



Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü
İlköğretim Anabilim Dalı
Fen Bilgisi Eğitimi Bilim Dalı

**AMİNO-İMİDAZOPİRİDİN İSKELETİ İÇİN YÖNTEM
GELİŞTİRİLMESİ VE TÜREVLERİNİN ANTİPROLİFERATİF
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

Dilek GÜÇLÜ

Yüksek Lisans Tezi

VAN, 2018

AMİNO-İMİDAZOPİRİDİN İSKELETİ İÇİN YÖNTEM
GELİŞTİRİLMESİ VE TÜREVLERİNİN ANTİPROLİFERATİF
ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Dilek GÜÇLÜ

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi. İsrail TOZLU

İkinci Danışman

Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü

İlköğretim Anabilim Dalı

Fen Bilgisi Eğitimi Bilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

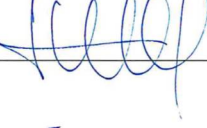
Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 115Z894 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Van, 2018

KABUL VE ONAY

Dilek GÜÇLÜ tarafından hazırlanan "AMİNO - İMİDAZOPİRİDİN İSKELETİ İÇİN YÖNTEMLERİN GELİŞTİRİLMESİ VE TÜREVLERİNİN ANTİPROLİFERATİF ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ" başlıklı bu çalışma, 07.06.2018 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Yüksekisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

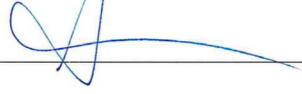
Doç. Dr. Hasan GENÇ (Başkan)



Dr. Öğr. Üyesi İsrail TOZLU (Danışman)



Dr. Öğr. Üyesi Engin ŞAHİN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Fuat TANHAN

Enstitü Müdürü

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin/raporumun kâğıt ve elektronik kopyalarının Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

- Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.
- Tezimin/Raporum sadece Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi yerleşkesinden erişime açılabilir.
- Tezimin/Raporumun ... yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

07.06.2018



Dilek Güçlü

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve bu araştırmanın planlanmasından yazım aşamasına kadar fikir ve görüşleriyle beni destekleyen ve her zaman varlığını yanımda hissettiğim değerli danışman hocam Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İsrافی TOZLU' a, çalışmalarına yön vererek bana yol gösteren, birçok konuda yardımcı olan ve manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Meltem TAN' a, Prof. Dr. İshak BİLDİRİCİ, mikrodalga deneylerinin yapılmasına imkan sağlayan Prof. Dr. Arif KIVRAK' a, gerekli ortamı sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne, Tıp Fakültesi'nde Antiproliferatif çalışmalarımızı yürüten Doç. Dr. Mehmet TAŐPINAR' a, çalışmalarım sırasında desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Araç. Gör. Burak Kuzu' ya Yüksek Lisans Öğrencileri Muhammed Sena ALTİOK ve Seda KOLAK 'a ve bu çalışmanın finansal desteğini sağlayan TÜBİTAK'a,

Ve her zaman yanımda olan beni sonuna kadar destekleyen emeklerini üzerimden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

GÜÇLÜ Dilek, *Amino-İmidazopiridin İskeleti için Yöntem Geliştirilmesi ve Türevlerinin Antiproliferatif Etkilerinin Belirlenmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2018.

Yeni imidazopiridin türevleri çok basit bir yolla sentezlendi ve daha sonra LN-405 hücrelerine karşı sitotoksik etkisine tabi tutuldu. Bileşiklerden ikisi, 10 ve 75 μM konsantrasyonlarda LN-405 hücre hattı üzerinde antiproliferatif etki sergiledi. WS1 üzerinde öncü bileşiklerin güvenlik deneyleri gerçekleştirildi ve 480-844 μM olarak IC_{50} değerleri hesaplandı. LN-405 hücre hattı öncü bileşikler ile inkübe edildi ve daha sonra Comet yöntemi ile DNA hasarı test edildi ve Flow sitometri kullanılarak hücre döngüsü üzerindeki etkisi incelendi. Bu iki testin sonuçları, her iki öncü bileşiğin hücrelerin G0/G1 fazını etkilediği ve sentez fazına ulaşmalarını engellediği görüldü. Sentezlenen moleküllerin BB (kan-beyin bariyeri) ve Caco-2 geçirgenliği teorik olarak hesaplandı ve öncül moleküllerin oral olarak alınması durumunda sentezlenen imidazopiridin türevlerinin mide-bağırsak zarından ve kan-beyin bariyerinden geçebileceği tahmin edilmektedir.

Anahtar Sözcükler

İmidazopiridin, Glioblastoma, Sitotoksite, Genotoksite, Antiproliferatif etki, Comet analizi, Flow Sitometri, Allen, Heterosiklik Kimya.

ABSTRACT

GÜÇLÜ Dilek, *Development of Method for Amino-Imidazopyridine Skeleton and Determination of Antiproliferative Effects of These Derivatives*, Master Thesis, Van, 2018

The new imidazopyridine derivatives were synthesized in a very simple way and then examined for cytotoxic effect against LN-405 cells. Two of the compounds exhibited an antiproliferative effect on the LN-405 cell line at 10 and 75 μ M concentrations. For the precursor compounds, safety assays were performed on WS1 and IC50 values were calculated to be 480-844 μ M. LN-405 cell line was incubated with precursor compounds and then DNA damage was tested by the Comet method and the effect on the cell cycle was examined using Flow cytometry. The results of these two tests show that both precursor compounds affect the G0/G1 phase of the cells and prevent them from reaching the synthesis phase. The synthesized molecules were identified as BB (blood-brain barrier) and Caco-2 permeability was calculated and orally taken imidazopyridine derivatives were found to pass through the gastrointestinal membrane and through the blood-brain barrier.

Keywords

Imidazopyridine, Glioblastoma, Cytotoxicity, Genotoxicity, Antiproliferative effect, Comet analysis, Flow Cytometry, Allen, Heterocyclic Chemistry.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	v
BİLDİRİM	vi
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1.BÖLÜM: GİRİŞ	1
1.1. İmidazol ve İmidazopiridin İskeletinin Sentezi ve Biyolojik Önemi	1
2.BÖLÜM: GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmidazopiridin Bileşiği Kimyası, Tasarlanması ve Sentezi	2
2.1.1.İmidazol İskeletine Sahip Türevlerin Sentezi için Literatür Örnekleri.....	5
2.2. Kanser Nedir	9
2.3. Kanser Gelişimi	10
2.4.Kanser Nasıl Tedavi Edilir	11
2.4.1 Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler	12
2.4.1.1 İlaç Tedavisi (Kemoterapi).....	12
2.4.1.2. Işın Tedavisi (Radyoterapi)	12
2.4.1.3. Cerrahi (Ameliyat)	13
2.5. Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Moleküllerin Sahip Olması Gereken Özellikler	14
2.5.1. İn vitro.....	14
2.5.2. İn vivo	14
2.5.3. İnsiliko	15
2.6.MTT Testi	15
2.7. COMET Testi	16
2.8. Flow Sitometri Testi	17

3.BÖLÜM: GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
3.1.Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	18
3.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar	18
3.3.Deneylerde Kullanılan Metotlar.....	18
4. BÖLÜM: BULGULAR.....	20
4.1. İmidazol siklizasyonu için genel presodür	20
4.2. Bileşik 2e'nin sentezi	20
4.3. 3a-i için genel sentez prosedürü.....	21
4.4.(3a)-Fenil[4-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	22
4.5.(3b)-(4-Bromofenil)[4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	22
4.6.(3c)-[1-(Prop-2-in-1-il)-4-(tiyofen-2-il)-1H-imidazol-2-il](tiyofen-2-il)metanon²	22
4.7.(3d)-(4-Methoxyphenyl)[4-(4-methoxyphenyl)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazol-2-yl]methanone²	23
4.8.(3e)-fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon².....	23
4.9.(3f)-(1,1'-Bifenil]-4-il)[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	23
4.10.(3g)-(5-Bromotiyofen-2-il)[4-(5-bromotiyofen-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	24
4.11.(3h)-Naftalen-2-il[4-(naftalen-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	24
4.12.(3i)(4-Fluorofenil)[4-(4-fluorofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²	24
4.13. 5a-i için genel prosedür	25
4.14. 5a-i için spektral veriler	26
4.14.1.(5a)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-difenilimidazo[1,2-a]piridin.....	26
4.14.2.(5b)-2,8-bis(4-bromofenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin.....	26

4.14.3.(5c)- 6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-di(tiyofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin.....	27
4.14.4.(5d)-4-2,8-bis(4-metoksifenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin .	27
4.14.5.(5e)- 6-(4-metilpiperidin-1-il)-8-fenilimidazo[1,2-a]piridin.....	28
4.14.6.(5f)- 6-2,8-di([1,1'-bifenil]-4-il)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin .	28
4.14.7.(5g)-2,8-bis(5-bromothiophen-2-yl)-6-(4-methylpiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine.....	29
4.14.8.(5h)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-di(naftalen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin	29
4.14.9.(5i)-2,8-bis(4-fluorofenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin	30
4.15. 8a için spektral veri.....	30
4.15.1.(8a)-fenil(4-fenil-1-(propa-1,2-dien-1-il)-1H-imidazol-2-yl)metanon.....	31
5.BÖLÜM: TARTIŞMA ve SONUÇ	32
5.1. Hücre Kültürü ve SAR (Yapı aktivite ilişkisi) Çalışmaları: MTT ve COMET testleri	44
5.1.1. MTT testleri.....	44
5.1.2. COMET Testleri.....	49
5.2. Spektral Veriler.....	53
KAYNAKÇA	81
ÖZ GEÇMİŞ.....	86

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Bazı önemli imidazol türevleri
- Şekil 2.** İlaç olan imidazol türevleri
- Şekil 3.** Yedi üyeli halkaya sahip imidazol türevinin sentezi
- Şekil 4.** Bazı antiparazitik etki gösteren ilaç adayları
- Şekil 5.** İmidazolopiridin iskeletinin sentezi
- Şekil 6.** İmidazopiridin iskeletinin sentezinde üç komponentli reaksiyon
- Şekil 7.** İmidazolopiridin iskeletinin gümüş tuzu üzerinden siklizasyonu
- Şekil 8.** İlaç olarak kullanılan önemli imidazolopiridin türevleri
- Şekil 9.** Altın katalizli aklın siklizasyonu
- Şekil 10.** İmidazopiridin iskeleti için yeni bir yaklaşım
- Şekil 11.** Temodal etken maddesinin eldesi
- Şekil 12.** Biyoaktif imidazol türevlerinin eldesi
- Şekil 13.** Antikanser tedavisi için sentezlenen benzimidazol türevleri
- Şekil 14.** Bazı imidazol tabanlı ilaç molekülleri
- Şekil 15.** Kanser hücreleriyle (pembe), lenfositlerin (savaşı)
- Şekil 16.** Genel reaksiyon şeması
- Şekil 17.** Bileşik 2e'nin sentezi
- Şekil 18.** 3a-d, f-i ve 3e için genel sentez prosedürü
- Şekil 19.** Bileşik 3e'nin sentezi
- Şekil 20.** 5a-i için sentez prosedürü
- Şekil 21.** Bileşik 8a'nın sentezi
- Şekil 22.** N-propargil-imidazol türevi 3a'nın tert-butil amin ile reaksiyonu
- Şekil 23.** Bileşik 4 için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

- Şekil 24.** Molekül 4 için optimize olmuş ve yük yoğunluklarına sahip 3D yapısı
- Şekil 25.** Bileşik 4 için ^{13}C -NMR spektrumu
- Şekil 26.** Asiklik sekonder amin ile siklizasyon denemesi
- Şekil 27.** İmidazolopiridin iskeletinin eldesi
- Şekil 28.** Molekül 5a için ^1H -NMR spektrumu
- Şekil 29.** Molekül 5a için C-NMR spektrumu
- Şekil 30.** Tahmini kapanma mekanizması
- Şekil 31.** İmidazopiridin iskeleti için türevlendirme çalışmaları
- Şekil 32.** İmidazopiridin 5a-j türevlerinin yapıları
- Şekil 33.** Molekül 3e'nin eldesi
- Şekil 34.** Molekül 5e'nin elde reaksiyonu
- Şekil 35.** İmidazopiridin 5a-j türevlerinin 100 um konsantrasyondaki toksisite değerleri
- Şekil 36.** Bileşik 5a ve 5i için LN-405 hücre hattı üzerindeki sitotoksik test
- Şekil 37.** Hücre kültüründe toksik etkisi çalışılan moleküller
- Şekil 38.** Öncü bileşikleri WS1 (cilt fibroblastı) üzerindeki güvenlik testleri
- Şekil 39.** Bileşik 5a ve 5i için Flow sitometri sonuçları
- Şekil 40.** İmidazopiridinler için belirlenen LogBB ve Caco-2 parametreler
- Şekil 41.** 3a bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
- Şekil 42.** 3a bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu
- Şekil 43.** 3b bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
- Şekil 44.** 3b bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu
- Şekil 45.** 3c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
- Şekil 46.** 3c bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu
- Şekil 47.** 3d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu
- Şekil 48.** 3d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Şekil 49. 3e bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 50. 3e bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 51. 3f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 52. 3f bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 53. 3g bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 54. 3g bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 55. 3h bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 56. 3h bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 57. 3i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 58. 3i bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 59. 5a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 60. 5a bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 61. 5a bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 62. 5a bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 63. 5b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 64. 5b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 65. 5b bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 66. 5b bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 67. 5c bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 68. 5c bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 69. 5c bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 70. 5c bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 71. 5d bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 72. 5d bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 73. 5d bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 74. 5d bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 75. 5e bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 76. 5e bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 77. 5e bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 78. 5e bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 79. 5f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 80. 5f bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 81. 5f bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 82. 5f bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 83. 5g bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 84. 5g bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 85. 5g bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 86. 5g bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 87. 5j bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 88. 5j bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 89. 5j bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 90. 5j bileşiğinin LC/MS spektrumu

Şekil 91. 5i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Şekil 92. 5i bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 93. 5i bileşiğinin IR spektrumu

Şekil 94. 5i bileşiğinin LC/MS spektrumu

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMF	N'N'-dimetil formamide
NMR	nükleer manyetik rezonans
DMSO	dimetilsülfoksit
TMS	trimetil silan
TLC	ince tabaka kromatografisi
CDCl₃	döterokloroform
ml	mililitre
mg	miligram
dk	dakika
g	gram
IR	infrared spektroskopisi
DNA	deoksiribonükleik asit
WS1	cilt fibroblastı
MW	mikrodalga sentezcisi
MgSO₄	magnezyum sülfat
NaH	sodyum hidrür
CH₃COONH₄	amonyum asetat
M	molar
°C	santigrad derece
Log BB	kan beyin bariyeri
LN-405	beyin kanseri
P₂O₅	diazot pentooksit
3D	üç boyutlu

h	saat
NBO	Natural Bond Orbital
Se⁰	metalik selenyum
PSA	potansiyel yüzey alanı
MR	molar refraktivite
clogP	teorik lipofilitesi



1.BÖLÜM

GİRİŞ

1.1. İmidazol ve İmidazopiridin İskeletinin Sentezi ve Biyolojik Önemi

İmidazopiridinler yaygın olarak biyolojik aktif bileşiklerdir. Özellikle imidazo[1,2-a]piridinler (IPs) farmakolojik olarak önemli moleküllerin vazgeçilmez birer parçalarıdır. İmidazo[1,2-a]piridin türevleri, çeşitli anksiyolitik ilaçlar olarak kullanılan alpidem, necopidem ve saripidem uykusuzluk tedavisinde kullanılan zolpidem gibi ilaçların yanı sıra diğer antiviral, antikanser, anti-inflamatuar gibi farmakolojik açıdan önemli etkileri olan moleküllerin ana iskeletini oluşturmaktadır. IPs için yapılan çalışmalara bakılarak kanser, nöroloji, viroloji, endokrinoloji gibi çeşitli alanlarda terapötik uygulamaları için potansiyelin olduğu öngörülebilmektedir.

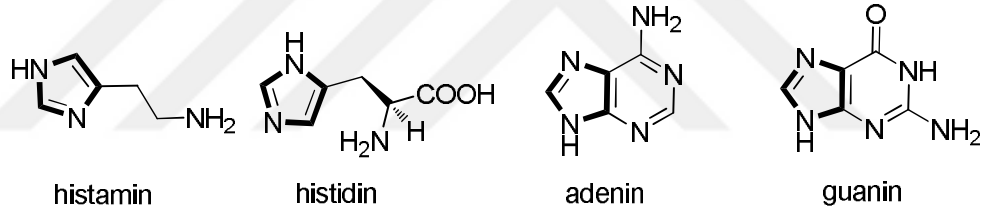
2.BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

2.1. İmidazopiridin Bileşiği Kimyası, Tasarlanması ve Sentezi

İmidazol halkası beş üyeli iki azot atomuna sahip önemli bir bileşiktir. Elektronca zengin olan azot ailesinin üyesi olan imidazol hem proton akseptör hem de proton donör olarak davranmakta ve ayrıca zayıf etkileşimlerle proteinlere bağlanabilmektedir. Bu tür özelliklerinden dolayı biyolojik sistemlerde koordinasyon, iyon-dipol, katyon- π , π - π interaksiyon, van der Waals etkileşimleri üzerinden geniş bir biyolojik aktivite göstermektedir. İmidazol halkası doğada yaygın olarak bulunan ve insan metabolizmasında birçok biyolojik etki gösteren bir bileşiktir. Doğadaki örneklerden olan histamin, histidin, vitamin B₁₂ ve DNA bazları (adenin, guanin) biyolojik dengede hayati önem taşımaktadır (Şekil 1).

Şekil 1. Bazı önemli imidazol türevleri



Doğal bileşiklerin yanı sıra şuan kliniklerde ilaç olarak kullanılan birçok imidazol türevi bulunmaktadır. Bunlar arasında; antikanser ilaçlarından dacarbazine, zoledronic acid, azathioprine, antifungal ilaçlardan clotrimazole, miconazole, ketoconazole, antihistaminik ilaçlardan cimetidine, imetit, immepip gibi ilaçların tamamında imidazol halkası mevcuttur. Bu ilaçlar terapatik indeksi yüksek olan ve tedavi edici özellikleri kayda değer olan önemli ve değerli bileşiklerdir. Bu sonuçlar imidazol tabanlı medisinal ajanların tasarlanması ve sentezinde teşvik edicidir. Bu nedenle yeni tür imidazol türevlerinin sentezi için yürütülecek araştırmalar oldukça ilgi çekmekte ve çekmeye devam etmektedir.

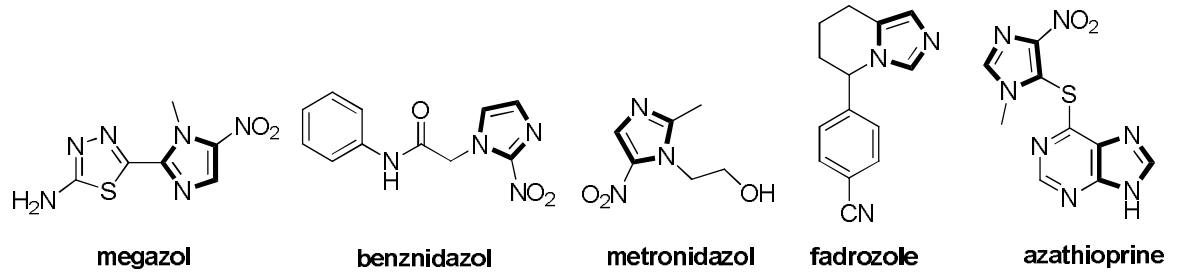
Kurgusu iyi yapılmış sübstitüe imidazol tabanlı heterosiklik bileşiklerin sentezindeki zorlukların aşılması ile ortaya çıkan yöntemlere duyulan ihtiyaçtan dolayı yeni tür ilaç dizayn yöntemleri ile imidazol tabanlı heterosiklik türevlerin sentezi farmasötik kimyacıların hedefi haline gelmiştir. İlaç endüstrisi ve klinik uygulamalarda imidazol

iskeleti, antikanser, antifungal, antiparazitik, antihistaminik, antinöropatik ve antihipertansiyon hastalıklarında kullanılan ilaçlarda bulunmaktadır.

Parazitik hastalıklar özellikle gelişmekte olan birçok ülkede sık rastlanılan bir durumdur. Bunlardan bazıları özellikle, bağışıklık sistemi, ilgili parazite karşı gelişmemiş bireylerde ölümcül sonuçlar doğurabilmektedir. Parazitik hastalıklardan etkilenen insan sayısının bir milyardan üzerinde olması bu tür hastalıklar için önlem alınması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Özellikle parazitik hastalıklar gelişmekte olan ülkelere de gerek seyahat gerekse farklı temas yollarıyla yayılabilmektedir. Parazitik hastalıkların bazıları ölümcül bazıları da yaşam konforunu oldukça aşağılara çekebilmektedir (Lemke ve Willams 2013). Parazitler ökaryotik canlılar olduğu için vücutlarını kullandıkları memeli hayvanlarla birçok temel özelliği paylaşmaktadırlar. Bu durum daha seçici ve etkili ilaç dizaynına odaklanmayı gerekli hale getirmektedir. İmidazol halkasının önemine binaen yapılan yoğun araştırma ve sentetik metotlara rağmen elde edilen birçok ilaç molekülü ciddi yan etkilere sebep olmaktadır.

İmidazol türevlerinden megazol, benznidazol ve metronidazol antiprotozoal ilaçlar arasında en yaygın olanlarıdır (Şekil 2).

Şekil 2. İlaç olan imidazol türevleri.



Megazol 1968' de sentezlendi ve antimikrobiyal bir ilaç olarak kullanıldı. Fakat mutajenik risk oluşturmasından dolayı satıştan kaldırıldı. Metronidazol, trichomonasias paraziti için FDA onayı almış tek ilaçtır. Şuan da antiamoebik ajan olarak en etkili ilaç olarak satılmaktadır. Şimdiye kadar yan etkilerin düşürülmesi ve daha etkili ilaçların sentezi için birçok çalışma rapor edilmiştir. Doğal ve/veya sentetik imidazol iskeletine sahip türevlerin ilaç sanayisinde aranan moleküller olmasından sonra bu tür moleküllerin sentezi için bilgisayarlı modelleme ve sentetik arayışlar ortaya çıkmıştır. Böylelikle literatürde birçok metot sergilenmiştir. Bu bileşiklerden de anlaşıldığı üzere

özellikle nitroimidazol iskeleti aneorobik bakteri ve parazitler için önemli bir farmakofor gruptur. Şimdiye kadar yan etkilerin düşürülmesi ve daha etkili ilaçların sentezi için birçok çalışma rapor edilmiştir (Baliani vd., 2005; Baliani vd., 2009; Datta, S., 2010; Hammond vd., 2011; Sanchez-Moreno vd., 2012(a); Sanchez-Moreno vd., 2012(b)).

Literatürde sergilenen metotlar dışında hala sentetik olarak kolay metotların talep edilmesi ve yeni tür heterobisiklik moleküllerin sentezi için uygulanabilir metotların arayışı devam etmektedir.

Son on yıldır, alkin siklizasyonu üzerinden birçok doğal bileşik ve ilaç adayı hatta ilaç olabileme potansiyeline sahip heterosiklik molekül sentezlenmiştir. Alkin siklizasyonunda hedefe götürecek çıkış bileşiklerindeki alkin grupları uygun katalizörler kullanılarak oldukça ılıman şartlarda siklizasyonlar gerçekleştirilmektedir (Krause ve Winter, 2011; Hashmi, 2007; Gilmore ve Alabugin, 2011; Li vd., 2008; Dorel ve Echavarren, 2015; Müller ve Beller, 1998). Katalitik siklizasyonlarda en belirgin avantaj yan ürünün oluşmaması veya çok az oluşması ve saflaştırmanın yapılmadan ürünün izolasyonunun mümkün olmasıdır.

Alkin siklizasyonunda çoğunlukla çıkış bileşiğine ve/veya seçilen katalizöre göre (altın, gümüş, bakır, palladyum ve rutenyum v.b.) seçicilik oldukça yüksektir. Bu durum istenen ürünün eldesinde kolay metotların geliştirilmesine imkan vermektedir. Seçicilik, kolay prosedürlerle saflaştırma ve yüksek verim tasarlanan reaksiyon için önemli ayrıntılardır. Bu ayrıntılar hala sentetik kimyacıların veya ilaç tasarımcılarının ulaşmak için çaba sarf ettiği hedeflerdir. Bu sebeple bu çalışmada uygulanabilir, seçici ve yüksek verimlerle elde edilebilecek imidazol halkasına sahip heterosiklik/bisiklik moleküllerin alkin siklizasyonu üzerinden sentezi yürütülecektir. Bunun için propargil kullanılacaktır. Siklizasyon için çıkış bileşiği ve istenen ürüne göre, altın, gümüş, bakır, paladyum, rutenyum, indiyum gibi Lewis asitlerinin çeşitli değerlikli tuzları katalitik miktarlarda kullanılacaktır. Çıkış bileşiği olan N-propargil imidazol-2-aroil türevi iki kademedede sentezlenecektir. Elde edilecek buna benzer çıkış bileşikleri üzerinden siklizasyonlar gerçekleştirilecektir. Sentezlerin yürütülmesi sırasında elde edilen türevlerin saflaştırılması ve karakterizasyonu çalışma boyunca devam edecektir.

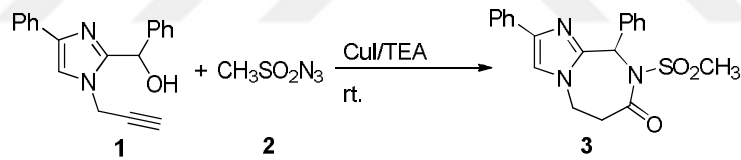
Yürütülen siklizasyon reaksiyonları ile farklı siklik sistemlere sahip imidazol türevleri sentezlenecektir. Uygulanabilir bir yöntemin ortaya çıkarılması ile birlikte ayrıca literatürde şimdiye kadar bulunmayan türde imidazol türevleri sentezlenecektir. Hücre

kültürü çalışmaları ile moleküllerin toksik ve genotoksik konsantrasyonları belirlenecektir. Biyolojik etkilerinin iyi seviyelere çekilmesi için bazı teorik parametrelerden faydalanılacaktır. Ayrıca sentezlenen hedef molekülün üzerinde bulunan fonksiyonel grupların değiştirilmesi ile elde edilebilecek bazı türevlerin teorik olarak ilgili parametreleri hesaplanacaktır. Hesaplamalardan sonra uygun olduğu düşünülen türevlerin sentezine gidilecektir. İleri kademe sentezlerin tamamlanması ile elde edilen türevlerin toksisite ve genotoksisite potansiyelleri belirlenecektir. Teorik hesapların daha kısa sürede daha etkili aday moleküllerin belirlenmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2.1.1. Imidazol İskeletine Sahip Türevlerin Sentezi için Literatür Örnekleri

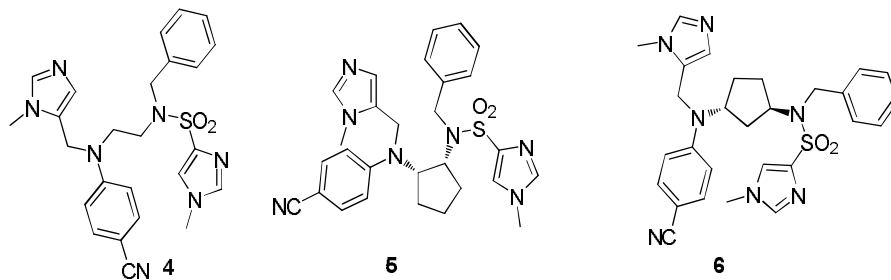
Nagaraj ve grubu (2012a), imidazol halkasına bağlı propargil grubunu **1** sülfonazit grubu **2** ile bakır katalizörlüğünde oda sıcaklığında siklize etmişlerdir. Sonuçta imidazol halkasına kondenze olmuş yedi üyeli yeni bir halkaya sahip heterobisiklik bileşik **3** elde edilmiştir (Şekil 3). Reaksiyonların ılıman şartlarda yürütüldüğü ve ürünlerin verimlerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir.

Şekil 3. Yedi üyeli halkaya sahip imidazol türevinin sentezi



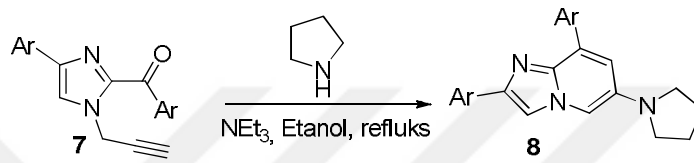
Fletcher ve grubu (2008), bazı imidazol türevlerinin antimalarial ilaç olabileme potansiyellerini incelemişlerdir. Bu incelemeler sonucunda protein ligand eşleştirmesi (docking) yaparak teorik çalışmalar üzerinden sentezledikleri imidazol türevlerinin teorik aktivitelerini de rapor etmişlerdir. Bu rapor ile birçok imidazol türevi **4**, **5**, **6** sentezlenmiştir (Şekil 4).

Şekil 4. Bazı antiparazitik etki gösteren ilaç adayları



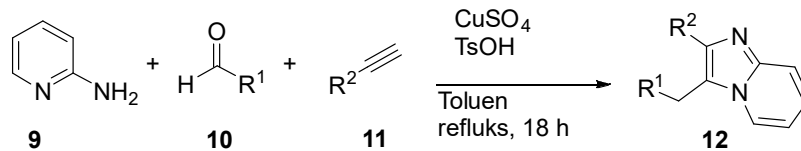
İmidazol halkasına sahip heterobisiklik bileşiklerinin sentezi için Nagaraj ve grubu (2012b) sentetik çalışmalarını rapor etmişlerdir. Çalışmada imidazol bağlı propargil grubu **7** sekonder aminlerle benzanulasyona (benzannulation) uğratılmış ve imidazopiridin **8** iskeleti sentezlenmiştir. Heterobisiklik sistemlerin öneminden dolayı bu tür çalışmalar literatürde önemli bir yere sahiptir (Şekil 5).

Şekil 5. İmidazopiridin iskeletinin sentezi



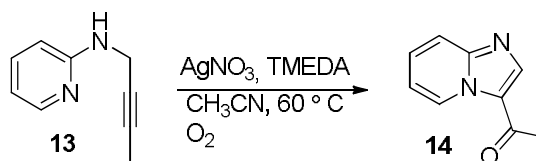
Liu ve grubu (2010) imidazopiridin **12** iskeletinin sentezi için üç komponentli tek kademe reaksiyon yürütmüştür. Reaksiyonda bakır(II) tuzu kullanılmış ve asidik ortamda toluen içerisinde ısıtılmıştır. Reaksiyonun türevlendirilmesi de aldehit **10** ve alkin **11** gruplarına bağlı yapılar üzerinden yapılmıştır (Şekil 6).

Şekil 6. İmidazopiridin iskeletinin sentezinde üç komponentli reaksiyon



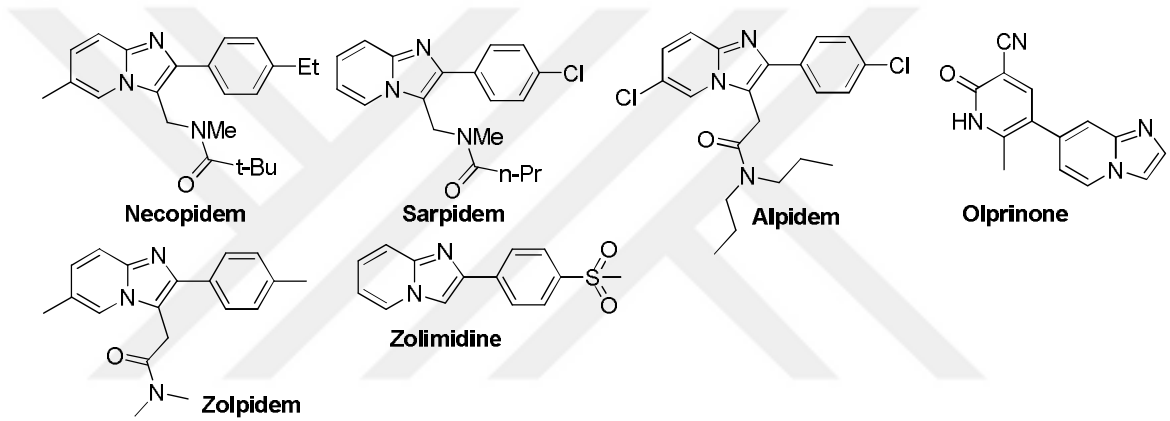
Mohan ve grubu (2013) piridine bağlı propargil grubunun **13** gümüş tuzu ile siklizasyonunu oksijen gazı varlığında yürütmüşlerdir. Reaksiyon sonucunda önemli bir heterobisiklik sistem olan imidazopiridin **14** iyi bir verimle sentezlenmiştir (Şekil 7).

Şekil 7. İmidazopiridin iskeletinin gümüş tuzu üzerinden siklizasyonu



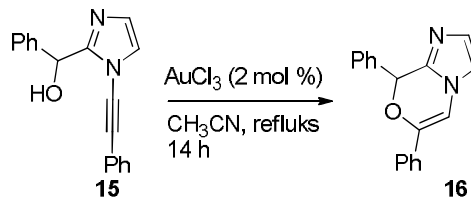
İmidazopiridin iskeletinin önemi bu sisteme sahip ticari olarak satılan ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Antiviral, antibakteriyel, antifungisit, hipnotik, antiülser ve antiinflammatuar etkilerinden dolayı ticari olarak ulaşılabilen ilaçlardan birçoğu imidazopiridin iskeletine sahiptir (Şekil 8).

Şekil 8. İlaç olarak kullanılan önemli imidazopiridin türevleri



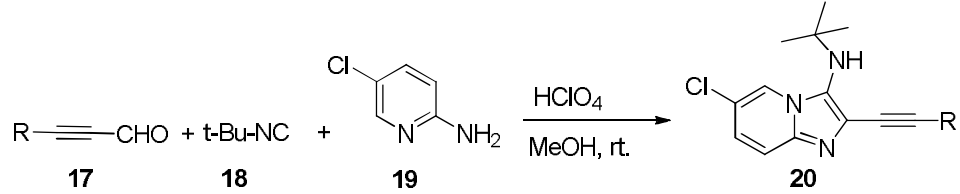
Laroche ve grubu (2014), imidazol iskeletine bağlı olan alkin grubunun çeşitli nükleofillerle katalizör kullanılarak siklizasyonunu rapor etmiştir. Yayımlanan çalışmada önem arz eden imidazol iskeletine sahip çeşitli heterobisiklik sistemlerin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 9).

Şekil 9. Altın katalizli alkin siklizasyonu



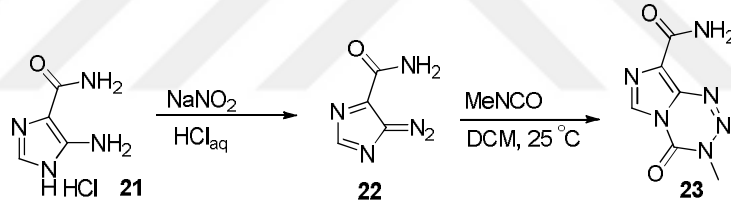
Tber ve grubu tarafından (2015) yapılan çalışmada ynal **17**, izonitril **18** ve aminopiridin **19** kullanılarak asidik ortamda ılıman şartlarda imidazopiridin **20** türevleri sentezlenmiştir (Şekil 10).

Şekil 10. İmidazopiridin iskeleti için yeni bir yaklaşım



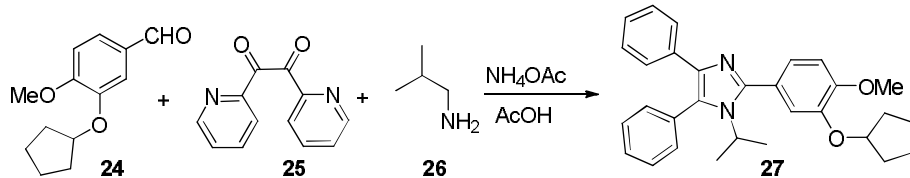
Britanyadaki kanser araştırma vakfı (Cancer research UK) tarafından finanse edilen araştırmalar sonucunda elde edilen ve günümüzde kanser ilacı olarak kullanılan temozolomid (Temodal) **23** bileşiğinin sentezi için imidazol iskeleti kullanılarak iki basamak sonra ilaç etken maddesi elde edilmiştir. Bu ilaç, hali hazırda kullanılan en etkili antikanser ilaçlarından birisidir (Şekil 11) (Moody ve Wheelhouse, 2014).

Şekil 11. Temodal etken maddesinin eldesi



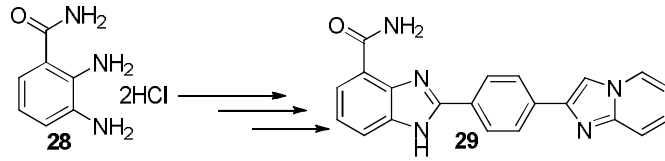
Sharma ve grubu (2014) antikanser aktivitelerini incelemek üzere çeşitli imidazol türevleri **27** sentezlemişlerdir. Bu türevlerin kanserli hücrelerin bağımsız büyümesini ve hücre göçünü engellediklerini tespit etmişlerdir. İmidazol türevleri multikomponent tek kademe reaksiyon sonucunda elde edilmiştir (Şekil 12).

Şekil 12. Biyoaktif imidazol türevlerinin eldesi



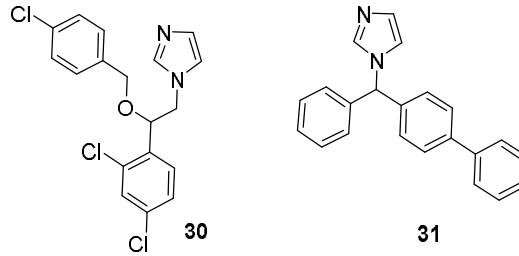
Tong ve grubu (2009) antikanser etkilerinin incelenmesi için benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir. Diaminobenzen türevlerinin birkaç sentetik kademesinden sonra benzimidazol türevleri **29** elde edilmiştir (Şekil 13).

Şekil 13. Antikanser tedavisi için sentezlenen benzimidazol türevleri



Leishmaniasis paraziti önemli bir hastalık olarak dikkat edilmelidir. Yaklaşık 98 ülkede 350 milyon insanın bu parazitle enfekte edildiği rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonlar arasında 20.000-40.000 civarında vakanın da ölüme sonuçlandığı bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında Leishmaniasis paraziti için imidazol türevleri **30** (econazole), **31** (clotrimazole) ilaç olarak kullanılmıştır (Mesquita vd., 2014) (Şekil 14).

Şekil 14. Bazı imidazol tabanlı ilaç molekülleri



2.2. Kanser Nedir

Kanser belirli bir doku veya organdaki hasarlı hücrelerin kontrolsüz bir biçimde üreyerek bir kitle veya tümör oluşturmasıdır. Kanser vücudumuzda bir hücrenin günün birinde hiçbir kontrol dinlemeden büyüüp çoğalması sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Vücudumuz çeşitli organlardan oluşmaktadır ve her organ milyonlarca hücreden meydana gelmektedir. Zaman içinde bu hücreler büyüüp bölünerek o organı yenilenmektedir. Bir hücrenin ne zaman büyüüp bölünmesi gerektiğini hücre çekirdeğinde bulunan genler tayin etmektedir. Bir grup gen, hücreye “büyü-bölün”

derken; diğerk bir grup da “artık yeter dur” demektedir. Günün birinde bölünmeyi sağlayan genler fazla çalışmaya veya bölünmeyi durduran genler çalışmamaya başlarsa, hücre durmadan bölünmeyi sürdürmekte ve ortaya bir kitle çıkmaktadır.

Tümör adı da verilen bu kitle kanser olayının ta kendisidir. Bu kanserli hücreler o organa ait görevlerini yerine getirmedikleri gibi, çevre hücrelerin üstüne baskı yapıp onların yiyeceğini çalmaya başlıyorlar ve günün birinde lenf dolaşımına katılarak bezelere sığıyor veya kan dolaşımına katılarak diğerk organlara taşıyorlar. Karaciğerk, akciğerk, pankreas, lenf, tiroid, kemik gibi örnekler verilebilmektedir. Kanserın insanın ölümüne yol açması işte bu hücrelerin organların görevini sürdürmesine mani olması ile gerçekleşmektedir (Şekil 15.).

Şekil 15.Kanser hücreleriyle (pembe), lenfositlerin (sarı) savaşı



Kelime anlamı olarak kanser, bir organ veya dokudaki hücrelerin düzensiz olarak bölünüp çoğalmasıyla beliren kötü urlara denir.

Genel anlamda ise kanser vücudumuzun çeşitli bölgelerindeki hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan 100'den fazla hastalık grubudur. Çok çeşitli kanser tipleri olmasına rağmen, hepsi anormal hücrelerin kontrol dışı çoğalması ile başlar. Tedavi edilmez ise ciddi rahatsızlıklara, hatta ölüme dahi neden olabilir.

2.3. Kanserın Gelişimi

Kanser hücrelerinin önemli bir özelliğı normal bir hücreye kıyasla oldukça uzun olan yaşam süreleridir. İronik bir şekilde kanser hücreleri hasta için ölümcül olsa da ve hücrelerin kendileri istenmeyen parazitler olsalar da, neredeyse ölümsüzdürler. Kanser hücreleri ölmeleri gereken zamanda ölmezler ve normal hücrelerin geliştirdikleri işlevleri de geliştiremezler. Kanser hücresi kütleleri parazit gibi davranabilir; kendi kan

damarı ağlarını oluştururlar ve vücudun ana kan kaynağından besin maddelerini çekerler. Bu süreç eğer kontrol altına alınmazsa tümör oluşur.

Tümör, hücrelerin anormal büyümesinden oluşan bir şişliktir. Eğer tümör yanındaki normal bir dokuyu işgal eder veya lenfatik sistem ya da kan damarları yoluyla diğer normal dokulara yayılırsa kötü huylu tümör olarak adlandırılır. Bu tip tümörlerin patolojik karakteri içindeki hücrelerin diğer dokuları işgal edebilme, kan damarları ve lenf kanalları vasıtasıyla vücuda yayılabilme özelliğinden kaynaklanmaktadır. Çoğu kanser kurbanı bu anormal hücrelerin çoğalmasından dolayı değil, metastaz adı verilen kanserin vücuda yayılması olan ikincil süreçten dolayı ölür. Bu süreç kanser hücrelerinin başlangıçtaki tümörden kopmaya, kan akışında akarak, başka dokulara yerleşmeye yatkınlıklarını gösterir. Hızlı yayılan kanserler, toplam kanserli hücre sayısı düşük olsa bile, agresif kabul edilirler, yani daha kötü huyludurlar. Agresif tümörlerin hücreleri, hücrenel bir bakış açısıyla daha az olgundurlar. Yani fiziksel olarak daha az gelişmişlerdir, bir hücrenin normal bileşenlerinden bazıları bunlarda gelişmemiş olabilir. Genellikle bu hücrelerin çok iyi gelişmemiş olduğu söylenir.

Metastaz geliştikten sonra, çeşitli alternatif terapilerle kontrol edilip iyileştirilmezse, kanserin ölümcül olma ihtimali artar. Metastaz başka tümörlerin oluşmasına yol açabilir. Bu tümörler de vücudun enerji kaynaklarını tüketir, vücudu güçsüzleştirir ve sonunda zehirler. Tümörlerin zehirli atık maddeleri hastayı daha yorgun, ağrılı, depresif kılar. Sonunda kontrol altına alınmayan büyüme vücudun diğer fonksiyonlarına müdahale eder. Son andaki ölüm nedeni ne olursa olsun, kanserle ilgili ölümler genellikle metastaz sonrası oluşur ve ilk tümörden yayılmış ikinci kanserlerin gelişip büyümesiyle alakalıdır. Birçok kanserle ilişkili ölüm bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonu ile, yani vücudun bağışıklık sisteminin normalde yok edeceği mikroplarla alakalıdır.

Kanser olunca, kısmen kanserin getirdiği sistematik güçsüzleşme, kısmen de kemoterapi, ameliyat, radyasyon gibi modern kanser tedavilerinin negatif, toksik etkileri sebebiyle bağışıklık sistemi büyük oranda baskılanır ve bu mikroplara yenik düşer.

2.4.Kanser Nasıl Tedavi Edilir

Öncelikle açıkça belirtmek gerekir ki kanser tedavisi kesin olarak mümkün olmayan bir sağlık sorunu değildir. Pekala uygun koşullarda tedavisi mümkündür. Fakat erken

teşhis edilmiş olması büyük öneme sahiptir. En kötü tümör'ün dahi tedavi edilmesi bu koşullar altında mümkündür.

2.4.1 Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler

En sık kullanılan kanser tedavileri ameliyat (cerrahi), kemoterapi (ilaç tedavisi) ve radyasyon (ışın tedavisi) tedavisidir. Bu yöntemler dışında teknik olarak bir çözüm hali hazırda söz konusu olmamakla birlikte, gerekliliği de tartışmaya açıktır. Hala üzerinde belirsizlikler olan Kanser Nasıl Tedavi Edilir? Sorusunun cevabı araştırılmaya devam edilmektedir ve her geçen gün yeni gelişmeler elde edilmektedir

2.4.1.1 İlaç Tedavisi (Kemoterapi)

İlaç tedavisi genel olarak vücutta gelişmekte olan habis(kötü) hücrelerin yok edilmesi için kullanılan ağır ilaçların damar yolu ile uygulanması yöntemidir ve zorluklara neden olabilmektedir. Hastanın yaşamında olumsuzluklara yol açmakla birlikte en etkili yöntemlerin başında gelir.

Kemoterapide kullanılan ilaçlar; damar yolu ile ağızdan hap olarak ve vücut boşluklarına uygulanabilir. Damardan uygulanan kemoterapi ilaçları serum içine karıştırılarak çeşitli sürelerde verilir. Uzun süreli uygulamalarda hastaneye yatma gereği olabilir. Uzun süreli ve sık kemoterapi alanlarda bir süre sonra ortaya çıkabilen damar bulma sorununa karşı önlemler alınmalıdır. Bazı kemoterapi ilaçlarının damar içine uzun süreli uygulaması gerekebilir. Bu tür ilaçlar için kateter veya port denilen, ilacın doğrudan ana damara gitmesini sağlayan cihazlar takılarak kemoterapi uygulanır. Kemoterapi bazen evde, ağızdan alınan hap şeklinde ilaçlarla da uygulanır. Bunların nasıl kullanılacağı çok önemlidir ve mutlaka uzman kontrolünde alınmalıdır. Evde alınan haplar damardan alınan ilaçlar kadar önemli olduğu merkezde ve uzman bir onkolog kontrolünde yapılmalıdır.

2.4.1.2. Işın Tedavisi (Radyoterapi)

Radyoterapi (ışın tedavisi) kanser hücrelerini tahrip etmek veya yok etmek için x-ışınları, gama ışınları, elektron veya protonlar gibi yüksek enerjili partiküllerini veya dalgaların akımını kullanarak uygulanan bir tedavi yöntemidir. Genellikle kanserin tedavisinde kullanılmakla birlikte nadiren kanser için eksik ya da yanlış kullanılmamalıdır.

Kemoterapi hastalığın durumu ve bulunduğu yere göre bazen karın boşluğuna, akciğer zarı içine ve mesane içine uygulanabilir. Bu uygulamalar mutlaka bir dışı hastaların tedavisinde de kullanılabilir. Radyoterapide (ışın tedavisinde) amaç, kanser kitlesinin çevresindeki normal dokulara zarar vermeden kanser kitlesini yok etmektir.

Radyoterapi kanserin tedavisinde kullanılan en önemli tedavi yaklaşımlarından birisi olmakla birlikte, tüm kanser vakalarının yarısından fazlasında kullanılmaktadır. Özellikle cilt kanseri, baş-boyun kanseri, erken evre Hodgkin hastalığı veya non Hodgkin lenfoma (lenf bezlerinin kötü huylu kanserleri) gibi bazı tip tümörlerin tedavisinde ilk tedavi yaklaşımı olabilir. Akciğer, meme, rahim, prostat, testis, mesane, tiroid ve beyin kanserlerinin tedavisinde de kullanılabilir. Bazı hastaların kanser tedavisinde sadece radyoterapi verilebilir. Bazı hastalarda ise radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi ile birlikte verilebilir.

Ameliyattan önce verilen radyoterapi genellikle kanser kütesini küçültmek amacı ile verilirken, ameliyat sonrası hastaya o bölgede gizli kalabilecek bazı kanser hücrelerini yok etmek amacı ile uygulanabilir. Bazen radyoterapi ağrı gibi kansere bağlı şikayetleri azaltmak amacı ile de uygulanabilir.

Tüm hücreler (bu normal hücre ya da kanser hücresi olsun) büyür ve bölünür. Fakat etrafında bulunan pek çok normal hücreye kıyasla kanser hücresi daha hızlı büyür ve çoğalır. Radyoterapi (ışın tedavisi) hücrelerin yapısını etkileyerek onların büyümesini, çoğalmasını veya yayılmasını engellemektedir. Tabii tedavi sırasında kanser hücrelerinin etrafında bulunan normal hücrelerin bir kısmı da etkilenmektedir, fakat bu hücreler güçlü olduğundan çoğu tedavinin etkisini tamir ederek normal yaşamına devam eder. Işın tedavisi tüm vücudu değil sadece ışınlama alanında bulunan hücreleri etkilemektedir.

2.4.1.3. Cerrahi (Ameliyat)

Cerrahi kanserin ana tedavi yöntemlerinden birisidir. Belki de ihtiyacınız olan tek tedavi bile olabilir. Cerrahi bölgesel bir tedavidir. Vücudun yalnızca ameliyat edilen kısmını tedavi eder. Bu nedenle tamamen tek bir alanda bulunan, yayılmamış kanseri iyileştirebilir. Genellikle, kanserin erken evrelerinde kanserli hücreyi almak en kolay yol olarak görülür.

Cerrahınız tümörü ve kanserin çevresindeki bazı normal dokuları (temiz sınırı olarak da bilinen) alır. Ayrıca kanserli hücre içermesi durumunda kanserin en yakınındaki lenf düğümlerini de alabilir.

Cerrah aldığı tüm dokuları mikroskop altında incelenmek üzere laboratuvara gönderir. Bu işlem kanserle ilgili çok fazla bilgi edinilmesini sağlamaktadır. Doktorunuz kanserin tekrarlama riskini azaltacak daha ileri tedavilere ihtiyacınız olup olmadığına karar vermesine yardımcı olur. Bu tedaviler daha sıklıkla da kemoterapi ya da radyoterapi olarak adlandırılan adjuvan (destek) tedavileridir.

Bazı kişiler cerrahi işlem öncesinde, kanserin küçülmesini sağlamak ve alınmasını kolaylaştırmak için tedavi alırlar. Bu tedavi neo adjuvan (neo-destek) tedavi olarak adlandırılır.

Cerrahlar bazen ameliyat sırasında tahmin ettiklerinden daha fazla yayılmış bir kanserle karşılaşır. Bu durumda ameliyat planlanandan daha uzun sürebilir ya da tamamen durdurulması gerekebilir.

Eğer kanser vücudun başka bir bölümüne yayılmışsa, cerrahi genellikle bunu tedavi edemez. Ancak bazı kanser türlerinde cerrah kişinin daha uzun süre yaşamasına yardımcı olabilir ve tedavisinde yol gösterebilir. Kanser yayıldığında, kemoterapi, biyolojik terapi ya da hormonoterapi gibi vücudunuzun her yanında etkili olan bir tedavi almak daha iyi olabilir. Radyoterapi kanserin vücudun başka bir yerinde neden olduğu belirtilerini de kontrol edebilmektedir.

2.5. Kanser Tedavisinde Kullanılabilecek Moleküllerin Sahip Olması Gereken Özellikler

2.5.1. İnvitro

Laboratuvar ortamında ya da yapay koşullarda anlamı taşımaktadır. Küçük bir örnekle biraz daha açıklamak gerekirse, yapay ortamda hazırlanmış doku örnekleri ya da bakteri kültürleri üzerinde denenen herhangi bir ilacın etkisi “in vitro” olarak çalışılmış olur (İnvitro sadece hücre üzerine yapılan testlerdir.).

Hücrelerin, dokuların, organların ait oldukları organizmaların dışında yapay ortamlar içinde yetiştirilmeleri veya bulunmalarıdır.

2.5.2. İnvivo

İnvivo araştırması, doğal hücresel koşullarda canlı sistemler içinde yürütülür. Doğal koşullar altında hücre içinde olduğu anlamına gelir. İnvivo araştırma koşulları

değiştirmeden canlı hücreler veya organizmalar içinde gerçekleştirilir (Sadece canlı üzerinde yapılan testlerdir.).

2.5.3. İnsiliko

Biyo informatik araçlarını internet ortamında kullanmak günümüzde moleküler biyoloji, tıbbi genetik, kanser genetiği gibi konularda çalışma yapan birçok bilim adamı için ve tıp sektöründe gün geçtikçe önem kazanmaktadır.

Genome dizileme yarışı gün geçtikçe daha önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmaların ve genome dizilime merkezlerinin büyük bir hızla artması birden fazla veri tabanını arayan yeni multi-base veri tabanlarının oluşmasıyla gün geçtikçe biyoinformatik araçlarının kullanımını arttırmaktadır (Bilgisayar üzerinde yapılan testler).

2.6.MTT Testi

Mikroplate ölçümü farklı parametreler ile birlikte hücre canlılık proliferasyonuna dayalı olarak geliştirilmiştir. Mikroplate formatında kullanılan önemli parametreler metabolik aktivite ve DNA sentezidir. Hücresel tahribat kayıp içerisinde muhafaza kabiliyetinde olan hücreler, metabolik hücre fonksiyonları ve büyüme için enerji sağlamak kaçınılmaz bir hal almıştır. Genellikle bu yöntem hücrelerin mitokondrial aktivitelerini ölçmektedir. Hücreler bir kolorimetrik substrat ile birlikte (MTT, XTT, WST-1) inkübe edilmektedir.

Kolorimetrik yöntem için kullanılan temel parametre canlı hücrenin metabolik aktivitesidir. Örneğin MTT tetrazolium tuzu kullanılan bir mikroliter plate testi genellikle hücre proliferasyonu ve sitotoksitesinin kantitasyonunu belirlemede kullanılmaktadır.. Tetrazolium tuzunun sadece metabolik aktivitesi olan hücreler tarafından renkli formazanlara indirgenmesinden dolayı bu yöntem sadece canlı hücreleri saptamaktadır. Örneğin MTT içerisinde canlı hücreler renklidir ve suda çözünmez formazan tuzu tarafından indirgenir. Formazan kristalleri çözüldükten bir süre sonra, çabuk ve kolayca klasik mikroplate okuyucusunda (maximum absorbans) 570 nm de miktarı olarak belirlenebilir. Çođalan hücreler proliferasyon olmayan hücrelerden metabolik olarak daha çok aktivite gösterdiği için, bu yöntemle sadece hücre canlılığı ve sitotoksite değil hücre aktivasyonu ve proliferasyonu da belirlenmektedir.

MTT (3-[4,5-Dimethylthiazole-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue) kültür ortamındaki mitokondrial aktivitesi devam eden canlı hücrelerin kantitasyonunu sağlamaktadır. En sık kullanım alanı; sitokinlerin büyüme faktörlerinin medium

komponentlerinin hücreler üzerindeki etkilerinin araştırılması ve sitotoksik ajanların etkinliğinin test edilmesidir.

MTT suda çözünen bir tetrazolium tuzu olup fenol kırmızısı içermeyen medium ve tuz solüsyonunda hazırlandığında sarımtırak bir solüsyon oluşturur. Tetrazolium halkasının dehidrogenaz enzimleriyle parçalanması sonucu MTT mor renkli insolubl formazana dönüşmektedir. Bu dönüşüm canlı hücrenin mitokondrileri aracılığı ile olur. Oluşan bu formazan izopropanol veya başka bir çözücü yardımı ile solubl hale getirilmektedir ve oluşan renk reaksiyonu spektrofotometrik olarak okuyup kantite edebilmektedir.

2.7. COMET Testi

Comet Testi son yıllarda gelişmiş olan Comet yöntemi ile çeşitli ajanların yol açtığı DNA tek ve çift zincir kırıklarının tespiti için kullanılan hassas, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Tek hücre jel elektroforez (Single cell gel electrophoresis) tekniği olarak da bilinen Comet yöntemi, birçok memeli hücresinde farklı ajanların indüklediği DNA hasarı ve onarım bozukluğunun tayinini amaçlayan çalışmalarda kullanılmıştır.

DNA kırıklarının tayini prensibine dayanan bu yöntem, pek çok fiziksel ve kimyasal mutajenin özellikle insanlarda yol açtığı DNA hasarının tayininde, kanser hastalarında DNA hasarının derecesini tespit etmede, bazı kalıtsal hastalıkların prenatal tanısında, çoğu hastalıklarda artmış DNA hasarını belirlemede kullanılan bir biyoizlem testidir. Ayrıca genotoksinleri ilk etkili bölgelerde değerlendirebilmesi, hemen hemen tüm ökaryotik hücrelere uygulanabilmesi, düşük hasar seviyesini ölçmesi, az sayıda hücre örneği gerektirdiği için hızlı, basit ve çok fazla maliyet gerektirmeyen bir yöntem olması gibi avantajlarından dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir.

Comet yöntemi, alkali pH' da farklı molekül ağırlığına ve farklı elektrik yüke sahip DNA moleküllerinin elektriksel alana göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Bu tekniğe göre, hücreler ve çekirdekçikler öncelikle agarozta yerleştirilmekte ve daha sonra lizis alkali elektroforez tamponunda yürütme ve nötralizasyon işleminden geçirilerek floresan boya ile boyanmaktadır.

Floresan mikroskop ile incelendiğinde preparatlarda zarar görmemiştir. DNA'lar comet (kuyruk) oluşturmazken, hasar görmüş DNA moleküllerindeki fragmentler farklı moleküler ağırlıklara ve farklı elektrik yüklere sahip olacaklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek çekirdekten dışarı doğru göç etmekte ve kuyruklu yıldız görünümü oluşturmaktadır.

Bu görünüm nedeni ile bu tekniğe "Comet" adı verilmiştir. Comet testi ile DNA hasarının kantitatif olarak saptanmasından dolayı; kuyruk momenti, kuyruktaki DNA yüzdesi ve kuyruk uzunluğu gibi parametreler kullanılmaktadır.

2.8. Flow Sitometri Testi

Bir çeşit hücre sayım-görüntüleme tekniğidir. Burada hücrenin içinde bulunduğu sıvı süspansiyon inceltip bir lazerin odağına getirilir. Genellikle argon gaz lazeri (480-490 nm dalga boyu olması lazım) kullanılır. Hücrelerin ışığı nasıl kırıp yansıttığı o hücre hakkında bilgi verir. Mesela hücre değişik dalga boylarında ışık yayabilir, gelen ışığı belli açılarda kırabilir, bu hücrenin yapısıyla değişiklik gösterir ki, bu sayede ne çeşit hücrenin gözlemlendiğini anlayabiliriz. Sitometri oldukça pahalı bir tekniktir, ama lenf kanseri ve lösemi gibi hastalıkların teşhisinde büyük faydalar sağlamıştır.

3.BÖLÜM

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerimizde kullanılan başlıca kimyasal maddeler; Merck, Fluka, Alfa Easer ve Sigma Aldrich gibi firmalardan ithal edilen reaktifler olup, analitik saflıktadırlar. Reaksiyon ortamında ve saflaştırma işlemlerinde kullanılan n-hekzan, etil alkol, 1,4-dioksan, DMF v.b. organik çözücüler ise laboratuvarımızda çeşitli işlemlerle saflaştırılarak kullanıldı.

3.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Mikrowave Synthesis Reactor (Monowave 300 Anton Paar modeli) cihazı sentezlerin yürütülmesi için kullanıldı. Nükleer Magnetik Rezonans ($^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$) spektrumları Agilent 400 MHz cihazı üzerinden, içerisinde referans miktarda TMS bulunan DMSO ve CDCl_3 çözücülerini kullanılarak alınmıştır. Kimyasal kayma ppm birimi ile verildi. İnfrared spektrumları fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektrometresi (FT-IR) cihazı üzerinden alınmıştır. Bant genişlikleri cm^{-1} cinsinden verilmiştir. Tezde yer alan bileşiklerin adlandırılmasında Chem Draw 11,0 programı kullanılmıştır. Bazı hassas reaksiyonlar için kullanılan yüksek saflıktaki çözücülerin saflaştırılması ile ilgili kaynak kitaplar kullanılmıştır (NMR: Agilent, 400 MHz; FT-IR (ATR, Thermo Scientific, Nicoleti S10 FT-IR Spectrometer); LC/MS (Thermo Scientific, TSQ-Quantum Access); Flow cytometry ((EPICS XLMCL, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA)).

3.3.Deneylerde Kullanılan Metotlar

Kimyasal reaksiyonların gidişatını belirleyen en önemli faktörler; sıcaklık, katalizör, çözücünün cinsi, zaman, konsantrasyon, reaktiflerin yapısı ve aktifliğidir. Çalışmalarımızda her bir reaksiyon için bu faktörler göz önüne alınarak, defalarca yapılan reaksiyon denemelerinde en ideal reaksiyon şartları belirlenmiştir.

Genelde bütün reaksiyonlar, organik kimya preparatif çalışma metotlarına göre, mikrodalga cihazı ısıtıcısı altında, uygun çözücülerde reaktiflerin kaynatılmasıyla ve belirtilen faktörler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir.

Reaksiyonların yürüyüşü ve sentezlenen ürünlerin saflığı kolon kromatografisi (TLC) ile takip ve kontrol edilmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin NMR spektrumlarının alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapısının aydınlatılmasında ise; elementel analiz, IR, LC/MS, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektro fotometresinden faydalanılmıştır. IR ve NMR spektrumlarının değerlendirilmesinde IR ve NMR koralesyon tabloları, litaretür bilgileri ve bazı yardımcı kaynaklardan faydalanılmıştır.

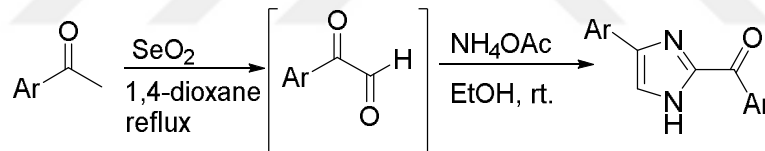
4. BÖLÜM

BULGULAR

4.1. İmidazol siklizasyonu için genel presodür

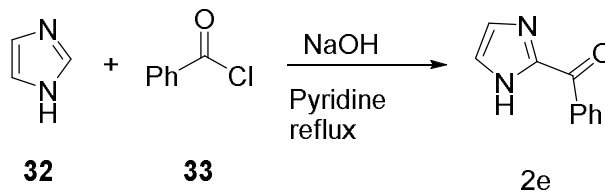
1mmol aril metil keton 15 ml 1,4 - Dioksan içerisinde çözülür. Çözücüye 4mmol (0,975 gr) Selenyum dioksit (SeO_2) eklenir. 25ml'lik reaksiyon balonu, geri soğutucu altında, yağ banyosuna bırakılarak kaynatıldı. Reaksiyonun sonlanması TLC yöntemi ile kontrol edilir. Reaksiyon sonlandığında reaksiyon balonunda oluşan metalik Selenyum (Se^0) süzgeç kagıdı ile süzülerek ayrılır. Çözelti fazı oda sıcaklığında soğutulmaya bırakılır. Diğer taraftan 25ml'lik bir beher içerisinde 5mmol (1,245gr) amonyum asetat ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$) tartılarak 20ml etanol de çözülür. Oda sıcaklığına ulaşan süzüntü ve etanol çözeltisi 50 ml bir balonda karıştırılır ve 45 dk sonra 30ml buzlu-su karışımı balona ilave edilir. Katı oluşumu gözlenince (45 dk sonra) çökelek ve çözücü karışımı, 4 numaralı goach krozesi ile ayrılır. Katı madde oda sıcaklığında gece boyunca kurumaya bırakılır (Şekil 16.).

Şekil 16. Genel reaksiyon şeması



4.2. Bileşik 2e'nin sentezi

Şekil 17. Bileşik 2e'nin sentezi

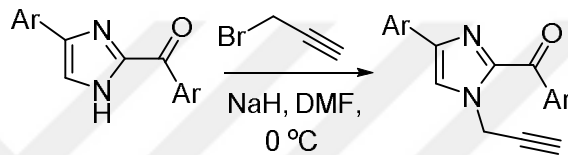


İmidazol (1 mmol), (10 ml) piridin içinde çözüldü. Daha sonra çözeltiliye 3 mmol trietilamin eklendi. Karışım buzlu su ortamı ile soğutuldu ve 30 dakika karıştırıldı. 3.5 ml

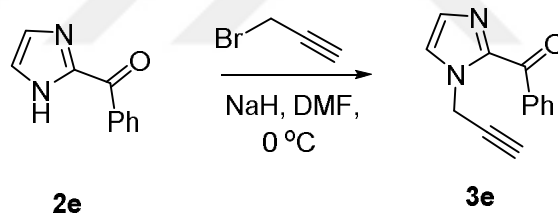
piridin içinde hazırlanan benzoil klorür çözeltisi, damla damla imidazol çözeltisine ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika karıştırıldı, 5 M 20 ml NaOH çözeltisi eklendi ve 1 saat reflux edildi. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan ve oda sıcaklığında kurutulduktan sonra ham ürün, herhangi bir saflaştırma yöntemi olmaksızın kullanıldı.

4.3. 3a-i için genel sentez prosedürü

Şekil 18. 3a-d, f-i ve 3e için genel sentez prosedürü

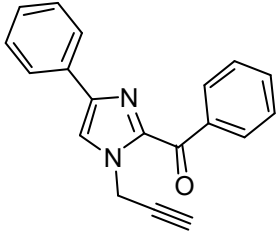


Şekil 19. Bileşik 3e'nini sentezi



İmidazol türevleri (1 mmol), kuru DMF (15 ml) (N, N-dimetilformamit) içerisinde çözüldü. Çözelti 0 °C'de iken NaH(1,6 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi.. Çözelti 30 dakika karıştırıldıktan sonra, soğuk çözeltiye propargil bromür (1,4 mmol) ilave edildi. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi ve sonlandığı gözlemlenen reaksiyon tamamlandı. Karışım etil asetat (10x3 ml) ve su (30 ml) ile ekstre edildi. Daha sonra organik faz susuz MgSO₄ ile kurutuldu. Daha sonra etil asetat buharlaştırıldı ve elde edilen bileşik kolon kromatografisiyle (5: 1, n-heksan: etil asetat) saflaştırıldı.

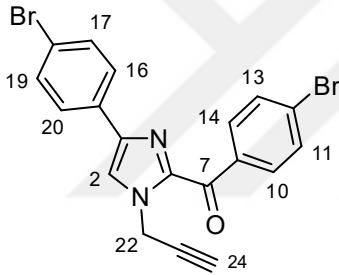
4.4.(3a)-Fenil[4-fenil-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²



Sarı katı, e.n: 95-97°C, Verim: 71%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=8.51-8.49(m, 2H, Ar-H), 7.87-7.85(m, 2H, Ar-H), 7.74 (s, 1H, Ar-H), 7.64-7.59(m, 1H, Ar-H), 7.55-7.51(m, 2H, Ar-H), 7.45-7.40(m, 2H, Ar-H), 7.35-7.30(m, 1H, Ar-H), 5.33 (d, J= 2.65 Hz, 2H, CH₂), 2.57 (t, J=2.65 Hz, 1H, CH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=183.6,

141.9, 141.8, 136.9, 133.1, 133.0, 131.3, 128.7, 128.1, 127.7, 125.3, 120.9, 77.1, 75.1, 38.7.

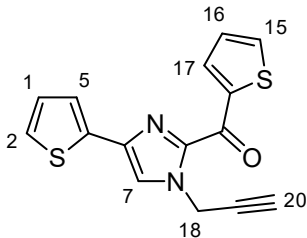
4.5.(3b)-(4-Bromofenil)[4-(4-bromofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²



Sarı katı, e.n:140-141°C, Verim 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =8.36-8.33 (m, AA'BB' system, 2H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.72-7.69 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.67-7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.51 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 5.35 (d, J_{22,24}=2.59 Hz, 2H, H-22), 2.58 (t, J_{24,22}=2.59 Hz, 1H, H-24). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=182.3, 141.7, 140.9,

135.5, 132.8, 131.8, 131.4, 128.5, 126.7, 121.6, 121.1, 76.7, 75.4, 38.9.

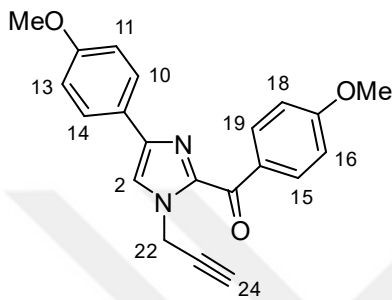
4.6.(3c)-[1-(Prop-2-in-1-il)-4-(tiyofen-2-il)-1H-imidazol-2-il](tiyofen-2-il)metanon²



Kahverengi katı, e.n: 100-102°C, Verim: 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =8.58 (dd, J_{17,15}=1.23 Hz, J_{17,16}=3.88 Hz, 1H, H-17), 7.71 (dd, J_{15,17}=1.23 Hz, J_{15,16}=4.93 Hz, 1H, H-15), 7.57 (s, 1H, H-7), 7.34 (dd, J_{5,2}=1.17 Hz, J_{5,1}=3.57 Hz, 1H, H-5), 7.25 (dd, J_{2,5}=1.17 Hz, J_{2,1}=5.06 Hz, 1H, H-2), 7.16 (dd, J_{16,17}=3.88 Hz, J_{16,15}=4.93 Hz, 1H, H-16), 7.04 (dd, J_{1,5}=3.57

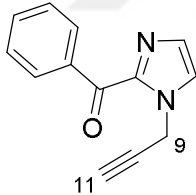
Hz, $J_{1,2}=5.06$ Hz, 1H, H-1), 5.30 (d, $J_{18,20}=2.61$ Hz, 2H, H-18), 2.55 (t, $J_{20,18}=2.61$ Hz, 1H, H-20). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =174.5, 141.5, 140.7, 137.1, 136.7, 136.6, 135.9, 128.0, 127.7, 124.5, 123.1, 120.3, 76.8, 75.3, 38.6.

4.7.(3d)-(4-Methoxyphenyl)[4-(4-methoxyphenyl)-1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-imidazol-2-yl]methanone²



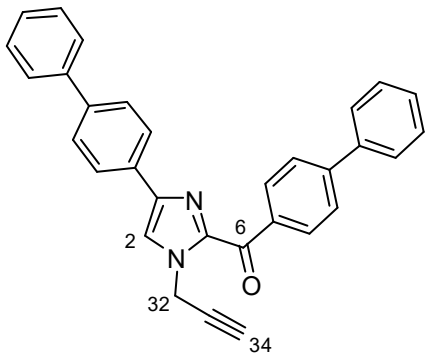
Açık sarı katı, e.n: 83-85°C, Verim: 76%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.56-8.52(m, AA'BB' system, 2H, H-15, H-19), 7.80-7.76 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-10, H-14), 7.64 (s, 1H, H-2), 7.01-6.93 (m, AA'BB' sistem, 4H, Ar-H), 5.33 (d, $J_{22,24}=2.58$ Hz, 2H, H-22), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe).2.54 (t, $J_{22,20} = 2.58$ Hz, 1H, H-22). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =182.0, 163.6, 159.2, 142.0, 141.5, 133.7, 129.8, 126.5, 126.0, 119.5, 114.0, 113.4, 77.3, 74.8, 55.5, 55.3, 38.5.

4.8.(3e)-fenil(1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il)metanon²



Açık kahverengi katı, Verim: 86%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.2-8.26 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.48-7.44 (m, 3H, Ar-H), 7.25 (d, $J=1.05$ Hz, 1H, Ar-H), 5.3 (d, $J_{9,11}=2.60$ Hz, 2H, H-9), 2.51 (t, $J_{11,9}=2.60$ Hz, 1H, H-11). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =184.1, 137.0, 132.9, 130.8, 129.5, 128.1, 124.9, 74.9, 38.4.

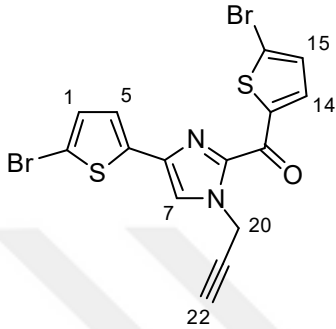
4.9.(3f)-(1,1'-Bifenil]-4-il)[4-(1,1'-bifenil-4-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²



Açık kahverengi katı, e.n:160-162°C, Verim: 71%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.62-8.59 (m, AA'BB' 2H, Ar-H), 7.98-7.94 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.83 (s, 1H, H-2), 7.78-7.75 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.71-7.64 (m, 6H, Ar-H), 7.52-7.36 (m, 6H, Ar-H), 5.40 (d, $J_{32,34}=2.60$ Hz, 2H, H-32), 2.59 (t, $J_{34,32}=2.60$ Hz, 1H, H-34). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =183.1, 145.6, 142.1, 141.5, 140.7, 140.3, 140.1, 135.6, 132.1, 131.9,

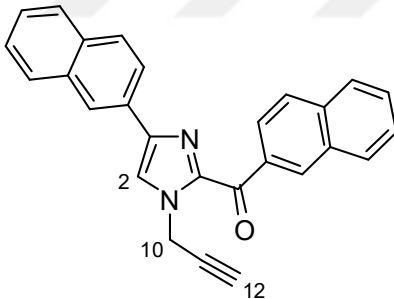
128.9, 128.8, 128.2, 127.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.8, 125.7, 120.9, 77.2, 75.2, 38.8.

4.10.(3g)-(5-Bromotiyofen-2-il)[4-(5-bromotiyofen-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²



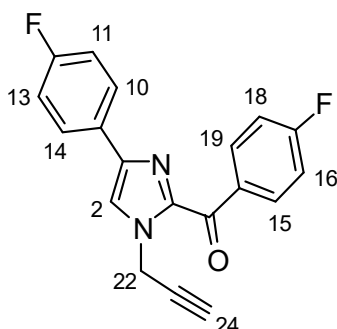
Turuncu katı, e.n: 157-159 °C, Verim: 74%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =8.18 (d, $J_{14,15}$ =4.15, 1H, H-14), 7.59 (s, 1H, H-7), 7.15 (d, $J_{15,14}$ =4.15 Hz, 1H, H-15), 7.09 (d, $J_{5,1}$ =3.82 Hz, 1H, H-5), 7.01 (d, $J_{1,5}$ =3.82 Hz, 1H, H-1), 5.34 (d, $J_{20,22}$ =2.58 Hz, 2H, H-20), 2.57 (t, $J_{22,20}$ =2.58 Hz, 1H, H-22). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=172.9, 141.6, 140.3, 138.1, 136.4, 136.3, 130.8, 130.5, 125.7, 123.2,

4.11.(3h)-Naftalen-2-il[4-(naftalen-2-il)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²



Viskoz kahverengi sıvı, Verim: 79%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =9.25 (s, 1H, Ar-H), 8.44 (dd, J =1.71, 8.64 Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (s, 1H, Ar-H), 8.06 (d, J =8.05 Hz, 1H, Ar-H), 8.01-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.93-7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.86-7.84 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.45 (m, 2H, Ar-H), 5.41 (d, $J_{10,12}$ =2.58 Hz, 2H, H-10), 2.60 (t, $J_{12,10}$ =2.58 Hz, 1H, H-12). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ=183.5, 142.3, 141.8, 135.6, 134.2, 134.1, 133.6, 133.0, 132.4, 130.5, 130.1, 128.6, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 126.5, 126.3, 126.2, 123.7, 123.6, 121.2, 76.7, 75.2, 38.8.

4.12.(3i)(4-Fluorofenil)[4-(4-fluorofenil)-1-(prop-2-in-1-il)-1H-imidazol-2-il]metanon²

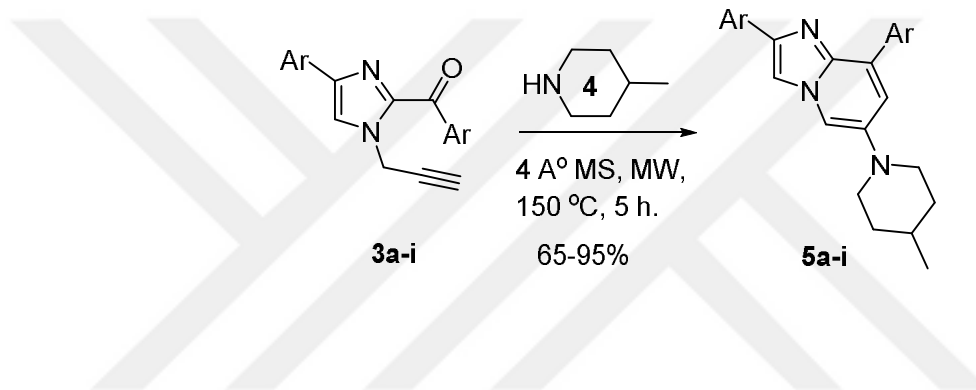


Sarı katı, e.n: 110-111°C, Verim: 93%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =8.57-8.52 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.83-7.71 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.71 (s, 1H, H-2), 7.21-7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.13-7.07 (m, AA'BB' sistem 2H, Ar-H),

5.34 (d, $J_{22,24}=2.61$ Hz, 2H, H-22), 2.57 (t, $J_{24,22}=2.61$ Hz, 1H, H-24). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta=181.8, 167.1, 164.6, 163.7, 161.2, 141.7, 141.0, 134.1, 134.0, 133.1, 133.0, 129.2, 129.1, 126.9, 126.8, 120.5, 115.7, 115.5, 115.4, 115.1, 76.9, 75.2, 38.8$.

4.13. 5a-i için genel prosedür

Şekil 20. 5a-i için sentez prosedürü

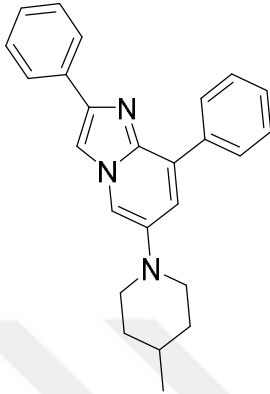


Propargil imidazol türevleri 3a-i (0.5 mmol) fazla 4-metil piperidinde (4 ml) çözüldürüldü. Çözeltiyeye 220 mg moleküler sieve eklendi. Bu çözelti mikrodalga cihaz için hazırlandı. Mikrodalga reaksiyonu 5 saat 100 ° C' de gerçekleştirildi. Daha sonra bu reaksiyon kabı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Reaksiyonun tamamlanması TLC ile kontrol edildi ve etil asetat: su (3x20 ml etil asetat: 40 ml su) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 içinde kurutuldu, daha sonra indirgenmiş vakum içinde buharlaştırıldı ve katı bileşikler elde edildi. Ham bileşikler, n-hekzan: etil asetat (5: 1) içinde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 20.).

4.14. 5a-i için spektral veriler

4.14.1.(5a)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-difenilimidazo[1,2-a]piridin

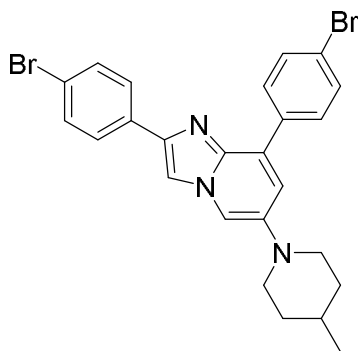
Not: H-numaraları spektrum üzerinde verilen numaraları temsil etmektedir.



Koyu yeşil katı, e.n: 102-103°C, Verim: 82%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3135, 3057, 3029, 2949, 2916, 2849, 1626, 1601, 1542. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.17-8.14 (m, 2H, Ar-H), 7.99-7.96 (m, 2H, Ar-H), 7.81 (s, 1H, H-2), 7.54 (d, $J_{7,9}$ =2.18 Hz, 1H, H-7), 7.53-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.31-7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.22 (d, $J_{9,7}$ =2.18, 1H, H-9), 3.50 (dt, J =11.9, 2.2 Hz, 2H, H-12,16), 2.65 (dt, J =11.9, 2.2 Hz, 2H, H-12,16), 1.82-1.78 (m, 2H, H-13,15), 1.59-1.50 (m, 1H, H-14), 1.44 (dt, J =12.2, 3.6 Hz, 2H, H-13,15), 1.02 (d, J =6.2 Hz, 3H, H-17). ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =145.2, 141.6, 140.6, 136.5, 134.3, 129.6, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 125.9, 120.6, 110.7, 109.1, 51.5, 34.2, 30.5, 21.8.LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3$:368.2127; Bulunan: 368.2125.

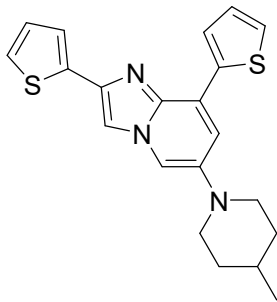
4.14.2.(5b)-2,8-bis(4-bromofenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin



Koyu yeşil katı, e.n: 117-118°C, Verim: 79%. FT-IR (ART, cm^{-1}) 3131, 2949, 2937, 2923, 2867, 2842, 1663, 1636, 1628. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.01-7.97 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-22), 7.78-7.78 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-23), 7.68 (s, 1H, H-2), 7.61-7.58 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-21), 7.50-7.44 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-24), 7.44 (d, $J_{7,9}$ =2.10 Hz, 1H, H-7), 7.16 (d, $J_{9,7}$ =2.10 Hz, 1H, H-9), 3.50-3.44 (m, 2H, H-13,17), 2.64-2.57 (m, 2H,

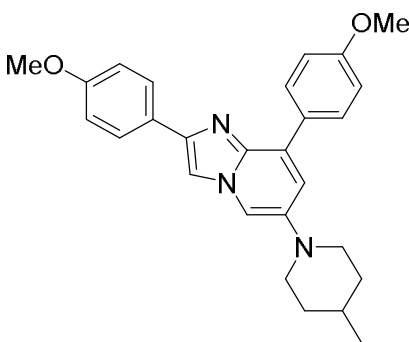
H-13,17), 1.82-1.74 (m, 2H, H-14,16), 1.56-1.47 (m, 1H, H-15), 1.46-1.38 (m, 2H, H-14,16), 1.02 (d, J =6.28 Hz, 3H, H-30). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =144.0, 141.2, 140.7, 135.2, 133.2, 131.6, 131.5, 130.5, 128.1, 127.4, 122.5, 121.3, 120.7, 110.8, 109.3, 51.3, 34.1, 30.4, 21.8.LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_3$:524.0337; Bulunan: 524.0344.

4.14.3.(5c)- 6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-di(tiyofen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin



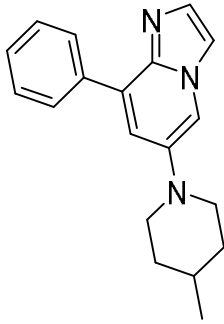
Siyah katı, e.n: 81-83°C, Verim: 65%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3097, 2952, 2917, 2849, 1729, 1618, 1551. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.34 (dd, $J_{20,19}=3.69$, $J_{20,18}=0.99$ Hz, 1H, H-20), 7.68 (s, 1H, H-2), 7.47 (dd, $J_{23,24}=3.58$, $J_{23,25}=0.94$, Hz, 1H, H-23), 7.45 (d, $J_{7,9}=1.99$ Hz, 1H, H-7), 7.39 (dd, $J_{18,19}=5.1$, $J_{18,20}=0.99$ Hz, 1H, H-18), 7.36 (d, $J_{9,7}=1.99$ Hz, 1H, H-9), 7.27 (dd, $J_{25,24}=5.1$ Hz, $J_{25,23}=0.94$ Hz, 1H, H-25), 7.18 (dd, $J_{19,20}=3.69$ Hz, $J_{19,18}=5.1$ Hz, 1H, H-19), 7.08 (dd, $J_{24,25}=5.1$ Hz, $J_{24,23}=3.58$ Hz, 1H, H-24), 3.52-3.46 (m, 2H, H-13,17), 2.67-2.59 (m, 2H, H-13,17), 1.83-1.77 (m, 2H, H-14,18), 1.57-1.49 (m, 1H, H-15), 1.47-1.49 (m, 2H, H-14,18), 1.01 (d, $J_{26,15}=6.20$ Hz, 3H, H-26). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =140.6, 140.2, 140.0, 138.3, 138.2, 128.0, 127.8, 127.6, 126.2, 124.5, 123.3, 122.9, 118.2, 110.3, 108.5, 51.5, 34.1, 30.4, 21.8. LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}_2$:380.1255; Bulunan: 380.1258

4.14.4.(5d)-4-2,8-bis(4-metoksifenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin



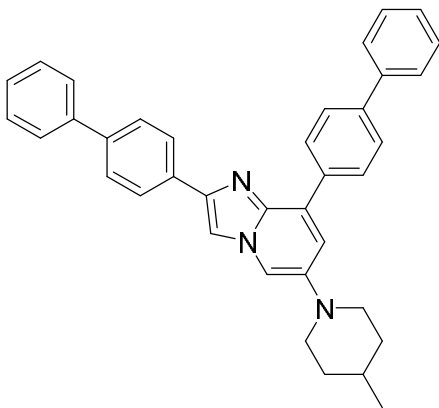
Koyu kahverengi katı, e.n: 102-104°C, Verim: 81%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3128, 3070, 2959, 2916, 2836, 1609, 1577, 1510. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.13-8.08 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-19,23), 7.91-7.87 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-24,28), 7.72 (s, 1H, H-2), 7.51 (d, $J_{6,9}=2.0$ Hz, 1H, H-6), 7.15 (d, $J_{9,6}=2.0$ Hz, 1H, H-9), 7.04-7.00 (m, AA'BB' sistem, 2H, H-20,22), 6.96-6.92 (m, AA'BB' sistem, H-25,27), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.53-3.47 (m, 2H, H-13,17), 2.67-2.59 (m, 2H, H-13,17), 1.82-1.76 (m, 2H, H-14,16), 1.54-1.48 (m, 1H, H-15), 1.47-1.39 (m, 2H, H-14,16), 1.01 (d, $J_{18,15}=6.20$ Hz, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =159.7, 159.2, 145.0, 140.6, 130.1, 129.0, 128.9, 128.8, 127.1, 119.6, 113.9, 113.8, 113.6, 110.3, 108.2, 55.4, 55.3, 51.6, 34.2, 30.5, 21.8. LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$:428.2338; Bulunan: 428.2338

4.14.5.(5e)- 6-(4-metilpiperidin-1-il)-8-fenilimidazo[1,2-a]piridin



Kahverengi katı, e.n:53-54°C, Verim: 91%.FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3054, 2949, 2922, 2868, 2803, 1627, 1576. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.96-7.93 (m, 2H, Ar-H), 7.59 (d, $J_{2,5}$ = 1.07 Hz, 1H, H-2), 7.56 (d, $J_{6,8}$ =2.15 Hz, 1H, H-6), 7.54 (d, $J_{5,2}$ =1.07 Hz, 1H, H-5), 7.47 (t, J =7.50 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (t, J =7.37 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (d, $J_{8,6}$ =2.15 Hz, 1H, H-8), 3.53-3.47 (m, 2H, H-12,16), 2.66- 2.59 (m, 2H, H-12,16), 1.81-1.75 (m, 2H, H-13,15), 1.54-1.48 (m, 1H, H-14), 1.47-1.39 (m, 2H, H-13,15), 1.00 (d, $J_{17,14}$ =6.34 Hz, 3H, H-17). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =141.5, 140.7, 136.6, 133.0, 130.1, 128.8, 128.4, 128.2, 120.9, 113.4, 110.9, 51.5, 34.1, 30.4, 21.8.LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3$:292.1814; Bulunan: 292.1810.

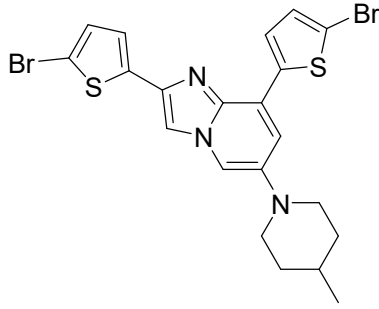
4.14.6.(5f)- 6-2,8-di([1,1'-bifenil]-4-il)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin



Siyah katı, e.n: 125-127°C, Verim: 75%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3056, 3029, 2960, 2922, 2869, 1616, 1599, 1580. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =8.28-8.21 (m, AA'BB' sistem,2H, Ar-H), 8.08-8.03 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, H-2), 7.78-7.74 (m, AA'BB' sistem,2H, Ar-H), 7.70-7.63 (m, 7H, Ar-H), 7.50-7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.40-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.29 (d, J =2.04 Hz, 1H, Ar-H), 3.58-3.52 (m, 2H, H-13,17), 2.73-2.64 (m, 2H, H-13,17), 1.85-1.78 (m, 2H, H-14,16), 1.57-1.44 (m, 3H, H-14,15,16), 1.03 (d, $J_{18,15}$ =6.06 Hz, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =144.9, 141.7, 141.0, 140.9, 140.7, 140.1, 135.5, 133.3, 129.4, 129.0, 128.8, 128.7, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.3, 120.6, 110.8,

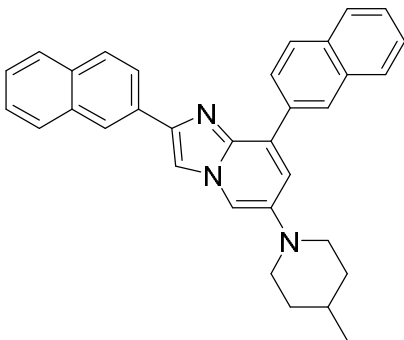
109.3, 51.5, 34.2, 30.5, 21.8. LC/MS (ESI) $[M+H]^+$ $C_{37}H_{34}N_3$:520.2753; Bulunan: 520.2758.

4.14.7.(5g)-2,8-bis(5-bromothiophen-2-yl)-6-(4-methylpiperidin-1-yl)imidazo[1,2-a]pyridine



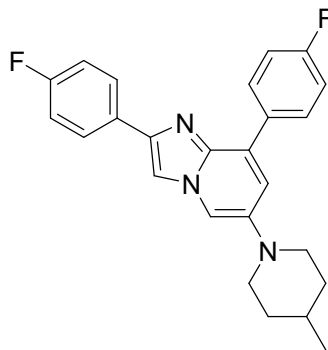
Siyah kati, M.p: 143-145°C, Verim: 76%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3091, 2962, 2916, 2848, 1622, 1562, 1520. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =7.87 (bs, 1H, Ar-H), 7.57 (bs, 1H, Ar-H), 7.47 (bs, 1H, Ar-H), 7.26 (bs, 1H, Ar-H), 7.15 (bs, 1H, Ar-H), 7.09 (bs, 1H, Ar-H), 7.00 (bs, 1H, Ar-H), 3.47-3.44 (m, 2H, H-13,17), 2.67-2.62 (m, 2H, H-13,17), 1.81-1.78 (m, 2H, H-14,16), 1.55-1.50 (m, 1H, H-15), 1.48-1.42 (m, 2H, H-14,16), 1.01 (d, $J_{26,15}=5.56$ Hz, 3H, H-26). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ =139.6, 139.4, 139.3, 130.4, 130.3, 127.4, 123.3, 122.0, 117.4, 114.3, 111.5, 108.4, 51.6, 34.0, 29.7, 21.7. LC/MS (ESI) $[M+H]^+$ $C_{21}H_{20}Br_2N_3S_2$:535.9465; Bulunan: 535.9475.

4.14.8.(5h)-6-(4-metilpiperidin-1-il)-2,8-di(naftalen-2-il)imidazo[1,2-a]piridin



Siyah kati, e.n: 136-137°C, Verim: 88%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3054, 2968, 2921, 1624, 1640, 1506. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ =8.67 (s, 1H, Ar-H), 8.50 (s, 1H, Ar-H), 8.22 (dd, $J=1.63$, $J= 8.53$ Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (dd, $J=1.63$, $J= 8.53$ Hz, 1H, Ar-H), 8.00-7.97 (m, 3H, Ar-H), 7.91-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.72-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.43 (m, 2H, Ar-H), 7.35 (d, $J=2.07$ Hz, 1H, Ar-H), 3.59-3.56 (m, 2H, H-31,35), 2.75-2.70 (m, 2H, H-31,35), 1.85-1.82 (m, 2H, H-32,34), 1.61-1.55 (m, 1H, H-33), 1.53-1.46 (m, 2H, H-32,34), 1.04 (d, $J=6.06$ Hz, H-36). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ =133.8, 133.7, 133.6, 133.5, 133.3, 133.1, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 126.7, 126.3, 126.1, 125.7, 124.5, 124.3, 109.8, 51.6, 34.0, 30.4, 21.8. LC/MS (ESI) $[M+H]^+$ $C_{33}H_{30}N_3$:468.2440; Bulunan : 468.2444.

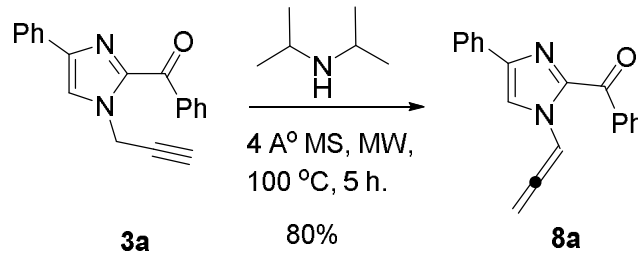
4.14.9. (5i)-2,8-bis(4-fluorofenil)-6-(4-metilpiperidin-1-il)imidazo[1,2-a]piridin



Siyah Katı, e.n: 97-98°C, Verim: 95%. FT-IR (ATR, cm^{-1}) 3091, 2952, 2917, 2848, 1622, 1604, 1601, 1506. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.12-8.10 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.95-7.86 (m, AA'BB' sistem, 2H, Ar-H), 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (bs, 1H, Ar-H), 7.20-7.07 (m, 5H, Ar-H), 3.53-3.50 (m, 2H, H-13,17), 2.68-2.62 (m, 2H, H-13,17), 1.82-1.79 (m, 2H, H-14,16), 1.54-1.52 (m, 1H, H-15), 1.48-1.39 (m, 2H, H-14,16), 1.02 (d, $J_{18,15}$ =5.91 Hz, 3H, H-18). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 163.9 (J =42.5 Hz), 161.4 (J =41.5 Hz), 144.4, 141.5, 140.7, 132.4, 130.7, 130.4, 128.5, 127.5, 120.5, 115.5, 115.2, 110.8, 108.9, 51.50, 34.1, 30.4, 21.8. LC/MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3$: 404.1938; Bulunan: 404.1939.

4.15. 8a için spektral veri

Şekil 21. Bileşik 8a'nın sentezi

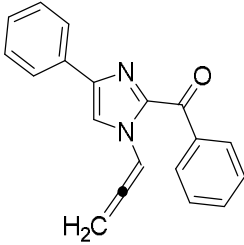


8a için sentez metodu

Propargil imidazol türev molekülü 3a (0.5 mmol), fazla N, N-diizopropilamin (4ml) içinde çözüldü. Çözeltiye 220 mg moleküler sieve eklendi. Bu çözelti mikrodalga cihaz için hazırlandı. Mikrodalga koşulları 100 ° C'de ve 5 saat için ayarlandı. 5 saat sonra bu reaksiyon kabı, oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Reaksiyonun tamamlanması TLC ile kontrol edildi ve etil asetat: su (3x20 ml etil asetat: 40 ml su) ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 içinde kurutuldu, daha sonra indirgenmiş

vakum içinde buharlaştırıldı ve katı bileşikler elde edildi. Ham bileşikler, n-hekzan: etil asetat (5: 1) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı

4.15.1.(8a)-fenil(4-fenil-1-(propa-1,2-dien-1-il)-1H-imidazol-2-yl)metanon



Viskoz sıvı, 80%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.45 (dd, $J=1.35$ Hz, $J=8.41$ Hz, 2H, Ar-H), 8.22 (t, $J_{6,12}=6.53$ Hz, 1H, H-6), 7.85 (dd, $J=1.25$ Hz, $J=8.30$ Hz, 2H, Ar-H), 7.66 (s, 1H, H-2), 7.64-7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.29 (m, 1H, Ar-H), 5.62 (d, $J_{12,6}=6.53$ Hz, 2H, H-12). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =202.8, 183.9, 142.4, 141.7, 137.1, 133.0, 132.8,

131.3, 128.7, 128.1, 127.8, 125.3, 118.1, 98.1, 87.4

5.BÖLÜM

TARTIŞMA VE SONUÇ

İmidazopiridin iskeleti bu çalışmada değinilen diğer imidazol türevleri gibi oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu tür iskeletlerin farklı sentetik yollarla eldesi oldukça önemlidir. Ayrıca günümüzde birçok heterosiklik bileşik görüntüleme ajanı olarak kullanılmaktadır. Bunların başında heteroatom içeren konjuge sistemlere sahip moleküllerdir. Bu moleküller arasında imidazopiridin de yer almaktadır.

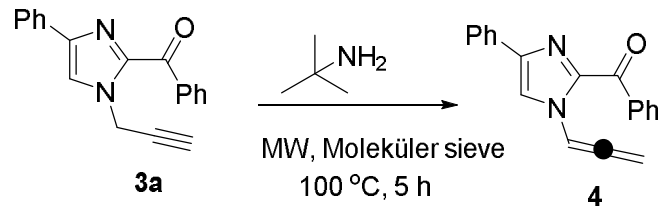
Gliomalar, tüm merkezi sinir sistemin tümörlerinin yaklaşık olarak %30'unu oluşturur, kötü niyetli beyin tümörünün yaygın ve en agresif olanı glioblastoma ise tüm gliomaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Glioblastoma hastalarının standart tedavisinde kemoterapi ve/veya radyoterapi ile ameliyat rezeksiyonu yapılmaktadır. Kemoterapi glioblastoma için en önemli tedavi yöntemlerinden birisidir ve temozolamide en önemli kemoterapötik ajandır.

Ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi yaygın olarak kullanılmasına rağmen, glioblastoma hastalığı olan insanlarda başlangıçta ve sonradan ilaç direnci meydana gelebilmektedir. Kanser terapisinde kemoterapötik ilaç direnci gelişimi önemli bir noktadır ve yeni ilaçların geliştirilmesi düşünülmelidir. Diğer kemoterapötik ajanlar carmustine ve lomustine ayrıca klinik olarak kullanılmaktadır. Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi içeren tedavi seçeneklerine rağmen glioblastoma tedavisi çaresiz bir kanser olarak kalmaktadır.

Bu yüzden, glioblastomaya bir çare bulmak için çok sayıda araştırmalar devam etmektedir. Tedavi stratejilerindeki ilerlemelere rağmen yeni imidazopiridin türevleri alternatif terapötik seçenekler için iyi adaylar olabilir. İmidazopiridin içeren bileşiklerin potansiyel biyoaktivitesi düşünülerek bu çalışmada, hem imidazol hem de piridin halkaları sübstitüentlerine sahip yeni imidazopiridin türevleri sentezlendi ve bu bileşiklerin glioblastoma hücre hattında (LN-405) biyolojik aktivitesi incelendi.

Çalışmalarımızda sentezlediğimiz N-propargil-imidazol türevlerini tert-bütül amin ile reaksiyona tabi tuttuk (Şekil 22).

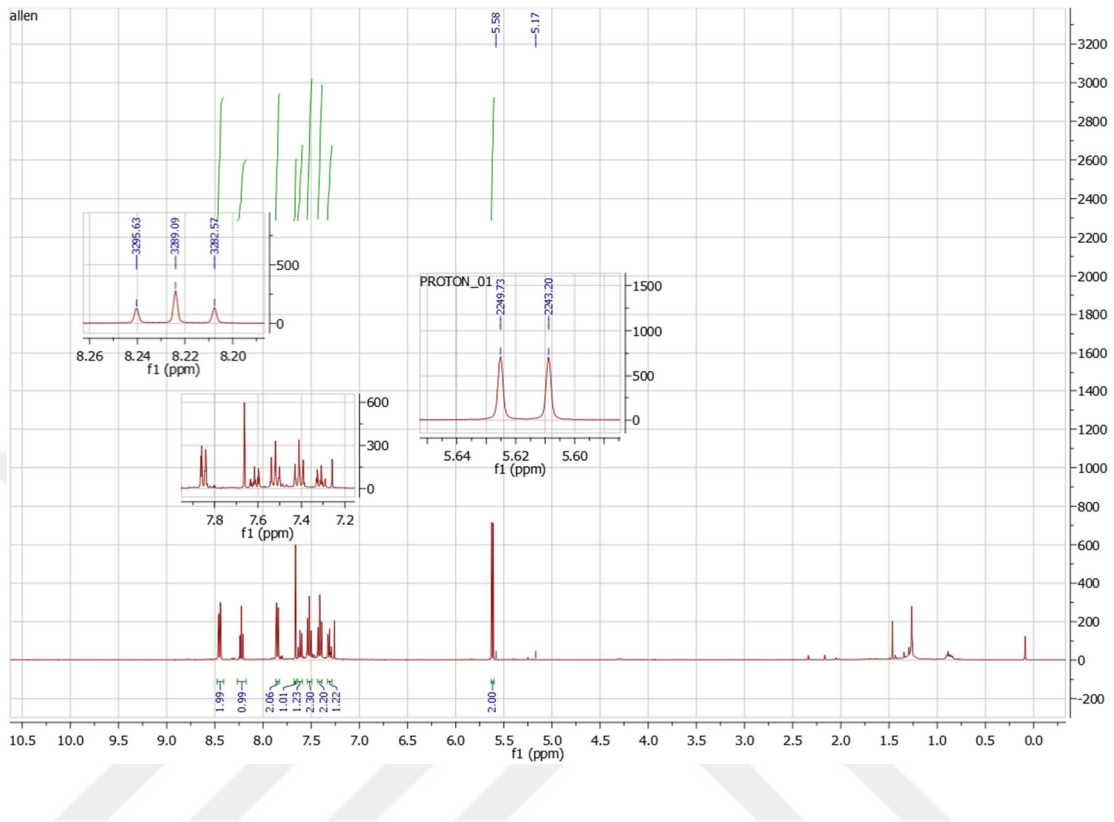
Şekil 22. N-propargil-imidazol türevi **3a**'nın tert-bütül amin ile reaksiyonu



Yukarıda verilen reaksiyonda tert bütül amin hem çözücü hem de reaktant olarak kullanılmıştır. Reaksiyon süresi çok uzun tutulmasına rağmen allen yapısına sahip imidazol türevi **4** dışında bir ürün elde edilememiştir. Bu sebepten dolayı primer amin yerine sekonder amin kullanıldı.

Sekonder amin ile olan reaksiyona geçmeden önce, allen yapısının karakterizasyonu ile ilgili NMR verilerini paylaşacağız. Literatürde allen yapısının kararlı olmadığı ve izole edilemeyeceği ifade edilmektedir. Bu çalışmada azot atomuna bağlı propargil grubunun baz eşliğinde allen yapısına izomerize olduğunu ifade ediyoruz. Ayrıca oluşan allen yapısındaki **4** numaralı imidazol molekülünün izole edilebilir olduğunu göstermiş oluyoruz (Şekil 23).

Şekil 23. Bileşik 4 için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

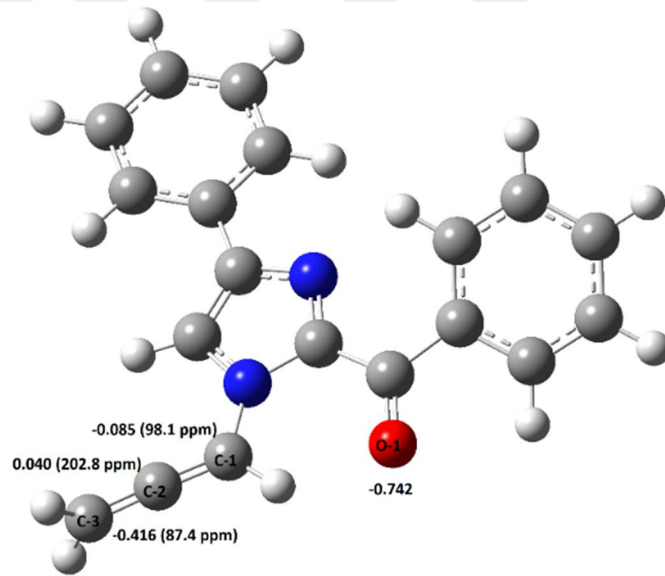


Yukarıda verilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre; 5.62 ppm de dublet olarak görünen kimyasal kayma iki protona sahiptir. Bu kimyasal kayma allen grubunun uç karbonundaki protonlara aittir. Yine aromatik sahada bir protona sahip üçlü (triplet) olarak görünen sinyal allen yapısındaki azot atomuna komşu olan CH protonuna aittir. Bu iki protonun birbiriyle olan komşularının belirlenmesi için her iki sinyalin etkileşme değerlerine bakılmıştır. Hem doublet hem de triplet olarak rezonans olan sinyallerin etkileşme sabitleri (J) 6.5 Hz olarak ölçülmüştür. Bu değer dört bağ üzerinden etkileşen iki proton için oldukça yüksek bir değerdir. Fakat literatürde allen yapısındaki moleküllerde bu değer normal ve beklenen bir değer olduğu bilinmektedir. Etkileşme sabitinin aynı olması ve iki farklı alanda kimyasal kaymanın olması allen yapısını doğrulamaktadır. Molekülün geriye kalan sinyallerine bakıldığında molekülde bulunan aromatik protonların sayısı ve yarıma değerleri molekülün yapısı ile uyum içerisindedir. Allen yapısının $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde oldukça yukarı alanda iki sinyal gözlenmektedir. Bunlardan birisi 98.1, diğeri ise 87.4 ppm'de rezonans olmuştur. Bu piklerin her ikisi de daha önceki benzer imidazol moleküllerinde gözlenmemiştir. Her iki

sinyal de allen grubundaki karbon atomlarına aittir. Spektrumda bir diğer ilginç ve önemli sinyal 202.8 ppm'de görülmektedir.

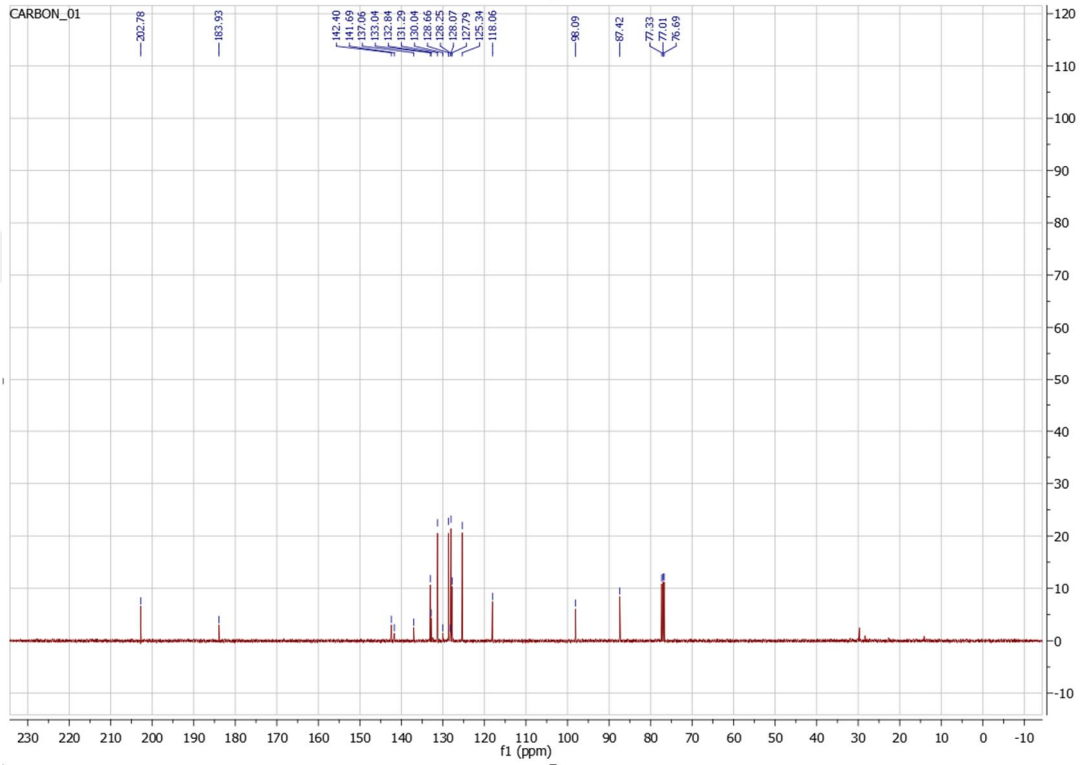
Normal şartlarda 200 ppm'den sonra görülen sinyaller doymuş sistemlere komşu karbonil gruplarını temsil etmektedir. Molekülümüzde bir karbonil grubumuz bulunmaktadır. Bu da 183.9 ppm' de rezonans olan sinyali temsil etmektedir. Çünkü iki ayrı doymamış ve aromatik sisteme komşuluğu bulunmaktadır. Bu sinyal diğer karbonil grubu bulunduran imidazol türevlerinde de gözlenmiştir. Bu durumda, 202.8 ppm'de rezonans olan sinyal allen yapısındaki karbonlardan birine aittir. Molekülün geometrik optimizasyonu ve allen grubuna ait yük yoğunluklarını (NBO: Natural Bond Orbital) vermiştik (Şekil 24).

Şekil 24. Molekül 4a için optimize olmuş ve yük yoğunluklarına sahip 3D yapı.



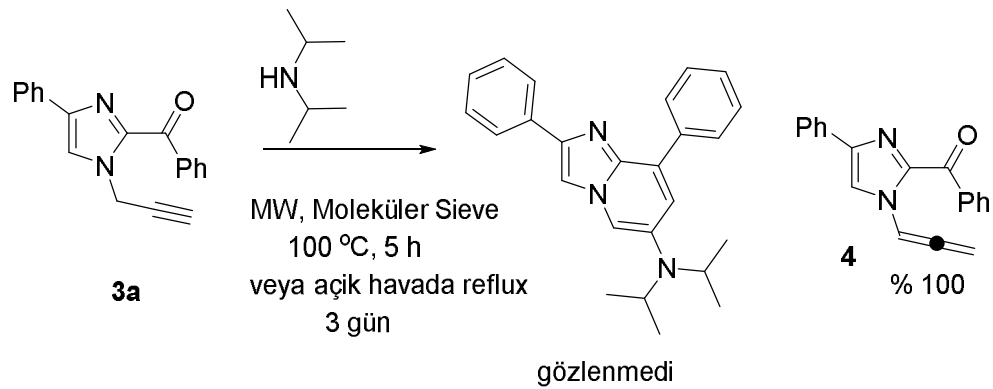
Yapılan bu teorik modellemeye göre, allenin orta karbonu elektron yoğunluğu en düşük olan, diğer iki karbonunda yük yoğunluklarının orta karbona göre fazla olduğunu görebiliyoruz. Molekülün yapısı da incelendiğinde allen yapısının orta karbonunun daha elektropozitif olacağı tahmin edilebilir. Bu nedenlerden dolayı, NMR spektrumunda 202.8 ppm'de gözlenen sinyal allen yapısındaki orta karbona ait olduğu ifade edilebilir. Bu bilgiden hareketle, allenin orta karbonunun oldukça reaktif olduğu ve nükleofilik atağa oldukça duyarlı olduğu söylenebilir.

Şekil 25. Bileşik 4 için ^{13}C -NMR spektrumu



Yukarıda ifade edilen siklizasyon reaksiyonun asiklik bir sekonder amin ile gerçekleşebileceğini test etmeye karar verdik. Bu nedenle de di-izopropil amin türevini kullandık. Di-izopropil amin molekülünü hem çözücü hem de reaktif olarak kullandığımız reaksiyonda, reaksiyon balonunu uzun süre (yaklaşık 3 gün) kaynatmamıza rağmen propargil grubunun allen izomerizasyonu ürününden başka bir ürüne rastlayamadık (Şekil 26.).

Şekil 26. Asiklik sekonder amin ile siklizasyon denemesi



Farklı bir amin türevi ile reaksiyonun farklı bir boyuta çekilmesinin mümkün olup olmadığını araştırdık.

Tert bütül amin ile yürütülen reaksiyonlarda beklenen ürün oluşmayınca reaksiyon ortamında karbonil grubunun aktive edilmesi için 1 ekivalent piperidin iskeleti eklenmiştir. Amacımız, 4-metil-piperidin bileşiğinin karbonil grubu ile kuaternize olmuş karbonil grubu oluşturmasıdır. Aynı zamanda propargil grubunun bu şartlarda allene izomerize olduğunu zaten biliyoruz.

Allen grubunun orta karbonuna tert bütül amin atak yapacak ve allenin uçtaki karbon atomu da kuaternize olmuş karbonil grubunun karbon atomuna atak edecekti. Ne yazık ki reaksiyonda sadece 4-metil piperidinin siklizasyon ürünü olan **5a** nolu siklik ürün elde edilmiştir. Yürüttüğümüz bu reaksiyonda tert bütül amin çözücü olarak kullanılmış, 4-metil piperidin ise sadece 1 ekivalent kadar kullanılmıştır. Ortamda aşırı miktarda tert-bütül amin bulunurken 4-metil-piperidin bileşiğinin reaksiyonu yürütmesi tert bütül aminin yoğun bir sterik engele takıldığını düşünmemize sebep olmuştur.

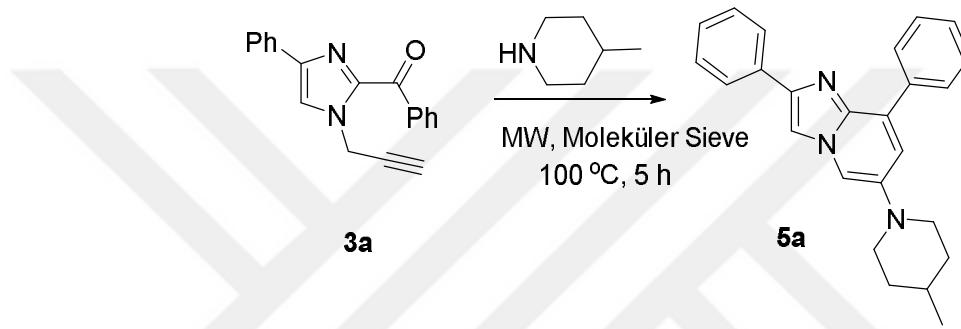
Sekonder amin primer aminden daha nükleofiliktir teorik bilgisini düşünüyoruz. Fakat aradaki nükleofilik fark reaksiyonun hiçbir şekilde tert bütül amin tarafından yürütülemeyeceğini cevaplamamaktadır. Zira reaksiyonda azda olsa tert bütül aminin siklizasyon ürününü de görmemiz gerekirdi.

Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra, tert-bütül amin ile ilgili herhangi bir siklik ürün elde edilememiştir. Bu durumda da ortaya koyabileceğimiz tek şey tert-bütül aminin sterik etkisi olmuştur. Tert bütül amin ile reaksiyonu yürütmek istememizin sebebi, tert bütül

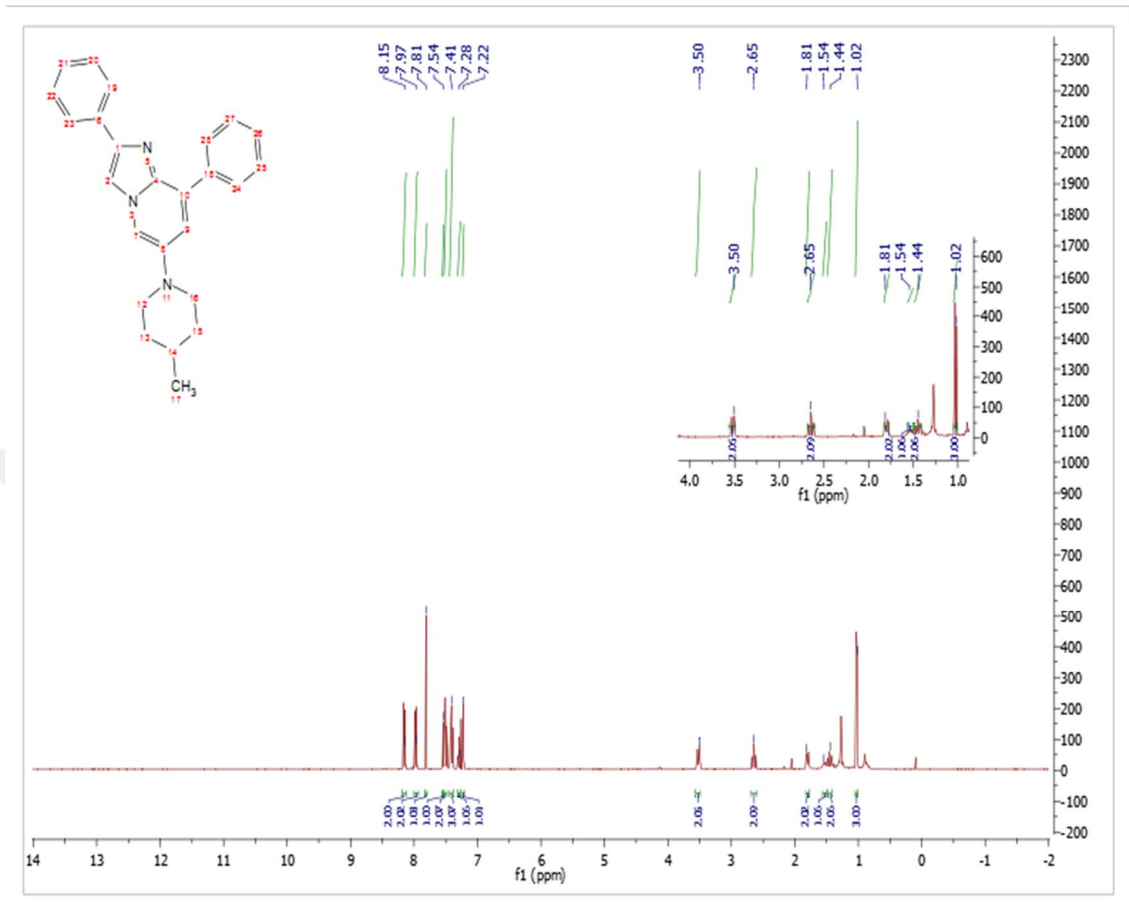
amin grubunu hidroliz ederek serbest halde amin grubuna sahip imidazopiridin türevlerini elde etmektir.

Sekonder aminin karbonil grubu ile pozitif yüklü bir ara ürün verdiği organik kimya literatüründen biliyoruz. Bu bilgi ile benzanulasyonun gerçekleşebileceğini ön görüyoruz. Bu öngörüğü reaksiyon denemesi ile gerçekleştirdik (Şekil 27.).

Şekil 27. İmidazopiridin iskeletinin eldesi



Elde edilen imidazopiridin türevinin karakterizasyonu için temel olarak başlangıçta NMR kullanılmıştır. Fenil halkasına sahip imidazopiridin türevinin **5a**, NMR verilerini yorumlayacak olursak (Şekil 28.);

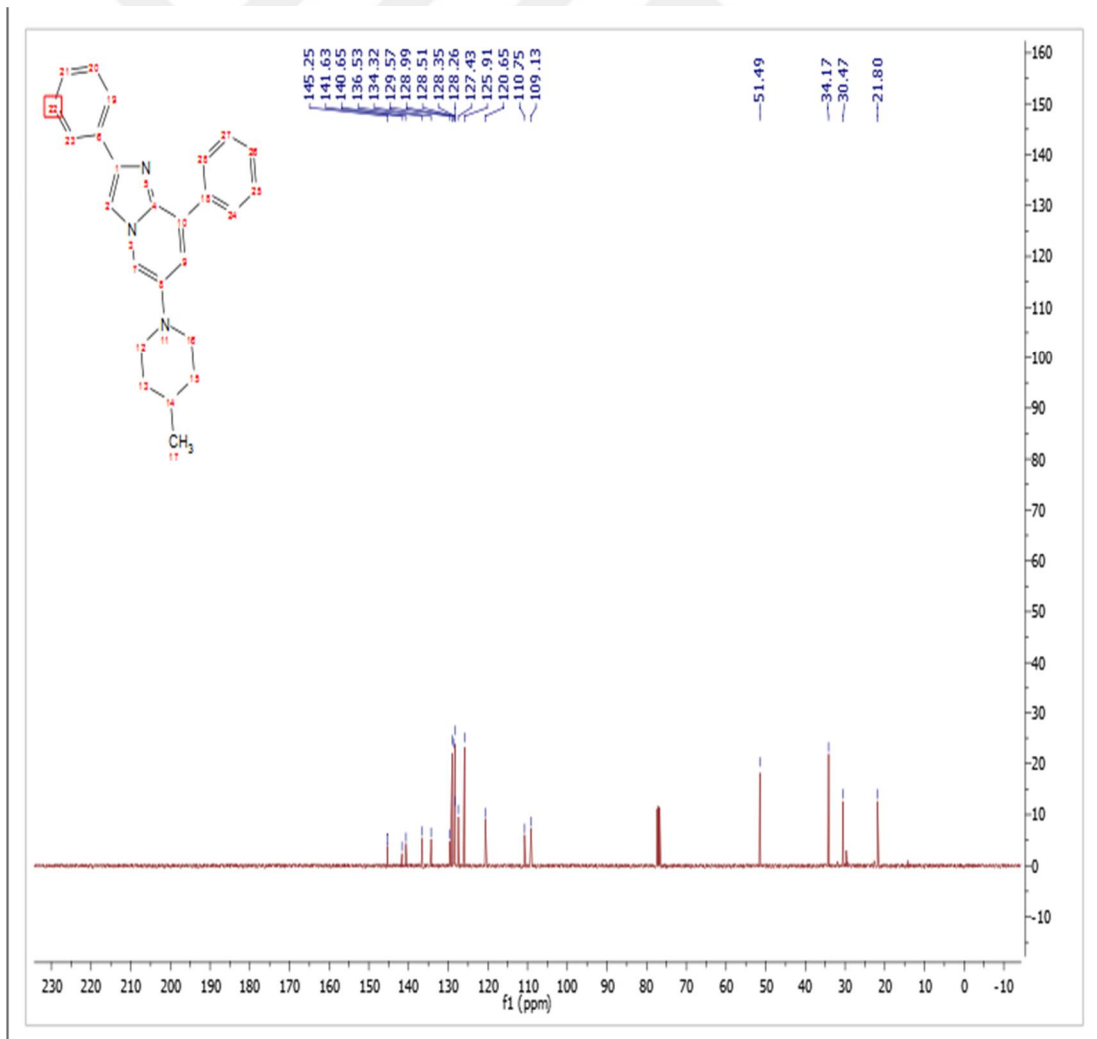
Şekil 28. Molekül 5a için $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Aromatik alanda 8.15 ppm'de iki proton integrasyonuna sahip bir multiplet, 7.97 ppm'de iki proton integrasyonuna sahip bir multiplet, 7.51 ppm'de iki proton integrasyonuna sahip bir multiplet, 7.41 ppm'de üç proton integrasyonuna sahip bir multiplet ve 7.28 ppm'de bir proton integrasyonuna sahip bir multiplet gözlenmektedir. Bu kimyasal kaymalar teorik olarak belirlenen benzen halkasındaki toplam 10 protonu temsil etmektedir. İmidazol halkasındaki tek proton 7.81 ppm' de tek proton integrasyonuna sahip kimyasal kaymayı temsil etmektedir. Piridin halkasındaki protonlar, 7.54 ve 7.22 ppm'de rezonans olmuşlardır. Bu iki proton arasında meta etkileşme olacak ve etkileşme sabiti de 1-3 Hz arasında olmalıdır. Bu iki proton için ölçülen etkileşme sabiti 2.18 Hz'dir ve teorik verilerle uyum içerisindedir. Bu etkileşme aslında piridin halkasının meydana geldiğini yani siklizasyonun oluştuğunu ifade eden en önemli bilgidir. Aromatik halkanın dışında piperidin halkasının kimyasal kayma değerleri tahmin edildiği gibi alifatik alanda gözlenmiştir. 3.50 ppm'de ikilinin üçlüsü (doublet of triplet) olarak rezonans olan kimyasal kaymanın etkileşme sabitleri sırayla 11.9 ve 2.2 Hz'dir.

Bu kimyasal kayma azot atomuna komşu protonları temsil etmektedir. Piperidin halkası doymuş bir halkadır. Bu nedenle de farklı konformasyonlara sahip olacaktır. Azot atomuna komşu olan ekvatoriyal ve aksiyal protonlar farklı kimyasal kaymalara sahip olacaklardır. Bu nedenle de bu protonlar arasında geminal (büyük etkileşme sabitine sahip olacak) ve visinal etkileşme sabitleri olacaktır.

Azot atomuna komşu olan iki özdeş proton geminal komşusu ile ikiye yarılacak ve bir sonraki metilen protonlarından da üçe yarılacaktır. Nihayetinde ikilinin üçlüsü (doublet of triplet) olarak rezonans olacaktır. Azot atomuna komşu iki farklı proton olduğu için iki farklı iki proton integrasyonuna sahip kimyasal kayma değeri görüyoruz. Diğer kimyasal kayma 2.65 ppm'de rezonans olmuş ve etkileşme sabitleri yine 11.9 ve 2.2 Hz olarak ölçülmüştür (Şekil 29.).

Şekil 29. Molekül 5a için ^{13}C -NMR spektrumu



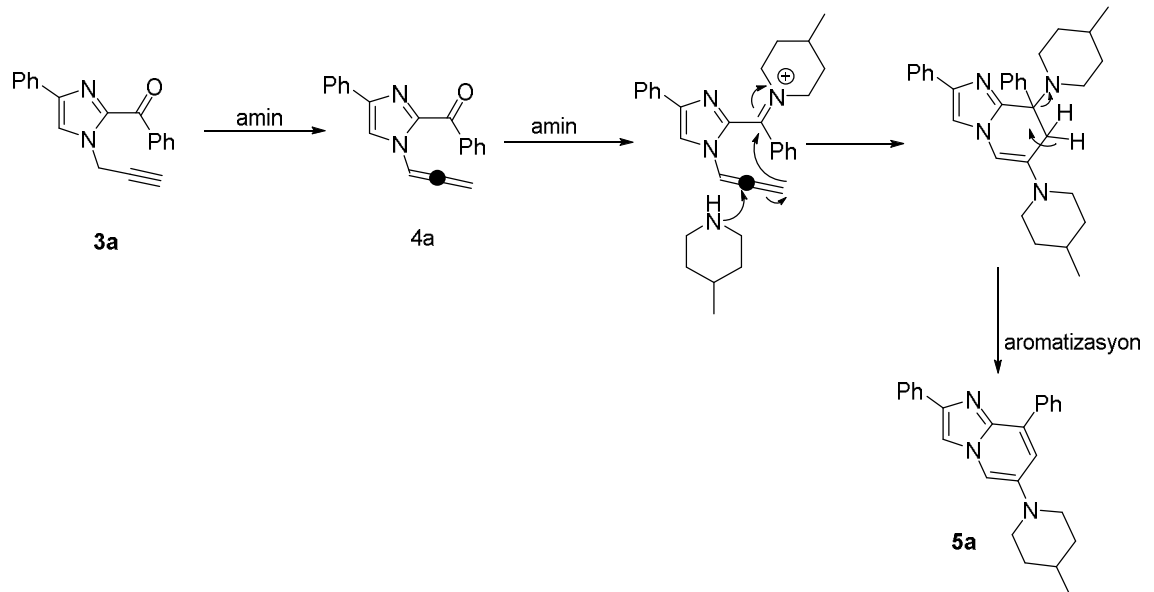
Karbon NMR spektrumunda alifatik bölgede dört kimyasal kayma gözlenmektedir. Bunlardan en aşağı alanda olan 51.5 ppm'de rezonans olan pik azot atomuna bağlı karbonları temsil etmekte, 34.2 ppm ve 30.5 ppm'de rezonans olan pikler diğer metilen ve metin karbonlarını temsil etmektedir. Son olarak da, 21.8 ppm'de rezonans olan pik metil karbonuna aittir. Aromatik alanda gözlenen pik sayısı on beş olarak belirlenmiştir. Yapısını verdiğimiz molekülde de, iki benzen halkasından 8 pik ve imidazopiridin halkasından da 7 pik rezonansı beklenmektedir. Deneysel olarak gözlenen pikler de teorik verileri doğrulamaktadır. En yukarı alanda gelen 109.1 ve 110.8 ppm'deki kimyasal kaymalar imidazol halkasını temsil etmektedir.

Karakterizasyon için NMR verilerini tartıştıktan sonra, tekrar deneysel çalışmalarımıza dönecek olursak;

Sekonder amin ile yapılan siklizasyon denemesinde istenen iskelet elde edildi. Bu reaksiyon sonucunda şöyle bir teoriyi ifade etmemiz gerekiyor.

Sekonder amin hem allen izomerizasyonunu gerçekleştirmekte hem de karbonil grubunu iminyum iyonu haline dönüştürmektedir. Daha sonra ortamdaki amin molekülünün azot atomu allenin orta karbonuna saldırmakta ve allenin uç karbonu da iminyum iyonunun karbonuna atak ederek aromatiklik sağlanması ile nihai iskelet elde edilmektedir (Şekil 30).

Şekil 30. Tahmini kapanma mekanizması

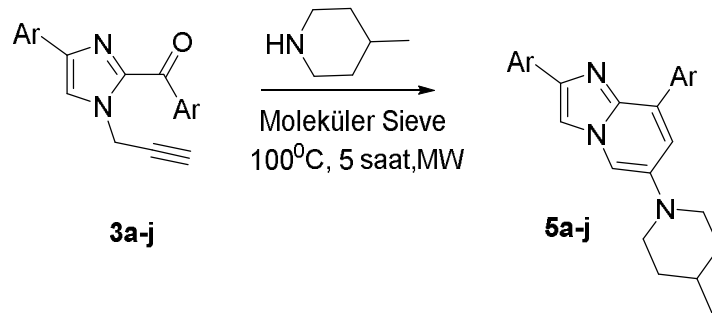


Siklizasyon reaksiyonunu hem mikro dalga sentezcisinde hem de geleneksel ısıtma yöntemleriyle yürüttük. Mikro dalga sentezcisi üniversitemizde başka bir birimde bulunmakta ve mümkün olduğu kadar cihaz kullanılarak çalışmalar yürütülmüştür. Mikro dalga sentezcisi ile yapılan reaksiyonda çıkış bileşiğinin yaklaşık 5 saat içerisinde tamamen tükendiği ve ürünün oluştuğu gözlenmiştir.

Fakat geleneksel ısıtma yöntemi ile sekonder amin olan 4-metil piperidin'in kaynama noktasında 48 saat sonra çıkış bileşiğinin %90'nının tükendiği ve ürünün oluştuğu tespit edilmiştir. Mikro dalga sentezcisi kullanılarak zamandan tasarruf edilmiştir. Bu reaksiyon üzerinden kapanma reaksiyonu optimize edildikten sonra, bu çalışma için türevlendirme için farklı N-propargil-imidazol türevleri ile 4-metil piperidin aynı şartlarda reaksiyona tabi tutulmuştur.

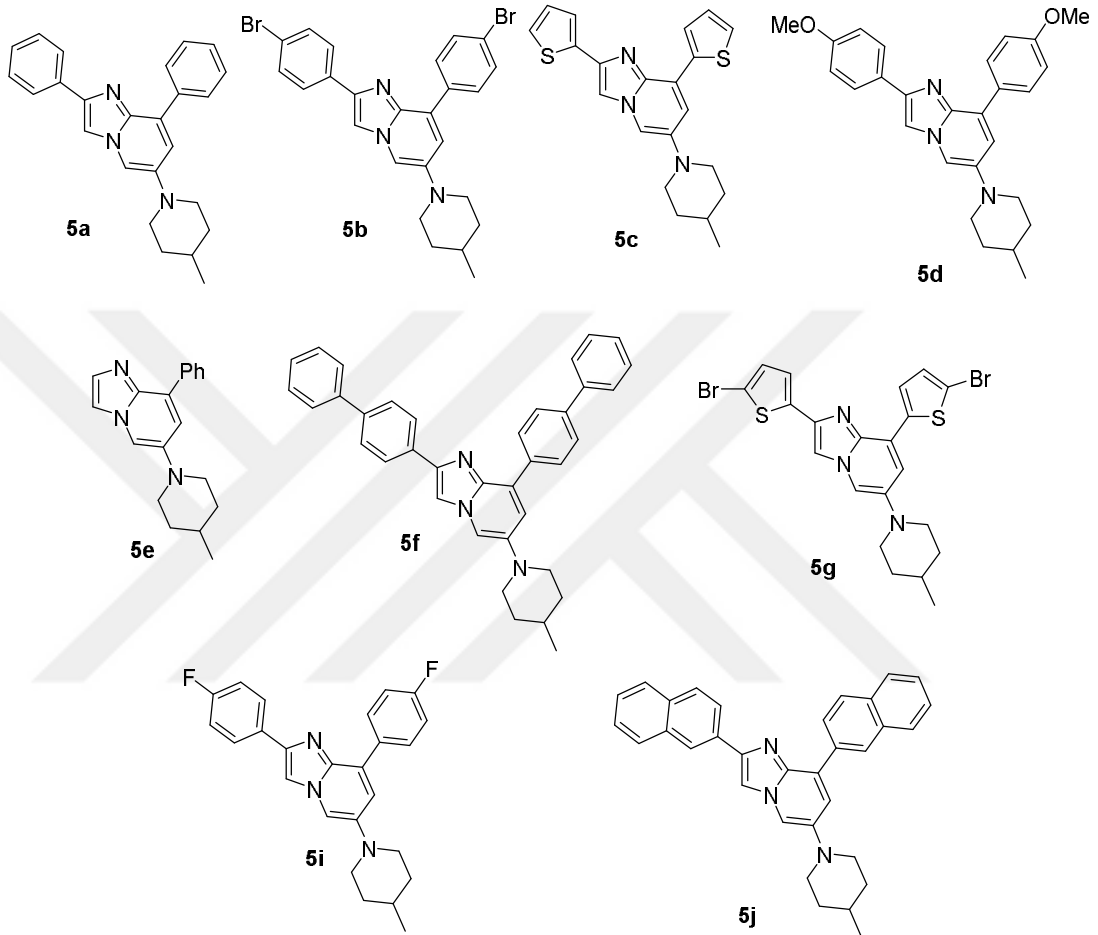
Bu reaksiyon için 3 ml 4-metil piperidin, 220 mg moleküler sieve (molecular sieves), ve 1 mmol N-propargil-imidazol türevi **3a-j** 5 saat mikro dalga sentezcisinde ısıtılarak reaksiyon tamamlanmıştır. Nihayetinde farklı fonksiyonel gruplara sahip imidazopiridin türevleri **5a-j** iyi bir verimle elde edilmiştir (Şekil 31).

Şekil 31. İmidazopiridin iskeleti için türevlendirme çalışmaları



Optimize edilen reaksiyonda farklı aril gruplarına sahip imidazopiridin türevleri **5a-j** sentezlenmiştir. Bu türevlerde aril grubu olarak, fenil, farklı sübstitüentlere sahip fenil halkası, tiyofen, naftalin ve bifenil grupları kullanılmıştır (Şekil 32.).

Şekil 32. İmidazopiridin **5a-j** türevlerinin yapıları

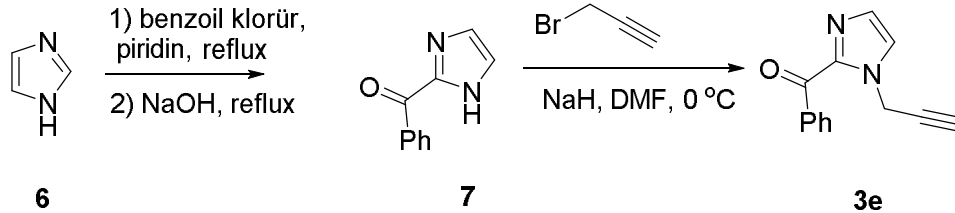


Halkalaşma reaksiyonu, 4-metil piperidin solvent olarak kullanılarak gerçekleştirildi ve aşırısı ekstraksiyon esnasında uzaklaştırıldı. Halkalanma ürünleri kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve FT-IR, NMR ve HRMS ile karakterize edildi. $^1\text{H-NMR}$ spektrumu halkalaşma reaksiyonu hakkında önemli bilgiler verdi.

Aromatik bölgede iki eşleşmiş proton birbirleriyle 2,5 Hz kapling sabiti vermesi, bu protonların piridin halkasına ait olan meta protonların örtüşmesini belirtmektedir. İmidazol halkasının C-5 pozisyonundaki proton 7.53 ppm de gözlemlendi, bu değer litaretür ile iyi etkileşmektedir. Piperidin iskeleti ise 4 farklı protondan oluşmaktadır ve bunlar NMR spektrumundaki uygun bölgede görülmüştür.

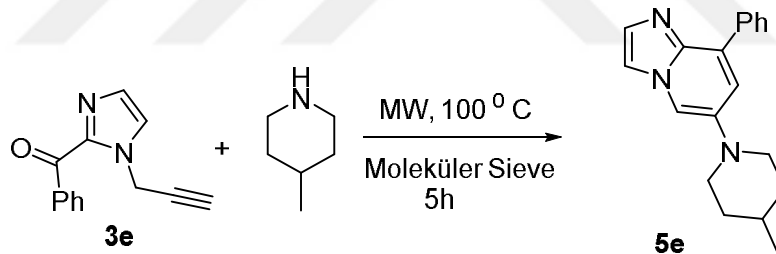
İmidazopiridin iskeleti için kullandığımız ve sadece benzoil grubu ihtiva eden çıkış bileşiğinin eldesi için farklı bir metot kullanılmıştır (Şekil 33.).

Şekil 33. Molekül 3e'nin eldesi



Mono sübstitüe N-propargil imidazol türevi açilleme yöntemi ile sentezlenmiştir. Benzoil grubunun aromatik halka olan imidazol iskeletine takılmasından sonra, halkanın NH grubu propargil grubu ile bazik ortamda sübstitüe edilmiştir. Bu türev yukarıda verilen şartlar ile imidazopiridin iskeletinin eldesi için kullanılmıştır (Şekil 34.).

Şekil 34. Molekül 5e'nin elde reaksiyonu



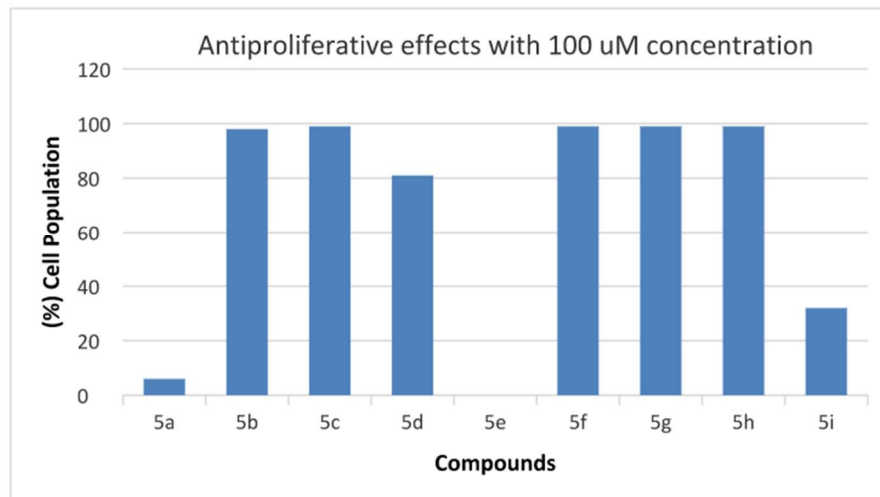
5.1. Hücre Kültürü ve SAR (Yapı aktivite ilişkisi) Çalışmaları: MTT ve COMET testleri

5.1.1. MTT testleri

Sentezlenen bileşikler öncelikle MTT sitotoksosite testine tabi tutulmuştur. LN405 hücre hattında moleküllerin farklı konsantrasyonlarına sahip çözeltileri hücreler ile etkileştirilmiştir. Hücrelerin verilen sentetik bileşiklere karşı tepkileri MTT yöntemi ile belirlenerek hangi molekülde daha fazla toksik olduğu belirlenmiştir. Bunun için de kontrol olarak belirlenen kuyucukta sadece % 1 DMSO ve besiyer varken diğer kuyucuklarda % 1 DMSO ve besiyer içerisinde sentezlenen bileşikler kullanılmıştır. Her bir konsantrasyon çözeltisi üç kez tekrarlanmıştır. Böylece hatalı sonuçların oluşması önlenmiştir. Kontrol olarak verilen kuyucukta baştaki hücre sayısına çok yakın hücre

sayılırken, sentetik moleküllerden dolayı hücre ölümü gerçekleşmiş kuyucuklarda başlangıca göre oldukça az sayıda hücre sayılmıştır. Başlangıçta eklenen hücre sayısının yarısını öldüren konsantrasyonlar IC_{50} olarak belirlenmiştir. IC_{50} değerlerinin belirlenmesi için hücreler ile sentetik moleküllerin çözeltileri 72 saat etkileştirilmiş ve sonuçlar kayıt edilmiştir. Hücre kültüründe imidazopiridin iskeletine sahip 10 molekülün farklı konsantrasyonları kullanılmıştır. Bu konsantrasyonlar başlangıçta genel toksisiteyi belirlemek için 1, 10 ve 100 μM olarak hazırlanmıştır. Bu konsantrasyonlardan hangisinde hücre sayısı % 50'nin çok altına düşmüşse, konsantrasyon aralığı genişletilmiştir. 100 μM konsantrasyondaki çözeltilerin hücreler üzerindeki toksik etki grafiği aşağıda verilmiştir (Şekil 34.).

Şekil 35. İmidazopiridin **5a-j** türevlerinin 100 μM konsantrasyondaki toksisite değerleri.



Bileşik **5a** ve **5i** bu yüzden öncü bileşik olarak seçildi ve bunların IC_{50} değerleri 100, 75, 50, 25, 10 ve 1 μM 'da konsantrasyon taraması yapılarak, **5a** için 10 μM , **5i** için 75 μM olarak belirlendi (Şekil 36).

Şekil 36. Bileşik **5a** ve **5i** için LN-405 hücre hattı üzerindeki sitotoksik test



Fenil (**5a**) ve para-florofenil (**5i**) halkası içeren bileşikler LN-405 hücre hattına karşı biyolojik aktivite sergiledi. Biz aromatik halkaların π - π bağı üzerinde etki gösterdiğini önermekteyiz.

Diğer hazırlanan bileşiklerin bazıları **5b**, **5d**, **5f** ve bir daha fazla fenil halkası veya para pozisyonunda sübstitüent içermelerine rağmen sitotoksik etki üzerinde dikkate değer bir etki göstermemektedir. Örneğin, para-bifenil (**5f**) ve β -naftil (**5h**) veya para-bromo fenil (**5b**) sübstitüe moleküller kontrolle aynı sonuçları sergilemiştir.

Bu durum fenil halkasının para-pozisyonundaki sübstitüentlerin ölçüsü LN-405 hücre hattında antiproliferatif olarak etkili değildir. Fonksiyonel grupların boyutları ve aktivite arasındaki ilişki $H > F > OMe > Br = Ph$ olarak bulunabilir.

Ayrıca, tiyofen-imidazopiridin türevleri (**5c** ve **5g**) fenil sübstitüe bileşiklerde olduğu gibi herhangi bir antiproliferatif etki göstermemiştir. Bahsedilen bu sonuçlar sentezlenen moleküller ve hedefin aktif bölgesiyle zayıf olarak uygun olduğunu açıklayabilir.

Yapısında iki fenil halkası bulunduran imidazopiridin iskeleti **5a**, 100 μ M konsantrasyonda hücrelerin % 94'ünü öldürmüştür. Her iki fenil halkasındaki para pozisyonlarında Br bulunan imidazopiridin türevi **5b**, hücrelerin yalnızca % 2'sini öldürmüştür. Fenil halkasının para pozisyonunda OMe grubu bulunduran imidazopiridin türevi **5d**, hücrelerin % 19'unu öldürmüştür.

Tek tarafında fenil grubu bulunduran türev **5e**, çözelti içerisinde çökmeler oluştuğu için ölüm oranı belirlenememiştir. Bu türevin toksik etkisi tekrar deneysel olarak çalışılacaktır.

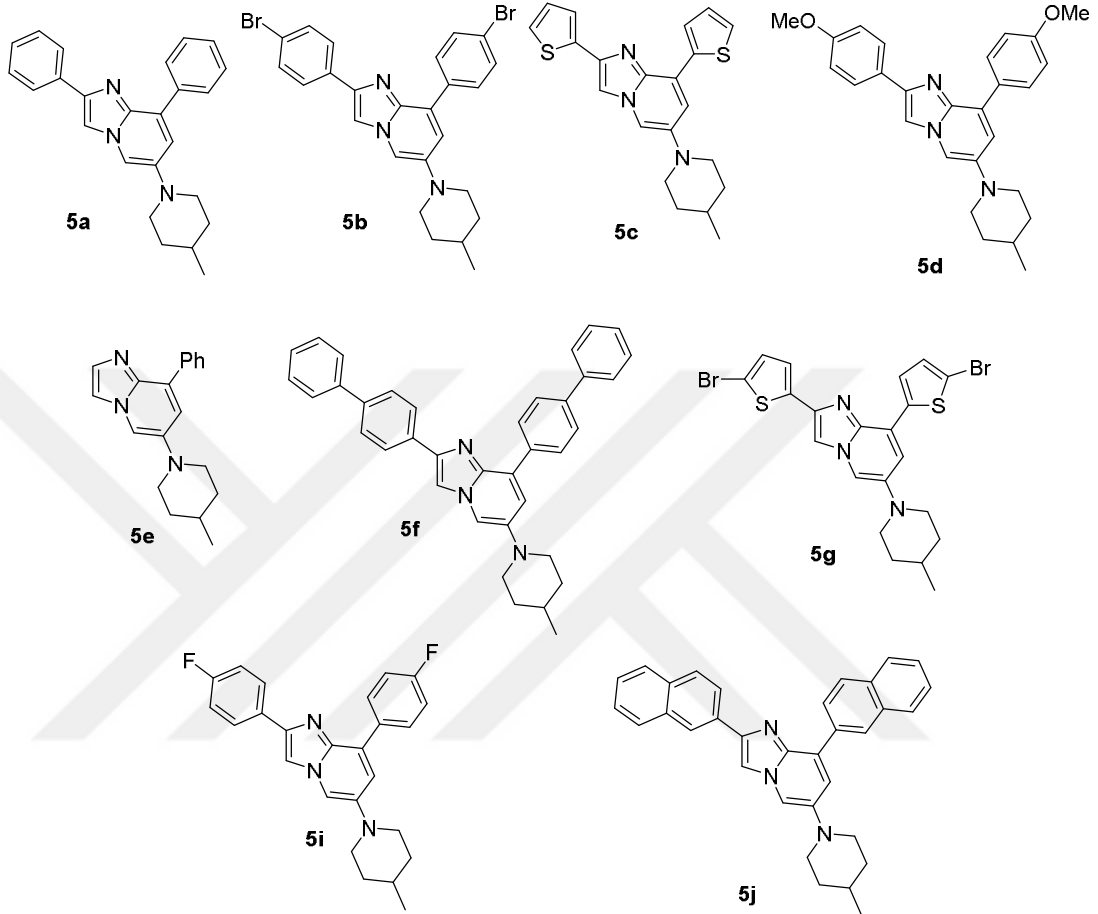
Bifenil halkasına sahip imidazopiridin türevi **5f**, neredeyse kontrol gibi davranmış ve hücre ölümü gerçekleşmemiştir. Fenil halkasının para pozisyonunda flor atomu bulduran imidazopiridin türevi **5i**, hücrelerin % 68'ini öldürmüştür. Fenil yerine 2-naftalin iskeletini taşıyan imidazopiridin türevi **5j**, kontrol gibi davranmış ve hücre ölümü gerçekleştirilmemiştir. Fenil halkasının dışında 2 pozisyonundan tiyofen halkası taşıyan imidazopiridin türevi **5c**, hücre ölümü gerçekleştirilmemiştir. Tiyofen halkasına 5-pozisyonunda brom bağlı olan iskeletin 2- pozisyonundan türevlendirilen imidazopiridin iskeleti **5g**, hücre ölümü gerçekleştirilmemiştir. Verilen hücre ölümleri neticesinde süstitüe olmayan fenil halkasının çok önemli olduğu gözlenmektedir.

Hücre ölümlerini % 50'nin altında gerçekleştiren iki molekülün IC_{50} değerlerinin belirlenmesi için 1-100 uM konsantrasyonların aralıkları genişletilerek tekrarlanmıştır. Bu konsantrasyonlar 1, 10, 25, 50, 75, 100 olarak çalışılmıştır. Bu konsantrasyonlardan sonra, **5a** nolu bileşiğin IC_{50} değeri 10 uM, **5i** nolu bileşiğin IC_{50} değeri 75 uM olarak belirlenmiştir.

Öncelikle şunu ifade etmemiz gerekir. Sentezlediğimiz imidazopiridin türevlerinin bazıları 100 uM konsantrasyonda hiçbir toksik etkiye sahip değildir. Diğer taraftan iki farklı molekül **5a** ve **5i**, 100 uM konsantrasyonun altında toksik etki göstermişlerdir. Bunlardan birisi **5a** nolu bileşik 10-15 uM konsantrasyon aralığında IC_{50} değerlerine sahiptir. Literatürde henüz bilinmeyen bu türevlerin bu kadar düşük konsantrasyonda toksik etki göstermesi, bizi oldukça önemli bir sonuca ulaştırabilir (Şekil 37) .

Moleküllerin SAR modelini inceleyecek olursak;

Şekil 37.Hücre kültüründe toksik etkisi çalışılan moleküller.



Toksik etkisi en düşük konsantrasyonda en iyi olan molekülümüz iki fenil halkası içeren **5a** nolu bileşiktir. Toksik etkinin henüz hangi yolak üzerinden gerçekleştiğini bilmiyoruz. Ama iskeletin fenil halkalarının toksik etki yaratacak ve hücre için önemli enzimler ile π - π etkileşimi üzerinden ligand- protein bağlanması yaptığını düşünüyoruz. Zira fenil halkaları proteinlerdeki birçok aromatik halka rezidüleriyle iyi bir şekilde π - π etkileşimine girebilir. Fenil halkasının para pozisyonuna Br, OMe veya fenil halkası takıldığında hücre ölümü tamamen duruyor.

Bunu şu şekilde izah edebiliriz; Kovalent olmayan etkileşimlerde önemli iki faktör vardır. Bunlardan biri etkileşecek iki grup arasındaki mesafe diğeri ise uygun geometridir. Fenil halkasının para pozisyonuna brom bağlandığında muhtemel olan etkileşimler molekülün fenil grubunun hacminin artmasından dolayı negatif etkilenmektedir. Hâlbuki , Br atomu hidrojen akseptör olarak iyi bir gruptur.

Ama burada bromun yapıya verdiği hacimden dolayı proteindeki uygun rezidülerin fenil halkası ile uygun mesafe ve/veya geometride etkilememekte ve dolayısıyla da anahtar-kilit olarak tabir ettiğimiz etkileşim oluşmamaktadır.

Bu etkileşimin olmaması ile birlikte toksik etkiye sahip olan protein bağlanması gerçekleşmemekte ve sonuçta aktif olmayan bir molekül olarak görünmektedir. Aynı durum OMe ve fenil sübtitüe türevler için de söylenebilir Diğer taraftan para pozisyonunda flor atomu bulduran imidazopiridin türevi de oldukça yüksek toksik etkiye sahiptir (IC₅₀: 75 uM). Flor atomu hiçbir halojenin gösteremediği etkileşimlere sahiptir.

Ayrıca hacmi en küçük halojen olarak karşımıza çıkmaktadır. Flor atomu bir çok aromatik halka ile etkileşim gösterebilmektedir. Ayrıca iyi bir hidrojen akseptördür. Bunların yanında hacminin küçük olmasından dolayı da sübtitüe olmayan fenil halkasındaki etkileşimleri negatif etkilemediğini düşünüyoruz. Böylelikle, sentezlediğimiz imidazopiridin iskeletinde iki fenil halkasının verilen pozisyonlarda şart olduğunu para pozisyonunda sadece Flor atomunun bulunabileceği ve naftalin olduğunda etkinin tamamen ortadan kalktığı belirlenmiştir (Figür 2.10). Ayrıca diğer değiştirilmeyen moleküldeki yapıların da farmakofor grup ve/veya molekülü proteine uygun mesafe ve geometride sunan gruplar olduğunu belirlemek için daha ileri çalışmalar yapılabilir. Yukarıda ifade edilen çalışmalar ve SAR modeli neticesinde molekülün yapı etki ilişkisi kurulmuştur.

5.1.2. COMET Testleri

Sentezlenen moleküllerin DNA hasarını belirlemek için Comet yöntemi sadece **5a** ve **5i** bileşikleri için uygulandı. Kontrol, **5a** ve **5i** için hücre sayısı sırasıyla 1026, 1180 ve 1014 idi. Sonuçlar sadece bileşik **5a**'nın hücrelerin %14'ünü etkileyerek diğer kontrol gruplarına (p < 0.001) kıyasla istatikselsel olarak önemli daha fazla DNA hasarına yol açtığını göstermektedir. Bu yüzden diğer bileşiklerin DNA hasarına yol açmazken **5a**'nın DNA hasarına toksik etki gösterdiğini tahmin edebiliriz. **5i** ve kontrol (C) arasındaki (P>0.05) istatikselsel olarak pozitif sonuç vermemiştir. Bu yüzden comet yönteminde bileşik **5i**'nin DNA hasarı üzerindeki dikkate değer bir etki göstermediğini belirtmektedir (Tablo 1).

Toksik etkinin DNA kaynaklı olup olmadığını incelemek için COMET testi yapılmıştır. Deney ayrıntısı daha önce verilen COMET testine IC₅₀ değeri belirlenen moleküller tabi

tutulmuştur. Bu türevler **5a** ve **5i** 'dir. Kontrol ve moleküllerin ilgili konsantrasyonları 72 saat boyunca hücreler ile inkübe edilerek yapılmıştır. MTT testleri 96 saat süreyle yapılmıştır. Buradaki zaman farkının önemi, hücreleri ölüm döngüsüne getirip tamamen ölmemiş olmalarını sağlamaktır.

COMET testi ile bir kontrol grubu hazırlanmış ve üç molekülün de DNA 'ya etkisi incelenmiştir. Yapılan testler neticesinde kontrol grubundaki hücrelerde (sadece % 1 DMSO içeriyor) % 0,7 oranında DNA hasarı tespit edilmiştir. Bu değer önemsenmeyecek kadar küçüktür. Molekülleri içeren konsantrasyonlardaki DNA hasarı şu şekilde belirlenmiştir; flor atomuna sahip türev **5i** molekülünde % 0.97 oranında DNA hasarı tespit edilmiştir. Diğer taraftan sadece fenil halkasına sahip imidazopiridin türevi olan **5a** molekülünde DNA hasarı % 15 olarak belirlenmiştir.

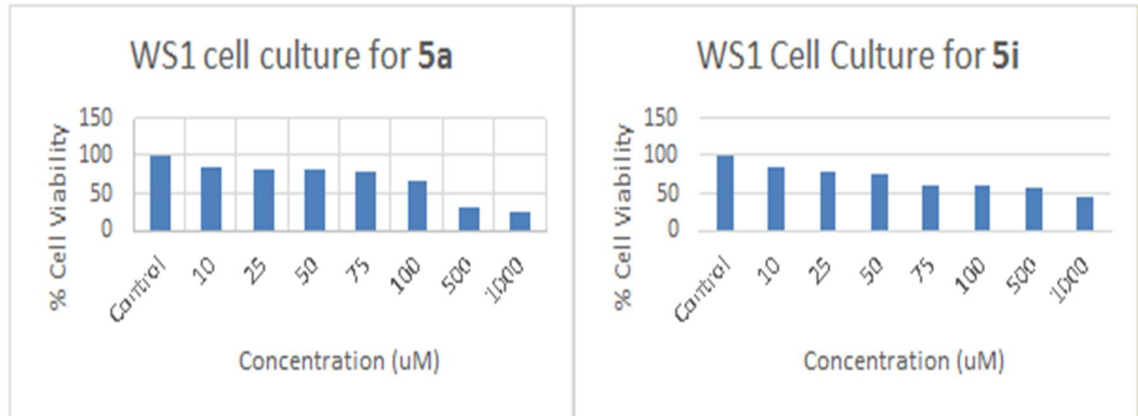
DNA hasar oranları karşılaştırıldığında 5i nolu türevlerde kontrole eşit veya çok yakın DNA hasarı olduğu gözlenmiştir. Bu da bu moleküllerdeki belirlenen toksik etkinin DNA kaynaklı olmadığını ifade etmektedir. Fakat **5a** molekülünde kayda değer bir DNA hasarı, % 15, tespit edilmiştir. Bu değer hem kontrol ile hem de diğer iki molekülle de kıyaslandığında oldukça anlamlı bir değer olarak hesaplanmıştır. Chi-Square or Fisher's Exact istatistik metotlarına göre de yukarıda anılan sonuçlar anlamlı bulunmuş ve $p < 0,001$ değeri bulunmuştur. Bu durumda **5a** molekülünün gözlenen toksik etkisinin DNA hasarından dolayı olabileceği söylenebilir. Bu çalışmada elde edilen toksisite ve genotoksisite verileri oldukça önemlidir. Zira oldukça düşük konsantrasyonda (10 uM) toksisite ve DNA hasarı sağlanmıştır.

Bu sonuçların daha ileriye taşınması için ilave deneylerin yapılması gerekmektedir. Bu deneylerin yapılması için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ile görüşme sağlanmıştır. Bu görüşmeler neticesinde önemli olan moleküllerin toksik etkilerini hücre döngüsünün hangi safhasında ortaya çıkardığı, apoptoza (hücrenin kontrollü ölümü) götürüp götürmediği gibi önemli bilgiler elde edildi.

Antiproliferatif ve DNA hasarı etkileri öncü bileşikler tarafından belirlendi. Bu durum öncü bileşiklerin güvenliğinin bulunması açısından çok önemlidir. Bu yüzden bileşik **5a** ve **5i** normal ve kansersiz hücreler olan WS1 (cilt fibroblastı) hücre hattında sitotoksik etkisi test edildi. Bileşik **5a** ve **5i**'nin WS1 üzerindeki IC_{50} değerleri sırasıyla 480 ve 844 μ M olarak MTT metodu ile belirlendi (Şekil 38). Bu bilgiyle öncü bileşiklerin etkili

konsantrasyonları kanser hücreleri etkilendiğinde normal hücrede güvenli olabileceği bulunabilir.

Şekil 38. Öncü bileşikleri WS1 (cilt fibroblastı) üzerindeki güvenlik testleri

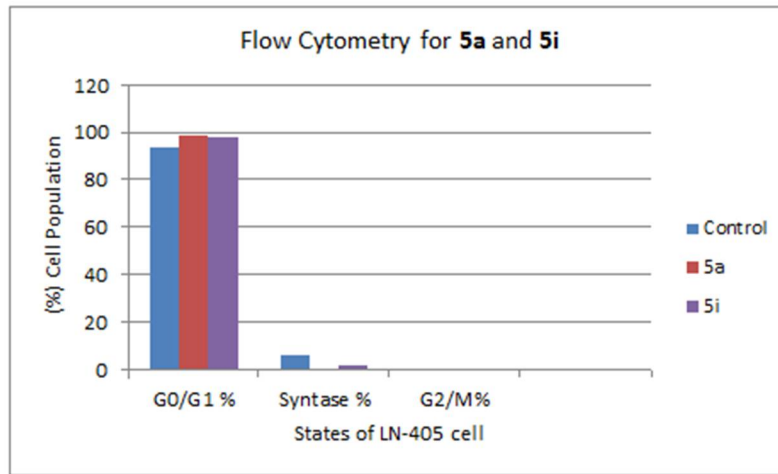


MTT, Comet ve flow sitometrisi gerçekleştirildikten sonra sentezlenen bileşiklerin hücre siklusü üzerindeki etkisi belirlendi. Bu bileşikler daha önce belirlenen IC_{50} değerlerindeki hücre ortamına eklendi: gerçek ve erken apoptotik etkisi, gerçek hücre siklusünü belirlemek için 72 saat inkübe edildi. Sonuçlar Şekil 38’ gösterilmektedir.

Flow sitometri, G0/G1 fazında LN-405 hücre popülasyonunun yüzdeliğini her iki bileşik için neredeyse aynı olduğunu gösterdi (**5a** için %99,2, **5i** için %98,2). **5i** bileşiğinin 75 μ M ile hücrelerin inkübasyonunda hücre yüzdesi çok düşük olarak S fazına ulaşırken, **5a** bileşiğinin 10 μ M konsantrasyonu ile inkübe edilen hücrelerin hiçbiri S fazına ulaşmamıştır. Bunun anlamı, **5a** ve **5i** DNA çiftini etkili derecede etkilemektedir. Kontrol-**5a**, kontrol-**5i** ve **5a-5i** grupları arasında hücre siklusünde hücre popülasyonu açısından istatistiksel olarak önemli fark bulundu ($p < 0.001$). Flow sitometri sonuçlarında **5a** ve **5i**’nin LN-405 hücre hattında antiproliferatif etki gösterdiği bulundu.

Bu antiproliferatif etki düzenleyici proteinlerin hücre siklusündeki kontrolün bozulması veya tümör süpresör gen/proteinlerin ibarelerinin artması-azalması veya hücre proliferasyon sürecindeki kalıntılar gibi genetik faktörler olabilir (Şekil 39.)

Şekil 39. Bileşik **5a** ve **5i** için Flow sitometri sonuçları



Glioblastoma bir tip beyin kanseri tipidir ve herhangi bir kemoterapötik ilaç oral olarak alındığında gastrointestinal sistemden absorplanır ve kan beyin bariyerini geçmelidir. Sentezlenen bileşiklerin bu canlılık parametlerini teorik olarak belirlemek için Schrödinger (QikProp) yazılımı, Log BB (kan beyin bariyeri) ve Caco-2 permeabilitesi (insan intestinal permeabilitesi tahmini için) kullanıldı.

Yazılım verilerine göre, ilaçların %95'lik analizi Log BB aralığı -3.0 ve 1.2 arasında göstermiştir. Ayrıca eğer Caco-2 permeabilitesi 500 nm/sec 'yi aşarsa, molekül bu mebranı kolaylıkla geçer. İmidazopiridinler **5a-5i** için Log BB değerleri sırasıyla 0.284 ve 1.012 olarak bulunmuştur. Brom içermeyen bileşik **5a** ve **5c** için tahmin edilen Log BB sırasıyla 0.419 ve 0.644 olarak belirlenirken brom içeren benzer iskeletler (**5b** ve **5g**) için Log BB değeri 0.794 ve 1.012 olarak belirlendi.

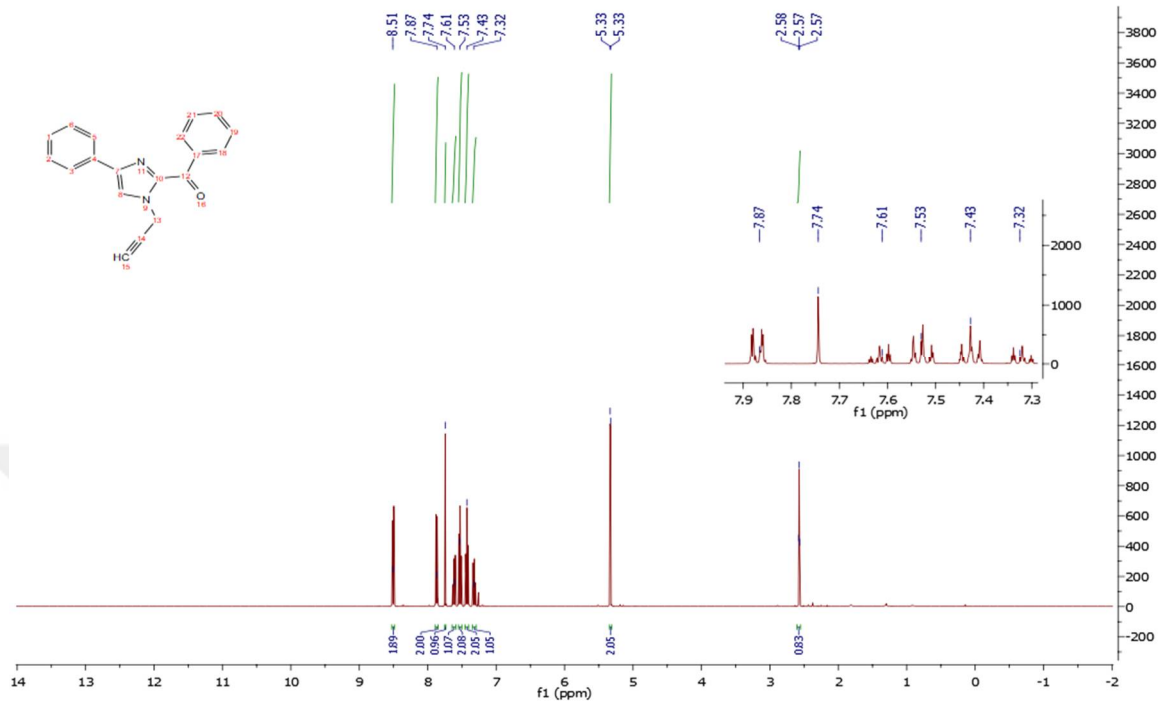
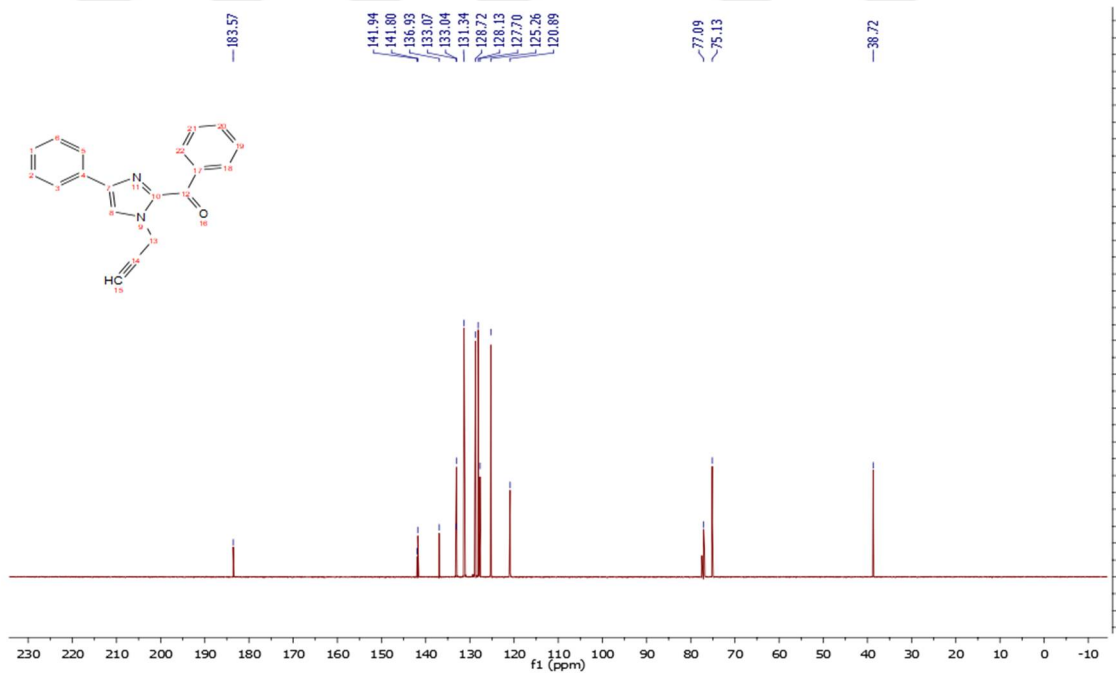
Davis ve grubu klor ve brom sübstitüentlerin peptitlerde lipofiliteyi artırdığı ve kan-beyin bariyerini geçtiğini bulmuşlardır.²⁶ Caco-2 permeabilite değerleri, **5e** hariç (tek fenil halkasına sahip ve tahmini Caco-2 permeabilitesi 4718), 8340-8370 arasında bulundu. Teorik değerler sentezlenen bileşiklerin (**5a-i**) kan-beyin bariyerini geçebileceğini göstermektedir. Ayrıca, Caco-2 permeabilitesine göre sentezlenen bileşiklerin oral olarak uygulanabileceğini belirtmektedir (Şekil 40).

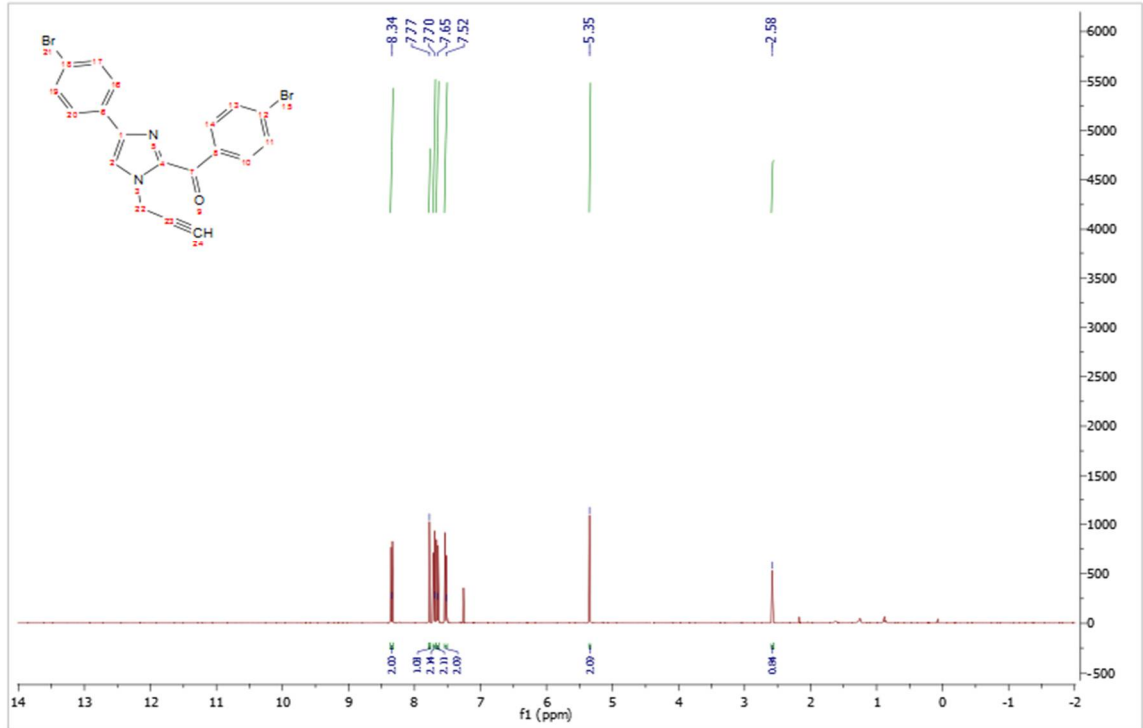
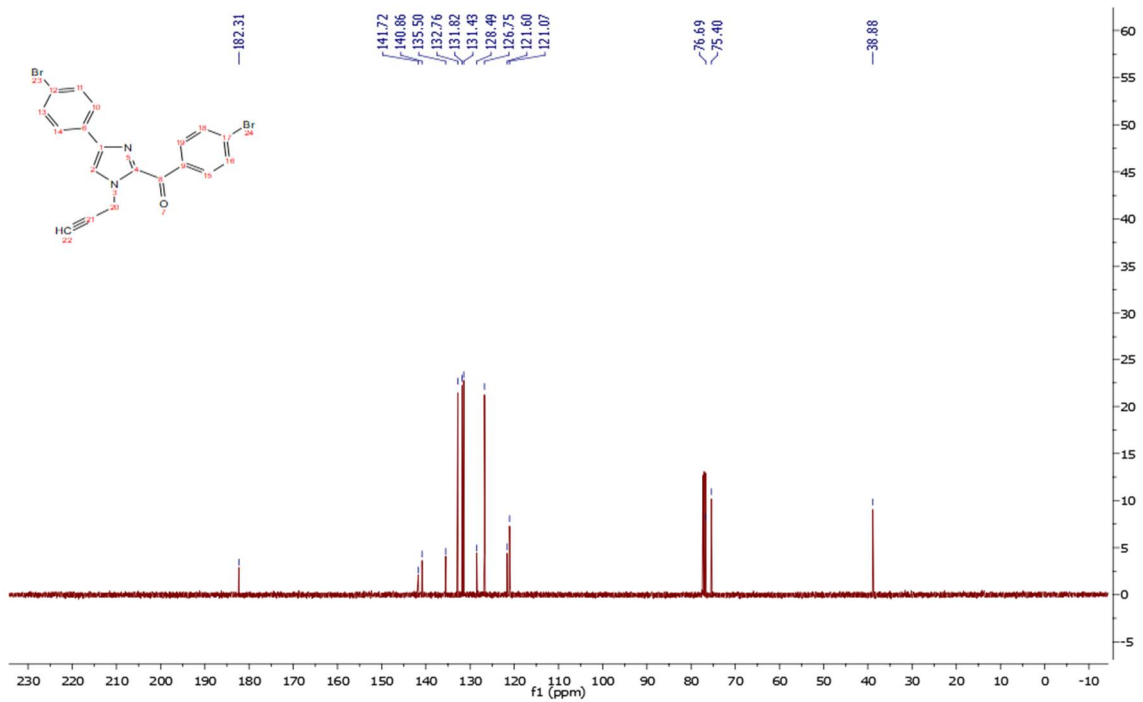
Şekil 40. İmidazopiridinler için belirlenen Log BB ve Caco-2 parametreler

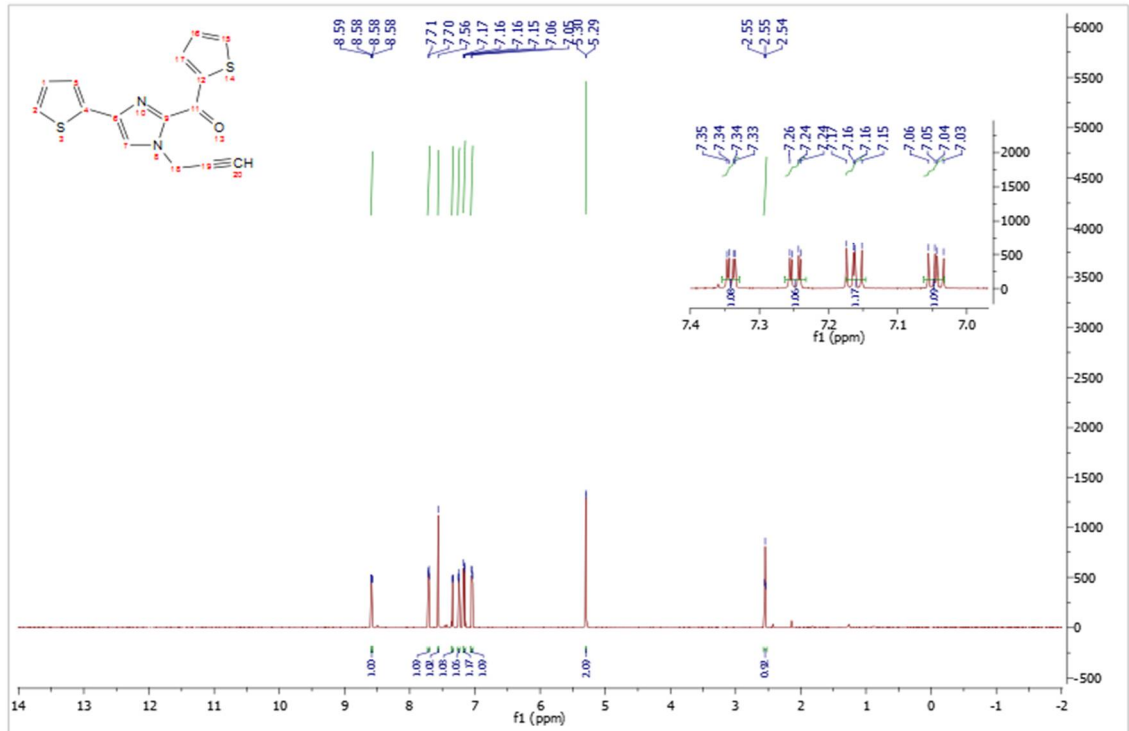
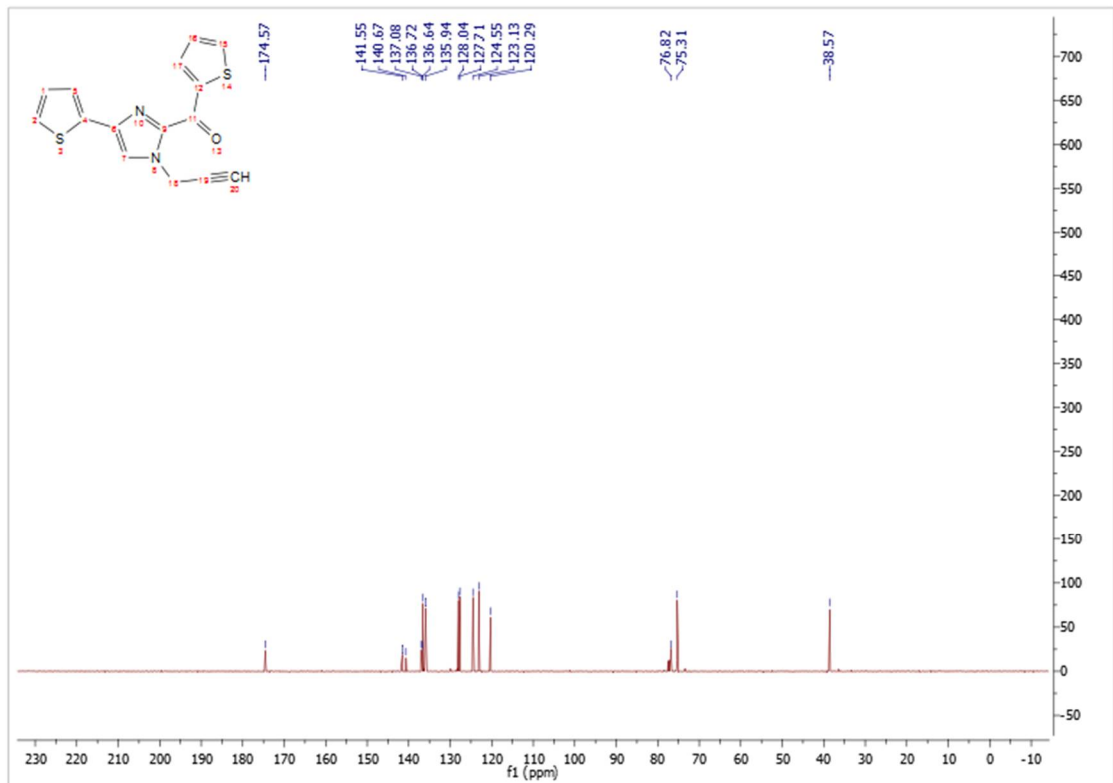
Tests	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i
Log BB ^a	0.419	0.794	0.644	0.290	0.176	0.284	1.012	0.411	0.647
Caco-2 Permeability (nm/sec) ^b	8340	8351	8369	8340	4718	8340	8370	8342	8347

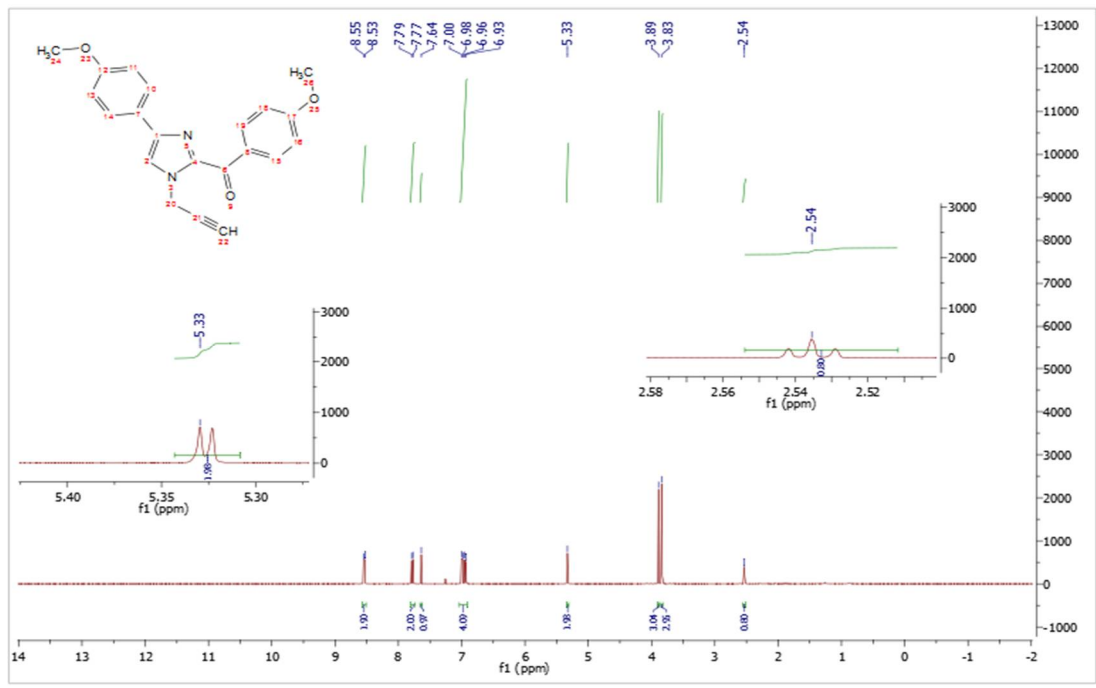
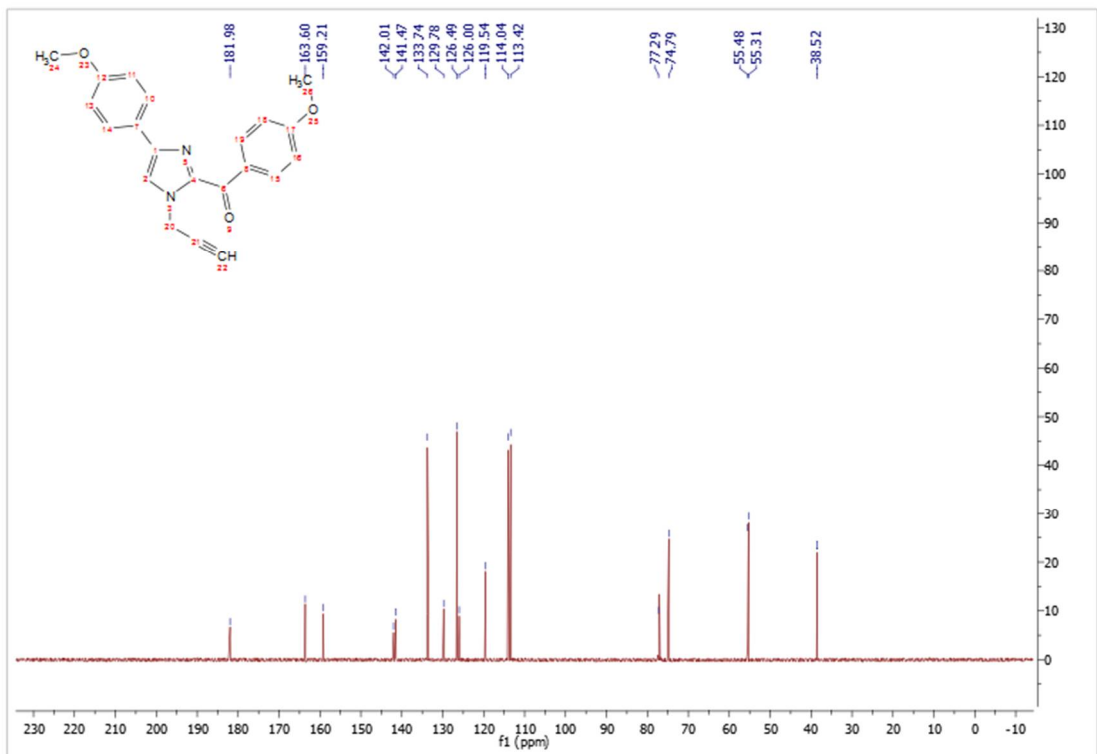
Özet olarak, farklı fonksiyonel gruplara sahip çeşitli imidazopiridin türevleri sentezlendi ve bu bileşiklerin glioblastoma hücre hattında (LN-405) sitotoksik etkileri deneysel olarak belirlendi. IC₅₀ değerleri 10 ve 75 µM olan iki öncü bileşik glioblastoma için belirlendi. Bu öncü bileşiklerin genotoksisitelerini belirlemek için Comet assay yöntemi kullanıldı. DNA hasarına molekül **5a** (iki sübstitüe olmayan fenil halkasına sahip bileşik) neden oldu. İki öncü bileşiğin LN-405 hücrelerindeki hücre siklüsü üzerindeki etkilerini belirlemek için flow sitometri yöntemi kullanıldı. Öncü bileşiklerin hücrelerin sentez fazına geçmelerini engellediği bulundu. Ayrıca, Log BB ve Caco-2 permeabilitesi gibi parametreler öncü bileşiklerin oral olarak kullanılabilirliğini gösterdi. Bu bileşiklerin farmakomodülasyonu ve yapı-aktivite ilişkileri halen araştırmalarımız arasındadır, bu durum glioblastoma için umut verici yeni bir aday olmasını sağlayacaktır. Ayrıca moleküler genetik çalışmalara, bu aday bileşiklerin antikanser etkisini ortaya çıkarmak için ihtiyaç duyulmaktadır.

5.2. Spektral Veriler

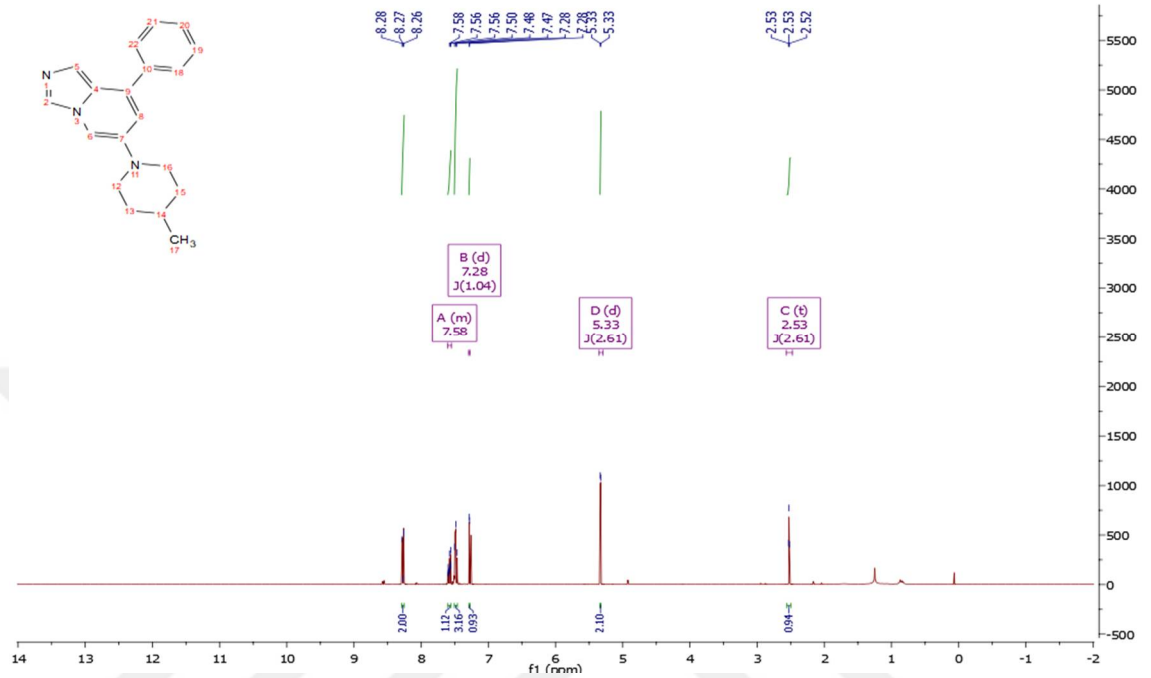
Şekil 41. 3a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 42. 3a bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 43. 3b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 44. 3b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

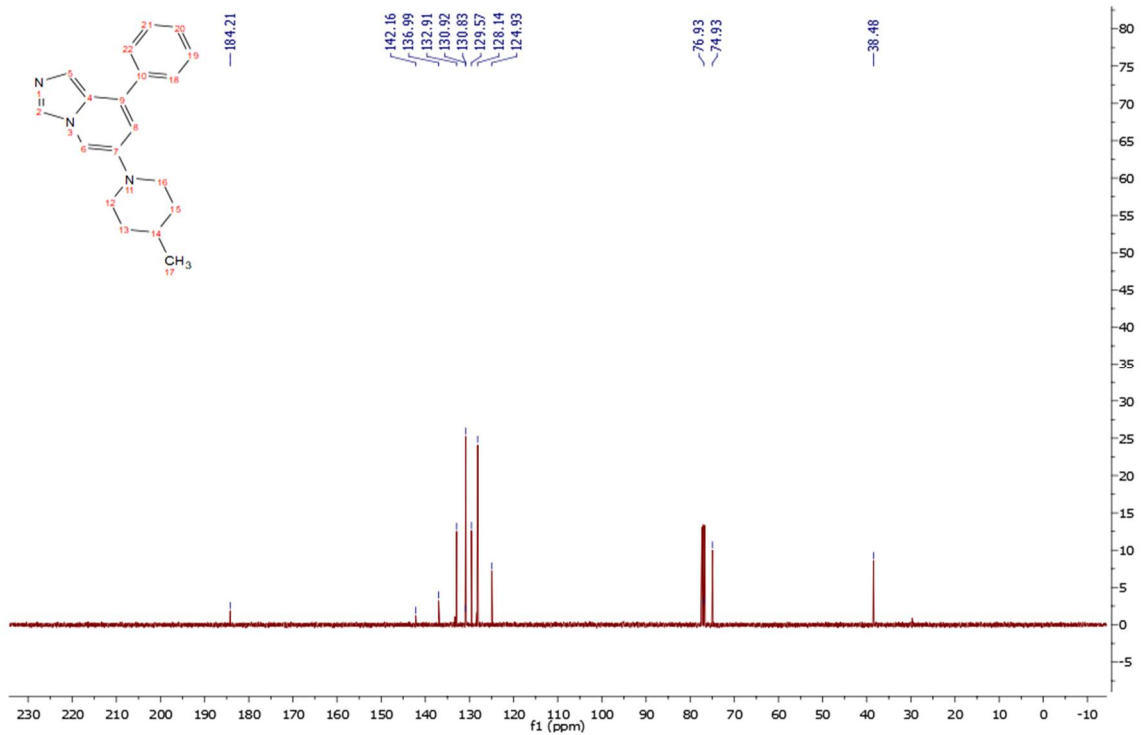
Şekil 45. 3c bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 46. 3c bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 47. 3d bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 48. 3d bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

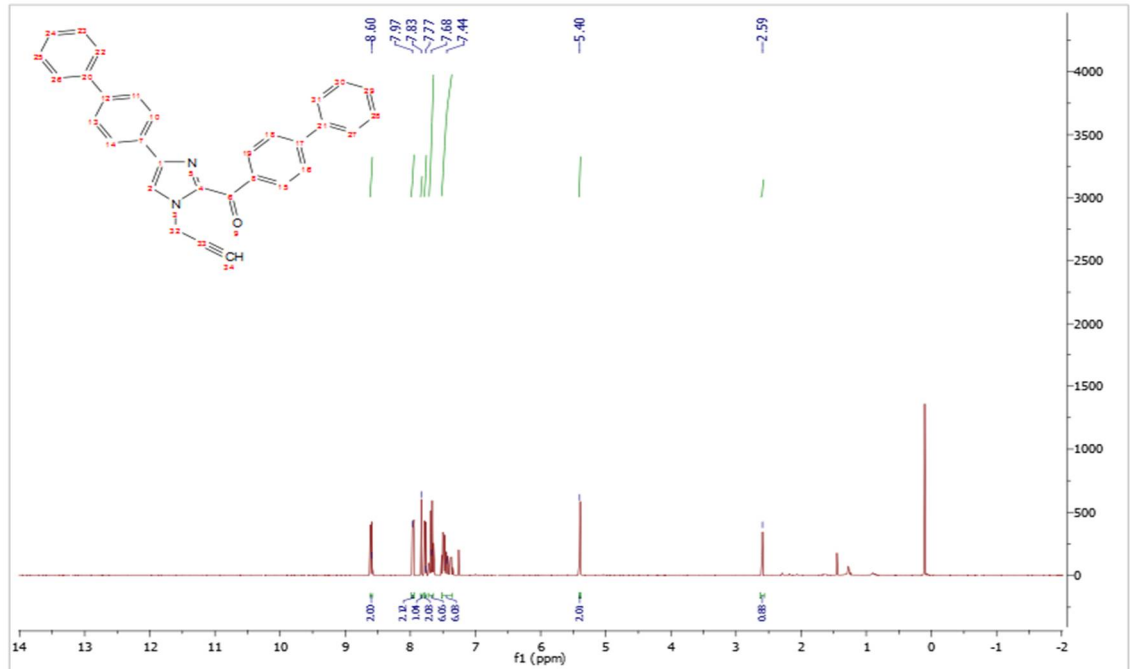
Şekil 49. 3e bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



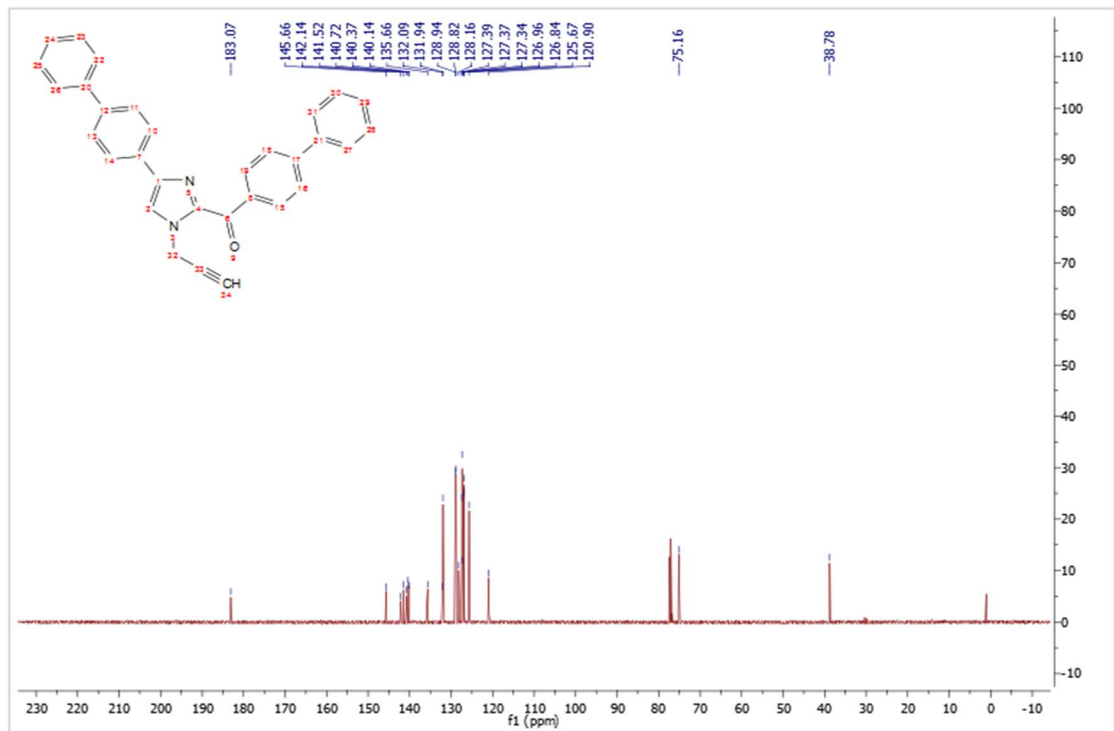
Şekil 50. 3e bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

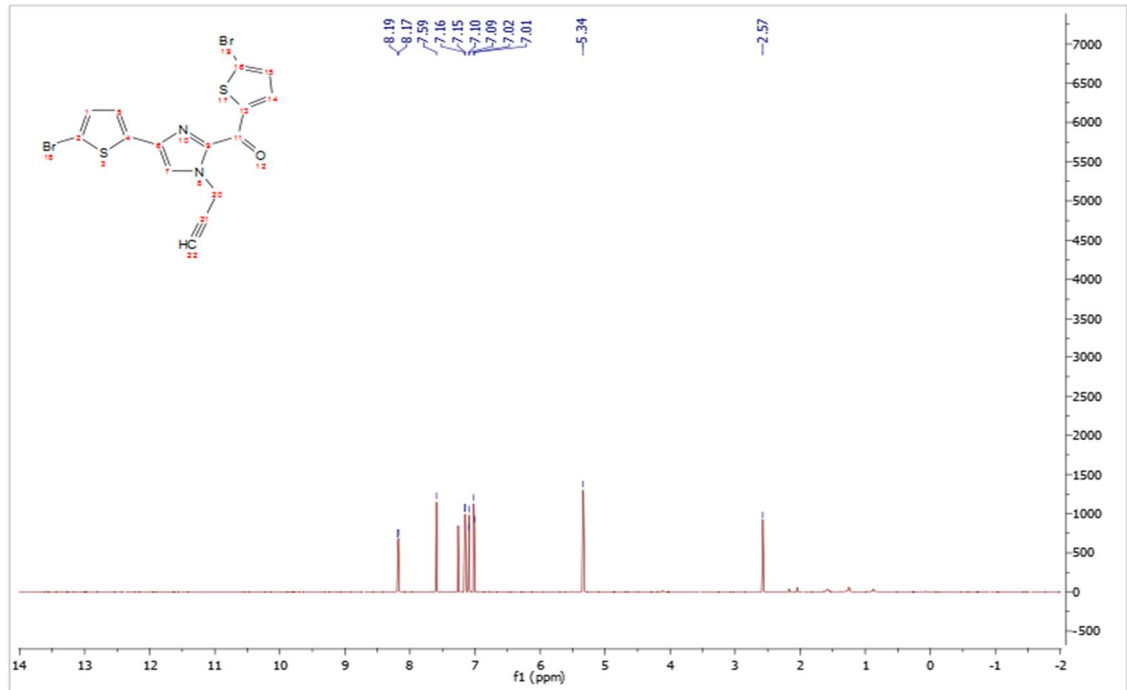
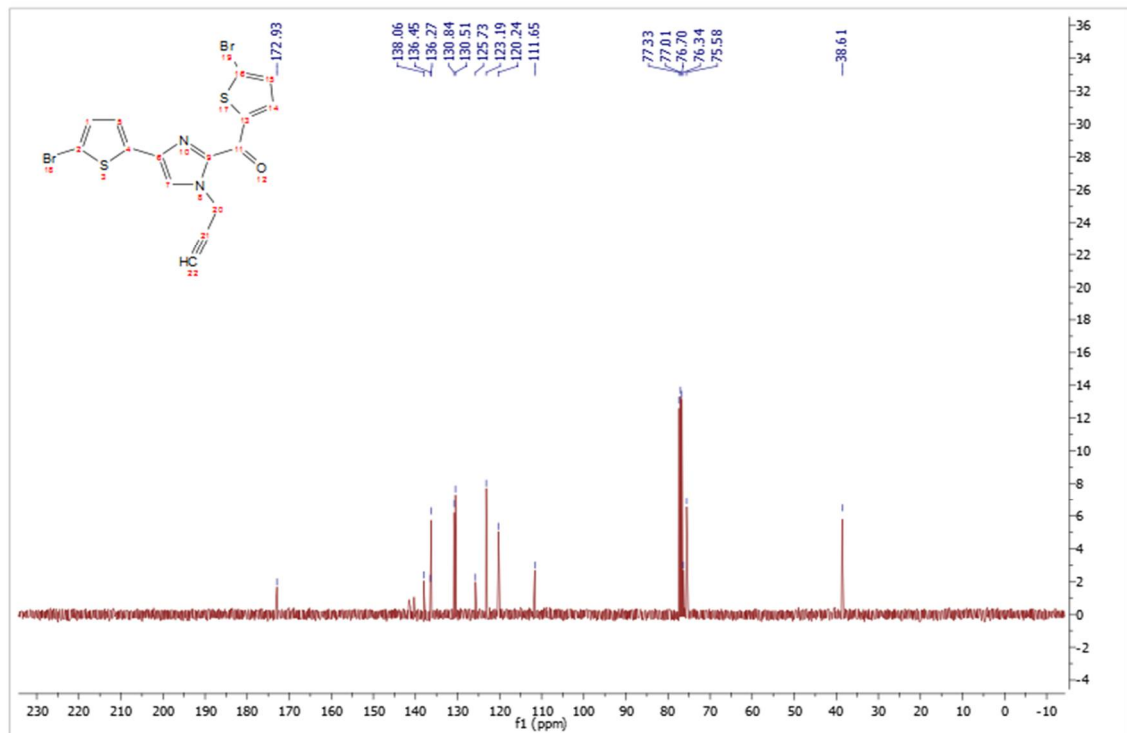


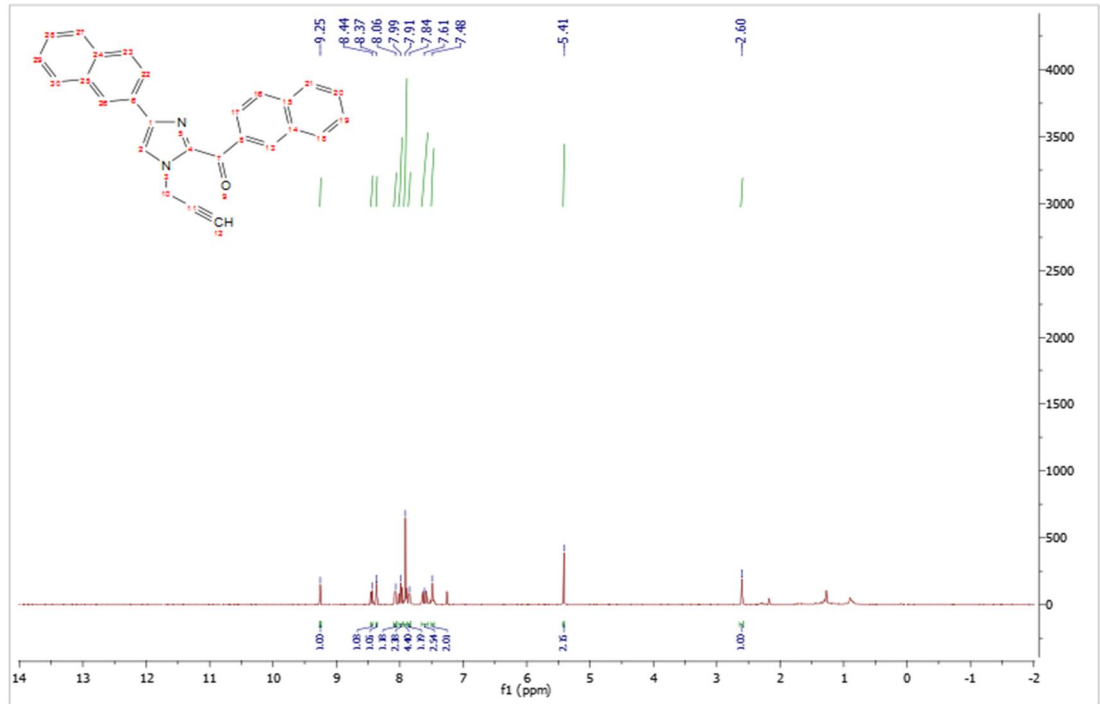
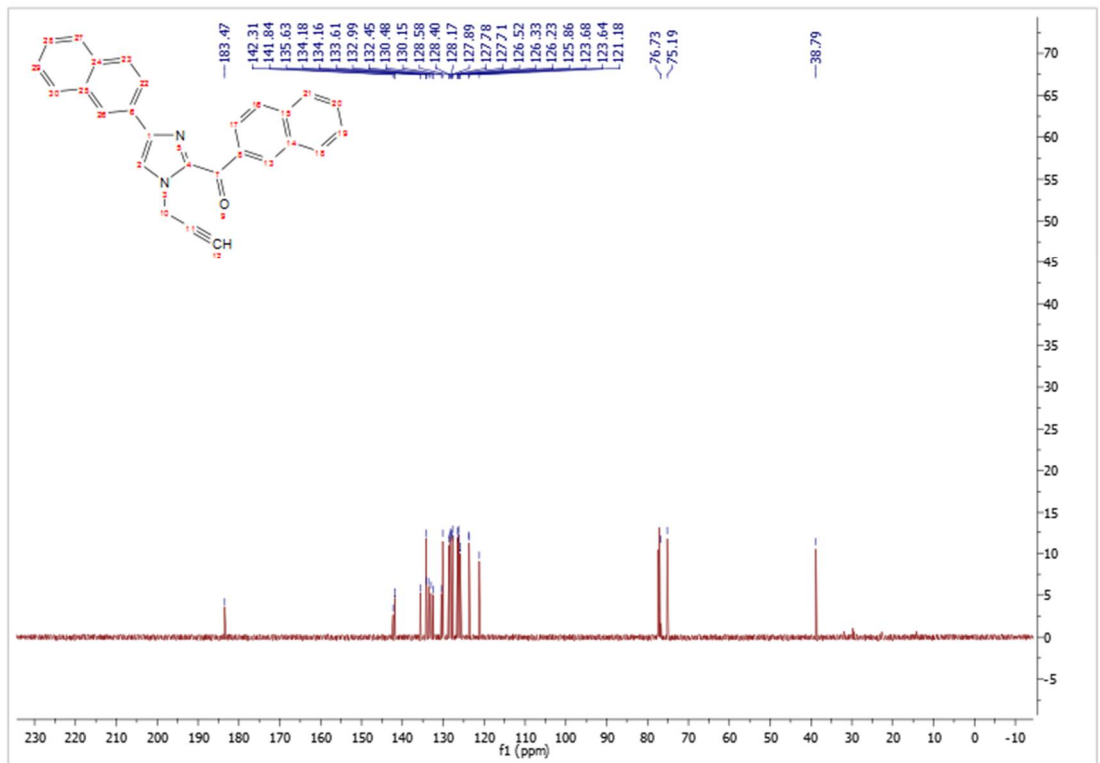
Şekil 51. 3f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

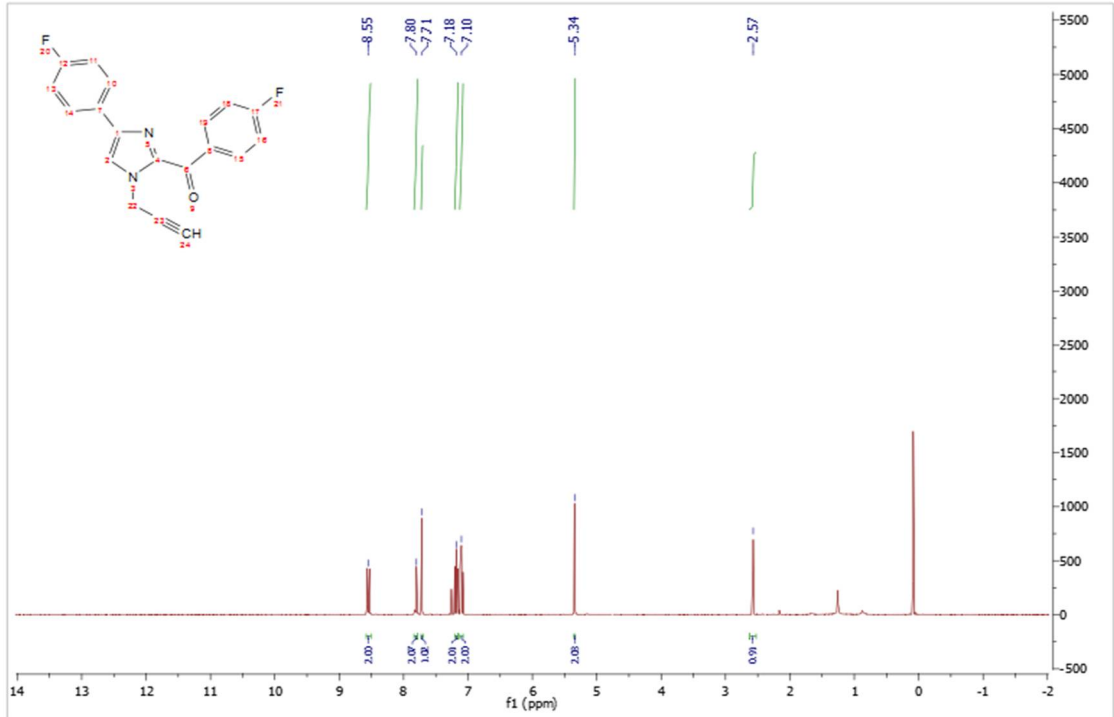
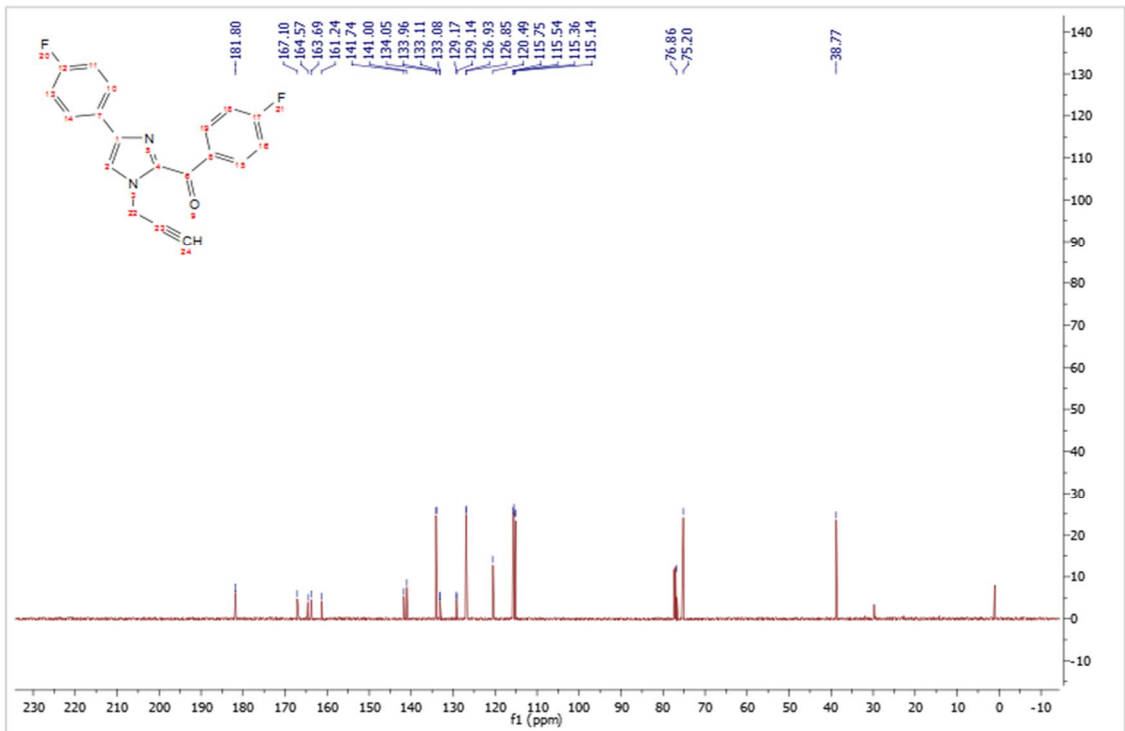


Şekil 52. 3f bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

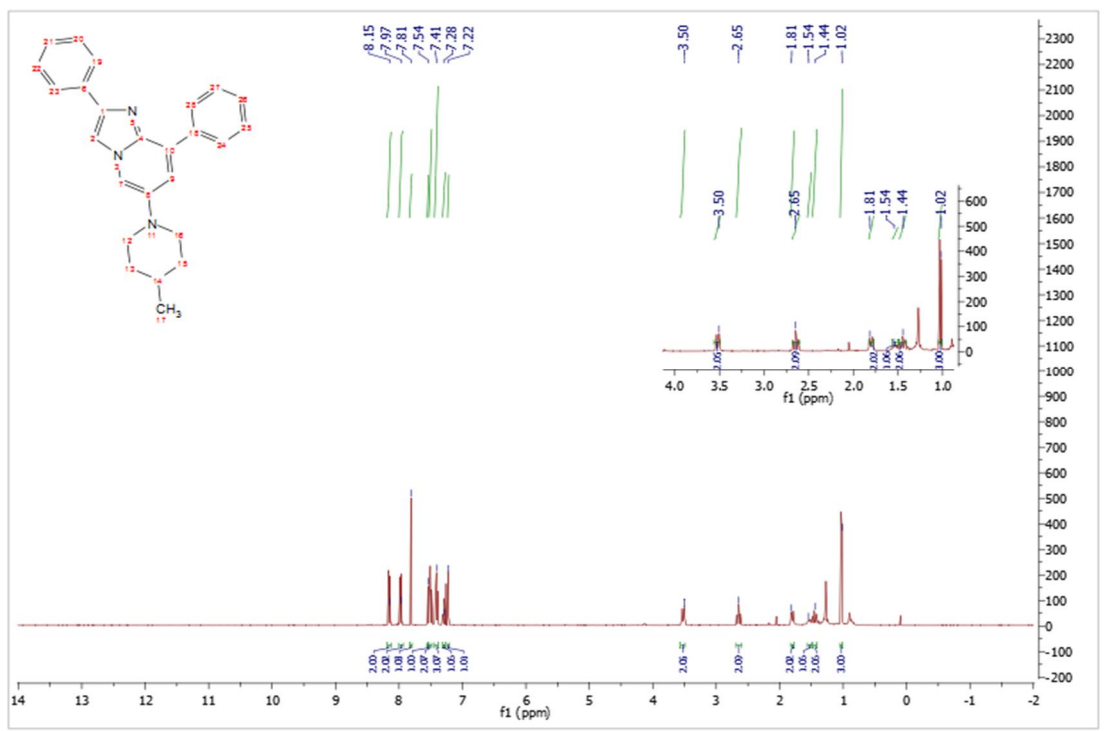


Şekil 53. 3g bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 54. 3g bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

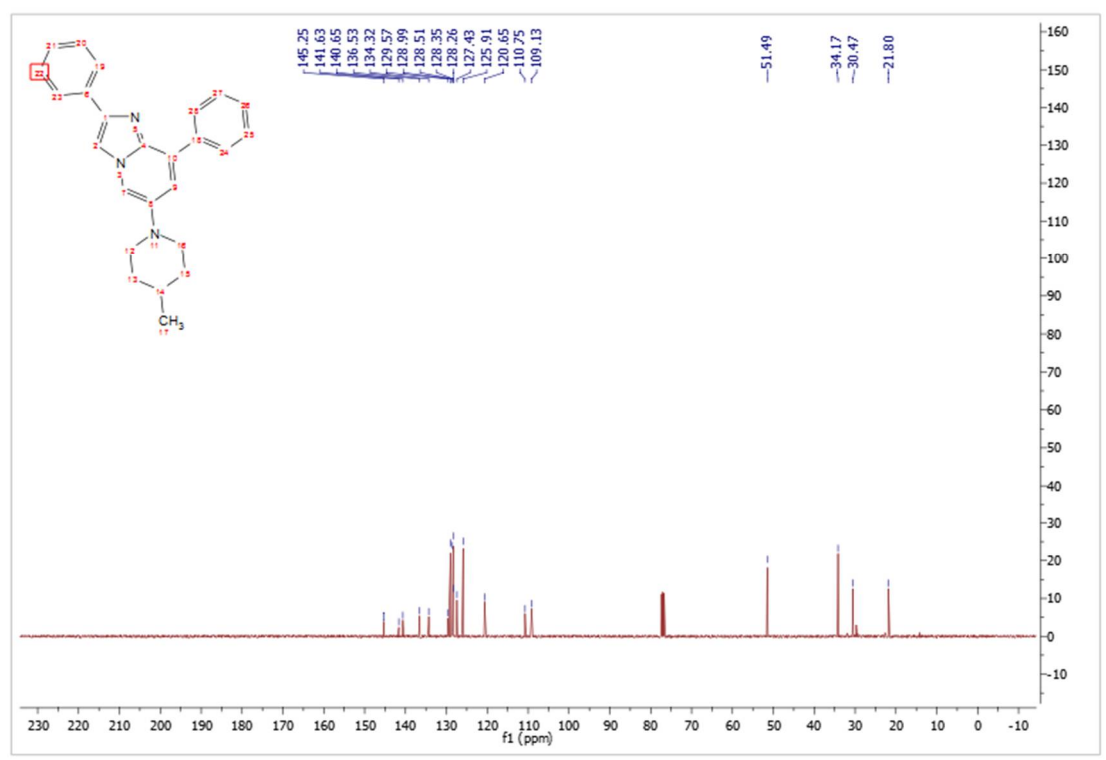
Şekil 55. 3h bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 56. 3h bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 57. 3i bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 58. 3i bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

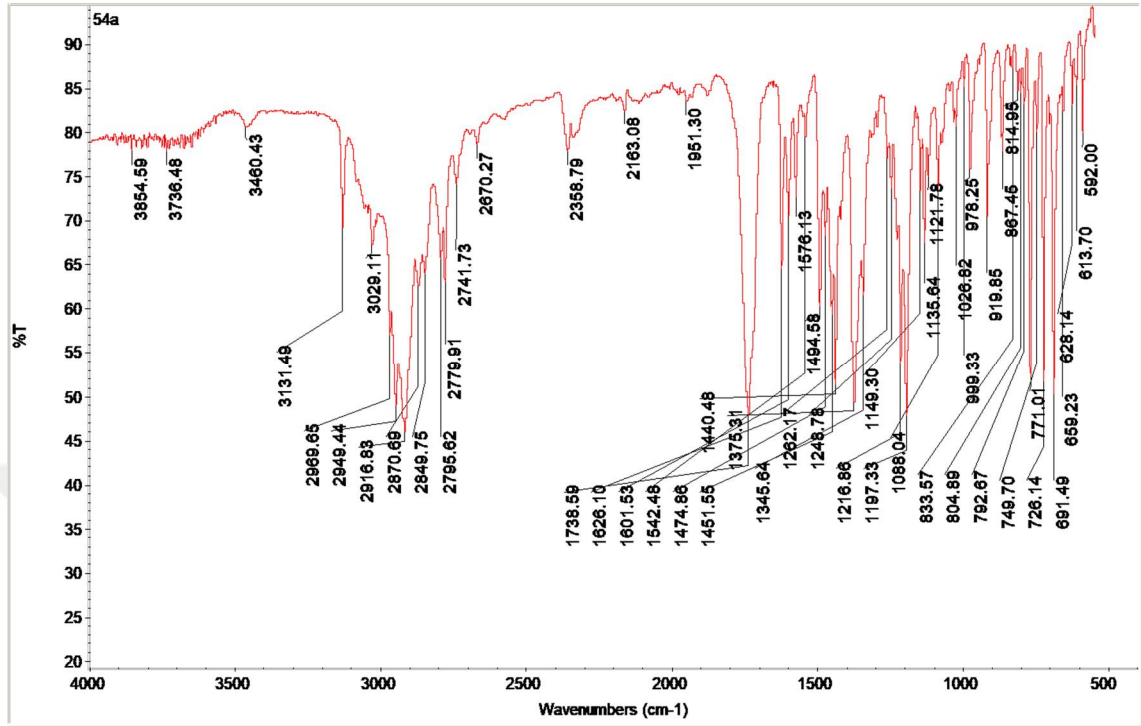
Şekil 59. 5a bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 60. 5a bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



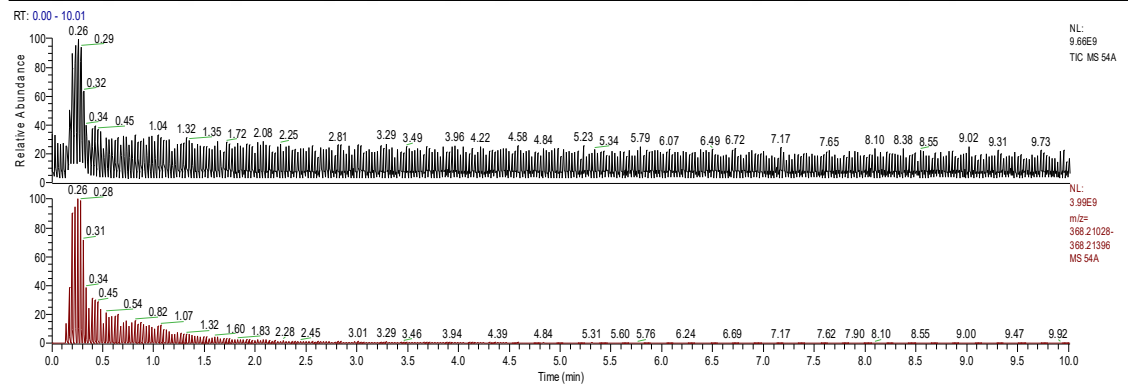
Şekil 61. 5a bileşiğinin IR spektrumu



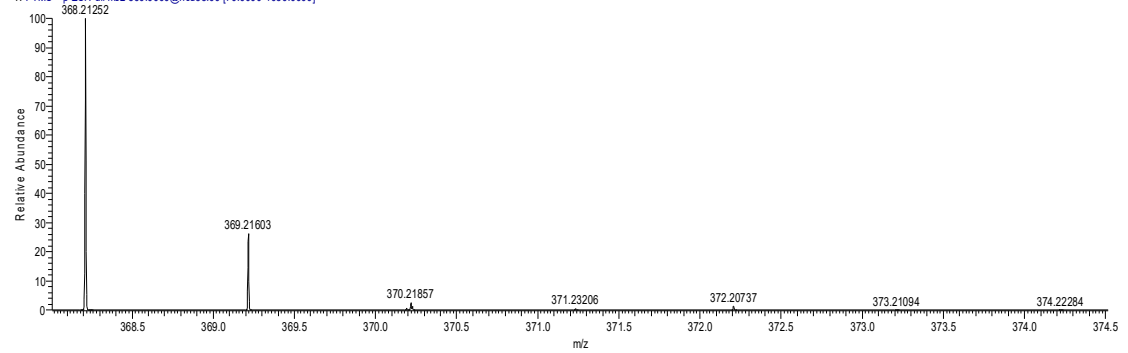
Şekil 62. 5a bileşiğinin LC/MS spektrumu

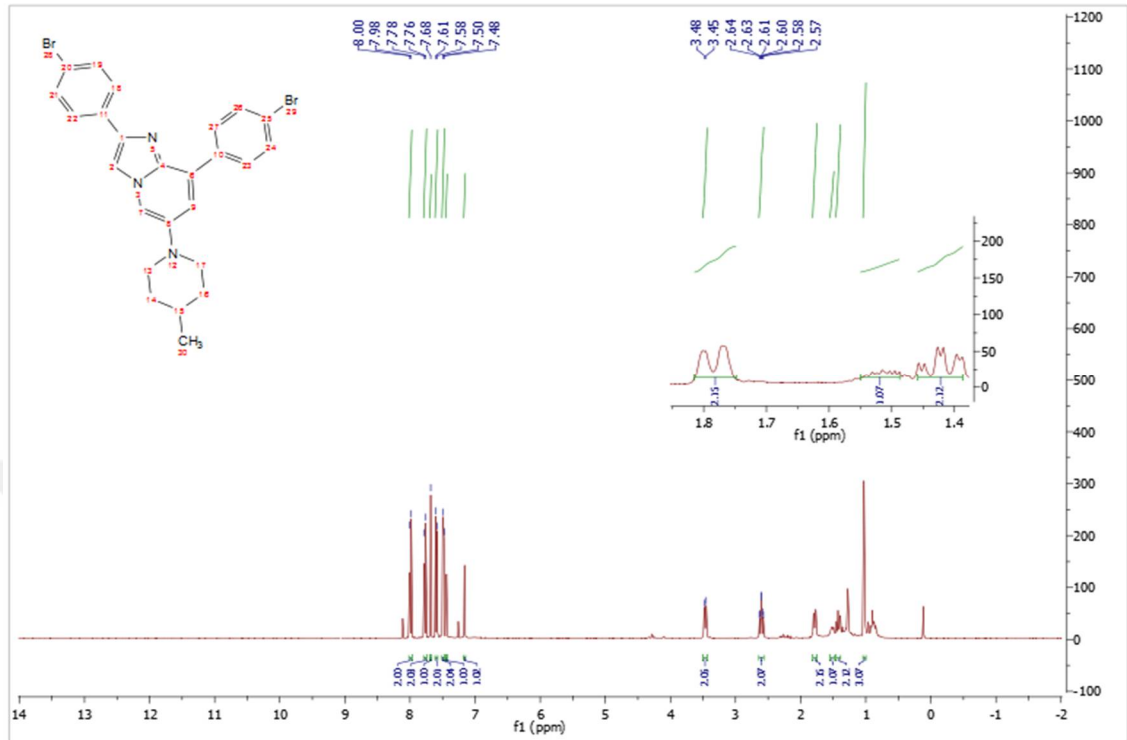
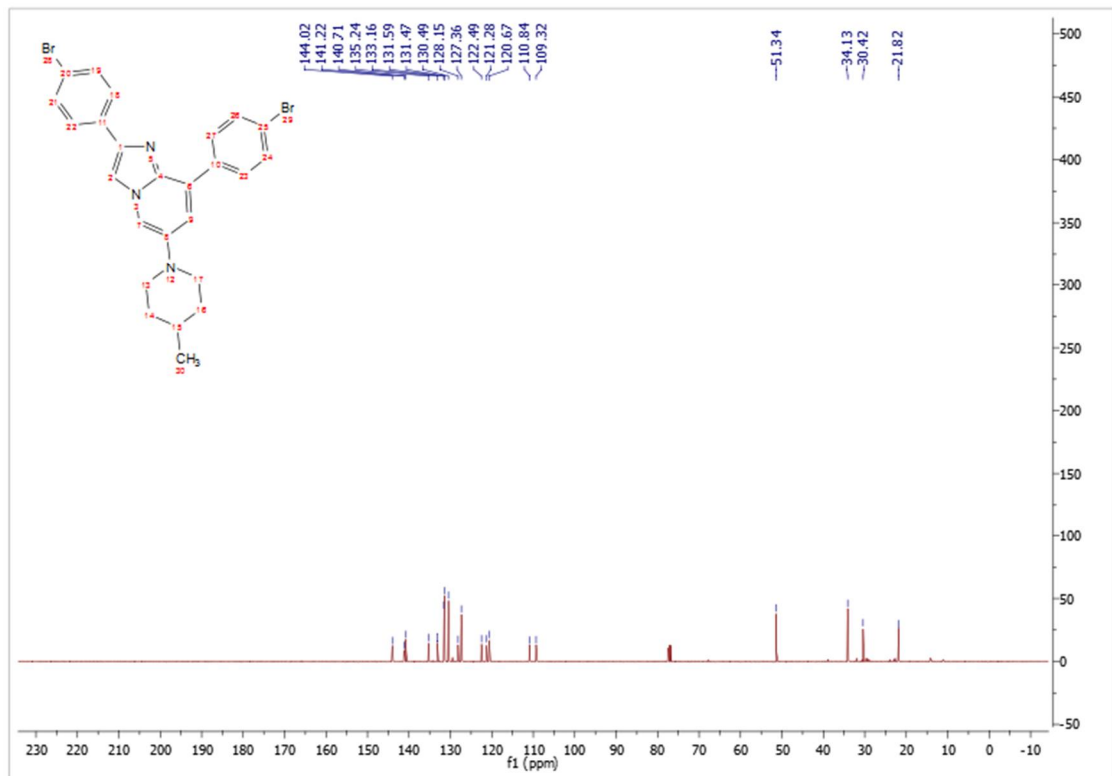
C:\TraceFinderData\...tarama\Data\54A

12/21/17 08:52:56

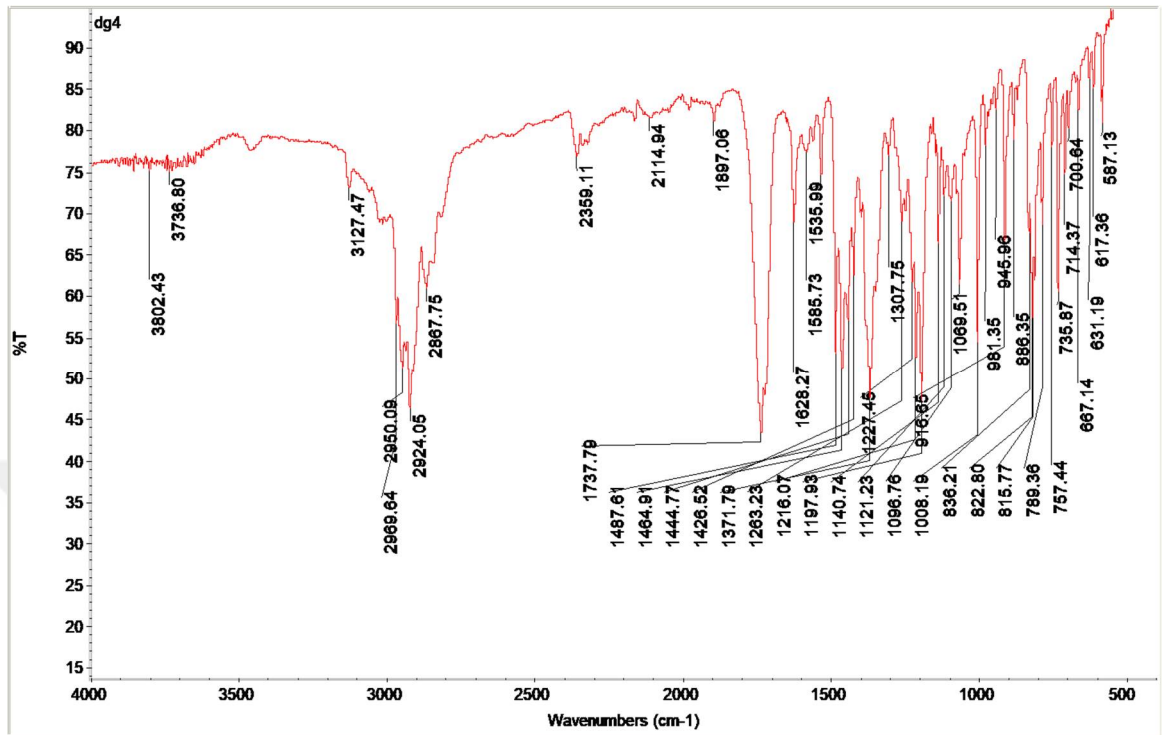


54A #22 RT: 0.15 AV: 1 NL: 8.60E7
T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]

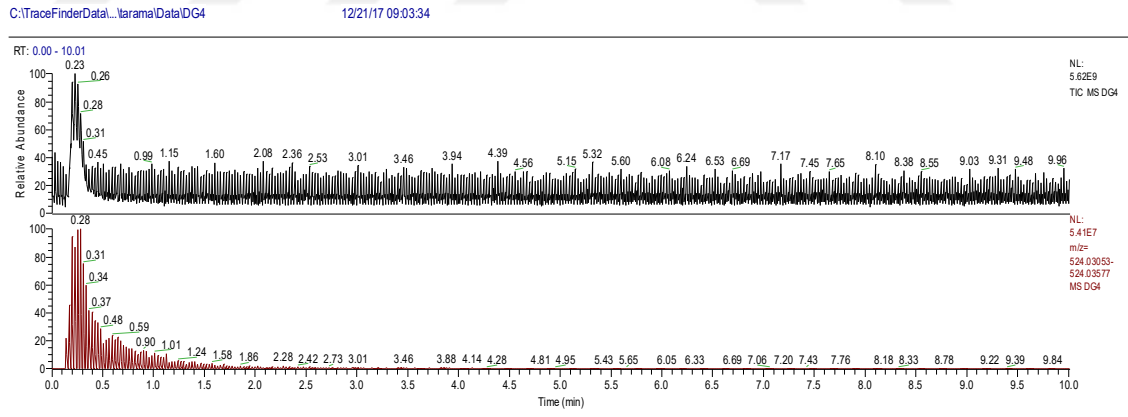


Şekil 63. 5b bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 64. 5b bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

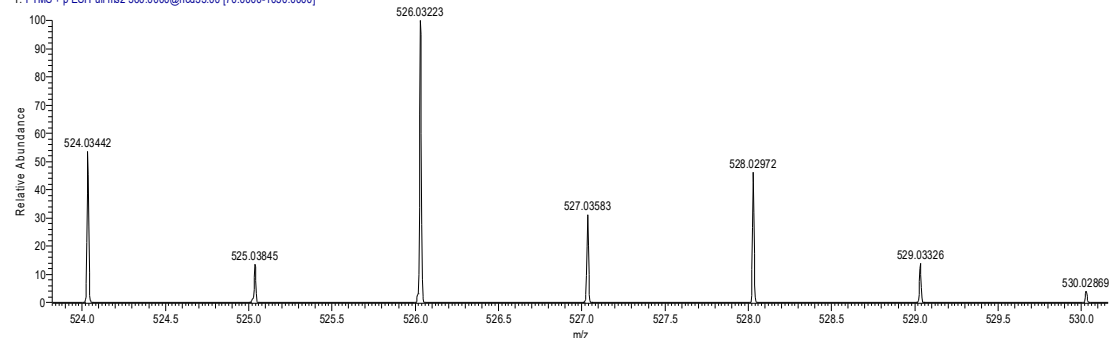
Şekil 65. 5b bileşiminin IR spektrumu

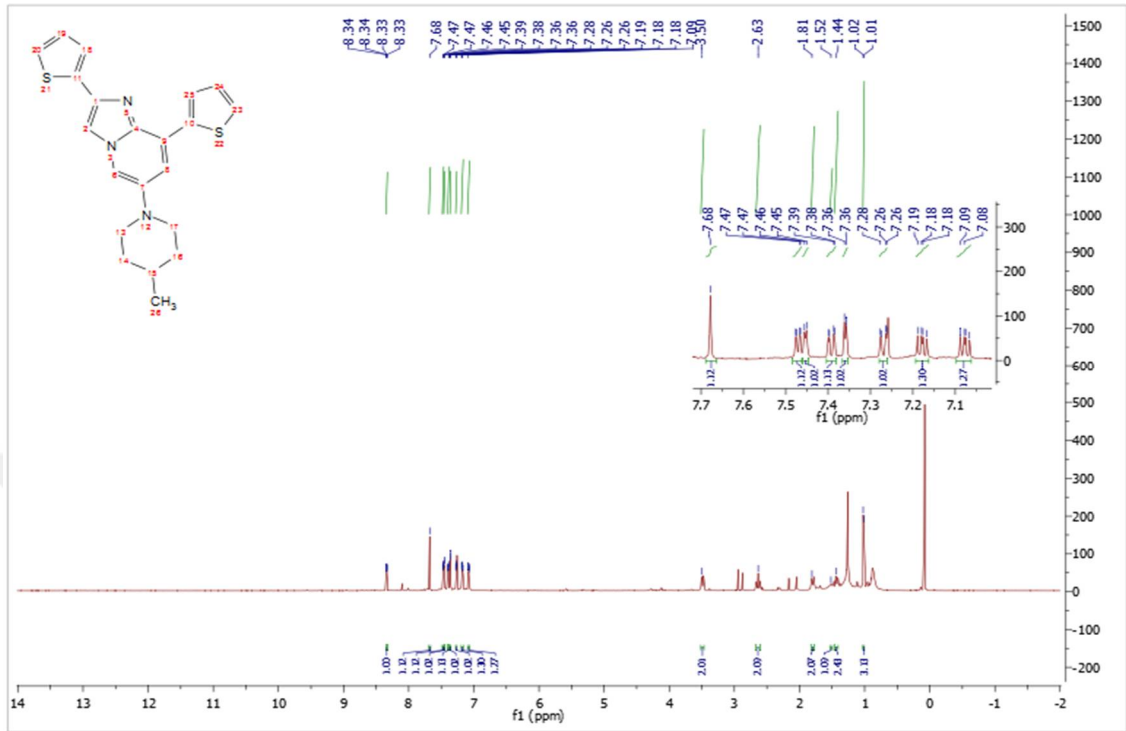
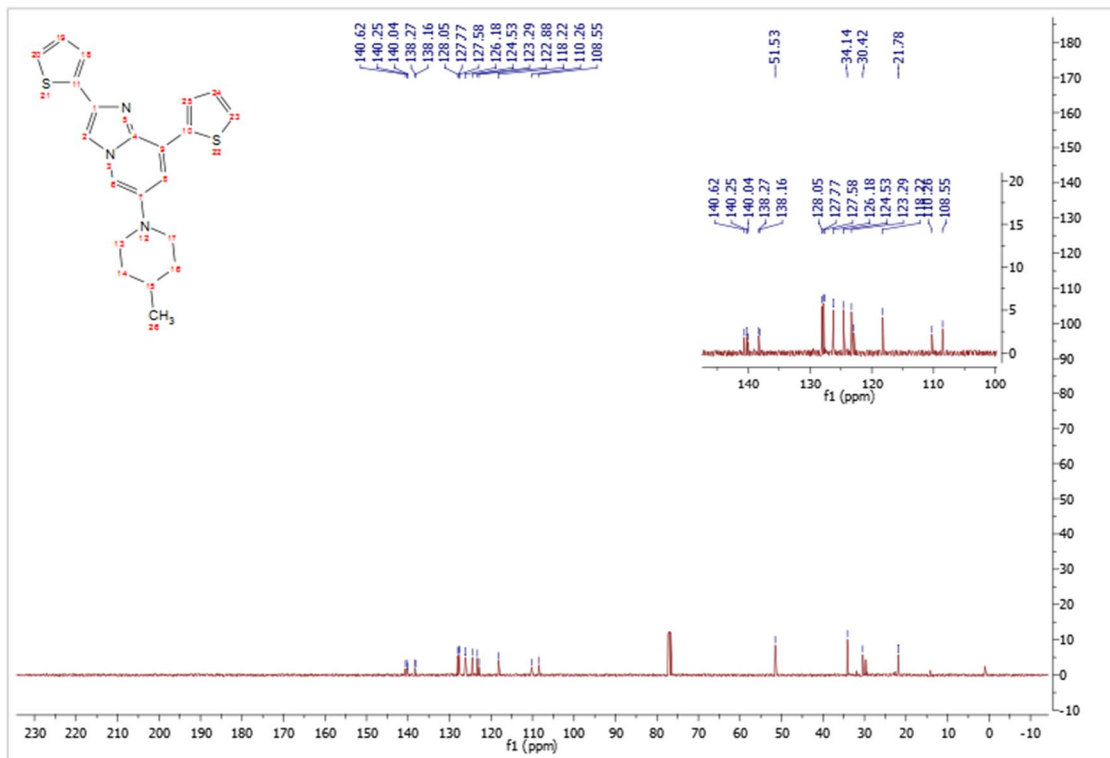


Şekil 66. 5b bileşiminin LC/MS spektrumu

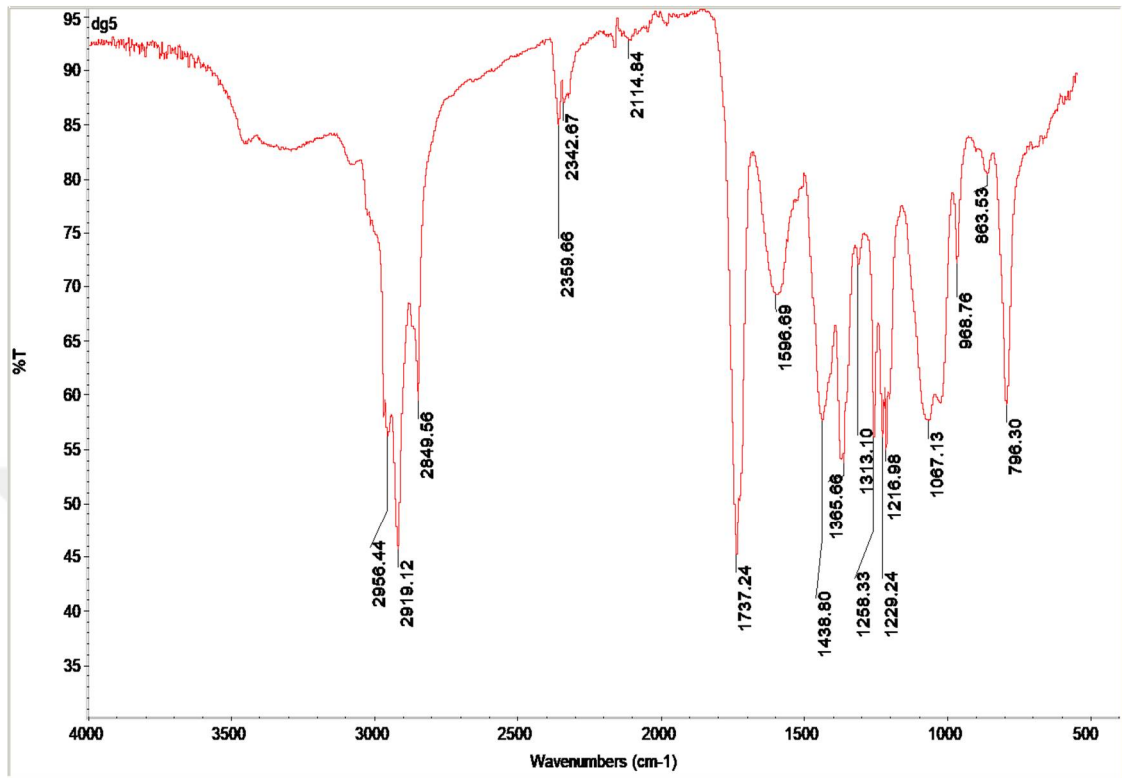


DG4 #22 RT: 0.15 AV: 1 NL: 9.93E6
T: FTMS + p ESI Full ms2 580.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]

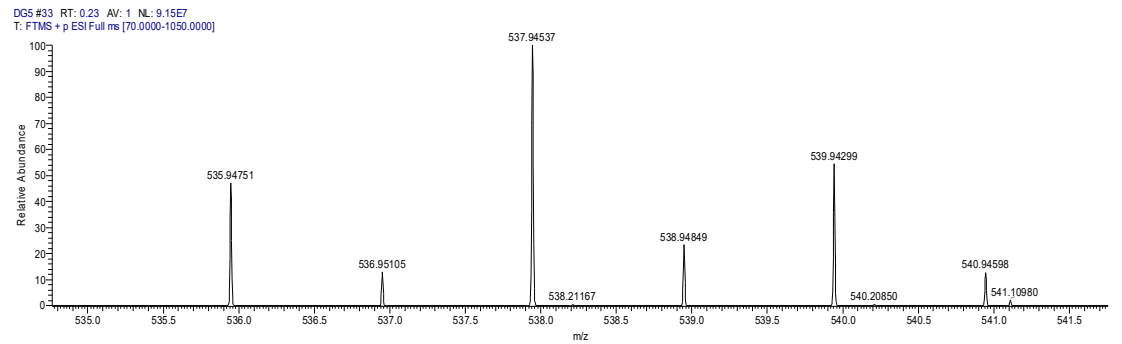
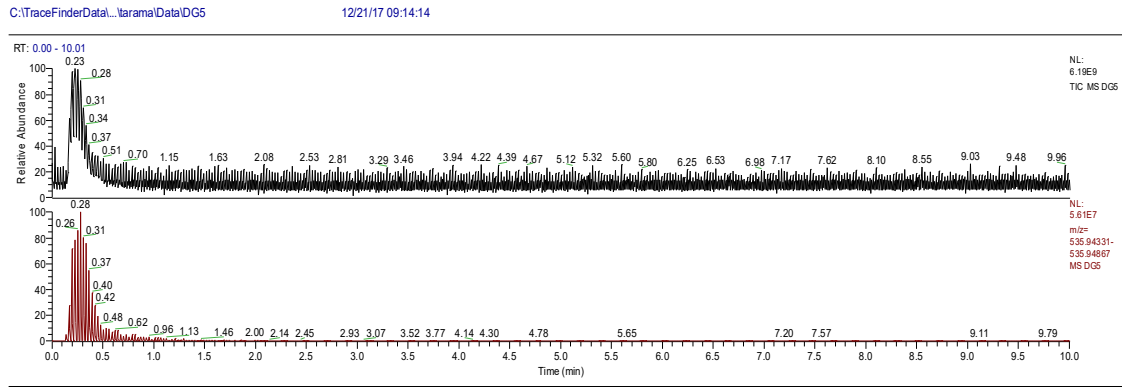


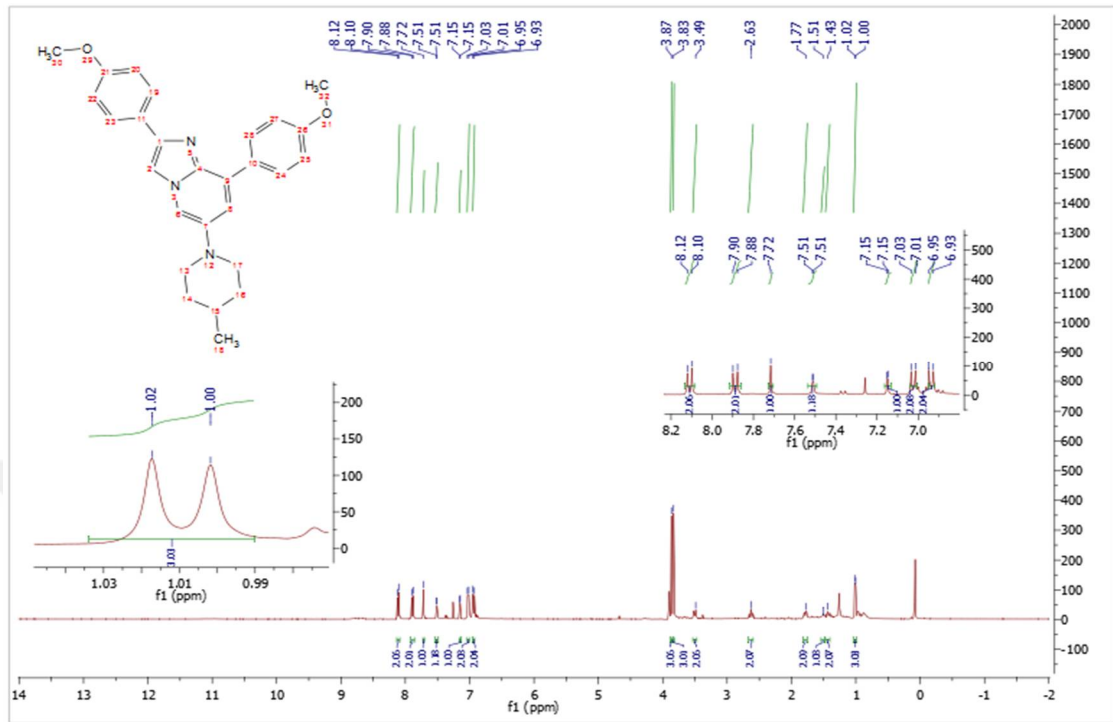
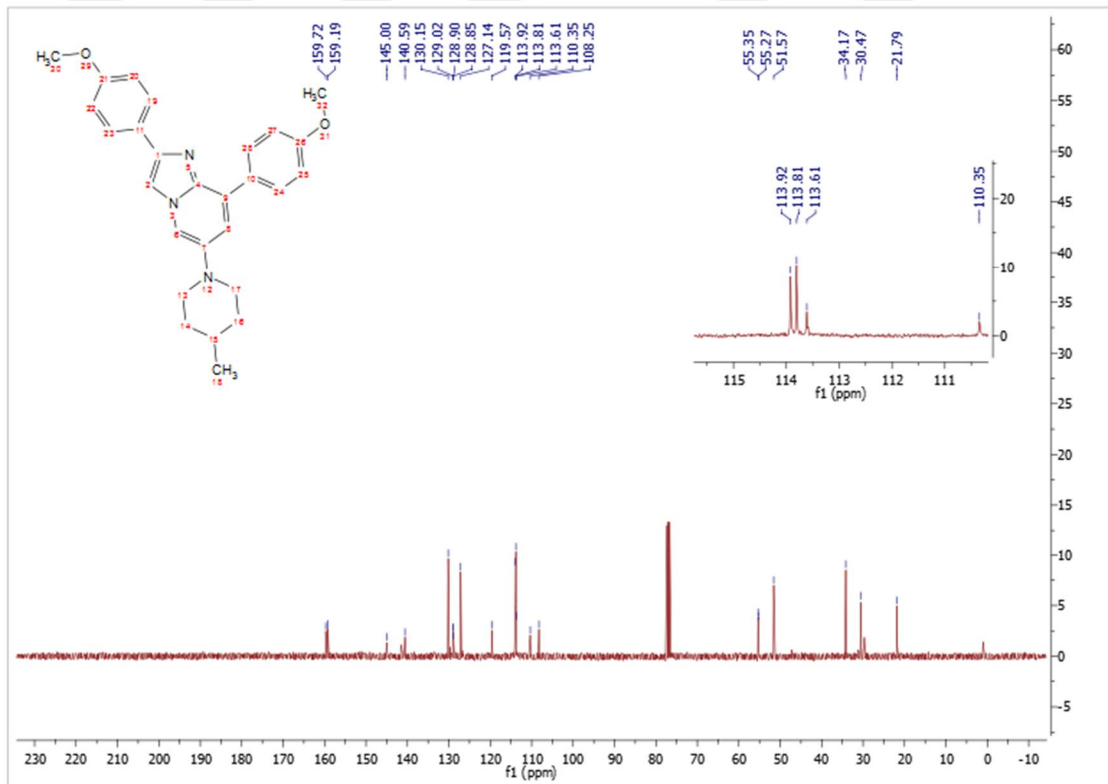
Şekil 67. 5c bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 68. 5c bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 69. 5c bileşiğinin IR spektrumu

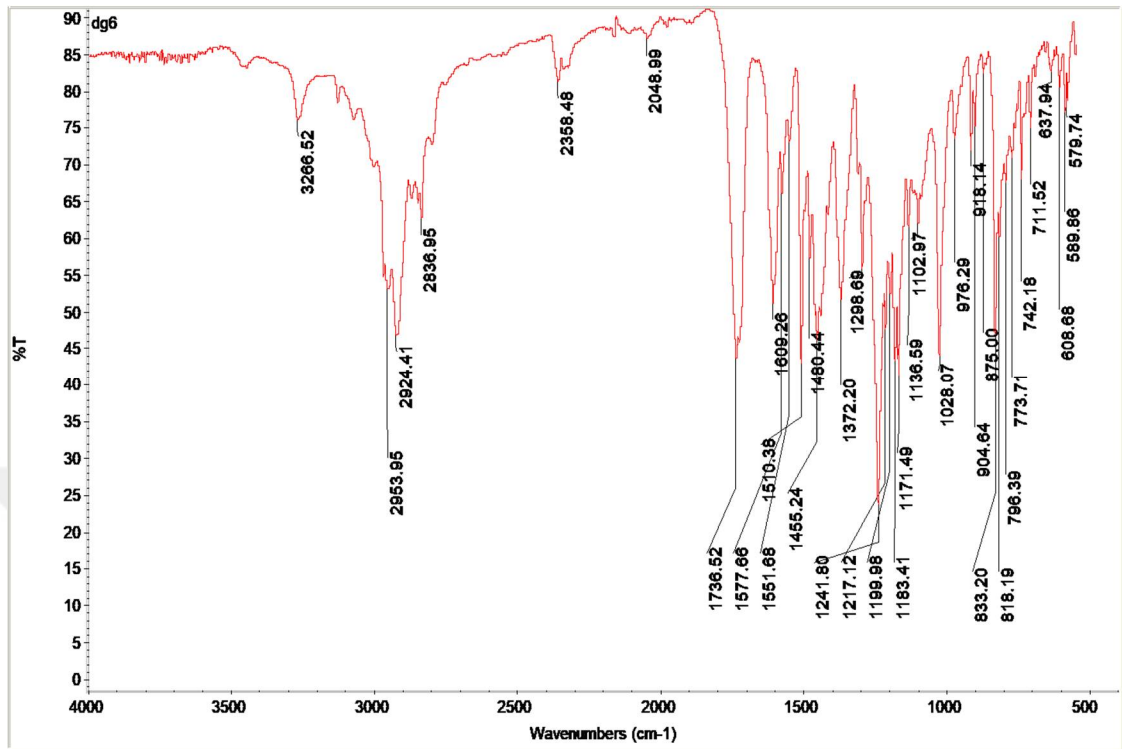


Şekil 70. 5c bileşiğinin LC/MS spektrumu



Şekil 71. 5d bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 72. 5d bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

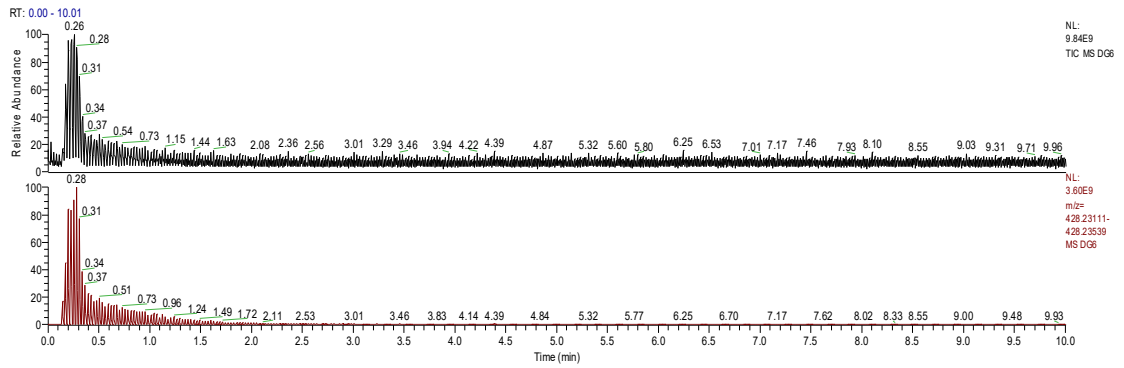
Şekil 73. 5d bileşiminin IR spektrumu



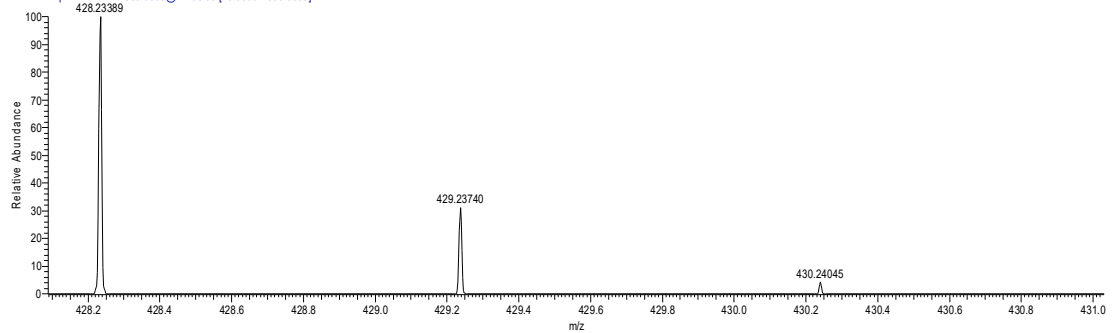
Şekil 74. 5d bileşiminin LC/MS spektrumu

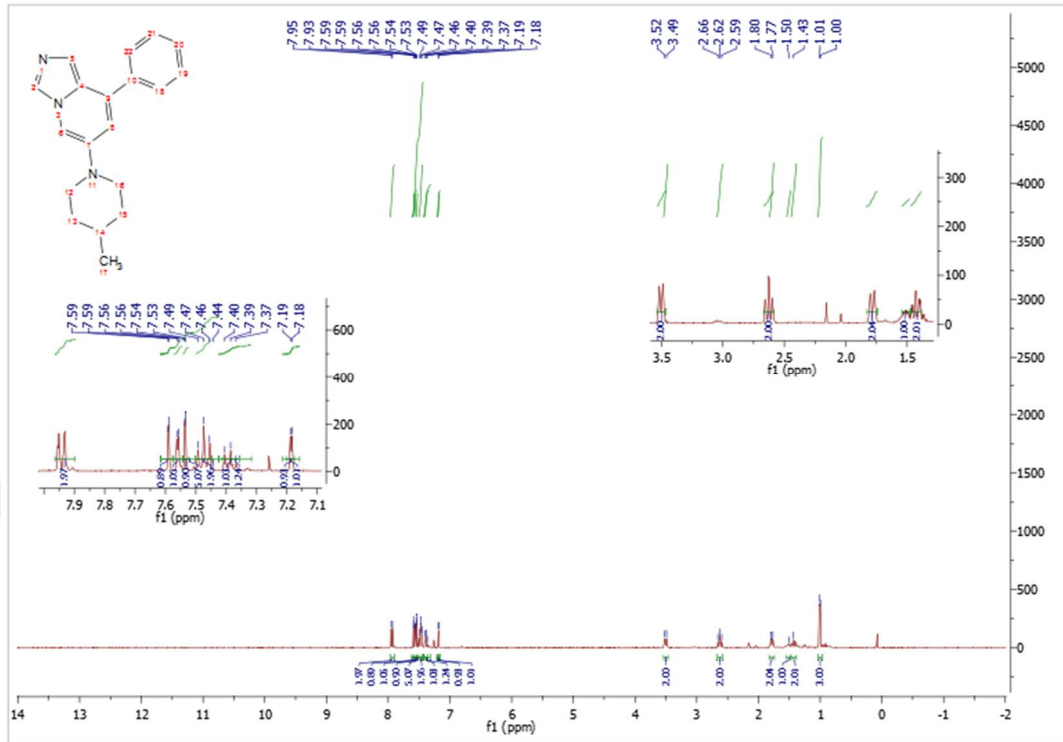
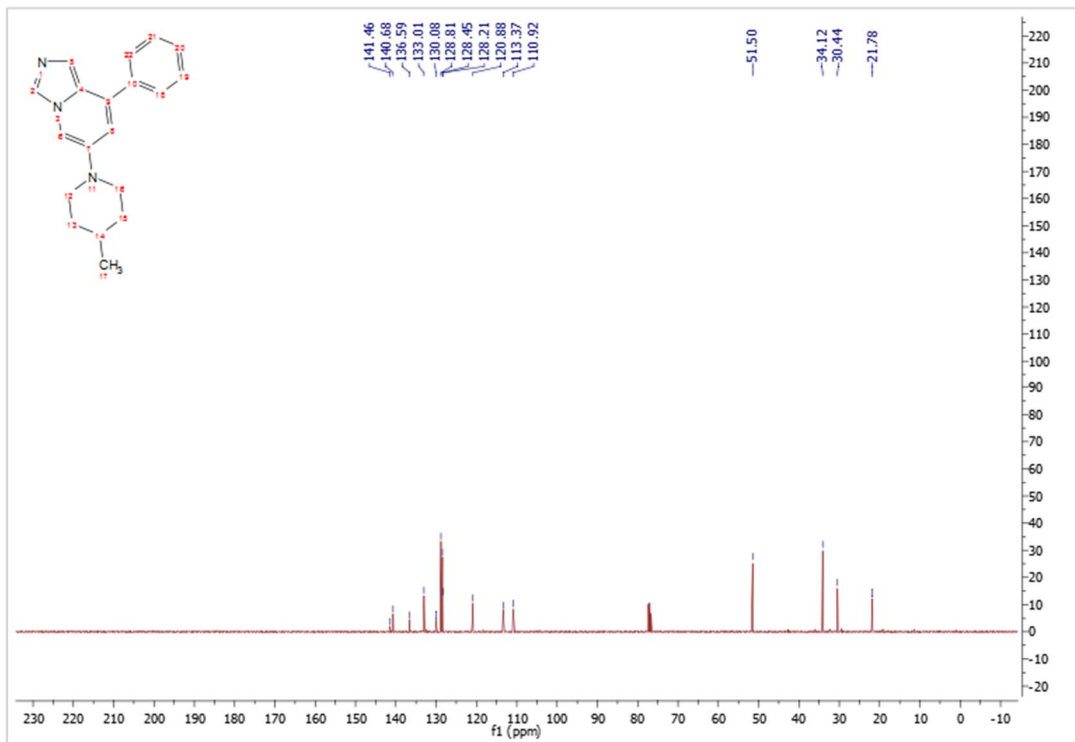
C:\TraceFinderData\...tarama\Data\DG6

12/21/17 09:24:52

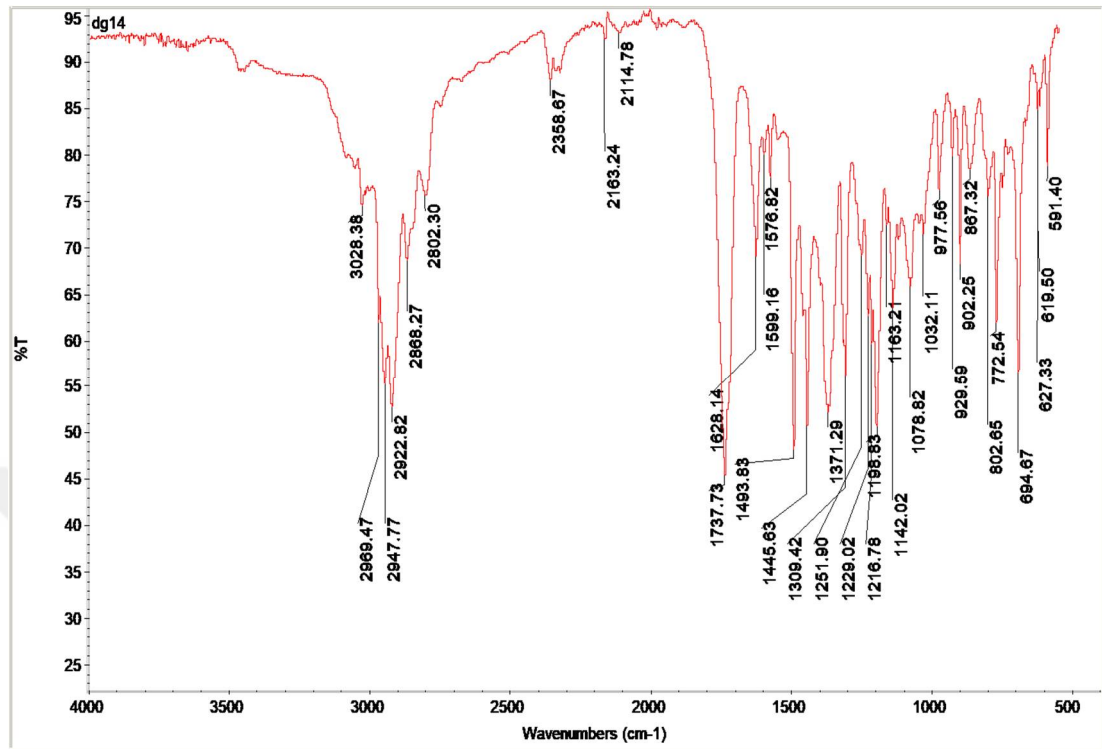


DC6 #18 RT: 0.12 AV: 1 NL: 1.09E7
T: FTMS + p ESI Full ms 2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]

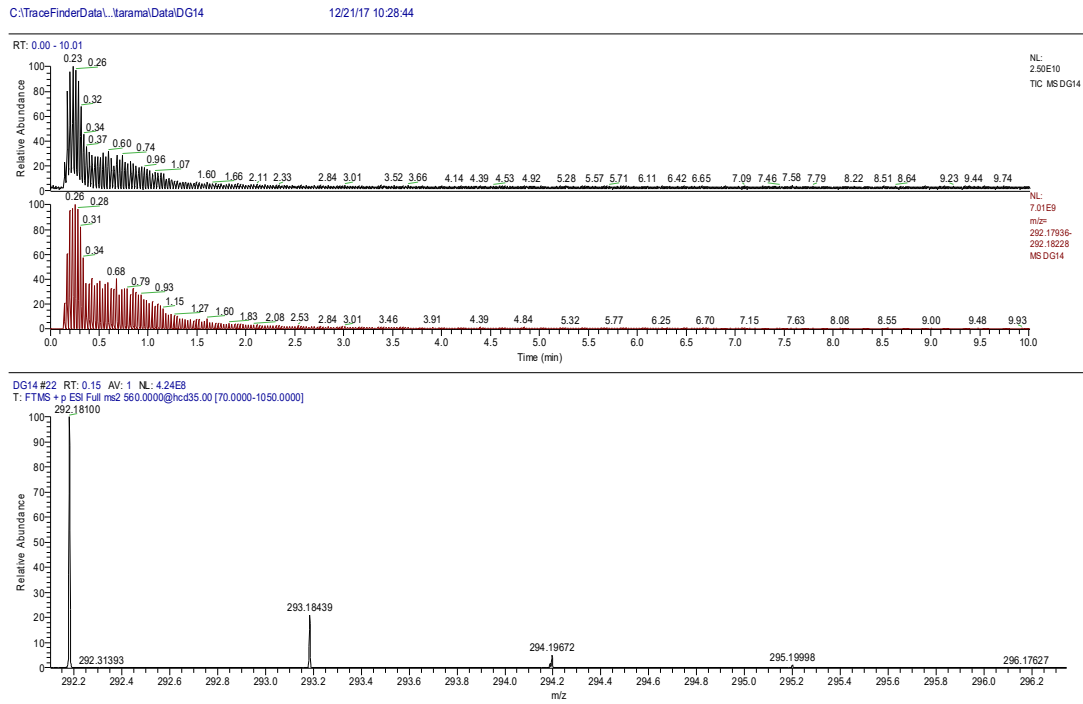


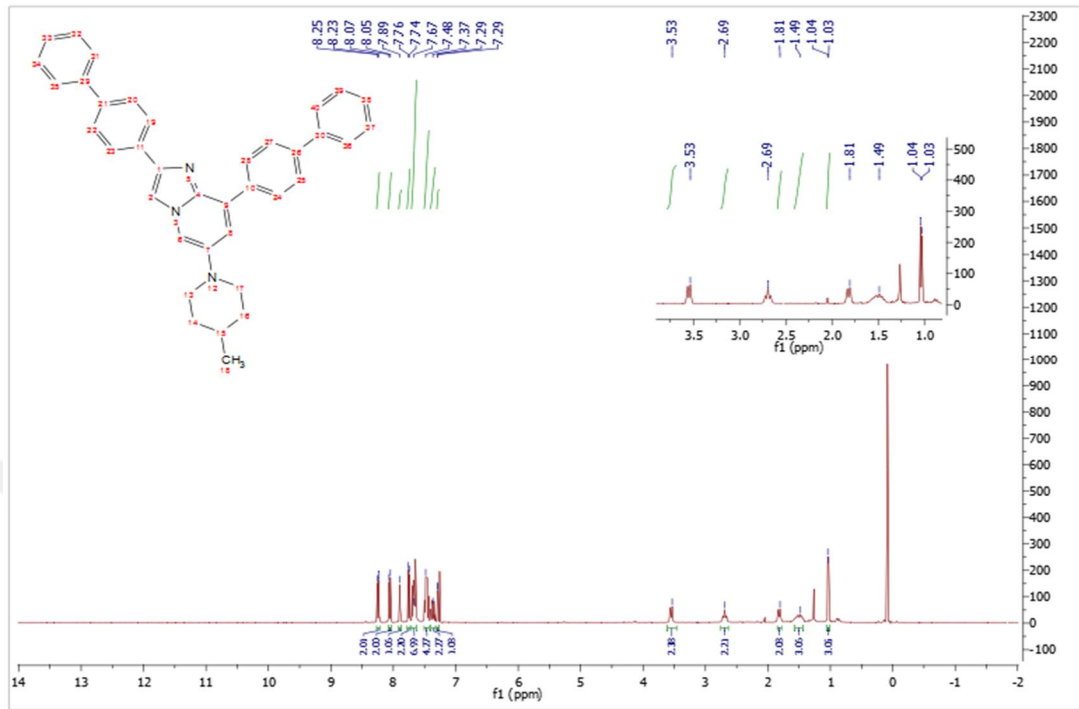
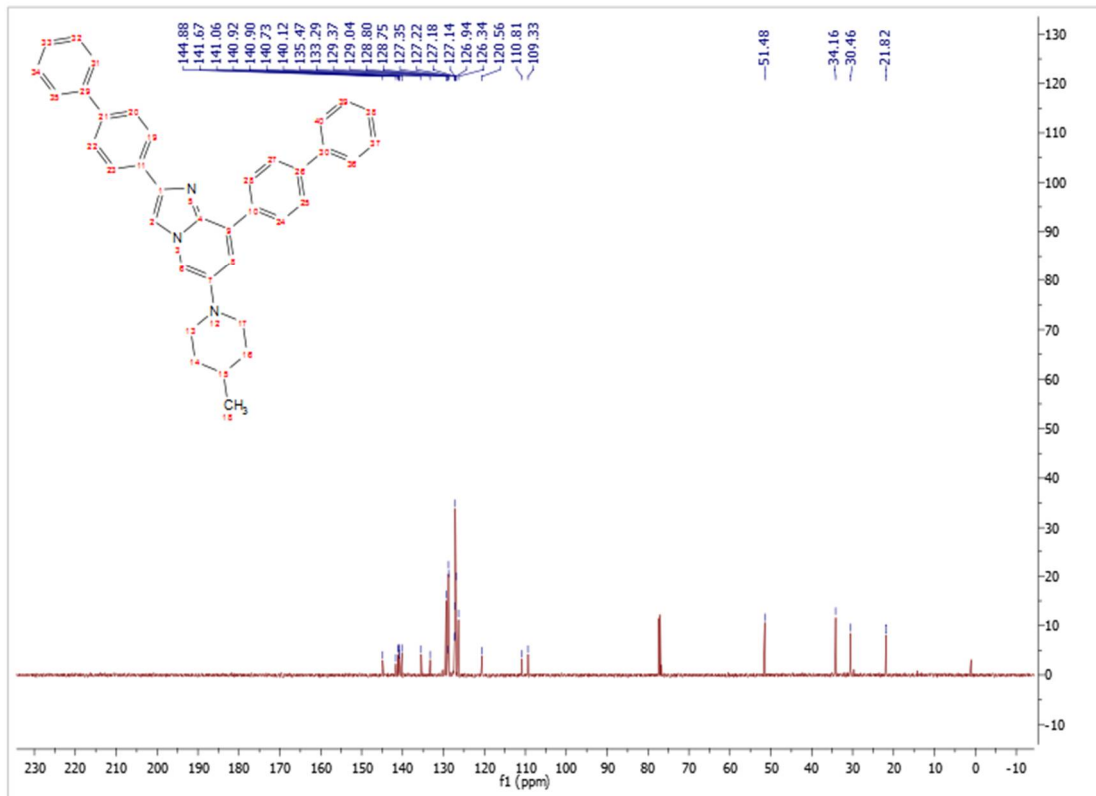
Şekil 75. 5e bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 76. 5e bileşiminin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 77. 5e bileşiminin IR spektrumu

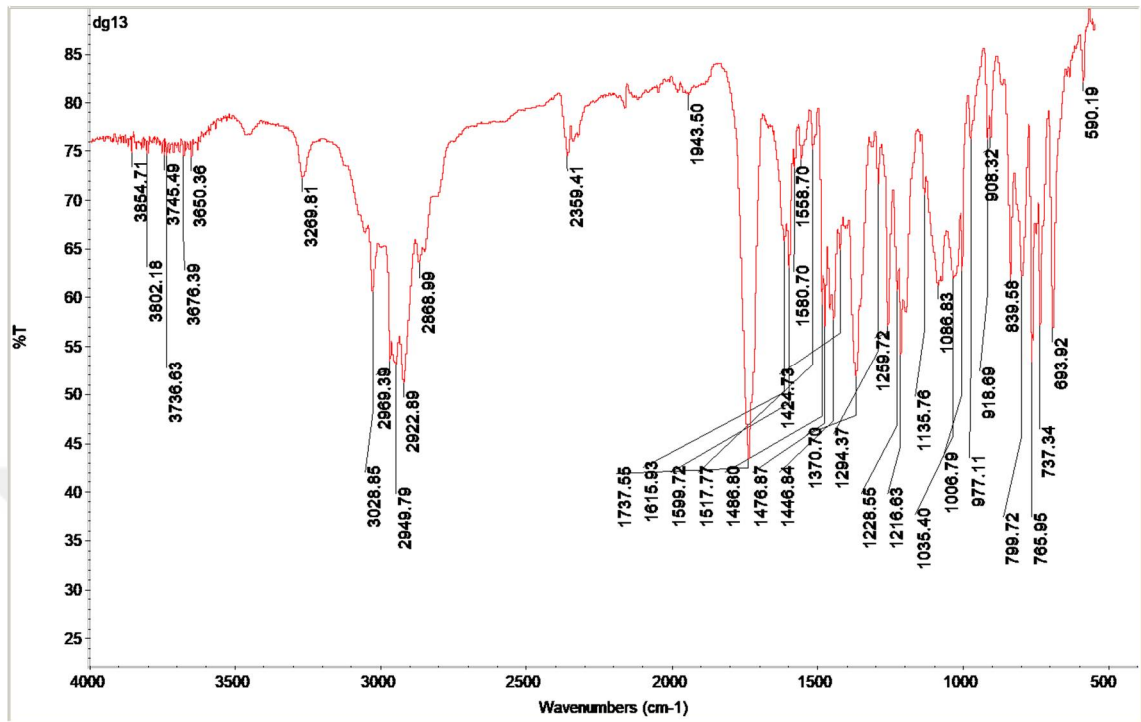


Şekil 78. 5e bileşiminin LC/MS spektrumu

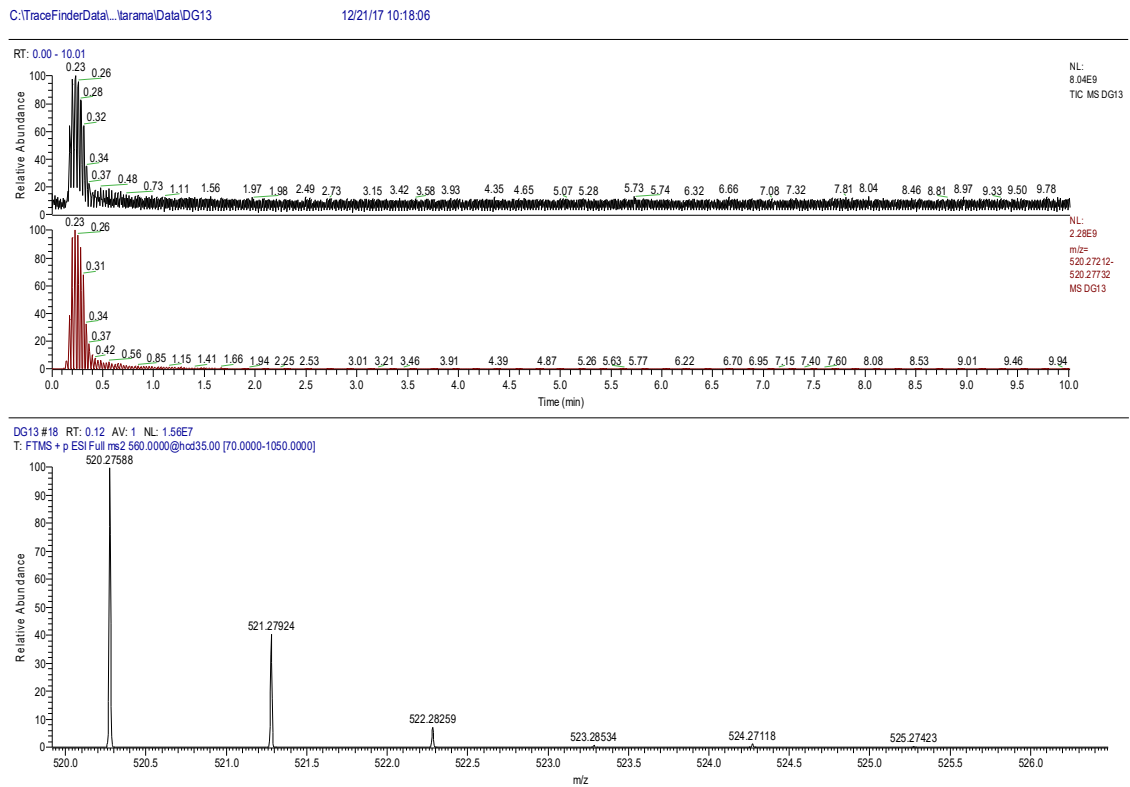


Şekil 79. 5f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 80. 5f bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

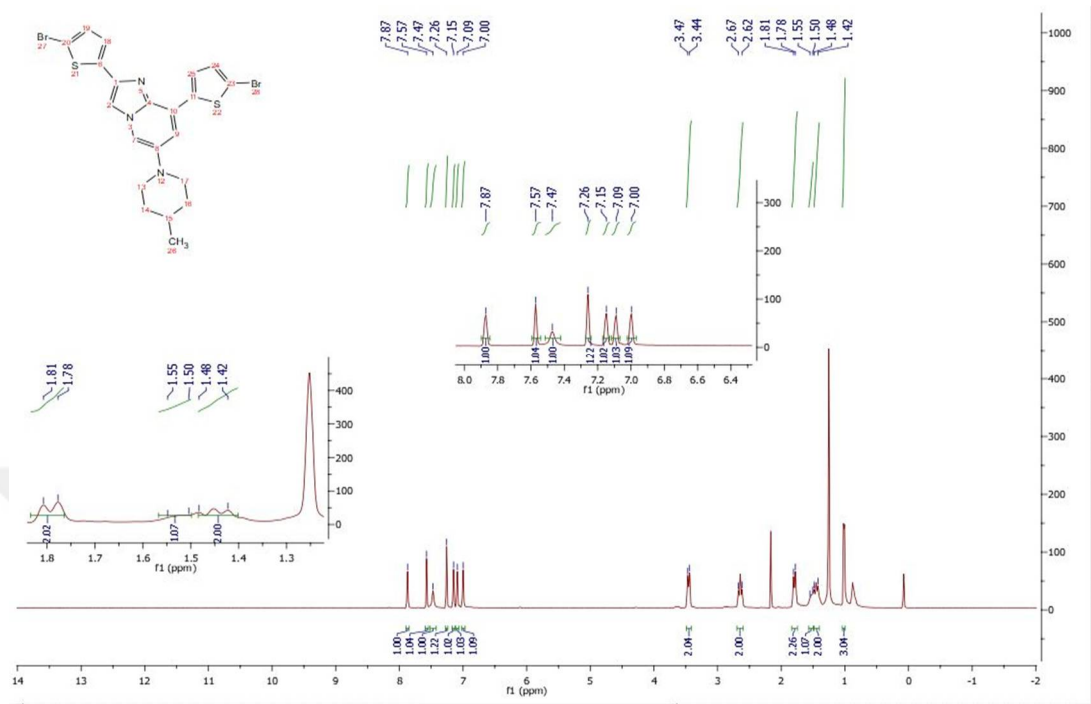
Şekil 81. 5f bileşiminin IR spektrumu



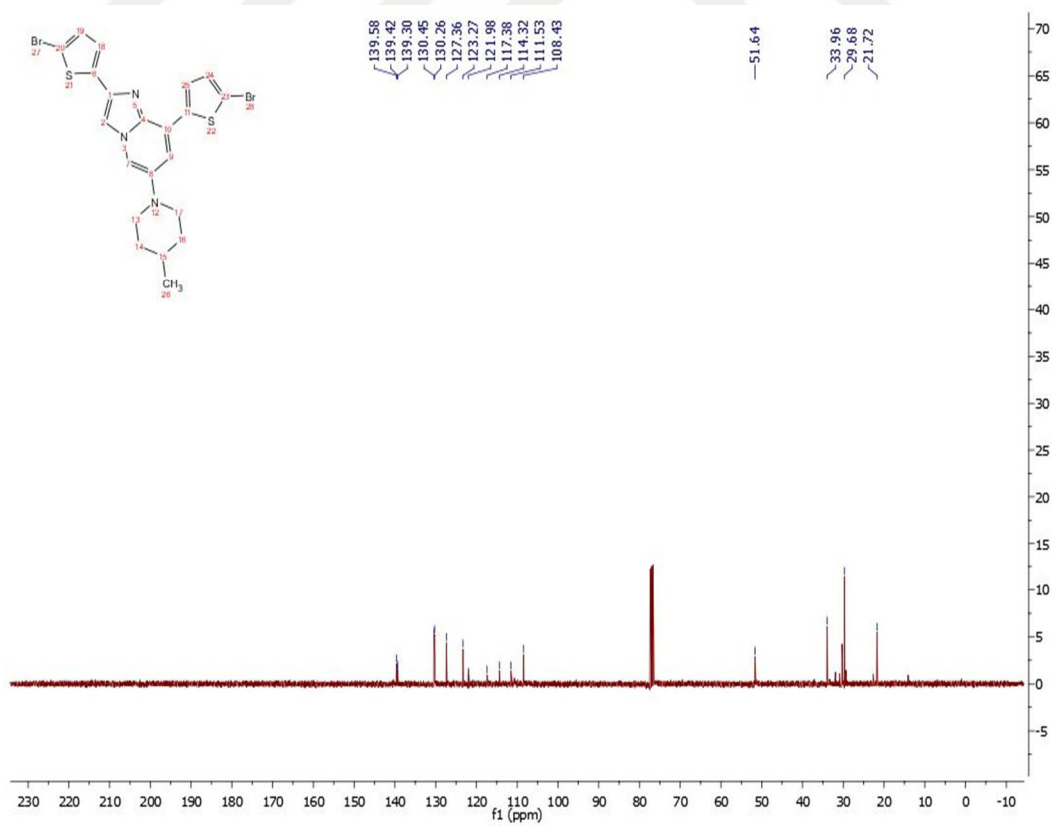
Şekil 82. 5f bileşiminin LC/MS spektrumu



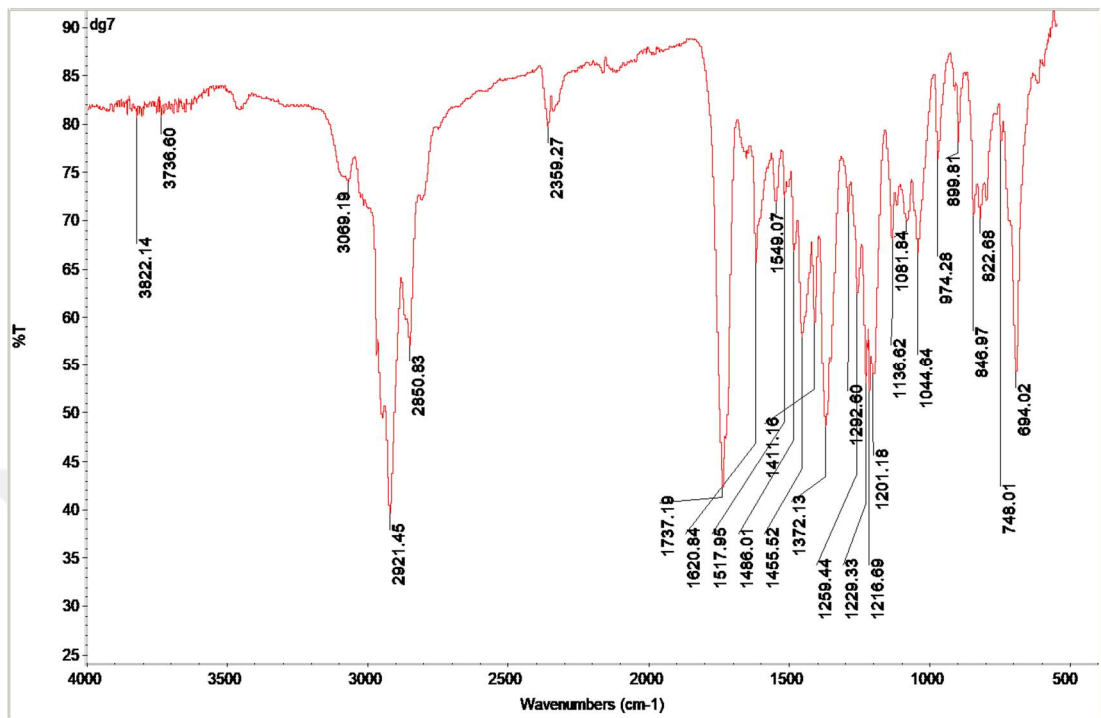
Şekil 83. 5g bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 84. 5g bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



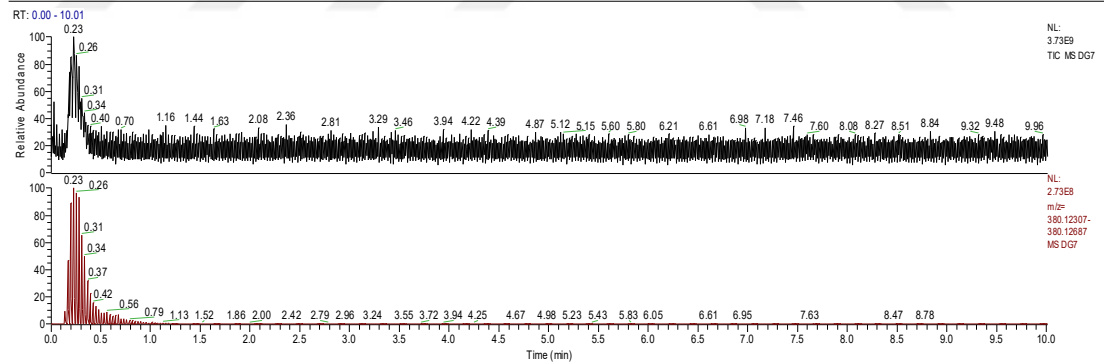
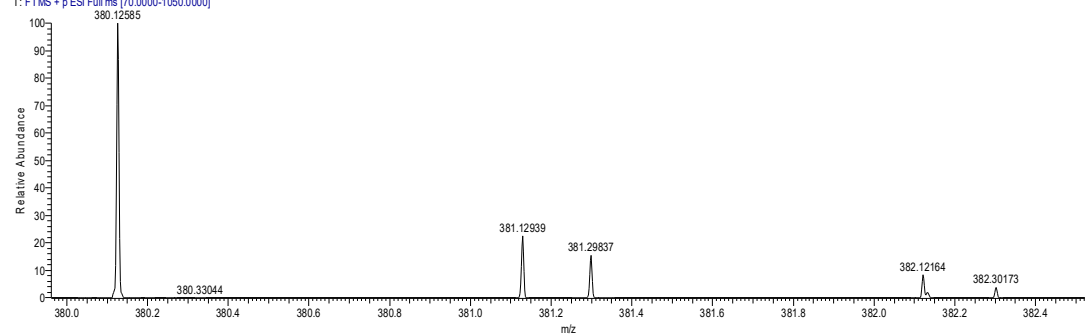
Şekil 85. 5g bileşiminin IR spektrumu

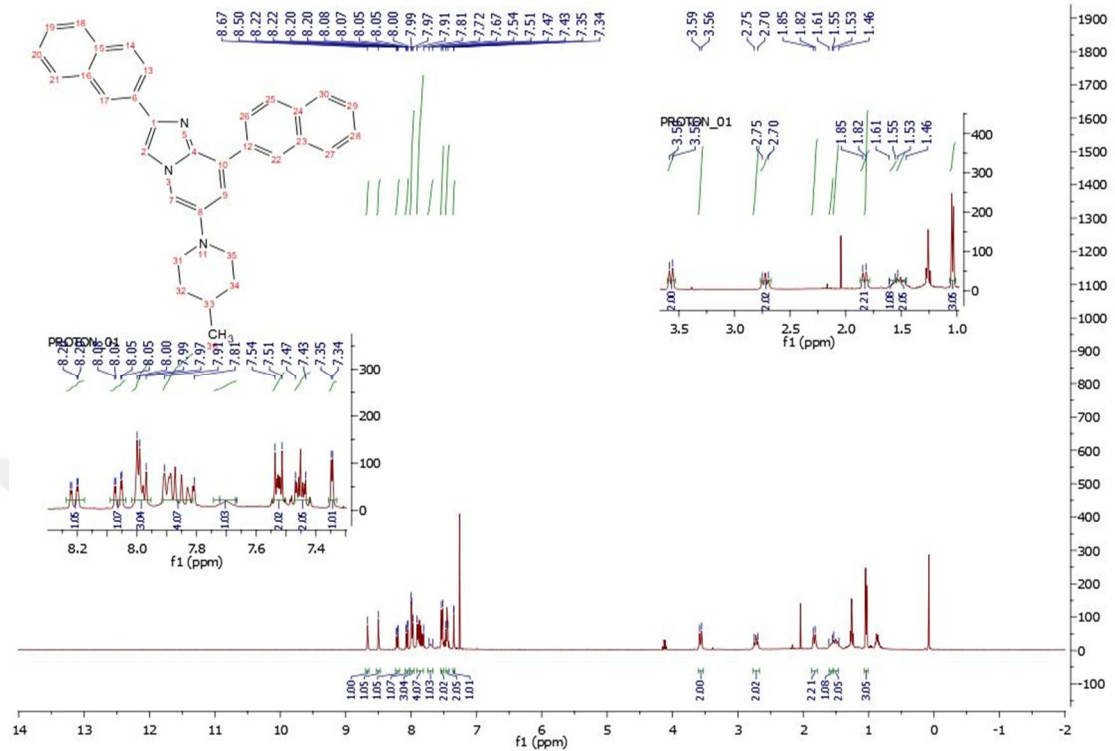
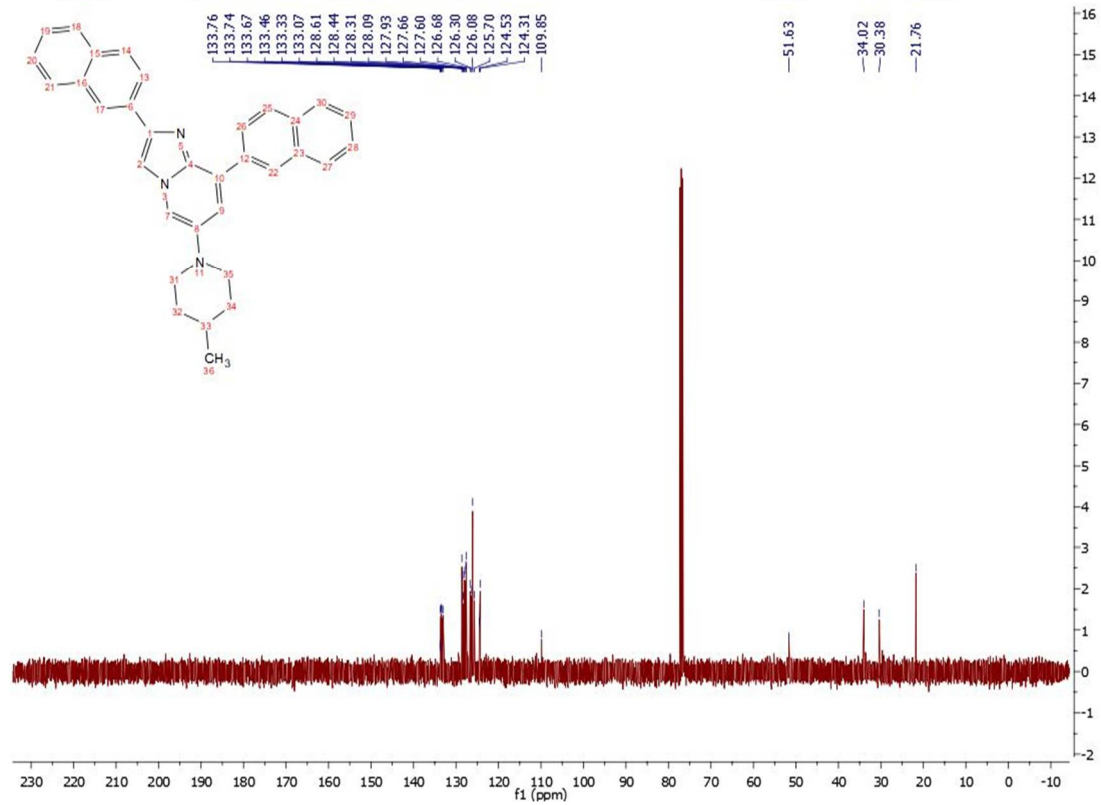


Şekil 86. 5g bileşiminin LC/MS spektrumu

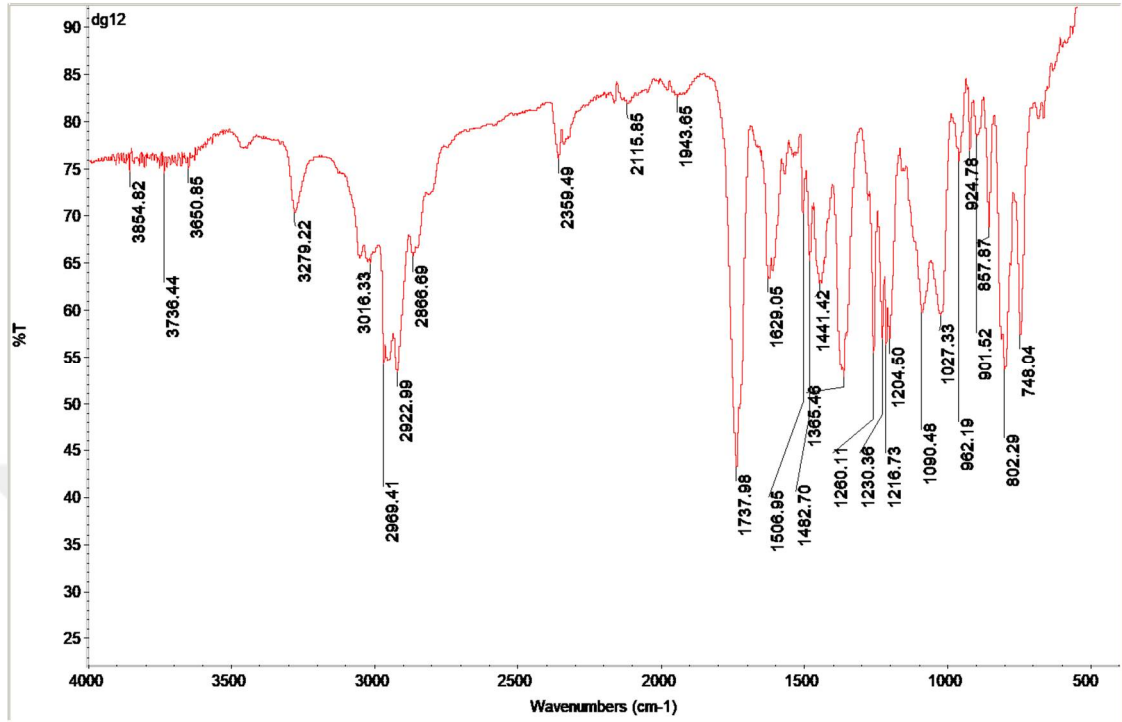
C:\TraceFinderData\...aramalData\DG7

12/21/17 09:35:32

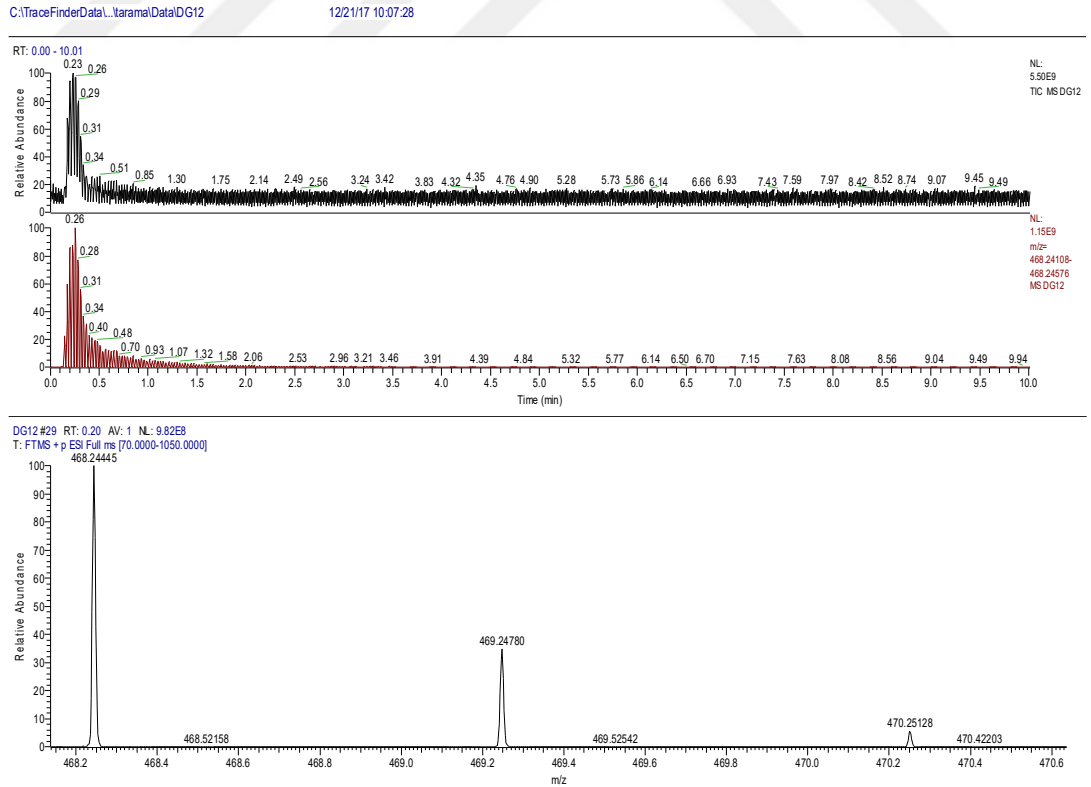
DG7 #45 RT: 0.31 AV: 1 NL: 1.76E8
T: FTMS + p ESI Full ms [70.0000-1050.0000]

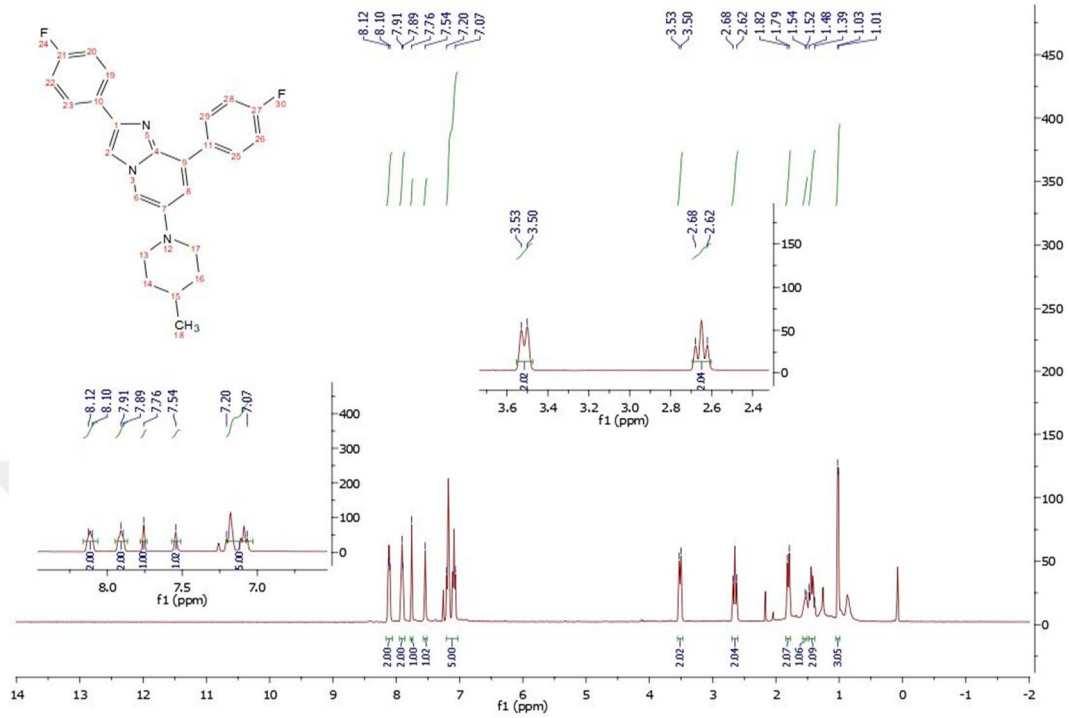
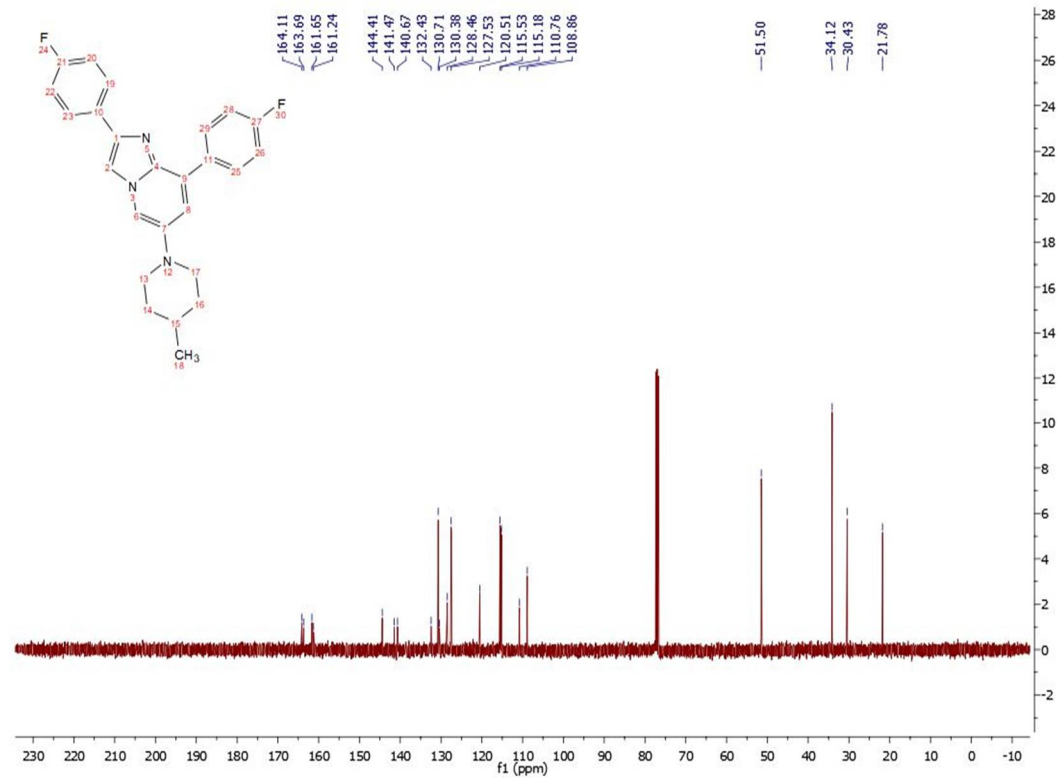
Şekil 87. 5j bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 88. 5j bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

Şekil 89. 5j bileşiğinin IR spektrumu

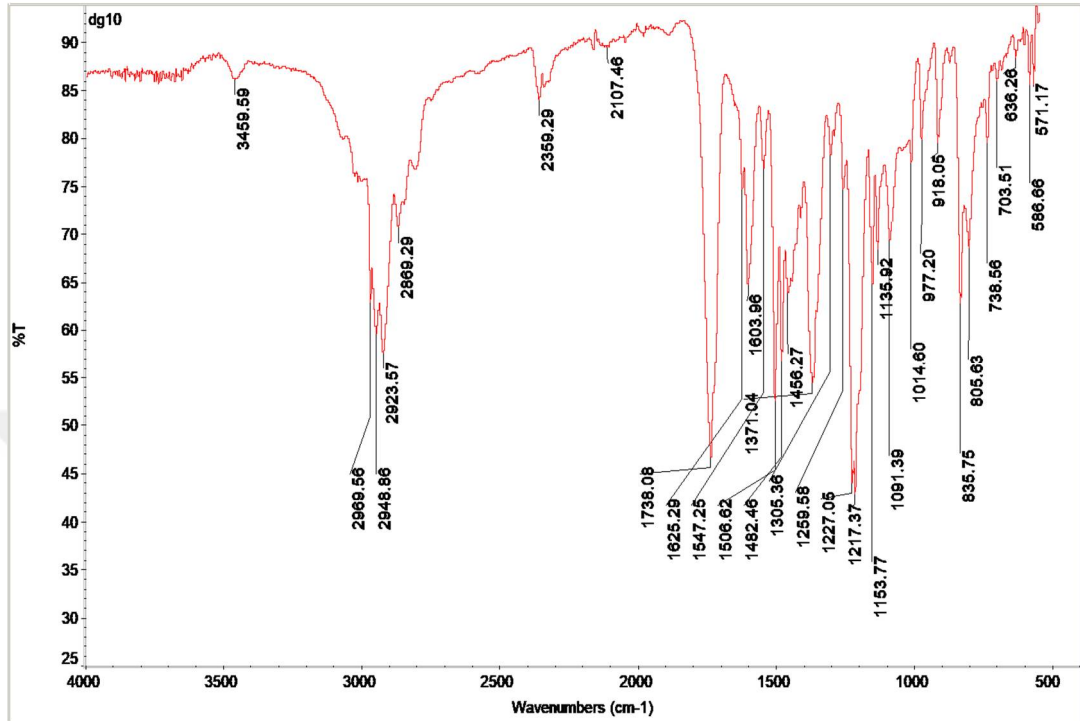


Şekil 90. 5j bileşiğinin LC/MS spektrumu



Şekil 91. 5i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuŞekil 92. 5i bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

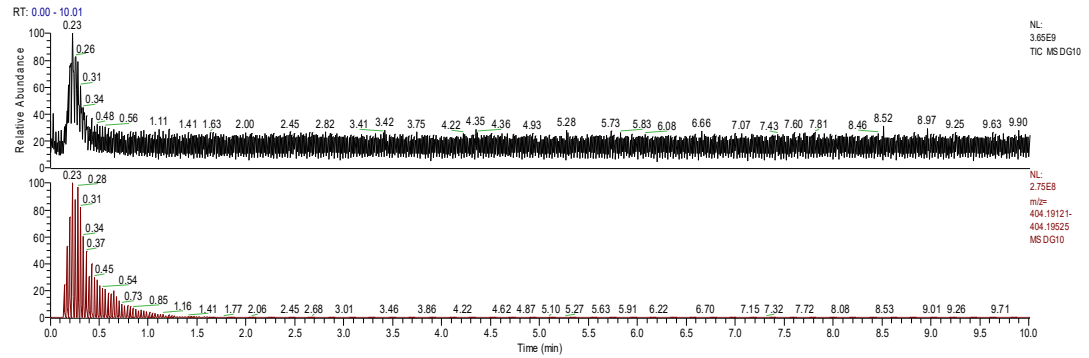
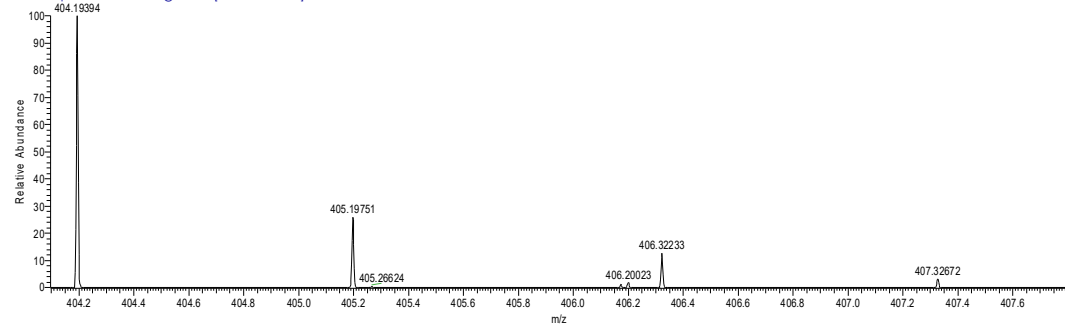
Şekil 93. 5i bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 94. 5i bileşiğinin LC/MS spektrumu

C:\TraceFinderData\...aramal>Data\DG10

12/21/17 09:56:48

DC10 #30 RT: 0.20 AV: 1 NL: 4.05E7
T: FTMS + p ESI Full ms2 560.0000@hcd35.00 [70.0000-1050.0000]

KAYNAKÇA

- Alabugin, I. V., & Gilmore, K. (2013). Finding the right path: Baldwin "Rules for Ring Closure" and stereoelectronic control of cyclizations. *Chemical Communications*, 49(96), 11246-11250.
- Baliani, A., Bueno, G. J., Stewart, M. L., Yardley, V., Brun, R., Barrett, M. P., & Gilbert, I. H. (2005). Design and synthesis of a series of melamine-based nitroheterocycles with activity against trypanosomatid parasites. *Journal of medicinal chemistry*, 48(17), 5570-5579.
- Baliani, A., Peal, V., Gros, L., Brun, R., Kaiser, M., Barrett, M. P., & Gilbert, I. H. (2009). Novel functionalized melamine-based nitroheterocycles: synthesis and activity against trypanosomatid parasites. *Organic & biomolecular chemistry*, 7(6), 1154-1166.
- Bastien, J. I., McNeill, K. A., & Fine, H. A. (2015). Molecular characterizations of glioblastoma, targeted therapy, and clinical results to date. *Cancer*, 121(4), 502-516.
- Bellet, V., Lichon, L., Arama, D. P., Gallud, A., Lisowski, V., Maillard, L. T., ... & Masurier, N. (2017). Imidazopyridine-fused [1, 3]-diazepinones part 2: Structure-activity relationships and antiproliferative activity against melanoma cells. *European journal of medicinal chemistry*, 125, 1225-1234.
- Bouchmella, K., Dutremez, S. G., Alonso, B., Mauri, F., & Gervais, C. (2008). ¹H, ¹³C, and ¹⁵N solid-state NMR studies of imidazole-and morpholine-based model compounds possessing halogen and hydrogen bonding capabilities. *Crystal Growth and Design*, 8(11), 3941-3950.
- Boulebd, H. (2016). Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de nouveaux dérivés poly-hétérocycliques à base d'imidazole.
- Chandra Mohan, D., Nageswara Rao, S., & Adimurthy, S. (2013). Synthesis of imidazo [1, 2-a] pyridines: "water-mediated" hydroamination and silver-catalyzed aminooxygenation. *The Journal of organic chemistry*, 78(3), 1266-1272.

- Chen, J., Chen, W., Yu, Y., & Zhang, G. (2013). One-pot synthesis of disubstituted imidazole derivatives from α -azido ketones catalyzed by potassium ethylxanthate. *Tetrahedron Letters*, 54(12), 1572-1575.
- Engler, T. A., Henry, J. R., Malhotra, S., Cunningham, B., Furness, K., Brozinick, J., ... & Hawkins, E. (2004). Substituted 3-imidazo [1, 2-a] pyridin-3-yl-4-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-[1, 4] diazepino-[6, 7, 1-hi] indol-7-yl) pyrrole-2, 5-diones as highly selective and potent inhibitors of glycogen synthase kinase-3. *Journal of medicinal chemistry*, 47(16), 3934-3937.
- Fletcher, S., Cummings, C. G., Rivas, K., Katt, W. P., Horn y, C., Buckner, F. S., ... & Hamilton, A. D. (2008). Potent, Plasmodium-selective farnesyltransferase inhibitors that arrest the growth of malaria parasites: structure- activity relationships of ethylenediamine-analogue scaffolds and homology model validation. *Journal of medicinal chemistry*, 51(17), 5176-5197.
- Gentry, C. L., Egleton, R. D., Gillespie, T., Abbruscato, T. J., Bechowski, H. B., Hruby, V. J., & Davis, T. P. (1999). The effect of halogenation on blood-brain barrier permeability of a novel peptide drug☆. *Peptides*, 20(10), 1229-1238.
- Hajri, M., Esteve, M. A., Khoumeri, O., Abderrahim, R., Terme, T., Montana, M., & Vanelle, P. (2016). Synthesis and evaluation of in vitro antiproliferative activity of new ethyl 3-(arylethynyl) quinoxaline-2-carboxylate and pyrido [4, 3-b] quinoxalin-1 (2H)-one derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 959-966.
- Hakmaoui, E. (2015). Metal Free Formation of Various 3-Iodo-1H-pyrrolo [3², 2²: 4, 5] imidazo-[1, 2-a] pyridines and [1, 2-b] Pyridazines and Their Further Functionalization. *Journal of organic chemistry*.
- Kamal, A., Reddy, J. S., Ramaiah, M. J., Dastagiri, D., Bharathi, E. V., Sagar, M. V. P., ... & Pal-Bhadra, M. (2010). Design, synthesis and biological evaluation of imidazopyridine/pyrimidine-chalcone derivatives as potential anticancer agents. *MedChemComm*, 1(5), 355-360.

- Khan, M. F., Alam, M. M., Verma, G., Akhtar, W., Akhter, M., & Shaquiquzzaman, M. (2016). The therapeutic voyage of pyrazole and its analogs: a review. *European journal of medicinal chemistry*, 120, 170-201.
- Kim, O., Jeong, Y., Lee, H., Hong, S. S., & Hong, S. (2011). Design and synthesis of imidazopyridine analogues as inhibitors of phosphoinositide 3-kinase signaling and angiogenesis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(7), 2455-2466.
- Koka, V. V., & Shvarts, A. (2017). *U.S. Patent No. 9,710,809*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- Krause, N., & Winter, C. (2011). Gold-catalyzed nucleophilic cyclization of functionalized allenes: a powerful access to carbo- and heterocycles. *Chemical reviews*, 111(3), 1994-2009.
- Kumar, S., Chowdhury, S., & Kumar, S. (2017). In silico repurposing of antipsychotic drugs for Alzheimer's disease. *BMC neuroscience*, 18(1), 76.
- Kuzu, B., Genç, H., Taşpinar, M., Tan, M., & Menges, N. (2018). An easy synthetic protocol for imidazo-1, 4-oxazines and evaluation of their toxicities. *Heteroatom Chemistry*, 29(1), e21412.
- Kuzu, B., Tan, M., Ekmekci, Z., & Menges, N. (2017). A novel fluorescent sensor based on imidazole derivative for Fe³⁺ ions. *Journal of Luminescence*, 192, 1096-1103.
- Laroche, C., Gilbreath, B., & Kerwin, S. M. (2014). Exploring the synthetic utility of 1-alkynylimidazoles: regiocontrolled cyclization to diverse imidazoazines and imidazoazoles. *Tetrahedron*, 70(30), 4534-4539.
- Lin, X., Kang, D., Li, X., Zhan, P., Liu, X., & Zhang, Q. (2014). Discovery and characterization of novel imidazopyridine derivative CHEQ-2 as a potent CDC25 inhibitor and promising anticancer drug candidate. *European journal of medicinal chemistry*, 82, 293-307.
- Liu, Y., Zhen, W., Dai, W., Wang, F., & Li, X. (2013). Silver (I)-Catalyzed Addition-Cyclization of Alkyne-Functionalized Azomethines. *Organic letters*, 15(4), 874-877.

- Lonardi, S., Tosoni, A., & Brandes, A. A. (2005). Adjuvant chemotherapy in the treatment of high grade gliomas. *Cancer treatment reviews*, 31(2), 79-89.
- Menges, N., Sari, O., Abdullayev, Y., Erdem, S. S., & Balci, M. (2013). Design and synthesis of pyrrolotriazepine derivatives: An experimental and computational study. *The Journal of organic chemistry*, 78(11), 5184-5195.
- Moody, C. L., & Wheelhouse, R. T. (2014). The medicinal chemistry of imidazotetrazine prodrugs. *Pharmaceuticals*, 7(7), 797-838.
- Musumeci, F., Fallacara, A. L., Brullo, C., Grossi, G., Botta, L., Calandro, P., ... & Schenone, S. (2017). Identification of new pyrrolo [2, 3-d] pyrimidines as Src tyrosine kinase inhibitors in vitro active against Glioblastoma. *European journal of medicinal chemistry*, 127, 369-378.
- Nagaraj, M., Boominathan, M., Perumal, D., Muthusubramanian, S., & Bhuvanesh, N. (2012). Copper (I)-Catalyzed Cascade Sulfonimide to Sulfonamide Rearrangement: Synthesis of Imidazo [1, 2-a][1, 4] diazepin-7 (6 H)-one. *The Journal of organic chemistry*, 77(14), 6319-6326.
- Pethe, K., Bifani, P., Jang, J., Kang, S., Park, S., Ahn, S., ... & Christophe, T. (2013). Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature medicine*, 19(9), 1157.
- Pruitt, A. A., & Rosenfeld, M. R. (2005). 10 questions about temozolomide and the treatment of brain tumors. *The neurologist*, 11(6), 362-365.
- Qian, Y., Zhang, Y., Zhong, P., Peng, K., Xu, Z., Chen, X., ... & Liang, G. (2016). Inhibition of inflammation and oxidative stress by an imidazopyridine derivative X22 prevents heart injury from obesity. *Journal of cellular and molecular medicine*, 20(8), 1427-1442.
- Sajith, A. M., Khader, K. A., Joshi, N., Reddy, M. N., Padusha, M. S. A., Nagaswarupa, H. P., ... & Muralidharan, A. (2015). Design, synthesis and structure–activity relationship (SAR) studies of imidazo [4, 5-b] pyridine derived purine isosteres and their potential as cytotoxic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 89, 21-31.

- Sestito, S., Nesi, G., Daniele, S., Martelli, A., Digiaco, M., Borghini, A., ... & Parrella, P. (2015). Design and synthesis of 2-oxindole based multi-targeted inhibitors of PDK1/Akt signaling pathway for the treatment of glioblastoma multiforme. *European journal of medicinal chemistry*, 105, 274-288.
- Sharma, G. V., Ramesh, A., Singh, A., Srikanth, G., Jayaram, V., Duscharla, D., ... & Malhotra, S. V. (2014). Imidazole derivatives show anticancer potential by inducing apoptosis and cellular senescence. *MedChemComm*, 5(11), 1751-1760.
- Solovyov, A., Cherenok, S., Tsymbal, I., Failla, S., Consiglio, G. A., Finocchiaro, P., & Kalchenko, V. (2001). Calix [4] arenes bearing α -amino-or α -hydroxyphosphonic acid fragments at the upper rim. *Heteroatom Chemistry*, 12(2), 58-67.
- Taspinar, M., Ilgaz, S., Ozdemir, M., Ozkan, T., Oztuna, D., Canpinar, H., ... & Ugur, H. C. (2013). Effect of lomeguatrib–temozolomide combination on MGMT promoter methylation and expression in primary glioblastoma tumor cells. *Tumor Biology*, 34(3), 1935-1947.
- Tong, Y., Bouska, J. J., Ellis, P. A., Johnson, E. F., Levenson, J., Liu, X., ... & Rodriguez, L. E. (2009). Synthesis and evaluation of a new generation of orally efficacious benzimidazole-based poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors as anticancer agents. *Journal of medicinal chemistry*, 52(21), 6803-6813.
- Ugur, H. C., Taspinar, M., Ilgaz, S., Sert, F., Canpinar, H., Rey, J. A., ... & Sunguroglu, A. (2014). Chemotherapeutic resistance in anaplastic astrocytoma cell lines treated with a temozolomide–lomeguatrib combination. *Molecular biology reports*, 41(2), 697-703.
- Wheeler, S. E., & Houk, K. N. (2009). Substituent effects in cation/ π interactions and electrostatic potentials above the centers of substituted benzenes are due primarily to through-space effects of the substituents. *Journal of the American Chemical Society*, 131(9), 3126-3127.
- Yun, S. M., Jung, K. H., Kim, S. J., Fang, Z., Son, M. K., Yan, H. H., ... & Hong, S. S. (2014). HS-438, a new inhibitor of imatinib-resistant BCR-ABL T315I mutation in chronic myeloid leukemia. *Cancer letters*, 348(1), 50-60.

ÖZ GEÇMİŞ

1991 yılında, Kayseri/Merkez'de doğdu. İlköğretimi Mustafa Yazar İlköğretim okulunda bitirdi. 2006 yılında Mustafa Eraslan Lisesi'ne başladı ve 2010 yılında lise öğrenimini tamamladı. 2011 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Eğitim Fakültesi /Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümüne başladı. 2015 yılında ise bölümünü bitirerek aynı yıl içerisinde Yüzüncü Yıl Üniversitesi/Eğitim Bilimleri Enstitüsü/Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. 2018 yılında yüksek lisans eğitimimi tamamladı.





VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimler Enstitüsü

LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLIK RAPORU

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Eğitim Bilimler Enstitüsü

09 /06/ 2018

Tez Başlığı / Konusu

Amino- İmidazopiridin İskeleti İçin Yüzelem Geliştirilmesi ve Türevlerinin Anti-proliferatif Etkilerinin Belirlenmesi

Yukarıda başlığı/konusu belirtilen tez çalışmasının Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 102 sayfalık kısımına ilişkin, 09/06/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programında aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 17 (onyeddi) dir.

Uygulanan Filtreler Aşağıda Verilmiştir:

- Kabel ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Şiir ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi İnceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamı herhangi bir intihal içermediğimi; sistemin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

09 /06/ 2018
Dilek Güçlü
Adı Soyadı, İmza

Adı Soyadı : Dilek Güçlü
Öğrenci No : 158401037
Anabilim Dalı : İlköğretim Anabilim Dalı
Programı : Fen Bilgis. Eğitimi
Statüsü : Y. Lisans IX

Unvanı :

DANIŞMAN
Dil. Öğr. Üyesi İsmail İzzetli

09/06/2018

Doc. Dr. N. İzzetli Menges

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

