



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



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

Duygu ALTIPARMAK

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

Duygu ALTIPARMAK

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK**

**ANKARA
2018**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum 'Yeni Bazı Pürin, Pirimidin 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.

Öğrencinin Adı Soyadı: Duygu ALTIPARMAK

Tarih: 04/09/2018

İmza: 

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Duygu ALTIPARMAK tarafından hazırlanan

“Yeni Bazı Pürin, Pirimidin 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.

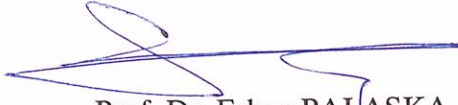
Tez Savunma Tarihi: 04.09.2018



Prof. Dr. Selma SARAÇ

Hacettepe Üniversitesi

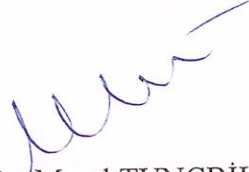
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Erhan PALASKA
Hacettepe Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Tunca Gül ALTUNTAŞ DİNLENÇ
Ankara Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK
Ankara Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL
Ankara Üniversitesi
Raportör

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

Prof. Dr. Mehmet AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	x
Simgeler ve Kısaltmalar	xi
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xxvii

1.	GİRİŞ	1
1.1.	Nükleozitlerin Tarihçesi	4
1.2.	Nükleozitlerin Yapısı	7
1.3.	Pürin ve Pirimidin Nükleozit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	10
1.3.1.	Antikanser Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları	10
1.3.2.	Antiviral Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları	32
1.3.2.1.	5-Süstitüe-2'-deoksiuridin Analogları	34
1.3.2.2.	Nükleozit Analogları	35
1.3.2.3.	Nükleozit Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTIs)	37
1.3.2.4.	Asiklik Guanozin Analogları	39
1.3.2.5.	Asiklik Nükleozit Fosfonat (ANP) Analogları	41
1.3.2.6.	HCV NSSB İnhibitörleri	43
1.3.2.7.	İnfluenza Virüs İnhibitörleri	44
1.3.3.	Antimikrobiyal Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları	46
1.3.3.1.	Antibakteriyel Nükleozit Antibiyotikleri	46
1.3.3.2.	Antifungal Nükleozit Antibiyotikleri	50
1.3.3.3.	Antiviral Nükleozit Antibiyotikleri	51
1.4.	Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri	51
1.4.1.	Glikozidik Bağın Oluşumu	52
1.4.1.1.	Heterosiklik Tuzların Halo-Şekerler ile Reaksiyonu	52
1.4.1.1.1.	Fischer-Helferich Yöntemi	52
1.4.1.1.2.	Kloromerküri Yöntemi	52
1.4.1.1.3.	Sodyum Tuzu ile Glikozilasyon Yöntemi	53
1.4.1.2.	Füzyon Reaksiyonu	53
1.4.1.3.	Hilbert-Johnson Reaksiyonu	53
1.4.1.4.	Vorbrüggen Yöntemi	54
1.4.1.5.	Glikal Türevlerinden Hareketle Nükleozit Sentezi	55
1.4.2.	Glikozilamin Yöntemi	55
1.4.3.	Transglikozilasyon	56
1.4.4.	Pürin Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri	56
1.4.4.1.	C-6 konumundan süstitüe pürin türevlerinin sentezi	58
1.4.4.2.	Halojenizasyon	58
1.4.4.2.1.	Florlama	58
1.4.4.2.2.	Klorlama	58
1.4.4.2.3.	Bromlama	61
1.4.4.2.4.	İyotlama	62
1.4.4.3.	Nükleofilik Süstitüsyon (S_N2) ve Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon (S_NAr)	63
1.4.4.4.	Geçiş metali katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları (cross-coupling)	69
1.4.4.5.	1,3-Dipolar Sikloadisyon ve Grignard reaktifleri	72

1.4.4.6.	Nikel katalizli siklotrimerizasyon	72
1.4.5.	C-2 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi	73
1.4.5.1.	Halojenizasyon	73
1.4.5.2.	Lityumlama	74
1.4.5.3.	Nitrolama	76
1.4.5.4.	Tiyolasyon	76
1.4.5.5.	Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları	77
1.4.6.	C-8 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi	77
1.4.6.1.	Halojenizasyon	77
1.4.6.1.1.	Florlama	77
1.4.6.1.2.	Bromlama	78
1.4.6.2.	Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon (S_NAr)	78
1.4.6.3.	Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları	79
1.4.7.	N-1 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi	80
1.4.7.1.	Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon (S_NAr)	80
1.4.7.2.	Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları	80
1.4.7.3.	Glikozilasyon	81
1.4.8.	N-2 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi	82
1.4.9.	N-6 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi	82
1.4.9.1.	İzosiyanat Formasyonu	82
1.5.	Pirimidin Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri	83
1.5.1.	C-5 süstitüe pirimidin türevlerinin sentezi	83
1.5.1.1.	Halojenasyon	83
1.5.2.	Organometal bazlı kenetleme reaksiyonları	84
1.5.3.	Click chemistry	89
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	90
2.1.	Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri	90
2.1.1.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (45-68) Türevlerinin Sentezi	90
2.1.1.1.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin Türevlerinin Sentezi: (5-12)	90
2.1.1.2.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) Türevlerinin (45-68) Sentezi:	92
2.1.2.	4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon Türevlerinin (88-100) Sentezi:	94
2.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	98
2.2.1.	Kromatografik Analizler	98
2.2.2.	Erime Noktası Tayinleri	98
2.2.3.	Elementel Analiz	98
2.2.4.	Spektral Analizler	99
2.3.	Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	99
2.4.	Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması	100
3.	BULGULAR	102
3.1.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) Türevlerinin (45-68) Sentezi	102
3.1.1.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin Türevlerinin Sentezi: (5-12)	102
3.1.1.1.	6-Kloro-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (4)	102
3.1.1.2.	6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi: (5-12)	103
3.1.1.2.1.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (5)	104
3.1.1.2.2.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (6)	106
3.1.1.2.3.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (7)	108
3.1.1.2.4.	6-[4-[4-(Triflorometil)fenilsülfonil]piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (8)	110
3.1.1.2.5.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (9)	112
3.1.1.2.6.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9 <i>H</i> -pürin (10)	114

3.1.1.2.7.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (11)	116
3.1.1.2.8.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (12)	118
3.1.1.3.	6-[4-(4-Süstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin Türevlerinin (13-20) Genel Sentez Yöntemi:	120
3.1.1.3.1.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (13)	121
3.1.1.3.2.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (14)	123
3.1.1.3.3.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (15)	125
3.1.1.3.4.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (16)	127
3.1.1.3.5.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (17)	129
3.1.1.3.6.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (18)	131
3.1.1.3.7.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (19)	133
3.1.1.3.8.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (20)	135
3.1.1.4.	6-[4-(4-Süstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-süstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (21-44) Genel Sentez Yöntemi	137
3.1.1.4.1.	6-[4-(4-Süstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-süstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (24-26, 30-32) Genel Sentez Yöntemi A:	137
3.1.1.4.2.	6-[4-(4-Süstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-süstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (21-23, 27-29, 33-44) Genel Sentez Yöntemi B:	137
3.1.1.4.3.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (21)	138
3.1.1.4.4.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (22)	140
3.1.1.4.5.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (23)	142
3.1.1.4.6.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (24)	144
3.1.1.4.7.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (25)	145
3.1.1.4.8.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (26)	146
3.1.1.4.9.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (27)	147
3.1.1.4.10.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (28)	149
3.1.1.4.11.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (29)	151
3.1.1.4.12.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (30)	153
3.1.1.4.13.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden 5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (31)	155
3.1.1.4.14.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (32)	157
3.1.1.4.15.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (33)	159
3.1.1.4.16.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (34)	161

3.1.1.4.17.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (35)	163
3.1.1.4.18.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (36)	165
3.1.1.4.19.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (37)	166
3.1.1.4.20.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (38)	168
3.1.1.4.21.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (39)	170
3.1.1.4.22.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (40)	172
3.1.1.4.23.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (41)	174
3.1.1.4.24.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (42)	176
3.1.1.4.25.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (43)	177
3.1.1.4.26.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksi benzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (44)	179
3.1.1.5.	6-[4-(4-Süstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-süstitüebenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (45-68) Genel Sentez Yöntemi:	181
3.1.1.5.1.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (45)	182
3.1.1.5.2.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (46)	185
3.1.1.5.3.	6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (47)	188
3.1.1.5.4.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (48)	191
3.1.1.5.5.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (49)	194
3.1.1.5.6.	6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksi benzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (50)	197
3.1.1.5.7.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzen sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (51)	200
3.1.1.5.8.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (52)	203
3.1.1.5.9.	6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (53)	206
3.1.1.5.10.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (54)	209
3.1.1.5.11.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metil benzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (55)	212
3.1.1.5.12.	6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksi benzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (56)	214
3.1.1.5.13.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (57)	217
3.1.1.5.14.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (58)	220
3.1.1.5.15.	6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (59)	223
3.1.1.5.16.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (60)	226
3.1.1.5.17.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (61)	229
3.1.1.5.18.	6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (62)	232

3.1.1.5.19.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (63)	235
3.1.1.5.20.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (64)	238
3.1.1.5.21.	6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (65)	241
3.1.1.5.22.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (66)	244
3.1.1.5.23.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (67)	247
3.1.1.5.24.	6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (68)	250
3.2.	4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon Türevlerinin Sentezi	253
3.2.1.	1-(2,3,5-Tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (71)	253
3.2.2.	5-Metil-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (72)	255
3.2.3.	4-O-(2,4,6-Triizopropilbensensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (73)	257
3.2.4.	5-Metil-4-O-(2,4,6-triizopropilbensensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (74)	259
3.2.5.	4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon Türevlerinin (75-87) Genel Sentez Yöntemi:	261
3.2.5.1.	4-(4-Fenilpiperazin-1-il)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (75)	262
3.2.5.2.	4-[4-(4-Metilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (76)	264
3.2.5.3.	4-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (77)	266
3.2.5.4.	4-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (78)	268
3.2.5.5.	4-[4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (79)	270
3.2.5.6.	4-[4-(3,4-Diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (80)	272
3.2.5.7.	5-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (81)	274
3.2.5.8.	5-Metil-4-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (82)	276
3.2.5.9.	5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (83)	278
3.2.5.10.	5-Metil-4-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (84)	280
3.2.5.11.	5-Metil-4-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (85)	282
3.2.5.12.	5-Metil-4-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (86)	284
3.2.5.13.	5-Metil-4-[4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (87)	286
3.2.6.	4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon Türevlerinin (88-100) Genel Sentez Yöntemi:	288
3.2.6.1.	4-(4-Fenilpiperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (88)	289
3.2.6.2.	4-[4-(4-Metilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (89)	292
3.2.6.3.	4-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (90)	295
3.2.6.4.	4-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (91)	298
3.2.6.5.	4-[4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (92)	300
3.2.6.6.	4-[4-(3,4-Diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (93)	303
3.2.6.7.	5-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (94)	306

3.2.6.8.	5-Metil-4-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (95)	
	309	
3.2.6.9.	5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (96)	311
3.2.6.10.	5-Metil-4-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (97)	314
3.2.6.11.	5-Metil-4-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (98)	
	317	
3.2.6.12.	5-Metil-4-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (99)	
	319	
3.2.6.13.	5-Metil-4-[4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon (100)	322
3.3.	Sentezlenen Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analoglarının Antikanser Aktivitelerinin Saptanması	325
4.	TARTIŞMA	335
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	339
ÖZET		342
SUMMARY		343
KAYNAKLAR		344
ÖZGEÇMİŞ		355

ÖNSÖZ

Doktora tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bana bilgi ve deneyimleri ile bilimsel katkıda bulunan, fikirleri ve düşünceleriyle beni aydınlatan, yol göstericiliği ile hayatımın her aşamasına dokunan ve desteğini hep hissettiğim çok değerli danışmanım ve sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e sonsuz sevgi, saygı ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlediğim bileşiklerin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve Kütle spektral analizlerinin yapılmasında gösterdiği titizlikten dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analizlerimi yapan Doç. Dr. Mehmet ALP'e teşekkürlerimi sunarım.

Aktivite tayin çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Bilkent Üniversitesi Hücre Biyolojisi Grubu'na, özellikle Sayın Prof. Dr. Rengül ÇETİN ATALAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, doktora ve yüksek lisans öğrencisi olan arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim süresince SBAG-112S182 kodlu 1001 – Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ve 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı kapsamında sağladığı bursla bana destek olan TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar gösteren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

En çok da desteğini ve sevgisini her an hissettiğim eşim Mehmet ALTIPARMAK'a çok teşekkür ederim.

Son olarak bu tezi desteğini ve güvenini hep hissettiğim, bu yolda ilerlemem için bana cesaret veren, benimle hep gurur duyan, çok özlediğim canım babama ithaf ediyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA:	Adenozin deaminaz
AFP:	Alfa fetoprotein
AIDS:	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL:	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML:	Akut Miyeloid Lösemi
ANP:	Asiklik nükleozit fosfonat
ATP:	Adenozin trifosfat
AXL:	AXL reseptör tirozin kinaz
BETA-NO2:	Trans- β -metil- β -nitrostiren
BOP:	N-(Benzensülfonil)-L-prolin-L-O-(1-pirolidinilkarbonil) tirozin
CDA:	Sitidin deaminaz
CLL:	Kronik Lenfositik Lösemi
c-MET:	c-MET reseptör tirozin kinaz
CMV:	Sitomegalovirüs
COD:	<i>cis,cis</i> -1,5-Siklooktadien
CTP:	Sitidin trifosfat
DAAs:	Direkt Etkili Antiviraller
dba:	Dibenzilaseton
DBU:	1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en
dCK:	Deoksisitidin kinaz
dCTP:	Deoksisitidin trifosfat
dGK:	Deoksiganin kinaz
dGTP:	Deoksiganozin trifosfat
DMAP:	4-(Dimetilamino)piridin
DMEM:	Dulbecco tarafından modifiye edilmiş Eagle besiyeri (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)
DMF:	Dimetilformamid
DMSO:	Dimetilsülfoksit
DNA:	Deoksiribonükleik asit
EC50:	%50'sine etki eden konsantrasyon değeri (Half Maximal Effective Concentration)
ECyD:	1-(3-C-Etil- β -D-ribo-pentofuranozil)sitozin
FDA:	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FDCs:	Sabit Doz İlaç Kombinasyonları
FLT3:	FLT3 reseptör tirozin kinaz
GTP:	Guanozin trifosfat
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCMV:	İnsan sitomegalovirüs
HCT116:	İnsan kolon kanser hücresi
HCV:	Hepatit C Virüsü
HIV:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HMDS:	Hekzametildisilazan
HMPT:	Hekzametiltriaminofosfin
HPIs:	Helikaz-Primaz İnhibitörleri
HSK:	Hepatosellüler Karsinoma
HSV:	Herpes Simpleks Virüs
Huh7:	İnsan karaciğer kanser hücresi
IC50:	%50'sini inhibe eden konsantrasyon değeri (Half Maximal Inhibitory Concentration)

IMP:	İnozin-5'-monofosfat
Ki:	Enzime ayrışma katsayısı
Km:	Michaelis sabiti, enzim reaksiyon hızının yarısı olduğu substrat konsantrasyonu
LTMP:	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin lityum tuzu
MCF-7:	İnsan meme kanser hücresi
mCRC:	Metastatik Kolorektal Kanser
MDS:	Miyelo Displastik Sendrom
MEK:	Metil etil keton
MİK:	Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA:	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NBS:	N-Bromosüksinimid
NCI:	National Cancer Institute
NCS:	N-Klorosüksinimid
NMR:	Nükleer Manyetik Rezonans
NNRTIs:	Non-Nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri
NRTIs:	Nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri
PD-1:	Programlı hücre ölüm proteini 1
PDGFR:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
PNA:	Pürin nükleozit analogları
PNP:	pürin nükleozit fosforilaz
Raf:	Hızla ivmelenmiş fibrosarkom proteini (Rapidly accelerated fibrosarcoma protein)
RNA:	Ribonükleik asit
RR:	Ribonükleotit redüktaz
RSV:	Rous Sarcoma Virüs
S _N 1:	Nükleofilik süstitüsyon 1
S _N 2:	Nükleofilik süstitüsyon 2
S _N Ar:	Nükleofilik aromatik süstitüsyon
SRB:	Sülforodamine B
TAC:	2'3'5'-Triasetil-5-azasitidin
TAF:	Tenofovir alafenamid
TBAN:	Tetrabutylamonyumnitrit
TBDMS:	tert-Butildimetilsilil
TBN:	tert-Butil nitrit
TBS:	Trisile tamponlanmış tuz
TCA:	Trikloroasetik asit
TDF:	Tenofovir disoproksil fumarat
TEA:	Trietilamin
TFA:	Trifloroasetik asit
TFAA:	Trifloroasetik asit anhidriti
TFT:	Trifluridin
THF:	Tetrahidrofuran
THU:	Tetrahidrouridin
TMSCl:	Klorotrimetilsilan
TMSOTf:	Trimetilsilil trifluorometansülfonat
TP:	Timidin fosforilaz
TPPTS:	Trifenilfosfin trisülfonat
TPS-Cl:	2,4,6-tri triizopropilbenzen sulfonil klorür
uCK:	Uridin-sitidin kinaz
VEGFR:	Vasküler Endotelyel Büyüme Faktör (Vascular Endothelial Growth Factor)

VRE:	Vankomisine dirençli <i>Enterococci</i>
VZV:	Varicella-zoster virüsü
XMP:	Ksantozin monofosfat



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Sorafenib	1
Şekil 1.2. Kladribin	2
Şekil 1.3. Fludarabin	2
Şekil 1.4. 5-Florourasil	2
Şekil 1.5. Sitarabin	2
Şekil 1.6. Gemsitabin	2
Şekil 1.7. Kapesitabin	2
Şekil 1.8. Sentezlenen pürin nükleozit türevleri	4
Şekil 1.9. Sentezlenen pirimidin nükleozit türevleri	4
Şekil 1.10. Arabinoziladenin (ara-A)	5
Şekil 1.11. Nükleosidin	5
Şekil 1.12. Toyokamisin	5
Şekil 1.13. 5-Floro-2'-deoksiüridin	6
Şekil 1.14. Arabinozilsitidin (ara-C)	6
Şekil 1.15. 8-azainozin	6
Şekil 1.16. Zidovudin (AZT)	6
Şekil 1.17. Zalsitabin (DDC)	6
Şekil 1.18. Didanozin (DDI)	6
Şekil 1.19. Stavudin (D ₄ T)	6
Şekil 1.20. Lamivudin (3TC™)	6
Şekil 1.21. Nükleozitlerin genel kimyasal yapısı	7
Şekil 1.22. Adenin, guanin, sitozin, urasil ve timin kimyasal yapıları	8
Şekil 1.23. Urasil, sitozin ve guaninin yapılarında tautomerik formlar	9
Şekil 1.24. Riboz, 2-deoksiriboz, β -D-arabinofuranoz, 3-deoksi- β -D-ribofuranoz	10
Şekil 1.25. Lenvatinib	11
Şekil 1.26. Regorafenib	11
Şekil 1.27. Kabozantinib	12
Şekil 1.28. Sunitinib	13
Şekil 1.29. Brivanib	13
Şekil 1.30. Linifanib	13
Şekil 1.31. 6-Merkaptopürin	14
Şekil 1.32. 6-Tiyoguanin	14

Şekil 1.33. Pentostatin	16
Şekil 1.34. Klofarabin	16
Şekil 1.35. Nelarabin	17
Şekil 1.36. Forodesin	17
Şekil 1.37. Troksasitabin	19
Şekil 1.38. 5-Azasitidin	20
Şekil 1.39. Desitabin	20
Şekil 1.40. 5-Fluoro-2'-deoksisitidin	20
Şekil 1.41. Psedöizositidin	21
Şekil 1.42. Fazarabin	21
Şekil 1.43. Zebularin	22
Şekil 1.44. RX-3117	22
Şekil 1.45. SGI-110	23
Şekil 1.46. NPEOC-DAC	23
Şekil 1.47. CP-4200	24
Şekil 1.48. 2'3'5'-Triasetil-5-azasitidin (TAC)	24
Şekil 1.49. Tiyarabin	24
Şekil 1.50. Trifluridin ve Tipirasil	25
Şekil 1.51. D- δ -tokoferil fosfat-5'-gemsitabin	26
Şekil 1.52. 6-(4-X-Sübstiüefenil)pürin ribonükleozit türevleri	26
Şekil 1.53. 3'-Deoksi-3'floro-3'-C-hidroksimetil-pürin ve pirimidin nükleozit türevleri	26
Şekil 1.54. (2'S)-2'-deoksi-2'-C-metilsitidin (SMDC)	27
Şekil 1.55. 1-(3-C-Etinil- β -D-ribo-pentofuranozil)sitozin (ECyd)	27
Şekil 1.56. 1-(2-Deoksi-2-metilen- β -D-eritro-pentofuranozil)sitozin (DMDC)	28
Şekil 1.57. C5'-N-siklopropilkarboksamido-C6-amino-C2-alkillenmiş pürin nükleozit türevleri	28
Şekil 1.58. 6-[4-Sübstiüefenil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)pürin nükleozit	29
Şekil 1.59. 4-Aza-7,9-dideazaadenozin C-nükleozit türevleri	29
Şekil 1.60. Pirrolo[2,1-f][1,2,4,]triazin-4-amin C-nükleozit türevleri	30
Şekil 1.61. 2'-Deoksi-5-alkiniluridin türevleri	30
Şekil 1.62. 4'-tiyoDMDC	31
Şekil 1.63. 4'-tiyoFAC	31
Şekil 1.64. CI-IB-MECA ve tiyo-CI-IB-MECA	31
Şekil 1.65. 6-(2-Siklohekzeniletil)amino-9-(β -D-ribofuranozil)pürin	31
Şekil 1.66. 5-İyodo-2'-deoksiüridin (IDU)	32

Şekil 1.67. N-metilisatin- β -tiyosemikarbazon; metisazon; Marboran®	32
Şekil 1.68. 5-Triflorometil-2'-deoksitimidin; trifluridin	34
Şekil 1.69. [(E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoksiuridin]; brivudine; BVDU	35
Şekil 1.70. Vidarabin	35
Şekil 1.71. Entekavir	36
Şekil 1.72. Telbivudin	36
Şekil 1.73. Adefovir dipivoksil	36
Şekil 1.74. Tenofovir disoproksil fumarat	36
Şekil 1.75. FV-100	36
Şekil 1.76. Abakavir	38
Şekil 1.77. Emtrisitabin	38
Şekil 1.78. Asiklovir	39
Şekil 1.79. Gansiklovir	40
Şekil 1.80. Pensiklovir	40
Şekil 1.81. Valasiklovir	40
Şekil 1.82. Valgansiklovir	40
Şekil 1.83. Famsiklovir	40
Şekil 1.84. (S)-DHPA [(S)-9-(2,3-dihidroksipropil)adenin]	41
Şekil 1.85. (S)-HPMPA [(S)-9-(3-hidroksi-2-fosfonilmetoksipropil)adenin]	41
Şekil 1.86. Sidofovir	42
Şekil 1.87. CMX001	42
Şekil 1.88. Adefovir	42
Şekil 1.89. Tenofovir	42
Şekil 1.90. GS-7340; TAF	43
Şekil 1.91. Elvitegravir	43
Şekil 1.92. Kobisistat	43
Şekil 1.93. Sofosbuvir	44
Şekil 1.94. Dasabuvir	44
Şekil 1.95. Amantadin	44
Şekil 1.96. Rimantadin	44
Şekil 1.97. Zanamivir	44
Şekil 1.98. Oseltamivir	44
Şekil 1.99. Peramivir	44
Şekil 1.100. Laninamivir	44
Şekil 1.101. Ribavirin	45

Şekil 1.102. Favipravir	45
Şekil 1.103. Uridil peptit antibiyotikleri	47
Şekil 1.104. Uridil lipopeptit antibiyotikleri	48
Şekil 1.105. Uridil lipodisakkarit antibiyotikleri	49
Şekil 1.106. Uridil glikozilpeptit antibiyotikleri	49
Şekil 1.107. Antifungal nükleozit antibiyotikleri; Nikkomisin ve Polioksin	50
Şekil 1.108. Antifungal nükleozit antibiyotikleri; Blastisidin S ve Mildiomisin	50
Şekil 1.109. Antiviral nükleozit antibiyotikleri; Gougerotin, Amisetin,	51
Şekil 1.110. Adenozin ve guanozin sentezi	52
Şekil 1.111. Kloromerküri yöntemi ile nükleozit sentezi	52
Şekil 1.112. Sodyum tuzu ile glikolizasyon yöntemi	53
Şekil 1.113. Füzyon reaksiyonu ile nükleozit sentezi	53
Şekil 1.114. Hilbert-Johnson reaksiyonu ile nükleozit sentezi	54
Şekil 1.115. Vorbruggen yöntemi ile nükleozit sentezi	55
Şekil 1.116. Glikal türevlerinden hareketle nükleozit sentezi	55
Şekil 1.117. Glikozilamin yöntemi ile nükleozit sentezi	56
Şekil 1.118. Transglikozilasyon yöntemi ile nükleozit sentezi	56
Şekil 1.119. Pürin halkası üzerinde gerçekleştirilebilecek kimyasal modifikasyonlar	57
Şekil 1.120. 6-Floropürin nükleozit sentezi	58
Şekil 1.121. 6-Floropürin nükleozit sentezi	58
Şekil 1.122. 6-Kloro-9-(2',3',5'-triasetil-β-D-ribofuranozil)purin bileşiğini sentezi ve sentez mekanizması	59
Şekil 1.123. 6-Kloropürin nükleozit sentezi ve sentez mekanizması	59
Şekil 1.124. 6-Aminopürin nükleozitinden hareketle 6-Kloropürin nükleoziti sentezi	60
Şekil 1.125. 6-Kloropürin nükleozit sentezi	60
Şekil 1.126. 2-Amino-6-kloro-9-β-D-ribofuranozil pürin sentezi	61
Şekil 1.127. 6-Bromopürin nükleozit sentezi	61
Şekil 1.128. 3',5'-Diasetil-2'-deoksiadenozinden hareketle 6-bromopürin nükleozit sentezi	61
Şekil 1.129. 6-Tiyopürinden hareketle 6-bromopürin nükleozit sentezi	62
Şekil 1.130. 6-İyodopürin nükleozit sentezi	62
Şekil 1.131. Asit katalizli aromatik Finklestein reaksiyonu ile 6-İyodopürin nükleoziti sentezi	63
Şekil 1.132. 6-Aminopürin nükleoziti sentezi	64
Şekil 1.133. C-6 konumundan hidrazin ve hidrazit nükleofilleri ile sübstitüsyon	64
Şekil 1.134. C-6 Sübstitüsyonunda ayrılan grup olarak 1,2,4-triazol kullanımı	65

Şekil 1.135. 2,6-Bistriazolilpürin nükleozitinden hareketle C-6 konumunun süstitüsü	65
Şekil 1.136. Guanozinden hareketle O^6 -(benzotriazol-1-il) türevinin sentezi	66
Şekil 1.137. Silil korumalı gruplar ile C-6 konumundan N-süstitüsyon	66
Şekil 1.138. C-6 konumunun fenol ile süstitüsü	66
Şekil 1.139. C-6 konumunun metoksil grubu ile süstitüsü	67
Şekil 1.140. C-6 Konumunun fenol ile süstitüsü	67
Şekil 1.141. 6-Merkapto süstitüe pürin nükleozit sentezi	67
Şekil 1.142. 6-Tiyopürin nükleozit sentezi	68
Şekil 1.143. 6-Kloropürin nükleozitlerinin aktif metilen bileşikleri ile reaksiyonu	68
Şekil 1.144. 6-Kloropürin nükleozit'den hareketle C-nükleofil ile süstitüe pürin nükleozit sentezi	68
Şekil 1.145. 2,6-Dikloropürin nükleozit'den hareketle P-nükleofil ile süstitüe pürin nükleozit sentezi	69
Şekil 1.146. 6-Kloropürin nükleozit'den hareketle 6-fenilpürin nükleozit sentezi	70
Şekil 1.147. 6-Halopürin nükleozitlerinden hareketle 6. konumdan C-N bağının oluşumu	70
Şekil 1.148. 6-(İmidazol-1-il) süstitüe pürinden hareketle 4-metoksifenilpürin nükleozit sentezi	71
Şekil 1.149. 6-Siklopropilpürin nükleozit türevlerinin sentezi	71
Şekil 1.150. C-6 Konumunun Stille coupling reaksiyonu ile süstitüsü	71
Şekil 1.151. C-6 Süstitüe pürin nükleozit sentezinde sikloadisyon yöntemi	72
Şekil 1.152. 6-Fenil nebuların sentezi	72
Şekil 1.153. 6-Arilpürin nükleozit sentezi	73
Şekil 1.154. C-2 konumundan halojenizasyon reaksiyonları	74
Şekil 1.155. C-2 Konumundan lityumlama reaksiyonları	75
Şekil 1.156. C-2 Konumundan lityumlanma ve süstitüsyon	75
Şekil 1.157. C-2 Konumundan nitrolama reaksiyonu	76
Şekil 1.158. C-2 Konumundan tiyolasyon reaksiyonu	76
Şekil 1.159. 2-İyodopürin nükleozitinden hareketle 2-alkinil süstitüe pürin nükleozit sentezi	77
Şekil 1.160. 6,8-Difloropürin nükleozit türevinin sentezi	77
Şekil 1.161. 8-Floropürin nükleozit sentezi	78
Şekil 1.162. 8-Bromopürin nükleozit sentezi	78
Şekil 1.163. 8-bromoguanozinden hareketle 8-benziloksiguanozin sentezi	79
Şekil 1.164. C-8 Konumunda aril grubu taşıyan nükleozit türevlerinin sentezi	79
Şekil 1.165. C-8 Konumunun direkt arilasyonu	80

Şekil 1.166. N-1 konumunun 4-nitrofenil florür ile süstitüsyon reaksiyonu	80
Şekil 1.167. N-1 konumunun bakır katalizli süstitüsyonu	81
Şekil 1.168. N-1 konumundan boronik asitlerle süstitüsyon	81
Şekil 1.169. N-1 konumundan glikolizasyonu	81
Şekil 1.170. N-2 konumunun süstitüsyonu	82
Şekil 1.171. N-6 konumundan izosiyonat reaksiyonu ile süstitüsyon	82
Şekil 1.172. C-5 konumundan halojenizasyon	83
Şekil 1.173. 5-İyodouridin nükleozit sentezi	84
Şekil 1.174. 5-alkil/ariluridin nükleozit sentezi	84
Şekil 1.175. 5-İyodo-2'-deoksiuridin'den hareketle C-5 konumundan çapraz kenetlenme reaksiyonu	85
Şekil 1.176. 5-İyodo-2'-deoksiuridin'den hareketle biaril boronik asitler ile çapraz kenetlenme reaksiyonu	85
Şekil 1.177. 5-İyodositozin'den hareketle C-5 alkilsülfanilfenil türevlerinin sentezi	85
Şekil 1.178. Sitidin ve uridin nükleozit/nükleotitinden hareketle Sonogashira çapraz kenetleme reaksiyonu; (i) Sitidin nükleoziti/nükleotiti için; Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, Et ₃ N, DMF, 1 saat, 80°C, (ii) Üridin nükleoziti/nükleotiti için; Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , CuI, Et ₃ N, DMF, 1 saat, 50°C.	86
Şekil 1.179. 2'-deoksiuridin'den hareketle Sonogashira çapraz kenetlenme reaksiyonu	86
Şekil 1.180. 5-İyodoüridin-5-trifosfat türevlerinden hareketle C-5 konumunun proparjil amin ile kenetlenmesi	87
Şekil 1.181. Sonogashira kenetleme reaksiyonu ile oligonükleozit sentezi	87
Şekil 1.182. 5-(3-Trifloroasetamidoallil)-2'-deoksisitidin bileşiğinin sentezi	87
Şekil 1.183. C-5 Konumundan Negishi çapraz kenetlenme reaksiyonu	88
Şekil 1.184. Florlanmış 5-Metilsitozin bileşiğinin sentezi; Rf: florlanmış zincir	88
Şekil 1.185. Radyoaktif olarak işaretlenmiş floroetiltriazoiltimidin türevinin sentezi	89
Şekil 1.186. C-5-(1,4- ve 1,5-disibstüie-1,2,3-triazolo) nükleozit türevinin sentezi	89
Şekil 1.187. Click ve Staudinger reaksiyonu ile post-transkripsiyonel kimyasal etiketleme reaksiyonları	89
Şekil 2.1. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β-D-ribofuranozil)pürin türevlerinin (5-12) sentezi. Reajanlar: (a) TFAA, CH ₂ Cl ₂ ; (b) SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , DMF; (c) MeOH; (d) 1-(4-süstitüe fenilsülfonil)piperazin, Et ₃ N, EtOH.	91
Şekil 2.2. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β-D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) türevlerinin (45-68) sentezi. Reajanlar: (a) Me ₂ C(OMe) ₂ , p-TsOH, aseton; (b)	

4-sübstitüe benzen sülfonil klorür, piridin, CH₂Cl₂/ 4-sübstitüebenzen sülfonil klorür, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) CF₃COOH, THF-H₂O (8:3). 93

Şekil 2.3. 4-(Sübstitüe fenil piperazin)-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevlerinin (88-100) sentezi. Reajanlar: (a) 1,2,3,5-tetra-O-asetil-β-D-ribofuranoz, heksametildisilazan (HMDS), trimetilsilil trifluorometansülfonat (TMSOTf), SnCl₄; (b) 2,4,6-tri triizopropilbenzen sülfonil klorür (TPS-Cl), piridin, DMAP, Et₃N; (c) sübstitüe fenil piperazin, Et₃N, EtOH (d) NaOMe, MeOH. 95

Şekil 3.1. 5 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 105

Şekil 3.2. 5 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 105

Şekil 3.3. 6 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 107

Şekil 3.4. 6 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 107

Şekil 3.5. 7 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 109

Şekil 3.6. 7 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 109

Şekil 3.7. 8 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 111

Şekil 3.8. 8 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 111

Şekil 3.9. 9 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 113

Şekil 3.10. 9 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 113

Şekil 3.11. 10 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 115

Şekil 3.12. 10 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 115

Şekil 3.13. 11 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 117

Şekil 3.14. 11 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 117

Şekil 3.15. 12 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 119

Şekil 3.16. 12 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 119

Şekil 3.17. 13 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 122

Şekil 3.18. 13 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 122

Şekil 3.19. 14 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 124

Şekil 3.20. 14 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 124

Şekil 3.21. 15 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 126

Şekil 3.22. 15 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 126

Şekil 3.23. 16 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 128

Şekil 3.24. 16 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 128

Şekil 3.25. 17 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 130

Şekil 3.26. 17 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 130

Şekil 3.27. 18 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu 132

Şekil 3.28. 18 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu 132

Şekil 3.29. 19 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	134
Şekil 3.30. 19 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	134
Şekil 3.31. 20 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	136
Şekil 3.32. 20 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	136
Şekil 3.33. 21 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	139
Şekil 3.34. 21 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	139
Şekil 3.35. 22 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	141
Şekil 3.36. 22 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	141
Şekil 3.37. 23 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	143
Şekil 3.38. 23 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	143
Şekil 3.39. 24 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	144
Şekil 3.40. 25 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	145
Şekil 3.41. 26 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	146
Şekil 3.42. 27 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	148
Şekil 3.43. 27 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	148
Şekil 3.44. 28 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	150
Şekil 3.45. 28 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	150
Şekil 3.46. 29 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	152
Şekil 3.47. 29 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	152
Şekil 3.48. 30 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	154
Şekil 3.49. 30 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	154
Şekil 3.50. 31 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	156
Şekil 3.51. 31 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	156
Şekil 3.52. 32 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	158
Şekil 3.53. 32 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	158
Şekil 3.54. 33 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	160
Şekil 3.55. 33 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	160
Şekil 3.56. 34 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	162
Şekil 3.57. 34 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	162
Şekil 3.58. 35 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	164
Şekil 3.59. 35 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	164
Şekil 3.60. 36 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	165
Şekil 3.61. 37 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	167
Şekil 3.62. 37 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	167
Şekil 3.63. 38 Nolu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	169

Şekil 3.64. 38 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	169
Şekil 3.65. 39 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	171
Şekil 3.66. 39 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	171
Şekil 3.67. 40 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	173
Şekil 3.68. 40 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	173
Şekil 3.69. 41 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	175
Şekil 3.70. 41 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	175
Şekil 3.71. 42 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	176
Şekil 3.72. 43 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	178
Şekil 3.73. 43 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	178
Şekil 3.74. 44 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	180
Şekil 3.75. 44 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	180
Şekil 3.76. 45 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	183
Şekil 3.77. 45 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	183
Şekil 3.78. 45 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	184
Şekil 3.79. 46 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	186
Şekil 3.80. 46 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	186
Şekil 3.81. 46 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	187
Şekil 3.82. 47 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	189
Şekil 3.83. 47 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	189
Şekil 3.84. 47 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	190
Şekil 3.85. 48 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	192
Şekil 3.86. 48 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	192
Şekil 3.87. 48 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	193
Şekil 3.88. 49 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	195
Şekil 3.89. 49 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	195
Şekil 3.90. 49 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	196
Şekil 3.91. 50 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	198
Şekil 3.92. 50 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	198
Şekil 3.93. 50 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	199
Şekil 3.94. 51 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	201
Şekil 3.95. 51 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	201
Şekil 3.96. 51 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu	202
Şekil 3.97. 52 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	204
Şekil 3.98. 52 Nolu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu	204

Şekil 3.99. 52 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	205
Şekil 3.100. 53 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	207
Şekil 3.101. 53 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	207
Şekil 3.102. 53 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	208
Şekil 3.103. 54 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	210
Şekil 3.104. 54 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	210
Şekil 3.105. 54 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	211
Şekil 3.106. 55 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	213
Şekil 3.107. 56 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	215
Şekil 3.108. 56 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	215
Şekil 3.109. 56 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	216
Şekil 3.110. 57 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	218
Şekil 3.111. 57 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	218
Şekil 3.112. 57 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	219
Şekil 3.113. 58 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	221
Şekil 3.114. 58 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	221
Şekil 3.115. 58 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	222
Şekil 3.116. 59 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	224
Şekil 3.117. 59 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	224
Şekil 3.118. 59 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	225
Şekil 3.119. 60 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	227
Şekil 3.120. 60 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	227
Şekil 3.121. 60 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	228
Şekil 3.122. 61 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	230
Şekil 3.123. 61 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	230
Şekil 3.124. 61 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	231
Şekil 3.125. 62 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	233
Şekil 3.126. 62 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	233
Şekil 3.127. 62 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	234
Şekil 3.128. 63 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	236
Şekil 3.129. 63 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	236
Şekil 3.130. 63 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	237
Şekil 3.131. 64 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	239
Şekil 3.132. 64 Nolu Bileşiğın ^1H -NMR Spektrumu	239
Şekil 3.133. 64 Nolu Bileşiğın ^{13}C -NMR Spektrumu	240

Şekil 3.134. 65 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	242
Şekil 3.135. 65 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	242
Şekil 3.136. 65 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	243
Şekil 3.137. 66 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	245
Şekil 3.138. 66 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	245
Şekil 3.139. 66 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	246
Şekil 3.140. 67 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	248
Şekil 3.141. 67 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	248
Şekil 3.142. 67 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	249
Şekil 3.143. 68 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	251
Şekil 3.144. 68 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	251
Şekil 3.145. 68 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	252
Şekil 3.146. 71 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	254
Şekil 3.147. 71 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	254
Şekil 3.148. 72 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	256
Şekil 3.149. 72 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	256
Şekil 3.150. 73 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	258
Şekil 3.151. 74 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	260
Şekil 3.152. 74 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	260
Şekil 3.153. 75 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	263
Şekil 3.154. 75 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	263
Şekil 3.155. 76 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	265
Şekil 3.156. 76 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	265
Şekil 3.157. 77 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	267
Şekil 3.158. 77 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	267
Şekil 3.159. 78 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	269
Şekil 3.160. 78 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	269
Şekil 3.161. 79 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	271
Şekil 3.162. 79 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	271
Şekil 3.163. 80 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	273
Şekil 3.164. 80 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	273
Şekil 3.165. 81 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	275
Şekil 3.166. 81 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	275
Şekil 3.167. 82 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	277
Şekil 3.168. 82 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	277

Şekil 3.169. 83 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	279
Şekil 3.170. 83 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	279
Şekil 3.171. 84 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	281
Şekil 3.172. 84 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	281
Şekil 3.173. 85 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	283
Şekil 3.174. 85 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	283
Şekil 3.175. 86 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	285
Şekil 3.176. 86 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	285
Şekil 3.177. 87 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	287
Şekil 3.178. 87 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	287
Şekil 3.179. 88 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	290
Şekil 3.180. 88 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	290
Şekil 3.181. 88 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	291
Şekil 3.182. 89 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	293
Şekil 3.183. 89 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	293
Şekil 3.184. 89 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	294
Şekil 3.185. 90 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	296
Şekil 3.186. 90 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	296
Şekil 3.187. 90 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	297
Şekil 3.188. 91 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	299
Şekil 3.189. 91 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	299
Şekil 3.190. 92 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	301
Şekil 3.191. 92 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	301
Şekil 3.192. 92 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	302
Şekil 3.193. 93 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	304
Şekil 3.194. 93 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	304
Şekil 3.195. 93 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	305
Şekil 3.196. 94 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	307
Şekil 3.197. 94 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	307
Şekil 3.198. 94 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	308
Şekil 3.199. 95 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	310
Şekil 3.200. 95 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	310
Şekil 3.201. 96 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu	312
Şekil 3.202. 96 Nolu Bileşiğın ¹ H-NMR Spektrumu	312
Şekil 3.203. 96 Nolu Bileşiğın ¹³ C-NMR Spektrumu	313

Şekil 3.204. 97 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	315
Şekil 3.205. 97 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	315
Şekil 3.206. 97 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	316
Şekil 3.207. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	318
Şekil 3.208. 98 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	318
Şekil 3.209. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	320
Şekil 3.210. 99 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	320
Şekil 3.211. 99 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	321
Şekil 3.212. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	323
Şekil 3.213. 100 Nolu Bileşiğin ¹ H-NMR Spektrumu	323
Şekil 3.214. 100 Nolu Bileşiğin ¹³ C-NMR Spektrumu	324
Şekil 3.215. Bileşik 45-53'ün Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	329
Şekil 3.216. Bileşik 54-68'in Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	329
Şekil 3.217. Bileşik 45-53'ün HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	330
Şekil 3.218. Bileşik 54-68'in HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	330
Şekil 3.219. Bileşik 45-53'ün MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	331
Şekil 3.220. Bileşik 54-68'in MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	331
Şekil 3.221. Bileşik 88-100'ün Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	332
Şekil 3.222. Bileşik 88-100'ün HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	332
Şekil 3.223. Bileşik 88-100'ün MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği	333

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Nükleozitler	8
Çizelge 2.1.	Sentezlenen pürin nükleozit türevi sonuç bileşikler (45-68)	96
Çizelge 2.2.	Sentezlenen pirimidin nükleozit türevi sonuç bileşikler (88-100)	97
Çizelge 2.3.	İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri	98
Çizelge 3.1.	6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (45-68) türevlerinin karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanseri hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri	326
Çizelge 3.2.	4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1 <i>H</i>)-pirimidinon türevlerinin (88-100) karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanseri hücre hatlarındaki IC ₅₀ değerleri	328
Çizelge 3.3.	Bileşik 66'nın HSK genişletilmiş paneline karşı IC ₅₀ değerleri	334

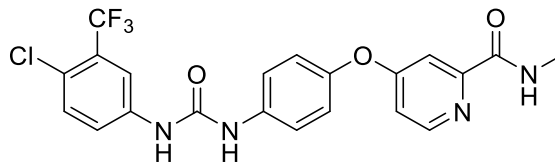
1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve yayılmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Dünya genelinde, her yedi ölümden birinin nedeni kanser olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser, AIDS, tüberküloz ve malarya gibi hastalıklardan hayatını kaybedenlerin toplamından daha fazla sayıda ölüme neden olmaktadır.

Dünya popülasyonunun ve ortalama insan yaşam süresinin artmasından dolayı 2030 yılı itibarı ile 21,7 milyon yeni kanser vakasının meydana geleceği ve 13 milyon kişinin de kanser sebebiyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir (Torre ve ark., 2015).

Hepatosellüler Karsinoma (HSK) ise dünya genelinde kanser ile ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. HSK'nın risk faktörleri Hepatit B ve/veya Hepatit C ile kronik enfeksiyon, alkol kullanımı, obezite, diyabet, sigara kullanımı ve hemakromatozis gibi nadir olarak görülen genetik bozukluklardır (Lonardo ve Loria, 2012; Siegel ve ark., 2015).

HSK tanısı konulmuş hastalar için pek çok tedavi seçeneği mevcuttur. Tedavi seçenekleri tümör yükü, karaciğer fonksiyonu ve hastanın durumu gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir. Sorafenib, ilerlemiş HSK'sı olan ve cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan hastaların sistemik tedavisinde öncelikle kullanılan ve onay alan ilk ilaçtır (Raoul ve ark., 2018).

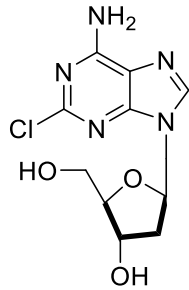


Şekil 1.1. Sorafenib

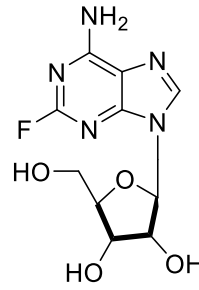
Karaciğer kanseri tedavisinde başarı şansının çok düşük olmasında hedefe yönelik kemoterapötik ajanların yetersiz kalmasının rolü vardır. Bu yüzden, hedefe yönelik yeni özgün ilaç adaylarının keşfi bu hastalığın tedavisi açısından çok önemlidir.

Nükleozit analogları, kanser tedavisinde ilk kullanılan kemoterapötik ilaçlar arasında yer almaktadır. Antikanser nükleozit türevleri, çeşitli pürin ve pirimidin nükleozit analoglarını içermektedir.

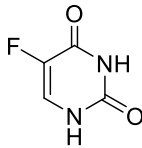
Pürin nükleozit analogu olan kladribin ve fludarabin, akut miyeloid lösemi (AML) hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır. Pirimidin nükleozit analoglarından sitarabin, akut lösemi tedavisinde; gemsitabin ise çeşitli solid tümörlerin ve bazı hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın oranda kullanılmaktadır. Ayrıca, floropirimidin türevi 5-florourasil ve kapesitabin kolorektal ve meme kanserlerinde kullanılan pirimidin nükleozit türevi bileşiklerdir (Galmarini ve ark., 2002).



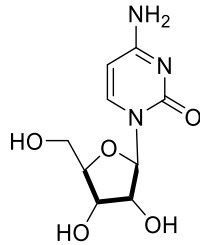
Şekil 1.2. Kladribin



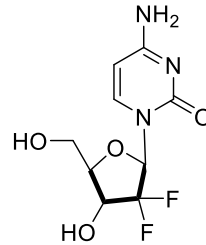
Şekil 1.3. Fludarabin



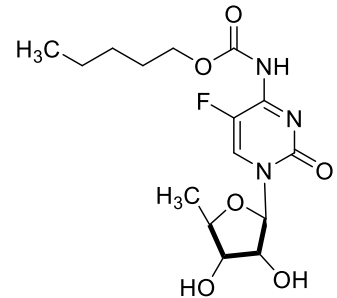
Şekil 1.4. 5-Florourasil



Şekil 1.5. Sitarabin



Şekil 1.6. Gemitabin



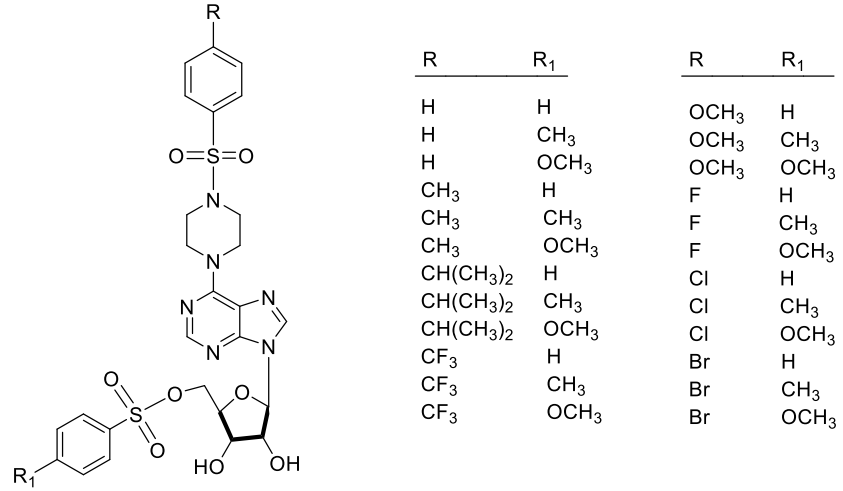
Şekil 1.7. Kapesitabin

Nükleozit analoglarının sitotoksik bileşikler olarak artan önemi, yeni türevlerin geliştirilmesine ve bu türevlerin antitümör etkilerinin artırılması ve etki mekanizmalarının anlaşılmasına olanak sağlamaktadır.

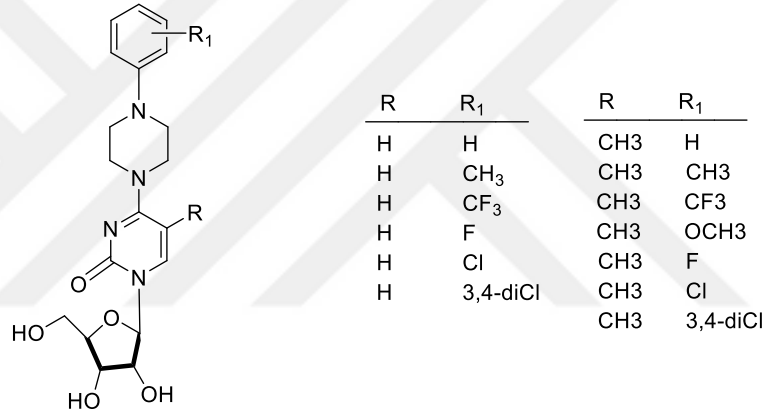
Geçen yüzyılda modern tıbbın birçok alanında oldukça başarılı çalışmalar yapılmasına rağmen, kanserin başarılı tedavisi için 21. yüzyıl başında önemli fırsatlar yakalanmıştır. Bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır; ancak, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkilerinin fazla olması kullanımını sınırlı hale getirmektedir.

Kanser tedavisinde, selektif olarak tümör hücrelerini etkileyen ve genel toksisitesi olmaksızın kanserin yayılmasını inhibe eden yeni ilaçların sentezlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada 6-(4-süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) ve 4-(süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (Şekil 1.8 ve Şekil 1.9) sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin öncelikle üçlü hücre hattında (Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatları) *in vitro* olarak test edilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca ilk taramada IC₅₀ değeri 10 μ M ve altında olan bileşiklerin daha sonra ileri sitotoksik aktivite çalışmalarına alınması ve genişletilmiş karaciğer hücre hattı panelinde (Huh7, HepG2, Hep3B, PLC, MV, FOCUS, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, SNU449, SNU475 kanser hücre hatları) aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır.



Şekil 1.8. Sentezlenen pürin nükleozit türevleri



Şekil 1.9. Sentezlenen pirimidin nükleozit türevleri

1.1. Nükleozitlerin Tarihçesi

1869 yılında Miescher somon sperminden ve cerrahi bandajlardaki iltihaplı hücrelerden fosforca zengin nüklein adını verdiği bileşiği izole etmiştir. 20 yıl sonra 1889'da Altmann maya ve hayvansal dokulardan protein içermeyen bir madde elde etmiş ve bu maddeye nükleik asit olarak isimlendirmiştir (Elion ve ark., 1977; Schaeffer ve ark., 1978).

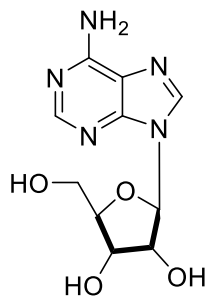
1894 yılında Kossel histon ve protaminlerin nükleik asitlerle ilişkili olduğunu saptamış ve aynı zamanda histonların basit proteinler olduğunu keşfetmiştir. Kossel,

1910 yılında nükleik asitlerde 2 adet pürin ve 2 adet pirimidin bazının varlığını kanıtlamış ve bu çalışması ile Nobel ödülünü kazanmıştır (Jain, 2005). 1894 yılında sitozinin yapısı aydınlatılmış ve 1909 yılında ise urasil izole edilmiştir.

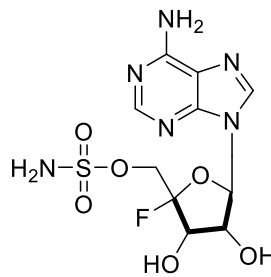
Nükleik asitlerin 2 ana formu olan ribonükleik asit (RNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA)'ın varlığı Miescher ve Kossel'in çalışmalarında yer alsa da tam olarak yapı aydınlatılması (örn; heterosiklik bazlar ve şeker yapısı) belirlenmesi daha sonra gerçekleşmiştir (Simons, 2000). 1909 yılında nükleozit terimi pürin ve pirimidin karbonhidrat türevlerini tanımlamak üzere Levene ve Jacobs tarafından önerilmiştir (Boyd ve ark., 1987).

1950 ve 1960 yılları boyunca nükleozit kimyasının temeli olan sentetik metodolojinin oluşturulması ile nükleozit ve nükleotit kimyasında patlama meydana gelmiştir. Bu gelişmeler, antikanser ve antiviral etkili bileşiklerin keşfedilmesine neden olmuştur (Simons, 2000).

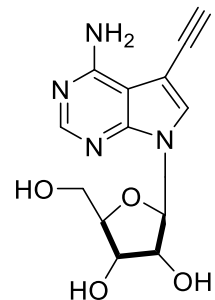
Nükleozitlerin terapötik bileşikler olarak potansiyeli yine 1950 ve 1960 yıllarında antibiyotik olarak arabinosiladenin (ara-A), nükleosidin ve toyokamisin ve sentetik nükleozitler 5-floro-2'-deoksiüridin (FUDR), arabinosilsitidin (ara-C) ve 8-azainozinin keşfi ile ortaya çıkmıştır (Simons, 2000).



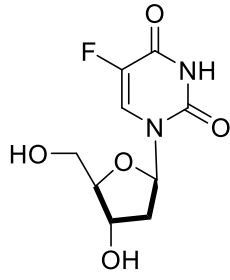
Şekil 1.10. Arabinosiladenin (ara-A)



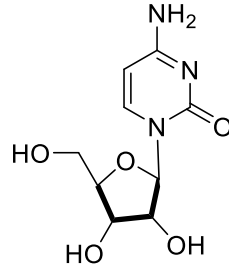
Şekil 1.11. Nükleosidin



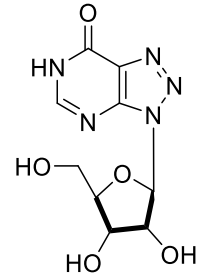
Şekil 1.12. Toyokamisin



Şekil 1.13. 5-Floro-2'-deoksiüridin

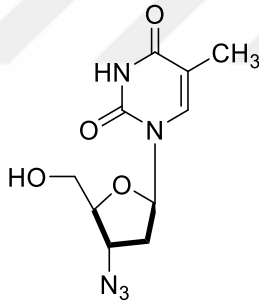


Şekil 1.14. Arabinozilsitidin (ara-C)

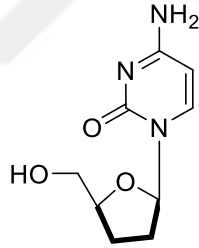


Şekil 1.15. 8-azainozin

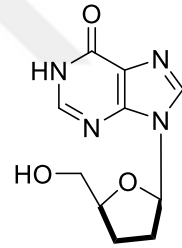
Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS)'in ana nedeni olan İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)'nün ortaya çıkmasıyla birlikte 1980 yılı başlarında kemoterapötik olarak nükleozit benzeri bileşiklerin tedavideki önemi görülmüştür (Agrofoglio ve ark., 1994). HIV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanan ilk bileşik Detroit Institute of Cancer Research tarafından potansiyel antikanser bileşik olarak sentezlenen Zidovudin (AZT)'dir (Borthwick ve Biggadike, 1992). Daha sonrasında diğer nükleozit yapısındaki bileşikler Zalsitabin (DDC), Didanozin (DDI), Stavudin (D₄T) ve 3TCTM FDA tarafından onaylanmıştır (Simons, 2000).



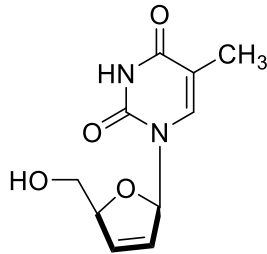
Şekil 1.16. Zidovudin (AZT)



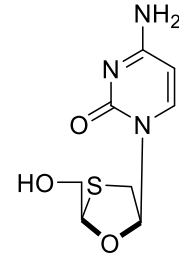
Şekil 1.17. Zalsitabin (DDC)



Şekil 1.18. Didanozin (DDI)



Şekil 1.19. Stavudin (D₄T)



Şekil 1.20. Lamivudin (3TCTM)

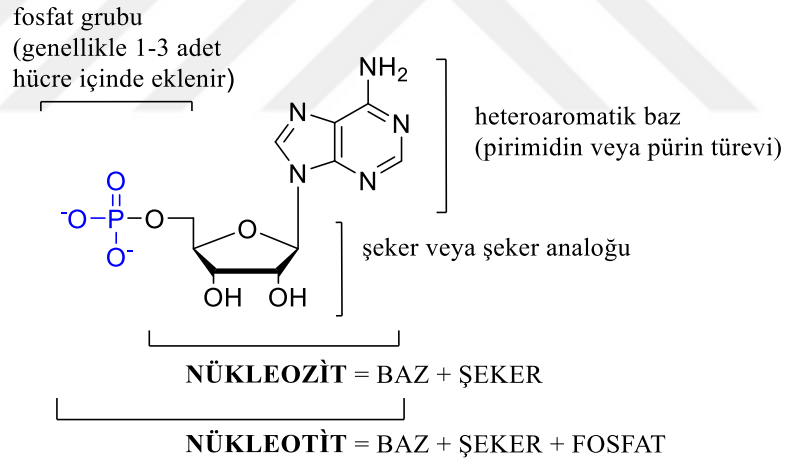
1990 yılı itibari ile çok sayıda nükleozit yapısında ilaç antikanser (örn; nelarabin, forodesin, klofarabin), antiviral (örn; emtrisitabin, lamivudin) ve kardiyovasküler (örn; Regadenoson) olarak onay almıştır (Simons, 2000).

1.2. Nükleozitlerin Yapısı

Nükleozit yapısı, azot içeren heterosiklik bazların (pürin ve pirimidin) bir pentoz şekere (riboz veya deoksiriboz) β -glikozidik bağ ile bağlanmasıyla meydana gelir (Simons, 2000).

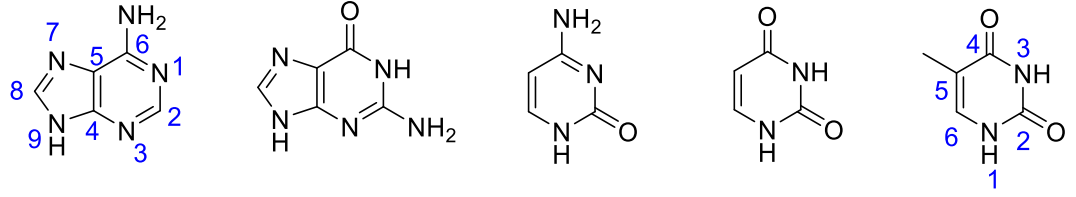
Nükleozitler genellikle içerdikleri pürin ya da pirimidin bazına göre isimlendirilirler. Riboz içeren nükleozitler *ribonükleozit*, deoksiriboz içeren nükleozitler ise *deoksiribonükleozit* olarak adlandırılır (Jain ve ark., 2005).

Nükleozit komponentleri olan RNA ve DNA, sırasıyla riboz (β -D-ribofuranoz) ve 2-deoksiriboz (2-deoksi- β -D-ribofuranoz) şeker yapısını içerir ve bu şeker grubu heterosiklik pürin bazının *N*-9 konumuna ve pirimidin bazının *N*-1 konumuna β -*N*-glikozidik bağ ile bağlanır (Simons, 2000).



Şekil 1.21. Nükleozitlerin genel kimyasal yapısı

Pürin bazlarından olan adenin (6-aminopürin) ve guanin (2-amino-6-oksopürin) hem DNA hem de RNA'da ortak olarak bulunmaktadır. Pirimidin bazlarından sitozin (2-okso-4-aminopirimidin) her iki yapıda ortak olarak bulunurken, urasil (2,4-dioksopirimidin) sadece RNA'da, timin (2,4-diokso-5-metilpirimidin) ise sadece DNA yapısında yer almaktadır (Simons, 2000).



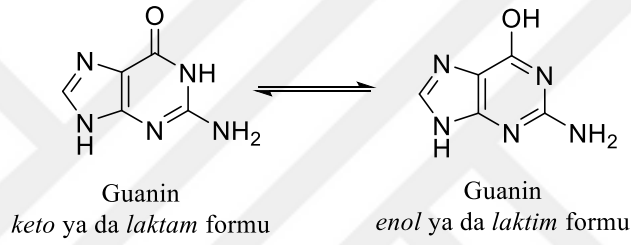
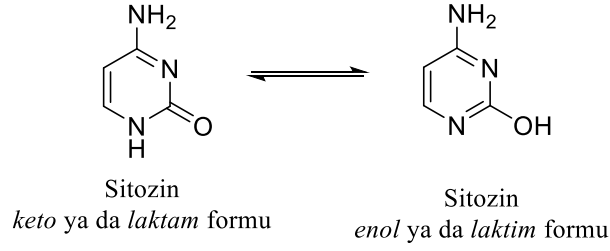
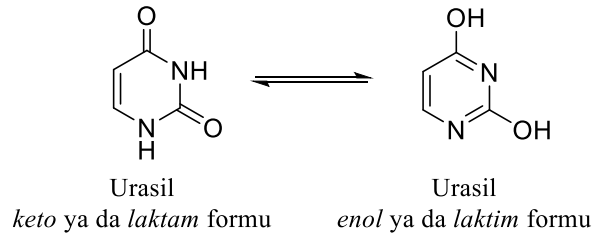
Şekil 1.22. Adenin, guanin, sitozin, urasil ve timin kimyasal yapıları

Çizelge 1.1. Nükleozitler

Baz	Şeker	Nükleozit	Trivial adı*
Ribonükleozitler			
Adenin	Riboz	Adenin ribonükleozit	Adenozin
Guanin	Riboz	Guanin ribonükleozit	Guanozin
Sitozin	Riboz	Sitozin ribonükleozit	Sitidin
Timin	Riboz	Timin ribonükleozit	Timidin
Urasil	Riboz	Urasil ribonükleozit	Uridin
Deoksiribonükleozitler			
Adenin	Deoksiriboz	Adenin deoksiribonükleozit	Deoksiadenozin
Guanin	Deoksiriboz	Guanin deoksiribonükleozit	Deoksiguanozin
Sitozin	Deoksiriboz	Sitozin deoksiribonükleozit	Deoksisitidin
Timin	Deoksiriboz	Timin deoksiribonükleozit	Deoksitimidin
Urasil	Deoksiriboz	Urasil deoksiribonükleozit	Deoksiuridin

Pürin ve pirimidin yapıları zayıf baz özellikte olup, çözeltilerinde tautomerizm göstererek farklı formlar oluşturur. Tautomer, karbonil grubu ($=\text{CO}$) içeriyorsa *keto* ya da *laktam* formu olarak, hidroksil ($-\text{OH}$) grubu içeriyorsa *enol* ya da *laktim* formu olarak tanımlanmaktadır. Bu tarz tautomerizm *keto-enol* ya da *laktam-laktim* tautomerizmi olarak adlandırılmaktadır (Jain, 2005).

Pirimidin türevlerinden oksijen içeren bazlar urasil, timin ve sitozinde pürin türevlerinden ise guanin, hipoksantin, ksantin, ürik asit, 1-metilguanin ve 2-dimetil guanin gibi yapılarda *keto-enol* ($=$ *laktam-laktim*) formları meydana gelmektedir (Jain, 2005).



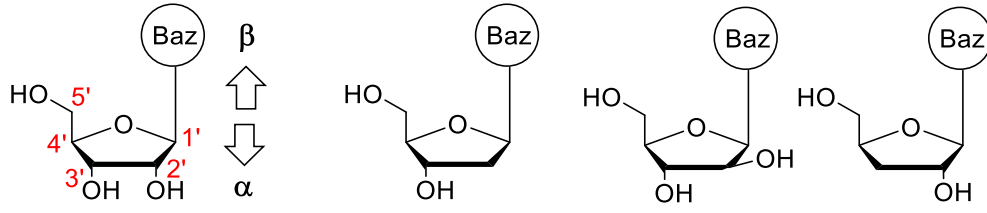
Şekil 1.23. Urasil, sitozin ve guaninin yapılarında tautomerik formlar

Keto form (=laktam) fizyolojik olarak önemli olan nötral ve asit pH değerlerinde meydana gelirken, *enol* (=laktim) formu daha düşük pH değerlerinde yani daha asidik koşullarda oluşmaktadır (Jain, 2005).

Nükleozitlerde yer alan şeker kalıntısının numaralandırılma sistemi karbonhidratların numaralandırılmasını takip etmekle birlikte tek fark numaraların “üssü” olarak belirtilmesidir.

C-1’ konumu anomerik merkez olup, şekerin aglikona (heteroksiklik baz) bağlandığı konumdur.

Doğal olarak oluşan nükleozitler genel olarak D-riboz ve D-2-deoksiriboz içermektedir. Nükleik asitlerde yer alan her iki şeker de furanoz formunda, “β” konfigürasyonda yer almaktadır. Diğer doğal olarak oluşan şeker formları β-D-arabinofuranoz ve 3-deoksi-β-D-ribofuranos olarak görülmektedir (Simons, 2001).



Şekil 1.24. Riboz, 2-deoksiriboz, β -D-arabinofuranoz, 3-deoksi- β -D-ribofuranoz

Ribozların en önemli özelliği fosforik asit ile birlikte ester yapma kapasitesidir. Özellikle C-3' ve C-5' konumunda yer alan -OH grupları, komşu riboz kalıntıları ile 3',5'-fosfodiester bağı oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu fosfodiester bağı nükleik asitlerin yapısını oluşturan en önemli yapılardan biridir.

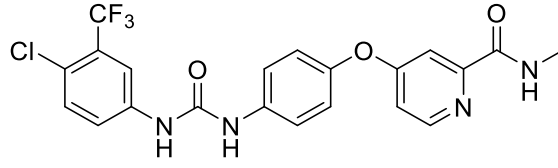
1.3. Pürin ve Pirimidin Nükleozit Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

1.3.1. Antikanser Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları

Kanser önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya genelinde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Türkiye'de ise her yıl 148,000 yeni kanser vakası ve 91,800 kanserden ölüm meydana gelmektedir (Siegel ve ark., 2014).

HSK ise dünya genelinde 700,000 insanın ölümünden sorumlu olup, kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Kronik hepatit B ile ilişkili siroz, alkol kullanımı, hepatit C enfeksiyonu gibi risk faktörleri HSK'nın ana nedenleri arasındadır. HSK, sirotik karaciğer vakalarının %85-95'inin arka planında oluşmaktadır (Ferlay ve ark., 2015; Ghouri ve ark., 2017).

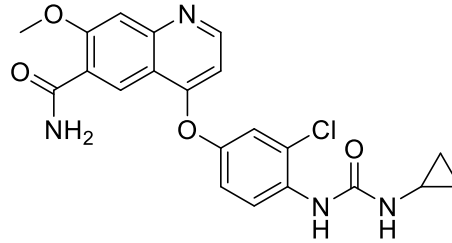
HSK tanısı konmuş hastalar için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Sorafenib, ilerlemiş HSK'sı olan hastaların sistemik tedavisinde ilk basamak olarak kullanılan ve onay alan ilk ilaçtır (Cheng ve ark., 2009; Llovet ve ark., 2008).



Şekil 1.1. Sorafenib

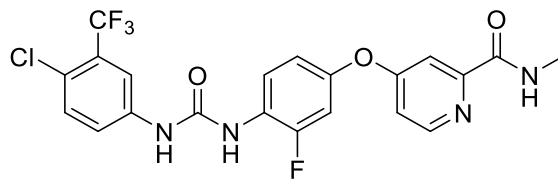
Sorafenib, çeşitli tirozin kinaz reseptörlerini (VEGFR1-3, PDGFR, KIT ve RET) ve Raf sinyal moleküllerinin (Raf-1 ve B-Raf) akışını inhibe ederek dolayısıyla anjiyogenezis, tümör proliferasyonu ve apoptozis gibi çoklu tümör sinyal yollarını etkileyerek etki gösteren ve oral yolla kullanılan bir multikinaz inhibitörüdür (Raoul ve ark., 2018).

Sorafenib ile yapılan çalışmaların sonuçları yayınlanmış; ancak daha sonra gerçekleştirilen pek çok faz III çalışmaları sorafenibe karşı iyi bir sonuç ortaya çıkaramamıştır (Raoul ve ark., 2018). Çok az sayıdaki sistemik kullanım için geliştirilen ajan faz III çalışmalarında umut verici sonuçlar göstermiştir. Lenvatinib, farklılaşmış tiroid kanseri ve böbrek kanseri için onay almış bir multikinaz inhibitörüdür. Lenvatinib ile yapılan faz III çalışmaları sorafenib ile eşdeğerlik sonuçlarını göstermiştir (Kudo ve ark., 2018).



Şekil 1.25. Lenvatinib

Regorafenibin 2017 yılında onay almasına kadar sorafenib kullanımı sonrası gelişen progresyon için herhangi bir sistemik tedavi mevcut değildi. Regorafenib, sorafenib kullanan hastalarda gelişen progresyon için kullanılan ilk ajan olmuştur (Bruix ve ark., 2017).



Şekil 1.26. Regorafenib

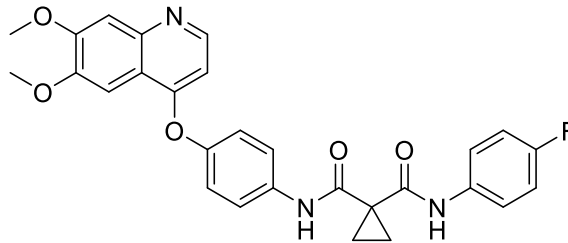
Regorafenib; anjiyogenezis, proliferasyon, tümör mikroçevresi, metastaz ve tümör immunitesinde rol alan çoklu protein kinazları etkili olarak inhibe eden ve oral yolla kullanılan bir multikinaz inhibitörüdür (Abou-Elkacem ve ark., 2013; Wilhelm ve ark., 2011).

Yakın zamanda monoklonal antikör olan nivolumab daha önce sorafenib ile tedavi görmüş hastaların ikinci basamak tedavisi için FDA tarafından hızlandırılmış olarak onay almıştır. Nivolumab, hücre yüzeyi reseptörü olan programlı hücre ölüm proteini 1 (PD-1)'i hedefleyerek etkisini göstermektedir. Nivolumab, ilerlemiş HSK'sı olan hastaların ilk basamak tedavisi için sorafenibe karşı faz III çalışmaları ile değerlendirilmektedir (Raoul ve ark., 2018).

Pembrolizumab, programlı hücre ölüm proteini 1 (PD-1)'i hedefleyen bir diğer monoklonal antikördür ve öncelikle metastatik melanoma için onay almıştır. Daha önce sorafenib ile tedavi görmüş hastalarda pembrolizumabın güvenilirliği şu an faz III çalışmaları ile araştırılmaktadır (Khoja ve ark., 2015; Raoul ve ark., 2018).

Bu bileşikler dışında ikinci basamak olarak kabozantinib ve ramusirumab ile çeşitli faz III çalışmaları devam etmekte olup, pozitif sonuçlar elde edilmektedir (Raoul ve ark., 2018).

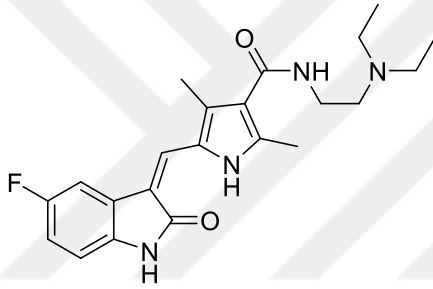
Kabozantinib, faz III çalışmalarında plasebo karşısında daha iyi sonuçlar veren bir multikinaz inhibitörüdür. Kabozantinib, tirozin kinaz c-MET'i ile aynı zamanda VEGFRs, AXL, RET, KIT ve FLT3'ü hedef alarak etki göstermektedir (Yakes ve ark., 2011).



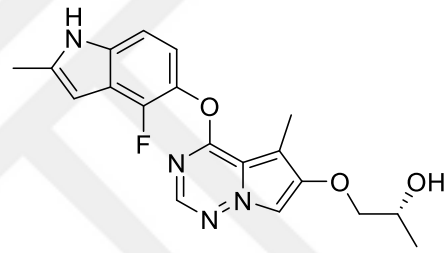
Şekil 1.27. Kabozantinib

Ramusirumab ise bir antianjiyojenik ajan olup sorafenib ile progresyon gösteren veya sorafenibe intoleransı olan hastalarda plaseboya karşı yüksek sağkalım sonuçları göstermiştir (Raoul ve ark., 2018).

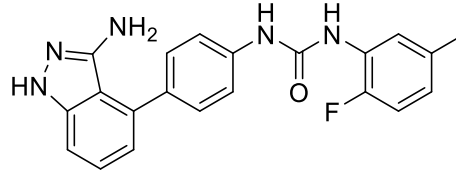
HSK'sı olan hastalar için ilk basamak olarak sorafenibe göre daha yüksek aktiviteli bileşiklerin araştırılması ve ikinci basamak olarak da ilave tedavi seçeneklerinin artırılması için çalışmalar devam etmektedir. Sunitinib, brivanib ve linifanib ile yapılan çeşitli faz III çalışmalarında ilk basamak için sorafenibe karşı klinik olarak daha etkili sonuçlar elde edilememiş ve bu bileşikler ilk basamak tedavide kullanılmak üzere başarı sağlanamamıştır. İlk basamak tedavisi için geliştirilen ajanlar sorafenib ile elde edilen klinik tecrübelerin çokluğu nedeniyle zorluklarla karşılaşmaktadırlar (Raoul ve ark., 2018).



Şekil 1.28. Sunitinib



Şekil 1.29. Brivanib



Şekil 1.30. Linifanib

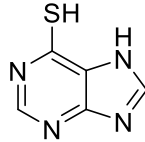
Sonuç olarak HSK'sı olan hastaların ilk basamak tedavisi için iki adet ilaç bulunmaktadır. Bunlar: sorafenib ve lenvatinibdir. İkinci basamak olarak sorafenibi tolere eden; ancak toksisitesi nedeniyle devam edemeyecek olan hastalar için regorafenib kullanılabilir. Kabozantinib ve nivolumab ikinci basamak tedaviler için daha uygun olmakla birlikte, ramusirumab alfa fetoprotein (AFP) seviyesi yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır (Raoul ve ark., 2018).

Bütün bu sonuçların ışığında HSK'ya karşı spesifik yeni ilaçlara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

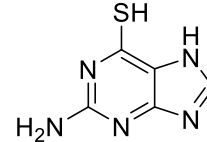
Pürin nükleozit analogları (PNA) 50 yıldan beri klinikte kullanılmaktadır. Endojen pürin nükleozit bileşikleri, DNA ve RNA sentezi, hücre sinyali, enzim regülasyonu ve metabolizma gibi pek çok hücrel süreçlerde yer almaktadır. Bütün pürin nükleozit analogları adenosin ve guanosin benzer kimyasal yapıda olup, benzer etki mekanizmasına sahiptir. PNA'larının pek çok hücre içi hedefleri bulunmaktadır: PNA, DNA ve RNA sentezi sırasında doğal endojen nükleozitler ile yarışarak antimetabolit ve anahtar hücre enzimlerinin inhibitörleri olarak hareket eder. Diğer antineoplastik ilaçların aksine PNA'ları, hücre döngüsünün pasif ve mitotik fazlarında sitotoksik olarak etki eder (Robak ve Robak, 2013).

PNA'nın, DNA ve RNA'nın yapısına katılarak kanser hücre replikasyonunu inhibe etmektedir. Nükleik asit yapılarına katılmalarının dışında DNA ve RNA polimeraz, kinaz, ribonükleotit redüktaz, DNA metiltransferaz ve pürin nükleozit fosforilaz gibi esansiyel enzimler ile etkileşerek bu enzimlerin inhibisyonuna neden olmaktadır.

Bazı PNA'larının önemli bir grubu C-6 konumunda oksitlenmiş kükürt içermektedir. Bu bileşikler aynı zamanda tiyopürinler olarak bilinmektedir ve bu grubun en önemli üyeleri ise 6-merkaptopürin ve 6-tiyoguanindir (Savić ve ark., 2015).



Şekil 1.31. 6-Merkaptopürin

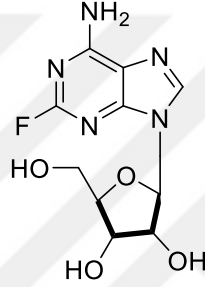


Şekil 1.32. 6-Tiyoguanin

Gertrude Elion ve George Hitchings'e 1988'de Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel ödülünü kazandıran 6-merkaptopürin, sentezlenmesinden 2 yıl sonra 1953'te FDA tarafından çocuklardaki akut lösemnin tedavisi için onay almıştır (Elion ve Hitchings, 1956).

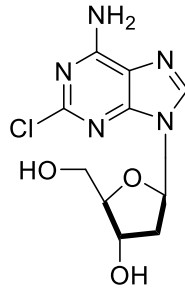
PNA'ndan deoksiadenozin türevi olan fludarabin ve kladribin akut myeloid lösemisi olan hastaların tedavisinde tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (Galmarini ve ark., 2002).

Fludarabin (2-floro-9- β -D-arabinofuranoziladenin), kronik lenfositik lösemi (CLL) ve diğer ağrısız lenfoid malignitelerin tedavisinde kullanılan pürin nükleozit analogudur. Kısıtlı çözünürlük ve formülasyondaki bazı sıkıntılar nedeniyle ön ilaç olarak fludarabin 5'-monofosfat sentezlenmiştir. Hücrelere alındıktan sonra fludarabin, deoksisitidin kinaz (dCK) veya deoksiguanin kinaz (dGK) tarafından sitotoksik aktivite için aktif metabolit formu olan trifosfat haline dönüştürülür. Fludarabin, tek ilaç veya diğer ilaçlarla kombinasyon halinde akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında kullanılmaktadır. Ancak; tek ilaç olarak yüksek doz uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle ciddi yan etkilere neden olmaktadır (Robak ve Robak, 2013).



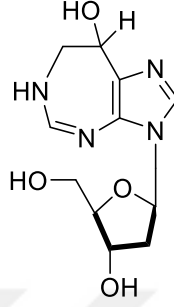
Şekil 1.3. Fludarabin

Kladribin'de, (2-kloro-2'-deoksiadenozin), pürin halkasının 2. konumdaki -H atomu -Cl atomu ile süstitüe edilmiştir. İntrasellüler fosforilasyon sitotoksik aktivite için gereklidir. Fludarabinde olduğu gibi dCK ile fosforile edilir ve trifosfat formuna dönüştürülür. Bu aktif metabolit, DNA'ya bağlanarak, DNA polimerazı inhibe ederek ve DNA onarımını engelleyerek sitotoksik aktivite göstermektedir. Kladribin, ayrıca ribonükleotit redüktazı (RR) güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Tekli ilaç olarak AML hastalarında antilösemik aktiviteye sahiptir. AML'li pediatrik hastaların tedavisinde yetişkin hastalara göre daha iyi bir sonuç elde edilmektedir (Robak ve Robak, 2013).



Şekil 1.2. Kladribin

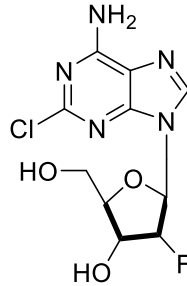
Pentostatin (2'-deoksikoformisin), adenozin deaminazı inhibe eden bir antimetabolittir. Adenozinin deaminasyon ile inozine dönüşümünü engelleyerek deoksiadenozin ve deoksiadenozin-5'-trifosfatın hücrelerde birikmesine neden olmaktadır. Bu birikme, pürin metabolizmasında azalmaya ve DNA sentezinin inhibisyonuna neden olmaktadır (Cannon ve ark., 2008).



Şekil 1.33. Pentostatin

Yakın zamanda ikinci kuşak pürin nükleozitleri olan klofarabin, nelarabin ve forodesin sentezlenmiş ve klinik çalışmalarına başlanmıştır.

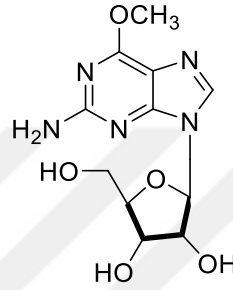
Klofarabin (2-kloro-2'-floro-2'-deoksiadenozin), fludarabin ve kladribinin önemli farmakokinetik özelliklerinin kombinasyonu ile sentezlenen ve akut lösemi hastaları ile yapılan klinik çalışmalarda umut vaad eden yeni nesil pürin nükleozit analogudur. Hücre içine alındıktan sonra dCK ile 5'-monofosfat metabolitine ve daha sonra difosfokinazlar tarafından da aktif 5'-trifosfat formuna dönüştürülür. Klofarabin, öncelikle DNA polimerazı inhibe etmektedir (Robak ve Robak, 2013).



Şekil 1.34. Klofarabin

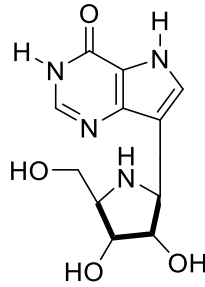
Klofarabin, tekrarlı akut lenfoblastik lösemi hastalarında ve lenfoblastik lenfomada kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır.

Nelarabin, guanin halkasının 6. konumunda bulunan hidroksil grubunun metilasyonu ile elde edilen bir guanozin analogudur. 9- β -D-Arabinofuranozil-guanin (Ara-G)'nin suda çözünebilen ön ilacıdır. Nelarabin, kanda hızla adenozin deaminaz (ADA) tarafından demetoksilasyona uğratarak Ara-G'ye dönüştürülür. Diğer PNA'nın aksine trifosfat formuna dönüştürülmez. Bunun yerine Ara-G, dCK veya dGK tarafından fosforile edilir. Ara-G, endojen deoksinükleozitler ile yarışarak DNA sentezinin inhibisyonuna ve apoptozun başlamasına neden olarak etkisini göstermektedir (Savić ve ark., 2015).



Şekil 1.35. Nelarabin

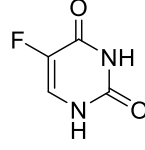
Forodesin (Immucilin H, 7-(3,4-dihidroksi-5-hidroksimetilpirolidin-2-il)-3,5-dihidropirrol-[3,2-d] pirimidin-4-on), T-hücre akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve kütanoz T-hücre lenfomada kullanılan pürin nükleozit fosforilaz (PNP) inhibitörüdür (Robak ve Robak, 2013).



Şekil 1.36. Forodesin

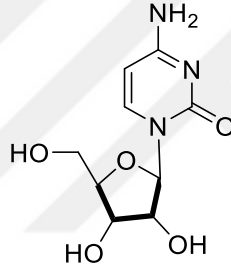
5-Florourasil (5-FU), C-5 konumunda flor atomu taşıyan bir urasil analogu olup, 50 yıldan daha uzun süredir kanser tedavisinde kullanılan bir antimetabolittir. 5-FU'in sitotoksik etki mekanizması DNA ve RNA'ya bağlanma ve timidilat sentetaz enzim inhibisyonu ile açıklanmaktadır. Meme, kolon ve boyun kanserleri olmak üzere pek çok kanser türünün tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır. Özellikle ilerlemiş kolon kanserinin tedavisinde ironotekan ve oksaliptatin ile kombinasyon şeklinde

kullanıldığında % 40-50 terapötik yanıt oranı elde edilmektedir (Longley ve ark., 2003).



Şekil 1.4. 5-Fluorourasil

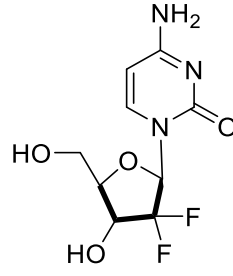
Sitarabin (Ara-C; 1- β -D-ribofuranozilsitozin), hematolojik malignitelerde kullanılan deoksistidin analogudur. Ancak solid tümörlere etkisi bulunmamaktadır. Hücre içine alındığında sitarabin, deoksistidin ve pirimidin kinazlar tarafından aktif 5-trifosfat formuna dönüştürülür. Bu aktif metabolit, DNA polimerazı inhibe ederek ve deoksistidin trifosfat ile yarışarak DNA sentezinin durmasına neden olmaktadır (Galmarini ve ark., 2001).



Şekil 1.5. Sitarabin

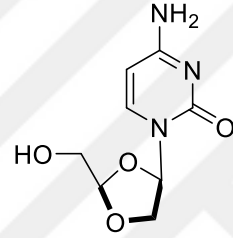
Sitarabinin metabolik deaminasyon, deoksistidin kinaza düşük afinite ve trifosfat türevine hızlı eliminasyon gibi dezavantajları nedeniyle sitotoksik aktivitesi sınırlıdır. Bu sorunların çözümü için başka bir deoksistidin türevi olan gemsitabin tasarlanmıştır (Galmarini ve ark., 2001).

Gemsitabin (diflorodeoksistidin), deoksiribozun 2'. konumundaki 2 adet -H atomlarının 2 adet -F atomu ile yer değiştirilmesi ile elde edilmiştir. dCK ve pirimidin kinazlar tarafından aktif metabolit olan trifosfat formuna dönüştürülür ve sitotoksik aktivitesi başlar. Sitarabinin aksine gemsitabin solid tümörlere de etki etmektedir. Sitarabinde yaşanan sorunlar aşılarak sitotoksik aktivitede artış sağlanmıştır (Galmarini ve ark., 2001).



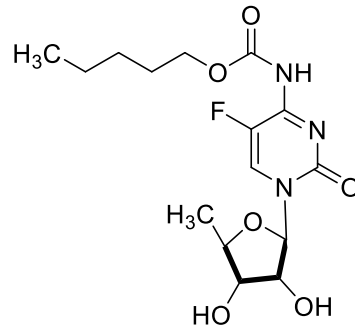
Şekil 1.6. Gempitabin

Troksasitabin (BCH-4556; (-)-2-(S)-hidroksimetil-4-(S)-(sitozin-1'-il)-1,3-dioksolan), stereokimyasal sentetik bir nükleozit analogudur. Lösemik ve epitelyal malignitelerde kullanılan deoksisitidin analogudur (Galmarini ve ark., 2001).



Şekil 1.37. Troksasitabin

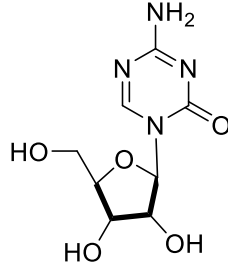
Kapesitabin (5'-deoksi-5-N-[(pentoksi)karbonil]-sitidin), 5-FU'in düşük biyoyararlanımını arttırmak üzere sentezlenmiş bir ön-ilaçtır. Kapesitabinin metaboliti olan 5'-deoksi-5-florouridin monofosfat, timidilat sentetaz enzimini inhibe eder ve bir diğer metaboliti olan 5'-deoksi-5-florouridin trifosfat ise DNA'ya bağlanır. Böylece DNA sentezi inhibe edilir. Kapesitabin, metastatik kolon kanseri ve metastatik meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Damaraju ve ark., 2003).



Şekil 1.7. Kapesitabin

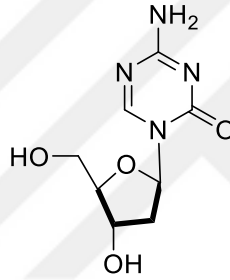
5-Azasitidin (AZA; 5-aza-CR), miyelodisplastik sendromun (MDS) tedavisinde 2004 yılında FDA tarafından onay alan ilk hipometilasyon ajanıdır. 5-

Azasitidin, aynı zamanda AML tedavisinde de Amerika, Kanada ve Avrupa’da onay almıştır (Agrawal ve ark., 2018).



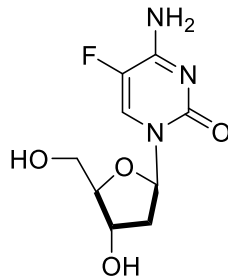
Şekil 1.38. 5-Azasitidin

Desitabin (DAC; 2’-deoksi-5-azasitidin), 2006 yılında FDA tarafından onaylanan ikinci hipometilasyon ajanı olarak karşımıza çıkmaktadır. Desitabin, MDS ve AML tedavisi için Amerika ve Avrupa’da onay almıştır (Agrawal ve ark., 2018).



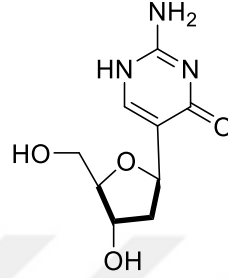
Şekil 1.39. Desitabin

5-Fluoro-2’-deoksisitidin (FdCyd), kimyasal olarak stabil olan floropirimidin analogudur. Pirimidin halkasının 5. konumundaki -H atomunun -F atomu ile süstitüsüyonu ile elde edilmektedir. Sitidin deaminaz (CDA) inhibitörü olan tetrahidrouridin (THU) ile kombinasyon şeklinde Faz I/II çalışmaları devam etmektedir (Kinders ve ark., 2011; Newman ve ark., 2015; Wempen ve ark., 1961).



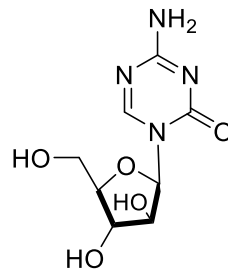
Şekil 1.40. 5-Fluoro-2’-deoksisitidin

Psedöizositidin (2-amino-5- β -D-ribofuranozilpirimidin-4-(1*H*)-on; ψ ICyd), bir C-pirimidin (karbosiklik pirimidin) analogudur. Psedöizositidin, antilösemik aktivitesinin dışında etkili bir DNA demetilasyon aktivitesine de sahiptir. Ara-C'ye direnç gösteren hastalarda preklinik çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Ancak; psedöizositidin'nin doza bağımlı olarak artan hepatotoksitesi Faz I klinik çalışmasını engellemiştir (Agrawal ve ark., 2018; Woodcock ve ark., 1980).



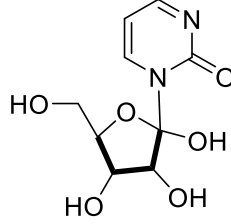
Şekil 1.41. Psedöizositidin

Fazarabin (Kymarabine; 1- β -D-arabinofuranozil-5-azasitozin; Ara-AC), sitotoksik nükleozitler olan sitarabin ve 5-azasitidin'nin yapısal özelliklerinin kombinasyonu ile sentezlenmiş bir pirimidin analogudur. Yapısal olarak fazarabin, sitidinin 2'. konumunda bulunan hidroksil grubunun stereokimyasal inversiyonu ile sitarabin analogu olarak ve pirimidin bazının C-5 atomunun N atomu ile yer değiştirilmesi ile de 5-azasitidin analogu olarak tasarlanmıştır (Beisler ve ark., 1979). Sitarabin'e benzer olarak dCK ile trifosfat haline dönüştürülür ve timidinin yerine geçerek DNA'ya bağlanır. DNA hipometilasyonuna neden olarak antineoplastik etkisini gösterir ve DNA sentezini inhibe ederek sitotoksik aktivite gözlenir (Barchi ve ark., 1996). Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde pek çok Faz I çalışması yapılmıştır ve bu çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçlar Faz II çalışmalarının yürütülmesine olanak sağlamıştır. Ancak; Faz II çalışmalarında belirgin bir aktivite elde edilememesi sebebiyle ileri araştırmalara gerek duyulmamıştır (Agrawal ve ark., 2018).



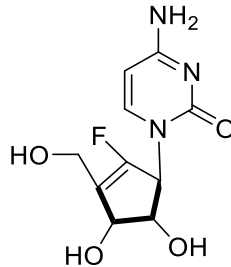
Şekil 1.42. Fazarabin

Zebularin (1-(β -D-ribofuranozil)-1,2-dihidropirimidin-2-on), CDA'nın potent inhibitörü olarak tasarlanan ve 4. konumda amino grubu olmayan 2-(1*H*)-pirimidinon halkası içeren bir sitidin analogudur. CDA inhibitör aktivitesinin yanında ayrıca selektif olarak DNA metiltransferaz inhibisyonunu indüklemektedir. Böylece DNA'ya bağlanarak, hücre gelişimini inhibe eder ve DNA metiltransferazları demetilasyona uğratarak sitotoksik etkisini göstermektedir (Kim ve ark., 1986; Zhou ve ark., 2002).



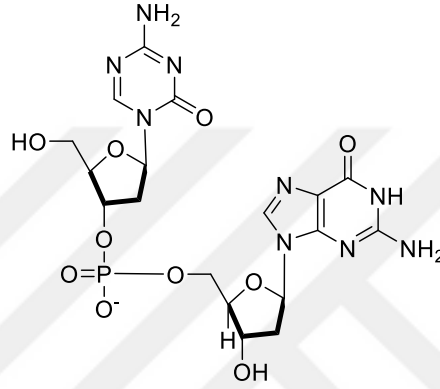
Şekil 1.43. Zebularin

RX-3117 (TV-1360; Florosiklopentenilsitozin); şeker grubunun siklopentenil ile yer değiştirildiği ikinci jenerasyon bir sitidin analogudur. RX-3117'nin metabolizması ve etki mekanizması diğer (deoksi) sitidin analoglarından farklıdır. Mevcut nükleozit analoglarının aksine RX-3117 dCK ile değil uCK (uridin-sitidin kinaz) aracılığıyla önce difosfat formuna (RX-DP) sonrasında trifosfat (RX-TP) formuna dönüştürülür. RX-TP, RNA'ya bağlanarak RNA sentezini inhibe etmektedir. RX-DP ise ribonükleotit redüktaz tarafından dRX-DP'ye redüklenir ve daha sonrasında trifosfat formuna dönüştürülür (dRX-TP). dRX-TP ise DNA'ya bağlanarak DNA sentezinin inhibisyonuna neden olur. Böylece RX-3117, hem RNA hem de DNA sentezini inhibe ederek sitotoksik etkisini gösterir (Peters ve ark., 2013). Şu anda metastatik solid tümörler için Faz I ve tekrarlanmış pankreatik ve ileri mesane kanserlerinde Faz II çalışmaları devam etmektedir (Agrawal ve ark., 2018).



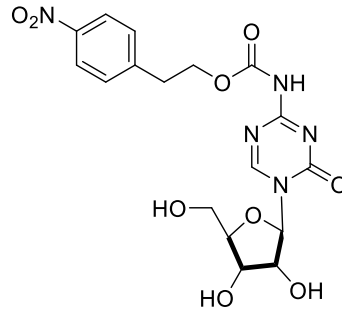
Şekil 1.44. RX-3117

SGI-110 (Desitabin deoksiguanozin; Desitabin deoksiguanozin dinükleotit; Guadesitabin) ikinci nesil hipometilasyon analogu ve desitabin'in ön ilacıdır. SGI-110 desitabin ile deoksiguanozin'in fosfodiester bağı ile bağlanmasıyla elde edilen bir dinükleotit'tir. CDA tarafından deaminasyona karşı zayıf olan desitabin'in aksine dinükleotit CDA tarafından inaktivasyona karşı oldukça dayanıklıdır (Yoo ve ark., 2007). Şu anda MDS/AML hastalığında Faz I/II ve III çalışmaları, çeşitli solid tümörlerde ise Faz I/II çalışmaları devam etmektedir (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=SGI-110&Search=Search>).



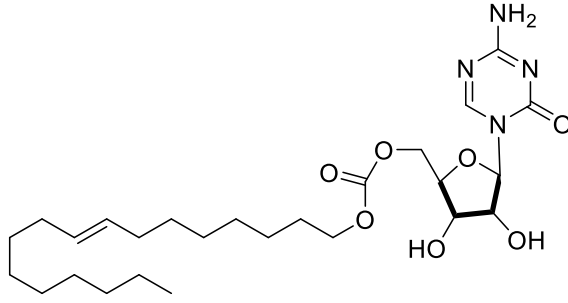
Şekil 1.45. SGI-110

NPEOC-DAC (2'-deoksi-N4-[2-(4-nitrofenil)etoksikarbonil]-5-azasitidin), azasitidin halkasının N-4 konumuna 2-(*p*-nitrofenil)etoksikarbonil grubunun bağlanmasıyla elde edilen bir ön ilaçtır. Bu grubun bağlanmasıyla amin grubunun CDA tarafından deaminasyona uğraması engellenmiştir (Byun ve ark., 2008).



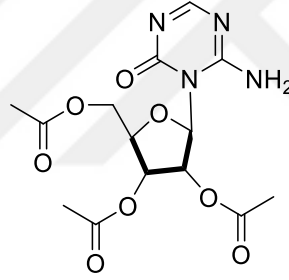
Şekil 1.46. NPEOC-DAC

CP-4200 (5-azasitidin-5'-elaidat), azasitidin'in bir yağ asiti olan elaidik asit ile konjugasyonu ile elde edilen bir ön ilaçtır (Brueckner ve ark., 2010). Şu anda MDS hastalığı için prelinik araştırması devam etmektedir (Agrawal ve ark., 2018).



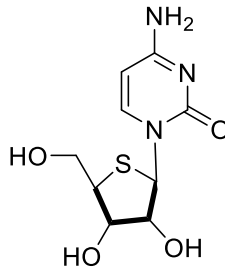
Şekil 1.47. CP-4200

2'3'5'-Triasetil-5-azasitidin (TAC), 5-azasitidin'in başka bir potansiyel ön ilacıdır. TAC, azasitidin'in asetillenmiş türevidir ve trimetilsilil-5-azasitozin ile 1,2,3,5-tetra-*O*-asetil- β -D-ribofuranoz'un kondensasyonu ile sentezlenmiştir. *In vitro* ve *in vivo* olarak daha tercih edilebilir fizikokimyasal karakteristikler göstermiştir (Ziemba ve ark., 2011). Yüksek çözünürlük, stabilite ve biyoyararlanım ve minimal toksisite gibi özelliklerin hepsi birlikte ileri prelinik ve klinik çalışmaları desteklemektedir (Agrawal ve ark., 2018).



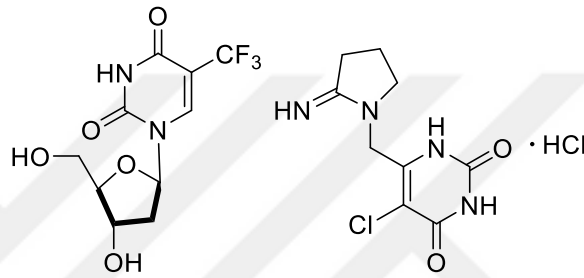
Şekil 1.48. 2'3'5'-Triasetil-5-azasitidin (TAC)

Tiyarabin (1-(4-tiyo- β -D-arabinofuranozil)sitozin), sitarabin'in yapısal analogu olarak sentezlenmiştir. Tiyarabin, DNA polimeraz enzimini inhibe ederek sitotoksik aktivite göstermektedir. Tiyarabin ile Faz I klinik çalışmaları gempitabin gibi bu bileşiğin solid tümörlere karşı aktivitesinin iyi olduğunu göstermiştir (Parker ve ark., 2015).



Şekil 1.49. Tiyarabin

Trifluridin (Trifluridin/tipirasil; TFT; TAS-102; Lonsurf®), daha önce floropirimidin, oksaliplatin, irinotekan, antivasküler endotelial büyüme faktörü biyolojik ürünler ve antiepidermal büyüme faktör reseptör antikorları ile tedavi edilen metastatik kolorektal kanser (mCRC) hastalarında kullanılmak üzere Amerika, Avrupa ve Japonya’da onaylanan bir floropirimidin türevidir (Lee ve Chu, 2017). Trifluridin, α,α,α -Triflorotimidin, bir timidin nükleozit analogudur. Tipirasil, 5-kloro-6-[2-iminopirrolidin-1-il]metil-2,4(1H, 3H)-pirimidindion, ise timidin fosforilaz (TP) inhibitörü olup trifluridin’in TP tarafından metabolize edilmesini engelleyerek aktivitesini arttırmaktadır (Zaniboni ve ark., 2016).

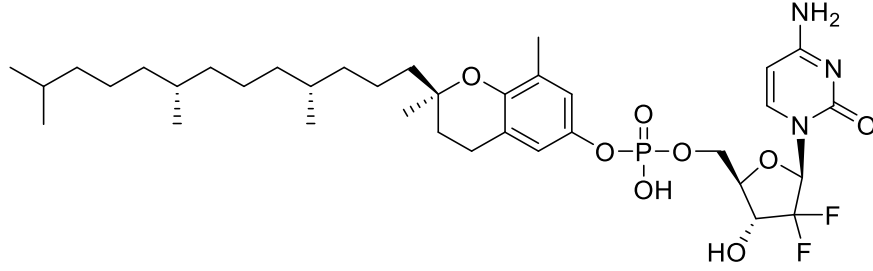


Şekil 1.50. Trifluridin ve Tipirasil

5-FU gibi trifluridin timidin kinaz tarafından hızla aktif metaboliti olan monofosfat formuna dönüştürülür. Ancak 5-FU’nun aksine trifluridin monofosfat timidilat sentaza dönüşümlü olarak bağlanmaktadır ve bu kısa süreli inhibisyon trifluridin’in sitotoksik etkisini tam olarak açıklamamaktadır. Devam eden fosforilasyon ile trifosfat formuna dönüşen trifluridin tümör hücrelerinde DNA’ya bağlanarak tümör gelişimini inhibe etmektedir. Ayrıca, DNA’ya bağlanan trifluridin miktarı TFT’nin antitümör aktivitesiyle doğrudan ilişkilidir ve 5-FU’dan farklı olarak (öncelikli olarak timidilat sentaz inhibisyonu) sitotoksik aktivitesini meydana getirmesinin ana yolunun DNA’ya bağlanmak olduğunu göstermektedir. DNA’ya bu yolla bağlanması aktivitesinin 5-FU’dan daha fazla olmasını sağlamıştır (Burness ve Duggan, 2016).

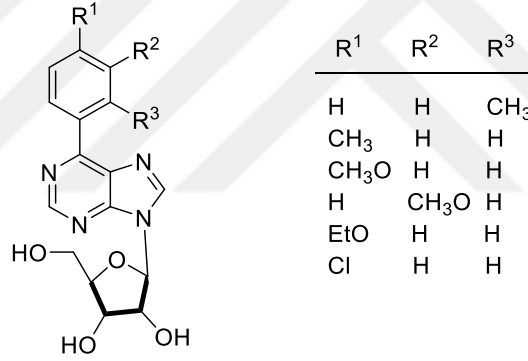
Gemcitabin’in 5’. konumunda yapılan bazı modifikasyonlar ile bileşiğin CDA tarafından metabolize edilmesi engellenmiştir. Daifuku ve ark., Gemcitabine’in 5’ konumunu Vitamin E izoformları (tokoferoller ve tokotrienoller) ile süstitüe ederek

istenilen farmakokinetik profil ve uzatılmış yarı ömrü elde etmişlerdir (Daifuku ve ark., 2018).



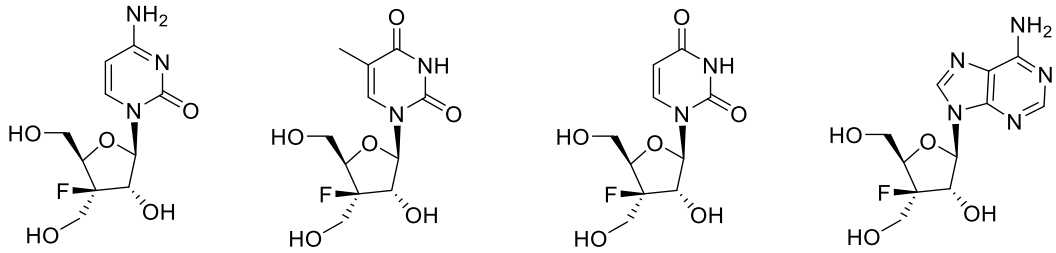
Şekil 1.51. D-δ-tokoferil fosfat-5'-gempitabin

Hocek ve ark., pürin halkasının 6. konumunda süstitüe fenil türevleri üzerinde çalışmışlar ve IC_{50} değeri 0,25 – 8,3 μM arasında değişen bileşikler elde etmiştir. Çalışmalarda, fenil halkasının 4. konumunda yapılan süstitüsyonlar ile aktivitenin arttığı ve 3. konumunda yapılan süstitüsyonların ise aktivitede azalmaya neden olduğu belirlenmiştir (Hocek ve ark., 2000).



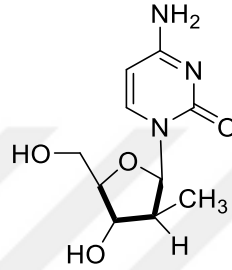
Şekil 1.52. 6-(4-X-Süstitüe fenil)pürin ribonükleozit türevleri

Bhuma ve ark., flor atomu taşıyan ve klinikte kullanılan pürin ve pirimidin nükleozitlerinden esinlenerek şeker halkasında flor atomu bulunan nükleozit türevleri sentezlemiş ve Neuro-2a kanser hücre hattında IC_{50} değeri 1,9 – 3,1 mM arasında değişen bileşikler elde etmiştir (Bhuma ve ark., 2017).



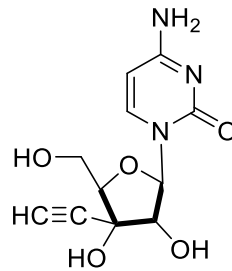
Şekil 1.53. 3'-Deoksi-3'-floro-3'-C-hidroksimetil-pürin ve pirimidin nükleozit türevleri

Matsuda ve Sasaki, yeni bazı şeker ile modifiye edilmiş sitozin türevleri sentezlemiş ve bunlardan SMDC lösemik L1210 hücre hattında Ara-C kadar sitotoksik aktivite göstermiştir. SMDC'nin dCK için iyi bir substrat olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca, SMDC'nin 5' trifosfat türevini (SMDCTP) sentezlemişler ve DNA polimeraz α , β ve γ 'ya karşı sırasıyla 0,05, 0,10 ve 0,07 μM K_i değerlerini elde etmişlerdir. Bu da SMDCTP'nin DNA polimeraz α , β ve γ 'ya doğal substratı olan deoksisitidin trifosfat (dCTP)'tan 25, 39 ve 11 kat daha iyi bir şekilde bağlandığını göstermektedir (Matsuda ve Sasaki, 2004).



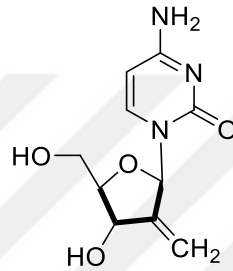
Şekil 1.54. (2'S)-2'-deoksi-2'-C-metilsitidin (SMDC)

Yine Matsuda ve Sasaki, bir başka sitozin türevi olan ECyd bileşiğini sentezlemişler ve çeşitli insan kanser hücre hatlarına karşı nanomolardan subnanomolar seviyelerine kadar IC_{50} değerlerini elde etmiştir. Bileşiğin sitotoksik spektrumu DNA sentezi inhibitörü olan Ara-C'den farklıdır. ECyd'in trifosfat formu (ECTP) hücrelerde birikir ve yarı ömrü fare meme FM3A hücrelerinde 81 saattir. Bu da yarı ömrü 10 dakika olan araCTP'den 500 kat daha stabil olduğunu göstermiştir. RNA polimeraz FM3A hücrelerinde kompetitif olarak ECTP tarafından inhibe edilmiştir. ECTP'nin RNA polimeraza karşı K_i değeri 21 nM iken CTP'nin K_m değeri 8 μM 'dır. RNA sentezinin inhibisyonu tümör hücrelerinde apoptozu indüklemektedir (Matsuda ve Sasaki, 2004). ECyd, boyun tümörüne karşı iyi aktivite göstermiş olup Faz II klinik çalışmasını tamamlamıştır (Petrelli ve ark., 2016).



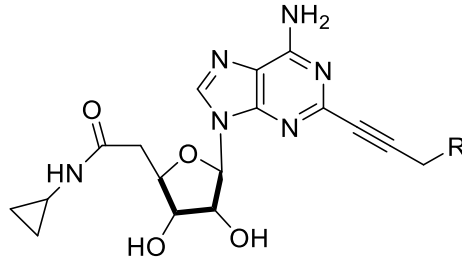
Şekil 1.55. 1-(3-C-Etinil-β-D-ribo-pentofuranozil)sitozin (ECyd)

Matsuda ve Sasaki, yine sitozin bileşiğinin şeker grubunun 3'. konumundaki sekonder alkol grubu yerine allilik alkol grubu getirerek bir başka sitozin türevi olan DMDC bileşiğini elde etmiştir. DMDC, şeker grubunda allilik alkol taşıması nedeniyle daha stabil hale gelmiştir. Diğer nükleozitler gibi hücre içinde kinazlar aracılığıyla 5'-fosfat türevine (DMDCTP) dönüştürülerek etkisini göstermektedir. Sentetik olarak elde edilen DMDCTP, DNA polimeraz α , β ve γ 'ya karşı sırasıyla 0,42, 2,52 ve 1,00 μM K_i değerleri ile potent bir inhibitördür. DMDC'nin, solid tümörlere karşı intravenöz yolla kullanılması üzerine Japonya'da Faz I çalışmaları başlamıştır (Matsuda ve Sasaki, 2004).



Şekil 1.56. 1-(2-Deoksi-2-metilen-β-D-eritro-pentofuranosil)sitozin (DMDC)

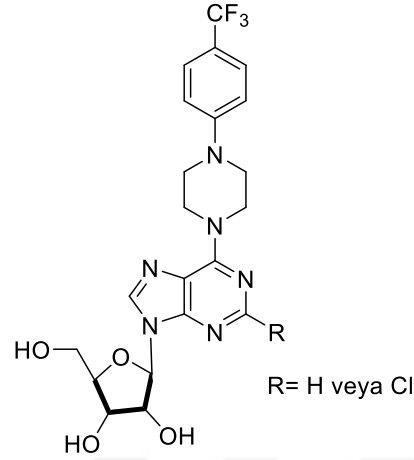
Mohan ve ark., C5'-N-siklopropilkarboksamido-C6-amino-C2-alkillenmiş pürin nükleozit analogları üzerine çalışmışlar, insan meme kanser hücre hattı MDA-MB-231 ve insan kolon kanser hücre hattı Caco-2'ye karşı sırasıyla 6,8 μM – 23,4 μM ve 7,5 μM – 20,9 μM IC_{50} değerlerini elde etmiştir (Ananda Mohan ve ark., 2017).



Şekil 1.57. C5'-N-siklopropilkarboksamido-C6-amino-C2-alkillenmiş pürin nükleozit türevleri

Tunçbilek ve ark., çeşitli 6-(4-süstitüe fenil piperazin)pürin nükleozit türevlerinin sentezi üzerinde çalışmışlar, fenil halkasının 4. konumunda $-\text{CF}_3$ süstitüenti taşıyan bileşik için Huh7 (karaciğer), HCT116 (kolon) ve MCF7 (meme) kanser hücre hatlarına karşı sırasıyla 6,7 μM , 7,5 μM ve 7,8 μM IC_{50} değerlerini elde etmiştir. Ayrıca, pürin halkasının 2. konumunda klor atomu taşıyan bileşik kanser

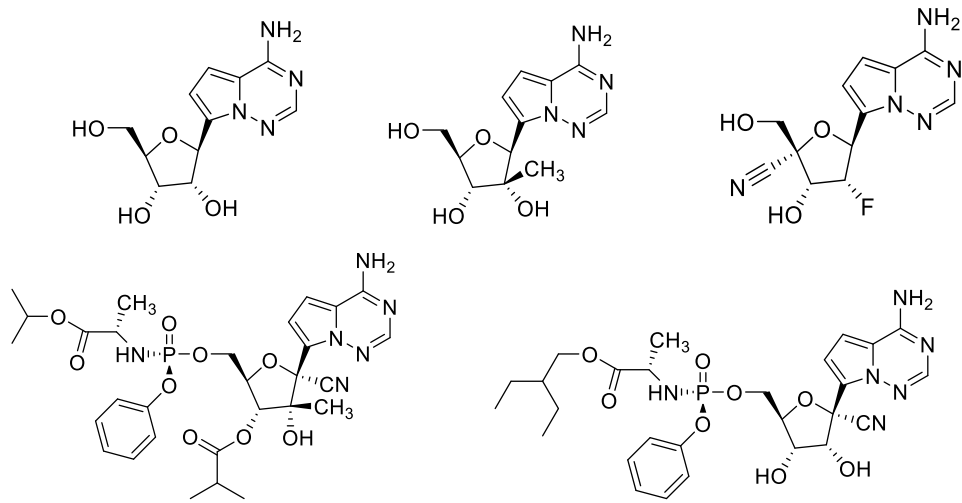
hücre hatlarında sırasıyla 2 μ M, 1 μ M ve 4 μ M IC₅₀ değerleri ile sitotoksik aktivite göstermiştir (Tuncbilek ve ark., 2012; Tuncbilek ve ark., 2018).



Şekil 1.58. 6-[4-Sübstüefenil]piperazin-1-il]-9-(β-D-ribofuranosil)pürin nükleozit

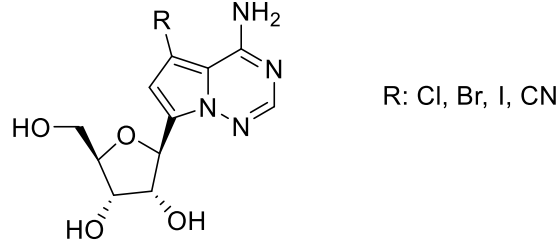
Çeşitli kanserlerin tedavisinde kullanılan nükleozit analogları çoğunlukla N-nükleozitlerdir. N-nükleozitleri, heterosiklik aglikonun karbonhidrat kalıntısı ile C-N bağı ile bağlanmasıyla meydana gelir. Ancak, N-nükleozitlerinin glikozitik bağı enzimatik ve asit katalizli hidrolize karşı dayanıksızdır. Buna karşın, şeker ve heterosiklik aglikonun C-N bağı yerine C-C bağı ile bağlanmasıyla oluşan C-nükleozitleri hidrolitik ve enzimatik yarılmaya karşı daha dayanıklıdır (Li ve ark., 2018).

Son yıllarda çeşitli 4-aza-7,9-dideazaadenozin C-nükleozit türevleri sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır.



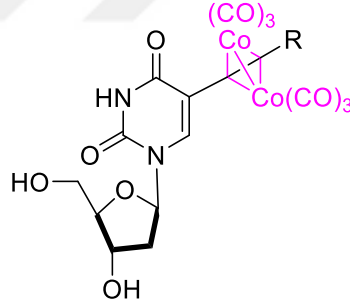
Şekil 1.59. 4-Aza-7,9-dideazaadenozin C-nükleozit türevleri

Bu bilgilerden hareketle, Li ve ark., pirrolo[2,1-f][1,2,4,]triazin-4-amin C-nükleozit türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen türevler arasında 7-siyano bileşiği çeşitli kanser hücre hatlarında EC₅₀ değeri 8 – 300 nM arasında değişen sitotoksik aktivite göstermiştir (Li ve ark., 2018).



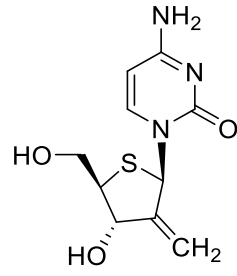
Şekil 1.60. Pirrolo[2,1-f][1,2,4,]triazin-4-amin C-nükleozit türevleri

Kaczmarek ve ark., organometalik karbonil grubu ile elde edilen komplekslerin biyolojik etkileşimlerinden esinlenerek dikobalt hekzakarbonil nükleozit kompleksleri hazırlamıştır. Sentezlenen 2'-deoksi-5-alkiniluridin türevleri çeşitli kanser hücre hatlarında 20 µM ve 16 µM IC₅₀ değerleri ile orta düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir. Bu değerler ile sisplatin'den daha iyi aktivite elde edilmiştir (Kaczmarek ve ark., 2018).

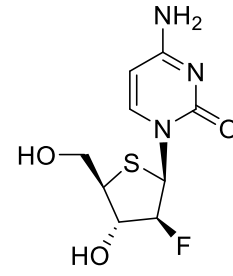


Şekil 1.61. 2'-Deoksi-5-alkiniluridin türevleri

Yoshimura ve ark., 4'-tiyonükleozit türevlerinin sentezi üzerinde çalışmış ve sentezlenen sitidin türevlerinden 4'tiyoDMDC ve 2'-deoksi-2'-floro-arabino-4'-sitidin (4'-tiyoFAC)'in bilinen sitotoksik bileşikler olan sitarabin ve DMDC'den daha potent olduklarını belirlemiştir. Aynı zamanda 4'-tiyoFAC bileşiği solid tümörlere karşı sitarabin ve DMDC'den 0,015 µM IC₅₀ değeri ile 15-30 kat daha etkili bulunmuştur (Yoshimura ve ark., 2018).

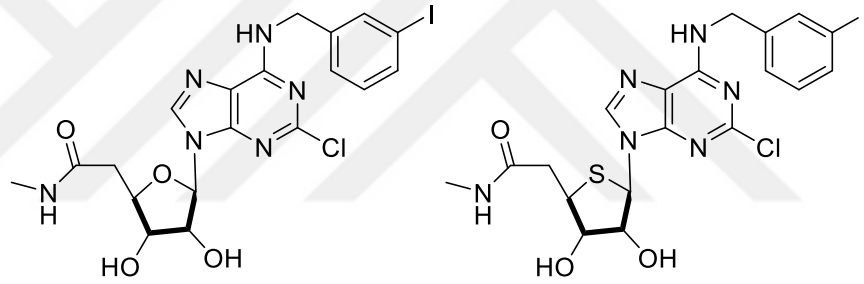


Şekil 1.62. 4'-tiyoDMDC



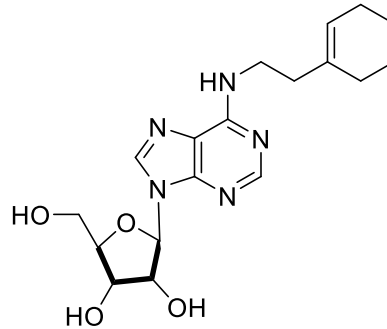
Şekil 1.63. 4'-tiyoFAC

CI-IB-MECA (2-kloro-N⁶-(3-iyodobenzil)-5'-metilkarbamoyl-adenozin), oldukça potent ve selektif A₃ adenosin reseptör agonistidir. A₃AR'ne K_i= 1 nM bağlanma affinitesine sahiptir. CI-IB-MECA'nın tiyo türevi olan tiyo-CI-IB-MECA, CI-IB-MECA'den daha potent olduğu gözlenmiştir (Gao ve ark., 2003; Hou ve ark., 2007; Jeong ve ark., 2003; Kim ve ark., 1994).



Şekil 1.64. CI-IB-MECA ve tiyo-CI-IB-MECA

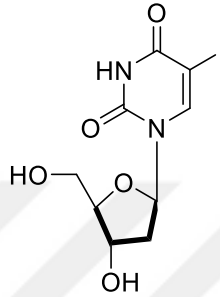
Tunçbilek ve ark., 6-süstitüe amino-9-(β -D-ribofuranozil)pürin analogları üzerinde çalışmışlar ve sentezlenen türevler arasında pürin halkasının 6. konumunda (2-siklohekzeniletil)amino taşıyan bileşik için insan kolon kanser hücre hattı HCT116 ve insan meme kanser hücre hattı MCF7'ye karşı sırasıyla 6 μ M ve 3 μ M IC₅₀ değerlerini elde etmiştir (Tuncbilek ve ark., 2018).



Şekil 1.65. 6-(2-Siklohekzeniletil)amino-9-(β -D-ribofuranozil)pürin

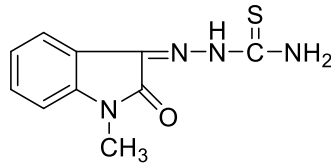
1.3.2. Antiviral Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları

Antiviraller ile ilgili çalışmalar 1959 yılında 5-iyodo-2'-deoksiüridin (IDU) bileşiğinin sentezi ile başlamıştır. 5-İyodo-2'-deoksiüridin, öncelikle aktif antikanser bileşik olarak sentezlenmiş fakat daha sonra yapılan çalışmalar sonucunda herpetik göz enfeksiyonlarında topikal antiviral olarak kullanılmaya başlanmıştır (De Clercq, 2013).



Şekil 1.66. 5-İyodo-2'-deoksiüridin (IDU)

5-İyodo-2'-deoksiüridin, antiviral olarak keşfedilen ilk molekül değildir. Hamre ve ark., daha önceki tarihlerde tiyosemikarbazonlar'ın poxvirüslere karşı aktif bileşikler olduğunu keşfetmiş ve bu bileşiklerden yola çıkılarak metisazon'u (N-metilisatin- β -tiyosemikarbazon; Marboran®) 1960 yılının başlarında smallpox (çiçek) hastalığının tedavisi için geliştirmiştir (Hamre ve ark., 1950).



Şekil 1.67. N-metilisatin- β -tiyosemikarbazon; metisazon; Marboran®

1970 yıllarında çiçek hastalığı için aşılama prosedürü yavaş yavaş terkedilmiş ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün çiçek hastalığının dünya genelinde eradike olduğunu söylemesinin ardından bu hastalık için çalışmalara olan ilgi tamamen ortadan kalkmıştır.

1980 yılı itibari ile araştırmacıların çalışma alanları geniş oranda herpes simpleks virüs (HSV) ve diğer herpes virüsler olan varicella-zoster virüsü (VZV) ve

sitomegalovirüs (CMV) için yeni antiviral ajanlar geliştirmeye kaymıştır (De Clercq, 2013).

1983 yılında AIDS hastalığına neden olan HIV'in keşfi ile bu virüse karşı inhibitör bileşiklerin araştırılması dünya çapında yayılmıştır.

1990 yılından itibaren ise araştırmalar Hepatit B (HBV) ve Hepatit C (HCV) virüslerine karşı yönelmiştir. 1957 yılında Isaacs ve Lindenmann tarafından keşfedilen İnterferon, HBV ve HCV enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanan ilk ajan olmuştur (Isaacs ve Lindenmann, 1957).

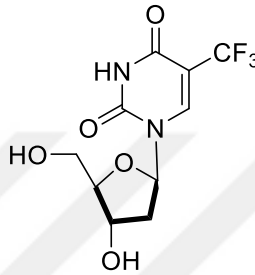
Günümüzde ise antiviral ilaç geliştirmek isteyen araştırmacılar farklı stratejiler üzerine çalışmaktadır. Bu stratejiler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- HIV için: sabit doz ilaç kombinasyonları
- HCV için: direkt-etkili antiviraller
- HBV için: uygun antiviraller ile belirlenen rejim takip edilmektedir.
- HSV için: helikaz-primaz inhibitörleri
- VZV için: Herpes zoster için yeni geliştirilen FV-100 için ileri klinik çalışmalar devam etmektedir.
- CMV için: yeni geliştirilen anti-CMV AIC 246 bileşiği
- İnfluenza için: peramivir ve laninamivir oktanoat gibi yeni nöraminidaz inhibitörleri
- Poxvirüsler için: CMX-001 ve ST-246 gibi antipoxvirüs bileşikleri (biyoterörizm durumlarında kullanılmak üzere)
- Hemorajik ateş virüsü (Dengue ve Ebola) için: prelinik safhada olan aday ilaçlar
- Polio için: virüsün global eradikasyonunu sağlamak üzere etkili antiviral ilaçlara hala ihtiyaç duyulmaktadır (De Clercq, 2013).

1.3.2.1. 5-Sübstitüe-2'-deoksiuridin Analogları

1959 yılında William H. Prusoff tarafından idoksuridin (5-iyodo-2'-deoksiuridin) bileşiğini sentezlenmiştir (Şekil 1.57). İdoksuridin, klinikte herpetik göz enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (De Clercq ve Li, 2016).

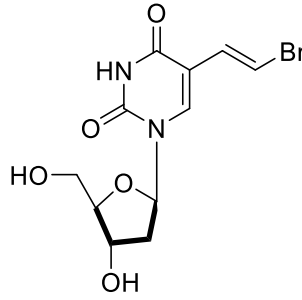
Kaufman ve Heidelberger daha sonra trifluridin (5-triflorometil-2'-deoksitimidin) bileşiğinin HSV enfeksiyonlarına karşı aktivitesini belirlemişlerdir.



Şekil 1.68. 5-Triflorometil-2'-deoksitimidin; trifluridin

İdoksuridin ve trifluridin'in topikal preparatları günümüzde HSV epitelyal keratitis hastalığında kullanılmaktadır. Her iki ilaç, hücre içinde hücresel kinazlar tarafından fosforile edilerek 5'-trifosfat (örn; idoksuridin) veya 5'-monofosfat (örn; trifluridin) formlarına dönüştürülür. Bu aktif formlar viral ve hücresel DNA sentezini inhibe etmektedir (De Clercq ve Li, 2016; Kaufman ve Heidelberger, 1964).

Timidin nükleozit analogu olan brivudin [(E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoksiuridin] HSV-1 ve VZV'ye karşı oldukça spesifik bir antiviral ajandır. Brivudin (BVDU), HSV-1 ve VZV'nin timidin kinazları tarafından 5'-mono ve 5'-difosfat formlarına dönüştürülür. Hücresel nükleozit 5'-difosfat kinazlar tarafından daha sonra 5'-trifosfat formuna dönüştürülür ve viral DNA polimeraza bağlanarak DNA sentezini inhibe eder (Andrei ve ark., 2005; De Clercq, 2004). BVDU, dünya genelinde pek çok ülkede (ABD ve UK hariç) VZV enfeksiyonlarının oral yolla tedavisinde onaylanmıştır. BVDU, ayrıca HSV-1 epitelyal keratitis tedavisinde göz damlası olarak kullanılmaktadır (De Clercq ve Li, 2016).

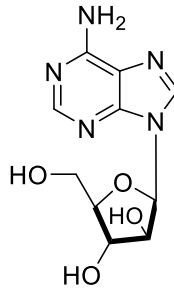


Şekil 1.69. [(E)-5-(2-bromovinil)-2'-deoksiuridin]; brivudine; BVDU

1.3.2.2. Nükleozit Analogları

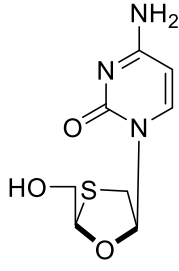
Nükleozit analogları grubunda FDA tarafından onaylanan 3 adet ilaç bulunmaktadır: vidarabin, entekavir (ETV) ve telbivudin.

HSV ve VZV enfeksiyonlarına karşı oldukça potent olan vidarabin FDA tarafından onaylanan ilk nükleozit analogudur. Ancak, vidarabin'in suda çözünürlüğü azdır ve hızlı bir şekilde adenozin deaminaz tarafından deaminasyona uğratarak metabolize olmaktadır (Whitley ve ark., 1976).

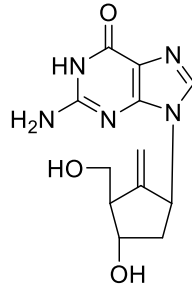


Şekil 1.70. Vidarabin

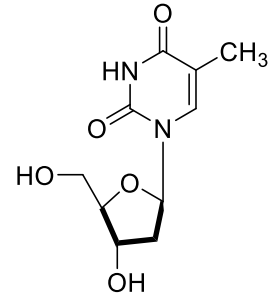
HBV enfeksiyonu için onaylanan diğer bileşikler: (pegile) interferonlar, lamivudin, entekavir, telbivudin, adefovir dipivoksil ve tenofovir disoproksil fumarat (TDF) olarak verilebilir. Lamivudin ve TDF aynı zamanda HIV enfeksiyonlarının tedavisi için de onay almıştır (De Clercq ve Li, 2016).



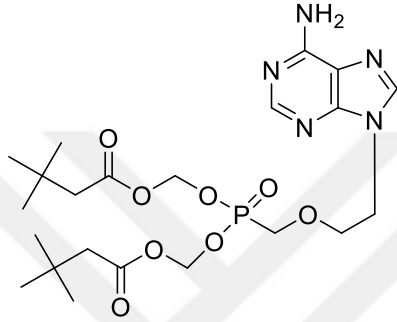
Şekil 1.20. Lamivudin



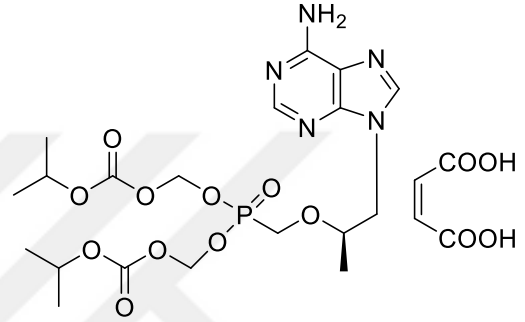
Şekil 1.71. Entekavir



Şekil 1.72. Telbivudin



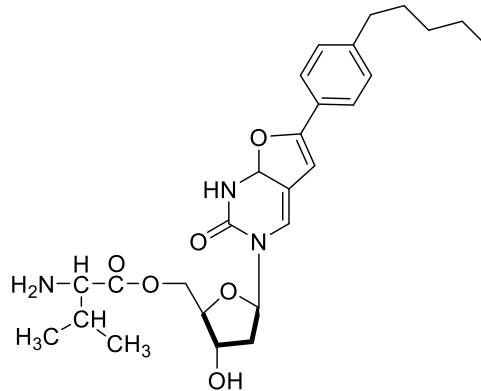
Şekil 1.73. Adefovir dipivoksil



Şekil 1.74. Tenofovir disoproksil fumarat

HBV enfeksiyonu olan hastalarda entekavir, lamivudin'den daha yüksek oranda tedavi sağlamaktadır. 5 yıl entekavir tedavisi gören hastalarda HBV'nin entekavir'e direnci oldukça az olmaktadır (Tenney ve ark., 2009).

FV-100, lipofilik bisiklik nükleozit analogu olup VZV DNA polimerazı inhibe ederek etkisini göstermektedir.



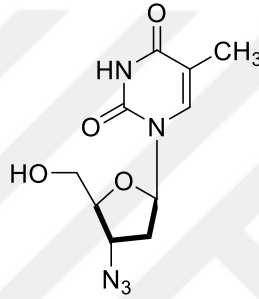
Şekil 1.75. FV-100

Sonuç olarak, oral yolla alınan nükleoz(t)it analogları güvenlik, kolay kullanımı ve düşük ilaç direnci oranıyla HBV tedavisinde tercih sebebi olmaktadır.

Ancak; bu ilaçların maliyetinin yüksek olması araştırmaların ve kaynakların limitli olmasına neden olmaktadır. Lamivudin ilaç direncinin yüksek bulunmasına rağmen çoğunlukla ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (De Clercq ve Li, 2016).

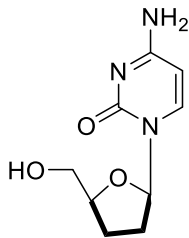
1.3.2.3. Nükleozit Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTIs)

1985'te anti-HIV ajanı olarak keşfedilmesinden sonra zidovudin (AZT; azidotimidin) 1987 yılında klinik olarak kullanılmak üzere onay almıştır (Mitsuya ve ark., 1985). Bu grupta HIV ters transkriptazı hedefleyerek viral ters transkripsiyonu engelleyerek etki gösteren ve onay alan ilk ilaçtır.

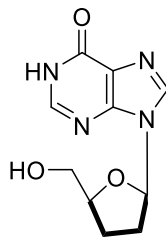


Şekil 1.16. Zidovudin

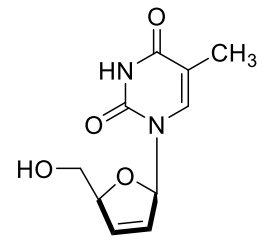
Zidovudin ile elde edilen başarı sonrası bu grupta 6 yeni ilaç daha HIV ve HBV enfeksiyonlarının tedavisinde onay almıştır. Bu ilaçlar: didanozin (ddI; 2',3'-dideoksiinozin), zalsitabin (ddC; 2',3'-dideoksisitidin), stavudin (d4T; 2',3'-didehidro-3'-deoksitimidin), lamivudin (3TC; 2',3'-dideoksi-3'-tiyasitidin), abakavir (ABC; (1S,4R)-4-(2-amino-6-(siklopropilamino)-9H-pürin-9-il-2-siklopenten-1-metanol) ve emtrisitabin [(-)FTC; 2',3'-dideoksi-5-floro-3'-tiyasitidin]'dir (Baba ve ark., 1987; Daluge ve ark., 1997; Hamamoto ve ark., 1987; Soudeyns ve ark., 1991).



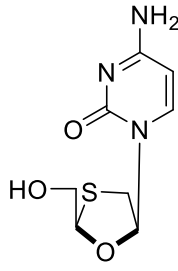
Şekil 1.17. Zalsitabin



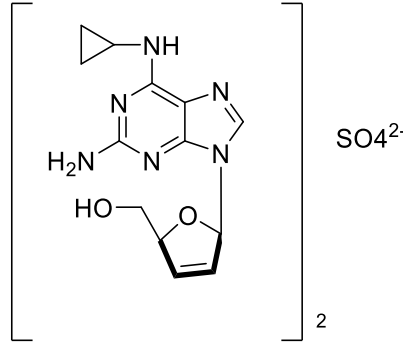
Şekil 1.18. Didanozin



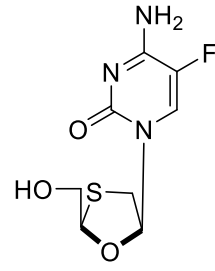
Şekil 1.19. Stavudin



Şekil 1.20. Lamivudin



Şekil 1.76. Abakavir



Şekil 1.77. Emtricitabin

Bütün NRTI'leri aynı zamanda 2',3'-dideoksinükleozit analogları olarak bilinmektedir ve benzer etki mekanizmasına sahiptir. 5'-Trifosfat formuna dönüştürüldükten sonra dCTP ile yarışarak zincir terminatörü olarak etki gösterirler (De Clercq ve Li, 2016).

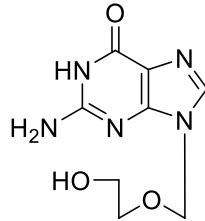
Ancak; bütün NRTIs HIV enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına kullanılmazlar, genellikle Uluslararası Antiviral Komitesi-ABD (IAS-USA) ve HIV ilaç direnci kaynağına (<http://hivdb.stanford.edu/>) göre tanımlanan ilaç direnci mutasyonlarının gelişimine karşı genetik bariyer görevini üstlenirler.

NRTIs, HIV yaşam döngüsünün pek çok evresine etki etmek üzere oldukça aktif antiretroviral tedavi (HAART) olarak diğer ilaçlar ile birlikte uygulanırlar (Arts ve Hazuda, 2012; Charpentier ve ark., 2015). Lamivudin ve emtricitabin onaylanmış 9 ilaç kombinasyonunda kullanılmaktadır: (i) lamivudin ve zidovudin (Combivir); (ii) lamivudin ve zidovudin ve ABC (Trizivir); (iii) lamivudin ve integraz inhibitörü dolutegravir (Dutrebis); (iv) lamivudin ve dolutegravir ve abakavir (Triumeq); (iii) emtricitabin ve TDF (Truvada); (iv) emtricitabin ve TDF ve efavirenz (Atripla); (v) emtricitabin ve TDF ve NNRTI rilpivirin (Complera or Eviplera); (vi) emtricitabin ve TDF ve integraz inhibitörü elvitegravir ve kobisistat (Stribild); (vii) emtricitabin ve tenofovir alafenamid (TAF) ve elvitegravir ve kobisistat (Genvoya); (viii) emtricitabin ve TAF ve rilpivirin (Odefsey); (ix) emtricitabin ve TAF (Descovy) (De Clercq ve Li, 2016).

Bütün NRTI'lerin klinikte en yaygın yan etkileri: periferik nöropati, mide bulantısı, baş ağrısı, döküntü, anemi, lökopeni, pankreatit, gut ve hipersensitivite olarak görülmektedir (Montessori ve ark., 2004). Yine bu grup ilaçlardan olan FDA onaylı zalsitabin nörotoksitesisi nedeniyle Aralık 2006 yılından beri kullanılmamaktadır. Günümüzde çoğu 2003 yılından önce patent alan NRTI ilaçlarının patent koruma süreleri dolmuştur ve dünya genelinde geniş oranda satılması bu grup ilaçların HIV enfeksiyonlarının tedavisinde ilk ilaç olarak kullanılmasını sağlamıştır (De Clercq ve Li, 2016).

1.3.2.4. Asiklik Guanozin Analogları

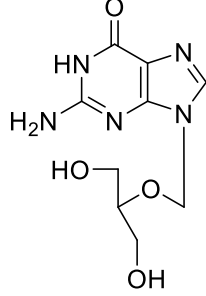
Asiklik guanozin analogları grubunda onaylı 6 adet ilaç bulunmaktadır: asiklovir, gansiklovir, valasiklovir, valgansiklovir, pensiklovir ve famsiklovir bu grup ilaçlardandır. Tarihsel olarak asiklovir [9-((2-hidroksietoksi)metil)guanin] ilk olarak 1974 yılında Nick Oliver'in laboratuvar defterinde bahsedilmiştir. Asiklovir'in antiviral özellikleri ise ilk olarak Birleşik Krallık'ta bulunan Wellcome Laboratories'de çalışan Peter Collins ve John Bauer tarafından ortaya çıkarılmıştır (De Clercq ve Li, 2016).



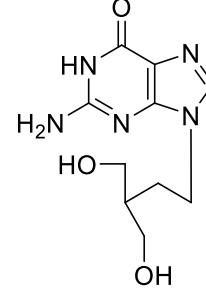
Şekil 1.78. Asiklovir

Asiklovir öncelikle vidarabin'in antiviral aktivitesini arttırmak amacıyla adenoazin deaminaz inhibitörü olarak tasarlanmıştır. Elion ve ark., asiklovir'in HSV'ye karşı selektif etkisinin viral timidin kinaz tarafından spesifik fosforilasyonundan dolayı olduğu gösterilmiştir (Elion ve ark., 1977). Bundan birkaç ay sonra asiklovir'in herpesvirüslere karşı potent aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Asiklovir, viral DNA polimerazı hedeflediğinden HSV-1 ve HSV-2'ye karşı aktiftir ancak; VZV'ye karşı daha az aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Bacon ve ark., 2003; Schaeffer ve ark., 1978).

Daha sonraları çeşitli asiklik guanozin türevleri keşfedilmiştir. Gansiklovir, HCMV enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmıştır ve pensiklovir ise VZV enfeksiyonları için onaylanmıştır (Wilhelmus, 2015).

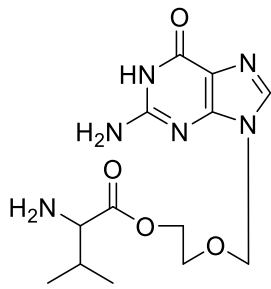


Şekil 1.79. Gansiklovir

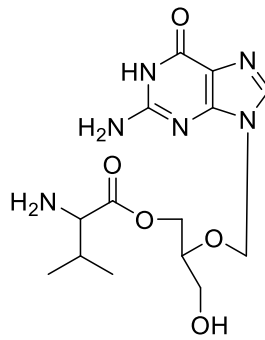


Şekil 1.80. Pensiklovir

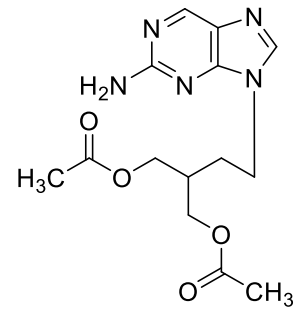
Oral yolla biyoyararlanımı arttırmak üzere bu 3 asiklik nükleozit analogu için prodrug stratejisi uygulanmıştır. Valasiklovir, asiklovir'in; valgansiklovir, gansiklovir'in ve famsiklovir ise, pensiklovirin ön ilacıdır. Asiklovir, gansiklovir ve pensiklovir'in etkisini gösterebilmesi için fosforile edilmesi gerekmektedir. Gansiklovir spesifik olarak konak hücre kinazları tarafından; asiklovir ve pensiklovir ise viral timidin kinazlar tarafından fosforile edilir (Sullivan ve ark., 1992). Fosforilasyon sonrası asiklovir, pensiklovir ve gansiklovir trifosfatları viral DNA polimerazın doğal substratı olan dGTP ile yarışarak viral DNA sentezini inhibe etmektedir (De Clercq ve Li, 2016).



Şekil 1.81. Valasiklovir



Şekil 1.82. Valgansiklovir



Şekil 1.83. Famsiklovir

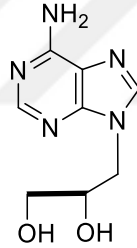
Günümüzde asiklovir'in HSV enfeksiyonlarının tedavisinde altın standart olarak kullanımı devam etmektedir. Ancak, asiklovirin yüksek etkisine rağmen herpes simpleks ensefaliti olan hastalarda mortalite oranı %14-19 olarak görülmüştür. Asiklovir'in ön ilacı olan valasiklovir ile oral kullanımda biyoyararlanım artmıştır ve

HSV ve VZV enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovirin etkisini arttırmıştır (Gnann Jr ve ark., 2015).

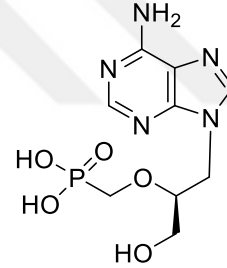
Günümüzde HSV ve VZV enfeksiyonlarının tedavisinde ise geniş oranda famsiklovir kullanılmaktadır.

1.3.2.5. Asiklik Nükleozit Fosfonat (ANP) Analogları

Asiklik nükleozit fosfonat (ANP) analogları grubunda FDA tarafından onaylanmış 10 adet ilaç (kombinasyon halinde) bulunmaktadır. ANP analogları, (S)-DHPA [(S)-9-(2,3-dihidroksipropil)adenin] ve fosfonoasetik asitin hibridasyonu sonucunda oluşan (S)-HPMPA [(S)-9-(3-hidroksi-2-fosfonilmetoksipropil)adenin] ile viral DNA polimerazları inhibe ederek etki göstermektedir (De Clercq ve ark., 1978).



Şekil 1.84. (S)-DHPA [(S)-9-(2,3-dihidroksipropil)adenin]



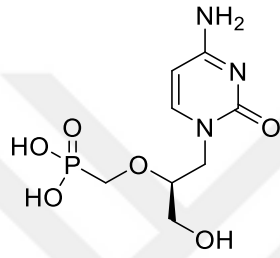
Şekil 1.85. (S)-HPMPA [(S)-9-(3-hidroksi-2-fosfonilmetoksipropil)adenin]

Bütün ANP analogları benzer yapıya sahiptir: fosfat (POC) bağı yerine fosfonat (PCO) bağı içerirler. Fosfonat grubunun varlığı ile ANP analogları DNA zincirinden koparılamaz ve dolayısıyla dönüşümsüz olarak zincir terminasyonuna neden olurlar (De Clercq ve Holý, 2005; De Clercq ve Li, 2016).

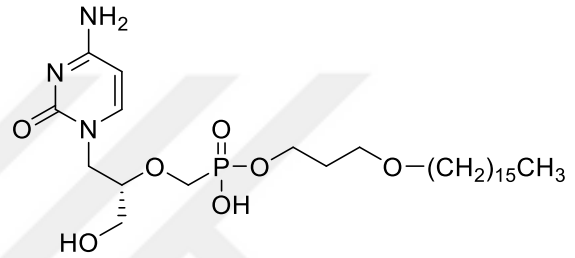
Tarihsel olarak (S)-DHPA'nın antiviral spektrumunu asiklovir'in spesifik bir antiherpetik olarak tanımlanmasının ardından ilk olarak De Clercq ve ark. tarafından 1978 yılında belirtilmiştir. 1986'da yine De Clercq ve ark. tarafından (S)-HPMPA, geniş spektrumlu anti-DNA virus ajanı olarak bildirilmiştir. (S)-HPMPA klinik olarak kullanılsa da adefovir, PMEA [9-(2-fosfonometoksietil)adenin], Sidosfovir, (S)-

HPMPC [(S)-1-(3-hidroksi-2-fosfonometoksipropil)sitozin], ve tenofovir, (R)-PMPA [(R)-9-(2-fosfonometoksipropil)adenin], gibi ANP analogları için bir prototip olmuştur (De Clercq ve Li, 2016).

1996 yılının Haziran ayında sidofovir AIDS hastalarında bulunan HCMV retiniti tedavisinde onaylanmıştır. Sidofovir aynı zamanda HSV, adeno-, pox-, polyoma- ve papillomavirus enfeksiyonlarının tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (De Clercq, 2003). Sidofovir'in, gelecekte oral ön ilacı olan CMX001 ile yer değiştirebileceği öngörülmektedir.

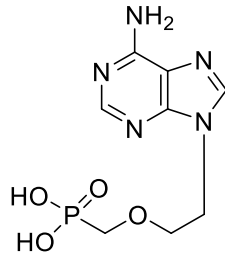


Şekil 1.86. Sidofovir

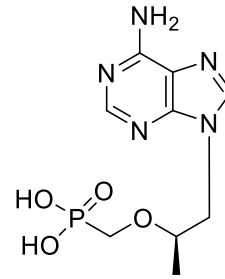


Şekil 1.87. CMX001

Daha sonra adefovir HBV enfeksiyonlarının tedavisinde ve tenofovir (TDF; Viread) ise HIV ve/veya HBV enfeksiyonlarının tedavisinde onay almıştır. Pek çok tenofovir bazlı HIV tedavileri karşılaştırıldığında (Truvada®, Atripla®, Complera® ve Stribild®) son yıllardaki klinik çalışmalar tenofovir'nin HBV enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi olarak uygulanmasının güvenilir ve etkili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda tenofovir oldukça potent ve dirence karşı yüksek bariyerli olması nedeniyle kronik Hepatit B'ye karşı monoterapi şeklinde ilk basamak tedavisi olarak tavsiye edilmektedir (De Clercq ve Li, 2016).



Şekil 1.88. Adefovir

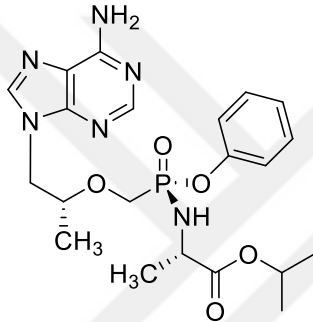


Şekil 1.89. Tenofovir

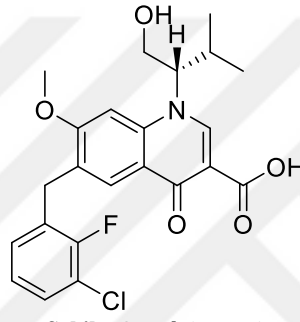
Tedavide ANP analogları olarak (i) sidofovir (Vistide®), (ii) adefovir dipivoxil (Hepsera®), (iii) tenofovir (Viread®), (iv) tenofovir ve emtrisitabin (Truvada®), (v)

tenofovir ve emtrisitabin ve efavirenz (Atripla®), (vi) tenofovir ve emtrisitabin ve rilpivirin (Complera® [ABD]; Eviplera® [AB]) ve (vii) tenofovir ve emtrisitabin ve elvitegravir ve kobisistat (Stribild®) kullanılmaktadır.

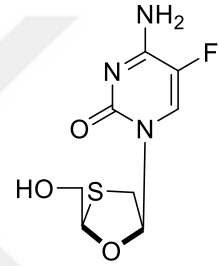
Kasım 2015'te TAF (GS-7340) HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kobisistat, emtrisitabin ve elvitegravir ile kombinasyon halinde (Genvoya®) kullanılmak üzere FDA'dan onay almıştır. Bu ilaç kombinasyonu Faz III çalışması ile belirtilen 1825 hastanın 1732'sinde 48 haftalık tedavide virolojik başarı elde etmiştir (Mills ve ark., 2016; Pozniak ve ark., 2014; Sax ve ark., 2015).



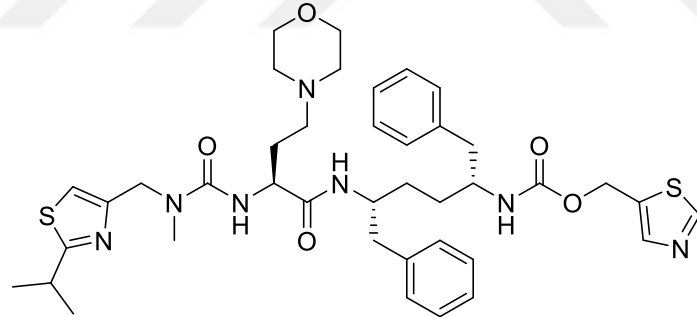
Şekil 1.90. GS-7340; TAF



Şekil 1.91. Elvitegravir



Şekil 1.77. Emtrisitabin; (-)FTC



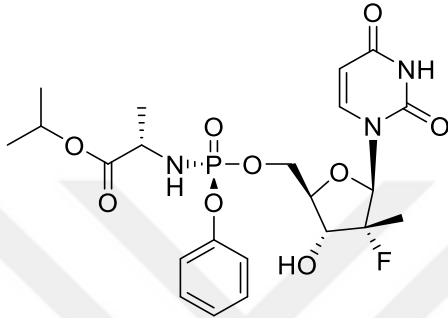
Şekil 1.92. Kobisistat

TAF aynı zamanda 2016 yılında FDA tarafından emtrisitabin (Descovy®) ve emtrisitabin ve rilpivirin (Odefsey®) ile kombinasyon halinde onay almıştır.

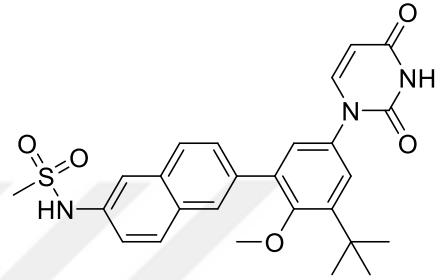
1.3.2.6. HCV NS5B İnhibitörleri

Bu grup ilaçlar arasında non nükleozit NS5B polimeraz inhibitörleri olan ve FDA tarafından onaylanan sofosbuvir ve dasabuvir dışında HCV NS5B polimerazın allosterik bölümünü hedefleyen pek çok ilaç bulunmaktadır (Örn: deleobuvir,

setrobuvir, beklabuvir ve regobuvir) (De Clercq ve Li, 2016). Nükleozit yapısındaki pek çok bileşiğin istenmeyen yan etkileri nedeniyle çalışmaları durdurulmuştur. Ancak sofosbuvir toksisite ve ilaç direnci göstermemesi ve diğer HCV ilaçları ile kombinasyon halinde kullanıldığında yüksek virolojik cevap vermesi nedeniyle bu grup içinde bir istisna oluşturmaktadır. Sofosbuvir, diğer HCV ilaçları ile birlikte kombinasyon halinde kullanılması durumunda 12 hafta boyunca yüksek seviyede aralıksız virolojik yanıt oluşturmayı garantilemektedir (Buti ve ark., 2015).



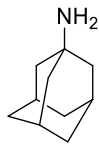
Şekil 1.93. Sofosbuvir



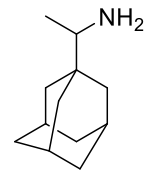
Şekil 1.94. Dasabuvir

1.3.2.7. İnfluenza Virüs İnhibitörleri

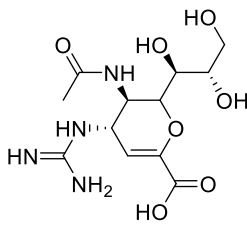
Nisan 2016 itibari ile bu grupta onay alan 8 adet ilaç bulunmaktadır: matriks 2 inhibitörleri (amantadin ve rimantadin), nöroaminidaz inhibitörleri (zanamivir, oseltamivir, peramivir ve laninamivir oktanoat) ve polimeraz inhibitörleri (ribavirin ve favipiravir).



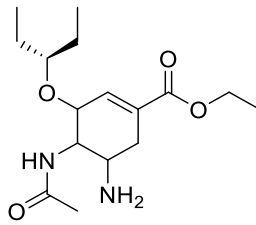
Şekil 1.95. Amantadin



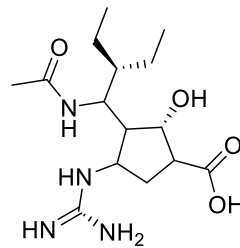
Şekil 1.96. Rimantadin



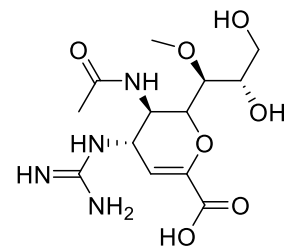
Şekil 1.97. Zanamivir



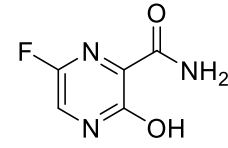
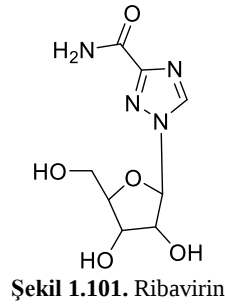
Şekil 1.98. Oseltamivir



Şekil 1.99. Peramivir



Şekil 1.100. Laninamivir



Amantadin (1-adamantanamin) influenza A virus enfeksiyonlarının tedavisinde 1966 yılında onaylanan ilk ilaçtır (Davies ve ark., 1964). Amantadin'ın keşfinden sonra rimantadin ve pek çok amantadin türevi sentezlenmiş, adamantadin ve rimatadin dışında hiç biri tedavide kullanılamamıştır. Ancak; amantadin'e karşı gelişen yüksek direnç nedeniyle influenza enfeksiyonlarında kullanımı sona ermiştir (De Clercq ve Li, 2016).

Bu grup içinde onay alan nükleozit yapısındaki ribavirin (Virazole; 1- β -D-ribofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboksamid), RNA virüslerine (HCV, RSV ve influenza virus) karşı geniş spektrumlu olan ilk sentetik nükleozit analogudur. Ribavirin, inozin-5'-monofosfatı (IMP) ksantozin monofosfata (XMP) dönüştüren IMP dehidrogenazı inhibe ederek ve dolayısıyla GTP'nin biyosentezini engelleyerek etkisini göstermektedir. Ribavirin'in IMP dehidrogenaz üzerindeki inhibitör aktivitesi immünosupresif etkisini de açıklamaktadır. Dolayısıyla, ribavirin'in pegile interferon alfa 2a ile kombinasyonu HCV enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olmasını sağlamıştır (De Clercq ve Li, 2016).

Ribavirin aynı zamanda bazı hemorajik ateş virüs enfeksiyonlarının (Örn: Lassa ateşi) tedavisinde de kullanılmaktadır. Ribavirin'in RNA virüslerine karşı potansiyel etkisi dengue virus, norovirus, Marburg virus ve Hendra ve Nipah virüslerine karşı aday ilaç olarak kullanıldığı bazı araştırmalarda gösterilmektedir (De Clercq ve Li, 2016).

1.3.3. Antimikrobiyal Etkili Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analogları

1970 yılından itibaren hayati tehlike oluşturan bakteriyel enfeksiyon tedavisinde yeni antibiyotiklerin araştırılmasında ne yazık ki azalma meydana gelmiştir. Yine aynı dönemde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Enterococci* (VRE) ve çoklu direnç gösteren Gram-negatif bakteri gibi antibiyotiğe dirençli yeni bir suşlar ortaya çıkmıştır. Genomik analizler tarafından aydınlatılan hedeflere karşı yüksek çıktılı tarama çalışmaları aracılığıyla yeni antimikrobiyal ilaçların keşfi oldukça zordur ve bu durum dünya genelindeki ilaç şirketlerinin antibiyotikler üzerindeki araştırma geliştirme çalışmalarında düşüş olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle özellikle Gram-negatif bakterilere karşı yeni sınıf antibiyotiklerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır (Winn ve ark., 2010).

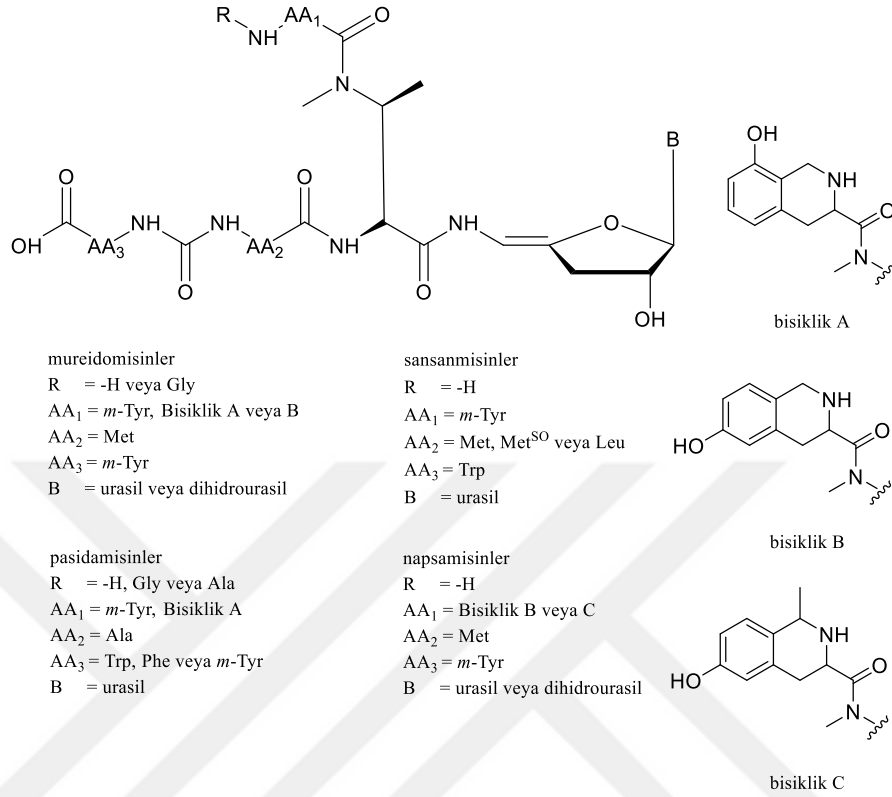
Bakteriyel peptidoglikan hücre duvarı biyosentezini ve fungal kitin hücre duvarı biyosentezini hedefleyen bir grup nükleozit antibiyotiklerinin tanımlanması, umut verici olmuştur.

Nükleozit antibiyotikler, nükleozit ve nükleotitlerden türevlenen doğal mikrobiyal bileşiklerden oluşan geniş bir ailedir. Nükleozit antibiyotikleri biyolojik fonksiyonlarına göre 3 ana gruba ayrılabilir. Antibakteriyel nükleozit antibiyotikleri, peptidoglikan biyosentezinin lipit döngüsünü başlatan bakteriyel fosfo-N-asetilmuramil-pentapeptit trans-lokaz'ın yarışmalı inhibitörleridir ve bakteriyel hücre duvarı biyosentezini hedefler. Antifungal nükleozit antibiyotikleri fungal kitin sentetaz'ın yarışmalı inhibitörü olarak hücre duvarının biyosentezini hedeflemektedir. Ayrıca protein biyosentezinde inhibitör etkileri bulunmaktadır. Antiviral nükleozit antibiyotikleri ise peptidil transferazı inhibe ederek protein biyosentezini engellemektedir (Niu ve Tan, 2015).

1.3.3.1. Antibakteriyel Nükleozit Antibiyotikleri

Uridil peptit antibiyotikleri; pasidamisinler, napsamisinler, mureidomisinler ve sansanmisinler olmak üzere 4 ana gruptan oluşmaktadır. Bu bileşikler 3'-deoksiuridin

nükleozitinin bir 4',5'-enamino bağı ile N-metil-2,3-diaminobutirik asit (DABA) kalıntısına bağlanmasıyla oluşan ortak bir yapıya sahiptir (Winn ve ark., 2010).



Şekil 1.103. Uridil peptit antibiyotikleri

Bu grup antibiyotikler, klinik olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli patojen *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı selektif antibakteriyel etki göstermektedir (Niu ve Tan, 2015).

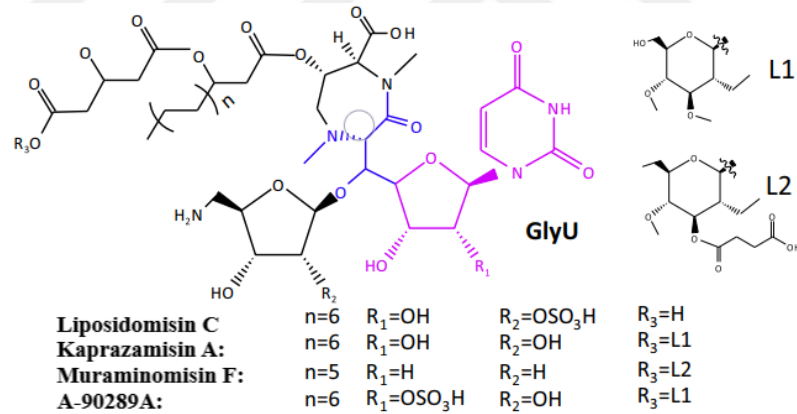
Mureidomisinler, 1989 yılında *Streptomyces flavidoviridens* SANK60486'dan izole edilmiştir ve *Pseudomonas* suşlarına karşı potent antibakteriyel etki (MİK: 1,5 – 12,5 µg mL⁻¹) göstermektedir (Winn ve ark., 2010).

Pasindamisinler, 1989 yılında *Streptomyces coeruleorubidus* AB 1183F-64 suşlarından izole edilmiştir ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etki göstermektedir (MİK: 4 – 16 µg mL⁻¹) (Winn ve ark., 2010).

Napsamisinler, 1994 yılında *Streptomyces* sp. HIL Y-82 suşlarından izole edilmiştir ve mureidomisin ve pasindamisinlere benzer antipsödomonal aktiviteye sahiptirler (MİK: 6,25 – 50 µg mL⁻¹) (Winn ve ark., 2010).

Sansanmisinler, 2007 yılında *Streptomyces* sp. suşlarından elde edilmiştir ve diğer uridil peptit antibiyotiklerine benzer antipseudomonal etkiye sahiptirler (MİK: 4 – 16 µg mL⁻¹) (Winn ve ark., 2010). Sansanmisin, aynı zamanda çoklu ilaç direnci gösteren *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı inhibitör etkilidir (Niu ve Tan, 2015).

Uridil lipopeptit antibiyotikleri liposidomisin, kaprazamisin, muraymisin, muraminomisin ve A-90289 bileşiklerini içermektedir. Yapısal olarak bir aminoribofuranozil, bir diazepanon ve çeşitli yağ asit zincirlerinden oluşan 5'-C-glisiluridin (GlyU) ile karakterizedir (Niu ve Tan, 2015).



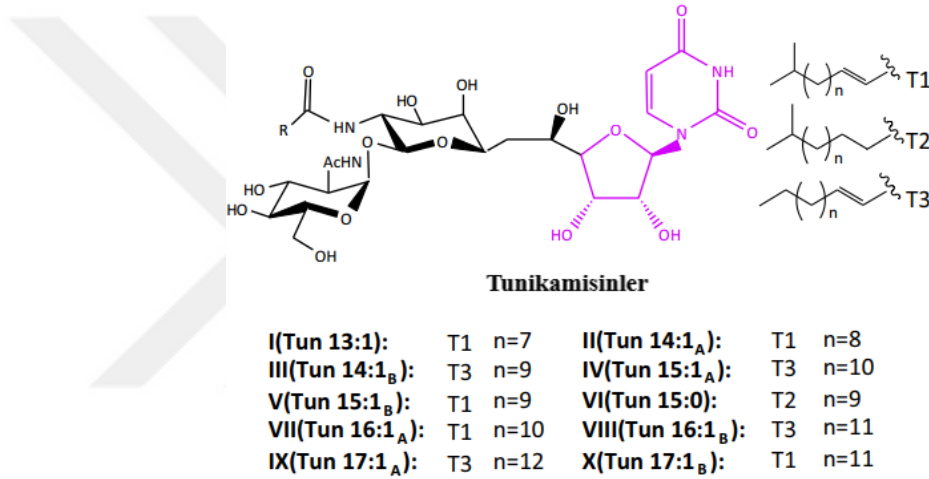
Şekil 1.104. Uridil lipopeptit antibiyotikleri

Liposidomisinler, 1985 yılında K. Isono ve ark., tarafından *E. coli* Y-10 suşlarından izole edilmiştir.

Kaprazamisinler, M. Igarashi ve ark., tarafından 2003 yılında keşfedilmiş ve Daiichi-Sankyo Co. Ltd. şirketi yakın zamanda muraminomisin ve A-97065 isimli 2 adet bileşik için patent almıştır. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına ve pek çok Gram-negatif bakteri'ye karşı etkilidir (Wiegmann ve ark., 2016).

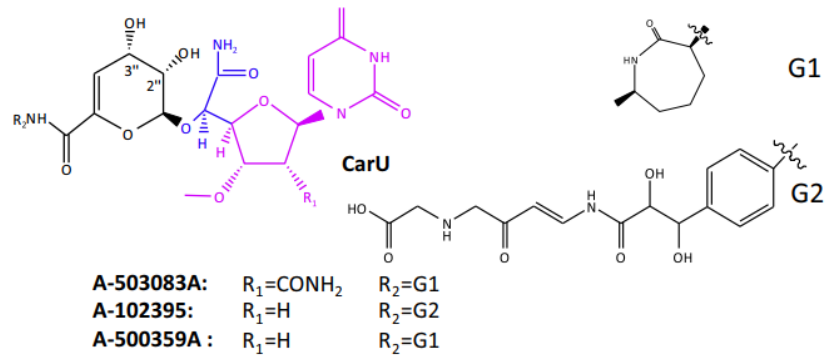
Muraymisinler, ilk olarak 2002 yılında *Streptomyces* sp. suşlarından elde edilmiştir. Muraymisin A1 bu grup içindeki en aktif bileşik olup Gram-pozitif bakteri (*Staphylococcus* MİK: 2 – 16 µgmL⁻¹, *Enterococcus* MİK: 16 – 64 µgmL⁻¹) ve pek çok Gram-negatif bakteriye (*E. coli* MİK: 0,03 µgmL⁻¹) karşı potent aktivite göstermektedir (Wiegmann ve ark., 2016).

Uridil lipodisakkarit antibiyotikleri yaygın olmayan 11-karbon aminodialdoz, urasil, N-asetilglukozamin ve çeşitli yağ asiti kalıntılarından oluşan tunikamisinleri içermektedir. Tunikamisin, 1970 yılında Takatsuki ve Tamura tarafından *Streptomyces lysosuperificus*'ten izole edilmiştir.



Şekil 1.105. Uridil lipodisakkarit antibiyotikleri

Uridil glikozilpeptit antibiyotikleri grubu ise doymamış heksuridik asit ve aminokaprolaktam halkasının bir araya gelmesiyle oluşan 5'-karbamoiluridin (CarU) yapısını taşıyan kapuramisin ve diğer bileşikler (A-503083, A-102395 ve A-500359) içermektedir (Niu ve Tan, 2015).

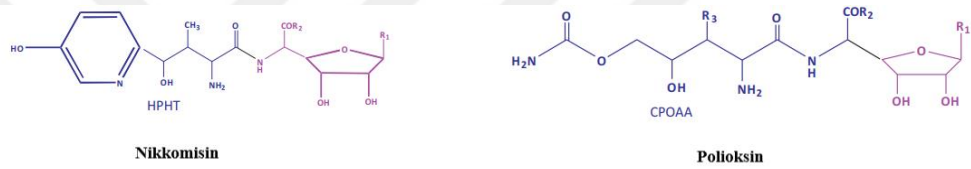


Şekil 1.106. Uridil glikozilpeptit antibiyotikleri

Kapuramisin, 1980 yılında *Streptomyces griseus* 446-S3 suşlarından izole edilmiştir. *Streptococcus pneumoniae* ve *Mycobacterium smegmatis*'e karşı sırasıyla $12,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $3,13 \mu\text{g mL}^{-1}$ MİK değerleriyle antibiyobiyal aktivite göstermiştir (Winn ve ark., 2010).

1.3.3.2. Antifungal Nükleozit Antibiyotikleri

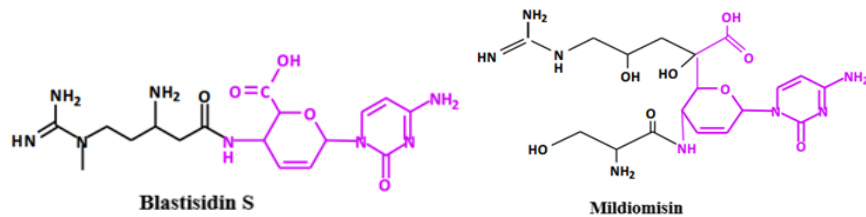
Nikkomisin ve polioksin fungal kitin sentazın potent inhibitörleridir. Nikkomisin protinojenik olmayan amino asit kalıntısı hidroksipiridilhomotreonin (HPHT) ve aminoheksuronik asit içeren di- ya da tripeptit ana yapısına sahiptir. Nikkomisin, ilk olarak *Streptomyces tendae*'den izole edilmiştir (Winn ve ark., 2010).



Şekil 1.107. Antifungal nükleozit antibiyotikleri; Nikkomisin ve Polioksin

Polioksin ilk olarak 1960 yıllarında *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis*'den izole edilmiş ve nikkomisin'den farklı olarak yaygın olmayan 2 amino asit kalıntısı, polioksamik asit (POIA) ve karbamoilpolioksamik asit ile peptidil kalıntısı içermektedir (Niu ve Tan, 2015).

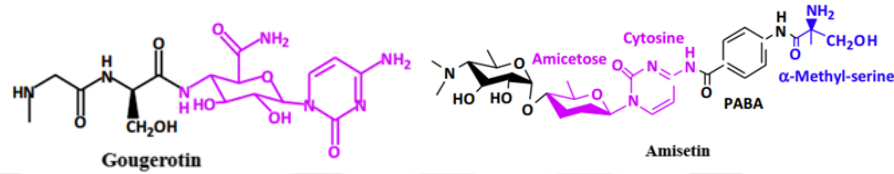
Blastisidin S, arginomisın ve mildiomisin, yapısal olarak glukuronik asit türevi hekzoz ile nükleozit olarak sitozin veya hidroksimetil sitozin kalıntısı içermektedir. Blastisidin S, peptidil kalıntısı olarak N-metil-β-arjinin; arginomisın β-metilarjinin ve mildiomisin 5-guanidino-2,4-dihidroksivalerat yan zinciri ve serin kalıntısı içermektedir (Niu ve Tan, 2015).



Şekil 1.108. Antifungal nükleozit antibiyotikleri; Blastisidin S ve Mildiomisin

1.3.3.3. Antiviral Nükleozit Antibiyotikleri

Bu grupta gougerotin, ningnanmisin ve amisetin bileşikleri bulunmaktadır. Gougerotin, sitozilglukuronik asit türevi nükleozit iskeleti ile sarkozil-D-serindipeptit iskeleti içermektedir. Ningnanmisin, dipeptit kalıntısında L-serin içeren gougerotin stereoizomeridir. Amisetin ise sitozine bağlı bir disakkarit (amozamin ve amisetoz), *p*-aminobenzoik asit ve (+)- α -metilserin kalıntısı içermektedir (Niu ve Tan, 2015).



Şekil 1.109. Antiviral nükleozit antibiyotikleri; Gougerotin, Amisetin,

1.4. Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri

Doğal ribonükleozitlerin sentezi ilk kez 1940 yıllarında başlamıştır. Bu tarihten sonra glikolizasyon reaksiyonlarında verim optimizasyonu ve stereospesifik yöntemler ile sentetik metodolojide önemli gelişmeler kaydedilmiş, nükleozitlerin sentezinde uygulanabilecek yeni kimyasal ve enzimatik kenetlenme yöntemleri keşfedilmiştir (Simons, 2000).

Nükleozit analoglarının sentezinde uygulanan genel stratejiler; bir nükleobazın şeker türevi ile kenetlenmesi ile nükleozitlerin *de novo* sentezi ve doğal nükleozitlerin modifikasyonu ile yeni analogların sentezi olmak üzere ikiye ayrılabilir. Her iki strateji başarılı olarak dünya genelinde kullanılmaktadır (Vorbruggen ve ark., 2001).

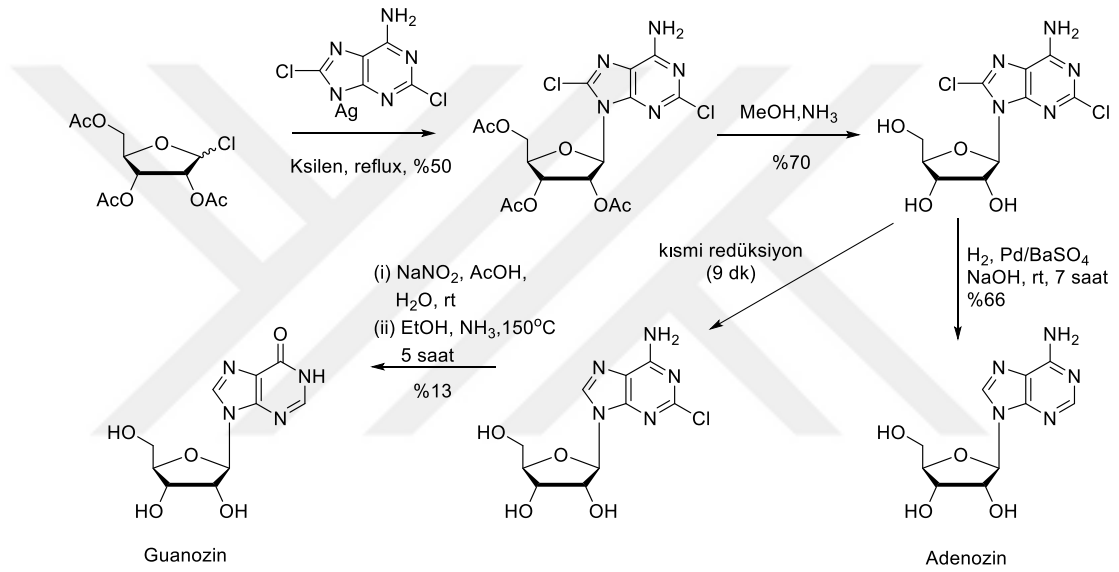
Nükleozit yapısını oluşturmak için kullanılan genel yöntemler aşağıdaki gibidir.

1.4.1. Glikozidik Bağın Oluşumu

1.4.1.1. Heterosiklik Tuzların Halo-Şekerler ile Reaksiyonu

1.4.1.1.1. Fischer-Helferich Yöntemi

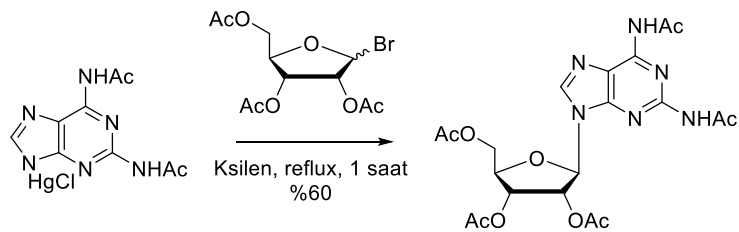
Adenozin ve guanozinin ilk olarak sentezleri, 2,8-dikloroadenin gümüş tuzunun açılmış ribozil klorür ile kondensasyonu içeren Fischer-Helferich yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (Davoll ve ark., 1948; Fischer, 1914).



Şekil 1.110. Adenozin ve guanozin sentezi

1.4.1.1.2. Kloromerküri Yöntemi

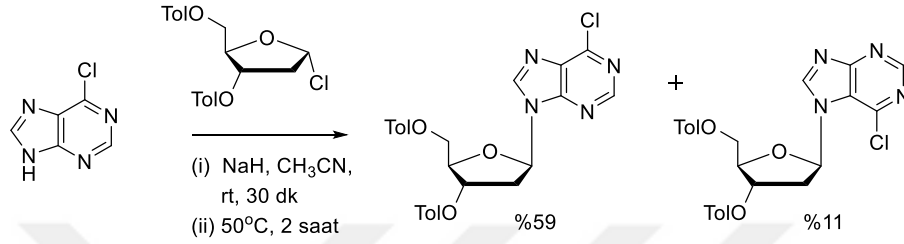
Bu yöntemde, pürinlerin civa tuzları ksilen içinde korunmuş glikozil halojenürler ile reaksiyona tabi tutulmaktadır. Kloromerküri yöntemi ile elde edilen nükleozit sonuç bileşiklerin verimlerinde artış gerçekleşmiştir (Davoll ve Lowy, 1951).



Şekil 1.111. Kloromerküri yöntemi ile nükleozit sentezi

1.4.1.1.3. Sodyum Tuzu ile Glikozilasyon Yöntemi

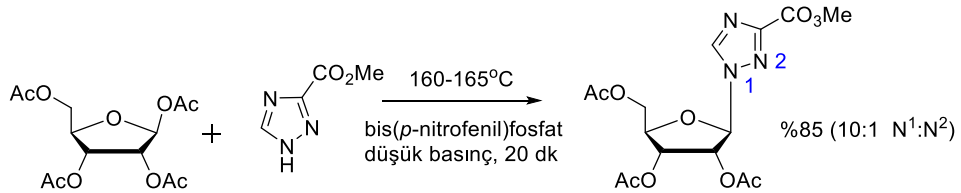
Pürin ve pirimidin yapılarının sodyum tuzlarının kullanımı Fischer-Helferich ve kloromerküri yöntemine daha ucuz, daha az toksik olması ve daha yüksek verim elde edilmesi nedeniyle üstünlük sağlamaktadır (Kazimierczuk ve ark., 1984; Simons, 2000).



Şekil 1.112. Sodyum tuzu ile glikolizasyon yöntemi

1.4.1.2. Füzyon Reaksiyonu

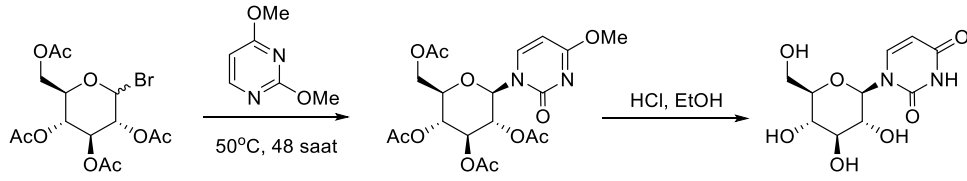
Bu yöntemde, asidik heterosiklik halkaları genellikle bir Lewis asiti katalizörlüğünde ve yüksek sıcaklıkta açılınmış şeker yapıları ile birlikte eritilerek reaksiyona sokulmaktadır. Füzyon reaksiyonu, ribavirin sentezinin başlangıç reaksiyonunda kullanılmaktadır (Witkowski ve ark., 1972).



Şekil 1.113. Füzyon reaksiyonu ile nükleozit sentezi

1.4.1.3. Hilbert-Johnson Reaksiyonu

Hilbert ve Johnson, 1930 yılında 2,4-dimetoksipirimidin ve açılınmış glikozil halojenür ile S_N2 reaksiyonu sonucu nükleozit türevini elde etmiştir. Bu yöntem ile genellikle α ve β anomerler birlikte elde edilmektedir. Ayrıca, 2,4-dialkiloksipirimidin türevlerinin hazırlaması için gerçekleştirilen bazların alkilasyon reaksiyonunun verimin düşük olması problem oluşturmaktadır (Hilbert ve Johnson, 1930; Johnson ve Hilbert, 1929).

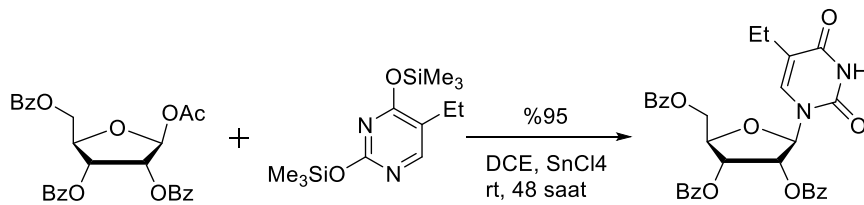


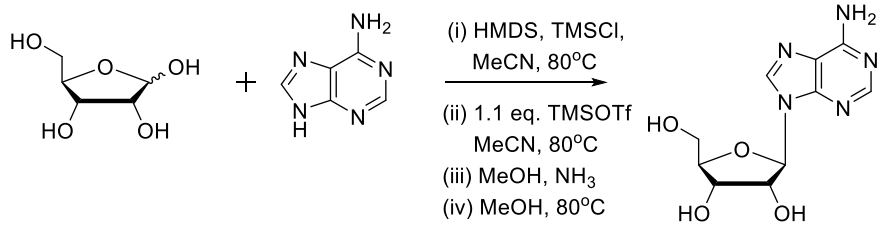
Şekil 1.114. Hilbert-Johnson reaksiyonu ile nükleozit sentezi

1.4.1.4. Vorbrüggen Yöntemi

Silil-Hilbert-Johnson reaksiyonu ilk olarak Birkofer ve ark., Nishumura ve ark., ve Wittenburg ve ark., tarafından uygulanmıştır. Heterosiklik bazın hekzametildisilazan (HMDS) veya N,O-bis(trimetilsilil)asetamid (BSA) ile sililasyonu polar ve genellikle çözünür olmayan pirimidin veya pürin bazlarını lipofilik silil bileşiklerine dönüştürmektedir. Bu silillenmiş bileşikler, organik solvanlarda çözünmekte ve homojen reaksiyon ortamı oluşmasını sağlamaktadır. Ayrıca, silisyum'un elektron verme özelliği nedeniyle silillenmiş heterosiklik halkalar alkiloksi türevlerine göre daha iyi nükleofil özelliği taşımaktadır (Vorbrüggen ve ark., 2001).

Vorbrüggen ve ark., ılımlı koşullarda (genellikle oda sıcaklığında) kalay (IV) klorür (SnCl_4), çinko klorür (ZnCl_2) veya trimetilsilil triflorometan sülfonat (TMSOTf) gibi bir Lewis asiti katalizörlüğünde pürin ve pirimidin nükleozit türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Katalitik miktarda ilave edilen TMSOTf 'nin HMDS ile elde edilen düşük orandaki sililasyonu hızlandırdığını belirtmişlerdir (Bennua-Skalmowski ve Vorbrüggen, 1995; Niedballa ve Vorbrüggen, 1970; Vorbrüggen ve ark., 2001).

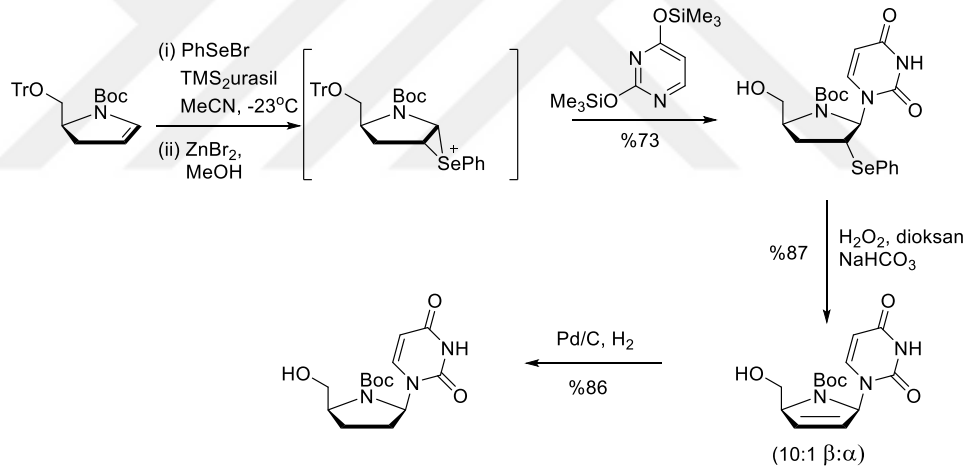




Şekil 1.115. Vorbruggen yöntemi ile nükleozit sentezi

1.4.1.5. Glikal Türevlerinden Hareketle Nükleozit Sentezi

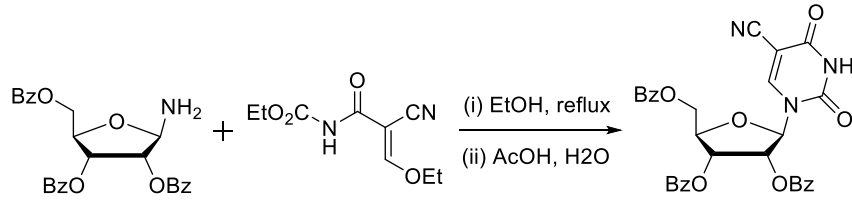
Glikal türevlerinin nükleozit analoglarının sentezinde kullanımı rejyospesifite ve stereoselektivite sağlaması açısından önemlidir. Bu yöntemde, reaksiyona elektrofilik bir rejanın (I, S, Se içeren bileşikler) katılmasıyla C1'-C2' çifte bağ aktive edilmekte ve α -yüzü blokeli bir geçiş molekülü oluşmaktadır. Sonrasında nükleofil olarak hareket eden bir bazın (pirimidin ve pürin) ilave edilmesiyle nükleozit türevi elde edilmektedir (Costenaro ve ark., 2001).



Şekil 1.116. Glikal türevlerinden hareketle nükleozit sentezi

1.4.2. Glikozilamin Yöntemi

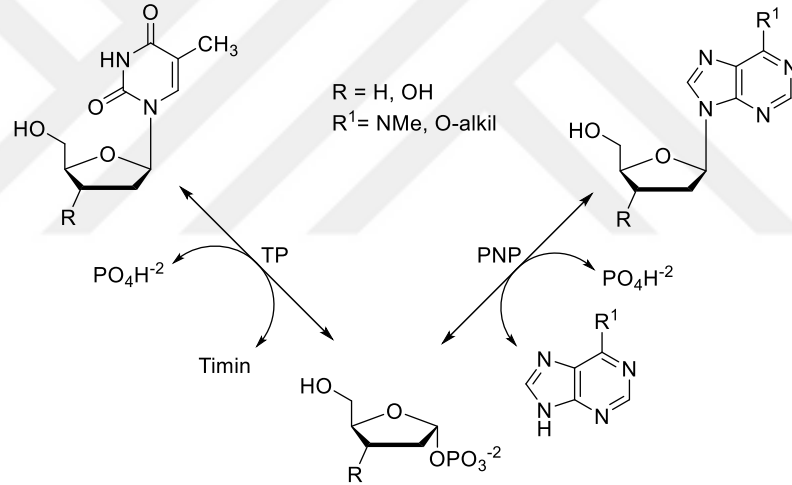
C1' konumunda amin grubu taşıyan şekerlerden hareketle pürin ve pirimidin bazlarının siklizasyonu ile nükleozit analoglarının sentezi yapılmaktadır. Bu yöntemle genellikle karbosiklik nükleozitlerin ve izo-nükleozitlerin sentezi gerçekleştirilmektedir (Shaw ve ark., 1958).



Şekil 1.117. Glikozilamin yöntemi ile nükleozit sentezi

1.4.3. Transglikozilasyon

Bu yöntem ile şeker grubunun enzimatik transfer ile bazlar arasında transferi gerçekleşmektedir. Enzimatik transfer için *Escherichia coli*'den izole edilen timidin fosforilaz (TP) ve pürin nükleozit fosforilaz (PNP) enzimleri kullanılmaktadır. Transglikozilasyon yöntemi, modifiye edilmiş şeker gruplarının farklı bir baza transfer edilmesinde kullanışlı olmaktadır (Burns ve ark., 1993).



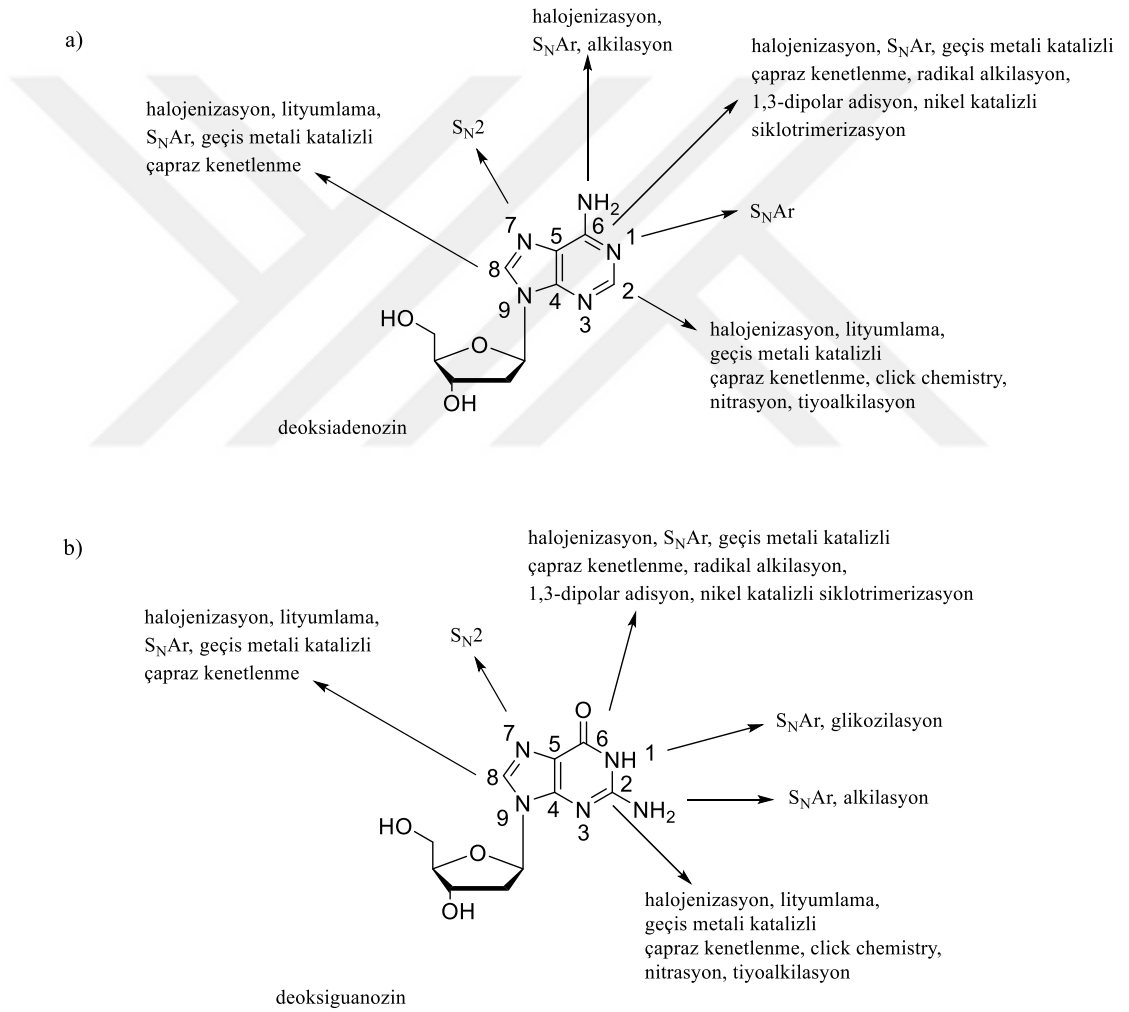
Şekil 1.118. Transglikozilasyon yöntemi ile nükleozit sentezi

1.4.4. Pürin Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri

Süstitüe pürin nükleozit ve nükleotitleri, moleküler genetik ve nükleik asit dizilişinin ileriki jenerasyonundaki farklı uygulamaları nedeniyle vazgeçilmez diyagnostik yapılar olmuşlardır. Bu bileşikler aynı zamanda farmasötik ve biyolojik anlam taşımaktadır. Pürin halkasında C ve N atomları üzerinden pek çok kimyasal modifikasyon yapmak mümkündür. C süstitüe nükleozit ve nükleotitleri için C-6 geniş oranda tercih edilen bağlanma noktasını oluşturmaktadır. Bunun dışında C-2 ve

C-8 diğer süstitüsyon noktaları olarak kullanılmaktadır. N süstitüe nükleozit ve nükleotitleri için ise N-1, N-2, N-6 ve N-7 bağlantı için tercih edilen konumlardır.

Pürin halkası üzerinde kimyasal modifikasyonları gerçekleştirebilmek için çeşitli stratejiler uygulanmaktadır. Bunlar: halojenizasyon, lityumlama, nükleofilik süstitüsyon (S_N2), nükleofilik aromatik süstitüsyon (S_NAr), geçiş metali katalizli çapraz kenetlenme, alkilasyon, 1,3-dipolar sikloadisyon, nikel katalizli siklotrimerizasyon ve “click chemistry” reaksiyonlarıdır (R Kore ve ark., 2014).



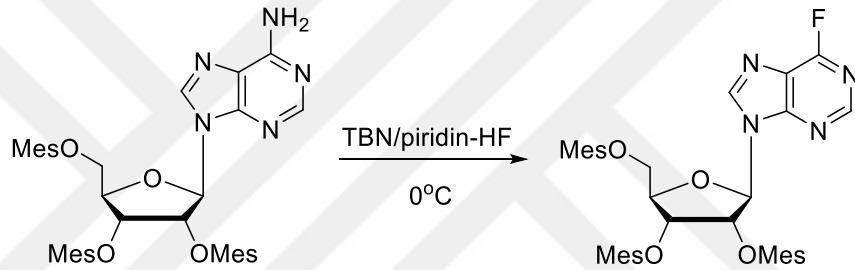
Şekil 1.119. Pürin halkası üzerinde gerçekleştirilebilecek kimyasal modifikasyonlar

1.4.4.1. C-6 konumundan süstitüe pürin türevlerinin sentezi

1.4.4.2. Halojenizasyon

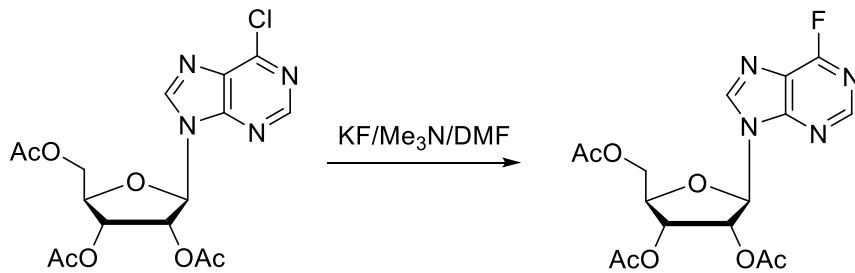
1.4.4.2.1. Florlama

1981 yılında Robins ve Uznański, florodeaminasyon yöntemi ile C-2 konumundan florlanmış pürin nükleozitlerini sentezlemiştir (Robins ve Uznański, 1981a). 2007 yılında yine aynı grup 2',3',5'-tri-O-(2,4,6-trimetilbenzoil)adenozin'i piridin-hidrojen florür/tetrabütülamonyumnitrit ile muamale ederek 6-floropürin nükleoziti elde etmiştir (Liu ve Robins, 2007).



Şekil 1.120. 6-Floropürin nükleozit sentezi

6-Kloropürin nükleozitinden hareketle Robins ve Uznański, potasyum florür/trimetilamin/dimetilformamid ile 6-floropürin nükleoziti elde etmiştir (Robins ve Uznański, 1981a).

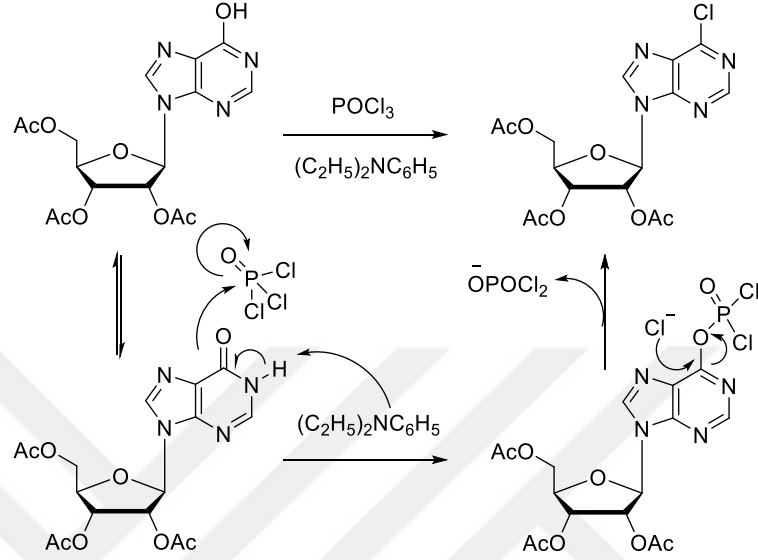


Şekil 1.121. 6-Floropürin nükleozit sentezi

1.4.4.2.2. Klorlama

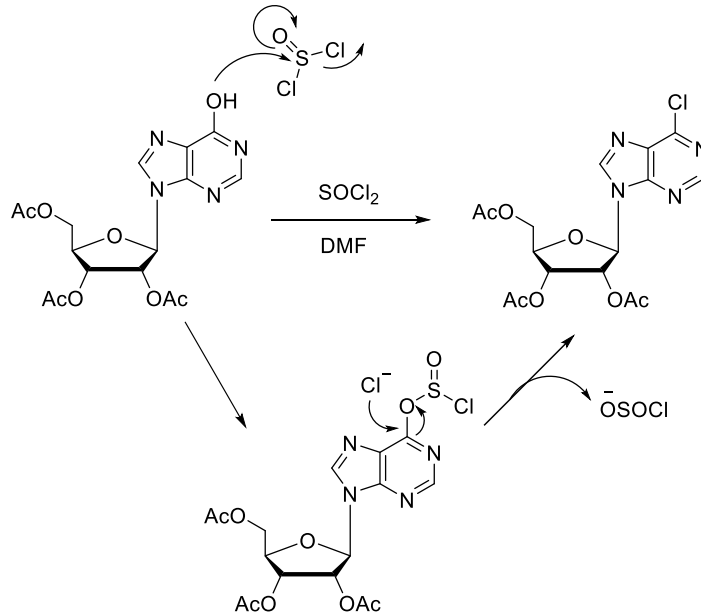
Pürin nükleozit ve nükleotitleri için en çok kullanılan halojenizasyon stratejisi klorlama reaksiyonlarıdır. Pürin halkasının klorlanması veya halkaya klor atomunun

bağlanması için çeşitli reaktifler kullanılmaktadır. Örneğin; Robins ve Uznański, 2',3',5'-triasetilinozin bileşiğinden hareketle N,N-dietilanilin ve fosforil klorür (POCl_3) kullanarak 6-kloro-9-(2',3',5'-triasetil- β -D-ribofuranozil)pürin bileşiğini sentezlemiştir (Robins ve Uznański, 1981a).



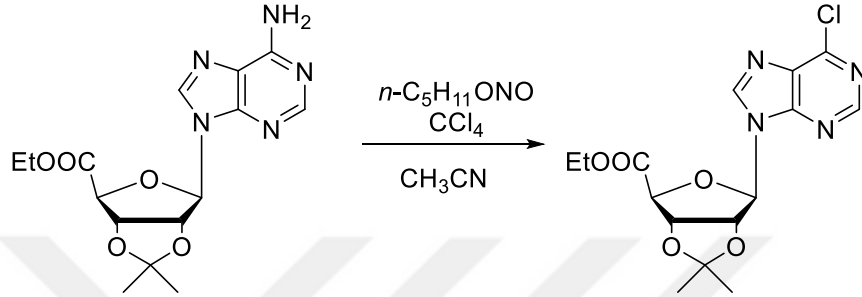
Şekil 1.122. 6-Kloro-9-(2',3',5'-triasetil- β -D-ribofuranozil)pürin bileşiğini sentezi ve sentez mekanizması

Fosforil klorür dışında klor atomu kaynağı olarak tiyonil klorür (SOCl_2) de kullanılmaktadır. Ikehara ve Takatsuka, inozin substratından hareketle tiyonil klorür ve dimetilformamid kullanarak 6-kloro pürin nükleozit sentezlemeyi başarmıştır (Ikehara ve Takatsuka, 1978).



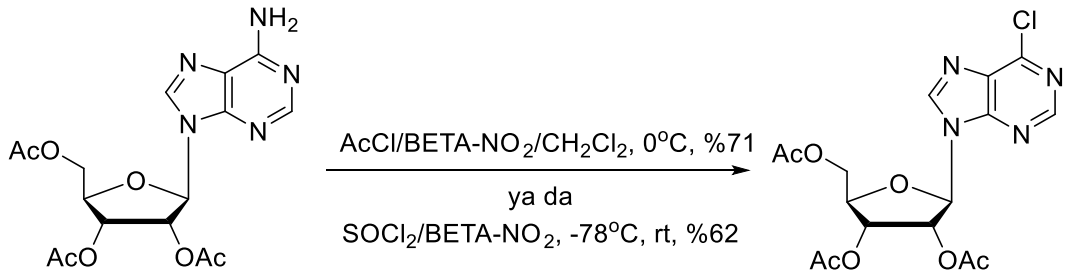
Şekil 1.123. 6-Kloropürin nükleozit sentezi ve sentez mekanizması

Termal olarak indüklenen radikal deaminasyon-halojenizasyon reaksiyonu pürin halkasının C-6 konumunun klorlanması için uygulanmaktadır. Nair ve Richardson, azot gazı altında ve 60 °C’de aprotik diazotizasyon ajanı olarak *n*-pentil nitrit, klor kaynağı olarak karbon tetraklorür (CCl₄) ve solvan olarak da asetonitril kullanarak gerçekleştirdikleri radikal reaksiyon aracılığıyla adenzinin 6. konumundaki amino grubunun Cl atomu ile süstitüsyonunu gerçekleştirmiştir (Nair ve Richardson, 1980).



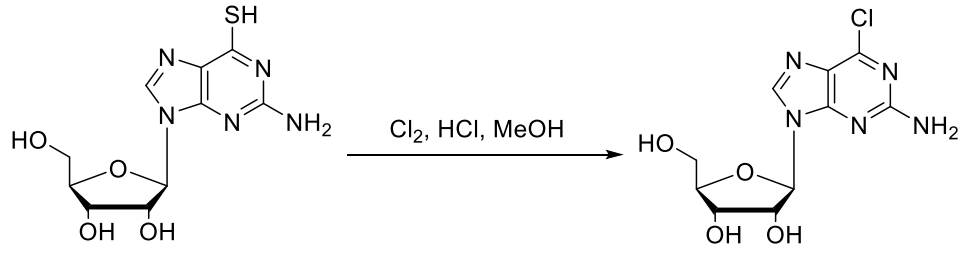
Şekil 1.124. 6-Aminopürin nükleozitinden hareketle 6-Kloropürin nükleoziti sentezi

Pek çok reaktif diazotizasyon/halo-dediazotizasyon reaksiyonlarında klor kaynağı olarak kullanılmaktadır. Robins ve Uznański, klorlama reaksiyonları için çeşitli reaktifleri kombinasyon halinde kullanmıştır. Klorotrimetilsilan (TMSCl), asetilklorür (AcCl) veya tanyonil klorür reaktiflerini trans-β-metil-β-nitrostiren (BETA-NO₂) ile birlikte kullanarak klorlama reaksiyonlarını gerçekleştirmiştir (Robins ve Uznański, 1981b).



Şekil 1.125. 6-Kloropürin nükleoziti sentezi

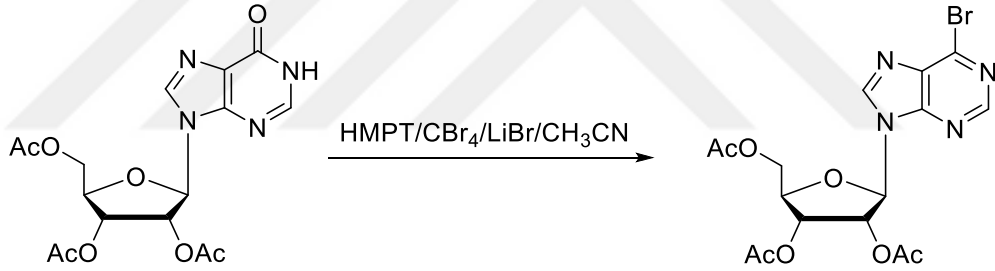
Yine 1963 yılında Gerster ve ark., 2-amino-9-β-D-ribofuranozil-6-pürintiyol bileşiğinden hareketle derişik hidroklorik asit, metanol ve klor kullanarak -20°C’de 2-amino-6-kloro-9-β-D-ribofuranozil pürin bileşiğini elde etmişlerdir (Gerster ve ark., 1963).



Şekil 1.126. 2-Amino-6-kloro-9- β -D-ribofuranozil pürin sentezi

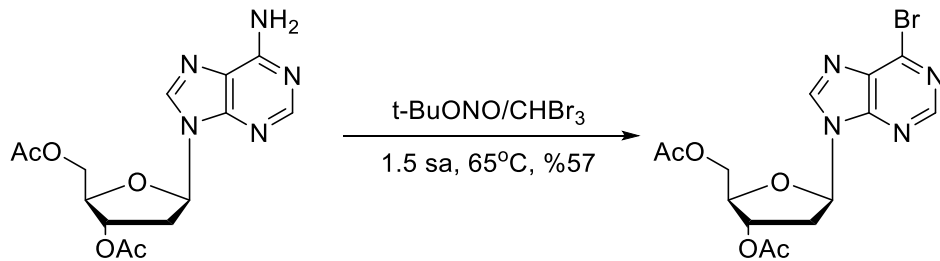
1.4.4.2.3. Bromlama

2000 yılında Véliz ve Beal, Appel koşullarını pürin halkasının regioselektif halojenizasyonu için denemiş, ancak istenen bileşikler elde edememiştir. İnozinin fosfonyum ara ürünlerinin oluşması için daha nükleofilik fosfine ihtiyaç duyulabileceğini düşünmüşler ve hekzametiltriaminofosfini (HMPT) nükleofil olarak seçip ve HMPT/karbontetrabromür/lityumbromür/asetonitril kombinasyonunu kullanarak 6. konumun bromlanmasını gerçekleştirmişler (Véliz ve Beal, 2000).



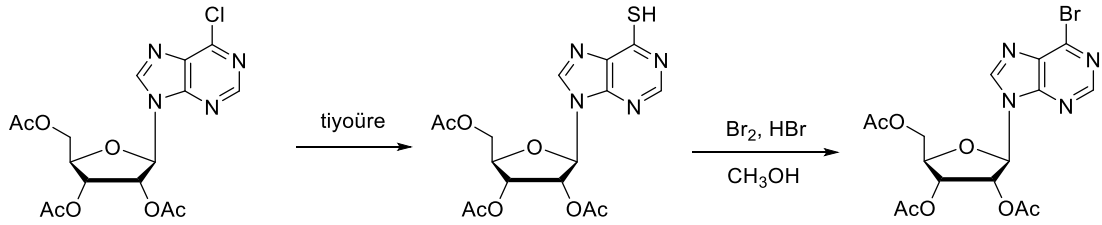
Şekil 1.127. 6-Bromopürin nükleozit sentezi

Nair'in diazotizasyon/brominasyon prosedürü, adenosin'in bromlanması için başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. 3',5'-diasetil-2'-deoksiadenozinden hareketle t-butilnitrit ve bromoform kullanarak %57 verimle istenilen bileşiği elde etmişlerdir.



Şekil 1.128. 3',5'-Diasetil-2'-deoksiadenozinden hareketle 6-bromopürin nükleozit sentezi

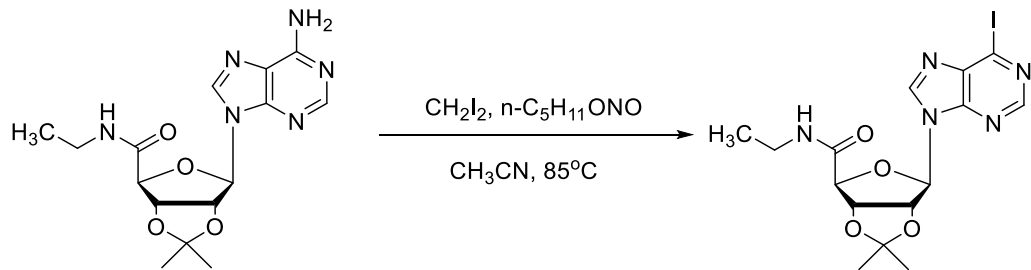
Tiyopürin nükleoziti 6-bromo nükleozit türevleri oluşturmak için kullanılan bir diğer başlangıç maddesidir. Brom/hidrojenbromür/metanol kullanılarak 6-bromo pürin nükleozit türevi elde edilmiştir (R Kore ve ark., 2014).



Şekil 1.129. 6-Tiyopürinden hareketle 6-bromopürin nükleozit sentezi

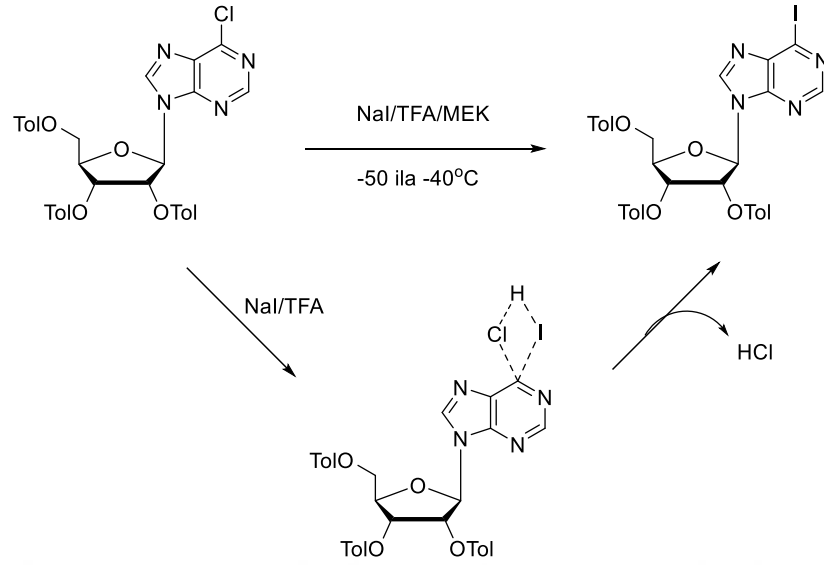
1.4.4.2.4. İyotlama

2007 yılında Baraldi ve ark., Nair'in yöntemini kullanarak 2',3'-O-izopropiliden-5'-N-etilkarboksiamidoadenozinden hareketle n-pentil nitrit ve diiyodometan kullanarak 6-iyodo türevini elde etmişlerdir. Ancak; bu yöntemin pahalı reaktifler ve ortalama verim gibi dezavantajları bulunmaktadır (Baraldi ve ark., 2007).



Şekil 1.130. 6-İyodopürin nükleozit sentezi

Liu ve ark., 2004 yılında 6-kloro pürinden hareketle düşük sıcaklıkta asit katalizli aromatik Finklestein reaksiyonu ile 6-iyodo analoglarını elde etmişlerdir (Liu ve ark., 2004).



Şekil 1.131. Asit katalizli aromatik Finklestein reaksiyonu ile 6-İyodopürin nükleoziti sentezi

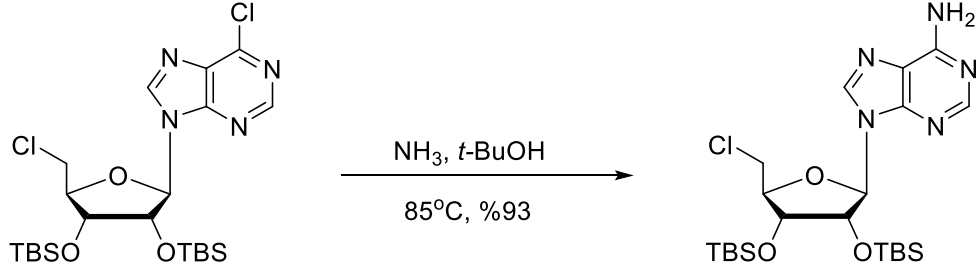
1.4.4.3. Nükleofilik Sübstütüsyon (S_N2) ve Nükleofilik Aromatik Sübstütüsyon (S_NAr)

Nükleofilik sübstütüsyon reaksiyonunda bir nükleofil elektrophile atak yaparak bileşikteki ayrılan grup ile yer değiştirmektedir. S_N1 ve S_N2 olmak üzere 2 çeşit nükleofilik sübstütüsyon reaksiyonu bulunmaktadır. Sübstütüe pürinlerin sentezinde çoğunlukla S_N2 tercih edilmektedir. S_N2 'de nükleofil ayrılacak grup ayrılırken aynı zamanda atak yapmaktadır. Sübstütüe pürin nükleozit ve nükleotitlerinin sentezinde genellikle ayrılan grup klor atomu olurken nükleofiller ise hidroksil, metoksil veya amino grupları olmaktadır.

N-nükleofil

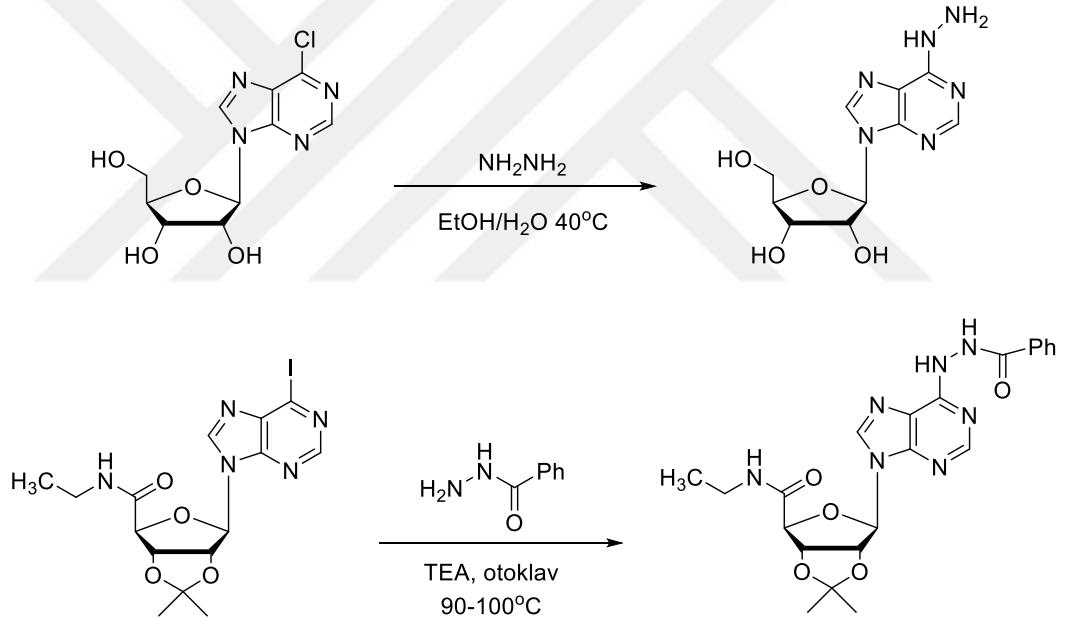
Alifatik veya aromatik amin nükleofil olarak kullanıldığında halojenler, triazol, O^6 -benzotriazol-1-il, imidazole ve trifenilfosfin oksit gibi çeşitli fonksiyonel gruplar ayrılan grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Halojenlenmiş pürin nükleozitleri üzerinde direkt sübstütüsyon C-6 sübstütüe nükleozitlerin sentezinde en çok uygulanan yöntem olmuştur (R Kore ve ark., 2014).

Amonyak en basit nükleofildir ve Ashton ve Scammells, 6. konumun aminasyonunu amonyak ile oldukça iyi verimle gerçekleştirmişlerdir (Ashton ve Scammells, 2006).



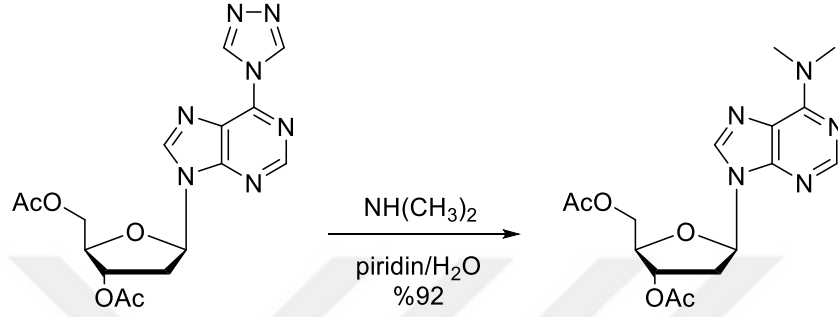
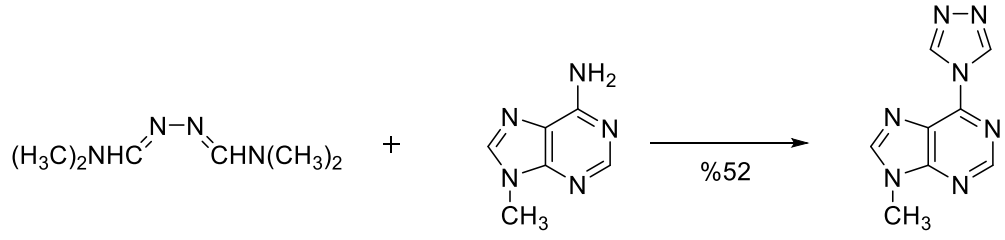
Şekil 1.132. 6-Aminopürin nükleoziti sentezi

Hidrazinler ve hidrazitler, amine göre daha etkili nükleofil olmalarından dolayı C-6 sübstitüsyonunda kullanılmaya başlanmıştır.



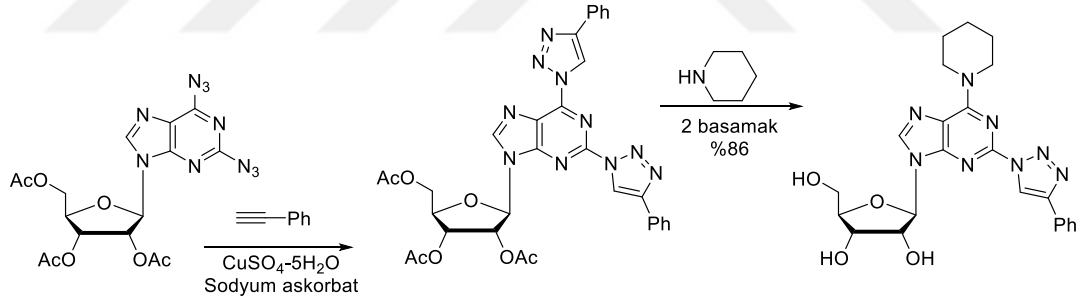
Şekil 1.133. C-6 konumundan hidrazin ve hidrazit nükleofilleri ile sübstitüsyon

Triazoller (1,2,4- ve 1,2,3-triazol dahil) pürin kimyasında ayrılan grup olarak yer almaktadır. Samano ve ark., triazolleri optimize ederek C-6 konumundan sübstitüe pürin nükleozitleri elde etmek üzere kullanmıştır (Samano ve ark., 1994).



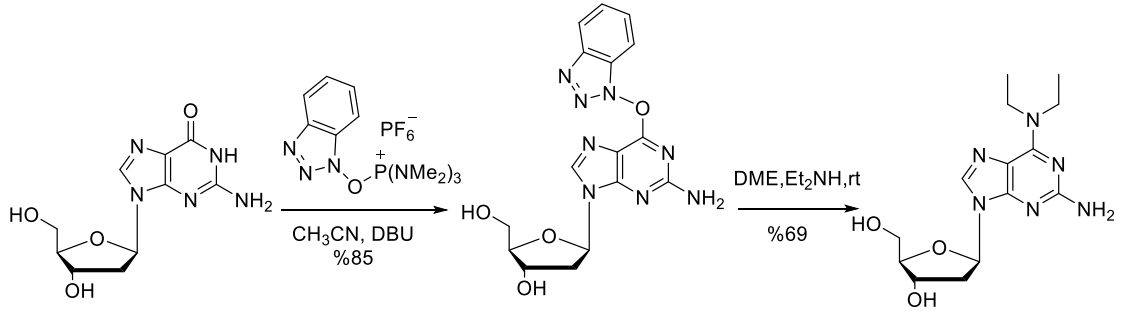
Şekil 1.134. C-6 Sübstütüsyonunda ayrılan grup olarak 1,2,4-triazol kullanımı

2013 yılında Kovalovs ve ark., 2,6-bistriazolilpürin nükleozitten hareketle %86 verimle tasarlanan bileşiği elde etmiştir (Kovalovs ve ark., 2013).



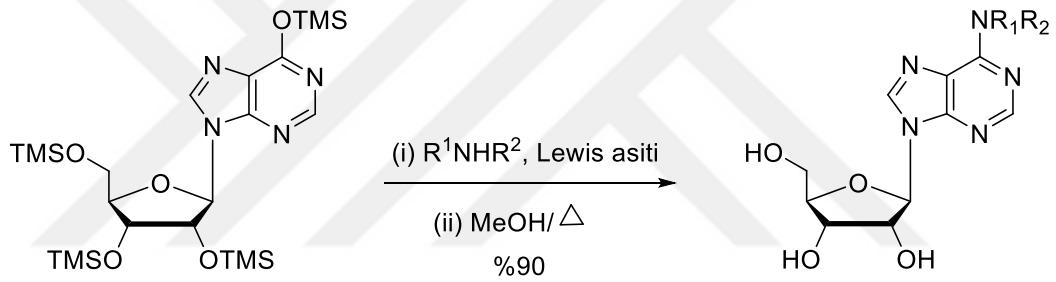
Şekil 1.135. 2,6-Bistriazolilpürin nükleozitinden hareketle C-6 konumunun sübstütüsyonu

2009 yılında Lakshman ve Frank, guanozin nükleozitinden hareketle N-(benzensülfonil)-L-prolil-L-O-(1-pirolidinilkarbonil)tirozin (BOP)/1,8-diazabisiklo [5.4.0]undek-7-en (DBU) kullanarak O⁶-(benzotriazol-1-il) türevini elde etmiş ve bu türevi bir nükleofil ile muamele ederek C-6 sübstitüe pürin türevini elde etmişlerdir (Lakshman ve Frank, 2009).



Şekil 1.136. Guanozinden hareketle O^6 -(benzotriazol-1-il) türevinin sentezi

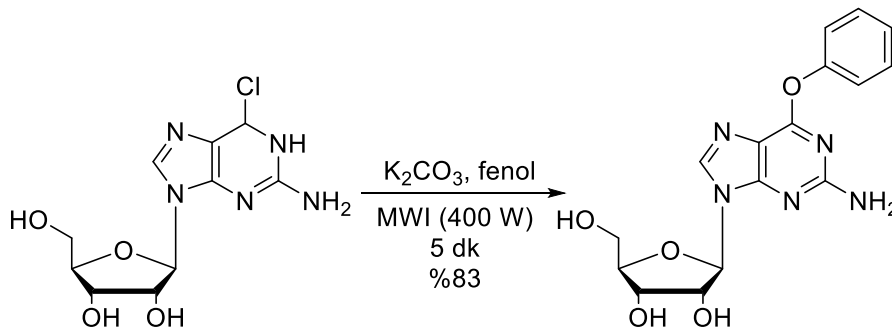
Silil korumalı gruplar C-6 konumundan N-sübstitüsyon için kullanılmaktadır. 1972 yılında Vorbrüggen, persilillenmiş pürin nükleozit türevini N-sübstitüsyon için başlangıç maddesi olarak kullanmış ve Lewis asiti varlığında amin nükleofil ile muamele edildiğinde yer değiştirmenin gerçekleştiğini göstermişlerdir (Vorbrüggen, 1972).



Şekil 1.137. Silil korumalı gruplar ile C-6 konumundan N-sübstitüsyon

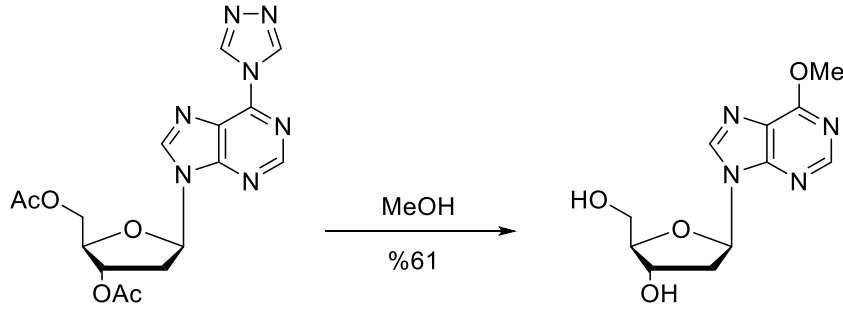
O-nükleofil

Guo ve ark., mikrodalga yöntemiyle ve baz olarak potasyum karbonat kullanarak nükleozitin C-6 konumunun fenol ile sübstitüsyonunu gerçekleştirmişlerdir (Guo ve ark., 2010).



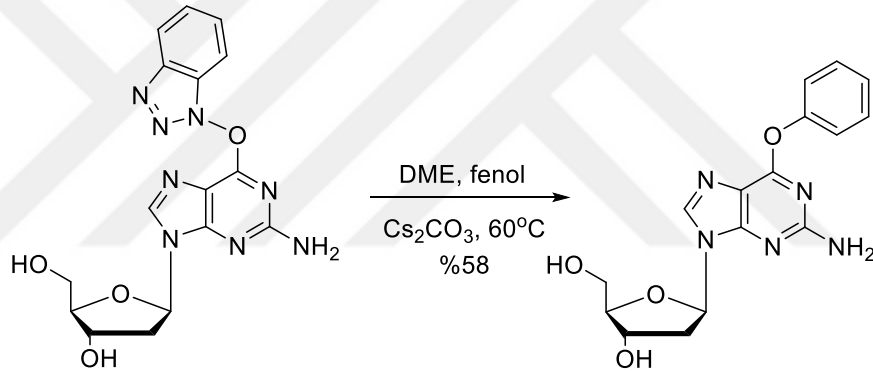
Şekil 1.138. C-6 konumunun fenol ile sübstitüsyonu

Samano ve ark., ayrılan grup olarak 1,2,4-triazol ve nükleofil olarak metanol seçmişler ve süstitüsyonu gerçekleştirmişlerdir (Samano ve ark., 1994).



Şekil 1.139. C-6 konumunun metoksil grubu ile süstitüsyonu

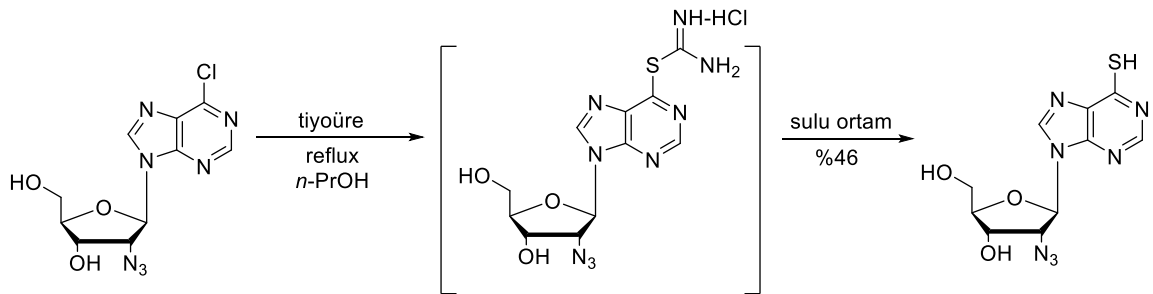
Lakshman ve Frank, ayrılan grup olarak O^6 -(benzotriazol-1-il)'i seçmiş ve sezyum karbonat (Cs_2CO_3) varlığında fenol nükleofili ile süstitüsyonu gerçekleştirmişlerdir (Lakshman ve Frank, 2009).



Şekil 1.140. C-6 Konumunun fenol ile süstitüsyonu

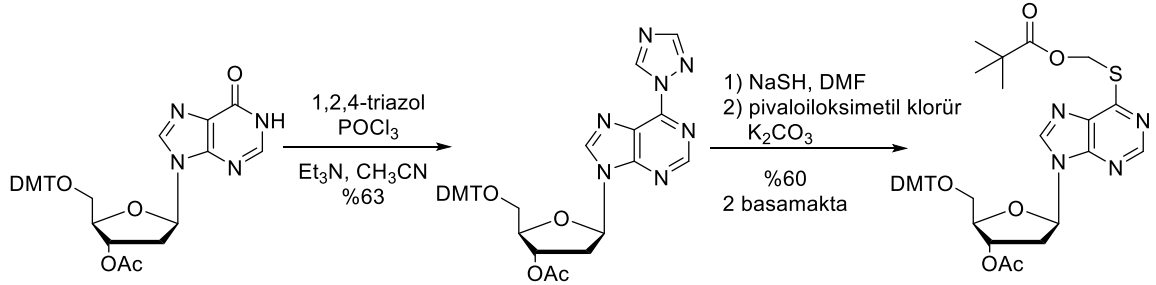
S-nükleofil

Bilinen ve en yaygın olarak kullanılan S-nükleofil tiyoüredir. 6-Kloropürin nükleozitinden hareketle Ikehara ve Takatsuka 6-merkapto süstitüe pürin türevini elde etmişlerdir (Ikehara ve Takatsuka, 1978).



Şekil 1.141. 6-Merkapto süstitüe pürin nükleozit sentezi

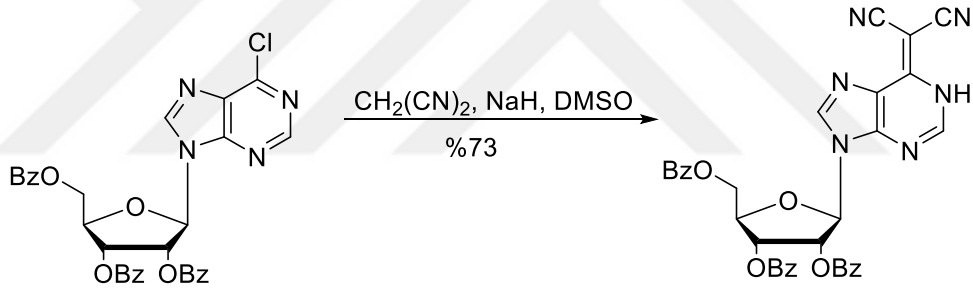
Clivio ve ark., 1993 yılında trietilamin (TEA) varlığında 1,2,4-triazol, fosforil klorür ve asetonitril kullanarak triazollenmiş türevi daha sonra NaSH ile muamele ederek 6-tiyopürin nükleozit türevini elde etmiştir (Clivio ve ark., 1993).



Şekil 1.142. 6-Tiyopürin nükleozit sentezi

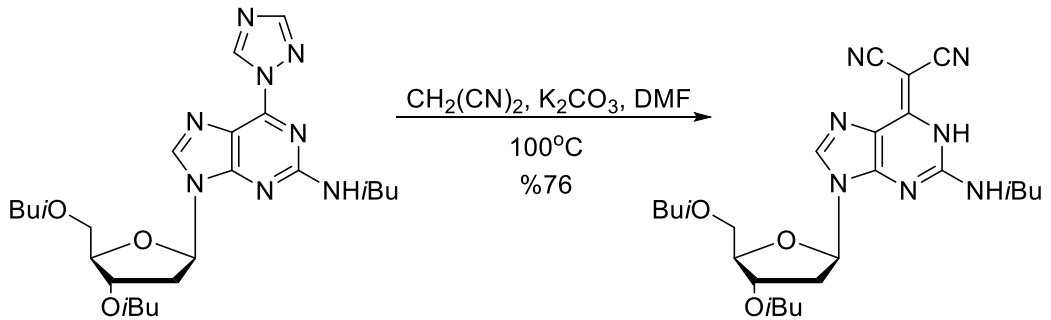
C-nükleofil

1978 yılında Miyasaka ve ark., 6-kloropürin nükleozitlerinin aktif metilen bileşikleriyle reaksiyonlarını göstermiştir (Miyasaka ve ark., 1978).



Şekil 1.143. 6-Kloropürin nükleozitlerinin aktif metilen bileşikleriyle reaksiyonu

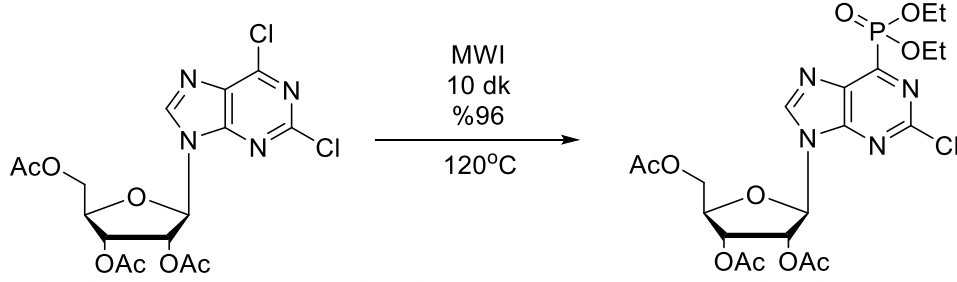
Timoshchuk, 2005 yılında 1,2,4-triazollenmiş başlangıç maddesini 100°C'de malononitril ve potasyum karbonat ile muamele ederek C-6 süstitüe pürin nükleozit türevini elde etmiştir (Timoshchuk, 2005).



Şekil 1.144. 6-Kloropürin nükleozit'den hareketle C-nükleofil ile süstitüe pürin nükleozit sentezi

P-nükleofil

Guo ve ark., trialkil fosfat reaktifi ile mikrodalga yöntemiyle solvan kullanmadan %96 verimle C-6 konumundan fosforlanmış pürin nükleozit türevlerini sentezlemiştir (Guo ve ark., 2010).

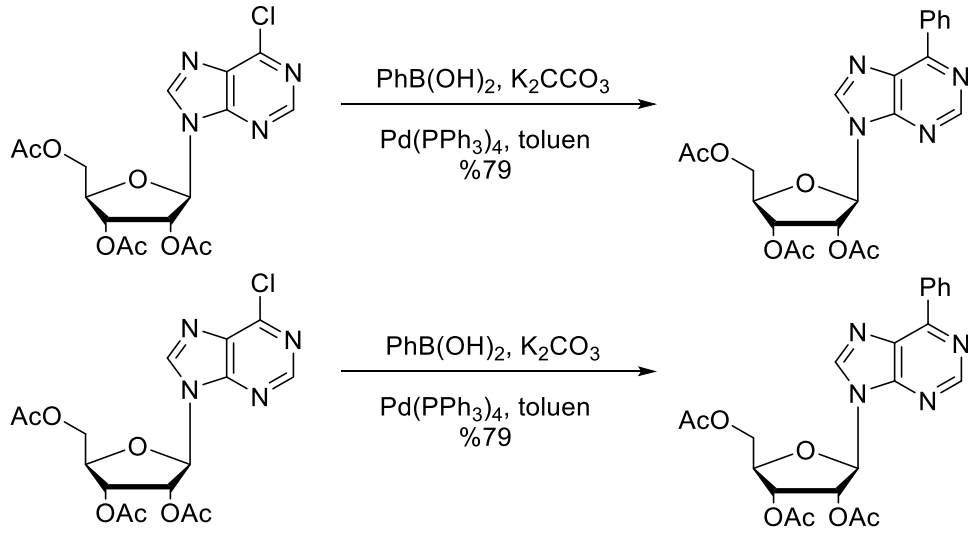


Şekil 1.145. 2,6-Dikloropürin nükleozit'den hareketle P-nükleofil ile sübtitüe pürin nükleozit sentezi

1.4.4.4. Geçiş metali katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları (cross-coupling)

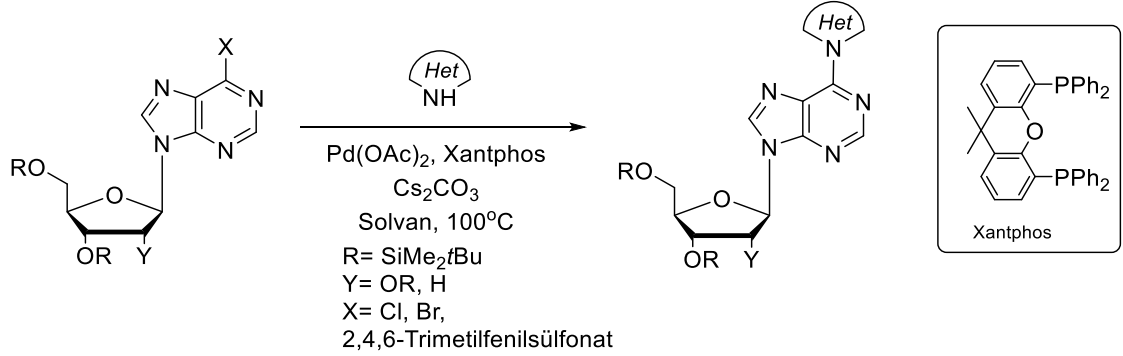
Geçiş metali katalizli çapraz kenetlenme reaksiyonları modern organik kimyada C-C ve C-N bağının oluşturulması için güçlü bir seçenek olmuştur. Pürin nükleozit ve nükleotitlerinin sentezi için nükleik asit kimyası alanında Suzuki reaksiyonu, Negishi reaksiyonu, Suzuki-Miyaura reaksiyonu, Heck reaksiyonu ve Sonogashira reaksiyonu olarak anılan çeşitli cross-coupling reaksiyonları uygulanmıştır.

Hocek ve ark., 6-kloropürin ve arilboronik asit türevlerinden hareketle yapılan çalışmalarda katalizör olarak paladyum (Pd) kullanılmış ve Suzuki-Miyaura çapraz kenetlenme reaksiyonu ile 6-fenilpürin nükleozitlerinin sentezini gerçekleştirmiştir (Hocek ve ark., 2000).



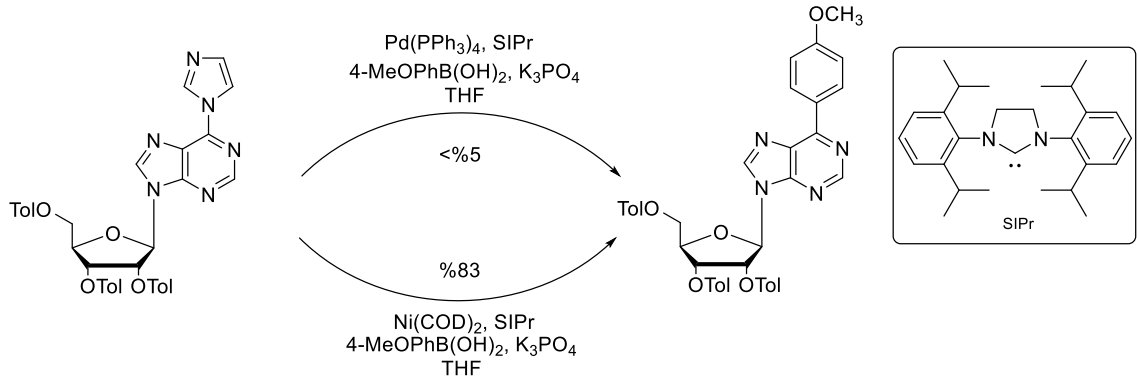
Şekil 1.146. 6-Kloropürin nükleozit’den hareketle 6-fenilpürin nükleozit sentezi

Lagisetty ve ark., başlangıç olarak 6-kloropürin, 6-bromopürin ve 2'-deoksiguanozinin O^6 -sülfonat türevini kullanmış ve Pd katalizörlüğünde nükleozit ile heterosiklik halka arasında C-N bağının oluşmasını sağlamışlardır. Bu reaksiyonu gerçekleştirirken araştırmacılar çeşitli reaktif, katalizör ve solvan denemiş ve en verimli koşulları solvan olarak toluen ve katalizör olarak da $Pd(OAc)_2$ / Xantphos / Cs_2CO_3 sistemi kullanıldığında elde edildiğini göstermiştir (Lagisetty ve ark., 2006).



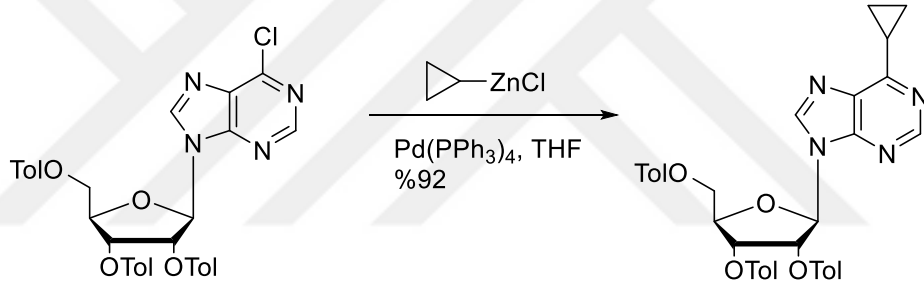
Şekil 1.147. 6-Halopürin nükleozitlerinden hareketle 6. konumdan C-N bağının oluşumu

6-Halopürin nükleozitleri Suzuki coupling reaksiyonları için geniş oranda kullanılmasına rağmen farklı sübstitüe pürin analogları başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır. Liu ve Robins, 6-(imidazol-1-il) sübstitüe pürinden hareketle 4-metoksifenilboronik asit kullanarak Suzuki coupling reaksiyonu gerçekleştirmiştir. Paladyum katalizörü yerine Nikel kullanıldığında reaksiyon %83 gibi yüksek bir verimle sonuçlanmaktadır (Liu ve Robins, 2004).



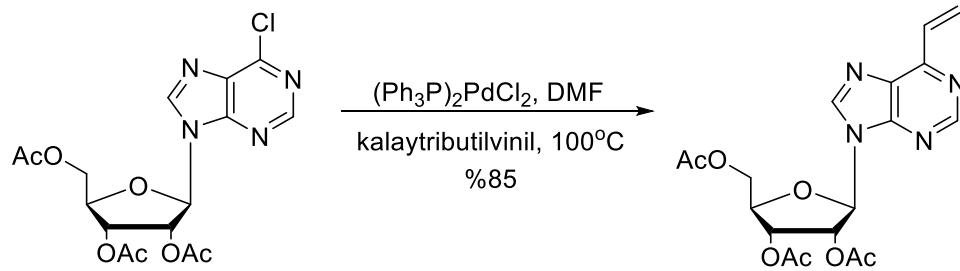
Şekil 1.148. 6-(İmidazol-1-il) sübtitüe pürinden hareketle 4-metoksifenilpürin nükleozit sentezi

2003 yılında Hocek, sübtitüe 6-siklopropilpürin nükleozit türevlerinin sentezinde Negishi cross-coupling reaksiyonunu kullanmıştır. Reaksiyonda C-C bağı, siklopropilçinko klorür ile 6-kloropürinin tetrakis(trifenilfosfin)paladyum ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) varlığında oluşmaktadır (Hocek, 2003) .



Şekil 1.149. 6-Siklopropilpürin nükleozit türevlerinin sentezi

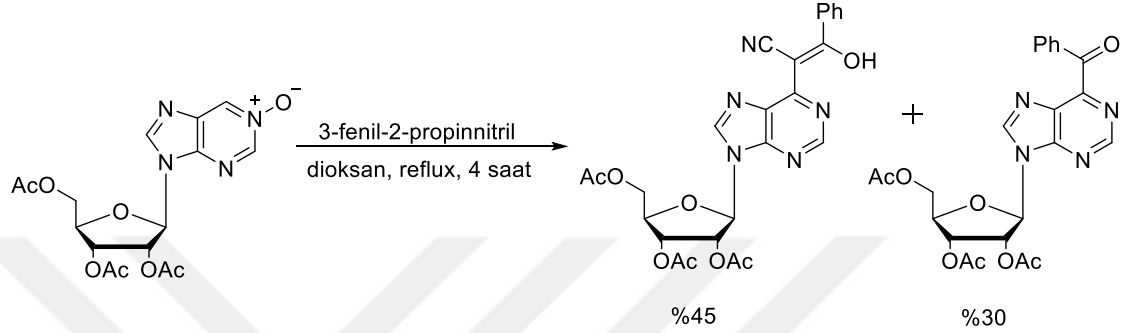
2004 yılında Wang ve ark., 6. konumu Stille coupling reaksiyonu ile sübtitüe ederek çeşitli türevler elde etmiştir (Wang ve ark., 2004).



Şekil 1.150. C-6 Konumunun Stille coupling reaksiyonu ile sübtitüsü

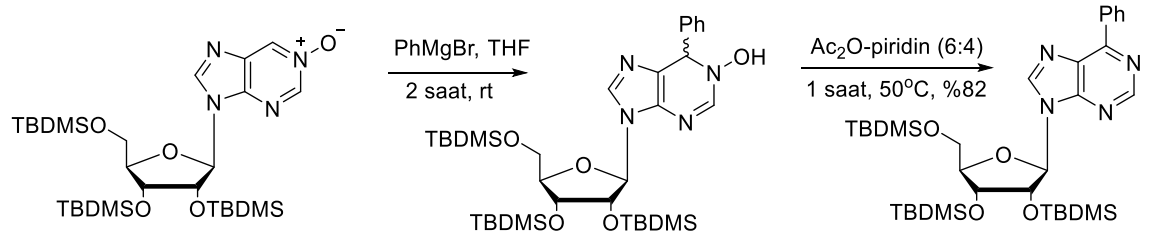
1.4.4.5. 1,3-Dipolar Sikloadisyon ve Grignard reaktifleri

D'Errico ve ark., C-6 süstitüe pürin nükleozitlerinin sentezinde sikloadisyon stratejisini ilk kez uygulayan gruptur. Nebularin'den hareketle 2',3',5'-tri-O-asetil-nabularine N1-oksit bileşimini kolaylıkla elde etmişler ve sonrasında 3-fenil-2-propinnitril ile kenetleme reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (D'Errico ve ark., 2011).



Şekil 1.151. C-6 Süstitüe pürin nükleozit sentezinde sikloadisyon yöntemi

Grignard reaksiyonları pürin nükleozitlerin N-oksitlerini C-6 süstitüe türevlerine dönüştürmek için uygulanan bir diğer yöntemdir. Yine aynı grup, Oliviero ve ark., Grignard reaktifi kullanarak ara ürün oluşturmuş ve sonrasında 6-fenil nebularin bileşimini elde etmeyi başarmıştır (D'Errico ve ark., 2011).

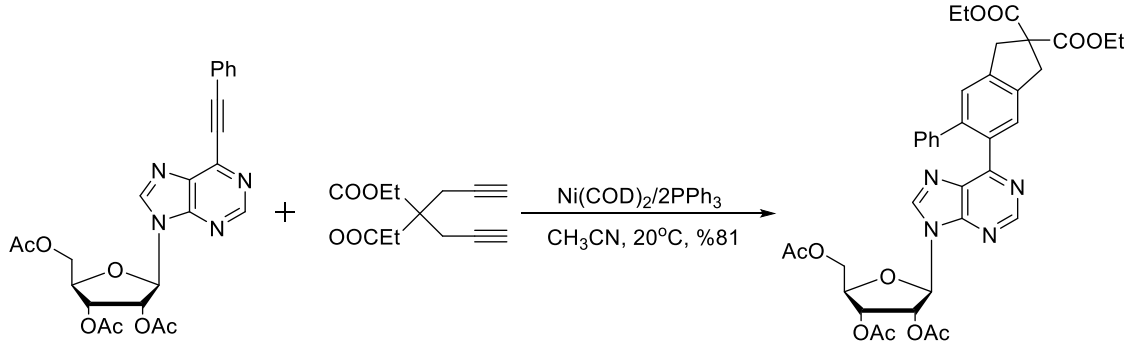


Şekil 1.152. 6-Fenil nebularin sentezi

1.4.4.6. Nikel katalizli siklotrimerizasyon

C-C bağlarının oluşumunda alkinlerin geçiş metali katalizli siklotrimerizasyon ile benzen türevlerine geçişi etkili bir yöntemdir. Bu yaklaşım Hocek ve ark., tarafından 6-alkinilpürinin α,ω -dien ile kenetlenmesi sonucu süstitüe 6-arilpürin türevlerinin elde edilmesiyle uygulamaya konulmuştur.

Daha sonra aynı grup metodu geliştirerek süstitüe 6-arilpürin ribonükleozit türevlerinin sentezinde kullanmıştır (Hocek, 2003)



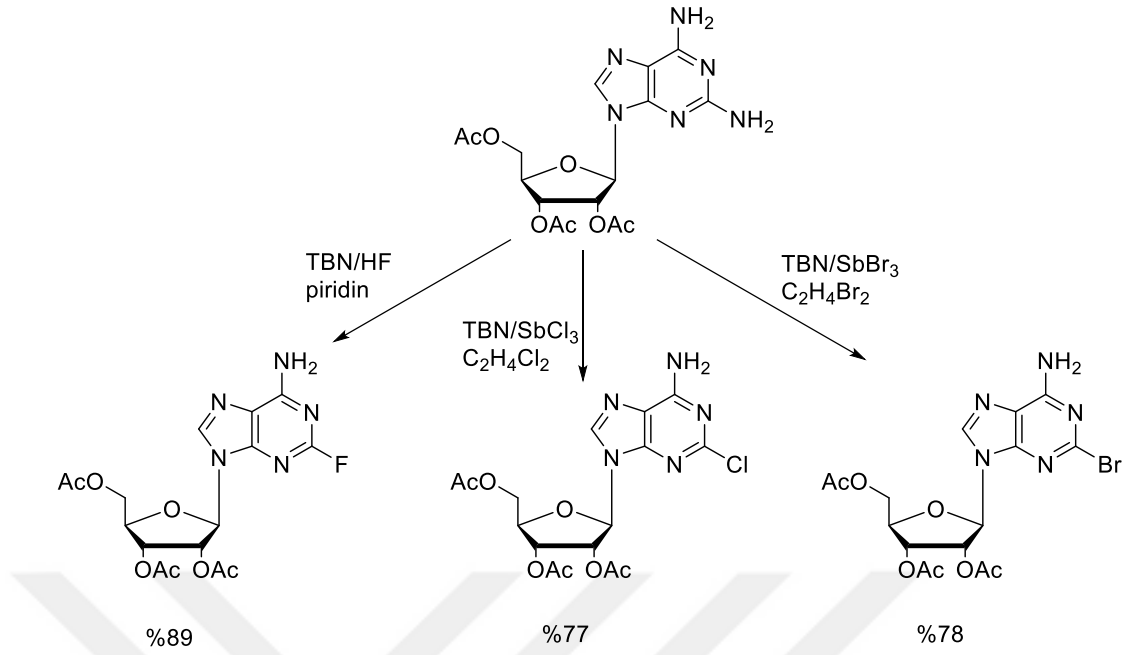
Şekil 1.153. 6-Arilpürin nükleozit sentezi

1.4.5. C-2 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi

Nükleozit ve nükleotit türevlerinin hazırlanmasında C-6 konumundan modifikasyonlar yaygın olarak tercih edilse de C-2 ve C-8 süstitüsyonları pek çok araştırmacı tarafından uygulanmakta ve aynı sentez metotları ile gerçekleştirilmektedir.

1.4.5.1. Halojenizasyon

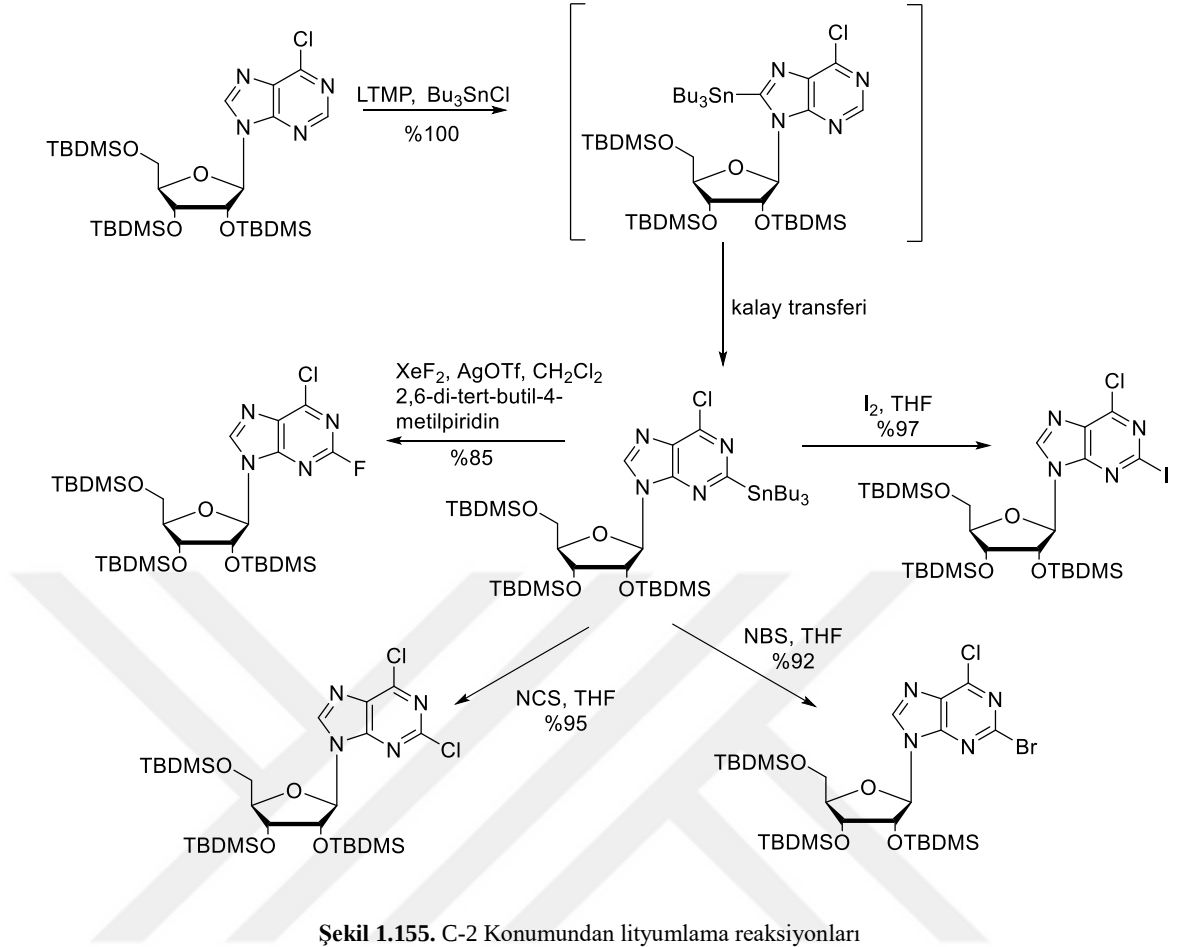
Susuz diazotizasyon/halo-dediazotinizasyon reaksiyonları C-2 konumundan halojenizasyon reaksiyonları için etkili bir yöntemdir. 1981 yılında Robins ve Uznański, C-2 konumunda amin grubunun halojen ile değıştirilmesini başarıyla gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyondaki anahtar reaktif ise nitrozil halojenürdür ve farklı reaktif kombinasyonu ile elde edilmektedir (florlama için: TBN/HF/piridin; klorlama için: TBN/SbCl₃/C₂H₄Cl₂; bromlama için: TBN/SbBr₃/C₂H₄Br₂) (Robins ve Uznański, 1981b).



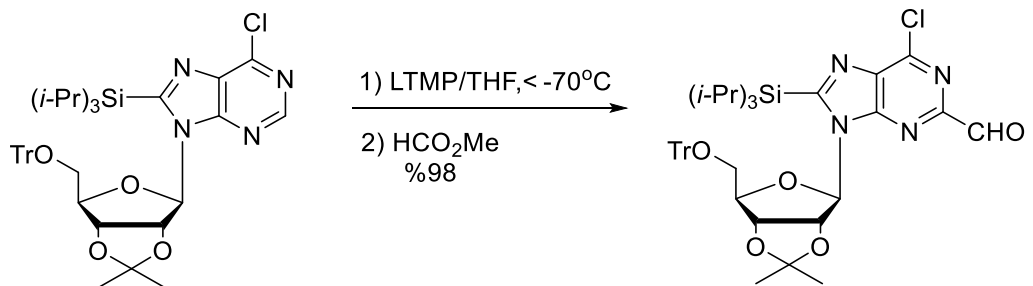
Şekil 1.154. C-2 konumundan halojenizasyon reaksiyonları

1.4.5.2. Lityumlama

1997 yılında Kato ve ark., 2-süstitüe pürin nükleozitlerin eldesini lityumlama bazlı kalay transferi aracılığıyla gerçekleştirmiştir. 6-Kloropürin nükleoziti başlangıç olarak kullanarak 2,2,6,6-tetrametilpiperidin lityum tuzu (LTMP) ve tribütil kalay klorür (Bu_3SnCl) ile 2. konumda kalay içeren türevi tek ürün olarak elde etmişlerdir. Ancak; NMR çalışmaları ara ürün olarak 8. konumunda kalay içeren türevin elde edildiğini göstermiş ve lityumlamanın 8. konumunda meydana geldiği ortaya çıkmıştır. Daha sonrasında kalay grubu C-2 konumuna transfer olmaktadır (Kato ve ark., 1997).

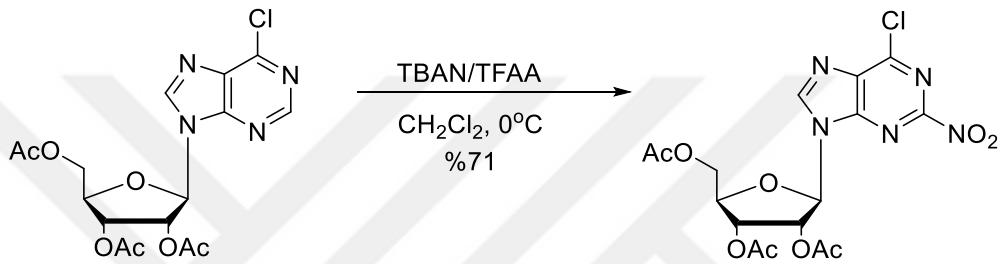


2 yıl sonra aynı grup pürin halkasının 2. konumunu lityumlamayı başarmıştır. 8-İzopropilsilil grubu anyonik transferi gerçekleştirilmemiş dolayısıyla 8. konumun deprotonlanmasını da engellemiştir. 6-Kloro grubu C-2 lityumlanması için önemlidir. Triizopropilsilil grubu C-8'de koruyucu olarak yer aldığından C-2 lityumlanması regioselektif olarak gerçekleşmektedir.



1.4.5.3. Nitrolama

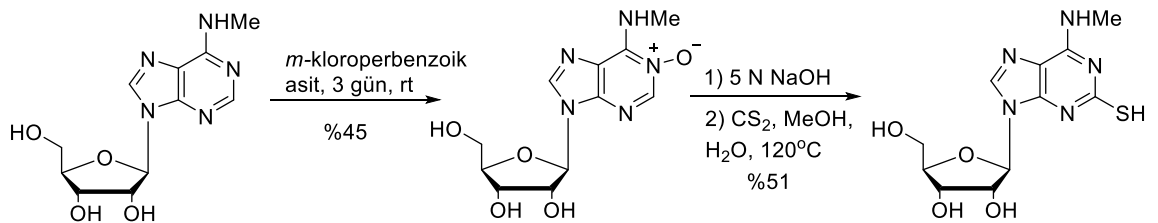
C-6 Konumundan süstitüe pürin nükleozit analoglarının C-2 konumundan regioselektif olarak nitrolanması 2000 yılında Deghati ve ark., tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir. 6-Kloropürin nükleozit analogundan hareketle tetrabutylamonyumnitrit/trifloroasetikasitanhidriti kullanarak 2-nitrozil türevini elde etmişlerdir. Nitrolamanın substrata bağlı olduğunu ve amino ve hidroksil süstitüenti taşımayan pürin nükleozit analoglarında gerçekleştiğini ayrıca belirtmişlerdir (Deghati ve ark., 2000).



Şekil 1.157. C-2 Konumundan nitrolama reaksiyonu

1.4.5.4. Tiyolasyon

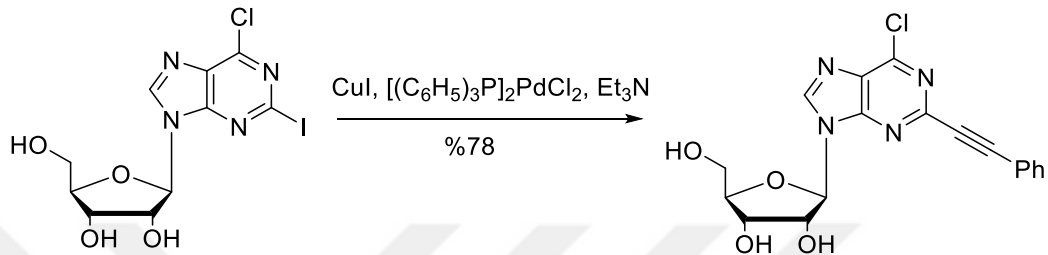
1993 yılında Fischer ve ark., pürin nükleozit analogundan hareketle C-2 konumunda tiyol süstitüenti içeren türevi elde etmiştir. Başlangıç maddesini öncelikle m-kloroperbenzoik asit kullanarak N-oksit türevine, daha sonrasında N-oksitli halkanın açılarak pirimidin oksimine dönüşmesi, takibinde karbondisülfür (CS_2) ile halkanın tekrar kapatılması ve N-oksit redüksiyonu ile 2-tiyol türevine ulaşmışlardır (Fischer ve ark., 1993).



Şekil 1.158. C-2 Konumundan tiyolasyon reaksiyonu

1.4.5.5. Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları

Volpini ve ark., 2-iyodo analogundan hareketle Sonogashira reaksiyonu ile 2-alkinil süstitüe pürin nükleozit türevini %78 verimle elde etmişlerdir (Volpini ve ark., 2002).



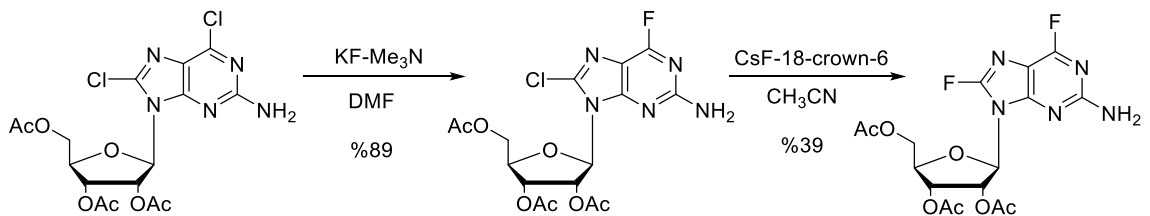
Şekil 1.159. 2-İyodopürin nükleozitinden hareketle 2-alkinil süstitüe pürin nükleozit sentezi

1.4.6. C-8 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi

1.4.6.1. Halojenizasyon

1.4.6.1.1. Florlama

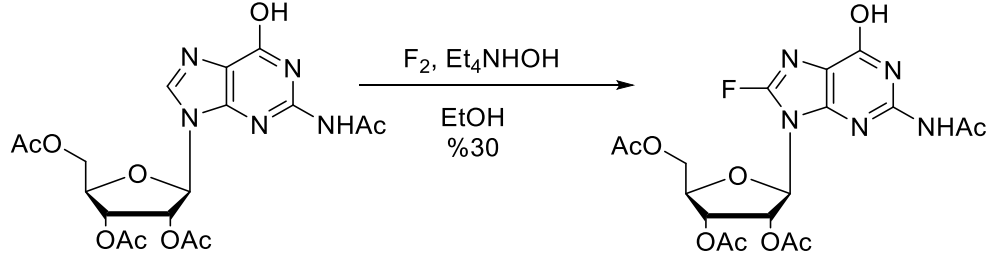
C-2 ve C-6 konumlarından florlama reaksiyonları çeşitli gruplar üzerinden oluşurken 8-floropürinlerin sentezi oldukça güç bir şekilde gerçekleşmektedir. Robins bu alanda öncü çalışmalar yapmış ve 1990 yılında 6,8-dikloro türevden hareketle potasyum florür-trimetilamin ve CsF-18-crown-6 kullanarak 2 basamakta 6,8-difloropürin nükleozit analogunu sentezlemeyi başarmıştır (Ratsep ve ark., 1990).



Şekil 1.160. 6,8-Difloropürin nükleozit türevinin sentezi

Barrio ve ark., ise 1996 yılında elemental flor atomu kullanarak tek basamakta florlama reaksiyonunu gerçekleştirmiştir. Pürin nükleozit analogunu etanol içinde flor

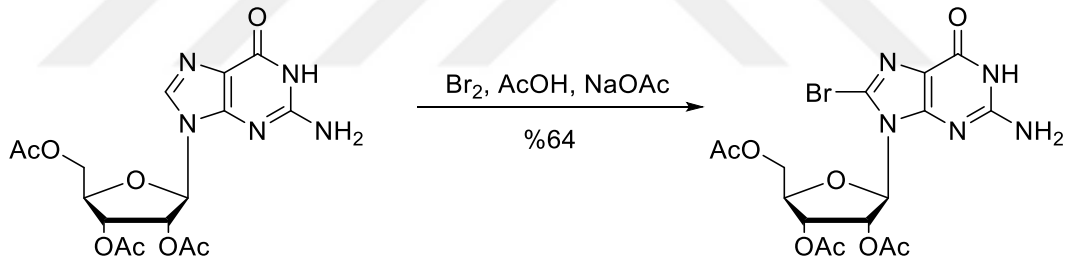
(%1 He içinde) ile muamale etmişler ve %30 verimle reaksiyonu tamamlamışlardır. Verim düşüktür ancak regioselektif olarak reaksiyonun ilerlemesi önemlidir (Barrio ve ark., 1996).



Şekil 1.161. 8-Floropürin nükleozit sentezi

1.4.6.1.2. Bromlama

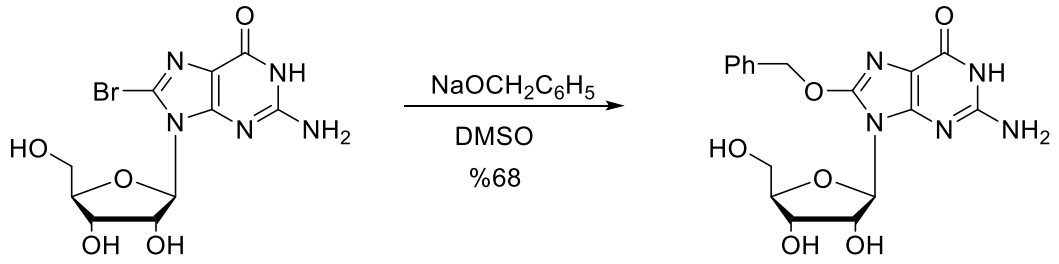
Yaklaşık 90 yıl önce Biltz ve ark., 9-metil-ksantinin asetik asit içinde brom ile 8. konumdan bromlanabileceğini keşfetmiştir. Bu bulgudan esinlenerek Robins sodium asetat içeren glasiyel asetik asit içinde brom ile 50-60°C’de yüksek verimle brom türevini elde etmiştir (Biltz ve ark., 1921).



Şekil 1.162. 8-Bromopürin nükleozit sentezi

1.4.6.2. Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon (S_NAr)

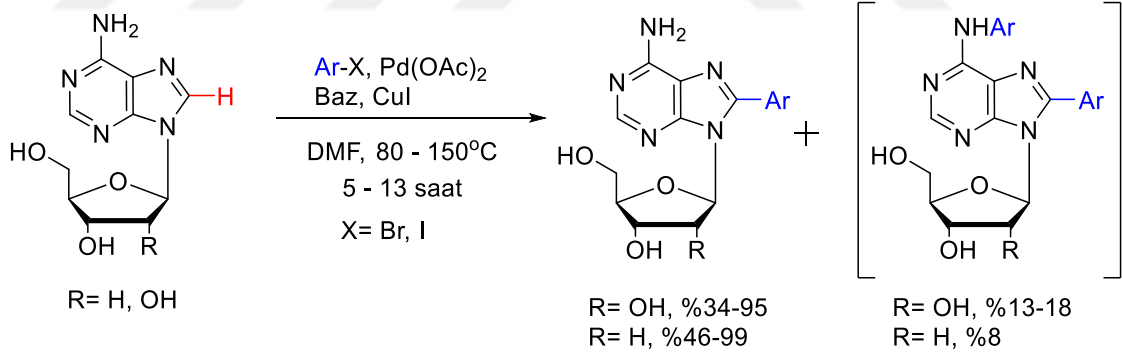
1964 yılında Holmes ve Robins, 8-bromoguanozin’den hareketle 8-benziloksiguanozin analogunu sentezlemiştir. Burada nükleofil sodyum ve benzil alkol ile *in situ* olarak meydana gelmektedir (Holmes ve Robins, 1964)



Şekil 1.163. 8-bromoguanozinden hareketle 8-benziloksiguanozin sentezi

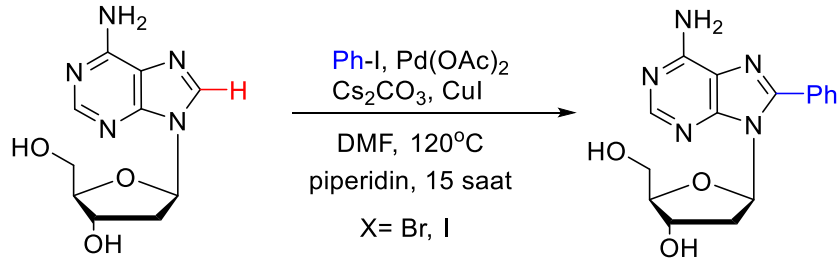
1.4.6.3. Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları

Cerna ve Hocek, adenozin halkasının direkt olarak arillenmesini ilk olarak göstermiş ve C-8 konumunda aril grubu taşıyan nükleozit türevleri elde etmiştir. Kenetlenme reaksiyonu DMF içinde katalizör olarak paladyum asetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) ve bakır iyodür (CuI) varlığında yüksek sıcaklıkta ($100^\circ\text{C}/22$ saat ya da $150^\circ\text{C}/5$ saat) %50 - %60 verimle gerçekleştirmiştir (Čerňa ve ark., 2007). Bu yöntemle koruma grubu taşımayan nükleozitlerin yapıda halojen varlığı aranmaksızın ve pahalı arilboronik asit türevlerine ihtiyaç olmaksızın tek basamakta C-8 konumunda arillenmesi mümkün olmuştur.



Şekil 1.164. C-8 Konumunda aril grubu taşıyan nükleozit türevlerinin sentezi

Fairlamb, 2'-deoksiadenozin'in C-8 konumundan arillenmesi için DMF içinde ve Pd/Cu katalizörü kullanarak ve sitokiyometrik miktarda sezyum karbonat ve piperidin ilavesi ile çapraz kenetlenme reaksiyonunu gerçekleştirmişler ve reaksiyonun mekanizmasını aydınlatarak eser miktarda kullanılan bakır iyodürün direkt arilasyon için anahtar rol üstlendiğini göstermiştir (Fairlamb, 2007).



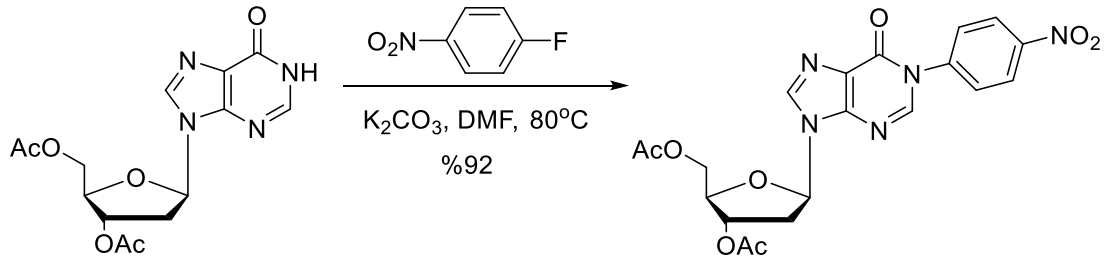
Şekil 1.165. C-8 Konumunun direkt arilasyonu

1.4.7. N-1 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi

Pürin nükleozit analoglarının N-1 konumundan süstitüsyonu için, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ve geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları olmak üzere 2 adet temel reaksiyon yöntemi bulunmaktadır.

1.4.7.1. Nükleofilik Aromatik Süstitüsyon ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)

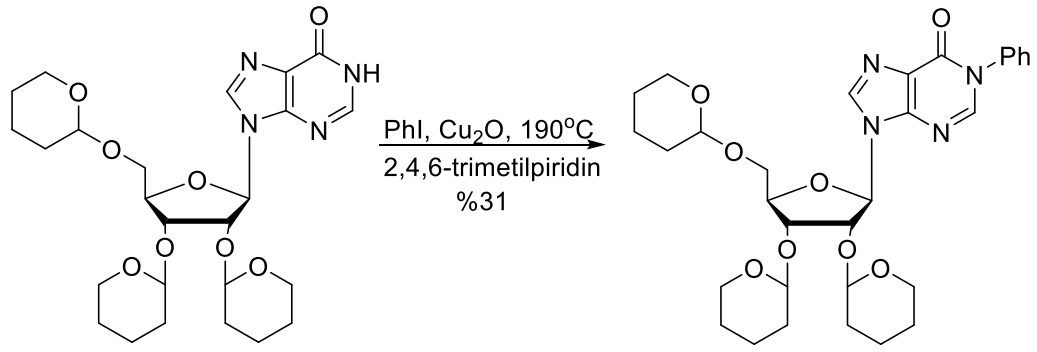
Napoli ve ark., 1995 yılında bazık koşullarda 4-nitrofenil florür ile N-1 konumundan süstitüsyonu gerçekleştirmiştir (Napoli ve ark., 1995).



Şekil 1.166. N-1 konumunun 4-nitrofenil florür ile süstitüsyon reaksiyonu

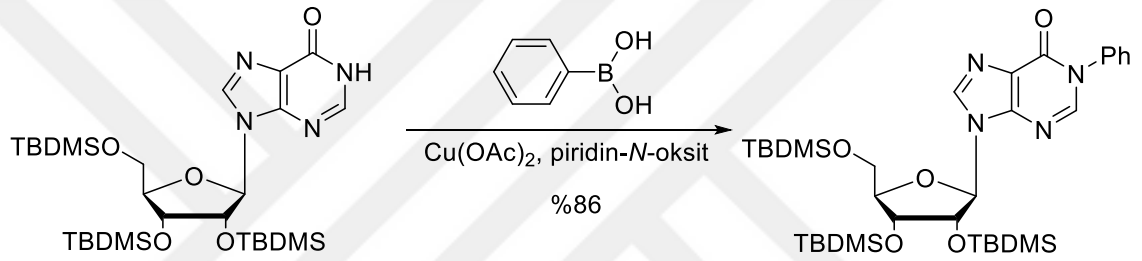
1.4.7.2. Geçiş metali katalizli çapraz kenetleme reaksiyonları

1997 yılında Maruyama ve ark., bakır katalizli kenetleme reaksiyonu ile N-1 konumundan süstitüe türevlerin sentezini gerçekleştirmiştir (Maruyama ve ark., 1997).



Şekil 1.167. N-1 konumunun bakır katalizli süstitüsüonu

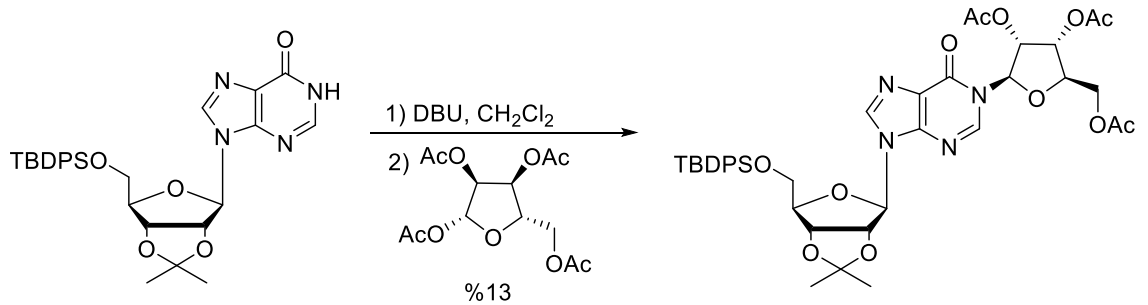
2005 yılında Strouse ve ark., bakır asetat ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) katalizörlüğünde boronik asitlerle N-1 süstitüsüonu için genel bir yöntem geliştirmiştir (Strouse ve ark., 2005).



Şekil 1.168. N-1 konumundan boronik asitlerle süstitüsyon

1.4.7.3. Glikozilasyon

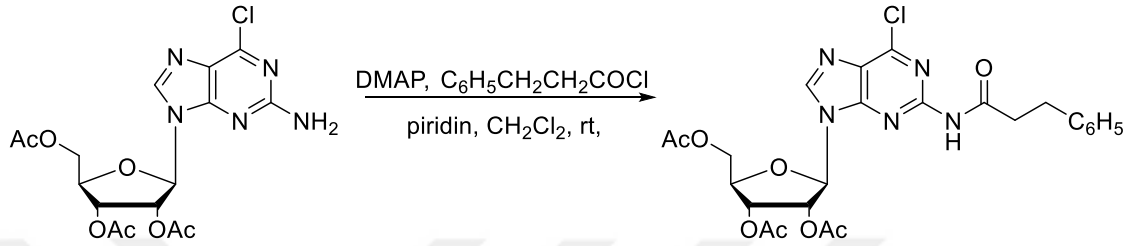
Swarbrick ve Potter, 2012 yılında pürin nükleozitler üzerinde glikolizasyon reaksiyonlarını uygulamıştır. Normal glikolizasyon koşullarında N-1 ve O-6 nükleofil olarak davranarak kompleks karışımların oluşmasına neden olmaktadır. O-6 konumu silillendiğinde glikolizasyon N-1 konumunda gerçekleşmektedir. Ancak elde edilmek istenen bileşiğin verimi %13 gibi düşük bir değerde gerçekleşmektedir (Swarbrick ve Potter, 2012).



Şekil 1.169. N-1 konumundan glikolizasyonu

1.4.8. N-2 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi

Guanozinin 2. konumunda bulunan amino grubu üzerinden çeşitli modifikasyonlar mümkün olmaktadır. Jagtap ve ark., pürin halkasının 2. konumunda yer alan amino grubunu süstitüe ederek çeşitli nükleozit analogları elde etmiştir (Jagtap ve ark., 2004).



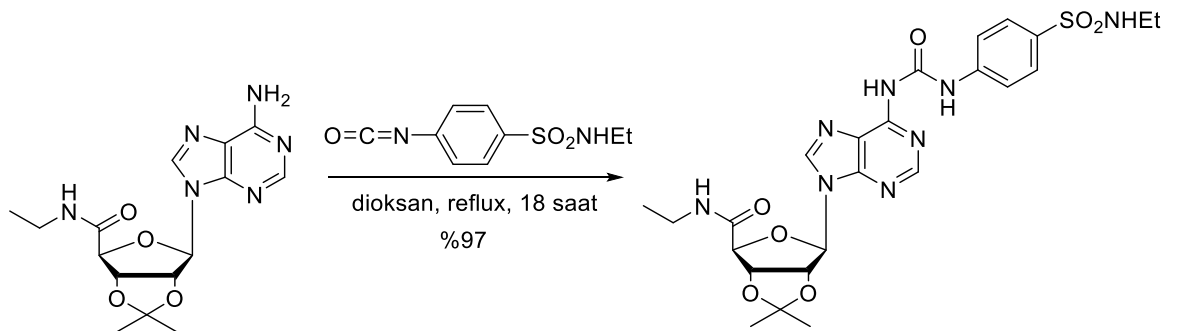
Şekil 1.170. N-2 konumunun süstitüsü

1.4.9. N-6 konumundan süstitüe pürinlerin sentezi

Adenozinin 6-amino grubu mevcut yöntemlerle çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilebilmektedir.

1.4.9.1. İzosiyanat Formasyonu

N-6 konumundan gerçekleşen en popüler modifikasyon izosiyanat eldesidir. Buna göre, Baraldi ve ark., adenozin-5'-uranamid adenozin reseptör agonistleri sentezlemiştir (Baraldi ve ark., 2007).



Şekil 1.171. N-6 konumundan izosiyanat reaksiyonu ile süstitüsyon

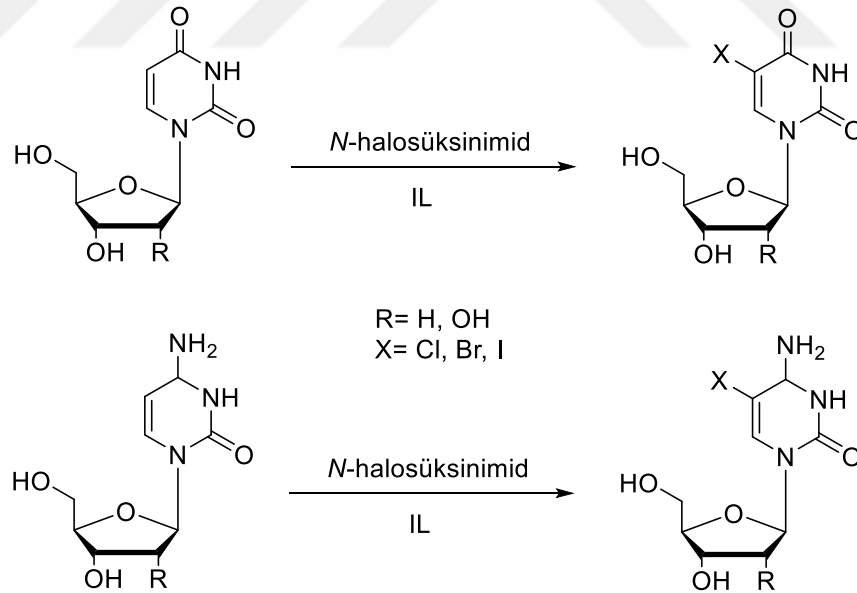
1.5. Pirimidin Nükleozit Analoglarının Elde Ediliş Yöntemleri

1.5.1. C-5 süstitüe pirimidin türevlerinin sentezi

1.5.1.1. Halojenasyon

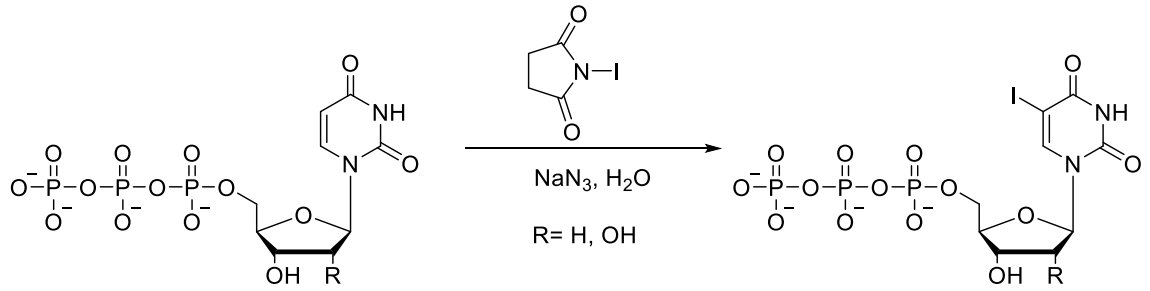
5-Halopirimidin nükleozitlerinin sentezi farmasötik olarak önemli olmakla beraber farklı C-5 süstitüe pirimidin türevlerinin önemli başlangıç moleküllerini oluşturmaktadır. Pirimidinlerin C-5 konumundan halojenasyonu N-3 protonunun asiditesinde artışa neden olur ve Watson-Crick baz eşleşmesini artırır.

Uridin ve sitidinin C-5 konumundan halojenasyonunu Kore ve Charles., N-halosüksinimid ve tekrar kullanılabilen iyonik likitler (IL; 1-metoksietil-3-metilimidazolyum metansülfonat, 1-metoksietil-3-metilimidazolyum trifloroasetat, 1-butil-3-metilimidazolyum trifloroasetat vb) kullanarak gerçekleştirmişlerdir (R Kore ve Charles, 2012).



Şekil 1.172. C-5 konumundan halojenizasyon

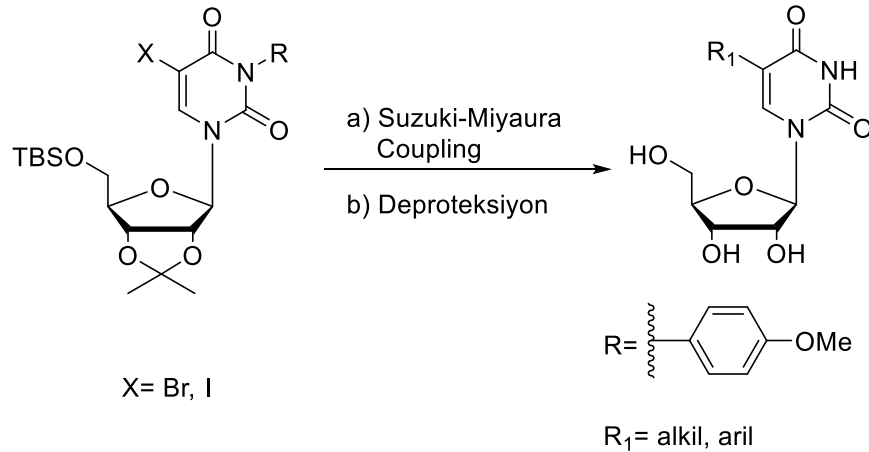
2012 yılında Kore ve ark., 2'-deoksiuridin-5'-trifosfat bileşiğinden hareketle su içinde sodyum azid kullanarak 5. konumun iyotla süstitüsyonunu gerçekleştirmiştir (Kore ve ark., 2012).



Şekil 1.173. 5-İyodouridin nükleozit sentezi

1.5.2. Organometal bazlı kenetleme reaksiyonları

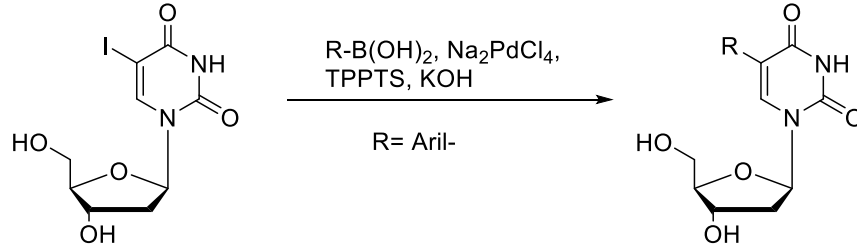
Shih ve Chien, izopropiliden ile korunmuş 5-halouridinden hareketle katalizör olarak paladyum asetat ve ligand olarak da trifenilfosfin kullanarak çeşitli arilboronik asitler ile Suzuki-Miyaura çapraz kenetleme reaksiyonlarını gerçekleştirmiştir. Kenetleme reaksiyonu için toluen yerine dimetileterin daha iyi bir solvan olduğunu ayrıca belirtilmiştir. Bu reaksiyonda, baz olarak 5-iyodouridin için sodium karbonat ve 5-bromouridin için sezyum karbonat kullanıldığında daha yüksek verim elde edildiği görülmüştür. Son olarak izopropiliden grubunu sulu trifloroasetik asit (TFA) ile deproteksiyonu ile istenilen 5-aril/alkil üridin türevleri elde edilmiştir (Shih ve Chien, 2011).



Şekil 1.174. 5-alkil/ariluridin nükleozit sentezi

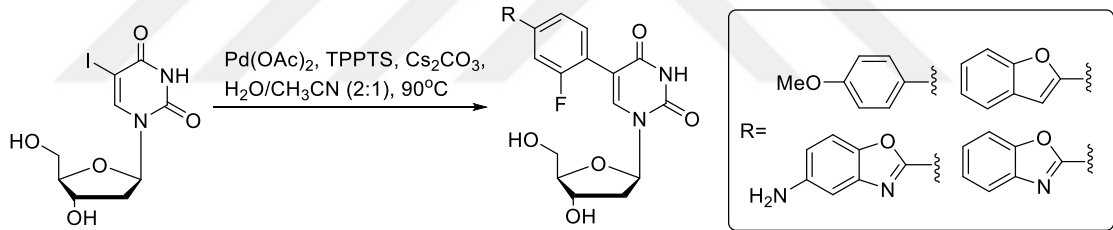
Son yıllardaki çalışmalar çeşitli metal katalizli çapraz kenetleme reaksiyonlarında solvan olarak su kullanılmasının modifiye nükleozit türevlerinin sentezinde oldukça yaygın olarak kullanılmaya başlandığını göstermektedir. Bu yöntem ile koruma ve deproteksiyon basamaklarını elimine etmektedir. Sartori ve ark.,

2012 yılında 5-iyodo-2'-deoksiüridin ile fenilboronik asiti düşük miktarda paladyum (%0,1 mol) ve solvan olarak su kullanarak çapraz kenetleme reaksiyonunu gerçekleştirmiştir. Suda çözünebilen trifenilfosfin trisülfonat (TPPTS), su içinde bu kenetlenmenin gerçekleşmesi için anahtar rol üstlenmektedir (Sartori ve ark., 2012).



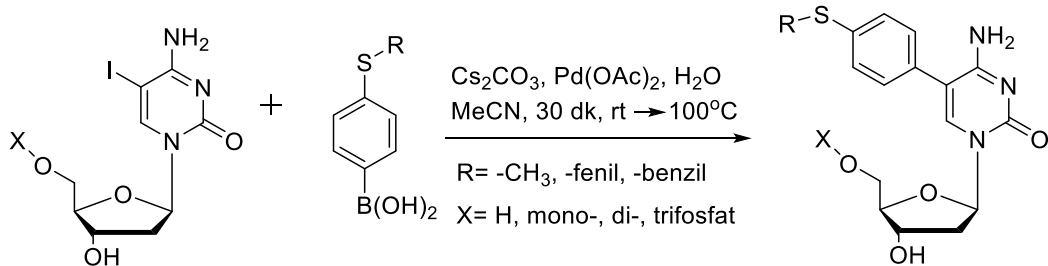
Şekil 1.175. 5-İyodo-2'-deoksiüridin'den hareketle C-5 konumundan çapraz kenetlenme reaksiyonu

Riedl ve ark., sulu faz Suzuki-Miyaura kenetleme reaksiyonunu başlangıç olarak 5-iyodo-2'-deoksiüridin'den hareketle biaril boronik asitler ile gerçekleştirmiş ve katalitik sistem olarak da paladyum asetat/trifenilfosfin trisülfonat kullanmıştır (Riedl ve ark., 2011).



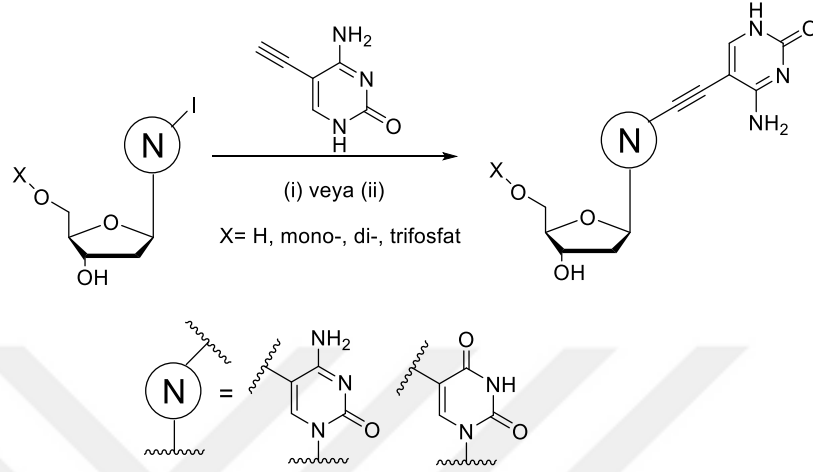
Şekil 1.176. 5-İyodo-2'-deoksiüridin'den hareketle biaril boronik asitler ile çapraz kenetlenme reaksiyonu

Macícková-Cahová ve ark., 2011 yılında 5-iyodositozin ve trifosfat türevlerinden hareketle metil-, benzil- ve tritilsülfanilfenilboronik asitler kullanarak sulu faz Suzuki-Miyaura kenetleme reaksiyonunu gerçekleştirmiş ve alkilsülfanilfenil türevlerini elde etmiştir (Macícková-Cahová ve ark., 2011).



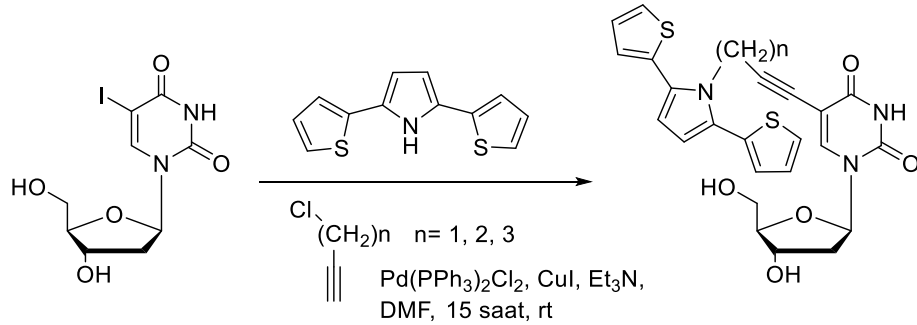
Şekil 1.177. 5-İyodositozin'den hareketle C-5 alkilsülfanilfenil türevlerinin sentezi

Kielkowski ve ark., C-5 konumundan halojenlenmiş sitidin ve üridin nükleozit veya nükleotitinden hareketle etinilsitozin kullanarak sulu faz Sonogashira çapraz kenetleme reaksiyonu ile çift nükleobaz içeren nükleozit/nükleotit türevlerini sentezlemiştir (Kielkowski ve ark., 2011).



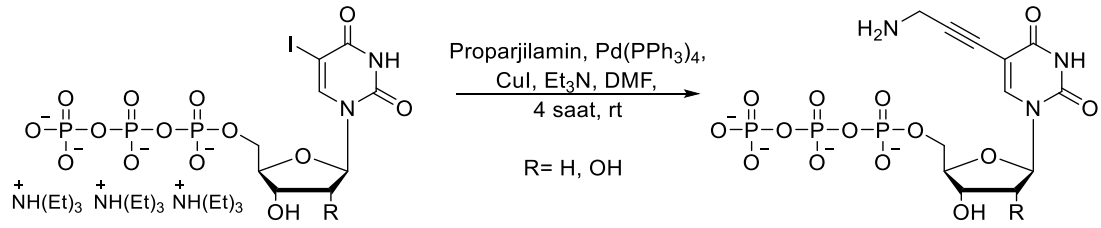
Şekil 1.178. Sitidin ve üridin nükleozit/nükleotitinden hareketle Sonogashira çapraz kenetleme reaksiyonu; (i) Sitidin nükleoziti/nükleotiti için; Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 1 saat, 80°C, (ii) Üridin nükleoziti/nükleotiti için; Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, Et₃N, DMF, 1 saat, 50°C.

Paladyum katalizli Sonogashira çapraz kenetleme reaksiyonunu Galindo ve ark., N-alkil-alkinil pirolil-, 2-(2-tiyenil)pirolil- veya 2,5-bis(2-tiyenil)pirolil gruplarının 5-iyodo-2'-deoksiüridin ile kenetlenmesi için uygulamıştır (Galindo ve ark., 2011).



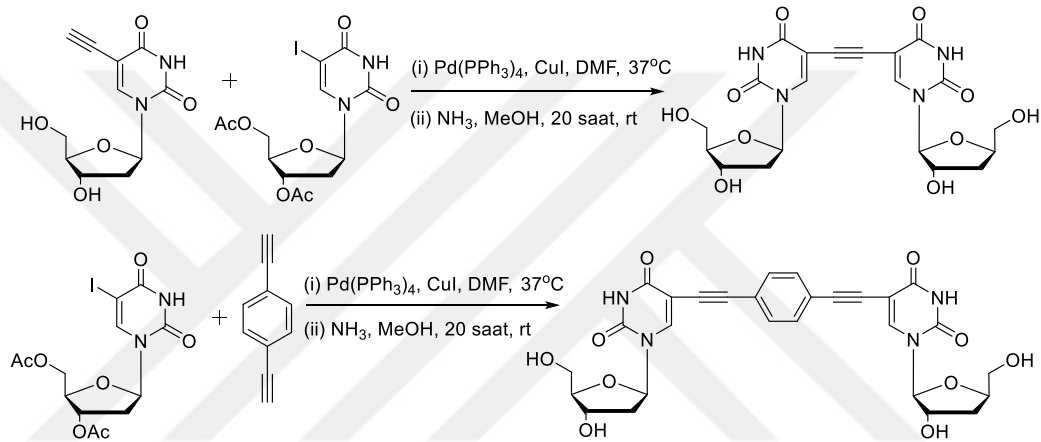
Şekil 1.179. 2'-deoksiüridin'den hareketle Sonogashira çapraz kenetlenme reaksiyonu

Kore ve ark., 5-iyodoüridin-5-trifosfat türevlerinden hareketle C-5 konumunun proparjil amin ile kenetlenmesini gerçekleştirmiştir. Kenetlenme reaksiyonu trietilamin ile dimetilformamid içinde ve trifenilfosfin trisülfonata gerek olmadan uygulanabilmektedir. Aynı zamanda reaksiyonda proparjil aminin proteksiyonuna gerek olmamıştır. Buna bağlı olarak deproteksiyona ihtiyaç duyulmamıştır (Kore ve ark., 2012).



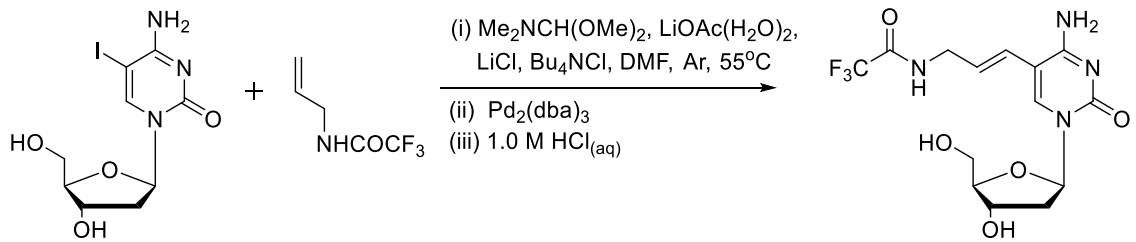
Şekil 1.180. 5-İyodoüridin-5-trifosfat türevlerinden hareketle C-5 konumunun propargil amin ile kenetlenmesi

Sniady ve ark., Sonogashira kenetleme strajisini oligonükleozit sentezi için tercih etmiş ve 5-etinil-2'-deoksiüridin (EdU) ve diasetil 5-iyodo-2'-deoksiüridin ile kenetlenme reaksiyonunu gerçekleştirmişlerdir (Sniady ve ark., 2009).



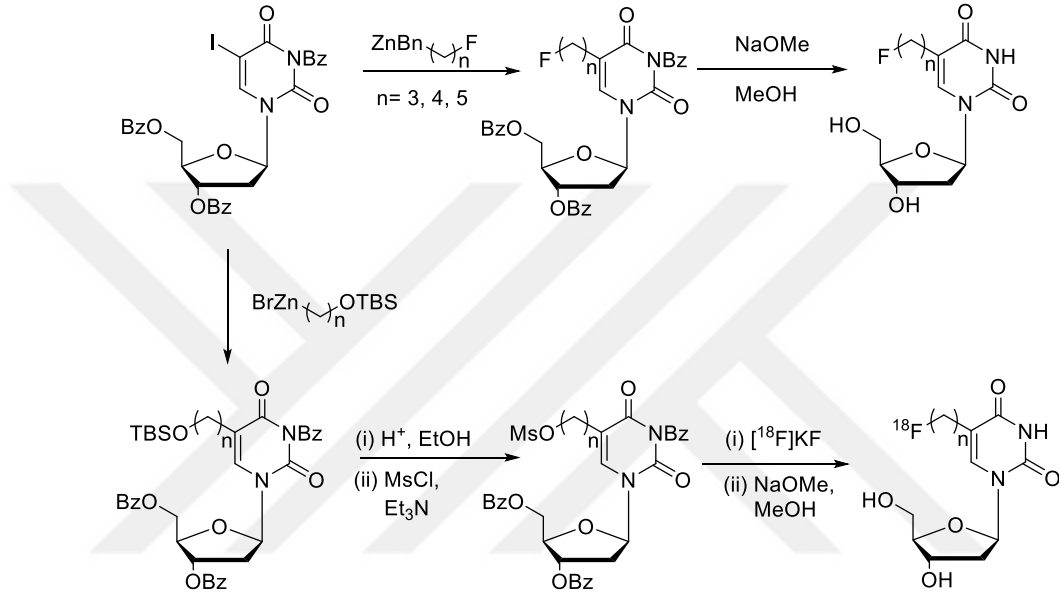
Şekil 1.181. Sonogashira kenetleme reaksiyonu ile oligonükleozit sentezi

Reddington ve Cunningham-Bryant, 5-iyodo-2'-deoksiüridin'i N-alliltrifloroasetamid ile tris(dibenzilidenaseton)dipaladyum ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) varlığında muamele ederek Heck reaksiyonu ile kenetlenmesini gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyon için nükleozitin N⁴-amin grubunun dimetilformamid ile koruma altına alınması gerektiğini bildirmişler ve koruma grubunun hidroklorik asit ile deproteksiyonu sonucu istenilen 5-(3-trifloroasetamidoallil)-2'-deoksisitidin bileşiğini kristalizasyon yöntemi ile elde etmişlerdir (Reddington ve Cunningham-Bryant, 2011).



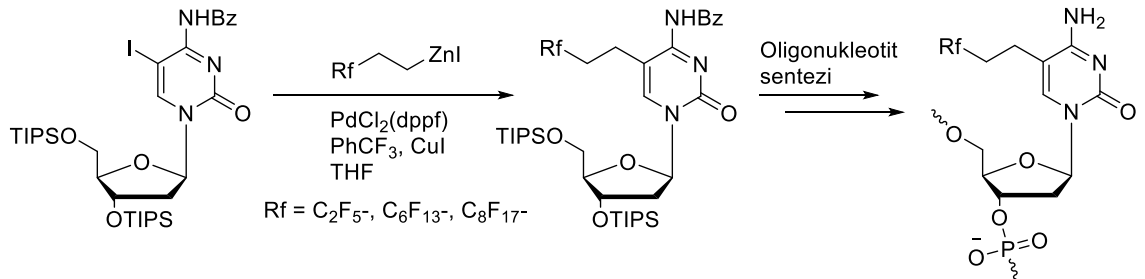
Şekil 1.182. 5-(3-Trifloroasetamidoallil)-2'-deoksisitidin bileşiğinin sentezi

Radyoaktif olarak işaretlenmiş 5-floroalkil-2'-deoksiüridin'lerin herpes simplex virus tip I timidin kinaz gen ekspresyonunu izlemek için kullanıldığı gösterilmiştir. Chacko ve ark., $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ katalizli Negishi çapraz kenetlenme reaksiyonunu korunmuş 5-iyodo-2'-deoksiüridin nükleoziti ile aktive edilmemiş çinkoalkil reaktiflerinden hareketle ^{18}F -etiketli nükleozitlerin eldesi için tercih etmişlerdir (Chacko ve ark., 2008).



Şekil 1.183. C-5 Konumundan Negishi çapraz kenetlenme reaksiyonu

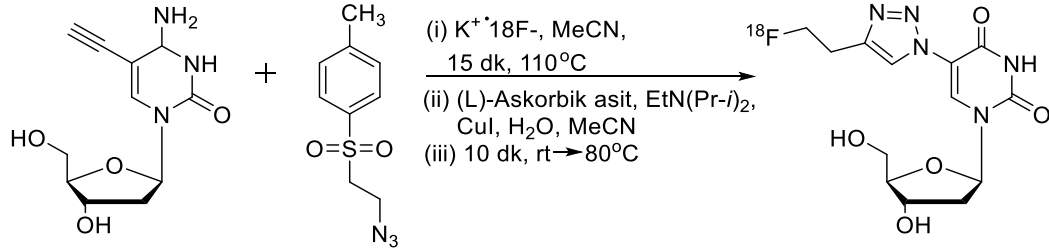
Song ve Zhang, 2011 yılında 5-iyodositozinden hareketle florlu çinko reaktiflerini kullanarak paladyum katalizli Negishi kenetlenme reaksiyonu ile çeşitli florlanmış 5-metilsitozin türevlerini sentezlemiştir (Song ve Zhang, 2011).



Şekil 1.184. Florlanmış 5-Metilsitozin bileşiğinin sentezi; Rf: florlanmış zincir

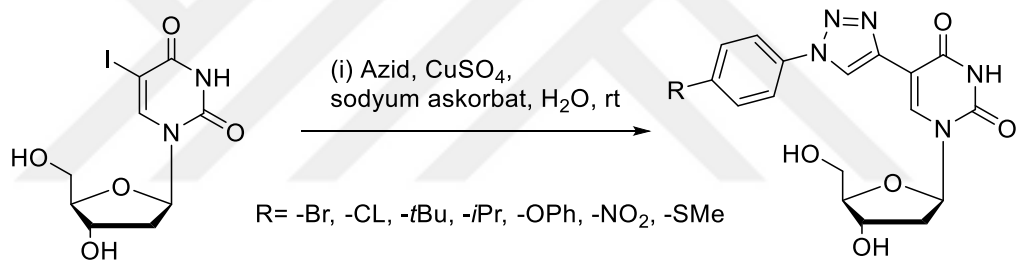
1.5.3. Click chemistry

Ackermann, 2011 yılında EdU ve $^{19/18}\text{F}$ 2-floroetilazid arasında Cu(I)-katalizli Click chemistry reaksiyonu ile radyoaktif olarak işaretlenmiş floroetiltriazaoliltimidin analogunun sentezini gerçekleştirmiştir (Ackermann, 2011).



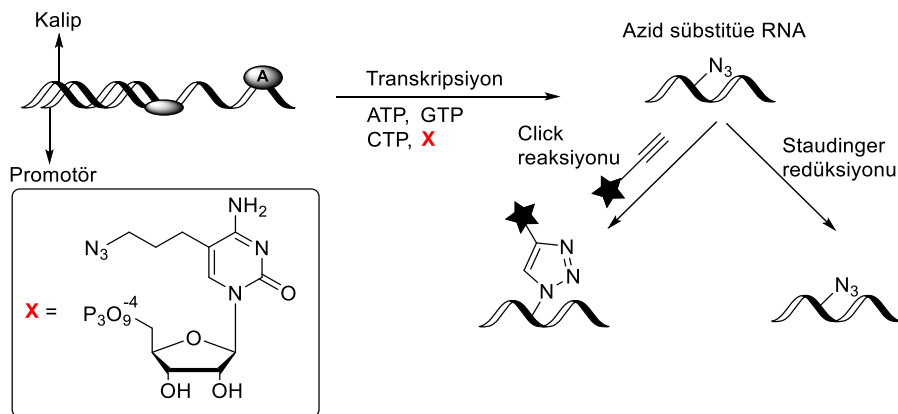
Şekil 1.185. Radyoaktif olarak işaretlenmiş floroetiltriazaoliltimidin türevinin sentezi

Montagu ve ark., Cu ve Ru katalizli alkil-alkin sikloadisyon reaksiyonu ile C-5-(1,4- ve 1,5-disibstü-1,2,3-triazolo) nükleozit türevlerini sentezlemiştir (Montagu ve ark., 2011).



Şekil 1.186. C-5-(1,4- ve 1,5-disibstü-1,2,3-triazolo) nükleozit türevinin sentezi

Rao ve ark., 2012 yılında RNA oligonükleotitlerine azid-süstitü-üridin trifosfat bileşiğinin direkt bağlanması ve sonrasında Click ve Staudinger reaksiyonu ile post-transkripsiyonel kimyasal etiketleme reaksiyonlarını gerçekleştirmiştir (Rao ve ark., 2012).



Şekil 1.187. Click ve Staudinger reaksiyonu ile post-transkripsiyonel kimyasal etiketleme reaksiyonları

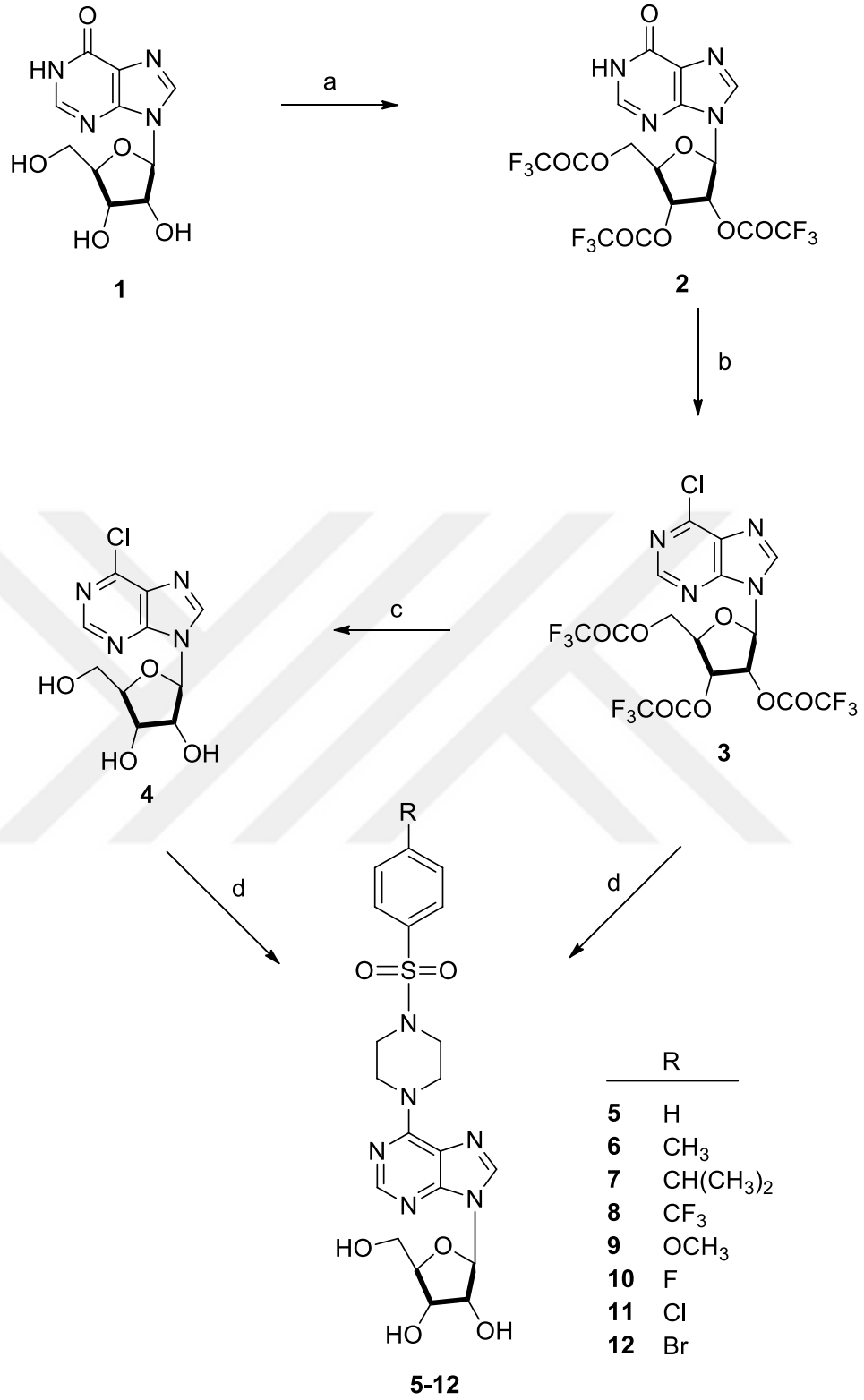
2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentez Yöntemleri

2.1.1. 6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (45-68) Türevlerinin Sentezi

2.1.1.1. 6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin Türevlerinin (5-12) Sentezi:

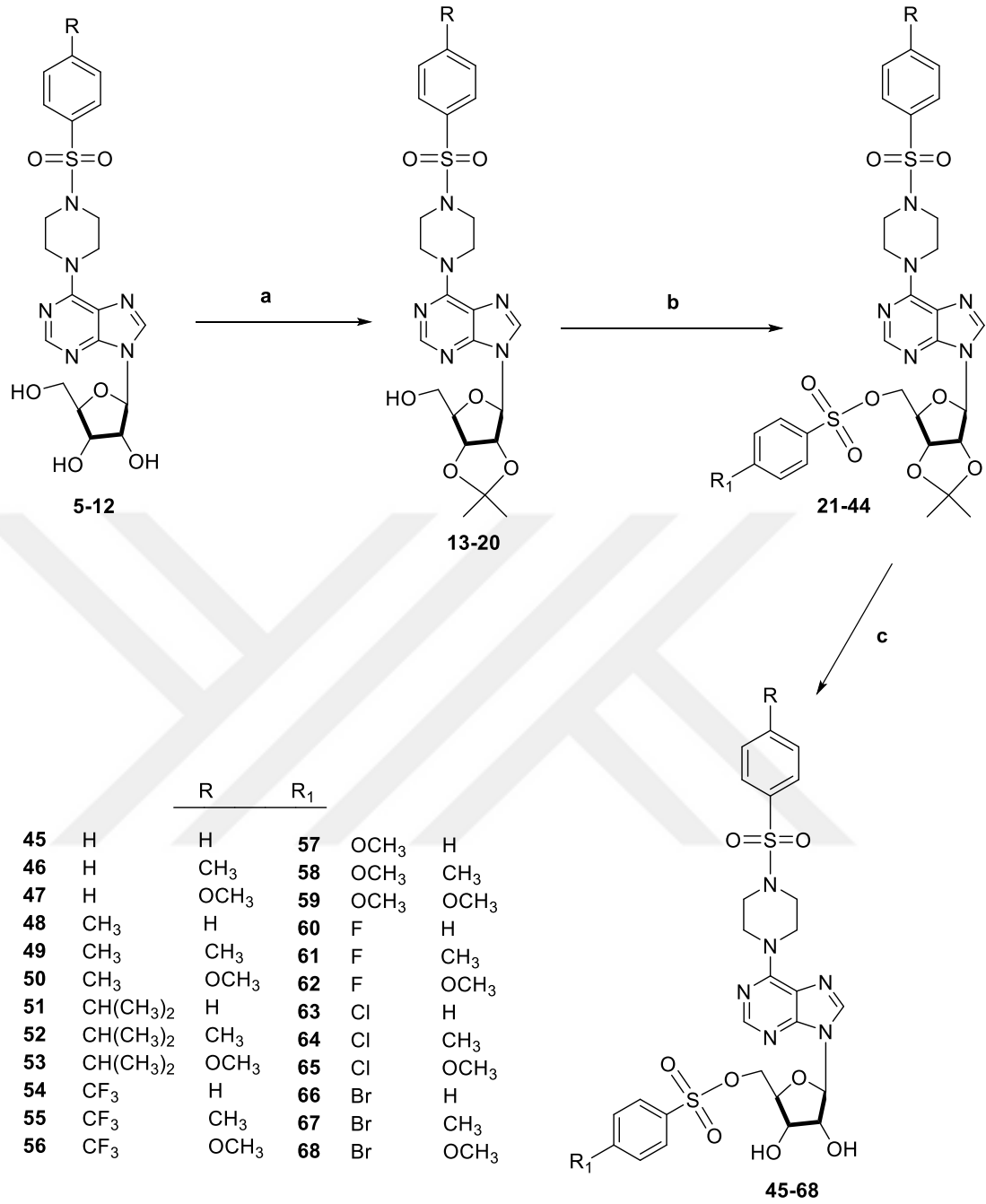
Sentezi tasarlanan sonuç pürin nükleozit analoglarına (45-68) ulaşmak için öncelikle 6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin (5-12) ara ürünlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu türevlerin eldesi için kullanılacak olan başlangıç maddesi 6-kloro-9-(β -D-ribofuranozil)pürin (4), inozinden (1) hareketle trifloroasetik asit anhidrit ile asetilasyon, tiyonil klorür ile halojenasyon ve metanol ile hidrolizi takiben sentezlenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda bileşik 4'ten hareketle 6. konumundaki klor atomunun trietilamin varlığında 1-(4-süstitüe fenilsülfonil)piperazin türevleri ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu 6-süstitüe pürin nükleozit türevlerine ulaşılabilirdi gibi hidroliz öncesi basamaktan (3) hareketle de hem hidroliz hem de süstitüsyon reaksiyonunun aynı basamakta yürüdüğü görülmüş ve hidroliz ürünü elde edilmeden direkt olarak bileşik 3'ten hareketle sonuç nükleozit türevlerine geçilmiştir (Şekil 2.1). Bu şekilde elde edilen toplam 8 adet pürin nükleozit bileşiğinin saflık kontrolleri İTK, erime noktası ile yapılmış ve ^1H ve ^{13}C NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.



Şekil 2.1. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β-D-ribofuranosil)pürin türevlerinin (5-12) sentezi. Reajanlar: (a) TFAA, CH₂Cl₂; (b) SOCl₂, CH₂Cl₂, DMF; (c) MeOH; (d) 1-(4-süstitüe fenilsülfonil)piperazin, Et₃N, EtOH.

2.1.1.2. 6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) Türevlerinin (45-68) Sentezi:

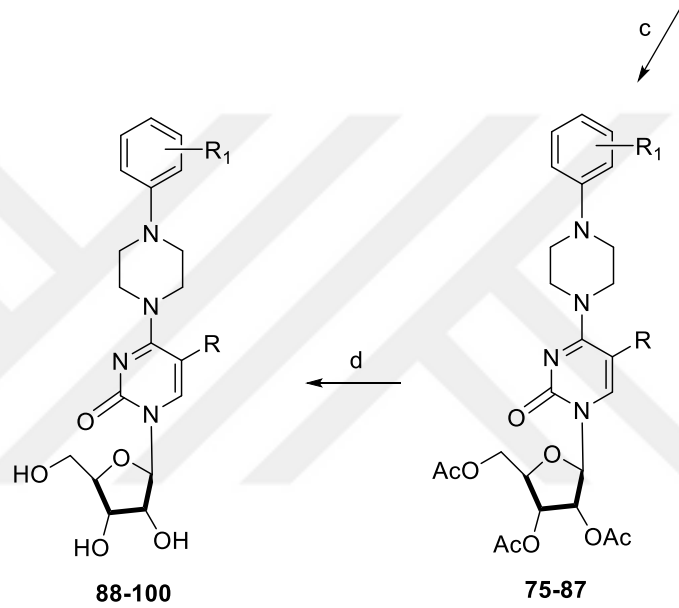
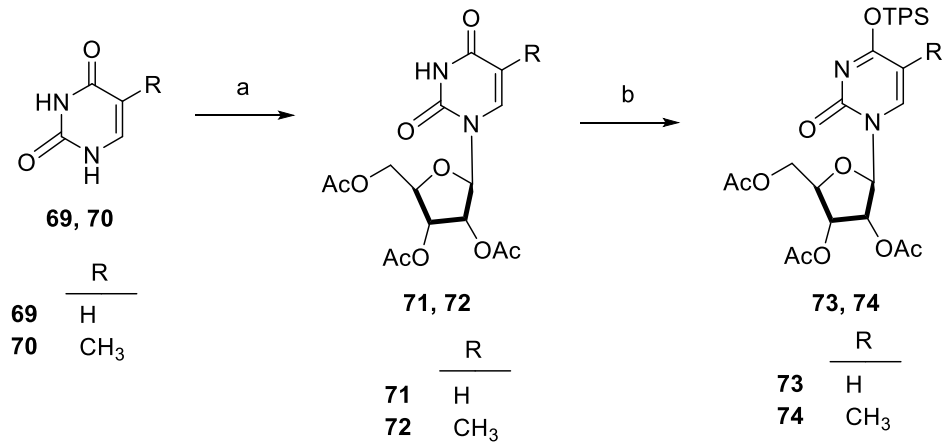
6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) türevlerinin (45-68) sentezi için kullanılacak olan başlangıç maddelerinden (5-12) hareketle 2',3'-OH gruplarının 2,2-dimetoksipropan ile proteksiyonunu (13-20) takiben 5'-OH grubunun sülfonasyonu süstitüe benzen sülfonil klorürler ile yapılmıştır (21-44). Sonuç bileşiklerimiz 45-68, THF-H₂O (8:3) içinde trifloroasetik asit ile hidroliz reaksiyonu ile elde edilmiş (Şekil 2.2.) ve saflık kontrolleri İTK, erime noktası ile yapılmış ve ¹H ve ¹³C NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.



Şekil 2.2. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstittüe fenil sülfonat) türevlerinin (**45-68**) sentezi. Reajanlar: (a) Me₂C(OMe)₂, p-TsOH, aseton; (b) 4-süstittüe benzen sülfonil klorür, piridin, CH₂Cl₂/ 4-süstittüebenzen sülfonil klorür, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂; (c) CF₃COOH, THF-H₂O (8:3).

2.1.2. 4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon Türevlerinin (88-100) Sentezi:

4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon (**88-100**) türevlerine ulaşmak üzere ilk basamakta urasil (**69**) ve timin (**70**) bileşiklerinin 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu bileşik **71**, **72** elde edilmiştir. Bu bileşiklerin 4. konumundaki hidroksil grubunun tosilasyonu ile elde edilen bileşik **73** ve **74**'den hareketle süstitüe fenil piperazin türevleriyle süstitüsyon reaksiyonu sonucu **75-87** bileşiklerine ulaşılmıştır. Bu bileşiklerin metanol içinde sodium metilat ile hidroliz reaksiyonu ile pirimidin nükleozit türevleri elde edilmiş (Şekil 2.3) ve saflık kontrolleri İTK, erime noktası ile yapılmış ve ^1H ve ^{13}C NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

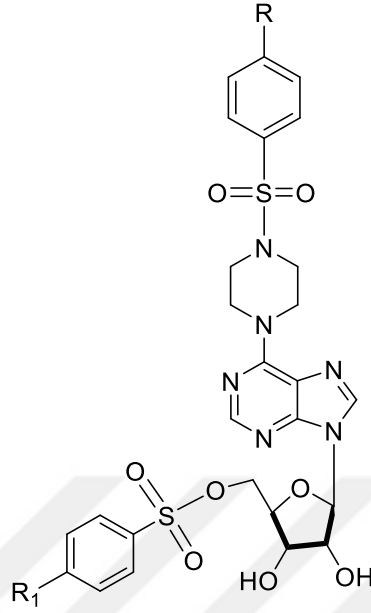


	R	R ₁
88	H	H
89	H	CH ₃
90	H	CF ₃
91	H	F
92	H	Cl
93	H	3,4-diCl
94	CH ₃	H
95	CH ₃	CH ₃
96	CH ₃	CF ₃
97	CH ₃	OCH ₃
98	CH ₃	F
99	CH ₃	Cl
100	CH ₃	3,4-diCl

	R	R ₁
75	H	H
76	H	CH ₃
77	H	CF ₃
78	H	F
79	H	Cl
80	H	3,4-diCl
81	CH ₃	H
82	CH ₃	CH ₃
83	CH ₃	CF ₃
84	CH ₃	OCH ₃
85	CH ₃	F
86	CH ₃	Cl
87	CH ₃	3,4-diCl

Şekil 2.3. 4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevlerinin (**88-100**) sentezi. Reajanlar: (a) 1,2,3,5-tetra-O-asetil-β-D-ribofuranoz, heksametildisilazan (HMDS), trimetilsilil trifluorometansülfonat (TMSOTf), SnCl₄; (b) 2,4,6-tri izopropilbenzen sulfonil klorür (TPS-Cl), piridin, DMAP, Et₃N; (c) süstitüe fenil piperazin, Et₃N, EtOH (d) NaOMe, MeOH.

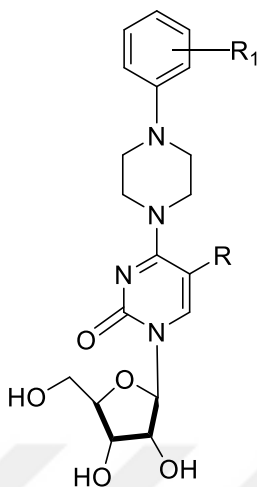
Çizelge 2.1. Sentezlenen pürin nükleozit türevi sonuç bileşikler (45-68)



Bileşik	R	R ₁
45	H	H
46	H	CH ₃
47	H	OCH ₃
48	CH ₃	H
49	CH ₃	CH ₃
50	CH ₃	OCH ₃
51	CH(CH ₃) ₂	H
52	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
53	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃
54	CF ₃	H
55	CF ₃	CH ₃
56	CF ₃	OCH ₃

Bileşik	R	R ₁
57	OCH ₃	H
58	OCH ₃	CH ₃
59	OCH ₃	OCH ₃
60	F	H
61	F	CH ₃
62	F	OCH ₃
63	Cl	H
64	Cl	CH ₃
65	Cl	OCH ₃
66	Br	H
67	Br	CH ₃
68	Br	OCH ₃

Çizelge 2.2. Sentezlenen pirimidin nükleozit türevi sonuç bileşikler (**88-100**)



Bileşik	R	R ₁
88	H	H
89	H	CH ₃
90	H	CF ₃
91	H	F
92	H	Cl
93	H	3,4-diCl
94	CH ₃	H
95	CH ₃	CH ₃
96	CH ₃	CF ₃
97	CH ₃	OCH ₃
98	CH ₃	F
99	CH ₃	Cl
100	CH ₃	3,4-diCl

2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı veren Camag UV Lambasından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırılmasında kolon kromatografisinden yararlanılmış ve bu amaçla Silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

Çizelge 2.3. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

	Solvanlar	Oran
1	Kloroform:Metanol	10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1
2	Diklorometan:Metanol	12:1, 30:1, 40:1, 50:1
3	Hekzan:Etil asetat	3:1, 2:1, 1:1, 1:2
4	Hekzan:Etil asetat:İzopropanol	10:10:1, 15:10:1, 20:10:1
5	Kloroform:Etil asetat:Hekzan	5:1:1

2.2.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime nokta tayinleri, Buchi B540 cihazı ile belirlenmiş ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.3. Elementel Analiz

Elementel analizler, Leco CHNS 932 Elementel Analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

2.2.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları (^1H , ^{13}C)

NMR Spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak CDCl_3 ve $\text{DMSO}-d_6$ kullanılmıştır.

Kütle (Mass) Spektrumları

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

2.3. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

İnozin (Sigma), trifloroasetik anhidriti (Acros), diklorometan anhidr (Sigma-Aldrich), tiyonil klorür (Merck), N,N-dimetilformamid (Sigma-Aldrich), metanol anhidr (Merck), piperazin (Sigma-Aldrich), benzensülfonil klorür (Aldrich), 4-metilbensensülfonil klorür (Aldrich), 4-(triflorometil)bensensülfonil klorür (Aldrich), 4-klorobensensülfonil klorür (Acros), 4-florobensensülfonil klorür (Aldrich), 4-bromobensensülfonil klorür (Aldrich), 4-metoksibensensülfonil klorür (Aldrich), 4-izopropilbensensülfonil klorür (Aldrich), trietilamin (Riedel-de Haen), etanol absolü (Sigma-Aldrich), 2,2-demetoksiopropan (Merck), p-toluensülfonik asit monohidrat (Sigma-Aldrich), aseton (Sigma-Aldrich), piridin anhidr (Sigma-Aldrich), N,N-dimetilaminopiridin (Aldrich), trifloroasetik asit (Sigma-Aldrich), tetrahidrofuran (Sigma-Aldrich), timin (Sigma), urasil (Sigma), 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz (Aldrich), heksametildisilazan (Sigma-Aldrich), trimetilsilil triflorometansülfonat (Aldrich), kalay (IV) klorür (Aldrich), 2,4,6-triizopropilbenzen sülfonil klorür (Acros), 1-fenilpiperazin (Aldrich), 1-(4-metilfenil)piperazin (Aldrich), 1-(4-triflorometilfenil)piperazin (Aldrich), 1-(4-metoksifenil)piperazin (Aldrich), 1-(4-florofenil)piperazin (Aldrich), 1-(4-klorofenil)piperazin (Aldrich), 1-(3,4-diklorofenil)piperazin (Aldrich), sodyum metilat (Sigma-Aldrich), kloroform (Sigma-

Aldrich), diklorometan (Sigma-Aldrich), hekzan (Sigma-Aldrich), etil asetat (Sigma-Aldrich), 2-izopropanol (Sigma-Aldrich), metanol (Sigma-Aldrich).

2.4. Sentezlenen Bileşiklerin Antikanser Aktivitelerinin Saptanması

Sentezi gerçekleştirilen nükleozit analoglarının hücre hatlarında yarattığı sitotoksik etki, National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite testi (Sülforodamine B/SRB) ile incelenmiştir. Bu tarama yöntemi hücre proteinlerindeki 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'nin 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 pürin ve pirimidin nükleozit analoglarının yarattığı inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır (Shoemaker, 2006).

Tüm maddeler öncelikle dublike olarak Huh7 karaciğer, MCF7 meme ve HCT116 kolon kanseri hücre hatlarında ön tarama ile biyoaktivite açısından test edilmiştir. Daha sonra IC₅₀ değeri 10 µM altında olan maddeler triplike deneyler ile öncelikle 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 ekildi. Ayrıca meme kanseri hücre hattı 2000 (MCF7) ve kolon kanseri hücre hattı da 3000 (HCT116) hücre düşecek şekilde DMEM besiyerinde ekilmiştir. 24 saat enkübe edildikten sonra maddeler 40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM ve 2,5 µM dozlarında uygulanmış ve her maddenin her bir farklı dozu duplike (2 kez) tekrarlanmıştır. NCI tarafından uygulanan ilaç tarama prosedürü

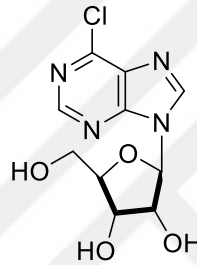
doğrultusunda 3 günlük (72 saat) inkübasyon sonrasında hücre canlılığının belirlenmesi için hücre içi protein seviyelerini ve dolayısı ile canlı hücre miktarını yansıtan kolorimetrik bir yöntem olan Sülforodamin B (SRB) yöntemi izlenmiştir. Hücreler 72 saat inkübasyon sonunda TCA ile 1 saat +4°C’de karanlıkta bekletilip ve fikse 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 $(1 - (\text{bileşik eklenen kuyucuktaki hücrelerin absorbanısı} \times 100) / (\text{DMSO eklenen kontrol hücrelerinin absorbanısı}))$ 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 fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) Türevlerinin (45-68) Sentezi

3.1.1. 6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin Türevlerinin (5-12) Sentezi:

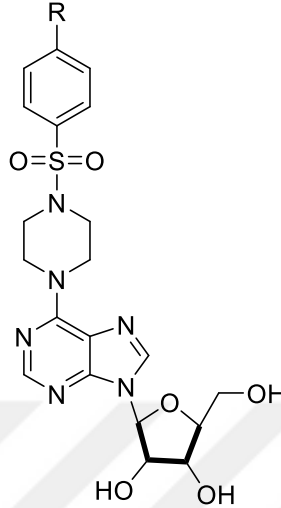
3.1.1.1. 6-Kloro-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (4)



0,26 g (1 mmol) İnozin (1) ve 1,6 ml trifloroasetik asit anhidrit, 5 ml diklorometan içinde oda sıcaklığında 17 saat karıştırıldı ve solvan uçuruldu. Diklorometanda tekrar çözülen ürün üzerine 0°C'de 5 ml diklorometan ve 0,2 ml dimetilformamid karışımı içindeki 0,4 ml tiyonil klorür ilave edilip 15 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı evapore edildikten sonra 10 ml doymuş sodyumbikarbonat çözeltisi ilave edilip diklorometan ile ekstre edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutulup solvan uçurulduktan sonra trifloroasetil gruplarının hidrolizi için 10 ml metanol ilave edilip oda sıcaklığında 22 saat karıştırıldı. Reaksiyon ortamı konsantre edilip eter ilavesi ile çöktürüldü ve % 50 verimle 0,14 g 6-kloro-9-(β -D-ribofuranozil)pürin (4) elde edildi.

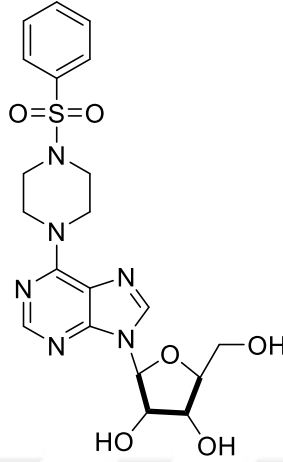
E.N: 165-167 °C (160-163 °C (Gi ve ark., 1997).

3.1.1.2. 6-(4-Sübstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin
Türevlerinin (5-12) Genel Sentez Yöntemi:



0,26 g (1 mmol) İnozin (**1**) ve 1,6 ml trifloroasetik asit anhidrit, 5 ml diklorometan içinde oda sıcaklığında 17 saat karıştırıldı ve solvan uçuruldu. Diklorometanda tekrar çözülen ürün üzerine 0°C’de 5 ml diklorometan ve 0,2 ml dimetilformamid karışımı içindeki 0,4 ml tiyonil klorür ilave edilip 15 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı evapore edildikten sonra 10 ml doymuş sodyumbikarbonat çözeltisi ilave edilip diklorometan ile ekstre edildi. Organik faz sodyum sülfat ile kurutulup solvan uçurulduktan sonra hidroliz işlemi yapılmadan direkt olarak bileşik **3**’ten hareketle sonuç ürünleri elde etmek üzere 1 mmol 1-(4-sübstitüe fenilsülfonil)piperazin, 3 mmol trietilamin ve 5 ml absolü etanol ilave edilerek 80-90°C’de geri çeviren soğutucu altında 11-22 saat ısıtıldı, etanol evaporatörde uçuruldu ve ürün diklorometan:metanol (50:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. İnozin’den (**1**) hareketle total verim hesaplandı.

3.1.1.2.1. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (5)



Genel sentez yöntemine göre % 54 verim ile 0,25 g ürün madde edildi.

Erime Noktası: 191-194 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₄N₆O₆S.0,25H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	49,94	5,09	17,48	6,65
Bulunan :	49,60	5,42	17,09	6,64

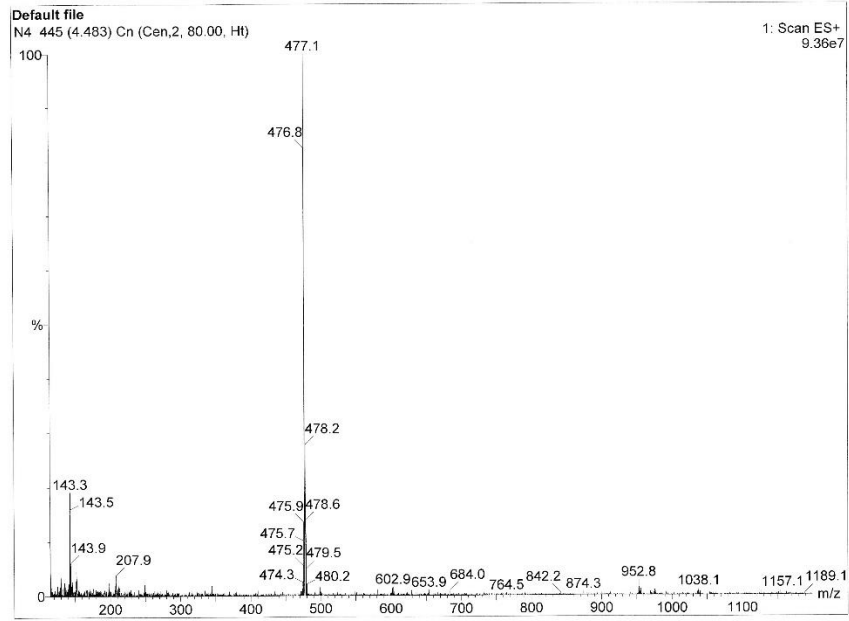
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 477.1 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

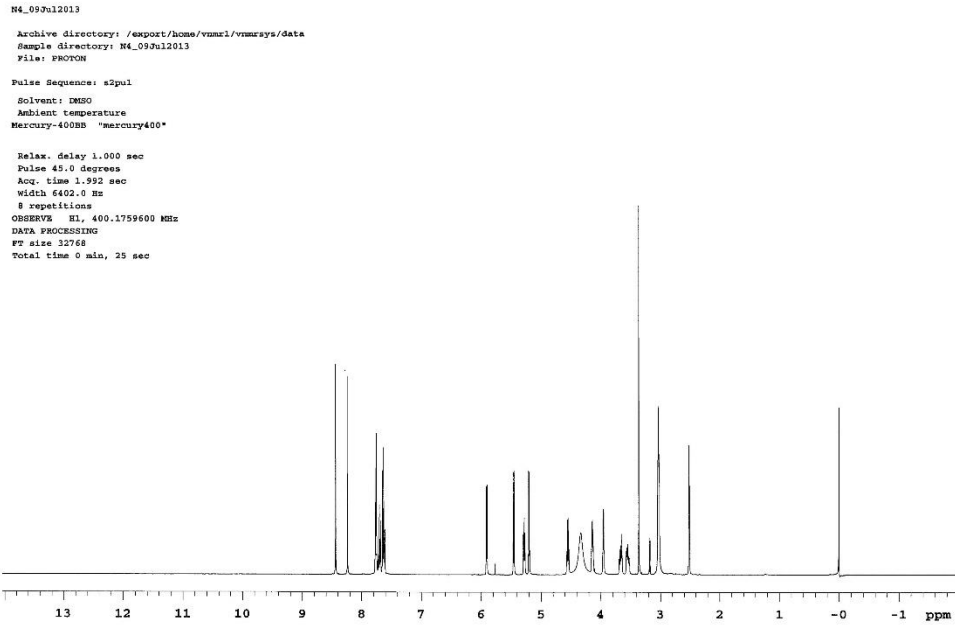
3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.52-3.58 ve 3.64-3.70 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.95 (q, 1H, H-3'), 4.14 (q, 1H, H-2'), 4.33 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.55 (q, 1H, H-4'), 5.19 (d, 1H, *J*= 4.4 Hz, 5'-OH), 5.28 (t, 1H, 3'-OH), 5.45 (d, 1H, *J*= 6, 2'-OH), 5.90 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-1'), 7.62 (t, 2H, *J*= 8 Hz, Ph-H-2,6), 7.70 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, Ph-H-4), 7.76 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, Ph-H-3,5), 8.23 (s, 1H, H-8), 8.43 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

43.77, 45.75 (piperazin-CH₂), 61.31 (CH₂-5'), 70.29 (CH-3'), 73.45 (CH-2'), 85.59 (CH-4'), 87.69 (CH-1'), 119.50, 127.46, 129.37, 133.27 (C-fenil), 134.54 (C-5), 139.11 (C-8), 150.26 (C-6), 151.56 (C-2), 152.73 (C-4).

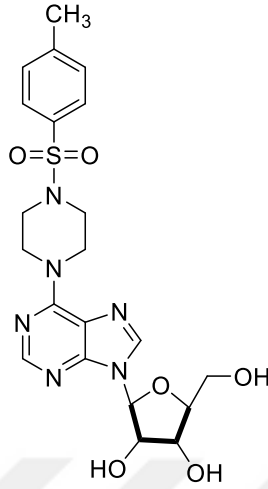


Şekil 3.1. 5 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.2. 5 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.2.2. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (6)



Genel sentez yöntemine göre % 57 verim ile 0,27 g ürün madde edildi.

E.N: 223-225 °C.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₆N₆O₆S.0,5H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	50,50	5,41	16,83	6,41
Bulunan :	50,39	5,54	16,67	6,25

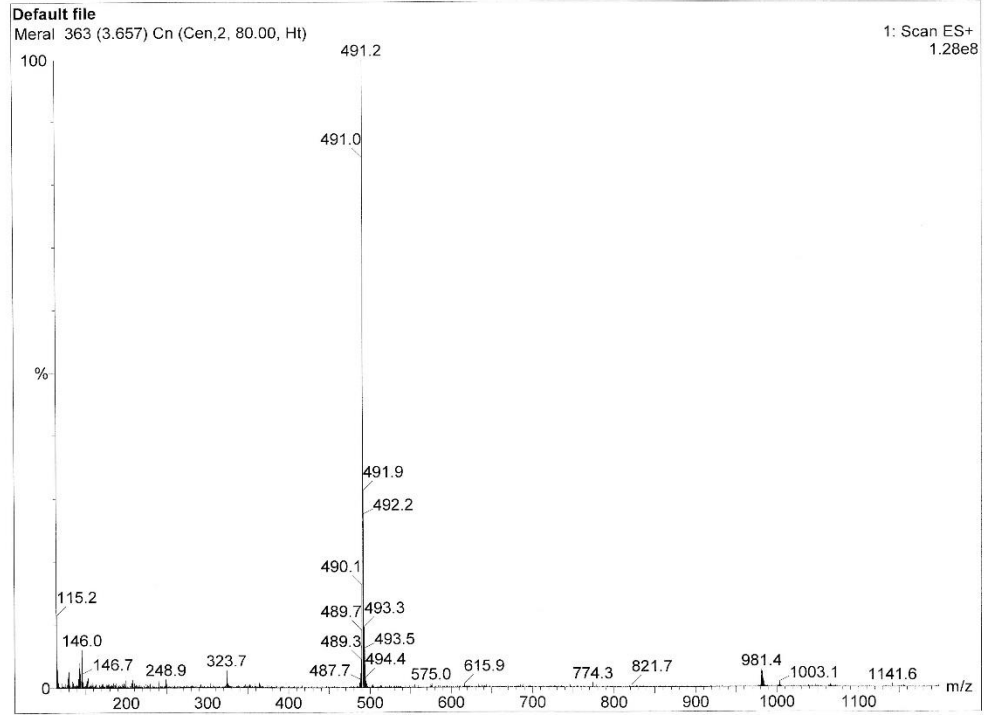
Kütle spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 491.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

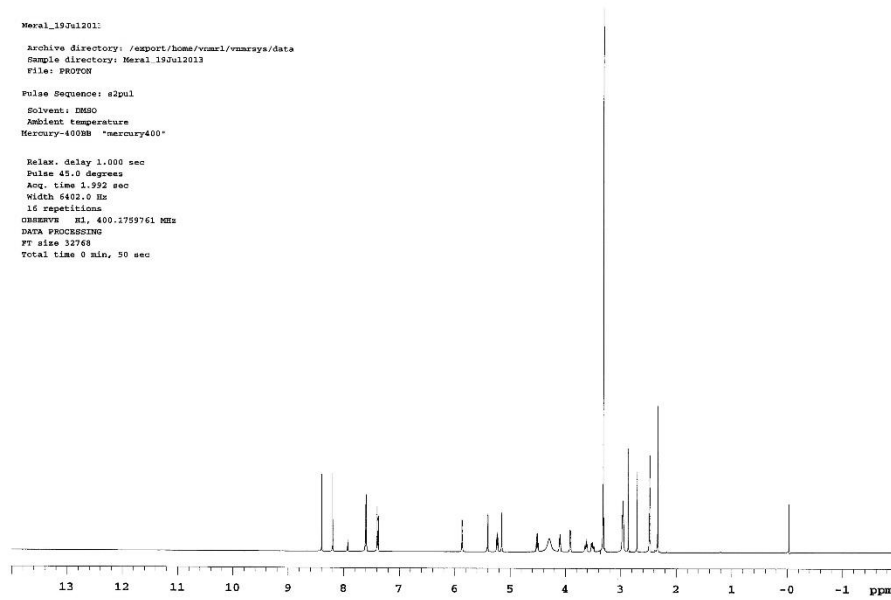
2.33 (s, 3H, CH₃), 2.95 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.48-3.53 ve 3.60-3.66 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.91 (q, 1H, H-3'), 4.10 (q, 1H, H-2'), 4.28 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.51 (q, 1H, H-4'), 5.15 (d, 1H, *J*= 4.4 Hz, 5'-OH), 5.23 (t, 1H, *J*= 5.4 Hz, 3'-OH), 5.40 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.86 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, H-1'), 7.38 (d, 2H, *J*= 8 Hz, Ph-H-2,6), 7.59 (d, 2H, *J*= 8 Hz, Ph-H-3,5), 8.19 (s, 1H, H-8), 8.39 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

21.66 (-CH₃), 44.52, 46.52 (piperazin-CH₂), 62.07 (CH₂-5'), 71.06 (CH-3'), 74.20 (CH-2'), 86.37 (CH-4'), 88.44 (CH-1'), 120.26, 128.29, 130.57, 132.32 (C-fenil), 139.88 (C-5), 144.51 (C-8), 151.02 (C-6), 152.34 (C-2), 153.49 (C-4).

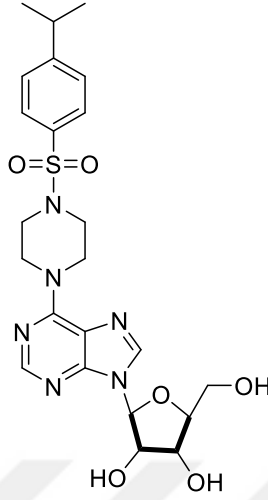


Şekil 3.3. 6 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.4. 6 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.2.3. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β-D-ribofuranozil)-9H-pürin (7)



Genel sentez yöntemine göre % 55 verim ile 0,29 g ürün madde edildi.

E.N: 224-226 °C.

Elementel Analiz: C₂₃H₃₀N₆O₆S.0,4H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	52,55	5,86	15,99	6,09
Bulunan :	52,91	6,26	15,89	6,17

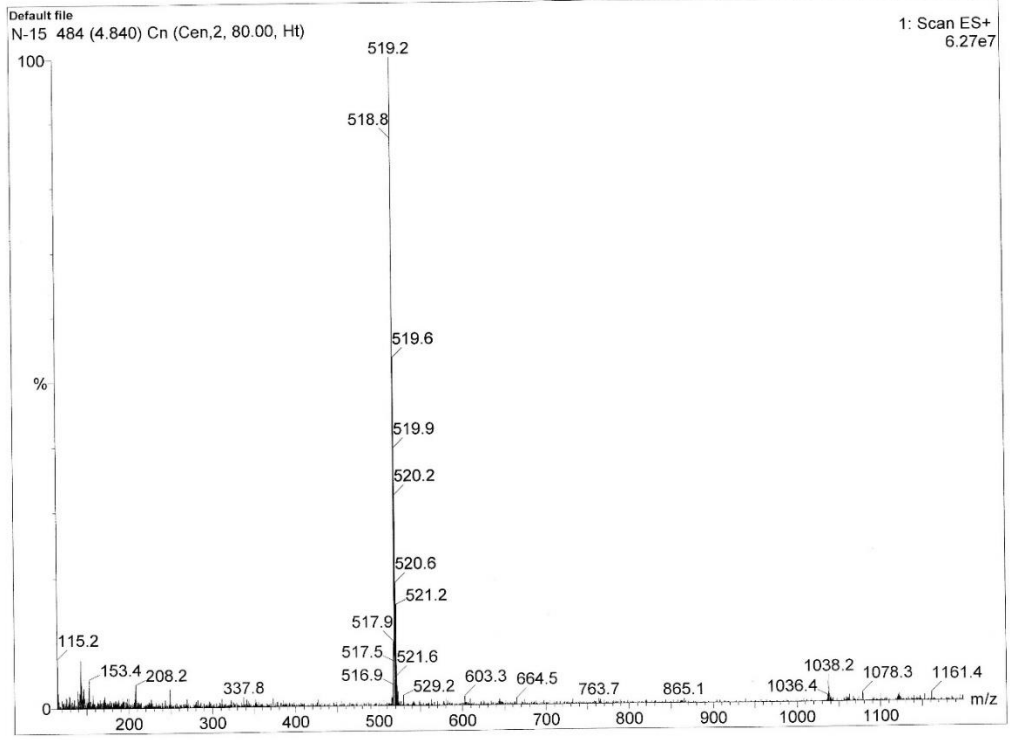
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 519.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

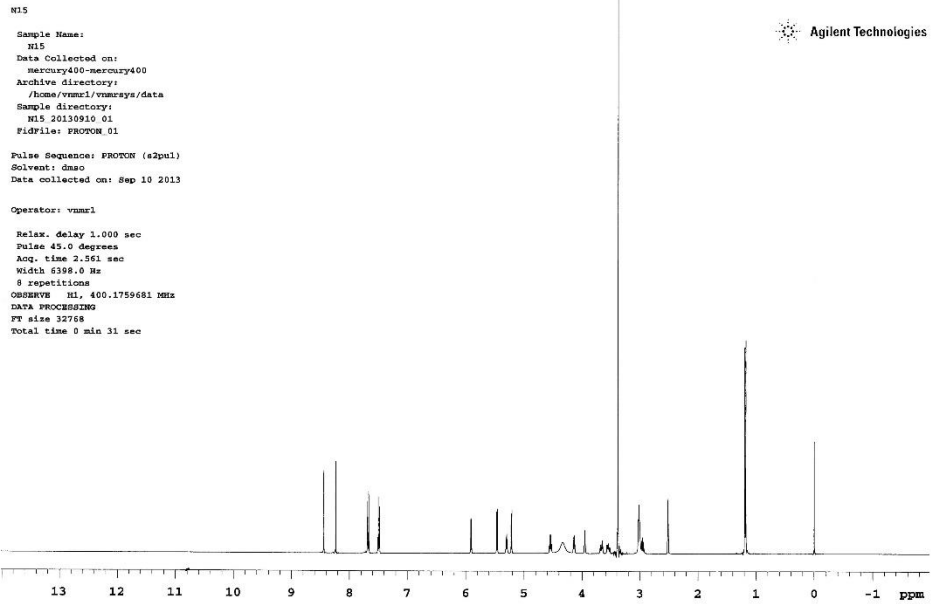
1.18 (d, 6H, *J*= 6.4 Hz, 2xCH₃), 2.92-3.03 (m, 5H, CH, piperazin-CH₂), 3.51-3.59 ve 3.63-3.70 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.95 (q, 1H, H-3'), 4.14 (q, 1H, H-2'), 4.33 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.55 (q, 1H, H-4'), 5.21 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, 5'-OH), 5.60 (t, 1H, *J*= 5.4 Hz, 3'-OH), 5.46 (d, 1H, *J*= 6 Hz, 2'-OH), 5.90 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, H-1'), 7.49 (d, 2H, *J*= 8 Hz, Ph-H-2,6), 7.67 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 8.23 (s, 1H, H-8), 8.44 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

23.26 (-CH₃), 33.23 (CH), 43.69, 45.76 (piperazin-CH₂), 61.28 (CH₂-5'), 70.26 (CH-3'), 73.43 (CH-2'), 85.57 (CH-4'), 87.66 (CH-1'), 119.46, 127.27, 127.27, 131.96 (C-fenil), 139.09 (C-5), 150.23 (C-8), 151.57 (C-6), 152.70 (C-2), 154.04 (C-4).

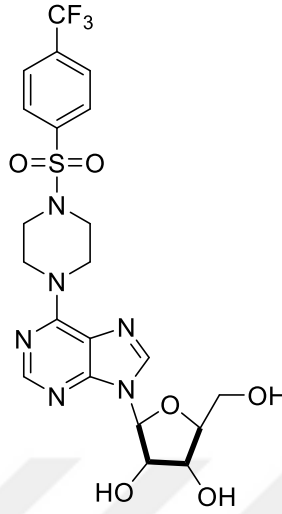


Şekil 3.5. 7 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.6. 7 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.2.4. 6-[4-[4-(Triflorometil)fenilsülfonil]piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (8)



Genel sentez yöntemine göre % 47 verim ile 0,25 g ürün madde edildi.

E.N: 233-235 °C.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₃F₃N₆O₆S.0,3H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	45,86	4,26	15,43	5,89
Bulunan :	45,73	4,0	15,19	5,88

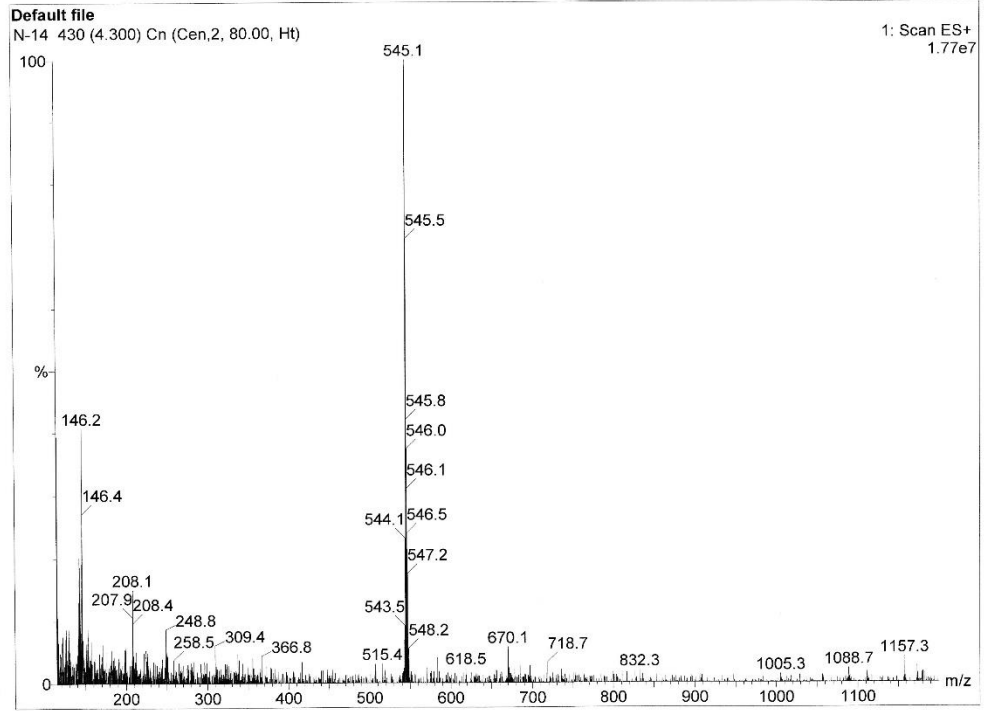
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 545.1 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

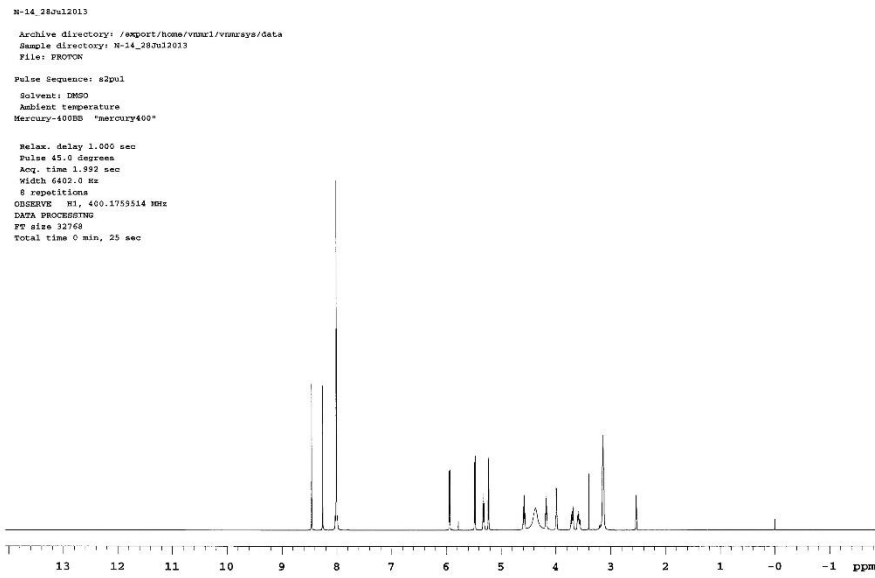
3.13 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.54-3.61 ve 3.67-3.72 (m, 2H, CH₂-5'), 3.99 (q, 1H, H-3'), 4.17 (q, 1H, H-2'), 4.37 (br s, 4H), 4.58 (q, 1H, H-4'), 5.23 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, 5'-OH), 5.31 (t, 1H, *J*= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.47 (d, 1H, *J*= 6.4 Hz, 2'-OH), 5.94 (d, 1H, *J*= 6 Hz, H-1'), 8.0 (s, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 8.25 (s, 1H, H-8), 8.45 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

44.48, 46.37 (piperazin-CH₂), 62.07 (CH₂-5'), 71.06 (CH-3'), 74.23 (CH-2'), 86.36 (CH-4'), 88.46 (CH-1'), 120.30, 122.70, 125.41, 127.32 (C-fenil), 129.21 (C-5), 133.55 (q) (-CF₃) 139.83 (C-8), 151.01 (C-6), 152.30 (C-2), 153.50 (C-4).

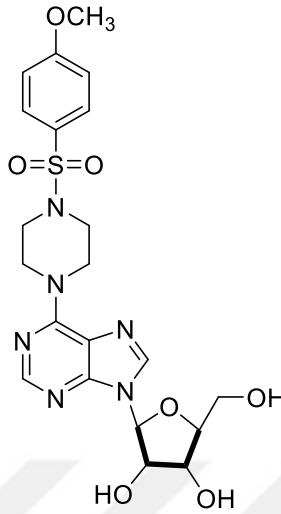


Şekil 3.7. 8 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.8. 8 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.2.5. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (9)



Genel sentez yöntemine göre % 51 verim ile 0,25 g ürün madde edildi.

E.N: 218-220 °C.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₆N₆O₇S.0,3CH₃COOC₂H₅

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	50,03	5,33	15,78	6,01
Bulunan :	50,01	5,72	15,70	6,01

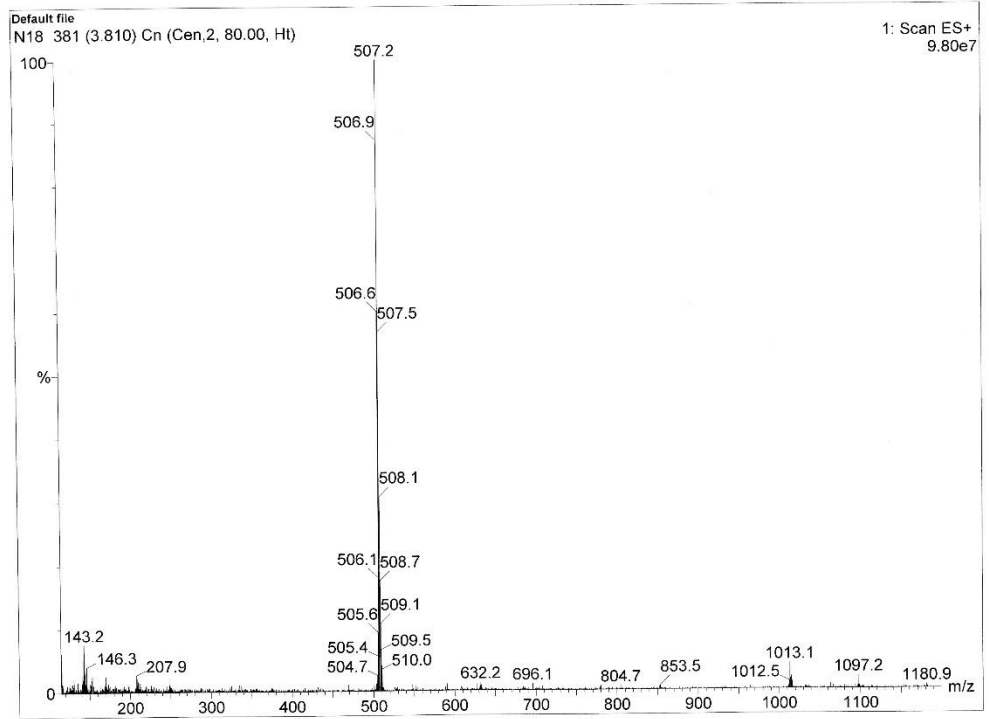
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 507.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

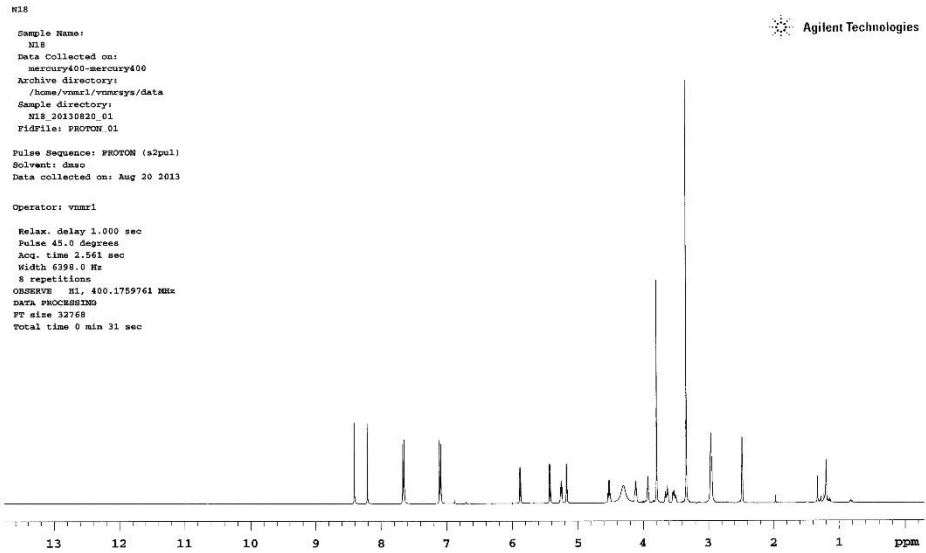
2.95 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.48-3.56 ve 3.60-3.68 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (q, 1H, H-3'), 4.12 (q, 1H, H-2'), 4.30 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.52 (q, 1H, H-4'), 5.17 (d, 1H, *J*= 4.4 Hz, 5'-OH), 5.25 (t, 1H, *J*= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.42 (d, 1H, *J*= 6.4 Hz, 2'-OH), 5.88 (d, 1H, *J*= 6 Hz, H-1'), 7.10 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, Ph-H-2,6), 7.65 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, Ph-H-3,5), 8.20 (s, 1H, H-8), 8.40 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

44.32, 46.31 (piperazin-CH₂), 56.11 (-OCH₃), 61.84 (CH₂-5'), 70.83 (CH-3'), 73.98 (CH-2'), 86.13 (CH-4'), 88.22 (CH-1'), 115.04, 120.02, 126.44, 130.27 (C-fenil), 139.65 (C-5), 150.79 (C-8), 152.12 (C-6), 153.26 (C-2), 163.28 (C-4).

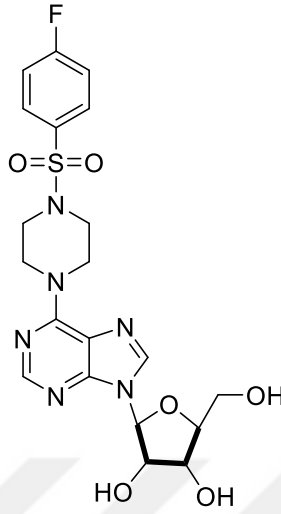


Şekil 3.9. 9 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.10. 9 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.2.6. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-]9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (10)



Genel sentez yöntemine göre % 52 verim ile 0,25 g ürün madde edildi.

E.N: 228-231 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₃FN₆O₆S.0,1H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,41	4,68	16,94	6,45
Bulunan :	48,16	4,76	16,65	6,43

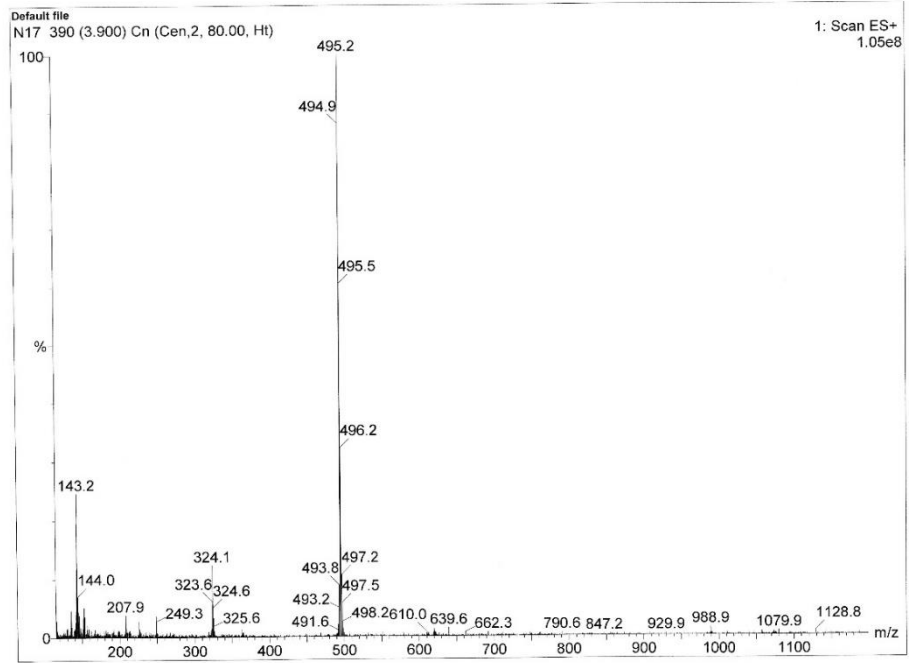
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 495.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

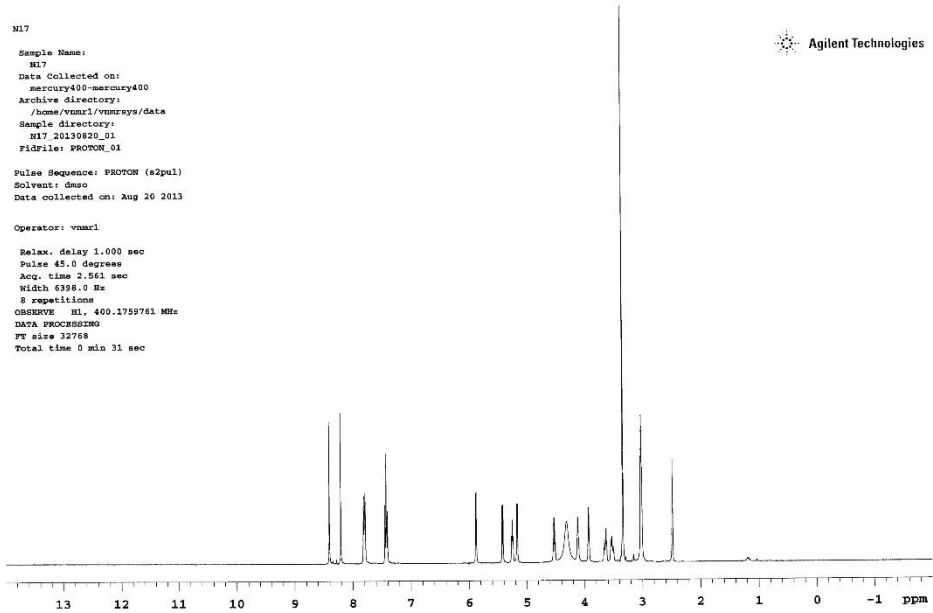
3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.48-3.55 ve 3.62-3.68 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.92 (q, 1H, H-3'), 4.12 (q, 1H, H-2'), 4.31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.53 (q, 1H, H-4'), 5.17 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, 5'-OH), 5.25 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, 3'-OH), 5.42 (d, 1H, *J*= 6 Hz, 2'-OH), 5.88 (d, 1H, *J*= 6 Hz, H-1'), 7.42 (t, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.80 (t, 2H, *J*= 7 Hz, Ph-H-3,5), 8.21 (s, 1H, H-8), 8.40 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

44.27, 46.23 (piperazin-CH₂), 61.84 (CH₂-5'), 70.32 (CH-3'), 73.98 (CH-2'), 86.14 (CH-4'), 88.21 (CH-1'), 117.14 (d), 120.05, 131.12 (d), 139.63 (C-fenil), 150.79 (C-5), 152.10 (C-8), 153.29 (C-6), 163.91 (C-2), 166.42 (C-4).

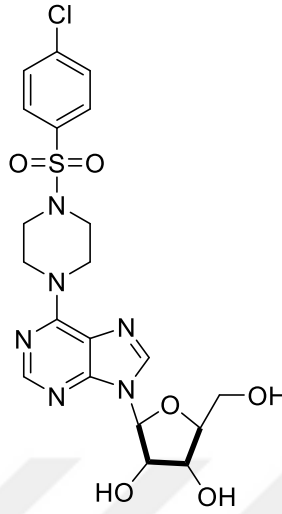


Şekil 3.11. 10 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.12. 10 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.2.7. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (11)



Genel sentez yöntemine göre % 61 verim ile 0,30 g ürün madde edildi.

E.N: 221-222 °C.

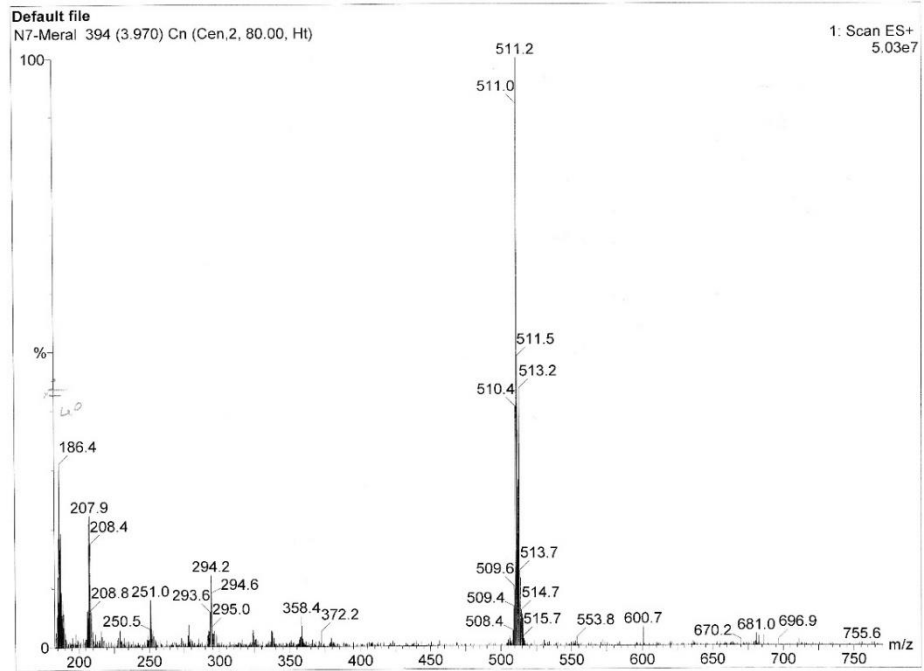
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 511.2 (%100) ($M^+ + H$), 513.2 (%42) ($M^+ + H + 2$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

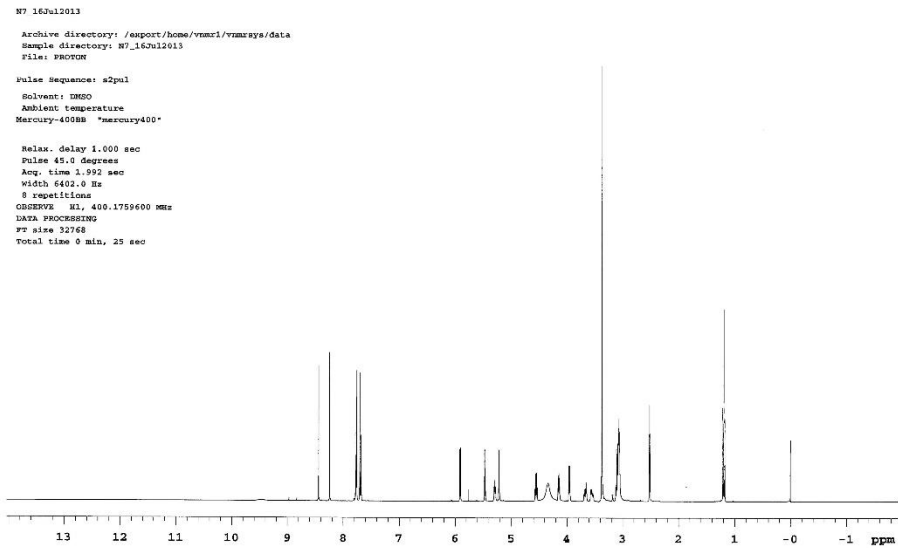
3.06 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.50-3.58 ve 3.62-3.70 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.95 (q, 1H, H-3'), 4.14 (q, 1H, H-2'), 4.33 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.55 (q, 1H, H-4'), 5.21 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, 5'-OH), 5.29 (t, 1H, *J*= 5.8 Hz, 3'-OH), 5.46 (d, 1H, *J*= 6 Hz, 2'-OH), 5.91 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, H-1'), 7.69 (d, 2H, *J*= 11.2 Hz, Ph-H-2,6), 7.75 (d, 2H, *J*= 10.8 Hz, Ph-H-3,5), 8.23 (s, 1H, H-8), 8.43 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

46.29, 46.42 (piperazin-CH₂), 62.07 (CH₂-5'), 71.05 (CH-3'), 74.23 (CH-2'), 86.36 (CH-4'), 88.44 (CH-1'), 120.29, 130.15, 130.30, 134.35 (C-fenil), 139.02 (C-5), 139.85 (C-8), 151.03 (C-6), 152.33 (C-2), 153.52 (C-4).

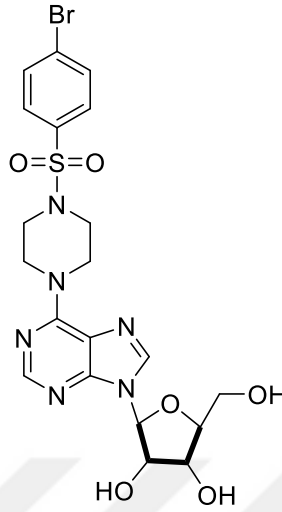


Şekil 3.13. 11 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.14. 11 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.2.8. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (12)



Genel sentez yöntemine göre % 52 verim ile 0,28 g ürün madde edildi.

E.N: 224-227 °C.

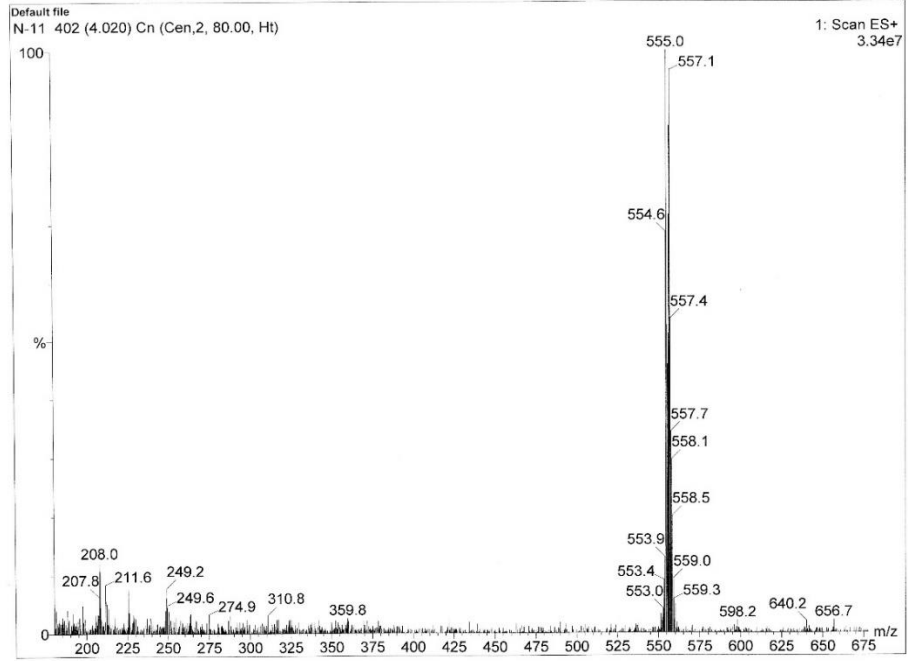
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) *m/e*: 555.0 (%100) (M^+), 557.1 (%98) (M^++2).

^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

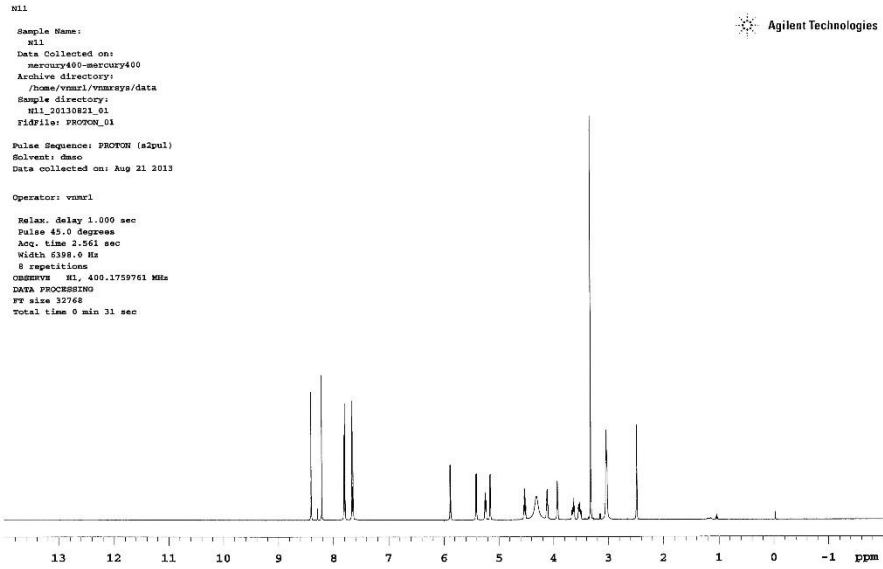
3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.48-3.55 ve 3.62-3.66 (2m, 2H, CH₂-5'), 3.93 (q, 1H, H-3'), 4.12 (q, 1H, H-2'), 4.31 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.52 (q, 1H, H-4'), 5.16 (d, 1H, J = 5.2 Hz, 5'-OH), 5.24 (t, 1H, J = 6 Hz, 3'-OH), 5.41 (d, 1H, J = 6 Hz, 2'-OH), 5.88 (d, 1H, J = 6 Hz, H-1'), 7.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 8.21 (s, 1H, H-8), 8.40 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

44.23, 46.19 (piperazin-CH₂), 61.84 (CH₂-5'), 70.83 (CH-3'), 73.98 (CH-2'), 86.13 (CH-4'), 88.22 (CH-1'), 120.07, 127.86, 129.98, 133.01 (C-fenil), 134.52 (C-5), 139.62 (C-8), 150.79 (C-6), 152.10 (C-2), 153.29 (C-4).



Şekil 3.15. 12 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

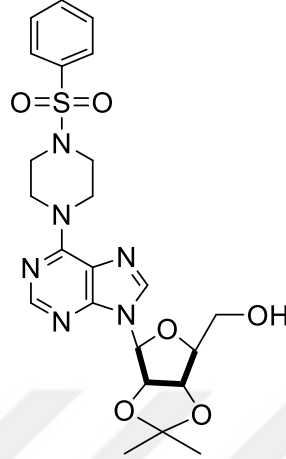


Şekil 3.16. 12 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3. 6-[4-(4-Sübstitüefenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin Türevlerinin (13-20) Genel Sentez Yöntemi:

1,0 mmol 6-[4-(4-Sübstitüefenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (5-12) ve 0,75 ml 2,2-dimetoksiopropan 15 ml kuru aseton içinde karıştırıldıktan sonra katalitik miktarda *p*-toluen sülfonik asit ilave edilerek oda sıcaklığında 5-16 saat karıştırıldı. Solvan evaporatörde uçurulduktan sonra elde edilen ürün kloroform:metanol (50:1, 40:1, 30:1, 20:1, 10:1) /kloroform:etilasetat:hekzan (5:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.1.1.3.1. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (13)



Genel sentez yöntemine göre % 67,3 verimle 0,32 g madde elde edildi.

E.N: 204-206 °C.

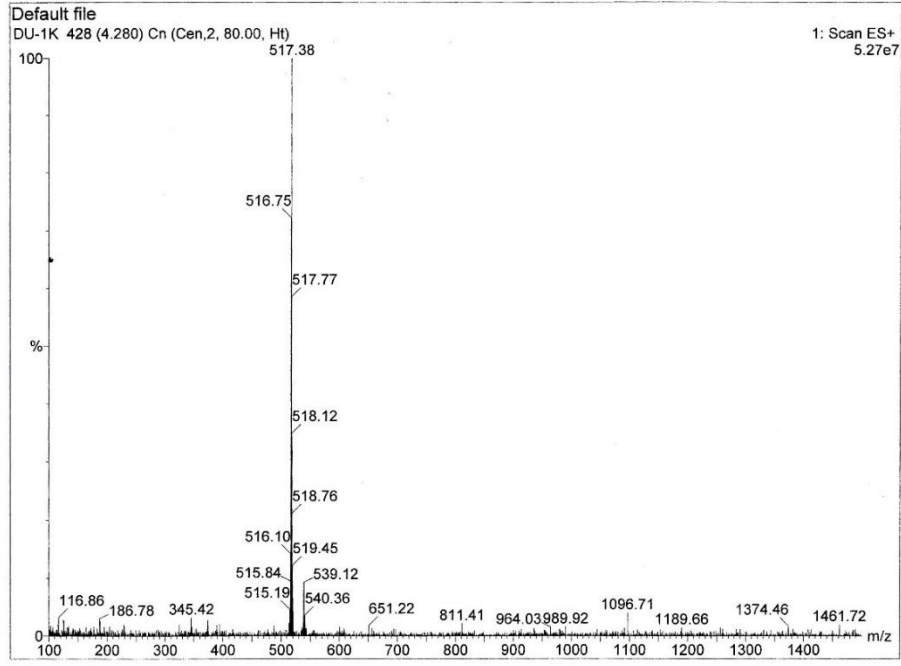
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 517.38 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

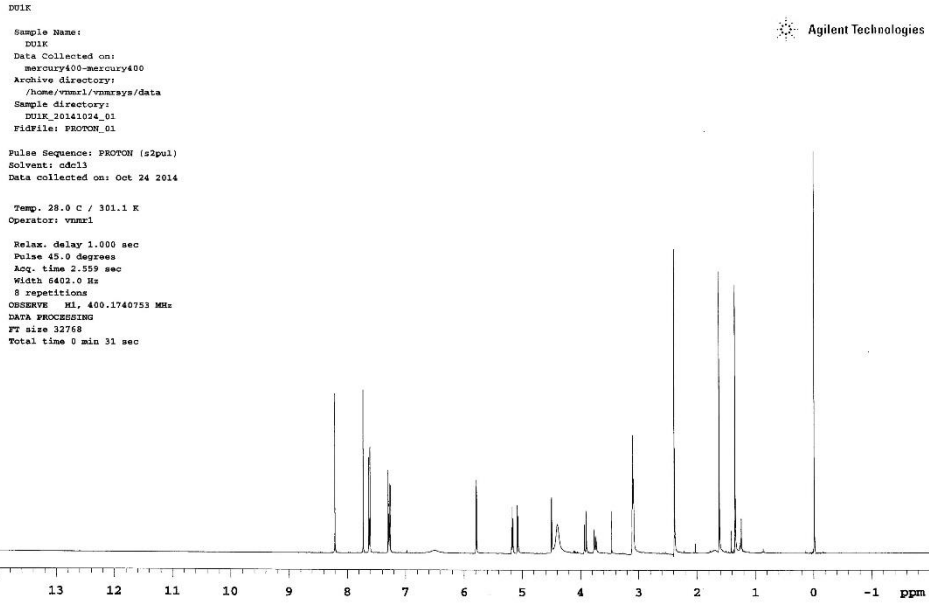
1.35 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 3.13 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.75 ve 3.92 (2d, 2H, CH₂-5'), 4.41 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.50 (s, 1H, H-4'), 5.08 (d, 1H, J= 6 Hz, H-3'), 5.17 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.51 (t, 3H, J= 7.6 Hz, Ph-H-2,6), 7.58 (t, 1H, J= 7.6 Hz, Ph-H-4), 7.72 (s, 1H, H-8), 7.75 (d, 2H, J= 7.6 Hz, Ph-H-3,5), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

25.21 (-CH₃), 27.64 (-CH₃), 44.42, 46.12 (piperazin-CH₂), 63.42 (CH₂-5'), 81.64 (CH-3'), 82.64 (CH-2'), 85.98 (CH-4'), 94.34 (CH-1'), 113.97 (-C(CH₃)₂), 121.39, 127.73, 129.18, 133.07 (C-fenil), 135.29 (C-5), 138.53 (C-8), 149.29 (C-6), 151.67 (C-2), 153.59 (C-4).

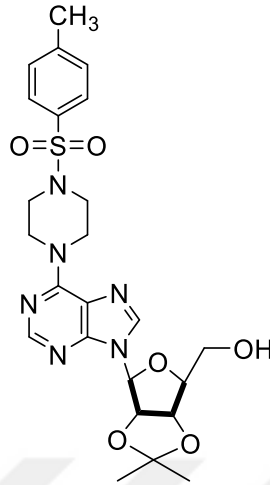


Şekil 3.17. 13 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.18. 13 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3.2. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (14)



Genel sentez yöntemine göre % 82,6 verimle 0,43 g madde elde edildi.

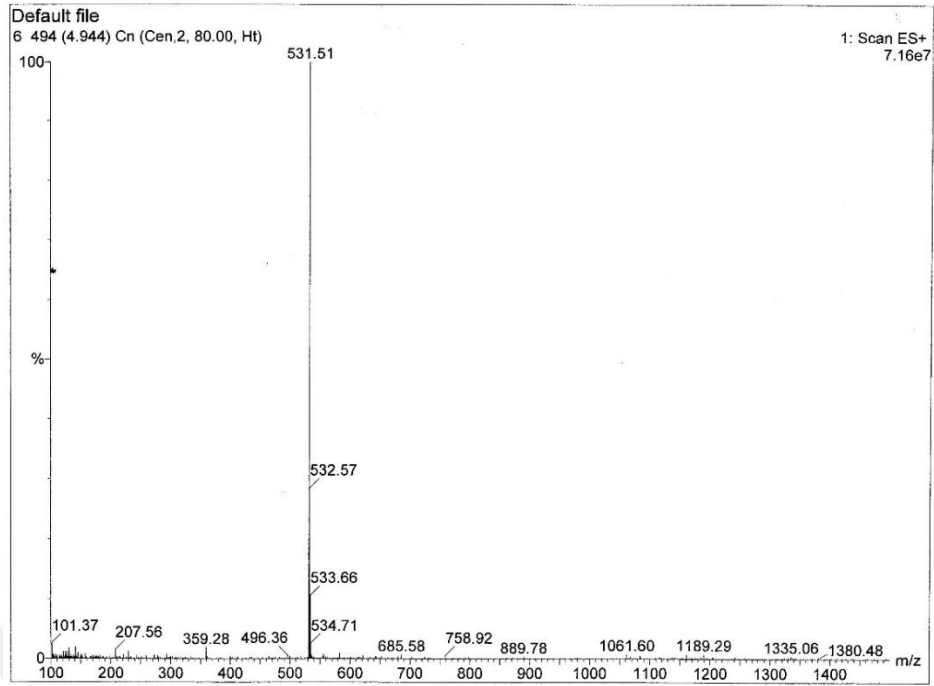
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 531.51 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

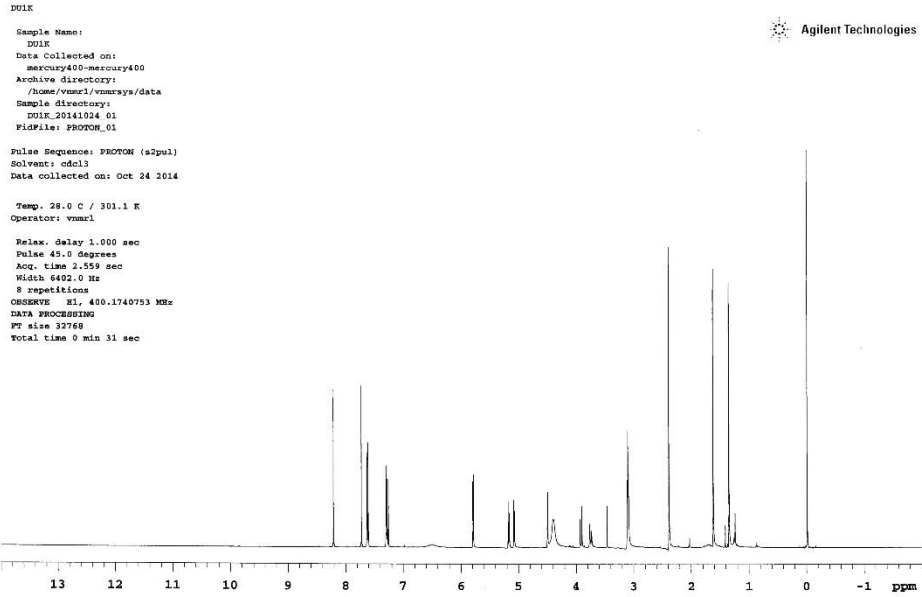
1.34 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.09 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.75 ve 3.92 (2d, 2H, CH_2 -5'), 4.39 (br s, 4H, piperazin- CH_2), 4.49 (s, 1H, H-4'), 5.08 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H-3'), 5.17 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H-1'), 7.28 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ph-H-2,6), 7.61 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ph-H-3,5), 7.72 (s, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

21.47 ($-CH_3$), 25.20 ($-CH_3$), 27.61 ($-CH_3$), 44.52, 46.11 (piperazin- CH_2), 63.38 (CH_2 -5'), 81.61 (CH-3'), 82.64 (CH-2'), 85.94 (CH-4'), 94.17 (CH-1'), 113.93 ($-C(CH_3)_2$), 121.31, 127.75, 129.76, 132.13 (C-fenil), 138.53 (C-5), 143.92 (C-8), 149.31 (C-6), 151.69 (C-2), 153.57 (C-4).

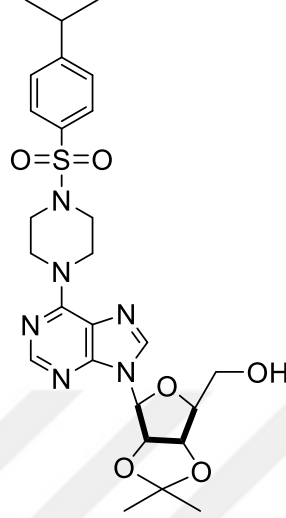


Şekil 3.19. 14 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.20. 14 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.3.3. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-β-D-ribofuranozil)-9H-pürin (15)



Genel sentez yöntemine göre % 65,3 verimle 0,33 g madde elde edildi.

E.N: 149-151 °C.

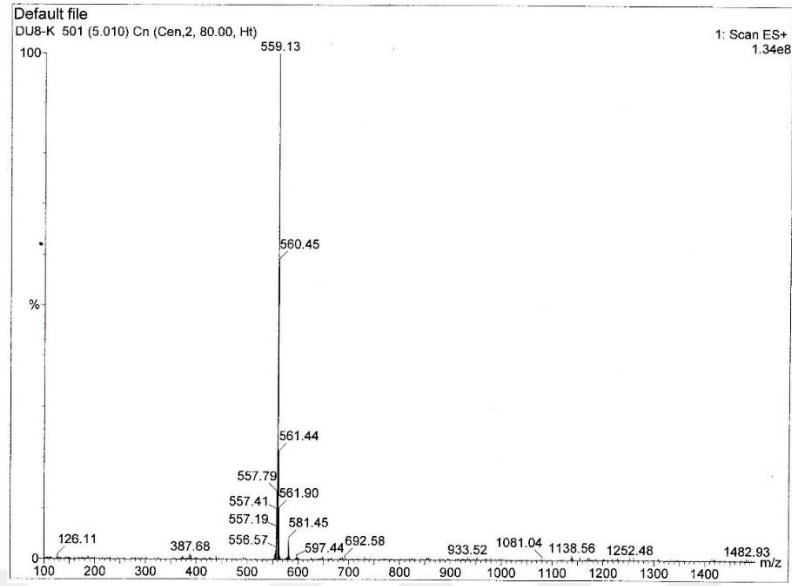
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 559.13 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

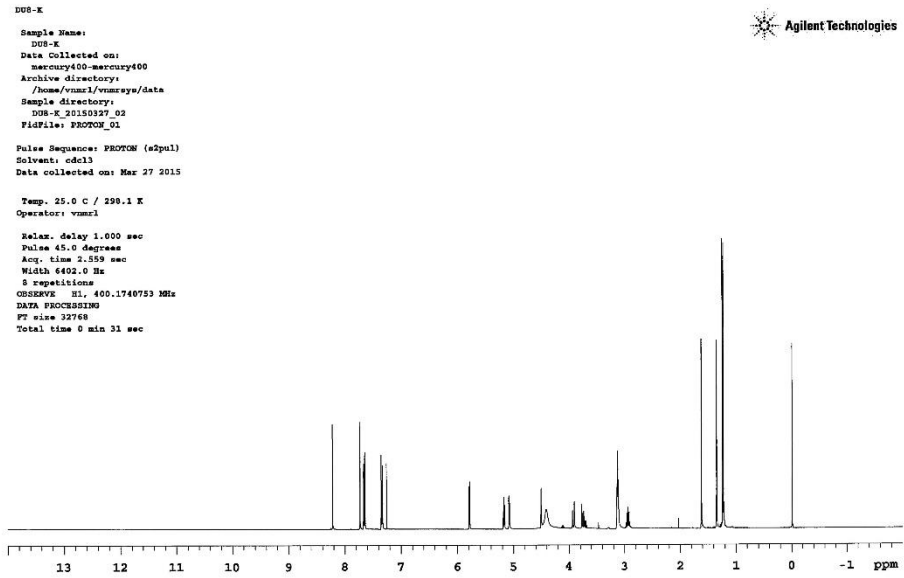
1.23 (d, 6H, 2xCH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 2.94 (m, 1H, CH), 3.12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.75 ve 3.92 (2d, 2H, CH₂-5'), 4.40 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.49 (s, 1H, H-4'), 5.07 (d, 1H, J= 6 Hz, H-3'), 5.16 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.34 (d, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.65 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.72 (s, 1H, H-8), 8.21 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

23.57 (-CH₃), 25.06 (-CH₃), 27.64 (-CH₃), 34.13 (-CH₃), 44.51, 46.12 (piperazin-CH₂), 63.42 (CH₂-5'), 81.64 (CH-3'), 82.63 (CH-2'), 85.96 (CH-4'), 94.32 (CH-1'), 113.97 (-C(CH₃)₂), 121.35, 127.25, 127.92, 132.55 (C-fenil), 138.50 (C-5), 149.29 (C-8), 151.73 (C-6), 153.62 (C-2), 154.56 (C-4).

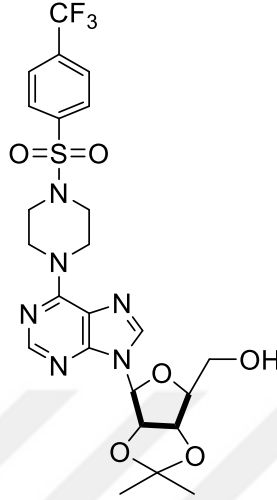


Şekil 3.21. 15 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.22. 15 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3.4. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (16)

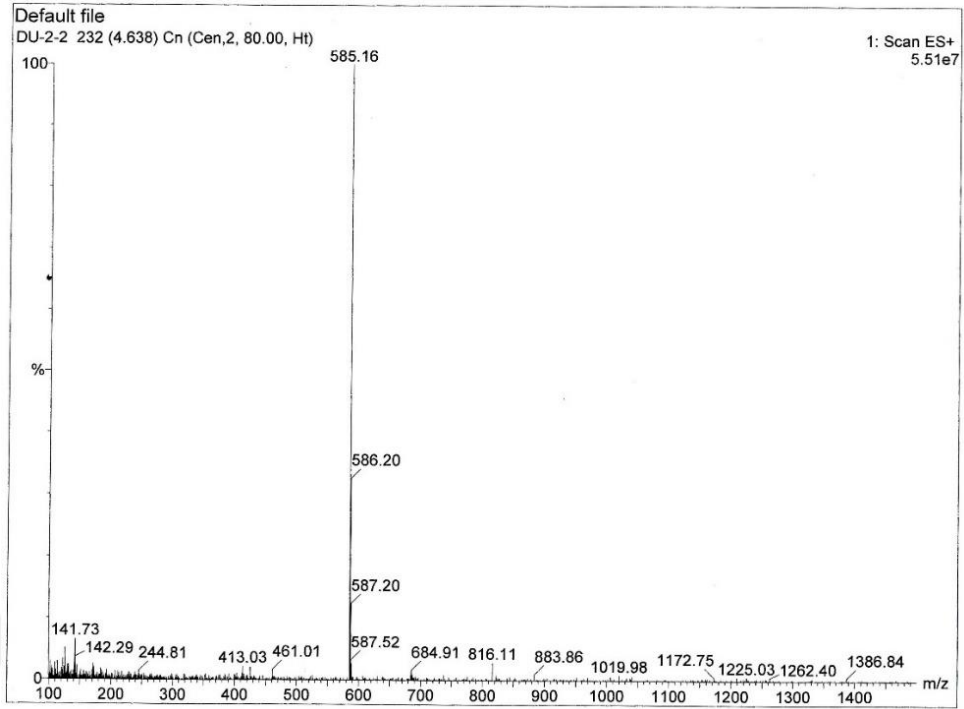


Genel sentez yöntemine göre % 94 verimle 0,54 g madde elde edildi.

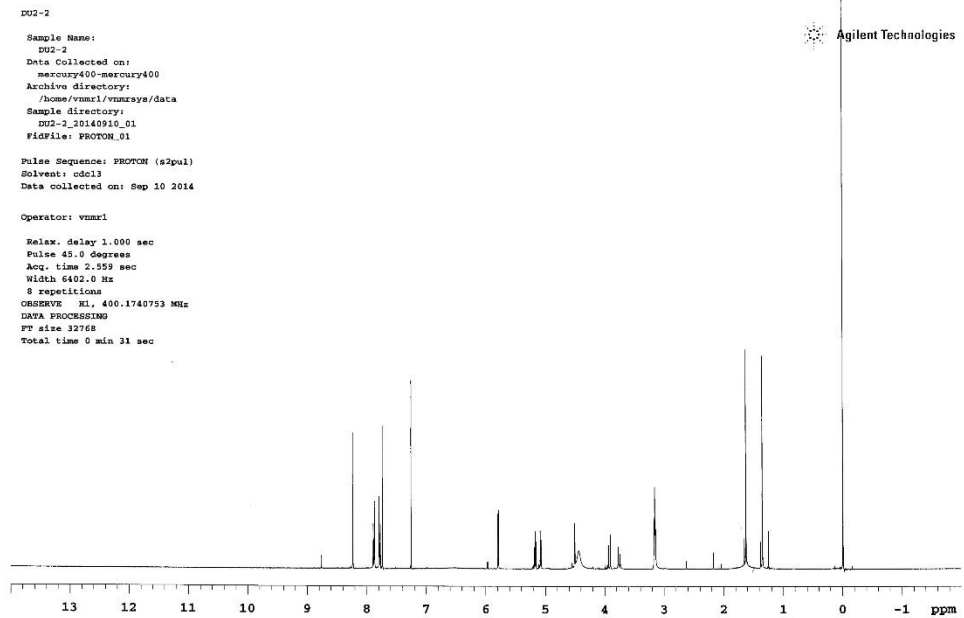
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 585.16 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

1.34 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 3.15 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.76 ve 3.92 (2d, 2H, CH_2 -5'), 4.38-4.56 (m, 6H, H-4', piperazin- CH_2), 5.08 (d, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.17 (t, 1H, J = 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-1'), 7.73 (s, 1H, H-8), 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 8.23 (s, 1H, H-2).

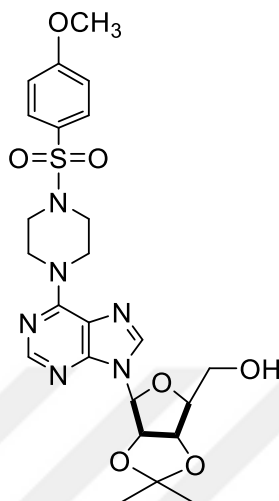


Şekil 3.23. 16 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.24. 16 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3.5. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (17)



Genel sentez yöntemine göre % 89,36 verimle 0,44 g madde elde edildi.

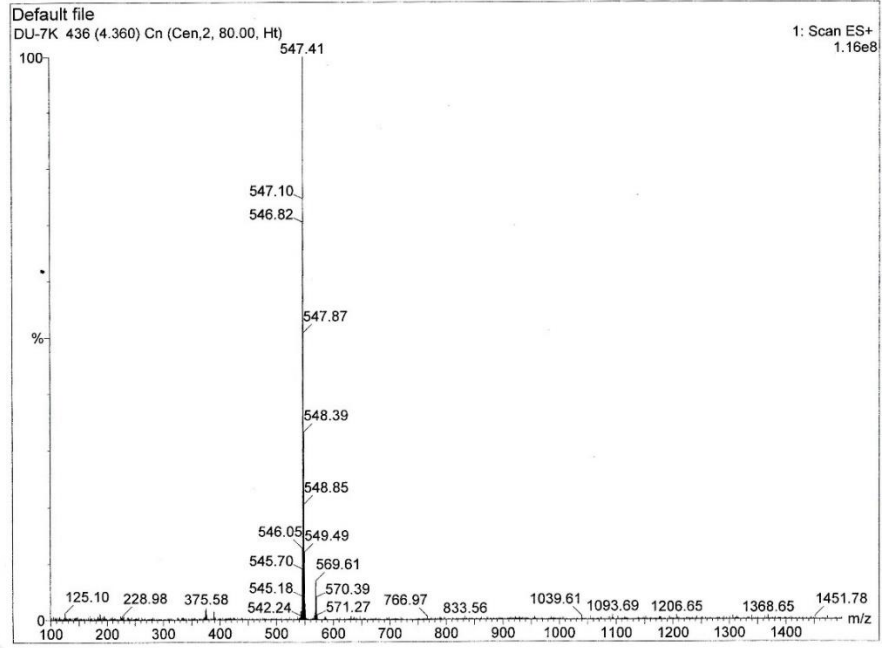
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 547.41 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

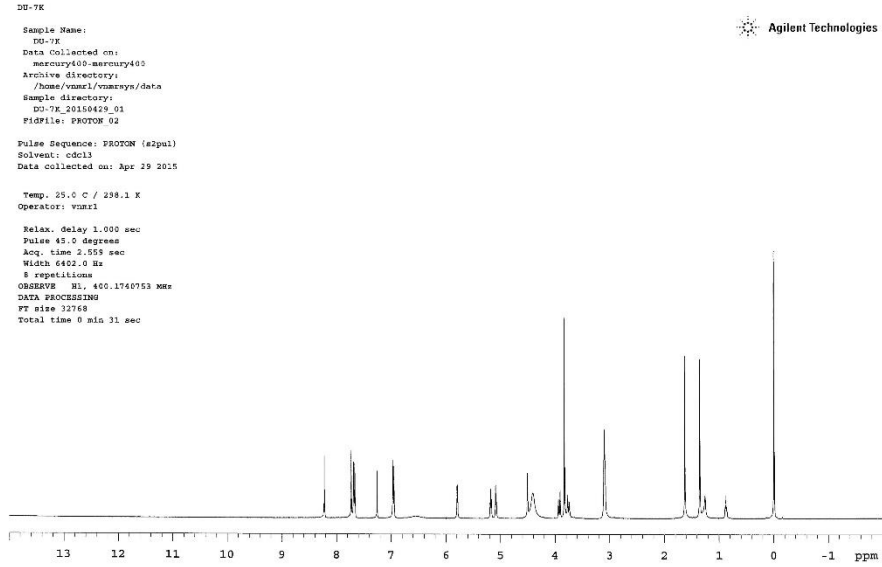
1.34 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 3.09 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.74 ve 3.94 (2d, 2H, CH₂-5'), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.40 (br s, 4H, piperazin-CH₂), 4.50 (s, 1H, H-4'), 5.08 (d, 1H, J= 6 Hz, H-3'), 5.18 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 6.96 (d, 2H, J= 9.2 Hz, Ph-H-2,6), 7.67 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.72 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

25.21 (-CH₃), 27.64 (-CH₃), 44.42, 46.14 (piperazin-CH₂), 55.58 (-OCH₃), 63.43 (CH₂-5'), 81.64 (CH-3'), 82.64 (CH-2'), 85.98 (CH-4'), 94.32 (CH-1'), 113.97 (-C(CH₃)₂), 114.33, 121.39, 126.71, 129.88 (C-fenil), 138.50 (C-5), 149.30 (C-8), 151.73 (C-6), 153.61 (C-2), 163.21 (C-4).

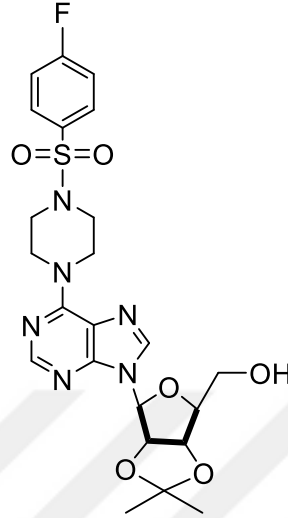


Şekil 3.25. 17 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.26. 17 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.3.6. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (18)



Genel sentez yöntemine göre % 89,55 verimle 0,43 g madde elde edildi.

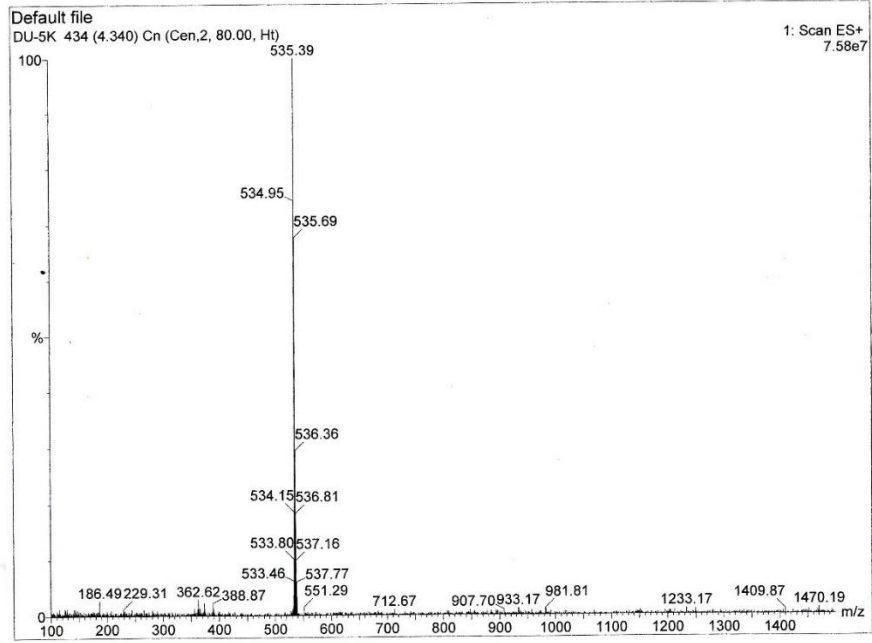
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 535.39 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

1.35 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 3.11 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.76 ve 3.93 (2d, 2H, CH_2 -5'), 4.42 (br s, 4H, piperazin- CH_2), 4.50 (d, 1H, H-4'), 5.09 (d, 1H, $J = 6$ Hz, H-3'), 5.19 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H-1'), 7.18 (t, 2H, $J = 9.2$ Hz, Ph-H-2,6), 7.73 (s, 1H, H-8), 7.77 (q, 2H, Ph-H-3,5), 8.23 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

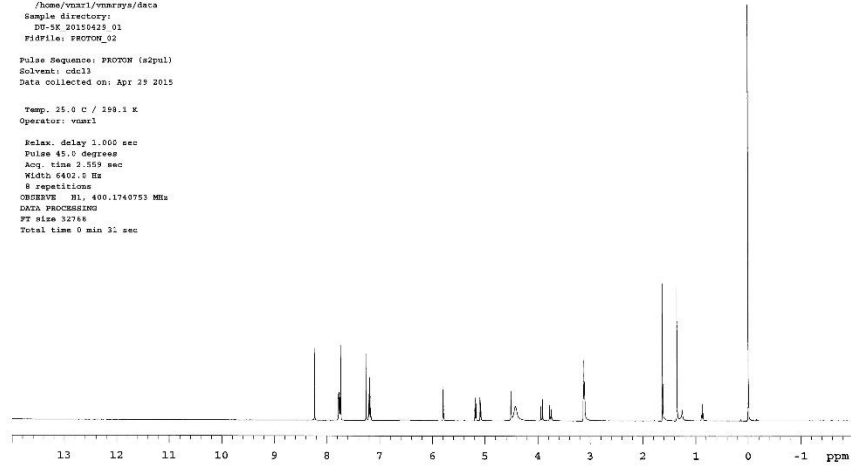
25.21 ($-CH_3$), 27.64 ($-CH_3$), 44.54, 46.08 (piperazin- CH_2), 63.42 (CH_2 -5'), 81.64 (CH-3'), 82.62 (CH-2'), 85.97 (CH-4'), 94.33 (CH-1'), 113.99 ($-C(CH_3)_2$), 116.39, 121.41, 131.37, 138.59 (C-fenil), 149.34 (C-5), 151.69 (C-8), 153.58 (C-6), 164.08 (C-2), 166.62 (C-4).



Şekil 3.27. 18 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

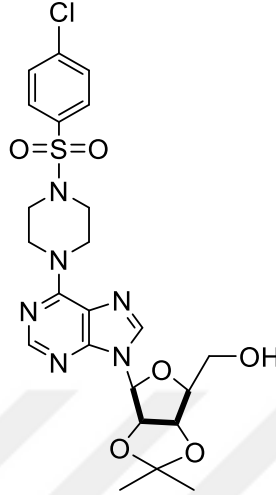
DU-5K
Sample Name:
DU-5K
Data Collected on:
mercury600-mercury400
Archive directory:
/home/vnarl/vnmrns/data
Sample directory:
DU-5K 20150425_01
Fidfile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2gsl)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Apr 25 2015
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnarl
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6602.5 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.28. 18 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3.7. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (19)



Genel sentez yöntemine göre % 57,58 verimle 0,29 g madde elde edildi.

E.N: 153-155 °C.

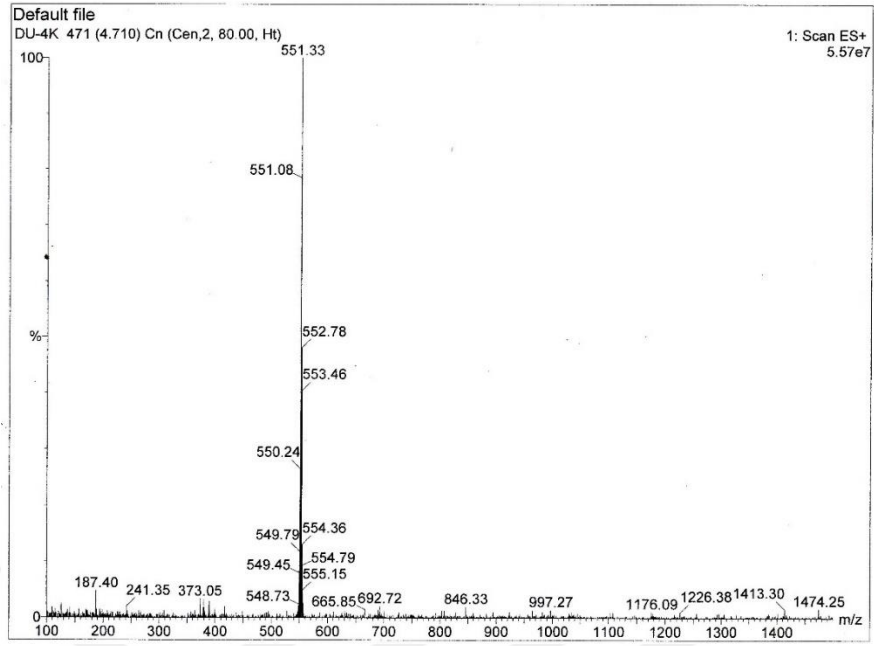
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 551.33 (%100) (M^+), 553.46 (%40) ($M^+ + 2$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

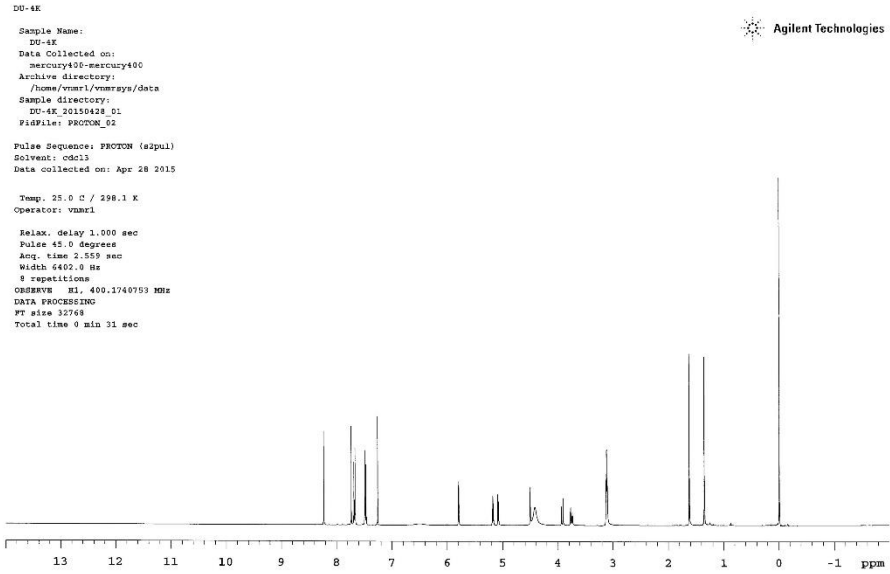
1.34 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 3.11 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.75 ve 3.92 (2d, 2H, CH_2 -5'), 4.41 (br s, 4H, piperazin- CH_2), 4.50 (s, 1H, H-4'), 5.07 (d, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.17 (t, 1H, J = 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-1'), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.73 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.21 ($-CH_3$), 27.64 ($-CH_3$), 44.52, 46.07 (piperazin- CH_2), 63.42 (CH_2 -5'), 81.64 (CH-3'), 82.63 (CH-2'), 85.98 (CH-4'), 94.31 (CH-1'), 113.98 ($-C(CH_3)_2$), 121.41, 129.19, 129.52, 133.79 (C-fenil), 138.59 (C-5), 139.74 (C-8), 149.35 (C-6), 151.71 (C-2), 153.57 (C-4).

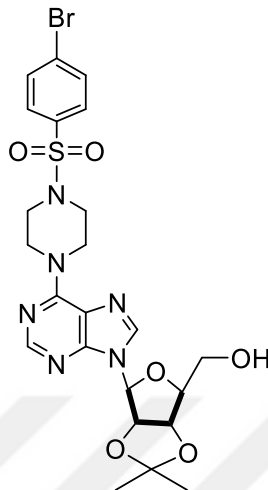


Şekil 3.29. 19 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.30. 19 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.3.8. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-β-D-ribofuranozil)-9H-pürin (20)



Genel sentez yöntemine göre % 69,34 verimle 0,38 g madde elde edildi.

E.N: 187-189 °C.

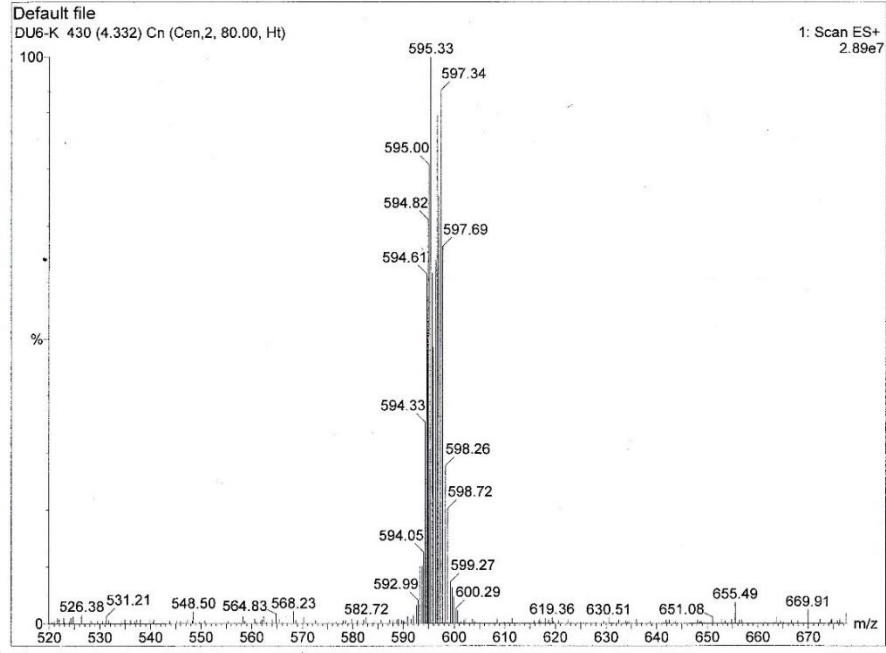
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 595.33 (%100) (M⁺), 597.34 (%94) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

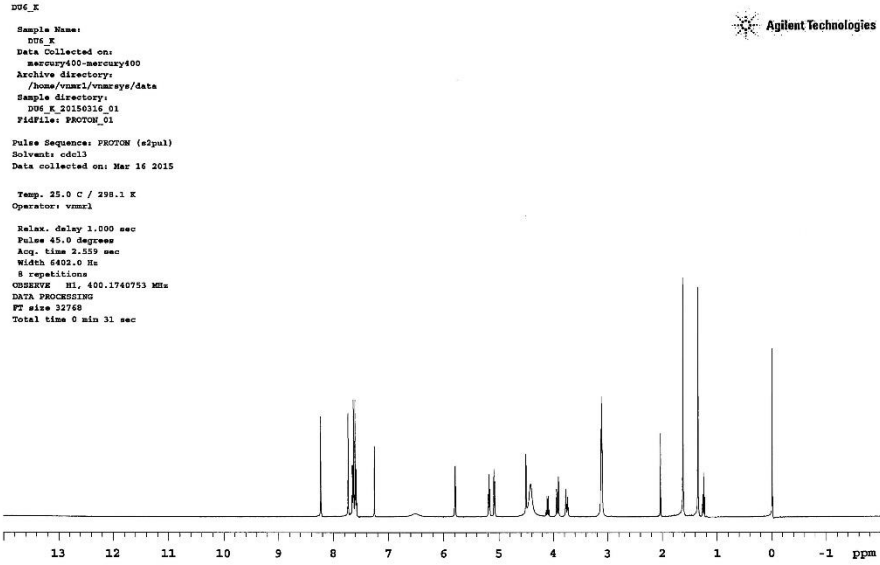
1.34 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 3.11 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.75 ve 3.92 (2d, 2H, CH₂-5'), 4.35-4.52 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.08 (d, 1H, J= 6 Hz, H-3'), 5.17 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-2'), 5.79 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-2'), 6.51 (brs, 1H, 5'-OH), 7.59 (d, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.64 (d, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.73 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

25.21 (-CH₃), 27.64 (-CH₃), 44.51, 46.07 (piperazin-CH₂), 63.42 (CH₂-5'), 81.64 (CH-3'), 82.63 (CH-2'), 85.97 (CH-4'), 94.32 (CH-1'), 113.98 (-C(CH₃)₂), 121.41, 128.25, 129.18, 132.51 (C-fenil), 134.31 (C-5), 138.58 (C-8), 149.36 (C-6), 151.71 (C-2), 153.57 (C-4).



Şekil 3.31. 20 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.32. 20 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4. 6-[4-(4-Sübstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-sübstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (21-44) Genel Sentez Yöntemi

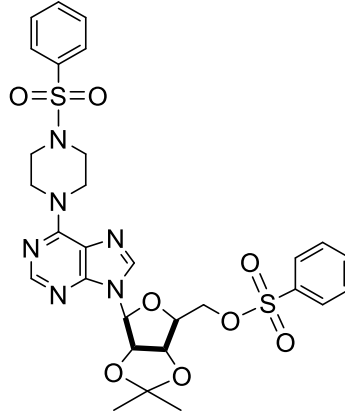
3.1.1.4.1. 6-[4-(4-Sübstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-sübstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (24-26, 30-32) Genel Sentez Yöntemi A:

0,3 g (0,51 mmol) Bileşik **14** ve **16** 20 ml anhidr diklorometan içinde çözüldükten sonra buz banyosu içinde karıştırılarak 1 ml anhidr piridin ilave edildi. Ardından 3 ml diklorometan ile çözülmüş 2,04 mmol (4-sübstitüe fenil)sülfonil klorür çözeltisi damla damla reaksiyona katıldı. 72 saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra sentezlendi. Reaksiyon bittiğinde madde ayırma hunisine alındı ve piridini ortamdan uzaklaştırmak için 1N hidroklorik asit ve diklorometan kullanılarak 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Oluşan ürün diklorometanlı faza çekildi, anhidr sodyum sülfat ile kurutuldu ve hekzan:etilasetat (1:1), kloroform:metanol (50:1, 40:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.1.1.4.2. 6-[4-(4-Sübstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-sübstitüebenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (21-23, 27-29, 33-44) Genel Sentez Yöntemi B:

0,25 g (0,48 mmol) Bileşik **13**, **15** ve **17-20**, 5 ml anhidr diklorometan içinde çözüldükten sonra 0,058 g (0,48 mmol) 4-(dimetilamino)piridin (DMAP) ve 0,12 ml (0,96 mmol) trietilamin ilave edilerek buz banyosu içinde karıştırıldı. Ardından 10 ml anhidr diklorometan ile çözülmüş 1,92 mmol (4-sübstitüe fenil)sülfonil klorür çözeltisi damla damla reaksiyona katıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında 48-96 saat karıştırıldıktan sonra madde ayırma hunisine alınıp 25 ml distile su ilave edildi. Diklorometan ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Organik faz anhidr sodyum sülfat ile kurutuldu ve hekzan:etilasetat (3:1, 2:1, 1:1, 1:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.1.1.4.3. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (21)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 30,76 verimle 0,077 g madde elde edildi.

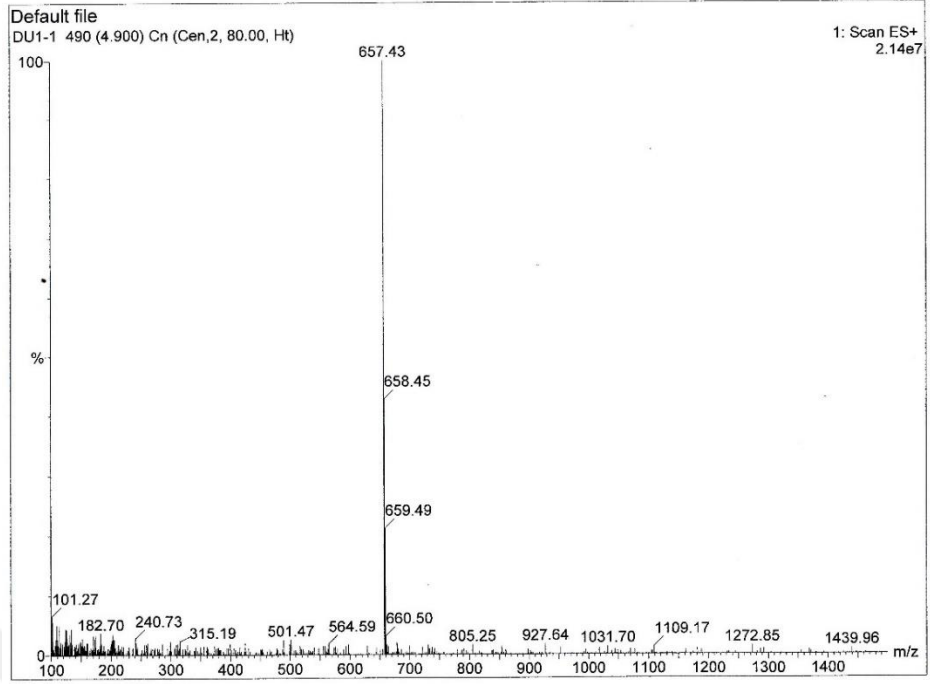
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 657.43 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

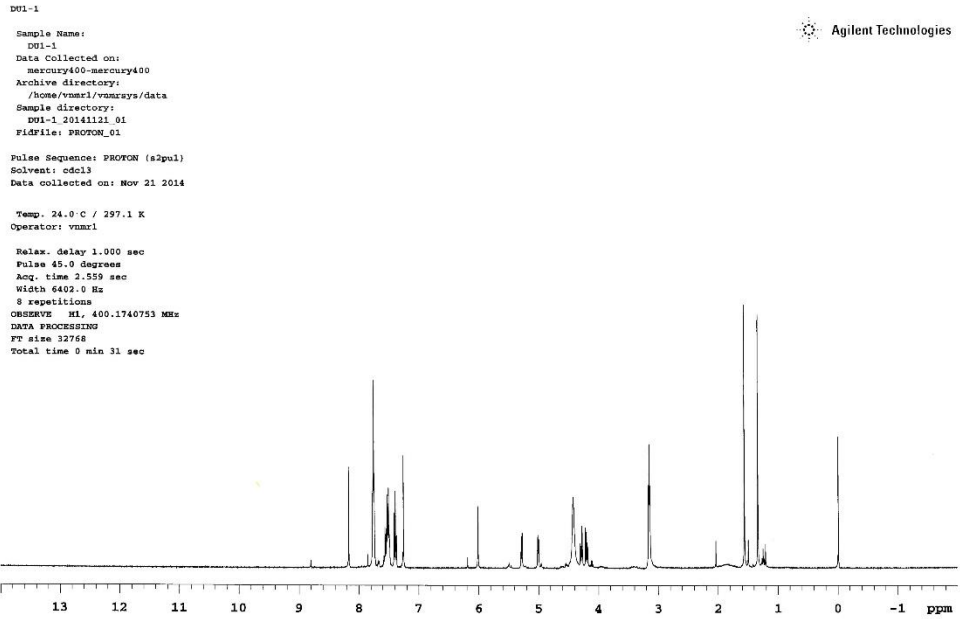
1.33 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.20 (dd, 1H, J=10.4, 6.4 Hz, CH-5'), 4.28 (dd, 1H, J=10.4, 4.8 Hz, CH-5'), 4.36-4.48 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.0 (dd, 1H, J= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, J= 6.4, 2.0 Hz, H-2'), 6.01 (d, 1H, J= 2 Hz, H-1'), 7.39 (t, 2H, J= 8.4 Hz), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.72-7.79 (m, 5H), 8.17 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

25.25 (-CH₃), 27.02 (-CH₃), 44.55, 46.13 (piperazin-CH₂), 69.21 (CH₂-5'), 81.54 (CH-3'), 84.13 (CH-2'), 84.64 (CH-4'), 90.91 (CH-1'), 114.59 (-C(CH₃)₂), 120.41, 125.85, 127.74, 127.80, 129.04, 129.18, 133.07, 133.81 (C-fenil), 135.30 (C-5), 135.40 (C-8), 137.99 (C-6), 149.91 (C-2), 152.04 (C-4).

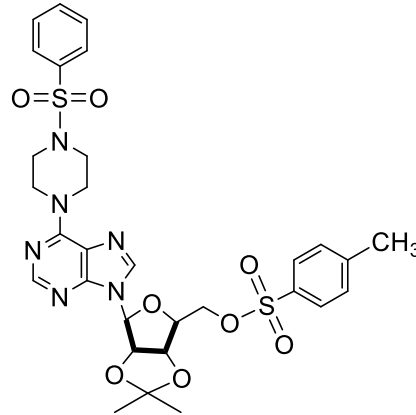


Şekil 3.33. 21 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.34. 21 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.4. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (22)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 59,38 verimle 0,148 g madde elde edildi.

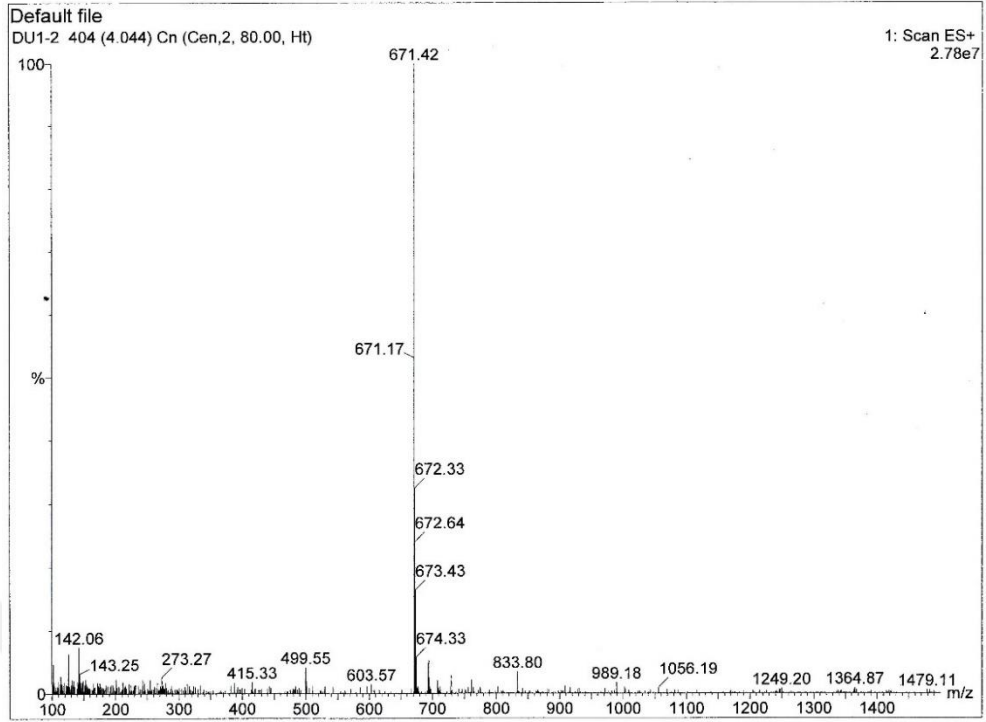
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 671.42 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

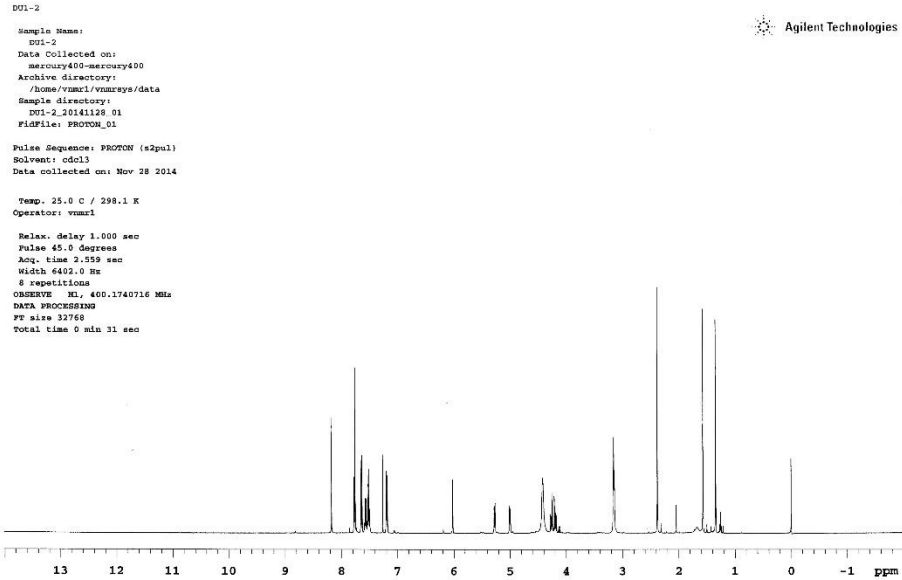
1.34 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.15 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.19 (dd, 1H, J=10.4, 5.6 Hz, CH-5'), 4.26 (dd, 1H, J=10.4, 4.4 Hz, CH-5'), 4.36-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.0 (dd, 1H, J= 6.4, 2.8 Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, J= 6.4, 2.4 Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, J= 2 Hz, H-1'), 7.19 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.75 (s, 1H, H-8), 7.76 (d, 2H), 8.17 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

21.62 (-CH₃), 25.25 (-CH₃), 27.03 (-CH₃), 44.45, 46.12 (piperazin-CH₂), 69.03 (CH₂-5'), 81.54 (CH-3'), 84.15 (CH-2'), 84.58 (CH-4'), 90.88 (CH-1'), 114.55 (-C(CH₃)₂), 120.41, 127.73, 127.85, 129.16, 129.68, 132.37, 133.04 (C-fenil), 135.34 (C-5), 137.87 (C-8), 144.95 (C-6), 150.27 (C-2), 152.21 (C-4).

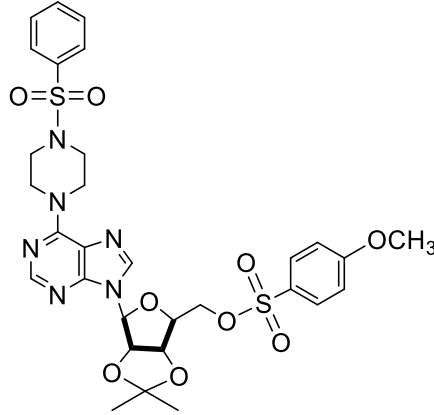


Şekil 3.35. 22 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.36. 22 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.5. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (23)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 63,48 verimle 0,159 g madde elde edildi.

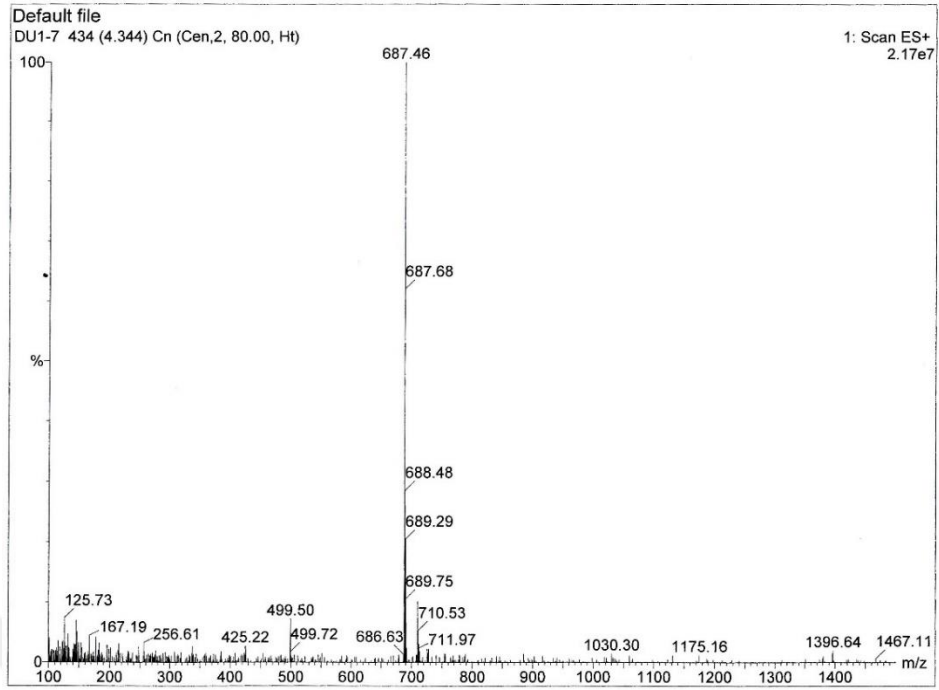
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 687.46 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

1.33 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (dd, 1H, J=10.4, 6 Hz, CH-5'), 4.24 (dd, 1H, J=10.4, 4.4 Hz, CH-5'), 4.35-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.0 (dd, 1H, J= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.26 (dd, 1H, J= 6.4, 2 Hz, H-2'), 6.01 (d, 1H, J= 2.4 Hz, H-1'), 6.81 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.66 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.74 (s, 1H, H-8), 7.75 (d, 2H), 8.17 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

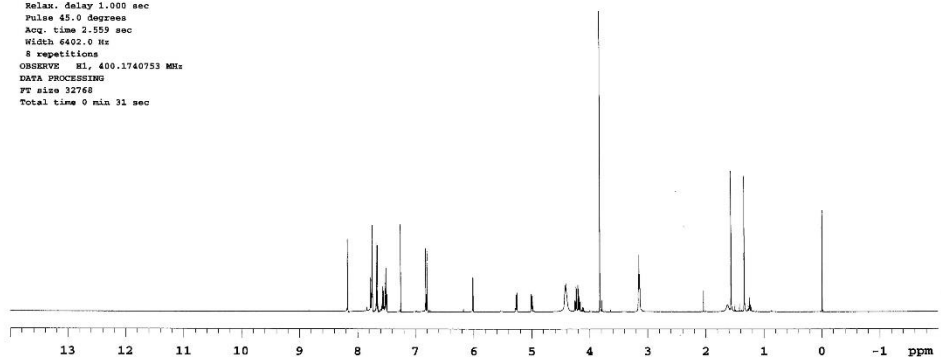
25.26 (-CH₃), 27.02 (-CH₃), 44.46, 46.12 (piperazin-CH₂), 55.65 (-OCH₃), 69.91 (CH₂-5'), 81.56 (CH-3'), 84.19 (CH-2'), 84.71 (CH-4'), 90.93 (CH-1'), 114.17 (-C(CH₃)₂), 114.53, 120.40, 126.64, 127.73, 129.16, 130.03, 133.04 (C-fenil), 135.35 (C-5), 137.83 (C-8), 149.96 (C-6), 152.19 (C-2), 163.72 (C-4).



Şekil 3.37. 23 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

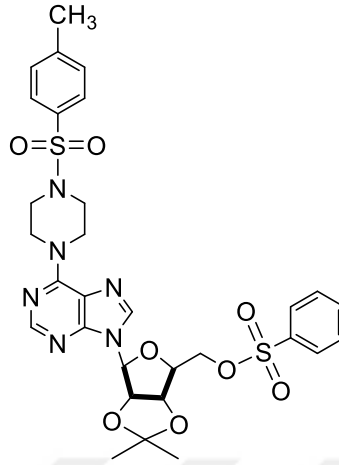
DU1-7
Sample Name:
DU1-7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmari/vmarsys/data
Sample directory:
DU1-7.20141202.02
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Dec 2 2014
Temp: 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmari
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE M1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



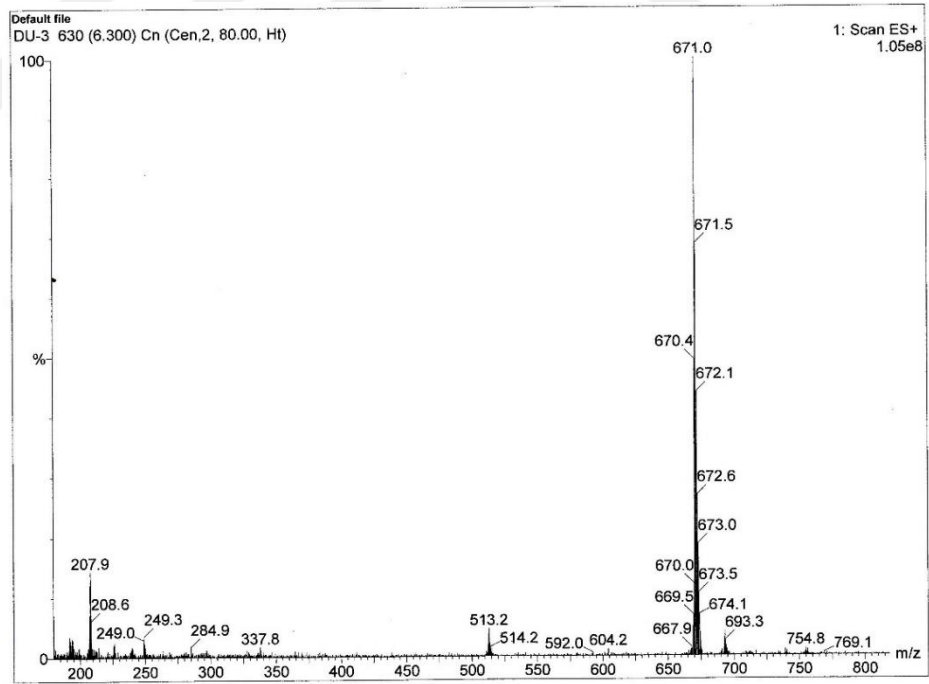
Şekil 3.38. 23 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.6. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil-β-D-ribofuranozil)-9H-pürin (24)



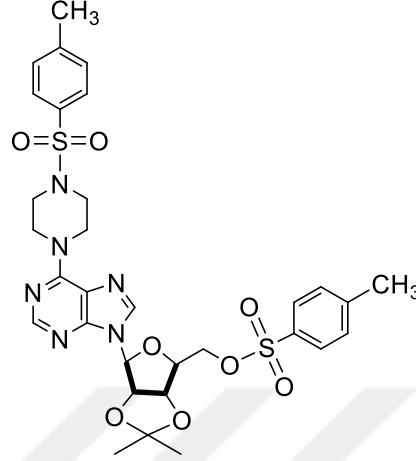
Genel sentez yöntemi A'ya göre % 18,30 verimle 0,070 madde elde edildi.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 671.0 (%100) (M⁺+H).



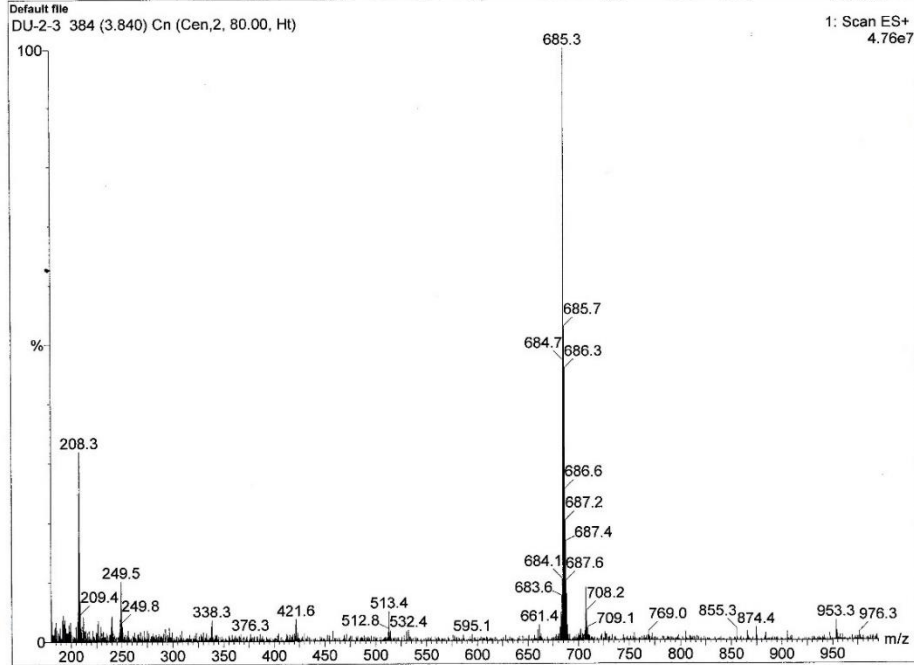
Şekil 3.39. 24 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

3.1.1.4.7. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (25)



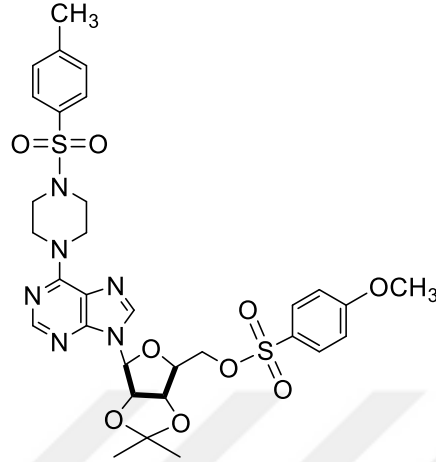
Genel sentez yöntemi A'ya göre % 19,7 verimle 0,076 g madde elde edildi.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 685.3 (%100) ($M^+ + H$).



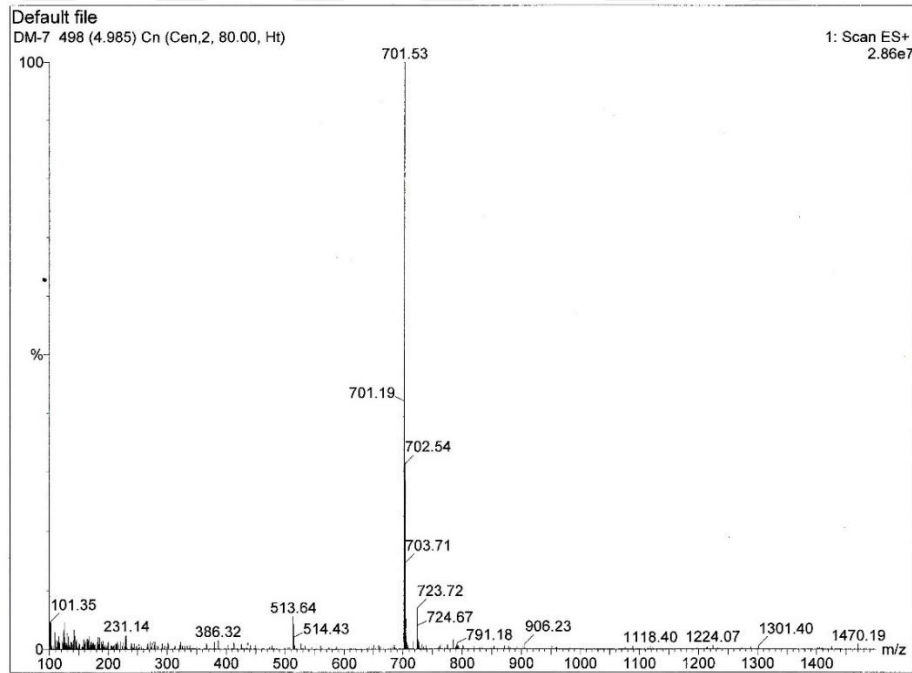
Şekil 3.40. 25 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

3.1.1.4.8. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (26)



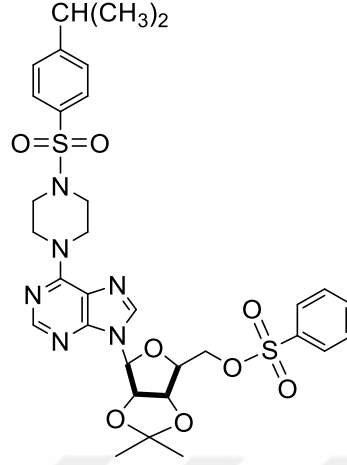
Genel sentez yöntemi A'ya göre % 31,93 verimle 0,096 g madde elde edildi.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 701.53 (%100) ($M^+ + H$).



Şekil 3.41. 26 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

3.1.1.4.9. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (27)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 42,24 verimle 0,109 g madde elde edildi.

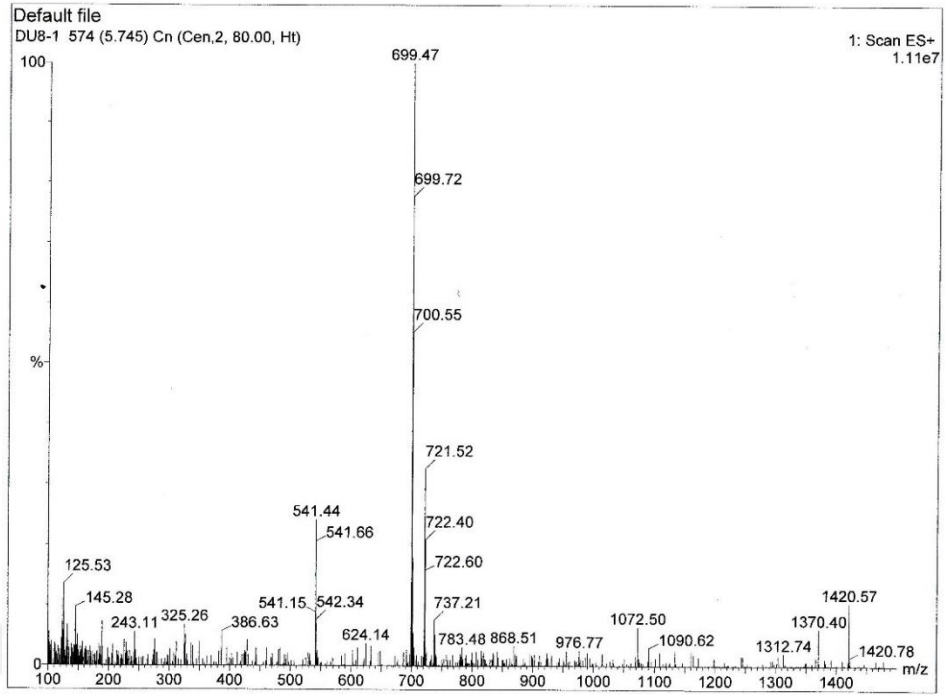
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 699.47 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

1.21 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.93 (m, 1H, CH), 3.15 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.20 (dd, 1H, J=10.4, 6.4 Hz, CH-5'), 4.29 (dd, 1H, J=10.4, 4.4 Hz, CH-5'), 4.34-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.01 (dd, 1H, J=6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, J=6.4, 2 Hz, H-2'), 6.01 (d, 1H, J=2.4 Hz, H-1'), 7.34 (d, 2H, J=8 Hz), 7.39 (t, 2H, J=8.4 Hz), 7.50 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.74 (s, 1H, H-8), 7.75 (d, 2H, J=8 Hz), 8.16 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

23.55 (-CH₃), 25.25 (-CH₃), 27.02 (-CH₃), 34.12 (-CH₃), 44.45, 46.15 (piperazin-CH₂), 69.21 (CH₂-5'), 81.58 (CH-3'), 84.13 (CH-2'), 84.66 (CH-4'), 90.92 (CH-1'), 114.17 (-C(CH₃)₂), 114.58, 120.41, 127.25, 127.80, 127.95, 129.01, 132.60, 133.77 (C-fenil), 135.44 (C-5), 137.91 (C-8), 149.93 (C-6), 153.24 (C-2), 154.56 (C-4).



Şekil 3.42. 27 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

DU8-1

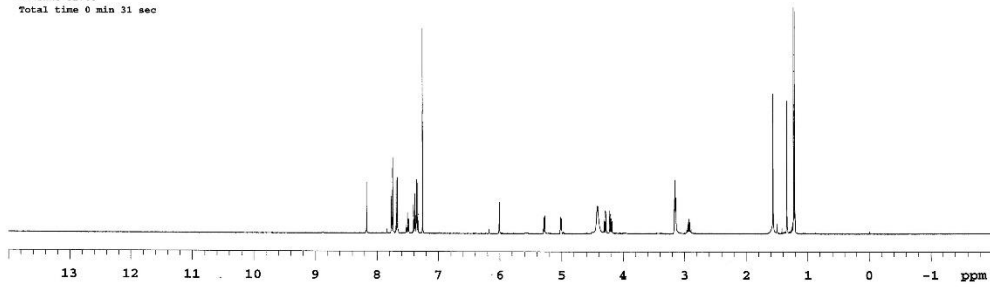
Sample Name:
DU8-1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
DU8-1_20141217_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: odcl3
Data collected on: Dec 17 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

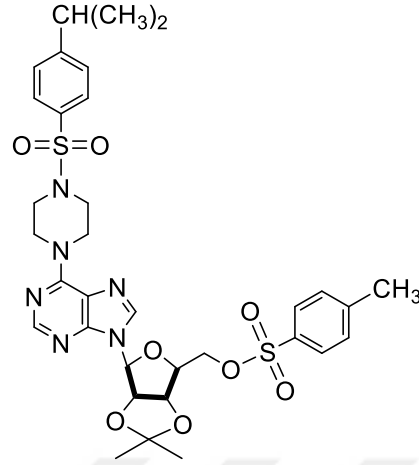
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE F1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 6 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.43. 27 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.10. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (28)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 33,85 verimle 0,088 g madde elde edildi.

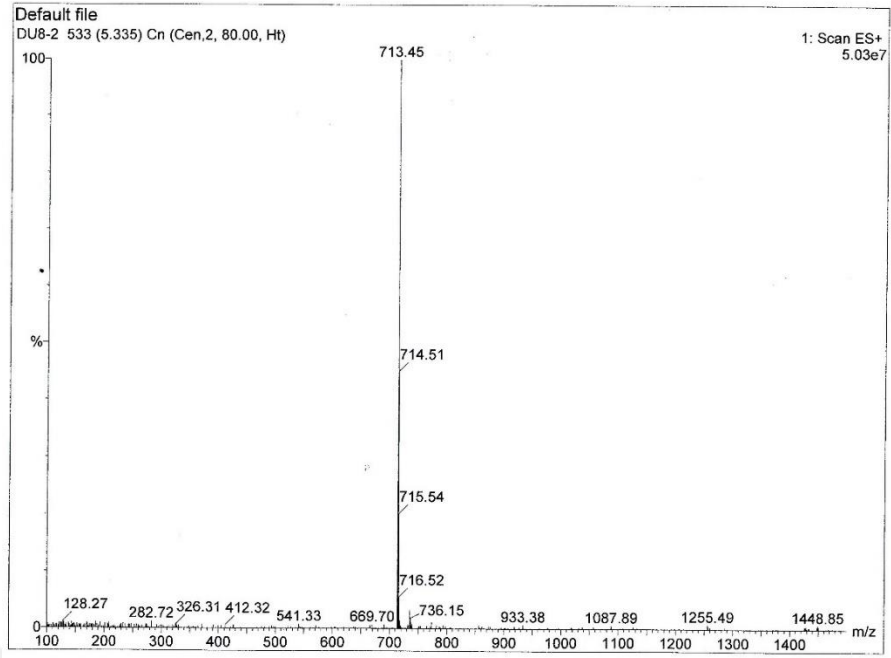
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 713.45 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

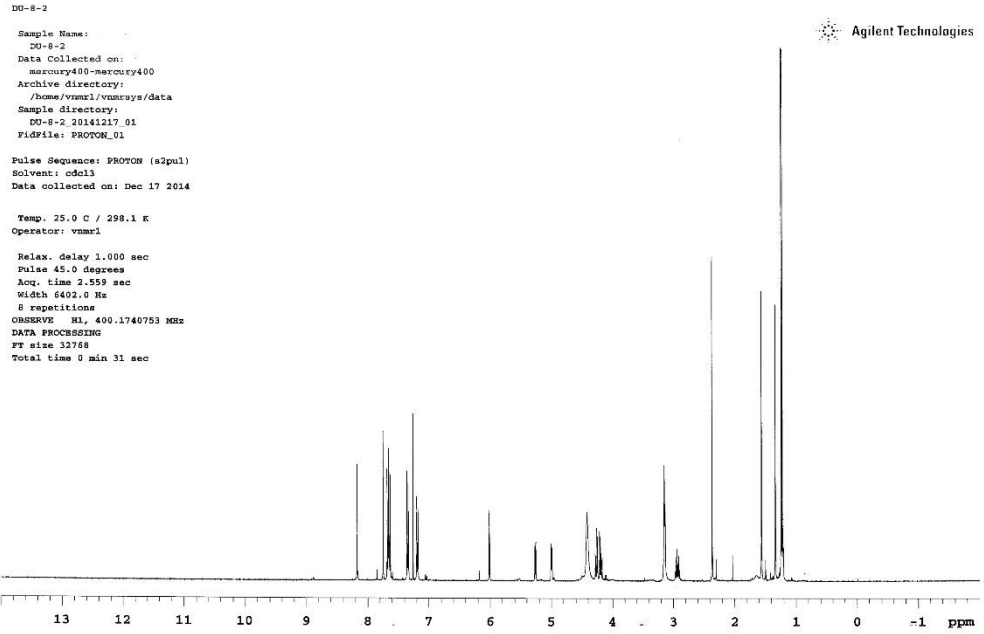
1.21 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.93 (m, 1H, CH), 3.14 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.19 (dd, 1H, J=10.4, 6 Hz, CH-5'), 4.26 (dd, 1H, J=10.8, 4.8 Hz, CH-5'), 4.36-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 4.99 (dd, 1H, J= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.26 (dd, 1H, J= 6.4, 2.4 Hz, H-2'), 6.01 (d, 1H, J= 2.4 Hz, H-1'), 7.18 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.34 (t, 2H, J= 8 Hz), 7.63-7.68 (m, 4H), 7.74 (s, 1H, H-8), 8.17 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

21.62 (-CH₃), 23.57 (-CH₃), 25.25 (-CH₃), 27.03 (-CH₃), 34.13 (-CH₃), 44.41, 46.13 (piperazin-CH₂), 69.02 (CH₂-5'), 81.54 (CH-3'), 84.15 (CH-2'), 84.56 (CH-4'), 90.89 (CH-1'), 114.56, 120.38, 127.25, 127.86, 127.95, 129.68, 132.38, 132.62 (C-fenil), 137.82 (C-5), 144.94 (C-8), 150.01 (C-6), 152.23 (C-2), 154.54 (C-4).

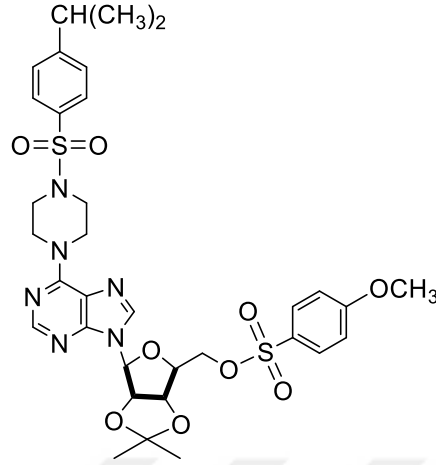


Şekil 3.44. 28 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.45. 28 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.11. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (29)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 50,69 verimle 0,131 g madde elde edildi.

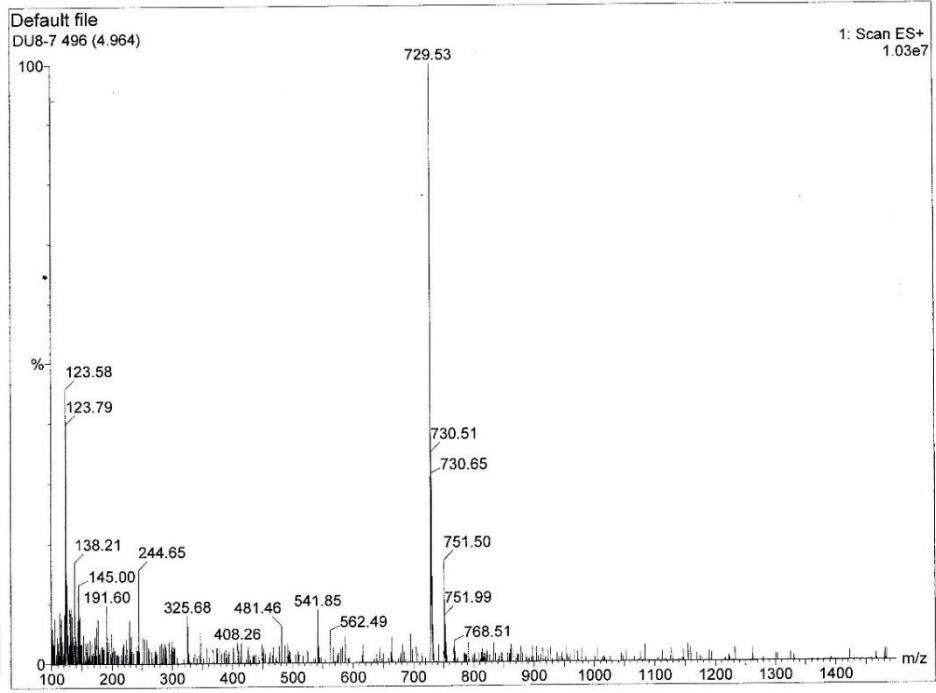
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 729.53 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

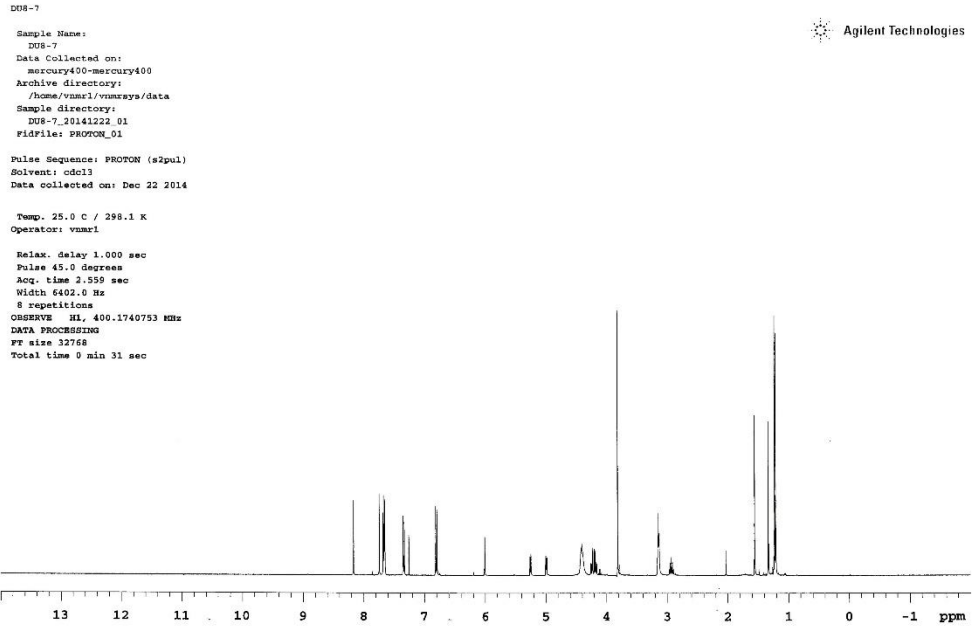
1.21 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 2.93 (m, 1H, CH), 3.14 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (dd, 1H, J=10.4, 6 Hz, CH-5'), 4.24 (dd, 1H, J=10.4, 4.4 Hz, CH-5'), 4.36-4.44 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 4.99 (dd, 1H, J= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.25 (dd, 1H, J= 6.4, 2 Hz, H-2'), 6.01 (d, 1H, J= 2 Hz, H-1'), 6.80 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.34 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.65-7.68 (m, 4H), 7.74 (s, 1H, H-8), 8.16 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

23.57 (-CH₃), 25.26 (-CH₃), 27.02 (-CH₃), 34.12 (-CH₃), 44.40, 46.12 (piperazin-CH₂), 55.65 (-OCH₃), 68.92 (CH₂-5'), 81.56 (CH-3'), 84.19 (CH-2'), 84.70 (CH-4'), 90.92 (CH-1'), 114.17 (-C(CH₃)₂), 114.52, 120.37, 126.63, 127.25, 127.94, 130.02, 132.38, 132.62 (C-fenil), 137.81 (C-5), 149.94 (C-8), 152.18 (C-6), 154.55 (C-2), 163.71 (C-4).

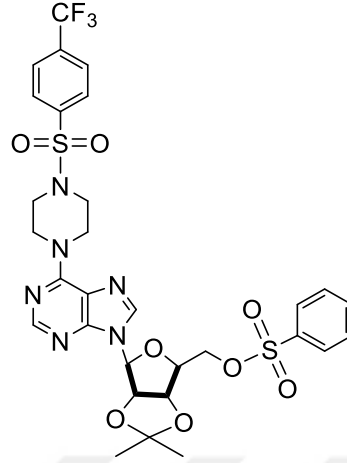


Şekil 3.46. 29 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.47. 29 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.12. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil-β-D-ribofuranozil)-9H-pürin (30)



Genel sentez yöntemi A'ya göre % 50 verimle 0,18 g madde elde edildi.

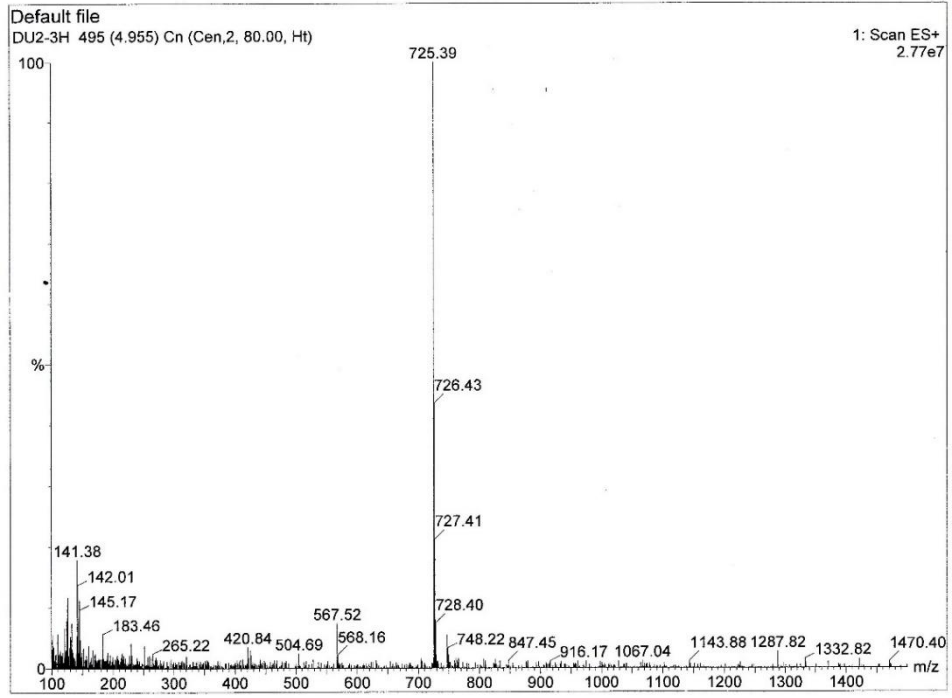
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 725.39 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

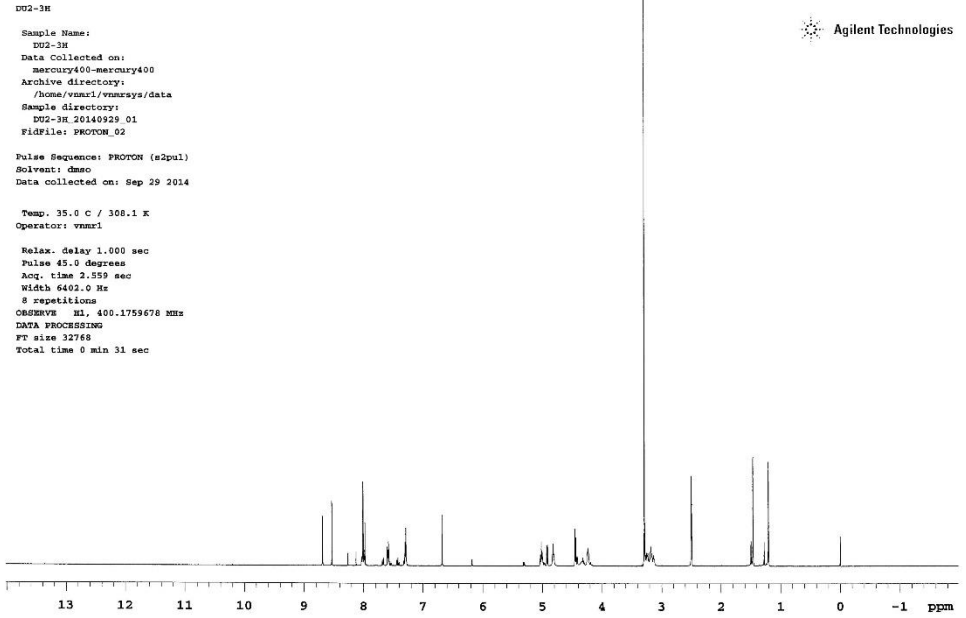
1.18 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 3.16 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.15-4.43 (m, 7H, CH₂-5', H-4', piperazin-CH₂), 4.78-5.01 (m, 3H, H-3', H-2', H-1'), 6.16 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.95-7.99 (m, 4H), 8.51 (s, 1H, H-8), 8.67 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

24.29 (-CH₃), 25.70 (-CH₃), 43.96, 45.58 (piperazin-CH₂), 57.60 (CH₂-5'), 79.69 (CH-3'), 83.94 (CH-2'), 85.06 (CH-4'), 91.02 (CH-1'), 112.46 (-C(CH₃)₂), 120.04, 125.36 (C-fenil), 126.65, 126.69 (q) (-CF₃), 127.43, 128.12, 128.51, 129.19, 132.79, 133.12 (C-fenil), 138.51 (C-5), 138.78 (C-8), 140.82 (C-6), 148.18 (C-2), 152.04 (C-4).

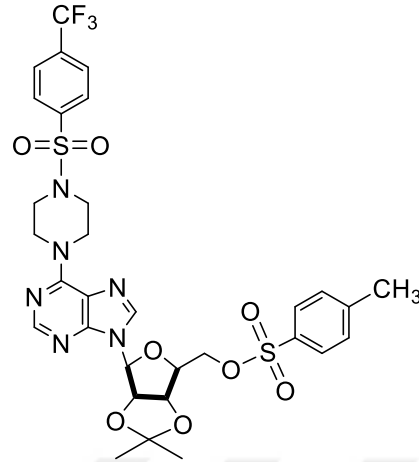


Şekil 3.48. 30 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.49. 30 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.13. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden -5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (31)



Genel sentez yöntemi A'ya göre % 41 verimle 0,15 g madde elde edildi.

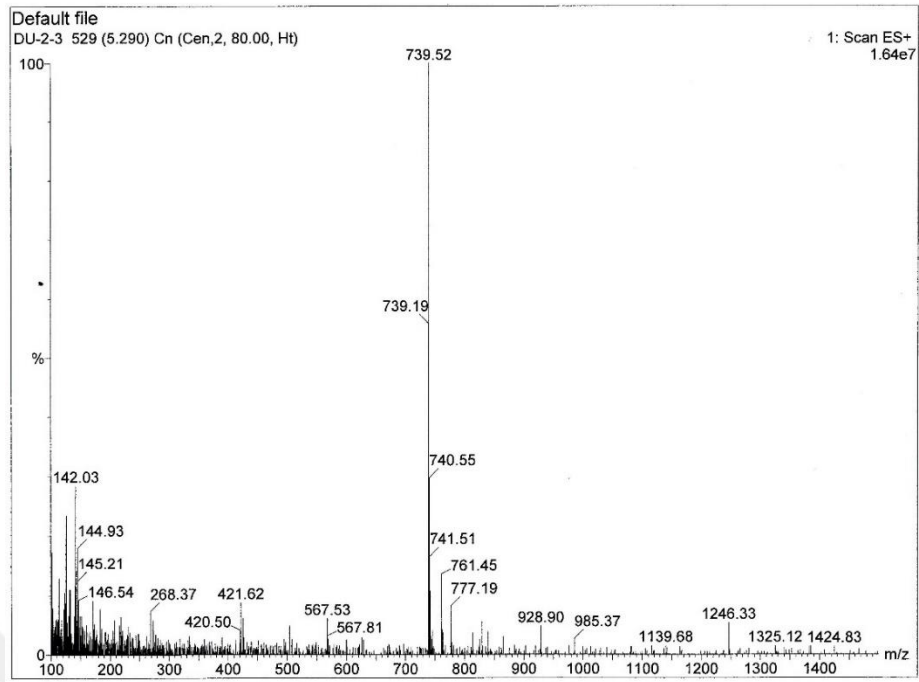
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 739.52 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

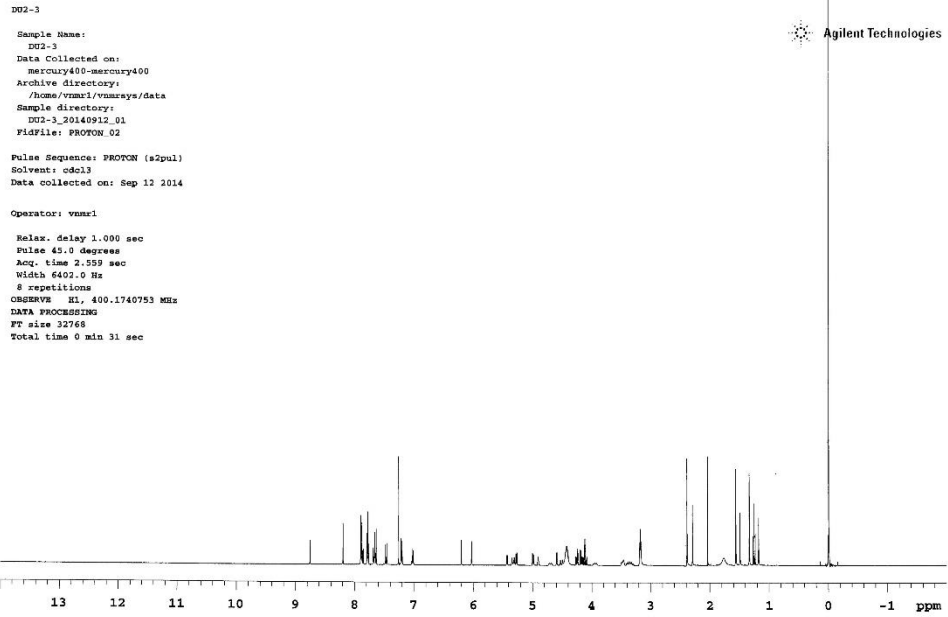
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.17 (t, 4H, piperazin- CH_2), 4.17-4.60 (m, 7H, CH-5', H-4', piperazin- CH_2), 4.99 (dd, 1H, $J = 6.8, 3.2$ Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, $J = 6, 2$ Hz, H-2'), 6.03 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-1'), 7.64 (d, 2H), 7.78 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 4H), 8.19 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

21.62 ($-CH_3$), 25.24 ($-CH_3$), 27.03 ($-CH_3$), 43.29, 46.05 (piperazin- CH_2), 57.70 (CH_2 -5'), 68.99 (CH-3'), 84.12 (CH-2'), 84.51 (CH-4'), 90.87 (CH-1'), 114.60 ($-C(CH_3)_2$), 120.40, 125.61 (C-fenil), 126.34, 126.38, 126.41 (m) ($-CF_3$), 127.86, 128.22, 129.73, 132.33, 136.14 (C-fenil), 137.97 (C-5), 145.03 (C-8), 148.37 (C-6), 150.07 (C-2), 153.07 (C-4).

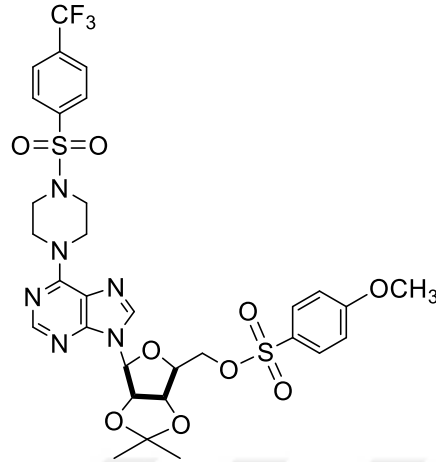


Şekil 3.50. 31 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.51. 31 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.14. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (32)



Genel sentez yöntemi A'ya göre % 44,89 verimle 0,13 g madde elde edildi.

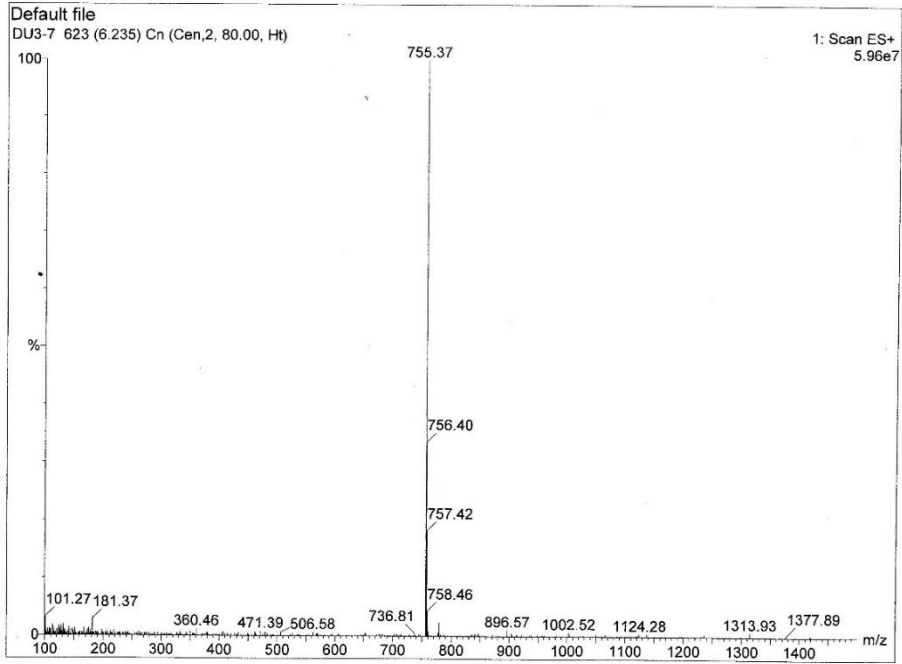
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 755.37 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

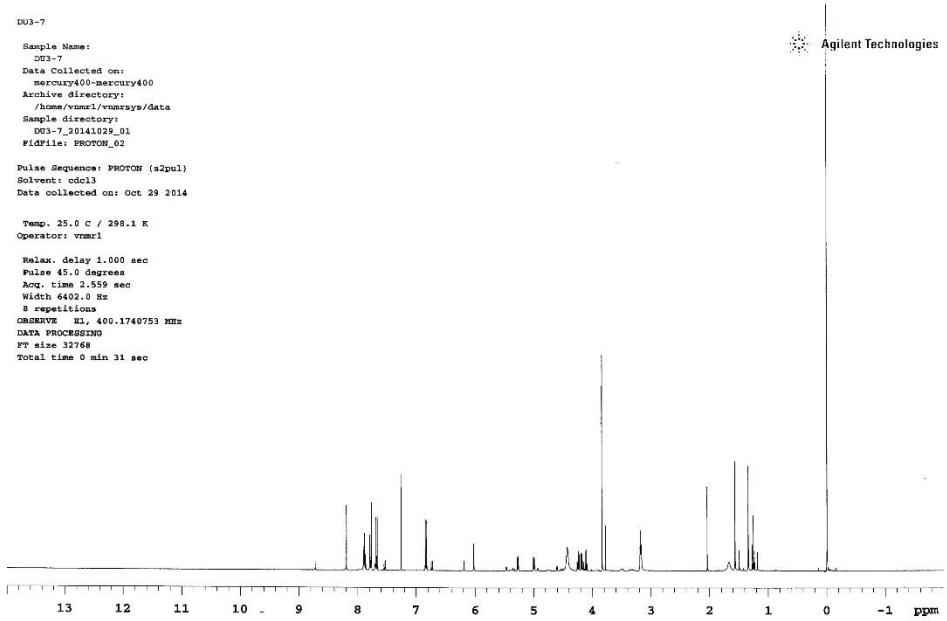
1.34 (s, 3H, CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (dd, 1H, *J*=10.4, 6.4 Hz, CH-5'), 4.23 (dd, 1H, *J*=10.4, 4.4 Hz, CH-5'), 4.38-4.48 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 5.0 (dd, 1H, *J*= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, *J*= 6.4, 2.0 Hz, H-2'), 6.03 (d, 1H, *J*= 2 Hz, H-1'), 6.84 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz), 7.68 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.77 (s, 1H, H-8), 7.78 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, *J*= 8 Hz), 8.19 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

25.25 (-CH₃), 27.03 (-CH₃), 44.96, 46.06 (piperazin-CH₂), 55.65 (-OCH₃), 68.86 (CH₂-5'), 81.53 (CH-3'), 84.16 (CH-2'), 84.64 (CH-4'), 90.91 (CH-1'), 114.22 (-C(CH₃)₂), 120.42 (C-fenil), 126.30, 126.33, 126.37 (q) (-CF₃), 126.64, 127.31, 128.21, 130.04, 134.57, 136.01, 137.92 (C-fenil), 139.20 (C-5), 150.05 (C-8), 152.24 (C-6), 153.25 (C-2), 163.75 (C-4).

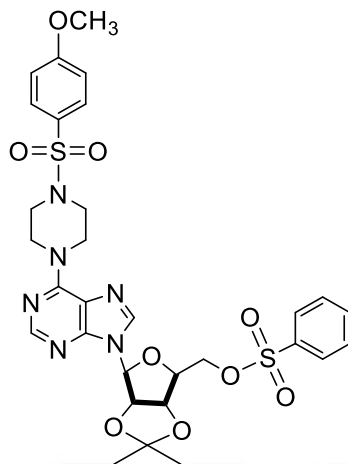


Şekil 3.52. 32 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.53. 32 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.15. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (33)



Genel sentez yöntemine göre % 42.19 verimle 0,109 g madde elde edildi.

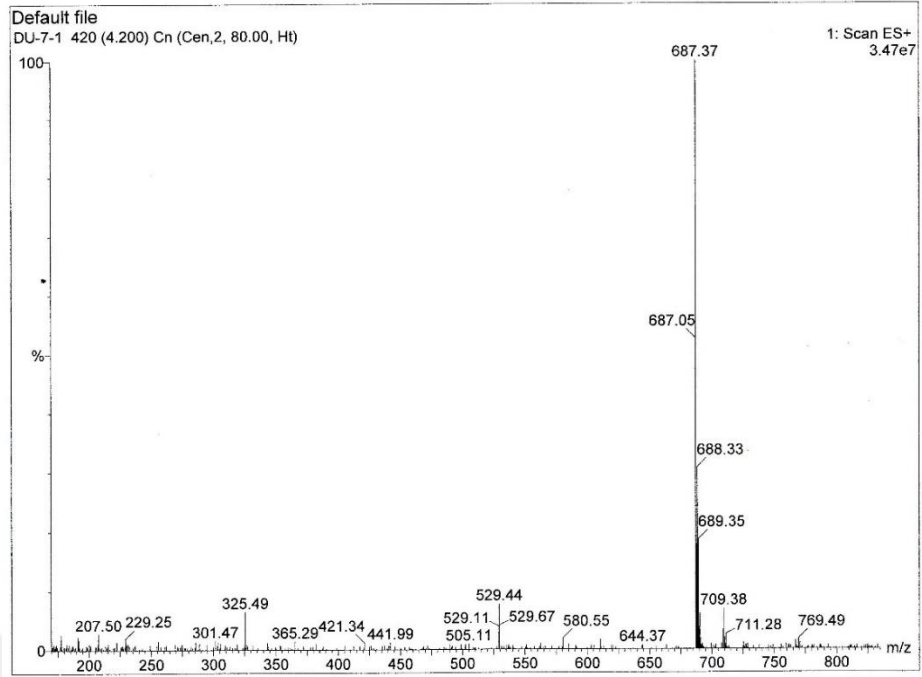
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 687.37 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

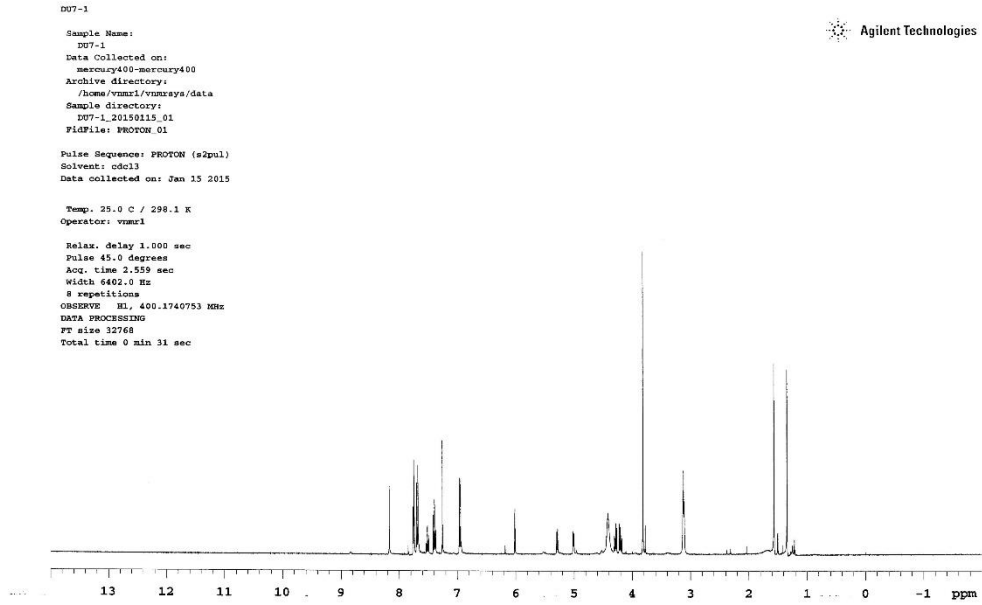
1.34 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.12 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, 1H, $J=10.4, 6.4$ Hz, $CH-5'$), 4.29 (dd, 1H, $J=10.4, 4.4$ Hz, $CH-5'$), 4.34-4.56 (m, 5H, $H-4'$, piperazin- CH_2), 5.01 (dd, 1H, $J= 6.4, 3.2$ Hz, $H-3'$), 5.29 (dd, 1H, $J= 6.4, 2$ Hz, $H-2'$), 6.01 (d, 1H, $J= 2$ Hz, $H-1'$), 6.95 (d, 2H, $J= 9.2$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J= 8$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J= 7.6$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J= 8.8$ Hz), 7.73-7.78 (m, 3H), 8.17 (s, 1H, $H-2$).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.26 ($-CH_3$), 27.02 ($-CH_3$), 44.56, 46.16 (piperazin- CH_2), 55.58 ($-OCH_3$), 69.22 (CH_2-5'), 81.56 ($CH-3'$), 84.13 ($CH-2'$), 84.65 ($CH-4'$), 90.90 ($CH-1'$), 114.33 ($-C(CH_3)_2$), 114.59, 120.42, 126.74, 127.79, 129.04, 129.90, 133.80, 135.40 (C-fenil), 137.96 (C-5), 149.92 (C-8), 152.12 (C-6), 162.55 (C-2), 163.20 (C-4).

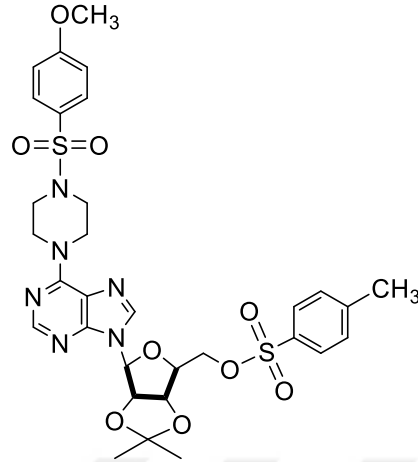


Şekil 3.54. 33 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.55. 33 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.16. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (34)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 76,06 verimle 0,198 g madde elde edildi.

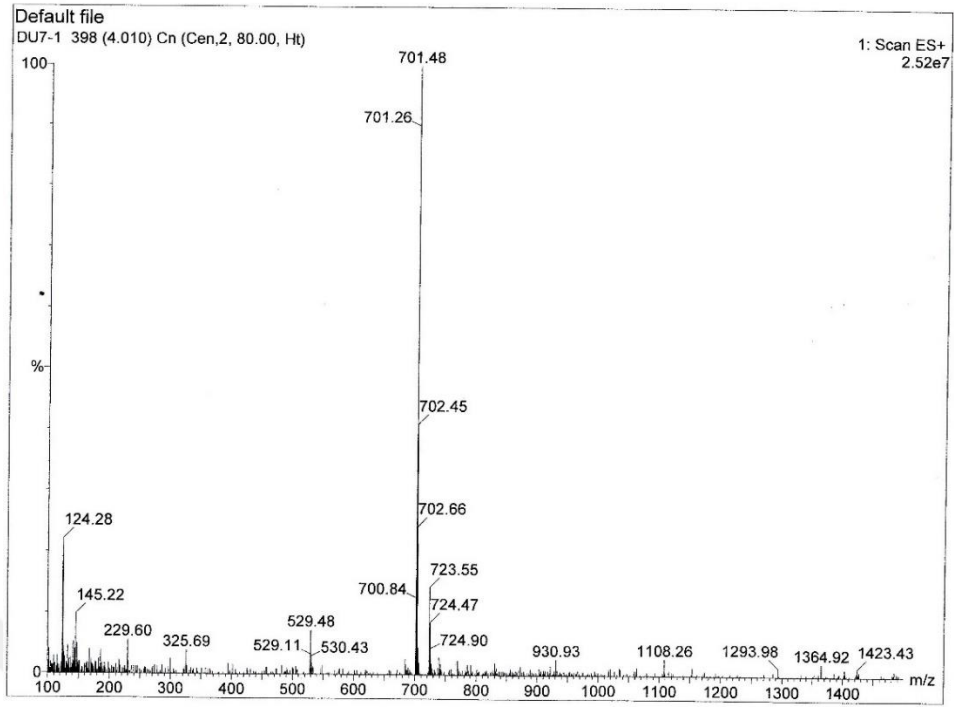
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 701.48 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

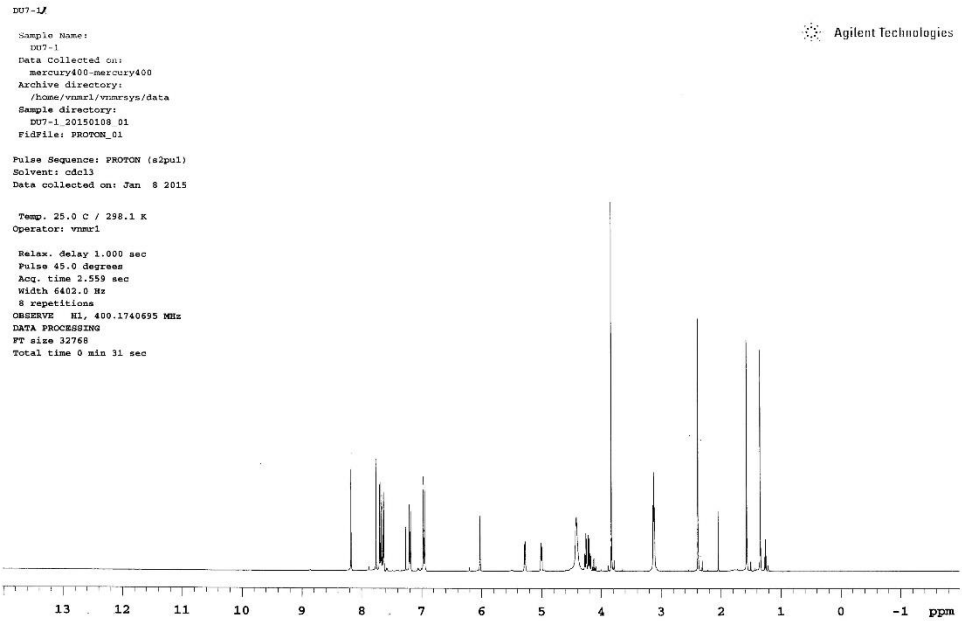
1.34 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.12 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, 1H, $J=10.8$, 6.4 Hz, $CH-5'$), 4.26 (dd, 1H, $J=10.4$, 4.8 Hz, $CH-5'$), 4.34-4.47 (m, 5H, $H-4'$, piperazin- CH_2), 5.0 (dd, 1H, $J=6$, 3.2 Hz, $H-3'$), 5.28 (dd, 1H, $J=6.4$, 2 Hz, $H-2'$), 6.02 (d, 1H, $J=2$ Hz, $H-1'$), 6.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.19 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.76 (s, 1H, $H-8$), 8.17 (s, 1H, $H-2$).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

21.62 ($-CH_3$), 25.25 ($-CH_3$), 27.02 ($-CH_3$), 44.44, 46.14 (piperazin- CH_2), 55.58 ($-OCH_3$), 69.05 (CH_2-5'), 81.54 ($CH-3'$), 84.15 ($CH-2'$), 84.58 ($CH-4'$), 90.86 ($CH-1'$), 114.31 ($-C(CH_3)_2$), 114.54, 120.40, 126.75, 127.84, 129.68, 129.88, 132.35, 137.85 (C-fenil), 144.96 (C-5), 150.01 (C-8), 152.22 (C-6), 153.31 (C-2), 163.19 (C-4).

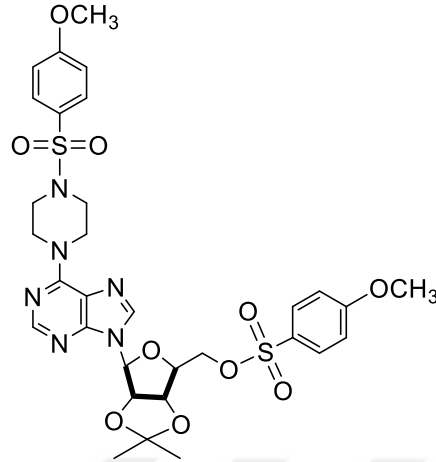


Şekil 3.56. 34 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.57. 34 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.17. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (35)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 61,73 verimle 0,160 g madde elde edildi.

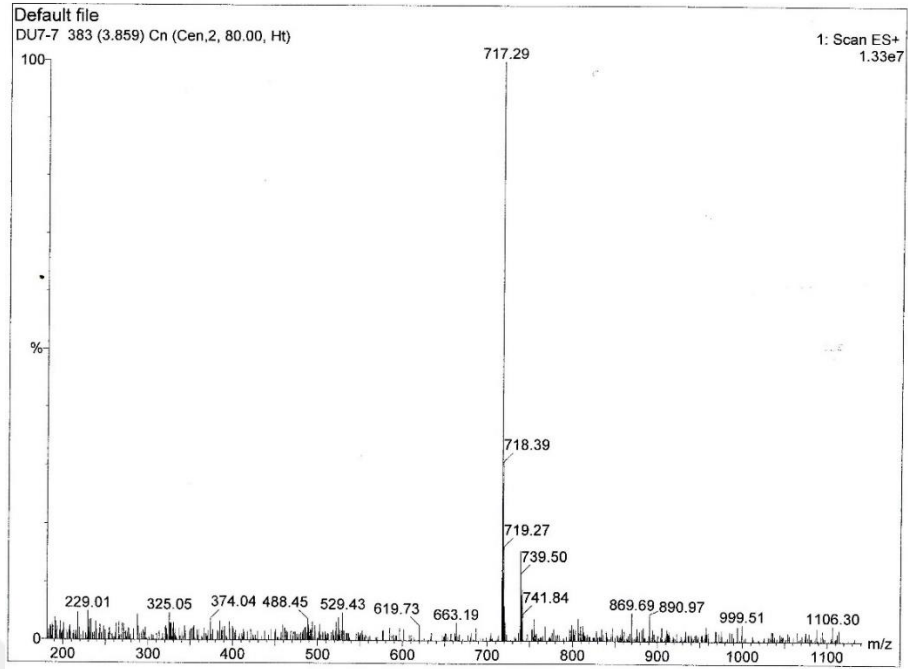
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 717.29 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

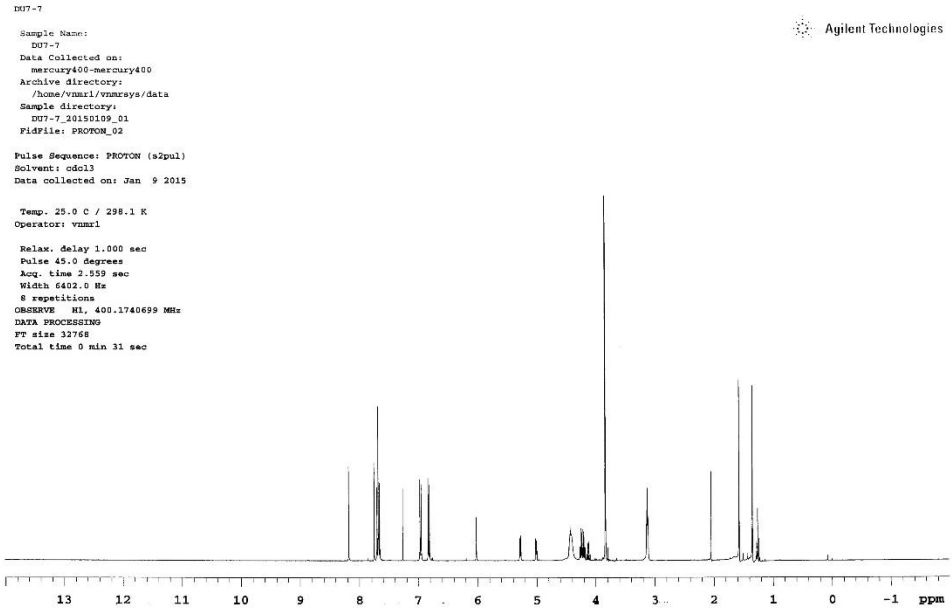
1.35 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3), 3.12 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, 1H, $J=11.2$, 6.4 Hz, CH-5'), 4.25 (dd, 1H, $J=10.8$, 4.4 Hz, CH-5'), 4.36-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 5.01 (dd, 1H, $J=6$, 3.2 Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, $J=6.4$, 2 Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J=2.4$ Hz, H-1'), 6.82 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.96 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.65-7.71 (m, 4H), 7.75 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.26 ($-CH_3$), 27.02 ($-CH_3$), 44.41, 46.14 (piperazin- CH_2), 55.58 ($-OCH_3$), 55.65 ($-OCH_3$), 68.92 (CH_2 -5'), 81.56 (CH-3'), 84.18 (CH-2'), 84.70 (CH-4'), 90.92 (CH-1'), 114.18 ($-C(CH_3)_2$), 114.31, 114.52, 120.39, 126.63, 126.78, 129.88, 130.02, 137.80 (C-fenil), 149.96 (C-5), 152.20 (C-8), 153.30 (C-6), 163.19 (C-2), 163.72 (C-4).

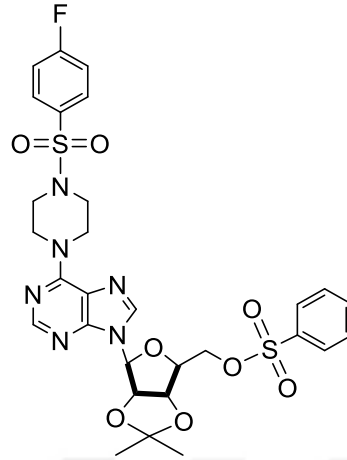


Şekil 3.58. 35 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



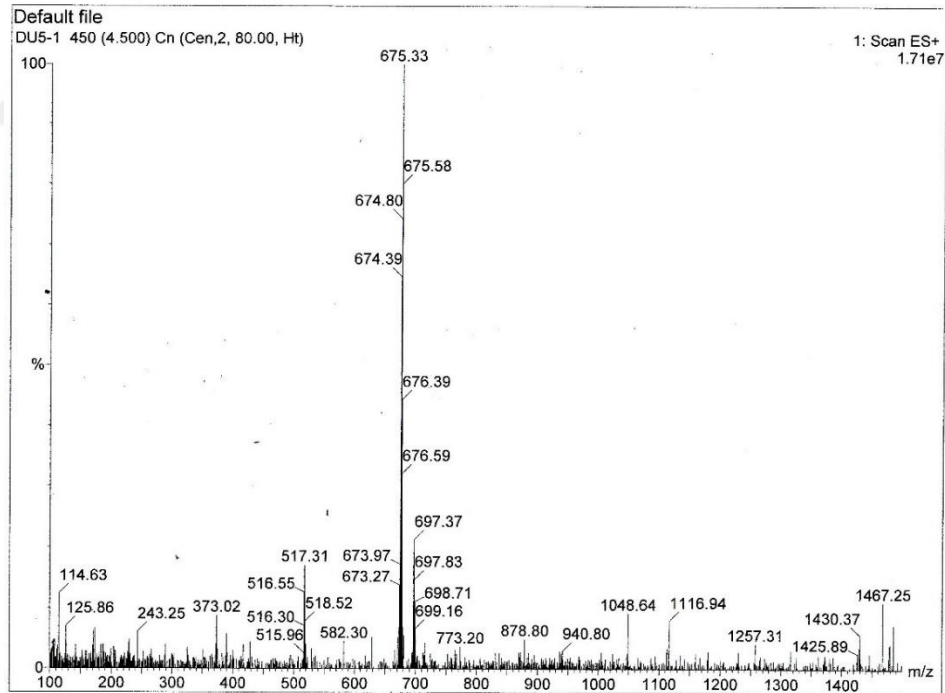
Şekil 3.59. 35 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.18. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (36)



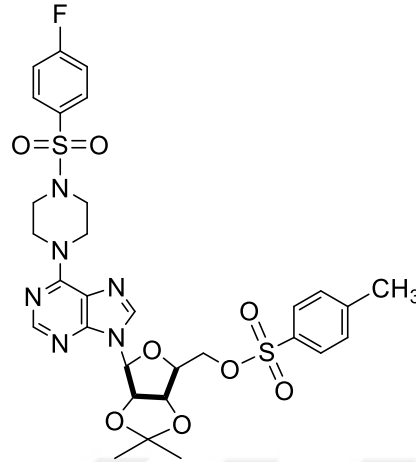
Genel sentez yöntemi B'ye göre % 62,96 verimle 0,157 g madde elde edildi.

Kütle Spektromu: MS (ESI+) m/e: 675.33 (%100) ($M^+ + H$).



Şekil 3.60. 36 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

3.1.1.4.19. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (37)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 60,40 verimle 0,151 g madde elde edildi.

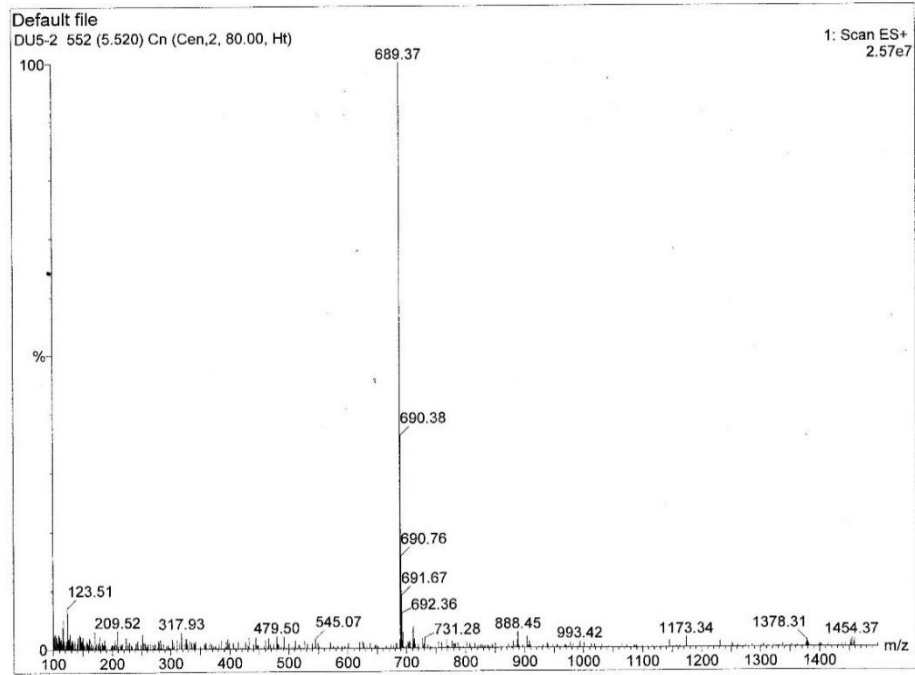
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 689.37 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

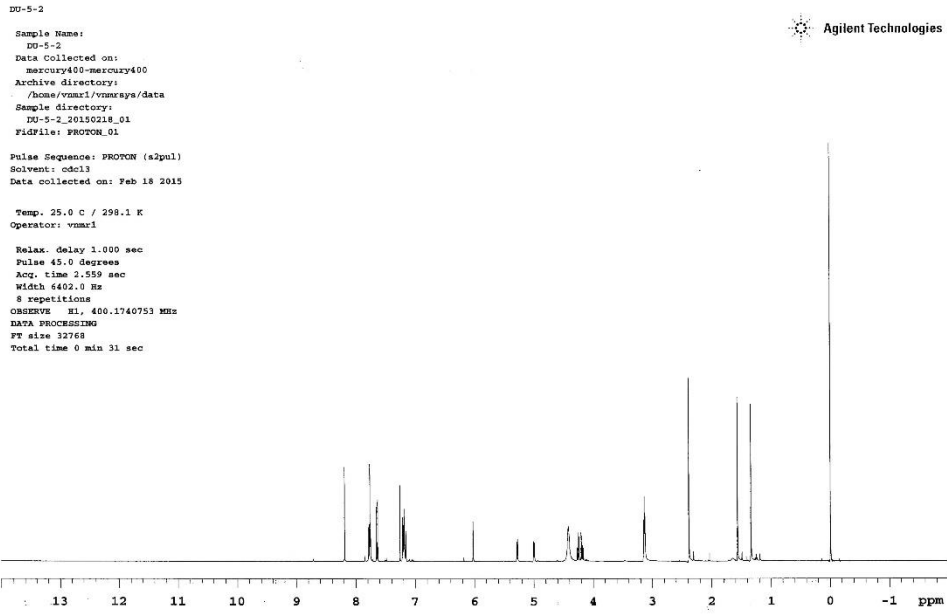
1.33 (s, 3H, CH₃), 1.56 (s, 3H, CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.13 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.18 (dd, 1H, J=10.4, 5.6 Hz, CH-5'), 4.25 (dd, 1H, J=10.4, 4 Hz, CH-5'), 4.38-4.47 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 4.99 (dd, 1H, J= 6.4, 3.2 Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, J= 6.4, 2.4 Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, J= 2 Hz, H-1'), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.64 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.75-7.79 (m, 3H), 8.18 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

21.62 (-CH₃), 25.25 (-CH₃), 27.03 (-CH₃), 44.43, 46.09 (piperazin-CH₂), 69.00 (CH₂-5'), 81.52 (CH-3'), 84.13 (CH-2'), 84.55 (CH-4'), 90.88 (CH-1'), 114.57 (-C(CH₃)₂), 116.36, 116.88, 120.43, 127.86, 129.70, 130.43, 131.44 (d), 132.37 (C-fenil), 137.90 (C-5), 144.98 (C-8), 150.07 (C-6), 152.26 (C-2), 164.05 (C-4).

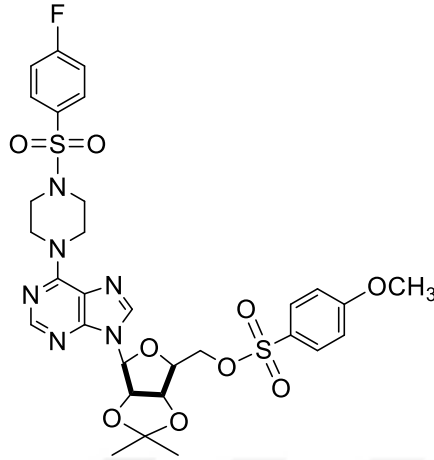


Şekil 3.61. 37 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.62. 37 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.20. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (38)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 33,12 verimle 0,083 g madde elde edildi.

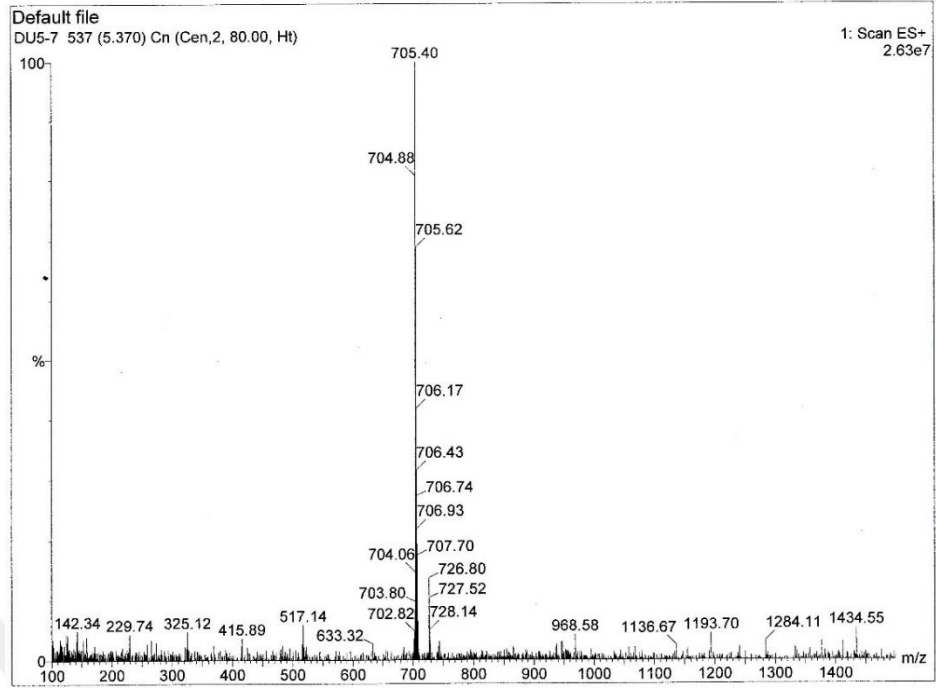
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 705.40 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

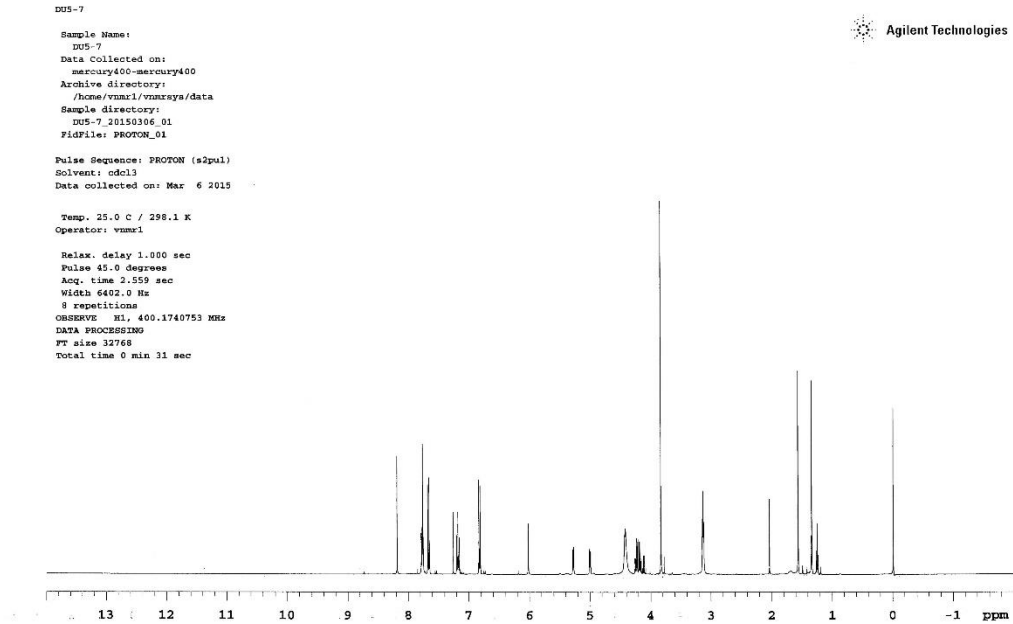
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (dd, 1H, $J=10.4$, 6 Hz, CH-5'), 4.24 (dd, 1H, $J=10.4$, 4.8 Hz, CH-5'), 4.36-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 4.99 (dd, 1H, $J=6.8$, 3.2 Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, $J=6$, 2.4 Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, H-1'), 6.82 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.17 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.77-7.80 (m, 3H), 8.18 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.26 ($-CH_3$), 27.02 ($-CH_3$), 44.37, 46.08 (piperazin- CH_2), 55.66 ($-OCH_3$), 68.89 (CH_2-5'), 81.54 (CH-3'), 84.15 (CH-2'), 84.67 (CH-4'), 90.91 (CH-1'), 114.20 ($-C(CH_3)_2$), 116.36, 116.58, 120.42, 126.63, 130.03, 130.38, 130.47, 131.44 (d) (C-fenil), 137.88 (C-5), 150.02 (C-8), 152.26 (C-6), 153.29 (C-2), 163.73 (C-4).

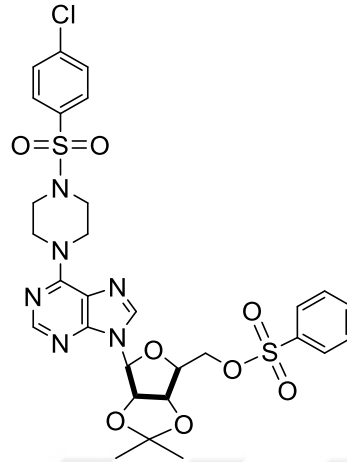


Şekil 3.63. 38 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.64. 38 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.21. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (39)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 56,39 verimle 0,146 g madde elde edildi.

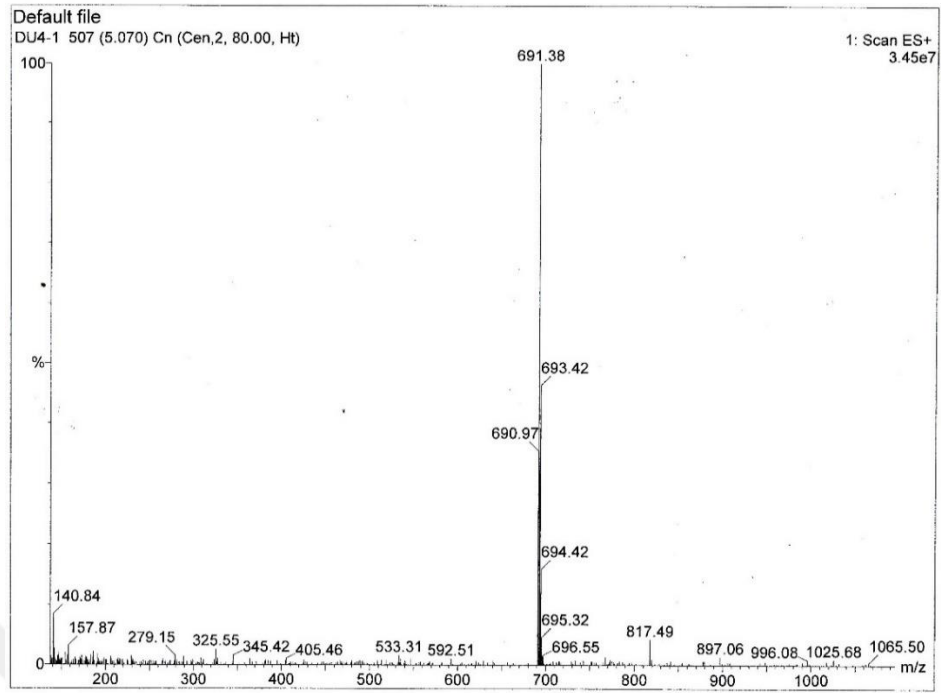
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 691.38 (%100) (M^+), 693.42 (%45) ($M^+ + 2$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

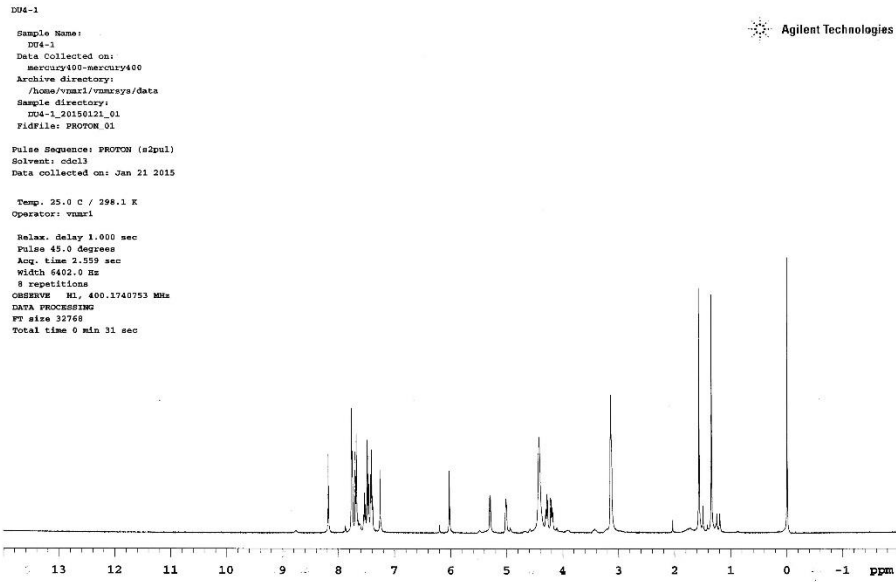
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 4.19 (dd, 1H, $J=10$, 6 Hz, CH-5'), 4.28 (dd, 1H, $J=10.4$, 4.8 Hz, CH-5'), 4.33-4.48 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 5.0 (dd, 1H, $J=6$, 2.8 Hz, H-3'), 5.29 (d, 1H, $J=4.8$ Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J=1.2$ Hz, H-1'), 7.41 (t, 2H, $J=8$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.53 (t, 1H), 7.68 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.17 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.25 ($-CH_3$), 27.02 ($-CH_3$), 44.43, 46.09 (piperazin- CH_2), 69.19 (CH_2 -5'), 81.54 (CH-3'), 84.11 (CH-2'), 84.61 (CH-4'), 90.89 (CH-1'), 114.58 ($-C(CH_3)_2$), 120.47, 127.80, 129.07, 129.13, 129.51, 133.83, 133.85, 135.42 (C-fenil), 138.00 (C-5), 139.71 (C-8), 150.02 (C-6), 152.18 (C-2), 153.28 (C-4).

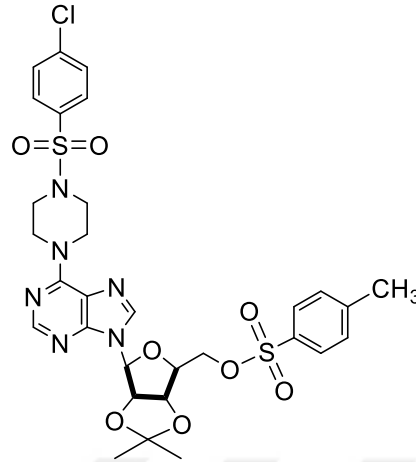


Şekil 3.65. 39 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.66. 39 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.1.4.22. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (40)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 43,48 verimle 0,113 g madde elde edildi.

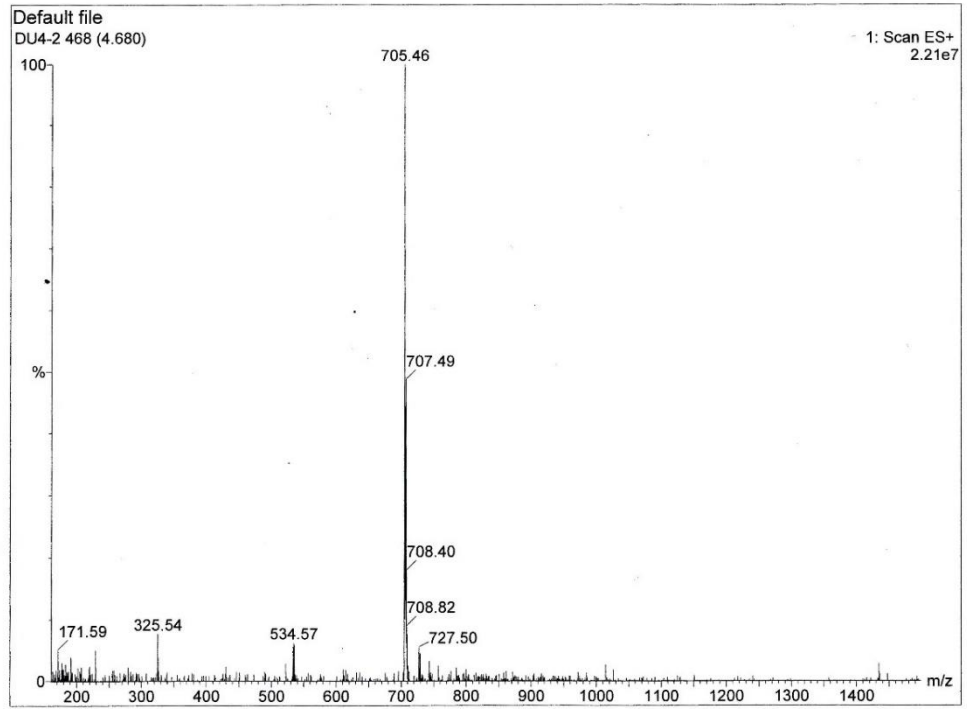
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 705.46 (%100) (M^+), 707.49 (%48) (M^++2).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

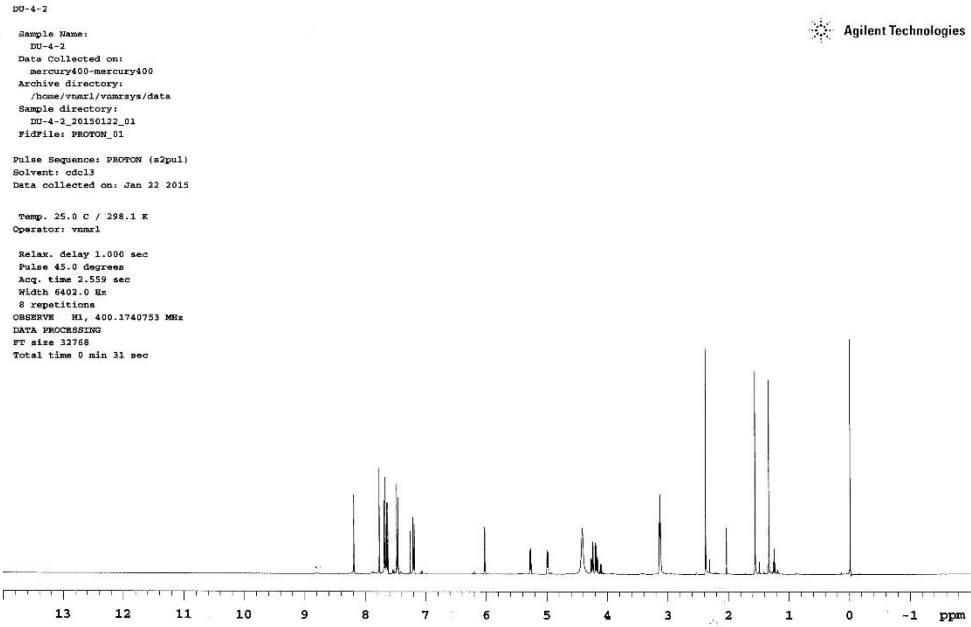
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 4.18 (dd, 1H, $J=10.4, 5.6$ Hz, CH-5'), 4.25 (dd, 1H, $J=10.4, 4.4$ Hz, CH-5'), 4.37-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 4.99 (dd, 1H, $J= 6.4, 3.2$ Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, $J= 6, 2$ Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J= 2.4$ Hz, H-1'), 7.19 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.76 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

21.62 ($-CH_3$), 25.26 ($-CH_3$), 27.03 ($-CH_3$), 44.39, 46.07 (piperazin- CH_2), 69.01 (CH_2 -5'), 81.51 (CH-3'), 84.13 (CH-2'), 84.54 (CH-4'), 90.87 (CH-1'), 114.57 ($-C(CH_3)_2$), 120.42, 127.85, 129.12, 129.50, 129.72, 132.35, 133.86, 137.96 (C-fenil), 139.70 (C-5), 145.00 (C-8), 150.05 (C-6), 152.14 (C-2), 153.20 (C-4).

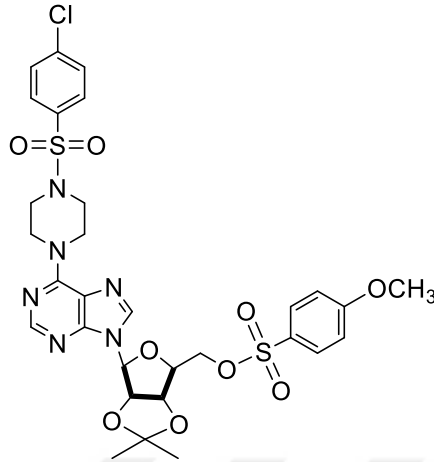


Şekil 3.67. 40 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.68. 40 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.23. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (41)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 54,43 verimle 0,142 g madde elde edildi.

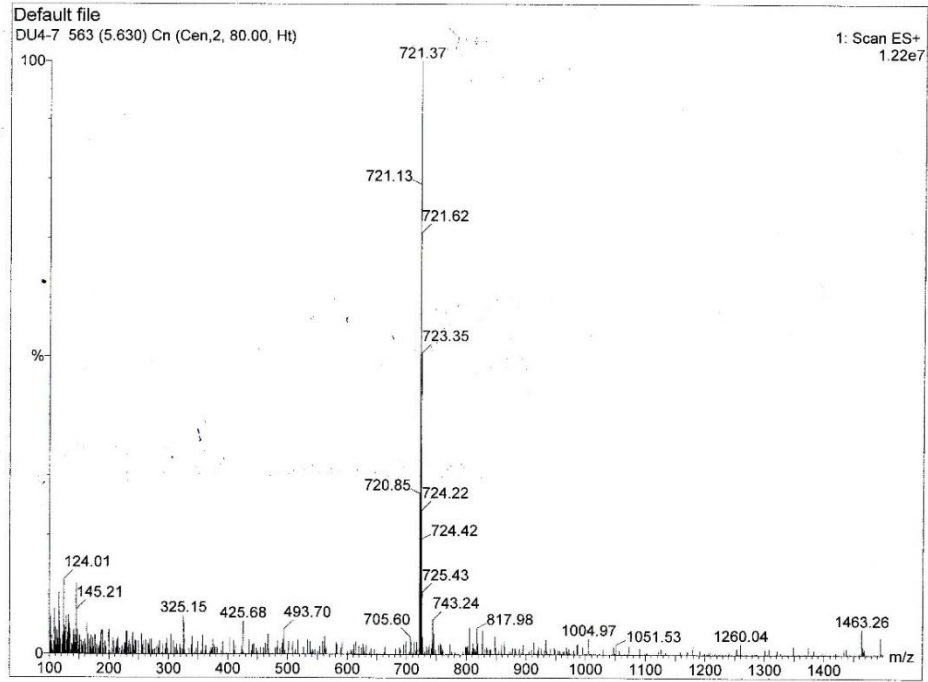
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 721.37 (%100) (M^+), 723.35 (%48) ($M^+ + 2$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

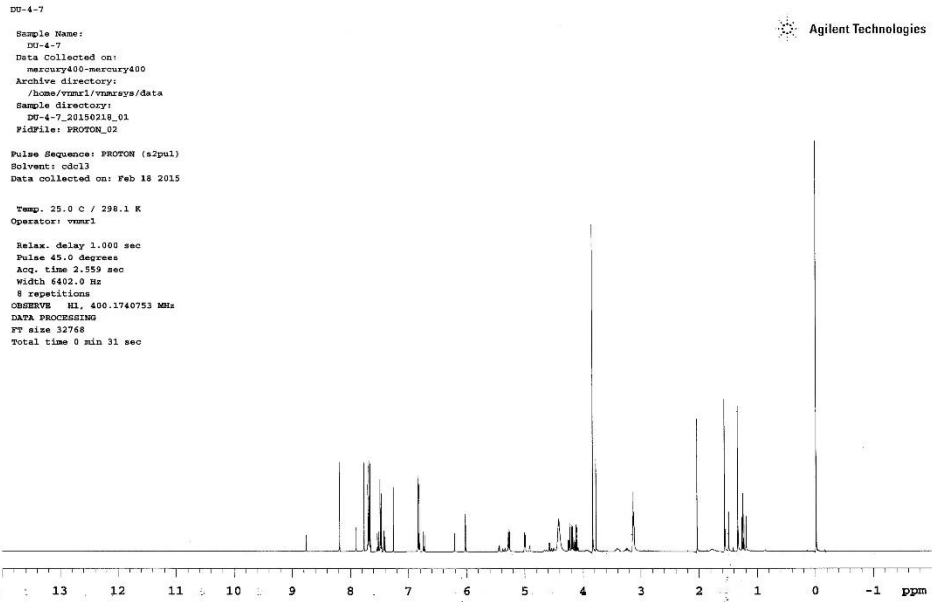
1.33 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (dd, 1H, $J=10.4, 5.6$ Hz, CH-5'), 4.24 (dd, 1H, $J=10.4, 4.4$ Hz, CH-5'), 4.36-4.47 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 5.0 (dd, 1H, $J=6.4, 2.8$ Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1H, $J=6, 2$ Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, H-1'), 6.82 (d, 2H, $J=9.2$ Hz), 7.47 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.64-7.70 (m, 4H), 7.89 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.25 ($-CH_3$), 27.03 ($-CH_3$), 44.49, 46.07 (piperazin- CH_2), 55.66 ($-OCH_3$), 68.91 (CH_2 -5'), 81.54 (CH-3'), 84.17 (CH-2'), 84.67 (CH-4'), 90.90 (CH-1'), 114.21 ($-C(CH_3)_2$), 120.42, 126.62, 127.34, 129.12, 129.50, 130.04, 133.86, 137.90 (C-fenil), 139.70 (C-5), 148.48 (C-8), 150.02 (C-6), 152.22 (C-2), 163.74 (C-4).

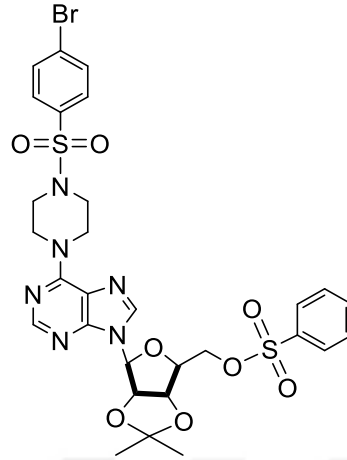


Şekil 3.69. 41 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



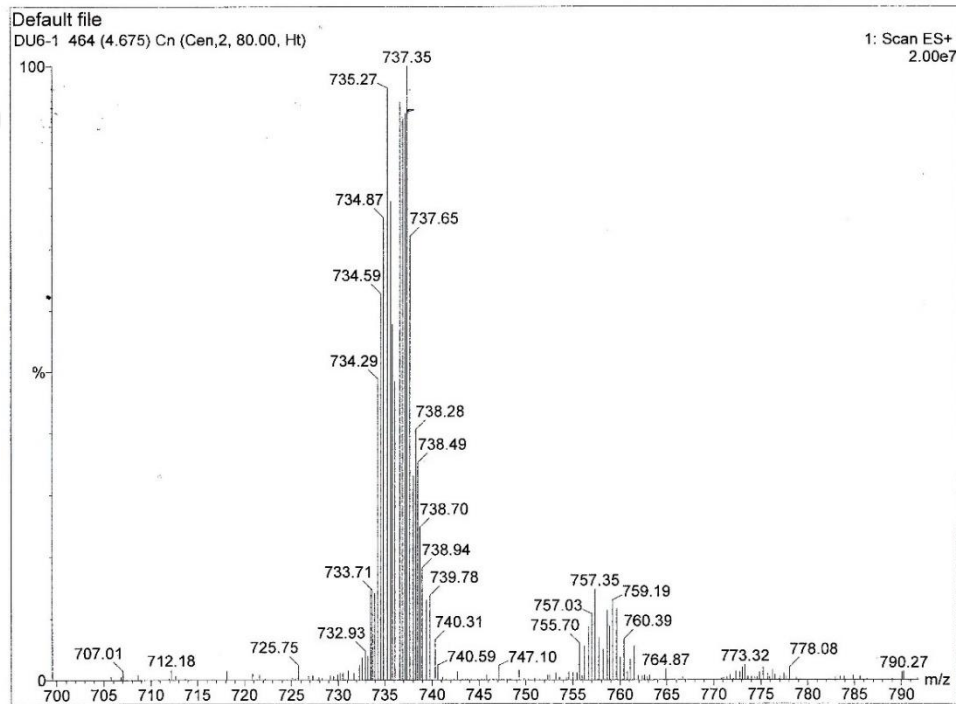
Şekil 3.70. 41 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.24. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (42)



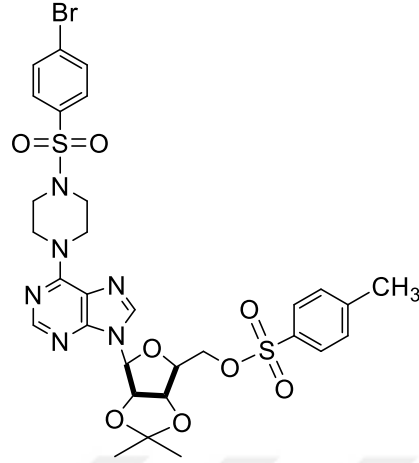
Genel sentez yöntemi B'ye göre % 46,76 verimle 0,130 g madde elde edildi.

Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 735.27 (%96) (M^+), 737.35 (%94) ($M^+ + 2$).



Şekil 3.71. 42 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

3.1.1.4.25. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (43)

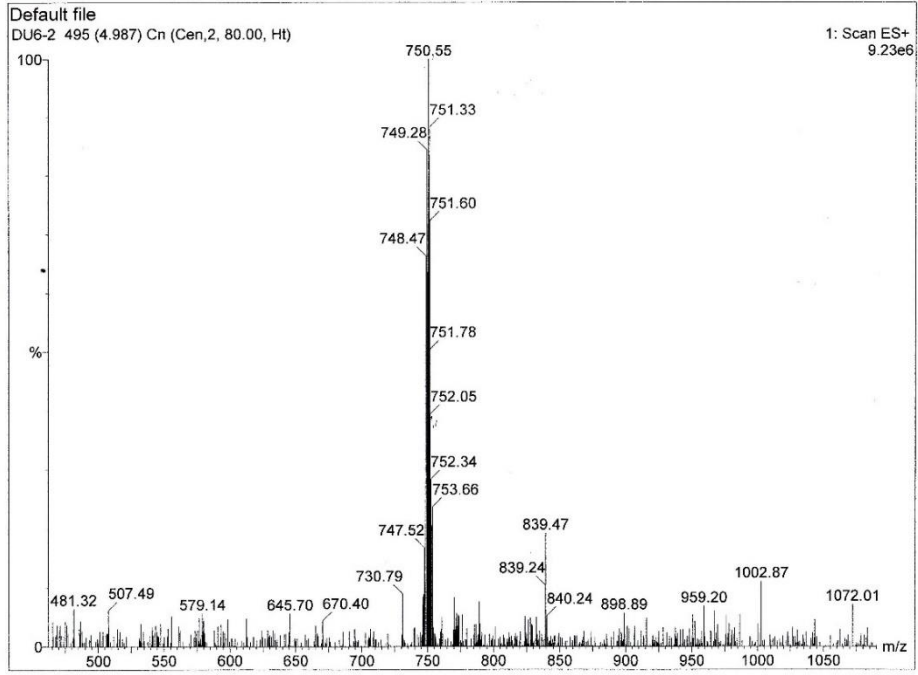


Genel sentez yöntemi B'ye göre % 62,61 verimle 0,175 g madde elde edildi.

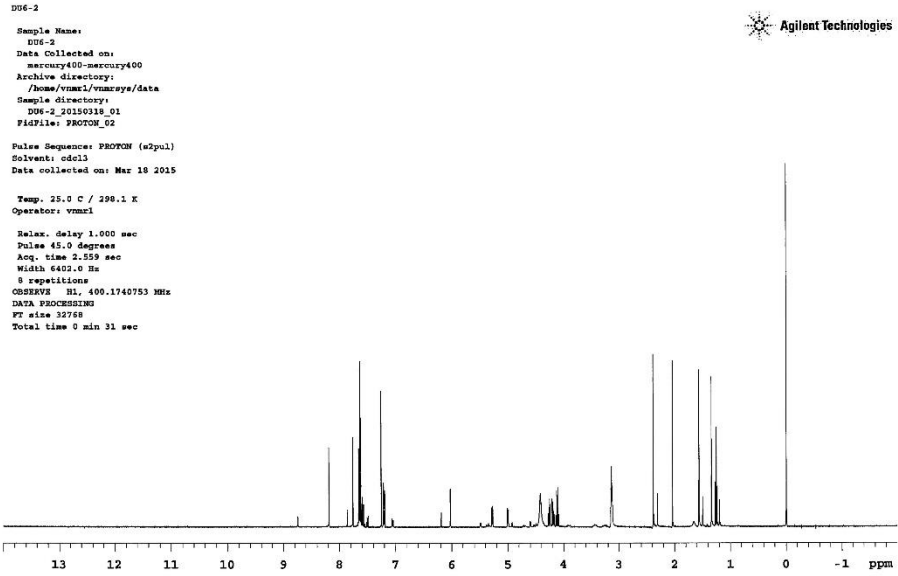
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 749.28 (%85) (M^+), 751.33(%87) (M^++2).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

1.33 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 4.19 (dd, 1H, $J=10.4, 5.6$ Hz, CH-5'), 4.26 (dd, 1H, $J=10.8, 4.4$ Hz, CH-5'), 4.36-4.46 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 5.0 (dd, 1H, $J= 6.4, 3.2$ Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, $J= 6.4, 2$ Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J= 2$ Hz, H-1'), 7.20 (d, 2H, $J= 8.4$ Hz), 7.61-7.65 (m, 6H), 7.76 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

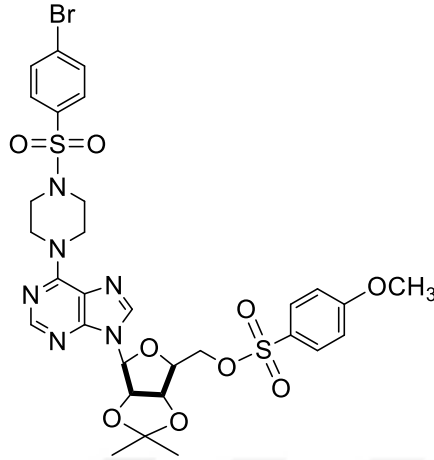


Şekil 3.72. 43 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.73. 43 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.1.1.4.26. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[2',3'-O-izopropiliden-5'-O-(4-metoksi benzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (44)



Genel sentez yöntemi B'ye göre % 61,56 verimle 0,172 g madde elde edildi.

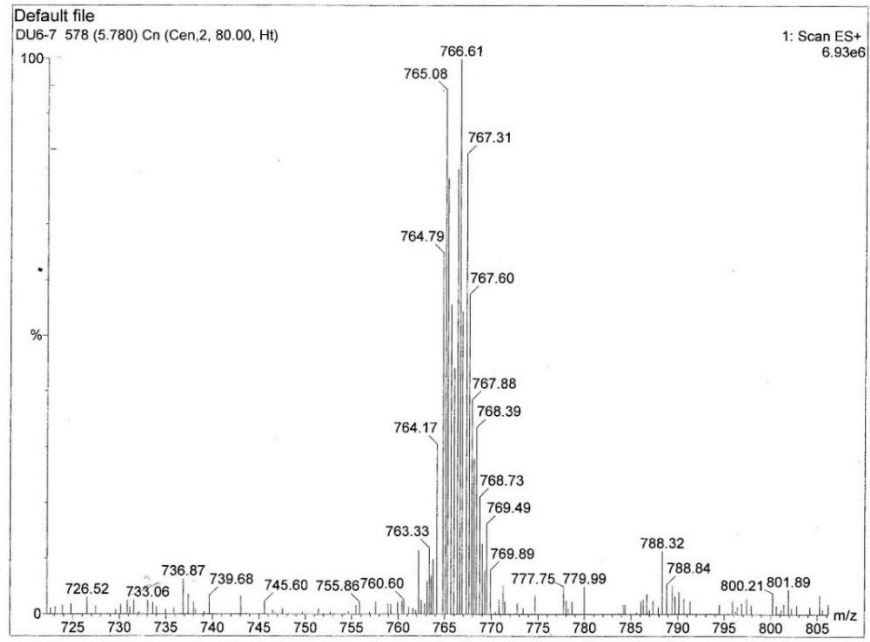
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 765.08 (%96) (M^+), 767.31 (%85) ($M^+ + 2$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

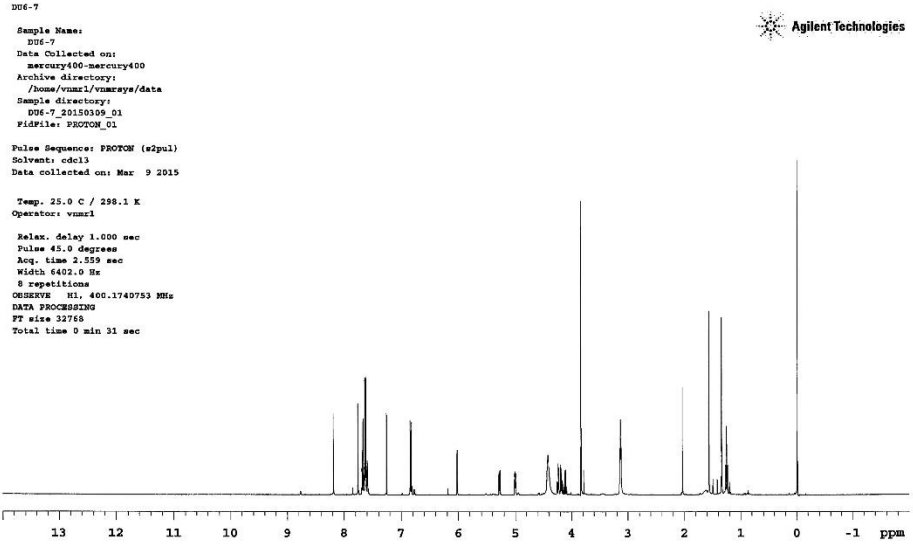
1.34 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.18 (dd, 1H, CH-5'), 4.23 (dd, 1H, CH-5'), 4.36-4.48 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 5.0 (dd, 1H, $J = 6.4, 3.2$ Hz, H-3'), 5.28 (dd, 1H, $J = 6, 2$ Hz, H-2'), 6.02 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H-1'), 6.83 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 7.58-7.68 (m, 6H), 7.75 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

^{13}C NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm:

25.26 ($-CH_3$), 27.03 ($-CH_3$), 44.48, 46.07 (piperazin- CH_2), 55.66 ($-OCH_3$), 68.89 (CH_2 -5'), 81.55 (CH-3'), 84.17 (CH-2'), 84.69 (CH-4'), 90.92 (CH-1'), 114.21 ($-C(CH_3)_2$), 114.54, 120.43, 126.65, 128.21, 129.20, 130.04, 132.49, 134.42 (C-fenil), 137.88 (C-5), 148.48 (C-8), 150.02 (C-6), 152.20 (C-2), 163.74 (C-4).



Şekil 3.74. 44 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.75. 44 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

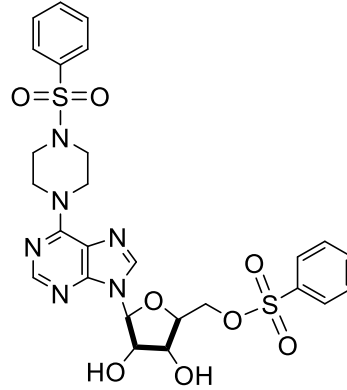
3.1.1.5. 6-[4-(4-Sübstitüe fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-sübstitüebenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin Türevlerinin (45-68)

Genel Sentez Yöntemi:

0,1 mmol Bileşik **21-44**, 2 ml THF-H₂O (8:3) karışımında çözülerek 3 ml trifloroasetik asit ilave edildikten sonra oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Solvan evaporatörde uçuruldu. Diklorometan:metanol (50:1, 40:1, 30:1) solvan sistemi kullanılarak ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



3.1.1.5.1. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (45)



Genel sentez yöntemine göre % 39,8 verimle 0,025 g madde elde edildi.

E.N: 220 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₆H₂₈N₆O₈S₂.0,5H₂O

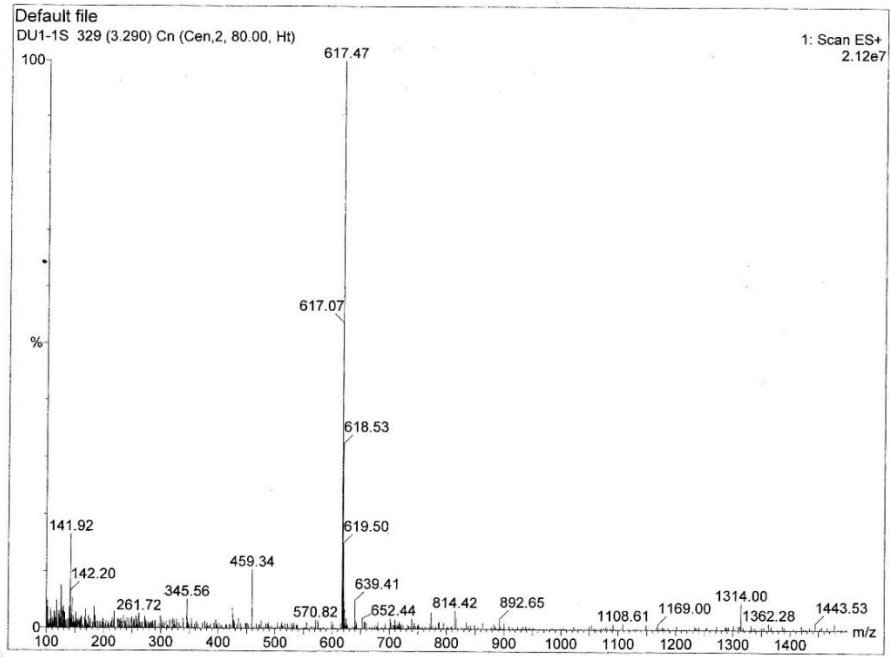
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	49,91	4,67	13,43	10,25
Bulunan :	49,73	4,83	13,28	10,00

Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 617.47 (%100) (M⁺+H).

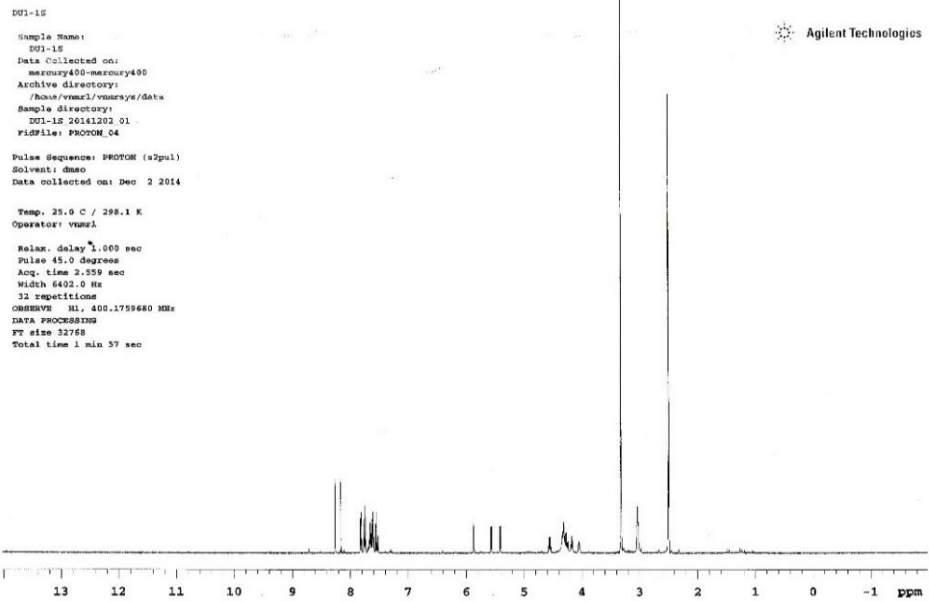
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.02-4.07 (m, 1H, CH-5'), 4.17 (q, 1H, J= 4.8 Hz, CH-5'), 4.23-4.34 (m, 6H, H-2', H-3', piperazin-CH₂), 4.56 (q, 1H, J= 5.6 Hz, H-4'), 5.41 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.56 (d, 1H, J= 6 Hz, 2'-OH), 5.87 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.54 (t, 2H, J= 8 Hz), 7.59-7.70 (m, 4H), 7.75 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.26 (s, 1H, H-2).

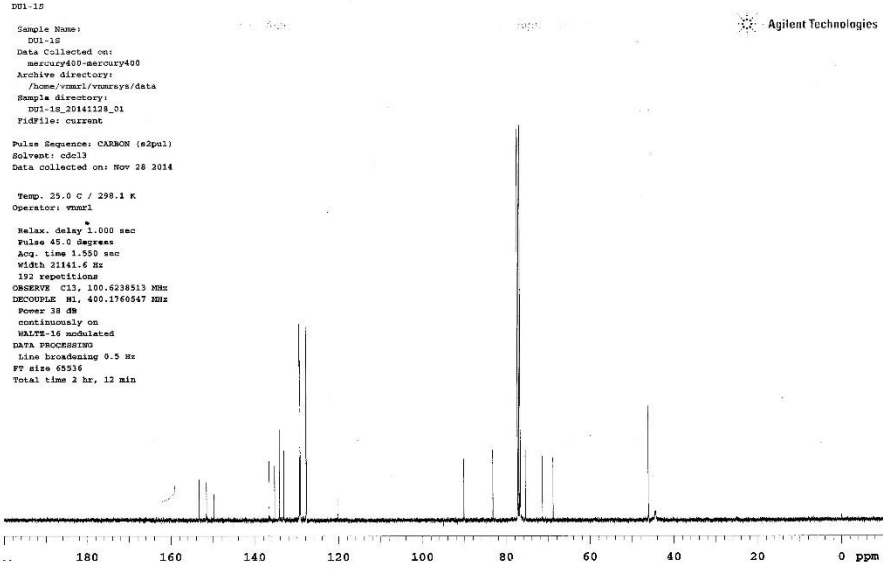
¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm: 44.50, 46.13 (piperazin-CH₂), 68.87 (CH₂-5'), 71.39 (CH-3'), 75.46 (CH-2'), 83.29 (CH-4'), 90.15 (CH-1'), 120.16, 127.75 (d), 129.19, 129.38, 133.08, 134.15 (C-fenil), 135.31 (C-5), 136.58 (C-8), 149.75 (C-6), 151.53 (C-2), 153.32 (C-4).



Şekil 3.76. 45 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

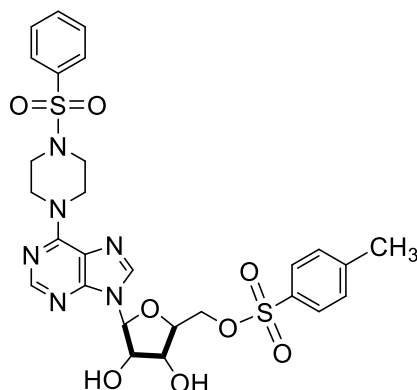


Şekil 3.77. 45 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu



Şekil 3.78. 45 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.2. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (46)



Genel sentez yöntemine göre % 41,9 verimle 0,028 g madde elde edildi.

E.N: 239 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₃₀N₆O₈S₂.0,4H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	50,84	4,87	13,17	10,05
Bulunan :	50,53	5,05	13,23	9,92

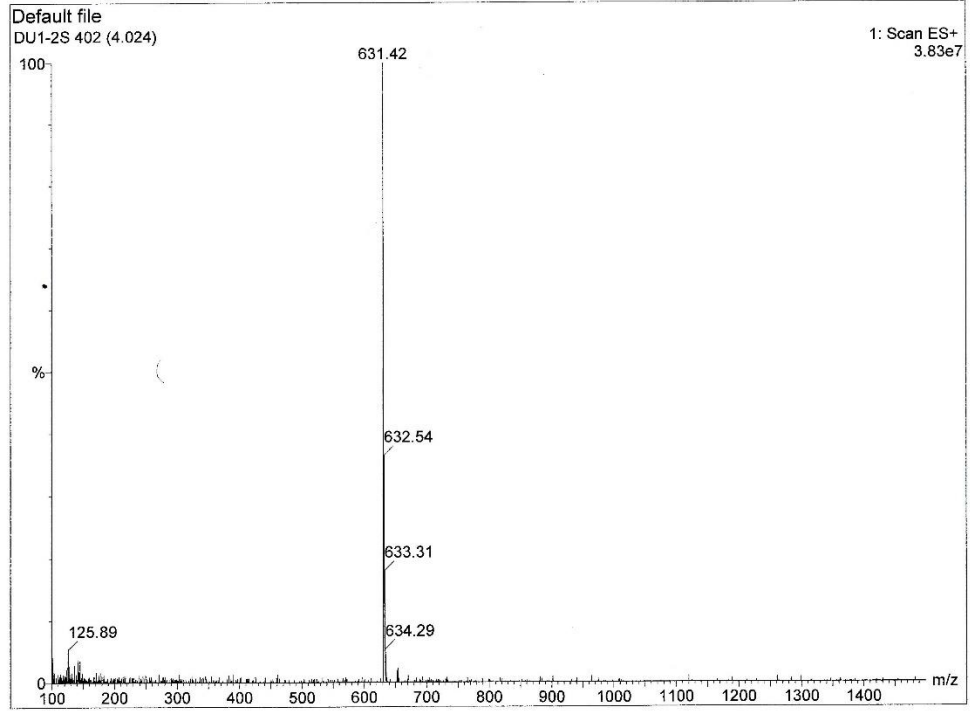
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 631.42 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

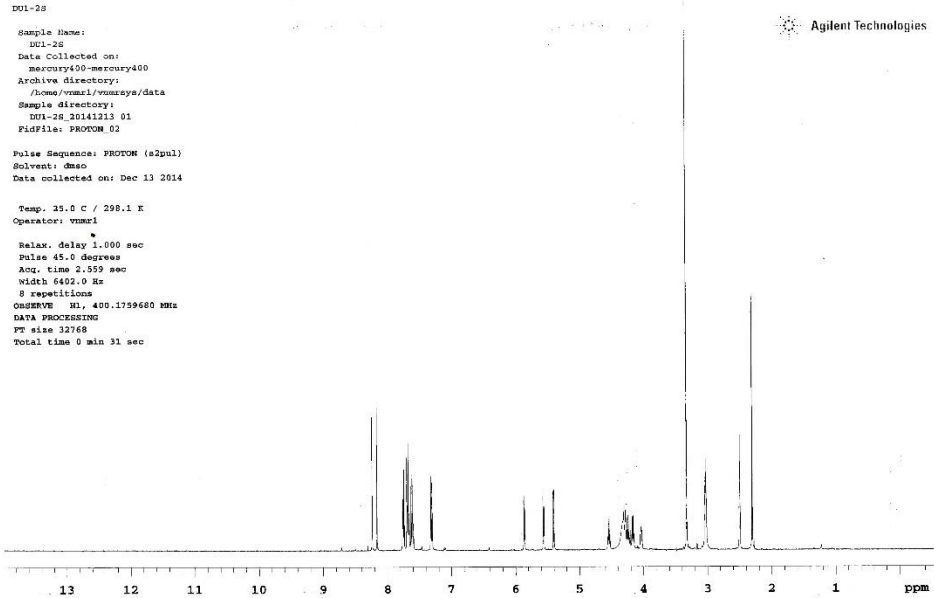
2.30 (s, 3H, CH₃), 3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.02-4.06 (m, 1H, CH-5'), 4.17 (q, 1H, J= 5.2 Hz, CH-5'), 4.21-4.38 (m, 6H, H-2', H-3', piperazin-CH₂), 4.54 (q, 1H, J= 5.6 Hz, H-4'), 5.40 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.56 (d, 1H, J= 6 Hz, 2'-OH), 5.86 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.31 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.61 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.66-7.70 (m, 3H), 7.75 (d, 2H, J= 8 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

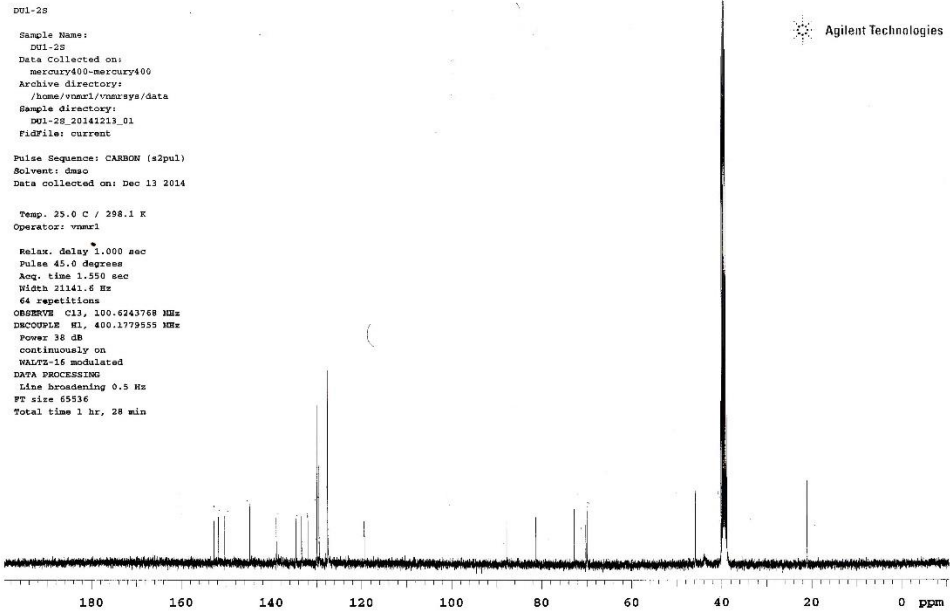
21.0 (-CH₃), 44.0, 45.82 (piperazin-CH₂), 69.91 (CH₂-5'), 70.17 (CH-3'), 72.73 (CH-2'), 81.24 (CH-4'), 87.78 (CH-1'), 119.41, 127.51, 129.43, 129.92, 131.95, 133.33, 134.62 (C-fenil), 138.94 (C-5), 144.86 (C-8), 150.37 (C-6), 151.76 (C-2), 152.76 (C-4).



Şekil 3.79. 46 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

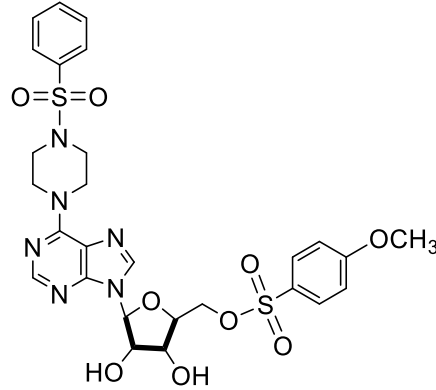


Şekil 3.80. 46 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu



Şekil 3.81. 46 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.3. 6-[4-(Fenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (47)



Genel sentez yöntemine göre % 60,5 verimle 0,041 g madde elde edildi.

E.N: 243 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₃₀N₆O₉S₂.0,45CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,13	4,54	12,27	9,36
Bulunan :	48,07	4,88	12,60	9,34

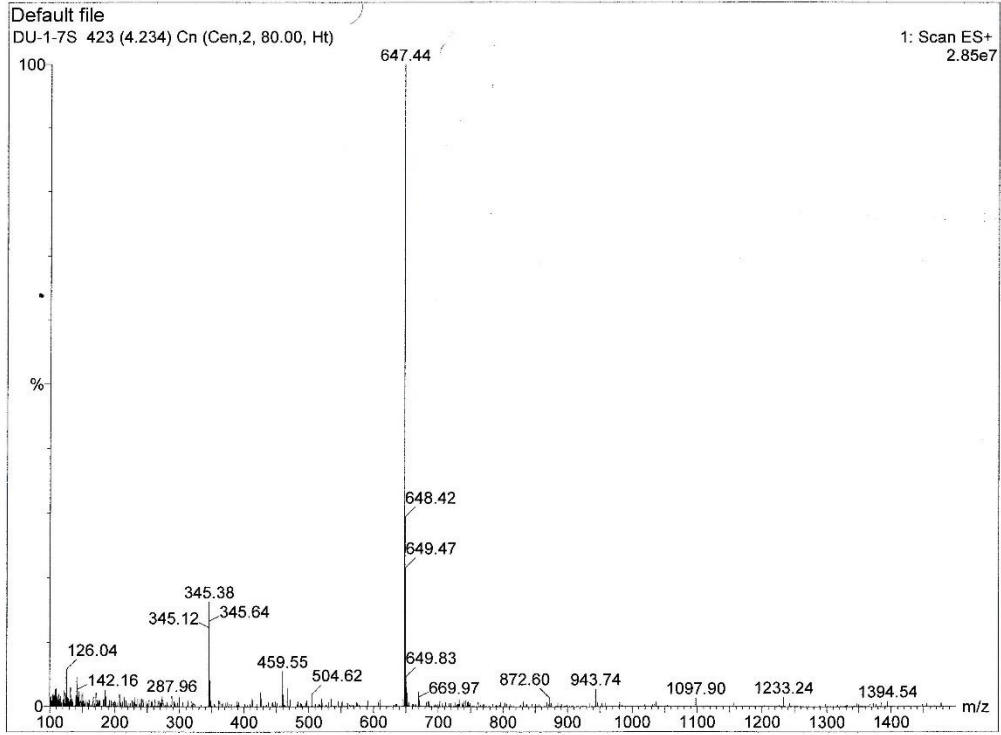
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 647.44 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

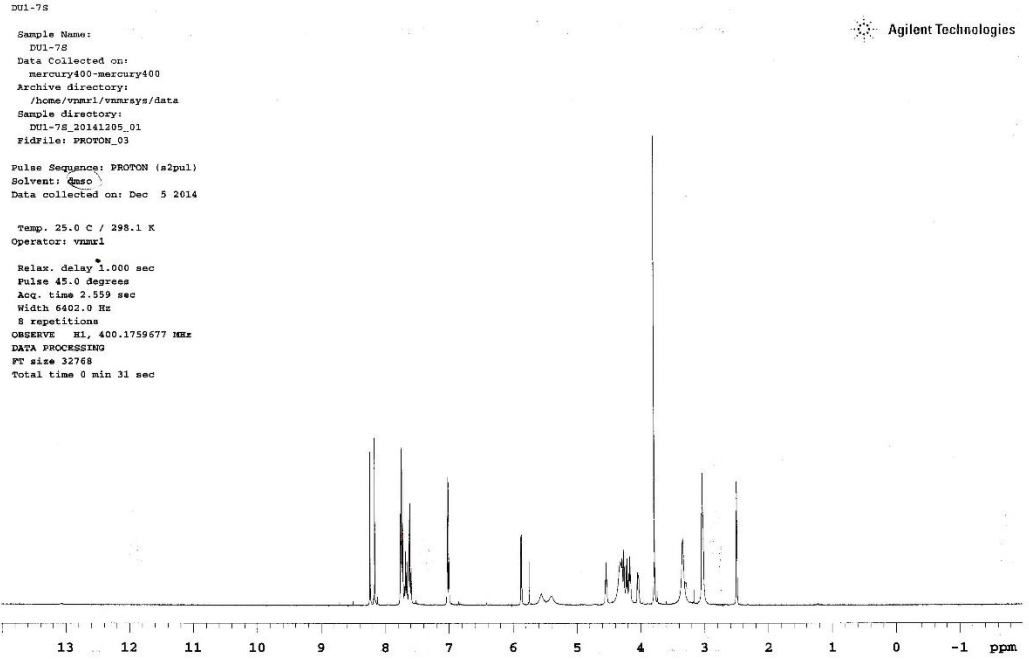
3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.06 (m, 1H, CH-5'), 4.15- 4.40 (m, 7H, CH-5', H-2', H-3', piperazin-CH₂), 4.54 (t, 1H, J= 4.4 Hz, H-4'), 5.40 (br s, 1H, 3'-OH), 5.55 (br s, 1H, 2'-OH), 5.87 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.01 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.61 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.66-7.76 (m, 5H), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

43.90, 45.81 (piperazin-CH₂), 55.72 (-OCH₃), 69.94 (CH₂-5'), 72.75 (CH-3', 2'), 81.27 (CH-4'), 87.79 (CH-1'), 114.65, 119.42, 126.137, 127.52, 129.42, 129.85, 133.32, 134.63 (C-fenil), 138.92 (C-5), 150.36 (C-8), 151.75 (C-6), 152.76 (C-2), 163.42 (C-4).



Şekil 3.82. 47 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.83. 47 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

D01-78

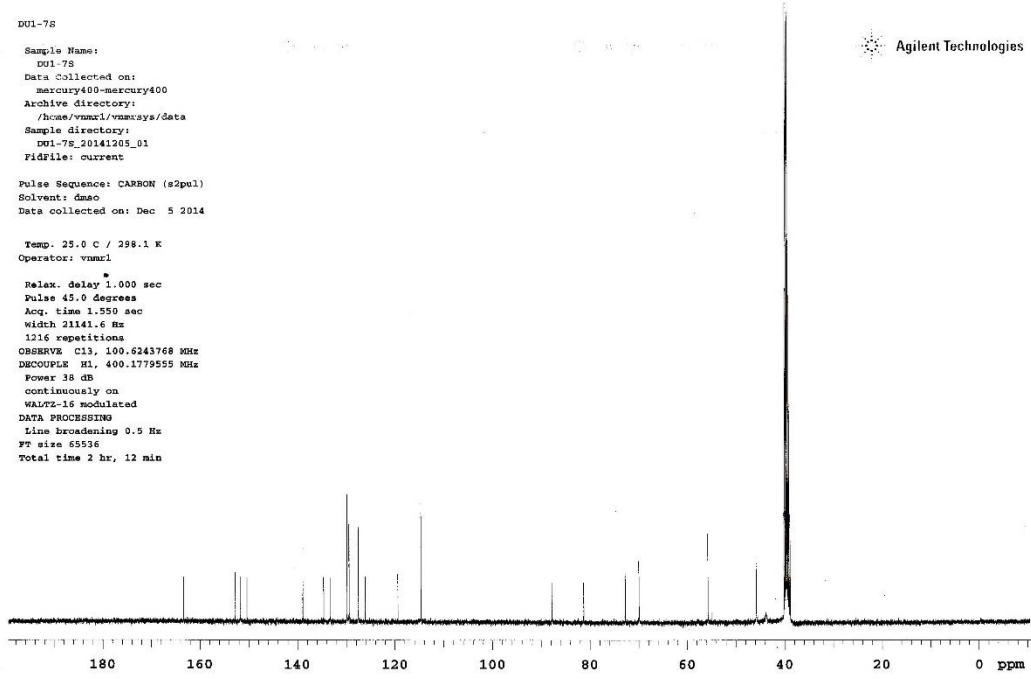
Sample Name:
D01-78
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
D01-78_20141205_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 5 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

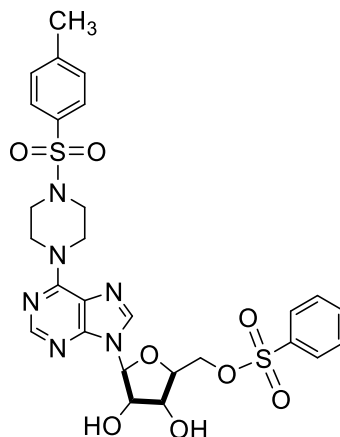
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1216 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 18 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 12 min

Agilent Technologies



Şekil 3.84. 47 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.4. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (48)



Genel sentez yöntemine göre % 42,4 verimle 0,026 g madde elde edildi.

E.N: 210 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₃₀N₆O₈S₂.1H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	49,98	4,97	12,96	9,86
Bulunan :	49,79	5,08	13,37	9,50

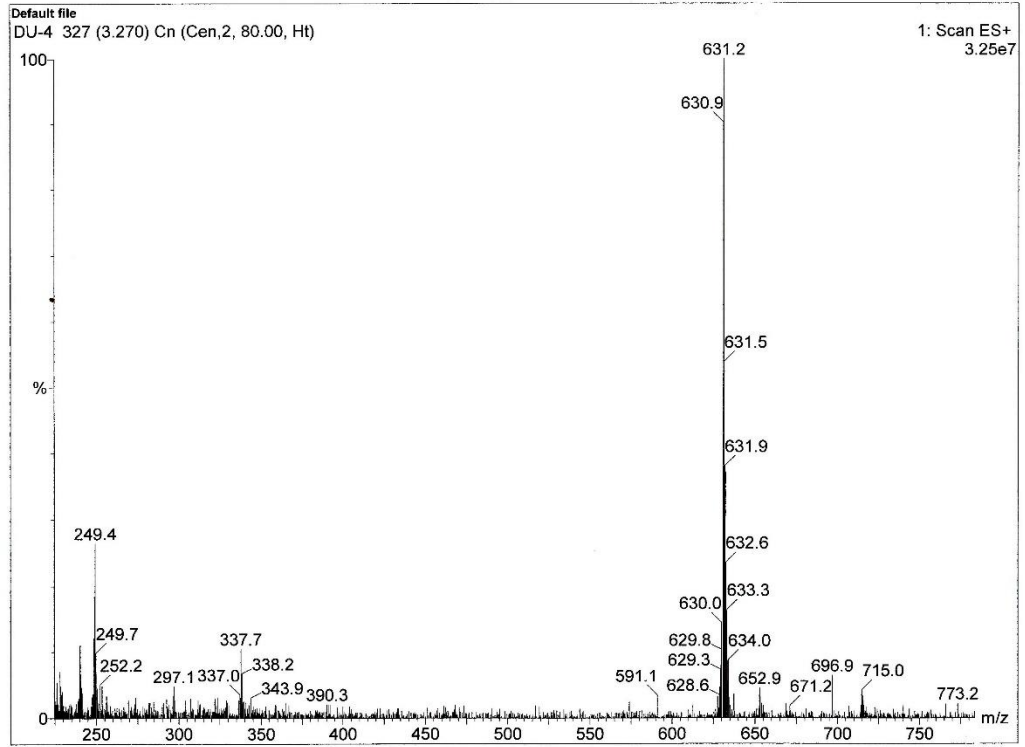
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 631.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

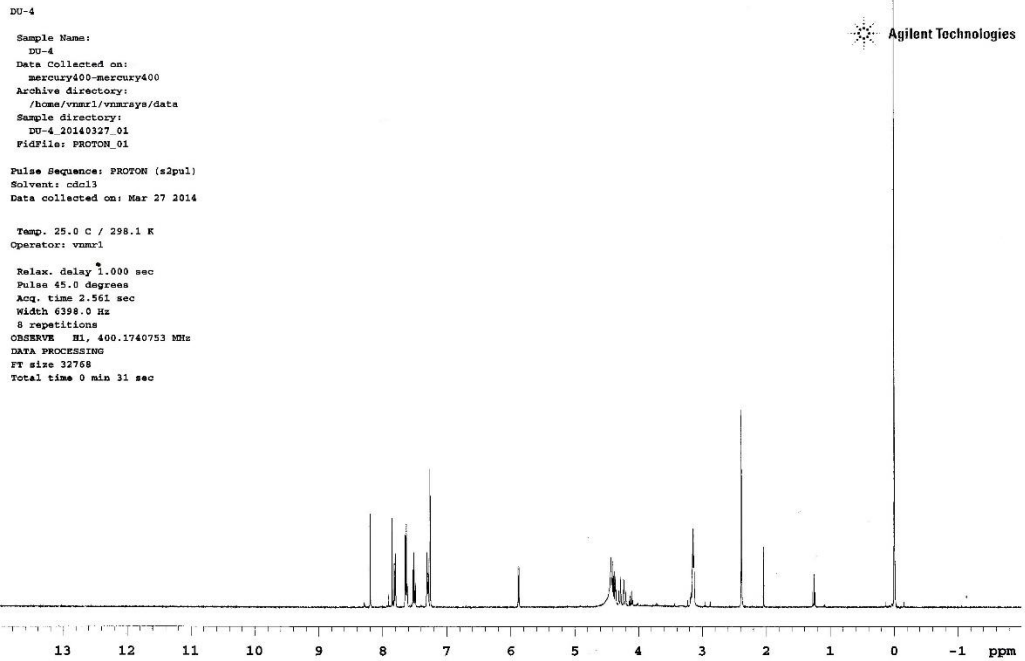
2.38 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.21 (dd, 1H, *J*= 10.8, 3.2 Hz, CH-5'), 4.29 (dd, 1H, *J*= 10.8, 2.4 Hz, CH-5'), 4.35-4.52 (m, 9H), 5.88 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-1'), 7.29 (d, *J*= 8 Hz, 2H), 7.51 (t, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.81 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.85 (s, 1H, H-8), 8.19 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

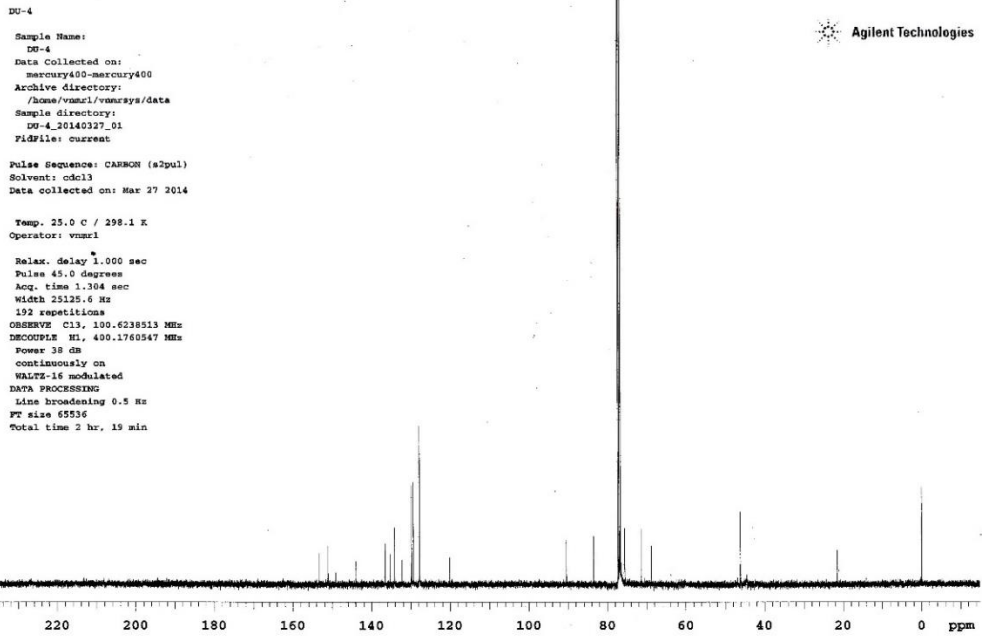
21.49 (-CH₃), 44.60, 46.15 (piperazin-CH₂), 68.82 (CH₂-5'), 71.47 (CH-3'), 75.58 (CH-2'), 83.52 (CH-4'), 90.44 (CH-1'), 120.17, 127.79, 129.38, 129.80, 129.86, 132.23, 134.14, 135.32 (C-fenil), 136.56 (C-5), 143.98 (C-8), 149.21 (C-6), 151.13 (C-2), 153.32 (C-4).



Şekil 3.85. 48 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

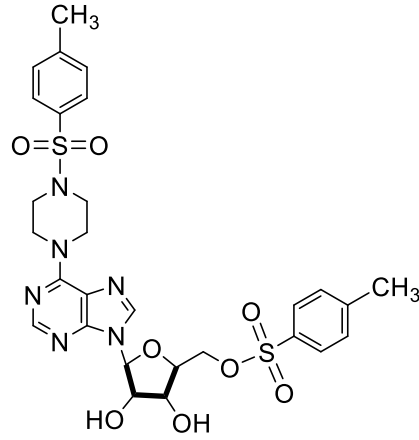


Şekil 3.86. 48 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.87. 48 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.5. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (49)



Genel sentez yöntemine göre % 50 verimle 0,032 g madde elde edildi.

E.N: 237 °C.

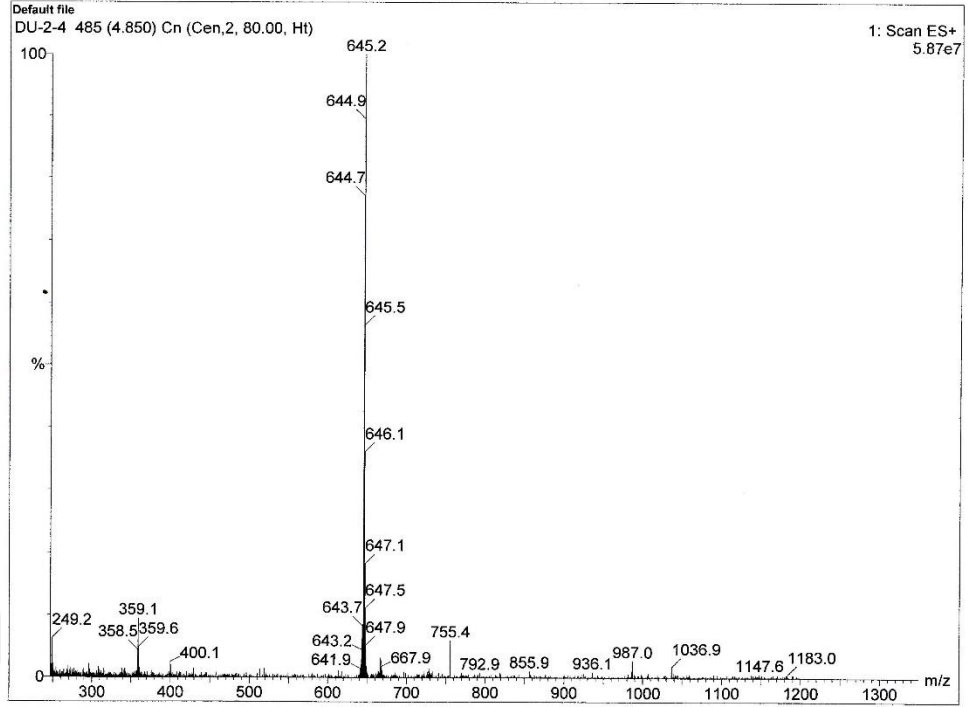
Elementel Analiz: C₂₈H₃₂N₆O₈S₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	52,16	5,00	13,04	9,95
Bulunan :	51,79	5,35	12,82	9,63

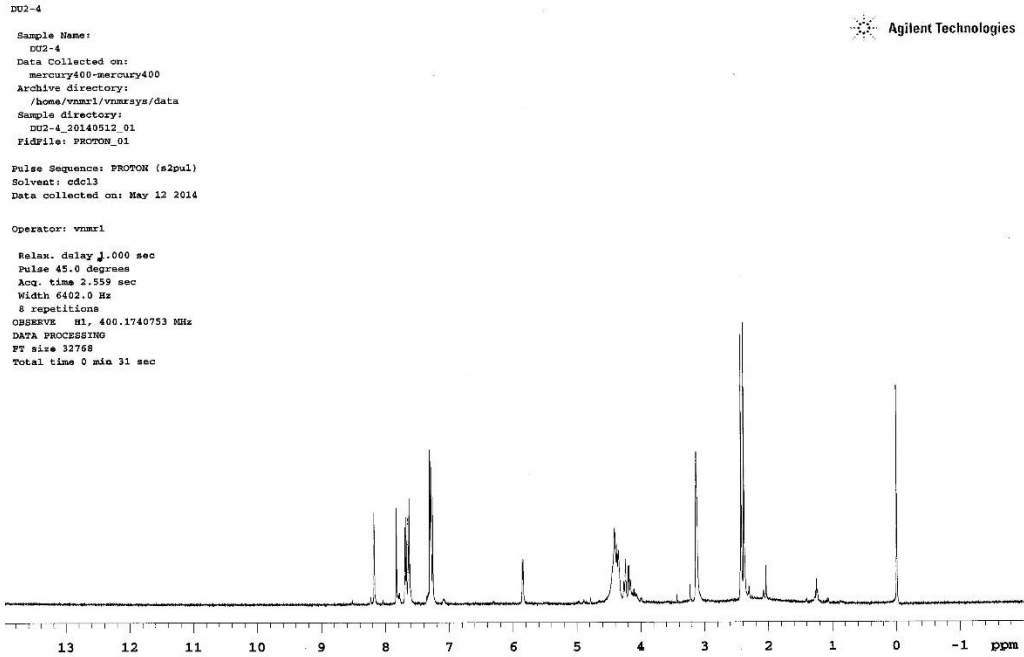
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 645.2 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

2.37 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.02-4.52 (m, 9H), 5.85 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.29 (d, 4H, J= 7.6 Hz), 7.63 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.82 (s, 1H, H-8), 8.17 (s, 1H, H-2).



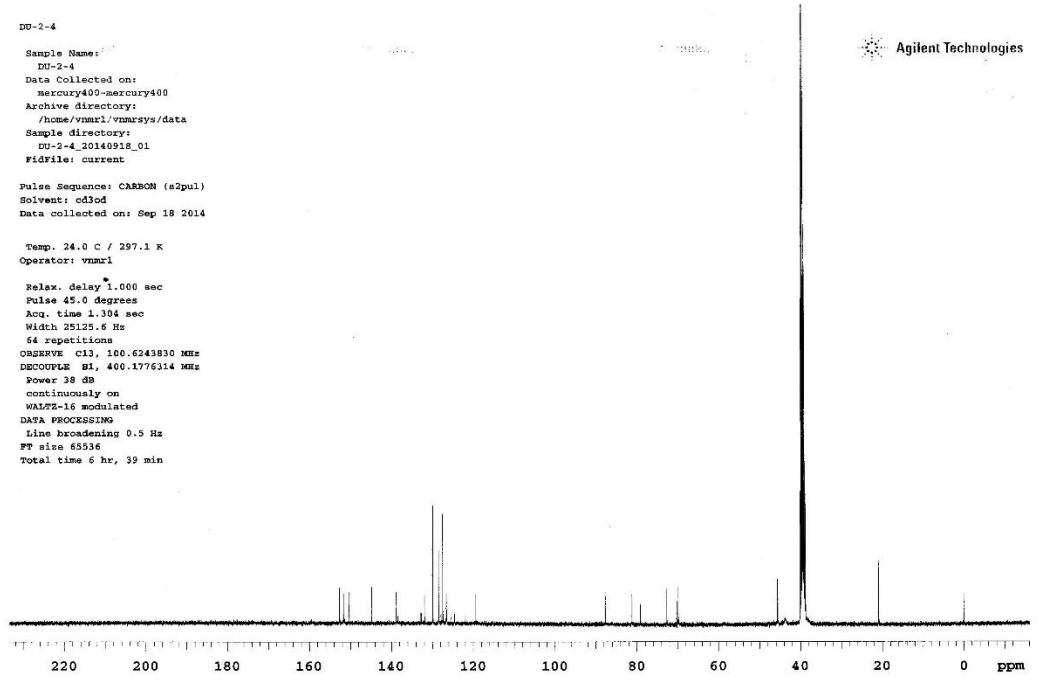
Şekil 3.88. 49 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.89. 49 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

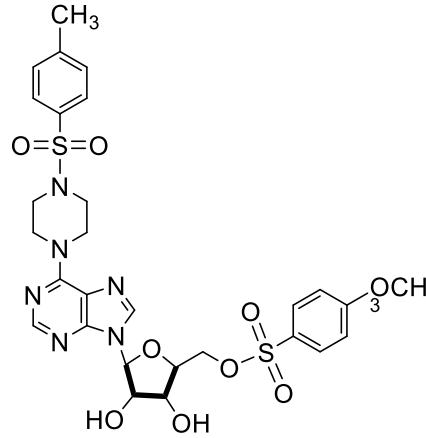
DU-2-4
Sample Name: DU-2-4
Data Collected on: mercury400-mercury400
Archive directory: /home/vmr1/vmarsys/data
Sample directory: DU-2-4_20140918_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CARBON (a2pul)
Solvent: cd3od
Data collected on: Sep 18 2014
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25128.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243830 MHz
DECOUPLE B1, 400.1776314 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 6 hr, 39 min

Agilent Technologies



Şekil 3.90. 49 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.6. 6-[4-(4-Metilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksi benzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (50)



Genel sentez yöntemine göre % 30 verimle 0,021 g madde elde edildi.

E.N: 247 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₈H₃₂N₆O₉S₂.0,5CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,67	4,73	11,95	9,12
Bulunan :	48,38	4,72	12,21	9,11

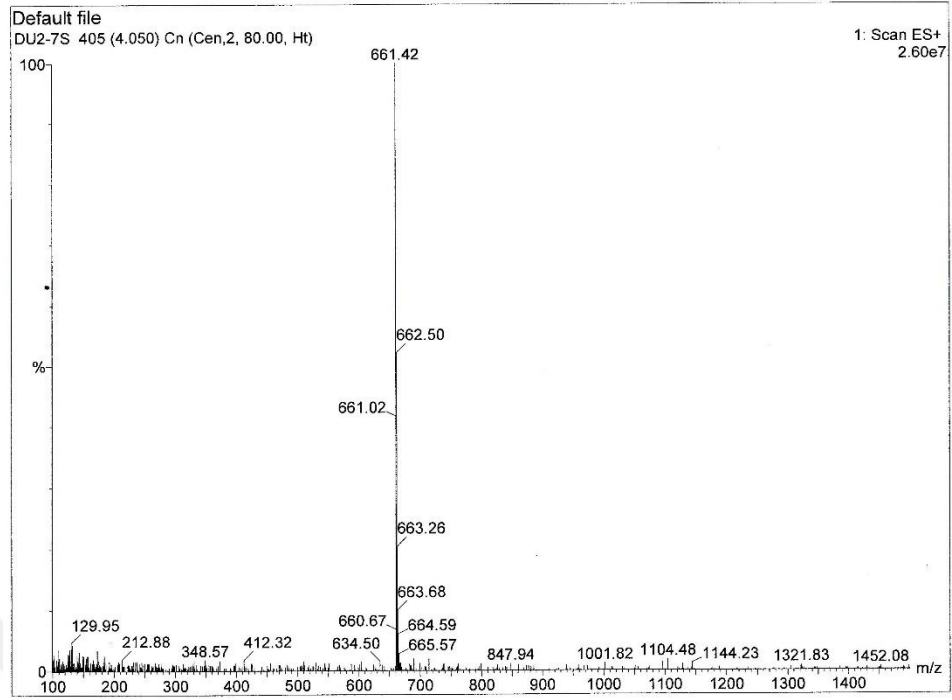
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 661.42 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

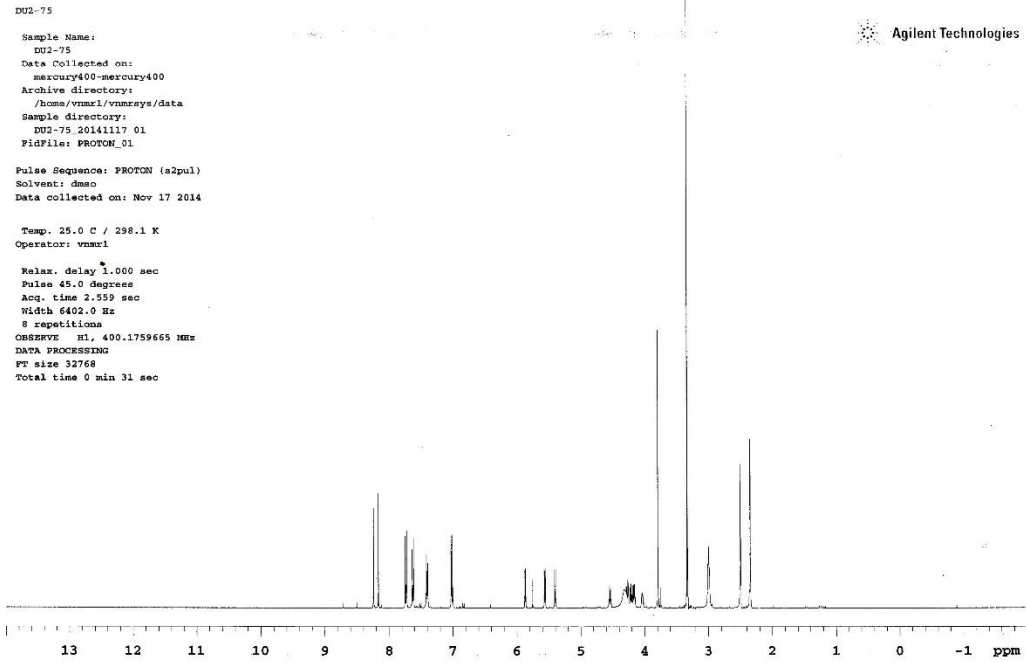
2.34 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.0-4.06 (m, 1H, CH-5'), 4.14-4.36 (m, 7H), 4.54 (q, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-4'), 5.40 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.56 (d, 1H, *J*= 6 Hz, 2'-OH), 5.87 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-1'), 7.02 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz), 7.40 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*= 8 Hz), 7.73 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

20.93 (-CH₃), 43.85, 45.82 (piperazin-CH₂), 55.73 (-OCH₃), 69.91 (CH₂-5'), 69.93 (CH-3'), 72.75 (CH-2'), 81.27 (CH-4'), 87.78 (CH-1'), 114.66, 119.41, 126.14, 126.99, 127.58, 129.85, 131.63, 138.92 (C-fenil), 143.80 (C-5), 150.37 (C-8), 151.77 (C-6), 152.75 (C-2), 163.43 (C-4).



Şekil 3.91. 50 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.92. 50 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

DU2-75

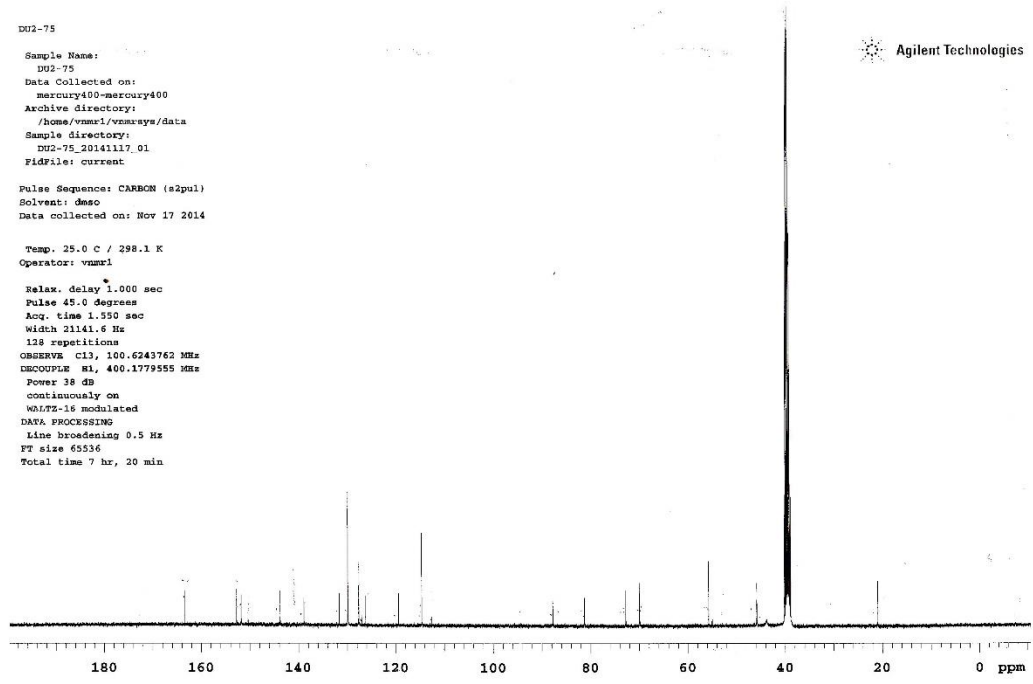
Sample Name:
DU2-75
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmmr1/vmmrsys/data
Sample directory:
DU2-75_20141117_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (a3pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmmr1

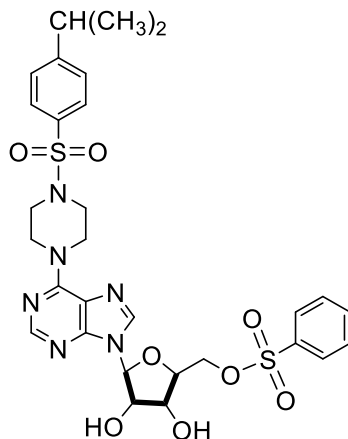
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.350 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 7 hr, 20 min

Agilent Technologies



Şekil 3.93. 50 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.7. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzen sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (51)



Genel sentez yöntemine göre % 48,2 verimle 0,033 g madde elde edildi.

E.N: 198 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₉H₃₄N₆O₈S₂.1CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,45	4,87	11,30	8,62
Bulunan :	48,01	4,96	11,41	8,51

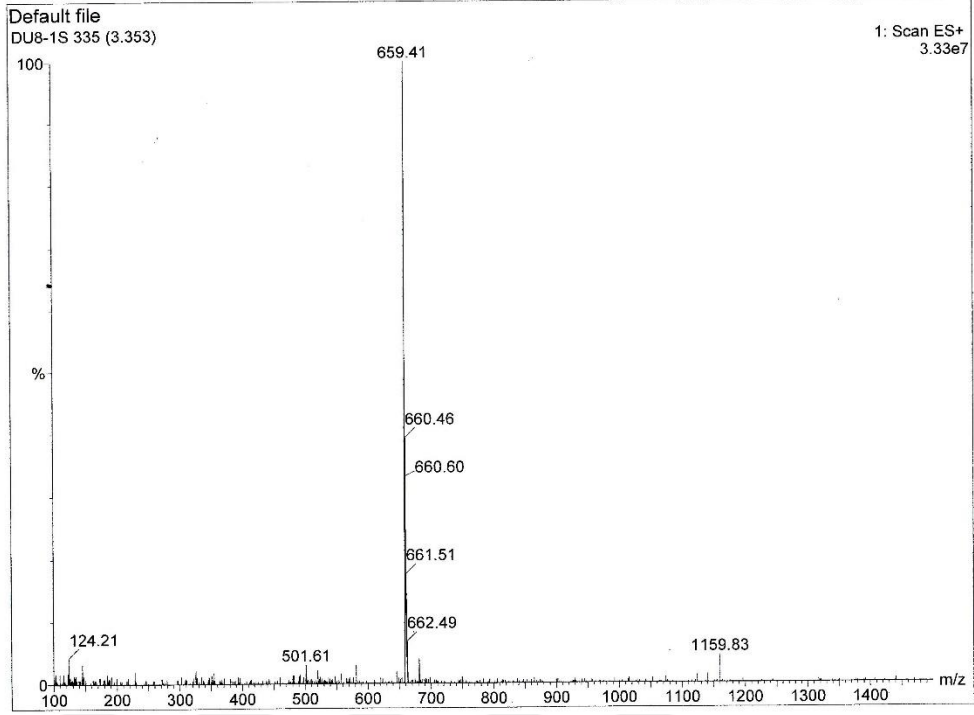
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 659.41 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

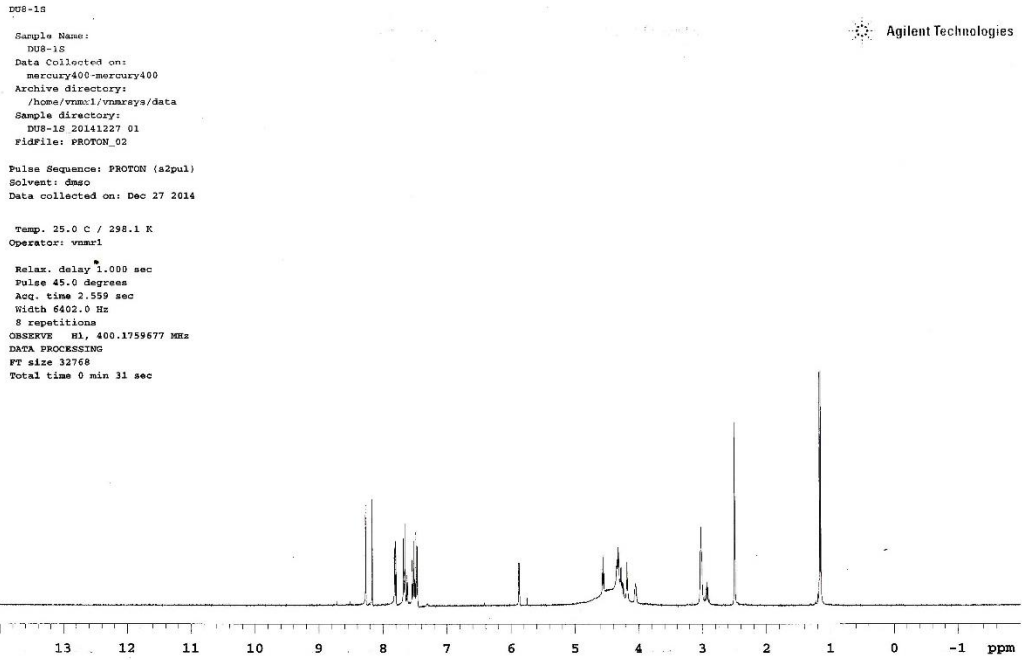
1.14 (s, 3H, CH₃), 1.16 (s, 3H, CH₃), 2.89-2.95 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.03-4.07 (m, 1H, CH-5'), 4.18 (t, 1H, J= 4.8 Hz, CH-5'), 4.24- 4.57 (m, 9H), 5.87 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.81 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.26 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

23.31 (-CH₃), 33.29 (CH), 43.95, 45.86 (piperazin-CH₂), 69.92 (CH₂-5'), 70.33 (CH-3'), 72.70 (CH-2'), 81.24 (CH-4'), 87.86 (CH-1'), 119.44, 127.34, 127.43, 127.77, 129.49, 132.06, 134.17, 139.92 (C-fenil), 139.01(C-5), 150.32 (C-8), 151.68 (C-6), 152.70 (C-2), 154.11 (C-4).



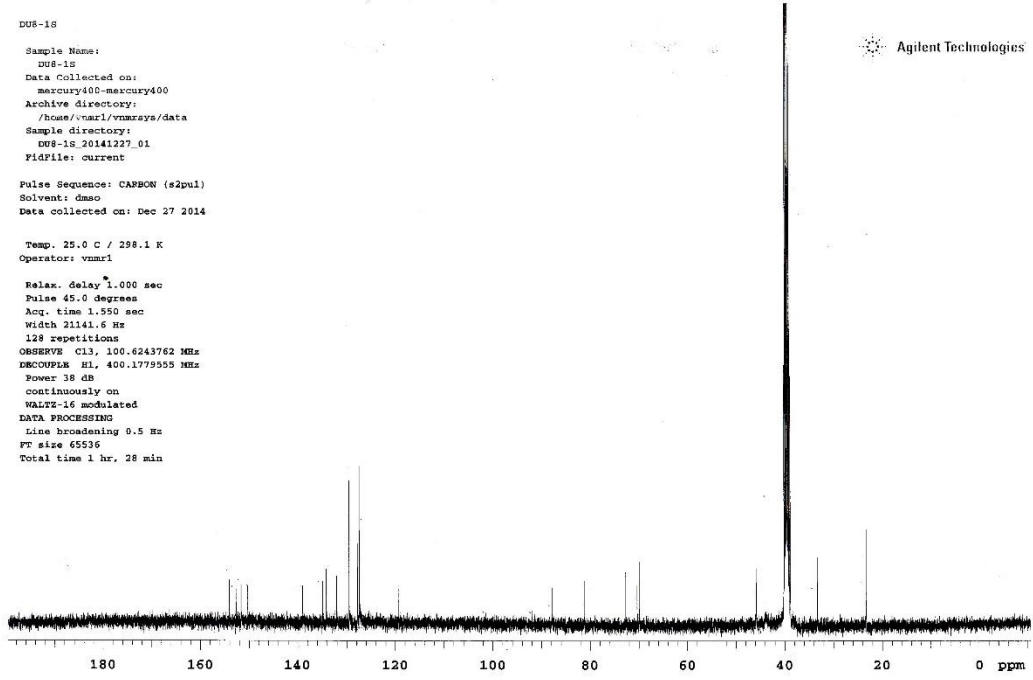
Şekil 3.94. 51 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.95. 51 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

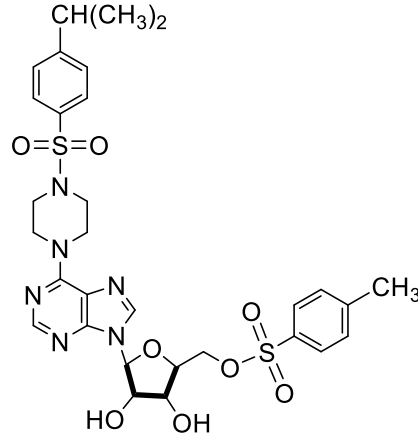
DUS-18
Sample Name:
DUS-18
Data Collected on:
mercury400-mxcrup400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
DUS-18_20141227_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CAPCON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 27 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779955 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies



Şekil 3.96. 51 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.8. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (52)



Genel sentez yöntemine göre % 47,5 verimle 0,033 g madde elde edildi.

E.N: 185 °C (decom).

Elementel Analiz: C₃₀H₃₆N₆O₈S₂.0,8CH₂Cl₂.0,8H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,98	5,23	11,12	8,49
Bulunan :	48,60	5,13	11,01	8,29

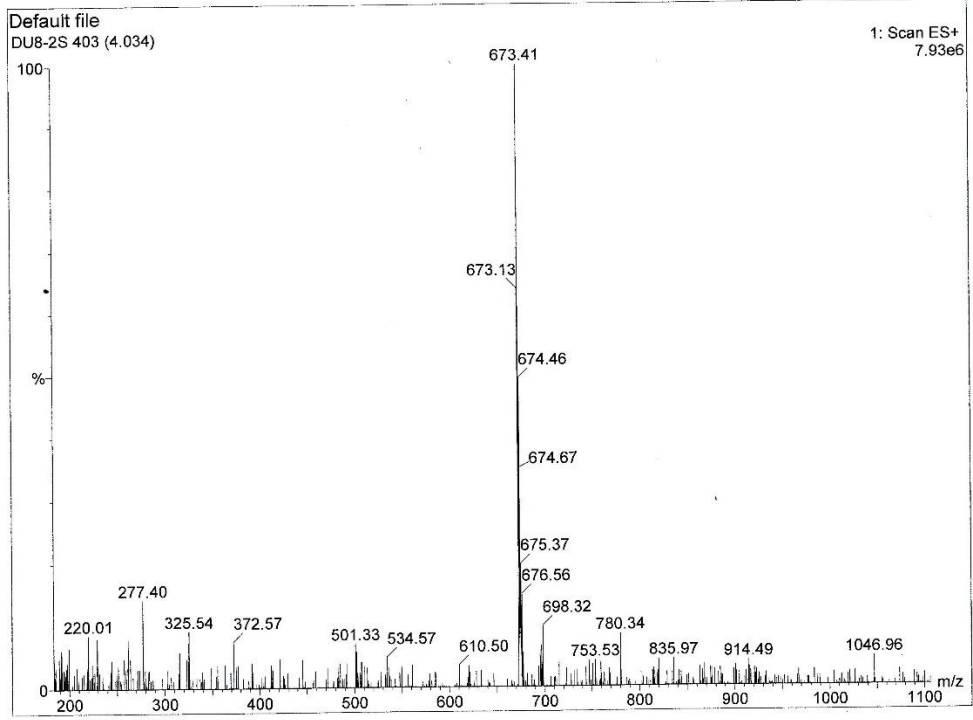
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 673.41 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

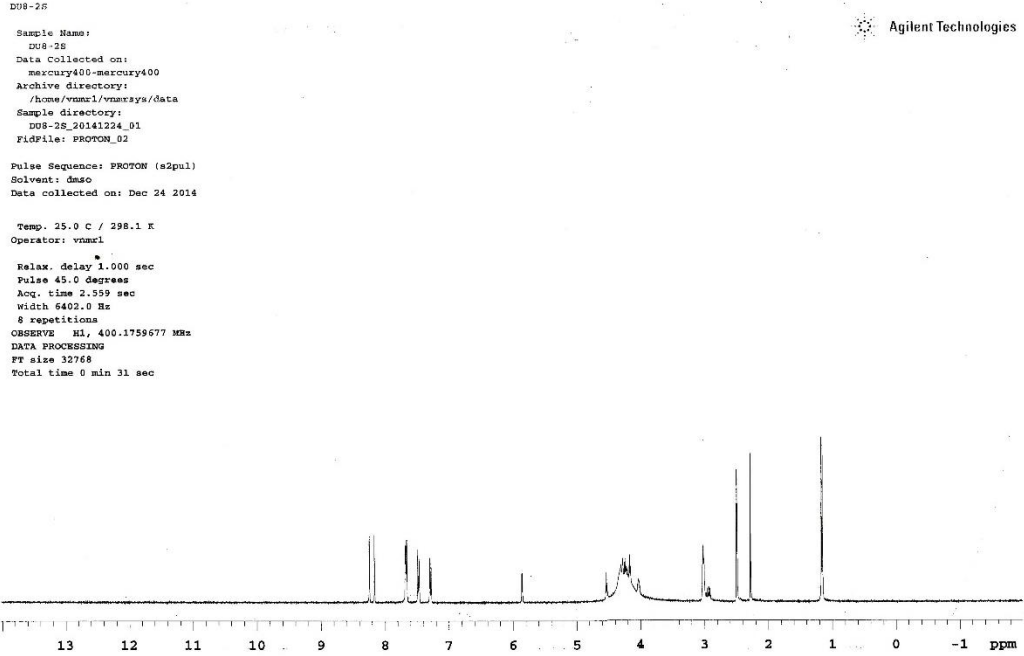
1.15 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.87-2.98 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.01-4.55 (m, 11H), 5.86 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.29 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.47 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.29 (dd, 4H, J= 8.4, 2.8 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

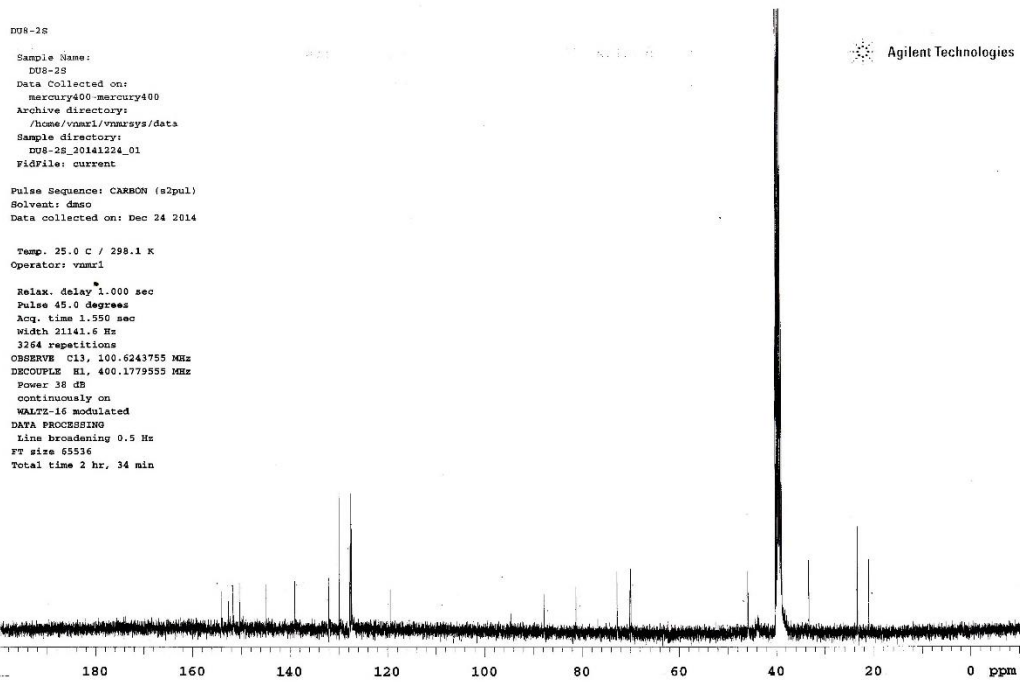
21.0 (-CH₃), 23.31 (-CH₃), 33.30 (CH), 43.94, 45.86 (piperazin-CH₂), 69.91 (CH₂-5'), 70.20 (CH-3'), 72.75 (CH-2'), 81.24 (CH-4'), 87.80 (CH-1'), 119.39, 127.35, 127.51, 127.77, 129.89, 131.97, 132.05, 138.98 (C-fenil), 144.82 (C-5), 150.33 (C-8), 151.68 (C-6), 152.67 (C-2), 154.13 (C-4).



Şekil 3.97. 52 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

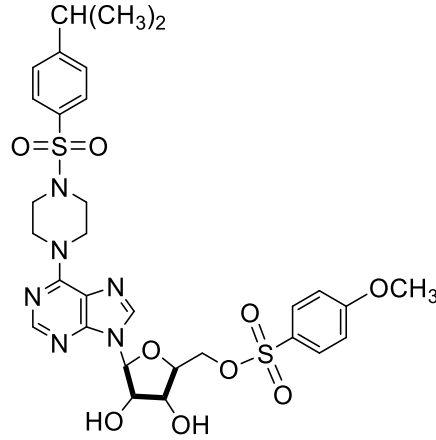


Şekil 3.98. 52 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.99. 52 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.9. 6-[4-(4-İzopropilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (53)



Genel sentez yöntemine göre % 45,1 verimle 0,032 g madde elde edildi.

E.N: 195 °C (decom).

Elementel Analiz: C₃₀H₃₆N₆O₉S₂.1CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	48,29	4,86	10,73	8,16
Bulunan :	48,21	5,12	11,13	8,37

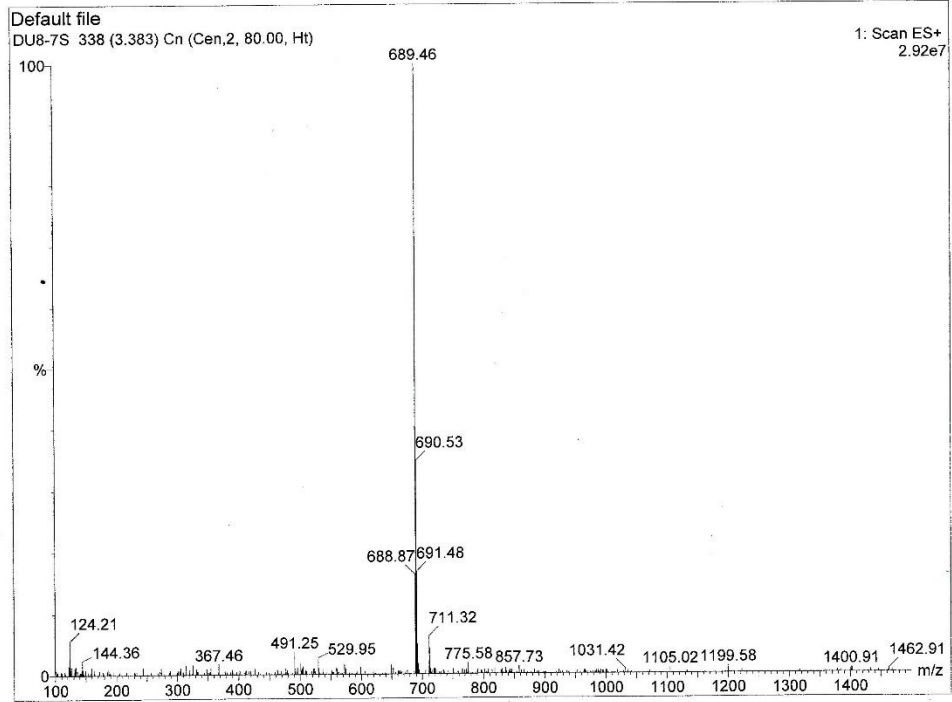
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 689.46 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

1.15 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 3H, CH₃), 2.90-2.95 (m, 1H, CH), 3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.05 (m, 1H, CH-5'), 4.17 (t, 1H, J= 5.2 Hz), CH-5', 4.20- 4.40 (m, 6H), 4.53 (t, 1H, J= 4.8 Hz, H-4'), 5.06 (brs, 2H, 2',3'-OH), 5.87 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.0 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.47 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.72 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

23.32 (-CH₃), 33.30 (CH), 43.92, 45.84 (piperazin-CH₂), 55.71 (-OCH₃), 69.93 (CH₂-5', 3'), 72.77 (CH-2'), 81.27 (CH-4'), 87.81 (CH-1'), 114.62, 119.39, 126.15, 127.34, 127.77, 129.85, 132.08, 138.95 (C-fenil), 150.31 (C-5), 151.68 (C-8), 152.67 (C-6), 154.13 (C-2), 163.41 (C-4).



Şekil 3.100. 53 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

DU8-7S

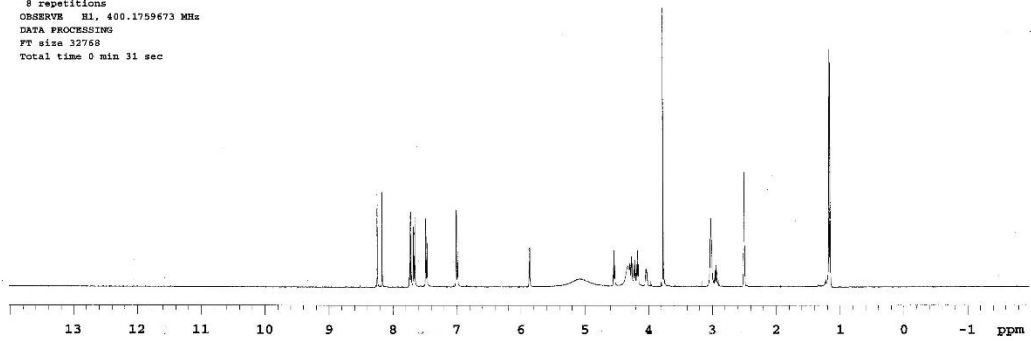
Sample Name:
DU8-7S
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr400/data
Sample directory:
DU8-7S_20141227_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 27 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE RL 400.1759673 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min 31 sec

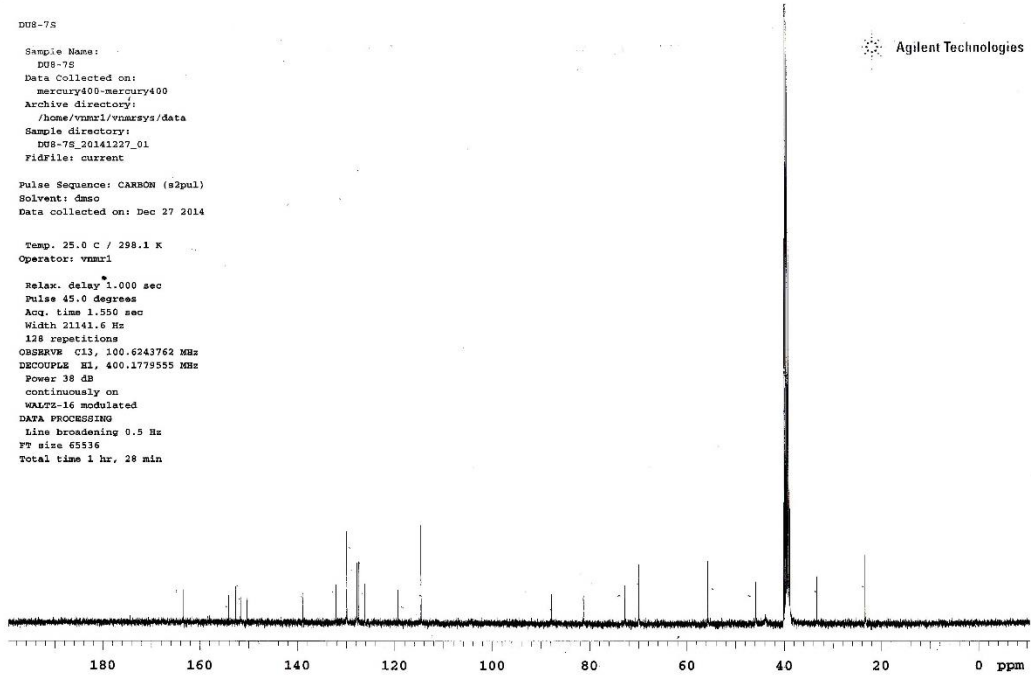
Agilent Technologies



Şekil 3.101. 53 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

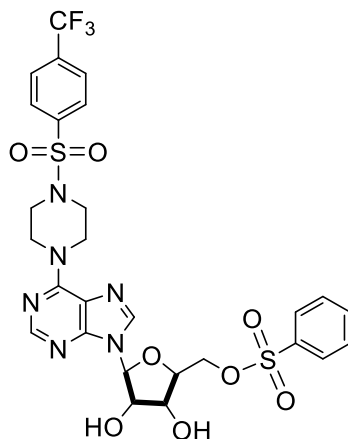
D08-7S
Sample Name: D08-7S
Data Collected on: Mercury400-mercury400
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: D08-7S_20141227_01
Fidfile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 27 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies



Şekil 3.102. 53 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.10. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-(5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil)-9H-pürin (54)



Genel sentez yöntemine göre % 20 verimle 0,013 g madde elde edildi.

E.N: 161 °C (decom).

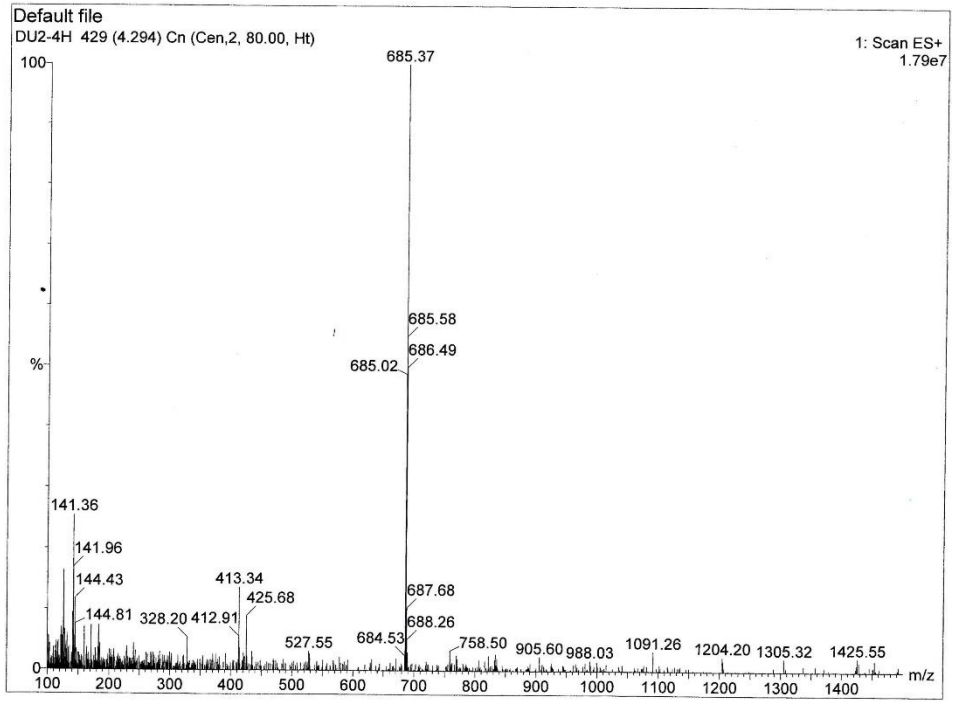
Elementel Analiz; C₂₇H₂₇F₃N₆O₈S₂.1,4CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	42,44	3,73	10,45	7,98
Bulunan :	42,77	3,67	10,48	7,61

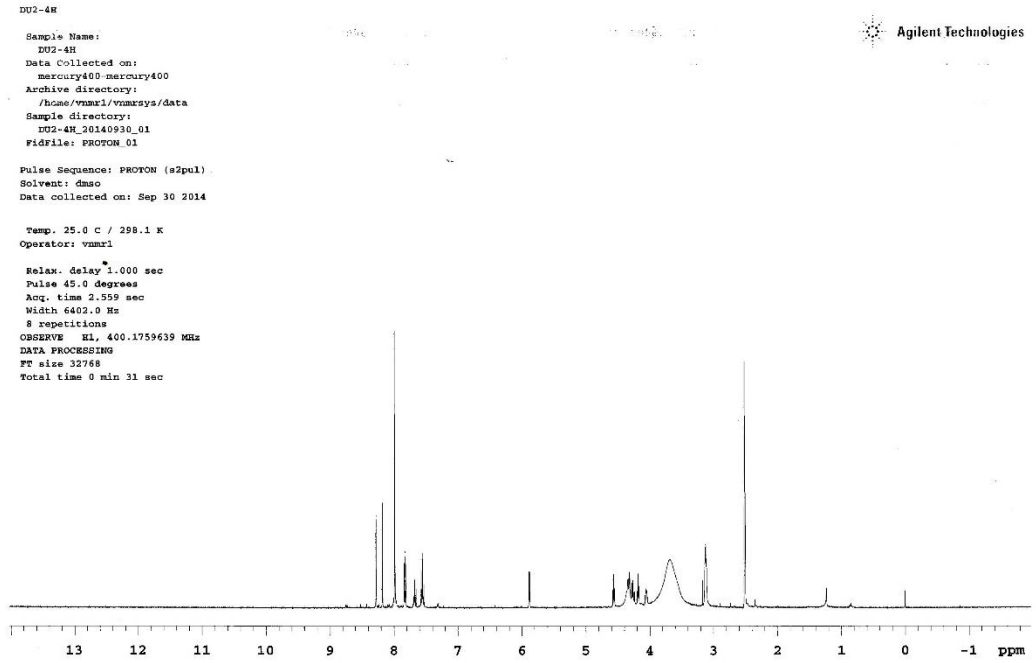
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 685.37 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

3.12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.02-4.08 (m, 2H, CH₂-5'), 4.18-4.40 (m, 8H), 4.56 (t, 1H, J= 5.2 Hz, H-4'), 5.88 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.55 (t, 2H, J= 8 Hz), 7.67 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 7.82 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.98 (s, 4H), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.27 (s, 1H, H-2).



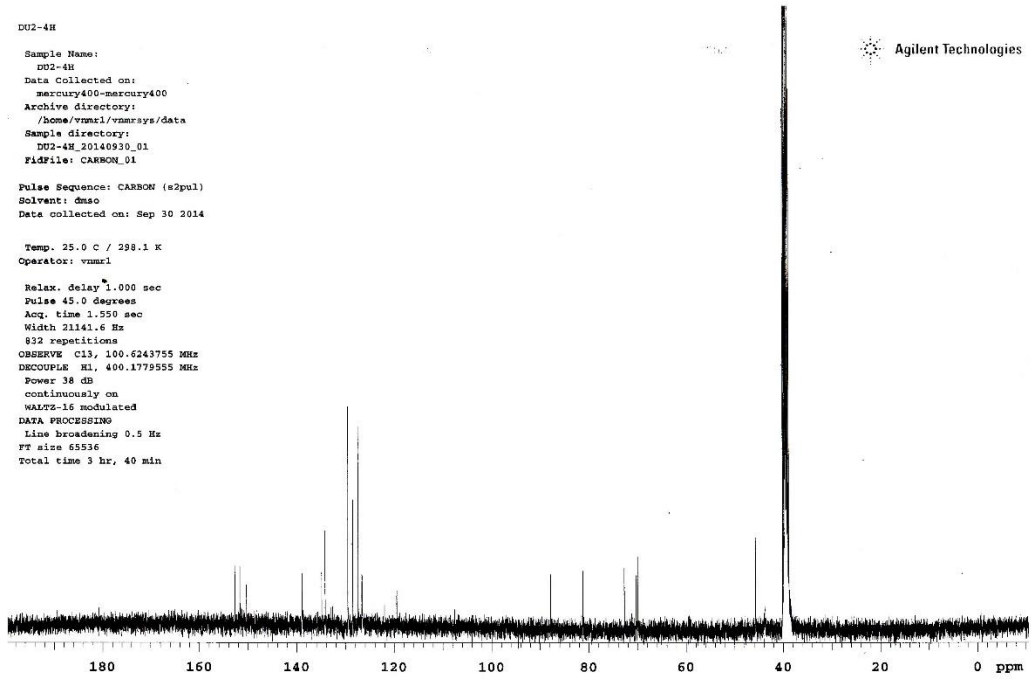
Şekil 3.103. 54 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.104. 54 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

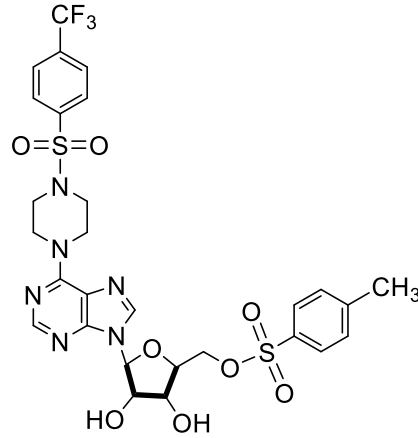
DD2-4H
Sample Name:
DD2-4H
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmm1/vmm1sys/data
Sample directory:
DD2-4H_20140930_01
Fidfile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2014
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmm1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
832 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243755 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 40 min

Agilent Technologies



Şekil 3.105. 54 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.11. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metil benzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (55)



Genel sentez yöntemine göre % 46 verimle 0,031 g madde elde edildi.

E.N: 231°C (decom).

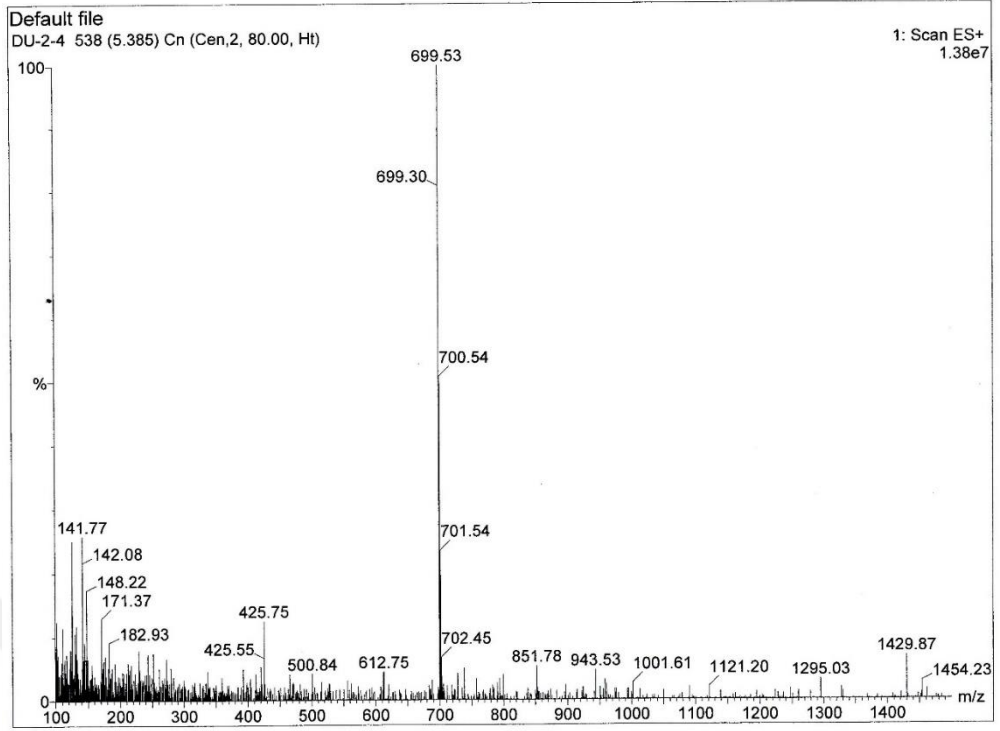
Elementel Analiz: C₂₈H₂₉F₃N₆O₈S₂.0,5CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	46,18	4,07	11,33	8,65
Bulunan :	46,09	3,99	12,18	8,68

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 699.53 (%100) (M⁺+H).

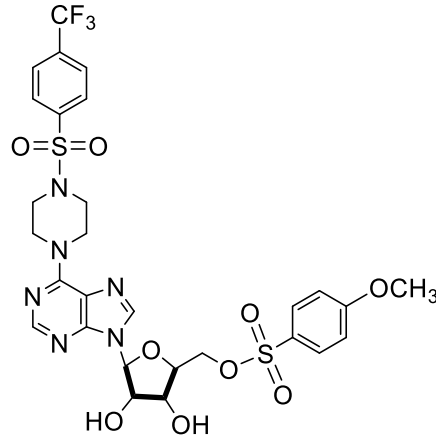
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.28 (s, 3H, CH₃), 3.08 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.98-4.04 (m, 1H, CH-5'), 4.12-4.38 (m, 7H), 4.52 (q, 1H, = 4.8 Hz, H-4'), 5.39 (d, 1H, , J= 5.2 Hz, 3'-OH), 5.55 (d, 1H, J= 6 Hz, 2'-OH), 5.84 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.29 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.95 (s, 4H), 8.14 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).



Şekil 3.106. 55 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

3.1.1.5.12. 6-[4-(4-Triflorometilfenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksi benzen)sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (56)



Genel sentez yöntemine göre % 61,5 verimle 0,046 g madde elde edildi.

E.N: 234 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₈H₂₉F₃N₆O₉S₂.0,3CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	45,92	4,03	11,35	8,66
Bulunan :	45,78	3,94	11,60	8,71

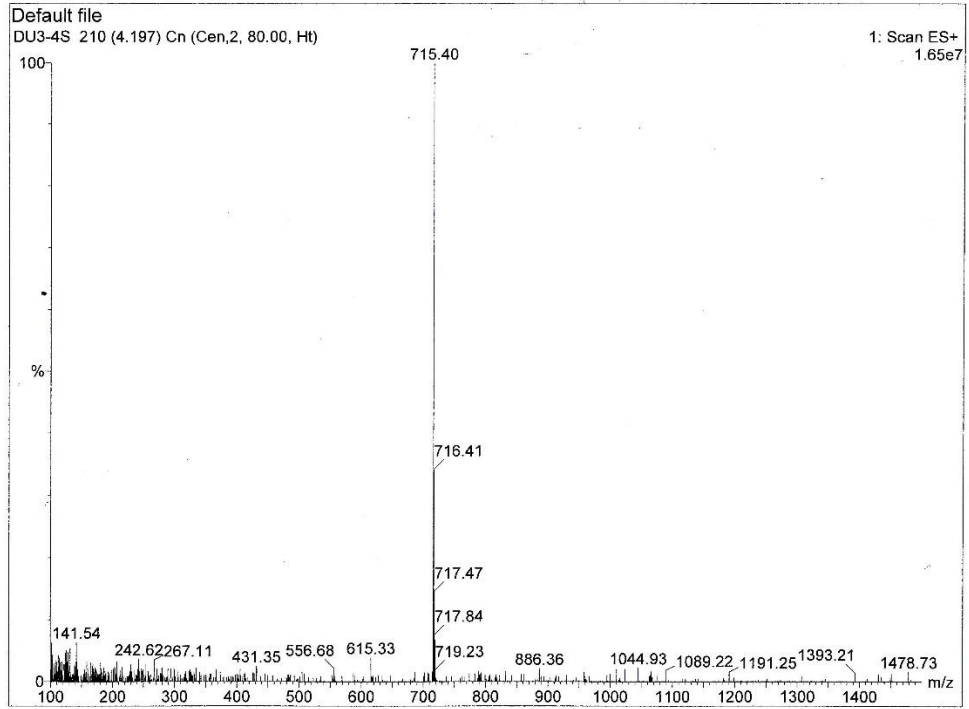
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 715.40 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

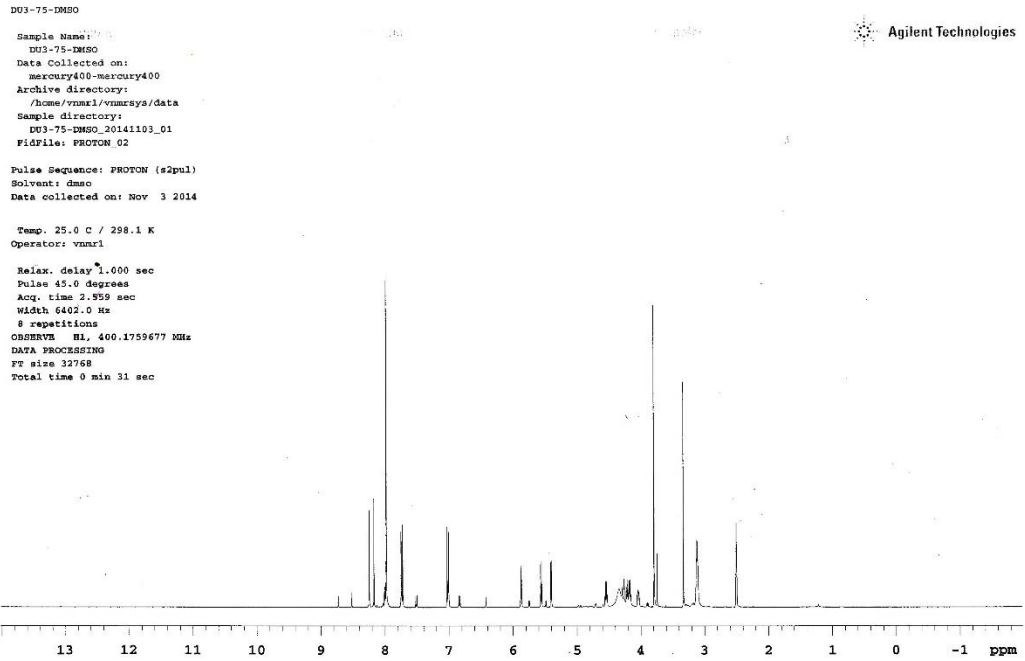
3.10 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.05 (m, 1H, CH-5'), 4.15-4.42 (m, 7H), 4.54 (q, 1H, *J*= 5.6 Hz, H-4'), 5.40 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.56 (d, 1H, *J*= 6 Hz, 2'-OH), 5.87 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-1'), 7.02 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz), 7.73 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.97 (s, 4H), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

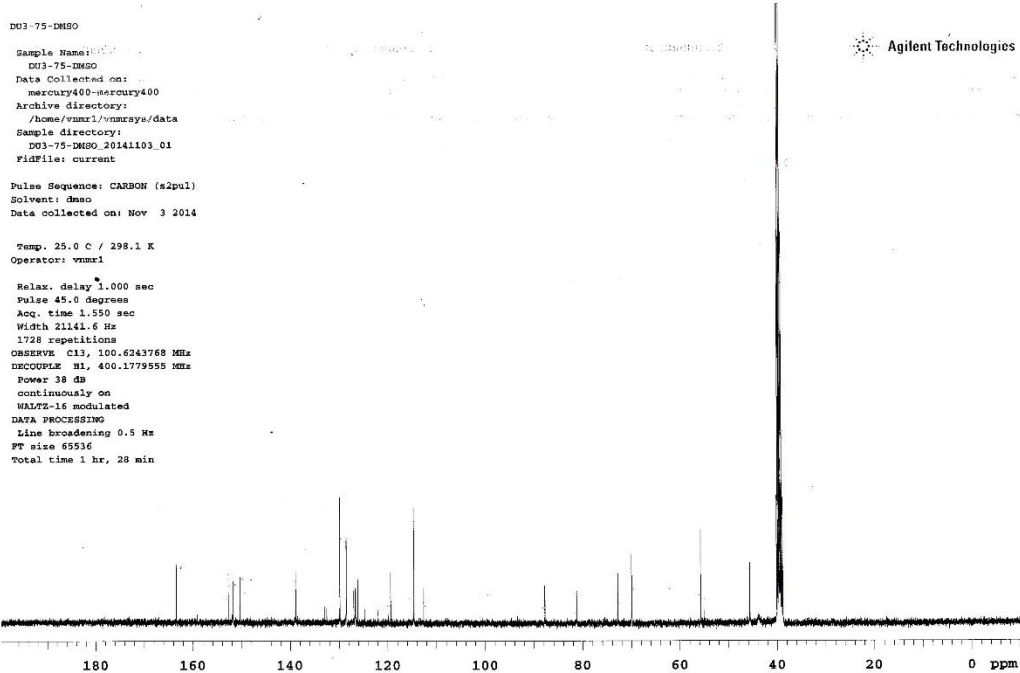
43.92, 45.69 (piperazin-CH₂), 55.72 (-OCH₃), 69.93 (CH₂-5'), 72.77 (CH-2', 3'), 81.26 (CH-4'), 87.78 (CH-1'), 112.65, 114.64, 119.45, 126.14, 126.63 (q), (-CF₃), 126.99, 128.51, 129.85, 132.69 (C-fenil), 138.89 (C-5), 150.37 (C-8), 151.75 (C-6), 152.77 (C-2), 163.42 (C-4).



Şekil 3.107. 56 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

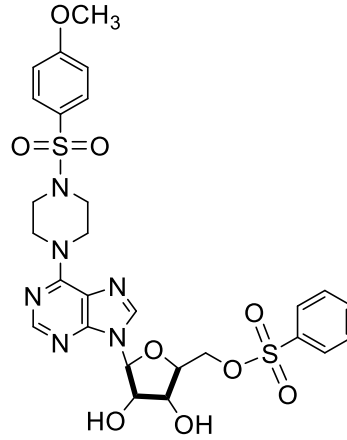


Şekil 3.108. 56 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.109. 56 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.13. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (57)



Genel sentez yöntemine göre % 96,5 verimle 0,65 g madde elde edildi.

E.N: 235 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₃₀N₆O₉S₂·0,4H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	49,59	4,75	12,85	9,80
Bulunan :	49,31	5,03	13,12	9,65

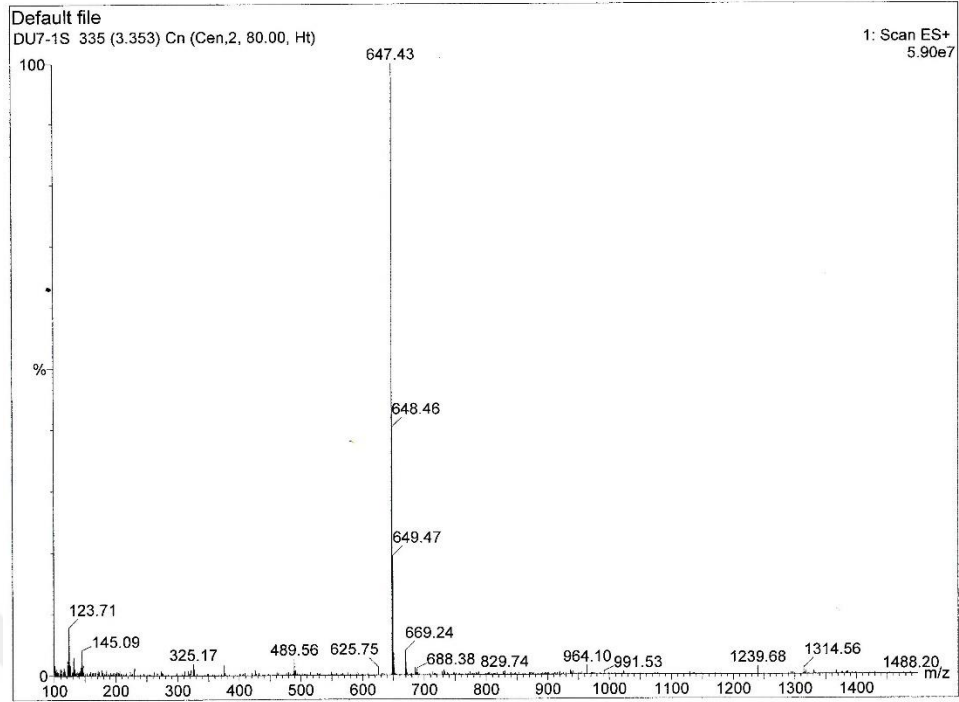
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 647.43 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

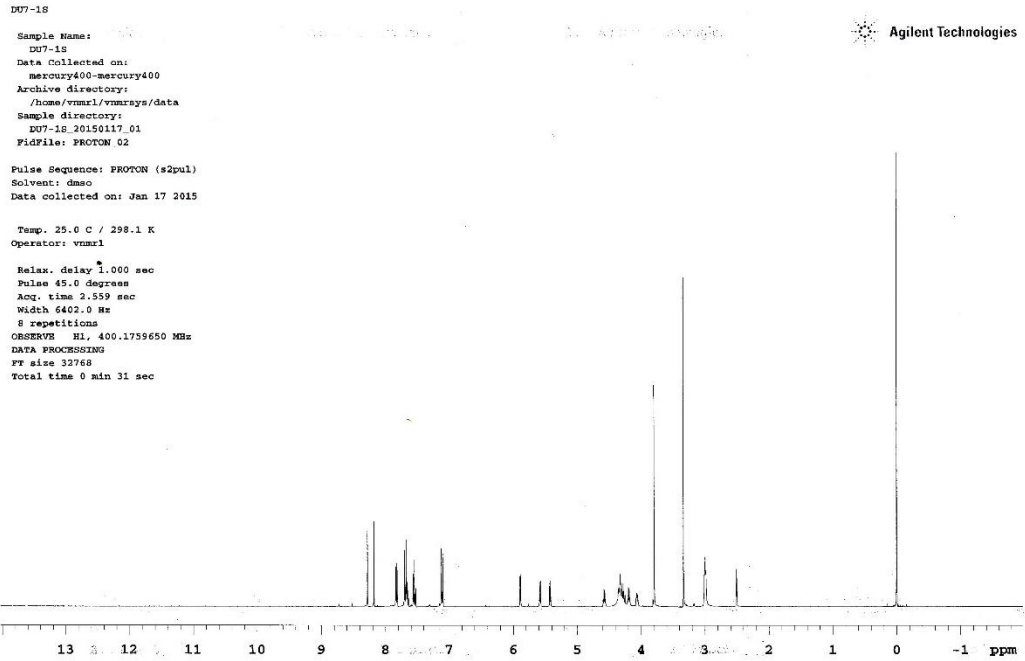
2.99 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.04-4.08 (m, 1H, CH-5'), 4.19 (q, 1H, J= 4.4 Hz, CH-5'), 4.25- 4.36 (m, 6H), 4.57 (q, 1H, J= 5.2 Hz, H-4'), 5.42 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.58 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.89 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.11 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.54 (t, 2H, J= 8.4 Hz), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.82 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.27 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

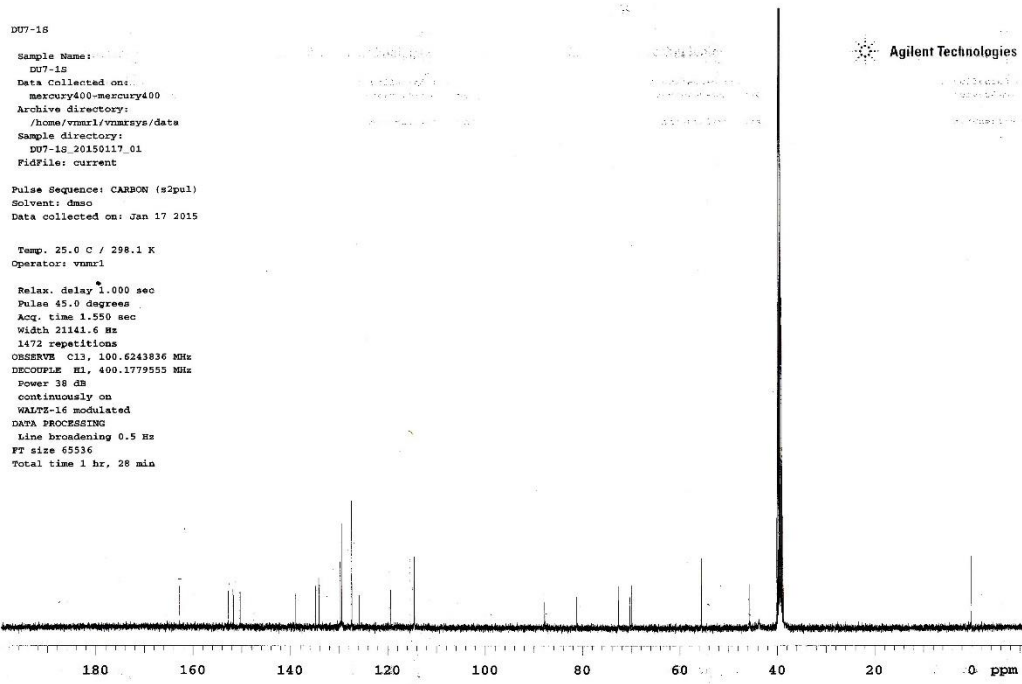
43.80, 45.78 (piperazin-CH₂), 55.54 (-OCH₃), 69.85 (CH₂-5'), 70.24 (CH-3'), 72.63 (CH-2'), 81.16 (CH-4'), 87.77 (CH-1'), 114.49, 119.38, 125.90, 127.37, 129.45, 129.73, 134.13, 134.85 (C-fenil), 138.90 (C-5), 150.31 (C-8), 151.71 (C-6), 152.69 (C-2), 162.74 (C-4).



Şekil 3.110. 57 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

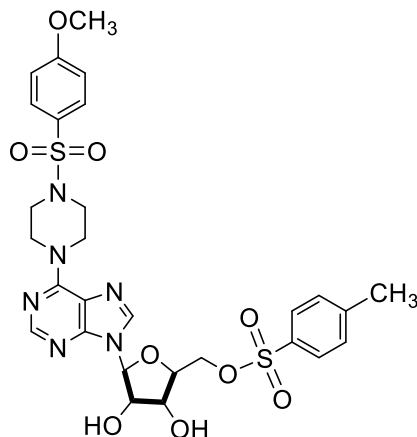


Şekil 3.111. 57 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.112. 57 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.14. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (58)



Genel sentez yöntemine göre % 62,8 verimle 0,44 g madde elde edildi.

E.N: 196 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₈H₃₂N₆O₉S₂.0,9CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	47,08	4,62	11,40	8,69
Bulunan :	47,00	4,67	11,38	8,57

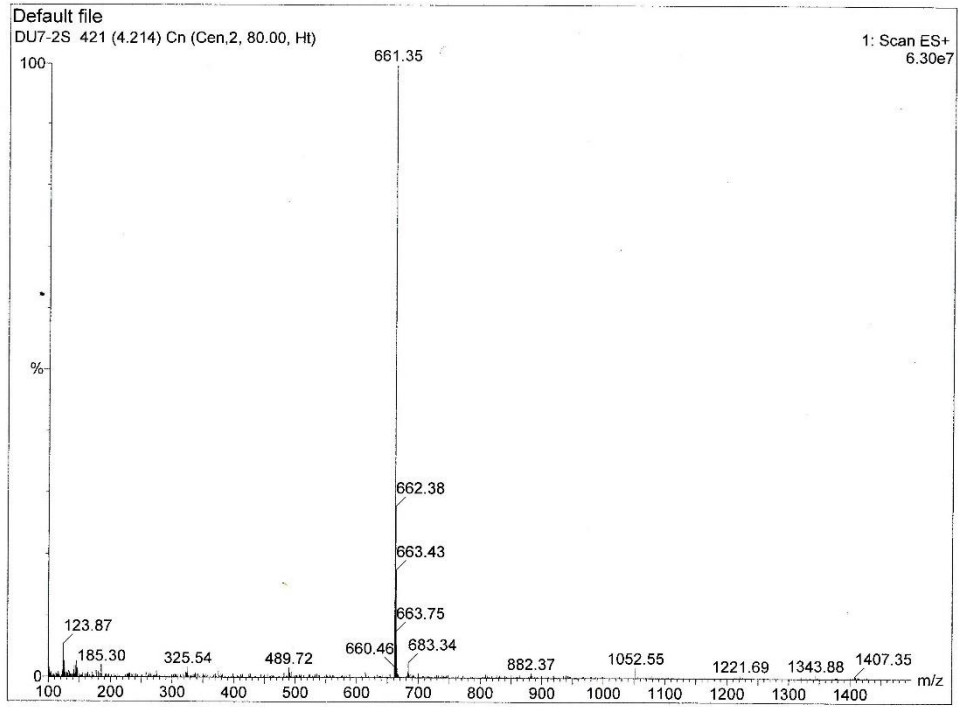
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 661.35 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.31 (s, 3H, CH₃), 2.99 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.02-4.06 (m, 1H, CH-5'), 4.17 (t, 1H, J= 4.8 Hz, CH-5'), 4.21- 4.38 (m, 6H), 4.54 (t, 1H, J= 4.8 Hz, H-4'), 5.5 (brs, 2H, 2', 3'-OH), 5.87 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.10 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.31 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.66-7.69 (m, 4H), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

21.0 (-CH₃), 43.90, 45.84 (piperazin-CH₂), 55.62 (-OCH₃), 69.91 (CH₂-5'), 70.16 (CH-3'), 72.77 (CH-2'), 81.25 (CH-4'), 87.78 (CH-1'), 114.55, 119.41, 125.97, 127.51, 129.79, 129.92, 131.96, 138.96 (C-fenil), 144.87 (C-5), 150.32 (C-8), 151.67 (C-6), 152.66 (C-2), 162.82 (C-4).



Şekil 3.113. 58 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

DU7-2S

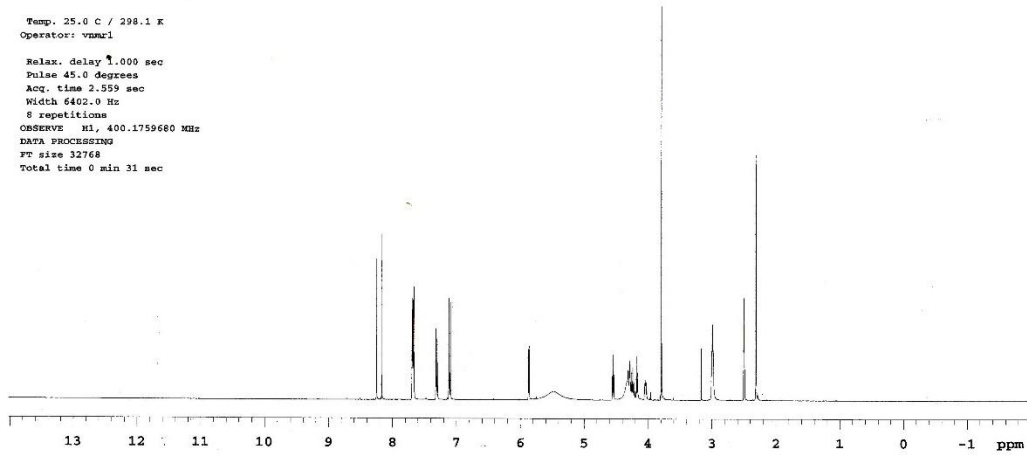
Sample Name:
DU7-2S
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
DU7-2S_20150113_01
Fidfile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 13 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 0 min 31 sec

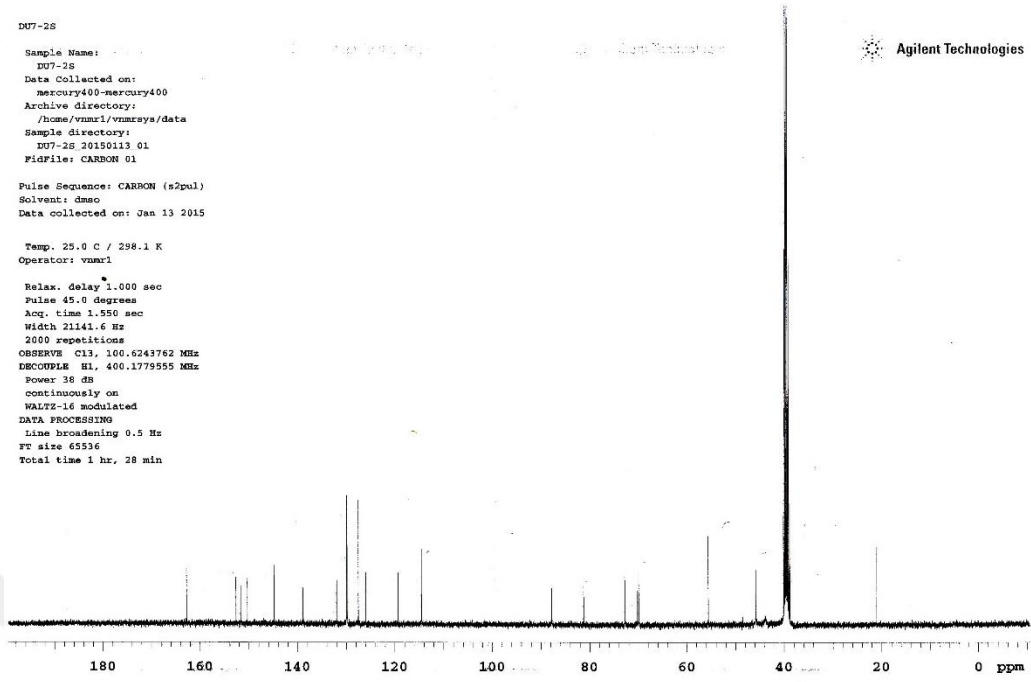
Agilent Technologies



Şekil 3.114. 58 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

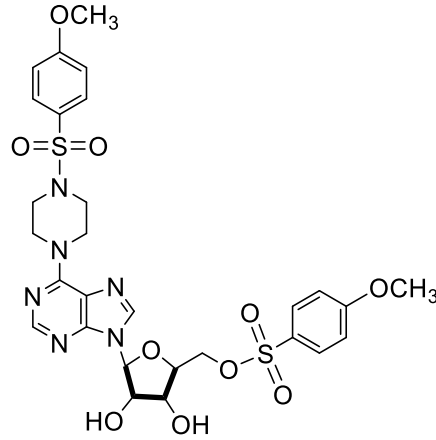
D07-28
Sample Name: D07-28
Data Collected on: Mercury400-Mercury400
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: D07-28_20150113_01
FidFile: CARBON 01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jan 13 2015
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 30 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies



Şekil 3.115. 58 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.15. 6-[4-(4-Metoksifenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (59)



Genel sentez yöntemine göre % 57 verimle 0,038 g madde elde edildi.

E.N: 200 °C (decom).

Elementel Analiz; C₂₈H₃₂N₆O₁₀S₂.1CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	45,73	4,49	11,03	8,42
Bulunan :	45,43	4,58	11,32	8,05

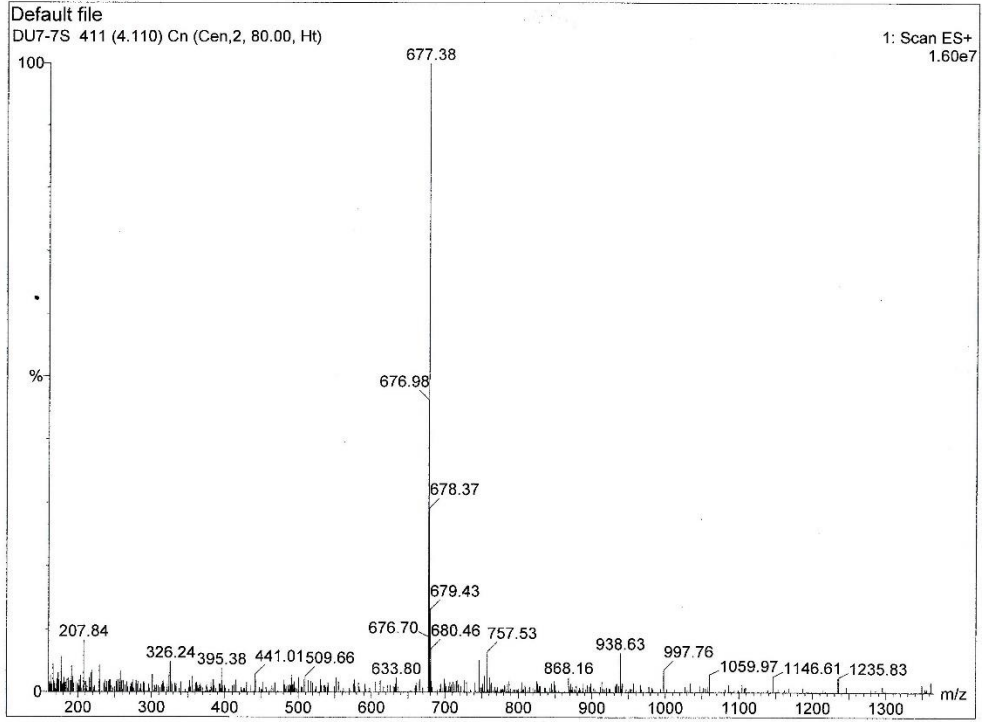
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 677.38 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

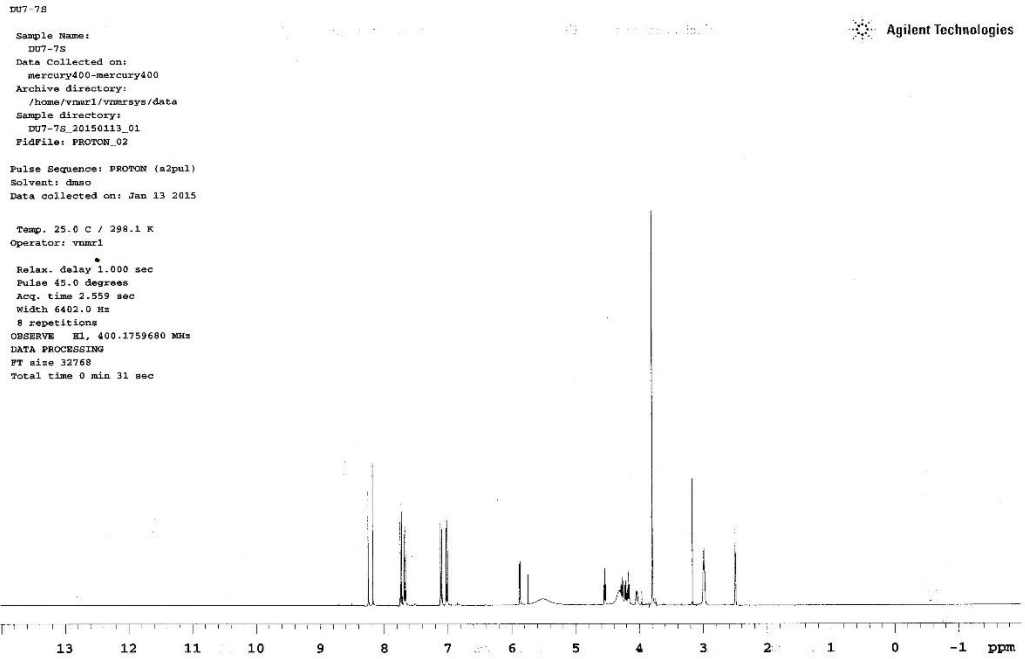
2.99 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 4.02-4.05 (m, 1H, CH-5'), 4.15- 4.38 (m, 7H), 4.54 (t, 1H, J= 4.8 Hz, H-4'), 5.52 (brs, 2H, 2', 3'-OH), 5.87 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.01 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.10 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.67 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.73 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

43.80, 45.83 (piperazin-CH₂), 55.63 (-OCH₃), 55.74 (-OCH₃), 69.91 (CH₂-5'), 69.94 (CH-3'), 72.79 (CH-2'), 81.28 (CH-4'), 87.80 (CH-1'), 114.56, 114.66, 119.41, 125.99, 126.14, 129.79, 129.86, 138.94 (C-fenil), 150.32 (C-5), 151.67 (C-8), 152.67 (C-6), 162.82 (C-2), 163.44 (C-4).



Şekil 3.116. 59 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.117. 59 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

DU7-7S

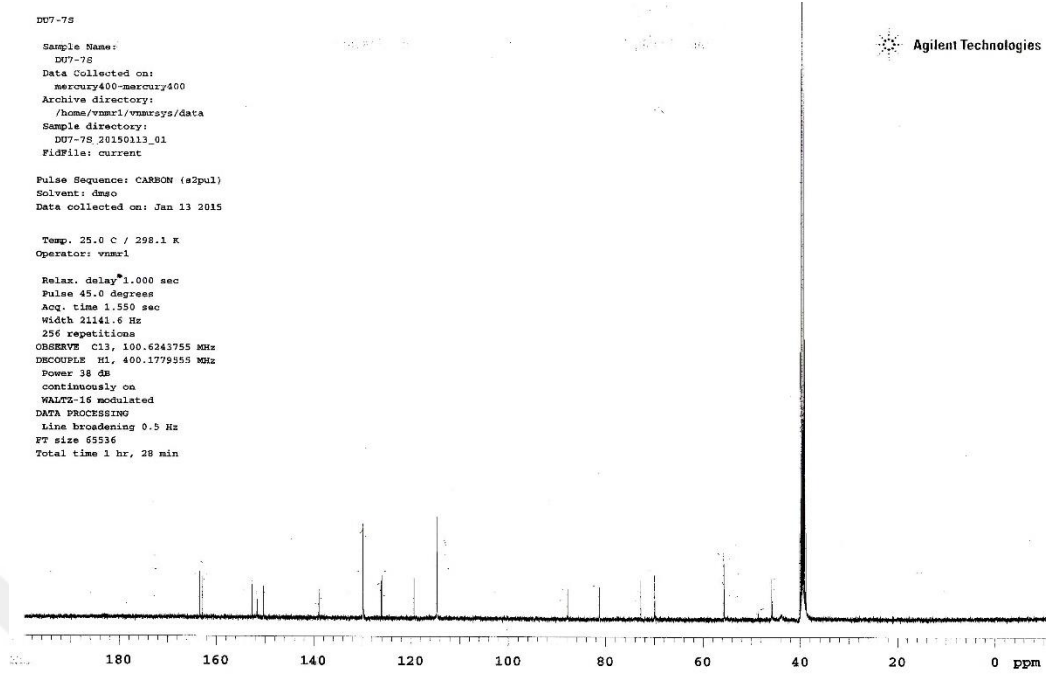
Sample Name:
DU7-7S
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmm1/vmm3ys/data
Sample directory:
DU7-7S_20150113_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Jan 13 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmm1

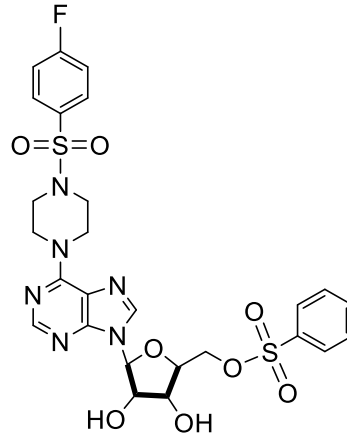
Relax. delay*1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243755 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
CONTINUOUSLY ON
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
F2 size 65536
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies



Şekil 3.118. 59 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.16. 6-[4-(4-Fluorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (60)



Genel sentez yöntemine göre % 59,7 verimle 0,039 g madde elde edildi.

E.N: 198 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₆H₂₇FN₆O₈S₂.0,4CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	47,42	4,19	12,56	9,59
Bulunan :	47,20	4,46	12,46	9,42

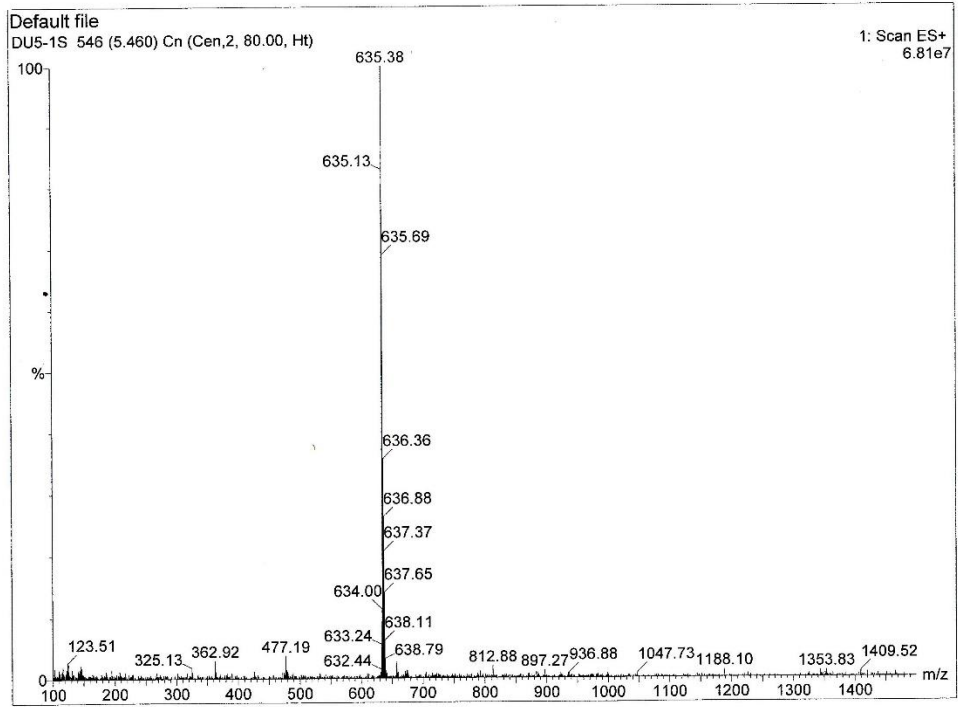
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 635.38 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

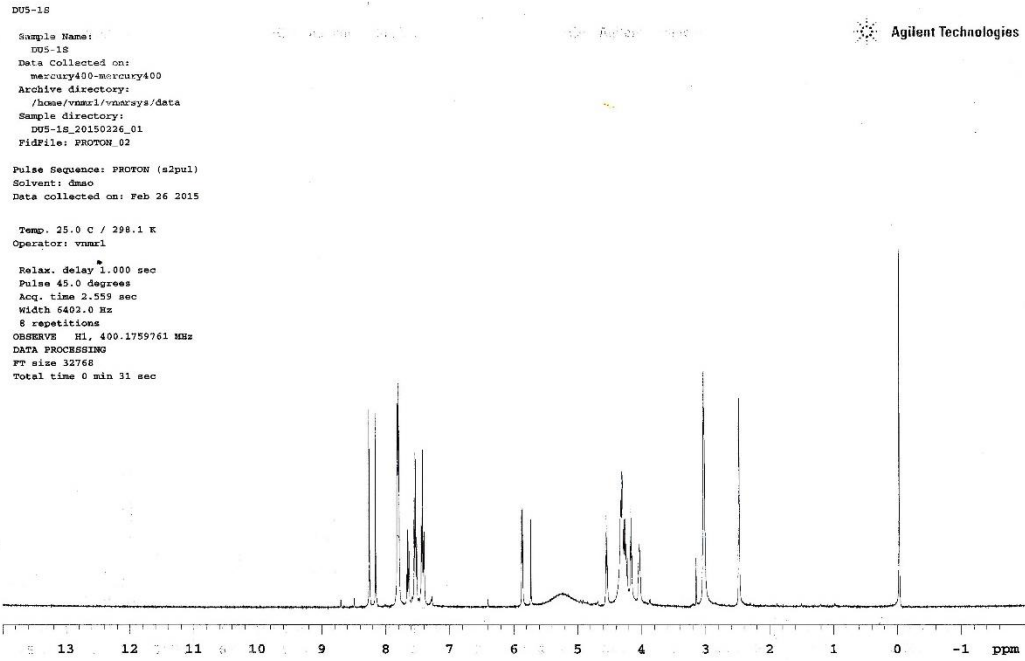
3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.0-4.06 (m, 1H, CH-5'), 4.16 (t, 1H, *J*= 4.8 Hz, CH-5'), 4.22- 4.38 (m, 6H), 4.54 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-4'), 5.22 (brs, 2H, 2', 3'-OH), 5.86 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-1'), 7.41 (t, 2H, *J*= 8.8 Hz), 7.52 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz), 7.64 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz), 7.80 (d, 4H, *J*= 6.8 Hz), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

43.84, 45.71 (piperazin-CH₂), 69.86 (CH₂-5'), 70.24 (CH-3'), 72.64 (CH-2'), 81.18 (CH-4'), 87.76 (CH-1'), 116.59 (d), 119.41, 127.39, 129.48, 130.57 (d), 134.16, 134.86, 138.91 (C-fenil), 150.30 (C-5), 151.66 (C-8), 152.69 (C-6), 163.36 (C-2), 165.87 (C-4).



Şekil 3.119. 60 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.120. 60 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

D05-1S

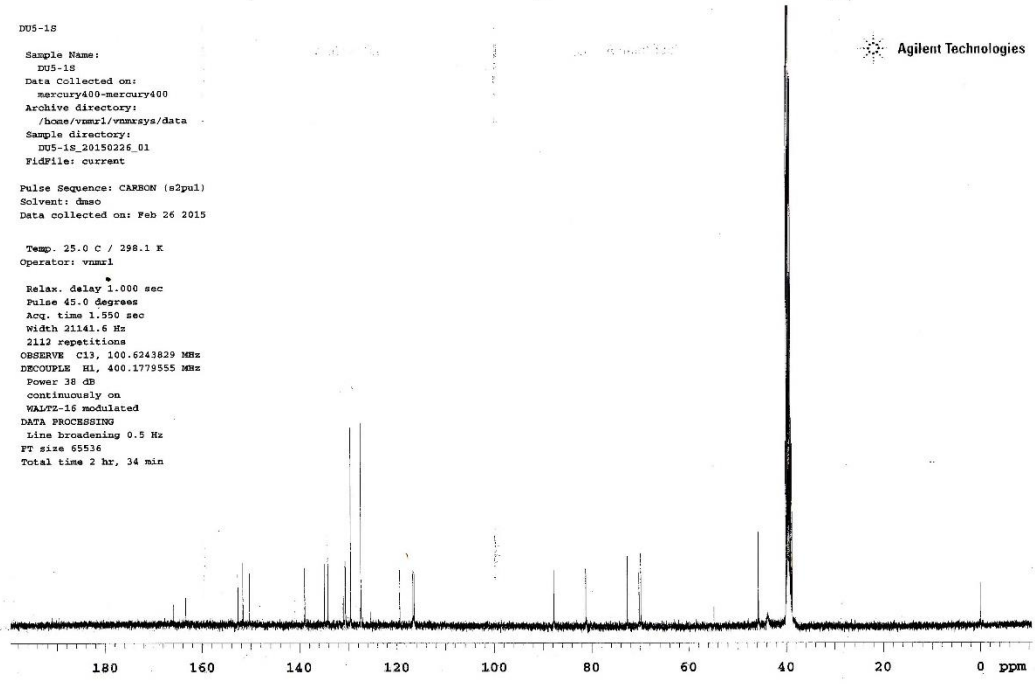
Sample Name:
D05-1S
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmm1/vmasys/data
Sample directory:
D05-1S_20150226_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 26 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmm1

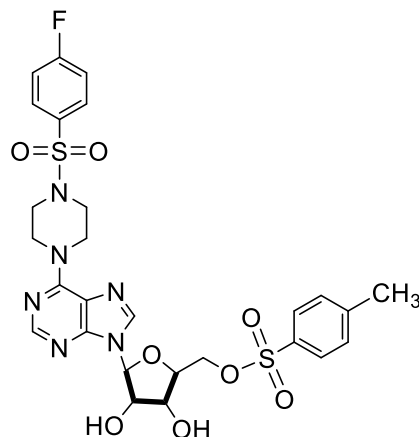
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
2112 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243829 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
Continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 34 min

Agilent Technologies



Şekil 3.121. 60 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.17. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen)sülfonil-β-D-ribofuranozil]-9H-pürin (61)



Genel sentez yöntemine göre % 53,8 verimle 0,036 g madde elde edildi.

E.N: 196 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉FN₆O₈S₂·0,8CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	46,59	4,30	11,72	8,94
Bulunan :	46,41	4,41	11,84	8,88

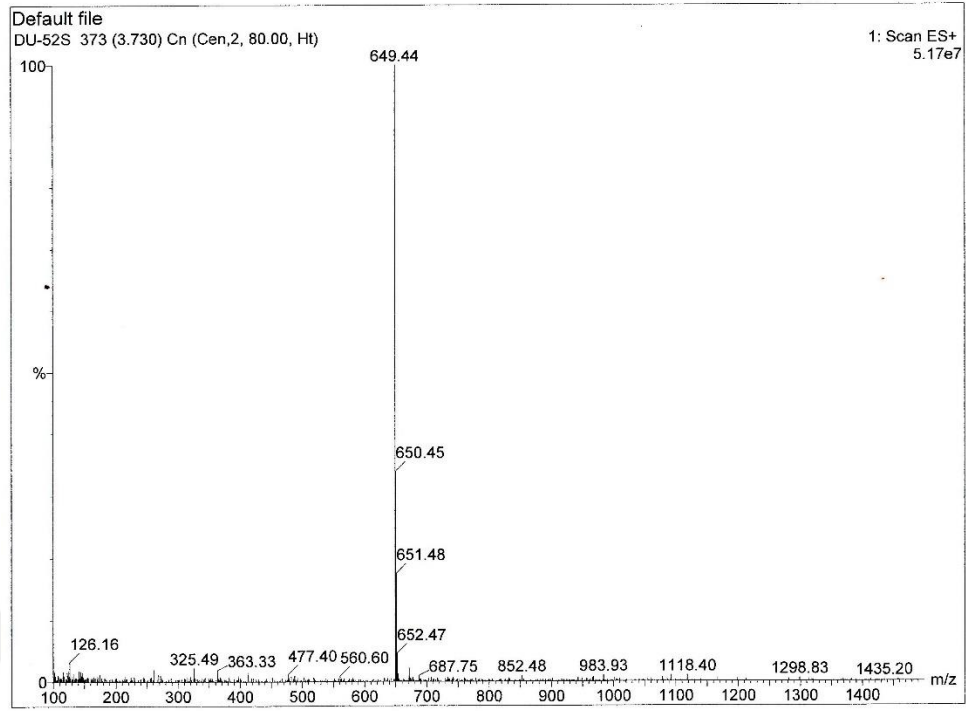
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 649.44 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

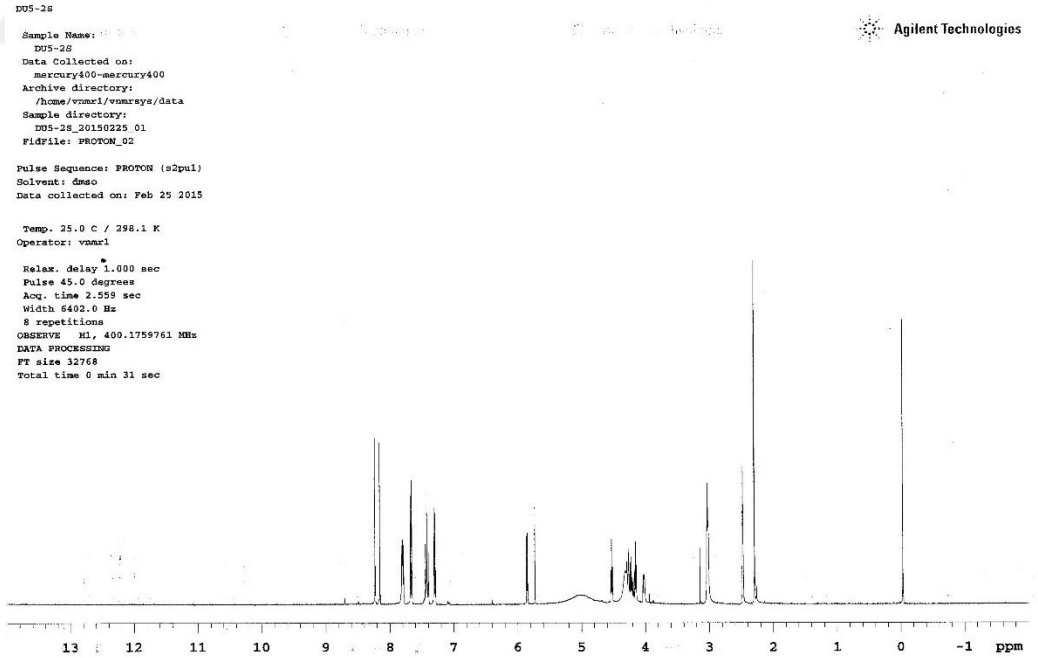
2.29 (s, 3H, CH₃), 3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.0-4.04 (m, 1H, CH-5'), 4.15 (t, 1H, J= 4.4 Hz, CH-5'), 4.19- 4.38 (m, 6H), 4.52 (t, 1H, J= 5.2 Hz, H-4'), 5.01 (brs, 2H, 2', 3'-OH), 5.85 (d, 1H, J= 4.4 Hz, H-1'), 7.30 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.41 (t, 2H, J= 8.8 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.80 (dd, 1H, J= 8.8, 5.6 Hz), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

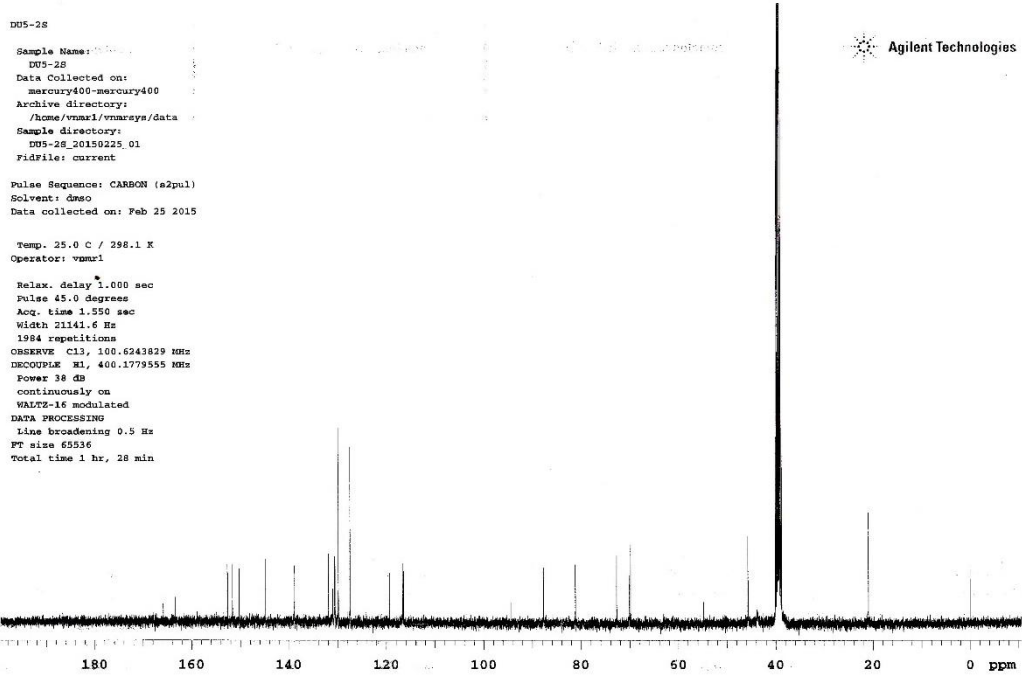
20.94 (-CH₃), 43.90, 45.70 (piperazin-CH₂), 69.85 (CH₂-5'), 70.08 (CH-3'), 72.69 (CH-2'), 81.18 (CH-4'), 87.71 (CH-1'), 116.59 (d), 119.37, 127.44, 129.87, 130.58 (d), 131.90, 138.88, 144.81 (C-fenil), 150.29 (C-5), 151.63 (C-8), 152.66 (C-6), 163.37 (C-2), 165.87 (C-4).



Şekil 3.122. 61 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

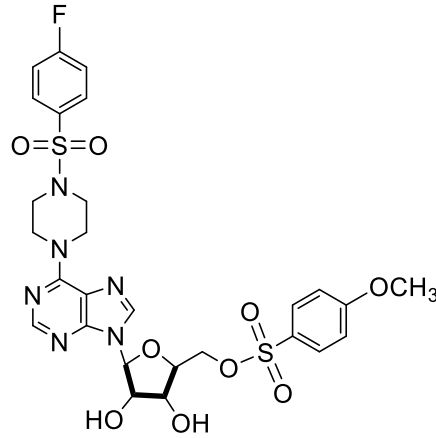


Şekil 3.123. 61 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.124. 61 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.18. 6-[4-(4-Florofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (62)



Genel sentez yöntemine göre % 44,6 verimle 0,031 g madde elde edildi.

E.N: 246 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉FN₆O₉S₂.0,3CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	47,50	4,32	12,17	9,29
Bulunan :	47,67	4,46	12,42	9,42

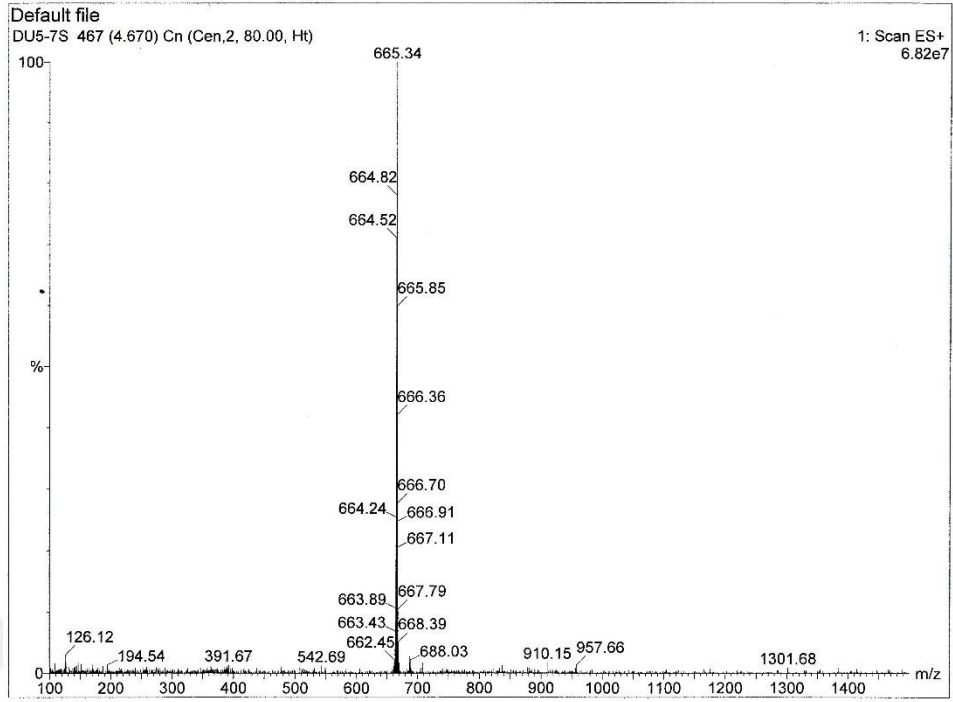
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 665.34 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

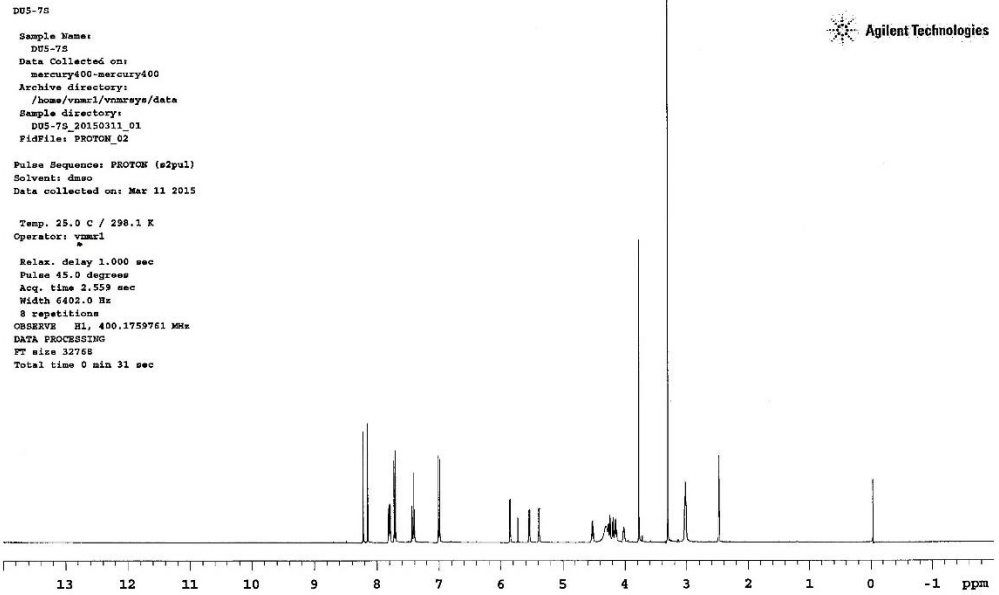
3.02 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.99-4.03 (m, 1H, CH-5'), 4.12- 4.36 (m, 7H), 4.52 (q, 1H, J= 5.2 Hz, H-4'), 5.38 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.54 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.85 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.0 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.41 (t, 2H, J= 8.8 Hz), 7.71 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.80 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

43.95, 45.76 (piperazin-CH₂), 55.73 (-OCH₃), 69.93 (CH₂-5', 3'), 72.75 (CH-2'), 81.26 (CH-4'), 87.78 (CH-1'), 114.66, 116.53, 116.76, 119.43, 126.13, 129.85, 130.63 (d), 131.06 (C-fenil), 138.90 (C-5), 150.37 (C-8), 151.76 (C-6), 152.77 (C-2), 163.42 (C-4).



Şekil 3.125. 62 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.126. 62 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

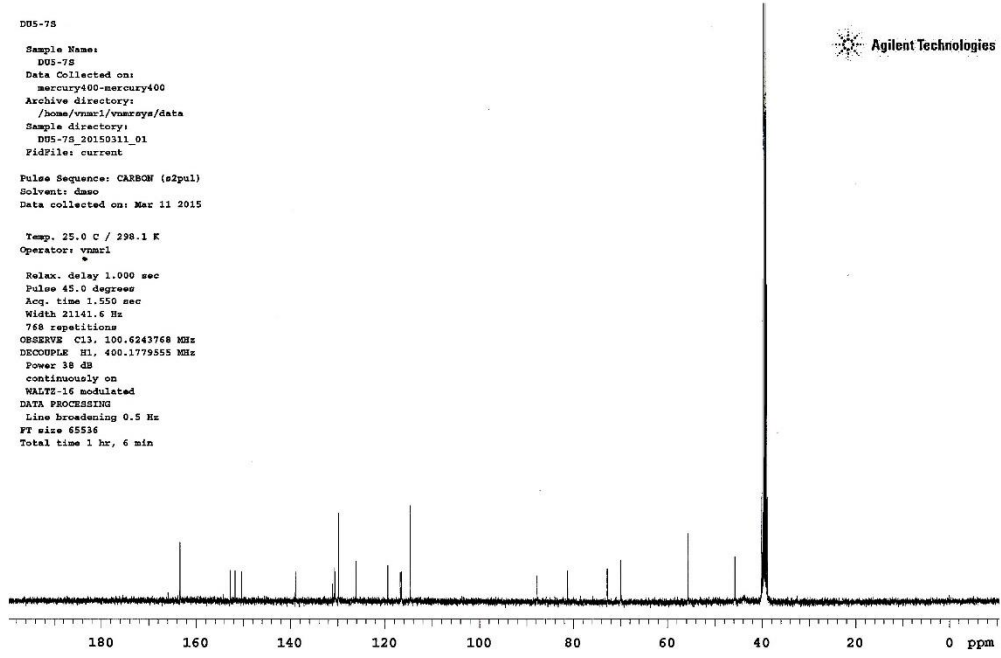
DD5-7S

Sample Name:
DD5-7S
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
DD5-7S_20150311_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 11 2015

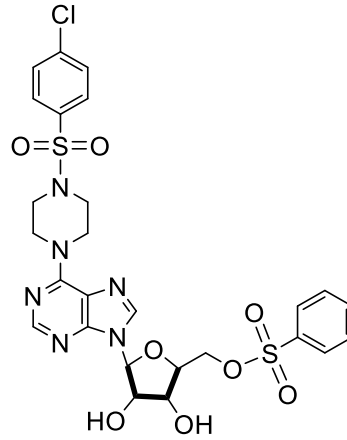
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
768 repetitions
OBSERVE C13. 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1. 400.1779355 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min



Şekil 3.127. 62 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.19. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (63)



Genel sentez yöntemine göre % 52 verimle 0,035 g madde elde edildi.

E.N: 188-190 °C.

Elementel Analiz: C₂₆H₂₇ClN₆O₈S₂·0,9H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	46,79	4,34	12,59	9,61
Bulunan :	46,51	4,14	12,90	9,53

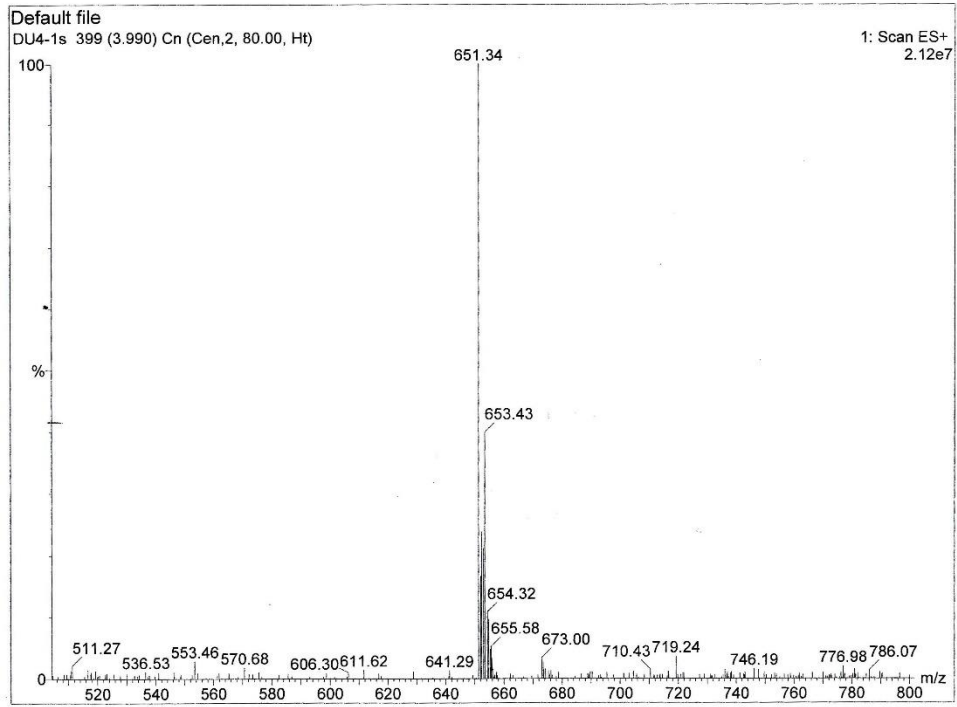
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 651.34 (%100) (M⁺), 653.43 (%40) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

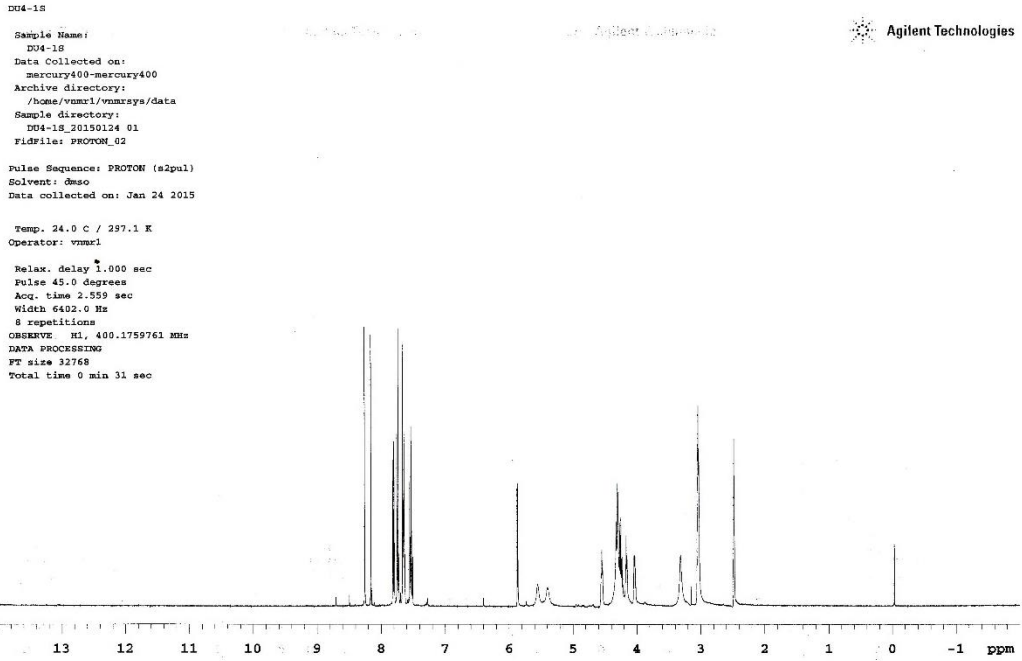
3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.01-4.05 (m, 1H, CH-5'), 4.16 (t, 1H, J= 4.8 Hz, CH-5'), 4.22- 4.33 (m, 6H), 4.54 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-4'), 5.39 (brs, 1H, 3'-OH), 5.55 (brs, 1H, 2'-OH), 5.86 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.52 (t, 2H, J= 8.4 Hz), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.73 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.80 (d, 4H, J= 8.4 Hz), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

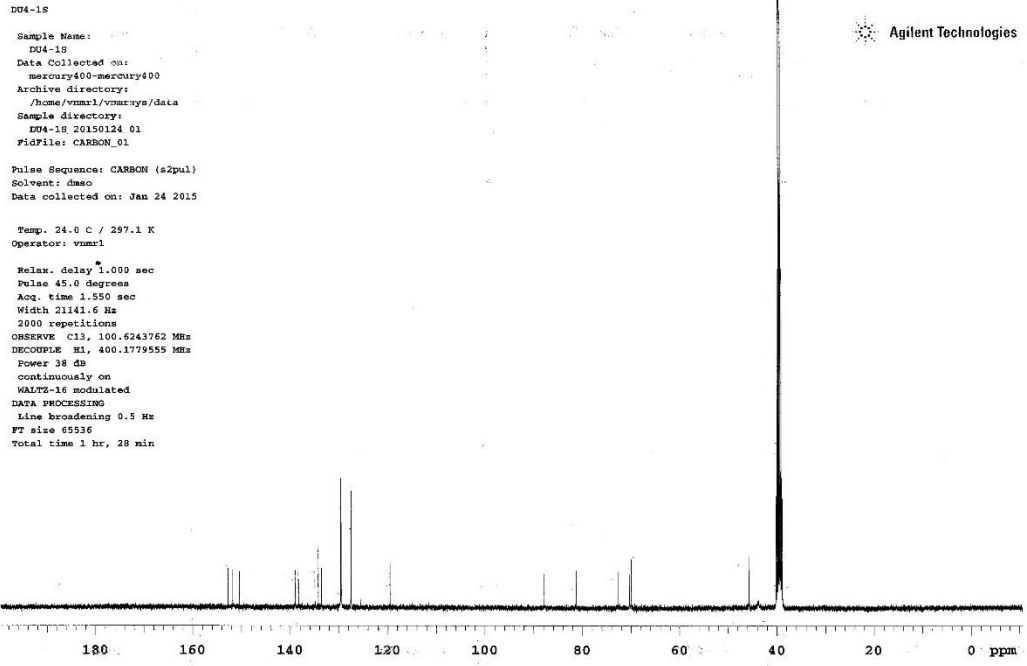
43.75, 45.74 (piperazin-CH₂), 69.93 (CH₂-5'), 70.31 (CH-3'), 72.70 (CH-2'), 81.23 (CH-4'), 87.83 (CH-1'), 119.48, 127.45, 129.45, 129.54, 129.61, 133.60, 134.22, 134.91 (C-fenil), 138.33 (C-5), 138.96 (C-8), 150.39 (C-6), 151.77 (C-2), 152.79 (C-4).



Şekil 3.128. 63 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

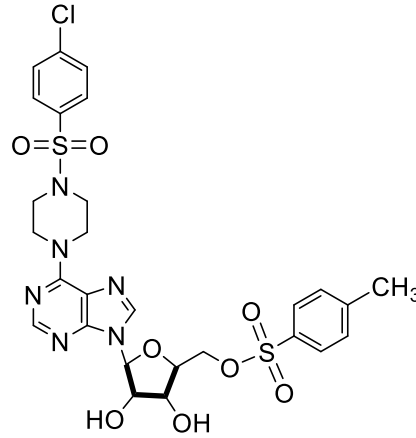


Şekil 3.129. 63 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.130. 63 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.1.5.20. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (64)



Genel sentez yöntemine göre % 68,6 verimle 0,048 g madde elde edildi.

E.N: 230 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉ClN₆O₈S₂.0,7CH₂Cl₂.0,4H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	45,46	4,29	11,48	8,76
Bulunan :	45,11	4,17	11,83	8,82

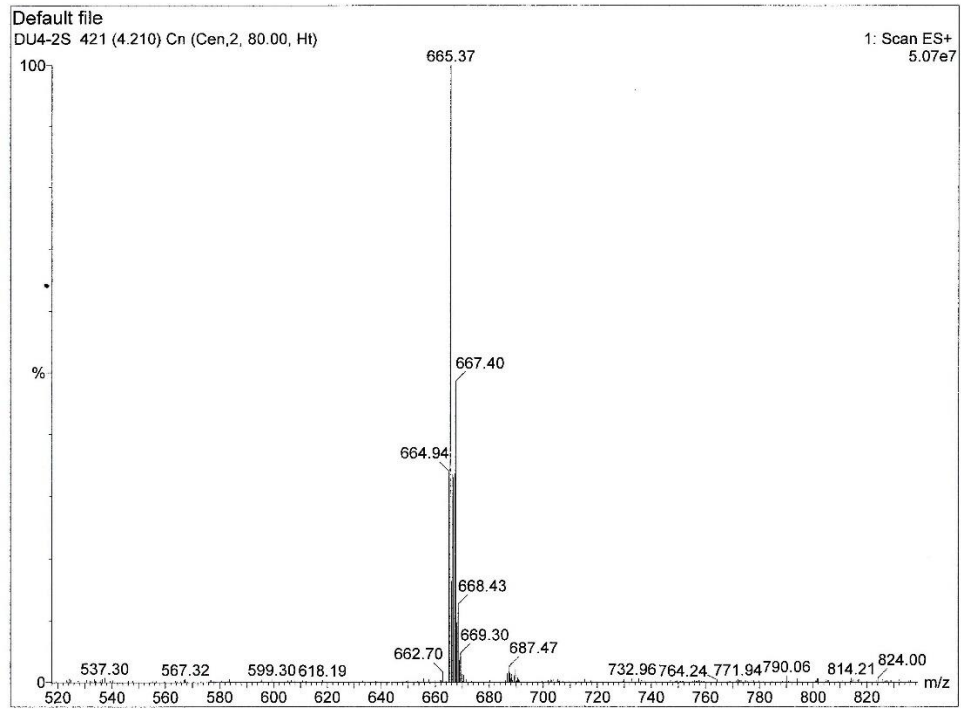
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 665.37 (%100) (M⁺), 667.40 (%38) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

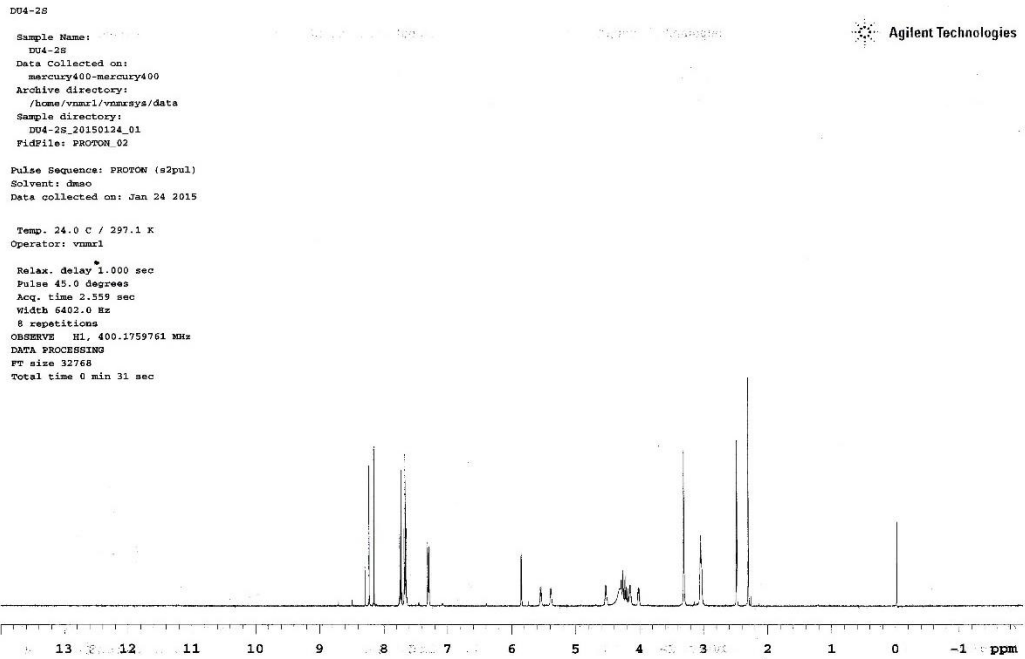
2.29 (s, 3H, CH₃), 3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.0-4.03 (m, 1H, CH-5'), 4.12- 4.38 (m, 7H), 4.53 (q, 1H, J= 4.8 Hz, H-4'), 5.39 (br d, 1H, J= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.54 (br d, 1H, J= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.85 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.30 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.63-7.67 (m, 4H), 7.73 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 8.14 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

21.0 (-CH₃), 43.92, 45.73 (piperazin-CH₂), 69.91 (CH₂-5'), 70.16 (CH-3'), 72.73 (CH-2'), 81.23 (CH-4'), 87.76 (CH-1'), 119.44, 127.51, 129.45, 129.60, 129.94, 131.95, 133.60, 138.33 (C-fenil), 138.92 (C-5), 144.87 (C-8), 150.38 (C-6), 151.76 (C-2), 152.77 (C-4).



Şekil 3.131. 64 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.132. 64 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

DU4-28

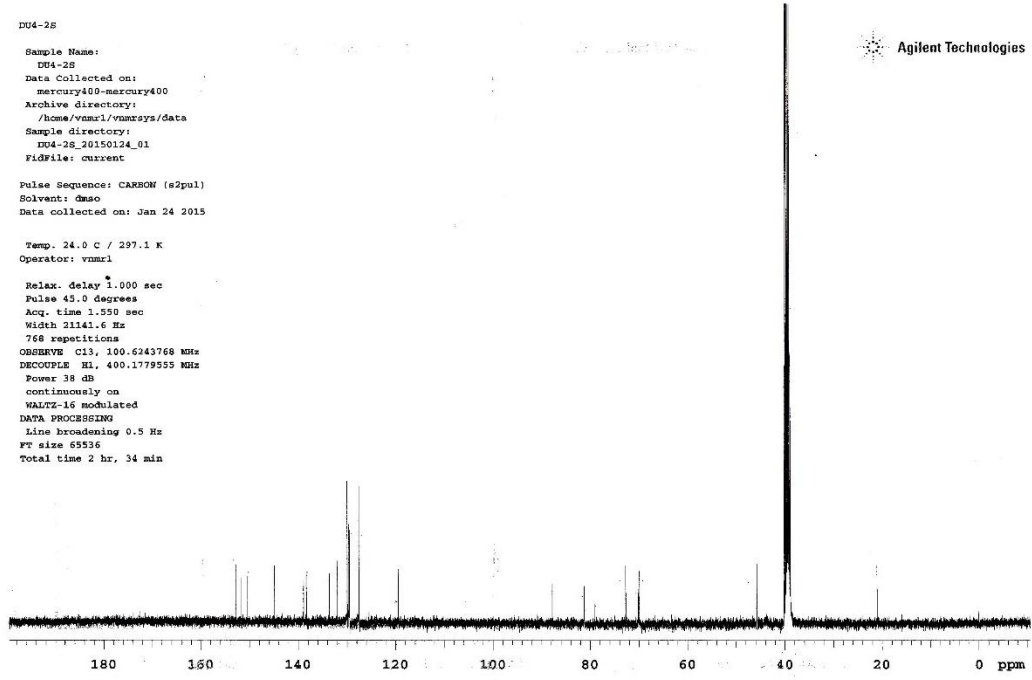
Sample Name:
DU4-28
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
DU4-28_20150124_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pol)
Solvent: dmsd
Data collected on: Jan 24 2015

Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmr1

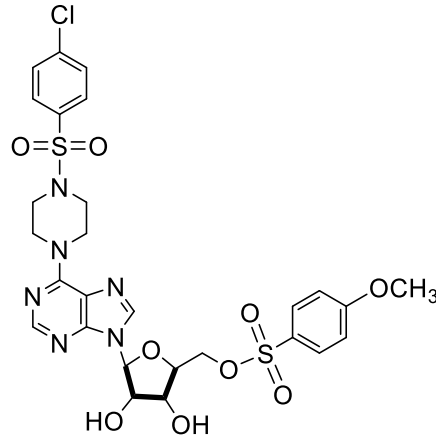
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
768 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 2 hr, 34 min

Agilent Technologies



Şekil 3.133. 64 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.21. 6-[4-(4-Klorofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (65)



Genel sentez yöntemine göre % 70,1 verimle 0,049 g madde elde edildi.

E.N: 243 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉ClN₆O₉S₂.0,5CH₂Cl₂.0,2H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	45,41	4,21	11,55	8,81
Bulunan :	45,20	4,22	11,95	8,88

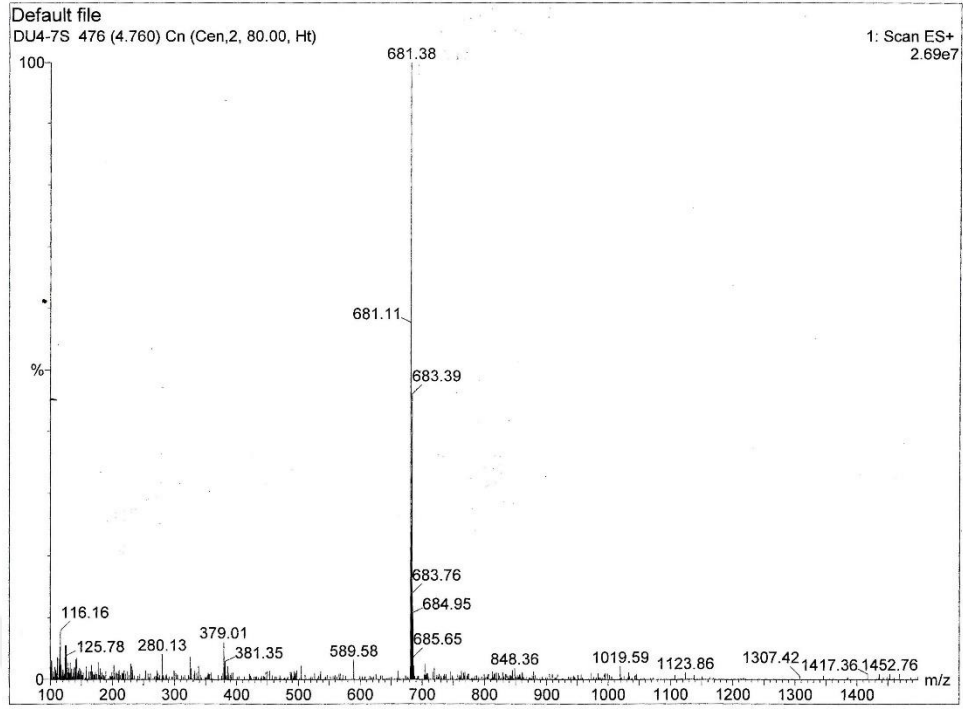
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 681.38 (%100) (M⁺), 683.39 (%35) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

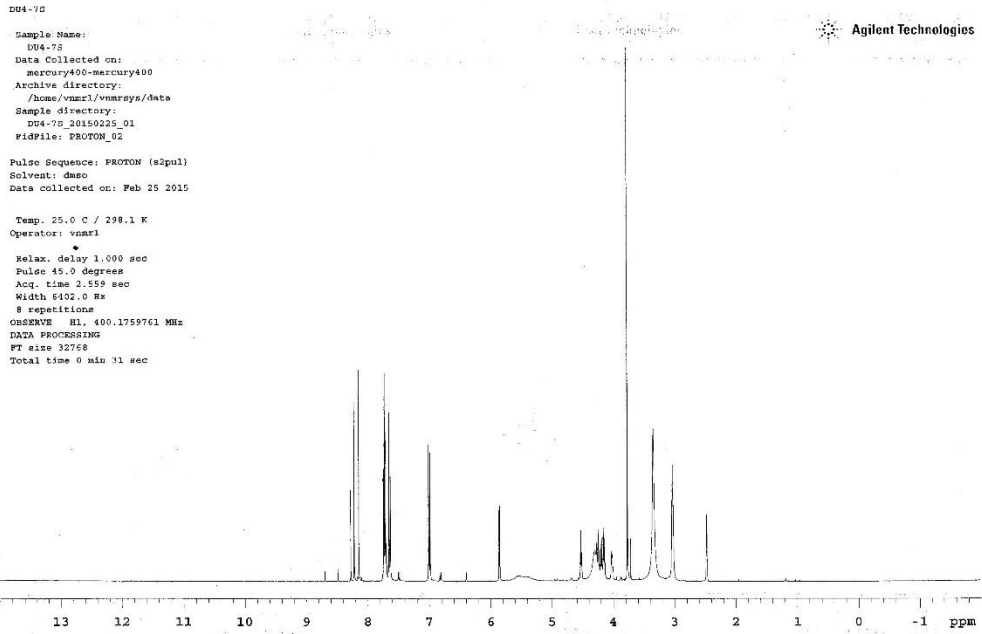
3.03 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.0-4.04 (m, 1H, CH-5'), 4.14- 4.36 (m, 7H), 4.52 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-4'), 5.0 (br s, 2H, 2', 3'-OH), 5.86 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-1'), 6.99 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz), 7.64 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.68-7.74 (m, 4H), 8.14 (s, 1H, H-8), 8.22 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

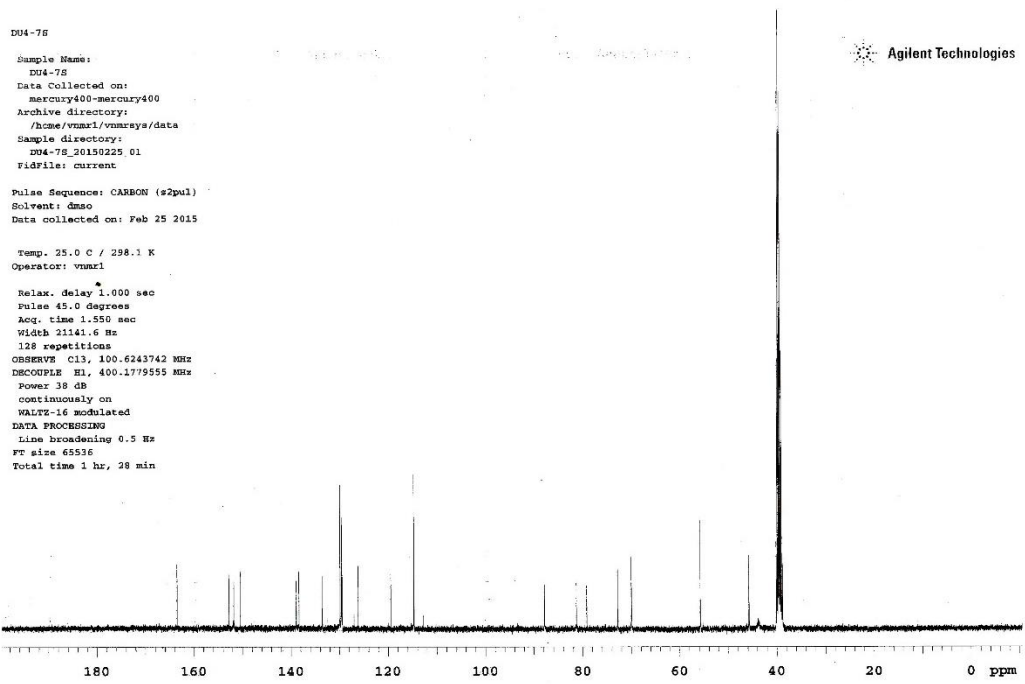
43.96, 45.75 (piperazin-CH₂), 55.75 (-OCH₃), 69.96 (CH₂-5'), 72.80 (CH-3'), 79.15 (CH-2'), 81.28 (CH-4'), 87.82 (CH-1'), 114.67, 119.46, 126.25, 129.45, 129.61, 129.88, 133.62, 138.35 (C-fenil), 138.91 (C-5), 150.39 (C-8), 151.77 (C-6), 152.79 (C-2), 163.45 (C-4).



Şekil 3.134. 65 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

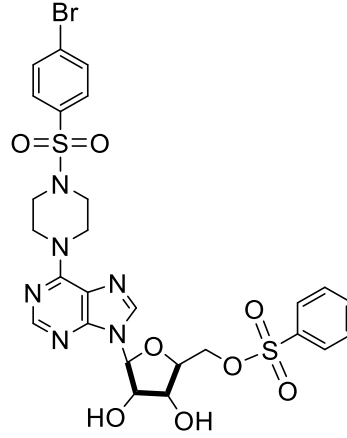


Şekil 3.135. 65 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.136. 65 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.22. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-benzensülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (66)



Genel sentez yöntemine göre % 68,1 verimle 0,049 g madde elde edildi.

E.N: 235 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₆H₂₇BrN₆O₈S₂.0,5CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	43,12	3,82	11,38	8,68
Bulunan :	42,89	4,07	11,32	8,39

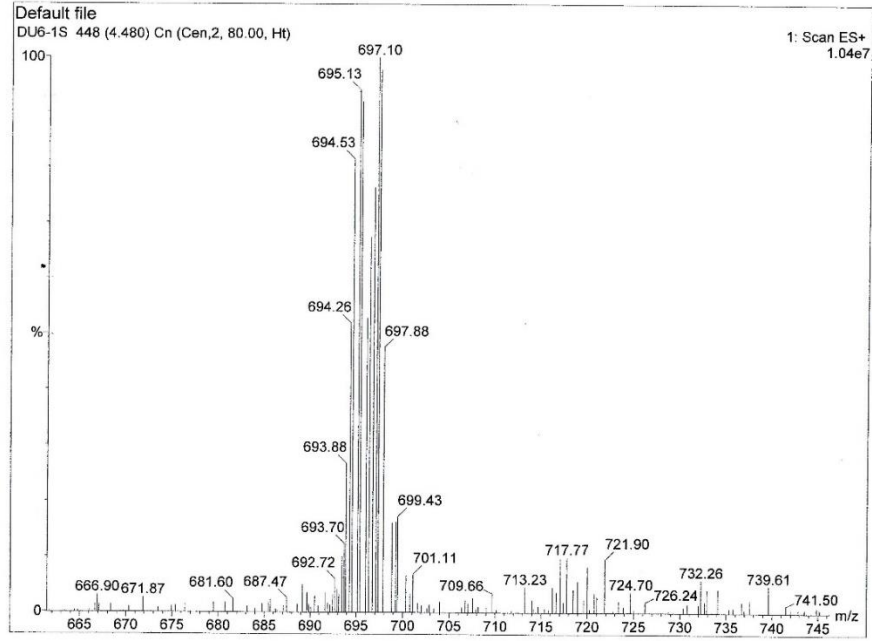
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 695.13 (%95) (M⁺), 697.10 (%100) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

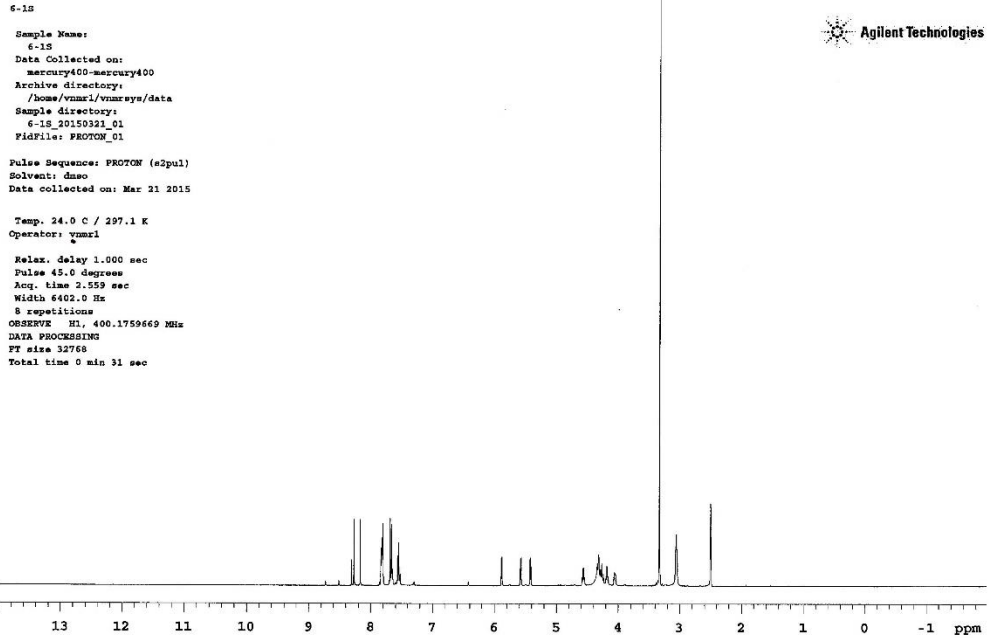
3.05 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.03-4.07 (m, 1H, CH-5'), 4.18 (q, 1H, J= 4.8 Hz, CH-5'), 4.24- 4.34 (m, 6H), 4.57 (q, 1H, J= 5.6 Hz, H-4'), 5.42 (d, 1H, J= 5.2 Hz, 3'-OH), 5.58 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.88 (d, 1H, J= 4.4 Hz, H-1'), 7.54 (t, 2H, J= 8 Hz), 7.64-7.68 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 4H), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.27 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

44.45, 46.20 (piperazin-CH₂), 70.39 (CH₂-5'), 70.78 (CH-3'), 73.16 (CH-2'), 81.70 (CH-4'), 88.30 (CH-1'), 119.95, 127.92, 129.98, 130.02, 133.01, 134.48, 134.69, 135.38 (C-fenil), 139.42 (C-5), 150.85 (C-8), 152.24 (C-6), 153.26 (C-2), 165.07 (C-4).

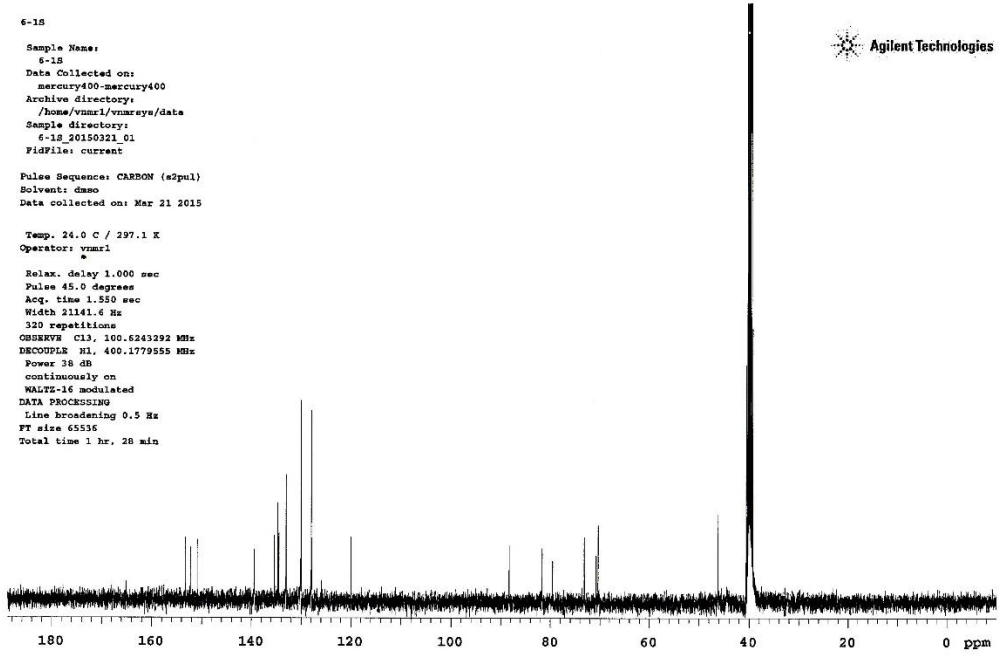


Şekil 3.137. 66 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



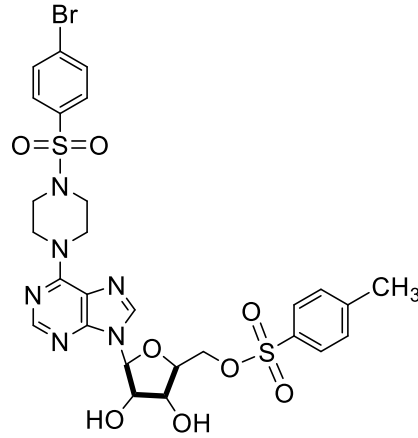
Şekil 3.138. 66 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

6-15
Sample Name:
6-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
6-15_20150321_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Mar 21 2015
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
320 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243292 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min



Şekil 3.139. 66 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.23. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metilbenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (67)



Genel sentez yöntemine göre % 64,3 verimle 0,047 g madde elde edildi.

E.N: 236 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉BrN₆O₈S₂.0,2H₂O.1CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	42,13	3,96	10,52	8,03
Bulunan :	41,94	3,88	11,30	8,47

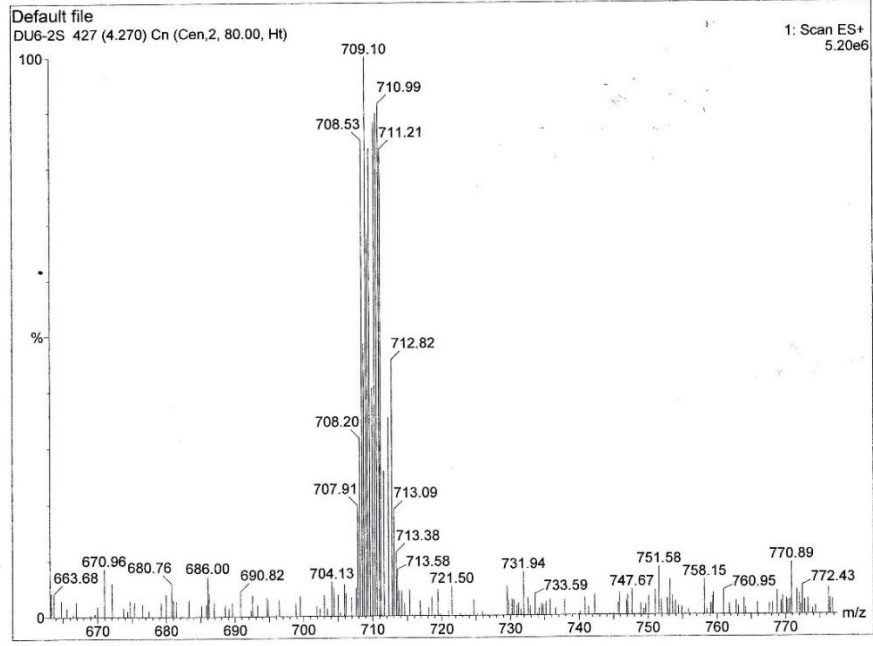
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 709.10 (%100) (M⁺), 711.21 (%85) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

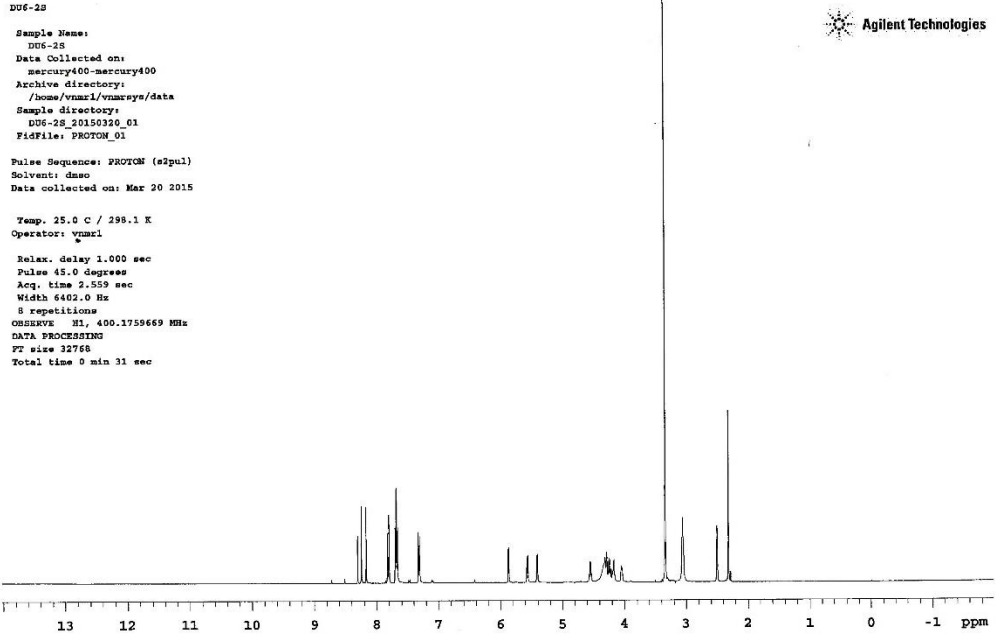
2.31 (s, 3H, CH₃), 3.05 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.02-4.16 (m, 1H, CH-5'), 4.15- 4.40 (m, 7H), 4.55 (q, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-4'), 5.41 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 3'-OH), 5.57 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.87 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-1'), 7.31 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.66-7.70 (m, 4H), 7.81 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz), 8.16 (s, 1H, H-8), 8.24 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

21.07 (-CH₃), 43.90, 45.73 (piperazin-CH₂), 69.93 (CH₂-5'), 72.76 (CH-3'), 79.15 (CH-2'), 81.24 (CH-4'), 87.80 (CH-1'), 119.45, 127.40, 127.52, 129.51, 129.94, 131.97, 132.53, 134.04 (C-fenil), 138.92 (C-5), 144.88 (C-8), 150.39 (C-6), 151.77 (C-2), 152.77 (C-4).



Şekil 3.140. 67 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.141. 67 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

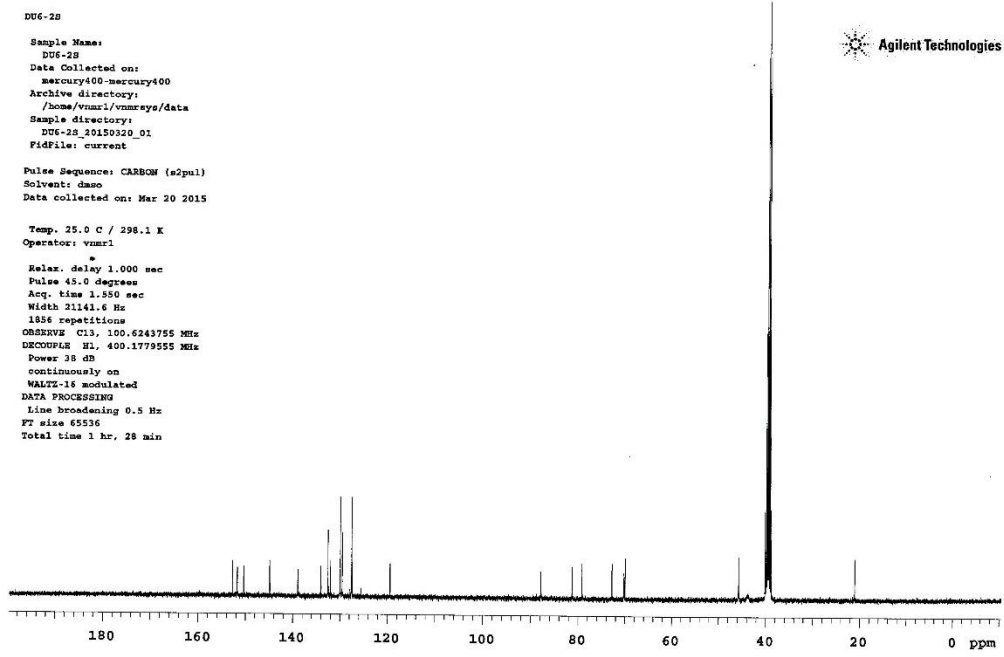
DUG-2S

Sample Name:
DUG-2S
Date Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrlogs/data
Sample directory:
DUG-2S_20150320_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 20 2015

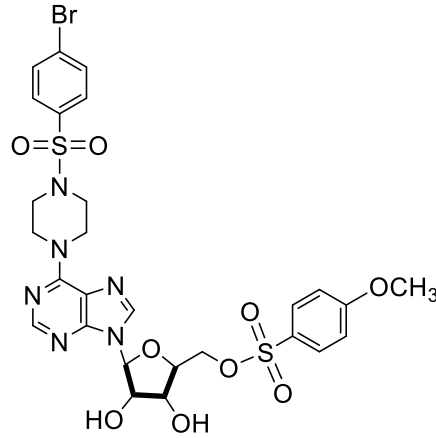
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

*
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.850 sec
Width 21141.6 Hz
1856 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243755 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 35 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min



Şekil 3.142. 67 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.1.1.5.24. 6-[4-(4-Bromofenilsülfonil)piperazin-1-il]-9-[5'-O-(4-metoksibenzen) sülfonil- β -D-ribofuranozil]-9H-pürin (68)



Genel sentez yöntemine göre % 80,1 verimle 0,060 g madde elde edildi.

E.N: 246 °C (decom).

Elementel Analiz: C₂₇H₂₉BrN₆O₉S₂.1,2CH₂Cl₂

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>	<u>%S</u>
Hesaplanan :	40,93	3,82	10,15	7,75
Bulunan :	40,83	3,90	10,80	7,63

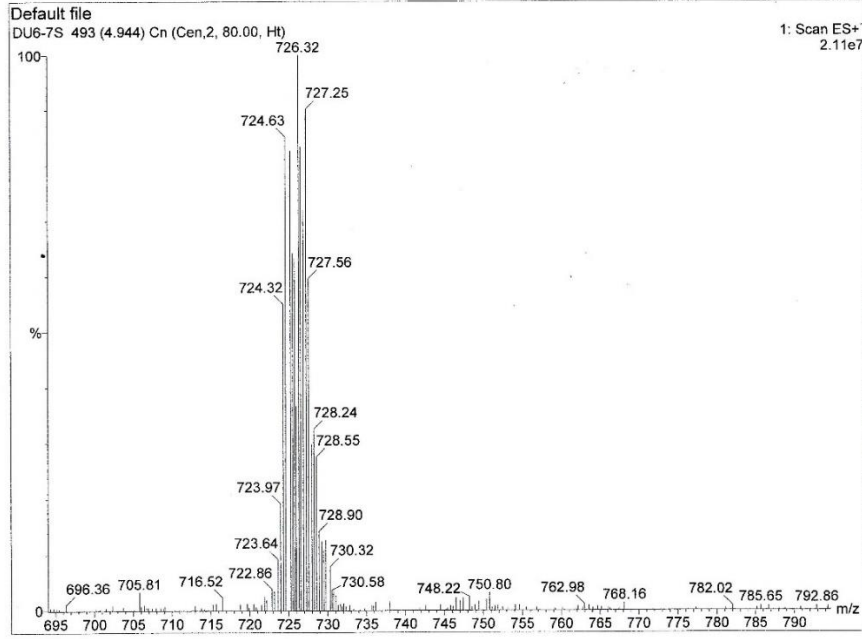
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 725.29 (%100) (M⁺), 727.25 (%95) (M⁺+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

3.07 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.04-4.08 (m, 1H, CH-5'), 4.17- 4.38 (m, 7H), 4.56 (q, 1H, J= 4.8 Hz, H-4'), 5.35 (d, 1H, J= 5.2 Hz, 3'-OH), 5.51 (d, 1H, J= 5.6 Hz, 2'-OH), 5.89 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.02 (d, 2H, J= 9.2 Hz), 7.67 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.23 (s, 1H, H-2).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

43.76, 45.73 (piperazin-CH₂), 55.74 (-OCH₃), 69.95 (CH₂-5'), 72.79 (CH-3'), 79.14 (CH-2'), 81.26 (CH-4'), 87.82 (CH-1'), 114.66, 119.45, 126.15, 127.38, 129.49, 129.86, 132.52, 134.04 (C-fenil), 138.88 (C-5), 150.38 (C-8), 151.76 (C-6), 152.77 (C-2), 163.43 (C-4).



Şekil 3.143. 68 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

DU6-7S

Sample Name:
DU6-7S

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr400/data

Sample directory:
DU6-7S_20150323_01

FidFile: PROTON_03

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: dmsc

Data collected on: Mar 23 2015

Temp. 38.0 C / 311.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.559 sec

Width 6402.0 Hz

6 repetitions

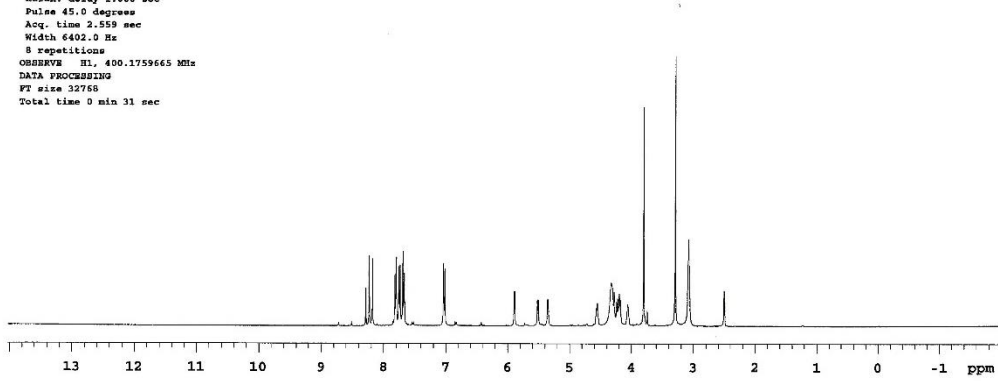
OBSERVE F1, 400.1759665 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.144. 68 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

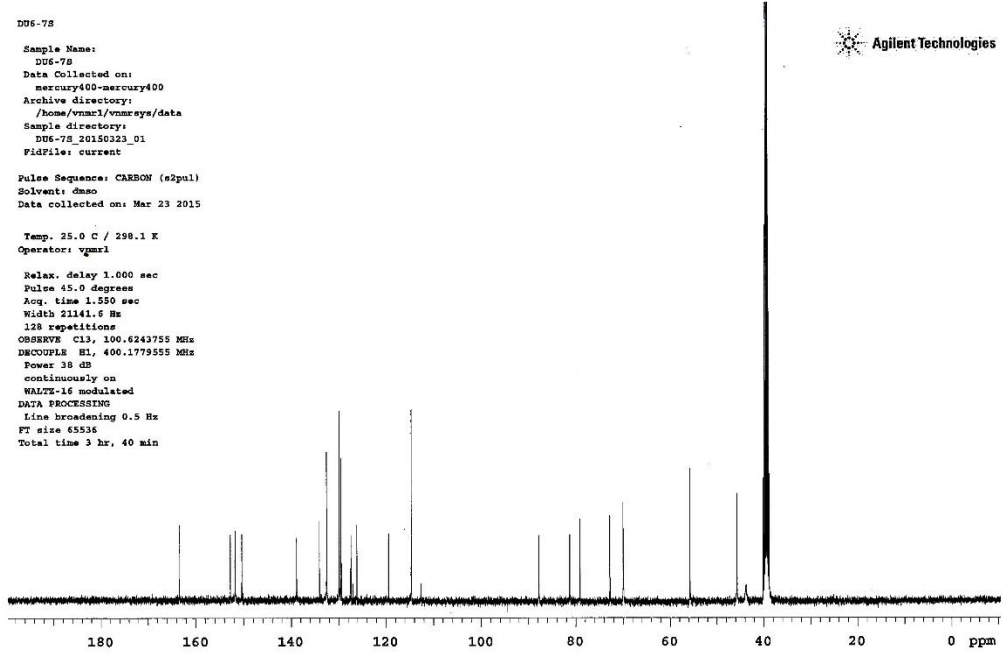
D06-78

Sample Name:
D06-78
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
D06-78_20150223_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 23 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243755 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 40 min

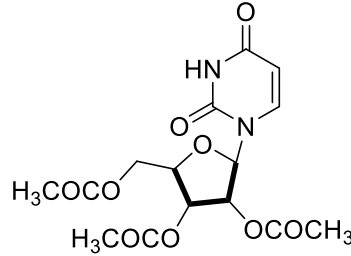
Agilent Technologies



Şekil 3.145. 68 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.2. 4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon Türevlerinin Sentezi

3.2.1. 1-(2,3,5-Tri-O-asetil-β-D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (71)

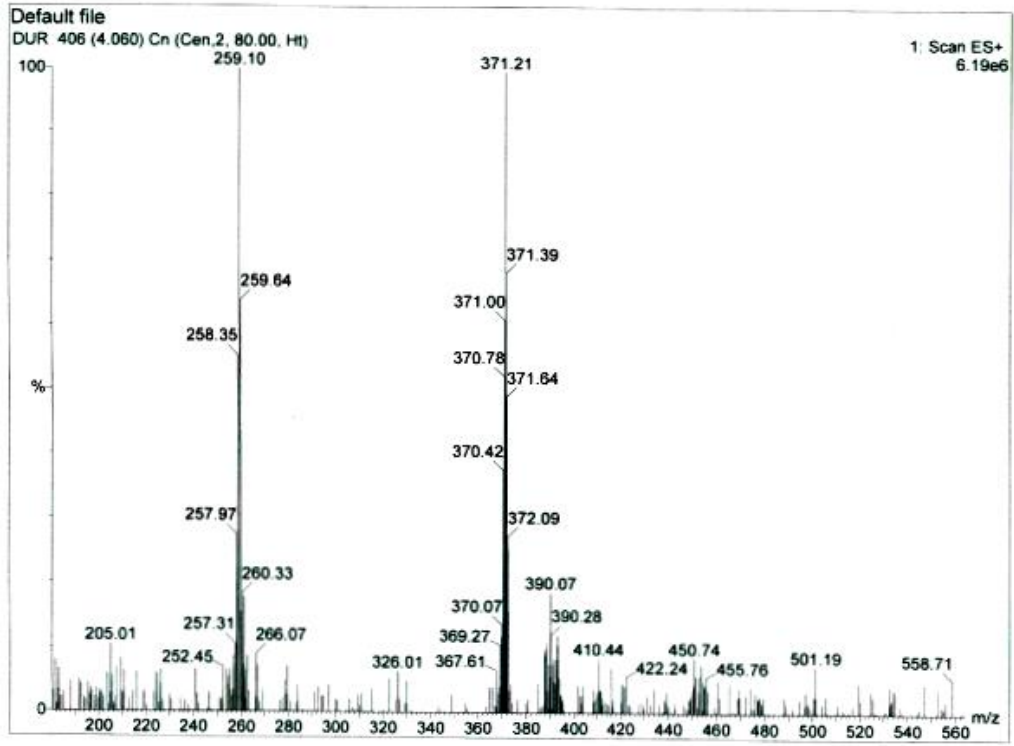


Urasil (0,11, 1 mmol) ve β-D-ribofuranoz-1,2,3,5-tetraasetat (0,31 g, 1 mmol) 15 ml anhidr asetonitril içinde karıştırıldıktan sonra hekzametildisilazan (0,17 ml, 0.8 mmol), trimetilsilil trifluorometansülfonat (0,14 ml, 0,8 mmol) ve kalay (IV) klorür (0,14 ml, 1,2 mmol) sırasıyla reaksiyon ortamına eklenerek oda sıcaklığında 72 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım diklorometan ile dilüe edildi. %4'lük sodyumbikarbonat çözeltisi ilave edildikten sonra diklorometan ile 3 kez ekstre edildi. Organik fazlar birleştirilip sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra hekzan:etilasetat:izopropanol (10:10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %64,01 Verimle 0,23 g madde elde edildi. E.N: 128-130 °C.

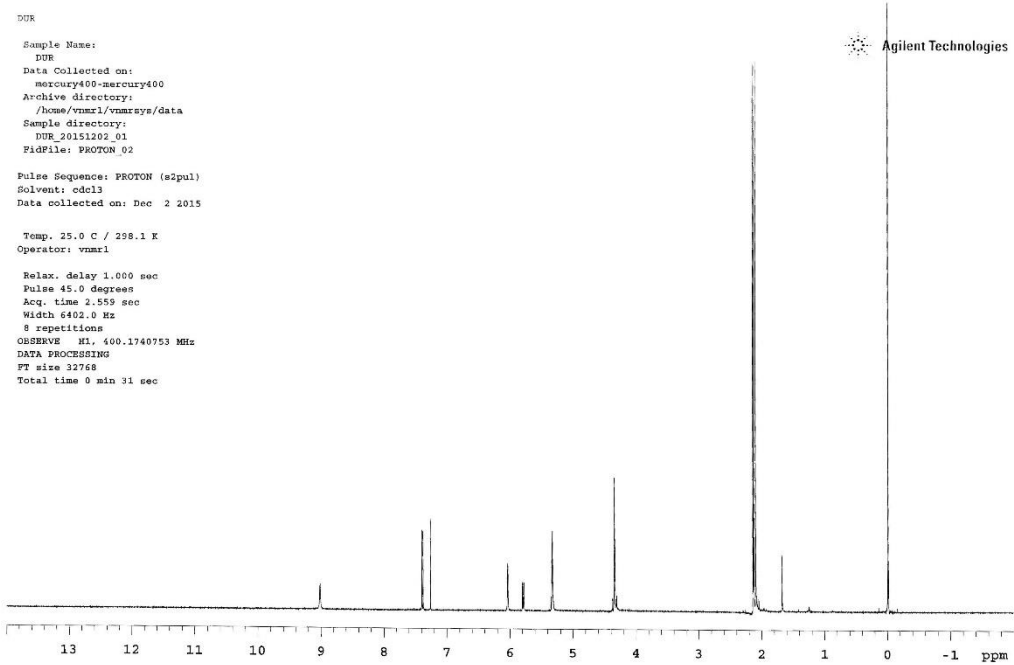
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 371.21 (% 100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm:

2.09 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 4.30-4.38 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.30-5.35 (m, 2H, H-2', H-3'), 5.79 (d, 1H, J= 8.4, 2 Hz, H-5), 6.03 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 7.38 (d, 1H, J= 8 Hz, H-6), 9.01 (brs, 1H, NH).

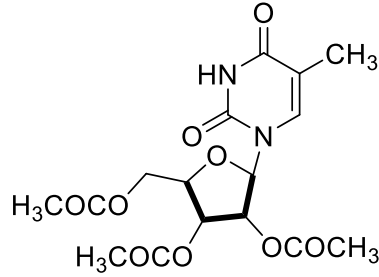


Şekil 3.146. 71 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.147. 71 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.2. 5-Metil-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (72)



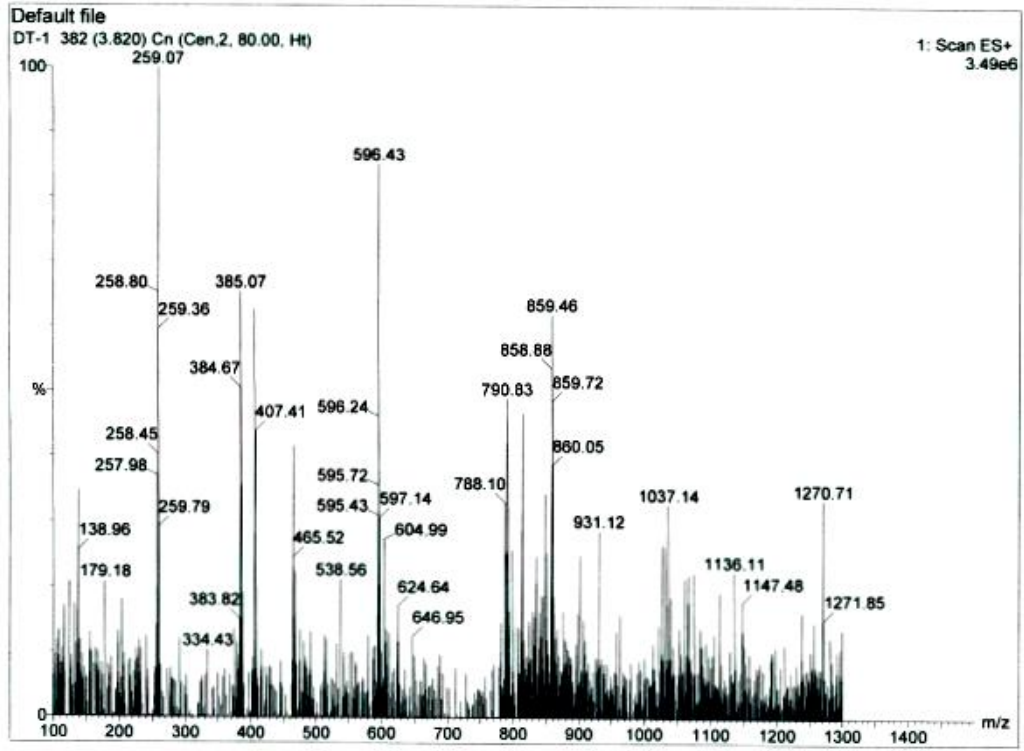
Timin (0,5 g, 3,96 mmol) ve β -D-ribofuranoz-1,2,3,5-tetraasetat (1,26 g, 3,96 mmol) 35 ml anhidr asetonitril içinde karıştırıldıktan sonra hekzametildisilazan (0,68 ml, 3,16 mmol), trimetilsilil trifluorometansülfonat (0,57 mL, 3,16 mmol) ve kalay (IV) klorür (0,56 ml, 4,75 mmol) sırasıyla reaksiyon ortamına eklendi. Reaksiyon karışımı 85°C’de 25 dakika refluks edildikten sonra oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde karışım diklorometan ile dilüe edildi. %4’lük sodyumbikarbonat ilave edildikten sonra diklorometan ile 3 kez ekstre edildi. Organik fazlar birleştirilip sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra hekzan:etilasetat:izopropanol (10:10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 39,67 Verimle 0,60 g madde elde edildi.

E.N: 105-106 °C.

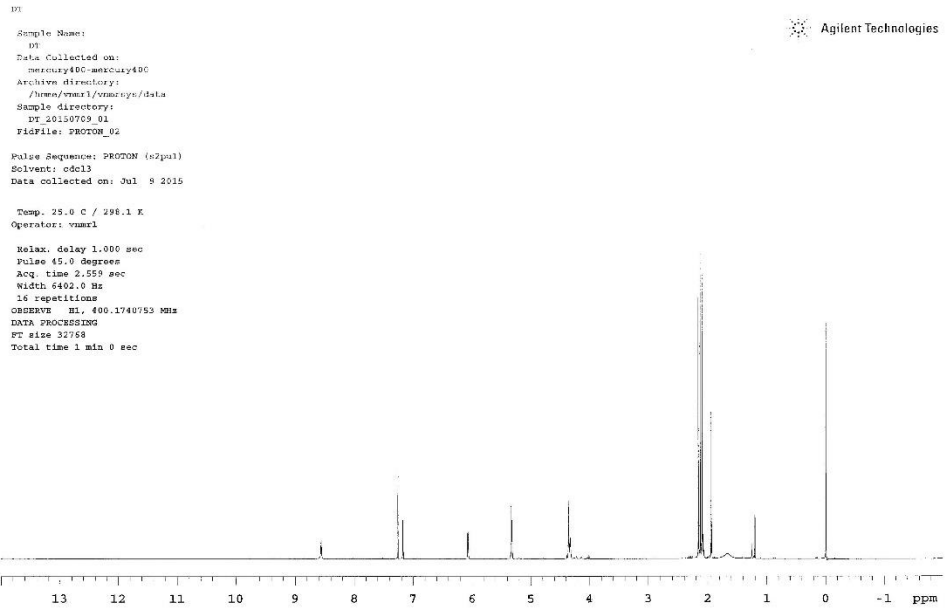
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 385.07 (%65) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) 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).

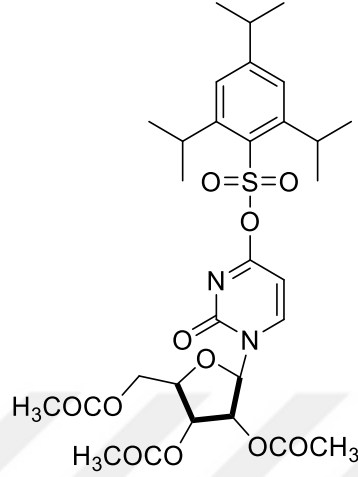


Şekil 3.148. 72 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.149. 72 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.2.3. 4-O-(2,4,6-Triizopropilbenzensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (73)



1-(2,3,5-Tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (**71**) (0,2 g, 0,54 mmol) 15 ml anhidr diklorometan içinde çözüldükten sonra dimetilaminopiridin (26 mg, 0,21 mmol) ve trietilamin (0,37 ml, 2,6 mmol) ilave edilerek buz banyosu üzerinde 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra 2,4,6-triizopropilbenzen sülfonil klorür (0,32 g, 1,08 mmol) eklenerek 25 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon ortamı evapore edildikten sonra hekzan:etilasetat:izopropanol (15:10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %60,49 Verimle 0,20 g madde elde edildi.

^1H NMR Spektrumu (CDCl_3) δ ppm:

1.23 (s, 3H, CH_3), 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), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.11 (s, 3H, OCOCH_3), 2.86-2.93 (m, 1H, CH), 4.19-4.26 (m, 2H, CH), 4.34-4.38 (m, 3H, H-4', CH_2 -5'), 5.24 (t, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.34 (t, 1H, J = 5.6 Hz, H-2'), 5.98 (d, 1H, J = 3.6, 2 Hz, H-1'), 6.10 (d, 1H J = 7.2 Hz, H-5), 7.19 (s, 2H, Ph-H-3,5), 7.93 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H-6).

DUR-CP8

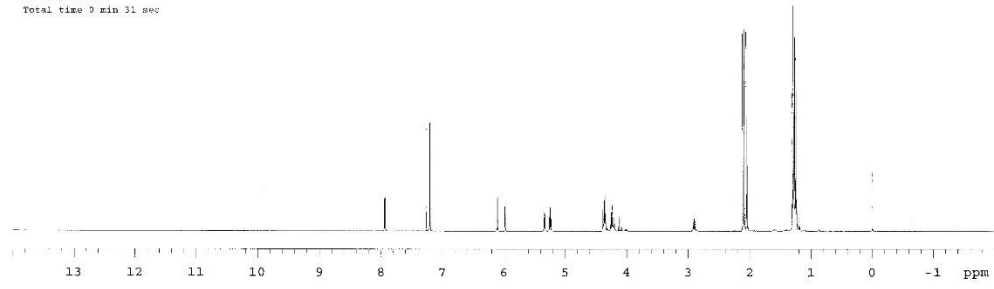
Sample Name:
DUR-CP8
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnc/data
Sample directory:
DUR-CP8_20160128_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PECTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Jan 28 2016

Temp: 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

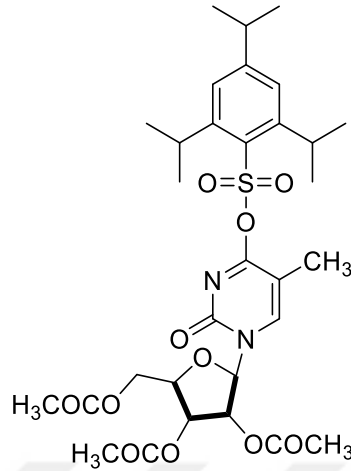
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 43.0 degrees
Acq. time 2.550 sec
Width 6402.0 Hz
repetitions
ORFPRVH H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32758
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.150. 73 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.4. 5-Metil-4-O-(2,4,6-triizopropilbensensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (74)



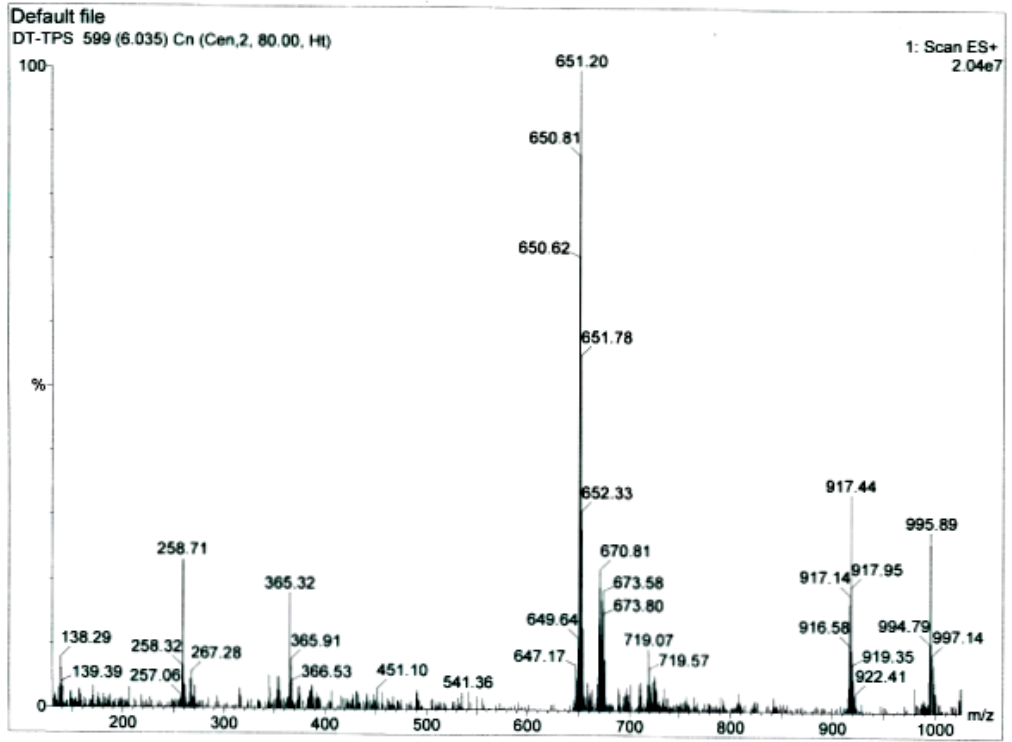
1-(2,3,5-Tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)timin (72) (0,27 g, 0,72 mmol) 15 ml anhidr diklorometan içinde çözüldü. Dimetilaminopiridin (35 mg, 0,28 mmol) ve trietilamin (0,57 ml, 4,11 mmol) eklenerek buz banyosunda 30 dakika karıştırıldı. 2,4,6-Triizopropilbenzen sülfonil klorür (0,44 g, 1,44 mmol) eklenerek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

E.N: 170-172 °C.

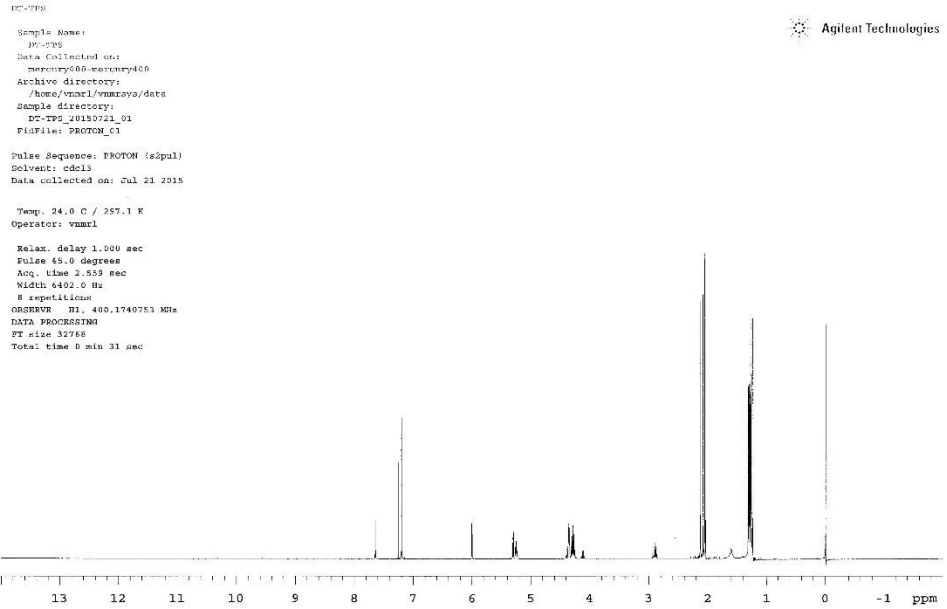
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 651.20 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu ($CDCl_3$) 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).



Şekil 3.151. 74 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



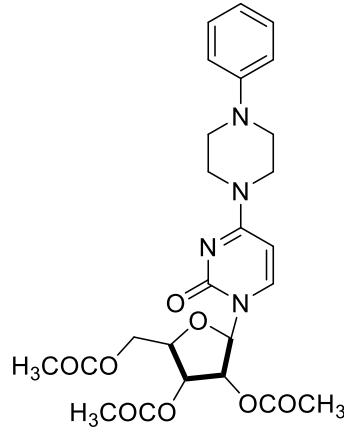
Şekil 3.152. 74 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5. 4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon Türevlerinin (75-87) Genel Sentez Yöntemi:

4-O-(2,4,6-Triizopropilbensensülfonil)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil) timin (73, 74) (1 mmol) 15 ml absolü etanol içinde çözüldükten sonra trietilamin (2 mmol) ve 1-(4-süstitüefenil)piperazin (1 mmol) ilave edilerek 80-90 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı, etanol evaporatörde uçuruldu ve ürün kolon kromatografisi ile diklorometan:metanol (50:1) solvan sistemi kullanılarak saflaştırıldı.



3.2.5.1. 4-(4-Fenilpiperazin-1-il)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (75)



Genel sentez yöntemine göre 0,30 g başlangıç maddesinden (73) hareketle % 47,57 verim ile 0,13 g madde elde edildi.

E.N: 134-136 °C.

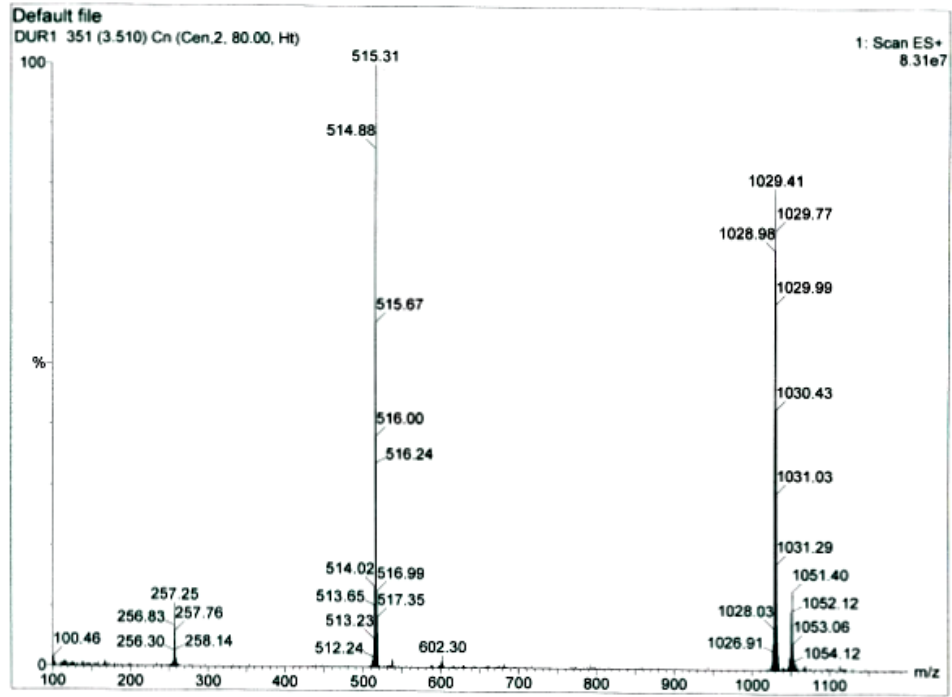
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 515.31 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

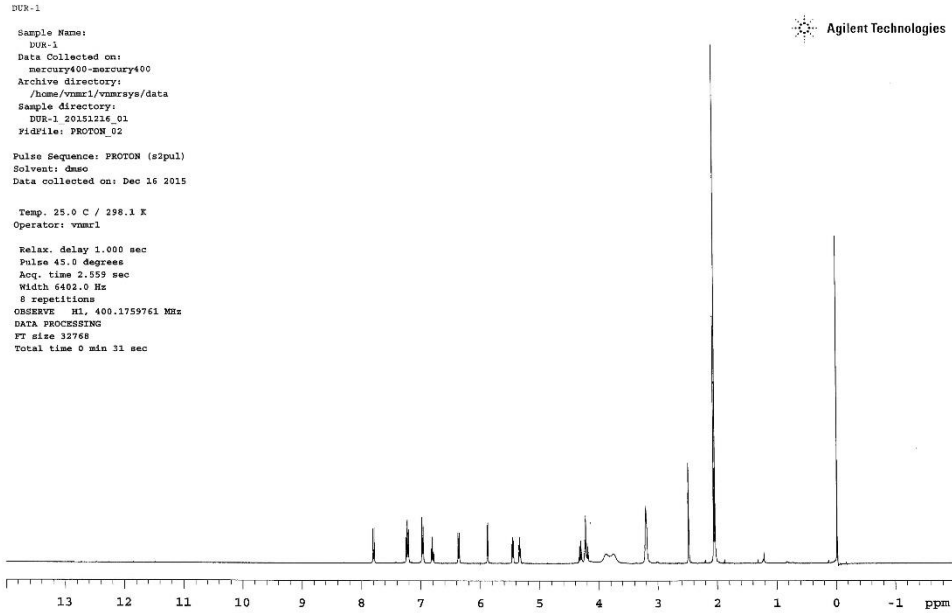
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 3.19 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.81 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.17-4.32 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.33 (t, 1H, J = 5.6 Hz, H-3'), 5.45 (t, 1H, J = 6 Hz, H-2'), 5.88 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1'), 6.36 (d, 1H, J = 8 Hz, H-5), 6.80 (t, 1H, J = 6.8 Hz, Ph-H-4), 6.96 (d, 2H, J = 7.6 Hz, Ph-H-2,6), 7.22 (t, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.79 (d, 1H, J = 8 Hz, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

20.18 (-CH₃), 20.20 (-CH₃), 20.46 (-CH₃), 48.03 (piperazin-CH₂), 63.05 (CH₂-5'), 69.86 (CH-3'), 72.17 (CH-2'), 78.78 (CH-4'), 89.27 (CH-1'), 92.21 (C-5), 115.69 (C-fenil), 119.33 (C-6), 128.91, 143.14, 150.33 (C-fenil), 153.46 (C-2), 161.79 (C-4), 169.25 (-C=O), 169.31 (-C=O), 169.94 (-C=O).

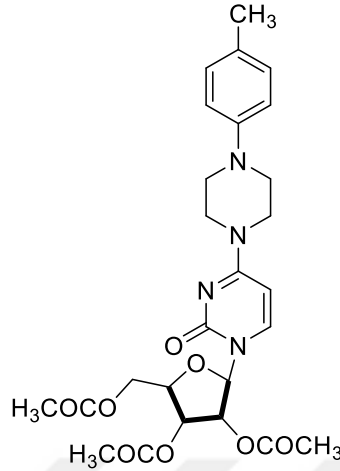


Şekil 3.153. 75 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.154. 75 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.2. 4-[4-(4-Metilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (76)



Genel sentez yöntemine göre 0,37 g başlangıç maddesinden (73) hareketle % 55,91 verim ile 0,17 g madde elde edildi.

E.N: 121 °C.

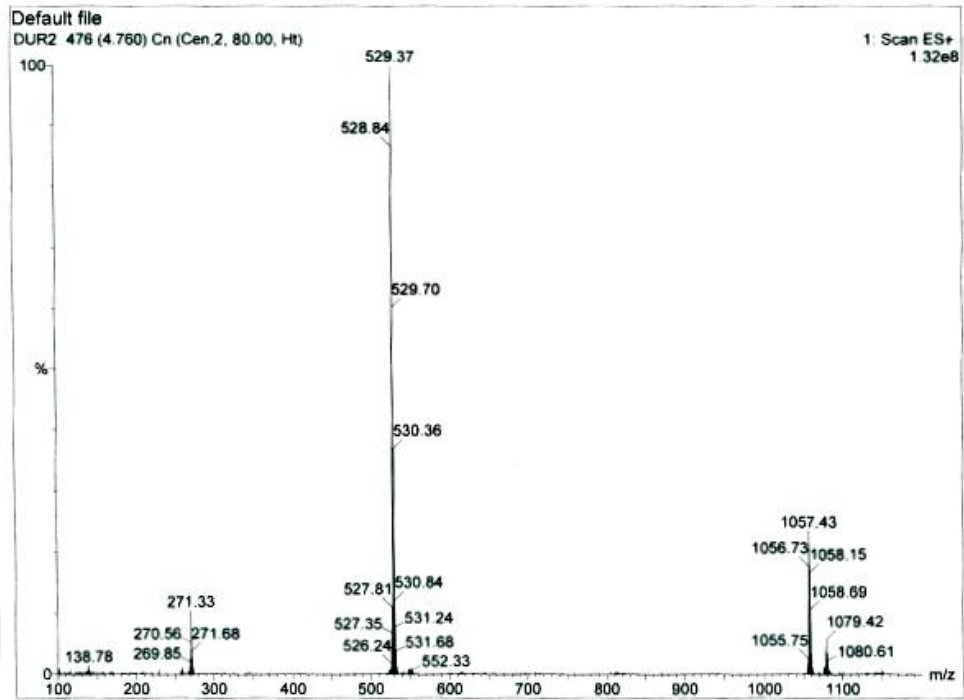
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 529.37 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

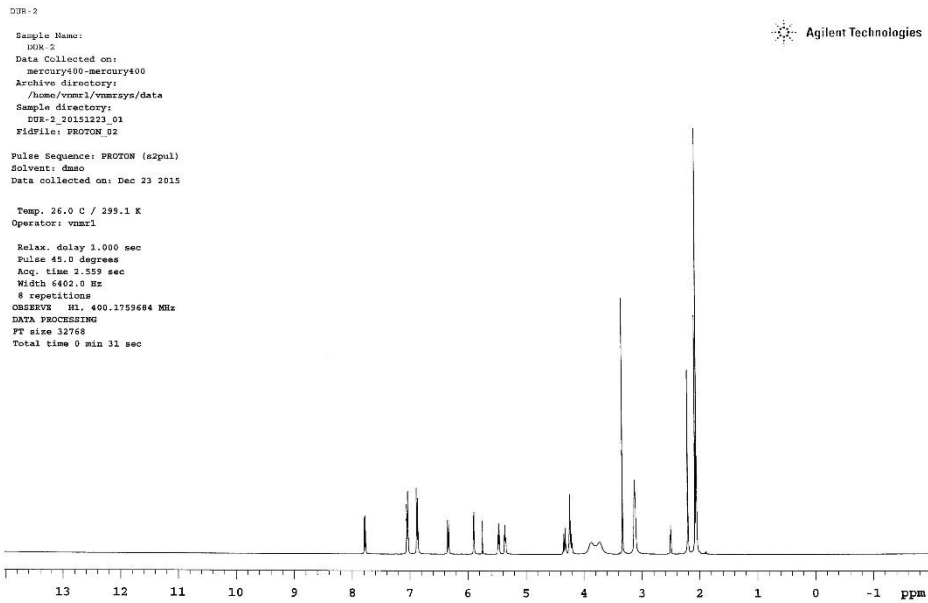
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.11 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.80 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.19-4.34 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.35 (t, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.46 (t, 1H, J = 6.4 Hz, H-2'), 5.90 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1'), 6.33 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-5), 6.87 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.78 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

20.01 (-CH₃), 20.24 (-CH₃), 20.27 (-CH₃), 20.51 (-CH₃), 42.38, 54.87 (piperazin-CH₂), 63.16 (CH₂-5'), 69.99 (CH-3'), 72.26 (CH-2'), 78.82 (CH-4'), 89.36 (CH-1'), 92.14 (C-5), 116.07 (C-fenil), 128.21 (C-6), 129.40, 143.09, 148.52 (C-fenil), 154.01 (C-2), 162.36 (C-4), 169.34 (-C=O), 169.39 (-C=O), 170.02 (-C=O).

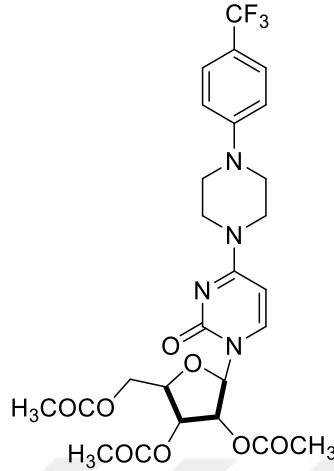


Şekil 3.155. 76 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.156. 76 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.3. 4-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (77)



Genel sentez yöntemine göre 0,34 g başlangıç maddesinden (73) hareketle % 55,57 verim ile 0,17 g madde elde edildi.

E.N: 134-135 °C.

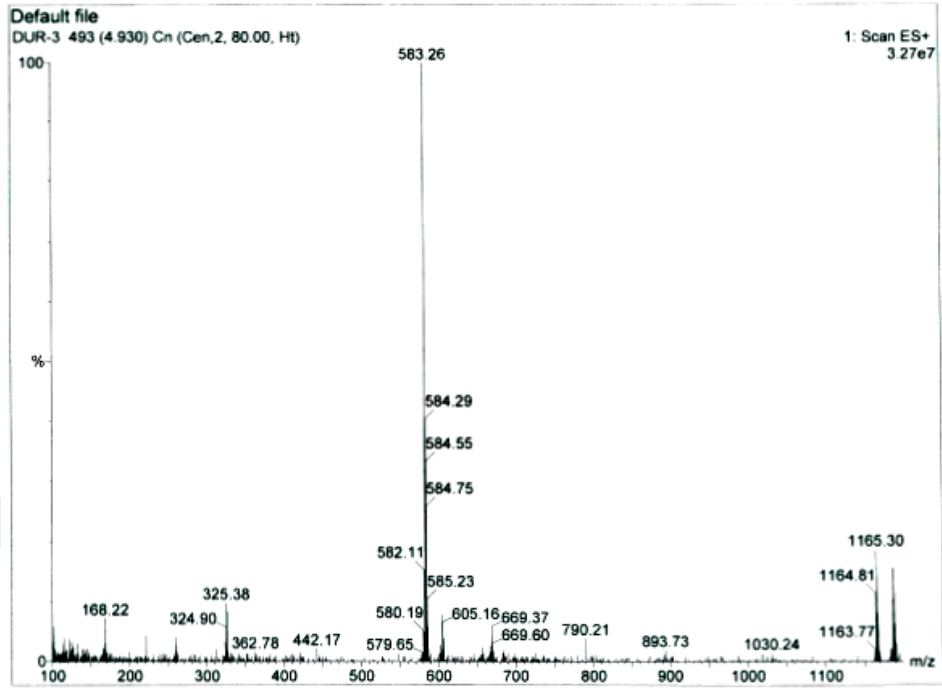
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 583.26 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

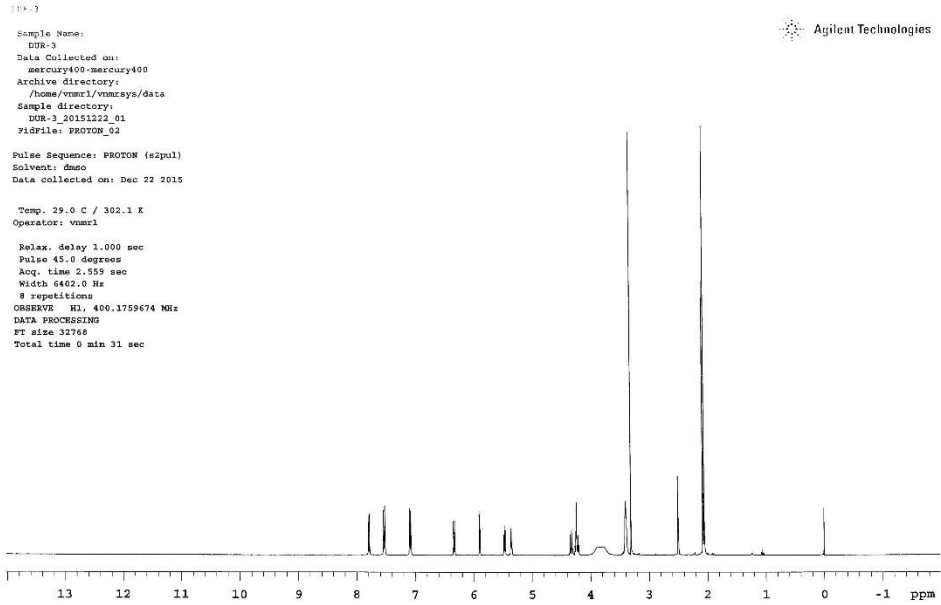
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 3.39 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.82 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.19-4.34 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.35 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-3'), 5.46 (t, 1H, J= 6.4 Hz, H-2'), 5.90 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 6.33 (d, 1H, J= 8 Hz, H-5), 7.08 (d, 2H, J= 9.2 Hz, Ph-H-2,6), 7.53 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.79 (d, 1H, J= 8 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

20.18 (-CH₃), 20.21 (-CH₃), 20.45 (-CH₃), 46.38 (piperazin-CH₂), 63.09 (CH₂-5'), 69.94 (CH-3'), 72.20 (CH-2'), 78.77 (CH-4'), 89.33 (CH-1'), 92.12 (C-5), 114.04 (C-fenil), 118.07 (C-6), 123.54, 126.14 (-CF₃), 143.08, 152.65 (C-fenil), 153.91 (C-2), 162.40 (C-4), 169.26 (-C=O), 169.32 (-C=O), 169.95 (-C=O).

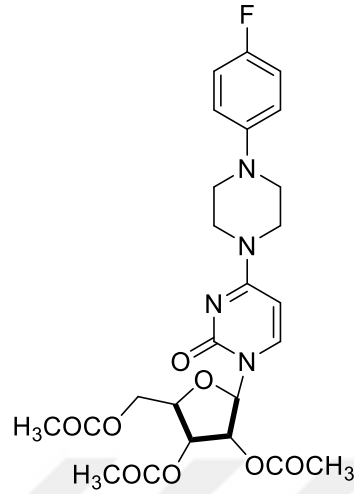


Şekil 3.157. 77 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.158. 77 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.4. 4-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (78)



Genel sentez yöntemine göre 0,33 g başlangıç maddesinden (73) hareketle % 41,95 verim ile 0,11 g madde elde edildi.

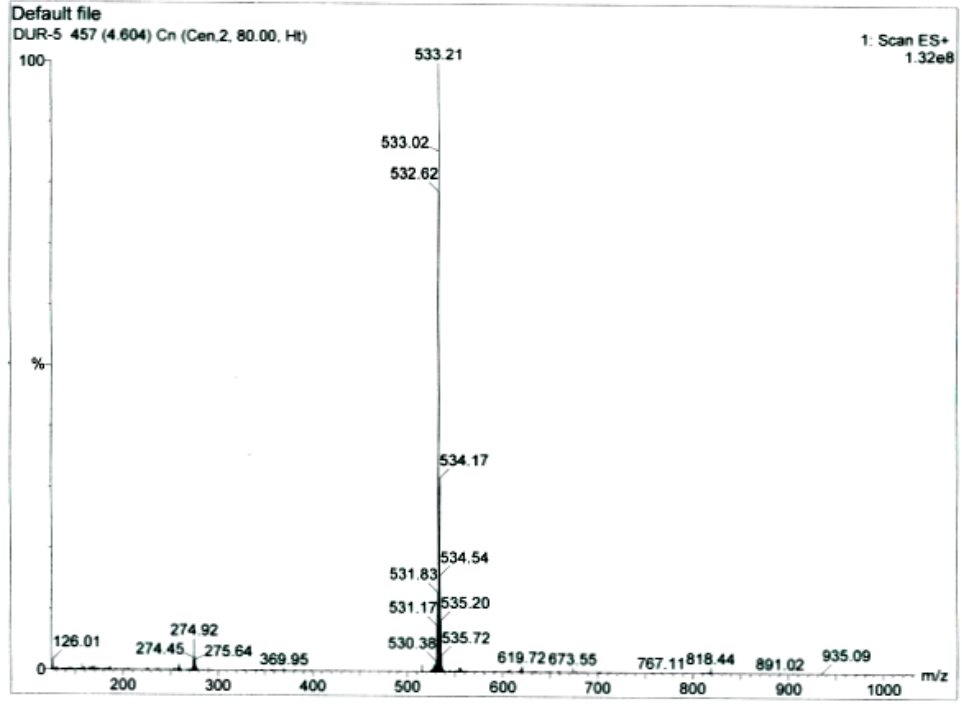
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 533.21 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

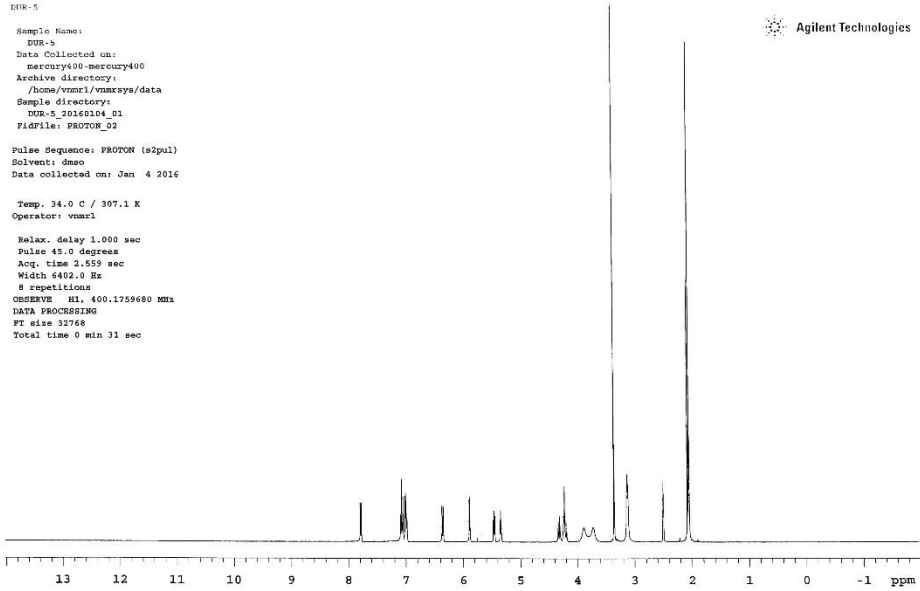
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 3.12 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.80 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.18-4.33 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.34 (t, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.45 (t, 1H, J = 6 Hz, H-2'), 5.89 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1'), 6.36 (d, 1H, J = 8 Hz, H-5), 6.97-7.09 (m, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 7.78 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

20.32 (-CH₃), 20.34 (-CH₃), 20.58 (-CH₃), 44.88, 48.97 (piperazin-CH₂), 63.22 (CH₂-5'), 70.01 (CH-3'), 72.28 (CH-2'), 78.83 (CH-4'), 89.38 (CH-1'), 92.21 (C-5), 115.37 (C-fenil), 117.68 (C-6), 143.20, 147.56, 154.06 (C-fenil), 157.48 (C-2), 162.40 (C-4), 169.42 (-C=O), 169.47 (-C=O), 170.10 (-C=O).

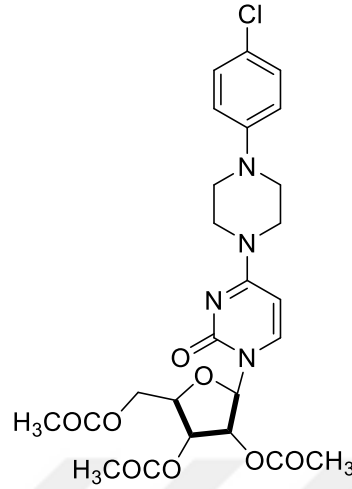


Şekil 3.159. 78 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.160. 78 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

3.2.5.5. 4-[4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (79)



Genel sentez yöntemine göre 0,20 g başlangıç maddesinden (**73**) hareketle % 71,66 verim ile 0,12 g madde elde edildi.

E.N: 124-126 °C.

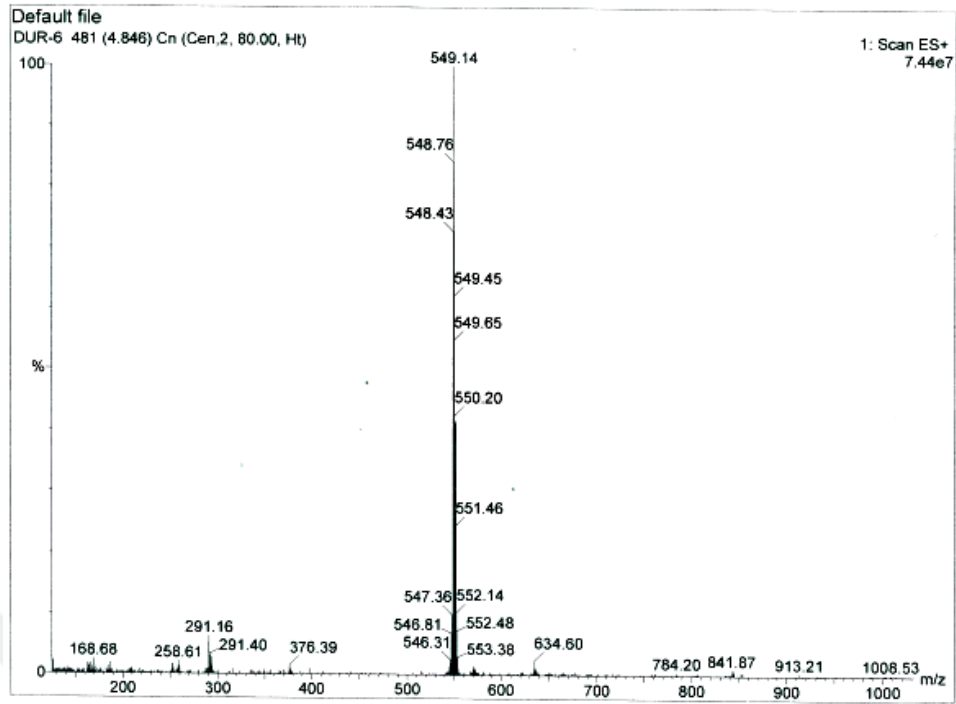
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 549.14 (%100) ($M^+ + H$), 551.46 (%28) ($M^+ + H + 2$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

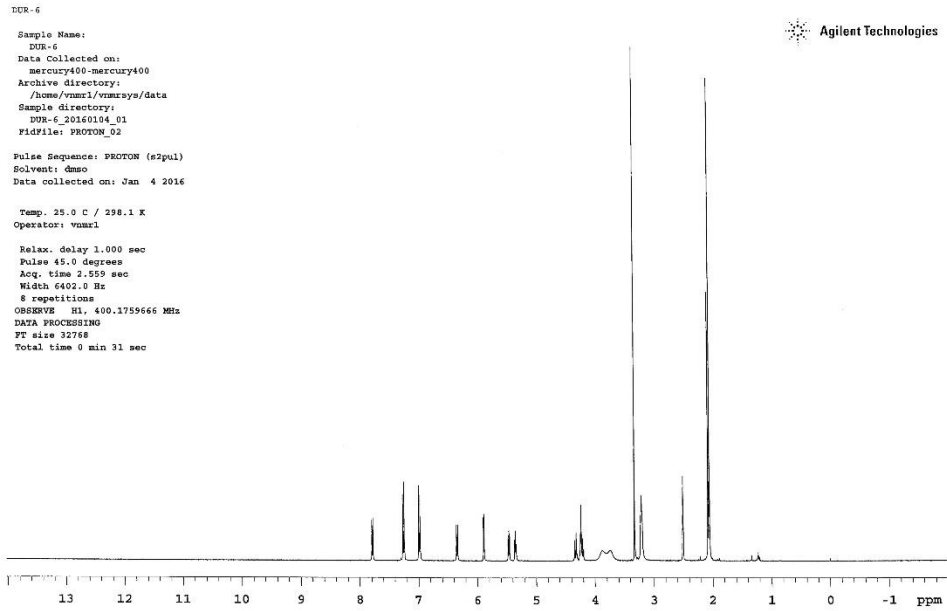
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 3.21 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.80 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.19-4.34 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.35 (t, 1H, $J = 6$ Hz, H-3'), 5.46 (t, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-2'), 5.87 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H-1'), 6.34 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H-5), 6.98 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz, Ph-H-2,6), 7.25 (d, 2H, $J = 9.2$ Hz, Ph-H-3,5), 7.78 (d, 1H, $J = 8$ Hz, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

20.25 (-CH₃), 20.28 (-CH₃), 20.52 (-CH₃), 44.56, 47.82 (piperazin-CH₂), 63.16 (CH₂-5'), 69.98 (CH-3'), 72.25 (CH-2'), 78.81 (CH-4'), 89.35 (CH-1'), 92.16 (C-5), 117.09 (C-fenil), 122.70 (C-6), 128.65, 143.17, 149.36 (C-fenil), 153.99 (C-2), 162.39 (C-4), 169.34 (-C=O), 169.40 (-C=O), 170.02 (-C=O).

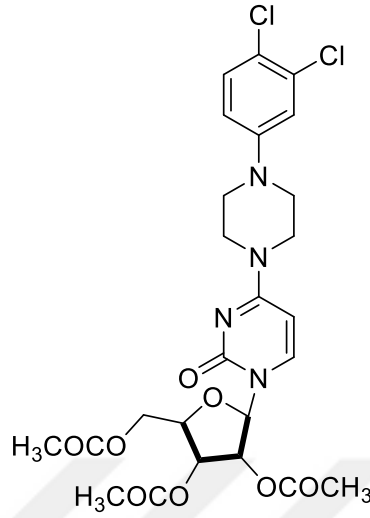


Şekil 3.161. 79 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.162. 79 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.6. 4-[4-(3,4-Diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (80)



Genel sentez yöntemine göre 0,31 g başlangıç maddesinden (**73**) hareketle % 65,05 verim ile 0,18 g madde elde edildi.

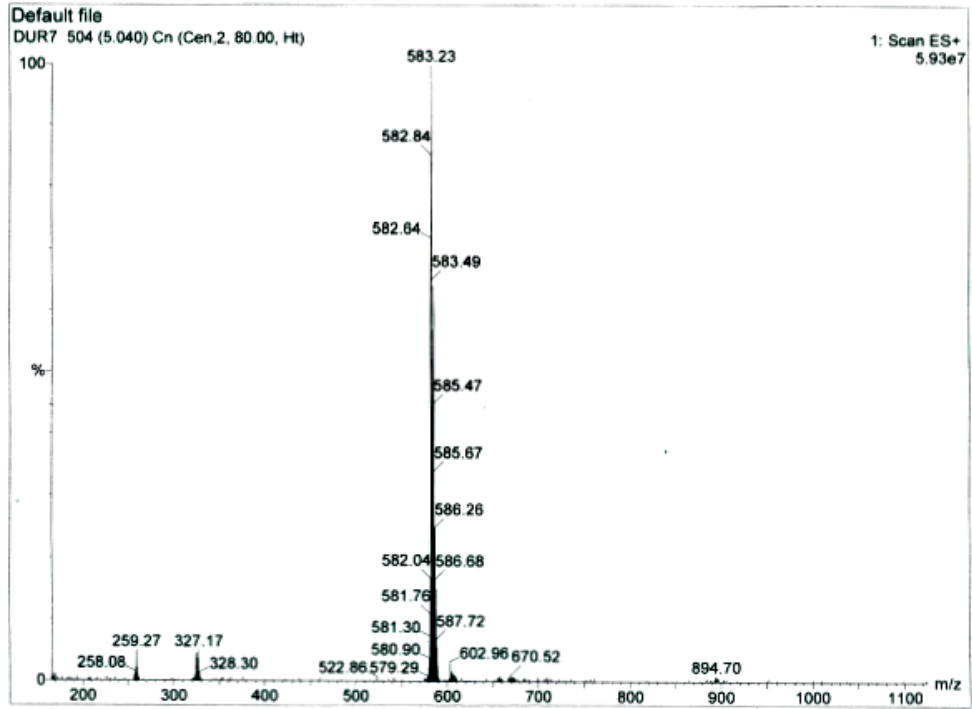
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 583.23 (%100) (M), 585.47 (%45) (M⁺+2), 587.72 (%9) (M⁺+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

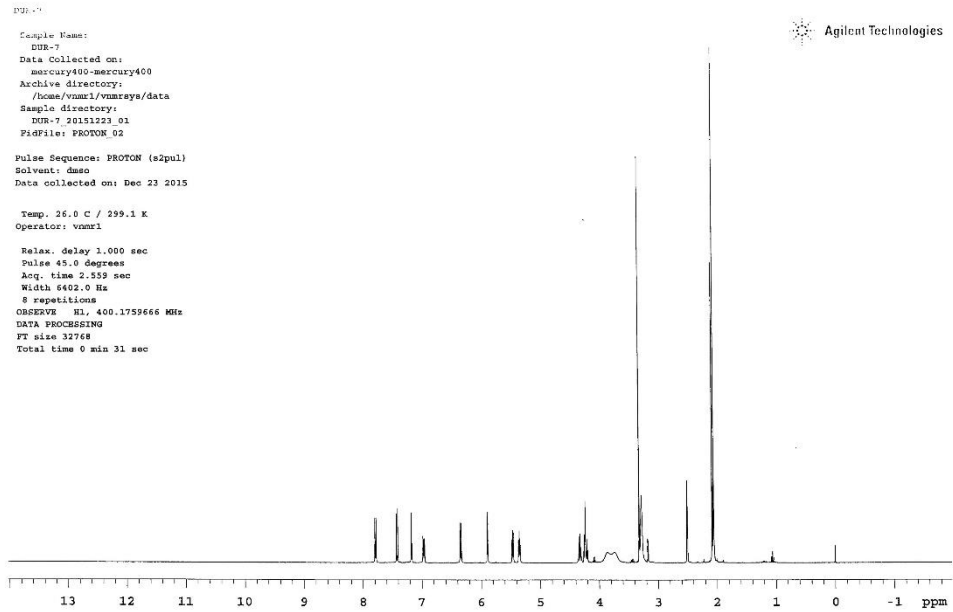
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.08 (s, 3H, OCOCH₃), 3.28 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.79 (br d, 4H, piperazin-CH₂), 4.19-4.34 (m, 3H, H-4', CH₂-5'), 5.35 (t, 1H, J= 5.2 Hz, H-3'), 5.46 (t, 1H, J= 6 Hz, H-2'), 5.89 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 6.34 (d, 1H, J= 8 Hz, H-5), 6.96 (dd, 1H, J= 8, 2.8 Hz, Ph-H-6), 7.17 (d, 1H, J= 2.8 Hz, Ph-H-2), 7.41 (d, 1H, J= 8.8 Hz, Ph-H-5), 7.78 (d, 1H, J= 8 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

20.24 (-CH₃), 20.27 (-CH₃), 20.51 (-CH₃), 47.13 (piperazin-CH₂), 63.14 (CH₂-5'), 69.98 (CH-3'), 72.24 (CH-2'), 78.81 (CH-4'), 89.36 (CH-1'), 92.16 (C-5), 115.34 (C-fenil), 116.35 (C-6), 119.80, 130.46, 131.49, 143.15, 150.21 (C-fenil), 153.97 (C-2), 162.42 (C-4), 169.32 (-C=O), 169.38 (-C=O), 170.01 (-C=O).

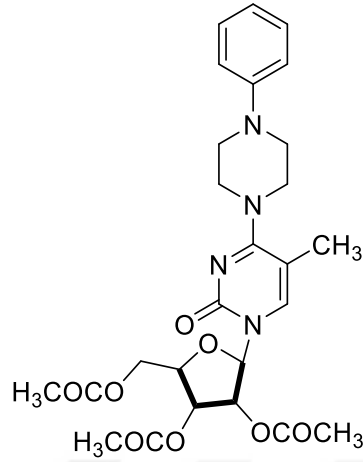


Şekil 3.163. 80 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.164. 80 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.7. 5-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (81)



Genel sentez yöntemine göre 0,49 g başlangıç maddesinden (**74**) hareketle % 53,26 verim ile 0,21 g madde elde edildi.

E.N: 164-166 °C.

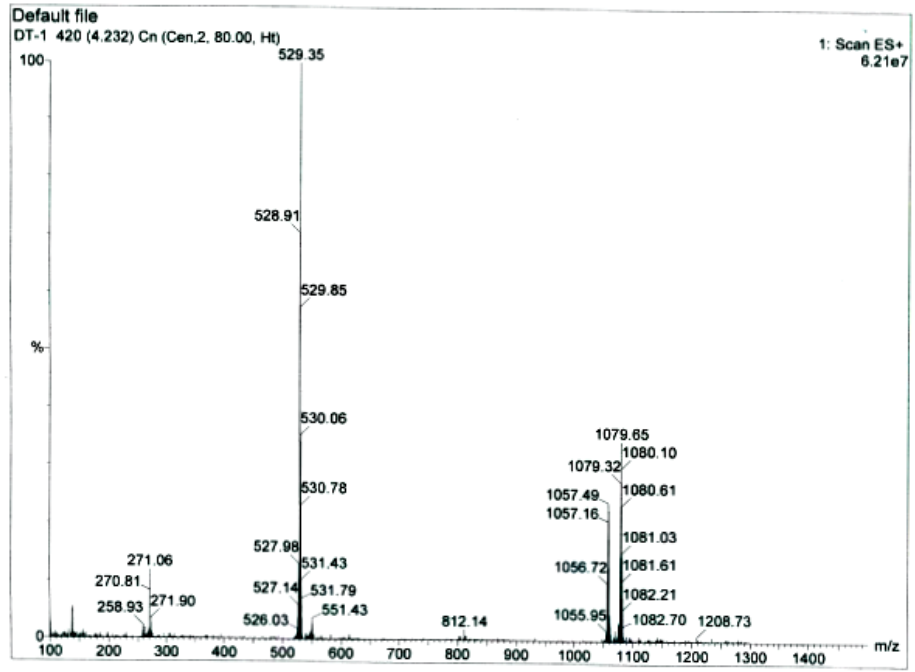
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 529.35 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

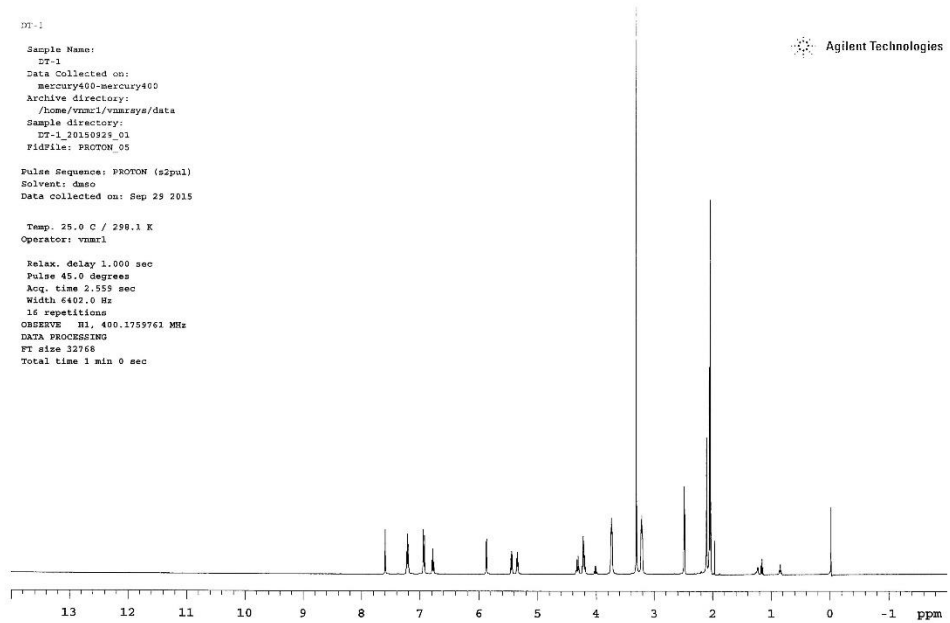
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.21 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.74 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.18-4.24 (m, 2H, CH₂-5'), 4.28-4.35 (m, 1H, H-4'), 5.34 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-3'), 5.44 (t, 1H, J= 6.4 Hz, H-2'), 5.88 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 6.78 (t, 1H, J= 7.2 Hz, Ph-H-4), 6.93 (d, 2H, J= 8 Hz, Ph-H-2,6), 7.21 (t, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.59 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.27 (-CH₃), 20.17 (-CH₃), 20.20 (-CH₃), 20.46 (-CH₃), 46.09, 48.0 (piperazin-CH₂), 63.05 (CH₂-5'), 69.80 (CH-3'), 72.15 (CH-2'), 78.77 (CH-4'), 88.94 (CH-1'), 103.15 (C-5), 115.27 (C-fenil), 118.97 (C-6), 128.89, 143.02, 150.52 (C-fenil), 153.58 (C-2), 165.28 (C-4), 169.25 (-C=O), 169.30 (-C=O), 169.96 (-C=O).

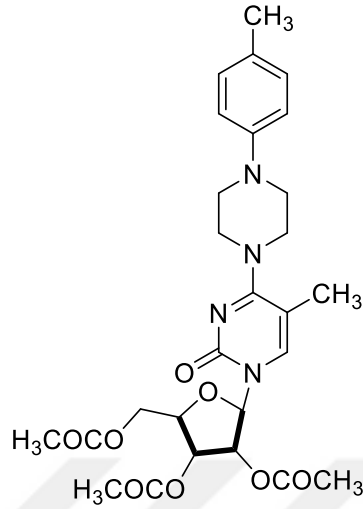


Şekil 3.165. 81 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.166. 81 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.8. 5-Metil-4-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (82)



Genel sentez yöntemine göre 0,20 g başlangıç maddesinden (74) hareketle % 49,55 verim ile 0,08 g madde elde edildi.

E.N: 150-152°C.

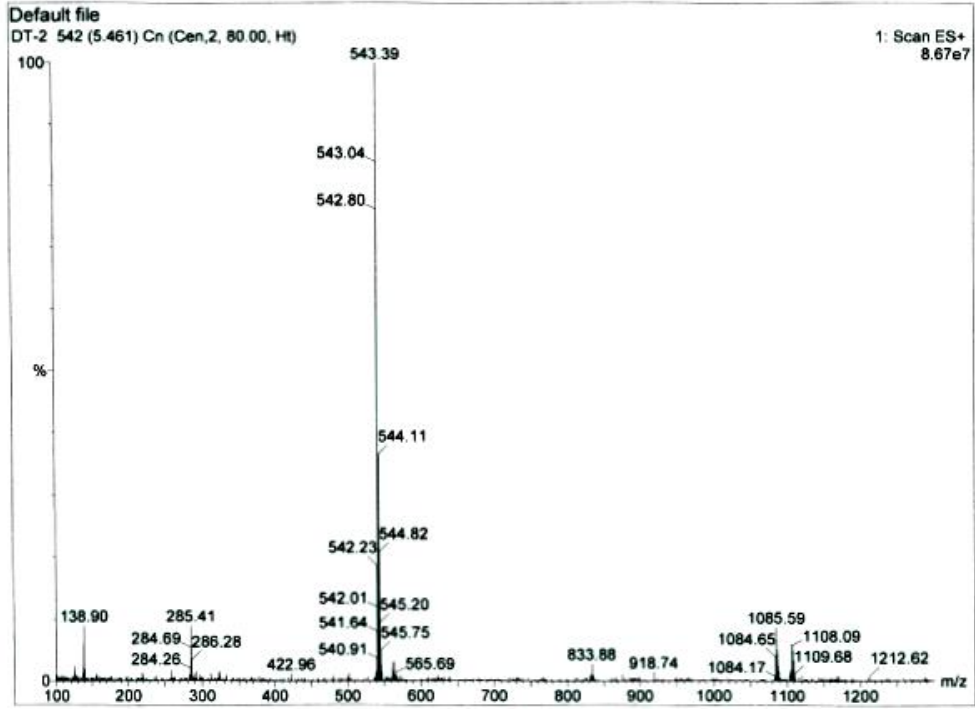
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 543.39 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

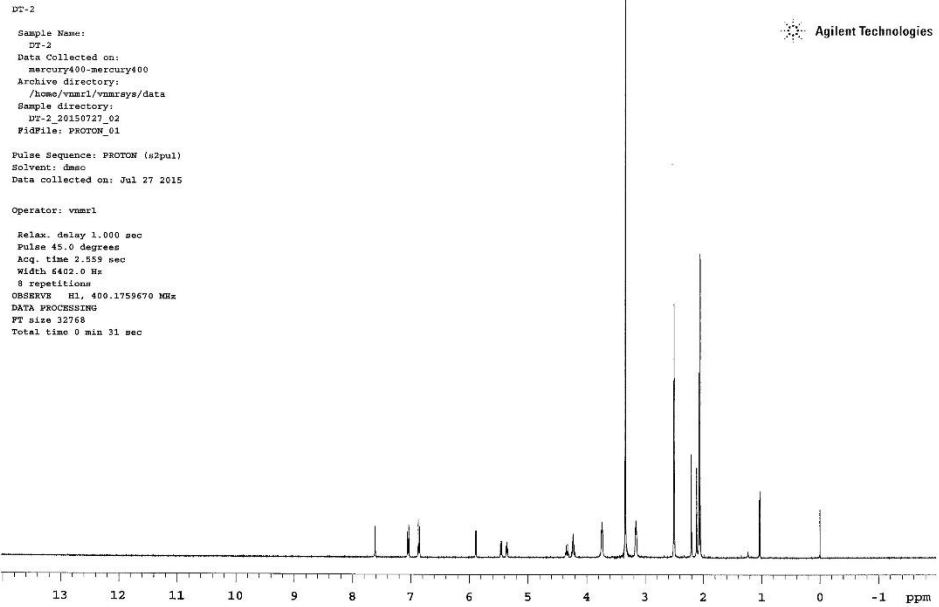
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃), 3.16 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.74 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.19-4.26 (m, 2H, CH₂-5'), 4.30-4.36 (m, 1H, H-4'), 5.36 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-3'), 5.45 (t, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-2'), 5.89 (d, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-1'), 6.86 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.04 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.61 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

17.36 (-CH₃), 20.03 (-CH₃), 20.26 (-CH₃), 20.29 (-CH₃), 20.54 (-CH₃), 46.22, 48.69 (piperazin-CH₂), 63.13 (CH₂-5'), 69.88 (CH-3'), 72.22 (CH-2'), 78.85 (CH-4'), 89.0 (CH-1'), 103.25 (C-5), 115.74 (C-fenil), 127.99 (C-6), 129.41, 143.11, 148.57 (C-fenil), 153.67 (C-2), 165.36 (C-4), 169.34 (-C=O), 169.40 (-C=O), 170.05 (-C=O).

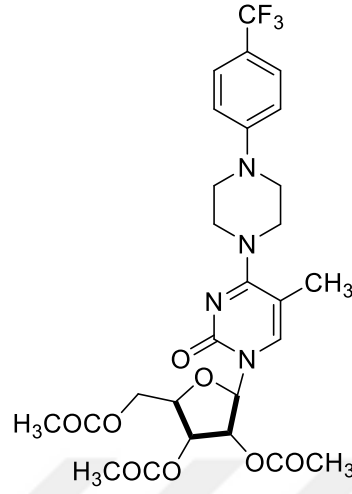


Şekil 3.167. 82 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



Şekil 3.168. 82 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrogramı

3.2.5.9. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (83)



Genel sentez yöntemine göre 0,51 g başlangıç maddesinden (**74**) hareketle % 60,35 verim ile 0,28 g madde elde edildi.

E.N: 160-162°C.

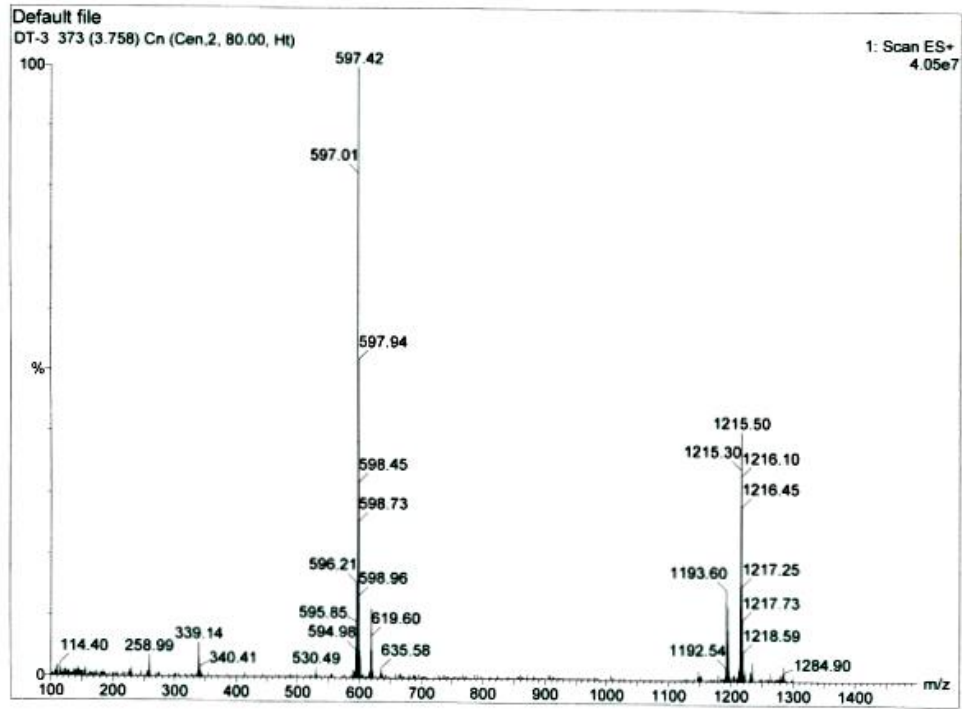
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 597.42 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

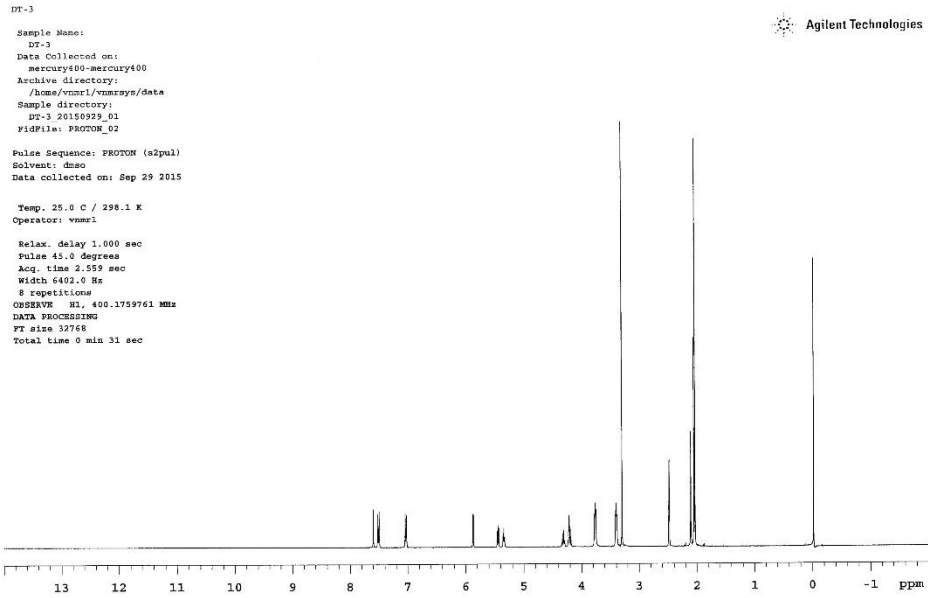
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 3.40 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.76 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.18-4.24 (m, 2H, CH₂-5'), 4.29-4.35 (m, 1H, H-4'), 5.34 (t, 1H, J= 5.6 Hz, H-3'), 5.44 (t, 1H, J= 6.4 Hz, H-2'), 5.88 (d, 1H, J= 4.8 Hz, H-1'), 7.03 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.51 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.60 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.22 (-CH₃), 20.17 (-CH₃), 20.21 (-CH₃), 20.46 (-CH₃), 45.70, 46.36 (piperazin-CH₂), 63.05 (CH₂-5'), 69.80 (CH-3'), 72.16 (CH-2'), 78.78 (CH-4'), 88.95 (CH-1'), 103.11 (C-5), 113.68 (C-6 ve C-fenil), 126.12 (-CF₃), 142.97, 152.65 (2C, C-fenil), 153.55 (C-2), 165.25 (C-4), 169.25 (-C=O), 169.31 (-C=O), 169.96 (-C=O).

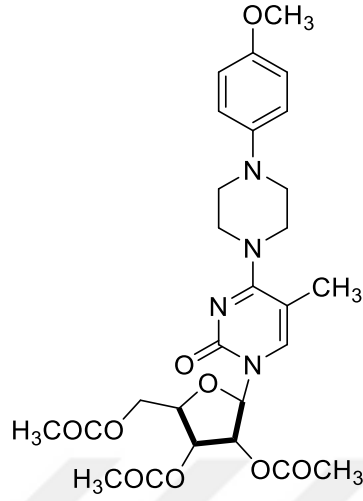


Şekil 3.169. 83 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.170. 83 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.10. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (84)



Genel sentez yöntemine göre 0,25 g başlangıç maddesinden (**74**) hareketle % 52,74 verim ile 0,12 g madde elde edildi.

E.N: 158-160°C.

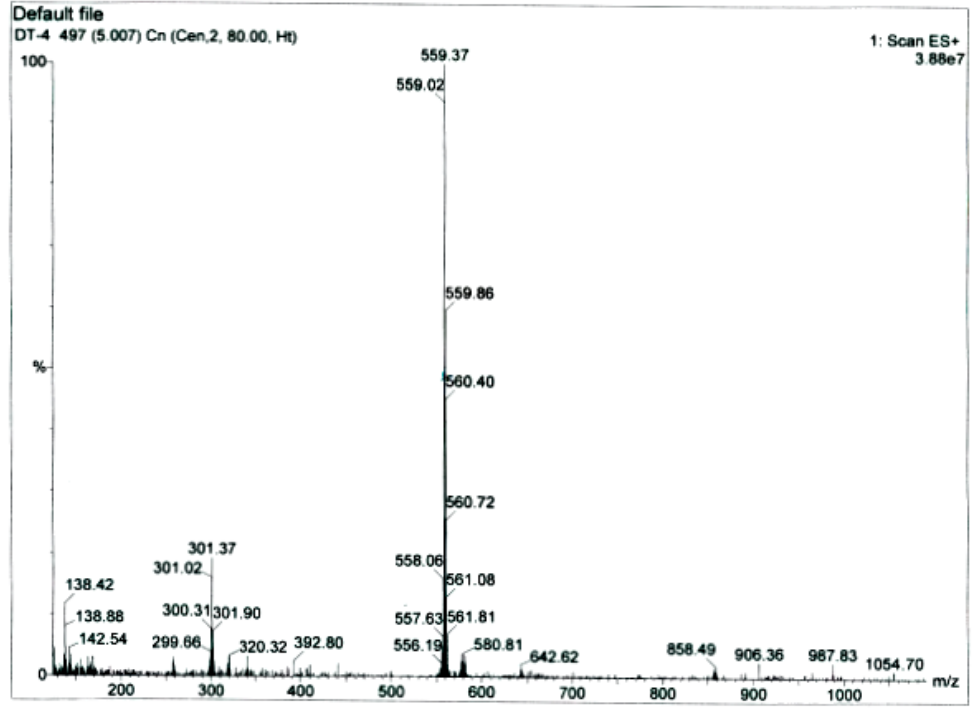
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 559.37 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

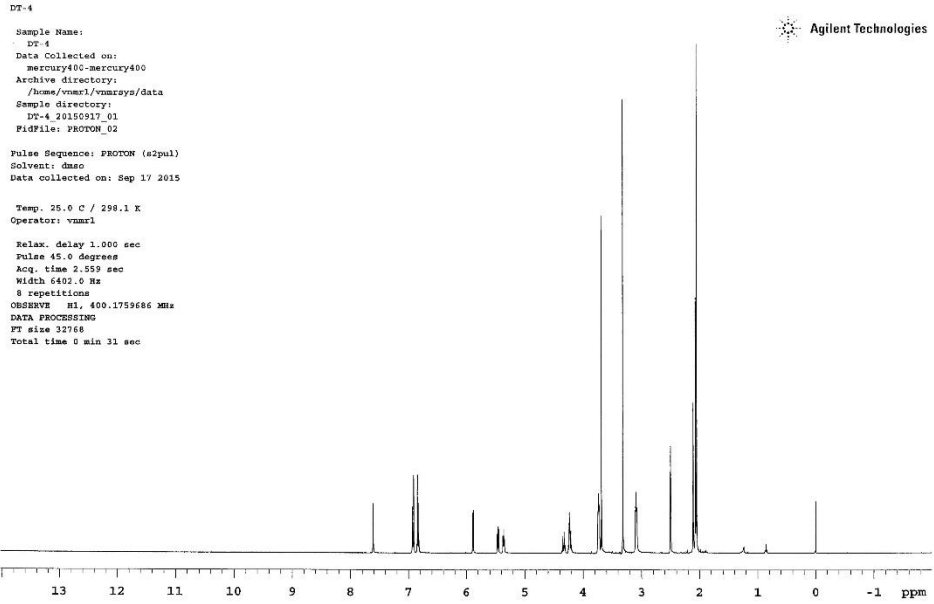
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 3.07 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.71 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.17-4.24 (m, 2H, CH₂-5'), 4.29-4.35 (m, 1H, H-4'), 5.34 (t, 1H, J = 5.2 Hz, H-3'), 5.44 (t, 1H, J = 6.4 Hz, H-2'), 5.87 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1'), 6.82 (d, 2H, J = 9.2 Hz, Ph-H-2,6), 6.90 (d, 2H, J = 9.2 Hz, Ph-H-3,5), 7.59 (s, 1H, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

17.65 (-CH₃), 20.24 (-CH₃), 20.27 (-CH₃), 20.51 (-CH₃), 46.33, 49.69 (piperazin-CH₂), 55.14 (-OCH₃), 63.12 (CH₂-5'), 69.87 (CH-3'), 72.21 (CH-2'), 78.84 (CH-4'), 89.0 (CH-1'), 103.22 (C-5), 114.27 (C-fenil), 117.58 (C-6), 143.11, 144.98, 153.15 (C-fenil), 153.65 (C-2), 165.36 (C-4), 169.31 (-C=O), 169.37 (-C=O), 170.02 (-C=O).

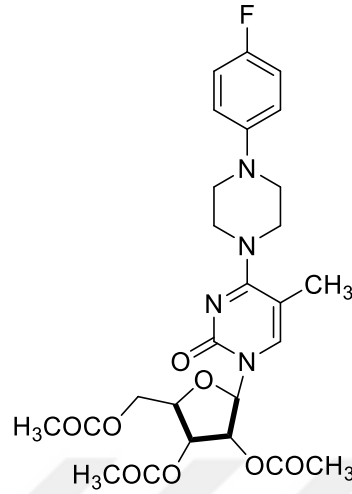


Şekil 3.171. 84 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.172. 84 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.11. 5-Metil-4-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (85)



Genel sentez yöntemine göre 0,24 g başlangıç maddesinden (74) hareketle % 70,75 verim ile 0,15 g madde elde edildi.

E.N: 175-177°C.

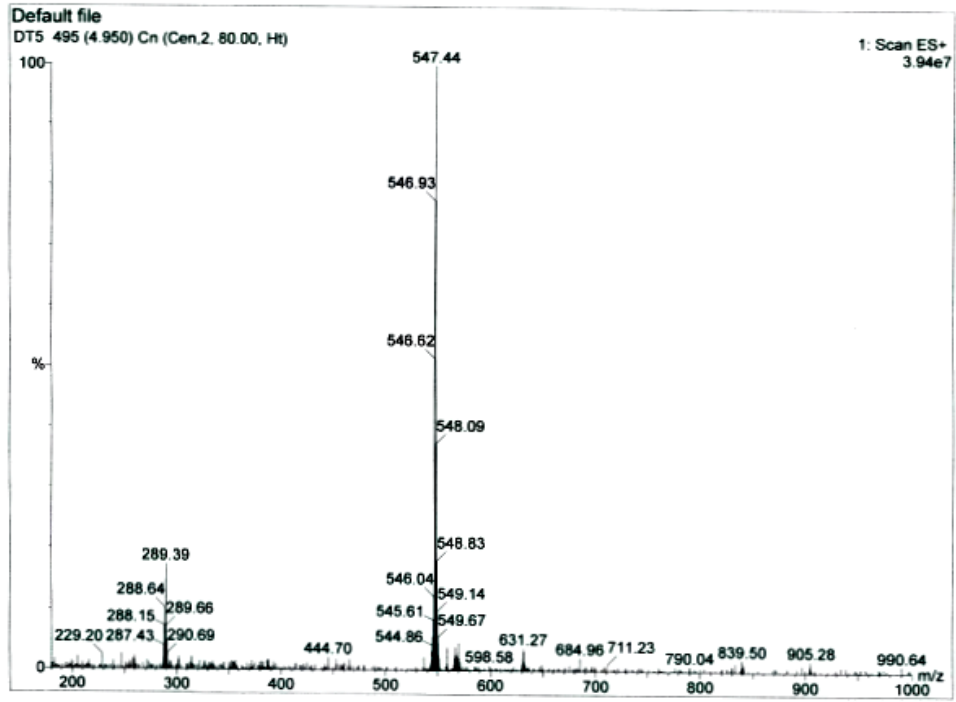
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 547.44 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

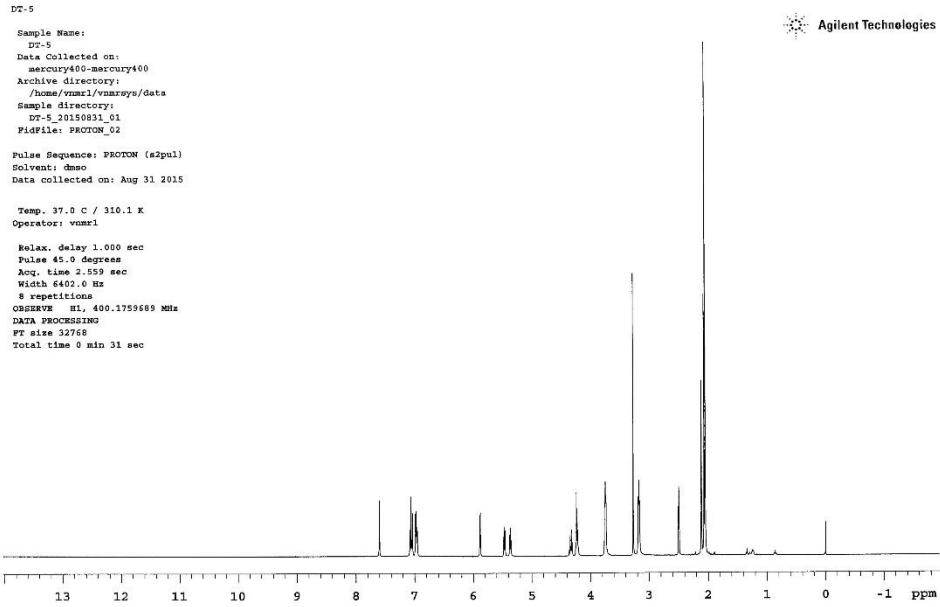
2.05 (s, 6H, OCOCH₃), 2.07 (s, 3H, OCOCH₃), 2.11 (s, 3H, CH₃), 3.17 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.74 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.20-4.25 (m, 2H, CH₂-5'), 4.31-4.36 (m, 1H, H-4'), 5.37 (t, 1H, *J*= 6 Hz, H-3'), 5.46 (t, 1H, *J*= 6.4 Hz, H-2'), 5.89 (d, 1H, *J*= 5.2 Hz, H-1'), 6.95-7.0 (m, 2H, Ph-H-2,6), 7.06 (t, 2H, *J*= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.60 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

17.31 (-CH₃), 20.23 (-CH₃), 20.26 (-CH₃), 20.51 (-CH₃), 46.18, 48.91 (piperazin-CH₂), 63.11 (CH₂-5'), 69.86 (CH-3'), 72.22 (CH-2'), 78.85 (CH-4'), 89.03 (CH-1'), 103.22 (C-5), 115.31 (C-fenil), 117.21 (C-6), 147.52, 153.64, 154.96 (C-fenil), 157.30 (C-2), 165.37 (C-4), 169.31 (-C=O), 169.36 (-C=O), 170.02 (-C=O).

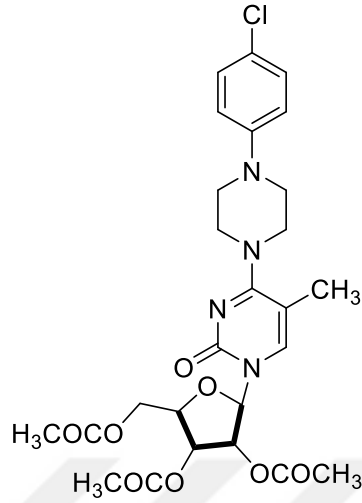


Şekil 3.173. 85 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.174. 85 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.12. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (86)



Genel sentez yöntemine göre 0,45 g başlangıç maddesinden (**74**) hareketle % 57,41 verim ile 0,23 g madde elde edildi.

E.N: 178-180 °C.

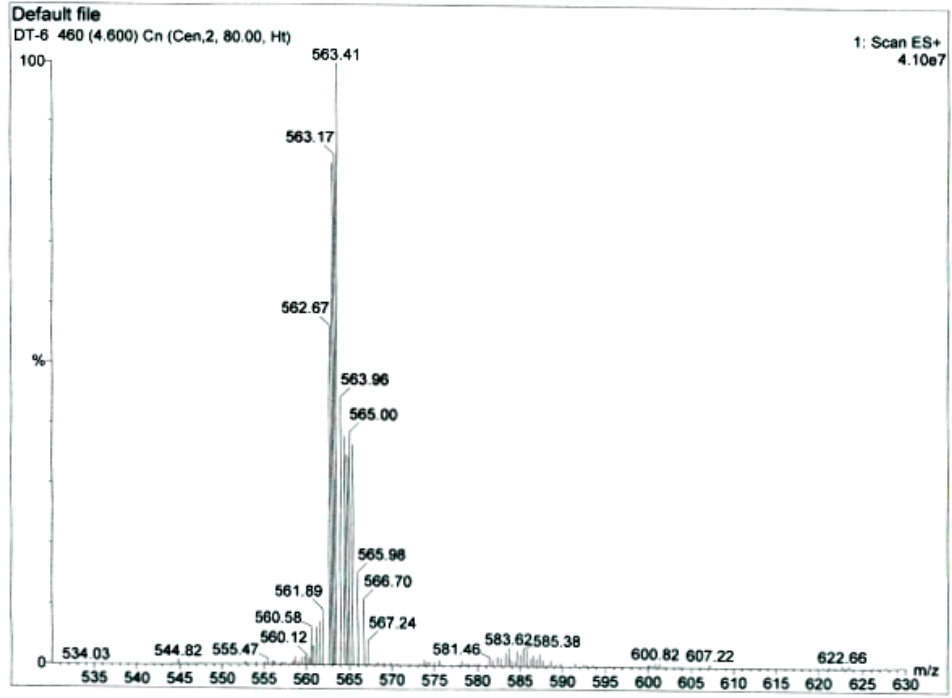
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 563.41 (%100) (M^+), 565.0 (%38) (M^++2).

^1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

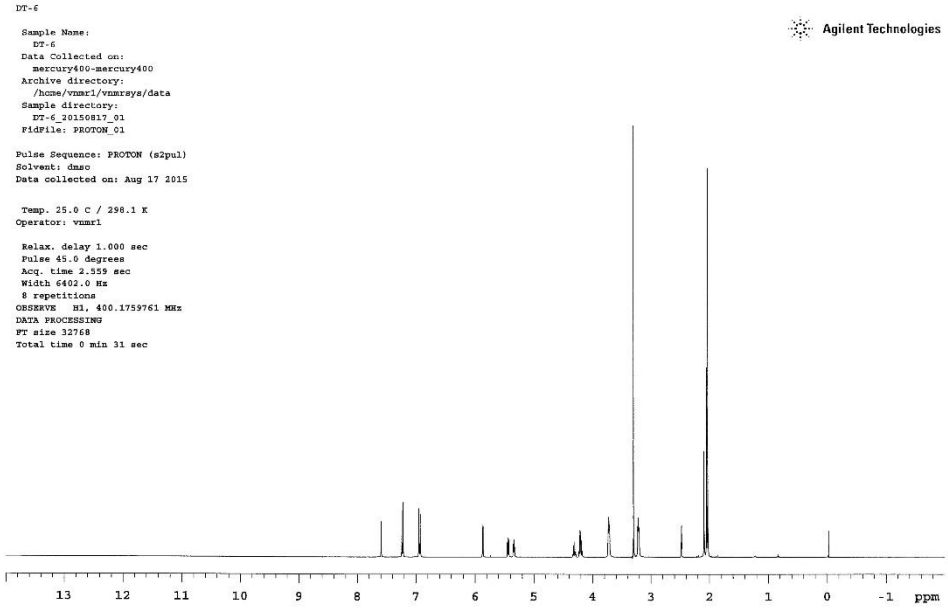
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.22 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.72 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.18-4.23 (m, 2H, CH₂-5'), 4.28-4.34 (m, 1H, H-4'), 5.34 (t, 1H, J = 6 Hz, H-3'), 5.44 (t, 1H, J = 6 Hz, H-2'), 5.87 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1'), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.23 (d, 2H, J = 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 7.59 (s, 1H, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

17.30 (-CH₃), 20.24 (-CH₃), 20.27 (-CH₃), 20.52 (-CH₃), 46.0, 47.79 (piperazin-CH₂), 63.12 (CH₂-5'), 69.87 (CH-3'), 72.22 (CH-2'), 78.85 (CH-4'), 89.03 (CH-1'), 103.22 (C-5), 116.72 (C-fenil), 122.49 (C-6), 128.64, 143.11, 149.39 (C-fenil), 153.64 (C-2), 165.35 (C-4), 169.32 (-C=O), 169.37 (-C=O), 170.03 (-C=O).

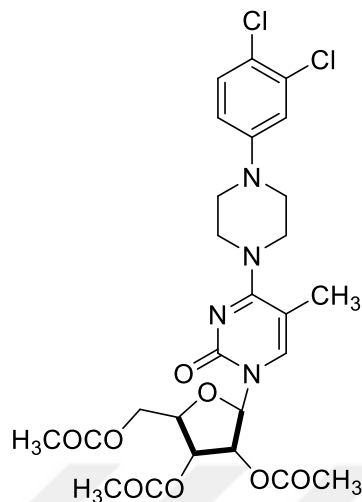


Şekil 3.175. 86 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.176. 86 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.5.13. 5-Metil-4-[4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (87)



Genel sentez yöntemine göre 0,42 g başlangıç maddesinden (**74**) hareketle % 41,98 verim ile 0,16 g madde elde edildi.

E.N: 172-174 °C.

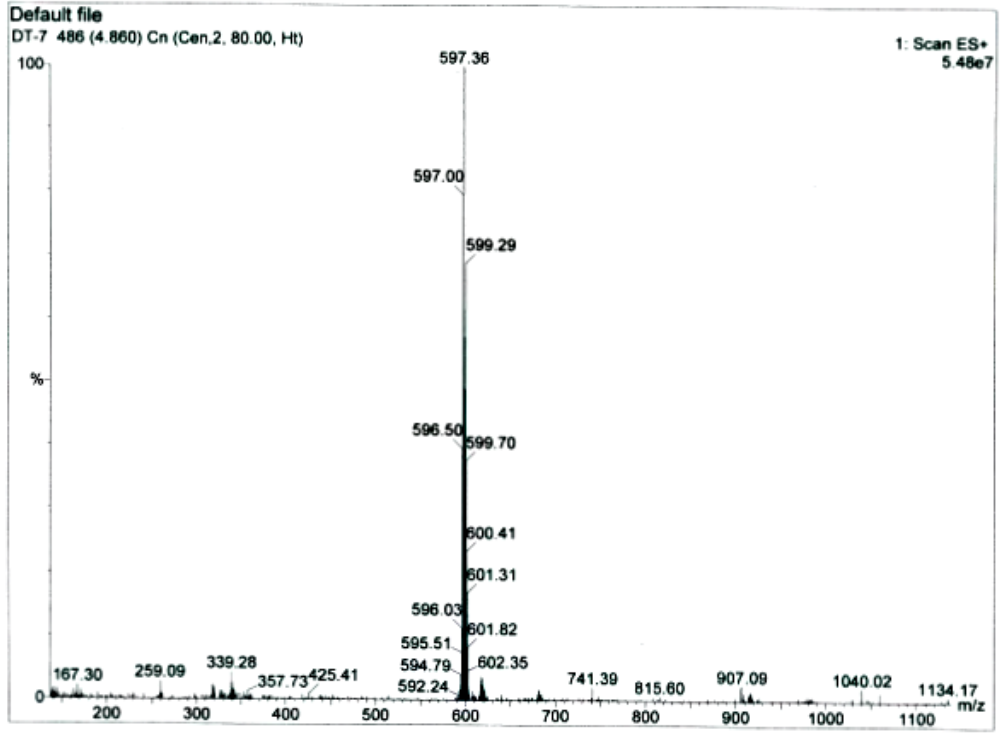
Kütle spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 597.36 (%100) (M⁺), 599.29 (%68) (M⁺+2), 601.31 (%17) (M⁺+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

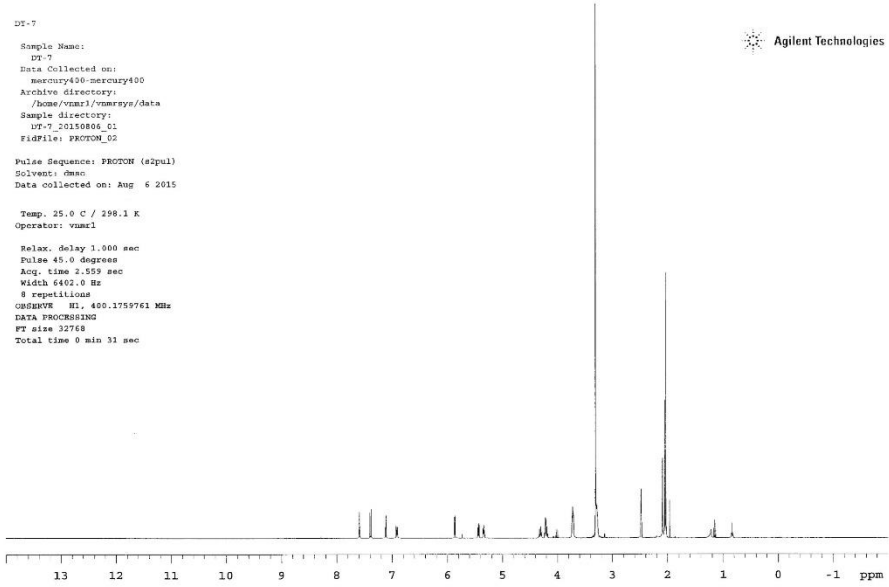
2.03 (s, 6H, OCOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.28 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.72 (t, 4H, piperazin-CH₂), 4.17-4.23 (m, 2H, CH₂-5'), 4.28-4.34 (m, 1H, H-4'), 5.34 (t, 1H, J= 6 Hz, H-3'), 5.43 (t, 1H, J= 6 Hz, H-2'), 5.87 (d, 1H, J= 5.2 Hz, H-1'), 6.91 (dd, 1H, J= 9.2, 2.8 Hz, Ph-H-6), 7.11 (d, 1H, J= 2.8 Hz, Ph-H-2), 7.39 (d, 1H, J= 8.8 Hz, Ph-H-5), 7.59 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.28 (-CH₃), 20.25 (-CH₃), 20.28 (-CH₃), 20.53 (-CH₃), 45.80, 47.16 (piperazin-CH₂), 63.12 (CH₂-5'), 69.87 (CH-3'), 72.23 (CH-2'), 78.85 (CH-4'), 89.04 (CH-1'), 103.20 (C-5), 115.03 (C-fenil), 116.0 (C-6), 119.61, 130.49, 131.51, 143.11, 150.25 (C-fenil), 153.63 (C-2), 165.33 (C-4), 169.33 (-C=O), 169.38 (-C=O), 170.04 (-C=O).



Şekil 3.177. 87 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



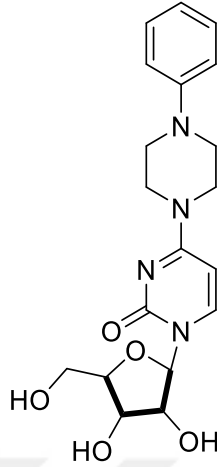
Şekil 3.178. 87 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

**3.2.6. 4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon
Türevlerinin (88-100) Genel Sentez Yöntemi:**

4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevleri (75-87) (1 mmol) 10 ml absölü metanol içinde çözüldü. Sodyum metilat (2 mmol) ilave edilerek oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Solvan evapore edildikten sonra, H₂O/aseton içinde kristalizasyon ile saflaştırıldı.



3.2.6.1. 4-(4-Fenilpiperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (88)



Genel sentez yöntemine göre 0,10 g başlangıç maddesinden hareketle % 32,45 verimle 0,024 g madde elde edildi.

E.N: 226 °C (decom.).

Elementel Analiz: C₁₉H₂₄N₄O₅·1,5H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	54,93	6,55	13,48
Bulunan :	54,88	6,53	13,59

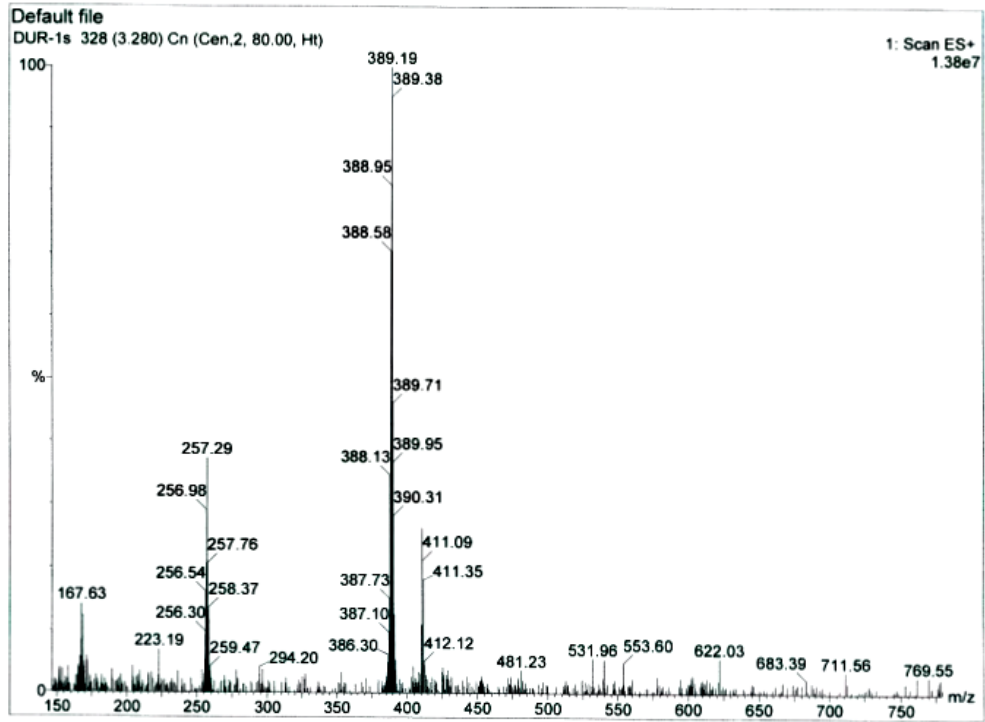
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 389.19 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

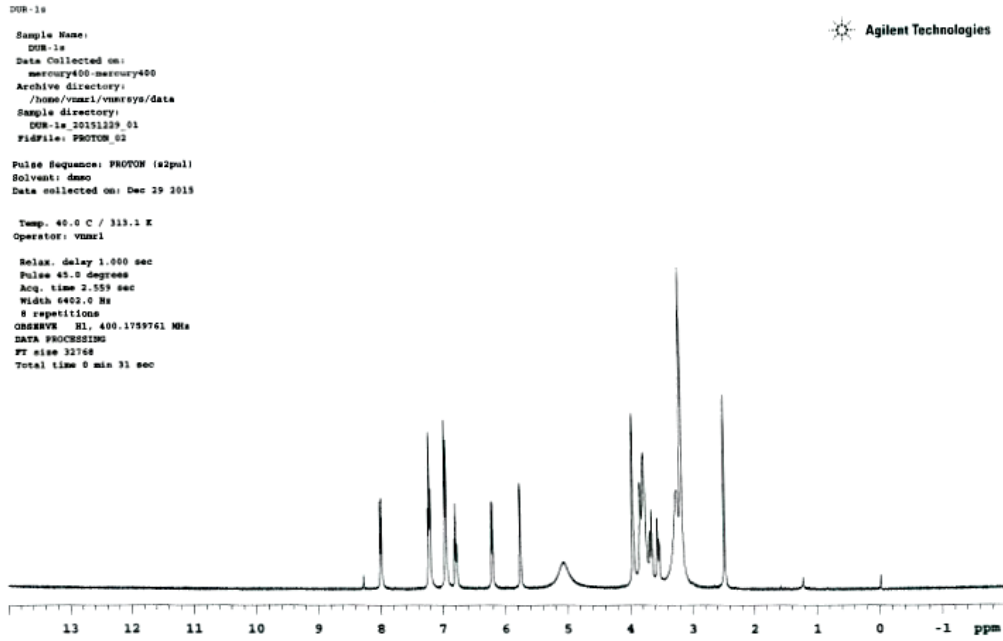
3.17 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.54 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz, CH-5'), 3.67 (d, 1H, *J*= 12 Hz, CH-5'), 3.75-3.84 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 3.95 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.05 (br s, 3H, 2', 3', 5'-OH), 5.75 (d, 1H, H-1'), 6.20 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-5), 6.78 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz, Ph-H-4), 6.94 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.21 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, Ph-H-3,5), 7.99 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

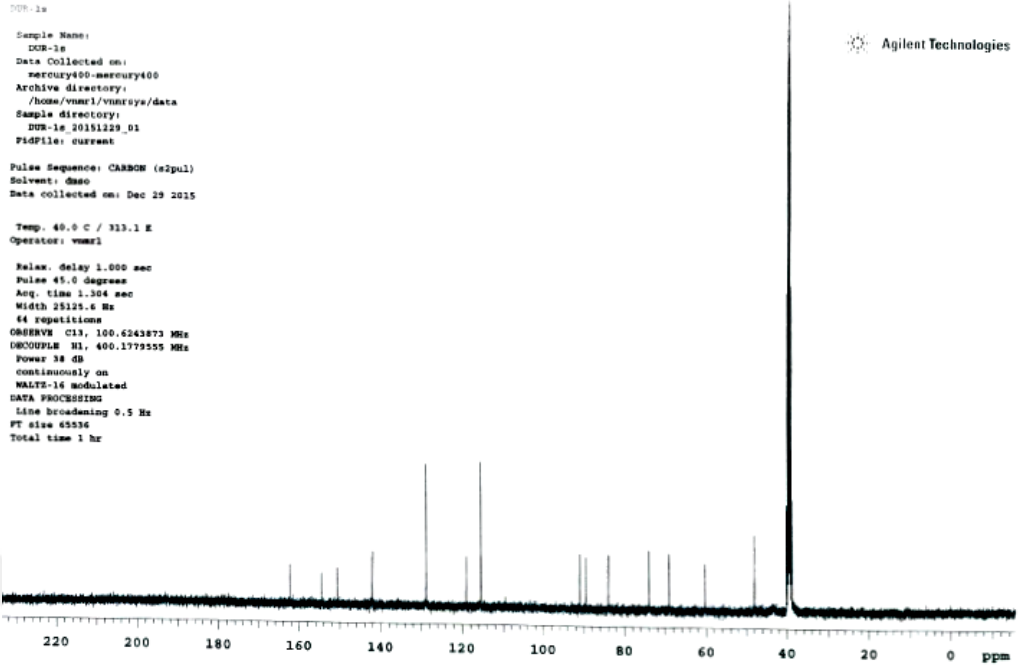
48.03 (piperazin-CH₂), 60.33 (CH₂-5'), 69.15 (CH-3'), 74.05 (CH-2'), 84.03 (CH-4'), 89.35 (CH-1'), 91.04 (C-5), 115.58 (C-fenil), 119.10 (C-6), 128.85, 142.07, 150.54 (C-fenil), 154.52 (C-2), 162.31 (C-4).



Şekil 3.179. 88 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

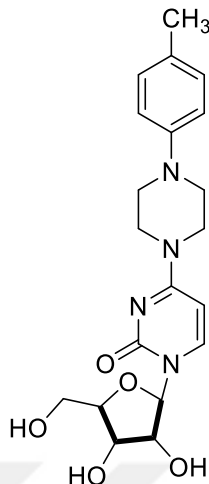


Şekil 3.180. 88 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.181. 88 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.2. 4-[4-(4-Metilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (89)



Genel sentez yöntemine göre 0,12 g başlangıç maddesinden hareketle % 71,89 verimle 0,06 g madde elde edildi.

E.N: 185-187 °C.

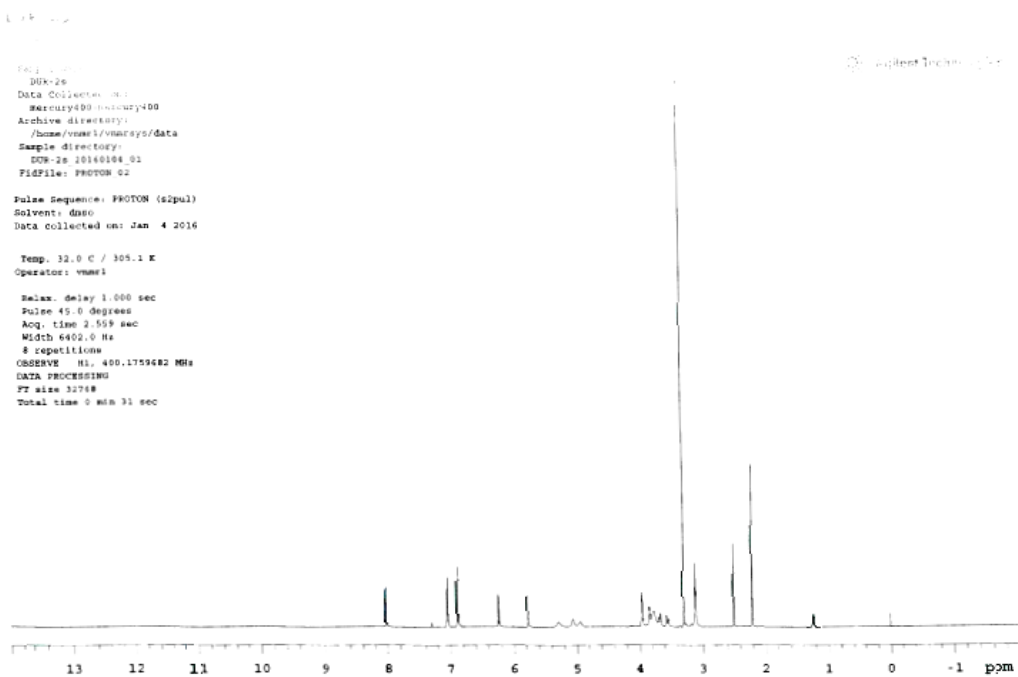
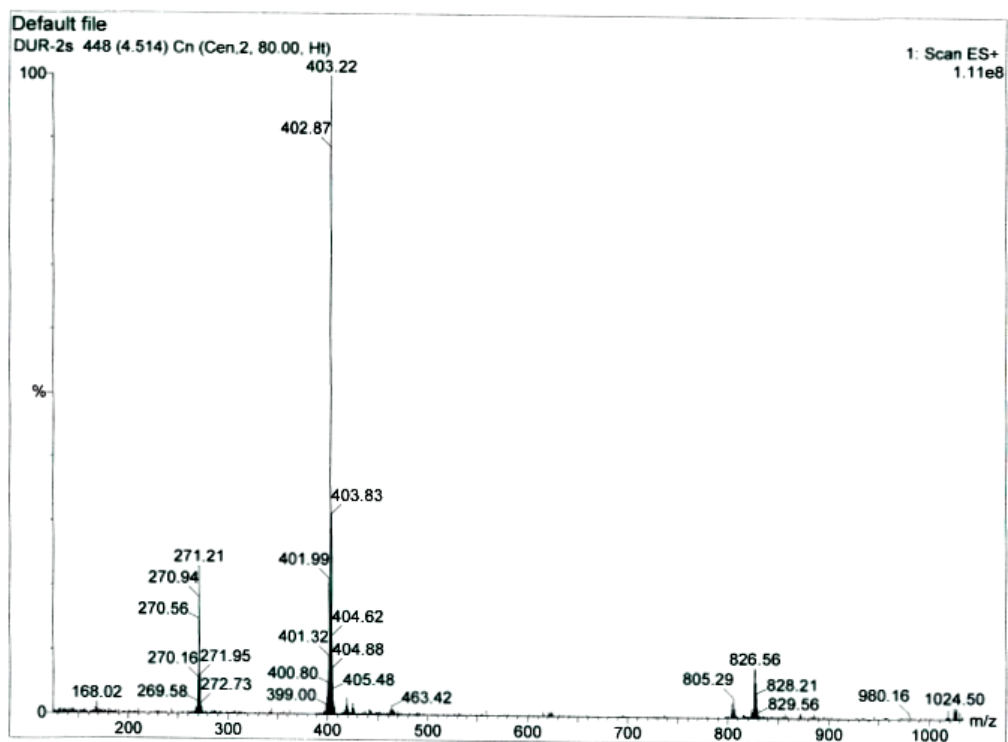
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 403.22 (%100) (M⁺+H).

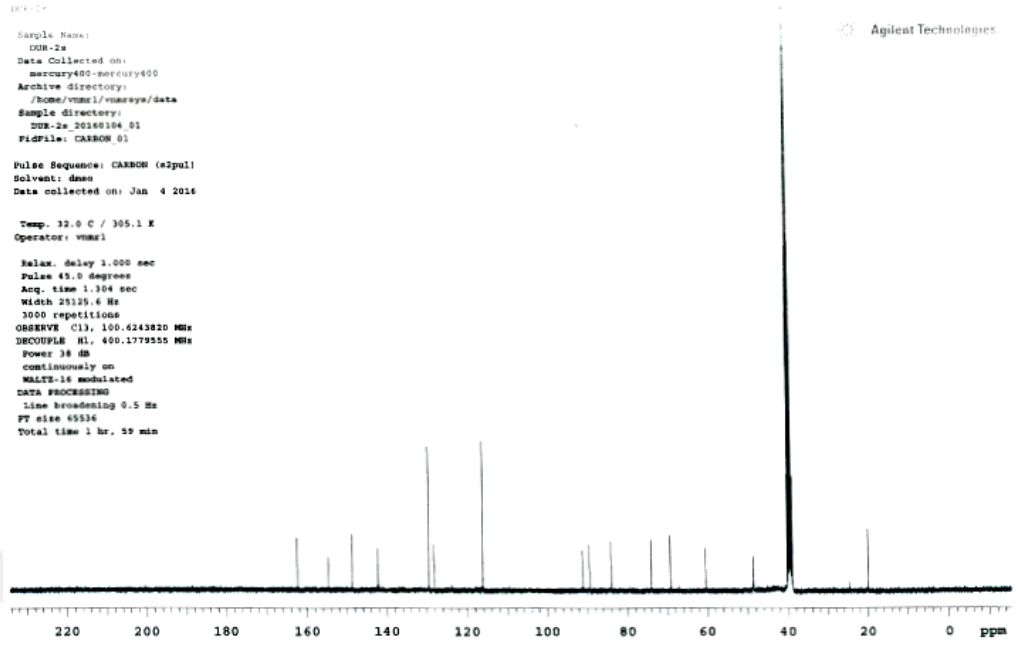
¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.20 (s, 3H, CH₃), 3.11 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.56 (d, 1H, *J*= 12.4 Hz, CH-5'), 3.69 (d, *J*= 12 Hz, CH-5', 1H), 3.80-3.86 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 3.96 (t, 2H, H-2', H-3'), 4.94 (br s, 1H, 5'-OH), 5.06 (br s, 1H, 3'-OH), 5.29 (br s, 1H, 2'-OH), 5.77 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz, H-1'), 6.23 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, H-5), 6.87 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.04 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 8.02 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

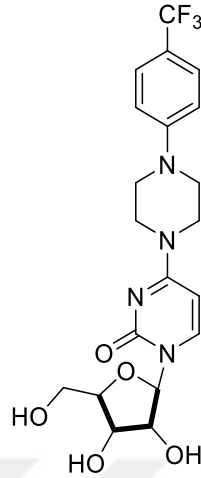
19.97 (-CH₃), 48.68 (piperazin-CH₂), 60.34 (CH₂-5'), 69.16 (CH-3'), 74.08 (CH-2'), 84.01 (CH-4'), 89.33 (CH-1'), 91.09 (C-5), 116.02 (C-fenil), 128.13 (C-6), 129.35, 142.09, 148.55 (C-fenil), 154.58 (C-2), 162.31 (C-4).





Şekil 3.184. 89 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.3. 4-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (90)



Genel sentez yöntemine göre 0,17 g başlangıç maddesinden hareketle % 67,56 verimle 0,09 g madde elde edildi.

E.N: 120-121 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₃F₃N₄O₅.1,8H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	49,13	5,48	11,46
Bulunan :	48,95	5,62	11,49

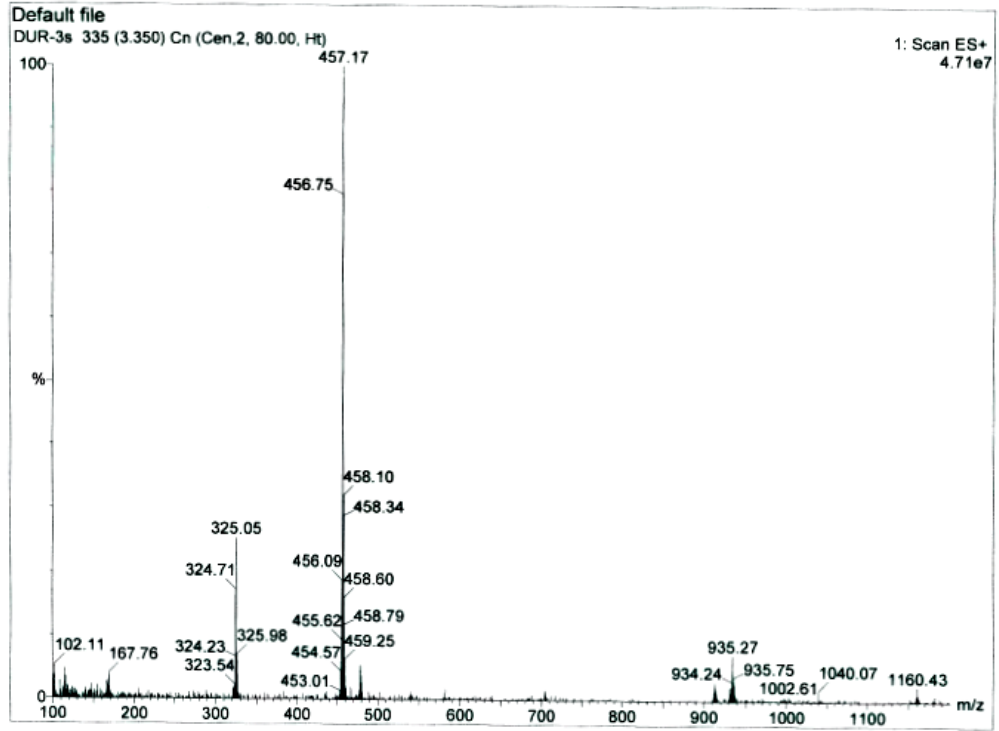
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 457.17 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

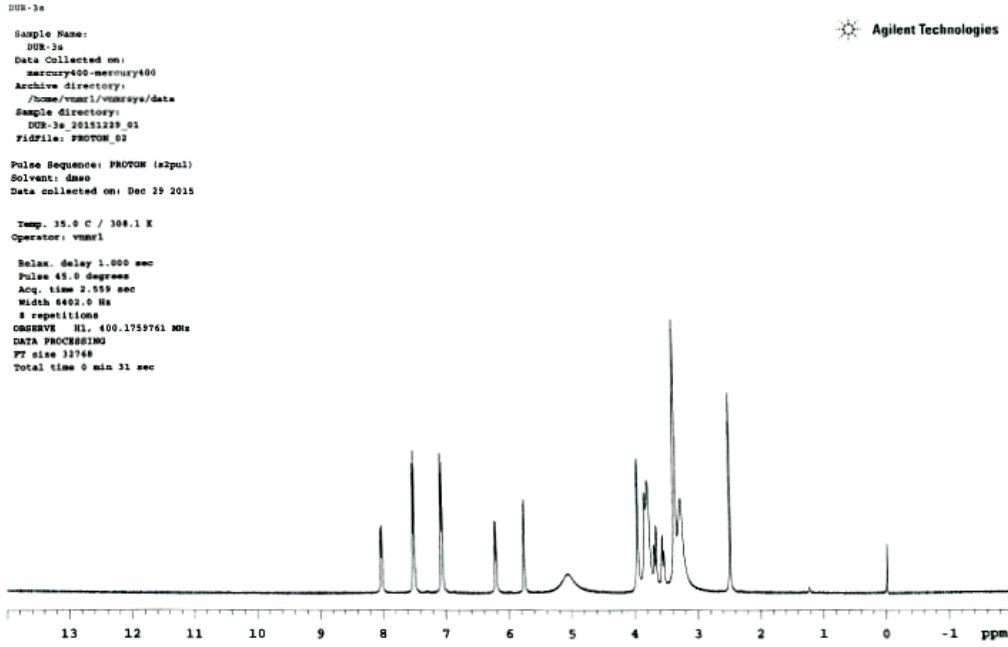
3.36 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.55 (d, 1H, *J*= 11.2 Hz, CH-5'), 3.67 (d, 1H, *J*= 10.4 Hz, CH-5'), 3.78-3.83 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 3.94 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.07 (br s, 3H, 2', 3', 5'-OH), 5.75 (s, 1H, H-1'), 6.20 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-5), 7.06 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ph-H-2,6), 7.50 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, Ph-H-3,5), 8.01 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

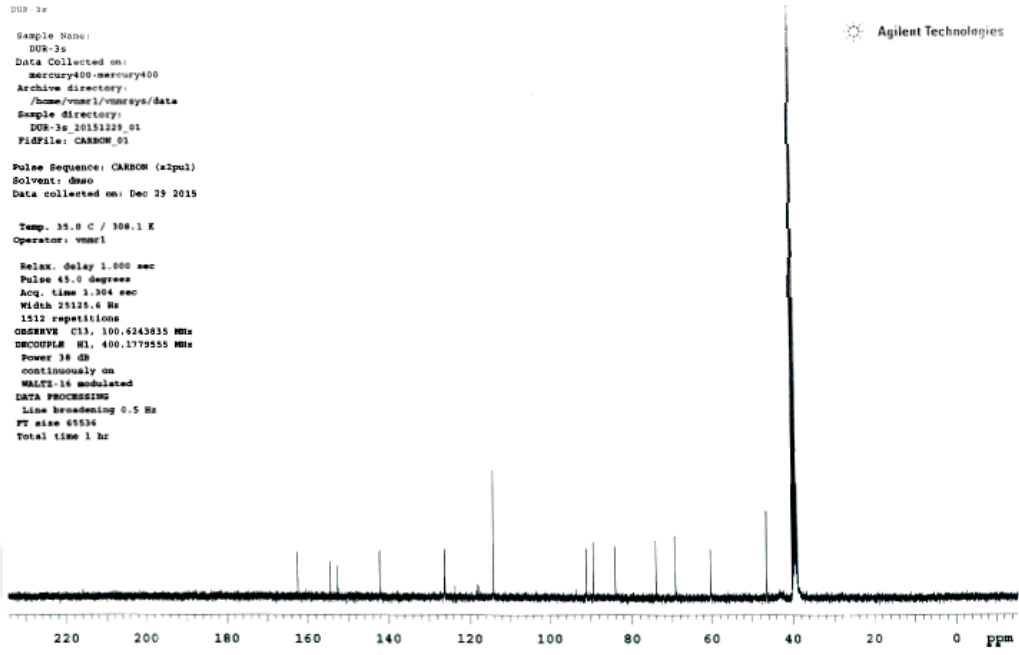
46.43 (piperazin-CH₂), 60.33 (CH₂-5'), 69.14 (CH-3'), 74.10 (CH-2'), 84.03 (CH-4'), 89.36 (CH-1'), 91.08 (C-5), 114.04 (C-fenil), 118.07 (C-6), 123.54 (C-fenil), 126.12 (-CF₃), 142.12, 152.69 (C-fenil), 154.53 (C-2), 162.36 (C-4).



Şekil 3.185. 90 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

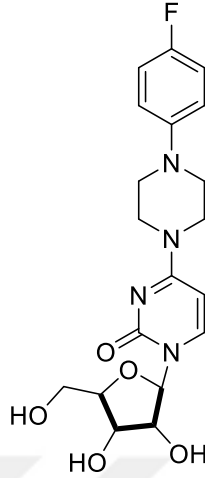


Şekil 3.186. 90 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.187. 90 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.4. 4-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (91)



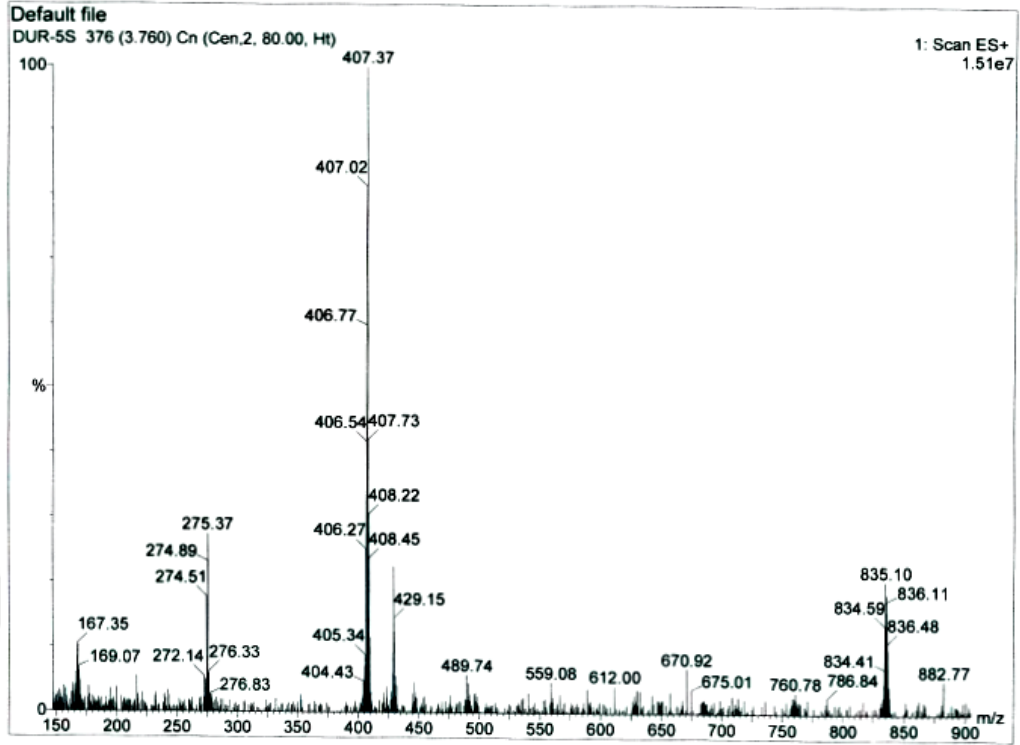
Genel sentez yöntemine göre 0,10 g başlangıç maddesinden hareketle % 43,47 verimle 0,35 g madde elde edildi.

E.N: 370 °C (decom.).

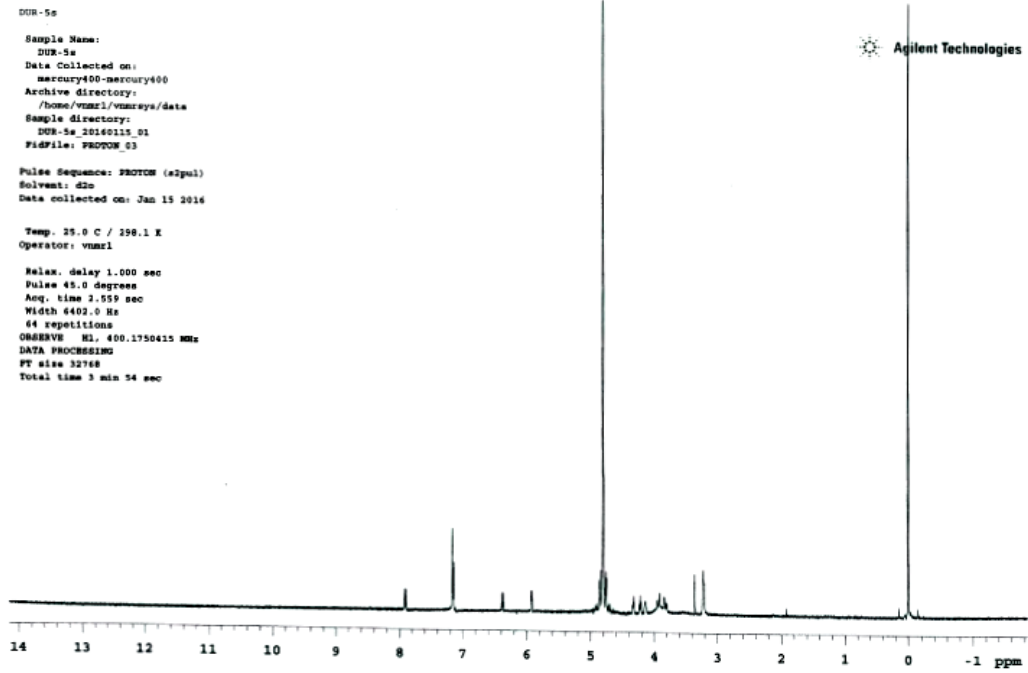
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 407.37(%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δ ppm:

3.09 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.53 (dd, 1H, *J*= 12.4, 3.6 Hz, CH-5'), 3.66 (dd, 1H, *J*= 11.6, 2.4 Hz, CH-5'), 3.72-3.84 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 3.93 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.74 (d, 1H, *J*= 2.8 Hz, H-1'), 6.23 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, H-5), 6.95-7.07 (m, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 8.02 (d, 1H, *J*= 8 Hz, H-6).

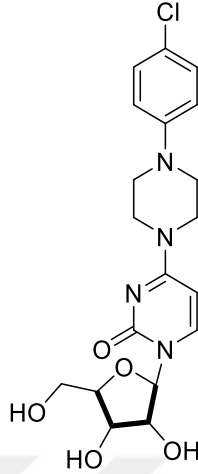


Şekil 3.188. 91 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.189. 91 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.6.5. 4-[4-(4-Klorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (92)



Genel sentez yöntemine göre 0,10 g başlangıç maddesinden hareketle % 81,52 verimle 0,06 g madde elde edildi.

E.N: 201-203 °C.

Elementel Analiz: C₁₉H₂₃ClN₄O₅.2H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	49,72	5,93	12,20
Bulunan :	49,61	6,06	12,26

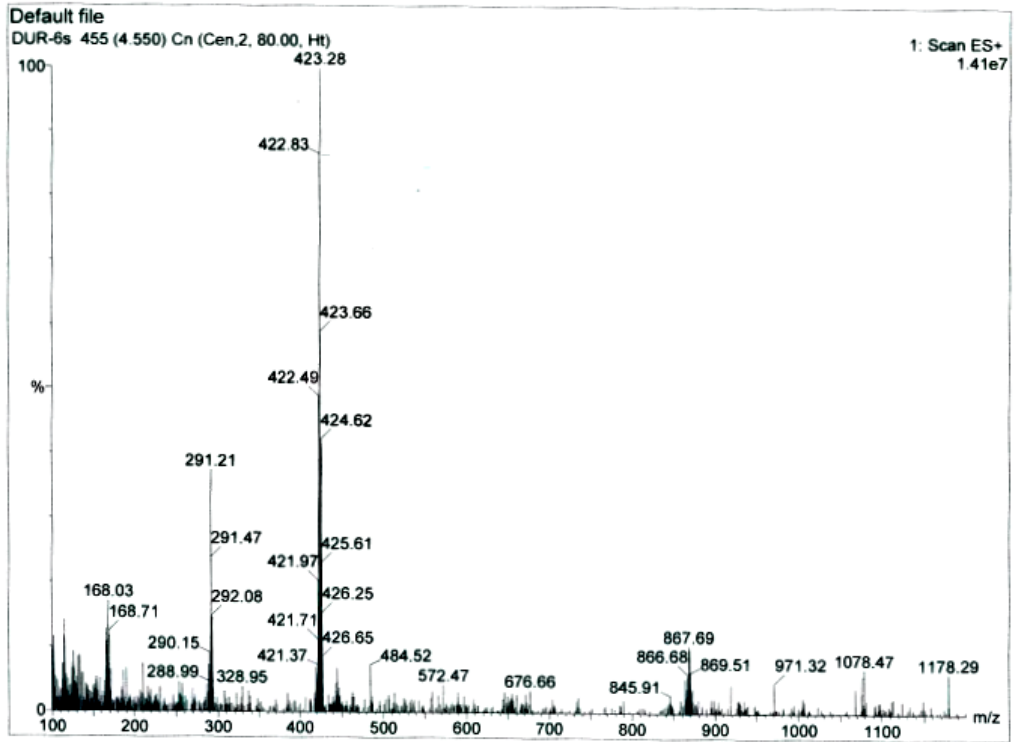
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 423.28 (%100) (M⁺+H), 425.61 (%27) (M⁺+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

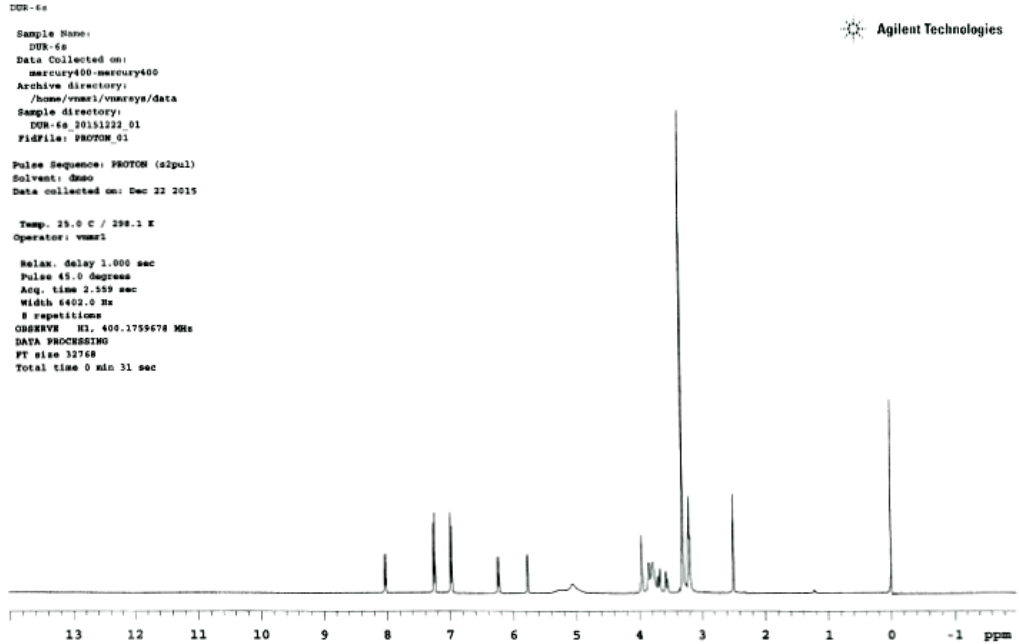
3.19 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.56 (dd, 1H, J= 12, 2.4 Hz, CH-5'), 3.68 (dd, 1H, J= 12.4, 3.2 Hz, CH-5'), 3.74-3.88 (m, 5H, H-4', piperazin-CH₂), 3.95 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.05 (br s, 3H, 2', 3', 5'-OH), 5.77 (d, 1H, J= 3.2 Hz, H-1'), 6.23 (d, 1H, J= 7.6 Hz, H-5), 6.98 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.25 (d, 2H, J= 9.2 Hz, Ph-H-3,5), 8.02 (d, 1H, J= 7.6 Hz, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

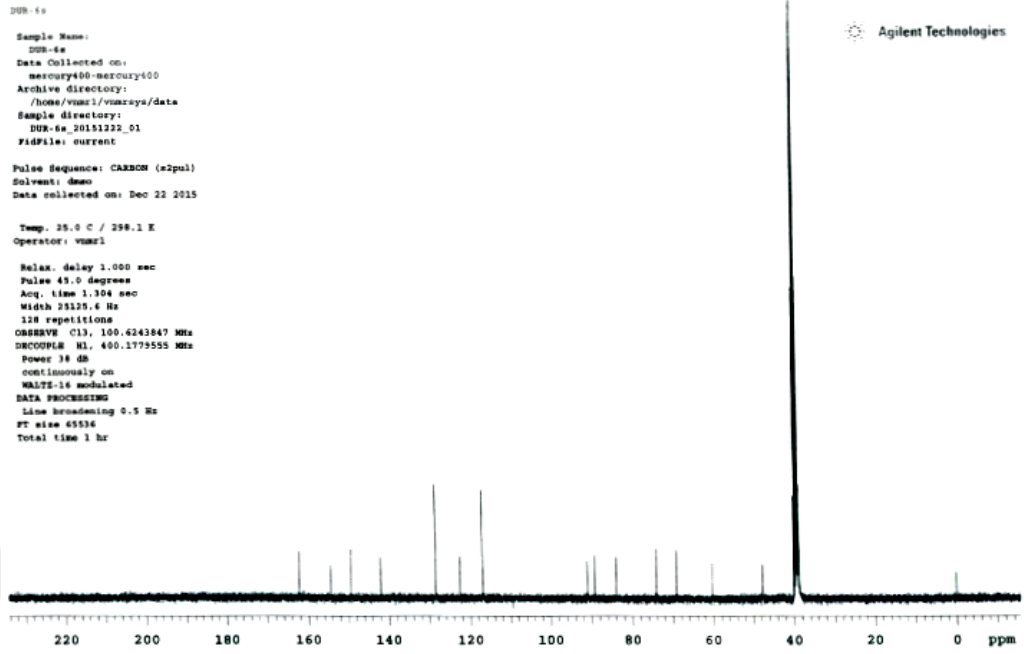
47.77 (piperazin-CH₂), 60.23 (CH₂-5'), 69.06 (CH-3'), 74.06 (CH-2'), 83.93 (CH-4'), 89.24 (CH-1'), 91.08 (C-5), 117.02 (C-fenil), 122.60 (C-6), 128.57, 142.06, 149.35 (C-fenil), 154.53 (C-2), 162.24 (C-4).



Şekil 3.190. 92 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

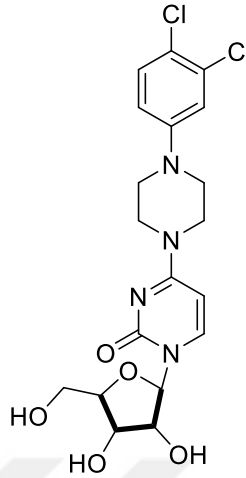


Şekil 3.191. 92 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu



Şekil 3.192. 92 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.6. 4-[4-(3,4-Diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (93)



Genel sentez yöntemine göre 0,16 g başlangıç maddesinden hareketle % 51,96 verimle 0,06 g madde elde edildi.

E.N: 225 °C.

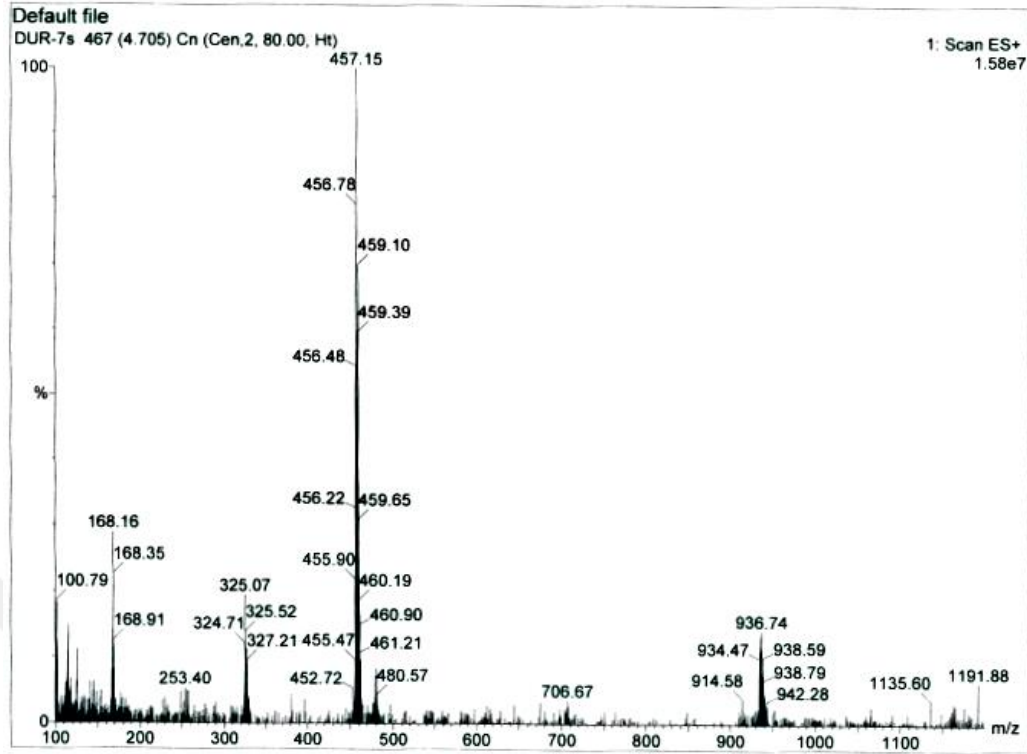
Kütle spektrumu: MS (ESI+) m/e: 457.15 (%100) (M^+), 459.10 (%70) (M^++2), 461.21 (10) (M^++4).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

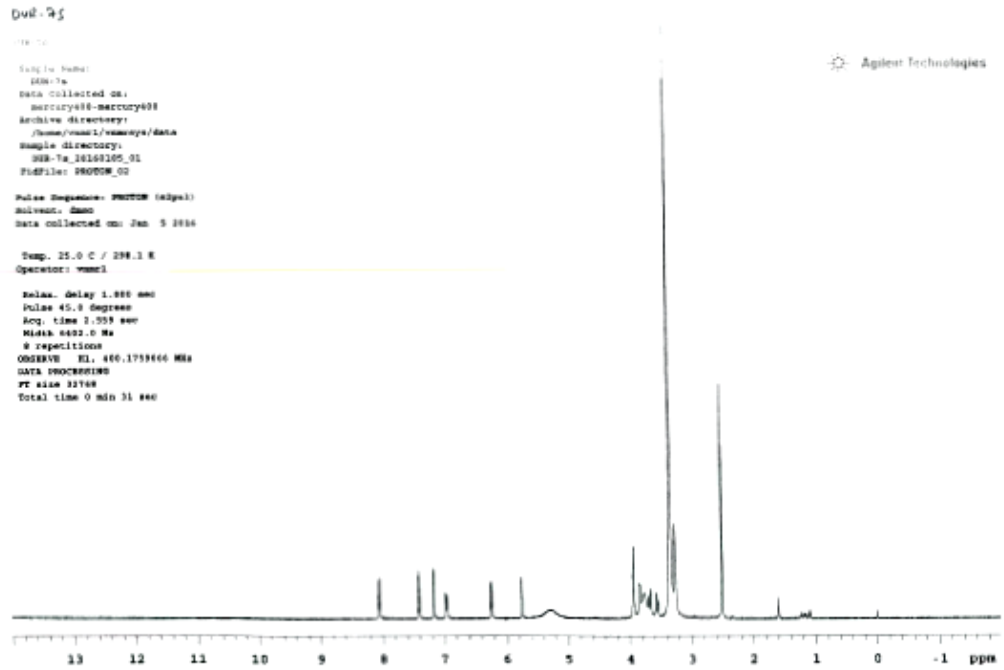
3.26 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.56 (dd, 1H, $J=12$, 2.8 Hz, CH-5'), 3.68 (dd, 1H, $J=12$, 2.8 Hz, CH-5'), 3.72-3.85 (m, 5H, H-4', piperazin- CH_2), 3.94 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.30 (br s, 3H, 2', 3', 5'-OH), 5.76 (d, 1H, $J=3.2$ Hz, H-1'), 6.24 (d, 1H, $J=7.6$ Hz, H-5), 6.97 (dd, 1H, $J=9.2$, 2.8 Hz, Ph-H-6), 7.17 (d, 1H, $J=2.8$ Hz, Ph-H-2), 7.41 (d, 1H, $J=9.2$ Hz, Ph-H-5), 8.06 (d, 1H, $J=7.2$ Hz, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

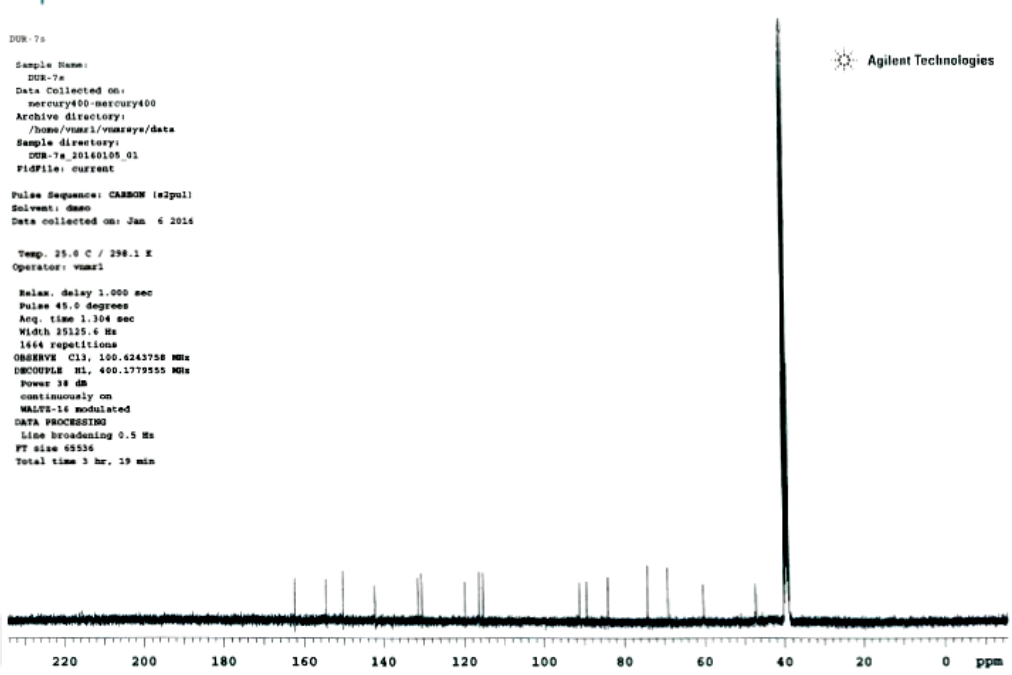
47.21 (piperazin- CH_2), 60.27 (CH_2 -5'), 69.06 (CH-3'), 74.22 (CH-2'), 84.02 (CH-4'), 89.36 (CH-1'), 91.14 (C-5), 115.38 (C-fenil), 116.37 (C-6), 119.79, 130.49, 131.51, 142.18, 150.31 (C-fenil), 154.60 (C-2), 162.38 (C-4).



Şekil 3.193. 93 Nolu Bileşimin Kütle Spektromu

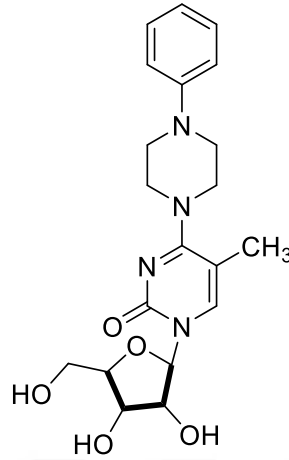


Şekil 3.194. 93 Nolu Bileşimin ¹H-NMR Spektromu



Şekil 3.195. 93 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.7. 5-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (94)



Genel sentez yöntemine göre 0,21 g başlangıç maddesinden hareketle % 67,20 verimle 0,10 g madde elde edildi.

E.N: 194-196 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 403.19 (%100) ($M^+ + H$).

Elementel Analiz: C₂₀H₂₆N₄O₅·3,5H₂O

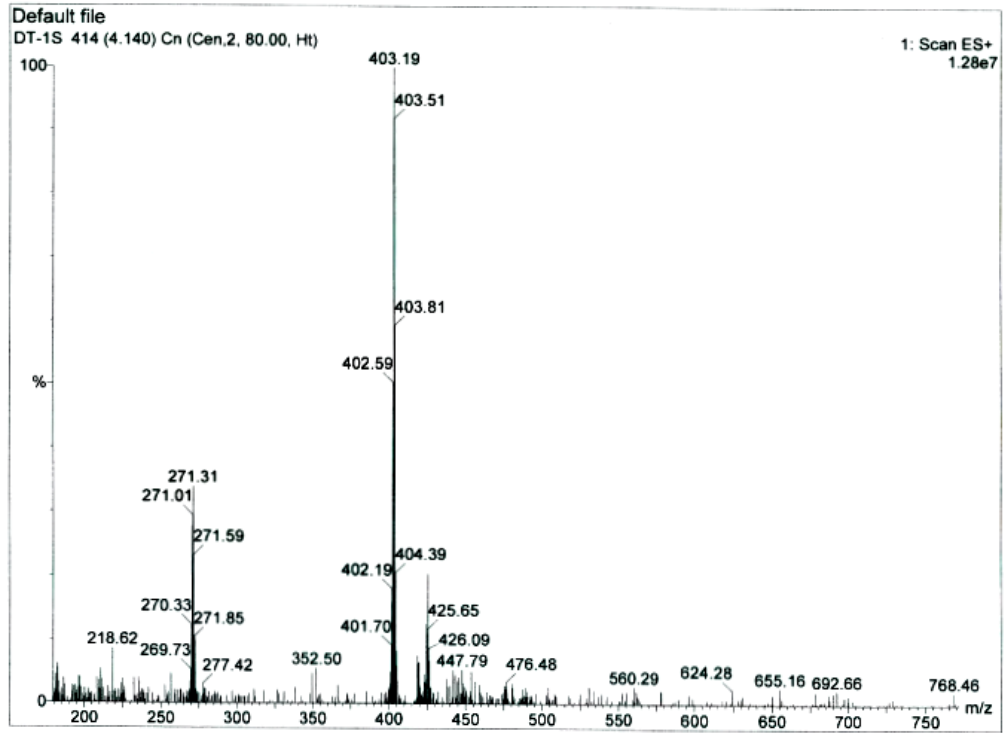
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	51,60	7,14	12,03
Bulunan :	51,80	7,04	11,97

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

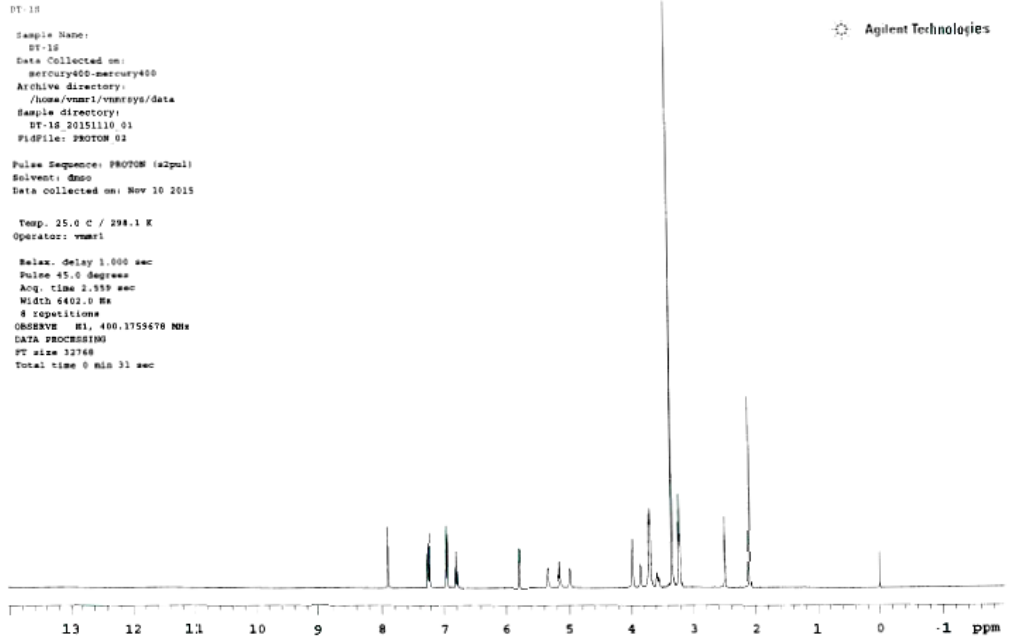
2.09 (s, 3H, CH₃), 3.22 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.54-3.60 (m, 1H, CH-5'), 3.66-3.76 (m, 5H, CH-5', piperazin-CH₂), 3.82-3.88 (m, 1H, H-4'), 3.97 (t, 2H, H-2', H-3'), 4.98 (br s, 1H, 5'-OH), 5.13 (t, 1H, J= 5.2 Hz, 3'-OH), 5.33 (br s, 1H, 2'-OH), 5.76 (d, 1H, J= 3.6 Hz, H-1'), 6.80 (t, 1H, J= 7.2 Hz, Ph-H-4), 6.95 (d, 2H, J= 8 Hz, Ph-H-2,6), 7.23 (t, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.89 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.28 (-CH₃), 46.23, 48.13 (piperazin-CH₂), 60.36 (CH₂-5'), 69.15 (CH-3'), 74.05 (CH-2'), 84.15 (CH-4'), 89.19 (CH-1'), 102.38 (C-5), 115.39 (C-fenil), 119.07 (C-6), 128.97, 142.48, 150.70 (C-fenil), 154.28 (C-2), 165.49 (C-4).



Şekil 3.196. 94 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.197. 94 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

DT-15

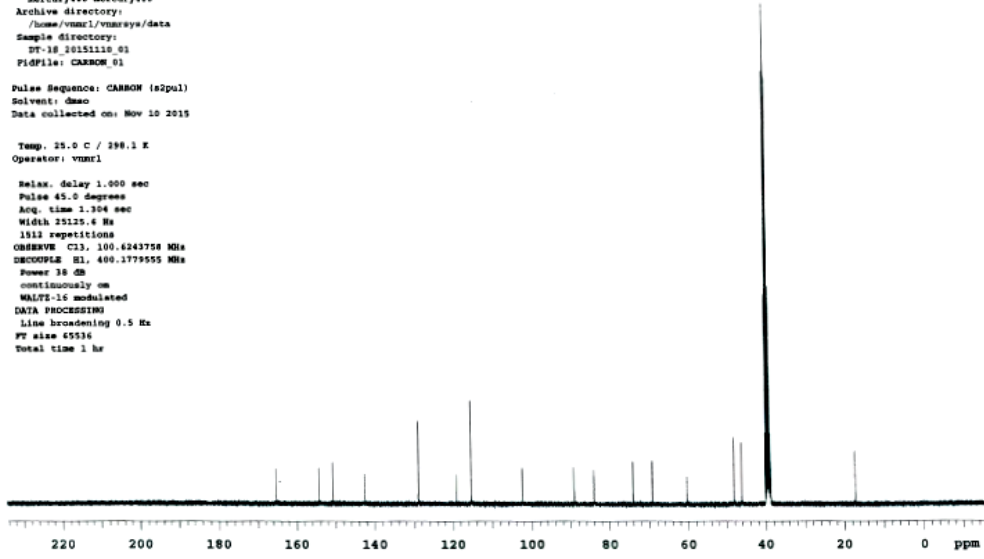
Sample Name:
DT-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
DT-15_20151110_01
FidFile: CANNON_01

Pulse Sequence: CANNON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Nov 10 2015

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

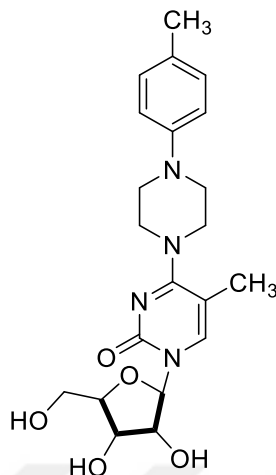
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.104 sec
Width 25125.4 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243758 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 18 dB
continuously on
MALTI-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 1 hr

Agilent Technologies



Şekil 3.198. 94 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.2.6.8. 5-Metil-4-[4-(4-metilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (95)



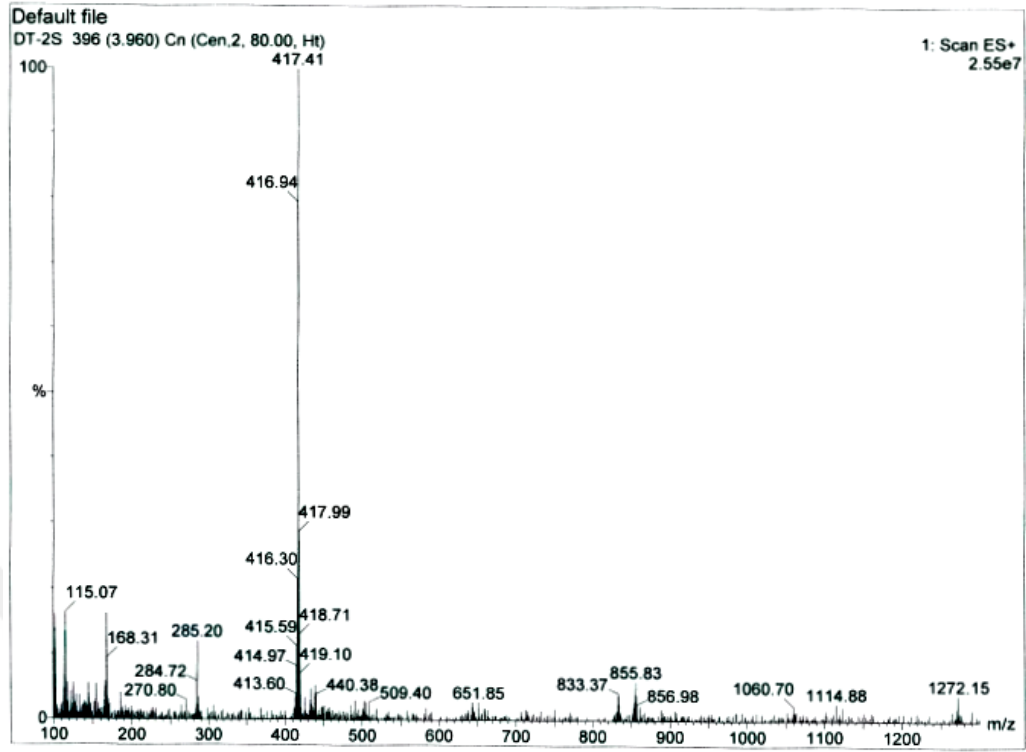
Genel sentez yöntemine göre 0,12 g başlangıç maddesinden hareketle % 30,73 verimle 0,04 g madde elde edildi.

E.N: 310 °C (decom.).

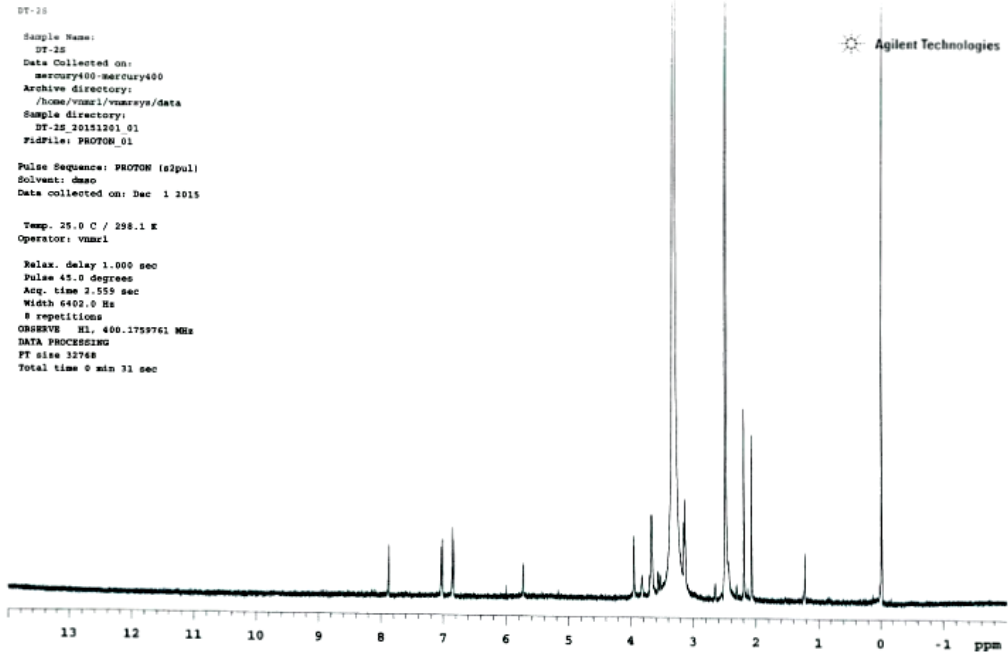
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 417.41 (%100) ($M^+ + H$).

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

2.06 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.13 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.53 (dd, 1H, $J = 4.4$, 3.2 Hz, CH-5'), 3.60-3.72 (m, 5H, CH-5', piperazin- CH_2), 3.80-3.85 (m, 1H, H-4'), 3.94 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.73 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-1'), 6.84 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ph-H-2,6), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ph-H-3,5), 7.87 (s, 1H, H-6).

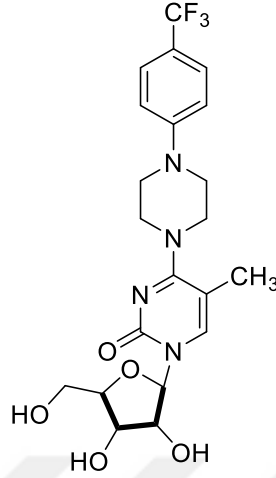


Şekil 3.199. 95 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.200. 95 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.6.9. 5-Metil-4-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (96)



Genel sentez yöntemine göre 0,21 g başlangıç maddesinden hareketle % 30,42 verimle 0,05 g madde elde edildi.

E.N: 198-200 °C.

Elementel Analiz: C₂₁H₂₅F₃N₄O₅·1,2H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	51,25	5,61	11,38
Bulunan :	51,20	5,72	11,45

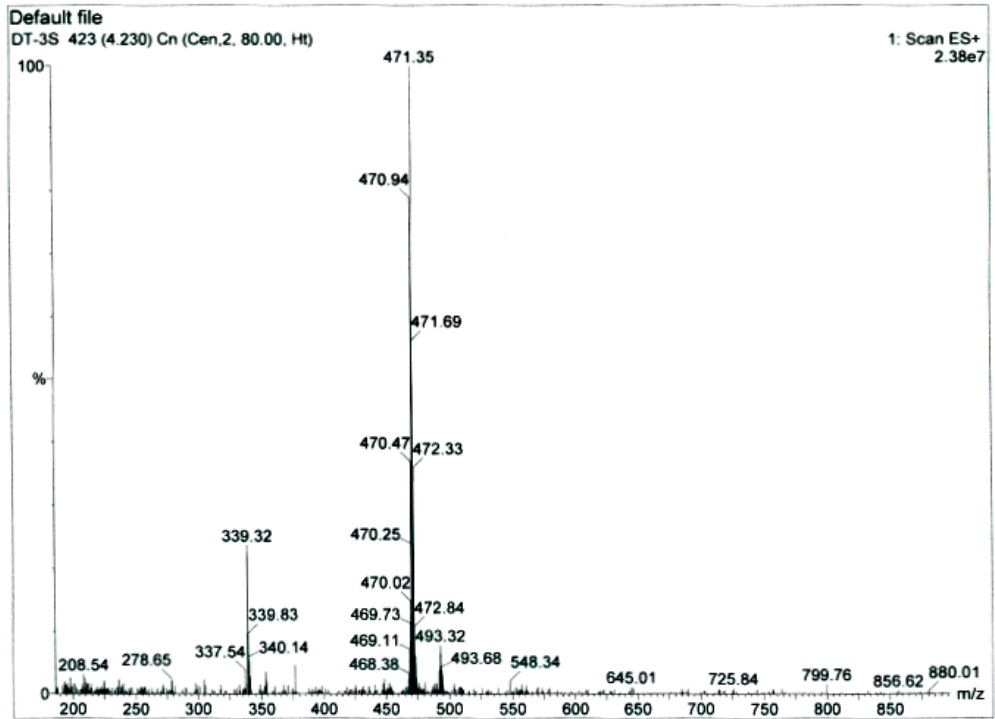
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 471.35 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

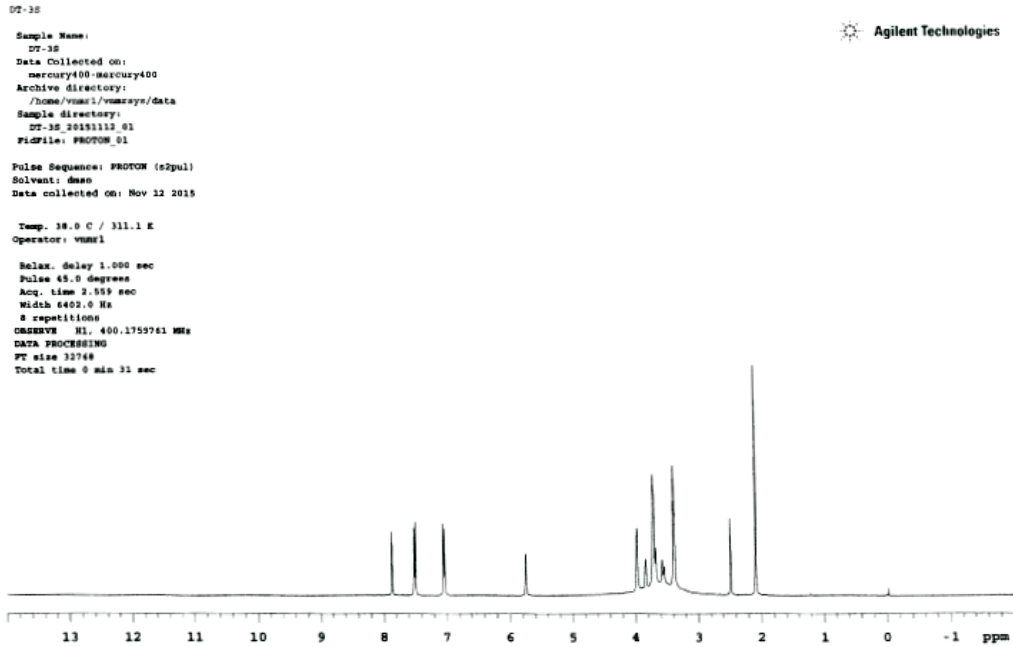
2.08 (s, 3H, CH₃), 3.38 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.50-3.90 (m, 7H, CH₂-5', H-4', piperazin-CH₂), 3.97 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.74 (d, 1H, H-1'), 7.03 (d, 2H, J= 8.8 Hz, Ph-H-2,6), 7.50 (d, 2H, J= 8.4 Hz, Ph-H-3,5), 7.86 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.12 (-CH₃), 45.79, 46.48 (piperazin-CH₂), 60.37 (CH₂-5'), 69.14 (CH-3'), 74.0 (CH-2'), 84.16 (CH-4'), 89.25 (CH-1'), 102.24 (C-5), 113.77 (C-6 ve C-fenil), 126.11 (-CF₃), 142.42 (C-6), 152.75 (2C, C-fenil), 154.17 (C-2), 165.39 (C-4).



Şekil 3.201. 96 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Şekil 3.202. 96 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektromu

DT-38

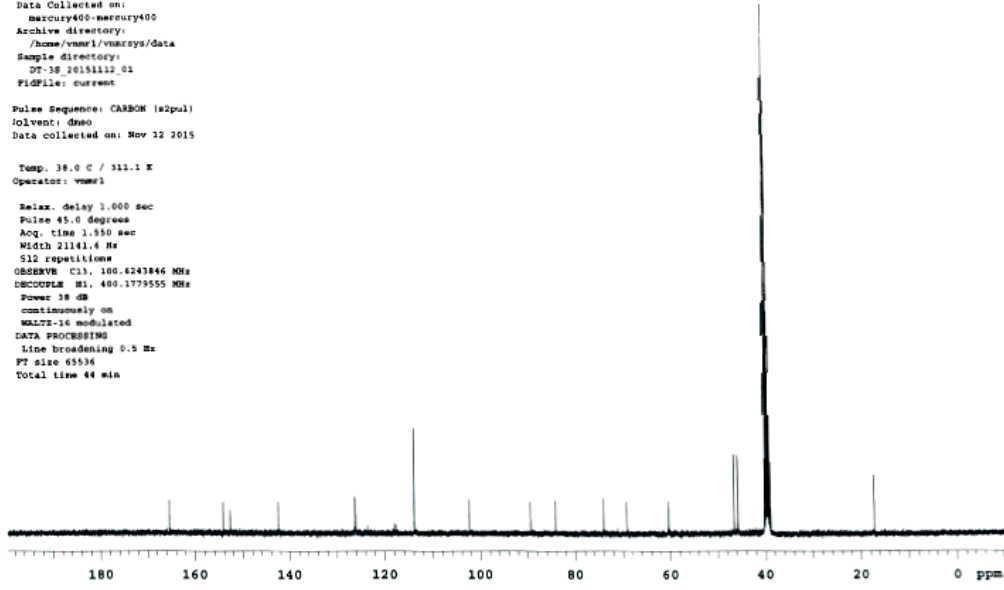
Sample Name:
DT-38
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
DT-38_20151112_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (a2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 12 2015

Temp: 30.0 C / 311.1 K
Operator: vnmr1

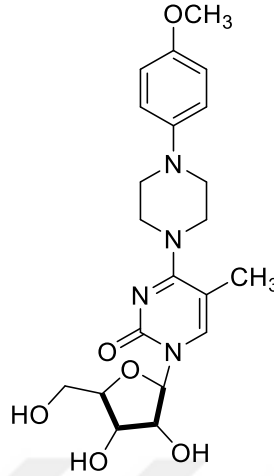
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.4 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6241846 MHz
DECOUPLE H1, 400.1775555 MHz
Power 18 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies



Şekil 3.203. 96 Nolu Bileşiğin ¹³C-NMR Spektrumu

3.2.6.10. 5-Metil-4-[4-(4-metoksifenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (97)



Genel sentez yöntemine göre 0,11 g başlangıç maddesinden hareketle % 64,02 verimle 0,05 g madde elde edildi.

E.N: 188-189 °C.

Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 433.28 (%100) ($M^+ + H$).

Elementel Analiz; $C_{21}H_{28}N_4O_5 \cdot 4,2H_2O$

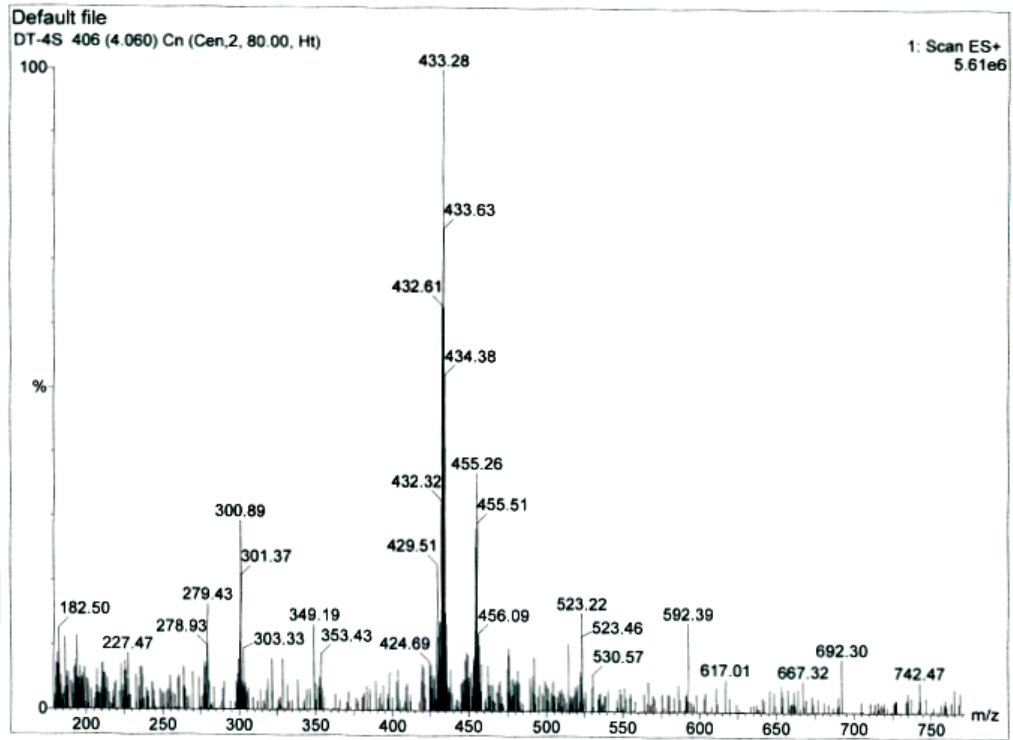
	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	51,25	7,45	11,38
Bulunan :	51,14	7,19	11,17

1H NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

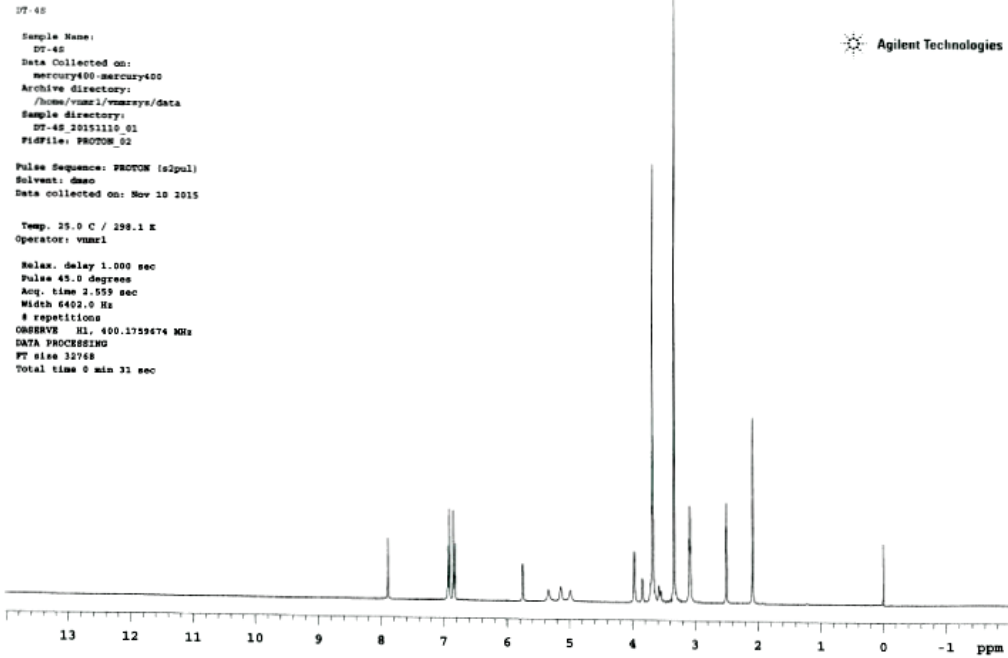
2.08 (s, 3H, CH_3), 3.08 (t, 4H, piperazin- CH_2), 3.56 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, CH-5'), 3.64-3.72 (m, 8H, CH-5', piperazin- CH_2 , OCH_3), 3.82-3.88 (m, 1H, H-4'), 3.97 (t, 2H, H-2', H-3'), 4.98 (br s, 1H, 5'-OH), 5.14 (br s, 1H, 3'-OH), 5.34 (br s, 1H, 2'-OH), 5.75 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-1'), 6.84 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz, Ph-H-2,6), 6.92 (d, 2H, $J = 9.6$ Hz, Ph-H-3,5), 7.89 (s, 1H, H-6).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm:

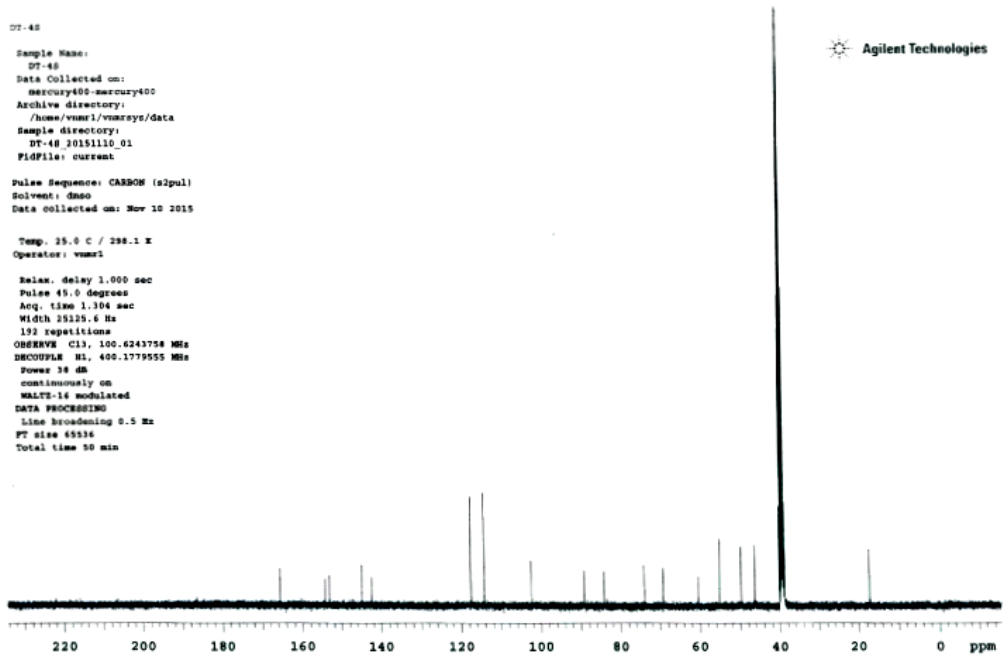
17.30 ($-CH_3$), 46.40, 49.71 (piperazin- CH_2), 55.16 ($-OCH_3$), 60.37 (CH_2 -5'), 69.15 (CH -3'), 74.05 (CH -2'), 84.15 (CH -4'), 89.19 (CH -1'), 102.40 (C-5), 114.29 (C-fenil), 117.60 (C-6), 142.50, 145.08, 153.16 (C-fenil), 154.28 (C-2), 165.52 (C-4).



Şekil 3.204. 97 Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu

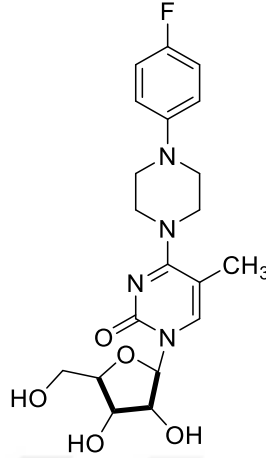


Şekil 3.205. 97 Nolu Bileşimin ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 3.206. 97 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.11. 5-Metil-4-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (98)



Genel sentez yöntemine göre 0,14 g başlangıç maddesinden hareketle % 47,59 verimle 0,05 g madde elde edildi.

E.N: 238 °C.

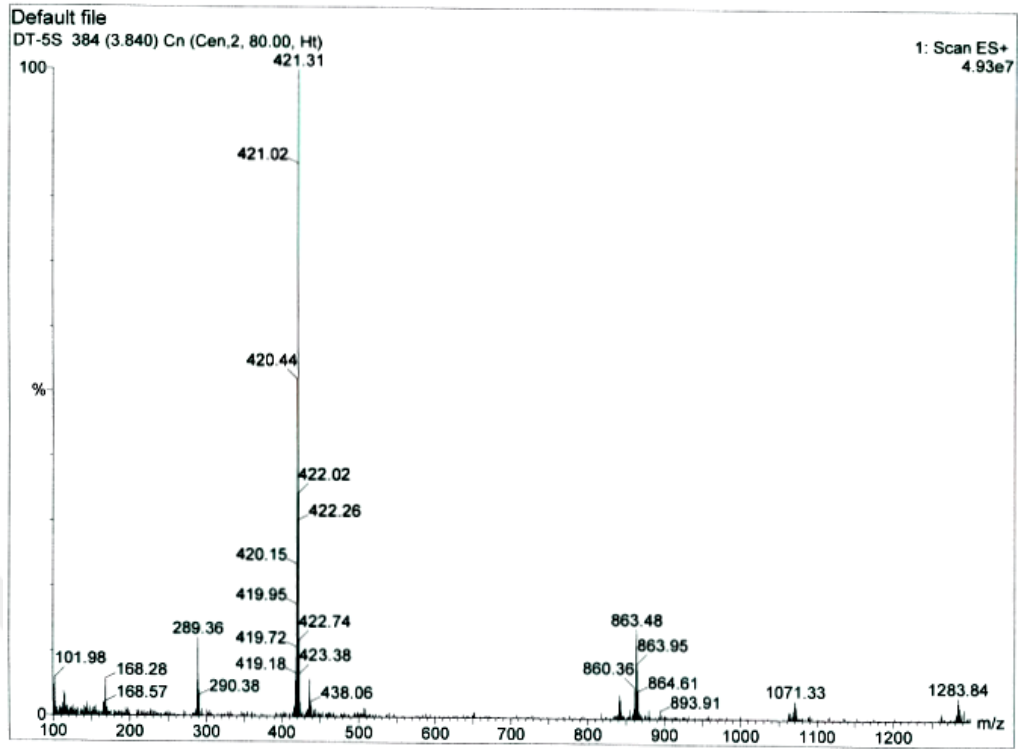
Elementel Analiz: C₂₀H₂₅FN₄O₅·1,8H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	53,04	6,36	12,37
Bulunan :	53,02	6,10	12,37

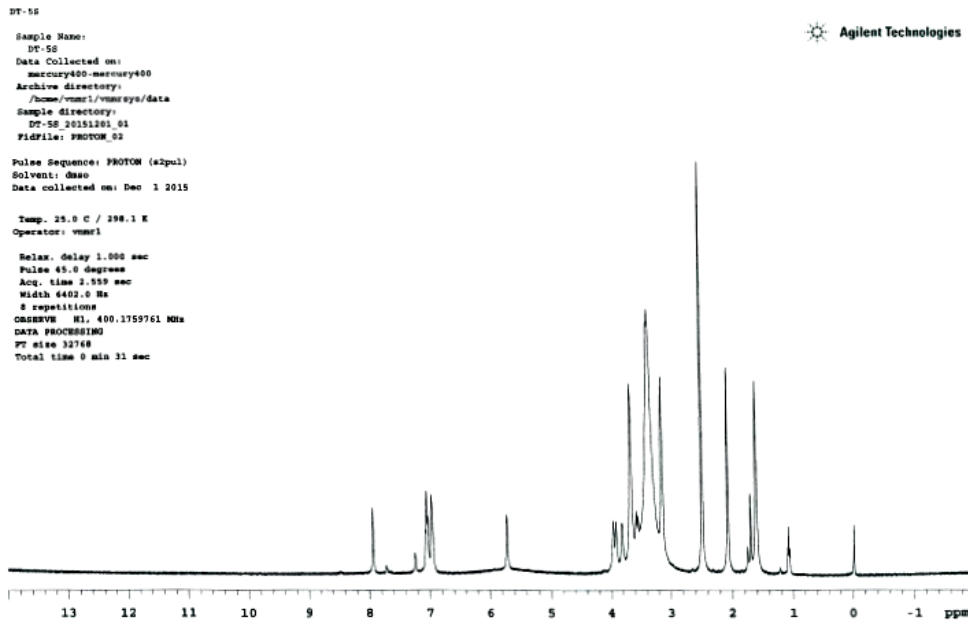
Kütle Spektrumu: MS (ESI⁺) m/e: 421.31 (%100) (M⁺+H).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

2.06 (s, 3H, CH₃), 3.14 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.53-4.0 (m, 9H, CH₂-5', piperazin-CH₂, H-2',3',4'), 5.70 (d, 1H, H-1'), 6.90-7.08 (m, 4H, Ph-H-2,3,5,6), 7.93 (s, 1H, H-6).

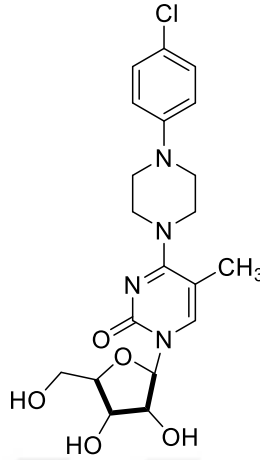


Şekil 3.207. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.208. 98 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

3.2.6.12. 5-Metil-4-[4-(4-klorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (99)



Genel sentez yöntemine göre 0,20 g başlangıç maddesinden hareketle % 22,87 verimle 0,03 g madde elde edildi.

E.N: 177-178 °C.

Elementel Analiz: C₂₀H₂₅ClN₄O₅·0,8H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	53,22	5,94	12,41
Bulunan :	53,02	6,10	12,37

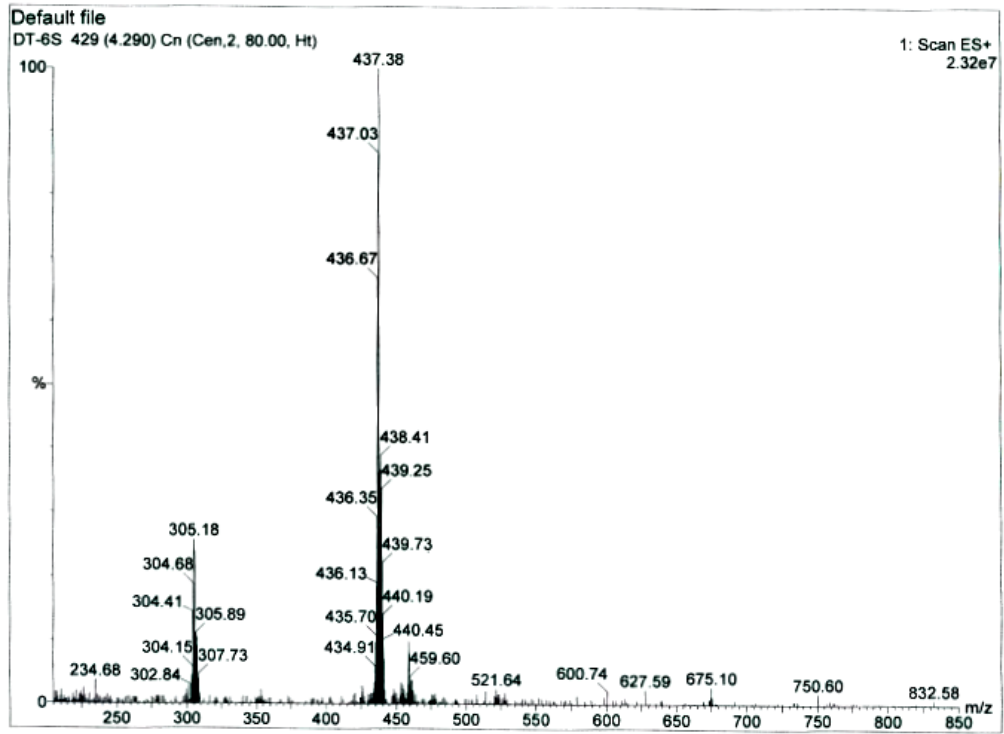
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 437.38 (%100) (M⁺+H), 439.25 (%32) (M⁺+H+2).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

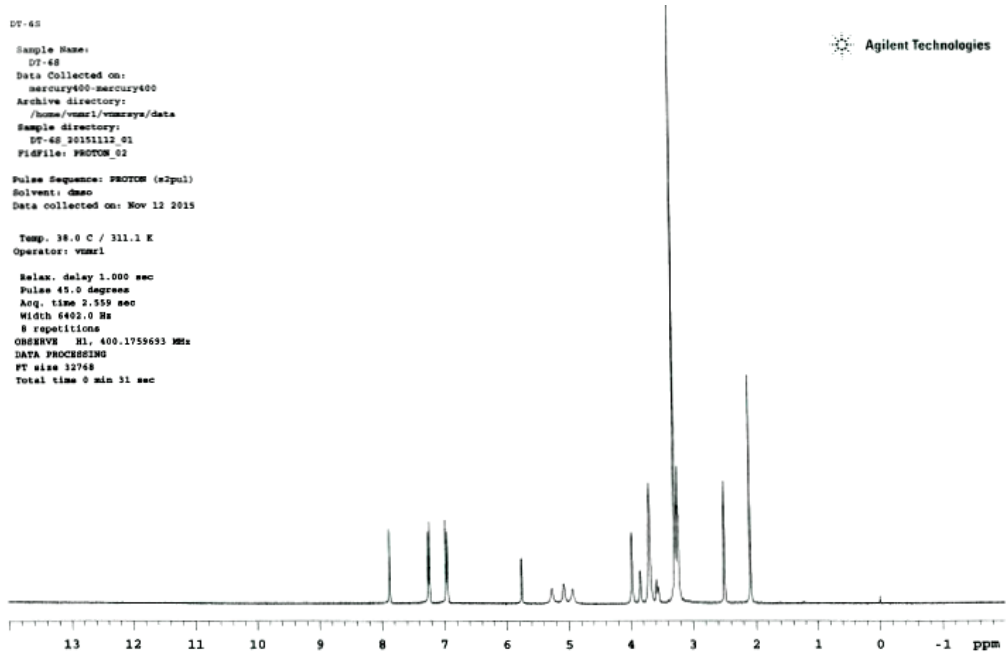
2.09 (s, 3H, CH₃), 3.23 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.57 (d, 1H, J= 11.6 Hz, CH-5'), 3.66-3.74 (m, 5H, CH-5', piperazin-CH₂), 3.82-3.88 (m, 1H, H-4'), 3.98 (t, 2H, H-2', H-3'), 4.93 (br s, 1H, 5'-OH), 5.08 (br s, 1H, 3'-OH), 5.27 (br s, 1H, 2'-OH), 5.76 (d, 1H, J= 3.2 Hz, H-1'), 6.96 (d, 2H, J= 9.2 Hz, Ph-H-2,6), 7.24 (d, 2H, J= 9.2 Hz, Ph-H-3,5), 7.87 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

17.12 (-CH₃), 46.0, 47.78 (piperazin-CH₂), 60.37 (CH₂-5'), 69.12 (CH-3'), 73.97 (CH-2'), 84.14 (CH-4'), 89.23 (CH-1'), 102.28 (C-5), 116.68 (C-fenil), 122.44 (C-6), 128.56, 142.44, 149.40 (C-fenil), 154.17 (C-2), 165.44 (C-4).



Şekil 3.209. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.210. 99 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu

DT-65

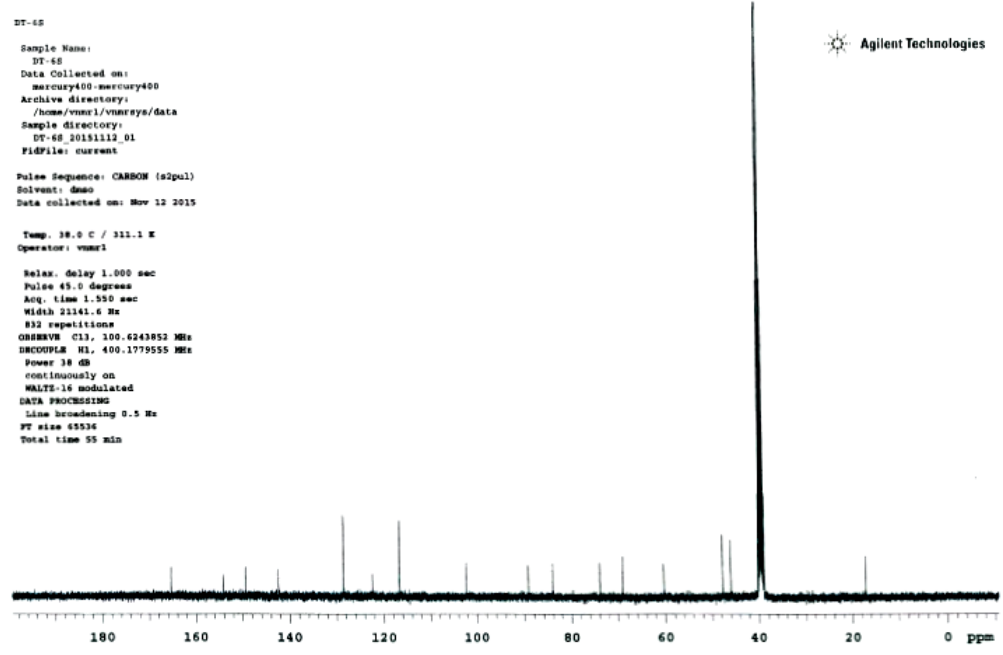
Sample Name:
DT-65
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
DT-65_20151112_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 12 2015

Temp: 30.0 C / 311.1 K
Operator: vnmr1

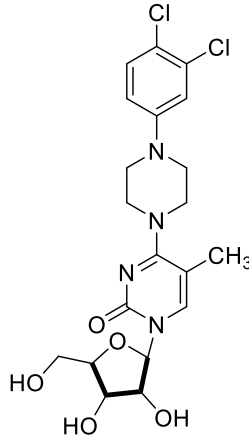
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
832 repetitions
OBSERVE CH1, 100.6243852 MHz
NUC1, 100.6243852 MHz
P1 1.000 sec
Power 18 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 55 min

Agilent Technologies



Şekil 3.211. 99 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.6.13. 5-Metil-4-[4-(3,4-diklorofenil)piperazin-1-il]-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (100)



Genel sentez yöntemine göre 0,24 g başlangıç maddesinden hareketle % 29,69 verimle 0,05 g madde elde edildi.

E.N: 182-184 °C.

Elementel Analiz; C₂₀H₂₅Cl₂N₄O₅.1H₂O

	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
Hesaplanan :	48,98	5,54	11,42
Bulunan :	48,98	5,51	11,79

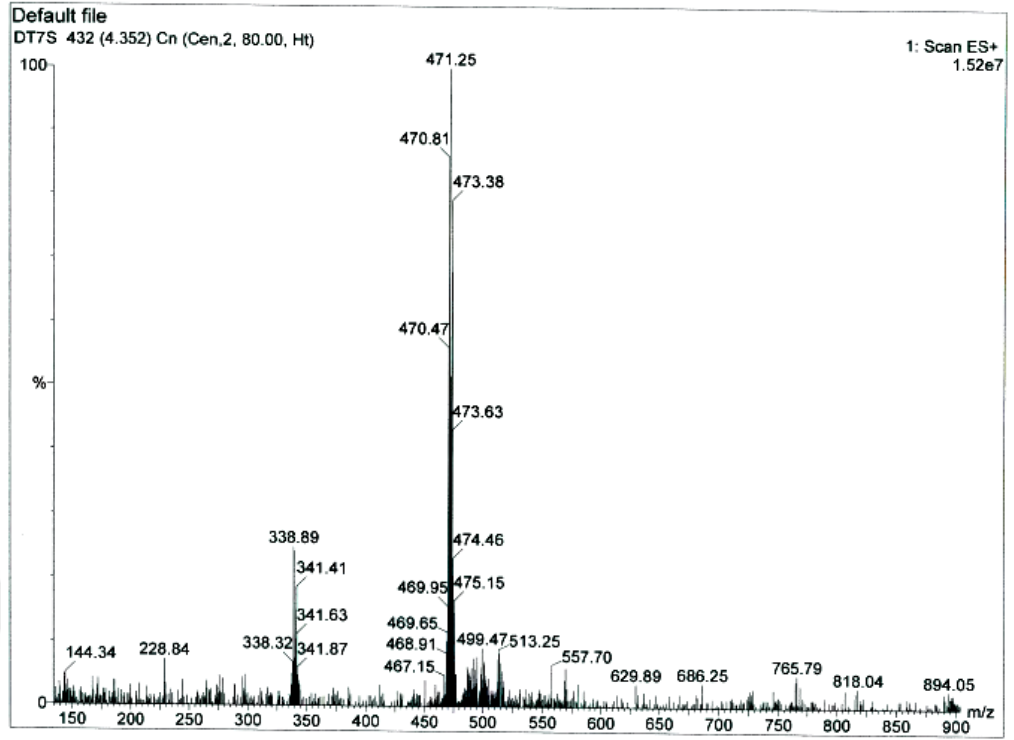
Kütle Spektrumu: MS (ESI+) m/e: 471.25 (%100) (M⁺), 473.38 (%80) (M⁺+2), 475.15 (%18) (M⁺+4).

¹H NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

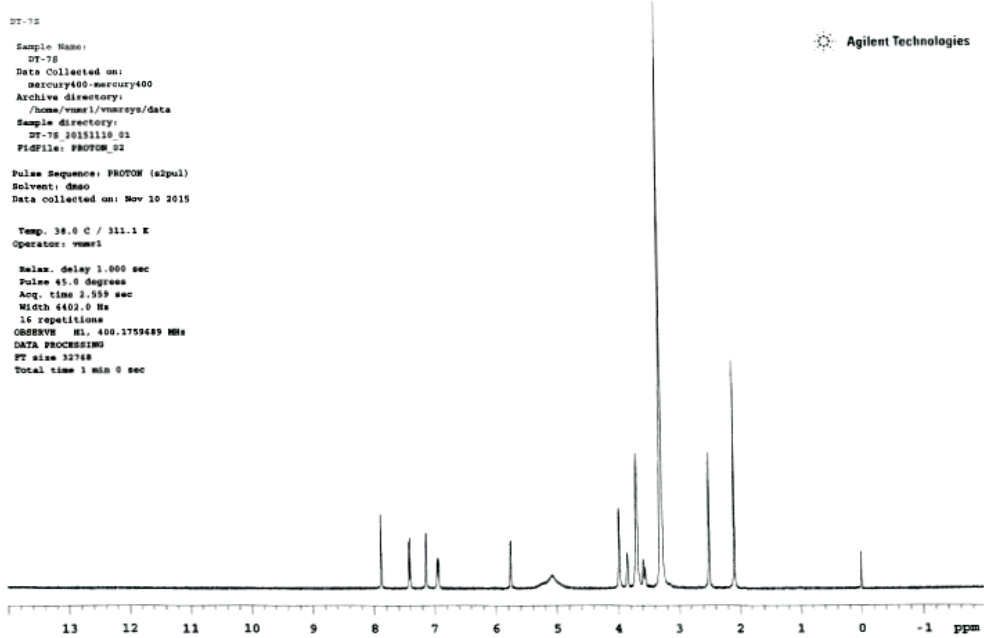
2.08 (s, 3H, CH₃), 3.28 (t, 4H, piperazin-CH₂), 3.57 (d, 1H, J= 12 Hz, CH-5'), 3.64-3.72 (m, 5H, CH-5', piperazin-CH₂), 3.82-3.88 (m, 1H, H-4'), 3.98 (t, 2H, H-2', H-3'), 5.08 (br s, 3H, 2',3',5'-OH), 5.75 (d, 1H, H-1'), 6.94 (dd, 1H, J= 8.8, 2.8 Hz, Ph-H-6), 7.13 (d, 1H, J= 2.4 Hz, Ph-H-2), 7.41 (d, 1H, J= 8.8 Hz, Ph-H-5), 7.88 (s, 1H, H-6).

¹³C NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm:

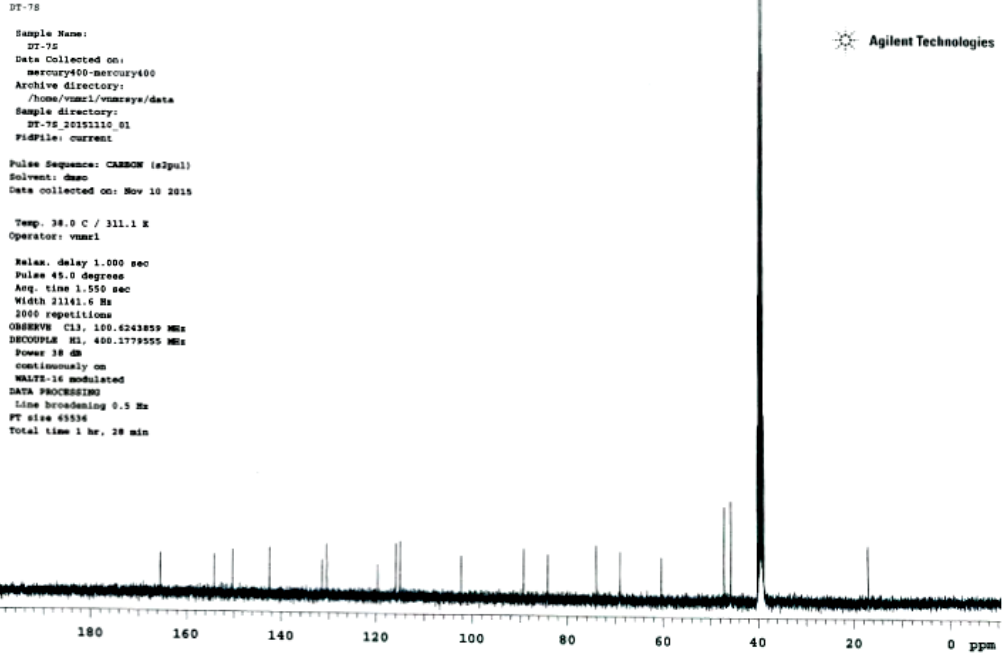
17.11 (-CH₃), 45.80, 47.16 (piperazin-CH₂), 60.35 (CH₂-5'), 69.11 (CH-3'), 73.97 (CH-2'), 84.14 (CH-4'), 89.23 (CH-1'), 102.24 (C-5), 115.0 (C-fenil), 115.98 (C-6), 119.57, 130.39, 131.44, 142.45, 150.26 (C-fenil), 154.14 (C-2), 165.40 (C-4).



Şekil 3.212. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



Şekil 3.213. 100 Nolu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu



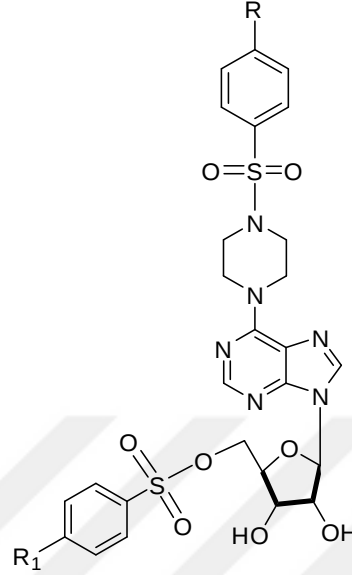
Şekil 3.214. 100 Nolu Bileşiğin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.3. Sentezlenen Pürin ve Pirimidin Nükleozit Analoglarının Antikanser Aktivitelerinin Saptanması

Sentezi gerçekleştirilen nükleozit türevleri (45-68, 88-100) ilk basamakta karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanser hücrelerinde gereç ve yöntem bölümünde belirtilen şekilde denenmiş, IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 3.1 ve Çizelge 3.2’te verilmiştir. Ayrıca her bir hücre hattında elde edilen % inhibisyon değerleri başlangıç (en yüksek) kimyasal konsantrasyonu baz alınarak oluşturulan grafikler ile Şekil 3.211 - 3.219’da gösterilmiştir. Pürin ve pirimidin nükleozit türevleri ile Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında yürütülen sitotoksik aktivite değerlendirme çalışmasında, kanserli hücre hatlarında sitotoksik etkisi önceden bilinen (S)-(+)-kamptotesinin (CPT) yanı sıra 5-Florourasil (5-FU), Kladribin, Pentostatin ve Fludarabin de pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

İkinci basamakta IC₅₀ değeri 10 µM ve altında çıkan pürin nükleozit türevi seçilmiş ve genişletilmiş karaciğer kanseri hücre hattı panelinde incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen maddelerden pürin nükleozit türevi olan bileşik 66, Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, ve SNU449 hücre hatlarına karşı 72 saat boyunca 40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM ve 2,5 µM konsantrasyonlarında uygulanarak NCI-SRB deneyi ile triplike olarak test edilmiştir. Antikanser etkisi araştırılan bileşik 66 varlığında (5 ayrı konsantrasyon ile) hücre çoğalmasında saptanan inhibisyon yüzdeleri kullanılarak, her bir hücre hattı için IC₅₀ değerleri hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 3.3’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. 6-(4-Sübstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-sübstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) türevlerinin karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanseri hücre hatlarındaki IC₅₀ değerleri



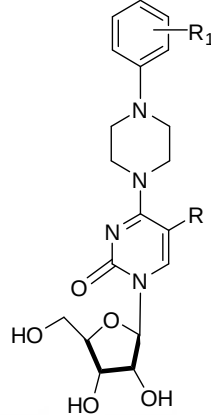
IC ₅₀ μ M					
Bileşik	R	R ₁	Huh7	HCT116	MCF7
45	H	H	30.9	47.7	42.1
46	H	CH ₃	19.9	22.3	50.4
47	H	OCH ₃	22.1	18.9	14.1
48	CH ₃	H	24.5	32.5	24.8
49	CH ₃	CH ₃	15.7	23.8	20.3
50	CH ₃	OCH ₃	14	10.7	18.9
51	CH(CH ₃) ₂	H	19.4	47.1	12.5
52	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	17.9	27.9	12.2
53	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	14.4	18.3	11.6
54	CF ₃	H	18.9	18.2	14.9
55	CF ₃	CH ₃	11.6	13.2	13.3
56	CF ₃	OCH ₃	12.9	13	8.8
57	OCH ₃	H	47.5	52.7	16.5
58	OCH ₃	CH ₃	18.3	155.9	16.5
59	OCH ₃	OCH ₃	13.6	34.9	20.5
60	F	H	28.7	181.8	45.2
61	F	CH ₃	15.2	EG	11.1

Çizelge 3.1. Devam

62	F	OCH ₃	21.1	EG	25
63	Cl	H	173.6	EG	35
64	Cl	CH ₃	20.8	35.1	13.5
65	Cl	OCH ₃	16.4	77.3	20.3
66	<u>Br</u>	<u>H</u>	<u>1.5</u>	<u>30.8</u>	<u>7</u>
67	Br	CH ₃	15.9	EG	14.5
68	Br	OCH ₃	40.8	33.3	12
CPT			<0.1	<0.1	<0.1
5-FU			30.7	6.0	3.5
Cladribine			1.3	<0.1	2
Pentostatine			EG	EG	EG
Fludarabine			29.9	8.3	15.2

^a Maddeler 40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM ve 2,5 µM dozlarında uygulandıktan sonra 72 saatlik inkübasyon sonunda SRB analizi ile IC₅₀ (µM) değerleri hesaplandı.
EG: Etki Görülmedi.

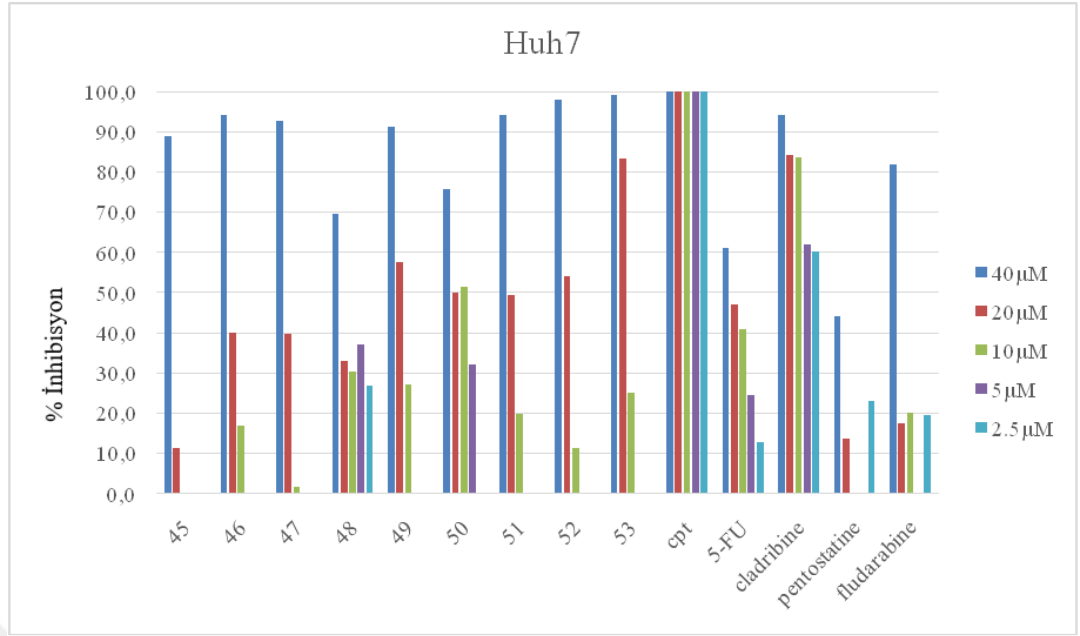
Çizelge 3.2. 4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevlerinin (**88-100**) karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanseri hücre hatlarındaki IC₅₀ değeri



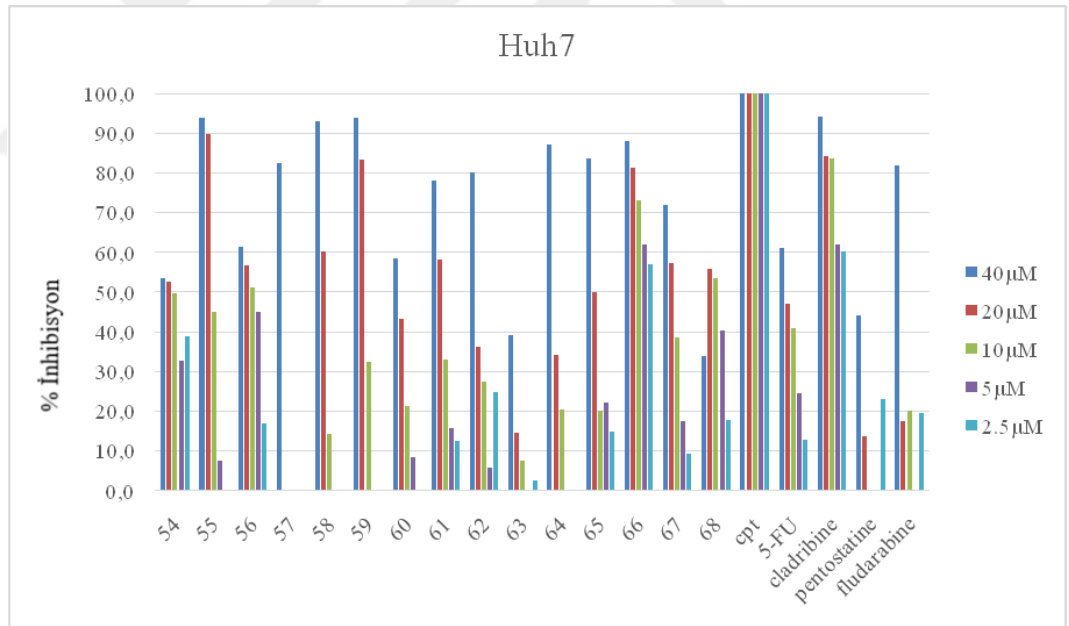
IC₅₀ μ M

Bileşik	R	R1	Huh7	HCT116	MCF7
88	H	H	EG	EG	EG
89	H	CH ₃	EG	EG	EG
90	H	CF ₃	EG	EG	EG
91	H	F	EG	EG	EG
92	H	Cl	EG	EG	EG
93	H	3,4-diCl	EG	EG	EG
94	CH ₃	H	EG	72.5	29.1
95	CH ₃	CH ₃	EG	EG	55.2
96	CH ₃	CF ₃	47.6	46.1	30.2
97	CH ₃	OCH ₃	EG	EG	41.5
98	CH ₃	F	EG	EG	40.6
99	CH ₃	Cl	EG	EG	EG
<u>100</u>	<u>CH₃</u>	<u>3,4-diCl</u>	82.9	28.3	<u>17.5</u>
CPT			<0.1	<0.1	<0.1
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

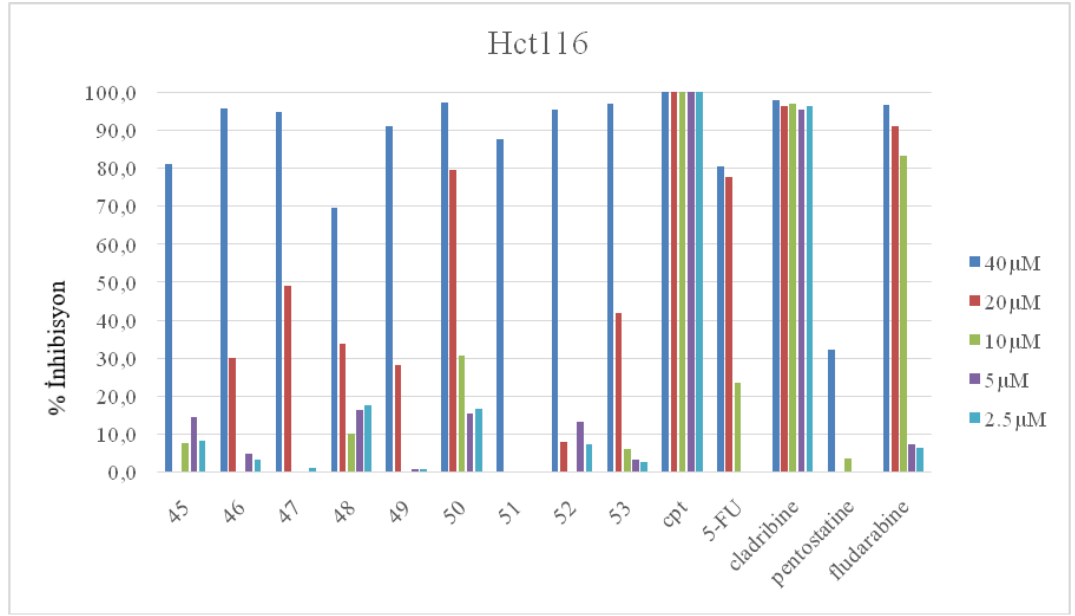
^a Maddeler 40 μ M, 20 μ M, 10 μ M, 5 μ M ve 2,5 μ M dozlarında uygulandıktan sonra 72 saatlik inkübasyon sonunda SRB analizi ile IC₅₀ (μ M) değeri hesaplandı). EG: Etki Görülmedi.



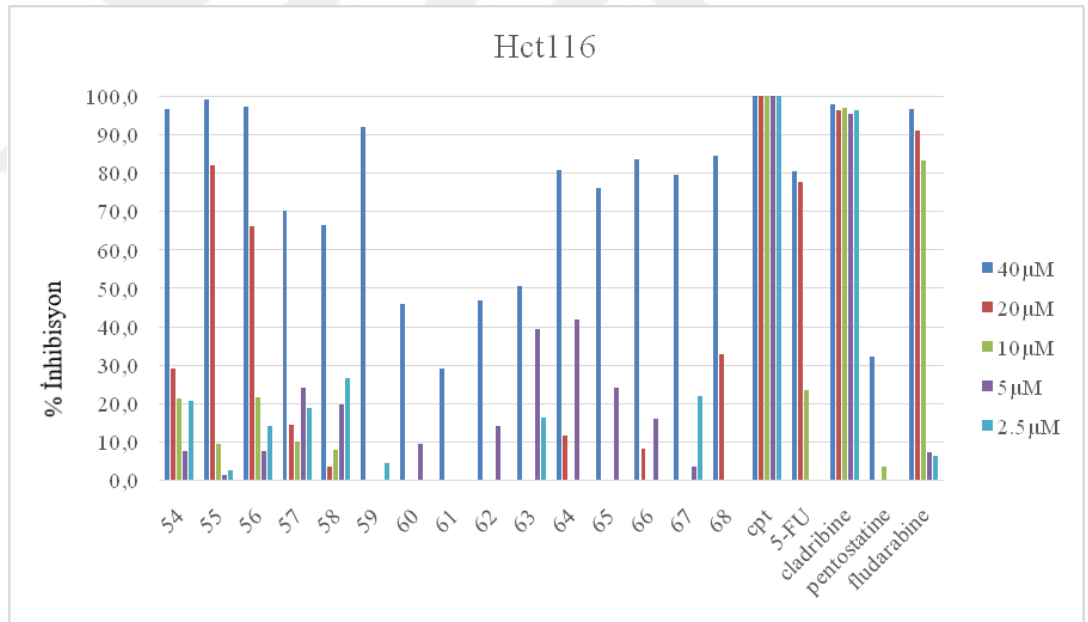
Şekil 3.215. Bileşik 45-53'ün Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



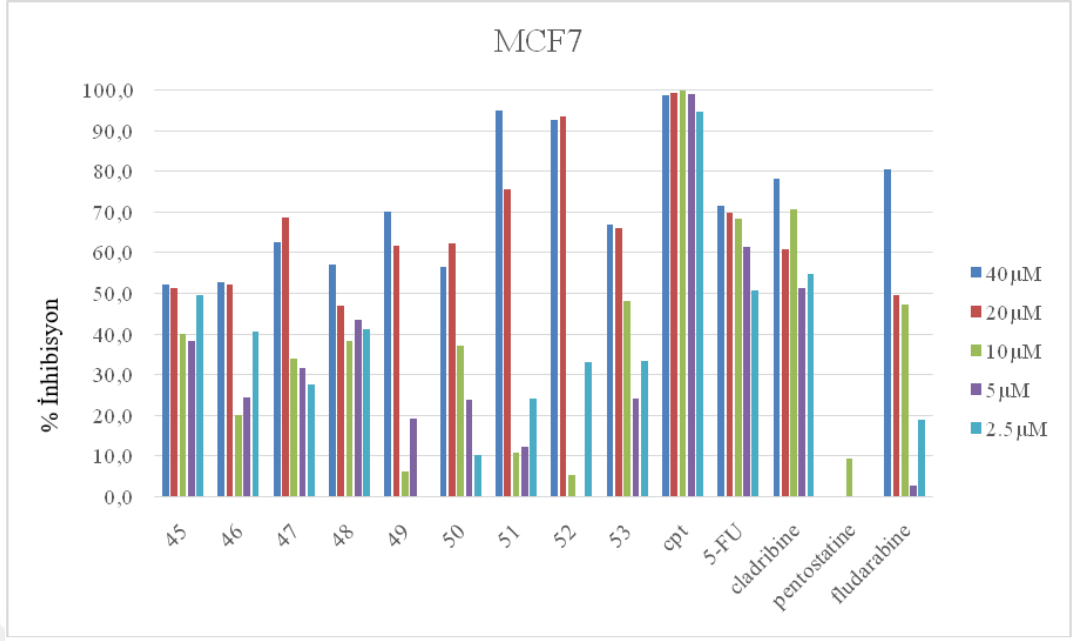
Şekil 3.216. Bileşik 54-68'in Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



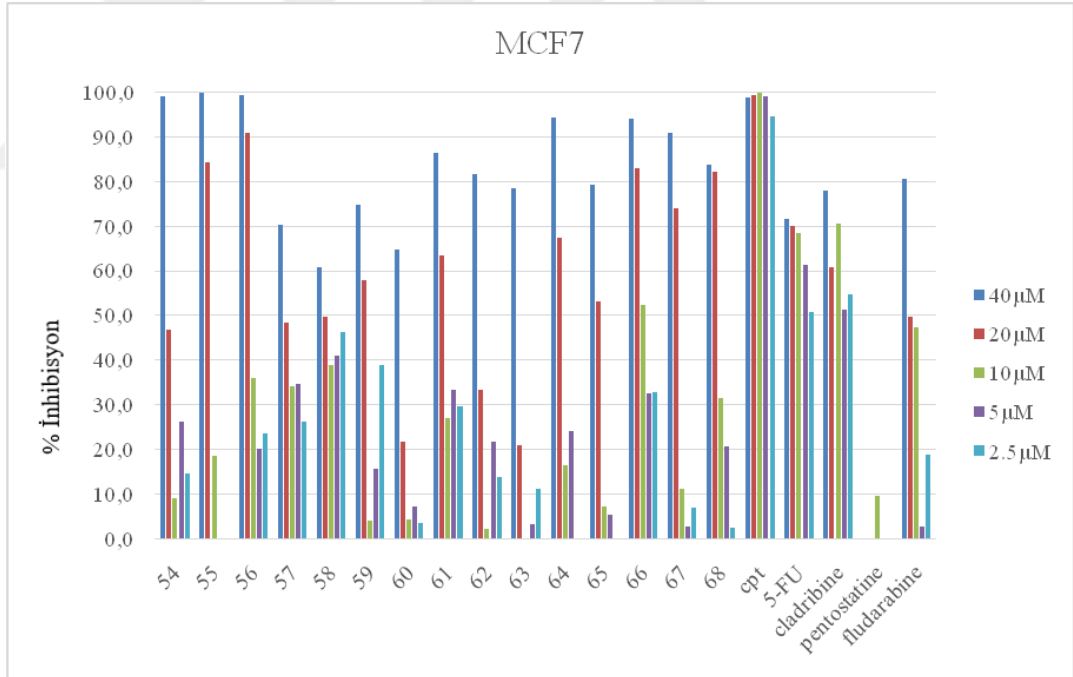
Şekil 3.217. Bileşik 45-53'ün HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



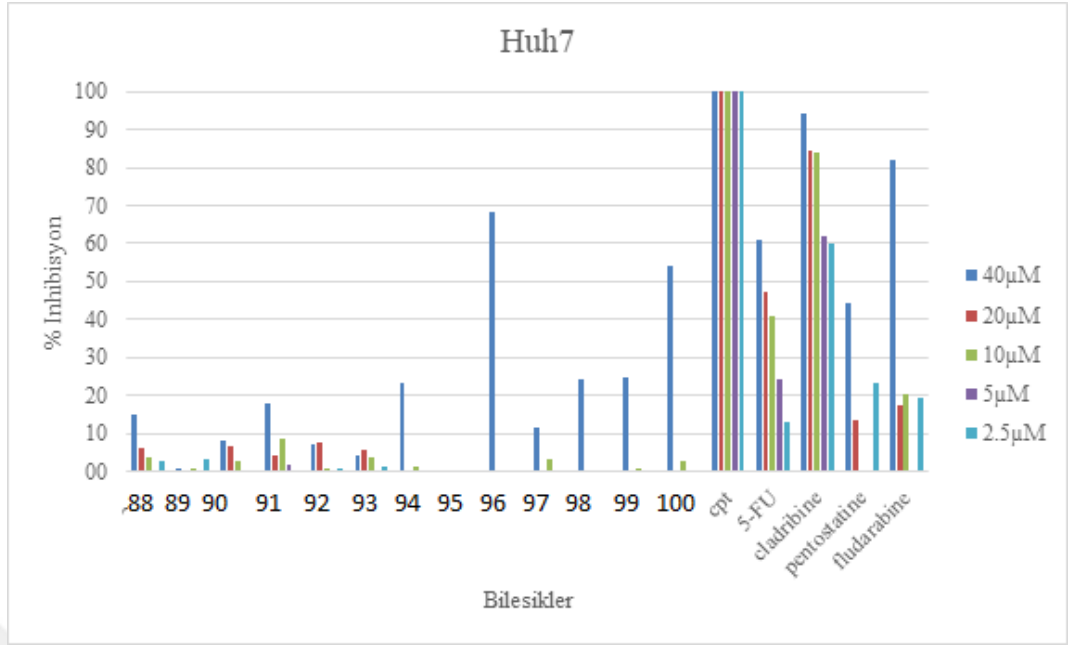
Şekil 3.218. Bileşik 54-68'in HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



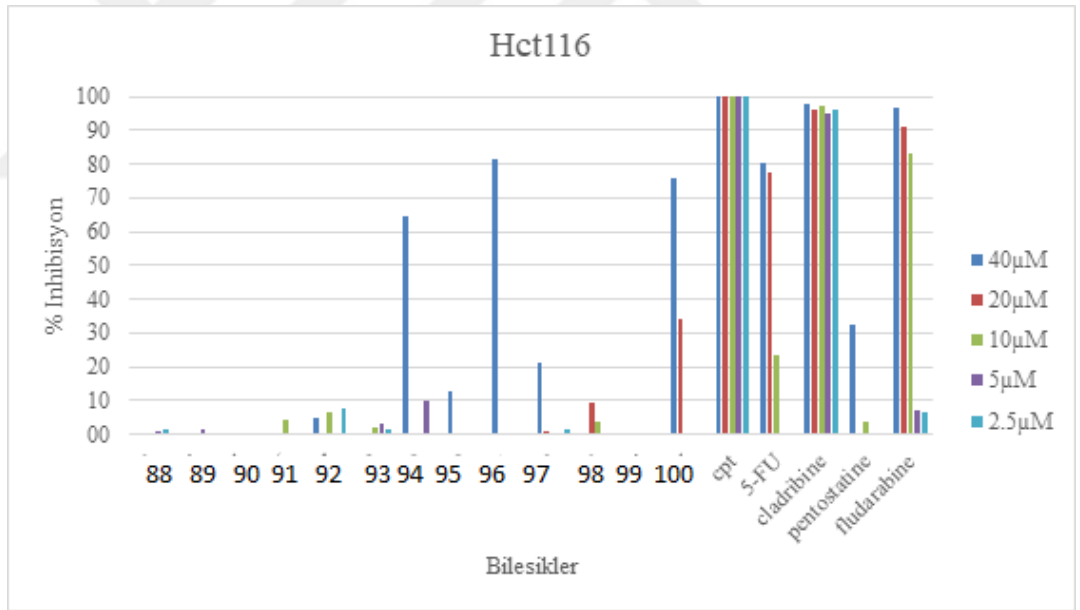
Şekil 3.219. Bileşik 45-53'ün MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



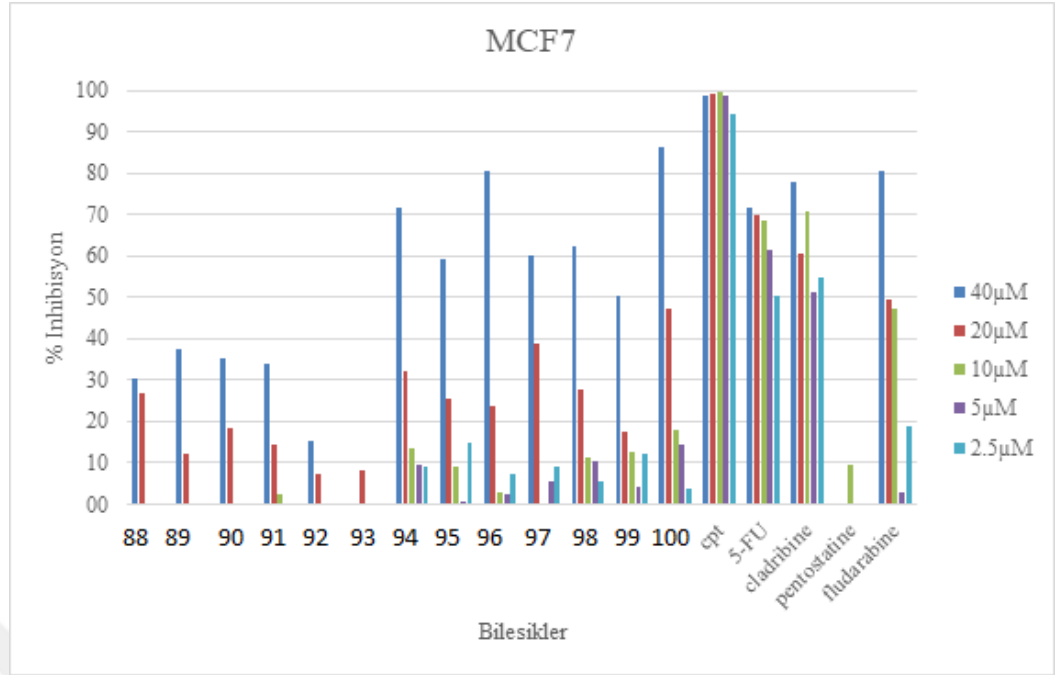
Şekil 3.220. Bileşik 54-68'in MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



Şekil 3.221. Bileşik 88-100'un Huh7 karaciğer kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



Şekil 3.222. Bileşik 88-100'un HCT116 kolon kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği



Şekil 3.223. Bileşik 88-100'ün MCF7 meme kanser hücre hattında % inhibisyon grafiği

Çizelge 3.3. Bileşik 66'nın HSK genişletilmiş paneline karşı IC₅₀ değerleri

	HUH7		HEP3B		HEPG2		PLC			
<i>Bileşik</i>	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂		
66	<u>24.2</u>	0.9	<u>15.5</u>	1	37.2	0.8	46.3	0.8		
<i>Kladribin</i>	0.6	0.9	0.1	0.6	0.4	0.9	9.1	0.8		
<i>Fludarabin</i>	<u>24.4</u>	0.8	<u>27.8</u>	0.9	17	0.9	41.7	0.6		
<i>Pentostatin</i>	EG		EG		EG		EG			
	MV		FOCUS		SNU475		SNU182	SNU387		
<i>Bileşik</i>	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂
66	40	0.9	17.2	0.8	<u>40.7</u>	0.9	EG		EG	
<i>Kladribin</i>	<0.1		<0.1		2.5	1	23.3	0.9	7.1	1
<i>Fludarabin</i>	14.2	1	13.7	0.9	<u>41.5</u>	1	37.2	0.7	33.8	0.8
<i>Pentostatin</i>	EG		EG		EG		EG		EG	
	SNU398		SNU423			SNU449				
<i>Bileşik</i>	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂	IC ₅₀	R ₂				
66	34	0.7	<u>22.5</u>	0.9	EG					
<i>Kladribin</i>	<0.1		6.7	1	37.3	1				
<i>Fludarabin</i>	0.2	0.7	<u>32.6</u>	0.9	25.1	1				
<i>Pentostatin</i>	EG		EG		EG					

^a Maddeler 40 µM, 20 µM, 10 µM, 5 µM ve 2,5 µM dozlarında uygulandıktan sonra 72 saatlik inkübasyon sonunda SRB analizi ile IC₅₀ (µM) değerleri hesaplandı).

EG: Etki Görülmedi.

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada 6,5'-disüstitüe pürin nükleozit yapısı içeren 6-(4-süstitüe fenilsülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) ve pirimidin nükleozit grubu 4-(süstitüe fenil piperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin (**88-100**) sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu bileşiklerin sitotoksik etkilerinin US National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite tarama testi ile 3 hücre hattında (Huh7, HCT116 ve MCF7) *in vitro* olarak incelenmiştir.

6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) türevlerinin sentezi için inozinden (**1**) hareketle trifloroasetik asit ile asetilasyon, tiyonil klorür ile halojenasyon ve metanol ile hidrolizi takiben 6-kloro-9-(β -D-ribofuranozil)pürin bileşiği (**4**) elde edilmiştir. Bileşik **4**'ten hareketle 6. konumundaki klor atomunun trietilamin varlığında 1-(4-süstitüe fenilsülfonil)piperazin türevleri ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu 6-süstitüe pürin nükleozit türevlerine (**5-12**) ulaşılmıştır. Aynı zamanda hidroliz öncesi basamaktan bileşik (**3**)'den hareketle hem hidroliz hem de süstitüsyon reaksiyonunun aynı basamakta yürüdüğü görülmüş ve hidroliz ürünü elde edilmeden direkt olarak bileşik **3**'ten ara ürün nükleozit türevleri olan 6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin (**5-12**) elde edilmiştir.

6-(4-Süstitüe fenilsülfonilpiperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin (**5-12**) türevlerinden hareketle 2,2-dimetoksipropan ile 2',3'-OH gruplarının proteksiyonu (**13-20**) gerçekleştirilmiştir. Sonrasında 5'-OH grubunun sülfonasyonu süstitüe benzen sülfonil klorürler ile yapılmıştır (**21-44**). Sonuç bileşiklerimiz **45-68**, THF-H₂O (8:3) içinde trifloroasetik asit ile hidroliz reaksiyonu ile elde edilmiştir.

4-(Süstitüe fenilpiperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon (**88-100**) türevlerinin sentezi için ilk basamakta urasil (**69**) ve timin (**70**) bileşiklerinin 1,2,3,5-tetra-O-asetil- β -D-ribofuranoz ile reaksiyonu sonucu β -N-glikozidik bağ oluşturulmuş ve bileşik **71** ve **72** elde edilmiştir. Daha sonra pirimidin

halkasının 4. konumundaki hidroksil grubunun tosilasyonu ile bileşik 73 ve 74 sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden hareketle sübstitüe fenil piperazin türevleriyle sübstitüsyon reaksiyonu sonucu 75-87 bileşiklerine ulaşılmış ve bu türevlerin metanol içinde sodium metilat ile hidroliz reaksiyonu sonucu pirimidin nükleozit türevleri elde edilmiştir.

Bu şekilde 59 adet ara ürün ve 37 adet orjinal sonuç ürün olmak üzere toplamda 96 bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri İTK, erime noktası ile yapılmış ve ^1H ve ^{13}C NMR, Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları çözünürlüklerine göre DMSO- d_6 ve CDCl_3 çözücülerinde alınmıştır. 6-(4-Sübstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-sübstitüe fenil sülfonat) türevlerinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde pürin halkasının 2. ve 8. konumunda yer alan protonlar 7.82 – 8.27 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir. Piperazin halkasının 3' ve 5' konumlarında yer alan protonlar 2.99 – 3.14 ppm aralığında triplet olarak ve 2' ve 6' konumlarındaki protonlar ise 4.12 – 4.57 ppm aralığında singlet (broad singlet; brs) olarak gözlenmiştir. 6,5'. konumlarında yer alan fenil halkası 4. konumdan sübstitüe olduğunda halka protonları karakteristik A_2X_2 bölünme sistemi ile izlenmektedir. Yapıda 2 adet fenil halkası bulunması ve bu halkaların protonlarının yakın ppm'lerde pik vermesi nedeniyle aromatik protonların bir arada pik verdiği gözlenmiştir.

4-(Sübstitüe fenil piperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1H)-pirimidinon türevlerinin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4. konumunda sübstitüent taşıyan fenil halkasının protonları A_2X_2 bölünme sistemi ile izlenmiştir. 3, 5 Protonları 6.92 – 7.50 ppm'de ve 2, 6 protonları ise 6.84 – 7.06 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Piperazin halkasının 3' ve 5' konumlarında yer alan protonlar 3.09 – 3.38 ppm aralığında triplet olarak görülmüştür. Başlangıç maddesi olarak urasilden hareketle elde edilen sonuç ürünlerde pirimidin halkasının 5. konumunda yer alan proton piki 6.20 – 6.24 ppm aralığında dublet olarak gözlenirken, 6. konumunda yer alan proton piki ise 7.99 – 8.06 ppm aralığında dublet olarak görülmüştür. Timinden

hareketle elde edilen ürünlerde ise pirimidin halkasının 5. konumunda CH₃ süstitüenti yer aldığından sadece 6. konumda yer alan proton gözlenmiştir ve bu protonun piki singlet olarak 7.86 – 7.93 ppm’de görülmüştür.

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

Sentezi gerçekleştirilen orjinal sonuç pürin ve pirimidin nükleozit türevlerinin (**45-68**, **88-100**) antikanser aktiviteleri ilk olarak Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında NCI-SRB yöntemiyle dublike olarak test edilmiştir. Aynı zamanda bu kanser hücre hatlarında yürütülen sitotoksik aktivite çalışmalarında, bilinen antikanser ilaçlardan DNA topoizomeras inhibitörü (S)-(+)- kamptotesinin (CPT) yanı sıra nükleobaz analogu 5-florourasil (5-FU) ve nükleozit analogları kladribin, pentostatin ve fludarabin de pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

6,5’-Disüstitüe pürin nükleozit yapısı içeren 6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β-D-ribofuranozil)pürin-5’-(4-süstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) türevlerinden 6. konumdaki fenil sülfonil piperazin yapısında 4-bromofenil ve 5’. konumunda nonsüstitüe fenil sülfonat grubu taşıyan pürin nükleozit analogunun (**66**) Huh7 karaciğer hücre hattında IC₅₀= 1.5 µM değeri ile en aktif nükleozit türevi belirlenmiş ve bu IC₅₀ değerinin ilaç olarak kullanılabilecek etkin doz aralığında olduğu (<5 µM) saptanmıştır. Ayrıca aynı hücre hattında sentezlenen sonuç ürünlerinden tamamına yakınının (**46-56**, **58-62**, **64-67**) nükleobaz analogu 5-FU ve nükleozit türevleri fludarabin, pentostatinden daha aktif olduğu tespit edilmiştir. HCT116 kolon kanser

hücre hattında bileşikler **50**, **55**, **56** $IC_{50} \leq 13.2 \mu M$ değerleri ile bu hücre hattında en iyi aktivite gösteren bileşikler olmuştur ($IC_{50} = 10.7 \mu M$, $13 \mu M$ ve $13.2 \mu M$; sırasıyla). MCF7 meme kanser hücre hattında nükleozit türevleri içinde en aktif bileşikler **56** ve **66** ($IC_{50} < 10 \mu M$) olmuştur. Aynı zamanda MCF7 hücre hattında bileşikler **47**, **51-56**, **61**, **66-68** nükleozit türevi olan fludarabinden daha iyi sitotoksikite göstermiştir.

Pirimidin nükleozit grubu 4-(süstitüe fenil piperazin)-1-(β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon türevlerinin (**88-100**) antikanser aktiviteleri Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında test edilmiş; ancak anlamlı sitotoksik aktiviteye rastlanmamıştır. Ancak, baz olarak timin içeren nükleozit analoglarından 4-(3,4-diklorofenil)piperazin yapısı taşıyan bileşik (**100**) MCF7 meme hücre hattında bilinen sitotoksik nükleozit türevi fludarabine yakın sitotoksik aktivite göstermiştir ($IC_{50} = 17.5 \mu M$ ve $15.2 \mu M$; sırasıyla).

Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve MCF7 meme kanser hücre hatlarında sitotoksik aktivitesi belirlenen nükleozit analoglarından IC_{50} değeri $10 \mu M$ 'ın altında çıkan madde (**66**) 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, fludarabin ve pentostatin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Pürin nükleozit analogu olan bileşik **66**, karaciğer kanseri hücre hatlarından Huh7, HEP3B, SNU475 ve SNU423'e karşı nükleozit analogu fludarabin ve pentostatine göre daha iyi sitotoksik aktivite göstermiştir (**66** için $IC_{50} = 24.2 \mu M$, $15.5 \mu M$, $40.7 \mu M$ ve $22.5 \mu M$; sırasıyla ve fludarabin için $IC_{50} = 24.4 \mu M$, $27.8 \mu M$, $41.5 \mu M$ ve $32.6 \mu M$; sırasıyla).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser vaka taramaları, karaciğer kanserinin dünyada ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinci sırada olduğunu göstermektedir. Etiyolojisinde başlıca viral hastalıkların (HBV, HCV, HPV vb.) yer aldığı karaciğer kanseri vakalarındaki hızlı artış, toplum sağlığı açısından önem kazanmaktadır. Karaciğer kanserinde cerrahi rezeksiyonun öncelikli tedavi olarak seçilmesinin nedeni bu kanser türü için hedefe yönelik özgün ilaç bulunmaması ve klasik kemoterapötiklerin yetersiz kalmasıdır. Bu nedenle hedefe yönelik yeni bileşiklerin karaciğer kanserine karşı özgün ilaç adayları olarak keşfi önemlidir.

Bu çalışma kapsamında antikanser bileşik olarak 24 adet pürin nükleozit türevi ve 13 adet pirimidin nükleozit türevi bileşik sentezlenmiştir. Toplamda 37 adet orijinal sonuç bileşik elde edilmiş ve bu türevlerin sitotoksik aktiviteleri öncelikle Huh7 karaciğer kanser hücre hattı, HCT116 kolon kanser hücre hattı ve MCF7 meme kanser hücre hattında (S)-(+)-kamptotesin, 5-florourasil, kladribin, pentostatin ve fludarabin pozitif kontrolüne karşı incelenmiştir ve bileşiklerin farklı konsantrasyonlardaki inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır.

6,5'-Disüstitüe pürin nükleozit yapısı içeren 6-(4-süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) türevlerinden en aktif bileşiğin 6. konumda 4-(4-bromofenilsülfonil)piperazin ve 5'. konumunda nonsüstitüe fenil sülfonat grubu taşıyan ve Huh7 karaciğer hücre hattında IC_{50} = 1.5 μ M değeri ile **66** no'lu bileşik olduğu gözlenmiştir. Bileşik **66** bu IC_{50} değeri ile bilinen antikanser ilaçlar olan 5-florourasil, pentostatin ve fludarabinden daha aktif olmakla birlikte bir diğer sitotoksik bileşik olan kladribin'e hemen hemen benzer aktivite göstermiştir. Ayrıca bileşik **66**'da tedavide kullanılan bir diğer nükleozit analogu ilaç olan kladribin ile benzer aktivite gözlenmiştir.

Aynı hücre hattında (Huh7) sentezlenen pürin nükleozit anaglarının neredeyse tamamına yakınının (**46-56**, **58-62**, **64-67**) (IC_{50} = 1.5 μ M – 28.7 μ M) nükleobaz

analoğu 5-FU ($IC_{50}= 30.7 \mu M$) ve nükleozit türevleri fludarabin ($IC_{50}= 29.9 \mu M$), pentostatinden (EG) daha yüksek sitotoksosite gösterdiği tespit edilmiştir.

HCT116 kolon kanser hücre hattında **50** ($IC_{50}= 10.7 \mu M$), **55** ($IC_{50}=13 \mu M$) ve **56** ($IC_{50}= 13.2 \mu M$) en iyi aktivite gösteren bileşikler olmuştur (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 nükleozit türevleri içinde en aktif bileşikler **56** ($IC_{50}= 8.8 \mu M$) ve **66** ($IC_{50}= 7.0 \mu M$) olduğu görülmüştür. Aynı zamanda MCF7 hücre hattında bileşikler **47**, **51-56**, **61**, **66-68** $IC_{50}= 7 - 14.9 \mu M$ değerleri ile nükleozit türevi olan fludarabinden ($IC_{50}= 15.2 \mu M$) daha yüksek sitotoksosite göstermiştir.

Pirimidin nükleozit analoglarından timin bazı içeren nükleozit türevlerinden 4-(3,4-diklorofenil)piperazin yapısı taşıyan bileşik (**100**) ($IC_{50}= 17.5 \mu M$) MCF7 meme hücre hattında bilinen antikanser nükleozit yapısında ilaç olan fludarabine ($IC_{50}= 15.2 \mu M$) benzer sitotoksik aktivite göstermiştir.

İleri sitotoksosite çalışmaları için bileşik **66** ($IC_{50}= 1.5 \mu M$) seçilmiş ve genişletilmiş karaciğer kanseri hücre panelinde (Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, ve SNU449) NCI-SRB deneyi ile triplike olarak test edilmiştir. Genişletilmiş HSK panelde yürütülen sitotoksik aktivite çalışmalarında kladribin, fludarabin ve pentostatin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Bu sonuçlara göre pürin nükleozit analoğu (**66**) karaciğer kanseri hücre hatlarından Huh7, HEP3B, SNU475 ve SNU423'e karşı ($IC_{50}= 24.2 \mu M$, $15.5 \mu M$, $40.7 \mu M$ ve $22.5 \mu M$; sırasıyla) nükleozit analoğu fludarabin ($IC_{50}= 24.4 \mu M$, $27.8 \mu M$, $41.5 \mu M$ ve $32.6 \mu M$; sırasıyla) göre daha yüksek sitotoksik aktivite göstermiştir.

Sentezlenen sonuç bileşiklerinden pürin nükleozit grubu türevlerde, pirimidin nükleozit analoglarına göre daha fazla sitotoksik aktivite tespit edilmiştir. Antikanser aktivitesi oldukça yüksek olan bileşiklerin kimyasal yapılarında elektron çekici grupların yanı sıra büyük hacimli süstituentlerin yer aldığı sülfonil yapısının bulunduğu görülmektedir.

Tarafımızca daha önce gerçekleştirilen önceki çalışmalardan ve bu tez kapsamında elde edilen verilere göre pürin halkasının 6. konumunda yapılan sübstitüsyonlardan piperazin, sülfonil, -Cl, -CF₃, -3,4-diCl gibi elektron çekici gruplar ile sübstitüe edilmiş fenil gruplarının sitotoksik aktivitede artış meydana getirdiği saptanmıştır. Ayrıca yine daha önceki ve bu çalışmamızdan ve kaynaklarda yer alan bilgilerden hareketle pürin nükleozit türevlerinde şeker grubunun 5'. konumunda yapılan sübstitüsyonların aktivitede artışa neden olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlara göre bilinen antikanser ilaçlardan daha aktif sonuç ortaya koyan bileşikler için ilave sitotoksite çalışmalarının yapılması, etki mekanizmalarının aydınlatılması ve yapıda yapılacak modifikasyonlar ile daha güçlü antikanser aktivite gösteren bileşiklerin tasarlanması amaçlanmaktadır.

Ayrıca, şimdiye kadar oluşturduğumuz pürin nükleobaz ve nükleozit kütüphanesi yardımıyla ve yeni çalışmaya başladığımız pirimidin nükleozit türevleriyle yeni bileşiklerin tasarlanması ve daha aktif bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

ÖZET

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

Bu çalışma kapsamında antikanser bileşik olarak 24 adet pürin nükleozit türeği ve 13 adet pirimidin nükleozit türeği olmak üzere toplamda 37 adet orijinal sonuç bileşik sentezlenmiştir. 6-(4-Süstitüe fenil sülfonil piperazin)-9-(β -D-ribofuranozil)pürin-5'-(4-süstitüe fenil sülfonat) (**45-68**) türevleri inozin'den hareketle yedi basamakta ve 4-(Süstitüe fenil piperazin)-1-(2,3,5-tri-O-asetil- β -D-ribofuranozil)-2(1*H*)-pirimidinon (**88-100**) türevleri ise urasil ve timinden hareketle dört basamakta sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri SRB yöntemi ile üçlü kanser hücre hattında (Huh7 karaciğer, HCT116 kolon, MCF7 meme) çalışılmış ve bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. 72 saatlik inkübasyon sonunda uygulanan bileşiklerin yarattığı inhibisyon yüzdeleri, kanserli hücre hatlarında sitotoksik etkisi önceden bilinen (S)-(+)-kamptotesinin (CPT) nükleobaz analogu 5-florourasil (5-FU) ve nükleozit türevleri kladribin, pentostatin ve fludarabine karşı hesaplanmıştır.

Sentezlenen pürin nükleozit türevlerinden (**45-68**) en aktif bileşiğin 6. konumda 4-bromofenil süstitüenti taşıyan ve Huh7 karaciğer kanser hücre hattında IC₅₀= 1.5 μ M değeri ile **66** no'lu bileşik olduğu gözlenmiştir. Ayrıca aynı hücre hattında (Huh7) sentezlenen pürin nükleozit analoglarının tamamına yakını nükleobaz analogu 5-FU ve nükleozit türevleri fludarabin, pentostatinden daha iyi sitotoksikite gösterdiği tespit edilmiştir. HCT116 kolon kanser hücre hattında bileşikler **50**, **55** ve **56** en iyi aktivite gösteren bileşikler olmuştur. MCF7 meme kanser hücre hattında ise en aktif bileşikler **56** ve **66** olmuştur. Aynı zamanda MCF7 hücre hattında bileşikler **47**, **51-56**, **61**, **66-68** nükleozit türeği olan fludarabinden daha fazla sitotoksikite göstermiştir.

Pirimidin nükleozit türevlerinden (**88-100**) timin bazı içeren ve 4-(3,4-diklorofenil)piperazin yapısı taşıyan bileşik (**100**), MCF7 hücre hattında IC₅₀= 17.5 μ M değeriyle bilinen antikanser nükleozit türeği fludarabine yakın sitotoksik aktivite göstermiştir.

En aktif nükleozit analogu olan bileşik **66** için genişletilmiş karaciğer kanseri hücre panelinde (Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423, ve SNU449) ileri sitotoksikite çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre pürin nükleozit analogu **66**, karaciğer kanseri hücre hatlarından Huh7, HEP3B, SNU475 ve SNU423'e karşı nükleozit analogu fludarabin ve pentostatine göre daha iyi sitotoksik aktivite göstermiştir (IC₅₀= 15.5 - 40.7 μ M).

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinoma, Pürin nükleozit, Pirimidin nükleozit, Sitotoksik aktivite.

SUMMARY

A Study on the Synthesis, Structural Analysis and Cytotoxic Activities of Some Novel Purine, Pyrimidine Nucleoside Analogs

In this study, 24 novel purine and 13 pyrimidine nucleoside analogs were synthesized as putative cytotoxic agents. The 5', 6-disubstituted 9-(β -D-ribofuranosyl)purine derivatives (**45-68**) were readily obtained from commercially available inosine in seven steps and the 4-substituted-1-(β -D-ribofuranosyl)-2(1*H*)-pyrimidinone (**88-100**) derivatives were prepared from uracil/thymine in four steps in very cost effective synthesis approach.

The newly obtained compounds were characterized for their cytotoxicity in human cancer cell lines. The cytotoxicities of the compounds were initially analyzed on liver (Huh7), colon (HCT116) and breast (MCF7) carcinoma cell lines by SRB assay for determining the IC₅₀ values. The IC₅₀ values after 72 hours of treatment with each molecule were also calculated in comparison with DNA topoisomerase inhibitor camptothecin (CPT), the nucleobase analog 5-fluorouracil (5-FU) and nucleoside analogs fludarabine, cladribine, pentostatine.

Among the purine nucleoside analogs N⁶-bromophenyl derivative (**66**) demonstrated the best cytotoxic activity with IC₅₀ value of 1.5 μ M against the Huh7 (liver) cell lines. In addition most of the compounds showed higher anticancer activity compared with 5-FU and known nucleoside drug fludarabine, pentostatine against Huh7 (liver) cancer cell line. Furthermore, compounds **50**, **55** and **56** exhibited better cytotoxicity against HCT116 (colon) cancer cell line. When compared with fludarabine, compounds **47**, **51-56**, **61**, **66-68** displayed more potent activity on MCF7 breast cell line. For the pyrimidine nucleoside analogs, we observed, compound **100** bearing a 4-(3,4-dichlorophenyl)piperazine substituent at C-4 position of the pyrimidine/thymine, had showed nearly similar IC₅₀ value (17.5 μ M) against MCF7 cell line than fludarabine (15.2 μ M).

We then tested the cytotoxic effect of the most potent nucleoside derivative on additional hepatocellular carcinoma (HCC) cell lines: Huh7, Hep3B, HepG2, PLC, Mahlavu, FOCUS, SNU475, SNU182, SNU387, SNU398, SNU423 and SNU449. Compound **66** displayed the best cytotoxic activity, with IC₅₀ values of 15.5 - 40.7 μ M against Huh7, Hep3B SNU475 and SNU423 cell lines and had a better cytotoxic activity than fludarabine and pentostatine.

Keywords: Cytotoxic activity, Nucleoside, Purine, Pyrimidine.

KAYNAKLAR

- ABOU-ELKACEM L, ARNS S, BRIX G, GREMSE F, ZOPF D, KIESSLING F, LEDERLE W. (2013). Regorafenib inhibits growth, angiogenesis and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther*:molcanther. 1162.2012.
- ACKERMANN L. (2011). Carboxylate-assisted transition-metal-catalyzed C–H bond functionalizations: mechanism and scope. *Chem Rev* **111**:3:1315-1345.
- AGRAWAL K, DAS V, VYAS P, HAJDUCH M. (2018). Nucleosidic DNA demethylating epigenetic drugs - A comprehensive review from discovery to clinic. *Pharmacol Ther* **188**:45-79.
- ANANDA MOHAN A, VEERA RAGHAVA SHARMA G, VIDAVALUR S. (2017). Synthesis, characterization and biological evaluation of C5'-N-cyclopropylcarboxamido-C6-amino-C2-alkynylated purine nucleoside analogues. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **36**:10:637-651.
- ANDREI G, SIENAERT R, MCGUIGAN C, DE CLERCQ E, BALZARINI J, SNOECK R. (2005). Susceptibilities of several clinical varicella-zoster virus (VZV) isolates and drug-resistant VZV strains to bicyclic furano pyrimidine nucleosides. *Antimicrob Agents Chemother* **49**:3:1081-1086.
- ARTS EJ, HAZUDA DJ. (2012). HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*:a007161.
- ASHTON T, SCAMMELLS PJ. (2006). An expedient synthesis of N6-substituted-5'-modified adenosines. *Bioorg Med Chem Lett* **16**:17:4564-4566.
- BABA M, PAUWELS R, HERDEWIJN P, DE CLERCQ E, DESMYTER J, VANDEPUTTE M. (1987). Both 2', 3'-dideoxythymidine and its 2', 3'-unsaturated derivative (2', 3'-dideoxythymidinene) are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus replication in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* **142**:1:128-134.
- BACON TH, LEVIN MJ, LEARY JJ, SARISKY RT, SUTTON D. (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev* **16**:1:114-128.
- BARALDI PG, PRETI D, TABRIZI MA, FRUTTAROLO F, ROMAGNOLI R, CARRION MD, CARA LCL, MOORMAN AR, VARANI K, BOREA PA. (2007). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 1-Deoxy-1-[6-[(hetero) arylcarbonyl] hydrazino]-9 H-purin-9-yl]-N-ethyl-β-d-ribofuranuronamide Derivatives as Useful Templates for the Development of A2B Adenosine Receptor Agonists. *J Med Chem* **50**:2:374-380.
- BARCHI JJ, COONEY D, AHLUWALIA G, GHAREHBAGHI K, COVEY J, HOCHMAN I, PAULL K, JAYARAM H. (1996). Studies on the mechanism of action of 1-beta-D-arabinofuranosyl-5-azacytosine (fazarabine) in mammalian lymphoblasts. *J Exp Ther Oncol* **1**:3:191-203.
- BARRIO JR, NAMAVARI M, PHELPS ME, SATYAMURTHY N. (1996). Elemental fluorine to 8-fluoropurines in one step. *Journal of the American Chemical Society* **118**:43:10408-10411.
- BEISLER JA, ABBASI MM, DRISCOLL JS. (1979). Synthesis and antitumor activity of 5-azacytosine arabinoside. *J Med Chem* **22**:10:1230-1234.

- BENNUA-SKALMOWSKI B, VORBRÜGGEN H. (1995). A facile conversion of primary or secondary alcohols with n-perfluorobutane-sulfonyl fluoride/1, 8-diazabicyclo [5.4. 0] undec-7-ene into their corresponding fluorides. *Tetrahedron letters* **36**:15:2611-2614.
- BHUMA N, BURADE SS, BAGADE AV, KUMBHAR NM, KODAM KM, DHAVALA DD. (2017). Synthesis and anti-proliferative activity of 3'-deoxy-3'-fluoro-3'- C -hydroxymethylpyrimidine and purine nucleosides. *Tetrahedron* **73**:43:6157-6163.
- BILTZ H, STRUFE K, TOPP E, HEYN M, ROBL R. (1921). Chemistry of uric acid. VIII. 8-Thiouric acid and isoxanthine with alkyl in position 9. *Justus Liebigs Ann Chem* **423**:200-226.
- BOYD MR, BACON TH, SUTTON D, COLE M. (1987). Antiherpesvirus activity of 9-(4-hydroxy-3-hydroxy-methylbut-1-yl) guanine (BRL 39123) in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother* **31**:8:1238-1242.
- BRUIX J, QIN S, MERLE P, GRANITO A, HUANG Y-H, BODOKY G, PRACHT M, YOKOSUKA O, ROSMORDUC O, BREDER V. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **389**:10064:56-66.
- BURNES CB, DUGGAN ST. (2016). Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs* **76**:14:1393-1402.
- BURNS CL, ST. CLAIR MH, FRICK LW, SPECTOR T, AVERETT DR, ENGLISH ML, HOLMES TJ, KRENITSKY TA, KOSZALKA GW. (1993). Novel 6-alkoxypurine 2', 3'-dideoxynucleosides as inhibitors of the cytopathic effect of the human immunodeficiency virus. *J Med Chem* **36**:3:378-384.
- BUTI M, RIVEIRO-BARCIELA M, ESTEBAN R. (2015). Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol* **63**:6:1511-1522.
- BYUN H-M, CHOI SH, LAIRD PW, TRINH B, SIDDIQUI MA, MARQUEZ VE, YANG AS. (2008). 2'-Deoxy-N4-[2-(4-nitrophenyl) ethoxycarbonyl]-5-azacytidine: a novel inhibitor of DNA methyltransferase that requires activation by human carboxylesterase 1. *Cancer Lett* **266**:2:238-248.
- CANNON T, MOBAREK D, WEGGE J, TABBARA IA. (2008). Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest* **26**:8:860-865.
- ČERŇA I, POHL R, HOCEK M. (2007). The first direct C–H arylation of purine nucleosides. *Chem Commun* **45**:4729-4730.
- CHACKO A-M, QU W, KUNG HF. (2008). Synthesis and in vitro evaluation of 5-[18F] fluoroalkyl pyrimidine nucleosides for molecular imaging of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene expression. *J Med Chem* **51**:18:5690-5701.
- CHARPENTIER C, CAMACHO R, RUELLE J, EBERLE J, GÜRTLER L, PIRONTI A, STÜRMER M, BRUN-VÉZINET F, KAISER R, DESCAMPS D. (2015). HIV-2EU—Supporting Standardized HIV-2 Drug-Resistance Interpretation in Europe: An Update. *Clin Infect Dis* **61**:8:1346-1347.
- CHENG A-L, KANG Y-K, CHEN Z, TSAO C-J, QIN S, KIM JS, LUO R, FENG J, YE S, YANG T-S. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology* **10**:1:25-34.
- CLIVIO P, FOURREY J-L, FAVRE A. (1993). Synthesis of deoxydinucleoside phosphates containing 6-thio-substituted purine nucleobases. *J Chem Soc, Perkin Trans* **121**:2585-2590.

- COSTENARO ER, FONTOURA LA, OLIVEIRA DF, CORREIA CR. (2001). Stereoselective synthesis of azanucleosides aza-stavudine (aza-D4T), aza-2', 3'-didehydro-3'-deoxyuridine (aza-D4U), and its hydrogenated analogues from an endocyclic enecarbamate. *Tetrahedron Letters* **42**:9:1599-1602.
- D'ERRICO S, PICCIALLI V, OLIVIERO G, BORBONE N, AMATO J, D'ATRI V, PICCIALLI G. (2011). Probing the reactivity of nebularine N1-oxide. A novel approach to C-6 C-substituted purine nucleosides. *Tetrahedron* **67**:34:6138-6144.
- DAIFUKU R, KORATICH M, STACKHOUSE M. (2018). Vitamin E Phosphate Nucleoside Prodrugs: A Platform for Intracellular Delivery of Monophosphorylated Nucleosides. *Pharmaceuticals (Basel)* **11**:1.
- DALUGE SM, GOOD SS, FALETTO MB, MILLER WH, ST CLAIR MH, BOONE LR, TISDALE M, PARRY NR, REARDON JE, DORNSIFE RE. (1997). 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob Agents Chemother* **41**:5:1082-1093.
- DAMARAJU VL, DAMARAJU S, YOUNG JD, BALDWIN SA, MACKEY J, SAWYER MB, CASS CE. (2003). Nucleoside anticancer drugs: the role of nucleoside transporters in resistance to cancer chemotherapy. *Oncogene* **22**:47:7524-7536.
- DAVIES W, GRUNERT R, HAFF R, MCGAHEN J, NEUMAYER E, PAULSHOCK M, WATTS J, WOOD T, HERMANN E, HOFFMANN C. (1964). Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science* **144**:3620:862-863.
- DAVOLL J, LOWY BA. (1951). A New Synthesis of Purine Nucleosides. The Synthesis of Adenosine, Guanosine and 2, 6-Diamino-9-β-D-ribofuranosylpurine. *Journal of the American Chemical Society* **73**:4:1650-1655.
- DAVOLL J, LYTHGOE B, TODD A. (1948). 185. Experiments on the synthesis of purine nucleosides. Part XIX. A synthesis of adenosine. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*:967-969.
- DE CLERCQ E. (2003). New inhibitors of human cytomegalovirus (HCMV) on the horizon. *J Antimicrob Chemother* **51**:5:1079-1083.
- DE CLERCQ E. (2004). Antivirals and antiviral strategies. *Nature Reviews Microbiology* **2**:9:704.
- DE CLERCQ E. (2013). Antivirals: past, present and future. *Biochem Pharmacol* **85**:6:727-744.
- DE CLERCQ E, DESCAMPS J, DE SOMER P, HOLÝ A. (1978). (S)-9-(2, 3-Dihydroxypropyl) adenine: an aliphatic nucleoside analog with broad-spectrum antiviral activity. *Science* **200**:4341:563-565.
- DE CLERCQ E, HOLÝ A. (2005). Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **4**:11:928.
- DE CLERCQ E, LI G. (2016). Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev* **29**:3:695-747.
- DEGHATI PY, WANNER MJ, KOOMEN G-J. (2000). Regioselective nitration of purine nucleosides: synthesis of 2-nitroadenosine and 2-nitroinosine. *Tetrahedron Letters* **41**:8:1291-1295.
- ELION GB, FURMAN PA, FYFE JA, DE MIRANDA P, BEAUCHAMP L, SCHAEFFER HJ. (1977). Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **74**:12:5716-5720.

- ELION GB, HITCHINGS GH. (1956). Studies on condensed pyrimidine systems. XVII. Some halogenopurines. *Journal of the American Chemical Society* **78**:14:3508-3510.
- FAIRLAMB IJ. (2007). Regioselective (site-selective) functionalisation of unsaturated halogenated nitrogen, oxygen and sulfur heterocycles by Pd-catalysed cross-couplings and direct arylation processes. *Chem Soc Rev* **36**:7:1036-1045.
- FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* **136**:5:E359-E386.
- FISCHER B, BOYER JL, HOYLE CH, ZIGANSHIN AU, BRIZZOLARA AL, KNIGHT GE, ZIMMET J, BURNSTOCK G, HARDEN TK, JACOBSON KA. (1993). Identification of potent, selective P2Y-purinoceptor agonists: structure-activity relationships for 2-thioether derivatives of adenosine 5'-triphosphate. *J Med Chem* **36**:24:3937-3946.
- Fischer E. 1914. und Helferich, B. Chem. Ber.
- GALINDO MA, HANNANT J, HARRINGTON RW, CLEGG W, HORROCKS BR, PIKE AR, HOULTON A. (2011). Pyrrolyl-, 2-(2-thienyl) pyrrolyl-and 2, 5-bis (2-thienyl) pyrrolyl-nucleosides: synthesis, molecular and electronic structure, and redox behaviour of C5-thymidine derivatives. *Org Biomol Chem* **9**:5:1555-1564.
- GALMARINI C, MACKEY J, DUMONTET C. (2001). Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies. *Leukemia* **15**:6:875.
- GALMARINI CM, MACKEY JR, DUMONTET C. (2002). Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment. *The Lancet Oncology* **3**:7:415-424.
- GAO Z-G, BLAUSTEIN JB, GROSS AS, MELMAN N, JACOBSON KA. (2003). N6-Substituted adenosine derivatives: selectivity, efficacy, and species differences at A3 adenosine receptors. *Biochem Pharmacol* **65**:10:1675-1684.
- GERSTER JF, JONES JW, ROBINS RK. (1963). Purine Nucleosides. IV. The Synthesis of 6-Halogenated 9-β-D-Ribofuranosylpurines from Inosine and Guanosine¹. *The Journal of Organic Chemistry* **28**:4:945-948.
- GHOURI YA, MIAN I, ROWE JH. (2017). Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog* **16**.
- GI H-J, XIANG Y, SCHINAZI RF, ZHAO K. (1997). Synthesis of dihydroisoxazole nucleoside and nucleotide analogs. *The Journal of organic chemistry* **62**:1:88-92.
- GNANN JR JW, SKÖLDENBERG B, HART J, AURELIUS E, SCHLIAMSER S, STUDAHL M, ERIKSSON B-M, HANLEY D, AOKI F, JACKSON AC. (2015). Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis* **61**:5:683-691.
- GUO H-M, XIN P-Y, NIU H-Y, WANG D-C, JIANG Y, QU G-R. (2010). Microwave irradiated C6-functionalization of 6-chloropurine nucleosides with various mild nucleophiles under solvent-free conditions. *Green Chem* **12**:12:2131-2134.
- HAMAMOTO Y, NAKASHIMA H, MATSUI T, MATSUDA A, UEDA T, YAMAMOTO N. (1987). Inhibitory effect of 2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxynucleosides on infectivity, cytopathic effects, and replication of human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* **31**:6:907-910.
- HAMRE D, BERNSTEIN J, DONOVICK R. (1950). Activity of p-aminobenzaldehyde, 3-thiosemicarbazone on vaccinia virus in the chick embryo and in the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* **73**:2:275-278.

- HILBERT G, JOHNSON TD. (1930). Researches on pyrimidines. CXVII. A method for the synthesis of nucleosides. *Journal of the American Chemical Society* **52**:11:4489-4494.
- HOCEK M. (2003). Syntheses of Purines Bearing Carbon Substituents in Positions 2, 6 or 8 by Metal-or Organometal-Mediated C– C Bond-Forming Reactions. *Eur J Org Chem* **2003**:2:245-254.
- HOCEK M, HOLÝ A, VOTRUBA I, DVOŘÁKOVÁ H. (2000). Synthesis and cytostatic activity of substituted 6-phenylpurine bases and nucleosides: application of the Suzuki– Miyaura cross-coupling reactions of 6-chloropurine derivatives with phenylboronic acids. *J Med Chem* **43**:9:1817-1825.
- HOLMES RE, ROBINS RK. (1964). Purine nucleosides. VII. Direct bromination of adenosine, deoxyadenosine, guanosine, and related purine nucleosides. *Journal of the American Chemical Society* **86**:6:1242-1245.
- HOU X, LEE HW, TOSH DK, ZHAO LX, JEONG LS. (2007). Alternative and improved syntheses of highly potent and selective A₃ adenosine receptor agonists, CI-IB-MECA and Thio-CI-IB-MECA. *Arch Pharmacol Res* **30**:10:1205-1209.
- IKEHARA M, TAKATSUKA Y. (1978). Studies of nucleosides and nucleotides. LXXX. Purine cyclonucleosides.(38). Synthesis of 6-substituted purine 2'-azido-and 2'-amino-2'-deoxyribofuranosides. *Chem Pharm Bull* **26**:3:985-988.
- ISAACS A, LINDENMANN J. (1957). Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B* **147**:927:258-267.
- JAGTAP PG, CHEN Z, SZABÓ C, KLOTZ K-N. (2004). 2-(N-Acyl) and 2-N-acyl-N 6-substituted analogues of adenosine and their affinity at the human adenosine receptors. *Bioorg Med Chem Lett* **14**:6:1495-1498.
- JAIN J, JAIN (2005). Fundamentals of Biochemistry. 6 ed: S. Chand and Company Ltd. p 1254.
- JEONG LS, JIN DZ, KIM HO, SHIN DH, MOON HR, GUNAGA P, CHUN MW, KIM Y-C, MELMAN N, GAO Z-G. (2003). N6-Substituted D-4 '-Thioadenosine-5 '-methyluronamides: Potent and Selective Agonists at the Human A₃ Adenosine Receptor. *J Med Chem* **46**:18:3775-3777.
- JOHNSON TB, HILBERT GE. (1929). The synthesis of pyrimidine-nucleosides. *Science* **69**:1796:579-580.
- KACZMAREK R, KORCZYNSKI D, KROLEWSKA-GOLINSKA K, WHEELER KA, CHAVEZ FA, MIKUS A, DEMBINSKI R. (2018). Organometallic Nucleosides: Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Dicobalt Hexacarbonyl 2'-Deoxy-5-oxopropynyluridines. *ChemistryOpen* **7**:3:237-247.
- KATO K, HAYAKAWA H, TANAKA H, KUMAMOTO H, SHINDOH S, SHUTO S, MIYASAKA T. (1997). A new entry to 2-substituted purine nucleosides based on lithiation-mediated stannyl transfer of 6-chloropurine nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry* **62**:20:6833-6841.
- KAUFMAN HE, HEIDELBERGER C. (1964). Therapeutic antiviral action of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in herpes simplex keratitis. *Science* **145**:3632:585-586.
- KAZIMIERCZUK Z, COTTAM HB, REVANKAR GR, ROBINS RK. (1984). Synthesis of 2'-deoxytubercidin, 2'-deoxyadenosine, and related 2'-deoxynucleosides via a novel direct stereospecific sodium salt glycosylation procedure. *Journal of the American Chemical Society* **106**:21:6379-6382.

- KHOJA L, BUTLER MO, KANG SP, EBBINGHAUS S, JOSHUA AM. (2015). Pembrolizumab. *Journal for immunotherapy of cancer* **3**:1:36.
- KIELKOWSKI P, POHL R, HOCEK M. (2011). Synthesis of acetylene linked double-nucleobase nucleos (t) ide building blocks and polymerase construction of DNA containing cytosines in the major groove. *The Journal of organic chemistry* **76**:9:3457-3462.
- KIM CH, MARQUEZ VE, MAO DT, HAINES DR, MCCORMACK JJ. (1986). Synthesis of pyrimidin-2-one nucleosides as acid-stable inhibitors of cytidine deaminase. *J Med Chem* **29**:8:1374-1380.
- KIM HO, JI X-D, SIDDIQI SM, OLAH ME, STILES GL, JACOBSON KA. (1994). 2-Substitution of N6-benzyladenosine-5'-uronamides enhances selectivity for A3 adenosine receptors. *J Med Chem* **37**:21:3614-3621.
- Kinders RJ, Wang L, Kummar S, Khin S, Balasubramanian P, Zhu W, Parchment RE, Newman E, Tomaszewski JE, Doroshow JH. 2011. Abstract A106: Investigation of 5-fluorodeoxycytidine with tetrahydrouracil as a demethylation regimen in solid tumors. AACR.
- KORE AR, SENTHILVELAN A, SHANMUGASUNDARAM M. (2012). Highly chemoselective palladium-catalyzed Sonogashira coupling of 5-iodouridine-5'-triphosphates with propargylamine: a new efficient method for the synthesis of 5-aminopropargyl-uridine-5'-triphosphates. *Tetrahedron Letters* **53**:24:3070-3072.
- KOVAŁOVŠ A, NOVOSJOLOVA I, BIZDĚNA Ě, BIŽĀNE I, SKARDZIUTE L, KAZLAUSKAS K, JURSENAS S, TURKS M. (2013). 1, 2, 3-Triazoles as leaving groups in purine chemistry: a three-step synthesis of N6-substituted-2-triazolyl-adenine nucleosides and photophysical properties thereof. *Tetrahedron Letters* **54**:8:850-853.
- KUDO M, FINN RS, QIN S, HAN K-H, IKEDA K, PISCAGLIA F, BARON A, PARK J-W, HAN G, JASSEM J. (2018). Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* **391**:10126:1163-1173.
- LAGISETTY P, RUSSON LM, LAKSHMAN MK. (2006). A general synthesis of C6-azolyl purine nucleosides. *Angew Chem* **118**:22:3742-3745.
- LAKSHMAN MK, FRANK J. (2009). A simple method for C-6 modification of guanine nucleosides. *Org Biomol Chem* **7**:14:2933-2940.
- LEE JJ, CHU E. (2017). Adherence, Dosing, and Managing Toxicities With Trifluridine/Tipiracil (TAS-102). *Clin Colorectal Cancer* **16**:2:85-92.
- LI Q, LESCRINIER E, GROAZ E, PERSOONS L, DAELEMANS D, HERDEWIJN P, DE JONGHE S. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine C-Nucleosides with a Ribose, 2'-Deoxyribose, and 2',3'-Dideoxyribose Sugar Moiety. *ChemMedChem* **13**:1:97-104.
- LIU J, JANEBA Z, ROBINS MJ. (2004). SNAr Iodination of 6-Chloropurine Nucleosides: Aromatic Finkelstein Reactions at Temperatures Below– 40° C1. *Organic letters* **6**:17:2917-2919.
- LIU J, ROBINS MJ. (2004). Azoles as Suzuki Cross-Coupling Leaving Groups: Syntheses of 6-Arylpurine 2 '-Deoxynucleosides and Nucleosides from 6-(Imidazol-1-yl)-and 6-(1, 2, 4-Triazol-4-yl) purine Derivatives1. *Organic letters* **6**:19:3421-3423.
- LIU J, ROBINS MJ. (2007). SNAr Displacements with 6-(Fluoro, Chloro, Bromo, Iodo, and Alkylsulfonyl) purine Nucleosides: Synthesis, Kinetics, and Mechanism1. *Journal of the American Chemical Society* **129**:18:5962-5968.

- LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, HILGARD P, GANE E, BLANC J-F, DE OLIVEIRA AC, SANTORO A, RAOUL J-L, FORNER A. (2008). Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* **359**:4:378-390.
- LONARDO A, LORIA P. (2012). Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* **27**:11:1654-1664.
- LONGLEY DB, HARKIN DP, JOHNSTON PG. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* **3**:5:330-338.
- MACÍČKOVÁ-CAHOVÁ H, POHL R, HORÁKOVÁ P, HAVRAN L, ŠPAČEK J, FOJTA M, HOCEK M. (2011). Alkylsulfanylphenyl derivatives of cytosine and 7-deazaadenine nucleosides, nucleotides and nucleoside triphosphates: Synthesis, polymerase incorporation to DNA and electrochemical study. *Chemistry—A European Journal* **17**:21:5833-5841.
- MARUYAMA T, SATO Y, GOTO T, FUKUHARA M. (1997). Synthesis of N-arylinosines. *Nucleosides Nucleotides Nucl Acids* **16**:7-9:1079-1082.
- MATSUDA A, SASAKI T. (2004). Antitumor activity of sugar-modified cytosine nucleosides. *Cancer Sci* **95**:2:105-111.
- MILLS A, ARRIBAS JR, ANDRADE-VILLANUEVA J, DIPERRI G, VAN LUNZEN J, KOENIG E, ELION R, CAVASSINI M, MADRUGA JV, BRUNETTA J. (2016). Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Infectious Diseases* **16**:1:43-52.
- MIYASAKA T, SUEMUNE H, ARAKAWA K. (1978). Studies on 6-C-substituted purine nucleosides. Reaction of 6-chloropurine ribonucleosides with active methylene compounds. *Nucleic Acids Res* **1**:suppl_2:s273-s278.
- MONTAGU A, ROY V, BALZARINI J, SNOECK R, ANDREI G, AGROFOGLIO LA. (2011). Synthesis of new C5-(1-substituted-1, 2, 3-triazol-4 or 5-yl)-2'-deoxyuridines and their antiviral evaluation. *Eur J Med Chem* **46**:2:778-786.
- MONTESORI V, PRESS N, HARRIS M, AKAGI L, MONTANER JS. (2004). Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *Can Med Assoc J* **170**:2:229-238.
- NAIR V, RICHARDSON SG. (1980). Utility of purinyl radicals in the synthesis of base-modified nucleosides and alkylpurines: 6-amino group replacement by hydrogen, chlorine, bromine, and iodine. *The Journal of Organic Chemistry* **45**:20:3969-3974.
- NAPOLI LD, MESSERE A, MONTESARCHIO D, PICCIALI G. (1995). Synthesis of [1-¹⁵N]-labeled 2'-deoxyinosine and 2'-deoxyadenosine. *The Journal of Organic Chemistry* **60**:7:2251-2253.
- NEWMAN EM, MORGAN RJ, KUMMAR S, BEUMER JH, BLANCHARD MS, RUEL C, EL-KHOUEIRY AB, CARROLL MI, HOU JM, LI C. (2015). A phase I, pharmacokinetic, and pharmacodynamic evaluation of the DNA methyltransferase inhibitor 5-fluoro-2'-deoxycytidine, administered with tetrahydrouridine. *Cancer Chemother Pharmacol* **75**:3:537-546.
- NIEBALLA U, VORBRÜGGEN H. (1970). A general synthesis of pyrimidine nucleosides. *Angewandte Chemie International Edition in English* **9**:6:461-462.
- NIU G, TAN H. (2015). Nucleoside antibiotics: biosynthesis, regulation, and biotechnology. *Trends Microbiol* **23**:2:110-119.

- PARKER W, WAUD W, SECRIST I. (2015). Thiarabine, 1-(4-thio-β-D-arabinofuranosyl) cytosine. A deoxycytidine analog with excellent anticancer activity. *Curr Med Chem* **22**:34:3881-3896.
- PETRELLI R, GRIFANTINI M, CAPPELLACCI L. (2016). Development of C-methyl branched purine ribonucleoside analogs: chemistry, biological activity and therapeutic potential. *Curr Med Chem* **23**:28:3118-3135.
- POZNIAK A, MARKOWITZ M, MILLS A, STELLBRINK H-J, ANTELA A, DOMINGO P, GIRARD P-M, HENRY K, NGUYEN T, PIONTKOWSKY D. (2014). Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases* **14**:7:590-599.
- R KORE A, CHARLES I. (2012). Recent developments in the synthesis and applications of C5-substituted pyrimidine nucleosides and nucleotides. *Curr Org Chem* **16**:17:1996-2013.
- R KORE A, YANG B, SRINIVASAN B. (2014). Recent Developments in the Synthesis of Substituted Purine Nucleosides and Nucleotides. *Curr Org Chem* **18**:16:2072-2107.
- RAO H, SAWANT AA, TANPURE AA, SRIVATSAN SG. (2012). Posttranscriptional chemical functionalization of azide-modified oligoribonucleotides by bioorthogonal click and Staudinger reactions. *Chem Commun* **48**:4:498-500.
- RAOUL JL, KUDO M, FINN RS, EDELINE J, REIG M, GALLE PR. (2018). Systemic therapy for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib and beyond. *Cancer Treat Rev* **68**:16-24.
- RATSEP PC, ROBINS RK, VAGHEFI MM. (1990). Introduction of fluorine into the C8 position of purine nucleosides. *Nucleosides Nucleotides* **9**:2:197-204.
- REDDINGTON MV, CUNNINGHAM-BRYANT D. (2011). Convenient synthesis of (E)-5-aminoallyl-2'-deoxycytidine and some related derivatives. *Tetrahedron letters* **52**:2:181-183.
- RIEDL J, POHL R, RULÍŠEK LR, HOCEK M. (2011). Synthesis and photophysical properties of biaryl-substituted nucleosides. Polymerase synthesis of DNA probes bearing solvatochromic and pH-sensitive dual fluorescent and ¹⁹F NMR labels. *The Journal of organic chemistry* **77**:2:1026-1044.
- ROBAK P, ROBAK T. (2013). Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias. *Cancer Treat Rev* **39**:8:851-861.
- ROBINS MJ, UZNAŃSKI B. (1981a). Nucleic acid related compounds. 33. Conversions of adenosine and guanosine to 2, 6-dichloro, 2-amino-6-chloro, and derived purine nucleosides. *Can J Chem* **59**:17:2601-2607.
- ROBINS MJ, UZNAŃSKI B. (1981b). Nucleic acid related compounds. 34. Non-aqueous diazotization with tert-butyl nitrite. Introduction of fluorine, chlorine, and bromine at C-2 of purine nucleosides. *Can J Chem* **59**:17:2608-2611.
- SAMANO V, MILES RW, ROBINS MJ. (1994). Efficient Conversion of 6-Aminopurines and Nucleosides into 6-Substituted Analogs via Novel 6-(1, 2, 4-Triazol-4-yl) purine Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **116**:20:9331-9332.

- SARTORI G, ENDERLIN G, HERVE G, LEN C. (2012). Highly effective synthesis of C-5-substituted 2'-deoxyuridine using Suzuki-Miyaura cross-coupling in water. *Synthesis* **44**:05:767-772.
- SAVIĆ D, STANKOVIĆ T, LAVRNJA I, PODOLSKI-RENIĆ A, BANKOVIĆ J, PEKOVIĆ S, STOJILJKOVIĆ M, RAKIĆ L, RUŽDIJIĆ S, PEŠIĆ M. (2015). Purine nucleoside analogs in the therapy of cancer and neuroinflammation. *Molecular inhibitors in targeted therapy* **1**:1.
- SAX PE, WOHL D, YIN MT, POST F, DEJESUS E, SAAG M, POZNIAK A, THOMPSON M, PODZAMCZER D, MOLINA JM. (2015). Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet* **385**:9987:2606-2615.
- SCHAEFFER HJ, BEAUCHAMP L, DE MIRANDA P, ELION GB, BAUER D, COLLINS P. (1978). 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine activity against viruses of the herpes group. *Nature* **272**:5654:583.
- SHAW G, WARRENER R, MAGUIRE M, RALPH R. (1958). 463. Purines, pyrimidines, and glyoxalines. Part IX. Syntheses of uridine, 2-thiouridine, and some related compounds. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*:2294-2299.
- SHIH Y-C, CHIEN T-C. (2011). Practical synthesis of 6-arylluridines via palladium (II) acetate catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. *Tetrahedron* **67**:21:3915-3923.
- SHOEMAKER RH. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer* **6**:10:813.
- SIEGEL R, MA J, ZOU Z, JEMAL A. (2014). Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* **64**:1:9-29.
- SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* **65**:1:5-29.
- SIMONS C. (2000). Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties: Taylor & Francis.
- SNIADY A, SEVILLA MD, MENENI S, LIS T, SZAFERT S, KHANDURI D, FINKE JM, DEMBINSKI R. (2009). Synthesis and EPR Studies of 2'-Deoxyuridines with Alkynyl, Rodlike Linkages. *Chemistry—A European Journal* **15**:31:7569-7577.
- SONG Z, ZHANG Q. (2011). Design, synthesis, and incorporation of fluorous 5-methylcytosines into oligonucleotides. *The Journal of organic chemistry* **76**:24:10263-10268.
- SOUDEYNS H, YAO X, GAO Q, BELLEAU B, KRAUS J, NGUYEN-BA N, SPIRA B, WAINBERG M. (1991). Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and in vitro toxicity of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (BCH-189), a novel heterocyclic nucleoside analog. *Antimicrob Agents Chemother* **35**:7:1386-1390.
- STROUSE JJ, JESELNİK M, TAPAH F, JONSSON CB, PARKER WB, ARTERBURN JB. (2005). Copper catalyzed arylation with boronic acids for the synthesis of N1-aryl purine nucleosides. *Tetrahedron letters* **46**:34:5699-5702.
- SULLIVAN V, TALARICO C, STANAT S, DAVIS M, COEN D, BIRON K. (1992). A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells. *Nature* **358**:6382:162.
- SWARBRICK JM, POTTER BV. (2012). Total Synthesis of a cyclic adenosine 5'-diphosphate ribose receptor agonist. *The Journal of organic chemistry* **77**:9:4191-4197.

- TENNEY DJ, ROSE RE, BALDICK CJ, POKORNOWSKI KA, EGGERS BJ, FANG J, WICHROSKI MJ, XU D, YANG J, WILBER RB. (2009). Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* **49**:5:1503-1514.
- TIMOSHCHUK V. (2005). Functionalization of pyrimidine and purine nucleosides at C4 and C6: C-nucleophilic substitution of their C4-and C6-(1, 2, 4-triazol-1-yl) derivatives. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **24**:5-7:1043-1046.
- TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J, JEMAL A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* **65**:2:87-108.
- 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**:7:3058-3065.
- TUNCBILEK M, KUCUKDURLU A, GUVEN EB, 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. *Bioorg Med Chem Lett* **28**:3:235-239.
- VÉLIZ EA, BEAL PA. (2000). C6 substitution of inosine using hexamethylphosphorous triamide in conjunction with carbon tetrahalide or N-halosuccinimide. *Tetrahedron Letters* **41**:11:1695-1697.
- VOLPINI R, COSTANZI S, LAMBERTUCCI C, TAFFI S, VITTORI S, KLOTZ K-N, CRISTALLI G. (2002). N 6-Alkyl-2-alkynyl derivatives of adenosine as potent and selective agonists at the human adenosine A3 receptor and a starting point for searching A2B ligands. *J Med Chem* **45**:15:3271-3279.
- VORBRÜGGEN H. (1972). Simple New Synthesis of N6-Substituted Adenosines and 2-Aminoadenosines. *Angewandte Chemie International Edition in English* **11**:4:304-305.
- VORBRUGGEN H, VORBRÜGGEN H, RUH-POHLENZ C. (2001). Handbook of nucleoside synthesis: John Wiley & Sons.
- WANG J-F, ZHANG L-R, YANG Z-J, ZHANG L-H. (2004). Synthesis and biological evaluation of 6-substituted purine and 9- β -d-ribofuranosyl purine analogues. *Bioorg Med Chem* **12**:6:1425-1429.
- WEMPEN I, DUSCHINSKY R, KAPLAN L, FOX JJ. (1961). Thiation of Nucleosides. IV. The Synthesis of 5-Fluoro-2'-deoxycytidine and Related Compounds^{1, 2}. *Journal of the American Chemical Society* **83**:23:4755-4766.
- WHITLEY RJ, CH'EN LT, DOLIN R, GALASSO GJ, ALFORD JR CA, GROUP CS. (1976). Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed: NIAID Collaborative Antiviral Study. *N Engl J Med* **294**:22:1193-1199.
- WIEGMANN D, KOPPERMANN S, WIRTH M, NIRO G, LEYERER K, DUCHO C. (2016). Muraymycin nucleoside-peptide antibiotics: uridine-derived natural products as lead structures for the development of novel antibacterial agents. *Beilstein J Org Chem* **12**:769.
- WILHELM SM, DUMAS J, ADNANE L, LYNCH M, CARTER CA, SCHÜTZ G, THIERAUCH KH, ZOPF D. (2011). Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* **129**:1:245-255.

- WILHELMUS KR. (2015). Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 1:CD002898.
- WINN M, GOSS RJ, KIMURA K-I, BUGG TD. (2010). Antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall assembly: Recent advances in structure–function studies and nucleoside biosynthesis. *Nat Prod Rep* **27**:2:279-304.
- WITKOWSKI J, ROBINS RK, SIDWELL RW, SIMON LN. (1972). Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-. beta.-D-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem* **15**:11:1150-1154.
- WOODCOCK TM, CHOU T-C, TAN CT, STERNBERG SS, PHILIPS FS, YOUNG CW, BURCHENAL JH. (1980). Biochemical, pharmacological, and phase I clinical evaluation of pseudoisocytidine. *Cancer Res* **40**:11:4243-4249.
- YAKES FM, CHEN J, TAN J, YAMAGUCHI K, SHI Y, YU P, QIAN F, CHU F, BENTZIEN F, CANCELLA B. (2011). Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. *Mol Cancer Ther*:molcanther. 0264.2011.
- YOO CB, JEONG S, EGGER G, LIANG G, PHIASIVONGSA P, TANG C, REDKAR S, JONES PA. (2007). Delivery of 5-aza-2'-deoxycytidine to cells using oligodeoxynucleotides. *Cancer Res* **67**:13:6400-6408.
- YOSHIMURA Y, SAITO Y, NATORI Y, WAKAMATSU H. (2018). Synthesis of 4'-Thionucleosides as Antitumor and Antiviral Agents. *Chem Pharm Bull* **66**:2:139-146.
- ZANIBONI A, BERTOCCHI P, BARNI S, PETRELLI F. (2016). TAS-102 (Lonsurf) for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. A Concise Review. *Clin Colorectal Cancer* **15**:4:292-297.
- ZHOU L, CHENG X, CONNOLLY B, DICKMAN M, HURD P, HORNBY D. (2002). Zebularine: a novel DNA methylation inhibitor that forms a covalent complex with DNA methyltransferases. *J Mol Biol* **321**:4:591-599.
- ZIEMBA A, HAYES E, FREEMAN BB, YE T, PIZZORNO G. (2011). Development of an Oral Form of Azacytidine: . *Chemotherapy research and practice* **2011**.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Duygu

Soyadı: Altıparmak

Doğum Yeri ve Tarihi: Soma, 12/02/1990

Uyruğu: T.C.

İletişim Adresi: Yaşamkent Mah. 3144. Sok. BeyPark Sitesi E/6

Çankaya / ANKARA

Cep: 0 532 1571596

E-posta: duygusac@gmail.com

dsac@ankara.edu.tr

II- Eğitimi

- 2013 – Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
2008 – 2013 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (81,56/100)
2004 – 2008 Rıfat Dağdelen Anadolu Lisesi Soma / Manisa
1997 – 2004 Canlar İlköğretim Okulu Soma / Manisa

Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanları

- Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

- 2016 – Vitalis Sağlık Ürünleri Dan. Ve Tic. A.Ş.
Mesul Müdür & Ruhsatlandırma Uzmanı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Farmasötik Ve Medisinal Kimya Derneği

VI- Bilimsel Etkinlikler

Yayınlar

- Tuncbilek, M., Kucukdumlu, A., Bilget-Guven, E., **Altıparmak, D.**, Cetin-Atalay, R. "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, (2018).
- Temiz-Arpaci, O., Doganc, F., **Sac, D.**, Sari, E., Kaynak-Onurdag, F., Okten, S. “Synthesis and Antimicrobial Evaluation of some Novel Sulfonylamido-Benzoxazoles”, *Acta Biologica Hungarica*, 67(1); 75-84, (2016).
 - Temiz-Arpaci, O., Arisoy, M., **Sac, D.**, O., Doganc, F., Tasci, M., Sezer-Sezenol, F., Erdogan-Orhan, I. “Biological Evaluation and Docking Studies of Some Benzoxazole Derivatives as Inhibitors of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase”, *Z. Naturforsch.*, (2016).

Verdiği Seminerler

- Antiviral Tedavide Yeni Gelişmeler (2015)
- Pürin Nükleozit Analogları (2015)

Katıldığı Kongreler

- **Altıparmak, D.**, Tuncbilek, M., Durmaz, I., Cetin-Atalay, R. “New Purine and Pyrimidine Nucleoside Analogs: Synthesis and Cytotoxic Activity on Selected Human Cancer Cell Lines”, 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12), Ankara, Turkey, 26-29 June 2018 (Oral presentation).
- Tuncbilek, M., Bilget-Guven, E., Durmaz, I., **Altıparmak, D.**, Cetin-Atalay, R. “Synthesis and Cytotoxic Activity of Novel 6,9-Disubstituted Purine Analogs”, 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS2017), Ankara, Turkey, 11-13 October 2017.
- **Altıparmak, D.**, Tuncbilek, M., Durmaz, I., Cetin-Atalay, R. “New 4-Substituted Pyrimidine Nucleoside Analogs: Synthesis and Cytotoxic Activity On Selected Human Cancer Cell Lines”, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, Antwerp, Belgium, 10-15 July 2016.
- **Altıparmak, D.**, Tuncbilek, M. “A Qsar Study on Cytotoxic Activities Of Novel 6,8,9-Trisubstituted Purine Derivatives”, 21st European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship, Verona, Italy, 4-8 September 2016.
- Tuncbilek, M., **Sac, D.**, Durmaz, I., Cetin-Atalay, R. “New 5’-O- and 6-Substituted purine nucleoside analogs: Synthesis and Cytotoxic Activity on Selected Human Cancer Cell Lines”, ICOC 2016: 18th International Conference on Organic Chemistry, Copenhagen, Denmark, 27-28 June 2016.
- Temiz-Arpaci, O., Doganc, F., **Sac, D.**, Sari, E., Kaynak-Onurdag, F., Okten, S. “Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 2-(p-Substituted Phenyl)-5-[(4-substitutedphenyl)sulfonylamido]-benzoxazoles”, 11th

International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11),
Ankara, Turkey, 9-12 June 2015.

Katıldığı Projeler

- TUBITAK-SBAG 112S182 - Synthesis of Novel Cytotoxic Nucleoside and Nucleobase Analogues to Liver Cancer Cells and Determination of their Effects on Protein Kinases, 2013 – 2016 (Bursiyer).

