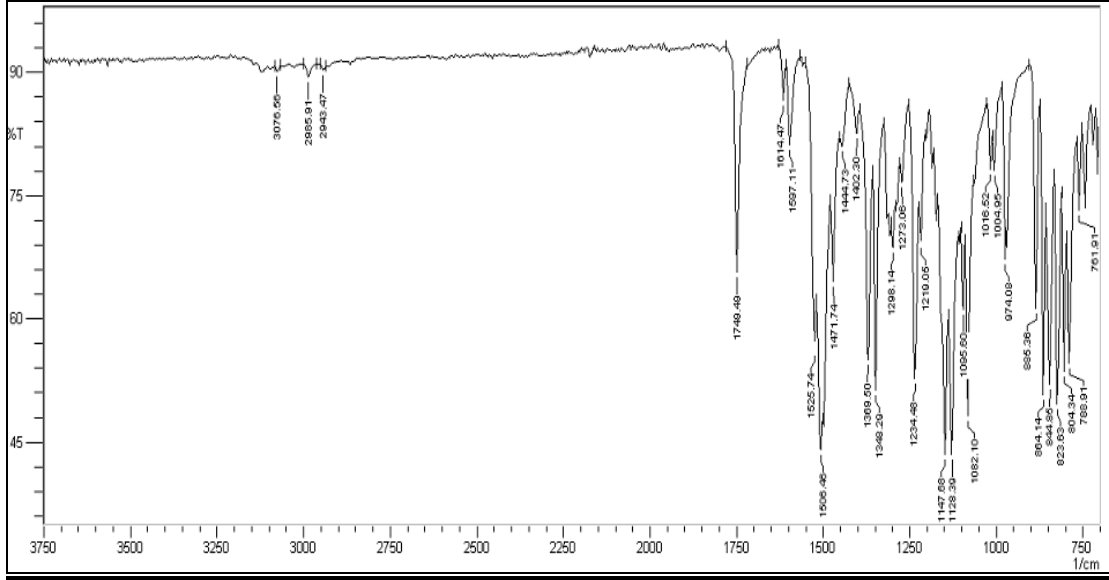
UV Spektrumu:

λ_{maks} (nm), (ϵ): 263.5 (35251); 227.5 (43016); 202.5 (60502) (100 ml'sinde 1 mg madde içeren etanollü çözelti).

IR Spektrumu:

$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3076 (aromatik, =C-H g.b.); 2985, 2943 (asimetrik ve simetrik, alifatik -CH₃ g.b.); 1749 (tiyazolidinon C=O g.b.); 1614, 1597, 1525, 1506 (C=N

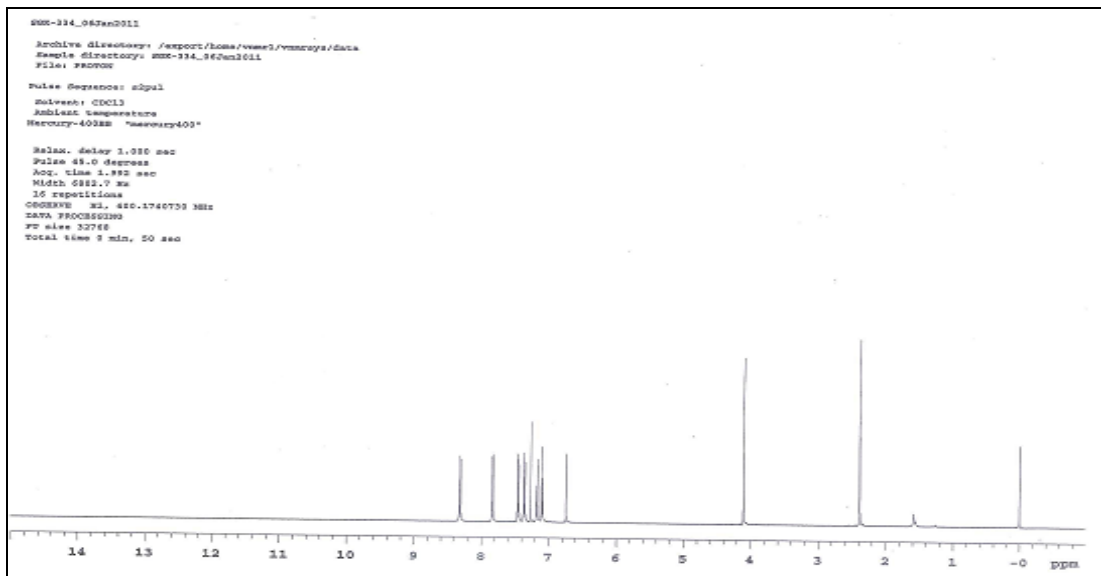
g.b., aromatik, C=C g.b.); 1471, 1369 (NO₂ g.b.); 1348, 1147 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1128 (C-F g.b.); 1082 (tiyazolidinon halka içi C-N-C g.b.); 844 (aromatik 1,4-disübstitüsyon).



Şekil 28: 2d Bileşiğinin IR spektrumu

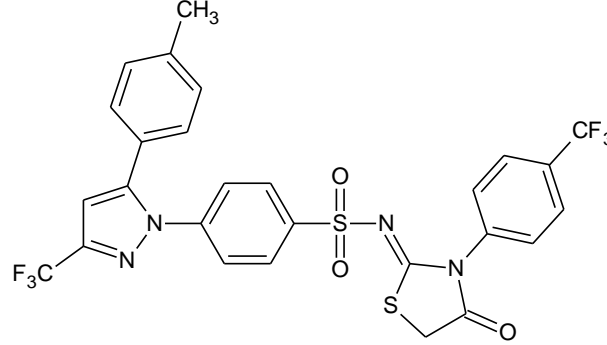
¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (CDCl₃/TMS) δ ppm: 2.38 (3H, s, -CH₃); 4.10 (2H, s, tiyazolidinon S-CH₂); 6.74- 8.32 (13H, m, Ar-H).



Şekil 29: 2d Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.2.5. N-[3-(4-metilfenil)-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamit (2e)



Bileşik **1e** 0.292 g (0.0005 mol) ve 0.082 g (0.001 mol) susuz sodyum asetat ilave edilerek kuru etanolde (5 ml) çözündürülür. Üzerine 0.06 ml (0.0005 mol) etil α -bromoasetat eklenerek 5.2.2.2’de verilen yönteme göre elde edilir. Elde edilen ürün, etanol ile iki kez kristallendirilerek saflaştırılır. Verim (% 67.24).

Açık pembe renkte toz madde; e.n. 234-235 °C; su ve metanolde çözünmez, aseton, kloroform ve DMSO’de çözünür.

Analiz: C₂₇H₁₈F₆N₄O₃S₂ .3/2 H₂O (M.A.= 651.600 g/mol)

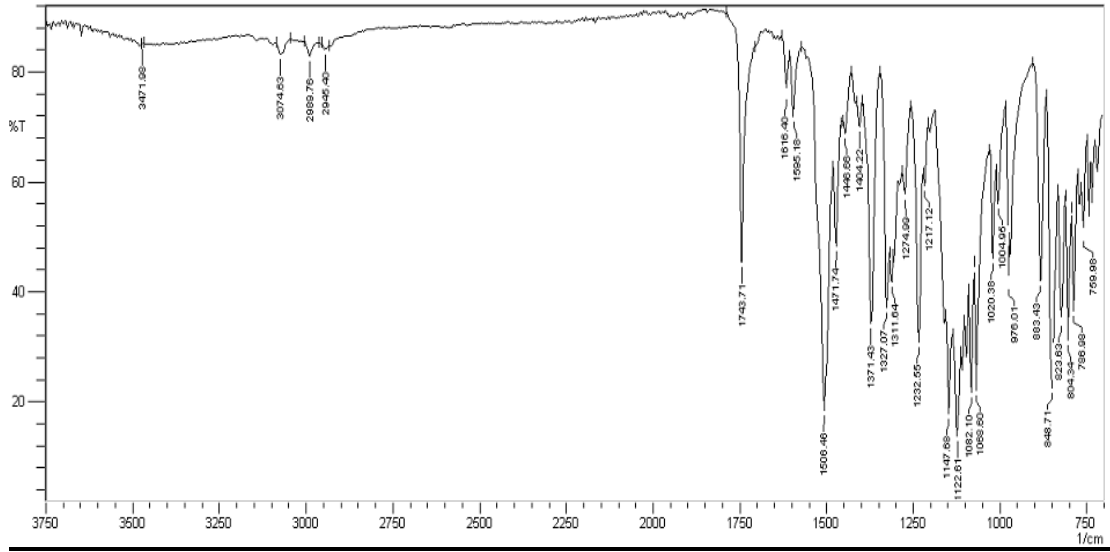
Hesaplanan (%) : C (49.77); H (3.248); N (8.598); S (9.84)

Bulunan (%) : C (49.47); H (3.25); N (8.59); S (10.10)

SPEKTRAL BULGULAR:

IR Spektrumu:

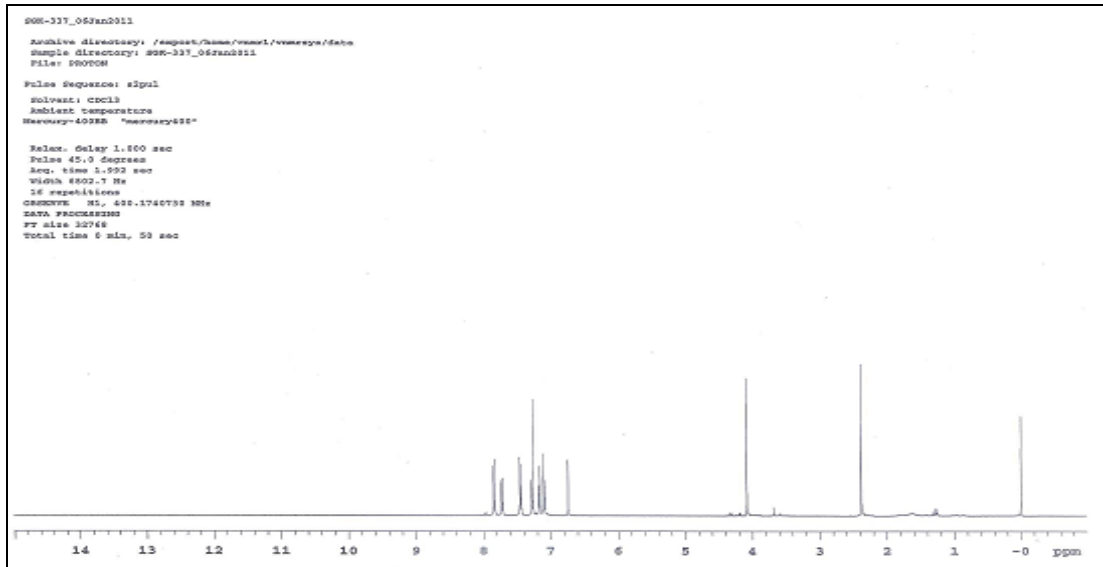
$\bar{\nu}$ maks. (cm⁻¹): 3471 (molekülün tuttuğu suyun -OH g.b.); 3074 (aromatik, =C-H g.b.); 2989, 2945 (asimetrik-simetrik alifatik, -CH₃ g.b.); 1743 (tiyazolidinon C=O g.b.); 1616, 1595, 1508, 1471 (C=N g.b., aromatik, C=C g.b.); 1327, 1147 (asimetrik-simetrik SO₂ g.b.); 1122 (C-F g.b.); 1082 (tiyazolidinon halka içi C-N-C g.b.); 848 (aromatik 1,4-disüstitüsyon).



Şekil 30: 2e Bileşiğinin IR spektrumu

¹H-NMR Spektrumu:

(400 MHz), (CDCl₃/TMS) δ ppm: 2.38 (3H, s, -CH₃); 4.08 (2H, s, tiyazolidinon S-CH₂); 6.74- 7.85 (13H, m, Ar-H).



Şekil 31: 2e Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

6.3. Kromatografik Bulgular

Tablo 2: Sentezlenen bileşiklerin Rf değerleri

Bileşik	Rf (25⁰C)	Mobil Faz
1a	0.727	S ₁
1b	0.550	S ₂
1c	0.743	S ₁
1d	0.481	S ₁
1e	0.756	S ₁
2a	0.466	S ₂
2b	0.575	S ₂
2c	0.489	S ₃
2d	0.665	S ₂
2e	0.735	S ₁

6.4. Biyolojik Bulgular

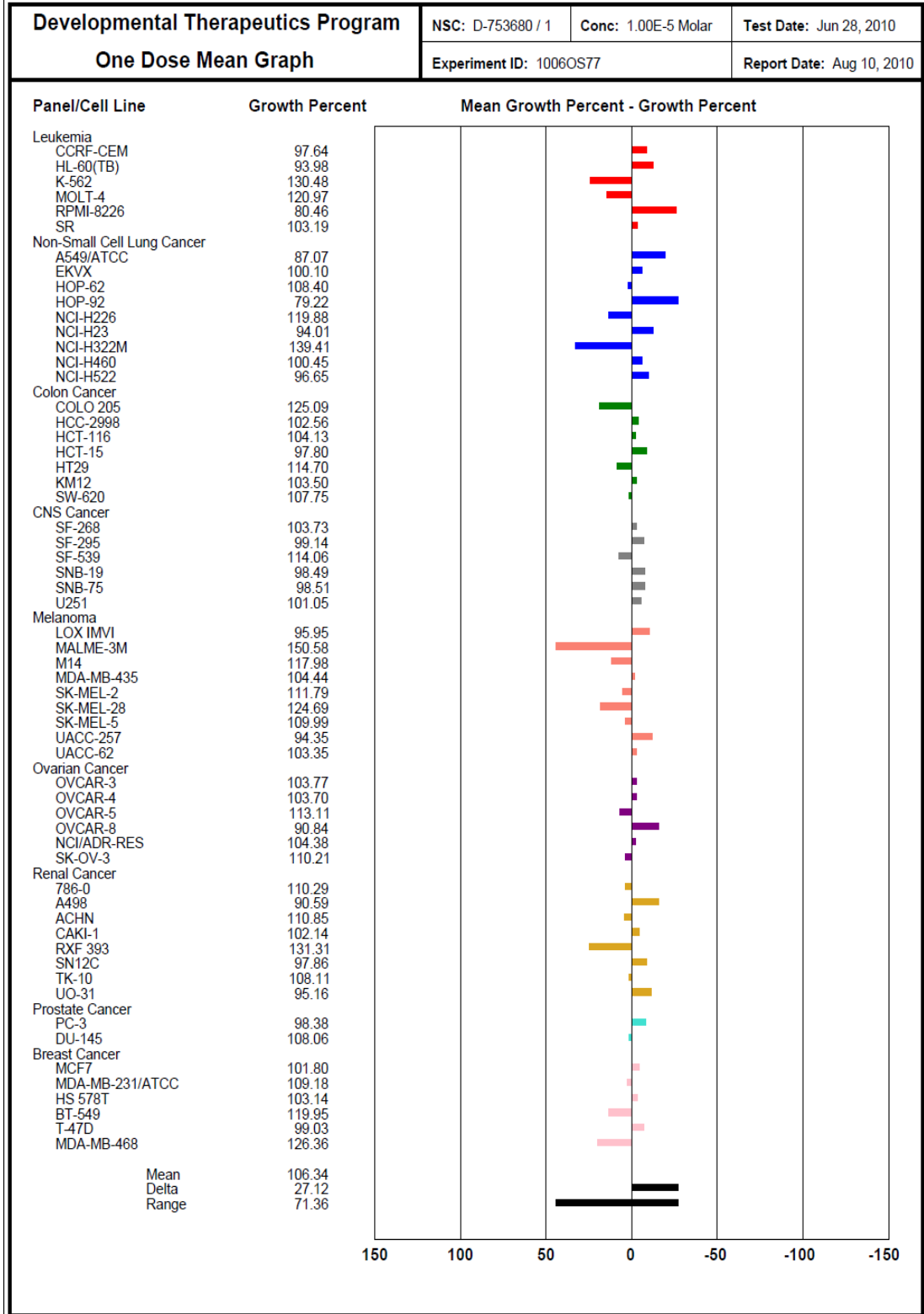
6.4.1. Antikanser Aktivite Bulguları

National Cancer Institute tarafından seçilen **1a** bileşiğinin antikanser aktivite çalışmaları Şekil 32'de verilmiştir. Bileşiklerin inhibitör etkileri in vitro ortamda tek dozda (10^{-5} M) incelenmiştir. Bunun için National Cancer Institute tarafından 9 kanser çeşidinden türeyen 60 farklı tümör hücresi üzerinde çalışılmıştır. Grafiklere bakıldığında, tümörler üzerindeki inhibitör-direnç etki renkli çubuklarla belirtilmiştir. Grafiğin merkez noktası tüm hücrelerdeki ortalama inhibisyon yüzdesini ifade eder. Buna göre, sol taraf ortalama inhibisyonun altında kalan bölge iken, sağ taraf hücrelerdeki inhibisyonun ortalama inhibisyondan büyük olduğu kısımdır.

Bileşik **1a**'nın grafiği incelendiğinde, büyüme yüzdesi akciğer kanseri için HOP-92 hücresinde % 79.22, lösemi için RPMI-8226 hücresinde % 80.46 olarak tespit edilmiştir.

Büyüme yüzdesi % 30'un altındaki değerler için ileri doz aktivite çalışmaları yapılmaktadır. **1a** bileşiğine ait inhibisyon yeterli düzeyde olmadığından, tek doz (10^{-5} M) ile aktivite çalışması tamamlanmıştır.

Bileşik **1a**'nın grafiği incelendiğinde, melanoma MALME-3M ve akciğer kanseri NCI-H322M hücrelerinde önemli bir sitotoksositeye sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 32: 1a Bileşiminin çeşitli kanser hücrelerindeki antikanser aktivitesi

6.4.2. Hepatit-C (HCV) NS5B Polimeraz İnhibitörü Bulguları

Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler Biyoloji bölümünde çalışılmıştır. Bileşiklerin inhibitör etki potansiyelleri 100 μ M konsantrasyonda çalışılmıştır. Tablo 3'de de görülebileceği gibi, bileşikler % 8.2-67.2 arasında değişen değerlerde inhibitör etki göstermişlerdir.

İnhibisyon yüzdesi % 50'den fazla olan bileşiklerin ileri çalışmaları devam etmektedir.

Tablo 3: Sentezlenen bileşiklerin Hepatit C NS5B polimeraz enzim inhibisyon etkinlikleri

Bileşik	İnhibisyon Yüzdesi (%)
1a	49.4
1b	53.5
1c	67.2
1d	60.1
1e	14.6
2a	8.2
2c	19.4
2d	31.3
2e	9.4

6.4.3. Antienflamatuvar Aktivite Bulguları

Antienflamatuvar aktivite alışmaları İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji bölümü tarafından yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antienflamatuvar aktivitesi için karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli kullanılmıştır. Referans olarak Selekoksib kullanılmış ve kontrol grubu ile kıyaslandığında sentezlenen bileşiklerin belli sürelerde negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Bileşiklerin farklı dozda ve doza-bağlı karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli ile belirlenen antienflamatuvar etkileri

Bileşikler	Doz mg/kg (ağız yoluyla)	Kalınlığına Şişme ($\times 10^{-2}$ mm) \pm standart hata ortalaması (yüzde inhibisyon)			
		90 dk	180 dk	270 dk	360 dk
Kontrol		72.0\pm6.6	92.0\pm8.1	121.0\pm9.8	129.0\pm7.8
Selekoksib 25 mg/kg		57.0 \pm 6.9 (20.8)	42.0 \pm 3.3** (54.3)	94.0 \pm 10.4 (22,3)	103.0 \pm 7.5 * (20,1)
1a	100mg/kg (n=3)	58.1 \pm 6.6 (19,4)	72.9 \pm 11.9 (19,7)	72.7 \pm 16.7 (39,5)	77.9 \pm 11.7** (39,7)
	50 mg/kg (n=5)	70.0 \pm 6.5 (2,7)	72.0 \pm 5.1 (21,7)	90.0 \pm 9.3 * (25,6)	100.0 \pm 6.5 * (22,4)
	200mg/kg (n=5)	54.6 \pm 7.9 (25.0)	74.2 \pm 8.2 (19.3)	117.5 \pm 9.8 (2.9)	97.4 \pm 5.6 ** (24.5)
1d		95.9 \pm 10.2	100.6 \pm 5.8 (18.3)	110.7 \pm 11.0 (8.5)	88.7 \pm 9.3 * (31.2)
		70.0 \pm 4.7 (2.7)	77.0 \pm 2.0 (16.3)	112.0 \pm 7.3 (7.4)	125.0 \pm 5.9 (3.1)
		45.9 \pm 10.9 (36.2)	65.3 \pm 6.4 (29.0)	98.2 \pm 9.8 (19.0)	91.0 \pm 3.3 ** (29.5)
1e		88.4 \pm 2.6	83.9 \pm 3.4 (8.8)	88.7 \pm 11.4 (26.7)	83.4 \pm 9.6 ** (35.4)
		47.0 \pm 3.3 * (34.7)	57.0 \pm 6.2 ** (38.0)	92.0 \pm 1.2 * (23.9)	106.0 \pm 6.7 (17.8)
		76.9 \pm 5.7	83.0 \pm 6.8	110.5 \pm 7.5	103.7 \pm 5.2 * (19.6)
2c		83.4 \pm 8.7	90.6 \pm 11.7	91.7 \pm 16.7 (24.2)	118.2 \pm 7.1 (8.3)
		65.0 \pm 6.1 (9.7)	74.0 \pm 8.8 (19.5)	95.0 \pm 10.0 (21.4)	110.0 \pm 7.1 (14.7)
		69.5 \pm 8.3 (3.4)	75.6 \pm 8.3 (17.8)	133.2 \pm 14.3	120.1 \pm 5.3 (6.9)
2d		73.2 \pm 11.1	100.6 \pm 5.8	98.2 \pm 16.7 (21.6)	120.9 \pm 9.3 (6.3)
		47.0 \pm 3.3 * (34.7)	47.0 \pm 3.7 ** (48.9)	89.0 \pm 6.5 * (26.4)	110.0 \pm 6.7 (14.7)
		80.6 \pm 9.4	86.0 \pm 9.4 (6.5)	121.0 \pm 12.8	108.6 \pm 5.6 (15.8)

*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; anlamlı kolerasyon (n = 4-5).

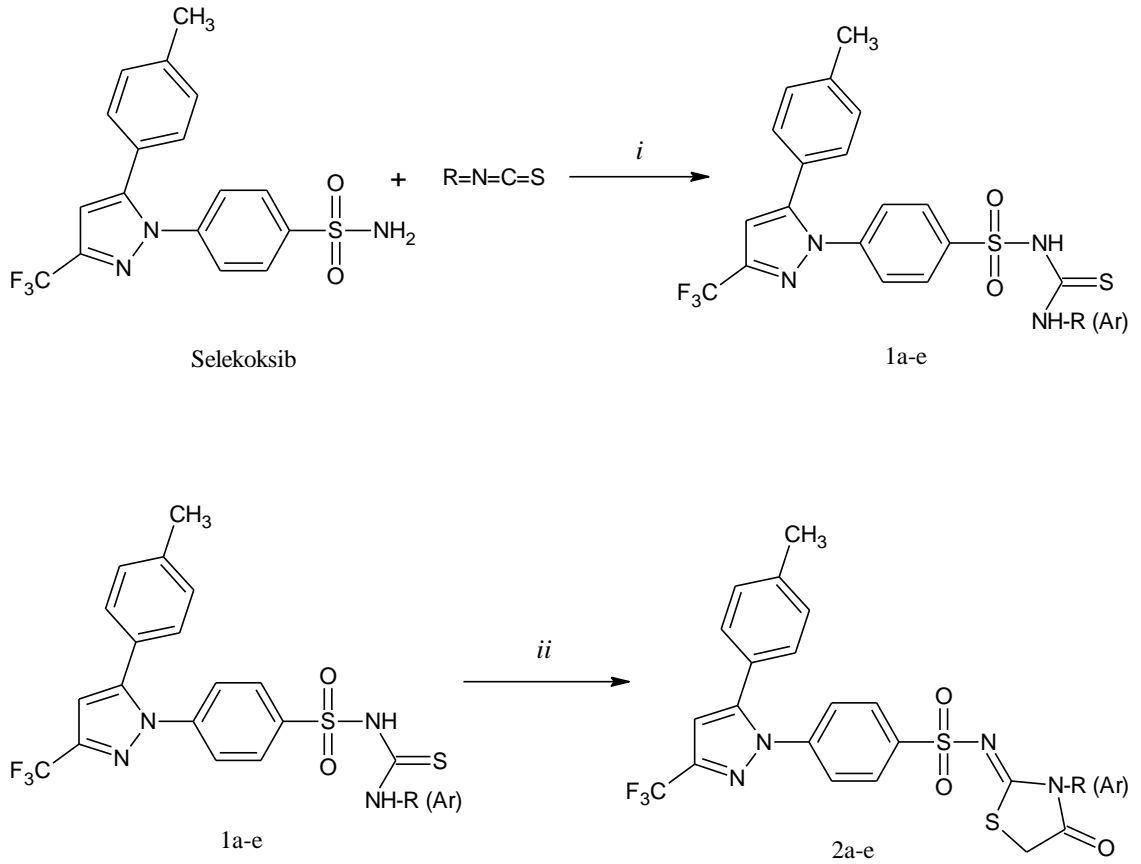
Analjezik aktivite için fareler üzerinde asetik asit ile oluşturulan “Kıvrınma Testi” çalışılmıştır. İlk olarak 100mg/kg olarak belirlenen doz 50 ve 200 mg/kg olarak da uygulanmıştır. Yüksek dozdaki bileşiklerin güvenliliğini belirlemek için ülserojenik etki izlenmiştir. Ayrıca lipid peroksidasyon testi yapılarak bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Sentezlenen bileşiklerin analjezik aktivite değerleri, ülser skoru ve lipid peroksidasyon değerleri

Bileşik	Kıvrınma testi ortalama \pm sapma)(% inh.)	Ülser skoru (200mg/kg)	Lipid peroksidasyonu (nmol TBARS /g yağ ağırlık)
Kontrol	17.4 \pm 3.7	0/5	387.7 \pm 27.9
Selekoksib (25 mg/kg)	8.0 \pm 1.3 (54) *	0/5	417.8 \pm 23.3
ASA (200 mg/kg)	4.4 \pm 0.9 (74.7) **	3/5	436.1 \pm 17.1
1a	5.6 \pm 0.9 (67.8) **	0/5	387.7 \pm 12.8
1d	14.0 \pm 3.0 (19.5)	0/5	429.2 \pm 23.2
1e	24.0 \pm 3.0 (-37.9)	0/5	406.9 \pm 27.0
2c	11.8 \pm 1.4 (32.2)	0/5	330.4 \pm 9.7
2d	12.0 \pm 2.6 (31)	0/5	350.2 \pm 9.9

7. TARTIŞMA

Sülfoniltiyürelerin ve sülfoniliminotiyazolidonların sentezinde başlangıç maddesi olarak analjezik ve antienflamatuvar etkili COX-2 inhibitörü olan Selekoksisib kullanılmıştır. Elde edilen bileşiklere ait genel sentez yöntemi aşağıda verilmiştir.



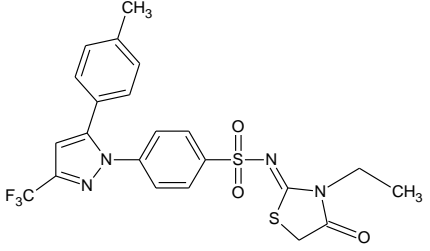
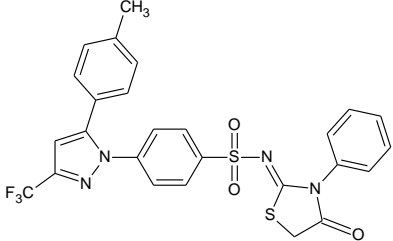
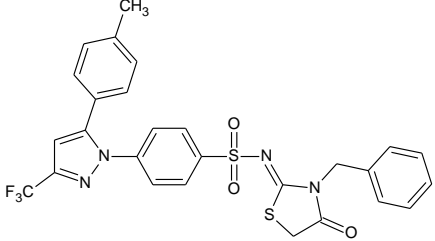
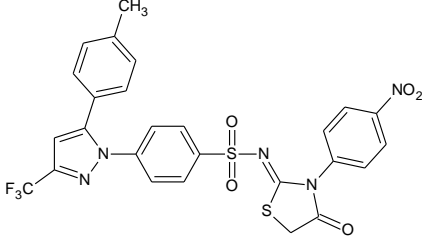
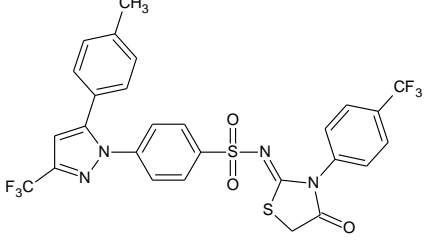
i: kuru aseton, susuz K_2CO_3 *ii*: CH_3COONa , $BrCH_2COOC_2H_5$, kuru etanol.

Şemada görüldüğü gibi, Selekoksisib'in yapısındaki sülfonamid üzerinden kuru aseton ve susuz potasyum karbonat ile süstitüe izotiyosiyanat beraberliğindeki tepkimesinden *N*-[(4-alkil/aryl)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid [**1a-e**], bu bileşiklerin etil α -bromoasetat ile kuru etanollü ortamda susuz sodyum asetat beraberliğinde *N*-(3-alkil/aryl-4-okso-1,3-

tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit [**2a-e**] elde edilmiştir.

Tablo 6: Sentezlenen **1a-e** ve **2a-e** Bileşikleri

Bileşik	Formül
1a	
1b	
1c	
1d	
1e	

2a	
2b	
2c	
2d	
2e	

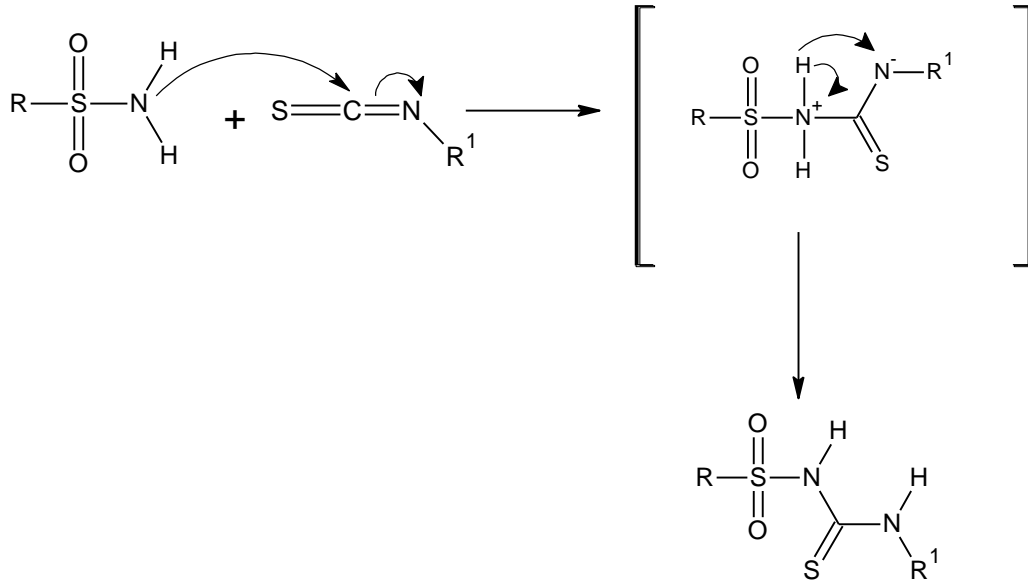
Tez kapsamında sentezlenen 10 adet orijinal maddenin sentez ve yapı aydınlatması iki ana başlık altında incelenecektir.

7.1. *N*-[(4-alkil/aril)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamitleri [1a-e]

Selekoksib'in sübtitüe izotiyosiyanatlar ile asetonlu ortamda su banyosunda geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile elde edilen sülfoniltiyöüre yapısındaki bileşikler % 61.67-85.51 verimle sentezlenmişlerdir.

Sülfoniltiyöüre sentezinde tiyokarbonil bileşikleri olarak sübtitüe izotiyosiyanatlar kullanılmıştır. Sülfoniltiyöüre sentezinin bir diğere yöntemi de sülfonamit bileşiklerinin potasyum terbütoksit ile 15 dk oda sıcaklığında karıştırarak, kuru DMF içinde çözünen izotiyosiyanatları ilave ettikten sonra 80 °C'de karıştırmaya devam etmekle gerçekleşir (51). Ortamın bazikliğini gidermek için HCl çözültisi ile ortamı nötralleştirmek gerekir.

Selekoksib'in yapısındaki sülfonamit izotiyosiyanatlar ile nükleofilik katım reaksiyonu gösterir.

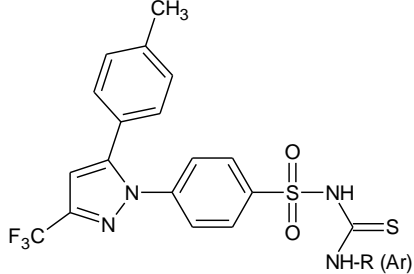


İzotiyosiyanat yapısında bulunan azot, π elektronlarını kendi üzerlerine çekerek karbon üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltıp, elektrofilik bir merkez (karbokasyon) oluştururlar. Nükleofilik özellik gösteren sülfonamitin üzerindeki elektronların karbokasyona doğru yönelmeleri sonucunda azot ve karbon arasında

bağ oluşur. Meydana gelen ara üründe (+) yüklü azotun protonunun (-) yüklü azot üzerine göç etmesiyle reaksiyon tamamlanır.

İnce tabaka kromatografisinde S₁-S₂ sistemlerinde 20 °C’de sentezlediğimiz **1a-e** bileşiklerinin R_f değerleri Bölüm 6.3’de verilmiştir. Bu bileşiklerin R_f ve erime noktası değerlerinin Selekoksib’den farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: 1a-e Bileşiklerinin % verimleri ve erime noktaları

Bileşik kodu		Verim (%)	Erime noktası (°C)
1a	R = Etil	85.51	213-218
1b	Ar = Fenil	70.33	251-252
1c	R = Benzil	72.58	237-240
1d	Ar = 4-nitrofenil	61.67	245-248
1e	Ar = 4-trifluorometilfenil	76.93	228-231

7.1.1. UV Bulguları:

Selekoksib üzerinden sentezlenen sülfoniltiyöurelerden seçilen **1a** ve **1d** bileşiklerinin UV spektrumu incelendiğinde, sırasıyla 254.5 ve 253 nm’de görülen maksimum absorpsiyon değerlerinin C=S grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine ait olduğu düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda tiyöüre bileşiğinin 254 nm’de maksimum absorpsiyon verdiği bilinmektedir.

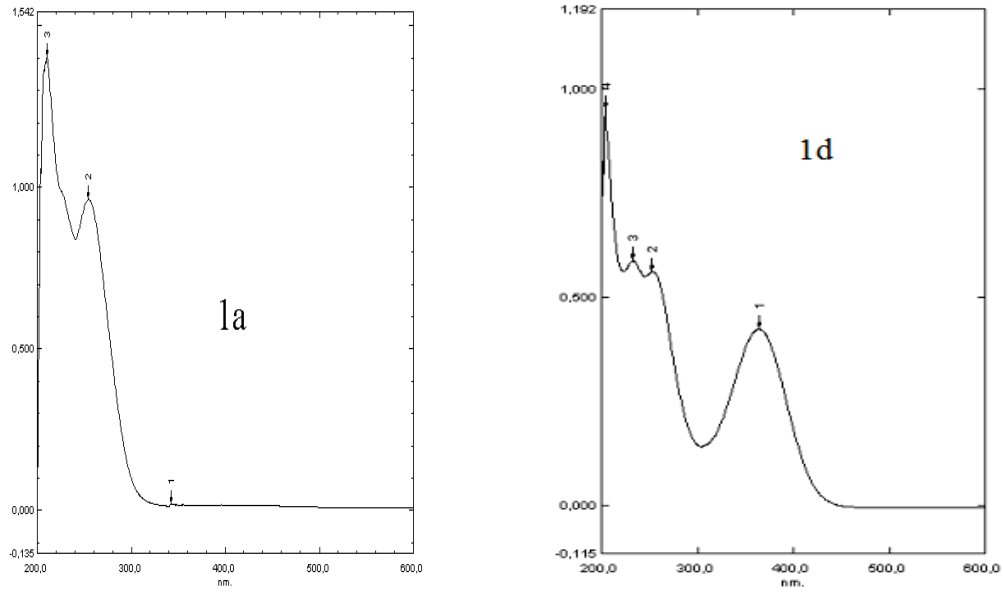
Rollas, 1983 yılında sentezlediği, 1-[p-(1-fenil-3,5-dimetil-4-pirazolilazo)-benzoil]-4-alkil/aril tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin etanolde yapılan UV spektrumlarında, 228-231 ve 241-247 nm’ler arasında olmak üzere iki adet omuz, 344-346 nm’lerde de birer maksimum absorpsiyon gösterdiklerini, fenil sübstitüenti

taşıyan bileşiğin 254 ve 338 nm’lerde maksimum absorpsiyonunun bulunduğunu tespit etmiş, 241-247 nm arasında ve fenil sübstitüenti taşıyan bileşikte 254 nm’de gözlenen ve başlangıç maddesinin spektrumunda da bulunmayan absorpsiyonların yapıya yeni giren tiyosemikarbazit grubunu ifade ettiğini düşünmüştür (82).

İ. Küçükgüzel ve ark. (83), *N*-süstitüe-*N*'-[4-(4-metil/fenil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon-5-il)fenil]tiyoüre bileşiklerinin UV spektrumlarında 253.6-259.4 nm aralığında belirtilen absorbans değerleri ile, selekoksib üzerinden sülfoniltiyoüre sentezinin gerçekleştiğinin bir kanıtı olmuştur. Jiménez ve ark. (84) ise, alkil ve glikozil izotiyosiyanatlar ile sentezledikleri tiyoüre bileşiklerinin UV absorbanslarını 255-270 nm arasında tespit etmişlerdir.

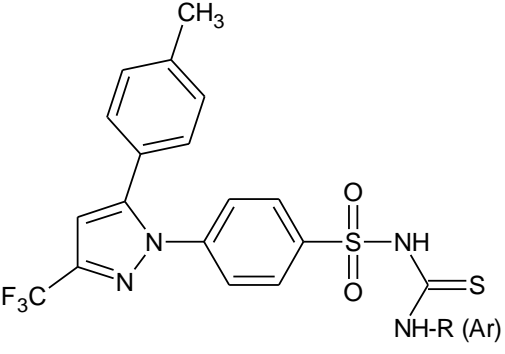
İzotiyosiyanat olarak 4-nitrofenil izotiyosiyanat kullanıldığında elde edilen **1d** maddesi diğerlerinden farklı olarak, 364.5 nm’de absorbans verdiği tespit edilmiştir. Yapıdaki nitro grubunun batokromik kayma etki yapması nedeniyle, belirtilen değerde absorpsiyon yaptığı düşünülmüştür (Şekil 33). (85).

Bileşiklerde 204–210.5 nm aralığında görülen maksimum absorpsiyonlar aromatik halkaya ait π - π^* geçişini simgeleyen bandlardır.



Şekil 33: **1a** ve **1d** Bileşiklerinin UV spektrumları

Tablo 8: 1a ve 1d Bileşiklerinin UV değerleri

Bileşik kodu		UV(ϵ) λ_{maks} , nm
1a	R = Etil	254.5 (45023) 210.5 (65821)
1d	Ar = 4-nitrofenil	364.5(23631) 253(31340) 233(32793) 204(53016)

7.1.2. IR Bulguları:

Sentezlenen **1a-e** bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde, başlangıç maddesi olan Selekoksib’de bulunan -NH₂ grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandlarının izotiyosiyanat varlığında sentezlediğimiz sülfoniltiyöurelerde (**1a-e**) sekonder amide dönüşmesiyle N-H gerilme bandı 3230-3360 cm⁻¹’lerde tek band olarak tespit edilmiştir.

Sülfoniltiyöure yapısındaki **1a-e** bileşiklerinin yapısındaki N-H eğilme ve C=C, C=N gerilme bandları 1431-1616 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Ayrıca, **1b** bileşiğinin IR spektrumunda 1633 cm⁻¹’de bandın pirazol C=N gerilme bandına ait olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiklerin -SO₂ grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandları 1326-1377 ve 1153-1232 cm⁻¹ aralığında, C=S gerilme titreşimleri ise 1122-1134 cm⁻¹ arasında görülmektedir. Rostom (69), sentezlediği sülfoniltiyöurelerin -SO₂ grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bandlarını 1310-1330; 1175-1220 cm⁻¹’lerde, C=S gerilme bandlarını ise 1115-1155 cm⁻¹’lerde tespit etmiştir.

Faidallah ve ark. (55), sentezledikleri sülfoniltiyöüre türevlerinin IR spektrumlarında C=S gerilme bandlarını 1085-1109 cm⁻¹ aralığında, -SO₂ grubuna ait asimetrik ve simetrik gerilme bandlarını 1339-1371 ve 1133-1158 cm⁻¹lerde gözlemlemişlerdir.

Faidallah ve ark. (86), 2007 yılında yaptıkları başka bir çalışmada sentezledikleri N¹-süstitüe-N³-[4-(3-süstitüe-3a,4-dihidro-3H-indeno[1,2-c]pirazol-2-il)-benzen Sülfonil]tiyöüre bileşiklerinin -SO₂ grubuna ait bandların 1300-1335 ve 1165-1200 cm⁻¹lerde, C=S grubuna ait gerilme bantlarını 1155-1170 cm⁻¹lerde görüldüğünü bildirmişlerdir.

Çıkla ve ark. (87), yaptıkları çalışmada elde ettikleri 1-[4-[[2-[(4-süstitüe fenil)metilen]hidrazino]karbonil]fenil]-3-süstitüe tiyöüre bileşiklerinin C=S gerilme bandlarını 1165-1245 cm⁻¹ aralığında tespit etmişlerdir.

Başlangıç maddesi olan 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzen Sülfonamit (Selekoksisib) üzerinden sentezlenen **1a-e** bileşiklerinin C-F gerilme bandı 1055-1089 cm⁻¹ arasında belirlenmiştir.

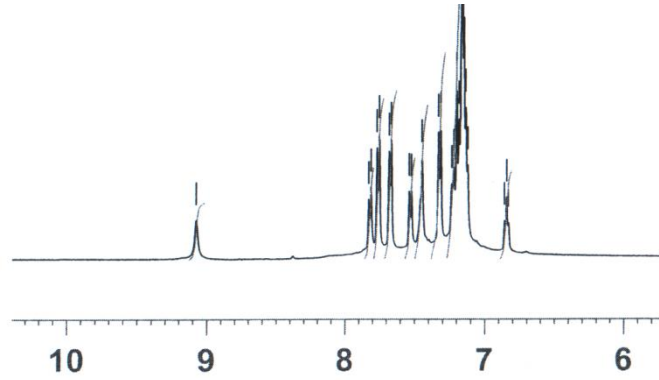
Sülfoniltiyöüre yapısındaki **1a-e** bileşiklerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9: 1a-e Bileşiklerinin IR bulguları

Bileşik	NH g.b.	Aromatik C-H g.b.	C=C g.b. ve N-H e.b.	SO ₂ g.b.	C=S g.b.	C-F g.b.
1a	3337	2986	1596,1548,1492,1472	1345 1153	1122	1055
1b	3340	3064	1595,1533,1498,1471	1319 1172	1128	1080
1c	3360	3029	1599,1517,1495,1472	1377 1220	1124	1071
1d	3230	3142	1591,1525,1496,1431	1323 1166	1134	1089
1e	3343	3091	1616,1595,1533,1472	1326 1232	1128	1081

7.1.3. ¹H-NMR Bulguları:

Sentezlenen sülfoniltiyöre bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, **1a**, **1b**, **1d** ve **1e** bileşiklerinin sülfonamid grubuna bağlı -SO₂NH protonu sırasıyla 10.75, 9.08, 9.82 ve 9.50 ppm'de singlet olarak pik vermektedir (Şekil 34).

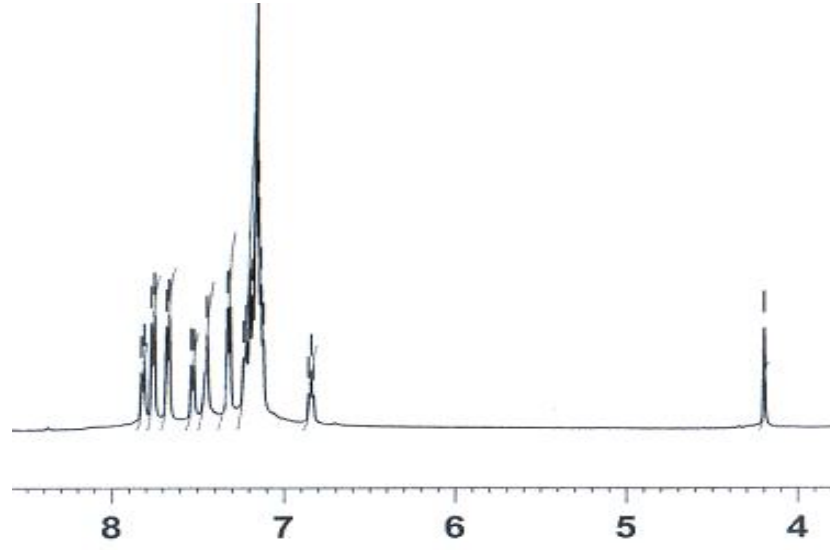
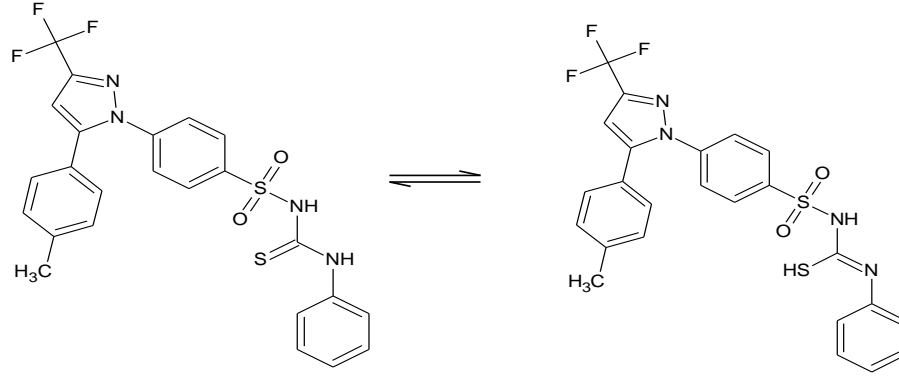


Şekil 34: **1b** Bileşiğinin SO₂NH protonu

Selekoksib'in yapısındaki 7.5 ppm'de integral değeri iki proton olarak görülen sülfonamid protonunun kaybolması bize bileşiklerin oluştuğunu göstermektedir (4).

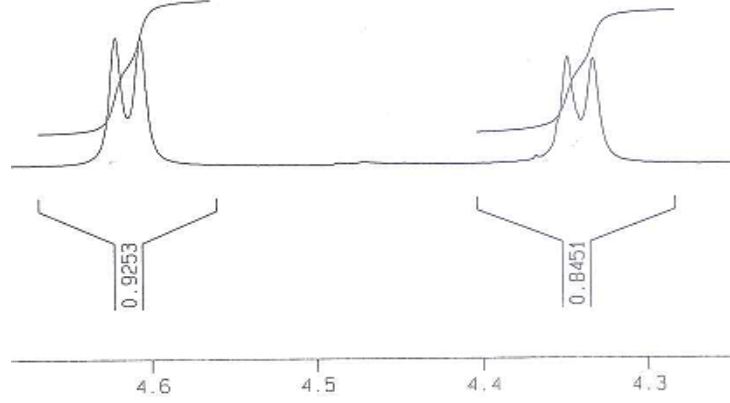
Chern ve ark. (88), *N*-(4-klorofenil)-*N'*-[(süstitüe)sülfonil]tiyöre bileşiklerinin -SO₂NH protonunun 9.51-10.15 ppm arasında pik verdiğini bildirmişlerdir.

Sülfoniltiyöre yapısında olan *N*-(fenilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]bensensülfonamid (**1b**) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 4.20 ppm'de bir protona tekabül eden bir pik tespit edilmiştir. Bu durum, yapının DMSO-*d*₆ çözücüsünde tiyokarbamoil grubuna bağlı -NH protonunun tautomerizasyonu sonucu tiyol formunda -SH protonuna ait olduğu düşünülmüştür. Yapının tiyol formunda olduğu -NH pikine rastlanmaması ile daha kuvvetlenmiştir (Şekil 35).



Şekil 35: **1b** Bileşiğinin S-H protonuna ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (4-8 ppm)

Benzil süstitüenti taşıyan bileşik **1c**'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna bakıldığında, -CH₂- grubunun protonlarına ait pikler 4.33 ve 4.62 ppm'lerde iki dublet olarak tespit edilmiştir (Şekil 36). Konformasyonel izomerler, σ bağı etrafında dönmeyle kolayca birbirine dönüşebilen stereoisomerlerdir. Bileşik **1c**'nin yapısında bulunan sülfonamid grubundaki rezonans sonucu oluşan kanonik yapı nedeniyle dönme sınırlanmış, NH-CH₂- grubunun konformasyonel izomerisi nedeniyle, N-H yapısındaki proton, -CH₂- grubunun protonlarını ikiye bölmüştür. Ayrıca, Rutavichyus ve ark. (89, 90) DMSO-d₆ çözücüsünde izomeri gösteren yapıların spektrumları incelendiğinde, protonların gereken değerlere karşılık ikiye bölünerek toplam integrasyonu sağladıklarını tespit etmişlerdir.



Şekil 36: **1c** Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (4.3-4.6 ppm)

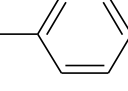
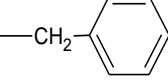
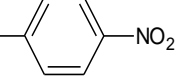
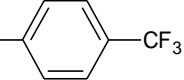
Bileşik **1c**'nin ¹H-NMR spektrumunda -SO₂NH grubuna bağlı N-H protonu DMSO-d₆ çözücüsündeki döteryum ile yer değiştirdiğinden, bu protonun pikleri tespit edilmemiştir.

Etil sübstüenti taşıyan **1a** bileşiğinin spektrumunda sübstüente bağlı -CH₃ grubuna ait protonlar 1.01 ppm'de triplet, -CH₂- grubuna ait protonlar ise 3.67 ppm'de multipler olarak sinyal vermektedir.

Sülfoniltiyöre yapısındaki **1a-e** bileşiklerinin CSNH protonları aromatik protonlar ile gözlenmiş olduğundan kimyasal kayma değerleri, aromatik sahada 6.83-8.51 ppm'lerde aralık olarak verilmiştir.

Başlangıç maddesi olan Selekoksib'den kaynaklanan -CH₃ protonları **1a-e** bileşiklerinde 2.29-2.33 ppm aralığında singlet olarak sinyal verdiği tespit edilmiştir.

Tablo 10: **1a-e** Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri

Bileşik	¹ H-NMR (ppm)			
	Ar/R	CH ₃ Protonu (ppm) (3H, t)	CSN-H-Ar/R Protonu (ppm) ve Aromatik Protonlar (ppm)	SO ₂ N-H Protonu (ppm) (1H, s)
1a	—CH ₂ —CH ₃	2.31	7.16-8.51 (10H, m)	10.75
*1b		2.29	6.83–7.83 (14H, m)	9.08
**1c	—CH ₂ — 	2.30	7.16-7.78 (15H, m)	—
1d		2.29	7.17-8.07 (14H, m)	9.82
1e		2.29	7.17–7.94 (14H, m)	9.50

***1b** bileşiğindeki CSNH yapısındaki N-H protonunun piki tautomerizasyon sonucu S-H protonu şeklinde 4.20 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

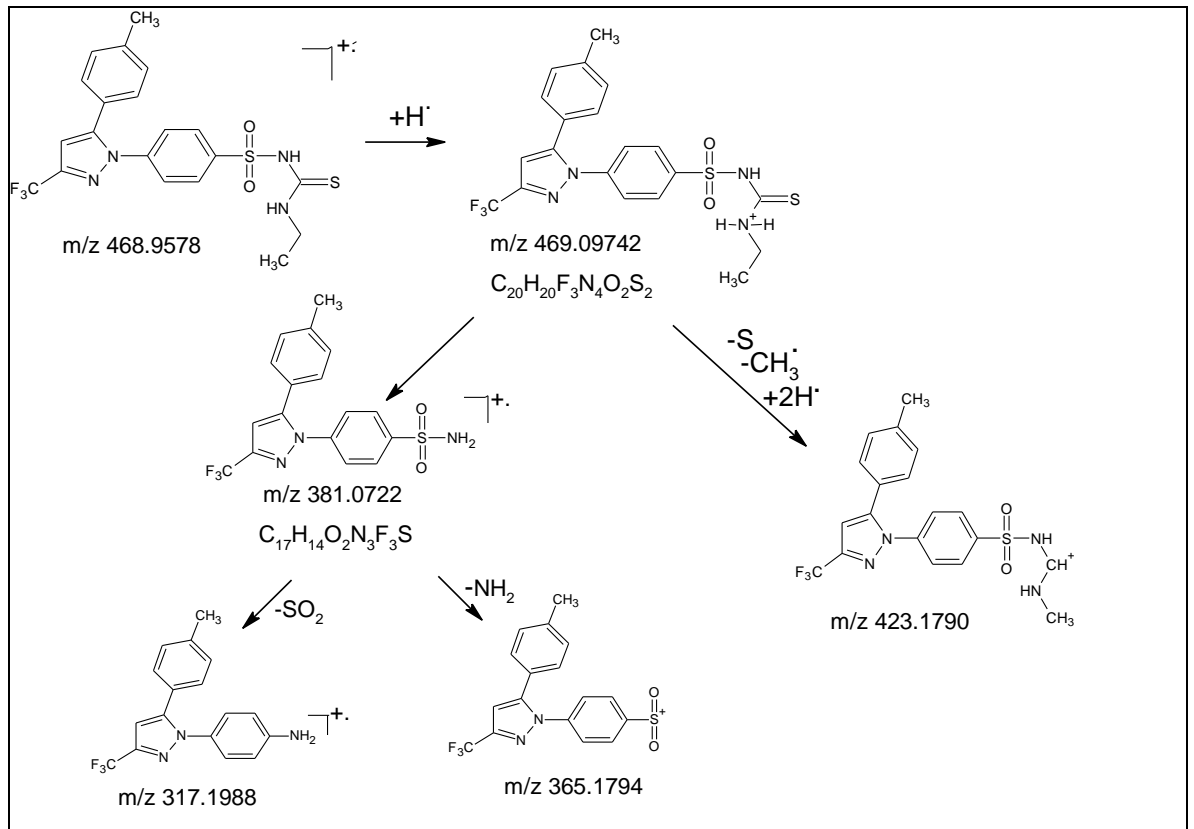
**** 1c** bileşiğinde SO₂NH protonu, DMSO-d₆ çözücüsündeki döteryum ile yer değiştirmiştir.

7.1.4. Kütle Bulguları:

Elde ettiğimiz sülfoniltiyöre bileşiklerden seçilen **1a** maddesinin elektron iyonizasyon yöntemi ile kütle spektrumu alınmıştır.

Yüksek rezolüsyonlu kütle spektrumunda **1a** bileşiğinin moleküler iyon piki m/z 468.9578 olarak tespit edilmiştir. Moleküler iyon pikine bir hidrojen radikali eklenmesiyle tespit edilen 469.09742 piki $[M+H]^+$ ile molekül ağırlığı ve kapalı formülü doğrulanmıştır.

Spektrumda görülen m/z 469.09742 ve m/z 381.0722 parçalarının hesaplanan ve bulunan m/z değerleri arasındaki farkın 5 mmu'dan az olması ve kapalı formüllerinin doğrulanmasıyla bu parçaların varlığı ispatlanmıştır. Diğer parçalanmaların Şekil 37'de görülen şekilde olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 37: **1a** Bileşiğinin parçalanma yolları

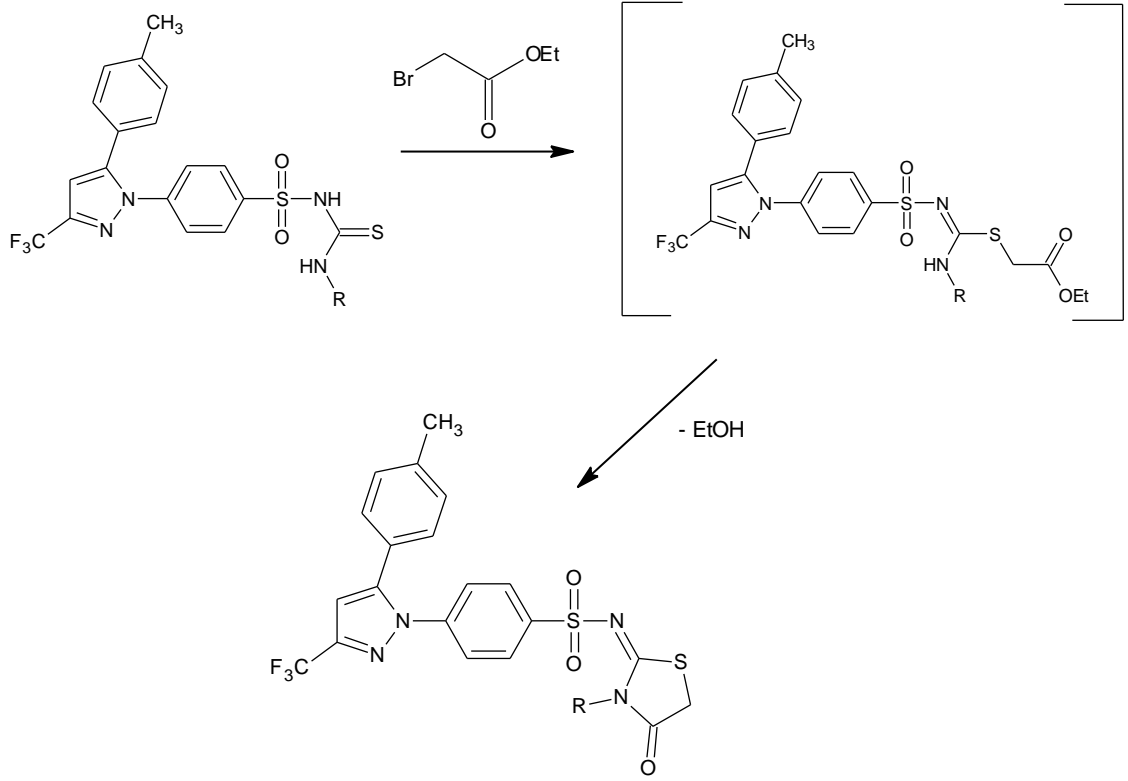
Sülfonamit yapısı taşıyan ilaçlarda moleküler iyondan nötral SO_2 ve radikal olarak $-NH_2$ grubunun ayrılmasıyla oluşan parçalanmalar genellikle temel pikleri oluşturur (91). Bileşiğimizin parçalanma yollarının sülfoniltiyöre yapısındaki bileşiklerin parçalanma şekline uygun olduğu (55) tespit edilmiştir.

7.2. *N*-(3-sübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamitleri [2a-e]

N-[(4-alkil/aril)karbamotiyoil]-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamit'ler (**1a-e**) susuz sodyum asetat ilave edilerek kuru etanollü ortamda etil α -bromoasetat ile su banyosunda 8-12 saat veya ev tipi mikrodalga fırında (270 W) 10-15 dk. ısıtılması (**2d** ve **2e**) sonucu % 48.21-67.24 verimle 1,3-tiyazolidin-4-on yapısındaki bileşikler sentezlenmiştir.

Son yıllarda 'Yeşil Kimya' olarak ifade edilen sentez yöntemlerinin prensiplerine uyan mikrodalga yöntemi ile oldukça kısa sürede ve daha az kimyasal kullanarak birçok madde sentezlenmektedir (92).

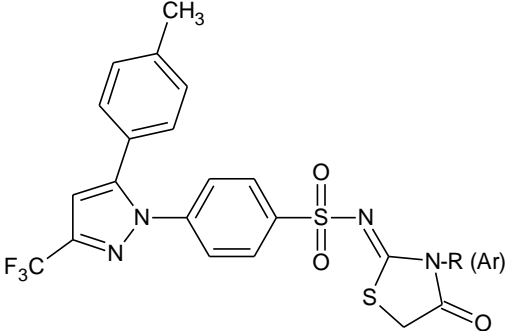
Sülfoniltiyöüre bileşiklerinden hareketle sentezlenen **2d** ve **2e** bileşiklerinin klasik yöntem ile yapılan deneylerde sentezi gerçekleştirilmemiş, bu nedenle mikrodalga yöntemi kullanılmıştır. "Yeşil Kimya" olarak ifade edilen mikrodalga yöntemi tercih etmemiz nedeniyle, çok az enerji ve az miktarda çözücü (5 ml gibi) kullanılarak bileşikler sentezlenmiştir.



Sülfoniltiyöre yapısındaki bileşiklerin yapısında yer alan kromoforik $-C=S$ grubundaki elektronegatiflik farkından dolayı dipoller oluşur. Yapıya etil α -bromoasetat katımıyla oluşan kararsız üründen etanol çıkışıyla halka kapanması meydana gelir.

İnce tabaka kromatografisinde S_1-S_3 sistemlerinde $20\text{ }^\circ\text{C}$ 'de sentezlediğimiz **2a-e** bileşiklerinin R_f değerleri Bölüm 6.3'de verilmiştir. Bu bileşiklerin R_f ve erime noktası değerlerinin Selekoksib'den ve sülfoniltiyörelere farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 11).

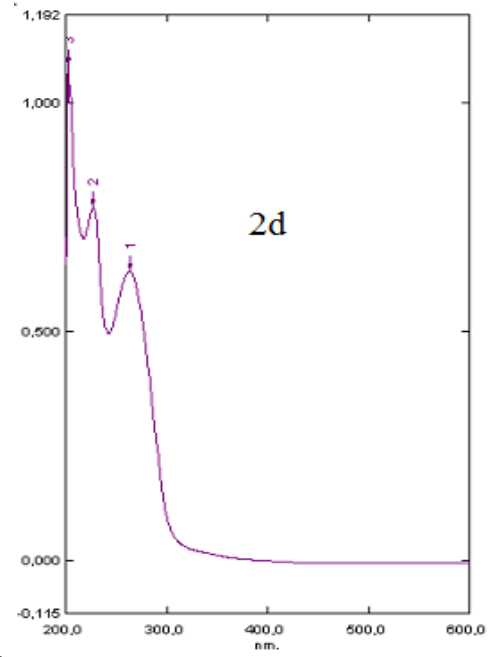
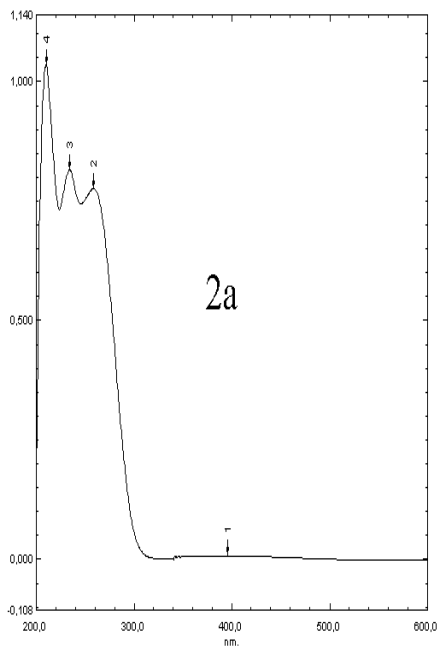
Tablo 11: 2a-e Bileşiklerinin % verimleri ve erime noktaları

Bileşik kodu		Verim (%)	Erime noktası (°C)
2a	R = Etil	65.06	282
2b	Ar = Fenil	57.42	248-249
2c	R = Benzil	48.21	250
2d	Ar = 4-nitrofenil	60.18	270-272
2e	Ar = 4-trifluorometilfenil	67.24	234-235

7.2.1. UV Bulguları:

Sülfonilimino-4-tiyazolidon yapısındaki **2a** ve **2d** bileşiklerinde görülen sırasıyla 234 ve 227.5 nm'deki maksimum absorpsiyon C=O grubunun $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine aittir (Şekil 40). Sülfoniltiyooüre yapısında olan **1a** ve **1d** bileşiklerinde sülfoniltiyooüre $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini karakterize ve C=S grubunu ifade eden 254.5 ve 253 nm'deki bandların görülmeyip, 4-tiyazolidon halkasındaki C=O grubuna ait belirtilen bandların tespit edilmesi halkanın kapandığının spektroskopik kanıtı olmuştur.

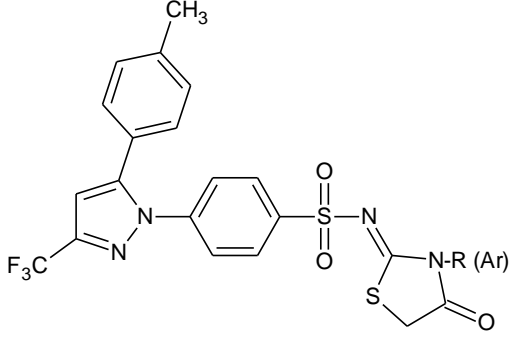
Ş.G.Küçükgüzel ve ark. (93, 94), sentezledikleri 4-tiyazolidon yapısındaki bileşiklerin UV spektrumlarında 220-225 nm'lerdeki değerlerin halka kapanması sonucu oluşan karbonil grubuna ait olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 38: **2a** ve **2d** bileşiklerinin UV spektrumları

UV analizi için alifatik ve elektron çeken grup bağlı fenil halkası süstitüenti taşıyan prototip olarak seçilen bileşiklerin maksimum absorpsanları da Tablo 12' de görülmektedir.

Tablo 12: **2a** ve **2d** Bileşiklerinin UV değerleri

Bileşik kodu		UV(ϵ) λ_{maks} , nm
2a	R = Etil	258.5 (39340) 234 (41370) 210.5 (52589)
2d	Ar = 4-nitrofenil	263.5(35251) 227.5(43016) 202.5(60502)

7.2.2. IR Bulguları:

Sentezlenen **2a-e** bileşiklerinin IR spektrumlarında sülfoniltiyöre grubuna ait N-H gerilme bandının kaybolması ve tiyazolidinonlara ait 1707-1749 cm⁻¹ gözlenen C=O gerilme bandının tespit edilmiş olması sülfoniltiyörelerden halka kapanmasının gerçekleştiğinin bir kanıtı olarak görülmektedir.

Rostom (69), 2006 yılında yaptığı çalışmada, N¹-süstitüe N³-[4-(3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3H-indeno[1,2-c]pirazol-2-il)-benzensülfonil]tiyöre yapısındaki bileşiklerin üzerinden hazırladığı tiyazolidonların C=O gerilme bandının 1720-1735 cm⁻¹ lerde, Faidallah ve ark. (55), 2002 yılında yaptığı çalışmada N¹-süstitüe N³-[p-(3-etoksikarbonil-4,5-dihidronafto[1,2-c]-pirazol-2-il)benzensülfonil] tiyöre yapısındaki sülfoniltiyörelerin siklizasyonundan elde ettikleri 4-tiyazolidonların C=O gerilme bandının 1728-1746 cm⁻¹lerde olduğunu belirtmişlerdir.

Ş.G.Küçükgül ve ark. (94), sentezledikleri 2-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aryl-4-tiyazolidinonların C=O gerilme bandını 1716-1738 cm⁻¹lerde gözlemlemişlerdir.

IR spektrumunda 1471-1616 cm⁻¹ bölgede aromatik halkanın C=C ve C=N gerilme bandları gözlenmiştir. Yapıda yer alan SO₂ grubuna ait asimetric ve simetric gerilme bantları ise 1327-1373 ve 1147-1236 cm⁻¹ aralığındadır.

Sülfonilimino-4-tiyazolidon yapısındaki **2a-e** bileşiklerinin tiyazolidon halkasından ileri gelen ve 1100-1150 cm⁻¹ aralığında (95) izlenmesi gereken C-N-C gerilme bantları 1122-1141 cm⁻¹ aralığında tespit edilmiştir.

Çalışmamızda sentezlenen **2a-e** bileşiklerinin IR spektrumunda gözlenen karakteristik bandları Tablo 13' de gösterilmiştir.

Tablo 13: 2a-e Bileşiklerinin IR bulguları

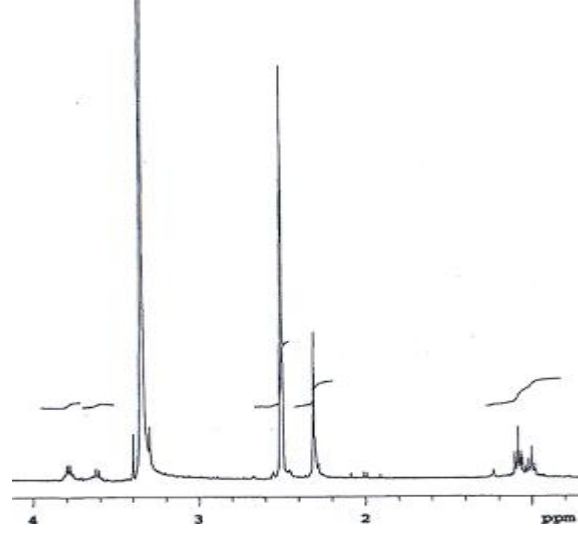
Bileşik	Aromatik C-H g.b.	Tiyazolidinon C=O g.b.	Aromatik C=C g.b.	SO ₂ g.b.	Halka içi C-N-C g.b.
2a	3080	1708	1597,1541,1500,1471	1334 1234	1087
2b	3061	1749	1614,1595,1519,1498	1373 1236	1087
2c	3064	1707	1597,1541,1496,1471	1336 1153	1084
2d	3076	1749	1614,1597,1525,1506	1348 1147	1082
2e	3074	1743	1616,1595,1508,1471	1327 1147	1082

7.2.3. ¹H-NMR Bulguları:

Çalışmamızda sentezlenen **2a-e** bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, mikrodalga yöntemine göre sentezlenen ve ¹H-NMR spektrumları CDCl₃ çözücüsünde alınan **2b**, **2d** ve **2e** maddelerinin tiyazolidon halkasında yer alan S-CH₂- protonları sırasıyla 4.05, 4.10 ve 4.08 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Klasik yöntemle sentezlenen ve ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ çözücüsünde alınan **2a** ve **2c** bileşiklerinin tiyazolidon halkasının 5 numaralı konumunda yer alan metilen (-CH₂-) protonları ise, **2c** bileşiğinde 4.96 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir.

Sülfonilimino-4-tiyazolidon yapısında olan etil sübstitüenti taşıyan **2a** bileşiğinde S-CH₂- protonları ise 3.61 ve 3.79 ppm'lerde iki protona karşılık gelen iki dublet olarak gözlenmektedir. Ayrıca, halka azotuna bağlı etil grubundaki metil

protonları (-N-CH₂-CH₃) 0.98-1.10 ppm'lerde multiplet şeklinde tespit edilmiştir. Bu bileşiğin geometrik izomeriye sahip olduğu düşünülmüştür. Sübstitüente bağlı N-CH₂- grubuna ait protonlar ise 3.30 ppm'de çözücü pikleri arasında yer almıştır.()



Şekil 39: 2a Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (1-4 ppm)

Al Saadi ve ark. (70), yaptıkları çalışmada elde ettikleri 2-[4-(3-Metil-4,5-dihidronafto[1,2-c]pirazol-2-il)benzenülfonilimin]-3-sübstitüetiyazolidin-4-on bileşiklerinin -S-CH₂- protonlarının 4.22-4.28 ppm aralığında singlet olarak sinyal verdiğini bildirmişlerdir.

Habib ve Hawash (96), 2-[(3-sübstitüe-4-oksotiyazolidin-2-iliden)hidrazon]-3-fenilkinozalin bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında 4.00-4.75 ppm aralığında singlet olarak sinyal verdiği görülen pikin tiyazolidon halkasındaki -S-CH₂- protonlarına ait olduğunu; Shih ve Ke (97), sentezledikleri 2-[(3-arilsydnon-4-ilmetlen)hidrazon]-3-fenil-tiyazolidin-4-on türevlerin ¹H-NMR spektrumlarında tiyazolidon halkasına ait -S-CH₂- protonlarını 4.01-4.04 ppm aralığında gözlemlediklerini bildirmişlerdir.

Ş.G. Küçükgül ve ark. ise, 2-[4-(4-metoksibenzoilamino)-benzoilhidrazon]-3-alkil-4-tiyazolidinonların -S-CH₂- protonlarının 3.95-4.09 ppm'de pik verdiklerini bildirmişlerdir (93). 2006 Yılında Ş.G. Küçükgül ve ark., 2-(2',4'-difluoro-4-hidroksibifenil-3-karbonilhidrazono)-3-alkil/aril-4-tiyazolidon türevleri sentezlemişler ve metilen protonunu 3.72-4.02 ppm'de tespit etmişlerdir (94).

Tatar ve ark. (98), sentezledikleri *N'*-[5-(4-sübstitüe benziliden)-3-alkil/aryl-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]izonikotinohidrazitlerin -S-CH₂- protonlarını 4.04-4.14 ppm' de tespit etmişlerdir.

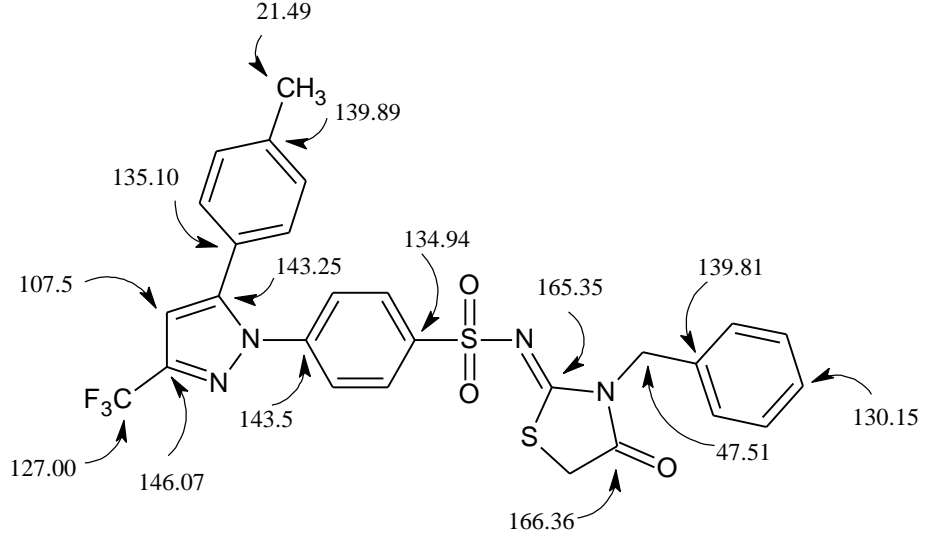
Sülfonilimino-4-tiyazolidon yapısındaki **2a-e** bileşiklerinde başlangıç maddesi olan Selekoksib'den ileri gelen -CH₃ protonları 2.31-2.38 ppm aralığında sinyal vermektedir. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen kimyasal kayma değerleri Tablo 14' de gösterilmiştir.

Tablo 14: **2a-e** Bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında gözlenen karakteristik protonlar ve kimyasal kayma değerleri

Bileşik	¹ H-NMR (ppm)			
	Ar/R	CH ₃ Protonu (ppm) (3H, t)	Aromatik Protonlar (ppm)	S-CH ₂ Protonu (ppm) (2H, s)
2a		2.31	7.16- 8.02 (9H, m)	3.61-3.79 (d,d)
2b		2.38	6.74- 7.83 (14H, m)	4.05
2c		2.32	7.22- 7.91 (14H, m)	4.96
2d		2.38	6.74- 8.32 (13H, m)	4.10
2e		2.38	6.74-7.85 (13H, m)	4.08

7.2.4. ^{13}C -NMR Bulguları

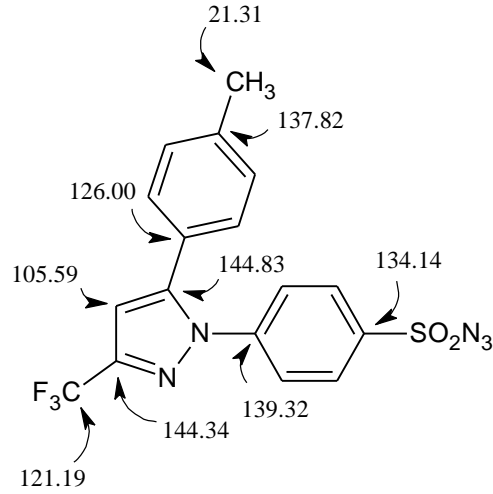
Sentezlenen tiyazolidon türevlerinden prototip olarak seçilen **2c** bileşiğinin DMSO- d_6 içinde alınan ve decoupled tekniğiyle uygulanan ^{13}C -NMR spektrumunda bileşiğin değerleri aşağıda gösterilmiştir.



^{13}C -NMR spektrumunda **2c** bileşiğinde tiyazolidon halkasının oluşumu, 165.35 ppm'de C=N halkaya ait 166.36 ppm'de C=O karbon atomlarının varlıkları ile kanıtlanmaktadır. Bekhit ve ark'ları (41), yaptıkları çalışmada sentezledikleri *N,N*-Dimetilaminometilen-4-[3-fenil-4-(3-(4-metilfenil)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)hidrazono metil]-1*H*-pirazol-1-il]benzenesülfonamid bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumunda halkaya ait C=O karbon atomunun 168.71 ppm'de, tiyazolidon C-2 karbon atomunun 163.53 ppm'de sinyal verdiğini bildirmişlerdir.

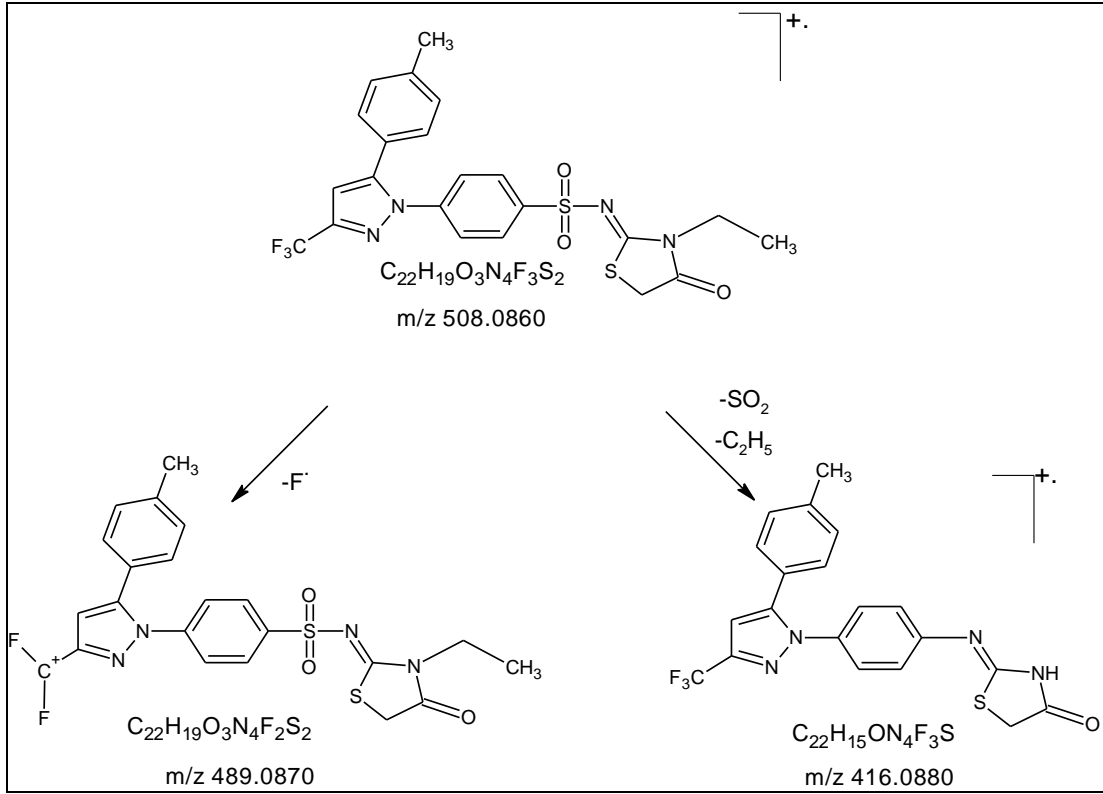
Bileşikteki tiyazolidon C-5 karbonundaki -S-CH₂- sinyali DMSO- d_6 çözücü pikinin 39.5-40.8 ppm'de verdiği yedili pik içerisine karışmasından dolayı ayrı bir sinyal olarak gözlenememiştir.

Jashim ve ark. (99), sentezledikleri selekoksib analoglarından 4-[5-(4-metilfenil)-3-trifluorometil-1*H*-pirazol-1-il]benzenesülfonil azid bileşiğinin ^{13}C -NMR da buldukları değerler aşağıda verilmektedir.



Buna göre **2c** bileşiğine ait ^{13}C -NMR bulguları değerlendirilerek tiyazolidon halkasının kapandığı, böylece ürünün saf olarak elde edildiği ispatlanmıştır.

7.2.5. Kütle Bulguları:



Şekil 40: **2a** Bileşiğinin parçalanma yolları

Şekil 40'da görülen **2a** bileşiğine ait bu parçaların kapalı formülleri yüksek rezolüsyonla alınan kütle spektrumunda görülen kapalı formüller ile aynıdır. Ayrıca molekül veya parça iyonların hesaplanan ve bulunan m/z değerleri arasındaki farkın 5 mmu'dan az olması ile parçaların varlığı tespit edilmiştir. Parçalanma yolunda görülen parçaların bu şekilde olduğu ispatlanmıştır.

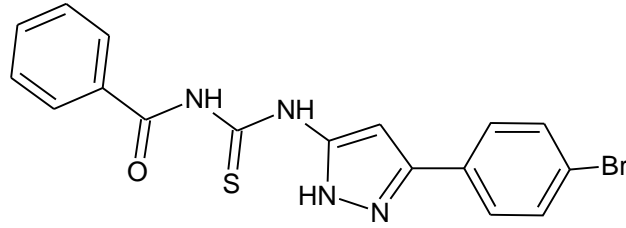
Hesaplanan Monoizotopik moleküler kütle	Bulunan Monoizotopik moleküler kütle	Kapalı formül
508.08506	508.0860	$C_{22}H_{19}O_3N_4F_3S_2$
489.0861	489.0870	$C_{22}H_{19}O_3N_4F_2S_2$
416.0910	416.0880	$C_{20}H_{15}ON_4F_3S$

7.3. Biyolojik Etkileri

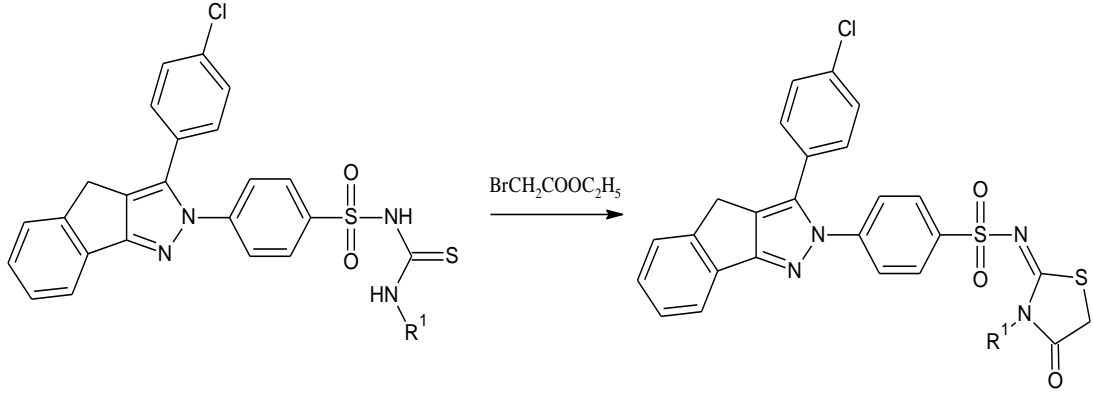
7.3.1. Antikanser Etkileri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar Selekoksisib'in baş ve boyun kanseri, hepatoselüler karsinom, kronik miyeloid lösemi gibi bir çok kanser türünde etkili olduğunu göstermektedir (17-24).

Pirazol yapıları da antikanser ajan olarak kullanılmaktadır. Nitulescu ve ark. (100) pirazol ve tiyöüre yapılarını birlikte taşıyan 12 yeni türev sentezlemişler ve sentezlenen bileşikler National Institutes of Health (NIH) Araştırma Merkezin'de 60 farklı tümör üzerinde çalışılmıştır. *N*-benzoil-*N'*-(3-(4-bromofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-tiyöüre bileşiğinin % 50'den fazla inhibisyon sağlaması SAR çalışmalarını beraberinde getirmiştir.



Ayrıca Rostom (69), *N*¹,*N*³-disübstitüe sülfoniltiyöüre türevlerini ve bunların etanollü ortamda sodyum asetat ve etil bromoasetat ile reaksiyonundan 3-sübstitüe-2-[4-(3-(4-klorofenil)-3a,4-dihidro-3*H*-indeno[1,2-c]pirazol-2-il)benzensülfonilimino]tiyazolidin-4-on bileşiklerini elde etmiş ve antitümör aktivitelerini araştırmış, birçok bileşiğin geniş antikanser etki gösterdiğini tespit etmiştir.



Bu bilgiler doğrultusunda selekoksisib üzerinden sentezlediğimiz sülfoniltiyooüre ve sülfonilimino-4-tiyazolidon yapısındaki bileşiklerden National Cancer Institute tarafından seçilen **1a** bileşiğinin antikanser aktivite çalışması yapılmıştır. Bileşiğin inhibitör etkileri in vitro ortamda tek dozda (10^{-5} M) incelenmiş, bunun için National Cancer Institute tarafından 9 kanser çeşidinden türeyen 60 farklı tümör üzerinde çalışılmıştır (Şekil 32). Bileşik **1a**'nın grafiği incelendiğinde melanoma MALME-3M ve akciğer kanseri NCI-H322M hücrelerinde önemli bir sitotoksositeye sahip olduğu görülmektedir. Büyüme yüzdesi % 30'un altındaki değerler için ileri doz aktivite çalışmaları yapılmaktadır. Ancak, **1a** bileşiği 10^{-5} M konsantrasyonda yeterli düzeyde inhibisyon sağlayamamıştır.

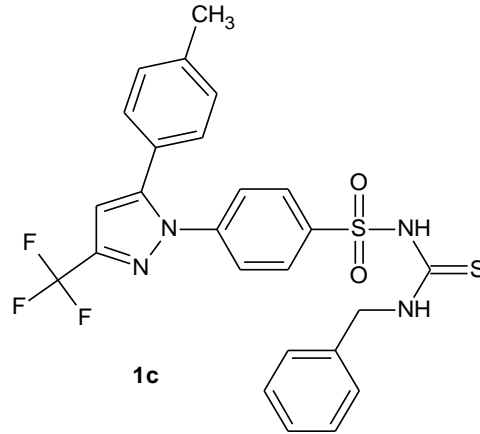
7.3.2. HCV NS5B Polimeraz Enzim İnhibisyon Etkileri

Hepatit-C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesine ait 1989 yılında tanımlanan dünya nüfusunu kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom ve kronik karaciğer hastalıkları ile tehdit eden önemli insan patojeni olan, günümüzde interferon- α ile kombine edilmiş ribavirin ile yapılan tedavisinde önemli yan etkiler görülen, insan sağlığı için ciddi boyutta büyük tehlike oluşturan, tedavisinde koruyucu bir aşı bulunmayan bir virüsdür. NS5B, RNA bağımlı bir RNA polimeraz olup, HCV'nin RNA replikasyonu için gerekli olan bir enzimdir.

Yapı-etki ilişkilerinde log P (partisyon katsayısı) önemli bir yer tutar. İlacın aktivitesi ile lipofilik karakteri yani log P değeri arasında korelasyon bulunan ilaç

grupları mevcuttur. Bir bileşimin hücreye girişini ve aktivitesini arttıran faktör anlamına da gelen log P birçok çalışmada yapı-etki açısından ışık tutar. Özellikle anti-HIV ajanlarının sentezi için yapılan çalışmalarda, lipofilit ve kimyasal yapı arasındaki ilişkiler önemli yer tutar (101). Çalışmamızda sentezlediğimiz bileşiklerin log P değerleri ALOG PS 2.102 log P/log S calculation software programı kullanılarak hesaplanmış ve Tablo 15’ de değerler verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon değerlerinin % 8.2-67.2 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Genel olarak bakıldığında, sülfoniltiyöre yapılarının sülfoniliminotiyazolidon yapılarına göre daha aktif olduğu görülmüştür. HCV NS5B’ye karşı 100 µM’da % 62.7 inhibisyon gösteren *N*-(benzilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il] benzensülfonamid (**1c**) bileşiğidir.



Ayrıca, selekoksib üzerinden sentezlenen sülfoniltiyöre bileşiminin süstitüent olarak trifluorometilfenil içeren **1e** ve bu bileşik üzerinden sentezlenmiş sülfoniliminotiyazolidon yapısında olan **2e** düşük inhibisyon sağladığı tespit edilmiştir. Kimyasal yapı ile biyolojik aktivite kıyaslandığında ise, log P değeri 5.32-5.35 arasındaki bileşiklerin aktivitelerinin diğerlerine oranla yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 15: Sentezlenen bileşiklerin log P değerleri

Bileşik	Log P
1a	4.24 (± 0.79)
1b	5.34 (± 0.94)
1c	5.32 (± 0.89)
1d	5.35 (± 0.94)
1e	6.24 (± 1.05)
2a	4.46 (± 0.89)
2c	5.50 (± 1.00)
2d	5.35 (± 0.96)
2e	6.21 (± 1.16)

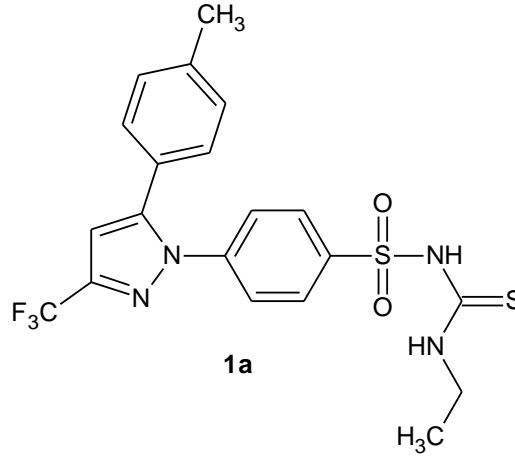
7.3.3. Bileşiklerin Antienflamatuvar Etkileri

Pirazol içeren bileşiklerin antienflamatuvar etkileri bilinmektedir. Faidallah ve ark.larının (55) dihidronaftopirazolilbenzensülfoniltiyöüre türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, bileşiklerin gastrik yan etki göstermeden antienflamatuvar aktiviteye sahip olması, sentezlediğimiz bileşiklerin antienflamatuvar aktivitesinin incelenmesinde bize ışık tutmuştur. Çalışmamızda selektif COX-2 enzim inhibitörü olan gastrik yan etki göstermeyen selekoksib üzerinden sülfoniltiyöüre ve bunların üzerinden sülsfoniliminotiyazolidon yapıları geliştirilmiştir.

Bileşiklerin karragenan ile oluşturulmuş sağ pençe enflamasyonu modeli ile belirlenen antienflamatuvar etkileri için 50, 100 ve 200 mg/kg olarak üç farklı doz kullanılmıştır. Referans ilaç olarak ise 25 mg/kg selekoksib kullanılmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, belli dozlarda ve belli zamanlarda yüksek inhibisyon sağlandığı görülmüştür (Bkz. Tablo 4).

Analjezik aktivite için referans olarak aspirin ve selekoksib kullanılmıştır. Kontrol grubu ile kıyaslandığında *N*-(etilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid (**1a**) (% 67.8) en etkili bileşik olarak tespit edilmiştir. Süstitüent olarak trifluorometilfenil içeren **1e** bileşiği

haricindeki, tüm bileşiklerde önemli oranda analjezik aktivite tespit edilmiştir (Bkz. Tablo 5).



COX-1 enzim inhibitörleri gastrik ülserasyona neden olurken, COX-2 enzim inhibitörlerinin gastrik yan etkileri bulunmamaktadır. COX-2 enzim inhibitörü olan, gastrik yan etkisi olmayan Selekoksisib'den sentezlediğimiz bileşiklerimizin gastrik ülserasyon çalışmaları sonucunda bileşiklerin hiçbirinin lezyona yol açmadığı tespit edilmiştir. Bu da bize selekoksisib yapısı üzerinden gerçekleştirilen moleküler modifikasyonda eklenen yan grupların belirtilen lezyonu yapmadığını göstermiştir.

Serbest radikaller patolojik ve fizyolojik olaylarda üretilirler. Potansiyel olarak toksik etkiye sahiptirler ve lipid peroksidaz formasyonu ile sonuçlanırlar. Lipid peroksidasyon sonucunda biyolojik membranların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişir ve makromoleküllere olduğu kadar membran bağımlı enzimler de zarar görürler. Lipid peroksidasyonu ile oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyona girmeleri sonucu MDA (malondialdehit) oluşur. Karsinojenik etkili MDA lipid peroksidasyonunun son ürünüdür. MDA doku, kan ve vücut sıvılarında ölçülerek lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla MDA düzeyini düşüren bileşiklerin antioksidan etkisinden söz edilebilir (102).

Kontrol grubu ile kıyaslandığında, **1a**, **2c** ve **2d** bileşiklerinin daha düşük lipid peroksidasyon değerine sahip olduğu saptanmıştır.

8. SONUÇ

Bu çalışmada, seçici COX-2 inhibitörü olarak nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar sınıfına giren ve son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli kanser türlerinde antitümör etkinliği bilinen Selekoksib'den hareketle kuru asetonlu ortamda susuz K_2CO_3 varlığında sübstitüe izotiyosiyanatların katımı ile *N*-(sübstitüekarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid bileşikleri [**1a-e**] sentezlenmiştir. Elde edilen sülfoniltiyöüre bileşiklerinin etil bromoasetat ile kuru sodyum asetat varlığında kuru etanolü ortamda reaksiyonu sonucu *N*-[(3-sübstitüe-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid türevleri [**2a-e**] sentezlenmiştir. İ.T.K. ve elementel analiz verileri ile saflığı kanıtlanan bileşiklerin yapı aydınlatılması UV, IR, 1H -NMR, EI-kütle spektroskopik bilgileri ile sağlanmıştır. Selekoksib üzerinden sentezlenen [**1a-e**] ve [**2a-e**] bileşikleri orijinal bileşikler olduğu literatür ve spektroskopik çalışmalar ile kanıtlanmıştır.

Sülfonamid grubu taşıyan Selekoksib üzerinden sentezlenen sülfoniltiyöüre bileşiklerinden prototip olarak seçilen **1a** ve **1d** etanolde alınan UV spektrumunda, sülfoniltiyöüre $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini karakterize ve C=S grubunu ifade eden 254.5 ve 253 nm'deki bandların görülmesi, selekoksib etken maddesinin IR spektrumunda görülen 3329 , 3223 cm^{-1} 'de asimetrik ve simetrik aromatik primer amin N-H gerilme bandlarının görülmeyip ve sekonder amide ait 3230-3360 cm^{-1} 'de N-H ve 1122-1134 cm^{-1} 'de sülfoniltiyöüre C=S grubunu ifade eden ait karakteristik bandların görülmesi, 1H -NMR spektrumunda selekoksib etken maddesinin 7.52 ppm'de görülen NH_2 protonlarına ait pikin CS-N-H protonları şeklinde 6.83-8.51 ppm'lerde ve SO_2N-H protonuna ait piklerin 9.08-10.75 ppm'lerde görülmesi [**1a-e**] bileşiklerinin oluştuğunu göstermiştir. Fenil sübstitüenti taşıyan **1b** bileşiğinin DMSO- d_6 çözücüsünde yapılan 1H -NMR spektrumunda 4.22 ppm'de bir protonluk bir pike rastlanması bileşiğin çözücü içinde tiyol formunu seçtiğini göstermiştir. Benzil sübstitüenti taşıyan **1c** bileşiğinin 1H -NMR spektrumunda $NH-CH_2$ - grubuna ait protonların, N-H protonunun CH_2 protonlarını ikiye böldüğü ve konformasyonel izomeri nedeniyle sülfonamid grubundaki rezonans sonucu oluşan kanonik yapının

dönmeyi sınırlandırması ile 4.33 ve 4.62 ppm’lerde iki protona tekabül eden iki dublet şeklinde görülmüştür. Prototip seçilen etil sübstitüenti taşıyan sülfoniltiyöre yapısında olan **1a** bileşiğinin kütle spektrumunda m/z 468.9678 moleküler iyon piki tespit edilmiştir.

Sülfoniltiyöre bileşikleri üzerinden sentezlenen sülfonilimino-4-tiyazolidon türevlerinden [**2a-e**]; **2a-c** bileşikleri su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 8-12 saat ısıtma, **2d-e** bileşikleri ise “Yeşil Kimya” olarak bilinen sentez yöntemi olan ev tipi mikrodalga fırın (270W) kullanılarak 10-15 dk. gibi kısa sürede sentezlenmiştir. Prototip olarak seçilen bileşik **2a ve 2d** UV spektrumlarında 234 ve 227.5 nm’lerde görülen maksimum absorpsiyonlar 4-tiyazolidon halkasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini ifade eden C=O grubunun karakterize etmektedir. Bu arada, sülfoniltiyöre bileşiklerinde görülen sülfoniltiyöre $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişini karakterize ve C=S grubunu ifade eden 254.5 ve 253 nm’deki bandların görülmemesi, halkanın oluştuğu sonucuna varılmıştır. [**2a-e**] Bileşiklerin IR spektrumlarında sülfoniltiyöre grubuna ait N-H gerilme bandının kaybolduğu, 1707-1749 cm^{-1} ’lerde 4-tiyazolidon halkasındaki C=O gruplarını ifade eden bandlar görülmüştür. Aynı bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında siklizasyon sonucu kenetlenme ürünlerinde var olan SO_2NH protonlarına ait sinyallerin kaybolması, 3.61 ve 3.79 ppm’lerde iki protona karşılık gelen iki dublet, halka azotuna bağlı etil grubundaki metil protonları (-N-CH₂-CH₃) 0.98-1.10 ppm’lerde multipler şeklinde tespit edilmesi, **2a** bileşiğinin geometrik izomeriye sahip olduğu düşünülmüştür. Prototip olarak seçilen **2c** bileşiğinin DMSO-*d*₆ çözücüsünde decoupled tekniği ile yapılan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda 165.35 ppm’de C=N , 166.36 ppm’de C=O karbon atomları tespit edilmesi 4-tiyazolidon halkasının oluştuğunu göstermiştir. Prototip olarak seçilen **2a** bileşiğinin HR-MS spektrumunda moleküler iyon piki ve parçalanma yolları sonucu oluşan parçaların hesaplanan ve bulunan m/z değerleri arasındaki farkın 5mmu az olması ile bileşiğin yapısı doğrulanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerden National Cancer Institute tarafından seçilen **1a** bileşiğinin antikanser aktivitesi 60 farklı tümör üzerinde 10^{-5} μ konsantrasyonda çalışılmış, belirtilen konsantrasyonda inhibisyon görülmemiştir. Melonoma MALME-3M ve akciğer kanseri NCI-H322M hücrelerinde önemli bir sitotoksosite

görülmüştür. Sülfoniltiyöre [**1a-e**] ve sülfonilimino-4-tiyazolidon bileşikleri Hepatit C NS5B polimeraz inhibisyon etkinlikleri UMDNJ-New Jersey Medical School'da Biyokimya ve Moleküler bölümünde çalışılmış, 100 µ konsantrasyonda % 8.2-67.2 arasında, en etkin bileşik % 67.2 değeri ile *N*-(benzilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid [**1c**] olarak tespit edilmiştir. İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında antienflamatuvar aktivite açısından, *N*-(etilkarbamotiyoil)-4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]benzensülfonamid (**1a**) (% 67.8) en etkili bileşik olarak, trifluorometilfenil içeren **1e** bileşiği haricindeki, tüm bileşiklerde önemli oranda analjezik aktivite, **1a**, **2c** ve **2e** bileşiklerinin daha düşük lipid peroksidasyon değerine sahip olduğu saptanmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Desai D, Sinha I, Null K, Wolter W, Suckow MA, King T, Amin S, Sinha R. (2010). Synthesis and anti-tumor properties of selenocoxib-1 against rat prostate adenocarcinoma cells. *Int J Cancer*, 127(1): 230-238.
2. Zhang JY, Wang Y, Dudkowski C, Yang D, Chang M, Yuan J, Paulson SK, Breau AP. (2000). Characterization of metabolites of Celecoxib in rabbits by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, 35(11): 1259-1270.
3. Akgün H, Balkan A, Bilgin A, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol D, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C. (2004). *Farmasötik Kimya*. Irmak Matbaası, Ankara, s. 603.
4. Oh ML. (2006). Synthesis of celecoxib via 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahed Lett*, 47: 7943–7946.
5. Satyanarayana U, Rao DS, Kumar YR, Babu JM, Kumar PR, Reddy JT. (2004). Isolation, synthesis and characterization of impurities in celecoxib, a COX-2 inhibitor. *J Pharm Biomed Anal*, 35(4): 951-957.
6. Paulson SK, Hribar JD, Liu NW, Hajdu E, Bible RH Jr, Piergies A, Karim A. (1999). Metabolism and excretion of [¹⁴C] celecoxib in healthy male volunteers. *Drug Metab Dispos*, 28(3): 308-314.
7. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, Weiner E, Verburg KM. (2007). Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*, 99(1): 91-98.
8. Wu T. (2006). Cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 32(1): 28-44.
9. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KLT, Evanson N, Tomsik J, Elton T, Simmons DL. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, 99: 13926-13931.

10. Botting R, Ayoub SS. (2005). COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *PLEFA*, 72(2): 85-87.
11. Flower RJ. (2003). The Development of COX-2 Inhibitors. *Nature rev*, 2: 179-191.
12. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*, 116(1): 4-15.
13. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, Gildehaus D, Miyashiro JM, Penning TD, Seibert K, Isakson PC, Stallings WC. (1996). Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature*, 384(6610): 644-648.
14. İnce AT, Övünç O. (2005). Cyclooxygenase-2 ve karsinogenez. *Güncel Gastroenterol*, 9/1: 70-77.
15. Kam PCA, SeeU-L. (2000). Cyclooxygenase isoenzymes: Physiological and pharmacological role. *Anesthesia*, 55: 442-449.
16. Cervello M, Montalto G. (2006). Cyclooxygenases in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 12(38): 5113-5121.
17. Pozzi A, Yan X, Macias-Perez I, Wei S, Hata AN, Breyer RM, Morrow JD, Capdevila JH. (2004). Colon carcinoma cell growth is associated with prostaglandin E2/EP4 receptor-evoked ERK activation. *J Biol Chem*, 279(28): 29797-29804.
18. Dermond O, Rüegg C. (2001). Inhibition of tumor angiogenesis by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Emerging mechanisms and therapeutic perspectives. *Drug Resist Updat*, 4(5): 314-321.
19. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: Mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*, 94(4): 252-266.

20. Fosslien E. (2000). Biochemistry of cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors and molecular pathology of COX-2 in neoplasia. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 37(5): 431-502.
21. Zweifel BS, Davis TW, Ornberg RL, Masferrer JL. (2002). Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res*, 62(22): 6706-6711.
22. Leng J, Han C, Demetris AJ, Michalopoulos GK, Wu T. (2003). Cyclooxygenase-2 promotes hepatocellular carcinoma cell growth through Akt activation: Evidence for Akt inhibition in Celecoxib-induced apoptosis. *Hepatology*, 38(3): 756-768.
23. Vital-Reyes V, Rodríguez-Burford C, Chhieng DC, Oelschlager DK, Reyes-Fuentes A, Barnes M, Grizzle WE. (2006). Celecoxib inhibits cellular growth, decreases Ki-67 expression and modifies apoptosis in ovarian cancer cell lines. *Arch Med Res*, 37(6): 689-695.
24. Subhashini J, Mahipal SV, Reddanna P. (2005). Anti-proliferative and apoptotic effects of celecoxib on human chronic myeloid leukemia in vitro. *Cancer Lett*, 224(1): 31-43.
25. Liu H, Huang P, Xu X, Liu J, Guo C. (2008). Anticancer effect of celecoxib via COX-2 dependent and independent mechanisms in human gastric cancers cells. *Dig Dis Sci*, 54(7): 1418-1424.
26. Zhu J, Song X, Lin HP, Young DC, Yan S, Marquez VE, Chen CS. (2002). Using cyclooxygenase-2 inhibitors as molecular platforms to develop a new class of apoptosis-inducing agents. *J Natl Cancer Inst*, 94(23):1745-1757.
27. Nielsen SU, Bassendine MF, Burt AD, Bevitt DJ, Toms GL. (2004). Characterization of the genome and structural proteins of hepatitis C virus resolved from infected human liver. *J Gen Virol*, 85(6): 1497-1507.
28. Shimakami T, Honda M, Kusakawa T, Murata T, Shimotohno K, Kaneko S, Murakami S. (2006). Effect of hepatitis C virus (HCV) NS5B-nucleolin interaction on HCV replication with HCV subgenomic replicon. *J Virol*, 80(7): 3332-3340.

29. He LF, Alling D, Popkin T, Shapiro M, Alter HJ, Purcell RH. (1987). Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. *J Infect Dis*, 156(4): 636-640.
30. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. (2009). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 49(4): 1335-1374.
31. Rostom SA, Shalaby MA, El-Demellawy MA. (2003). Polysubstituted pyrazoles, part 5. Synthesis of new 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid hydrazide analogs and some derived ring systems. A novel class of potential antitumor and anti-HCV agents. *Eur J Med Chem*, 38(11-12): 959-974.
32. Okamoto M, Sakai M, Goto Y, Salim MT, Baba C, Goto K, Watashi K, Shimotohno K, Baba M. (2009). Anti-bovine viral diarrhoea virus and hepatitis C virus activity of the cyclooxygenase inhibitor SC-560. *Antivir Chem & Chemother*, 20(1): 47-54.
33. Riyadh SM, Farghaly TA, Abdallah MA, Abdalla MM, Abd El-Aziz MR. (2010). New pyrazoles incorporating pyrazolylpyrazole moiety: Synthesis, anti-HCV and antitumor activity. *Eur J Med Chem*, 45(3): 1042-1050.
34. Popovici-Muller J, Shipps Jr. GW, Rosner KE, Deng Y, Wang T, Curran PJ, Brown MA, Siddiqui MA, Cooper AB, Duca J, Cable M, Girijavallabhan V. (2009). Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine-based inhibitors of HCV polymerase. *Bioorg & Med Chem*, 19: 6331-6336.
35. Farghaly TA, Abass IM, Abdalla MM, Mahgoub ROA. (2011). Synthesis and pharmacological activities of fused pyrimidinones. *World J Chem*, 6(1): 8-18.
36. Maksumov AG, Dzhuraev AD, Kilichov G, Nikbaev AT. (1986). Antiinflammatory activity of some pyrazole derivatives. *Pharmaceut Chem J*, 20(3): 174-175.
37. Tewari AK, Srivastava P, Singh VP, Singh A, Goel RK, Mohan CG. (2010). Novel anti-inflammatory agents based on pyrazole based dimeric compounds; design, synthesis, docking and in vivo activity. *Chem Pharm Bull*, 58(5): 634-638.

38. Bekhit AA, Fahmy HT. (2003). Design and synthesis of some substituted 1*H*-pyrazolyl-oxazolidines or 1*H*-pyrazolyl-thiazolidines as anti-inflammatory-antimicrobial agents. *Arch Pharm Med Chem*, 336(2): 111-118.
39. Bekhit AA, Ashour HM, Guemei AA. (2005). Novel pyrazole derivatives as potential promising anti-inflammatory antimicrobial agents. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 338(4): 167-174.
40. Amir M, Kumar S. (2005). Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of 3,5-dimethyl pyrazoles, 3-methylpyrazol-5-ones and 3,5-disubstituted pyrazolines. *Ind J Chem*, 44B: 2532-2537.
41. Bekhit AA, Ashour H M A, Ghany Y S A, El-Din A. Bekhit A, Baraka A. (2008). Synthesis and biological evaluation of some thiazolyl and thiadiazolyl derivatives of 1*H*-pyrazoles as antiinflammatory antimicrobial agents. *Eur J Med.Chem*, 43: 456-463.
42. Arunkumar S, Ilango K, Manikandan RS, Ramalakshmi N. (2009). Synthesis and anti-inflammatory activity of some novel pyrazole derivatives of gallic acid. *E-J Chem*, 6(1): 123-128.
43. Tewari AK, Mishra A. (2001). Synthesis and anti-inflammatory activities of N^4, N^5 -disubstituted-3-methyl- *H*-pyrazolo[3,4-*c*]pyridazines. *Bioorg Med Chem*, 9(3): 715-718.
44. Hussain S, Kaushik D, Sharma M. (2010). Synthesis and biological evaluation of some new 1-substituted-3,5-dimethyl-4-[(substituted phenyl)diazenyl]pyrazole derivatives. *Am-Eurasian J Sci Res*, 5(4): 257-263.
45. Youssef AM, Neeland EG, Villanueva EB, White MS, El-Ashmawy IM, Patrick B, Klegeris A, Abd-El-Aziz AS. (2010). Synthesis and biological evaluation of novel pyrazole compounds. *Bioorg Med Chem*, 18(15): 5685-5696.
46. Gedye RN, Smith FE, Westaway KC. (1987). The rapid synthesis of organic compounds microwave ovens. *Can J Chem*, 66: 17-26.

47. Bodgal D. (2006). Microwave-assisted organic synthesis: One hundred reactions procedures. 1st ed, Elsevier, Netherlands, 25(3): 23-32.
48. Aydın S. (2010). Mikrodalga Yöntemi ile Flurbiprofen'den Hareketle Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Etkileri. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. ŞG Küçükgül).
49. Kurzer F. (1951). Sulfonylureas and sulfonylthioureas. *Chem Rev*, 50: 1-46.
50. Arrington DE, Gutierrez D. (1998). Synthesis of *N*-Alkyl-*N*-{[(triphenylphosphoranylidene)-amino]Sulfonyl}thioureas from ethyl *N*-Alkyl-*N*'-{[(triphenylphosphoranylidene)-amino]Sulfonyl}carbamimidothioates. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 133: 95-101.
51. Englert HC, Gerlach U, Goegelein H, Hartung J, Heitsch H, Mania D, Scheidler S. (2001). Cardioselective $K_{(ATP)}$ channel blockers derived from a new series of m-anisamidoethylbenzenesulfonylthioureas. *J Med Chem*, 44(7): 1085-1098.
52. Faidallah HM, Albar HA, Mohamad Makki SI, Sharshira EM. (2002). Synthesis of novel cyclic benzenesulfonylurea and thiourea derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 177: 685-693.
53. Masereel B, Lambert DM, Dogné JM, Poupaert JH, Delarge J. (1997). Anticonvulsant activity of pyrid-3-yl-sulfonyl ureas and thioureas. *Epilepsia*, 38(3): 334-337.
54. Farrar NS, Chambers NJ, Carlsson AR, Denyer G, Johnston GA. (2001). Effect of a series of novel sulphonylthioureas on glucose tolerance in the obese *fa/fa* Zucker rat. *Clin Exp Pharm Phys*, 28(5-6): 386-391.
55. Faidallah HM, Basaif SA, Sharshira EM, Abd El-Kader A-Ba-Oum (2002). Synthesis of *N*¹-Substituted-*N*³-[*p*-(3-Ethoxycarbonyl-4,5-dihydronaphtho[1,2-*c*]pyrazol-2-yl)benzenesulfonyl]urea and thiourea derivatives. Class of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 177: 671-683.

56. Tanrıver K. (2010). Bazı Siklopropankarbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İ. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. Z Cesur).
57. Ur F. (2001). Yeni 6-metilimidazo[2,1-b]tiyazol-5-karbohidrazid Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. İ. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. N Cesur).
58. Habib NS, Khalil MA. (1984). Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolone derivatives. *J Pharm Sci*, 73(7): 982-985.
59. El-Feky SAH. (1993). Synthesis and anticonvulsant properties of some novel quinazolinone thiazolidine and 4-thiazolidone derivatives. *Pharmazie*, 48(12): 894-896.
60. Ergenç N, Çapan G. (1994). Synthesis and anticonvulsant activity of new 4-thiazolidone and 4-thiazoline derivatives. *Farmaco*, 49(2): 133-135.
61. Karali N, Gürsoy A. (1994). Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiosemicarbazone and 4-thiazolidone derivatives bearing an isatin moiety. *Farmaco*, 49(12): 819-822.
62. Ulusoy N, Ergenç N, Ekinçi AC, Özer H. (1996). Synthesis and anticonvulsant activity of some new arylidenehydrazides and 4-thiazolidinones. *Monatsh Chem Chem Monthly*, 127: 1197-1202.
63. El-Tombary AA. (1997). Synthesis, uterotrophic, and antiuterotrophic activities of some estradiol derivatives containing thiadiazole, thiazoline, and thiazolidinone moieties. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 330: 295-302.
64. Hassan HY, El-Koussi NA, Farghaly ZS. (1998). Synthesis and antimicrobial activity of pyridines bearing thiazoline and thiazolidinone moieties. *Chem Pharm Bull*, 46(5): 863-866.
65. Karalı N, Terzioğlu N, Gürsoy A. (1998). Synthesis and structure-activity relationships of 3-hydrazono-1H-2-indolinones with antituberculosis activity. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 48(II): 758-763.

66. Ergenç N, Çapan G, Günay NS, Özkırımlı S, Güngör M, Özbey S, Kendi E. (1999). Synthesis and hypnotic activity of new 4-thiazolidinone and 2-thioxo-4,5-imidazolidinedione derivatives. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 332: 343-347.
67. Habib NS, Fahmy S, El-Khawass SM, Aziem TA. (2000). Novel thiazolinyl, thiazolidinonyl, thiadiazolyl and oxadiazolyl-benzotriazole derivatives with potential antiinflammatory activity and minimum ulcerogenic effect. *Pharmazie*, 55(12): 900-906.
68. Ramachandran R, Rani M, Kabilan S. (2009). Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-[(2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)hydrazono]-1,3-thiazolidin-4-ones as a new class of antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 19(10): 2819-2823.
69. Rostom SA. (2006). Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem*, 14(19): 6475-6485.
70. Al-Saadi MS, Rostom SA, Faidallah HM. (2008). 3-methyl-2-(4-substituted phenyl)-4,5-dihydronaphtho[1,2-c]-pyrazoles: synthesis and in-vitro biological evaluation as antitumour agents. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 341(3): 181-190.
71. Monga M, Sausville EA. (2002). Developmental Therapeutics Program at the NCI: Molecular target and drug discovery process. *Leukemia*, 16: 520-526.
72. Boyd MR, Paul KD. (1995). Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev Res*, 34: 91-109.
73. Yamori T, Matsunaga A, Sato S, Yamazaki K, Komi A, Ishizu K, Mita I, Edatsugi H, Matsuba Y, Takezawa K, Nakanishi O, Kohno H, Nakajima Y, Komatsu H, Andoh T, Tsuruo T. (1999). Potent antitumor activity of MS-247, a novel DNA minor groove Binder, evaluated by an in vitro and in vivo human cancer cell line panel. *Cancer Res*, 59: 4042-4049.

74. Weinstein JN, Myers TG, O'Connor PM., Friend SH, Fornace AJ, Kohn KW, Fojo T, Bates SE, Rubinstein LV, Anderson NL, Buolamwini JK, Van Osdol WW, Monks AP, Scudiero DA, Sausville E.A, Zaharevitz DW, Bunow B, Viswanadhan VN, Johnson GS, Wittes RE, Paul KD. (1997). An information-intensive approach to the molecular pharmacology of cancer. *Sci*, 275: 343-349.
75. Takimoto CH. (2003). Anticancer drug development at the US national cancer institute. *Cancer Chemother Pharmacol*, 52(1): 29-33.
76. Holbeck SL. (2004). Update NCI in vitro drug screen utilities. *Eur J Med Chem*, 40: 785-793.
77. Kaushik-Basu N, Bopda-Waffo A, Talele TT, Basu A, Chen Y, Küçükgülzel ŞG. (2008). 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors. *Front Biosci*, 13: 3857-3868.
78. Koster R, Anderson R, De Beer EJ. (1959). Acetic acid for analgesic screening. *Fed Proc*, 18: 412-417.
79. Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S, Watanabe M, Ohuchi K. (1985). Actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med*, 51: 325-331.
80. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for Lipid Peroxides in Animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 85: 351-358.
81. Jammal S, Smith JC. (1985). Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart. *Toxicol Appl Pharmacol*, 80: 33-42.
82. Rollas S. (1983). Bazı 1-aroil-4-alkil/aryl tiyosemikarbazitler. *Doğa Bilim Dergisi*, Tıp: Cilt 7.
83. Küçükgülzel İ, Rollas S, Ülgen M. (1994). Synthesis and characterizations of some thiourea derivatives from 1,2,4-triazoline-3-thiones. *J Pharm Univ Mar*, 10(1): 17-25

84. Jiménez Blanco JL, Barria CS, Benito JM, Ortiz Mellet C, Fuentes J, Gonzales FS, García Fernández JM . (1999). A Practical amine-free synthesis of symmetric ureas and thioureas by self-condensation of iso(thio)cyanates. *Synthesis*, 11: 1907-1914.
85. Kömürçü ŞG, Rollas S, Ülgen M, Gorrod JW, Çevikbaş A. (1995). Evaluation of some arylhydrazones of p-aminobenzoic acid hydrazide as antimicrobial agents and their in vitro hepatic microsomal metabolism. *Boll Chim Farm*, 134(7): 375-379.
86. Faidallah HM, Al-Saadi MS, Rostom SAF, Fahmy HTY. (2007). Synthesis of some sulfonamides, disubstituted sulfonylureas or thioureas and some structurally related variants. A class of promising antitumor agents. *Med Chem Res*, 16: 300–318.
87. Çıkla P, Küçükgül ŞG, Küçükgül İ, Rollas S, De Clercq E, Pannecouque C, Andrei G, Snoeck R, Şahin F, Bayrak ÖF. (2010). Synthesis and evaluation of antiviral, antitubercular and anticancer activities of some novel thioureas derived from 4-aminobenzohydrazide hydrazones. *Mar Phar J*, 14: 13-20.
88. Chern JW, Leu YL, Wang SS, Jou R, Lee CF, Tsou PC, Hsu SC, Liaw YC, Lin HM. (1997). Synthesis and cytotoxic evaluation of substituted sulfonyl-N-hydroxyguanidine derivatives as potential antitumor agents. *J Med Chem*, 40(14): 2276-2286.
89. Rutavichyus A, Valiulene S, Kuodis Z. (1995). Isomerism of hydrazones of (2-benzothiazolylthio)- and (2-benzoxazolylthio)acetic acids. *Chem Heterocycl Comp*, 31(5): 629-633.
90. Rutavichyus A, Valiulene S, Kuodis Z. (2000). Synthesis and structure of hydrazones obtained from hydrazides of [5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]acetic or 2-[5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-ylthio]propionic acids. *Chem Heterocycl Comp*, 36(7): 851-856.
91. Ergenç N, Gürsoy A, Ateş Ö. (1999). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. 5. Baskı, İstanbul, s. 411-418.
92. Mavandadi F, Pilotti A. (2006). The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery. *DDT*, 11: 165-174.

93. Küçükgülzel ŞG, Oruç EE, Rollas S, Şahin F, Özbek A. (2002). Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1,3,4-oxadiazoles and some related compounds. *Eur J Med Chem*, 37(3): 197-206.
94. Küçükgülzel ŞG, Kocatepe A, De Clercq E, Şahin F, Güllüce M. (2006). Synthesis and biological activity of 4-thiazolidinones, thiosemicarbazides derived from diflunisal hydrazide. *Eur J Med Chem*, 41(3): 353-359.
95. Erdik E. (2007). Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler. 4. baskı, Gazi Kitabevi, Ankara, s. 118-119.
96. Habib NS, el-Hawash SA. (1997). Synthesis and antimicrobial testing of thiazoliny-, thiazolidinonyl-quinoxalines and 1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines. *Pharmazie*, 52(8): 594-598.
97. Shih MH, Ke FY. (2004). Syntheses and evaluation of antioxidant activity of sydnonyl substituted thiazolidinone and thiazoline derivatives. *Bioorg Med Chem*, 12(17): 4633-4643.
98. Tatar E, Küçükgülzel İ, Küçükgülzel ŞG, Yılmaz-Demircan F, De Clercq E, Andrei G, Snoeck R, Pannecouque C, Şahin F, Bayrak OF. (2010). Synthesis, anti-tuberculosis and antiviral activity of novel 2-isonicotinoylhydrazono-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Int J Drug Design & Disc*, 1(1):19-32.
99. Jashim Uddin Md, Praveen Rao P.N, Knaus Edward E. (2003). Design and synthesis of novel Celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors: Replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide bioisostere. *Bioorg Med Chem*, (11): 5273-5280.
100. Nitulescu GM, Draghici C, Missir AV. (2010). Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *Eur J Med Chem*, 45: 4914-4919.
101. Ravichandran V, Jain PK, Mourya VK, Agrawal RK. (2007). QSAR study on some arylsulfonamides as anti-HIV agents. *Med Chem Res*, 16: 342-351.

102. Kunimoto F, Morita T, Ogawa R. (1987). Inhibition of lipid peroxidation improves survival rate of endotoxemic rats. *Circ Shock*, 21: 15-22

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	İnci	Soyadı	Coşkun
Doğum Yeri	Karabük	Doğum Tarihi	02.07.1985
Uyruğu	T.C.	Tel	05066026625
E-mail	coskun.inci@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	-	
Yüksek Lisans	Marmara Üni. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya A.B.D.	-
Lisans	İstanbul Üni. Mühendislik Fak. Kimya Bölümü	2008
Lise	75.Yıl Karabük Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			
2.			
3.			

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok İyi	İyi	Çok İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
KPDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	73.75							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	90.101	88.317	86.345
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 03-03-2011
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2011/A-17
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Fare
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Balb-c
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 155
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : En az 8 haftalık, 25-30g.

Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. Gökür AKTAY'ın yürütücüsü olduğu "Selekoksib benzeri moleküllerde farmakoforik grup eklenmesinin antienflamatuvar ve analjezik etkide yaptığı değişiklikler" isimli 2011/A-17 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geöen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr. Yusuf TÜRKÖZ Başkan 	Doç.Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard. 	Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Raportör katılmadı
Prof.Dr. Ahmet KIZILAY Üye 	Prof.Dr. Selim DOĞANAY Üye 	Yrd.Doc.Dr. M.Arif ALADAĐ Üye
Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĐ Üye 	Salih AVCI Sivil Üye 	