



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ BAZI NÜKLEOBAZ VE NÜKLEOZİT ANALOĞU
BİLEŞİKLERİN SENTEZ, YAPI AYDINLATILMASI VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR**

Zeynep DEMİR ULUOĞLU

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK**

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ BAZI NÜKLEOBAZ VE NÜKLEOZİT ANALOĞU
BİLEŞİKLERİN SENTEZ, YAPI AYDINLATILMASI VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE
ÇALIŞMALAR

Zeynep DEMİR ULUOĞLU

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

ANKARA
2021

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Yeni Bazı Nükleobaz ve Nükleozit Analogu Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Sitotoksik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencisinin Adı Soyadı: Zeynep DEMİR ULUOĞLU

Tarih :

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Zeynep DEMİR ULUOĞLU tarafından hazırlanan

“Yeni Bazı Nükleobaz ve Nükleozit Analogu Bileşiklerin Sentez, Yapı
Aydınlatılması ve Sitotoksik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar” adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26.08.2021

İmza
Jüri Başkanı

İmza
Üye

İmza
Üye

İmza
Üye

İmza
Raportör

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xxiv
1. GİRİŞ	1
1.1. Pürinlerin Tarihçesi	7
1.2. Pürin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	8
1.2.1. Antikanser Etkili Pürin Türevleri	8
1.2.2. İlaç Olarak Onaylanmış Farklı Aktiviteye Sahip Pürin Nükleobaz Analogları	17
1.3. Pürinlerin Genel Sentez Yöntemleri	21
1.3.1. Sübstitüe Pirimidin Halkasından Hareketle İmidazol Halkasının Siklizasyonunu ile Yapılan Sentezler	22
1.3.2. İmidazol Halkasından Hareketle Pirimidin Çekirdeğinin Siklizasyonu ile Yapılan Sentezler	23
1.3.3. Önceden Sentezlenmiş Pürin Halkasının Sübstitüsyonu ile Yapılan Sentezler	24
1.3.3.1. Pürin Halkasının 6. Konumundan Sübstitüsyonu ile Yapılan Sentezler	24
1.3.3.2. Pürin Halkasının N-7 ve N-9 Konumundan Sübstitüsyonu ile Yapılan Sentezler	26
1.3.3.3. Pürin Halkasının C-8 Konumundan Sübstitüsyonu ile Yapılan Sentezler	27
1.4. Nükleozitlerin Tarihçesi	27
1.5. Nükleozitlerin Yapısı	29
1.6. Nükleozit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	32
1.6.1. Antikanser Etkili Nükleozit Analogları	32
1.6.1.1. Antikanser Etkili Pürin Nükleozit Analogları	33
1.6.1.2. Antikanser Etkili Pirimidin Nükleozit Analogları	39
1.6.1.3. İlaç Olarak Onaylanmış Farklı Aktiviteye (Antiviral) Sahip Nükleozit Analogları	54

1.7. Nükleozitlerin Genel Sentez Yöntemleri	61
1.7.1. Glikozidik Bağın Oluşumu	62
1.7.1.1. Füzyon Reaksiyonu	62
1.7.1.2. Metal Tuz Prosedürü	63
1.7.1.3. Pirimidin Nükleozitlerinin Hilbert-Johnson Reaksiyonu ile Sentezi	64
1.7.1.4. Silil-Hilbert-Johnson Reaksiyonu	65
1.7.1.4.1. Kalay Klorür (SnCl ₄) ile Nükleozit Sentezi	66
1.7.1.4.2. Trimetilsilil Triflorometan Sülfonat (TMSOtf) ile Nükleozit Sentezi (Vorbrüggen Metodu)	66
1.7.1.5. Lewis Asitleri ile Transglikolizasyon	67
1.7.1.6. Tek Basamakta Nükleozit Sentezi	68
1.7.1.7. Enzimatik Yöntem ile Nükleozit Sentezi	68
1.7.1.8. Nükleobaz Anyonları ile Nükleozit Sentezi	69
1.7.2. Şeker C-1' Konumundan Baz Siklizasyonu	70
1.7.3. İmidazol Nükleozit Yapısından Siklizasyon ile Pürin Nükleozit Sentezi	71
2. GEREÇ ve YÖNTEM	73
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri	73
2.1.1. 6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidropiran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi	73
2.1.2. 5-Metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon Türevlerinin (56-67) Sentezi:	75
2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	79
2.2.1. Kromatografik Analizler	79
2.2.2. Erime Noktası Tayinleri	79
2.2.3. Elementel Analiz	80
2.2.4. Spektral Analizler	80
2.2.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumları	80
2.2.4.2. Kütle (MASS) Spektrumları	80
2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	80
2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması	81
3. BULGULAR	83
3.1. 6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -Pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi	83

3.1.1. 6-Kloro-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (2) Sentezi	83
3.1.2. (4-Süstitüe fenil)sülfonil piperazin türevlerinin (3-21) Genel Sentez Yöntemi	84
3.1.2.1. 1-(Fenilsülfonil)piperazin (3)	84
3.1.2.2. 1-[(4-Metilfenil)sülfonil]piperazin (4)	85
3.1.2.3. 1-[(4-İzopropilfenil)sülfonil]piperazin (5)	85
3.1.2.4. 1-[(4-(<i>tert</i> -Butil) fenil) sülfonil]piperazin (6)	86
3.1.2.5. 1-[4-(Triflorometil) fenilsülfonil]piperazin (7)	86
3.1.2.6. 1-[(4-Metoksifenil) sülfonil]piperazin (8)	87
3.1.2.7. 1-[(4-Florofenil) sülfonil]piperazin (9)	87
3.1.2.8. 1-[(4-Klorofenil) sülfonil]piperazin (10)	88
3.1.2.9. 1-[(4-Bromofenil) sülfonil]piperazin (11)	88
3.1.2.10. 1-[(4-(Triflorometoksi) fenil) sülfonil]piperazin (12)	89
3.1.2.11. 1-[(4-Siyanofenil) sülfonil]piperazin (13)	89
3.1.2.12. 1-[(2,4-Diklorofenil) sülfonil]piperazin (14)	90
3.1.2.13. 1-[(2,4-Dimetoksifenil) sülfonil]piperazin (15)	90
3.1.2.14. 1-[(2-Kloro-4-(triflorometil) fenilsülfonil]piperazin (16)	91
3.1.2.15. 1-[(2,4-Diflorofenil) sülfonil]piperazin (17)	94
3.1.2.16. 1-[(2-Kloro-4-bromo) fenilsülfonil]piperazin (18)	95
3.1.2.17. 1-[(2-Kloro-4-siyano) fenilsülfonil]piperazin (19)	97
3.1.2.18. 1-[(2-Kloro-4-floro) fenilsülfonil]piperazin (20)	100
3.1.2.19. 1-[(2,4,6-Triizopropilfenil)sülfonil]piperazin (21)	101
3.1.3. 6-[4-(4-Süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin Türevlerinin (22-40) Genel Sentez Yöntemi	103
3.1.3.1. 6-[4-(Fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (22)	104
3.1.3.2. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (23)	107
3.1.3.3. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (24)	110
3.1.3.4. 6-[4-(4-(<i>tert</i> -Butil) fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (25)	113
3.1.3.5. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin (26)	116

3.1.3.6. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (27)	119
3.1.3.7. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (28)	122
3.1.3.8. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (29)	124
3.1.3.9. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (30)	127
3.1.3.10. 6-[4-(4-Triflorometoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (31)	130
3.1.3.11. 6-[4-(4-Siyanofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (32)	133
3.1.3.12. 6-[4-(2,4-Diklorofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (33)	136
3.1.3.13. 6-[4-(2,4-Dimetoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (34)	139
3.1.3.14. 6-[4-(2-Kloro-4-(triflorometil)fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (35)	142
3.1.3.15. 6-[4-(2,4-Diflorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (36)	145
3.1.3.16. 6-[4-(2-Kloro-4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (37)	148
3.1.3.17. 6-[4-(2-Kloro-4-siyanofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (38)	151
3.1.3.18. 6-[4-(2-Kloro-4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (39)	154
3.1.3.19. 6-[4-(2,4,6-Triizopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (40)	157
3.2. 5-Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (56-67) sentezi	160
3.2.1. 5-Metil-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon sentezi (42)	160
3.2.2. 5-Metil-4-O-(2,4,6-triizopropilbensensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon sentezi (43)	161
3.2.3. 5-Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (44-55) genel sentez yöntemi	162
3.2.3.1. 5-Metil-4-[4-(fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (44)	163

3.2.3.2. 5-Metil-4-[4-(4-metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (45)	165
3.2.3.3. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (46)	168
3.2.3.4. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (47)	170
3.2.3.5. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (48)	173
3.2.3.6. 5-Metil-4-[4-(4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (49)	176
3.2.3.7. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (50)	179
3.2.3.8. 5-Metil-4-[4-(4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (51)	182
3.2.3.9. 5-Metil-4-[4-(4-(ter-butyl)fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (52)	185
3.2.3.10. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (53)	187
3.2.3.11. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-siyanofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (54)	190
3.2.3.12. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (55)	193
3.2.4. 5-Metil-4-(süstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon Türevlerinin (56-67) Genel Sentez Yöntemi	196
3.2.4.1. 5-Metil-4-[4-(fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (56)	197
3.2.4.2. 5-Metil-4-[4-(4-metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (57)	200
3.2.4.3. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (58)	203
3.2.4.4. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (59)	206
3.2.4.5. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (60)	209
3.2.4.6. 5-Metil-4-[4-(4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (61)	212
3.2.4.7. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (62)	215
3.2.4.8. 5-Metil-4-[4-(4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (63)	218

3.2.4.9. 5-Metil-4-[4-(4-(tert-butil)fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofura- nozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (64)	221
3.2.4.10. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (65)	224
3.2.4.11. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-siyanofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (66)	227
3.2.4.12. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (67)	230
3.3. Sentezi Gerçekleştirilen Nükleobaz ve Nükleozit Analoglarının Sitotoksik Aktivitelerinin Saptanması	233
4. TARTIŞMA	245
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	250
ÖZET	253
SUMMARY	254
KAYNAKLAR	255
ÖZGEÇMİŞ	261

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimleriyle bana her zaman yol gösteren tez danışmanım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Enstrümental analiz çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analiz çalışmaları sırasında yardımlarını aldığım Doç. Dr. Ecz. Mehmet ALP'e,

Sitotoksik aktivite çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Koç Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Dr. İrem DURMAZ ŞAHİN'e ve Orta Doğu Teknik Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Rengül ÇETİN ATALAY'a,

Her zaman bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan başta Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL olmak üzere öğretim üyelerine ve çalışmalarım sırasında yanımda olan araştırma görevlisi arkadaşlarım ile doktora ve yüksek lisans öğrencisi olan arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına,

Desteğini her zaman hissettiğim, pozitif enerjisiyle bana güç veren canım arkadaşım Özüm ÖZTÜRK'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen canım annem Gülen DEMİR'e, canım babam İdris DEMİR'e ve canım kardeşim Hasan DEMİR'e,

Bu zorlu yolda yanımda olan, bana her zaman inanan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Arman ULUOĞLU'na,

En çok da doktora tezimi bitirebilmem için onunla geçireceğim vakitten çaldığım, varlığıyla bana güç veren, en büyük motivasyon kaynağım canımdan çok sevdiğim oğlum Batu ULUOĞLU'na

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
Cdk	Siklin Bağımlı Kinaz (Cyclin-Dependent Kinase)
CMV	Sitomegalovirüs
dCK	Deoksisitidin kinaz
CLL	Kronik Lenfositik Lösemi
COVID-19	Yeni tip koronovirüs 19
CPT	(S)-(+)-Kamptotesin
dCTP	Deoksisitidin trifosfat
dGK	Deoksiguanin kinaz
DMAP	4-(Dimetilamino)piridin
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECyd	1-(3-C-Etinil- β -D-ribo-pentofuranozil) sitozin
EMA	Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency)
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Epidermal Growth Factor Receptor)
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
HBV	Hepatit B Virüsü
HCL	Tüylü hücreli lösemi (Hairy Cell Leukemia)
HCV	Hepatit C Virüsü
HCT116	İnsan kolon kanser hücresi
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human immunodeficiency virus)
HMDS	Hekzametildisilazan
HSK	Hepatosellüler Karsinoma
Hsp	Isı Şok Protein (Heat Shock Protein)
HSV	Herpes Simpleks Virüs
Huh7	İnsan karaciğer kanser hücresi

IC ₅₀	%50'sini inhibe eden konsantrasyon değeri (Half Maximal Inhibitory Concentration)
kDa	Kilodalton
MCF7	İnsan meme kanser hücresi
MERS-CoV	Ortadoğu solunum sendromu korona virüs
NCI	US-National Cancer Institute
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
SARS-Cov	Ağır akut solunum yetersizliği sendromu koronavirüs
S _N 2	Nükleofilik süstitüsyon 2
SRB	Sülforodamine B
p-TSA	para toluen sülfonik asit
PNA	Pürin Nükleozit Analogları
RNA	Ribonükleik Asit
RSV	Respiratuvar Sinsitiyal Virüs
TCA	Trikloroasetik asit
TFT	Trifluridin
THF	Tetrahidrofuran
TMSOTf	Trimetilsilil triflorometansülfonat
T-LBL	T-hücreli lenfoblastik lenfoma
uCK	Üridin-sitidin kinaz
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
VZV	Varicella-zoster virüsü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. 6-Merkaptopürin	2
Şekil 1.2. 6-Tiyoguanin	2
Şekil 1.3. Fludarabin	3
Şekil 1.4. Pentostatin	3
Şekil 1.5. Kladribin	3
Şekil 1.6. 5-Florourasil	3
Şekil 1.7. Kapesitabin	4
Şekil 1.8. Sitarabin	4
Şekil 1.9. 5-Azasitidin	4
Şekil 1.10. Desitabin	4
Şekil 1.11. Gemsitabin	5
Şekil 1.12. Sentezlenen pürin türevleri	6
Şekil 1.13. Sentezlenen pirimidin nükleozit türevleri	6
Şekil 1.14. Pürin sentezi	7
Şekil 1.15. Pürin halkası taşıyan yapılar	8
Şekil 1.16. 8-Azaguanin	8
Şekil 1.17. 6-Merkaptopürin	9
Şekil 1.18. 6-Tiyoguanin	9
Şekil 1.19. 6-Dimetilaminopürin	10
Şekil 1.20. İzopenteniladenin	10
Şekil 1.21. Olomusin [2-(2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-metilpürin]	11
Şekil 1.22. Roskovitin [2-(R)-(1-etil-2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-izopropilpürin]	11

Şekil 1.23. Purvalanol A	12
Şekil 1.24. Purvalanol B	12
Şekil 1.25. Aminopurvalanol	12
Şekil 1.26. CNF2024	13
Şekil 1.27. PU-H71	13
Şekil 1.28. MPC-3100	14
Şekil 1.29. Debio 0932	14
Şekil 1.30. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9 <i>H</i> -pürin	15
Şekil 1.31. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9-p-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin	15
Şekil 1.32. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9-siklopentil-9 <i>H</i> -pürin	15
Şekil 1.33. 6-(4-Fenoksifenil)-9-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)-9 <i>H</i> -pürin	16
Şekil 1.34. 6-(4-sübstitüe-piperazin-1-il)-9-(4-sübstitüebenzil)-9 <i>H</i> -pürin	16
Şekil 1.35. .Allopurinol (1,5-Dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-on)	17
Şekil 1.36. Azatiyopirin (6-[(1-Metil-4-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-5-il) tiyo] pürin)	17
Şekil 1.37. Asiklovir (2-amino-9-(2-hidroksietoksimetil)-1 <i>H</i> -pürin-6-on)	18
Şekil 1.38. Valasiklovir (2-[(2-amino-6-okso-1 <i>H</i> -pürin-9-il) metoksi] etil-(2 <i>S</i>)-2-amino-3-metilbütanoat)	18
Şekil 1.39. Pensiklovir (2-amino-9-[4-hidroksi-3-(hidroksimetil) butil]-1 <i>H</i> -pürin-6-on)	18
Şekil 1.40. Famsiklovir [2-(asetiloksimetil)-4-(2-aminopürin-9-il) butil] asetat	19
Şekil 1.41. Gansiklovir (2-amino-9-[[1,3-dihidroksipropan-2-il)-oksi]metil]-1 <i>H</i> -pürin-6-on)	19
Şekil 1.42. Valgansiklovir [2-[(2-amino-6-okso-1 <i>H</i> -pürin-9-il) metoksi]-3-hidroksipropil] (2 <i>S</i>)-2-amino-3-metilbütanoat	20
Şekil 1.43. Adefovir dipivoksil ({[2-(6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)etoksi]metil} fosforil)bis(oksi- metilen)-bis(2,2-dimetilpropanoat)	20
Şekil 1.44. Tenofovir disoproksil fumarat (Bis{[izopropoksikarbonil)oksi]metil} {[2 <i>R</i>]-1-(6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)-2-propan-il]oksi} metil)fosfonat)	21
Şekil 1.45. Suzuki Coupling reaksiyonu ile pürin sentezi	22

Şekil 1.46. 2,6,8,9-Tetrasübstitüe pürin sentezi	23
Şekil 1.47. 6-Amino-9-sübstitüe pürin sentezi	24
Şekil 1.48. 6-Aminopürin sentezi	24
Şekil 1.49. C-6 Arilpürin-2'-deoksiriboz türevlerinin sentezi	25
Şekil 1.50. 6-[4-(Piridazin-3(2H)-on-6-il)pipezin-1-il]-9H-pürin sentezi	25
Şekil 1.51. 6-[2-(Ftalazin-1(2H)-on-2-il)-aminoetil]-9H-pürin sentezi	26
Şekil 1.52. 6-Kloropürin/2-amino-6-kloro pürin'in nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu	26
Şekil 1.53. N-9 ve N-7-sübstitüe-6-kloropürin sentezi	27
Şekil 1.54. 6,8-Diaminopürin sentezi	27
Şekil 1.55. Adenozin trifosfat (ATP)	28
Şekil 1.56. Adenozin	28
Şekil 1.57. Pürin bazları	29
Şekil 1.58. Pirimidin bazları	29
Şekil 1.59. Şeker yapısı	30
Şekil 1.60. Nükleozit yapıları	30
Şekil 1.61. Vidarabin	31
Şekil 1.62. Kordisepin	31
Şekil 1.63. Nükleotit yapısı	32
Şekil 1.64. Fludarabin monofosfat	34
Şekil 1.65. Pentostatin	34
Şekil 1.66. Kladribin	35
Şekil 1.67. Klofarabin	36
Şekil 1.68. Nelarabin	36
Şekil 1.69. Forodesin	37
Şekil 1.70. 8-Kloroadenozin	37

Şekil 1.71 .8-Aminoadenozin	38
Şekil 1.72. 6- [4-Süstitüe fenil) piperazin-1-il]- 9- (β -D- ribofuranozil) pürin	39
Şekil 1.73. 6-(2-Siklohekzeniletil) amino-9-(β -D-ribofuranozil) pürin	39
Şekil 1.74. Sitarabin	40
Şekil 1.75. Gemsitabin	41
Şekil 1.76. Sitarabin okfosfat	42
Şekil 1.77. Enositabin	42
Şekil 1.78. 5- Azasitidin	43
Şekil 1.79. Desitabin	43
Şekil 1.80. Kapesitabin	44
Şekil 1.81. Floksüridin	44
Şekil 1.82. Trifluridin	45
Şekil 1.83. Tipirasil	45
Şekil 1.84. Troksasitabin	46
Şekil 1.85. Tezasitabin	46
Şekil 1.86. 5-Floro-2'-deoksisitidin	47
Şekil 1.87. Zebularin 1-(β -D-Ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon	47
Şekil 1.88. Elasarabin (CP4055) [(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-oksopirimidin-1-il)-3,4-dihidroksioksolan-2-il]metil (<i>E</i>)-oktadek-9-enoat	48
Şekil 1.89. Gemsitabin elaidat (CP4126) (<i>E</i>)-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-amino-2-oksopirimidin-1(2 <i>H</i>)-il)-4,4-difloro-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il) metil oktadek-9-enoat	48
Şekil 1.90. LY2334737	49
Şekil 1.91. DFP-10917	49
Şekil 1.92. Sapasitabin	50
Şekil 1.93. RX-3117	51

Şekil 1.94. TdCyd	51
Şekil 1.95. Aza-TdC	51
Şekil 1.96. Tiyyarabin	52
Şekil 1.97. Etinilsitidin	52
Şekil 1.98. Guesitabin	53
Şekil 1.99. MB-7133	53
Şekil 1.100. CP-4200	54
Şekil 1.101. İdoksüridin (5-iyodo-2'-deoksiüridin)	54
Şekil 1.102. Trifluridin (5-triflorometil-2'-deoksiüridin)	55
Şekil 1.103. Edoksüdin (5-etil-2'-deoksiüridin)	55
Şekil 1.104. Brivudin	56
Şekil 1.105. 5-iyodo-2'-deoksisitidin	56
Şekil 1.106. Vidarabin (9-β-D-arabinofuranoziladenin)	56
Şekil 1.107. Zidovudin	57
Şekil 1.108. Didanozin	57
Şekil 1.109. Zalsitabin	57
Şekil 1.110. Stavudin	57
Şekil 1.111. Lamivudin	57
Şekil 1.112. Abakavir	57
Şekil 1.113. Emtrisitabin	58
Şekil 1.114. Entekavir	58
Şekil 1.115. Telbivudin	58
Şekil 1.116. Klevudin	58
Şekil 1.117. Sidofovir	59
Şekil 1.118. Ribavirin	59
Şekil 1.119. Sofosbuvir	60

Şekil 1.120. Remdesivir	60
Şekil 1.121. Galidesivir	61
Şekil 1.122. Beta-D-N4-hidroksisitidin	61
Şekil 1.123. Genel Nükleozit Sentezi	62
Şekil 1.124. Füzyon reaksiyonu	63
Şekil 1.125. Gümüş tuzu ile yapılan nükleozit sentezi	63
Şekil 1.126. Civa tuzu ile yapılan nükleozit sentezi	64
Şekil 1.127. Hilbert-Johnson reaksiyonu ile yapılan nükleozit sentezi	64
Şekil 1.128. Silil-Hilbert-Johnson nükleozit sentez mekanizmaları	65
Şekil 1.129. Kalay klorür kullanılarak yapılan nükleozit sentezi	66
Şekil 1.130. Vorbrüggen metodu ile nükleozit sentezi	67
Şekil 1.131. Pirimidin nükleozitlerinden hareketle pürin nükleozit sentezi	67
Şekil 1.132. Pürin nükleozitlerinden hareketle pirimidin nükleozit sentezi	67
Şekil 1.133. Tek basamakta nükleozit sentezi	68
Şekil 1.134. Enzimatik yöntem ile nükleozit sentezi	69
Şekil 1.135. Nükleobaz anyonları ile pürin nükleozit türevlerinin sentezi	70
Şekil 1.136. Nükleobaz anyonları ile aminopürin nükleozit türevlerinin sentezi	70
Şekil 1.137. Şeker C-1' konumundan siklizasyon ile C-nükleozit sentezi	70
Şekil 1.138. N-7 pürin nükleozit türevi sentezi	71
Şekil 2.1. 6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi. Reajanlar: (a) CH ₂ Cl ₂ ; (b) 3,4-Dihidro-2H-piran, p-TSA, THF (c) süstitüe fenil piperazin, Et ₃ N, EtOH.	74
Şekil 2.2. 5-Metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (56-67) sentezi. Reajanlar: (a) 1,2,3,5-Tetra-O-asetil-β-D-ribofuranoz, heksametildisilazan (HMDS), asetonitril, trimetilsililtrifluorometansülfonat, SnCl ₄ ; (b) 2,4,6-triizopropilbenzensülfonil klorür (TPS-Cl), DMAP, Et ₃ N; (c) süstitüe fenil sülfonil piperazin, Et ₃ N, EtOH (d) MeOH, Et ₃ N.	76

Şekil 3.1. Bileşik 15'in kütle spektrumu	91
Şekil 3.2. Bileşik 16'nın kütle spektrumu.	92
Şekil 3.3. Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu.	93
Şekil 3.4. Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu.	93
Şekil 3.5. Bileşik 17'nin kütle spektrumu.	94
Şekil 3.6. Bileşik 18'in kütle spektrumu.	96
Şekil 3.7. Bileşik 18'in ^1H NMR spektrumu.	96
Şekil 3.8. Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu.	97
Şekil 3.9. Bileşik 19'un kütle spektrumu.	98
Şekil 3.10. Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu.	99
Şekil 3.11. Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu.	99
Şekil 3.12. Bileşik 20'nin kütle spektrumu.	100
Şekil 3.13. Bileşik 21'in kütle spektrumu.	102
Şekil 3.14. Bileşik 21'in ^1H NMR spektrumu.	102
Şekil 3.15. Bileşik 21'in ^{13}C NMR spektrumu.	103
Şekil 3.16. Bileşik 22'nin kütle spektrumu.	105
Şekil 3.17. Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu.	106
Şekil 3.18. Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu.	106
Şekil 3.19. Bileşik 23'ün kütle spektrumu.	108
Şekil 3.20. Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu.	109
Şekil 3.21. Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu.	109
Şekil 3.22. Bileşik 24'ün kütle spektrumu.	111
Şekil 3.23. Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu.	112
Şekil 3.24. Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu.	112
Şekil 3.25. Bileşik 25'in kütle spektrumu.	114
Şekil 3.26. Bileşik 25'in ^1H NMR Spektrumu.	115

Şekil 3.27. Bileşik 25'in ^{13}C NMR Spektrumu.	115
Şekil 3.28. Bileşik 26'nın kütle spektrumu.	117
Şekil 3.29. Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu.	118
Şekil 3.30. Bileşik 26'nın ^{13}C NMR spektrumu.	118
Şekil 3.31. Bileşik 27'nin kütle spektrumu.	120
Şekil 3.32. Bileşik 27'nin ^1H NMR spektrumu.	121
Şekil 3.33. Bileşik 27'nin ^{13}C NMR spektrumu.	121
Şekil 3.34. Bileşik 28'nin kütle spektrumu.	123
Şekil 3.35. Bileşik 28'nin ^1H NMR spektrumu.	123
Şekil 3.36. Bileşik 28'nin ^{13}C NMR spektrumu.	124
Şekil 3.37. Bileşik 29'un kütle spektrumu.	126
Şekil 3.38. Bileşik 29'un ^1H NMR spektrumu.	126
Şekil 3.39. Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu.	127
Şekil 3.40. Bileşik 30'un kütle spektrumu.	129
Şekil 3.41. Bileşik 30'un ^1H NMR Spektrumu.	129
Şekil 3.42. Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu.	130
Şekil 3.43. Bileşik 31'in kütle spektrumu.	132
Şekil 3.44. Bileşik 31'in ^1H NMR Spektrumu.	132
Şekil 3.45. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu.	133
Şekil 3.46. Bileşik 32'nin kütle spektrumu.	134
Şekil 3.47. Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu.	135
Şekil 3.48. Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu.	135
Şekil 3.49. Bileşik 33'ün kütle spektrumu.	137
Şekil 3.50. Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu.	138
Şekil 3.51. Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu.	138
Şekil 3.52. Bileşik 34'ün kütle spektrumu.	140

Şekil 3.53. Bileşik 34'ün ^1H NMR Spektrumu.	141
Şekil 3.54. Bileşik 34'ün ^{13}C NMR spektrumu.	141
Şekil 3.55. Bileşik 35'in kütle spektrumu.	143
Şekil 3.56. Bileşik 35'in ^1H NMR spektrumu.	144
Şekil 3.57. Bileşik 35'in ^{13}C NMR spektrumu.	144
Şekil 3.58. Bileşik 36'nın kütle spektrumu.	146
Şekil 3.59. Bileşik 36'nın ^1H NMR spektrumu.	146
Şekil 3.60. Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu.	147
Şekil 3.61. Bileşik 37'nin kütle spektrumu.	149
Şekil 3.62. Bileşik 37'nin ^1H NMR spektrumu.	150
Şekil 3.63. Bileşik 37'nin ^{13}C NMR spektrumu.	150
Şekil 3.64. Bileşik 38'in kütle spektrumu.	152
Şekil 3.65. Bileşik 38'in ^1H NMR spektrumu.	153
Şekil 3.66. Bileşik 38'in ^{13}C NMR spektrumu.	153
Şekil 3.67. Bileşik 39'un kütle spektrumu.	155
Şekil 3.68. Bileşik 39'un ^1H NMR spektrumu.	156
Şekil 3.69. Bileşik 39'un ^{13}C NMR spektrumu.	156
Şekil 3.70. Bileşik 40'ın kütle spektrumu.	158
Şekil 3.71. Bileşik 40'ın ^1H NMR spektrumu.	159
Şekil 3.72. Bileşik 40'ın ^{13}C NMR spektrumu.	159
Şekil 3.73. Bileşik 44'ün kütle spektrumu.	164
Şekil 3.74. Bileşik 44'ün ^1H NMR spektrumu.	164
Şekil 3.75. Bileşik 44'ün ^{13}C NMR spektrumu.	165
Şekil 3.76. Bileşik 45'in kütle spektrumu.	166
Şekil 3.77. Bileşik 45'in ^1H NMR spektrumu.	167
Şekil 3.78. Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu.	167

Şekil 3.79. Bileşik 46'nın kütle spektrumu.	169
Şekil 3.80. Bileşik 46'nın ^1H NMR spektrumu.	169
Şekil 3.81. Bileşik 46'nın ^{13}C NMR spektrumu.	170
Şekil 3.82. Bileşik 47'nin kütle spektrumu.	171
Şekil 3.83. Bileşik 47'nin ^1H NMR spektrumu.	172
Şekil 3.84. Bileşik 47'nin ^{13}C NMR spektrumu.	172
Şekil 3.85. Bileşik 48'in kütle spektrumu.	174
Şekil 3.86. Bileşik 48'in ^1H NMR Spektrumu.	175
Şekil 3.87. Bileşik 48'in ^{13}C NMR Spektrumu	175
Şekil 3.88. Bileşik 49'un kütle spektrumu.	177
Şekil 3.89. Bileşik 49'un ^1H NMR spektrumu.	177
Şekil 3.90. Bileşik 49'un ^{13}C NMR spektrumu.	178
Şekil 3.91. Bileşik 50'nin kütle spektrumu.	180
Şekil 3.92. Bileşik 50'nin ^1H NMR spektrumu.	181
Şekil 3.93. Bileşik 50'nin ^{13}C NMR spektrumu.	181
Şekil 3.94. Bileşik 51'in kütle spektrumu.	183
Şekil 3.95. Bileşik 51'in ^1H NMR spektrumu.	184
Şekil 3.96. Bileşik 51'in ^{13}C NMR spektrumu.	184
Şekil 3.97. Bileşik 52'nin kütle spektrumu.	186
Şekil 3.98. Bileşik 52'nin ^1H NMR spektrumu.	186
Şekil 3.99. Bileşik 52'nin ^{13}C NMR spektrumu.	187
Şekil 3.100. Bileşik 53'ün kütle spektrumu.	188
Şekil 3.101. Bileşik 53'ün ^1H NMR spektrumu.	189
Şekil 3.102. Bileşik 53'ün ^{13}C NMR spektrumu.	189
Şekil 3.103. Bileşik 54'ün kütle spektrumu.	191
Şekil 3.104. Bileşik 54'ün ^1H NMR spektrumu.	192

Şekil 3.105. Bileşik 54'ün ^{13}C NMR spektrumu.	192
Şekil 3.106. Bileşik 55'in kütle spektrumu.	194
Şekil 3.107. Bileşik 55'in ^1H NMR spektrumu.	195
Şekil 3.108. Bileşik 55'in ^{13}C NMR spektrumu.	195
Şekil 3.109. Bileşik 56'nın kütle spektrumu.	198
Şekil 3.110. Bileşik 56'nın ^1H NMR spektrumu.	199
Şekil 3.111. Bileşik 56'nın ^{13}C NMR spektrumu.	199
Şekil 3.112. Bileşik 57'nin kütle spektrumu.	201
Şekil 3.113. Bileşik 57'nin ^1H NMR spektrumu.	202
Şekil 3.114. Bileşik 57'nin ^{13}C NMR spektrumu.	202
Şekil 3.115. Bileşik 58'in kütle spektrumu.	204
Şekil 3.116. Bileşik 58'in ^1H NMR spektrumu.	205
Şekil 3.117. Bileşik 58'in ^{13}C NMR spektrumu.	205
Şekil 3.118. Bileşik 59'un kütle spektrumu.	207
Şekil 3.119. Bileşik 59'un ^1H NMR spektrumu.	208
Şekil 3.120. Bileşik 59'un ^{13}C NMR spektrumu.	208
Şekil 3.121. Bileşik 60'ın kütle spektrumu.	210
Şekil 3.122. Bileşik 60'ın ^1H NMR spektrumu.	210
Şekil 3.123. Bileşik 60'ın ^{13}C NMR spektrumu.	211
Şekil 3.124. Bileşik 61'in kütle spektrumu.	213
Şekil 3.125. Bileşik 61'in ^1H NMR spektrumu.	214
Şekil 3.126. Bileşik 61'in ^{13}C NMR spektrumu.	214
Şekil 3.127. Bileşik 62'nin kütle spektrumu.	216
Şekil 3.128. Bileşik 62'nin ^1H NMR spektrumu.	217
Şekil 3.129. Bileşik 62'nin ^{13}C NMR spektrumu.	217
Şekil 3.130. Bileşik 63'ün kütle spektrumu.	219

Şekil 3.131. Bileşik 63'ün ^1H NMR spektrumu.	219
Şekil 3.132. Bileşik 63'ün ^{13}C NMR spektrumu.	220
Şekil 3.133. Bileşik 64'ün kütle spektrumu.	222
Şekil 3.134. Bileşik 64'ün ^1H NMR spektrumu.	223
Şekil 3.135. Bileşik 64'ün ^{13}C NMR spektrumu.	223
Şekil 3.136. Bileşik 65'in kütle spektrumu.	225
Şekil 3.137. Bileşik 65'in ^1H NMR spektrumu.	226
Şekil 3.138. Bileşik 65'in ^{13}C NMR spektrumu.	226
Şekil 3.139. Bileşik 66'nın kütle spektrumu.	228
Şekil 3.140. Bileşik 66'nın ^1H NMR spektrumu.	229
Şekil 3.141. Bileşik 66'nın ^{13}C NMR spektrumu.	229
Şekil 3.142. Bileşik 67'nin kütle spektrumu.	231
Şekil 3.143. Bileşik 67'nin ^1H NMR spektrumu.	232
Şekil 3.144. Bileşik 67'nin ^{13}C NMR spektrumu.	232
Şekil 3. 145. Bileşik 22-40'ın Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.	235
Şekil 3.146. Bileşik 22-40'ın HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.	235
Şekil 3.147. Bileşik 22-40'ın MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.	236
Şekil 3.148. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un FOCUS karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	239
Şekil 3.149. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Huh7 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	239
Şekil 3.150. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Hep3B karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	240
Şekil 3.151. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un HepG2 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	240
Şekil 3.152. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un PLC karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	241

Şekil 3.153. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Mahlavu karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	241
Şekil 3.154. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU475 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	242
Şekil 3.155. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU182 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	242
Şekil 3.156. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU387 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	243
Şekil 3.157. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU449 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	243
Şekil 3.158. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU398 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	244
Şekil 3.159. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU423 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.	244

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Sentezlenen pürin nükleobaz türevi sonuç bileşikler (22-40) .	77
Çizelge 2.2. Sentezlenen pirimidin nükleozit analogu sonuç bileşikler (56-67)	78
Çizelge 2.3. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri	79
Çizelge 3.1. 6-(4-Sübstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (22-40) türevlerinin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) kanser hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri (µM).	234
Çizelge 3.2. 5- Metil-4-(4-sübstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (56-67) türevlerinin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) kanser hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri (µM).	237
Çizelge 3.3. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un genişletilmiş karaciğer kanser hücre hattı panellerine karşı IC ₅₀ değerleri (µM).	238

1. GİRİŞ

Kanser, organizmada normal olmayan hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmaları ile karakterize edilen, günümüzde en çok sağlık sorununa ve ölüme sebep olan hastalıkların başında gelmektedir.

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2020' nin (Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence–Dünya genelinde kanser sıklığı, ölüm oranı ve yaygınlığı) 36 kanser türü için dünya çapında sıklığı ve ölüm oranı tahminlerinde 185 ülkeyi temsil eden yerel kayıtlardan elde edilen verilere göre 2020'de 19,3 milyon insana kanser teşhisi konmuş, bunun yaklaşık 10 milyonu ölümle sonuçlanmıştır. 2040 Yılında ise kanser görülme sıklığının 2020 yılına göre % 47 lik bir artış göstermesi ve 28,4 milyon insana kanser teşhisi konulacağı öngörülmektedir (Sung ve ark., 2021).

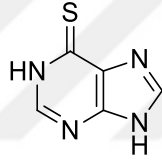
Kanser, genlerde bir dizi ardışık mutasyonla oluşur ve bu mutasyonlar hücre işlevlerini değiştirir. Karsinojenik özelliklere sahip olan çevresel kimyasal maddeler, doğrudan veya dolaylı olarak hücrelerin sitoplazması ile çekirdeğini etkiler, genetik bozukluklara ve gen mutasyonlarına yol açar. Virüsler, bakteriler ve radyasyon ışınları, tüm kanser türlerinin % 7'de kansere neden olan etkenlerdir (Hassanpour ve Dehghani, 2017).

Nükleobaz, nükleozit ve nükleotitler; DNA ve RNA sentezi, hücre sinyali, enzim düzenlemesi ve metabolizma gibi çeşitli hücresel süreçlerde yer alan endojen bileşiklerdir. Nükleobaz, nükleozit ve nükleotit analogları; hücresel metabolizmadan faydalanmak amacıyla fizyolojik muadillerini taklit edecek şekilde geliştirilmiş sentetik ve kimyasal olarak modifiye edilmiş türevlerdir. Ayrıca bu analoglar DNA ve RNA'ya bağlanarak hücre bölünmesini ve viral replikasyonu engeller. Bu özelliğin kanser hücresinin büyümesi ve viral replikasyonun engellenmesi gibi bazı terapötik avantajlar sağlayacağı düşünülmüştür. Bununla birlikte, tedavide çok sayıda nükleobaz, nükleozit ve nükleotit analogu bulunmasına rağmen rezistans

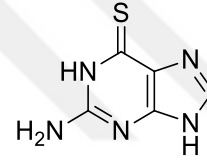
gelişimi, zayıf oral biyoyararlanım, uzun süreli kullanımda toksisite ve doz adaptasyonu gerektiren bireyler arası değişkenliğin üstesinden gelmek için daha üstün özelliklere sahip yeni bileşiklerin sentezlenmesi gerekmektedir (Jordheim ve ark., 2013).

Nükleobaz ve nükleozit analogları, kansere karşı ilk kullanılan kematerapötik ilaçlar arasında yer almaktadır. Antikanser aktiviteye sahip nükleobaz ve nükleozit türevleri, süstitüe pürin, pirimidin nükleobaz ve nükleozit analoglarını içermektedir.

6-merkaptopürin (Şekil 1.1) ve 6-tiyoguanin (Şekil 1.2) 1950 li yılların başında Gertrude Elion and George Hitchings tarafından sentezlenmiş, onlara Nobel ödülü kazandıran, hem antikanser hem de immun baskılayıcı bileşikler olarak klinikte kullanılan pürin analoglarıdır (Munshi ve ark., 2014).



Şekil 1.1. 6-Merkaptopürin

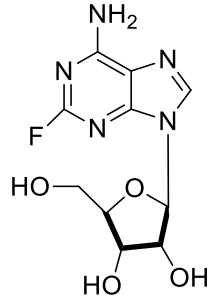


Şekil 1.2. 6-Tiyoguanin

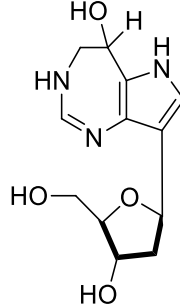
Pürin nükleozit analogları, hematolojik neoplazmların, özellikle lenfoid ve miyeloid lösemilerin tedavisinde önemli rol oynayan sitotoksik ilaçların bir sınıfını oluşturmaktadır. Pürin nükleozit analogları adenosin veya guanozine benzer kimyasal yapı ve aktivite gösterir. Bu bileşikler, DNA veya RNA sentezi sırasında doğal hücre enzimlerinin inhibitörleri olarak doğal nükleozitlerle yarışır, DNA sentezi ve DNA onarım inhibisyonuna neden olarak antimetabolit etki gösterir. Ayrıca pürin nükleozit analogları, işlevlerinin son noktasında olan apoptosis indüksiyonu gerçekleştirir (Robak, 2013).

Pürin nükleozit analoglarından fludarabin (Şekil 1.3) 1991 yılında alkilleyici ajanlara dirençli kronik lenfositik lösemilerin tedavisinde, pentostatin (Şekil 1.4) 1991 yılında interferon- α tedavisine dirençli tüylü hücreli lösemi, kladribin (Şekil 1.5)

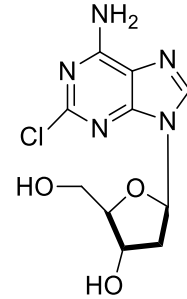
1993 yılında tüylü hücreli löseminin tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır (Kolesar ve ark., 1996).



Şekil 1.3. Fludarabin

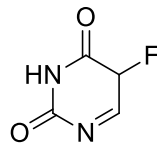


Şekil 1.4. Pentostatin



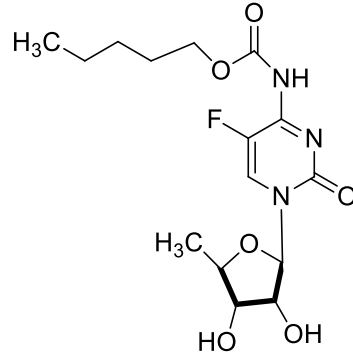
Şekil 1.5. Kladribin

1957 Yılında Charles Heidelberger ve arkadaşları tarafından hematolojik olmayan kanser türlerinin tedavisi için bir ilaç geliştirilmiştir. Sıçan karaciğer tümör metabolizmasının normal dokulara göre daha fazla urasil tuttuğuna ve kullandığına dair bir biyokimyasal özelliği olduğu belirtilmiştir. Bu bulgudan yola çıkarak Heidelberger, urasil bazının 5.konumundan Flor süstitüsüyonu ile bir pirimidin nükleobaz analogu olan 5-florourasil (5-FU) (Şekil 1.6) sentezlemiştir (Heidelberger ve ark., 1957). Bu bileşiğin, bir dizi katı tümöre karşı geniş spektrumlu bir aktiviteye sahip olduğu ve günümüzde de kolorektal kanser türlerinin tedavisinde temel ilaç olarak kullanıldığı görülmektedir (Galmarini ve ark., 2002).



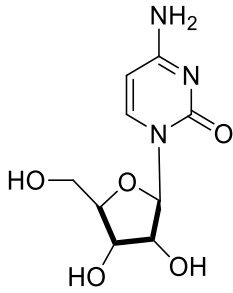
Şekil 1.6. 5-Florourasil

Kapesitabin (Şekil 1.7), oral olarak uygulanan 5-FU'in bir ön ilacıdır. % 100'e yakın oral biyoyararlanımı olan kapesitabinin intravenöz uygulanan 5-FU'e göre, uygulama kolaylığı ve potansiyel olarak artırılmış bir terapötik etki olmak üzere iki avantajı bulunmaktadır. Kapesitabin, evre III kolon kanseri ve metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Parker, 2009).

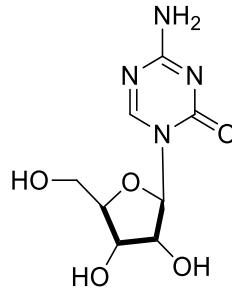


Şekil 1.7. Kapesitabin

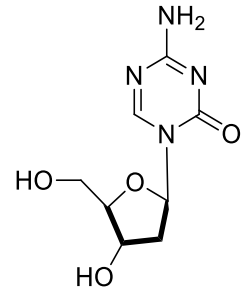
Pirimidin nükleozit analoglarından sitarabin'in (Şekil 1.8), 1969 yılında FDA tarafından akut miyeloid lösemi tedavisi için onaylanmasından sonra çok sayıda nükleozit analogu sentezlenmiş ve kanser tedavisinde kullanılmıştır. Son olarak tamamı deoksisitidin, deoksiadenozin veya deoksiguanozin türevi 6 adet sitotoksik nükleozit analogu FDA ve EMA'dan onay almıştır. 2004 Yılında 5-azasitidin (Şekil 1.9) ve 2006'da onay alan desitabin (Şekil 1.10) demetilasyon ajanı olmalarının yanısıra kanser hücrelerine karşı da antiproliferatif etki göstermektedir. Bir biflorpirimidin nükleozit türevi olan gemsitabin (Şekil 1.11), hematolojik malign tümörlerde ve bazı katı tümörlere karşı aktif bulunmuştur (Jordheim ve ark., 2013).



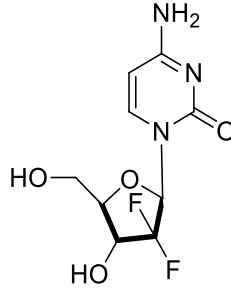
Şekil 1.8. Sitarabin



Şekil 1.9. 5-Azasitidin



Şekil 1.10. Desitabin

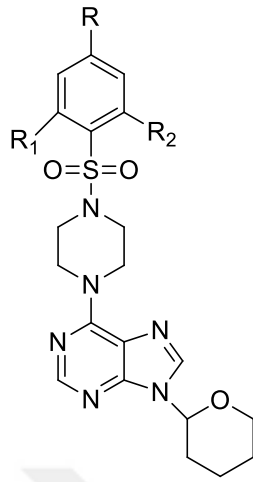


Şekil 1.11. Gempitabin

2000’li yılların başından beri tıbbın birçok alanında oldukça önemli çalışmalar yapılmış ve kanser tedavisi için de başarılı bir grafik çizilmiştir. Bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş, yüksek aktivite değerleri elde edilmiştir. Ancak, kanser tedavisi için hedeflenen ilaçların toksik etkilerinin fazla olması bu ilaçların kullanımını sınırlı hale getirmektedir. Kanser tedavisinde, selektif olarak tümör hücrelerini etkileyen ve genel toksisiteye sebep olmadan metaztazı engelleyen yeni ilaçların sentezlenmesi amaçlanmaktadır.

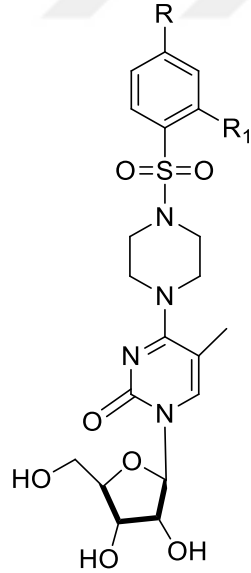
Nükleobaz ve nükleozit analogları, DNA ve RNA sentezine engel olarak sitotoksik aktivite göstermeleri sebebiyle gittikçe artan bir öneme sahiptir. Bu nedenle yeni nükleobaz ve nükleozit analoglarının sentezlenmesi, bu türevlerin etki mekanizmalarının anlaşılması ve daha aktif bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

Bu doktora tez çalışmasında pürin nükleobaz analogu olarak 6-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidro-2*H*-piran)-9*H*-pürin (Şekil 1.12) ve pirimidin nükleozit türevi olarak 5-Metil-4-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2-pirimidinon yapısındaki bileşiklerinin (Şekil 1.13) sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin öncelikle üçlü hücre hattında (Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme) *in vitro* olarak test edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca ilk taramada IC₅₀<10 μ M ve altında olan bileşiklerin daha ileri sitotoksik aktivite çalışmalarına alınması ve genişletilmiş karaciğer hücre hattı panelinde (Huh7, HEPG2, HEP3B, PLC, MV, FOCUS, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, SNU449, SNU475) aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır.



R	R ₁	R ₂
H	H	H
CH ₃	H	H
CH(CH ₃) ₂	H	H
C(CH ₃) ₃	H	H
CF ₃	H	H
OCH ₃	H	H
F	H	H
Cl	H	H
Br	H	H
OCF ₃	H	H
CN	H	H
Cl	Cl	H
OCH ₃	OCH ₃	H
CF ₃	Cl	H
F	F	H
Br	Cl	H
CN	Cl	H
Cl	F	H
CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

Şekil 1.12. Sentezlenen pürin türevleri



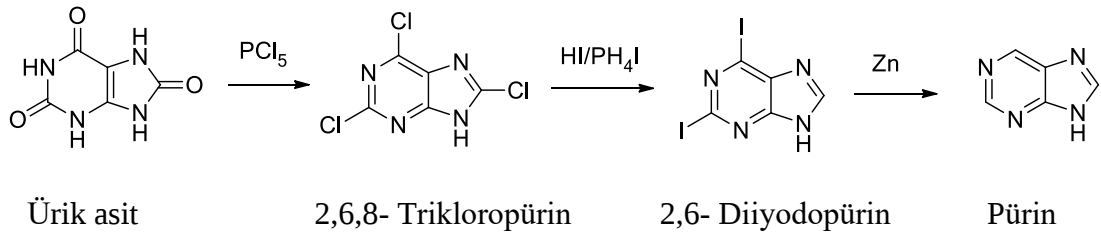
R	R ₁
H	H
CH ₃	H
CF ₃	H
OCH ₃	H
OCF ₃	H
F	H
Cl	H
Br	H
C(CH ₃) ₃	H
F	Cl
CN	Cl
Br	Cl

Şekil 1.13. Sentezlenen pirimidin nükleozit türevleri

1.1. Pürinlerin Tarihçesi

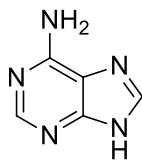
Pürin, pirimidin ve imidazol halkalarından oluşan heterosiklik yapıda bir bileşiktir. Pürin türevi olduğu bilinen ilk bileşik, 1776 yılında C. W. Scheele tarafından mesane taşlarından izolasyon ile elde edilen ürik asit'tir. Scheele ayrıca oksijen, molibden, tungsten, baryum, hidrojen ve kloru tanımlayan ve tartarik, oksalik, laktik ve sitrik asit gibi organik asitleri izole eden ilk kişidir. Ürik asit yapısı 1830'da Justus von Liebig ve Friedrich Wohler tarafından pürin türevi olarak gösterilmiştir. Ürik asit formülü ise 1875 yılında Würzburg Üniversitesi kimyager Ludwig Medicus tarafından önerilmiştir (Michael Fry, 2016).

1899 Yılında ürik asitten hareketle Alman kimyager Emil Fischer pürin halkasını sentezlemiştir (Şekil 1.14). Ürik asitin PCl_5 ile reaksiyona girmesiyle 2,6,8-trikloropürin; daha sonra HI ve PH_4I ile reaksiyona sokularak 2,6-diiodopürin sentezlenmiştir. Son olarak 2,6-diiodopürin'in çinko ile redüksiyonu sonucu pürin yapısı elde edilmiştir. Pürin yapısı, IUPAC'a göre imidazo[4,5-d] pirimidin olarak adlandırılmıştır (Rosemeyer, 2004).

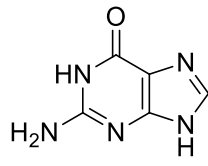


Şekil 1.14. Pürin sentezi

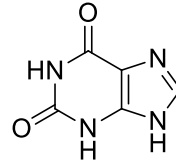
Fischer başta adenin, guanin, kafein, teofilin, ksantin, hipoksantin ve teobromin olmak üzere çok sayıda pürin türevi bileşik (Şekil 1.15) sentezlemiştir. Fischer karbonhidrat, enzim, tanen, şeker ve proteinler üzerine de çalışmalar yapmış; 1914 yılında glukoz türevlerini, daha sonra da nükleotit yapılarını sentezlemiştir. Emil Fischer karbonhidrat ve pürinler ile ilgili çalışmalarından dolayı 1902 yılında Nobel ödülünü kazanmıştır (Laylin, 1993).



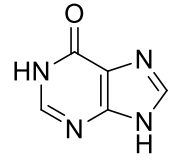
Adenin



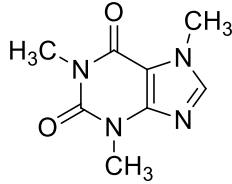
Guanin



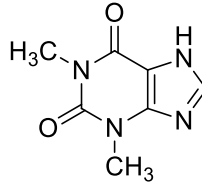
Ksantin



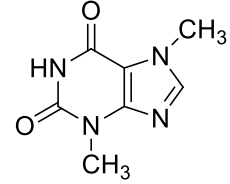
Hipoksantin



Kafein



Teofilin



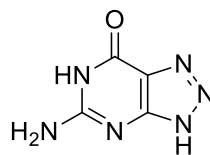
Teobromin

Şekil 1.15. Pürin halkası taşıyan yapılar

1.2. Pürin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

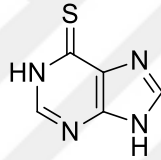
1.2.1. Antikanser Etkili Pürin Türevleri

1945 Yılında Roblin tarafından sentezlenen 8-azaguanin (Şekil 1.16), sıçanlarda yapılan çalışmalarda ilk antikanser aktivite gösteren pürin analogu olarak bulunmuştur. Pürin halkasının 8.konumunda karbon yerine bir azot atomu içeren bu baz analogunun, kanser tedavisinde yararlı olduğu kanıtlanamamıştır. İlacın oral yolla uygulandığında etkinliğinin önemli ölçüde azalması, çözünürlüğünün çok düşük olması; parenteral yolla verildiğinde ise enjeksiyonun son derece acı verici olması ve cilt döküntülerine yol açması sebepleriyle 8-azaguanin klinikte kullanılamamıştır (Parks ve Agarwal, 1975).

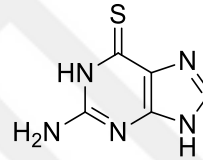


Şekil 1.16. 8-Azaguanin

6-Merkaptopürin (6-MP) (Şekil 1.17) hipoksantin'in, 6-tiyoguanin (6-TG) (Şekil 1.18) ise guanin yapısının 6. konumundaki oksijen atomunun kükürt atomu ile süstitüe edilerek Gertrude Elion ve George Hitchings tarafından 1950'li yılların başında sentezlenen ve onlara Nobel ödülü kazandıran, hem antikanser hem de immun baskılayıcı bileşikler olarak klinikte kullanılmaya başlanan pürin analoglarıdır. 6-MP çocukluk dönemi akut lenfoblastik lösemi tedavisinde 1953 yılında FDA tarafından onaylanmış ve günümüzde de halen kullanılmaktadır. Tüm tiyoguaninler ön ilaçlardır ve *in vivo* ortamda aktif metabolitlerine dönüşürler. 6-TG ve 6-MP enzimatik olarak hipoksantin-guanin fosforibosil transferaz (HGPRT) tarafından sitotoksik nükleotidlere dönüştürülür ve bunlar DNA'ya bağlanarak replikasyonun zarar görmesine, kromatit değişimine sebep olur (Munshi ve ark., 2014).



Şekil 1.17. 6-Merkaptopürin



Şekil 1.18. 6-Tiyoguanin

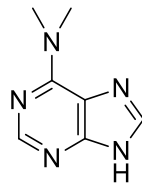
Karsinogenezisin temelinde hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü ve farklılaşma gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Hücrenin sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Sinyal iletim yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkogenik mutasyonlara sık olarak rastlanmakta olup onkogenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır (Doğan ve Güç, 2004).

Hücrede sinyal iletiminde protein kinazlar önemlidir. Protein kinazlar uygun sinyal aldığında diğer proteinlerdeki serin, treonin, tirozin ve histidin aminoasidine fosfat ekler. Hedef proteine fosfat eklenmesi (fosforilasyon) proteinin enzim aktivitesini, hücresel lokalizasyonunu veya diğer proteinler ile ilişkisini değiştirir.

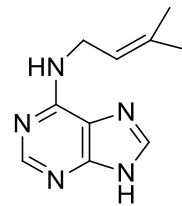
Kinazlar gereksinimi olan fosfatı genellikle ATP' den alır ve kendilerine bağlanan bir takım düzenleyici moleküller ile inhibe olur (Çoban ve Güran, 2013).

Serin/treonin kinaz ailesinin bir üyesi olan siklin bağımlı kinazlar (Cdk); hücre döngüsünü, transkripsiyonu, hücre farklılaşmasını ve apoptozisi düzenlemekle birlikte sinir sisteminde pek çok fonksiyonda görev almaktadır. Cdk inhibitörlerinin, hücre bölünmesini durdurarak hücre çoğalmasını engelledikleri, sitotoksik hücrelerin apoptozisini tetiklerken, normal hücrelerin apoptozisten korunmasını sağladıkları tespit edilmiştir. Bu durum Cdk inhibitörlerinin; tümör hücrelerini selektif olarak inhibe ettiğini, kanser tedavisinde hem etkili antitümör ilaç hem de kemoterapinin normal hücrelere vereceği hasarlara karşı koruyucu ilaç olarak da kullanılabileceğini düşündürmektedir (Knockaert ve ark., 2002).

Cdk inhibitörü olarak tasarlanmış pek çok bileşik, kinaz-ATP bağlanma bölgesine pürin yapısında olan ATP ile yarışıp, ATP'nin bağlanmasını engelleyerek etki göstermektedir. Bu nedenle pürin halkasından hareketle Cdk inhibitörü olabilecek bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. 6-Dimetilaminopürin (Şekil 1.19) (IC_{50} = 120 μ M) ve izopenteniladenin (Şekil 1.20) (IC_{50} = 55 μ M) sentezlenen ilk Cdk inhibitörleri olmuş; ancak, zayıf etkilerinden dolayı klinikte kullanım aşamasına geçilememiştir (Haesslein ve Jullian, 2002).



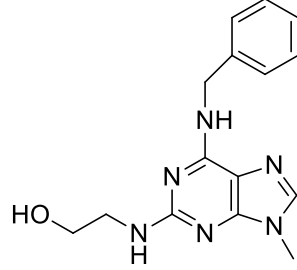
Şekil 1.19. 6-Dimetilaminopürin



Şekil 1.20. İzopenteniladenin

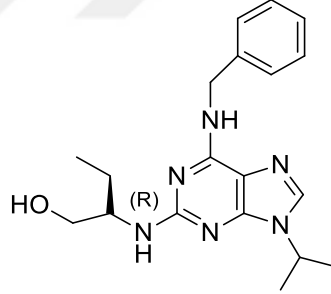
İzopentenil adenin analogları ve diğer süstitüe pürin türevlerinin CDK1/siklin B üzerindeki çalışmaları sonucu 2-hidroksietilamino-6-benzilamino-9-metilpürin bileşiği sentezlenmiş, bu bileşik Olomusin (Şekil 1.21) olarak isimlendirilmiştir. Olomusin'in CDK1/Siklin B'yi (IC_{50} = 7 μ M) inhibe ettiği tespit edilmiştir. Olomusin'den sonra CDK1/Siklin B'yi inhibe etme gücü (IC_{50} = 0,45 μ M) daha

fazla ve daha seçici olan Roskovitin (Şekil 1.22) bileşiği sentezlenmiş ve (R)-roskovitin'in (S)-roskovitin'den daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Meijer ve Raymond, 2003).



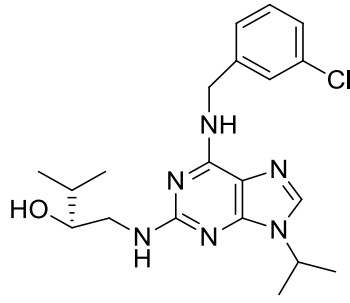
Şekil 1.21. Olomustin [2-(2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-metilpürin]

(R)-Roskovitin (CYC202 veya Seliciclib) faz 1 klinik aşamalarını geçmiş, akciğer ve B hücre hematolojik kanser faz-2 klinik testlerine tabi tutulmuştur (Raje ve ark., 2005). Bu faz II çalışmaları 2011 yılında sonlandırılmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



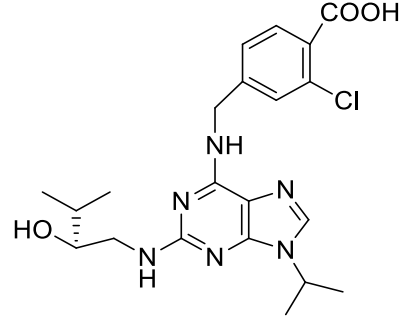
Şekil 1.22. Roskovitin [2-(R)-(1-etil-2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-izopropilpürin]

Schultz ve ark. tarafından 2,6,9-trisüstitüe pürin türevleri sentezlenmiş; özellikle purvalanol A (Şekil 1.23), purvalanol B (Şekil 1.24) ve aminopurvalanol (Şekil 1.25) bileşiklerinin güçlü Cdks inhibitörleri oldukları saptanmıştır (Chang ve ark., 1999).



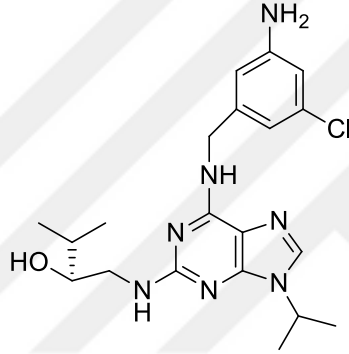
IC₅₀= 4 nM (CDK1/B)
IC₅₀= 35 nM (CDK2/E)

Şekil 1.23. Purvalanol A



IC₅₀= 6 nM (CDK1/B)
IC₅₀= 9 nM (CDK2/E)

Şekil 1.24. Purvalanol B

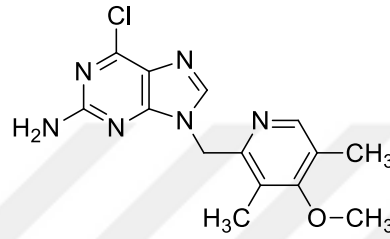


IC₅₀= 33 nM (CDK1/B)
IC₅₀= 28 nM (CDK2/E)

Şekil 1.25. Aminopurvalanol

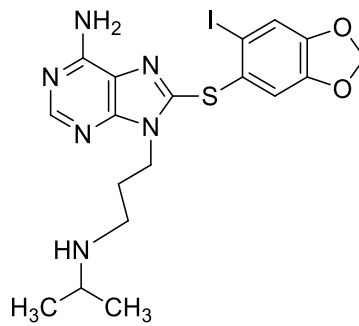
Hsp90 proteinleri (ısı şok protein 90); proteinlerin hedeflerine ulaşmadan katlanmasını engelleyen, hedefe ulaştığında ise katlanarak üç boyutlu şekle gelmesini sağlayan refakatçi proteinlerdir. Molekül ağırlıkları 90 kilodalton (kDa) olduğu için bu adı almışlardır. Hsp90 proteinlerinin, katladığı proteinlerin tümör oluşumunda görev aldığı ve tümör oluşturma sinyallerini hücreden hücreye yayan proteinler oldukları tespit edilmiştir. Hsp90'ın kanser hücrelerinde normal hücrelerden daha fazla sayıda bulunması, kanser oluşumunda ve hücre ölümünde önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Hsp90, ATP/ADP'ye bağlanan bir cep içermektedir. Bu cebin yapısal özelliklerinden hareket edilerek Hsp90 inhibitörü yeni ilaç molekülleri tasarlanmış ve yeni pürin analogları sentezlenmiştir (Chiosis ve ark., 2001; Fink, 1999).

CNF2024 (BIIB021) (Şekil 1.26), Hsp90 inhibitörü olarak klinik çalışmaya alınan ilk pürin analogu bileşiktir. Katı tümörler ve kronik lenfositik lösemiye karşı faz I ve faz II çalışmaları tamamlanmıştır (Jhaveri ve ark., 2012; Sidera ve Patsavoudi, 2014). Kronik lenfositik lösemiye karşı 2009 yılında faz I çalışmaları, ilerlemiş katı tümörlerde 2016 yılında faz I çalışmaları, gastrointestinal stromal tümörlere karşı 2015 yılında faz II çalışmaları tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



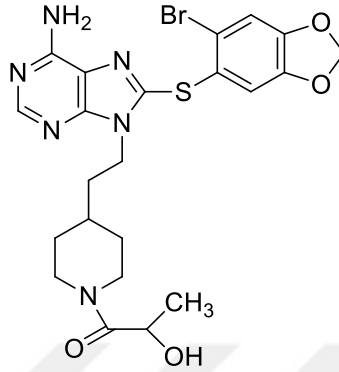
Şekil 1.26. CNF2024

PU-H71 (Şekil 1.27) bileşiğinin, ilerlemiş katı tümör ve lenfomaya karşı 2011 yılında faz I klinik çalışmaları başlamış (Jhaveri ve ark., 2012; Sidera ve Patsavoudi, 2014), bu çalışmalar 2017 yılında sonlandırılmıştır. İleri malignitelerin tedavisi için faz I çalışmaları devam etmektedir (clinicaltrials.gov., 2021).



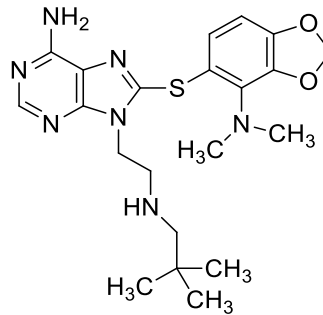
Şekil 1.27. PU-H71

Hsp90 inhibitörü olan MPC-3100 (Şekil 1.28) bileşiğinin, dirençli ve tekrarlayan kanser hastalarında faz I çalışmaları tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.28. MPC-3100

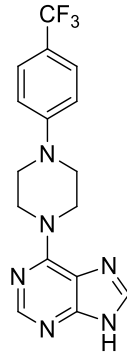
Debio 0932 (CUDC-305) (Şekil 1.29) bileşiğinin, 2010 yılında katı tümör ve lenfomaya karşı faz I çalışmaları başlamış, 2014 yılında tamamlanmıştır. 2012 yılında ise küçük hücreli dışı akciğer kanserine karşı faz I klinik çalışmaları başlamış, 2015 yılında ise sonlandırılmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.29. Debio 0932

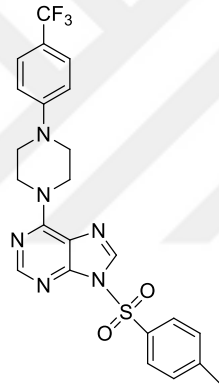
Demir ve ark. (2015) tarafından 9-(*p*-toluensülfonil/siklopentil)-6-(süstitüe piperazin) pürin türevleri ve 6-[4-(triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9*H*-pürin üzerinde çalışmalar yapılmış ve sentezlenen türevler arasında pürin halkasında N⁶-(4-triflorometilfenil) piperazin süstitüenti taşıyan bileşikler (Şekil 1.30, 1.31, 1.32) için

Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve T47D meme tümör hücre hatlarına karşı dikkat çeken sitotoksik aktivite sonuçlarına ulaşılmıştır.



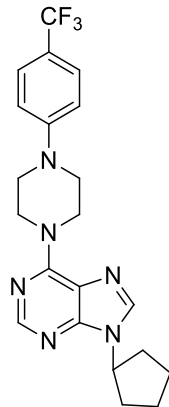
IC ₅₀ (μM)		
Huh7	HCT116	T47D
3,2	5,1	39,4

Şekil 1.30. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9H-pürin



IC ₅₀ (μM)		
Huh7	HCT116	T47D
1,4	4,5	42,7

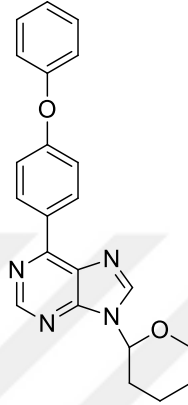
Şekil 1.31. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9-p-toluensülfonil-9H-pürin



IC ₅₀ (μM)		
Huh7	HCT116	T47D
0,2	<0,1	<0,1

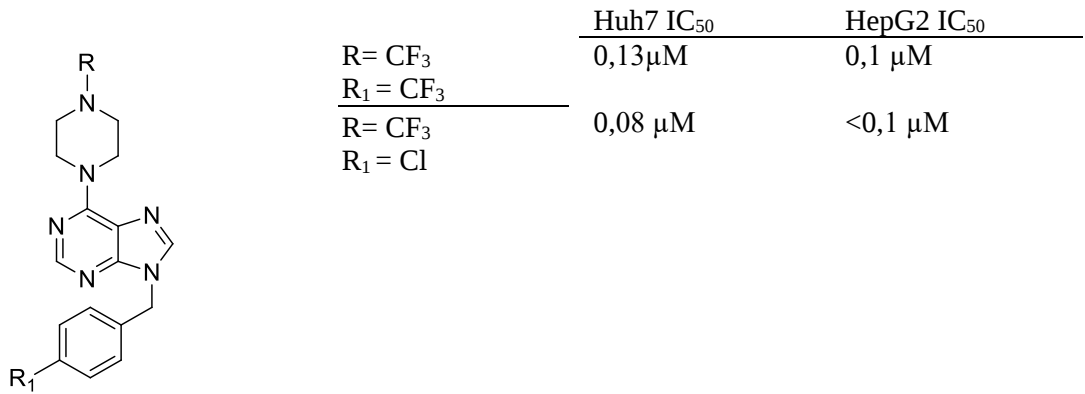
Şekil 1.32. 6-[4-(Triflorometilfenil) piperazin-1-il]-9-siklopentil-9H-pürin

Küçükdumlu ve ark. (2017), 6-(4-süstitüe fenil)-9-(tetrahidropiran-2-il) pürin türevlerinin sentezi üzerinde çalışmış ve fenil halkasının 4.konumunda fenoksifenil süstitüenti taşıyan bileşik (Şekil 1.33) için Huh7 karaciğer kanser hücre hattında 5-FU ve fludarabin'e kıyasla $IC_{50}=5,4 \mu M$ değeri ile daha yüksek sitotoksik aktivite elde edilmiştir.



Şekil 1.33. 6-(4-Fenoksifenil)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin

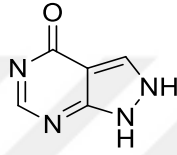
Küçükdumlu ve ark. (2020), pürin halkasının C-6 konumundan 4-süstitüe piperazin ve N-9 konumundan 4-süstitüe benzil grupları taşıyan 6,9-disüstitüe pürin analogları sentezlemiş ve 6-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9-(4-triflorometilbenzil)-9H-pürin, 6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9-(4-klorobenil)-9H-pürin bileşiklerinin (Şekil 1.34), karaciğer kanser hücre hatlarında dikkat çekici sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır.



Şekil 1.34. 6-(4-süstitüe-piperazin-1-il)-9-(4-süstitüebenzil)-9H-pürin

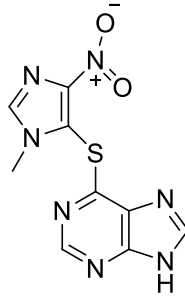
1.2.2. İlaç Olarak Onaylanmış Farklı Aktiviteye Sahip Pürin Nükleobaz Analogları

Allopurinol (Allopurinol®) (Şekil 1.35), kronik gutta kanda artmış seviyede bulunan ürik asit seviyesini azaltmak için kullanılan, hipoksantin yapısındaki izomer olan ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek pürin metabolitlerinin ürik asit son ürününe dönüşmesini engelleyen pürin analogu bir ilaçtır (Murrell ve Rapeport, 1986).



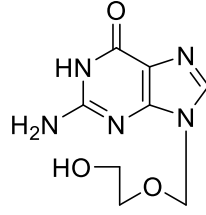
Şekil 1.35 .Allopurinol (1,5-Dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-on)

Azatiyopirin (Imuran®) (Şekil 1.36), immünosüpresif amaçla tedavide kullanılmaktadır. Aynı zamanda pürin analogu olan 6-merkaptopürin'in de ön ilacıdır. Sistemik lupus eritematozus, iltihaplı bağırsak hastalığı, multipl skleroz vs. otoimmün hastalıkların tedavisinde de tercih edilmektedir (Meyer ve Beissert, 2012).



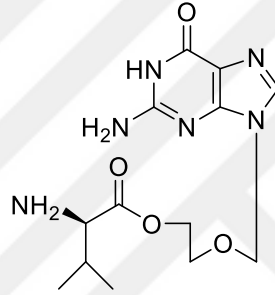
Şekil 1.36. Azatiyopirin (6-[(1-Metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il) tiyo] pürin)

Asiklovir (Zovirax®) (Şekil 1.37), Herpes simpleks virüslerine (HSV-1, HSV-2) ve varisellazoster (VZV) karşı kullanılmaktadır (Wutzler, 1997).



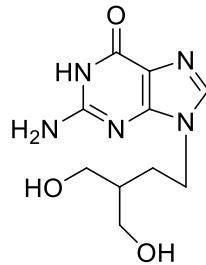
Şekil 1.37. Asiklovir (2-amino-9-(2-hidroksietoksimetil)-1*H*-pürin-6-on)

Valasiklovir (Valtrex[®], Zelitrex[®]) (Şekil 1.38), asiklovir'in L-valil ester türevidir. Asiklovir ile benzer etkileri olan oral olarak kullanılan bir ön ilaçtır (Wutzler, 1997).



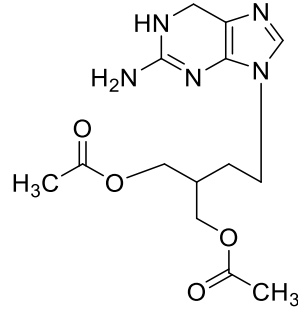
Şekil 1.38. Valasiklovir (2-[(2-amino-6-okso-1*H*-pürin-9-il) metoksi] etil-(2*S*)-2-amino-3-metilbütanoat)

Pensiklovir (Denavir[®], Vectavir[®]) (Şekil 1.39), HSV-1, HSV-2 ve VZV virüslerine karşı topikal olarak kullanılan bir ilaçtır (Wutzler, 1997).



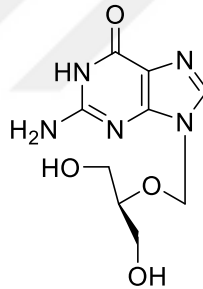
Şekil 1.39. Pensiklovir (2-amino-9-[4-hidroksi-3-(hidroksimetil) butil]-1*H*-pürin-6-on)

Famsiklovir (Famvir®) (Şekil 1.40), sentetik asiklik guanin türevidir. Aynı zamanda pensiklovir'in diasetil-6-deoksi analogu ve oral olarak etkili olan formudur. HSV-1, HSV-2 ve VZV virüslerine karşı kullanılmaktadır (Wutzler, 1997).



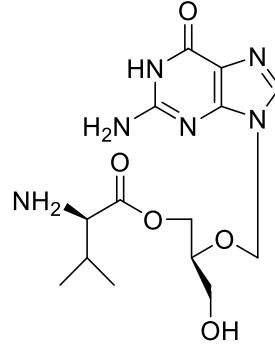
Şekil 1.40. Famsiklovir [2-(asetiloksimetil)-4-(2-aminopürin-9-il) butil] asetat

Gansiklovir (Cymevene®, Cytovene®) (Şekil 1.41), HSV-1, HSV-2, CMV (sitomegalovirüs) ve diğer herpes virüslerine karşı etkilidir (De Clercq, 2004).



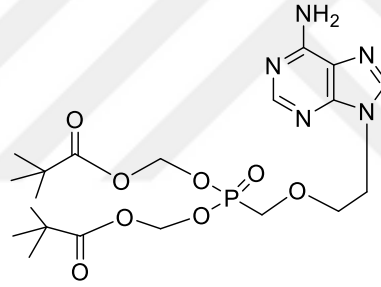
Şekil 1.41. Gansiklovir (2-amino-9-[[1,3-dihidroksiopropan-2-il)-oksi]metil}-1H-pürin-6-on)

Valgansiklovir (Valcyte®) (Şekil 1.42) gansiklovir'in, L-valin ester türevidir. CMV enfeksiyonlarına karşı tedavi ve koruma amaçlı oral olarak kullanılan bir ön ilaçtır (De Clercq, 2004).



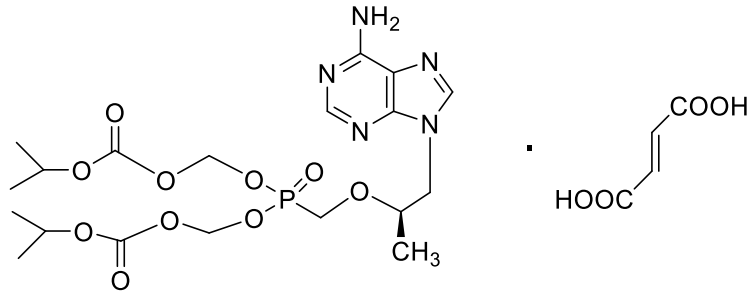
Şekil 1.42. Valgansiklovir [2-[(2-amino-6-okso-1*H*-pürin-9-il) metoksi]-3-hidroksipropil] (2*S*)-2-amino-3-metilbütanoat

Adefovir dipivoksil (Hepsera®) (Şekil 1.43), adefovir'in oral olarak kullanılan bir ön ilacıdır. Yetişkinlerde kronik hepatit B tedavisinde kullanılmaktadır (Dando ve Plosker, 2003).



Şekil 1.43. Adefovir dipivoksil ({[2-(6-Amino-9*H*-pürin-9-il)etoksi]metil} fosforil)bis(oksi- metilen)-bis(2,2-dimetilpropanoat)

Tenofovir disoproksil fumarat (Viread®) (Şekil 1.44), tenofovir'in oral olarak kullanılan bir ön ilacıdır. HIV (tip 1 ve tip 2), diğer retrovirüsler ve hepatit B virüsüne (HBV) karşı etkilidir (De Clercq, 2004).



Şekil 1.44. Tenofovir disoproksil fumarat (Bis{[izopropoksikarbonil]oksi}metil} ({[(2*R*)-1-(6-amino-9H-pürin-9-il)-2-propan-il]oksi}metil)fosfonat)

1.3. Pürinlerin Genel Sentez Yöntemleri

Pürin halkası şüphesiz tüm heterosiklik bileşikler arasında en yaygın olanıdır. Bu, sadece DNA ve RNA'da bulunan adenin ve guanin'in değil aynı zamanda pek çok enzimin ve kofaktörün pürin yapısında olmasından kaynaklanmaktadır. Son yıllarda pürin baz, nükleozit ve nükleotitleri kapsamlı araştırmalara konu olmuş ve bunların yapısal modifikasyonları, klinik olarak kullanılan birçok ilaç dâhil olmak üzere binlerce biyolojik olarak aktif bileşiğin keşfedilmesine yol açmıştır (Conejo-García ve ark., 2010).

Yapılan çalışmalarda sübstitute (mono-, di-, tri- veya tetra-)pürin türevlerinin oldukça etkili antikanser bileşik oldukları kanıtlanmıştır. Çok sayıda pürin türevi bileşik günümüzde ilaç olarak tedavide kullanılmaktadır (Legravend, 2008).

Pürin türevlerinin sentezi 3 temel yaklaşım ile yapılmaktadır (Conejo-García ve ark., 2010).

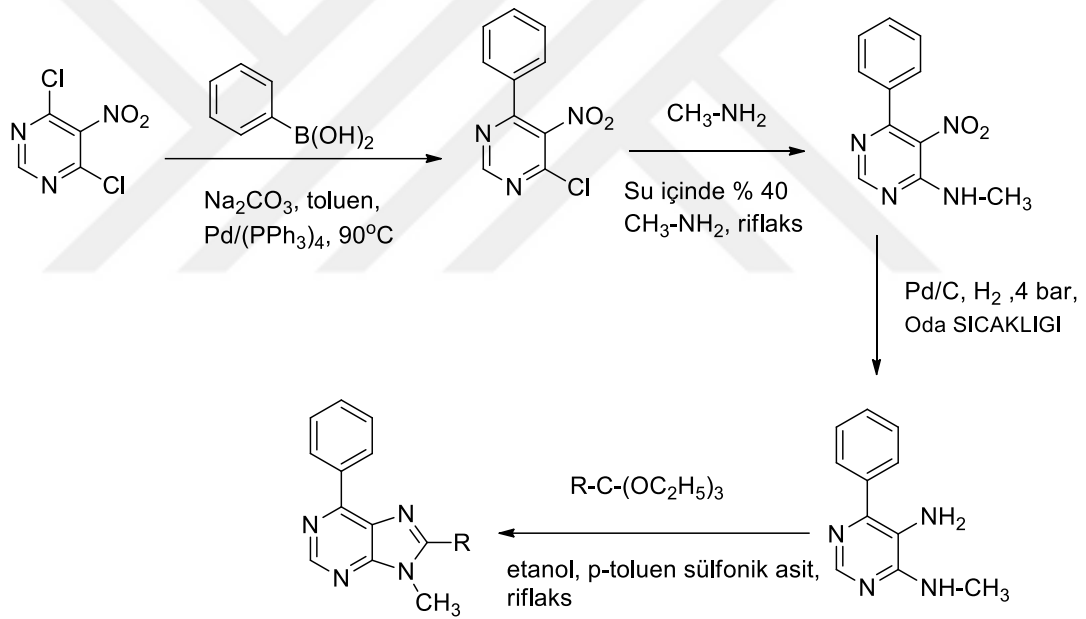
1) Sübstitüe pirimidin halkasından hareketle imidazol halkasının siklizasyonunu ile yapılan sentezler.

2) İmidazol halkasından hareketle pirimidin çekirdeğinin siklizasyonu ile yapılan sentezler.

3) Önceden sentezlenmiş pürin halkasının süstitüsü ile yapılan sentezler.

1.3.1. Süstitüe Pirimidin Halkasından Hareketle İmidazol Halkasının Siklizasyonunu ile Yapılan Sentezler

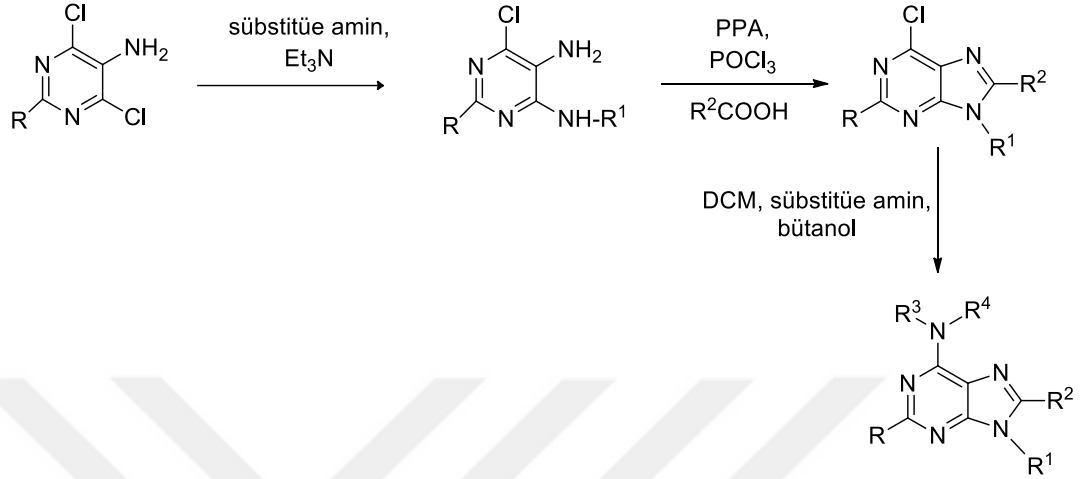
Benzenboronik asid'in 4,6-dikloro-5-nitropirimidin ile Suzuki Coupling reaksiyonu sonucu fenilpirimidin bileşigi, daha sonra metilamin ile 4-metilamino-5-nitro bileşigi sentezlenmiştir. 5-Nitro grubunun katalitik hidrojenasyonu ve uygun orto esterlerle asit katalizli halka siklizasyonu ile pürin halkası (Şekil 1.45) sentezlenmiştir (Laufer ve ark., 2005).



Şekil 1.45. Suzuki Coupling reaksiyonu ile pürin sentezi

5-Amino-2-süstitüe-4,6-dikloropirimidin başlangıç maddesinin nükleofilik süstitüsü ile oluşan 6-kloro-2-süstitüe- N^4 -pirimidin-il-4,5-diamin bileşiginin uygun asit veya türevleri ile polifosforik asit ve fosforil klorür varlığında siklizasyonu sonucu 2,8,9-trisüstitüe-6-kloropürin bileşigi elde edilmektedir. 6-

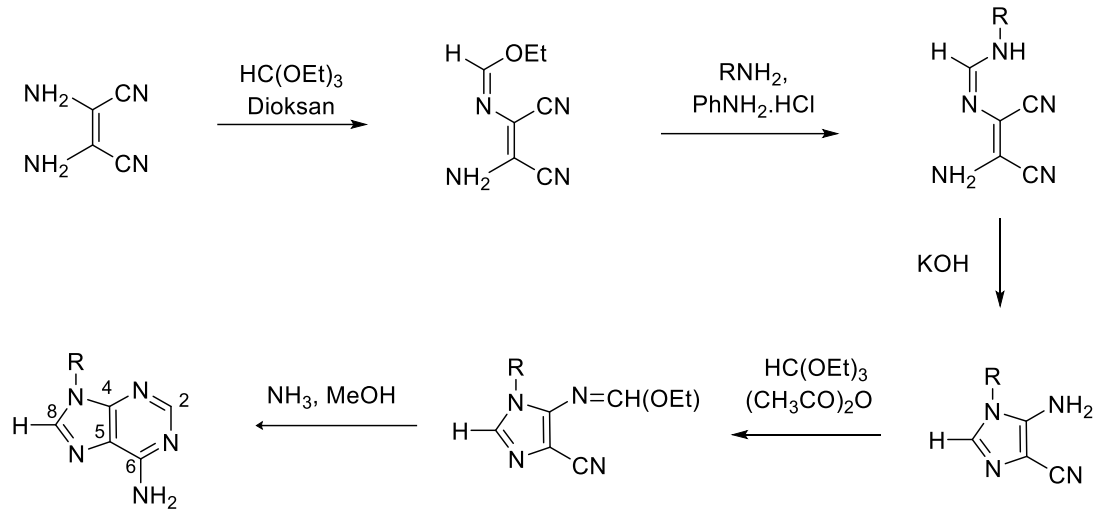
Kloropürin yapısının amin grubu ile süstitüsüyonu ile 2,6,8,9-tetrasüstitüe pürin türevleri (Şekil 1.46) sentezlenmektedir (Yang ve ark., 2005).



Şekil 1.46. 2,6,8,9-Tetrasüstitüe pürin sentezi

1.3.2. İmidazol Halkasından Hareketle Pirimidin Çekirdeğinin Siklizasyonu ile Yapılan Sentezler

5-Amino-4-siyanoimidazol, pürin sentezi için kullanılan ara maddelerden biridir. 2,3-Diaminobutendinitril bileşiğinin dioksan içinde trietilortoformat ile reaksiyonu sonucu elde edilen etil (Z)-N-(2-amino-1,2-disiyanovinil)formimidat'ın, katalitik miktarda anilin hidroklorür varlığında 1:1 oranında etanol içinde fenilamin ile reaksiyonu sonucu formamidin oluşmaktadır. Formamidin'in kuvvetli baz KOH ile sulu çözeltisi varlığında siklizasyonu ile elde edilen 5-amino-1-fenil-1-imidazol-4-karbonitril bileşiğinin trietilortoformat, asetik anhidrit ve ardından amonyak ile muamelesi sonucu 6-Amino-9-süstitüe pürin (Şekil 1.47) sentezlenmektedir (Yahyazadeh ve ark., 2007).

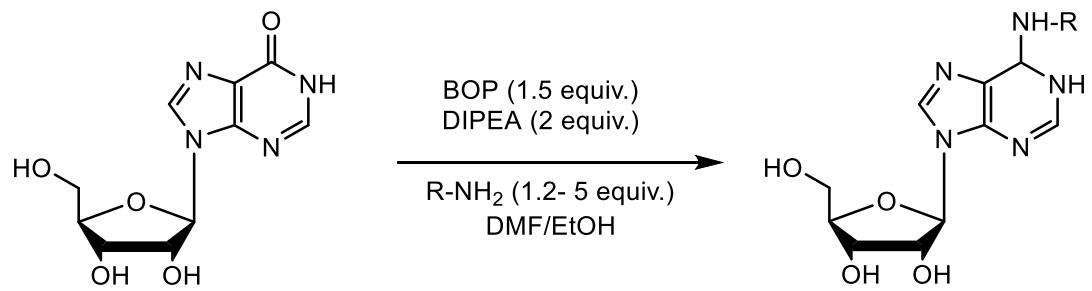


Şekil 1.47.6-Amino-9-süstitüe pürin sentezi

1.3.3. Önceden Sentezlenmiş Pürin Halkasının Süstitüsü ile Yapılan Sentezler

1.3.3.1. Pürin Halkasının 6. Konumundan Süstitüsü ile Yapılan Sentezler

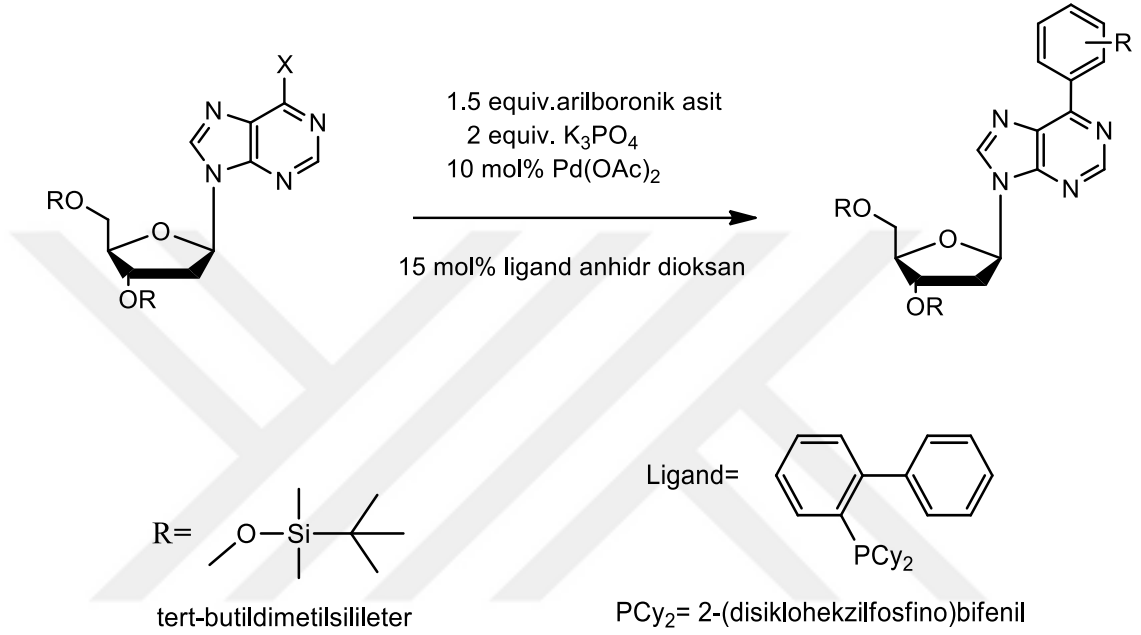
İnosin'den hareketle tek basamakta % 98 verim ile 6-aminopürin türevleri (Şekil 1.48) sentezlenmiştir (Wan ve ark., 2005).



BOP: Benzotriazol-1-il-oksi-tri-(dimetilamino)-fosforyum-hekzafluorofosfat
DIPEA: N,N-diizopropiletilamin

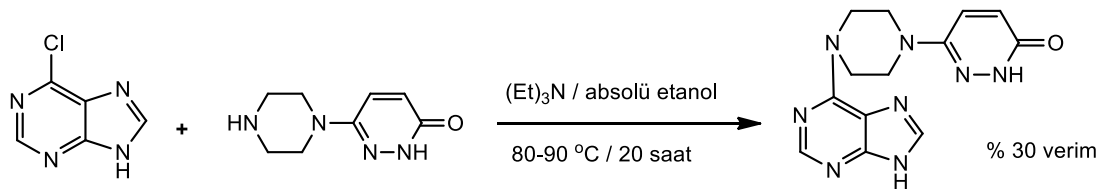
Şekil 1.48. 6-Aminopürin sentezi

C-6 Halonükleozit ve aril boronik asitlerden hareketle Suzuki-Miyaura Cross-Coupling reaksiyonu ile palladyum katalizörlüğünde C-6-arilpürin-2'-deoksiriboz türevleri (Şekil 1.49) sentezlenmiştir. C-6 konumunda halojen olarak Cl, arilboronik asit olarak da fenilboronik asit kullanıldığında daha yüksek verim elde edildiği görülmüştür (Legraverend, 2008).

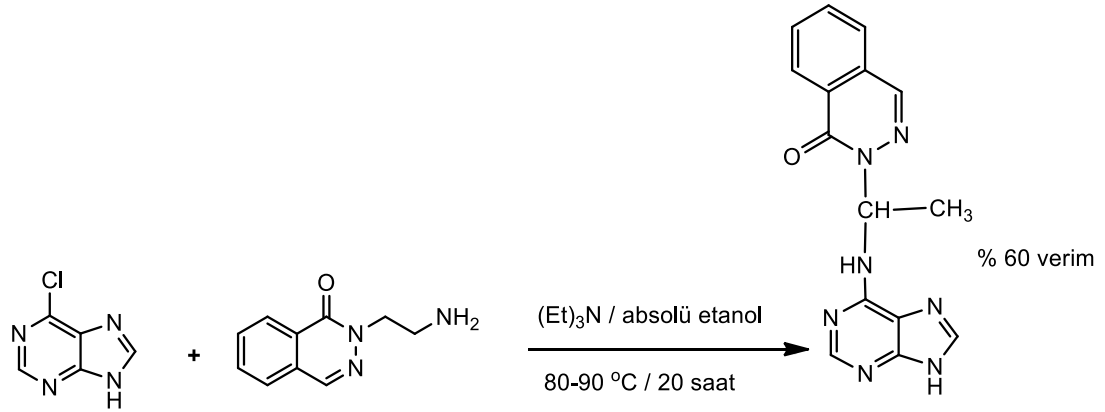


Şekil 1.49. C-6 Arilpürin-2'-deoksiriboz türevlerinin sentezi

Başlangıç maddesi olarak 6-kloropürin'den hareketle 6-(4-süstitüe piperazin) pürin türevleri (Şekil 1.50, 1.51) sentezlenmiştir (Strappaghetti ve ark., 1998).

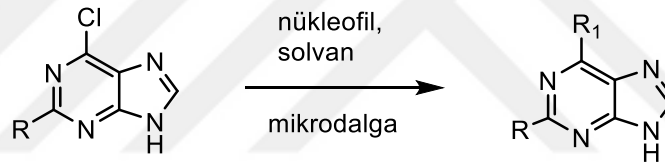


Şekil 1.50. 6-[4-(Piridazin-3(2H)-on-6-il)pipezin-1-il]-9H-pürin sentezi



Şekil 1.51. 6-[2-(Ftalazin-1(2H)-on-2-il)-aminoetil]-9H-pürin sentezi

6-Kloropürin ve 2-amino-6-kloropürin yapılarından hareketle çeşitli nükleofiller kullanılarak mikrodalga ışını altında nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile 2,9-disübstitüe pürin türevleri (Şekil 1.52) elde edilmiştir (Huang ve ark., 2007).



R= H veya NH₂

Nükleofil= PhNH₂, MeONa, EtONa, piperidin, MeSNa, PhSNa, Morfolin

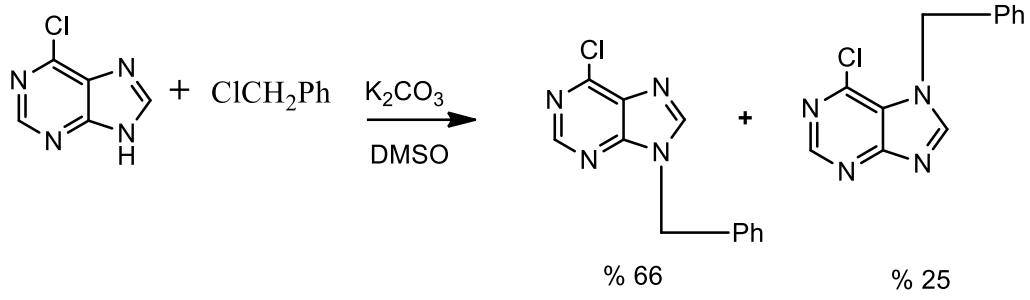
R₁= NHPh, OMe, OEt, N-piperidin-il, SMe, SPh, N-morfolin-il

Solvan= DMSO, DMF veya NMP

Şekil 1.52. 6-Kloropürin/2-amino-6-kloro pürin'in nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu

1.3.3.2. Pürin Halkasının N-7 ve N-9 Konumundan Sübstitüsyonu ile Yapılan Sentezler

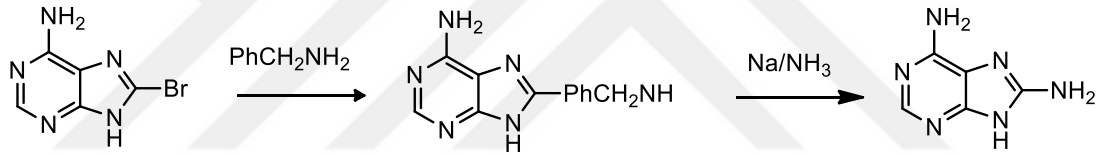
6-Kloropürinden hareketle sentezi istenen 9-sübstitüe pürin türevleri ile birlikte izomeri olan 7-sübstitüe pürin türevleri (Şekil 1.53) de elde edilmiştir. Bu izomer bileşikler flash kromatografi yöntemi ile birbirlerinden ayrılmıştır (Gundersen ve ark., 1994).



Şekil 1.53. N-9 ve N-7-süstitüe-6-kloropürin sentezi

1.3.3.3. Pürin Halkasının C-8 Konumundan Süstitüsü ile Yapılan Sentezler

8-Bromoadenin ve benzil aminden hareketle 6,8-diaminopürin bileşiği (Şekil 1.54) sentezlenmiştir (Young ve ark., 1990).



Şekil 1.54. 6,8-Diaminopürin sentezi

1.4. Nükleozitlerin Tarihçesi

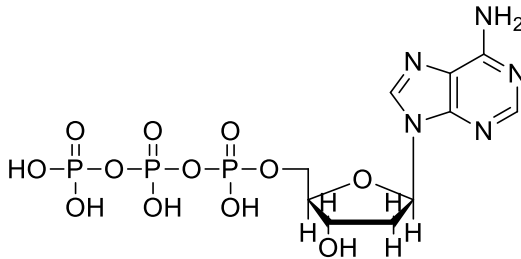
1869 yılında ilk olarak akyuvarda daha sonra ise balık spermi ve yumurtalarının çekirdeğinde nükleik asitlerin varlığını farketmiştir. Çekirdek içerisinde asit özelliği gösteren bu moleküllere nüklein adını vermiştir (Dahm, 2005).

Alman patolog Richard Altmann, 1889 yılında maya ve hayvansal dokulardan izole ettikleri maddeye nükleik asit ismini vermiştir (Simons, 2000).

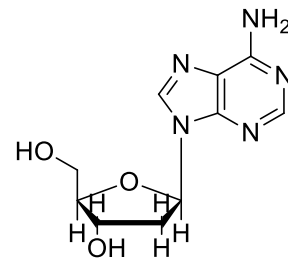
Alman biyokimyager Albrecht Kossel, 1885-1901 yılları arasında nükleobazlardan adenin, guanin, sitozin ve timini izole etmiş ve tanımlamıştır. Kossel, hücrelerin genetik materyali olan nükleik asitlerin kimyasal bileşiminin belirlenmesi için yaptığı çalışmalarla 1910 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür. 5.Nükleobaz olan urasil ise Kossel'in öğrencisi Alberto Ascoli tarafından keşfedilmiştir (Jones, 1953).

Levene, 1909 yılında RNA'nın yapısında şeker olarak yer alan ribozu, 1929 yılında da DNA'nın yapısındaki şeker olan deoksiribozu keşfeden bilim adamı olmuştur. Levene 1919 yılında RNA'yı hidrolize ederek ilk olarak RNA'nın sonrasında da DNA'nın baz + şeker + fosfattan oluşan yapısını belirlemiş ve bunu nükleotit olarak tanımlamıştır (Fry, 2016).

20. Yüzyılının ikinci yarısında adenin nükleotitlerinin, fizyolojik etkilere sahip olduğu, adenosin trifosfatın (ATP) (Şekil 1.55) hücre enerji metabolizmasında önemli rol oynadığı, ATP'nin yıkımıyla oluşan adenosin'in (Şekil 1.56) ise hipoksi koroner vazodilatasyonuna sahip olduğu ve doku korunmasında güçlü bir rol oynadığı keşfedilmiştir (Olsson, 2003).



Şekil 1.55. Adenosin trifosfat (ATP)



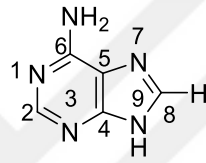
Şekil 1.56. Adenosin

Yine 1950 ve 1960'larda nükleozit yapısını esas alan bileşikler sentezlenmeye devam edilmiş, bu gelişmeler antikanser ve antiviral etkili bileşiklerin keşfedilmesine yol açmıştır. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)'nün ortaya çıkmasıyla birlikte nükleozit analogu bileşiklerin tedavideki önemi artmıştır. (Simons, 2000).

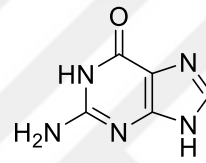
Günümüzde nükleozit yapısında çok sayıda bileşik antikanser, antiviral ve kardiyovasküler ilaç olarak tedavide yer almaktadır.

1.5. Nükleozitlerin Yapısı

Nükleozit yapısı, pürin bazının (Şekil 1.57) *N*-9 konumuna, pirimidin bazının (Şekil 1.58) *N*-1 konumuna bir pentoz şeker grubunun (riboz veya deoksiriboz) β -glikozidik bağ ile bağlanmasıyla oluşmaktadır (Simons, 2000).

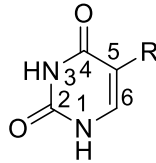


Adenin (6-aminopürin)



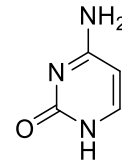
Guanin (2-amino-6-oksopürin)

Şekil 1.57. Pürin bazları



R=H=Urasil (2,4-dioksopirimidin)

R=CH₃=Timin (2,4-diokso-5-metil-pirimidin)

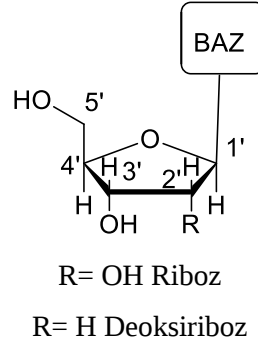


Sitozin (2-okso-4-amino-pirimidin)

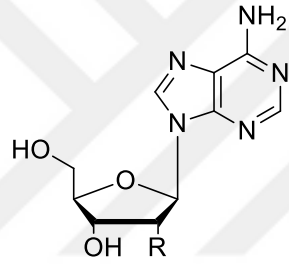
Şekil 1.58. Pirimidin bazları

Şeker grubu (Şekil 1.59) ribonükleozitlerde D-riboz; deoksiribonükleozitlerde ise 2'-deoksi-D-riboz olarak yer almaktadır. Amino ve hidroksil grupları ile süstitüe pürin ve pirimidin nükleobazları; adenin, guanin, sitozin, timin ve urasil'dir. Buna karşılık gelen riboz şekerinin yer aldığı ribonükleozitler adenozin, guanozin, sitidin, timidin ve üridin; deoksiriboz şekerinin bağlandığı deoksiribonükleozitler ise deoksiadenozin, deoksiguanozin, deoksisitidin, timidin ve üridindir (Şekil 1.60).

Deoksiribonükleozitler DNA'nın, ribonükleozitler ise RNA'nın yapısında yer almaktadır (Saenger, 1973).

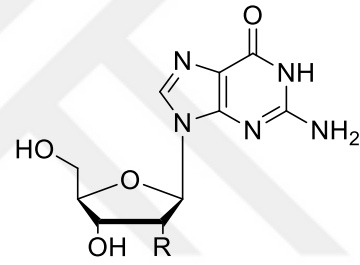


Şekil 1.59. Şeker yapısı



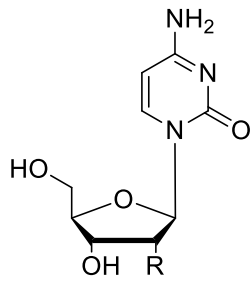
R=OH=Adenozin

R=H= Deoksiadenozin



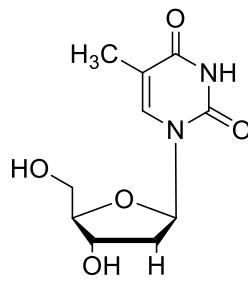
R=OH=Guanozin

R=H= Deoksiguanozin

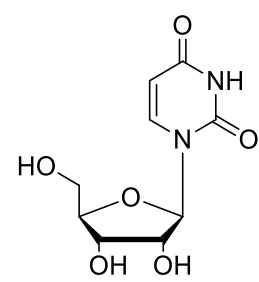


R=OH=Sitidin

R=H= Deoksisitidin



Timidin

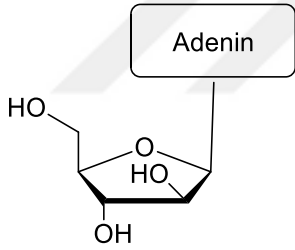


Üridin

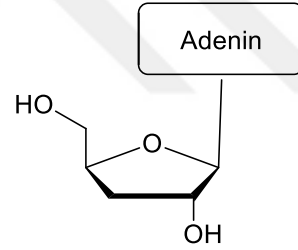
Şekil 1.60. Nükleozit yapıları

Pürin bazlarından adenin ve guanin, pirimidin bazlarından sitozin hem DNA hem RNA'nın yapısında bulunur. Pirimidin bazı timin sadece DNA'nın yapısında urasil ise RNA'da yer almaktadır (Saenger, 1973).

Nükleozit yapısındaki riboz halkasının numaralandırılması karbonhidratların numaralandırılmasını takip etmekle birlikte tek fark numaraların "üssü" olarak belirtilmesidir. Şeker halkasının C-1' konumu anomerik merkez olup şekerin heterosiklik baza bağlandığı konumdur. Doğal olarak bulunan nükleik asitlerde bulunan D-riboz ve 2'deoksi-D-riboz'un dışında yine onlar gibi furanoz formunda ve β konfigürasyonunda β -D-arabinofuranoz ve 3-deoksi- β -D-ribofuranoz şeker formları bulunmaktadır. Adenin bazında şeker formu olarak β -D-arabinofuranoz halkasının süstitüsüyonu ile herpes virüsüne karşı kullanılan vidarabin (Şekil 1.61), 3-deoksi- β -D-ribofuranoz halkasının yer alması ile ise antibiyotik kordisepin (Şekil 1.62) elde edilmiştir (Simons, 2000).

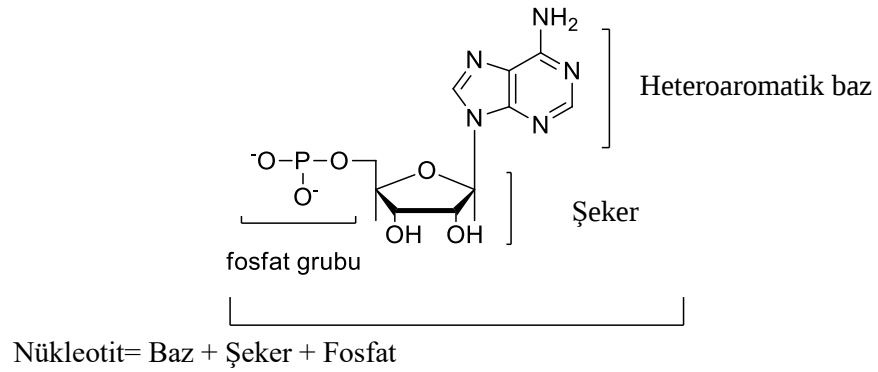


Şekil 1.61. Vidarabin



Şekil 1.62. Kordisepin

Nükleozit yapısındaki riboz halkasının 5'-karbonundan bilinen şeker-fosfat bağı ile fosforik asit ester yaparak nükleotit yapısı (Şekil 1.63) oluşur. Nükleotitler ribozların 3' ve 5' konumlarından fosfodiester yapısı ile birbirlerine bağlanarak polinükleotit zincirleri meydana getirir. DNA yapısı, birden fazla polinükleotit zincirinin birbiri etrafında dönerek oluşturduğu sarmal yapı gösterir (Tarköy ve ark., 1993).



Şekil 1.63. Nükleotit yapısı

1.6. Nükleozit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Nükleozitler DNA-RNA sentezi, hücresel iletişim, metabolizma gibi hücresel süreçlerde yer alan endojen bileşiklerdir. Hücresel metabolizmada, DNA ve RNA'ya bağlanarak viral replikasyon ve hücre bölünmesini engelleyen, yapısal benzerlerini taklit amaçlı geliştirilmiş olan nükleozit analogları, kimyasal olarak modifiye edilmiş sentetik bileşiklerdir. Bu şekilde sentezlenmiş bileşikler kanser hücresinin büyümesini ve viral replikasyonun inhibe edilmesini sağlar. Nükleozit analogları, nükleik asitlerle birleşmelerine ek olarak insan ve virus polimerazları gibi esansiyel enzimleri de inhibe eder (Jordheim ve ark., 2013).

Nükleozit analogları; sitotoksik, antiviral, kardiyovasküler, antibakteriyel ve bağışıklık sistemini baskılayıcı bileşikler olmak üzere oldukça farklı farmakolojik aktiviteye sahiptir.

1.6.1. Antikanser Etkili Nükleozit Analogları

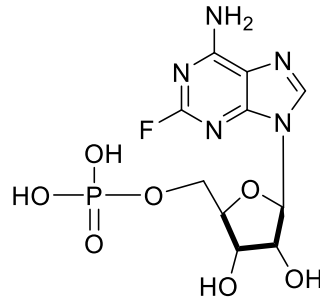
Sitotoksik nükleozit analogları, kanser tedavisinde kullanılan ilk kemoterapötik ilaç etken maddeleridir. Bu bileşik grubu, hem katı tümörlerde hem de lösemi'de

gösterdikleri aktiviteyle de bilinen pürin ve pirimidin türevlerini içeren büyük bir ilaç sınıfı olarak görülmektedir (Galmarini ve ark., 2002).

1.6.1.1. Antikanser Etkili Pürin Nükleozit Analogları

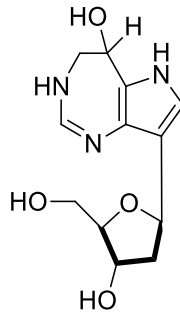
Pürin nükleozit analogları (PNA'lar), hematolojik neoplazmların, özellikle lenfoid ve myeloid malignite tedavisinde önemli rol oynayan sitotoksik ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Tüm PNA ilaçları, adenozin veya guanozin'e benzer bir kimyasal yapıya ve benzer etki mekanizmasına sahiptir. Birçok hücre içi hedefi vardır. DNA veya RNA sentezi sırasında doğal nükleozitlerle yarışarak antimetabolit ve anahtar hücre enzimlerinin inhibitörleri olarak işlev görür. DNA sentezinin inhibisyonu, DNA onarımının inhibisyonu ve DNA iplik kopması birikimi gibi benzer etki mekanizmasına sahiptir. Apoptozis indüksiyonunda rol oynar (Robak ve Robak, 2013).

Fludarabin monofosfat (2-floro-9- β -D-arabinofuranoziladenin monofostat) (Şekil 1.64), FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından hematolojik malignitelerin, kronik lenfositik lösemi (CLL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) tedavisi için 1991 yılında onaylanan ilk sitotoksik pürin nükleozit analogudur (Fludara®). Pürin halkasının 2. konumundaki flor atomu, bileşiği deaminasyona karşı daha az duyarlı hale getirir ve C-5' konumundaki fosfat fludarabinin sudaki çözünürlüğünü arttırmaktadır. Hücreye girdikten sonra fludarabin monofosfat, deoksisitidin kinaz (dCK) tarafından aktif formu olan trifosfat yapısına F-ara-ATP'ye fosforile edilir. F-ara-ATP, DNA replikasyonu için DNA polimeraz, ribonükleotid redüktaz, DNA primaz ve DNA ligaz I enzimlerini inhibe eder ve son olarak apoptozise yol açarak antikanser etki gösterir (Kolesar ve ark., 1996).



Şekil 1.64. Fludarabin monofosfat

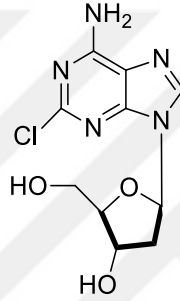
Pentostatin diğer adıyla 2'-deoksikoformisin (2'-DCF; Nipent®) (Şekil 1.65), FDA tarafından interferon- α tedavisine dirençli tüylü hücreli lösemi (HCL) hastalığına karşı 1991 yılında onaylanmış pürin nükleozit analogudur. Pentostatin, adenosin deaminaz (ADA) enzimini inhibe ederek adenosin'in inozine dönüşmesini engellemektedir. Yedi üyeli halka sistemi ile altı üyeli pürin halka sisteminden farklıdır. Yapı-aktivite analizi, halkada 8. konumdaki R konfigürasyondaki asimetric karbonun, ADA enziminin geri dönüşümsüz inhibisyonu için gerekli olduğunu göstermiştir. ADA enziminin inhibisyonu, deoksiadenozin ve deoksiadenozin-5'-trifosfatın hücrelerde birikmesine neden olarak pürin metabolizmasında azalmaya, DNA sentezinin inhibisyonuna neden olmaktadır (Kolesar ve ark., 1996).



Şekil 1.65. Pentostatin

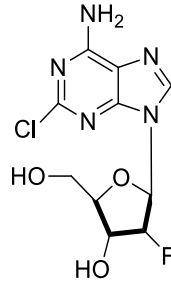
Kladribin (2-CdA; 2-kloro-2'-deoksiadenozin; Leustatin®) (Şekil 1.66), FDA tarafından tüylü hücreli lösemi (HCL) tedavisi için 1991 yılında onaylanmış pürin nükleozit analogudur (Kolesar ve ark., 1996). Deoksiadenozin'in pürin halkasının 2. konumundaki -H atomunun -Cl atomu ile süstitüsüyonu sonucu kladribin bileşiği elde edilmiş ve bu yapı ADA enzimi tarafından deaminasyona uğramaya dirençli

hale gelmiştir. Sitostatik etkinin meydana gelmesi için kladribin'in hücre içi fosforilasyonu gereklidir. Fludarabin gibi kladribin de dCK tarafından fosforile edilir ve 2-klorodeoksiadenosin trifosfata (2-CdA-TP) dönüşür. Oluşan nükleotit, hücrelerden, hücre zarından kolayca çıkamaz ve bu nedenle hücre içinde birikir. Bu metabolit, DNA'ya aktif olarak bölünen hücreleri dâhil ederek hücre metabolizmasını bozar ve S fazında hücre döngüsünü dondurur. Kladribin'in sitotoksik aktivitesi esas olarak DNA'ya bağlanıp DNA polimerazlarını, DNA sentezini, DNA onarımını ve ribonükleotid redüktaz (RR) aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır (Robak ve Robak, 2012).



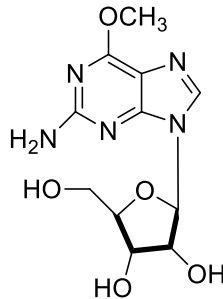
Şekil 1.66. Kladribin

Klofarabin 2-kloro-9-(2'-deoksi-2'-floro-β-D-arabinofuranozil) adenin; Clolar®) (Şekil 1.67), FDA tarafından çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi tedavisi için 2004 yılında onaylanmış pürin nükleozit analogu bir bileşiktir. Klofarabin, hücreye alındıktan sonra, dCK tarafından 5'-monofosfat metabolitine ve daha sonra mono- ve di-fosfokinazlar ile aktif 5'-trifosfat formuna dönüştürülür. Klofarabin'in pürin halkasındaki -H atomunun -Cl atomu ile süstitüsüyonu ADA enzimi tarafından deaminasyona uğramaya dirençli hale gelmesine ve şeker halkasının 2'-konumunda -F atomunun olması pürin nükleozit fosforilaz (PNP) ile fosforolitik bölünmeye yatkınlığının azaltmasına yol açmaktadır (Sergeeva ve ark., 2019). Klofarabin, ikinci kuşak pürin nükleozit analogudur. DNA'ya bağlanıp ribonükleotid redüktaz enzimini inhibe eder ve apoptozisi indükler (Robak ve Robak, 2013).



Şekil 1.67. Klofarabin

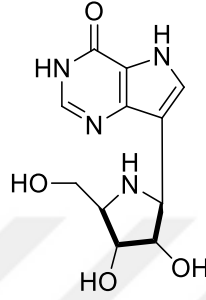
Nelarabin, (6-metoksi-9-β-D-arabinofuranozil-guanin) (Arranon®) (Şekil 1.68), T-hücreli lenfoblastik lenfoma (T-LBL) ve T-hücreli akut lenfoblastik lösemi tedavisi için 2005 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Nelarabin, guanin halkasının 6. konumunda bulunan hidroksil grubunun metoksi grubu ile süstitüsüyonu sonucu elde edilen, 9-β-D-arabinofuranozil-guanin'in (Ara-G) suda çözünür ön ilacıdır. Nelarabin, diğer pürin nükleozit analoglarının aksine vücuda alındığında trifosfat formuna dönüşmez. Kanda hızla ADA tarafından demetoksilasyona uğrayarak Ara-G'ye dönüştürülür. Bunun yerine Ara-G, dCK veya dGK (deoksiguanin kinaz) tarafından fosforile edilir. Ara-G, endojen deoksinükleozitlerle DNA'ya tutunmak için yarışır ve bu durum DNA sentezinin inhibisyonuna ve apoptozise sebep olur (Robak ve Robak, 2012).



Şekil 1.68. Nelarabin

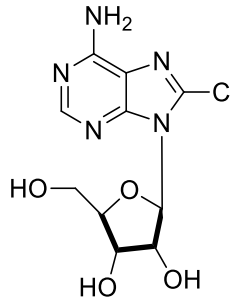
Forodesin (Immucilin H; 7-(3,4-dihidroksi-5-hidroksimetilpirolidin-2-il)-3,5-dihidropirrol-3,2-d] pirimidin-4-on) (Mundesine®) (Şekil 1.69), güçlü bir pürin nükleozit fosforilaz inhibitörüdür (IC₅₀= 0,48–1,57 nM). Pürin nükleozit analoglarından olmasına rağmen forodesin, C-glikozidik bağ ve D-ribofuranoz

halkasında azot atomu içermektedir. Diğer pürin nükleozit analoglarının aksine forodesin DNA'ya doğrudan bağlanarak etki göstermez; benzersiz yapısı nedeniyle seçici bir PNP inhibitörü olarak aktivite gösterir. Dünyada ilk olarak Japonya'da periferik T-hücreli lenfoma tedavisi için 2017 yılında ilaç olarak kullanılması onaylanmıştır (Makita ve ark., 2018).



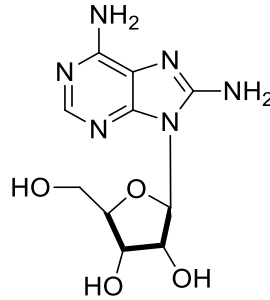
Şekil 1.69. Forodesin

8-Kloroadenozin (Şekil 1.70), diğer pürin nükleozit analoglarından farklı olarak DNA yerine yeni kopyalanmış RNA'yı inhibe ederek aktivite gösteren pürin nükleozit analogudur. Çeşitli insan kanser hücrelerinde yapılan çalışmalarda, 8-kloroadenozin'in RNA transkripsiyonu ve malign hücrelerin büyümesi ve çoğalmasını inhibe ettiği tespit edilmiştir. 8-Kloroadenozin'in sitotoksik aktivitesi, hücre içinde aktif trifosfat formuna (8-Cl-ATP) dönüşmesiyle oluşmaktadır. Tekrarlayan veya dirençli akut miyeloid hastalığına karşı Faz I/II klinik çalışmaları günümüzde devam etmektedir (Buettner ve ark., 2019).



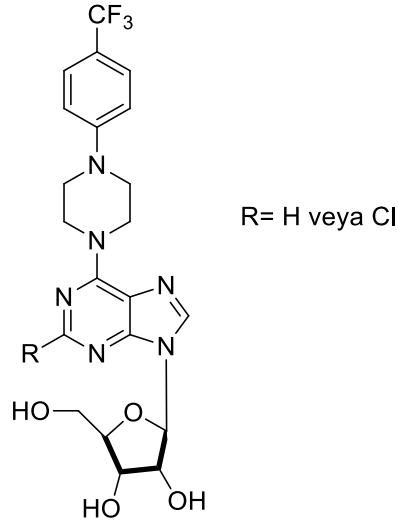
Şekil 1.70. 8-Kloroadenozin

8-Aminoadenozin (Şekil 1.71), RNA transkripsiyonu ve poliadenilasyonu inhibe eden pürin nükleozit analogudur. mRNA sentezini engelleyerek hücre ATP sentezini azaltır ve hücre ölümüne neden olur (Polotskaia ve ark., 2012).



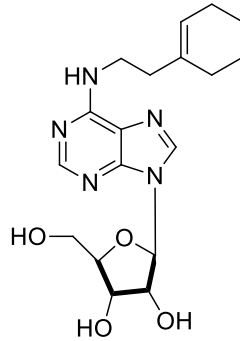
Şekil 1.71 .8-Aminoadenozin

Tunçbilek ve ark. (2012), çeşitli 6-[(4-süstitüe fenil)piperazin] pürin nükleozit türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerin Huh7 (karaciğer), HCT116 (kolon) ve MCF7 (meme) kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Fenil halkasının 4. konumunda $-CF_3$ süstitüenti taşıyan bileşik (şekil 1.71) Huh7 kanser hücre hattında $IC_{50} = 6,7 \mu M$, HCT116 kanser hücre hattında $IC_{50} = 7,5 \mu M$ ve MCF7 kanser hücre hattında $IC_{50} = 7,8 \mu M$ değerlerinde sitotoksik etki göstermiştir Ayrıca aynı bileşiğin pürin halkasının 2. konumundaki $-H$ atomunun $-Cl$ atomu ile süstitüsyonu ile sentezlenen bileşik ile (Şekil 1.72) Huh7 karaciğer kanser hücre hattında $IC_{50} = 2 \mu M$, HCT116 kolon kanser hücre hattında $IC_{50} = 1 \mu M$, MCF7 meme kanser hücre hattında $IC_{50} = 4 \mu M$ ve HepG2 karaciğer kanser hücre hattında $IC_{50} = 3 \mu M$ değerlerinde sitotoksik aktivite görülmüştür (Tunçbilek ve ark., 2018).



Şekil 1.72. 6- [4-Süstitüe fenil) piperazin-1-il]- 9- (β -D- ribofuranozil) pürin

Tunçbilek ve ark. (2018), 6-süstitüe amino-9- (β -D-ribofuranosil) pürin türevleri sentezlemiş ve pürin halkasının 6. konumunda (2-siklohekzeniletil) amino bulunan bileşiğin (Şekil 1.73), HCT116 kolon tümör hücre hattına karşı $IC_{50}= 6 \mu M$, MCF7 meme tümör hücre hattına karşı $IC_{50}= 3 \mu M$ ve HepG2 karaciğer tümör hücre hattına karşı $IC_{50}= 1 \mu M$ değerlerinde sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

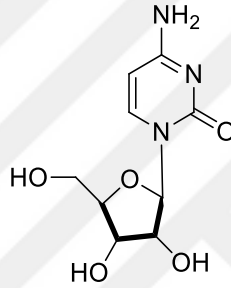


Şekil 1.73. 6-(2-Siklohekzeniletil) amino-9-(β -D-ribofuranosil) pürin

1.6.1.2. Antikanser Etkili Pirimidin Nükleozit Analogları

Sitarabin (ara-C; 1- β -D-ribofuranosilsitozin, Cytosar-U®) (Şekil 1.74), 1969 yılında FDA tarafından akut miyeloid lösemi tedavisi için onaylanmış 2'-deoksisitidin analogudur (Jordheim ve ark., 2013). Sitarabin, uzun yıllardır akut miyeloid lösemi tedavisinin etkili küratif ilacı olması dışında multipl myelom,

Hodgkin lenfoma, NHL ve CLL hastalıklarına karşı başka ilaçlarla birlikte kombine tedavide kullanılmaktadır. Katı tümörlere karşı etkisizdir. Hücre içine girdikten sonra sitarabin, DNA'nın zincir sonlandırmasına neden olarak DNA sentezini bloke eden ve apoptozisi indükleyen aktif trifosfat türevine (araCTP) dönüştürülür. Sitarabin'in, sitidin deaminaz ile deaminasyonu sitarabin'i etkisiz hale getirir. Ek olarak, monofosforile edilmiş form (araCMP) pirimidin nükleotidaz I ile defosforilize olur ve deoksisitidilat deaminaz ile deamine edilebilir. Bu enzimler tarafından inaktivasyon, trifosforilize edilmiş aktif formun (araCTP) miktarını azaltır, sitarabin'in sitotoksitesini sınırlar (Zhang ve ark., 2007).



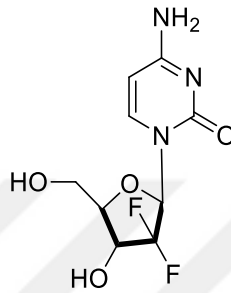
Şekil 1.74. Sitarabin

Sitarabinin metabolik deaminasyon, dCK'ya düşük affinite ve aktif olan trifosfat türevine hızlı eliminasyon gibi sitotoksik aktiviteyi sınırlayan özelliklerinden dolayı yeni sitarabin türevleri sentezlenmiştir (Galmarini ve ark., 2003).

Depo-Cyt, (sitarabin lipozom enjeksiyonu, DepoCyt®), beyin omurilik sıvısına doğrudan uygulama için tasarlanmış sitarabin'in çoklu küresel partikülerde kapsüllenmiş, sürekli salımlı bir formülasyonudur. Lenfomatöz menenjit tedavisinde kullanılmaktadır (Galmarini ve ark., 2003).

Gemcitabin (2',2'-difloro-2'-deoksisitidin; dFdC; Gemzar®) (Şekil 1.75), güçlü antitümör aktiviteye sahip katı tümörlere karşı etkili bir sitozin arabinozit (Ara-C) analogudur. Gemcitabin, tek başına metastatik pankreas kanseri olan hastaların tedavisinde, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, mesane kanseri ve meme

kanserinin kombinasyon kemoterapisinde endikedir. Ayrıca yumurtalık kanseri, akciğer zarı kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi diğer kanser türlerinin tedavisinde de başarıyla kullanılmıştır. Gemsitabin hücre içine girdikten sonra aktif trifosfat formuna (dFdCTP) dönüşür. dFdCTP metaboliti, DNA polimeraz inhibitörü olarak deoksistidin trifosfat (dCTP) ile rekabet ederek DNA sentezinin durmasına neden olarak sitotoksik aktivite göstermektedir (Trelles ve ark., 2016).

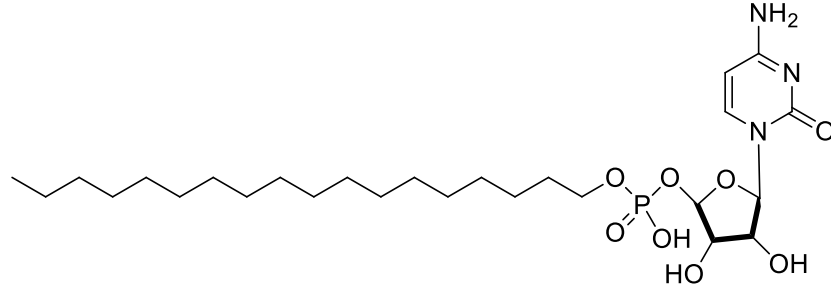


Şekil 1.75. Gempitabin

D07001-F4, gempitabinin yeni bir oral formülasyonudur. 2011 yılında FDA tarafından yeni ilaç statüsünde değerlendirilmiştir. Yağ, yüzey aktif madde, yardımcı yüzey aktif madde ve gempitabin karışımından oluşan kendi kendine mikroemülsifiye ilaç verme tekniği kullanılarak D07001-F4 elde edilmiştir. Böylece düşük oral biyoyararlanıma sahip gempitabin'in, gastrointestinal sistemde hızlandırılmış dispersiyona izin vererek eksipiyan matriksinde çözündürme yoluyla biyoyararlanımı artırılmıştır (Hao ve ark., 2013). İlerlemiş katı tümörler ve lenfomaya karşı faz I klinik araştırmaları 2019 yılında tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).

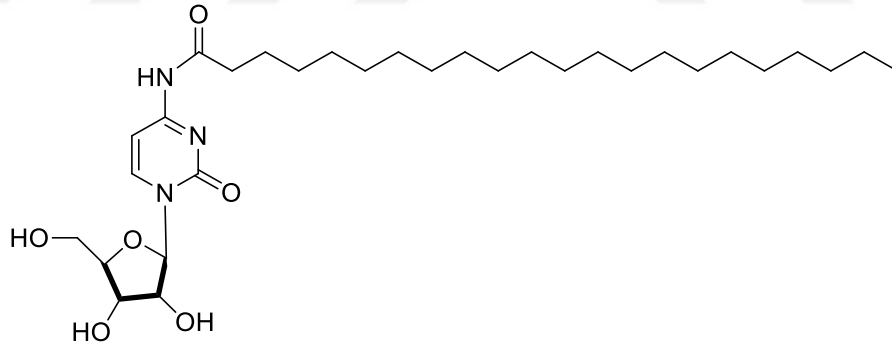
Sitarabin okfosfat (YNK01: 1-β-D-arabinofuranocylcytosine-5'-stearylphosphate; Starasid®) (Şekil 1.76), sitarabin'in oral olarak alınan ön ilacıdır. Sitarabin okfosfat hepatositler tarafından hücreye alınır ve sitarabin'e metabolize edilir ve daha sonra sistemik dolaşıma salınır. Deaminasyona dirençlidir. Sonuçta değişken absorpsiyon ve dağılım ile plazmada uzun süre kalan sitarabin seviyeleri ortaya çıkmıştır. Akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lenfoma, myelodisplastik sendrom gibi hematolojik malignitelere ve karaciğer tümörlerine karşı anti-tümör

aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır (Galmarini ve ark., 2003). 1992 Yılından itibaren Japonya’da hematolojik malignitelerin tedavisinde anti-kanser ilaç olarak kullanılmaktadır (Hamada ve ark., 2002).



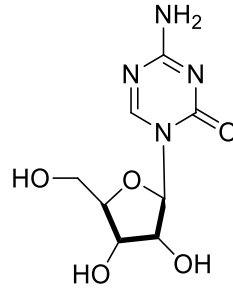
Şekil 1.76. Sitarabin okfosfat

Enositabin (Şekil 1.77), sitozin halkasının N⁴ atomunda oldukça lipofilik bir grup taşıyan sitarabin analogudur. Akut lösemi tedavisinde 1984 yılından beri Japonya’da ilaç (Sunrabin®) olarak kullanılmaktadır (Hamada ve ark., 2002; Newman, 2016).



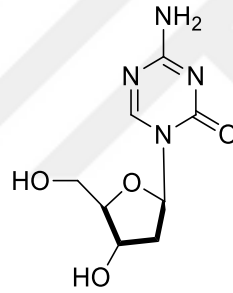
Şekil 1.77. Enositabin

5-Azasitidin (Aza-C, Vidaza®) (Şekil 1.78), FDA tarafından miyelodisplastik sendromunun tedavisi için onaylanan ilk hipometilasyon ajanıdır. 5-Azasitidin, DNA metiltransferaz enzimini inhibe eder ve bu metillenmiş DNA eksikliği tümör baskılayıcı genleri aktive eder. DNA ve RNA’ya bağlanarak protein sentezini ve DNA sentezini inhibe ederek sitotoksik etki gösterir (Agrawal ve ark., 2018).



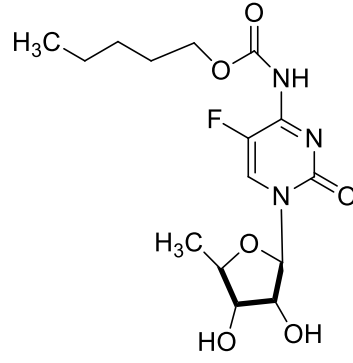
Şekil 1.78. 5- Azasitidin

Desitabin (2'-deoksi-5-azasitidin; Dacogen®) (Şekil 1.79), FDA tarafından miyelodisplastik sendromun tedavisi için onaylanan ikinci hipometilasyon ajanıdır. DNA'ya bağlanarak hücre çoğalmasını inhibe eder ve bu ilaçlar DNA metiltransferaz enzimini inhibe ederek, tümör baskılayıcı genlerin aktifleşmesine ve DNA hipometilasyonuna neden olur (Agrawal ve ark., 2018).



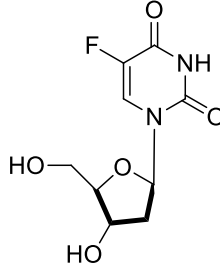
Şekil 1.79. Desitabin

Kapesitabin (5'-deoksi-5-N-[(pentoksi)karbonil]-sitidin; Xeloda®) (Şekil 1.80), 5-florourasil'in oral bir ön ilacıdır. Metastatik kolon kanseri ve metastatik meme kanseri tedavisi için onaylanmıştır. Oral olarak uygulanan kapesitabin, intravenöz olarak uygulanan 5-florourasil'e göre daha kolay uygulanabilir olması ve artırılmış bir terapötik etkiye sahip olması nedeniyle daha avantajlıdır. Kapesitabin vücuda girdiğinde karaciğerde karboksilesteraz ile 5'-deoksi-5-florositidin'e metabolize edilir ve daha sonra 5'-deoksi-5-flourouridin'e dönüştürülür. 5'-Deoksi-5-flourouridin, tümör hücrelerinde normal dokulardan daha fazla miktarda bulunan timidin fosforilaz enzimi ile 5-florourasil'e dönüştürüldüğünden, kapesitabin 5-flourourasil'den daha fazla tümör seçiciliğine ve daha az yan etkiye sahiptir (Parker, 2009).



Şekil 1.80. Kapesitabin

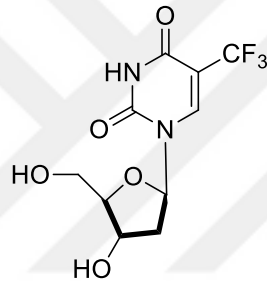
Floksüridin (FdUrd; 5-floro-2'deoksiuridin) (Şekil 1.81), nükleobaz halkası 5-florourasil olan pirimidin nükleozit analogudur. Vücuda alındığında timidin kinaz enzimi tarafından aktif sitotoksik form olan 5-floro-2-'deoksiuridin-5'-monofosfat'a (FdUMP) ve timidin fosforilaz enzimi tarafından da 5-florourasil'e dönüştürülür (Parker, 2009). Timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek DNA/RNA'ya bağlanır ve sitotoksik etki gösterir. Floksüridin halen kolorektal, pankreas, göğüs, gastrointestinal tümörler, baş ve boyun kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Lapponi ve ark., 2016; Périgaud ve ark., 1992).



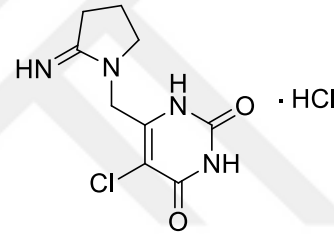
Şekil 1.81. Floksüridin

Trifluridin/Tipirasil (TAS-1022, Lonsurf®) (Şekil 1.82, 1.83), daha önce floropirimidin, oksaliptatin, irinotekan esaslı kemoterapi, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) biyolojik ürünü ve epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) monoklonal antikoru ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanser hastalarının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'daki ulusal sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış yeni bir oral floropirimidin ilacıdır.

Trifluridin ve trifluridini metabolize eden enzim inhibitörü olan tipirasil hidroklorür'den oluşan kombine ilaç (Lonsurf®) FDA tarafından 2015 yılında onaylanmıştır. Trifluridin ve tipirasil 1:0,5 oranında kullanılmıştır. Trifluridin, timidin nükleozit analogudur, vücuda alındığında timidin kinaz ile monofosfat formu olan, trifluridin monofosfata (TF-TMP) fosforile edilir. TF-TMP, DNA biyosentezinde önemli olan timidilat sentazı inhibe eder. Ayrıca TF-TMP , trifosfat formuna (TF-TTP) fosforilize olarak doğrudan DNA'ya dâhil edilir. Tek ve çift sarmal DNA kopmalarına neden olur, DNA hasarı ve hücre ölümü meydana gelir. Tipirasil ise trifluridin'i metabolize eden timidin fosforilaz inhibitörüdür. Bu inhibisyon, trifluridin'in monofosfat ve trifosfat sitotoksik metabolitlerinin aktivasyonunun artmasına yol açar (Kish ve Uppal, 2016; Lee ve Chu, 2017).

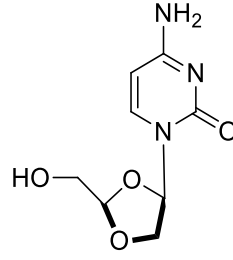


Şekil 1.82. Trifluridin



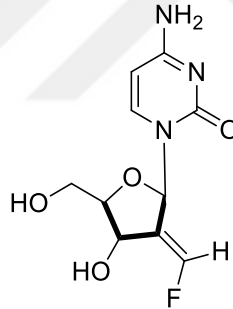
Şekil 1.83. Tipirasil

Troksasitabin (BCH-4556; (-)-2'-deoksi-3'-oksositidin) (Şekil 1.84), fizyolojik nükleozitlerin aksine L-enantiyomer olarak var olan yeni bir deoksisitidin analogudur. Troksasitabin, deoksisitidin kinaz ile sitotoksik troksasitabin trifosfata dönüştürülür ve sitidin deaminaz ile deaminasyona dirençli hale gelir. Troksasitabin trifosfatın DNA'ya dâhil edilmesi zincir sonlandırılması ve hücre ölümüyle sonuçlanır. Troksasitabin, hem lösemi hem de katı tümörlere karşı güçlü antitümör aktiviteye sahiptir (Zhang ve ark., 2007).



Şekil 1.84. Troksasitabin

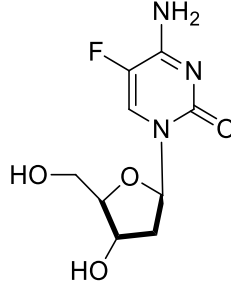
Tezasitabin (2'-florometilen-2'-deoksisitidin) (Şekil 1.85), geri dönüşümsüz bir ribonükleotit redüktaz inhibitörü ve DNA zinciri sonlandırıcısıdır. Diğer deoksisitidin analogları gibi dCK tarafından aktif formu olan trifosfat haline fosforile edilir. Yapılan Faz I klinik çalışmalarında meme, kolon, akciğer, prostat kanseri gibi katı tümörlere karşı etkili olduğu görülmüştür (Galmarini ve ark., 2003). Yemek borusu kanseri ve mide kanserine karşı yapılan Faz II çalışmaları 2006 yılında tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.85. Tezasitabin

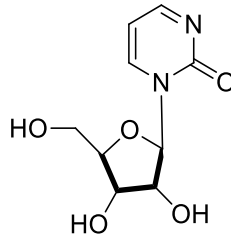
5-Floro-2'-deoksisitidin (FdCyd) (Şekil 1.86), sitidin deaminaz inhibitörü olan tetrahidroüridin ile kombinasyon şeklinde Faz I/II çalışmaları devam eden floropirimidin analogudur. Pirimidin halkasının 5.konumundaki -H atomunun -F atomu ile süstitüsüyonu sonucu oluşmaktadır. Hücre içine alındıktan sonra sitidin deaminaz ile deaminasyona uğrayarak 5-floro-2'-deoksiüridin'e dönüşür. Sonrasında 5-floro-2'-deoksiüridin monofosfat'a timidin kinaz ile fosforile edilerek deoksitimidin monofosfat sentetaz inhibisyonuna yol açar. Bu durum timidin trifosfatın tükenmesine, DNA sentezinin ve hücre bölünmesinin inhibisyonuna neden olur. FdUrd ön ilaç gibi olan bu işlevine ek olarak, FdCyd'in spesifik etki

mekanizması, FdCyd trifosfat olarak DNA'ya dâhil olduktan sonra insan DNA metil transferaz enzimini inhibe etmesidir. FdCyd'in hipometilasyon potansiyeli DNA metilasyonunu inhibe etme kabiliyeti ile teyit edilmektedir (Agrawal ve ark., 2018).



Şekil 1.86. 5-Floro-2'-deoksisitidin

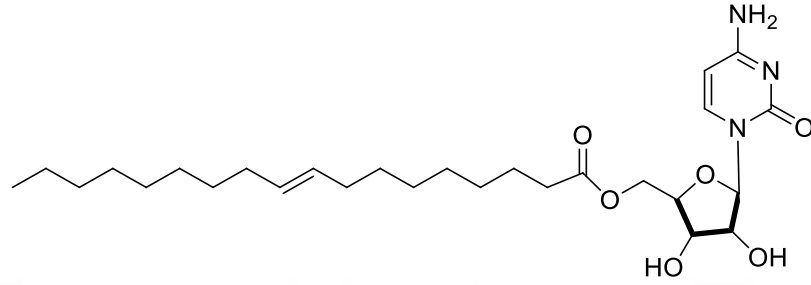
Zebularin (Şekil 1.87), başlangıçta sitidin deaminaz inhibitörü olarak sentezlenen 2-(1*H*) pirimidinon halkası içeren sitidin analogudur. DNA metilasyon inhibitörü olmasının dışında pek çok terapötik özelliği vardır. İnsan DNA metiltransferaz proteinleri ile sıkı bir kovalan bağ oluşturarak kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerin hipermetilasyonunu tersine çevirerek hücre döngüsünün durmasına, büyümenin inhibisyonuna ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Zebularin'in yüksek oral biyoyararlanım, düşük toksisite ve yüksek stabiliteye sahip olması, pek çok tümör hücresinde etki göstermesi antikanser kemoterapi için umut vadetmektedir (Andrade ve ark., 2017; Yoo ve ark., 2004).



Şekil 1.87. Zebularin 1-(β-D-Ribofuranozil)-2(1*H*)-pyrimidinon

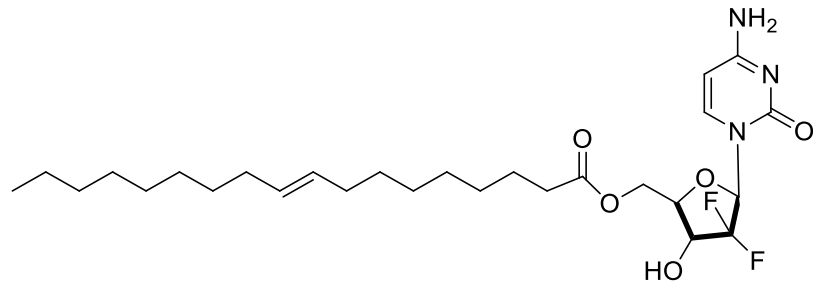
Elasitarabin (CP4055; 5'-sitarabin elaidik asit ester) (Şekil 1.88), katı tümörlerin tedavisi için geliştirilmiş bir nükleozit analogudur. Sitarabin yapısına yağ asidinin bağlanması, hücre zarına difüzyonu arttıran ve sitotoksiteyi etkileyen bir

parametre olmuştur. Melanom, yumurtalık kanseri, kolorektal kanser ve hematolojik malignitelere karşı Faz I ve Faz II klinik çalışmaları (Jordheim ve Dumontet, 2010); 2013 yılında ise ileri evre akut miyeloid lösemiye karşı Faz III çalışmaları tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.88. Elasarabin (CP4055) [(2R,3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oksopirimidin-1-il)-3,4-dihidroksioksolan-2-il]metil (E)-oktadek-9-enoat

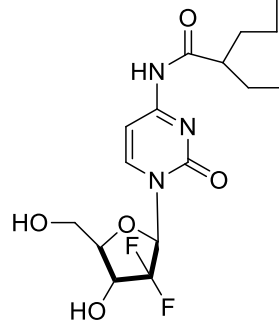
Gemsitabin elaidat (CP4126; 5'-gemsitabin elaidik asit ester) (Şekil 1.89), nükleozit taşıyıcılarının tümör hücrelerine girme serbestliğine sahip olması ve sitidin deaminaza duyarlı olmayışı ile sitotoksik aktivite çalışmaları için merak uyandırmaktadır (Jordheim ve Dumontet, 2010). 2010 yılında katı tümöre karşı faz I; 2011 yılında ise pankreas kanserine karşı faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.89. Gemsitabin elaidat (CP4126) (E)-((2R,3R,5R)-5-(4-amino-2-oksopirimidin-1(2H)-il)-4,4-difloro-3-hidroksitetrahidrofuran-2-il)metil oktadek-9-enoat

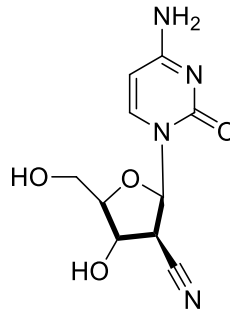
LY2334737 (Şekil 1.90), düşük oral biyoyararlanıma sahip gemsitabin'in oral kullanıma sahip ön ilacıdır. Japonya'da katı tümörlere karşı faz I klinik araştırması yapılmıştır. 4. Konumundaki valproik asit ile yapılan amid grubu nedeniyler sitidin

deaminaz tarafından hızla hidroliz edilmez, bu da uzun süre gempitabin'e maruz kalmaya neden olmaktadır (Yamamoto ve ark., 2013).



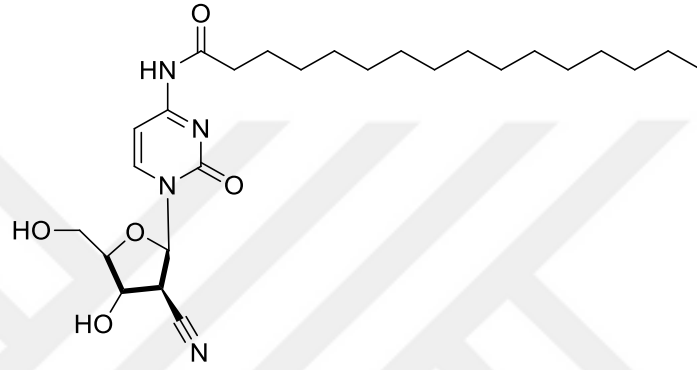
Şekil 1.90. LY2334737

DFP-10917 (CNDAC; 2'-C-siyano-2'-deoksi-β-D-arabinofuranozilsitozin) (Şekil 1.91), yeni bir deoksisitidin analogudur. DFP-10917'nin yüksek konsantrasyonlarına kısa süre maruz kalınması DNA polimerazı inhibe ederek S-fazının durmasına neden olurken, DFP-10917'ye düşük konsantrasyonda uzun süre maruz kalmak DNA parçalanması, G2/M-fazı durması ve apoptozise neden olmaktadır. Diğer deoksisitidin analogları (sitarabin ve gempitabin) gibi deoksisitidin kinaz dCK ile aktive olurken sitidin deaminaz ile inaktif olur. Vücuda alındıktan sonra trifosfat formuna fosforile olur. Akut miyeloid lösemiye karşı faz III klinik araştırmaları, düşük dozda uzun süre infüzyon uygulama yolu ile ileri evre katı tümörlere karşı ise Faz I klinik araştırmaları devam etmektedir (Minakawa, 2020; Sankhala ve ark., 2019).



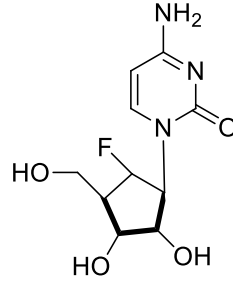
Şekil 1.91. DFP-10917

Sapasitabin, (1-[2'-siyano-2'-deoksi-β-D-arabinofuranozil]-4-palmitoil-sitozin) (Şekil 1.92), DFP-10917'nin oral olarak kullanılan bir ön ilacıdır. Sitozin halkasının N4 grubundaki yağ asidi yan zinciri (palmitoil grubu), sapasitabin'in oral biyoyararlanımını artırır ve deaminasyon ile inaktivasyonunu azaltır. Vücuda alındıktan sonra aktif metaboliti olan DFP-10917'ye dönüşür. Hematolojik maligniteler ve katı tümörlere karşı klinik çalışmaları devam etmektedir (Jun-Liu ve ark., 2012).



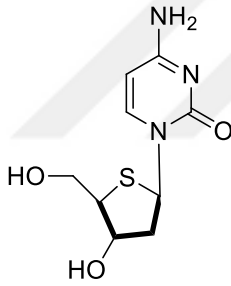
Şekil 1.92. Sapasitabin

RX-3117 (TV-1360; Florosiklonilpentenilsitozin) (Şekil 1.93), katı tümörlere karşı Faz I/II klinik çalışmaları devam eden yeni nesil sitidin analogudur. RX-3117 sentezlenirken şeker grubu yerine siklopentil halkası takılmıştır. Diğer deoksisitidin analoglarından metabolizması ve etki mekanizması farklıdır. RX-3117, mevcut nükleozit analoglarının aksine dCK ile değil uCK (üridin-sitidin kinaz) aracılığıyla önce difosfat formuna (RX-DP) sonra aktif trifosfat formu olan RX-TP'a dönüştürülür. RX-TP, RNA'ya bağlanarak RNA sentezini inhibe eder. RX-DP ise ribonükleotit redüktaz tarafından önce dRX-DP sonra trifosfat formu olan dRX-TP'a dönüştürülür. dRX-TP ise DNA'ya bağlanarak DNA sentezini inhibe eder. RX-3117, DNA ve RNA sentezini inhibe ederek sitotoksik etki göstermektedir (Agrawal ve ark., 2018).

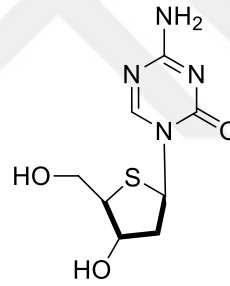


Şekil 1.93. RX-3117

TdCyd (4'-tiyo-2-deoksisitidin) (Şekil 1.94) ve Aza-TdCyd (5-aza- 4'-tiyo-2'-deoksisitidin) (Şekil 1.95) bileşiklerinin, in-vitro ve in-vivo kanser hücrelerinde DNA metil transferaz enzimini azaltarak DNA metilasyonunu inhibe ettiği ve bununla birlikte tümör hücrelerinin büyümesini önlediği saptanmıştır. Dirençli katı tümörlere karşı TdCyd'nin Faz I klinik çalışmaları ve Aza-TdCyd'nin ise pre-klinik çalışmaları günümüzde devam etmektedir (Agrawal ve ark., 2018).

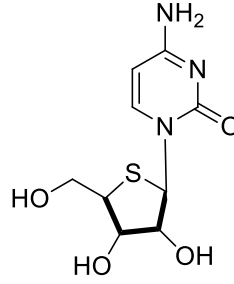


Şekil 1.94. TdCyd



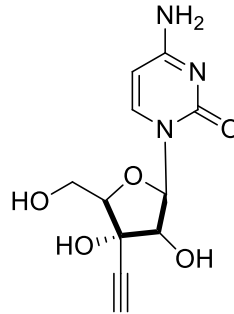
Şekil 1.95. Aza-TdC

Tiyarabin (TaraC; 4-tiyo-β-D-arabinofuranozilsitozin) (Şekil 1.96), arabinoz halkasındaki oksijen atomu yerine kükürt atomunun yer almasıyla sitarabin'den farklılaşan yeni bir pirimidin nükleozit analogudur. Katı tümörlere karşı Faz I klinik çalışmalarda aktivite görüldüğü tespit edilmiştir. Tiyarabin'in vücuda alındıktan sonraki metabolizması sitarabin'e benzemektedir. O da aktif trifosfat formuna (TaraCTP) dönüşmektedir. TaraCTP'nin, araCTP'ye göre daha düşük dozlarda aktif trifosfat formuna dönüşmesi, hücre içinde daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması ve daha güçlü DNA sentez inhibitörü olmasıyla sitotoksik aktivite açısından umut vericidir (Zhang, 2007).



Şekil 1.96. Tiyarabin

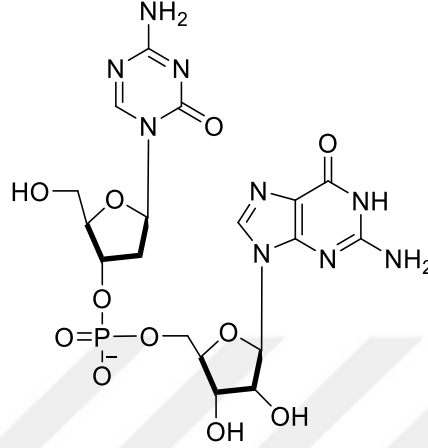
Etinilsitidin (TAS-106, ECyd) (Şekil 1.97), diğer deoksisitidin analoglarından farklı metabolik yolları içeren, hücreleri radyasyona duyarlı hale getirme potansiyeline sahip ve RNA polimerazı hedefleyerek etki gösteren sitotoksik pirimidin nükleozit analogudur. ECyd, üridin-sitidin kinaz 2 (UCK2) tarafından ECyd monofosfat (ECMP), ECyd difosfat (ECDP) ve daha sonra ECyd trifosfata (ECTP) hızla fosforile edilir. ECTP, RNA polimerazı hedefleyerek RNA sentezini inhibe eder. Tümör hücrelerinin normal hücrelere göre yüksek UCK2 seviyelerine sahip olması ECyd'e antitümör kemoterapisi için bir avantaj sağladığı düşünülmektedir. Metastatik baş, boyun ve nazofarenks kanserine karşı faz II klinik çalışmaları tamamlanmıştır (Yasui ve ark., 2020).



Şekil 1.97. Etinilsitidin

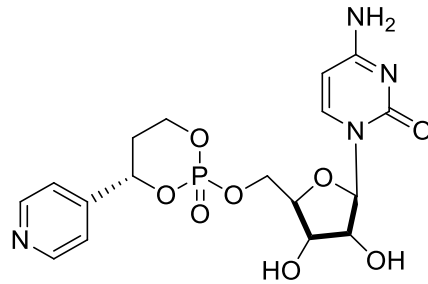
Guadesitabin (SGI-110) (Şekil 1.98), aktif metaboliti desitabin olan yeni bir DNA metilasyon inhibitörüdür. Bu yeni bileşik, bir fosfodiester bağı yoluyla endojen nükleozit deoksiguanozin'e bağlanan desitabin'den oluşan bir oligonükleotid'dir. Dinükleotit konfigürasyonunun, deaminasyondan koruma sağlarken spesifik bir hipometilasyon etkiye yol açtığı saptanmıştır. Guadesitabin, faz I ve II klinik çalışmalarda hem miyeloid malignitelere hem de katı tümörlere karşı test edilmiş ve

ileri çalışmalara geçilmiştir (Griffiths ve ark., 2013; Newman, 2016). Lösemiye karşı Amerika’da faz III klinik çalışmaları 2021 yılında tamamlanmıştır (clinicaltrials.gov., 2021).



Şekil 1.98. Guesitabin

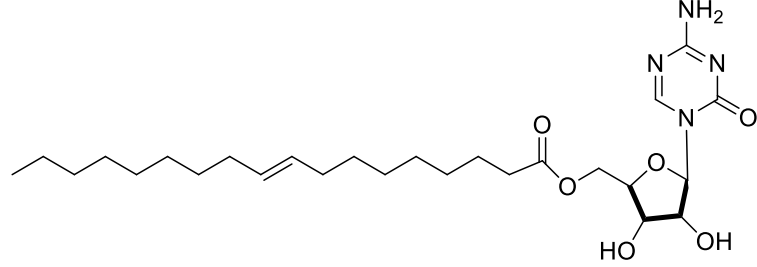
MB-7133 (Şekil 1.99), hidrofilik fosfat parçasının siklize olduğu fosforile edilmiş bir sitarabin türevidir. Bu molekülün potansiyel olarak ilginç özellikleri, nükleozit taşıyıcılar ile hücrelere serbestçe girebilmesi ve uygulamadan sonra karaciğer hücrelerinde monofosforile sitarabin’in seçici salınımını sağlamasıdır. Bu nedenle sitotoksik aktivite karaciğer hücrelerinde artar ve MB-7133 birincil karaciğer kanseri hücrelerini öldürür (Jordheim ve ark., 2006). Çin’de karaciğer kanser hücrelerine karşı Faz III klinik çalışmaları devam etmektedir (Newman, 2016).



Şekil 1.99. MB-7133

CP-4200 (5-azasitidin-5’-elaidat) (Şekil 1.100), azasitidin’in 5’. konumundan bir yağ asidi olan elaidik asit ile esterifikasyonu sonucu elde edilen bir ön ilaçtır.

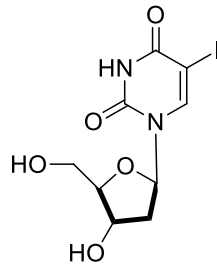
Miyelodisplastik sendromuna karşı prelinik çalışmaları devam etmektedir (Agrawal ve ark., 2018).



Şekil 1.100. CP-4200

1.6.1.3. İlaç Olarak Onaylanmış Farklı Aktiviteye (Antiviral) Sahip Nükleozit Analogları

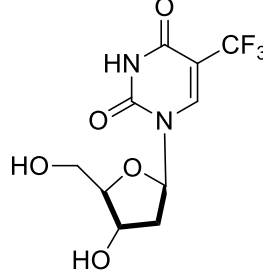
İdoksüridin (IdUrd, IDU, 5-iyododeoksiüridin, İduviran®) (Şekil 1.101), 1959 yılında sentezlenen klinik olarak aktivitesi kanıtlanan ilk antiviral nükleozit analogudur. Topikal olarak kullanılan idoksüridin epitel keratit ve göz herpes virüslerine karşı etkilidir (Périgaud ve ark., 1992).



Şekil 1.101. İdoksüridin (5-iyodo-2'-deoksiüridin)

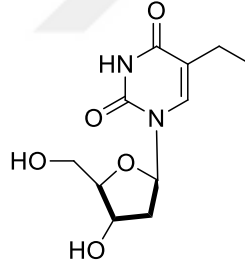
Trifluridin (Triflorometiltimidin, TFT, Viroptic®) (Şekil 1.102), 1964 yılında sentezlenen herpetik göz enfeksiyonlarına karşı topikal olarak kullanılan antiviral nükleozit analogudur. İdoksüridin'e dirençli herpes virüslerine karşı ve herpetik göz

hastalıklarına karşı idoksüridin'den daha etkili olduğu klinikte görülmüştür (Périgaud ve ark., 1992).



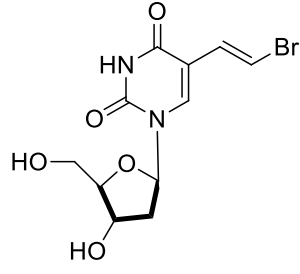
Şekil 1.102. Trifluridin (5-triflorometil-2'-deoksiüridin)

Edoksüdin (Etildeoksiüridin, EDU, Acedurid®) (Şekil 1.103), 1969 yılında FDA tarafından herpes virus enfeksiyonlarına karşı onaylanmış ilk antiviral nükleozit analogudur. Tedavide uzun yıllar kullanılmış; ancak, günümüzde kullanılmamaktadır (Jordheim ve ark., 2013; Périgaud ve ark., 1992).



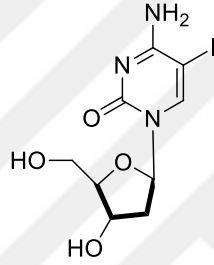
Şekil 1.103. Edoksüdin (5-etil-2'-deoksiüridin)

Brivudin (BVDU, Zostex®, Zonavir®) (Şekil 1.104), VZV virüslerine karşı oral olarak; HSV-1 epitel keratit enfeksiyonuna karşı ise göz damlası olarak tedavide 2000 yılından beri dünyanın pek çok ülkesinde kullanılmaktadır (De Clercq ve Li, 2016).



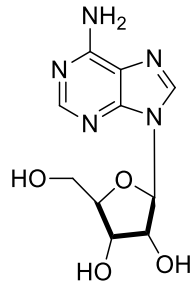
Şekil 1.104. Brivudin

5-İyododeoksisitidin (Cebeviran[®], Cuterherpes[®]) (Şekil 1.105), HSV-1 virüslerine karşı Fransa’da ilaç olarak kullanılmaktadır (Périgaud ve ark., 1992).



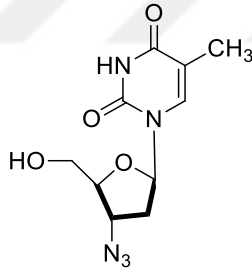
Şekil 1.105. 5-iyodo-2'-deoksisitidin

Vidarabin (Ara-A, Vira-A[®]) (Şekil 1.106), 1976 yılında FDA tarafından HSV-1 ve HSV-2 ile herpes zoster virüslerinin tedavisi için onaylanmıştır. Vidarabin toksisitesinden dolayı günümüzde artık kullanılmamaktadır (Lapponi ve ark., 2016).

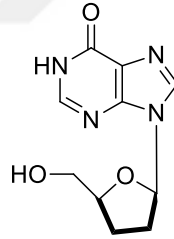


Şekil 1.106. Vidarabin (9-β-D-arabinofuranoziladenin)

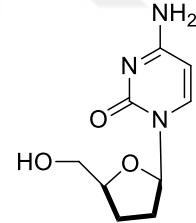
Zidovudin (AZT, azidotimidin, Retrovir®) (Şekil 1.107), 1985 yılında anti-HIV bileşik olarak keşfedilmiş; 1987 yılında ise klinikte kullanımı için ilaç olarak onaylanmıştır. HIV tedavisi için onaylanan ilk ilaç değildir; ancak, HIV ters transkriptazı hedefleyip viral ters transkripsiyonu engelleyerek etki gösteren nükleozit ters transkriptaz inhibitörü grubundan onaylanan ilk ilaçtır. Zidovudin'den sonra 1991 yılında didanozin (Videx®) (Şekil 1.108), 1992 yılında zalsitabin (Hivid®) (Şekil 1.109), 1994 yılında stavudin (Zerit®) (Şekil 1.110), 1995 yılında lamivudin (Epivir®) (Şekil 1.111), 1997 yılında lamivudin+zidovudin kombinasyonu (Combivir®), 1998 yılında abakavir (Ziagen®) (Şekil 1.112), 2000 yılında abakavir+lamivudin+zidovudin kombinasyonu (Trivir®), 2003 yılında emtrisitabin (Emtriva®) (Şekil 1.113), nükleozit ters transkriptaz inhibitörü olarak HIV tedavisinde kullanılan nükleozit analogu ilaçlar olmuşlardır. Ayrıca lamivudin ve emtrisitabin HBV virüslerine karşı da klinikte kullanılmaktadır (De Clercq ve Li, 2016).



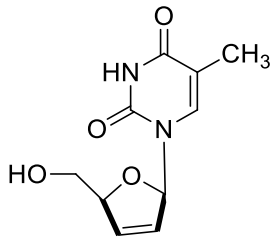
Şekil 1.107. Zidovudin



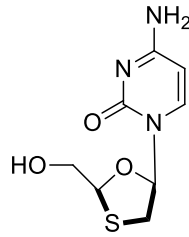
Şekil 1.108. Didanozin



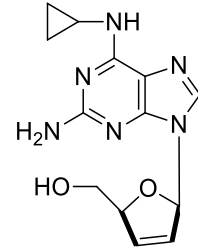
Şekil 1.109. Zalsitabin



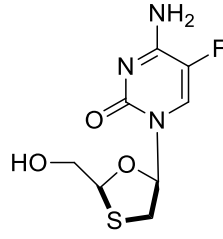
Şekil 1.110. Stavudin



Şekil 1.111. Lamivudin

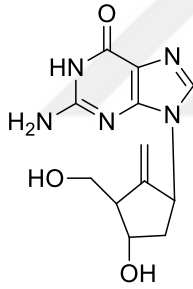


Şekil 1.112. Abakavir

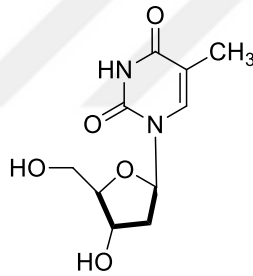


Şekil 1.113. Emtrisitabin

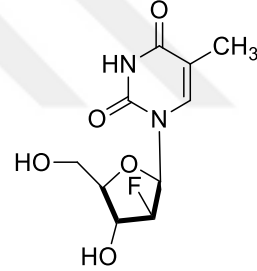
Entekavir (Baraclude®) (Şekil 1.114) 2005 yılında, Telbivudin (Tyzeka®) (Şekil 1.115) 2006 yılında HBV DNA polimerazı inhibe ederek HBV'ye karşı tedavide kullanılmak üzere onaylanmış antiviral nükleozit analogu ilaçlardır (De Clercq ve Li, 2016). Klevudin (Şekil 1.116) ise 2006 yılında Güney Kore'de kronik hepatit B hastalığının tedavisi için onaylanmış pirimidin nükleozit analogu ilaçtır (Jang ve ark., 2011).



Şekil 1.114. Entekavir

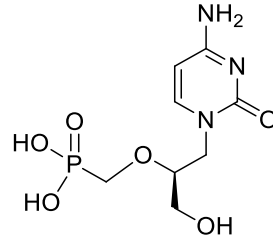


Şekil 1.115. Telbivudin



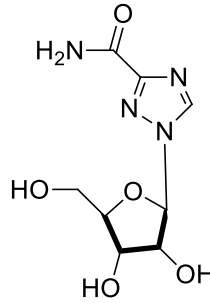
Şekil 1.116. Klevudin

Sidofovir (Vistide®) (Şekil 1.117), AIDS'li kişilerde görülen sitomegalovirüs retinitin tedavisi için 1996 yılında onaylanan bir antiviral ilaçtır. Ayrıca asiklovir'e dirençli HSV enfeksiyonlarında, insan papilloma virüsü ve poks virüs enfeksiyonlarında endikasyon dışı kullanılmaktadır (De Clercq, 2012).



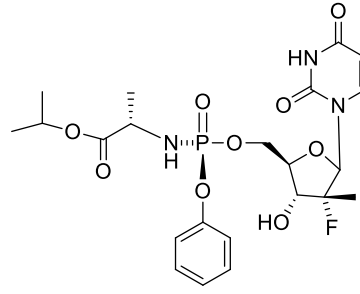
Şekil 1.117. Sidofiovir

Ribavirin (Copegus[®], Rebetol[®], Virazole[®]) (Şekil 1.118), RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip ilk sentetik nükleozit türevidir. Hepatit C (HCV) ve E virus, Respiratuvar Sinsitiyal Virüs (RSV), Hanta virus, Lassa virüslerine karşı tedavide 1985 yılında onaylanmıştır. İnfluenza tedavisinde de kullanılmaktadır. Peginterferon Alfa-2b ile kombine tedavisi (Rebetron[®]) HCV tedavisinde 1998 yılından beri kullanılmaktadır. Ribavirin+pegile interferon kombinasyonunun, COVID-19 (SARS-CoV-2, yeni tip koronavirüs 19) hastalığına karşı klinik çalışmaları devam etmektedir (Abuo-Rahma ve ark., 2020; De Clercq ve Li, 2016).



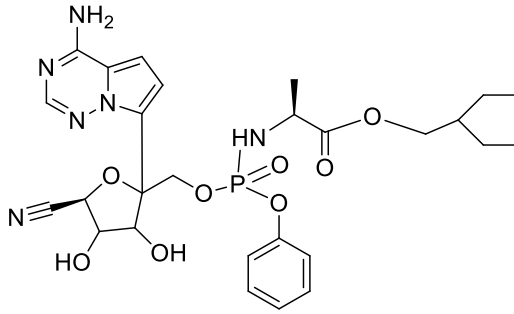
Şekil 1.118. Ribavirin

Sofosbuvir (Sovaldi[®], Harmoni[®], Sovaldi[®]+Olysio[®], Daklinza[®]+Sovaldi[®]) (Şekil 1.119), hepatit C virüs NS5B polimeraz inhibitörü olarak etki gösteren bir nükleotit analogudur. 2013 Yılından beri kronik hepatit C virüsünün tedavisi için kullanılmaktadır. Hepatit C virüsü ve koronavirüs benzer bir viral genom replikasyon mekanizması kullandığından, sofosbuvir'in COVID-19 dâhil koronavirüsleri de inhibe edebileceği düşünülmektedir (Abuo-Rahma ve ark., 2020; De Clercq ve Li, 2016).



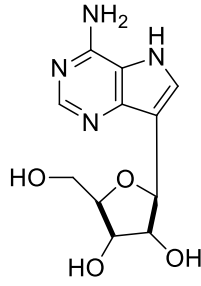
Şekil 1.119. Sofosbuvir

Nükleozit analogu olan Remdesivir (Şekil 1.120), adenozin'in fosforamidat ön ilacıdır. Remdesivir'in aralarında Ebola virüs, RSV, Marburg, Nipah virüs, Hendra virüs, Ortadoğu solunum sendromu korona virüs (MERS-CoV), ağır akut solunum yetersizliği sendromu koronavirüs (SARS-CoV) gibi virüslerin bulunduğu RNA virüslerine karşı geniş spektrumlu antiviral aktivitesinin olduğu klinik çalışmalarda görülmüştür. Yeni tip korona virüs olan COVID-19'a karşı da Amerika ve Çin'deki klinik çalışmalarda Faz III aşamasına geçilmiştir (Abuo-Rahma ve ark., 2020).



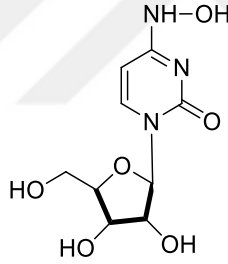
Şekil 1.120. Remdesivir

Galidesivir (Şekil 1.121), başlangıçta HCV için geliştirilmiş bir adenozin analogudur. Galidesivir'in SARS ve MERS dâhil RNA virüslerine karşı prelinik çalışmaları devam etmektedir (Abuo-Rahma ve ark., 2020).



Şekil 1.121. Galidesivir

Beta-D-N4-hidroksisitidin (NHC) (Şekil 1.122), aralarında Venezüella at ensefalit virüsü (VEEV), influenza A virüs, influenza B virüs, RSV ve koronavirüslerin de dâhil olduğu geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip sitidin analogu ilaç adayıdır. COVID-19'a karşı klinik araştırma yapılması planlanmaktadır (Abuo-Rahma ve ark., 2020).

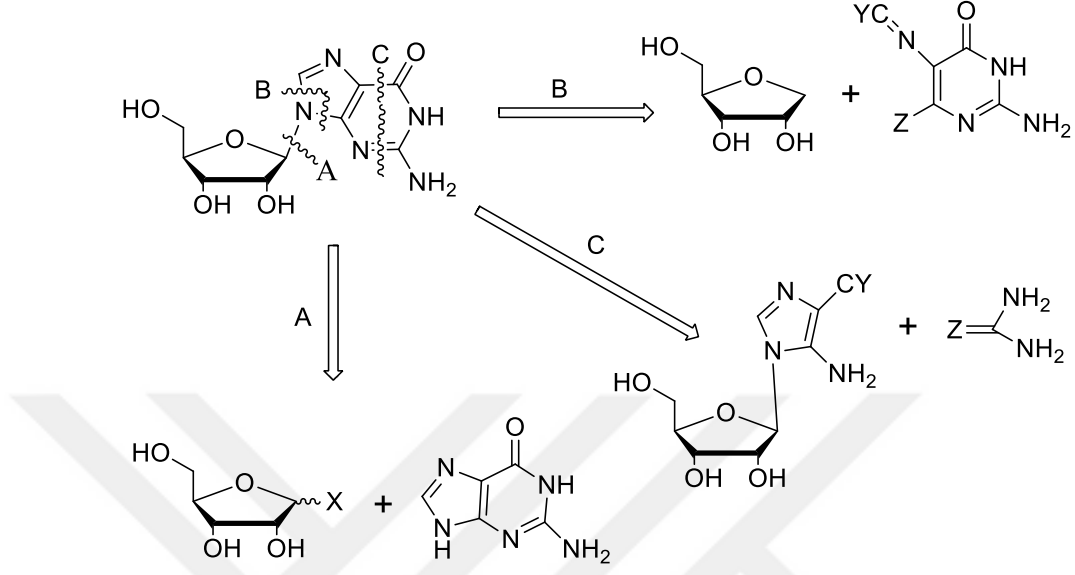


Şekil 1.122. Beta-D-N4-hidroksisitidin

1.7. Nükleozitlerin Genel Sentez Yöntemleri

Nükleozit türevlerinin sentezi üç farklı yöntem ile gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.123). Birinci yöntemde, şeker yapısı ile baz molekülü arasında glikozidik bağ meydana gelmektedir (A). İkinci yöntemde, azot veya karbon süstitüe heterosiklik bazın siklizasyonu ve şeker halkasının C-1' konumu ile bağ yapması gerçekleştirilmektedir (B). Üçüncü yöntemde ise bir imidazol ribonükleozit türevinden

hareketle pürin nükleozit yapısını siklizasyonu yapılmaktadır (C) (Blackburn ve ark., 2006).



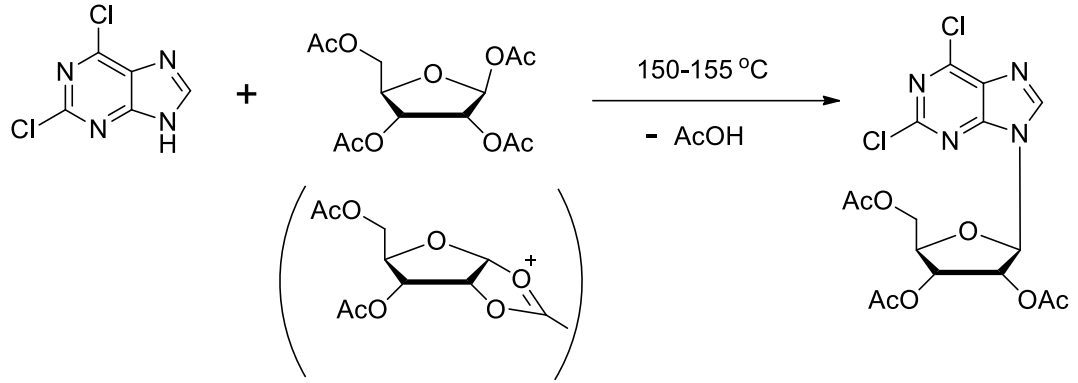
Şekil 1.123. Genel Nükleozit Sentezi

1.7.1. Glikozidik Bağın Oluşumu

Nükleozitler, genel olarak pirimidin yapısının N^1 , pürin yapısında ise N^9 konumu ile şeker yapısının C-1' arasında glikozidik bağ oluşumuyla sentezlenmektedir (Blackburn ve ark., 2006).

1.7.1.1. Füzyon Reaksiyonu

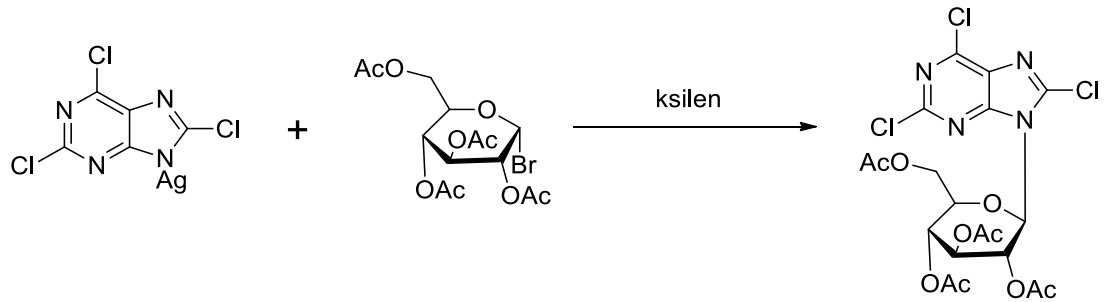
Bu yöntemde heterosiklik sistemler (2,6-dikloropürin), 150-155 °C'de şeker yapılarının asetil türevleri ile birlikte elektrofilik şeker oluşumunu teşvik eden bir Lewis asidi katalizörlüğünde reaksiyona girmektedir (Şekil 1.124). Bu yöntem sübstitüe edilmiş veya halka eklenmiş pürin, imidazol, triazol veya pirazol asidik sistemlerinde kullanılmaktadır (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.124. Füzyon reaksiyonu

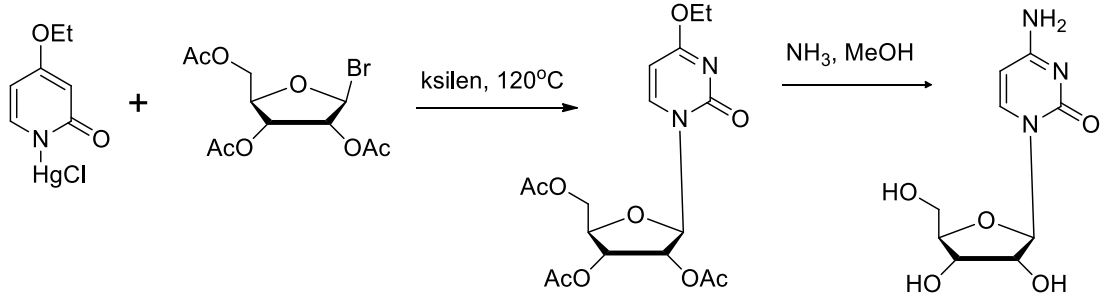
1.7.1.2. Metal Tuz Prosedürü

Bu yöntemde heterosiklik yapıların metal tuzları, halojen içeren korunmuş bir şeker grubu ile reaksiyona tabi tutulmaktadır. İlk başlarda gümüş tuzu, nükleozit sentezinde kullanılmıştır. Orijinal prosedürde 2,6,8-trikloropürin yapısının gümüş tuzu, ksilen içinde triasetobromoglukoz ile ısıtılarak nükleozit yapısı elde edilmektedir (Şekil 1.125) (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.125. Gümüş tuzu ile yapılan nükleozit sentezi

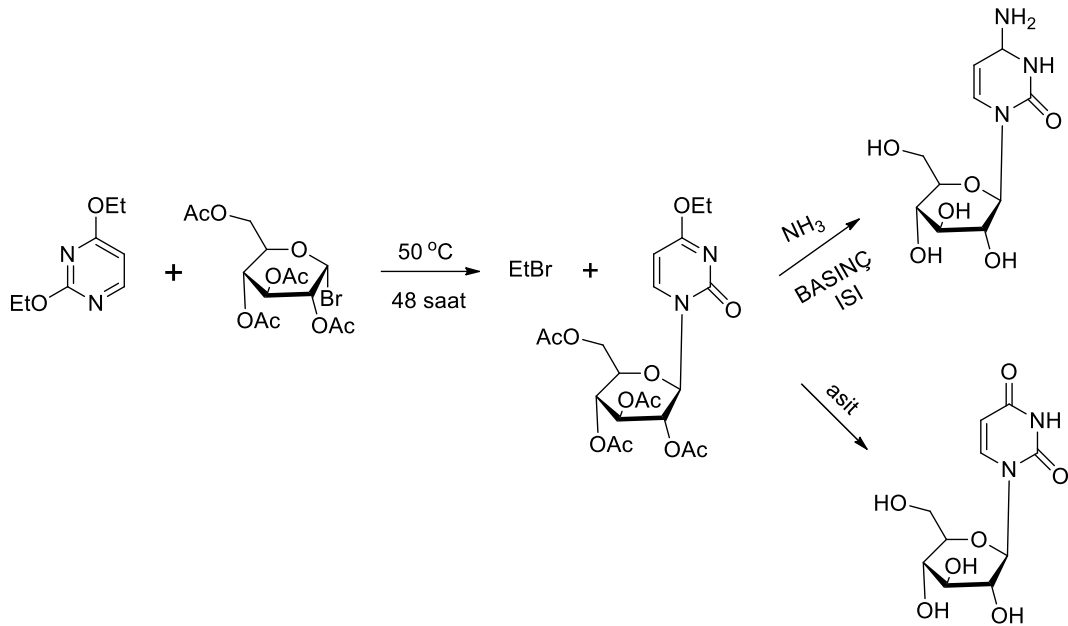
Daha sonra araştırmacılar, gümüşe göre çözünürlüğünün yüksek olması ve düşük polariteye sahip olması nedeniyle civa tuzu ile nükleozit sentezini tercih etmişlerdir (Şekil 1.126). Civa tuzu ile yapılan sentezlerde, düşük verim elde edilmesi, biyosidal etkiye sahip olan civa kalıntılarının nükleozitin biyolojik verilerini yanıltması sebebiyle civa tuzu ile sentez de artık günümüzde tercih edilmemektedir (Blackburn ve ark., 2006; Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.126. Civa tuzu ile yapılan nükleozit sentezi

1.7.1.3. Pirimidin Nükleozitlerinin Hilbert-Johnson Reaksiyonu ile Sentezi

Hilbert ve Johnson, sübstitüe edilmiş pirimidinlerin, elektrofilik katalize gerek kalmadan doğrudan halojen içeren şeker yapıları ile reaksiyona girecek kadar nükleofilik olduğunu fark etmişlerdir. 1930 Yılında 2,4-dietoksipirimidin'den hareketle %30 verim ile glikozilllenmiş urasil analogu ve amonyak ile amin sübstitüe sitidin analogu sentezlemişlerdir (Şekil 1.127). Bazı sentezlerde ise hem α hem de β anomerlerin birlikte oluştuğu görülmüştür (Blackburn ve ark., 2006; Pliml ve Prystaš,1967).



Şekil 1.127. Hilbert-Johnson reaksiyonu ile yapılan nükleozit sentezi

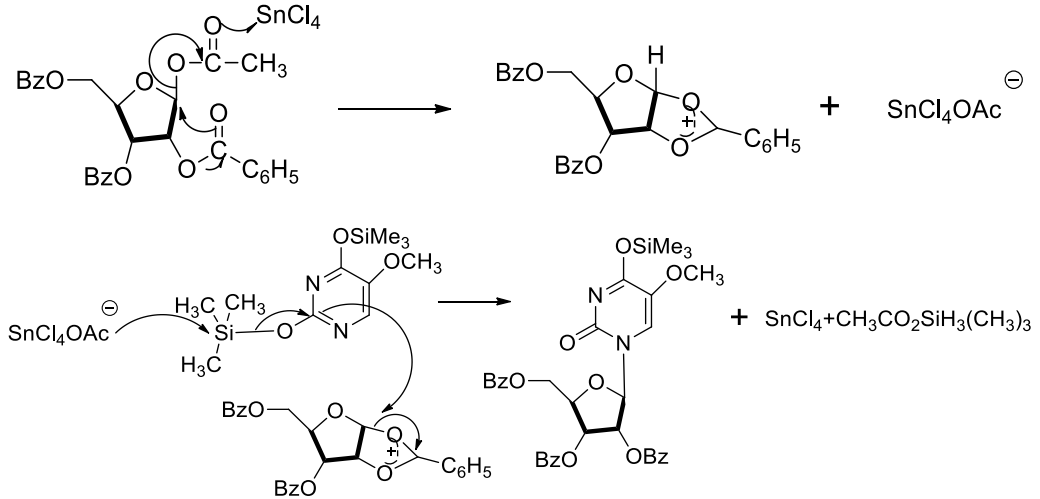
1.7.1.4. Silil-Hilbert-Johnson Reaksiyonu

Nishimura, Birkofer ve Wittenberg tarafından birbirlerinden bağımsız olarak geliştirilmiş silillenmiş bazlar ile yapılan bir reaksiyondur. Genellikle çözünmeyen heterosiklik yapıların hekzametildisilazan ile sililasyonu sonucu polar ve lipofilik pirimidin bazlarına dönüşmesi ile gerçekleşmektedir. Silillenmiş yapılar organik solvanlarda kolay çözünmekte ve homojen reaksiyon ortamı oluşmasını sağlamaktadır. Silisyumun elektron verme özelliği nedeniyle silillenmiş heterosiklik yapılar heterosiklik alkiloksi türevlerine göre daha iyi nükleofil özelliği taşımaktadır (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).

Silil-Hilbert-Johnson nükleozit sentezi (Şekil 1.128) sırasında aynı anda üç işlem gerçekleşir:

- Elektrofilik şeker katyonu oluşumu
- Silillenmiş baz ve Friedel-Crafts katalizörü arasındaki σ -kompleks oluşumu
- Elektrofilik şeker katyonunun silillenmiş baz ile nükleozit sentez reaksiyonu

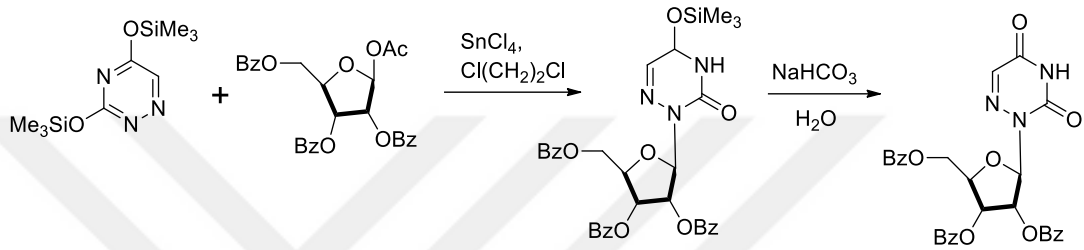
(Vorbrüggen ve Höfle, 1981).



Şekil 1.128. Silil-Hilbert-Johnson nükleozit sentez mekanizmaları

1.7.1.4.1. Kalay Klorür (SnCl₄) ile Nükleozit Sentezi

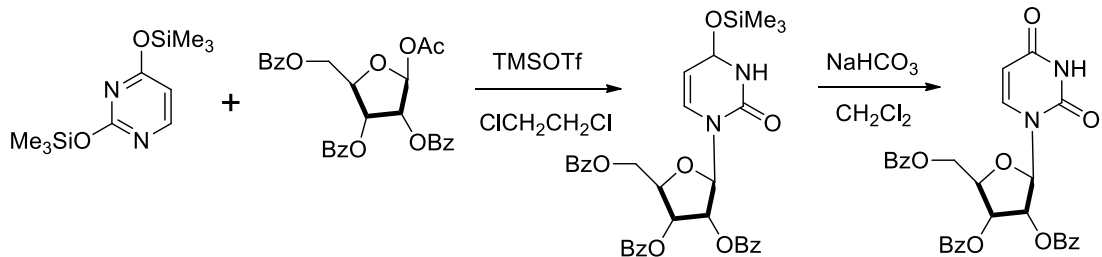
1-O-Asetil-ile korunmuş ribofuranoz bileşiği ile sillilenmiş nükleobazların, 1,2-dikloroetan içinde Friedel-Crafts katalizörü olan SnCl₄ varlığında reaksiyonu ve sonrasında NaHCO₃/H₂O çözeltisinin ilave edilmesiyle hidroliz sonucu nükleozit sentezi gerçekleşmektedir (Şekil 1.129) (Niedballa ve Vorbrüggen, 1970; Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.129. Kalay klorür kullanılarak yapılan nükleozit sentezi

1.7.1.4.2. Trimetilsilil Triflorometan Sülfonat (TMSOTf) ile Nükleozit Sentezi (Vorbrüggen Metodu)

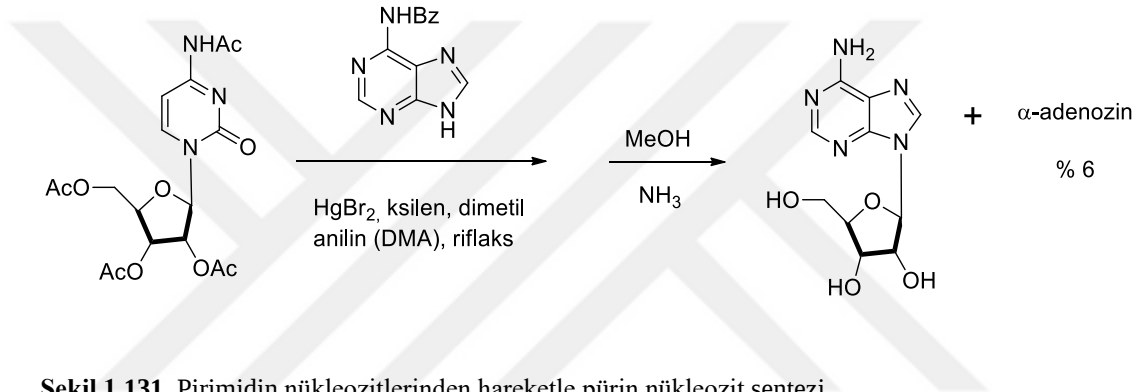
Silil-Hilbert-Johnson metodunun Vorbrüggen tarafından daha uygun daha pratik hale getirilmiş yöntemidir. Bu reaksiyon oksijen ve/veya azot trimetilsilat içeren pirimidin veya pürin bazları ile Lewis asidi olarak trimetilsilil triflorometan kullanılmasıyla gerçekleşmektedir (Şekil 1.130). Silillenmiş nükleozit bazları, uygun pirimidin veya pürin bazının uygun bir sililleyiçi ajanla trimetilsilil klorürü (TMSCI)/piridin veya 1,1,3,3-hekzametildisilazan (HMDS) ile reaksiyona tabi tutulması ile sentezlenmektedir (Wilson ve ark., 1995).



Şekil 1.130. Vorbrüggen metodu ile nükleozit sentezi

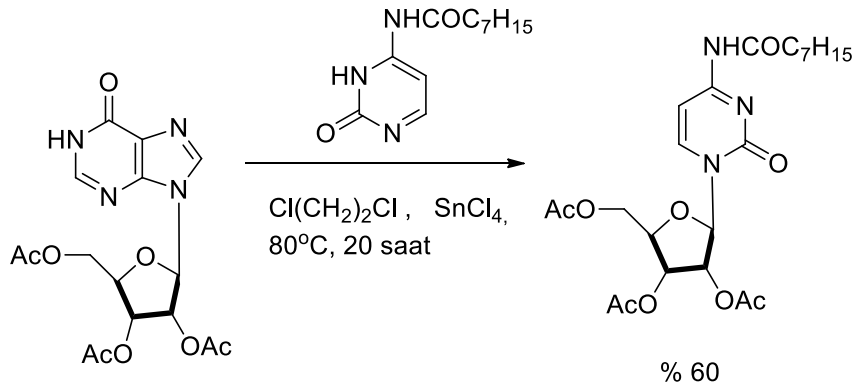
1.7.1.5. Lewis Asitleri ile Transglikolizasyon

Lewis asidi varlığında geri dönüşümlü bir reaksiyon olan transglikolizasyon, belli bir nükleozit yapısı içindeki nükleobaz'ın başka bir nükleobaz ile yerdeğiştirdiği reaksiyondur. İlk olarak şeker grubu asetilenmiş sitidin halkasının N^6 benzoil adenin ile reaksiyonu sonucu adenozin yapısının elde edilmesi ile keşfedilmiştir (Şekil 1.131) (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.131. Pirimidin nükleozitlerinden hareketle pürin nükleozit sentezi

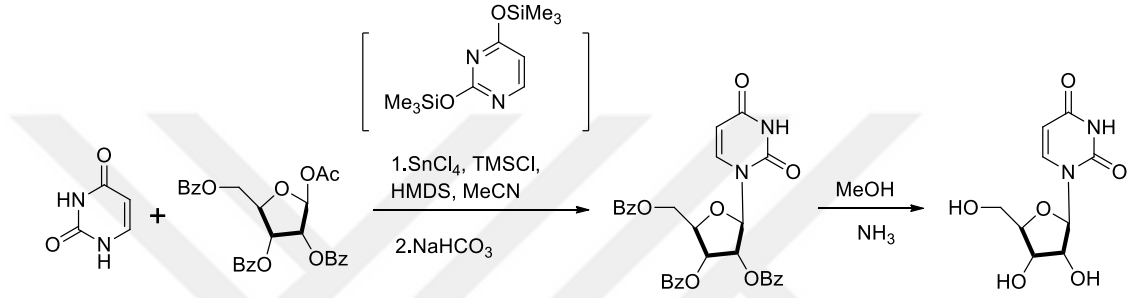
En verimli transglikolizasyon reaksiyonu, trimetilsilil perklorat veya TMSO^{f} ile silillenmiş nükleozit ve nükleobazlar ile yapılmaktadır. Bu yöntem ile de pürin nükleozitlerinden hareketle pirimidin nükleozitleri elde edilmektedir (Şekil 1.132) (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.132. Pürin nükleozitlerinden hareketle pirimidin nükleozit sentezi

1.7.1.6. Tek Basamakta Nükleozit Sentezi

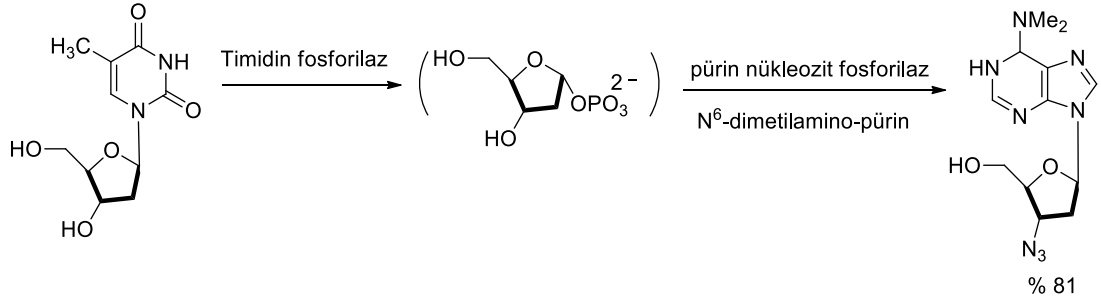
Lewis asitleri varlığında sililasyonun hızlandırılışı ve Friedel-Crafts katalizörlerinin ile heterosiklik bazların sililasyonunun daha hızlı oluşu gibi nükleozit sentezinin farklı basamakları, asetonitril gibi bir polar çözücü içinde tek basamakta aynı reaksiyon ortamında birleştirilerek yöntem geliştirilmiştir (Şekil 1.133) (Vorbrüggen ve Ruh-Pohlenz, 1999).



Şekil 1.133. Tek basamakta nükleozit sentezi

1.7.1.7. Enzimatik Yöntem ile Nükleozit Sentezi

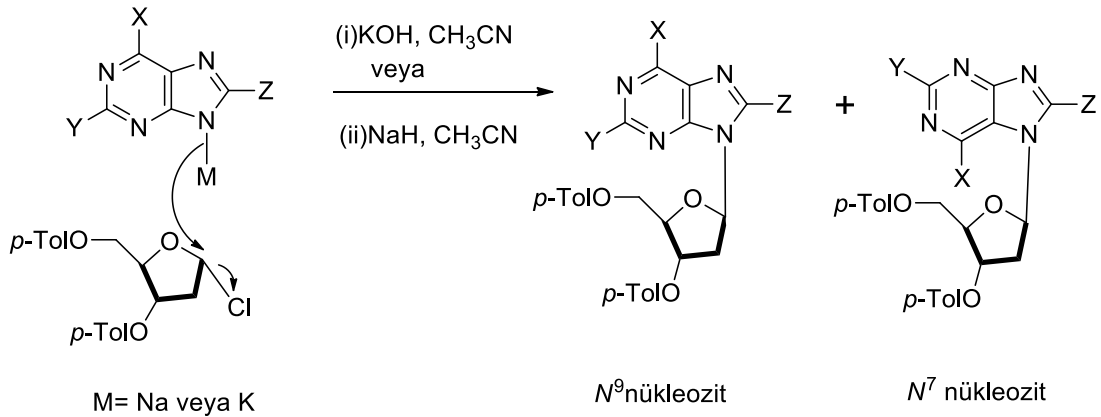
Hóly, Hutchinson ve diğerleri, nükleozit biyotransformasyon reaksiyonlarını kullanarak enzim katalizli transglikozilasyon yolu ile yeni nükleozit türevleri sentezlemişlerdir. Üridin fosforilaz ve timidin fosforilaz enzimleri üridini 1- β -D-arabinofuranozil urasil'e, timidin'i ise karşılık gelen pentoz-1- α -fosfat'a hidroliz etmektedir. Yeni nükleobaz ve pürin nükleozit fosforilaz enzimi varlığında, modifiye edilmiş pürin veya sübstitüe imidazol yapılarını içeren karşılık gelen nükleozit türevleri sentezlenmektedir (Şekil 1.134). Bu yöntem bazı 3-deazapurinler için de işe yaramaktadır (Blackburn ve ark., 2006).



Şekil 1.134. Enzimatik yöntem ile nükleozit sentezi

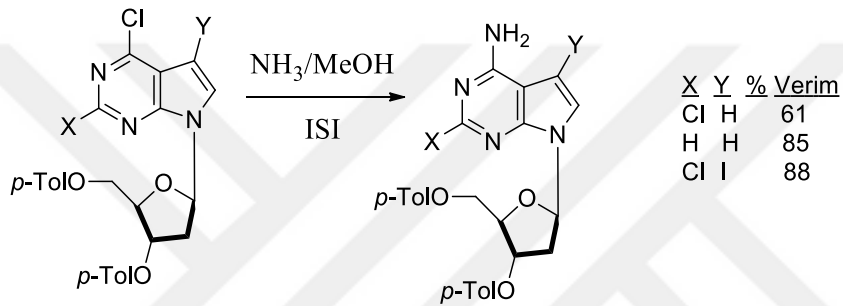
1.7.1.8. Nükleobaz Anyonları ile Nükleozit Sentezi

Pürin anyonunun 2-deoksi-3,5-di-O-(4-toluol)-D-ribofuranozil klorür ile asetonitril içindeki S_N2 reaksiyonu hızlı yürüyen bir reaksiyondur. Seela tarafından geliştirilen yöntemde, nükleobazın asetonitril içindeki potasyum tuzu kullanılır. Bu yöntem pürinlerin ve ilgili deazapurin ve azapurin türevlerinin glikozilasyonu için uygulanabilir. Robins tarafından geliştirilen başka bir yöntemde, sodyum hidrür asetonitril içindeki kloroşeker ile reaksiyona giren nükleofilik pürin anyonunu sentezlemek için kullanılmıştır (Şekil 1.135). Glikozilasyonun N-7 veya N-9 konumlarından olması pürin türevine bağlı olarak değişmektedir, bu tür izomerler genellikle kromatografi ile ayrılabilir. Nükleozit analoglarının metanol içinde amonyak ile reaksiyonu, şeker koruma gruplarını hidroliz ederken, aynı reaktifle ısıtma, sübstitüe amino pürin nükleozitlerinin sentezini de sağlamaktadır (Şekil 1.136) (Blackburn ve ark., 2006).



Şartlar	X	Y	Z	%Verim <i>N</i> ⁹	%Verim <i>N</i> ⁷
(i)	OMe	H	H	44	28
(i)	Cl	H	H	59	13
(i)	OMe	NH ₂	H	48	24
(ii)	Cl	Cl	Cl	56	-
(ii)	Cl	Cl	H	59	13
(ii)	Cl	NH ₂	H	57	-

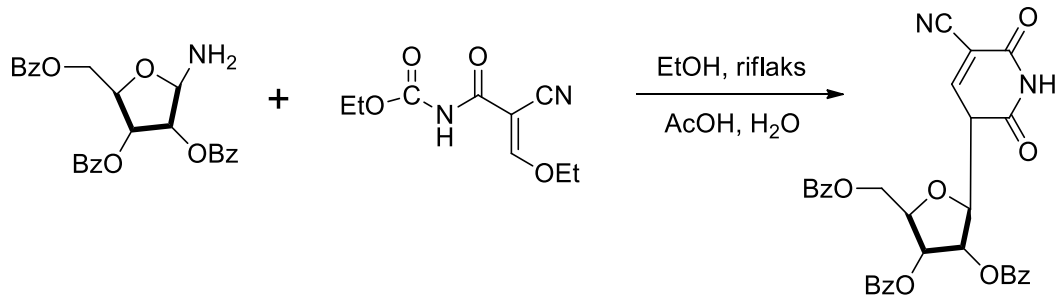
Şekil 1.135. Nükleobaz anyonları ile pürin nükleozit türevlerinin sentezi



Şekil 1.136. Nükleobaz anyonları ile aminopürin nükleozit türevlerinin sentezi

1.7.2. Şeker C-1' Konumundan Baz Siklizasyonu

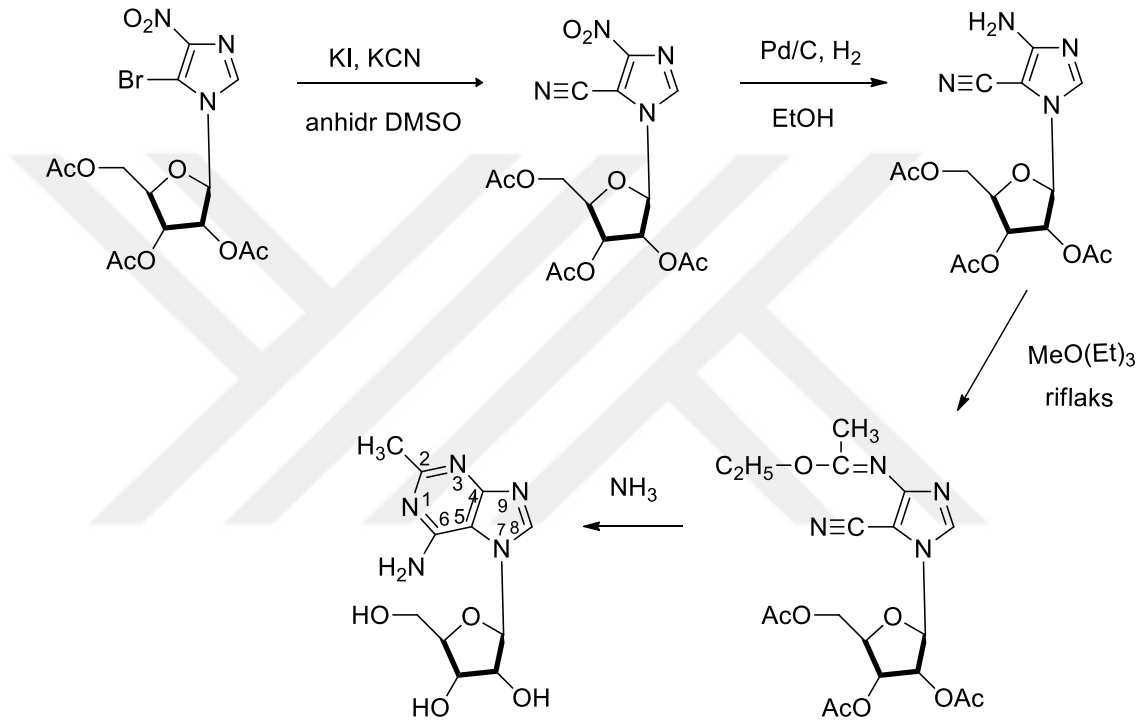
C-1' Konumunda amin grubu taşıyan şekerlerden hareketle nükleozit sentezi yapılmaktadır (Şekil 1.137). Bu yöntemle genellikle C-nükleozitlerin ve bazı N-nükleozitlerin sentezi için tercih edilmektedir (Blackburn ve ark., 2006).



Şekil 1.137. Şeker C-1' konumundan siklizasyon ile C-nükleozit sentezi

1.7.3. İmidazol Nükleozit Yapısından Siklizasyon ile Pürin Nükleozit Sentezi

N-7 Konumundan pürin nükleozitlerini hazırlamak için kullanılan bir yöntemdir (Şekil 1.138) (Rousseau ve ark., 1968).



Şekil 1.138. N-7 pürin nükleozit türevi sentezi

Nükleobaz ve nükleozit analogları, DNA ve RNA sentezine engel olarak sitotoksik aktivite göstermeleri sebebiyle gittikçe artan bir öneme sahiptir. Bu nedenle yeni nükleobaz ve nükleozit analoglarının sentezlenmesi, bu türevlerin etki mekanizmalarının anlaşılması ve daha aktif bileşiklere ulaşılması amaçlanmaktadır. Bu doktora tez çalışmasında pürin nükleobaz analogu olarak 6-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidro-2*H*-piran)-9*H*-pürin ve pirimidin nükleozit türevi olarak 5-Metil-4-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-1-(β-D-ribofuranozil)-2-pirimidinon yapısındaki bileşiklerinin sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin

öncelikle üçlü hücre hattında (Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme) *in vitro* olarak test edilmesi hedeflenmiştir.

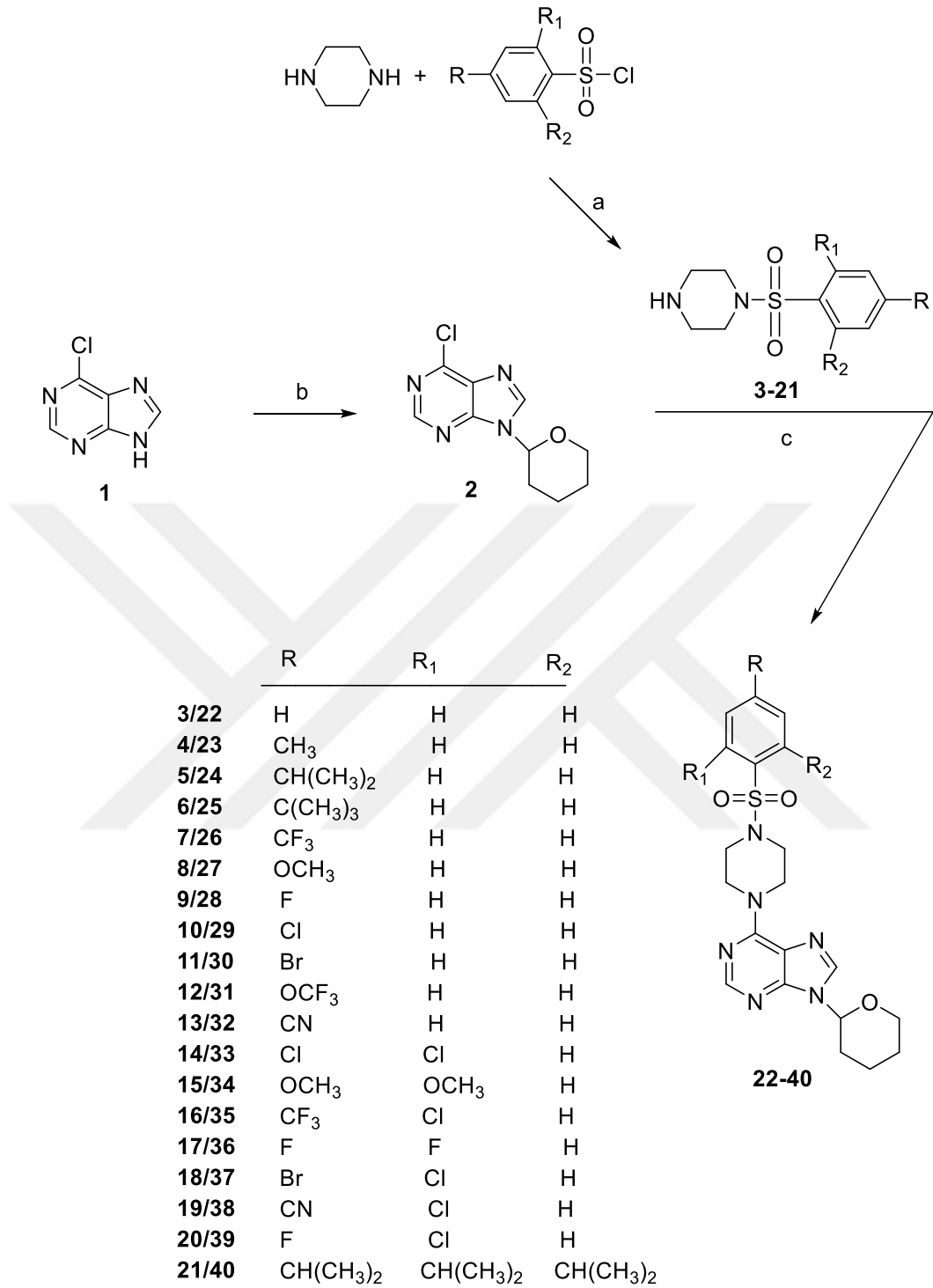


2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri

2.1.1. 6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi

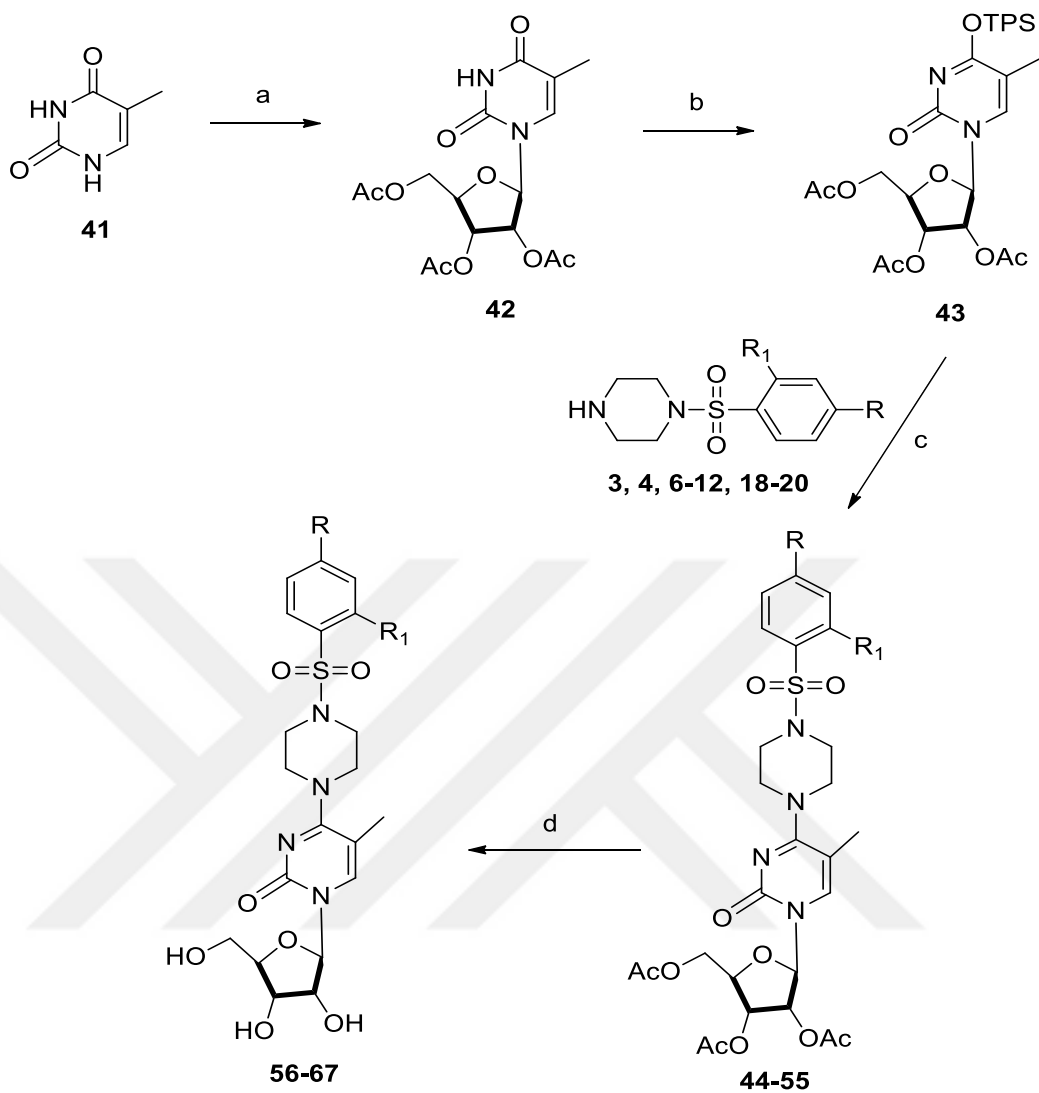
Sentezi tasarlanan pürin türevlerine (22-40) ulaşabilmek için öncelikle piperazin halkasının süstitüe benzen sülfonil klorür türevleri ile N-sülfonasyonu sonucu ara ürün olan süstitüe fenil sülfonil piperazin türevleri (3-21) sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak kullanılan 6-kloropürin yapısının 9. konumundaki H atomunun 3,4-dihidro-2H-piran halkası ile reaksiyonu ile 6-kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (2) elde edilmiştir (Robins ve ark., 1961). 6-Kloro-9-süstitüe pürin türevinden (2) hareketle 6. konumundaki Cl atomunun Et₃N varlığında 1-(süstitüe fenilsülfonil) piperazin türevleri (3-21) ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile 6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (22-40) türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.1). Bu şekilde sentezi gerçekleştirilen toplam 19 adet pürin türevi bileşiğin saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi (İTK) ve erime noktası tayini ile yapılmış; ¹H ve ¹³C NMR, kütle spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.



Şekil 2.1. 6-[4-(Süstitüe fenil süfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi. Reajanlar: (a) CH₂Cl₂; (b) 3,4-Dihidro-2H-piran, p-TSA, THF (c) süstitüe fenil piperazin, Et₃N, EtOH.

2.1.2. 5-Metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon Türevlerinin (56-67) Sentezi:

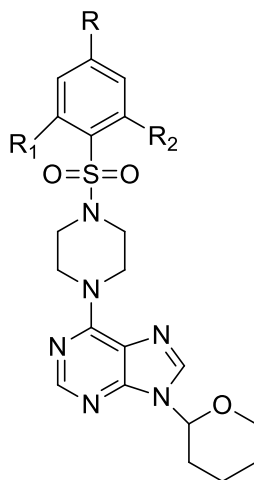
5-Metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerine (56-67) ulaşmak üzere ilk basamakta timin (41) bileşiğinin 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu bileşik 42 elde edilmiştir. Bu bileşiğin 4. konumundaki OH grubunun tosilasyonu ile elde edilen bileşik 43'den hareketle süstitüe fenil sülfonil piperazin türevleri ile süstitüsyon reaksiyonu sonucu 44-55 bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu bileşiklerin absölü metanol içinde Et₃N ile hidroliz reaksiyonu ile 5-metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevleri (56-67) elde edilmiştir (Şekil 2.2). Bu şekilde elde edilen toplam 12 adet pirimidin nükleozit türevi bileşiğin saflık kontrolleri İTK ve erime noktası tayini ile yapılmış; ¹H ve ¹³C NMR, kütle spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.



	R	R ₁
44/56	H	H
45/57	CH ₃	H
46/58	CF ₃	H
47/59	OCH ₃	H
48/60	OCF ₃	H
49/61	F	H
50/62	Cl	H
51/63	Br	H
52/64	C(CH ₃) ₃	H
53/65	F	Cl
54/66	CN	Cl
55/67	Br	Cl

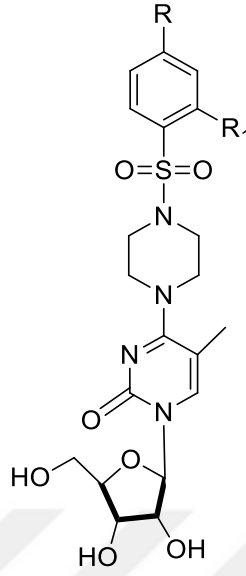
Şekil 2.2. 5-Metil-4-[(4-süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-1-(β-D-ribofuranosil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (56-67) sentezi. Re ajanlar: (a) 1,2,3,5-Tetra-O-asetil-β-D-ribofuranoz, heksametildisilazan (HMDS), asetonitril, trimetilsililtrifluorometansülfonat, SnCl₄; (b) 2,4,6-triizopropilbenzensülfonil klorür (TPS-Cl), DMAP, Et₃N; (c) süstitüe fenil sülfonil piperazin, Et₃N, EtOH (d) MeOH, Et₃N.

Çizelge 2.1. Sentezlenen pürin nükleobaz türevi sonuç bileşikler (22-40).



Bileşik	R	R ₁	R ₂
22	H	H	H
23	CH ₃	H	H
24	CH(CH ₃) ₂	H	H
25	C(CH ₃) ₃	H	H
26	CF ₃	H	H
27	OCH ₃	H	H
28	F	H	H
29	Cl	H	H
30	Br	H	H
31	OCF ₃	H	H
32	CN	H	H
33	Cl	Cl	H
34	OCH ₃	OCH ₃	H
35	CF ₃	Cl	H
36	F	F	H
37	Br	Cl	H
38	CN	Cl	H
39	F	Cl	H
40	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

Çizelge 2.2. Sentezlenen pirimidin nükleozit analogu sonuç bileşikler (56-67)



Bileşik	R	R ₁
56	H	H
57	CH ₃	H
58	CF ₃	H
59	OCH ₃	H
60	OCF ₃	H
61	F	H
62	Cl	H
63	Br	H
64	C(CH ₃) ₃	H
65	F	Cl
66	CN	Cl
67	Br	Cl

2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İTK'dan yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (CAMAG marka UV lambası) yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisinden yararlanılmış ve bu amaçla silikagel 60, 0,040-0,063 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

Çizelge 2.3. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

	Solvanlar	Oran
1	Diklorometan:Metanol	12:1
2	Diklorometan:Metanol	30:1
3	Kloroform:Metanol	10:1
4	Kloroform:Metanol	20:1
5	Hekzan:Etil asetat:İzopropanol	2:1:0.1

2.2.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayini, Büchi B540 cihazı kullanılarak belirlenmiş ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.3. Elementel Analiz

Elementel analizler, CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır.

2.2.4. Spektral Analizler

2.2.4.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumları

^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde alınmıştır. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak DMSO- d_6 ve CDCl_3 kullanılmıştır.

2.2.4.2. Kütle (MASS) Spektrumları

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

6-Kloropürin (Sigma-Aldrich), tetrahidrofuran anhidr (Sigma-Aldrich), p-toluensülfonik asit monohidrat (Sigma-Aldrich), 3,4-dihidro-2H-piran (Sigma-Aldrich), %25 amonyum hidroksit çözeltisi (Sigma-Aldrich), etil asetat (Sigma-Aldrich), sodyum sülfat anhidr (Sigma-Aldrich), hekzan (Sigma-Aldrich), piperazin (Sigma-Aldrich), diklorometan anhidr (Sigma-Aldrich), sodyum bikarbonat (Sigma-Aldrich), diklorometan (Sigma-Aldrich), benzensülfonil klorür (Aldrich), 4-metilbensensülfonil klorür (Aldrich), 4-izopropilbensensülfonil klorür (Aldrich), 4-(

triflorometil)benzensülfonil klorür (Aldrich), 4-klorobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-florobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-metoksibenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-bromobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-bromo-2-klorobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-(triflorometoksi)benzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-(ter-butil)benzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-siyanobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2,4-dimetoksibenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2,4-diklorobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2,4-diflorobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2-kloro-4-(triflorometil)benzen-sülfonil klorür (Aldrich), 4-floro-2-klorobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2-kloro-4-bromobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2-kloro-4-siyanobenzen-sülfonil klorür (Aldrich), 2,4,6-triizopropilbenzen-sülfonil klorür (Acros), trietilamin (Riedel-de Haen), absolü etanol (Sigma-Aldrich), metanol (Sigma-Aldrich), timin (Sigma), 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz (Aldrich), hekzametildisilazan (Sigma-Aldrich), trimetilsililtriflorometansülfonat (Aldrich), kalay (IV) klorür (Aldrich), N,N-dimetilaminopiridin (Aldrich), kloroform (Sigma-Aldrich), 2-izopropanol (Sigma-Aldrich).

2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması

Sentezlenen pürin türevlerinin (22-40) ve pirimidin nükleozit analoglarının (56-67) hücre hatlarında yarattığı sitotoksik etki, US National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite testi (Sülforamidin B/SRB) ile incelenmiştir. Bu tarama yöntemi hücresel proteinlerdeki bazik amino asitlere bağlanan Sülforodamine B (SRB) molekülünün gösterdiği spektrofotometrik değişikliğin ölçülmesine dayanmaktadır. Ölçüm değerleri total protein miktarını dolayısıyla da canlı hücre sayısını göstermektedir. 96 Kuyulu plakalara kuyu başına 2,000-10,000 hücre olacak şekilde ekilen hücre hatlarına 24 saat sonrasında NCI'nın önerdiği şema uyarınca bileşikler tatbik edilmiş ve 48 saatlik inkübasyon süreci başlatılmıştır. İnkübasyon sonunda SRB yöntemine göre mevcut hücrelerin fiksasyonu ve boyanması yapıldıktan sonra uygulanan nükleobaz ve nükleozit analoglarının yarattığı inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır (Shoemaker, 2006).

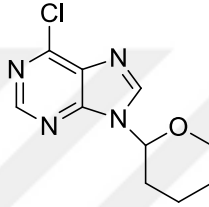
Sentezlenen tüm bileşikler ve pozitif kontrol amaçlı kullanılan ilaçlar öncelikle dublike olarak Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanseri hücre hatlarında ön tarama ile biyoaktivite açısından test edilmiştir. Daha sonra IC₅₀ değeri 10 µM altında olan bileşikler triplike deneyler ile öncelikle karaciğer Huh7 hücre hattında tekrar test edilip diğer karaciğer hücre hatlarında etkileri belirlenmiştir.

Bu amaçla hepatoselüler karsinoma (HSK) kökenli hücre hatları HUH7, HEPG2, HEP3B, PLC, FOCUS, MAHLAVU (MV), Dulbecco's Modified Eagles Besiyeri (DMEM) ile SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, SNU449, SNU475 hücre hatları RPMI besiyeri ile 96 kuyucuklu kültür kaplarına her bir kuyucuğa 2000 (HUH7, HEPG2, HEP3B, PLC, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, SNU449) ve 1000 (MV, FOCUS, SNU475) hücre düşecek şekilde ekim yapılmıştır. Ayrıca kolon kanseri hücre hattı (HCT116) 3000 ve meme kanseri hücre hattı(MCF7) 2000 hücre düşecek şekilde DMEM besiyerinde ekilmiştir. 24 Saat enkübe edildikten sonra bileşikler 40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM ve 2,5 µM dozlarında uygulanmış ve her maddenin her bir farklı dozu dublike olarak tekrarlanmıştır. NCI tarafından uygulanan ilaç tarama prosedürü doğrultusunda 3 günlük (72 saat) inkübasyon sonrasında hücre canlılığının belirlenmesi için hücre içi protein seviyelerini ve dolayısıyla canlı hücre miktarını yansıtan kolorimetrik bir yöntem olan Sülforamidin B (SRB) yöntemi uygulanmıştır. Hücreler 72 saat inkübasyon sonunda trikloroasetik asit (TCA) ile 1 saat +4 °C'de karanlıkta bekletildikten sonra fiks edilmiştir. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µl %0,4 SRB boya çözeltisi konularak plakalar boyanmış ve fazla boya %1'lik asetik asit ile yıkanmıştır. Daha sonra SRB boyası 10 mM TBS ile çözülerek spektrofotometrede 515 nm dalga boyunda okunmuştur. SRB analizi sonucunda elde edilen ve canlı hücre sayısı ile doğru orantılı olan boya yoğunluğu spektrofotometrede her bir kuyucuk için okunmuştur. Bileşiklerin sitotoksik aktivitesini incelemek için elde edilen değerler $(1 - (\text{bileşik eklenen kuyucuktaki hücrelerin absorpsansı} \times 100) / (\text{DMSO eklenen kontrol hücrelerinin absorpsansı}))$ formülüne göre hücre ölümü yüzdesine çevrilmiştir. Doz yanıt eğrileri yardımıyla IC₅₀ (% 50 oranında ölüme neden olan doz) değerleri hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

3.1. 6-[(4-Süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-Pürin Türevlerinin (22-40) Sentezi

3.1.1. 6-Kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (2) Sentezi

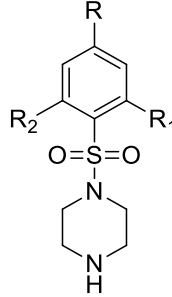


6-Kloropürin (0,15 g, 1 mmol) tetrahidrofuran (anhidr) içerisinde çözüldü. *p*-TSA ve daha sonra 3,4-dihidro-2*H*-piran (2 mmol) ilavesi ile geri çeviren soğutucu altında 80 °C'de 15 saat ısıtıldı. Reaksiyon bittiğinde oda sıcaklığına kadar soğutuldu. 1 mL NH₄OH çözeltisi damla damla ilave edildi. Kuruluğa kadar evaporatörde solvan uçuruldu. Balonda kalan madde EtOAc ile çözülüp ayırma hunisine alındı. Bir kez doygun NaCl çözeltisi ve iki kez H₂O ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup süzüldü ve hekzan ilavesi ile madde çöktürüldü. % 87,24 Verim ile 0,40 g 6-kloro-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-pürin (2) elde edildi.

E.N: 69-71 °C (67-69 °C, Robins ve ark., 1961).

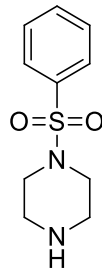
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 239,06 (%10) (M+H), 241,04 (%4) (M+H+2).

3.1.2. (4-Sübstitüe fenil)sülfonil piperazin türevlerinin (3-21) Genel Sentez Yöntemi



Piperazin'in (6 mmol) 10 ml absolü CH₂Cl₂ içindeki çözeltisine 0 °C'de sübstitüe fenil sülfonil klorür (1 mmol) türevi ilave edilip buz banyosunda 45 dakika karıştırıldı. Reaksiyon ortamı 20 ml CH₂Cl₂ ile dilüe edildi ve daha sonra 10 ml doygun NaHCO₃ çözeltisi ile muamele edildikten sonra organik faz 10 ml doygun NaCl çözeltisi ile yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup solvan evaporatörde uçuruldu ve ürün elde edildi.

3.1.2.1. 1-(Fenilsülfonil)piperazin (3)

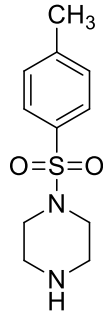


Genel sentez yöntemine göre % 25 verim ile madde elde edildi.

E.N: 107-110 °C (111-113 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 227,1 (%100) (M+H).

3.1.2.2. 1-[(4-Metilfenil)sülfonil]piperazin (4)

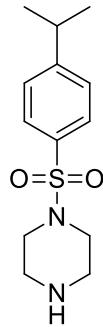


Genel sentez yöntemine göre % 36 verim ile madde elde edildi.

E.N: 97-101 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 241,1 (%100) (M+H).

3.1.2.3. 1-[(4-İzopropilfenil)sülfonil]piperazin (5)

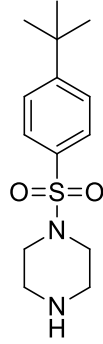


Genel sentez yöntemine göre % 35 verim ile madde elde edildi.

E.N: 182-185 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 269,3 (%100) (M+H).

3.1.2.4. 1-[(4-(*tert*-Butil) fenil) sülfonil]piperazin (6)

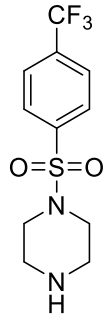


Genel sentez yöntemine göre % 28 verim ile madde elde edildi.

E.N: 125,3-126,9 °C (120-121 °C) (Shundrina ve ark., 2015).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 283,39 (%100) (M+H).

3.1.2.5. 1-[4-(Triflorometil) fenilsülfonil]piperazin (7)

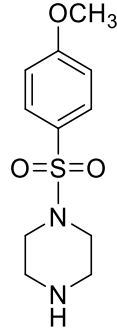


Genel sentez yöntemine göre % 32 verim ile madde elde edildi.

E.N: 111,5-114 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 295,2 (%54) (M+H).

3.1.2.6. 1-[(4-Metoksifenil) sülfonil]piperazin (8)

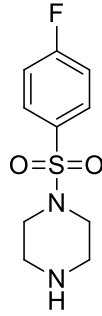


Genel sentez yöntemine göre % 42 verim ile madde elde edildi.

E.N: 177-180 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 257,2 (%100) (M+H).

3.1.2.7. 1-[(4-Florofenil) sülfonil]piperazin (9)

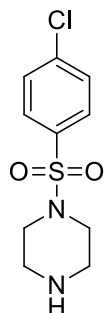


Genel sentez yöntemine göre % 28 verim ile madde elde edildi.

E.N: 105-107 °C (109-111 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 245,2 (%100) (M+H).

3.1.2.8. 1-[(4-Klorofenil) sülfonil]piperazin (10)

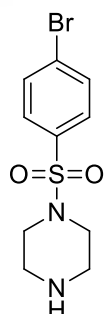


Genel sentez yöntemine göre % 33 verim ile madde elde edildi.

E.N: 97-100 °C (99-100 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 261,2 (%30) (M+H).

3.1.2.9. 1-[(4-Bromofenil) sülfonil]piperazin (11)

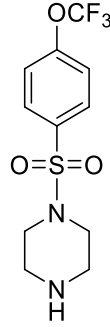


Genel sentez yöntemine göre % 42 verim ile madde elde edildi.

E.N: 118-121 °C (112-113 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 305,1 (%30) (M⁺), 307 (%32) (M+2).

3.1.2.10. 1-[(4-(Triflorometoksi) fenil) sülfonil]piperazin (12)

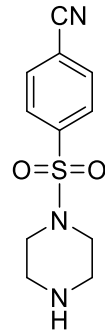


Genel sentez yöntemine göre % 26,3 verim ile madde elde edildi.

E.N: 100,3-103,0 °C (133-135 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 311,34 (%100) (M+H).

3.1.2.11. 1-[(4-Siyanofenil) sülfonil]piperazin (13)

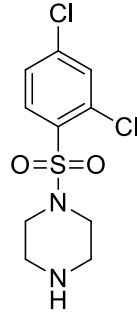


Genel sentez yöntemine göre % 36 verim ile madde elde edildi.

E.N: 136,7-139,4 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 252,30 (%100) (M+H).

3.1.2.12. 1-[(2,4-Diklorofenil) sülfonil]piperazin (14)

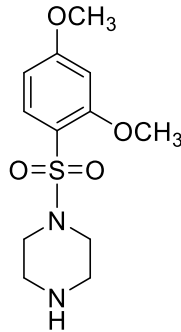


Genel sentez yöntemine göre % 32 verim ile madde elde edildi.

E.N: 103,1-104,2 °C (121-123 °C, Patel ve ark., 2019).

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 295,31 (%100) (M⁺), 297,34 (%75) (M+2), 299,44 (%20) (M+4).

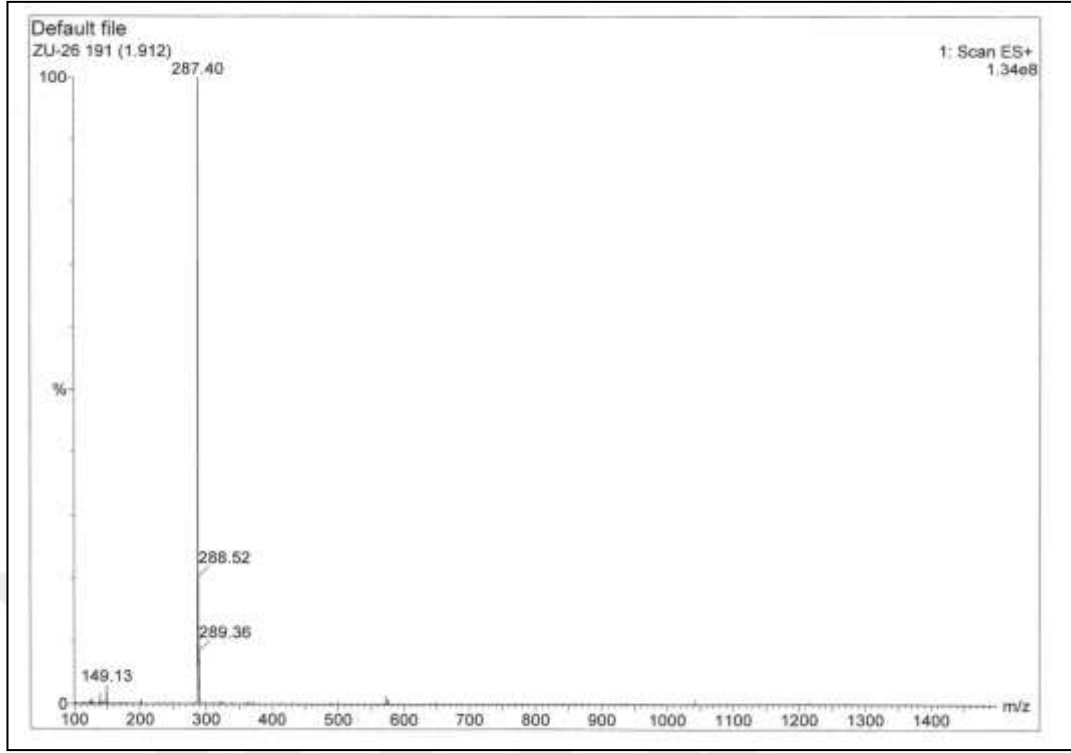
3.1.2.13. 1-[(2,4-Dimetoksifenil) sülfonil]piperazin (15)



Genel sentez yöntemine göre % 12,36 verim ile madde elde edildi.

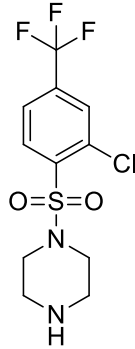
E.N: 82,1-84,4 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 287,40 (%100) (M+H).



Şekil 3.1. Bileşik 15'in kütle spektrumu .

3.1.2.14. 1-[(2-Kloro-4-(triflorometil) fenilsülfonil]piperazin (16)



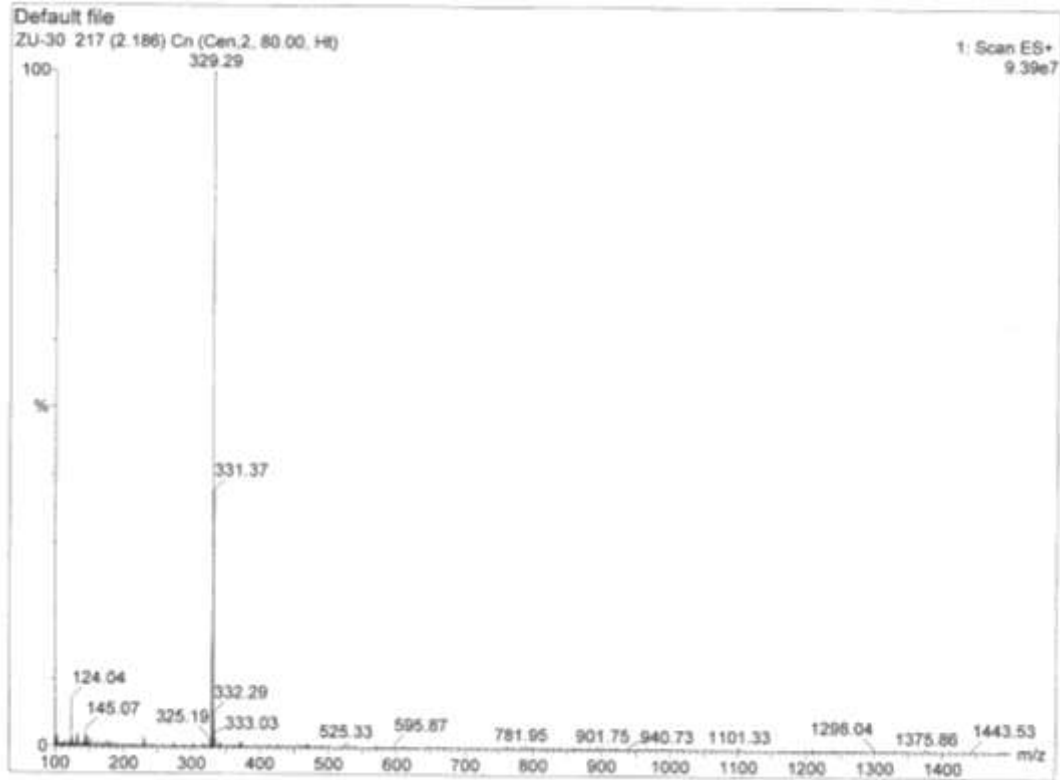
Genel sentez yöntemine göre % 45 verim ile madde elde edildi.

E.N: 95,6-98,3 °C.

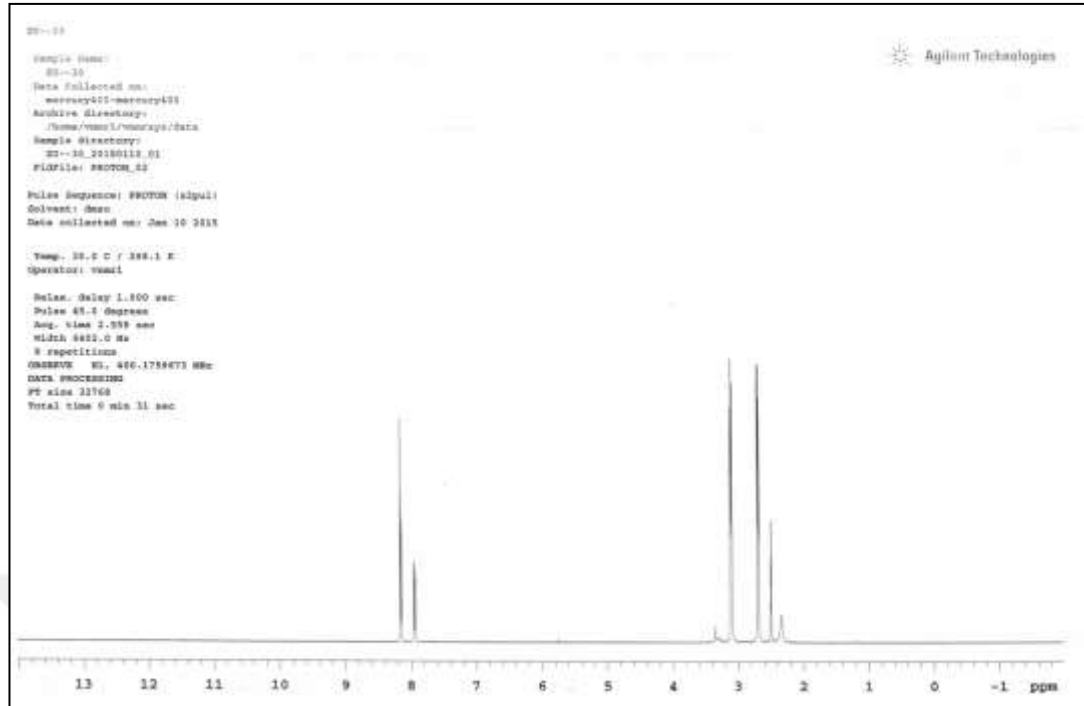
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 329,29 (%100) (M+H), 331,37 (%38) (M+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 2,69 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,11 (t, 4H, piperazin-CH₂), 7,95 (dd, 1H, *J*=8,8, 1,2 Hz, Ph-H-6), 8,14-8,17 (m, 2H, Ph-H-3,5).

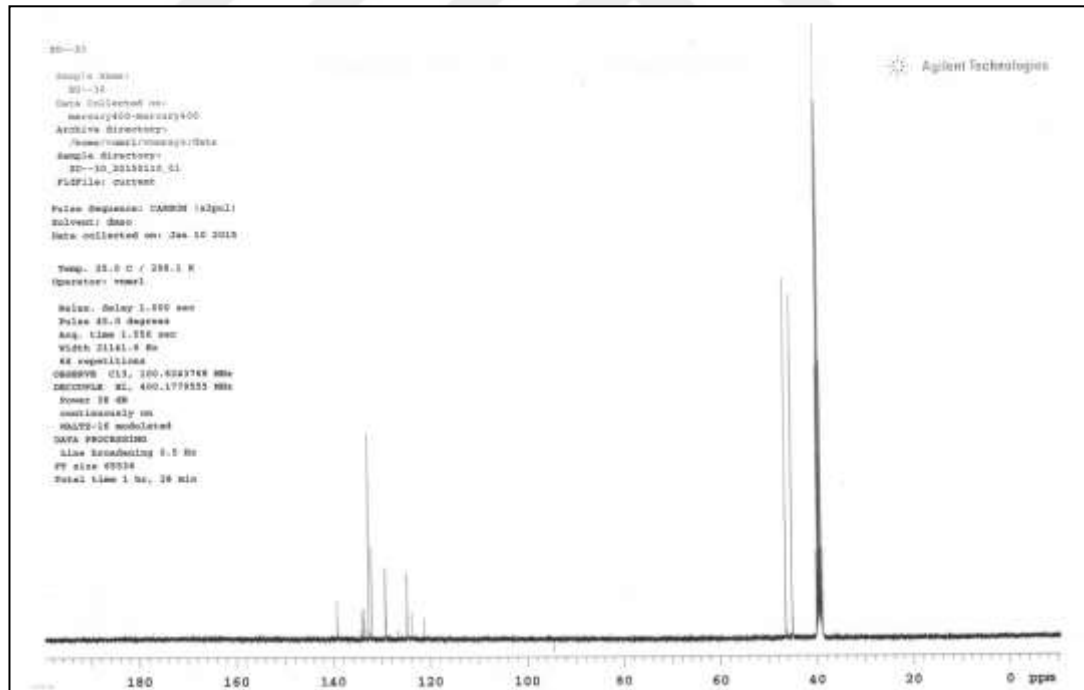
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 45,13, 46,45,121,21, 123,93, 124,82 (q, *J*= 3,82 Hz), 129,28 (q, *J*= 3,82 Hz), 132,12, 132,69, 133,79 (q, *J*= 33,5 Hz), 139,25.



Şekil 3.2. Bileşik 16'nın kütle spektrumu.

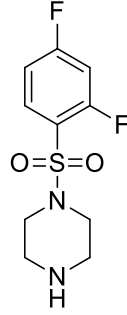


Şekil 3.3. Bileşik 16'nın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.4. Bileşik 16'nın ^{13}C NMR spektrumu.

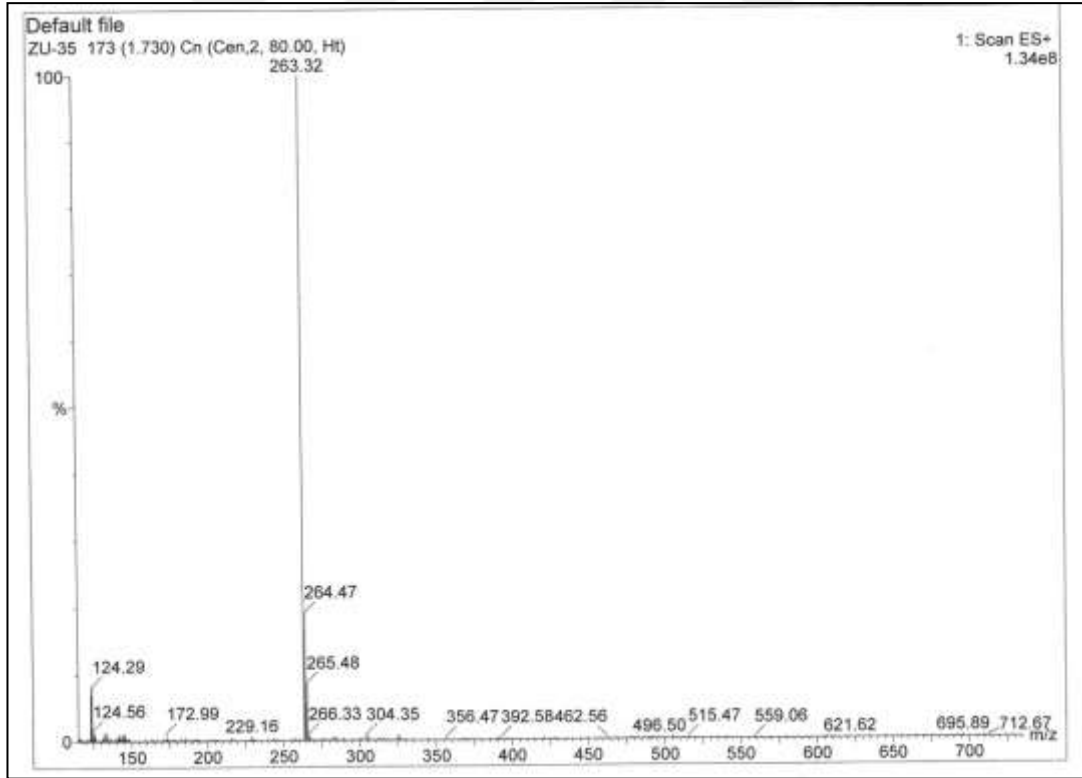
3.1.2.15. 1-[(2,4-Diflorofenil) sülfonil]piperazin (17)



Genel sentez yöntemine göre % 38 verim ile madde elde edildi.

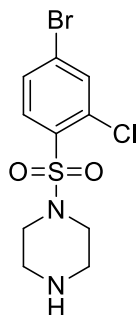
E.N: 89,5-92,2 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 263,32 (%100) (M+H).



Şekil 3.5. Bileşik 17'nin kütle spektrumu.

3.1.2.16. 1-[(2-Kloro-4-bromo) fenilsülfonil]piperazin (18)



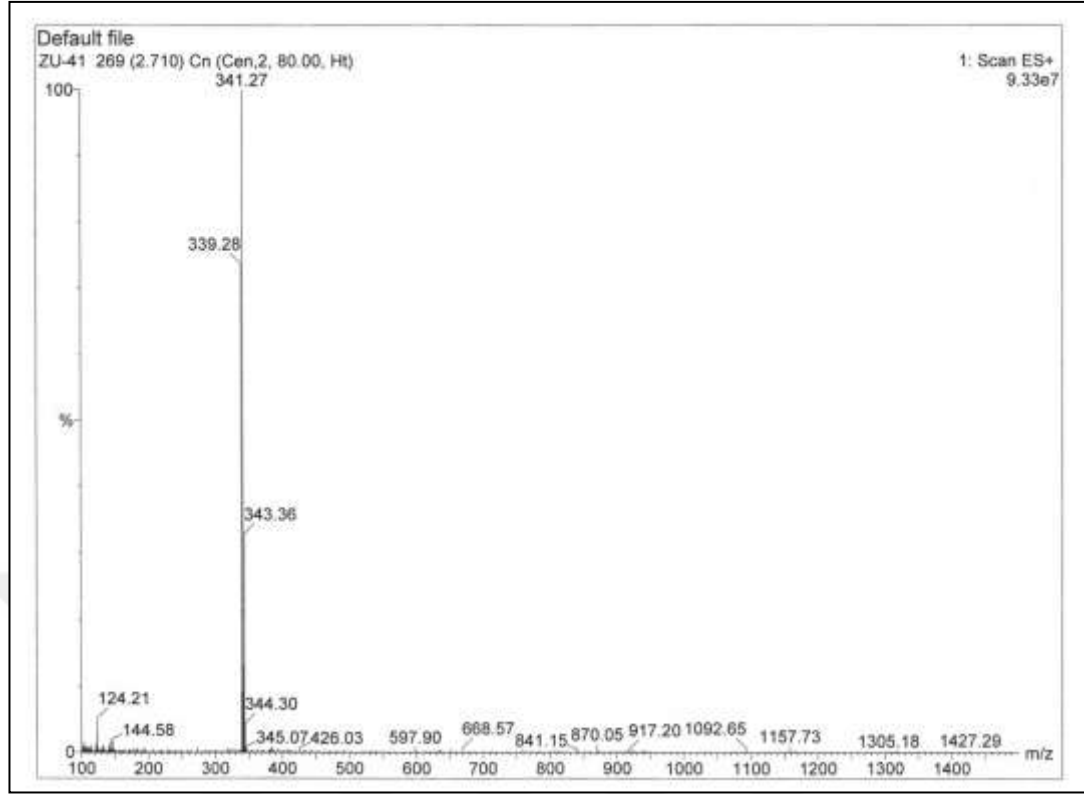
Genel sentez yöntemine göre % 47 verim ile madde elde edildi.

E.N: 79,2-81,7 °C.

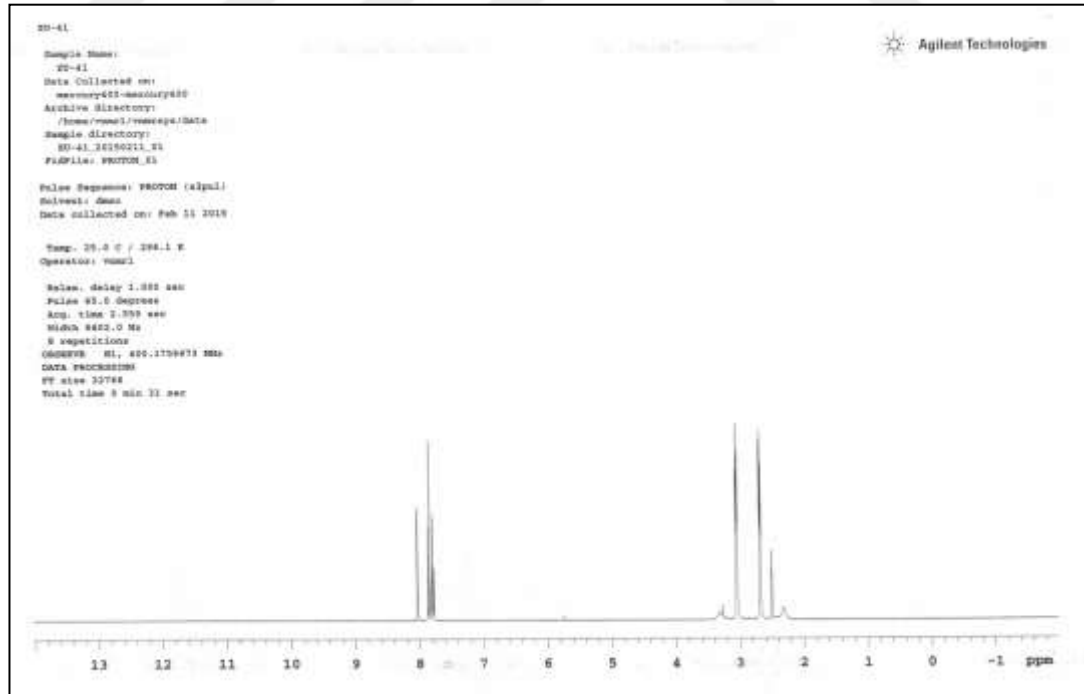
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 339,28 (%65) (M⁺), 341,27 (%100) (M+2), 343,36 (%30) (M+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 2,68 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,05 (t, 4H, piperazin-CH₂), 7,79 (dd, 1H, *J*=8,4, 2,0 Hz, Ph-H-6), 7,85 (d, 1H, *J*=8,8 Hz, Ph-H-5), 8,03 (d, 1H, *J*=1,6 Hz, Ph-H-3).

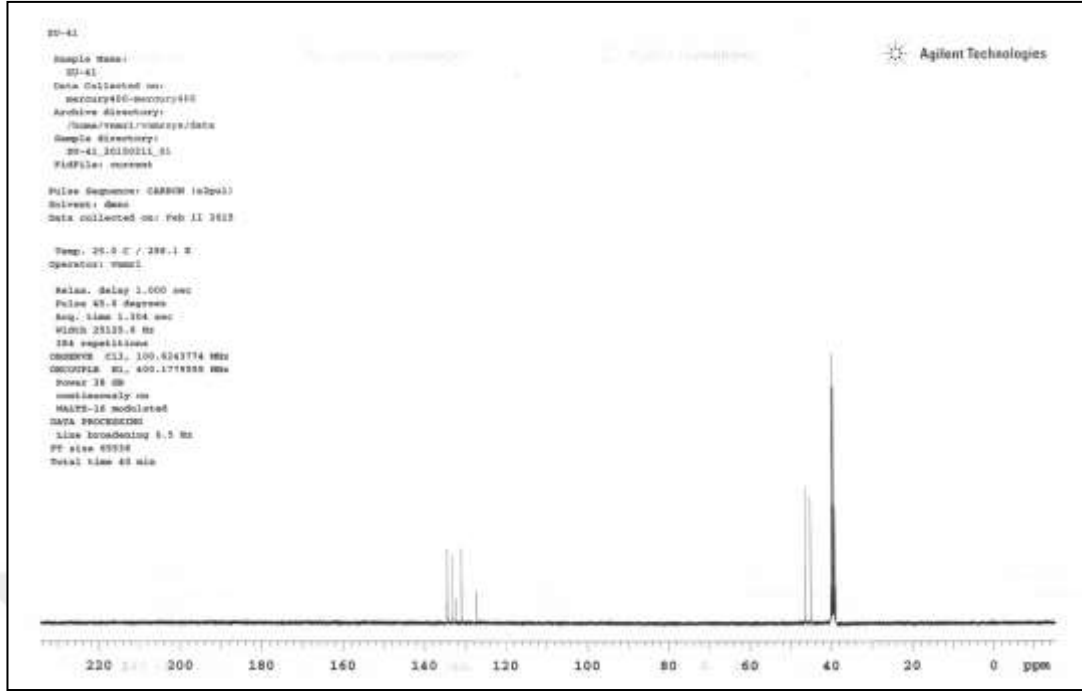
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 45,07, 46,40, 127,20, 130,93, 132,21, 133,09, 134,42, 134,49.



Şekil 3.6. Bileşik 18'in kütle spektrumu.

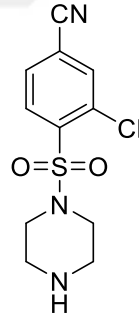


Şekil 3.7. Bileşik 18'in ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.8. Bileşik 18'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.2.17. 1-[(2-Kloro-4-siyano) fenilsülfonil]piperazin (19)



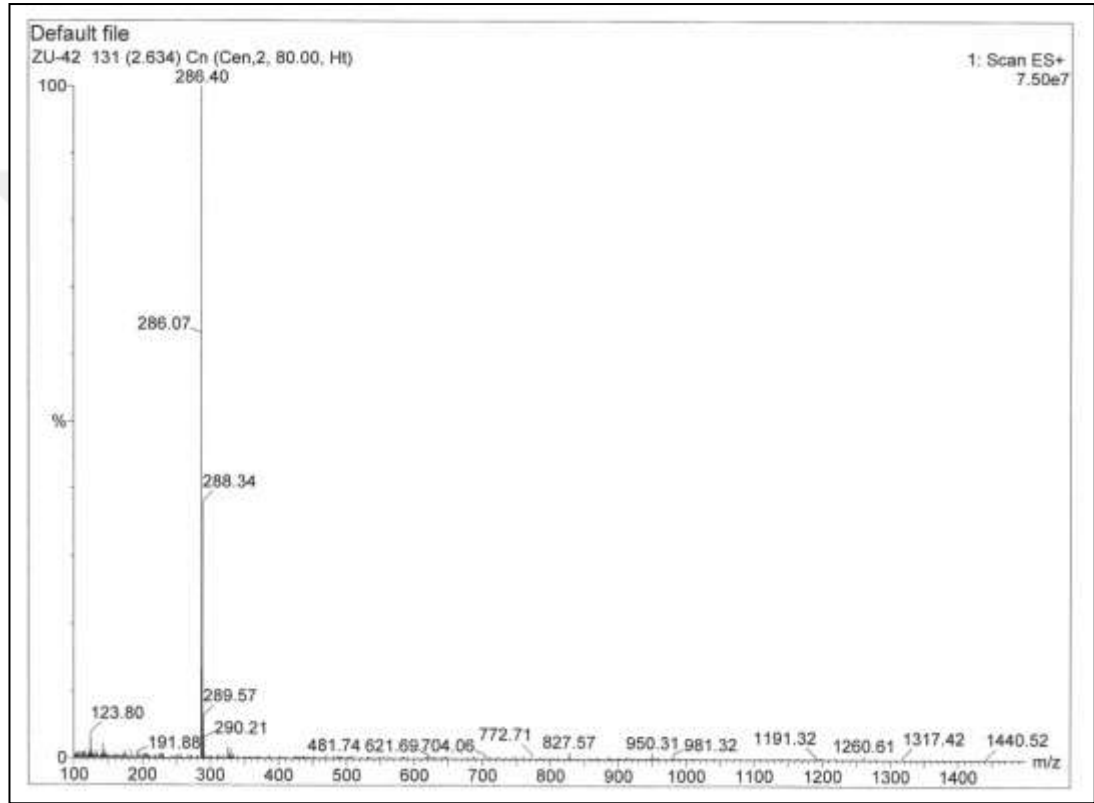
Genel sentez yöntemine göre % 46 verim ile madde elde edildi.

E.N: 113,6-115,0 °C.

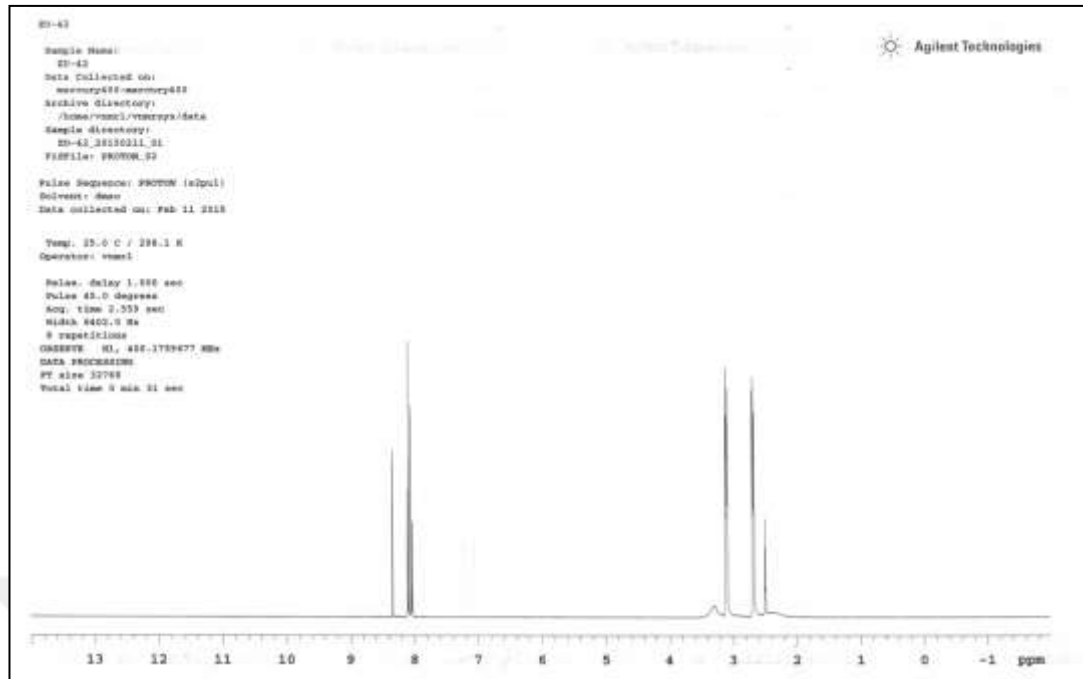
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 286,40 (%100) (M+H), 288,34 (%38) (M+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 2,68 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,10 (t, 4H, piperazin-CH₂), 8,04 (dd, 1H, *J*=8, 1,6 Hz, Ph-H-6), 8,09 (d, 1H, Ph-H-5), 8,34 (d, 1H, *J*=1,6 Hz, Ph-H-3).

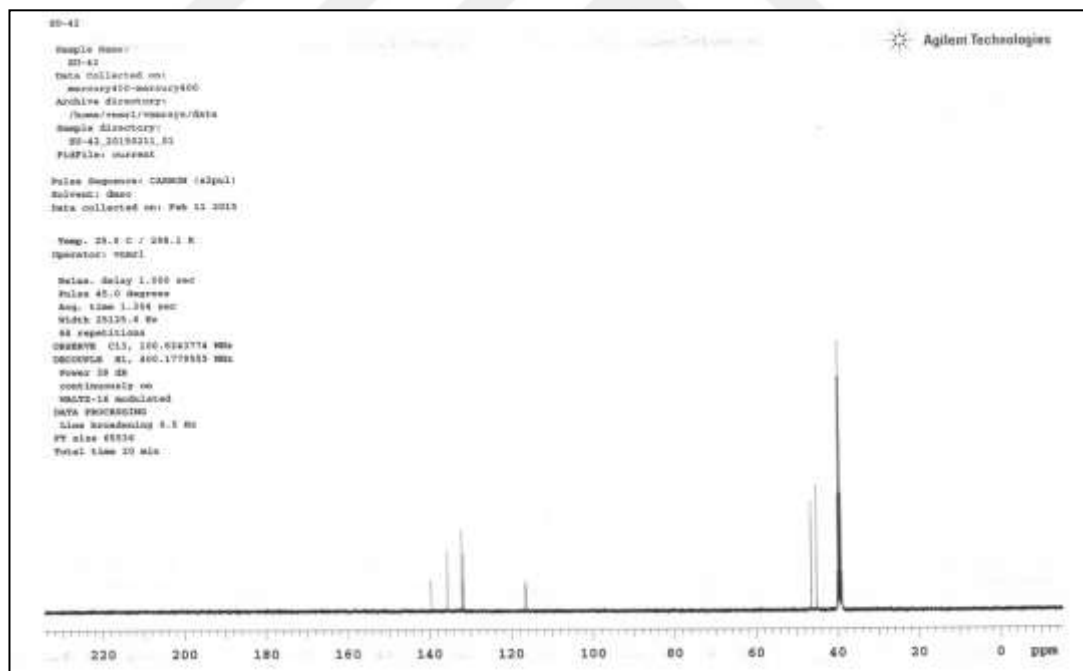
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 45,13, 46,45, 116,44, 116,63, 131,73, 131,81, 132,16, 135,69, 139,67.



Şekil 3.9. Bileşik 19'un kütle spektrumu.

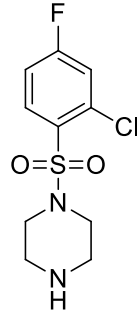


Şekil 3.10. Bileşik 19'un ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.11. Bileşik 19'un ^{13}C NMR spektrumu.

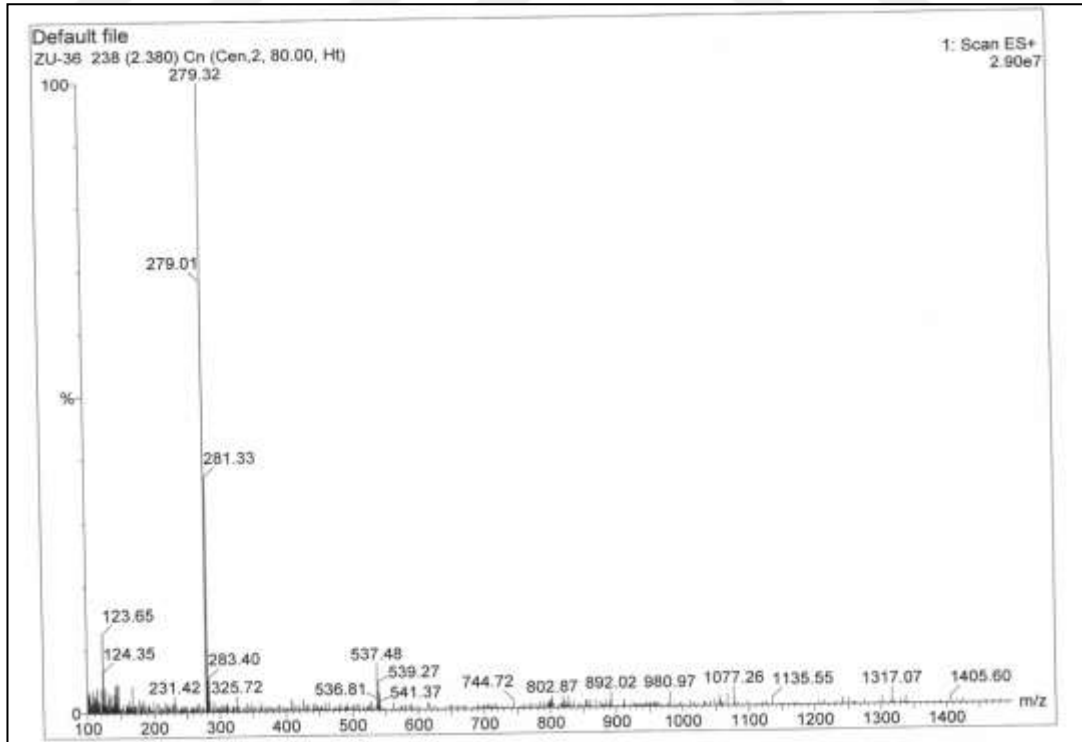
3.1.2.18. 1-[(2-Kloro-4-floro) fenilsülfonil]piperazin (20)



Genel sentez yöntemine göre % 25,37 verim ile madde elde edildi.

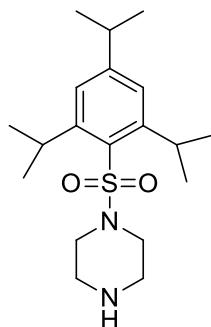
E.N: 170 °C’de dekompoze oldu.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 279,32 (%100) (M+H), 281,33 (%38) (M+H+2).



Şekil 3.12. Bileşik 20'nin kütle spektrumu.

3.1.2.19. 1-[(2,4,6-Triizopropilfenil)sülfonil]piperazin (21)



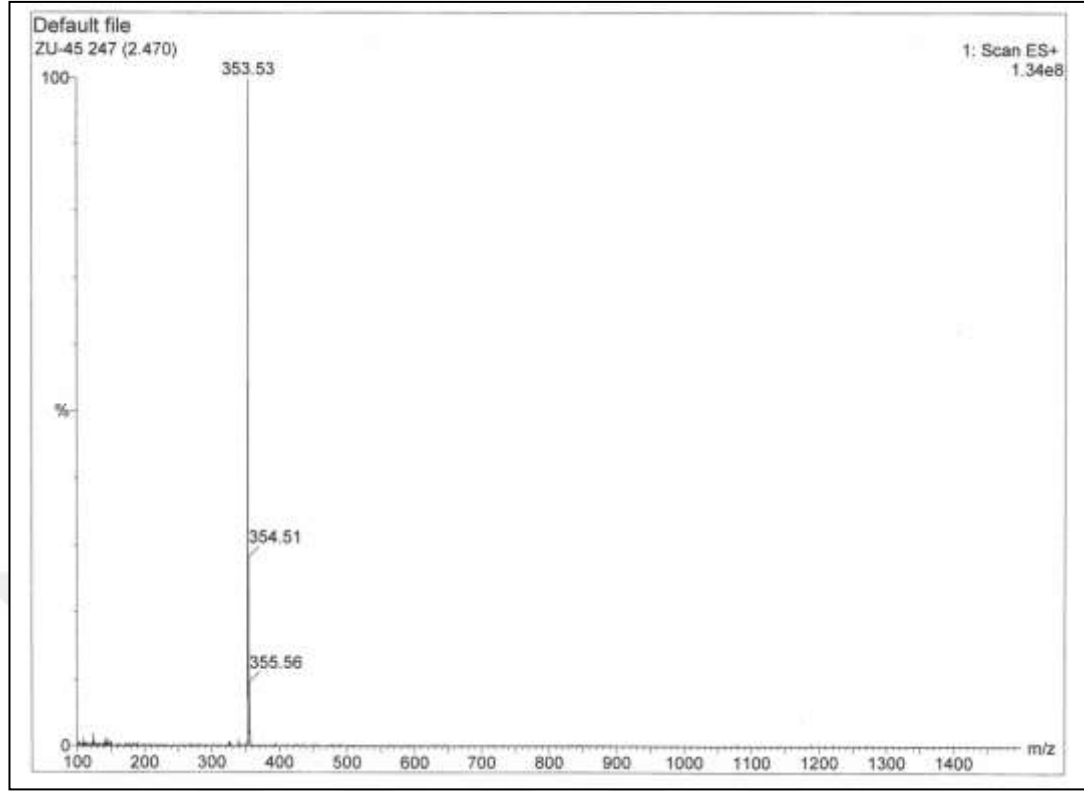
Genel sentez yöntemine göre % 43 verim ile madde elde edildi.

E.N: 160,6-161,9 °C.

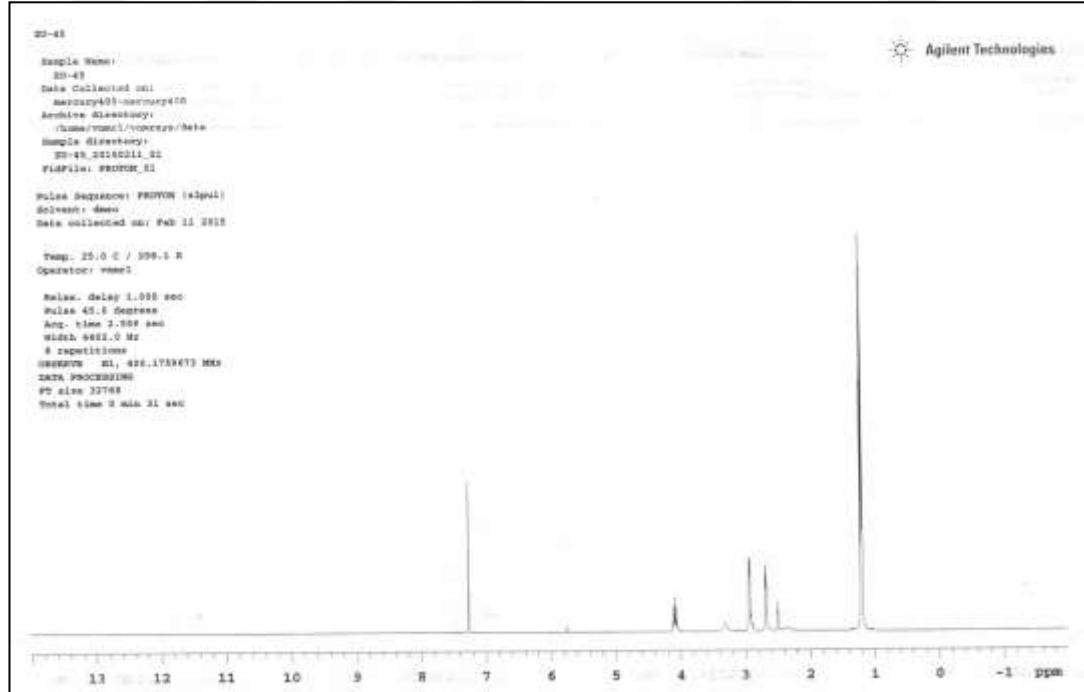
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 353,53 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,18-1,22 (m, 18H, CH₃), 2,68 (t, 4H, piperazin-CH₂), 2,93 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4,09 (m, 3H, CH), 7,27 (s, 2H, Ph-H-3,5).

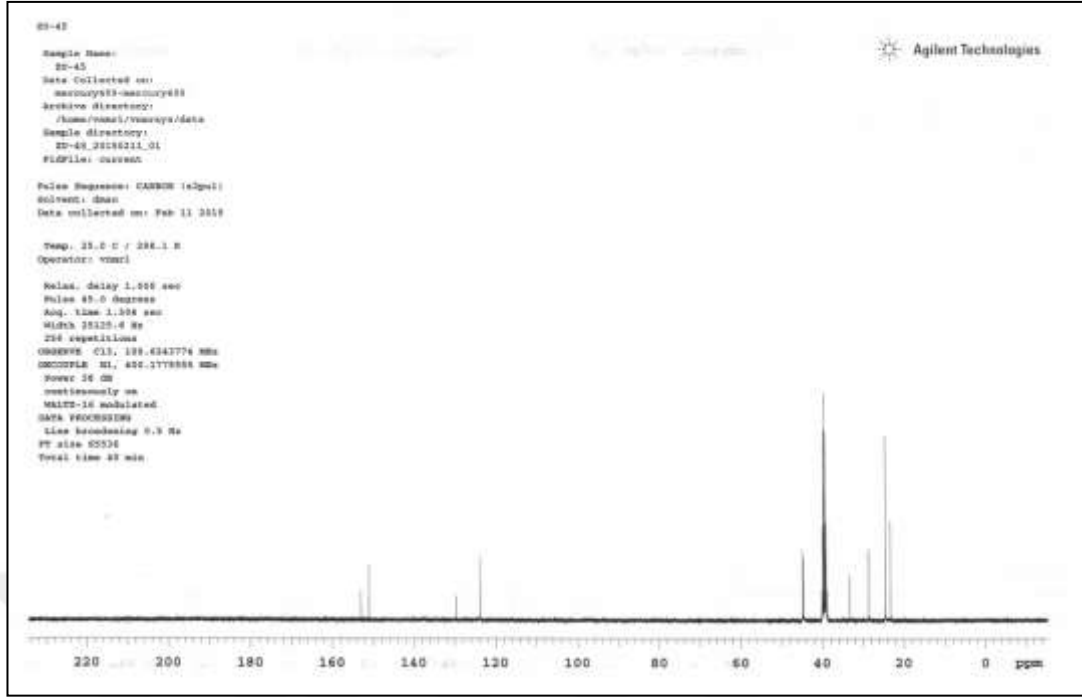
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 23,32, 24,53, 28,68, 33,32, 44,60, 44,87, 123,79, 129,57, 151,06, 153,02.



Şekil 3.13. Bileşik 21'in kütle spektrumu.

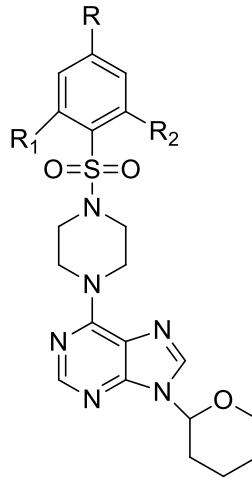


Şekil 3.14. Bileşik 21'in ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.15. Bileşik 21'in ¹³C NMR spektrumu.

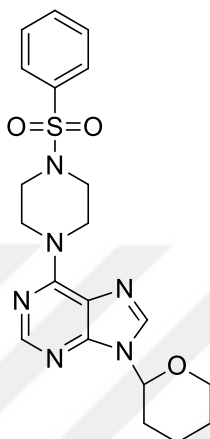
3.1.3. 6-[(4-Süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin Türevlerinin (22-40) Genel Sentez Yöntemi



1 mmol 6-Kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (2) üzerine 1 mmol (4-süstitüe fenil) sülfonil piperazin (3-21), 3 mmol Et₃N ve 5 ml absolü EtOH ilave edilerek 80-90 °C'de geri çeviren soğutucu altında yaklaşık 48 saat ısıtıldı, EtOH

evaporatörde uçuruldu ve elde edilen ürün EtOAc:Hekzan (1:4, 1:3, 1:2, 1:1) solvan sistemleri kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.1.3.1. 6-[4-(Fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (22)



Genel sentez yöntemine göre % 49,02 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 139,3-141,6 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₄N₆O₃S.0,2EtOAc.0,2H₂O

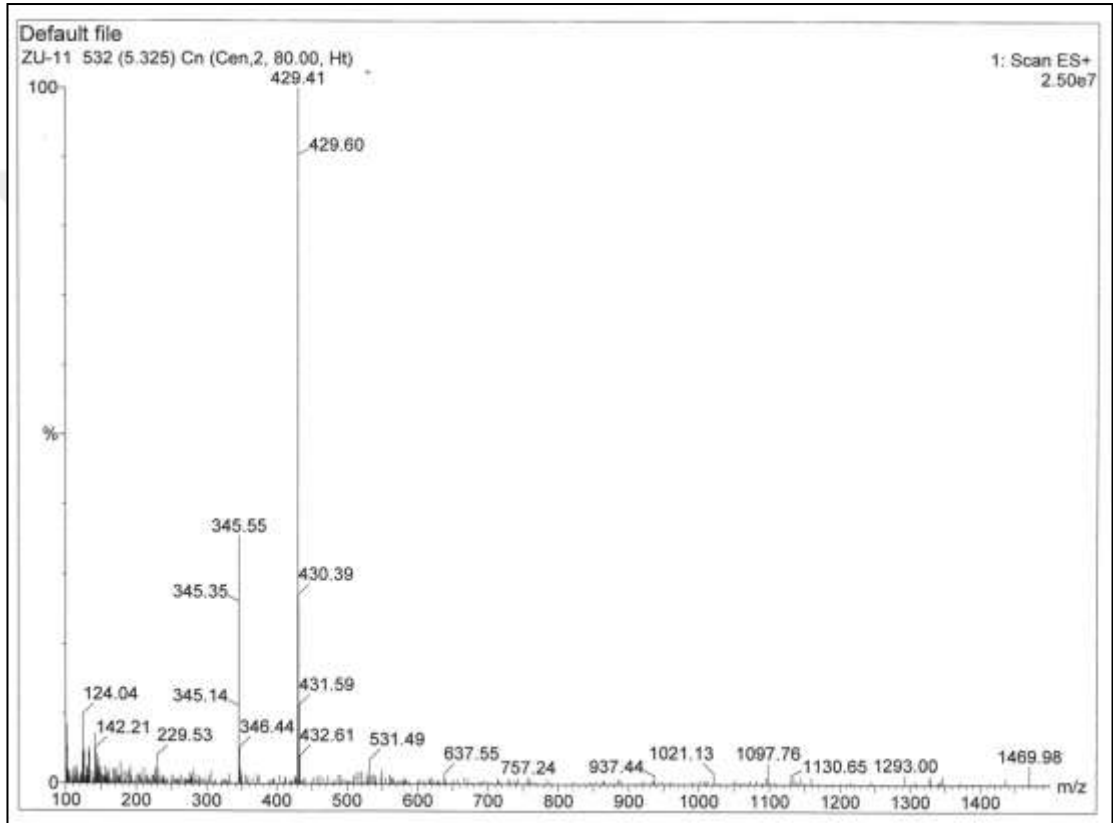
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	55,56	5,78	18,69	7,12
Bulunan :	55,56	5,73	18,63	7,38

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 429,41 (%100) (M+H).

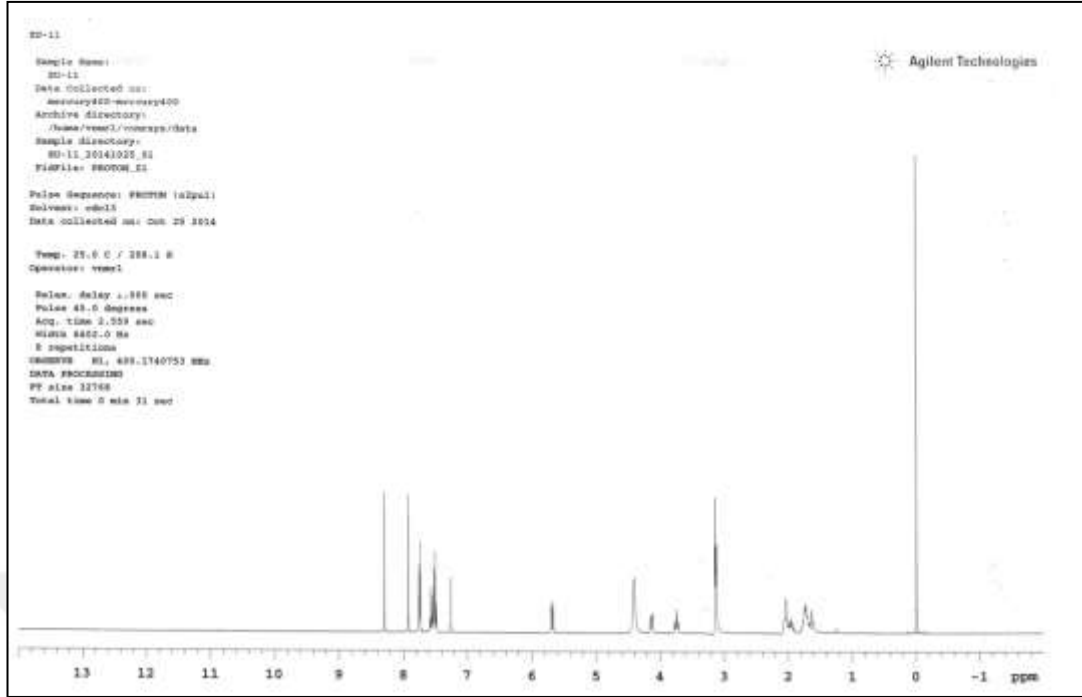
¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 1,65-1,77 (m, 3H, H-piran), 1,90-2,06 (m, 3H, H-piran), 3,12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,74 (td, 1H, *J*=12, 2,4 Hz, H-5'a piran), 4,13 (d, 1H, H-5'b piran), 4,40 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,67 (dd, 1H,

$J=10,4, 2,0$ Hz, H-1'piran), 7,50 (t, 2H, $J=7,2$ Hz, Ph-H-3,5), 7,56 (t, 1H, $J=7,2$ Hz, Ph-H-4), 7,74 (d, 2H, $J=7,2$ Hz, Ph-H-2,6), 7,91 (s, 1H, H-8), 8,29 (s, 1H, H-2).

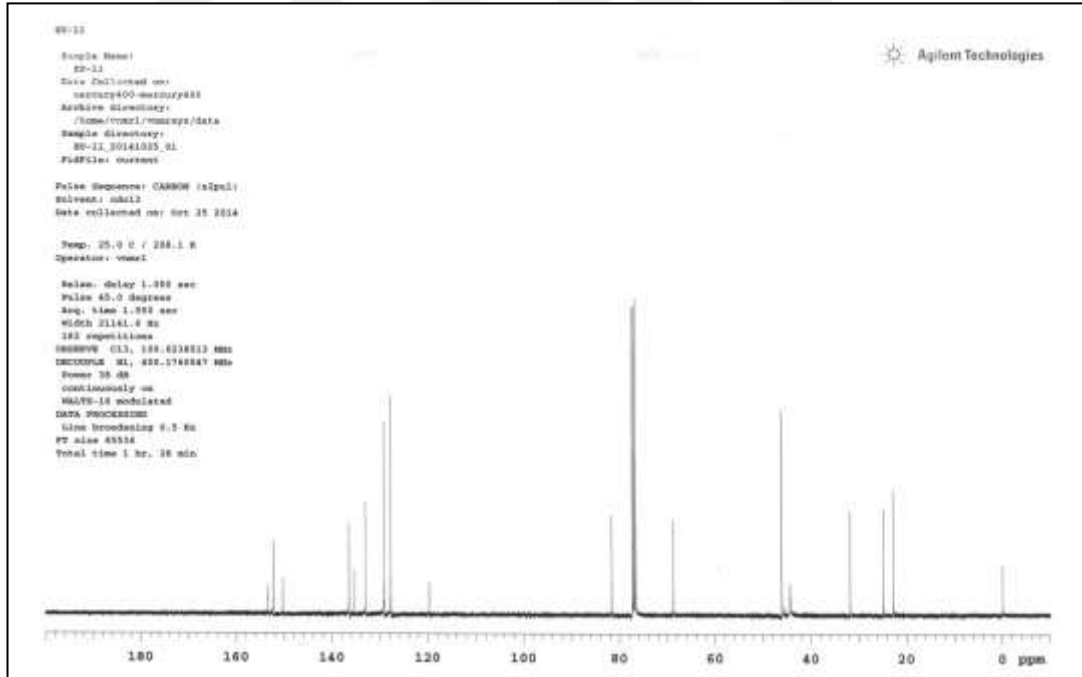
^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) δppm : 22,82, 24,86, 31,82, 44,42, 46,14, 68,81, 81,65, 119,78, 127,73, 129,14, 133,01, 135,32, 136,44, 150,27, 152,29, 153,34.



Şekil 3.16. Bileşik 22'nin kütle spektrumu.

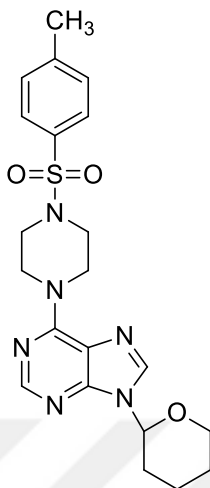


Şekil 3.17. Bileşik 22'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.18. Bileşik 22'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.2. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (23)



Genel sentez yöntemine göre % 7,946 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 184,2-185,0 °C.

Elementel Analiz:

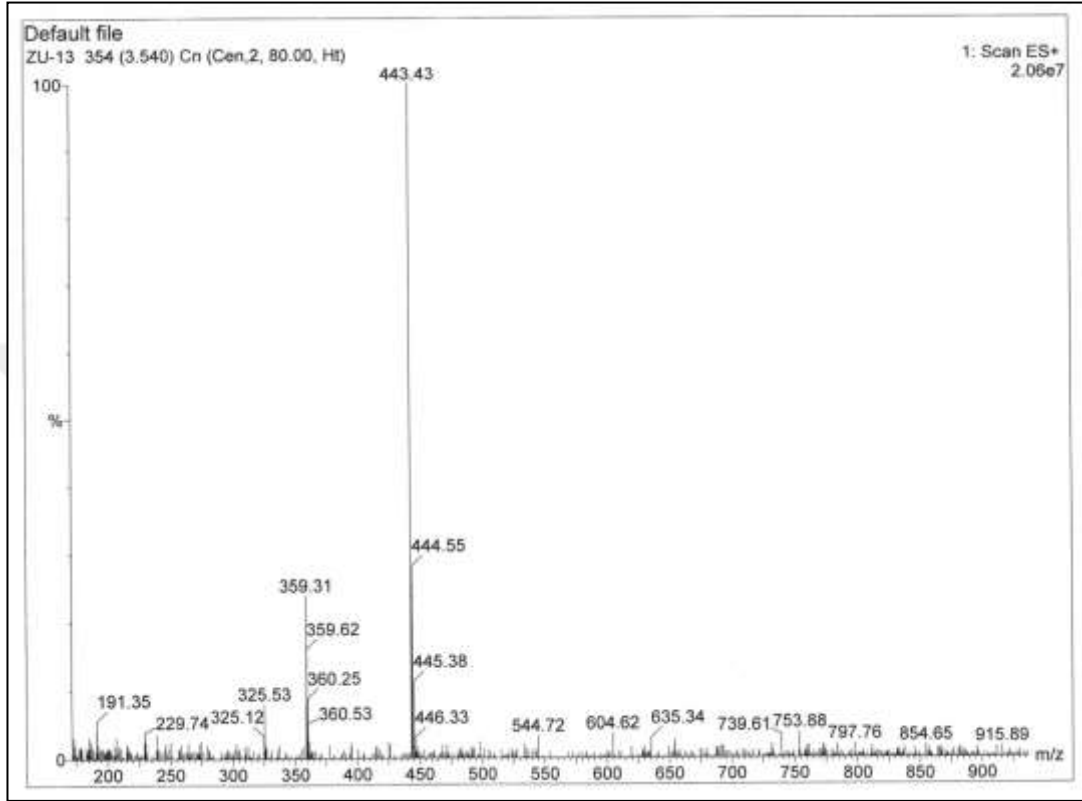
C₂₁H₂₆N₆O₃S.0,2EtOAc

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	56,91	6,0	18,27	6.96
Bulunan :	56,52	5,79	18,55	7,29

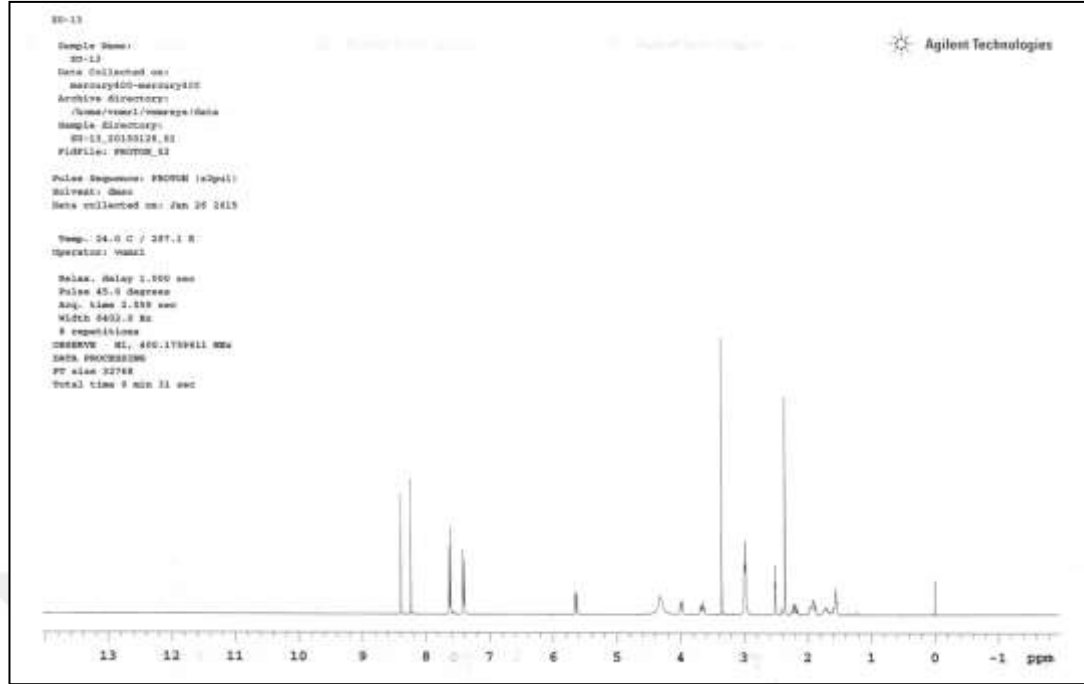
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 443,43 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,78 (m, 3H, H-piran), 1,86-2,0 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,24 (m, 1H, H-piran), 2,36 (s, 3H, CH₃), 2,98 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,69 (m, 1H, H-5'a piran), 3,99 (dd, 1H, J=10,8, 2,0 Hz, H-5'b piran), 4,32 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,64 (dd, 1H, J=11,2, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,41 (d, 2H, J=8,4 Hz, Ph-H-3,5), 7,62 (d, 2H, J=8,4 Hz, Ph-H-2,6), 8,23 (s, 1H, H-8), 8,39 (s, 1H, H-2).

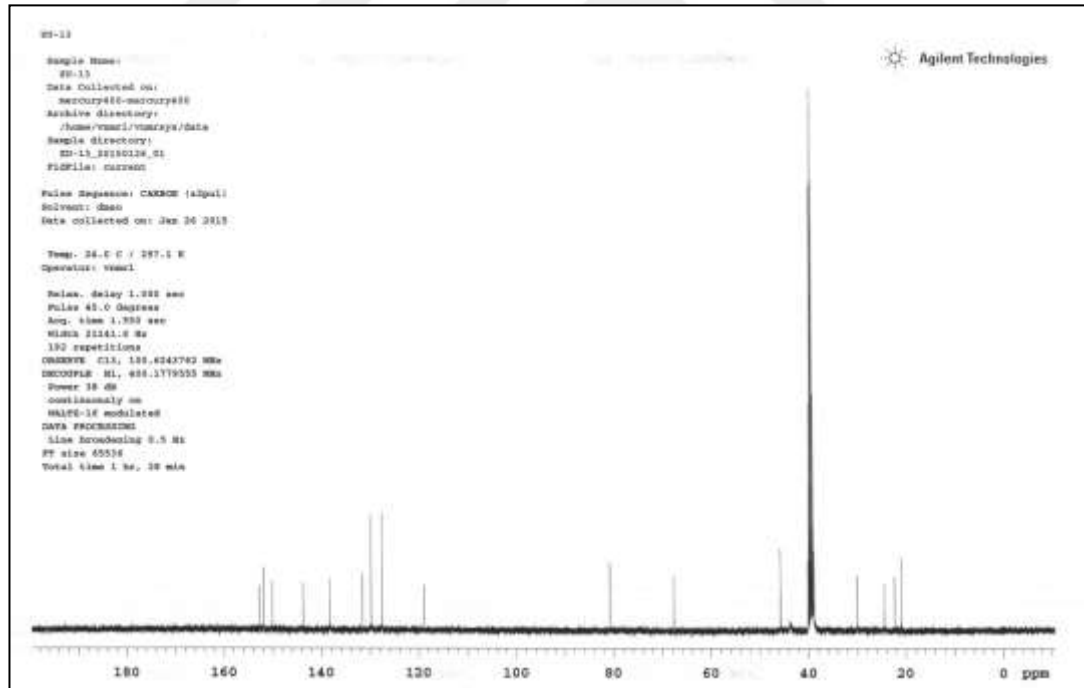
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 20,95, 22,38, 24,46, 30,05, 45,82, 67,68, 80,78, 118,88, 127,58, 129,85, 131,60, 138,26, 143,78, 150,10, 151,85, 152,72.



Şekil 3.19. Bileşik 23'ün kütle spektrumu.

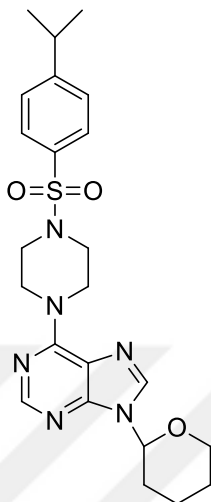


Şekil 3.20. Bileşik 23'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.21. Bileşik 23'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.3. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (24)



Genel sentez yöntemine göre % 52,61 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 131,6-132,8 °C.

Elementel Analiz:

C₂₃H₃₀N₆O₃S.0,25 EtOAc

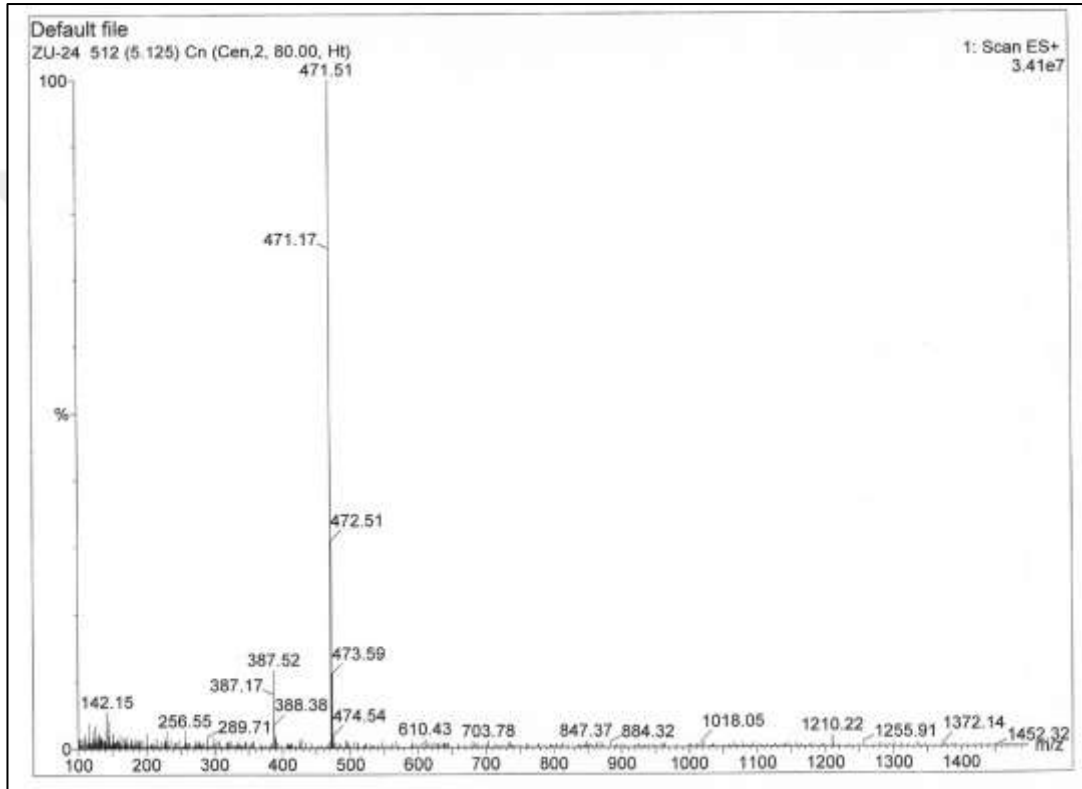
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	58,53	6,50	17,07	6,50
Bulunan :	58,67	6,62	16,68	6,87

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 471,51 (%100) (M+H).

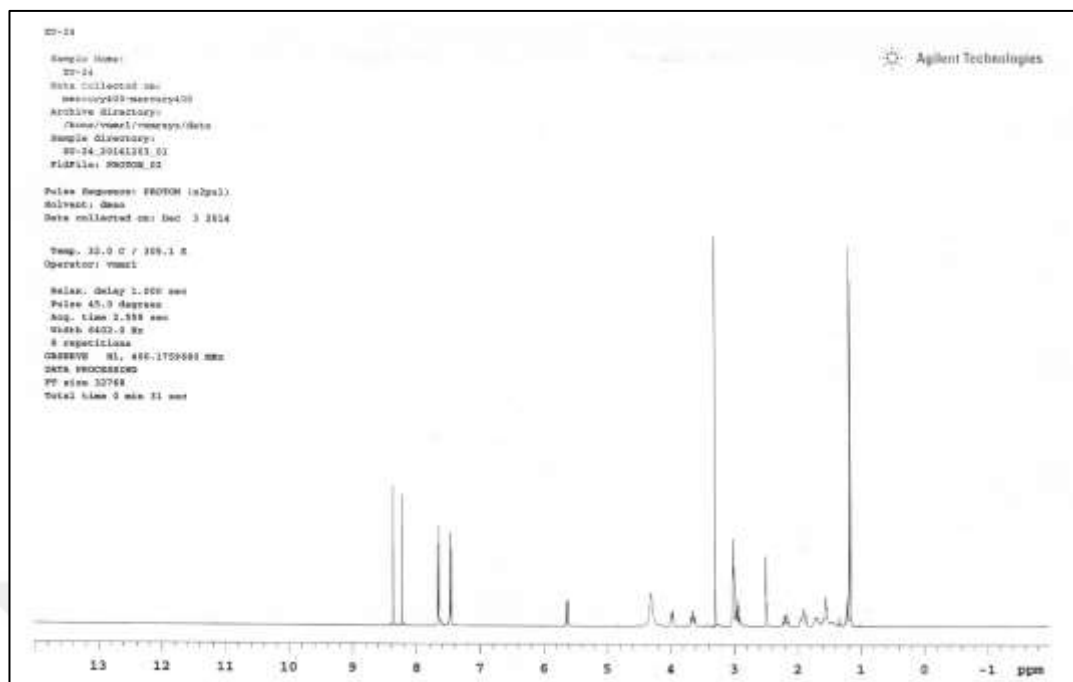
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,17 (d, 6H, CH₃), 1,52-1,72 (m, 3H, H-piran), 1,86-1,95 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,25 (m, 1H, H-piran), 2,90-3,01 (m, 5H, CH, piperazin-CH₂), 3,65 (td, 1H, J= 11,2, 3,2 Hz, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, J=10,8, H-5'b piran), 4,31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, J=10,8, 2,0 Hz, H-1')

piran), 7,46 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H-3,5), 7,66 (d, 2H, $J=8,4$, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,36 (s, 1H, H-2).

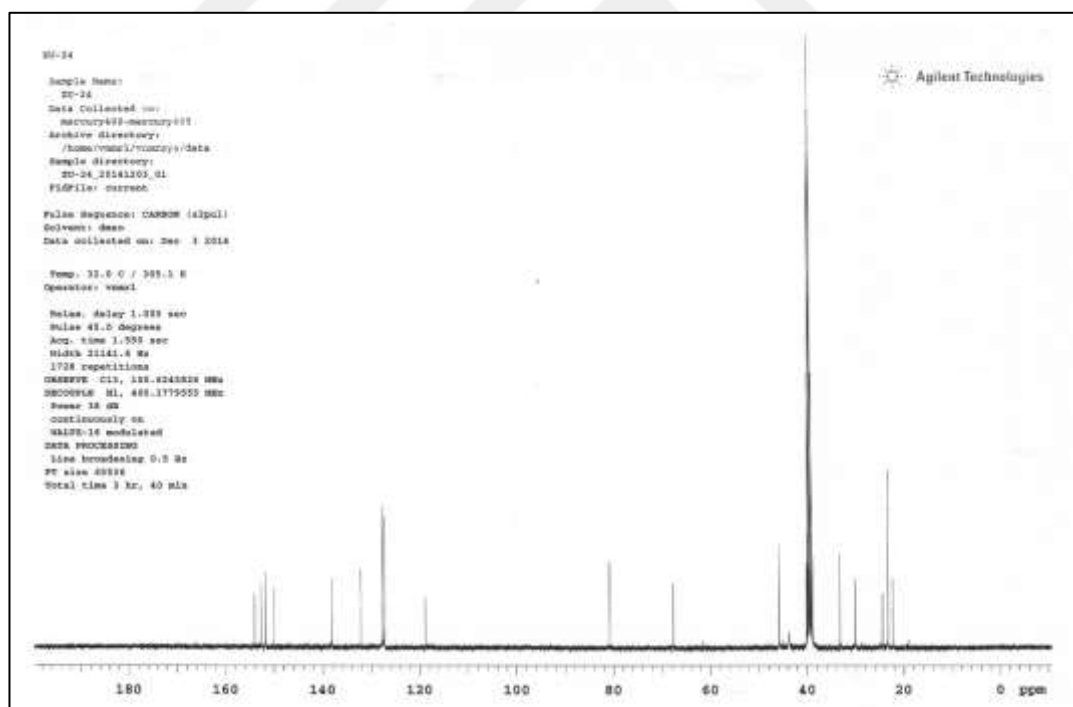
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 22,30, 23,24, 24,41, 30,04, 33,23, 43,75, 45,76, 67,62, 80,78, 118,85, 127,24, 127,68, 132,16, 138,16, 150,07, 151,77, 152,70, 154,02.



Şekil 3.22.Bileşik 24'ün kütle spektrumu.

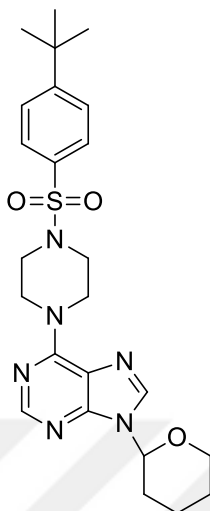


Şekil 3.23. Bileşik 24'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.24. Bileşik 24'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.4. 6-[4-(4-(*tert*-Butil) fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (25)



Genel sentez yöntemine göre % 63,79 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 178,4-181,9 °C.

Elementel Analiz:

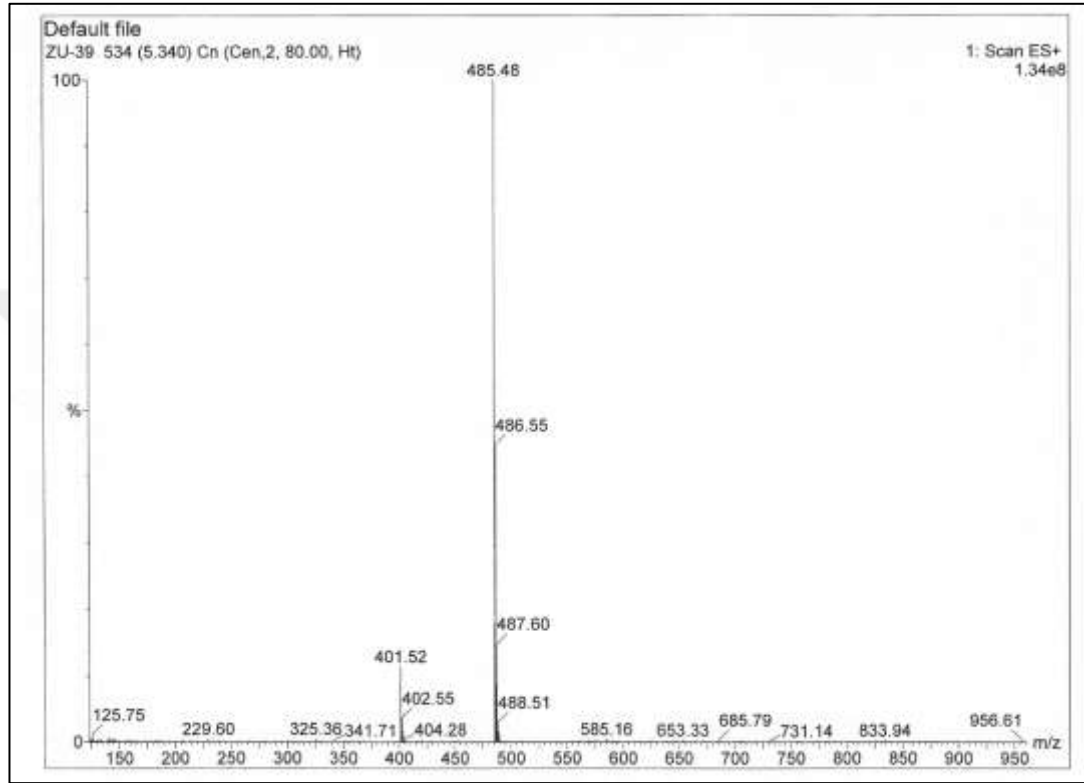
C₂₄H₃₂N₆O₃S.0,15EtOAc

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	59,37	6,67	16,89	6,43
Bulunan :	59,61	6,78	16,54	6,36

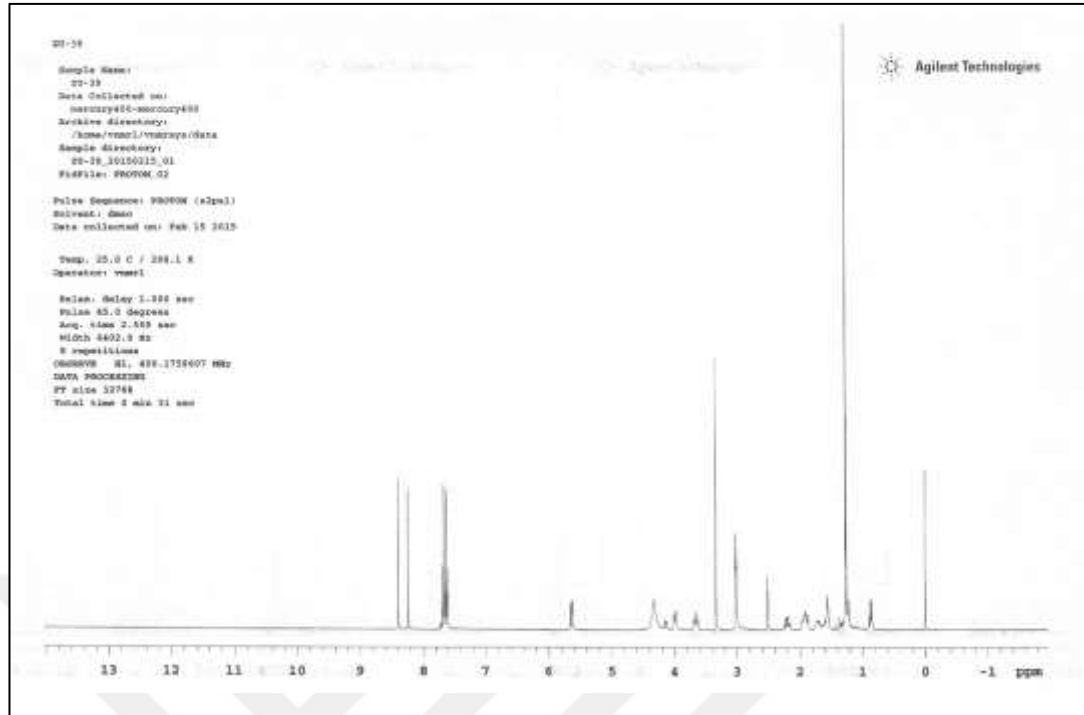
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 485,48 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,26 (s, 9H, CH₃), 1,54-1,74 (m, 3H, H-piran), 1,87-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,15-2,24 (m, 1H, H-piran), 3,02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,66 (td, 1H, *J*=11,6, 3,2 Hz, H-5'a piran), 3,99 (d, 1H, *J*=11,2 Hz, H-5'b piran), 4,33 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,64 (dd, 1H, *J*=11,2, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,62 (d, 2H, *J*= 9,2 Hz, Ph-H-3,5), 7,68 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 8,23 (s, 1H, H-8), 8,39 (s, 1H, H-2).

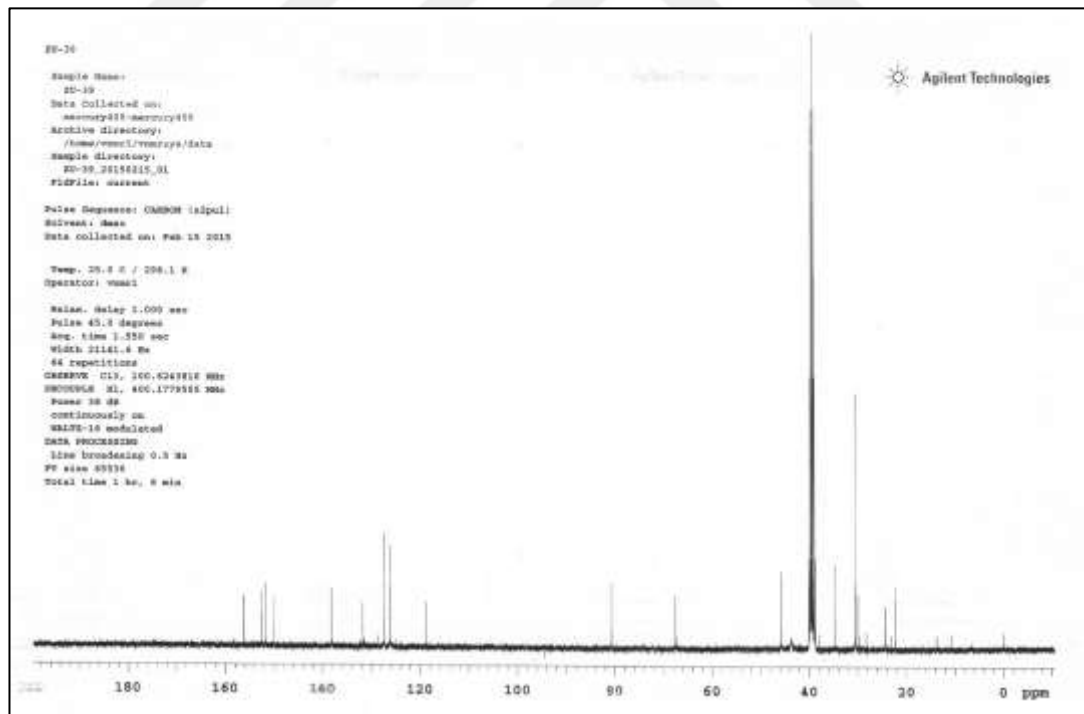
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,32, 24,41, 30,03, 30,61, 34,79, 43,69, 45,78, 67,63, 80,73, 118,81, 126,16, 127,45, 131,75, 138,18, 150,0, 151,78, 152,67, 156,24.



Şekil 3.25. Bileşik 25'in kütle spektrumu.

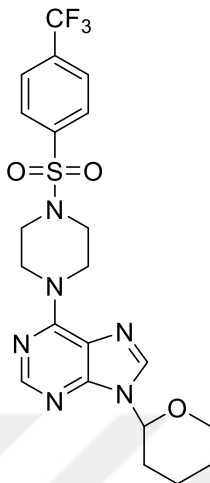


Şekil 3.26. Bileşik 25'in ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 3.27. Bileşik 25'in ^{13}C NMR Spektrumu.

3.1.3.5. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (26)



Genel sentez yöntemine göre % 46,09 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 191,4-194,1 °C.

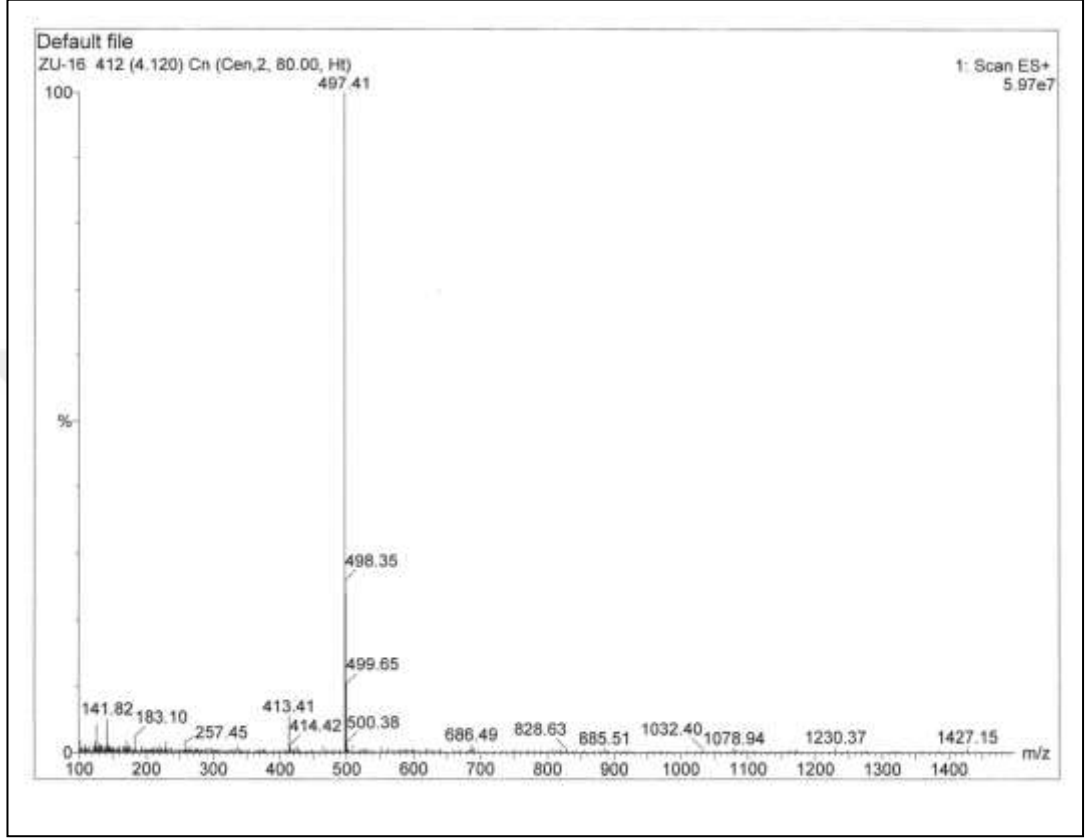
Elementel Analiz: C₂₁H₂₃F₃N₆O₃S.0,05EtOAc

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	50,83	4,67	16,78	6,39
Bulunan :	50,92	4,52	16,41	6,52

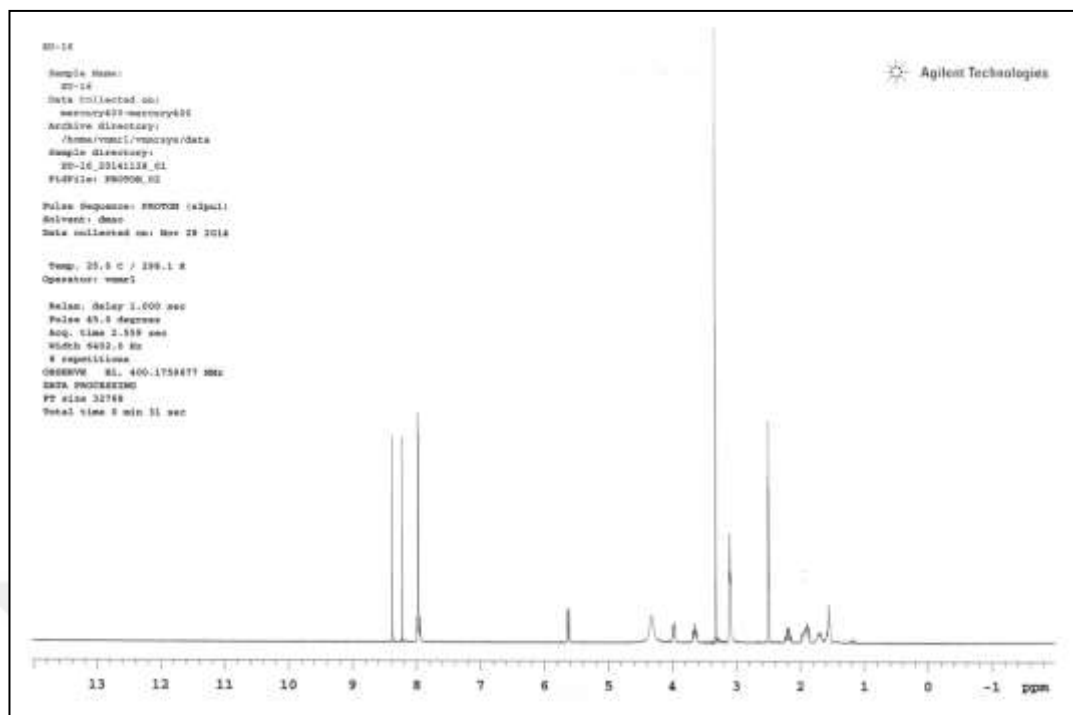
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 497,41 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,76 (m, 3H, H-piran), 1,86-1,98 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,23 (m, 1H, H-piran), 3,10 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,68 (m, 1H, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, J=11,2 Hz, H-5'b piran), 4,33 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, J=11,2, 2,4 Hz, H-1' piran), 7,95-8,00 (m, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,38 (s, 1H, H-2).

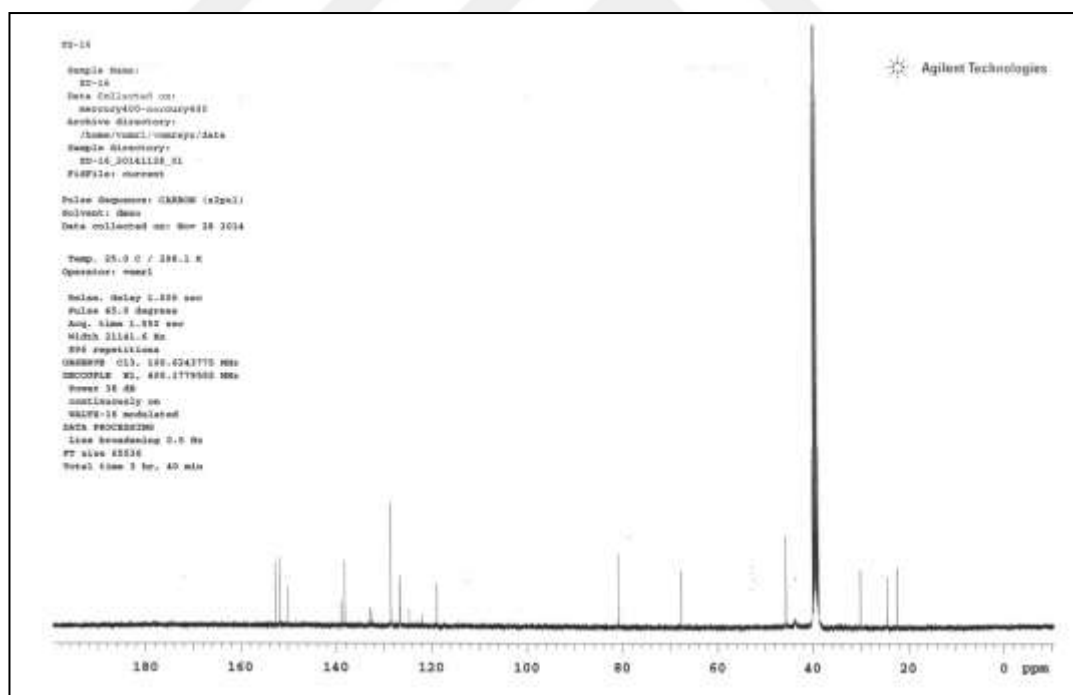
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,36, 24,45, 30,07, 45,66, 67,68, 80,78, 118,90, 122,0, 124,72, 126,62 (q, *J*=3,92 Hz), 128,51, 132,83 (q, *J*= 32,29 Hz), 138,21, 138,91, 150,09, 151,81, 152,74.



Şekil 3.28. Bileşik 26'nın kütle spektrumu.

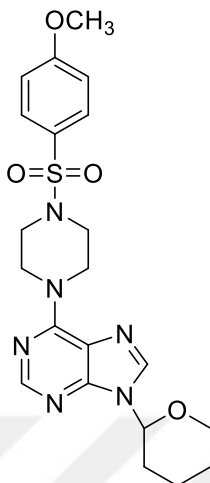


Şekil 3.29. Bileşik 26'nın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.30. Bileşik 26'nın ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.6. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (27)



Genel sentez yöntemine göre % 29,41 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 167,9-169,0 °C.

Elementel Analiz:

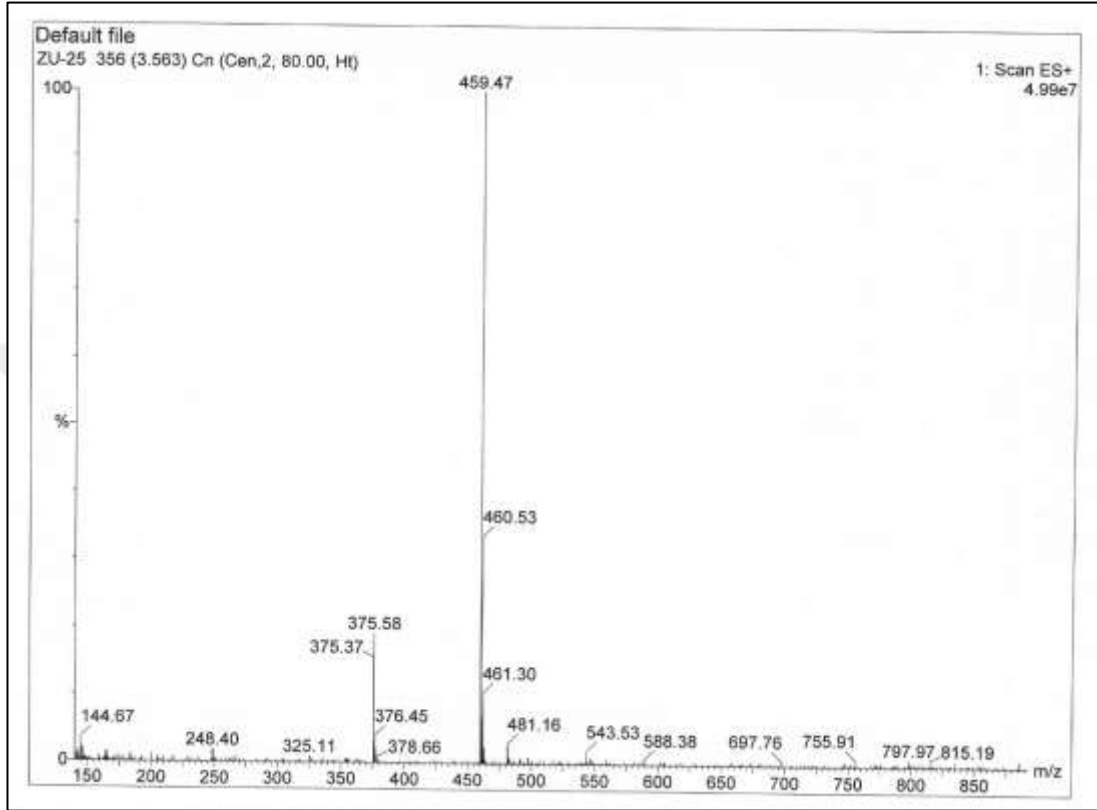
C₂₁H₂₆N₆O₄S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	55,01	5,72	18,33	6,99
Bulunan :	54,88	5,38	18,07	6,97

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 459,47 (%100) (M+H).

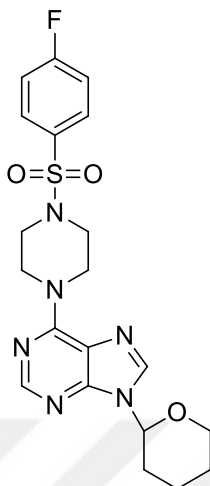
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,53-1,75 (m, 3H, H-piran), 1,84-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,24 (m, 1H, H-piran), 2,98 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,65 (td, 1H, , J=11,2, 3,6 Hz, H-5'a piran), 3,97 (d, 1H, J=10,8 Hz, H-5'b piran), 4,30 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, J=11,2, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,10 (d, 2H, J=9,2 Hz, Ph-H-3,5), 7,66 (d, 1H, J= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,36 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 22,30, 24,53 (d), 30,03, 43,72, 45,74, 55,58, 67,62, 80,80, 114,51, 118,87, 126,12, 129,70, 138,18, 150,07, 151,77, 152,72, 162,76.



Şekil 3.31. Bileşik 27'nin kütle spektrumu.

3.1.3.7. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (28)



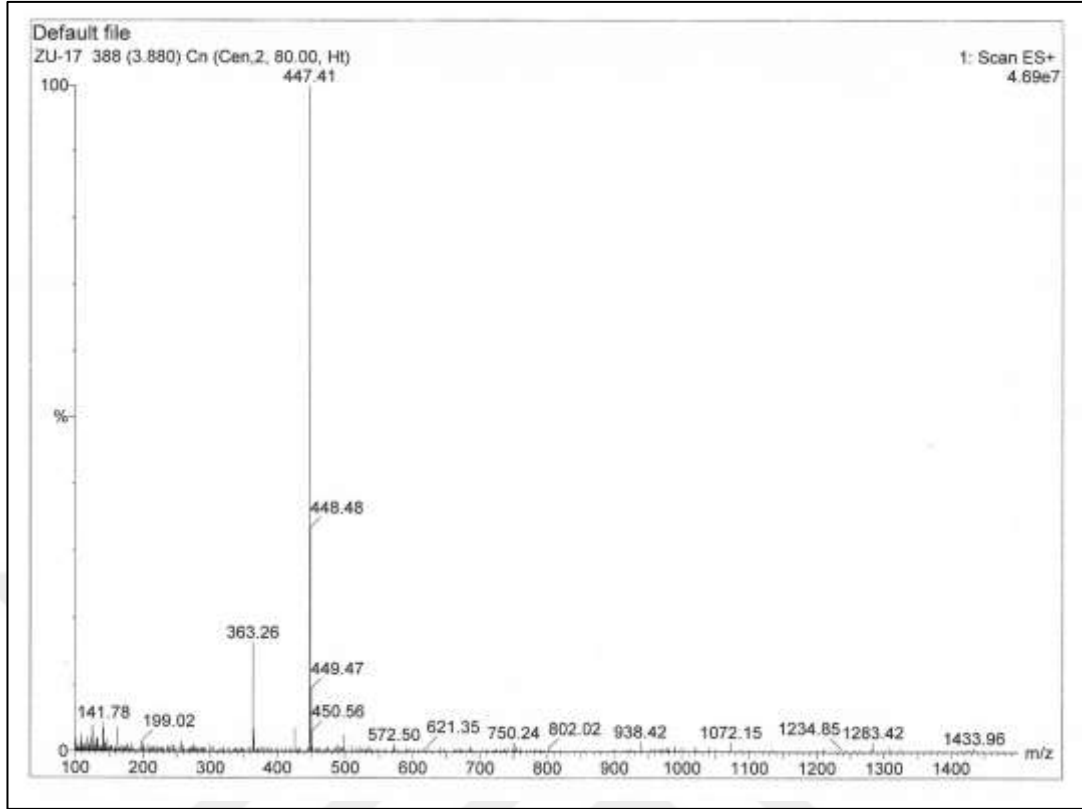
Genel sentez yöntemine göre % 39,17 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 153,0-154,5 °C.

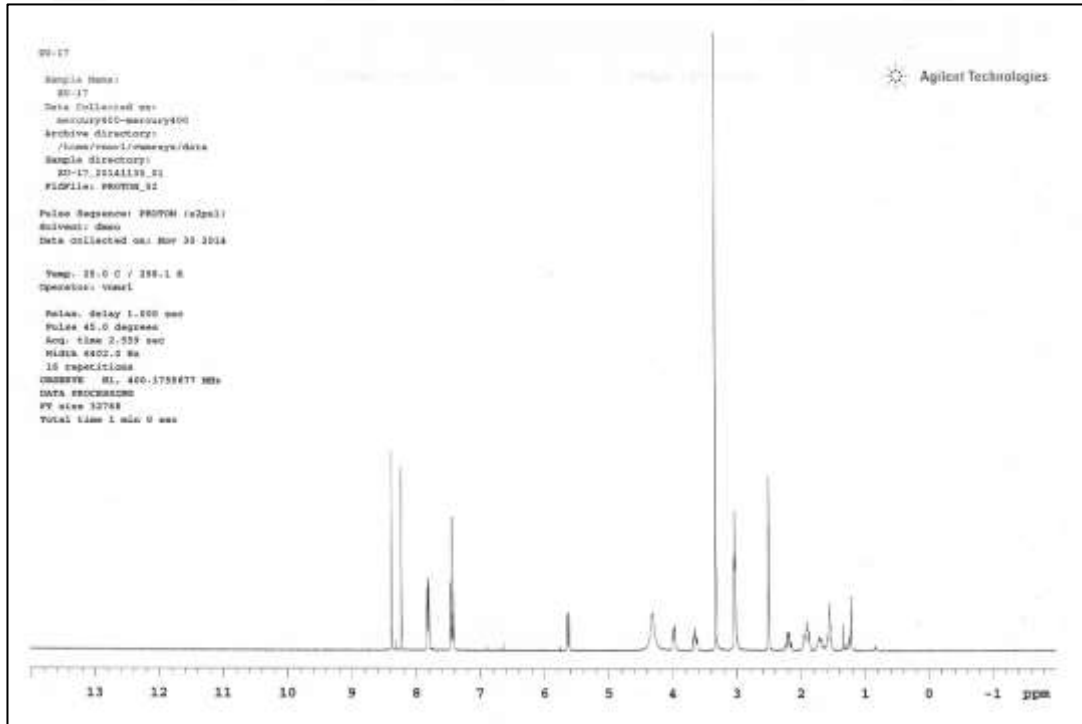
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 447,41 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,76 (m, 3H, H-piran), 1,86-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,23 (m, 1H, H-piran), 3,03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,68 (m, 1H, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, J=10,8 Hz, H-5'b piran), 4,31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, J=11,2, 2,4 Hz, H-1' piran), 7,44 (t, 2H, J=8,8 Hz, Ph-H-3,5), 7,79-7,83 (m, 2H, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,38 (s, 1H, H-2).

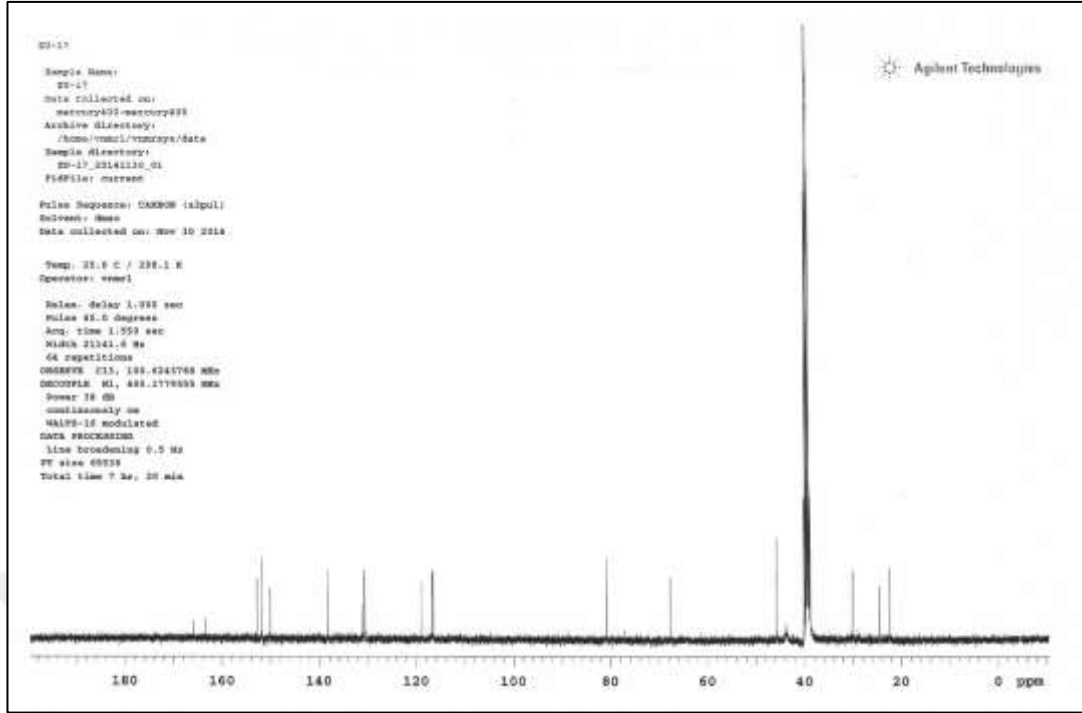
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,37, 24,46, 30,06, 43,80, 45,75, 67,68, 80,78, 116,53, 116,76, 118,90, 130,64 (d), 131,09 (d), 138,24, 150,10, 151,83, 152,76.



Şekil 3.34. Bileşik 28'nin kütle spektrumu.

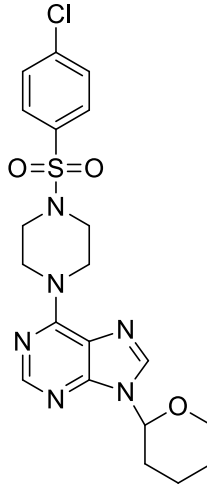


Şekil 3.35. Bileşik 28'nin ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.36. Bileşik 28'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.8. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (29)



Genel sentez yöntemine göre % 32,09 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 182,5-184,5 °C.

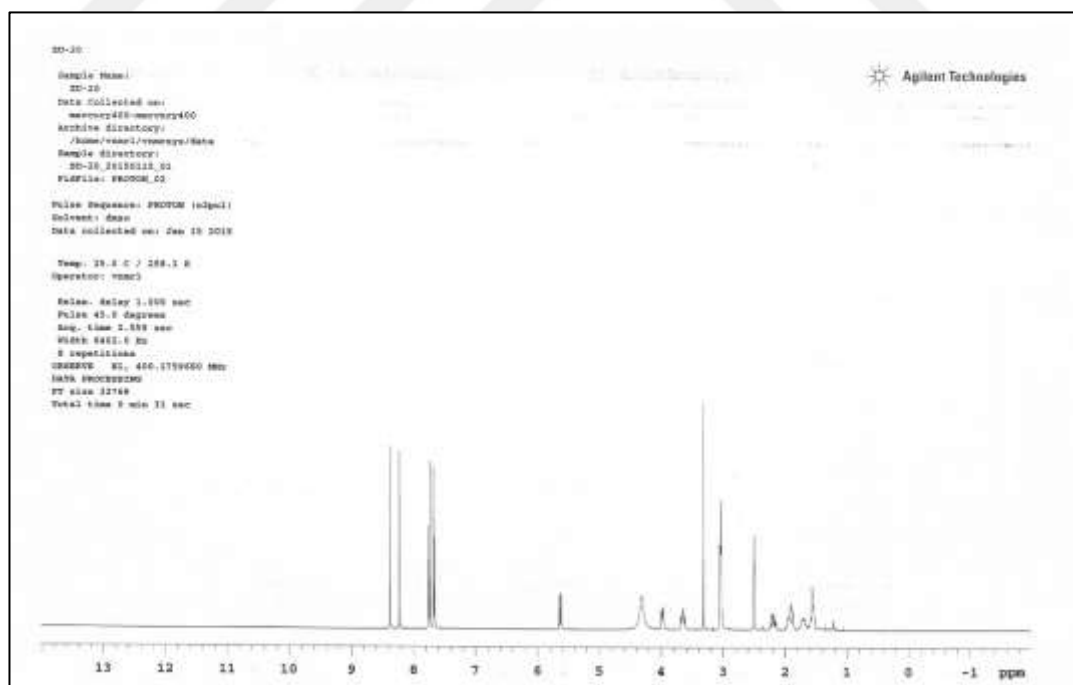
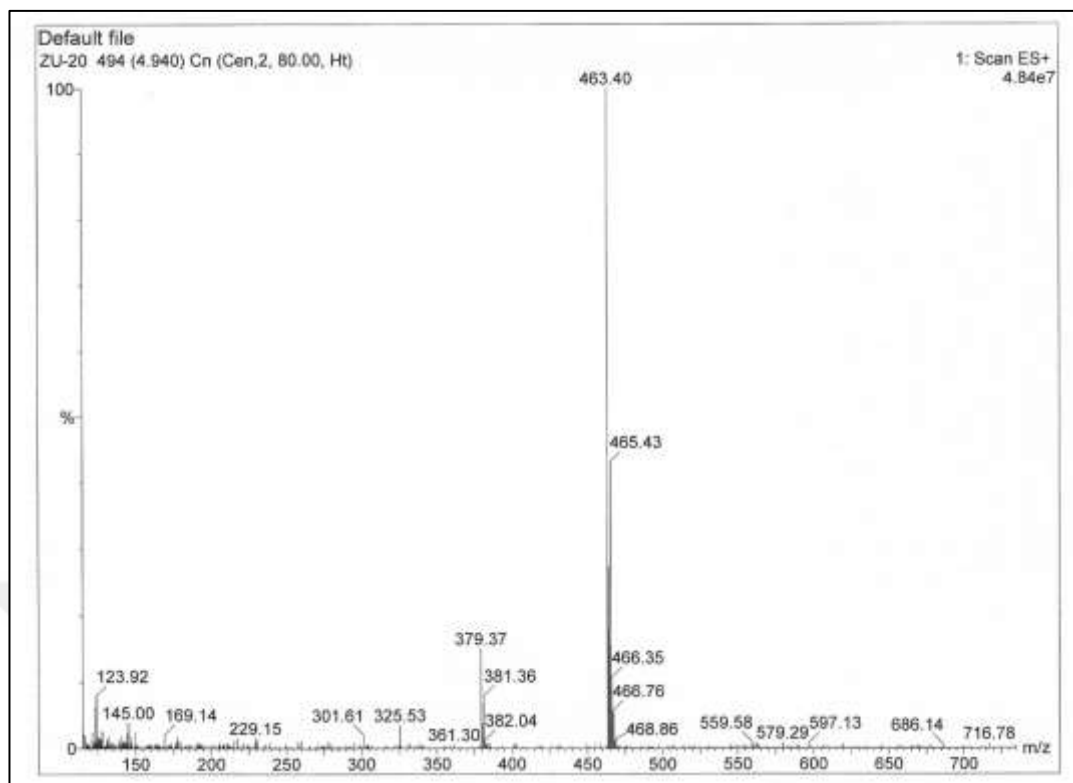
Elementel Analiz: $C_{20}H_{23}ClN_6O_3S \cdot 0,1EtOAc \cdot 0,1H_2O$

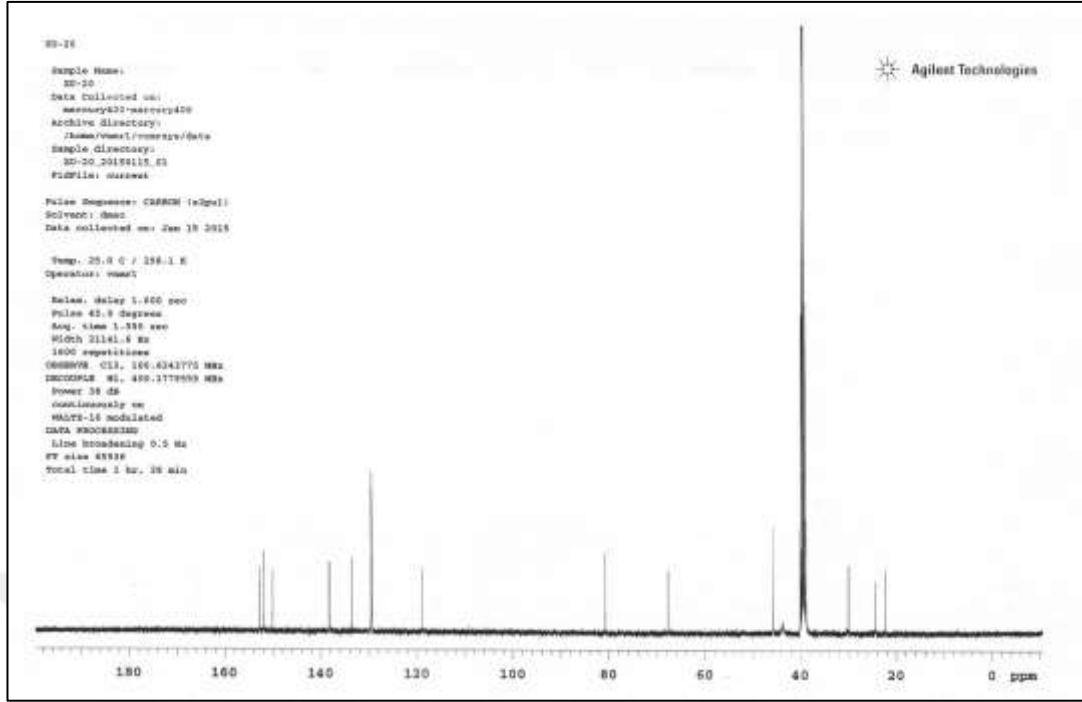
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	51,79	5,07	17,77	6,77
Bulunan :	51,41	4,93	17,50	6,89

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 463,40 (%100) (M+H), 465,43 (%32) (M+H+2).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 1,53-1,75 (m, 3H, H-piran), 1,86-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,24 (m, 1H, H-piran), 3,04 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,68 (m, 1H, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, $J=11,2$ Hz, H-5'b piran), 4,31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, $J=11,2, 2,4$ Hz, H-1' piran), 7,66 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H-3,5), 7,74 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,38 (s, 1H, H-2).

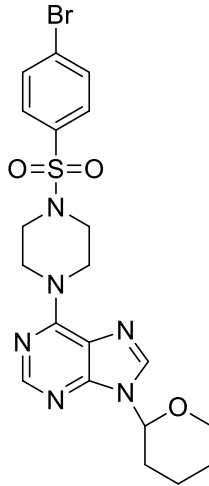
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 22,37, 24,46, 30,07, 43,73, 45,71, 67,68, 80,78, 118,90, 129,43, 129,57, 133,63, 138,21, 138,30, 150,09, 151,82, 152,74.





Şekil 3.39. Bileşik 29'un ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.9. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (30)



Genel sentez yöntemine göre % 18,7 verim ile madde elde edildi.

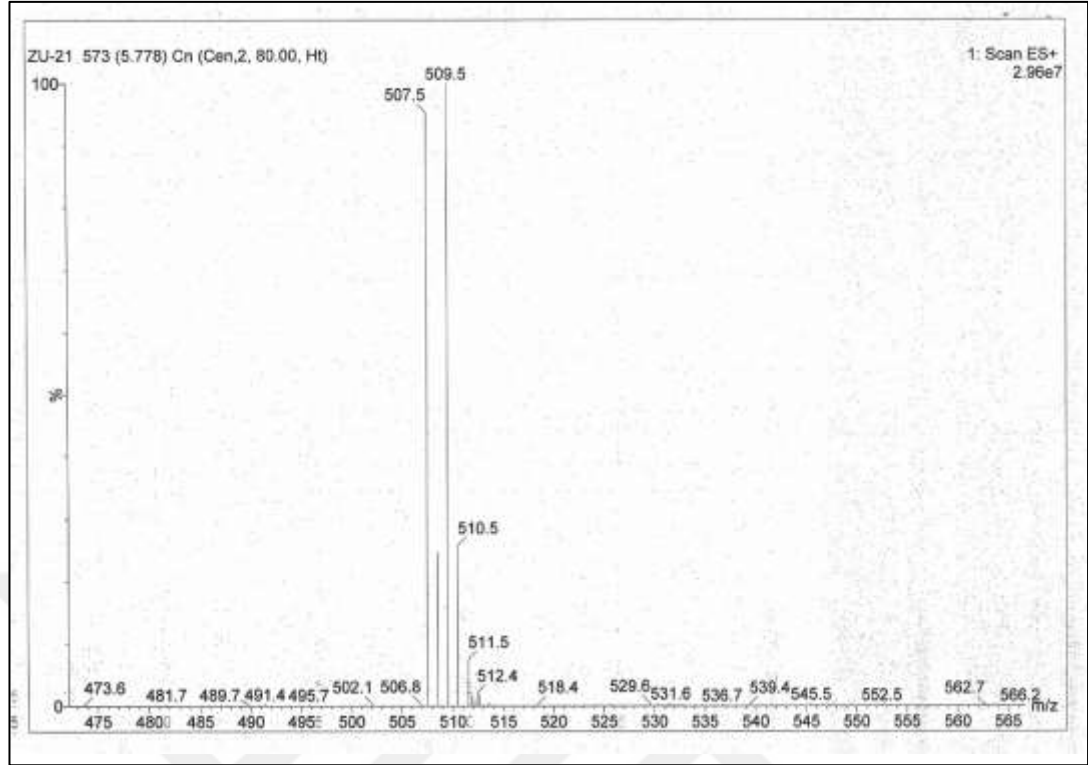
E.N.: 175,8-178,3 °C.

Elementel Analiz:	C₂₀H₂₃BrN₆O₃S			
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	48,14	5,59	12,95	4,94
Bulunan :	48,0	5,21	12,71	4,99

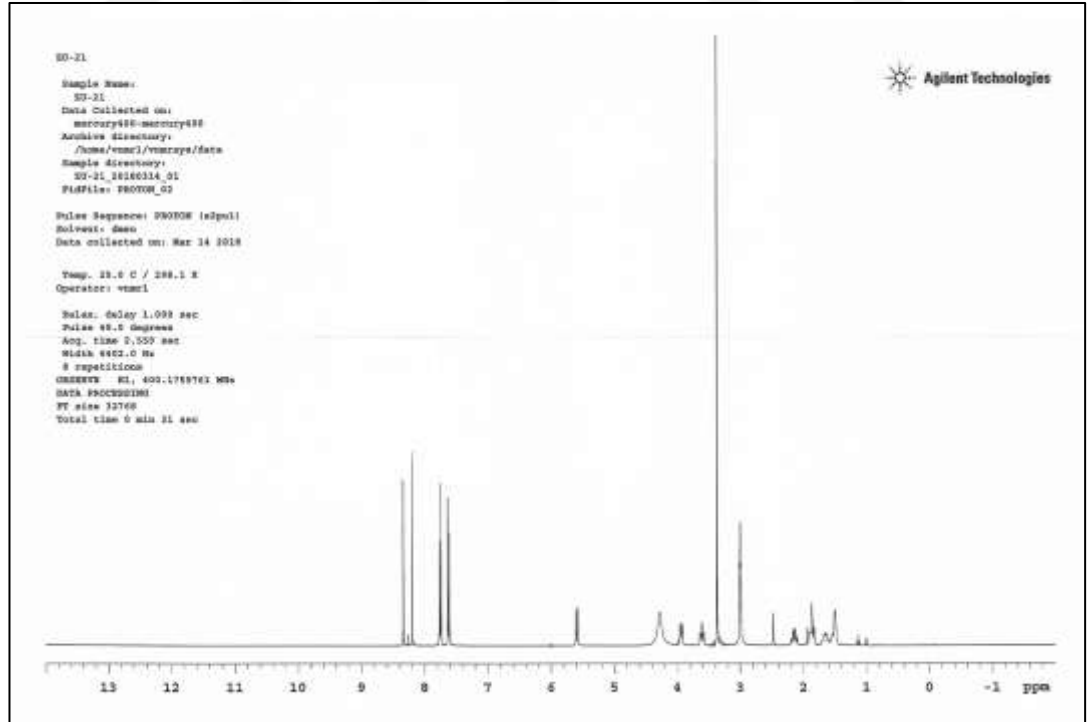
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 507,5 (%98) (M⁺), 509,5 (M+2) (%100).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,47-1,70 (m, 3H, H-piran), 1,83-1,95 (m, 2H, H-piran), 2,10-2,19 (m, 1H, H-piran), 3,0 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,61 (td, 1H, *J*=11,6, 2.8 Hz, H-5'a piran), 3,94 (d, 1H, *J*=11,6 Hz, H-5'b piran), 4,28 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,59 (dd, 1H, *J*=10,8, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,62 (d, 2H, *J*= 8,8 Hz, Ph-H-3,5), 7,75 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 8,19 (s, 1H, H-8), 8,34 (s, 1H, H-2).

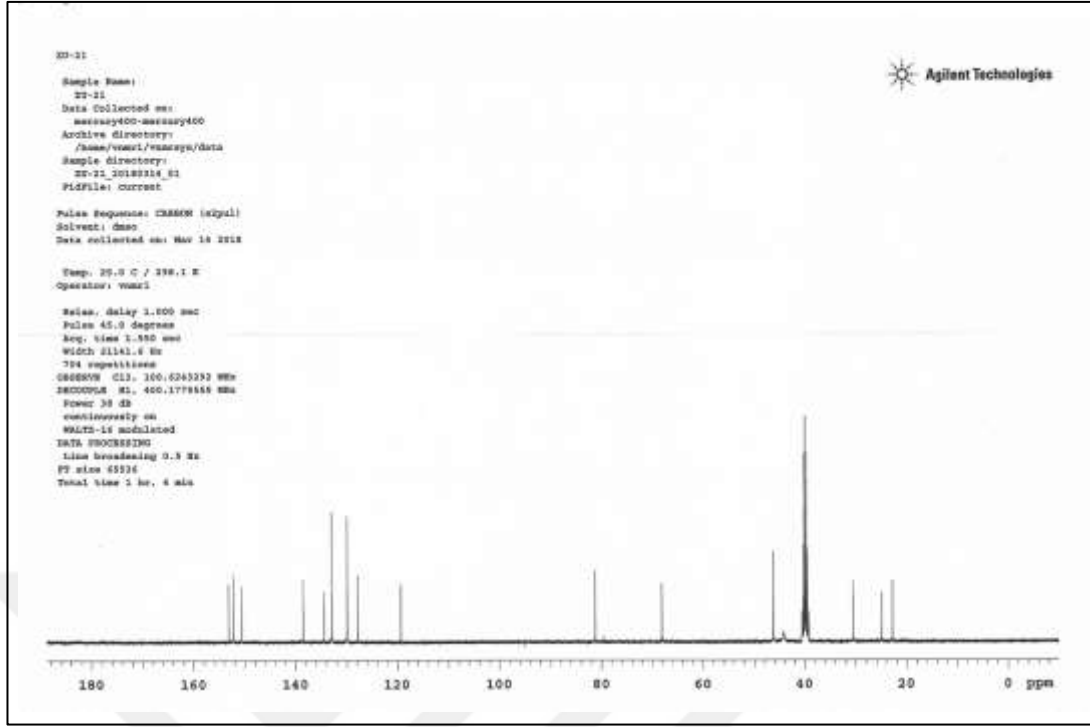
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,84, 24,91, 30,56, 44,23, 46,19, 68,16, 81,26, 119,37, 127,82, 129,93, 132,94, 134,45, 138,62, 150,55, 152,28, 153,18.



Şekil 3.40. Bileşik 30'un kütle spektrumu.

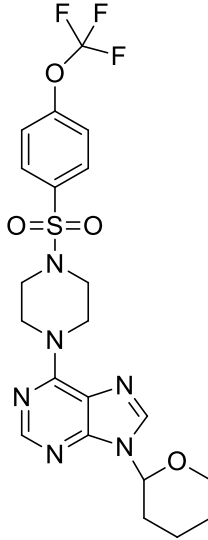


Şekil 3.41. Bileşik 30'un ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 3.42. Bileşik 30'un ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.10. 6-[4-(4-Triflorometoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (31)



Genel sentez yöntemine göre % 70,85 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 163,8-165,6 °C.

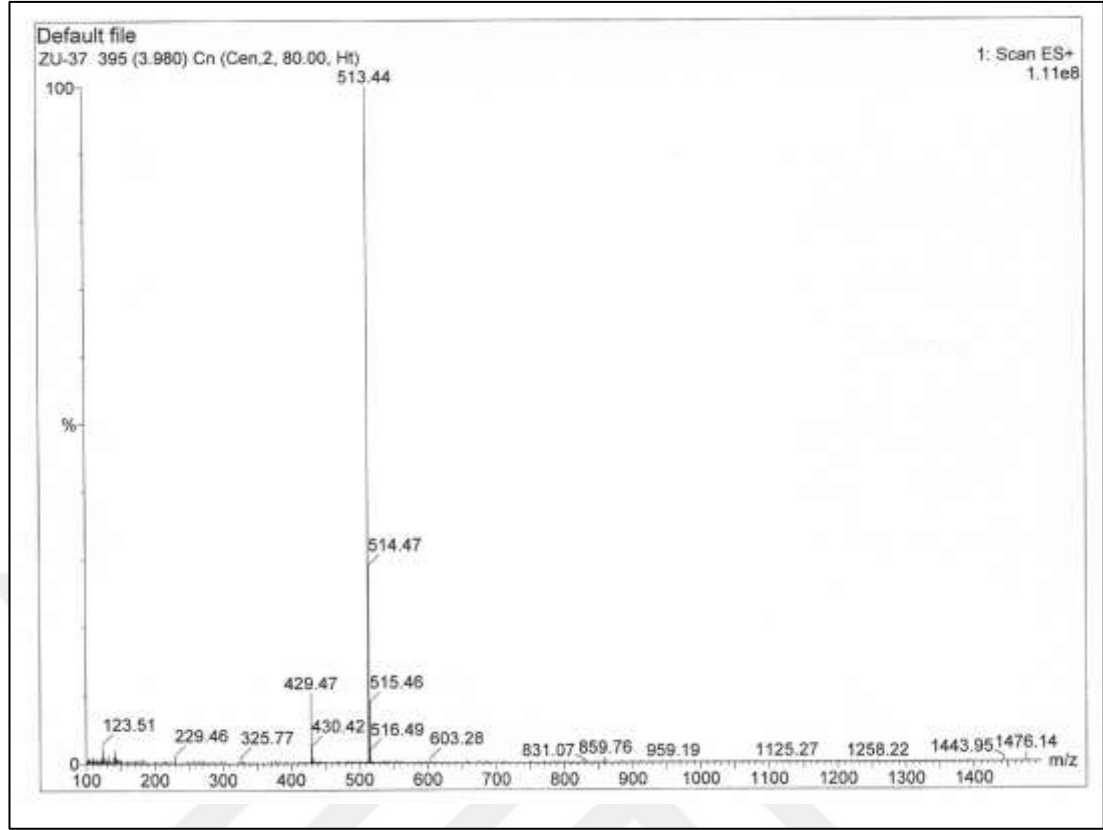
Elementel Analiz: C₂₁H₂₃F₃N₆O₄S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	49,22	4,52	16,40	6,26
Bulunan :	49,14	4,63	16,29	6,42

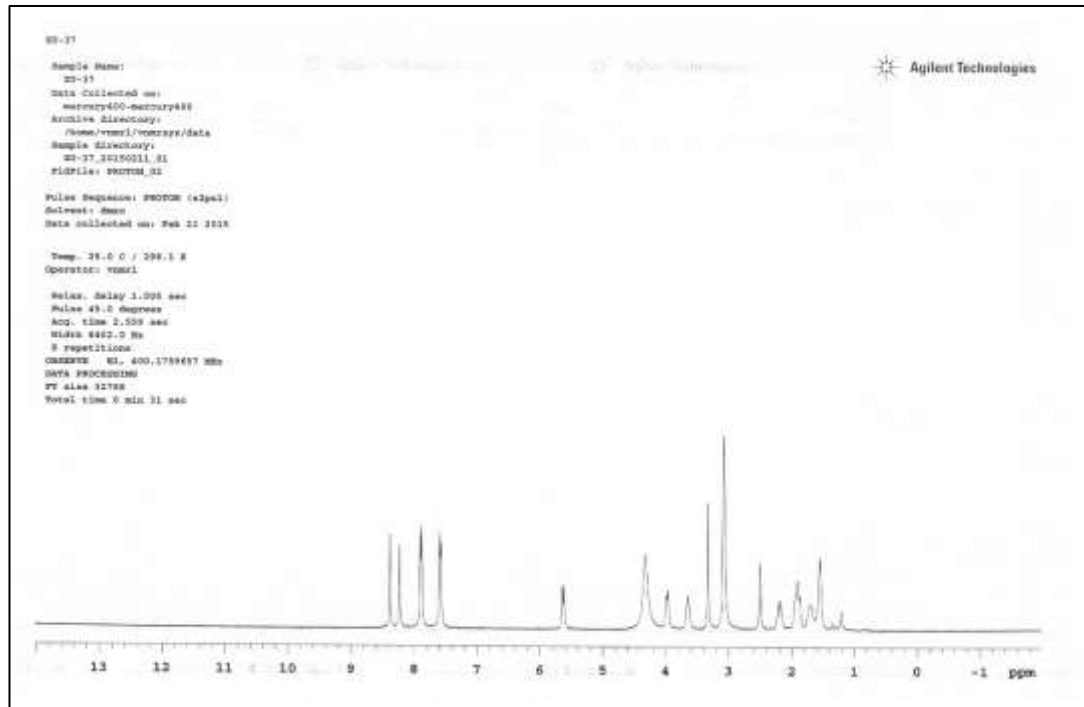
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 513,44 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,50-1,76 (m, 3H, H-piran), 1,82-1,98 (m, 2H, H-piran), 2,13-2,25 (m, 1H, H-piran), 3,07 (s, 4H, piperazin-CH₂), 3,60-3,70 (m, 1H, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, J=10,4 Hz, H-5'b piran), 4,32 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (d, 1H, J=10,4 Hz, H-1' piran), 7,58 (d, 2H, J= 7,6 Hz, Ph-H-3,5), 7,88 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,37 (s, 1H, H-2).

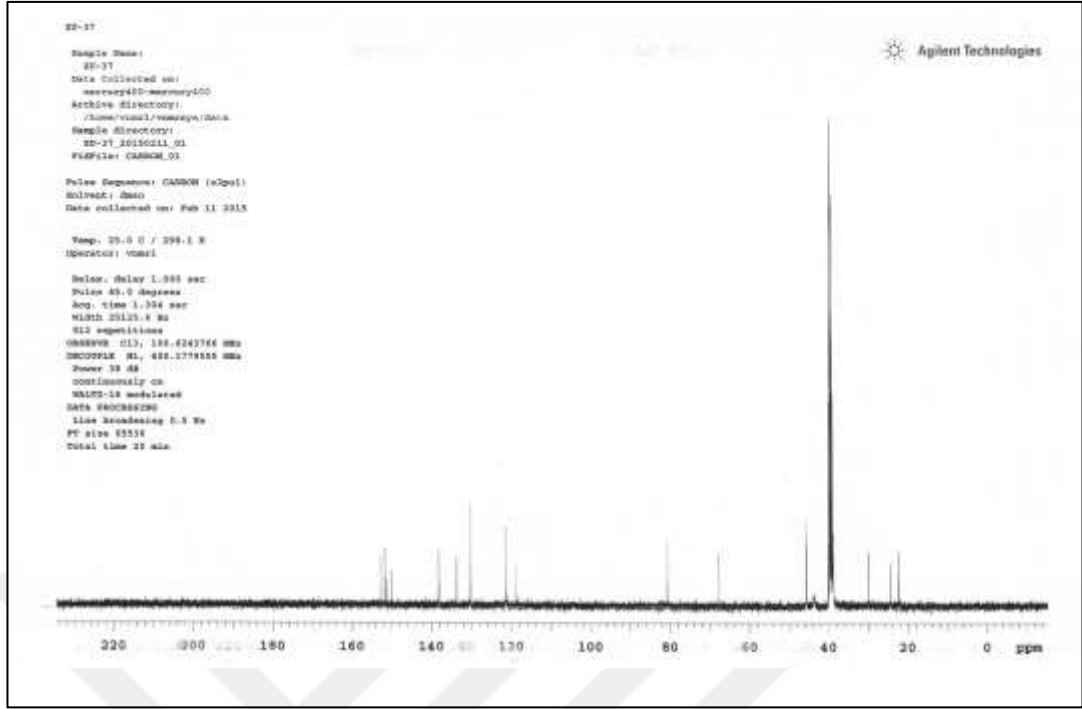
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,37, 24,45, 30,08, 43,72, 45,71, 67,68, 80,78, 118,91, 121,45, 130,20, 133,78, 138,21, 150,10, 151,41, 151,82, 152,75.



Şekil 3.43. Bileşik 31'in kütle spektrumu.

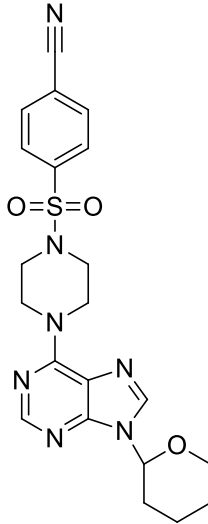


Şekil 3.44. Bileşik 31'in ¹H NMR Spektrumu.



Şekil 3.45. Bileşik 31'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.11. 6-[4-(4-Siyanofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (32)



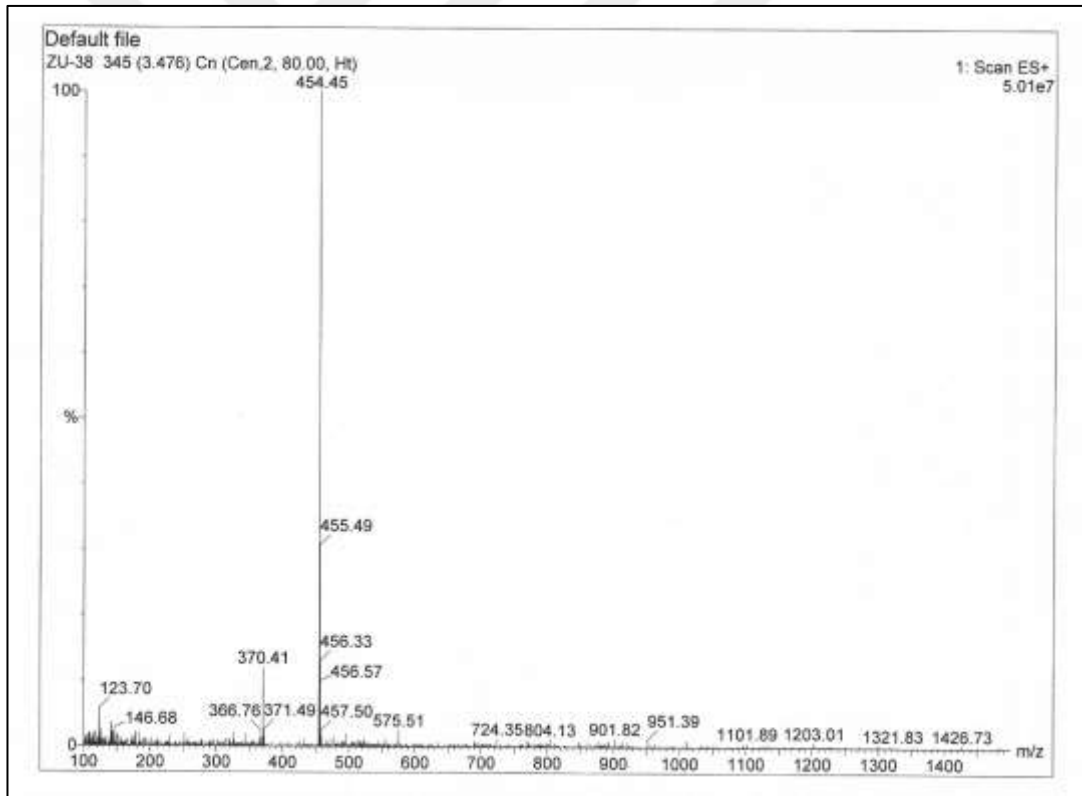
Genel sentez yöntemine göre % 54,52 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 257,6-261,4 °C.

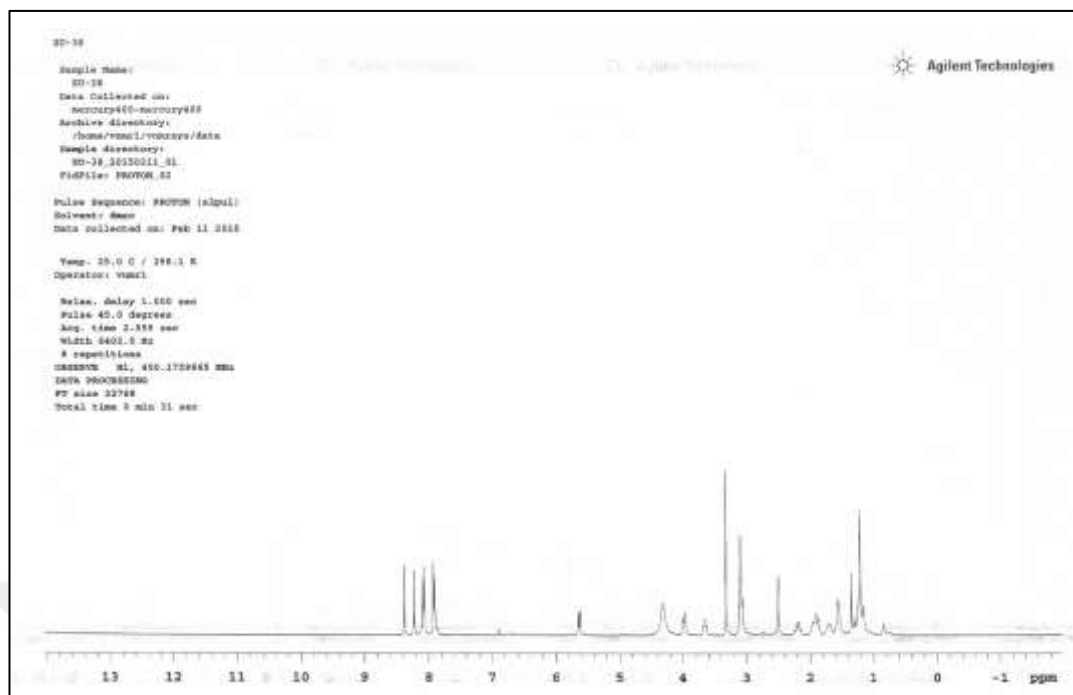
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 454,45 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,50-1,76 (m, 3H, H-piran), 1,87-1,98 (m, 2H, H-piran), 2,14-2,25 (m, 1H, H-piran), 3,09 (s, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,68 (m, 1H, H-5'a piran), 3,98 (d, 1H, J=11,2, H-5'b piran), 4,31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (d, 1H, J=10 Hz, H-1' piran), 7,91 (d, 2H, J= 8,0 Hz, Ph-H-3,5), 8,07 (d, 2H, J= 8,0 Hz, Ph-H-2,6), 8,22 (s, 1H, H-8), 8,38 (s, 1H, H-2).

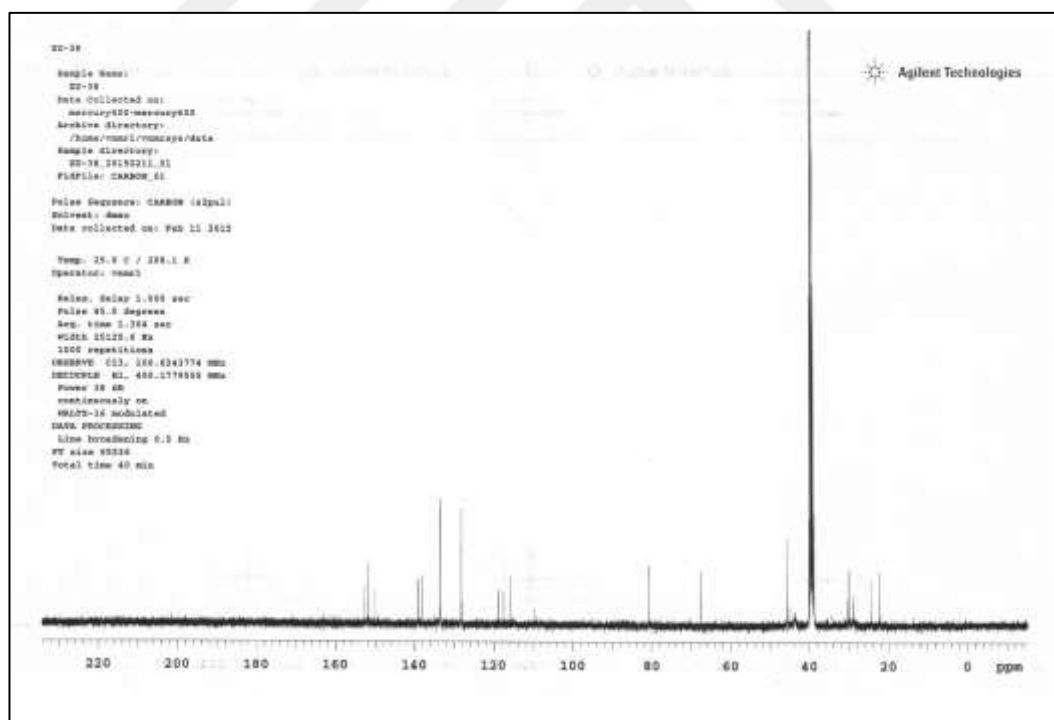
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,37, 24,45, 30,07, 43,72, 45,65, 67,68, 80,77, 115,69, 117,56, 118,90, 128,22, 133,54, 138,21, 139,09, 150,09, 151,82, 152,73.



Şekil 3.46. Bileşik 32'nin kütle spektrumu.

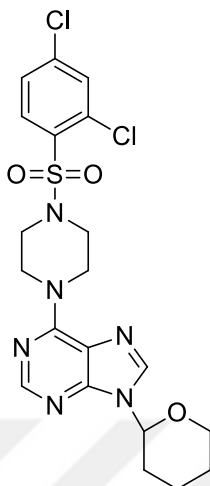


Şekil 3.47. Bileşik 32'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.48. Bileşik 32'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.12. 6-[4-(2,4-Diklorofenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (33)



Genel sentez yöntemine göre % 53,66 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 182,1-183,5 °C.

Elementel Analiz:

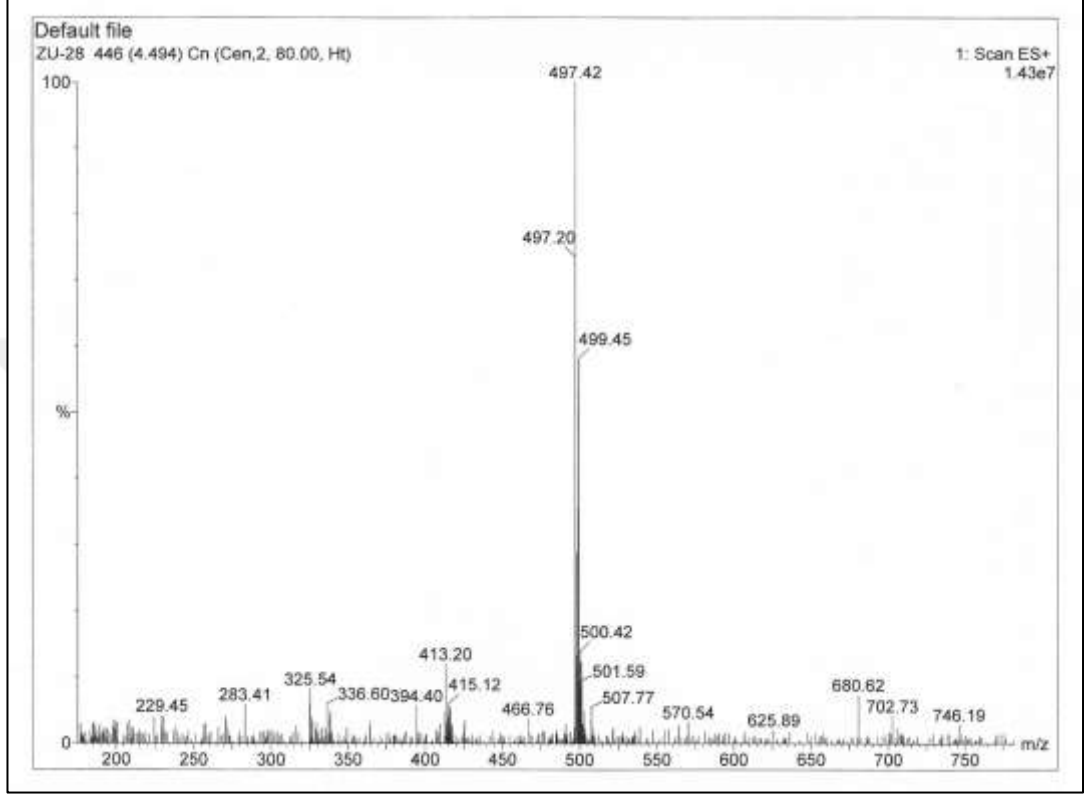
C₂₀H₂₂Cl₂N₆O₃S.0,1EtOAc

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	48,49	4,51	16,64	6,33
Bulunan :	48,78	4,64	16,64	6,45

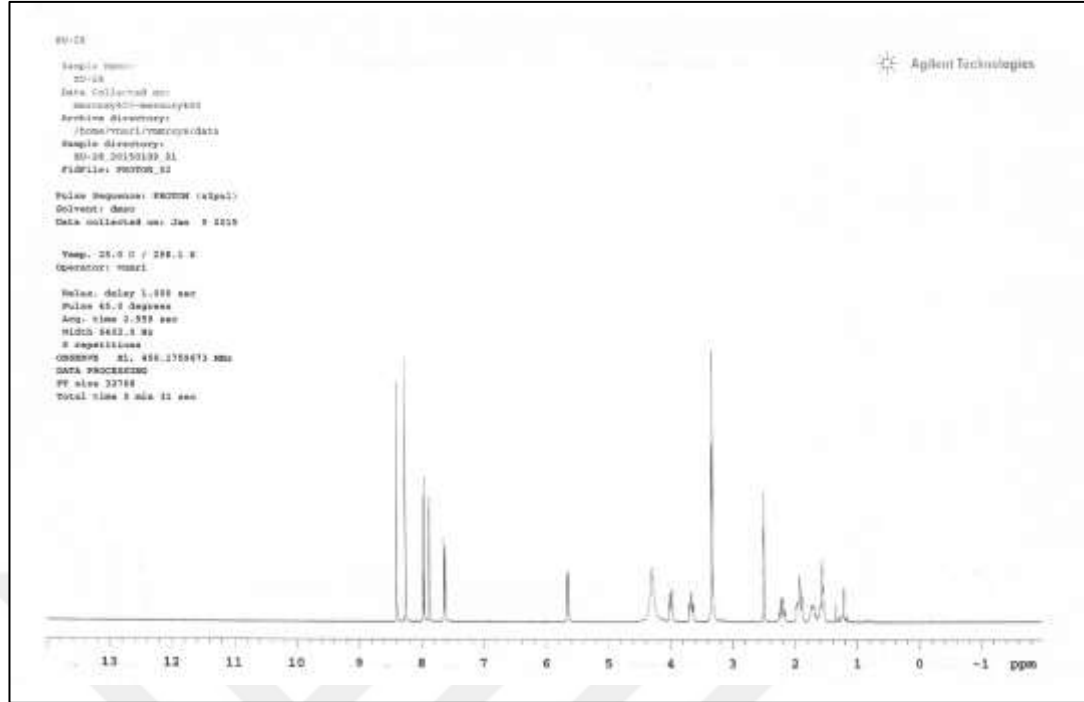
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 497,42 (%100) (M⁺), 499,45 (%60) (M+2), 501,59 (%10) (M+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,78 (m, 3H, H-piran), 1,88-1,98 (m, 2H, H-piran), 2,16-2,25 (m, 1H, H-piran), 3,33 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,63-3,69 (m, 1H, H-5'a piran), 3,99 (d, 1H, J=11,2 Hz, H-5'b piran), 4,29 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,65 (dd, 1H, J= 11,6, 2,4 Hz, H-1' piran), 7,63 (dd, 1H, J=8,8, 2,0 Hz, Ph-H-5), 7,88 (d, 1H, J=2,0 Hz, Ph-H-3), 7,96 (d, 1H, J= 8,8 Hz, Ph-H-6), 8,25 (s, 1H, H-8), 8,39 (s, 1H, H-2).

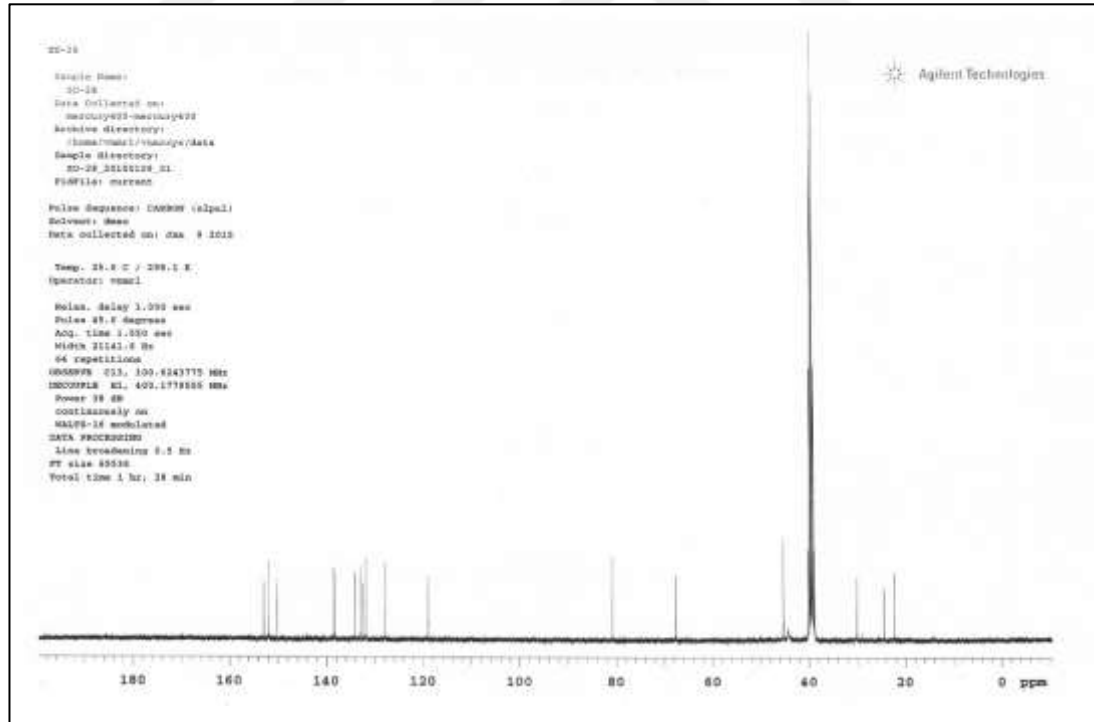
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,38, 24,47, 30,10, 44,35, 45,35, 67,69, 80,79, 118,98, 128, 131,80, 132,3, 132,94, 134,09, 138,22, 138,54, 150,13, 151,85, 152,88.



Şekil 3.49. Bileşik 33'ün kütle spektrumu.

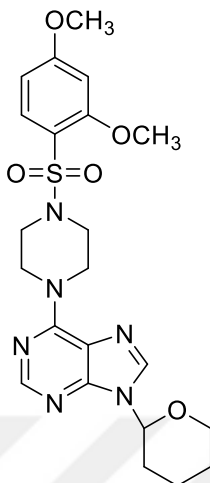


Şekil 3.50. Bileşik 33'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.51. Bileşik 33'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.13. 6-[4-(2,4-Dimetoksifenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (34)



Genel sentez yöntemine göre % 71,46 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 190,3-193,0 °C.

Elementel Analiz:

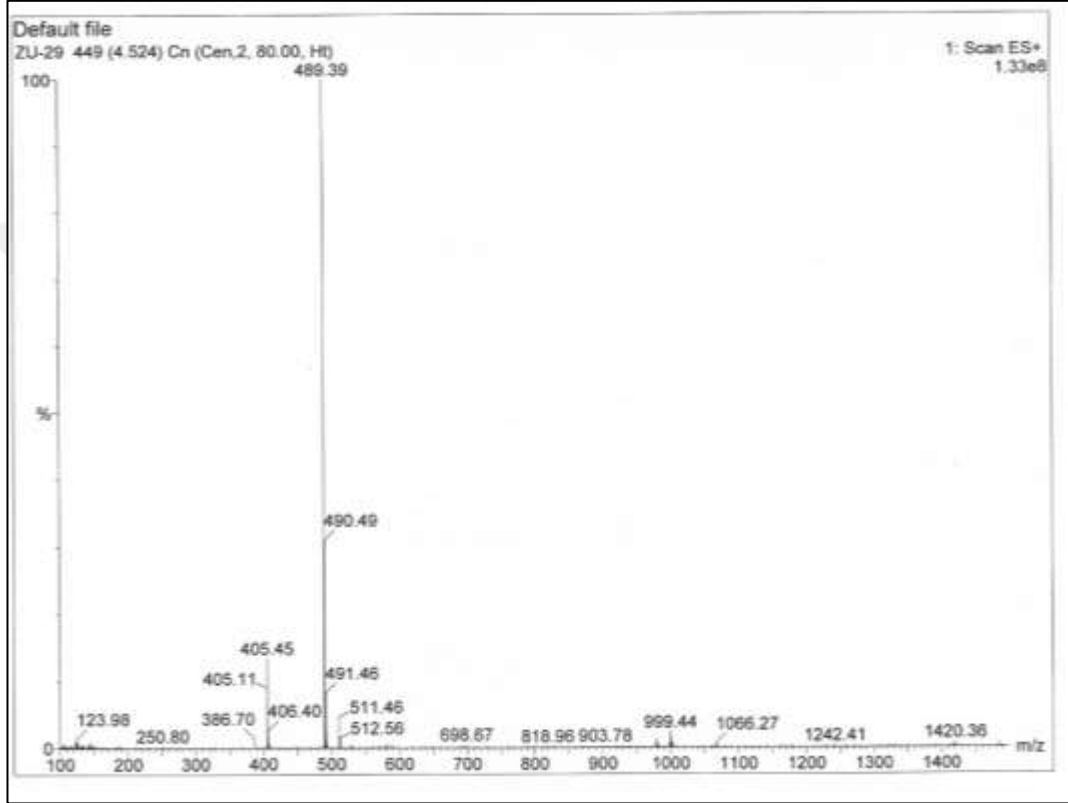
C₂₂H₂₈N₆O₅S.0,15EtOAc

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	54,11	5,82	16,75	6,38
Bulunan :	53,93	6,07	16,42	6,37

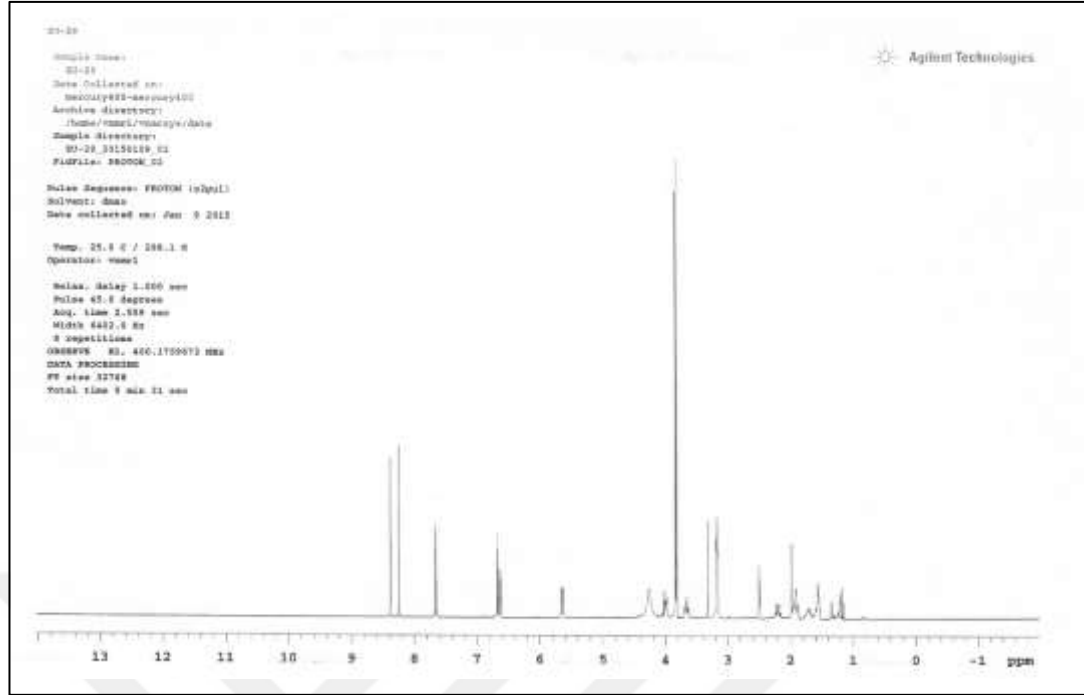
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 489,39 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,52-1,77 (m, 3H, H-piran), 1,88-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,15-2,24 (m, 1H, H-piran), 3,17 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,62-3,69 (m, 1H, H-5'a piran), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,96-4,03 (m, 1H, H-5'b piran), 4,26 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,64 (dd, 1H, J= 11,6, 2,0 Hz, H-1' piran), 6,63 (dd, 1H, J= 9,2, 2,4 Hz, Ph-H-5), 6,68 (d, 1H, J=2,4 Hz, Ph-H-3), 7,66 (d, 1H, J= 8,8 Hz, Ph-H-6), 8,24 (s, 1H, H-8), 8,38 (s, 1H, H-2).

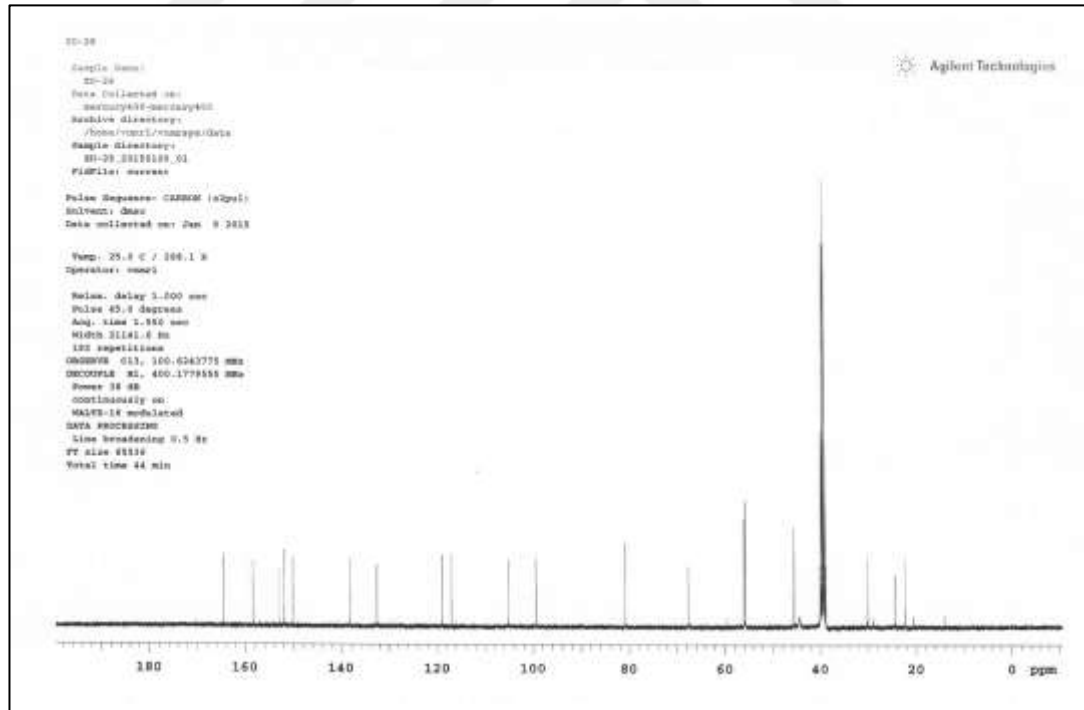
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 22,38, 24,47, 30,09, 44,41, 45,56, 55,73, 56,03, 67,69, 80,78, 99,45, 105,16, 117,01, 118,91, 132,62, 138,14, 150,11, 151,86, 152,92, 158,35, 164,50.



Şekil 3.52. Bileşik 34'ün kütle spektrumu.

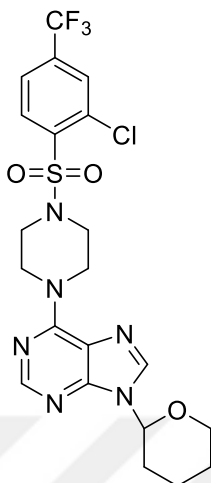


Şekil 3.53. Bileşik 34'ün ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 3.54. Bileşik 34'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.14. 6-[4-(2-Kloro-4-(triflorometil)fenilsülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (35)



Genel sentez yöntemine göre % 90,48 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 208,1-211,0 °C.

Elementel Analiz:

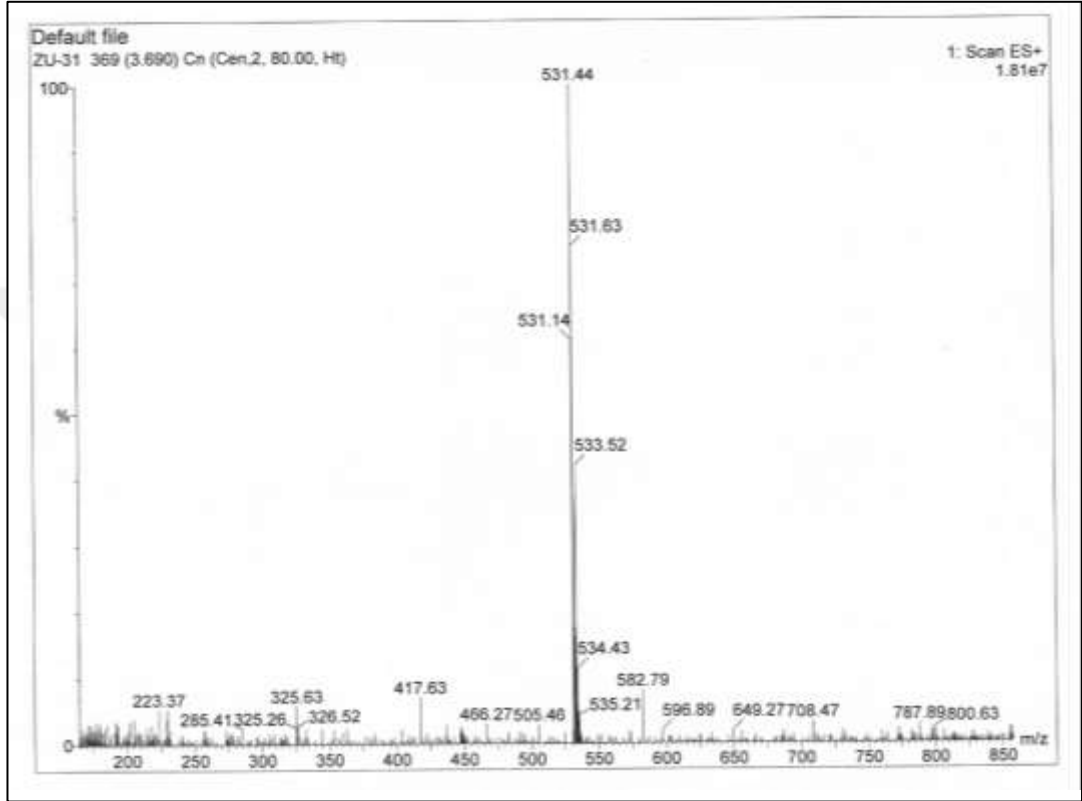
C₂₁H₂₂ClF₃N₆O₃S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	47,51	4,18	15,83	6,04
Bulunan :	47,51	3,78	15,71	6,16

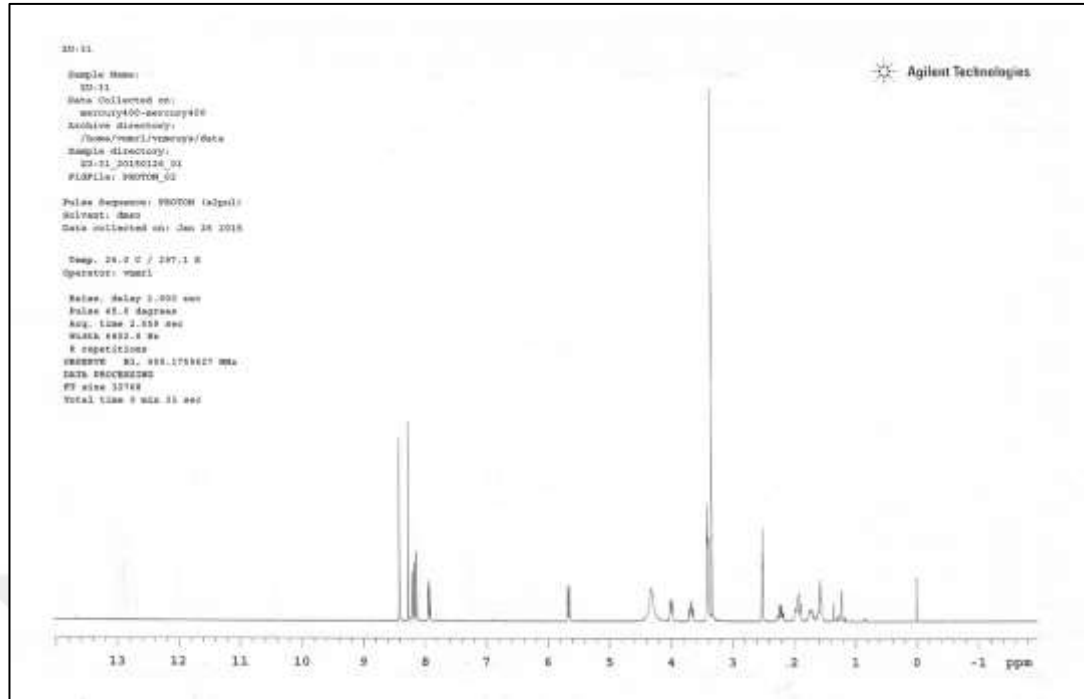
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 531,44 (%100) (M+H), 533,52 (%32) (M+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,53-1,80 (m, 3H, H-piran), 1,89-1,99 (m, 2H, H-piran), 2,17-2,26 (m, 1H, H-piran), 3,42 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,68 (td, 1H, *J*= 10,4, 3,2 Hz, H-5'a piran), 4,01 (d, 1H, *J*=10,8 Hz, H-5'b piran), 4,32 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,66 (dd, 1H, *J*= 11,2, 2,4 Hz, H-1' piran), 7,93 (dd, 1H, *J*= 8,0, 1,2 Hz, Ph-H-5), 8,14 (d, 1H, *J*= 1,2 Hz, Ph-H-3), 8,19 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, Ph-H-6), 8,27 (s, 1H, H-8), 8,41 (s, 1H, H-2).

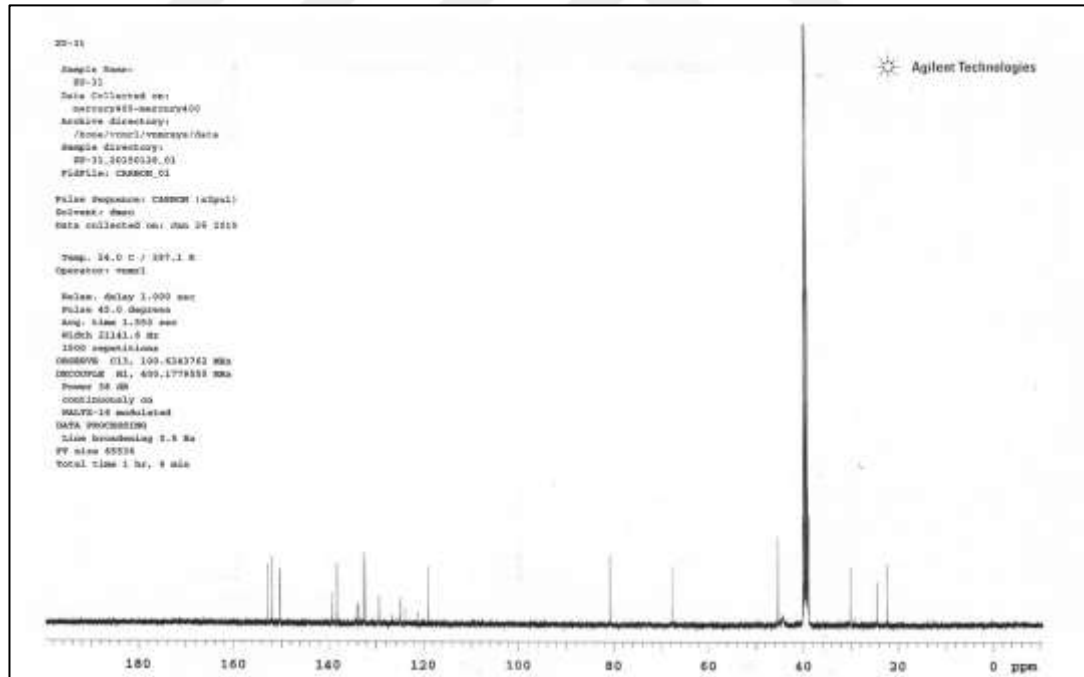
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,39, 24,47, 30,10, 44,40, 45,40, 67,71, 80,79, 118,99, 123,93 (q, *J*= 271,3 Hz), 124,85 (q, *J*= 3,8 Hz), 129,36 (q, *J*= 3,9 Hz), 132,22, 132,59, 133,86 (q, *J*= 32,7 Hz), 138,24, 139,21, 150,15, 151,86, 152,90.



Şekil 3.55. Bileşik 35'in kütle spektrumu.

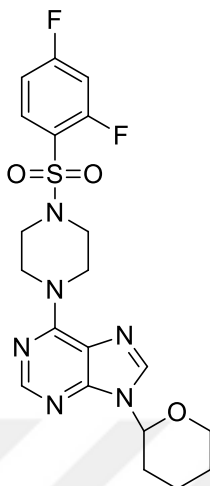


Şekil 3.56. Bileşik 35'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.57. Bileşik 35'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.15. 6-[4-(2,4-Diflorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (36)



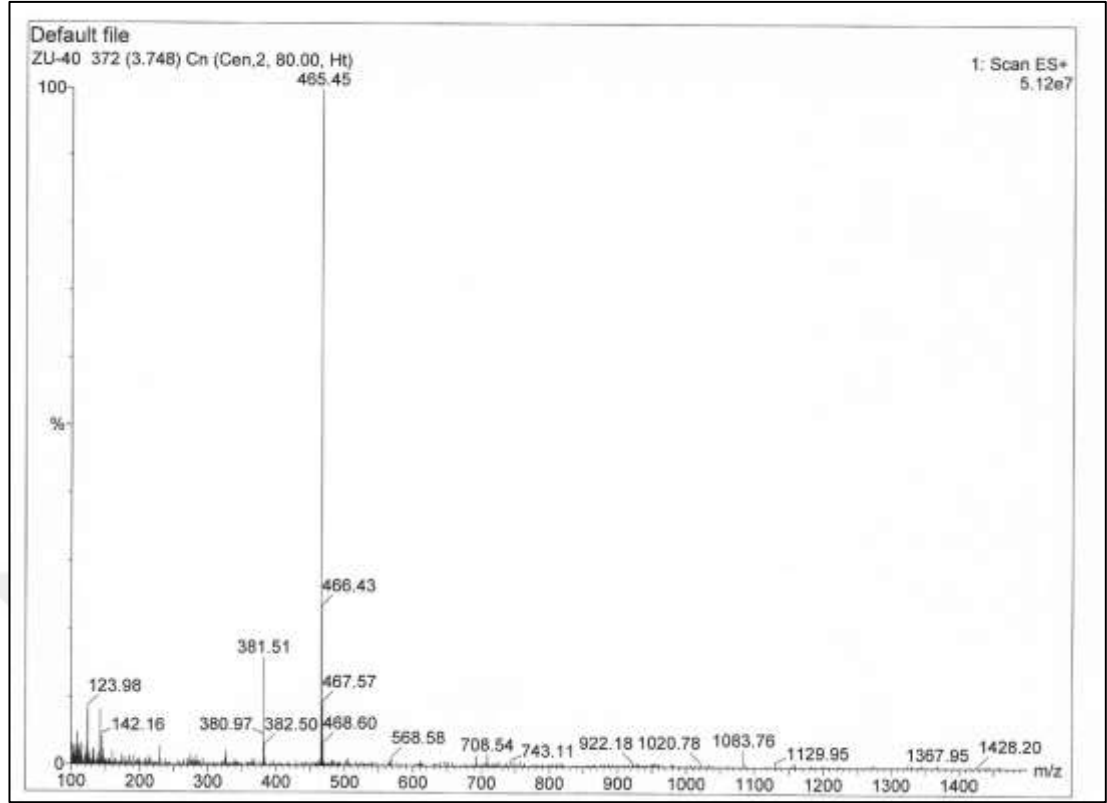
Genel sentez yöntemine göre % 81,37 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 219,1-221,9 °C.

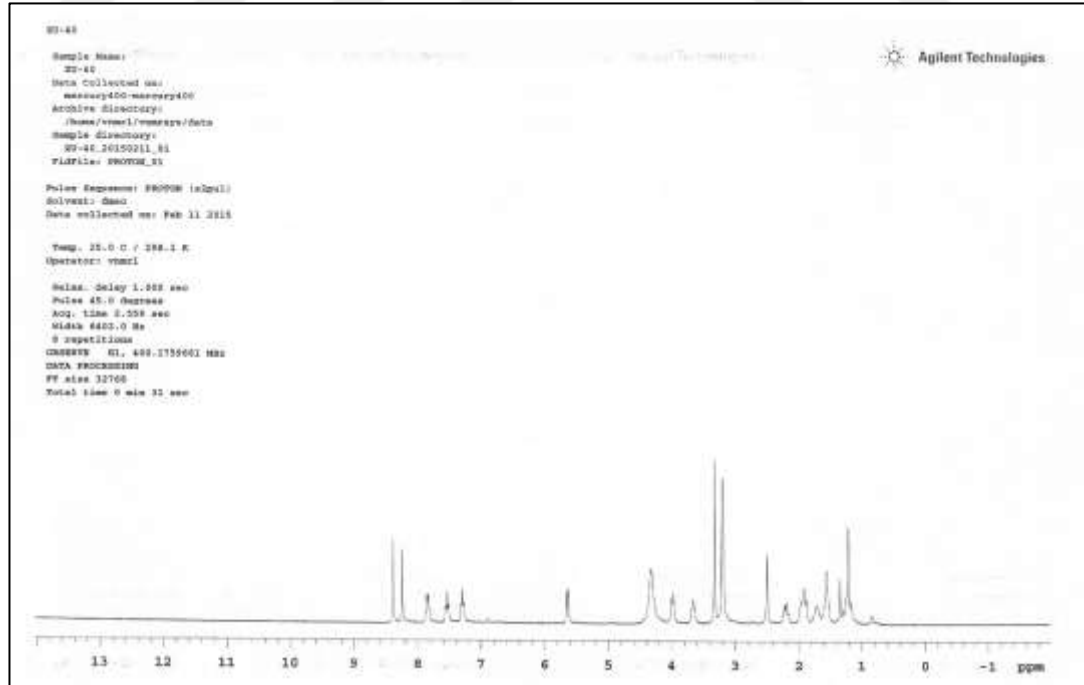
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 465,45 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,50-1,78 (m, 3H, H-piran), 1,88-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,16-2,22 (m, 1H, H-piran), 3,19 (s, 4H, piperazin-CH₂), 3,60-3,70 (m, 1H, H-5'a piran), 3,99 (d, 1H, J=11,2 Hz, H-5'b piran), 4,32 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,64 (d, 1H, J= 10,8, H-1' piran), 7,29 (t, 1H, Ph-H-5), 7,54 (t, 1H, Ph-H-3), 7,85 (q, 1H, Ph-H-6), 8,24 (s, 1H, H-8), 8,39 (s, 1H, H-2).

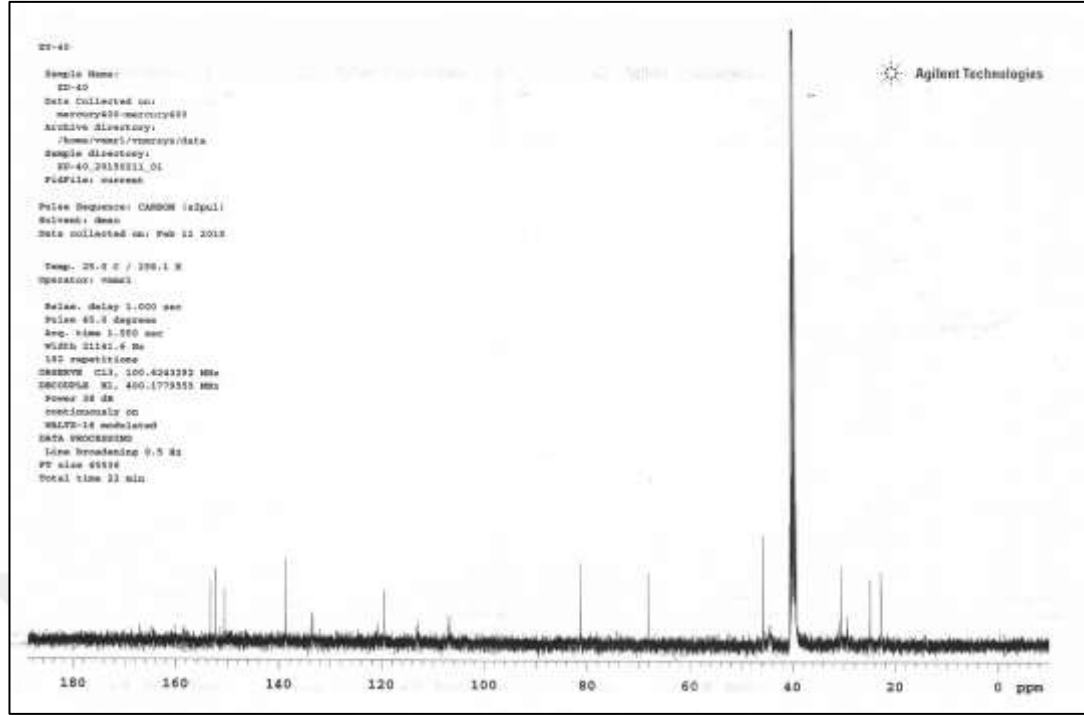
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,85, 24,94, 30,56, 44,48, 45,77, 68,16, 81,26, 119,43, 127,0, 131,16, 131,95, 133,42, 133,51, 134,10, 138,69, 150,59, 152,30, 153,31.



Şekil 3.58. Bileşik 36'nın kütle spektrumu.

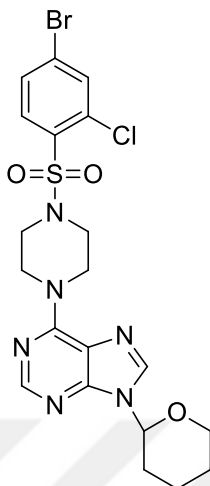


Şekil 3.59. Bileşik 36'nın ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.60. Bileşik 36'nın ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.16. 6-[4-(2-Kloro-4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (37)



Genel sentez yöntemine göre % 54,11 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 180,0-181,5 °C.

Elementel Analiz:

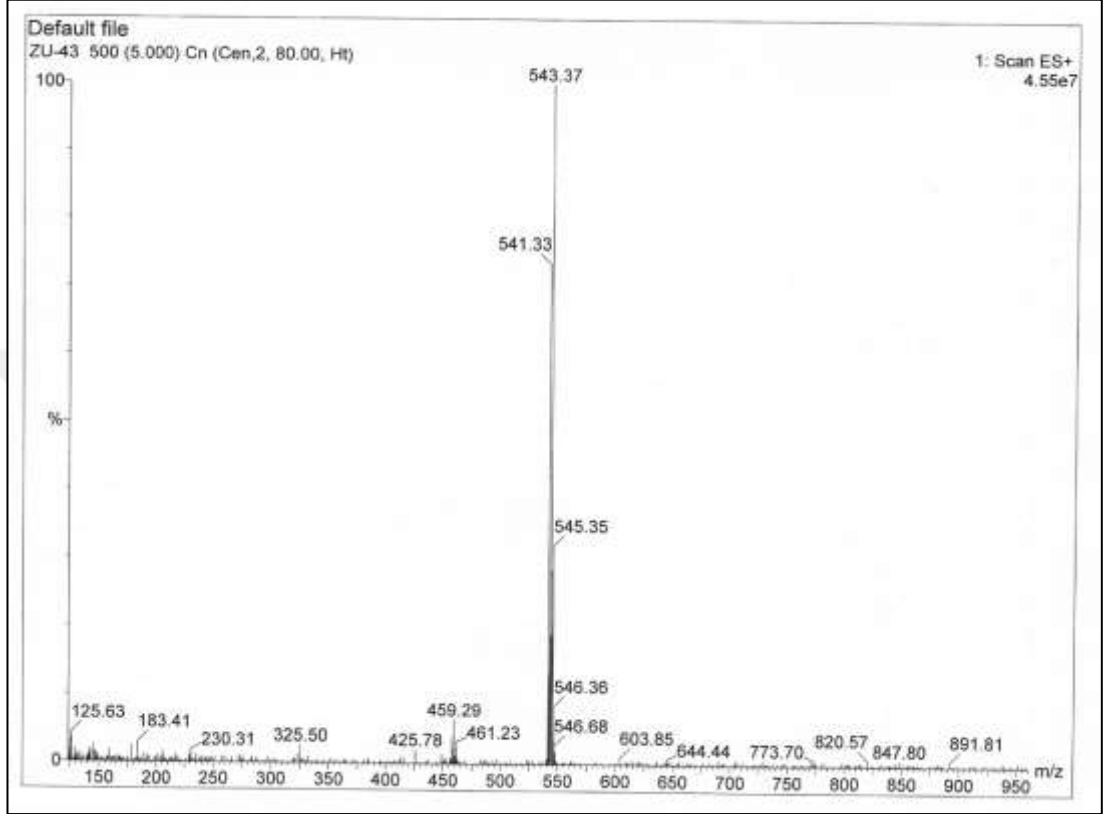
C₂₀H₂₂BrClN₆O₃S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	44,33	4,09	15,51	5,92
Bulunan :	44,52	4,00	15,15	5,97

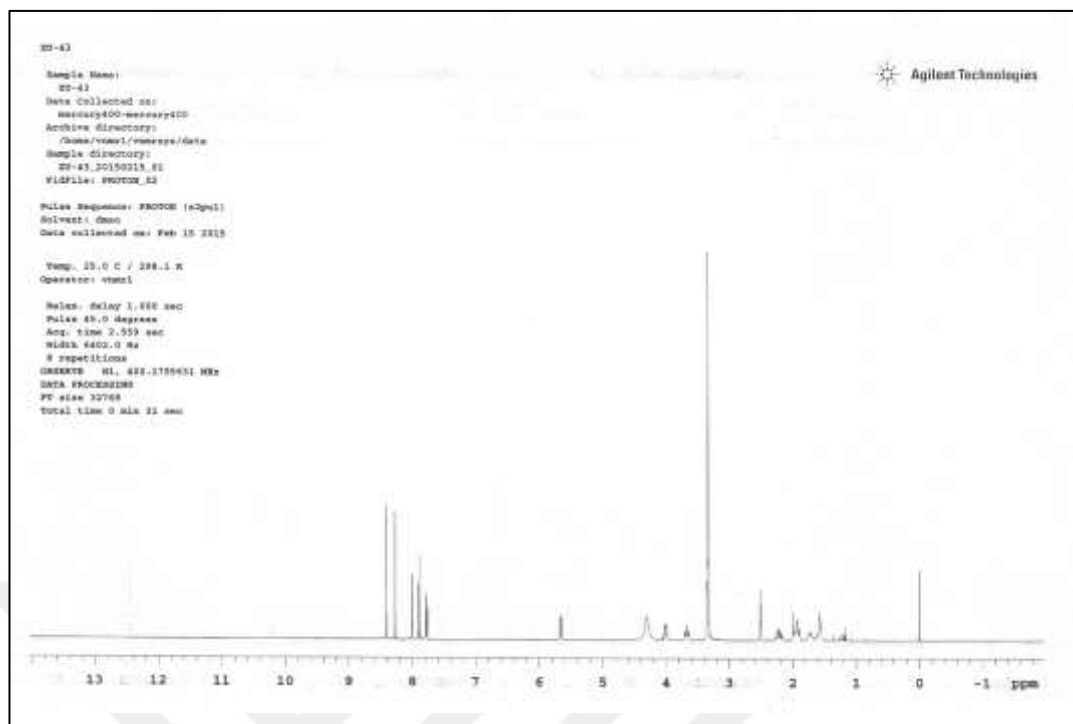
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 541,33 (%74) (M⁺), 543,37 (%100) (M+2), 545,35 (%34) (M+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,55-1,80 (m, 3H, H-piran), 1,89-1,99 (m, 2H, H-piran), 2,17-2,26 (m, 1H, H-piran), 3,34 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,67 (td, 1H, J= 10,4, 3,2 Hz, H-5'a piran), 3,99-4,04 (m, 1H, H-5'b piran), 4,30 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,66 (dd, 1H, J= 11,2, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,77 (dd, 1H, J= 8,4, 2,0 Hz, Ph-H-5), 7,89 (d, 1H, J= 8,0 Hz, Ph-H-6), 8,00 (d, 1H, J= 2,0 Hz, Ph-H-3), 8,27 (s, 1H, H-8), 8,40 (s, 1H, H-2).

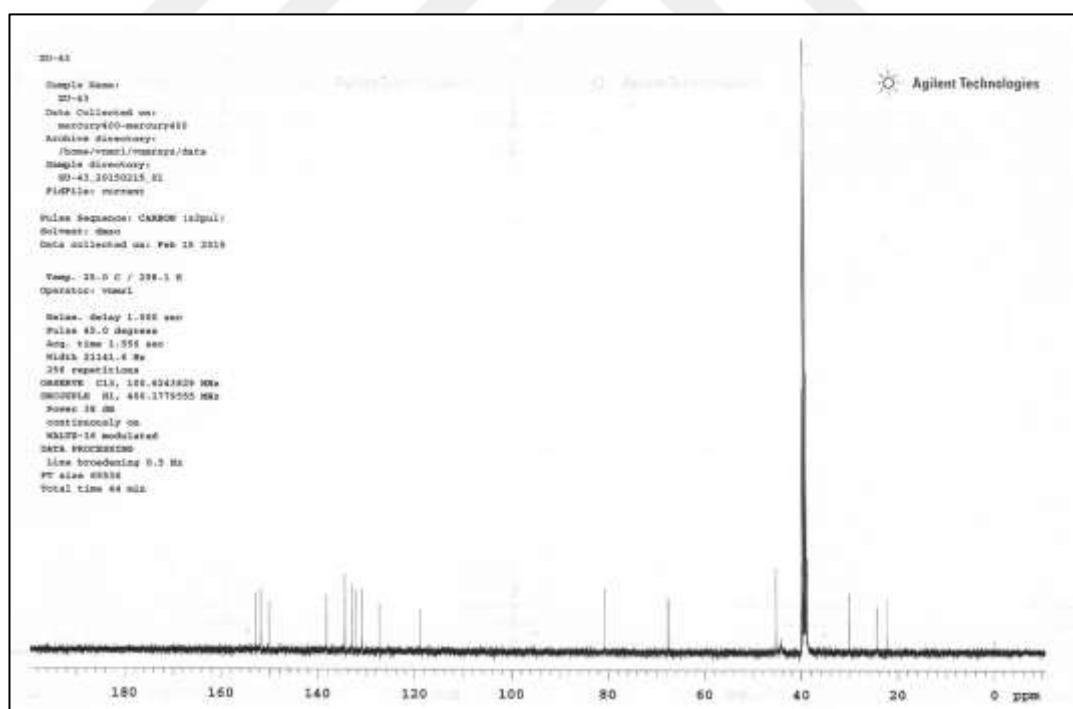
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,33, 24,41, 30,04, 44,29, 45,30, 67,64, 80,74, 118,92, 127,30, 130,91, 132,21, 132,92, 134,42, 134,44, 138,16, 150,08, 151,80, 152,83.



Şekil 3.61. Bileşik 37'nin kütle spektrumu.

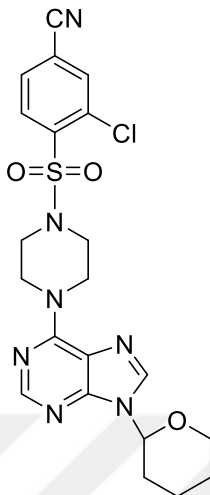


Şekil 3.62. Bileşik 37'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.63. Bileşik 37'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.17. 6-[4-(2-Kloro-4-siyanofenilsülfonyl)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (38)



Genel sentez yöntemine göre % 95,84 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 251,8-253,3 °C.

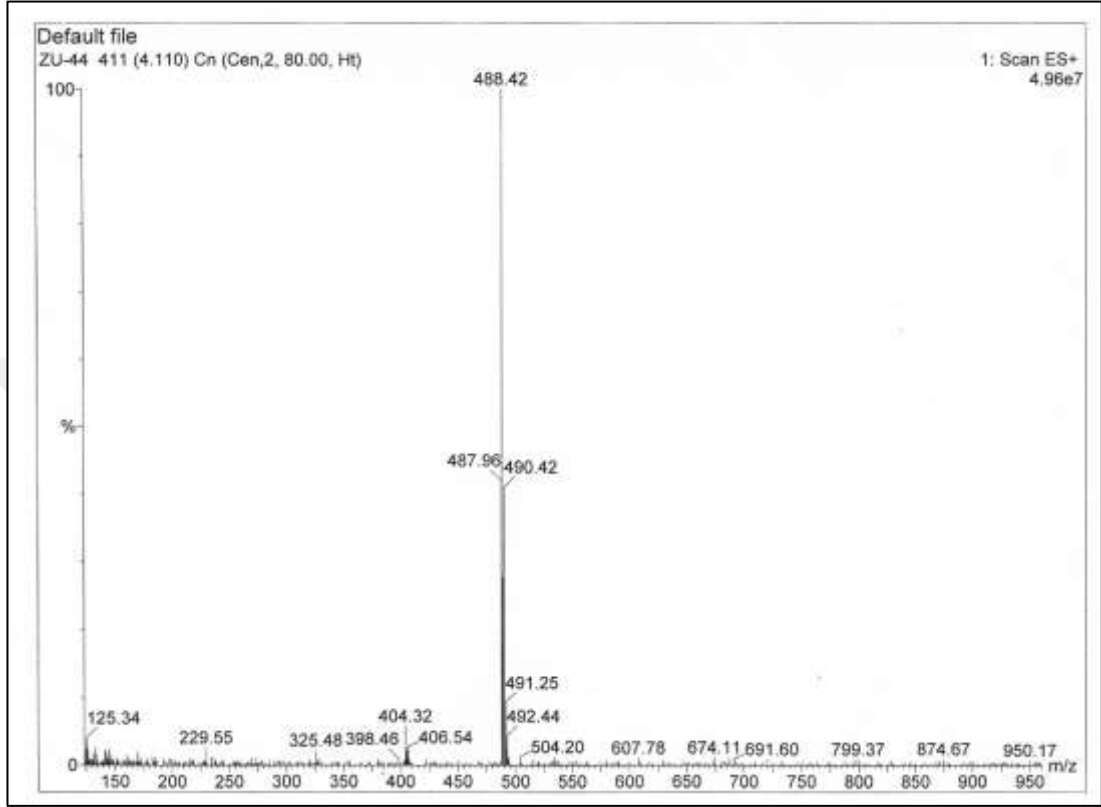
Elementel Analiz: C₂₁H₂₂ClN₇O₃S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	51,69	4,54	20,09	6,57
Bulunan :	51,42	4,28	19,97	6,66

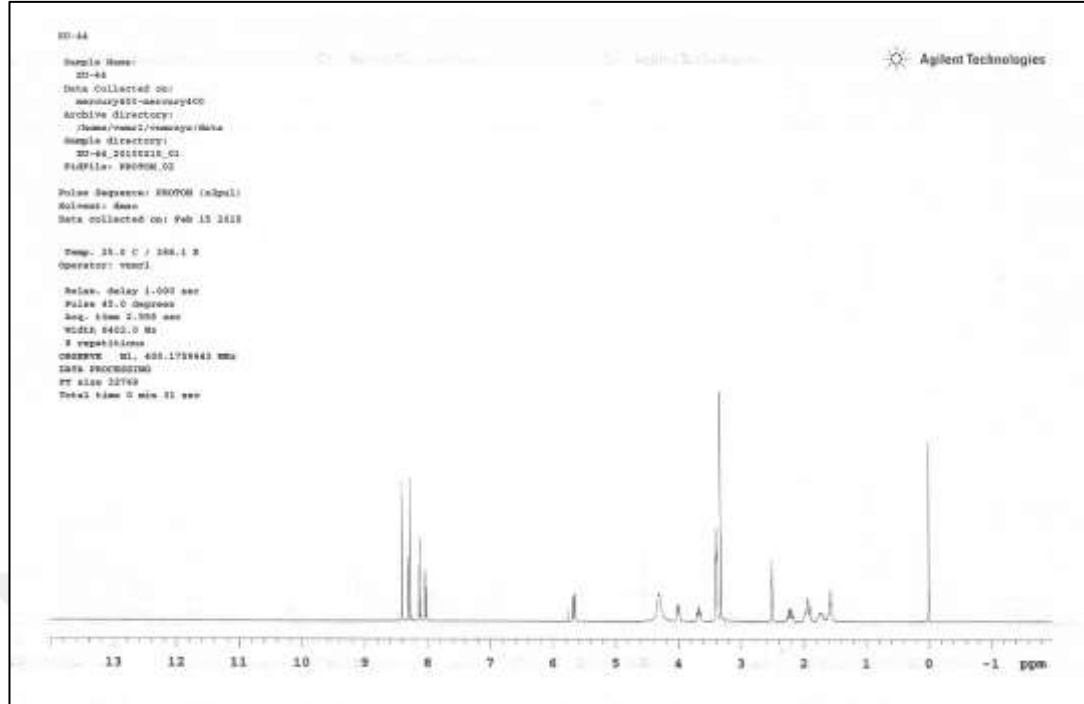
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 488,42 (%100) (M+H), 490,42 (%32) (M+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,54-1,80 (m, 3H, H-piran), 1,89-1,97 (m, 2H, H-piran), 2,17-2,26 (m, 1H, H-piran), 3,39 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,67 (td, 1H, J= 10,8, 3,2 Hz, H-5'a piran), 4,0 (d, 1H, J=10,8 Hz, H-5'b piran), 4,31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,66 (dd, 1H, J= 11,2, 2,4 Hz, H-1' piran), 8,02 (dd, 1H, J= 8,0, 1,6 Hz, Ph-H-5), 8,12 (d, 1H, J= 8,4 Hz, Ph-H-6), 8,27 (s, 1H, H-8), 8,31 (d, 1H, J= 1,2 Hz, Ph-H-3), 8,40 (s, 1H, H-2).

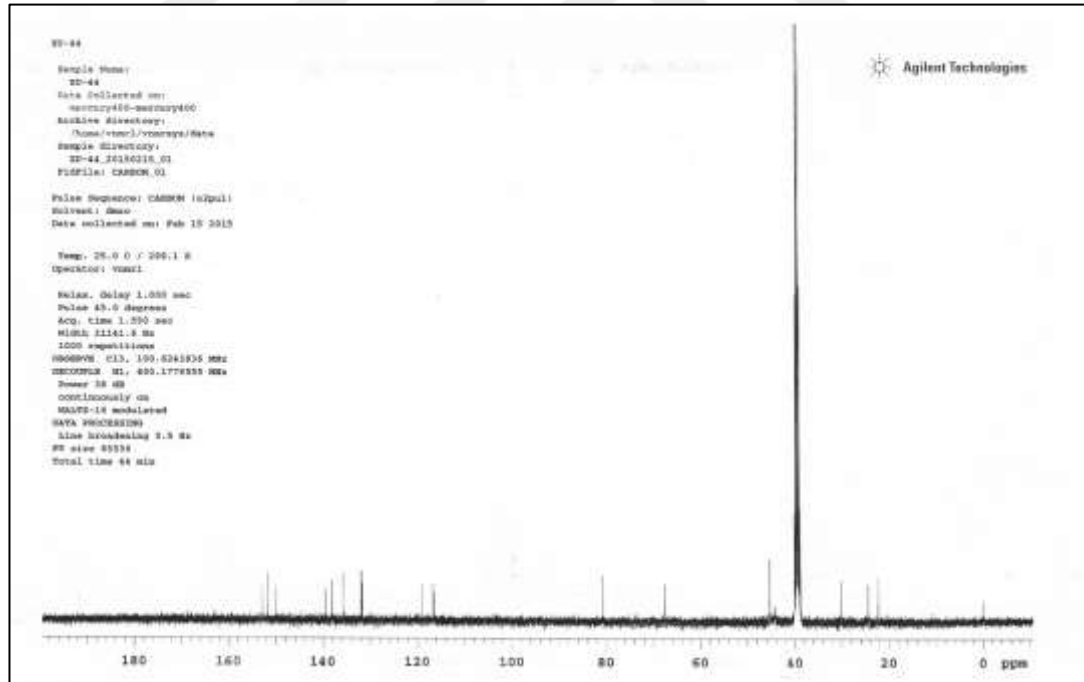
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22,32, 24,41, 30,03, 44,33, 45,33, 67,64, 80,73, 116,93, 117,18, 119,46, 132,22, 132,38, 132,51, 136,24, 138,71, 140,04, 150,62, 152,33, 153,36.



Şekil 3.64. Bileşik 38'in kütle spektrumu.

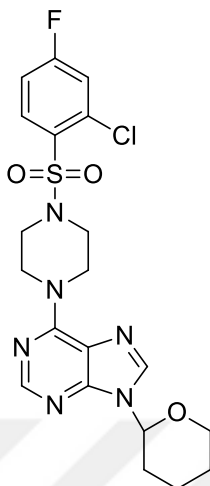


Şekil 3.65. Bileşik 38'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.66. Bileşik 38'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.18. 6-[4-(2-Kloro-4-florofenilsülfonyl)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (39)



Genel sentez yöntemine göre % 68,1 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 152,9-154,7 °C.

Elementel Analiz:

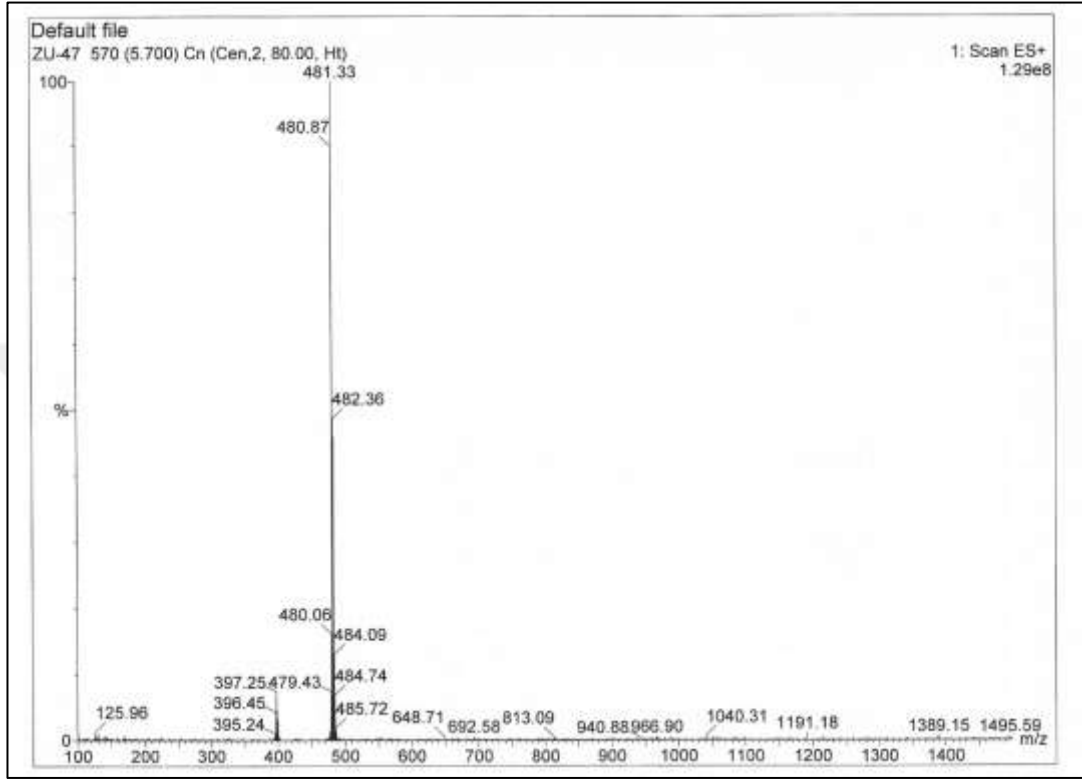
C₂₀H₂₂ClFN₆O₃S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	49,95	4,61	17,47	6,67
Bulunan :	49,93	4,41	17,40	6,80

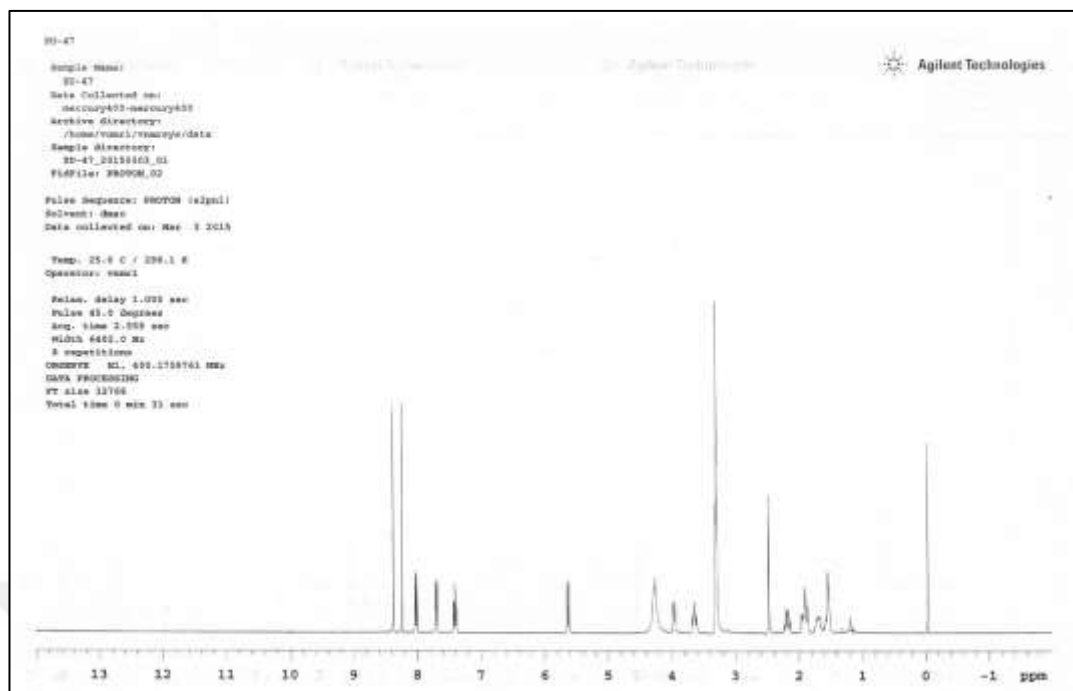
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 480,87 (%91) (M⁺), 482,36 (%48) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,50-1,76 (m, 3H, H-piran), 1,86-1,96 (m, 2H, H-piran), 2,13-2,23 (m, 1H, H-piran), 3,29 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,64 (td, 1H, J= 11,2 , 3,2 Hz, H-5'a piran), 3,97 (d, 1H, J=11,6 Hz, H-5'b piran), 4,27 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,63 (dd, 1H, J= 11,2, 2,0 Hz, H-1' piran), 7,40 (td, 1H, J= 8,0, 2,0 Hz, Ph-H-5), 7,70 (dd, 1H, J= 9,2, 2,0 Hz, Ph-H-6), 8,02 (dd, 1H, Ph-H-3), 8,23 (s, 1H, H-8), 8,37 (s, 1H, H-2).

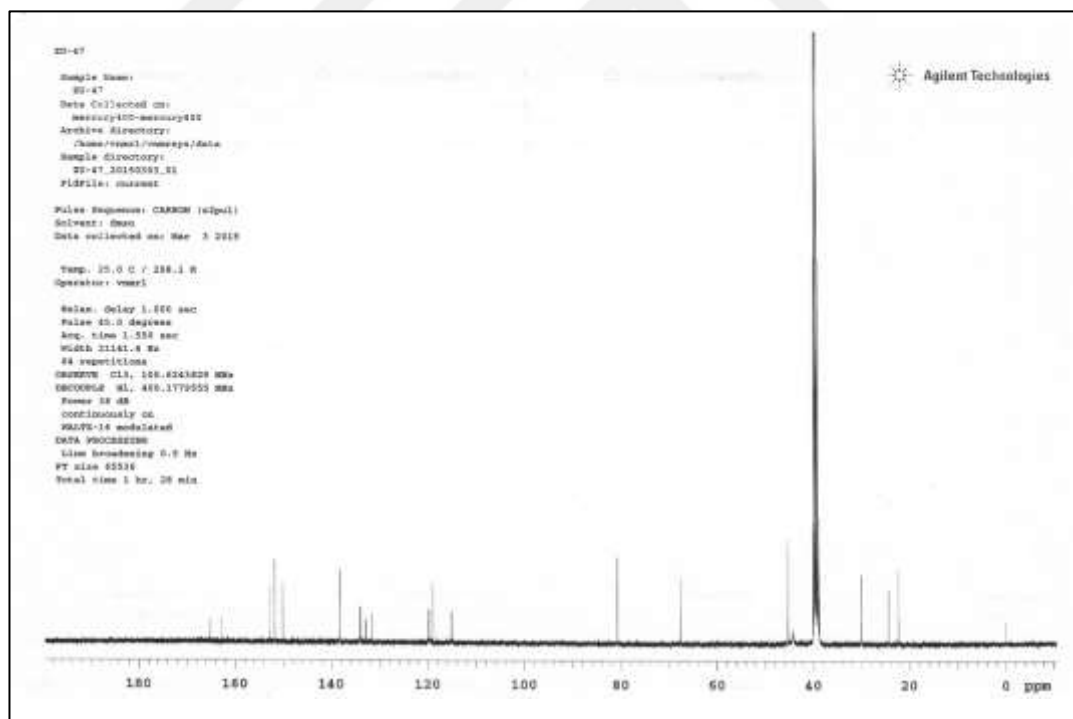
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 22.32, 24.41, 30.04, 44.30, 45.30, 67.63, 80.73, 115,03 (d), 118,92, 119,67, 119,92, 131,63 (d), 132,95 (d), 133,99 (d), 138,17, 150,08, 151,80, 152,83.



Şekil 3.67. Bileşik 39'un kütle spektrumu.

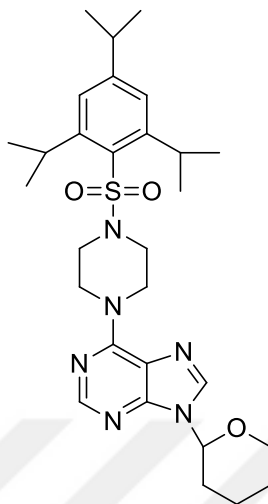


Şekil 3.68. Bileşik 39'un ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.69. Bileşik 39'un ^{13}C NMR spektrumu.

3.1.3.19. 6-[4-(2,4,6-Triizopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (40)



Genel sentez yöntemine göre % 37,48 verim ile madde elde edildi.

E.N.: 233,3-235,1 °C.

Elementel Analiz:

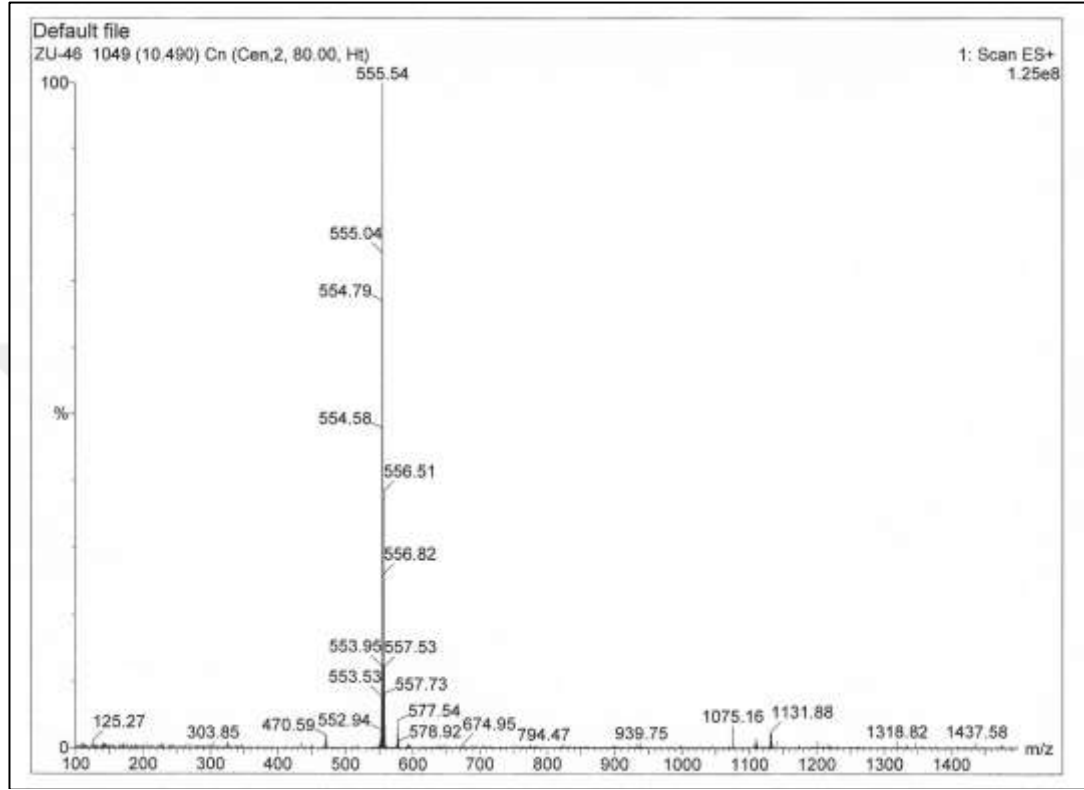
C₂₉H₄₂N₆O₃S

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	62,79	7,63	15,15	5,78
Bulunan :	62,57	7,77	14,92	5,73

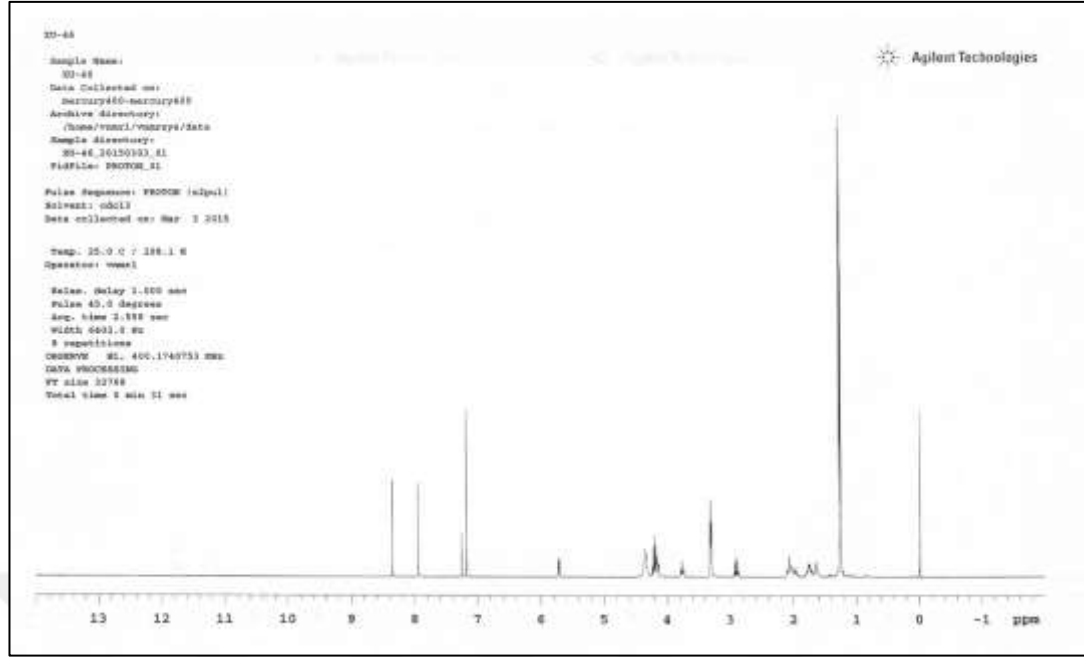
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 555,54 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 1,26 (d, 18H, CH₃), 1,60-1,82 (m, 3H, H-piran), 1,92-2,11 (m, 2H, H-piran), 2,86-2,94 (m, 1H, H-piran), 3,31 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,76 (td, 1H, J= 11,6, 2,4 Hz, H-5'a piran), 4,13-4,23 (m, 4H, CH, H-5'b piran), 4,34 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 5,71 (dd, 1H, J=10,4, 1,6 Hz, H-1' piran), 7,17 (s, 2H, Ph-H-3,5), 7,94 (s, 1H, H-8), 8,35 (s, 1H, H-2).

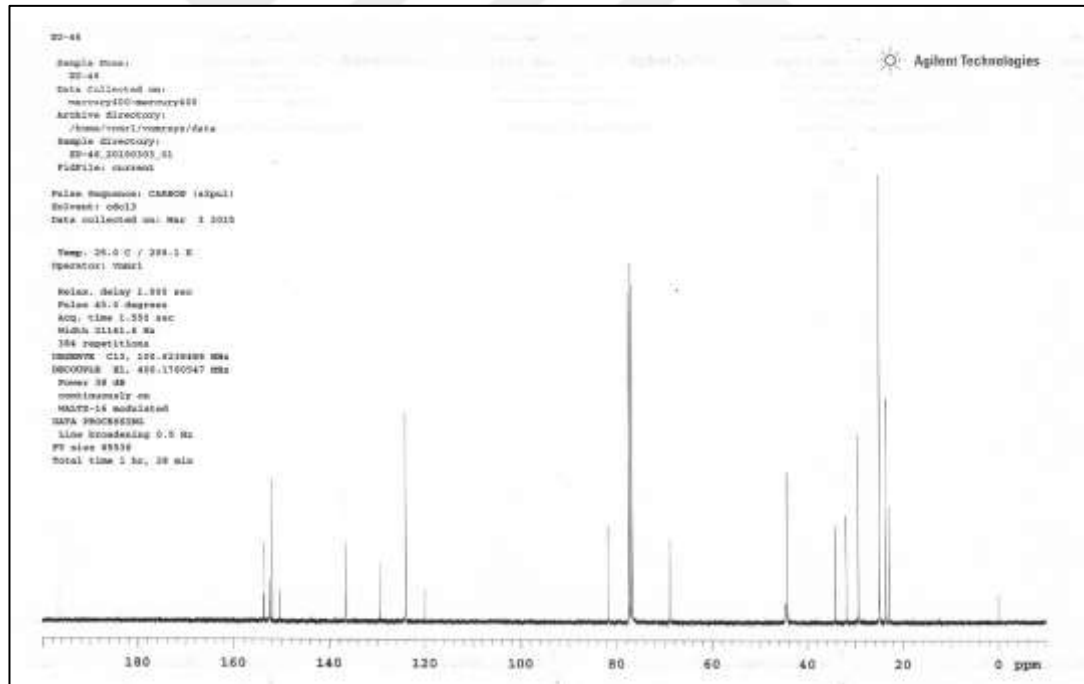
^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) δppm : 22,87, 23,55, 24,90, 29,37, 31,92, 34,20, 44,26, 44,62, 68,84, 81,71, 119,96, 124,0, 129,39, 136,44, 150,36, 151,91, 152,36, 153,54, 153,68.



Şekil 3.70. Bileşik 40'ın kütle spektrumu.



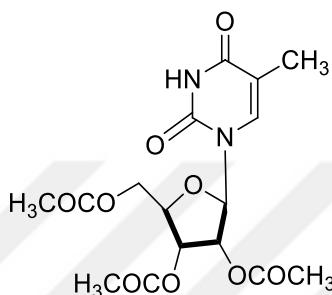
Şekil 3.71. Bileşik 40'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.72. Bileşik 40'nin ^{13}C NMR spektrumu.

**3.2. 5- Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(β -D-ribofuranozil)-
2(1H)-pirimidinon türevlerinin (56-67) sentezi**

**3.2.1. 5-Metil-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon
sentezi (42)**



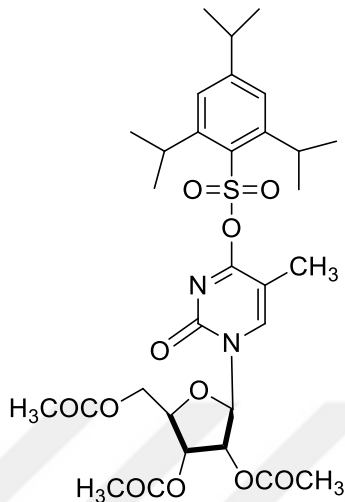
Timin (**41**) (0,5 g, 3,96 mmol) ve β -D-ribofuranoz-1,2,3,5-tetraasetat (1,26 g, 3,96 mmol) 35 ml anhidr asetonitril içinde karıştırıldıktan sonra heksametildisilazan (0,68 ml, 3,16 mmol), trimetilsililtrifluorometansülfonat (0,57 mL, 3,16 mmol) ve SnCl_4 (0,56 ml, 4,75 mmol) sırasıyla reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon karışımı 85°C 'de geri çeviren soğutucu altında 25 dakika ısıtıldıktan sonra oda sıcaklığında 72 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım CH_2Cl_2 ile dilüe edildi. %4'lük NaHCO_3 ilave edildikten sonra CH_2Cl_2 ile 3 kez ekstre edildi. Organik fazlar birleştirilip Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra hekzan:etilasetat:izopropanol (10:10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 60,19 Verim ile 0,91 g madde elde edildi.

E.N.: 105-106 $^\circ\text{C}$.

Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e: 385,07 (%65) (M+H).

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,93 (s, 3H, CH_3), 2,09 (s, 3H, CH_3), 2,12 (s, 3H, CH_3), 2,15 (s, 3H, CH_3), 4,30-4,38 (m, 3H, H-4', CH_2 -5'), 5,30-5,34 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,06 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz, H-1'), 7,17 (s, 1H, H-6), 8,79 (br s, 1H, NH).

3.2.2. 5-Metil-4-O-(2,4,6-triizopropilbenzensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon sentezi (43)



1-(2,3,5-Tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)timin (**42**) (0,27 g, 0,72 mmol) 15 ml anhidr CH_2Cl_2 içinde çözüldü. Dimetilaminopiridin (DMAP) (35 mg, 0,28 mmol) eklenerek buz banyosunda 30 dakika karıştırıldı. Trietilamin (0,57 ml, 4,11 mmol) ve 2,4,6-triizopropilbenzen sülfonil klorür (0,44 g, 1,44 mmol) ilave edildikten sonra azot gazı altında 1 saat buz banyosunda sonrasında 1 gece oda sıcaklığında reaksiyona devam edildi. Solvan evapore edildikten sonra hekzan:etilasetat:izopropanol (15:10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 55,1 Verim ile 0,26 g madde elde edildi.

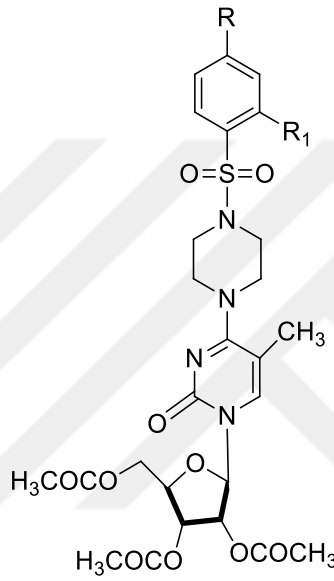
E.N.: 170-172 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 651,20 (%100) (M+H).

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,24 (s, 3H, CH_3), 1,25 (s, 3H, CH_3), 1,26 (s, 3H, CH_3), 1,28 (s, 3H, CH_3), 1,29 (s, 3H, CH_3), 1,31 (s, 3H, CH_3), 2,05 (s, 6H, OCOCH_3), 2,08 (s, 3H, OCOCH_3), 2,13 (s, 3H, OCOCH_3), 2,86-2,94 (m, 1H, CH), 4,26-4,32 (m, 2H, CH), 4,34-4,39 (m, 3H, H-4', CH_2 -5'), 5,26 (t, 1H, J = 5,6 Hz, H-

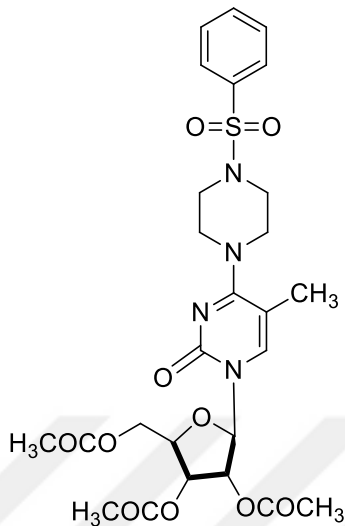
3'), 5,30 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz, H-2'), 6,0 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1'), 7,19 (s, 2H, Ph-H-3,5), 7,64 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-6).

3.2.3. 5-Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (44-55) genel sentez yöntemi



4-O-(2,4,6-Triizopropilbenzensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)timin (43) (1 mmol) 20 ml absölü etanol içinde çözüldükten sonra trietilamin (3 mmol) ve 1-(süstitüe fenil sülfonil)piperazin (1 mmol) ilave edilerek 80-90 °C'de geri çeviren soğutucu altında 48 saat ısıtıldı. Reaksiyon takibi İTK ile CH₂Cl₂:MeOH (12:1; 30:1) ve CHCl₃:MeOH (10:1; 20:1) solvan sistemleri kullanılarak yapıldı. Reaksiyon sonunda solvan evaporatörde uçuruldu ve elde edilen bileşik kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.3.1. 5-Metil-4-[4-(fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (44)



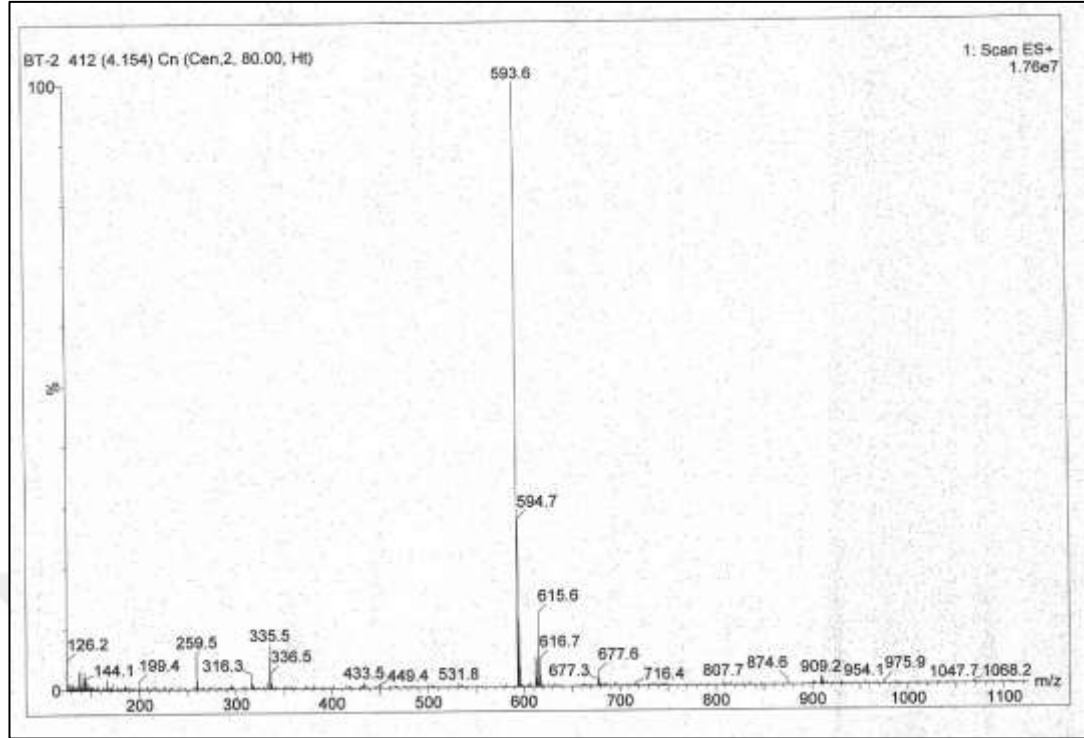
Genel sentez yöntemine göre 0,16 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat: hekzan: izopropanol (30:10:3) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 85,79 verim ile 0,125 g madde elde edildi.

E.N.: 94,7-98,0 °C.

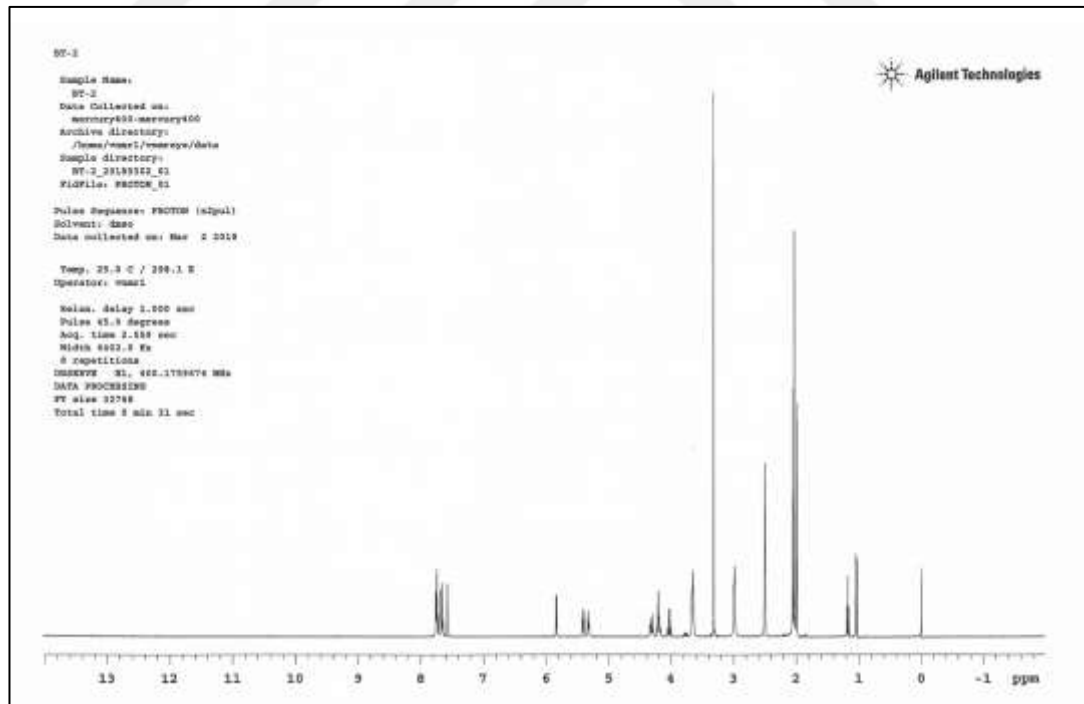
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 593,6 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,99 (s, 3H, CH₃), 2,02 (s, 6H, OCOCH₃), 2,05 (s, 3H, OCOCH₃), 2,99 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,65 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4,16-4,34 (m, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,33 (t, 1H, H-3'), 5,41 (t, 1H, H-2'), 5,83 (d, 1H, J= 4,8 Hz, H-1'), 7,57 (s, 1H, H-6), 7,64-7,76 (m, 5H, Ph-H-2,3,4,5,6).

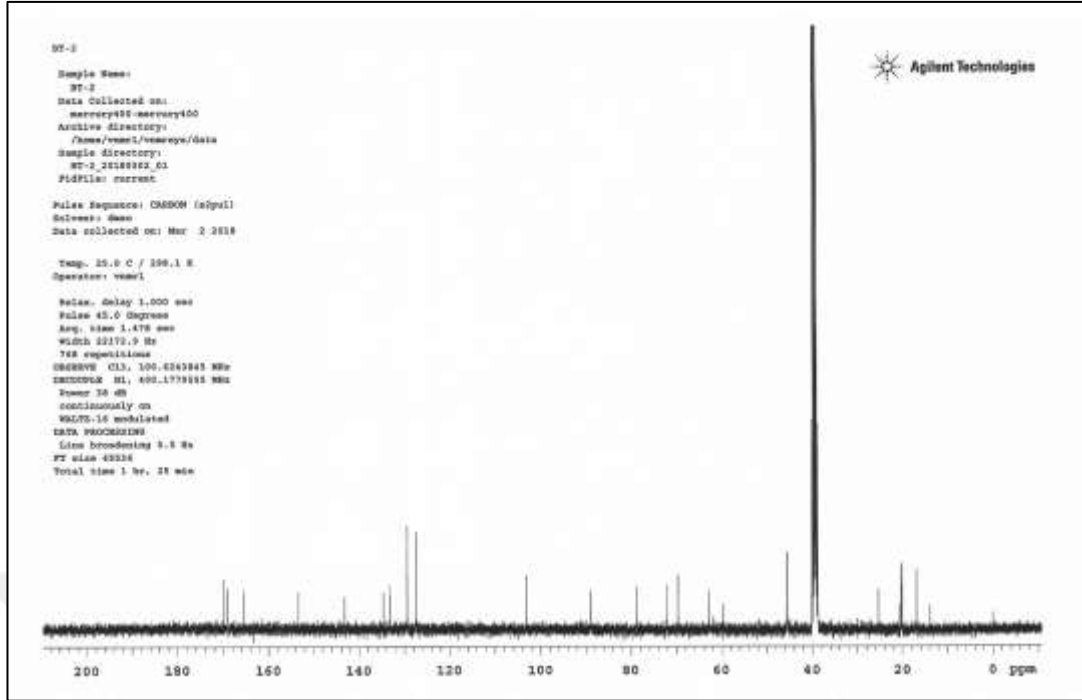
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 16,91, 20,14, 20,18, 20,43, 45,51, 45,60, 62,95, 69,69, 72,13, 78,75, 88,96, 103,25, 127,43, 129,45, 133,33, 134,74, 143,24, 153,43, 165,50, 169,19, 169,26, 169,93.



Şekil 3.73. Bileşik 44'ün kütle spektrumu.

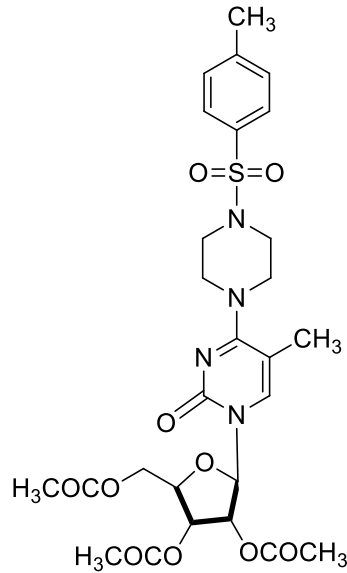


Şekil 3.74. Bileşik 44'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.75. Bileşik 44'ün ¹³C NMR spektrumu.

3.2.3.2. 5-Metil-4-[4-(4-metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranozil]-2(1H)-pirimidinon (45)



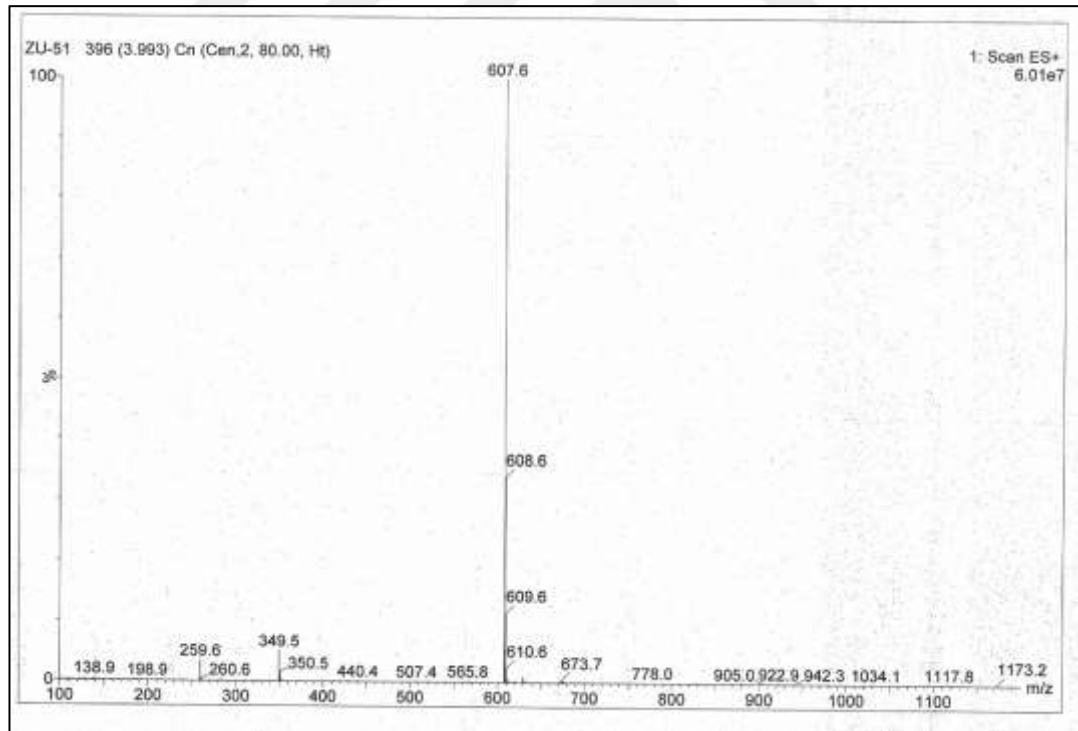
Genel sentez yöntemine göre 0.27 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (50:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 35,76 verim ile 0,09 g madde elde edildi.

E.N.: 94,8- 98,5 °C.

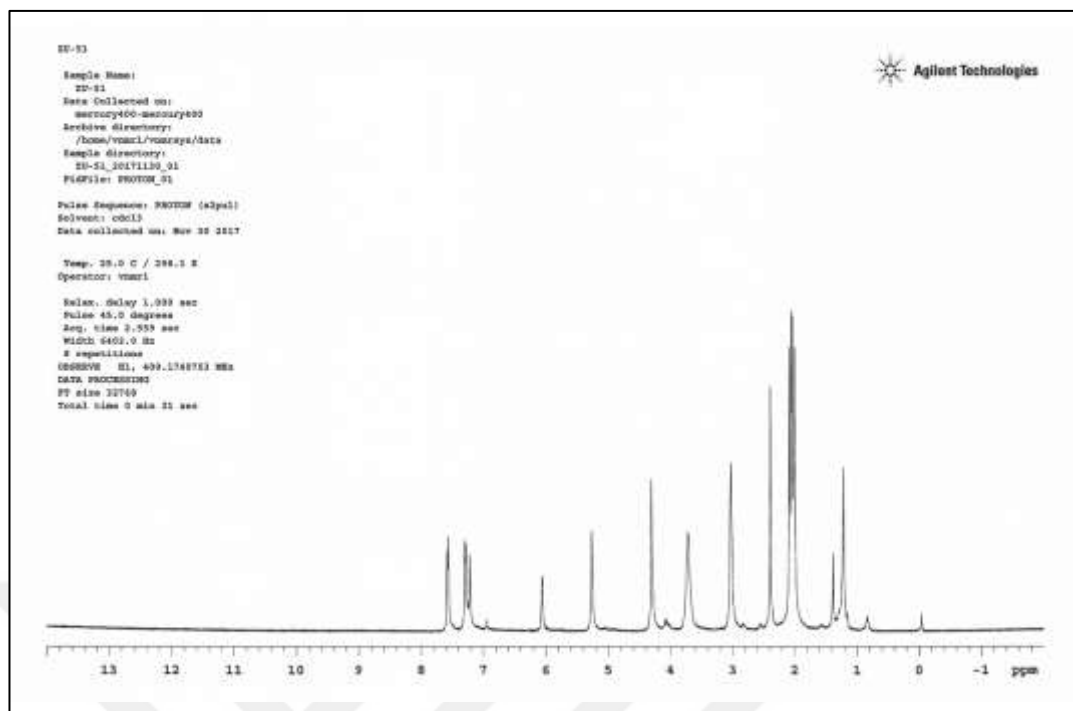
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 607,6 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,0 (s, 3H, CH₃), 2,03 (s, 3H, OCOCH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 2,08 (s, 3H, OCOCH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃), 3,02 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 3,72 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4,30 (br s, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,26 (br s, 2H, H-2', H-3'), 6,05 (br s, 1H, H-1'), 7,22 (s, 1H, H-6), 7,29 (d, 2H, J= 7,6 Hz, Ph-H-3,5), 7,57 (d, 2H, J= 7,6 Hz, Ph-H-2,6).

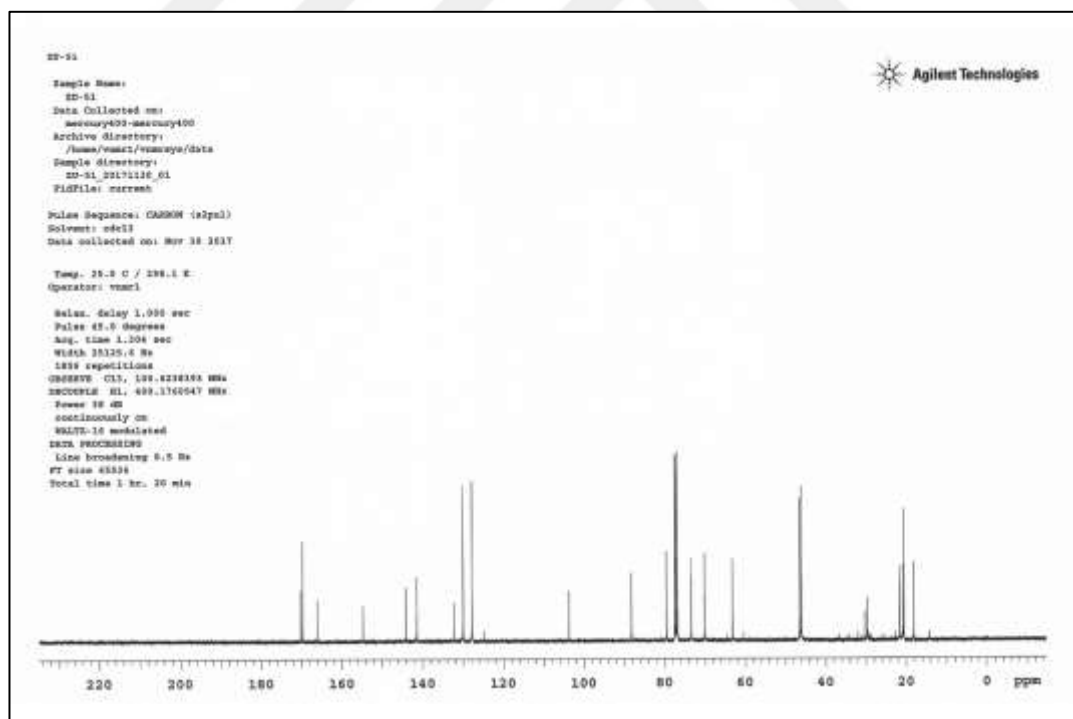
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 18,08, 20,59, 20,90, 21,64, 46,04, 46,43, 63,22, 70,14, 73,48, 79,61, 88,28, 103,74, 127,82, 130,03, 132,34, 141,47, 144,19, 154,75, 166,14, 169,75, 170,22.



Şekil 3.76. Bileşik 45'in kütle spektrumu.

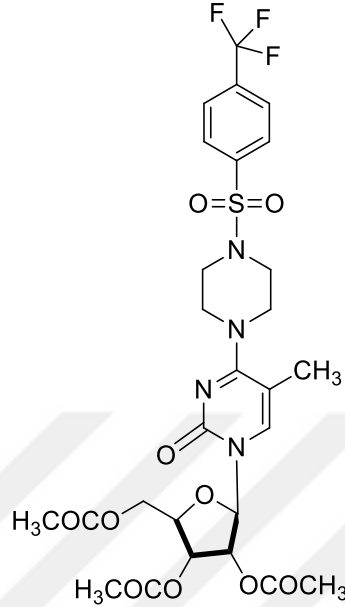


Şekil 3.77. Bileşik 45'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.78. Bileşik 45'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.3. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (46)



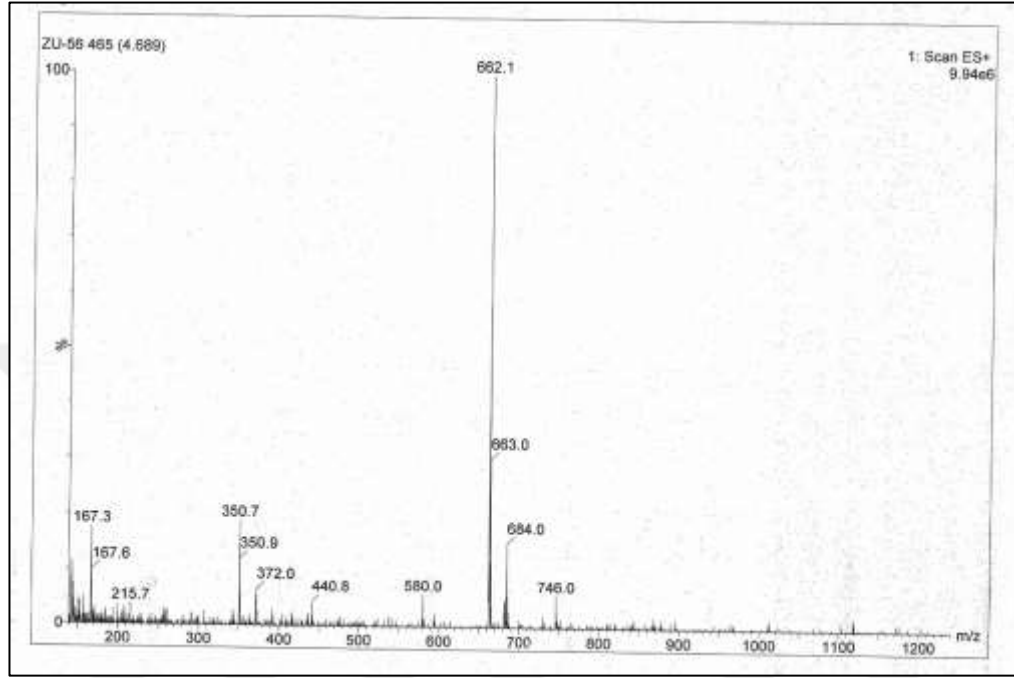
Genel sentez yöntemine göre 0,18 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (100:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 65,68 verim ile 0,12 g madde elde edildi.

E.N.: 94,3-97,7 °C.

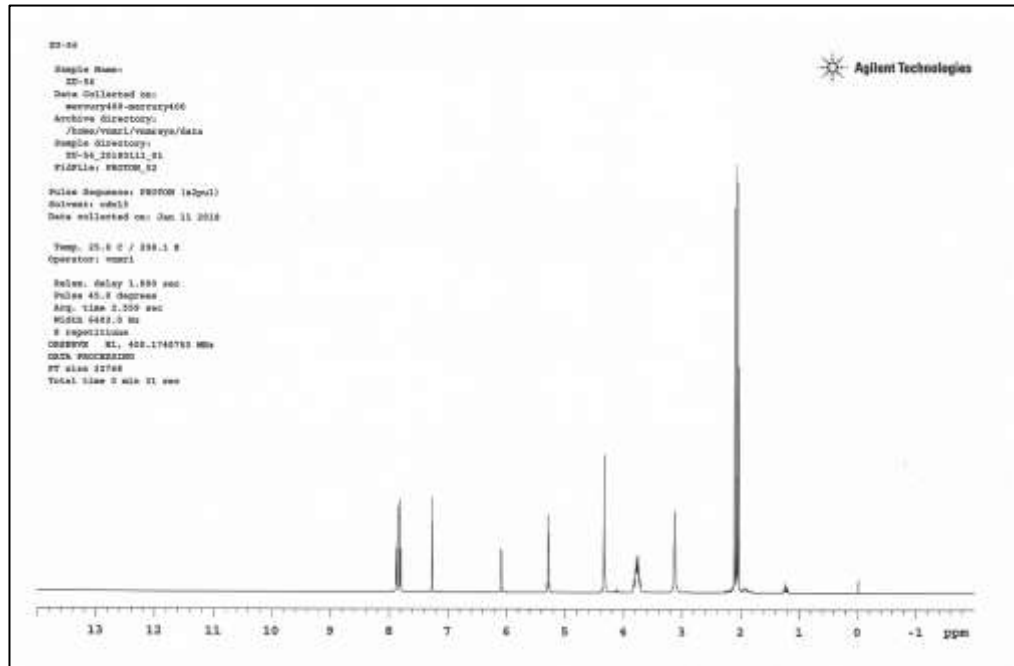
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 662,1 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,03 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, OCOCH₃), 2,08 (s, 3H, OCOCH₃), 2,10 (s, 3H, OCOCH₃), 3,12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,70-3,82 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,30-4,34 (m, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,26-5,30 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,08 (d, 1H, H-1'), 7,26 (s, 1H, H-6), 7,80 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 7,86 (d, 2H, J= 8,8 Hz, Ph-H-3,5).

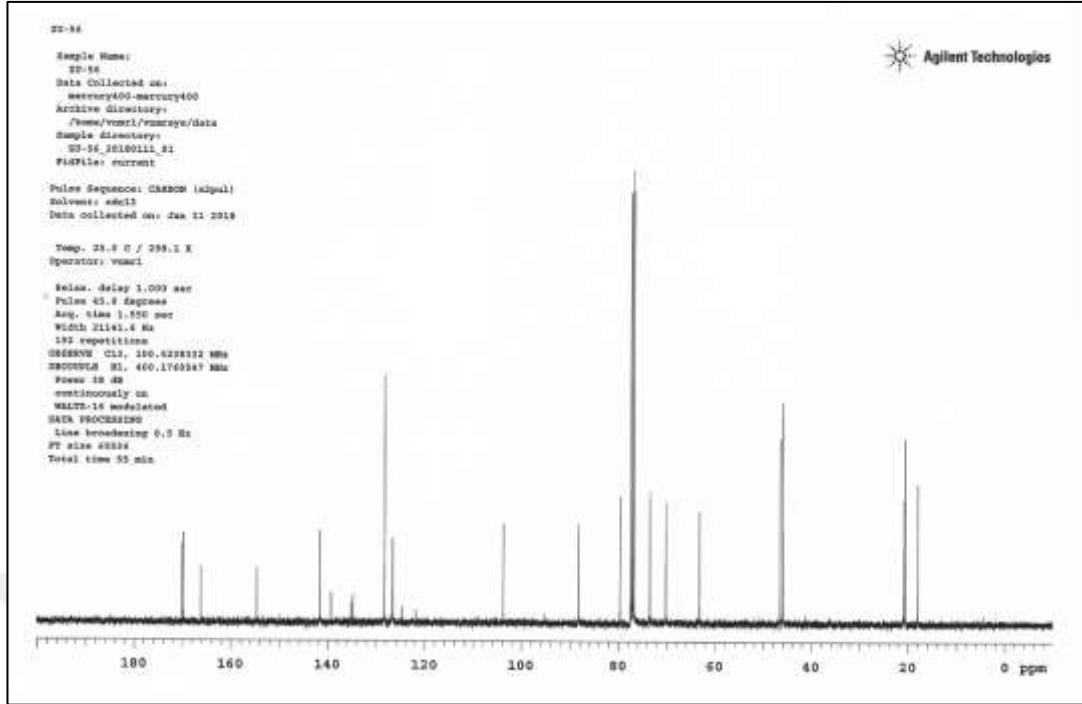
^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) δppm : 18.03, 20.66, 20.96, 46,0, 46,57, 63,29, 70,21, 73,56, 79,75, 88,33, 103,80, 121,92, 124,63, 126,70 (q, $J=3,92$ Hz), 128,36, 135,03 (q, $J= 33,50$ Hz), 139,40, 141,71, 154,73, 166,31, 169,84, 169,85, 170,29.



Şekil 3.79. Bileşik 46'nın kütle spektrumu.

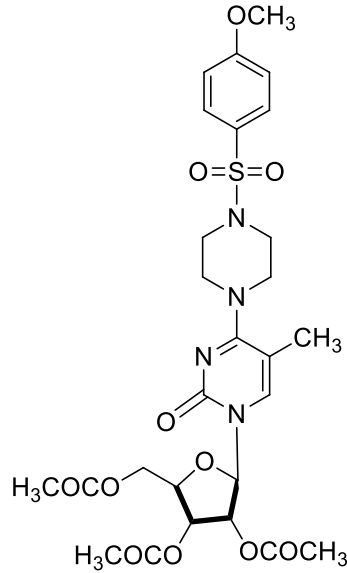


Şekil 3.80. Bileşik 46'nın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.81. Bileşik 46'nın ¹³C NMR spektrumu.

3.2.3.4. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (47)



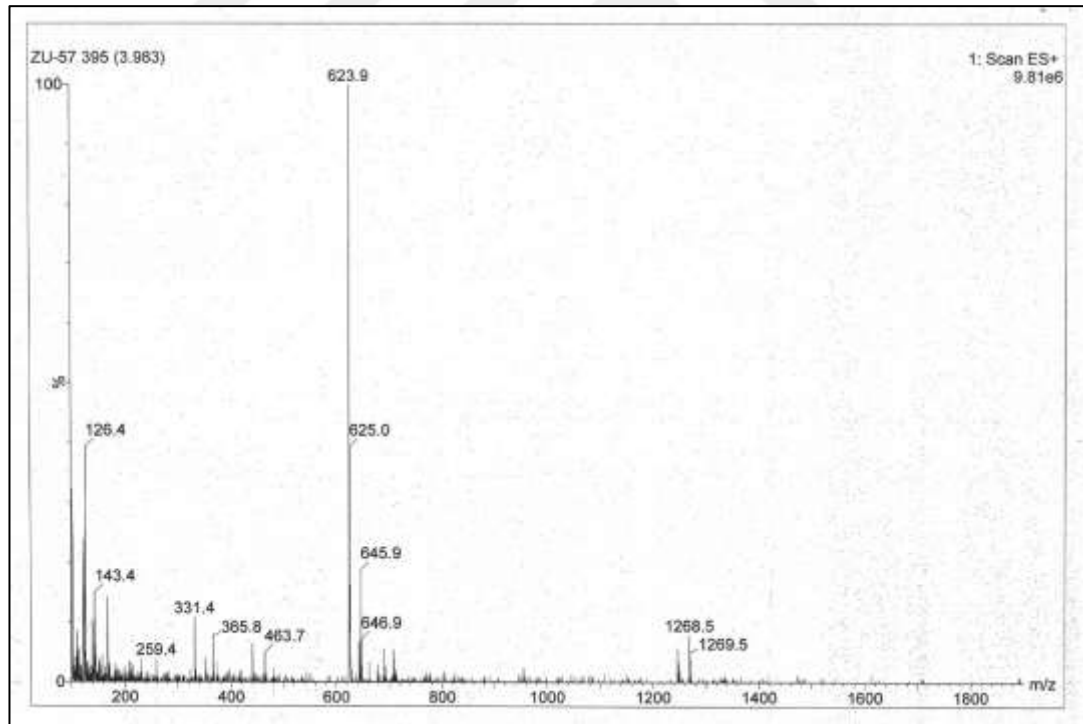
Genel sentez yöntemine göre 0,12 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (10:5:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 43,55 verim ile 0,05 g madde elde edildi.

E.N.: 93,5-96,2 °C

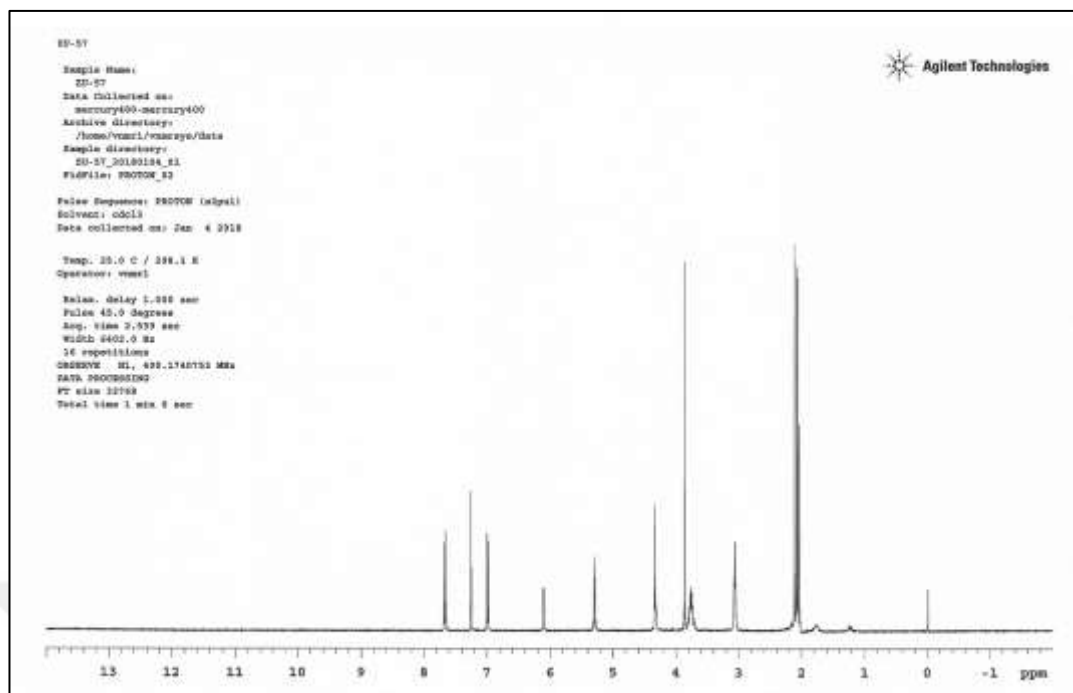
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 623,9 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,06 (s, 3H, OCOCH₃), 2,08 (s, 3H, OCOCH₃), 2,11 (s, 3H, OCOCH₃), 3,06 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,71-3,80 (m, 4H, piperazin-CH₂), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 4,31-4,35 (m, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,26-5,32 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,10 (d, 1H, J= 4,0 Hz, H-1'), 6,99 (d, 2H, J= 9,2 Hz, Ph-H-3,5), 7,25 (s, 1H, H-6), 7,67 (d, 2H, J= 8,8 Hz, Ph-H-2,6).

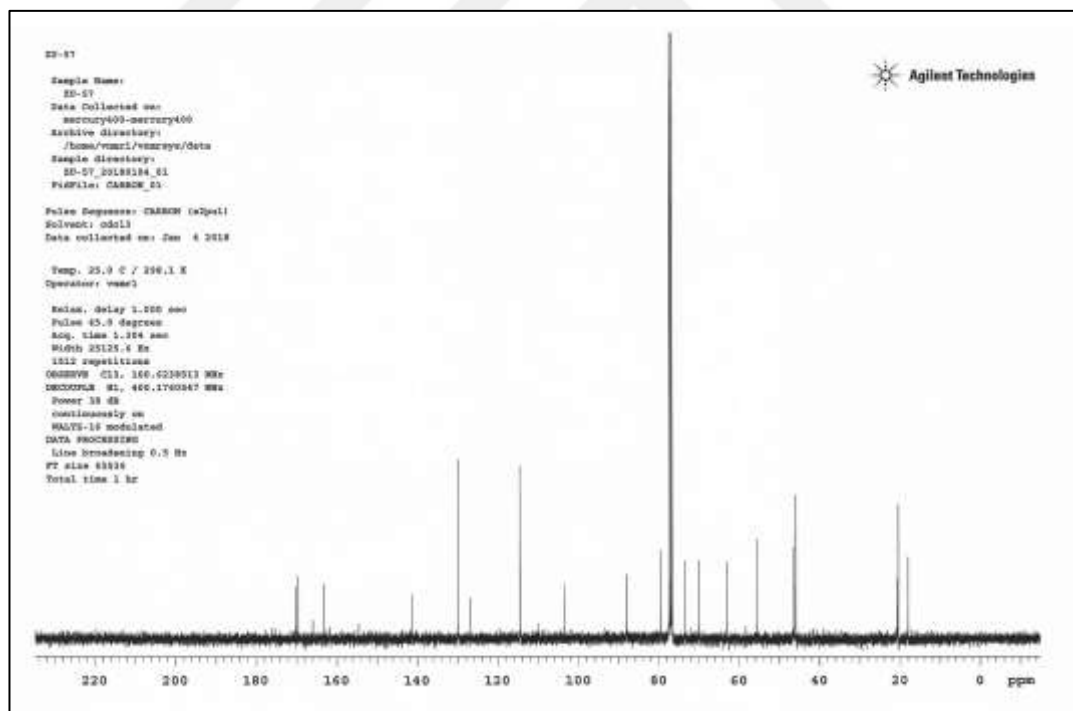
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 18,02, 20,50, 20,81, 45,95, 46,40, 55,62, 63,13, 70,05, 73,38, 79,54, 88,10, 103,61, 114,48, 126,79, 129,85, 141,35, 163,29, 165,93, 169,67, 170,13.



Şekil 3.82. Bileşik 47'nin kütle spektrumu.

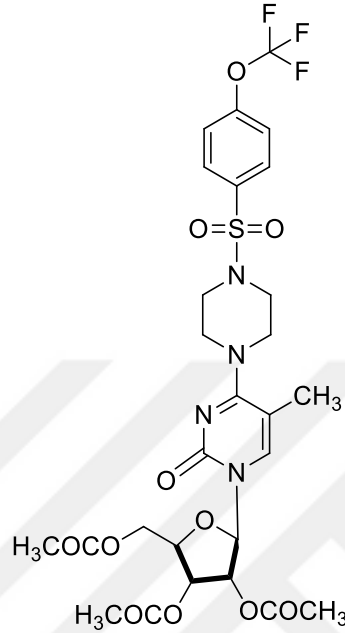


Şekil 3.83. Bileşik 47'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.84. Bileşik 47'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.5. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometoksifenilsülfonyl)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (48)



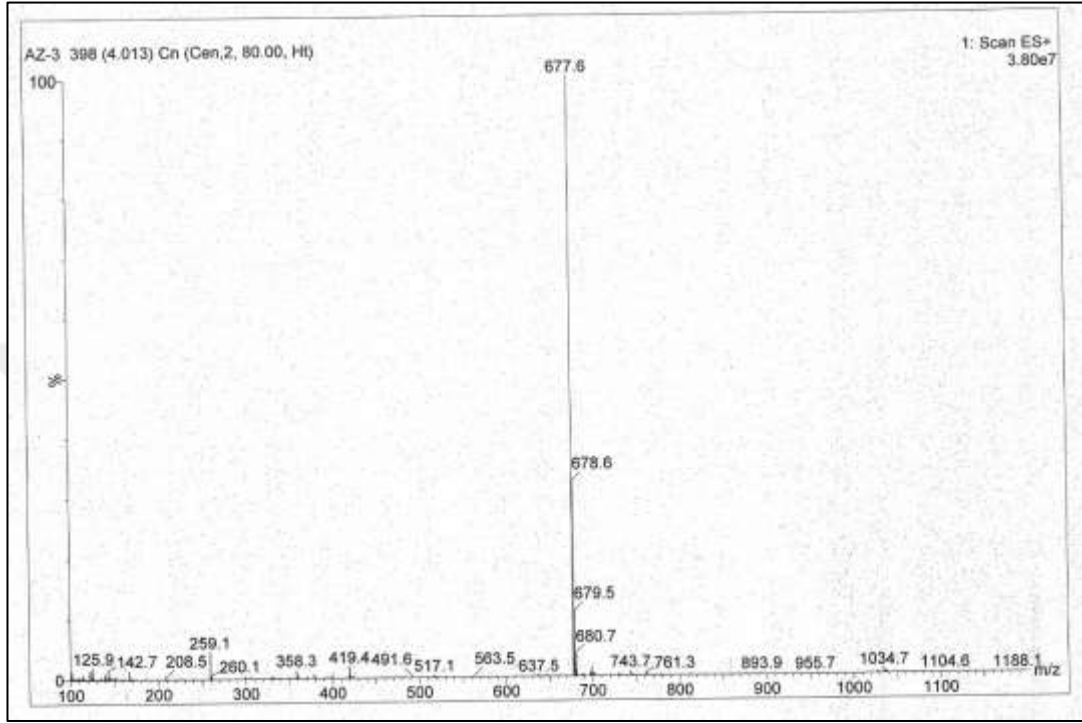
Genel sentez yöntemine göre 0.17 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (100:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 56,57 verim ile 0,1 g madde elde edildi.

E.N.: 94,7-98,6 °C

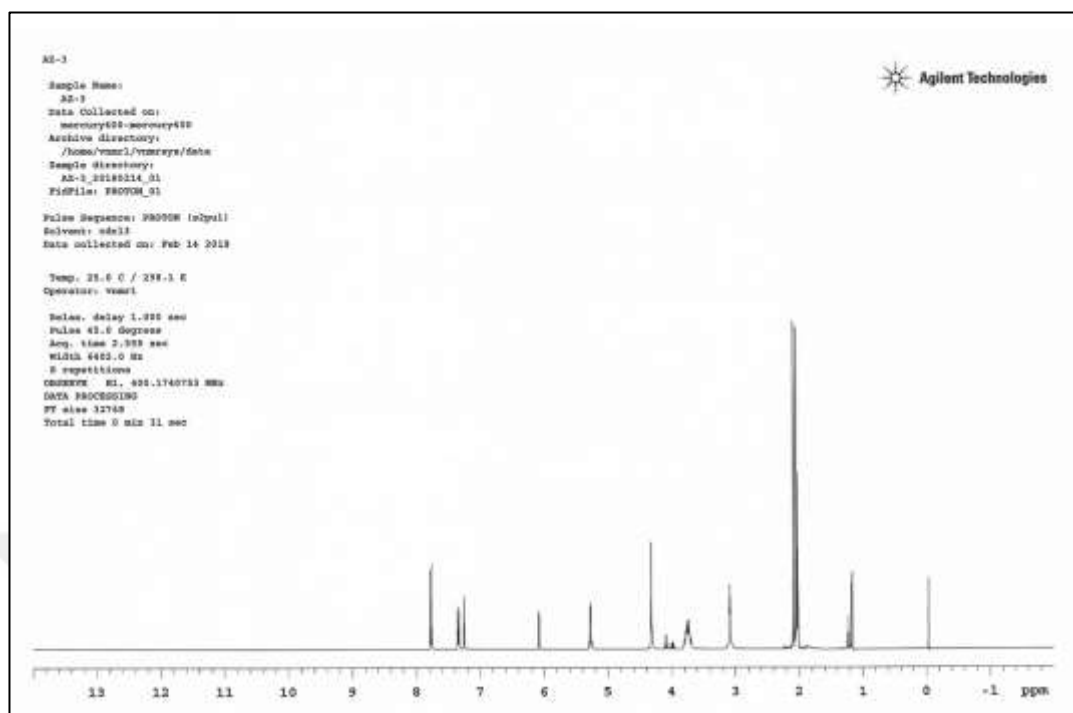
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 677,6 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,02 (s, 3H, CH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 2,06 (s, 3H, OCOCH₃), 2,09 (s, 3H, OCOCH₃), 3,09 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,68-3,82 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,28-4,35 (m, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,25-5,29 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,07 (d, 1H, J= 4,4 Hz, H-1'), 7,25 (s, 1H, H-6), 7,34 (d, 2H, J= 8,0 Hz, Ph-H-3,5), 7,57-7,79 (m, 2H, J= 8,8 Hz, Ph-H-2,6).

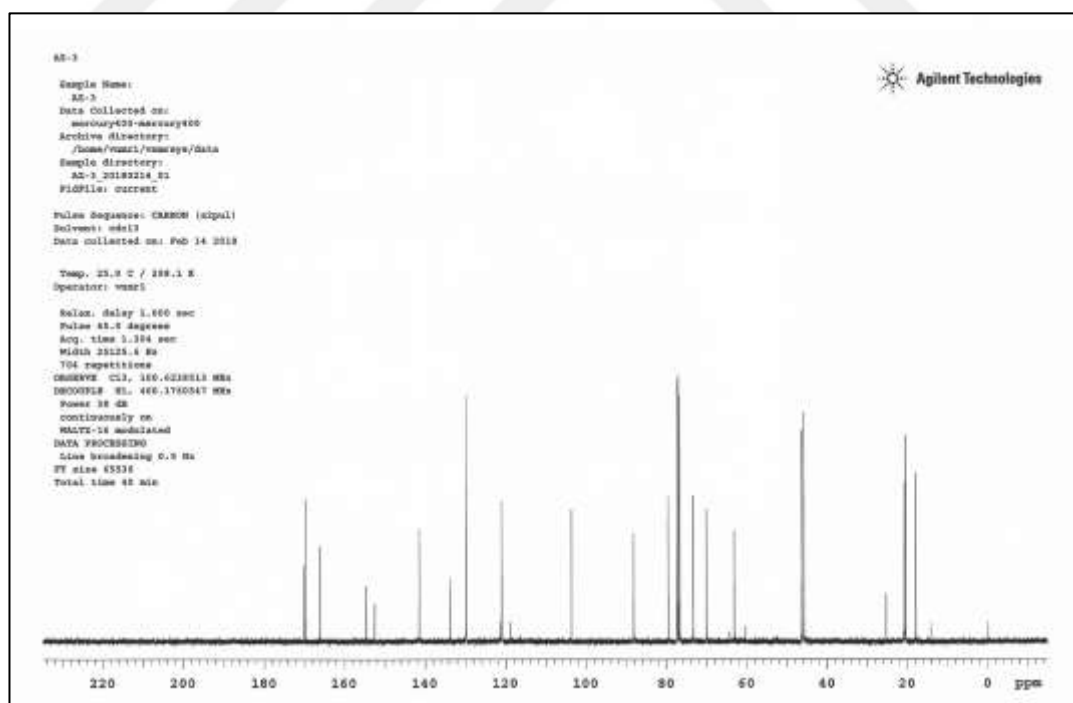
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 17,87, 20,47, 20,77, 45,83, 46,34, 63,12, 70,04, 73,37, 79,55, 88,14, 103,64, 118,87, 121,03, 129,83, 133,83, 141,48, 152,49, 152,51, 154,62, 166,13, 169,65, 170,10.



Şekil 3.85. Bileşik 48'in kütle spektrumu.

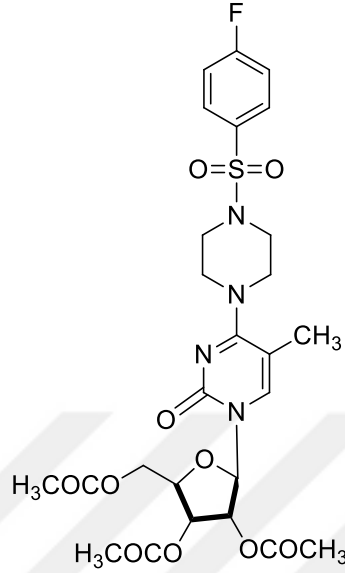


Şekil 3.86. Bileşik 48'in ^1H NMR Spektrumu.



Şekil 3.87. Bileşik 48'in ^{13}C NMR Spektrumu

3.2.3.6. 5-Metil-4-[4-(4-florofenilsülfonyl)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (49)



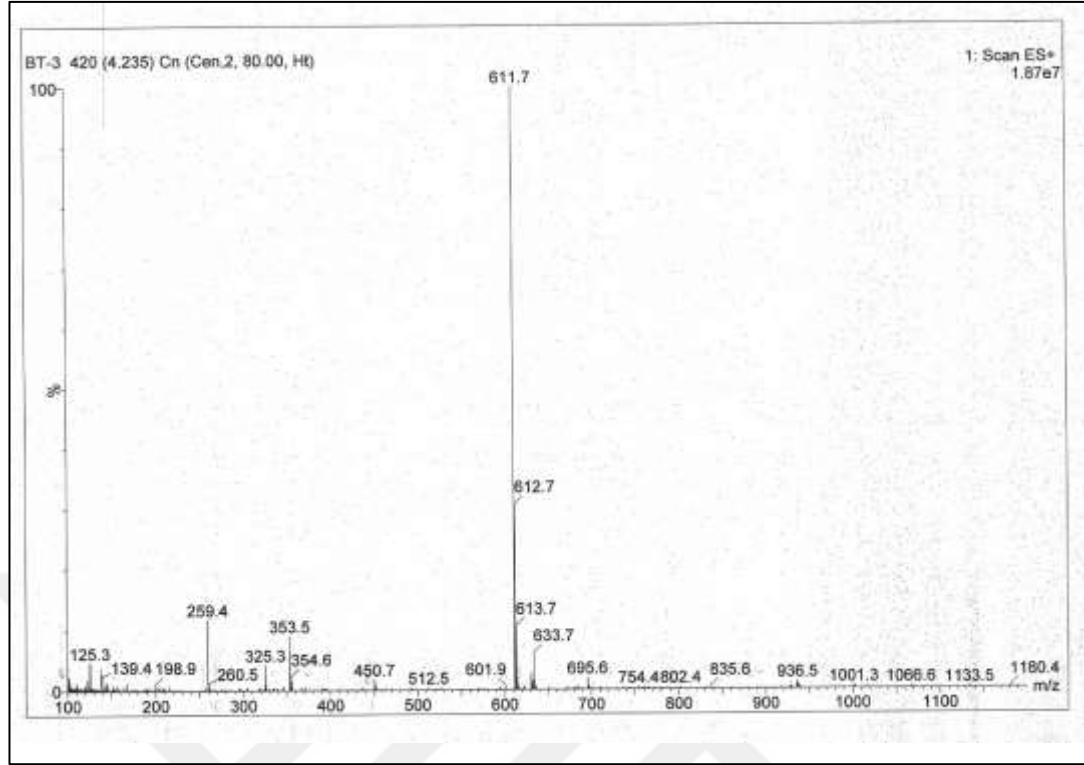
Genel sentez yöntemine göre 0,27 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (50:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 59,21 verim ile 0,15 g madde elde edildi.

E.N.: 95,3-98,6 °C.

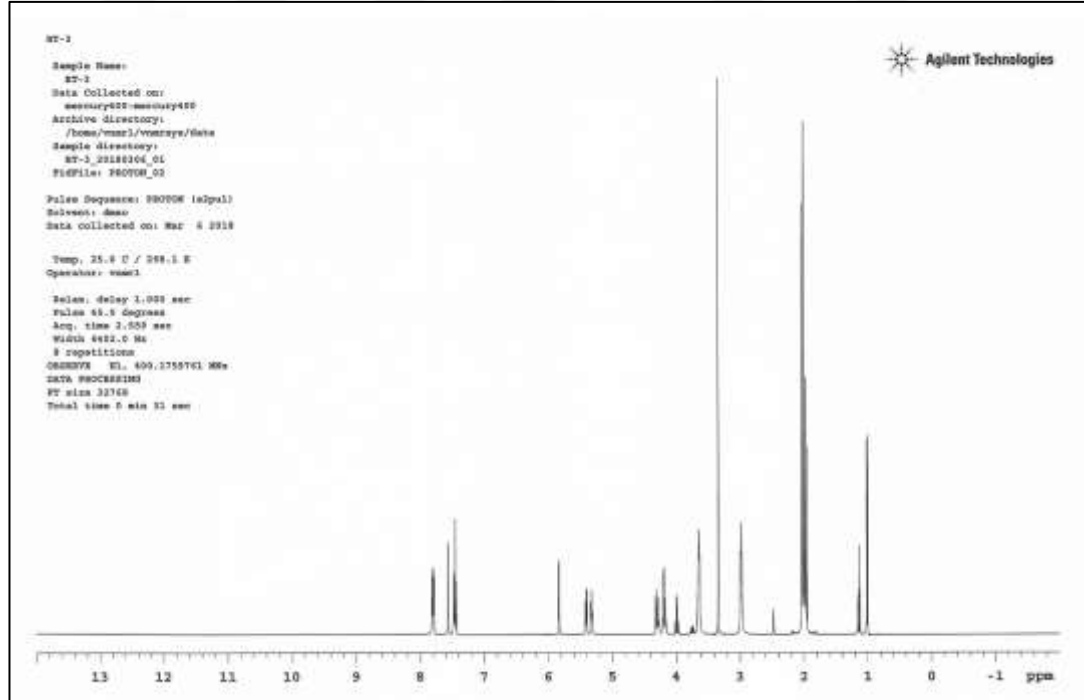
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 611,7 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,98 (s, 3H, CH₃), 2,0 (s, 3H, OCOCH₃), 2,01 (s, 3H, OCOCH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 2,98 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,64 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4,15-4,22 (m, 2H, CH₂-5'), 4,27-4,32 (m, 1H, H-4'), 5,32 (t, 1H, H-3'), 5,41 (t, 1H, H-2'), 5,84 (d, 1H, J= 4,8 Hz, H-1'), 7,45 (t, 2H, J=8,8 Hz, Ph-H-3,5), 7,56 (s, 1H, H-6), 7,78-7,81 (dd, 2H, Ph-H-2,6).

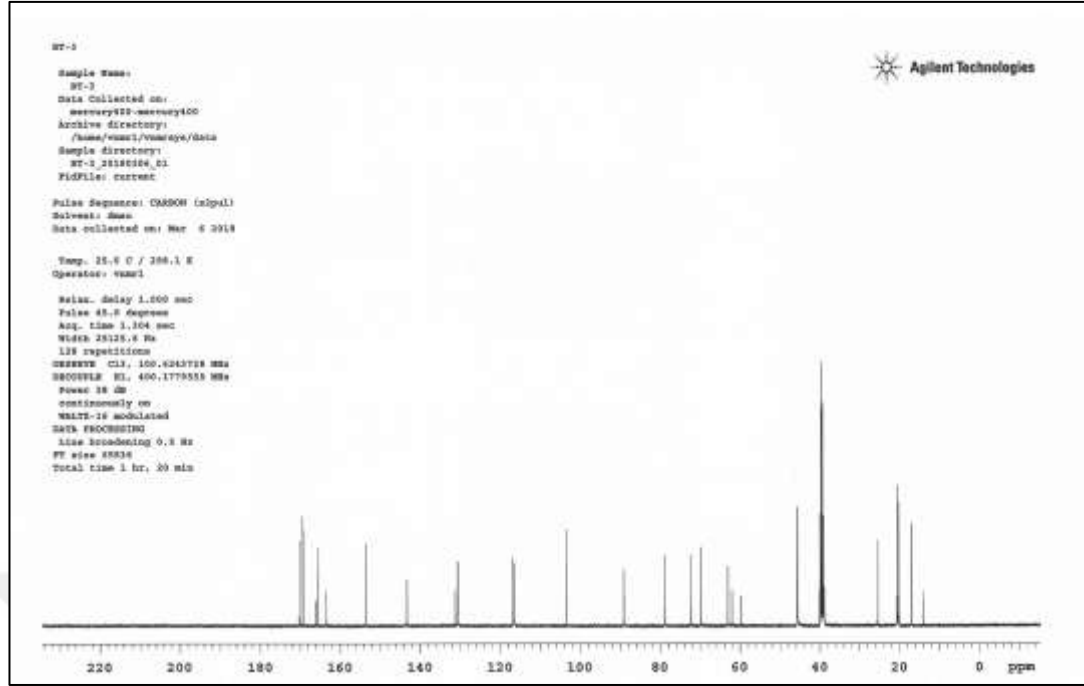
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 17,02, 20,19, 20,24, 20,48, 45,60, 45,66, 63,06, 69,82, 72,31, 78,90, 89,15, 103,34, 116,62, 116,85, 130,64 (d), 131,29 (d), 143,36, 153,58, 165,56, 169,31, 169,38, 170,03.



Şekil 3.88. Bileşik 49'un kütle spektrumu.

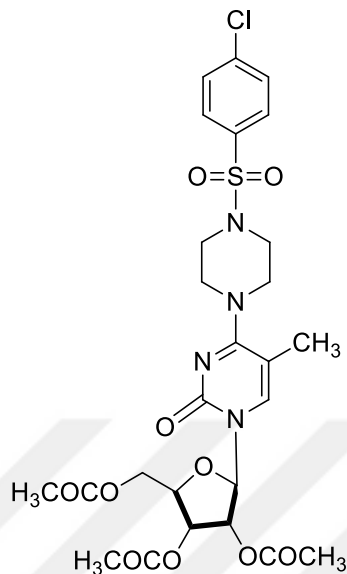


Şekil 3.89. Bileşik 49'un ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.90. Bileşik 49'un ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.7. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (50)



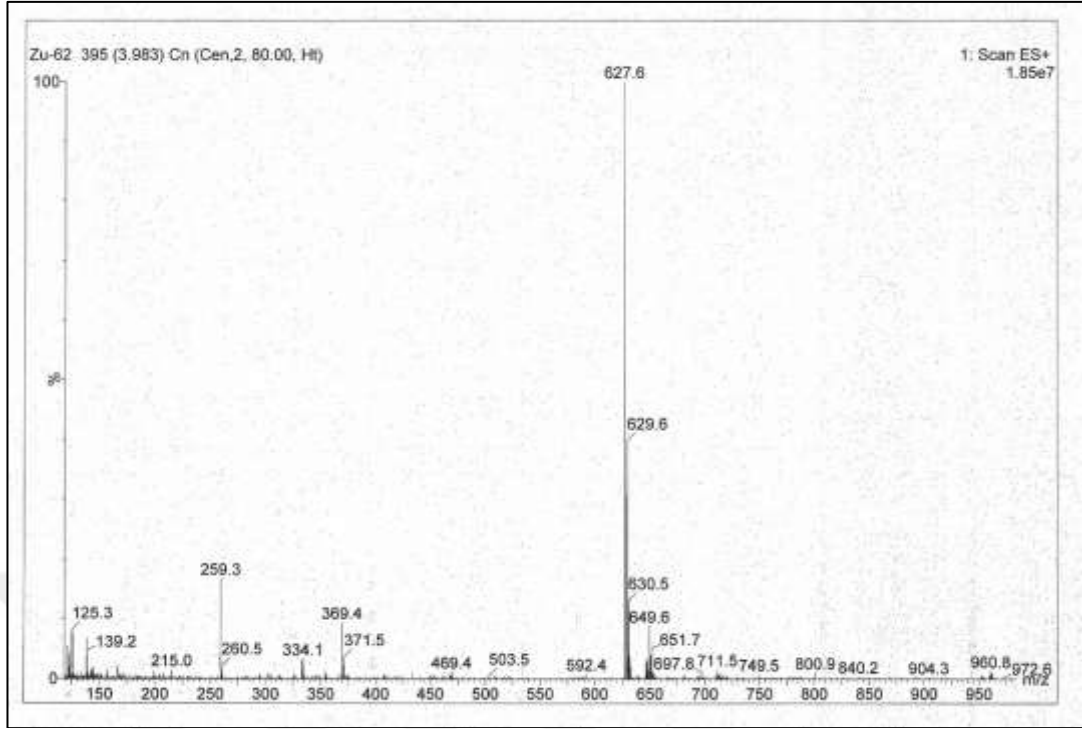
Genel sentez yöntemine göre 0,4 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (10:5:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 76,54 verim ile 0,295 g madde elde edildi.

E.N.: 91,1-93,9 °C.

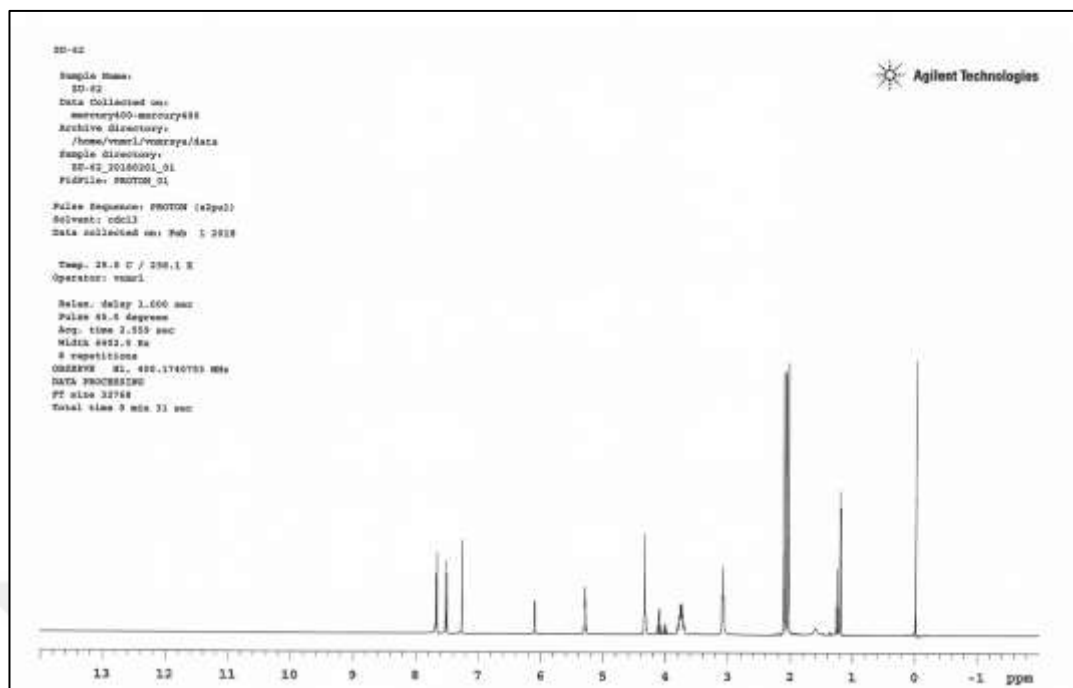
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 627,6 (%100) (M⁺), 629,6 (%32) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,03 (s, 3H, CH₃), 2,06 (s, 3H, OCOCH₃), 2,08 (s, 3H, OCOCH₃), 2,11 (s, 3H, OCOCH₃), 3,08 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,68-3,82 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,30-4,35 (m, 3H, CH₂-5',H-4'), 5,26-5,31 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,10 (d, 1H, J= 4,4 Hz, H-1'), 7,25 (s, 1H, H-6), 7,49-7,52 (m, 2H, J=8,4 Hz, Ph-H-3,5), 7,65-7,68 (m, 2H, J=8,4 Hz, Ph-H-2,6).

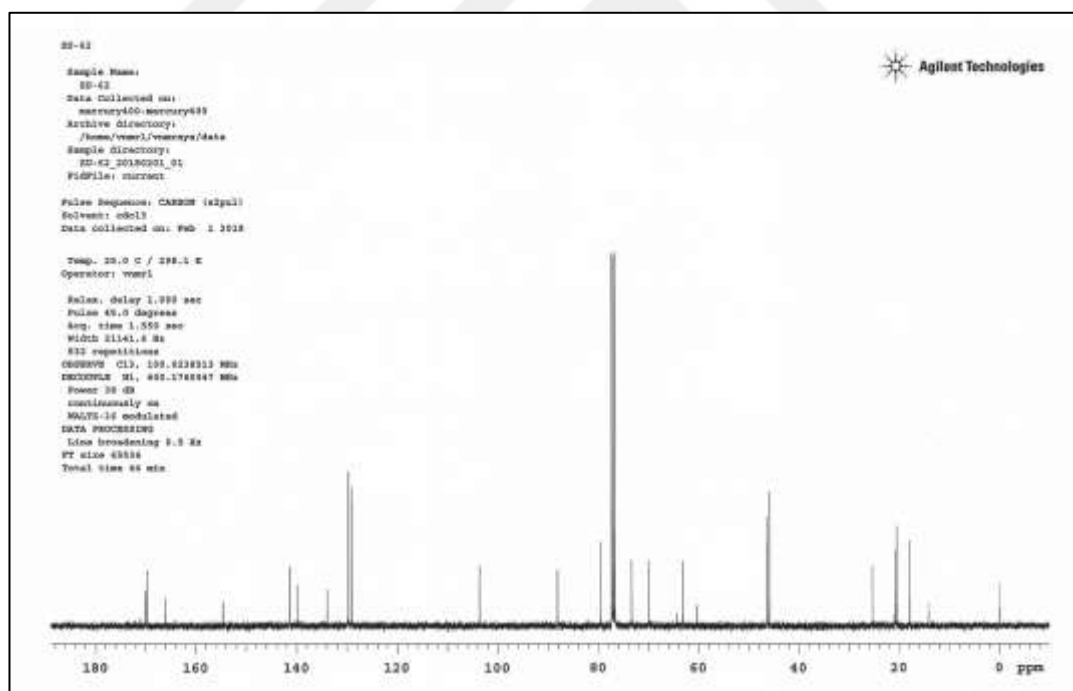
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 17,89, 20,50, 20,80, 45,85, 46,34, 63,12, 70,04, 73,39, 79,54, 88,15, 103,61, 129,07, 129,66, 133,90, 139,87, 141,43, 154,61, 166,14, 169,67, 170,12.



Şekil 3.91. Bileşik 50'nin kütle spektrumu.

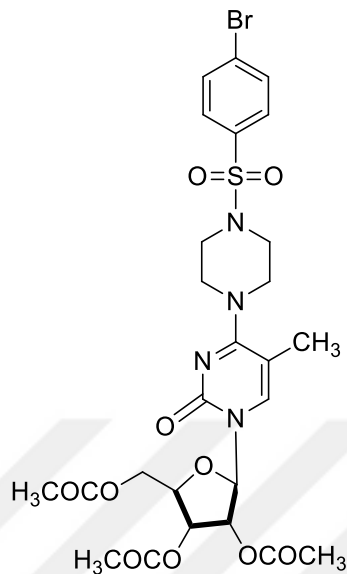


Şekil 3.92. Bileşik 50'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.93. Bileşik 50'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.8. 5-Metil-4-[4-(4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (51)



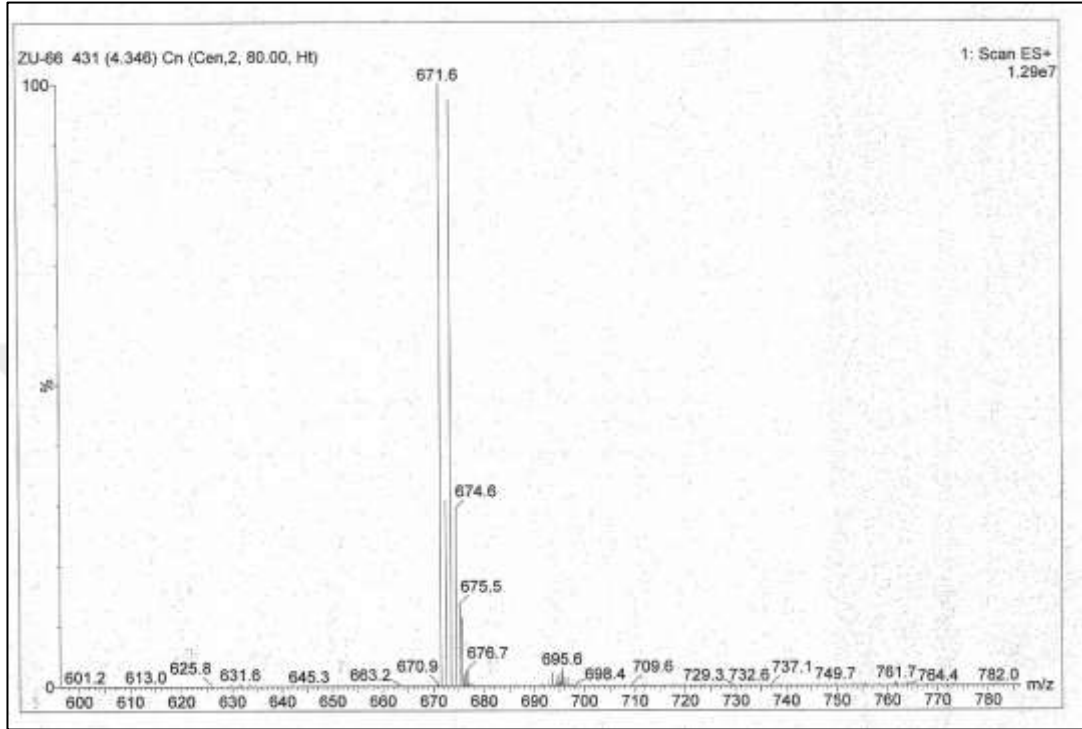
Genel sentez yöntemine göre 0,3 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (20:10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 80,27 verim ile 0,30 g madde elde edildi.

E.N.: 93,9-97,1 °C.

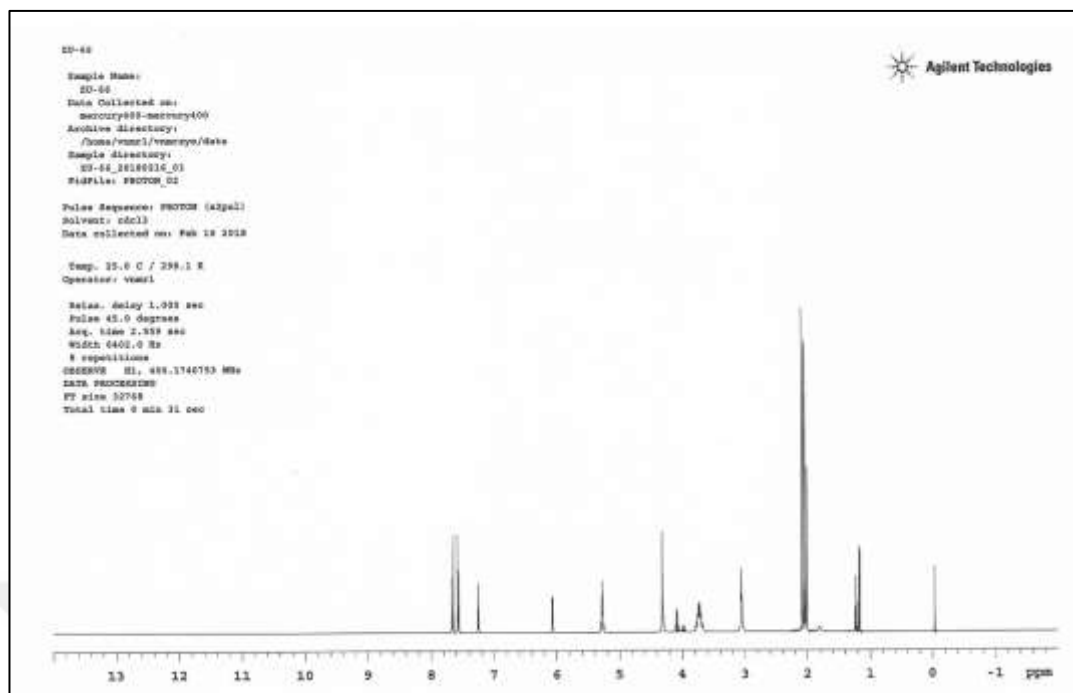
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 671,6 (%100) (M⁺), 673,6 (%98) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,01 (s, 3H, CH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 2,06 (s, 3H, OCOCH₃), 2,09 (s, 3H, OCOCH₃), 3,06 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,67-3,80 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,28-4,33 (m, 3H, CH₂-5',H-4'), 5,25-5,30 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,07 (d, 1H, J= 4,4 Hz, H-1'), 7,24 (s, 1H, H-6), 7,57 (d, 2H, J=8,8 Hz, Ph-H-3,5), 7,66 (d, 2H, J=8,8 Hz, Ph-H-2,6).

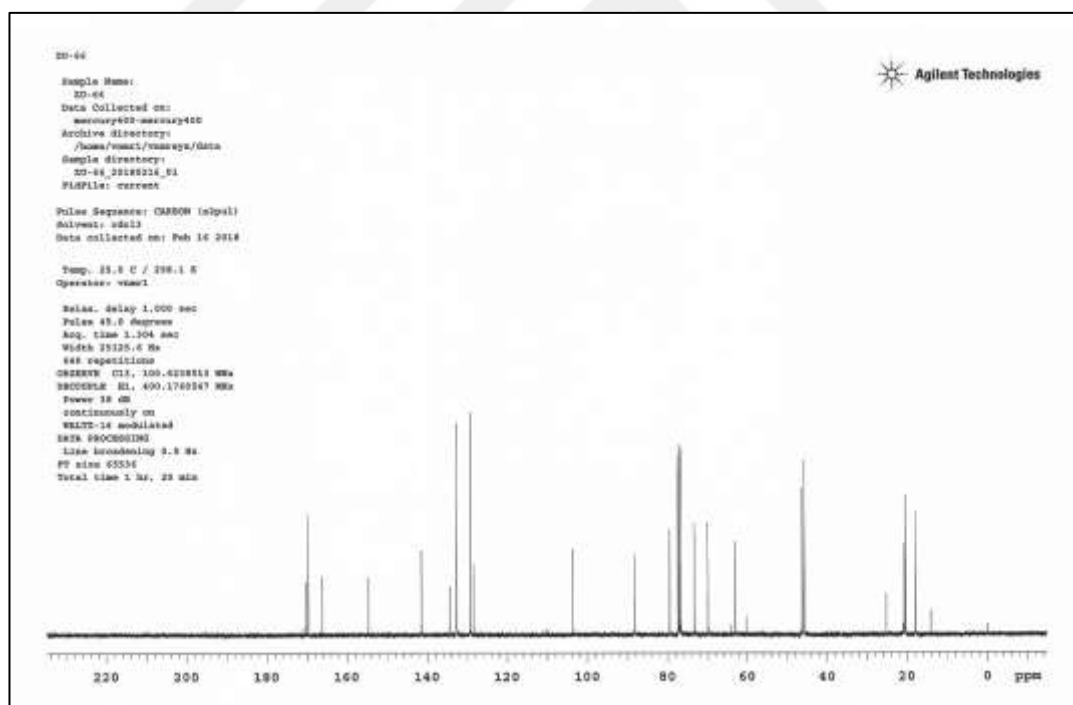
^{13}C NMR Spektrumu (CDCl_3) δppm : 17,87, 20,49, 20,79, 45,84, 46,32, 63,11, 70,02, 73,39, 79,52, 88,19, 103,63, 128,37, 129,15, 132,63, 134,42, 141,47, 154,60, 166,13, 169,65, 170,11.



Şekil 3.94. Bileşik 51'in kütle spektrumu.

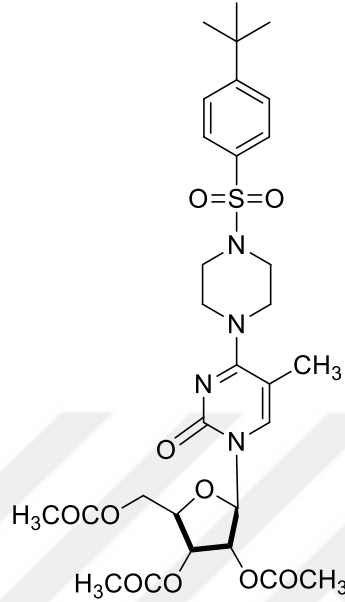


Şekil 3.95. Bileşik 51'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.96. Bileşik 51'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.9. 5-Metil-4-[4-(4-(ter-butil)fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (52)



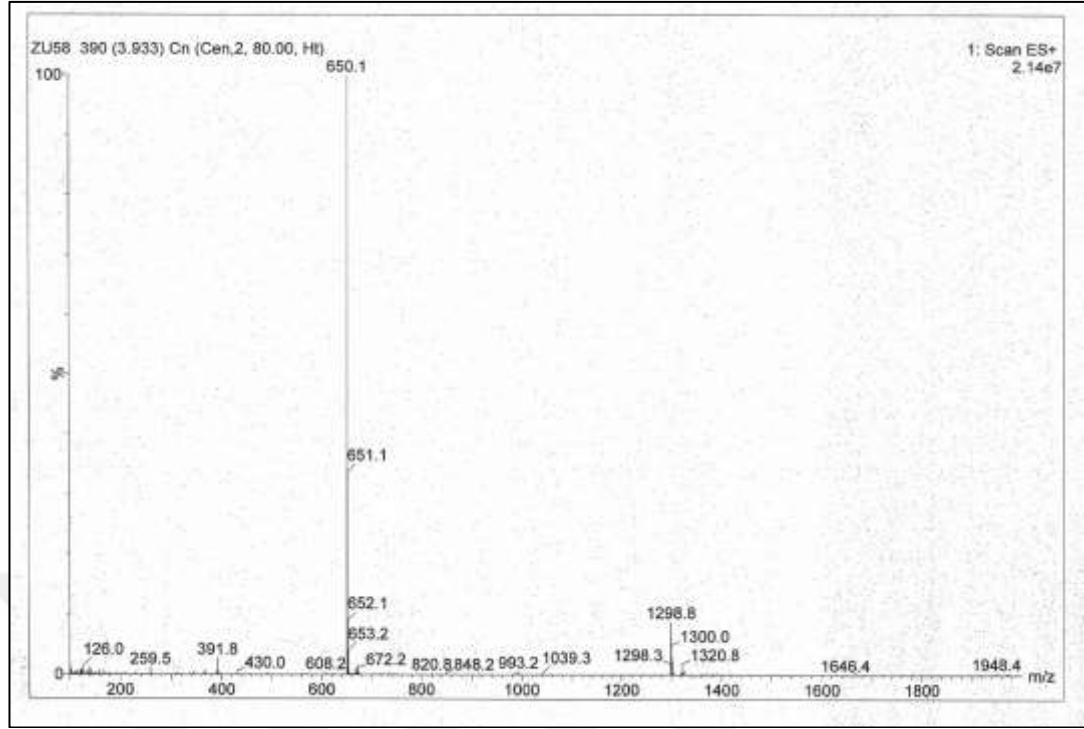
Genel sentez yöntemine göre 0,54 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (10:5:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 31,58 verim ile 0,17 g madde elde edildi.

E.N.: 104,9-107,1 °C.

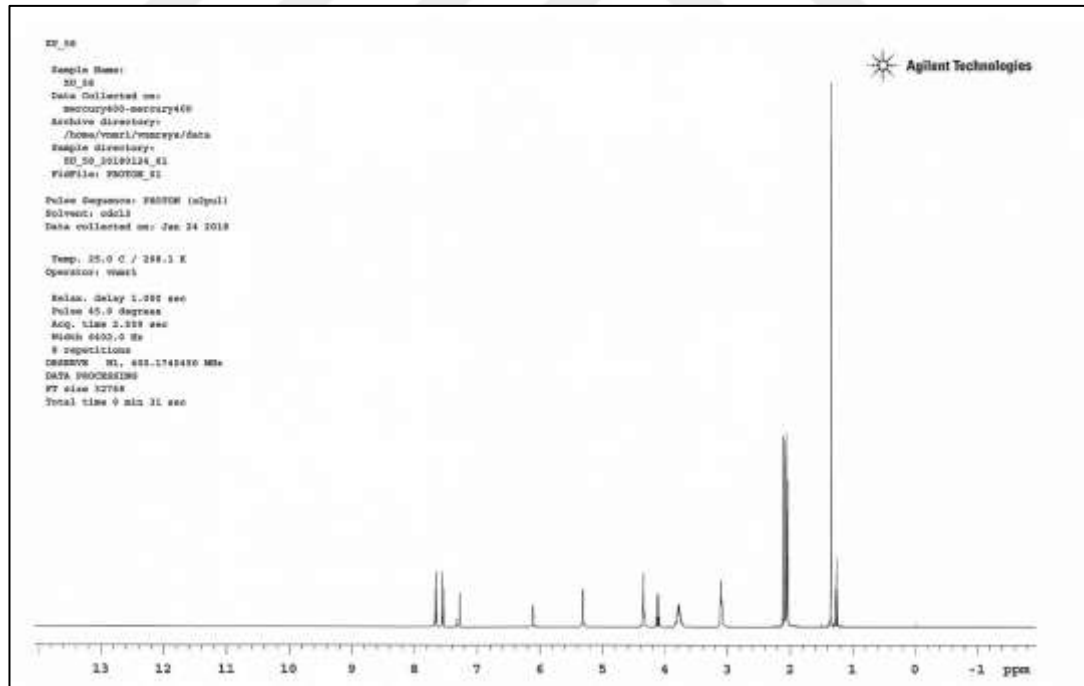
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 650,1 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 1,34 (s, 9H, CH₃), 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,06 (s, 3H, OCOCH₃), 2,09 (s, 3H, OCOCH₃), 2,12 (s, 3H, OCOCH₃), 3,10 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,71-3,83 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,31-4,36 (m, 3H, CH₂-5', H-4'), 5,29-5,33 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,11 (d, 1H, J= 3,6 Hz, H-1'), 7,27 (s, 1H, H-6), 7,54 (d, 2H, J= 8,8 Hz, Ph-H-3,5), 7,66 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-2,6).

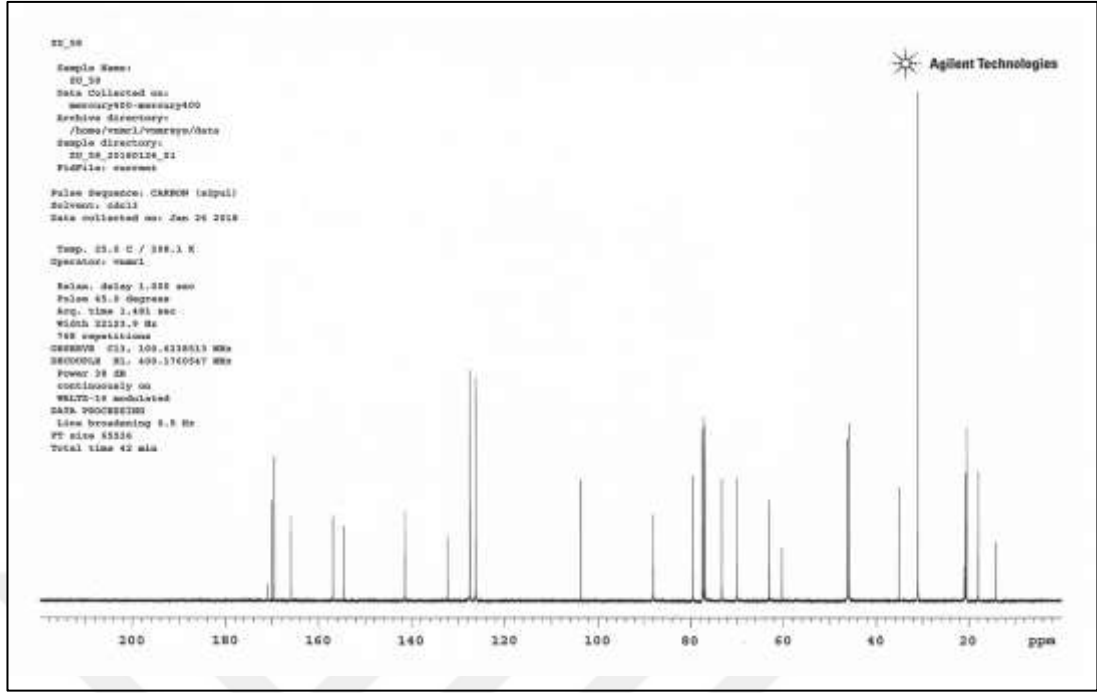
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 17,97, 20,44, 20,75, 20,97, 30,98, 35,14, 45,89, 46,30, 63,11, 70,04, 73,30, 79,51, 88,06, 103,65, 126,25, 127,55, 132,30, 141,37, 154,64, 156,85, 165,97, 169,58, 170,07.



Şekil 3.97. Bileşik 52'nin kütle spektrumu.

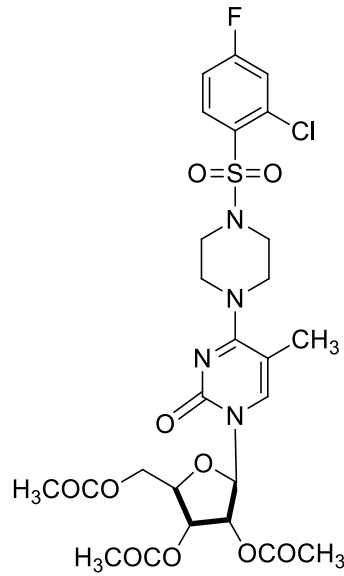


Şekil 3.98. Bileşik 52'nin ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.99. Bileşik 52'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.10. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (53)



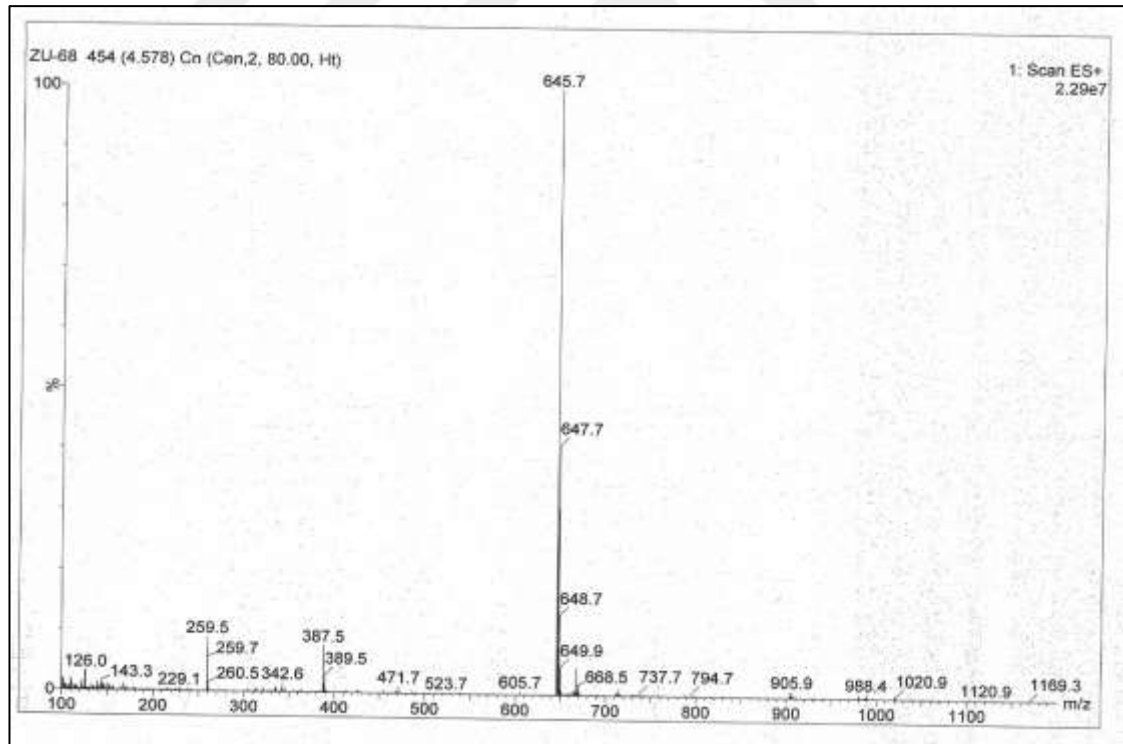
Genel sentez yöntemine göre 0,45 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (10:5:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 78,29 verim ile 0,35 g madde elde edildi.

E.N.: 85,3-88,6 °C.

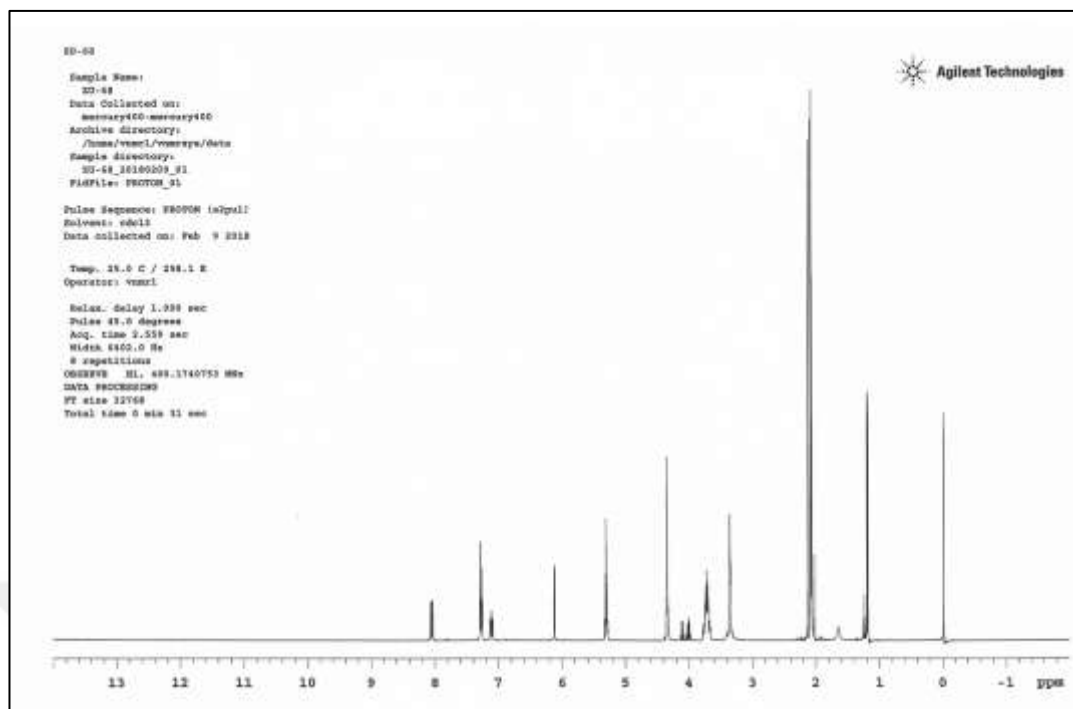
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 645,7 (%100) (M⁺), 647,7 (%32) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 2,06 (s, 3H, CH₃), 2,07 (s, 3H, OCOCH₃), 2,08 (s, 3H, OCOCH₃), 2,12 (s, 3H, OCOCH₃), 3,35 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,66-3,78 (m, 4H, piperazin-CH₂), 4,31-4,37 (m, 3H, CH₂-5',H-4'), 5,28-5,33 (m, 2H, H-2', H-3'), 6,12 (d, 1H, J= 4,4 Hz, H-1'), 7,11 (td, 1H, J= 7,2, 2,4 Hz, Ph-H-5), 7,24-7,29 (m, 2H, Ph-H-6, H-6), 8,05 (dd, 1H, Ph-H-3).

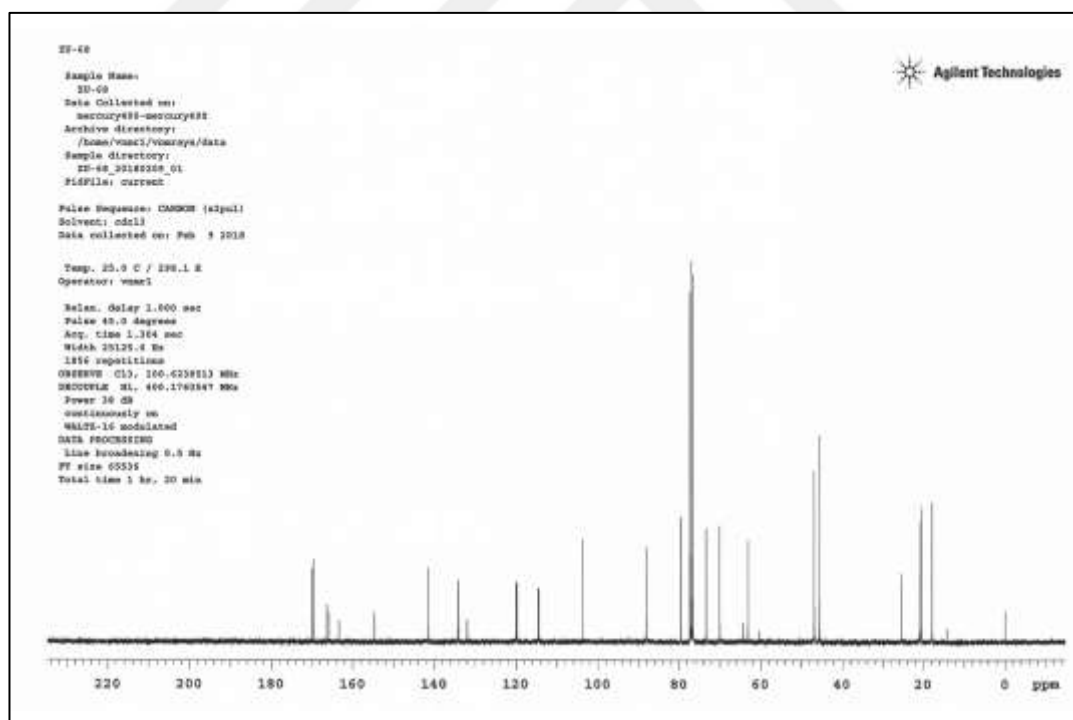
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 17,88, 20,50, 20,51, 20,81, 45,58, 46,88, 63,15, 70,08, 73,41, 79,57, 88,12, 103,75, 114,52 (d), 119,86 (d), 132,03 (d), 134,22 (d), 141,44), 154,65, 163,72, 165,94, 166,37, 169,67, 169,68, 170,13.



Şekil 3.100. Bileşik 53'ün kütle spektrumu.

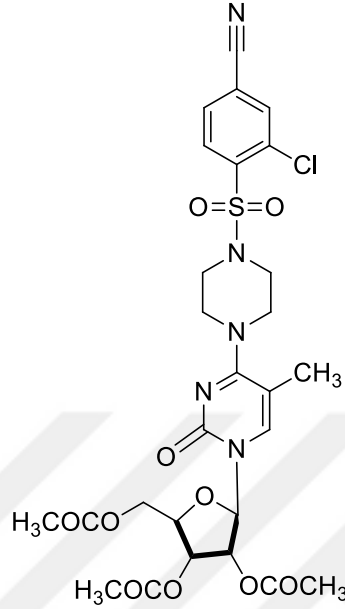


Şekil 3.101. Bileşik 53'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.102. Bileşik 53'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.11. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-siyanofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (54)



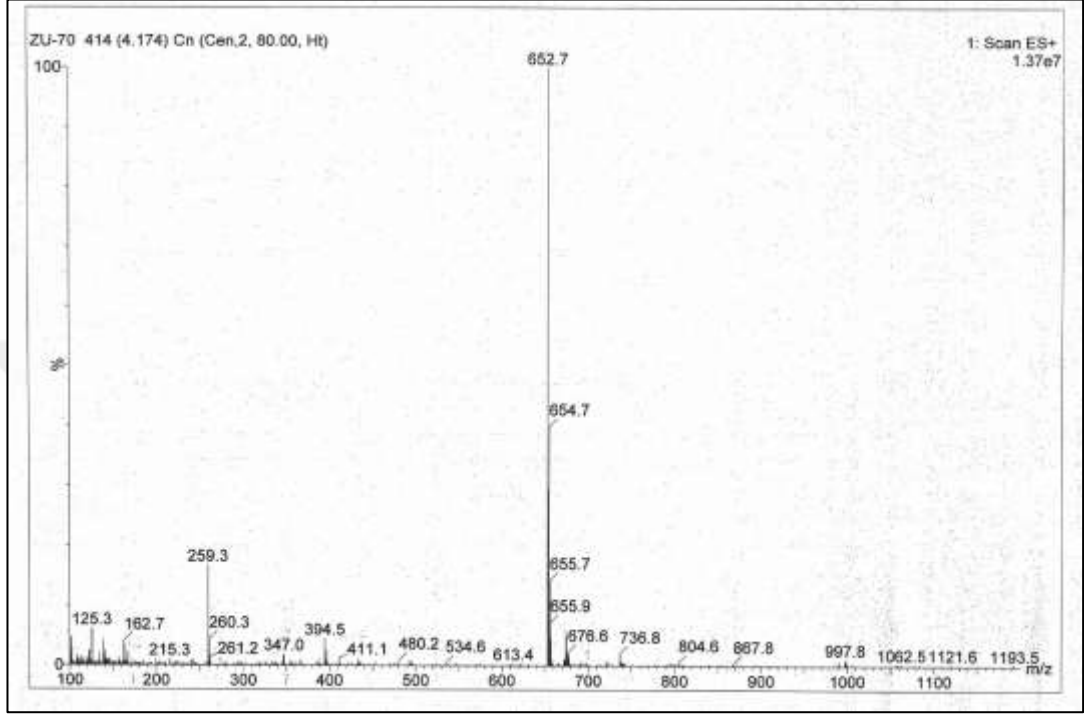
Genel sentez yöntemine göre 0,4 g başlangıç maddesinden (**43**) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (30:10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 73,60 verim ile 0,4 g madde elde edildi.

E.N.: 84,9-88,7 °C.

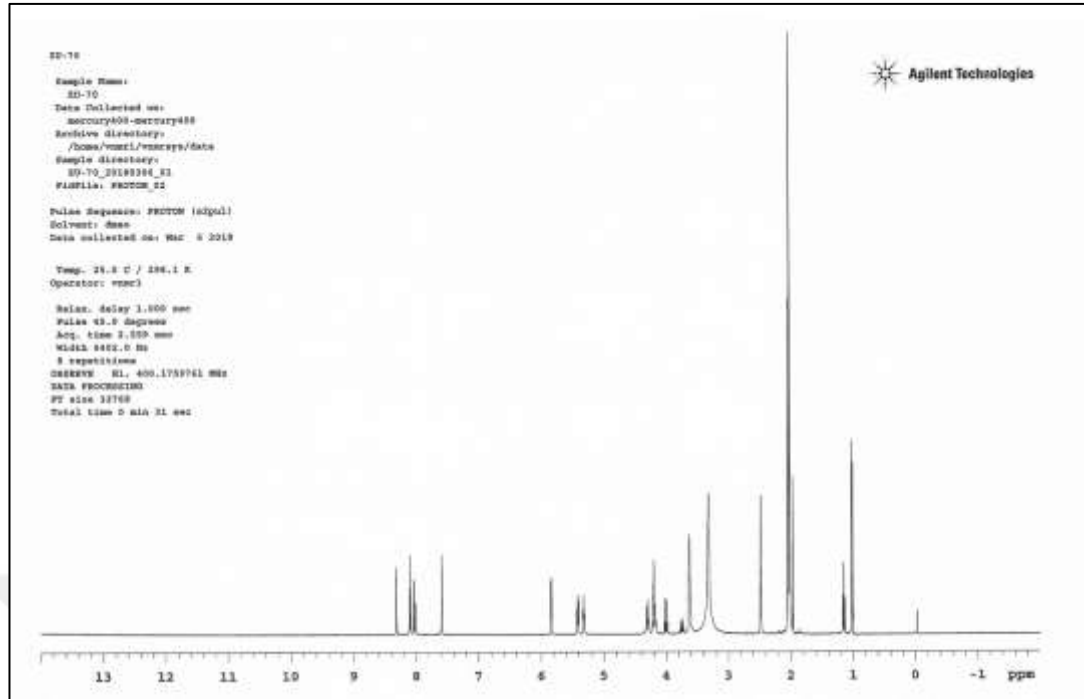
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 652,7 (%100) (M⁺), 654,7 (%32) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,96 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, OCOCH₃), 2,02 (s, 3H, OCOCH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 3,31 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,63 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4,16-4,32 (m, 3H, CH₂-5',H-4'), 5,33 (t, 1H, H-3'), 5,41 (t, 1H, H-2'), 5,84 (d, 1H, J= 4,8 Hz, H-1'), 7,59 (s, 1H, H-6), 8,02 (dd, 1H, J= 8,4, 1,6 Hz, Ph-H-5), 8,10 (d, 1H, J= 8,0 Hz, Ph-H-6), 8,32 (d, 1H, J= 1,2 Hz, Ph-H-3).

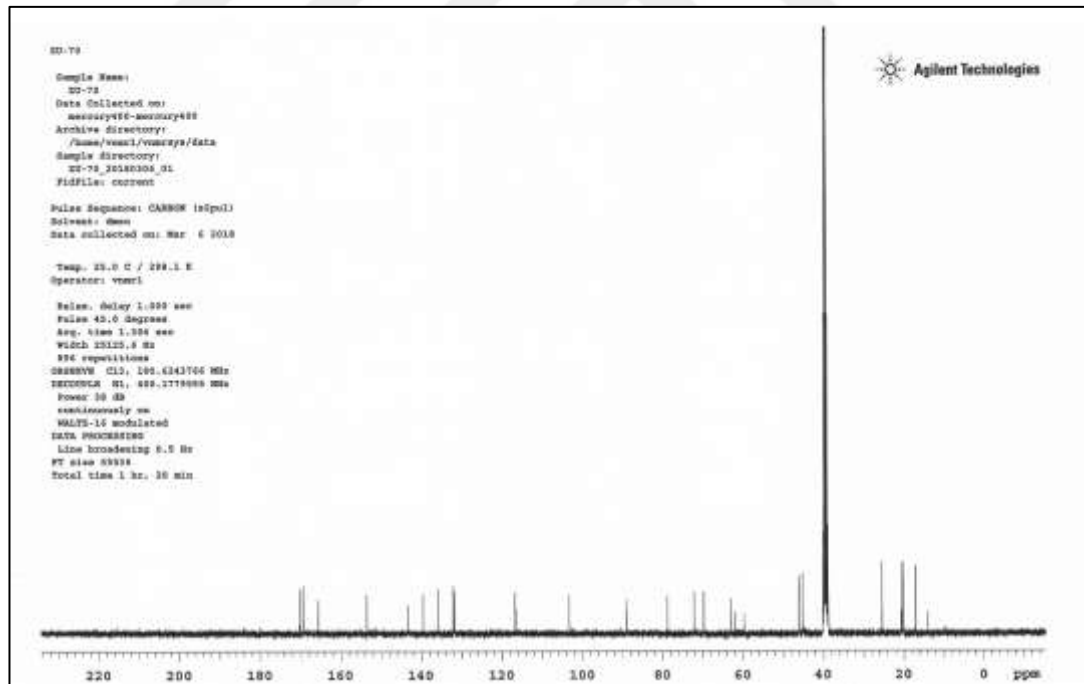
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 17,02, 20,23, 20,26, 20,51, 45,29, 46,16, 63,06, 69,80, 72,23, 78,85, 89,10, 103,31, 116,45, 116,80, 131,82, 131,89, 132,10, 135,81, 139,57, 143,39, 153,55, 165,60, 169,30, 169,36, 170,01.



Şekil 3.103. Bileşik 54'ün kütle spektrumu.

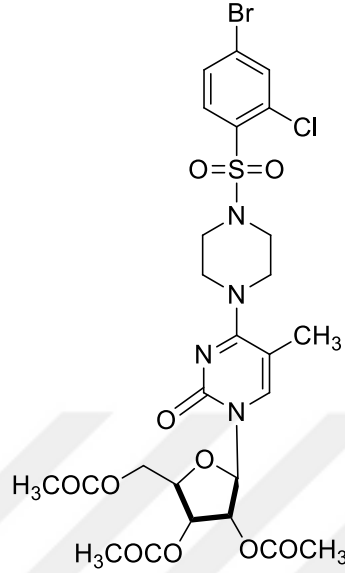


Şekil 3.104. Bileşik 54'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.105. Bileşik 54'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.3.12. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-bromofenilsülfonyl)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (55)



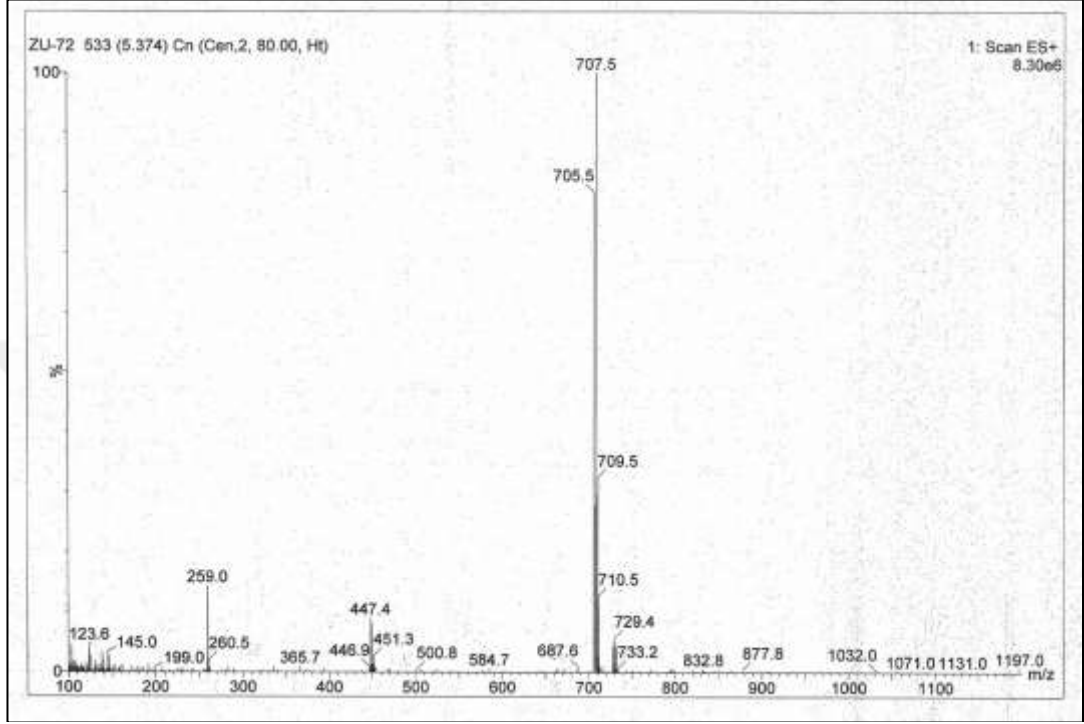
Genel sentez yöntemine göre 0,54 g başlangıç maddesinden (43) hareketle ürün kolon kromatografisi ile etilasetat:hekzan:izopropanol (30:10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 40,12 verim ile 0,58 g madde elde edildi.

E.N.: 86,4-89,6 °C.

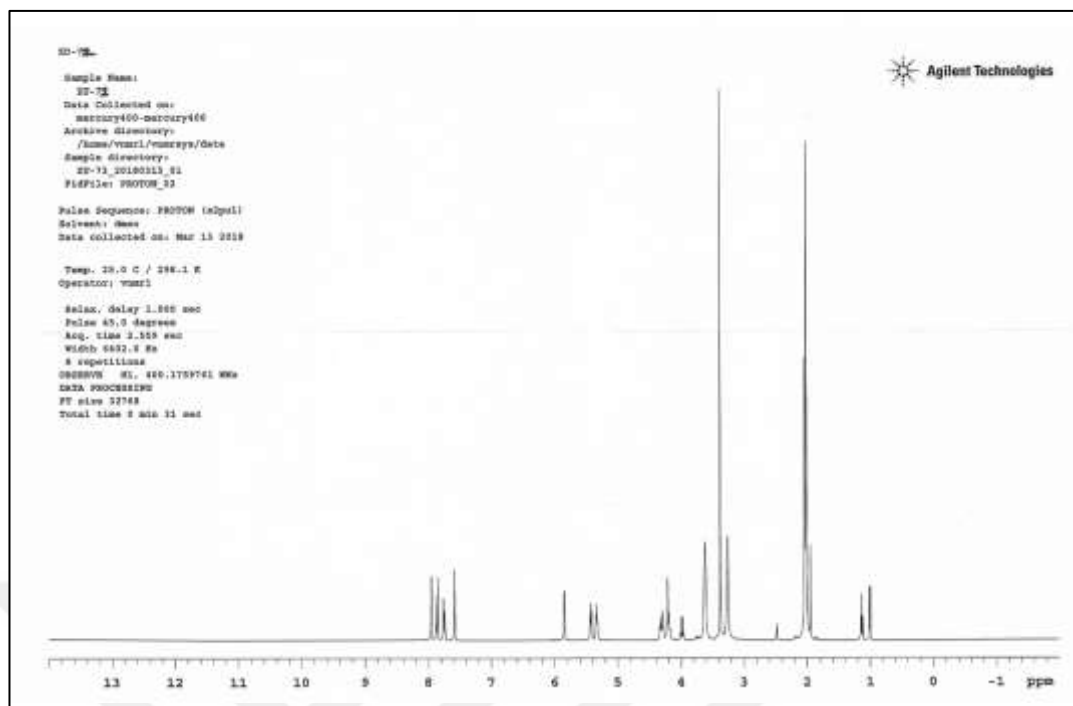
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 705,5 (%80) (M⁺), 707,5 (%100) (M+2), 709,5 (%32) (M+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,95 (s, 3H, CH₃), 2,01 (s, 3H, OCOCH₃), 2,02 (s, 3H, OCOCH₃), 2,04 (s, 3H, OCOCH₃), 3,26 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 3,62 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4,17-4,35 (m, 3H, CH₂-5',H-4'), 5,33 (t, 1H, H-3'), 5,42 (t, 1H, H-2'), 5,85 (d, 1H, J= 4,0 Hz, H-1'), 7,58 (s, 1H, H-6), 7,75 (dd, 1H, J= 8,4, 1,6 Hz, Ph-H-6), 7,86 (d, 1H, J= 8,4 Hz, Ph-H-6), 7,95 (d, 1H, J= 1,6 Hz, Ph-H-3).

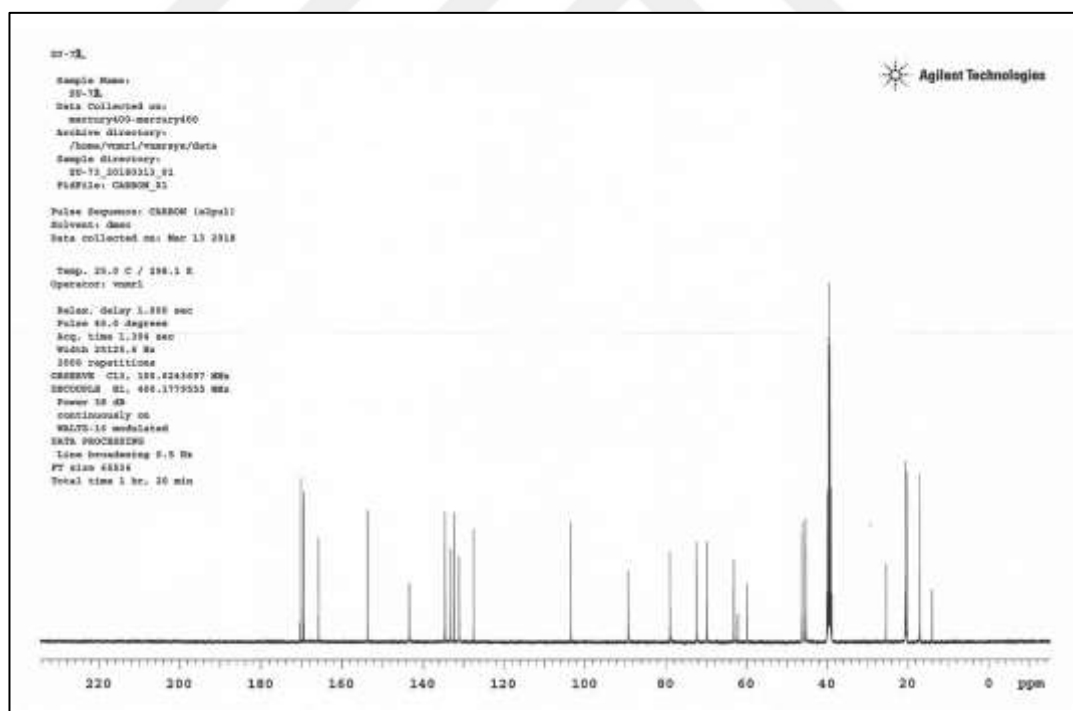
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 17,07, 20,24, 20,27, 20,52, 45,30, 46,19, 63,11, 69,87, 72,40, 78,95, 89,27, 103,44, 127,47, 131,03, 132,32, 133,10, 134,51, 134,55, 143,40, 153,67, 165,71, 169,37, 169,43, 170,08.



Şekil 3.106. Bileşik 55'in kütle spektrumu.

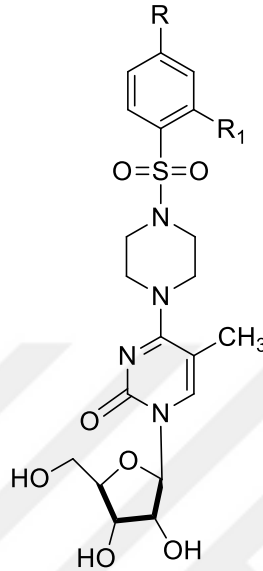


Şekil 3.107. Bileşik 55'in ^1H NMR spektrumu.



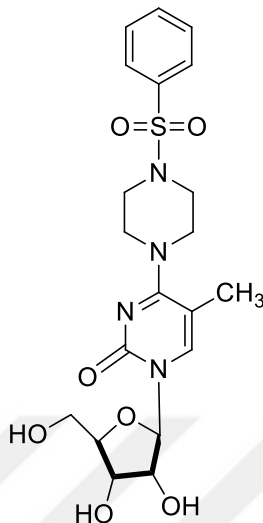
Şekil 3.108. Bileşik 55'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4. 5-Metil-4-(süstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon Türevlerinin (56-67) Genel Sentez Yöntemi



5-Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevleri (**44-55**) (1 mmol) 20 ml absölü metanol içinde çözüldü ve trietilamin (2 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 72 saat karıştırıldı. Solvan evaporasyonundan sonra elde edilen ürün kristalizasyon veya kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.2.4.1. 5-Metil-4-[4-(fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (56)



Genel sentez yöntemine göre 0,135 g başlangıç maddesinden (44) hareketle elde edilen ürün etil asetat içinde kristalizasyon ile saflaştırıldı. %74,52 Verim ile 0,079 g madde elde edildi.

E.N.: 229,4-233,1 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₆N₄O₇S

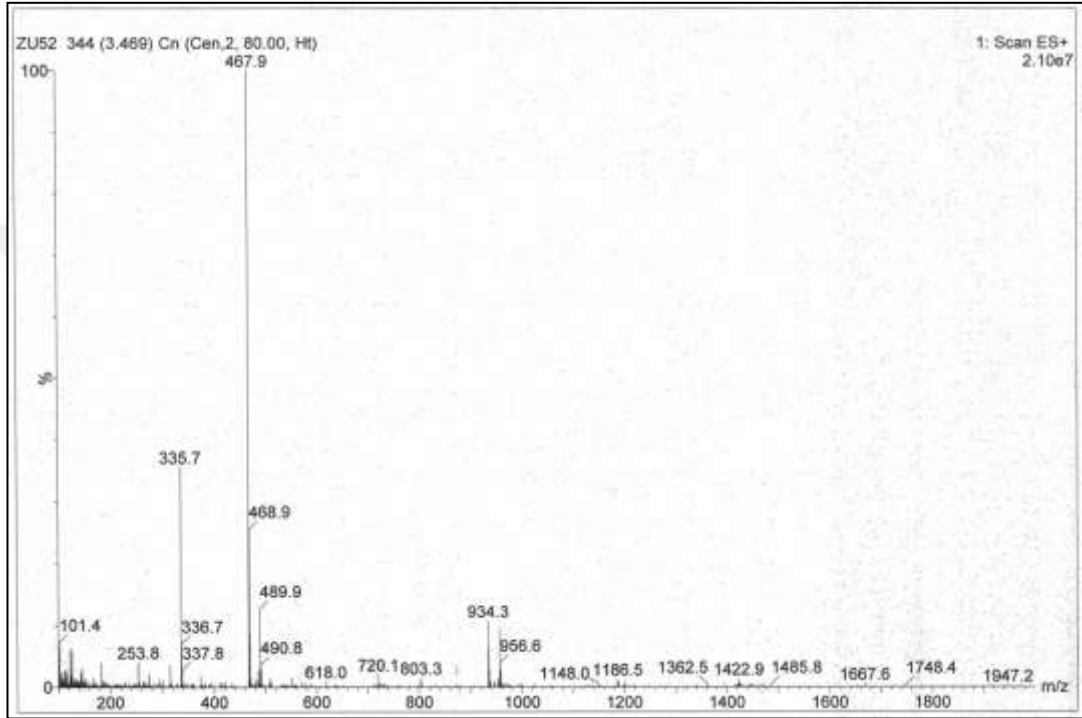
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	51,49	5,61	12,00	6,87
Bulunan :	51,46	5,89	11,73	6,80

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 467,9 (%100) (M+H).

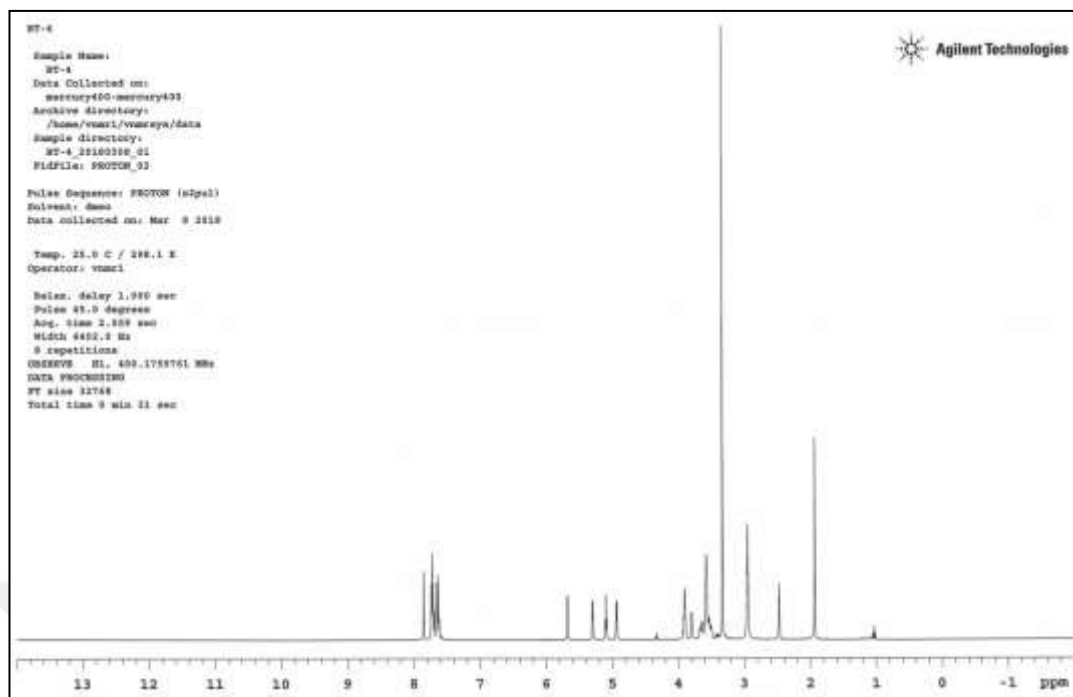
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,93 (s, 3H, CH₃), 2,95 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,49-3,68 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,80 (q, 1H, H-4'), 3,88-3,94 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,94 (d, 1H, 3'-OH), 5,09 (t, 1H, 5'-OH), 5,30 (d, 1H, 2'-

OH), 5,67 (d, 1H, H-1'), 7,63 (t, 2H, $J=7,6$ Hz, Ph-H-3,5), 7,72 (t, 3H, Ph-H-2,4,6), 7,85 (s, 1H, H-6).

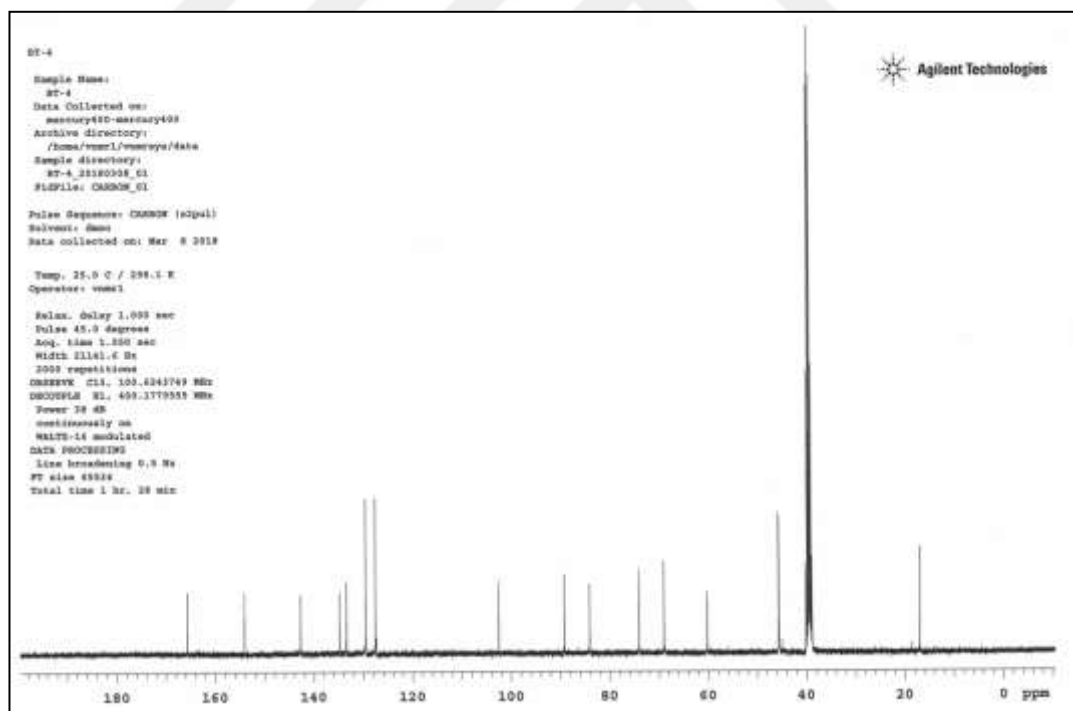
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,92, 45,65, 45,70, 60,24, 69,03, 74,06, 84,12, 89,25, 102,49, 127,53, 129,54, 133,42, 134,79, 142,72, 154,11, 165,63.



Şekil 3.109. Bileşik 56'nın kütle spektrumu.



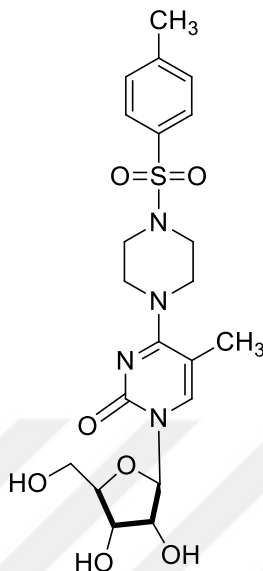
Şekil 3.110. Bileşik 56'nın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.111. Bileşik 56'nın ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.2.

5-Metil-4-[4-(4-metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (57)



Genel sentez yöntemine göre 0,09 g başlangıç maddesinden (45) hareketle elde edilen ürün etil asetat içinde kristalizasyon ile saflaştırıldı. % 64,52 Verim ile 0,046 g madde elde edildi.

E.N.: 147,9-150,0 °C.

Elementel Analiz:

C₂₁H₂₈N₄O₇S.0,3H₂O

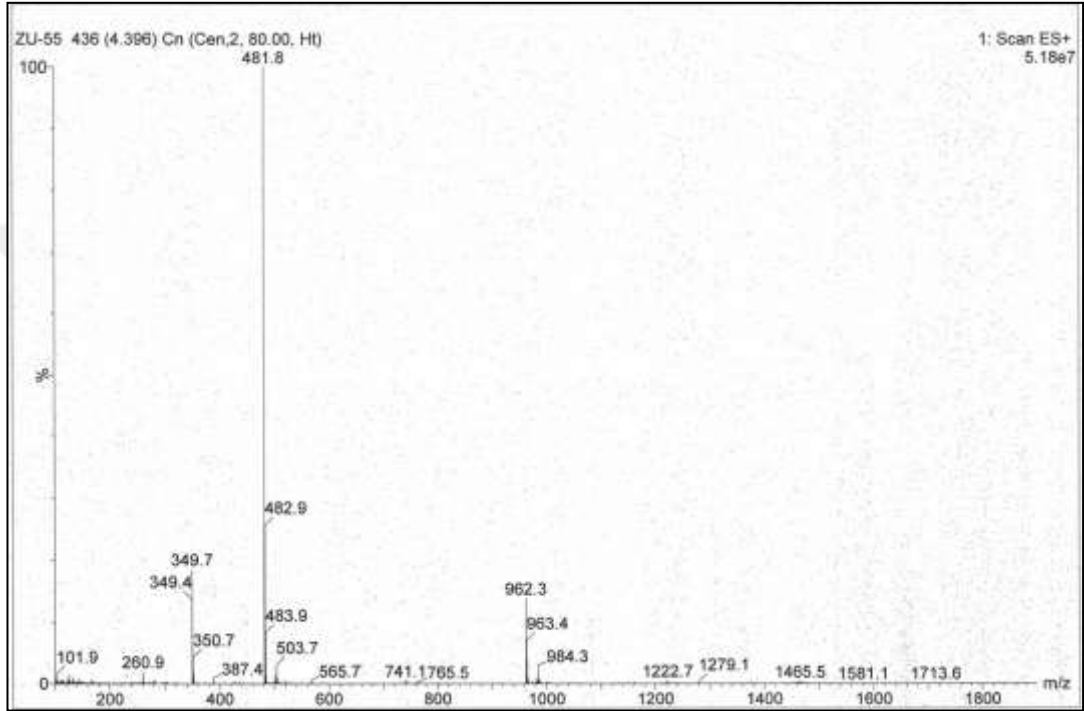
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	51,90	5,93	11,52	6,59
Bulunan :	51,62	5,82	11,41	6,50

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 481,8 (%100) (M+H).

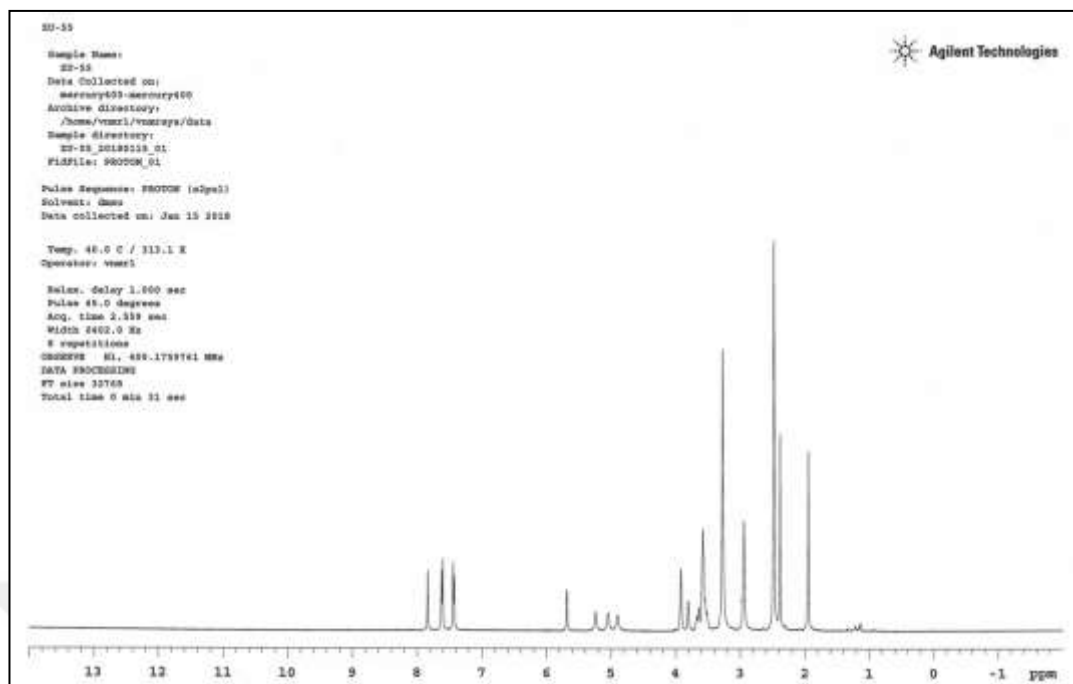
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,94 (s, 3H, CH₃), 2,38 (s, 3H, CH₃), 2,94 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,51-3,67 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,81 (br s, 1H, H-4'), 3,92 (br s, 2H, H-2', H-3'), 4,89 (br s, 1H, 3'-OH), 5,04 (br s, 1H, 5'-

OH), 5,23 (br s, 1H, 2'-OH), 5,68 (d, 1H, H-1'), 7,43 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, Ph-H-3,5), 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ph-H-2,6), 7,83 (s, 1H, H-6).

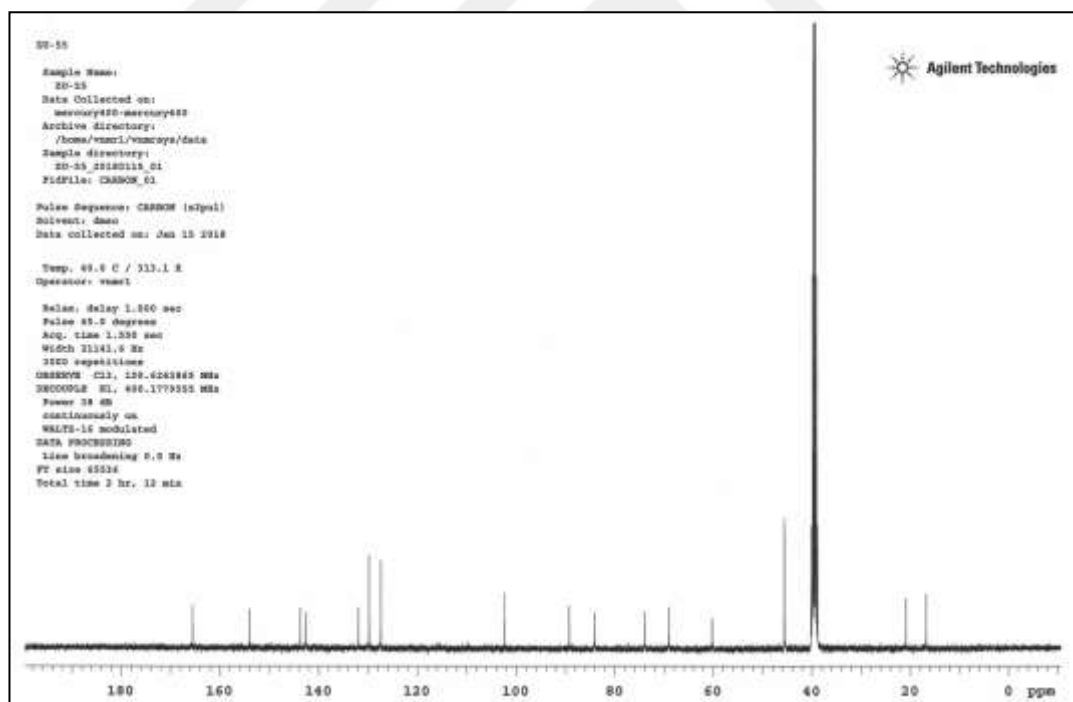
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,78, 20,89, 45,57, 60,26, 69,02, 73,95, 84,11, 89,26, 102,37, 127,45, 129,85, 132,0, 142,65, 143,73, 154,01, 165,54.



Şekil 3.112. Bileşik 57'nin kütle spektrumu.

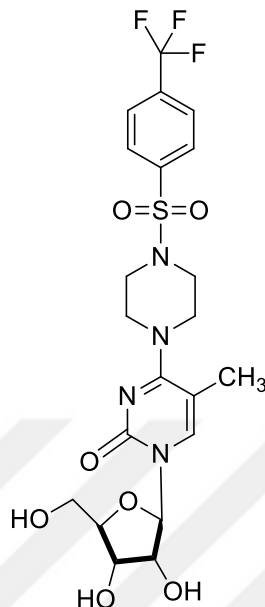


Şekil 3.113. Bileşik 57'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.114. Bileşik 57'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.3. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (58)



Genel sentez yöntemine göre 0,12 g başlangıç maddesinden (46) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (30:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 21,95 Verim ile 0,0213 g madde elde edildi.

E.N.: 221,5- 224,8 °C.

Elementel Analiz:

C₂₁H₂₅F₃N₄O₇S.0,075 CH₂Cl₂

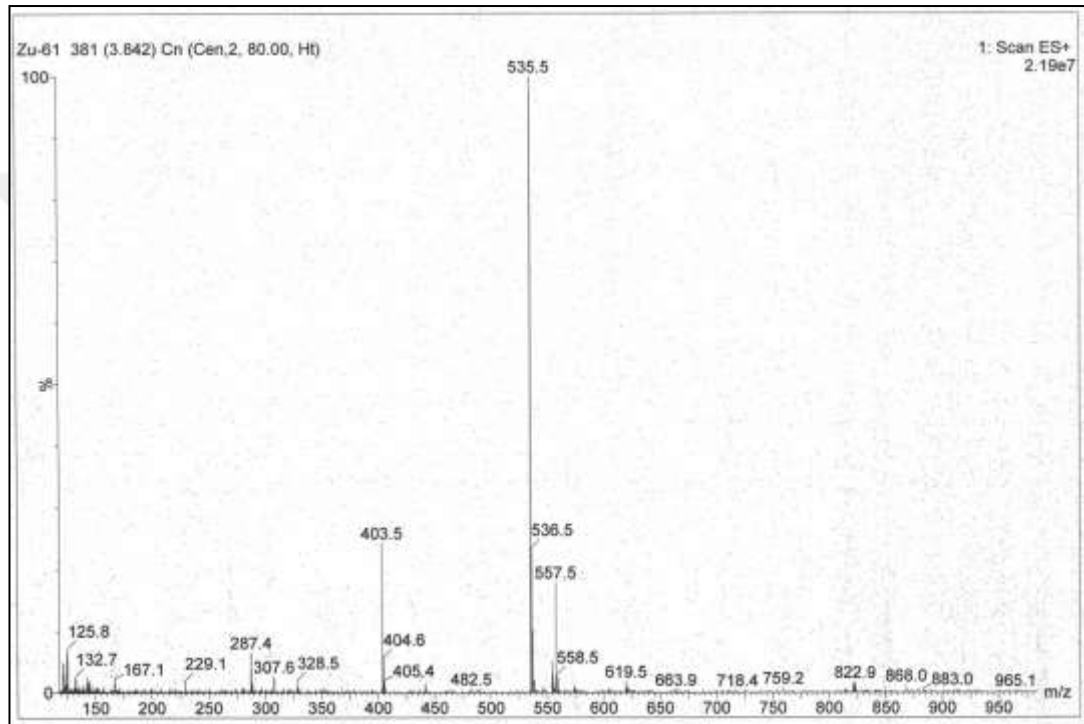
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	46,79	4,68	10,35	5,92
Bulunan :	46,45	4,85	10,32	5,92

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 535,5 (%100) (M+H).

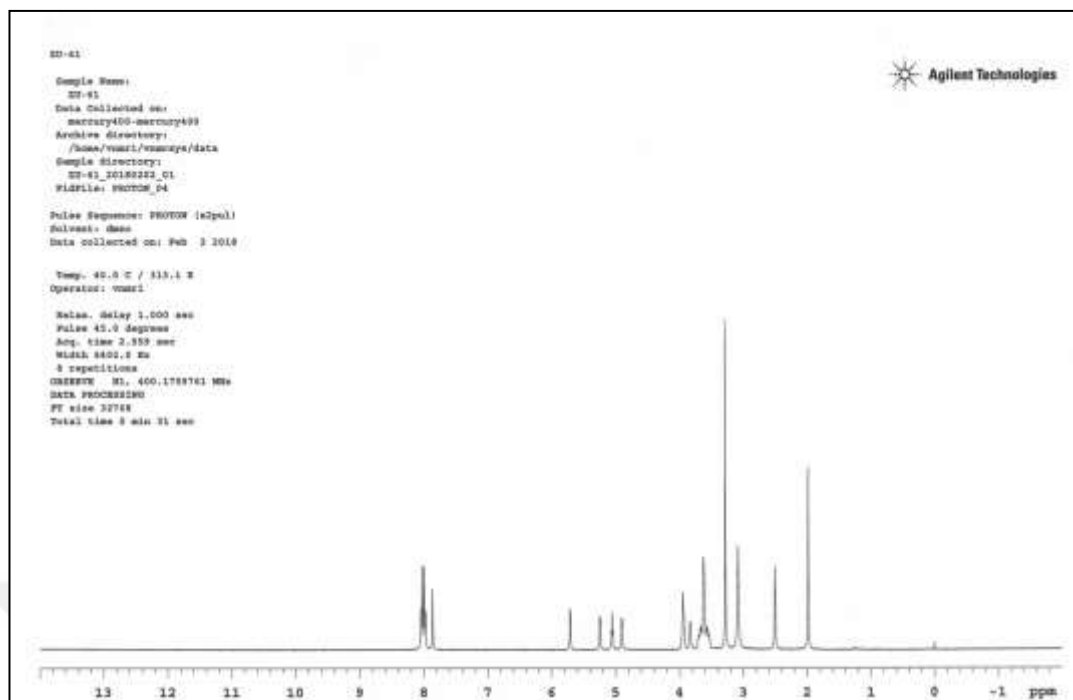
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,98 (s, 3H, CH₃), 3,08 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,52-3,71 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,83 (q, 1H, H-4'), 3,91-3,98 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,90 (d, 1H, 3'-OH), 5,05 (t, 1H, 5'-OH), 5,24 (d, 1H, 2'-

OH), 5,71 (d, 1H, H-1'), 7,86 (s, 1H, H-6), 7,98 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ph-H-2,6), 8,03 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H-3,5).

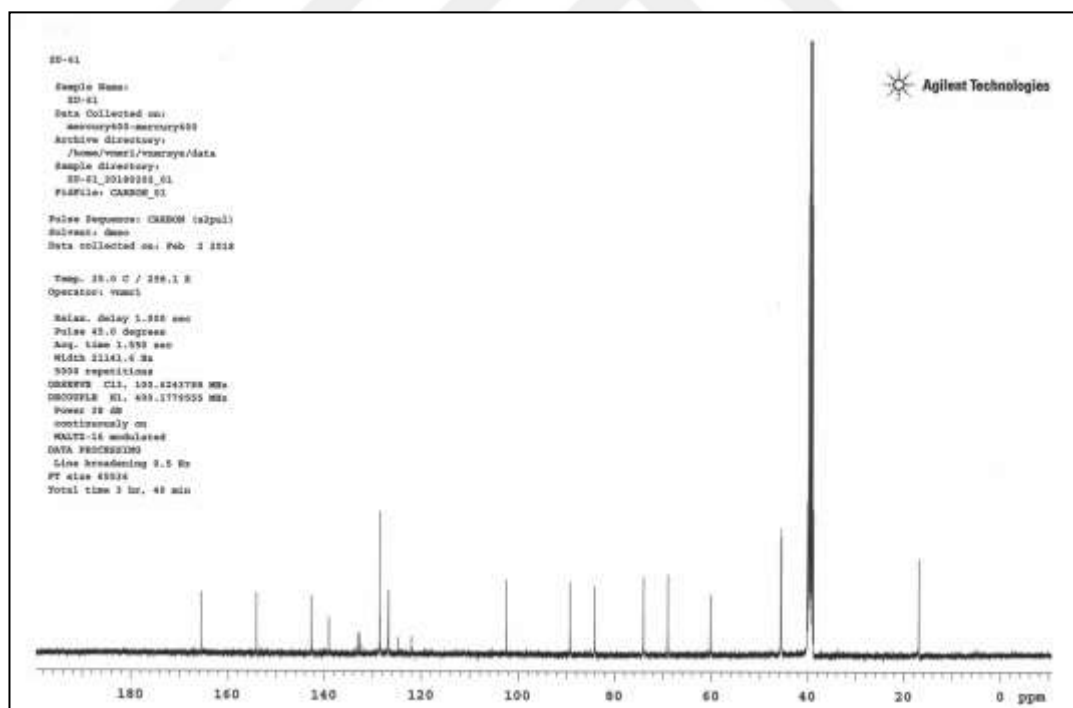
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 16,94, 45,59, 45,66, 60,21, 68,99, 74,06, 84,09, 89,25, 102,42, 122,04, 124,75, 126,74 (q, $J = 3,92$ Hz), 128,52, 132,91 (q, $J = 32,30$ Hz), 139,09, 142,71, 154,08, 165,56.



Şekil 3.115. Bileşik 58'in kütle spektrumu.

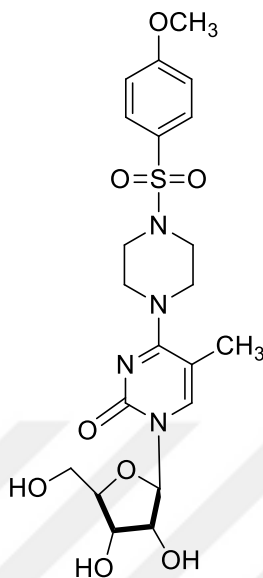


Şekil 3.116. Bileşik 58'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.117. Bileşik 58'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.4. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil) -2(1H)-pirimidinon (59)



Genel sentez yöntemine göre 0,12 g başlangıç maddesinden (47) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 39,73 Verim ile 0,038 g madde elde edildi.

E.N.: 121,3-125,0 °C.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₈N₄O₈S.0,3CH₂Cl₂

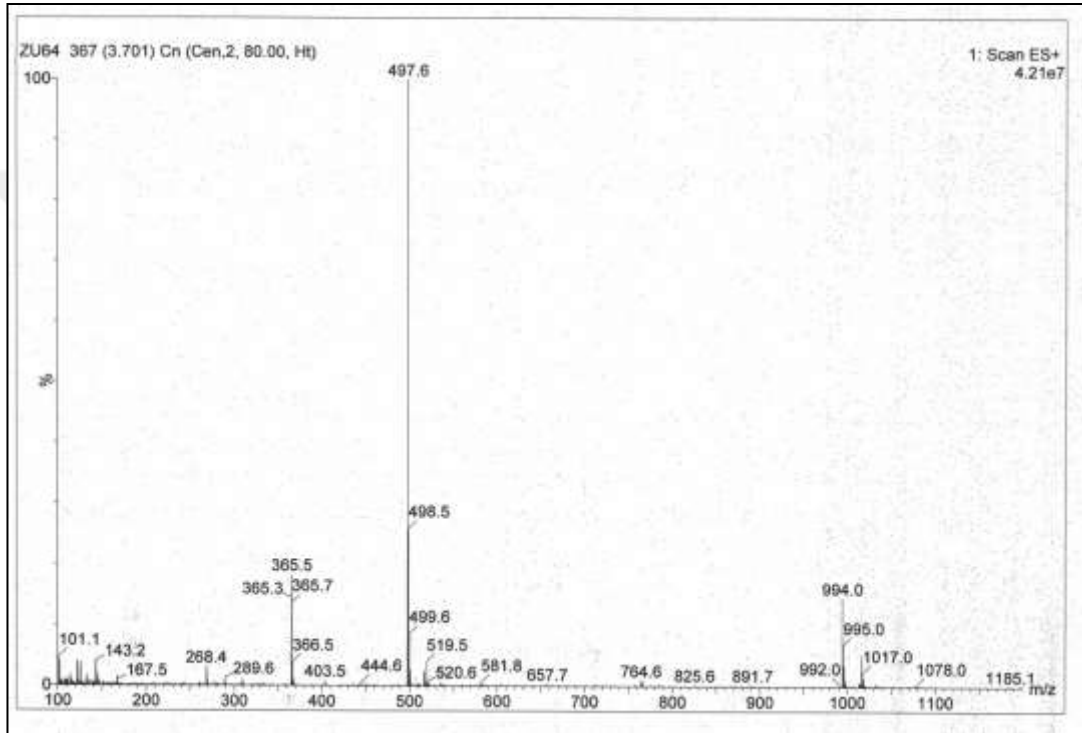
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	49,00	5,52	10,73	6,14
Bulunan :	48,65	5,90	10,84	6,17

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 497,6 (%100) (M+H).

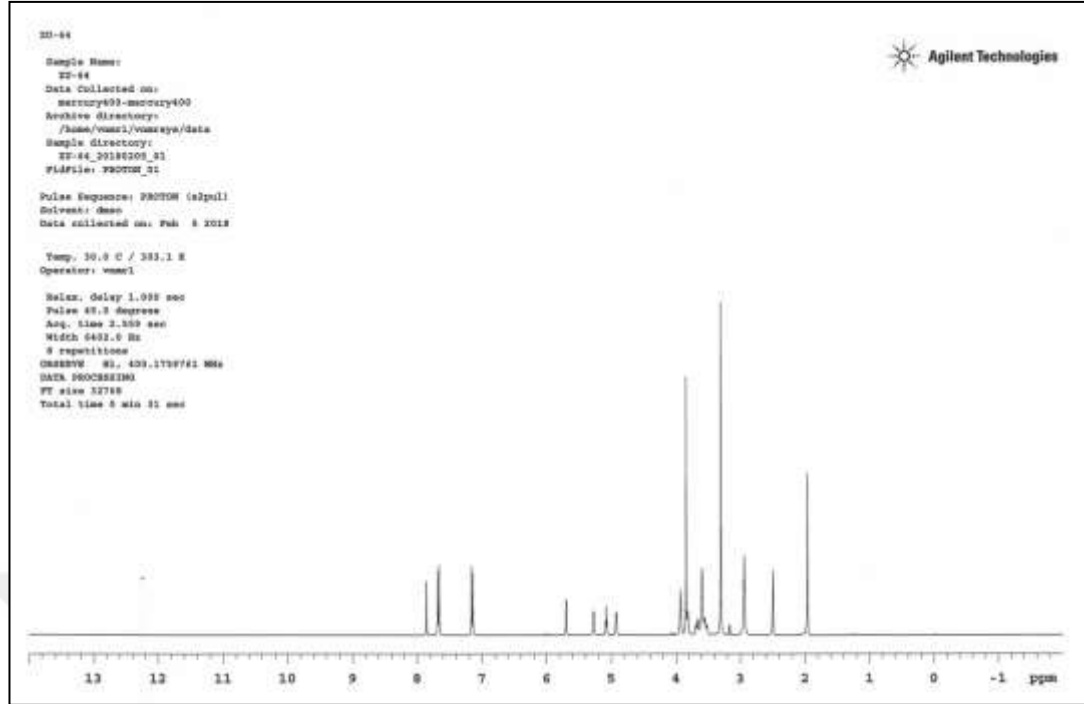
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,96 (s, 3H, CH₃), 2,93 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,51-3,70 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,78-3,86 (m, 4H, H-4', OCH₃), 3,90-3,96 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,92 (d, 1H, 3'-OH), 5,07 (t, 1H, 5'-OH),

5,27 (d, 1H, 2'-OH), 5,70 (d, 1H, H-1'), 7,15 (d, 2H, $J=9,2$ Hz, Ph-H-3,5), 7,67 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, Ph-H-2,6). 7,85 (s, 1H, H-6).

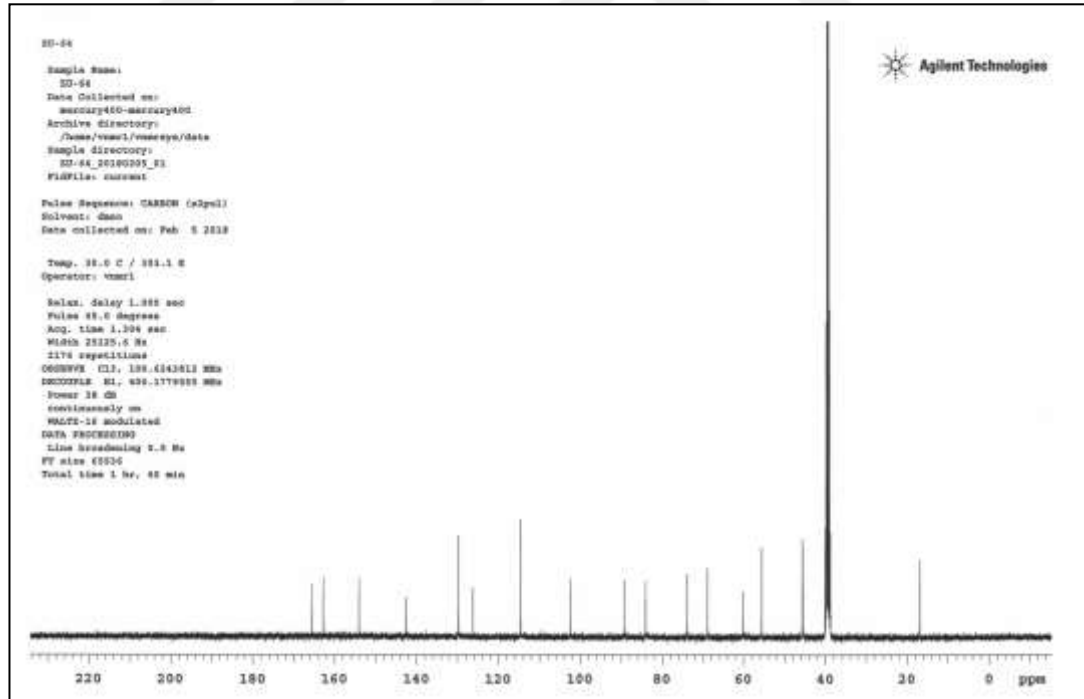
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,89, 45,60, 45,67, 55,66, 60,24, 69,02, 74,01, 84,10, 89,24, 102,42, 114,62, 126,24, 129,74, 142,68, 154,06, 162,83, 165,56.



Şekil 3.118. Bileşik 59'un kütle spektrumu.

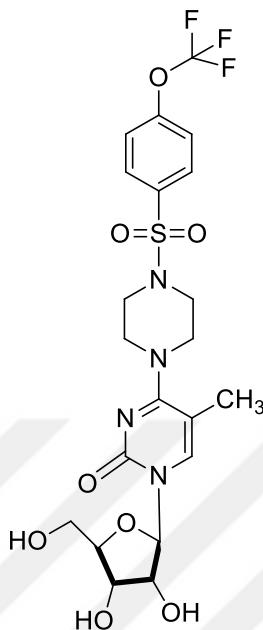


Şekil 3.119. Bileşik 59'un ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.120. Bileşik 59'un ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.5. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (60)



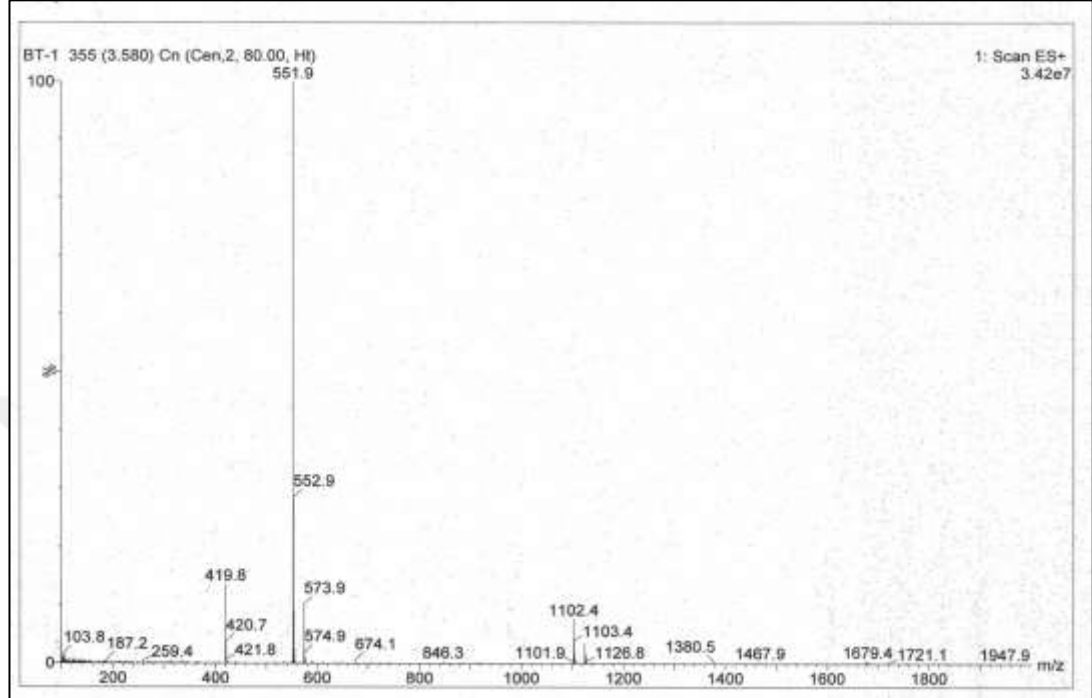
Genel sentez yöntemine göre 0,09 g başlangıç maddesinden (**48**) hareketle elde edilen ürün etil asetat içinde kristalizasyon ile saflaştırıldı. % 89,04 Verim ile 0,065 g madde elde edildi.

E.N.: 67,2-71,0 °C.

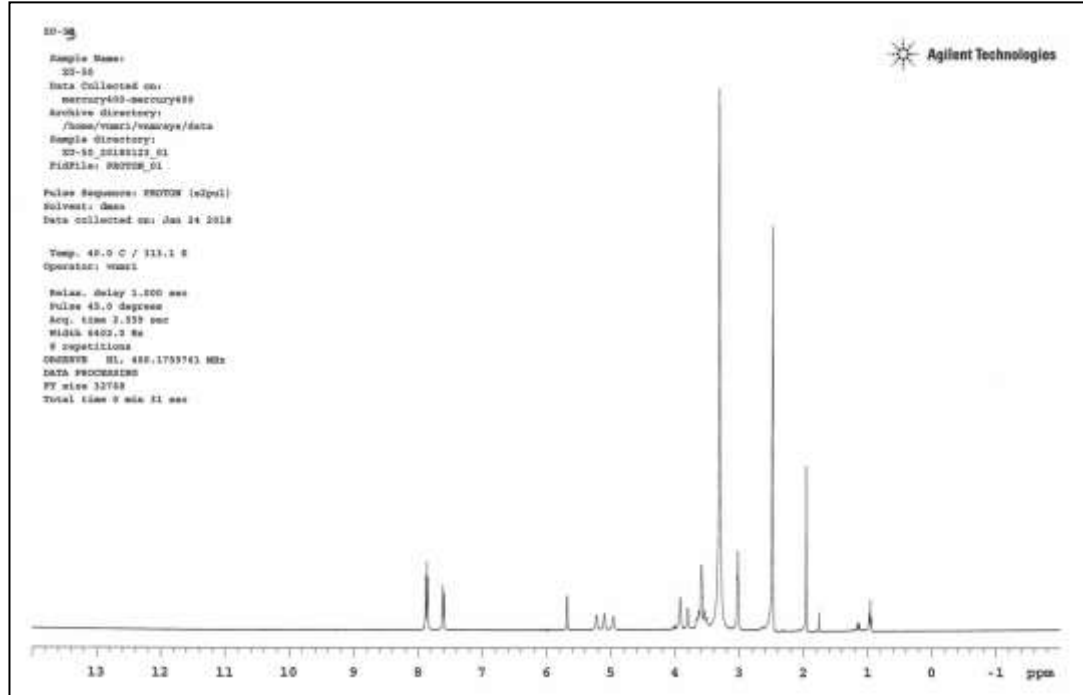
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 551,9 (%100) (M+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,9 (s, 3H, CH₃), 3,02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,50-3,71 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,80 (q, 1H, H-4'), 3,88-3,96 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,95 (d, 1H, 3'-OH), 5,10 (t, 1H, 5'-OH), 5,22 (d, 1H, 2'-OH), 5,68 (d, 1H, H-1'), 7,60 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-3,5), 7,84 (s, 1H, H-6), 7,87 (d, 2H, J= 8,8 Hz, Ph-H-2,6).

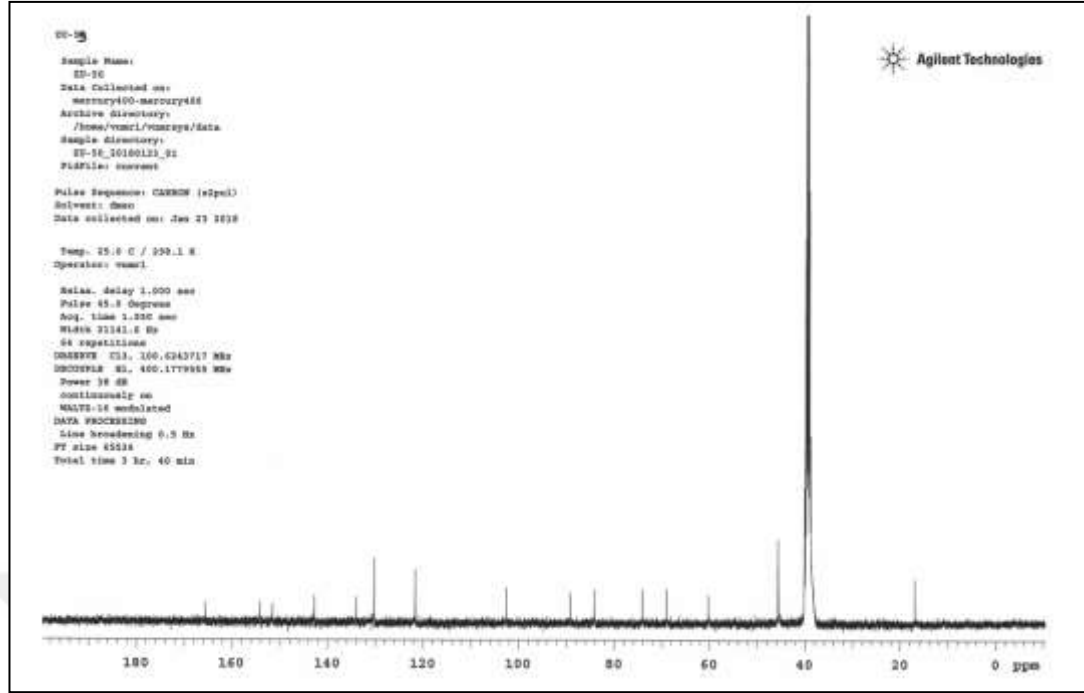
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 17,0, 45,59, 45,67, 60,22, 69,04, 74,15, 84,15, 89,20, 102,54, 121,62, 130,26, 133,97, 142,77, 151,51, 154,16, 165,62.



Şekil 3.121. Bileşik 60'nın kütle spektrumu.

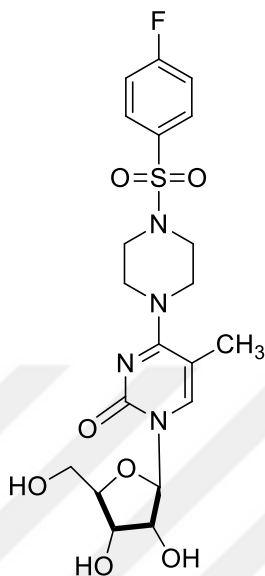


Şekil 3.122. Bileşik 60'nın ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.123. Bileşik 60'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.6. 5-Metil-4-[4-(4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (61)



Genel sentez yöntemine göre 0,11 g başlangıç maddesinden (**49**) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 50,76 Verim ile 0,0443 g madde elde edildi.

E.N.: 128,0-131,5 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₅FN₄O₇S.0,45CH₂Cl₂

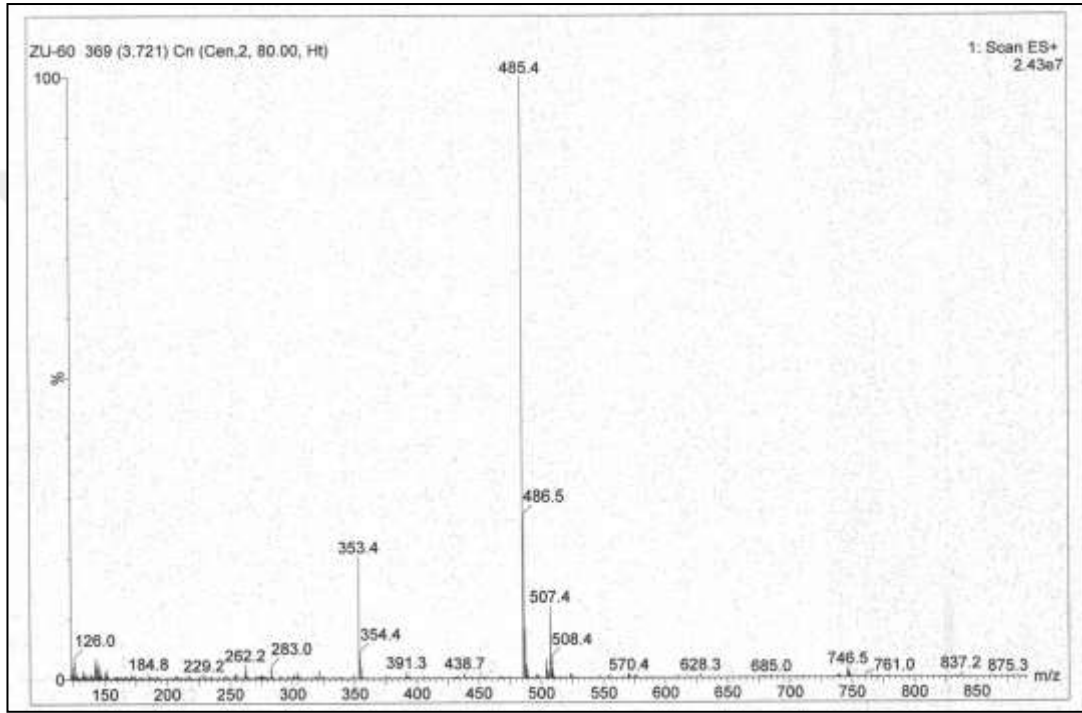
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	46,98	4,99	10,71	6,13
Bulunan :	46,81	5,31	10,91	6,22

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 485,4 (%100) (M+H).

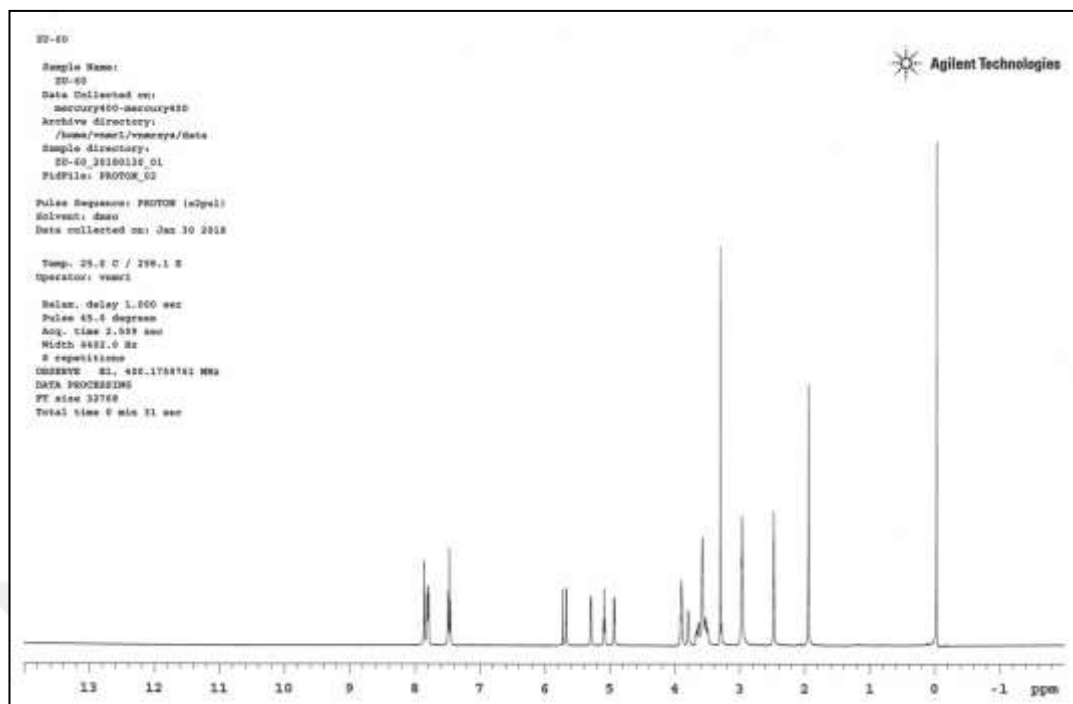
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,94 (s, 3H, CH₃), 2,96 (t, 4H, piperazin CH₂), 3,49-3,68 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,79 (q, 1H, H-4'), 3,87-3,94 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,93 (d, 1H, 3'-OH), 5,09 (t, 1H, 5'-OH), 5,29 (d,

1H, 2'-OH), 5,68 (d, 1H, H-1'), 7,47 (t, 2H, $J=8,8$ Hz, Ph-H-3,5), 7,80 (dd, 2H, Ph-H-2,6), 7,85 (s, 1H, H-6).

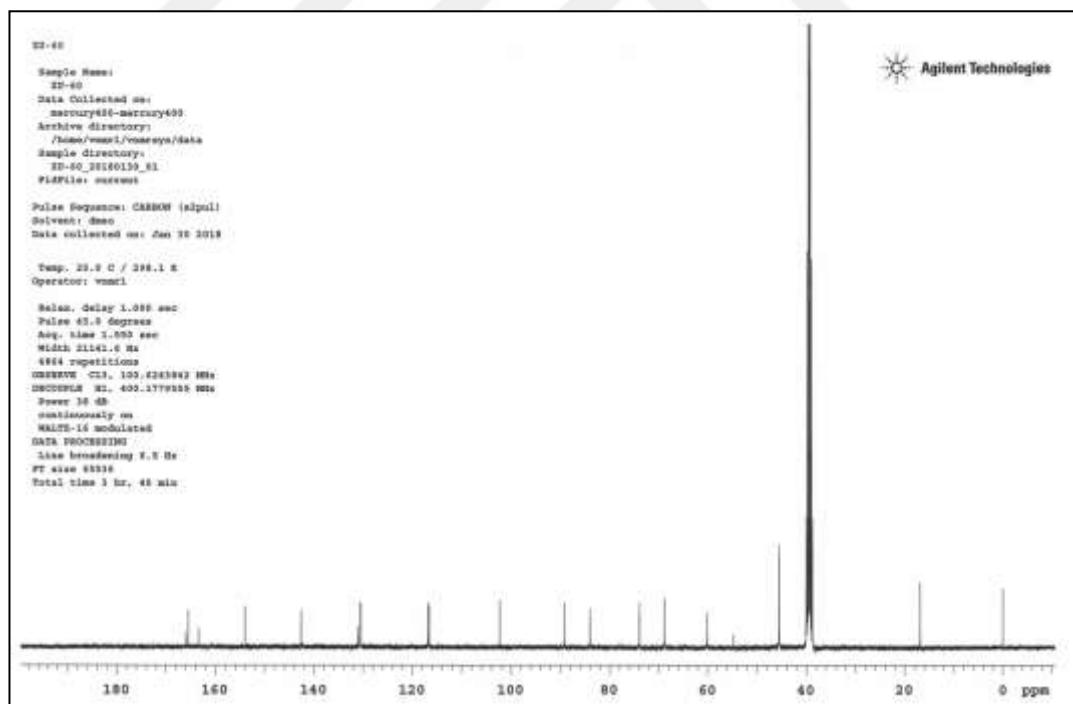
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δppm : 16,84, 45,55, 45,56, 60,13, 68,92, 73,96, 84,0, 89,16, 102,34, 116,56, 116,79, 130,56 (d), 131,18 (d), 142,63, 154,0, 165,51.



Şekil 3.124. Bileşik 61'in kütle spektrumu.

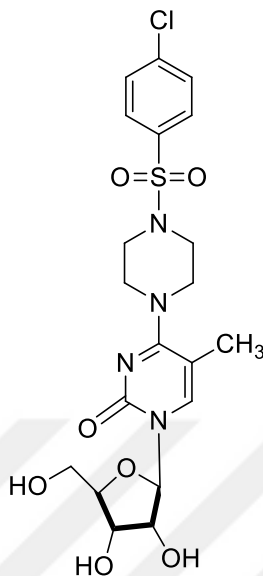


Şekil 3.125. Bileşik 61'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.126. Bileşik 61'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.7. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (62)



Genel sentez yöntemine göre 0,276 g başlangıç maddesinden (**50**) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 76,18 Verim ile 0,167 g madde elde edildi.

E.N.: 179,7-182,2 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₅ClN₄O₇S.0,22 CH₂Cl₂

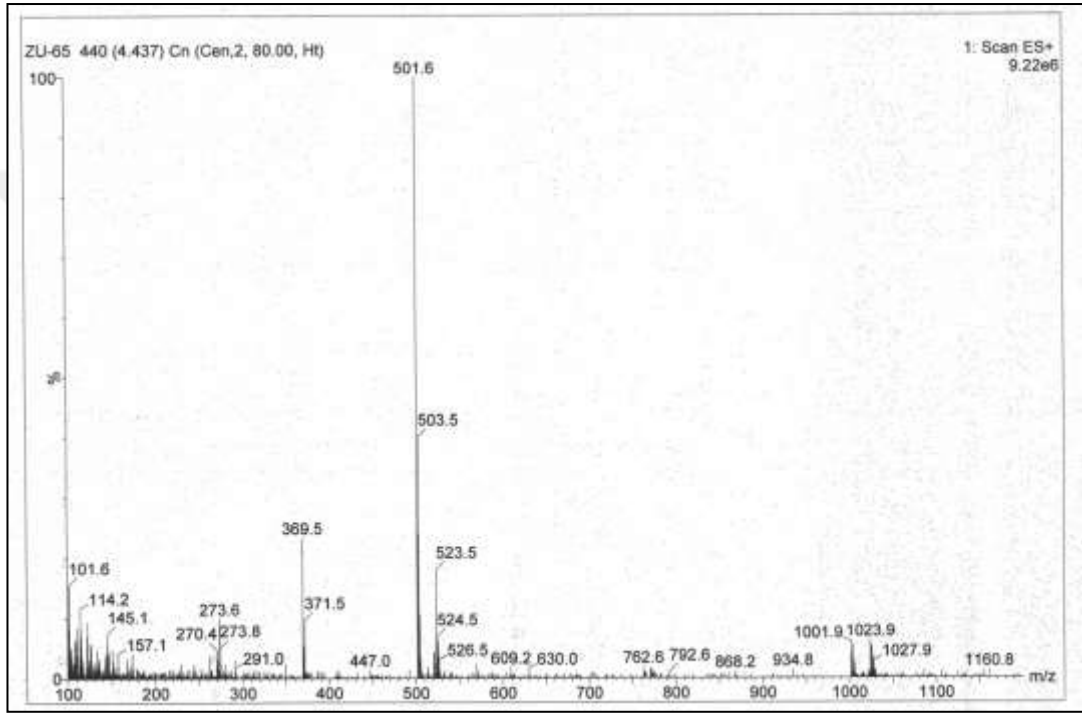
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	46,73	4,93	10,78	6,17
Bulunan :	46,44	5,18	10,99	6,24

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 501,6 (%100) (M+H), 503,5 (%32) (M+H+2).

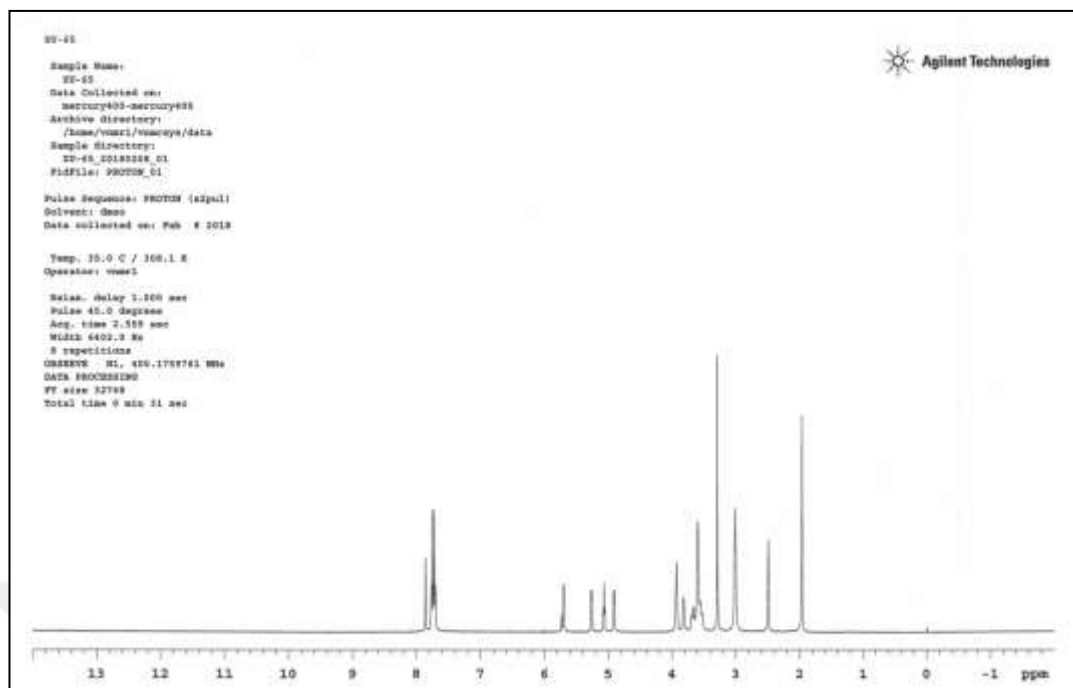
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,96 (s, 3H, CH₃), 3,0 (t, 4H, piperazin CH₂), 3,50-3,70 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,82 (q, 1H, H-4'), 3,90-

3,96 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,91 (d, 1H, 3'-OH), 5,06 (t, 1H, 5'-OH), 5,26 (d, 1H, 2'-OH), 5,70 (d, 1H, H-1'), 7,71 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ph-H-3,5), 7,75 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, Ph-H-2,6), 7,86 (s, 1H, H-6).

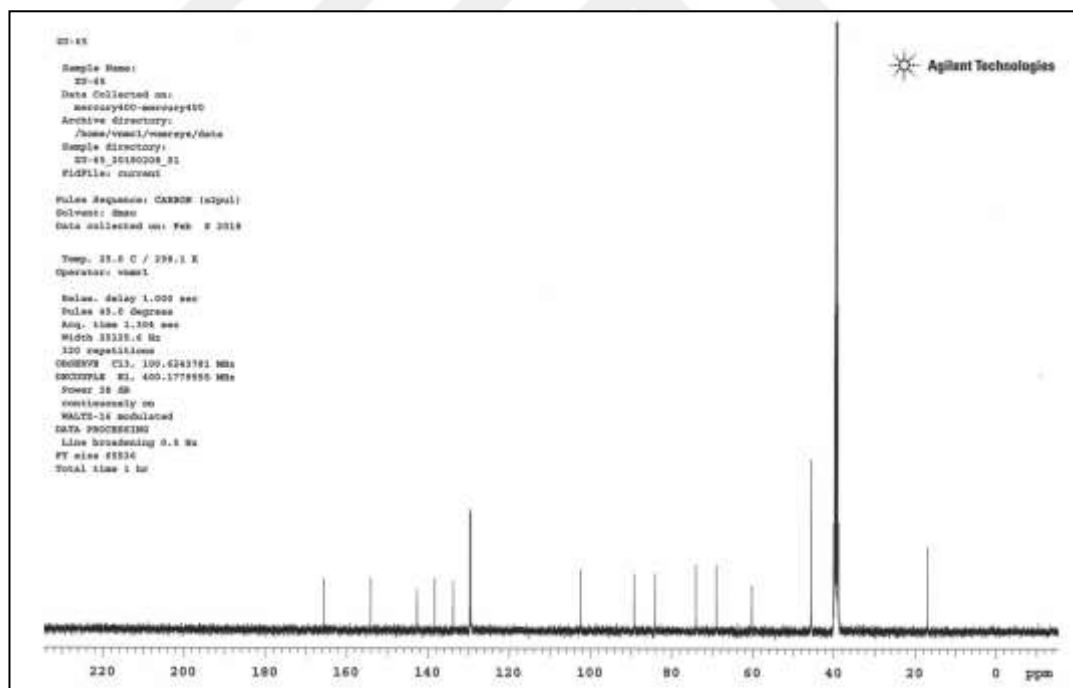
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,92, 45,61, 60,21, 68,99, 74,05, 84,08, 89,25, 102,42, 129,44, 129,69, 133,78, 138,37, 142,71, 154,08, 165,58.



Şekil 3.127. Bileşik 62'nin kütle spektrumu.

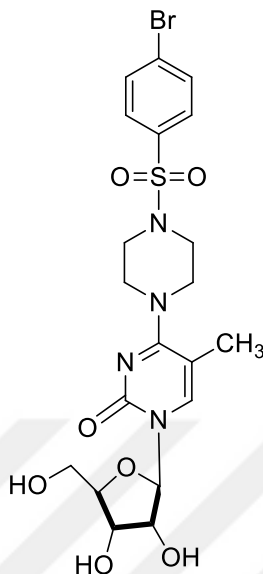


Şekil 3.128. Bileşik 62'nin ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.129. Bileşik 62'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.8. 5-Metil-4-[4-(4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (63)



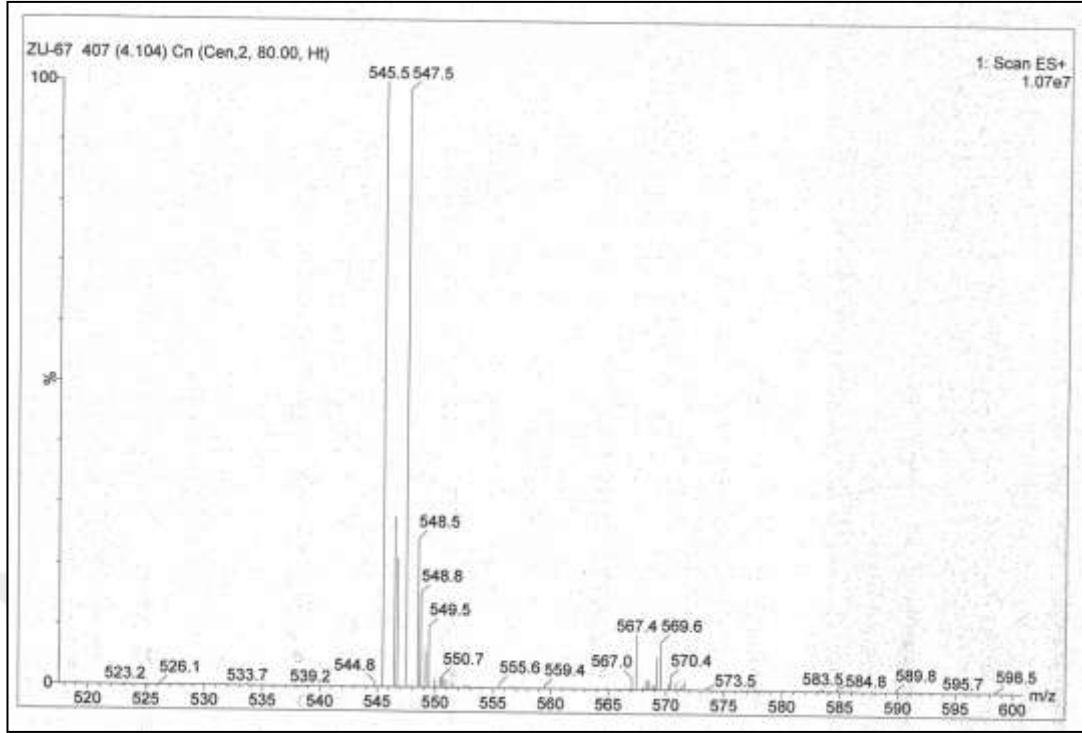
Genel sentez yöntemine göre 0,21 g başlangıç maddesinden (51) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1; 10:1; 5:1; 3:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 72,94 Verim ile 0,124 g madde elde edildi.

E.N.: 80,4-83,5 °C.

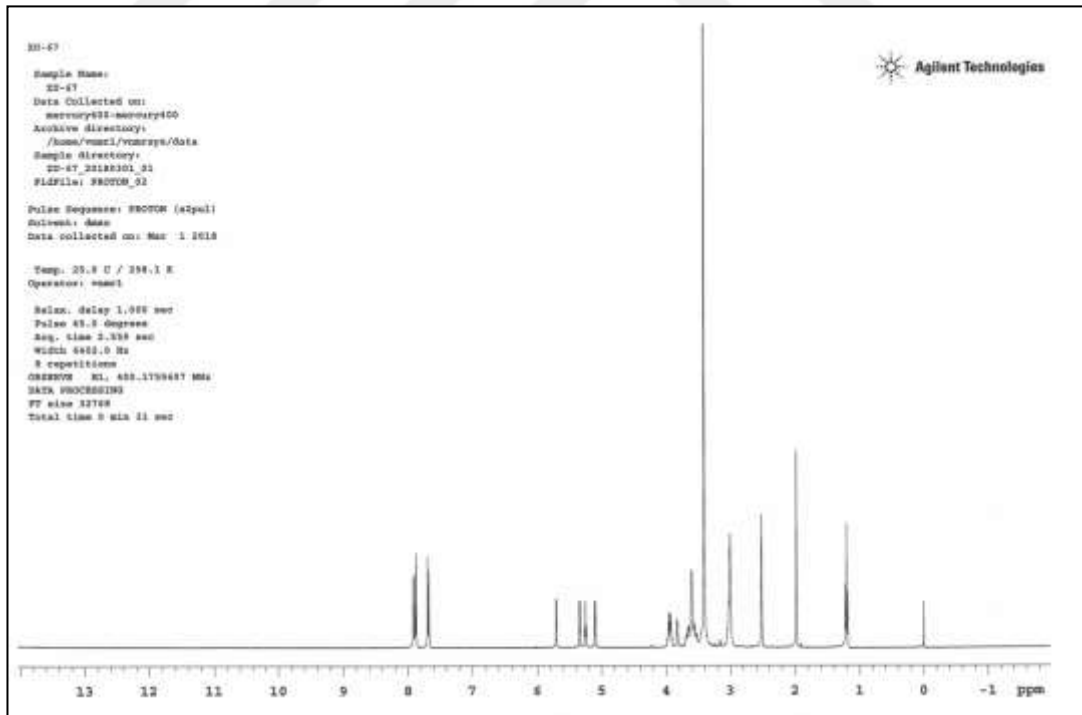
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 545,5 (%100) (M⁺), 547,4 (%100) (M+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,98 (s, 3H, CH₃), 3,01 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,52-3,70 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,83 (q, 1H, H-4'), 3,91-3,98 (m, 2H, H-2', H-3'), 5,10 (d, 1H, 3'-OH), 5,25 (t, 1H, 5'-OH), 5,34 (d, 1H, 2'-OH), 5,70 (d, 1H, H-1'), 7,68 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-3,5), 7,88 (d, 2H, J= 8,4 Hz, Ph-H-2,6), 7,91 (s, 1H, H-6).

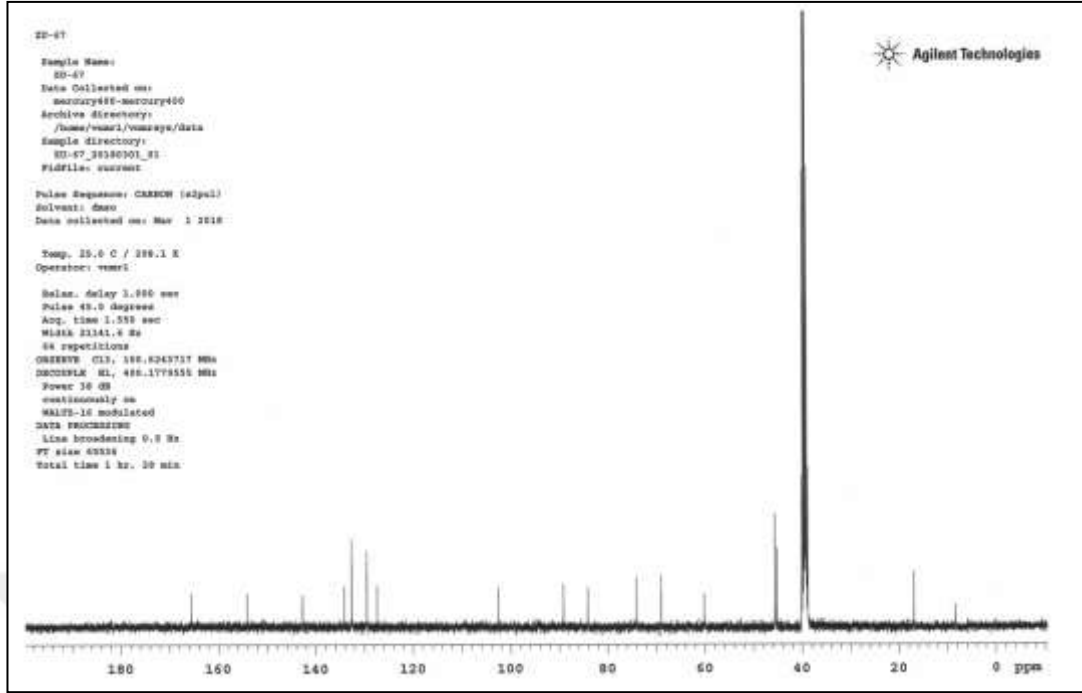
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 16,98, 45,21, 45,66, 60,19, 69,05, 74,18, 84,16, 89,15, 102,54, 127,47, 129,55, 132,69, 134,21, 142,76, 154,15, 165,62.



Şekil 3.130. Bileşik 63'ün kütle spektrumu.

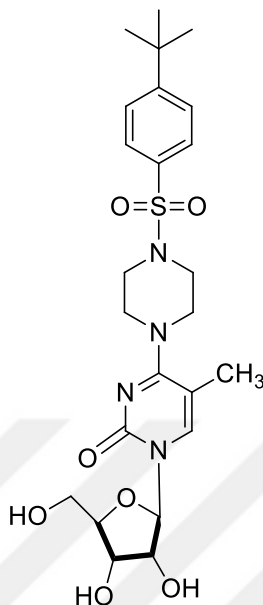


Şekil 3.131. Bileşik 63'ün ¹H NMR spektrumu.



Şekil 3.132. Bileşik 63'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.9. 5-Metil-4-[4-(4-(tert-butil)fenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofura- nozil)-2(1*H*)-pirimidinon (64)



Genel sentez yöntemine göre 0,17 g başlangıç maddesinden (**51**) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 71,64 Verim ile 0,098 g madde elde edildi.

E.N.: 219,2-222,7 °C.

Elementel Analiz:

$C_{24}H_{34}N_4O_7S \cdot 0,05CH_2Cl_2$

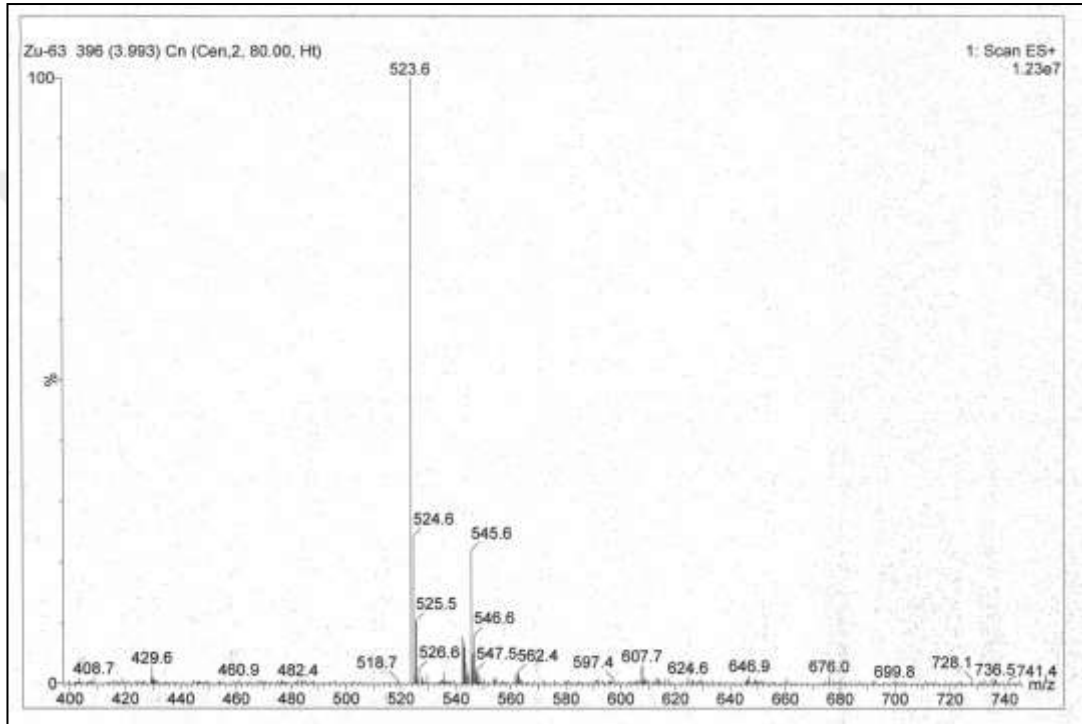
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	54,82	6,52	10,63	6,08
Bulunan :	54,57	6,58	10,66	6,04

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 523,6 (%100) (M+H).

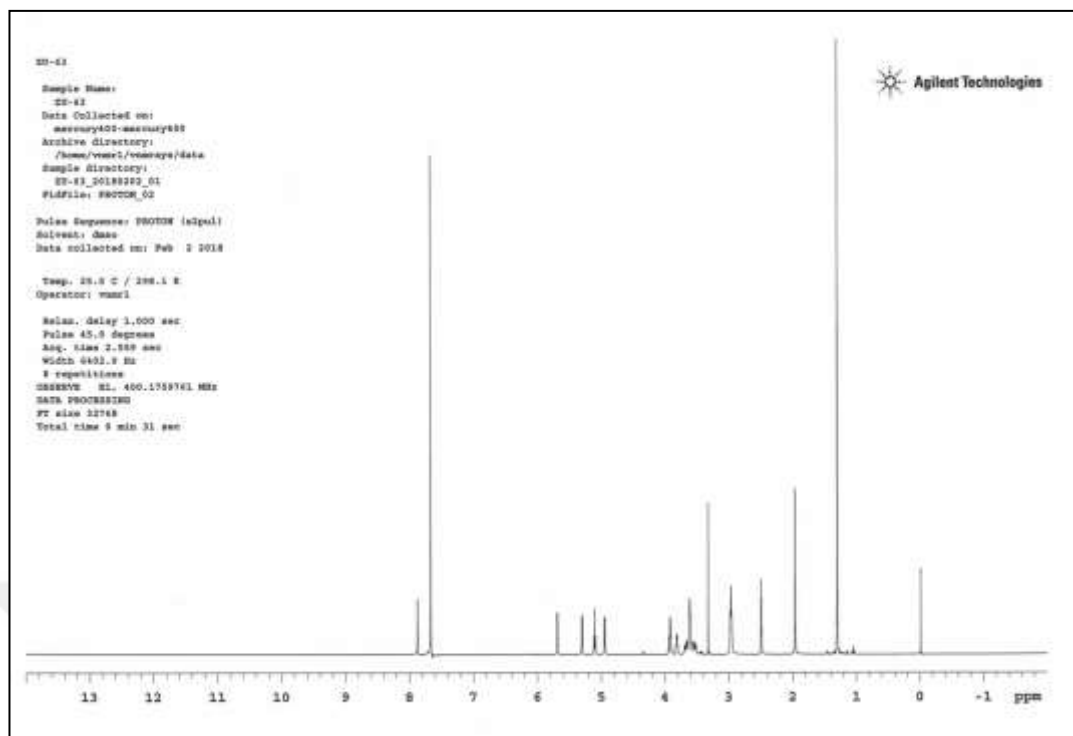
1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 1,29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,96 (s, 3H, CH₃), 2,96 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3,50-3,69 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,81 (q, 1H, H-4'), 3,89-3,94 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,95 (d, 1H, 3'-OH), 5,10 (t, 1H, 5'-

OH), 5,30 (d, 1H, 2'-OH), 5,69 (d, 1H, H-1'), 7,66 (s, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 7,87 (s, 1H, H-6).

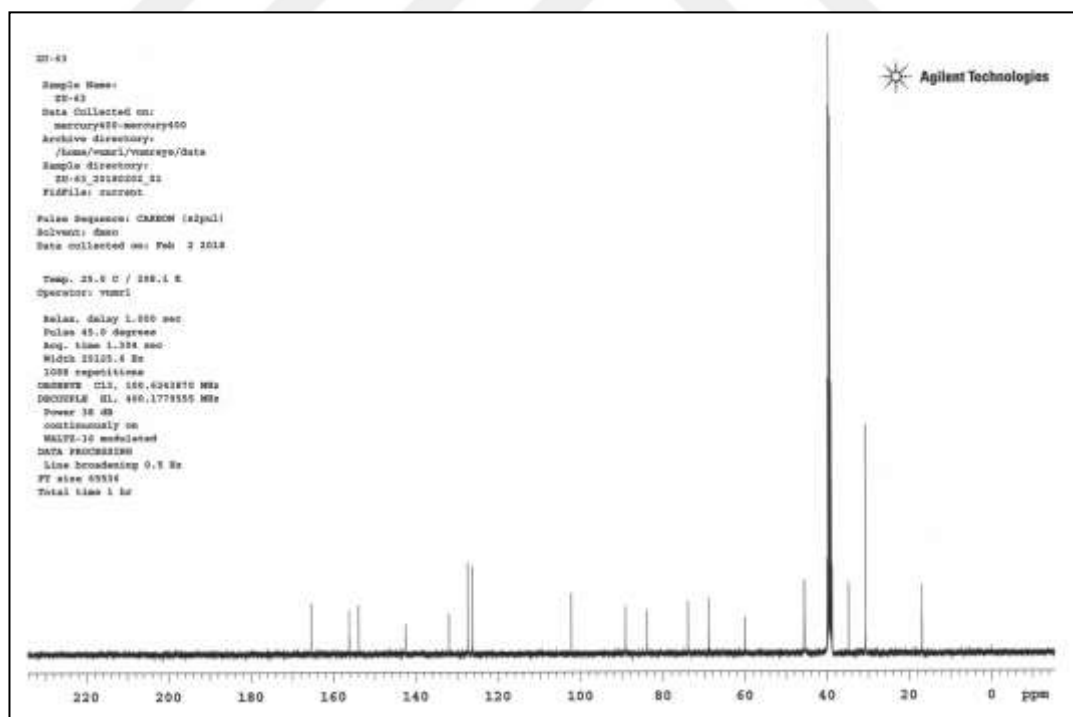
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 16,90, 30,64, 34,83, 45,55, 45,60, 60,12, 68,90, 73,96, 83,99, 89,15, 102,34, 126,26, 127,41, 131,98, 142,61, 153,98, 156,26, 165,44.



Şekil 3.133. Bileşik 64'ün kütle spektrumu.

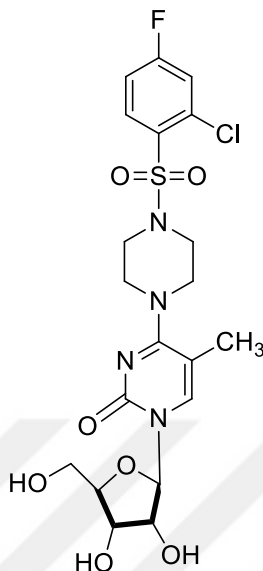


Şekil 3.134. Bileşik 64'ün ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.135. Bileşik 64'ün ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.10. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (65)



Genel sentez yöntemine göre 0,32 g başlangıç maddesinden (**53**) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1; 10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 56,33 Verim ile 0,145 g madde elde edildi.

E.N.: 148,0-151,3 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₄ClFN₄O₇S.0,3CH₂Cl₂

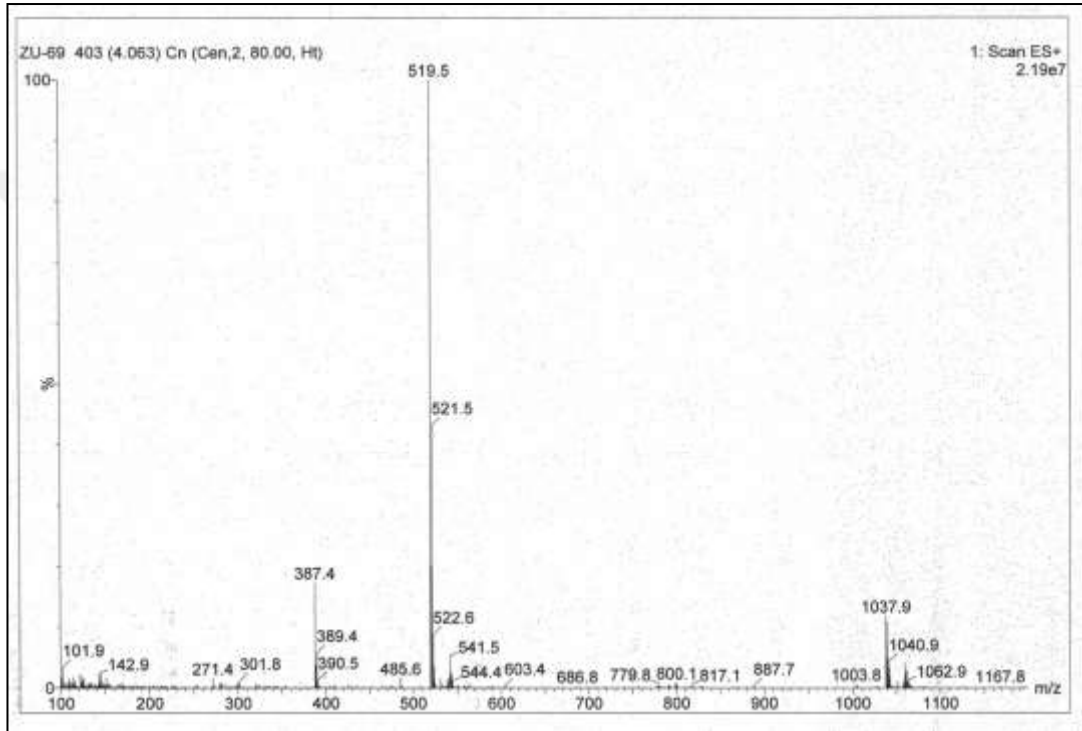
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	44,78	4,55	10,29	5,88
Bulunan :	44,55	4,92	10,51	5,98

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 519,5 (%100) (M+H), 521,5 (%32) (M+H+2).

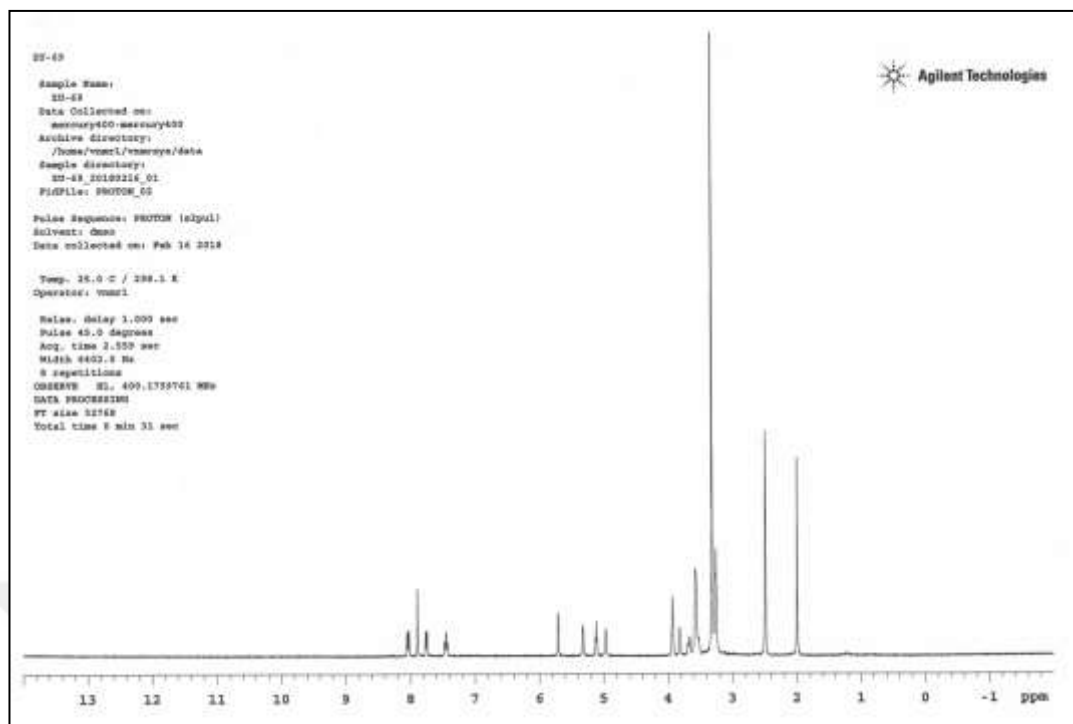
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 2,0 (s, 3H, CH₃), 3,25 (t, 4H, piperazin CH₂), 3,50-3,72 (m, 6H, CH₂-5', piperazin-CH₂), 3,82 (q, 1H, H-4'), 3,90-3,96 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,97 (d, 1H, 3'-OH), 5,11 (t, 1H, 5'-OH), 5,32 (d, 1H, 2'-

OH), 5,71 (d, 1H, H-1'), 7,45 (td, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz, Ph-H-5), 7,75 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz, Ph-H-6), 7,89 (s, 1H, H-6), 8,04 (dd, 1H, Ph-H-3).

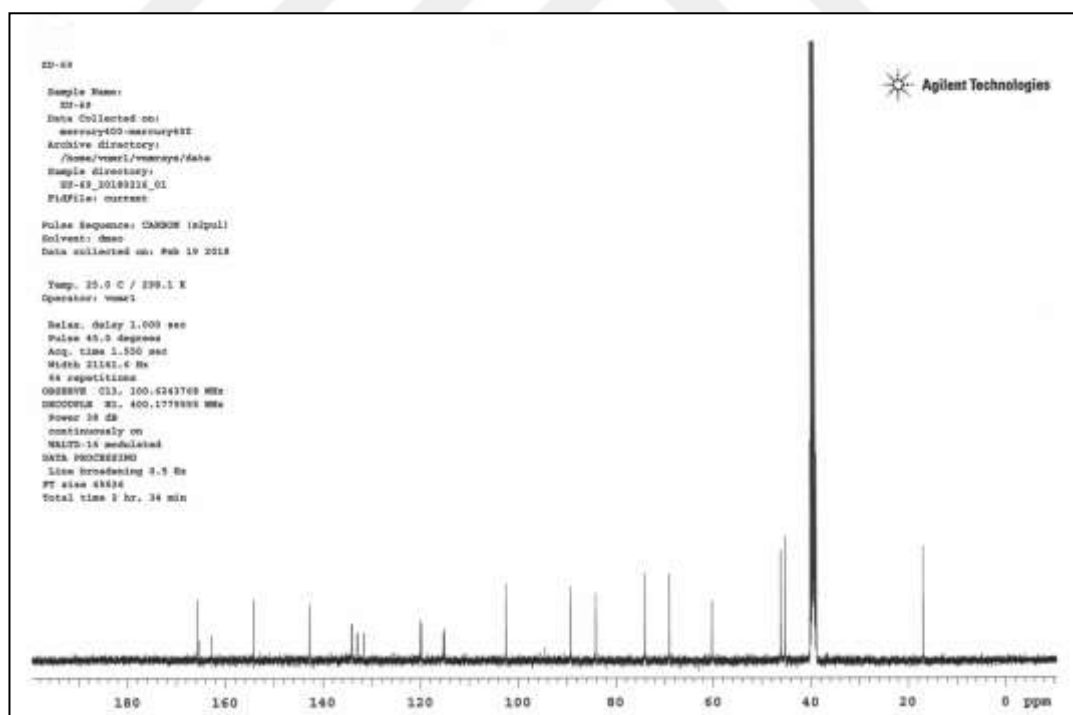
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,94, 45,27, 46,16, 60,24, 69,02, 74,07, 84,12, 89,25, 102,51, 115,49 (d), 119,93 (d), 131,71, 133,0 (d), 134,13 (d), 142,74, 154,14, 162,81, 165,72.



Şekil 3.136. Bileşik 65'in kütle spektrumu.

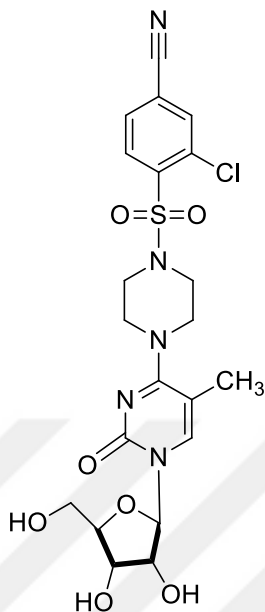


Şekil 3.137. Bileşik 65'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.138. Bileşik 65'in ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.11. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-siyanofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (66)



Genel sentez yöntemine göre 0,245 g başlangıç maddesinden (**54**) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (20:1; 10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 38,36 Verim ile 0,076 g madde elde edildi.

E.N.: 212,9-215,2 °C.

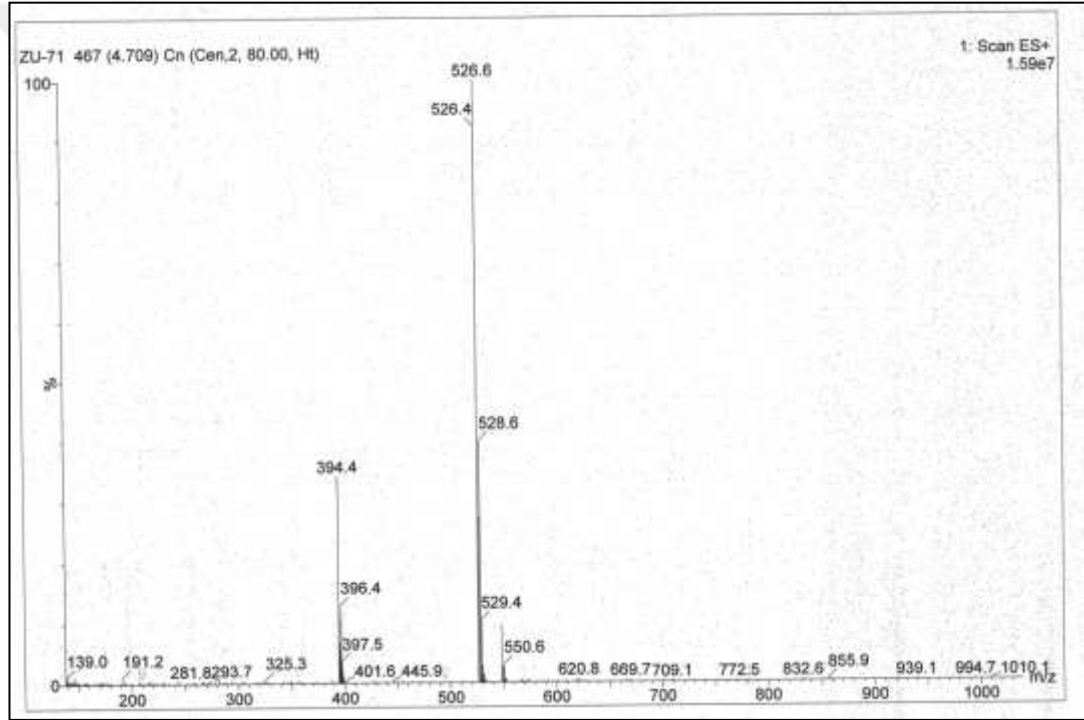
Elementel Analiz: C₂₁H₂₄ClN₅O₇S.0,15CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	47,15	4,54	13,00	5,95
Bulunan :	46,95	4,69	13,15	5,97

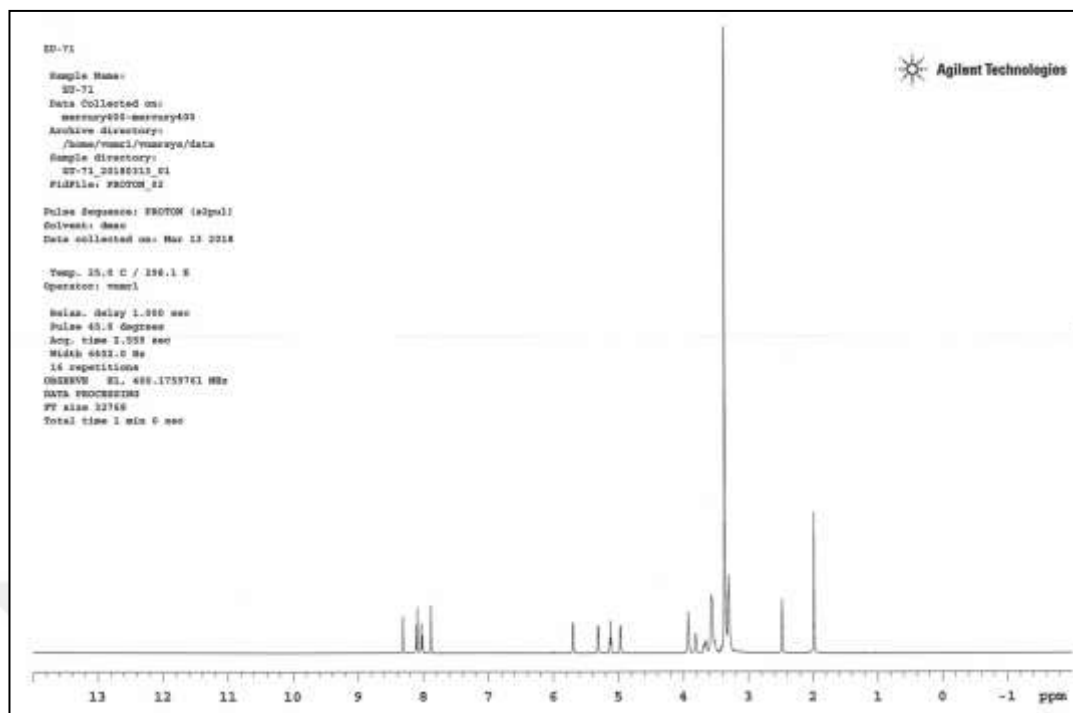
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 526,6 (%100) (M+H), 528,6 (%32) (M+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 1,98 (s, 3H, CH₃), 3,31 (t, 4H, piperazin CH₂), 3,47-3,70 (m, 5H, CH-5', piperazin-CH₂), 3,81 (q, 1H, H-4'), 3,89-3,96 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,97 (d, 1H, 3'-OH), 5,12 (t, 1H, 5'-OH), 5,31 (d, 1H, 2'-OH), 5,70 (d, 1H, H-1'), 7,88 (s, 1H, H-6), 8,02 (dd, 1H, *J*= 8,4, 1,6 Hz, Ph-H-5), 8,10 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz, Ph-H-6), 8,31 (d, 1H, *J*= 1,2 Hz, Ph-H-3).

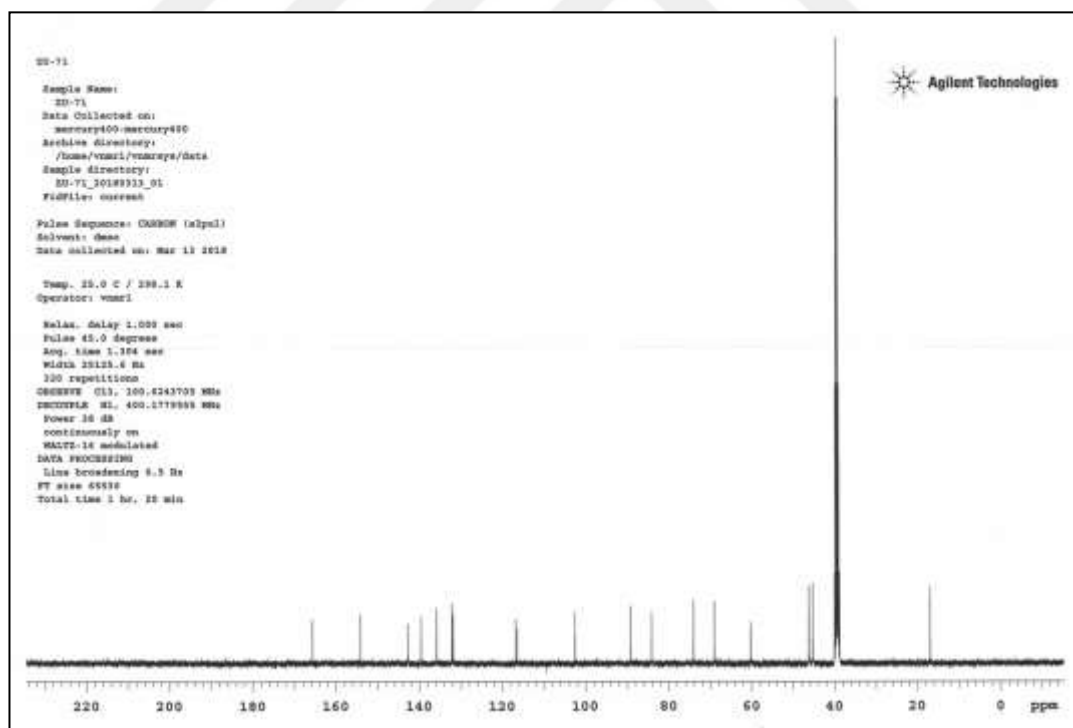
¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm: 16,99, 45,36, 46,26, 60,30, 69,07, 74,13, 84,16, 89,29, 102,57, 116,52, 116,86, 131,88, 131,93, 132,19, 135,84, 139,62, 142,80, 154,22, 165,72.



Şekil 3.139. Bileşik 66'nın kütle spektrumu.

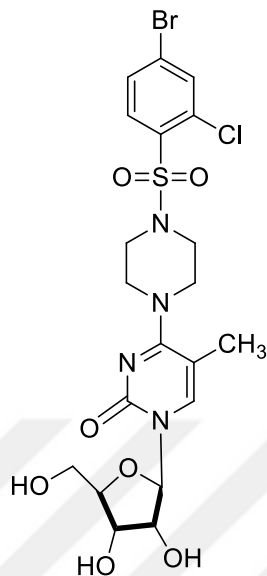


Şekil 3.140. Bileşik 66'nın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 3.141. Bileşik 66'nın ^{13}C NMR spektrumu.

3.2.4.12. 5-Metil-4-[4-(2-kloro-4-bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (67)



Genel sentez yöntemine göre 0,19 g başlangıç maddesinden (55) hareketle elde edilen ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (12:1; 10:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı. % 58,97 Verim ile 0,092 g madde elde edildi.

E.N.: 207,1-209,2 °C.

Elementel Analiz:

$C_{20}H_{24}BrClN_4O_7S \cdot 0,06CH_2Cl_2$

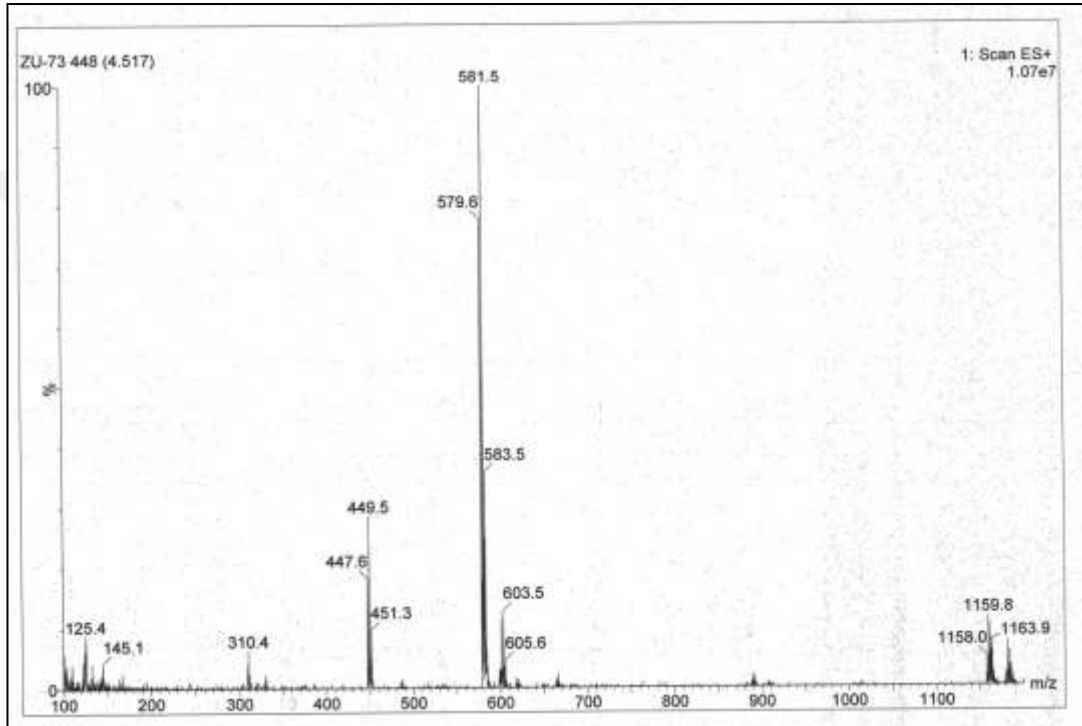
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan:	41,18	4,15	9,57	5,48
Bulunan :	40,89	4,13	9,69	5,49

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 579,6 (%80) (M^+), 581,5 (%100) ($M+2$), 583,5 (%32) ($M+4$).

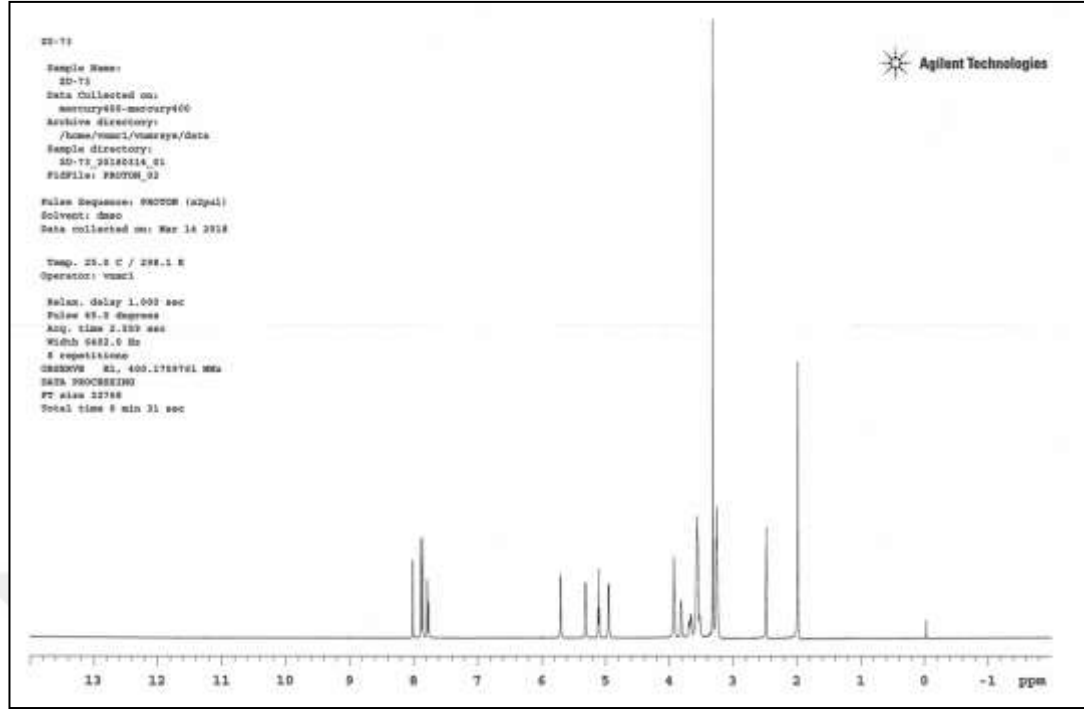
1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 1,98 (s, 3H, CH_3), 3,25 (t, 4H, piperazin CH_2), 3,50-3,70 (m, 6H, CH_2-5' , piperazin- CH_2), 3,81 (q, 1H, H-4'), 3,90-3,95 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,95 (d, 1H, 3'-OH), 5,10 (t, 1H, 5'-OH), 5,31 (d, 1H, 2'-

OH), 5,70 (d, 1H, H-1'), 7,77 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz, Ph-H-5), 7,86 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, Ph-H-6), 7,88 (s, 1H, H-6), 8,01 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz, Ph-H-3).

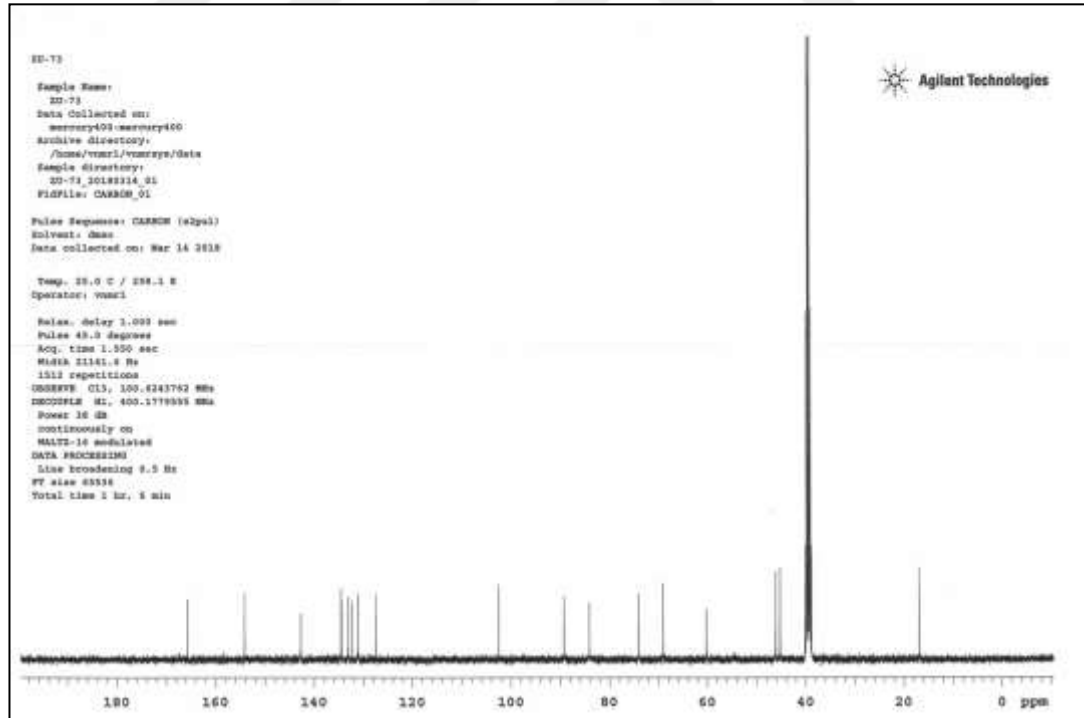
^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm: 16,94, 45,27, 46,16, 60,24, 69,02, 74,07, 84,10, 89,26, 102,48, 127,47, 131,06, 132,24, 133,06, 134,47, 134,56, 142,73, 154,13, 165,69.



Şekil 3.142. Bileşik 67'nin kütle spektrumu.



Şekil 3.143. Bileşik 67'nin ^1H NMR spektrumu.



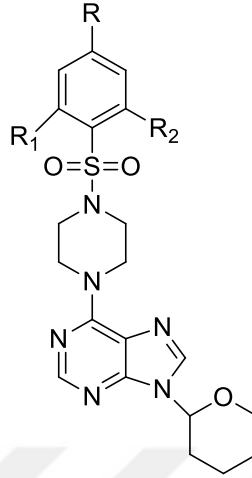
Şekil 3.144. Bileşik 67'nin ^{13}C NMR spektrumu.

3.3. Sentezi Gerçekleştirilen Nükleobaz ve Nükleozit Analoglarının Sitotoksik Aktivitelerinin Saptanması

Sentezlenen pürin nükleobaz (22-40) ve pirimidin nükleozit analoglarının (56-67) ilk basamakta karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) kanser hücrelerinde gösterdiği sitotoksik etki gereç ve yöntem bölümünde belirtilen antikanser aktivite tarama testi (SRB) ile incelenmiştir. Pozitif kontrol olarak kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitesi önceden bilinen (S)-(+)-Kamptotesin (CPT), 5-Flourourasil (5-FU), Kladribin, Fludarabin ve Pentostatin kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin her bir hücre hattında IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve sonuçlar çizelge 3.1 ve çizelge 3.2’de verilmiştir. Ayrıca hücre hatlarında tespit edilen % inhibisyon değerleri başlangıç en yüksek konsantrasyon temel alınarak % inhibisyon grafikleri oluşturulmuş ve şekil 3.145,146 ve 147’de verilmiştir.

Daha sonraki basamakta IC₅₀ değeri karaciğer (Huh7) kanser hücre hattında 10 µM’ın altında olan pürin türevleri, etkili bileşikler olarak değerlendirilmiş ve bu türevlerin sitotoksik aktiviteleri genişletilmiş karaciğer kanser hücre hattı panelinde incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen pürin türevlerinden bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39 Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 ve SNU449 hücre hatlarında 72 saat süre ile 40, 20, 10, 5 ve 2,5 µM konsantrasyonlarda uygulama yapılarak NCI-SRB deneyi ile triplike olarak test edilmiştir. Kladribin, fludarabin ve pentostatin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sitotoksik aktivitesi araştırılan bileşiklerin varlığında (5 ayrı konstantrasyon ile) hücre çoğalmasında saptanan inhibisyon yüzdeleri kullanılarak, her bir hücre hattı için IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve tablolar çizelge 3.3’de tez kapsamında sunulmuştur. Her bir hücre hattında elde edilen % inhibisyon değerleri başlangıç (en yüksek) kimyasal konsantrasyonu baz alınarak elde edilen grafikler şekil 3.148-3.159’da verilmiştir.

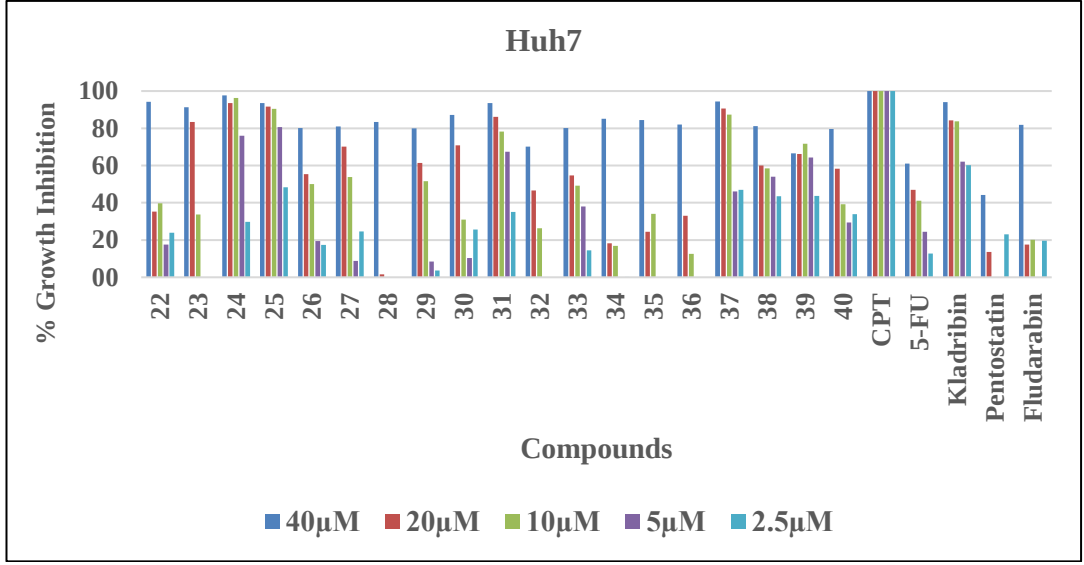
Çizelge 3.1. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-pürin (22-40) türevlerinin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) kanser hücre hatlarındaki IC₅₀ değerleri (μM).



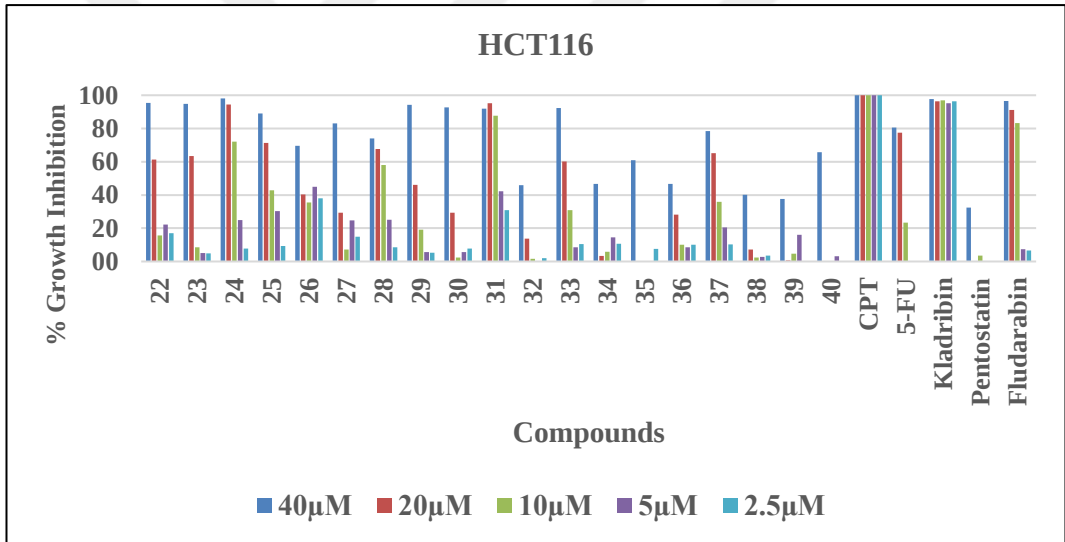
Bileşik	R	R ₁	R ₂	HUH7 IC ₅₀ μM	HCT116 IC ₅₀ μM	MCF7 IC ₅₀ μM
22	H	H	H	14,1	13,1	11,2
23	CH ₃	H	H	14,2	15,3	19,9
24	CH(CH ₃) ₂	H	H	2,7	7,7	5
25	C(CH ₃) ₃	H	H	1,2	10,5	1
26	CF ₃	H	H	12,7	16,8	11,8
27	OCH ₃	H	H	11	24,5	12,8
28	F	H	H	34,3	11,4	31,4
29	Cl	H	H	13,5	16,6	19,5
30	Br	H	H	12,1	22,3	14,8
31	OCF ₃	H	H	3,2	4,6	5
32	CN	H	H	23,6	EG	21,1
33	Cl	Cl	H	11,4	13,6	12,2
34	OCH ₃	OCH ₃	H	26,6	EG	21,4
35	CF ₃	Cl	H	21,9	147	11,5
36	F	F	H	24,4	88,8	66,7
37	Br	Cl	H	3,2	13,6	12,8
38	CN	Cl	H	4,5	EG	36,9
39	F	Cl	H	1,6	EG	4,2
40	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	11,1	80,1	38,5
CPT				<1	<1	<1
5-FU				30,7	6,0	3,5
Kladribin				1,3	<0.1	2
Pentostatin				EG	EG	EG
Fludarabin				29,9	8,3	15,2

Sentezlenen bileşikler 40, 20, 10, 5 ve 2,5 μM dozlarında uygulandıktan sonra 72 saatlik inkübasyon sonunda SRB analizi ile IC₅₀ değerleri hesaplandı.

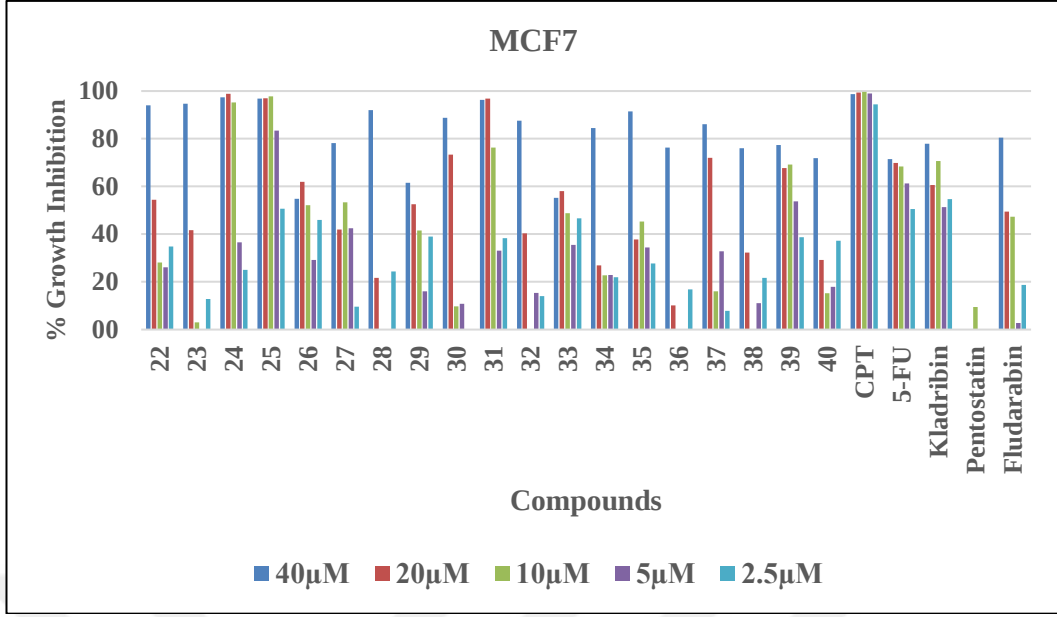
EG: Etki görülmedi.



Şekil 3. 145. Bileşik 22-40'ın Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.

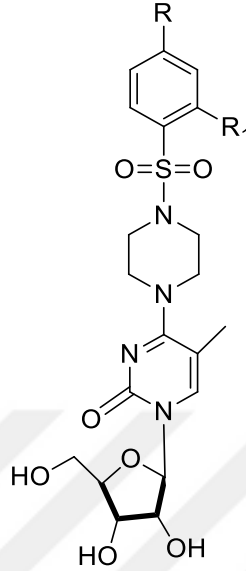


Şekil 3.146. Bileşik 22-40'ın HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.



Şekil 3.147. Bileşik 22-40'ın MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği.

Çizelge 3.2. 5- Metil-4-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon (**56-67**) türevlerinin karaciğer (Huh7), kolon (HCT116) ve meme (MCF7) kanser hücre hatlarındaki IC₅₀ değerleri (μ M).



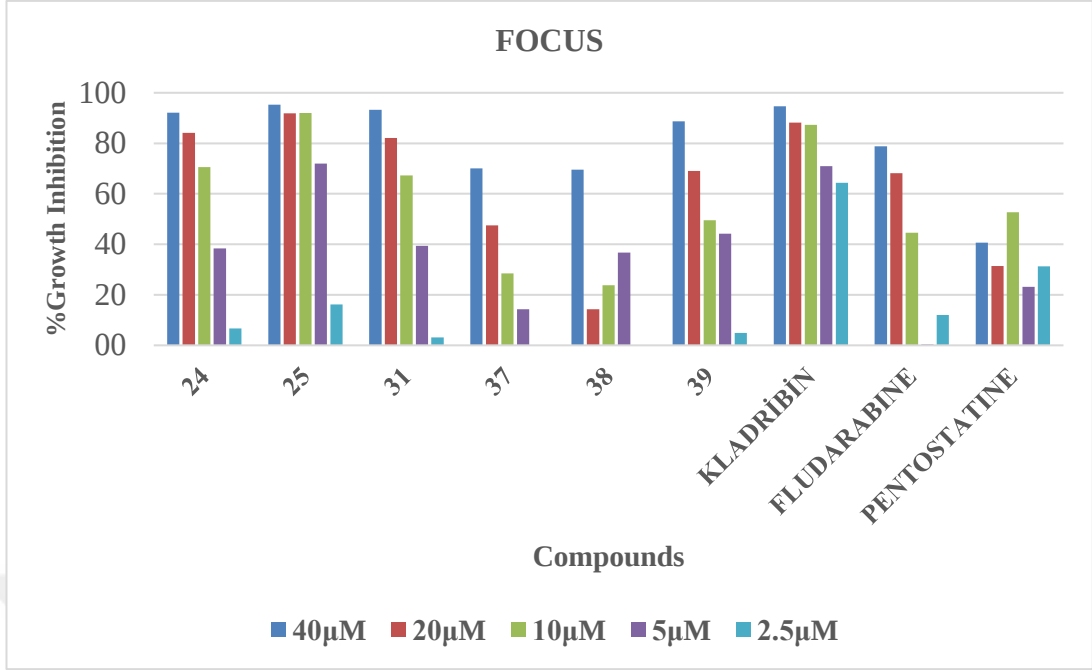
Bileşik	R	R ₁	HUH7 IC ₅₀ μ M	HCT116 IC ₅₀ μ M	MCF7 IC ₅₀ μ M
56	H	H	EG	EG	EG
57	CH ₃	H	EG	EG	EG
58	CF ₃	H	EG	EG	EG
59	OCH ₃	H	EG	EG	EG
60	OCF ₃	H	EG	EG	EG
61	F	H	EG	EG	EG
62	Cl	H	EG	EG	EG
63	Br	H	EG	EG	EG
64	C(CH ₃) ₃	H	EG	EG	EG
65	F	Cl	EG	EG	EG
66	CN	Cl	EG	EG	EG
67	Br	Cl	EG	EG	EG

Çizelge 3.3. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un genişletilmiş karaciğer kanser hücre hattı panellerine karşı IC₅₀ değerleri (µM).

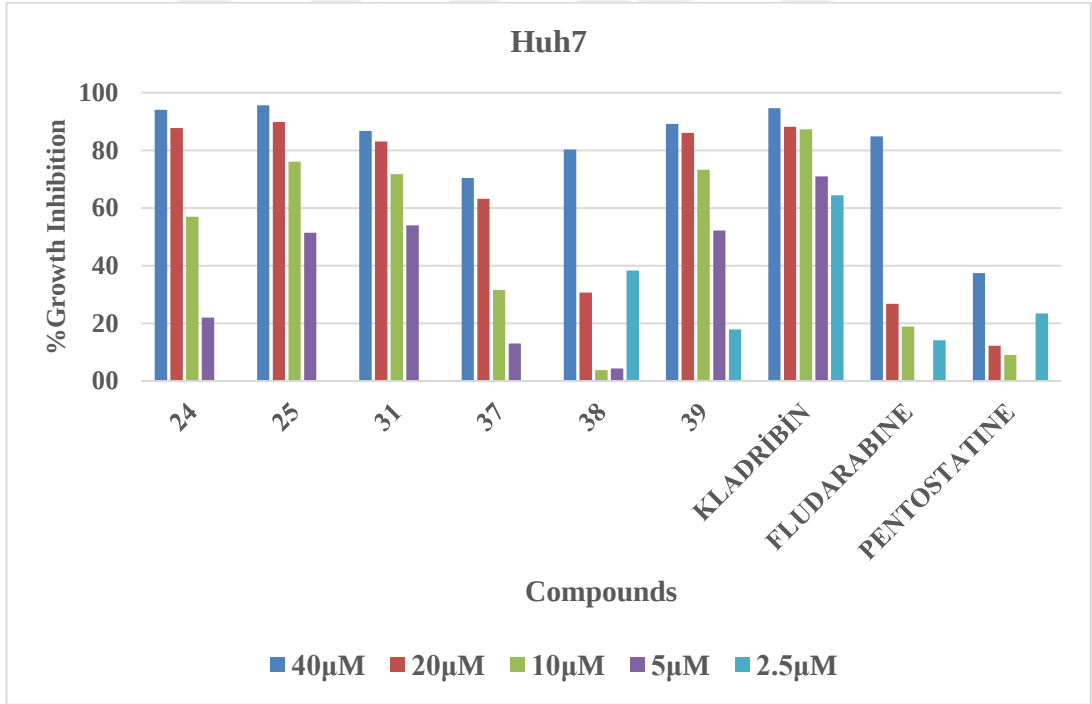
	HUH7		HEP3B		HEPG2		PLC	
Bileşik	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂
24	<u>9,7</u>	1	<u>6,5</u>	0,9	<u>7</u>	0,9	<u>12,5</u>	0,9
25	<u>7,3</u>	0,9	<u>5</u>	0,8	<u>5,4</u>	0,8	<u>8,9</u>	0,8
31	<u>7,8</u>	0,8	<u>7,2</u>	1	<u>5,6</u>	8	<u>16,5</u>	1
37	<u>17,4</u>	1	<u>11,3</u>	0,9	<u>13</u>	1	<u>40,7</u>	1
38	32	0,2	47,6	1	35,4	0,7	81,1	0,8
39	<u>5,8</u>	0,9	<u>9,5</u>	0,9	<u>8,3</u>	0,8	<u>29</u>	1
Kladribin	0,6	0,9	0,1	0,6	0,4	0,9	<u>9,1</u>	0,8
Fludarabin	<u>24,4</u>	0,8	<u>27,8</u>	0,9	<u>17</u>	0,9	<u>41,7</u>	0,6
Pentostatin	EG		EG		EG		EG	
	MV		FOCUS		SNU475		SNU182	
Bileşik	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂
24	23,4	1	<u>7,6</u>	0,9	<u>15,6</u>	0,9	<u>6</u>	1
25	22,4	1	<u>4</u>	0,7	<u>15</u>	0,9	<u>2,9</u>	0,8
31	29,4	1	<u>8</u>	1	<u>22</u>	0,9	<u>9,9</u>	1
37	EG		20,4	1	54,5	1	<u>12,3</u>	1
38	78	0,7	31,6	0,6	<u>30</u>	1	<u>18,6</u>	0,9
39	33	0,8	<u>9,6</u>	1	45,4	1	<u>11,4</u>	1
Kladribin	<0,1		<0,1		2,5	1	<u>23,3</u>	0,9
Fludarabin	14,2	1	<u>13,7</u>	0,9	<u>41,5</u>	1	<u>37,2</u>	0,7
Pentostatin	EG		EG		EG		EG	
	SNU387		SNU398		SNU423		SNU449	
Bileşik	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂
24	<u>19,2</u>	1	6,9	0,9	<u>15,9</u>	1	<u>10</u>	0,9
25	<u>23,6</u>	1	4,9	0,7	<u>16,4</u>	0,9	<u>10,8</u>	1
31	44,7	0,9	6	0,9	<u>13,4</u>	0,9	<u>12,3</u>	1
37	EG		17,4	1	63,8	0,9	<u>44,6</u>	1
38	39,4	0,9	EG		<u>14</u>	1	EG	
39	52,7	0,7	6,6	0,4	19,6	0,9	<u>17,3</u>	1
Kladribin	7,1	1	<0,1		<u>6,7</u>	1	<u>37,3</u>	1
Fludarabin	<u>33,8</u>	0,8	0,2	0,7	<u>32,6</u>	0,9	<u>25,1</u>	1
Pentostatin	EG		EG		EG		EG	

Sentezlenen bileşikler 40, 20, 10, 5 ve 2,5 µM dozlarında uygulandıktan sonra 72 saatlik inkübasyon sonunda SRB analizi ile IC₅₀ değerleri hesaplandı.

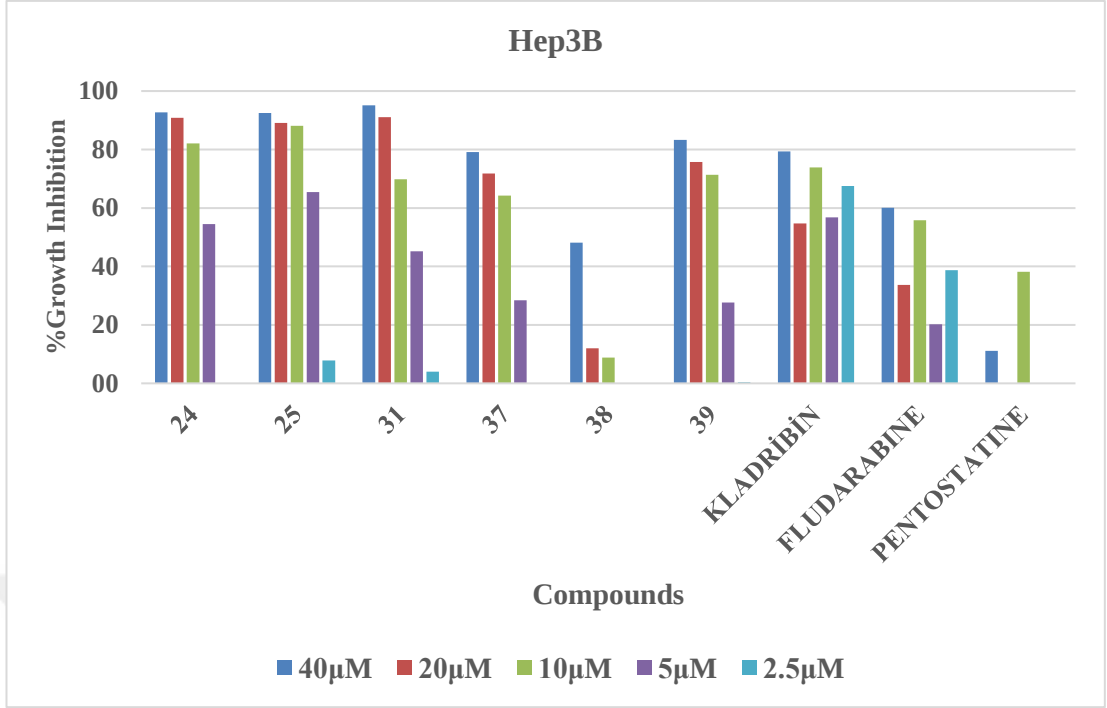
EG: Etki görülmedi.



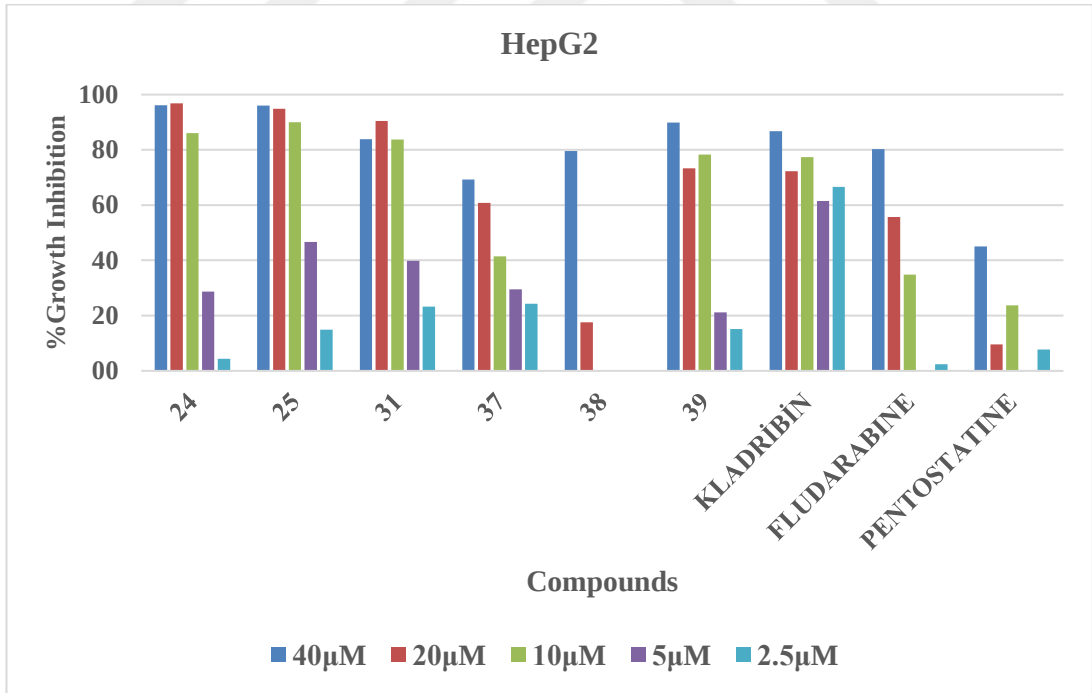
Şekil 3.148. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un FOCUS karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



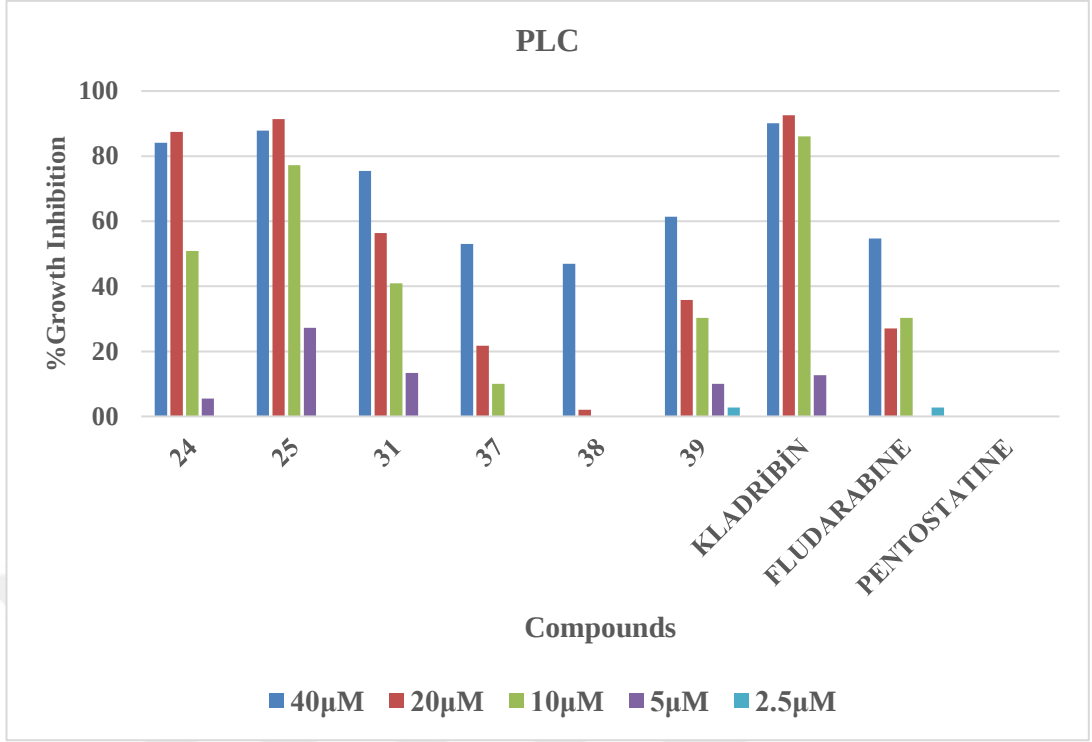
Şekil 3.149. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Huh7 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



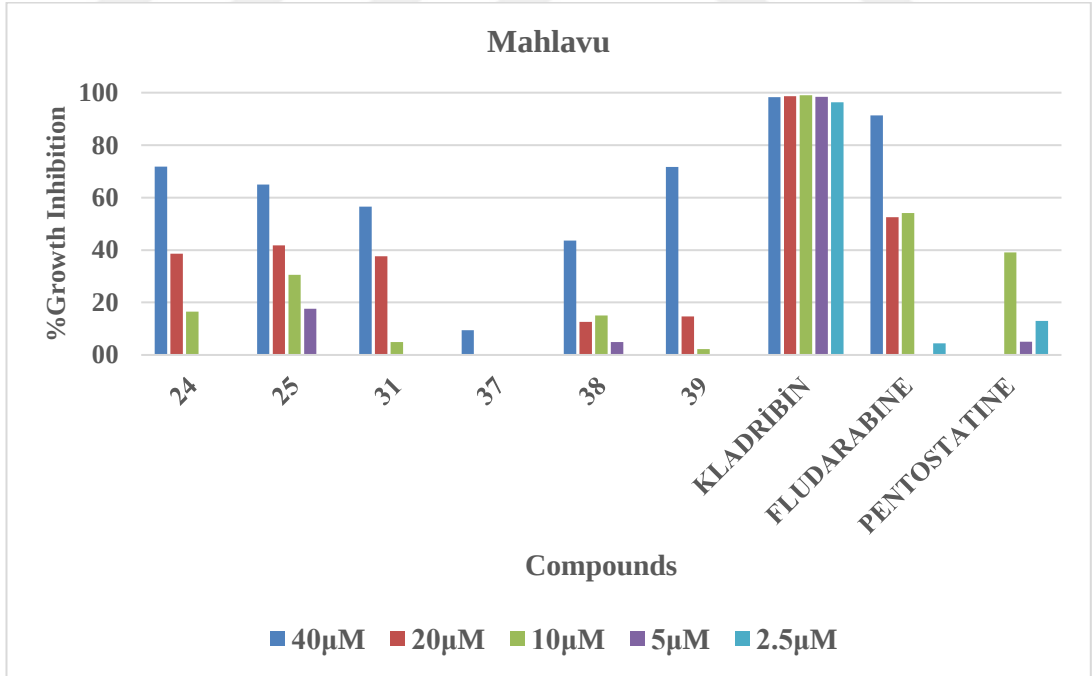
Şekil 3.150. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Hep3B karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



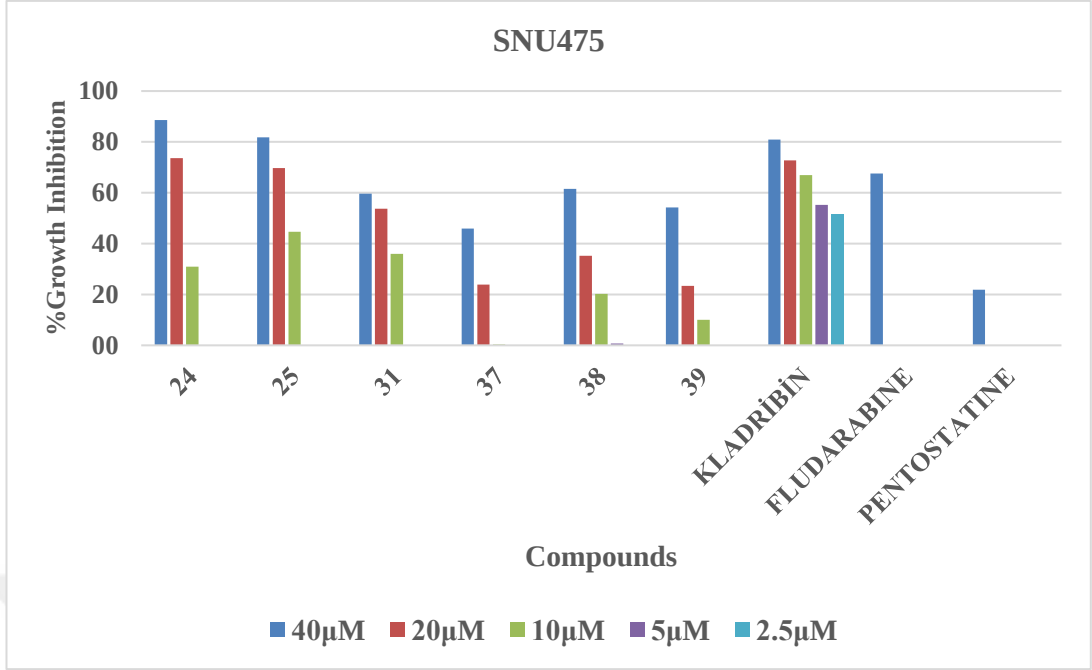
Şekil 3.151. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un HepG2 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



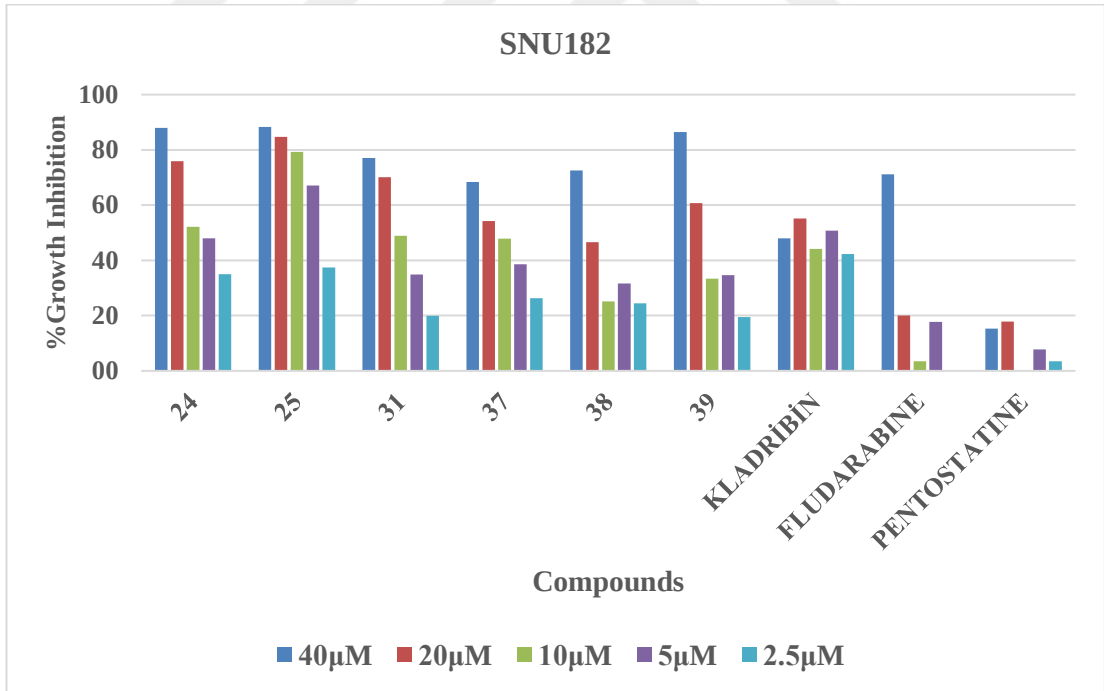
Şekil 3.152. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un PLC karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



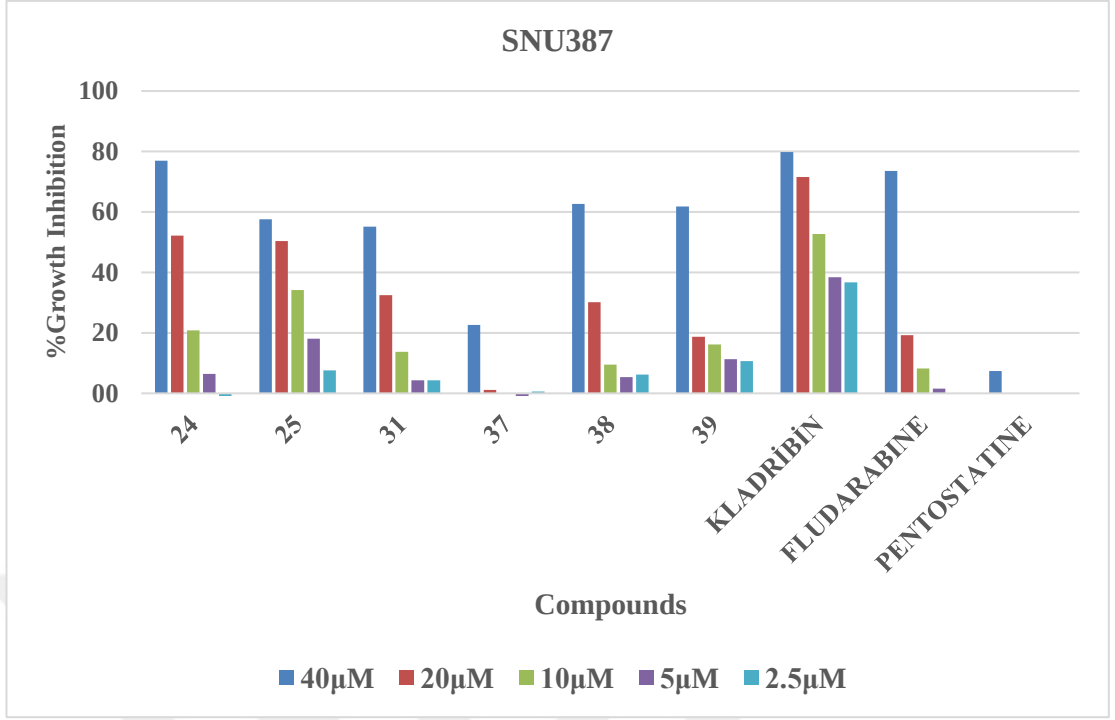
Şekil 3.153. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un Mahlavu karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



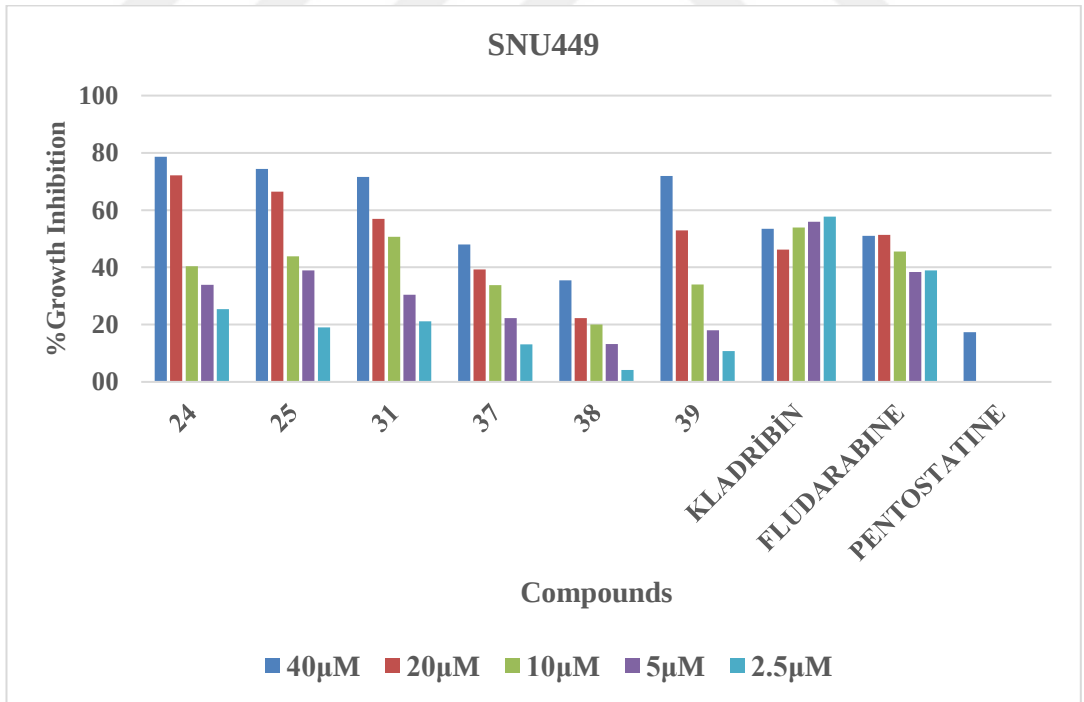
Şekil 3.154. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU475 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



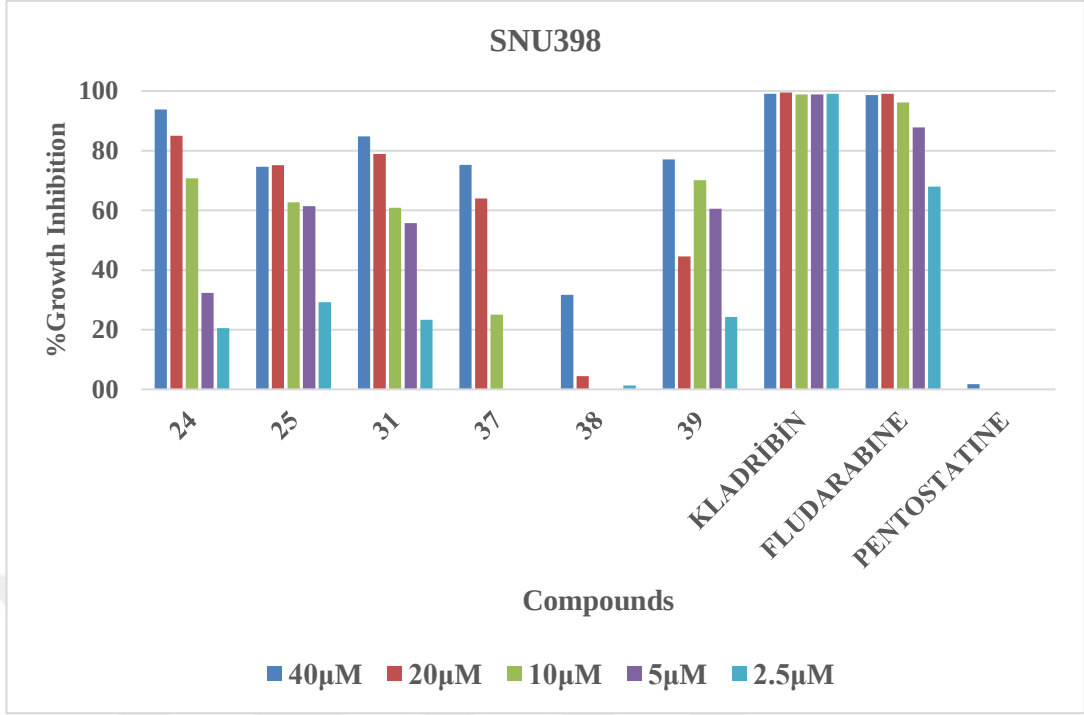
Şekil 3.155. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU182 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



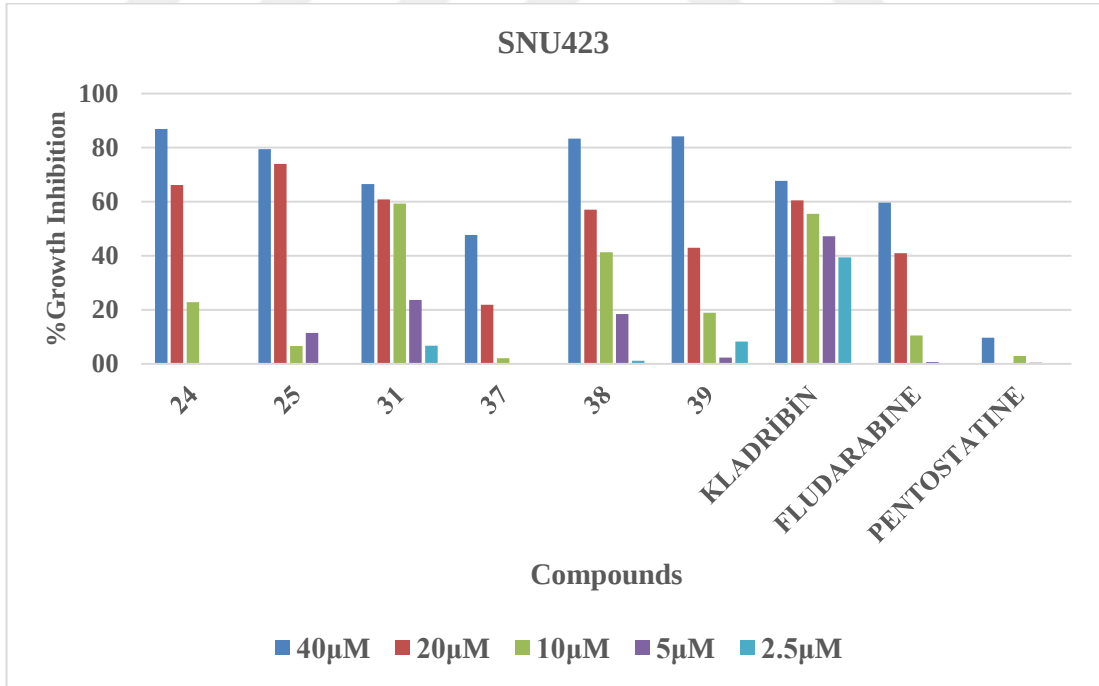
Şekil 3.156. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU387 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



Şekil 3.157. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU449 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



Şekil 3.158. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU398 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.



Şekil 3.159. Bileşik 24, 25, 31, 37, 38 ve 39'un SNU423 karaciğer kanser hücre hattı panelinde % inhibisyon grafiği.

4. TARTIŞMA

Pürin ve pirimidin nükleobaz ve pürin nükleozit analogları antimetabolit kemoterapötik ajanlar olarak kanser ve bağışıklık sistem baskılanmasında uzun süredir kullanılan ilaçlardır. Moleküler hücre biyolojisinin son yıllardaki gelişmelerine paralel olarak bu maddelerin ve analoglarının hücre içindeki hedeflerinin DNA ve RNA nükleik asitlerinin sentezinin inhibisyonu ile sınırlı olmadığı açığa çıkarılmıştır. Bu bağlamda hücrelerel sinyal yollarının protein kinaz enzimlerini hedef alan yeni nükleobaz ve nükleozit analoglarına ihtiyaç doğmuştur.

Bu tez kapsamında 6- [4-(süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-pürin türevlerinin (**22-40**) ve pirimidin nükleozit analogu 5- metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (**56-67**) sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu bileşiklerin US National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite tarama testi ile sitotoksik aktiviteleri 3 hücre hattında (Huh7, HCT116 ve MCF7) *in vitro* olarak incelenmiştir.

6- [4-(Süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-pürin türevlerinin (**22-40**) sentezi için 6-kloropürin'den (**1**) hareketle pürin yapısının 9. konumundan 3,4-dihidro-2H-piran ile elektrofilik adisyon reaksiyonu sonucu 6-kloro-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-pürin bileşiği (**2**) elde edilmiştir. Bileşik 2'den hareketle 6. konumundaki Cl atomunun Et₃N varlığında 1-(süstitüe fenilsülfonil) piperazin türevleri (**3-21**) ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu 6- [4-(süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (**22-40**) analogları elde edilmiştir.

5-Metil-4- [(4-süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (**56-67**) sentezi için ilk basamakta timin (**41**) bileşiğinin 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu β -N-glikozidik bağ oluşturulmuş ve bileşik **42** elde edilmiştir. Pirimidin halkasının 4. konumundaki OH grubunun tosilasyonu ile bileşik **43** sentezlenmiştir. Bileşik 43'den

hareketle sübstitüe fenil sülfonil piperazin türevleriyle sübstitüsyon reaksiyonu sonucu **56-67** bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu ara ürünlerin absölü metanol içinde Et₃N ile hidroliz reaksiyonu sonucu pirimidin nükleozit türevleri (**56-67**) elde edilmiştir.

Bu şekilde 34 ara ürün ve 31 adet orijinal sonuç ürün olmak üzere toplamda 65 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri İTK ve erime noktası ile yapılmış ve elementel analiz, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları çözünürlüklerine göre DMSO-*d*₆ ve CDCl₃ çözücülerinde alınmıştır. 6- [4-(Sübstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-pürin türevlerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde pürin halkasının 2. konumunda yer alan protonlar 8,29-8,41 ppm aralığında; 8. konumunda yer alan protonlar ise 7,91-8,31 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Piperazin halkasının 3' ve 5' konumlarında bulunan protonlar 2,98-3,42 ppm aralığında *triplet* (t) olarak ve 2' ve 6' konumlarındaki protonlar ise 4,26-4,40 ppm aralığında *broad singlet* (br s) olarak gözlenmiştir. 4-Sübstitüe fenil grubu taşıyan pürin türevlerindeki fenil halkası protonları karakteristik A₂X₂ bölünme sistemi ile izlenmiştir. 2,4-Disübstitüe fenil halkası içeren pürin türevlerinde ise H-3 protonları 6,68-8,31 ppm'de *doublet* (d), H-5 protonları 6,63-8,02 ppm'de *doublet of doublets* (dd) ve H-6 protonları 7,66-8,19 ppm'de *doublet* (d) olarak gözlenmiştir. Piran halkasının 5' konumunda yer alan protonlar H-5'a 3,61-3,76 ppm aralığında *triplet of doublets* (td) ve H-5'b ise 3,94-4,30 ppm'de *doublet* (d) olarak görülmüştür. Piran halkasının 1' konumunda yer alan protonlar ise 5,59-5,71 ppm aralığında *doublet of doublets* (dd) olarak gözlenmiştir.

5-Metil-4- [(4-sübstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il)]-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevlerinin 4. konumunda sübstitüent taşıyan fenil halkasının protonları pürin türevlerinde olduğu gibi A₂X₂ bölünme sistemi ile izlenmiştir. 4. konumunda sübstitüent taşıyan fenil halkasının 3' ve 5' protonları 7,15-8,03 ppm aralığında, 2' ve 6' protonları 7,61-7,98 ppm'de gözlenmiştir. Pirimidin halkasının 6.konumunda yer alan proton piki 7,84-7,91 ppm aralığında singlet olarak görülürken

5.konumda bulunan CH₃ protonları ise 1,93-1,98 ppm’de singlet olarak tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi ile alınmıştır. Pozitif iyonizasyon tekniği ile bütün bileşikler iyonize olmuş, bazı bileşiklerde %100 bağıl bolluk ile moleküler iyon (M⁺) piki gözlenirken, çoğu bileşik (M+H) iyonları şeklinde pik gözlenmiştir. Klor atomu içeren bileşiklerin izotoplarının bağıl bollukları 3:1 oranında M⁺ ve M+2 veya M+H, M+H+2 pikleri şeklinde gözlenmiştir. 2 Adet klor, brom ve klor atomları taşıyan bileşiklerde izotopların bağıl bollukları 9:6:1 oranında gözlenmiş, M⁺, M+2, M+4 pikleri şeklinde görülmüştür. Brom atomu taşıyan bileşikler ise izotopların bağıl bollukları 1:1 oranında M⁺ ve M+2 pikleri ile yine beklenen değerlerde gözlenmiştir.

Sentezlenen orijinal sonuç pürin nükleobaz türevleri (**22-40**) ve pirimidin nükleozit analoglarının (**56-67**) antikanser aktiviteleri Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında NCI-SRB yöntemiyle dublike olarak test edilmiş, bu çalışmada bilinen tedavide kullanılan antikanser ilaçlardan DNA topoizomeraz inhibitörü (S)-(+)-kamptotesin’in (CPT) yanı sıra nükleobaz analogu 5-florourasil ve nükleozit analogu kladribin, pentostatin ve fludarabin de pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-pürin türevlerinden bileşik **24**, **25**, **31**, **37**, **38** ve **39**’un Huh7 karaciğer kanser hücrelerinde IC₅₀ değerinin ilaç olarak kullanılabilecek etkin doz aralığında olduğu (<5 µM) saptanmıştır. Ayrıca aynı hücre hattında sentezlenen sonuç ürünlerinden tamamına yakınının (**22-27**, **29-40**) pozitif kontrol olarak kullanılan 5-florourasil (IC₅₀= 30,7 µM) ve fludarabin’den (IC₅₀= 29,9 µM) daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **25** (IC₅₀= 1,2 µM) kladribin’den (IC₅₀= 1,3 µM) daha yüksek sitotoksosite göstermiştir. HCT116 kolon kanser hücrelerinde; bileşik **24** (IC₅₀= 7,7 µM) pozitif kontrol olarak kullanılan fludarabin’den (IC₅₀= 8,3 µM); bileşik **31** (IC₅₀= 4,6 µM) 5-Florourasil (IC₅₀= 6,0 µM) ve fludarabin’den (IC₅₀= 8,3 µM) daha aktif bulunmuştur. MCF7 meme kanser hücrelerinde ise bileşik **24**, **25**, **31** ve **39**’da

ilaç olarak kullanılabilecek etkin doz aralığında IC₅₀ değeri ($\leq 5 \mu\text{M}$) gözlenmiştir. Bileşik **25**'in (IC₅₀=1,0 μM) bilinen antikanser ilaçlar 5-florourasil (IC₅₀= 3,5 μM) ve fludarabin'den (IC₅₀= 15,2 μM) daha aktif olduğu; bileşikler **22** (IC₅₀= 11,2 μM), **24** (IC₅₀= 5,0 μM), **26** (IC₅₀= 11,8 μM), **27** (IC₅₀= 12,8 μM), **30** (IC₅₀= 14,8 μM), **31** (IC₅₀= 5,0 μM), **33** (IC₅₀= 12,2 μM), **35** (IC₅₀= 11,5 μM), **37** (IC₅₀= 12,8 μM), **39** (IC₅₀= 4,2 μM) fludarabin'den (IC₅₀= 15,2 μM) daha yüksek sitotoksik etkiye sahip oldukları görülmüştür.

Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitesi belirlenen pürin nükleobaz analoglarından IC₅₀ değeri 10 μM 'ın altında olan bileşik **24**, **25**, **31**, **37**, **38** ve **39** daha sonra genişletilmiş karaciğer kanseri hücre panelinde Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 ve SNU449 hücre hatlarında NCI-SRB deneyi ile triplike olarak test edilmiştir. Genişletilmiş HCC panelde yürütülen sitotoksik aktivite çalışmalarında, kladribin, pentostatin ve fludarabin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Bileşik **24** (IC₅₀= 9,7 μM), **25** (IC₅₀= 7,3 μM), **31** (IC₅₀= 7,8 μM), **37** (IC₅₀= 17,4 μM) ve **39** (IC₅₀= 5,8 μM) karaciğer kanseri hücre hatlarından Huh7'e karşı nükleozit analogu fludarabin ve pentostatin'den daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir. HEP3B hücre hattında ise aynı bileşikler **24** (IC₅₀= 6,5 μM), **25** (IC₅₀= 5 μM), **31** (IC₅₀= 7,2 μM), **37** (IC₅₀= 11,3 μM) ve **39** (IC₅₀= 9,5 μM) fludarabin'den (IC₅₀= 27,8 μM) daha aktif bulunmuştur. Ayrıca bu süstitüe pürin nükleobaz analogları ile HEPG2 hücre hattında **24** (IC₅₀= 7,0 μM), **25** (IC₅₀= 5,4 μM), **31** (IC₅₀= 5,6 μM), **37** (IC₅₀= 13,0 μM) ve **39** (IC₅₀= 8,3 μM) fludarabin'den (IC₅₀= 17,0 μM) daha iyi sitotoksik etki görülmüştür. PLC hücre hattında yine aynı bileşikler **24** (IC₅₀= 12,5 μM), **25** (IC₅₀= 8,9 μM), **31** (IC₅₀= 16,5 μM), **37** (IC₅₀= 40,7 μM) ve **39** (IC₅₀= 29,0 μM) fludarabin'den (IC₅₀= 41,7 μM) daha iyi sitotoksik aktivite göstermiştir. Ayrıca bileşik **25**'de pozitif kontrol olarak kullanılan kladribin'den (IC₅₀= 9,1 μM) daha yüksek sitotoksik etki gözlenmiştir.

Karaciğer kanser hücre hatlarından FOCUS'a karşı bileşik **24** ($IC_{50}= 7,6 \mu M$), **25** ($IC_{50}=4,0 \mu M$), **31** ($IC_{50}= 8,0 \mu M$) ve **39** ($IC_{50}= 9,6 \mu M$) bilinen antikanser ilaç fludarabin'den ($IC_{50}= 13,7 \mu M$) daha yüksek sitotoksikite göstermiştir. Bunun yanı sıra SNU475 kanser hücre hattında bileşik **24** ($IC_{50}= 15,6 \mu M$), **25** ($IC_{50}= 15,0 \mu M$), **31** ($IC_{50}= 22,0 \mu M$), **38** ($IC_{50}= 30,0 \mu M$) ve SNU182 hücre hattında ise bileşik **24** ($IC_{50}= 6,0 \mu M$), **25** ($IC_{50}= 2,9 \mu M$), **31** ($IC_{50}= 9,9 \mu M$), **37** ($IC_{50}= 12,3 \mu M$), **38** ($IC_{50}= 18,6 \mu M$) ve **39** ($IC_{50}= 11,4 \mu M$) ile nükleozit analogu antikanser ilaçlardan kladribin ($IC_{50}= 23,3 \mu M$) ve fludarabin'den ($IC_{50}= 37,2 \mu M$) daha yüksek sitotoksik aktivite tespit edilmiştir. SNU387 hücrelerinde bileşik **24** ($IC_{50}= 19,2 \mu M$) ve **25** ($IC_{50}= 23,6 \mu M$); SNU423 hücrelerinde ise bileşik **24** ($IC_{50}= 15,9 \mu M$), **25** ($IC_{50}= 16,4 \mu M$), **31** ($IC_{50}= 13,4 \mu M$), **38** ($IC_{50}= 14,0 \mu M$), **39** ($IC_{50}= 19,6 \mu M$) ve son grup olarak SNU449 hücrelerinde bileşik **24** ($IC_{50}= 10,0 \mu M$), **25** ($IC_{50}= 10,8 \mu M$), **31** ($IC_{50}= 12,3 \mu M$) ve **39** ($IC_{50}= 17,3 \mu M$) ile pozitif kontrol olarak kullanılan kladribin ($IC_{50}= 37,3 \mu M$) ve fludarabin'den ($IC_{50}= 25,1 \mu M$) daha yüksek sitotoksik aktivite görülmüştür.

Pirimidin nükleozit grubu 5- metil-4- [(süstitüe fenil sülfonil) piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon analoglarının (**56-67**) sitotoksik aktiviteleri Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında test edilmiş ancak kaydadeğer sitotoksik etkiye rastlanmamıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Karaciğer kanseri, dünya genelinde ölüme neden olan kanser türleri sıralamasında ikinci sırada yer almaktadır. Özellikle Asya kıtasında bazı bölgelerde kanser nedeniyle gözlenen ölümlerde başlıca sebep olarak karaciğer kanseri bulunmuştur. Etiyolojisinde özellikle HBV, HCV, HPV gibi viral hastalıkların yer aldığı karaciğer kanseri olgularında son yıllarda oldukça yüksek artış oranı gözlenmesi toplum sağlığı açısından giderek önem kazanmaktadır. Bu kanser türünde cerrahi rezeksiyonun öncelikli tedavi olarak seçilmesinin nedeni karaciğer kanseri için hedefe yönelik özgün ilaç bulunmaması ve klasik kemoterapötik ajanların yetersiz kalmasıdır. Bu yüzden, hedefe yönelik yeni bileşiklerin karaciğer kanserinin tedavisi için özgün ilaç adayları olarak keşfi önemlidir.

Bu doktora tez çalışması kapsamında orijinal 19 adet pürin nükleobaz ve 12 adet pirimidin nükleozit türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezi yapılan 31 adet sonuç bileşiğin sitotoksik aktiviteleri öncelikle Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında (S)-(+)-kamptotesin, 5-florourasil, kladribin, pentostatin, fludarabin pozitif kontrolüne karşı incelenmiş ve farklı konsantrasyonlarda yol açtıkları inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır.

Elde edilen sitotoksikite sonuçlarına göre 6-[4-(süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-pürin türevlerinin **(22-40)** türevlerinden tamamına yakınının **(22-27, 29-40)** Huh7 karaciğer kanser hücre hattında bilinen pirimidin türevi antikanser ilaç 5-florourasil (IC_{50} = 30,7 μ M) ve nükleozit analogu ilaçlardan fludarabin (IC_{50} =29,9 μ M) ve pentostatin'den daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Bileşik **25** (IC_{50} = 1,2 μ M) kladribin'den (IC_{50} = 1,3 μ M) daha yüksek sitotoksikite göstermiştir. Pürin halkasının 6. konumda 4-(4-izopropilfenil)sülfonil piperazin taşıyan bileşik **24** (IC_{50} = 2,7 μ M), 4-[(tert-butil)fenil]sülfonil piperazin bileşik **25** (IC_{50} = 1,2 μ M), 4-(4-triflorometoksifenil)sülfonil piperazin bileşik **31** (IC_{50} = 3,2 μ M), 4-(2-kloro-4-bromofenil)sülfonil piperazin bileşik **37** (IC_{50} = 3,2 μ M), 4-(2-kloro-4-siyanofenil)sülfonil piperazin bileşik **38** (IC_{50} = 4,5 μ M), 4-(2-kloro-4-florofenil)sülfonil

piperazin bileşik **39** ($IC_{50}= 1,6 \mu M$) Huh7 karaciğer kanser hücre hattında IC_{50} değeri $5\mu M$ altında olup genişletilmiş karaciğer kanser hücre hattı panelinde Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 ve SNU449 hücre hatlarında NCI-SRB deneyi ile triplike olarak test edilmiştir.

HCT116 kolon kanser hücre hattında pürin türevleri içinde en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip bileşikler **24** ($IC_{50}= 7,7 \mu M$) ve **31** ($IC_{50}= 4,6 \mu M$) olduğu görülmüştür (5-FU için $IC_{50}= 6,0 \mu M$; kladribin için $IC_{50}<0,1 \mu M$; fludarabin için $IC_{50}= 8,3 \mu M$).

MCF7 meme kanser hücre hattında pürin türevlerinden bileşik **24** ($IC_{50}= 5,0 \mu M$), bileşik **25** ($IC_{50}= 1,0 \mu M$), bileşik **31** ($IC_{50}= 5,0 \mu M$) ve bileşik **39** ($IC_{50}= 4,2 \mu M$) en yüksek sitotoksik aktivite gösteren bileşikler olmuştur (5-FU için $IC_{50}= 3,5 \mu M$; kladribin için $IC_{50}= 2,0 \mu M$; fludarabin için $IC_{50}= 15,2 \mu M$). Ayrıca aynı hücre hattında pürin türevi bileşiklerden **22** ($IC_{50}= 11,2 \mu M$), **26** ($IC_{50}= 11,8 \mu M$), **27** ($IC_{50}= 12,8 \mu M$), **30** ($IC_{50}= 14,8 \mu M$) **33** ($IC_{50}= 12,2 \mu M$), **35** ($IC_{50}= 11,5 \mu M$) ve **37** ($IC_{50}= 12,8 \mu M$) IC_{50} değerleri ile fludarabin'den daha yüksek sitotoksik aktivite göstermişlerdir.

Sentezlenen sonuç bileşiklerinden pürin nükleobaz türevlerinin, pirimidin nükleozit analoglarına göre daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Daha önce yapmış olduğumuz çalışmalarda pürin halkasının 6. konumunda sülfonil piperazin ile süstitüe edilmiş fenil grubu taşıyan bileşiklerin sitotoksitesinde artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Bu tez kapsamında elde edilen verilere göre pürin halkasının 6. konumundaki sülfonil piperazin grubundaki fenil halkasının 4. konumunda büyük hacimli alifatik grupların yer aldığı bileşikler (**24** ve **25**), fenil halkasının 4. konumda OCF_3 ile süstitüe edilmiş (**31**), fenil halkasının 2. konumunda Cl gibi elektron çekici bir grup, 4. konumda Br (**37**), CN (**38**) ve F (**39**) yer aldığı bileşiklerin daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Fenil halkasının 2. konumunda Cl, 4. konumda elektron çekiciliği yüksek olan Cl (**33**) ve CF_3 (**35**) yer alan bileşiklerin Huh7 karaciğer kanser hücre

hattında sitotoksik aktivitelerinin sırasıyla $IC_{50}= 12,8 \mu M$ ve $IC_{50}= 21,9 \mu M$ olduğu saptanmıştır.

Bu doktora tez çalışması kapsamında elde edilen sonuçlara göre bundan sonraki çalışmalarımızda bilinen antikanser ilaçlardan daha etkili sonuç gösteren bileşikler için ilave sitotoksikite çalışmalarının yapılması, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni modifikasyonlar ile daha güçlü sitotoksik etkili bileşiklerin tasarlanması ve *in vivo* çalışmalar hedeflenmektedir.



ÖZET

Yeni Bazı Nükleobaz ve Nükleozit Analogu Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Sitotoksik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar

Bu çalışmada sitotoksik bileşik olarak 19 adet pürin nükleobaz (22-40) ve 12 adet pirimidin nükleozit türevi (56-67) olmak üzere 31 adet orijinal sonuç bileşiği sentezlenmiştir. 6-[4-(Süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin türevlerinin (22-40) sentezi için başlangıç maddesi 6-kloropürin'den hareketle pürin yapısının 9. konumundan 3,4-dihidro-2H-piran ile elektrofilik adisyonu sonucu 6-kloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-pürin (2) elde edilmiştir. Bileşik 2'den hareketle 6. konumundaki Cl atomunun Et₃N varlığında 1-(süstitüe fenilsülfonil) piperazin türevleri (3-21) ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu pürin (22-40) bileşikleri sentezlenmiştir.

5-Metil-4-[(süstitüe fenil sülfonil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (56-67) sentezi için başlangıç maddesi timin'den hareketle 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu β -N-glikozidik bağ oluşturulmuş ve bileşik 42 elde edilmiştir. Pirimidin halkasının 4. konumundaki OH grubunun tosilasyonu ile bileşik 43 sentezlenmiştir. Bileşik 43'den hareketle süstitüe fenil sülfonil piperazin türevleriyle süstitüsyon reaksiyonu sonucu 56-67 bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu bileşiklerin absölu metanol içinde Et₃N ile hidroliz reaksiyonu ile sonuç pirimidin nükleozit türevleri (56-67) elde edilmiştir.

Sentezlenen pürin nükleobaz (22-40) ve pirimidin nükleozit analoglarının (56-67) sitotoksik aktiviteleri Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında SRB testi ile antikanser ilaçlar DNA topoizomeras inhibitörü (S)-(+)-kamptotesinin (CPT), nükleobaz analogu 5-florourasil (5-FU) ve nükleozit türevleri kladribin, pentostatin ve fludarabine karşı incelenmiştir. Pürin türevlerinden HCT116 kolon kanser hücre hattında en yüksek sitotoksik aktiviteye sahip bileşikler 24 (IC₅₀= 7,7 μ M) ve 31 (IC₅₀= 4,6 μ M) olduğu görülmüştür (5-FU için IC₅₀= 6,0 μ M; kladribin için IC₅₀< 0,1 μ M; fludarabin için IC₅₀= 8,3 μ M). MCF7 meme kanser hücre hattında pürin türevlerinden bileşik 24 (IC₅₀= 5,0 μ M), bileşik 25 (IC₅₀= 1,0 μ M), bileşik 31 (IC₅₀= 5,0 μ M) ve bileşik 39 (IC₅₀= 4,2 μ M) en yüksek sitotoksik aktivite gösteren bileşikler olmuştur (5-FU için IC₅₀= 3,5 μ M; kladribin için IC₅₀= 2,0 μ M; fludarabin için IC₅₀= 15,2 μ M). En aktif pürin türevlerinden 24, 25, 31, 37, 38 ve 39 için genişletilmiş karaciğer kanser hücre hattı panellerinde (Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 ve SNU449) ileri sitotoksikite çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre pürin nükleobaz analoglarından bileşik 24, 25, 31, 37, 38, 39'un bilinen nükleozit türevi ilaçlardan (fludarabin, kladribin, pentostatin) daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sentezlenen pirimidin nükleozit analoglarının (56-67) kaydadeğer sitotoksik aktivite göstermediği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Karaciğer kanseri, pirimidin nükleozit analogları, pürin nükleobaz türevleri, sitotoksik aktivite.

SUMMARY

A Study on the Synthesis, Structure Elucidation and Cytotoxic Activities of Some Novel Nucleobase and Nucleoside Analogues

In this study, 19 purine nucleobase derivatives (**22-40**) and 12 pyrimidine nucleoside derivatives (**56-67**), totally 31 original result compounds, were synthesized as cytotoxic compounds. Starting from 6-chloropurine which is the starting material for the synthesis of 6-[4-(substituted phenyl sulfonyl)piperazine-1-yl]-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine derivatives (**22-40**), 6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (**2**) was obtained by electrophilic addition of 3,4-dihydro-2H-pyran from the 9th position of the purine structure. Starting from compound **2**, purine (**22-40**) compounds were synthesized by nucleophilic substitution of the Cl atom in the 6th position in the presence of Et₃N with 1-(substituted phenylsulfonyl) piperazine derivatives (**3-21**).

Starting from thymine which is the starting material for the synthesis of 5-methyl-4-[(4-substituted phenyl sulfonyl)piperazine-1-yl]-1- β -D-ribofuranosyl)-2(1*H*)-pyrimidinone derivatives (**56-67**), as a result of the reaction of thymine with 1,2,3,5-tetra-O-acetyl- β -D-ribofuranose, β -N-glycosidic bond was formed and compound **42** was obtained. Compound **43** was synthesized by tosylation of the OH group at the 4th position of the pyrimidine ring. Compounds **56-67** were obtained as a result of the substitution reaction with substituted phenyl sulfonyl piperazine derivatives starting from compound **43**. Final pyrimidine nucleoside derivatives (**56-67**) were obtained by the hydrolysis reaction of these compounds with Et₃N in absolute methanol.

Cytotoxic activities of synthesized purine nucleobase (**22-40**) and pyrimidine nucleoside analogues (**56-67**) were determined by SRB test on Huh7 liver, HCT116 colon and MCF7 breast cancer cell lines against anticancer drugs DNA topoisomerase inhibitor (S)-(+)-camptothecin (CPT), nucleobase analog 5-fluorouracil (5-FU), and its nucleoside derivatives cladribine, pentostatin and fludarabine. Among the purine derivatives, compound **24** (IC₅₀ = 7,7 μ M) and **31** (IC₅₀ = 4,6 μ M) showed the highest cytotoxic activity on HCT116 colon cancer cell (IC₅₀ = 6,0 μ M for 5-FU; IC₅₀ < 0,1 μ M for cladribine; fludarabine for IC₅₀ = 8,3 μ M). Among the purine derivatives, compound **24** (IC₅₀ = 5,0 μ M), compound **25** (IC₅₀ = 1,0 μ M), compound **31** (IC₅₀ = 5,0 μ M) and compound **39** (IC₅₀ = 4,2 μ M) showed the highest cytotoxic activity (IC₅₀ = 3,5 μ M for 5-FU; IC₅₀ = 2,0 μ M for cladribine; IC₅₀ = 15,2 μ M for fludarabine) on MCF7 breast cancer cell line. Advanced cytotoxicity studies has been carried out on expanded panels of liver cancer cell lines (Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 and SNU449) for the most active purine derivatives (compound **24**, **25**, **31**, **37**, **38** and **39**). According to the results obtained, it was determined that compounds **24**, **25**, **31**, **37**, **38**, **39** which are purine nucleobase analogues, showed higher cytotoxic activity than known nucleoside derivative drugs (fludarabine, cladribine, pentostatin).

It was determined that the synthesized pyrimidine nucleoside analogues (**56-67**) did not show significant cytotoxic activity.

Keywords: Cytotoxic activity, hepatocellular carcinoma, purine nucleobase derivatives, pyrimidine nucleoside analogues.

KAYNAKLAR

- ABUO-RAHMA GEA, MOHAMED MFA, IBRAHIM TS, SHOMAN ME, SAMIR E, ABD EL-BAKY RM (2020). Potential repurposed SARS-CoV-2 (COVID-19) infection drugs. *RSC Adv.*, **10**: 26895-26916.
- AGRAWAL K, DAS V, VYAS P, HAJDÚCH M (2018). Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs-A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacology & Therapeutics*, **188**: 45-79.
- ANDRADE AF, BORGES KS, SUAZO VK, GERON L, CORRÊA CAP, CASTRO-GAMERO AM, DE VASCONCELOS EJR, DE OLIVEIRA RS, NEDER L, YUNES JA, AGUIAR SDS, SCRÍDELÍ CA, TONE LG (2017). The DNA methyltransferase inhibitor zebularine exerts antitumor effects and reveals BATF2 as a poor prognostic marker for childhood medulloblastoma. *Invest New Drugs*, **35**: 26-36.
- FINK AL (1999). Chaperone-mediated protein folding. *Physiological Reviews*, **79** (2): 425-449.
- BLACKBURN GM, GAIT MJ, LOAKES D, WILLIAMS DM (2006). Nucleic Acids in Chemistry and Biology. *Nucleosides and Nucleotides*, **3**: 77-142.
- BUETTNER R, NGUYEN LXT, KUMAR B, MORALES C, LIU C, CHEN LS, PEMOVSKA T, SYNOLD TW, THOMPSON JP, LI L, HOANG DH, ZHANG B, GHODA L, KOWOLIK C, KONTRO M, LEITCH C, WENNERBERG K, CHEN XYC, HORNE D, GANDHI V, PULLARKAT V, MARCUCCI G, ROSEN ST (2019). 8-chloro-adenosine activity in FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *J Cell Physiol.*, **234**: 16295-16303.
- CHANG YT, GRAY NS, ROSANIA GR, SUTHERLIN DP, KWON S, NORMAN TC, SAROHIA R, LEOST M, MEIJER L, SCHULTZ PG (1999). Synthesis and application of functionally diverse 2,6,9-trisubstituted purine libraries as CDK inhibitors. *Chemistry & Biology*, **6**: 361-375.
- CHANNIGARAYAPPA AH, SWAMY S, NADIGAR MR, CHANDRAMOHAN V, GOVINDAIAHA S (2017). Synthesis, Characterization and Pharmacological Assessment of Alkylated Sulfonyl Piperazines. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* **3**(5): 177-185.
- CHIOSIS G, TIMAUL MN, LUCAS B, MUNSTER PN, ZHENG FF, SEPP-LORENZINO L, ROSEN N (2001). Small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells. *Chem. Biol.*, **8** : 289-299.
- CLINICALTRIALS.GOV (2021). Erişim Adresi: [<https://clinicaltrials.gov>]. Erişim Tarihi: 6 Nisan 2021.
- ÇOBAN ZD, GÜRAN S. (2013). Hücre içi sinyal iletimi mekanizmalarının kanser tanı ve tedavisindeki rolü. *Cumhuriyet Med. J.*, **35**: 302-310.
- DAHM R (2005). Friedrich Miescher and the discovery of DNA. *Developmental Biology*, **278** : 274-288.
- DANDO T, PLOSKER G (2003). Adefovir dipivoxil a review of its use in chronic hepatitis B. *Drugs*, **63**(20): 2215-2234. doi: 10.2165/00003495-200363200-00007.
- DE CLERCQ E (2004). Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*, **30**: 115-133.

- DE CLERCQ (2012). Milestones in the discovery of antiviral agents:nucleosides and nucleotides. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2**(6): 535–548.
- DE CLERCQ E, Lİ G (2016). Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, **29**(3): 695-747.
- DEMİR Z, GÜVEN EB, OZBEY S, KAZAK C, ATALAY RC, TUNÇBİLEK M (2015). Synthesis of novel substituted purine derivatives and identification of the cell death mechanism. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **89**: 701-720.
- DOĞAN AL, GÜÇ D. (2004). Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35**: 34-42.
- FRY M (2016). Chapter 2. Prehistory of Molecular Biology: 1848–1944: The Discoveries of Chromosomes and of Nucleic Acids and Their Chemistry. *Landmark Experiments in Molecular Biology*, **1**: 14-37.
- GALMARINI CM, MACKEY JR, DUMONTET C. (2002). Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. *Lancet Oncol.* **3**: 415–424. doi:10.1016/S14702045(02)00788-X.
- GALMARINI CM, JORDHEIM L, DUMONTET C (2003). Pyrimidine nucleoside analogs in cancer treatment. *Expert Rev. Anticancer Ther.*, **3** (5): 717-728.
- GIANNETTI AM, Zheng X, SKELTON NJ, WANG W, BRAVO BJ, BAIR KW, DRAGOVICH PS (2014). Fragment-based identification of amides derived from trans-2-(pyridin-3-yl) cyclopropanecarboxylic acid as potent inhibitors of human nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT). *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**(3): 770–792.
- GRIFFITHS EA, CHOY G, REDKAR S, TAVERNA P, AZAB M, KARPf AR (2013). SGI-110: DNA methyltransferase inhibitor oncolytic. *Drugs Future*, **38** (8): 535–543.
- GUNDERSEN LL, BAKKESTUEN AK, AASEN AJ, ØVERAS H, RISE F. (1994). 6-Halopurines in palladium-catalyzed coupling with organotin and organozinc reagents. *Tetrahedron*, **50**(32): 9743–9756.
- HAESSLEIN JL, JULLIAN N (2002). Recent advances in cyclin-dependent kinase inhibition. Purine-Based Derivatives as Anti-Cancer Agents. Roles and Perspectives for the future. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2**:1037-1050.
- HAMADA A, KAWAGUCHI T, NAKANO M (2002). Clinical pharmacokinetics of cytarabine formulations. *Clin. Pharmacokinet.*, **41** (10): 705-718.
- HAO WH, WANG JJ, HSUEH SP, HSU PJ, CHANG LC, HSU CS, HSU KY (2013). In vitro and in vivo studies of pharmacokinetics and antitumor efficacy of D07001-F4, an oral gemcitabine formulation. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **71**: 379–388.
- HASSANPOUR SH, DEGHANI M (2017). Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, **4**: 127-129.
- HEIDELBERGER C, CHAUDHUARI NK, DANENBERG P ve ark., (1957). Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature*, **179**: 663–666.

- HUANG LK, CHERNG YC, CHENG YR, JANG JP, CHAO YL, CHERNG YT (2007). An efficient synthesis of substituted cytosines and purines under focused microwave irradiation. *Tetrahedron*, **63**: 5323-5327.
- JANG JH, KIM JW, JEONG SH, MYUNG HJ, KIM HS, PARK YS, LEE SH, HWANG JH, KIM N, LEE DH (2011). Clevudine for chronic hepatitis B: antiviral response, predictors of response, and development of myopathy. *Journal of Viral Hepatitis*, **18**: 84–90.
- JHAVERI K, TALDONE T, MODI S, CHIOSIS G (2012). Advances in the clinical development of heat shock protein 90 (Hsp90) inhibitors in cancers. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1823**(3): 742–755. doi:10.1016/j.bbamcr.2011.10.008.
- JONES ME (1953). Albrecht Kossel, a biographical sketch. *Yale J. Biol. Med.*, **26**(1): 80–97.
- JORDHEIM LP, DUMONTET C (2010). Developments of new compounds and new strategies in the field of cytotoxic nucleoside analogues. *Frontiers in Anti-Cancer Drug Discovery*, **1**: 525-540.
- KISH T, UPPAL P (2016). Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Pharmacy and Therapeutics*, **41**(5): 314-317, 325.
- KNOCKAERT M, GREENGARD P, MEIJER L (2002). Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends in Pharmacological Sciences* **23** (9): 417-425.
- KOLESAR JM, MORRIS AK, KUHN JG (1996). Purine nucleoside analogues: Fludarabine, pentostatin, and cladribine Part 1: Fludarabine. *J. Oncol. Pharm. Practice*, **2** (3): 160-181.
- KUÇUKDUMLU A, TUNCBILEK M, BILGET GUVEN E, CETIN ATALAY RC (2017). Synthesis of Some Substituted 6-Phenyl Purine Analogues and Their Biological Evaluation as Cytotoxic Agents. *Acta Chim. Slov.*, **64**: 621–632.
- KUÇUKDUMLU A, TUNCBILEK M, BILGET GUVEN E, CETIN ATALAY RC (2020). Design, Synthesis and In Vitro Cytotoxic Activity of New 6,9-Disubstituted Purine Analogues. *Acta Chim. Slov.*, **67**: 70-82.
- LAPPONI MJ, CINTIA W. RIVERO CW, ZINNI MA, BRITOS CN, TRELLES JA (2016). New developments in nucleoside analogues biosynthesis: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **133**: 218–233.
- LAUFER SA, DOMEYER DM, SCIOR TRF, ALBRECHT W, HAUSER DRJ (2005). Synthesis and Biological Testing of Purine Derivatives as Potential ATP-Competitive Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **48**: 710-722.
- LAYLIN JK (1993). 1902 Nobel Laureate Emil Fischer. *Nobel Laureates in Chemistry 1901-1992*, **3**: 8-14.
- LEE JJ, CHU E (2017). Adherence, Dosing, and Managing Toxicities With Trifluridine/ Tipiracil (TAS-102). *Clin. Colorectal Cancer*, **16**(2): 85–92.
- LEGRAVEREND M (2008). Recent advances in the synthesis of purine derivatives and their precursors. *Tetrahedron*, **64**: 8585-8603.
- LIU X, NOWAK B, WANG YQ, PLUNKETT W (2012). Mechanisms of DNA damage repair after sapacitabine. *Chinese Journal of Cancer*, **31** (8): 373-380.
- MAKITA S, MAESHIMA AM, MARUYAMA D, IZUTSU K, TOBINAI K (2018). Forodesine in the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: An evidence-based review. *OncoTargets and Therapy*, **11**: 2287–2293.

- MEIJER L, RAYMOND E (2003). Roscovitine and Other Purines as Kinase Inhibitors From Starfish Oocytes to Clinical Trials. *Acc. Chem. Res.*, **36**: 417-425.
- MEYER V, BEISSERT S (2012). Autoimmune Blistering Diseases. *Immunol Allergy Clin. N. Am.*, **32**: 295-307.
- MINAKAWA N (2020). Preface to Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids issue honoring the 70th birthday of Professor Akira Matsuda. *Nucleosides, Nucleotides And Nucleic Acids*, **39**: 1-51. doi: 10.1080/15257770.2019.1694688.
- MUNSHI PN, LUBIN M, BERTINO JR (2014). 6-Thioguanine: A Drug With Unrealized Potential for Cancer Therapy. *The Oncologist*, **19**: 760-765.
- MURRELL GAC, RAPEPORT WG (1986). Clinical Pharmacokinetics of Allopurinol. *Clinical Pharmacokinetics*, **11**: 343-353.
- NIEBALLA U, VORBRUGGEN H (1970). A General Synthesis of Pyrimidine Nucleosides. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **9**(6): 461-462. doi:10.1002/anie.197004612.
- OLSSON RA (2003). Robert Berne: His Place in the History of Purine Research. *Drug Development Research*, **58**: 296-301.
- PARKER WB (2009). Enzymology of Purine and Pyrimidine Antimetabolites Used in the Treatment of Cancer. *Chem Rev.* **109** (7): 2880-2893. doi.org/10.1021/cr900028p.
- PARKS JR RE, AGARWAL KC (1975). 8-Azaguanine. *Antineoplastic and Immunosuppressive Agents II*: 458-467.
- PATEL RV, MISTRY BM, SYED R, PAREKH NM, SHIN HS (2019). Sulfonylpiperazines based on a flavone as antioxidant and cytotoxic agents. *Arch. Pharm Chem. Life Sci.*, **352**: 1-10.
- PÉRIGAUD C, GOSSELIN G, IMBACH JL (1992). Nucleoside Analogues as Chemotherapeutic Agents: A Review, *Nucleosides and Nucleotides*, **11**: (2-4) 903-945.
- PLÍML J, PRYSTAŠ M (1967). The Hilbert-Johnson Reaction of 2,4-Dialkoxypyrimidines with Halogenoses. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **8**: 115-142.
- POLOTSKAIA A, HOFFMAN S, NANCY L, KRETT NL, SHANMUGAM M, STEVEN T, ROSEN ST, BARGONETTI J. (2012). 8-Amino-Adenosine Activates p53-Independent Cell Death of Metastatic Breast Cancers. *Mol Cancer Ther.*, **11**(11): 2495-2504.
- RAJE N, KUMAR S, HIDEHIMA T, ROCCARO A, ISHITSUKA K, YASUI H, SHIRAISHI N, CHAUHAN D, MUNSHI NC, GREEN SR, ANDERSON KC (2005). Seliciclib (CYC202 or R-roscovitine), a small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitor, mediates activity via down-regulation of Mcl-1 in multiple myeloma. *Blood*, **106**(3):1042-1047. doi: 10.1182/blood-2005-01-0320.
- ROBAK T, ROBAK P (2012) Purine Nucleoside Analogs in the Treatment of Rarer Chronic Lymphoid Leukemias. *Current Pharmaceutical Design*, **18**: 3373-3388.
- ROBAK P, ROBAK T (2013). Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemia. *Cancer Treatment Reviews*, **39**: 851-861. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.03.006.
- ROBINS RK, GODEFROI EF, TAYLOR EC, LEWIS LR, JACKSON A (1961). Purine Nucleosides. I. The Synthesis of Certain 6-Substituted-9-(tetrahydro-2-pyranyl)-purines as Models of Purine Deoxynucleosides. *Journal of the American Chemical Society*, **83**(11): 2574-2579.

- ROSEMEYER H (2004). The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chemistry and Biodiversity*, **1** (3) : 361:401.
- ROUSSEAU RJ, ROBINS RK, TOWNSEND LB (1968). Purine nucleosides. XX. The synthesis of 7- β -D-ribofuranosylpurines from imidazole nucleoside derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, **90**(10): 2661–2668.
- SAENGER W (1973). Structure and Function of Nucleosides and Nucleotides. *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **12**(8): 591-601. doi.org/10.1002/anie.197305911.
- SANKHALA K, TAKIMOTO CH, MITA AC, XIONG H, RODÓN J, SARSHEKEH AM, BURNS K, IIZUKA K, KOPETZ S (2019). Two phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic studies of DFP-10917, a novel nucleoside analog with 14-day and 7-day continuous infusion schedules. *Investigational New Drugs*, **37**: 76–86.
- SERGEEVA O, KEPE V, ZHANG Y, MILLER-ATKINS GA , KEYNON JD, IYER R, SEXTON S, AWADALLAH A , XIN W, SAUNTHARARAJAH Y, CHAN ER, LEE Z (2019). [18F] Clofarabine for PET Imaging of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **11** (1748): 1-14.
- SHUNDRİNA IK, BUKHTOYAROVA AD, RUSSKİKH VV, PARKHOMENKO DA, SHELKOVNİKOV VV (2015). Synthesis and properties of novel random copolymers made from N-acryloyl piperazine-based monomers and fluoroalkylmethacrylates. *Polym. Bull.* **72**: 2783–2796.
- SHOEMAKER RH (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, **6**(10): 813–823. doi:10.1038/nrc1951.
- SİDERA K, PATSAVOUDİ E (2014). HSP90 Inhibitors: Current Development and Potential in Cancer Therapy. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **9**: 1-20.
- SIMONS C (2000). *Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties*. Erişim Adresi :[<https://books.google.com.tr/books?id=ZWO1DwAAQBAJ&dq=nucleoside+mimetics&hl=tr&lr=>]. Erişim Tarihi: 12 Temmuz 2020.
- STRAPPAGHETTI G, CORSANO S, BARBARO R, LUCACCHINI A, GIANNACCCINI G, BETTI L (1998). Adenosine Receptors: Synthesis, Structure Activity Relationships and Biological Activity of New 6-amino Purine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **33**: 501-508.
- SUNG H, FERLAY J, SİEGEL RL, LAVERSANNE M, SOERJOMATARAM I, JEMAL A, BRAY F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *A Cancer Journal for Clinicians*, **0**:1-41.
- TARKOY M, BOLLİ M, SCHWEİZER B, LEUMANN C. (1993). Nucleic-Acid Analogues with Constraint Conformational Flexibility in the Sugar-Phosphate Backbone (“Bicyclo-DNA”). Part 1. Preparation of (3S,5'R)-2'-Deoxy-3',5'-ethano- α -D-ribonucleosides (“Bicyclonucleosides”). *Helvetica Chimica Acta*, **76**(1): 481–510. doi:10.1002/hlca.19930760132.
- TUNCBILEK M, BILGET GUVEN E, ONDER T, CETIN ATALAY R (2012). Synthesis of Novel 6-(4-Substituted piperazine-1-yl)-9-(β -D-ribofuranosyl) purine derivatives, which lead to senescence-induced cell death in liver cancer cells. *J.Med.Chem.*, **55**: 3058-3056.
- TUNCBILEK M, KUCUKDUMLU A, BILGET GUVEN E, ALTIPARMAK D, CETIN ATALAY R (2018). Synthesis of novel 6-substituted amino-9-(β -D-ribofuranosyl)purine analogs and their bioactivities on human epithelial cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**: 235–239.

- VORBRUGGEN H, HOFLE G (1981). On the Mechanism of Nucleoside Synthesis. *Chem. Ber.*, **114**: 1256- 1268.
- VORBRUGGEN H, RUH-POHLENZ C (1999). Synthesis Of Nucleosides. *Organic Reactions*, **55**: 1-630.
- WAN ZK, BINNUN E, WILSON DP, LEE J (2005). A Highly Facile and Efficient One-Step Synthesis of N^6 -Adenosine and N^6 -2'-Deoxyadenosine Derivatives. *Org. Lett.*, **7**: 5877-5880.
- WILSON LJ, HAGER MW, EL-KATTAN YA, LIOTTA DC (1995). Nitrogen Glycosylation Reactions Involving Pyrimidine and Purine Nucleoside Bases with Furanoside Sugars. *Synthesis*, **12**: 1465-1479.
- WUTZLER P (1997). Antiviral Therapy of Herpes Simplex and Varicella-Zoster Virus Infections. *Intervirology*, **40**(5-6): 343-56.
- YAHYAZADEH A, HABIBI F (2007). Synthesis and characterization of 9-phenyl-9H-purin-6-amines from 5-amino-1-phenyl-1H-imidazole-4-carbonitriles. *E-J.Chem.*, **4**: 372-375.
- YAMAMOTO N, NOKIHARA H, YAMADA Y, UENAKA K, SEKIGUCHI R, MAKIUCHI T, SLAPAK CA, BENHADJİ KA ve TAMURA T (2013). Phase I study of oral gemcitabine prodrug (LY2334737) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.*, **71**: 1645-1655.
- YANG J, DANG Q, LIU J, WEI Z, WU J, BAI X (2005). Preparation of a Fully Substituted Purine Library. *J. Comb. Chem.*, **7**: 474-482.
- YASUI H, IIZUKA D, HIRAOKA W, KUWABARA M, MATSUDA A, INANAM O (2020). Nucleoside analogs as a radiosensitizer modulating DNA repair, cell cycle checkpoints, and apoptosis. *Nucleosides, Nucleotides And Nucleic Acids*, **39**: 439-452. doi: 10.1080/15257770.2019.1670839.
- YOUNG RC, JONES M, MILLINER KJ, RANA KK, WARD JG. (1990). Purine Derivatives as a Competitive Inhibitors of Human Erythrocyte Membrane Phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Med. Chem.*, **33** (8): 2073-2080.
- YOO CB, CHENG JC, JONES PA (2004). Zebularine: a new drug for epigenetic therapy. *Biochemical Society Transactions*, **32** (6): 910-912.
- ZHANG J, VISSER F, KING KM, BALDWIN SA, YOUNG JD, CASS CE (2007). The role of nucleoside transporters in cancer chemotherapy with nucleoside drugs. *Cancer Metastasis Rev.*, **26**: 85-110.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Zeynep
Soyadı : DEMİR ULUOĞLU
Uyruğu : T.C.

II- Eğitimi

2010 - ... Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
2006 - 2009 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
2002 - 2006 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
1995 - 2001 Ankara Gazi Anadolu Lisesi
1994 - 1995 Yozgat Anadolu Lisesi
1990 - 1994 Namık Kemal İlköğretim Okulu Yerköy/Yozgat

III- Ünvanları

2006 - Eczacı
2009 - Uzman Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2007-2009 Eczane eczacısı
2009-2011 Novagenix Arge Uzmanı
2011- ... TC. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

VI- Bilimsel Etkinlikler

Yayınlar

- **Demir Z**, Guven EB, Ozbey S, Kazak C, Atalay Cetin R, Tuncbilek M (2015). Synthesis of novel substituted purine derivatives and identification of the cell death mechanism. European Journal of Medicinal Chemistry 89: 701-720.

Verdiği Seminerler

- Kanser Oluşum Mekanizmaları (2012).
- Antikanser Türevi Pürin Bileşikler (2012)

Katıldığı Kongreler

- **Demir Z**, Tuncbilek M, Gunal S, Durmaz R, Synthesis and Antimycobacterial Activity of 9-(Substituted Aminoethyl) Adenine Derivatives, 45th edition of the prestigious International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 45), Drug Discovery and Selection, 1-3 July 2009, Orleans, France.
- **Demir Z**, Tuncbilek M, Cetin Atalay R, Preparation of 6-Substituted Aminopurine and 9-(p-Toluene-Sulfonyl)-6-Substituted Aminopurine Derivatives as Anticancer Agents, 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9) 23-26 June 2009 Ankara, Turkey.
- **Demir Uluoglu Z**, Tuncbilek M, Durmaz I, Cetin Atalay R. NOVEL 6-substituted piperazine and 9-tetrahydropyranyl purine derivatives: Synthesis and cytotoxic activity on selected human cancer cell lines. 2 nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2017), Ankara, Turkey, P147: p216, 11-13 October 2017.