



**AROMATAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ
OLARAK YENİ TRİAZOL
TÜREVLERİNİN TASARIMI VE SENTEZİ**

Abdullah ÇELİK

Eskişehir 2025

AROMATAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ TRIAZOL
TÜREVLERİNİN TASARIMI VE SENTEZİ

Abdullah ÇELİK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Abdullah ÇELİK'in "Aromataz Enzim İnhibitörü Olarak Yeni Triazol Türevlerinin Tasarımı ve Sentezi" başlıklı tezi 25/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Ana Bilim dalında Yüksek Lisans Yeterlik tezi olarak kabul edilmiştir.

		<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Danışman)	:		
Üye	:		
Üye	:		
Üye	:		
Üye	:		

.....
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

AROMATAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI VE SENTEZİ

Abdullah ÇELİK

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Doç. Dr., Ulviye ACAR ÇEVİK

Bu tez çalışmasında, meme kanseri tedavisinde potansiyel kullanım amacıyla yeni triazol türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. 2,4-diflorofenil grubu taşıyan 1,2,4-triazol türevi bileşikler (**3a–3r**), iki adımlı organik sentez yöntemleriyle elde edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin kanser karşıtı etkileri MCF-7 ve L929 hücre dizilerinde MTT testi ile değerlendirilmiş, bazı türevlerin (**3d, 3h, 3k, 3n**) seçici sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin aromataz enzimine karşı inhibitör etkileri belirlenmiş ve Letrozol ile karşılaştırılmıştır. En yüksek inhibitör etkiyi gösteren bileşiklerin aromataz enziminin aktif bölgesiyle etkileşimleri moleküler doking yöntemiyle incelenmiş, bağlanma enerjileri ve amino asit etkileşimleri ortaya konmuştur. Son olarak, öncü bileşiklerin ADMET profilleri değerlendirilerek farmakokinetik özellikleri analiz edilmiştir. Bulgular, seçilen triazol türevlerinin aromataz enzim inhibitörü olarak kullanılabilecek yeni molekül adayları olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Triazol, Aromataz, Moleküler Doking, Meme Kanseri

ABSTRACT

DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW TRIAZOL DERIVATIVES AS AROMATASE ENZYME INHIBITORS

Abdullah ÇELİK

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School of Anadolu University, June 2024

Supervisor: Associate Professor, Ulviye ACAR ÇEVİK

In this thesis, novel triazole derivatives were designed and synthesized for potential application in the treatment of breast cancer. A series of 1,2,4-triazole compounds bearing a 2,4-difluorophenyl moiety (**3a–3r**) were obtained through a two-step organic synthesis process. The anticancer activities of the synthesized compounds were evaluated using the MTT assay on MCF-7 and L929 cell lines, and some derivatives (**3d**, **3h**, **3k**, **3n**) exhibited selective cytotoxic activity. Inhibitory effects of these compounds against the aromatase enzyme were determined and compared with Letrozole. Molecular docking studies were performed to investigate the interactions of the most active compounds with the active site of the aromatase enzyme, revealing their binding energies and amino acid interactions. Finally, the ADMET profiles of the lead compounds were assessed to analyze their pharmacokinetic properties. The findings suggest that the selected triazole derivatives may serve as promising novel candidates for aromatase enzyme inhibition in breast cancer therapy.

Keywords: Triazole, Aromatase, Molecular Docking, Breast Cancer

25/06/2025

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “Bilimsel İntihal Tespit Programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Abdullah ÇELİK

TEŞEKKÜR

Haziran/2025

Lisans ve yüksek lisans eğitimim süresince desteğini daima yanımda hissettiğim, akademik duruşu, bilgi birikimi ve çalışmalarıyla bana her zaman ilham kaynağı olan; yaşamımın her döneminde bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, dinleyerek anlayan ve kıymetli rehberliğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK'e en derin saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca attığım her adımda, aldığım her kararda desteğini ve dualarını yanımda hissettiğim; sevincimi de hüznümü de birlikte paylaştığım, böyle güçlü ve sevgi dolu bir annenin evladı olmaktan her zaman gurur duyduğum sevgili annem Mehtap ÇELİK'e sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren her anımı güzelleştiren, anlayışıyla ve sevgisiyle bu dünyadaki en büyük şansım olduğunu her gün bana hissettiren, yaşam sevincim, gönlümün en kıymetlisi, canımdan çok sevdiğim Dr. Öykü UYGUR'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tez sürecimde heyecanımı ve yükümü benimle birlikte omuzlayan; bilgi, zaman ve emekleriyle desteğini daima hissettiren, her arayışında içtenlikle yardımcı olan kıymetli meslektaşlarım ve dostlarım Ecz. Abdüllatif KARAKAYA, Ecz. Emine Rana BAĞCI ve Ecz. İrem ARAL'a gönülden teşekkür ederim.

Ve son olarak... Varlığıyla sadece fiziksel değil, ruhsal anlamda da desteğin ispatı olan; tatlılığıyla yorgunluğumu unutturan, beni sakinleştiren, neşe kaynağım, sevgili kızım, canım kedim Miriş'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

25/06/2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

“Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde, verilerin analizinde Etik Kurul İzni’ne gerek yoktur.”

Abdullah ÇELİK

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

“Bu tez çalışmasının hazırlanması, yürütülmesi, verilerin analizi vb. aşamalarının herhangi birinde üretken yapay zekâ programlarından yararlanmadığımı beyan ederim.”

Abdullah ÇELİK



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	vii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	viii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Kanser	1
1.2 Meme Kanseri	3
1.2.1 Meme kanserinde risk faktörleri.....	3
1.2.2 Meme kanserinde östrojenin rolü	5
1.2.3 Meme kanserinde aromataz enziminin rolü.....	7
1.2.3.1 Aromataz enziminin mekanizması	8
1.3 Aromataz İnhibitörleri	9
1.3.1 Steroidal aromataz inhibitörleri.....	9
1.3.2 Nonsteroidal aromataz inhibitörleri	10
1.3.3 Aromataz inhibitörlerinin yan etkileri.....	11
1.3.4 Aromataz inhibitörlerine direnç.....	11
1.4 Triazol Yapısına Sahip Aromataz İnhibitörlerinin Klinik Kullanımı ve Avantajları.....	12
1.4.1 Avantajlar	12
1.4.2 Dezavantajlar	12

1.4.3 Yeni molekül araştırmaları	12
2 KAYNAK BİLGİSİ	13
2.1 Triazol Halkası	13
2.1.1 Genel özellikleri	13
2.1.2 Tautomerik karakteri	13
2.1.3 Fizikokimyasal özellikleri	14
2.1.3.1 Triazollerin dipol momentleri.....	14
2.1.3.2 Asitlik-Bazlık.....	15
2.1.3.3 Hidrojen bağı kabul edicilik gücü.....	15
2.1.3.4 LogP	16
2.1.4 Elektronik yapı.....	16
2.1.5 Triazol molekülünün biyolojik aktivitesi.....	17
Kaynak: Sharma vd., 2023; Guan vd., 2024.....	18
2.1.6 Triazollerin genel sentez yöntemleri	18
2.1.6.1 Azot kaynağı olarak Trimetilsilil azid	18
2.1.6.2 Azot kaynağı olarak hidrazon.....	18
2.1.6.3 Azot kaynağı olarak hidrazin	19
2.1.6.4 Azot kaynağı olarak hidrazon ve amin.....	19
2.1.6.5 Azot kaynağı olarak aril diazonyum tuzu	20
2.1.6.6 4-Sübstitüe türevlerin sentezi.....	20
2.1.6.7 3,4-Disübstitüe türevlerin sentezi.....	20
2.1.6.8 1,3,5-Trisübstitüe türevlerin sentezi.....	21
2.1.6.9 3,4,5-Trisübstitüe türevler	22
2.1.6.10 Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi	22
2.1.6.11 Bakır/Rutenyum katalizli azür-alkin siklokatılma reaksiyonları.....	23
2.1.6.12 β -Keto esterler ile alkil azürlerin tepkimesiyle trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi.....	23

2.1.6.13 Karboksilli asit ve hidrazinofitalazein aracılığıyla triazol sentezi	24
2.1.6.14 Benzil azidin aracılığıyla triazol sentezi.....	24
2.1.7 Antikanser aktivite çalışmalarına konu olmuş triazol türevleri.....	25
3 GEREÇLER.....	38
3.1 Kullanılan Maddeler.....	38
3.2 Kullanılan Cihazlar.....	40
4 YÖNTEMLER	41
4.1 Sentez Çalışmaları.....	41
4.1.1. 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol (2) sentezi.....	41
4.1.2 Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3r).....	41
4.2 İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	42
4.3 Erime Noktalarının Tespiti	42
4.4 ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	42
4.5 ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	42
4.6 Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	43
4.6.1 Hücrelerin çoğaltılması	43
4.6.2 Hücrelerin flasklara ekilmesi.....	43
4.6.3 MTT Sitotoksosite testinin uygulanması.....	43
4.7 Aromataz İnhibisyon Çalışmaları	44
4.8 Moleküler Doking Çalışmaları	44
4.8.1 Reseptör seçimi	44
4.8.2 Kenetleme programı ve parametre tercihleri.....	45
4.8.3 Kenetleme protokolü	45
4.9 ADMET Çalışmaları.....	46
5 BULGULAR VE TARTIŞMALAR	47
5.1 Sentez Çalışmaları.....	47
5.1.1. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1- etanol bileşiğinin (2) sentez mekanizması	47
5.1.2 Hedef bileşiklerin sentez mekanizması (3a-3r)	48

5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	83
5.3 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	83
5.4 Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	84
5.5 Aromataz İnhibisyon Deneyi.....	86
5.6 Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi	86
5.6.1 Bağlanma Modları ve Etkileşim Profilleri	90
5.6.2 Ligand Hacmi ve Aktif Cep Uyumu.....	90
5.6.3 Yapı-Aktivite İlişkisi ve Tasarım Çıkarımları.....	90
5.7 ADME Çalışmalarının Değerlendirilmesi	93
6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	96
KAYNAKLAR	98
ÖZGEÇMİŞ	106

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1 Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Antikanser İlaçlar ve Etki Mekanizmaları.	2
Tablo 1.2 Meme Kanseri Belirtileri.....	4
Tablo 1.3 Meme Kanseri Alt Tipleri ve Tedavi Yaklaşımları.....	4
Tablo 2.1 FDA Tarafından Klinik Tedavi İçin Onaylanmış 1,2,3 ve 1,2,4-Triazol İçeren İlaçlar.....	17
Tablo 5.1 Bileşiklerin MCF-7 ve L929 Hücre Dizilerine Ait IC ₅₀ Değerleri.....	85
Tablo 5.2 3d, 3h, 3k, 3n Bileşikleri ve Letrozolün Aromataz Enzimine Karşı IC ₅₀ (µM) Değerleri.....	86
Tablo 5.3 Ligandların Ortalama ve Minimum Bağlanma Enerjileri (kcal/mol) ile SES Hacimleri ve İşgal Ettikleri Cep Alanı Yüzdeleri.....	87
Tablo 5.4 İncelenen Ligandların Aromataz Aktif Bölgesindeki Anahtar Amino Asitlerle Gösterdiği Bağ Türleri.....	93

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 Kanser Hücrelerinin, Sağlıklı Hücrelerden Fizyolojik Olarak Ayrılan 6 Temel Özelliği.....	1
Şekil 1.2 Kadınlarda Östrojen Üretimi Yolağı.....	5
Şekil 1.3 Östrojenin İndüklediği Kanserleşme Sürecinde Östrojen Reseptörü Aracılı ve Östrojen Reseptöründen Bağımsız Yolaklar.....	6
Şekil 1.4 Östrojen Biyosentezinde Aromataz Enziminin Rolü.....	7
Şekil 1.5 Aromataz Reaksiyon Şeması.....	7
Şekil 1.6 Eksemestan Moleküler Yapısı.....	9
Şekil 1.7 Anastrozol Moleküler Yapısı.....	10
Şekil 1.8 Letrozol Moleküler Yapısı	11
Şekil 2.1 1,2,3 ve 1,2,4 Triazol Kimyasal Yapısı ve Numaralandırması.....	13
Şekil 2.2 Triazol Molekülünün Tautomer Formları.....	13
Şekil 2.3 Letrozol'ün Triazol İzomerleriyle Sübstitüasyonu ve Dipol Momentleri....	15
Şekil 2.4 Triazol İzomerlerinde HBA Azotunun Konumu.....	16
Şekil 2.5 Trimetilsilil Azidden Triazol Sentezi.....	18
Şekil 2.6 Hidrazondan Hareketle Triazol Sentezi.....	19
Şekil 2.7 Hidrazinden Hareketle Triazol Sentezi.....	19

Şekil 2.8 Hidrazondan Hareketle Triazol Sentez.....	19
Şekil 2.9 Aril Diazonyum Tuzundan Hareketle Triazol Sentezi.....	20
Şekil 2.10 4-Amino-4 <i>H</i> -1,2,4-Triazolün Elde Edilmesi.....	20
Şekil 2.11 4-Amino-3-Merkapto-4 <i>H</i> -1,2,4-Triazolün Elde Edilmesi.....	21
Şekil 2.12 Einhorn-Brunner Reaksiyonu.....	21
Şekil 2.13 Pellizari Reaksiyonu.....	21
Şekil 2.14 1-Açıl-4-Süstitüetiyosemikarbazitin Halka Kapanması Reaksiyonu.....	22
Şekil 2.15 S-Diaçilhidrazinin Hidrazin Hidrat ile Reaksiyonu.....	22
Şekil 2.16 Oksadiazoller ve Tiyazdiazollerden Hareketle Triazol Eldesi.....	22
Şekil 2.17 Huisgen, Fokin ve Sharpless 1,2,3-Triazol Halkası Sentez Tasarımları....	23
Şekil 2.18 Pokhodylo ve Arkadaşlarının 1,4,5-Trisüstitüe-1,2,3-Triazol Sentezi.....	24
Şekil 2.19 Rivera ve Arkadaşlarının Karboksilli Asit ve Hidrazinofitalazein Aracılığıyla 1,2,4-Triazol Sentezi.....	24
Şekil 2.20 Luu ve Arkadaşlarının Triazol Sentezi Şeması.....	25
Şekil 2.21 1,2,3 Triazol İçeren, THIQ Yapısına Sahip Sülfonamid Bileşiği.....	25
Şekil 2.22 5,7-Diokso-N,1-Difenil-1,5,6,7-Tetrahidro-[1,2,4]Triazolo[4,3-A] Pirimidin-3-Karboksamid Bileşiği.....	26
Şekil 2.23 N-(3-bromo-4-nitrofenil)-N-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-amin Bileşiği.....	27

Şekil 2.24 3-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-floro-2-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -indol Bileşiği.....	27
Şekil 2.25 3-(3-nitrobenzoil)-2-(3-nitrofenil)-7-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-4 <i>H</i> -kromen-4-on Bileşiği.....	28
Şekil 2.26 6,7-dimetoksi-2-((3-(4-((naftalen-2-iloksi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)sülfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin Bileşiği	28
Şekil 2.27 (Z)-2-(4-klorofenil)-1-[1-(4-klorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]prop-1-en Bileşiği.....	29
Şekil 2.28 2-(4-(4-(bromometil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)benzo[d]oksazol Bileşiği.....	29
Şekil 2.29 6-(2,4-diflorofenil)-3-(4-(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-7 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[3,4 b][1,3,4]tiyadiazin Bileşiği.....	30
Şekil 2.30 2-((5-((2,4-diklorofenoksi)metil)-4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)1-(3,4-dihidroksifenil)etan-1-on Bileşiği.....	31
Şekil 2.31 5-((2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metil)-2-metoksifenol Bileşiği.....	31
Şekil 2.32 4-(2-((4-etil-5-(pirimidin-2-iltiyo)metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril Bileşiği.....	32
Şekil 2.33 6-(4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)fenil)-5-(4-hidroksifenil)- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(2,2,2-trifloroetil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-sulfonamid Bileşiği.....	32
Şekil 2.34 (E)-5-((4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-((3,4,5-trimetoksibenziliden)amino)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon Bileşiği.....	33
Şekil 2.35 4,4'-((1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metilen)dibenzonitril Bileşiği.....	34

Şekil 2.36 1-((Z)-5-(((E)-1-(1-(4-metoksifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidraziniliden)-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etan-1-on Bileşiği.....	35
Şekil 2.37 4-(4-(((2-okso-2 <i>H</i> -kromen-4-il)oksi)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)benzensulfonamid Bileşiği.....	35
Şekil 2.38 (E)-5-(3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-1-en-1-il)-2-metoksifenol Bileşiği.....	36
Şekil 2.39 Sentezlenen Bileşikler.....	37
Şekil 4.1 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol (2) Türevinin Eldesi İçin Reaksiyon Denklemi.....	41
Şekil 4.2 Hedef Bileşiklerin Eldesi İçin Reaksiyon Denklemi.....	42
Şekil 5.1 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol Bileşiğinin (2) Sentez Mekanizması.....	47
Şekil 5.2 Hedef Bileşiklerin Sentez Mekanizması.....	48
Şekil 5.3 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)asetofenon (3a)	49
Şekil 5.4 3a Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	50
Şekil 5.5 3a Bileşiğine ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	50
Şekil 5.6 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-siyano-asetofenon(3b).....	51
Şekil 5.7 3b Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	52
Şekil 5.8 3b Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	52

Şekil 5.9 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-metil-asetofenon(3c).....	53
Şekil 5.10 3c Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	54
Şekil 5.11 3c Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	54
Şekil 5.12 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-kloro-asetofenon(3d).....	55
Şekil 5.13 3d Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	56
Şekil 5.14 3d Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	56
Şekil 5.15 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-nitro-asetofenon(3e).....	57
Şekil 5.16 3e Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	58
Şekil 5.17 3e Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	58
Şekil 5.18 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-bromo-asetofenon(3f).....	59
Şekil 5.19 3f Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	60
Şekil 5.20 3f Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	60
Şekil 5.21 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-metoksi-asetofenon(3g).....	61
Şekil 5.22 3g Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrum.....	62
Şekil 5.23 3g Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	62

Şekil 5.24 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2-metoksi-asetofenon(3h).....	63
Şekil 5.25 3h Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	64
Şekil 5.26 3h Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	64
Şekil 5.27 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-metoksiasetofenon(3i).....	65
Şekil 5.28 3i Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	66
Şekil 5.29 3i Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	66
Şekil 5.30 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-nitroasetofenon(3j).....	67
Şekil 5.31 3j Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	68
Şekil 5.32 3j Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	68
Şekil 5.33 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-bromoasetofenon(3k).....	69
Şekil 5.34 3k Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	70
Şekil 5.35 3k Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	70
Şekil 5.36 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-kloroasetofenon(3l).....	71
Şekil 5.37 3l Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	72
Şekil 5.38 3l Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	72

Şekil 5.39 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3,4-dikloro-asetofenon (3m).....	73
Şekil 5.40 3m Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	74
Şekil 5.41 3m Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	74
Şekil 5.42 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-triflorometilasetofenon (3n).....	75
Şekil 5.43 3n Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	76
Şekil 5.44 3n Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	76
Şekil 5.45 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2,4-dikloroasetofenon (3o).....	77
Şekil 5.46 3o Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	78
Şekil 5.47 3o Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	78
Şekil 5.48 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2,4-difloro-asetofenon (3p).....	79
Şekil 5.49 3p Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	80
Şekil 5.50 3p Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	80
Şekil 5.51 2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2-floroasetofenon(3r).....	81
Şekil 5.52 3r Bileşiğine Ait ¹ H NMR Spektrumu.....	82
Şekil 5.53 3r Bileşiğine Ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	82

Şekil 5.54 3k Bileşiğinin Aromataz Enzimiyle Gösterdiği 2D Bağlanma Etkileşimleri.....	89
Şekil 5.55 3k Bileşiğinin Aromataz Enziminin Aktif Bölgesine Bağlanmasını Gösteren 3D Poz.....	89
Şekil 5.56 Aday Aromataz İnhibitörlerinin Bağlanma Modları, Konformasyonları ve Aktif Bölge Yerleşimlerinin Karşılaştırmalı Temsili.....	92
Şekil 5.57 3d, 3h, 3k ve 3n Bileşiklerinin Fizikokimyasal Özellikleri.....	95



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADME : Atılım, Dağılım, Metabolizma, Emilim

Ag₂SO₄ : Gümüş Sülfat

AIs : Aromataz İnhibitörleri

ASD : 4-androstene-3,17-dion

BBB : Blood Brain Barrier (Kan Beyin Bariyeri)

BnN₃ : Benzil Azid

CDK 4/6 : Sikline Bağımlı Kinaz 4 ve 6

CH₃CN : Asetonitril

Cu : Bakır

CuAAC : Bakır Katalizli Azid-Alkin Sikloaddisyonu

DIPEA : N,N-Diisopropiletilamin

DMSO : Dimetil Sülfoksit

DMF : Dimetilformamid

DNA : Deoksiribonükleik Asit

E₁ : Östron

E₂ : Östradiol

E₃ : Östriol

E₄ : Estetrol

EDTA : Etilendiamintetraasetik Asit

ER : Östrojen Reseptörü

ER⁺ : Östrojen Reseptörü Pozitif

EtOH : Etanol

FDA : ABD Gıda ve İlaç Dairesi

Fe : Demir

FT-IR : Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopi

GP_{ER} 1 : G Protein Kaplı Östrojen Reseptörü 1

HBA : Hidrojen Bağ Alıcısı

IC₅₀ : %50 İnhibitör Konsantrasyon

I₂ : Moleküler İyot

İTK : İnce Tabaka Kromatografisi

L929 : Normal Fare Fibroblast Hücre Hattı

MCF-7	: Meme Kanseri Hücre Hattı
MeOH	: Metanol
MHz	: Megahertz
mM	: Milimolar
NaBH₄	: Sodyum Borhidrür
NaH	: Sodyum Hidrit
nER	: Nükleer Östrojen Reseptörü
nm	: Nanometre
nM	: Nanomolar
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
pKa	: Asit İyonlaşma Sabiti
PBS	: Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Salin)
PR	: Progesteron Reseptörü
PDB	: Protein Data Bank
QSAR İlişkisi	: Quantitative Structure Activity Relationship(Nicel Yapı Aktivite İlişkisi)
RuAAC	: Rutenyum Katalizli Azid-Alkin Sikloaddisyonu

SAR : Structure Activity Relationship (Yapı Aktivite İlişkisi)

SERMs : Seçici Östrojen Reseptör Modölatörleri

SERDs : Seçici Östrojen Reseptör Yıkıcıları

SI : Seçicilik İndeksi

TBHP : Tersiyer Bütil Hidroperoksit

THIQ : Tetrahidroizokinolin

THF : Tetrahidrofuran

TMSN₃ : Trimetilsilil azid

TsNHNH₃ : Tosilhidrazin

UV : Ultraviyole

µL : Mikrolitre

µM : Mikromolar

1 GİRİŞ VE AMAÇ

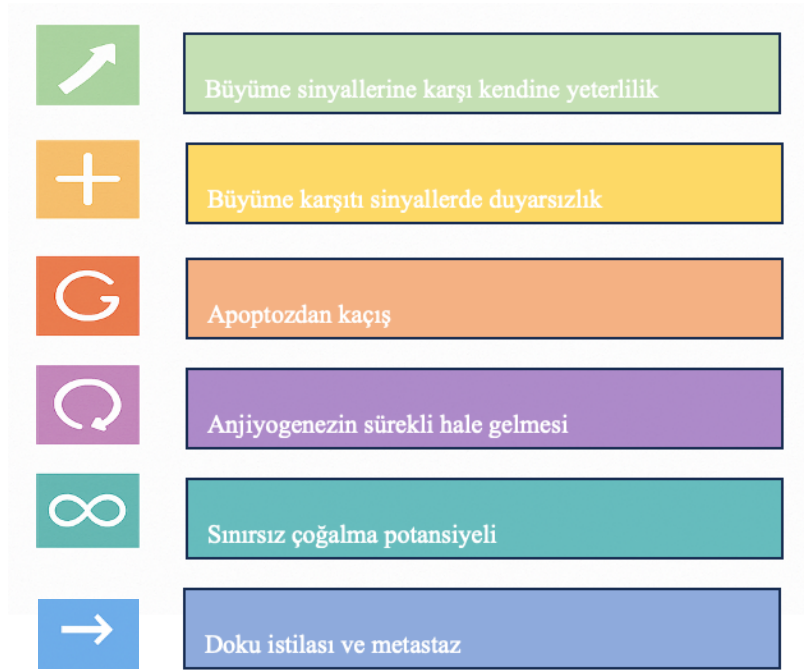
1.1 Kanser

Kanser, kimyasal ajanlar, virüsler, radyasyon, genetik faktörler ve epigenetik faktörler gibi çeşitli etkenler tarafından tetiklenen, vücuttaki bazı hücrelerin denetimsiz biçimde çoğalması ve zamanla vücudun diğer bölgelerine sıçrayabilmesiyle tanımlanan kompleks bir hastalıktır (Çalışkan-Can, 2012; Zootier, 2024).

Kanser oluşumu, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen kaybı gibi temel genetik değişiklikleri gerektirir. Bu mutasyonlar, hücre döngüsü ve hücre ölümünü düzenleyen mekanizmaları bozar (Hanahan ve Weinberg, 2000).

Şekil 1.1

Kanser Hücrelerinin, Sağlıklı Hücrelerden Fizyolojik Olarak Ayrılan 6 Temel Özelliği



Kaynak: Hanahan ve Weinberg, 2000

Kanserli hücrelerin yok edilmesine yönelik ilaç araştırma ve geliştirme çalışmaları, bu mekanizmaların durdurulması veya yavaşlatılmasını amaçlamaktadır (Şahin, 2015). Son yıllarda tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, kanserin artan insidansı, hastalık yükü ve ölüm oranları nedeniyle dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biri olmayı sürdürmektedir (Kaplan, 2024).

Tablo 1.1*Yaygın Olarak Kullanılan Bazı Antikanser İlaçlar ve Etki Mekanizmaları*

İlaç Adı	Etki Mekanizması
6-Merkaptopurin, 6-Tioguanin	Pürin halka biyosentezini inhibe eder DNA sentezini inhibe eder
Pemetreksed, Metotreksat	Dihidrofolat indirgenmesini inhibe eder Timidilat ve pürin sentezini engeller
Kamptotekinler, Etoposid, Daunorubisin, Doksorubisin	Topoizomeraz fonksiyonunu bloke eder
Protein Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Antikorlar	Sinyal yollarının aktivitelerini bloke eder
Hidroksiüre	Ribonükleotid redüktazı inhibe eder
5-Fluorourasil	Timidilat sentezini inhibe eder
Gemcitabin, Sitarabin, Fludarabin,	DNA sentezini inhibe eder
Platin Analogları, Alkilleyici Ajanlar, Mitomisin, Temozolomid	DNA ile adüktler oluşturur
L-Asparaginaz	Asparagini deamine eder Protein sentezini inhibe eder
Epotilonlar, Taksanlar, Vinka Alkaloidleri, Estramustin	Mikrotübül fonksiyonunu inhibe eder
Atra, Arsenik Trioksit, Histon Deasetilaz İnhibitörleri	Farklılaşmayı indükler

Kaynak: Hanahan ve Weinberg, 2000

Kanser çeşitleri arasında en çok tanı alan ve ölüme sebep veren kanser türlerinden biri de meme kanseridir (Sung vd., 2021).

1.2 Meme Kanseri

Meme kanseri, morfolojik yapıları, moleküler özellikleri, biyolojik davranışları ve tedaviye verdikleri yanıtlar bakımından farklılık gösteren kompleks bir hastalıktır (Rakha vd., 2010). Dünya genelinde ve Türkiye'de kadınlarda en sık görülen kanser olup, en yüksek insidans oranına sahiptir. 2020 yılında 2,3 milyon yeni vaka tespit edilirken, Türkiye'de meme kanseri insidansı yüz bin kişide 46,6, mortalitesi ise 12,9 olarak bildirilmiştir. Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde, tespit programlarının yetersizliği ve erken evrede ulaşılamayan etkin tedavi sebebiyle mortalite oranları daha yüksek seyretmektedir (Tascioglu-Alıyev,2020; Altu, 2021).

Yaşlı kadınlarda östrojen reseptörü pozitif (ER+) meme kanseri daha sık görülmekte olup, 2050 yılına kadar 65 yaş ve üzeri nüfusun iki katına çıkması beklendiğinden, meme kanseri vakalarının büyük bir bölümünün ileri yaş grubunda tespit edilmesi öngörülmektedir (Li vd., 2025).

1.2.1 Meme kanserinde risk faktörleri

Yaş, cinsiyet, obezite, fiziksel aktivite eksikliği, alkol ve sigara kullanımı, genetik yatkınlık (BRCA1/2 mutasyonları), erken menarş, geç menopoz, nulliparite, hormonal değişiklikler ve radyasyon maruziyeti meme kanserinde temel risk faktörleri arasında yer almaktadır (Arı, 2018; Bolat-Küçükzeybek, 2024). Bu faktörler değişen oranlarda riski artırırken, özellikle hormonal dengesizlikler ve yüksek östrojen seviyeleri, meme kanseri gelişiminde belirleyici bir rol oynamaktadır (Bolat-Küçükzeybek, 2024).

Tablo 1.2*Meme Kanseri Belirteçler*

Belirteç	Tanımı ve Önemi
Östrojen Reseptörü (ER)	Hormon tedavisine yanıtı belirler; pozitifse hormon tedavisi uygulanır.
Progesteron Reseptörü (PR)	ER ile birlikte değerlendirilir; PR negatifliği Luminal B alt tipini gösterebilir.
HER2	Yüksek ekspresyon agresif seyirle ilişkilidir; HER2 hedefli tedaviler uygulanır.
Ki-67	Hücre bölünme hızını gösterir; yüksek Ki67 tümörün agresifliğini artırır.

Kaynak: Harbeck vd., 2019; Łukasiewicz vd., 2021

Tablo 1.3*Meme Kanseri Alt Tipleri ve Tedavi Yaklaşımları*

Alt Tip	Özellikleri	Tedavi Yaklaşımı
Üçlü Negatif	ER-, PR-, HER2-; yüksek Ki67; agresif seyirli, kötü prognoz	Kemoterapi ana tedavi yöntemidir; hedefe yönelik tedaviler araştırılmaktadır.
HER2-Zengin	ER-, PR-, HER2+; yüksek Ki67; agresif ancak hedefe yönelik tedavilere yanıt verebilir	Trastuzumab, pertuzumab gibi HER2 hedefli tedavilerle kombine kemoterapi uygulanır.
Luminal B Benzeri HER2+	ER+, ancak ER ve PR ekspresyonu Luminal A'dan daha düşük; HER2+; yüksek Ki67; orta derecede prognoz	Hormon tedavisi, HER2 hedefli tedavi ve kemoterapi kombinasyonu uygulanabilir.
Luminal B Benzeri HER2-	ER+, ancak ER ve PR ekspresyonu Luminal A'dan daha düşük; HER2-; yüksek Ki67; orta derecede prognoz	Hormon tedavisi ve kemoterapi uygulanabilir.
Luminal A Benzeri	ER+ ve PR+ güçlü ekspresyon; HER2-; düşük proliferasyon oranları; iyi prognoz	Hormon tedavisine iyi yanıt verir, genellikle kemoterapi gerektirmez.

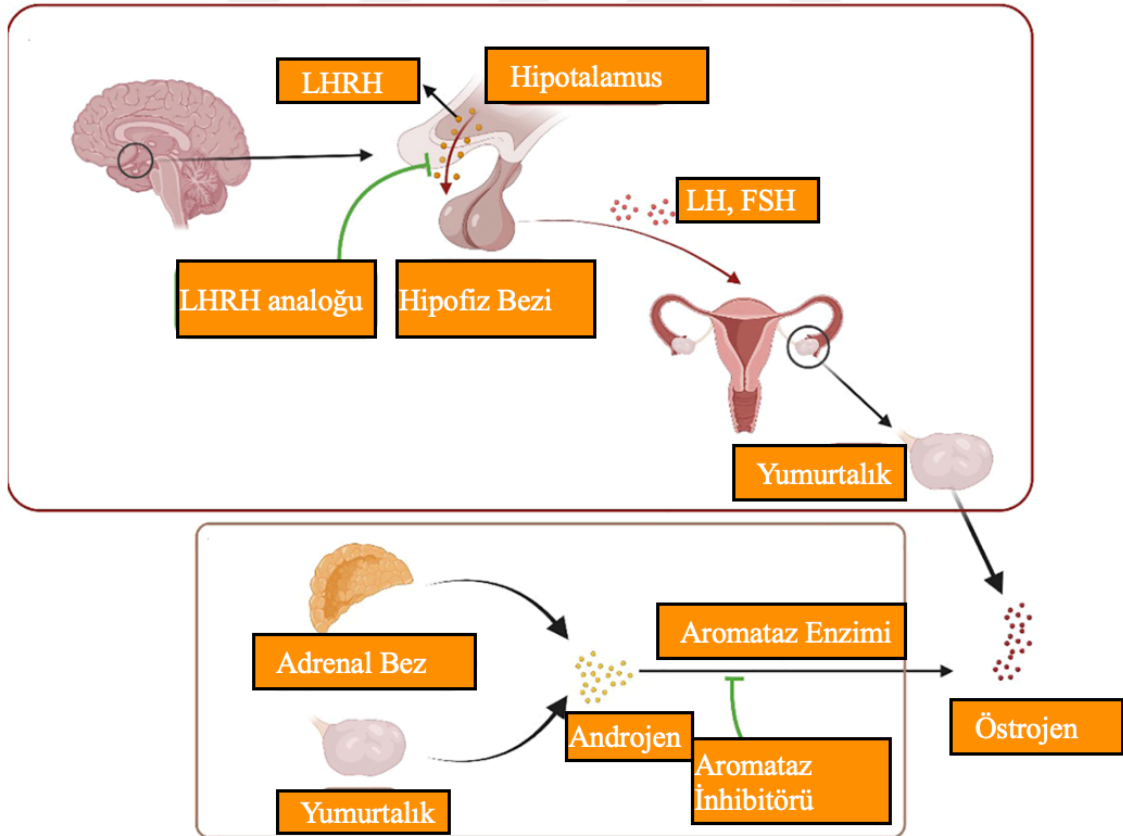
Kaynak: Harbeck vd., 2019; Łukasiewicz vd., 2021

1.2.2 Meme kanserinde östrojenin rolü

Östrojenler hem kadın hem erkeklerde başta üreme sistemi, metabolizma, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemi olmak üzere insan vücudunda önemli etkiler gösteren steroid hormonlardır (Barros ve Gustafsson, 2011). Östrojen, kolesterolden türetilen hormonlardan biridir. Temel östrojen türleri şunlardır: *Östron (E1)* (menapoz sonrası dönemde baskın hale gelir), *Östradiol (E2)* (en güçlü östrojen form), *Östriol (E3)*, *Estetrol (E4)* (sadece gebelik sırasında üretilir) (Akrati vd., 2025). Östrojen, hücre büyümesini teşvik eden genlerin ekspresyonunu artırarak kanser gelişimini destekleyebilir. Özellikle ER+ meme kanserlerinde, östrojenin bağlandığı reseptörler aracılığıyla hücre proliferasyonu ve hayatta kalma sinyalleri aktive edilir. Bunun sonucunda, hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve tümör oluşumu gözlemlenebilir (Yue vd. 2023).

Şekil 1.2

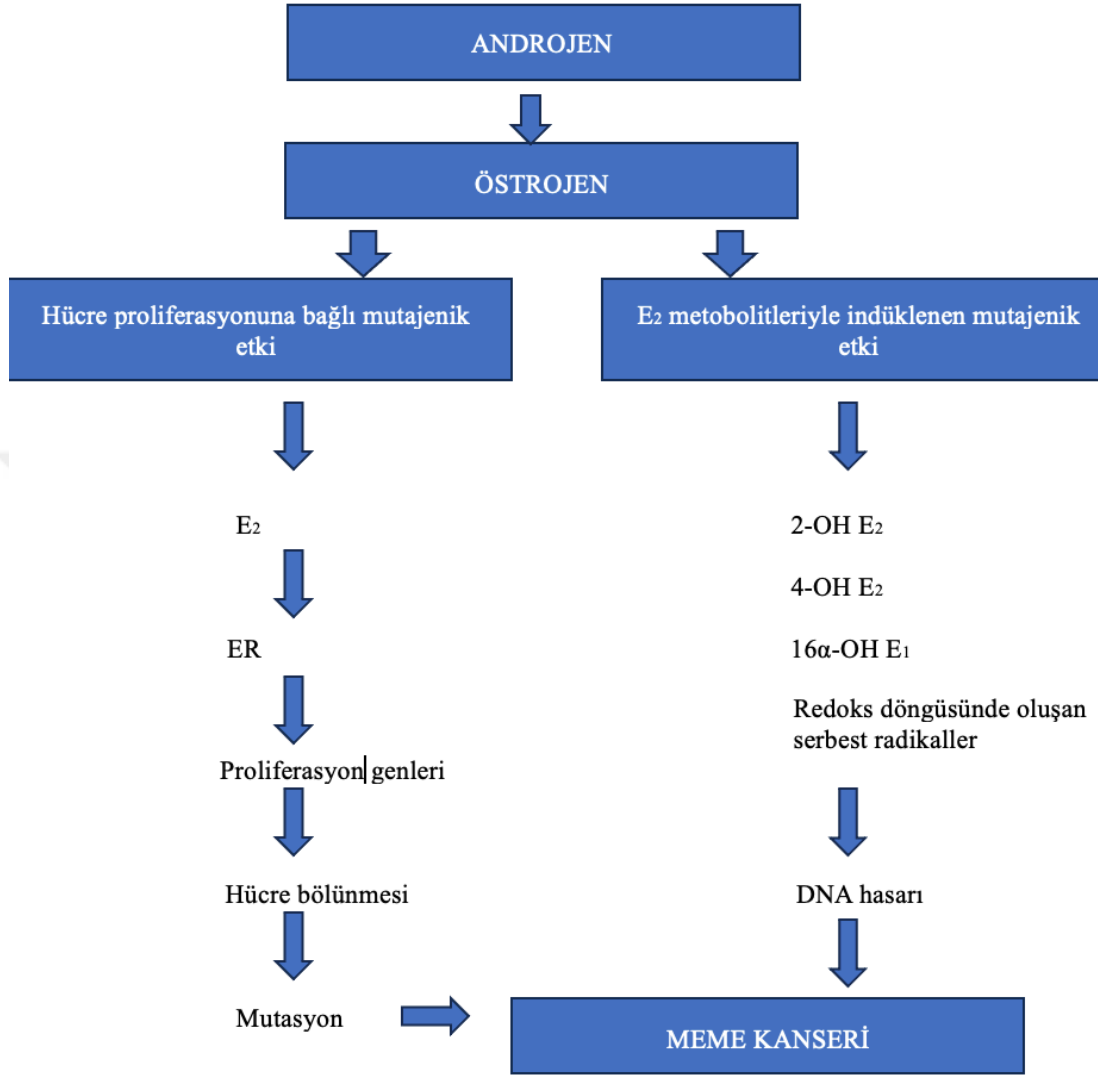
Kadınlarda Östrojen Üretimi Yolağı



Kaynak: Xu vd., 2023

Şekil 1.3

Östrojenin İndüklediği Kansereleşme Sürecinde Östrojen Reseptörü Aracılı ve Östrojen Reseptöründen Bağımsız Yolaklar



Kaynak: İnce, 2018

1.2.2.1 Östrojen reseptörleri

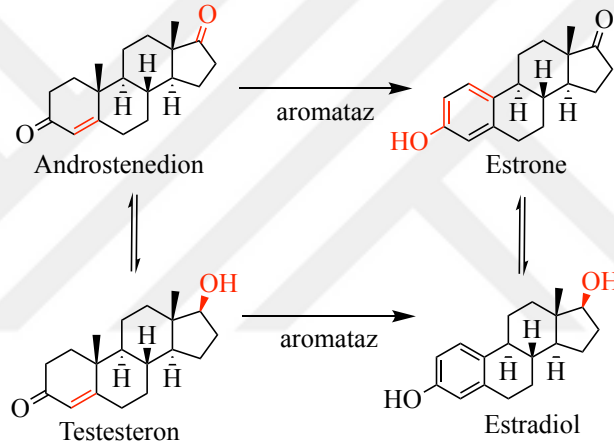
ER'ler, nükleer östrojen reseptörü (nER) ve G-protein bağlı östrojen reseptörü 1 (GPER1) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. nER, ERα ve ERβ olmak üzere iki ana izoformdan oluşur (Miziak vd., 2023). ER-α sinyal yolunun düzensizleşmesi, hücre göçü, farklılaşması ve çoğalması ile ilişkili genleri etkileyerek kansere yol açabilir. Klinik veriler, meme kanseri vakalarının yaklaşık %70'inde ER aşırı eksprese edildiğini göstermektedir (Miziak vd., 2023; Akrati vd., 2025). Aynı zamanda menopoz sonrası kadınlar ve erkekler için temel östrojen kaynağının, endokrin sistemden çok parakrin ve otokrin yollarla sentezlenen ekstragonadal östrojenler olmasından kaynaklı ER

sinyalizasyonunu hedefleyen ya da östrojen sentezini inhibe eden birçok tedavi stratejisi geliştirilmiştir:

1. *Aromataz İnhibitörleri (AIs)*: Letrozol, Anastrozol, Eksemestan
2. *Seçici Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERMs)*: Tamoksifen, Raloksifen
3. *Seçici Östrojen Reseptör Yıkıcıları (SERDs)*: Fulvestrant
4. *ER Degradasyonu Hedefleyen Yeni Nesil İlaçlar*: PROTAC, SERD/SERM hibritleri
5. *CDK4/6 İnhibitörleri*: Palbosiklib, Ribosiklib, Abemaciklib (Vrtacnik, 2014; Miziak vd., 2023; Akmati vd., 2025).

Şekil 1.4

Östrojen Biyosentezinde Aromataz Enziminin Rolü



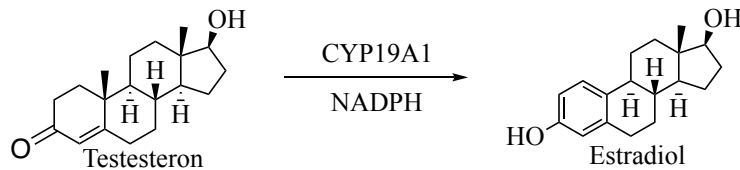
Kaynak: Adhikari vd., 2017

1.2.3 Meme kanserinde aromataz enziminin rolü

Aromataz, androjenleri östrojenlere dönüştüren, özellikle testosteron ve androstendion'u aromatik östrojenler olan estradiol ve estrona dönüştüren CYP19A1 geni tarafından kodlanan bir sitokrom p450 enzimidir (Sackee, 2025).

Şekil 1.5

Aromataz Reaksiyon Şeması



Kaynak: Lu vd., 2025

1.2.3.1 Aromataz enziminin mekanizması

Aromataz, androjenleri östrojene dönüştürürken üç aşamalı bir oksidasyon süreci gerçekleştirir:

1. *19-Hidroksilasyon:* Testosteron veya androstenedion, C-19 karbonunda hidroksillenerek 19-hidroksi-androjen ara ürününe dönüşür.
2. *19-Oksidasyon:* Bu ara ürün, C-19 karbonunun oksidasyonu ile 19-okso-androjen formuna gelir.
3. *Aromatizasyon:* Son aşamada C-19 karbonu uzaklaştırılarak östrojen halkası oluşturulur ve estradiol veya estron üretilir.

Bu süreç, NADPH ve oksijen bağımlıdır (Philip ve Cecil, 1990).

Aromataz tarafından kolaylaştırılan östrojen üretimi öncelikle premenopozal kadınların yumurtalıklarında meydana gelirken, postmenopozal kadınlarda periferik dokularda, özellikle yağ dokusunda gerçekleşir. Aromatazın plasenta, merkezi sinir sistemi, kemik, kas, testis, prostat, böbrek üstü bezleri ve cilt dahil olmak üzere çok sayıda dokuda ifade edildiği ve vücutta pleyotropik roller üstlendiği bulunmuştur (Guengerich, 2005; Mukhopadhyay vd., 2015; Hyder, 2021).

Aromataz ekspresyonunun artması, meme dokusunda farklı sinyal yollarını aktive etmektedir:

- Aromataz aşırı ekspresyonu, ER α ve PR ekspresyonunu artırarak hücresel proliferasyonu tetiklediği,
- Siklin D1 ve Myc genlerinin ekspresyonu artarak hücre döngüsünü hızlandırdığı,
- STAT 3 ve STAT 5 Aktivasyonu sağladığı,
- Aromatazın aşırı ekspresyonu, hücre büyümesini teşvik eden AKT fosforilasyonunu arttırdığı saptanmıştır (Díaz-Cruz vd., 2011; Mukhopadhyay vd., 2015).

Hastaların %60'ında premenopozal ve %75'inde postmenopozal hormon bağımlı tümörler bulunmaktadır (Brodie, 1985). Bu nedenle Aromatazın baskılanması ile tümör büyümesini yavaşlatılabileceği düşünülmektedir (Brodie, 1985; Chen, 1998).

1.3 Aromataz İnhibitörleri

Aİ'ler, aromataz enzimini bloke ederek östrojen seviyelerini %90'dan fazla azaltabilmektedir. Bu ilaçlar, öncelikle menopoz sonrası kadınlarda ER+ meme kanseri tedavisinde kullanılır (Yadav vd., 2024). Aİ'lerin tamoksifen ile kıyaslandığında daha düşük nüks oranlarına sahip olduğu bulunmuştur. Ancak tamoksifenin kemik kaybına karşı koruyucu etkisi varken, Aİ'ler osteoporoz ve kemik kırıkları riskini artırabilmektedir (Bhatia ve Thareja 2024). Üçüncü nesil nonsteroidal aromataz inhibitörleri olan letrozol ve anastrozol, Steroidal Aromataz İnhibitörleri Eksemestan ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından metastatik veya ileri evre meme kanseri için birinci basamak tedavi olarak onaylanan ilaçlardır (Chen, 2003).

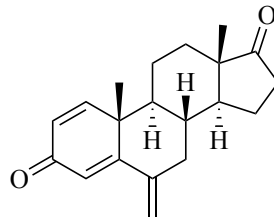
1.3.1 Steroidal aromataz inhibitörleri

Eksemestan

- Testosterona benzer steroidal bir yapıya sahiptir.
- Aromataz enzimi irreversible bağ oluşturarak enzimi işlevsiz hale getirir.
- Letrozol ve anastrozole göre farklı bir mekanizmaya sahiptir ve genellikle tamoksifen sonrası ikinci basamak tedavi olarak kullanılır.
- Yaygın yan etkileri arasında ateş basması, terleme, eklem ağrıları, baş ağrısı ve yorgunluk yer alır. Nadir de olsa ciddi karaciğer hasarına neden olabilir (Kang vd., 2018; Bhatia ve Thareja 2024; http-1).

Şekil 1.6

Eksemestan Moleküler Yapısı



Kaynak: http-1

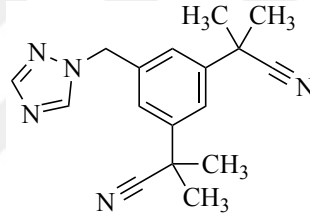
1.3.2 Nonsteroidal aromataz inhibitörleri

Anastrozol

- Triazol yapısı içerir. İki süstitüe benzen halkası, aktif bölgeye bağlanmayı stabilize eder.
- Uygun dozlamada östrojen seviyesini yaklaşık %97 oranında azaltır.
- Letrozol ile benzer etki gösterir ancak bazı çalışmalarda kemik sağlığı açısından biraz daha iyi tolere edildiği görülmüştür (Ghosh ve Egbuta 2016; Kang vd., 2018; Bhatia ve Thareja 2024).

Şekil 1.7

Anastrozol Moleküler Yapısı



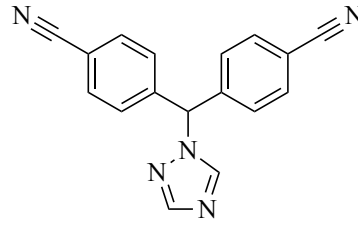
Kaynak: Kelly ve Buzdar, 2010

Letrozol

- Benzonitril grubu, ilacın lipofilikliğini artırır ve enzimle etkileşimini güçlendirir.
- Aromatazı yüksek oranda inhibe eder ve östrojen üretimini yaklaşık %99 oranında azaltır.
- Anastrozolden daha güçlü bir inhibitördür ve bazı çalışmalarda tümör gerilemesi açısından daha etkili olduğu bildirilmiştir.
- Letrozol ayrıca fertilite tedavilerinde de (off-label olarak) kullanılmaktadır (Kang vd., 2018; Bhatia ve Thareja 2024).

Şekil 1.8

Letrozol Moleküler Yapısı



Kaynak: Dellapasqua ve Colleoni, 2010

1.3.3 Aromataz inhibitörlerinin yan etkileri

Aİ'ler, meme kanseri tedavisinde oldukça etkili olmakla birlikte bazı yan etkilere de sahiptir: Kemik yoğunluğu kaybı ve osteoporoz (özellikle uzun süreli kullanımda), kas-iskelet ağrıları, kardiyovasküler problemler, menopozal semptomların artması (örn. sıcak basmaları) gerçekleşebilir (Brueggemeier, 2001).

1.3.4 Aromataz inhibitörlerine direnç

Uzun süreli kullanımda, tümör hücreleri Aİ'lere direnç geliştirebilir. Direnç mekanizmaları arasında aromataz gen ekspresyonunun artışı, alternatif östrojen sentez yollarının aktivasyonu ve hücre içi sinyal yollarının yeniden düzenlenmesi yer alır (Brueggemeier, 2001).

Triazol bileşikleri, özellikle nonsteroidal Aİ'ler arasında önemli bir sınıfı oluşturur. Triazol halkası içeren bileşikler, aromataz enziminin hem grubuna bağlanarak etki gösterir. Aromataz inhibitörlerinde triazol grubu, enzimdeki hem grubunun demir (Fe) atomuna koordinatif bağlanarak substratın aktif bölgeye bağlanmasını engeller (Ghosh ve Egbuta 2016).

1.4 Triazol Yapısına Sahip Aromataz İnhibitörlerinin Klinik Kullanımı ve Avantajları

1.4.1 Avantajlar

- Yüksek spesifiklik sayesinde aromataz dışında başka enzimleri inhibe etmezler.
- Reversible inhibitörler oldukları için etkileri daha iyi kontrol edilebilir.
- Daha uzun yarı ömre sahiptirler, bu yüzden günde tek doz kullanılırlar.
- Oral biyoyararlanımı yüksektir ve tablet formunda kullanılabilirler.

1.4.2 Dezavantajlar

- Hem grubu dışındaki bölgelere bağlanmadıkları için alternatif bağlanma bölgelerini hedef alan yeni inhibitörlere göre daha düşük etkinlik gösterebilirler.
- Kemik mineral yoğunluğunu azaltabilirler, osteoporoz riski oluşturabilirler.

Yeni nesil triazol türevleri, daha yüksek etkinlik, azalan yan etkiler ve çift hedefli etki sağlayacak şekilde tasarlanmaktadır. Özellikle CYP19A1'e daha yüksek afinite gösteren türevler, *in silico* modelleme ve yapısal biyoloji teknikleri ile geliştirilmeye devam etmektedir (Ghosh ve Egbuta 2016).

1.4.3 Yeni molekül araştırmaları

- Son yıllarda, daha seçici ve düşük toksisiteye sahip yeni nesil AI'ler geliştirmek için heterosiklik yapılar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.
- Mevcut üçüncü nesil AI'ler (anastrozol, letrozol, eksemestan) meme kanseri tedavisinde başarılıdır ancak kemik kaybı gibi yan etkiler taşır.
- Daha düşük yan etkiye sahip yeni nesil inhibitörler için çalışmalar devam etmektedir (Kharb vd., 2020).

2 KAYNAK BİLGİSİ

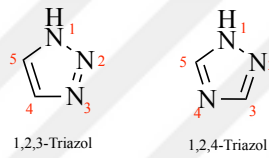
2.1 Triazol Halkası

2.1.1 Genel özellikleri

Triazol, üç azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Azot atomlarının konumuna bağlı olarak 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol olmak üzere iki olası izomeri bulunur (Sahu vd., 2013; Strzelecka ve Świątek, 2021).

Şekil 2.1

1,2,3 ve 1,2,4 Triazol Kimyasal Yapısı ve Numaralandırma



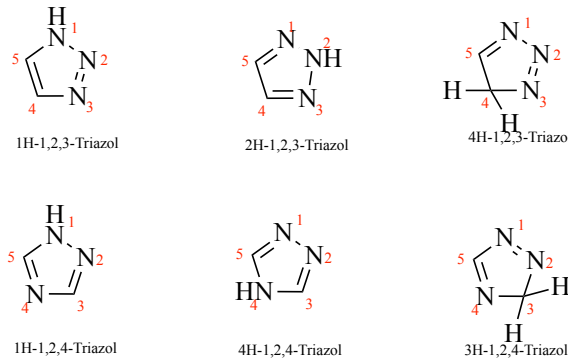
Kaynak: Sahu vd., 2013; Strzelecka ve Świątek, 2021

2.1.2 Tautomerik karakteri

Triazol, beş üyeli di-doymamış halka iskeletine sahip pirrodiazol olarak da tanıtılır. Bunların her biri, hidrojen bağı olan azota bağlı olarak değişen üç tautomere sahiptir; 1,2,4-triazol için 1*H*-1,2,4-triazol, 4*H*-1,2,4-triazol'den daha karardır (Nasri vd., 2021).

Şekil 2.2

Triazol Molekülünün Tautomer Formları



Kaynak: Nasri vd., 2021

Her iki izomer formuda zayıf, karakteristik bir kokuya sahip, suda ve alkolde çözünen, beyaz ila soluk sarı renklerde kristal yapılı katılardır. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol için sırasıyla erime noktaları 24°C ve 120°C, kaynama noktaları ise 203°C ve 260°C'dir. (Kharb vd., 2010; Jain ve Piplani, 2019; Kumar vd., 2021).

1983'ten 2012'ye kadar ABD pazarından çıkan 1197 küçük molekül ilaç arasında 13'ü 1,2,4-triazol kısmını içerirken, 1,2,3-triazol içeren sadece iki ilaç FDA tarafından onaylanmıştır (Shearer vd., 2022). 1,2,3-Triazol, ilaç sentezinde özellikle farmasötik kimya alanında 'hızlı, seçici ve yüksek verimle gerçekleşen kimyasal reaksiyonları tanımlayan bir yaklaşım olan 'klik' kimyası ve biyoortogonal bağlanma reaksiyonlarında kullanılmasının yanı sıra AI'lerde genellikle yapısal etkinliğinden kaynaklı 1,2,4-triazol türevleri kullanılır (Ghosh ve Egbuta 2016; Dheer vd., 2017).

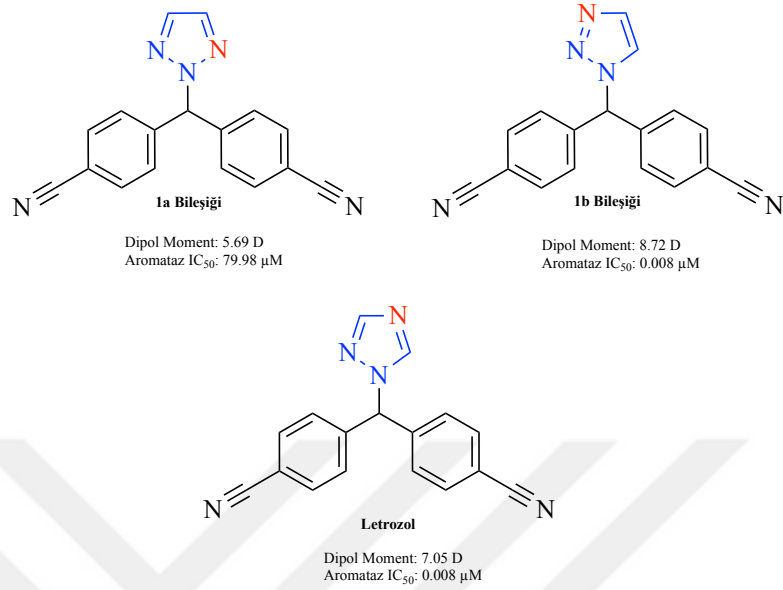
2.1.3 Fizikokimyasal özellikleri

2.1.3.1 Triazollerin dipol momentleri

Triazol türevlerinin dipol momentleri, azot atomlarının halka içindeki konumuna bağlı olarak değişir. Bileşik 1b, letrozole benzer inhibitör aktivite sergilerken, bileşik 1a'nın aktivitesi belirgin şekilde düşüktür. Bu farklılık, dipol moment değişimleri ve hidrojen bağı etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. Daha yüksek dipol momentli bileşikler, aromataz enzimiyle daha güçlü etkileşim kurarak inhibitör potansiyeli artırır. Ayrıca, triazol halkasındaki azotun hidrojen bağı alıcısı (HBA) olarak konumu, enzimle bağlanma gücünü belirleyen kritik bir faktördür. Bileşik 1a'da azotun uygun konumda olmaması, hidrojen bağlarını zayıflatarak inhibitör aktivitenin düşmesine neden olmaktadır (Doiron vd., 2011; Adhikari vd., 2017).

Şekil 2.3

Letrozol'un Triazol İzomerleriyle Süstitüasyonu ve Dipol Momentleri



Kaynak: Guan vd., 2024

2.1.3.2 Asidik-Bazlık

Triazoller, hem asidik hem de bazik özellikler sergileyebilen heterosiklik bileşiklerdir. Asidik özellikleri, özellikle 1,2,4-triazol türevlerinde gözlemlenen yaklaşık 10.04 pKa değeri ve 1,2,3-triazoller için dimetil sülfoksit (DMSO) ortamında 27.8 pKa değerine sahip C-H bağlarının deprotonasyon eğiliminden kaynaklanır. Bu, negatif yük stabilizasyonu ile biyomoleküllerle etkileşim potansiyelini artırır (Rečnik vd., 2020). Bazik karakterleri ise halka içerisindeki nitrojen atomlarının proton kabul etme kapasitesine dayanır ve hidrojen bağları aracılığıyla biyolojik sistemlerle etkileşimlerini kolaylaştırır (Zurro ve Mancheño, 2016).

2.1.3.3 Hidrojen bağı kabul edicilik gücü

Triazoller, güçlü HBA özelliklere sahiptir ve komşu azot atomları arasındaki α -etkisi sayesinde çift hidrojen bağı kurabilirler. Lipofiliteyi azaltmak için benzene alternatif olarak kullanılabilirler. Ancak, kan-beyin bariyeri (BBB) geçişi gereken hidrofobik ortamlarda, daha zayıf HBA özellikleri gösteren halkalar (furan, tiyofen, oksazol vb.) tercih edilmelidir. Triazolün HBA gücü, bitişik azot atomlarının modifikasyonu ile azaltılarak BBB geçişi artırılabilir (Meanwell, 2023).

2.1.3.4 LogP

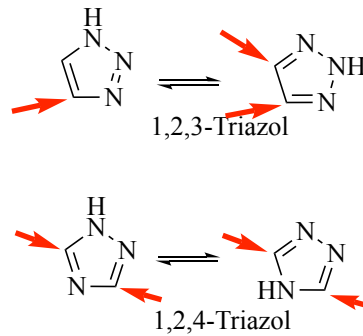
LogP, bir bileşiğin hidrofobiklik ve hidrofiliklik dengesini ölçen önemli bir fizikokimyasal parametredir. LogP değeri, bileşiğin n-oktanol ve su arasındaki bölünme katsayısının logaritması olarak tanımlanır. Triazol halkasının eklenmesi, benzen halkasına kıyasla LogP değerini düşürerek bileşiğin lipofilisitesini azaltır ve su çözünürlüğünü artırır. Benzen halkası ile triazolün füzyonu LogP’de hafif bir artışa neden olsada, bu değer yine de yalnız benzen halkasına kıyasla daha düşüktür (Ritchie ve Macdonald, 2016; Meanwell, 2023).

2.1.4 Elektronik yapı

Triazol yapısında bulunan azot atomları, elektronların halkada serbestçe hareket etmesine izin verir. Her azot atomu, halkanın elektronik yapısına katkıda bulunur ve elektronları paylaşabilen çiftler içerir. Bu durum, molekülün daha kararlı hale gelmesini sağlar çünkü elektronlar tek bir noktada sabitlenmek yerine tüm halka boyunca yayılır (Suntrup vd., 2017). Triazol, farklı rezonans yapıları oluşturabilir. Bu özellik, molekülün hem temel halinde hem de kimyasal reaksiyonlara girdiği geçiş durumlarında kararlılığını artırır. Elektronların serbest hareketi sayesinde, kimyasal tepkimelere girmeye daha yatkındır ve bu da onun reaktifliğini artırır (Guan vd., 2024).

Şekil 2.4

Triazol İzomerlerinde HBA Azotunun Konumu



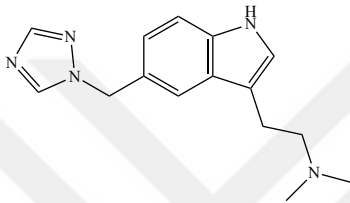
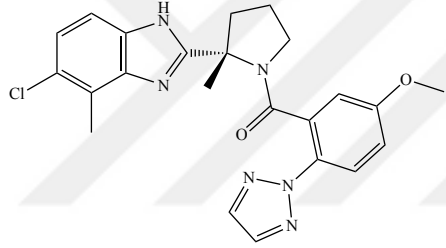
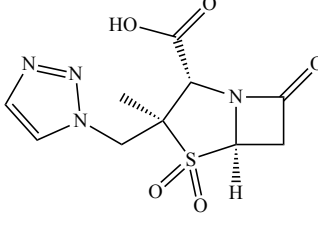
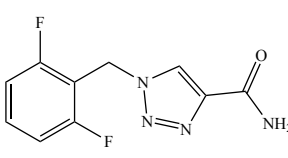
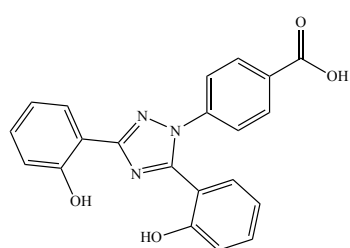
Kaynak: Guan vd., 2024, s. 16.

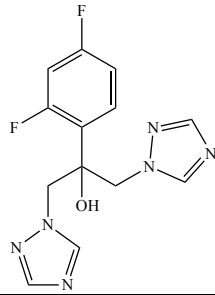
2.1.5 Triazol molekülünün biyolojik aktivitesi

Triazol gibi azot içeren ve beş üyeden oluşan heterosiklik bileşikler, antikonvülsan, antimikrobiyal, antiviral, antitüberküloz, antiinflamatuvar, antiproliferatif, antioksidan, antiüreaz ve sıtma önleyici aktiviteler de dahil olmak üzere geniş biyolojik önem yelpazesi nedeniyle hayati bir rol oynar (Sharma vd., 2023).

Tablo 2.1

FDA Tarafından Klinik Tedavi İçin Onaylanmış 1,2,3 ve 1,2,4-Triazol İçeren İlaçlar

Ajan	İsim	Triazol Yapısı	Mekanizma, endikasyon
	Rizatriptan	1,2,4-triazol	5-HT _{1D} reseptör agonisti, migren
	Daridoreksan	1,2,3-triazol	Dual öreksin resöptör antagonisti, insomnia
	Tazobaktam	1,2,3-triazol	Beta-laktam inhibitörü, enfeksiyon
	Rufinamid	1,2,3-triazol	Sodyum kanal modülasyonu, epilepsi
	Deferasiroks	1,2,4-triazol	Demir şelatörü, demir eksikliği



Flukonazol

1,2,4-
triazol

Antifungal

Kaynak: Sharma vd., 2023; Guan vd., 2024

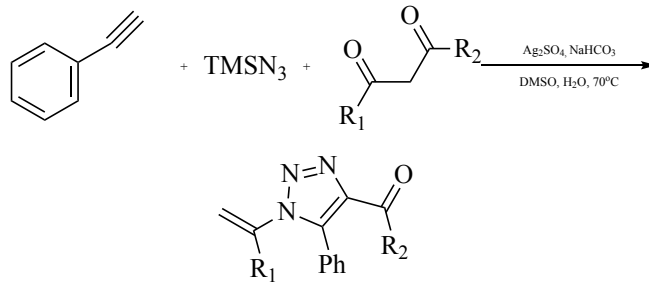
2.1.6 Triazollerin genel sentez yöntemleri

2.1.6.1 Azot kaynağı olarak Trimetilsilil azid

2019 yılında Min Zhang ve arkadaşları, substrat yelpazesini genişleterek katalizör olarak gümüş sülfat kullanmış ve bu sayede alkin, TMSN_3 ve 1,3-diketonun üç bileşenli reaksiyonu ile yüksek verimle (%82) *N*1-vinil-1,2,3-triazol sentezlemiştir. Reaksiyon, 70 °C’de NaHCO_3 baz varlığında gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, fonksiyonel gruplarla uyumlu, uygulanması kolay ve etkili bir *N*1-vinil-1,2,3-triazol sentez yoludur (Dai vd., 2022).

Şekil 2.5

Trimetilsilil Azidden Triazol Sentezi



Kaynak: Dai vd., 2022

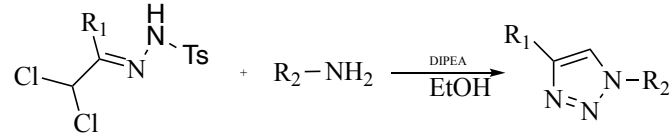
2.1.6.2 Azot kaynağı olarak hidrazon

2010 yılında Roger Hanselmann ve arkadaşları, α , α -diklorotoluen sülfonil ile süstitüe edilmiş hidrazonun birincil amin ile *N,N*-Diisopropiletılamin (DIPEA) aracılı siklizasyonunu kullanarak *N*1-süstitüe-1,2,3-triazoller sentezlemiştir. Bu yöntemle,

antibakteriyel aktiviteye sahip *N*-süstitüe-1,2,3-triazoller etanol çözücüsü içinde elde edilebilmektedir (Dai vd., 2022).

Şekil 2.6

Hidrazondan Hareketle Triazol Sentezi



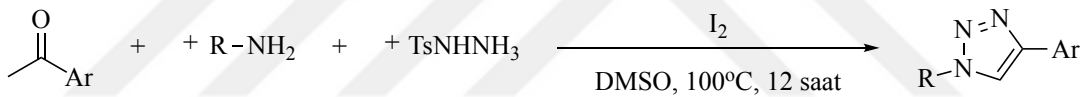
Kaynak: Dai vd., 2022

2.1.6.3 Azot kaynağı olarak hidrazin

2014 yılında Zhang ve arkadaşları, anilin, aromatik keton ve 4-metilbenzen-sülfono-hidrazidin üç bileşenli reaksiyonunu kullanarak 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazol sentezini rapor etmişlerdir (Dai vd., 2022).

Şekil 2.7

Hidrazinden Hareketle Triazol Sentezi



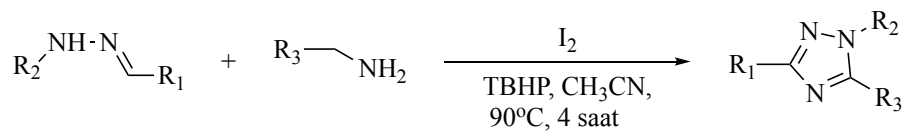
Kaynak: Dai vd., 2022

2.1.6.4 Azot kaynağı olarak hidrazon ve amin

2016 yılında Chen ve arkadaşları, hidrazonların çeşitli aminlerle reaksiyona sokularak 1,2,4-triazollere dönüştürülebileceği bir sentez yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntemde, aminlerin I₂/Tersiyer-Bütil Hidrojenperoksit (TBHP) ile kombine edilmesiyle hidrazon bileşiği kolayca 1,2,4-triazole dönüştürülmüş ve yüksek verim (%92) elde edilmiştir (Dai vd., 2022).

Şekil 2.8

Hidrazondan Hareketle Triazol Sentezi



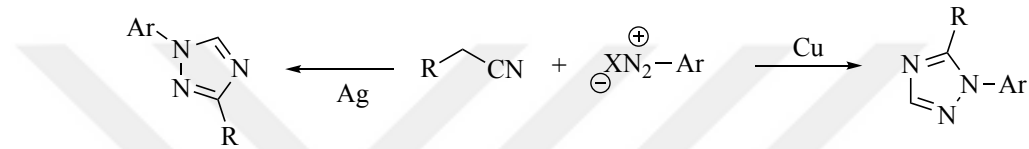
Kaynak: Dai vd., 2022

2.1.6.5 Azot kaynağı olarak aril diazonyum tuzu

2018 yılında Liu ve arkadaşları, 1,5-disübstitüe-1,2,4-triazol üretimi için oldukça etkili bir yöntem rapor etmişlerdir. Bu yöntemde, aril diazonyum tuzları ile izosiyanidlerin [3+2] halkalaşma reaksiyonu kullanılarak triazol sentezlenmiştir. Katalitik sistemin özelliklerine göre ürün seçiciliği değişmiş; Ag(I) katalizörü kullanıldığında %88 verimle 1,3-disübstitüe-1,2,4-triazol elde edilirken, bakır katalizörü ile %79 verimle 1,5-disübstitüe-1,2,4-triazol sentezlenmiştir (Dai vd., 2022).

Şekil 2.9

Aril Diazonyum Tuzundan Hareketle Triazol Sentezi



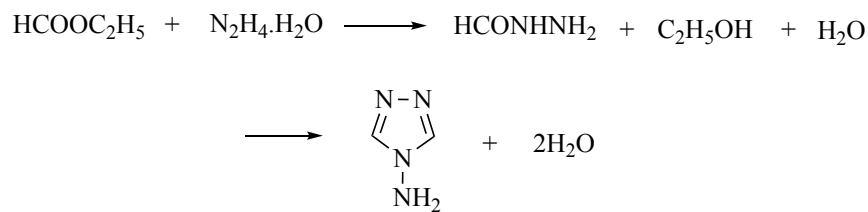
Kaynak: Dai vd., 2022

2.1.6.6 4-Sübstitüe türevlerin sentezi

Formik asit ya da etil formatın hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucunda 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol bileşiği sentezlenmektedir (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.10

4-Amino-4H-1,2,4-Triazolün Elde Edilmesi



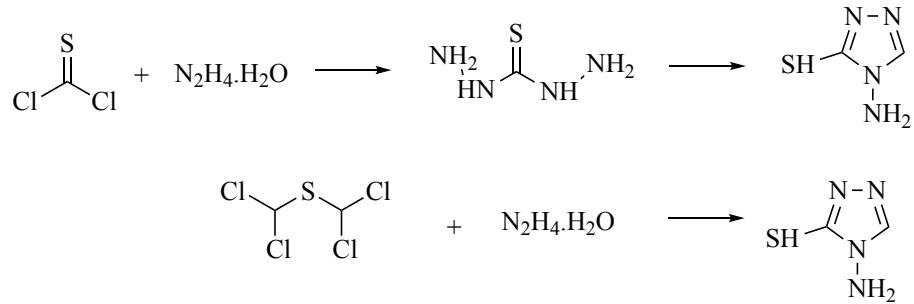
Kaynak: Yılmaz, 2020

2.1.6.7 3,4-Disübstitüe türevlerin sentezi

Tiyofosgenin, hidrazin hidratla eter ortamında tepkimesiyle oluşan tiyokarbohidrazit, ısıtıldığında 4-amino-3-merkapto-4*H*-1,2,4-triazol bileşiğine dönüşür. Eğer tiyofosgen yerine tetraklorodimetil sülfür kullanılırsa, bu bileşik doğrudan elde edilebilir (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.11

4-Amino-3-Merkapto-4H-1,2,4-Triazolün Elde Edilmesi



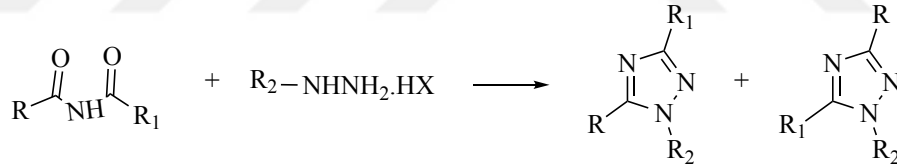
Kaynak: Yılmaz, 2020

2.1.6.8 1,3,5-Trisüstitüe türevlerin sentezi

Diaçilaminlerin süstitüe hidrazinlerle reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşiklerdir. Bu tepkime, Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak da bilinir ve trisüstitüe triazol türevlerinin sentezinde en uygun yöntemlerden biridir. Tepkimede kullanılan diaçilamindeki R ve R' grupları farklıysa, iki izomerik triazol oluşması beklenir (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.12

Einhorn-Brunner Reaksiyonu

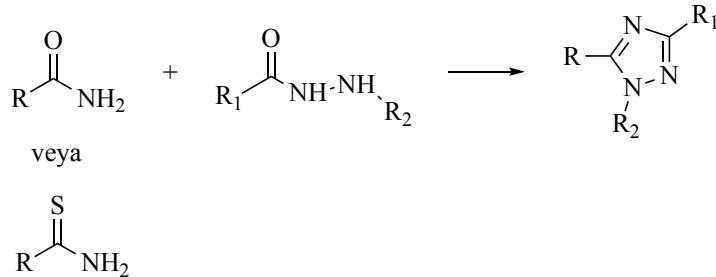


Kaynak: Yılmaz, 2020

Asit hidrazitlerin, amit ya da tiyoamitlerle yüksek sıcaklıkta verdiği reaksiyon sonucunda 1,3,5-trisüstitüe-1H-1,2,4-triazol bileşikleri oluşur. Bu reaksiyon literatürde Pellizzari reaksiyonu olarak da tanınmaktadır (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.13

Pellizzari Reaksiyonu



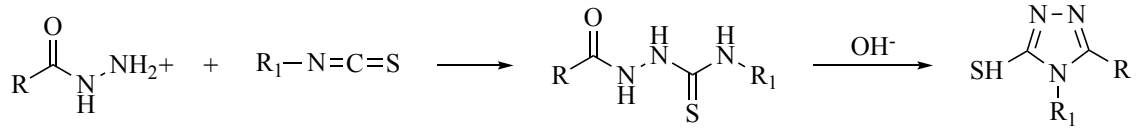
Kaynak: Yılmaz, 2020

2.1.6.9 3,4,5-Trisüstitüe türevler

Asit hidrazitin izotiyosiyanat türevi ile tepkimesi sonucunda oluşan 1-açıl-4-süstitüe tiyosemikarbazit, alkalilerle muamele edildiğinde ya da doğrudan ısıtıldığında halka kapanması reaksiyonuyla triazol halkası oluşur (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.14

1-Açıl-4-Süstitüetiyosemikarbazitin Halka Kapanması Reaksiyonu

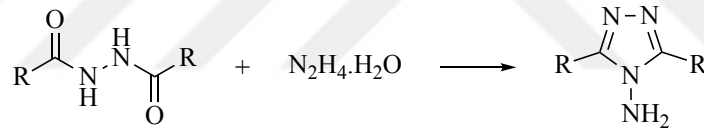


Kaynak: Yılmaz, 2020

s-Diaçilhidrazinlerin hidrazin hidrat ile ısıtılması sonucunda 4-amino-3,5-disüstitüe-4H-1,2,4-triazol türevleri sentezlenir (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.15

s-Diaçilhidrazinin Hidrazin Hidrat ile Reaksiyonu



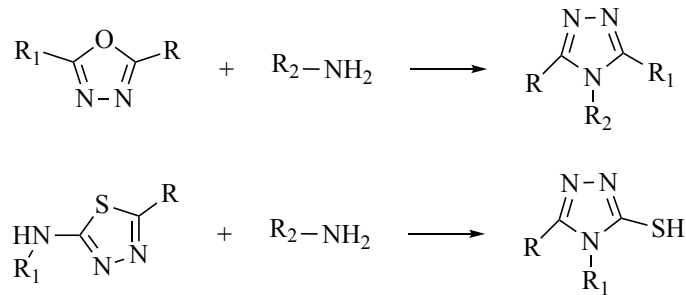
Kaynak: Yılmaz, 2020

2.1.6.10 Triazolün diğer halka sistemlerinden sentezi

1,3,4-Oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol türevleri, alifatik, aromatik ya da heterosiklik primer aminlerle reaksiyona girdiklerinde 1,2,4-triazol bileşikleri oluştururlar (Yılmaz, 2020).

Şekil 2.16

Oksadiazoller ve Tiyadiazollerden Hareketle Triazol Eldesi



Kaynak: Yılmaz, 2020

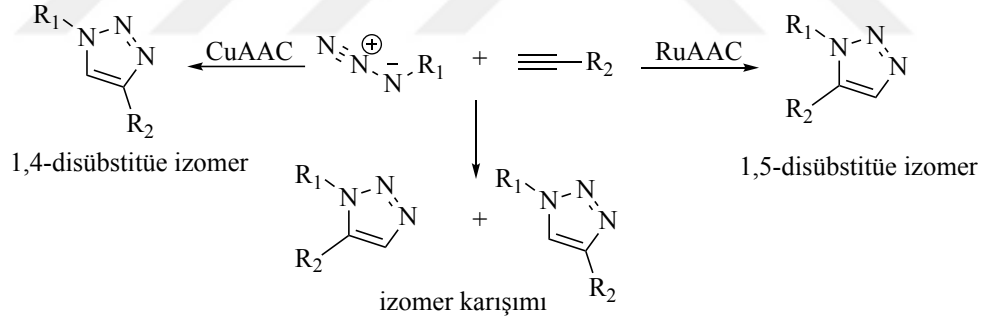
2.1.6.11 Bakır/Rutenyum katalizli azür-alkin siklokatalıma reaksiyonları

1,2,3-Triazol halkasının önemi, 2000'li yılların başında Sharpless ve ekibi tarafından vurgulanmıştır. Sharpless ve arkadaşları, "Klik kimyası" olarak bilinen Bakır Katalizli Azür-Alkin Siklokatalıma (CuAAC) yöntemiyle, 1,2,3-triazol halkasının sentezini önemli bir şekilde geliştirmişlerdir. Bu yöntem sayesinde, yüksek verimlerle ve seçici bir şekilde 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazoller elde edilmiştir.

Diğer yerseçimli izomer olan 1,5-disübstitüe-1,2,3-triazollerin sentezi, 'Rutenyum Katalizli Azür-Alkin Siklokatalıma (RuAAC)' yöntemini geliştiren Fokin ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemlerin sunduğu avantajlar doğrultusunda, 1,2,3-triazollerin sentezinde hem metal katalizörleri içeren hem de içermeyen birçok yaklaşım geliştirilmiş ve çeşitli sentetik yöntemler oluşturulmuştur. Kullanılan metal katalizörleri sayesinde iki izomerden birinin baskın olarak elde edilmesi 1,2,3-triazollerin literatürdeki önemini büyük ölçüde geliştirmiştir (Yağız-Erdemir, 2023).

Şekil 2.17

Huisgen, Fokin ve Sharpless'in 1,2,3-Triazol Halkası İçin Sentez Tasarımları



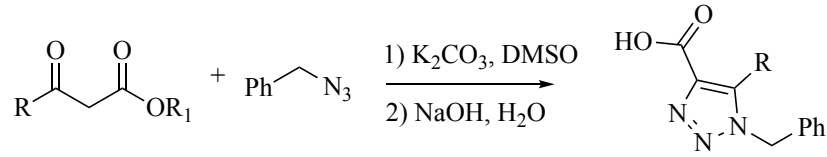
Kaynak: Yağız-Erdemir, 2023

2.1.6.12 β -Keto esterler ile alkil azürlerin tepkimesiyle trisübstitüe-1,2,3-triazol sentezi

β -Keto esterler ile alkil azürlerin, bazik ortamda enolat ara kompleksi üzerinden tepkimeye sokularak, hedeflenen 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3-triazol türevlerinin sentezlendiği bildirilmiştir (Yağız-Erdemir, 2023).

Şekil 2.18

Pokhodylo Ve Arkadaşlarının 1,4,5-Trisüstitüe-1,2,3-Triazol Sentezi



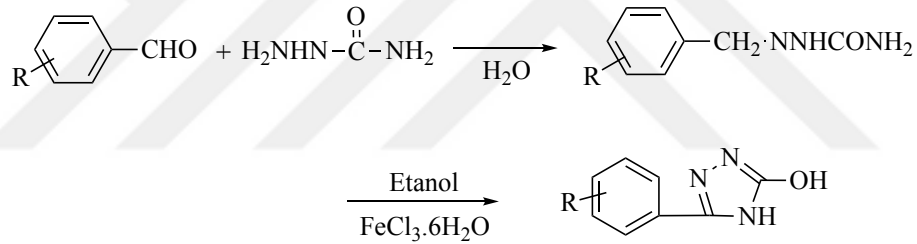
Kaynak: Yağız-Erdemir, 2023

2.1.6.13 Karboksilli asit ve hidrazinofitalazein aracılığıyla triazol sentezi

Rivera ve arkadaşları, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-karbodiimid hidroklorür ve 1-hidroksi-benzotriazol gibi ajanlar kullanılarak karboksilik asit ve hidrazinofitalazin aracılığıyla 1,2,4-triazol türevlerinin kolayca sentezlenebileceği bir yöntem rapor etmişlerdir (Sathish-Kumar ve Kavitha, 2013).

Şekil 2.19

Rivera ve Arkadaşlarının Karboksilli Asit ve Hidrazinofitalazein Aracılığıyla 1,2,4-Triazol Sentezi



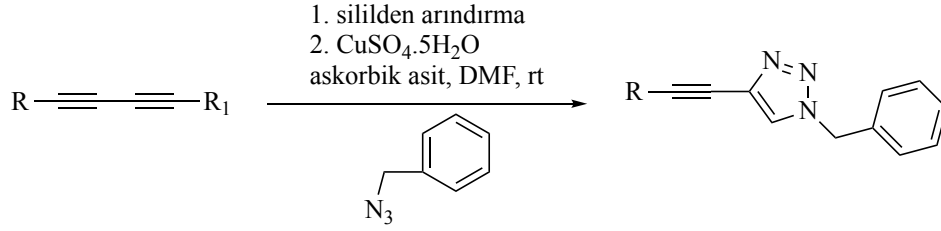
Kaynak: Sathish-Kumar ve Kavitha, 2013

2.1.6.14 Benzil azidin aracılığıyla triazol sentezi

Luu ve arkadaşları, çeşitli fonksiyonel gruplar içeren terminal di-, tri- ve tetraenlerle benzil azidin tepkimesini tanımlamışlardır. CuSO4·5H2O katalizörlüğünde standart koşullarda gerçekleştirilen bu tepkime, benzil azid (BnN3) ile alkinil, bütadinil ve heksatrinil triazoller elde edilmesini sağlamış ve bu bileşikler orta ile iyi verimler arasında sentezlenmiştir (Sathish-Kumar ve Kavitha, 2013).

Şekil 2.20

Luu ve Arkadaşlarının Triazol Sentezi Şeması



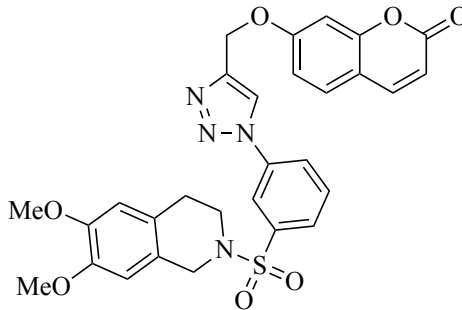
Kaynak: Sathish-Kumar ve Kavitha, 2013

2.1.7 Antikanser aktivite çalışmalarına konu olmuş triazol türevleri

Pingaew ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen çalışmada, aromataz inhibitörü olarak değerlendirilen 1,2,3-triazol türevi sülfonamid bileşikler sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Özellikle 6,7-dimetoksi grupları içeren tetrahidroizokinolin (THIQ) yapısına sahip, 7-konumunda kumarinil grubu taşıyan 34 numaralı bileşik, IC₅₀ = 0.2 µM değeri ile en yüksek aromataz inhibitör aktiviteyi göstermiştir. Moleküler kenetlenme (docking) çalışmaları sonucunda bu bileşiğin aromataz enziminin aktif bölgesine hidrojen bağları, hidrofobik ve π-π etkileşimleri yoluyla güçlü bir şekilde bağlandığı belirlenmiştir. Özellikle Met374 ve Ser478 amino asit kalıntıları ile kurduğu hidrojen bağları, bileşiğin güçlü inhibitör etkisinin temelini oluşturmaktadır. Ayrıca, bu bileşik test edilen normal hücre hattında sitotoksik etki göstermemiştir (Pingaew vd., 2015).

Şekil 2.21

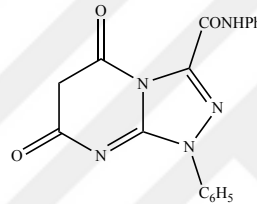
1,2,3 Triazol İçeren, THIQ Yapısına Sahip Sülfonamid Bileşiği



Gomha ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen çalışmada, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin ve pirimido[2,1-b][1,3,5]tiyadiazin türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aromataz inhibitör aktiviteleri, referans ilaç olarak letrozol ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin aromataz enzimini inhibe etme potansiyelleri, 7-metoksi-4-(triflorometil)kumarin substratına dayalı floresan temelli bir biyolojik test ile ölçülmüş, IC_{50} değerleri belirlenmiştir. Letrozol'ün IC_{50} değeri $0.0028 \pm 0.0006 \mu M$ olarak raporlanırken, en yüksek aromataz inhibitör aktiviteyi 8i numaralı bileşik göstermiştir ($IC_{50} = 0.0011 \pm 0.0001 \mu M$). Bu bileşik, 5,7-diketo-N,1-difenil-triazolopirimidin-karboksamid yapısında olup, aromataz enzimine karşı letrozol'den daha güçlü bir inhibitör etki sergilemiştir (Gomha vd., 2015).

Şekil 2.22

5,7-Diokso-N,1-Difenil-1,5,6,7-Tetrahidro-[1,2,4]Triazolo[4,3-A]Pirimidin-3-Karboksamid Bileşiği

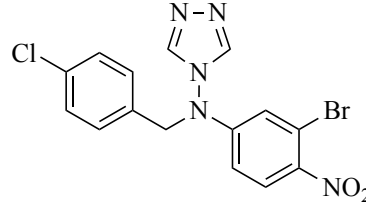


Kaynak: Gomha vd., 2015

Song ve arkadaşları (2016) tarafından yürütülen çalışmada, 4-N-nitrofenil süstitüe amino-4H-1,2,4-triazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aromataz enzimine karşı inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Toplam 13 bileşik sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri aromataz enzimi kullanılarak fluorojenik substrat eşliğinde ölçülmüştür. Referans olarak letrozol ($IC_{50} = 2.18 \pm 0.10 \text{ nM}$) kullanılmıştır. Yapısal modifikasyonlarla aromataz inhibitör aktivitesinin arttığı görülmüş; özellikle para konumunda klor grubu taşıyan benzil grubuna sahip 8 numaralı bileşik en yüksek inhibitör aktiviteyi göstermiştir ($IC_{50} = 9.02 \pm 0.16 \text{ nM}$). Moleküler kenetlenme çalışmaları, bu bileşiğin triazol halkasındaki azot atomunun heme grubundaki Fe(III) ile koordinasyon kurduğunu ve ayrıca nitro grubunun MET374 amino asidiyle hidrojen bağı oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca geliştirilen nicel yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) modeli ($R^2 = 0.93$) ile biyolojik aktivite ile yapısal özellikler arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur (Song vd., 2016).

Şekil 2.23

N-(3-bromo-4-nitrofenil)-*N*-(4-klorobenzil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amin Bileşiği

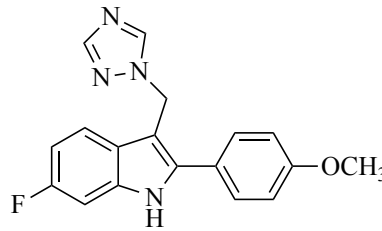


Kaynak: Song vd., 2016

Kang ve arkadaşları (2018) tarafından yürütülen çalışmada, hormon bağımlı meme kanserinde önemli rol oynayan östrojen hormonunun üretimini sağlayan aromataz enziminin inhibitörleri sentezlenmiştir. Bu amaçla, 2-fenilindol iskeletine sahip, imidazol veya 1,2,4-triazol halkaları içeren yirmi adet yeni non-steroidal bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin aromataz enzimine karşı inhibitör aktiviteleri ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş olup, 80 numaralı bileşik en yüksek inhibitör etkiyi ($IC_{50} = 14.1$ nM) göstermiştir. Hücre kültürü deneyleri sonucunda bu bileşiğin düşük sitotoksositeye sahip olduğu ve aromataz enzimi ile güçlü bağlanma afinitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca moleküler modelleme ve dinamik simülasyon çalışmalarıyla, 80 bileşiğinin aromataz enzimine letrozolden daha güçlü bağlandığı hesaplanmıştır (Kang vd., 2018).

Şekil 2.24

*3-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-6-floro-2-(4-metoksifenil)-1*H*-indol Bileşiği*



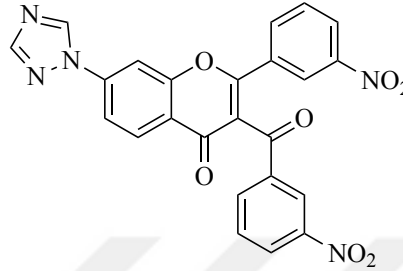
Kaynak: Kang vd., 2018

Sable ve Potey (2018) tarafından yapılan çalışmada, flavonoidlerin östrojen bağımlı meme kanseri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, flavon iskeletine sahip imidazol ve triazol türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin aromataz inhibitörü olarak antiproliferatif aktiviteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, triazol

halkası içeren bileşiklerin inhibitör aktivitelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiş; özellikle 3a numaralı, nitro grubu içeren triazol türevi en yüksek inhibitör aktiviteyi ($IC_{50} = 11.23 \mu M$) göstererek standart ilaç letrozol ($IC_{50} = 10.62 \mu M$) ile benzer düzeyde etki göstermiştir (Sable ve Potey, 2018).

Şekil 2.25

3-(3-nitrobenzoil)-2-(3-nitrofenil)-7-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4H-kromen-4-on Bileşiği

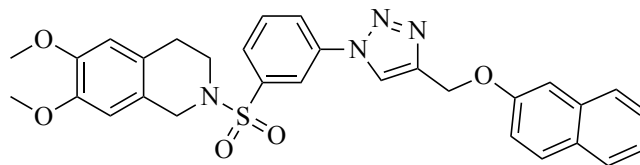


Kaynak: Sable ve Potey, 2018

Chamduang ve arkadaşları (2019) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, aromataz enzimini inhibe eden yeni triazol-THIQ türevi hibrit bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. En güçlü inhibitör etkiyi, referans ilaç letrozole kıyasla ($IC_{50} = 0,002 \mu M$), triazol halkasının 4. pozisyonuna naftaleniloksimetil grubu içeren 2i bileşiği göstermiş ($IC_{50} = 0.07 \mu M$) ve bu bileşik aynı zamanda normal hücre hattına karşı toksik olmamıştır. Docking çalışmaları, 2i bileşiğinin aromataz enziminin aktif bölgesindeki Thr310 kalıntısı ile doğrudan hidrojen bağları kurduğunu, bu etkileşimin güçlü inhibitör aktivitenin kaynağı olabileceğini göstermiştir. Çalışma sonucunda, triazol halkasına bağlı lipofilik grupların inhibitör etkinliği artırdığı, özellikle de oksimetilen köprüsünün varlığının bağlanma etkileşimlerini olumlu yönde etkilediği ifade edilmiştir (Chamduang vd., 2019).

Şekil 2.26

6,7-dimetoksi-2-((3-(4-((naftalen-2-iloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)sülfonyl)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin Bileşiği

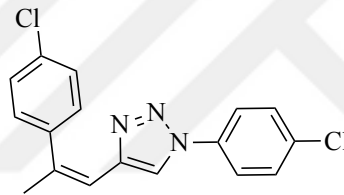


Kaynak: Chamduang vd., 2019

Nielsen ve arkadaşları (2019) tarafından yürütülen çalışmada, aromataz enziminin inhibisyonuna yönelik yeni α -metilstilben türevi bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu amaçla, sulu ortamda Wittig reaksiyonu ile yüksek verimle α -metilstilbenler sentezlenmiş, ardından bu bileşikler çeşitli triazol türevlerine dönüştürülerek aromataz inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. *In vitro* aromataz inhibitörlük testleri sonucunda, özellikle *para*-konumunda çift klor substitüsyonu taşıyan 6c bileşiğinin en yüksek inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir ($K_i = 8$ nM). Yapılan yapısal etkinlik ilişkileri (SAR) analizlerine göre, halojen substitüsyonunun aromataz inhibitör aktivitesini artırdığı, (Z)-izomerlerin (E)-izomere kıyasla daha etkili olduğu ve aril klorür gruplarının keton biyoizosterleri gibi davrandığı ortaya konmuştur. Ayrıca, yapısal rijiditenin etkinliği artırdığı ve 1,2,4-triazol içeren türevlerin 1,2,3-triazollere kıyasla daha potent olduğu saptanmıştır (Nielsen vd., 2019).

Şekil 2.27

(Z)-2-(4-klorofenil)-1-[1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]prop-1-en Bileşiği

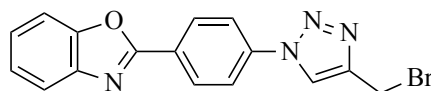


Kaynak: Nielsen vd., 2019

Omar ve arkadaşları (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, meme kanseri tedavisinde etkili olabilecek yeni benzoksazol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aromataz enzimi üzerindeki inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, özellikle 4a ve 6c numaralı bileşiklerin aromataz enzimine karşı inhibisyon potansiyelleri, referans ilaç letrozol ile karşılaştırılmıştır. Yapılan *in vitro* enzim inhibisyon testlerinde 4a bileşiğinin 261.46 nM IC_{50} değerini gösterdiği; bu değer letrozolün 209.46 nM olan IC_{50} değerine yakın olduğu belirlenmiştir (Omar vd., 2020).

Şekil 2.28

2-(4-(4-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)benzo[d]oksazol Bileşiği

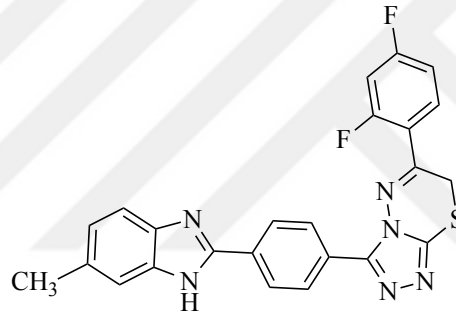


Kaynak: Omar vd., 2020

Acar-Çevik ve arkadaşları (2020) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere yeni benzimidazol-triazolotiyadiazin hibrit bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aromataz enzimine karşı inhibitör potansiyelleri araştırılmıştır. Toplam yedi farklı bileşik (5a–g) sentezlenmiş ve bu bileşiklerden 5b, 5c, 5e ve 5g'nin aromataz üzerindeki etkileri, referans ilaç letrozol ile karşılaştırmalı olarak fluorimetrik yöntemle değerlendirilmiştir. Bileşik 5g, $IC_{50} = 0.037 \pm 0.001 \mu M$ değeri ile en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir. Bu bileşiğin yapısında bulunan 2,4-diflorofenil grubu, aromataz enziminin aktif bölgesindeki heme grubu ile π - π etkileşimleri ve tuz köprüsü gibi güçlü bağlanmalar oluşturarak yüksek inhibitör aktiviteye katkı sağlamıştır (Acar-Çevik vd., 2020).

Şekil 2.29

6-(2,4-diflorofenil)-3-(4-(6-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]tiyadiazin Bileşiği

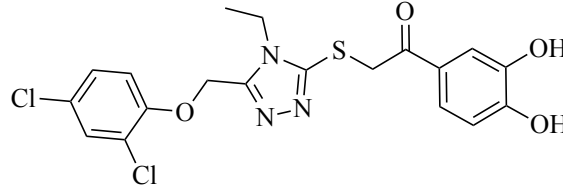


Kaynak: Acar-Çevik vd., 2020

Osmaniye ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, aromataz enzimi inhibitörü olarak etkili olabilecek yeni triazol türevleri tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 5e numaralı bileşik, aromataz enzimine karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiş ve $IC_{50} = 0.028 \pm 0.002 \mu M$ değeri ile yüksek inhibitör aktivite göstermiştir. Letrozol ile karşılaştırıldığında, bu değer oldukça yakın olduğu (letrozol $IC_{50} = 0.024 \pm 0.001 \mu M$) belirlenmiştir. Moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda bileşik 5e'nin triazol halkasının aromataz enzimindeki Phe134 ve Trp224 aminoasitleri ile π - π etkileşimlerine, ayrıca 2-konumundaki hidroksil grubunun hem grubu ile tuz köprüsü oluşturarak bağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca yapısında bulunan 2,4-dihidroksifenil grubunun, aromataz enzimiyle olan etkileşimleri sayesinde biyolojik aktiviteyi artırdığı düşünülmektedir (Osmaniye vd., 2021).

Şekil 2.30

2-((5-((2,4-diklorofenoksi)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(3,4-dihidroksifenil)etan-1-on Bileşiği

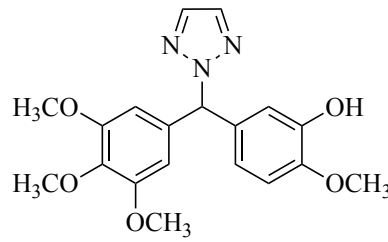


Kaynak: Osmaniye vd., 2021

Ana ve arkadaşları (2021) tarafından yapılan çalışmada, meme kanseri tedavisinde aromataz enzimini ve mikrotübül polimerizasyonunu hedef alan yeni hibrit yapıları bileşikler sentezlenmiştir. Bu kapsamda, fenstatin ve letrozol yapılarından esinlenilerek 1-(diarilmetil)-1*H*-1,2,4-triazol ve 1-(diarilmetil)-1*H*-imidazol türevleri tasarlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden 19e ve 21l, aromataz enzimi üzerinde seçici inhibisyon gösterirken; bileşik 24, hem aromataz inhibisyonu hem de mikrotübül hedefleme kapasitesi ile ön plana çıkmıştır. Bu bileşiklerin özellikle MCF-7 (ER+/PR+) meme kanseri hücre hattında antiproliferatif etkileri belirgin olmuş; 24 numaralı bileşik, $IC_{50} = 52$ nM değeriyle güçlü aromataz inhibisyonu sağlamıştır. Sonuçlar, aromataz inhibisyonu ile birlikte mikrotübül polimerizasyonunun da hedeflenmesinin, meme kanseri tedavisinde etkili bir strateji olabileceğini göstermektedir (Ana vd., 2021).

Şekil 2.31

5-((2*H*-1,2,3-triazol-2-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metil)-2-metoksifenol Bileşiği



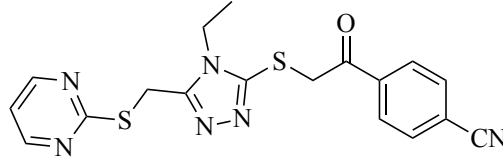
Kaynak: Ana vd., 2021

Osmaniye ve arkadaşları (2022), aromataz enzimini inhibe edebilecek yeni bileşiklerin geliştirilmesi amacıyla 10 adet pirimidin-triazol türevi sentezlemiştir. Yapılan *in vitro* aromataz inhibisyon testleri sonucunda, özellikle 5c ($IC_{50} = 0.082 \pm 0.007$ μ M) bileşiğinin belirgin inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Referans bileşik olan letrozol ile karşılaştırıldığında ($IC_{50} = 0.031 \pm 0.003$ μ M), sentezlenen bu yeni türevin de güçlü

aromataz inhibitörü olduğu görülmüştür. Moleküler yerleştirme çalışmaları, bu bileşiklerin aromataz enziminin aktif bölgesine triazol halkası aracılığıyla bağlandığını ortaya koymuştur (Osmaniye vd., 2022).

Şekil 2.32

4-(2-((4-etil-5-((pirimidin-2-iltiyo)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril Bileşiği

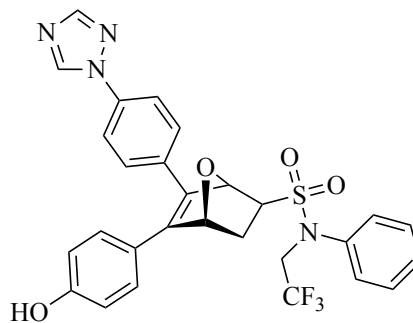


Kaynak: Osmaniye vd., 2022

Xin ve arkadaşları (2023) tarafından yürütülen çalışmada, endokrin tedaviye dirençli meme kanserine karşı etkili olabilecek hem aromataz inhibitörü hem de ER α yıkıcısı olarak görev yapan yeni bileşikler tasarlanmıştır. Oksabisiklohepten sülfonamid iskeleti üzerine inşa edilen dual etkili SERDs-Aİ türevleri sentezlenmiştir. Özellikle 31q numaralı bileşik, 1H-1,2,4-triazol içeren yapısıyla hem yüksek aromataz inhibisyonu ($IC_{50} = 37.73 \pm 4.23$ nM) hem de ER α protein düzeylerini düşürerek güçlü antiproliferatif etki göstermiştir (Xin vd., 2023).

Şekil 2.33

6-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-5-(4-hidroksifenil)-N-fenil-N-(2,2,2-trifloroetil)-7-oksabisiklo[2.2.1]hept-5-en-2-sülfonamid Bileşiği



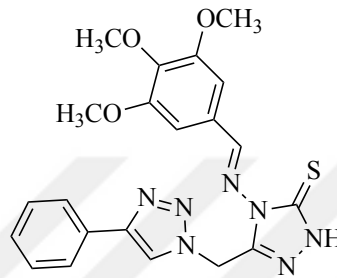
Kaynak: Xin vd., 2023

Maghraby ve arkadaşları (2023) tarafından yürütülen çalışmada, aromataz enzimi üzerinde inhibitör etki gösteren yeni 1,2,3-triazol/1,2,4-triazol hibrit bileşikler tasarlanmış, sentezlenmiş ve antiproliferatif özellikleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen

bileşikler arasında 6b numaralı türev, dört farklı kanser hücre hattına karşı en yüksek antiproliferatif aktiviteyi göstermiştir. Bu bileşiklerin aromataz inhibitör aktivitesi de ölçülmüş; yine bileşik 6b, $IC_{50} = 0.09 \pm 0.01 \mu M$ ile ketokonazol'den ($IC_{50} = 2.6 \pm 0.20 \mu M$) daha güçlü, ancak letrozol'den ($IC_{50} = 0.002 \pm 0.0002 \mu M$) daha zayıf inhibitör etki göstermiştir (Maghraby vd., 2023).

Şekil 2.34

(E)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-((3,4,5-trimetoksibenziliden)amino)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Bileşiği

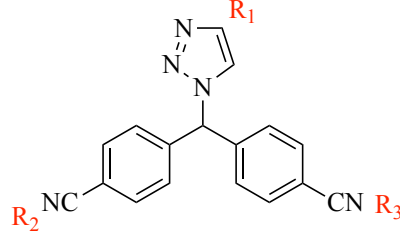


Kaynak: Maghraby vd., 2023

Banjare (2024) tarafından yürütülen bu çalışmada, 1,2,3-triazol içeren letrozol türevlerinin aromataz inhibitörü olarak etkinliğini araştırmak amacıyla 100 yeni bileşik tasarlanmış ve farmakofor özellikleri değerlendirilmiştir. 28 bileşiğin biyolojik verileriyle oluşturulan QSAR modelleri kullanılarak bu yeni tasarımlar için öngörülen aktiviteler hesaplanmıştır. Serideki en güçlü bileşik olarak belirlenen 01 numaralı bileşik, $IC_{50} = 0.008 \mu M$ değerine sahip olup, letrozol ile kıyaslandığında oldukça yüksek bir inhibitör etki göstermiştir. Docking çalışmaları, 01 numaralı bileşiğin aromataz enziminin aktif bölgesindeki Met374 ve Arg115 aminoasitleriyle hidrojen bağları oluşturduğunu ve güçlü bağlanma enerjisi (-133.99 kcal/mol) sergilediğini göstermiştir. Letrozol ile benzer bağlanma moduna sahip olduğu gözlemlenmiştir. QSAR modelinden elde edilen elektrostatik ve sterik alan haritaları, aromataz inhibitör aktivitesini etkileyen başlıca farmakofor özelliklerin; R1 bölgesinde elektrostatik olarak pozitif yüklü gruplar, R2 ve R3 bölgelerinde ise elektronegatif gruplar olduğunu göstermektedir (Banjare, 2024).

Şekil 2.35

4,4'-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metilen)dibenzonitril Bileşiği

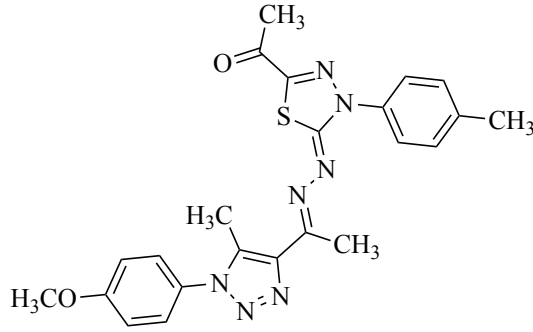


Kaynak: Banjare, 2024

Rashdan ve arkadaşları (2024) tarafından yapılan çalışmada, hormon pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek yeni nesil 1,2,3-triazol türevi, steroidal olmayan aromataz inhibitörleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve hem *in vitro* hem de *in silico* yöntemlerle değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları FT-IR, NMR, kütle spektroskopisi ve elementel analiz gibi yöntemlerle doğrulanmıştır. Moleküler kenetlenme çalışmaları sonucunda C4, C5, C6 ve C7 bileşiklerinin aromataz enziminin aktif bölgesine güçlü bağlanma eğilimi gösterdiği (örneğin C5: -10.1 kcal/mol), Arg115 ve Met374 gibi kritik amino asitlerle hidrojen bağları kurarak substratın enzim aktif bölgesine girişini engellediği belirlenmiştir. C5 bileşiği, aynı zamanda Thr310 ile C-H etkileşmesi yoluyla aminoasitlerle bağ kurarak enzimatik aktiviteyi inhibe etmektedir. Fluorojenik enzimatik testlerle yapılan *in vitro* deneylerde, bu bileşiklerin aromataz enzimi inhibisyonuna yönelik etkinlikleri belirlenmiş; özellikle C5 bileşiği en düşük IC₅₀ değeri (1.991 µM) ile en etkili inhibitör olarak öne çıkmıştır. Letrozol ile kıyaslandığında, bu bileşikler benzer düzeyde inhibisyon sağlarken normal meme hücrelerinde toksik etki göstermemiştir (Rashdan vd., 2024).

Şekil 2.36

1-((Z)-5-(((E)-1-(1-(4-metoksifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidraziniliden)-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiyadiazol-2-il)etan-1-on Bileşiği

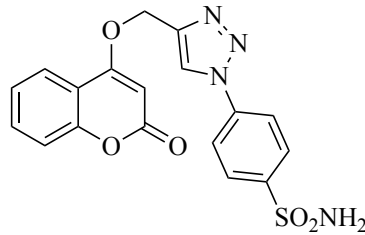


Kaynak: Rashdan vd., 2024

Saekee ve diğerleri (2025) tarafından yapılan çalışmada, hormon bağımlı meme kanseri tedavisinde kullanılmak üzere aromataz enzimini inhibe eden yeni bileşikler geliştirilmiştir. Çalışmada, triazol, kumarin ve isatin yapıları birleştirilerek 27 adet hibrid bileşik sentezlenmiş ve hem anti-proliferatif etkileri, hem de aromataz inhibisyonu kapasiteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısında, doğal substrat androstenedion'a benzer aril gruplar ile, aromataz enzimindeki heme-Fe atomuyla etkileşim sağlayan triazol halkaları bulunmakta, bu da bileşiklerin aromataz enzimine bağlanma potansiyelini artırmaktadır. Bileşiklerin aromataz inhibisyon aktiviteleri *in vitro* enzim testleriyle test edilmiştir. Test sonularına göre en güçlü aromataz inhibitör etki 5i ($IC_{50}=1.4\mu M$) bileşiğinde görülmüştür. Moleküler bağlanma çalışmaları sonucunda, bağlanmada kumarin-triazol-benzen iskeletinin, aromataz enzimi ile hidrofobik, $\pi-\pi$ etkileşimler ve hidrojen bağları oluşturduğu görülmüştür (Saekee vd., 2025).

Şekil 2.37

4-(4-(((2-okso-2H-kromen-4-il)oksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzensulfonamid Bileşiği

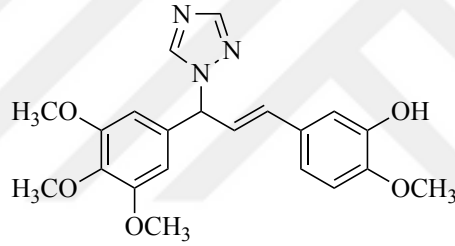


Kaynak: Saekee vd., 2025

Ana ve diğeri (2025) tarafından yapılan çalışmada, meme kanseri tedavisine yönelik aromataz inhibitörleri ve antimitotik etkili yeni bileşikler tasarlanarak sentezlenmiştir. Çalışmada, aromataz inhibitörü letrozol, mikrotübül inhibitörleri kombretastatin ve fenstatin yapılarından esinlenilerek 1,2,4-triazol ve imidazol içeren hibrit bileşikler sentezlenmiş, çok yönlü hedefleme stratejisi benimsenmiştir. Kalkon, indanon ve triazol/imidazol iskeletlerine sahip 29 yeni bileşik sentezlenmiştir. Yapılar, tübülün polimerizasyonunu ve aromataz aktivitesini hedeflemek üzere tasarlanmıştır. Letrozol benzeri 1,2,4-triazol halkası, aromataz enziminin aktif bölgesine bağlanmak üzere kullanılmıştır. Sonuçlar en aktif bileşiğin 22b ($IC_{50} = 0.37 \mu M$) olduğunu göstermiştir. 22b'nin dual etkisi (tübülün + aromataz inhibisyonu), kombinasyon tedavilerine aday olabileceğini göstermektedir (Ana vd., 2025).

Şekil 2.38

(E)-5-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-1-en-1-il)-2-metoksifenol Bileşiği

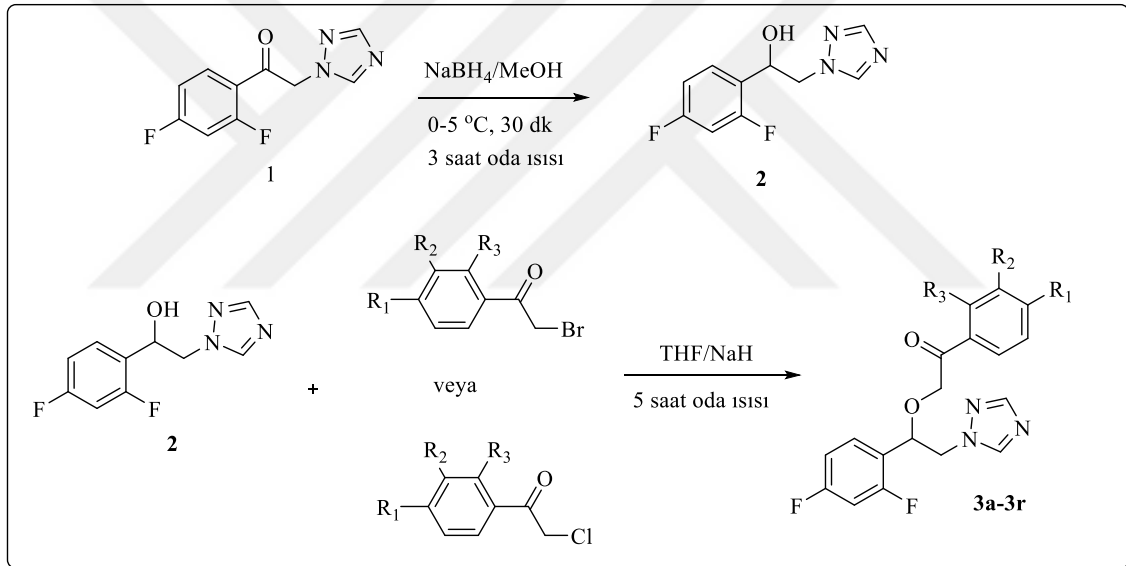


Kaynak: Ana vd., 2025

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında, triazol yapısı taşıyan 17 yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşiklerin meme kanser hücre hattında (MCF-7) sitotoksik etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin selektivite indekslerini hesaplamak için normal fare fibroblast hücre (L929) hattında çalışmaya dahil edilmiştir. Bileşiklerin selektivite indeksleri hesaplanmış ve selektivite indeksleri yüksek olan 4 molekül için aromataz inhibisyon testi uygulanmıştır. Aromataz aktivitesi yüksek olan türevler için moleküler doking çalışmaları eklenmiştir. Ayrıca, bileşiklerin ADME özellikleri de değerlendirilmiştir.

Şekil 2.39

Sentezlenen Bileşikler



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
3a	-H	-H	-H	3j	-H	-NO ₂	-H
3b	-CN	-H	-H	3k	-H	-Br	-H
3c	-CH ₃	-H	-H	3l	-H	-Cl	-H
3d	-Cl	-H	-H	3m	-Cl	-Cl	-H
3e	-NO ₂	-H	-H	3n	-CF ₃	-H	-H
3f	-Br	-H	-H	3o	-Cl	-H	-Cl
3g	-OCH ₃	-H	-H	3p	-F	-H	-F
3h	-H	-H	-OCH ₃	3r	-H	-H	-F
3i	-H	-OCH ₃	-H				

3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

2'-Bromo-4-siyano-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-4-metoksi-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-4-kloro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-4-triflorometil-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-3-nitro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-3-kloro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-3,4-dikloro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Kloro-2,4-difloro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Kloro-2,4-dikloro-asetofenon	:Merck,Almanya
2'-Bromo-2-floro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-4-bromo-asetofenon	:Merck,Almanya
2'-Bromo-4-metil-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-4-nitro-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-2-metoksi-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-3-metoksi-asetofenon	: Merck,Almanya
2'-Bromo-3-bromo-asetofenon	: Merck,Almanya
2,4-difloro- α -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazolil)asetofenon	:Sigma-Aldrich,Almanya
Etil asetat	:Sigma-Aldrich , Almanya
Metanol (CH ₃ OH)	:Sigma-Aldrich , Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	:Merck,Almanya
Petrol eteri	:Merck,Almanya
Aseton	: Merck,Almanya

NaBH ₄	: Merck,Almanya
THF	: Merck,Almanya
NaH	: Merck,Almanya
K ₂ CO ₃	: Merck,Almanya
Etanol (C ₂ H ₅ OH)	: Merck,Almanya
DMEM besiyeri	:Capricorn,Almanya
RPMI1640 besiyeri	:Capricorn,Almanya
Penisilin/streptomisin	:Capricorn,Almanya
PBS	:Medicano,Almanya
Tripsin/EDTA	:Capricorn,Almanya
FBS	:Capricorn,Almanya
DMSO	:Sigma-Aldrich, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	:Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU,Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toled-MP90 Melting Point System
Nükleer magnetik rezonans Spektrometresi	: Bruker, Ultrashield 300 MHz, ABD
Kütle Spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Mikroplak okuyucu	:Biotek-Synergy H1,ABD
Vorteks	:Wisemix, Güney Kore
Steril kabin	:Class II TypeA2 (CHC-222-A2-60)
Derin dondurucu, -80°C	:Nüve
Derin dondurucu, -20°C	:Bosch
Dalga boyu ayarlanabilir microplate okuyucu	: SPECTROstar nano
Hücre sayımı	: Olympus R1
Etüv	: Binder
Steril 96 kuyucuklu hücre kültür pleytleri	:Biologix
Çeşitli hacimlerde steril Pipet uçları	:Axygen
İnvert mikroskop	:ZEISS

4 YÖNTEMLER

4.1 Sentez Çalışmaları

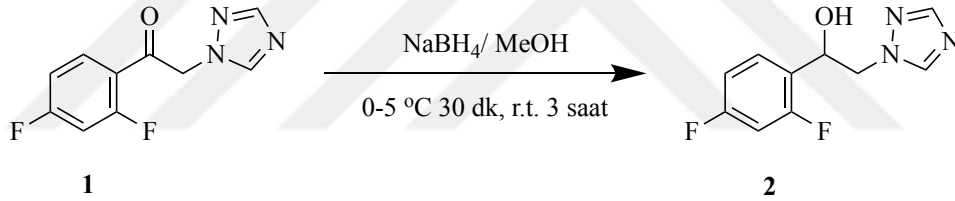
4.1.1. 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol (2) sentezi

1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazolil)asetil (1) (0,0225 mol, 5 g) metanolde çözündürülmüş ve üzerine metanolde çözündürülmüş, sodyum borhidrür (0,045 mol, 1.71 g) damla damla eklenmiştir. Reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilmiş ve sıcaklık derecesinin 0-5 °C'ye gelmesi sağlanmıştır. Reaksiyon karışımı 30 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra 3 saat oda ısısında karıştırılmaya devam edilmiştir. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile reaksiyonun sona erdiği tespit edildikten sonra metanol uçurulmuş ve kalan kalıntı su ile yıkanarak süzölmüştür.

Verim: %94

Şekil 4.1

1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol (2) Türevinin Eldesi İçin Reaksiyon Denklemi

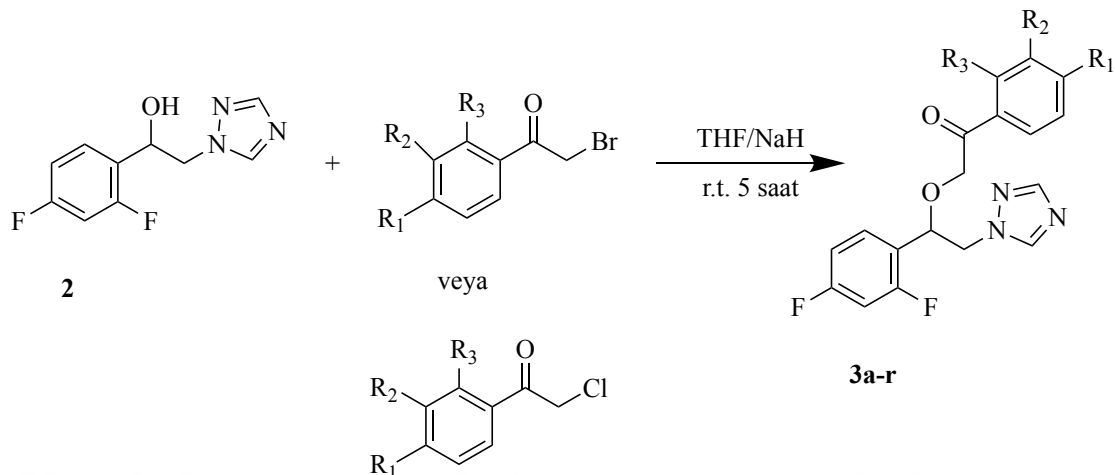


4.1.2 Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3r)

1-(2,4-Diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazolil)-1-etanol (2) (0,0013 mol, 0,3 g) ve 2'-bromoasetofenon/2'-kloroasetofenon (0,0013 mol) türevleri tetrahidrofuran (THF) (15 mL) içerisinde çözündürülmüş ve üzerine NaH (0,0026 mol, 0,06 g) ilave edilmiştir. Daha sonra reaksiyon oda ısısında 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitiminde THF uçurulmuş ve kalan süzöntü su ile yıkanarak alınmıştır. Bileşikler etanolden kristallendirilerek hedef moleküller elde edilmiştir.

Şekil 4.2

Hedef Bileşiklerin Eldesi İçin Reaksiyon Denklemi



4.2 İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Gerçekleştirilen bütün sentez çalışmalarının kontrolü İTK uygulamaları ile yapılmıştır. İTK için hazırlanan numunelerde etanol çözücü olarak kullanılmıştır. Numuneler silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru ile uygulanmıştır. Petrol eteri: Etil asetat (3:1) karışımı hareketli faz olarak kullanılmıştır. Lekeler UV ışığı altında (254 nm ve 366 nm) saptanmıştır. İTK kontrolüne göre reaksiyonlar sonlandırılmıştır.

4.3 Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen final bileşikleri bir ucu kapalı kılcal borulara 0,5 cm kadar konulup Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak erime dereceleri tespit edilmiştir.

4.4 ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen final bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹H-NMR spektrumları Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir.

4.5 ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen final bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹³C-NMR spektrumları Bruker 75 MHz'lik NMR spektrometresi kullanılarak elde edilmiştir.

4.6 Antikanser Aktivite Çalışmaları

4.6.1 Hücrelerin çoğaltılması

Hücrelerin antikanser aktivitelerini belirlemek amacıyla meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 ve elde edilen aktivite sonuçlarının seçiciliklerini değerlendirmek amacıyla kontrol grubu olarak sağlıklı fibroblast grubu olan L929 hücre hattı grubu kullanılmıştır. Hücre hatlarının çoğaltılması için günlük besiyeri değiştirilmiştir ve 2-3 günde bir pasajlama işlemi yapılmıştır. Hücrelerin çoğaltılması %5 CO₂, %95 nem ve 37 °C ortam koşulları içeren bir inkübatörde gerçekleştirilmiştir. Flasklarda bulunan hücreler fosfat tamponu olan PBS ile yıkanmış ve uzaklaştırılmıştır. Flasklara tripsin-EDTA çözeltisi ilave edilmiş ve flasklar hafifçe çalkalanmış ve hücreler inkübatörde 5 dakika bekletilmiştir. İnkübatörden alınan flasklara 10-15 mL besiyeri ilave edilmiştir. Böylece hücreler süspande durumuna gelmiştir. Süspande olan hücreler farklı flasklara bölünmüş ve bölünen hücreler çoğaltması için tekrar inkübasyona bırakılmıştır.

4.6.2 Hücrelerin flasklara ekilmesi

İlk olarak inkübatörden alınan flasklardaki besiyeri uzaklaştırılmıştır ve flasklar 8'er mL PBS ile yıkanmıştır. Yıkama işleminden sonra her bir flaskta 4 mL tripsin-EDTA çözeltisi eklenmiş ve flasklar 3 dakika boyunca inkübatörde bekletilmiştir. İnkübatörden alınan hücreler uygun besiyeri ortamı içeren falkon tüplerine alınmıştır ve tüpler santrifüjlenmiştir. Santrifüj sonrası falkon tüpten alınan hücreler 96 kuyucuklu plaklara ekilmiştir ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır.

4.6.3 MTT Sitotoksikite testinin uygulanması

İnkübasyondaki flasklar 24 saat sonunda alınmıştır ve ortamdaki besiyeri uzaklaştırılmıştır. 1 mM-0.000316 mM konsantrasyon aralığında hazırlanan bileşikler pozitif kontrol ile 96 kuyucuklu plakalara ekilmiştir ve tekrar 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37°C). Bu süre sonunda inkübatörden alınan flasklardan besiyeri uzaklaştırılmış ve hücre ortamı fosfat tamponu ile yıkanmıştır. Daha sonra hücrelerin sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla kullanılan MTT çözeltisi hazırlanmış ve her bir kuyucuğa 100 µL olacak şekilde koyulmuştur. 96'lık plak 3 saat inkübasyona bırakılmıştır. 3 saat sonunda inkübatörden alınan plaklardaki besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır ve her bir kuyucuğa 100 µL olacak şekilde DMSO ilave

edilmiştir. 540 nm’de ELISA’da okunan plaktaki bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca sitotoksik aktivitenin selektivitesinin değerlendirilebilmesi için MCF-7 ve L929 hücre hatlarına karşı selektivite indeksleri de hesaplanmıştır.

4.7 Aromataz İnhibisyon Çalışmaları

Aromataz inhibisyon çalışması kit prosedürü uygulanmıştır. (Abcam-ab284522 Aromataz (CYP19A) İnhibitör Tarama Kiti (Fluorometrik)). Aromataz inhibisyon deneyi için seçilen 3d, 3h, 3k ve 3n bileşikleri asetonitril içerisinde çözündürülmüş ve 8 farklı konsantrasyonlarda dilüsyonları hazırlanmıştır. Rekombinant insan Aromataz stoğu Aromataz tampon çözeltisi (1 mL) kullanılarak hazırlanmıştır. Homojen bir çözelti hazırlamak için çözelti vortekslenmiş ve daha sonra 15 mL’lik konik tüpe aktarılmıştır. Aromataz tampon çözeltisi ile toplam hacim 2450 ul’ye getirilmiştir. Daha sonra üzerine 50 ul NADPH Üretim Sistemi (100X) eklenerek toplam hacmin 2.5 mL olması sağlanmıştır. Pozitif kontrol olarak Letrozol kullanılmıştır. Daha sonra test bileşikleri ve gerekli kontrol grupları plakaya uygulanmıştır. Test bileşikleri ile aromatazin etkileşimi için plaka 37°C’de 10 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda her kuyucuğa 30 µl Aromataz Substrat/NADP⁺ (3X) karışımı eklenmiştir. Ardından Ex/Em = 488/527 nm’de floresan ölçümü yapılmıştır.

4.8 Moleküler Doking Çalışmaları

4.8.1 Reseptör seçimi

Çalışmanın hedef proteini olan insan aromataz enzimi (CYP19A1), HEM kofaktörü taşıyan ve aktif bölgesinde Fe²⁺ iyonu bulunduran bir sitokrom P450 enzimidir. Moleküler kenetlenme analizleri için Protein Data Bank (PDB) veritabanında tarama yapılmış; doğal substratı olan 4-androstene-3,17-dion (ASD) ile kompleks halinde bulunması, yüksek çözünürlüğe (2.75 Å) sahip olması ve aktif bölgedeki metal koordinasyon merkezinin yapısal bütünlüğünü koruması nedeniyle PDB ID: 5JKV yapısı seçilmiştir. ASD’nin düzlemsel steroid halkası, aromatazin aktif cebine tam oturur ve bu özelliği sayesinde enzimle çok yönlü etkileşim kurar ve bu nedenle moleküler kenetlenme çalışmalarında kontrol veya referans molekül olarak sıkça kullanılır. Yapıda bu ligandın bulunması, bağlanma bölgesinin doğal bağlanma konformasyonuna en yakın bir şekilde korumuş olabileceğine işaret etmekte ve bu sayede moleküle kenetleme denemelerinde

hidrofobik/polar etkileşimlerin detaylı bir şekilde karakterize edilmesine imkân tanımaktadır. Ayrıca aromataz inhibisyonunda rol oynayan söz konusu konformasyonun yüksek çözünürlükte olması kenetlenme protokolünün doğruluğunu artırmak ve ligand–protein etkileşimlerinin güvenilir biçimde analiz edilmesini sağlamak açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Öte yandan, anastrozol ve letrozol gibi klinik açıdan önemli aromataz inhibitörlerinin güçlü etkileri, HEM grubundaki demir ile kurdukları koordinasyon bağına dayanmaktadır. Dolayısıyla bir moleküler kenetleme çalışmasında HEM grubunun doğru konumlanmış bir hedef kullanılarak gerçekleştirilmesi kritik bir önem taşımaktadır. Bu sebeplerden ötürü 5JKV yapısının seçilmiş olması; test bileşiklerinin bağlanma modunun moleküler düzeyde anlaşılmasına ve inhibitörlerin HEM-Fe koordinasyon potansiyelinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesine yönelik bir temel oluşturmuştur.

4.8.2 Kenetleme programı ve parametre tercihleri

Özellikle HEM içeren enzimlerde demir merkezinin elektrostatik özelliklerinin doğru modellenmesinin moleküler kenetleme sonuçları için kritik önem taşıdığı bilinmektedir (Favia vd., 2006; Röhrig vd., 2009). Bu problemi aşmak maksadıyla geliştirilmiş olan SwissDock'un 2024 yılında yayınlanan güncel sürümü özellikle metal/kofaktör içeren sistemlerde başarılı sonuçlar vermektedir (Bugnon vd., 2024). "Attracting Cavities" algoritmasına adapte edilen AutoDock Vina ile çalıştırılan bu platformun bulut tabanlı yapısı, parametrelerin izlenebilirliği ve sonuçların yeniden üretilebilirliği bakımından da avantaj sunmaktadır (Eberhardt vd., 2021). Hedef protein aromatazin aktif bölgesinde “hem” grubu ihtiva ediyor olması moleküler kenetleme deneylerimizde hem grupları için özel olarak optimize edilmiş parametre setlerini barındıran SwissDock platformunun tercih edilmesine neden olmuştur.

4.8.3 Kenetleme protokolü

Çalışma üç ana aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, kristal yapıda bağlı bulunan ASD ligandının yeniden yerleştirilmesi yani yeniden-kenetleme (re-docking) ile protokolün validasyonu sağlanmıştır. İkinci aşamada negatif kontrol olarak D-glukoz kullanılmış ve sistemin spesifikliğı test edilmiş ve bu şekilde teyidi yapılan parametreler kullanılarak son aşamada dört aday bileşiğin (3d, 3h, 3k ve 3n) kenetlenme deneyleri yapılmıştır.

Kenetlenme parametreleri, kristal yapıdaki ASD ligandının konumuna göre optimize edilmiştir. Kenetlenme kutusu (grid box), ASD'nin merkez koordinatları (x:85.8, y:54.28, z:45.9) referans alınarak, 16×16×16 Å boyutlarında (16 Å³ hacimli) tanımlanmıştır. Örnekleme yoğunluğu (exhaustiveness) ise 12 olarak ayarlanmıştır. Her ligand için en az 10 bağımsız kenetleme denemesi gerçekleştirilmiş ve en iyi skorlanan pozlar kaydedilmiştir. SwissDock/Vina platformu, her bir poz için tahmini bağlanma serbest enerjisini (ΔG , kcal/mol cinsinden) hesaplayarak sonuçları sıralamıştır.

4.9 ADMET Çalışmaları

Belirlenen bileşiklerin ADMET özelliklerinin *in silico* değerlendirilmesi SwissADME web aracı kullanılarak gerçekleştirildi (Daina vd., 2017).

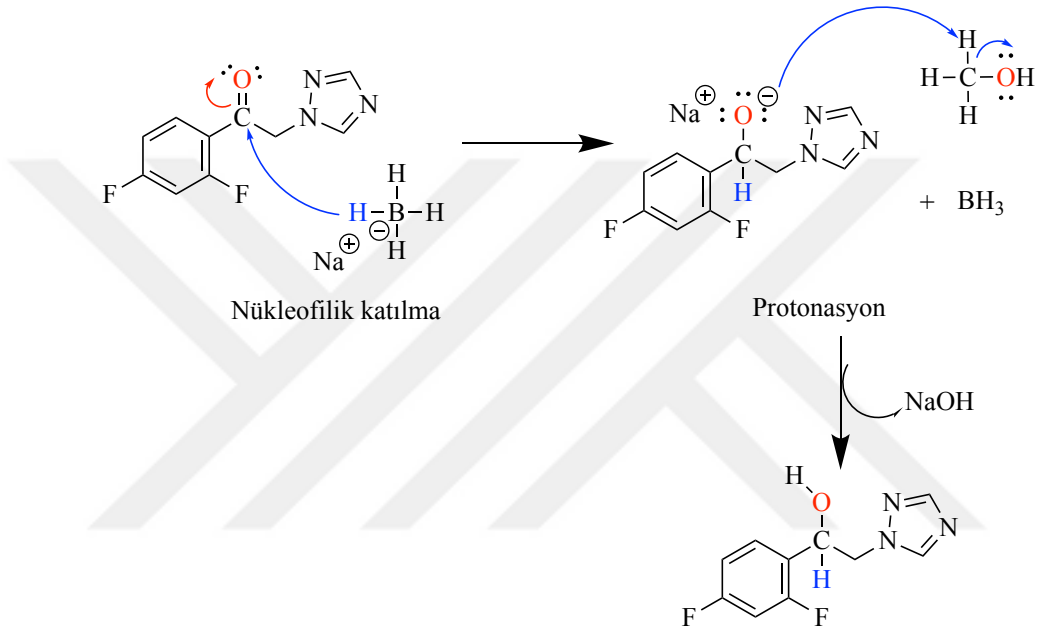
5 BULGULAR VE TARTIŞMALAR

5.1 Sentez Çalışmaları

5.1.1. 1-(2,4-Diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1- etanol bileşiğinin (2) sentez mekanizması

Şekil 5.1

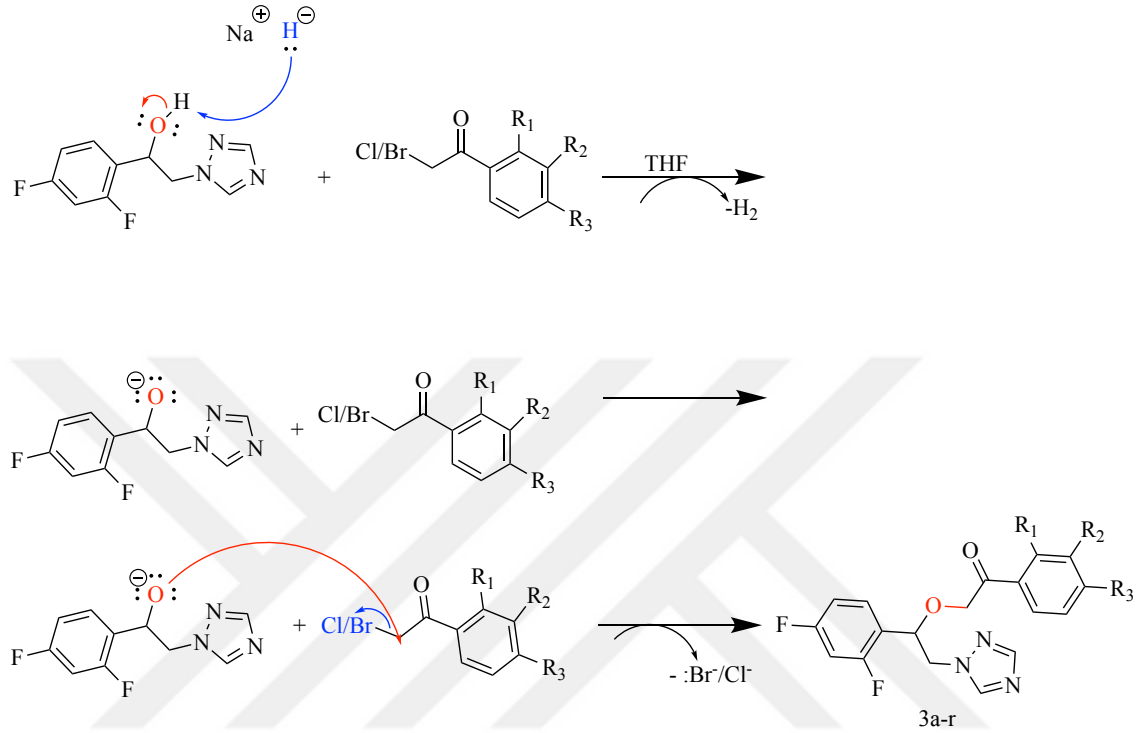
1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol Bileşiğinin (2) Sentez Mekanizması



5.1.2 Hedef bileşiklerin sentez mekanizması (3a-3r)

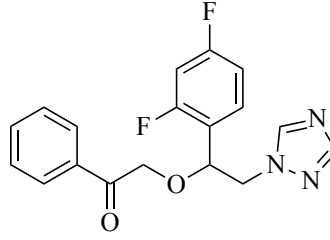
Şekil 5.2

Hedef Bileşiklerin Sentez Mekanizması (3a-r)



Şekil 5.3

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)asetofenon (3a)



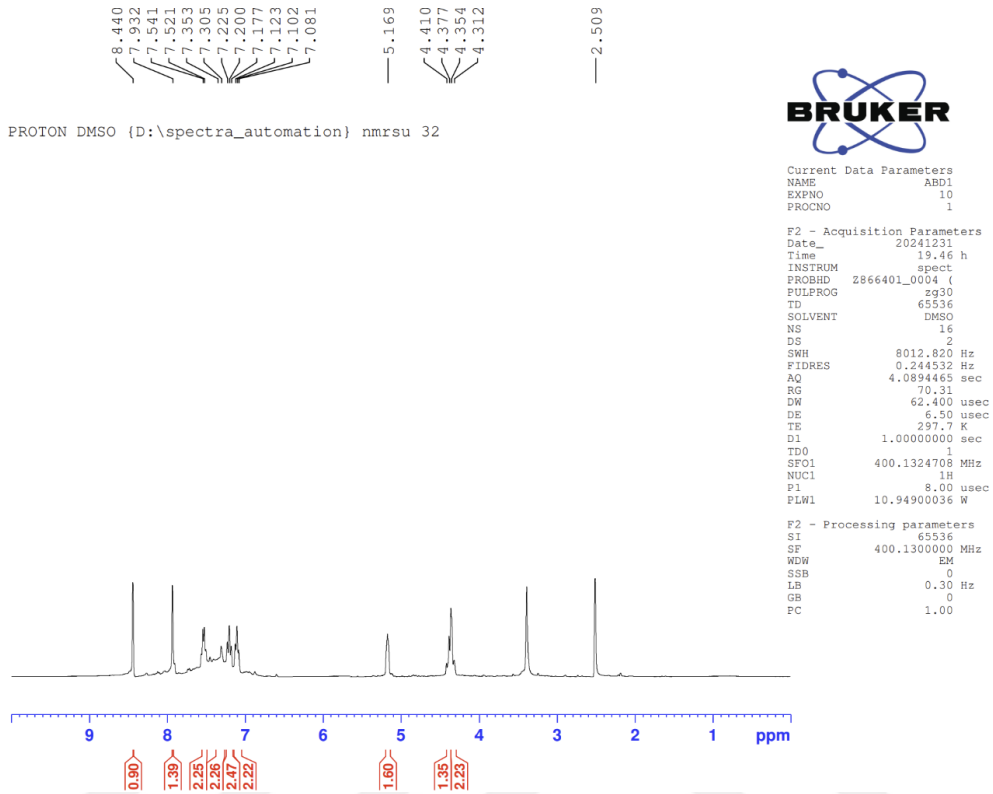
E.n.:114 °C, Verim: %83

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.31-4.35 (2H, m, -CH₂), 4.38-4.41 (1H, m, -CH), 5.17 (2H, br.s, -CH₂), 7.10 (2H, t, *J*=8.36 Hz, Aromatik CH), 7.18-7.22 (2H, m, Aromatik CH), 7.30-7.35 (2H, m, Aromatik CH), 7.53 (2H, d, *J*=8.00 Hz, Aromatik CH), 7.93 (1H, s, triazol CH), 8.44 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.07 (CH₂), 56.47 (CH₂), 65.23 (CH), 104.01 (t, *J*=25.84 Hz), 111.99 (dd, *J*₁=17.55 Hz, *J*₂=3.45 Hz), 125.76 (dd, *J*₁=14.15 Hz, *J*₂=3.61 Hz), 127.59, 129.50, 129.77 (dd, *J*₁=9.85 Hz, *J*₂=3.83 Hz), 140.31, 145.22 (triazol C), 151.66 (triazol C), 158.33, 158.45, 162.17 (dd, *J*₁=252.46 Hz, *J*₂=12.32 Hz), 170.99 (C=O).

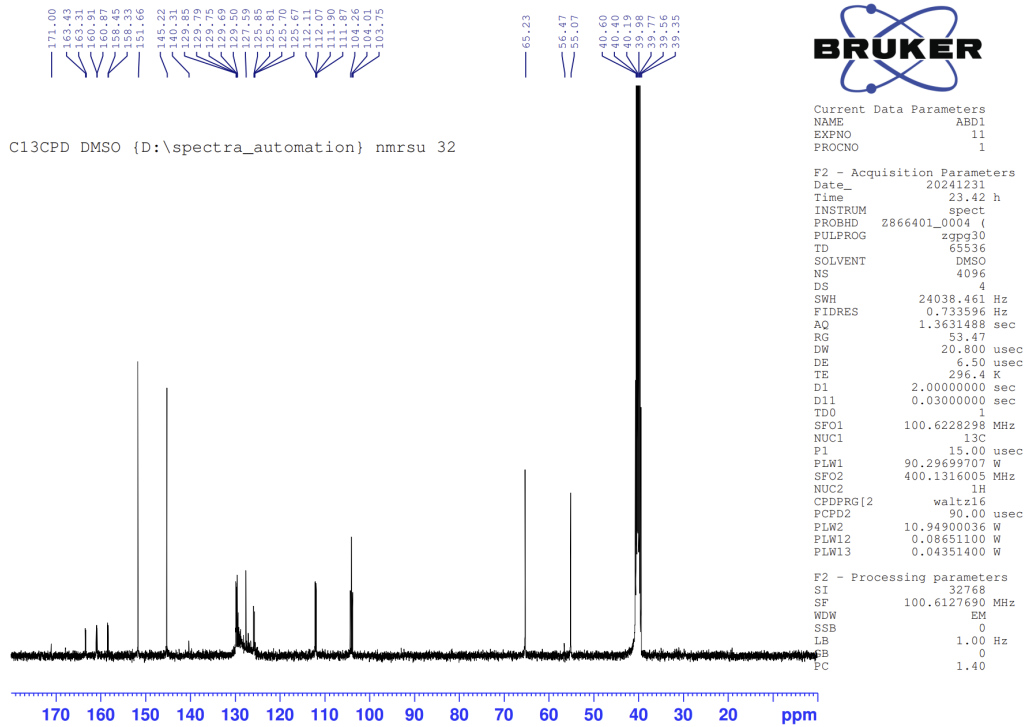
Şekil 5.4

3a Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



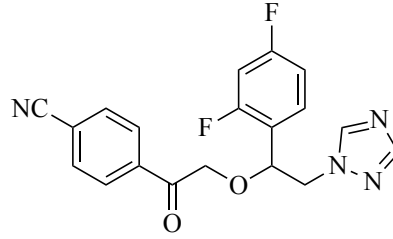
Şekil 5.5

3a Bileşiğine ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.6

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-siyano-asetofenon (3b)



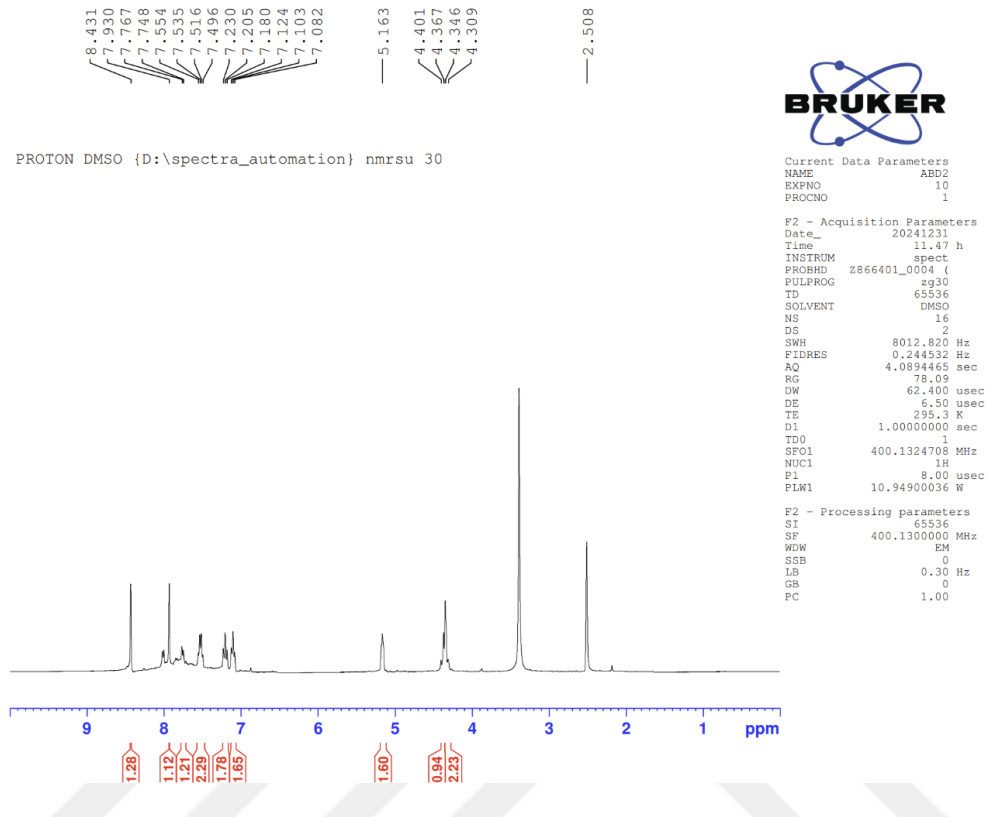
E.n.: 121 °C, Verim: %78

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.31-4.35 (2H, m, -CH₂), 4.37-4.40 (1H, m, -CH), 5.16 (2H, br.s, -CH₂), 7.10 (2H, t, *J*=8.36 Hz, Aromatik CH), 7.18-7.23 (2H, m, Aromatik CH), 7.52 (2H, q, *J*=7.72 Hz, Aromatik CH), 7.75 (1H, d, *J*=7.72 Hz, Aromatik CH), 7.93 (1H, s, triazol CH), 8.43 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.07 (CH₂), 56.26 (CH₂), 65.22 (CH), 104.01 (t, *J*=25.77 Hz), 111.60, 111.99 (dd, *J*₁=20.96 Hz, *J*₂=3.46 Hz), 119.65, 125.75 (dd, *J*₁=14.01 Hz, *J*₂=3.55 Hz), 129.75 (dd, *J*₁=9.72 Hz, *J*₂=3.65 Hz), 130.07, 131.90, 145.21 (triazol C), 151.67 (triazol C), 158.33, 158.45, 162.17 (dd, *J*₁=252.75 Hz, *J*₂=12.29 Hz), 168.72 (C=O).

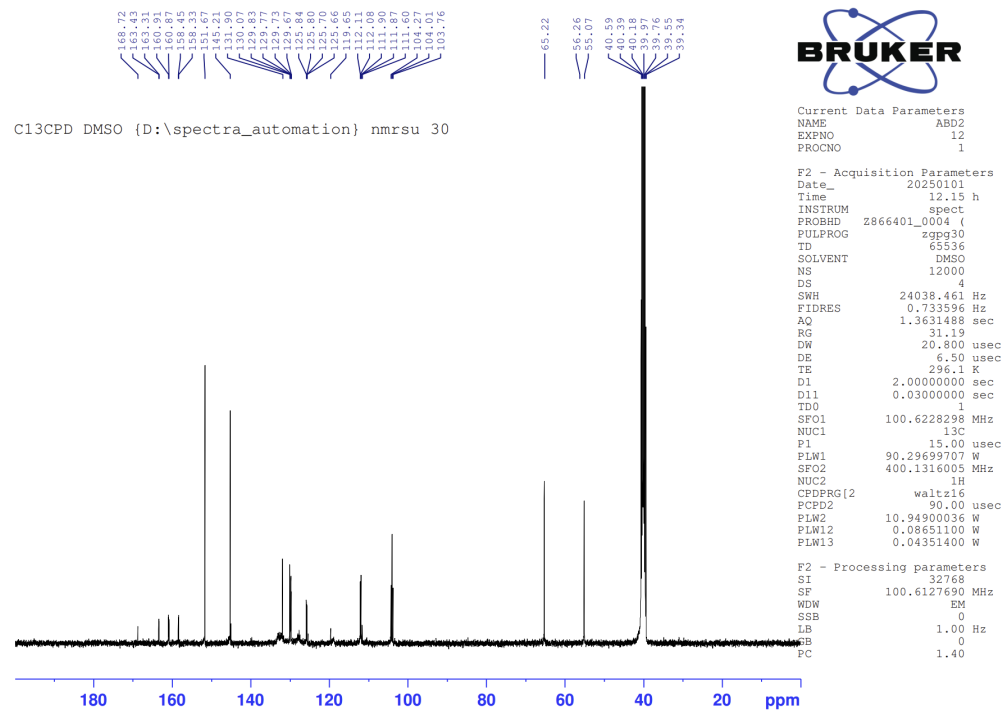
Şekil 5.7

3b Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



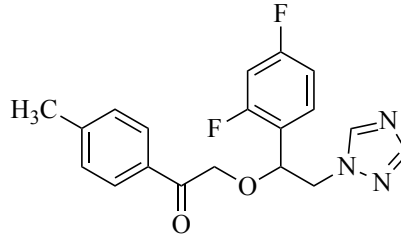
Şekil 5.8

3b Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.9

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-metil-asetofenon (3c)



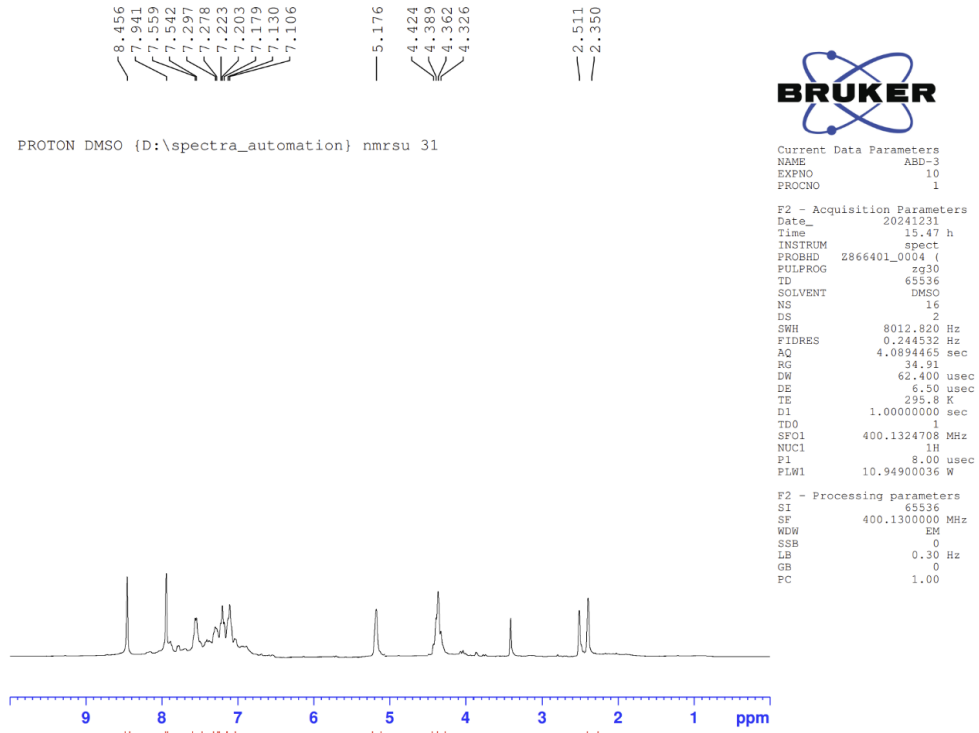
E.n.: 99.8 °C, Verim: %82

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.35 (3H, s, -CH₃), 4.33-4.33 (2H, m, -CH₂), 4.39-4.42 (1H, m, -CH), 5.18 (2H, br.s, CH₂), 7.11-7.13 (2H, m, Aromatik CH), 7.18-7.22 (2H, m, Aromatik CH), 7.28-7.30 (1H, m, Aromatik CH), 7.54-7.56 (2H, m, Aromatik CH), 7.94 (1H, s, triazol CH), 8.46 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ=21.08 (CH₃), 55.09 (CH₂), 56.73 (CH₂), 65.25 (CH), 103.98 (t, *J*=25.89 Hz), 111.96 (dd, *J*₁=20.96 Hz, *J*₂=3.19 Hz), 125.79 (dd, *J*₁=14.03 Hz, *J*₂=3.48 Hz), 127.44, 128.92, 129.78 (dd, *J*₁=9.98 Hz, *J*₂=3.66 Hz), 130.07, 145.21 (triazol C), 151.65 (triazol C), 158.34, 158.46, 162.18 (dd, *J*₁=252.93 Hz, *J*₂=12.39 Hz), 168.53 (C=O).

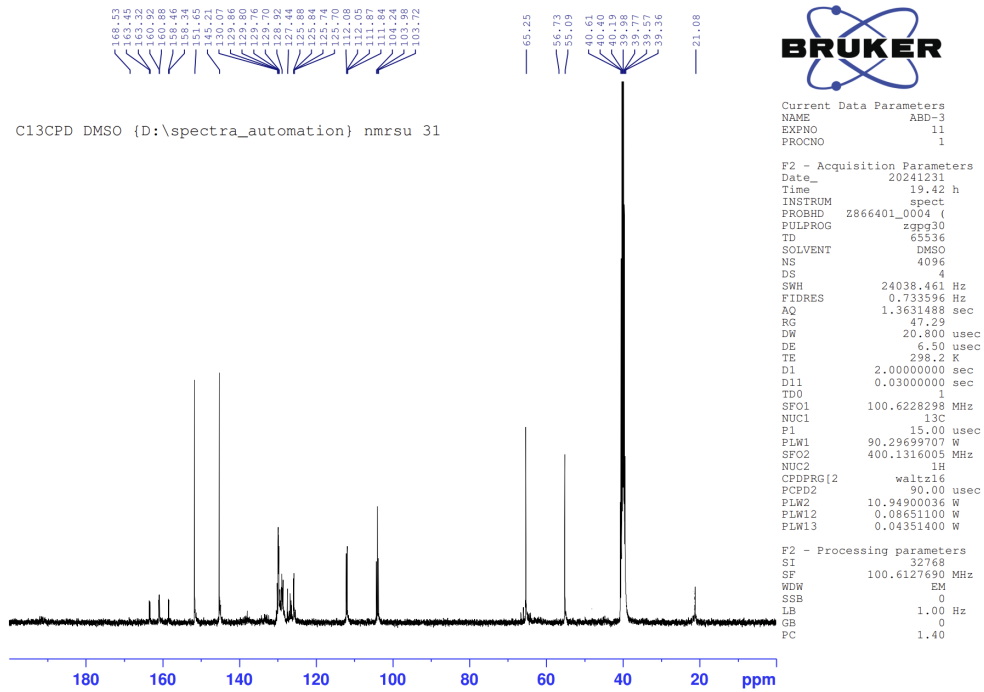
Şekil 5.10

3c Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



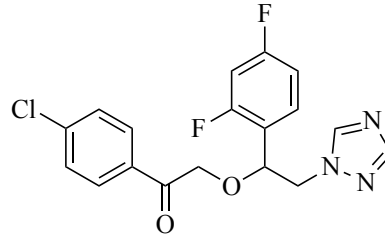
Şekil 5.11

3c Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.12

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-kloro-asetofenon (3d)



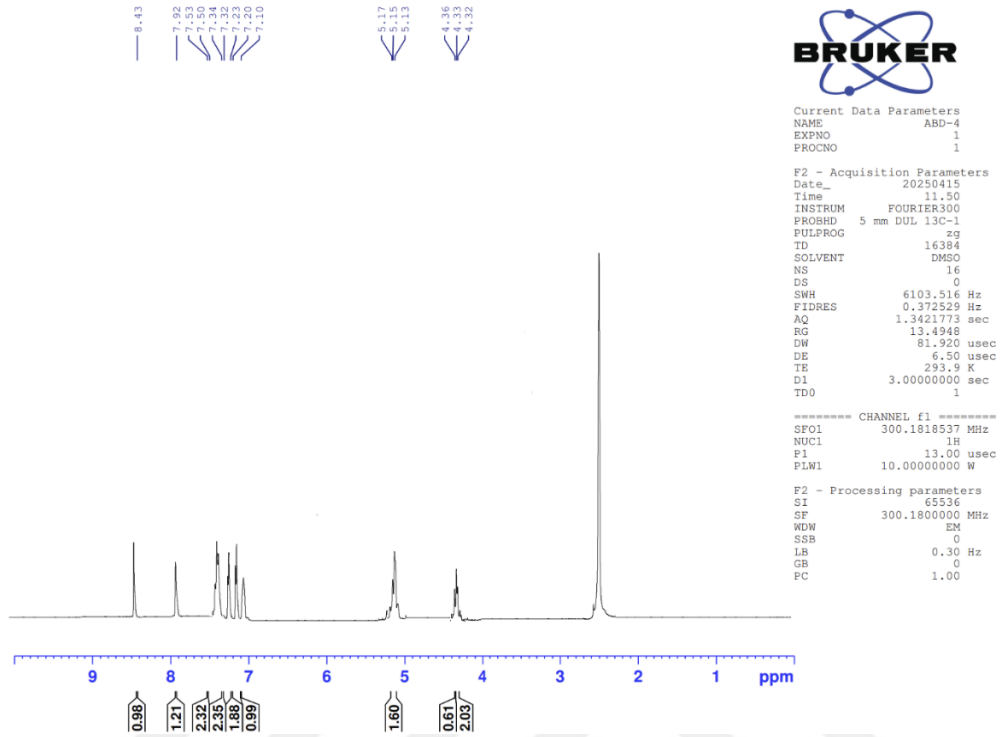
E.n.: 119.8 °C, Verim: %64

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.32-4.33 (2H, m, -CH₂), 4.36 (1H, s, -CH), 5.13-5.17 (2H, m, CH₂), 7.10 (1H, s, Aromatik CH), 7.21 (2H, d, *J*=8.37 Hz, Aromatik CH), 7.33 (2H, d, *J*=8.43 Hz, Aromatik CH), 7.51 (2H, d, *J*=8.25 Hz, Aromatik CH), 7.92 (1H, s, triazol CH), 8.43 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.04 (CH₂), 58.22 (CH₂), 65.19 (CH), 104.01 (d, *J*=25.82 Hz), 110.65 (dd, *J*₁=20.66 Hz, *J*₂=3.16 Hz), 125.76 (dd, *J*₁=13.63 Hz, *J*₂=2.17 Hz), 127.66, 129.24, 129.52 (dd, *J*₁=7.40 Hz, *J*₂=3.59 Hz), 140.19, 145.23 (triazol C), 151.68 (triazol C), 158.02, 158.85, 162.17 (dd, *J*₁=204.30 Hz, *J*₂=11.57 Hz), 170.50 (C=O).

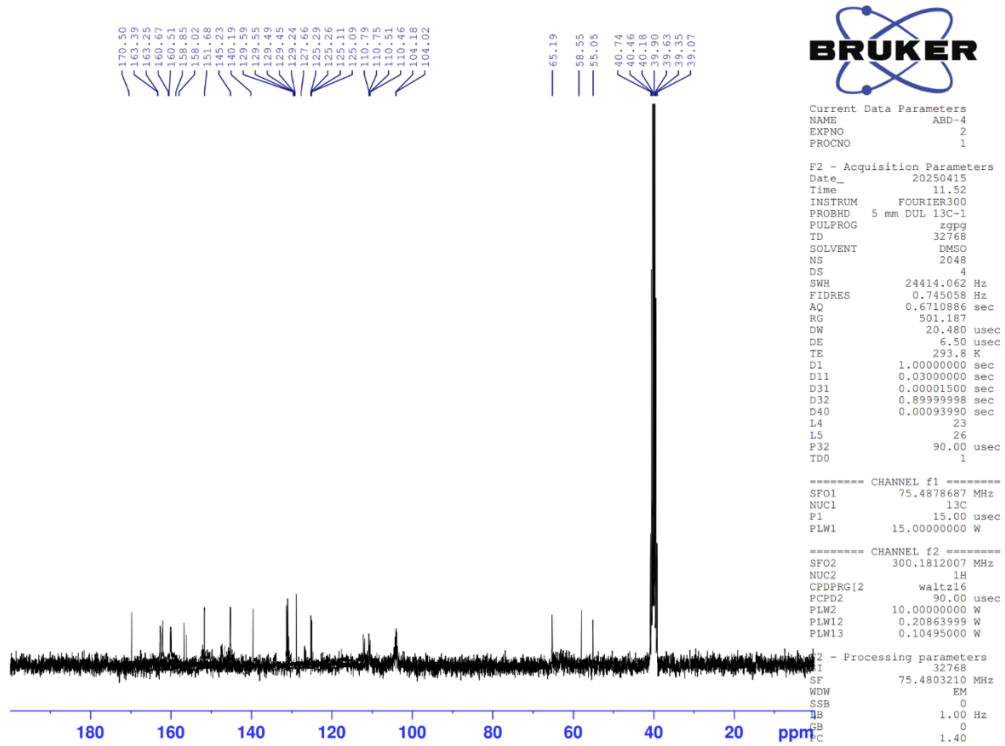
Şekil 5.13

3d Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



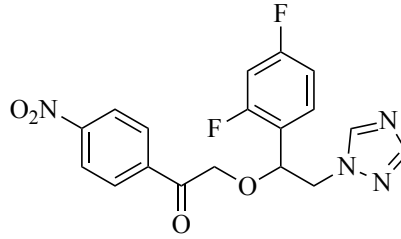
Şekil 5.14

3d Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.15

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-nitro-asetofenon (3e)



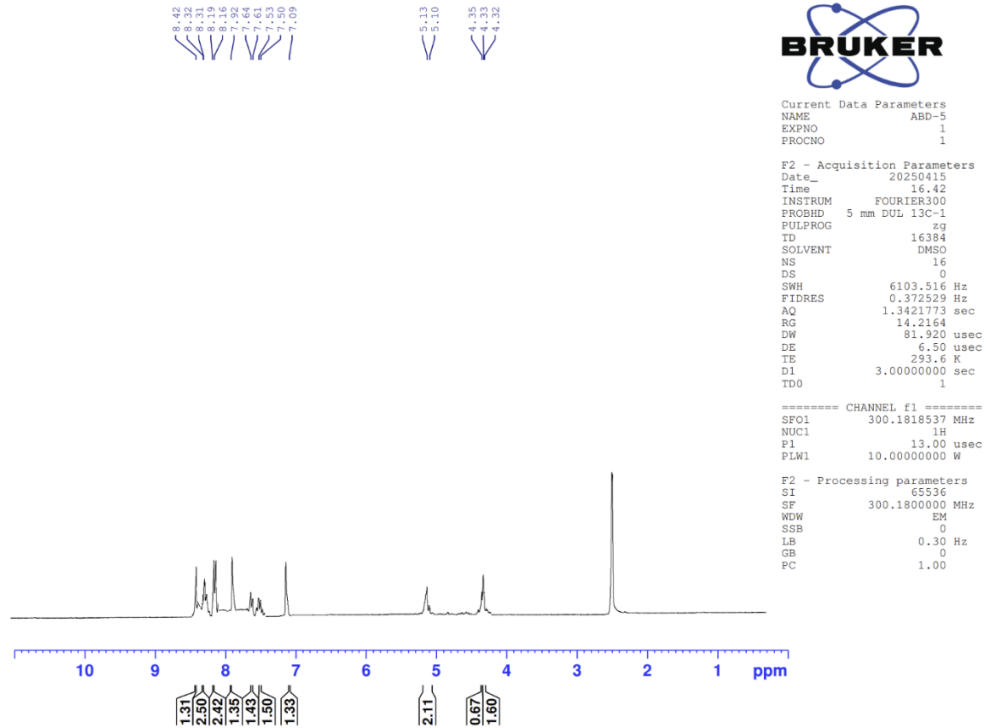
E.n.: 122.1 °C, Verim: %75

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.32-4.33 (2H, m, -CH₂), 4.35 (1H, s, -CH), 5.10-5.13 (2H, m, CH₂), 7.10 (1H, s Aromatik CH), 7.51 (1H, d, *J*=8.61 Hz, Aromatik CH), 7.67.64 (1H, m, Aromatik CH), 7.92 (1H, s, triazol CH), 8.17 (2H, d, *J*=8.88 Hz, Aromatik CH), 8.31-8.32 (2H, m, Aromatik CH), 8.42 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.04 (CH₂), 58.19 (CH₂), 65.19 (CH), 104.02 (t, *J*=25.29 Hz), 112.00 (dd, *J*₁=22.32 Hz, *J*₂=3.48 Hz), 124.17 (dd, *J*₁=14.03 Hz, *J*₂=3.30 Hz), 125.41, 130.07, 130.46 (dd, *J*₁=9.08 Hz, *J*₂=4.70 Hz), 140.02, 145.23 (triazol C), 151.68 (triazol C), 158.25, 159.52, 162.17 (dd, *J*₁=211.86 Hz, *J*₂=14.28 Hz), 170.21 (C=O).

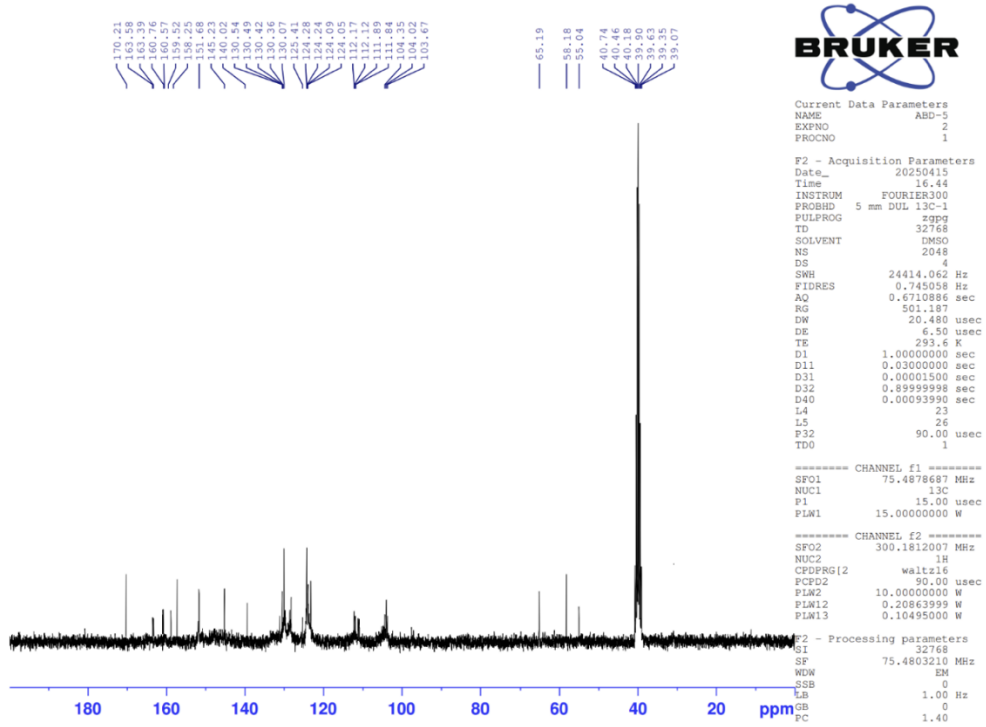
Şekil 5.16

3e Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



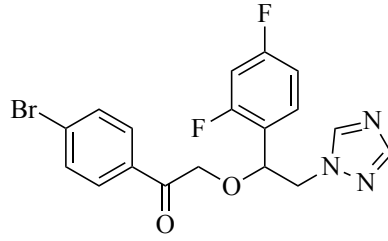
Şekil 5.17

3e Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.18

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-bromo-asetofenon (3f)



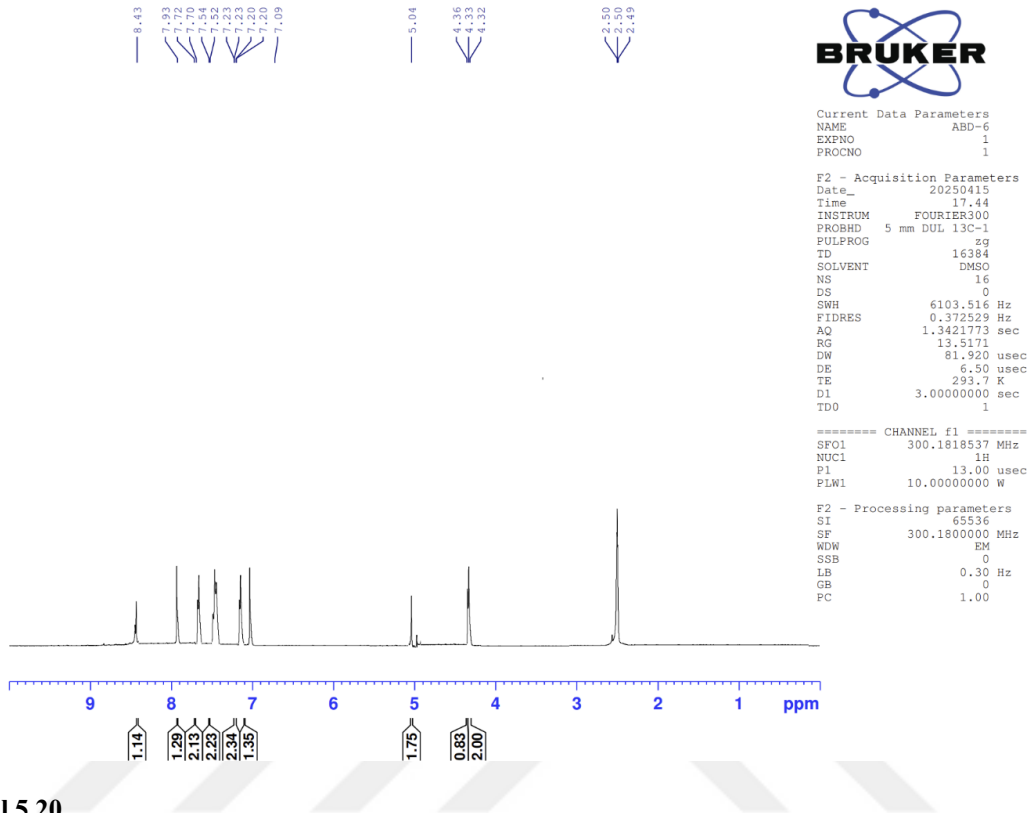
E.n.: 111.9 °C, Verim: %67

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.32-4.33 (2H, m, -CH₂), 4.36 (1H, s, -CH), 5.04 (2H, s, CH₂), 7.09 (1H, s, Aromatik CH), 7.20-7.23 (2H, m, Aromatik CH), 7.52-7.54 (2H, m, Aromatik CH), 7.71 (2H, d, *J*=8.25 Hz, Aromatik CH), 7.93 (1H, s, triazol CH), 8.43 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.05 (CH₂), 55.67 (CH₂), 65.23 (CH), 104.19 (t, *J*=23.67 Hz), 111.99 (dd, *J*₁=24.77 Hz, *J*₂=3.89 Hz), 125.39, 129.77 (dd, *J*₁=9.46 Hz, *J*₂=3.90 Hz), 130.85, 132.26, 132.61, 145.18, 146.08 (triazol C), 151.74 (triazol C), 152.18, 152.37, 162.94, 167.83 (C=O).

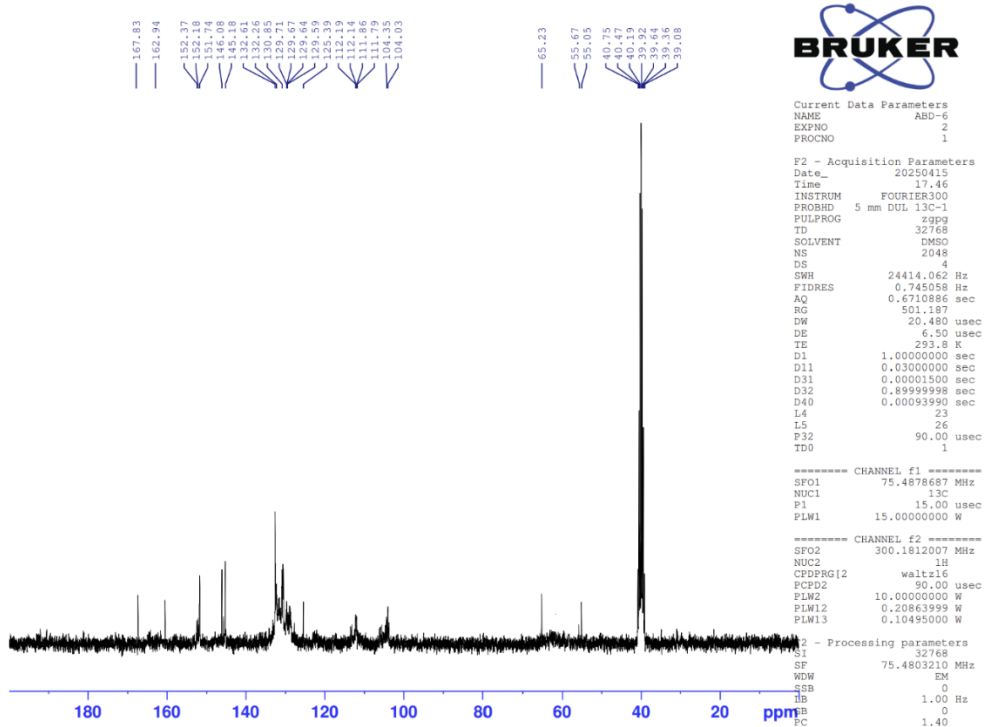
Şekil 5.19

3f Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



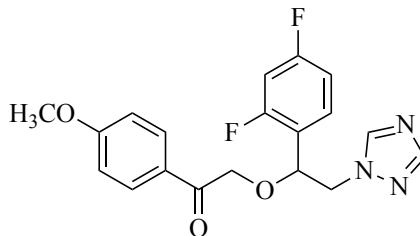
Şekil 5.20

3f Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.21

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-metoksi-asetofenon (3g)



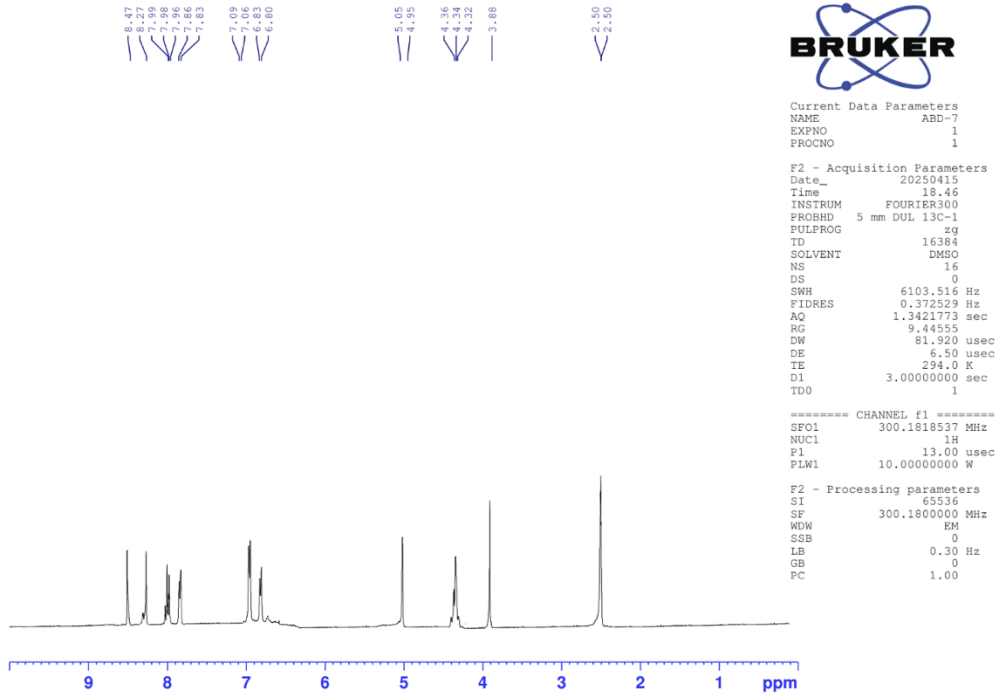
E.n.: 120.3 °C, Verim: %87

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 3.88 (3H, s, OCH₃), 4.32-4.34 (2H, m, -CH₂), 4.36 (1H, s, -CH), 5.05 (2H, s, CH₂), 6.82 (1H, d, *J*=8.79 Hz, Aromatik CH), 7.07 (2H, d, *J*=7.71 Hz, Aromatik CH), 7.84 (2H, d, *J*=8.88 Hz, Aromatik CH), 7.96-7.99 (2H, m, Aromatik CH, triazol CH), 8.27 (1H, s, Aromatik CH), 8.47 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.47 (CH₂), 55.72 (OCH₃), 56.15 (CH₂), 65.19 (CH), 104.24 (t, *J*=26.02 Hz), 110.65 (dd, *J*₁=20.47 Hz, *J*₂=3.19 Hz), 112.80, 128.65 (dd, *J*₁=21.05 Hz, *J*₂=3.33 Hz), 131.00, 131.18, 133.34 (dd, *J*₁=8.12 Hz, *J*₂=3.70 Hz), 145.24, 145.62 (triazol C), 147.38, 151.71 (triazol C), 152.38, 162.50 (dd, *J*₁=281.69 Hz, *J*₂=17.44 Hz), 171.09 (C=O).

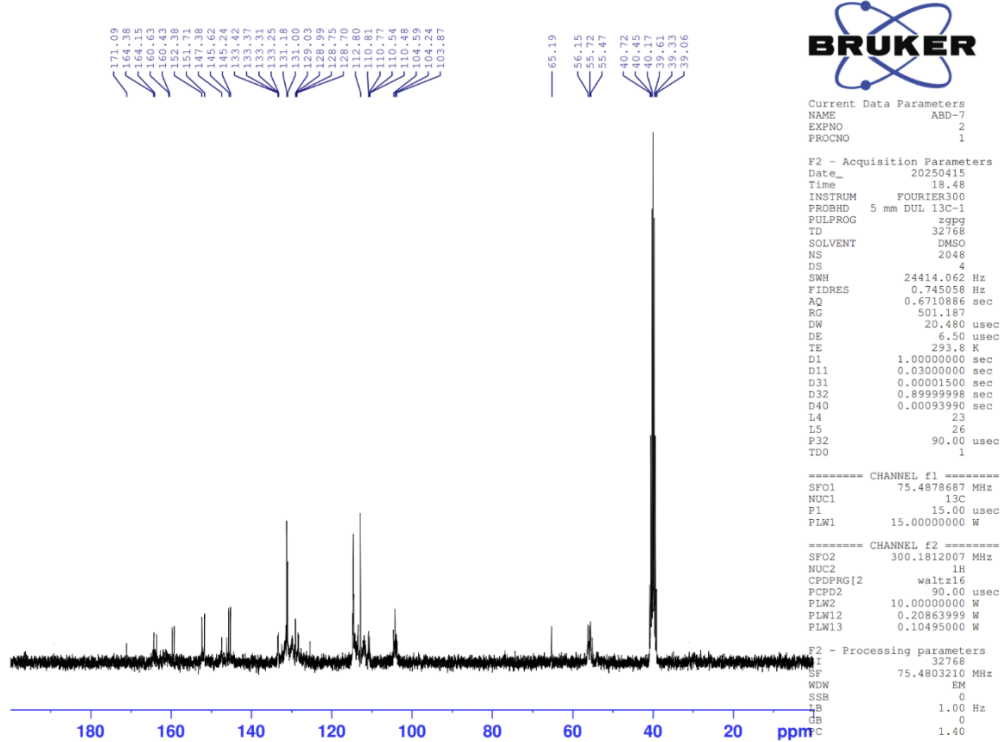
Şekil 5.22

3g Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



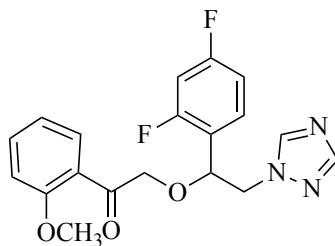
Şekil 5.23

3g Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.24

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2-metoksi-asetofenon (3h)



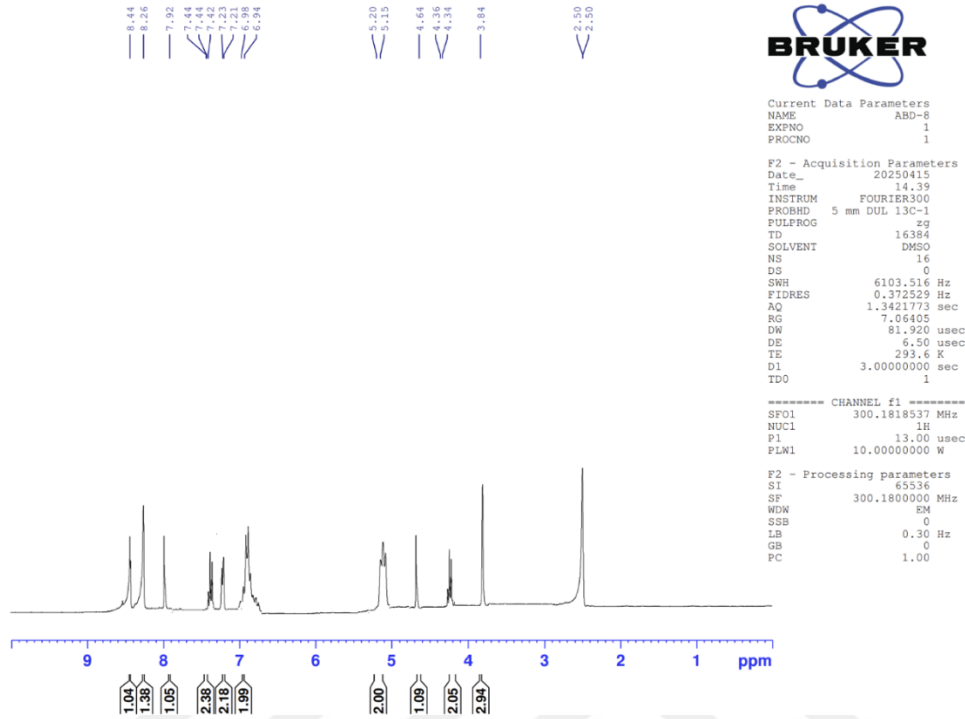
E.n.: 109.4 °C, Verim: %77

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.34-4.36 (2H, m, -CH₂), 4.64 (1H, s, -CH), 5.15-5.20 (2H, m, CH₂), 6.94-6.98 (2H, m, Aromatik CH), 7.21-7.23 (2H, m, Aromatik CH), 7.42-7.44 (2H, m, Aromatik CH), 7.92 (1H, s, triazol CH), 8.26 (1H, s, Aromatik CH), 8.44 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 54.92 (CH₂), 56.02 (CH₂), 56.64, 65.23 (CH), 104.22 (t, *J*=28.78 Hz), 110.70 (dd, *J*₁=20.06 Hz, *J*₂=3.35 Hz), 113.06, 121.08, 125.26 (dd, *J*₁=13.01 Hz, *J*₂=2.90 Hz), 129.70 (dd, *J*₁=10.10 Hz, *J*₂=3.06 Hz), 130.14, 133.38, 136.07, 145.23, 145.70 (triazol C), 151.64 (triazol C), 152.03, 162.70 (dd, *J*₁=254.73 Hz, *J*₂=19.46 Hz), 171.85 (C=O).

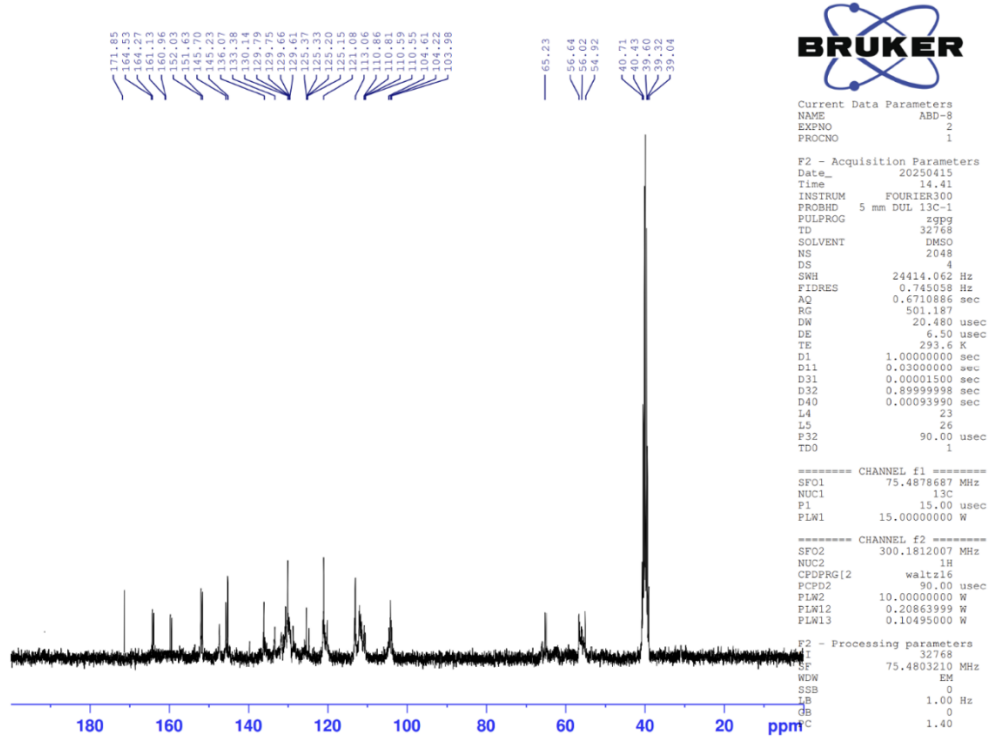
Şekil 5.25

3h Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



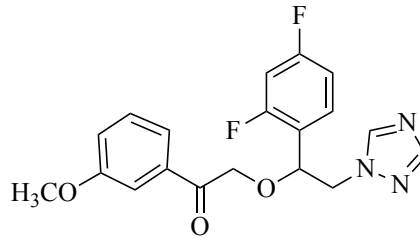
Şekil 5.26

3h Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.27

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-metoksi-asetofenon (3i)



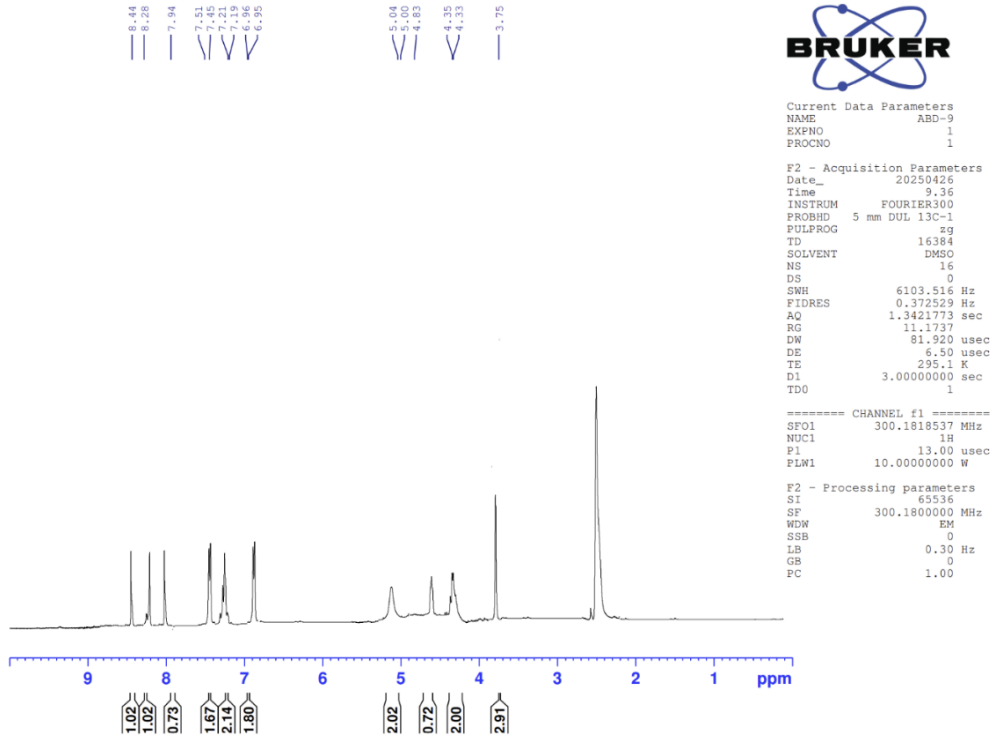
E.n.: 117.1 °C, Verim: %84

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.33-4.35 (2H, m, -CH₂), 4.83 (1H, s, -CH), 5.00-5.04 (2H, m, -CH₂), 6.95-6.96 (2H, m, Aromatik CH), 7.19-7.21 (2H, m, Aromatik CH), 7.45-7.81 (2H, m, Aromatik CH), 7.94 (1H, s, triazol CH), 8.28 (1H, s, Aromatik CH), 8.44 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.15 (CH₂), 55.51, 55.84 (CH₂), 65.21 (CH), 104.01 (t, *J*=25.98 Hz), 110.66 (dd, *J*₁=21.11 Hz, *J*₂=4.06 Hz), 112.94, 114.52, 120.89 (dd, *J*₁=14.06 Hz, *J*₂=4.09 Hz), 125.35, 128.68, 130.65 (dd, *J*₁=7.28 Hz, *J*₂=3.27 Hz), 133.62, 145.27 (triazol C), 145.72, 147.30, 151.65 (triazol C), 159.93, 170.41 (C=O).

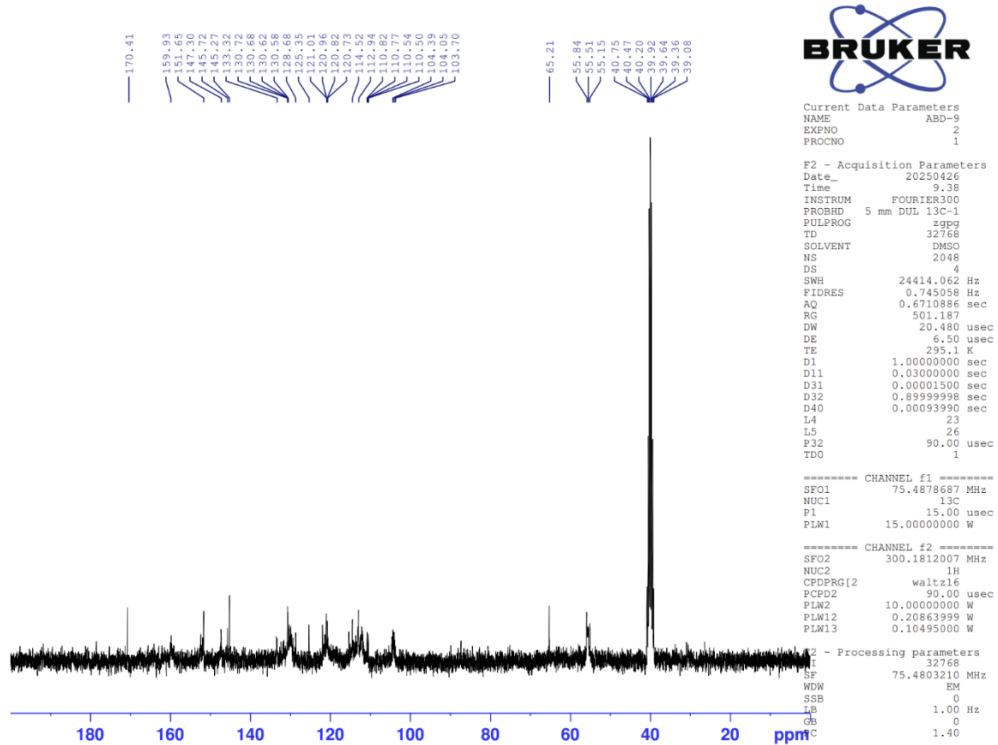
Şekil 5.28

3i Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



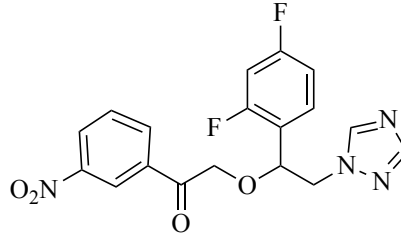
Şekil 5.29

3i Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.30

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-nitro-asetofenon (3j)



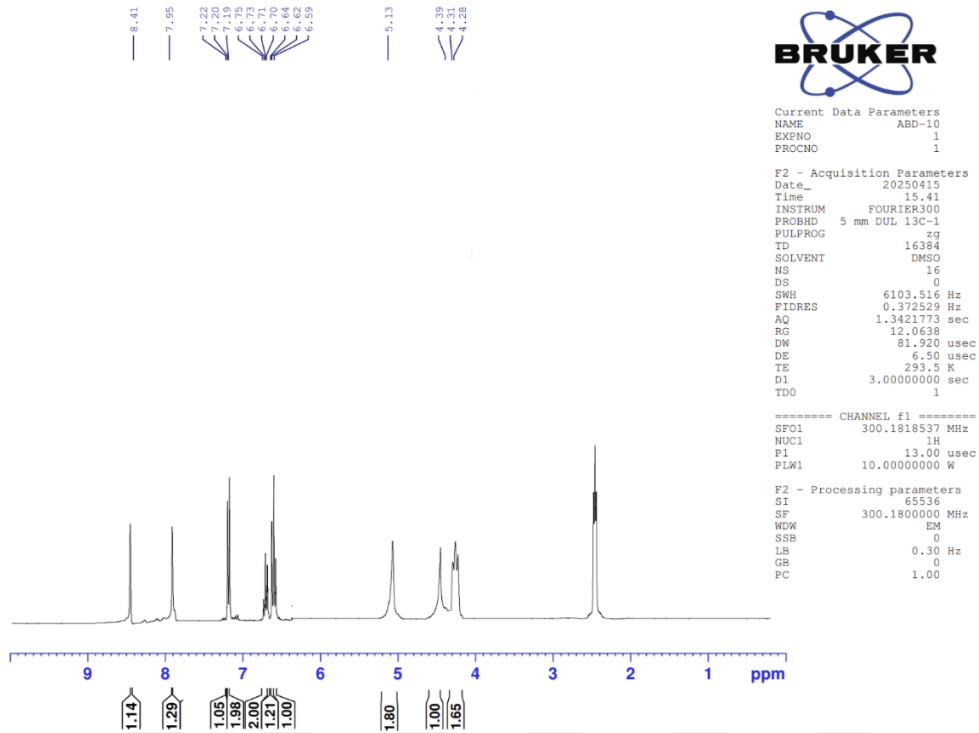
E.n.: 109.5 °C, Verim: %59

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.31 (2H, m, -CH₂), 4.39 (1H, s, -CH), 5.13 (2H, s, CH₂), 6.59-6.62 (1H, m, Aromatik CH), 6.64 (1H, s, Aromatik CH), 6.70-6.75 (2H, m, Aromatik CH), 7.19 (2H, m, Aromatik CH), 7.20-7.22 (1H, m, Aromatik CH), 7.95 (1H, s, triazol CH), 8.41 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.07 (CH₂), 55.20 (CH₂), 65.19 (CH), 104.01 (t, *J*=24.92 Hz), 110.64 (dd, *J*₁=16.88 Hz, *J*₂=4.32 Hz), 112.16, 121.77, 123.96 (dd, *J*₁=18.38 Hz, *J*₂=4.85 Hz), 129.50 (dd, *J*₁=8.53 Hz, *J*₂=3.09 Hz), 133.43, 134.28, 145.25 (triazol C), 147.38, 148.26, 151.71 (triazol C), 157.98, 160.43, 170.48 (C=O).

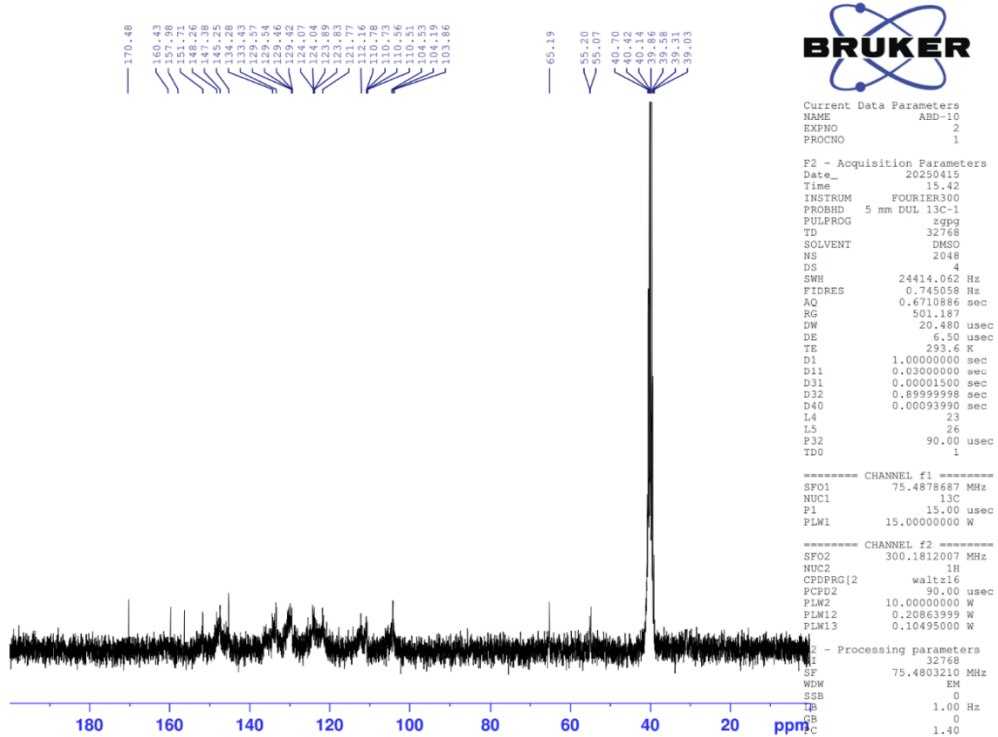
Şekil 5.31

3j Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



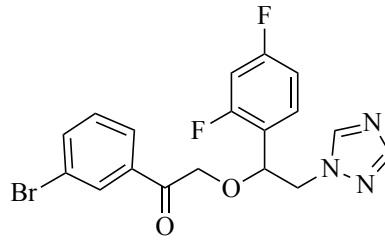
Şekil 5.32

3j Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.33

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-bromo-asetofenon (3k)



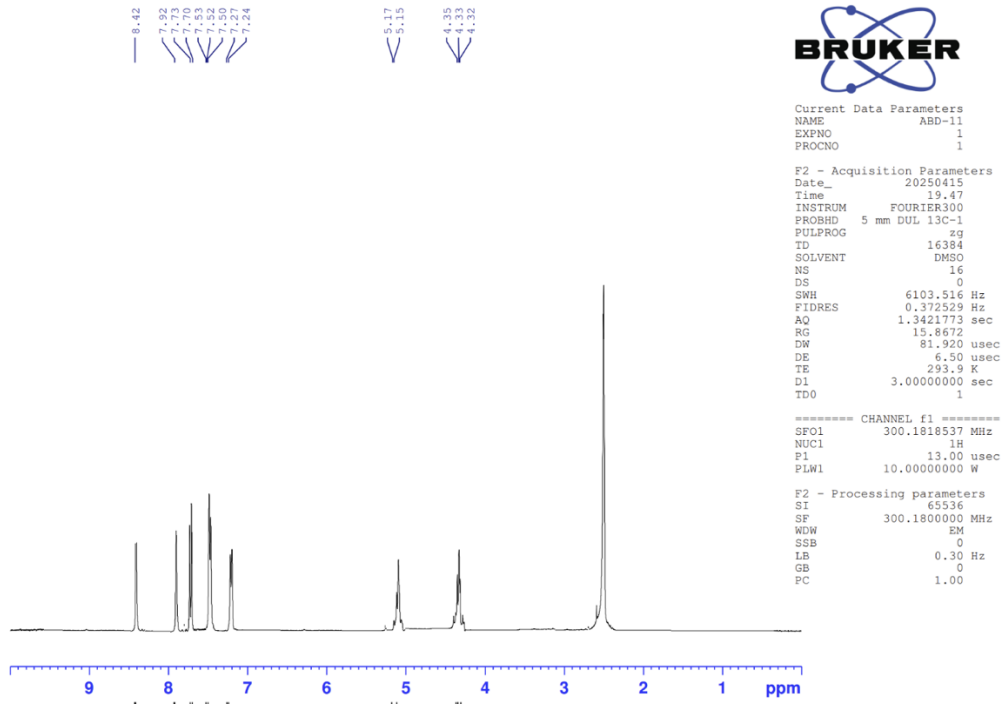
E.n.: 198.5 °C, Verim: %69

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.32-4.33 (2H, m, -CH₂), 4.35 (1H, s, -CH), 5.15-5.17 (2H, m, CH₂), 7.25 (2H, d, *J*=7.53 Hz, Aromatik CH), 7.50-7.53 (3H, m, Aromatik CH), 7.71 (2H, d, *J*=8.40 Hz, Aromatik CH), 7.92 (1H, s, triazol CH), 8.42 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.09 (CH₂), 55.68 (CH₂), 65.22 (CH), 104.16 (t, *J*=22.27 Hz), 111.99 (dd, *J*₁=23.36 Hz, *J*₂=3.06 Hz), 121.57, 125.37, 125.71, 128.36, 131.69, 132.08, 133.27 (dd, *J*₁=9.74 Hz, *J*₂=3.90 Hz), 137.25, 145.25 (triazol C), 151.71 (triazol C), 152.18, 164.13, 169.90 (C=O).

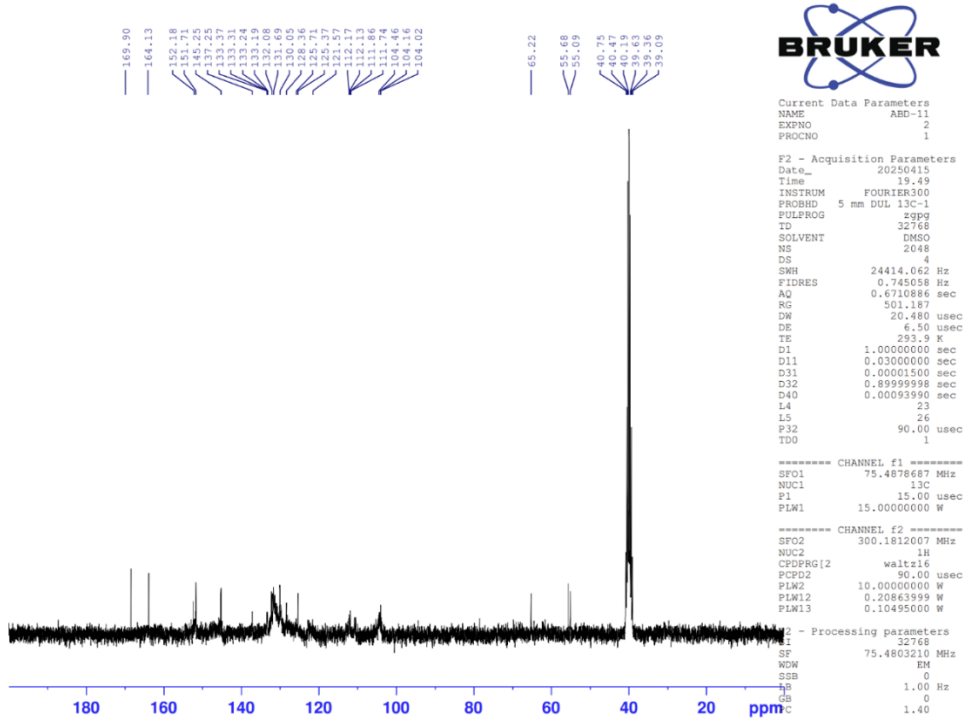
Şekil 5.34

3k Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



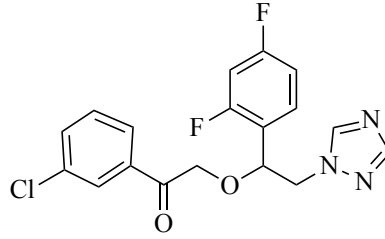
Şekil 5.35

3k Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.36

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3-kloro-asetofenon (3l)



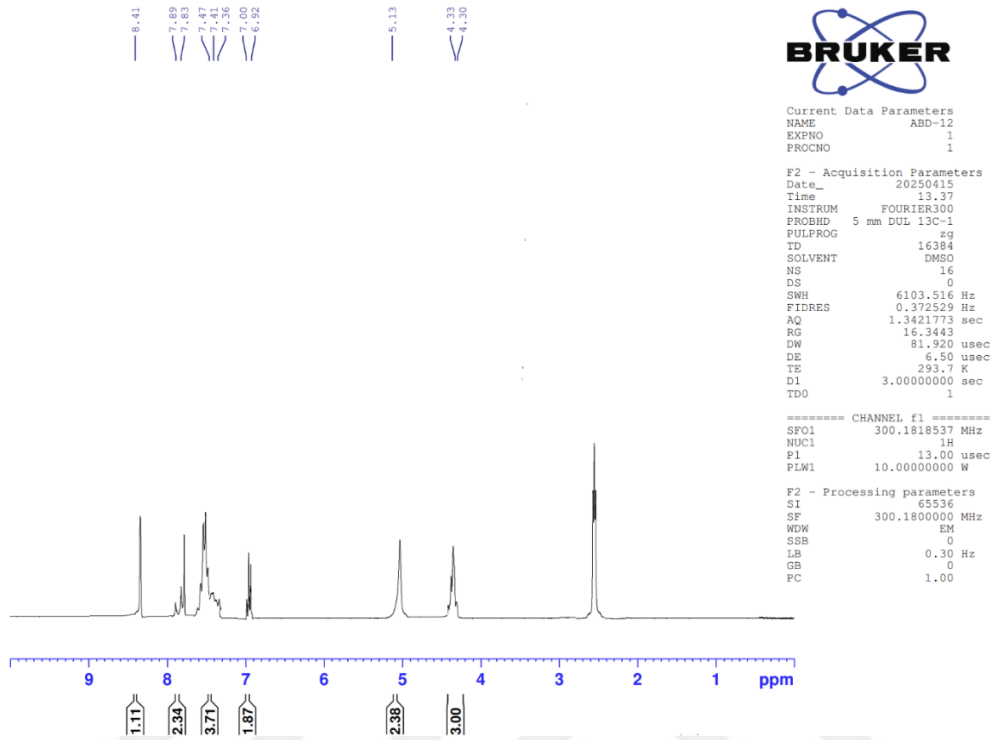
E.n.: 200.5 °C, Verim: %79

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.30-4.33 (3H, m, -CH₂, CH), 5.13 (2H, s, -CH, CH₂), 6.92-7.00 (2H, m, Aromatik CH), 7.36-7.47 (4H, m, Aromatik CH), 7.83-7.89 (2H, m, Aromatik CH, triazol CH), 8.41 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.19 (CH₂), 56.26 (CH₂), 65.03 (CH), 104.24 (t, *J*=23.27 Hz), 112.02 (dd, *J*₁=16.92 Hz, *J*₂=3.27 Hz), 120.56, 125.50 (dd, *J*₁=15.47 Hz, *J*₂=4.21 Hz), 126.92, 129.19, 129.31, 131.27, 131.62, 139.22, 145.07 (triazol C), 151.84 (triazol C), 152.42, 160.93, 170.19 (C=O).

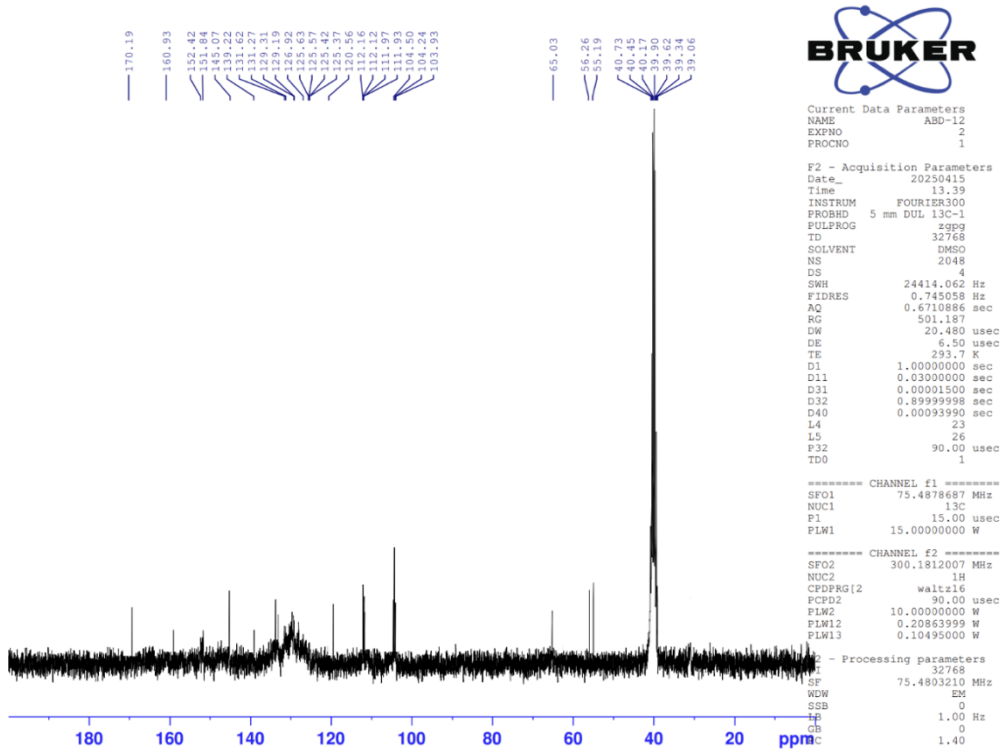
Şekil 5.37

3l Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



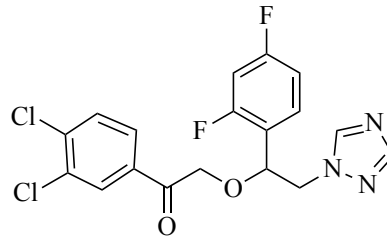
Şekil 5.38

3l Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.39

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-3,4-dikloro-asetofenon (3m)



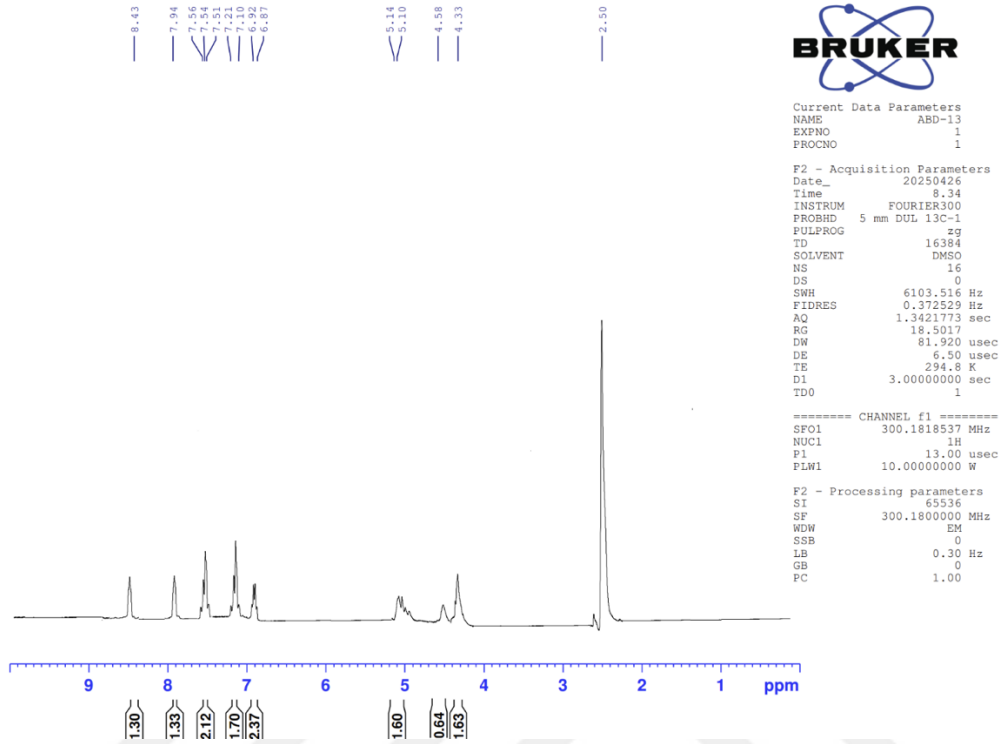
E.n.: 110.1 °C, Verim: %83

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.33 (2H, s, -CH₂), 4.58 (1H, s, -CH), 5.10-5.14 (2H, m, -CH₂), 6.87-6.92 (2H, m, Aromatik CH), 7.10-7.21 (2H, m, Aromatik CH), 7.51-7.56 (2H, m, Aromatik CH), 7.93 (1H, s, triazol CH), 8.42 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.06 (CH₂), 55.76 (CH₂), 65.19 (CH), 104.03 (t, *J*=21.61 Hz), 110.44 (dd, *J*₁=15.74 Hz, *J*₂=3.33 Hz), 113.52, 125.37, 125.01, 125.61, 127.65, 131.75 (dd, *J*₁=9.43 Hz, *J*₂=3.20 Hz), 133.95, 138.21, 145.29 (triazol C), 151.69 (triazol C), 151.84, 161.53, 170.12 (C=O).

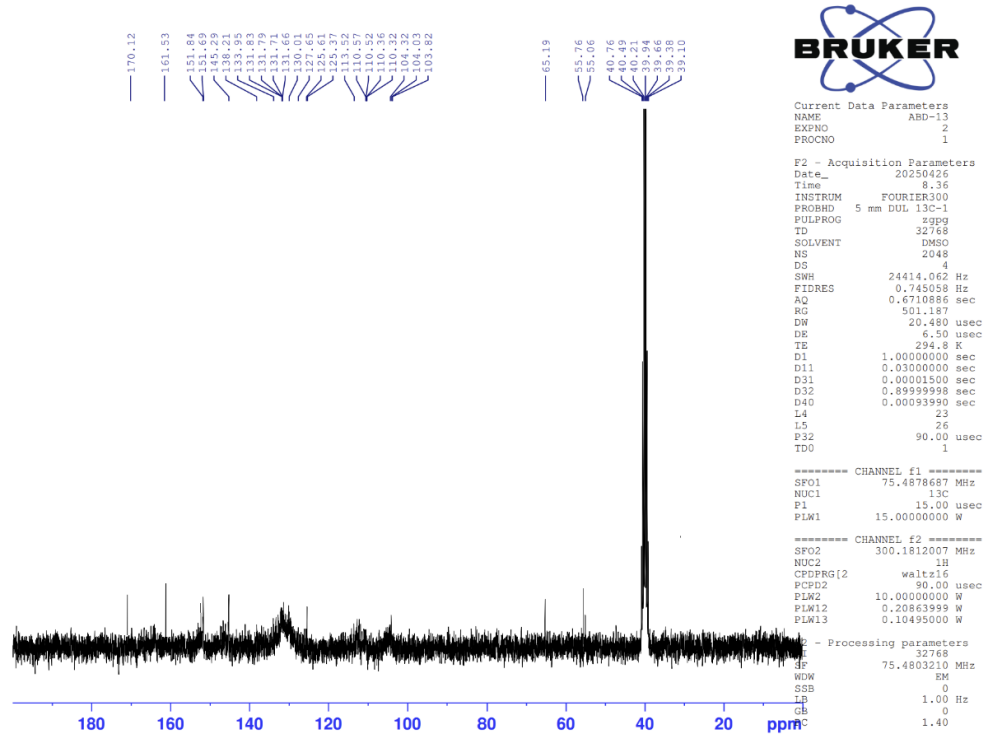
Şekil 5.40

3m Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



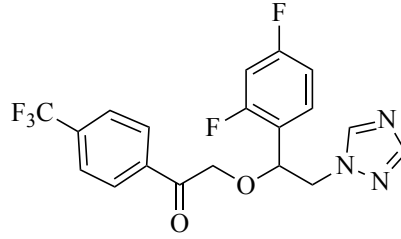
Şekil 5.41

3m Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.42

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-4-triflorometil-asetofenon (3n)



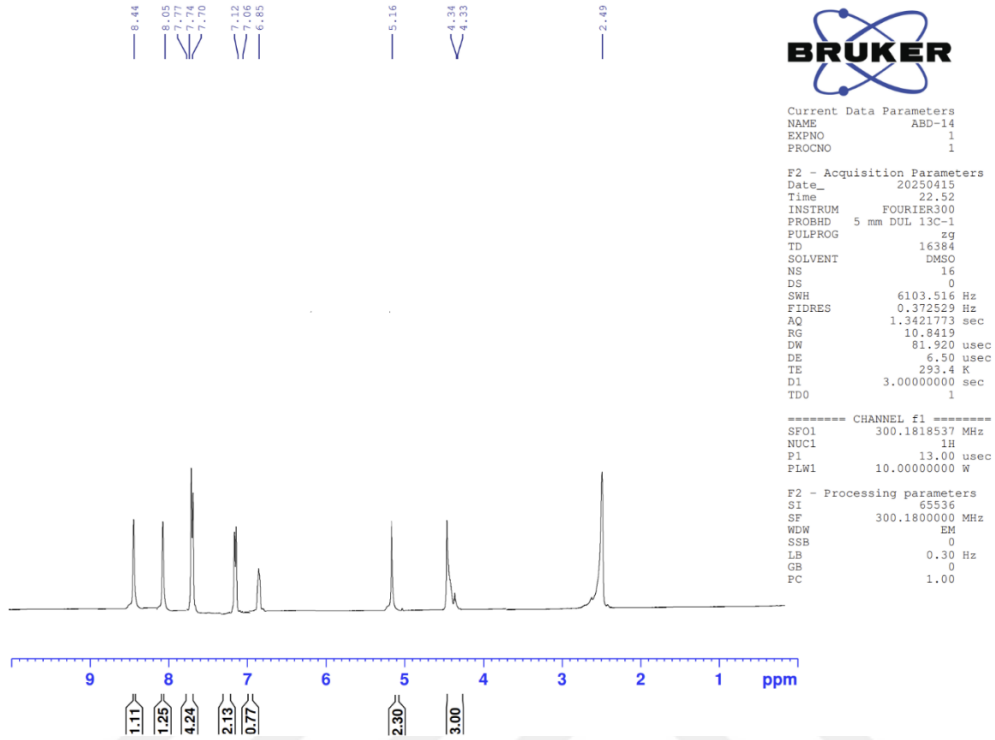
E.n.: 177.2 °C, Verim: %76

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.33-4.34 (3H, m, -CH₂, -CH), 5.16 (2H, s, CH₂), 6.85 (1H, s, Aromatik CH), 7.06-7.12 (2H, m, Aromatik CH), 7.70-7.77 (4H, m, Aromatik CH), 8.04 (1H, s, triazol CH), 8.44 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.06 (CH₂), 55.66 (CH₂), 65.18 (CH), 104.24 (t, *J*=23.99 Hz), 110.52, 111.99 (dd, *J*₁=21.63 Hz, *J*₂=4.35 Hz), 125.36, 125.62, 129.75, 130.05, 133.29 (dd, *J*₁=9.67 Hz, *J*₂=2.05 Hz), 139.65, 145.24 (triazol C), 151.67 (triazol C), 152.01, 159.27, 168.00 (C=O).

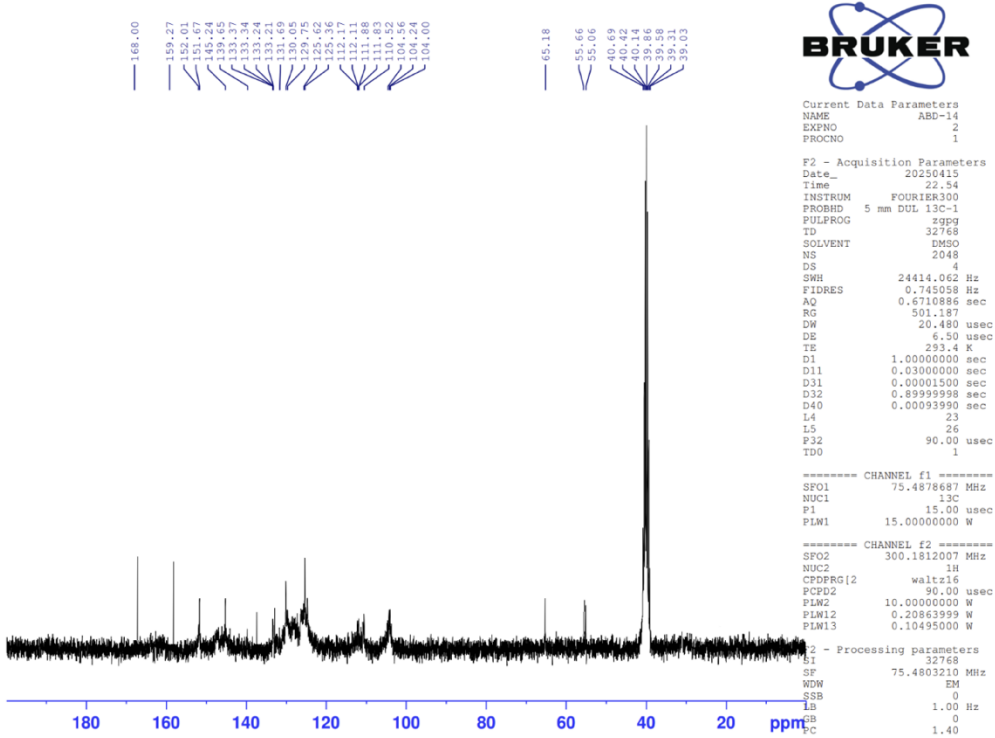
Şekil 5.43

3n Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



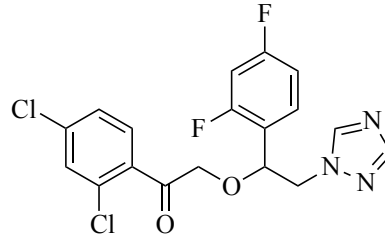
Şekil 5.44

3n Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.45

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2,4-dikloro-asetofenon (3o)



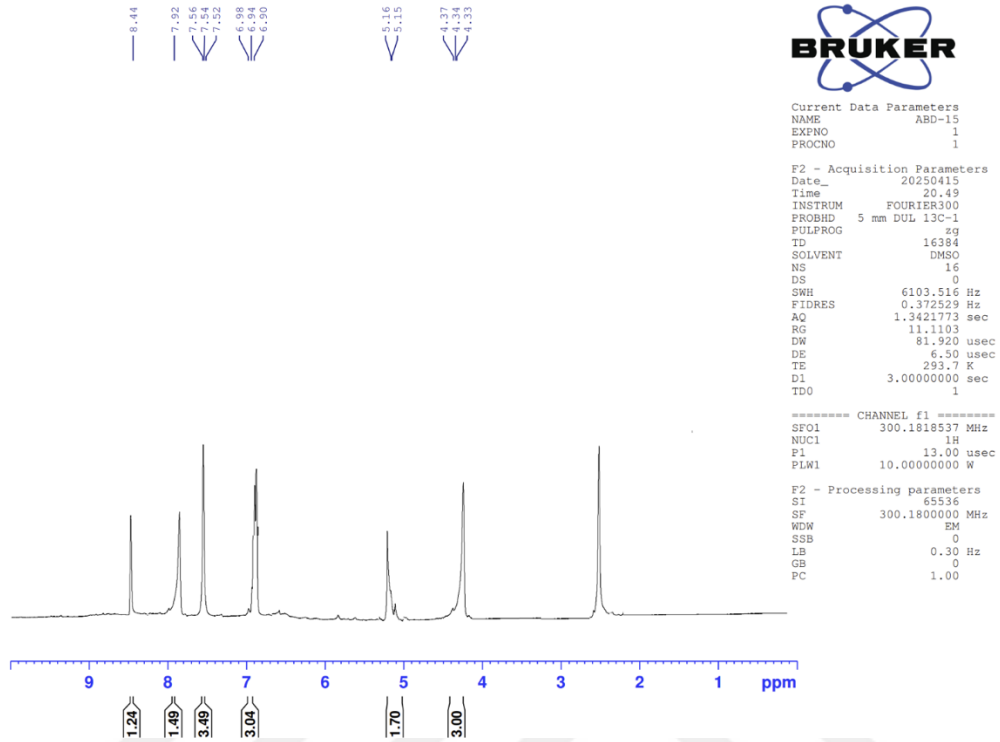
E.n.: 127.7 °C, Verim: %66

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.33-4.37 (3H, m, -CH₂, CH), 5.15-5.16 (2H, m, CH₂), 6.90-6.98 (3H, m, Aromatik CH), 7.52-7.56 (3H, m, Aromatik CH), 7.92 (1H, s, triazol CH), 8.44 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.05 (CH₂), 56.10 (CH₂), 65.19 (CH), 104.32 (t, *J*=27.23 Hz), 110.63 (dd, *J*₁=19.43 Hz, *J*₂=2.99 Hz), 111.97 (dd, *J*₁=20.44 Hz, *J*₂=3.10 Hz), 125.36, 126.89, 128.91, 129.67 (dd, *J*₁=12.25 Hz, *J*₂=2.93 Hz), 130.82, 132.41, 132.77, 133.30, 145.25 (triazol C), 147.32, 151.65 (triazol C), 167.53 (C=O).

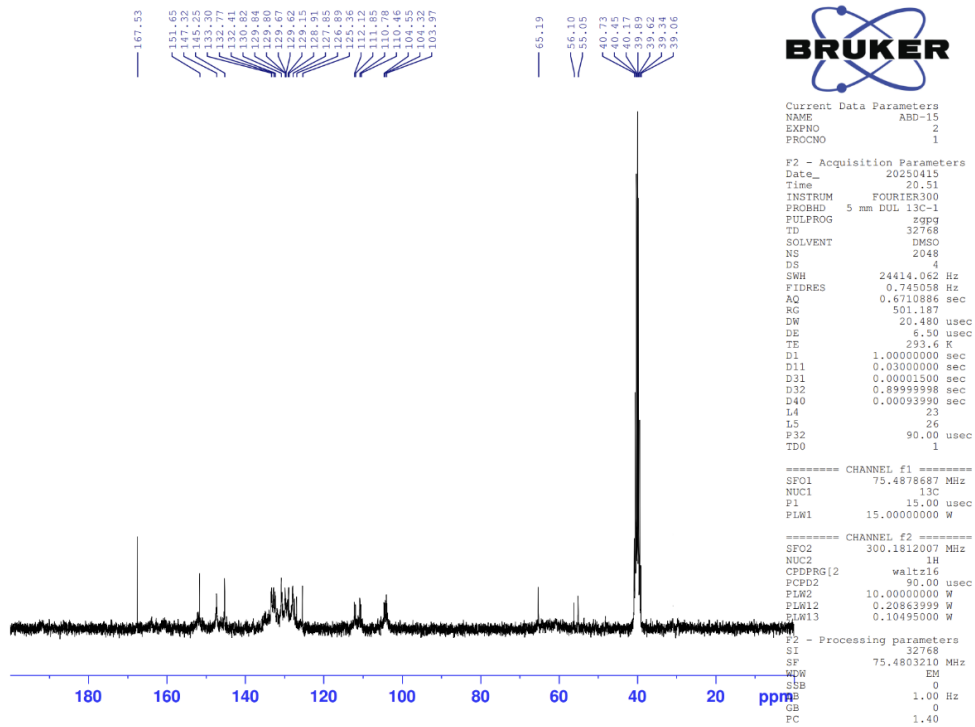
Şekil 5.46

3o Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



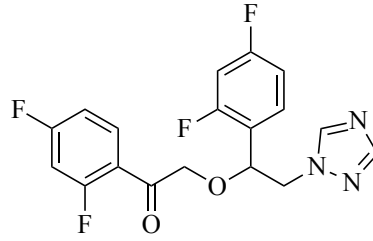
Şekil 5.47

3o Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.48

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2,4-difloro-asetofenon (3p)



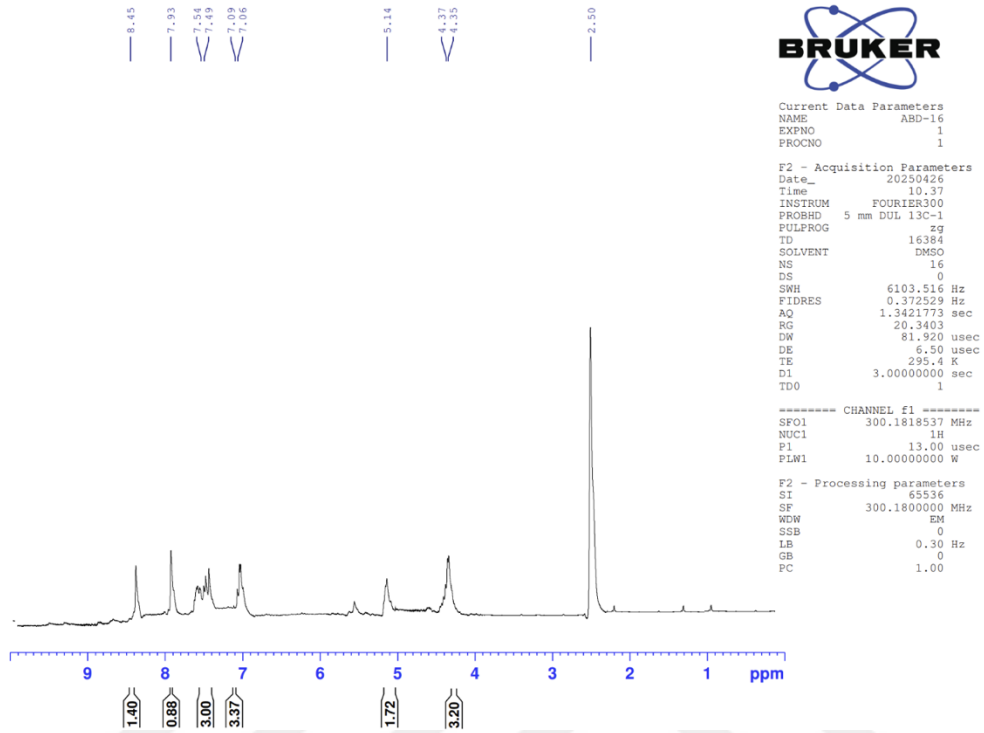
E.n.: Yarı katı, Verim: %49

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.35-4.37 (3H, m, -CH₂, CH), 5.14 (2H, s, -CH, CH₂), 7.06-7.09 (3H, m, Aromatik CH), 7.49-7.54 (3H, m, Aromatik CH), 7.93 (1H, s, triazol CH), 8.45 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 55.05 (CH₂), 55.37 (CH₂), 65.19 (CH), 104.17 (t, *J*=24.28 Hz), 110.69, 111.99 (dd, *J*₁=20.76 Hz, *J*₂=3.83 Hz), 125.36, 129.76 (dd, *J*₁=11.42 Hz, *J*₂=4.02 Hz), 131.24, 132.71, 133.33, 134.76, 139.70, 145.23 (triazol C), 151.65 (triazol C), 152.15, 162.17 (dd, *J*₁=240.86 Hz, *J*₂=14.17 Hz), 171.11 (C=O).

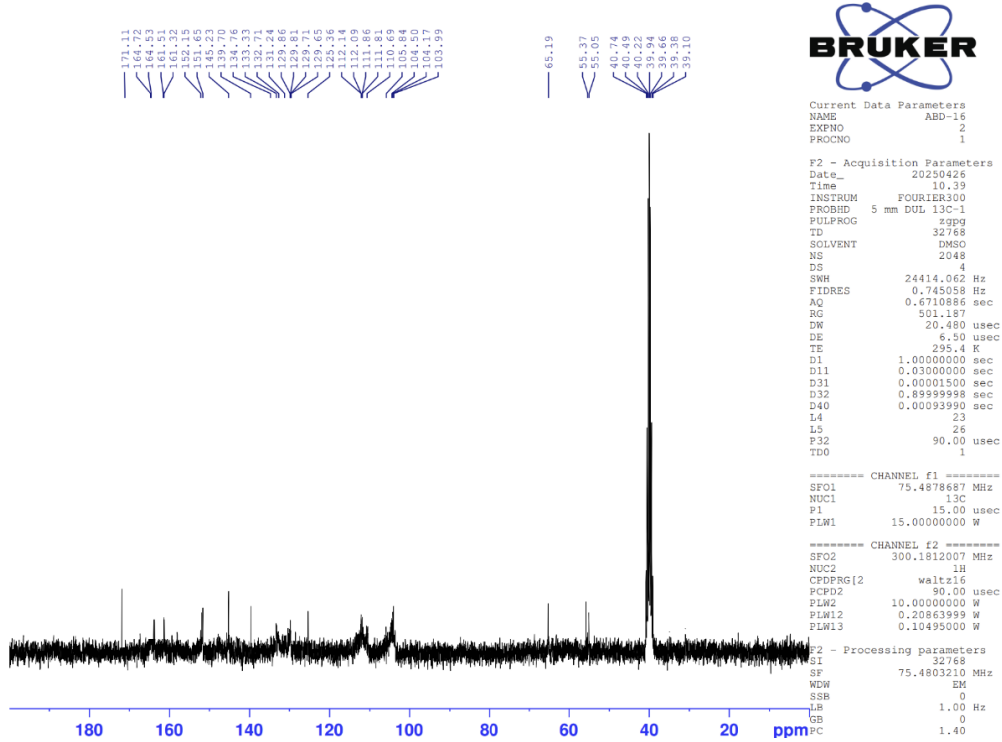
Şekil 5.49

3p Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



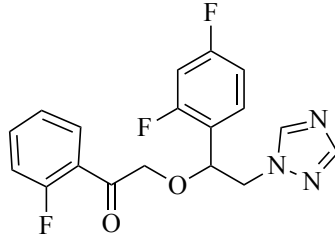
Şekil 5.50

3p Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 5.51

2'-(1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etoksi)-2-floro-asetofenon (3r)



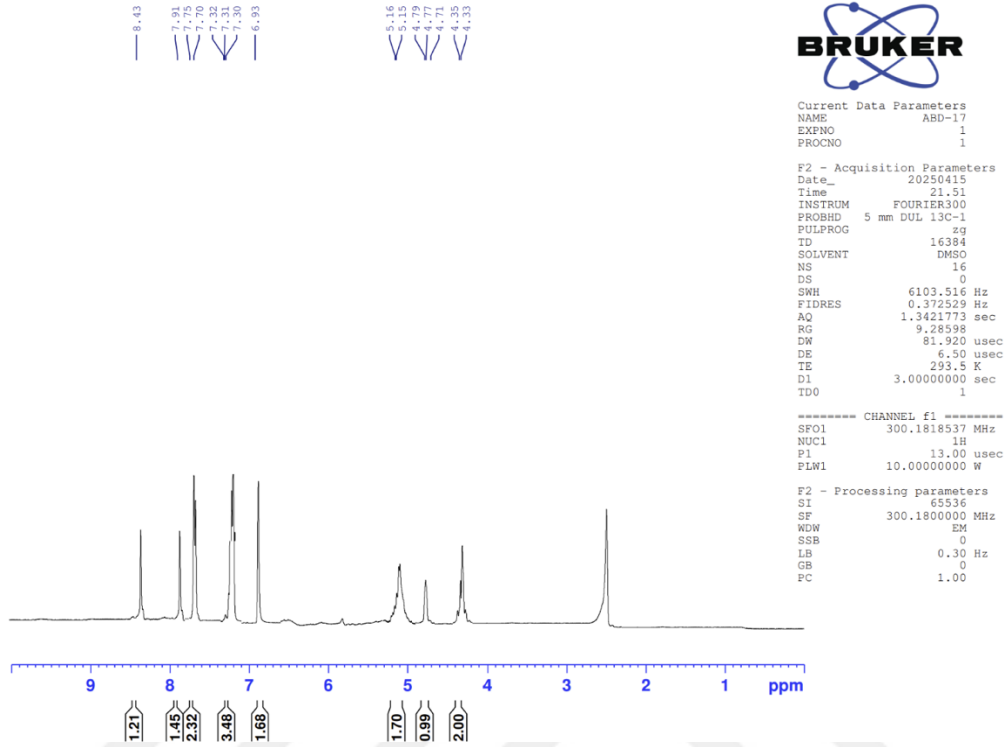
E.n.: 213.5 °C, Verim: %75

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.33-4.35 (2H, m, -CH₂), 4.77-4.79 (1H, m, -CH), 5.15-5.16 (2H, m, -CH₂), 6.93 (2H, s, Aromatik CH), 7.30-7.32 (3H, m, Aromatik CH), 7.70-7.75 (2H, m, Aromatik CH), 7.91 (1H, s, triazol CH), 8.43 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ= 53.48 (CH₂), 55.05 (CH₂), 65.18 (CH), 104.24 (t, *J*=27.38 Hz), 110.69 (dd, *J*₁=21.56 Hz, *J*₂=2.15 Hz), 116.26, 123.76, 124.69 (dd, *J*₁=12.63 Hz, *J*₂=3.56 Hz), 125.37, 125.49, 129.74 (dd, *J*₁=7.41 Hz, *J*₂=4.07 Hz), 130.48, 133.32, 136.89, 145.24 (triazol C), 151.68 (triazol C), 152.15, 169.56 (C=O).

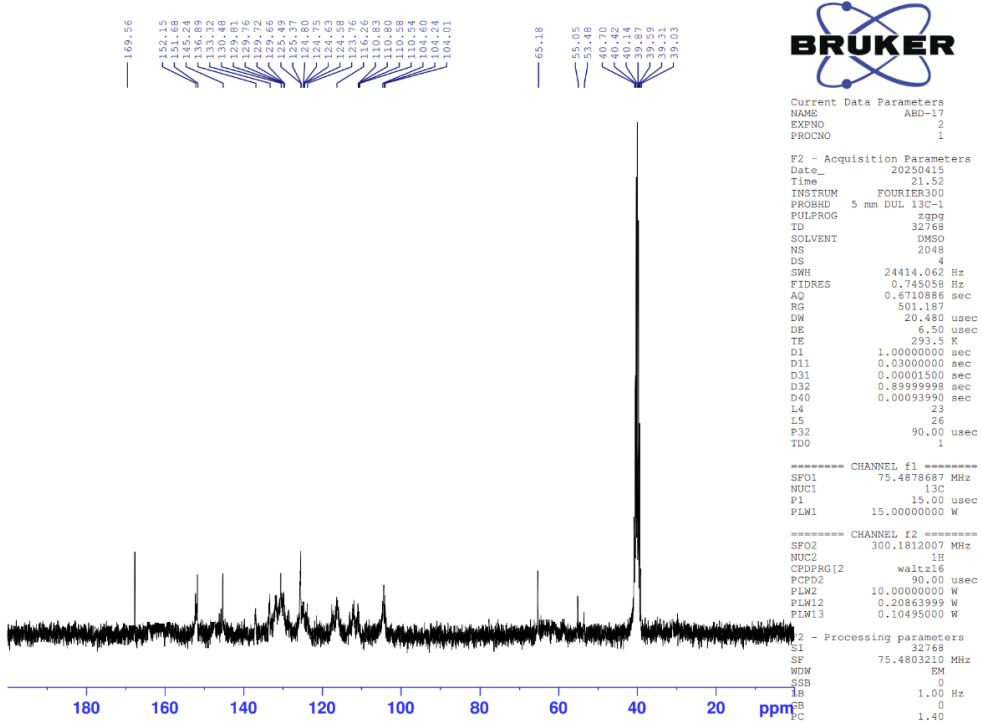
Şekil 5.52

3r Bileşiğine Ait ^1H NMR Spektrumu



Şekil 5.53

3r Bileşiğine Ait ^{13}C NMR Spektrumu



5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu tez çalışması kapsamında 17 adet yeni triazol yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi iki basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk basamakta 2,4-difloro- α -(1*H*-1,2,4-triazolil)asetofenon bileşiği metanol içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon hazırlanan buz banyosuna yerleştirilmiştir. Damlatma hunisine alınan NaBH₄'ün metanoldeki çözeltisi damla damla reaksiyon karışımına ilave edilmiştir. Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyon karışımı oda ısısında karıştırılmaya devam edilmiştir. Reaksiyon bitiminde metanol uçurulmuş ve kalan çökelti su ile yıkanarak süzölmüştür. Sentezin birinci basamağının sonunda 1-(2,4-diflorofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1-etanol (2) bileşiği elde edilmiştir. İkinci basamakta, bileşik 2 THF içerisinde çözündürülmüş ve üzerine NaH ilave edilmiştir. Çözelti 2-bromoasetofenon/ 2-kloroasetofenon türevi bileşiklerle reaksiyona sokularak hedef bileşikler elde edilmiştir.

5.3 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen hedef bileşiklerin yapıları NMR (¹H NMR ve ¹³C NMR) spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan triazol halkasına ait protonlar 7.91-8.47 ppm aralığında singlet olarak gözlemlenmiştir. Bileşiklere ait alifatik protonlar 4.28-5.20 ppm aralığında tespit edilmiştir. 3c bileşiğine ait metil protonları 2.35 ppm de singlet olarak gözlenmiştir. 3g, 3h ve 3i bileşiklerinde ortak olarak bulunan metoksi sübstitüentine ait protonlar 3.75-3.88 ppm de singlet olarak görölmüştür. Aromatik protonlar ise 6.59-8.32 ppm de gözlemlenmiştir. Bileşiklerin yapılarında bulunan spesifik fonksiyonel gruplardan karbonil (C=O), 170 ppm civarında tespit edilmiş olup, literatür verileriyle uyum içerisinde (Uzgören-Baran, 2013). Bütün hedef bileşiklerde ortak olarak bulunan alkil grupları 53.48-65.25 ppm aralığında pik vermiştir. 3c kodlu bileşikte bulunan metil karbonu 21.08 ppm de gözlenirken, 3g, 3h ve 3i bileşiklerine ait metoksi karbonları sırasıyla 55.72, 56.64 ve 55.51 ppm de gözlenmiştir. Bunların dışında kalan aromatik karbonlar ise 103.98-164.13 ppm aralığında pik vermiştir.

5.4 Antikanser Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazol türevi bileşiklerin antikanser aktiviteleri MCF-7 ve L929 hücre dizilerinde MTT testi ile değerlendirilmiştir. Bileşiklerin IC₅₀ değerleri karşılaştırılarak incelenmiş, bazı bileşiklerin yüksek selektivite gösterdiği ve MCF-7 hücre hattında sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür.

Özellikle 3d, 3h, 3k ve 3n kodlu bileşikler MCF-7 hücrelerine belirgin inhibitör etki göstermiş olup, L929 hücre dizisine düşük toksisite gösterdiği saptanmıştır. Bulgular bu bileşiklerin kanser hücrelerine seçici etki gösterildiğini ortaya koymaktadır. Letrozol etken maddesi referans alınarak yapılan karşılaştırılmalarda, seçici etki gösteren bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin benzer veya daha etkili olduğu görülmüştür. Bu bilgiler ışığında bileşiklerin potansiyel Aromataz inhibitörü adayları olabileceği düşünülmüştür.

Bileşiklerin yapı-etki ilişkileri değerlendirildiğinde, özellikle 2,4-diflorofenil grubunun triazol halkası ile birlikte bulunduğu moleküllerin, Aromataz enzimine yüksek afinite oluşturduğu düşünülmektedir. Elektron çekici grupların (-CF₃, -Cl, -NO₂) kanserleşmiş hücrelere karşı sitotoksik etkiyi arttırdığı tam tersi elektron itici grupların aktiviteyi sınırladığı görülmüştür.

Bu doğrultuda bahsedilen bileşiklerin geliştirilerek, daha ileri farmakolojik çalışmalarla değerlendirilmesi, seçici yeni nesil adayların meme kanseri tedavisinde ışık olabileceği öngörülmektedir.

Tablo 5.1.*Bileşiklerin MCF-7 ve L929 Hücre Dizilerine Ait IC₅₀ Değerleri (μM)*

Bileşik	MCF-7	L929	SI
3a	87,962	146,256	1.66
3b	193,994	195,156	1.00
3c	13,864	10,734	0.77
3d	15,176	64,188	4.23
3e	82,418	140,514	1.70
3f	16,213	22,563	1.39
3g	200,609	187,554	0.93
3h	25,669	96,500	3.76
3i	133,466	184,510	1.38
3j	178,956	211,780	1.18
3k	15,948	49,787	3.12
3l	16,415	17,301	1.05
3m	17,353	22,399	1.29
3n	17,589	53,767	3.06
3o	42,585	83,434	1.96
3p	167,731	134,704	0.80
3r	89,864	113,443	1.26
cis	21.42	87,42	4.08

5.5 Aromataz İnhibisyon Deneyi

Sentezlenen bileşiklerin MCF-7 hücre hattındaki aktiviteleri ve L929 normal fare fibroblast hücre hattındaki sitotoksik etkileri ve selektivite indeksleri göz önüne alınarak 3d, 3h, 3k ve 3n bileşikleri *in vitro* Aromataz inhibisyon deneyi için seçilmiştir. Aromataz inhibisyon deneyi için florometrik kit (abcam-ad284522 CYP19A İnhibitör Tarama kiti) kullanılmıştır. Referans ilaç olarak letrozol kullanılmıştır. Bileşiklere ait IC₅₀ değerleri **tablo 5.2**'de verilmiştir. Bileşiklere ait Aromataz inhibisyon değerleri incelendiğinde bileşiklerin hespsinin referans ilaç olan letrozolden daha iyi inhibisyon sergilediği görülmektedir. Özellikle bileşikler arasında 3k kodlu bileşiğin $2.07 \pm 0.090 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeri ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Tablo 5.2

3d, 3h, 3k, 3n Bileşikleri ve Letrozolün Aromataz Enzimine Karşı IC₅₀ (μM) Değerleri

Bileşik	IC ₅₀ (μM)
3d	2.65 ± 0.112
3h	2.30 ± 0.101
3k	2.07 ± 0.090
3n	2.41 ± 0.118
letrozol	3.67 ± 0.125

5.6 Moleküler Doking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

İlk aşamada gerçekleştirdiğimiz re-docking (yeniden kenetleme) çalışmaları sonucunda $11.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ lük bir bağlanma enerjisiyle ASD'nin kristal yapıdaki bağlanma pozu yüksek doğrulukla yeniden üretilmiştir (RMSD<1Å). Negatif kontrol ligandı olan D-glukoz, $5.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ düzeyinde bağlanma enerjisi ile hidrofobik aktif cepte çok zayıf bir ilişki kurduğu belirlenmiş, böylelikle protokolün ve parametre setlerinin güvenilirliği teyit edilmiştir. Aday bileşiklerin hesaplanan tahmini bağlanma serbest enerji değerleri

Tablo 5.3'de sunulmuştur. Genel olarak tüm bileşikler aromataz aktif cebine karşı orta-yüksek afinite göstermiştir. Bileşikler arasında en iyi ortalama bağlanma enerjisi -7.26 kcal/mol ile 3k'de gözlemlenirken, bunu -7.16 kcal/mol ile 3n, -6.48 kcal/mol ile 3d ve -5.79 kcal/mol ile 3h izlemiştir. Minimum skorlar açısından ise 3k, -8.73 kcal/mol ile en yüksek afinitesini sergilemiş; ardından 3d, -8.39 kcal/mol, 3n, -7.94 kcal/mol ve 3h, -7.02 kcal/mol değerleriyle gelmiştir. Doğal substrat ASD ise hem ortalama hem de minimum olarak -11.00 kcal/mol'lük bağlanma enerjisiyle en güçlü bağlanmayı sağlamıştır.

Tablo 5.3

Ligandların Ortalama ve Minimum Bağlanma Enerjileri (kcal/mol) ile SES Hacimleri ve İşgal Ettikleri Cep Alanı Yüzdeleri

Ligand	Ortalama ΔG (kcal/mol)	Minimum ΔG (kcal/mol)	SES ($\text{\AA}^3$)	Doluluk (%)
3k	-7.26	-8.73	348.0	69.6
3n	-7.16	-7.94	336.9	67.4
3d	-6.48	-8.39	331.4	66.2
3h	-5.79	-7.02	333.3	66.6
ASD	-11.00	-11.00	286.0	58.3

Not: Aday bileşiklerin ve orijinal ligand ASD'nin bağlanma afiniteleri SwissDock/Vina hesaplamaları ile elde edilen ortalama ve minimum serbest enerji (ΔG) değerleriyle sunulmaktadır. Her bir ligand için “(ligand hacmi / aktif cep hacmi) $\times 100$ ” formülüyle bağlanma cebinin yüzde kaçının doldurulduğu hesaplanmış, cep hacmi olarak yaklaşık $490 \text{ \AA}^3$ referans alınmıştır. Doluluk yüzdesi, ligandın aktif bölgeyi ne ölçüde işgal ettiğini ve potansiyel temas yüzeyi üzerinden bağlanma enerjisine katkı sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek için kullanılmıştır. Özellikle küçük hacimli ASD'nin yüksek doluluk ve güçlü bağlanma skoru, konformasyonel uyumun kritik önemini göstermektedir.*

Her bileşik için elde edilen en iyi kenetlenme pozu dikkate alınarak oluşturulan 2D etkileşim haritalarına göre (şekil 5.54), 3k'nin aktif bölgede çeşitli hidrofobik ve polar aminoasitlerle çok yönlü bir etkileşim sergilediği görülmektedir. Buna göre bileşiğin brom fenil ucu, ILE133, ILE305 ve ALA306 ile alkil ve pi-alkil etkileşimleri oluştururken, merkezde yer alan imidazol halkası TRP224 ile pi-alkil, MET374 ile

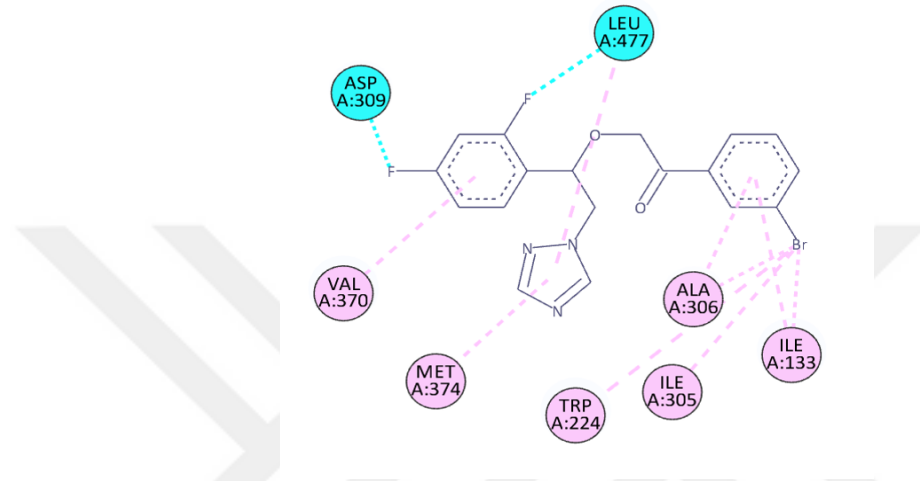
doğrudan van der Waals tipi bir etkileşim göstermektedir. Ayrıca ligandın oksijen taşıyan köprü bölgesi LEU477 ile hidrojen bağı kurarken, flor atomunun ASP309 ile bir etkileşim gösterdiği görülmektedir. Her ne kadar bu tür polar etkileşimler bileşiğin konformasyonel stabilitesine katkı sunabilsede, hiçbir pozda HEM yapısıyla doğrudan bir koordinasyon bağı oluşumu ya da belirgin bir pi-stacking etkileşimi gerçekleştiği gözlenmemiştir. Poza ait 3D görüntüde (Şekil 5.55) de görüleceği üzere ligandın steroid benzeri düzlemi, porfirin halkasına yakın konumlanmış olsa da demir atomuyla doğrudan bir koordinasyon bağı kurmamaktadır. Bağlanma enerjisinin referans inhibitör ASD'ye kıyasla daha düşük olmasını bu koordinasyon eksikliğine bağlamak mümkündür. Ek olarak, TRP224, VAL370 ve MET374 ile kurulan π -alkil etkileşimleri ve hidrojen bağlarının, ligandın aktif bölgede stabilizasyonunu sağlayarak bağlanma afinitesini artırmış olabileceği değerlendirilmektedir. Özellikle LEU477 ile oluşan hidrojen bağının, ligandın aktif bölgede uygun şekilde konumlanmasında kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak, her iki figür de 3k'nin aromatazin aktif bölgesinde çok sayıda aminoasit ile anlamlı etkileşimler kurduğunu, ancak HEM-Fe merkeziyle doğrudan bir bağ oluşturamadığını göstermektedir. Benzer bir şekilde 3n, aktif bölgede Asp309 ve Thr310 ile birden fazla hidrojen bağı oluşturmuş, Phe221 ve Trp224'ün aromatik halkalarıyla π - π istiflenme gözlemlenmiştir. Bu ligand ayrıca Ile305, Ala306 ve Val370 ile hidrofobik ve van der Waals etkileşimleri kurarak aktif cebin hidrofobik yapısına uyum sağlamıştır. 3d ise yalnızca Thr310 ile tek yönlü bir hidrojen bağı kurmuş, Ile305 ve Ala306 ile π -alkil etkileşimleri gerçekleştirmiştir. Phe221, Trp224, Met374 ve Val370 ile zayıf van der Waals temasları gösteren 3d'nin flavonoid iskeletindeki halojen substituent, aktif cebin polar bölgesine yönlendirilerek ek bir etki kazandırmıştır. Bileşikler içinde 3h, en düşük afiniteye sahip pozisyonunda belirgin bir hidrojen bağı veya π - π etkileşimi sergilememiş, yalnızca Phe221, Trp224 ve Val370 ile birkaç zayıf van der Waals teması kurmuştur. Doğal substrat ASD ise kristal yapıda olduğu gibi Asp309 ve Met374 ile birlikte Arg115 ile iki güçlü hidrojen bağı oluşturmuştur. Steroid omurgası, aktif bölgenin girinti ve çıkıntılarına tam uyum sağladığı için Ile133, Phe134, Phe221, Trp224 ve Val370 ile çok sayıda van der Waals ve hidrofobik temas gerçekleştirmiş ve büyük olasılıkla bu sayede, nispeten küçük moleküler hacmine rağmen en yüksek bağlanma enerjisini elde etmiştir.

Ligandların hacimleri ise 331.4 Å³ (3d), 333.3 Å³ (3h), 336.9 Å³ (3n) ve 348.0 Å³ (3k) aralığında değişirken, ASD'nin hacmi 286.0 Å³ olarak hesaplanmıştır. Bu veriler, tasarım

bileşiklerin artan hacimle kısmen iyileşen bağlanma enerjilerine sahip olduğunu, ancak steroid iskeletli ASD'nin hacimce daha küçük olmasına rağmen optimal şekil uyumu ve çoklu yönlü etkileşimleri sayesinde çok daha güçlü bir afinite sunduğunu göstermektedir.

Şekil 5.54

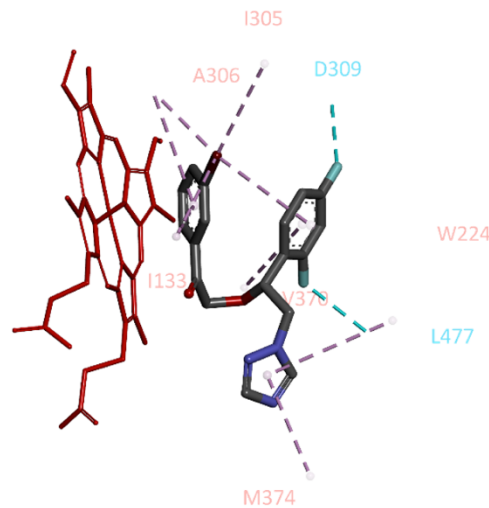
3k Bileşiğinin Aromataz Enzimi ile Gösterdiği 2D Bağlanma Etkileşimleri



Not*: Ligand çevresinde yer alan amino asit kalıntıları ve HEM grubu ile kurulan etkileşimler farklı renklerle belirtilmiştir: Halojen bağları (flor atomu üzerinden) açık mavi çizgilerle, van der Waals etkileşimleri kırmızı tonlu daireyle, alkil ve pi-alkil etkileşimleri ise sırasıyla açık mor ve pembe kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

Şekil 5.55

3k Bileşiğinin Aromataz Enziminin Aktif Bölgesine Bağlanmasını Gösteren 3D Poz



Not*: Ligand (gri), çevresindeki önemli amino asit kalıntıları ve HEM (kırmızı) kofaktörüyle olan etkileşimleri göstermektedir. Hidrojen bağları siyan kesikli çizgilerle, π -alkil ve alkil etkileşimler mor kesikli çizgilerle gösterilmiştir.

5.6.1 Bağlanma Modları ve Etkileşim Profilleri

Her bileşiğin bağlanma moduna dair iki boyutlu etkileşim haritaları **Şekil 5.56a** ve **Tablo 5.4'de** görülmektedir. 3k, aktif bölgede Asp309, Met374 ve Trp224 ile hidrojen bağı ve π -alkil türündeki çok sayıda etkileşim kurarak oldukça stabil bir bağlanma gösterirken, 3n, Asp309 ve Thr310 ile hidrojen bağları ve Phe221 ile π - π yığılma içeren polar karakterli bir bağlanma profiline sahiptir. 3d, sınırlı sayıda hidrojen bağı ve Trp224 ile π -alkil teması sergilemektedir. 3h'nin bağlanma modu ise, yalnızca birkaç zayıf van der Waals kontağı içeren, belirgin yönlü etkileşimlerden yoksun bir düzeyde kalmıştır. Referans substrat ASD ise Asp309 ve Thr310 ile çift yönlü hidrojen bağları kurarak bağlanma kompleksinin yüksek geometrik stabilitesini sağlamaktadır.

5.6.2 Ligand Hacmi ve Aktif Cep Uyumu

Ligandlar aktif bölgeyi yeterli ölçüde doldurduğunda, daha fazla yüzey teması sağlar ve van der Waals ile hidrofobik etkileşimler daha etkili hale gelir (Bissantz vd., 2010). Ligandların aromataz aktif bölgesi içerisindeki konumları **Şekil 5.56b'de** üç boyutlu olarak gösterilmiştir. 3k ve 3n, sırasıyla 348 ve 336.9 Å³ hacimleri ile aromatazın yaklaşık 500 Å³'lik aktif cebini en verimli şekilde dolduran iki bileşiktir. Bu hacimsel uyum, onların daha fazla yüzey teması sağlamasına ve bu sayede van der Waals ile hidrofobik etkileşimlerden daha etkili biçimde yararlanmalarına olanak tanımıştır. Buna karşılık, 3d ve 3h benzer hacimlere sahip olsalar da şekil uyumsuzlukları nedeniyle bağlanma skorları daha düşük kalmıştır. En küçük hacimli bileşik olan ASD (286 Å³), aktif cebin kritik polar bölgeleriyle yüksek yönelime sahip hidrojen bağları kurarak, düşük hacmine rağmen güçlü bir bağlanma enerjisi elde etmiştir.

5.6.3 Yapı-Aktivite İlişkisi ve Tasarım Çıkarımları

Kenetlenme skorları, bağlanma modları ve hacimsel uyum birlikte değerlendirildiğinde, inhibitör etkinliğini belirleyen temel yapısal faktörler daha net biçimde ortaya çıkmaktadır. **Şekil 5.56c'de** gösterilen 5JKV yapısına ait aromataz proteininin aktif bölge mimarisi, HEM grubunun pozisyonunu ve koordinatif bağlanmanın potansiyel hedef bölgesini açıkça göstermektedir. Çalışmamızda değerlendirilen bileşikler, letrozol gibi güçlü inhibitörlerde bulunan triazol halkaları aracılığıyla Fe²⁺ iyonuna doğrudan

koordinasyon kurma yeteneğinden yoksundur. Bu eksiklik, bağlanma skorlarının ASD veya letrozol gibi moleküllere kıyasla daha düşük kalmasının temel nedenlerinden biri olarak değerlendirilmelidir (Lu vd., 2007; Hong vd., 2009).

Yüksek skorlu bileşiklerde gözlemlenen çoklu etkileşim yeteneği ise kritik bir tasarım parametresidir. 3k ve 3n, aromatik halkalar ve polar grupların aynı anda varlığı sayesinde hem π - π stacking hem de hidrojen bağı etkileşimlerini etkin biçimde kullanabilmiştir. Bununla birlikte, bağlanma enerjisinde kritik bir fark yaratan faktörlerden biri de hacmin aktif cebin girinti-çıkıntılarına uygun dağılımıdır. Örneğin 3h, benzer hacme sahip olmasına karşın bu uyumu sağlayamadığı için düşük afinite göstermiştir. Elde edilen bulgular ışığında, aromataz inhibitörü tasarımı dikkate alınabilecek bazı basit çıktılar elde edilmiştir. Bu kapsamda, ligand hacminin ~ 300 – $350 \text{ \AA}^3$ aralığında tutulması, azot içeren heterosiklik halkaların HEM–Fe bölgesine yönlendirilmesi, aromatik sistemlerin Phe221 ve Trp224 ile π - π yığılma oluşturacak şekilde konumlandırılması ve fonksiyonel grupların Asp309 ve Thr310 ile yönelime uygun hidrojen bağları kurabilecek pozisyonlarda yer alması, daha yüksek bağlanma skorlarına ulaşmada etkili olabilir. Bu tür etkileşimler bağlanma enerjisine pozitif katkı sağlar ve ligandın konumunu stabilize eder (McGaughey vd., 1998).

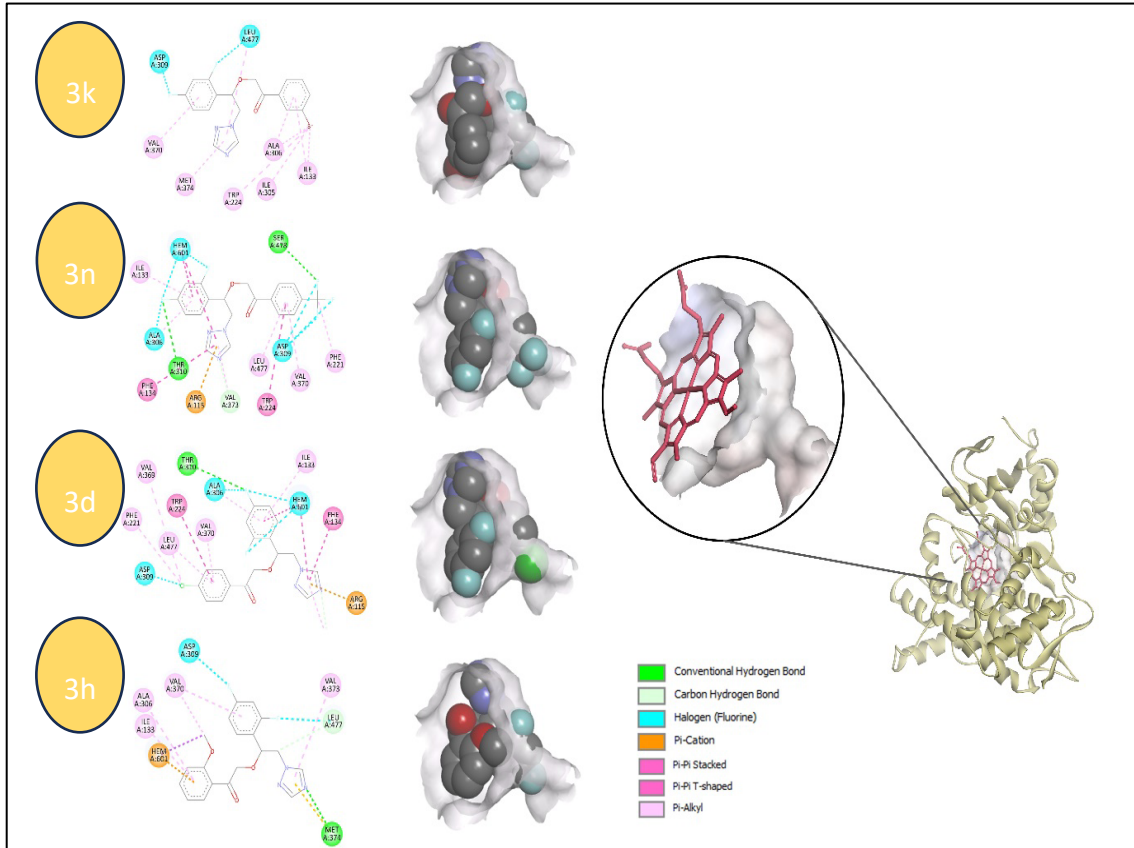
Bu çalışmada, aromataz inhibitörü olarak önerilen dört yeni bileşik, doğal substrat ASD ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Bağlanma skorları, aktif bölgeye hacimsel oturuları ve amino asitlerle kurdukları etkileşimlerin doğası birlikte ele alındığında, inhibitör etkinliğini yönlendiren başlıca parametrelerin hacim-şekil uyumu, yönelime uygun hidrojen bağları ve aromatik etkileşimler olduğu anlaşılmaktadır.

Bu bulgular, özellikle HEM–Fe koordinasyon bağının bulunmadığı durumlarda, alternatif bağlanma mekanizmalarının inhibitör etkinliğine katkısını öne çıkarmaktadır. Değerlendirilen aday bileşiklerin, aromatazın aktif bölgesindeki boşlukları hacimsel olarak doldurarak belirli bir düzeyde sterik engelleyici etki yarattığı ve bu yolla bağlanma afinitesi sağladığı düşünülmektedir. Buna karşılık, doğal substrat ASD'nin yüksek bağlanma başarımı; steroid iskeletinin aktif bölge morfolojisine yüksek düzeyde uyum sağlaması, Asp309, Met374 ve Arg115 gibi katalitik açıdan kritik kalıntılarla yönelime duyarlı hidrojen bağları kurabilmesi ve HEM–Fe merkezine yakın bir konumda

yerleşmesi ile açıklanabilir. Bu durum, güçlü bağlanmanın yalnızca tek bir faktöre değil, yapısal uyum, yönlenmiş etkileşimler ve lokal koordinasyon yeteneklerinin eşzamanlı katkısına bağlı olduğunu göstermektedir.

Şekil 5.56

Aday Aromataz İnhibitörlerinin Bağlanma Modları, Konformasyonları ve Aktif Bölge Yerleşimlerinin Karşılaştırmalı Temsili.



Not*: (a) Dört farklı ligandın (3k, 3n, 3d ve 3h) aromatazin (5JKV) aktif bölgesinde oluşturduğu etkileşim haritaları sunulmuştur. Bu diyagramlarda hidrojen bağları (yeşil ve açık yeşil), halojen etkileşimleri (açık mavi), π -katyon (turuncu), π - π stacking (kırmızı), π - π T-şekilli (mor) ve π -alkil (pembe) gibi temel moleküler temaslar ilgili amino asitlerle birlikte gösterilmektedir. Bağlanma skorlarıyla paralel şekilde, 3k ve 3n'nin Asp309, Met374 ve Trp224 gibi kritik aminoasitlerle çoklu etkileşim kurdukları, buna karşın 3h'nin yalnızca sınırlı sayıda zayıf van der Waals etkileşimi sunduğu dikkat çekmektedir. ASD ligandının bağlanma şekli bu panelde yer almamakla birlikte, metinde vurgulanan Asp309 ve Thr310 ile yaptığı hidrojen bağları, benzer şekilde bu bölgelerde bağ kurabilen diğer ligandlarla (özellikle 3n) karşılaştırmalı olarak yorumlanabilir. (b) Ligandların aktif cebin yüzeyine oturma biçimleri üç boyutlu konformasyonel olarak sunulmuştur. Burada HEM grubu görsel sadelik amacıyla çıkarılmıştır. Paneldeki görsellerden, 3k ve 3n'nin aktif bölge boşluğunu oldukça iyi doldurduğu ve geniş yüzey teması sağladığı görülmektedir. 3h ise hem pozisyonel hem de hacimsel olarak daha sınırlı bir yerleşim sergilemekte, bu da düşük bağlanma enerjisiyle ilişkilendirilmektedir. (c) Aktif bölge cebi HEM grubu ile birlikte gösterilmiş ve cebe oturacak ligandın porfirin halkasına olan yakın pozisyonu vurgulanmıştır. Bu temsil, HEM-Fe koordinasyonuna sahip inhibitörlerin nasıl bağlandığını anlamak açısından da görsel bir referans olmak durumundadır. Çalışmada test edilen ligandlar doğrudan HEM-Fe koordinasyonu sağlamamıştır. Alt kısımda yer alan renk kodları, her etkileşim tipinin haritalarda nasıl temsil edildiğini göstermektedir.

Tablo 5.4

İncelenen Ligandların Aromataz Aktif Bölgesindeki Anahtar Amino Asitlerle Gösterdiği Bağ Türleri.

Ligand	Asp309	Trp224	Met374	Thr310	Phe221	Val370
3k	H	π	vdW	-	π	vdW
3n	H	π	vdW	H	π	vdW
3d	H	π	vdW	H	vdW	vdW
3h	-	π	-	-	vdW	vdW
ASD	H,H	-	vdW	H	-	vdW

Not: Tabloda, her bir ligandın aromataz enziminin aktif bölgesindeki belirli kalıntılarla (Asp309, Trp224, Met374, Thr310, Phe221, Val370) kurduğu etkileşim türleri özetlenmiştir. Hidrojen bağları (H), π -etkileşimler (π), van der Waals temasları (vdW) ve eksik etkileşimler (boş hücreler) karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Özellikle ASD ligandı, Asp309 ile çift yönlü hidrojen bağı kurarak diğer bileşiklere kıyasla daha belirgin bir polar etkileşim profili sergilemektedir.*

5.7 ADME Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada sentezlenen triazol benzeri bileşiklerin farmasötik açıdan değerlendirilebilirliğini belirlemek için *in silico* ADME analizleri SwissADME platformu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşikler, moleküler büyüklük, çözünürlük, esneklik, lipofilisite, polarite ve doymamışlık gibi özellikler üzerinden değerlendirilmiştir.

En dengeli profil, 3d bileşiği tarafından gösterildi. Moleküler boyut, lipofilisite ve polarite gibi parametreler önerilen ideal sınırlar içinde kalmıştır. Bu, 3d bileşiğinin hem emilim hem de oral biyoyararlanım için iyi bir seçenek olabileceğini göstermektedir.

3h bileşiği, yüksek çözünürlük ve optimal polarite göstermesine rağmen lipofilik özelliği düşük olmasından kaynaklı hücre membranından geçişi sınırlı olabileceği tahmin edilmektedir. Bunun yanında güvenlik profili açısından potansiyel bir aday olabileceği gösterilmiştir.

3k bileşiği yüksek lipofilik karakteriyle dikkat çekmektedir. Topolojik polar yüzey alanı sınırda olmakla beraber yapı genel olarak farmakokinetik açıdan geliştirilebilir bir iskelet göstermektedir. Lipofilitenin belirli bir düzeye kadar biyoyararlanımda etkinliği artırılabilmesi göz önünde bulundurulduğunda, 3k bileşiği modifikasyona açık olarak değerlendirilmiştir.

3n bileşiği, genel anlamda ideal sınırlara yakın gözükmeğtedir. Bu durum oral biyoyararlanım açısından 3n bileşiğinin uygun olduğunu göstermektedir.

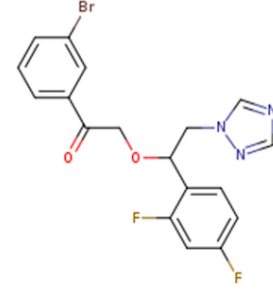
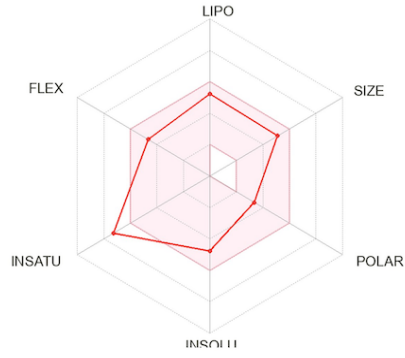
Bu sonuçlara göre, 3d ve 3n bileşikleri yüksek biyoyararlanım potansiyeli gösterirken, 3k bileşiği yapısal olarak geliştirilebilirliği ile öne çıkmaktadır. 3h bileşiği çözünürlük açısından avantajlı olsada, düşük lipofilisitesi nedeniyle formülasyon aşamasında özellikle dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, *in silico* ADME analizleri, sentezlenen maddelerin farmasötik açıdan değeriendirilebilir farmasötik özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu bulguların *in vitro* ve *in vivo* farmakokinetik çalışmalarla desteklenmesini sağlamak için bu verilerin desteklenmesi gerekir.

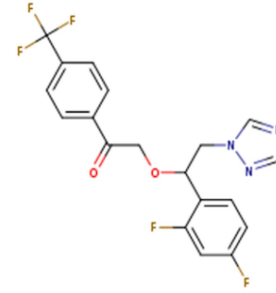
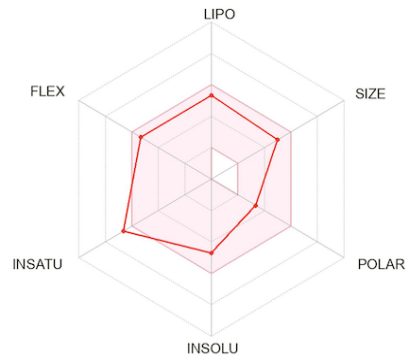
Şekil 5.57

3d, 3h, 3k ve 3n Bileşiklerinin Fizikokimyasal Özellikleri

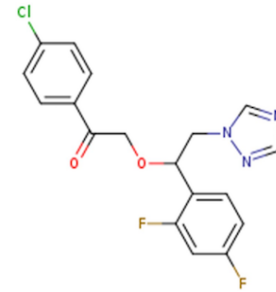
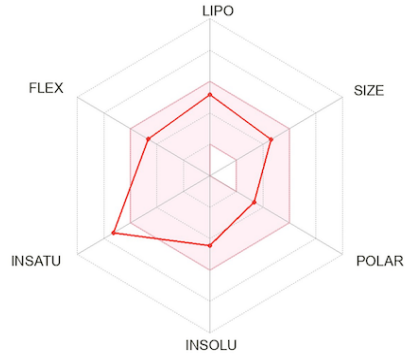
3k



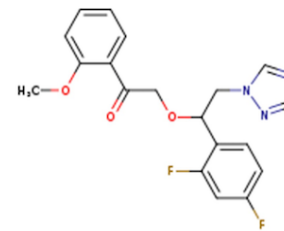
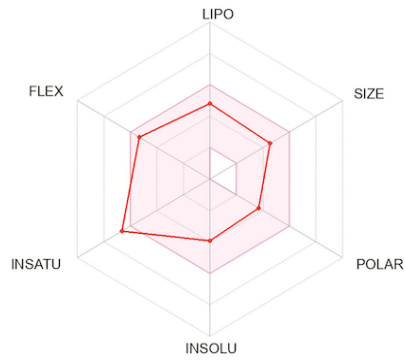
3n



3d



3h



6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışması, aromataz enzimi inhibitörü olarak potansiyel taşıyan yeni 1,2,4-triazol türevlerinin geliştirilmesine, sentezlenmesine ve çeşitli biyolojik değerlendirmelere tabi tutulmasına odaklanmıştır. 3a–3r numaralı bileşikler, iki aşamalı organik sentez yöntemiyle elde edilmiştir. Bu bileşikler, özellikle meme kanseri tedavisinde kullanılabilecek hedefe yönelik ajanlar geliştirmek için geliştirilmiştir.

MCF-7 meme kanseri hücre hattında MTT sitotoksikite testi, sentezlenen bileşiklerin antikanser potansiyellerini değerlendirmek için kullanıldı. Bazı türevlerin (3d, 3h, 3k ve 3n) seçici ve anlamlı düzeyde sitotoksik etkileri olduğu keşfedildi. Aynı bileşiklerin L929 normal hücre hattı ile karşılaştırıldığında düşük toksisite göstermesi, seçicilik açısından umut verici bulunmuştur.

Ayrıca bu bileşenlerin aromataz enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri incelenmiştir. Letrozol ile karşılaştırıldığında, özellikle 3k ve 3n bileşenlerinin önemli bir inhibisyon potansiyeline sahip olduğu bulundu. Moleküler doküman çalışmaları, bu maddelerin aromataz enziminin aktif bölgesine güçlü bir şekilde bağlandığını ve önemli amino asitlerle tutarlı bir şekilde etkileşim kurduğunu göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkisi, bağlanma enerjileri ve konformasyon analizleri ile aydınlatılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, 3k ve 3d bileşiklerinin referans inhibitör ASD'ye yakın afiniteler gösterdiğini ve bu nedenle öncelikli olarak değerlendirilmeleri gerektiğini ortaya koymuştur. 3n ve 3h'nin daha düşük performans göstermesi ise bu bileşiklerin yapısal modifikasyonlarla iyileştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Ayrıca, 3k ile referans inhibitör ASD arasındaki ≈ 2.4 kcal mol⁻¹'lik enerji farkı, bu bileşiğin yapısal optimizasyonla daha da iyileştirilebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bileşik 3k'nin ASD kadar güçlü bir inhibitör olmamasına rağmen, yapısal olarak optimize edilebilir bir çerçeve sunduğu açıktır. Elde edilen veriler, heme bağımlı enzimlerde ligand tasarımının başarısı için metal koordinasyonunun önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

ADMET analizleri, sentezlenen maddelerin farmasötik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. 3d ve 3n bileşiklerinin absorpsiyon, biyoyararlanım ve toksisite profillerinde öne çıktığı belirlenmiştir.

Bu çalışma neticesinde; özellikle 3k ve 3n bileşiklerinin *in vivo* hayvan modellerinde değerlendirilerek biyolojik ve toksikolojik açıdan incelenebilir,

Aktif bileşiklerin yapılarında ufak değişiklikler yaparak daha güçlü Aromataz inhibitörler oluşturulabilir, daha kapsamlı SAR çalışmaları yapılabilir,

Oral kullanımı uygun görülen bileşikler için ön formülasyon çalışmaları yapılabilir,

Sentezlenen bileşikler sadece Aromataz enzimine karşı değil, HER2 gibi meme kanserinde hedef bileşiklere yönelik çalışmalarla, çok hedefli tedavi yaklaşımları genişletilebilir.

Bu tez çalışması, triazol temelli yeni bileşiklerin geliştirilmesi, sentezi ve biyolojik olarak değerlendirilmesi ile ilgili literatüre katkıda bulunmuş ayrıca aromataz inhibisyonu temelli yeni nesil antikanser ilaç adaylarının geliştirilmesi için önemli bir temel oluşturmuştur.

KAYNAKLAR

- Acar-Çevik, U., Sağlık, B. N., Osmaniye, D., Levent, S., Kaya-Çavuşoğlu, B., Karaduman, A. B., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2020). Synthesis and docking study of benzimidazole–triazolothiadiazine hybrids as aromatase inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 353(5). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000008>
- Adhikari, N., Amin, Sk. A., Saha, A., & Jha, T. (2017). Combating breast cancer with non-steroidal aromatase inhibitors (NSAIs): Understanding the chemico-biological interactions through comparative SAR/QSAR study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 137, 365-438. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.041>
- Akrati, S., Imran, A., Sonika, B., & Atul, G. (2025). From biosynthesis to therapeutics: A comprehensive review on varied functions of estrogen and selective estrogen receptor modulators. *Journal of Molecular Structure*, 1327, 141197. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.141197>
- Altu, E. (2021). Kadınların meme kanseri endişesi ve risk faktörleri ile kanser erken tanı yöntemlerine yaklaşımları (Doktora tezi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi).
- Ana, G., Kelly, P. M., Malebari, A. M., Noorani, S., Nathwani, S. M., Twamley, B., Fayne, D., O'Boyle, N. M., Zisterer, D. M., Pimentel, E. F., Endringer, D. C., & Meegan, M. J. (2021). Synthesis and biological evaluation of 1-(Diarylmethyl)-1H-1,2,4-triazoles and 1-(Diarylmethyl)-1H-imidazoles as a novel Class of Anti-Mitotic Agent for Activity in Breast Cancer. *Pharmaceuticals*, 14(2), 169. <https://doi.org/10.3390/ph14020169>
- Ana, G., Malebari, A. M., Noorani, S., Fayne, D., O'Boyle, N. M., Zisterer, D. M., Pimentel, E. F., Endringer, D. C., & Meegan, M. J. (2025). (E)-1-(3-(3-Hydroxy-4-Methoxyphenyl)-1-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)allyl)-1H-1,2,4-Triazole and Related compounds: Their synthesis and biological evaluation as novel antimitotic agents targeting breast cancer. *Pharmaceuticals*, 18(1), 118. <https://doi.org/10.3390/ph18010118>
- Arı, M. (2018). Meme Kanseri Hücre dizisinde (MCF-7) Oleuropein ve D vitamininin antiproliferatif, apoptotik ve antioksidan etkilerinin araştırılması (Doktora tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi).
- Banjare, L. (2024). Design and pharmacophore study of triazole analogues as aromatase inhibitors. *anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 24(4), 288-303. <https://doi.org/10.2174/0118715206265278231026101739>
- Barros, R. P. A., & Gustafsson, J.-Å. (2011). Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metabolism*, 14(3), 289-299. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.005>

- Bhatia, N., & Thareja, S. (2024). Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: An overview (2019–2023). *Bioorganic Chemistry*, 151, 107607. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107607>
- Bissantz, C., et al. (2010). A comparison of molecular similarity measures in virtual screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(10), 3566–3581.
- Bolat-Küçükzeybek, B. (2024). Meme kanseri tanısı almış hastalarda prognostik markerların meta analitik olarak araştırılması (Doktora tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Brodie, A. M. H. (1985). Aromatase inhibition and its pharmacologic implications. *Biochemical Pharmacology*, 34(18), 3213-3219. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(85\)90337-5](https://doi.org/10.1016/0006-2952(85)90337-5)
- Brueggemeier, R. W. (2001). Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *American Journal of Therapeutics*, 8(5), 333-344. <https://doi.org/10.1097/00045391-200109000-00007>
- Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W324-W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
- Chamduang, C., Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2019). Novel triazole-tetrahydroisoquinoline hybrids as human aromatase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 93, 103327. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103327>
- Chen, S. (1998). Aromatase and breast cancer. *Frontiers in Bioscience*, 3(4), 922-933. <https://doi.org/10.2741/a333>
- Chen, S., Zhang, F., Sherman, M. A., Kijima, I., Cho, M., Yuan, Y.-C., Toma, Y., Osawa, Y., Zhou, D., & Eng, E. T. (2003). Structure–function studies of aromatase and its inhibitors: a progress report. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 86(3-5), 231-237. [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00361-3](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00361-3)
- Çalışkan-Can, E. (2012). Kanserde telomeraz aktivitesinin düzenlenmesi (Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Dai, J., Tian, S., Yang, X., & Liu, Z. (2022). Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Frontiers in Chemistry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>

- Dellapasqua, S., & Colleoni, M. (2010). Letrozole. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 6(2), 251-259. <https://doi.org/10.1517/17425250903540246>
- Dheer, D., Singh, V., & Shankar, R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, 71, 30-54. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.01.010>
- Díaz-Cruz, E. S., Sugimoto, Y., Gallicano, G. I., Brueggemeier, R. W., & Furth, P. A. (2011). Comparison of increased aromatase versus ER α in the generation of mammary hyperplasia and cancer. *Cancer Research*, 71(16), 5477-5487. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-4652>
- Doiron, J., Soultan, A. H., Richard, R., Touré, M. M., Picot, N., Richard, R., Čuperlović-Culf, M., Robichaud, G. A., & Touaibia, M. (2011). Synthesis and structure–activity relationship of 1- and 2-substituted-1,2,3-triazole letrozole-based analogues as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(9), 4010-4024. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.074>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891-3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
- Favia, A. D. et al. (2006). Development of a new parameterization of the HEM group for molecular simulations: Application to cytochrome P450s structure and dynamics. *Journal of Computational Chemistry*, 27 (13), 1486–1495.
- Ghosh, D., Lo, J., & Egbuta, C. (2016). Recent progress in the discovery of next generation inhibitors of aromatase from the structure–function perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(11), 5131-5148. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01281>
- Gomha, S. M., Abdelrazek, F. M., & Abdulla, M. M. (2015). Synthesis of new functionalised derivatives of [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine and pyrimido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine as aromatase inhibitors. *Journal of Chemical Research*, 39(7), 425-429. <https://doi.org/10.3184/174751915x14360216187281>
- Guan, Q., Xing, S., Wang, L., Zhu, J., Guo, C., Xu, C., Zhao, Q., Wu, Y., Chen, Y., & Sun, H. (2024). Triazoles in medicinal chemistry: physicochemical properties, bioisosterism, and application. *Journal of Medicinal Chemistry*, 67(10), 7788-7824. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00652>
- Guengerich, F. P. (2005). Human cytochrome P450 enzymes. Springer, 377-530. https://doi.org/10.1007/0-387-27447-2_10
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57–70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(66).
- Hong, Y., et al. (2009). Structure–function relationships of aromatase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(9), 2765–2776.
- Hyder, T., Marino, C. C., Ahmad, S., Nasrazadani, A., & Brufsky, A. M. (2021). Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal syndrome: Understanding mechanisms and management. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.713700>
- İnce, E. (2018). Kimyasallarla indüklenen meme kanseri oluşum mekanizmalarında Olası antikanser ilaç hedeflerinin araştırılması (Doktora tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Jain, A., & Piplani, P. (2019). Exploring the chemistry and therapeutic potential of triazoles: A comprehensive literature review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(16), 1298-1368. <https://doi.org/10.2174/1389557519666190312162601>
- Kang, H., Xiao, X., Huang, C., Yuan, Y., Tang, D., Dai, X., & Zeng, X. (2018). Potent aromatase inhibitors and molecular mechanism of inhibitory action. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 426-437. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.11.057>
- Kaplan, M. (2024). Farklı şekilli nanopartiküllerin geliştirilmesi, immünoterapötik ve kemoterapötik madde yüklü optimum şekilli nanopartiküllerin küçük hücreli dışı akciğer kanseri üzerine antikanser etkinliğinin değerlendirilmesi (Doktora tezi, Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Kelly, C. M., & Buzdar, A. U. (2010). Anastrozole. *Expert Opinion on Drug Safety*, 9(6), 995-1003. <https://doi.org/10.1517/14740338.2010.515977>
- Kharb, R., Haider, K., Neha, K., & Yar, M. S. (2020). Aromatase inhibitors: Role in postmenopausal breast cancer. *Archiv Der Pharmazie*, 353(8). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000081>
- Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2010). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1-21. <https://doi.org/10.3109/14756360903524304>
- Kumar, S., & P. Kavitha, H. (2013). Synthesis and biological applications of triazole derivatives—a review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65.
- Kumar, S., Khokra, S. L., & Yadav, A. (2021). Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00241-3>

- Li, K., Chadha, M., Moshier, E., & Rosenstein, B. S. (2025). Age-stratified analysis of health-related quality of life in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant radiation therapy and endocrine therapy. *Journal of Geriatric Oncology*, 16, 102195. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2025.102195>
- Lu, H., Zheng, J., Hu, C., He, J., Wang, S., Chen, Z., Wang, Y., Li, H., Ge, R. S., Tang, Y., Ying, Y. (2025). Cyclocurcumin potently inhibits human aromatase as a potential therapeutic agent. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 247, 106672. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2024.106672>
- Lu, W., et al. (2007). Crystal structure of human aromatase in complex with androstenedione. *Nature*, 456, 219–223.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*, 13, 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- Maghraby, M. T.-E., Mazyad-Almutairi, T., Bräse, S., Salem, O. I. A., Youssif, B. G. M., & Sheha, M. M. (2023). New 1,2,3-Triazole/1,2,4-triazole Hybrids as aromatase inhibitors: Design, synthesis, and apoptotic antiproliferative activity. *Molecules*, 28(20), 7092. <https://doi.org/10.3390/molecules28207092>
- McGaughey, G. B., Gagné, M., & Rappé, A. K. (1998). Pi-Stacking interactions. *Journal of Biological Chemistry*, 273(25), 15458-15463. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.25.15458>
- Meanwell, N. A. (2023). The pyridazine heterocycle in molecular recognition and drug discovery. *Medicinal Chemistry Research*, 32(9), 1853-1921. <https://doi.org/10.1007/s00044-023-03035-9>
- Miziak, P., Baran, M., Błaszczak, E., Przybyszewska-Podstawka, A., Kalafut, J., Smok Kalwat, J., Dmoszynska-Graniczka, M., Kielbus, M., Stepulak, A. (2023). Estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers*, 15, 4689. <https://doi.org/10.3390/cancers15194689>
- Mukhopadhyay, K. D., Liu, Z., Bandyopadhyay, A., Kirma, N. B., Tekmal, R. R., Wang, S., & Sun, L.-Z. (2015). Aromatase expression increases the survival and malignancy of estrogen receptor positive breast cancer cells. *Plos One*, 10(4), e0121136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121136>
- Nasri, S., Bayat, M., & Kochia, K. (2021). Strategies for synthesis of 1,2,4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1,2,4-triazole. *Molecular Diversity*, 26(1), 717-739. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10197-4>
- Nielsen, A. J., Ruez-Villanueva, S., Crankshaw, D. J., Holloway, A. C., & McNulty, J. (2019). Synthesis of α -methylstilbenes using an aqueous Wittig methodology and application toward the development of potent human aromatase inhibitors.

- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 29(11), 1395-1398.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.03.033>
- Omar, M. M. E., AboulWafa, O. M., El-Shoukrofy, M. S., & Amr, M. E. (2020). Benzoxazole derivatives as new generation of anti-breast cancer agents. *Bioorganic Chemistry*, 96, 103593. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103593>
- Osmaniye, D., Hıdır, A., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2022). Synthesis of new pyrimidine-triazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Chemistry & Biodiversity*, 19(8).
<https://doi.org/10.1002/cbdv.202200216>
- Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., Ilgın, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Design, synthesis, in vitro and in silico studies of some novel triazoles as anticancer agents for breast cancer. *Journal of Molecular Structure*, 1246, 131198.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131198>
- Philip, A. C. & Cecil, H. R. (1990). Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 33(11).
- Pingaew, R., Prachayasittikul, V., Mandi, P., Nantasenamat, C., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., & Prachayasittikul, V. (2015). Synthesis and molecular docking of 1,2,3-triazole-based sulfonamides as aromatase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(13), 3472-3480.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.036>
- Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P.-H., Tse, G. M., Badve, S., & Ellis, I. O. (2010). Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research*, 12(4), 207.
<https://doi.org/10.1186/bcr2607>
- Rashdan, H. R. M., Abdelrahman, M. T., De Luca, A. C., & Mangini, M. (2024). Towards a new generation of hormone therapies: Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazoles as estrogen-positive breast cancer therapeutics and non-steroidal aromatase inhibitors. *Pharmaceuticals*, 17(1), 88.
<https://doi.org/10.3390/ph17010088>
- Rečnik, L.-M., Kandioller, W., & Mindt, T. L. (2020). 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles as amide bond surrogates for the stabilisation of linear peptides with biological activity. *Molecules*, 25(16), 3576. <https://doi.org/10.3390/molecules25163576>
- Ritchie, T. J., & Macdonald, S. J. F. (2016). Heterocyclic replacements for benzene: Maximising ADME benefits by considering individual ring isomers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1057-1068.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.10.029>

- Röhrig, U. F., Grosdidier, A., Zoete, V., & Michielin, O. (2009). Docking to heme proteins. *Journal of Computational Chemistry*, 30(14), 2305-2315. <https://doi.org/10.1002/jcc.21244>
- Sable, P. M., & Potey, L. C. (2018). Synthesis and antiproliferative activity of imidazole and triazole derivatives of flavonoids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 52(5), 438-443. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1836-z>
- Saekee, A., Sooknual, P., Punpai, S., Prachayasittikul, V., Hongthong, S., Tanechpongamb, W., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasitti-Kul, V., Pingaew, R. (2025). Synthesis, anti-proliferation, apoptosis induction in breast cancer cells, and aromatase inhibition of coumarin-triazole hybrids: In vitro and in silico studies. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 765, 110308. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110308>
- Sahu, N., Sahu, J. K., & Kaushik, A. (2013). A Review on ‘triazoles’: Their chemistry and pharmacological potentials. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 108-113.
- Sharma, S., Mittal, N., & Banik, B. K. (2023). Chemistry and therapeutic aspect of triazole: Insight into the structure-activity relationship. *Current Pharmaceutical Design*, 29(34), 2702-2720. <https://doi.org/10.2174/0113816128271288231023045049>
- Shearer, J., Castro, J. L., Lawson, A. D. G., MacCoss, M., & Taylor, R. D. (2022). Rings in clinical trials and drugs: Present and future. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(13), 8699-8712. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00473>
- Song, Z., Liu, Y., Dai, Z., Liu, W., Zhao, K., Zhang, T., Hu, Y., Zhang, X., & Dai, Y. (2016). Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-N-nitrophenyl substituted amino-4H-1,2,4-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(19), 4723-4730. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.014>
- Strzelecka, M., & Świątek, P. (2021). 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals*, 14(3), 224. <https://doi.org/10.3390/ph14030224>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249.
- Suntrup, L., Klenk, S., Klein, J., Sobottka, S., & Sarkar, B. (2017). Gauging donor/acceptor properties and redox stability of chelating click-derived triazoles and triazolylienes: A case study with rhenium(I) complexes. *Inorganic Chemistry*, 56(10), 5771-5783. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b00393>
- Şahin, Z. (2015). Bazı tiyazol türevlerinin sentezi ve aromataz inhibisyonu ve antikanser etkilerinin araştırılması (Yüksek lisans tezi, Anadolu Üniversitesi).

- Tascioglu-Aliyev, A. (2020). Novel strategies for treating breast cancer (Doctoral thesis, Ege University, Institute of Health Sciences.)
- Uzgören-Baran, A. (2013). Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone derivatives. *Turkish Journal Of Chemistry*, 37(6), 927-935. <https://doi.org/10.3906/kim-1302-11>
- Vrtacnik, P., Ostanek, B., Mencej-Bedrac, S. & Marc, J. (2014). The many faces of estrogen signaling. *Biochemia Medica*, 24(3), 329–42.
- Xu, J., Cao, B., Li, C. & Li, G. (2023). The recent progress of endocrine therapy- induced osteoporosis in estrogen-positive breast cancer therapy. *Frontiers in Oncology*, 13, 1218206. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1218206>
- Xin, L., Min, J., Hu, H., Li, Y., Du, C., Xie, B., Cheng, Y., Deng, X., Deng, X., Shen, K., Huang, J., Chen, C.-C., Guo, R.-T., Dong, C., & Zhou, H.-B. (2023). Structure-guided identification of novel dual-targeting estrogen receptor α degraders with aromatase inhibitory activity for the treatment of endocrine-resistant breast cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 253, 115328. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115328>
- Yadav, P., Tripathi, M. K., & Yadav, M. K. (2024). Structure-Guided identification of novel aromatase inhibitors targeting breast carcinoma. *Chemistry & Biodiversity*, 21(11). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202401465>
- Yağız-Erdemir, G. (2023). Yerseçimli 1,4,5-trisübstitüe-1,2,3,-triazollerin ve 1,2,3,-triazol halkasına kaynaşık yeni heterohalkalı yapıların sentezi (Doktora tezi, Gazi üniversitesi, Fen bilimleri enstitüsü).
- Yılmaz, N. (2020). Yeni triazol ve triazolotiyadiazin türevlerinin sentezi ve biyolojik etki çalışmaları (Yüksek lisans tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü).
- Yue, W., Wang, J. P., Li, Y. B., Fan, P., Liu, G., Zhang, N., Conaway, M., Wang, H., Korach, K. S., Bocchinfuso, W. & Santen, R. (2010). Effects of estrogen on breast cancer development: role of estrogen receptor independent mechanisms. *International Journal of Cancer*, 127, 1748–1757.
- Zoatier, B. (2024). Yeni benzazol türevi bileşiklerin tasarımı, sentezi, yapılarının aydınlatılması, antiproliferatif aktivitelerinin araştırılması ve yapı-etki ilişkilerinin belirlenmesi (Doktora tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
- Zurro, M., & Mancheño, O. G. (2016). 1,2,3,-Triazole-based catalysts: from metal- to supramolecular organic catalysis. *The Chemical Record*, 17(5), 485-498. <https://doi.org/10.1002/tcr.201600104>
- http-1: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Abdullah ÇELİK

Uyruğu : T.C.

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu:

Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2022)

Lise : Metin Nuran Çakallıklı Anadolu Lisesi (2017)

İlk ve Orta Öğretim : Cumhuriyet İlköğretim Okulu (2013)

Mesleki Deneyim:

Kurum : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Üniversitesi

Birim : Eczane

Unvan : Eczacı