

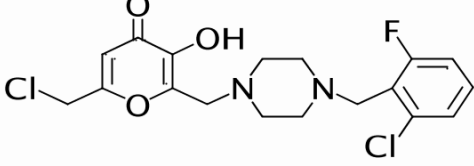
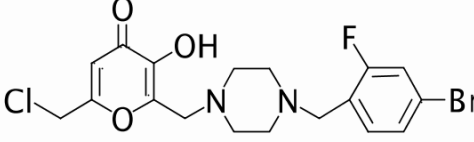
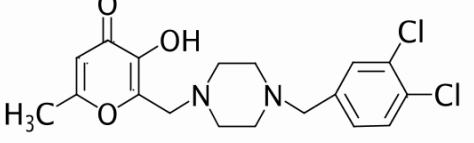
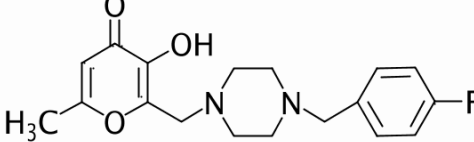
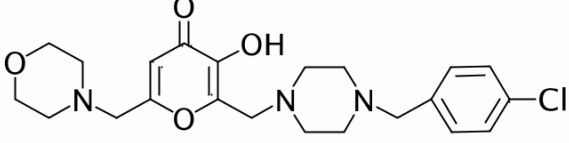
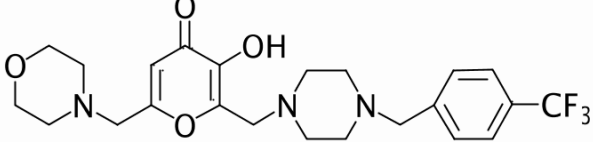
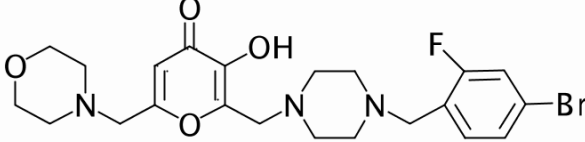
ÖZET

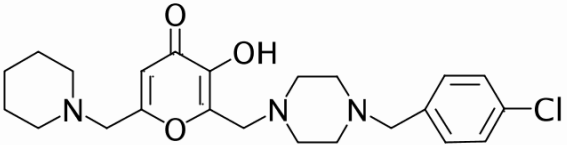
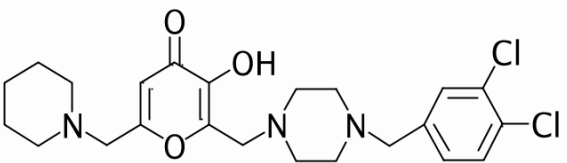
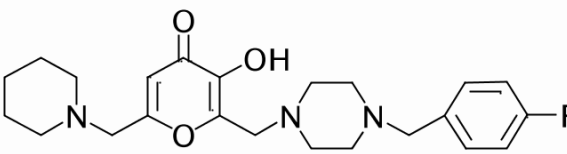
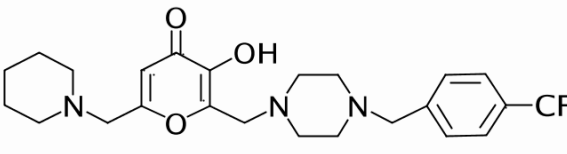
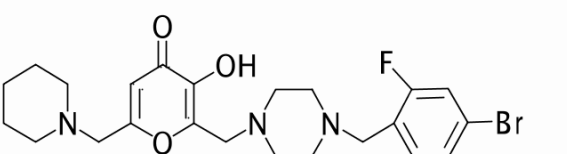
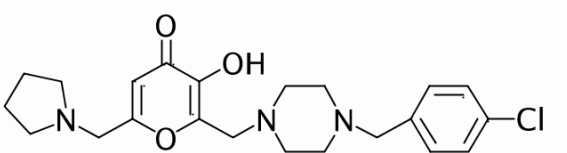
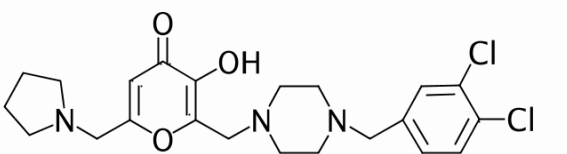
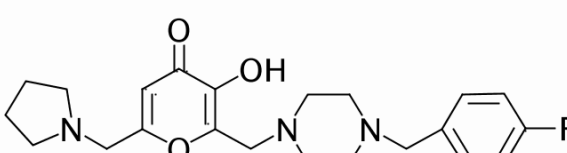
KOJİK ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN ANTİKANSER VE ANTİTİROZİNAZ AKTİVİTELERİ

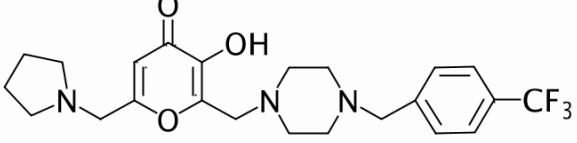
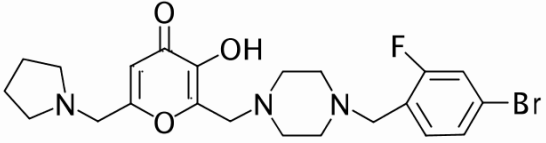
- 5 Buluş, mantar tirozinazına (T3824) karşı yüksek inhibisyon gösteren, A375 (ATCC CRL-1619) insan malign hücre hattına karşı sitotoksik özellik gösterirken HGF-1 ve MRC-5 insan fibroblast hücre hatlarına karşı sitotoksik olmayan, bunun yanı sıra A375 hücrelerinde melanogenezisi baskılayan ve görülen tüm bu etkilerinden dolayı melanom tedavisinde kullanılması amaçlanan kojik asit türevi mannich baz yapısındaki bileşikler, bunların hidratlar, solvatlar, farmakolojik
- 10 olarak kabul edilebilir tuzlar veya geometrik izomerleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Kojik asit türevi Mannich bazı yapısında bir bileşik olup özelliği; aşağıdaki gruptan seçilmesidir:

2-((4-(2-Floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on	

2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	
2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on	

<p>2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on</p>	
<p>2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on</p>	

2. İstem 1'e göre 2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on ve 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on bileşiklerinin sentez yöntemi olup özelliği;
- 5
- Sübstitübenzilpiperazin türevi üzerine formaldehit ilave edilip karıştırılması
 - Çözeltiyeye klorokojik asit veya allomaltol ve metanol eklenerek oda sıcaklığında karıştırılması
 - Çöken katı vakumda süzülüp soğuk metanolle yıkanarak uygun çözücülerle
- 10 kristallendirilmesi,
- işlem adımları şerhindedir.
3. İstem 1'e göre 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometyl)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometyl)-4H-piran-4-on, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometyl)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, 2-
- 15
- 20

((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4#piran-4-on, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4#piran-4-on bileşiklerinin sentez yöntemi olup özelliği;

- Siklik amin türevi olan morfolin veya piperidin veya pirolidin dimetilformamit içerisinde çözülmesi,
- Buz banyosundaki bu karışma dimetilformamitte çözünmüş Mannich bazından damla damla eklenerek karıştırılması,
- Karışma potasyum karbonat eklenerek karıştırılmaya devam edilmesi,
- Karışımın buzlu suya dökülmesi ve ardından organik çözücü ile ekstre edilmesi,
- Organik faz uçurulduğunda kalan katı metanolla yıkanıp uygun çözücülerle kristallendirilmesi,

işlem adımlarını içermesidir.

4. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4#piran-4-on'un IR spektrumunda 3020 cm⁻¹, 2951 cm⁻¹, 1602 cm⁻¹, 1462 cm⁻¹ ve 1200 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
5. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4#piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz); 2,44-2,51 ppm; 3,54 ppm; 3,58 ppm; 4,65 ppm; 6,54 ppm ve 7,18-7,40 ppm'de piklere sahip olmasıdır
6. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4#piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 100 MHz); 41,37 ppm; 51,84 ppm; 52,20 ppm; 52,33 ppm; 53,32 ppm; 112,37 ppm; 114,18 ppm; 114,41 ppm; 123,25 ppm; 123,43 ppm; 125,51 ppm; 129,99 ppm; 130,09 ppm; 135,57 ppm; 135,62 ppm; 144,00 ppm; 147,59 ppm; 160,21 ppm; 161,13 ppm; 162,67 ppm ve 173,39 ppm'de piklere sahip olmasıdır
7. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4#piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 401 (temel pik, %100), 403 (M+H)⁺, 423 (M+Na)⁺ ve 425 (M+Na+2)⁺'de piklere sahip olmasıdır
8. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-Floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4#piran-4-on'un erime derecesinin 158-159°C olmasıdır

9. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda; 3020 cm^{-1} , 2951 cm^{-1} , 1602 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} ve 1200 cm^{-1} 'de piklere sahip olmasıdır.
- 5 10. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 400 MHz); 2,46-2,50 ppm; 3,47 ppm; 3,54 ppm; 4,64 ppm; 6,53 ppm ve 7,31-7,49 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 10 11. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 195 (temel pik, %100), 445 (M) $^+$, 447 (M+2) $^+$, 467 (M+Na) $^+$ ve 469 (M+Na+2) $^{++}$ 'de piklere sahip olmasıdır.
12. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 167-168°C olmasıdır.
- 15 13. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda; 2849 cm^{-1} , 1641 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1233 cm^{-1} ve 1179 cm^{-1} 'de piklere sahip olmasıdır.
- 20 14. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 2,25 ppm; 2,37 ppm; 2,47 ppm; 3,46 ppm; 3,49 ppm; 6,22 ppm; 7,28 ppm; 7,52 ppm ve 7,56 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 25 15. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on'un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 100 MHz) 19,39 ppm; 52,33 ppm; 52,40 ppm; 53,54 ppm; 60,30 ppm; 111,16 ppm; 128,94 ppm; 129,31 ppm; 130,32 ppm; 130,41 ppm; 130,81 ppm; 139,67 ppm; 143,29 ppm; 146,53 ppm; 164,65 ppm ve 173,51 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 30 16. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 383 (temel pik, %100, (M) $^+$) ve 385 (M+2) $^+$ 'de piklere sahip olmasıdır.
17. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 160-162°C olmasıdır.

18. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on'un IR spektrumunda 2944 cm⁻¹ ve 2816 cm⁻¹, 1622 cm⁻¹, 1600 cm⁻¹, 1511 cm⁻¹ ve 1456 cm⁻¹, 1222 cm⁻¹ ve 1147 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
- 5 19. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 2,25 ppm; 2,46 ppm; 2,60 ppm; 3,44 ppm; 3,62 ppm; 6,16 ppm; 6,95 ve 7,22 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 10 20. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 20,13 ppm; 52,81 ppm; 55,23 ppm; 62,23 ppm; 111,31 ppm; 122,82 ppm; 123,96 ppm; 125,60 ppm; 128,23 ppm; 128,67 ppm; 129,18 ppm; 130,11 ppm; 130,43 ppm; 130,75 ppm; 131,07 ppm; 132,32 ppm; 139,10 ppm; 143,51 ppm; 145,22 ppm; 165,22 ppm ve 173,95 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 15 21. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 332 (temel pik, %100, (M)⁺)'de piklere sahip olmasıdır
- 20 22. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4*H*-piran-4-on'un erime derecesinin 168-170°C olmasıdır
- 25 23. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4*H*-piran-4-on'un IR spektrumunda 2811 cm⁻¹, 1625 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1490 cm⁻¹ ve 1454 cm⁻¹, 1193 cm⁻¹ ve 1114 cm⁻¹ ve 1004 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
- 30 24. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4*H*-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 2,43-2,51 ppm; 3,40 ppm; 3,45 ppm; 3,54 ppm; 3,57 ppm; 6,34 ppm ve 7,26-7,36 ppm ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 25 25. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4*H*-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 100 MHz) 52,21 ppm; 52,37 ppm; 52,74 ppm; 53,31 ppm; 58,58 ppm; 60,88 ppm; 66,10 ppm; 111,80 ppm; 128,00 ppm; 130,41 ppm; 131,32 ppm; 137,14 ppm; 143,60 ppm; 146,98 ppm; 163,67 ppm ve 173,29 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 30 26. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4*H*-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 211 (temel pik, %100) ve 213 (temel pik+2)'de piklere sahip olmasıdır

27. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 143-145°C olmasıdır
28. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2954 cm⁻¹, 2812 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1458 cm⁻¹, 1118 cm⁻¹ ve 1066 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
29. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 2,52 ppm; 2,63 ppm; 3,38 ppm; 3,55 ppm; 3,66 ppm; 3,71 ppm; 6,47 ppm; 7,43 ppm ve 7,56 ppm'de piklere sahip olmasıdır
30. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 52,86 ppm; 53,47 ppm; 55,16 ppm; 59,78 ppm; 62,19 ppm; 66,79 ppm; 111,44 ppm; 117,56 ppm; 122,02 ppm; 122,83 ppm; 125,16 ppm; 125,54 ppm; 129,12 ppm; 129,35 ppm; 129,67 ppm; 142,23 ppm; 143,82 ppm; 145,39 ppm; 164,67 ppm ve 173,73 ppm'de piklere sahip olmasıdır
31. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 235 (temel pik, %100) ve 468 (M+H)⁺'de piklere sahip olmasıdır
32. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 162-163°C olmasıdır
33. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2942 cm⁻¹, 2815 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1453 cm⁻¹, 1195 cm⁻¹ ve 1004 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
34. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz) 2,36 ppm; 2,41 ppm; 2,49 ppm; 3,38 ppm; 3,45 ppm; 3,50 ppm; 3,54 ppm; 6,32 ppm; 7,28-7,36 ppm ve 7,45 ppm'de piklere sahip olmasıdır
35. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 100 MHz) 52,18 ppm; 52,72 ppm; 53,23 ppm; 53,81 ppm; 58,54 ppm; 66,07 ppm; 111,77 ppm; 118,27 ppm; 118,52 ppm; 120,07 ppm; 120,17 ppm; 124,03 ppm; 124,18 ppm;

127,21 ppm; 132,87 ppm; 143,64 ppm; 146,94 ppm; 159,28 ppm; 161,76 ppm; 163,64 ppm ve 173,31 ppm'de piklere sahip olmasındır

- 5 **36.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 496 (temel pik, %100, (M)⁺) ve 498 (M+2)⁺ de piklere sahip olmasındır
- 37.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 159-161°C olmasındır
- 10 **38.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2937 cm⁻¹ ve 2808 cm⁻¹, 1623 cm⁻¹, 1594 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1229 cm⁻¹ ve 1200 cm⁻¹ ve 1006 cm⁻¹ de piklere sahip olmasındır
- 15 **39.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,41-1,44 ppm; 1,55-1,61 ppm; 2,44 ppm; 2,48 ppm; 2,63 ppm; 3,34 ppm; 3,47 ppm; 3,67 ppm; 6,46 ppm ve 7,22-7,28 ppm'de piklere sahip olmasındır
- 20 **40.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,90 ppm; 25,88 ppm; 52,74 ppm; 52,83 ppm; 54,53 ppm; 55,23 ppm; 60,22 ppm; 62,01 ppm; 111,52 ppm; 127,35 ppm; 130,35 ppm; 132,78 ppm; 136,49 ppm; 143,90 ppm; 145,43 ppm; 165,53 ppm ve 173,98 ppm'de piklere sahip olmasındır
- 41.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 217 (temel pik, %100), 432 (M)⁺ ve 434 (M+2)⁺ de piklere sahip olmasındır
- 25 **42.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 165-166°C olmasındır
- 43.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2936 cm⁻¹ ve 2808 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1195 cm⁻¹ ve 1006 cm⁻¹ de piklere sahip olmasındır
- 30 **44.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,41-1,43 ppm; 1,54-1,60 ppm; 2,42 ppm; 2,47 ppm; 2,62 ppm; 3,33 ppm; 3,43

ppm; 3,67 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,44 ppm; 7,12 ppm; 7,35 ppm ve 7,40 ppm'de piklere sahip olmasındır.

- 5 **45.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,89 ppm; 25,85 ppm; 52,77 ppm; 54,55 ppm; 55,14 ppm; 60,26 ppm; 61,51 ppm; 111,52 ppm; 128,24 ppm; 130,16 ppm; 130,70 ppm; 138,54 ppm; 143,86 ppm; 145,36 ppm; 165,54 ppm ve 173,95 ppm'de piklere sahip olmasındır.
- 10 **46.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 233 (temel pik, %100), 466 (M)⁺ ve 468 (M+2)⁺'de piklere sahip olmasındır.
- 47.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 151-152°C olmasındır.
- 15 **48.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2938 cm⁻¹ ve 2808 cm⁻¹, 1623 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1496 cm⁻¹, 1219 cm⁻¹ ve 1006 cm⁻¹'de piklere sahip olmasındır.
- 49.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,40-1,43 ppm; 1,54-1,60 ppm; 2,42 ppm; 2,62 ppm; 3,24 ppm; 3,47 ppm; 3,65 ppm; 6,44 ppm; 6,45-6,49 ppm ve 7,23-7,27 ppm'de piklere sahip olmasındır.
- 20 **50.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,89 ppm; 25,83 ppm; 52,65 ppm; 52,82 ppm; 54,55 ppm; 55,27 ppm; 60,27 ppm; 61,94 ppm; 111,57 ppm; 114,92 ppm; 115,13 ppm; 130,61 ppm; 143,86 ppm; 145,29 ppm; 160,81 ppm; 163,24 ppm; 165,46 ppm ve 173,93 ppm'de piklere sahip olmasındır.
- 25 **51.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 233 (temel pik, %100), 466 (M)⁺ ve 468 (M+2)⁺'de piklere sahip olmasındır.
- 52.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 159-160°C olmasındır.
- 30 **53.** İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2939 cm⁻¹ ve 2809 cm⁻¹, 1621 cm⁻¹, 1596 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1320 cm⁻¹ ve 1119 cm⁻¹'de piklere sahip olmasındır.

54. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 1,41-1,46 ppm; 1,55-1,61 ppm; 2,44 ppm; 2,50 ppm; 2,63 ppm; 3,34 ppm; 3,55 ppm; 3,66 ppm; 6,45 ppm; 7,43 ppm ve 7,55 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 5 55. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 100 MHz) 23,89 ppm; 25,86 ppm; 52,83 ppm; 54,56 ppm; 55,28 ppm; 60,27 ppm; 62,19 ppm; 111,49 ppm; 122,84 ppm; 125,19 ppm; 125,56 ppm; 129,17 ppm; 129,57 ppm; 142,22 ppm; 143,81 ppm; 145,18 ppm; 165,57 ppm ve 173,90 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 10 56. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 234 (temel pik, %100) ve 466 (M+H) $^+$ da piklere sahip olmasıdır.
- 15 57. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 160-161°C olmasıdır.
58. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2936 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1484 cm^{-1} ve 1460, 1233 cm^{-1} ve 1040 cm^{-1} 'de piklere sahip olmasıdır.
- 20 59. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 1,33-1,34 ppm; 1,42-1,48 ppm; 2,36 ppm; 2,43 ppm; 2,48 ppm; 3,33 ppm; 3,46 ppm; 3,50 ppm; 6,28 ppm; 7,29-7,37 ve 7,46 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 25 60. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) 23,56 ppm; 25,48 ppm; 52,14 ppm; 53,19 ppm; 53,47 ppm; 53,80 ppm; 59,01 ppm; 111,47 ppm; 118,26 ppm; 118,52 ppm; 120,09 ppm; 120,18 ppm; 123,94 ppm; 124,09 ppm; 127,18 ppm; 132,93 ppm; 143,56 ppm; 146,84 ppm; 159,30 ppm; 161,77 ppm; 164,42 ppm ve 173,31 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 30 61. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 494 (temel pik, %100, (M) $^+$) ve 496 (M+2) $^+$ da piklere sahip olmasıdır.

62. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 163-164°C olmasıdır
- 5 63. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2949 cm⁻¹ ve 2809 cm⁻¹, 1620 cm⁻¹, 1594 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1197 cm⁻¹ ve 1118 cm⁻¹ ve 1004 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
64. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,79-1,82 ppm; 2,49 ppm; 2,57-2,63 ppm; 3,47 ppm; 3,50 ppm; 3,67 ppm; 6,43 ppm; 7,22-7,29 ppm ve 7,31 (1H; s; Ar-H) ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 10 65. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 52,73 ppm; 52,88 ppm; 54,15 ppm; 55,50 ppm; 57,10 ppm; 62,01 ppm; 111,44 ppm; 128,38 ppm; 130,35 ppm; 132,82 ppm; 136,46 ppm; 143,87 ppm; 145,15 ppm; 165,61 ppm ve 173,98 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 15 66. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 210 (temel pik, %100) ve 419 (M+H)⁺'da piklere sahip olmasıdır
67. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 168-169°C olmasıdır
- 20 68. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2806 cm⁻¹, 1621 cm⁻¹, 1592 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1196 cm⁻¹ ve 1117 cm⁻¹ ve 1006 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır
69. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,79-1,82 ppm; 2,49 ppm; 2,57-2,63 ppm; 3,44 ppm; 3,49 ppm; 3,67 ppm; 6,42 ppm; 7,13 ppm; 7,36 ppm ve 7,41 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 25 70. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,60 ppm; 52,78 ppm; 54,15 ppm; 55,38 ppm; 57,12 ppm; 61,50 ppm; 111,40 ppm; 128,24 ppm; 130,19 ppm; 130,71 ppm; 131,00; 132,35 ppm; 138,48 ppm; 143,84 ppm; 145,11 ppm; 165,62 ppm ve 173,95 ppm'de piklere sahip olmasıdır
- 30

71. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 453 (temel pik, %100, (M+H)⁺) ve 455 (M+H+2)⁺'de piklere sahip olmasıdır.
- 5 72. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 143-144°C olmasıdır.
73. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2957 cm⁻¹, 2875 cm⁻¹ ve 2812 cm⁻¹, 1624 cm⁻¹, 1596 cm⁻¹, 1507 cm⁻¹ ve 1447 cm⁻¹, 1201 cm⁻¹ ve 1007 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır.
- 10 74. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,77-1,80 ppm; 2,48 ppm; 2,56-2,63 ppm; 3,46 ppm; 3,49 ppm; 3,65 ppm; 6,41 ppm; 6,96 ppm ve 7,23-7,27 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 15 75. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,59 ppm; 52,62 ppm; 52,80 ppm; 54,13 ppm; 55,35 ppm; 57,09 ppm; 61,92 ppm; 111,47 ppm; 114,92 ppm; 115,14 ppm; 130,65 ppm; 133,38 ppm; 143,93 ppm; 145,28 ppm; 160,81 ppm; 163,25 ppm; 165,51 ppm ve 174,02 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
- 20 76. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 402 (temel pik, %100, (M+H)⁺)'de piklere sahip olmasıdır.
77. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 147-149°C olmasıdır.
- 25 78. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2787 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹, 1595 cm⁻¹, 1458 cm⁻¹, 1322 cm⁻¹ ve 1066 cm⁻¹'de piklere sahip olmasıdır.
- 30 79. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,78-1,81 ppm; 2,50 ppm; 2,59 ppm; 2,62 ppm; 3,49 ppm; 3,54 ppm; 3,66 ppm; 6,42 ppm; 7,42 ppm ve 7,55 ppm'de piklere sahip olmasıdır.
80. İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100

MHz) 23,60 ppm; 52,83 ppm; 54,14 ppm; 55,38 ppm; 57,10 ppm; 62,20 ppm; 111,41 ppm; 122,84 ppm; 125,17 ppm; 129,17 ppm; 129,23 ppm; 129,55 ppm; 142,25 ppm; 143,88 ppm; 145,21 ppm; 165,64 ppm ve 173,99 ppm'de piklere sahip olmasındır

5 **81.**İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 227 (temel pik, %100) ve 452 (M+H)⁺'de piklere sahip olmasındır

82.İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 154-156°C olmasındır

10 **83.**İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un IR spektrumunda 2940 cm⁻¹ ve 2786 cm⁻¹, 1626 cm⁻¹, 1485 cm⁻¹ ve 1460 cm⁻¹, 1233 cm⁻¹ ve 1005 cm⁻¹'de piklere sahip olmasındır

15 **84.**İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 1,67 ppm; 2,36 ppm; 2,44 ppm; 2,48 ppm; 3,46 ppm; 3,50 ppm; 6,27 ppm; 7,30-7,37 ppm ve 7,44 ppm'de piklere sahip olmasındır

20 **85.**İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 100 MHz) 23,21 ppm; 52,21 ppm; 53,14 ppm; 53,37 ppm; 53,83 ppm; 55,76 ppm; 111,05 ppm; 118,27 ppm; 118,52 ppm; 120,08 ppm; 120,18 ppm; 124,06 ppm; 124,21 ppm; 127,20 ppm; 127,24 ppm; 132,90 ppm; 143,56 ppm; 146,76 ppm; 159,32 ppm; 161,80 ppm ve 173,42 ppm'de piklere sahip olmasındır

25 **86.**İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 241 (temel pik, %100), 480 (M)⁺ ve 482 (M+2)⁺'de piklere sahip olmasındır

87.İstem 1'e göre bileşik olup özelliği; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un erime derecesinin 157-158°C olmasındır

88.Aşağıda yer alan bileşiklerin melanom tedavisinde kullanıldıkları

- 30
- 2-((4-(2-Floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
 - 2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
 - 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on
 - 2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on

- 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on
- 5 - 2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 10 - 2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 15 - 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 20 - 2-((4-(2,6-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on
- 25 - 2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(2,5-Diflorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on.
- 89.** Aşağıda yer alan bileşiklerin tirozinaz inhibitörü olarak kullanıldığını belirtiniz.
- 30 - 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on

- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on
- 2-((4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on.

5

10

15

20

25

30

TARİFNAME

KOJİK ASİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN ANTİKANSER VE ANTİTİROZİNAZ AKTİVİTELERİ

Buluşun İlgili Olduğu Teknik Alan

5 Buluş, mantar tirozinazına (T3824) karşı yüksek inhibisyon gösteren, A375 (ATCC CRL-1619) insan malign hücre hattına karşı sitotoksik özellik gösterirken HGF-1 ve MRC-5 insan fibroblast hücre hatlarına karşı sitotoksik olmayan, bunun yanı sıra A375 hücrelerinde melanogenezisi baskılayan ve görülen tüm bu etkilerinden dolayı melanom tedavisinde kullanılan amaçlanan kojik asit türevi mannich baz yapısındaki bileşikler, bunların hidratlar, solvatlar, farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzlar veya geometrik izomerleri ile ilgilidir.

Buluşla İlgili Tekniğin Bilinen Durumu (Önceki Teknik)

15 Malign melanom; cilt, göz ve saç rengini belirleyen melanin pigmentini üreten melanositlerin ve nevüs (ben) hücrelerinin malign tümörü olup deri kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır ve dünyada görülme sıklığında artışı gösteren ve mortalitesi yüksek olan bir kanser türüdür. Günümüzde melanomun standart tedavisinde dakarbazin, temozolomit, fotemustin, sisplatin, karboplatin, vinka alkaloidleri ve taksanlar gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların hem sınırlı etkileri hem de önemli yan etkilerinden dolayı son zamanlarda bunların yanı sıra interlökin-2 ve interferonlar da tedavi rejimlerinde yer almaktadır. Avrupa İlaç Dairesi (European Medicines Agency, EMA) 2011 yılında ipilimumab, 2012 yılında da vemurafenib etkin maddelerini içeren ilaçlar melanomun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Ayrıca, ileri düzeydeki melanomların tedavisi için genetik olarak modifiye edilmiş herpes simplex virüsü içeren, FDA tarafından 2015 yılında onaylanmış onkolitik viral tedavi ürünü de mevcuttur.

25 Tüm cilt kanserlerinin yalnızca %4'ünden sorumlu olan melanom, cilt kanserine ilişkin ölümlerin ise %75'inden sorumlu görülmektedir. Ayrıca, melanomun erkekleri kadınlardan daha fazla etkilediği bilinmektedir. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) çalışmasının sonuçlarına göre; erkeklerde yaşam boyu melanom gelişme riski %2,67 iken, kadınlarda bu oran %1,79 olarak belirlenmiştir. Ancak, UV ışınlarına maruziyetin artışı ve solaryum kullanımları nedeniyle genç kadınlarda melanom görülme sıklığında artışı olabileceği de bilinmektedir.

%1,79 olarak belirlenmiştir. Ancak, UV ışınlarına maruziyetin artışı ve solaryum kullanıcıları nedeniyle genç kadınlarda melanom görülme sıklığında artış olabileceği de bilinmektedir.

5 Vemurafenib, V600E mutasyonu taşıyan melanomlarda etkili olması için tasarlanmış FDA onaylı bir ilaçtır. Bir protoonkogen olan B-raf enziminin inhibitörü olup geç evre melanomların tedavisinde kullanılmaktadır. B-raf geninde oluşan ve V600E olarak adlandırılan bu nokta mutasyon, bazı geç evre metastatik melanomların bir kısmında bulunmaktadır. Vemurafenib, V600E mutasyonunu taşımayan melanom hücrelerinde herhangi bir sitotoksik etki göstermediği gibi, aksine B-raf yolağını uyularak tümör büyümesine katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla bu tür hücreler için alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

15 Tirozinaz, oksidaz enzim türlerinden olup; bitki, hayvan, mantar ve mikroorganizmalarda bulunan melanositlerde melanin oluşumundan sorumlu enzimdir ve ciltteki pigmentasyon ile meyve ve sebzelerdeki kararmalardan sorumludur. Anormal düzeyde melanin oluşumu, malign melanom başta olmak üzere; hiperpigmentasyon, postinflamatuvar pigmentasyon, melazma ve cilt yaşlanma süreci gibi sorunların nedenidir. Melanin oluşumunu azaltabilen veya engelleyebilen tirozinaz inhibitörleri günümüzde gıda ve kozmetik alanlarında ve klinik tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hiperpigmentasyon, tirozinaz enziminin aşırı melanin üretmesinden kaynaklanan bir olgudur. Melanin her ne kadar canlılarda UV ışınmaya karşı koruyuculuk sağlasa da bu pigmentin aşırı üretimi ve birikmesi ciltte yaşlanma lekelerine ve melazmaya yol açarken, gıdalarda rengin koyulaşma kalitenin düşmesine neden olmaktadır. Bu sebeple gıda ve kozmetik endüstrisinde melanin üretimini azaltan tirozinaz enzimi inhibitörleri yoğun ilgi çekmektedir. Doğal kaynaklı veya sentetik birçok tirozinaz inhibitörü keşfedilmiştir. Cilt rengini açan maddelerin en önemlileri hidrokinon, hidrokinon monometil eter, arbutin, kojik asit (5-hidroksi-2-metil-4H-piran-4-on, KA) ve azelaik asittir. Hidrokinon cilt rengini açan kozmetik ürünlerde kullanılmakla klinik yan etkilerden dolayı yasaklanmış olup daha az toksik olan türevlerinin kullanımı tercih edilmektedir. KA ve arbutin gibi sadece birkaç antimelanojenik ajan ticari olarak bulunabilmektedir. KA güçlü inhibitör etkisine rağmen sitotoksikite kaynaklı cilt iritasyonu ve suya ve oksijene karşı düşük kararlılığı gösterdiklerinden sınırlı uygulama alanına sahiptir. Yağda çözünürlüğünün düşük olması ve uzun süreli saklanmalarında yüksek sıcaklığa karşı stabilite problemleri bulunmaktadır. Bu özellikleri, yağ-bazı ürünlerde kullanılmaları kısıtlamaktadır ve saklama koşullarındaki düşük stabilitesinden dolayı kozmetiklerde kullanılmaları sınırlıdır. Melanin

sentezinde meydana gelen değişiklikler, hızla artan sıklığa sahip malign melanoma özğü, klinik ve histopatolojik özelliklerden sorumlu olabilmektedir. Bu nedenle cilt kanserlerinin ve melanin hiperpigmentasyonu ile ilişkili bazı dermatolojik bozuklukların tedavisinde tirozinaz inhibitörlerinin klinik olarak faydalı olacağı düşünülmektedir.

5

KA, deriye rengini veren pigment olan melaninin biyosentezinde hız belirleyici esansiyel enzim olan tirozinazın kateşolaz aktivitesini inhibe etmektedir. Melanin sentezinde meydana gelen herhangi bir değişiklik pek çok hastalık durumu ile sonuçlanabilmektedir. Tıbbi açıdan bakıldığında, tirozinaz inhibitörlerinin melazma, postinflamatuvar hiperpigmentasyon, güneşle bağlantılı lentigo ve Addison hastalığı gibi hastalıkların güncel tedavilerinde yer aldıkları bilinmektedir. KA, enzimatik kararmayı önleme amacıyla kozmetik endüstrisinde deri rengini açıcı etkisiyle hiperpigmentasyon tedavisinde ve güneş yanığı sonrası depigmentasyon için dermokozmetik ürünlerin içeriğinde bulunmaktadır. KA'nın A2058 melanom hücre dizisinin kullanıldığı deneylerde; mantar tirozinaz, hücremel tirozinaz ve hücremel melanin oluşumuna karşı sırasıyla %33,3; %52,7 ve %52,5 değerleriyle inhibisyon gösterdiği bilinmektedir.

15

Tekniğin bilinen durumunda; kanser tedavisinde A375 insan malign melanom hücreleri kullanılarak KA genotoksitesisi ve söz konusu hücrelerin büyüme inhibisyonu üzerine etkisi incelenmiş ve KA konsantrasyonunun artması ile bu hücrelerin büyümelerinin de direkt olarak inhibe olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise; A375 hücre hattında KA'nın antikanserojen etkisini incelemek amacıyla proteomik analiz yapılmış ve KA uygulanan hücrelerde bazı proteinlerin kanser progresyonunda önemli rol oynadığı dolayısıyla malign melanomun tanı ve tedavisinde önemli belirleyiciler olarak kullanılabileceği önerilmiştir. A375 hücrelerinin proteomik profilleri, kontrol grubu ve KA uygulamasıyla karşılaştırılmış 30 ayrımsal proteinin ekspresyonu edildiği tespit edilmiştir. Bu proteinlerden 16'sinin, KA ile muamele edilen A375 hücrelerinde tümör oluşumu ve melanogenezi baskılayan p53 tümör supresör proteini ve hücre apoptozu ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Kanın tümör büyümesine ve antiapoptoz etkiye neden olan çok sayıda proteinlerinin ekspresyonunu baskıladığı gözlemlenmiştir. Bu etki antitümör aktivitede önemli rol oynamaktadır. Mevcut durumda, DNA mikroçip ile A375 melanom hücrelerinde KA cevap olarak farklı ekspresyon olan genlerin analizi de yapılmıştır. 7 Down-regüle gen, A375 hücrelerine KA ile muamelesinden sonra belirgin ayrımsal ekspresyon göstermiştir.

25

30

KA günümüzde FDA tarafından farmasötik ürünlerde kullanılmayan ve Personal Care Products Council tarafından yürütülen güncel kullanım konsantrasyonlarıyla ilgili araştırmada; KA'nın %0,1-2 aralığında değişen konsantrasyonlarda kullanılan en yüksek konsantrasyonların ise yüz ve boyun kremleri, losyonlar ve pudralarda kullanıldığı görülmektedir. The Environmental Working Group'un (EWG) 2010 yılında yayınladığı rapora göre 79 üründe KA bulunmaktadır ve bu sayı kozmetik pazarında cilt rengini açıcı ürünlerin yaklaşık olarak yarısına karşılık gelmektedir. Kanada Sağlık Bakanlığı'nın Kozmetik Bildirim Sistemi'nde ise; KA içeren ve cilt bakım ürünü olarak kullanılan 148 ürün bulunmaktadır. Bu ürünlerin çoğu nemlendirici ve koruyucu özelliklere sahip ürünlerdir. Kanada'daki ürünlerin konsantrasyon aralıkları 37 üründe %0,1 veya daha az, 11 üründe %0,1-0,3, 34 üründe %0,3-1, 45 üründe %1-3, 14 üründe %3-10 ve 3 üründe ise %10-30'dur.

Melanogenezde, hücre boyutunda basamaklarda tirozinaz enzimi görev aldığından süreci kontrol eden de bu enzim olarak bilinmektedir. Melanogenezde meydana gelen değişiklikler, hızla artan sayıya sahip malign melanom olarak bilinen kanser türünün klinik ve histopatolojik özelliklerinin bir parçası olabilir. Dolayısıyla tirozinaz inhibitörlerinin, malign melanom ve melanin hiperpigmentasyonu ile ilişkili bazı dermatolojik hastalıkların tedavilerinde klinik olarak yararlı olabileceği bilinmektedir. Tüm bu açıklamalar doğrultusunda, A375 amelanositik melanoma hücreleri melanogenez içeriğini belirlemek için uygun bir modeldir. Bu hücrelerin proliferasyon yeteneği çok yüksektir ve bu hücrelerde melanogenez yolağının başlıca proteinlerinden olan tirozinaz ve tirozinaz ilişkili proteinler fonksiyon bozuklukları göstermekte olup, ROS içerikleri ve metastaz yapma eğilimleri yüksektir. Ayrıca, bu hücreler bir onkoprotein olan RAF transkripsiyon faktörü geninin altıncı kodundaki nokta mutasyonu ile karakterizedir ve bu özelliği ile ticari olarak satılan insan kaynaklı malign melanom hücreleri arasında ayrıcalıklı bir konumdadır.

KA, α -arbutin ve β -arbutinin melanogenez ile fare melanoma hücreleri (B16-4A5) ve insan melanoma hücreleri (HMV-II) üzerinde tirozinaz aktivitesi ve tirozinaz protein ekspresyonunun inhibitör etkileri tekniğin mevcut durumunda araştırılmı ve kojik asitin HMV-II hücrelerinde diğer maddelerden daha güçlü inhibitör olduğu bulunmuştur.

Günümüzde, dünya çapında pek çok araştırmacı yeni tirozinaz inhibitörlerini keşfetmek için birlikte çalışmalar yürütmektedir. Bu inhibitörlerin çoğunda yüksek toksisite, zayıf cilt penetrasyonu, formülasyonlarda düşük stabilite gibi çeşitli sorunlar karşılaşılmaktadır. Bundan dolayı güçlü aktiviteye sahip, düşük yan etkilili yeni ve güçlü inhibitörlerin keşfi çok önemlidir.

Bu buluş kapsamında, mantar tirozinazı karşı yüksek inhibisyon gösteren, A375 insan malign melanoma hücre hattına karşı melanom tedavisinde kullanılan dakarbazin, temozolomid ve lenalidomid'den daha sitotoksik olan ancak sağlıklı fibroblast hücre hatlarına (HGF-1 ve MRC-5) karşı toksik etki göstermeyen, A375 hücrelerinde melanogenezisi baskılayan Mannich bazı yapısında bileşikler sentezlenmiştir.

Buluşun Kısa Açıklaması ve Amaçları

Bu buluşta, anti-tirozinaz özelliği güçlü olan kojik asit yapısında bulunan modifikasyonlar ile özellikle daha üstün moleküller geliştirmek hedeflenmektedir. Bu buluş kapsamında; mantar ve insan tirozinazı yüksek aktivitelerle inhibe eden, A375 insan malign hücre hattına karşı melanom tedavisinde sağlıklı fibroblast hücre hatlarına (HGF-1 ve MRC-5) karşı toksik etki göstermeyen bileşikler ve sentez yöntemleri yer almaktadır.

Buluşla ilişkin bileşiklerin sağladığı avantajlar aşağıdaki gibidir:

- Mevcut sitotoksikite testlerinden farklı olarak elektrokimyasal potansiyel üzerinden değil de canlı hücrelerdeki protein içeriği üzerinden ölçüm yapılmasından dolayı elde edilen sonuçların canlı ile doğrusal, tekrarlanabilir ve geniş ölçekli ilaç taramalarına uygun bir standart test olması.
- 23 adet Mannich bazı (Bileşik 1-23; Tablo 1) A375 insan melanoma hücrelerine karşı malign melanom tedavisinde en yaygın olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlardan (dakarbazin, temozolomid ve lenalidomid) çok daha sitotoksik olması.
- Mannich bazları (Bileşik 1-23; Tablo 1) başlangıç bileşikleri olan kojik asit (KA), klorokojik asit (5-hidroksi-2-klorometil-4H-piran-4-on, KKA) ve allomaltolden (5-hidroksi-2-metil-4H-piran-4-on, ALM) A375 hücre hattına karşı daha sitotoksik olması.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 14 adet Mannich bazları (2-((4-(2-floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 1; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 2; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on, Bileşik 3; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 5; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 6; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 9; 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 13; 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 17; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 18; 2-((4-(2,6-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 19; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 20; 2-((4-(3-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 21; 2-((4-(3-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 22; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 24) HGF-1 hücreleri üzerinde vemurafenibden daha yüksek IC₅₀ değerine sahip olup sağlıklı hücrelerde daha düşük sitotoksik özelliğe sahip olmasın.
 - Sağlıklı HGF-1 hücrelerinde 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on'un (Bileşik 9) vemurafenibin yarattığı sitotoksikiteye göre daha az hücrelere zarar vermesi ve hücre morfolojisini bozmamasın.
 - Mantar tirozinazına karşı Mannich bazları (2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on, Bileşik 3; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on, Bileşik 4; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 9; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 10; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 14; 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 15; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 23; 2-((4-(3-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on, Bileşik 27) KA, KKA ve ALM'den daha yüksek inhibitör etkinliğinin olmasın.

- 5 - A375 hücrelerinde melanogenezisin 7 Mannich bazı (2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 2; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on, Bileşik 3; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 9; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 14; 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 16; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on, Bileşik 18; 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on, Bileşik 23) tarafından baskılanması.
- 10 - Melanogenez sonuçları ile sitotoksikite bulguları değerlendirildiğinde özellikle sırasıyla bileşik 2, 16, 23 ve 9'un melanin oluşumunu kontrol grubuna kıyasla vemurafenib kadar baskılamaktadır.

15 Buluşu Açıklayan Şekillerin Tanımları

- Şekil 1:** Bileşiklerin genel sentez şeması
- Şekil 2:** Bileşik 9'un A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 3:** Bileşik 9'un HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- 20 **Şekil 4:** Bileşik 9'un A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.
- Şekil 5:** Bileşik 14'un A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 6:** Bileşik 14'un HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 7:** Bileşik 14'un A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.
- Şekil 8:** Bileşik 2'nin A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- 25 **Şekil 9:** Bileşik 2'nin HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 10:** Bileşik 2'nin A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.
- Şekil 11:** Bileşik 16'nin A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 12:** Bileşik 16'nin HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 13:** Bileşik 16'nin A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.
- 30 **Şekil 14:** Bileşik 3'un A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 15:** Bileşik 3'un HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.
- Şekil 16:** Bileşik 3'un A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.

Şekil 17: Vemurafenibin A375 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.

Şekil 18: Vemurafenibin HGF-1 hücreleri üzerine etkisinin mikroskop (10X) görüntüleri.

Şekil 19: Vemurafenibin A375 ve HGF-1 hücrelerindeki % canlılık grafikleri.

Şekil 20: Bazı bileşiklerin A375 hücrelerinde melanin içeriğinin kontrol grubu ve vemurafenible karşılaştırılması

5

Buluşun Ayrıntılı Açıklaması

Buluşta, klorokojik asit (5-hidroksi-2-klorometil-4H-piran-4-on, KKA) ve allomaltolden (5-hidroksi-2-metil-4H-piran-4-on, ALM) hareketle sentezlenen dört Mannich baz yapısındaki bileşiklerin yanı sıra; on üç adet 2-sübstitübenzilpiperazin-3-hidroksi-6- (morfolinometil/piperidinilmetil /pirolidinilmetil)-4H-piran-4-on yapısına taşıyan toplam on yedi Mannich baz yapısındaki bileşik sentezlenmiş, ek olarak on adet Mannich baz yapısındaki bileşikler ile birlikte toplam yirmi yedi adet Mannich baz A375 insan melanoma, HGF-1 (insan gingival fibroblast) ve MRC-5 (insan akciğer fibroblast) hücreleri üzerine sitotoksik etkileri ve tirozinaz enzim inhibisyonları araştırılmış ve melanomaya etkin bileşiklerin melanogenez çalışmalarında yapılmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve ESI-MS kütle spektroskopisi yöntemleri ve elemental analiz sonuçları ile kanıtlanmıştır. Bu bileşiklerin sentez reaksiyonları verimleri, erime dereceleri gibi fiziksel özellikleri saptanmıştır. Bu bileşiklerin hücre canlılığı üzerine etkileri, A375 insan melanom hücrelerinde (ATCC CRL-1619) 48 saat inkübasyon sonrasında sitotoksikite düzeyi spektrofotometrik olarak Sülförödamın B (SRB) testi ile belirlenmiştir. Bileşiklerin tirozinaz enzim inhibisyonları; L-DOPA'nın substrat olarak kullanıldığı spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir. Ayrıca seçilen bileşiklerin A375 hücrelerinde melanogenez inhibisyonundaki etkilerini belirlemek için spektrofotometrik yöntem kullanılarak hücrede melanin içeriği incelenmiştir.

25

3-Hidroksi-6-klorometil/metil-2-sübstitüe-4H-piran-4-on türevlerinin sentezi (Genel sentez yöntemi I)

Sübstitübenzilpiperazin türevi üzerine formaldehit ilave edilip karıştırılır. Çözeltiye birebir oranında klorokojik asit veya allomaltol eklenir ve 15-25 mL metanol eklenerek oda sıcaklığında karıştırılır. Çöken katı vakumda süzülüp soğuk metanolla yıkanarak uygun çözücülerle kristallendirilir.

30

2-((4-(süstitüebenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolino/piperidino/pirolidinometil)-4H-piran-4-on türevlerinin sentezi (Genel sentez yöntemi II)

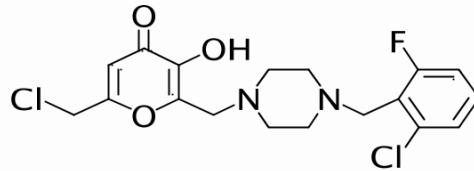
5 Siklik amin türevi olan morfolin veya piperidin veya pirolidin 0,5-1 mL dimetilformamit içerisinde çözülür. Buz banyosundaki bu karışım 2-3 mL dimetilformamitte çözünmüş Mannich bazı damla damla eklenerek karıştırılır. Daha sonra potasyum karbonat (K₂CO₃) bu karışım eklenerek karıştırılmaya devam edilir. 36 saat sonunda karışım buzlu suya dökülür, organik çözücü ile ekstre edilir. Organik faz uçurulduğunda kalan katı metanolle uygun çözücülerle kristallendirilir.

10

Bu buluş; biyolojik etkili kojik asit türevi mannich bazı yapısındaki bileşikler, bunların hidratları solvatları farmakolojik olarak kabul edilebilir tuzları veya geometrik izomerleri, bunların üretim yöntemleri ve endikasyonları ile ilgili olup; söz konusu buluşa ilişkin bileşikler aşağıda sunulmaktadır.

15

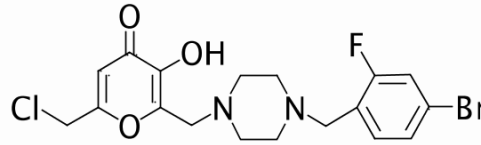
2-((4-(2-Floro-6-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 1)



20 Klorokojik asit, 1-(2-floro-6-kloro-benzil)piperazin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemi I'e göre elde edilmektedir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 158-9°C. Bileşiğin IR spektrumunda; 3020 cm⁻¹ (C-H (aromatik), gerilim), 2951 cm⁻¹ (C-H (alifatik), gerilim), 1602 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1462 cm⁻¹ (C=C, gerilim) ve 1200 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz); 2,44-2,51 ppm (8H; m; piperazin); 3,54 ppm (2H; s; -CH₂); 3,58 ppm (2H; d; J=1,6; -CH₂-Ar); 4,65 ppm (2H; s; -CH₂OH); 6,54 ppm (1H; s; H^F) ve 7,18-7,40 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 100 MHz); 41,37 ppm; 51,84 ppm; 52,20 ppm; 52,33 ppm; 53,32 ppm; 112,37 ppm; 114,18 ppm; 114,41 ppm; 123,25 ppm; 123,43 ppm; 125,51 ppm; 129,99 ppm; 130,09 ppm; 135,57 ppm; 135,62 ppm; 144,00 ppm; 147,59 ppm;

160,21 ppm; 161,13 ppm; 162,67 ppm ve 173,39 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 401 (temel pik, %100), 403 (M+H)⁺, 423 (M+Na)⁺ ve 425 (M+Na+2)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşğin kimyasal formülü C₁₈H₁₉Cl₂FN₂O₃ olup molekül ağırlığı 401,26 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 53,88; 4,77; 6,98 ve bulunan değerleri 53,73; 4,94; 7,13'tür.

2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 2)



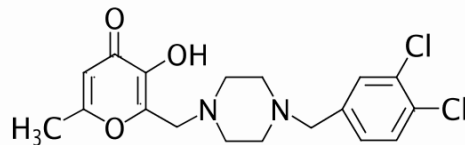
10

Klorokojik asit, 1-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemi I'e göre elde edilmektedir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 167-8°C. Bileşğin IR spektrumunda; 3020 cm⁻¹ (C-H (aromatik), gerilim), 2951 cm⁻¹ (C-H (alifatik), gerilim), 1602 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1462 cm⁻¹ (C=C, gerilim) ve 1200 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz); 2,46-2,50 ppm (8H; m; piperazin); 3,47 ppm (2H; s; -CH₂-); 3,54 ppm (2H; d; -CH₂-Ar); 4,64 ppm (2H; s; -CH₂OH); 6,53 ppm (1H; s; H^F) ve 7,31-7,49 (3H; m; Ar-H) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 195 (temel pik, %100), 445 (M)⁺, 447 (M+2)⁺, 467 (M+Na)⁺ ve 469 (M+Na+2)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşğin kimyasal formülü C₁₈H₁₉BrClFN₂O₃ olup molekül ağırlığı 445,71 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 48,51; 4,30; 6,29 ve bulunan değerleri 48,11; 4,34; 6,52'dir.

15

20

2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on (Bileşik 3)

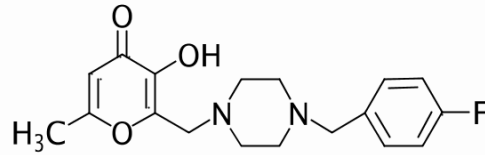


25

Allomaltol, 1-(3,4-diklorobenzil)piperazin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemi I'e göre elde edilmektedir. Bileşik; bej renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 160-

162°C. Bileşiğin IR spektrumunda; 2849 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1641 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1497 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1233 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1179 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz) 2,25 ppm (3H; s; -CH₃); 2,37 ppm (4H; brs; piperazin); 2,47 ppm (4H; brs; piperazin); 3,46 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 5 3,49 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,22 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,28 ppm (1H; dd; J=8,2; J=1,6; Ar-H^{β'}); 7,52 ppm (1H; d; J=2,0; Ar-H^{γ'}) ve 7,56 (1H; d; J=8,0; Ar-H^{β'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 100 MHz) 19,39 ppm; 52,33 ppm; 52,40 ppm; 53,54 ppm; 60,30 ppm; 111,16 ppm; 128,94 ppm; 129,31 ppm; 130,32 ppm; 130,41 ppm; 130,81 ppm; 139,67 ppm; 143,29 ppm; 146,53 ppm; 164,65 ppm ve 173,51 ppm'de pikler 10 mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 383 (temel pik, %100, (M)⁺) ve 385 (M+2)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₃ olup molekül ağırlığı 383,27 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 56,41; 5,26; 7,31 ve bulunan değerleri 56,15; 5,34; 7,55'tir.

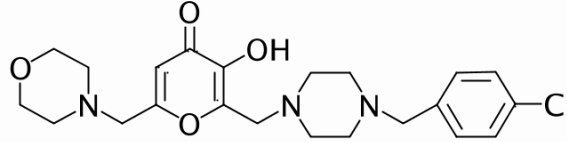
15 **2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on (Bileşik 4)**



Allomaltol, 1-(4-florobenzil)piperazin ve formaldehitten hareketle genel sentez yöntemi I'e göre elde edilmektedir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 168-70°C. 20 Bileşiğin IR spektrumunda 2944 cm⁻¹ ve 2816 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1622 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1600 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1511 cm⁻¹ ve 1456 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1222 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1147 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 2,25 ppm (3H; s; -CH₃); 2,46 ppm (4H; brs; piperazin); 2,60 ppm (4H; brs; piperazin); 3,44 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,62 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,16 ppm (1H; t; 25 piran-H^β); 6,95 (2H; t; Ar-H^{β',5'}) ve 7,22 (2H; m; Ar-H^{γ',6'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 20,13 ppm; 52,81 ppm; 55,23 ppm; 62,23 ppm; 111,31 ppm; 122,82 ppm; 123,96 ppm; 125,60 ppm; 128,23 ppm; 128,67 ppm; 129,18 ppm; 130,11 ppm; 130,43 ppm; 130,75 ppm; 131,07 ppm; 132,32 ppm; 139,10 ppm; 143,51 ppm; 145,22 ppm; 165,22 ppm ve 173,95 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) 30 m/z 332 (temel pik, %100, (M)⁺)'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₁₈H₂₁FN₂O₃

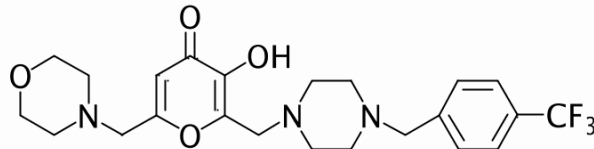
olup molekül ağırlığı 332,37 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 65,05; 6,37; 8,43 ve bulunan değerleri 65,00; 6,66; 8,53'tür.

5 **2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 5)**



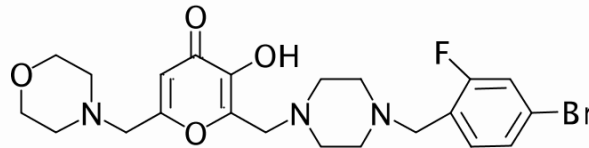
Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on ve morfolinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; bej renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 143-5°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2811 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1625 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1595 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1490 cm⁻¹ ve 1454 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1193 cm⁻¹ ve 1114 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1004 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 2,43-2,51 ppm (12H; brs; piperazin-*H* ve morfolin-*CH*₂-N); 3,40 ppm (2H; s; morfolin-*CH*₂-piran); 3,45 ppm (2H; s; piran-*CH*₂-piperazin); 3,54 ppm (2H; s; -*CH*₂-Ar); 3,57 ppm (4H; t; morfolin-*CH*₂-O); 6,34 ppm (1H; s; piran-*H*^β) ve 7,26-7,36 ppm (4H; m; Ar-*H*) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-*d*₆, 100 MHz) 52,21 ppm; 52,37 ppm; 52,74 ppm; 53,31 ppm; 58,58 ppm; 60,88 ppm; 66,10 ppm; 111,80 ppm; 128,00 ppm; 130,41 ppm; 131,32 ppm; 137,14 ppm; 143,60 ppm; 146,98 ppm; 163,67 ppm ve 173,29 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 211 (temel pik, %100) ve 213 (temel pik+2)'de pikler görülür. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₂H₂₈ClN₃O₄. 1/2 H₂O olup molekül ağırlığı 433,93 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 60,06; 6,72; 9,34 ve bulunan değerleri 60,00; 6,36; 9,51'dir.

25 **2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 6)**



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 20) ve morfolinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 162-3°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2954 cm⁻¹, 2812 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1620 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1458 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1118 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1066 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 2,52 ppm (8H; m; piperazin-H); 2,63 ppm (4H; brs; morfolin-CH₂-N); 3,38 ppm (2H; s; morfolin-CH₂-piran); 3,55 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,66 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 3,71 ppm (4H; t; morfolin-CH₂-O); 6,47 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,43 ppm (2H; d; J=8; Ar-H^{2',6'}) ve 7,56 (2H; d; J=8; Ar-H^{3',5'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 52,86 ppm; 53,47 ppm; 55,16 ppm; 59,78 ppm; 62,19 ppm; 66,79 ppm; 111,44 ppm; 117,56 ppm; 122,02 ppm; 122,83 ppm; 125,16 ppm; 125,54 ppm; 129,12 ppm; 129,35 ppm; 129,67 ppm; 142,23 ppm; 143,82 ppm; 145,39 ppm; 164,67 ppm ve 173,73 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 235 (temel pik, %100) ve 468 (M+H)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₃H₂₈F₃N₃O₄ olup molekül ağırlığı 467,48 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 59,09; 6,04; 8,99 ve bulunan değerleri 58,78; 5,68; 9,18'dir.

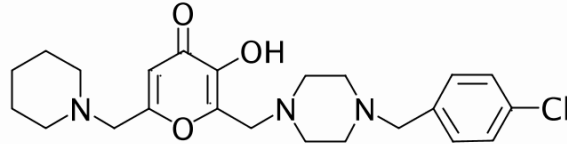
2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(morfolinometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 7)



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 2) ve morfolinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 159-161°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2942 cm⁻¹, 2815 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1620 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1580 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1453 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1195 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1004 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz) 2,36 ppm (4H; brs; morfolin-CH₂-N); 2,41 ppm (4H; t; piperazin); 2,49 ppm (4H; m; piperazin); 3,38 ppm (2H; s; morfolin-CH₂-piran); 3,45 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,50 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 3,54 ppm (4H; t; morfolin-CH₂-O); 6,32 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,28-7,36 ppm (2H; m;

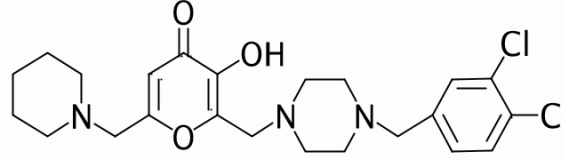
Ar- $H^{5',6'}$) ve 7,45 (1H; d; Ar- $H^{3'}$) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 100 MHz) 52,18 ppm; 52,72 ppm; 53,23 ppm; 53,81 ppm; 58,54 ppm; 66,07 ppm; 111,77 ppm; 118,27 ppm; 118,52 ppm; 120,07 ppm; 120,17 ppm; 124,03 ppm; 124,18 ppm; 127,21 ppm; 132,87 ppm; 143,64 ppm; 146,94 ppm; 159,28 ppm; 161,76 ppm; 163,64 ppm ve 173,31 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 496 (temel pik, %100, (M) $^+$) ve 498 (M+2) $^+$ de pikler görülür. Bileşiğin kimyasal formülü $C_{22}H_{27}BrFN_3O_4 \cdot 2CH_3OH$ olup molekül ağırlığı 495,11 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 51,43; 6,29; 7,50 ve bulunan değerleri 51,70; 5,33; 8,54'tür.

10 **2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 8)**



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on ve piperidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 165-6°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2937 cm^{-1} ve 2808 cm^{-1} (C-H, gerilim, alifatik), 1623 cm^{-1} (C=O, gerilim), 1594 cm^{-1} (C-C (halka içi), gerilim), 1456 cm^{-1} (C=C, gerilim), 1229 cm^{-1} ve 1200 cm^{-1} (C-N, gerilim) ve 1006 cm^{-1} 'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin 1H -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 400 MHz) 1,41-1,44 ppm (2H; m; piperidin ^4-H); 1,55-1,61 ppm (4H; m; piperidin $^{3,5-H}$); 2,44 ppm (4H; t; $J=5$; piperidin $^{2,6-H}$); 2,48 ppm (4H; m; piperazin); 2,63 ppm (4H; m; piperazin); 3,34 ppm (2H; s; piperidin- CH_2 -piran); 3,47 ppm (2H; s; piran- CH_2 -piperazin); 3,67 ppm (2H; s; $-CH_2$ -Ar); 6,46 ppm (1H; s; piran- H^5) ve 7,22-7,28 (4H; m; Ar- H) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda δ ($CDCl_3$, 100 MHz) 23,90 ppm; 25,88 ppm; 52,74 ppm; 52,83 ppm; 54,53 ppm; 55,23 ppm; 60,22 ppm; 62,01 ppm; 111,52 ppm; 127,35 ppm; 130,35 ppm; 132,78 ppm; 136,49 ppm; 143,90 ppm; 145,43 ppm; 165,53 ppm ve 173,98 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 217 (temel pik, %100), 432 (M) $^+$ ve 434 (M+2) $^+$ de pikler görülür. Bileşiğin kimyasal formülü $C_{23}H_{30}ClN_3O_3$ olup molekül ağırlığı 431,96 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 63,95; 7,00; 9,73 ve bulunan değerleri 63,52; 7,39; 10,01.

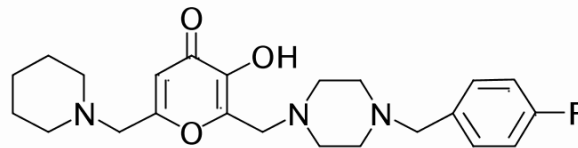
2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 9)



5

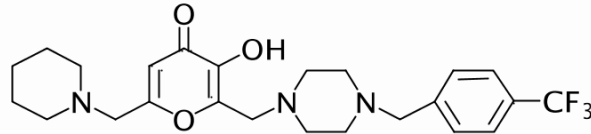
Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 18) ve piperidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 151-2°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2936 cm^{-1} ve 2808 cm^{-1} (C-H, gerilim, alifatik), 1620 cm^{-1} (C=O, gerilim), 1595 cm^{-1} (C-C (halka içi), gerilim), 1456 cm^{-1} (C=C, gerilim), 1195 cm^{-1} (C-N, gerilim) ve 1006 cm^{-1} 'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 400 MHz) 1,41-1,43 ppm (2H; m; piperidin⁴-H); 1,54-1,60 ppm (4H; m; piperidin^{3,5}-H); 2,42 ppm (4H; t; $J=5$; piperidin^{2,6}-H); 2,47 ppm (4H; brs; piperazin); 2,62 ppm (4H; brs; piperazin); 3,33 ppm (2H; s; piperidin- CH_2 -piran); 3,43 ppm (2H; s; piran- CH_2 -piperazin); 3,67 ppm (2H; s; - CH_2 -Ar); 6,44 ppm (1H; s; piran- H^{β}); 7,12 ppm (1H; dd; $J=8,4$; $J=2$; Ar- H^{β}); 7,35 ppm (1H; d; $J=8$; Ar- H^{β}) ve 7,40 (1H; d; $J=14$; Ar- H^{β}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ (CDCl_3 , 100 MHz) 23,89 ppm; 25,85 ppm; 52,77 ppm; 54,55 ppm; 55,14 ppm; 60,26 ppm; 61,51 ppm; 111,52 ppm; 128,24 ppm; 130,16 ppm; 130,70 ppm; 138,54 ppm; 143,86 ppm; 145,36 ppm; 165,54 ppm ve 173,95 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 233 (temel pik, %100), 466 (M^+) ve 468 ($\text{M}+2$)⁺de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ olup molekül ağırlığı 466,40 g/mol %C; %H; %N hesaplanan değerleri 59,23; 6,27; 9,01 ve bulunan değerleri 58,74; 6,75; 9,21'dir.

2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 10)



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 24) ve piperidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; bej renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 159-60°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2938 cm⁻¹ ve 2808 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1623 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1595 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1496 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1219 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1006 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,40-1,43 ppm (2H; m; piperidin⁴-H); 1,54-1,60 ppm (4H; m; piperidin^{3,5}-H); 2,42 ppm (4H; t; J=5,2; piperidin^{2,6}-H); 2,62 ppm (8H; brs; piperazin); 3,24 ppm (2H; s; piperidin-CH₂-piran); 3,47 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,65 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,44 ppm (1H; s; piran-H⁵); 6,45-6,49 ppm (2H; m; Ar-H^{2',5'}) ve 7,23-7,27 (2H; m; Ar-H^{2',6'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,89 ppm; 25,83 ppm; 52,65 ppm; 52,82 ppm; 54,55 ppm; 55,27 ppm; 60,27 ppm; 61,94 ppm; 111,57 ppm; 114,92 ppm; 115,13 ppm; 130,61 ppm; 143,86 ppm; 145,29 ppm; 160,81 ppm; 163,24 ppm; 165,46 ppm ve 173,93 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 233 (temel pik, %100), 466 (M)⁺ ve 468 (M+2)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₃H₃₀FN₃O₃ olup molekül ağırlığı 401,47 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 65,82; 7,03; 10,47 ve bulunan değerleri 66,06; 7,04; 10,26'dır.

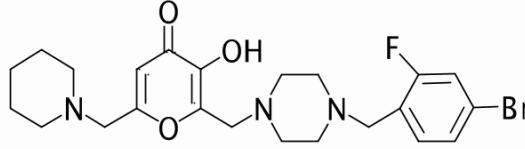
2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 11)



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 20) ve piperidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 160-1°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2939 cm⁻¹ ve 2809 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1621 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1596 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1457 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1320 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1119 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,41-1,46 ppm (2H; m; piperidin⁴-H); 1,55-1,61 ppm (4H; m; piperidin^{3,5}-H); 2,44 ppm (4H; t; J=5,4; piperidin^{2,6}-H); 2,50 ppm (4H; brs; piperazin); 2,63 ppm (4H; brs; piperazin); 3,34 ppm (2H; s; piperidin-CH₂-piran); 3,55 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,66 ppm (2H; s;

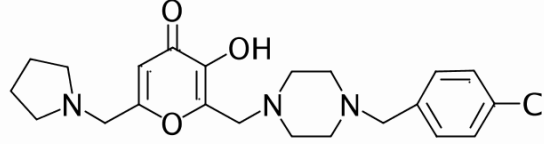
-CH₂-Ar); 6,45 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,43 ppm (2H; d; J=7,6; Ar-H^{α',6'}) ve 7,55 (2H; d; J=8; Ar-H^{β',5'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,89 ppm; 25,86 ppm; 52,83 ppm; 54,56 ppm; 55,28 ppm; 60,27 ppm; 62,19 ppm; 111,49 ppm; 122,84 ppm; 125,19 ppm; 125,56 ppm; 129,17 ppm; 129,57 ppm; 142,22 ppm; 143,81 ppm; 145,18 ppm; 165,57 ppm ve 173,90 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 234 (temel pik, %100) ve 466 (M+H)⁺'da pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₄H₃₀F₃N₃O₃ olup molekül ağırlığı 465,51 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 61,92; 6,50; 9,03 ve bulunan değerleri 61,80; 6,67; 9,21'dir.

10 **2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 12)**



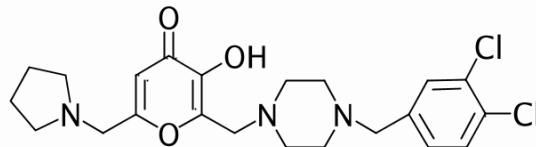
Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-
15 (klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 2) ve piperidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 163-4°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2936 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1625 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1484 cm⁻¹ ve 1460 (C=C, gerilim), 1233 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1040 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 400 MHz) 1,33-1,34 ppm (2H; m; piperidin⁴-H); 1,42-1,48 ppm (4H; m; piperidin^{3,5}-H); 2,36 ppm (4H; t; J=5; piperidin^{2,6}-H); 2,43 ppm (4H; brs; piperazin); 2,48 ppm (4H; m; piperazin); 3,33 ppm (2H; s; piperidin-CH₂-piran); 3,46 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,50 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,28 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,29-7,37 (2H; m; Ar-H^{α',6'}) ve 7,46 (1H; d; Ar-H^{β'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (DMSO-d₆, 100 MHz) 23,56 ppm; 25,48 ppm; 52,14 ppm; 53,19 ppm; 53,47 ppm; 53,80 ppm; 59,01 ppm; 111,47 ppm; 118,26 ppm; 118,52 ppm; 120,09 ppm; 120,18 ppm; 123,94 ppm; 124,09 ppm; 127,18 ppm; 132,93 ppm; 143,56 ppm; 146,84 ppm; 159,30 ppm; 161,77 ppm; 164,42 ppm ve 173,31 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 494 (temel pik, %100, (M)⁺) ve 496 (M+2)⁺'da pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₃H₂₉BrFN₃O₃ olup molekül ağırlığı 494,40 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 55,88; 5,91; 8,50 ve bulunan değerleri 55,91; 6,11; 8,54'tür.

2-((4-(4-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 13)



- 5 Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on ve pirolidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 168-9°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2949 cm⁻¹ ve 2809 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1620 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1594 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1456 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1197 cm⁻¹ ve 1118 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1004 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,79-1,82 ppm (4H; m; pirolidin^{3,4}-H); 2,49 ppm (4H; brs; pirolidin^{2,5}-H); 2,57-2,63 ppm (8H; brs; piperazin); 3,47 ppm (2H; s; pirolidin-CH₂-piran); 3,50 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,67 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,43 ppm (1H; s; piran-H^β); 7,22-7,29 ppm (4H; m; Ar-H) ve 7,31 (1H; s; Ar-H) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 52,73 ppm;
- 15 52,88 ppm; 54,15 ppm; 55,50 ppm; 57,10 ppm; 62,01 ppm; 111,44 ppm; 128,38 ppm; 130,35 ppm; 132,82 ppm; 136,46 ppm; 143,87 ppm; 145,15 ppm; 165,61 ppm ve 173,98 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 210 (temel pik, %100) ve 419 (M+H)⁺'da pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₂H₂₈ClN₃O₃ olup molekül ağırlığı 417,93 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 63,22; 6,75; 10,05 ve bulunan değerleri 62,80; 6,86;
- 20 10,28'dir.

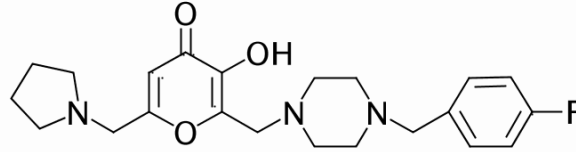
2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 14)



- 25 Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(3,4-diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 18) ve pirolidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; bej renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 143-4°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2806 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1621 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1592 cm⁻¹ (C-C

(halka içi), gerilim), 1456 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1196 cm⁻¹ ve 1117 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1006 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,79-1,82 ppm (4H; m; pirolidin^{3,4}-H); 2,49 ppm (4H; brs; pirolidin^{2,5}-H); 2,57-2,63 ppm (8H; m; piperazin); 3,44 ppm (2H; s; pirolidin-CH₂-piran); 3,49 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,67 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,42 ppm (1H; s; piran-H⁵); 7,13 ppm (1H; dd; J=8,4; J=1,2; Ar-H^{2'}); 7,36 ppm (1H; d; J=8,4; Ar-H^{3'}) ve 7,41 ppm (1H; d; J=1,6; Ar-H^{6'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,60 ppm; 52,78 ppm; 54,15 ppm; 55,38 ppm; 57,12 ppm; 61,50 ppm; 111,40 ppm; 128,24 ppm; 130,19 ppm; 130,71 ppm; 131,00; 132,35 ppm; 138,48 ppm; 143,84 ppm; 145,11 ppm; 165,62 ppm ve 173,95 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 453 (temel pik, %100, (M+H)⁺) ve 455 (M+H+2)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşiğin kimyasal formülü C₂₂H₂₇Cl₂N₃O₃ olup molekül ağırlığı 452,37 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 58,41; 6,02; 9,29 ve bulunan değerleri 57,99; 6,04; 9,41'dir.

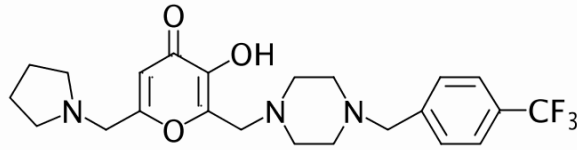
15 **2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 15)**



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 24) ve pirolidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 147-9°C. Bileşiğin IR spektrumunda 2957 cm⁻¹, 2875 cm⁻¹ ve 2812 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1624 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1596 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1507 cm⁻¹ ve 1447 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1201 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1007 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,77-1,80 ppm (4H; m; pirolidin^{3,4}-H); 2,48 ppm (4H; brs; pirolidin^{2,5}-H); 2,56-2,63 ppm (8H; m; piperazin); 3,46 ppm (2H; s; pirolidin-CH₂-piran); 3,49 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,65 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,41 ppm (1H; s; piran-H⁵); 6,96 ppm (2H; t; Ar-H^{2',5'}) ve 7,23-7,27 (2H; m; Ar-H^{2',6'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100 MHz) 23,59 ppm; 52,62 ppm; 52,80 ppm; 54,13 ppm; 55,35 ppm; 57,09 ppm; 61,92 ppm; 111,47 ppm; 114,92 ppm; 115,14 ppm; 130,65 ppm; 133,38 ppm;

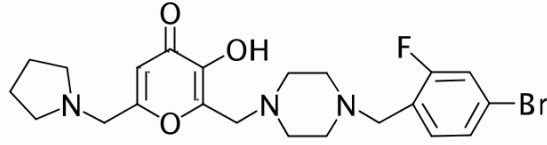
143,93 ppm; 145,28 ppm; 160,81 ppm; 163,25 ppm; 165,51 ppm ve 174,02 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 402 (temel pik, %100, (M+H)⁺)'de pikler mevcuttur. Bileşğin kimyasal formülü C₂₂H₂₈FN₃O₃ olup molekül ağırlığı 401,47 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 65,82; 7,03; 10,47 ve bulunan değerleri 65,58; 7,44; 10,54'tür.

2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 16)



- 10 Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(4-triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 20) ve pirolidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; bej renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 154-6°C. Bileşğin IR spektrumunda 2787 cm⁻¹ (C-H, gerilim, alifatik), 1626 cm⁻¹ (C=O, gerilim), 1595 cm⁻¹ (C-C (halka içi), gerilim), 1458 cm⁻¹ (C=C, gerilim), 1322 cm⁻¹ (C-N, gerilim) ve 1066 cm⁻¹'de (C-O, gerilim) pikler mevcuttur. Bileşğin ¹H-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 400 MHz) 1,78-1,81 ppm (4H; m; pirolidin^{3,4}-H); 2,50 ppm (4H; brs; pirolidin^{2,5}-H); 2,59 ppm (4H; t; piperazin); 2,62 ppm (4H; t; piperazin); 3,49 ppm (2H; s; pirolidin-CH₂-piran); 3,54 ppm (2H; s; piran-CH₂-piperazin); 3,66 ppm (2H; s; -CH₂-Ar); 6,42 ppm (1H; s; piran-H⁵); 7,42 ppm (2H; d; J=8; Ar-H^{2,6'}) ve 7,55 (2H; d; J=8; Ar-H^{3,5'}) ppm'de pikler mevcuttur. Bileşğin ¹³C-NMR spektrumunda δ (CDCl₃, 100
- 15
- 20 MHz) 23,60 ppm; 52,83 ppm; 54,14 ppm; 55,38 ppm; 57,10 ppm; 62,20 ppm; 111,41 ppm; 122,84 ppm; 125,17 ppm; 129,17 ppm; 129,23 ppm; 129,55 ppm; 142,25 ppm; 143,88 ppm; 145,21 ppm; 165,64 ppm ve 173,99 ppm'de pikler mevcuttur. Bileşğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 227 (temel pik, %100) ve 452 (M+H)⁺'de pikler mevcuttur. Bileşğin kimyasal formülü C₂₃H₂₈F₃N₃O₃ olup molekül ağırlığı 451,48 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri
- 25 61,19; 6,25; 9,31 ve bulunan değerleri 61,05; 6,50; 9,52'dir.

2-((4-(2-Floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on (Bileşik 17)



Potasyum karbonat varlığında, 2-((4-(2-floro-4-bromobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 2) ve pirolidinden hareketle genel sentez yöntemi II'ye göre sentezlenmiştir. Bileşik; beyaz renkte toz kristaller formunda olup, erime derecesi 157-8°C.

- 5 Bileşiğin IR spektrumunda 2940 cm^{-1} ve 2786 cm^{-1} (C-H, gerilim, alifatik), 1626 cm^{-1} (C=O, gerilim), 1485 cm^{-1} ve 1460 cm^{-1} (C=C, gerilim), 1233 cm^{-1} (C-N, gerilim) ve 1005 cm^{-1} 'de (C-O, gerilim) pikler görülür. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 1,67 ppm (4H; m; pirolidin^{3,4}-H); 2,36 ppm (4H; brs; pirolidin^{2,5}-H); 2,44 ppm (4H; brs; piperazin); 2,48 ppm (4H; m piperazin); 3,46 ppm (4H; s; pirolidin- CH_2 -piran ve piran- CH_2 -piperazin); 3,50 ppm (2H; s; - CH_2 -Ar); 6,27 ppm (1H; s; piran- H^5); 7,30-7,37 ppm (2H; m; Ar- $\text{H}^{5,6}$) ve 7,44 (1H; d; Ar- H^6) ppm'de pikler görülür. Bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda δ (DMSO- d_6 , 100 MHz) 23,21 ppm; 52,21 ppm; 53,14 ppm; 53,37 ppm; 53,83 ppm; 55,76 ppm; 111,05 ppm; 118,27 ppm; 118,52 ppm; 120,08 ppm; 120,18 ppm; 124,06 ppm; 124,21 ppm; 127,20 ppm; 127,24 ppm; 132,90 ppm; 143,56 ppm; 146,76 ppm; 159,32 ppm; 161,80 ppm ve 173,42 ppm'de pikler gözlenmiştir.
- 15 Bileşiğin kütle spektrumunda (ESI-MS) m/z 241 (temel pik, %100), 480 (M)⁺ ve 482 (M+2)⁺'de pikler görülür. Bileşiğin kimyasal formülü $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ olup molekül ağırlığı 480,37 g/mol, %C; %H; %N hesaplanan değerleri 55,01; 5,67; 8,75 ve bulunan değerleri 54,67; 5,92; 9,05.

- 20 Buluşa ilişkin diğer bileşikler de aşağıda sıralanmıştır. Genel sentez yöntemi I'e göre sentezlenmiştir:

- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 18)
- 2-((4-(2,6-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 19)

25

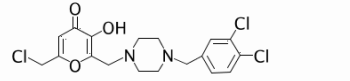
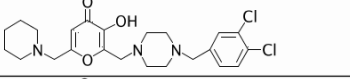
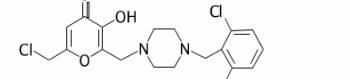
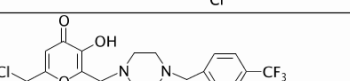
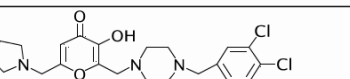
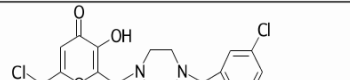
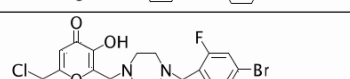
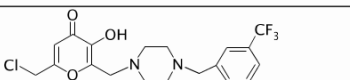
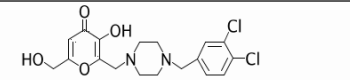
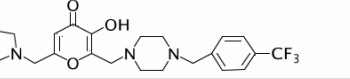
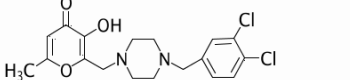
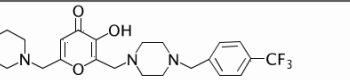
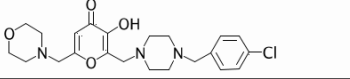
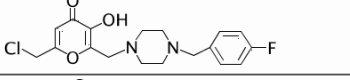
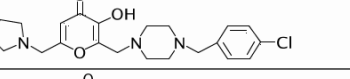
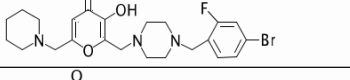
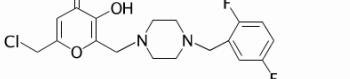
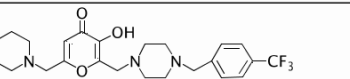
- 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 20)
- 2-((4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on (Bileşik 21)

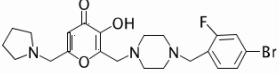
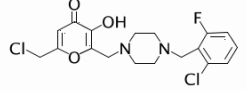
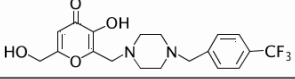
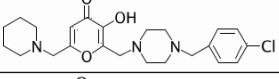
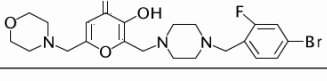
- 2-((4-(3-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
(Bileşik 22)
- 2-((4-(3,4-Diklorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on
(Bileşik 23)
- 5 • 2-((4-(4-Florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
(Bileşik 24)
- 2-((4-(2,5-Diflorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(klorometil)-4H-piran-4-on
(Bileşik 25)
- 10 • 2-((4-(4-Triflorometilbenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(hidroksimetil)-4H-piran-4-on
(Bileşik 26)
- 2-((4-(3-Klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on
(Bileşik 27)

Buluştta; piyasada malign melanom tedavisinde kullanılan vemurafenib, dakarbazin, temozolomid ve lenalidomid ilaçlar kontrol ilaç olarak kullanılmıştır. Dozlar 150 µM'dan başlayarak besi yerinde seyreltme yoluyla sırasıyla 100, 75, 50, 25, 12,5 ve 6,25 µM konsantrasyonlar da çalışılmıştır. Bileşiklerin 3 ayrı hücre hattına olan sitotoksitesi Sülförödamın B (SRB) testi aracılığıyla belirlenmiştir. Bu test, hücrel protein içeriğini kolorimetrik olarak belirleyip ölçmek esasına dayanmaktadır. Bu testte diğer sitotoksite testlerinden farklı olarak, elektrokimyasal potansiyel üzerinden değil de canlı hücrelerdeki protein içeriği üzerinden ölçüm yapmasından dolayı buluşta elde edilen sonuçlar canlı ile doğrusal, tekrarlanabilir ve geniş ölçekli ilaç taramalarına uygundur. Bu nedenle NCI (National Cancer Institute, ABD), yüksek işlem hacimli maddelerin taramasında SRB testini standart protokol olarak kullanmaktadır. Bileşiklerin A375 hücrelerine karşı sitotoksite IC₅₀ (%50 yi inhibe eden konsantrasyon değeri) değeri (µM) Tablo 1'de topluca verilmiştir.

Tablo 1. Bileşiklerin A375, HGF-1 ve MRC-5 hücre hatlarına karşı sitotoksite IC₅₀ değeri (µM)

Formül	Bileşik No	A375	HGF-1	MRC-5
--------	------------	------	-------	-------

	Vemurafenib	4,58	231,9	inhibisyon yok
	18 ^a	11,26	inhibisyon yok	inhibisyon yok
	9	19,4	487,9	127,2
	19 ^b	21,41	325,3	254,5
	20 ^b	25,12	239,8	259
	14	27,75	199,5	138,4
	21 ^c	32,77	234,7	185,5
	2	33,84	1012	99,9
	22 ^b	35,07	507,1	263,5
	23 ^d	43,81	200,1	209,5
	16	47,27	203,6	189,8
	3	47,28	410,4	120,4
	11	49,98	212,2	150,5
	5	50,26	inhibisyon yok	168,4
	24 ^e	52,46	565,5	229,5
	13	56,05	734,7	174,1
	12	57,72	189	152,8
	25 ^b	59,65	157,9	inhibisyon yok
	6	62,04	328,5	224,5

	17	63,27	471,1	148,5
	1	63,48	344,2	96,87
	26 ^e	66,35	190,9	inhibisyon yok
	8	68,15	180,1	inhibisyon yok
	7	68,58	182,5	120,4
	Dakarbazin	69,57	230,6	230,3
	Klorokojik Asit	71,74	1958	inhibisyon yok
	Allomaltol	93,14	inhibisyon yok	inhibisyon yok
	Temozolomid	95,58	inhibisyon yok	inhibisyon yok
	Kojik Asit	98,77	193,9	2123
	Lenalidomid	143,1	4353	inhibisyon yok

^a Aytemir MD, Özçelik B, Karakaya G. Evaluation of bioactivities of chlorokojic acid derivatives against dermatophytes couplet with cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23(12):3646-9.

^b Karakaya G, Aytemir MD, Özçelik B, Çalşın Ü. Design, synthesis and in vivo/in vitro screening of novel chlorokojic acid derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2013;28(3):627-38.

5 ^c Demiryürek G. Bazı hidrokspiron türevi mannich bazlar tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi [Yüksek Lisans]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2010.

^d Aytemir MD, Özçelik B, Orhan Erdoğan İ, Karakaya G, Şenol SF, inventor Biyolojik etkili kojik asit türevi mannich bazlar Türk Patent: TR2015/07653-WO2016/209180, Uluslararası Patent: PCT/TR2016/000070, 2016.

10 ^e Aytemir MD, Karakaya G, Özçelik B, editor Antidermatophytic and antimycobacterial activity of kojic acid derivatives with cytotoxicity evaluation. *EFMC-ISMC XXIII International Symposium on Medicinal Chemistry*; 2014; Lizbon, Portekiz.

Buluşa ilişkin bileşiklerin sitotoksitesinin belirlenmesinin yanı sıra, hücrelerin morfolojisi üzerinde yaptıkları değişiklikler de ışık mikroskobu ile her dozda incelenmiş ve etkileri kaydedilmiştir. Buluşa ilişkin bileşikler, başlangıç bileşiklerinden (KA, KKA ve ALM) ve vemurafenib hariç denenen tüm kontrol ilaçlardan düşük dozlarda A375 malign melanom hücre hattına sitotoksik iken, HGF-1 ve MRC-5'ye karşı yüksek dozlarda sitotoksite göstermektedir (Tablo 1). Örneğin; Bileşik 9 A375 hücrelerine uygulandığında IC₅₀ değeri 19,4 µM iken, HGF-1 hücrelerinde bu değer 487,9 µM'dir yani söz konusu bileşik sağlıklı hücrelerde ancak 25,1 kat

daha fazla uygulandığında hücrelerin %50'sini öldürmektedir. Bu bulgu mikroskop görüntüsü (Şekil 2 ve 3) ile paraleldir. Bileşik 9 ile vemurafenibin (Şekil 17,18) mikroskop görüntüleri kıyaslandığında daha düşük doz uygulamasında hücrenin bütünlüğünün kaybolduğu, buna karşın aynı dozlarda Bileşik 9'ün özellikle sağ HGF-1 hücrelerinde hücre morfolojisini (Şekil 3) bozmadığı gözlenmektedir. Bu buluşta sentezlenen bileşiklerin, vemurafenibden daha az etkili ama daha yaygın olarak kullanılan dakarbazinden çok daha sitotoksik olması bu nedenle önemlidir.

27 bileşik de, V600E mutasyonunu taşıyan geç evre metastatik melanom hücrelerinde, melanom tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerden dakarbazin, temozolomid ve lenalidomidden daha aktif sonuç vermektedir. Ancak, sitotoksikite testlerinden de daha önemlisi, buluşta sentezlenen bu bileşiklerin sağ hücrelerin morfolojisi üzerindeki etkileridir; ki on dört bileşik HGF-1 hücrelerinde vemurafenibden daha yüksek IC₅₀ değerine sahiptir. Bu bileşikler sırasıyla 9, 19, 20, 21, 2, 22, 3, 24, 13, 6, 17 ve 1 numaralı bileşiklerdir ve bu bileşikler sağ hücrelerde vemurafenibin yarattığı sitotoksikitenin çok altında hücelere zarar vermektedirler. Diğer taraftan her ne kadar vemurafenibin IC₅₀ değeri 231,9 µM olsa da hücrelerin morfolojisi incelendiğinde sadece 50 µM'da hücrelerin membran bütünlüklerini kaybettikleri ve fibroblast karakteristiğinin bozulduğu gözlenmektedir. Oysa, sunulan sık mikroskopisi şekillerinde sırasıyla 9, 19, 20, 14, 21, 2, 22, 23, 16 ve 3 numaralı bileşiklerin HGF-1 hücrelerinin morfolojisinde membran bütünlüğünü bozmadan IC₅₀ dozunda hücreleri öldürdükleri gözlemlenmektedir.

Buluşta sentezlenen mannich baz yapısındaki bileşiklerin, başlangıç bileşikleri olan KA, KKA ve ALM'den daha etkili oldukları saptanmıştır. Özellikle 3,4-diklorobenzilpiperazin yapısına taşıyan Bileşik 3, 9, 14, 18, 23; referans bileşik dakarbazin, temozolomid ve lenalidomiden daha etkili bulunmuş ve çalışmada en aktif seri olarak saptanmıştır. Ayrıca bu serideki Bileşik 3, 9, 14 ve 23'ün mantar tirozinazına karşı yüksek inhibitör etkinliği de belirlenmiştir. Bu iki biyolojik etki arasında benzil piperazin grupları açısından sağlanan paralellik, 6 numaralı konumdaki substitüentlerde sağlanamamıştır.

Bileşik 18-26, A375 hücrelerine yüksek sitotoksikite gösterirken sağ fibroblast hücresi olan HGF-1 ve MRC-5'ye karşı ancak yüksek dozlarda düşük sitotoksikite göstermektedir. Malign

melanom tedavisinde en yaygın kullanılan kemoterapötiklerden olan dakarbazinden daha aktif çözünen bileşiklerden en güçlü aktiviteye sahip ilk beş bileşik ise sırasıyla Bileşik 18, 9, 19, 20 ve 14'tür. Ayrıca Bileşik 9, 14, 2, 16, 3, 11, 5, 13, 12, 6, 17, 1, 8 ve 7 dakarbazinden daha yüksek inhibisyon göstermektedir.

5

Tirozinaz inhibisyonunu arttırmak için tasarlanan yapıya benzer yeni türevler Bileşik 23 (IC_{50} : 86,15 μ M) kadar yüksek inhibisyon gösterememişlerdir (Tablo 2). Mannich bazındaki 6 numaradaki konumunda bulunan hidroksimetil grubunun yerine metil, klorometil ve siklik amino taşıyan morfolinometil, piperidinometil ve pirolidinometil getirilerek aktivite üzerindeki rolü araştırılmıştır.

10 Bununla birlikte, ilk beş sırada 3,4-diklorobenzilpiperazin yapıya taşıyan Bileşik 23, 14, 3 ve 9 en yüksek inhibisyon değerlerine sahip olması Mannich bazı yapılarında bulunan 3,4-diklorobenzilpiperazin grubunun aktivite üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu dört bileşik hem başlangıç bileşiği hem de referans bileşik olan KA ten (IC_{50} : 418,2 μ M) yüksek inhibisyon değerlerine sahiptirler. Bileşik 27 (2-((4-(3-klorobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on), Bileşik 15 (2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(pirolidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on), Bileşik 10 (2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-(piperidin-1-ilmetil)-4H-piran-4-on), ve Bileşik 4 (2-((4-(4-florobenzil)piperazin-1-il)metil)-3-hidroksi-6-metil-4H-piran-4-on) sırasıyla IC_{50} değerleri 198,7 μ M, 225,5 μ M, 232,3 μ M, ve 362,1 μ M'dir (Tablo 2). Bu dört bileşik de başlangıç bileşikleri olan KA, KKA (IC_{50} : 413,7 μ M) ve ALM'den (IC_{50} : 411,6 μ M) daha yüksek inhibisyon göstermektedir. Bileşik 4, 10 ve 15 yüksek mantar tirozinaz inhibisyonu gösterir iken A375 malign melanom hücre hattına karşı dakarbazinden (IC_{50} : 69,57 μ M) daha düşük sitotoksosite göstermiştir. Bileşik 4 (IC_{50} : 93,48 μ M) ve Bileşik 10 (IC_{50} : 89,55 μ M) temozolomid (IC_{50} : 95,58 μ M) ve lenalidomidden (IC_{50} : 143,1 μ M) kıyasla daha etkin sitotoksositeye sahip iken Bileşik 15 (IC_{50} : 100,90 μ M) ise sadece lenalidomidden daha yüksek sitotoksosite göstermiştir.

25

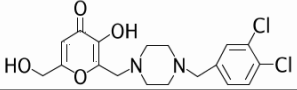
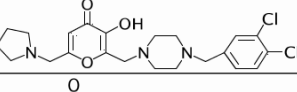
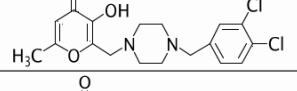
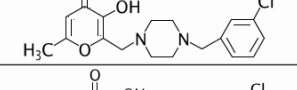
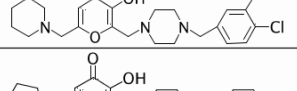
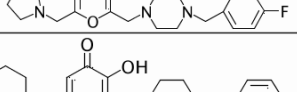
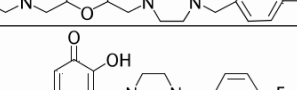
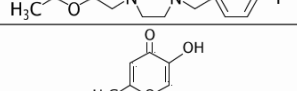
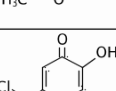
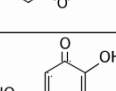
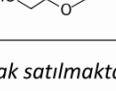
Sonuç olarak; 3,4-dikloro ve 4-floro benzilpiperazin yapıya taşıyan bileşikler en yüksek inhibisyondan düşüğe doğru sırasıyla Bileşik 23, 14, 3, 27, 9, 15, 10 ve 4 standart bileşik KA ile kıyasla en yüksek mantar tirozinaz enzim inhibisyonunu göstermektedir. Yüksek antitirozinaz inhibisyona sahip olan Bileşik 14, 3, 9, 15, 10 ve 4 aynı zamanda A375 insan malign hücre hattına karşı dakarbazin, temozolomid ve lenalidomidden daha sitotoksik etki göstermektedir.

30

Böylece, tirozinaz aktivitesini hedef alan olası tedavi yöntemlerinin malign melanoma tedavisinde başlıca öneme sahip olduğu görülmektedir.

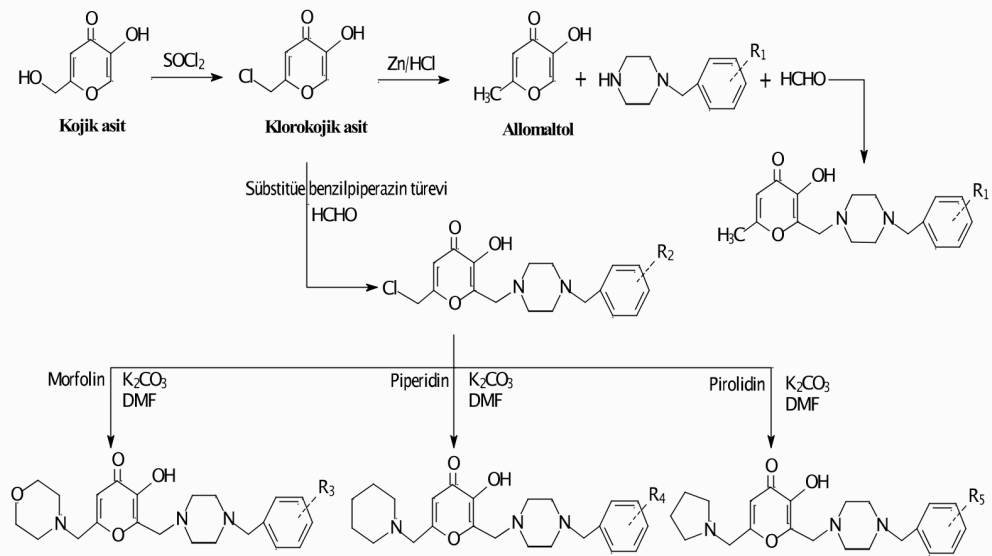
Melanogenez sonuçları ile sitotoksisite bulguları değerlendirildiğinde A375 hücrelerinde bileşikler melanin oluşumunu kontrol grubuna kıyasla vemurafenib kadar baskılamaktadır. Özellikle Bileşik 23, vemurafenib kadar melanogenezini inhibe etmektedir. Bileşik 18, 2, 3, 9, 14 ve 16 kontrol grubundan daha çok fakat vemurafenib kadar etkin inhibisyon göstermemiştir (Şekil 20).

10 **Tablo 2.** Sentezlenen bileşiklerin mantar tirozinaz enzim inhibisyonu IC₅₀ değerleri (µM).

Formül	Bileşik Numarası	IC ₅₀ (µM)
	23 ^d	86,15
	14	94,05
	3	123,7
	27 ^f	198,7
	9	204,1
	15	225,5
	10	232,3
	4	362,1
	Allomaltol	411,6
	Klorokojik asit	413,7
	Kojik Asit	418,2

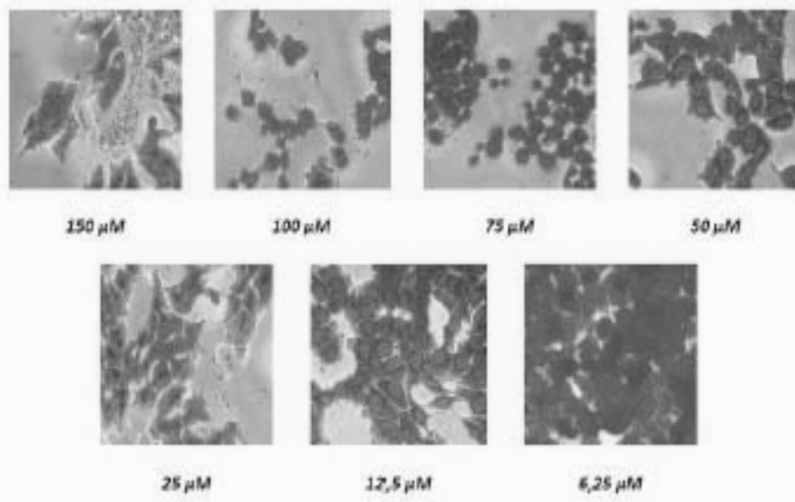
^f Ticari olarak satılmaktadır, CAS registry number: 1324058-46-9.

1/20



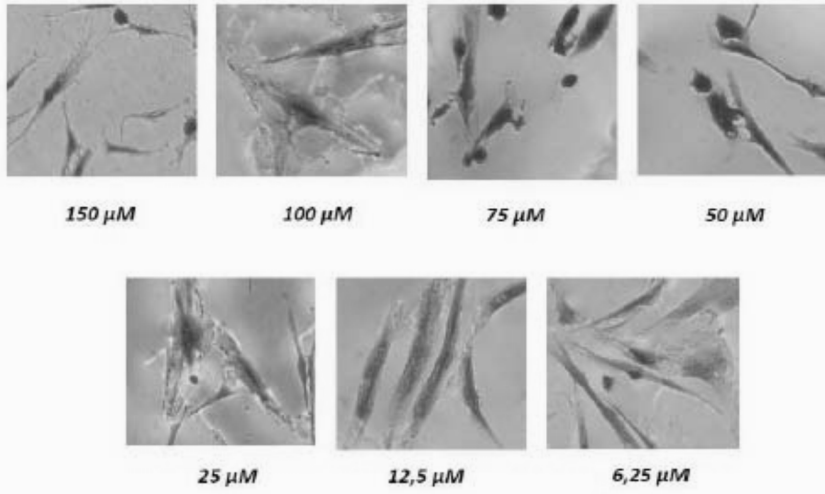
Şekil 1

2/20

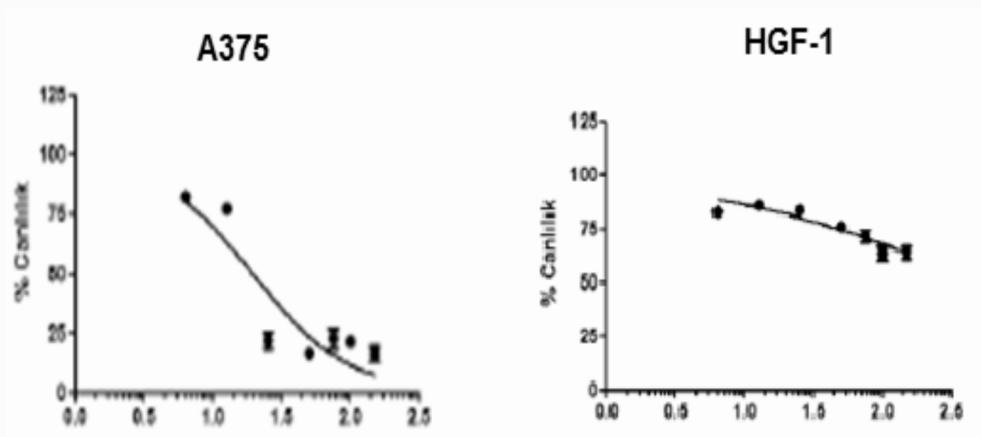


Şekil 2

3/20

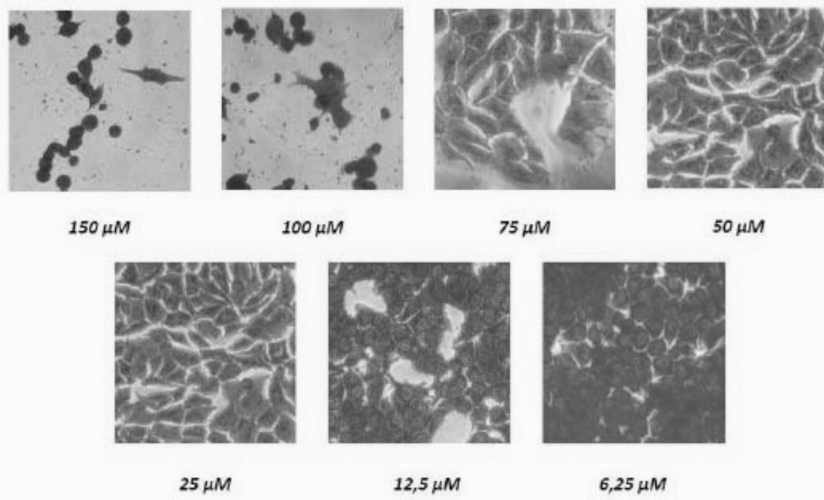


Şekil 3



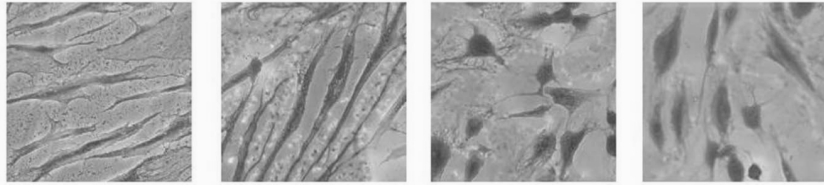
Şekil 4

5/20



Şekil 5

6/20

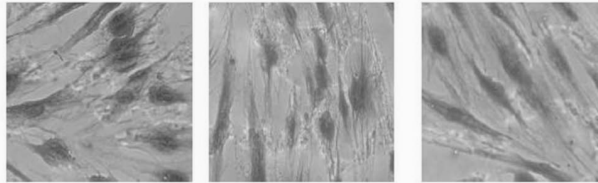


150 μM

100 μM

75 μM

50 μM

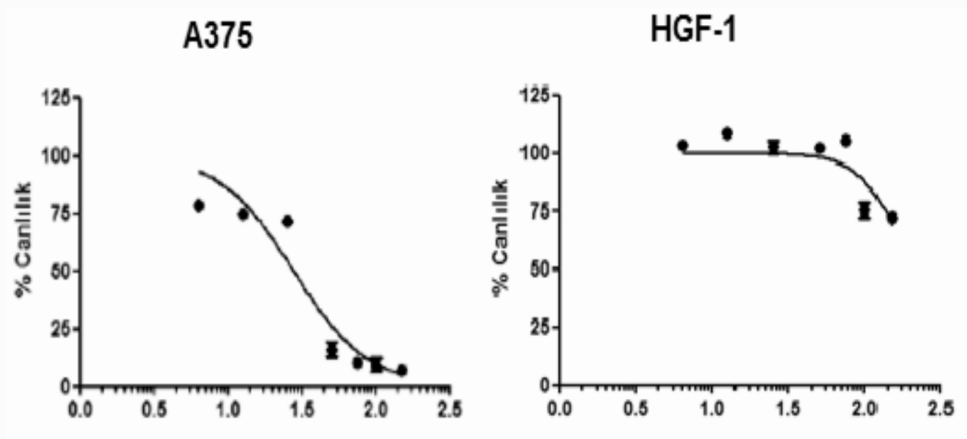


25 μM

12,5 μM

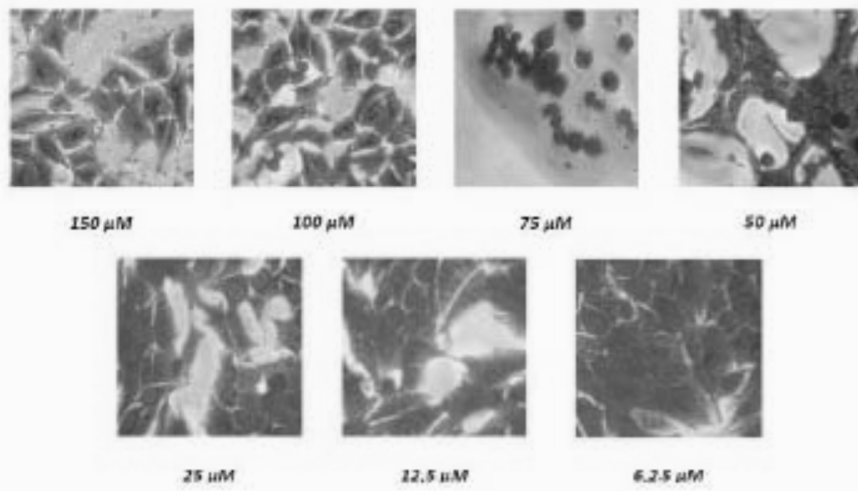
6,25 μM

Şekil 6



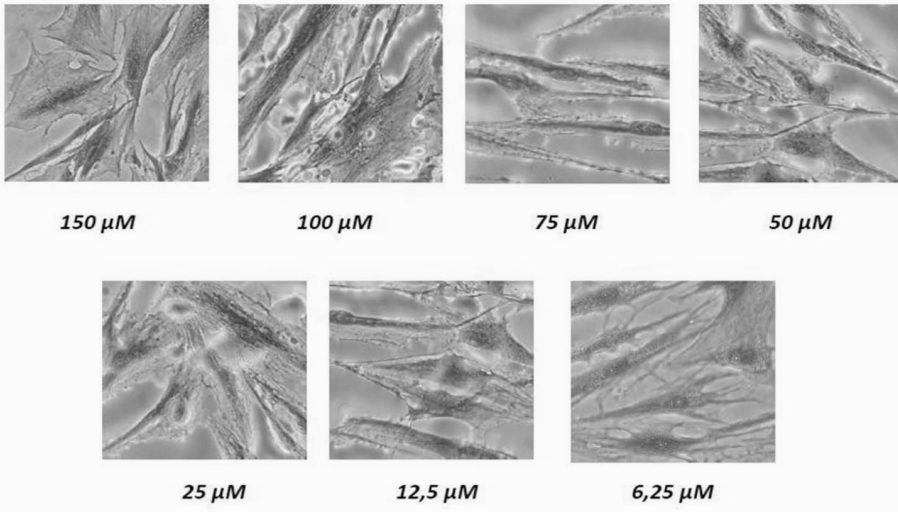
Şekil 7

8/20



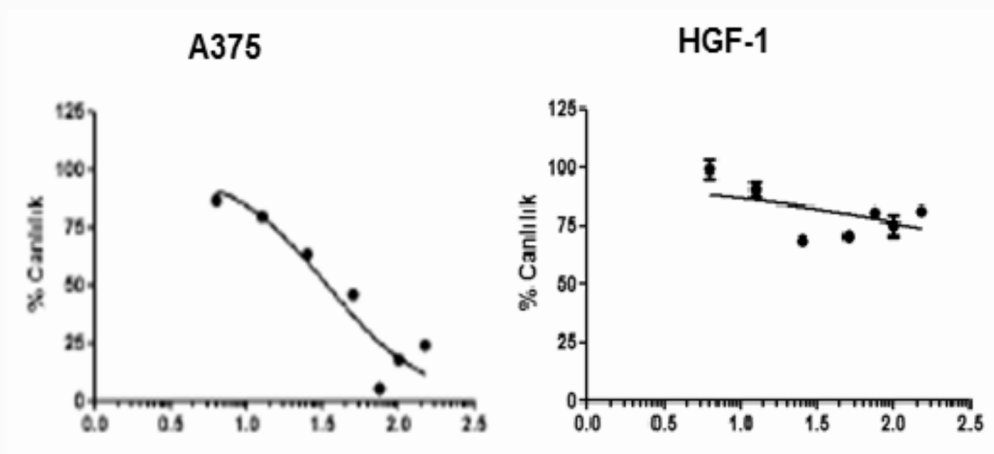
Şekil 8

9/20



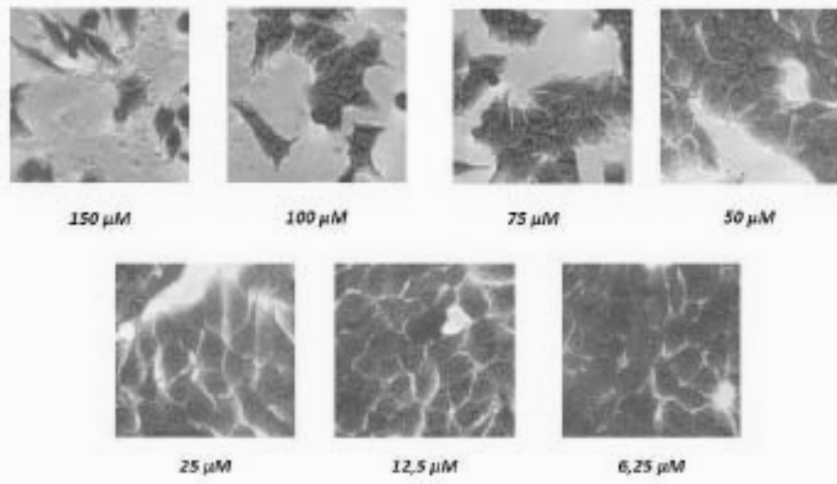
Şekil 9

10/20



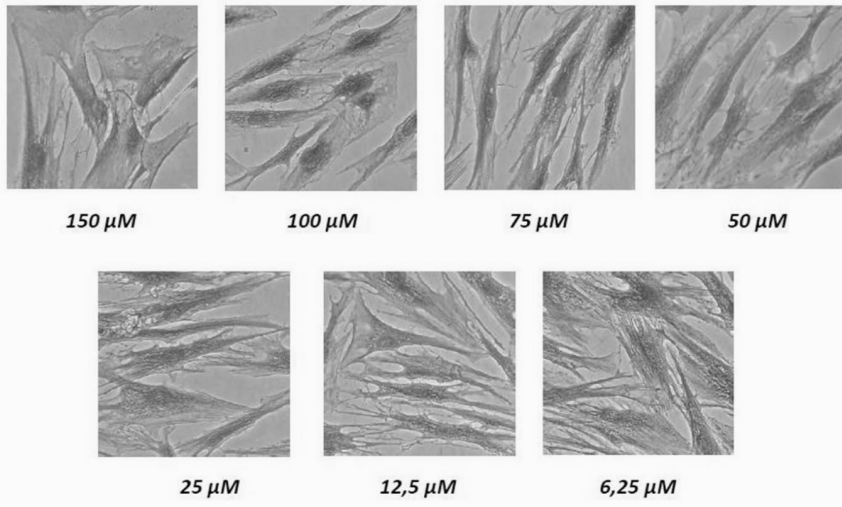
Şekil 10

11/20

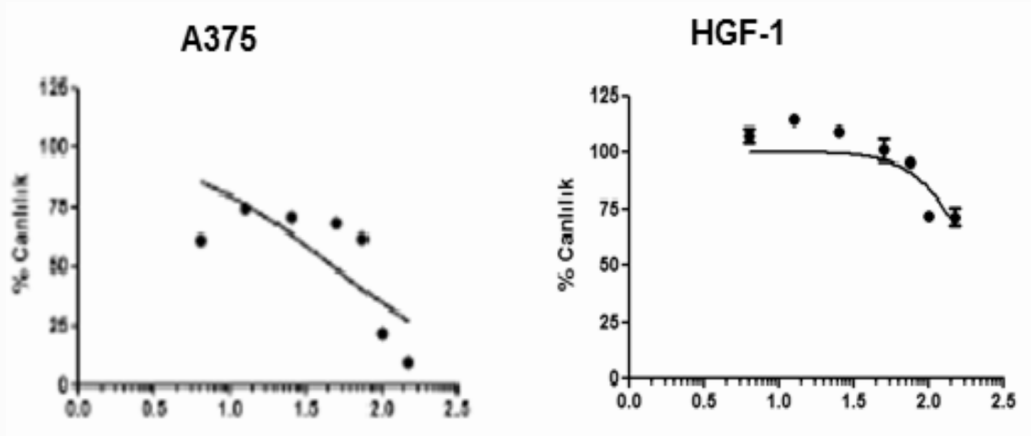


Şekil 11

12/20

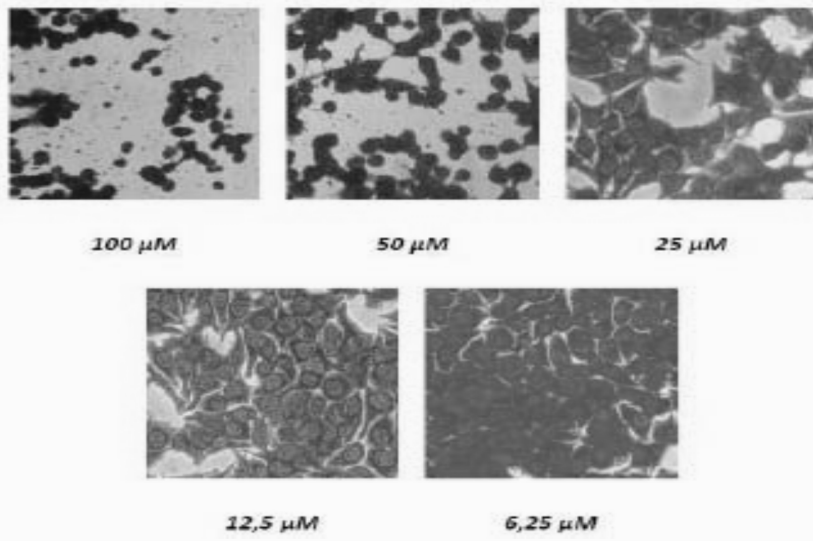


Şekil 12



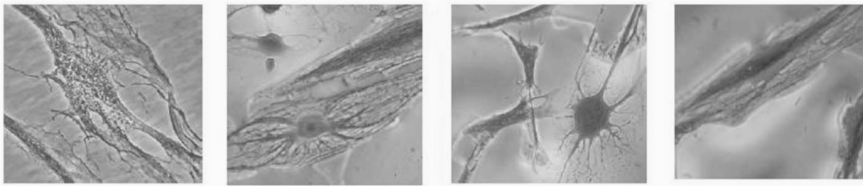
Şekil 13

14/20



Şekil 14

15/20

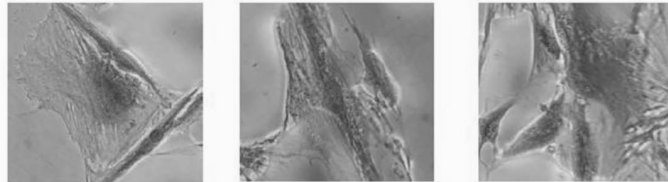


150 μM

100 μM

75 μM

50 μM

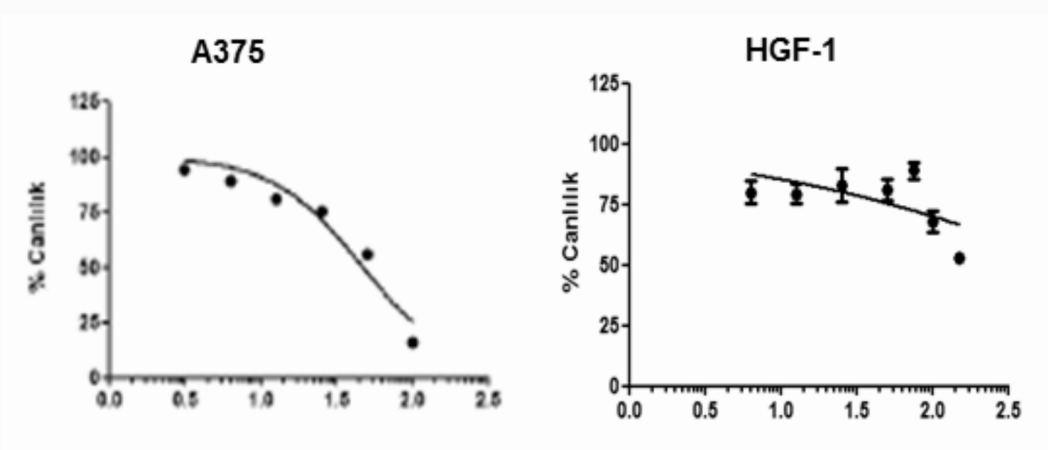


25 μM

12,5 μM

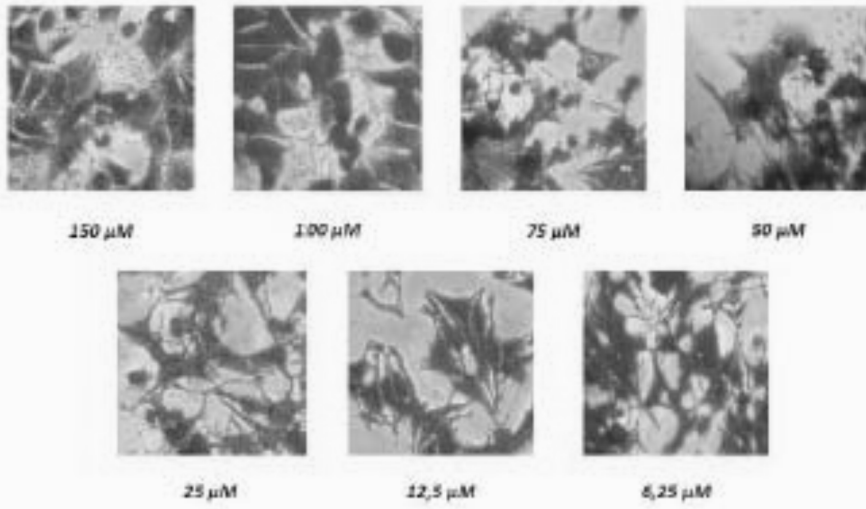
6,25 μM

Şekil 15



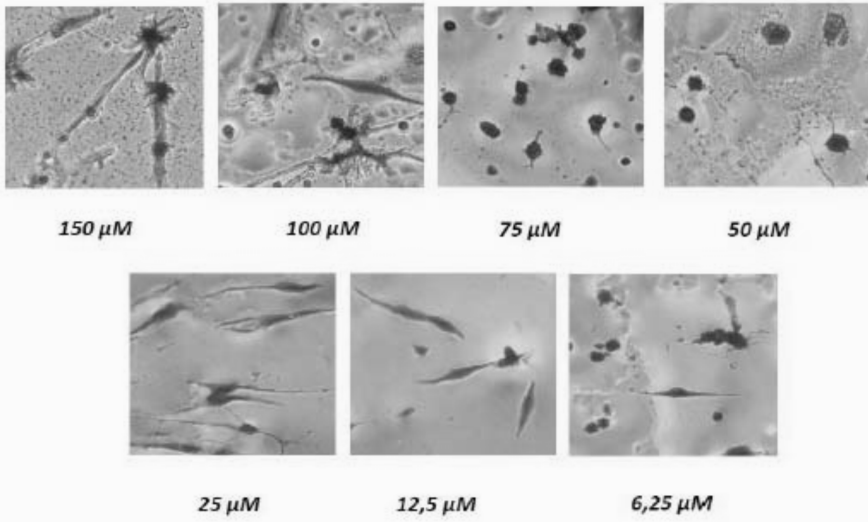
Şekil 16

17/20

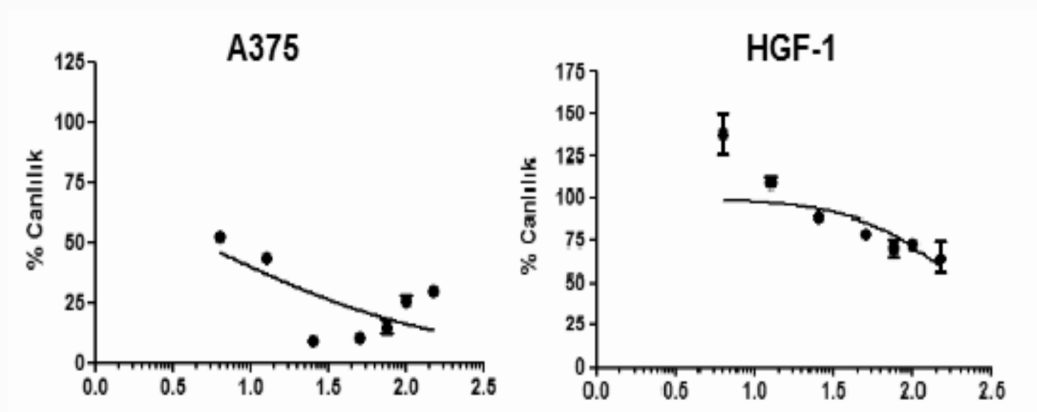


Şekil 17

18/20

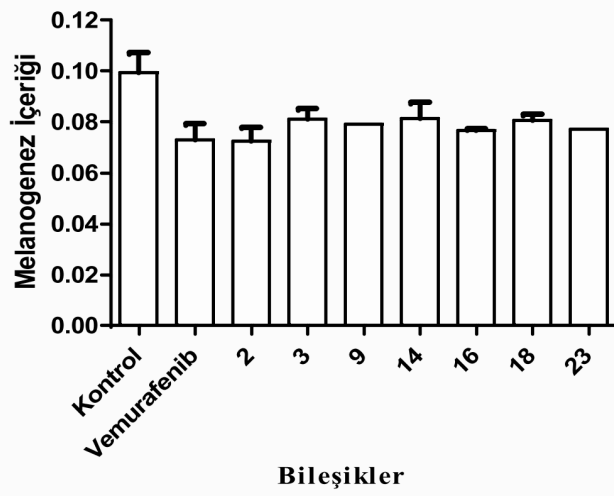


Şekil 18



Şekil 19

20/20



Şekil 20