



**AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ
TRİAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ
VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Yeterlik Tezi

Emine Rana BAĞCI

ESKİŞEHİR 2025

**AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN
TASARIMI, SENTEZİ VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Emine Rana BAĞCI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Koordinatörlüğü tarafından TYL-2024-2683 proje numarası ile desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Unvan-Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı):

Üye :

Üye :

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Enstitü Müdür

ÖZET

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK YENİ TRIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI

Emine Rana BAĞCI

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK

Bu çalışmada 1*H*-1,2,4 triazol-3-tiyol bileşiğine 2'-bromo-4-siyano-asetofenon bileşiğinin ilave edilmesiyle 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril bileşiği elde edilmiştir. İkinci adımda ise elde edilen bu bileşiğin NaBH₄ ile indirgenmesiyle 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiği elde edilmiştir. Son basamakta ise 2-bromoasetofenon türevlerinin ikamesiyle yeni triazol yapıları bileşikler (3a-3n) elde edilmiştir. 3a-3n bileşiklerinin östrojen reseptörü bakımından pozitif olan MCF-7 üzerinde toksisite etkisi ve aromataz enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Sitotoksisite çalışmaları sonucunda etkili bulunan **3i**, **3g**, **3m** ve **3n** bileşiklerinin aromataz enzimini etkili bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur ve sırasıyla 8,59 µM, 11,98 µM, 11,41 µM ve 7,69 µM olarak bulunmuştur. Ayrıca bu bileşikler için moleküler docking çalışmaları yapılmış ve aromataz enzimi ile yapabilecekleri olası bağlar belirlenmiş. Yapılan çalışmalar bileşikler üzerinde gerçekleştirilen ADME çalışmaları ile de desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, Aromataz, Triazol, Moleküler docking, ADME

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELLING STUDIES OF NEW TRIAZOL DERIVATIVES AS AROMATASE INHIBITORS

Emine Rana BAĞCI

Department of Pharmaceutical Chemistry Anadolu University, Institute of Graduate
Education, June 2025

Supervisor: Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK

In this study, 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetyl)benzonitrile compound was obtained by adding 2'-bromo-4-cyano-acetophenone compound to 1H-1,2,4 triazole-3-thiol compound. In the second step, by reducing this compound with NaBH₄, 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-hydroxyethyl)benzonitrile compound was obtained. In the last step, by substituting 2-bromoacetophenone derivatives, new triazole structure compounds (3a-3n) were obtained. Toxicity effects of 3a-3n compounds on MCF-7, which is positive for estrogen receptor, and inhibitory activities on aromatase enzyme were investigated. As a result of cytotoxicity studies, compounds 3i, 3g, 3m and 3n were found to effectively inhibit the aromatase enzyme and were found to be 8.59 µM, 11.98 µM, 11.41 µM and 7.69 µM, respectively. In addition, molecular docking studies were performed for these compounds and their possible bonds with the aromatase enzyme were determined. The studies were also supported by ADME studies performed on the compounds.

Keywords: Breast cancer, Aromatase, Triazole, Molecular docking, ADME.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim hayatımın başlangıcıyla hayatıma giren bu zorlu süreçte her daim yanımda olan her türlü konuda her zaman desteğini veren, bu yolda çok daha kolaylıkla yürümemi sağlayan ve beni hep motive eden, çalışkanlığını, azmini ve mesleğine olan bağlılığını her daim kendime örnek aldığım, benim her konuda ufkumu açan ve bana yol gösteren benim için çok kıymetli ve değerli olan danışman hocam Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK'e teşekkür ederim. Bu yolda kararlılıkla ilerlemem için beni hep teşvik etmiş olan ve bana hep cesaret veren ve tezim için gerekli aktivite çalışmalarında yardımcı olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Hayrani Eren BOSTANCI'YA teşekkürlerimi sunarım. Hayatım boyunca aldığım her türlü kararın arkasında durarak beni hep destekleyerek hep daha iyi yerlere gelmem için çalışıp benim için hep en iyisini yapmaya çalışan aynı zamanda meslektaşım çok sevgili babam Doç. Dr. Metin BAĞCI'ya ve her zaman doğruyu, iyiyi gösteren, her daim arkamda duran, her türlü desteğini her zaman benim için veren, şu an buralara gelebilmem için kendinden pek çok fedakarlık vermiş olan, hayata bakışını ve fikirlerini her daim kendime örnek aldığım çok sevgili annem Seylan BAĞCI'ya, beni hep gururlandıran, desteğini hep arkamda hissettiğim çok sevgili kardeşim Metehan BAĞCI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Son olarak bize hediye ettiği cumhuriyet sayesinde şu an bu çalışmaları onur ve gururla yürütebilmemizi sağlayan Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında, yürütülmesinde, verilerin analizinde Etik Kurul İzni'ne gerek yoktur.

Emine Rana BAĞCI

....../....../2025

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

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



İMZA

Emine Rana BAĞCI

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1 GİRİŞ	1
2 KAYNAK BİLGİSİ.....	6
2.1 Triazol.....	6
2.1.1 Genel özellikleri	6
2.1.2 1,2,3 Triazol Halkası Sentez Metotları	8
2.1.3 1,3,4 Triazol halkası sentez metotları	11
2.1.4 Aromataz inhibitörü olarak sentezlenen triazol çalışmaları	12
3 GEREÇLER.....	23
3.1 Kullanılan Maddeler	23
3.2 Kullanılan Cihazlar	25
4 YÖNTEMLER	26
4.1 Sentez Çalışmaları.....	26
4.1.1 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo)asetil) benzonitril (1) sentezi	26
4.1.2 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo)-1-hidroksietil) benzonitril (2) sentezi	26
4.1.3 Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-3n).....	27
4.2 İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	27
4.3 Erime Noktalarının Tespiti	27
4.4 ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	27
4.5 ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	27
4.6 Antikanser Aktivite çalışmaları	28
4.6.1 Hücrelerin çoğaltılması.....	28
4.6.2 Hücrelerin flasklara ekilmesi	28

4.6.3 MTT sitotoksisite testinin uygulanması	28
4.7 Aromataz İnhibisyon Çalışmaları	29
4.8 Moleküler Docking Çalışmaları.....	30
4.9 ADME Çalışmaları	31
5. BULGULAR VE TARTIŞMALAR.....	32
5.1 Sentez Çalışmaları	32
5.1.1 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril bileşiğinin (1) sentez mekanizması	32
5.1.2 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiğinin (2) sentez mekanizması.....	32
5.1.3 Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-n).....	33
5.2 Sentez Basamaklarının Yorumlanması	65
5.3 Sentez Bileşiklerinin Spektral Analizlerin Yorumlanması	65
5.4 Bileşiklerin Sitotoksitelerinin Yorumlanması	65
5.4.1 Bileşiklerin Sitotoksik Etkilerinin MTT Yöntemi ile Belirlenmesi.....	65
5.5. Aromataz İnhibisyon Deneyi.....	67
5.6 Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	67
5.7 SwissADME Tabanlı İn Silico ADME ve İlaç Benzerliği Değerlendirmesi	71
6 SONUÇ ve ÖNERİLER	75
7 KAYNAKÇA	75
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 5.1. Bileşiklerin MCF-7 ve L929 hücre dizilerine ait IC ₅₀ değerleri (μM)..	67
Tablo 5.2 3g, 3i, 3m, 3n bileşikleri ve letrozol aromataz enzimine karşı IC ₅₀ (μM) Değerleri	67
Tablo 5.3 Bileşikler 3g, 3i, 3m, 3n'nin SwissADME analizleri.....	72
Tablo 5.3 (devam) Bileşikler 3g, 3i, 3m, 3n'nin SwissADME analizleri.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1_2020 yılında dünya genelinde görülen toplam yeni kanser vaka sayısı	1
Şekil 1.2 Östrojen biyosentez şeması	3
Şekil 1.3 Sentezlenen bileşiklerin sentez şeması.....	4
Şekil 2.1 Çeşitli yapıdaki triazoller	6
Şekil 2.2 FDA onaylı aromataz inhibitörleri	7
Şekil 2.3 Diazo bileşiklerinden triazol sentezi	8
Şekil 2.4 Aminli vinildiazonyum bileşiklerinden triazol sentezi.....	8
Şekil 2.5 Primer aminlerle dikloro veya trikloroasetaldehit sülfonil-hidrazonlardan 1,2,3-triazollerin sentezi	9
Şekil 2.6 Enaminonlarla 3-diazo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -indol-2-on türevlerinden 1,2,3-triazollerin sentezi	9
Şekil 2.7 Azid ve alkinlerden 1,2,3-triazollerin sentezi.....	9
Şekil 2.8 Azid iyonlarından triazol sentezi	10
Şekil 2.9 1,3-Diketonlardan 1,2,3-Triazollerin sentezi.....	10
Şekil 2.10 Halka dönüşümü yoluyla 1,2,3 triazollerin sentezi	11
Şekil 2.11 Hidrazin türevi içeren 1,2,4-triazollerin sentezi	11
Şekil 2.12 Nitril iminler içeren 1,2,4-triazol sentezi	11
Şekil 2.13 Diğer heterosiklik sistemlerin dönüşümüyle 1,2,4 triazollerin sentezi	12
Şekil 2.14 Tip-I ve Tip-II bileşiklerinin yapısı	13
Şekil 2.15 N-(3-bromo-4-nitrofenil)-N-(4-klorobenzil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-amin bileşiği	14
Şekil 2.16 4-((4-iyodobenzil)(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)amino)benzonitril bileşiği.....	14

Şekil 2.17 <i>(S)-N-((S)-1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)</i> propanamid.....	15
Şekil 2.18 6,7-dimetoksi-2-((3-(4-((naftalen-2-iloksi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil)sülfonil)-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin bileşiği.....	15
Şekil 2.19 13 numaralı bileşik	16
Şekil 2.20 1-(4-klorofenoksi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-il fenilkarbamat ve 1-(4-metoksifenoksi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-il fenilkarbamat bileşikleri	16
Şekil 2.21 S-(5-((2,4-diklorofenoksi)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-3,4-dihidroksi benzotiyoat bileşiği.....	17
Şekil 2.22 5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)(3,4,5-trimetoksifenil)metil)-2-metoksifenol bileşiği.....	18
Şekil 2.23 1,4-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bütan-1,4-dion bileşiği.....	18
Şekil 2.24 4-((6-prop-1-in-1-il)benzofuran-2-il)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil benzonitril bileşiği	19
Şekil 2.25 6-(1-(4-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-imino-4- (4-metoksifenil)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril bileşiği	19
Şekil 2.26 (E)-3-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-((3,4,5-trimetoksibenziliden) amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-tiyon bileşiği.....	20
Şekil 2.27 (E)-4-(4-(5-((2-(hidroksiimino)-2-(4-metoksifenil)propil)tiyo)-4-fenil- 4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)bensensülfonamit bileşiği	21
Şekil 2.28 1-((Z)-5-((E)-(1-(1-(4-metoksifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etiliden) hidrazono-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanon bileşiği	21
Şekil 2.29 2-((4-etil-5-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo-1- (2-nitrofenil)etanon bileşiği	22

Şekil 4.1 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo)	
benzonitril (2) türevinin eldesi için reaksiyon denklemi	26
Şekil 4.2 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il) tiyo)-1-hidroksietil)	
benzonitril (2) türevinin eldesi için reaksiyon denklemi	26
Şekil 4.3 Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi	27
Şekil 5.1 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril (1) bileşiğinin sentez	
mekanizması	32
Şekil 5.2 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril(2) bileşiğinin	
sentez mekanizması	32
Şekil 5.3 Hedef bileşiklerin sentez mekanizması (3a-n)	33
Şekil 5.4 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-siyanofenil)-2-oksoetoksi)etil	
benzonitril (3a).....	34
Şekil 5.5 3a bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	35
Şekil 5.6 3a bileşiğinin spektral karbon verileri	35
Şekil 5.7 3a bileşiğine ait kütle spektrumu.....	36
Şekil 5.8 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-okso-2-feniletoksi)etil)	
benzonitril (3b):	37
Şekil 5.9 3b bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	38
Şekil 5.10 3b bileşiğinin spektral karbon verileri.....	38
Şekil 5.11 3b bileşiğine ait kütle spektrumu.....	39
Şekil 5.12 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetoksi)etil	
benzonitril(3c).....	40
Şekil 5.13 3c bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	41
Şekil 5.14 3c bileşiğinin spektral karbon verileri	41

Şekil 5.15 3c bileşiğine ait kütle spektrumu.....	42
Şekil 5.16 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-okso-2-(<i>p</i> -tolil)etoksi)etil benzonitril(3d).....	43
Şekil 5.17 3d bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	44
Şekil 5.18 3d bileşiğinin spektral karbon verileri.....	44
Şekil 5.19 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3e).....	45
Şekil 5.20 3e bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	46
Şekil 5.21 3e bileşiğinin spektral karbon verileri	46
Şekil 5.22 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-okso-2-(4-triflorometil)fenil)etoksi)etilbenzonitril(3f).....	47
Şekil 5.23 3f bileşiğinin spektral hidrojen verileri	48
Şekil 5.24 3f bileşiğinin spektral karbon verileri	48
Şekil 5.25 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3-nitrofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3g).....	49
Şekil 5.26 3g bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	50
Şekil 5.27 3g bileşiğinin spektral karbon verileri.....	50
Şekil 5.28 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3h).....	51
Şekil 5.29 3h bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	52
Şekil 5.30 3h bileşiğinin spektral karbon verileri.....	52
Şekil 5.31 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3-klorofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3i).....	53

Şekil 5.32 3i bileşiğinin spektral hidrojen verileri	54
Şekil 5.33 3i bileşiğinin spektral karbon verileri.....	54
Şekil 5.34 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3,4-diklorofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3j).....	55
Şekil 5.35 3j bileşiğinin spektral hidrojen verileri	56
Şekil 5.36 3j bileşiğinin spektral karbon verileri.....	56
Şekil 5.37 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril (3k):	57
Şekil 5.38 3k bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	58
Şekil 5.39 3k bileşiğinin spektral karbon verileri.....	58
Şekil 5.40 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril (3l):	59
Şekil 5.41 3l bileşiğinin spektral hidrojen verileri	60
Şekil 5.42 3l bileşiğinin spektral karbon verileri.....	60
Şekil 5.43 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3,4-dihidroksifenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril(3m).....	63
Şekil 5.44 3m bileşiğinin spektral hidrojen verileri	62
Şekil 5.45 3m bileşiğinin spektral karbon verileri.....	62
Şekil 5.46 4-(2-((1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3-bromofenil)-2-oksoetoksi)etil benzonitril.....	63
Şekil 5.47 3n bileşiğinin spektral hidrojen verileri.....	64
Şekil 5.48 3n bileşiğinin spektral karbon verileri.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AI:	Aromataz inhibitörleri
CA:	Karbonik anhidraz
DMEM:	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DMF:	Dimetilforamid
DMSO:	Dimetilsülfoksit
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit
EGFR :	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EMEM:	Minimal Essential Medium
ER:	Östrojen Reseptörü
FBS:	Fetal sığır serumu
FDA:	Food and Drug Administration
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
IC₅₀:	Inhibitory Concentration 50
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
L929:	Sağlıklı fibroblast hücre hattı
MCF-7:	Meme Kanseri Hücre Dizisi
MTT:	2,5-difenilltetrazolyum bromid
NADPH:	Flavoprotein nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NaH:	Sodyum hidrür
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
PBS:	Fosfat tampon salin
RPMI1640:	Roswell Park Memorial Institue
TAM:	Tamoksifen
TDO:	Triptofanın,2,3-dioksijenaz
THF:	Tetrahidrofuran
TS:	Timidilat sentetaz
VEGFR:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

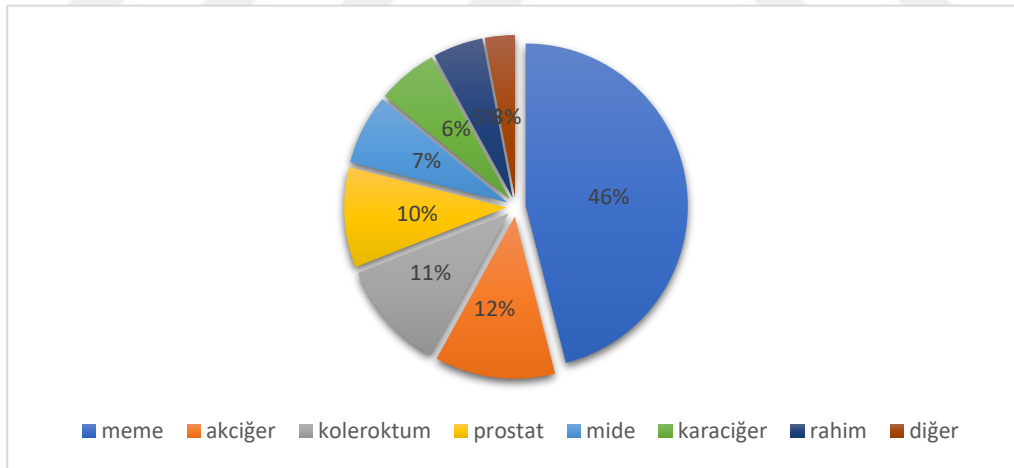
1 GİRİŞ

Kanser, hücrelerin normal fizyolojik fonksiyonun değişmesi sonucunda kontrolsüz bir şekilde bölünmesiyle karakterize olan ve tedavi edilmediği takdirde yaşamı önemli ölçüde tehdit eden bir hastalıktır (Sobhi P.,2024). Küresel olarak en önemli halk sağlığı sorunu olan ve mortalite ile morbidite bakımından artmaya devam eden kanser sağlık sistemleri ve nüfus üzerinde yük oluşturmaya devam etmektedir (Fitzmaurice C. vd.,2019; Sung H.vd.,2021). Erkekler arasında en çok görülen kanser türlerine bakıldığında akciğer ve prostat kanserleri iken kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinde meme kanseri akciğer kanserinden sonra yer almaktadır.

Dünya sağlık örgütü verilerine bakıldığında kanser türleri arasında en yüksek morbidite ve ölüm oranına sahip olan kanser türünün meme kanseri olduğu görülmektedir. 2020 yılındaki GLOCOBAN verilerine göre, dünyada 2,3 milyon yeni meme kanseri teşhisi konulmuş ve 585.000 kişi hayatını kaybetmiştir (Sung H. vd.,2021).

Şekil 1.1

2020 yılında dünya genelinde görülen toplam yeni kanser vaka sayısı



Kaynak: GLOCOBAN,2020.

Kadınlarda görülen meme kanseri alt tipleri incelendiğinde hastaların yaklaşık %70'inde yüksek düzeyde östrojen reseptörleri (ER'ler) ifade eden hormona duyarlı bir meme kanseri alt tipi geliştiği görülmektedir (Afsharfard A.vd.,2013; Yedjou C.G. vd.,2019; Britt K.L. vd.,2020). Östrojen hormonu vücutta iki farklı şekilde kanser başlangıcını sağlayabilir ve ilerlemesine neden olabilir. İlk olarak meme kanseri dokusunda hücrelerin mitoz bölünmesini artırarak bir mitojen gibi davranabilir ve bu yüzden hatalı mutasyonlara yol açabilir. İkinci bir yol olarak bazı östrojen metabolitleri kanserojen

bir madde olarak hareket ederek DNA'ya zarar verebilir ve bunun sonucunda kanser gelişebilir (He Z., Bateman A.,2003; Yager J.D., Davidson, N.E.,2006; Rose D.P.; Vona-Davis L.,2012).

Hormon bağımlı meme kanseri tiplerinin ilerlemesini engellemek, yönetmek ve kontrol etmek için iki temel tedavi uygulanmaktadır; ya antagonistler veya degradatörler kullanarak ER yolunu bloke edilir veya aromataz inhibitörleri (AI'ler) kullanılarak östrojen üretim yolağını inhibe ederek vücutta fazla östrojen üretimini engellemektir (Ariazi E.A vd.,2006; Lumachi F. vd.,2013; Patel H.K., Bihani T. vd.,2018; Almeida C.F. vd.,2020; Caciolla J. vd.,2020; Ratre P. vd.,2020).

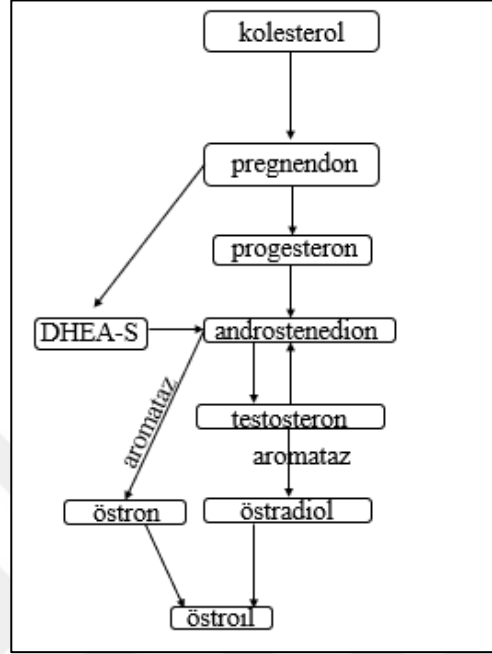
Tamoksifen (TAM), çoğunlukla ER pozitif meme kanserinde kullanılan seçici bir ER antagonisti olarak kullanılmaktadır. TAM, hem meme kanseri tekrarlama oranını %40-50 oranında azaltabilirken hem de meme kanseri kaynaklı ölümleri bir nebze olsun azaltabilmektedir (Mandlekar S., Kong, A.-N.T.,2001; Hackett J.C.,2004; Grilli S.,2006; Rondón-Lagos M. vd.,2016). Ancak hem meme kanseri hücrelerinin çok kolay bir şekilde tamoksifen ilacına karşı direnç geliştirmesi hem de yan etki olarak endometriyal kanser ve karaciğer anomaliliklerinde artış görülmesi yeni tedavi hedeflerinin bulunmasına neden olmuştur (Viedma-Rodríguez R. vd.,2014; Lipsey C.C. vd.,2016; Sukocheva O.A. vd.,2020).

Östrojen biyosentezi için gerekli olan aromataz enzimini inhibe ederek etki gösteren aromataz inhibitörleri ER (+) meme kanseri hastaları için başarılı bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (E.R. Simpson, M. Dowsett,2002; S. Chumsri vd.,2011).

Vücuttaki fazla östrojen varlığından kaynaklanan meme kanserinin sorumlusu aromataz enzimi, aromataz, sitokrom P-450 hemoprotein süper familyasının bir üyesidir ve oksijen atomlarını organik moleküllere dahil ederek androjenleri, androstenedion ve testosteronu katalize ederek östrojen biyosentezini sağlar (J.C. Hackett,2004; M.C. Gregory,2016). Aynı zamanda Aromatik C18 östrojenik steroidlerin C19 androjenlerinden dönüşümünü kolaylaştıran aromataz enzimi sitokrom P450 proteininden oluşan kompleksi ve flavoprotein nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) olarak adlandırılan iki birimden oluşur (E.D. Lephart, E.R. Simpson,1991; B.J. Attardi vd.,2008). Sitokrom P450 ailesinin en yaygın özelliği, bir protez grubu olan hem grubudur hem grubu oksidasyon ve redüksiyona uğrayarak etki gösterir (P.R.O. de Montellano,2019).

Şekil 1.2

Östrojen biyosentez basamağı



Kaynak: Bhatia,2024.

Aromatizasyon yoluyla androjenleri östrojene dönüştüren aromataz enziminin hem grubundaki demiri etkisiz hale getirerek etkisini gösteren aromataz enzim inhibitörleri hormon tedavisi veya endokrin tedavisi olarak ER (+) meme kanserini tedavi etmek için en etkili tedavi yöntemidir (Y. Hong vd.,2007; S. Chumsri vd.,2011).

Aromataz inhibitörleri molekülün kimyasal yapısı ve iskelet yapılarına göre steroidal yapılı ve non steroidal yapılı aromataz inhibitörleri olarak iki ana kategoride incelenirler (M. Recanatini vd.,2002). Steroidal yapılı aromataz inhibitörleri diğer bir adıyla intihar inhibitörleri enzimin aktif bölgesine kovalan ve geri döndürülemez bir şekilde bağlanarak enzimi etkisiz hale getirirler. Non-steroidal aromataz inhibitörleri ise enzimin yarışmalı bir şekilde kovalan olmayan bağlar yaparak enzimi etkisiz hale getirerek işlev görür (J. Narashimamurthy vd.,2004; W.R. Miller vd.,2008).

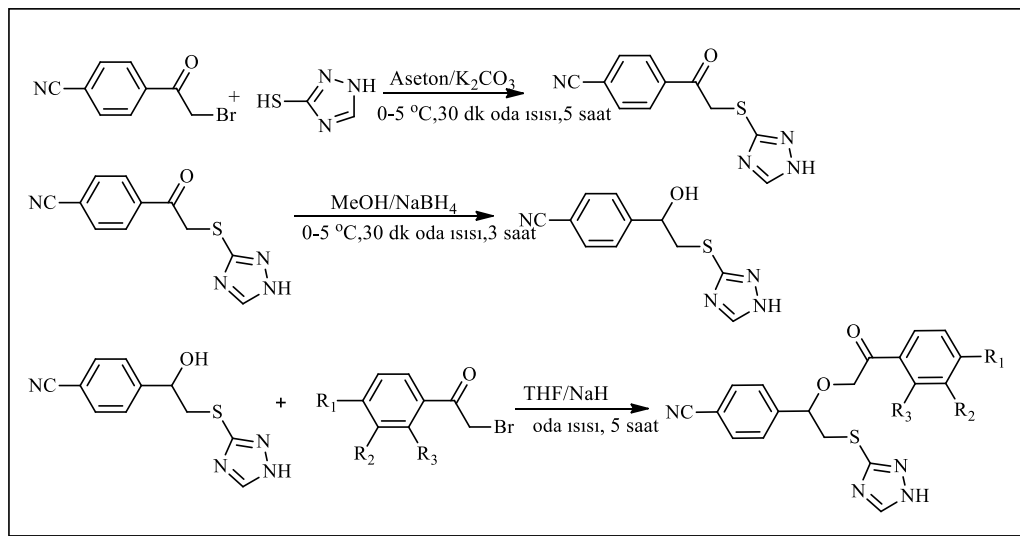
Triazol çekirdek yapısına sahip olan non steroidal yapılı aromataz inhibitörleri içerdikleri azot atomlarından dolayı aromataz enziminin hem grubundaki demir iyonları ile etkileşime girerek enzimin etkisiz hale getirilmesinde rol oynarlar (Wada, T., Penninger, J.M.,2004; Kur P. vd.,2020). FDA onaylı triazol yapılı aromataz inhibitörleri arasında

anastrozol, vorozol ve letrazol bileşikleri bulunmaktadır. Bu ilaç grupları meme kanseri tedavisi için kullanılmakta olup özellikle postmenopozal evrede meme kanseri olan kadınlar için erken ve ileri evre meme kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (J. R. Johnson vd.,2003). Ayrıca bu ilaç gruplarının erkeklerde uterin miyomlar, endometriyal kanser, endometriozis ve jinekomasti gibi farklı bozuklukların tedavisinde de kullanılmaktadır (K. Takayama vd.,1998; M. F. M. Mitwally, R. F. Casper,2001; N. Duhan vd.,2013; J. Blakemore, F. Naftolin,2016). Şu an klinik kullanımda olan triazol yapıları aromataz inhibitörlerinin uzun vadede oluşturduğu yan etkiler nedeniyle literatürde hala sıklıkla triazol yapıları aromataz inhibitörleri sentezlenmektedir.

Bu amaçla yapılan bu çalışmada çeşitli triazol yapıları bileşik serisi tasarlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin karakterizasyonları NMR (^1H NMR ve ^{13}C NMR) spektral verileri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen triazol yapıları bileşiklerin meme kanseri (MCF-7) hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkinlikleri incelenmiştir. Bileşiklerin selektivite indekslerini hesaplayabilmek için normal (L929) kullanılmıştır. Sentezi yapılan hedef bileşiklerin meme kanseri üzerindeki etkinlikleri ve selektivite indeksleri göz önüne alınarak en etkili 4 bileşik aromataz inhibisyon deneyi için seçilmiştir. Ayrıca bileşiklerin aromataz enzimiyle olan etkileşimlerine inceleyebilmek için moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerini de belirleyebilmek için ADME çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda etkili bulunan türevlerin yeni ilaç adayları olarak literatürde geçmesi amaçlanmıştır.

Şekil 1.3

Tasarlanan bileşiklerin genel sentez yöntemleri



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

2 KAYNAK BİLGİSİ

2.1 Triazol

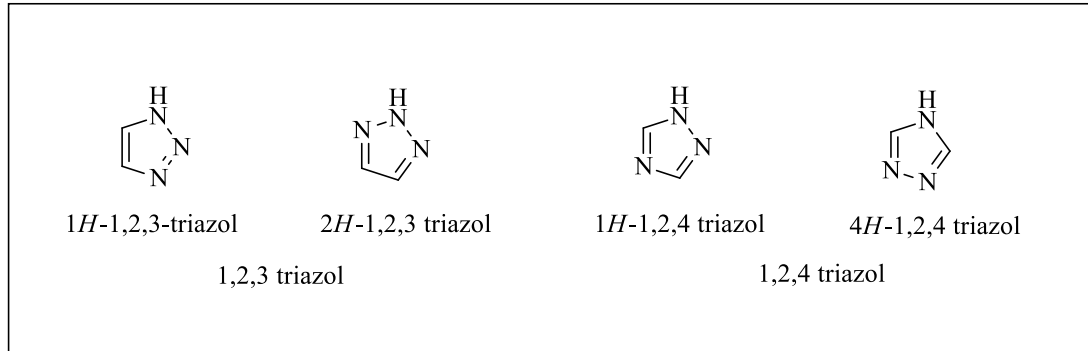
2.1.1 Genel özellikleri

Beş üyeli heterosiklik bir halka olan azoller literatürde çok sık kullanılmaktadır. Azol halka yapısına ait olan iki azot heteroatomu, yapısal değişiklikleri ve biyolojik etkileşimleri derinden etkileyebilir ve biyolojik aktivitesinin yüksek olması nedeniyle pek çok alanda kullanılmaktadır (A. Ayati vd.,2016).

Triazoller, azol grubunun alt sınıfına ait olan iki C atomu ve üç N atomu içeren beş üyeli heterosiklik bir halkadır. Canlılardaki proteinler, enzimler ve reseptörlerle yaptığı zayıf bağlardan dolayı amid, ester ve karboksilik asit gibi moleküler yapılarla biyoizostereizm göstermektedir (K. Shalini vd.,2011). Triazolün dört izomeri mevcuttur ve bunlar azotların nasıl düzenlendiğine ve üç hidrojeninin beş üyeli halkanın içinde nerede bulunduğuna bağlı olarak iki tip tautomere ayrılabilir: 1,2,4-triazol (1-*H*-1,2,4- ve 2-*H*-1,2,4-) ve 1,2,3-triazol (1-*H*-1,2,3- ve 2-*H*-1,2,3-) (Sumrra SH vd.,2020) (Şekil 2.1).

Şekil 2.1

Çeşitli yapıdaki triazoller



Kaynak: Rose,2012.

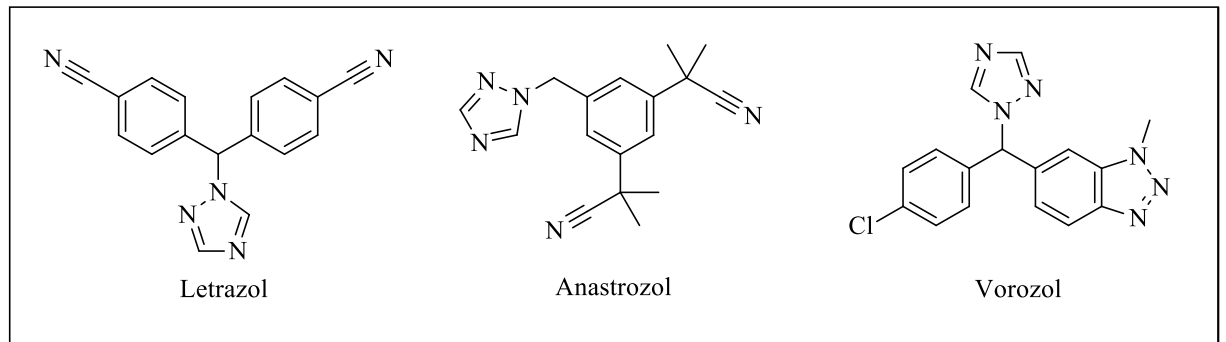
Üç nitrojen atomu içeren önemli bir beş üyeli heterosiklik halka olan triazol halkası aromatik özellikler gösterir ve elektron açısından zengin bir sistem olarak işlev görür. Bu benzersiz yapısal özellik nedeniyle, triazol türevleri biyolojik sistemlerdeki çok çeşitli enzimler ve reseptörlerle zayıf bir şekilde hidrojen bağları, koordinasyon bağları, iyon-dipol etkileşimleri, katyon- π etkileşimleri, π - π istiflenmesi, hidrofobik etki, van der Waals kuvvetleri gibi bağlar yaparak kolayca etkileşime girebilir. Bu etkileşimler sayesinde sonuç olarak, bu tür maddeler pek çok çeşitli fizyolojik işlevler gösterir (S.R. Patil vd.,2017).

Çeşitli farmakofor birimlerini bir araya getirmek için, triazol halkası bağlayıcı olarak kullanılabilir ve bu da yeni terapötik moleküllerin senteziyle sonuçlanır. Bu yol, çok sayıda biyoaktif ve fonksiyonel bileşiğin geliştirilmesi için kolay ve etkilidir. Triazol halkası, yalnızca imidazol, oksazol, pirazol, tiyazol ve amid grupları için değil, aynı zamanda çeşitli ilaç moleküllerinin tasarımında da önemli bir izoster görevi görür. Triazollere dayalı çok çeşitli türevler, biyolojik özellikleri açısından kapsamlı bir şekilde sentezlenmiştir ve triazol türevlerinin antimikrobiyal (Castelli M.V.,2017) anti-inflamatuar (S. Shafivd.,2012; Y. Ali vd.,2015), anti tüberküloz (R. S. Keri vd.,2015), anti-HIV (Y. Tian vd.,2019), antiviral etkiler (H. Kaoukabi vd.,2018) ve özellikle antikanser (K. Lal, P. Yadav,2018;K. I. Slavova vd.,2020) etki gibi farklı farmakolojik özelliklere sahip oldukları literatürde yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (C.-H. Zhou, Y. Wang,2012;H. Singh vd.,2014).

Triazollerin farklı etki biçimleri aracılığıyla antikanser etkileri gösterdiği bildirilmiştir. Karbonik anhidrazların (CA'lar) (R. Kumar vd.,2018), timidilat sentazın (TS) (E. M. Kim vd.,2010) triptofanın,2,3-dioksijenazın (TDO) (U. F. Rohrig vd.,2016), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) (K. Sanphanya vd.,2013), epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) (B. Banerji vd.,2018) ve özellikle aromatazin inhibisyonu (D. Baraniak vd.,2019) gibi enzimlerin yoluyla antikanser etkilerini gösterirler. FDA onaylı kanser tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri olarak Anastrozol (Arimidex), vorozol ve letrozol (Femara) gibi inhibitörler (AI'ler) aromataz inhibisyonu yapan triazol yapıları ilaçlar olarak klinik kullanımda yer almaktadır (Şekil 2.2) (N. Bhatia vd.,2023a; N. Bhatia vd.,2023b).

Şekil 2.2

FDA onaylı aromataz inhibitörleri



Kaynak: He,2003.

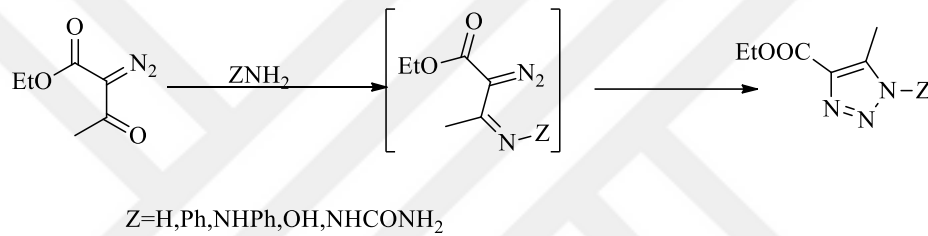
2.1.2 1,2,3 Triazol Halkası Sentez Metotları

2.1.2.1 Diazo bileşiklerinden

2-Diazo-1,3-dikarbonil türevleri aminlerle siklokondensasyon yoluyla sentezlenebilir ve bu yöntem 1*H*-1,2,3-triazol türevlerinin sentezi için kullanılan basit eski bir tekniktir. Wolf tarafından modifiye edilen yöntem etil 2-diazo-3-oksobutanoatın fenil hidrazin, amonyak veya semikarbazit ile muamele edilmesi yoluyla 1,2,3-triazollerin üretimini içerir. Bu reaksiyonun mekanizması, tip II α -diazoiminlerin yerinde oluşumunu ve ardından bunların halka kapanmasını içerir (Şekil 2.3) (A. Budeev vd.,2021).

Şekil 2.3

Diazo bileşiklerinden triazol sentezi



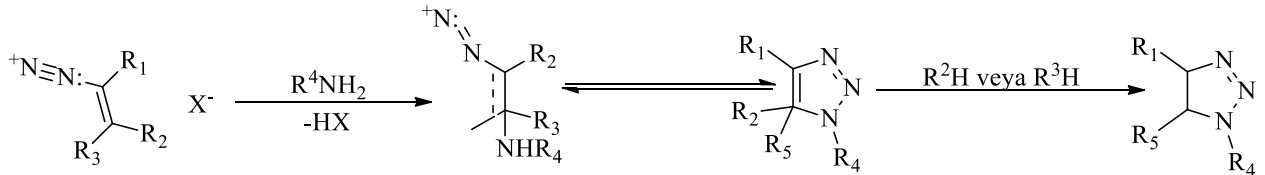
Kaynak: A. Budeev,2021.

2.1.2.2 Aminli vinildiazonyum tuzlarından

Vinildiazonyum tuzları, 1,2,3-triazol türevlerini vermek üzere aminler ve amonyak ile reaksiyona sokulur (S. Shafi vd.,2012). Vinil diazonyum tuzları 4, ω , ω' -diaminoalkanlarla reaksiyona sokulduğunda, ω , ω' -bis 1*H*-1,2,3-triazol-1-il oluşturur (Şekil 2.4) (H. R. M. Rashdan vd.,2019; M. El-Naggar vd.,2020; P. Sivaguru vd.,2021).

Şekil 2.4

Aminli vinildiazonyum bileşiklerinden triazol sentezi



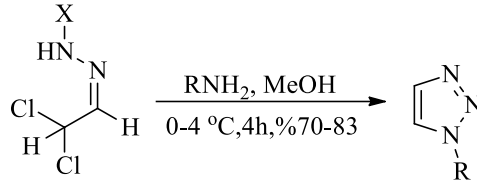
Kaynak: S. Shafi,2012.

2.1.2.3 Birincil aminler ile dikloro veya trikloroasetaldehitsülfonil hidrazonlardan

Dikloroasetaldehit ve tri-kloroasetaldehitin mesitil ve tosilhidrazonları; amonyak varlığında birincil aminlerle reaksiyona sokularak 1*H*-1,2,3-triazollerini verir (Şekil 2.5) (P. Sivaguru vd.,2021).

Şekil 2.5

Primer aminlerle dikloro veya trikloroasetaldehit sülfonil-hidrazonlardan 1,2,3-triazollerin sentezi



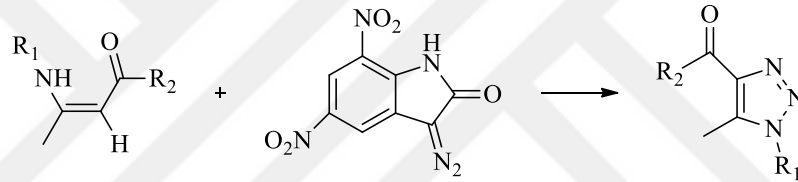
Kaynak: M. El-Naggar,2020.

2.1.2.4 Enaminonlu 3-diazo-1,3-dihidro-2H-indol-2-on türevlerinden

β-Amino α, β-doymamış ketonlar ve β-amino α, β-doymamış esterler, 3-diazo-indol-2-on türevleriyle reaksiyona sokularak mükemmel ila iyi verimlerde 1H-1,2,3-triazoller elde edilebilir (Şekil 2.6) (H. R. M. Rashdan vd.,2021;S. M. L. Forezi vd.,2021).

Şekil 2.6

Enaminonlarla 3-diazo-1,3-dihidro 2H-indol-2-on türevlerinden 1,2,3 triazollerin sentezi



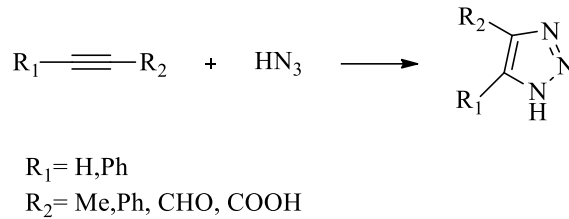
Kaynak: S. M. L. Forezi,2021.

2.1.2.5 Azidlerden ve alkinlerden 1,2,3-triazollerin sentezi

Fester ve Dimroth tarafından başlatılan bu yöntemde alkinlerin azidlere 1,3-dipolar sikloadisyonuyla triazol eldesi gerçekleşir. Sentez temel olarak ana bileşiğin aseton ve asetilende çözeltisinin hazırlanıp 100 derecede 70 saat boyunca bir alkolik hidrazoik asit çözeltisiyle ısıtılmasıyla elde edilir (M. C. Giel vd.,2020). Alkin türevi kullanılan bu reaksiyonda alkinler 30-48 saat boyunca 90-135 derecelik kapalı bir kapta benzen içinde ısıtılarak gerçekleştirilerek elde edilir (Şekil 2.7) (M. Breugst and H. U. Reissig,2020).

Şekil 2.7

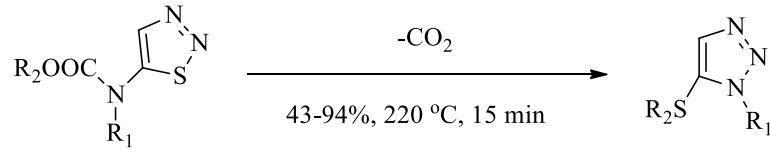
Azid ve alkinlerden 1,2,3-triazollerin sentezi



Kaynak: M. Breugst and H. U. Reissig,2020.

Şekil 2.10

Halka dönüşümü yoluyla 1,2,3 triazollerin sentezi



Kaynak: X. Li, C. Golz, and M. Alcarazo,2021.

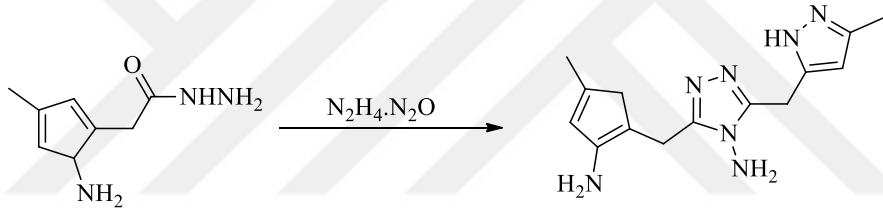
2.1.3 1,3,4 Triazol halkası sentez metotları

2.1.3.1 Hidrazin türevlerini içeren 1,2,4-triazollerin sentezi

İkame edilmiş hidrazin veya hidrazinin uygun elektrofil ile reaksiyonu 1,2,4-triazollerin üretimi için en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Şekil 2.11) (S. Nasri vd.,2021).

Şekil 2.11

Hidrazin türevi içeren 1,2,4-triazollerin sentezi



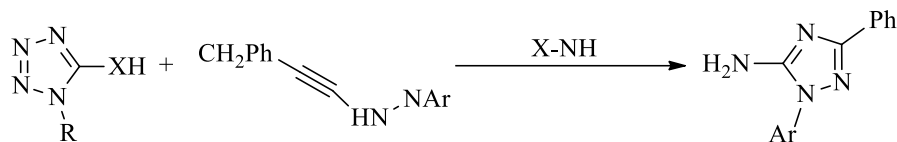
Kaynak: S. Nasri,2021.

2.1.3.2 Nitriliminler ve triazinleri içeren 1,2,4-triazollerin sentezi

1,3-dipolar sikloadisyon, 1,2,4-triazollerin sentezinde kullanılan en ünlü yöntemlerden biridir. Nitril iminler bir baz yardımıyla reaksiyona sokulur ve reaksiyon sonucunda 1,2,4 triazoller elde edilmiş olur (Şekil 2.12) (I. A. Al-Masoudi vd.,2006).

Şekil 2.12

Nitril iminler içeren 1,2,4-triazol sentezi



Kaynak: I. A. Al-Masoudi,2006.

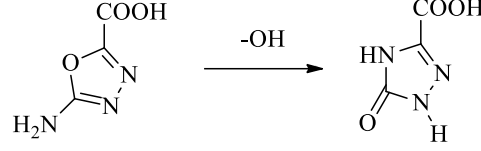
2.1.3.3 Heterosiklik sistemlerin dönüşümüyle 1,2,4 triazollerin sentezi

Triazollerin triazol olmayan halkalardan oluşumu genellikle beş üyeli bir halka sisteminde başka bir heteroatom tarafından azot ikamesini içerir. Genellikle, süreç

heterosiklik halkanın nükleofilik açılmasını, ardından halkanın kapanmasını ve diğer atomların kaybını içerir (Şekil 2.13) (J. M. Hayes vd.,2015).

Şekil 2.13.

Diğer heterosiklik sistemlerin dönüşümüyle 1,2,4 triazollerin sentezi



Kaynak: J. M. Hayes,2015.

2.1.3.4 Mikrodalga ısınlama kullanılarak 1,2,4-triazol sentezi

Mikrodalga ısınlama, yüksek seçicilik ve iyi verimlerle birçok yararlı organik bileşiğin hızlı bir şekilde sentezlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir stratejidir [69]. Mikrodalga, aşırı ısıtma olmadan kimyasalları hızla ısıtmak için bir teknik olarak belirlenmiştir. Ek olarak, bazı araştırma çalışmalarında mikrodalgaların belirli termal olmayan etkileri rapor edilmiştir. Bazen, mikrodalga ısınlama etkilerinin yalnızca belirli ısı teknikleri biçimleri olduğu düşünülmektedir (Rashdan Huda R. M. vd.,2022).

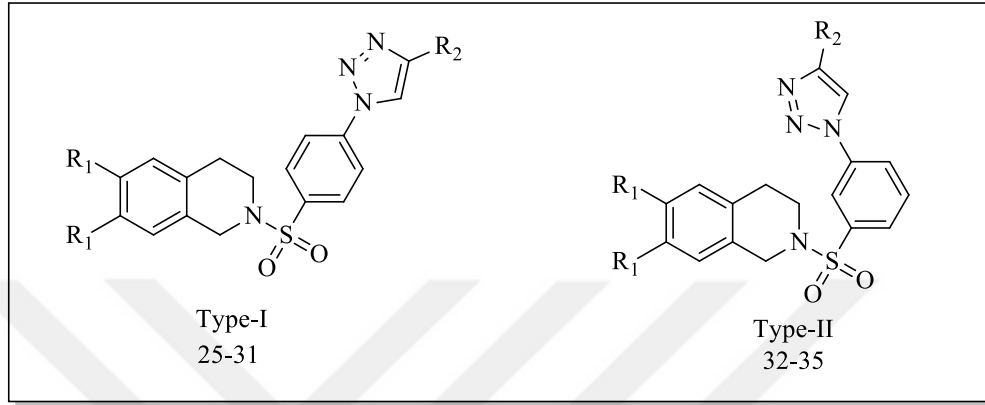
2.1.4 Aromataz inhibitörü olarak sentezlenen triazol çalışmaları

Pingaew ve diğerleri (2015) tarafından yapılan bir çalışmada sülfonamit temelli bir dizi seri sentezlenmiştir ve sentezlenen bu seriler aromataz inhibisyonu ve sar aktivitesi bakımından test edilmiştir. Aktivite sonuçlarına bakıldığında zincirdeki sülfonamit ikamesinin ve triazol çekirdeğindeki -R₂ grubuna fenil, fenoksimetil, naftalin oksimetil ve kumarin oksimetil gibi fonksiyonel grupların bileşiğe getirilmesi aromataz inhibisyonu açısından önemli etkiler gösterdi. Tip I ve Tip II'deki triazollerin çoğu IC₅₀= 0,2-9,4 µM aralığında inhibisyon aktivitesi gösterdi. -R₂ grubuna getirilen fenoksimetil ve fenil ikameleri 2,9-9,4 µM aralığında inhibisyon gösterdi ve bu diğer inhibisyon sonuçlarıyla karşılaştırıldığında çok önemli bir inhibe etkisine sahip olmadığı görülmüştür. R₁ grubuna metoksi gruplarının getirilmesi ise aromataz inhibisyon aktivitesini belirgin şekilde artırdığı görülmüştür ve fenil halkasındaki sülfonil grubunun meta pozisyonuna taşınması aktiviteyi belirgin şekilde düşürmüştür.

Bileşğin sar sonuçlarına bakıldığında -R₁ grubuna getirilen -OCH₃ grubunun molekülde lipofilikliği artırdığı ve artan lipofilitte sonucunda molekül aktivitesinin artırdığı gözlenmiştir (Pingaew Ratchanok vd.,2015).

Şekil 2.14.

Tip-I ve Tip-II bileşiklerinin yapısı

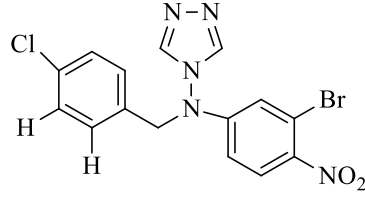


Kaynak: Ratchanok vd.,2015.

Song ve arkadaşları (2016) yılında triazol temelli bir seri ilaç sentezlemişler ve bu ilaçların aromataz inhibisyon etkilerini pozitif kontrol olarak kullanılan standart ilaç letrazol ile karşılaştırarak ölçmüşlerdir. Yapılan aktivite testi sonuçlarına göre bileşik 8'in $9.02 \pm 0.16 \mu\text{M}$ ile en yüksek aromataz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu görülmüştür (Stresser D. M. vd.,2000; Arup Maiti vd.,2009). Bunun nedeni bileşik yapısındaki R₁ grubuna getirilen elektron çekme potansiyeli olan ikame edicilerin getirilmesidir. Bu ikame ediciler karşılaştırıldığında benzil halkasının para pozisyonuna -Br, -Cl ve -I gibi daha zayıf elektron çekme özelliklerine sahip ikame edicilerin getirilmesi güçlü elektron çekme gruplarından (-NO₂ ve -CN gibi) ve elektron bağışçı grupların (-CH₃ ve -OCH₃) getirilmesine kıyasla daha yüksek aromataz inhibitör aktivitesini iyileştirme yeteneğine sahip olduğu görülmüştür. Bu yüzden R₁ grubuna getirilen -Cl atomu ikamesi bileşğin aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır. Aynı zamanda yapılan aktivite çalışmaları sonucunda bileşikte Br atomu yerine fenil halkası getirilerek oluşturulan bifenil yapısının aromataz inhibisyon aktivitesini azalttığı hatta tamamen yok ettiği görülmüştür (Song Zhidan vd.,2016).

Şekil 2.15

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

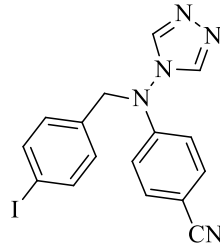


Kaynak: Song Zhidan vd.,2016.

Jin Song ve arkadaşları (2016) bir seri triazol yapılı aromataz inhibitörü olabilecek bileşikler sentezlemişlerdir ve sentezlenen bu bileşiklerin aromataz enzimi ile yaptıkları etkileşimler moleküler modelleme çalışmaları yardımıyla incelenmiştir. Yapılan moleküler modelleme çalışmalarına bakıldığında tüm bileşiklerin Ile 133, Phe 134, Phe 221, Thr 224, Ala 306, Thr 310, Val 370, Leu 372 ve Leu 477 aminoasit kalıntılarıyla bağlar yaptığı görülmüştür fakat aromataz enzimi ile en iyi şekilde bağ yapabilen ve etkileşebilen bileşik 5 numaralı bileşik olmuştur. Bileşik 5 incelendiğinde bileşiğin triazol halkasının Ser 478 aminoasit kalıntısı ile hidrojen bağları yaptığı görülmüştür. Bileşiğin yaptığı bu hidrojen bağlarının bileşiğin aromataz inhibe etme gücünü artırdığı düşünülmektedir (Song Jin vd.,2016).

Şekil 2.16

4-((4-iyodobenzil)(4H-1,2,4-triazol-4-il)amino)benzonitril bileşiği

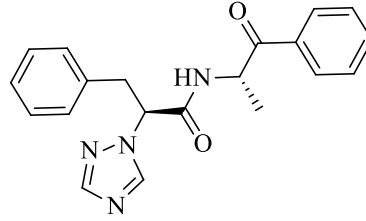


Kaynak: Jin Song vd.,2016

Andrianov ve arkadaşlarının (2019) yaptıkları bir çalışmada triazol temelli bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin aromataz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Bileşik üzerinde yapılan moleküler modelleme çalışmalarına göre bileşiklerin aromataz enziminin hedeflenen aktif bölgesinde Met-374 ve Thr-310 aminoasitleri ile hidrojen bağları kurduğu görülmüştür. Ayrıca en aktif bileşik olan Bileşik-II'nin CYP19A1 geninin hem kısmındaki pirol halkaları ile özel Π - Π etkileşimleri yaptığı görülmektedir (Andrianov Alexander M. vd.,2019).

Şekil 2.17

(S)-N-((S)-1-okso-1-fenilpropan-2-il)-3-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propanamid bileşiği

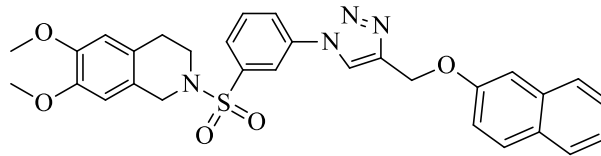


Kaynak: Andrianov vd.,2019

Chamduang ve arkadaşları (2019) izokinolin ve sülfonamid içeren triazol bazlı moleküller sentezlediler ve triazol çekirdeğine farklı ikame ediciler getirerek bu grupların aromataz inhibisyonunu referans ilaç letrazol ile karşılaştırarak test ettiler. Sentezlenen yedi türevinde letrazole kıyasla aktivitesi daha düşük çıktığı bulunmuştur. Elde edilen aktivite sonuçlarına göre triazol halkasına getirilen fenoksimetil veya fenil, benzil, t-bütil gibi sterik hacmi engelleyici gruplar aromatazın hedef bölgesiyle olan etkileşimleri engellediği ve bunun sonucunda aromataz inhibisyon aktivitesinin gözlenmediği görülmüştür. Aynı zamanda triazol çekirdeğine -Br gibi elektron çekici ve lipofilikliği artırıcı gruplar yerine lipofilitesi daha düşük olan -CF₃ gibi yapıların getirilmesi de aktiviteyi azaltmaktadır. Yapılan aktivite sonuçlarına göre letrazol ile kıyaslandığında en aktif bileşik $0.070 \pm 0.025 \mu\text{M}$ aralığındaki 2i bileşiği olmuştur (Chamduanga Chanamon vd.,2019).

Şekil 2.18

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

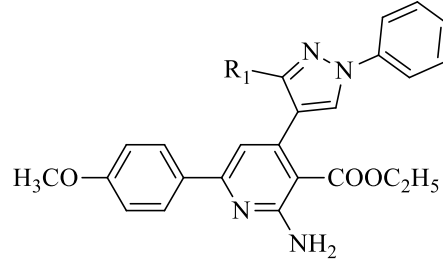


Kaynak: Chamduang vd.,2019.

El-Naggar ve arkadaşları (2020) 1,2,3 triazol temelli bir seri sentezlemişler ve serinin aromataz inhibisyonu bakımından aktivitesini test etmişlerdir ve $0.00024 \mu\text{M}$ 'lık inhibisyon konsantrasyonu ile bileşik 13 olmuştur. Bunun nedenin ise bileşik yapısındaki ester grubu ve piridin halkası grubunun varlığının standart ilaç letrazol yapısıyla benzemesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (El-Naggar Mohamed vd.,2020).

Şekil 2.19

13 numaralı bileşik

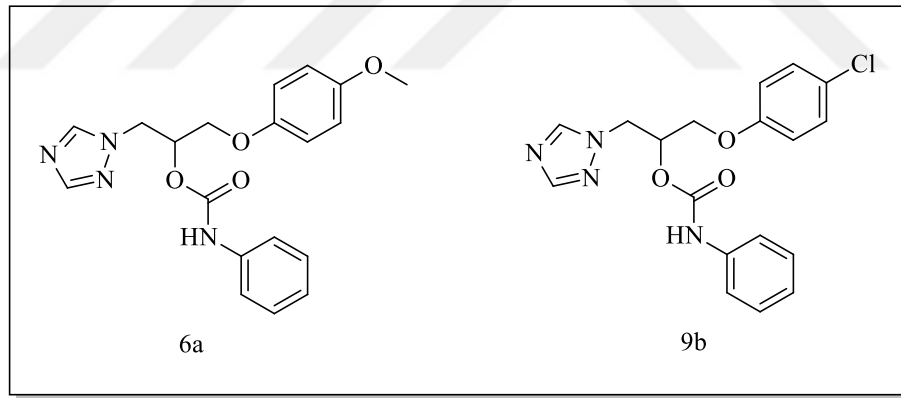


Kaynak: El-Naggar vd.,2020.

Ammazzalorso ve arkadaşları (2021) fenil karbamat yapısı içeren triazol ve imidazol bazlı bir seri sentezlemişlerdir. Bu serilerden triazol bazlı serilerin standart ilaç letrazole karşılaştırılarak aromataz inhibisyon aktivitelerine bakılmıştır. Yapılan aktivite sonuçlarına göre 6a ve 9b bileşikleri diğer bileşiklere kıyasla daha aktif çıkmış fakat letrazole kıyasla %20 daha az aktivite göstermişlerdir (Ammazzalorso Alessandra vd.,2021).

Şekil 2.20

1-(4-klorofenoksi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-il fenilkarbamat ve 1-(4-metoksifenoksi)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-il fenilkarbamat bileşikleri



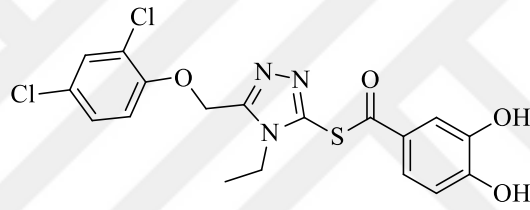
Kaynak: Ammazalorso vd.,2021.

Derya Osmaniye ve arkadaşları (2021) triazol halkası içeren aromataz inhibitörü yapması hedeflenen bir bileşik serisi tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin aromataz inhibisyon aktiviteleri araştırılmış ve bileşikler üzerinde docking çalışmaları yapılmıştır. Referans ilaç olan letrazol ile kıyaslandığında en aktif bileşik 5e bileşiği olmuştur. Aktivite sonuçlarına göre bileşik 5e 0,028 μ M'lık bir aktivite gösterirken referans ilaç letrazolün aktivitesi 0,024 μ M olarak bulunmuştur. Buradan bileşik 5e'nin referans ilaç letrazol ile benzer aromataz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu görülmüştür.

Aromataz aktivitesi en yüksek olan bileşik 5e'nin aromataz enziminin aktif bölgesi ile yaptığı bağlanma bölgelerini bulmak amacıyla yapılan moleküler docking sonuçlarına göre bileşiğin aromatazin aktif bölgesi ile birçok farklı etkileşim gösterdiği ortaya çıkmıştır. Bileşikte yer alan triazol halkası Phe 134 ile π - π etkileşimi yaptığı görülmüştür. Diğer etkileşimler ise dihidroksi fenil halkasında görülmüştür. Dihidroksi fenil halkasındaki fenil halkası ile Trp 224 arasında π - π etkileşimi görülmüştür. Aynı zamanda fenilin 2.pozisyonundaki -Cl atomu ile Leu 372'nin hidroksil grubuyla hidrojen bağı olduğu görülmüştür. Ayrıca diklorofenil halkası yapısındaki -Cl atomu oluşturduğu halojen bağları da aktiviteye önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Osmaniye Derya vd.,2021).

Şekil 2.21

S-(5-((2,4-diklorofenoksi)metil)-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il) 3,4-dihidroksibenzotiyoat bileşiği

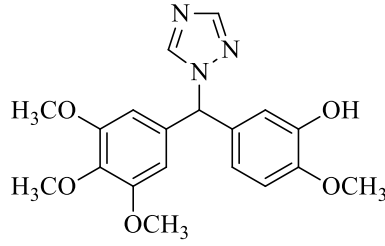


Kaynak: Osmaniye vd.,2021.

Gloria Ana ve arkadaşları (2021) difenil yapısı içeren triazol temelli bir seri sentezlemişlerdir ve sentezlenen bileşiklerin aromataz enzimini inhibe etme etkisi ile aromataz enzimi ile yapmış oldukları bağlar incelenmiştir. Yapılan aromataz inhibisyon çalışmalarına göre en aktif bileşik 29,62 μ M'lık konsantrasyon ile 19e bileşiği olmuştur. Bileşiğin aromataz enzimi ile yaptığı bağları göstermek amacıyla yapılan moleküler modelleme çalışmalarına göre sentezlenen tüm bileşiklerin Lys352 aminoasit kalıntısı güçlü bağlar yaptığı 19e bileşiğinin ise sentezlenen diğer bileşiklerden farklı olarak Lys352 aminoasit kalıntısı ile hidrojen bağında yaptığı görülmüştür. Yaptığı bu hidrojen bağı sayesinde enzimi güçlü bir şekilde inhibe edebildiği düşünülmektedir (Ana Gloria vd.,2021).

Şekil 2.22

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

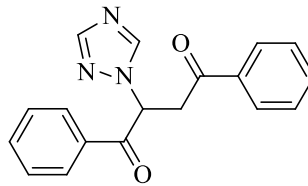


Kaynak: Gloria Ana vd.,2021.

Leila Emami ve arkadaşları (2022) difenil yapısı içeren triazol temelli bir seri sentezlemişlerdir ve bu sentezlenen serinin aromataz enzimini inhibe etme etkisi moleküler docking sonuçlarıyla karşılaştırılarak aromataz enzimi ile bağlanma bölgeleri tespit edilmiştir. Elde edilen docking sonuçlarına göre bileşik 10a aromataz enzimi ile en çok ve en iyi etkileşimleri gösteren bileşik oldu. Bu etkileşim sonuçlarına göre bileşik 10a'nın karbonil grubu ser 478 ile hidrojen bağları yaptığı ayrıca enzimin hem kısmı π -katyon ve π - π etkileşimleri oluşturduğu görülmüştür. Bileşikteki fenil halkası Leu 477 ile π -sigma bağı oluşturduğu ve aminoasit kalıntılarıyla bazı π -alkil etkileşimleri oluşturduğu gözlenmiştir. Ek olarak, Trp 224, Trp 310, Met 374, Arg 115, Leu 372, Phe 221 ve Phe 134 aminoasit kalıntılarıyla hidrofobik etkileşimler gözlenmiştir. Bu hidrofobik etkileşimlerin de enzimin inhibe etme gücünü artırdığı gözlenmiştir (Leila Emami vd.,2022).

Şekil 2.23

1,4-difenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bütan-1,4-dion bileşiği



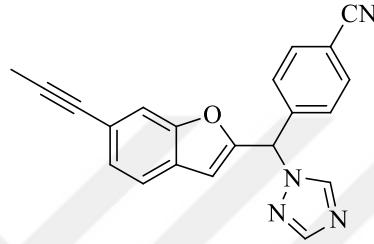
Kaynak: Leila Emami vd.,2022.

Ahmed G. Eissa ve arkadaşları (2022) 4. Jenerasyon aromataz inhibitörü olabilecek triazol temelli bir seri sentezlemişlerdir ve sentezlenen bu bileşiklerin aromataz inhibisyonu bakımından test etmişlerdir. Yapılan aktivite test sonuçlarına göre 13h bileşiği 0,09 μ M'luk konsantrasyonla aromataz enzimini inhibe etme bakımından en aktif

bileşik olarak bulunmuştur. Test sonuçlarına dayanarak yapılan yorumlara göre bileşik yapısındaki benzofuran halkasına getirilen çeşitli fonksiyonel gruplar bileşiğin aromatazı inhibe etme gücünü değiştirmektedir. Bileşiğe getirilen -F, -Cl ve -CN gibi gruplar aromataz inhibisyon aktivitesini önemli ölçüde değiştirmezken alkil zincirlerinin getirilmesi inhibisyon aktivitesini önemli ölçüde artırmaktadır (Eissa Ahmed G. Vd.,2022).

Şekil 2.24

4-((6-(prop-1-in-1-il)benzofuran-2-il)(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benzonitril bileşiği

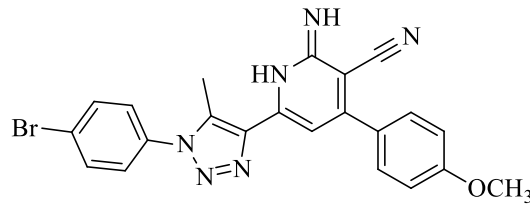


Kaynak: Ahmed G. Eissa vd.,2022.

Yasmin M. Syam ve arkadaşları (2023) piridin bazlı yeni triazol molekülleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu moleküllerin moleküler docking ve aromataz enzimini inhibe etme güçlerine bakılmıştır. Yapılan aromataz inhibisyon sonuçlarına göre en aktif bileşik aromataz enzimini 12,47 μ M konsantrasyonda inhibe eden 5b bileşiği olmuştur. Yapılan moleküler modelleme çalışmalarına bakıldığında triazoldeki azot atomlarının Gnl225 ile ve piridine ait azot atomlarının ise Gnl218 aminoasit kalıntıları ile hidrojen bağları yaptığı görülmüştür. Ayrıca ek olarak en aktif bileşik 5b'nin metoksi grubundaki O atomunun Arg192 aminoasit kalıntısı ile yaptığı hidrojen bağları molekülün aktivite gücünü artırmıştır (Syam Yasmin M. Vd.,2023).

Şekil 2.25

6-(1-(4-bromofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-2-imino-4-(4-metoksifenil)-1,2-dihidropiridin-3-karbonitril bileşiği



Kaynak: Yasmin M. Syam vd.,2023.

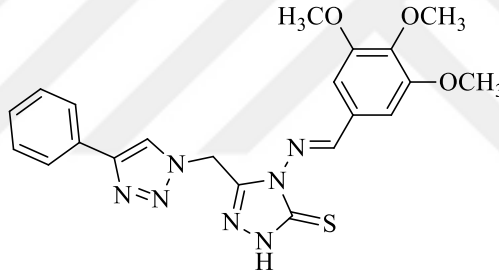
Mohamed T-E Maghraby ve arkadaşları (2023) triazol yapıları bir seri sentezi yapmışlardır ve sentezlenen bu bileşiklerin aromatazı inhibe etme gücü ile moleküllerin aromataz

enzimi ile yaptıkları bağlara bakılmıştır. Yapılan aktivite sonuçlarına göre referans ilaç letrazolün inhibisyon gücü $0.002 \pm 0.0002 \mu\text{M}$ bulunurken sentezlenen diğer bileşiklere göre en aktif bileşik olan 6b bileşiğinin inhibe ettiği konsantrasyon $0.09 \pm 0.01 \mu\text{M}$ olarak letrazole göre daha az aktif olan bileşik olmuştur.

Bileşiklerin aromataz enzimi ile yaptıkları bağları göstermesi amacıyla yapılan moleküler modelleme çalışmalarına göre sentezlenen tüm bileşiklerin aromataz enziminin androstendionunun amino asit kalıntılarıyla hidrojen bağları ve π - π etkileşimleri yaptıkları görülmüştür. En aktif bileşik olan 6b'nin ayrıca lipofilik etkileşimler verdiği ve ayrıca androstenedion ile benzer bağlanma skoruna (-8,32 kcal/mol) hatta daha yüksek bir bağlanma skoruna (-9,94 kcal/mol) sahip olduğu görülmüştür (Maghraby Mohamed T-E vd.,2023).

Şekil 2.26

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



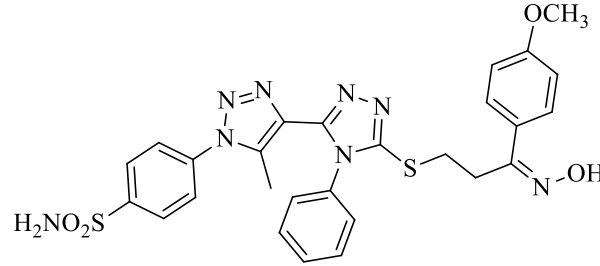
Kaynak: Mohamed T-E Maghraby vd.,2023.

Wael A. A. Fadaly ve arkadaşları (2023) bir dizi triazol yapıli molekül sentezlenmişlerdir. Sentezlenen bu molekülün aromataz inhibisyon aktivitesine ve aromataz enzimi ile bağlandığı kısımlar moleküler modelleme yardımıyla tespit edilmiştir. Bileşiklerin aromatazı inhibe etme gücüne konsantrasyon bakımından bakıldığında en aktif bileşiğin $22,40 \mu\text{M}$ 'lık konsantrasyonla 19c bileşiği olduğu görülmüştür. Referans letrazolün aromatazı inhibe ettiği konsantrasyon $18,70 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin aromataz enzimi ile yaptıkları bağları ifade etmek amacıyla yapılan moleküler modelleme çalışmalarına bakıldığında sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan SO_2NH_2 yapısının Met374, Leu372, Ala307 aminoasit kalıntılarıyla bağ yaptıkları görülmektedir (Fadaly Wael A. A vd.,2023).

Şekil 2.27

(E)-4-(4-(5-((2-(hidroksiimino)-2-(4-metoksifenil)propil)tiyo)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzenesülfonamit bileşiği

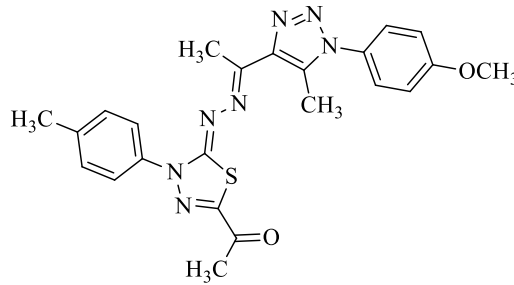


Kaynak: Wael A. A. Fadaly vd.,2023.

Huda Rashdan ve arkadaşları (2024) tiyadiazol halkası içeren triazol temelli aromataz inhibitörü olabilecek bir seri sentezlediler. Sentezlenen bu bileşikler üzerinde aromataz enzimini inhibe etme bakımından aktivite testleri yapılmıştır. Yapılan aktivite test sonuçlarına göre C5 bileşiği *in vitro* ortamda aromataz enzimini en güçlü şekilde inhibe edebilen bileşik olmuştur. Flurojenik enzimatik aromataz kitinde yapılan test sonuçlarına göre C5 bileşiği aromataz enzimini 1.991 μM 'lık konsantrasyonda inhibe etmiştir (Rashdan Huda R. M vd.,2024).

Şekil 2.28

1-((Z)-5-((E)-(1-(1-(4-metoksifenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etiliden)hidrazono)-4-(p-tolil)-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanon bileşiği



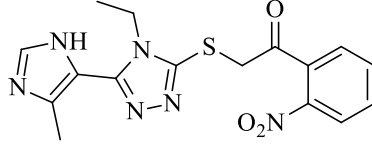
Kaynak: Huda Rashdan vd.,2024.

Zeynep Livanur Üzmez ve arkadaşları (2024) imidazol halkası içeren triazol bazlı bir seri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin aromataz enzimini inhibe etme gücüne ve aromataz enzimi ile yaptıkları etkileşimlere bakılmıştır. Yapılan aktivite sonuçlarına göre 0,095 μM 'lık konsantrasyonla 4d bileşiği aromataz enzimini inhibe eden en güçlü bileşik olarak bulunmuştur. Bileşiğin aromataz enzimi ile yaptığı bağları göstermek amacıyla yapılan moleküler docking çalışmalarına bakıldığında bileşiğin Met374 aminoasit kalıntısı ile aktivite ve stabilite açısından önemli bağlar yaptığı görülmüştür. Ayrıca Arg115, Gln225, Ile305, Asp309, Thr310, Leu372, Met374, Ser478 aminoasit

kalıntılarıyla hidrojen bağları yaptığı bu bağlar sayesinde molekülün aromataz enzimini en güçlü şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir (Üzmez Zeynep Livanur vd.,2024).

Şekil 2.29

2-((4-etil-5-(4-metil-1H-imidazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-nitrofenil)etanon bileşiği



Kaynak: Üzmez vd.,2024.

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'-Bromo-2,4-difloro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Kloro-2,4-dikloro-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Kloro-3,4-dihidroksi-asetofenon	: Merck, Almanya
2'-Bromo-3-bromo-asetofenon	: Merck, Almanya
1 <i>H</i> -1,2,4 triazol-3-tiyol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol (CH ₃ OH)	: Sigma-Aldrich, 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

Penicilin/streptomisin	: Capricorn, Almany
PBS	: Mediano, Almany
Trypsin/EDTA	: Capricorn, Almany
FBS	: Capricorn, Almany
DMSO	: Sigma-Aldrich, Almany



3.2 Kullanılan Cihazlar

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	: BıoLogix
Çeşitli hacimlerde steril Pipet uçları	: Axygen
İnvert mikroskop	: ZEISS

4 YÖNTEMLER

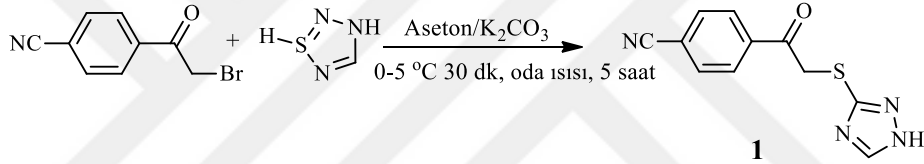
4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)asetil) benzonitril (1) sentezi

4-(2-bromoasetil) benzonitril aseton içerisinde çözündürülerek üzerine potasyum karbonat ilave edilmiştir. Elde edilen karışım buz banyosuna alınmış ve sıcaklık derecesinin 0-5 °C'ye gelmesi sağlanmıştır. 3-Merkapto-1,2,4 triazol türevi aseton içerisinde çözündürülerek ayırma hunisine alınmıştır. Daha sonra damla damla reaksiyon içeriğine damlatılmıştır. Damlatma tamamlandıktan sonra reaksiyon oda ısısında karışmaya devam edilmiş ve İTK ile reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra aseton uçurulmuş ve kalan kalıntı su ile yıkanarak süzölmüştür.

Şekil 4.1

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)asetil) benzonitril (1) türevinin eldesi için reaksiyon denklemi

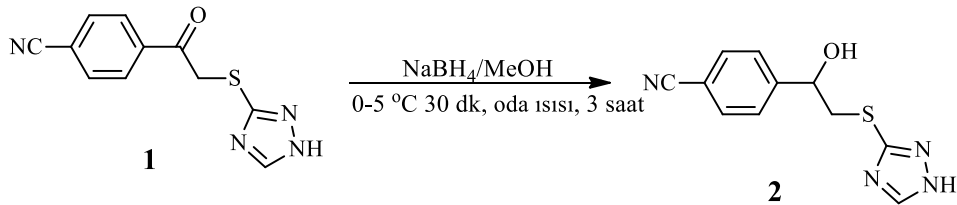


4.1.2 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)-1-hidroksietil) benzonitril (2) sentezi

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)asetil) benzonitril metanol içerisinde çözündürölmüş ve üzerine sodyum borhidrür ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı buz banyosuna yerleştirilmiş ve sıcaklık derecesinin 0-5 °C'ye gelmesi sağlanmıştır. Reaksiyon karışımı 30 dakika buz banyosunda karıştıktan sonra 3 saat oda ısısında karışmaya devam etmiştir. İTK ile reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra metanol uçurulmuş ve kalan kalıntı su ile yıkanarak süzölmüştür.

Şekil 4.2

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)-1-hidroksietil) benzonitril (2) türevinin eldesi için reaksiyon denklemi

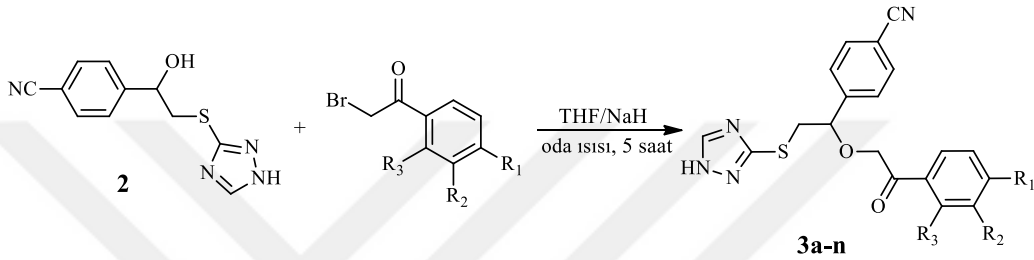


4.1.3 Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-3n)

4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il) tiyo)-1-hidroksietil) benzonitril ve uygun 2-bromoasetofenon türevi THF içerisinde çözündürülmüştür ve üzerine NaH ilave edilmiştir. Daha sonra reaksiyon oda ısısında 5 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon bitiminde THF uçurulmuş ve kalan süzöntü su ile yıkanarak alınmıştır. Hedef bileşikler etanolden kristallendirilmiştir.

Şekil 4.3

Hedef bileşiklerin eldesi için reaksiyon denklemi



4.2 Sentezi Yapılan Bileşiklerin İTK Çalışmaları

Gerçekleştirilen sentez basamaklarının kontrolü İTK yöntemi ile yapılmıştır. İTK için hazırlanan numunelerde etanol çözücü olarak kullanılmıştır. Numuneler doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru ile uygulanmıştır. Etil asetat: Petrol eteri (1:3) karışımı hareketli faz olarak kullanılmıştır. Lekeler UV ışığı altında (254 nm ve 366 nm) saptanmıştır. İTK kontrolüne göre reaksiyonlar sonlandırılmıştır.

4.3 Sentezi Yapılan Bileşiklerin Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen final bileşiklerin erime noktalarını tespit etmek amacıyla kılcal boruların bir ucu kapatılmıştır. Daha sonra içerisine bir miktar sentezlenen bileşiklerden konulmuştur. Kılcal borular Mettler Toledo-MP90 Melting Point System yerleştirilmiştir. Gözlemlenen erime dereceleri kaydedilmiştir.

4.4 Sentezi Yapılan Bileşiklerin ¹H NMR Analizleri

Sentezi yapılan hedef bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹H-NMR spektrumları alınmıştır (Bruker 400 MHz'lik).

4.5 Sentezi Yapılan Bileşiklerin ¹³C NMR Analizleri

Sentezi yapılan hedef bileşiklerin DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin ¹³C-NMR spektrumları alınmıştır (Bruker 100 MHz'lik).

4.6 Antikanser Aktivite çalışmaları

4.6.1 Hücrelerin çoğaltılması

Bileşiklerin antikanser aktivitelerini tespit etmek 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. Seçilen hücrelerin 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 üreyen hücreler fosfat tamponu olan PBS ile yıkanmış ve atılmıştır. Flaskların içine tripsin-EDTA çözeltisi eklenmiş ve flasklar hafifçe çalkalanmış ve hücreler inkübatör içerisinde 5 dakika tutulmuştur. Daha sonra 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 flaska 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 plaklara ekilmiştir ve 24 saat süre için inkübatöre bırakılmıştır.

4.6.3 MTT sitotoksikite testinin uygulanması

İnkübasyondaki flasklar 24 saat sonunda alınmıştır ve ortamdaki besiyeri atılmıştır. Belirlenen konsantrasyon aralığında hazırlanan bileşikler plakalara ekilmiştir ve tekrar 24 saat inkübatöre bırakılmıştır. 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 plakadaki her kuyucuğa 100 µL olacak şekilde koyulmuştur. 96'lık plak 3 saat inkübasyona bırakılmıştır. 3 saat sonunda inkübatörden alınan plaklardaki besiyeri ortamdaki 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.

Seçicilik indeksi (SI), ilaç adaylarının ideal olup olmadığını belirlemek için ilaç örneklerinin toksik konsantrasyonlarının etkili biyoaktif konsantrasyonlarına oranlanarak bulunan bir değerdir (J.C. Pritchetta vd.,2014). Bir ilacın ideal bir ilaç olabilmesi için nispeten yüksek bir konsantrasyona sahipken aynı zamanda çok düşük bir aktif konsantrasyona sahip olmalıdır. Antikanser ilaçların aktivitelerinin belirlenmesi açısından da önemli olan selektivite indeksi kötü huylu hücre hatlarına karşı sitotoksisiteyi belirleyerek diğer bir deyişle, sağlıklı hücre hatlarının sahip olduğu IC₅₀ değerlerinin kanserli hücre hatlarına ait IC₅₀ değerlerine bölünmesiyle belirlenir (M. Lo'pez-La 'zaro,2015; O.A. Pen~a-Mora 'n vd.,2016). Sitotoksik aktivitenin belirlenebilmesi amacıyla her bir bileşiğin sahip seçicilik indeksi belirlenmiştir. Bu değer 1'den büyük olması bileşiklerin antikanser aktivite değerleri bakımından değerlidir.

4.7 Aromataz İnhibisyon Çalışmaları

Aromataz inhibisyon çalışmaları kit prosedürüne göre gerçekleştirilmiştir. (ab284522, Aromataz (CYP19A) İnhibitör Tarama Kiti (Fluorometrik)). Kit temelde görünür aralıkta (Ex/Em = 488/527 nm) tespit edilen yüksek floresanlı bir metabolite dönüştürülen flurojenik bir aromataz substratı kullanır. Aromataz aktivitesinin ölçülmesi için dört farklı tasarlanmış olan bileşik kullanılmıştır ve kimyasallar farklı konsantrasyonlarda dozlanmıştır. Kit üreticisinin test protokolüne uygun olarak, her test bileşiğinin stok çözeltileri asetonitrilde hazırlanmıştır ve aromataz deneyi için kullanılan tampon yardımıyla 96 kuyucuklu plakta seyreltilmiştir. Pozitif kontroller (letrazol), çözücü kontrolleri (seyreltme amacıyla kullanılan tampon) ve arka plan kontroller (flurojenik aromataz substratı içermeyen aromataz deneyi tamponu) kuyucuklara ilave edilmiştir. Rekombinant insan aromataz stok solüsyonu hazırlanmıştır daha sonra diğer stok 1.450 µL aromataz tamponuyla karıştırılarak, plakadaki tüm reaksiyon kuyularına aktarılmıştır. Test ligandlarının aromataz enzimiyle etkileşmesi için plak 37°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon, protokole göre hazırlanan 30 µL aromataz substratı/NADP⁺ karışımının arka plan kontrolleri hariç her kuyuya eklenmesiyle başlatılmıştır. ELİSA plaka okuyucusuyla 1 dakika aralıklarla 60 kez floresans ölçümü yapılmıştır. Reaksiyon eğrisinin doğrusal fazındaki iki zaman noktası, seçilen zaman penceresi içinde kimyasal

işlem kuyularındaki floresans değişimlerini çözücü kontrol kuyularındakilerle karşılaştırarak aromataz aktivitesini (%) hesaplamak için seçilmiştir.

4.8 Moleküler Docking Çalışmaları

Aromataz enzimi ile bileşiklerin bağlanma durumlarını incelemek amacıyla moleküler docking çalışmaları Schrödinger Maestro 2021.2 yazılımı kullanılarak yürütülmüştür. Hedef protein olarak insan aromataz enziminin kristal yapısı (PDB kodu: 3EQM, (Ghosh, D. vd.,2009), çözünürlük: 2.90 Å) seçilmiştir. Protein hazırlama işlemleri Maestro içerisindeki "Protein Preparation Wizard" modülü ile gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında ko-faktör HEM dışındaki tüm su molekülleri ve diğer küçük bileşenler yapıdan uzaklaştırılmış, ardından hidrojen atomları eklenmiştir. Protein içi hidrojen bağı ağı pH 7.0 koşullarında PROPKA kullanılarak optimize edilmiştir. Enzim yapısının enerji minimizasyonu OPLS4 kuvvet alanı ile yapılmıştır.

Çalışmada değerlendirilen 3g, 3m, 3i ve 3n bileşikleri ChemDraw Professional 17.0 programında çizilmiş ve LigPrep modülü ile pH 7.2'ye göre protonlanarak üç boyutlu hale getirilmiştir. Her bir bileşiğin hem R hem de S izomerleri oluşturulmuş ve docking işlemleri her iki izomer için ayrı ayrı uygulanmıştır.

Aktif bölge koordinatları, kristal yapıdaki ASD (4-androsten-3,17-dion) ligandı esas alınarak belirlenmiştir. Izgara kutusu, bağlanma bölgesini kapsayacak şekilde x: 86.56, y: 54.17, z: 45.85 koordinatları merkez olacak biçimde ve $20 \times 20 \times 20 \text{ Å}^3$ boyutlarında oluşturulmuştur. Docking çalışmasının biyolojik gerçekliğe uygunluğunu artırmak ve bağlanma konformasyonlarını yönlendirmek amacıyla, aromataz enziminin aktif bölgesinde yer alan önemli bir kalıntı olan Met374 ile hidrojen bağı kuracak şekilde yönlendirilmiş bir kısıtlama uygulanmıştır. Bu sayede ligandların aktif bölgeye daha tutarlı şekilde yerleşmesi sağlanmıştır (Wang, J., & Dokholyan, N. V.,2019).

Docking işlemleri Glide modülü üzerinden Extra Precision (XP) (Friesner, R. A., vd.,2006) modunda yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre, S izomerleri, bağlanma bölgesine daha uyumlu yerleşmiş ve daha güçlü etkileşimler sergilemiştir. Bu nedenle, etkileşim analizleri yalnızca S izomerleri üzerinden raporlanmıştır. Protein-ligand etkileşimleri; hidrojen bağları, π - π yığılma, π -alkil, π -sülfür ve elektrostatik temaslar dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Etkileşimlerin analizi ve gösterilmesi BIOVIA Discovery Studio Visualizer v24 yazılımı ile gerçekleştirilmiştir.

4.9 ADME Çalışmaları

Bileşiklerin absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) ile ilişkili farmakokinetik özellikleri SwissADME çevrim içi aracı (<http://www.swissadme.ch/>) kullanılarak hesaplanmıştır. (Daina, A vd., 2017). 3g, 3m, 3i ve 3n bileşikleri için logP, TPSA, suda çözünürlük, gastrointestinal emilim, kan-beyin bariyeri geçirgenliği, CYP450 enzim inhibisyonları ve ilaç benzerliği kurallarına (Lipinski, Veber, Ghose, Egan, Muegge) uygunluk analiz edilmiştir. Ayrıca PAINS, Brenk filtreleri ve sentetik erişilebilirlik puanları değerlendirilmiştir.



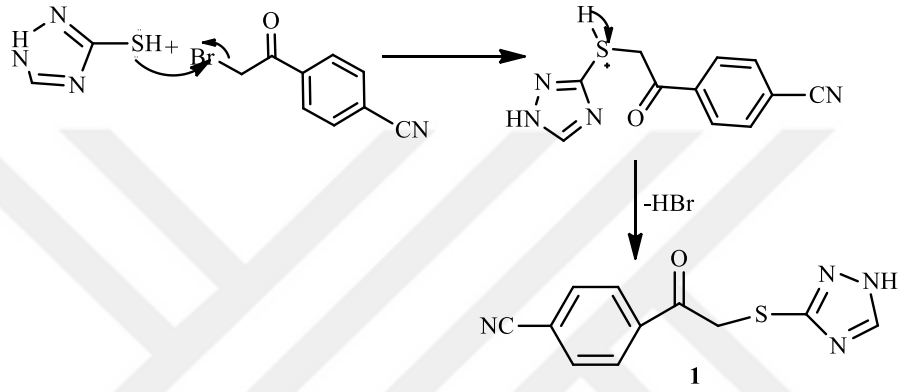
5. BULGULAR VE TARTIŞMALAR

5.1 Sentez Çalışmaları

5.1.1 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril bileşiğinin (1) sentez mekanizması

Şekil 5.1

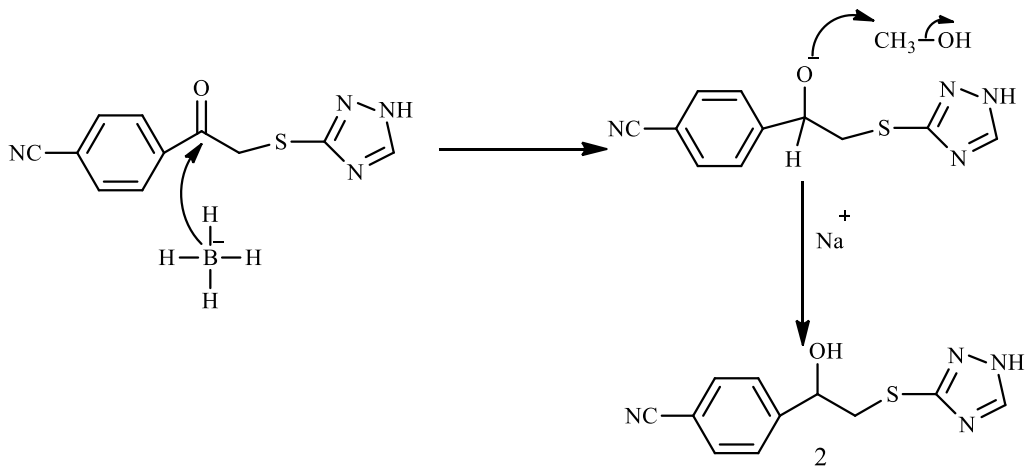
4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril (1) bileşiğinin sentez mekanizması



5.1.2 4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiğinin (2) sentez mekanizması

Şekil 5.2

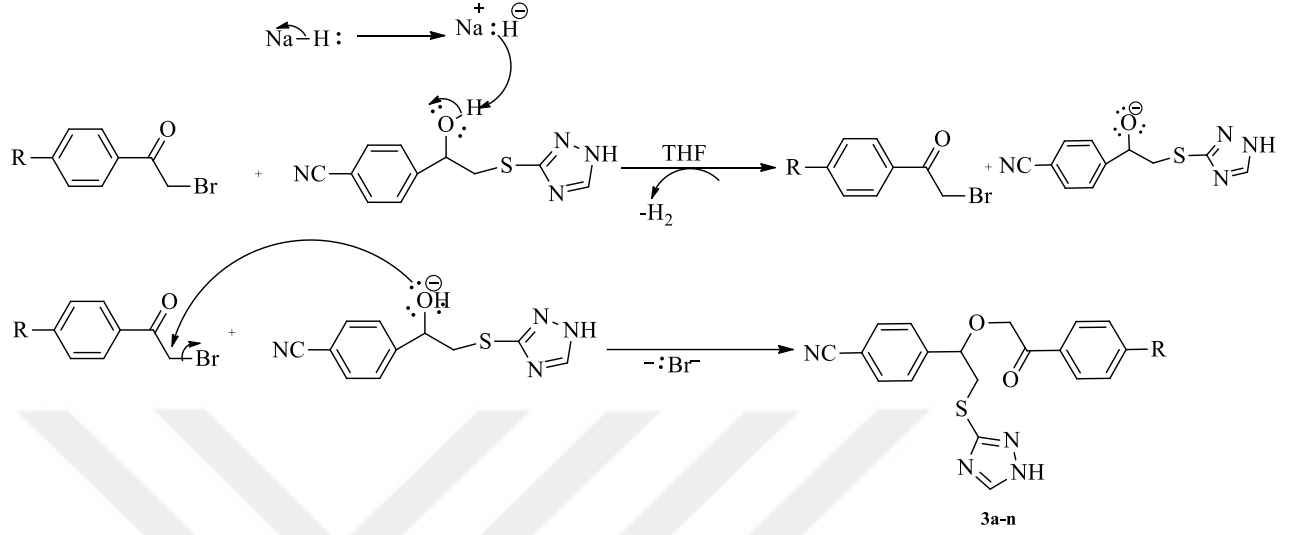
4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiğinin (2) sentez mekanizması



5.1.3 Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-n)

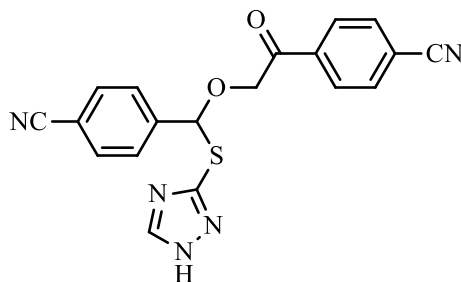
Şekil 5.3

Hedef bileşiklerin sentez mekanizması (3a-n)



Şekil 5.4

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-siyanofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3a)



E. n.: 102.5 °C, Verim: %71

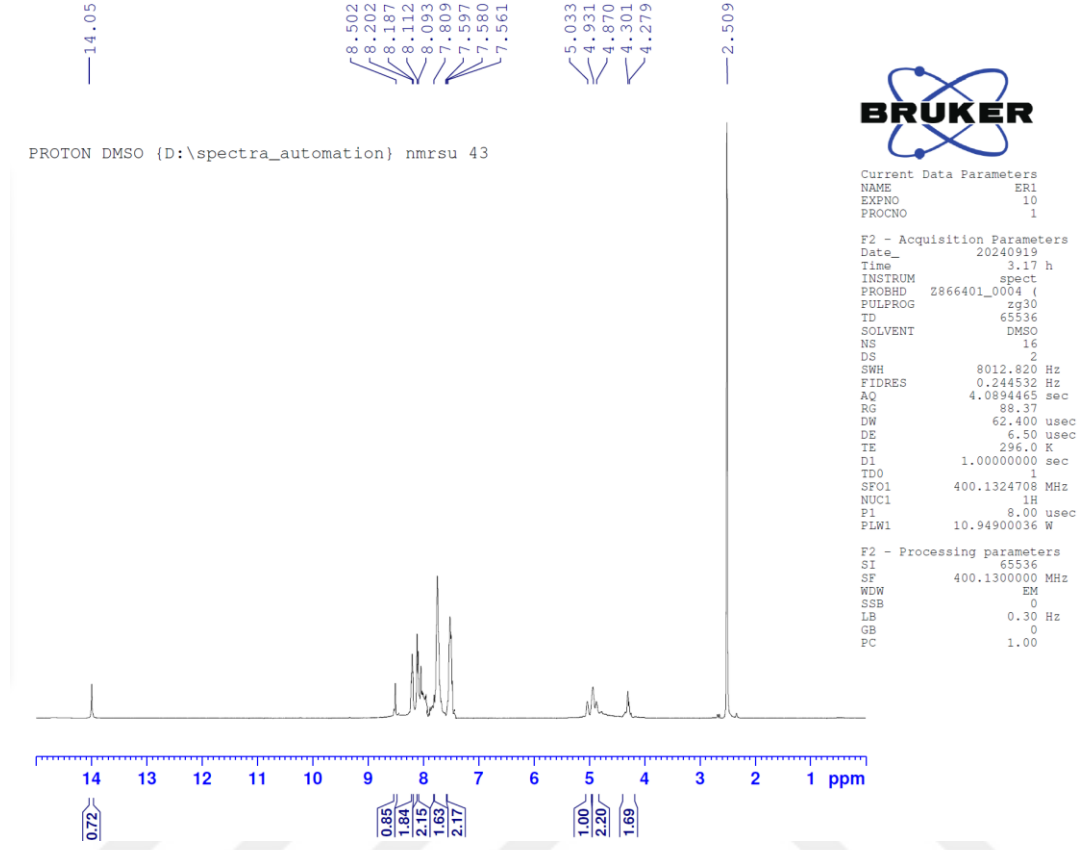
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.30 (2H, m, -CH₂), 4.87-4.93 (2H, m, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 7.56-7.60 (2H, m, Aromatik CH), 7.81 (2H, br.s., Aromatik CH), 8.10 (2H, d, *J*=7.76 Hz, Aromatik CH), 8.19 (2H, d, *J*=6.04 Hz, Aromatik CH), 8.50 (1H, s, triazol CH), 14.05 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.19 (CH₂), 67.48 (CH₂), 70.97 (CH), 119.38, 125.38, 127.50, 127.54, 129.25, 129.43, 132.53, 132.65, 133.45, 146.38, 148.51, 160.79, 192.10 (C=O).

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₂₀H₁₅N₅O₂S: 390.1028; Bulunan: 390.1019.

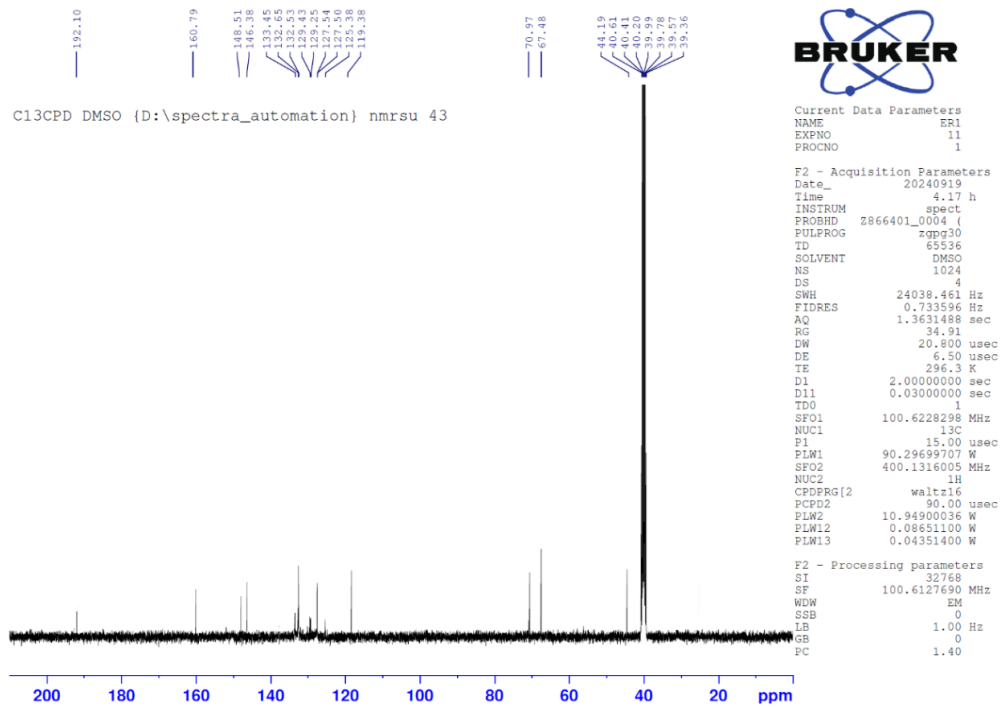
Şekil 5.5

3a bileşiğinin spektral hidrojen verileri



Şekil 5.6

3a bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.7

3a bileşiğine ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - R3_251.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\luac\R3_251.lcd

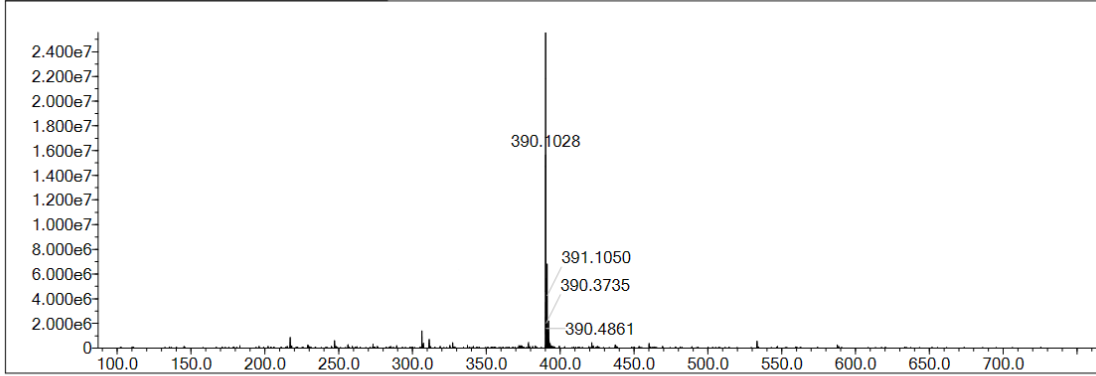
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	3	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	9	29	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

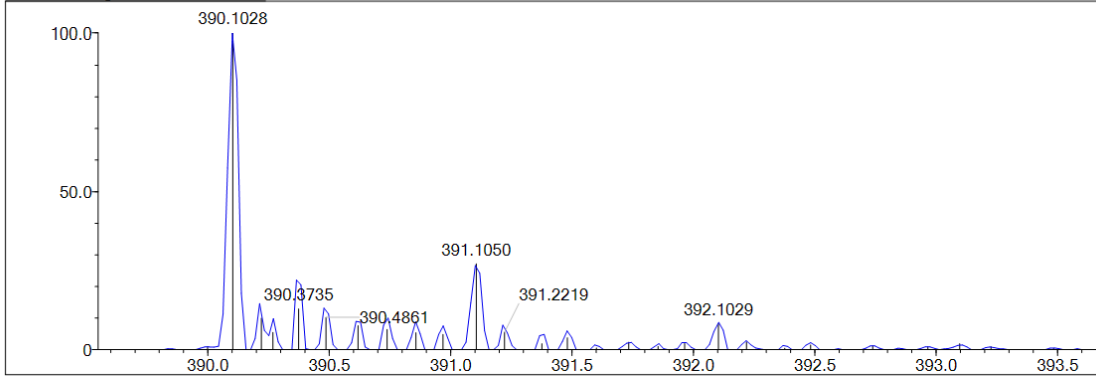
DBE Range: 0.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

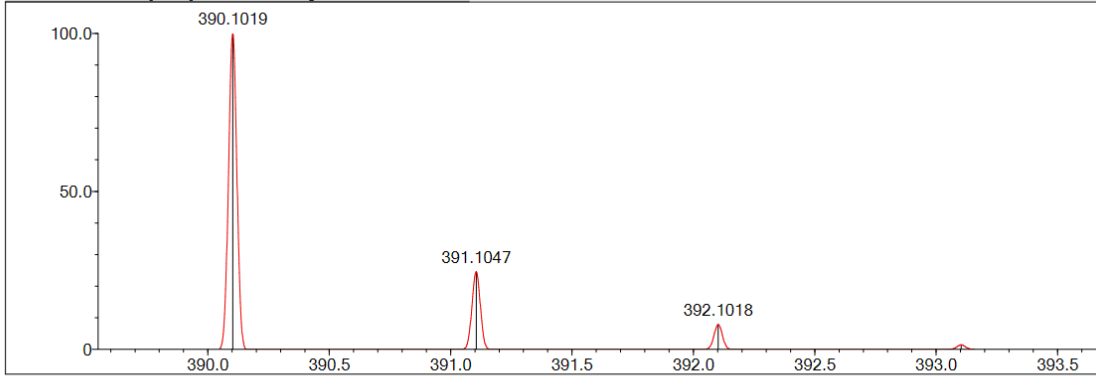
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.733 Scan# : 561



Measured region for 390.1028 m/z



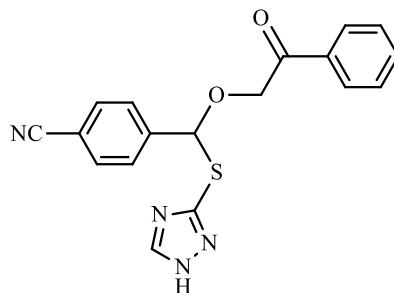
C20 H15 N5 O2 S [M+H]⁺ : Predicted region for 390.1019 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.67	C20 H15 N5 O2 S	[M+H] ⁺	390.1028	390.1019	0.9	2.31	85.47	16.0

Şekil 5.8

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-okso-2-feniletoksi)etil)benzonitril (3b):



E.n. 134.1 °C, Verim: %52

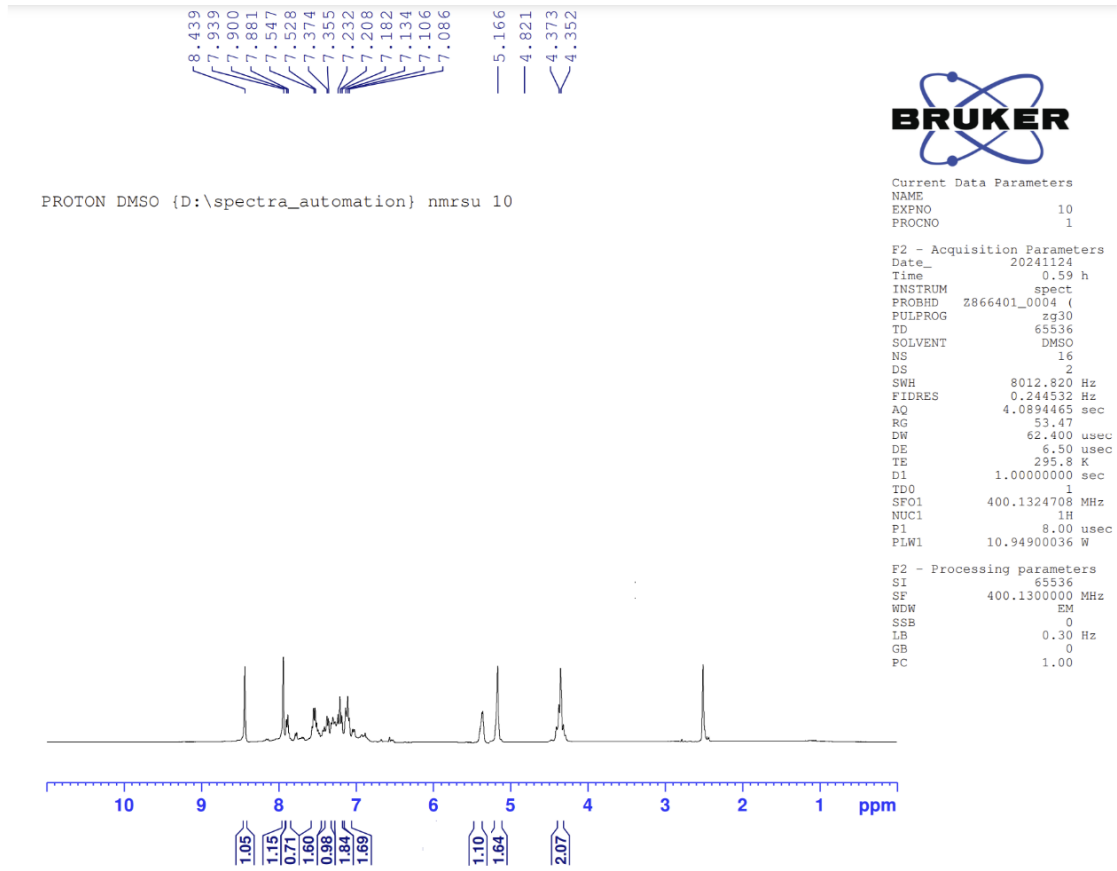
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.35-4.37 (2H, m, -CH₂), 4.82 (2H, br.s., -CH₂), 5.17 (1H, s, -CH), 7.09-7.13 (2H, m, Aromatik CH), 7.18-7.23 (2H, m, Aromatik CH), 7.36 (1H, d, *J*=7.52 Hz, Aromatik CH), 7.53 (2H, d, *J*=7.48 Hz, Aromatik CH), 7.88 (1H, d, *J*=7.36 Hz, Aromatik CH), 7.94 (1H, s, Aromatik CH), 8.44 (1H, s, Aromatik CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 45.25 (CH₂), 64.28 (CH₂), 71.11 (CH), 110.32, 125.36, 127.52, 127.56, 130.13, 132.01, 132.51, 132.62, 145.00, 147.86, 161.53, 192.84 (C=O).

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₁₉H₁₆N₄O₂S: 365.1067; Bulunan: 365.1079.

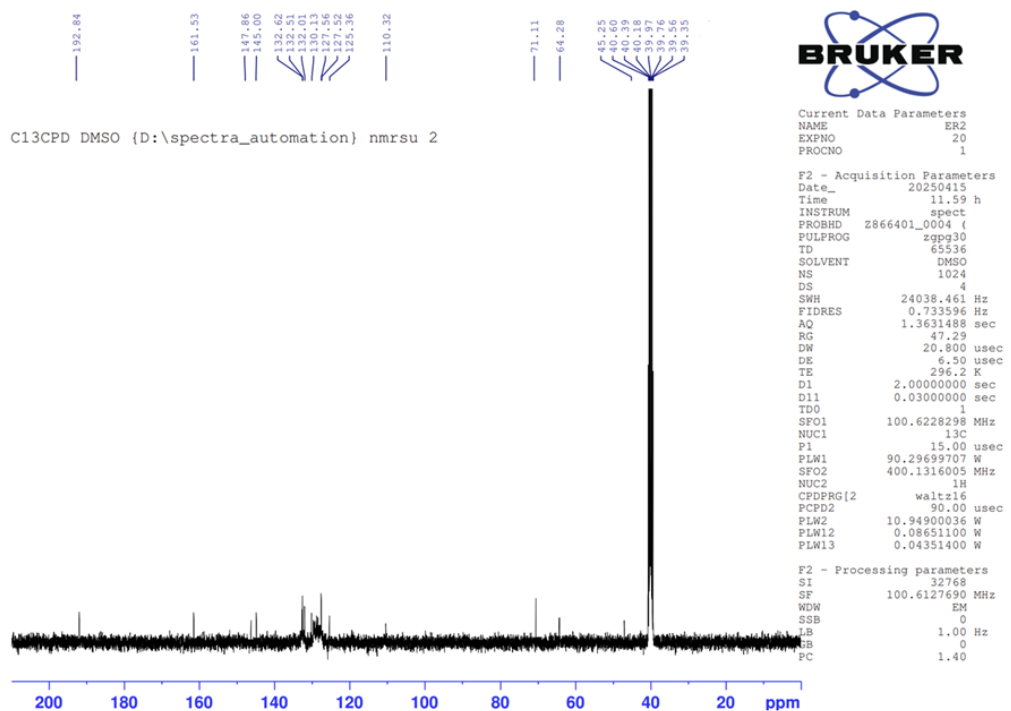
Şekil 5.9

3b bileşiğinin spektral hidrojen verileri



Şekil 5.10

3b bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.11

3b bileşiğine ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ER-2_261.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\uac\ER-2_261.lcd

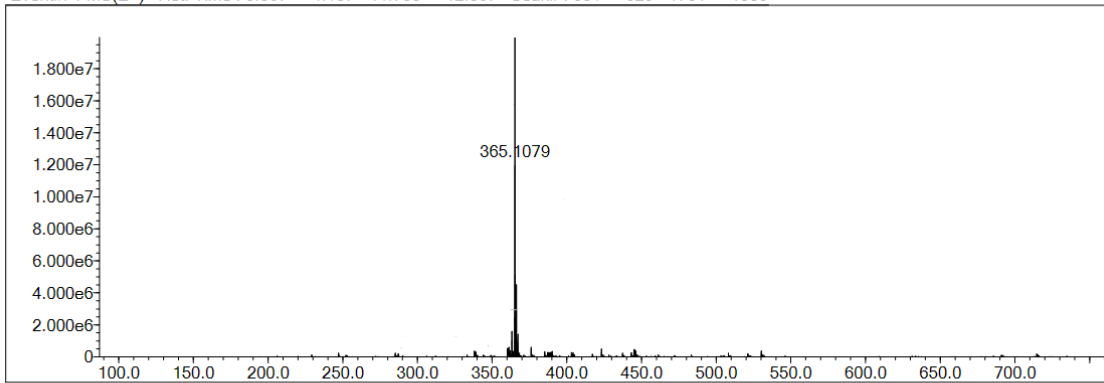
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	3	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

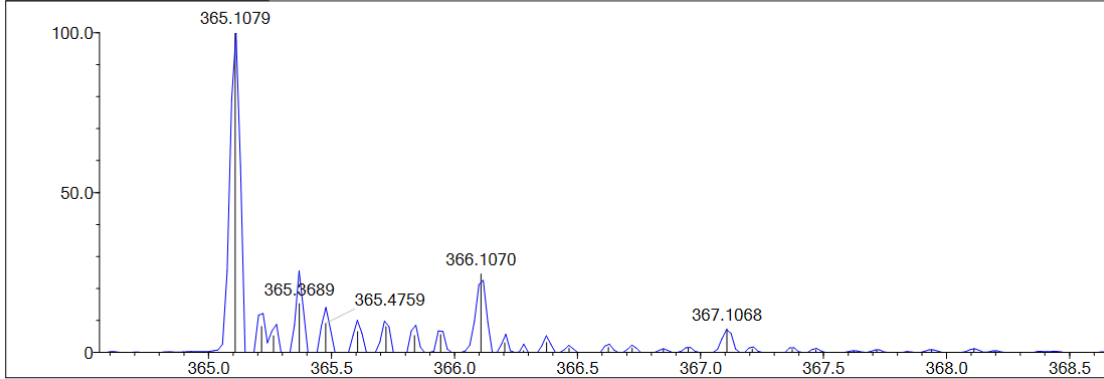
DBE Range: 0.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

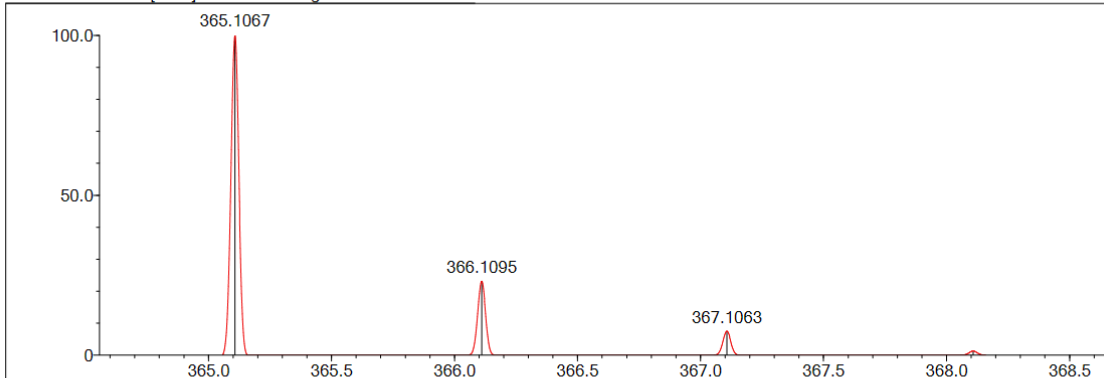
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.867 -> 4.187 - 11.733 -> 12.057 Scan#: 581 -> 629 - 1761 -> 1809



Measured region for 365.1079 m/z



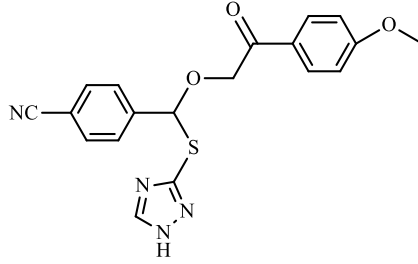
C19 H16 N4 O2 S [M+H]⁺ : Predicted region for 365.1067 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
3	88.20	C19 H16 N4 O2 S	[M+H] ⁺	365.1079	365.1067	1.2	3.29	93.56	14.0

Şekil 5.12

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-metoksifenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3c):



E.n. 105.4 °C, Verim: %49

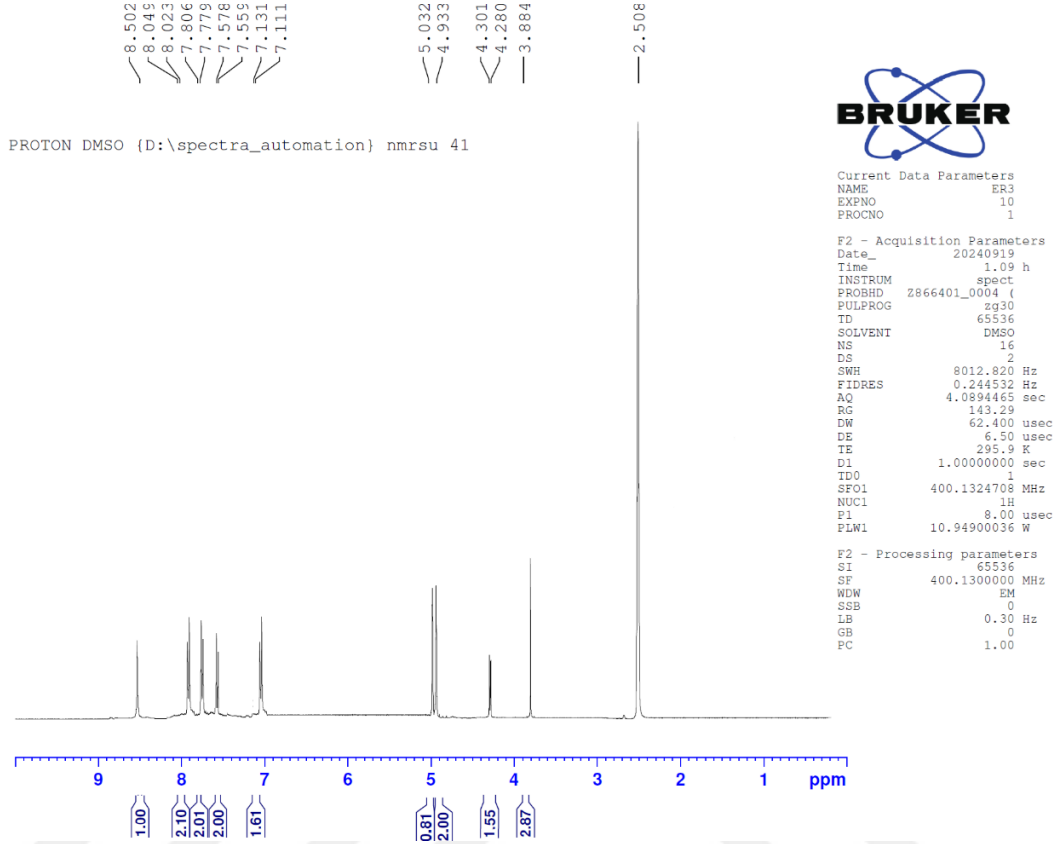
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 3.88 (3H, s, -OCH₃), 4.29 (2H, d, *J*=8.56 Hz, -CH₂), 4.93 (2H, s, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 7.12 (2H, d, *J*=8.24 Hz, Aromatik CH), 7.56 (2H, d, *J*=7.68 Hz, Aromatik CH), 7.78-7.81 (2H, m, Aromatik CH), 8.02-8.05 (2H, m, Aromatik CH), 8.50 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 42.10 (CH₂), 56.10 (OCH₃), 67.48 (CH₂), 71.03 (CH), 110.39, 114.70, 125.37, 127.51, 128.50, 131.21, 132.51, 139.65, 149.58, 151.93, 164.47, 190.46 (C=O).

HRMS (m/z): [M+H]⁺ Hesaplanan: C₂₀H₁₈N₄O₃S: 395.1179; Bulunan: 395.1172.

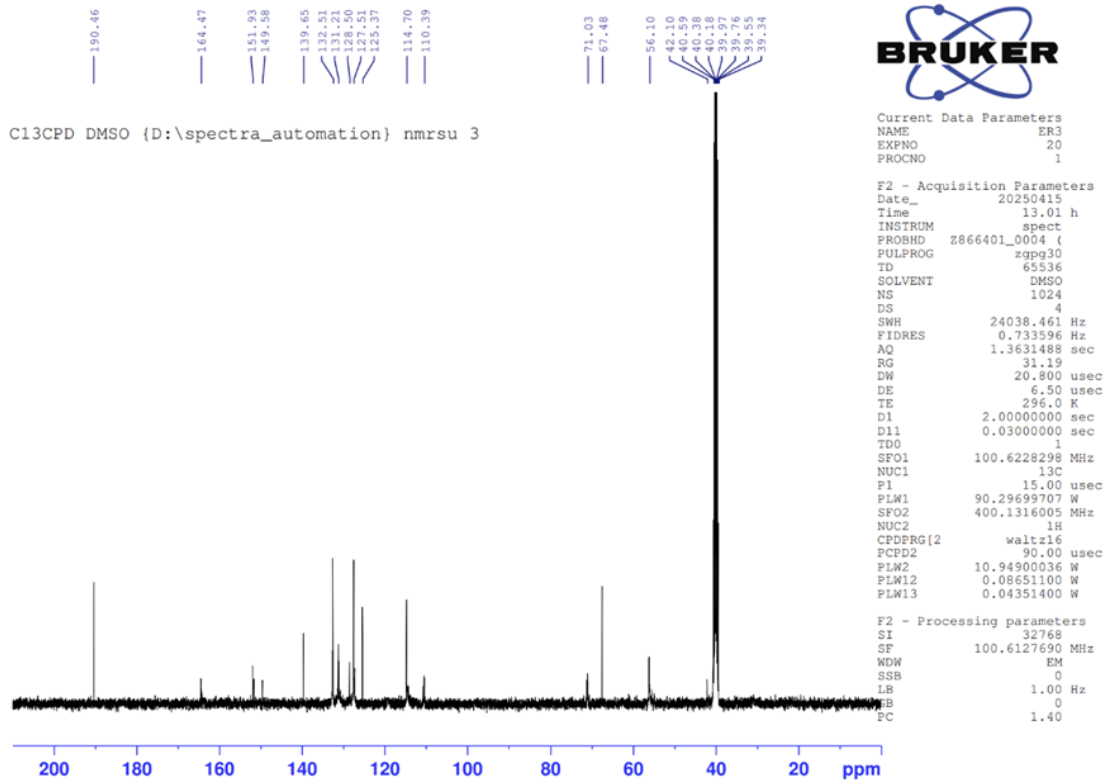
Şekil 5.13

3c bileşiğinin spektral hidrojen verileri



Şekil 5.14

3c bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.15

3c bileşiğine ait kütle spektrumu

Formula Predictor Report - ER-3_260.lcd

Page 1 of 1

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\aac\ER-3_260.lcd

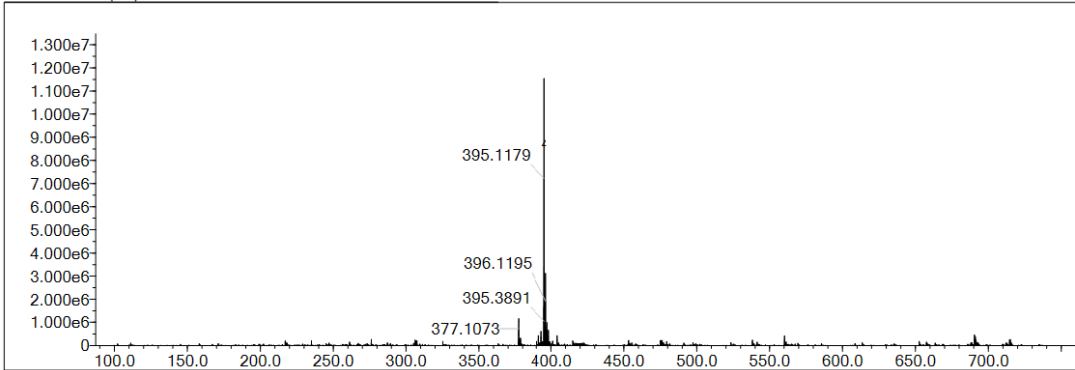
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	8	35	O	2	0	3	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	9	30	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	Na
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

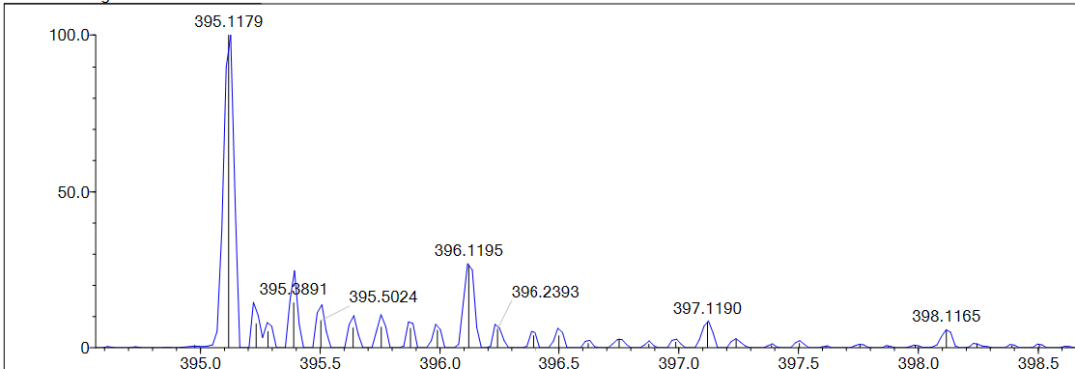
DBE Range: 0.0 - 20.0
 Apply N Rule: no
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

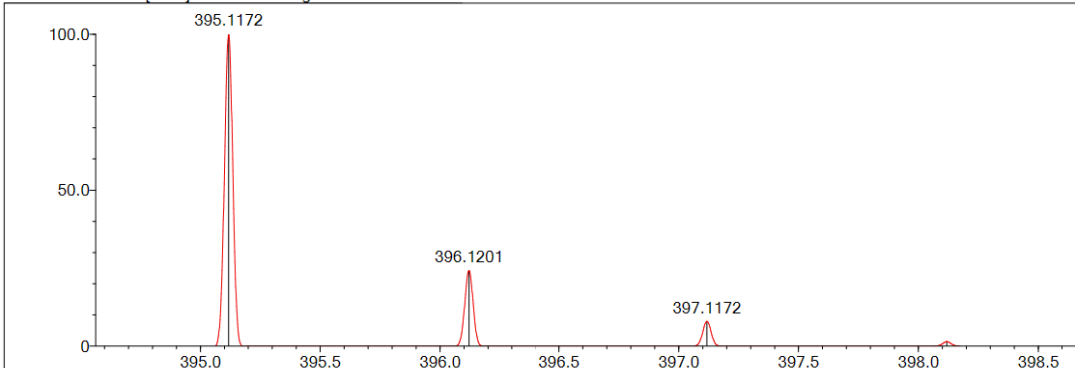
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.840 -> 4.267 Scan#: 577 -> 641



Measured region for 395.1179 m/z



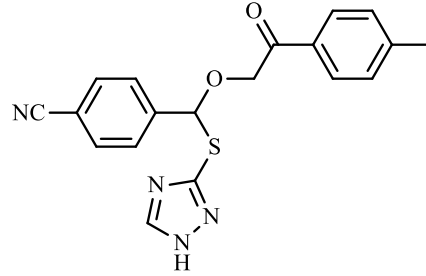
C20 H18 N4 O3 S [M+H]⁺ : Predicted region for 395.1172 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	79.79	C20 H18 N4 O3 S	[M+H] ⁺	395.1179	395.1172	0.7	1.77	81.36	14.0

Şekil 5.16

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-okso-2-(p-tolil)etoksi)etil)benzonitril (3d):



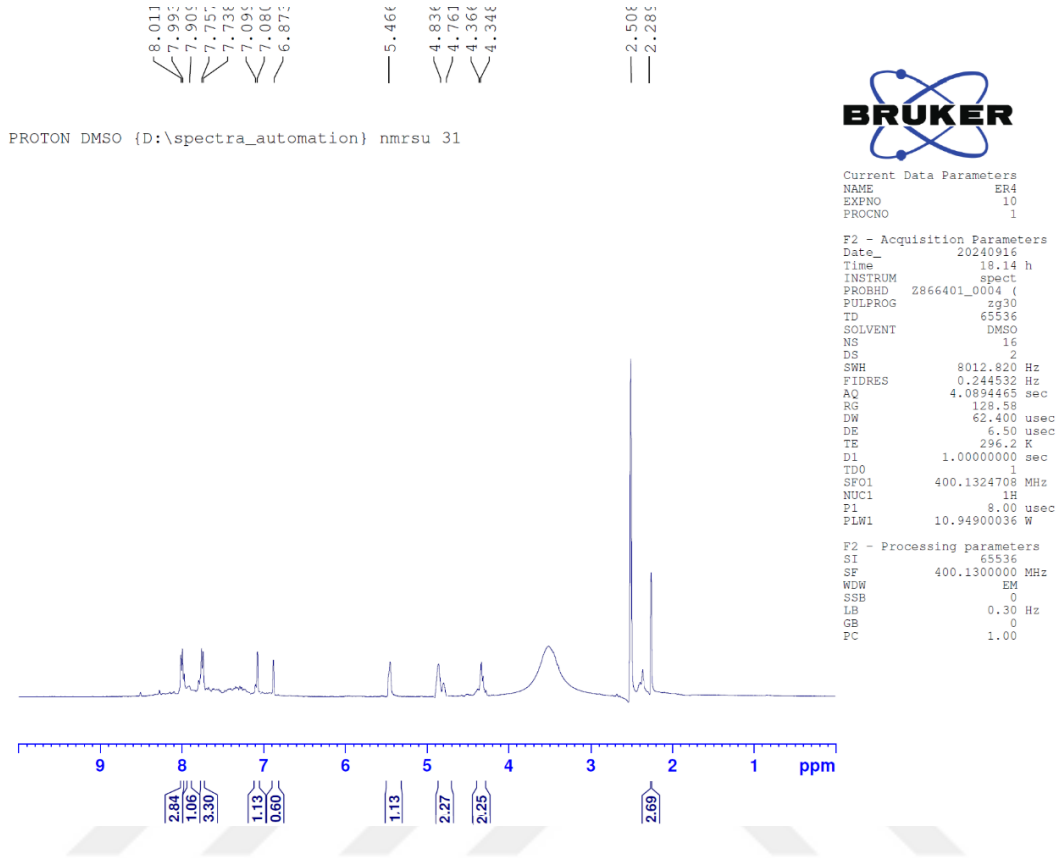
E.n. 121,8 °C, Verim: %67

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 2.29 (3H, s, CH₃), 4.35-4.37 (2H, m, -CH₂), 4.76-4.84 (2H, m, -CH₂), 5.47 (1H, s, -CH), 6.87 (1H, s, Aromatik CH), 7.08-7.09 (1H, m, Aromatik CH), 7.74 (3H, d, *J*=7.68 Hz, Aromatik CH), 7.91 (1H, br.s, Aromatik CH), 8.00 (3H, d, *J*=7.44 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 21.40 (CH₃), 44.79 (CH₂), 67.05 (CH₂), 70.84 (CH), 111.57, 119.67, 128.30, 129.37, 129.62, 130.08, 131.89, 133.30, 145.13, 147.31, 168.61, 190.99 (C=O).

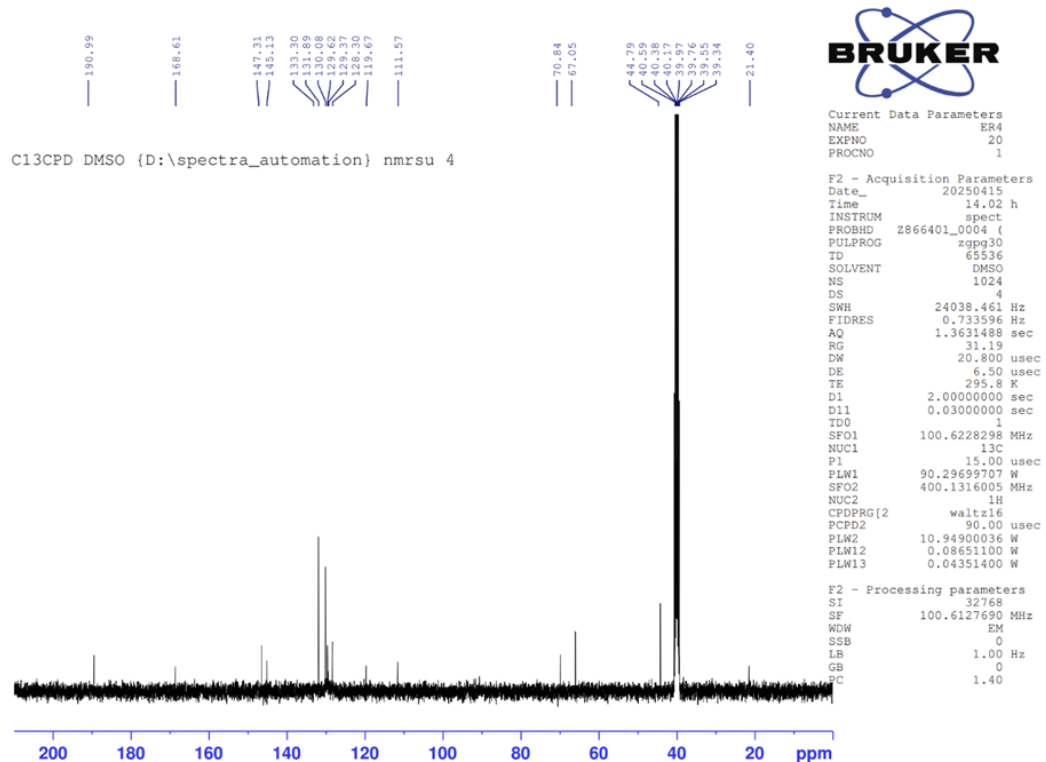
Şekil 5.17

3d bileşiğinin spektral hidrojen verileri



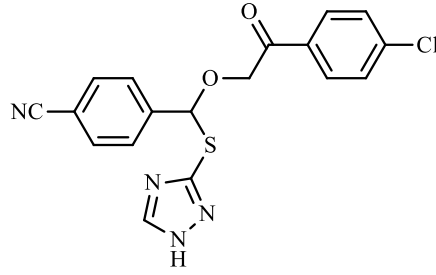
Şekil 5.18

3d bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.19

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-klorofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3e)



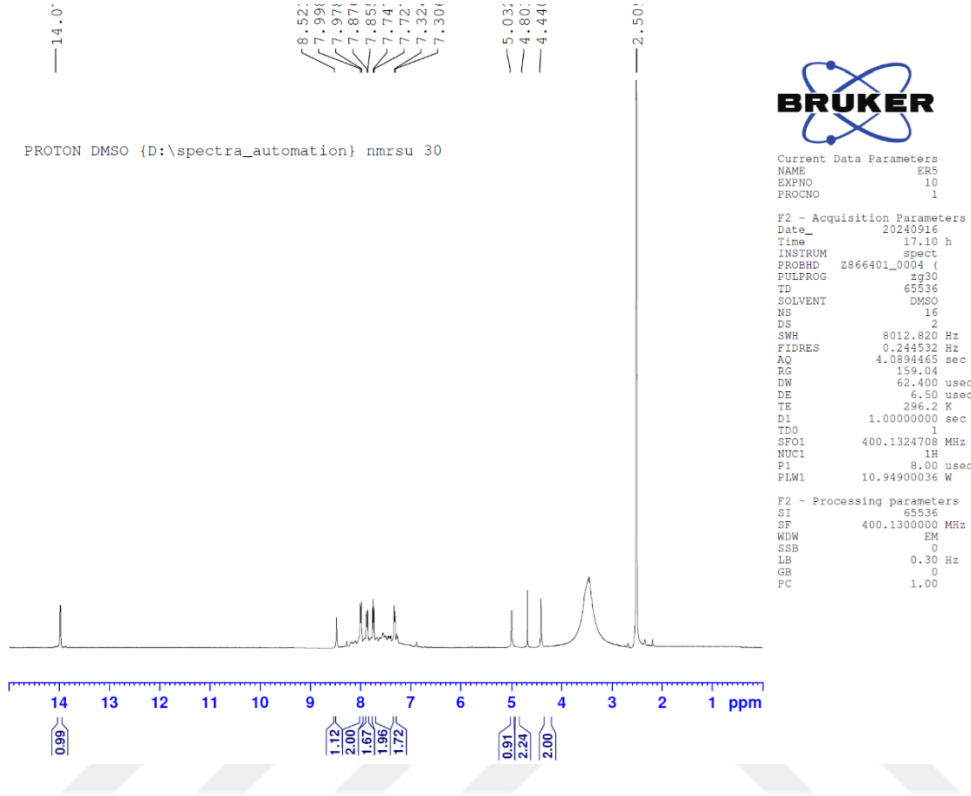
E.n. 144.1 °C, Verim: %44

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.44 (2H, s, -CH₂), 4.80 (2H, s, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 7.31 (2H, d, *J*=7.36 Hz, Aromatik CH), 7.73 (2H, d, *J*=7.76 Hz, Aromatik CH), 7.86 (2H, d, *J*=8.36 Hz, Aromatik CH), 7.98 (2H, d, *J*=7.96 Hz, Aromatik CH), 8.52 (1H, s, triazol CH), 14.07 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.98 (CH₂), 68.34 (CH₂), 71.21 (CH), 111.69, 119.51, 127.62, 129.07, 130.13, 131.39, 131.91, 133.07, 144.88, 147.28, 168.86, 192.47 (C=O).

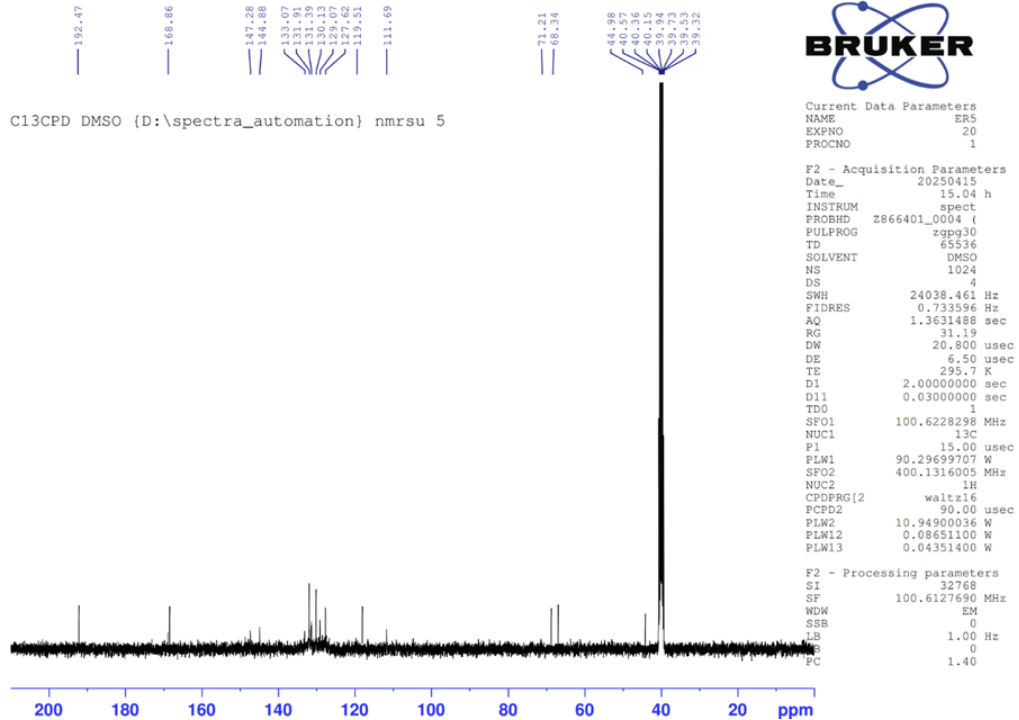
Şekil 5.20

3e bileşiğinin spektral hidrojen verileri



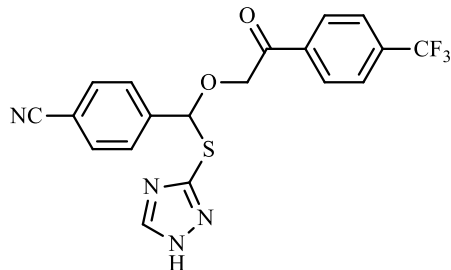
Şekil 5.21

3e bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.22

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)1(2okso2(4(triflorometil)fenil)etoksi)etil)benzonitril (3f):



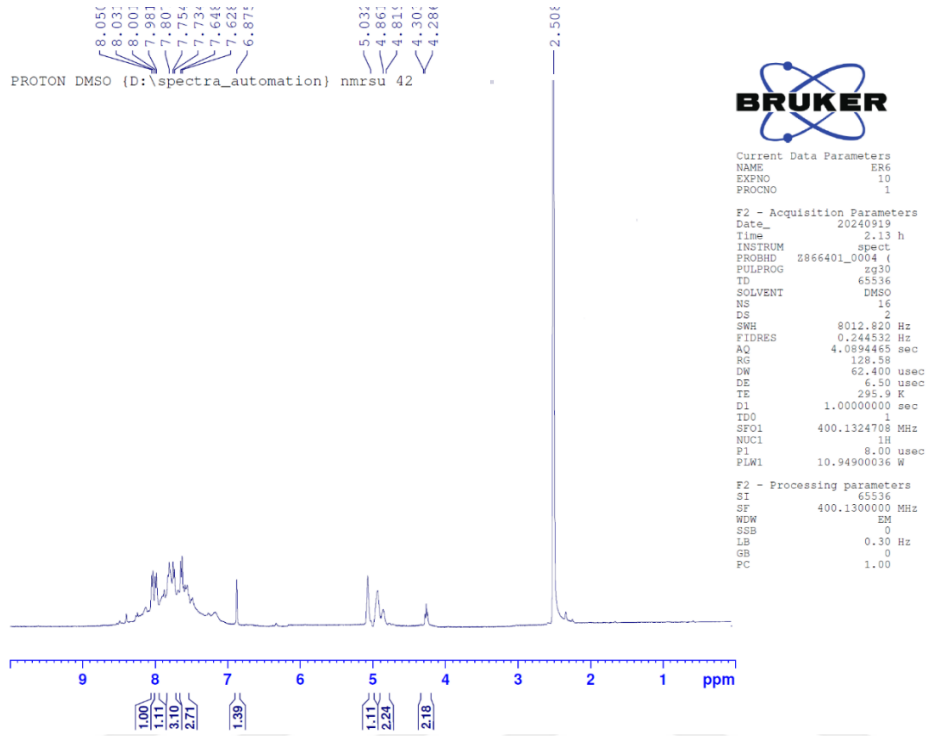
E.n. 105.4 °C, Verim: %52

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.29-4.30 (2H, m, -CH₂), 4.82-4.86 (2H, m, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 6.87 (1H, s, Aromatik CH), 7.63-7.65 (3H, m, Aromatik CH), 7.73-7.81 (3H, m, Aromatik CH), 7.99 (1H, d, *J*=7.88 Hz, Aromatik CH), 7.99 (1H, d, *J*=7.48 Hz, Aromatik CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.79 (CH₂), 67.47 (CH₂), 70.47 (CH), 119.04, 124.67, 125.37, 127.55, 128.50, 130.00, 130.06, 131.91, 139.67, 143.80, 146.84, 160.51, 191.73 (C=O).

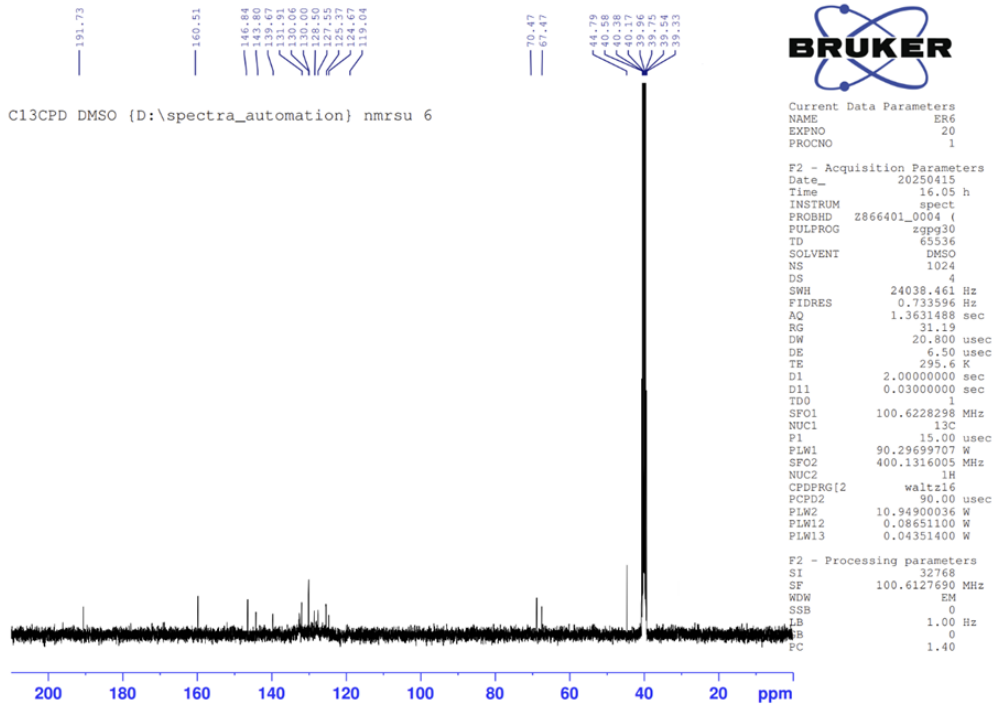
Şekil 5.23

3f bileşiğinin spektral hidrojen verileri



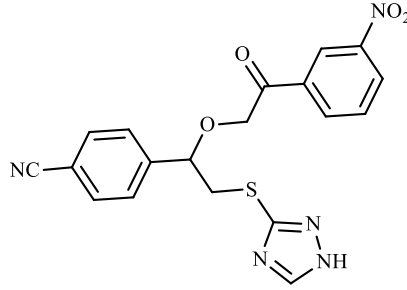
Şekil 5.24

3f bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.25

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3-nitrofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3g):



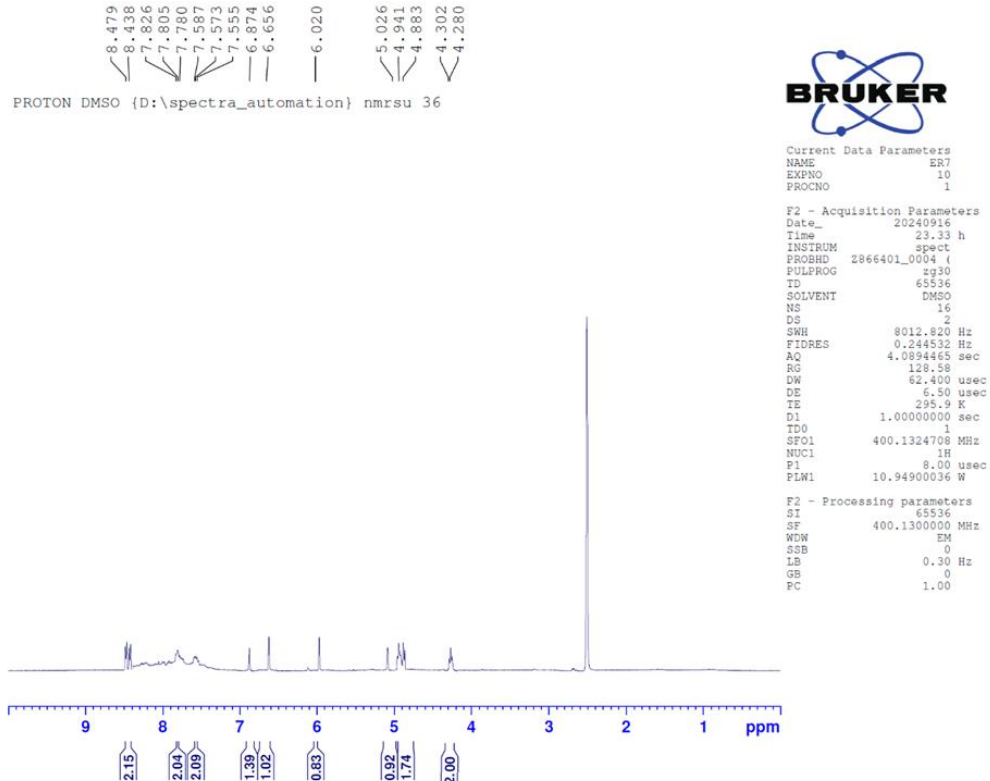
E.n. 112.4 °C, Verim: %83

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.30 (2H, m, -CH₂), 4.88-4.94 (2H, m, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 6.02 (1H, s, Aromatik CH), 6.66 (1H, s, Aromatik CH), 6.87 (1H, s, Aromatik CH), 7.55-7.59 (2H, m, Aromatik CH), 7.78-7.83 (2H, m, Aromatik CH), 8.44-8.48 (2H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 45.25 (CH₂), 67.48 (CH₂), 71.02 (CH), 110.27, 118.95, 125.36, 127.50, 127.55, 128.50, 130.09, 132.51, 135.78, 139.67, 146.01, 151.93, 164.85, 190.62 (C=O).

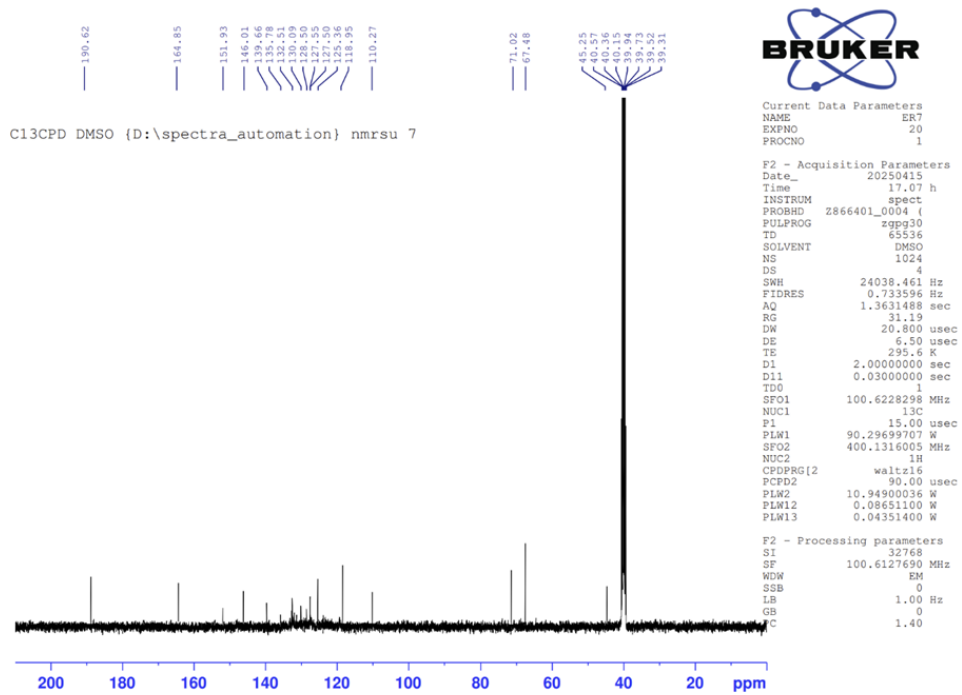
Şekil 5.26

3g bileşiğinin spektral hidrojen verileri



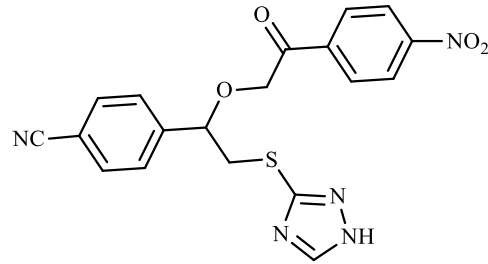
Şekil 5.27

3g bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.28

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-nitrofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3h):



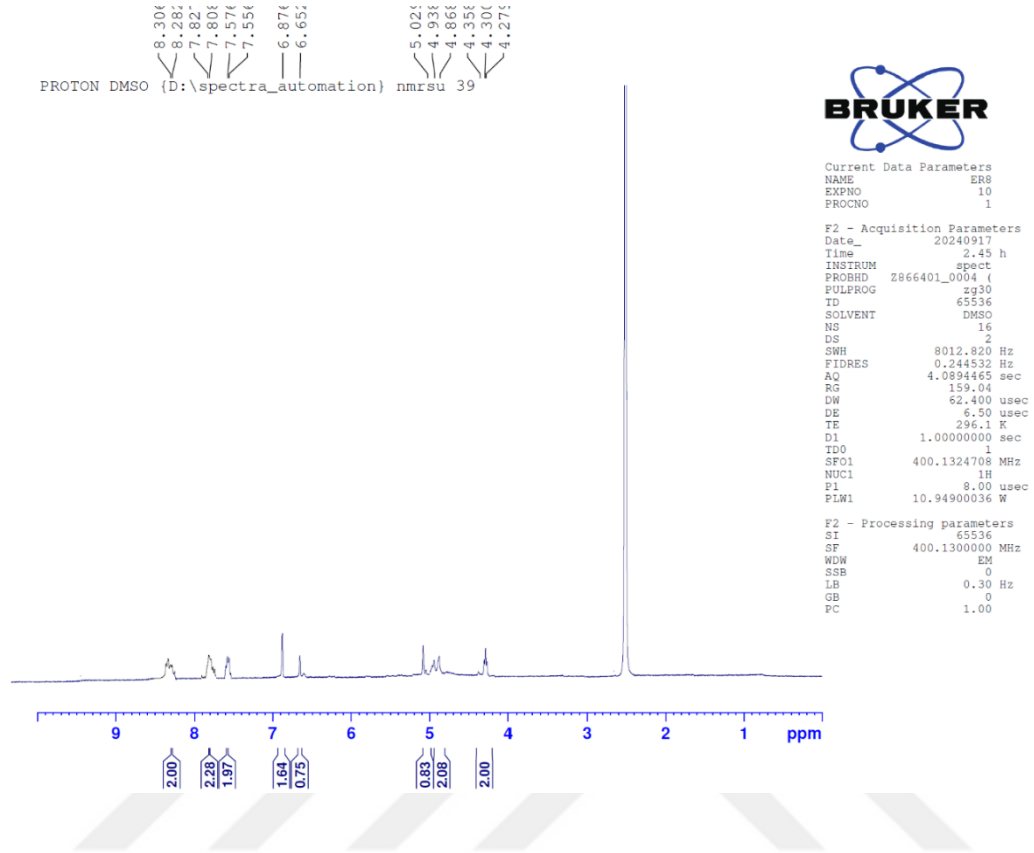
E.n. 104.8 °C, Verim: %67

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.36 (2H, m, -CH₂), 4.87-4.94 (2H, m, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 6.65 (1H, s, Aromatik CH), 6.88 (2H, s, Aromatik CH), 7.56-7.58 (2H, m, Aromatik CH), 7.81-7.83 (2H, m, Aromatik CH), 8.28-8.31 (2H, m, Aromatik CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.70 (CH₂), 67.97 (CH₂), 71.23 (CH), 110.39, 119.14, 123.99, 125.38, 127.50, 128.50, 132.52, 139.65, 145.55, 148.32, 160.79, 190.53 (C=O).

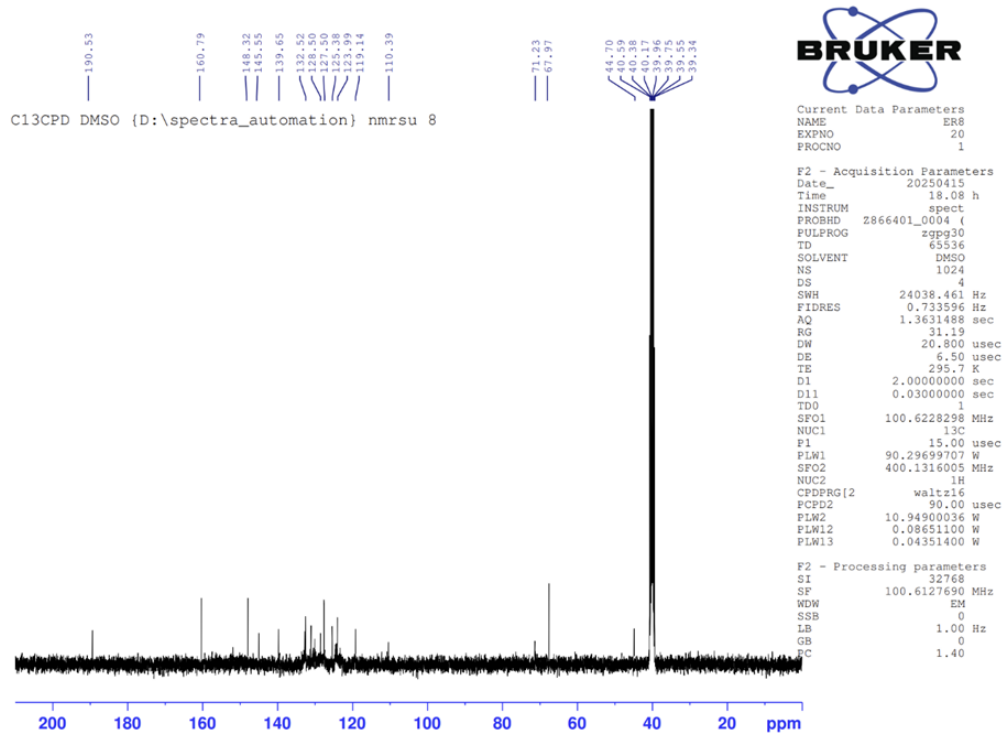
Şekil 5.29

3h bileşiğinin spektral hidrojen verileri



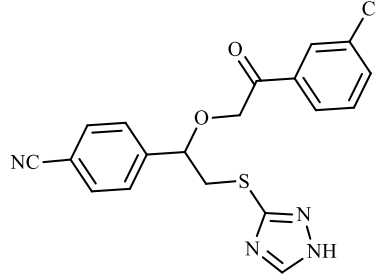
Şekil 5.30

3h bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.31

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3-klorofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3i):



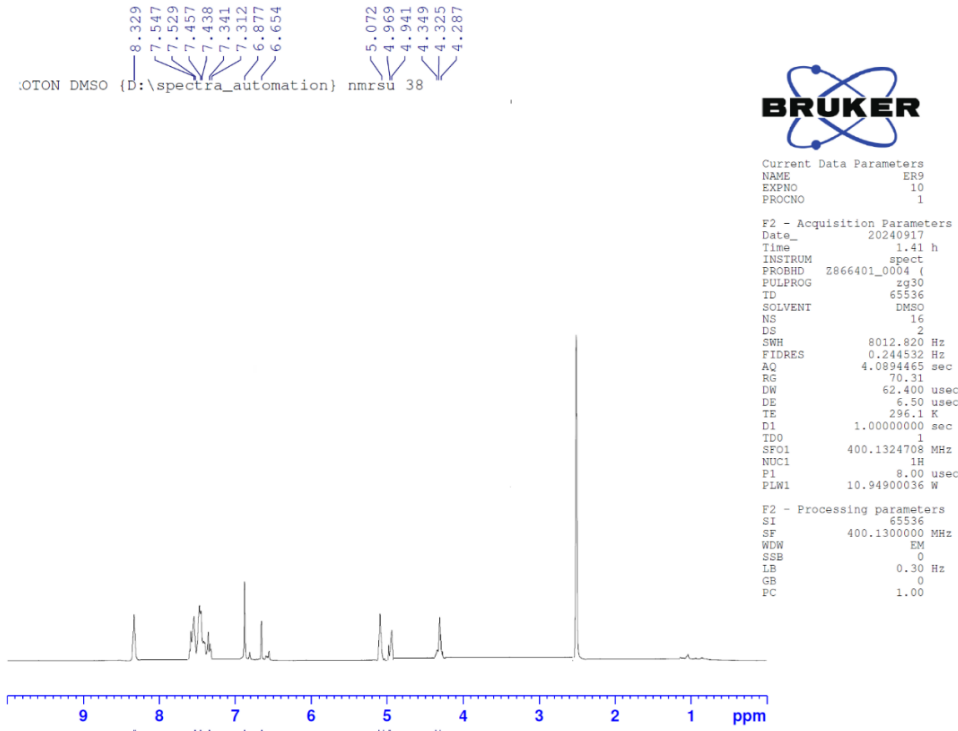
E.n. yarı katı, Verim: %45

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.29-4.35 (2H, m, -CH₂), 4.94-4.97 (2H, m, -CH₂), 5.07 (1H, s, -CH), 6.65 (1H, s, Aromatik CH), 6.88 (2H, s Aromatik CH), 7.31-7.34 (1H, m, Aromatik CH), 7.44 (2H, d, *J*=7.68 Hz, Aromatik CH), 7.53 (2H, d, *J*=7.20 Hz, Aromatik CH), 8.33 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 45.07 (CH₂), 67.48 (CH₂), 71.67 (CH), 119.60, 125.37, 126.99, 127.50, 128.50, 129.34, 131.45, 133.85, 134.38, 139.66, 145.55, 151.93, 161.34, 191.54 (C=O).

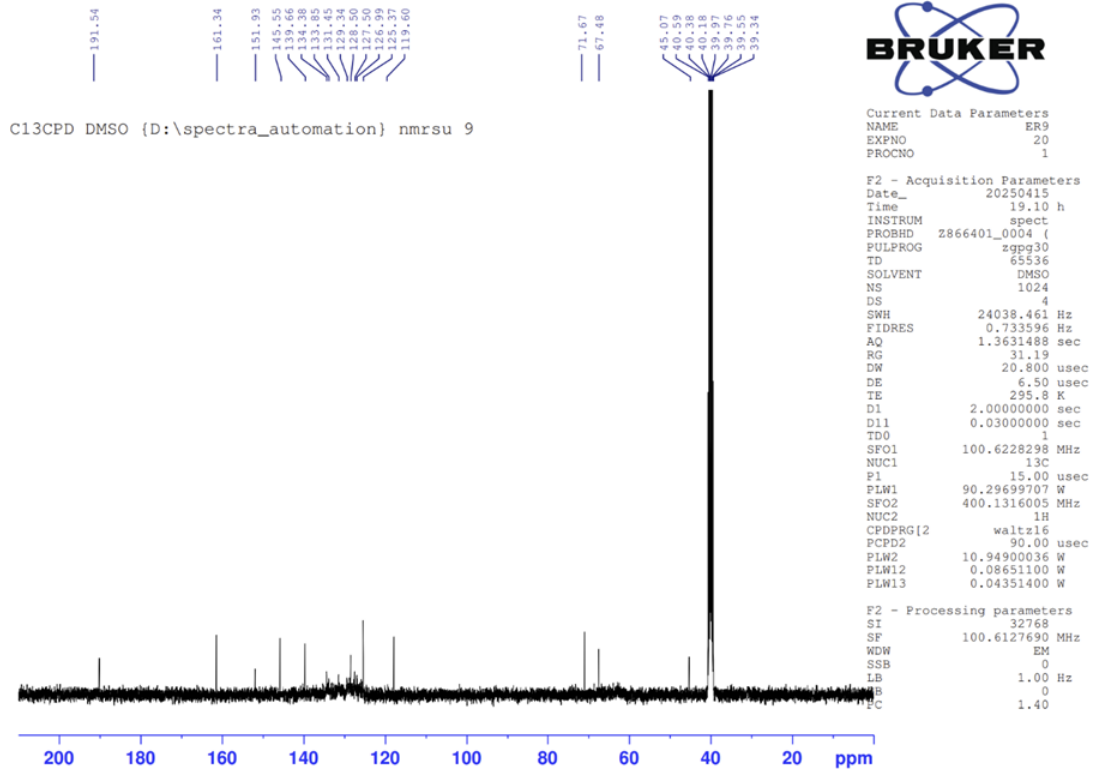
Şekil 5.32

3i bileşiğinin spektral hidrojen verileri



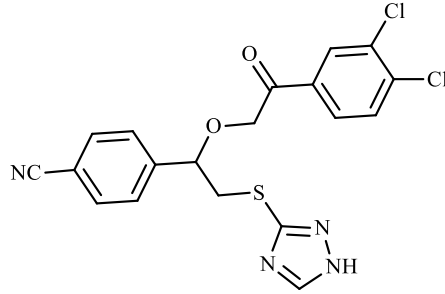
Şekil 5.33

3i bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.34

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(3,4-diklorofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3j):



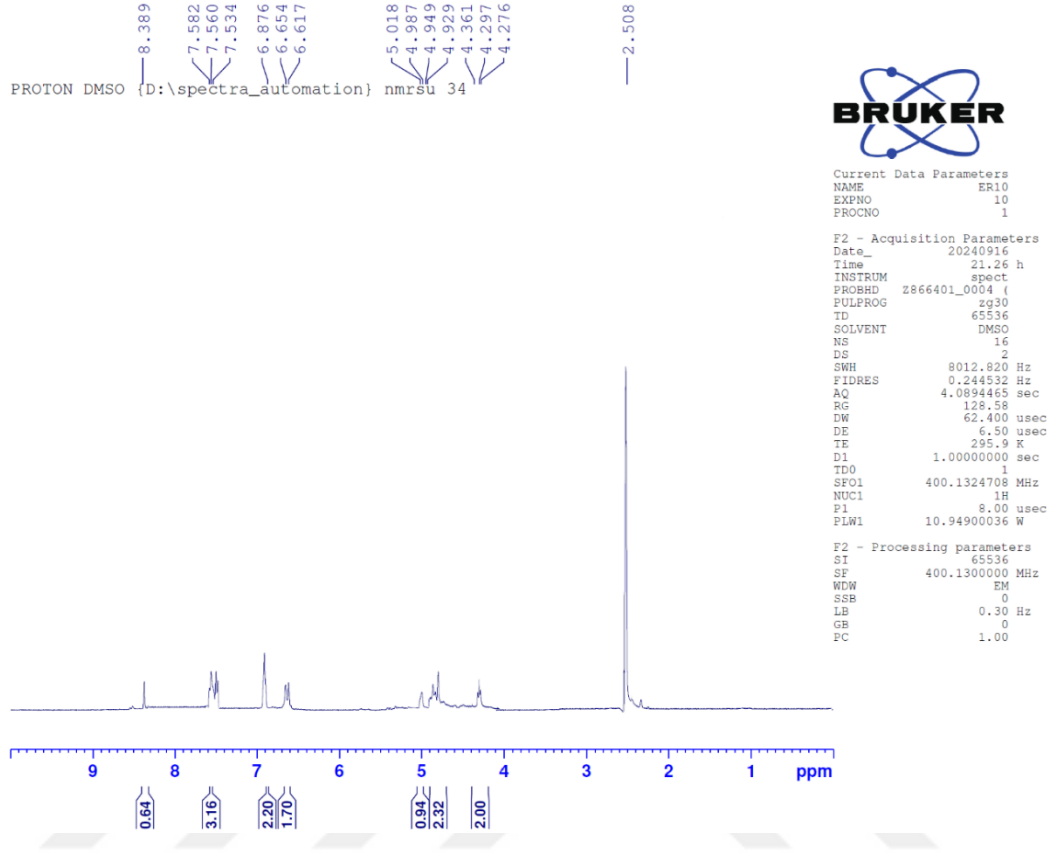
E.n. 130.8 °C, Verim: %69

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.36 (2H, m, -CH₂), 4.93-4.99 (2H, m, -CH₂), 5.02 (1H, s, -CH), 6.62-6.65 (2H, m, Aromatik CH), 6.88 (2H, s, Aromatik CH), 7.53-7.58 (3H, m, Aromatik CH), 8.39 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.33 (CH₂), 67.48 (CH₂), 71.30 (CH), 110.46, 119.41, 125.37, 127.50, 128.49, 131.39, 131.51, 132.51, 132.63, 139.64, 144.53, 151.93, 160.23, 191.45 (C=O).

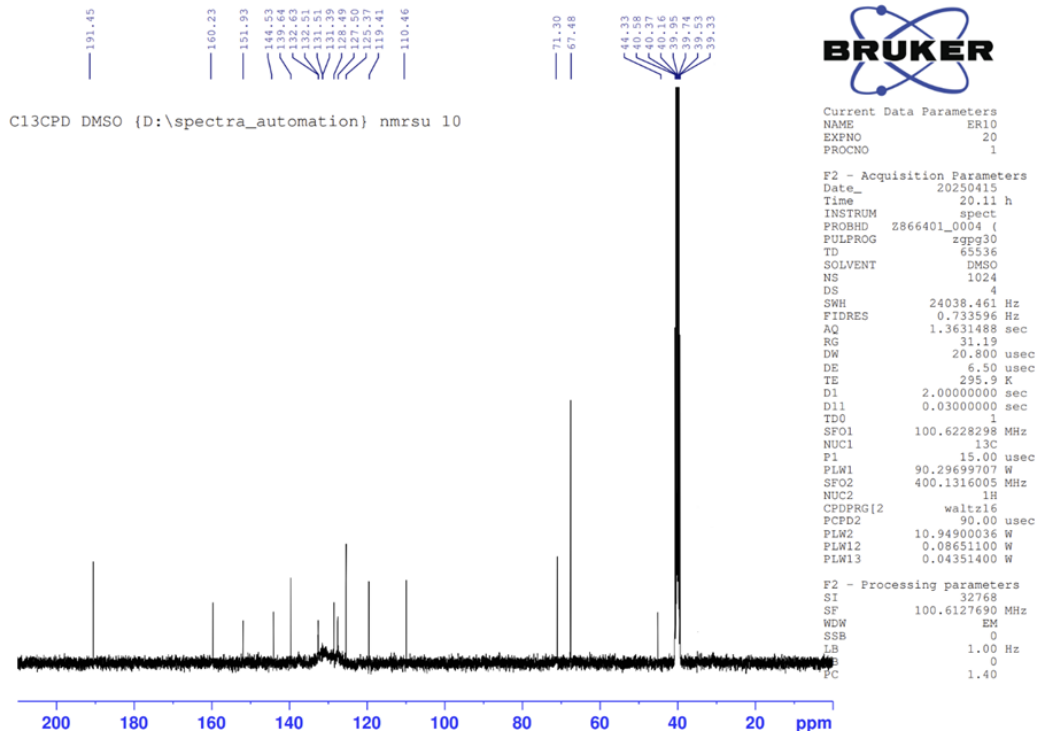
Şekil 5.35

3j bileşiğinin spektral hidrojen verileri



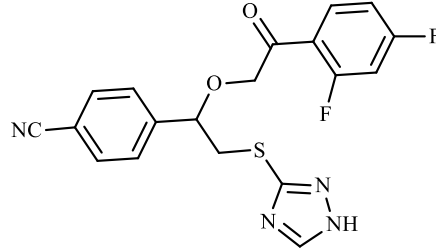
Şekil 5.36

3j bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.37

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(2,4-diflorofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3k):



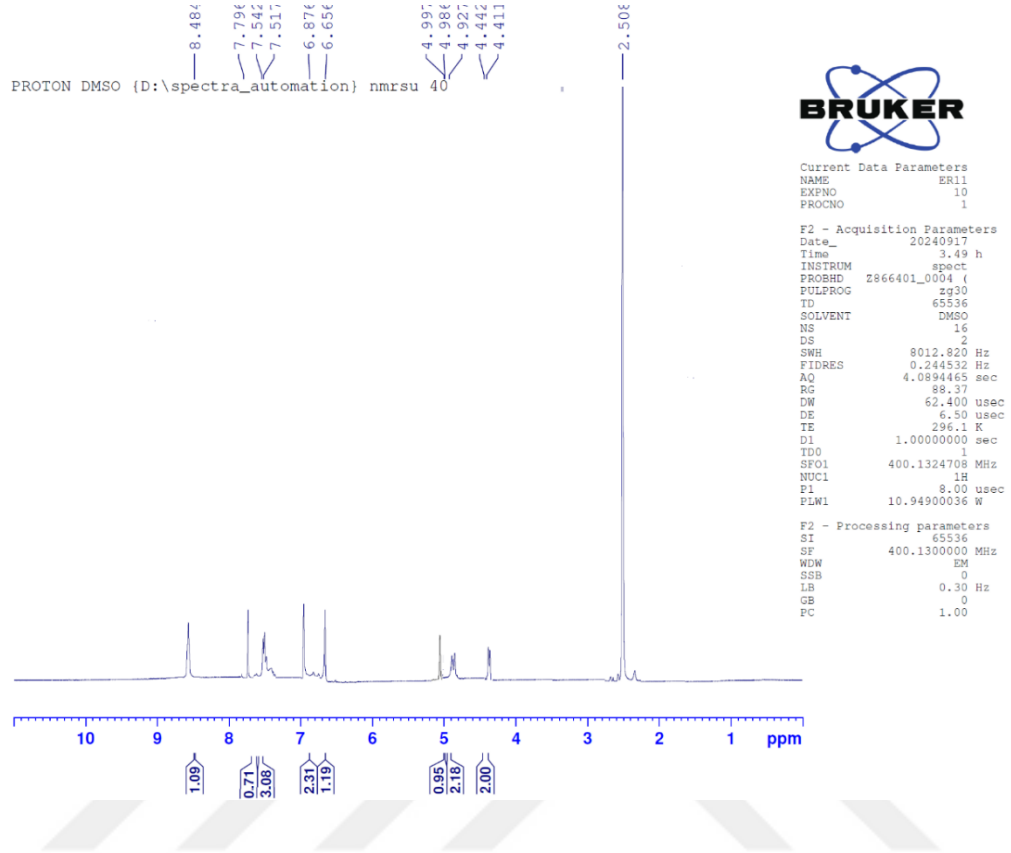
E.n. 101.7 °C, Verim: %65

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.41-4.44 (2H, m, -CH₂), 4.93 (2H, br.s., -CH₂), 5.00 (1H, s, -CH), 6.66 (1H, s, Aromatik CH), 6.88 (2H, s, Aromatik CH), 7.52-7.54 (3H, m, Aromatik CH), 7.80 (1H, m Aromatik CH), 8.48 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 45.07 (CH₂), 67.47 (CH₂), 70.84 (CH), 105.93, 119.48, 125.37, 127.51, 128.50, 132.50, 133.22, 139.66, 146.66, 151.94, 159.68, 161.34, 164.39, 191.36 (C=O).

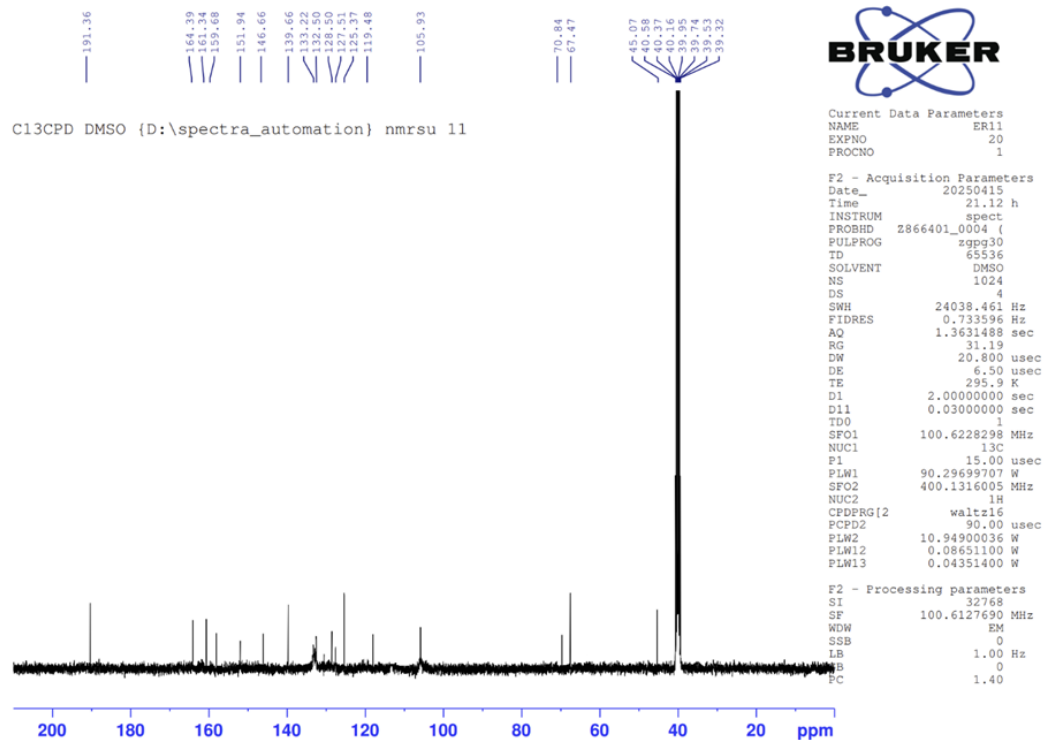
Şekil 5.38

3k bileşiğinin spektral hidrojen verileri



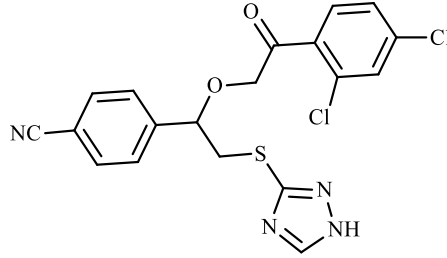
Şekil 5.39

3k bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.40

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(2,4-diklorofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril (3l):



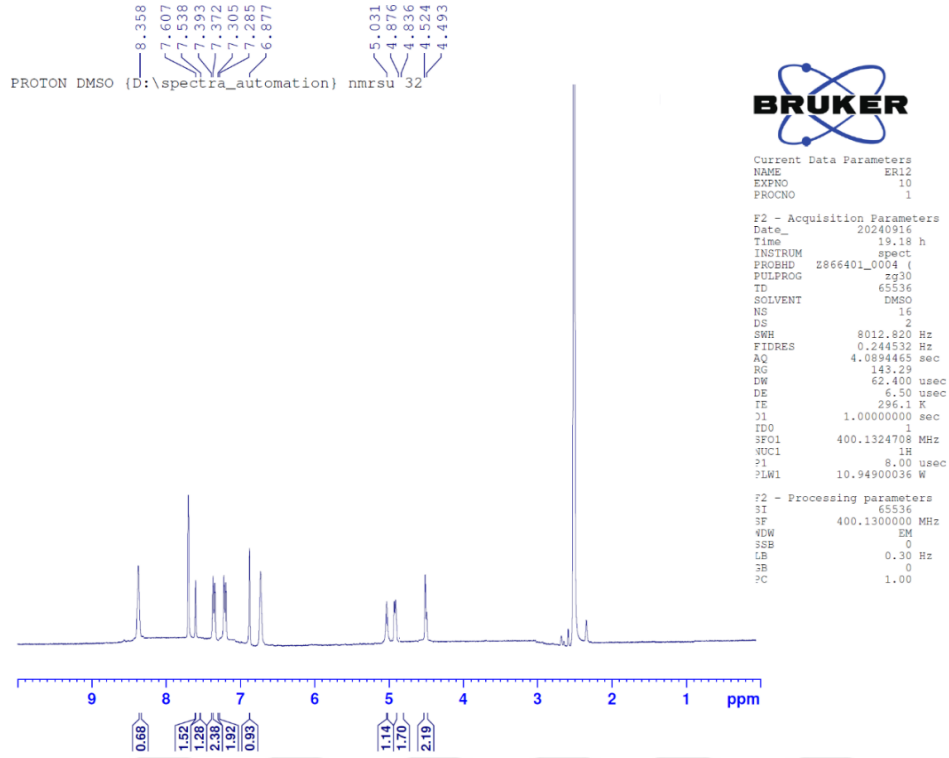
E.n. 127.6 °C, Verim: %62

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.49-4.52 (2H, m, -CH₂), 4.84-4.88 (2H, m, -CH₂), 5.03 (1H, s, -CH), 6.88 (1H, s, Aromatik CH), 7.29 (2H, d, *J*=8.08 Hz, Aromatik CH), 7.38 (2H, d, *J*=8.36 Hz, Aromatik CH), 7.54 (1H, s, Aromatik CH), 7.61 (1H, s, Aromatik CH), 8.36 (1H, s, triazol CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 45.44 (CH₂), 67.48 (CH₂), 71.30 (CH), 111.70, 119.53, 125.36, 127.42, 128.49, 130.59, 131.92, 132.37, 139.68, 144.58, 146.80, 151.94, 163.90, 191.40 (C=O).

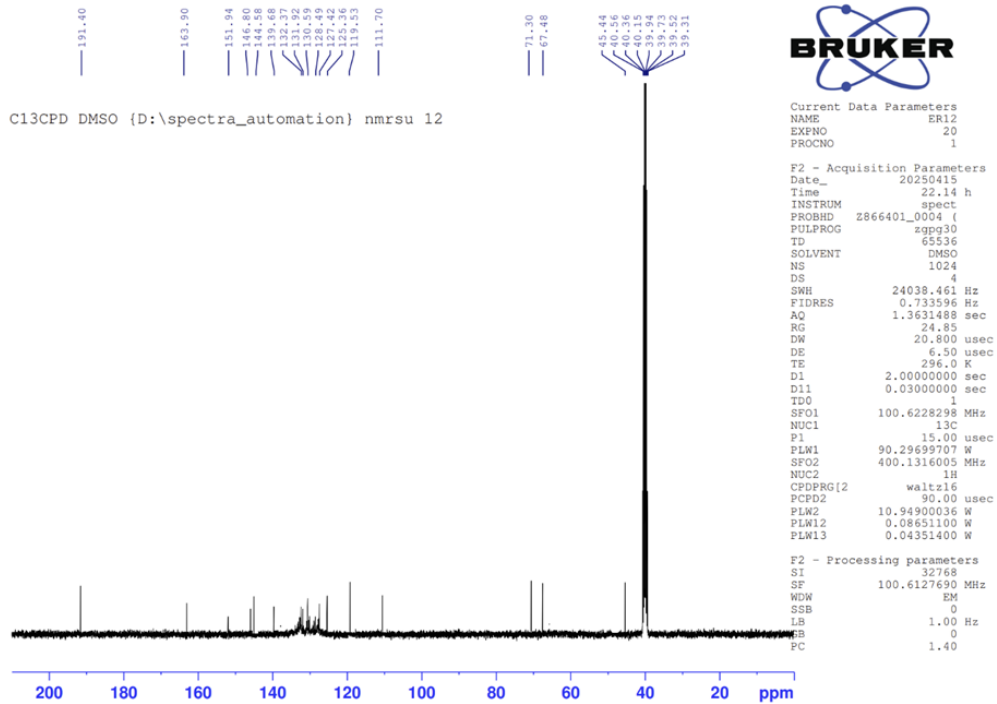
Şekil 5.41

3l bileşiğinin spektral hidrojen verileri



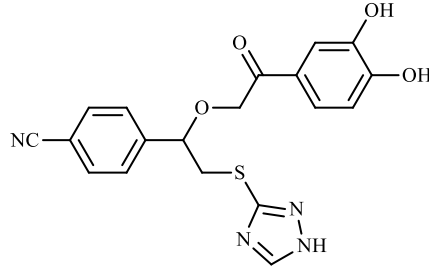
Şekil 5.42

3l bileşiğinin spektral karbon verileri



Şekil 5.43

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2(3,4dihidroksifenil)2oksoetoksi)etil)benzonitril (3m):



E.n. 120.1 °C, Verim: %51

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.31 (2H, m, -CH₂), 4.92 (2H, br.s., -CH₂), 5.01 (1H, s, -CH), 6.88 (1H, s, Aromatik CH), 7.37-7.40 (2H, m, Aromatik CH), 7.69 (2H, d, *J*=7.68 Hz, Aromatik CH), 7.80-7.82 (2H, m, Aromatik CH), 8.49 (1H, s, triazole CH), 9.51 (1H, s, OH), 10.10 (1H, s, OH), 14.05 (1H, s, NH).

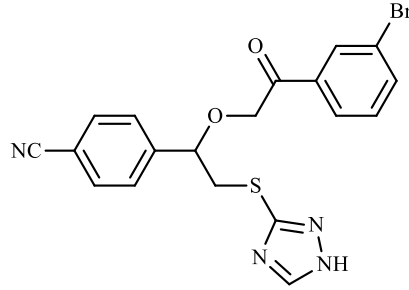
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 47.38 (CH₂), 67.48 (CH₂), 71.20 (CH), 110.39, 115.70, 115.83, 119.39, 125.38, 127.31, 127.52, 127.55, 132.52, 139.66, 146.04, 152.22, 159.40, 190.90 (C=O).

3m bileşiğinin spektral hidrojen verileri



Şekil 5.46

4-(2-((1H-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2(3-bromo)2oksoetoksi)etil)benzonitril (3n):



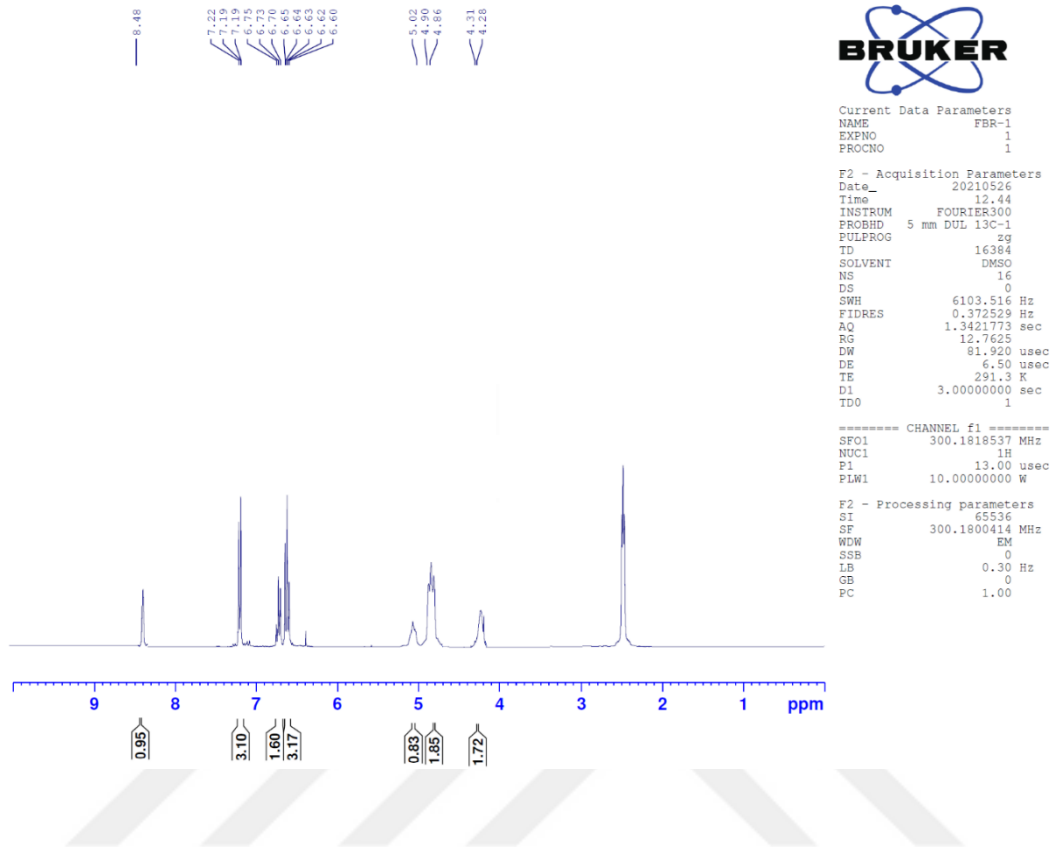
E.n. 125.1 °C, Verim: %78

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 4.28-4.31 (2H, m, -CH₂), 4.86-4.90 (2H, m, -CH₂), 5.02 (1H, s, -CH), 6.60-6.65 (3H, m, Aromatik CH), 6.70-6.75 (2H, m, Aromatik CH), 7.19-7.22 (3H, m, Aromatik CH), 8.43 (1H, s, triazole CH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ= 44.79 (CH₂), 67.49 (CH₂), 71.03 (CH), 110.52, 119.32, 122.82, 125.38, 127.51, 128.50, 131.63, 132.63, 137.20, 139.63, 146.46, 149.56, 161.36, 191.53 (C=O).

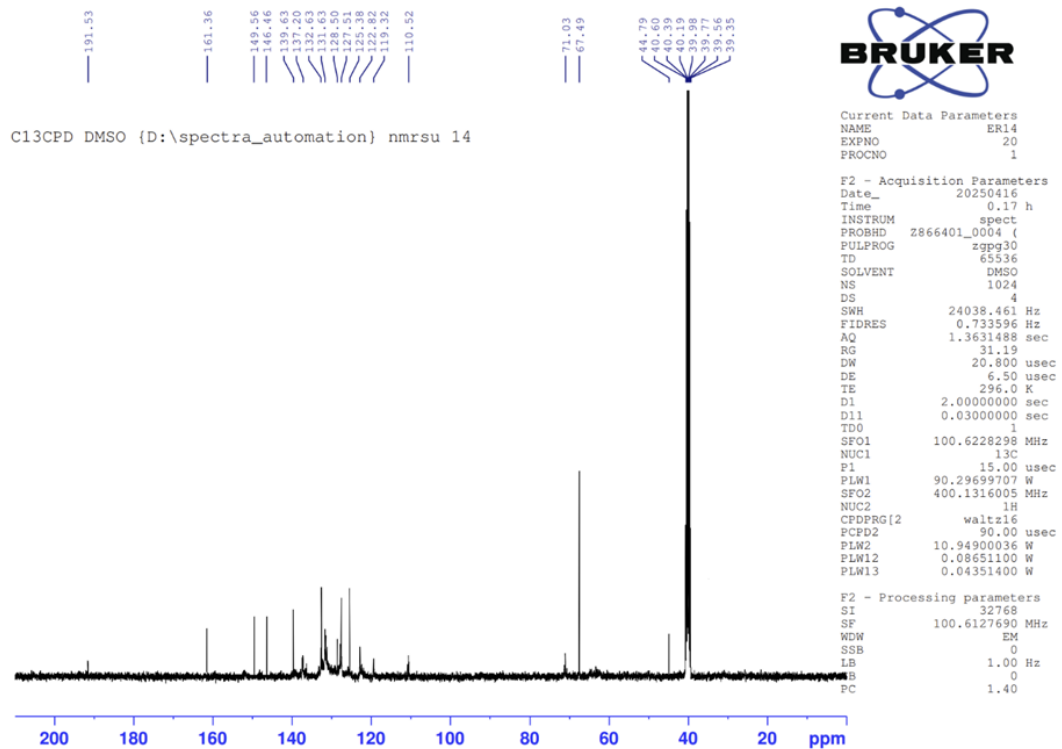
Şekil 5.47

3n bileşiğinin spektral hidrojen verileri



Şekil 5.48

3n bileşiğinin spektral karbon verileri



5.2 Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bu çalışmada yeni triazol türevleri **3a-3n** sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi üç aşamada gerçekleşmiştir. İlk aşamada 4-(2-bromoasetil) benzonitril bileşiği aseton içerisinde çözündürülmüş ve üzerine K_2CO_3 ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı buz banyosuna alınmıştır. Reaksiyon karışımının üzerine 1*H*-1,2,4 triazole-3-tiyol bileşiğinin asetondaki çözeltisi damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon bitiminde aseton uçurularak kalan çökelek su ile yıkanarak süzümüştür. İkinci aşamada, bileşik 1 metanol içerisinde çözündürülmüş ve reaksiyon buz banyosuna yerleştirilmiştir. Damlatma hunisine alınan $NaBH_4$ 'ün metanoldeki çözeltisi damla damla reaksiyon karışımına ilave edilmiştir. Damlatma işlemi sona erdikten sonra reaksiyon oda ısısında karıştırılmaya devam ettirilmiştir. Reaksiyon bitiminde metanol uçurulmuş ve kalan kalıntı su ile yıkanarak süzümüştür. elde edilmiş olan bu benzonitril bileşiği $NaBH_4$ ile indirgenerek 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril (2) bileşiği elde edildi. Son aşamada ikinci aşamada elde edilmiş olan bileşik 2 ile 2-bromoasetofenon türevi bileşikler reaksiyona sokularak triazol türevi bileşikler elde edilmiştir (3a-3n).

5.3 Sentez Bileşiklerinin Spektroskopik Verilerinin Yorumlanması

Bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan triazole ait protonlar 8.50 ppm civarında singlet olarak gözlenmiştir. Bileşiklere ait alifatik protonlar 4.28-5.47 ppm aralığında tespit edilmiştir. 3c bileşiğine ait metoksi protonları 3.88 ppm'de singlet olarak gözlemlenirken 3d bileşiğine ait metil protonları 2.29 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. 3m bileşiğinde bulunan -OH grupları 9.51 ve 10.10 ppm'de singlet olarak tespit edilmiştir. Triazol yapısında bulunan -NH protonları bazı bileşiklerde tespit edilmiş olup 14 ppm civarında singlet olarak gözlenmiştir. Bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan karbonil fonksiyonel grubuna ait karbonlar 190 ppm civarında pik vermiştir ve bütün hedef bileşiklerde ortak olarak bulunan alkil grupları 42.10-71.67 ppm aralığında pik vermiştir. 3c kodlu bileşikte bulunan metoksi karbonu 56.10 ppm'de gözlenirken 3d bileşiğinde bulunan metil karbonu 21.40 ppm'de tespit edilmiştir.

5.4 Antikanser Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

5.4.1 MTT Yöntemi ile Bileşiklerin Sitotoksik Etki Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin MCF-7 üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirildiğinde 3m ve 3n kodlu bileşiklerin serinin diğer bileşiklerine kıyasla umut verici etkiye sahip oldukları

tespit edilmiştir. Hem **3m** bileşiğinin (52,29 μ M) hem de **3n** bileşiğin (43,50 μ M) IC_{50} değerleri cisplatinden (21,42 μ M) daha yüksek olarak bulunmuştur.

Bileşiklerin sentezinde çeşitli 2-bromoasetofenon türevli bileşikler kullanılmıştır. Özellikle ana bileşiğin yapısındaki karbonil grubuna bağlı olan fenil halkasının 3. ve 4. konumunda -OH grubunu içeren **3m** kodlu bileşik serideki en yüksek etkinliğe sahip olan bileşik olarak bulunmuştur. Bileşiklerin selektivite indekslerini hesaplamak amacıyla L929 sağlıklı fibroblast hücre hattı seçilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin sağlıklı hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerine bakıldığında sonuçların umut verici olduğu görülmektedir. Referans ilaç **sisplatin** (87,42 μ M) ile karşılaştırıldığında en etkili bileşiklerin **3m** (>100 μ M) ve **3n** (>100 μ M) bileşikler olduğu görülmektedir. Hem MCF-7 hem de referans amaçlı seçilen L929 hücre hatları üzerinde etkili olan **3m** ve **3n** bileşikler *in vitro* aromataz aktivitesi için seçilmiştir. **3m** ve **3n** bileşiklerinin MCF-7 hücre dizisi için selektivite indekslerine bakıldığında sırasıyla 2,490 ve 2,566 olarak bulunmuştur. Sisplatinin selektivite indeksi ise 4,081 olarak hesaplanmıştır. Bu verilere göre **3n** bileşiği **3m** bileşiğine göre daha selektif olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre selektivite indeksi en yüksek olan **3m** ve **3n** bileşikler aromataz deneyi için seçilmiştir. Ayrıca MCF-7 hücre hattı üzerindeki etkinliklere bakılarak sisplatinden daha iyi etki gösteren **3g** ve **3i** bileşikler de aromataz deneyine dahil edilmiştir.

Tablo 5.1

Bileşiklerin MCF-7 ve L929 hücre dizilerine ait IC_{50} değerleri (μ M)

Bileşik	MCF-7	L929	SI
3a	23,02	24,55	1,066
3b	20,56	28,47	1,385
3c	39,10	50,35	1,288
3d	20,28	20,82	1,027
3e	27,14	34,32	1,265
3f	27,27	23,53	0,862
3g	19,96	17,47	0,875
3h	21,24	16,93	0,797
3i	15,75	14,55	0,924
3j	91,45	57,94	0,633
3k	22,96	22,38	0,975
3l	51,51	47,31	0,918
3m	52,29	130,2	2,490
3n	43,49	111,6	2,566
cis	21,42	87,42	4,081

5.5. Aromataz İnhibisyon Deneyi

Sentezlenen bileşiklerin antikanser aktivite sonuçları göz önüne alındığında 3g,3i,3m,3n bileşikleri aromataz inhibisyon deneyi için seçilmiştir. Aromataz inhibisyon deneyi için fluorometrik kit (abcam-ab284522 CYP19A inhibitör tarama kiti) kullanılmıştır. Referans ilaç olarak da letrozol tercih edilmiştir. Bileşiklere ve letrozole ait IC₅₀ değerleri tablo 5.2’de verilmiştir. Referans ilaç letrozol’ün IC₅₀ değeri 3,67 µM olarak bulunmuştur. Bileşikler arasında en iyi inhibisyonu 7,69 µM IC₅₀ değeriyle 3n bileşiği sergilemiştir. Bunu 3g bileşiği 8,59 µM IC₅₀ değeriyle takip etmiştir. 3m ve 3i bileşikler sırasıyla 11,41 µM ve 11,98 µM IC₅₀ değerleriyle birbirine yakın aktivite göstermişlerdir. Bu bileşikler arasında 3n bileşiği umut verici aktivite sergilemiştir.

Tablo 5.2

3g, 3i, 3m, 3n bileşikler ve letrozol aromataz enzimine karşı IC₅₀ (µM) Değerleri

Bileşik	IC ₅₀ (µM)
3g	8,59 ± 0,308
3i	11,98 ± 0,460
3m	11,41 ± 0,422
3n	7,69 ± 0,294
letrozol	3,67 ± 0,125

5.6 Moleküler Docking Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Moleküler docking çalışmaları, küçük moleküllerin hedef proteinlerin aktif bölgesiyle nasıl etkileşime geçtiğini atom düzeyinde inceleyerek yapı temelli ilaç tasarımı yaygın şekilde kullanılmaktadır (Çetiner, G. Vd.,2023). Bu çalışmada, insan aromataz enzimi (PDB ID: 3EQM) hedeflenmiş ve referans inhibitör letrozol ile birlikte tasarlanan 3g, 3m, 3i ve 3n bileşiklerinin Glide XP yöntemi ile bağlanma analizleri gerçekleştirilmiştir.

Docking protokolünün doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, kristal yapıdaki ASD ligandının yeniden yerleştirilmesi yapılmış ve deneysel konformasyon ile hesaplanan bağlanma pozisyonu arasındaki RMSD değeri 0.077 Å olarak hesaplanmıştır. Bu düşük sapma değeri, yapılan docking işleminin yüksek doğrulukla gerçekleştiğini göstermektedir (Acar Çevik, U. Vd.,2023).

Çalışmada bağlanma doğruluğunu artırmak için, aromatazın aktif bölgesindeki Met374 kalıntısı ile ligand arasında hidrojen bağı oluşmasını sağlayan bir geometri kısıtlaması

(hydrogen bond constraint) uygulanmıştır. Böylece bileşiklerin biyolojik olarak anlamlı konumlara yerleşmeleri sağlanmıştır.

Ayrıca, tüm bileşiklerin R ve S izomerleri ayrı ayrı değerlendirilmiş; S izomerlerinin aromatazin aktif bölgesine daha uygun şekilde yerleştiği ve inhibitör etki açısından daha avantajlı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, aşağıdaki tüm etkileşim analizleri S izomerlerine dayalı olarak verilmiştir (Saleh, O. A. vd.,2023).

Letrozol, aktif bölgede Arg115 ve Met374 ile hidrojen bağları kurmakta, HEM ve Trp224 ile π - π yığılma etkileşimleri göstermektedir. Ayrıca Asp309 ile elektrostatik çekim, Thr310 ve Ser478 ile polar etkileşimler ve çeşitli hidrofobik kalıntılarla temaslar (Phe221, Val370, Ile133, Ala306, Val313, Leu477) tespit edilmiştir.

3g, Arg192 ve Met374 ile hidrojen bağı kurmakta HEM ile hem π - π yığılma hem de T-şekilli etkileşim göstermektedir. Ek olarak Asp309 ile elektrostatik çekim, Phe221, His480, Trp224, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil türü hidrofobik temaslar gerçekleşmiştir (Şekil 5.49 1A).

3m, Thr310, Met374 ve Asp309 ile hidrojen bağları kurmakta; HEM, Phe221 ve His480 ile π - π yığılma ve T-şekilli etkileşimler göstermektedir. Ayrıca Trp224, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil tipi hidrofobik bağlanmalar oluşmuştur (Şekil 5.49 1B).

3i, Met374 ile hidrojen bağı oluşturmakta; Thr310, Val373 ve Ser478 ile karbon-hidrojen türü zayıf bağlar yapmaktadır. Ayrıca HEM, Phe221, Trp224 ve His480 ile π - π yığılma ve T-şekilli etkileşimler, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil temaslar gözlemlenmiştir (Şekil 5.49 1C).

3n, Met374, Ala306, Thr310, Val373 ve Ser478 ile hidrojen ve karbon-hidrojen bağları kurmakta; HEM ile T-şekilli π - π etkileşim ve Trp224 ile π -sülfür etkileşimi göstermektedir. Bunun yanında Phe221, His480, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile yoğun π -alkil etkileşimleri gerçekleştirmiştir (Şekil 5.49 1D).

Moleküler docking çalışmaları, küçük moleküllerin hedef proteinlerin aktif bölgesiyle nasıl etkileşime geçtiğini atom düzeyinde inceleyerek yapı temelli ilaç tasarımı yaygın şekilde kullanılmaktadır (Çetiner, G. Vd.,2023). Bu çalışmada, insan aromataz enzimi (PDB ID: 3EQM) hedeflenmiş ve referans inhibitör letrozol ile birlikte tasarlanan 3g, 3m, 3i ve 3n bileşiklerinin Glide XP yöntemi ile bağlanma analizleri gerçekleştirilmiştir.

Docking protokolünün doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, kristal yapıdaki ASD ligandının yeniden yerleştirilmesi yapılmış ve deneysel konformasyon ile hesaplanan bağlanma pozisyonu arasındaki RMSD değeri 0.077 Å olarak hesaplanmıştır. Bu düşük sapma değeri, yapılan docking işleminin yüksek doğrulukla gerçekleştiğini göstermektedir (Acar Çevik, U. Vd.,2023).

Çalışmada bağlanma doğruluğunu artırmak için, aromatazin aktif bölgesindeki Met374 kalıntısı ile ligand arasında hidrojen bağı oluşmasını sağlayan bir geometri kısıtlaması (hydrogen bond constraint) uygulanmıştır. Böylece bileşiklerin biyolojik olarak anlamlı konumlara yerleşmeleri sağlanmıştır.

Ayrıca, tüm bileşiklerin R ve S izomerleri ayrı ayrı değerlendirilmiş; S izomerlerinin aromatazin aktif bölgesine daha uygun şekilde yerleştiği ve inhibitör etki açısından daha avantajlı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, aşağıdaki tüm etkileşim analizleri S izomerlerine dayalı olarak verilmiştir (Saleh, O. A. vd.,2023).

Letrozol, aktif bölgede Arg115 ve Met374 ile hidrojen bağları kurmakta, HEM ve Trp224 ile π - π yığılma etkileşimleri göstermektedir. Ayrıca Asp309 ile elektrostatik çekim, Thr310 ve Ser478 ile polar etkileşimler ve çeşitli hidrofobik kalıntılarla temaslar (Phe221, Val370, Ile133, Ala306, Val313, Leu477) tespit edilmiştir.

3g, Arg192 ve Met374 ile hidrojen bağı kurmakta HEM ile hem π - π yığılma hem de T-şekilli etkileşim göstermektedir. Ek olarak Asp309 ile elektrostatik çekim, Phe221, His480, Trp224, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil türü hidrofobik temaslar gerçekleşmiştir (Şekil 5.49 1A).

3m, Thr310, Met374 ve Asp309 ile hidrojen bağları kurmakta; HEM, Phe221 ve His480 ile π - π yığılma ve T-şekilli etkileşimler göstermektedir. Ayrıca Trp224, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil tipi hidrofobik bağlanmalar oluşmuştur (Şekil 5.49 1B).

3i, Met374 ile hidrojen bağı oluşturmakta; Thr310, Val373 ve Ser478 ile karbon-hidrojen türü zayıf bağlar yapmaktadır. Ayrıca HEM, Phe221, Trp224 ve His480 ile π - π yığılma ve T-şekilli etkileşimler, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile π -alkil temaslar gözlemlenmiştir (Şekil 5.49 1C).

3n, Met374, Ala306, Thr310, Val373 ve Ser478 ile hidrojen ve karbon-hidrojen bağları kurmakta; HEM ile T-şekilli π - π etkileşim ve Trp224 ile π -sülfür etkileşimi

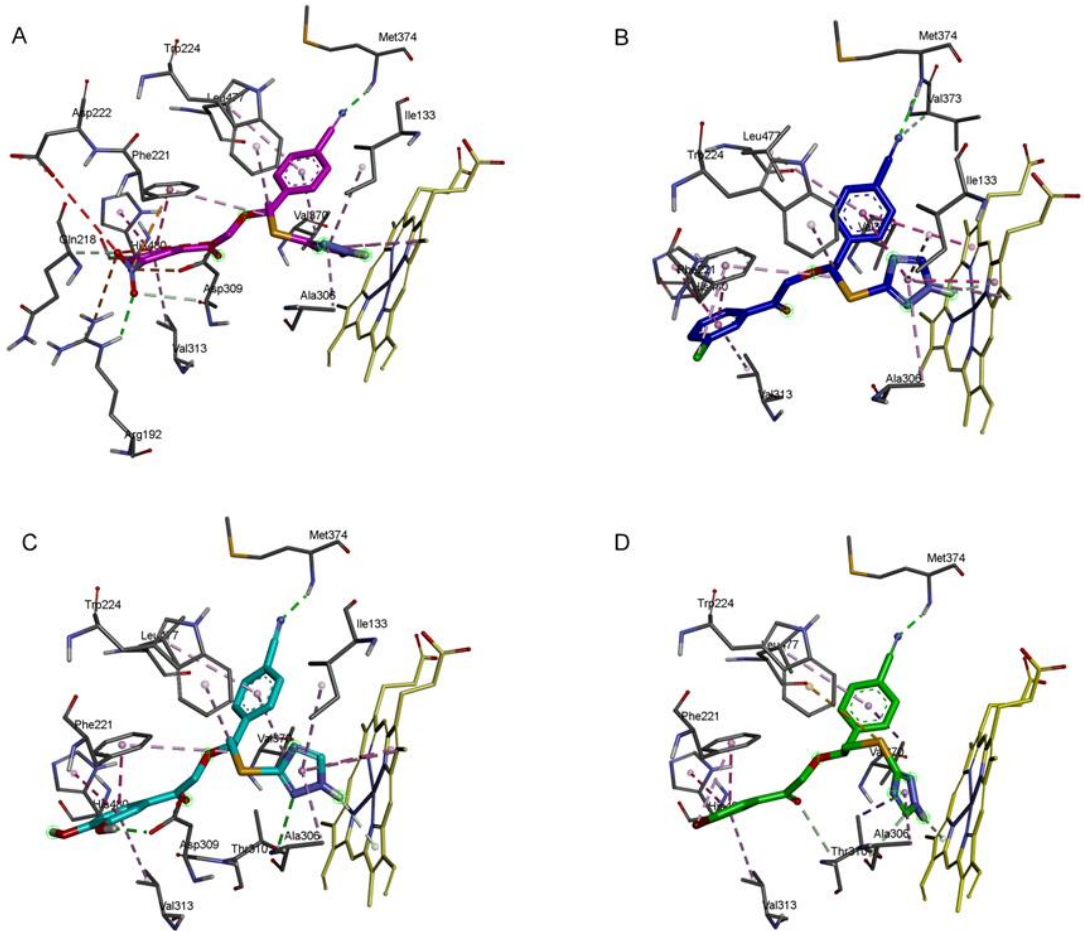
göstermektedir. Bunun yanında Phe221, His480, Val370, Ile133, Leu477, Ala306 ve Val313 ile yoğun π -alkil etkileşimleri gerçekleştirmiştir (Şekil 5.49 1D).

Şekil 5.49

Aromataz enzimi (PDB ID: 3EQM) aktif bölgesinde 3g (A), 3m (B), 3i (C) ve 3n (D) bileşiklerinin Glide XP yöntemiyle elde edilen bağlanma pozları.

Not: Görsellerde hidrojen bağları (yeşil), π - π yığılma etkileşimleri (mor) ve elektrostatik temaslar (kırmızı kesik çizgiler) gösterilmiştir. Aktif bölgedeki kritik kalıntılar (Met374, Trp224, Phe221, Asp309, Ala306 vb.) ile olan etkileşimler vurgulanmıştır. HEM kofaktörü sarı renkle gösterilmiştir.

Genel olarak, dört bileşiğin tamamı aromatazın aktif bölgesinde benzer bağlanma şekilleri sergilemekte olup; özellikle siyano grubu ile Met374 arasında hidrojen bağı ve HEM ile π - π etkileşimlerin inhibitör etkinlik açısından belirleyici olduğu görülmektedir.



Bu bulgular, aromataz inhibitörlerinin yapısal optimizasyonunda aromatik halkaların konumu ile hidrojen bağı yapabilecek grupların taşıdığı önemi ortaya koymaktadır.

5.7 SwissADME Tabanlı İn Silico ADME ve İlaç Benzerliği Değerlendirmesi

Tablo 5.3'te verilen SwissADME analiz sonuçları temel alınarak dört bileşiğin ilaç benzerliği, lipofilisite, çözünürlük ve farmakokinetik özellikleri detaylı olarak karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirme, öncül aromataz inhibitörlerinin biyoyararlanım potansiyellerini ve klinik uygunluklarını öngörmek adına önemlidir.

Fizikokimyasal özellikler açısından incelendiğinde, tüm bileşiklerin moleküler ağırlıklarının 500 g/mol altında olduğu ve Lipinski kurallarına uygunluk gösterdiği saptanmıştır (Tablo 1). Bununla birlikte, 3g (TPSA = 162.78 Å²) ve 3m (157.42 Å²) için toplam polar yüzey alanı eşik değeri olan 140 Å²'yi aşmakta olup, bu durum oral biyoyararlanım açısından potansiyel bir kısıtlayıcı faktör oluşturabilir. Buna karşılık, 3i ve 3n bileşikler daha düşük TPSA değerlerine (116.96 Å²) sahip olup, yüksek gastrointestinal (GI) emilim öngörülmektedir.

Lipofilisite değerleri ortalama Log Po/w hesaplamalarıyla değerlendirildiğinde, 3i (3.25) ve 3n (3.32) bileşiklerinin optimal lipofiliklik aralığında yer aldığı, bu nedenle hücre zarından geçiş yeteneklerinin daha yüksek olabileceği öngörülmektedir. Bununla birlikte, 3m bileşiği göreceli olarak daha hidrofilik özellik göstermektedir (Log Po/w = 1.78), bu da çözünürlük açısından avantaj sağlarken membran geçişini sınırlayabilir. Gerçekten de 3m, ESOL modeli altında en yüksek suda çözünürlük derecesine sahip bileşiktir (Log S = -3.88), bu durum in vitro ortamda daha elverişli bir çözünürlük profiline işaret eder.

Farmakokinetik veriler, özellikle GI emilimi, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği ve sitokrom P450 (CYP) enzim inhibisyonları açısından incelendiğinde; 3i ve 3n bileşikler yüksek GI emilimi ile öne çıkarken, 3g ve 3m düşük emilim potansiyeli sergilemektedir (Tablo 1). Tüm bileşiklerin BBB geçirgenliği göstermediği, dolayısıyla santral sinir sistemi üzerinde etkili olmalarının beklenmediği görülmüştür. CYP inhibisyon profili açısından 3g ve 3i bileşikler çok sayıda enzim (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4) üzerinde inhibisyon göstermekte olup, bu durum potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Buna karşılık, 3m bileşiği daha düşük CYP inhibitör aktivitesi ile daha güvenli bir metabolik profil sunmaktadır.

İlaç benzerliği kuralları açısından değerlendirildiğinde, tüm bileşiklerin Lipinski ve Ghose kurallarını karşıladığı, ancak yalnızca 3i ve 3n'nin Veber, Egan ve Muegge filtrelerinden geçtiği görülmektedir. Bu durum, 3i ve 3n'nin genel biyoyararlanım ve ilaç benzerliği açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Medikokimyasal güvenlik

göstergeleri olan PAINS ve Brenk uyarıları açısından değerlendirildiğinde; 3m bileşiği bir adet PAINS ve bir Brenk uyarısı verirken, 3g bileşiği iki Brenk uyarısı içermektedir. Bu bileşiklerde yalancı pozitif biyolojik aktivite riski ve toksisite potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak, 3i bileşiği, yüksek GI emilimi, optimal lipofilisite, iyi suda çözünürlük dengesi ve medikokimyasal güvenlik profili ile en umut verici aday olarak değerlendirilmektedir. 3n bileşiği, benzer şekilde ilaç benzerliği kriterlerini sağlaması bakımından değerlendirilmeye değer bir diğer moleküldür. 3m, çözünürlük ve düşük CYP inhibisyonu açısından öne çıkmakla birlikte, PAINS ve Brenk uyarıları nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir. 3g ise yüksek TPSA ve çoklu CYP inhibisyonları nedeniyle optimizasyona ihtiyaç duyan bir yapıdır.

Tablo 5.3

Bileşikler 3g, 3i, 3m, 3n'nin SwissADME analizleri

Özellik	Parametreler	Bileşikler			
		3g	3i	3m	3n
Fizikokimyasal özellikler	Moleküler Ağırlık (g/mol)	409.42	398.87	396.42	443.32
	Ağır Atom Sayısı	29	27	28	27
	Aromatik Ağır Atom Sayısı	17	17	17	17
	Csp3 Fraksiyonu	0.16	0.16	0.16	0.16
	Dönen Bağ Sayısı	9	8	8	8
	H-bağı Alıcısı	7	5	7	5
	H-bağı Vericisi	1	1	3	1
	Mol Refraktivite	106.54	102.73	101.77	105.42
	Toplam Polar Yüzey Alanı (TPSA, Å ²)	162.78	116.96	157.42	116.96
Lipofilisite	Log Po/w (iLOGP)	2.0	2.14	0.51	2.14
	Log Po/w (XLOGP3)	3.17	3.97	2.63	4.03
	Log Po/w (WLOGP)	2.99	3.74	2.5	3.85
	Log Po/w (MLOGP)	0.53	1.91	0.36	2.02
	Log Po/w (SILICOS-IT)	1.73	4.51	2.92	4.55
	Log Po/w (Ortalama)	2.08	3.25	1.78	3.32
Suda Çözünürlük	Suda Çözünürlük (ESOL)	-4.22	-4.75	-3.88	-5.07

Sınıf (ESOL)	Orta	Orta	Çözünür	Orta
Suda Çözünürlük (Ali)	-6.26	-6.13	-5.59	-6.19
Sınıf (Ali)	Zayıf	Zayıf	Orta	Zayıf
Suda Çözünürlük (SILICOS-IT)	-5.93	-7.18	-5.42	-7.38
Sınıf (SILICOS-IT)	Orta	Zayıf	Orta	Zayıf



Tablo 5.3 (devam)*Bileşikler 3g, 3i, 3m, 3n'nin SwissADME analizleri*

Farmakokinetik	GI Emilimi	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
	BBB Geçiş	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	P-gp Substratı	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	CYP1A2 İnhibitörü	Evet	Evet	Hayır	Evet
	CYP2C19 İnhibitörü	Evet	Evet	Evet	Evet
	CYP2C9 İnhibitörü	Evet	Evet	Hayır	Evet
	CYP2D6 İnhibitörü	Hayır	Evet	Hayır	Evet
	CYP3A4 İnhibitörü	Evet	Evet	Evet	Evet
	Deri Geçirgenliği (Log Kp, cm/s)	-6.55	-5.91	-6.85	-6.14
İlaç Benzerliği	Lipinski Kuralları	Evet	Evet	Evet	Evet
	Ghose Kuralları	Evet	Evet	Evet	Evet
	Veber Kuralları	Hayır	Evet	Hayır	Evet
	Egan Kuralları	Hayır	Evet	Hayır	Evet
	Muegge Kuralları	Hayır	Evet	Hayır	Evet
	Biyoyararlanım Skoru	0.55	0.55	0.55	0.55
Medisinal Kimya	PAINS Uyarısı	Yok	Yok	1 uyarı	Yok
	Brenk Uyarısı	2 uyarı	Yok	1 uyarı	Yok
	Leadlikeness Uygunluğu	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
	Sentetik Erişilebilirlik	3.79	3.66	3.72	3.77

6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tez çalışma kapsamında 1*H*-1,2,4 triazol-3-tiyol bileşiğinin 2'-Bromo-4-siyano-asetofenon bileşiği ile aseton ve K₂CO₃'lu ortamda reaksiyona girmesiyle oluşan 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)asetil)benzonitril bileşiği 2. Basamakta NaBH₄'lü ve metanol içeren ortamda indirgenerek 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiği meydana gelmiştir. Son basamakta meydana gelen bu bileşik ile çeşitli 2-bromoasetofenon türevleri NaH ve THF içeren reaksiyon ortamda reaksiyon vererek triazol halkası içeren çeşitli türevler meydana getirilmiştir ve bu bileşikler literatüre kazandırılmıştır. Bu son ürünlerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HRMS) yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

MCF-7 ve L929 hücre hatları üzerinde yapılan sitotoksik etkiler incelendiğinde, **3g**, **3i**, **3m** ve **3n** bileşiklerinin umut vadeden etkilere sahip oldukları görülmüştür. Özellikle **3i** bileşiğinin MCF-7 üzerindeki etkilere bakıldığında IC₅₀ değerinin (15,75 µM) sisplatinden (21,42 µM) daha yüksek olduğu görülmüştür. **3m** bileşiğini yakın değerlerle **3n** bileşiğinin takip ettiği belirlenmiştir. **3g** bileşiğinin MCF-7 üzerindeki etkilerine bakıldığında IC₅₀ değerinin (19,96 µM) sisplatinden (21,42 µM) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bileşiklerin aromataz üzerindeki inhibisyon gücünü belirlemek amacıyla selektivitelerini tespit etmek için sağlıklı fibroblast hücre hattı olan L929 hücre hattı kullanılmıştır. L929 üzerindeki bileşiklerin selektivitelerine bakıldığında **3m** ve **3n** bileşiklerinin diğer türev bileşiklere kıyasla daha selektif oldukları görülmüştür. Hem MCF-7 hem de L929 hücre hatları üzerinde umut vaat eden etkilere sahip olan **3g**, **3i**, **3m** ve **3n** bileşikleri in vitro aromataz aktivite deneyi için seçilmiştir.

Aromataz enzimini inhibe etme gücü bakımından incelenen **3g**, **3i**, **3m**, **3n** bileşiklerine bakıldığında **3n** bileşiği (8,59 µM ± 0,308) en yüksek aromataz inhibe etme gücüne sahip olan bileşik olarak bulunmuştur. Referans ilaç olarak kullanılan letrazolün aromataz inhibisyon gücü ise 3,67 µM ± 0,125 olarak bulunmuştur.

Bu çalışma ile 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-hidroksietil)benzonitril bileşiğinin çeşitli 2-bromo asetofenonlarla oluşturdukları 4-(2-((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo)-1-(2-(4-siyanofenil)-2-oksoetoksi)etil)benzonitril türevi bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde etkili oldukları bulunmuştur. Aynı zamanda bu bileşiklerin aromataz enzimi üzerinde de etkili oldukları bulunmuştur.

Elde edilen bu sonuçlardan yola çıkarak bu bileşiklerin non-steroidal yapılı aromataz inhibitör etkili yeni bileşik sınıfının geliştirilmesi için umut vaat edici etkileri olabileceği gösterilmiş ve benzer kimyasal yapıya sahip yeni bileşiklerin sentezlenebileceği gösterilmiştir.



KAYNAKÇA

- Acar-Çevik, U., Celik, I., Işık, A., Ahmad, I., Patel, H., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2023). Design, synthesis, molecular modeling, DFT, ADME and biological evaluation studies of some new 1,3,4-oxadiazole linked benzimidazoles as anticancer agents and aromatase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(5), 1944–1958. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025906>.
- Afsharfard, A., Mozaffar, M., Orang, E., & Tahmasbpour, E. (2013). Trends in epidemiology, clinical and histopathological characteristics of breast cancer in Iran: results of a 17 year study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(11), 6905–6911. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6905>.
- Alam, M. M. (2022). 1, 2, 3-Triazole hybrids as anticancer agents: A review. *Archiv der Pharmazie*, 355(1), 2100158. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100158>.
- Ali, Y., Alam, M. S., Hamid, H., Husain, A., Bano, S., Dhulap, A., Kharbanda, C., Syed Haider, N., S. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of piperic acid triazolyl derivatives as potent anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 490-500. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.001>.
- Al-Masoudi, I. A., Al-Soud, Y. A., Al-Salihi, N. J., & Al-Masoudi, N. A. (2006). 1, 2, 4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 42 (11), 1377-1403. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0014-x>.
- Almeida, C. F., Oliveira, A., Ramos, M. J., Fernandes, P. A., Teixeira, N., & Amaral, C. (2020). Estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer treatment: Are multi-target compounds the next promising approach. *Biochemical Pharmacology*, 177, 113989. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113989>.
- Ammazzalorso, A., Gallorini, M., Fantacuzzi, M., Gambacorta, N., De-Filippis, B., Giampietro, L., Maccallini, C., Nicolotti, O., Cataldi, A., Amoroso, R. (2021). Design, synthesis and biological evaluation of imidazole and triazole-based carbamates as novel aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 211(5), 113115. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113115>.
- Ana, G., Kelly-Patrick, M., Malebari-Azizah, M., Noorani, S., Nathwani-Seema, M., Twamley, B., Fayne, D., O'Boyle-Niamh, M., Zisterer-Daniela, M., Pimentel-

- Elisangela, F., Endringer-Denise, C., Meegan-Mary, 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>.
- Andrianov, A. M., Nikolaev, G. I., Kornoushenko, Y. V., Usanov, S. A. (2019). Click chemistry in silico, docking, quantum chemical calculations, and molecular dynamics simulations to identify novel 1,2,4-triazole-based compounds as potential aromatase inhibitors. *SN Applied Sciences*, 1(9), 1026.
- Ariazi, E. A., Ariazi, J. L., Cordera, F., Jordan, V. C. (2006). Estrogen receptors as therapeutic targets in breast cancer. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 6(3), 181–202. <https://doi.org/10.2174/156802606776173483>.
- Attardi, B. J., Pham, T. C., Radler, L. M., Burgenson, J., Hild, S. A., Reel, J. R. (2008). Dimethandrolone (7 α , 11 β -dimethyl-19-nortestosterone) and 11 β -methyl-19-nortestosterone are not converted to aromatic A-ring products in the presence of recombinant human aromatase. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 110(3-5), 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.11.009>.
- Ayati, A., Emami, S., Foroumadi, A. (2016). The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 109, 380–392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.009>.
- Bakulev, V. A., Beryozkina, T., Thomas, J., Dehaen, W. (2018). The Rich Chemistry Resulting from the 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Enamines and Azides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(3), 262-294. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701031>.
- Banerji, B., Chandrasekhar, K., Sreenath, K., Roy, S., Nag, S., Saha, K. D. (2018). Synthesis of triazole-substituted quinazoline hybrids for anticancer activity and a lead compound as the EGFR blocker and ROS inducer agent. *ACS omega*, 3(11), 16134-16142. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01960>.
- Baraniak, D., Baranowski, D., Ruszkowski, P., & Boryski, J. (2019). Nucleoside dimers analogues with a 1, 2, 3-triazole linkage: Conjugation of floxuridine and thymidine provides novel tools for cancer treatment. Part II. *Nucleosides*,

- Nucleotides and Nucleic Acids*, 38(11), 807-835.
<https://doi.org/10.1080/15257770.2019.1610891>.
- Begum, J., Varga, G., Docsa, T., Gergely, P., Hayes, J. M., Juhász, L., Somsák, L. (2015). Computationally motivated synthesis and enzyme kinetic evaluation of N-(β -D-glucopyranosyl)-1, 2, 4-triazolecarboxamides as glycogen phosphorylase inhibitors. *Royal Society Of Chemistry*, 6(1), 80-89.
<https://doi.org/10.1039/C4MD00335G>.
- Bhatia, N., & Thareja, S. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: An overview (2019-2023). *Bioorganic chemistry*, 151, 107607-107607.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107607>.
- Bhatia, N., Hazra, S., Thareja, S. (2023). Selective Estrogen receptor degraders (SERDs) for the treatment of breast cancer: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 256 (1) , 115422. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115422>.
- Bhatia, N., Thareja, S. (2023). Elacestrant: a new FDA-approved SERD for the treatment of breast cancer. *Medical Oncology*, 40(6), 180. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-01970-1>.
- Blakemore, J., Naftolin, F. (2016). Aromatase contributions to physiology and disease in women and man. *Physiology*, 31(4), 258-269.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2015>.
- Breugst, M., Reissig, H. U. (2020). The Huisgen reaction: milestones of the 1, 3-dipolar cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(30), 12293-12307. <https://doi.org/10.1002/anie.202003115>.
- Britt, K. L., Cuzick, J., Phillips, K. A. (2020). Key steps for effective breast cancer prevention. *Nature Reviews Cancer*, 20(8), 417-436.
<https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>.
- Budeev, A., Kantin, G., Dar'in, D., Krasavin, M. (2021). Diazocarbonyl and related compounds in the synthesis of azoles. *Molecules*, 26(9), 2530.
<https://doi.org/10.3390/molecules26092530>.

- Caciolla, J., Bisi, A., Belluti, F., Rampa, A., & Gobbi, S. (2020). Reconsidering aromatase for breast cancer treatment: new roles for an old target. *Molecules*, 25(22), 5351. <https://doi.org/10.3390/molecules25225351>.
- 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>.
- Chumsri, S., Howes, T., Bao, T., Sabnis, G., Brodie, A. (2011). Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 125(1-2), 13-22. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.02.001>.
- Çetiner, G., Çevik-Acar, U., Celik, I., Bostancı, H. E., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2023). New imidazole derivatives as aromatase inhibitor: Design, synthesis, biological activity, molecular docking, and computational ADME-Tox studies. *Journal of Molecular Structure*, 1278, 134920. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.134920>.
- 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), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- Da-SM F., L., Lima, C. G., Amaral, A. A., Ferreira, P. G., de Souza, M. C. B., Cunha, A. C., Ferreira, V. F. (2021). Bioactive 1, 2, 3-Triazoles: An Account on their Synthesis, *Structural Diversity and Biological Applications*. *The Chemical Record*, 21(10), 2782-2807. <https://doi.org/10.1002/tcr.202000185>.
- Duhan, N., Madaan, S., Sen, J. (2013). Role of the aromatase inhibitor letrozole in the management of uterine leiomyomas in premenopausal women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 171(2), 329-332. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.008>.
- Eissa, A. G., Barrow, D., Gee, J., Powell, L. E., Foster, P. A., Simons, C. (2022). 4th generation nonsteroidal aromatase inhibitors: An iterative SAR-guided design, synthesis, and biological evaluation towards picomolar dual binding inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, (240), 114569. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114569>.

- El-Naggar, M., Abd El-All, A. S., El-Naem, S. I., Abdalla, M. M., Rashdan, H. R. (2020). New potent 5 α -Reductase and aromatase inhibitors derived from 1, 2, 3-triazole derivative. *Molecules*, 25(3), 672.<https://doi.org/10.3390/molecules25030672>.
- El-Naggar, M., Abd El-All, A. S., El-Naem, S. I., Abdalla, M. M., Rashdan, H. R. (2020). New potent 5 α -Reductase and aromatase inhibitors derived from 1,2,3-triazole derivative.*Molecules*, 25(3), 672-684.<http://doi.org/10.3390/molecules25030672>.
- El-Naggar, M., Mohamed, M. E., Mosallam, A. M., Salem, W., Rashdan, H. R., Abdelmonsef, A. H. (2020). Synthesis, characterization, antibacterial activity, and computer-aided design of novel quinazolin-2, 4-dione derivatives as potential inhibitors against *Vibrio cholerae*. *Evolutionary Bioinformatics*, 16, 1176934319897596.<https://doi.org/10.1177/1176934319897596>.
- Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Khabnadideh, S., Sakhteman, A., Sadeghpour, H., Faghih, Z., Fereidoonenezhad, M., Rezaei, Z. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1, 2, 4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC chemistry*, 16(1), 91.<https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>.
- Fadaly, W. A., Nemr, M. T., Zidan, T. H., Mohamed, F. E., Abdelhakeem, M. M., Abu Jayab, N. N., & Abdellatif, K. R. (2023). New 1, 2, 3-triazole/1, 2, 4-triazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor selective COX-2, aromatase, B-RAFV600E and EGFR inhibitors celecoxib analogs: design, synthesis, anti-inflammatory/anti-proliferative activities, apoptosis and molecular modeling study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1), 2290461.<https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2290461>.
- Flamand, L., Lautenschlager, I., Krueger G., Ablashi, D., (2014). *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7*, Elsevier.
- Friesner, R. A., Murphy, R. B., Repasky, M. P., Frye, L. L., Greenwood, J. R., Halgren, T. A., Mainz, D. T. (2006). Extra precision glide: Docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein– ligand complexes. *Journal of medicinal chemistry*, 49(21), 6177-6196. <https://doi.org/10.1021/jm051256o>

- Ghosh, D., Griswold, J., Erman, M., Pangborn, W. (2009). Structural basis for androgen specificity and oestrogen synthesis in human aromatase. *Nature*, 457(7226), 219-223. <https://doi.org/10.1038/nature07516>.
- Giel, M. C., Smedley, C. J., Mackie, E. R., Guo, T., Dong, J., Soares da Costa, T. P., Moses, J. E. (2020). Metal-free synthesis of functional 1-substituted-1, 2, 3-triazoles from ethenesulfonyl fluoride and organic azides. *Angewandte Chemie*, 132(3), 1197-1202. <https://doi.org/10.1002/ange.201912728>.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncology* 2019;5(12):1749. doi:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- Gregory, M.C., (2016) *Understanding the Mechanism of Androgen Biosynthesis*, [doktora tezi, University of Illinois at Urbana-Champaign], (Yayın Numarası: 98649) IDEALS University of Illinois at Urbana-Champaign.
- Grilli, S. (2006) Tamoxifen (TAM): the dispute goes on. *Annali dell'Istituto superiore di sanita* 42, 170–173.
- Hackett, J. C. (2004). *Computational investigations of cytochrome P450 aromatase catalysis and biological evaluation of isoflavone aromatase inhibitors* (Yayın Numarası: 3160137) [Doktora Tezi, The Ohio State University]. ProQuest Dissertations and Theses Global.
- Hassan, A., Rashdan, H. R., Nabil, S., Elnagar, D. (2019). Synthesis and biological evaluation of some new pyridines, isoxazoles and isoxazolopyridazines bearing 1, 2, 3-triazole moiety. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 76(3), 469-482. <https://doi.org/10.32383/appdr/103101>.
- He, Z., Bateman, A. (2003). Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *Journal of molecular medicine*, 81, 600-612. <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0474-3>.
- Hong, Y., Yu, B., Sherman, M., Yuan, Y. C., Zhou, D., Chen, S. (2007). Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. *Molecular Endocrinology*, 21(2), 401-414. <https://doi.org/10.1210/me.2006-0281>.

- Johnson, J. R., Williams, G., Pazdur, R. (2003). End points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *Journal of clinical oncology*, 21(7), 1404-1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.072>.
- Keri, R. S., Patil, S. A., Budagumpi, S., Nagaraja, B. M. (2015). Triazole: a promising antitubercular agent. *Chemical biology & drug design*, 86(4), 410-423. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12527>.
- Kim, E. M., Joung, M. H., Lee, C. M., Jeong, H. J., Lim, S. T., Sohn, M. H., Kim, D. W. (2010). Synthesis of Tc-99m labeled 1, 2, 3-triazole-4-yl c-met binding peptide as a potential c-met receptor kinase positive tumor imaging agent. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20(14), 4240-4243. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.05.036>.
- Kumar, R., Vats, L., Bua, S., Supuran, C. T., Sharma, P. K. (2018). Design and synthesis of novel benzenesulfonamide containing 1, 2, 3-triazoles as potent human carbonic anhydrase isoforms I, II, IV and IX inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 155, 545-551. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.06.021>.
- Kur, P., Kolasa-Wołoskiuk, A., Misiakiewicz-Has, K., Wiszniewska, B. (2020). Sex hormone-dependent physiology and diseases of liver. *International journal of environmental research and public health*, 17(8), 2620. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082620>
- Lal, K., Yadav, P. (2018). Recent advancements in 1, 4-disubstituted 1*H*-1, 2, 3-triazoles as potential anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(1), 21-37. <https://doi.org/10.2174/1871520616666160811113531>.
- Lephart, E. D., Simpson, E. R. (1991). Assay of aromatase activity. *In Methods in enzymology* (206), 477-483. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(91\)06116-K](https://doi.org/10.1016/0076-6879(91)06116-K).
- Li, X., Golz, C., Alcarazo, M. (2021). α -Diazo Sulfonium Triflates: Synthesis, Structure, and Application to the Synthesis of 1-(Dialkylamino)-1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(13), 6943-6948. <https://doi.org/10.1002/anie.202014775>.
- Lipsey, C. C., Harbuzariu, A., Daley-Brown, D., Gonzalez-Perez, R. R. (2016). Oncogenic role of leptin and Notch interleukin-1 leptin crosstalk outcome in cancer. *World journal of methodology*, 6(1), 43-55. <https://doi.org/10.5662/wjm.v6.i1>.

- López-Lázaro, M. (2014). How many times should we screen a chemical library to discover an anticancer drug?. *Drug Discovery Today*, 20(2), 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.12.006>.
- Lumachi, F., Brunello, A., Maruzzo, M., Basso, U., & Mm Basso, S. (2013). Treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Current medicinal chemistry*, 20(5), 596-604.<https://doi.org/10.2174/092986713804999303>.
- Maghraby, M. T., Mazyad Almutairi, T., Bräse, S., Salem, O. I., Youssif, B. G., & 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>.
- Maiti, A., Reddy, P. N., Sturdy, M., Marler, L., Pegan, S. D., Mesecar, A. D., Pezzuto, J. M., Cushman, M. (2009). Synthesis of casimiroin and optimization of its quinone reductase 2 and aromatase inhibitory activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(7), 1873–1884.<https://doi.org/10.1021/jm801335z>.
- Mandlekar, S., Kong, A. N. T. (2001). Mechanisms of tamoxifen-induced apoptosis. *Apoptosis*, 6 (6), 469-477.<https://doi.org/10.1007/s10495-001-0064-x>.
- Miller, W. R., Bartlett, J., Brodie, A. M., Brueggemeier, R. W., Di Salle, E., Lønning, P. E., LlombartA., Maass, N., Maudelonde, T., Sasano, H., Goss, P. E. (2008). Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter?. *The oncologist*, 13(8), 829-837. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0055>.
- Mitwally, M. F., Casper, R. F. (2001). Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertility and sterility*, 75(2), 305-309.[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)01705-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2).
- Narashimamurthy, J., Rao, A. R. R., Sastry, G. N. (2004). Aromatase inhibitors: a new paradigm in breast cancer treatment. *Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 4(6), 523-534.<https://doi.org/10.2174/1568011043352669>.
- Nasri, S., Bayat, M., Kochia, K. (2022). Strategies for synthesis of 1, 2, 4-triazole-containing scaffolds using 3-amino-1, 2, 4-triazole. *Molecular Diversity*, 1-23.<https://doi.org/10.1007/s11030-022-10332-1>.

- Ortiz de Montellano, P., R., The Cytochrome P450 Oxidative System, Paul G., P., Larry C. W., *Handbook of Drug Metabolism*, (3rd ed., pp.57-82). CRC press.
- 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(1), 131198. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131198>.
- Patel, H. K., Bihani, T. (2018). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 186, 1-24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.12.012>.
- Patil, S. R., Asrondkar, A., Patil, V., Sangshetti, J. N., Khan, F. A. K., Damale, M. G., Shinde, D. B. (2017). Antileishmanial potential of fused 5-(pyrazin-2-yl)-4H-1, 2, 4-triazole-3-thiols: Synthesis, biological evaluations and computational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27(16), 3845-3850. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.053>.
- Peña-Morán, O. A., Villarreal, M. L., Álvarez-Berber, L., Meneses-Acosta, A., & Rodríguez-López, V. (2016). Cytotoxicity, post-treatment recovery, and selectivity analysis of naturally occurring podophyllotoxins from *Bursera fagaroides* var. *Fagaroides* on breast cancer cell lines. *Molecules*, 21(8), 1013. <https://doi.org/10.3390/molecules21081013>.
- 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>.
- Rashdan, H. R., 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>.
- Rashdan, H. R., Farag, M. M., El-Gendey, M. S., Mounier, M. M. (2019). Toward rational design of novel anti-cancer drugs based on targeting, solubility, and bioavailability

- exemplified by 1, 3, 4-thiadiazole derivatives synthesized under solvent-free conditions. *Molecules*, 24(13), 2371. <https://doi.org/10.3390/molecules24132371>.
- Rashdan, H. R., Shehadi, I. A. (2022). Triazoles Synthesis & Applications as Nonsteroidal Aromatase Inhibitors for Hormone-Dependent Breast Cancer Treatment. *Heteroatom Chemistry*, 2022(1), 5349279. <https://doi.org/10.1155/2022/5349279>.
- Rashdan, H. R., Shehadi, I. A., Abdelrahman, M. T., Hemdan, B. A. (2021). Antibacterial activities and molecular docking of novel sulfone biscompound containing bioactive 1, 2, 3-triazole moiety. *Molecules*, 26(16), 4817. <https://doi.org/10.3390/molecules26164817>.
- Ratre, P., Mishra, K., Dubey, A., Vyas, A., Jain, A., & Thareja, S. (2020). Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer: A journey from the scratch. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 20(17), 1994-2004. <https://doi.org/10.2174/1871520620666200627204105>.
- Recanatini, M., Cavalli, A., Valenti, P. (2002). Nonsteroidal aromatase inhibitors: recent advances. *Medicinal Research Reviews*, 22(3), 282-
<https://doi.org/10.1002/med.10010>.
- Roaiha, H. F., Rashdan, H. R., Soliman, A., Muhammed, Z., Wietrzyk, J., Milczarek, M. (2018). Design, efficient synthesis, mechanism of reaction and antiproliferative activity against cancer and normal cell lines of a novel class of fused pyrimidine derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 75(3), 679-688.
- Rondón-Lagos, M., Villegas, V. E., Rangel, N., Sánchez, M. C., Zaphiropoulos, P. G. (2016). Tamoxifen resistance: emerging molecular targets. *International journal of molecular sciences*, 17(8), 1357. <https://doi.org/10.3390/ijms17081357>.
- Rose, D. P., Vona-Davis, L. (2012). The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocrine-related cancer*, 19(6), 225-241. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0203>.
- Röhrig, U. F., Majjigapu, S. R., Caldelari, D., Dilek, N., Reichenbach, P., Ascencio, K., Michielin, O. (2016). 1,2,3-Triazoles as inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(17), 4330-4333. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.07.031>.

- Saleh, O. A., Badawey, A. M., Aboul-Enein, H. Y., Fouad, M. A. (2023). Enantioseparation, quantification, molecular docking and molecular dynamics study of five β -adrenergic blockers on Lux-Cellulose-2 column. *BMC chemistry*, 17(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s13065-023-00388-z>.
- Sanphanya, K., Wattanapitayakul, S. K., Phowichit, S., Fokin, V. V., Vajragupta, O. (2013). Novel VEGFR-2 kinase inhibitors identified by the back-to-front approach. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(10), 2962-2967. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.03.042>.
- Shafi, S., Alam, M. M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., Alam, M. S. (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1, 2, 3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European journal of medicinal chemistry*, 49, 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.032>.
- Shalini, K., Kumar, N., Drabu, S., & Sharma, P. K. (2011). Advances in synthetic approach to and antifungal activity of triazoles. *Beilstein journal of organic chemistry*, 7(1), 668-677. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.79>.
- Simpson, E. R., Dowsett, M. (2002). Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent progress in hormone research*, 57, 317-338.
- Singh, H., Nand, B., Sindhu, J., Khurana, J. M., Sharma, C., & Aneja, K. R. (2014). Efficient one pot synthesis of xanthene-triazole-quinoline/phenyl conjugates and evaluation of their antimicrobial activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 25 (7), 1178-1193. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140095>.
- Sivaguru, P., Ning, Y., Bi, X. (2021). New strategies for the synthesis of aliphatic azides. *Chemical Reviews*, 121(7), 4253-4307. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01124>.
- Slavova, K. I., Todorov, L. T., Belskaya, N. P., Palafox, M. A., Kostova, I. P. (2020). Developments in the application of 1, 2, 3-triazoles in cancer treatment. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 15(2), 92-112. <https://doi.org/10.2174/1574892815666200717164457>.

- Sobhi, P., Bahrami, M., Mahdizadeh, F., Fazaeli, A., Babaei, G., Rezagholizadeh, L. (2024). Vitamin D and potential effects on cancers: A review. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 190. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-07864-w>.
- Song, J., Wu, Z., Wangtrakuldee, B., Choi, S. R., Zha, Z., Ploessl, K., Kung, H. (2016). 4-(((4-Iodophenyl) methyl)-4 *H*-1, 2, 4-triazol-4-ylamino)-benzonitrile: A Potential Imaging Agent for Aromatase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(20), 9370-9380. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00849>.
- Song, Z., Liu, Y., Dai, Z., Liu, W., Zhao, K., Zhang, T., Dai, Y. (2016). Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-N-nitrophenyl substituted amino-4*H*-1, 2, 4-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(19), 4723-4730. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.014>.
- Stresser, D. M., Turner, S. D., McNamara, J., Stocker, P., Miller, V. P., Crespi, C. L., Patten, C. J. (2000). A high-throughput screen to identify inhibitors of aromatase (CYP19). *Analytical biochemistry*, 284(2), 427-430.
- Sukocheva, O. A., Lukina, E., Friedemann, M., Menschikowski, M., Hagelgans, A., Aliev, G. (2022). The crucial role of epigenetic regulation in breast cancer anti-estrogen resistance: Current findings and future perspectives. *In Seminars in cancer biology*, (82), 35-59. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.004>.
- Sumrra, S. H., Habiba, U., Zafar, W., Imran, M., Chohan, H. (2020). A review on the efficacy and medicinal applications of metal-based triazole derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, 73(20-22), 2838-2877. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1839751>.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Syam, Y. M., ELHggar, R., Anwar, M. M., Hisham, A. H., Nosseir, O., Zaghar, W. A. (2023). Synthesis of New 1,2,3-Triazole-Based Compounds of Potential Anti-Breast Cancer Activity Targeting Aromatase Enzyme Inhibition. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(10), 93-106. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2023.179241.7278>.

- Takayama, K., Zeitoun, K., Gunby, R. T., Sasano, H., Carr, B. R., Bulun, S. E. (1998). Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertility and Sterility*, 69(4), 709-713. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(98\)00022-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00022-3).
- Tian, Y., Liu, Z., Liu, J., Huang, B., Kang, D., Zhang, H., De-Clercq, E., Daelemans, Pannecouque, C., Lee, K., H., Chen, C., Ho., Zhan, P., D., Liu, X. (2018). Targeting the entrance channel of NNIBP: Discovery of diarylnicotinamide 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles as novel HIV-1 NNRTIs with high potency against wild-type and E138K mutant virus. *European journal of medicinal chemistry*, 151, 339-350. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.059>.
- Üzmez, Z. L., Osmaniye, D., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z. A. (2025). Synthesis, Characterization, and In Vitro and In Silico Studies of New Triazole Derivatives as Aromatase Inhibitors. *Medicinal Chemistry*, 21(4), 309-318. <https://doi.org/10.2174/0115734064316112240722092935>.
- Victoria Castelli, M., Gabriel Derita, M., Noeli Lopez, S. (2017). Novel antifungal agents: a patent review (2013-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 27(4), 415-426. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1261113>.
- Viedma-Rodríguez, R., Baiza-Gutman, L., Salamanca-Gómez, F., Diaz-Zaragoza, M., Martínez-Hernández, G., Ruiz-Esparza-Garrido, R., Velázquez-Flores, M., A., Arenas-Aranda, D. (2014). Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncology reports*, 32(1), 3-15. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3190>.
- Wada, T., Penninger, J. M. (2004). Mitogen-activated protein kinases in apoptosis regulation. *Oncogene*, 23(16), 2838-2849. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207469>.
- Wang, J., Dokholyan, N. V. (2019). MedusaDock 2.0: Efficient and accurate protein–ligand docking with constraints. *Journal of chemical information and modeling*, 59(6), 2509-2515. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00905>.
- Wu, G. L., Wu, Q. P. (2018). A mild multi-component reaction for the synthesis of 4, 5-disubstituted 1H-1, 2, 3-Triazoles from phosphonium salts, aldehydes, and sodium azide. *Synthesis*, 50(14), 2768-2774. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609720>.

- Yager, J. D., Davidson, N. E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(3), 270-282.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra050776>.
- Zhou, H., Wang, Y. (2012). Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs. *Current medicinal chemistry*, 19(2), 239-280.
<https://doi.org/10.2174/092986712803414213>.



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı: Emine Rana BAĞCI

Doğum tarihi ve yeri:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Eğitim Durumu

İlköğretim: Hüseyin Sümer İlkokulu

Lise: Afyonkarahisar Anadolu Öğretmen Lisesi

Lisans: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Yabancı diller: İngilizce (B1)

Mesleki Deneyim

Kurum: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Birim: Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilimdalı

Unvan: Araştırma Görevlisi

Yayınlar:

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler (SCI)

Çevik U. A., Işık A., Kaya B., Kapavarapu R., Rudrapal M., Halimi G., Karakaya A., Maryam Z., Celik İ., Evren A. E., Ünver H., Bağcı E. R., Yıldırım M., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2024). Benzimidazole-containing compounds as anticancer agents, ChemistrySelect, 32(9), e202401566.

Maryam Z. , Işık A. , Bağcı E.R. , Yıldız M. , Ünver H. , Kocyigit Ü.M. , B. Kırıılmaz, Celik I. , Acar Çevik U. , Ozkay Y. " , Kaplancıklı Z.A. , Synthesis of thiazole-methylsulfonyl derivatives, X-ray study, and investigation of their carbonic anhydrase activities: in vitro and in silico potentials, ACS Omega (2025).