

DIŞ KAPAK ÖN YÜZ

KINAZOLINON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

Aybüke Züleyha KAYA

Eskişehir 2025

**KİNAZOLİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Aybüke Züleyha KAYA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

**Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans
Programı**

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Doç. Dr. Asaf Evrim EVREN

Anadolu

Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Temmuz 2025

Eskişehir

*Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi Koordinatörlüğü tarafından TYL-2025-2850 proje numarası ile desteklenmiştir.*

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Aybüke Züleyha KAYA'nın "Kinazolinon Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması" başlıklı tezi 23/06/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Ana Bilim dalında Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Danışman) :	Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Üye :	Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye :	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

KINAZOLINON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Aybüke Züleyha KAYA

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Temmuz 2025

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Doç. Dr. Asaf Evrim EVREN

Kanser, insanlarda en sık görülen hastalıklardan biridir. Antikanser ilaçların ciddi yan etkilerinin olması, sağlıklı hücreler üzerinde toksik etki göstermesi nedeniyle yan etkileri düşük ve kanserli hücrelere karşı yüksek selektiviteye sahip yeni antikanser ajanlarının geliştirilmesi, çağımızın en önemli araştırma alanlarından biri olmuştur. Bu amaçla FDA onaylı EGFR inhibitörü bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan kinazolinon halka yapısından hareketle on yedi yeni bileşik tasarlanıp sentezlenmiş ve IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektral analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Sitotoksite testleri sonucunda bileşik **4j**'nin A549 hücre hattında referans ilaçlara (gefitinib, sisplatin) kıyasla yüksek inhibitör etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen apoptoz indüksiyonu çalışmalarında A549 hücre hattında **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, MCF-7 hücre hattında **4j** bileşiğinin etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Kaspaz-3 aktivasyonunun araştırıldığı çalışmada A549 hücre hattında **4a**, **4m** ve **4o** bileşikleri aktif bulunurken MCF-7 hücre hattında da **4a** ve **4o** bileşiği aktif bulunmuştur. EGFR enzim inhibisyonu çalışmalarında **4b**, **4f** ve **4j** bileşiklerinin aktivitelerinin standart ilaç gefitinibten yüksek olduğu gözlenmiştir. Gerçekleştirilen moleküler yerleştirme ve moleküler modelleme çalışmalarında **4j**'nin hem kaspaz-3 hem de EGFR enzimi ile anlamlı bağlar kurarak etkileşim gösterdiği bildirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antikanser, EGFR inhibisyonu, Kaspaz-3 enzim inhibisyonu, Kinazolinon, Moleküler dinamik simülasyonu.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF QUINAZOLINONE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTICANCER ACTIVITIES

Aybüke Züleyha KAYA

Department of Pharmaceutical Chemistry

Pharmaceutical Chemistry Master's Program with Thesis Graduate School of Anadolu
University, July 2025

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Co-Supervisor: Doç Dr. Asaf Evrim EVREN

Cancer is one of the most common diseases in humans. Due to the serious side effects of anticancer drugs and their toxic effects on healthy cells, the development of new anticancer agents with low side effects and high selectivity against cancer cells has become one of the most important research areas of our age. For this purpose, seventeen new compounds were designed and synthesized based on the quinazolinone ring structure, which is commonly found in the structures of FDA-approved EGFR inhibitor compounds, and their structures were elucidated by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectral analysis methods. As a result of cytotoxicity tests, it was determined that compound **4j** showed high inhibitory activity compared to reference drugs (gefitinib, cisplatin) in the A549 cell line. In apoptosis induction studies, it was observed that compound **4a**, **4b**, **4d**, **4f** showed activity in the A549 cell line, while compound **4j** showed activity in the MCF-7 cell line. In the study investigating caspase-3 activation, compounds **4a**, **4m** and **4o** were found active in the A549 cell line, while compounds **4a** and **4o** were found active in the MCF-7 cell line. In EGFR enzyme inhibition studies, it was observed that the activities of compounds **4b**, **4f** and **4j** were higher than the standard drug gefitinib. In molecular docking and molecular modeling studies, it was reported that **4j** interacted by establishing significant bonds with both caspase-3 and EGFR enzyme.

Keywords: Anticancer, EGFR inhibition, Caspase-3 enzyme inhibition, Quinazolinone, Molecular dynamics simulations.

01/07/2025

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

.....

Aybüke Züleyha KAYA

NOT: Bu belgenin ciltlenmiş tezin “Abstract”tan sonraki sayfasında ıslak imzanız ile (fotokopi olmayacak) yer alması gerekmektedir.

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis/dissertation is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “Scientific Plagiarism Detection Program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

.....
Aybüke Züleyha KAYA

** This document has to be included with your original signature (no photocopies) on the page following the “Abstract” page of the bound copy of the thesis.*

TEŞEKKÜR

Beş yıllık lisans eğitimimi tamamlamış olduğum Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde akademik yolculuğumun ilk adımı sayılan yüksek lisans eğitimimde bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan, karşılaştığım her zorlukta yardımlarını esirgemeyen, danışman hocam sayın Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a,

Hem sentez çalışmalar hem de akademik çalışmalarım sırasında gerek bilgi ve tecrübesiyle gerek sohbetiyle her zaman desteğini hissettiğim, cevabı en bariz sorularıma bile içtenlikle yanıt veren ikinci danışmanım sayın Doç. Dr. Asaf Evrim EVREN hocama,

Akademik hayatı deneyimlememe öncülük eden, araştırma laboratuvarı ve imkanlarından yararlanmam hususunda desteklerini esirgemeyen hocalarım sayın Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN ve Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN'a,

Araştırma laboratuvarımızda beraberce çalışıp yorulduğumuz anlarda sohbeti ve enerjisiyle güne devam etmemi sağlayan sayın hocam Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK'e,

Akademik hayatın öğretim elemanlığı kısmına henüz başladığım tez sürecimde mesleğe dair tecrübelerini paylaşan ve bu yolculukta desteklerini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Derya OSMANİYE ve Arş. Gör. Arzu HIDİR'a,

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma,

Analiz çalışmaları sürecinde çokça meşgul ettiğim hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Serkan LEVENT ve teknikerimiz Betül AYDIN'a,

Tez maddelerimin antikanser aktivite çalışmalarını gerçekleştiren sayın hocam Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ve Arş. Gör. Şevval KARACA ARPA'ya,

Beraber aynı yolculuğa başlamış olduğum, stresli günlerimde içten desteğini hissettiğim değerli arkadaşım Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK'a,

Akademik yolculuğuma maddi olarak destek veren TÜBİTAK 2210-A Yurt İçi Lisansüstü Burs Programına,

Yaşamımın her adımında olduğu gibi öğrenim hayatımın her adımında da maddi ve manevi anlamda her daim yanımda olan babama ve kardeşim Yaşar'a teşekkür ediyorum.

01/07/2025

ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ

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

.....
Aybüke Züleyha KAYA

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

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

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....
Aybüke Züleyha KAYA

01/07/2025

DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE

I declare that I have not used generative artificial intelligence programs at any stage of the preparation, execution, data analysis, etc. of this study.

I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

.....
Aybüke Züleyha KAYA

İÇİNDEKİLER

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	iii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	v
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES	vi
TEŞEKKÜR	vii
ETİK KURUL BELGESİ BEYANNAMESİ	viii
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI	ix
DECLARATION OF GENERATIVE ARTIFICIAL INTELLIGENCE USAGE ..	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
SİMGELER DİZİNİ.....	xx
KISALTMALAR DİZİNİ	xxi
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 KAYNAK BİLGİSİ	6
2.1 Kinazolinon Halkası Hakkında Genel Bilgiler	6
2.2 Kinazolinon Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri	7
2.2.1 Antranilik asit türevleri ile reaksiyonlar.....	7
2.2.2 o-Aminobenzamit türevleri ile reaksiyonlar	8
2.2.3 2-Nitrobenzamid türevleri ile reaksiyonlar	9
2.3 Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Edinilen Kinazolinon Türevlerinin EGFR İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi	10
3 GEREÇLER.....	20

3.1 Kullanılan Maddeler	20
3.2 Kullanılan Cihazlar	21
4 MATERYAL VE METOT	22
4.1 Sentez Çalışmaları	22
4.1.1 3-Süstitüe-6-süstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3 <i>H</i>)-on sentezi (Yöntem A)	22
4.1.2 4/5-Disüstitüe tiyazol-2-amin sentezi (Yöntem B)	22
4.1.3 <i>N</i> -(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit (Yöntem C)	22
4.1.4 <i>N</i> -(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(süstitüe fenil)-5/6-süstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (Yöntem D)	22
4.2 İTK Çalışmaları	24
4.3 Erime Dereceleri	24
4.4 IR Spektrumlarının Elde Edilmesi	25
4.5 ¹ H-NMR Spektrumlarının Elde Edilmesi	25
4.6 ¹³ C-NMR Spektrumlarının Elde Edilmesi	25
4.7 Antikanser Aktivite Çalışmaları	25
4.7.1 <i>In vitro</i> MTT test yöntemi	25
4.7.2 Apoptoz ölçümü (flow (akış) sitometrik yöntem)	26
4.7.3 Kaspaz-3 aktivasyonu çalışmaları	27
4.7.4 EGFR inhibisyon çalışmaları	28
4.8 Moleküler Modelleme Çalışmaları	28
4.10 Moleküler Dinamik Simülasyonları	29
5 BULGULAR VE TARTIŞMALAR	30
5.1 Sentez Çalışmaları	30
5.1.1 3-Süstitüe-6-süstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (1)	30
5.1.2 4/5-Disüstitüe tiyazol-2-amin sentezi (2a-2d)	31

5.1.3 <i>N</i> -(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit (3a-3h)	32
5.1.4 <i>N</i> -(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(süstitüe fenil)-5/6-süstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (4a-4p).....	33
5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	102
5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	102
5.2.2 ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	102
5.2.3 ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	103
5.3 Antikanser Aktivite Değerlendirilmesi	103
5.3.1 <i>In vitro</i> MTT test sonuçlarının değerlendirilmesi.....	103
5.3.2 Apoptoz ölçümlerinin (flow (akış) sitometrik yöntem) değerlendirilmesi	104
5.3.3 Kaspaz-3 aktivasyonu çalışmalarının değerlendirilmesi	107
5.3.4 EGFR inhibisyon çalışmalarının değerlendirilmesi	110
5.4 Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	110
5.4.1 Kaspaz-3 enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi.....	110
5.4.2 EGFR enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi.....	112
5.5 Moleküler Dinamik Simülasyonlarının Değerlendirilmesi	114
5.5.1 EGFR enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler dinamik simülasyonu çalışmalarının değerlendirilmesi.....	114
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
KAYNAKÇA.....	118
ÖZ GEÇMİŞ	1

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1 Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler.....	24
Tablo 5.1 Sonuç Ürünlere Ait Sitotoksosite Çalışmaları Sonucu.....	104
Tablo 5.2 Aktif Sonuç Bileşiklerin A549 Hücre Hattındaki Apoptotik Etkinlik Sonuçları.....	105
Tablo 5.3 Aktif Sonuç Bileşiklerin MCF-7 Hücre Hattındaki Apoptotik Etkinlik Sonuçları.....	107
Tablo 5.4 Aktif Sonuç Bileşiklerin A549 Hücre Hattındaki %Kaspaz-3 Aktivasyon Sonuçları.....	108
Tablo 5.5 Aktif Sonuç Bileşiklerin MCF-7 Hücre Hattındaki %Kaspaz-3 Aktivasyon Sonuçları.....	109
Tablo 5.6 Aktif Sonuç Bileşiklere Ait EGFR İnhibisyon Sonuçları.....	110

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1 EGFR İnhibitörü İlaçların Sınıflandırılması.....	4
Şekil 1.2 Kinazolin Halkası Taşıyan Tirozin Kinaz İnhibitörü İlaçlar.....	5
Şekil 2.1 Kinazolin-2(1 <i>H</i>)-on ve Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Halkalarını Yapıları ve Numaralandırılmaları.....	6
Şekil 2.2 Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Halka Yapısının Sübstitüsyon Konumları.....	7
Şekil 2.3 2-Merkapto-3,(5,6,7,8)-Disübstitüe-Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Sentezi.	7
Şekil 2.4 Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Türevlerinin Sentezi	8
Şekil 2.5 Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Sentezi	8
Şekil 2.6 2,3-Disübstitüe-Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Sentezi	8
Şekil 2.7 Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Türevlerinin Sentezi	9
Şekil 2.8 2,3,(5,6,7,8)-Trisübstitüe-Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Türevlerinin Sentezi.....	9
Şekil 2.9 2,(5,6,7,8)-Disübstitüe-Kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Türevlerinin Sentezi.....	9
Şekil 2.10 2-((6-Kloro-4-okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)- <i>N'</i> -(5-floro-2-oksoindolin-3-iliden)asetohidrazit	10
Şekil 2.11 2-(4-Okso-3-fenetil-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiyo)- <i>N</i> -(3,4,5-trimetoksifenil)asetamit	11
Şekil 2.12 7-Kloro-3-(5-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-fenilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-on	11
Şekil 2.13 (S)-2-Amino- <i>N</i> -(6-floro-2-(4-florofenil)-4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-3-fenilpropanamit.....	12
Şekil 2.14 2-{4-[(3,4-Difloro-fenilimino)-metil]-fenoksimetil}-3-metil-(3 <i>H</i>)-kinazolin-4-on	12
Şekil 2.15 3,4-Dihidrokinazolinon Türevleri	13
Şekil 2.16 2-Metil-3-(4-(3-(tiyazol-2-ilamino)akriloil)fenil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on	13

Şekil 2.17 <i>N'</i> -(4-(4-Klorofenoksi)benziliden)-2-((3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetohidrazit.....	14
Şekil 2.18 <i>N</i> -(2-Etoksifenil)-2-((4-okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit	14
Şekil 2.19 2-(((1-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)tiyo)-3-(<i>p</i> -tolil)kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on.....	15
Şekil 2.20 <i>N</i> -(1-İzopropil-7- metil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidrokinazolin-6-il)-sübstitüe benzamit.....	15
Şekil 2.21 (<i>E</i>)-1-{4-[(2-Metilkinazolin-4-il)oksi]fenil}-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on	16
Şekil 2.22 2-(İndol-5-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1 <i>H</i>)-on	16
Şekil 2.23 4-((2-(2-(4-(4-Okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)fenoksi)asetil)hidrazon)metil)fenil sülfonat (1: 3-OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ -4-OCH ₃ , 2: 3-OCH ₃ -4-OSO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃).....	17
Şekil 2.24 <i>N</i> -[4-(6,7-Dimetoksi-2-metil-kinazolin-4-iloksi)-benziliden]- <i>N'</i> -fenil-hidrazin	17
Şekil 2.25 <i>N</i> -Siklopropil-4-((6,7-dimetoksikinazolin-4-il)amino)benzimidamit HCl ...	18
Şekil 2.26 <i>N</i> -(6-Florobenzotiyazol-2-il)-2-[(4-(4-amino)-5-{[4-oksokinazolin-3(4 <i>H</i>)-il]metil}-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit.....	19
Şekil 4.1 Bileşiklerin Genel Sentez Şeması.....	23
Şekil 5.1 3-Sübstitüe-6-sübstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3 <i>H</i>)-on Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	30
Şekil 5.2 4/5-Disübstitüe tiyazol-2-amin Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	31
Şekil 5.3 <i>N</i> -(sübstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	32
Şekil 5.4 <i>N</i> -(sübstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(sübstitüe fenil)-5/6-sübstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	33

Şekil 5.5 Bileşik 4a 'ya Ait IR Spektrumu	35
Şekil 5.6 Bileşik 4a 'ya ^1H -NMR Spektrumu	36
Şekil 5.7 Bileşik 4a 'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	37
Şekil 5.8 Bileşik 4b 'ye Ait IR Spektrumu.....	39
Şekil 5.9 Bileşik 4b 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	40
Şekil 5.10 Bileşik 4b 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	41
Şekil 5.11 Bileşik 4c 'ye Ait IR Spektrumu	43
Şekil 5.12 Bileşik 4c 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	44
Şekil 5.13 Bileşik 4c 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	45
Şekil 5.14 Bileşik 4d 'ye Ait IR Spektrumu.....	47
Şekil 5.15 Bileşik 4d 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	48
Şekil 5.16 Bileşik 4d 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	49
Şekil 5.17 Bileşik 4e 'ye Ait IR Spektrumu	51
Şekil 5.18 Bileşik 4e 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	52
Şekil 5.19 Bileşik 4e 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	53
Şekil 5.20 Bileşik 4f 'ye Ait IR Spektrumu.....	55
Şekil 5.21 Bileşik 4f 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu.....	56
Şekil 5.22 Bileşik 4f 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	57
Şekil 5.23 Bileşik 4g 'ye Ait IR Spektrumu	59
Şekil 5.24 Bileşik 4g 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	60
Şekil 5.25 Bileşik 4g 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	61
Şekil 5.26 Bileşik 4h 'ye Ait IR Spektrumu.....	63
Şekil 5.27 Bileşik 4h 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	64
Şekil 5.28 Bileşik 4h 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	65
Şekil 5.29 Bileşik 4i 'ye Ait IR Spektrumu.....	67
Şekil 5.30 Bileşik 4i 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	68

Şekil 5.31 Bileşik 4i 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	69
Şekil 5.32 Bileşik 4j 'ye Ait IR Spektrumu.....	71
Şekil 5.33 Bileşik 4j 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	72
Şekil 5.34 Bileşik 4j 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	73
Şekil 5.35 Bileşik 4k 'ye Ait IR Spektrumu.....	75
Şekil 5.36 Bileşik 4k 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	76
Şekil 5.37 Bileşik 4k 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	77
Şekil 5.38 Bileşik 4l 'ye Ait IR Spektrumu.....	79
Şekil 5.39 Bileşik 4l 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	80
Şekil 5.40 Bileşik 4l 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	81
Şekil 5.41 Bileşik 4m 'ye Ait IR Spektrumu.....	83
Şekil 5.42 Bileşik 4m 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu.....	84
Şekil 5.43 Bileşik 4m 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	85
Şekil 5.44 Bileşik 4n 'ye Ait IR Spektrumu.....	87
Şekil 5.45 Bileşik 4n 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	88
Şekil 5.46 Bileşik 4n 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	89
Şekil 5.47 Bileşik 4o 'ya Ait IR Spektrumu.....	91
Şekil 5.48 Bileşik 4o 'ya Ait ^1H -NMR Spektrumu	92
Şekil 5.49 Bileşik 4o 'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	93
Şekil 5.50 Bileşik 4p 'ye Ait IR Spektrumu.....	95
Şekil 5.51 Bileşik 4p 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	96
Şekil 5.52 Bileşik 4p 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu.....	97
Şekil 5.53 Bileşik 4r 'ye Ait IR Spektrumu	99
Şekil 5.54 Bileşik 4r 'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu	100
Şekil 5.55 Bileşik 4r 'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu	101

Şekil 5.56 Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Apoptotik Etkinlik Grafikleri.....	105
Şekil 5.57 Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının MCF-7 Hücre Hattı Üzerindeki Apoptotik Etkinlik Grafikleri.....	106
Şekil 5.58 Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Kaspaz-3 Aktivasyonuna Ait Grafikler.....	108
Şekil 5.59 Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının MCF-7 Hücre Hattı Üzerindeki Kaspaz-3 Aktivasyonuna Ait Grafikler.....	109
Şekil 5.60 Bileşik 4j 'ye Ait Kaspaz-3 Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren İki Boyutlu Görünüm	111
Şekil 5.61 Bileşik 4j 'ye Ait Kaspaz-3 Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren Üç Boyutlu Görünüm	112
Şekil 5.62 Bileşik 4j 'ye Ait EGFR Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren İki Boyutlu Görünüm.....	113
Şekil 5.63 Bileşik 4j 'ye Ait EGFR Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren Üç Boyutlu Görünüm.....	113
Şekil 5.64 Bileşik 4j -EGFR Enzim Kompleksinin Kararlılık ve Etkileşim Diyagramları	114

SİMGELER DİZİNİ

cm^{-1}	: Ters Santimetre
d	: Dublet
dd	: Dubletin Dubleti
Hz	: Hertz
mHz	: Megahertz
nM	: Nanomolar
ppm	: Milyonda Bir Birim
s	: Singlet
t	: Triplet
td	: Tripletin Dubleti
ν_{maks}	: Maksimum Dalga Boyu
$\mu\text{g/mL}$	: Mikrogram/Mililitre
μL	: Mikrolitre
μM	: Mikromolar

KISALTMALAR DİZİNİ

A549 Hattı	: İnsan Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Hattı
Ac-DEVD-AMC	: Kaspaz-3 Aktivitesi İçin Sentetik Tetrapeptit Florojenik Substrat
ATP	: Adenozin Trifosfat
DMSO-d ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
FITC	: Floresan İzotiyosiyanat
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
IR	: Kızılötesi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat
KMnO ₄	: Potasyum Permanganat
MCF-7	: İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı
MD	: Moleküler Dinamik
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
NSCLC	: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
NCI-H460 Hattı	: İnsan Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Hattı
PBS	: Fosfat Tamponlu Salin
PI	: Propidiyum İyodür

TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Trimetilsilan
UO-31	: Böbrek Kanseri Hücre Hattı



1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, insanlık tarihi boyunca sık rastlanılan hastalıklardan birisi olmuştur. Kanser hastalığına dair bilinen en eski kayıtlar milattan önce 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Kanser sözcüğünün kökeni Latince’de yengeç anlamında kullanılan “*cancer*” sözcüğüne dayanmaktadır. Kanser üzerine çalışmalar gerçekleştiren tıbbın babası Hipokrat tarafından tümör terimi terminolojiye kazandırılmıştır (Hajdu, 2011; Inchingolo et al., 2020; Sudhakar, 2009). Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması sonucunda meydana gelen, kalıtsal ve/veya çevresel faktörlerin etkisi altında oluşabilen, birçok faktöre bağlı olarak gelişen bir sağlık sorunudur. Kanser hastalığının gözlenmesinin esas nedeni hücrelerin metabolik fonksiyonlarının, büyüme, çoğalma gibi biyolojik olaylarının hasar gördüğü mutasyonların meydana gelmesidir (Brown et al., 2023; Evan & Vousden, 2001; Harris & McCormick, 2010; Peltomaki, 2012). Bireyde kanser oluşumunda birçok faktör etkili olabilmektedir. Virüsler, bakteriler, radyasyon, çevresel faktörler, genetik faktörler, kötü beslenme alışkanlıkları, aşırı stres ve zararlı kimyasallar kanser hücrelerinin oluşmasında rol oynayan bazı faktörlerdendir (Adjiri, 2016; Blackadar, 2016; Majerus, 2022; Vineis & Wild, 2014). Kanser, ölüm oranının yüksek olması, tedavisinin zor ve maliyetli olması, görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle günümüzün en önemli sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra en fazla ölüme neden olan ikinci hastalık kanserdir ve kanser vakalarının görülme sıklığı toplumda her geçen gün giderek artmaktadır. Gerçekleştirilen son çalışmalarda 2050 yılında 35 milyondan fazla yeni kanser vakasının gözleneceği tahmin edilmektedir. Bu sayı 2022 yılında yapılan çalışmada verilen tahmini değere göre %77 artış göstermiştir. Kanser vakalarında gözlenen bu artış, özellikle 50 yaş altı yetişkinlerde gözlenen vakaların tahmini sayıları aşan, %80’lik bir artış göstermesi ile gerçekleşmiştir (Gaidai, Cao, et al., 2023; Gaidai, Xing, et al., 2023; Mattiuzzi & Lippi, 2019). Kanser vakalarının erken tespit edilmesi, tedaviye alınan yanıtın olumlu olmasını bu sayede kanser nedenli ölümlerin azalmasını sağlamıştır (Crosby et al., 2022; Fitzgerald et al., 2022). Kanser tedavisi, kanserli hücrelerin bulunduğu bölgeye, tümörün yapısına ve büyüklüğüne göre bölgesel ve/veya sistemik olarak yapılabilir. Kanser tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Son yıllarda gelişen teknoloji ve klinik çalışmalar sonucunda hormon terapisi ve biyolojik tedavi yöntemleri de kanser tedavisinde etkili birer tedavi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Kanser hücreleri ışın tedavisi veya cerrahi yöntemler ile azaltılmaya

çalışılır, sonrasında hastanın durumuna göre uygun kemoterapi yöntemine tespit edilerek tedavisine kemoterapötik ilaçlar ile devam edilir. Kemoterapide amaç tümörün büyümesini durdurmak, vücudun diğer organ ve yapılarına metastazını engellemek ve tümörün tamamen ortadan kaldırılarak hastanın sağlığına kavuşmasını sağlamaktır. Kemoterapötik bileşiklerle tedavide kullanılan ilaçların ağır yan etkilerinin bulunması hasta uyuncunu azaltırken, hastada kanserli hücrelerle beraber sağlıklı hücrelere de sitotoksik etkinlik göstermektedir. Henüz radikal bir tedavisi bulunmayan kanser hastalığını tedavi etmek, ilerlemesini önlemek veya metastaz oluşumunu engellemek amacıyla yan etki potansiyeli düşük, kanserli hücrelere karşı selektifliği yüksek yeni antikanser etkinlik gösteren bileşiklerin sentezi bilim insanlarının önemli odak noktalarından biri olmuştur.

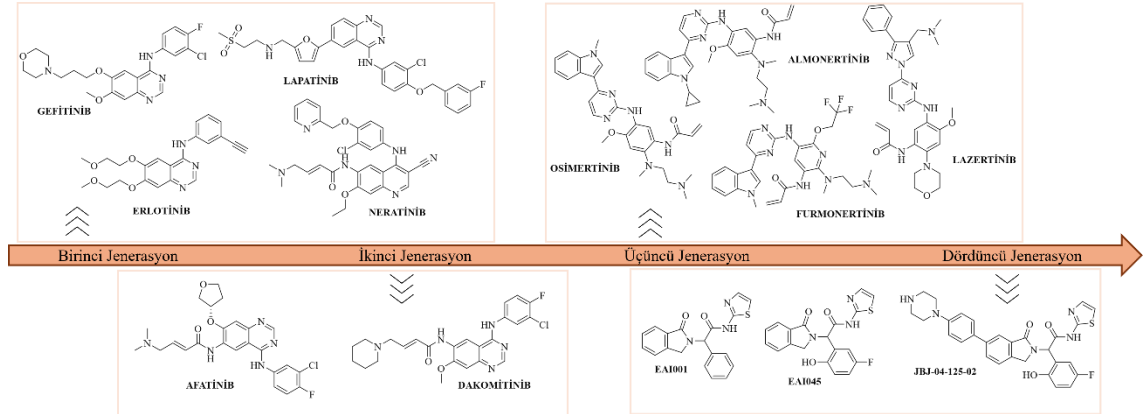
Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) insan vücudunda çeşitli hücrelerin dış membranlarında bulunan bir hücre yüzeyi reseptör proteinidir. Bu reseptörler, tirozin kinazın aktivitesini bloke ederek etki göstermelerinden dolayı tirozin kinaz inhibitörleri olarak da bilinirler. Hedefe yönelik tedavi çalışmalarında EGFR inhibitörü bileşikler büyük ilgi görmektedir. Bu reseptör ailesi EGFR (ErbB1/HER1), ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3) ve eRbB4 (HER4) olmak üzere dört üyeden oluşmaktadır. Tüm üyeler hücreler arası sinyalizasyonda ve hücresel süreçlerin işleyişinde önemli rollere sahiptir. EGFR yapısında yaklaşık 1186 aminoasit bulundurmaktadır. Hücrede, ekstraselüler kısım, transmembran kısım ve intraselüler kısım olarak üç alanda bulunmaktadır. İntraselüler alan kendi içerisinde üç bölümden oluşur: N-lobu, C-lobu ve adenosin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesi. N-lobu diğer bölümlere kıyasla daha küçüktür ve beş β -sarmal ile α C-heliks içerir. α C-heliks sarmalı enzimin aktif konformasyonunu stabil durumda tutmada kritik öneme sahiptir. N-lobu, ATP bağlanması ve fosforilasyon reaksiyonlarında fosfat gruplarının koordine edilmesinde rol oynamaktadır. C-lobu yapıdaki en kritik bölümdür ve katalitik döngü ile menteşe bölgesi dahil olmak üzere katalizde görev alan temel yapısal unsurları barındırmaktadır. N-lobu ile C-lobu arasında yer alan derin yarık ATP'nin yapısında bulunan adenin halkası için bağlanma cebi olarak görev almaktadır (Amelia et al., 2022; Kaufman et al., 2021; Santos et al., 2021). EGFR aktivasyonu, hücreye dışarıdan bağlanan ligandın enzim yapısında konformasyonel değişikliklere neden olması ile gerçekleşir. Bu değişiklikler EGFR enziminin dimerizasyonuna yol açarak hücrede bulunan tirozin kinazın oto-fosforilasyonu sonucu aşağı akış sinyal yollarını aktive etmesine neden olur (Hu et al., 2022). Gerçekleşen

değişiklikler sonucunda hücre büyümesi ve çoğalması gibi esansiyel hücresel işlevlerde aksamalar gözlenir (Tariq et al., 2025; Wang et al., 2024). EGFR aşırı ekspresyonu ve mutasyonları, karsinoma ve glioblastoma vakalarında sıklıkla gözlenmektedir. Karsinomlar dünya çapında en yaygın gözlenen kanser türlerinden biridir. EGFR aşırı ekspresyonu, baş, boyun, akciğer, meme, pankreas ve kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün patogeneğinde yer almaktadır. Ayrıca EGFR aşırı ekspresyonu tümör tipine göre invazivliği ve metastazı desteklemektedir. Tümör hücresinin EGFR pozitif yapıda olması, kanser hücresinin proliferasyonunu artırıcı etkinlik gösterir ve kontrol edilemeyen hücre bölünmesi ile kanserli hücre çoğalmaya başlar (Abourehab et al., 2021; Alharbi et al., 2022; Shaban et al., 2023).

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk kez 2003-2004 yıllarında EGFR inhibitörü bileşikler küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Birinci kuşak olarak sınıflandırılan bileşikler arasında gefitinib, lapatinib, erlotinib, neratinib, ikotinib ve vandetinib yer almaktadır (**Şekil 1.1**). EGFR inhibitörü bileşikler üzerine gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda ikinci kuşak bileşiklerin hem mutant EGFR enzimini hem de vahşi tip EGFR enzimi inhibe etmek üzere tasarlanmaları sonucu klinik çalışmalarda doz sınırlayıcı toksisiteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Üçüncü kuşak bileşikler olan osimertinib, olmutinib ve nazartinibin EGFR WZ4002 8 mutant enzimine selektif inhibitör etkinlik gösterdikleri tespit edilmiştir. Son olarak EGFR enziminin protein tirozin kinaz bölgesi dışında allosterik bölgesine bağlanarak EGFR inhibitörü etkinlik gösterdiği bildirilen dördüncü kuşak bileşikler sentezlenmiştir. Bu kuşakta yer alan bileşikler (örneğin EAI045, EAI001), küçük hücreli olmayan akciğer kanserine karşı tek başlarına etkinlik göstermezken osimertinib gibi bir başka EGFR inhibitörü veya monoklonal antikorlardan setuksimab ile kombine kullanıldığında antikanser aktivitede artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir (Zubair & Bandyopadhyay, 2023).

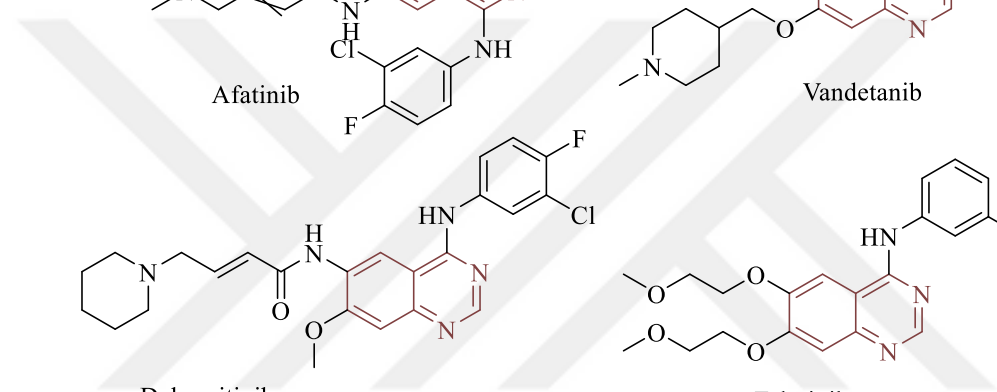
Şekil 1.1

EGFR İnhibitörü İlaçların Sınıflandırılması



Kinazolin/kinazolinon halkası, organik kimyada önemli bir bileşik sınıfını oluşturan ve genellikle heterosiklik yapılar içeren bileşikler arasında yer alır. Bu halkaya sahip moleküller, çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle (antikanser, antimalaryal, antikonvülzan, antienflamatuvar, antihipertansif, antiviral vb.) farmasötik araştırmalarda ilgi görmektedir. Özellikle kanser tedavisinde, kinazolin/kinazolinon türevlerinin potansiyel etkileri üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Antikanser ilaçlar arasında protein kinaz inhibisyonu yoluyla etkinlik gösteren tirozin kinaz inhibitörü ilaçların büyük çoğunluğu kinazolin/kinazolinon halka yapısını taşımaktadır. Kinazolin/kinazolinon türevleri, kanser hücrelerinin büyümesini inhibe edebilen ve bu hücrelerdeki anormal sinyal iletimi yollarını hedefleyen bileşikler olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, kinazolin/kinazolinon bileşiklerinin kanser tedavisindeki etkinliği, molekülün yapısına ve hedef aldığı biyolojik yolların özelliğine göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan bazı araştırmalar, kinazolin/kinazolinon türevlerinin kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyerek tedavi sürecine katkı sağlayabileceğini göstermiştir. FDA kinazolin halkası taşıyan ilk tirozin kinaz inhibitörü ilaç olan Gefitinib'i 2003 yılında özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) tedavisinde kullanılmak üzere onaylamıştır. Gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptörü üzerine etkinliği tespit edilen ilk tirozin kinaz inhibitörü ilaçtır. FDA tarafından 2003 yılından günümüze kadar kinazolinon halkası taşıyan 20'den fazla tirozin kinaz inhibitörü ilaç onaylanmıştır. Onay alarak klinik kullanıma sunulan ilaçlar arasında lapatinib, afatinib, vandetanib, dakomitinib, erlotinib yer almaktadır (Şekil 1.2).

Kinazolin Halkası Taşıyan Tirozin Kinaz İnhibitörü İlaçlar



Antikanser ilaç sentezi çalışmaları azotlu heterosiklik halkalar olan kinazolin/kinazolinon yapılarının öneminden literatürde sıklıkla bahsedilmiştir. Çağımızın hastalığı olan kanserin tedavisinde kemoterapötik ilaç gruplarından olan tirozin kinaz inhibitörlerinin yapılarından yola çıkılarak kinazolin/kinazolinon halka yapısı taşıyan yeni bileşikler tasarlanmış, sentezi gerçekleştirilmiş, antikanser aktiviteleri araştırılıp *in silico* çalışmalar ile sonuçlar desteklenmiştir.

2 KAYNAK BİLGİSİ

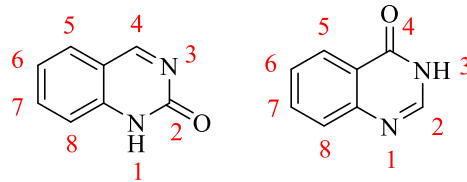
2.1 Kinazolinon Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Kinazolin halkası, benzen ve pirimidin halkalarının kondase halde bulunduğu hetero atom bulunduran bisiklik yapıdadır. 2-Aminobenzilamin ve türevlerinin çeşitli katalizörler ve farklı çözücüler içerisinde formaldehit, glioksalik asit gibi farklı bileşikler ile reaksiyona girmesi sonucu kinazolin halkası elde edilir. Çok çeşitli biyolojik aktivite gösteren (antibakteriyal, antikanser, antihipertansif vb.) kinazolin halkasına birkaç ilaç molekülünün yapısında rastlamak mümkündür. Bu ilaç moleküllerine örnek olarak prazosin, albakonazol, raltitreksat, dakomitinib ve gefitinib verilebilir (Kaur et al., 2023; Shagufta & Ahmad, 2017; Wang & Gao, 2013).

Kinazolinon halkası, benzen halkasının pirimidin halka ise kondanse olmuş, yapısında 2 adet azot atomu içeren heterosiklik kondanse bir halkadır. Kinazolinon halkası için 2 izomeri gözlenme durumu bulunmaktadır; kinazolin-4(3*H*)-on ve kinazolin-2(1*H*)-on. Bu izomerlerden 4. konumda okso grubunun bulunduğu izomer ilaç sentez çalışmalarında daha çok tercih edilmektedir. Kinazolinon halka yapısına ait izomer yapılarına ait açık formülleri ve elektronegatiflik sıralamasına uygun olarak gerçekleştirilmiş numaralandırılmaları **Şekil 2.1**'de gösterilmiştir. Kinazolinon halka yapısının oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi çeşitli reaksiyonlara karşı kararlı yapısını koruduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (El-Hashash et al., 2018; Gatadi et al., 2020; Haider et al., 2022; Poorirani et al., 2018).

Şekil 2.1

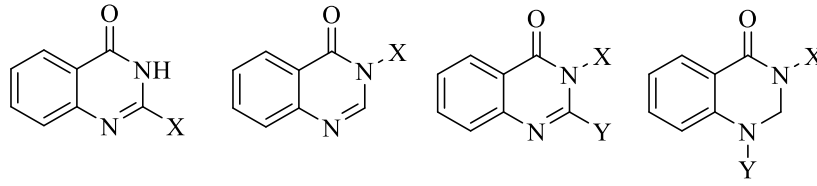
*Kinazolin-2(1*H*)-on ve Kinazolin-4(3*H*)-on Halkalarını Yapıları ve Numaralandırılmaları*



Biyolojik aktivite gözlenen türevler incelendiğinde kinazolin-4(3*H*)-on halkası üzerinde 2, 6 ve 8. konumlarda fonksiyonel gruplar barındıran türevlerde aktivitenin daha yüksek tespit edildiği bildirilmiştir (Alsibae et al., 2023). **Şekil 2.2**'de kinazolin-4(3*H*)-on halka sistemi üzerinde sıklıkla gerçekleştirilen sübstitüsyon konumları verilmiştir.

Şekil 2.2

Kinazolin-4(3H)-on Halka Yapısının Süstitüsyon Konumları



Kinazolinon halka sistemi içeren bileşikler çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Örnek olarak raltitreksat (antimetabolit, antikanser), albakonazol (antifungal), prokuazon (antienflamatuvar), metakualon (sedatif), fenkizon (diüretik), kinetazon (antihipertansif), balaglitazon (antihiperglisemik), febrifugin (antimalaryal), aflokalon ve diprokualon (GABAerjik), halofuginon (antiprotozoal) bileşikler verilebilir (Auti et al., 2020). Bu nedenle ilaç molekülü keşif çalışmalarında kinazolinon halka yapısı önemli bir yere sahiptir.

2.2 Kinazolinon Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

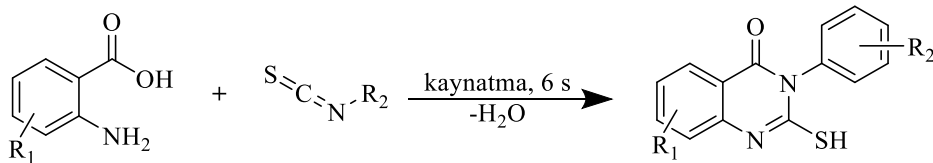
2.2.1 Antranilik asit türevleri ile reaksiyonlar

2.2.1.1 N-açılantranilik asit ile izotiyosiyanat türevlerinin kondenzasyonu

Antranilik asit ve izotiyosiyanat türevlerinin kondenzasyonu sonucu su çıkışı ile kinazolin-4(3H)-on halkası Şekil 2.3'te gösterildiği üzere sentezlenmektedir. Katalizör olarak 1.5 kat trietilamin (TEA) kullanılmaktadır (Mohamed et al., 2016; Shafik et al., 2016).

Şekil 2.3.

2-Merkapto-3,(5,6,7,8)-Disüstitüe-Kinazolin-4(3H)-on Sentezi

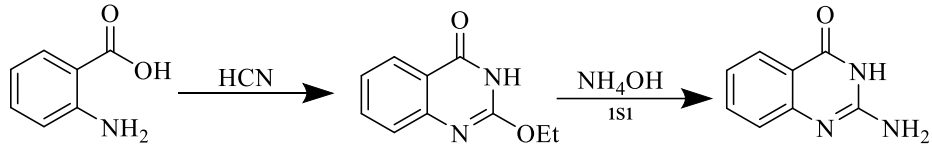


2.2.1.2 Griess yöntemi

Kinazolinon sentezi ilk defa 1869 yılında Griess yöntemi ile sentezlenmiştir. Şekil 2.4'te gösterildiği gibi ilk adımda antranilik asit ve siyanitin etanol içerisinde kaynatılmasıyla 2-etoksi-4(3H)-kinazolinon bileşiği oluşmaktadır. Reaksiyon bir adım daha ilerletilerek 2-etoksi-4(3H)-kinazolinon bileşiği amonyum ile kaynatılıp karıştırılarak 2-amino-4(3H)-kinazolinon bileşiği elde edilmektedir (Alsibae et al., 2023; Griess, 1869).

Şekil 2.4

Kinazolin-4(3H)-on Türevlerinin Sentezi

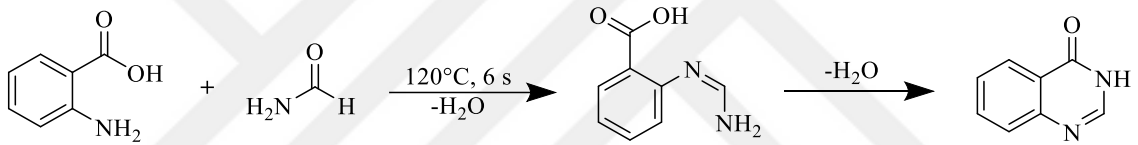


2.2.1.3 Niementowski yöntemi

Antranilik asit ve amitlerin kondenzasyonu sonucu su çıkışı ile kinazolin-4(3H)-on halkası **Şekil 2.5**'te gösterildiği üzere sentezlenmektedir. Metot mikrodalga ışıını kullanarak modifiye edilmiş ve sonuç ürün veriminde artış elde edilmiştir (He et al., 2014; Von Niementowski, 2004).

Şekil 2.5

Kinazolin-4(3H)-on Sentezi

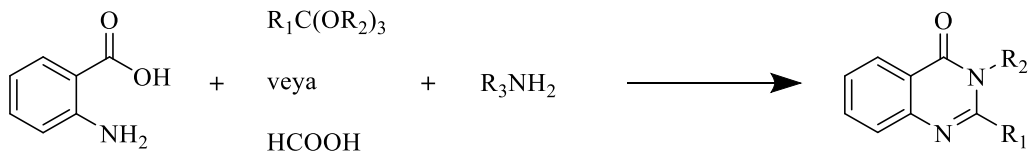


2.2.1.4 N-açılantranilik asit ile primer aminlerin kondenzasyonu

Reaksiyon **Şekil 2.6**'da gösterildiği gibi N-açılantranilik asit türevlerinin amonyak veya sübstitüe aminler ile kaynatılıp karıştırılmasıyla elde edilmektedir. Bu yöntemde primer aminler ile N-açıl-5-nitroantranilik asit kondenzasyonu sonucu sonuç ürün yüksek verimle kazanılmaktadır (Kumar Tiwary et al., 2016; Meyer & Wagner, 2002).

Şekil 2.6

2,3-Disübstitüe-Kinazolin-4(3H)-on Sentezi



2.2.2 o-Aminobenzamit türevleri ile reaksiyonlar

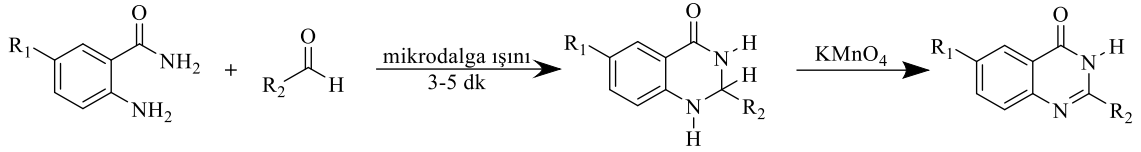
2.2.2.1 Mikrodalga ışıını destekli o-aminobenzamit ile heterosiklizasyon yöntemi

Bakavoli ve çalışma arkadaşları, **Şekil 2.7**'de gösterildiği üzere tek reaksiyon balonunda o-aminobenzamit türevlerinin aldehit türevleri ile potasyum permanganat (KMnO₄)

varlığında oksidatif heterosiklizasyonunu mikrodalga ışınlı yöntemi kullanarak kinazolin-4(3H)-on türevlerini sentezlemişlerdir (He et al., 2014).

Şekil 2.7

Kinazolin-4(3H)-on Türevlerinin Sentezi

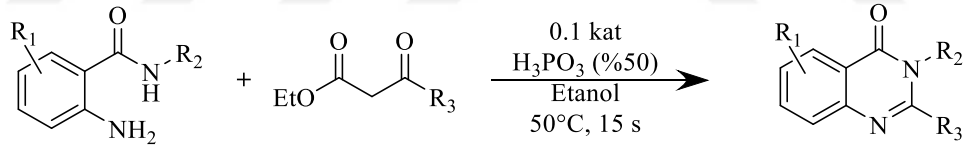


2.2.2.2 o-Aminobenzamit türevlerinin β -ketoesterler ile fosforöz asit katalizli siklokondenzasyon yöntemi

Şekil 2.8’de gösterildiği üzere β -ketoesterlerin fosforöz asit katalizörlüğünde o-aminobenzamit türevleriyle siklokondenzasyonuyla trisüstitüe-kinazolin-4(3H)-on türevlerinin sentezi gerçekleştirilmektedir (Gavin et al., 2018; Li et al., 2015).

Şekil 2.8

2,3,(5,6,7,8)-Trisüstitüe-Kinazolin-4(3H)-on Türevlerinin Sentezi

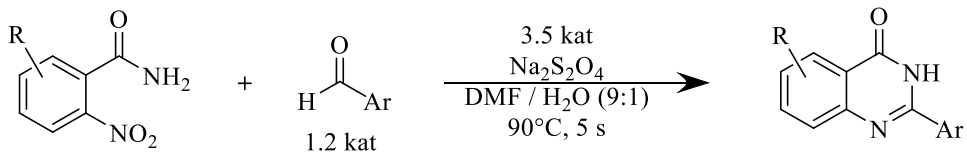


2.2.3 2-Nitrobenzamit türevleri ile reaksiyonlar

2-Nitrobenzamitler ile aril aldehytlerin, indirgeme ajanı sodyum ditiyonitin NO₂ grubunu indirgemesi ile tek reaksiyon balonunda Şekil 2.9’da gösterildiği üzere gerçekleşmektedir (López et al., 2013; Palmer, 1995).

Şekil 2.9

2,(5,6,7,8)-Disüstitüe-Kinazolin-4(3H)-on Türevlerinin Sentezi

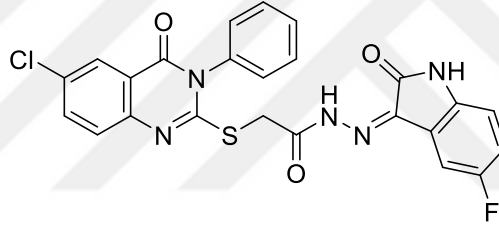


2.3 Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Edinilen Kinazolinon Türevlerinin EGFR İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Gürsoy ve diğ., kinazolinon halkası ile indolinon halka yapıları taşıyan bileşikler sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşikler, Ulusal Kanser Enstitüsü *in vitro* sitotoksosite deneylerinde 60 insan tümör hücre hattının tam paneline karşı değerlendirmişlerdir. Hücre stabilitesini veya büyümesini tahmin etmek için sülforodamin B proteinini kullanmışlardır. 3-[[[(6-Kloro-3-fenil-4(3*H*)-kinazolinon-2-il)merkaptoasetil]hidrazono]-5-floro-1*H*-2-indolinon türevinin (Şekil 2.10), böbrek kanseri hücre hattına (UO-31) karşı en iyi sitotoksositeyi gösterdiğini (log10 GI₅₀ değeri=6.68) bildirmişlerdir (Gursoy & Karali, 2003).

Şekil 2.10

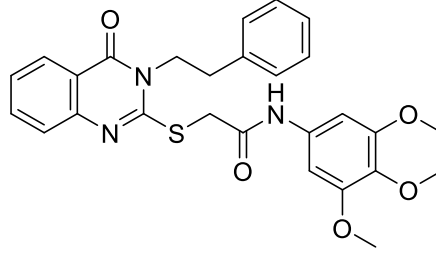
2-((6-Kloro-4-okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-*N'*-(5-floro-2-oksoindolin-3-iliden)asetohidrazit



Al-Suwaidan ve diğ., 2-merkapto-3-fenetilkinazolin türevlerini sentezlemişler, *in vitro* ve *in silico* çalışmalar ile antitümoral aktivitelerini araştırmışlardır. 2-(4-Okso-3-fenetil-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiyo)-*N*-(3,4,5-trimetoksifenil)asetamit türevinin (Şekil 2.11), böbrek kanserine karşı (GI₅₀=1.77 µM), kolon kanserine (GI₅₀=2.02 µM), küçük hücreli olmayan akciğer kanserine (GI₅₀=2.04 µM), meme kanserine (GI₅₀=2.77 µM), yumurtalık kanserine (GI₅₀=2.55 µM) ve melanom kanserine (GI₅₀=3.30 µM) karşı dikkate değer bir büyüme engelleyici aktivite sergilediğini bildirmişlerdir. Bu türev için gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışması sonucunda, EGFR enziminin bağlanma bölgesine erlotinibe benzer şekilde bağlanma gösterdiğini tespit etmişlerdir (Al-Suwaidan et al., 2013).

Şekil 2.11

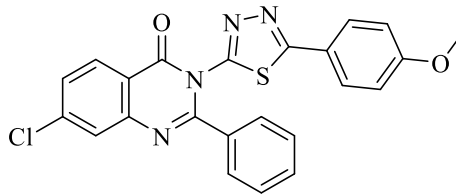
2-(4-Okso-3-fenetil-3,4-dihidrokinazolin-2-iltiyo)-N-(3,4,5-trimetoksifenil)asetamit



Patel ve ekibi tarafından gerçekleştirilen çalışmada yeni kinazolinon türevleri sentezlemişler ve EGFR inhibitörü etkinliklerini araştırmışlardır. Gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalarda Şekil 2.12’de verilen türevin NCI-H1975 ve A549 hücre hatlarında gefitinibden 25 kat daha potent olduğunu (sırasıyla NCI-H1975 için IC_{50} : 0.031 ± 0.02 , 8.71 ± 0.22 μM ve A549 için IC_{50} : 0.390 ± 0.05 , 9.86 ± 0.18 μM) ve kinazolinon halkası üzerinde klor grubunun bulunmasının inhibitör etkinliği arttırdığını tespit etmişlerdir. En potent bulunan türev üzerinde gerçekleştirilen EGFR inhibisyonu testinde aynı türevin gefitinibden 8 kat daha fazla inhibitör etkinlik gösterdiği (sırasıyla IC_{50} : 0.021 ± 0.05 , 0.173 ± 0.06 μM) bildirilmiştir (Patel et al., 2017).

Şekil 2.12

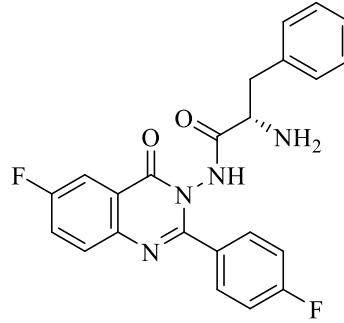
7-Kloro-3-(5-(4-metoksifenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)-2-fenilkinazolin-4(3H)-on



Zayed ve diğ., kinazolinon-amino asit hibritleri sentezlemişler, dual EGFR kinaz ve tübulin polimerizasyon aktivitelerini araştırmışlardır. Aktivite çalışmaları gerçekleştirilen bileşikler arasından L-fenilalanin türevinin (Şekil 2.13) (IC_{50} = 0.44 ± 0.01 μM) MCF-7 hücre hattına karşı standart ilaç erlotinibden (IC_{50} = 1.14 ± 0.04 μM) daha iyi antitümör aktivite gösterdiğini, aktif türevin EGFR inhibisyon testi sonucunda da erlotinib ile karşılaştırıldığında mükemmel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Zayed et al., 2018).

Şekil 2.13

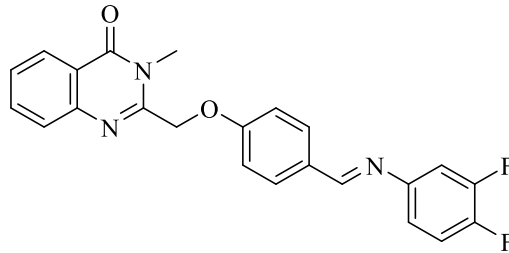
(S)-2-Amino-N-(6-floro-2-(4-florofenil)-4-oksokinazolin-3(4H)-il)-3-fenilpropanamit



Le ve diğ., 2020 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada 3-metil-kinazolinon türevlerini sentezlemişler ve antitümöral aktivitelerini *in vitro* çalışmalar ile araştırmışlardır. A549 insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasından 3,4-difloro türevinin (Şekil 2.14) yüksek antitümör aktivite göstermesinin yanı sıra yüksek konsantrasyonda apoptozu indüklediğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu bileşiğin 10 nM düzeyde EGFR inhibisyonu gerçekleştirdiğini not etmişlerdir (Le et al., 2020).

Şekil 2.14

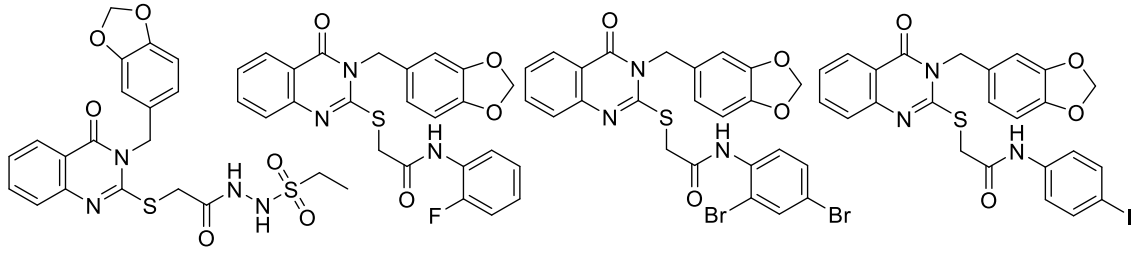
2-{4-[(3,4-Difloro-fenilimino)-metil]-fenoksimetil}-3-metil-(3H)-kinazolin-4-on



Soliman ve diğ., yeni 3,4-dihidrokinazolinon türevlerini sentezlemişler ve *in vitro* yöntemlerle antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden dört farklı türevin (Şekil 2.15) HepG-2 ve MCF-7 hücre hatlarında sırasıyla 2.46-36.85 μM ve 3.87-88.93 μM aralığında inhibitör etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu türevlerin EGFR inhibitörü etkinliklerini de araştırmışlar ve erlotinibe ($\text{IC}_{50}=96.6 \text{ nM}$) kıyasla 146.9-1032.7 nM aralığında inhibitör etkinlik gösterdiğini tespit etmişlerdir (Soliman et al., 2021).

Şekil 2.15

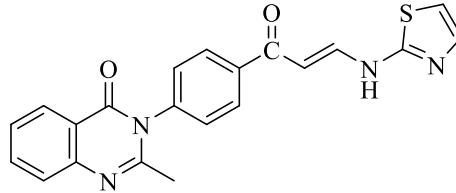
3,4-Dihidrokinazolinon Türevleri



Nofal ve diğ., 2022 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada 2-metil-3-fenilkinazolin-4-on türevlerini sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden **Şekil 2.16**'da yapısı belirtilen türevin, MCF-7 hücre hattı üzerinde standart ilaç 5-florourasil ile kıyaslanabilir inhibisyon gösterdiğini (sırasıyla $IC_{50}=4.65\pm0.83 \mu M$, $3.97\pm0.10 \mu M$) tespit etmişlerdir. Sitotoksikite testlerin en yüksek etkinlik gösteren türevin EGFR inhibisyon testlerinde de en potent bileşik olduğunu bildirmişlerdir (Nofal et al., 2022).

Şekil 2.16

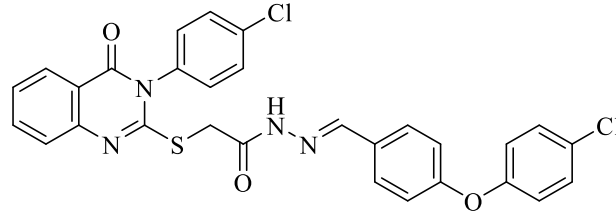
2-Metil-3-(4-(3-(tiyazol-2-ilamino)akriloil)fenil)kinazolin-4(3H)-on



Sonousi ve çalışma arkadaşları, potansiyel EGFR inhibitörleri olabilecek kinazolin-4-(3H)-on türevlerini sentezlemişler ve antiproliferatif aktivitelerini araştırmışlardır. En yüksek antiproliferatif aktivite gösteren bileşiğin (**Şekil 2.17**) insan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı (NCI-H460) üzerinde sub-mikromolar düzeyde etkinlik ($GI_{50}=0.789 \mu M$) gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı bileşiğin, $0.045\pm0.003 \mu M$ 'lik IC_{50} değerine sahip standart ilaç erlotinib ile karşılaştırıldığında $IC_{50}=0.069\pm0.004 \mu M$ ile EGFR'yi güçlü bir şekilde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. *In silico* çalışmalar sonucunda da bileşiğin EGFR bağlanma bölgesi ile etkileşime girdiğini not etmişlerdir (Sonousi et al., 2022).

Şekil 2.17

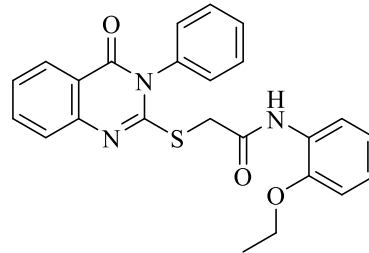
N'-(4-(4-Klorofenoksi)benziliden)-2-((3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetohidrazit



Wang ve arkadaşları, 2022 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarda yeni kinazolinon türevleri sentezlemiş ve insan meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerinde potansiyel antiproliferatif etkinliği ile EGFR inhibitörü aktivitelerini araştırmışlardır. Aktivite çalışmaları gerçekleştirilen bileşikler arasından kinazolinon halkasının ikinci konumunda asetillenmiş 2-etoksianilin süstitüsüyonu bulunan türevin (Şekil 2.18) MCF-7 hücre hattında $IC_{50}=1.58 \mu M$ değerinde antitümör aktivite gösterdiğini not etmişlerdir. EGFR inhibisyonunun da ($IC_{50}=0.77\pm0.03 \mu M$) standart ilaç gefitinib ($IC_{50}=0.82\pm0.13 \mu M$) ile kıyaslanabilir derecede gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Bağlanma yörelerinin tespiti amacıyla gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmaları sonucunda, kinazolinon halka yapısında bulunan oksijen atomunun Gly719 amino asidi ile hidrojen bağı kurarak yapının enzim yöresinde stabilize olmasını sağladığını belirtmişlerdir (Wang et al., 2022).

Şekil 2.18

N-(2-Etoksifenil)-2-((4-okso-3-fenil-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit

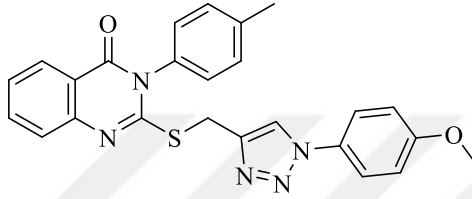


Mohamed ve çalışma grubu tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen çalışmada 1,2,3-triazol/kinazolin-4-on hibrit molekülleri sentezlemişler ve EGFR inhibitörü aktivitelerini araştırmışlardır. Metil ve metoksi süstitüentlerini birlikte bulunduran türevin (Şekil 2.19) A549 ve MCF-7 hücre hatlarında gerçekleştirilen sitotoksiste testleri sonucunda (sırasıyla $IC_{50}=22\pm1 \mu M$, $20\pm1 \mu M$) her iki hücre hattında da erlotinibe kıyasla (sırasıyla

$IC_{50}=30\pm3 \mu M$, $40\pm3 \mu M$) daha yüksek inhibitör etkinlik gösterdiğini tespit etmişlerdir. EGFR inhibisyon çalışmaları sonucunda erlotinibe kıyasla daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiğini (sırasıyla $IC_{50}=68\pm4 \mu M$, $80\pm5 \mu M$), daha ileri çalışmalarla apoptozu indüklediği, bu aktivitenin de kaspaz yolağı üzerinden gerçekleşme olasılığı bulunduğunu bildirmişlerdir (Mohamed et al., 2024).

Şekil 2.19

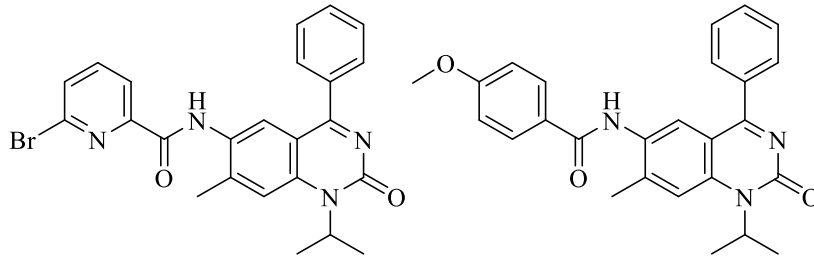
2-(((1-(4-Metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tiyo)-3-(p-tolil)kinazolin-4(3H)-on



Gariganti ve diğ., 2-(1H)-kinazolinon türevleri sentezlemişler ve *in vitro* çalışmalarla apoptotik aktivitelerini araştırmışlardır. MTT test metodu ile MCF-7 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen çalışma sonucunda 2-bromopiridin ve 4-metoksi fenil sübstitüe türevlerin (Şekil 2.20) etoposite kıyasla güçlü apoptotik aktivite gösterdiğini (sırasıyla $IC_{50}=0.07\pm0.0061 \mu M$, $0.13\pm0.053 \mu M$, $2.11\pm0.024 \mu M$) tespit etmişlerdir (Gariganti et al., 2024).

Şekil 2.20

N-(1-İzopropil-7- metil-2-okso-4-fenil-1,2-dihidrokinazolin-6-il)-sübstitüe benzamit

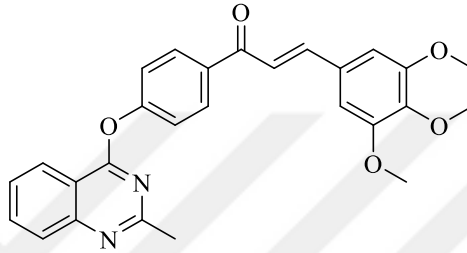


Mansour ve diğ., 2024 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada kinazolin-şalkon hibritleri sentezlemişler ve potansiyel antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Bileşikler arasından 3,4,5-trimetoksifenil şalkon yapısı bulunduran türevin (Şekil 2.21) ($IC_{50}=0.09\pm0.004$

μM) referans ilaç lapatinib ile ($\text{IC}_{50}=0.07\pm0.003 \mu\text{M}$) benzer inhibitör etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca apoptotik/antiapoptotik belirteçler ile gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda aynı bileşiğin antiapoptotik belirteçlerde azalmaya neden olduğunu ve mitokondriyal aracılı bir yol ile kanserli hücrelerde apoptozu indüklediğini tespit etmişlerdir (Mansour et al., 2024).

Şekil 2.21

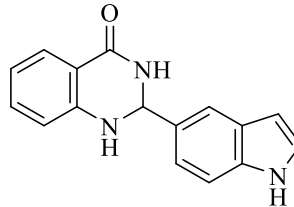
(E)-1-{4-[(2-Metilkinazolin-4-il)oksi]fenil}-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on



Shi ve ekibi tarafından 2024 yılında gerçekleştirilen çalışmada 2-süstitüe-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on türevleri sentezlemişler ve antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. A549 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar sonucunda 2-(indol-5-il) türevinin (Şekil 2.22) tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiğini, hücre mikrotübül ağlarını bozduğunu, hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğunu ve kaspaz-3 ekspresyonunda artışa neden olarak apoptozu indüklediğini ortaya koymuşlardır (Shi et al., 2024).

Şekil 2.22

2-(İndol-5-il)-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on

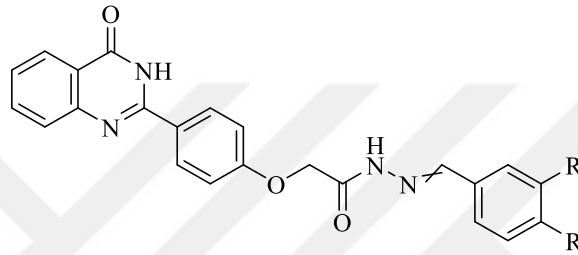


Morsy ve diğ., 2025 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada kinazolinon-asetohidrazit yapısı taşıyan, potansiyel antikanser ve EGFR inhibitörü aktivite göstermesi öngörülen türevler sentezlemişlerdir. MCF-7 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen *in vitro* çalışmalar sonucunda 3-OSO₂CH₂CH₂CH₃-4-OCH₃ türevinin (Şekil 2.23) ($\text{IC}_{50}=3.25 \mu\text{M}$) erlotinib

ile yakın ($IC_{50}=3.56 \mu M$), doksorubisinden ise ($IC_{50}=5.38 \mu M$) yaklaşık 1.5 kat daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. EGFR enzim inhibisyonu çalışmalarında 3-OCH₃-4-OSO₂CH₂CH₂CH₃ türevinin ($IC_{50}=0.186\pm0.006 \mu M$), standart ilaç erlotinib ($IC_{50}=0.07\pm0.002$) ile kıyaslanabilir inhibitör aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir (Morsy et al., 2025).

Şekil 2.23

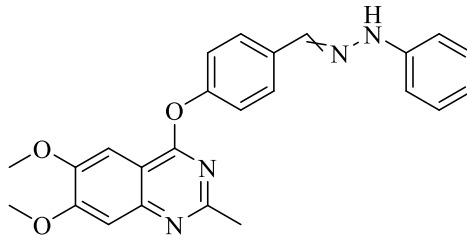
4-((2-(2-(4-(4-Okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)fenoksi)asetil)hidrazon)metil)fenil sülfonat (1: 3-OSO₂CH₂CH₂CH₃-4-OCH₃, 2: 3-OCH₃-4-OSO₂CH₂CH₂CH₃)



Saleh ve ekibi, 6,7-dimetoksi-2-metil-4-süstitüe kinazolin türevlerini sentezlemişler ve EGFR inhibitörü aktivitelerini *in vitro* ve *in silico* yöntemler ile araştırmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen türevlerin birçoğunun sub-nanomolar düzeyde EGFR inhibisyonu gösterdiğini tespit etmişlerdir. Şekil 2.24'te yapısı verilmiş olan türevin A549 hücre hattı üzerinde standart ilaç afatinibe kıyasla en yüksek sitotoksik etkinlik gösterdiğini (sırasıyla $IC_{50}=0.006\pm0.11 \mu M$, $0.025\pm0.42 \mu M$), EGFR inhibisyon testleri sonucunda da afatinib ile kıyaslanabilir inhibitör aktivite gösterdiğini (sırasıyla $IC_{50}=0.144\pm0.003 \mu M$, $0.102\pm0.003 \mu M$) bildirmişlerdir (Saleh et al., 2025).

Şekil 2.24

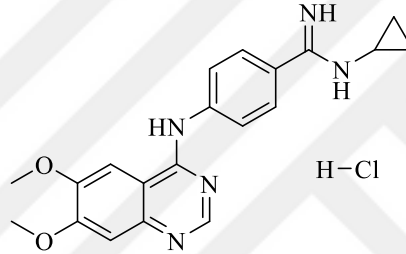
N-[4-(6,7-Dimetoksi-2-metil-kinazolin-4-iloksi)-benziliden]-N'-fenil-hidrazin



Halıcı ve ekibi, 2025 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada 4-anilino-6,7-dimetoksikinazolin türevlerini sentezlemişler ve EGFR inhibitörü aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden **Şekil 2.25**'te yapısı verilmiş olan türevin HCC827 hücre hattında erlotinib ile kıyaslanabilir aktivite gösterdiğini (sırasıyla IC₅₀: 0.16, 0.02 µM), mitokondriyal apoptoz sinyal yolağını aktive ettiğini tespit etmişlerdir. *In silico* çalışmalar sonucunda ise erlotinib ile kıyaslandığında ek hidrojen bağları ve su köprüleri oluşturarak aktif yörede molekülün stabilitesinin arttığını bildirmişlerdir (Acar Halıcı et al., 2025).

Şekil 2.25

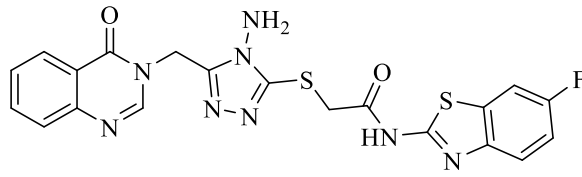
N-Siklopropil-4-((6,7-dimetoksikinazolin-4-il)amino)benzimidamit HCl



Evren ve çalışma ekibi, 2025 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada yeni kinazolin/kinolin türevleri sentezlemişler, EGFR inhibitörü etkinliklerini *in vitro* ve *in silico* yöntemler ile araştırmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasından triazol halkası üzerinde amino ve 6-florobenzotiyazol grupları taşıyan türevin (**Şekil 2.26**) A549 hücre hattında sisplatine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksek inhibitör aktivite gösterdiğini ve EGFR inhibisyon testi sonuçlarına göre gefitinibe kıyasla 2 kat daha yüksek inhibitör etkinlik gösterdiğini bildirmişlerdir. *In silico* çalışmalar ile kinolin halkası ve asetamit yapısının bağlanma yöresinde afiniteyi ve stabilizeyi arttırdığını tespit etmişlerdir (Evren et al., 2024).

Şekil 2.26

N-(6-Florobenzotiyazol-2-il)-2-[(4-(4-amino)-5-{[4-oksokinazolin-3(4*H*)-il]metil}-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tiyo]asetamit



3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

2-Amino-5-klorobenzoik asit	: Alfa-Aesar, ABD
2-Amino-5-metilbenzoik asit	: Fluka Chemika, Switzerland
2-Amino-6-metilbenzoik asit	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
2-Bromo-1,2-difeniletan-1-on	: Sigma-Aldrich, Almanya
3-Kloro-2-bütanon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Klorofenil izotiyosiyanat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Antranilik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzil izotiyosiyanat	: Sigma-Aldrich, Almanya
<i>N,N</i> -Dimetilformamit	: ISOLAB Chemicals, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
Etanol	: Tekkim Kimya, Türkiye
Etil asetat	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
Kloroasetil klorür	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
Kloroaseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
Potasyum karbonat	: Tekkim Kimya, Türkiye
Silika jel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya

Tetrahidrafuran	: ITW Reagents, Almanya
Tiyoüre	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya
Trietilamin	: Merck KGaA, Darmstadt, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Elektronik hassas terazi	: Shimadzu, Kyoto
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90
-80°C dondurucu	: Nuaire
Çok modlu mikrolaka okuyucu HTX Synergy AFL	: BioTek
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, Almanya
NMR spektrometresi (300 MHz, 75 MHz)	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Otomatik mikropipetler, Pipetör	: Thermo, FinnPet, Starlab
Steril CO ₂ inkübatörü	: Panasonic
Telstar Bio II adevance laminar kabin	: Thermo
Ters mikroskop	: Leica
Vortex	: Heidolph, Almanya
Akış sitometri cihazı	: Beckman Coulter CytoFLEX

4 MATERYAL VE METOT

4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 3-Süstitüe-6-süstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on sentezi (Yöntem A)

Uygun antranilik asit türevi (1 kat) ve süstitüe fenil/benzil izotiyosiyanat türevleri (1 kat) absölü etanol içerisinde çözülmüştür. Katalizör olarak 1.5 kat TEA reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Deney balonu ısıtıcı karıştırıcı üzerinde kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK kontrolü ile yapılmıştır. Çöken madde süzölüp, etanolden kristallendirilmiştir (Mohamed et al., 2016; Shafik et al., 2016).

4.1.2 4/5-Disüstitüe tiyazol-2-amin sentezi (Yöntem B)

Tiyöüre (1 kat) ile 3-kloro-2-bütanon (1 kat) etanol içerisinde çözülerək 2 saat kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK kontrolü ile yapılmıştır. Çöken madde süzölüp, etanolden kristallendirilmiştir. Yöntem, 2-bromo-1,2-difeniletan-1-on ve kloroaseton ile iki farklı tiyazol türevi elde edebilmek için tekrarlanmıştır (Kurkcy & Brown, 2002; Walter et al., 2010).

4.1.3 N-(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit (Yöntem C)

Tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil amino türevleri (1 kat) tetrahidrofuran (THF) içerisinde çözülmüştür. Reaksiyon balonu buz banyosu içerisine yerleştirilmiştir. Trietilamin (TEA) (1.5 kat) damla damla ilave edilmiştir. Reaksiyon 10 dakika karıştırıldıktan sonra THF ile seyreltilmiş kloroasetil klorür (1.2 kat) her damla arasında 5-6 saniye aralık olacak şekilde ilave edilmiştir. Reaksiyonun durumu İTK çalışması ile anlaşılmıştır. Karşımın çözücüsünden ayrılması için uçmaya bırakılmıştır. Hammadde su ile yıkanarak süzölümüştür. Etanolden kristallendirilmiştir (Asaf E. Evren et al., 2019; Yurttaş et al., 2016).

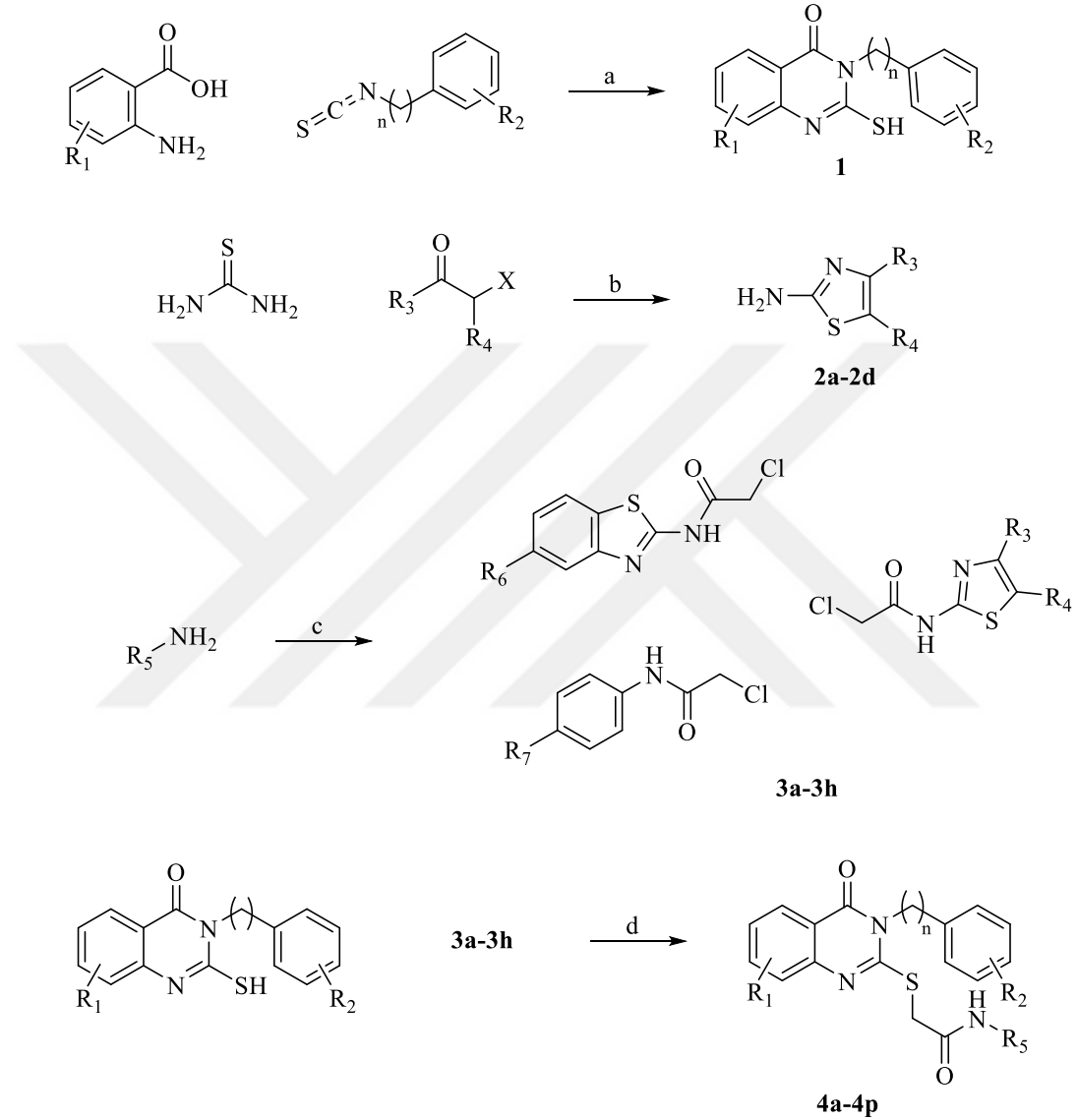
4.1.4 N-(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(süstitüe fenil)-5/6-süstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (Yöntem D)

Elde edilen sodyum 3,6-disüstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (1 kat) ve asetillenmiş tiyazol/benzotiyazol/anilin türevleri (1 kat) ile aseton içerisinde oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ortama katalizör olarak potasyum karbonat (K₂CO₃) (1.5 kat) eklenmiştir. Reaksiyonun bitimi İTK kontrolü ile yapılmıştır. Karşımın

çözücüsünden ayrılması için uçmaya bırakılmıştır. Hammadde su ile yıkanarak süzümüştür. Etanolden kristallendirilmiştir (Soliman et al., 2020).

Şekil 4.1

Bileşiklerin Genel Sentez Şeması



*Deney Koşulları: **a)** absolü etanol, trietilamin, kaynatma, 6 saat; **b)** etanol, oda sıcaklığı, 2 saat; **c)** tetrahidrofuran, trietilamin, kloroasetil klorür, 0°C, 30 dakika-1saat; **d)** aseton, potasyum karbonat, oda sıcaklığı, 1 saat.

Tablo 4.1*Sentezi Gerçekleştirilen Bileşikler*

Bileşik Kodu	n	R ₁	R ₂	R ₅
4a	0	6-CH ₃	4-Cl	Tiyazol-2-il
4b	0	6-CH ₃	4-Cl	4-Metiltiyazol-2-il
4c	0	6-CH ₃	4-Cl	6-Metilbenzotiyazol-2-il
4d	0	6-CH ₃	4-Cl	6-Klorobenzotiyazol-2
4e	0	5-CH ₃	4-Cl	Tiyazol-2-il
4f	0	5-CH ₃	4-Cl	4,5-Dimetiltiyazol-2-il
4g	0	5-CH ₃	4-Cl	4,5-Difeniltiyazol-2-il
4h	0	5-CH ₃	4-Cl	6-Metilbenzotiyazol-2-il
4i	0	H	4-Cl	Tiyazol-2-il
4j	0	H	4-Cl	4,5-Dimetiltiyazol-2-il
4k	0	H	4-Cl	6-Metilbenzotiyazol-2-il
4l	0	H	4-Cl	6-Metoksibenzotiyazol-2-il
4m	0	H	4-Cl	6-Klorobenzotiyazol-2-il
4n	1	H	H	Tiyazol-2-il
4o	1	H	H	4-Florofenil
4p	1	6-Cl	H	4-Florofenil

4.2 İTK Çalışmaları

Tez maddelerinin sentez çalışmaları boyunca reaksiyonların ilerleme durumları ince tabaka kromatografisi (İTK) ile tespit edilmiştir. Reaksiyonlar uygun şartlarda başlatıldıktan belli süreler sonra reaksiyon ortamından numune alınmıştır. Reaksiyon ortamından alınan numune ve reaksiyonu ortamına konmuş olan başlangıç maddeleri etanol ile çözülmüştür. Tamamen çözünmüş olan numune ve başlangıç maddeleri silika jel kaplı alüminyum plaklara kılcal boru vasıtasıyla uygulanmıştır. Sürüklenmenin gerçekleştirileceği hareketli faz olarak etil asetat ve petrol eterinin belli oranlardaki karışımları kullanılmıştır. Hareketli faz içerisinde sürüklenme gerçekleştirilip ultraviyole ışık altında lekeler saptanmıştır. Başlangıç maddeleri ve reaksiyon ortamından alınan numune lekelerinin durumuna göre reaksiyonların devam ettirilmesine ya da sonlandırılmasına karar verilmiştir. Sentez şemasındaki her basamakta sentezlenen ürünlerin hangi hareketli fazda ideal ayırım gösterdikleri deneme-yanılma yolu ile tespit edilmiştir. Sentez yöntemlerinin tümünde hareketli faz olarak petrol eteri:etil asetat 9:1 ve 3:1 oranlarındaki karışımları ideal sürüklenme için tercih edilmiştir.

4.3 Erime Dereceleri

Maddelere ait erime derecesi değerleri Cole-Parmer™ MP-250 Series Digital Melting Point Apparatus ile tespit edilmiştir. Bir ucu kapatılmış kapiller borunun ¼'ü her bir

sonuç ürün için ayrı ayrı doldurularak manuel bir şekilde cihaz haznesine yerleştirilip erime noktaları saptanmıştır.

4.4 IR Spektrumlarının Elde Edilmesi

Bileşiklere ait IR spektrumlarını elde etmek amacıyla Shimadzu-IR cihazı kullanılmıştır. IR spektrumu elde etme yöntemi olarak toz maddelerin ataçman ile sıkıştırılıp spektrumlarının alınmasını sağlayan ATR ataçmanı yöntemi kullanılmıştır.

4.5 ¹H-NMR Spektrumlarının Elde Edilmesi

Sentezlenmiş olan sonuç ürünlerin ¹H-NMR spektrumları Bruker spektrometresi (300 MHz) kullanılarak elde edilmiştir. 10 mg sonuç ürünün dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d₆) içerisindeki çözeltilerinin cihazda tetrametilsilana (TMS) karşı spektrumları alınmıştır.

4.6 ¹³C-NMR Spektrumlarının Elde Edilmesi

Sentezlenmiş olan sonuç ürünlerin ¹³C-NMR spektrumları Bruker spektrometresi (75 MHz) kullanılarak elde edilmiştir. 10 mg sonuç ürünün DMSO-d₆ içerisindeki çözeltilerinin cihazda TMS'ye karşı spektrumları alınmıştır.

4.7 Antikanser Aktivite Çalışmaları

4.7.1 *In vitro* MTT test yöntemi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen maddelerin sitotoksik etkinlikleri A549 insan alveolar epitelyal hücreleri, MCF-7 göğüs kanseri hücreleri ve L929 fare fibroblast hücreleri üzerinde çalışılmıştır. MTT testinde kullanılan hücre hatlarında hücrelerin çoğaltılması ve teste hazırlanması için düzenli olarak iki günde bir pasajlama işlemi gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon ortamından elde edilen hücre kültürü, ölü hücrelerin besiyerine geçmemesi adına yavaş yavaş çalkalanmış ve steril pipet yardımıyla besiyeri çözeltileri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Hücreleri yıkamak üzere kültür şişesine 5 ml fosfat tamponu ilave edilmiş ve çözeltisi ortamdan elimine edilmiştir. Kültür ortamına 1X tripsin-EDTA çözeltisi ilave edilip yavaşça çalkalandıktan sonra inkübatörde ortalama 5 dakika boyunca bekletilmiştir (ortam koşulları; 37°C, %5 CO₂, %95 nem). İnkübatörden alınan şişeye yaklaşık 25 ml kadar besiyeri ilave edilmiş, hücreler süspanse hale getirilerek 1:2 veya 1:3 oranında bölünerek içinde herhangi bir madde ve/veya besiyeri içermeyen temiz kültür şişelerine aktarılmıştır. Kültür şişeleri inkübatöre yerleştirilmiş

ve hücreler büyümeleri için inkübatörde bırakılmıştır. Hücrelerin plakalara ekilmesinden önce, inkübasyondan alınan hücre kültür şişesi ölü hücrelerin besiyerine geçmemesi için tekrar hafifçe çalkalanmış, steril pipet yardımıyla besiyeri çözeltileri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tekrar tripsin-EDTA çözeltisi ilave edilip çalkalanmıştır. İnkübatörde yaklaşık 5 dakika bekletilmiştir. İnkübatörden alınan kültür şişesindeki hücre süspansiyonu besiyeri ilave edilerek temiz bir santrifüj tüpüne aktarılmıştır. Hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra, süspansiyondan 10 µL kadarı alınıp 10 µL tripan mavisini ile boyanmış ve kalan 10 µL'si otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu, 2×10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde hücre kültür plakasına dağıtılmıştır ve 24 saatlik inkübasyona bırakılmıştır. Kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan sisplatin, sentetik bileşiklerin antiproliferatif etkinliklerinin karşılaştırılabilmesi için, 3.9-500 µg/mL arasında 8 farklı dilüsyonda uygulanmıştır.

Büyüme oranı %80 düzeyine ulaşmış hücreler, %0.25 tripsin/EDTA solüsyonu ile ayrıştırılıp, hemositometri yöntemiyle hücre sayımı gerçekleştirilmiştir. Hücreler, 2×10^4 hücre/ml konsantrasyonlarında süspansiyonlar haline getirilmiştir. Elde edilen sonuç bileşiklerinin, DMSO içerisinde çeşitli derişimlerde hazırlanan çözeltileri, hücre süspansiyonuna eklenmiş ve her bir derişim değeri için üç kuyucuk kullanılacak şekilde, 200 µL hücre süspansiyonu 96 kuyucuklu hücre kültür plakalarına dağıtılmıştır. Hücreler, 37°C sıcaklıkta 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, hücrelere 20 µL MTT boyası ilave edilmiştir. 37°C sıcaklıkta 2 saat daha inkübasyona devam edilmiştir. İnkübasyon süreci bittiğinde, hücrelerce alınan MTT boyası DMSO içerisinde çözülmüş ve 540 nm'de absorbans ölçümünü gerçekleştirmek üzere Elisa spektrometre cihazında analize tabi tutulmuştur. (Asaf Evrim Evren et al., 2019; Evren et al., 2021; Yurttaş et al., 2018).

4.7.2 Apoptoz ölçümü (flow (akış) sitometrik yöntem)

Apoptoz indüksiyonu gerçekleşen hücrelerde, hücre zarı üzerinde bulunan sitoplazmik yüzeydeki fosfatidilserin fosfolipiti, hücre zarına ait dış lipit tabakasına geçiş yapar. Bu olay, apoptoz indüksiyonunun erken dönemlerinde gerçekleşir. Anneksin V, fosfatidilserin fosfolipitine bağlanabilen bir protein türü olduğundan, bu protein floresan etkinlik gösteren bir madde (FITC, floresan izotiyosiyanat) ile işaretlenerek apoptotik etkinlik gösteren hücrelerin görünür şekle getirilmesi sağlanmaktadır. Anneksin V-fosfatidilserin bağlanma oranı, akış sitometri cihazı aracılığıyla ölçülebilmektedir.

Nekrotik hücrelerin de anneksin ile bağlanması mümkün olduğundan, ek olarak propidiyum iyodür (PI) boyası kullanılarak vital boyama gerçekleştirilmektedir. Canlı hücrelerin zar bütünlüğü korunmuş olduğundan PI boyası ile boyanmazlar. Bu nedenle, canlı hücreler FITC (-) / PI (-), erken apoptotik hücreler FITC (+) / PI (-) ve geç apoptotik veya nekrotik hücreler FITC (+) / PI (+) olarak ayırt edilmektedir.

İlk aşamada, sitotoksisite testi ile antiproliferatif aktiviteleri belirlenen türevlerin IC₅₀ değerlerine göre seçilen 3 farklı konsantrasyonu, kanser hücre dizilerine uygulanmıştır. Uygulamanın ardından flasklardaki süpernatantlar tüplere aktarılmıştır. Flask tabanında kalan hücreler, %0.25 tripsin ile 5 dakika yıkanıp tabandan uzaklaştırılmıştır. Bu hücreler süpernatanın bulunduğu tüplere eklenmiştir. Tüpler 4°C’de, 1200 devir, 5 dakika süreyle santrifüj edilmiştir. Üst sıvı kısmı tüpten 2 ml kalacak şekilde atılmıştır. Tripan mavisini ile boyama yöntemi kullanılarak hücre sayıları belirlenmiştir. Ardından, tüpler 2 kez soğuk fosfat tamponu ile 4°C’de, 1200 devir, 5 dakika santrifüj edilmiştir. Süpernatant ayrıştırılıp atıldıktan sonra dipte kalan hücrelerin sayıları, kit içerisinde belirtilen prosedüre göre 1x10⁶ hücre olacak şekilde "Binding buffer" ile ayarlanmıştır. Tüpe 5 µL Anneksin-V FITC ve 10 µL PI eklenmiştir. Hücre süspansiyonu, 100 µL eklenip karıştırıldıktan sonra 15 dakika süresince karanlık ortamda, oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sona erdikten sonra, üzerine 400 µL "Binding buffer" eklenip hücreler resüspanse edilmiştir. Akış sitometri cihazında ölçüm yapılmıştır (Asaf E. Evren et al., 2019; Yurttaş et al., 2015).

4.7.3 Kaspaz-3 aktivasyonu çalışmaları

Kaspaz-3 aktivasyonu, apoptoz geçiren hücrelerin erken bir belirteci olan kaspaz-3 veya DEVD bölünme aktivitesini ölçmek için tasarlanmış bir spektrofotometrik kaspaz-3 test kiti (BD Pharmingen, Franklin Lakes, NJ) kullanılarak analiz edilmiştir. Hücreler (1-106 hücre/mL) önce fosfat tamponlu salin (PBS) ile yıkandı, soğuk hücre lizis tamponunda yeniden süspanse edilmiş ve 30 dakika boyunca buz üzerinde inkübe edilmiştir. Bileşiklerin ve mitoksantronun farklı konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edildikten sonra hücre lizatları hazırlanmıştır. Her reaksiyon için, 0,2 mL 1 HEPES tamponu içeren bir kuyucuğa 5 mL sulandırılmış Ac-DEVD-AMC (kaspaz-3 aktivitesi için sentetik tetrapeptit florojenik substrat) eklenmiştir. Her bir kuyucuğa/reaksiyona hücre lizatı (20 mL) eklenmiştir. Reaksiyon karışımları 37°C’de 1 saat süreyle inkübe edilmiştir. Ac-DEVD-AMC’den salınan AMC miktarı, uyarma dalga boyu 380 nm ve emisyon dalga

boyu 460 nm olan bir mikropılaka okuyucu (Perkin Elmer/Victor/X3) kullanılarak ölçölmüştür. Aktif kaspaz-3 içeren apoptotik hücre lizatları kontrolle karşılaştırıldığında önemli miktarda emisyon vermiştir. Ayrıca apoptotik olmayan kontrol hücre lizatlarında AMC emisyonu %100 olarak kabul edilmiş ve diğer hücre lizatlarının emisyonu kontrol hücrelerinin emisyonuna göre ölçölmüştür. Tüm deneyler iki defa tekrar edilerek gerçekleştirilmiştir. Tüm doz seviyelerinde çift kuyucuklar kullanılmıştır (Ciftci et al., 2015; Yurttas et al., 2017; Yurttas et al., 2014).

4.7.4 EGFR inhibisyon çalışmaları

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor; ErbB-1, HER1), reseptör tirozin kinaz ailesine ait bir proteindir ve aşırı ekspresyonu ya da hiperaktivasyonu çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirilmiştir. Bileşiklerin EGFR kinaz inhibisyonunu incelemek amacıyla EGFR kinaz tahlil kiti (BPS Bioscience, Katalog No. 40321, San Diego, CA, ABD) kullanılmıştır. Deney prosedürü, üretici firmanın sağladığı talimatlar doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Standart ilaç olarak ise gefitinib kullanılmıştır (Abourehab et al., 2021; Dokala & Thakur, 2017; Moasser, 2007; Westphal et al., 2017).

4.8 Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmaları sentezlenen bileşiğin enzim ile etkileşimlerini incelemektedir. Bileşiğin enzime ait hangi aminoasitler ile bağ kurduğunu, kurulan bağların yapısının araştırıldığı *in silico* bir yöntem olan moleküler modelleme çalışması bileşik **4j** için gerçekleştirilmiştir. Schrödinger Maestro (2020) (*Schrödinger Release 2020-3, Maestro*, 2020) programı kullanılarak kaspaz-3 ve EGFR kristal yapıları (sırasıyla PDB ID: 4QTX, PDB ID: 2ITY) Protein Veri Bankası sisteminden elde edilmiştir. Schrödinger Maestro (2020) programı kullanılarak kristaller ayrı ayrı hazırlanmıştır. Schrödinger Suite 2020 programı kullanılarak protein hazırlama adımı gerçekleştirildi. Aktif bileşiklerin pH değerleri insan vücuduna verildiğinde gözlenebilecek olasılıkları gözlemlemek amacıyla 7.4±1.0 olarak LigPrep modülü (*Schrödinger Release. 2020-3: Ligprep 2020*, 2020) ile hazırlandı. Enzimin bileşik ile bağlanma bölgelerinin haritalandırılması için Glide modülü (*Schrödinger Release 2020-3, Glide*, 2020) kullanıldı ve yerleştirme işlemleri standart hassas yerleştirme yöntemi (SP) ile gerçekleştirildi.

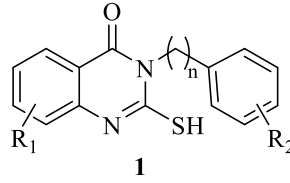
4.10 Moleküler Dinamik Simülasyonları

Moleküler modelleme çalışmalarında enzim ile etkileşim gösteren bileşiğin bu etkileşimi ne kadar süre ile gösterdiğini, etkileşim süresinde bağların durumunu inceleyen *in silico* yöntem olan moleküler dinamik simülasyonları tez kapsamında bileşik **4j** için gerçekleştirilmiştir. Bileşik **4j** ve protein yapısı ayrı bir şekilde Desmond uygulamasında bulunan “System Setup” modülü ile hazırlanmıştır. Simülasyon çalışmaları kapsamında aktarılabılır üç noktalı moleküller arası potansiyel su modeli, hidrasyon modeli olarak kullanılmıştır. Simülasyon oluşturulurken POPC (Palmitoylphosphatidylcholine) (Abd Halim et al., 2015; Kalli et al., 2015) membran modeli tercih edilmiştir. Na⁺ ve Cl⁻ iyonları ile sistemin nötral hale gelmesi sağlanmıştır. Moleküler modelleme çalışmalarında enzim ile bileşik arasında kurulan bağların kararlılığını gözlemlemek amacıyla 100 ns süren moleküler dinamik simülasyonu gerçekleştirilmiştir (Dawbaa et al., 2022; Evren et al., 2023; Evren et al., 2022; Osmaniye et al., 2022; Turan Yucel et al., 2022).

5 BULGULAR VE TARTIŞMALAR

5.1 Sentez Çalışmaları

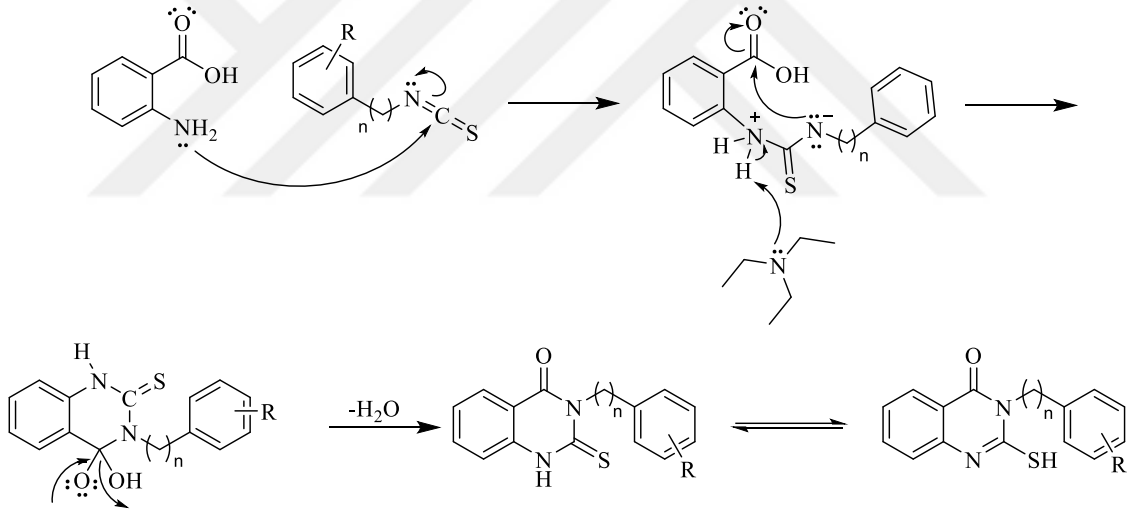
5.1.1 3-Süstitüe-6-süstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on (1)



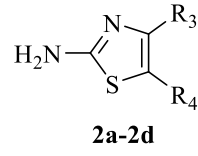
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %65. Deneysel E.n: 335°C; literatür E.n: 317-319°C (Toyoshima et al., 1965).

Şekil 5.1

3-Süstitüe-6-süstitüe-2-merkaptokinazolin-4(3H)-on Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



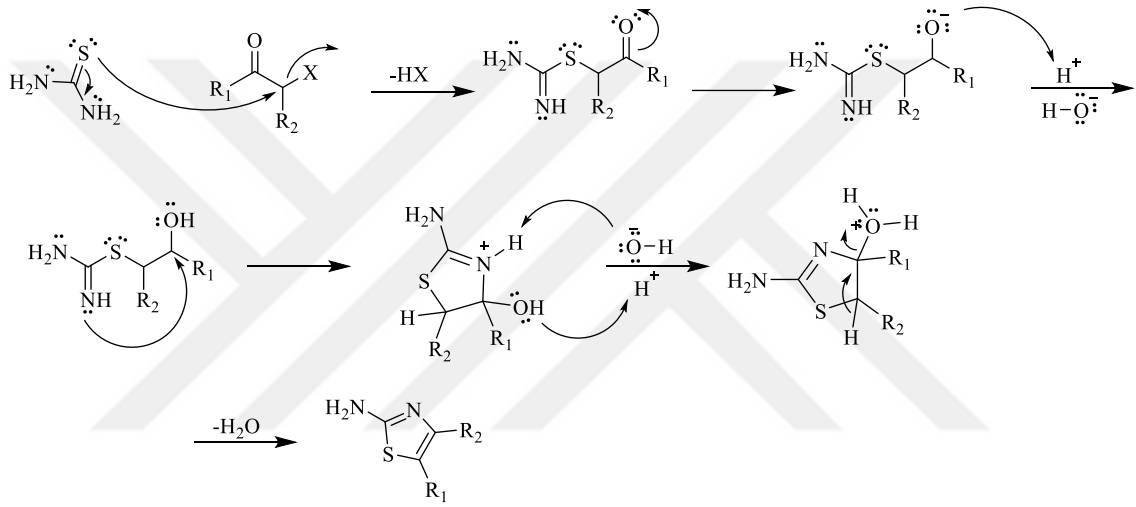
5.1.2 4/5-Disüstitüe tiyazol-2-amin sentezi (2a-2d)



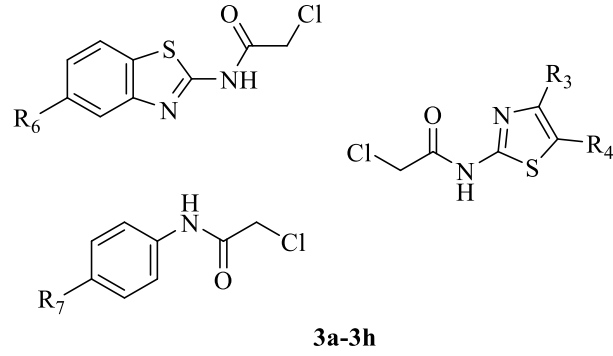
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim %80.

Şekil 5.2

4/5-Disüstitüe tiyazol-2-amin Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



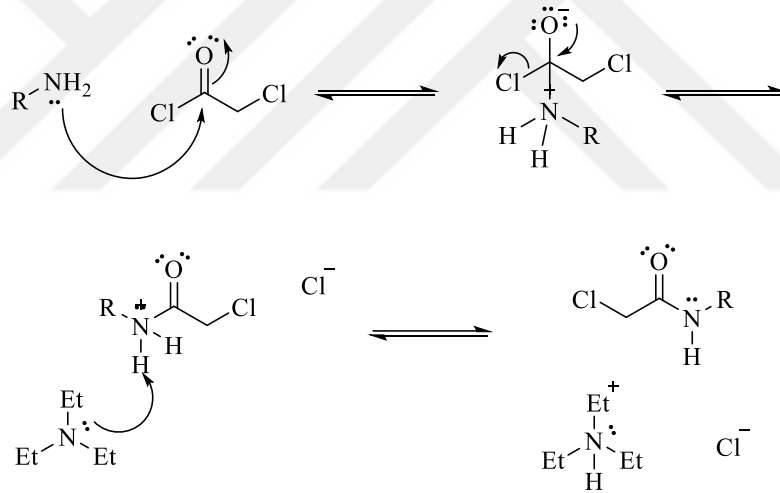
5.1.3 N-(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit (3a-3h)



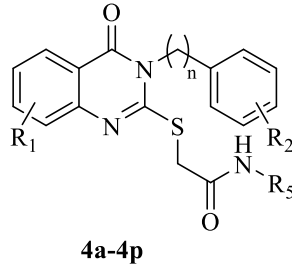
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim %70.

Şekil 5.3

N-(süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-kloroasetamit Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



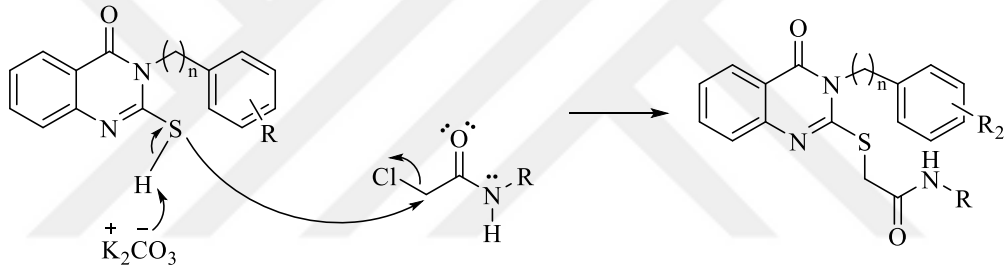
5.1.4 N-(Süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(süstitüe fenil)-5/6-süstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (4a-4p)



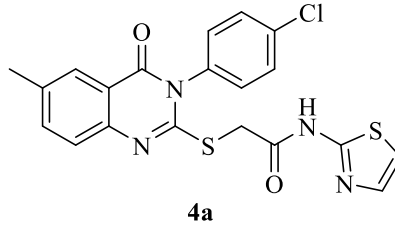
Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

Şekil 5.4

N-(süstitüe tiyazol-2-il/benzotiyazol-2-il/fenil)-2-((3-(süstitüe fenil)-5/6-süstitüe-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit Eldesi İçin Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



5.1.4.1 2-((3-(4-Klorofenil)-6-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (4a)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 263°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %68

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 1692 (C=O gerilmesi), 820 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 770 ve 719 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.41 (3H, s, kinazolin-6- CH_3), 4.16 (2H, s, S- CH_2), 7.21 (1H, d, J : 3.53 Hz, tiyazol- CH), 7.35 (1H, d, J : 8.25 Hz, Ar- CH), 7.50 (1H, d, J : 3.55 Hz, tiyazol- CH), 7.56 (2H, d, J : 8.59 Hz, Ar- CH), 7.62 (1H, dd, J_1 : 1.92 Hz, J_2 : 8.39 Hz, Ar- CH), 7.68 (2H, d, J : 8.61 Hz, Ar- CH), 7.86 (1H, yayvan s, kinazolinon- CH), 12.46 (1H, s, NH).

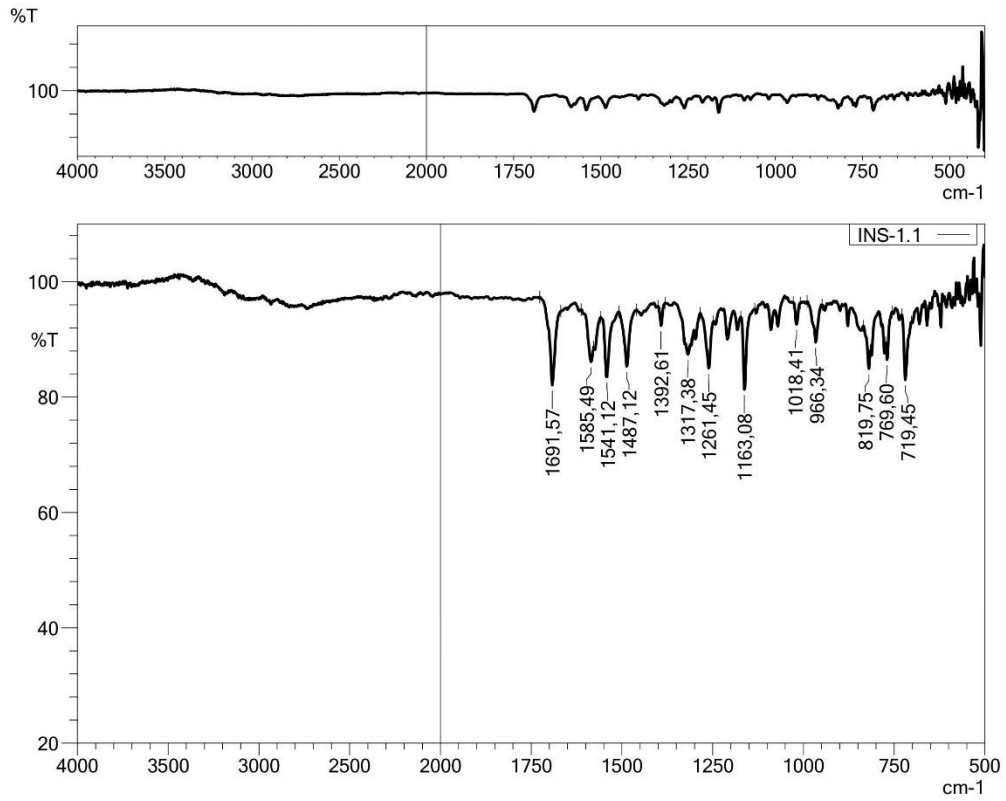
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 21.19, 36.20, 114.05, 119.66, 126.19, 126.37, 130.14, 131.95, 135.22, 136.29, 136.68, 138.24, 145.56, 155.60, 158.41, 160.99, 166.69.

Şekil 5.5

Bileşik 4a'ya Ait IR Spektrumu

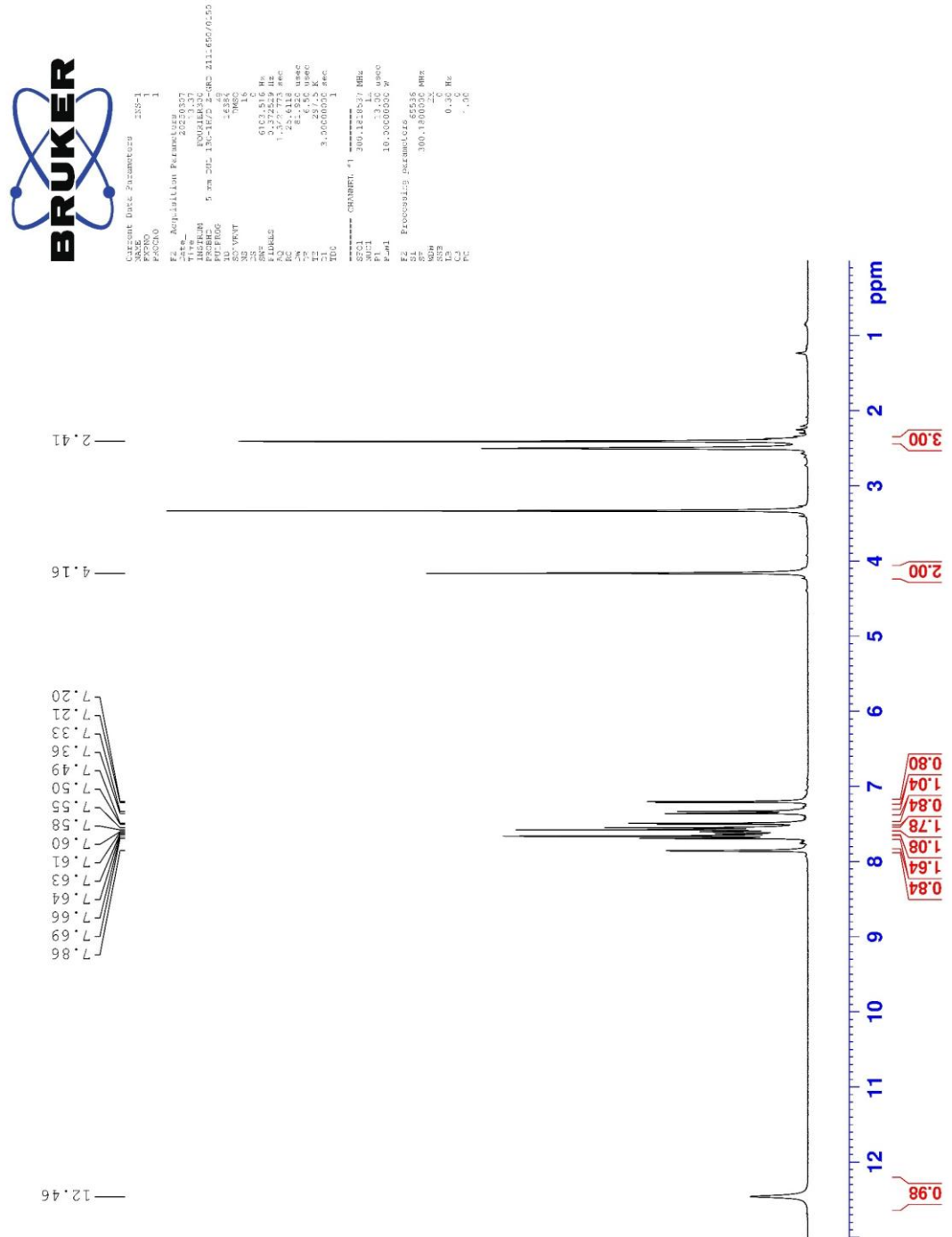
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:06:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\laybuke\INS\INS-1.1.ispd
Spectrum name	INS-1.1
Sample name	INS-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

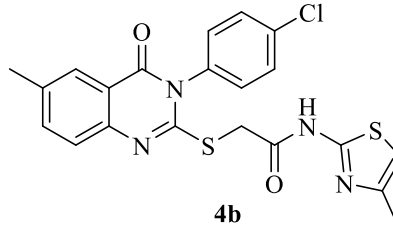


Bileşik 4a'ya ¹H-NMR Spektrumu

Bileşik 4a 'ya ^1H -NMR Spektrumu



5.1.4.2 2-((3-(4-Klorofenil)-6-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4-metiltiyazol-2-il)asetamit (4b)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 250°C Görünüm: Açık sarı renkli toz
Verim: %61

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3057 ve 3005 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2949 ve 2916 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1680 (C=O gerilim bandı), 1547 ve 1487 (C=C gerilim bantları), 833 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 772 ve 721 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.27 (3H, s, tiyazol-4- CH_3), 2.41 (3H, s, kinazolin-6- CH_3), 4.14 (2H, s, S- CH_2), 6.74 (1H, d, J : 1.03 Hz, tiyazol-CH), 7.36 (1H, d, J : 8.25 Hz, Ar-CH), 7.56 (2H, d, J : 8.70 Hz, Ar-CH), 7.63 (1H, dd, J_1 : 1.92 Hz, J_2 : 8.61 Hz, Ar-CH), 7.67 (2H, d, J : 8.71 Hz, Ar-CH), 7.86 (1H, yayvan s, kinazolinon-CH), 12.35 (1H, s, NH).

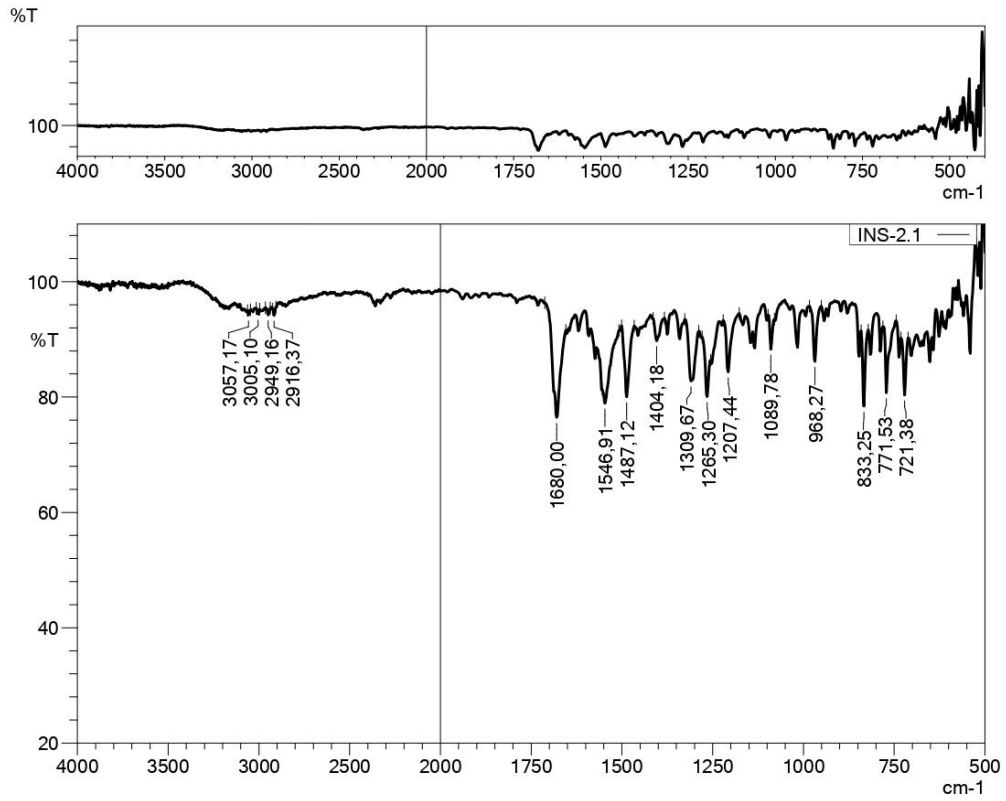
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 17.37, 21.18, 36.24, 108.27, 119.68, 126.24, 126.37, 130.13, 131.95, 135.21, 136.30, 136.68, 145.56, 147.18, 155.60, 161.01, 166.57.

Şekil 5.8

Bileşik 4b'ye Ait IR Spektrumu

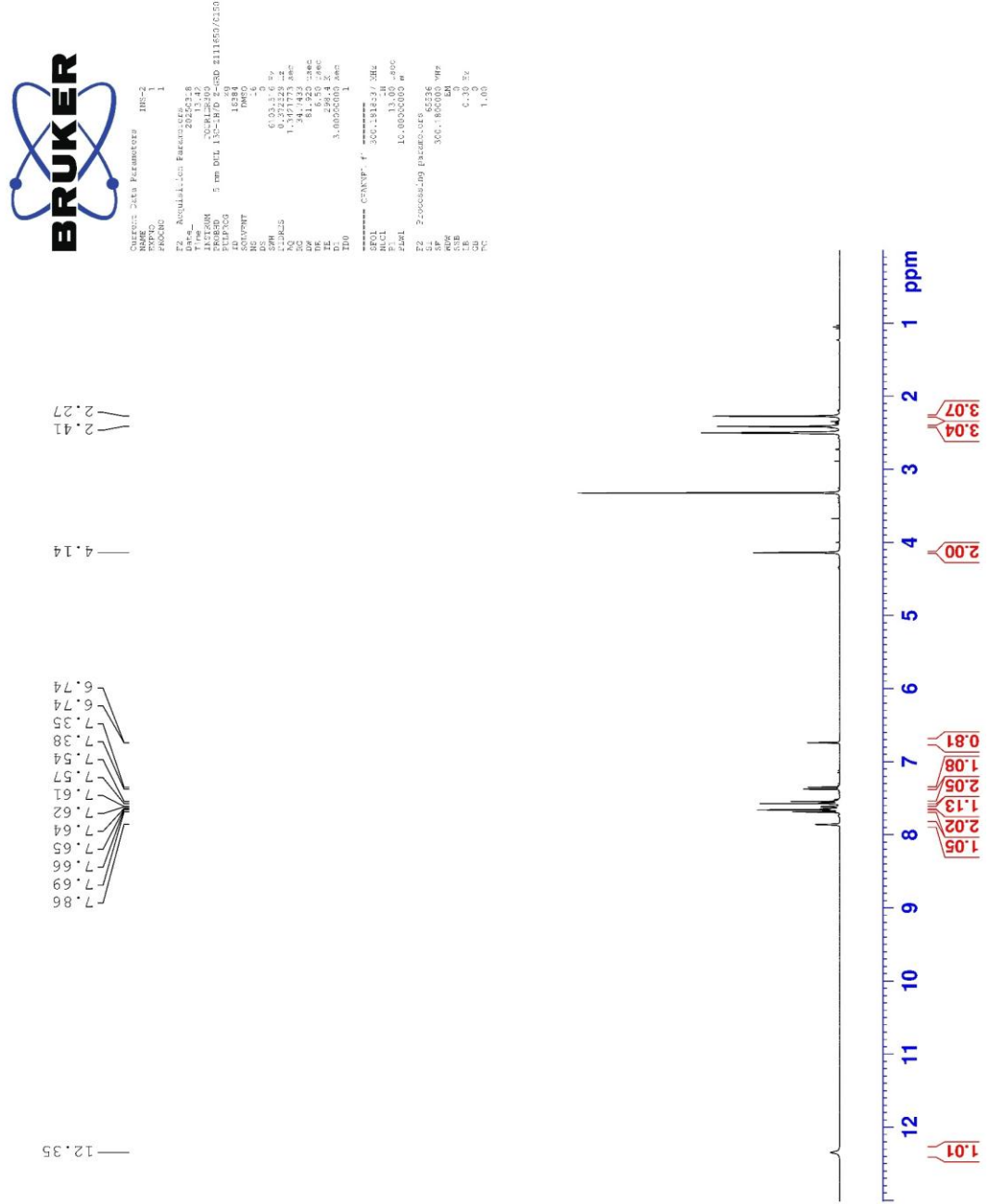
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:08:56
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-2.1.ispd
Spectrum name	INS-2.1
Sample name	INS-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

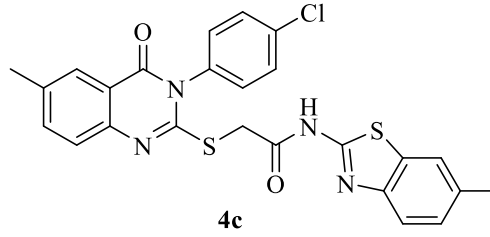


Şekil 5.9

Bileşik 4b'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



5.1.4.3 2-((3-(4-Klorofenil)-6-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (4c)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 273°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %45

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3674 (N-H gerilim bandı), 2988 ve 2901 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1688 (C=O gerilim bandı), 1551 ve 1491 (C=C gerilim bantları), 845 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 812 ve 772 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.40 (6H, s, CH₃), 4.20 (2H, s, S-CH₂), 7.26 (1H, d, *J*: 8.59 Hz, Ar-CH), 7.35 (1H, d, *J*: 8.26 Hz, Ar-CH), 7.56-7.61 (3H, m, Ar-H), 7.65-7.70 (3H, m, Ar-H), 7.74 (1H, yayvan s, benzotiyazol-CH), 7.85 (1H, yayvan s, Kinazolinon-CH), 12.64 (1H, s, NH).

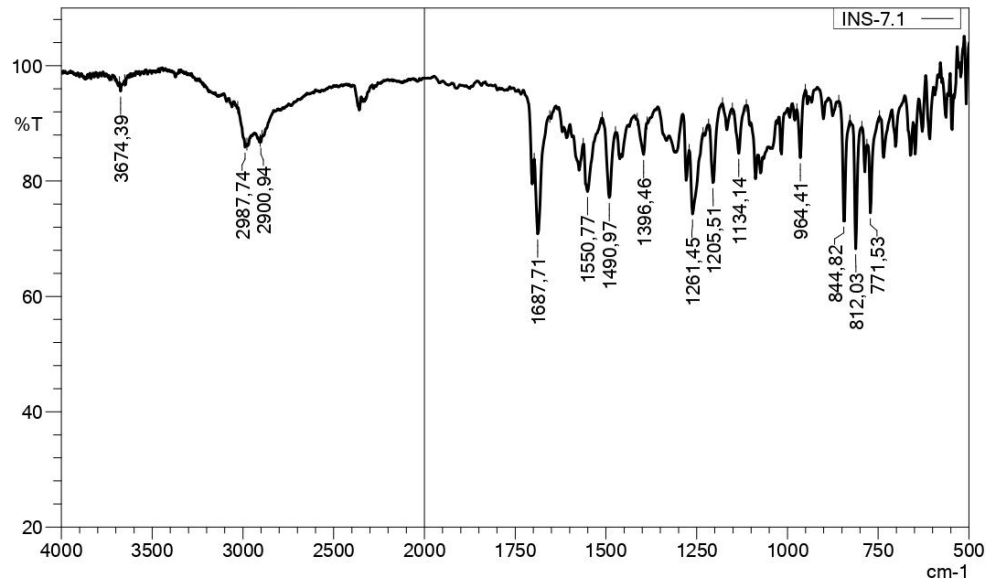
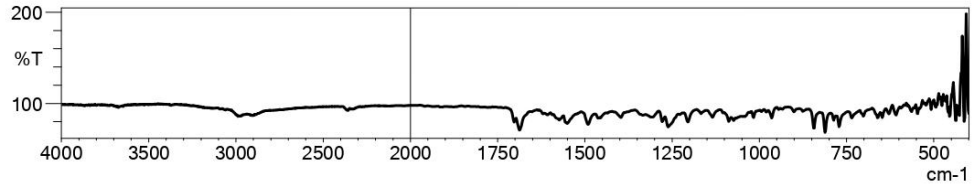
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21.16, 21.43, 36.44, 119.68, 120.73, 121.79, 126.16, 126.37, 127.93, 130.15, 131.95, 132.05, 133.53, 135.21, 135.24, 136.31, 136.69, 145.54, 147.03, 155.60, 157.48, 160.99, 167.70.

Şekil 5.11

Bileşik 4c'ye Ait IR Spektrumu

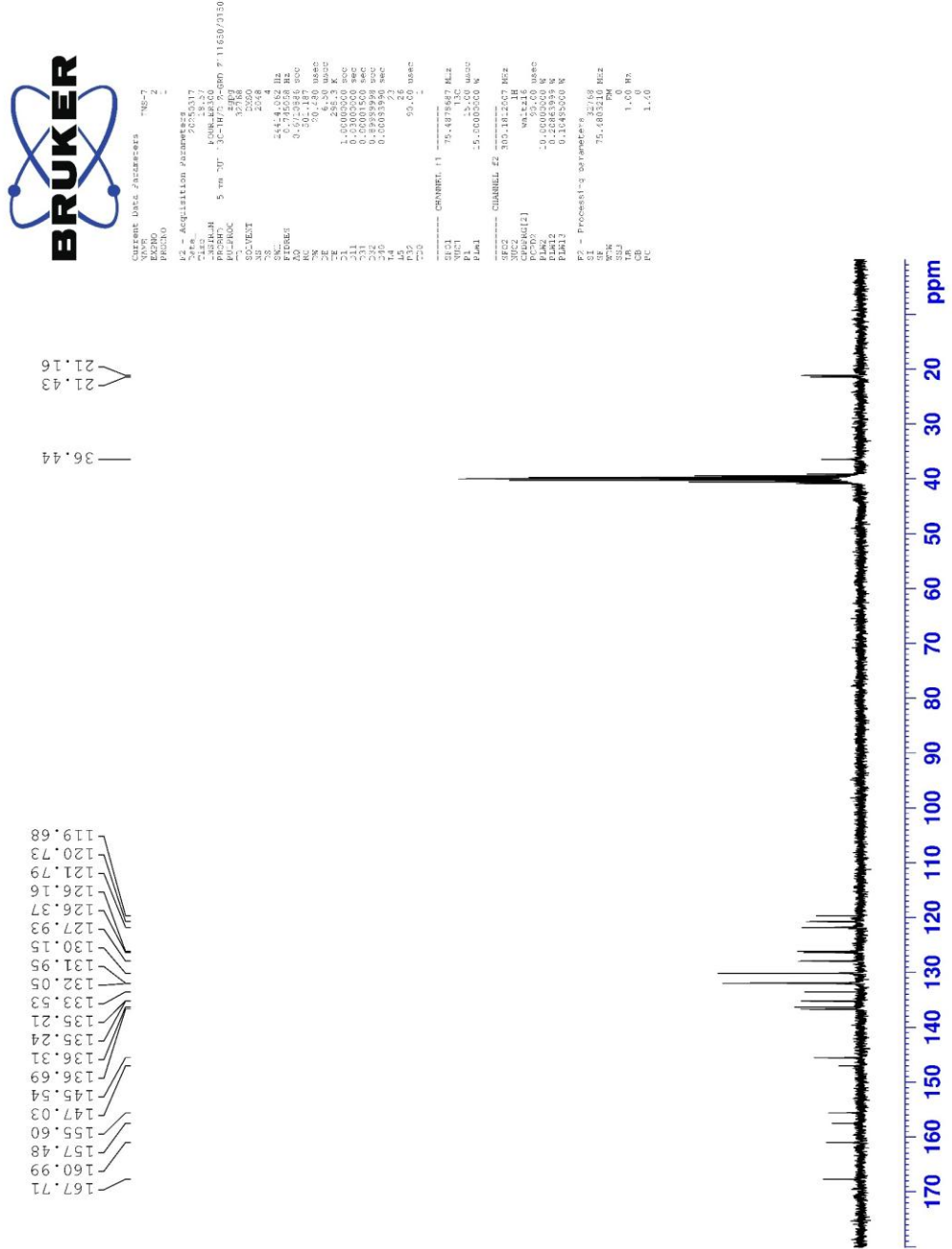
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:11:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-7.1.ispd
Spectrum name	INS-7.1
Sample name	INS-7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

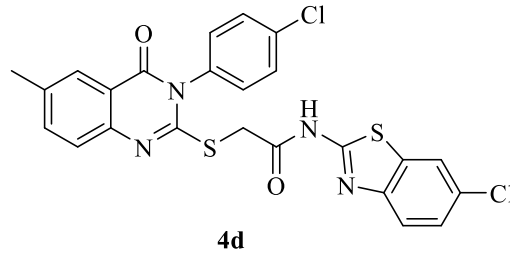


Şekil 5.13

Bileşik 4c'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.4 N-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-2-((3-(4-klorofenil)-6-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (4d)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 263°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %43

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 1688 (C=O gerilim bandı), 1549 ve 1491 (C=C gerilim bantları), 845 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 810 ve 772 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.39 (3H, s, Kinazolinon-CH₃), 4.22 (2H, s, S-CH₂), 7.33 (1H, d, J : 8.27 Hz, Ar-CH), 7.47 (1H, dd, J_1 : 2.19 Hz, J_2 : 8.64 Hz, Ar-CH), 7.56-7.59 (3H, m, Ar-CH), 7.68 (2H, d, J : 8.70 Hz, Ar-CH), 7.78 (1H, d, J : 8.63 Hz, Ar-CH), 7.85 (1H, s, Kinazolinon-CH), 8.10 (1H, d, J : 2.13 Hz, benzotiyazol-CH), 12.82 (1H, s, NH).

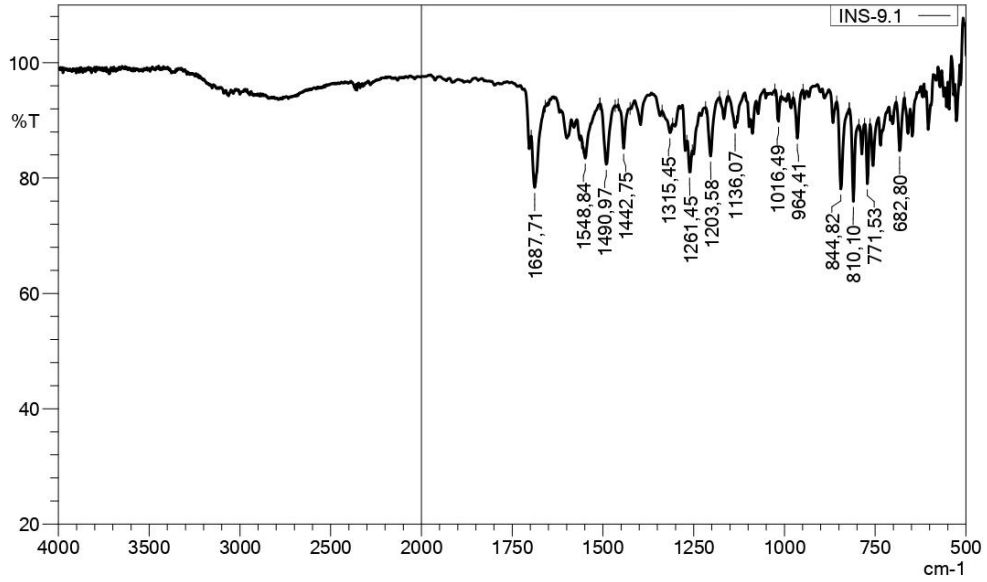
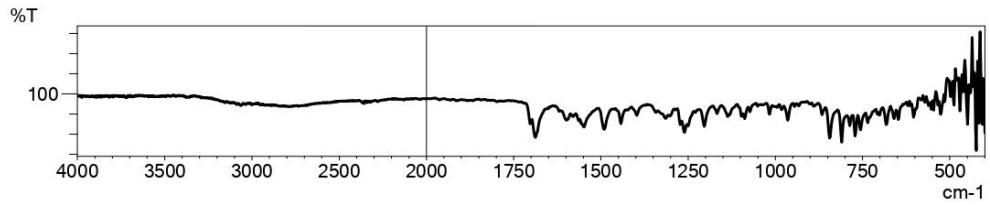
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21.16, 36.44, 119.68, 121.95, 122.30, 126.12, 126.38, 126.98, 128.11, 130.15, 131.95, 133.61, 135.20, 135.26, 136.33, 136.70, 145.51, 147.96, 155.57, 159.24, 160.98, 168.15, 179.72.

Şekil 5.14

Bileşik 4d'ye Ait IR Spektrumu

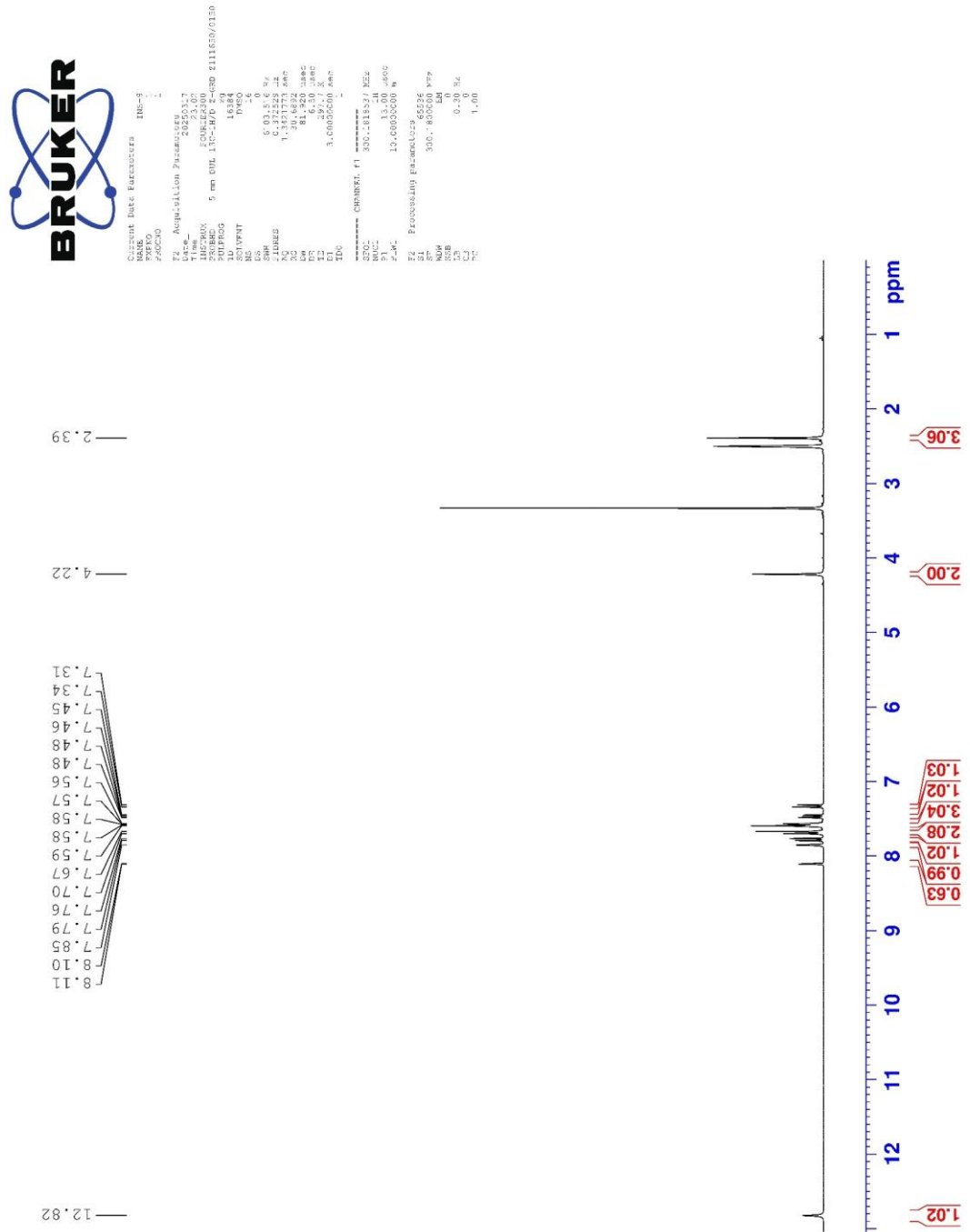
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:14:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-9.1.ispd
Spectrum name	INS-9.1
Sample name	INS-9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



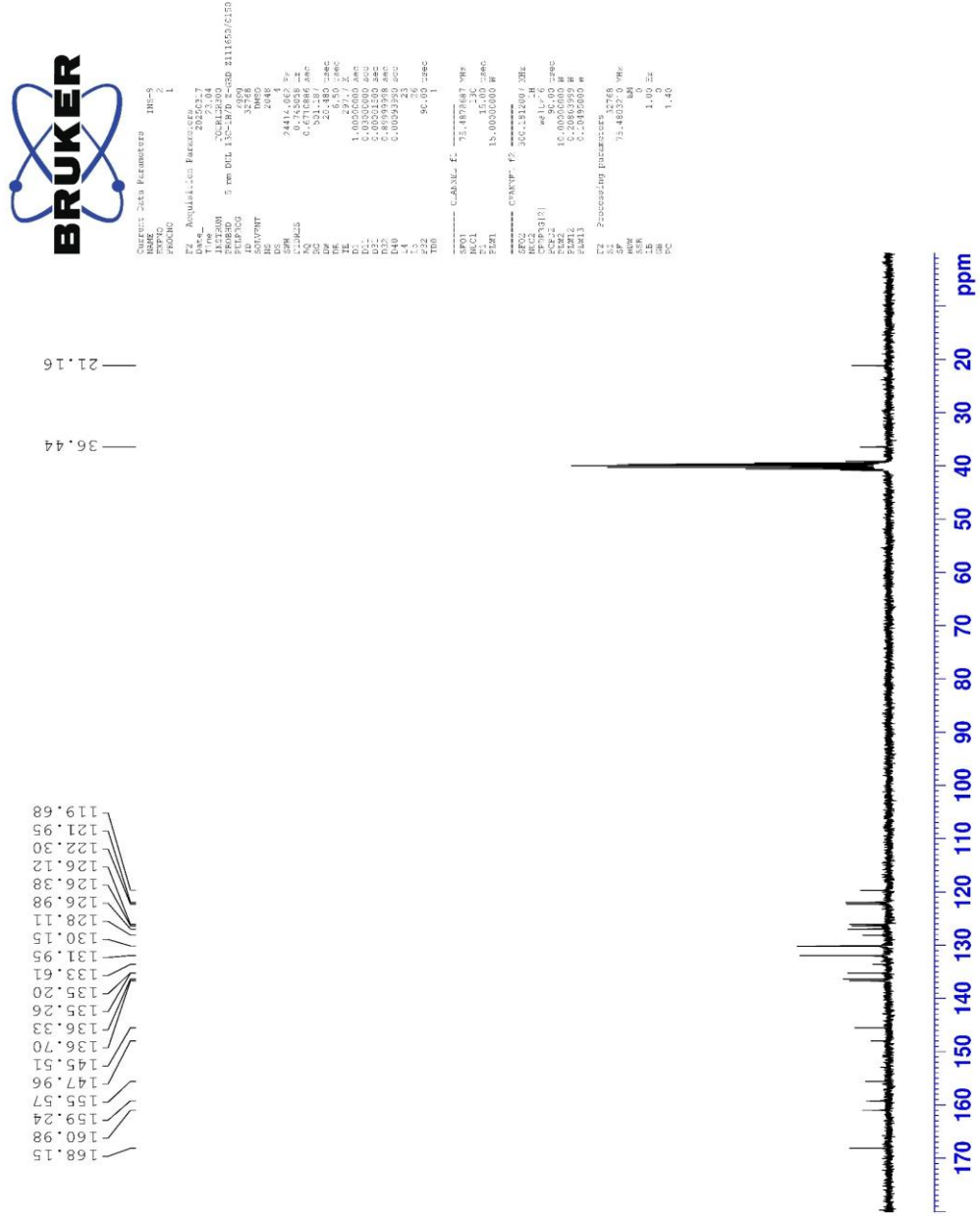
Bileşik 4d'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

Bileşik 4d'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

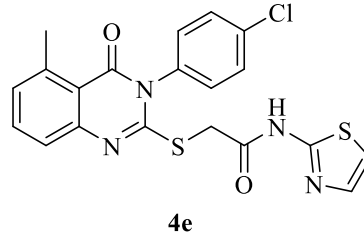


Şekil 5.16

Bileşik 4d'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.5 2-((3-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (4e)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 265°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %40

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3190, 3117 ve 3075 (Aromatik C-H gerilim bantları), 2932 ve 2735 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1682 (C=O gerilim bandı), 1584, 1547 ve 1493 (C=C gerilim bantları), 831 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 779 ve 725 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.68 (3H, s, Kinazolinon- CH_3), 4.15 (2H, s, S- CH_2), 7.20 (1H, d, J : 3.51 Hz, Ar-CH), 7.22-7.28 (2H, m, Ar-CH), 7.49 (1H, d, J : 3.57 Hz, tiyazol-CH), 7.55 (2H, d, J : 8.67 Hz, Ar-CH), 7.60 (1H, d, J : 7.89 Hz, Ar-CH), 7.67 (2H, d, J : 8.67 Hz, Ar-CH), 12.45 (1H, s, NH).

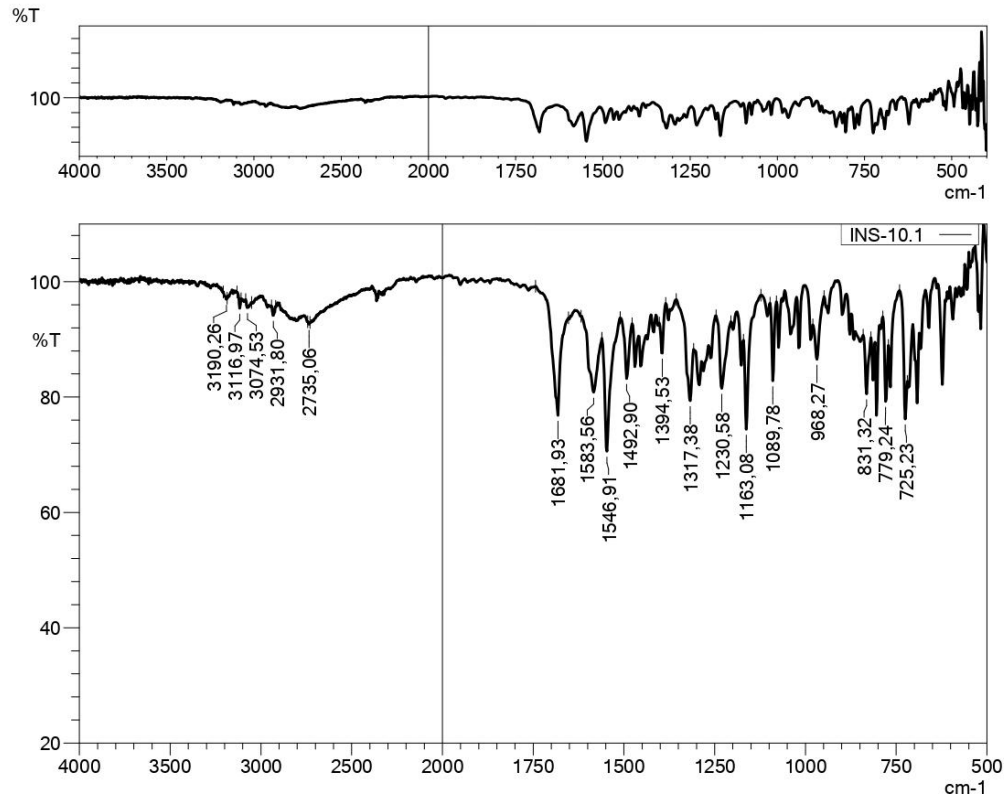
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 22.92, 36.12, 114.04, 118.25, 124.62, 129.01, 129.41, 130.09, 131.61, 132.03, 134.52, 135.10, 135.35, 138.24, 141.04, 148.97, 156.12, 158.41, 161.50, 166.71.

Şekil 5.17

Bileşik 4e'ye Ait IR Spektrumu

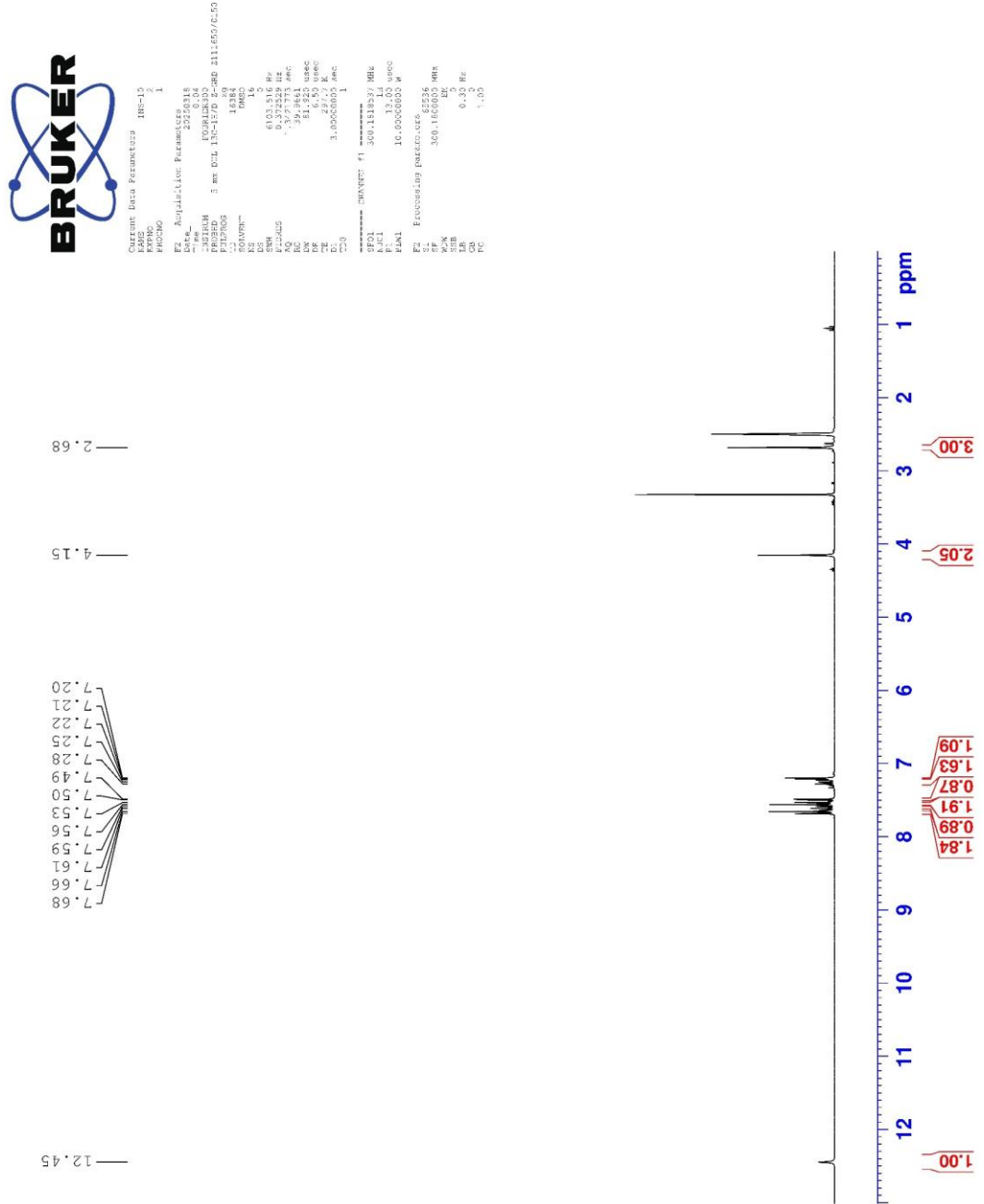
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:17:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-10.1.ispd
Spectrum name	INS-10.1
Sample name	INS-10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

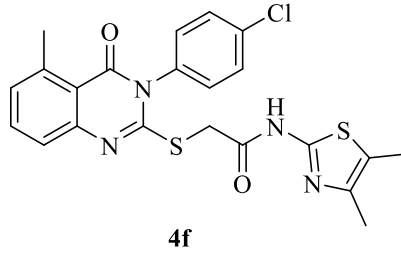


Şekil 5.18

Bileşik 4e'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



5.1.4.6 2-((3-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (4f)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 204°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %60

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 1682 (C=O gerilim bandı), 1549 ve 1470 (C=C gerilim bandı), 866 (1,4-disüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları), 804 ve 723 (1,3,5-trisüstitüe benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.16 (3H, s, tiyazol-CH₃), 2.21 (3H, s, tiyazol-CH₃), 2.68 (3H, s, kinazolinon-CH₃), 4.11 (2H, s, S-CH₂), 7.22 (1H, d, *J*: 7.34 Hz, kinazolinon-CH), 7.27-7.33 (2H, m, Ar-CH), 7.54 (2H, d, *J*: 8.67 Hz, Ar-CH), 7.66 (2H, d, *J*: 8.62 Hz, Ar-CH), 12.16 (1H, s, NH).

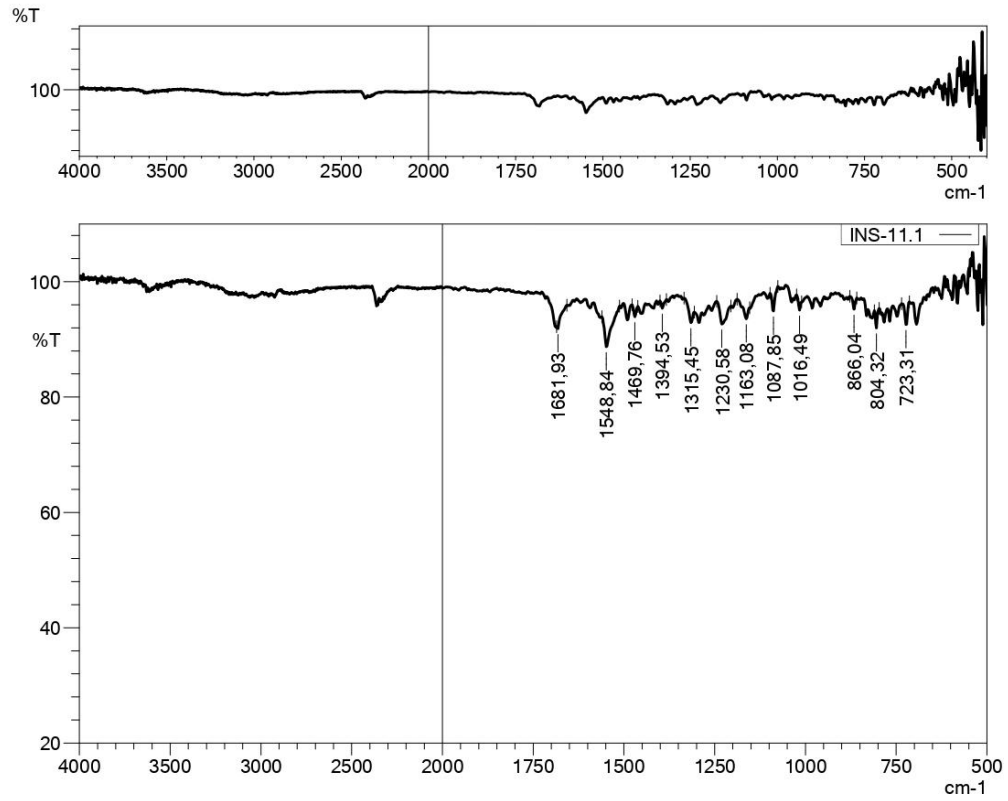
¹³C-NMR (75 MHz, D₁MSO-d₆) δ (ppm): 10.81, 14.76, 22.57, 22.93, 36.20, 124.69, 127.48, 128.10, 129.41, 130.08, 131.63, 132.03, 134.55, 135.35, 141.01, 149.02.

Şekil 5.20

Bileşik 4f'ye Ait IR Spektrumu

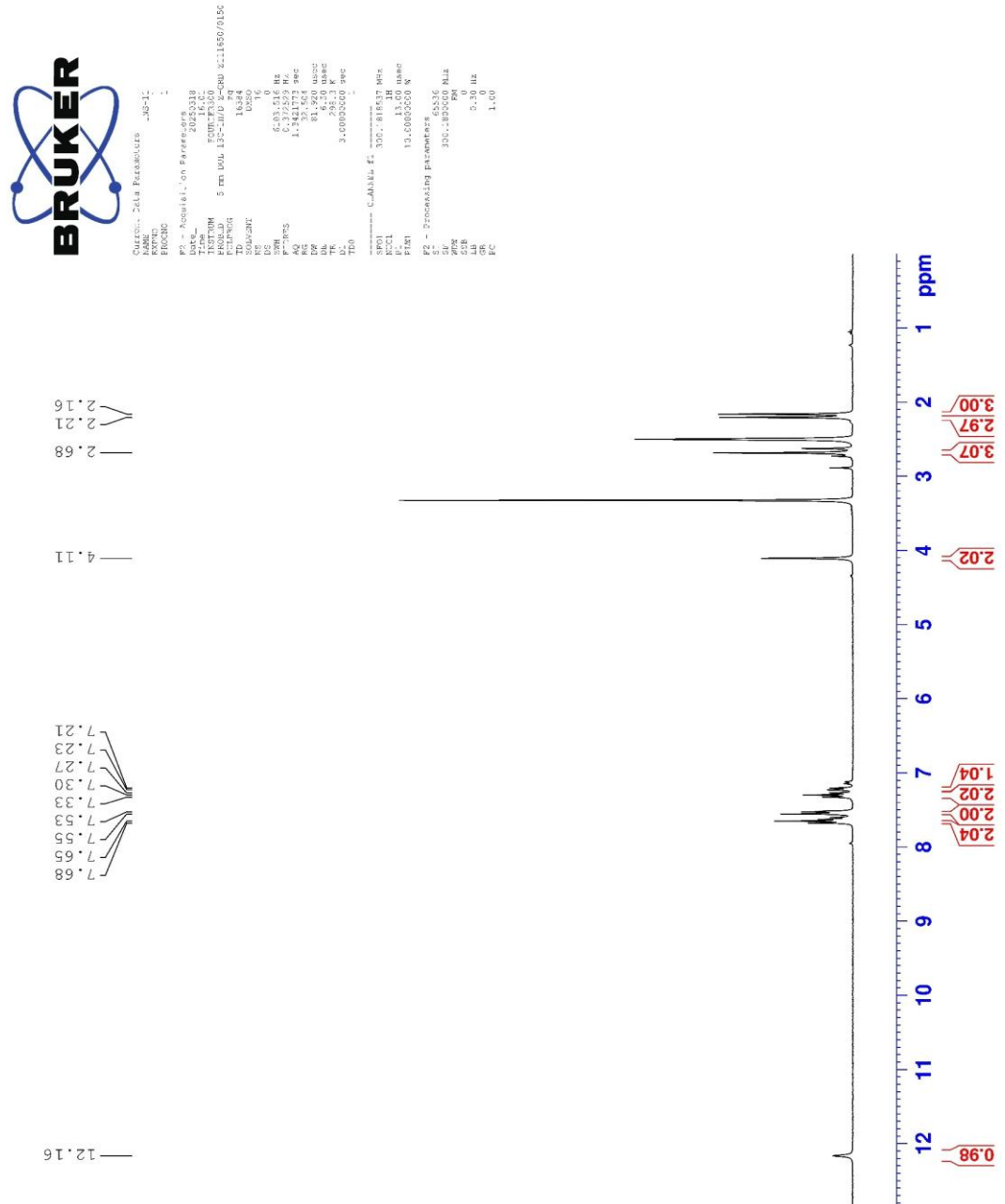
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:20:03
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-11.1.ispd
Spectrum name	INS-11.1
Sample name	INS-11
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

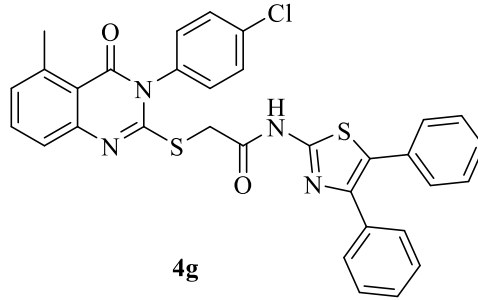


Bileşik 4f'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

Bileşik 4f'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



5.1.4.7 2-((3-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4,5-difeniltiyazol-2-il)asetamit (4g)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 237°C Görünüm: Krem renkli toz
Verim: %40

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3366 (N-H gerilim bandı), 3169 ve 3055 (Aromatik C-H gerilim bantları), 2986 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1688 (C=O gerilim bandı), 1597, 1553 ve 1489 (C=C gerilim bantları), 829, 804, 748, 692 ve 656 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.69 (3H, s, kinazolinon-CH₃), 4.20 (2H, s, S-CH₂), 7.22 (1H, d, *J*: 7.42 Hz, kinazolinon-CH), 7.20-7.34 (9H, m, Ar-CH), 7.43-7.46 (2H, m, Ar-CH), 7.55-7.61 (2H, m, Ar-CH), 7.60-7.63 (1H, m, Ar-CH), 7.66-7.69 (2H, m, Ar-CH), 12.70 (1H, s, NH).

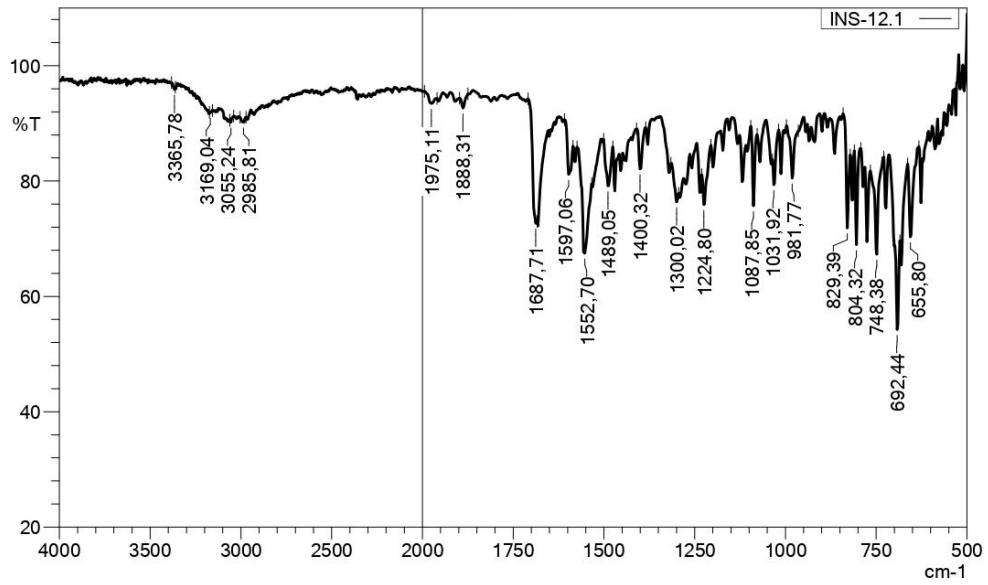
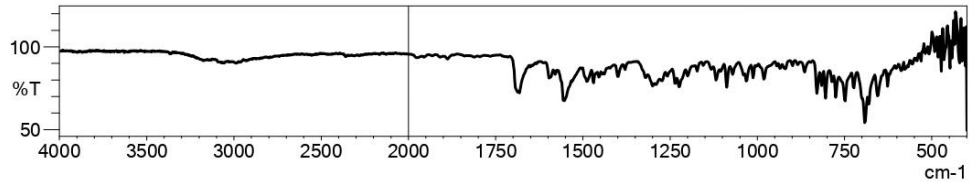
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 22.93, 36.13, 118.26, 124.73, 125.98, 128.25, 128.46, 128.79, 128.92, 129.04, 129.43, 129.73, 130.10, 132.05, 132.22, 134.55, 135.11, 135.35, 141.05, 144.37, 148.10, 156.07, 156.24, 161.52, 167.17,

Şekil 5.23

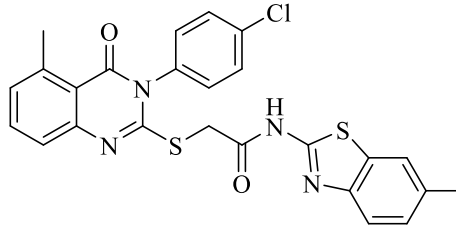
Bileşik 4g'ye Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:24:07
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-12.1.ispd
Spectrum name	INS-12.1
Sample name	INS-12
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



5.1.4.8 2-((3-(4-Klorofenil)-5-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (4h)



4h

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 241°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %56

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2980 ve 2932 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1688 (C=O gerilim bandı), 1547, 1491 ve 1468 (C=C gerilim bantları), 802 ve 721 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.40 (3H, s, CH₃), 2.68 (3H, s, CH₃), 4.20 (2H, s, S-CH₂), 7.20 (1H, d, *J*: 7.35 Hz, Ar-CH), 7.26 (2H, d, *J*: 8.16 Hz, Ar-CH), 7.56 (1H, d, *J*: 2.16 Hz, Ar-CH), 7.58 (2H, s, Ar-CH), 7.65-7.70 (3H, m, Ar-CH), 7.74 (1H, yayvan s, Ar-CH), 12.66 (1H, s, NH).

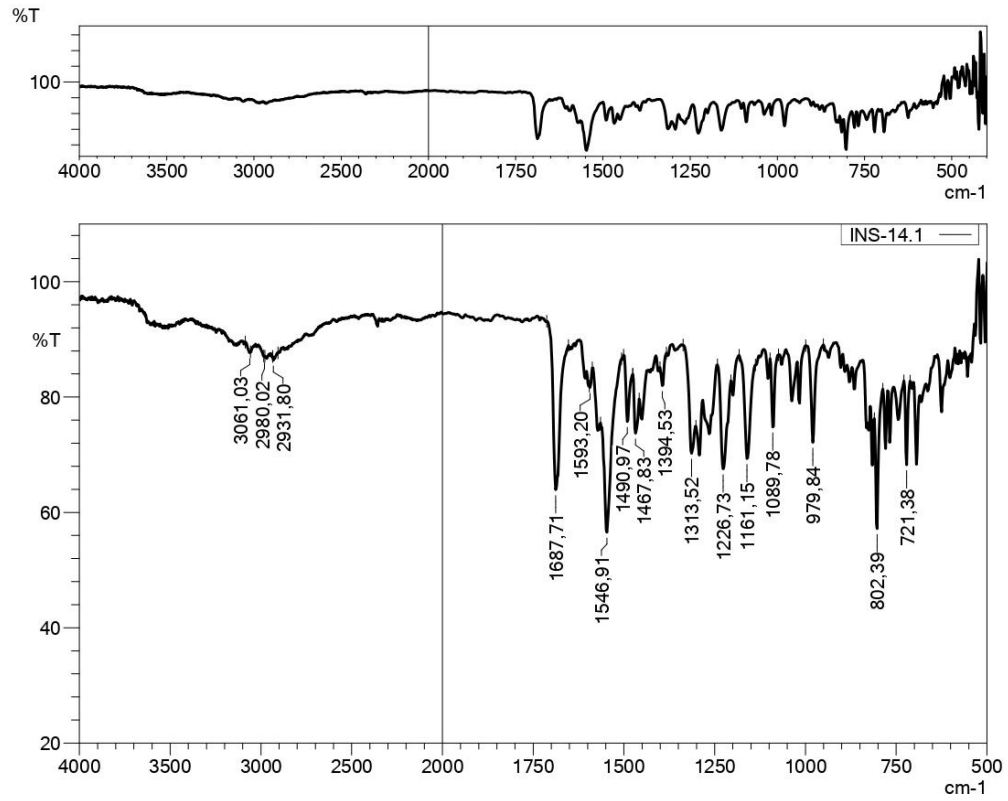
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 21.43, 22.93, 36.37, 118.25, 120.73, 121.80, 124.59, 127.94, 129.01, 130.10, 132.04, 133.52, 134.54, 135.12, 135.36, 141.05, 147.03, 148.96, 156.11, 157.47, 161.50, 167.72.

Şekil 5.26

Bileşik 4h'ye Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

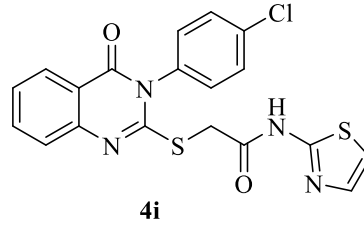
Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:26:31
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-14.1.ispd
Spectrum name	INS-14.1
Sample name	INS-14
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Bileşik 4h'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu



5.1.4.9 2-((3-(4-Klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamit (4i)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 271°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %48

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3171 ve 3076 (Aromatik C-H gerilim bantları), 2965 ve 2739 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1672 (C=O gerilim bandı), 1574, 1543, 1489 ve 1470 (C=C gerilim bantları), 810, 770 ve 739 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.18 (2H, s, S-CH $_2$), 7.21 (1H, d, J : 3.54 Hz, tiyazol-CH), 7.43-7.50 (3H, m, Ar-CH), 7.58 (2H, d, J : 8.68 Hz, Ar-CH), 7.68 (2H, d, J : 8.69 Hz, Ar-CH), 7.79 (1H, td, J_1 : 1.56 Hz, J_2 : 7.61 Hz, Ar-CH), 8.05-8.07 (1H, m, Ar-CH), 12.47 (1H, s, NH).

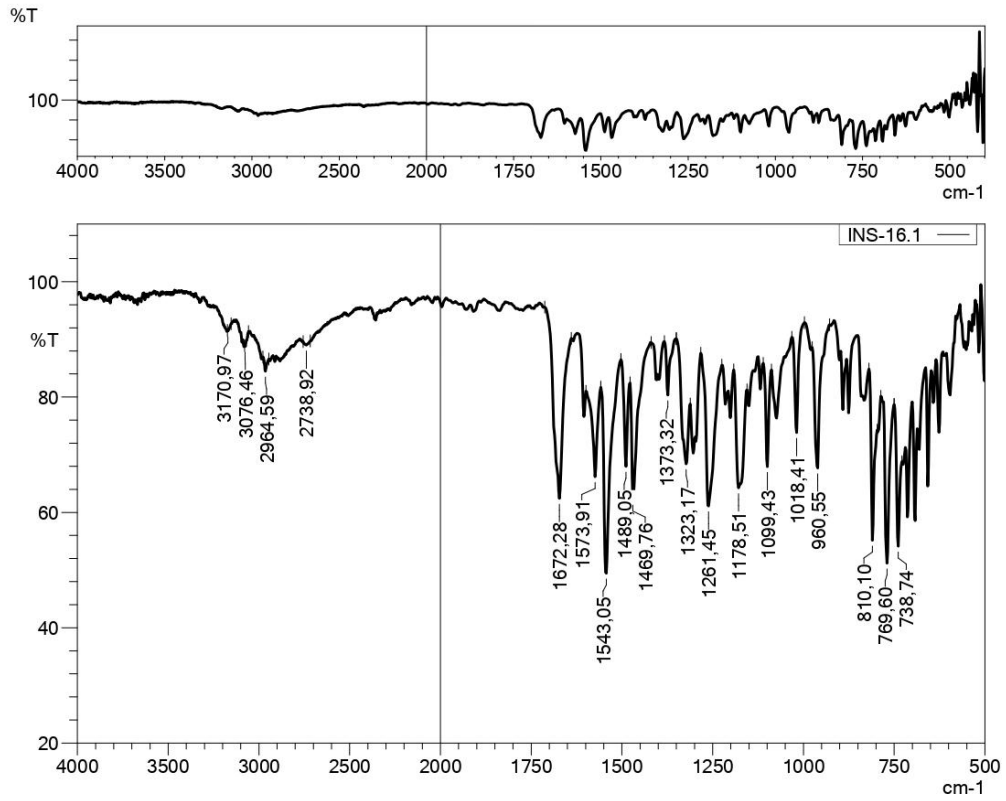
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 36.25, 114.06, 119.98, 126.29, 126.60, 127.07, 130.15, 131.94, 135.13, 135.28, 135.45, 138.24, 147.45, 156.73, 158.43, 161.03, 166.67.

Şekil 5.29

Bileşik 4i'ye Ait IR Spektrumu

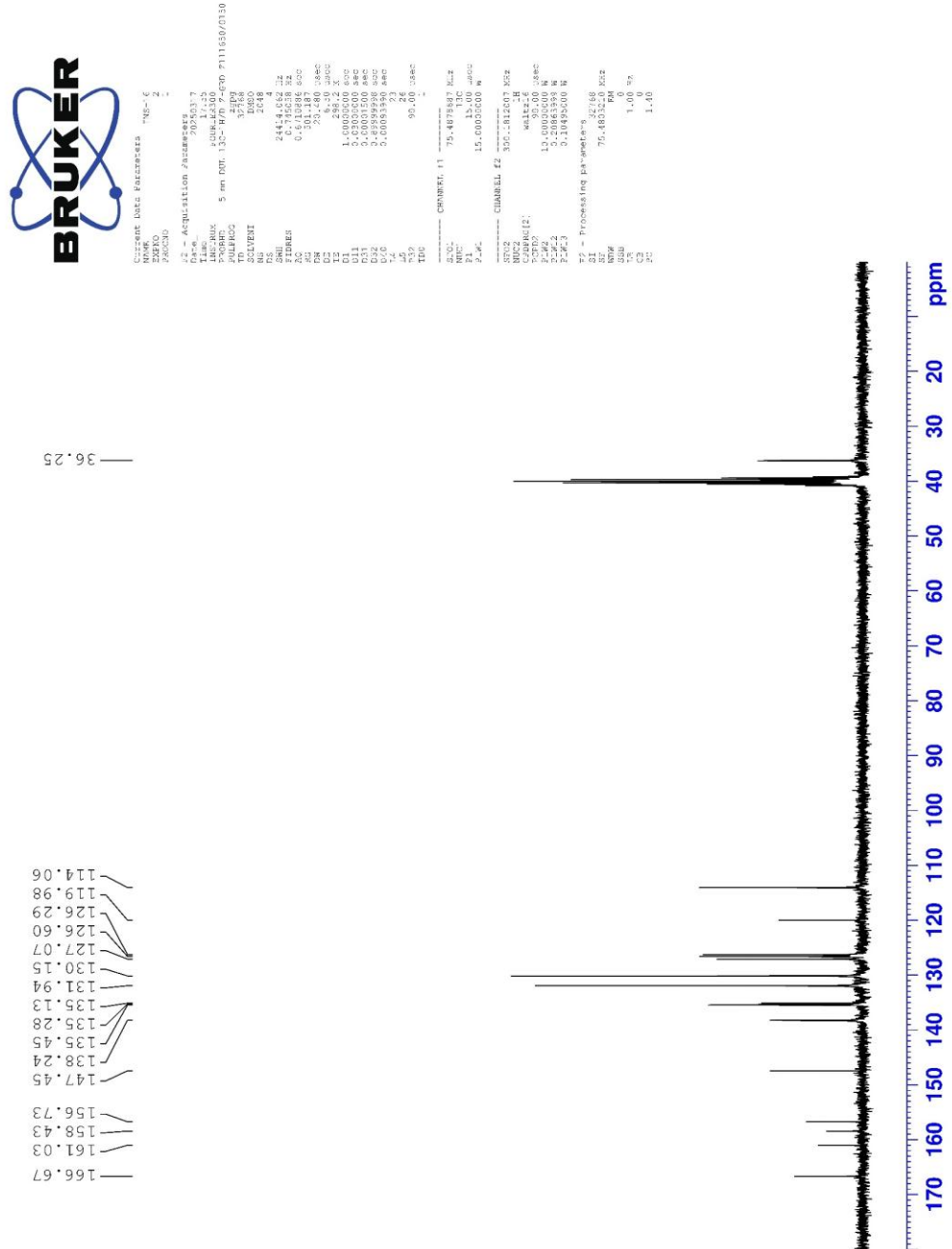
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:29:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\laybuke\INS\INS-16.1.ispd
Spectrum name	INS-16.1
Sample name	INS-16
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

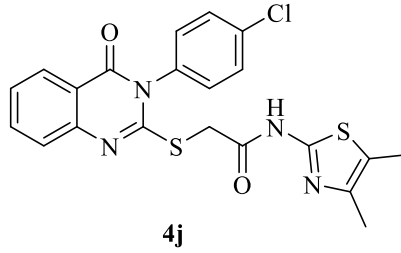


Bileşik 4i'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

Bileşik 4i'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu



5.1.4.10 2-((3-(4-Klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)asetamit (4j)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 188°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %35

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3613 (N-H gerilim bandı), 3055 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2968 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 ve 1688 (C=O gerilim bantları), 1545 ve 1466 (C=C gerilim bantları), 808, 770, 733, 691 ve 646 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, tiyazol-CH₃), 2.21 (3H, s, tiyazol-CH₃), 4.14 (2H, s, S-CH₂), 7.35 (1H, d, J : 7.52 Hz, Ar-CH), 7.46 (2H, yayvan s, Ar-CH), 7.58 (2H, d, J : 8.72 Hz, Ar-CH), 7.68 (2H, d, J : 7.60 Hz, Ar-CH), 7.77-7.83 (1H, m, Ar-CH), 8.06 (1H, d, J : 7.56 Hz, Ar-CH), 12.19 ve 13.08 (1H, iki s, NH).

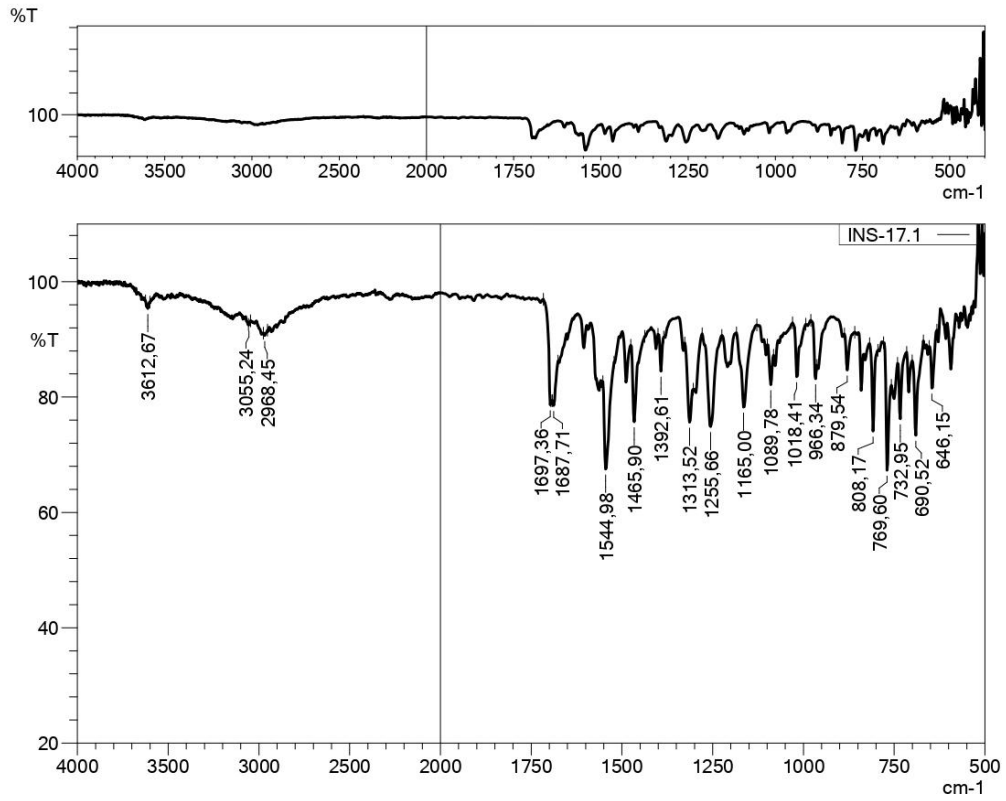
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.81, 14.78, 36.29, 116.20, 116.68, 119.97, 126.36, 126.60, 127.06, 127.88, 129.47, 130.14, 131.53, 131.94, 133.19, 135.14, 135.26, 135.47, 147.47, 156.72, 161.04.

Şekil 5.32

Bileşik 4j'ye Ait IR Spektrumu

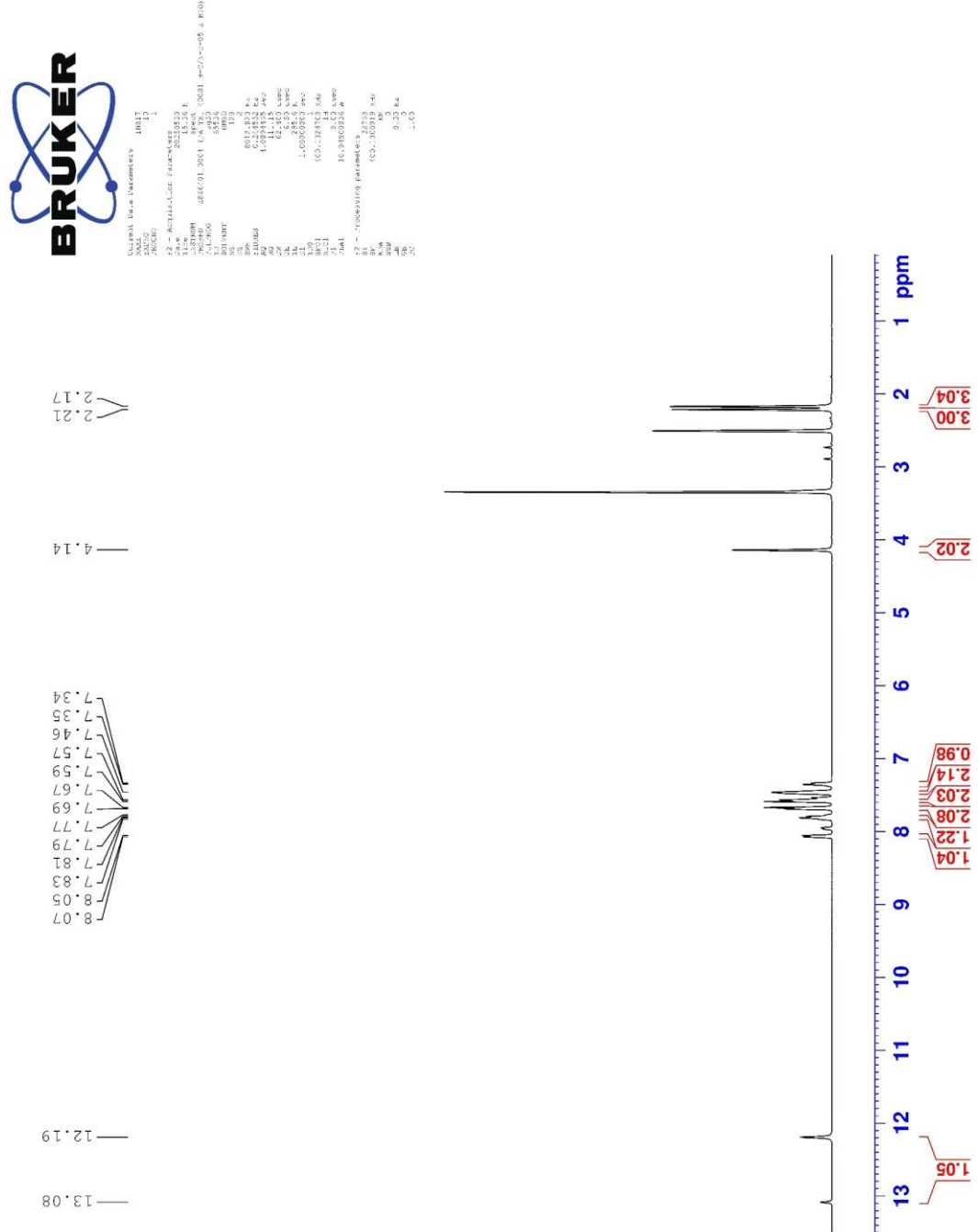
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:33:00
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-17.1.ispd
Spectrum name	INS-17.1
Sample name	INS-17
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



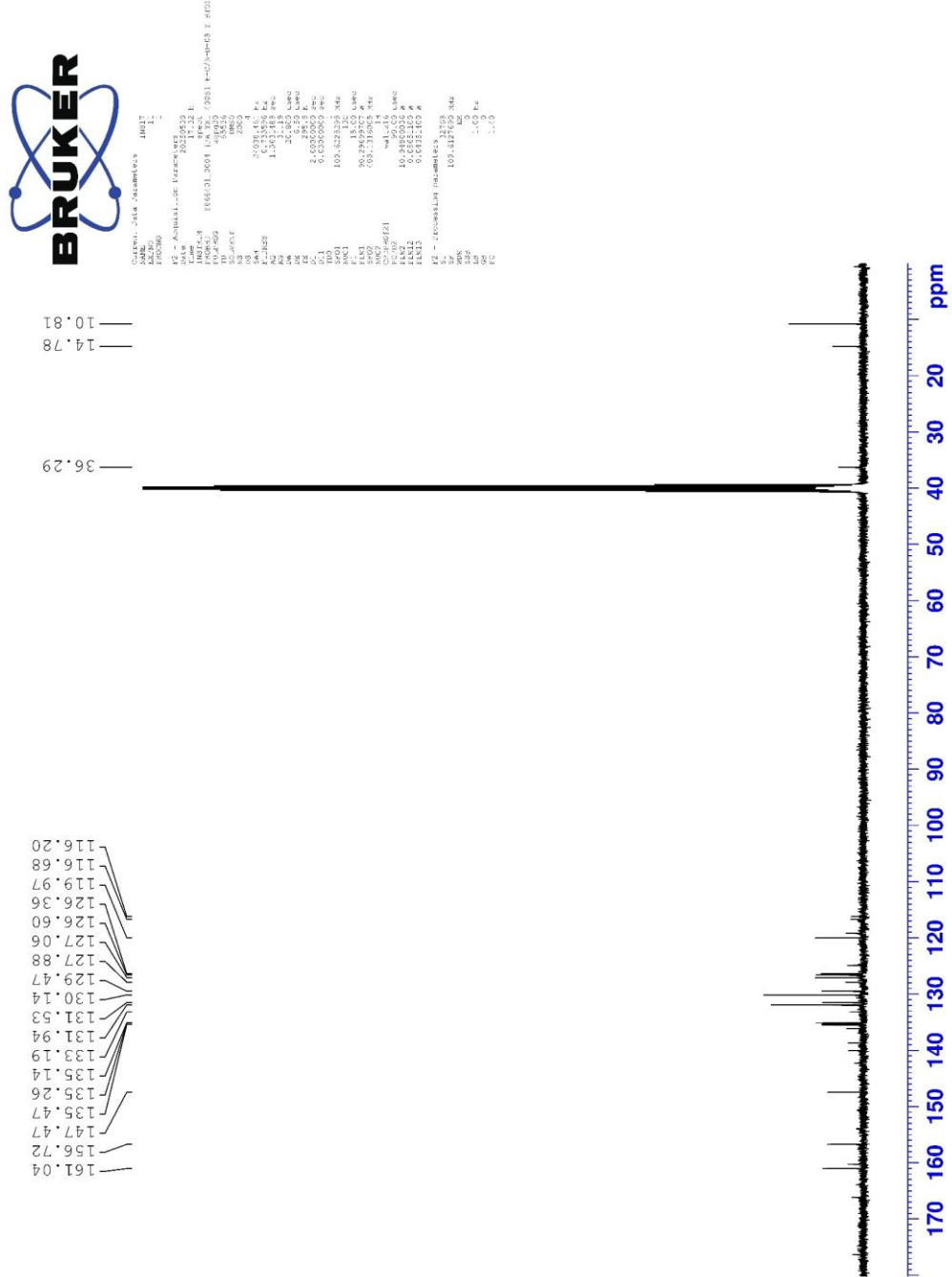
Şekil 5.33

Bileşik 4j'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

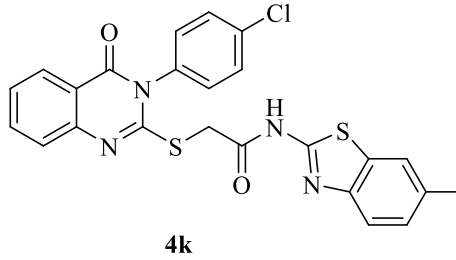


Şekil 5.34

Bileşik 4j'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.11 2-((3-(4-Klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(6-metilbenzotiyazol-2-il)asetamit (4k)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 227°C Görünüm: Açık sarı renkli toz
Verim: %54

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3674 (N-H gerilim bandı), 3065 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2986 ve 2901 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1688 (C=O gerilim bandı), 1574, 1547 ve 1476 (C=C gerilim bandı), 810, 764 ve 692 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.40 (3H, s, benzotiyazol-CH₃), 4.21 (2H, s, S-CH₂), 7.24 (1H, d, J : 8.16 Hz, Ar-CH), 7.46 (2H, d, J : 8.04 Hz, Ar-CH), 7.57-7.79 (8H, m, Ar-CH), 8.06 (1H, d, J : 7.6 Hz, Ar-CH), 12.68 (1H, s, NH).

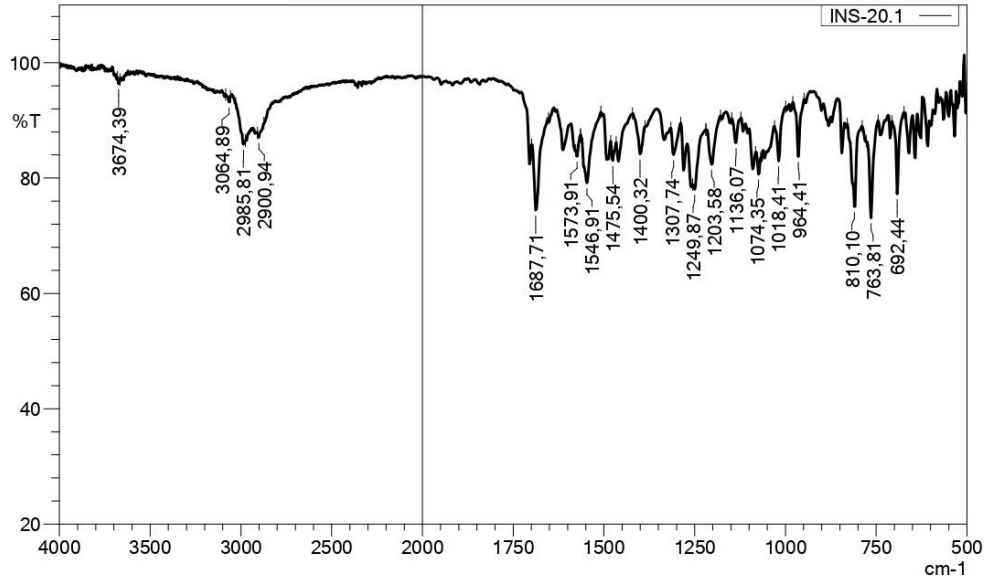
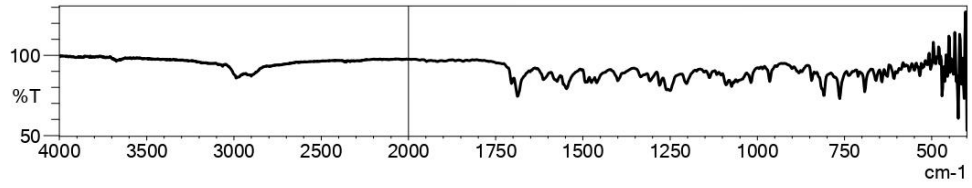
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 21.43, 119.98, 120.58, 121.74, 126.29, 126.58, 127.07, 127.79, 130.16, 131.95, 132.16, 133.26, 135.17, 135.27, 135.47, 147.14, 147.48, 156.88, 161.04, 167.97.

Şekil 5.35

Bileşik 4k'ye Ait IR Spektrumu

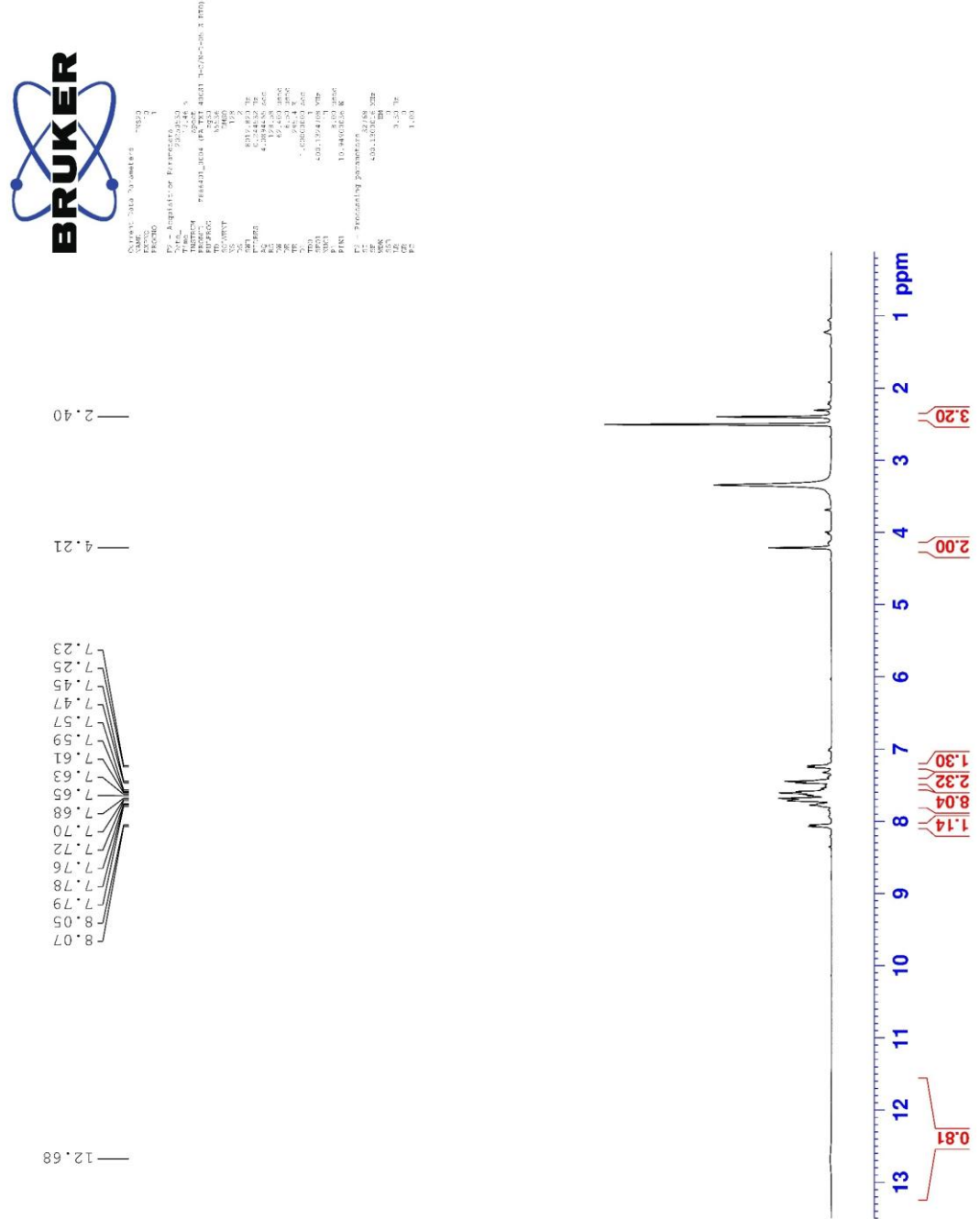
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:35:47
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-20.1.ispd
Spectrum name	INS-20.1
Sample name	INS-20
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



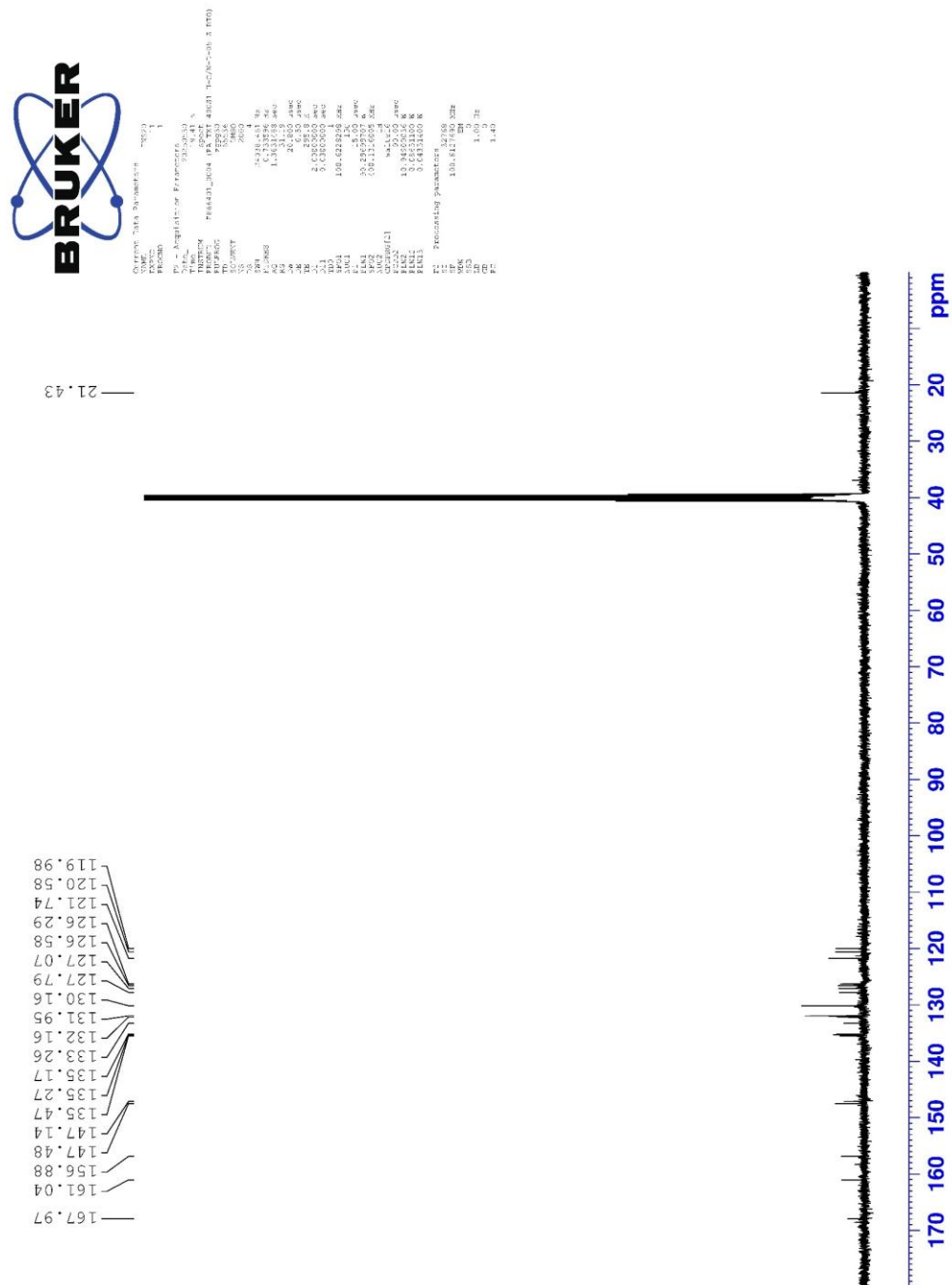
Şekil 5.36

Bileşik 4k'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

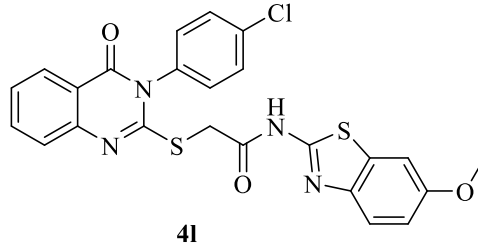


Bileşik 4k'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu

Bileşik 4k'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu



5.1.4.12 2-((3-(4-Klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(6-metoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (4I)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 238°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %42

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3674 (N-H gerilim bandı), 2988 ve 2901 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1692 ve 1668 (C=O gerilim bantları), 1605, 1545 ve 1468 (C=C gerilim bantları), 812 ve 766 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 3.79 (3H, s, OCH_3), 4.22 (2H, s, S-CH_2), 7.04 (1H, dd, J_1 : 2.61 Hz, J_2 : 8.87 Hz, benzotiyazol-CH), 7.42-7.47 (2H, m, Ar-CH), 7.55 (1H, d, J : 2.55 Hz, Ar-CH), 7.60 (2H, d, J : 8.71 Hz, Ar-CH), 7.67 (2H, d, J : 5.7 Hz, Ar-CH), 7.70 (1H, d, J : 5.67 Hz, Ar-CH), 7.75-7.81 (1H, m, Ar-CH), 8.06 (1H, dd, J_1 : 1.26 Hz, J_2 : 8.18 Hz, Ar-CH), 12.60 (1H, s, NH).

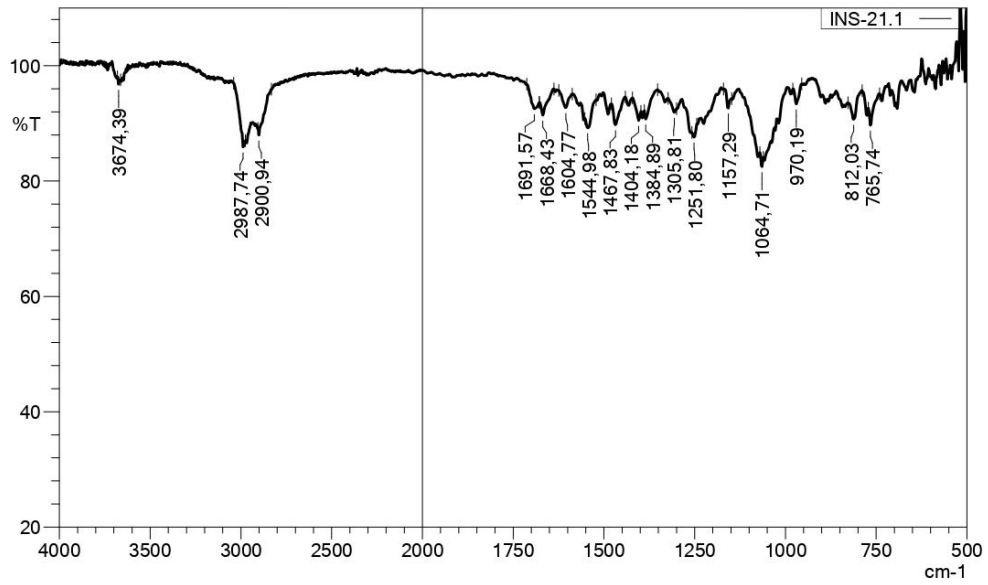
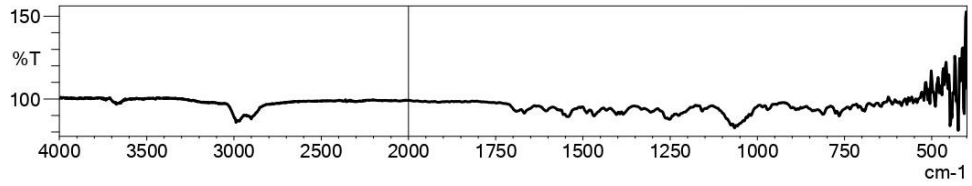
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 36.47, 56.09, 105.18, 115.46, 119.98, 121.70, 126.29, 126.61, 127.09, 130.16, 131.95, 133.23, 135.14, 135.29, 135.49, 143.13, 147.44, 156.32, 156.63, 161.02, 167.50.

Şekil 5.38

Bileşik 4I'ye Ait IR Spektrumu

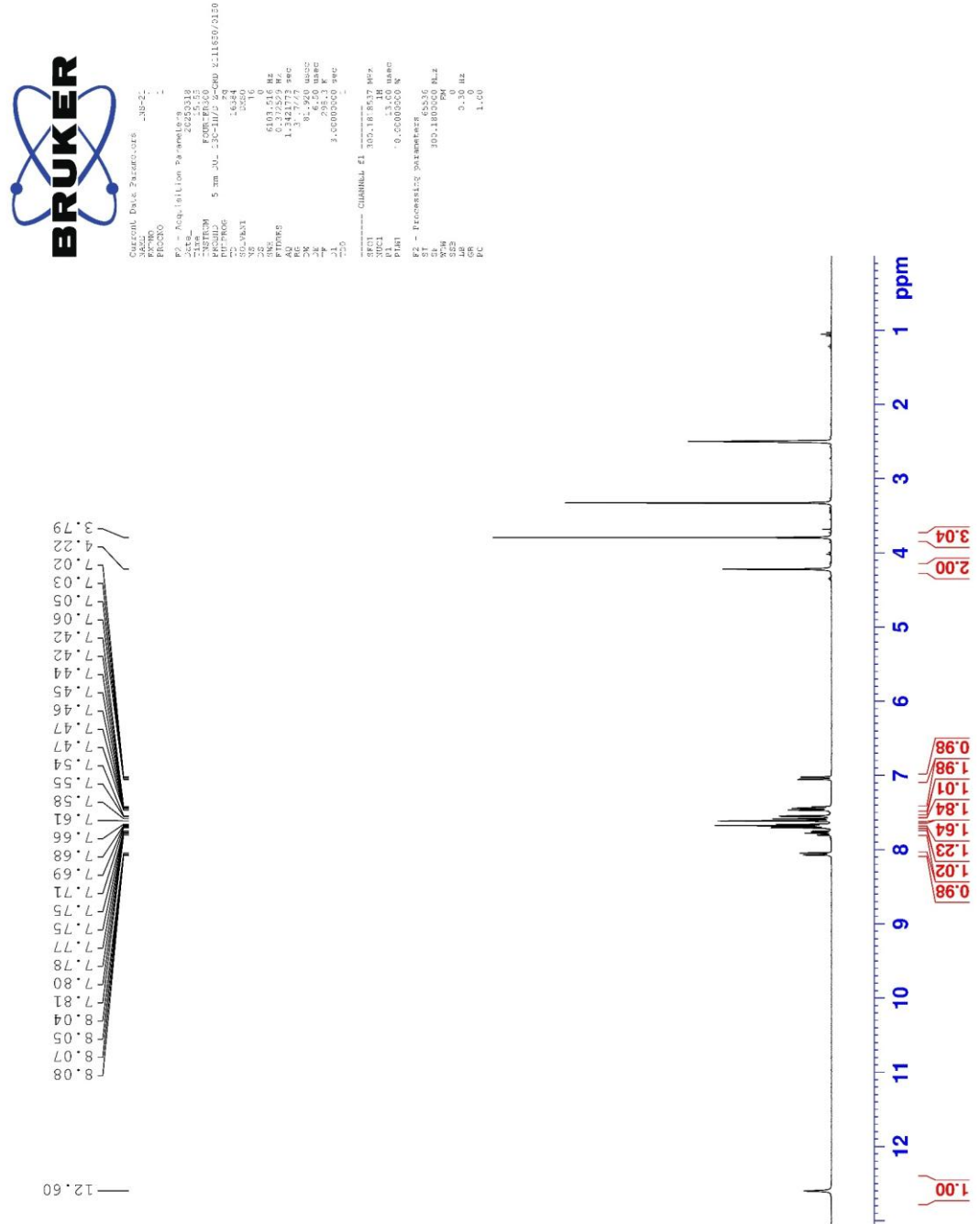
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:37:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-21.1.ispd
Spectrum name	INS-21.1
Sample name	INS-21
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel

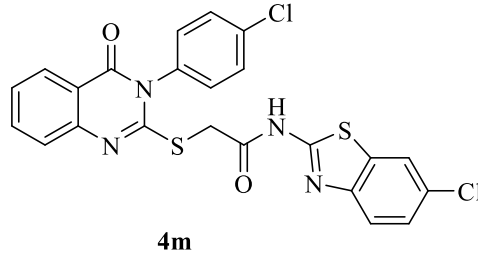


Şekil 5.39

Bileşik 4I'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



5.1.4.13 N-(6-Klorobenzotiyazol-2-il)-2-((3-(4-klorofenil)-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)asetamit (4m)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 238°C Görünüm: Açık turuncu renkli toz Verim: %42

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3071 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2988 ve 2930 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1707 ve 1688 (C=O gerilim bantları), 1609, 1547, 1489 ve 1476 (C=C gerilim bantları), 822, 766 ve 694 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.24 (2H, s, S-CH₂), 7.43-7.48 (3H, m, Ar-CH), 7.60 (2H, d, *J*: 7.20 Hz, Ar-CH), 7.70 (2H, d, *J*: 7.20 Hz, Ar-CH), 7.78 (2H, d, *J*: 5.08 Hz, Ar-CH), 8.05-8.10 (2H, m, Ar-CH), 12.88 (1H, yayvan s, NH).

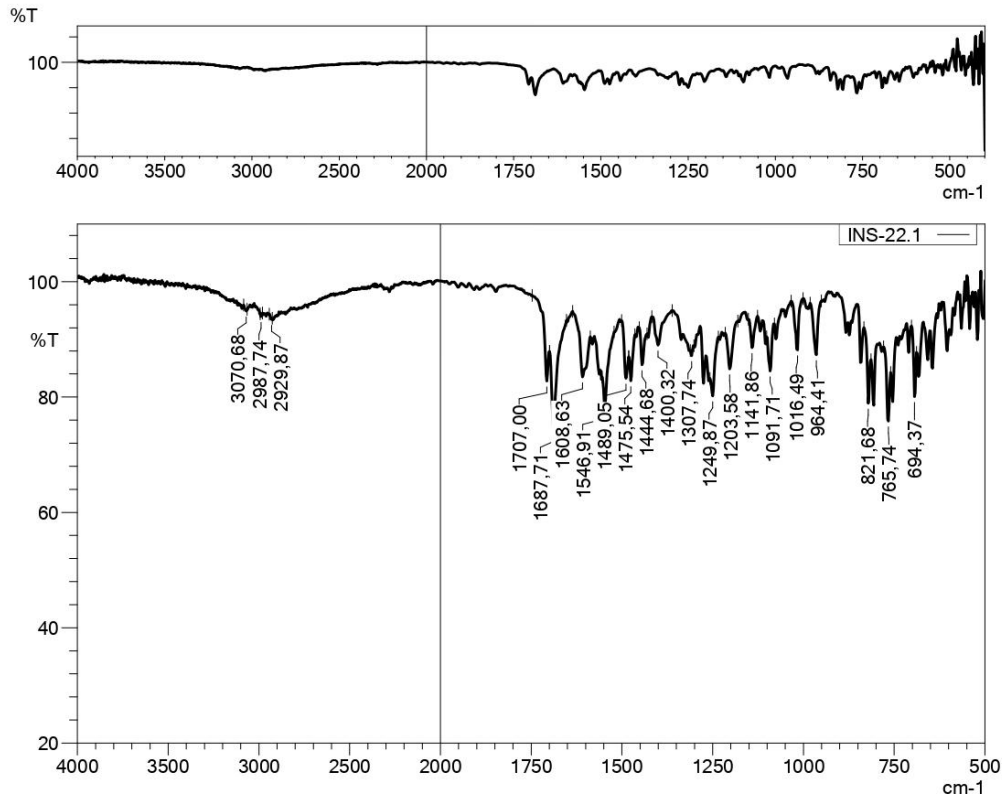
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 36.62, 119.98, 121.91, 122.24, 126.25, 126.62, 126.93, 127.09, 128.03, 130.17, 131.95, 133.65, 135.14, 135.30, 135.49, 147.43, 147.99, 156.74, 161.02, 168.23.

Şekil 5.41

Bileşik 4m 'ye Ait IR Spektrumu

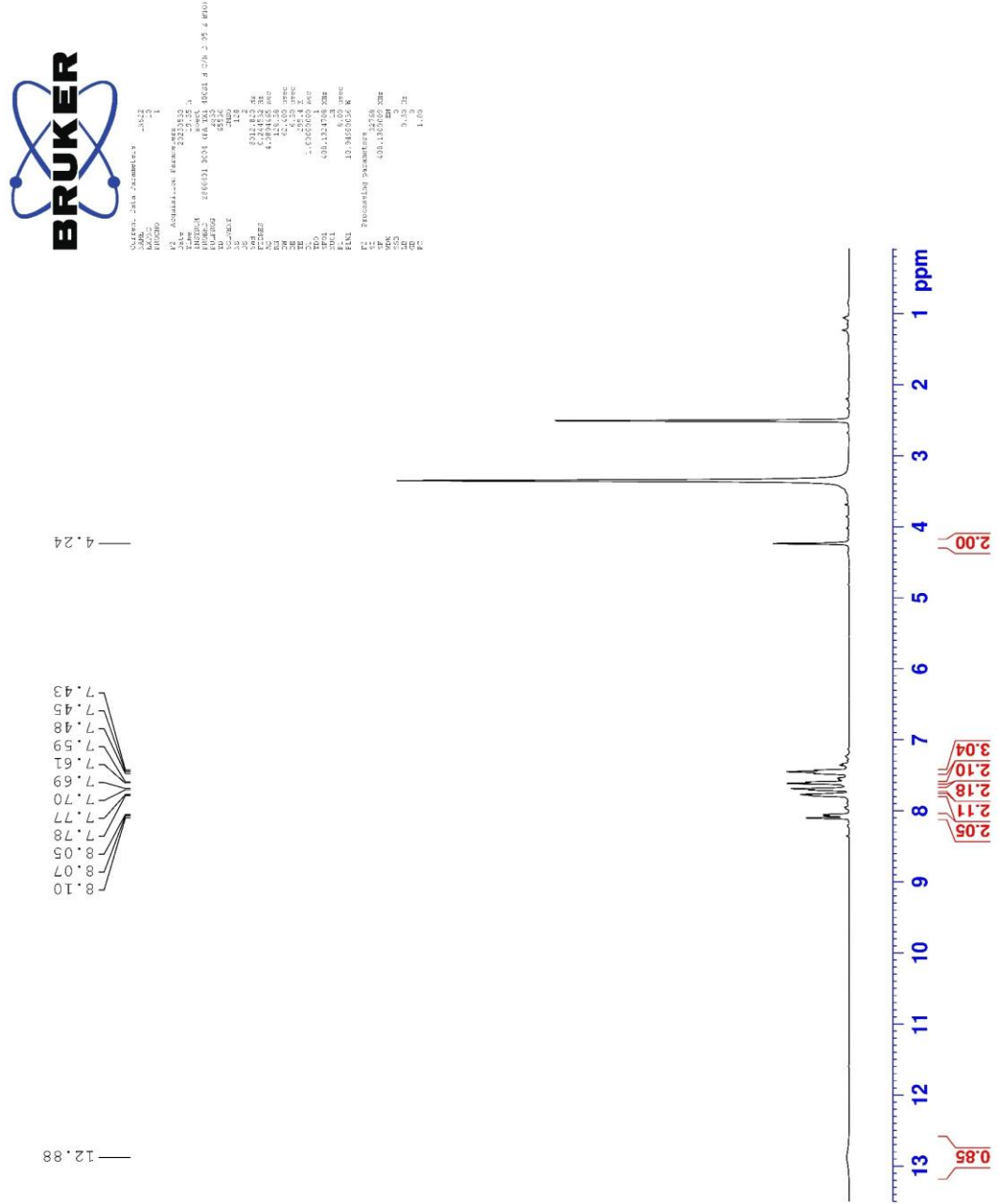
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:41:01
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-22.1.ispd
Spectrum name	INS-22.1
Sample name	INS-22
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



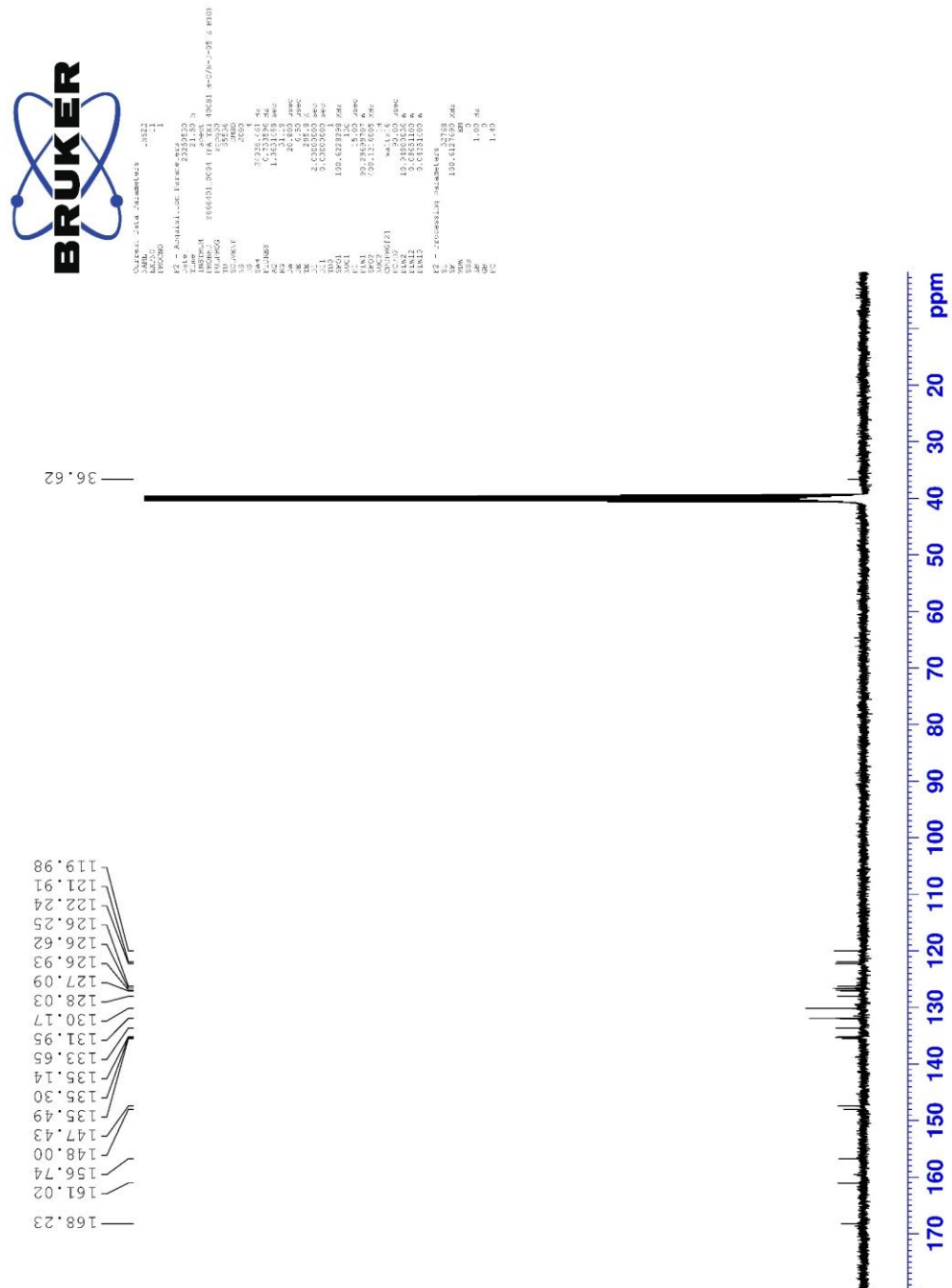
Şekil 5.42

Bileşik 4m'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

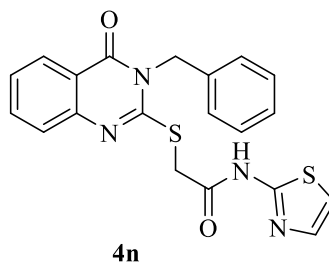


Bileşik 4m'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu

Bileşik 4m'ye Ait ¹³C-NMR Spektrumu



5.1.4.14 2-((3-Benzil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(tiyazol-2-il)asetamid (4n)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 235°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %48

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3196 ve 3132 (Aromatik C-H gerilim bantları), 2936 ve 2731 (Alifatik C-H gerilim bantları), 1682 (C=O gerilim bandı), 1587, 1537 ve 1470 (C=C gerilim bantları), 858, 768, 729, 706 ve 625 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.28 (2H, s, S-CH $_2$), 5.36 (2H, s, N-CH $_2$), 7.21 (1H, yayvan s, Ar-CH), 7.30-7.39 (6H, m, Ar-CH), 7.46 (1H, t, J_1 : 7.56 Hz, J_2 : 7.52 Hz, Ar-CH), 7.51 (1H, yayvan s, Ar-CH), 7.77 (1H, t, J_1 : 7.48 Hz, J_2 : 7.58 Hz, Ar-CH), 8.10 (1H, d, J : 7.68 Hz, Ar-CH), 12.53 (1H, s, NH).

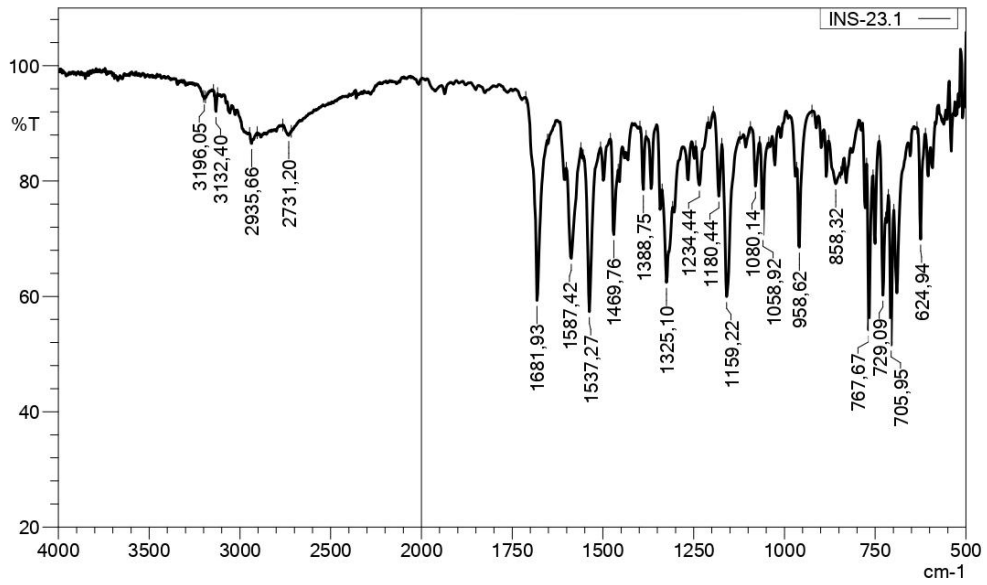
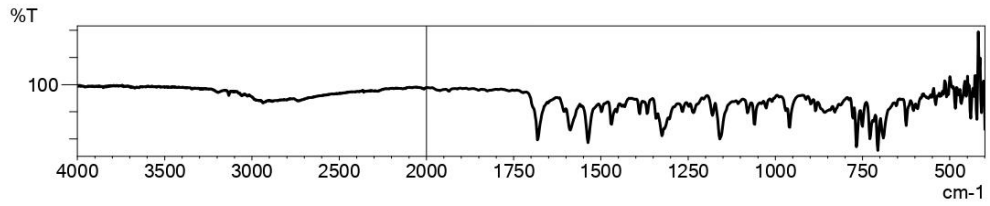
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 36.08, 47.54, 114.05, 119.16, 126.17, 126.68, 127.11, 127.38, 128.10, 129.10, 135.41, 136.01, 138.26, 147.09, 156.74, 158.46, 161.27, 166.64.

Şekil 5.44

Bileşik 4n'ye Ait IR Spektrumu

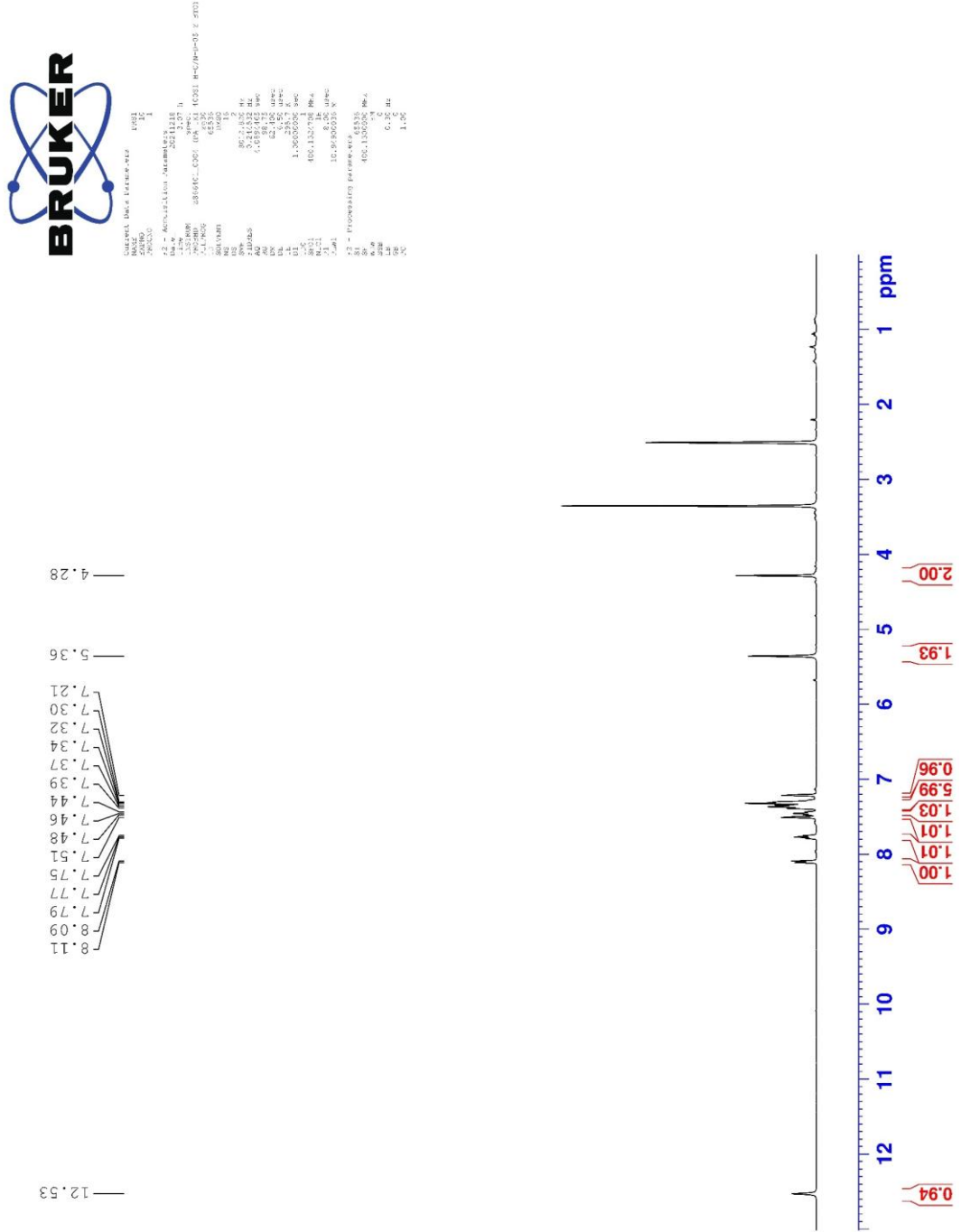
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:44:42
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-23.1.ispd
Spectrum name	INS-23.1
Sample name	INS-23
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



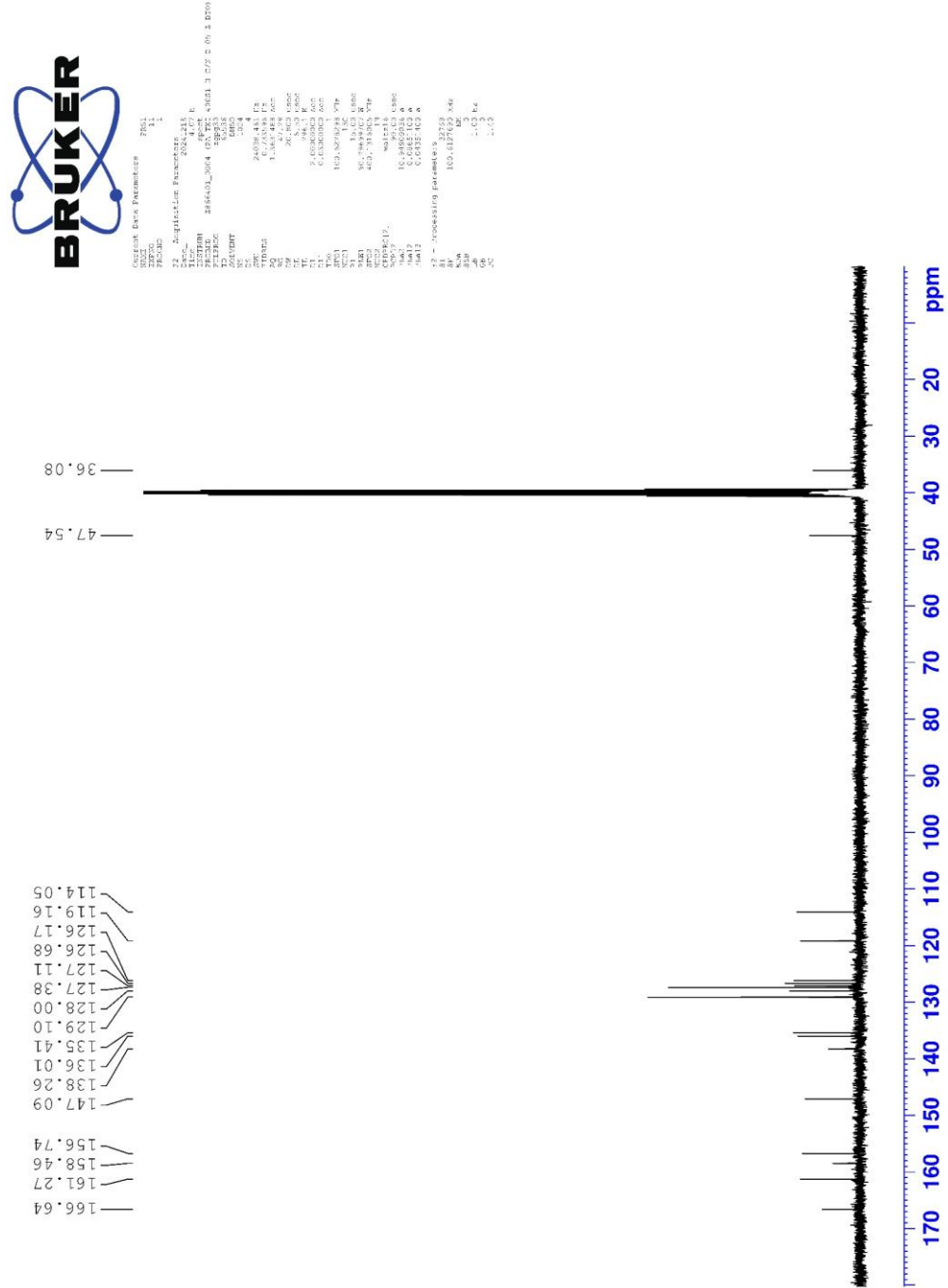
Şekil 5.45

Bileşik 4n'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

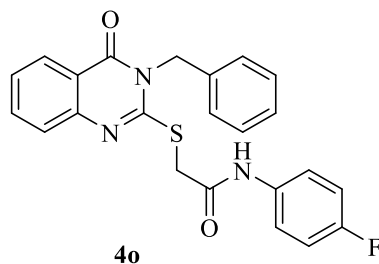


Şekil 5.46

Bileşik 4n'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.15 2-((3-Benzil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4-florofenil)asetamit (4o)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 209°C Görünüm: Açık kahverengi toz
Verim: %60

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3279, 3152 ve 3073 (Aromatik C-H gerilim bantları), 2972 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1661 (C=O gerilim bandı), 1607, 1545, 1510 ve 1470 (C=C gerilim bantları), 831, 770, 716 ve 692 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 4.19 (2H, s, S-CH₂), 5.37 (2H, s, N-CH₂), 7.16 (2H, t, J_1 : 8.52 Hz, J_2 : 8.06 Hz, Ar-CH), 7.30-7.38 (5H, m, Ar-CH), 7.45-7.51 (2H, m, Ar-CH), 7.61-7.63 (2H, m, Ar-CH), 7.80 (1H, t, J_1 : 7.36 Hz, J_2 : 7.62 Hz, Ar-CH), 8.11 (1H, d, J : 7.87 Hz, Ar-CH), 10.47 (1H, s, NH).

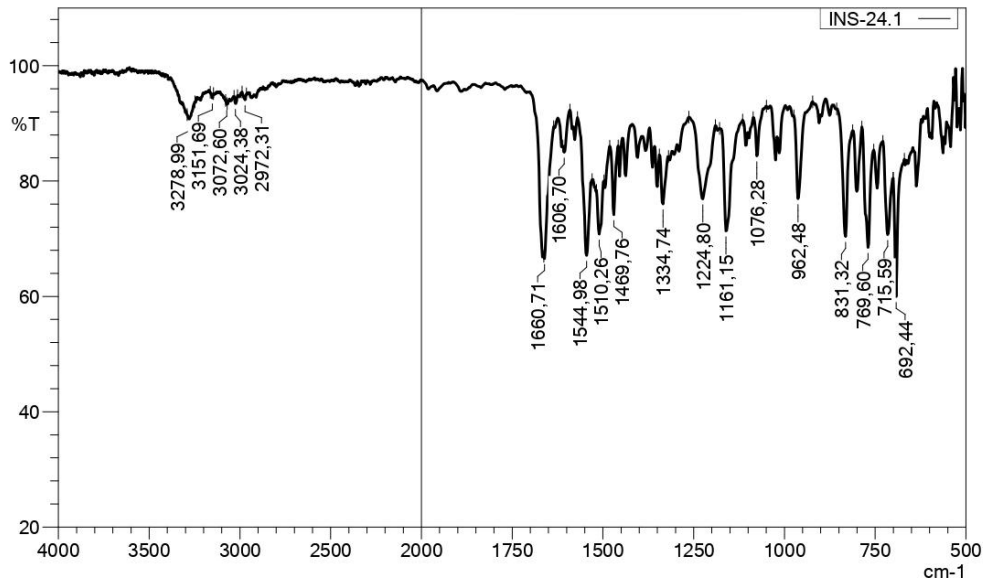
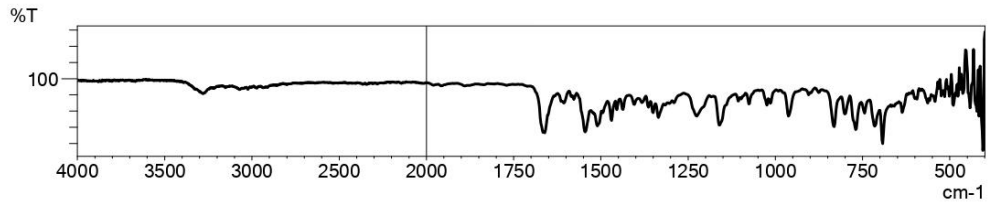
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 37.39, 47.48, 115.74, 115.96, 119.18, 121.35, 121.42, 126.29, 126.63, 127.13, 127.34, 127.95, 129.08, 135.42, 135.84, 136.05, 147.21, 157.04, 157.35, 159.73, 161.29, 165.99.

Şekil 5.47

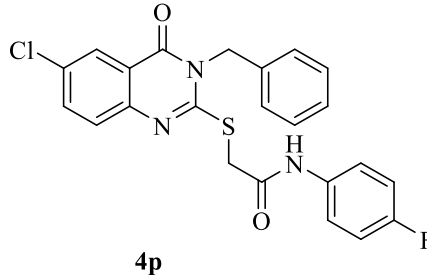
Bileşik 4o'ya Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:48:04
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-24.1.ispd
Spectrum name	INS-24.1
Sample name	INS-24
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



5.1.4.16 2-((3-Benzil-6-kloro-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4-florofenil)asetamit (4p)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 197°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %62

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3252 ve 3065 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2982 ve 2928 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1672 (C=O gerilim bandı), 1607, 1543 ve 1468 (C=C gerilim bandı), 829, 804, 721 ve 694 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.18 (2H, s, S-CH₂), 5.36 (2H, s, N-CH₂), 7.16 (2H, t, J_1 : 8.06 Hz, J_2 : 8.14 Hz, Ar-CH), 7.342-7.36 (5H, m, Ar-CH), 7.51 (1H, d, J : 8.72 Hz, Ar-CH), 7.61-7.62 (2H, m, Ar-CH), 7.84 (1H, d, J : 8.72 Hz, Ar-CH), 8.04 (1H, s, kinazolinon-CH), 10.46 (1H, s, NH).

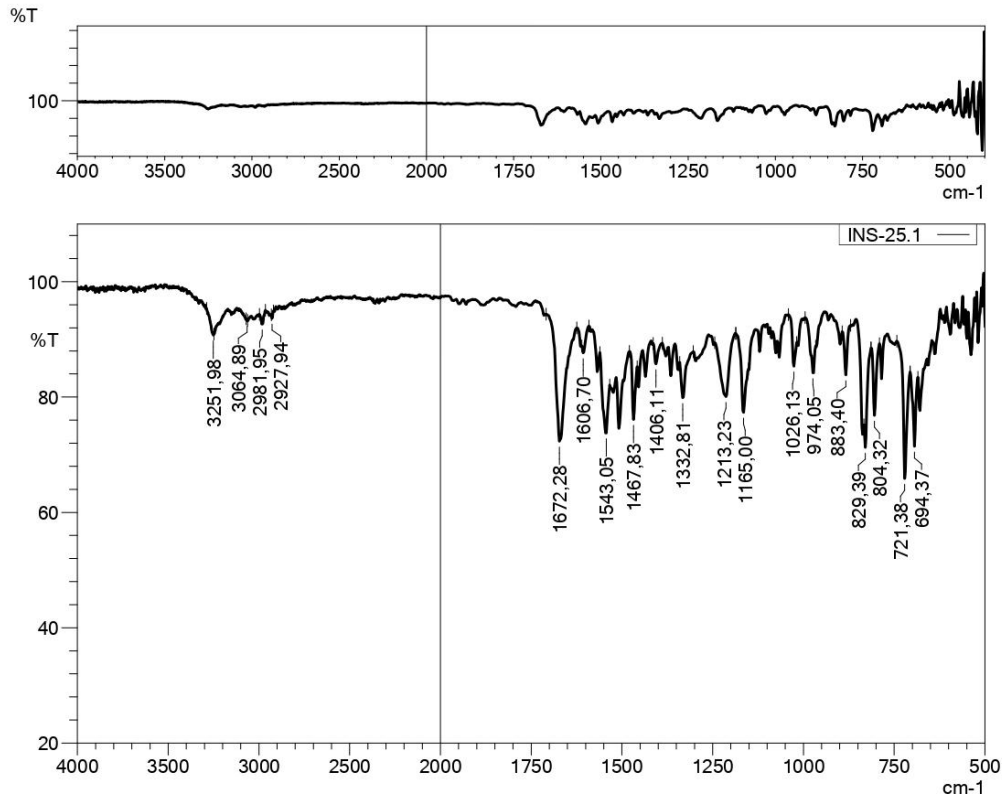
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 37.43, 47.70, 115.75, 115.97, 120.43, 121.37, 121.45, 126.07, 127.37, 127.71, 128.02, 128.51, 128.71, 129.09, 130.62, 135.54, 135.76, 145.93, 157.36, 157.87, 160.38, 165.88.

Şekil 5.50

Bileşik 4p'ye Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

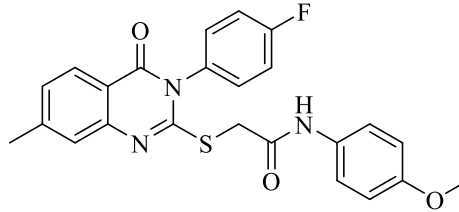
Item	Value
Acquired Date&Time	16.04.2025 14:50:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\LEYLA YURTDAŞ\aybuke\INS\INS-25.1.ispd
Spectrum name	INS-25.1
Sample name	INS-25
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Bileşik 4p'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.17 2-((3-(4-Florofenil)-7-metil-4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)tiyo)-N-(4-metoksifenil)asetamit (4r)



4r

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 257°C Görünüm: Beyaz renkli toz
Verim: %60

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3281-3009 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2928 ve 2833 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1678 ve 1651 ($\text{C}=\text{O}$ gerilim bandı), 1537 ve 1512 ($\text{C}=\text{C}$ gerilim bandı), 800 ve 781 (Benzen halkasına ait düzlem dışı deformasyon bantları).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (3H, s, Kinazolinon- CH_3), 3.71 (3H, s, - OCH_3), 4.06 (2H, s, S- CH_2), 6.88 (2H, d, J : 7.72 Hz, Ar- CH), 7.30 (1H, d, J : 7.72 Hz, Ar- CH), 7.38 (1H, s, Ar- CH), 7.43 (2H, t, J_1 : 7.48 Hz, J_2 : 7.66 Hz, Ar- CH), 7.49 (2H, d, J : 7.68 Hz, Ar- CH), 7.57 (2H, yayvan s, Ar- CH), 7.96 (1H, d, J : 7.80 Hz, Ar- CH), 10.18 (1H, s, NH).

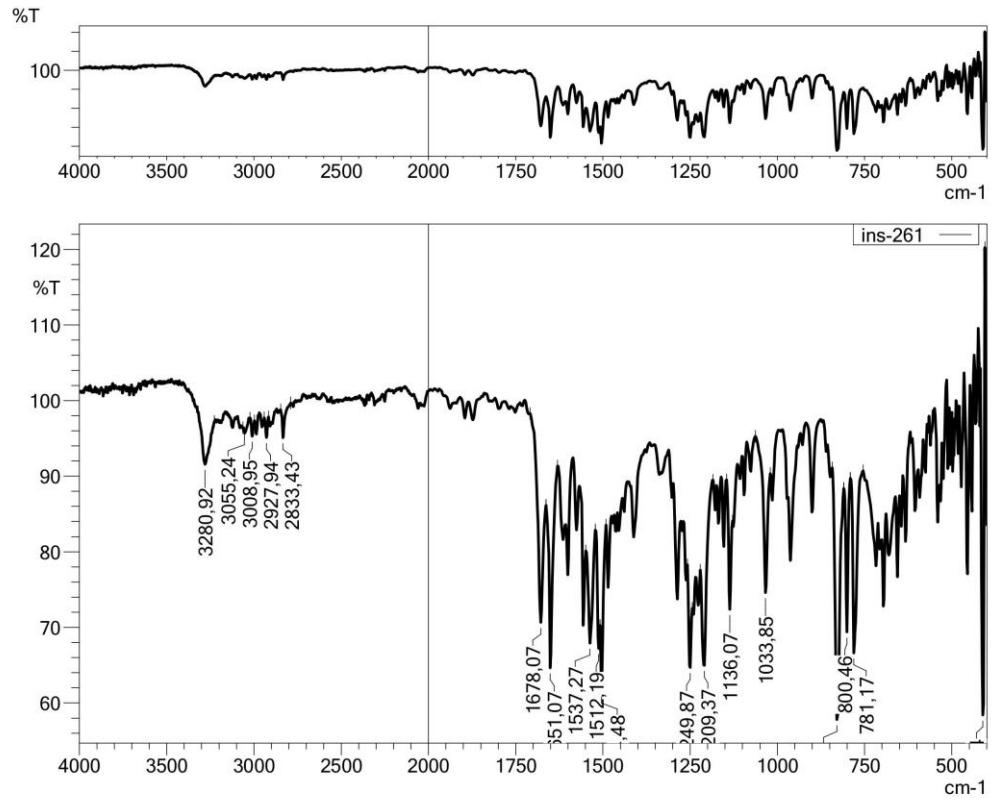
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 21.90, 37.65, 55.62, 114.36, 116.83, 117.06, 117.59, 121.07, 121.17, 126.10, 126.97, 127.91, 132.32, 132.41, 132.54, 145.97, 147.68, 155.81, 157.35, 161.07, 161.85, 164.30, 165.53.

Şekil 5.53

Bileşik 4r'ye Ait IR Spektrumu

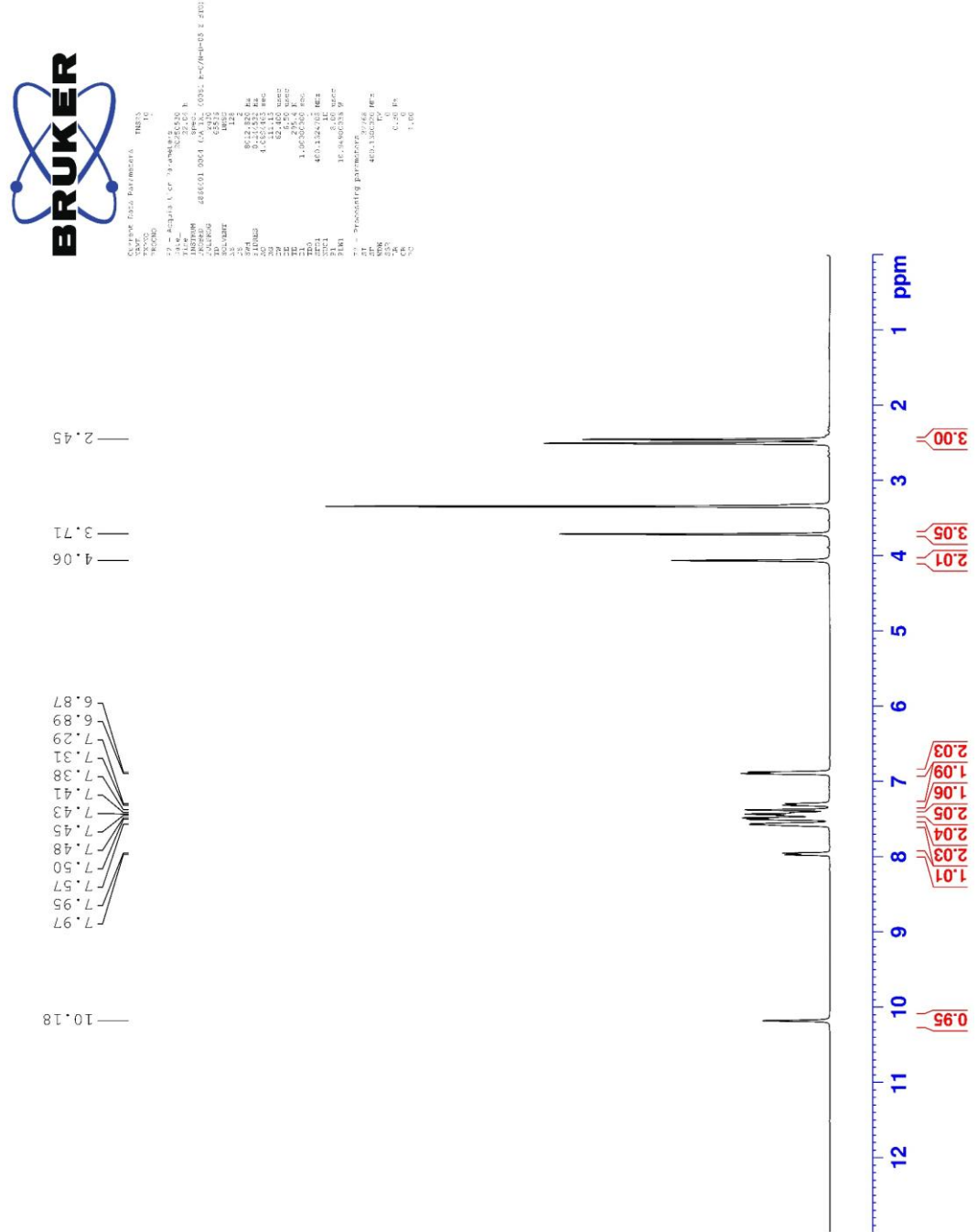
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	2.06.2025 15:55:13
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAÜSTÜ\aybuke\ins-261.ispd
Spectrum name	ins-261
Sample name	ins26
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.54

Bileşik 4r'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen sonuç moleküllere ait IR spektrumlarına bakıldığında, yapıda yer alan aromatik C-H bantlarına ait gerilmeler $3279-3005\text{ cm}^{-1}$ aralığında, alifatik C-H bağlarına ait gerilme bantları $2988-2731\text{ cm}^{-1}$ aralığında, kinazolinon halkası ve bu halkaya süstitüe diğer halkasal yapılarda bulunan C=C gerilim bantları $1609-1466\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=O gerilim bantlarının $1707-1661\text{ cm}^{-1}$ değerleri arasında, yapısında 1,4-disüstitüe benzen halkasına sahip **4a-4m** türevlerine ait spektrumlarda bu halkaya ait düzlem dışı bantların $866-820\text{ cm}^{-1}$ aralığında, kinazolinon halka yapısına ait 1,3,5-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantlarının $812-719\text{ cm}^{-1}$ aralığında beklenildikleri bölgelerde geldikleri görülmüştür.

5.2.2 ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen sonuç moleküllerin yapılarında kinazolinon, tiyazol, benzotiyazol ve süstitüe benzen halkaları bulunmaktadır. Literatürde benzer yapılara ait NMR spektrumları incelendiğinde, sonuç ürünlere ait spektrumlar ile benzerlik gösterdikleri tespit edilmiştir (Amin et al., 2021; Sohrabi et al., 2022; Soliman et al., 2020).

Kinazolinon halkasının 5, 6 ve 7. konumlarında metil (**4a-4g**, **4r**), 6. konumunda klor (**4p**) süstitüe türevler bulunmaktadır. Kinazolinon halkasının 3. konumunda benzil, 4-klorofenil ve 4-florofenil süstitüe ve 3. konumunda merkaptu ucuna çeşitli asetillenmiş tiyazol, benzotiyazol ve anilin türevleri süstitüe haldedir.

^1H -NMR spektrumları incelendiğinde **4a-4g**, **4r** türevlerinde kinazolinon halkasının 5, 6 ve 7. konumlarında bulunan metil protonlarının piki $2.39-2.69\text{ ppm}$ aralığında singlet olarak gözlenmiştir.

Kinazolinon halkasına 3. konumdan süstitüe asetillenmiş yapılarda ortak olan NH protonlarının piki $10.46-12.82$ aralığında singlet, merkaptu ucuna bağlı protonların piki $4.11-4.28\text{ ppm}$ aralığında singlet olarak gözlenmiştir. 3. konumda tiyazol türevleri süstitüe bileşiklere ait spektrumlarda tiyazol halkasına ait CH protonlarının piki $6.74-7.50$ aralığında dublet, tiyazol halkasına süstitüe metil gruplarının protonlarına ait pikler ise $2.16-2.69\text{ ppm}$ aralığında singlet olarak gözlenmiştir. 3. konumda benzotiyazol halkası süstitüe türevlerin spektrumlarında ise halkaya ait protonların pikleri $7.04-8.10\text{ ppm}$

aralığında dublet ve dubletin dubleti şeklinde, halkaya 6. Konumdan süstitüe metoksi grubunun protonlarına ait pik ise 3.79 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

5.2.3 ¹³C-NMR spektrumlarının değeriendirilmesi

Sentezi değeriendirilen sonuç moleküllerin ait ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde moleküllerin yapılarında bulunan karbon sayılarına eşdeğeri sayıda pik gözlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan alifatik karbonlar 10.81-47.70 ppm aralığında, kinazolinon halkasına 3. Konumdan süstitüe asetillenmiş ürünlere ait karbonil karbonu 165.88-179.72 ppm aralığında pik vermiştir. Elde edilen spektrum sonuçları literatürde benzer yapılar ile karşılaştırıldığında piklerin benzer alanlarda gözlendiği görülmüştür (Amin et al., 2021; Sohrabi et al., 2022; Soliman et al., 2020).

5.3 Antikanser Aktivite Değeriendirilmesi

5.3.1 *In vitro* sitotoksisite test sonuçlarının değeriendirilmesi

Sentez alışmaları sonucunda elde edilen on yedi bileşiğeri (4a-4r) sitotoksisite çalışmaları değeriendirilmiş ve bileşiklere ait IC₅₀ değerieleri **Tablo 5.1**’de verilmiştir. Sitotoksisite testlerinde, gefitinib ve sisplatin referans bileşikler olarak kullanılmıştır. Bileşiklere ait IC₅₀ değerieleri incelendiğinde A549 hücre hattında bileşik 4j’nin en yüksek inhibisyon gösteren bileşik olduğu gözlenmiştir. Bileşik 4j, 5.67±2,38 µM IC₅₀ değerieleri ile gefitinibten yüksek ve sisplatine kıyasla yaklaşık 7 kat daha fazla inhibitör aktivite göstermiştir. Bileşik 4j A549 hücre hattında yüksek inhibitör aktivite göstermesine rağmen MCF-7 hücre hattında daha düşük inhibitör etkinlik göstermiştir. MCF-7 hücre hattında bileşik 4j 175.33±27.13 µM IC₅₀ değeri gösterirken sırasıyla gefitinib ve sisplatin 47.83±0.28 µM, 439.54±54.42 µM düzeyde inhibitör etkinlik göstermiştir.

MCF-7 hücre hattında bileşik 4a sisplatinden yüksek ve gefitinib ile kıyaslanabilir inhibitör aktivite göstermiştir. Gefitinib ve sisplatin sırasıyla 47.83±0.28 µM, 13.40±2.86 µM düzeyde inhibisyon değeriendirirken bileşik 4a 88.44±12.58 µM IC₅₀ değeri inhibitör etkinlik göstermiştir. Sağlıklı hücre hattı L929 üzerinde değeriendirilen çalışmalarda 325.86±28.72 µM inhibisyon değeriendirmiştir. Bileşik 4a’nın kanserli hücrelere karşı selektivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sonuç ürünlere arasından 4d, 4h, 4k, 4m ve 4n bileşikleri A549 hücre hattında inhibitör etkinlik gösterirken MCF-7 ve L929 hücre hatlarında (<500) inhibisyon göstermemiştir.

Bu bileşiklerin A549 hücre hattına selektif olarak inhibisyon gerçekleştirdiği ve sağlıklı hücreler üzerinde toksik etkinlikleri bulunmadığı tespit edilmiştir.

Aktivite testleri gerçekleştirilen moleküller arasından, A549 hücre hattında **4e, 4g, 4i, 4l, 4p ve 4r** bileşiklerinin, MCF-7 hücre hattında **4d, 4e, 4g, 4h, 4i, 4k, 4l, 4m, 4n ve 4r** bileşiklerinin inhibitör etkinlik göstermediği görülmüştür.

Tablo 5.1

Sonuç Ürünleri Ait Sitotoksikite Çalışmaları Sonucu

Bileşikler	A549	MCF-7	L929
4a	84.13 ± 0.53	88.44 ± 12.58	325.86 ± 28.72
4b	132.64 ± 7.35	593.40±138.69	>500
4c	583.04±58.7	290.17 ± 54.28	>500
4d	215.42 ± 56.53	>500	>500
4e	>500	>500	>500
4f	73.59 ±8.98	634.81±210.29	512.62±79.83
4g	>500	>500	>500
4h	249.26 ± 73.77	>500	>500
4i	>500	>500	>500
4j	5.67 ± 2.38	175.33 ± 27.13	130.55 ± 14.21
4k	373.52 ± 51.86	>500	>500
4l	>500	>500	>500
4m	290.95 ± 91.03	>500	>500
4n	217.63 ± 71.55	>500	>500
4o	87.48 ± 11.22	329.45 ± 97.66	260.45 ± 9.32
4p	>500	563.75±142.16	366.50 ± 44.53
4r	>500	>500	>500
Gefitinib	158.30 ± 16.52	47.83 ± 0.28	-
Sisplatin	43.61 ± 1.05	13.40±2.86	-

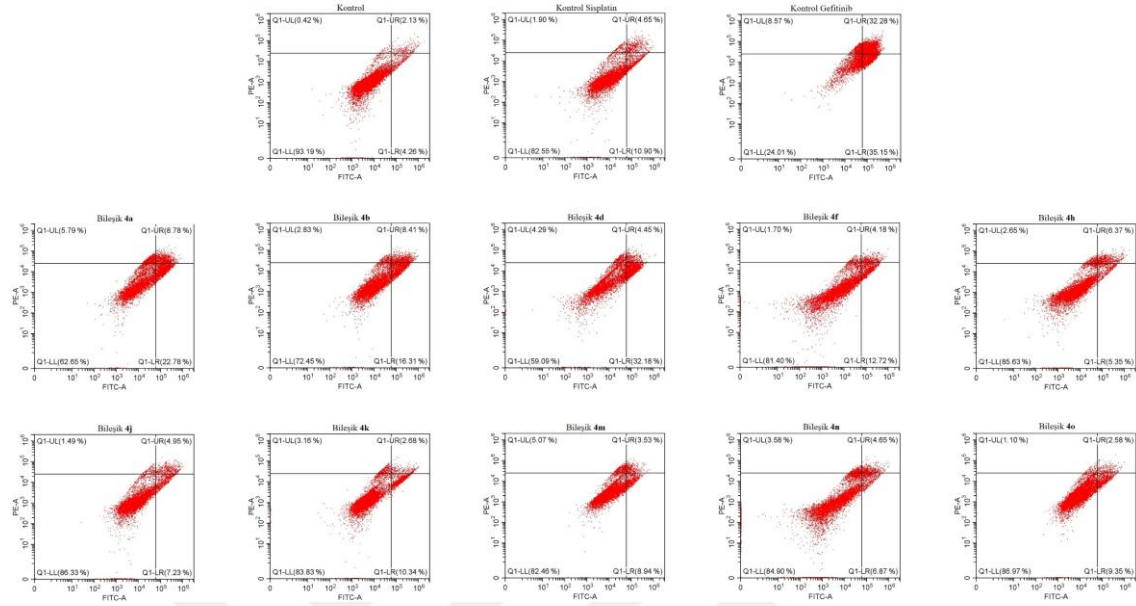
* Tabloda verilen değerler µM cinsinden verilmiştir.

5.3.2 Apoptoz ölçümlerinin (flow (akış) sitometrik yöntem) değerlendirilmesi

Sitotoksikite çalışmaları sonucunda etkinlik gösteren bileşiklerin apoptotik aktiviteleri Annexin-V FITC analiz yöntemi kullanılarak tespit edilmiştir. A549 hücre hattında gerçekleştirilen analizlere ait sonuçlar **Şekil 5.56** ve **Tablo 5.2**'de, MCF-7 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara ait sonuçlar ise **Şekil 5.57** ve **Tablo 5.3**'te verilmiştir.

Şekil 5.56

Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Apoptotik Etkinlik Grafikleri



Tablo 5.2

Aktif Sonuç Bileşiklerinin A549 Hücre Hattındaki Apoptotik Etkinlik Sonuçları

Bileşik	UL	UR	LL	LR	UR+LR
4a	5.79	8.78	62.65	22.78	31.56
4b	2.83	8.41	72.45	16.31	24.72
4d	4.29	4.45	59.09	32.18	36.63
4f	1.70	4.18	81.40	12.72	16.90
4h	2.65	6.37	85.63	5.35	11.72
4j	1.49	4.95	86.33	7.23	12.18
4k	3.16	2.68	83.83	10.34	13.02
4m	5.07	3.53	82.46	8.94	12.47
4n	3.58	4.65	84.90	6.87	11.52
4o	1.10	2.58	86.97	9.35	11.93
Kontrol	0.42	2.13	93.19	4.26	6.39
Sisplatin	1.90	4.65	82.55	10.90	15.55
Gefitinib	8.57	32.28	24.01	35.15	67.43

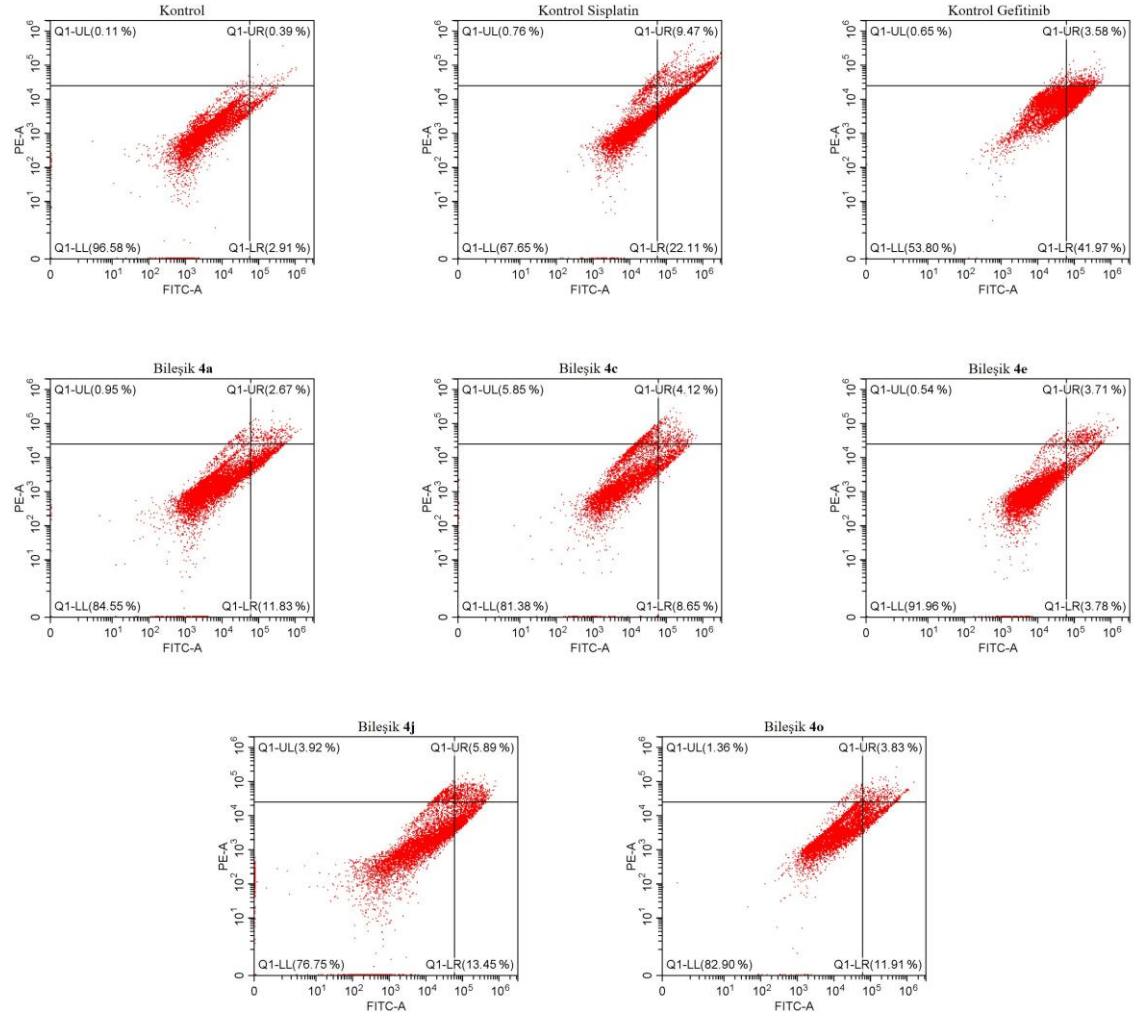
* UL: Nekrotik veya ölü hücreler, UR: Geç apoptotik hücreler, LL: Yaşayan hücreler, LR: Erken apoptotik hücreler, UR+LR: Erken ve geç apoptotik hücrelerin toplamı

A549 hücre hattında analiz gerçekleştirilirken kullanılan standart ilaçlar sisplatin ve gefitinibe ait erken ve apoptotik hücrelerin toplam ifadeleri sırasıyla %15.55 ve %67.43 bulunmuştur. Analiz edilen bileşiklerin tamamında sisplatin ile kıyaslanabilir derecede apoptotik etkinlik gözlenmiştir. Bileşik 4f'nin etkinliği %16.90 ile sisplatin ile neredeyse aynı bulunurken, 4a, 4b ve 4d bileşikler sırasıyla %31.56, %24.72 ve %36.63 ile

sisplatinden daha yüksek bulunmuştur. En yüksek apoptotik etkinliği gösteren bileşik **4d**'nin etkinliği %36.63 ile sisplatinden 2.3 kat daha yüksek tespit edilmiştir.

Şekil 5.57

Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının MCF-7 Hücre Hattı Üzerindeki Apoptotik Etkinlik Grafikleri



Tablo 5.3*Aktif Sonuç Bileşiklerin MCF-7 Hücre Hattındaki Apoptotik Etkinlik Sonuçları*

Bileşik	UL	UR	LL	LR	UR+LR
4a	0.95	2.67	84.55	11.83	14.50
4c	5.85	4.12	81.38	8.65	12.77
4e	0.54	3.71	91.96	3.78	7.49
4j	3.92	5.89	76.75	13.45	19.34
4o	1.36	3.83	82.90	11.91	15.74
Kontrol	0.11	0.39	96.58	2.91	3.30
Sisplatin	0.76	9.47	67.65	22.11	31.58
Gefitinib	0.65	3.58	53.80	41.97	45.55

* **UL:** Nekrotik veya ölü hücreler, **UR:** Geç apoptotik hücreler, **LL:** Yaşayan hücreler, **LR:** Erken apoptotik hücreler, **UR+LR:** Erken ve geç apoptotik hücrelerin toplamı

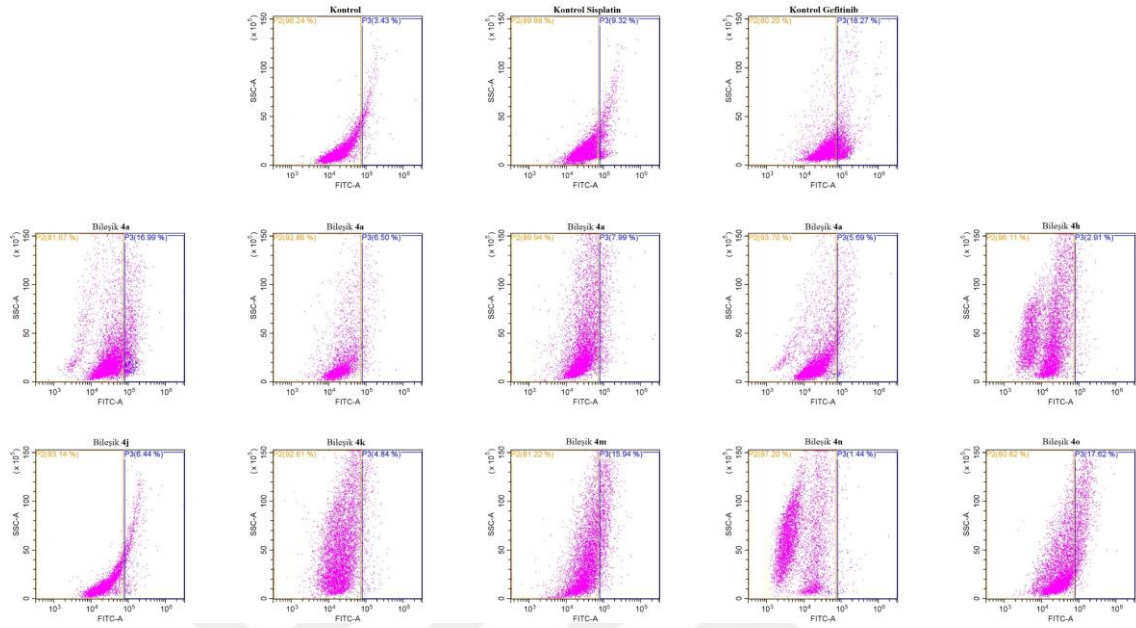
MCF-7 hücre hattında analiz gerçekleştirilirken kullanılan standart ilaçlar sisplatin ve gefitinibe ait erken ve apoptotik hücrelerin toplam ifadeleri sırasıyla %31.58 ve %45.55 bulunmuştur. **4e** bileşiğinde gözlenen apoptotik etkinlik (%7.49) oldukça düşük bulunup etkisiz olarak değerlendirilmiştir. Bileşikler **4a**, **4c** ve **4o** için apoptotik aktiviteler sırasıyla, %14.50, % 12.77 ve %15.74 bulunmuştur. Bileşikler arasından en yüksek aktiviteyi gösteren **4j** bileşiğine ait apoptotik etkinlik %19.34 olup sisplatin ile kıyaslanabilir bulunmuştur.

5.3.3 Kaspaz-3 aktivasyonu çalışmalarının değerlendirilmesi

Apoptotik etkinlikleri tespit edilmiş olan bileşiklerin, apoptozu hangi yolak üzerinden indüklediklerini tespit etmek amacıyla birçok yolağın kesişim noktası olan kaspaz-3 aktivasyonu çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Kaspaz-3 aktivasyonuna ait negatif kaspaz-3 yüzdeleri ve pozitif kaspaz-3 yüzdeleri **Tablo 5.4** ve **Tablo 5.5**'te, kaspaz-3 aktivasyonuna ait grafikler ise **Şekil 5.58** ve **Şekil 5.59**'da verilmiştir.

Şekil 5.58

Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının A549 Hücre Hattı Üzerindeki Kaspaz-3 Aktivasyonuna Ait Grafikler



Tablo 5.4

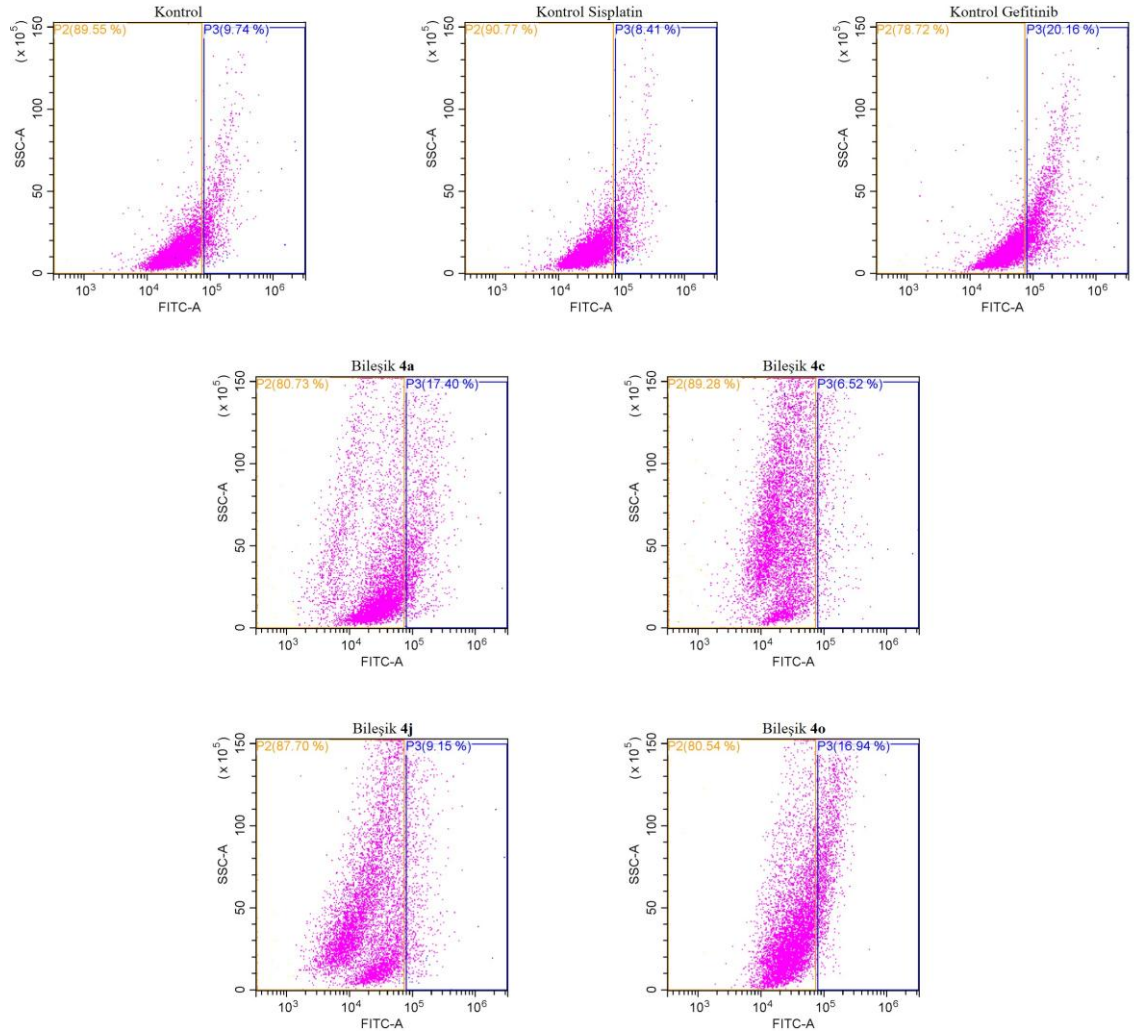
Aktif Sonuç Bileşiklerin A549 Hücre Hattındaki %Kaspaz-3 Aktivasyon Sonuçları

Bileşikler	Negatif Kaspaz-3 Yüzdesi	Pozitif Kaspaz-3 Yüzdesi
	P (%)	P (%)
4a	81.67	16.99
4b	92.86	6.50
4d	89.94	7.99
4f	93.70	5.69
4h	96.11	2.91
4j	93.14	6.44
4k	92.61	4.84
4m	81.22	15.94
4n	97.20	1.44
4o	80.82	17.62
Sisplatin	89.88	9.32
Gefitinib	80.20	18.27
Kontrol	96.24	3.43

A549 hücre hattı üzerimde gerçekleştirilen analiz sonucunda kullanılan standart ilaçlar sisplatin ve gefitinibe ait kaspaz-3 aktivasyonu yüzdeleri sırasıyla %9.32 ve %18.27 bulunmuştur. En aktiften başlayarak bileşikler **4o**, **4a** ve **4m**'ye ait kaspaz-3 aktivasyon yüzdeleri sırasıyla %17.62, %16.99 ve %15.94 olup sisplatinde neredeyse 2 kat daha yüksek, gefitinib ile benzer düzeydedir. **4h** ve **4n** bileşiklerinde ise her iki standarda kıyasla anlamlı etkinlik gözlenmemiş olup etkisiz kabul edilmişlerdir.

Şekil 5.59

Aktivite Göstermiş Sonuç Bileşikler ve Kontrol Gruplarının MCF-7 Hücre Hattı Üzerindeki Kaspaz-3 Aktivasyonuna Ait Grafikler



Tablo 5.5

Aktif Sonuç Bileşiklerin MCF-7 Hücre Hattındaki %Kaspaz-3 Aktivasyon Sonuçları

Bileşikler	Negatif Kaspaz-3 Yüzdesi P (%)	Pozitif Kaspaz-3 Yüzdesi P (%)
4a	80.73	17.40
4c	89.28	6.52
4j	87.70	9.15
4o	80.54	16.94
Sisplatin	90.77	8.41
Gefitinib	78.72	20.16
Kontrol	89.55	9.74

MCF-7 hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen analiz sonucunda kullanılan standart ilaçlar sisplatin ve gefitinibe ait kaspaz-3 aktivasyonu yüzdeleri sırasıyla %8.41 ve %20.16

bulunmuştur. **4a** ve **4o** bileşiklerine ait aktivasyon yüzdeleri sırasıyla %17.40 ve %16.94 olup, bileşikler sisplatin'den 2 kat daha aktif bulunmuş ve gefitinib ile kıyaslanabilir derecede etkinlik göstermişlerdir. Bileşikler **4c** ve **4j** ise %6.52 ve %9.15 aktivasyon yüzdeleri sisplatin ile benzer düzeyde etkinlik göstermişlerdir.

5.3.4 EGFR inhibisyon çalışmalarının değerlendirilmesi

Elde edilen sonuç bileşiklerin, EGFR enzimi üzerindeki inhibe edici etkinlikleri araştırılmıştır. Sonuç bileşiklere ait EGFR inhibisyon sonuçları **Tablo 5.6**'da verilmiştir. Çalışmada kullanılan standart ilaç gefitinibin IC₅₀ değeri 28.20 nM olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerden **4b**, **4f** ve **4j**'nin aktif türevler olduğu gözlenmiştir. **4b** ve **4f** bileşiklerinin standart ilaç gefitinib'ten yaklaşık 25 kat, **4j** bileşiğinin ise yaklaşık 2 kat daha kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.6

Aktif Sonuç Bileşiklere Ait EGFR İnhibisyon Sonuçları

Bileşikler	IC ₅₀ (nM)
4a	>100000
4b	2.15
4f	2.61
4j	35.67
4o	>100000
Gefitinib	63.09

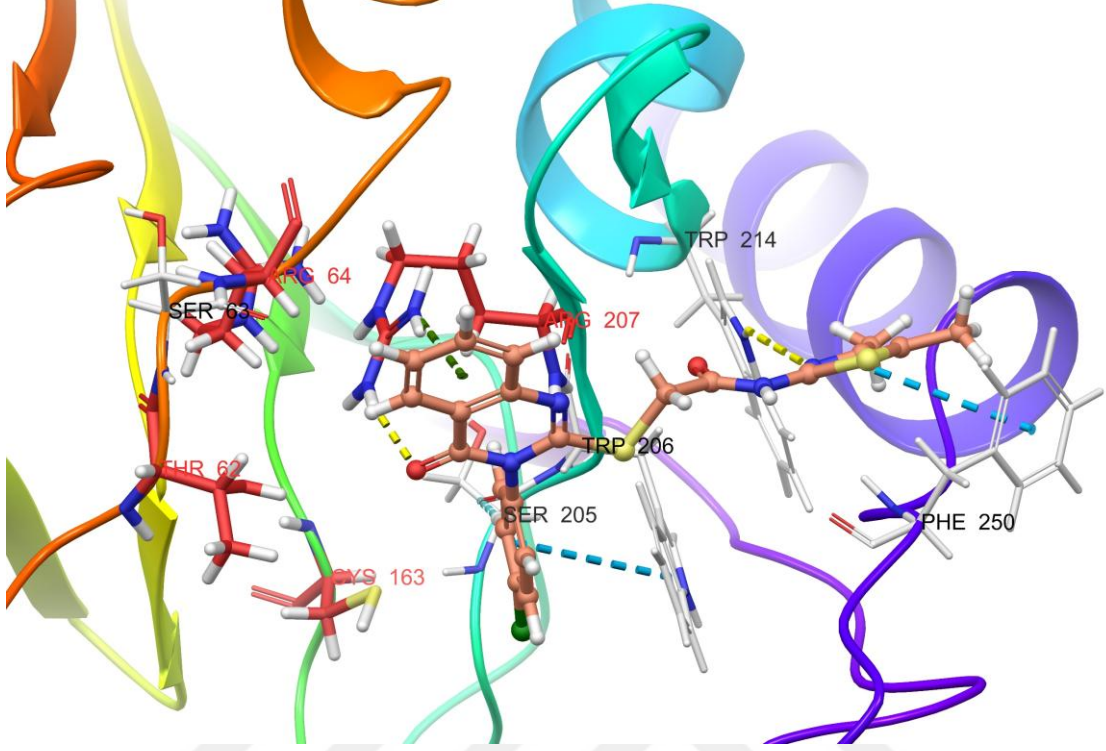
5.4 Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.4.1 Kaspaz-3 enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

Bileşik **4j**'nin kaspaz-3 enzimi ile etkileşim durumları **Şekil 5.60**'ta iki boyutlu (2D), **Şekil 5.61**'de üç boyutlu (3D) bir şekilde gösterilmiştir. Kaspaz-3 enziminin aktivasyonu için, enzim üzerinde bulunan Arg207, Trp206, Cys163, Arg64, Ser120, His121, Gly122, Tyr204, Gln161, Ser205 ve Phe250 aminoasitleri ile bileşiklerin çeşitli bağlar kurması önem taşımaktadır. Elde edilen sonuçlara göre bileşik **4j**, kinazolinon halkasının karbonil oksijeni ile Arg207 ve kinazolinon halkasına ikinci konumda sübstitüe bulunan tiyazol halkasının azotu ile Trp214 aminoasit kalıntısı hidrojen bağı kurmaktadır. Aynı zamanda kinazolinon halkası Arg207 aminoasiti ile π -katyon bağı kurmaktadır. Bunlara ek olarak bileşik **4j** halkaya dördüncü konumda sübstitüe olan 4-klorofenil halkası Trp206 ve

Şekil 5.61

Bileşik 4j'ye Ait Kaspaz-3 Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren Üç Boyutlu Görünüm



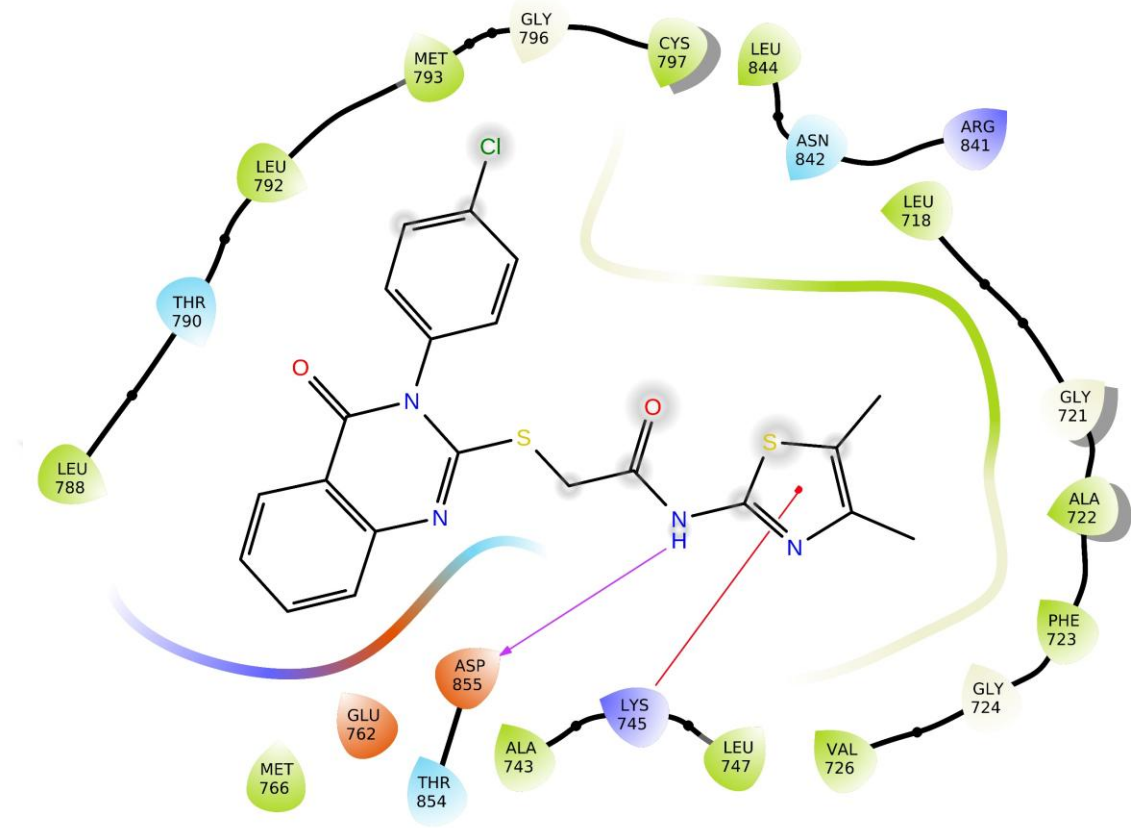
5.4.2 EGFR enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

Bileşik 4j'nin EGFR enzimi ile etkileşim durumları Şekil 5.62'de iki boyutlu (2D), Şekil 5.63'te üç boyutlu (3D) bir şekilde gösterilmiştir. EGFR enziminin yapısı üzerine gerçekleştirilen literatür çalışmasında N ve C lobu arasında gerçekleşen etkileşimlerden ötürü menteşe benzeri bir alan bulunduğu görülmüştür. FDA tarafından onay almış gefitinib gibi EGFR inhibitörü ilaçların menteşe bölgesinde yer alan Met793 ile hidrojen bağı kurarak enzim aktivitesinde rol oynadıkları görülmüştür. Met793 ile gerçekleştirilen hidrojen bağının yapılarda genelde bir adet olduğu tespit edilmiştir.

Bileşik 4j, kinazolinon halkasının ikinci konumunda tiyazol halkası arasında bulunan amit yapısının azotu ile Asp855 aminoasidi ile hidrojen bağı kurmuştur. Ek olarak 4j tiyazol halkası Lys745 aminoasiti ile π -kasyon bağı kurmuştur. Şekil 5.59'da verilen üç boyutlu EGFR-4j enzim kompleksine göre, bileşik 4j'nin menteşe bölgesi üyesi Met793 ile hidrojen bağı kurarak allosterik bölge ile sınırlı olarak etkileşime girdiği gözlemlenmiştir.

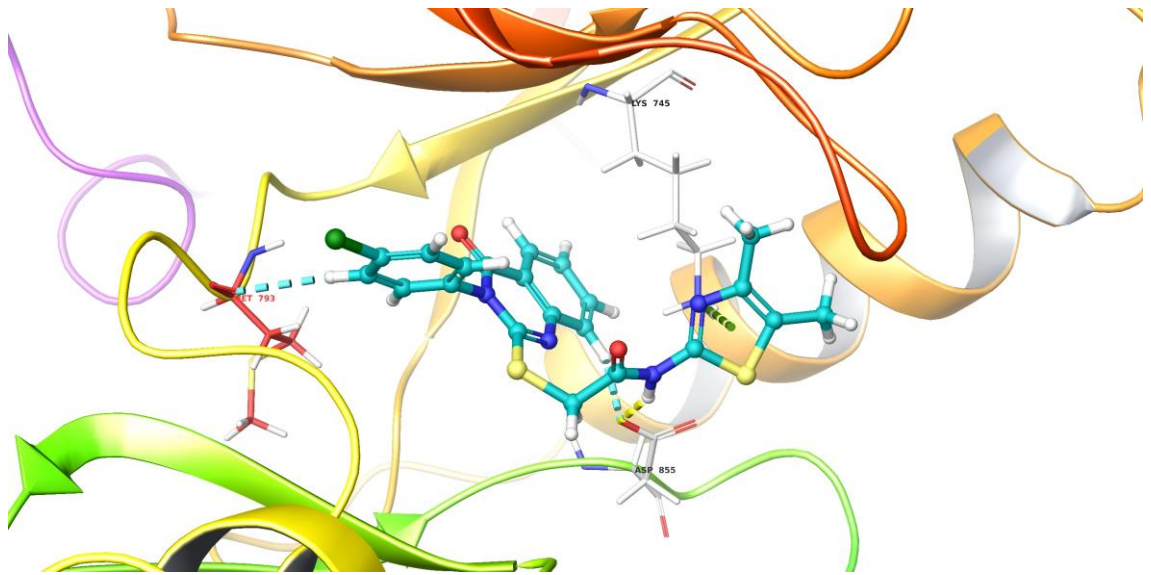
Şekil 5.62

Bileşik 4j'ye Ait EGFR Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren İki Boyutlu Görünüm



Şekil 5.63

Bileşik 4j'ye Ait EGFR Enziminin Aktif Bölgesi ile Etkileşimini Gösteren Üç Boyutlu Görünüm



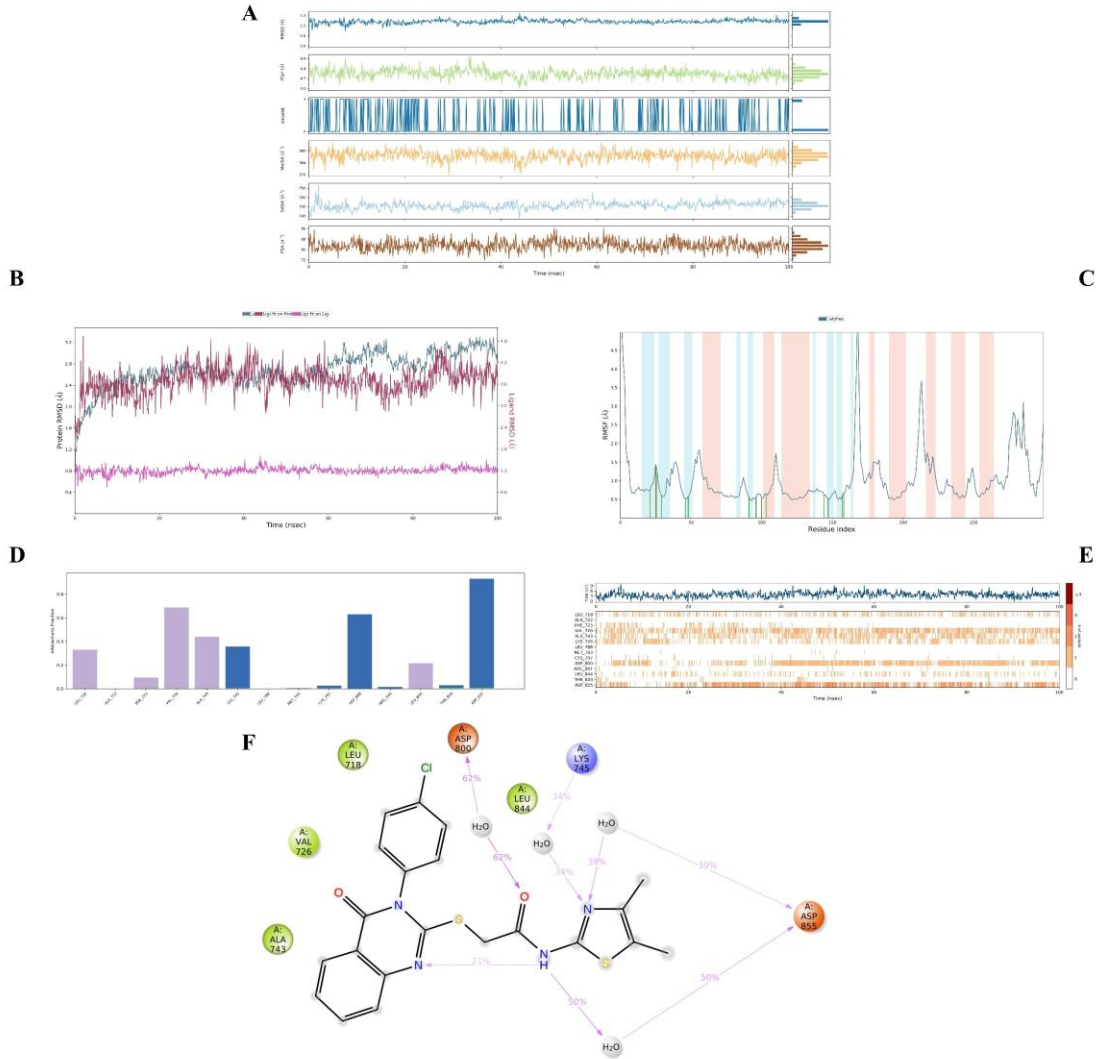
5.5 Moleküler Dinamik Simülasyonlarının Değerlendirilmesi

5.5.1 EGFR enzimi üzerinde gerçekleştirilen moleküler dinamik simülasyonu çalışmalarının değerlendirilmesi

Moleküler dinamik simülasyonu EGFR enzimi ile bileşik **4j** arasında gerçekleşen etkileşimleri ve bu etkileşimlerin ne kadar süre devam ettiğini yani etkileşimlerin kararlılıklarını tespit etmek üzere 100 ns boyunca yürütülmüştür. MD simülasyonu gerçekleştirildikten sonra elde edilmiş olan grafikler **Şekil 5.64**'te verilmiştir.

Şekil 5.64

Bileşik 4j-EGFR Enzim Kompleksinin Kararlılık ve Etkileşim Diyagramları



* (A) Liganda ait fizikokimyasal özellikler diyagramı, (B) Simülasyon boyunca ligand ve proteinin RMSD grafiği, (C) Etkileşim gösteren amino asitlere ait RMSF grafiği, (D) Fraksiyon-rezidü etkileşim diyagramı, (E) Etkileşim sayısı-etkileşim tipleri-zaman grafiği, (F) Aminoasit-bileşik etkileşimlerinin iki boyutlu gösterimi.

Şekil 5.60(A-C)'de verilen diyagramlarda görüldüğü üzere Rg değerleri 0.5 Å aralığında, RMSD grafiğinde gözlenen değerler literatüre uygun olarak 1-3 Å aralığında ve enzimin loop bölgesinde gerçekleşen etkileşimlerin gözlemlendiği RMSF grafiğinde **4j** ile etkileşim gösteren aminoasitler için 1 Å değerinin altında pikler gözlenmiştir.

Şekil 5.60(D-F)'de verilen MD simülasyon grafikleri ve simülasyon videosu (Youtube, Haziran, 2025) incelendiğinde **4j**'nin Leu718, Phe723, Val726, Ala743, Ile744, Lys745, Ile789, Leu792, Met793, Cys797, Asp800, Arg841, Leu844, Thr854, Asp855 aminoasitleri ile bağlar kurmuştur. Lys745 aminoasiti yapıda bulunan tiyazol halkasının azotu ile su aracılı hidrojen bağı (%34), Asp800 aminoasiti karbonil oksijeni ile su aracılı hidrojen bağı (%62), Asp855 aminoasiti ise hem tiyazol halkasının azotu (%39) hem de ara zincir üzerindeki amit yapısına ait azot (%50) ile su aracılı hidrojen bağı kurmuştur. Ayrıca bileşik **4j**'nin birçok aminoasit ile etkileşim gösterdiği tespit edilmiştir. Leu718 (hidrofobik bağ), Val726 (hidrofobik bağ), Ala743 (hidrofobik bağ), Lys745 (su aracılı hidrojen bağı, hidrofobik bağ), Asp800 (su aracılı hidrojen bağı), Leu844 (hidrofobik bağ), Asp855 (su aracılı hidrojen bağı, hidrojen bağı) aminoasitleri ile etkileşime girdiği gözlenmiştir. Simülasyonun 20-80 ns aralığında Asp855 aminoasit kalıntısı ile **4j** bileşiğinin sürekli etkileşim gösterdiğini gözlenmiştir. EGFR-**4j** etkileşimlerinin iki boyutlu gösteriminde bileşik **4j**'nin molekül içi hidrojen bağı kurduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin molekül içi hidrojen bağı kurması yapının kararlılığını arttırmaktadır.

6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında antikanser aktivite profili incelenmek üzere on yedi farklı kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşik sentezlenmiş, kristallendirilmiş ve çeşitli spektral analiz yöntemleri (IR, ¹H ve ¹³C NMR) ile yapı tayinleri gerçekleştirilmiştir. Aktivite çalışmalarını gerçekleştirmek üzere, A549, MCF-7 ve L929 hücre hatları üzerinde toksik etkinlikleri araştırılmış, apoptoz ölçümleri gerçekleştirilmiş, kaspaz-3 ve EGFR enzimlerini inhibe etme dereceleri tespit edilmiştir. Antikanser aktivite gösteren bileşik için moleküler modelleme ve moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirilen sitotoksikite çalışmalarında bileşik **4j**'nin A549 hücre hattında, referans ilaçlar gefitinib ve sisplatine kıyasla çok daha yüksek inhibitör etkinlik gösterdiği, ancak MCF-7 hücre hattında inhibitör etkinliğinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. MCF-7 hücre hattında ise bileşik **4a**'nın referans ilaçlar ile kıyaslanabilir düzeyde inhibisyon gerçekleştirmiştir. Sonuç ürünler arasından **4d**, **4h**, **4k**, **4m** ve **4n** bileşiklerinin A549 hücre hattına selektif olarak inhibisyon gerçekleştirdiği ve sağlıklı hücreler üzerinde toksik etkinlikleri bulunmadığı düşünülmektedir. Elde edilen bilgiler ışığında inhibisyon gösteren bileşiklerin apoptotik etkinlikleri iki farklı hücre hattında (A549 ve MCF-7) araştırılmıştır. A549 hücre hattında gerçekleştirilen apoptoz indüksiyonu çalışmalarında en aktiften başlayarak **4d**, **4a**, **4b** ve **4f** bileşikler, sisplatin ile kıyaslandığında yaklaşık 2 kat daha yüksek etkinlik göstermiştir. Aynı çalışmada MCF-7 hücre hattında gerçekleştirildiğinde bileşik **4j**'nin apoptozu indüklemeye oranı sisplatin ile kıyaslanabilir düzeyde tespit edilmiştir. Apoptoz indüksiyonunun hangi yolak üzerinde gerçekleştiğini tespit etmek amacıyla birçok mekanizma yolağının kesişim noktasında yer alan kaspaz-3 enzim inhibisyonu araştırılmıştır. İki farklı hücre hattında gerçekleştirilen deneyler sonucunda A549 hücre hattında aktiflik sırasına göre **4o**, **4a** ve **4m** bileşikler, MCF-7 hücre hattında **4a** ve **4o** bileşikler kaspaz-3 enzimini sisplatine kıyasla yüksek oranda inhibe ederken gefitinib ile benzer düzeyde inhibisyon gerçekleştirmiştir. Antikanser aktivite çalışmalarının son adımı olarak bileşiklerin EGFR inhibisyon düzeyleri ölçülmüştür. Gefitinibin standart olarak kullanıldığı deneyler sonucunda bileşik **4b** ve **4f**'nin gefitinibten 25 kat daha aktif, **4j**'nin 2 kat aktif inhibisyon gösterdiği gözlemlenmiştir.

Antikanser aktivite çalışmaları sonucunda elde edilen sonuçları kullanarak moleküler modelleme ve moleküler dinamik simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla

moleküler modelleme çalışmalarında kaspaz-3 ve EGFR enzimlerine ait kristaller kullanılmıştır. Aktif bileşik olan **4j**'nin kaspaz-3 enzim kristali (PDB ID: 4QTX) ile gerçekleştirilen yerleştirme çalışmalarında, **4j**'nin kaspaz-3 aktivasyonunda önemli Arg207, Trp206, Cys163 aminoasitleri ile hidrojen ve π - π bağları kurarak etkileşime girdiği gözlenmiştir. Aynı bileşiğin EGFR enzim kristali (PDB ID: 2ITY) ile gerçekleştirilen çalışmada, bileşiğin enzimin kilit noktasında yer alan Met793 aminoasiti ile hidrojen bağı kurarak enzim inhibisyonunda görev aldığı tespit edilmiştir. Moleküler dinamik simülasyonları ile bileşik **4j**'nin EGFR enzimi ile çeşitli hidrojen bağları kurarak enzim inhibisyonunu gerçekleştirdiği gözlenmiştir.

Tez kapsamında gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda antikanser etkinliği ve özellikle EGFR inhibitörü aktivitesi bulunduğu bilinen kinazolin4(3*H*)-on halkası, çeşitli yapılar ile türevlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden aktif bulunan moleküllere benzer yapılarda yeni moleküllerin sentezlenmesi ile daha etkin inhibisyon gösteren türevlere ulaşılması adına araştırmalara öncülük etmek amaçlanmıştır.

KAYNAKÇA

- Abd Halim, K. B., Koldso, H., & Sansom, M. S. P. (2015). Interactions of the EGFR juxtamembrane domain with PIP2-containing lipid bilayers: Insights from multiscale molecular dynamics simulations. *Biochim Biophys Acta*, 1850(5), 1017-1025. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.09.006>
- Abourehab, M. A. S., Alqahtani, A. M., Youssif, B. G. M., & Gouda, A. M. (2021). Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism. *Molecules*, 26(21). <https://doi.org/10.3390/molecules26216677>
- Acar-Halici, C., Goker, H., Kutuk, O., Celik, I., & Altuntas, T. G. (2025). Design, synthesis, and biological evaluation of novel amidoxime or amidine analogues of some 4-anilino-6,7-dimethoxyquinazolines with a potent EGFR inhibitory effect. *Bioorganic Chemistry*, 158, 108345. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108345>
- Adjiri, A. (2016). Identifying and Targeting the Cause of Cancer is Needed to Cure Cancer. *Oncology and Therapy*, 4(1), 17-33. <https://doi.org/10.1007/s40487-015-0015-6>
- Al-Suwaidan, I. A., Alanazi, A. M., Abdel-Aziz, A. A., Mohamed, M. A., & El-Azab, A. S. (2013). Design, synthesis and biological evaluation of 2-mercapto-3-phenethylquinazoline bearing anilide fragments as potential antitumor agents: molecular docking study. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter*, 23(13), 3935-3941. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.056>
- Alharbi, K. S., Javed Shaikh, M. A., Afzal, O., Alfawaz Altamimi, A. S., Almalki, W. H., Alzarea, S. I.,...Gupta, G. (2022). An overview of epithelial growth factor receptor (EGFR) inhibitors in cancer therapy. *Chemico Biological Interactions*, 366, 110108. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110108>
- Alsibae, A. M., Al-Yousef, H. M., & Al-Salem, H. S. (2023). Quinazolinones, the Winning Horse in Drug Discovery. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28030978>
- Amelia, T., Kartasasmita, R. E., Ohwada, T., & Tjahjono, D. H. (2022). Structural Insight and Development of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Molecules*, 27(3). <https://doi.org/10.3390/molecules27030819>
- Amin, K. M., Hegazy, G. H., George, R. F., Ibrahim, N. R., & Mohamed, N. M. (2021). Design, synthesis, and pharmacological characterization of some 2-substituted-3-phenyl-quinazolin-4(3H)-one derivatives as phosphodiesterase inhibitors. *Archive der Pharmazie (Weinheim)*, 354(9), e2100051. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100051>
- Auti, P. S., George, G., & Paul, A. T. (2020). Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Advances*, 10(68), 41353-41392. <https://doi.org/10.1039/d0ra06642g>
- Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 7(1), 54-86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>

- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>
- Akalin-Ciftci, G., Iscan, A., & Kutlu, M. (2015). Escin reduces cell proliferation and induces apoptosis on glioma and lung adenocarcinoma cell lines. *Cytotechnology*, 67(5), 893-904. <https://doi.org/10.1007/s10616-015-9877-6>
- Crosby, D., Bhatia, S., Brindle, K. M., Coussens, L. M., Dive, C., Emberton, M.,...Balasubramanian, S. (2022). Early detection of cancer. *Science*, 375(6586), eaay9040. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>
- Dawbaa, S., Evren, A. E., Saglik, B. N., Gundogdu-Karaburun, N., & Karaburun, A. C. (2022). Biological activity evaluation of novel monoamine oxidase inhibitory compounds targeting Parkinson disease. *Future Medicinal Chemistry*, 14(22), 1663-1679. <https://doi.org/10.4155/fmc-2022-0167>
- Dokala, A., & Thakur, S. S. (2017). Extracellular region of epidermal growth factor receptor: a potential target for anti-EGFR drug discovery. *Oncogene*, 36(17), 2337-2344. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.393>
- El-Hashash, M. A. E.-A. M., Salem, M. S., & Al-Mabrook, S. A. M. (2018). Synthesis and anticancer activity of novel quinazolinone and benzamide derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, 44(4), 2545-2559. <https://doi.org/10.1007/s11164-017-3245-4>
- Evan, G. I., & Vousden, K. H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411(6835), 342-348. <https://doi.org/10.1038/35077213>
- Evren, A. E., Yurttaş, L., Ekselli, B., & Akalin-Ciftci, G. (2019a). Synthesis and biological evaluation of 5-methyl-4-phenyl thiazole derivatives as anticancer agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 194(8), 820-828. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1550642>
- Evren, A. E., Yurttaş, L., Ekselli, B., & Akalin-Ciftci, G. (2019b). Novel Tri-substituted Thiazoles Bearing Piperazine Ring: Synthesis and Evaluation of their Anticancer Activity. *Letters in Drug Design & Discovery*, 16(5), 547-555. <https://doi.org/10.2174/1570180815666180731122118>
- Evren, A. E., Yurttaş, L., Ekselli, B., Aksoy, O., & Akalin-Çiftçi, G. (2021). Design and Efficient Synthesis of Novel 4,5-Dimethylthiazole-Hydrazone Derivatives and their Anticancer Activity. *Letters in Drug Design & Discovery*, 18(4), 372-386. <https://doi.org/10.2174/1570180817999201022192937>
- Evren, A. E., Nuha, D., Dawbaa, S., Saglik, B. N., & Yurttaş, L. (2022). Synthesis of novel thiazolyl hydrazone derivatives as potent dual monoamine oxidase-aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114097. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114097>
- Evren, A. E., Karaduman, A. B., Saglik, B. N., Ozkay, Y., & Yurttaş, L. (2023). Investigation of Novel Quinoline-Thiazole Derivatives as Antimicrobial Agents: In Vitro and In Silico Approaches. *ACS Omega*, 8(1), 1410-1429. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06871>
- Evren, A. E., Sağlık Özkan, B. N., Akalin-Çiftçi, G., & Yurttaş, L. (2024). Pharmacophore-Based Modeling, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel

- Quinazoline/Quinoline Derivatives: Discovery of EGFR Inhibitors with Low Nanomolar Activity. *Advanced Theory and Simulations*, 8(1).
<https://doi.org/10.1002/adts.202400811>
- Fitzgerald, R. C., Antoniou, A. C., Fruk, L., & Rosenfeld, N. (2022). The future of early cancer detection. *Nature Medicine*, 28(4), 666-677.
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01746-x>
- Gaidai, O., Cao, Y., & Loginov, S. (2023a). Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. *Current Problems in Cardiology*, 48(5), 101622.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101622>
- Gaidai, O., Xing, Y., Balakrishna, R., Sun, J., & Bai, X. (2023b). Prediction of death rates for cardiovascular diseases and cancers. *Cancer Innovation*, 2(2), 140-147.
<https://doi.org/10.1002/cai2.47>
- Gariganti, N., Bandi, A., Gatta, K., Pagag, J., Guruprasad, L., Poola, B., & Kottalanka, R. K. (2024). Design, synthesis, in-silico studies and apoptotic activity of novel amide enriched 2-(1H)-quinazolinone derivatives. *Heliyon*, 10(9), e30292.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30292>
- Gatadi, S., Pulivendala, G., Gour, J., Malasala, S., Bujji, S., Parupalli, R.,...Nanduri, S. (2020). Synthesis and evaluation of new 4(3H)-Quinazolinone derivatives as potential anticancer agents. *Journal of Molecular Structure*, 1200, 127097.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127097>
- Gavin, J. T., Annor-Gyamfi, J. K., & Bunce, R. A. (2018). Quinazolin-4(3H)-ones and 5,6-Dihydropyrimidin-4(3H)-ones from beta-Aminoamides and Orthoesters. *Molecules*, 23(11). <https://doi.org/10.3390/molecules23112925>
- Griess, P. J. (1869). The first report of 4 (3H)-quinazolinone compound. *Praktische Chemie*, 369-371.
- Gursoy, A., & Karali, N. (2003). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of 3-[[[3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-2-yl]mercaptoacetyl]hydrazono]-1H-2-indolinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(6), 633-643.
[https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00085-0](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00085-0)
- Haider, K., Das, S., Joseph, A., & Yar, M. S. (2022). An appraisal of anticancer activity with structure-activity relationship of quinazoline and quinazolinone analogues through EGFR and VEGFR inhibition: A review. *Drug Development Research*, 83(4), 859-890. <https://doi.org/10.1002/ddr.21925>
- Hajdu, S. I. (2011). A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097-1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.25553>
- Harris, T. J., & McCormick, F. (2010). The molecular pathology of cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(5), 251-265.
<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.41>
- He, L., Li, H., Chen, J., & Wu, X.-F. (2014). Recent advances in 4(3H)-quinazolinone syntheses. *RSC Advances*, 4(24), 12065-12077.
<https://doi.org/10.1039/c4ra00351a>
- Hu, C., Leche, C. A., 2nd, Kiyatkin, A., Yu, Z., Staybrook, S. E., Ferguson, K. M., & Lemmon, M. A. (2022). Glioblastoma mutations alter EGFR dimer structure to

- prevent ligand bias. *Nature*, 602(7897), 518-522.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04393-3>
- Inchingolo, F., Santacroce, L., Ballini, A., Topi, S., Dipalma, G., Haxhirexha, K.,...Charitos, I. A. (2020). Oral Cancer: A Historical Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9).
<https://doi.org/10.3390/ijerph17093168>
- Kalli, A. C., Sansom, M. S., & Reithmeier, R. A. (2015). Molecular dynamics simulations of the bacterial UraA H⁺-uracil symporter in lipid bilayers reveal a closed state and a selective interaction with cardiolipin. *PLoS Computational Biology*, 11(3), e1004123. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004123>
- Kaufman, N. E. M., Dhingra, S., Jois, S. D., & Vicente, M. (2021). Molecular Targeting of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR). *Molecules*, 26(4).
<https://doi.org/10.3390/molecules26041076>
- Kaur, J., Kaur, S., Anand, A., Islam, N., Singh, S., & Singh, A. (2023). An Updated Overview on the Synthesis and Anticancer Evaluation of Quinazoline Derivatives. *ChemistrySelect*, 8(30). <https://doi.org/10.1002/slct.202302778>
- Kumar Tiwary, B., Pradhan, K., Kumar Nanda, A., & Chakraborty, R. (2016). Implication of Quinazoline-4(3H)-ones in Medicinal Chemistry: A Brief Review. *Journal of Chemical Biology & Therapeutics*, 01(02).
<https://doi.org/10.4172/2572-0406.1000104>
- Kurkijy, R. P., & Brown, E. V. (2002). The Preparation of Thiazole Grignard Reagents and Thiazolylithium Compounds1,2. *Journal of the American Chemical Society*, 74(24), 6260-6262. <https://doi.org/10.1021/ja01144a031>
- Le, Y., Gan, Y., Fu, Y., Liu, J., Li, W., Zou, X.,...Yan, L. (2020). Design, synthesis and in vitro biological evaluation of quinazolinone derivatives as EGFR inhibitors for antitumor treatment. *Journal Enzyme Inhibition Medicinal Chemistry*, 35(1), 555-564. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1715389>
- Li, Z., Dong, J., Chen, X., Li, Q., Zhou, Y., & Yin, S. F. (2015). Metal- and Oxidant-Free Synthesis of Quinazolinones from beta-Ketoesters with o-Aminobenzamides via Phosphorous Acid-Catalyzed Cyclocondensation and Selective C-C Bond Cleavage. *Journal of Organic Chemistry*, 80(19), 9392-9400. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00937>
- López, S., Romero, A., & Salazar, J. (2013). A Simple One-Pot Synthesis of 2-Substituted Quinazolin-4(3H)-ones from 2-Nitrobenzamides by Using Sodium Dithionite. *Synthesis*, 45(14), 2043-2050. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338854>
- Majérus, M.-A. (2022). The cause of cancer: The unifying theory. *Advances in Cancer Biology - Metastasis*, 4, 100034. <https://doi.org/10.1016/j.adcanc.2022.100034>
- Mansour, M. A., AboulMagd, A. M., Abbas, S. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2024). Quinazoline-chalcone hybrids as HDAC/EGFR dual inhibitors: Design, synthesis, mechanistic, and in-silico studies of potential anticancer activity against multiple myeloma. *Archive der Pharmazie (Weinheim)*, 357(5), e2300626. <https://doi.org/10.1002/ardp.202300626>

- Mattiuzzi, C., & Lippi, G. (2019). Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology Global Health*, 9(4), 217-222. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>
- Meyer, J. F., & Wagner, E. C. (2002). The Niementowski Reaction. The Use of Methyl Anthranilate or Isatoic Anhydride with Substituted Amides or Amidines in the Formation of 3-Substituted-4-Keto-3,4-Dihydroquinazolines. The Course of the Reaction. *The Journal of Organic Chemistry*, 08(3), 239-252. <https://doi.org/10.1021/jo01191a005>
- Moasser, M. M. (2007). Targeting the function of the HER2 oncogene in human cancer therapeutics. *Oncogene*, 26(46), 6577-6592. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210478>
- Mohamed, A. M., Abou-Ghadi, O. M. F., Mostafa, Y. A., Almarhoon, Z. M., Brase, S., & Youssif, B. G. M. (2024). Design, synthesis, and antiproliferative activity of new 1,2,3-triazole/quinazoline-4-one hybrids as dual EGFR/BRAF(V600E) inhibitors. *RSC Advances*, 14(52), 38403-38415. <https://doi.org/10.1039/d4ra06694d>
- Mohamed, M. A., Ayyad, R. R., Shawer, T. Z., Abdel-Aziz, A. A., & El-Azab, A. S. (2016). Synthesis and antitumor evaluation of trimethoxyanilides based on 4(3H)-quinazolinone scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112, 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.02.002>
- Morsy, N. A., Omar, M. A., Ebrahium, M. M., & Srour, A. M. (2025). New alkanesulfonate-based quinazolinone-acetohydrazide scaffolds: Rational design, synthesis, molecular docking, anticancer properties and potential EGFR and its T790M/L858R mutants inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 160, 108405. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108405>
- Nofal, Z. M., Amin, K. M., Mohamed, H. S., El-Kerdawy, A. M., Aly, M. S., Habib, B. S., & Sarhan, A. E. (2022). Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking of novel quinazolinone EGFR inhibitors as targeted anticancer agents. *Synthetic Communications*, 52(18), 1805-1824. <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2114373>
- Osmaniye, D., Evren, A. E., Saglik, B. N., Levent, S., Ozkay, Y., & Kaplancikli, Z. A. (2022). Design, synthesis, biological activity, molecular docking, and molecular dynamics of novel benzimidazole derivatives as potential AChE/MAO-B dual inhibitors. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 355(3), e2100450. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100450>
- Palmer, B. D., van Zijl, P., Denny, W. A., & Wilson, W. R. (1995). Reductive chemistry of the novel hypoxia-selective cytotoxin 5-[N, N-bis (2-chloroethyl) amino]-2, 4-dinitrobenzamide. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(7), 1229-1241.
- Patel, H. M., Pawara, R., Ansari, A., Noolvi, M., & Surana, S. (2017). Design and synthesis of quinazolinones as EGFR inhibitors to overcome EGFR resistance obstacle. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 25(10), 2713-2723. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.03.039>
- Peltomaki, P. (2012). Mutations and epimutations in the origin of cancer. *Experimental Cell Research*, 318(4), 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.001>

- Poorirani, S., Sadeghian-Rizi, S., Khodarahmi, G., Khajouei, M. R., & Hassanzadeh, F. (2018). Synthesis and cytotoxic evaluation of novel quinazolinone derivatives as potential anticancer agents. *Research Pharmaceutical Sciences*, 13(5), 450-459. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.236838>
- Saleh, N. S., El-Sayed, N. N. E., Saleh, O. A., Allam, H. A., Mohamed, N. M., Abbas, S. E., & Said, M. F. (2025). 6,7-Dimethoxy-2-methyl-4-substituted quinazolines: Design, synthesis, EGFR inhibitory activity, in vitro cytotoxicity, and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 290, 117502. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117502>
- Santos, E. D. S., Nogueira, K. A. B., Fernandes, L. C. C., Martins, J. R. P., Reis, A. V. F., Neto, J. B. V.,...Eloy, J. O. (2021). EGFR targeting for cancer therapy: Pharmacology and immunoconjugates with drugs and nanoparticles. *International Journal of Pharmaceuticals*, 592, 120082. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120082>
- Schrödinger Release 2020-3, Glide*. . In. (2020). Schrödinger, LLC.
- Schrödinger Release 2020-3, Maestro*. In. (2020). Schrödinger, LLC.
- Schrödinger Release. 2020-3: Ligprep 2020*. In. (2020). Schrödinger, LLC.
- Shaban, N., Kamashev, D., Emelianova, A., & Buzdin, A. (2023). Targeted Inhibitors of EGFR: Structure, Biology, Biomarkers, and Clinical Applications. *Cells*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/cells13010047>
- Shafik, R. M., Hazzaa, A. A. B., & Habib, N. S. (2016). ChemInform Abstract: 2-(Mono- And Dinitrophenylthio)-3-Substituted-4(3H)-Quinazolinones: Potential Sedative-Hypnotic Agents. *Chemischer Informationsdienst*, 10(28). <https://doi.org/10.1002/chin.197928269>
- Shagufta, & Ahmad, I. (2017). An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents. *Medchemcomm*, 8(5), 871-885. <https://doi.org/10.1039/c7md00097a>
- Shi, C., Yang, B., He, Z., Yang, J., Li, L., Song, J.,...Yang, J. (2024). Discovery of novel 2-substituted 2, 3-dihydroquinazolin-4(1H)-one derivatives as tubulin polymerization inhibitors for anticancer therapy: The in vitro and in vivo biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 277, 116766. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116766>
- Sohrabi, M., Nazari Montazer, M., Farid, S. M., Tanideh, N., Dianatpour, M., Moazzam, A.,...Mahdavi, M. (2022). Design and synthesis of novel nitrothiazolacetamide conjugated to different thioquinazolinone derivatives as anti-urease agents. *Scientific Reports*, 12(1), 2003. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05736-4>
- Soliman, A. M., Karam, H. M., Mekawy, M. H., & Ghorab, M. M. (2020). Antioxidant activity of novel quinazolinones bearing sulfonamide: Potential radiomodulatory effects on liver tissues via NF-kappaB/ PON1 pathway. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 197, 112333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112333>
- Soliman, A. M., Khalil, A., Ramadan, E., & Ghorab, M. M. (2021). Induction of apoptosis, cytotoxicity and radiosensitization by novel 3,4-dihydroquinazolinone

- derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 49, 128308.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128308>
- Sonousi, A., Hassan, R. A., Osman, E. O., Abdou, A. M., & Emam, S. H. (2022). Design and synthesis of novel quinazolinone-based derivatives as EGFR inhibitors with antitumor activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37(1), 2644-2659. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2118735>
- Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science Therapy*, 1(2), 1-4. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.100000e2>
- Tariq, A., Shoaib, M., Qu, L., Shoukat, S., Nan, X., & Song, J. (2025). Exploring 4(th) generation EGFR inhibitors: A review of clinical outcomes and structural binding insights. *European Journal of Pharmacology*, 997, 177608. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177608>
- Toyoshima, S., Shimada, K., Hamano, S., & Ogo, T. (1965). Studies on Benzoheterocyclic Compounds. I. *Yakugaku Zasshi*, 85(6), 502-506. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.85.6_502
- Turan Yucel, N., Evren, A. E., Kandemir, U., & Can, O. D. (2022). Antidepressant-like effect of tofisopam in mice: A behavioural, molecular docking and MD simulation study. *Journal of Psychopharmacology*, 36(7), 819-835. <https://doi.org/10.1177/02698811221095528>
- Vineis, P., & Wild, C. P. (2014). Global cancer patterns: causes and prevention. *Lancet*, 383(9916), 549-557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62224-2)
- Von Niementowski, S. (2004). Synthesen von Chinazolinverbindungen. *Journal für Praktische Chemie*, 51(1), 564-572. <https://doi.org/10.1002/prac.18950510150>
- Walter, M., von Coburg, Y., Isensee, K., Sander, K., Ligneau, X., Camelin, J. C.,...Stark, H. (2010). Azole derivatives as histamine H3 receptor antagonists, part I: thiazol-2-yl ethers. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 20(19), 5879-5882. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.098>
- Wang, D., & Gao, F. (2013). Quinazoline derivatives: synthesis and bioactivities. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-95>
- Wang, J., Huang, L., Chen, X., Yuan, Y., Sun, J., & Yang, M. (2022). Design, Synthesis and Antitumor Activities of Novel Quinazolinone Derivatives as Potential EGFR Inhibitors. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 70(9), 637-641. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00303>
- Wang, S., Xu, X., Pan, C., Guo, Q., Li, Q., Wan, S.,...Wu, X. (2024). Identification of New EGFR Inhibitors by Structure-Based Virtual Screening and Biological Evaluation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031887>
- Westphal, M., Maire, C. L., & Lamszus, K. (2017). EGFR as a Target for Glioblastoma Treatment: An Unfulfilled Promise. *CNS Drugs*, 31(9), 723-735. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0456-6>
- Youtube. (Haziran, 2025). video MDS 2ITY INS17 100nsec (video). https://www.youtube.com/watch?v=r_0SUIcRnk4

- Yurttas, L., Ozkay, Y., Akalin-Ciftci, G., & Ulusoylar-Yildirim, S. (2014). Synthesis and anticancer activity evaluation of N-[4-(2-methylthiazol-4-yl)phenyl]acetamide derivatives containing (benz)azole moiety. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(2), 175-184. <https://doi.org/10.3109/14756366.2013.763253>
- Yurttas, L., Demirayak, S., & Ciftci, G. A. (2015). Cytotoxic, Antiproliferative and Apoptotic Effects of New Benzimidazole Derivatives on A549 Lung Carcinoma and C6 Glioma Cell Lines. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 15(9), 1174-1184. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150703122625>
- Yurttaş, L., Özkay, Y., Duran, M., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Cantürk, Z.,...Kaplancıklı, Z. A. (2016). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new dithiocarbamate derivatives bearing thiazole/benzothiazole rings. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 191(8), 1166-1173. <https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1150277>
- Yurttas, L., Ciftci, G. A., Temel, H. E., Saglik, B. N., Demir, B., & Levent, S. (2017). Biological Activity Evaluation of Novel 1,2,4-Triazine Derivatives Containing Thiazole/Benzothiazole Rings. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 17(13), 1846-1853. <https://doi.org/10.2174/1871520617666170327151031>
- Yurttas, L., Cavusoglu, B. K., Ciftci, G. A., & Temel, H. E. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of New 1,3,4-Oxadiazoles as Potential Anticancer Agents and Enzyme Inhibitors. *Anticancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18(6), 914-921. <https://doi.org/10.2174/1871520618666180322123327>
- Zayed, M. F., Rateb, H. S., Ahmed, S., Khaled, O. A., & Ibrahim, S. R. M. (2018). Quinazolinone-Amino Acid Hybrids as Dual Inhibitors of EGFR Kinase and Tubulin Polymerization. *Molecules*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/molecules23071699>
- Zubair, T., & Bandyopadhyay, D. (2023). Small Molecule EGFR Inhibitors as Anti-Cancer Agents: Discovery, Mechanisms of Action, and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24032651>

ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı: AybÜke ZÜleyha KAYA

Eğitim Bilgileri

Yüksek Lisans, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eczacılık, Türkiye
2023-DevamEdiyor

Lisans, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık, Türkiye 2018-2023

Yabancı Diller: İngilizce, C1

Akademik Unvanlar / Görevler: Araştırma Görevlisi, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, 2025-Devam Ediyor

SCI, SSCI ve AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

Synthesis of new N-(5,6-methylenedioxybenzothiazole-2-yl)-2-[(substituted)thio/piperazine]acetamide/propanamide derivatives and evaluation of their AChE, BChE, and BACE-1 inhibitory activities

Tutus B., Kaya A.Z., Baz Y., Evren A.E., Sağlık Özkan B.N., Yurttaş L.

Drug Development Research, Cilt. 85, Sa. 4,2024 (SCI-Expanded)

Diğer Dergilerde Yayınlanan Makaleler

I. Yeni tiyazol/etil tiyazol karboksilat-asetamid türevleri ve bunların sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi

Evren A.E., Dawbaa S., Nuha D., Kaya A.Z., Yurttaş L., Cantürk Z.

Kocatepe Veterinary Journal, cilt.17, sa.2, ss.104-116,2024 (Hakemli Dergi)

II. Synthesis, cytotoxic activity evaluation and molecular docking studies of some benzimidazole derivatives

Kaya A.Z., Osmaniye D., Evren A.E., Yurttaş L., Demirayak Ş.

Cumhuriyet Science Journal, cilt.45, sa.1, ss.80-87,2024 (Hakemli Dergi)