



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BAZI YENİ MONO VE DİKATYONİK BENZİMİDAZOL
KARBOKSAMİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
ANTİMİKROBİYAL, ANTİKANSER
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Çiğdem KARAASLAN

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan GÖKER**

2014- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ MONO VE DİKATYONİK BENZİMİDAZOL
KARBOKSAMİDİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE
ANTİMİKROBİYAL, ANTİKANSER
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Çiğdem KARAASLAN

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Hakan GÖKER**

2014- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/03/2014



Prof. Dr. Rahmiye ERTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. A.Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Ayla BALKAN
Hacettepe Üniversitesi



Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. Mehmet ALP
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	ix
Çizelgeler Dizini	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Minör Kavite Bağlayıcılar	7
1.2. Antiprotozoal Hastalıklar	11
1.2.1. Antiprotozoal Etkili Aromatik Diamidin Türevleri	21
1.2.2. Antiprotozoal Etkili Benzimidazol Türevleri	42
1.2.3. Antiprotozoal Etkili Amidino Benzimidazol Türevleri	47
1.3. Kanser - Meme Kanseri	58
1.3.1. Meme Kanseri	61
1.3.2. İmatinib ve Doseksel'in Meme Kanserinde Kullanılışı	63
1.3.3. Antikanser Etkili Aromatik Diamidin Türevleri	67
1.3.4. Antikanser Etkili Benzimidazol Türevleri	80
1.3.5. Antikanser Etkili Amidino Benzimidazol Türevleri	85
1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	91
1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	97
1.5.1. Açillenmiş <i>o</i> -nitroarilaminlerden hareketle	97
1.5.2. <i>o</i> -Fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle	98
1.5.3. <i>o</i> -Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle	99
1.5.4. <i>o</i> -Fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle	100
1.5.5. <i>o</i> -Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle	100
1.6. Anilino Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	103
1.6.1. 2-Kloro-1H-benzimidazol türevlerinden hareketle	104

1.6.2. o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanatlardan hareketle	104
2. GEREÇ VE YÖNTEM	107
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi	107
2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezi	107
2.1.1.1. 3,4-Diamino benzonitril (1)	107
2.1.1.2. Anilinobenzimidazol türevleri (2-13)	107
2.1.2. Dikatyonik Anilino Benzimidazol Türevlerinin Sentezi	108
2.1.3. Monokatyonik Anilino Benzimidazol Türevlerin Sentezi	109
2.1.4. Monokatyonik Amidoksim Türevinin Sentezi	111
2.2. Materyal ve Yöntem	114
2.2.1. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	114
2.2.1.1. Kromatografik Analizler	114
2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri	114
2.2.1.3. Elementel Analiz	114
2.2.1.4. Spektral Analizler	115
2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	115
3. BULGULAR	116
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	116
3.1.1. 3,4-Diaminobenzonitril	116
3.1.2. 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karbonitril	116
3.1.3. 4-[(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	119
3.1.4. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	120
3.1.5. 4-[(5(6)-Bromo-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	122
3.1.6. 4-[(5(6)-Trifluorometil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	123
3.1.7. 4-[(4(7)-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	125
3.1.8. Etil 2-[(4-siyanofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksilat	126
3.1.9. 4-[(5(6)-Kloro-6-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzonitril	128
3.1.10. 2-(Fenilamino)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karbonitril	130
3.1.11. 2-[(4-Klorofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karbonitril	132
3.1.12. 2-[(3,4-Diklorofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-karbonitril	133

3.1.13. 4-[(1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-il)amino]benzonitril	134
3.2. Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin(14-41)	
Genel Sentez Yöntemleri	135
3.2.1. 2-[(4-amidinofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karboksamidin	136
3.2.2. <i>N</i> -İzopropil-2-[(4-(<i>N</i> -izopropil-amidino)fenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol 5(6)-karboksamidin	139
3.2.3. <i>N</i> -İzobutil-2-[(4-(<i>N</i> -izobutil-amidino)fenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol 5(6)-karboksamidin	142
3.2.4. <i>N</i> - <i>sek</i> -butil-2-[(4-(<i>N</i> - <i>sek</i> -butil-amidino)fenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol 5(6)-karboksamidin	145
3.2.5. <i>N</i> -Sikloheksil-2-[(4-(<i>N</i> -sikloheksilamidino)fenil)amino]-1 <i>H</i> - benzimidazol 5(6)-karboksamidin	148
3.2.6. 5(6)-(1,4,5,6-Tetrahidropirimidin-2-il)- <i>N</i> -[(4-(1,4,5,6-tetrahidro pirimidin-2-il)fenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol	151
3.2.7. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin	153
3.2.8. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> -izopropil-benzen-1-karboksamidin	156
3.2.9. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> - <i>sek</i> -butil-benzen-1-karboksamidin	159
3.2.10. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> -sikloheksil-benzen-1- karboksamidin	162
3.2.11. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butil-benzen-1-karboksamidin	165
3.2.12. 4-[(1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> -hidroksi-benzen-1-karboksamidin	168
3.2.13. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin	170
3.2.14. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> -izopropil-benzen-1- karboksamidin	173
3.2.15. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> - <i>sek</i> -butil-benzen-1- karboksamidin	176
3.2.16. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> -sikloheksil-benzen-1- karboksamidin	179
3.2.17. 4-[(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]- <i>N</i> - <i>tert</i> -butil-benzen-1- karboksamidin	182
3.2.18. 4-[(5(6)-Bromo-1 <i>H</i> -benzimidazole-2-il)amino] -benzen-1-karboksamidin	184

3.2.19. 4-[(5(6)-(Triflorometil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin	187
3.2.20.4-[(4(7)-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin	189
3.2.21. Etil 2-[(4-amidinofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazole-5(6)-karboksilat	192
3.2.22. 4-[(5(6)-Kloro-6(5)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin	195
3.2.23. 2-(Fenilamino)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karboksamidin	198
3.2.24. <i>N</i> -izopropil-2-(fenilamino)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karboksamidin	201
3.2.25. 2-[(4-Klorofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karboksamidin	203
3.2.26. 2-[(4-Klorofenil)amino]- <i>N</i> -izopropil-1 <i>H</i> -benzimidazol-6-karboksamidin	206
3.2.27. 2-[(3,4-Diklorofenil)amino]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5(6)-karboksiamidin	209
3.2.28. 4-[(1 <i>H</i> -nafto[2,3- <i>d</i>]imidazol-2-il)amino] benzen-1-karboksamidin	212
3.5. Sentezlenen Türevlerin Antimikrobiyal, Antikanser ve Sitotoksik Etkilerinin Saptanması	215
3.5.1. Antiprotozoal ve Sitotoksik Aktivite Çalışmaları	215
3.5.1.1. <i>T.brucei rhodesiense</i> 'ye Karşı <i>in vitro</i> Antitripanosidal Aktivite ve L6 Hücrelerine Olan <i>in vitro</i> Sitotoksosite Tayini	215
3.5.1.2. <i>P. falciparum</i> 'a Karşı <i>in vitro</i> Antiplasmodial Aktivite Tayini	216
3.5.2. MCF-7 Hücrelerine Karşı Antikanser Etki Çalışmaları	217
3.5.2.1. Test Maddelerinin Hazırlanması	217
3.5.2.2. Hücre Kültürü	217
3.5.2.3. Hücre Proliferasyonunun Tayini	217
3.5.3. Bileşiklerin Lipinski Kuralına Uygunluğunun İncelenmesi	220
4. TARTIŞMA	222
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	224
ÖZET	228
SUMMARY	230
KAYNAKLAR	232
ÖZGEÇMİŞ	248

ÖNSÖZ

Günümüzde klinikte halen kullanılmakta olan antiprotozoal ve antikanser ilaçların, pahalı olmaları, yüksek toksisitelerinin bulunması, giderek azalan etki göstermeleri ve bu ilaçlara karşı giderek artan direnç gelişimi bulunması bu bileşiklerin tedavide kullanımlarını kısıtlamakta ve acil olarak yeni bileşiklere ihtiyaç olduğu gereksinimini ortaya koymaktadır. Bu doktora tez çalışmasında antiprotozoal ve antikanser etkili olabilecek mono ve dikasyonik benzimidazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, antimikrobiyal ve antikanser aktivitelerinin araştırılması planlanmıştır.

Doktora tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, sorunlarımla yakından ilgilenen, her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Doktora tez çalışmalarım sırasında her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Maksut COŞKUN' a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Doç. Dr. Mehmet ALP'e, ve her konuda yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Dr. Selen ALP'e,

Her zaman bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışmalarım sırasında yanımda olan araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Antiprotozoal etki çalışmalarının yapılmasına olanak sağlayan İsviçre Tropikal Enstitüsü'nden Sayın Prof. Dr. Reto BRUN'a,

Antikanser etki çalışmalarımın yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı araştırma görevlisi Sayın Dr. Filiz BAKAR'a,

Doktora eğitimim boyunca sağladığı bursla bana destek olan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı' na,

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiç bir zaman eksik etmeyen aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

CMF	siklofosfamid / metotreksat / 5-florourasil
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol
DCCI	Disikloheksilkarbodiimid
DMF	Dimetilformamid
DNA	Deoksiribonükleik asit
DOCT	Dosetaksel
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
HAT	Afrika tripanosomiazisi (Human African Trypanosomiasis)
MBC	Metastatik Meme Kanseri (Metastatic Breast Cancer)
MDR	Çoklu İlaç Dirençliliği (Multiple Drug Resistance)
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
PCP	<i>Pneumocystis carinii</i> 'nin neden olduğu pnömoni
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet Derived Growth Factor)
RNA	Ribonükleik asit
RP-HPLC	Ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
SAR	Yapı-Etki İlişkileri
TAC	dosetaksel / doxorubicin /siklofosfamid
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 : Pentamidin Formülü	3
Şekil 1.2 : DB911 kodlu bileşiğin formülü	4
Şekil 1.3 : DB921 kodlu bileşiğin formülü	4
Şekil 1.4 : 2-Süstitüe-5(6)-amidino-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi	5
Şekil 1.5 : N-süstitüeamidino-1-hidroksi benzimidazol türevleri	5
Şekil 1.6 : Dikasyonik anilino benzimidazol türevleri	6
Şekil 1.7 : Monokasyonik anilino benzimidazol türevleri I	6
Şekil 1.8 : Monokasyonik anilino benzimidazol türevleri II	6
Şekil 1.9 : DNA' nın çift sarmal yapısı	7
Şekil 1.10 : DB884 bileşiğinin DNA minör kavite ile etkileşimi	8
Şekil 1.11 : 2,5-bis[4-(N-sikloheksilamidino)fenil]furan bileşiğinin DNA minör kavite ile etkileşimi	9
Şekil 1.12 : Benzimidazol yapısındaki bileşiğin DNA minör kavite ile yaptığı etkileşim	9
Şekil 1.13 : Furamidin (DB75)	11
Şekil 1.14 : Berenil	11
Şekil 1.15 : Kinin	12
Şekil 1.16 : Klorokin	13
Şekil 1.17 : Pirimetamin, Sülfadoksin	13
Şekil 1.18 : Artemisinin	13
Şekil 1.19 : Suramin	15
Şekil 1.20 : Melarsoprol	16
Şekil 1.21 : Eflornitin	16
Şekil 1.22 : Nifurtimoks	17
Şekil 1.23 : Benznidazol	17
Şekil 1.24 : Sodyum Stiboglukonat	19
Şekil 1.25 : Meglümin Antimonat	19
Şekil 1.26 : Amfoterisin B	19
Şekil 1.27 : Miltefosin	20

Şekil 1.28 : Propamidin	23
Şekil 1.29 : Hekzamidin	23
Şekil 1.30 : <i>trans</i> -Bütenamidin türevi	27
Şekil 1.31 : CGP-40125A kodlu bileşik	28
Şekil 1.32 : Pentamidin analogu bileşikler	29
Şekil 1.33 : Metamidoksim yapısı taşıyan terfenil türevi bileşikler	29
Şekil 1.34 : 2,4-Difenil furan yapısındaki bileşik	33
Şekil 1.35 : 2,5-Difenil tiyofen yapısındaki bileşik	33
Şekil 1.36 : Furamidin bileşiğinin bis-amidoksim ve bis-O-alkilamidoksim türevleri	33
Şekil 1.37 : Pafuramidin, DB289	35
Şekil 1.38 : Pafuramidinin metabolizması	36
Şekil 1.39 : Azafuramidin	37
Şekil 1.40 : DB 829	37
Şekil 1.41 : DB 702 ve DB 711 kodlu bileşikler	38
Şekil 1.42 : DB 786 ve DB 889 kodlu bileşikler	38
Şekil 1.43 : DB 811 kodlu bileşik	38
Şekil 1.44 : DB 750 kodlu bileşik	39
Şekil 1.45 : DB 766 kodlu bileşik	39
Şekil 1.46 : DB 766 kodlu bileşiğin etoksi türevi	39
Şekil 1.47 : DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole)	41
Şekil 1.48 : DAPI analogu bileşikler	41
Şekil 1.49 : DAPI analogu bileşikler	41
Şekil 1.50 : Metranidazol, Kinakrin, Furazolidon	42
Şekil 1.51 : 2-Trifluorometil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi	46
Şekil 1.52 : Omeprazol	46
Şekil 1.53 : DB 818 kodlu bileşik	47
Şekil 1.54 : Amidino benzofuroksan ve benzimidazol 1,3-dioksit türevleri	54
Şekil 1.55 : Dikasyonik süstitüe bis-benzimidazol türevleri	55
Şekil 1.56 : Pibenzimol (Hoechst 33258)	56
Şekil 1.57 : DIBIZ	56

Şekil 1.58 : DIBIZ ve Pibenzimol bileşikleri ile d(CGCGAATTCGCG) ₂ arasında oluşan bağların şematik gösterimi	57
Şekil 1.59 : 2'-aril sübtitüe-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[2,5']-bisbenzimidazolil-5-karboksiamidin türevleri	57
Şekil 1.60 : İmatinib (STI-571)	64
Şekil 1.61 : Dosetaksel (DOCT)	67
Şekil 1.62 : DB569 kodlu bileşiğin formülü	74
Şekil 1.63 : Furanmono karboksamidin türevi	76
Şekil 1.64 : Furandikarboksamidin türevi	76
Şekil 1.65 : Netropsin	77
Şekil 1.66 : Asiklik ve siklik amidino türevleri	78
Şekil 1.67 : Amidino sübtitüe tiyeno[2,3- <i>b</i>] ve [3,2- <i>b</i>] tiyofen -2-karboksanilid türevi ve siklik türevleri	79
Şekil 1.68 : 2,5-bis(amidinofenil)-3,4-etilendioksitiyofen türevi	79
Şekil 1.69 : 2-(2'-furyl)benzimidazol türevlerinin <i>N</i> ¹ -heterozitleri	80
Şekil 1.70 : 5,6-dikloro-2-pentafluoroetil benzimidazol	81
Şekil 1.71 : <i>N</i> -(4-nitrobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-amin	82
Şekil 1.72 : 1,3,5-sübtitüe-2,3-dihidro-2-imino-benzimidazol türevleri	82
Şekil 1.73 : 2-(Fenil)-3 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksilik asit ve metil esterleri	83
Şekil 1.74 : 2-Anilino-4-(benzimidazol-2-il)-pirimidin türevleri	84
Şekil 1.75 : 2-Fenilamino-5(6)-siyano-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi	85
Şekil 1.76 : Amidino benzimidazol sübtitüe bis-1,2-(2-tiyenil)eten ve benzo(1,2- <i>b</i> :4,3- <i>b'</i>)ditiyofen türevleri	86
Şekil 1.77 : Amidino sübtitüe benzimidazol türevleri	90
Şekil 1.78 : <i>N</i> -sübtitüe amidino-1-hidroksi benzimidazol türevi	90
Şekil 1.79 : Benzimidazol	91
Şekil 1.80 : Benzimidazolün imino hidrojeni ile piridin azotunun hidrojen bağı	92
Şekil 1.81 : 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido benzoik asidin redüksiyonu ile benzimidazol eldesi	93
Şekil 1.82 : 2,5- Dimetilbenzimidazolün metilyodür ile reaksiyonu	93
Şekil 1.83 : 5-Metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formu	94

Şekil 1.84 : 2-Kloro-1-(2-etoksietil)- 4-metoksi-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	95
Şekil 1.85 : 2,4,6-Trifenilpiridinyum benzimidazolat ile metiliyodürün reaksiyonu	96
Şekil 1.86 : Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez	97
Şekil 1.87 : Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez	98
Şekil 1.88 2-Alkil benzimidazol sentezi	98
Şekil 1.89 : 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin sentezi	99
Şekil 1.90 : o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle sentez	99
Şekil 1.91 : o-Fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle sentez	100
Şekil 1.92 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	100
Şekil 1.93 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	101
Şekil 1.94 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	101
Şekil 1.95 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	101
Şekil 1.96 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	102
Şekil 1.97 : o-Fenilendiamin ile aldehitlerden hareketle sentez	102
Şekil 1.98 : o-Fenilendiamin ile ketonlardan hareketle sentez	103
Şekil 1.99 : 2-Amino-5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	103
Şekil 1.100 : 2-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinden hareketle sentez	104
Şekil 1.101 : o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanatlardan hareketle sentez	104
Şekil 1.102 : o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanatlardan hareketle sentez	104
Şekil 1.103 : o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanatlardan hareketle sentez	105
Şekil 1.104 : o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanatlardan hareketle sentez	105
Şekil 2.1 : 3,4-Diamino benzonitril (1)	107
Şekil 2.2 : Anilinobenzimidazol türevleri (2-12)	108
Şekil 2.3 : Anilinobenzimidazol türevleri (13)	108
Şekil 2.4 : Dikatyonik Türevlerin Sentezi	109

Şekil 2.5 : Sentezlenen monokatyonik 2-((4-amidinofenil)amino)-1H-benzimidazol karboksiamidin türevleri (I.Grup)	110
Şekil 2.6 : Sentezlenen monokatyonik 2-(fenilamino)-1H-benzimidazol 5(6) karboksamidin türevleri (II.grup)	111
Şekil 2.7 : Monokatyonik Amidoksim Türevinin Sentezi	111
Şekil 3.1 : Bileşik 2' nin Kütle Spektrumu	117
Şekil 3.2 : Bileşik 2' nin ¹ H-NMR Spektrumu	118
Şekil 3.3 : Bileşik 2' nin ¹³ C-NMR Spektrumu	118
Şekil 3.4 : Bileşik 3' ün Kütle Spektrumu	119
Şekil 3.5 : Bileşik 3' ün ¹ H-NMR Spektrumu	120
Şekil 3.6 : Bileşik 4' ün Kütle Spektrumu	121
Şekil 3.7 : Bileşik 4' ün ¹ H-NMR Spektrumu	121
Şekil 3.8 : Bileşik 5' in Kütle Spektrumu	122
Şekil 3.9 : Bileşik 5' in ¹ H-NMR Spektrumu	123
Şekil 3.10 : Bileşik 6' nın Kütle Spektrumu	124
Şekil 3.11 : Bileşik 6' nın ¹ H-NMR Spektrumu	124
Şekil 3.12 : Bileşik 7' nin Kütle Spektrumu	125
Şekil 3.13 : Bileşik 7' nin ¹ H-NMR Spektrumu	126
Şekil 3.14 : Bileşik 8' in Kütle Spektrumu	127
Şekil 3.15 : Bileşik 8' in ¹ H-NMR Spektrumu	127
Şekil 3.16 : Bileşik 9' un Kütle Spektrumu	128
Şekil 3.17 : Bileşik 9' un ¹ H-NMR Spektrumu	129
Şekil 3.18 : Bileşik 9' un ¹³ C-NMR Spektrumu	129
Şekil 3.19 : Bileşik 10' un Kütle Spektrumu	130
Şekil 3.20 : Bileşik 10' un ¹ H-NMR Spektrumu	131
Şekil 3.21 : Bileşik 10' un ¹³ C-NMR Spektrumu	131
Şekil 3.22 : Bileşik 11' in Kütle Spektrumu	132
Şekil 3.23 : Bileşik 11' in ¹ H-NMR Spektrumu	133
Şekil 3.24 : Bileşik 13' ün Kütle Spektrumu	134
Şekil 3.25 : Bileşik 13' ün ¹ H-NMR Spektrumu	135
Şekil 3.26 : Bileşik 14' ün Kütle spektrumu	137
Şekil 3.27 : Bileşik 14' ün ¹ H-NMR spektrumu	137

Şekil 3.28 : Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR spektrumu	138
Şekil 3.29 : Bileşik 15' in Kütle spektrumu	140
Şekil 3.30 : Bileşik 15' in ^1H -NMR spektrumu	140
Şekil 3.31 : Bileşik 15' in ^{13}C -NMR spektrumu	141
Şekil 3.32 : Bileşik 16' nin Kütle spektrumu	143
Şekil 3.33 : Bileşik 16' nin ^1H -NMR spektrumu	143
Şekil 3.34 : Bileşik 16' nin ^{13}C -NMR spektrumu	144
Şekil 3.35 : Bileşik 17' nin Kütle spektrumu	146
Şekil 3.36 : Bileşik 17' nin ^1H -NMR spektrumu	146
Şekil 3.37 : Bileşik 17' nin ^{13}C -NMR spektrumu	147
Şekil 3.38 : Bileşik 18' in Kütle spektrumu	149
Şekil 3.39 : Bileşik 18' in ^1H -NMR spektrumu	149
Şekil 3.40 : Bileşik 18' in ^{13}C -NMR spektrumu	150
Şekil 3.41 : Bileşik 19' un Kütle spektrumu	152
Şekil 3.42 : Bileşik 19' un ^1H -NMR spektrumu	152
Şekil 3.43 : Bileşik 20' nin Kütle spektrumu	154
Şekil 3.44 : Bileşik 20' nin ^1H -NMR spektrumu	154
Şekil 3.45 : Bileşik 20' nin ^{13}C -NMR spektrumu	155
Şekil 3.46 : Bileşik 21' in Kütle spektrumu	157
Şekil 3.47 : Bileşik 21' in ^1H -NMR spektrumu	157
Şekil 3.48 : Bileşik 21' in ^{13}C -NMR spektrumu	158
Şekil 3.49 : Bileşik 22' nin Kütle spektrumu	160
Şekil 3.50 : Bileşik 22' nin ^1H -NMR spektrumu	160
Şekil 3.51 : Bileşik 22' nin ^{13}C -NMR spektrumu	161
Şekil 3.52 : Bileşik 23' ün Kütle spektrumu	163
Şekil 3.53 : Bileşik 23' ün ^1H -NMR spektrumu	163
Şekil 3.54 : Bileşik 23' ün ^{13}C -NMR spektrumu	164
Şekil 3.55 : Bileşik 24' ün Kütle spektrumu	166
Şekil 3.56 : Bileşik 24' ün ^1H -NMR spektrumu	166
Şekil 3.57 : Bileşik 24' ün ^{13}C -NMR spektrumu	167
Şekil 3.58 : Bileşik 25' in Kütle spektrumu	169
Şekil 3.59 : Bileşik 25' in ^1H -NMR spektrumu	169

Şekil 3.60	: Bileşik 26' nın Kütle spektrumu	171
Şekil 3.61	: Bileşik 26' nın ¹ H-NMR spektrumu	171
Şekil 3.62	: Bileşik 26' nın ¹³ C-NMR spektrumu	172
Şekil 3.63	: Bileşik 27' nin Kütle spektrumu	174
Şekil 3.64	: Bileşik 27' nin ¹ H-NMR spektrumu	174
Şekil 3.65	: Bileşik 27' nin ¹³ C-NMR spektrumu	175
Şekil 3.66	: Bileşik 28' in Kütle spektrumu	177
Şekil 3.67	: Bileşik 28' in ¹ H-NMR spektrumu	177
Şekil 3.68	: Bileşik 28' in ¹³ C-NMR spektrumu	178
Şekil 3.69	: Bileşik 29' un Kütle spektrumu	180
Şekil 3.70	: Bileşik 29' un ¹ H-NMR spektrumu	180
Şekil 3.71	: Bileşik 29' un ¹³ C-NMR spektrumu	181
Şekil 3.72	: Bileşik 30' un Kütle spektrumu	183
Şekil 3.73	: Bileşik 30' un ¹ H-NMR spektrumu	183
Şekil 3.74	: Bileşik 31' in Kütle spektrumu	185
Şekil 3.75	: Bileşik 31' in ¹ H-NMR spektrumu	185
Şekil 3.76	: Bileşik 31' in ¹³ C-NMR spektrumu	186
Şekil 3.77	: Bileşik 32' nin Kütle spektrumu	188
Şekil 3.78	: Bileşik 32' nin ¹ H-NMR spektrumu	188
Şekil 3.79	: Bileşik 33' ün Kütle spektrumu	190
Şekil 3.80	: Bileşik 33' ün ¹ H-NMR spektrumu	190
Şekil 3.81	: Bileşik 33' ün ¹³ C-NMR spektrumu	191
Şekil 3.82	: Bileşik 34' ün Kütle spektrumu	193
Şekil 3.83	: Bileşik 34' ün ¹ H-NMR spektrumu	193
Şekil 3.84	: Bileşik 34' ün ¹³ C-NMR spektrumu	194
Şekil 3.85	: Bileşik 35' in Kütle spektrumu	196
Şekil 3.86	: Bileşik 35' in ¹ H-NMR spektrumu	196
Şekil 3.87	: Bileşik 35' in ¹³ C-NMR spektrumu	197
Şekil 3.88	: Bileşik 36' nın Kütle spektrumu	199
Şekil 3.89	: Bileşik 36' nın ¹ H-NMR spektrumu	199
Şekil 3.90	: Bileşik 36' nın ¹³ C-NMR spektrumu	200
Şekil 3.91	: Bileşik 37' nin Kütle spektrumu	202

Şekil 3.92 : Bileşik 37' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	202
Şekil 3.93 : Bileşik 38' in Kütlev spektrumu	204
Şekil 3.94 : Bileşik 38' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	204
Şekil 3.95 : Bileşik 38' in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	205
Şekil 3.96 : Bileşik 39' un Kütlev spektrumu	207
Şekil 3.97 : Bileşik 39' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	207
Şekil 3.98 : Bileşik 39' un $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	208
Şekil 3.99 : Bileşik 40' in Kütlev spektrumu	210
Şekil 3.100 : Bileşik 40' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	210
Şekil 3.101 : Bileşik 40' in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	211
Şekil 3.102 : Bileşik 41' in Kütlev spektrumu	213
Şekil 3.103 : Bileşik 41' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu	213
Şekil 3.104 : Bileşik 41' in $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu	214

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1 : Pentamidin türevi sentezlenen bir grup bileşik ve <i>in vivo</i> PCP' ye olan etkileri	25
Çizelge 1.2 : Diamidin türevi bileşiklerin yapıları, <i>T.b.rhodesiense</i> ve <i>P. falciparuma</i> karşı antiparazitik etkinlikleri	30
Çizelge 1.3 : Furamidin bileşiğinin bis-amidoksim ve bis-O-alkilamidoksim türevlerinin <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> <i>T. b. rhodesiense</i> 'ye olan antiparazitik etkileri	34
Çizelge 1.4 : Benzimidazol yapısındaki türevlerin formülleri	43
Çizelge 1.5 : Benzimidazol türevlerinin antiprotozoal aktiviteleri	45
Çizelge 1.6 : Furan halkasının 2. konumunda 5-(<i>N</i> -süstitüeamidino) benzimidazol-2-il, 5. konumunda ise 4-(<i>N</i> -süstitüeamidino) fenil içeren türevlerin <i>Pneumocystis carini</i> 'ye olan etkileri	48
Çizelge 1.7 : Dikatyonik bifenil benzimidazol türevi bazı bileşiklerin <i>P. falciparum</i> K1'e olan <i>in vitro</i> , <i>T. b. rhodesiense</i> STIB900'e olan <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> etkileri	51
Çizelge 1.8 : Dikatyonik doğrusala yakın bifenil benzimidazol türevi bazı bileşiklerin, <i>P. falciparum</i> K1'e olan <i>in vitro</i> , <i>T. b. rhodesiense</i> STIB900'e olan <i>in vitro</i> ve <i>in vivo</i> etkileri	52
Çizelge 1.9 : MCF-7 meme kanseri hücrelerinin ve WI-38 insan fibroblast hücrelerinin <i>in vitro</i> büyüme inhibisyon değerleri	88
Çizelge 2.1 : Sentezlenen mono ve diamidino anilino benzimidazol türevleri	112
Çizelge 3.1 : 12 bileşiğin IC ₅₀ (µg/ml) değerleri ve L6 hücrelerine olan sitotoksik etki IC ₅₀ (µg/ml) değerleri	216
Çizelge 3.2 : Sentezlenen türevlerin MCF-7' e karşı IC ₅₀ değerleri	218
Çizelge 3.3 : Sentezlenen türevlerin, hidrojen donör ve akseptör sayıları, molekül ağırlıklar ve logP değerleri	221

1. GİRİŞ

Günümüzde protozoal parazitik hastalıklar, dünyanın birçok bölgesinde, özellikle tropikal ve subtropikal bölgeler başta olmak üzere geri kalmış ülkelerde, gelişmiş ülkelerde de immün sistemi baskılanmış bireylerde (organ nakli yapılmış ya da AIDS'li hastalar gibi) önemli fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmakta ve ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır (Stephens ve ark., 2003). Sıtma (malarya) ve uyku hastalığı (Afrika tripanosomiyazisi, HAT) bu protozoal hastalıkların içerisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Klinikte halen kullanılmakta olan antiprotozoal ilaçların, pahalı olmaları, yüksek toksisitelerinin bulunması, oral biyoyararlanımlarının az olması, uzun süreli tedavi kürlerinin uygulama zorunluluğu ve evrimsel aşamalardan dolayı bazı parazit türlerine karşı giderek azalan etki göstermeleri ve bu ilaçlara dirençli çok sayıda mikroorganizmanın bulunması (standart olarak kullanılan ilaçların kullanım miktarı ve sıklığı yüzünden) bu bileşiklerin tedavide kullanımlarını kısıtlamakta ve acil olarak yeni antiprotozoal bileşiklere ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır (Bartlett ve ark., 1994, Soeiro ve ark., 2005).

Diğer taraftan, bilindiği üzere günümüzde kanser tedavisi de en ciddi sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Kanser tedavisinde her geçen gün elde edilen başarılı sonuçlara rağmen, halen dünyada en önemli sağlık problemleri arasında ilk sıralardaki önemini korumaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl dünyada kanserden yaklaşık 7 milyon kişinin öldüğünü bildirmiştir.

Meme kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir ve kadınlarda da kansere bağlı meydana gelen ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. WHO, kanser teşhisi konulan kadınların % 23' ünün meme kanseri olduğunu bildirmiştir. Ayrıca Amerikan Kanser Topluluğu da sadece 2013 yılında, Amerika' da 232 340 yeni invaziv meme kanseri ve 64 640 yeni 'duktal karsinoma' türünün

kadınlarda teşhis edildiğini bildirmiştir (Rivenbark ve ark., 2013). Dünya çapında bu sayının 2013 yılında 1 400 000' lere ulaştığı tahmin edilmektedir.

Uluslararası Kanser Ajansı özellikle meme kanserindeki artışa dikkat çekmektedir. Kadınlarda meme kanseri insidansının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Meme kanseri kadınlar arasında görülen malign tümörler arasında en yaygın olanı ve en fazla ölüme neden olanıdır.

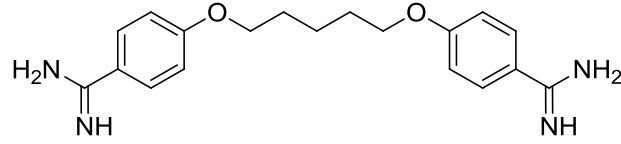
Kemoterapideki son gelişmelere rağmen, meme kanserli hastaların birçoğu kemoterapi tedavisine cevap vermemekte ya da cevap vermesine karşın hastalık nüksetmektedir. Bu durumun ilaca karşı gelişen dirençten kaynaklandığı düşünülmektedir. Kemoterapiye direnç gelişmesi çoğunlukla tedavinin sınırlı etki göstermesinden ve her kanser türünün kendi içinde pek çok farklı alt türünün bulunmasından kaynaklanmaktadır. Erken dönem meme kanserinde her ne kadar vakaların çoğu tedavi edilebiliyor olsa da, bu durumların birçoğunda hastalığın tekrarladığı ve metastatik özellik kazandığı gözlenmiştir. Metastatik meme kanserli kadınların bir kısmı bu hastalık ile uzun yıllar yaşayabilse de, bir kısmı için bu süre daha kısa olabilmektedir (Manley ve ark., 2002, Fojo ve ark., 2007).

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılacak daha etkin bileşikler bulabilmek ve kemoterapiye karşı oluşan dirence karşı yeni stratejiler geliştirmek çok önemlidir.

Farklı kimyasal yapılara sahip birçok etkin aromatik diamidin türevinin, adenin ve timin açısından zengin DNA'nın minör kavitesine bağlandığı bilinmektedir (Czarny ve ark., 1995). DNA ile geri dönüşümlü etkileşim gösteren dikatyonik moleküller oldukları bilinen bu bileşiklerin etkinliklerini, bir ya da daha fazla DNA bağımlı enzimi inhibe ederek (Topoisomerez II enzimi gibi) (Bell ve ark., 1991, Cory ve ark., 1992, Tidwell ve ark.,1993, Fairley ve ark., 1993) veya doğrudan transkripsiyonu engelleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (Dykstra ve ark., 1994).

Minör kavite bağlayıcıları olarak da bilinen bu grup bileşiklerin önemli antiprotozoal aktivitelerinin yanı sıra kanser tedavisinde de etkili oldukları yapılan çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Geroni ve ark., 2002; Janjigian ve ark., 2010; Baraldi ve ark., 2004; Barret ve ark., 2013; Alp ve ark., 2014).

Aromatik diamidin türevleri uzun yıllardır protozoal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bir aromatik diamidin türevi olan pentamidin [Şekil 1.1] klinikte uyku hastalığı (Apted, 1980), antimon dirençli layşmanyazis (Breyceson ve ark., 1985) ve AIDS sonrası ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonların en yaygını olan *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoni (PCP) tedavisinde (Ivady ve Paldy, 1958) kullanılmaktadır.

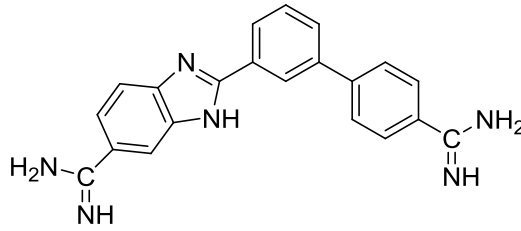


Şekil 1.1 Pentamidin

Son yıllarda pentamidinin antikanser etkisinin de olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Yapılan birçok araştırmada, pentamidinin *in vitro* melanoma, prostat, yumurtalık, kolon, meme, akciğer ve rahim kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etkinliği gösterilmiştir (Pathak ve ark. 2002, Qiu ve ark. 2012, Jung ve ark., 2011). Pentamidinin tedavide kullanımı nefrotoksisite, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hipotansiyon (Waltzer ve ark., 1974), hipoglisemi (Murdoch ve Keystone, 1983) gibi toksik ve yan etkiler nedeniyle kısıtlanmaktadır.

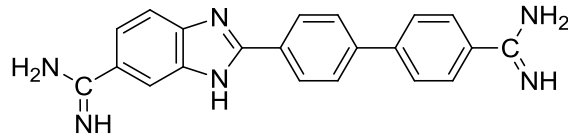
Bu nedenle dikatyonik yapıdaki pentamidinden hareketle değişik yapıda çok sayıda katyonik türev sentezlenmiş, antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir.

Dikasyonik bifenilbenzimidazol türevi bileşikler üzerinde yapılan bir çalışmada, DB911 kodlu bileşiğin [Şekil 1.2] *in vitro* antimalaryal aktivitesinin yüksek olduğu (*Plasmodium falciparum* K1 için $IC_{50} = 27.5nM$) ve uyku hastalığının etkenlerinden biri olan *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB900'a karşı hem *in vitro* ($IC_{50} = 4.4nM$) hem de *in vivo* olarak güçlü aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bileşiklerin DNA'ya bağlanma afiniteleri ile antiparazitik etkileri arasında doğrudan bir korelasyon olmamasına rağmen, DNA'ya bağlanma afinitesi yüksek olan bileşiklerin iyi antiprotozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Ismail ve ark., 2004).



Şekil 1.2 DB911

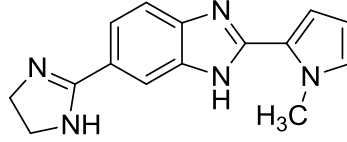
Dikasyonik bifenil benzimidazol türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise DB921 [Şekil 1.3] bileşiğinin çok güçlü *in vitro* antimalaryal etki gösterdiği (*P. falciparum* K1 için $IC_{50} = 0.5nM$), antitripanosomal aktivitesinin *in vitro* olarak iyi (*T. b. rhodesiense* STIB900 için $IC_{50} = 10.6 nM$) olmasına karşın, *in vivo* fare modelinde düşük aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Ismail ve ark., 2005).



Şekil 1.3 DB921

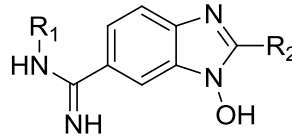
5. Konumda amidino süstitüenti, 2. konumda çeşitli heterosiklik halkaları taşıyan (piridin, N-metilpirol veya imidazol) bir seri heterosiklik benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş, antitümör ve antiviral etkinlikleri incelenmiştir. En belirgin antiproliferatif aktiviteyi, imidazolinilamidino süstitüenti taşıyan bileşiklerin [Şekil 1.4] gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca sentezlenen bütün bileşiklerin, MCF-7, meme

kanseri hücrelerinde dikkate değer selektivite gösterdikleri ortaya konmuştur (Starcevic ve ark., 2007).



Şekil 1.4 2-Sübstitüe-5(6)-amidino-1H-benzimidazol türevi

Bir seri N-sübstitüeamidino-1-hidroksibenzimidazol türevi bileşik [Şekil 1.5] sentezlenmiş ve *in vitro* sitotoksik aktiviteleri insan lösemi hücreleri, HL-60, K-562 üzerinde incelenmiştir. Yapılan ilk çalışmalar sonucunda, bazı bileşiklerin bu hücre hatları üzerinde orta derecede antitümör etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Antitümör aktivitenin mekanizmasını anlayabilmek amacıyla, yeni bileşiklerin apoptotik ve otofajik genlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri incelenmiş ve yapılan çalışmalar sonucunda 2. konumunda 2,4-diklorofenil ve amidin grubu üzerinde de benzil sübstitüenti taşıyan bileşiğin, otofajik ve apoptotik genlerin ekspresyonunu arttırdığı ve HL-60 hücrelerinin apoptozisine neden olduğu bildirilmiştir (Alp ve ark., 2014).



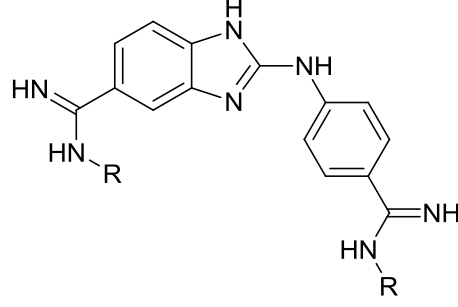
R₁= H, isopropil, n-butil, benzil,2-(dimetilamino)etil

R₂= n-propil, fenil, 1-naftil, 2,4-diklorofenil

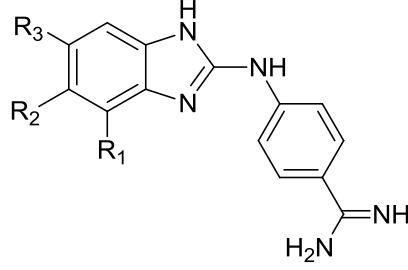
Şekil 1.5 N-sübstitüeamidino-1-hidroksibenzimidazol türevleri

Bu çalışmada, bazı yeni mono ve dikatyonik benzimidazol karboksamidin türevlerinin [Şekil 1.6, 1.7 ve 1.8] sentezi, bu bileşiklerin yapılarının ¹H-NMR, Kütle Spektroskopisi, elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılması ve *in vitro* ortamda antiprotozoal ve antikanser aktivitelerinin klinikte kullanılan referans ilaçlarla kıyaslamalı olarak araştırılması hedeflenmiştir.

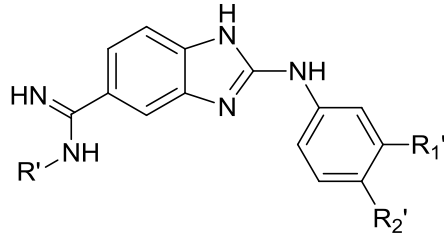
Sentezlenen bileşiklerin ayrıca memeli hücreleri üzerinde ki sitotoksisitesinin incelenmesi de planlanmıştır. Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları aşağıda verilmiştir:



Şekil 1.6 Dikatyonik anilinobenzimidazol türevleri



Şekil 1.7 Monokatyonik anilinobenzimidazol türevleri I

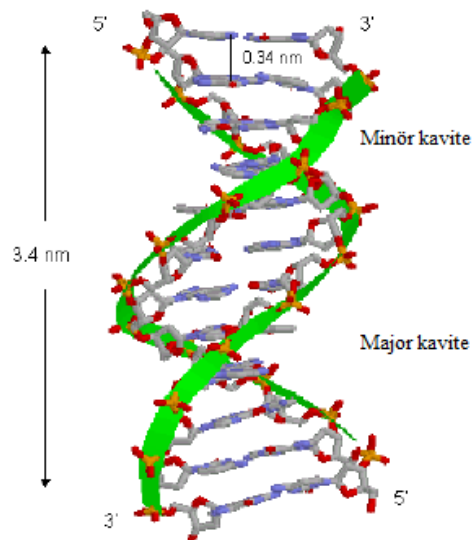


Şekil 1.8 Monokatyonik anilinobenzimidazol türevleri II

1.1. Minör Kavite Bağlayıcılar

Tüm organizmalarda, yaşamın devamlılığının sağlanabilmesi, canlılık işlevleri ve biyolojik gelişim için gerekli olan tüm biyokimyasal talimatlar, genomların yani DNA (Deoksiribonükleik asit)'nin içinde bulunmaktadır. Biyolojik sistemlerde DNA'nın oynadığı bu önemli rol, DNA'yı pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde hedef haline getirmiştir. Bu nedenle, DNA dizisine özgü tanıma yeteneğine sahip olan ve DNA ile etkileşebilecek küçük yapıları tasarlanması bir çok hastalığın tedavisinde çok önemli sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır (Chen ve ark., 1993).

DNA, birbiri ile iç içe geçmiş sarmal halde bulunan iki iplikçikten oluşmaktadır. Bu sarmal iplik DNA'nın omurgasını oluşturmaktadır. İlk kez 1953 yılında JD Watson ve Francis Crick tarafından DNA'nın çift sarmal yapısı keşfedilmiştir. B form olarak da bilinen bu yapı, her 3.4 nm de bir dönüş yaparak sarmal yapıyı oluşturmaktadır. Her iki komşu baz çiftinin arasında 0.34 nm ve her dönüşte 10 baz çifti bulunmaktadır. Sarmal halde bulunan bu iki iplikçik yapısında, minör kavite ve major kavite olmak üzere farklı genişlikte iki oluk bulundurmaktadır (Şekil 1.9).

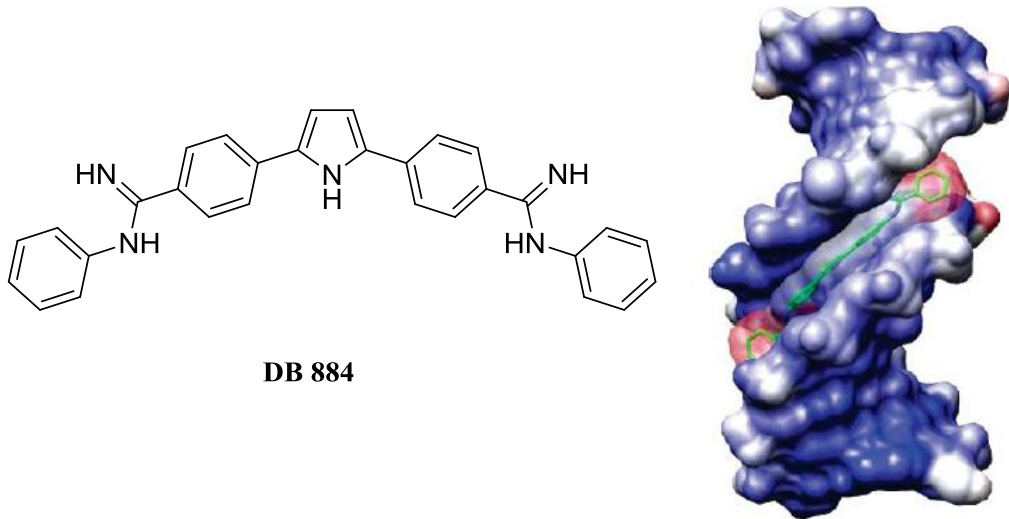


Şekil 1.9 DNA'nın çift sarmal yapısı

DNA' nın minör kavitesi, enzimlerin ve özellikle transkripsiyon proteinlerinin bağlandığı bir bölgedir ve bu nedenle, yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedefdir. Küçük yapıli moleküllerin, doğrudan ve selektif bir şekilde DNA'ya bağlandığı ve replikasyon, transkripsiyon ya da topoizomeraz aktivitesi gibi önemli enzim aktivitelerini inhibe ederek kemoterapötik bileşik olarak kullanıldığı bilinmektedir. Genel olarak, bu küçük moleküller için DNA' ya nonkovalent bağlanmanın iki şekli vardır; minör kaviteye bağlanma ve interkalasyon yoluyla bağlanma (araya bağlananlar) (Khan ve ark., 2012).

Minör kaviteye bağlanarak etki gösteren ilaçların biyolojik etkilerini, DNA replikasyonu, transkripsiyonu, rekombinasyonu ve mitoz sırasındaki kromozom ayrılması gibi hücreli genetik işlemlerde çok önemli görevleri olan enzimlerle, DNA'nın etkileşimini engelleyerek gösterdikleri bilinmektedir. Minör kaviteye bağlanma, DNA konformasyonunda küçük değişikliklere neden olmakta, DNA'nın doğal şeklini önemli ölçüde bozmamaktadır (Reddy ve ark., 1999).

Yapılan çeşitli çalışmalarda bazı bileşiklerin DNA minör kavite ile etkileşimleri incelenmiştir. DB884 bileşiğinin, DNA minör kavitesi ile etkileşimi aşağıda (Şekil 1.10) gösterilmiştir (Munde ve ark., 2007).



Şekil 1.10 DB884 bileşiğinin DNA minör kavite ile etkileşimi

Nanjunda ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları bir çalışma ile klinik açıdan önemli olan heterosiklik diamidin yapısı taşıyan minör kavite bağlayıcılarını incelemişler ve bunların klasik bağlanma şekli dışında daha başka yollarla da bağlanabildiklerini göstermişlerdir; standart yapının dışındaki bileşiklerin de güçlü bir şekilde minör kaviteye bağlanabildiklerini bildirmişlerdir.

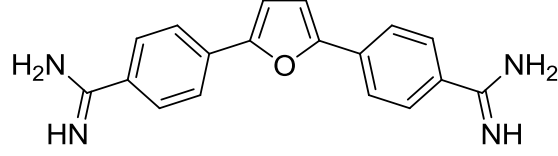
Minör kavite bağlayıcılar, en çok çalışılan gruplardan birisidir ve antiprotozoal, antibakteriyel, antiviral ve antitümöral etkinlik gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedir.

Klinikte kullanılan antikanser ilaçların çok büyük bir kısmı etkisini, DNA'ya kovalent veya non-kovalent bağlanarak ve DNA replikasyon mekanizmasını bozarak gerçekleştirmektedir. İnterkalasyon ve minör kavite bağlayıcılar, DNA'ya non-kovalent bağlanmanın temel iki şeklini oluşturmaktadır (Khan ve ark., 2012).

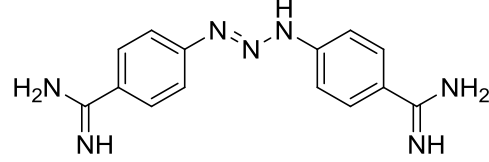
İnterkalasyon, düzlemsel aromatik bir süstitüentin DNA baz çiftlerinin arasına girmesi ve bunun sonucunda doğal olarak DNA sarmal yapının açılması ve uzaması ile sonuçlanmaktadır. Buna karşın kaviteye bağlanma, DNA çift sarmal yapısında büyük ölçüde bir değişiklik yapmaz. Minör kavite bağlayıcılar, genellikle rahatça kaviteye otururlar ve DNA konformasyonunda değişikliğe neden olmazlar (Chaires ve ark., 2006).

Minör kavite bağlayıcı özellik gösteren bileşikler, interkalasyon ile bağlayıcı özellik gösteren bileşiklere göre yüksek seçicilikleri ve düşük toksisiteleri nedeniyle terapötik açıdan daha çok tercih edilmektedir. Ayrıca minör kavite bağlayıcıların bir başka avantajı da genel olarak mutajenik özellik göstermemeleridir. Minör kavite bağlayıcıların en iyi terapötik özellik gösteren grubu; parazitik enfeksiyonlara karşı biyolojik etkinlikleri kanıtlanmış olan, pentamidin [Şekil 1.1], DB75 (furamidin) [Şekil 1.13] ve berenil [Şekil 1.14] gibi bileşikleridir.

Pentamidinin terapötik açıdan önemli kullanımları olsa da, oral olarak kullanılamaması, biyoyararlanımının düşük olması ve ciddi toksik yan etkilerinin bulunması dezavantajlarıdır (Nanjunda ve ark., 2012).



Şekil 1.13 Furamidin (DB75)



Şekil 1.14 Berenil

Bir çok DNA minör kavite bağlayıcı ligandın oldukça iyi antiparaziter ve antitümoral etkinliklerinin olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Chen ve ark., 1993). Bu çalışmada sentezlenen amidino türevlerinin de minör kavite bağlayıcı özellikte olup antiprotozoal ve antitümoral aktivite gösterecekleri düşünülmektedir.

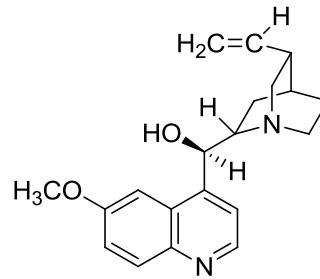
1.2. Antiprotozoal Hastalıklar

Sıtma (malarya), dünyadaki en önemli tropikal parazitik hastalıktır. Yılda yaklaşık 300-500 milyon kişide bu hastalık ortaya çıkmakta ve 1-2 milyon kişi bu hastalık nedeni ile hayatını kaybetmektedir (Berger ve ark., 2006). 2013 Aralık ayında en son elde edilen verilere göre, 2012 yılında çoğunluğu Afrikalı çocuklar olmak üzere 627.000 kişi bu hastalıktan ölmüş ve tüm dünyada toplamda 207 milyon vaka görülmüştür (WHO, 2013).

İnsanlarda sıtma hastalığına neden olan dört farklı *Plasmodium* türü parazit bulunmaktadır. Bu parazitler *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malaria* ve *P. ovale*'dir. *P. falciparum* Güney Afrika ve Doğu Asya ülkelerinde, *P. vivax* ise Hindistan'da daha yaygın olarak görülmekte olup, bu iki parazit dünyadaki sıtma vakalarının %95'inden daha fazlasından sorumludur. Sıtma hastalığı tropik bölgelerde uygun çoğalma ve yaşam koşullarına sahip olan anofel türü sivrisinekler aracılığıyla yayılmaktadır (Vangapandu ve ark., 2007).

Sıtma akut ateşli bir hastalıktır. Bağışıklığı olmayan bireylerde belirtiler, ısırdıktan yaklaşık 10-15 gün sonrasında başlamaktadır. İlk belirtiler, ateş, baş ağrısı, titreme, bulantı, kusma gibi hafif belirtilerdir ve çoğu zaman anlaşılabilir. Bu belirtilerden sonra 24 saat içinde tedaviye başlanmazsa hastalık ciddi bir duruma dönüşerek, özellikle çocuklarda ciddi anemi, metabolik asidoza bağlı solunum yetmezliği gibi durumlara ve yetişkinlerde de çoklu organ bozuklukları gibi durumlara bağlı olarak ölüme neden olabilmektedir (WHO, 2013).

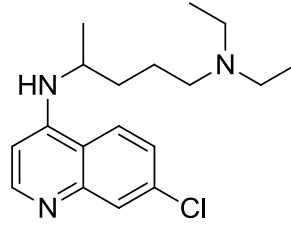
17. Yüzyıldan itibaren sıtma tedavisinde, kınakına bitkisinin kabuklarından elde edilen ekstreler kullanılmaktadır. Bu bitki ekstresinde bulunan kinin [Şekil 1.15] 1820'li yılların ortalarına doğru izole edilmiş ve günümüze kadar milyonlarca sıtma vakasında kullanılmıştır.



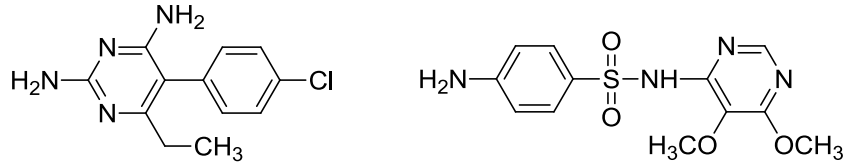
Şekil 1.15 Kinin

Günümüzde sıtma tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlar, klorokin [Şekil 1.16] ve sülfadoksin ve pirimetamin [Şekil 1.17] kombinasyonudur. Orta Amerika ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgeleri dışında, *P. falciparum*'un klorokine

karşı direnç kazandığı ve tedavideki başarısızlık oranının yükseldiği bildirilmektedir. Sülfadoksin-pirimetamin kombinasyonu, klorokine dirençli *P. falciparum*'un neden olduğu sıtma vakalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Güneybatı Asya ve Kuzeydoğu Afrika'da bu kombinasyondan iyi sonuçlar elde edilirken, Güneydoğu Asya ve sub-Sahra Afrika'da etkinliği düşüktür. Kinin ve meflokin, Tayland kıyılarındaki bazı bölgeler dışında tedavi edici etkinliklerini günümüzde halen korumaktadır (Baird, 2005).

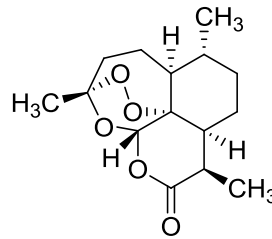


Şekil 1.16 Klorokin



Şekil 1.17 Primetamin ve Sülfadoksin

Artemisininler, sıtma tedavisinde kullanılan en yeni bileşik sınıfıdır. Artemisinin [Şekil 1.18], *Artemisia annua* bitkisinden izole edilen doğal bir bileşiktir. Bu bitki, M.Ö. 168 yılından beri Çinli herbalistler tarafından kullanılmaktadır (Lemke, 2002).



Şekil 1.18 Artemisinin

Dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık göstermekle beraber, artemisininin türevi bileşikler dışındaki bütün antimalaryal ilaçlara karşı direnç gelişimi görülmektedir. Artemisininler, çoklu direnç gelişimi olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Eğer artemisininin türevi bileşiklere karşı direnç gelişimi olursa, tedavi edilemeyen sıtma vakalarıyla karşılaşma olasılığı doğacaktır (White, 2004).

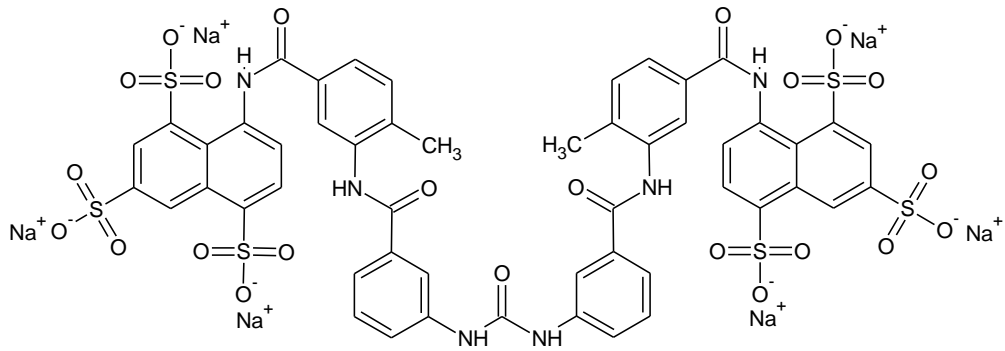
İnsanlardaki Uyku Hastalığı (Afrika tripanosomiazisi, HAT), kan emici çebe sineği (*Glossina* türleri) aracılığı ile yayılan *Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *Trypanosoma brucei gambiense*'den kaynaklanan parazitik bir hastalıktır. *T. b. rhodesiense*, hastalığın akut formu olan Doğu Afrika Uyku Hastalığı'nın, *T. b. gambiense* ise hastalığın kronik formu olan Batı Afrika Uyku Hastalığı'nın etkenidir (Blum ve ark., 2006). *T. b. gambiense* uyku hastalığı vakalarının %98'den fazlasını oluşturmaktadır (WHO, 2013). Yılda yaklaşık 300.000-500.000 kişinin Afrika tripanosomiazisi ile enfekte olduğu ve 50.000 ölüm vakasının gerçekleştiği bildirilmektedir (Fairlamb, 2003).

Geçen yüzyıl boyunca Afrika'da birçok HAT salgını olmuştur. En yakın tarihte olan büyük salgın 1970 yılında gerçekleşmiştir. 2009 yılında, çeşitli kontrol altına alma çabaları sonucunda, bildirilen vakaların sayısı son 50 yıl içinde ilk defa 10.000' in altına düşmüştür (9878) ve bu 2011 ve 2012 yıllarında da devam etmiştir. Ancak gerçek vakaların tahmini sayısı 30.000, bu hastalık riski altında olan kişilerin sayısı ise 2013 yılı itibarı ile 70 milyon olarak tahmin edilmektedir. Bir salgın olması durumunda bu rakamlar da dünyanın nasıl bir tehdit altında olduğunu göstermektedir (WHO, 2013).

Hastalığın ilk evresinde (erken safha, hematolojik safha), tripanozomlar deri altı, kan ve lenf dokularında çoğalmaktadırlar. Bu evrede, birkaç gün süren yüksek ateş nöbetleri, baş ağrısı, eklem ağrısı ve kaşıntı nöbetleri ile bilinen hematolojik ve immünolojik değişiklikler ortaya çıkmakta ve bu evre hemolenfatik faz olarak bilinmektedir. İkinci evrede (geç safha, meningo-ensefalitik safha) ise, parazitler kan-beyin bariyerini geçmekte ve merkezi sinir sistemini enfekte etmektedir. Bu evre

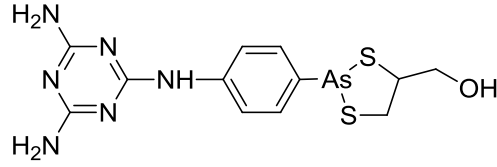
de nörolojik faz olarak bilinmekte ve davranış değişiklikleri, birbirine karıştırma, duyu bozuklukları ve zayıf koordinasyon gibi hastalığın daha belirgin belirti ve semptomları görülmektedir. En önemli belirti ise hastalığa adını veren uyku döngüsündeki bozukluktur; uyuma süresi artmakta, ciddi kilo kaybına ve sonuç olarak da ölüme neden olmaktadır (Fairlamb, 2003; Blum ve ark., 2006, WHO, 2013).

Hastalığın ilk evresinin tedavisinde kullanılan ilaçlar, 1920'li yıllarda tedaviye giren Suramin [Şekil 1.19] ve 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlanan Pentamidin [Şekil 1.1] 'dir. Suraminin *i.v* kullanımı ile bulantı, kusma, şok, böbrek hasarı, agranülositoz, hemolitik anemi, sarılık, ciddi diyare gibi ölümlerle sonuçlanabilen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Pentamidin ise ilk evredeki *T. b. gambiense* enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilmektedir. *T. b. rhodesiense* enfeksiyonlarının tedavisinde, yalnızca suraminin kontraendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Pentamidin, bu hastalığın (HAT) ileri dönem tedavisi için uygun değildir. Çünkü seruma bağlanma, dokuya tutunma gibi nedenlerden kan-beyin bariyerini geçişi azalır; kan-beyin bariyerini geçebilen de P-glycoprotein gibi atım pompaları tarafından temizlenir. Bu nedenle etkisi ilk evre ile sınırlıdır (Sanderson ve ark., 2009) ve *i.m.* yolla uygulama tercih edilmektedir. Pentamidin'in karaciğer, böbrek ve pankreasta hasar oluşumu gibi önemli yan etkileri ortaya çıkabilmektedir.

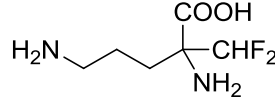


Şekil 1.19 Suramin

Melarsoprol [Şekil 1.20], 1949'da *T. b. rhodesiense* veya *T. b. gambiense*'nin neden olduğu uyku hastalığının ikinci evresinde kullanılmaya başlanmıştır. Melarsoprol kullanan kişilerin %5-10'unda ciddi ensefalopati ortaya çıkmakta ve bu hastaların yaklaşık olarak yarısı hayatını kaybetmektedir. Diğer önemli yan etkiler ise kusma, abdominal kolit, periferik nöropati ve tromboflebittir. 1977 yılında sentezlenmiş olan eflornitin [Şekil 1.21] ise, *T. b. gambiense*'nin neden olduğu uyku hastalığının ikinci evresinde kullanılması tercih edilmektedir. *T. b. rhodesiense* enfeksiyonların da etkisiz olan bu ilaç, yüksek maliyeti ve uygulama zorluğu nedeniyle çok tercih edilmemektedir (Fairlamb, 2003). Son yıllarda eflornitine ek olarak nifortimox da [Şekil 1.22] bu hastalığın ikinci evre tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (WHO, 2013).



Şekil 1.20 Melarsoprol

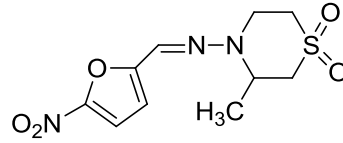


Şekil 1.21 Eflornitin

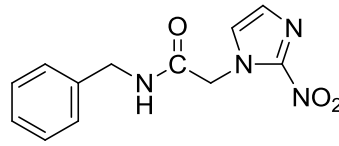
Chagas (Amerika tripanosomiazisi) hastalığı, *Trypanosoma cruzi*'nin neden olduğu çoğunlukla Orta ve Güney Amerika'da görülmekte ve *Triatoma* türü böcekler (bölgede 'kissing bugs' olarak bilinmekte) aracılığıyla yayılmaktadır (Schofield ve ark., 2006). Son yıllarda Amerika başta olmak üzere, Kanada ve bazı Avrupa ülkelerinde de rastlanmaya başlanmıştır. Genelde sinekler aracılığı ile olsa da kan yoluyla da bulaşmaktadır. Günümüzde yaklaşık olarak 7-8 milyon kişi bu hastalık ile enfekte olup, yılda 500.000 yeni vakanın görüldüğü ve 50.000 kişinin bu hastalık nedeni ile hayatını kaybettiği bildirilmektedir. Günümüzde tahminen 90 milyon insan bu hastalıkla enfekte olma riski altındadır (Stephens ve ark., 2003, WHO, 2013).

Hastalığın iki evresi bulunmaktadır. İlk evre, akut faz; hastalıkla enfekte olduktan sonra başlar ve iki ay sonra sona erer. Akut fazda kanda çok sayıda parazit bulunmaktadır. Çoğu zaman belirtiler yoktur ya da çok hafiftir. Belirtiler ateş, baş ağrısı, lenf bezlerinin şişmesi, solgunluk, kas ağrısı, nefes darlığı, şişkinlik, karın ve göğüs ağrısı ile kendini gösterebilir. Sinek ısırığı bölgesinde de şişlik, kızarıklık görülebilmektedir. İkinci evre, kronik faz; parazitler kalp ya da sindirim kanalında saklanırlar. Hastaların büyük bir kısmı kalp ağrısı çekmekte, bir kısmı da mide ve sinir sistemine bağlı sıkıntılar yaşamaktadır. Hastalık tedavi edilmezse ilerleyen yıllarda kalp durması ve ani ölüme neden olabilmektedir (WHO, 2013).

Chagas hastalığının etkeni olan *T. cruzi*'ye karşı kullanılan ilaçlar, nifurtimoks [Şekil 1.22] 1970 ve benznidazol [Şekil 1.23] 1974 yıllarında tedaviye girmiştir (Pink ve ark., 2005). Bu bileşikler, Chagas hastalığının akut döneminde etkili olup, etkinlikleri %80'in üzerinde iken, sadece benznidazol kronik fazın erken döneminde çok sınırlı düzeyde etkilidir. Her iki bileşikte de ciddi yan etkiler görülebilmektedir (Croft ve ark., 2005).



Şekil 1.22 Nifurtimoks



Şekil 1.23 Benznidazol

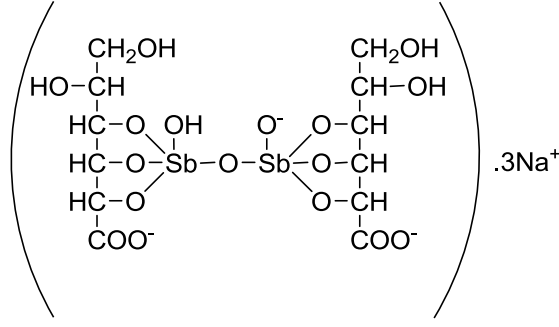
Layşmanyazis'e ise *Leishmania* türü protozoal parazitler neden olmakta ve *Phlebotomus* cinsi sinekler aracılığıyla insana geçmektedir. 88 Ülkede yaklaşık 350 milyon insan risk altındadır ve yılda 2 milyon yeni vakanın görüldüğü tahmin edilmektedir (Brendle ve ark., 2002). Layşmanya enfeksiyonları kemirgenler ve

diğer memelilerde de ortaya çıkmaktadır. Hastalık etkeni *Layşmanyazisin* üç ana klinik varyantı vardır; visseral *layşmanyazis*, kütanöz *layşmanyazis* ve mukokütanöz *layşmanyazistir*.

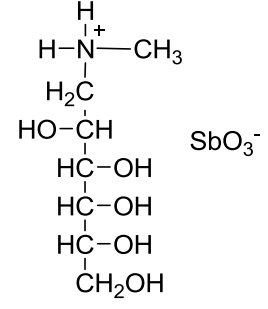
Visseral *layşmanyazis*, Kala azar hastalığı olarak da bilinir ve hastalık etkeni *L. donovani*'dir. Hastalığın bu formu sistemiktir. Hastalarda ateş, diyare, öksürük, karaciğer ve dalakta büyüme görülmektedir. Tedavi uygulanmazsa 20 ay içinde hastalar diyare, süperenfeksiyon veya gastrointestinal kanama nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu hastalık Afrika ve Akdeniz kıyısındaki ülkelerde yaygın olmakla beraber Çin, Latin Amerika ve Rusya'da da görülebilmektedir.

Kutanöz ve mukakütanöz *layşmanyazis* bir ya da birçok bölgede lokalize lezyonlar ile karakterize olmuştur. Bu lezyonlar yavaş iyileşen ve ağrı oluşabilen ülserasyonlardır ve ikincil bakteriyel enfeksiyonlar oluşabilmektedir. *L. topica*'nın neden olduğu kütanöz *layşmanyazis* Akdeniz kıyıları, Orta Doğu, Güney Rusya ve Hindistan'da yaygın olarak çocuklarda ve gençlerde görülmektedir. *L. major* Afrika çölleri, Orta Doğu ve doğu Rusya'da endemiktir. *L. aethiopica* Kenya'nın yüksek bölgeleri ve Etiyopya'da bulunmuştur. *L. peruviana*, *L. braziliensis*, *L. ponamensis* Güney ve Orta Amerika'da bulunurken, *L. mexicana* Teksas'ın güneyi ve orta kesimlerinde endemiktir (Lemke, 2002).

Beş değerlikli antimon Sb(V) içeren sodyum stiboglukonat [Şekil 1.24] ve meglumin antimonat [Şekil 1.25], 1940'lı yıllardan itibaren *layşmanyazis* tedavisinde ilk tercih edilen bileşiklerdir. Etkinlik ve toksisite açısından aralarında önemli bir fark yoktur. *İ.v.* veya *i.m.* enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadırlar. Yaygın olarak görülen yan etkileri bulantı, hepatotoksisite ve kardiyotoksisitedir (Brendle ve ark., 2002). Direnç gelişimi nedeniyle Hindistan'da bu bileşiklerin tedavide kullanımından vazgeçilmekle beraber, dünyanın geri kalan kesiminde halen kullanılmaya devam edilmektedir (Croft ve ark., 2005).

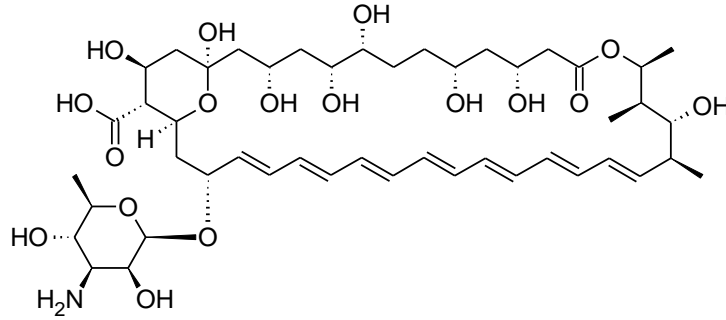


Şekil 1.24 Sodyum Stiboglukonat



Şekil 1.25 Meglümün Antimonat

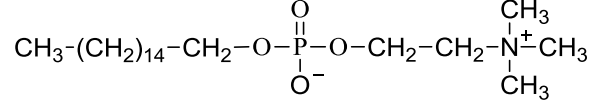
Amfoterisin B [Şekil 1.26], visseral layşmanyazis tedavisinde i.v. olarak kullanılan bir bileşiktir. Toksik yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Lipid kompleksi hazırlanarak elde edilen yeni klinik formülasyonunda toksik etkilerde azalma sağlanmıştır. Ancak yüksek maliyeti, gelişmekte olan ülkelerde visserel layşmanyazis tedavisinde kullanımı açısından büyük bir sorun yaratmaktadır. Ayrıca hem Amfoterisin B, hem de Amfoterisin B'nin lipid kompleksi, visseral olmayan layşmanyazis tedavisi için uygun görülmemektedir (Brendle ve ark., 2002).



Şekil 1.26 Amfoterisin B

Pentamidin [Şekil 1.1], layşmanyazis tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak enjeksiyon yoluyla uygulanması, toksisitesinin yüksek oluşu ve önemli yan etkilerin ortaya çıkması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Brendle ve ark., 2002).

Miltefosin [Şekil 1.27], oral yolla visseral layşmanyazis tedavisinde kullanımı Hindistan'da onaylanmış ve faz IV çalışmaları devam etmekte olan bir bileşiktir. Kütanoz layşmanyazise olan etkinliği, yapılan faz III deneyleri ile araştırılmaktadır (Croft ve ark., 2005).



Şekil 1.27 Miltefosin

Pneumocystis türleri, memelilerin akciğerlerinde bulunur ve immun sistem baskılanmadığı sürece (HIV enfeksiyonu, doğuştan kaynaklanan immunolojik bozukluklar, organ nakli, kanser veya kortikosteroid tedavisi neden olabilir) enfeksiyona neden olmazlar. Enfeksiyon olduğu durumda tedavi edilmezse ölümcüldür. Trimetoprim-sülfametoksazol tedavi için ilk tercihtir. Yan etkilerin çok olduğu durumlarda ikincil tedavi pentamidindir (Wazir ve ark., 2004).

Pentamidinin sistemik toksisitesini azaltmak ve diğer ilaçlarla etkileşimini en aza indirebilmek için, FDA, pentamidinin direkt alveolleri hedefleyen aerosol formunu, HIV ile enfekte kişilerde *P. carinii pneumonia* (PCP) karşı profilaktik olarak kullanılmak üzere onaylamıştır. Pentamidin izotiyonat (AP), *i.v* ve *i.m.* kullanımlarına göre sistemik yan etkileri daha az olduğu için genellikle uzun süreli olarak kullanılabilir. Ancak yine de, kızarıklık, hipotansiyon, hipoglisemi, öksürük, metalik tat, bronşial spazm ve böbrek yetmezliği gibi yan etkiler bildirilmiştir (Soeiro ve ark., 2005).

Pentamidinin sınırlı etkinliği, toksik yan etkileri, zayıf oral biyoyararlanımı, bu ilaca karşı gelişen direnç, daha etkili ve daha az toksik yeni antipneumocystis ajanların araştırılması gerekliliğini arttırmaktadır.

Diğer parazitik enfeksiyonlarda gözlendiği gibi, immün sistemi baskılanmış pneumocystis enfekte ratlarda, amidoksim türevlerinin de oral prodrug olarak etkili oldukları bulunmuştur. Yan etkilerin de i.v. uygulamaya kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir (Soeiro ve ark., 2005).

1.2.1. Antiprotozoal Etkili Aromatik Diamidin Türevleri

Aromatik diamidin türevleri özellikle *Trypanosoma sp* ve *Plasmodium sp* türlerinin neden olduğu protozoal hastalıklar da dahil olmak üzere geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinlik gösteren umut verici bileşikler olarak kullanılmaktadır. Aromatik diamidinlerin etki mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedeni muhtemelen birden fazla etki mekanizması ile etki göstermelerinden kaynaklanmaktadır. En çok çalışılan mekanizma aromatik diamidinlerin DNA minör kavite ile etkileşmesini içerir (Soeiro ve ark., 2005). Farklı kimyasal yapılara sahip bir çok etkin aromatik diamidin türevinin, AT zengin DNA minör kaviteye bağlandığı bilinmektedir (Czarny ve ark., 1995). DNA ile geri dönüşümlü etkileşim gösteren dikatyonik moleküller oldukları bilinen bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini, bir ya da daha fazla DNA bağımlı enzimi inhibe ederek (Topoisomerez II enziminin bu yolla inhibe edildiğine ve bu inhibisyonun süratle mikroorganizmaların ölümüne neden olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur) (Bell ve ark., 1991, Cory ve ark., 1992, Tidwell ve ark.,1993, Fairley ve ark., 1993) veya doğrudan transkripsiyonu engelleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (Dykstra ve ark., 1994).

Aromatik diamidin türevleri; pentamidin, propamidin, stilbamidin, berenil (diminazen) gibi, bir çok bakteri türü ile amip, mantar ve protozoalara karşı etki gösterebilen DNA-minör kavite bağlayıcıları ya da Topoizomerez II inhibitörleri olarak da bilinmektedir. Aromatik diamidinler bu kadar geniş bir etkinliğe sahip olmalarına rağmen klinikte yaygın olarak sadece pentamidin [Şekil 1.1] kullanılmaktadır.

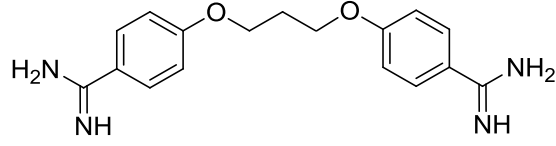
Aromatik diamidin türevi olan pentamidin [Şekil 1.1], ilk olarak 1937 yılında hipoglisemik bir madde olan “synthaline” (insülinin sentetik analogu olarak geliştirilmiş bir diamidin) alternatif olarak sentezlenmiş ve daha sonra yapılan çalışmalar ile antiprotozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (King ve ark., 1938).

Klinikte etkin bir şekilde kullanılan tek aromatik diamidin olan pentamidin [Şekil 1.1], erken dönem *Afrika trypanosomiasis* (HAT) (Apted, 1980), antimon-dirençli layşmanyazis (Breyceson ve ark., 1985) ve AIDS’e bağlı ortaya çıkan *P. carinii*’nin neden olduğu pnömoni (PCP) (Ivady ve Paldy, 1958) tedavisinde önemli bir oranda kullanılmaktadır.

Pentamidin ayrıca *Cryptosporium parvum* (Blagburn ve ark., 1991), *Giardia lamblia* (Bell ve ark., 1991), *Toxoplasma gondii*’nin (Lindsay ve ark., 1991) de yer aldığı pek çok mikroorganizmaya karşı da etkilidir.

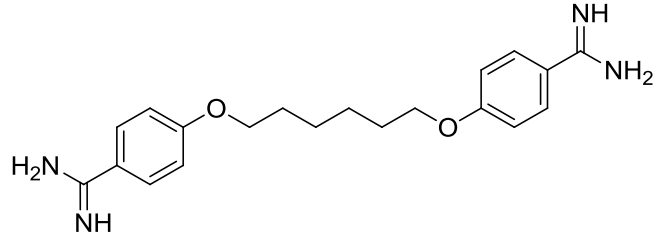
Klinikteki yararlarına rağmen pentamidinin kullanımı, diğer pek çok dikatyonik türev gibi, oral biyoyararlanımının olmaması ve toksisitesi nedeni ile kısıtlanmıştır. Nefrotoksisite, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hipotansiyon (Waltzer ve ark., 1974), hipoglisemi (Murdoch ve Keystone, 1983) gibi yan etkileri ve yüksek toksisitesi nedeni ile pentamidin sadece hastanelerde, kan glukoz seviyesi, kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları kontrol edilerek uygulanabilmektedir. Pentamidine alternatif olabilecek toksik özellik içermeyen, yan etkileri tolere edilebilir bir bileşiğe ulaşma çabaları halen devam etmektedir.

Pentamidine yakın yapıda bir başka aromatik diamidin, propamidin izetiyonat [Şekil 1.28], *Acanthamoeba keratitis*’in topikal tedavisinde kullanılmaktadır. Kontakt lens kullananlarda görülen ciddi bir enfeksiyondur ve görme kaybına neden olabilir (Seal ve ark., 1996).



Şekil 1.28 Propamidin

Bir başka aromatik diamidin türevi olan, heksamidine diizetiyonat [Şekil 1.29] da amoebisidal aktivitesi nedeni ile amiplere karşı kullanılmaktadır (Brasseur ve ark., 1994). Propamidin, heksamidin gibi diamidin türevlerinden elde edilen olumlu sonuçlara rağmen, bu bileşiklerle uzun süreli tedavi sonucunda görülen ciddi yan etkilerin yanı sıra tedavi edilen hastaların %5'inde tekrarlayan çeşitli parazit enfeksiyonlar gözlenmektedir.



Şekil 1.29 Hekzamidin

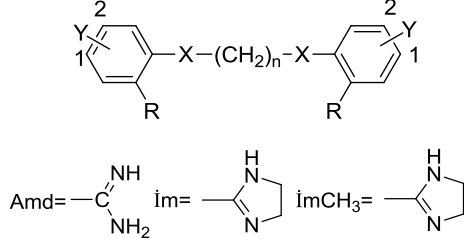
Çift sarmallı DNA ile bis amidin grubu taşıyan bileşiklerin potansiyel bağlanma noktalarının aydınlatılabilmesi için Jenkins ve arkadaşları 1997 yılında bir moleküler modelleme yöntemi geliştirmişlerdir. Propamidin ve pentamidinin minör kaviteye bağlanma enerjileri hesaplandığında, bu DNA çift sarmalının iki simetrik bağlanma noktasına ve eş bağlanma afinitesine sahip olduğu görülmüştür. DNA-bis amidin etkileşimleri ¹H-NMR ile incelenmiştir. DNA protonlarındaki kimyasal kayma ve DNA-ligand NOE si göstermiştir ki, her iki bis amidin türevi de AT minör kaviteye simetrik olmayan bir şekilde bağlanmaktadır. Her bir kompleks için ayrıntılı yapılar incelenmiş ve B tip DNA konformasyonunun her iki liganda bağlanması ile önemli ölçüde değişmediği gözlenmiştir.

Serbest DNA sarmalının, minör kavite kısmının su molekülleri ile etkileşimde olduğu daha önce yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Bu çalışmada da propamidin protonlarına yakın su molekülleri tespit edilmiştir. Bu sonuçlar ve yapılan kristalografik çalışmalar da göstermiştir ki, bu gibi bileşiklerin amidinyum protonları ve DNA bazları arasında su molekülleri köprü olarak kullanılmakta ve bu şekilde bağlanmaktadır (Jenkins ve ark., 1997).

1950'lerin ortalarında geliştirilmiş bir başka aromatik diamidin türevi olan berenilin [Şekil 1.14] ise, sığırlar üzerinde yapılan çalışmalarda *in vitro* / *in vivo* olarak layşmanya ve tripanazomaya karşı antiprotozoal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Veteriner hekimlikte kullanılan berenil, insanlar üzerinde kullanılmamıştır (Atouguia ve ark., 1999).

Pentamidin analogu 36 bileşiğin *L.mexicana amazonensis* 669 C4S, *P. falciparum* W2 ve *P. falciparum* D6'ya olan *in vitro* antiprotozoal aktiviteleri araştırılmıştır. Antilayşmanyal aktivitelere bakıldığında, alkil zincirinde beş karbon taşıyan pentamidin için $IC_{50} = 0.820 \pm 0.019 \mu M$ olarak saptanmıştır. Alkil zinciri altı karbon olan bileşik 16 [Çizelge 1.1], pentamidine göre yaklaşık iki kat daha aktiftir ($IC_{50} = 0.396 \pm 0.070 \mu M$). Üç karbonlu alkil zinciri taşıyan bileşik 3 pentamidinle yaklaşık aynı aktiviteye sahipken, iki (bileşik 1) ve dört karbonlu (bileşik 8) türevlerde pentamidine göre aktivite daha düşüktür. Amidin gruplarının yerine imidazolin-2-il getirilmesi ve imidazoline göre meta konumuna metoksi süstitüentinin getirilmesi aktiviteyi biraz düşürmüştür (Bell ve ark., 1990).

Çizelge 1.1 Pentamidin türevi sentezlenen bir grup bileşik ve *in vivo* PCP' ye olan etkileri.



Bileşik	n	Y Konum	X	R	Anti PCP*
1	2	Amd 1	O	H	-
2	2	Amd 1	O	NH ₂	0.7
3	3	Amd 1	O	H	0.9
4	3	Amd 2	O	H	1.6
5	3	Amd 1	NH	H	0.9
6	3	Amd 1	O	OCH ₃	0.6*
7	3	İm 1	O	OCH ₃	-
8	4	Amd 1	O	H	0.6
9	4	Amd 2	O	H	1.9
10	4	Amd 1	O	OCH ₃	0.9
11	4	İm 1	O	H	-
12	4	İmCH ₃ 1	O	H	-
Pentamidin	5	Amd 1	O	H	1.2
13	5	Amd 2	O	H	1.7
14	5	Amd 1	NH	H	1.6
15	5	İm 1	O	H	0.7
16	6	Amd 1	O	H	1.1
17	6	Amd 2	O	H	1.6

Amidin grubunun para konumundan meta konumuna getirilmesiyle antilayşmanyal aktivite düşmektedir. *meta*-Amidinofenoksi türevi bileşiklerde (4, 9, 13, 17 nolu bileşikler) alkil zincirinin uzaması ile aktivitede artış meydana gelmekte, altı karbonlu alkil zinciri taşıyan bileşik 17, amidin grubunu meta konumunda taşıyan bileşikler içerisinde en etkili türev olmaktadır.

Amidin grubu para konumunda olan türevlerde, eter köprüsüne göre orto konumuna -NO₂, -NH₂ veya -OCH₃ grubu getirildiğinde, antilayşmanyal aktivite süstitüent taşımayan türevlere göre azalmakta; -Cl veya -Br süstitüenti taşıyan türevlerde aktivitede biraz artış olmakla beraber, IC₅₀ değerlerinde önemli bir fark bulunmamaktadır. Eter oksijenlerinin yerine azot getirilmesi ile elde edilen türevlerde aktivitede artış meydana gelmiştir. Alkil zincirindeki karbon sayısının artmasıyla aktivite değeri artmaktadır. 6 Karbonlu alkil zinciri taşıyan türev, 0.289 ± 0.055 µM IC₅₀ değeri ile bu çalışmadaki *L. m. amazonensis*'e karşı en etkili türevdir. 4-Amidinoanilino türevi bileşiklerde, alkilamino köprüsüne göre orta konumuna -

NO₂ ya da -NH₂ grubu getirildiğinde, süstitüent taşımayan türevlere göre aktivitenin düştüğü görülmektedir.

Anti plazmodiyal aktivite açısından değerlendirme yapıldığında, süstitüent taşımayan ve alkil zinciri 2-6 karbondan oluşan 4-amidinofenoksi türevi bileşiklerin, *P. falciparum* D6'ya karşı, W2'ye göre iki kat daha etkili olduğu; alkil zincirinde üç karbon taşıyan bileşik 3'ün en etkili türev olduğu tespit edilmiştir.

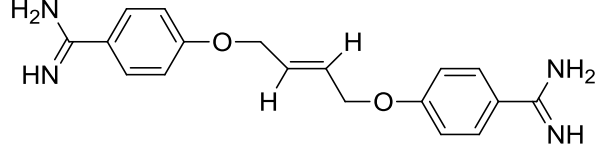
Aromatik halkanın eter köprüsüne göre orto konumuna -NO₂, -NH₂, -OCH₃, -Cl ya da -Br getirildiğinde, antimalaryal aktivitede önemli bir değişiklik olmamakta ya da aktivite düşmektedir.

Amidin gruplarının yerine imidazolin halkasının bulunduğu türevlerde *P. falciparum*'a karşı aktivite düşmektedir. Buna karşın bu gruptaki bileşiklerin eter köprüsüne göre *orto* konumuna -OCH₃ grubu getirildiğinde, *P. falciparum* W2'ye olan etkilerinin -OCH₃ grubu taşımayan türevlere göre arttığı gözlenmiştir. Alkil zincirinde üç karbon içeren bileşik 7 (DMP) (Çizelge 1.1), *P. falciparum* W2 ye karşı bu çalışmadaki en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir.

Oksijenlerin yerine azot atomları getirilerek elde edilen 4-amidinofenoksi türevlerinde, bazı bileşiklerde aktivite değişmezken, bazılarında ise artış meydana gelmiştir. Alkil zincirinde 5 karbon taşıyan bileşik 14, 4-amidinofenoksi türevi bileşikler arasında en etkili olan bileşiktir (Bell ve ark., 1990).

Pentamidindeki 5 karbonlu alkil zinciri yerine, 4 karbonlu alkil zinciri taşıyan 8 bileşiğin pentamidine duyarlı *T. brucei brucei* (EATRO lab 110), pentamidine dirençli *T. b. rhodesiense* K243, K269 ve K243As-10-3'e karşı gösterdikleri antitripanosidal etkileri araştırılmıştır. Aşağıdaki trans-bütenamidin [Şekil 1.30] türevi bileşik bu seri içerisinde en etkili türev olarak bulunmuştur. Pentamidin, *T. b. brucei*'e karşı *trans*-bütenamidine göre üç kat daha etkili olmasına rağmen, *trans*-bütenamidin *T. b. rhodesiense* K243, K269 ve K243As-10-3'e karşı daha etkilidir.

trans-Bütenamidin, *cis*- izomerine göre yaklaşık üç kat daha aktiftir. Amidin yerine imidazolinil getirilmesiyle aktivite önemli düzeyde azalmaktadır. *trans*-Bütenamidin bileşiğinin, K243'e karşı imidazolin türevine göre 400 kat daha aktif olması da dikkat çekici bir sonuç ortaya koymaktadır (Donkor ve ark., 2001).



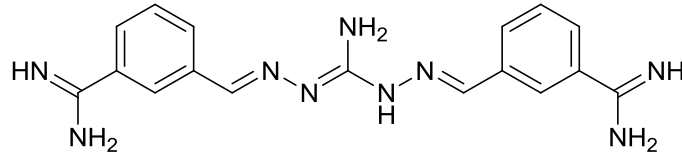
Şekil 1.30 *trans*-Bütenamidin türevi

Pentamidin türevi 39 bileşik üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, bu bileşiklerin sığır timüs DNA'sındaki termal denatürasyon sıcaklıklarını değiştirdikleri (ΔT_m) ve DNA'ya bağlanma afinitesine sahip oldukları gözlenmiştir. Bileşiklerin çoğunun AT baz çiftine orta düzeyde spesifik afinite gösterdiği belirtilmiştir. Eter köprüsünün orto konumunda $-OCH_3$ grubu içeren alkil zincirinde üç karbon taşıyan bileşik 6' nın ve dört karbonlu alkil zinciri taşıyan bileşik 10' nun AT baz çiftine olan spesifik afinitelerinin pentamidinden yüksek olduğu belirtilmiştir. Halka süstitüsüyonu ile baz spesifitesi arasında nasıl bir ilişki olduğu tam olarak açıklanamamıştır. Benzamidin halkasındaki bu konuma $-OCH_3$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-Cl$ gibi grupların getirilmesi ya da amidino grubunun 2-imidazolinil ile değiştirilmesi ile DNA'ya bağlanma afinitesi etkilenmemiş; imidazolindeki azot atomundaki hidrojenin yerine metil taşıyan türevlerde ise DNA bağlanma afinitesinde önemli oranda düşüş meydana gelmiştir. Amidino grubunu eter köprüsüne göre meta konumunda içeren bütün bileşiklerde düşük polinükleotid afinite gözlenmiş ve DNA'ya bağlanmada moleküler açılar önemli olduğu bildirilmiştir (Cory ve ark., 1992).

Bir seri bisbenzamidin türevi bileşik sentezlenmiş ve duyarlı *T. brucei brucei* suşu ve dirençli suş *T. brucei rhodesiense* ve *P. carinii*'e karşı *in vitro* etkinlikleri incelenmiştir. Uzun alkan zinciri taşıyan bisbenzamidin türevlerinin *T. brucei*' in her iki suşuna karşı da güçlü inhibitör etkisi gözlenmiştir. Kısa zincir içeren türevler ise *P. carinii*'ye karşı diğer bileşiklerden daha iyi aktivite göstermişlerdir. *N,N'*-Bis[4-

(aminoiminometil)fenil] heksandiamid bileşiği $IC_{50} = 2-3$ nM ile *T.brucei* ve *P.carinii*'e karşı etkin inhibisyon göstermiş ve ayrıca A549 insan akciğer kanser hücreleri üzerinde de sitotoksik olmadığı kanıtlanmıştır. Bu bileşikteki *para* konumunda bulunan amidin grupları *meta* konumuna getirilirse ya da amid grubu ile yer değiştirirse aktivitenin belirgin şekilde düştüğü bildirilmiştir (Huang ve ark. 2009).

CGP-40125A [şekil 1.31] ise bir *meta*-süstitüe diamidin türevi olup, uzun zincir yapısı ve dikatyonik özelliğinden dolayı pentamidin türevi olarak kabul edilmektedir. *African trypanosomiasis*'e karşı mükemmel *in vitro* antiparazitik etki göstermiş, *in vivo* aktivitesinde de oldukça dikkat çekici olmuştur (Soeiro ve ark., 2005). Bileşik, doğrusal konjuge bir zincir içermekte ve yapı, fizyolojik ortamda protonlanmış halde DNA ile etkileşmektedir. Her iki amidin grubunun da deneysel koşullarda pozitif yüklü olduğu ve iki amidin grubu arasındaki zincirin pKa 6.3 ile protonasyona açık olduğu görölmüştür. Spektroskopik yöntemler A/T minör kaviteye bağlanma sırasında bu zincir grubunun pKa'sının 2.7 birim arttığını göstermiştir. Bu molekölün DNA'ya bağlanma enerjisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, bağlanma afinitesinin protonasyona ve elektrostatik etkileşimlere göre değişen pH değerleri ve tuz konsantrasyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (Nguyen ve ark.,2004, 2006).

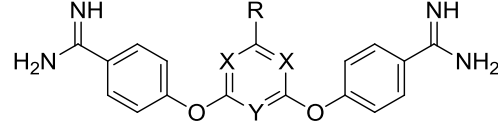


şekil 1.31 CGP-40125A kodlu bileşik

Bu bileşik üzerinde ilerleyen klinik çalışmalar devam etmiş, iyi sonuçlar elde edilmiş, ancak yapılan farmakokinetik çalışmalarda bileşiğin kan-beyin bariyerini geçemediği görölüp sonraki çalışmalar durdurulmuştur (Soeiro ve ark., 2005).

Pentamidin yapısındaki alifatik köprünün, benzen, piridin ve pirimidin ile yer değiştirilmesiyle elde edilmiş pentamidin türevi üç bileşik sentezlenmiş ve PCP' ye

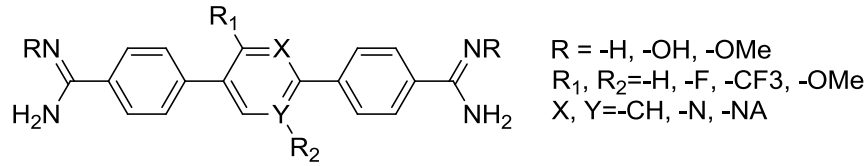
karşı aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiştir. Aşağıda formülü verilen [Şekil 1.32] bileşiklerden 1 ve 2 nolu olan bileşikler *P. carini* ile enfekte rat akciğer dokusunda pentamidine yakın bir antiparazit aktivite gösterirken, 3 nolu bileşik daha az etkili olmuştur (Delia ve ark., 1996).



- 1: X=Y=CH; R=H
 2: X=CH; Y=N; R=H
 3: X=N; Y=CH; R=NH₂

Şekil 1.32 Pentamidin analogu bileşikler

2006 yılında yapılan bir çalışmada, 9 adet diamidin, 5 adet amidoksim ve 7 adet metamidoksim yapısı taşıyan terfenil türevi bileşik sentezlenmiş [Şekil 1.33] ve bu bileşiklerin *T. brucei rhodesiense* (T.b.r.) ve *P. falciparum*'a (P.f) karşı *in vitro* / *in vivo* aktiviteleri incelenmiştir. Diamidin türevleri *P.falciparum*'a karşı 5nM ve daha düşük IC₅₀ değerleri göstermiş ve *in vivo* ortamda bu bileşiklerin furamidinden daha aktif oldukları bildirilmiştir. Diamidinlerin ön ilaç formu olan amidoksim ve metamidoksim türevlerinin ise oral kullanımda orta düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir (Ismail ve ark., 2006).



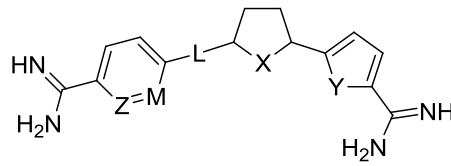
Şekil 1.33 Metamidoksim yapısı taşıyan terfenil türevi bileşikler

Hu ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada 18 diamidino azaterfenil ve analogu bileşik sentezlemiş ve antilayşmanyal aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşiklerin büyük çoğunluğu, *L. donovani*'ye karşı 1 µM altında IC₅₀ değeri gösterirken, 2 tanesi 0.1 µM altında IC₅₀ değeri göstermiştir. Bu diamidinlerin aktivitelerinin ve DNA'ya bağlanma afinitelerinin büyük oranda N atomunun yerine ve amidin gruplarına göre konumlarının değiştiği bildirilmiştir.

Bir seri diamidin yapısında bileşik sentezlenmiş [Çizelge 1.2] ve bu bileşiklerin DNA'ya bağlanma afinite değerleri termal denatürasyon yöntemi (ΔT_m) ile ölçülmüş, *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparuma* karşı antiparazitik etkinlikleri incelenmiştir. Termal denatürasyon yöntemindeki farklılıklar, diamidin geometrisinde meydana gelen en ufak değişikliklerin bile bağlanma etkinliğinde rol oynadığını göstermektedir.

Sentezlenen 8 bileşikten 5 tanesi *T.b.rhodesiense*'e karşı *in vitro* 6 nM'dan düşük IC_{50} değeri göstermiş, 4 tanesi de *P.falciparum*'a karşı 7 nM'dan düşük IC_{50} göstermiştir. Bu bileşiklerden sadece bir tanesi *African trypanosomiasis*'in akut fazında (*T.b.r.* fare modelinde) referans bileşik kadar etkin sonuç göstermiştir (Ismail ve ark., 2011).

Çizelge 1.2 Diamidin türevi bileşiklerin yapıları, *T.b.rhodesiense* ve *P. falciparuma* karşı antiparazitik etkinlikleri



Bileşik no	X	Y	L	M	Z	<i>T.b.rhodesiense</i> IC_{50} nM	<i>P.falciparum</i> IC_{50} nM
Pentamidin						2.2	6.4
Furamidin						4.5	15.5
1a	O	O	-	CH	N	6	1
1b	S	S	-	CH	N	4	2.3
1c	O	O	-	CH	CH	12	41.5
1d	O	S	-	CH	CH	6	17.4
1e	S	S	-	CH	CH	2	10.4
1f	S	O	-	CH	CH	2	0.9
1g	O	O	C≡C	CH	CH	42	14.1
1h	O	O	-	N	CH	97	6.4

4,4'-Diamidino-*m*-terfenil ve 36 türevi sentezlenmiş, *T.b.rhodesiense*, *T.cruzi*, *P.falciparum* ve *Leishmania amazonensis*'e karşı *in vitro* aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler *T.b.rhodesiense*'e ve *P. falciparum*'a karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir. Özellikle bispiridilimidamid türevi olan bileşiğin *T.cruzi*'e karşı benznidazolden 25 kat daha aktif ve *L. amazonensis*'e karşı da amfoterisin B'den daha etkin olduğu bildirilmiştir (Patrick ve ark., 2013).

Günümüze kadar pentamidin benzeri birçok dikatyonik aromatik diamidin türevi bileşik sentezlenmiş olup, bunların *P. carinii* enfeksiyonlarına karşı mükemmel etkileri enfekte ratlarda gösterilmiştir (Fairley ve ark., 1993, Boykin ve ark., 1995). Bu bileşiklerden biri olan furamidin [Şekil 1.13], 2,5-bis(4-amidinofenil)furan, *Pneumocystis jiroveci*, *Giardia lamblia*, *P.falciparum*, *L. spp.*, ve *Trypanosomalar* gibi mikroorganizmalar da dahil olmak üzere oldukça geniş bir spektruma sahiptir.

Dikatyonik amidin türevi olan ve alkiloksi köprüsü yerine furan halkası içeren 18 bileşiğin antitripanosomal ve antimalaryal etkileri araştırılmıştır. Bunlar içersinde furamidin (2,5-bis(4-amidinofenil)furan) [Şekil 1.13] bileşiğinin, *T. rhodesiense*'e karşı pentamidinden daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Halkalı amidin grubu içeren türevlerde antitripanosomal etkinin düştüğü ve toksisitenin arttığı, furan halkasına bir metil grubu getirildiğinde aktivitede çok az artış olduğu, iki metil grubu getirilmesiyle biyolojik cevapta furamidine göre önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Benzer bir şekilde furan halkasına bir adet -Cl süstitüenti getirildiğinde aktivitede biraz artış olduğu, buna karşın furan halkasında 3. ve 4. konumlarda -Cl taşıyan türevde aktivitenin furamidine göre azaldığı, furan halkasında bir -Cl ve bir -CH₃ bulunan türevde ise biyolojik cevapta bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir (Das ve Boykin, 1977).

Plasmodium berghei'e karşı olan antimalaryal etkileri açısından değerlendirildiğinde, furamidindeki amidin grupları yerine imidazol ve tetrahidropirimidil içeren iki bileşiğin orta düzeyde etkili olduğu, diğer bileşiklerin

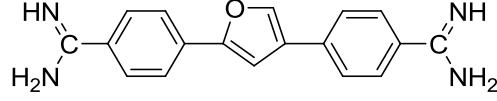
ise çok düşük ya da hiç antimalaryal aktivite göstermediği bildirilmiştir (Das ve Boykin, 1977).

Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda, furamidin bileşiğinin PCP'e karşı pentamidinden çok daha aktif ve toksisitesinin düşük olduğu, oral olarak da toksik etki olmaksızın etki gösterdiği bildirilmiştir (Boykin ve ark., 1995).

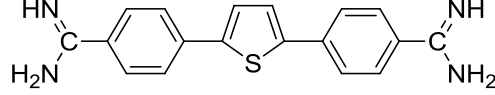
Başka bir çalışmada furamidin türevi bileşiklerin PCP'e olan etkileri araştırılmış, amidin gruplarındaki $-NH_2$ 'ler yerine $-NH$ -siklopropil getirilmesi ile aktivitenin furamidinden daha iyi, pentamidinden ise ortalama 100 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Boykin ve ark., 1998).

Furamidinle ilgili yapılan bir başka çalışmada, bu türevlerin parazitin nükleusunda toplandığı ve parazitin olgunlaşmasını geciktirdiği bildirilmiştir. Böylece parazit popülasyonunun büyüme hızının kesilerek düştüğü bildirilmiştir (Purfield ve ark., 2009).

Dikasyonik 2,5-difenil furan türevi 16 bileşik içerisinde *Leishmania donovani*'ye karşı en etkili türev olan furamidinin *in vitro* aktivite değeri ($IC_{50} = 2.76 \pm 0.60 \mu M$), pentamidine ($IC_{50} = 2.59 \pm 0.54 \mu M$) yakındır. Amidin grupları yerine 2-imidazolil getirildiğinde $IC_{50} = >100 \mu M$ olurken, isopropilamidin taşıyan türevde $IC_{50} = 60.57 \pm 17.01 \mu M$, siklopentil amidin türevi bileşikte ise $IC_{50} = 15.75 \pm 5.05 \mu M$ olarak bulunmuştur. 2,4-Difenil furan yapısındaki aşağıdaki bileşik [Şekil 1.34] pentamidinden ve 2,5-difenilfuran türevi olan furamidinden yaklaşık iki kat daha etkilidir. 2,4-Difenilfuran yapısındaki türevlerde, amidin grupları yerine isopropilamidin veya siklopentil amidin bulunan bileşikler, 2,5-difenilfuran yapısındaki bileşiklere göre daha etkili olmalarına rağmen, pentamidine göre düşük antileishmanial aktivite göstermektedir. Furamidindeki furan halkası yerine tiyofen getirilmesiyle elde edilen bileşik [Şekil 1.35] ile klinikte kullanılan pentamidinden 6.2 kat, furamidinden ise 6.5 kat daha aktiftir (Brendle ve ark., 2002).



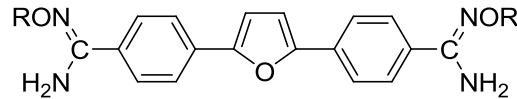
Şekil 1.34 2,4-Difenil furan yapısındaki bileşik



Şekil 1.35 2,5-Difenil tiyofen yapısındaki bileşik

Furamidin ve benzeri yapıdaki diamidin türevlerinin farklı dizilimlerdeki A/T bağlanma bölgeleri ile etkileşimleri ve değişen termodinamik değerleri incelenerek belirlenmiştir. Furamidindeki furan halkasının tiyofen, selenefon gibi benzer gruplarla değiştirilmesi ile bileşiklerin A/T dizisine bağlanma afiniteleri artmış ve seçiciliklerinin değiştiği gözlenmiştir. Yapılan kalorimetrik ölçümlerde, termodinamik parametrelerin (ΔG , ΔH , ΔS) diamidinlerin değişen ve değişmeyen oligomerlerle bağlanmasının farklı olduğu ve bunun DNA dizilimine ve uzunluğuna göre değiştiğini ortaya koymuşlardır (Liu ve ark., 2008).

Furamidin bileşiğinin oral uygulanması ile PCP'ye olan etki i.v. uygulamaya göre önemli düzeyde düşmektedir. Bu sorunu çözmek için furamidin bileşiğinin bis-amidoksim ve bis-O-alkilamidoksim türevleri [Şekil 1.36] hazırlanmıştır.

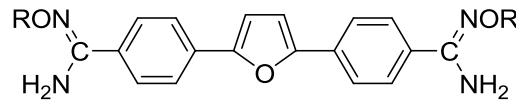


- 1) R = H (DB290)
- 2) R = CH₃ (DB289, Pafuramidin)

Şekil 1.36 Furamidin bileşiğinin bis-amidoksim ve bis-O-alkilamidoksim türevleri

Her iki bileşikte (DB290 ve DB289) oral uygulamada furamidinden, DB289 da DB290'dan daha yüksek antipnömositik etki göstermektedir [Çizelge 1.3] . *I.v.* uygulamada her iki bileşikte de genel olarak diamidin türevi bileşiklerde görülen hipotansiyon, solunum güçlüğü gibi akut toksik etkiler ortaya çıkmamaktadır. DB290, *i.v.* yolla düşük dozda (5.5 µmol/kg/gün) uygulandığında, enjeksiyon yerinde nekroz ve enflamasyon ortaya çıkarken, DB289 iyi tolere edilmekte ve günlük 22.0 µmol/kg doz uygulamasında bile enjeksiyon yerinde enflamasyon ve nekroz oluşmamaktadır. Yapılan bu çalışma ile O-alkilamidoksimlerin amidin türevi bileşikler için önilaç olarak işlev görebilecekleri bildirilmiştir (Boykin ve ark., 1996).

Çizelge 1.3 Furamidin bileşiğinin bis-amidoksim ve bis-O-alkilamidoksim türevlerinin *in vitro* ve *in vivo* *T. b. rhodesiense*'ye olan antiparazitik etkileri.

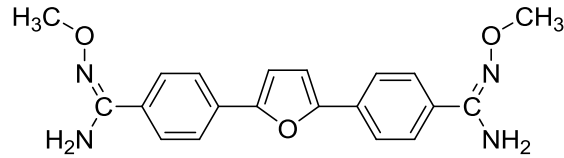


		<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>			
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i> (STIB 900 fare modeli)		
Bileşik	R	IC ₅₀ (nM)	Doz (mg/kg)	Tedavi	Ortalama Yaşam Süresi (gün)
Furamidin		4.5	4x100	0/8	>46
1 (DB290)	H	66.4 x10 ³	4x100	0/4	50
2 (DB289, Pafuramidin)	CH ₃	14.6 x10³	4x100 4x50 4x25	4/4 2/4 1/4	>60 >60 >60
3 (DB377)	CH ₂ CH ₃	645	4x100 4x25	4/4 0/4	>60 32
4	<i>n</i> -propil	472	4x100	1/4	>47.5
5	<i>i</i> -propil	12.6 x10 ³	4x100	2/4	48
6	<i>n</i> -butil	1.9 x10 ³	4x100	0/4	9
7	<i>n</i> -hekzil	5.7 x10 ³	4x100	0/4	6

Furamidin bileşiğinin bis-amidoksim (DB290) ve bis-O-alkilamidoksim türevlerinin *T.b. rhodesiense*'ye *in vitro* ve *in vivo* etkileri araştırılmış ve sonuçları [Çizelge 1.3]' de verilmiştir (Boykin ve ark., 1996). Bis-amidoksim türevi olan DB290 ve bis-O-alkiloksım türevi bileşikler *in vitro* olarak önemli sayılabilecek bir aktiviteye sahip değildir. *In vivo* etki sonuçlarına göre O-metil analogu olan DB289 (Pafuramidin) [Şekil 1.37] bileşiği en etkin türevidir. Alkil grubundaki karbon

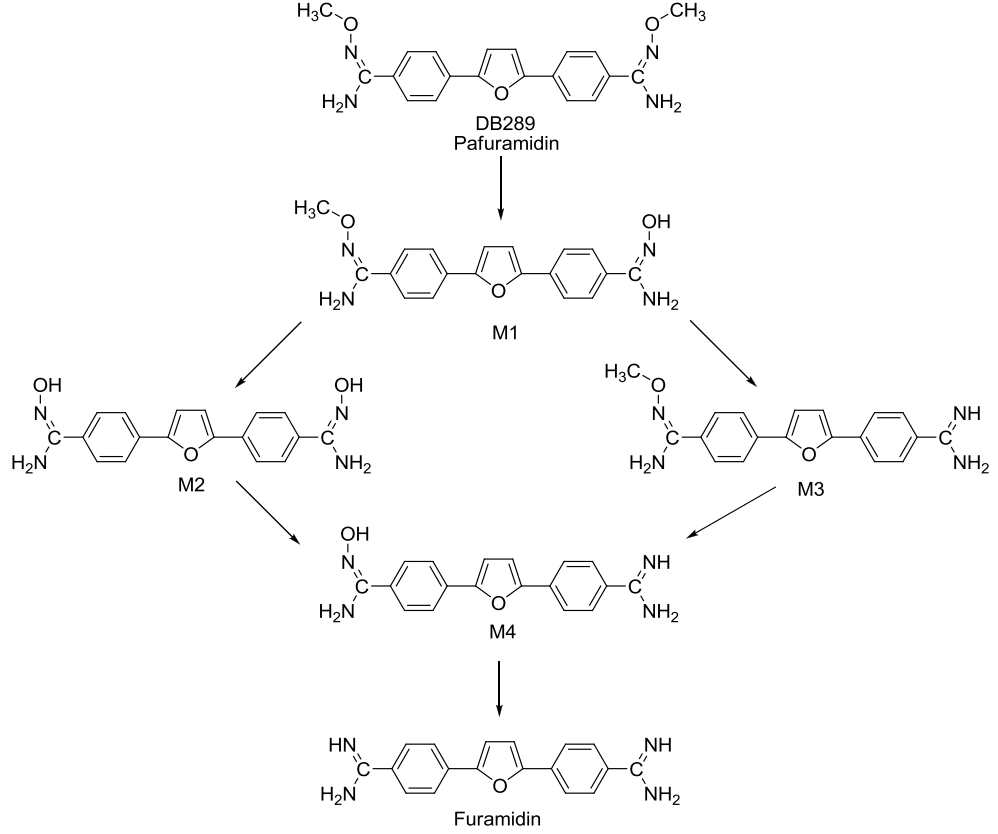
sayısı 3 ve daha az sayıda olduğunda etki yüksek iken, *n*-butil ve *n*-hekzil analoglarında kontrol grubuna göre önemli bir fark bulunmamaktadır. OC₂H₅ analogu olan DB377, yüksek dozda -OCH₃ analoguna (DB289) yakın etkili iken, düşük dozda tedavi oranı ve ortalama yaşam süresi açısından -OCH₃ analoguna göre daha düşük etkilidir. *O*-*n*-propil (bileşik 4) ve *O*-*i*-propil (bileşik 5) türevi bileşikler orta düzeyde *in vivo* aktiviteye sahiptirler. Bu bileşikler yüksek dozda uygulanmalarına rağmen tedavi oranları düşüktür.

O-metoksiamidin türevi önilaç olan DB289 (Pafuramidin) [Şekil 1.37], insan karaciğer mikrozomları ile hızlı bir şekilde metabolize olmakta, *O*-demetilasyon ve *N*-dehidroksilasyon reaksiyonları ile 4 ara metabolit üzerinden (M1, M2, M3, M4) furamidin molekülüne dönüşmektedir [Şekil 1.38]. Yarılanma ömrü 4.16 dakikadır ve 40 dakika sonunda tamamen metabolize edilir. Metoksiamidin/amidoksim metaboliti (M1), tüm metabolitler içerisinde en yüksek konsantrasyon seviyesine ulaşmakta ve metabolizmanın devamı olarak diamidoksim (M2) ve metoksiamidin/amidine (M3) dönüşmektedir. M2 konsantrasyonu, 60 dakika sonunda en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. Amidin metabolitleri tanımlanmış olmalarına rağmen konsantrasyonları düşüktür (Ansedo ve ark., 2004).



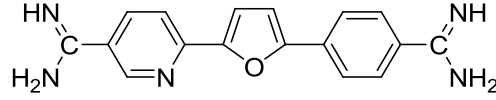
Şekil 1.37 Pafuramidin, DB289

Oral dozda uyku hastalığının erken evresinde çok iyi aktivite göstermesine karşın yapılan fare deneyleri hastalığın ikinci evresinde sınırlı etkinlikte olduğunu göstermiştir (Sturk ve ark., 2004).



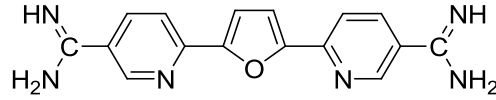
Şekil 1.38 Pafuramidinin metabolizması

DB289 (Pafuramidin) [Şekil 1.37] klinik çalışmalara giren ilk trypanosit oral ilaçtır ve bu bileşik, sıtmaya karşı faz II, erken dönem uyku hastalığı (HAT) ve PCP'ye karşı faz III klinik çalışmalara kadar gelmiş (Chackal-Catoen ve ark., 2006), ancak faz III klinik çalışmaları devam ederken, uzatılmış faz I güvenlik çalışmalarında tedavi süresinin 10 günden 14 güne çıkarılması ile tedavinin bitiminden yaklaşık 8 hafta sonra renal toksisite olduğu gözlenmiştir. Bunun sonucunda pafuramidinin klinik çalışmaları durdurulmuştur. Ancak pafuramidin benzeri, daha etkin diamidin türevleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bunlardan furamidinin aza analoglarının [Şekil 1.39] iyi aktivite gösterdikleri, hatta birkaç türevin tripanosomiyazisin 2. evresini tedavi ettiği bildirilmiştir (Wenzler ve ark., 2009, Maser ve ark., 2012, Barrett ve ark., 2013).



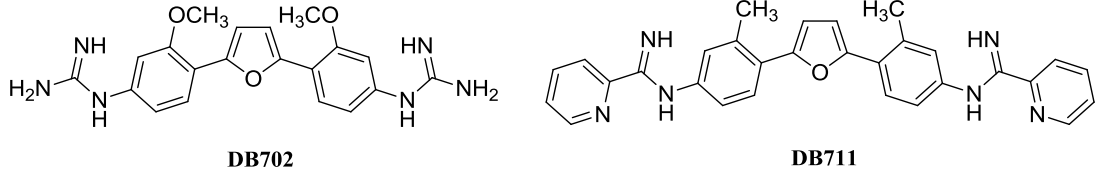
Şekil 1.39 Azafuramidin

Azafuramidinin [Şekil 1.39] ve türevlerinin birbirinden farklı ön ilaç hazırlanmış ve furamidinden daha yüksek oral aktivite sağladığı bildirilmiştir (Soeiro ve ark., 2005). Bu bileşiklerden bazılarının uyku hastalığı (HAT) 2. evrede de etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. DB 829 [Şekil 1.40] bu bileşiklerden biridir ve hem akut hem de geç fazda tedavi eden ve ayrıca CNS enfekte maymunları da iyileştiren ilk diamidin türevidir (Maser ve ark., 2012). DB 868, DB 829' un N-metil türevi, oral olarak; DB 829 da paranteral olarak 2. evre Afrika uyku hastalığı için potansiyel ilaç adayları olarak düşünülmektedir (Wenzler ve ark., 2009). DB 2892'un klinik çalışmalarının durdurulmasına neden olan renal toksisitesinden çok daha az miktarda böbreklerde biriktiği anlaşılmıştır. Yapılan diğer genişletilmiş toksisite sonuçlarına göre de bu bileşiklerin ileri klinik çalışmalar için uygun aday oldukları bildirilmektedir (Barret ve ark., 2013).

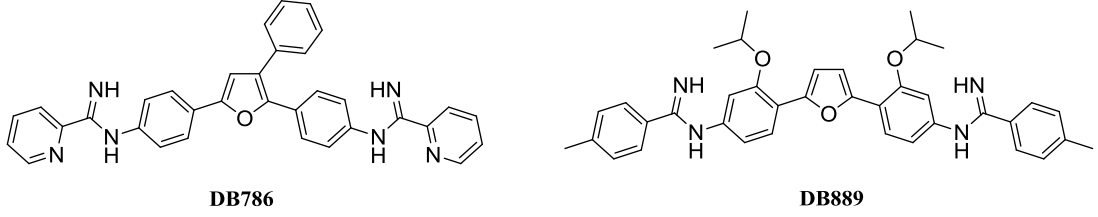


Şekil 1.40 DB 829

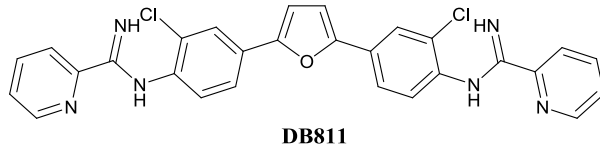
Chagas hastalığının etkeni olan *T. cruzi*'ye karşı 4 diamidin ve 1 diguanidin yapısında bileşiğin [Şekil 1.41-1.43] etkinliği incelenmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin toksisiteleri de memeli hücreleri üzerinde test edilmiştir. DB 702 dışında oldukça iyi aktivite ve düşük toksisite gösteren diamidin türevlerinin, uygulandıktan 2 saat sonra *T. cruzi*' yi doza bağımlı olarak inhibe ettikleri bildirilmiştir (Silva ve ark., 2007).



Şekil 1.41 DB 702 ve DB 711 kodlu bileşikler



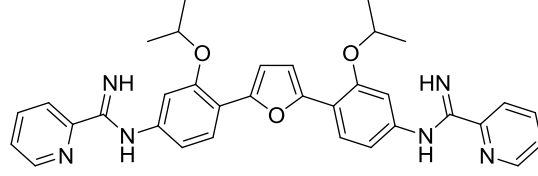
Şekil 1.42 DB 786 ve DB 889 kodlu bileşikler



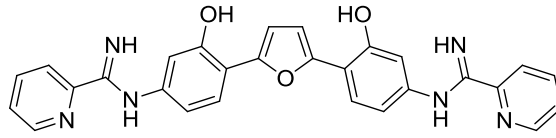
Şekil 1.43 DB 811 kodlu bileşik

19 dikatyonik diamidin türevi bileşiğin *in vitro* *Neospora caninum* ve *Toxoplasma gondii*'ye karşı aktiviteleri araştırılmıştır. Bu bileşiklerden 4 tanesinin, DB 786 [Şekil 1.42], DB 811 [Şekil 1.43], DB 750 [Şekil 1.44], DB 766 [Şekil 1.45], bu parazitlerin çoğalmasını etkin bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir. Özellikle en etkili iki bileşik ileri çalışmalar yapılmak üzere seçilmiş ve DB750 için, *N.caninuma* karşı antiparazitik aktivite için 1.7 μ M doz için 3 saat gerekli olduğu bulunmuştur. DB 786 için ise aynı etki için 24 saat gerekmektedir. Devam eden araştırmalarda enfekte olmamış hücreler öncelikle 1.7 μ M dozda DB750 bileşiğine 6, 12, 24 saatlerde maruz bırakılıp, ardından *N.caninum* ile enfekte edildiğinde, parazitin çoğalmasında belirgin derecede gecikme olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda elde edilen verilere göre iki yorum yapılabilmektedir; ya bu bileşiklerin veya metabolitlerinin hala ortamda bulduklarını gösterir ya da bu bileşiklere bir süre maruz kaldıktan sonra normal hücrelerde (HFF, human foreskin

fibroblast) parazitin çoğalması veya canlı kalması için gerekli olan bazı fonksiyonel aktiviteleri geri dönüşümlü olarak engellediğini göstermektedir (Leepin, 2008).

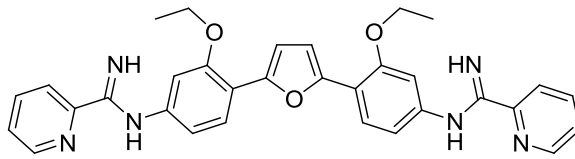


Şekil 1.44 DB 750 kodlu bileşik



Şekil 1.45 DB 766 kodlu bileşik

35 Aromatik dikatyonik molekülün, *Canine layşmanyazis*'e neden olan *L. infantuma* karşı antiprotozoal etkinliği incelenmiştir. Bu parazit türüne karşı en etkin türevler amidin türevleri olarak bulunmuştur. En iyi aşağıda formülü [Şekil 1.46] verilen bileşik göstermiştir. Ayrıca benzer türevler de pentamidinin aktivitesinin yaklaşık 1000 katı daha iyi aktivite göstermiştir (Rosypal ve ark., 2007).



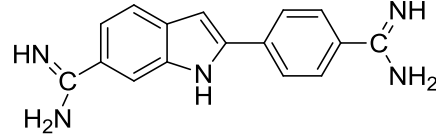
Şekil 1.46 DB 766 kodlu bileşiğin etoksi türevi

Fırsatçı enfeksiyonlara karşı etkili olabilecek, klasik minör kavite bağlayıcıların yapısından farklı yapıda, kaynaşmış aromatik halka yapısı içeren (karbazol) bir seri bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin DNA ile etkileşimleri de çeşitli yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; karbazol yapısının 3,6 ve 2,7 konumlarında katyonik imidazolin grubu içeren türevlerin,

DNA'ya AT zengin minör kaviteden sıkıca bağlandığı gözlenmiştir. Bu karbazol türevleri ve oligomer d(GCGAATTCGC)'nin oluşturduğu kompleksin yapısı NMR ve moleküler modelleme teknikleri kullanılarak incelenmiş ve bu da minör kavite kompleksinin yapısının açıklanmasında ve karbazol üzerindeki süstitüentlerin yerinin DNA afinitesini nasıl etkilediğinin aydınlatılmasında yardımcı olmuştur. 2. ve 7. konumunda katyonik grup içeren karbazol türevi, AT dizisine bir imidazolin grubu ve karbazol NH'ını kullanarak hidrojen bağı ile bağlanmaktadır. 3. ve 6. konumunda katyonik grup içeren karbazol türevi, klasik bir şekilde her iki imidazolin grubunu kullanarak, H bağı yapar ve karbazoldeki NH yapısı, bağlantı noktasından uzakta kalır. Bu nedenle karbazoller yeni bir tip DNA minör kavite kompleksi oluştururlar ve biyolojik aktivitelerinin iyi olması çok çeşitli halka sistemlerinin bu etki için incelenmesi gerektiğini göstermektedir (Tanious ve ark., 1997).

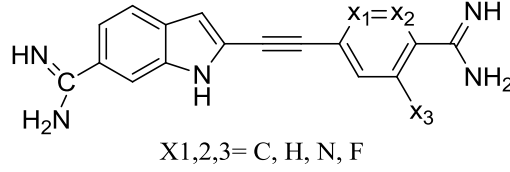
Dikatyonik karbazoller üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, 2,7- ve 3,6-bis katyonik karbazoller sentezlenmiş ve *Pneumocystis carini pneumonia* (PCP) üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Bileşikler ayrıca topoizomerez II enzim inhibisyonu ve DNA bağlanma aktiviteleri bakımından da incelenmiştir. Sentezlenen karbazol türevlerinin büyük bir kısmının referans bileşik pentamidinden daha aktif oldukları ve daha az toksik özellik gösterdikleri bildirilmiştir (Patrick ve ark., 1997).

DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) [Şekil 1.47] diminazen ve stilbamidine türevi antitripanozomal bir ajan olarak geliştirilmiş, ancak bu etkisinin yanı sıra antifungal, antibakteriyel ve antiviral aktivitesinde olduğu da bildirilmiştir. Günümüzde DAPI, DNA'ya birçok bağlanma noktasından bağlanabilen floresan bir boyaya olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle moleküler biyolojide kromozom boyama, DNA görüntüleme, DNA yapısı aydınlatma gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Bu bileşiğin yapısından hareketle pek çok minör kavite bağlayıcı bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Boykin ve ark., 1995).

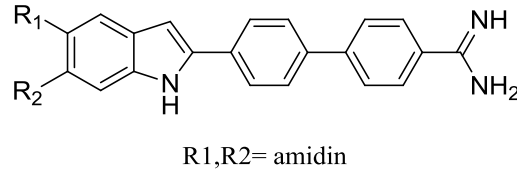


Şekil 1.47 DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol)

Yeni bir seri DAPI analoğu bileşik sentezlenmiş ve *in vitro* *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparum*'a karşı aktiviteleri incelenmiştir. Aşağıda formülü [Şekil 1.48-1.49] verilen bileşikler, 9 nM'dan daha düşük IC₅₀ değeri ile *T.b. rhodesiense*' e karşı DAPI' dan 2 ile 9 kat daha fazla etkinlik göstermişlerdir. Aynı bileşikler *P. falciparum*'a karşı da 5.9 nM ve daha düşük IC₅₀ değerleri ile DAPI ile kıyaslanabilir etkinlik göstermişlerdir. Ayrıca bu bileşiklerin fluoressan özellikleri de incelenmiş, ancak DAPI'dan daha iyi etkinlik göstermedikleri bildirilmiştir (Farahat ve ark., 2010).



Şekil 1.48 DAPI analoğu bileşikler



Şekil 1.49 DAPI analoğu bileşikler

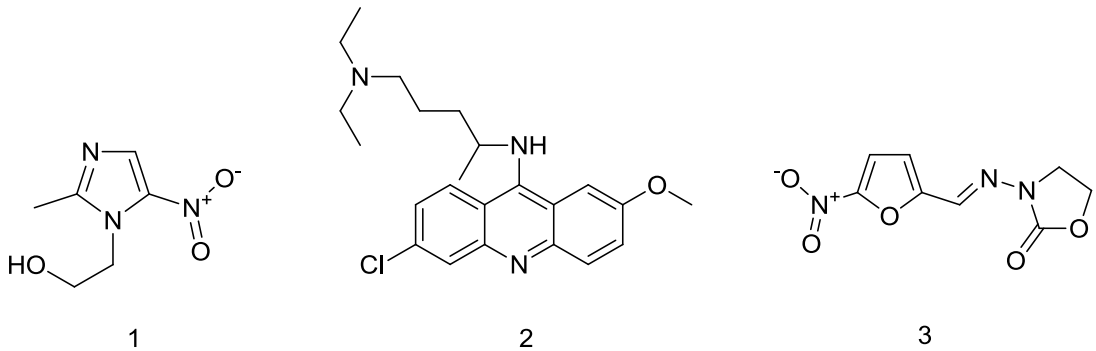
2011 yılında yapılan bir başka çalışmada ise çeşitli yapıdaki dikatyonik diamidin türevi bileşiklerin *in vitro* *Babesia divergens* 1903B ve 4201'e karşı etkileri incelenmiştir. En aktif bileşiğin 1.5 ng/ml IC₅₀ değeri ile difenilfuran olduğu bulunmuştur. Ayrıca en iyi antiprotozoal etkinlik gösteren dikatyonik diamidin türevlerinin ise; terfeniller, benzimidazoller, difenilfuranlar ve pentamidin analogları olduğu bildirilmiştir (Nehrbass-Stuedli ve ark., 2011).

1.2.2. Antiprotozoal Etkili Benzimidazol Türevleri

Benzimidazol türevleri tedavide uzun zamandır oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Benzimidazol türevleri özellikle 1960'dan beri antihelmintik ve antiparazitik etkileri nedeni ile tedavide, veteriner hekimlikte ve tarımda kullanılmaktadır (Katiyar ve ark., 1994).

Benzimidazol halka sistemi üzerinde bu güne kadar yapılan çalışmalarda, 1. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının, antimikrobiyal etki açısından önemli olduğu ortaya konmuştur. 1. ve 6. konumda alkil ve 5. konumda nitro taşıyan benzimidazol türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olduğu Abou-Shadi ve arkadaşları tarafından 1979 yılında yapılan bir çalışma ile bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada benzimidazolün 2. konumunda farklı heterosiklik halka taşıyan türevlerinin, aktif antimikrobiyal aktivite gösterdiği de saptanmıştır (Abou-Shadi ve ark., 1979).

G. lamblia, diyare salgınlarının başlıca nedenidir. Metronidazol, kinakrin ve furazolidon [Şekil 1.50] bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak bu bileşikler, normal bağırsak florasını etkilemeleri, fazla miktarda absorbe olmaları, intestinal enfeksiyonlara karşı etkilerinin sınırlı olması ve potent karsinogenezis gibi yan etkileri nedeni ile artık çok tercih edilmemektedir.

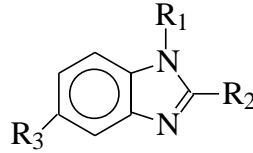


Şekil 1.50 Metranidazol(1), Kinakrin (2), Furazolidon (3)

Benzimidazol türevlerinin *G.lambli*a'ya karşı antiprotozoal etkinlikleri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Katiyar ve ark.,1994). Antihelmentik olarak etkinliği kanıtlanmış olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazolün [Çizelge 1.4] *G.lambli*a'ya karşı etkinliği incelenmiştir. Mebendazolün, bağırsaktan absorbe olmaması nedeniyle intestinal enfeksiyon tedavisi için son derece uygun olduğu, aynı zamanda oldukça az yan etkiye sahip olduğu ve normal bağırsak florasına karşı da etkisiz olduğu bildirilmiştir. Albendazolün ise kısmi olarak absorbe olduğu ve nonintestinal helment formlarına da etkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Albendazol ve mebendazol, metronidazolden 30-50 kez, kinakrinden 30-40 [Şekil 1.50] kez daha aktif bulunmuştur. Tiyabendazol ($IC_{50} = 3.9 \mu\text{g/ml}$) ise, diğer bileşiklere kıyasla daha az aktif olarak bulunmuştur (Edlind ve ark.,1990).

Tiyabendazol ve karbendazimin [Çizelge 1.4] ise kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen, mitoz bölünmenin potent inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğu bildirilmiştir (Davidse ve Flach, 1978).

Çizelge 1.4 Benzimidazol yapısındaki türevlerin formülleri



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
Benzimidazol	H	H	H
Benomil	CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	NHCO ₂ CH ₃	H
Tiyabendazol	H	4-tiyazolil	H
Karbendazim	H	NHCO ₂ CH ₃	H
Albendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	S(CH ₂) ₂ CH ₃
Fenbendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	S-fenil
Oksifendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	SO-fenil
Oksibendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃
Mebendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	CO-fenil
Parbendazol	H	NHCO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃
Flubendazol	H	NHCOOCH ₃	CO-4-florofenil

Bir seri benzimidazol türevi bileşiğin antiprotozoal etkinlikleri *T. vaginalis* ve *G. lamblia*'ya karşı incelenmiş ve mebendazol, flubendazol ve fenbendazol [Çizelge 1.4]) gibi türevlerin IC₅₀ değerleri 0.005 ve 0.16 µg/ml olarak bulunmuştur. Aynı türevler daha sonra *Entamoeba histolytica*, *Leishmania major* ve *Acanthamoeba polyphoba* üzerinde de incelenmiş ama yeterince aktif bulunmamışlardır (Katiyer ve ark., 1994).

İlerleyen yıllarda çok sayıda araştırmacı benzimidazol türevlerinin çeşitli *Giardia* türlerine karşı etkinliklerini araştırmış, yapılan klinik çalışmalar sonucunda da mebendazol ve albendazolün etkinlikleri kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalar aynı zamanda albendazolün AIDS hastalarının bağırsaklarında ortaya çıkan *Enterocytozoon bieneusi*'ye karşı da aktif olduğunu göstermiştir (Katiyer ve ark., 1994).

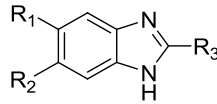
P. carinii, AIDS gibi immun sistemin yetersizliği sonucunda ortaya çıkan hastalıklarda sıklıkla enfeksiyonlara neden olmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçların (Pentamidin ve Trimetoprim-Sülfametoksazol gibi) yan etkileri nedeniyle, özellikle AIDS hastalarında, *P. carinii* pnömonisinin hem profilaksisi hem de tedavisi için yeni ilaçlara gereksinim olduğu bilinmektedir. Benzimidazol türevlerinin, diğer mikroorganizma mikrotubullerine karşı etki gösterdiğinin bilinmesi (Edlind ve ark., 1990) ve bu türevlerin [Çizelge 1.4] helmentlere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterirken, memeli hücrelerine karşı düşük toksisiteli olmaları nedeni ile bu bileşikler *P. carinii*'ye karşı test edilmiştir.

Aktiviteyi incelenen benzimidazol türevleri içerisinde, parbendazolün en etkili türev olduğu, 2. konumda karbamat taşımayan iki türevin (benzimidazol ve tiyabendazol) diğer türevlere göre 10 kat daha az etkili olduğu ve bileşikler arasındaki etki şiddeti farklılığının ise 5. konumdaki süstitüente bağlı olduğu bildirilmiştir (Bartlett ve ark., 1992).

Antihelmantik olarak yaygın kullanıma sahip albendazolün *P. carinii*'ye karşı etkisi incelenmiştir. Bu bileşiğin %90'dan fazla oranda *P. carinii* enfeksiyonunu tedavi ettiği ve *P. carinii* pnömonisinin hem profilaksisi, hem de tedavisi için önemli olduğu bildirilmiştir (Bartlett ve ark., 1994).

Bir başka çalışmada yine bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş, antiprotozoal ve antihelmantik aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin çoğu referans antiprotozoal bileşikler, metronidazol ve albendazolden daha etkin sonuç göstermişlerdir [Çizelge 1.5] (Valdez ve ark., 2002).

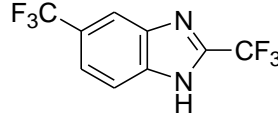
Çizelge 1.5 Benzimidazol türevlerinin antiprotozoal aktiviteleri



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (µM) ^a	
				<i>G.lamblia</i>	<i>E.histolytica</i>
1	H	H	CH ₃	0.317	0.007
2	H	H	NH ₂	1.902	0.114
3	H	H	NHCO ₂ CH ₃	0.057	0.204
4	H	H	SH	0.040	0.133
5	H	H	SCH ₃	0.045	0.393
6	H	H	H	0.008	0.042
7	Cl	H	CH ₃	0.156	0.084
8	Cl	H	NH ₂	0.030	0.125
9	Cl	H	NHCO ₂ CH ₃	0.066	0.350
10	Cl	H	SH	0.081	0.005
11	Cl	H	SCH ₃	0.005	0.192
12	Cl	H	H	0.282	0.039
13	Cl	Cl	CH ₃	0.065	0.025
14	Cl	Cl	NH ₂	0.218	0.059
15	Cl	Cl	NHCO ₂ CH ₃	0.127	0.046
16	Cl	Cl	SH	0.078	0.055
17	Cl	Cl	SCH ₃	0.227	0.356
18	Cl	Cl	H	0.358	0.096
Albendazol				0.037	56.33
Metronidazol				1.22	0.350

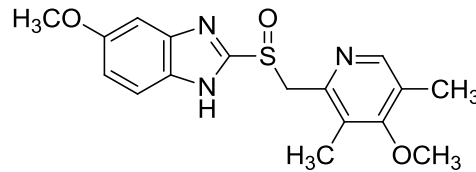
2-Triflorometil-1*H*-benzimidazol türevi 5. ve 6. konumlarında biyoizosterik süstitüentler (-Cl, -F, -CF₃, -CN) taşıyan 7 bileşik sentezlenmiş ve *G. intestinalis*, *T. vaginalis*, *P. falciparum* D6, *P. falciparum* W2'ye olan *in vitro* antiprotozoal etkileri

incelenmiştir. Bu türevler içerisinde [Şekil 1.51] ile verilen bileşiğin *T. vaginalis*'e karşı olan etkinliği, albendazol'den 14 kat daha fazla iken, metronidazol ile hemen hemen aynıdır. Antimalaryal aktiviteleri karşılaştırıldığında, Şekil 1.51'de verilen bileşik ve bu bileşiğin 5(6) konumunda klor sübstitüenti içeren türevi dışındaki bileşiklerde aktivite görülmemiştir. Bu çalışmada, aşağıda formülü verilen [Şekil 1.51] bileşik, *P. falciparum* D6 için $IC_{50} = 5.98 \mu M$ ve *P. falciparum* W2 için $IC_{50} = 6.12 \mu M$ değeri ile en etkili türev olarak belirtilmiştir. Standart olarak kullanılan meflokin için bu değerler, sırasıyla $0.048 \mu M$ ve $0.028 \mu M$ 'dir (Navarrete-Vazquez ve ark., 2006).



Şekil 1.51 2-Triflorometil-1H-benzimidazol türevi

Benzimidazol yapısında olan albendazol, tiyabendazol, mebendazol [Çizelge 1.4] ve bunların türevlerinin yanı sıra, $H^+ - K^+$ ATPaz inhibitörü olan omeprazolün [Şekil 1.52] *P. falciparum* 3D7'ye olan *in vitro* antimalaryal etkisi araştırılmıştır. Tiyabendazol, mebendazol, albendazol sülfon ve albendazol sülfoksit bileşiklerinin 1×10^{-4} M konsantrasyonda büyüme inhibisyon değerleri %13-36 arasında değişmektedir. Bu bileşiklerin pH = 6.8, 7.4 ve 8.0 olan kültürlerde inhibisyon konsantrasyonları (EC_{50} ve EC_{90}) incelendiğinde, albendazolün etkinliği pH'ya bağımlı olarak değiştiği gözlenmiştir. Bu çalışmada en etkili türev omeprazol olarak bulunmuştur. Diğer bileşiklerde aktivite görülmemiştir (Skinner-Adams ve ark., 1997).



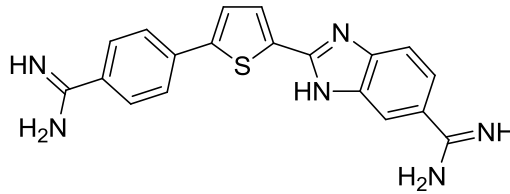
Şekil 1.52 Omeprazol

1.2.3. Antiprotozoal Etkili Amidino Benzimidazol Türevleri

DNA minör kavite, birçok enzimin ve transkripsiyonu kontrol eden proteinin bağlandığı bir bölgedir, bu nedenle minör kaviteyi hedef alan bileşiklerin tasarlanması, günümüzde oldukça aktif bir araştırma alanıdır.

Dikasyonik amidino benzimidazol türevi bileşiklere karşı DNA'nın reseptör görevi gördüğü bildirilmiş ve bu bileşiklerin fırsatçı enfeksiyonlara karşı gösterdikleri aktivite, yapılan çok çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Bell ve ark.,1993, Tidwell ve ark., 1993).

Mallena ve arkadaşları, biyolojik aktif minör kavite ajanları geliştirebilmek için bir seri diamidin türevinin DNA ile etkileşimlerini incelemişlerdir. Fenil-tiyofen-benzimidazol yapısının [Şekil 1.53], dikasyonik amidino ana yapısında olan fenil-furan-fenil (Furamidin, Şekil 1.13) yapısıyla karşılaştırıldığında, DNA'nın minör kavitesindeki A/T dizisine 10 kat daha kuvvetli bağlandığı görülmüştür. Ancak furan halkasının tiyofene dönüştürülmesi ya da fenil halkasının benzimidazole dönüştürülmesi bağlanma şiddetinde bir değişiklik meydana getirmemiştir. X-ışınları kristalografisi ile tiyofen halkasındaki C-S-C bağ açısı ile furan halkasındaki C-O-C açısının arasında çok küçük bir fark olduğu, ancak terminal amidin grubu benzimidazolün üzerinde olduğu zaman DNA'ya bağlanma affinitesinde önemli bir fark elde edildiği bildirilmiştir (Mallena ve ark., 2004).



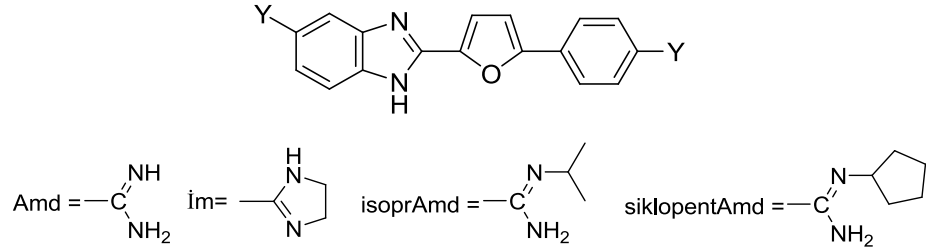
Şekil 1.53 DB 818 kodlu bileşik

Bir başka çalışmada ise 44 dikasyonik bileşiğin metronidazol duyarlı ve metranidazol dirençli *T. vaginalis*'e karşı aktiviteleri incelenmiştir. 3 farklı yapıdaki

6 bileşik 1 μM altında IC_{50} değerleri ile hem duyarlı hem de dirençli suşlara karşı etkin bulunmuşlardır. En etkili dikasyonik bileşik, yine mono benzimidazol yapısı içeren DB 818 [Şekil 1.53] bileşiği bulunmuştur. Bu bileşik hem metranidazol-duyarlı, hem de dirençli suşlara karşı aerobik ve anaerobik ortamda, 1 μM 'ın altında IC_{50} değeri göstermiştir. En etkili çıkan bu benzimidazol türevinin farklı protozoal enfeksiyonlara karşı aktivitesinin incelenmesi için *in vivo* testler de yapılmış ve bunların sonucunda da konak hücreye zarar vermeden ve herhangi bir toksik özellik göstermeden mükemmel bir antiprotozoal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Crowell ve ark., 2004).

Bir seri dikasyonik furan köprüsü içeren benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve *P. carinii*'ye karşı etkileri incelenmiştir. Bileşik 1 [Çizelge 1.6], izopropilamidino türevi olan bileşik 3 ve siklopentilamidino türevi olan bileşik 4'ün *P. carinii*'e olan ve *in vivo* aktivite sonuçları incelendiğinde, bileşik 3'ün pentamidin ve diğer iki türeve göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Hopkins ve ark., 1998).

Çizelge 1.6 Furan halkasının 2. konumunda 5-(*N*-süstitüeamidino) benzimidazol-2-il, 5. konumunda ise 4-(*N*-süstitüeamidino) fenil içeren türevlerin *Pneumocystis carinii*'ye olan etkileri.



Bileşik	Y	<i>Pneumocystis carinii</i>	
		Doz ($\mu\text{mol/kg/gün}$)	Akciğerde Kist/g % kontrol
Pentamidin		22	1.82 \pm 0.38
1	Amd	5	50.98 \pm 11.95
2	İm		
3	isoprAmd	10	0.13 \pm 0.04
4	siklopentAmd	2.5	0.82 \pm 0.42

Bileşik 1, 3 ve 4'ün *P. carinii*'ye olan etkileri, immün sistemi baskılanmış sıçanlar üzerinde *in vivo* olarak araştırılmış ve akciğer dokusundaki kist yüzdesine göre (kist/g) değerlendirilmiştir. Bileşik 3 ve 4'ün, pentamidine göre daha düşük dozda uygulanmasına rağmen, daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve bileşik 3'ün de bileşik 4'den daha az toksik özellik gösterdiği belirtilmiştir. (Hopkins ve ark., 1998).

Bir başka çalışmada da dikatyonik bifenil benzimidazol türevi 9 bileşik sentezlenmiş, *T. b. rhodesiense* STIB900 ve *P. falciparum* K1'e karşı *in vitro* etkileri araştırılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerden sekizinin *T. b. rhodesiense* STIB900'e olan etkileri, akut Afrika tripanosomiazisi için yapılan STIB900 fare modeli ile *i.p.* yol ile *in vivo* olarak yapılarak, yaşam süreleri açısından değerlendirilmiştir. Bu sekiz bileşiğe ait *in vitro* ve *in vivo* etki sonuçları ve bu bileşiklerin DNA'ya bağlanma afiniteleri [Çizelge 1.7]'de verilmiştir. *In vitro* antitripanosomal aktivite açısından bileşik 6 (DB911) (IC₅₀ = 4.4 nM) en etkili türevidir ve furamidin ile hemen hemen aynı IC₅₀ değerine sahip, pentamidine göre ise daha düşük aktivite göstermektedir. Yapısında 1,3-fenilen ünitesi taşıyan türev ile 2,5-furan ünitesi taşıyan türev arasında DNA'ya bağlanma afinitesi açısından önemli bir fark olmamasına rağmen, antiparazitik aktivite değeri önemli ölçüde değişmektedir.

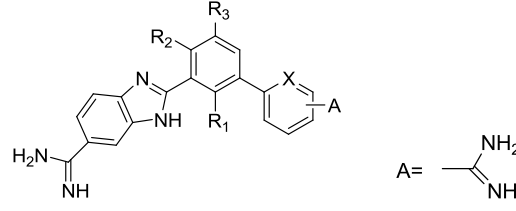
Bileşik 1'deki amidin grubunun *para* konumu yerine *meta* konumuna getirilmesiyle elde edilen bileşik 2'de, antitripanosomal aktivitede önemli oranda azalma meydana gelmektedir ve buna paralel olarak, amidin grubu *para* konumunda iken DNA'ya bağlanma afinitesi *meta* konumundaki bileşiğe göre daha yüksektir. R₂ konumunda -OCH₃ bulunan bileşik 5 ve 7'de ΔT_m değeri önemli ölçüde düşmektedir. Afinitedeki bu azalmanın, triaril sistemdeki torsiyon açısındaki değişme sonucunda, aril halka sistemi ile minör kavite arasındaki Van der Waals etkileşiminin zayıflamasından kaynaklandığı ihtimali üzerinde durulmaktadır.

Buna karşın, -OH grubunu R1 konumunda içeren bileşik 4 ve R2 konumunda içeren bileşik 1’de, DNA afinitesinde önemli sayılabilecek bir düşüş meydana gelmemiş; bunun sebebi olarak -OH grubunun küçük boyutlu olması ve/veya -OH grubu ile benzimidazol azotu arasında hidrojen bağı oluşumundan kaynaklanabileceği üzerinde durulmuştur. R2 konumunda -OH, R3 konumunda -OCH₃ bulunan bileşik 3’te ΔT_m değerinde biraz düşme meydana gelmiş, bu azalmada -OCH₃ grubunun burulma açısındaki dönmeyi desteklemesinin etkili olabileceği bildirilmiştir. Bileşik 5 ve bileşik 6’daki terminal fenil grubunun piridil ile değiştirilmesiyle elde edilen bileşik 7 ve bileşik 8’de, DNA bağlanma afinitesinde önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir. DNA’ya bağlanma afinitesi ile antiparazitik etki arasında doğrudan bir korelasyon olmamasına rağmen, DNA’ya bağlanma afinitesi yüksek bileşiklerin iyi antiprotozoal aktivite göstermesi, antiprotozoal aktivite için DNA bağlanma afinitesinin önemli olduğu hipotezini desteklemektedir (Ismail ve ark., 2004).

In vivo antitripanozomal aktivite açısından değerlendirme yapıldığında, sekiz diamidin türevi bileşikten beşinin (bileşik 3, 4, 6, 7, 8) çok iyi tedavi edici aktivite gösterdiği, 20mg/kg ve/veya daha düşük dozda *i.p.* uygulama yapılan dört fareden üç ve daha fazlasında iyileşme görüldüğü gözlenmiştir. Özellikle bileşik 6 (DB911), 7 ve 8 düşük dozda (5 ya da 10 mg/kg) *in vivo* olarak prototip olan dikasyonik bileşiklere göre (furamidin [Şekil 1.13] ve [Çizelge 1.6]’deki bileşik 1) yüksek etkinlik göstermektedir.

P. falciparum’a karşı *in vitro* antimalaryal etki açısından değerlendirme yapıldığında, bileşik 6 (DB911)’nın 27.5 nM IC₅₀ değeri ile iyi aktivite gösterdiği, bileşik 1’in 2.1 nM IC₅₀ değeri ile bu çalışmadaki en etkili türev olduğu bildirilmiştir (Ismail ve ark., 2004).

Çizelge 1.7 Dikasyonik bifenil benzimidazol türevi bazı bileşiklerin *P. falciparum* K1'e olan *in vitro*, *T. b. rhodesiense* STIB900'e olan *in vitro* ve *in vivo* etkileri

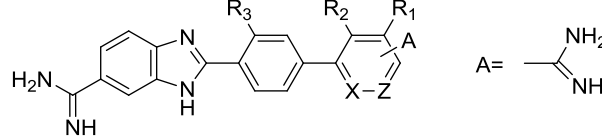


Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃	A	ΔT_m	<i>P. f.</i>		<i>T. b. rhodesiense</i>		
							<i>in vitro</i> IC ₅₀ nM		<i>in vivo</i> STIB900 fare modeli		
									doz mg/kg	tedavi	yaşam süresi
Pentamidin						12.6	64.2	2.8	20	0/4	42.75
Furamidin						25	15.5	4.5	20	0/4	52.5
bileşik 1						24.6	96	122	20	1/4	>27.75
1	CH	H	OH	H	<i>p</i> -	25.3	2.1	27	20	0/4	35.25
2	CH	H	OH	H	<i>m</i> -	18.9	34.3	214	Test Edilmemiştir.		
3	CH	H	OH	OMe	<i>p</i> -	20.4	131	31	20	3/4	>58
4	CH	OH	H	H	<i>p</i> -	25.3	131	17	20	4/4	>60
5	CH	H	OMe	H	<i>p</i> -	13.7	40	54	20	2/4	>56.5
6 (DB911)	CH	H	H	H	<i>p</i> -	25.6	27.5	4.4	20	4/4	>60
7	N	H	OMe	H	<i>p</i> -	13.1	364	14	10	3/4	>53
8	N	H	H	H	<i>p</i> -	24.4	96.4	15	20	4/4	>60
									10	4/4	>60

Dikasyonik doğrusala yakın yapıda bifenil benzimidazol türevi 8 bileşik sentezlenmiş, *T. b. rhodesiense* STIB900 ve *P. falciparum* K1'e karşı *in vitro* etkileri ile *T. b. rhodesiense* STIB900'e olan *in vivo* etkileri (STIB900 fare modeli), 20 mg/kg dozda 4 günlük *i.p.* uygulama yapılarak yaşam süreleri açısından değerlendirilmiştir. 8 Bileşiğe ait *in vitro* ve/veya *in vivo* etki sonuçları ile bu bileşiklerin DNA'ya bağlanma afiniteleri, ΔT_m değerleri olarak [Çizelge 1.8]'de verilmiştir. Bileşik 1'in DNA'ya bağlanma afinitesi, doğrusal yapıda olmayan DB911'e göre daha yüksektir ve doğrusala yakın bileşiklerin DNA'nın AT baz çifti açısından zengin olan bölgesine eğimli izomerlerinden daha yüksek afinite göstermesi şaşırtıcı bir sonuç olarak belirtilmektedir. Bileşik 1 (DB921) molekülündeki fenil üzerinde bulunan amidin grubu ile AT baz çifti arasında, su aracılığı ile indirekt bir ilişkinin de olabileceği, bu sayede molekülde açısıl bir

değişim oluşarak, DNA'ya yüksek afinite göstermesinin açıklanabileceği bildirilmiştir (İsmail ve ark., 2005).

Çizelge 1.8 Dikasyonik doğrusala yakın bifenil benzimidazol türevi bazı bileşiklerin, *P. falciparum* K1'e olan *in vitro*, *T. b. rhodesiense* STIB900'e olan *in vitro* ve *in vivo* etkileri.



Bileşik	X	Z	R ₁	R ₂	R ₃	A	ΔT_m	<i>P. f.</i>		<i>T. b. rhodesiense</i>	
								<i>in vitro</i> IC ₅₀ nM		<i>in vivo</i> (20 mg/kg) STIB900 fare modeli	
										tedavi	yaşam süresi
Furamidin							25	15.5	4.5	0/4	39.5
DB911							25.6	27.5	4.4	4/4	>60
1 (DB921)	CH	CH	H	H	H	<i>p</i> -	>28	0.5	10.6	0/4	36.5
2	CH	CH	H	H	H	<i>m</i> -	>28	23	9.1	3/4	>51.5
3	CH	CH	F	H	H	<i>p</i> -	>27	1	37	1/4	>33.5
4	CH	CH	H	Me	H	<i>p</i> -	25.5	12.5	6	1/4	>42
5	CH	CH	H	OH	H	<i>p</i> -	~27-28	19.1	27	3/4	>51.5
6	N	CH	H	H	H	<i>p</i> -	~27-28	7.2	32	0/4	>27
7	CH	N	H	H	H	<i>p</i> -	>28	7	3	0/4	11
8	CH	CH	H	H	F	<i>p</i> -	~27-28	1	8	0/4	27.5

In vitro antitripanosomal aktivite değerleri (IC₅₀) 3 nM ile 37 nM arasında değişmektedir ve genel olarak doğrusala yakın yapıda bifenil benzimidazol türevi bileşiklerin *in vitro* etkileri, DB911 tipi eğimli izomerlerden [Çizelge 1.7] daha yüksektir.

In vitro antiplasmodial aktivite değerleri (IC₅₀), 0.5 nM ile 23 nM arasında değişmektedir. Bileşik 1 (DB921) ise *in vitro* olarak *P. falciparum*'a karşı bildirilen en etkili türevdir.

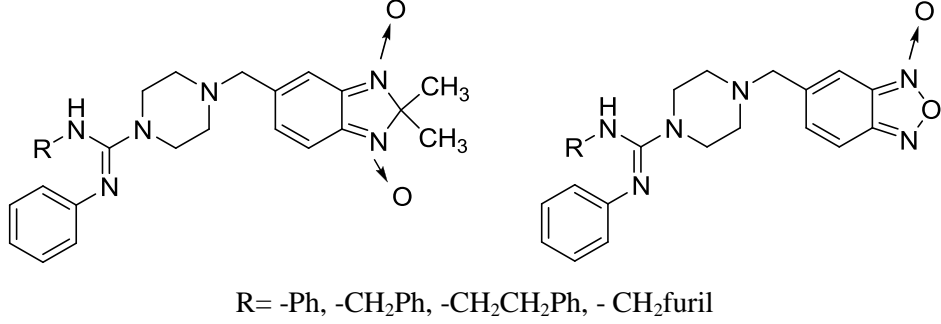
Akut Afrika tripanosomiyazis'e olan *in vivo* etkileri karşılaştırıldığında, sadece bileşik 2 ve 5'de yüksek oranda tedavinin sağlandığı, bileşik 3 ve 4'de ise bu oranın düştüğü, bileşik 1, 6, 7 ve 8'de ise dört deney hayvanından hiçbirinin yaşam süresinin 60 günü geçmediği gözlenmiştir.

Doğrusala yakın bifenil benzimidazol türevi bu moleküllerin *in vivo* etkinlikleri, DB911 tipi eğimli türevlere uymamaktadır. Absorbsiyon ve dağılım gibi faktörlerin bu farkı yarattığı düşünülmektedir (Ismail ve ark., 2005).

Yapısında bir veya iki amidin-benzimidazol-fenil yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve SPR (biosensor-surface plasmon resonance) yöntemi ile AT bağlanma şekilleri ve yöreleri incelenmiştir. Sonuçta amidin-benzimidazol-fenil yapısı içeren altı benzer yapıdaki bileşiğin hedef DNA dizisine üç farklı şekilde bağlandığı bildirilmiştir. Tek amidin-benzimidazol-fenil yapısı içeren bileşiğin, AT bölgesine iki ayrı noktadan bağlandığı, iki amidin-benzimidazol-fenil yapısı içeren bileşiğin ise kuvvetli bir şekilde monomer veya yardımcı dimer şeklinde tüm yöreye bağlandığı bildirilmiştir. Sonuçlar kütle spektrometrisi ve dairesel dikroizm yöntemleri ile de desteklenmiştir (Liu ve ark., 2012).

Trypanosoma cruzi'e karşı geliştirilen bileşikler içinde üstünde en çok çalışılan hedef, kruzipain, bu parazitin esansiyel sistein proteinazıdır. Yapılan çalışmalar, amidin grubu içeren bazı benzofuroksan türevlerinin bu enzimin inhibisyonunda lider bileşikler olduğunu göstermiştir. Bu verilerden hareketle bu çalışmada amidin grubu taşıyan benzofuroksan ve benzimidazol 1,3-dioksit yapısında bileşikler [Şekil 1.54] sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin selektif antitripanozomal aktiviteleri bulunmuştur. Amidin türevlerinin kruzipain ile etkileşimleri çeşitli (NMR-T₁-differences, DOSY ve STD-molecular docking programları) yöntemler ile incelenmiştir. Bu bileşiklerin düşük kruzipain inhibitör özelliklerine rağmen, elde edilen aktivite sonuçları bu bileşiklerin amaca uygun yapısal özellikler içerdiğini (aromatik gruplar, protonlanmış parçalar, elektrostatik

etkileşimler gibi) ve geri dönüşümlü olarak kruzipaine bağlanabildiğini göstermektedir (Merlino ve ark., 2012).

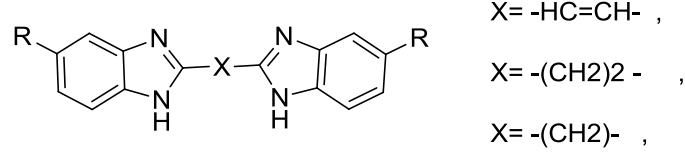


Şekil 1.54 Amidino benzofuroksan ve benzimidazol 1,3-dioksit türevleri

Benzimidazol-DNA komplekslerine dair bilgi edinebilmek için bir seri dikatyonik alkil veya alken yapısı içeren bis-benzimidazolün sentezi yapılmış ve DNA etkileşimleri incelenmiştir. Bütün bileşiklerin, AT zengin bölgeden DNA'ya sıkıca bağlandıkları, DNA ve RNA'nın GC zengin kısmı ile yok denecek kadar az bağlantı gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Oluşan benzimidazol komplekslerinin spektral ve kinetik karakterleri DNA minör kaviteye AT baz çiftinden bağlandığını göstermektedir. Minör kavite kompleksinin yapısını ayrıntılı bir şekilde tayin edebilmek için etilen uzantılı bir benzimidazol türevi ile d (GCCAATTCGC) oligomer kullanılmıştır. Bu elde edilen sonuçlar ile benzimidazol üzerinde yapılan süstitüent değişikliğinin DNA bağlanma afinitesini nasıl etkilediği ile ilgili sonuç çıkartılabilmektedir. Tasarlanan alkil zincirini taşıyan benzimidazoller, pentamidine kıyasla daha yüksek antipnömositik aktivite ve daha düşük toksisite göstermişlerdir (Lombardy ve ark., 1996).

Başka bir grup araştırmacı da proteaz inhibitörleri ve DNA'ya bağlanan bileşikler olarak bilinen dikatyonik süstitüe bis-benzimidazol yapısındaki türevlerin *G. Lamblia*'ya karşı *in vitro* ortamdaki antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Yapı-etki incelemeleri sırasında, anti giardiyal aktiviteleri ile, DNA'ya bağlanma ve giardiyal topoizomeraz II enzim inhibisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. İncelemeler sonunda, giardiyal topoizomeraz II'nin inhibisyonu ile bu bileşiklerin

DNA'ya bağlanma yetenekleri arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. Aşağıda kimyasal yapısı yer alan [Şekil 1.55] üç bileşiğin anti-giardiyal aktivitesinin günümüzde bu amaçla tedavide kullanılan kinakrin HCl ve metronidazol [Şekil 1.50] ile kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir (Bell ve ark., 1993).



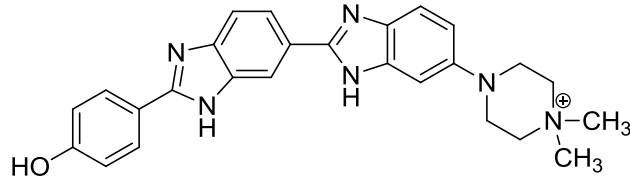
Şekil 1.55 Dikasyonik süstitüe bis-benzimidazol türevleri

Dikasyonik bis-benzimidazol türevi 10 bileşik *i.v.* yolla sıçanlara verilerek, PCP'e olan etkileri *in vivo* olarak araştırılmıştır. 1,4-bis[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]bütan, en etkili türev olmasının yanı sıra toksik özellik göstermemesi sebebiyle dikkat çekici bulunmuştur. Bu bileşiklerin *in vitro* DNA'ya bağlanma afiniteleri ile *in vivo* antipneumosistik etkileri arasında kantitatif bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Tidwell ve ark., 1993).

Ara zincirinde alken köprüsü içeren isopropilamidin bis-benzimidazol türevlerinin sentezlendiği bir seri üzerinde yapılan çalışmada, bu bileşiklerin *P. carinii*'den elde edilen Topoizomeraz I ve Topoizomeraz II enzim inhibisyon değerleri ile *P. carinii*'ye olan antiparazitik etkileri arasında beklenildiği gibi bir korelasyon bulunamamıştır.

Bu veriler göz önünde tutularak, biyolojik aktif bis-benzimidazoller için topoizomerazların birincil hedef olmayıp DNA'ya bağımlı başka enzimlerin hedef olabileceği, ilaç metabolizmasının ve dokulardaki dağılımının *in vitro* enzim inhibisyon değerleri ile *in vivo* etki sonuçları arasında korelasyon kurulmasını zorlaştırdığı ya da imkansız hale getirdiği gibi olası açıklamalar yapılabileceği sonucuna varılmıştır (Dykstra ve ark., 1994).

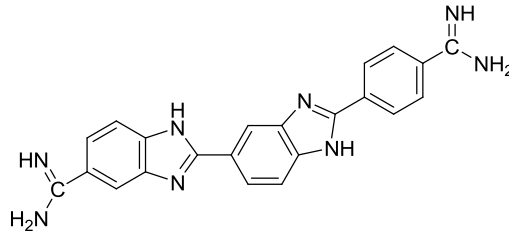
2,5'-Bis-benzimidazol türevi olan ve topoizomeraz inhibitörü olarak bilinen pibenzimol (Şekil 1.56, Hoechst 33258) bileşiğinin DNA minör kavitedeki AT baz çiftine bağlandığı, oligonükleotitlerle yaptığı çeşitli kompleksleri üzerinde yapılan X-ışınları kristalografisi ve NMR çalışmalarıyla ortaya konulmuştur. Bu bileşiğin 2:1 d(CTTTTGCAAAG)₂ kompleksinin diyagramik gösterimi ve minör kavite ile arasındaki doğrudan (adenin N₃ ve timin O₂) ya da H₂O (S) aracılığı ile yaptığı hidrojen bağları [Şekil 1.56]'da görülmektedir (Gavatiotis ve ark., 2000).



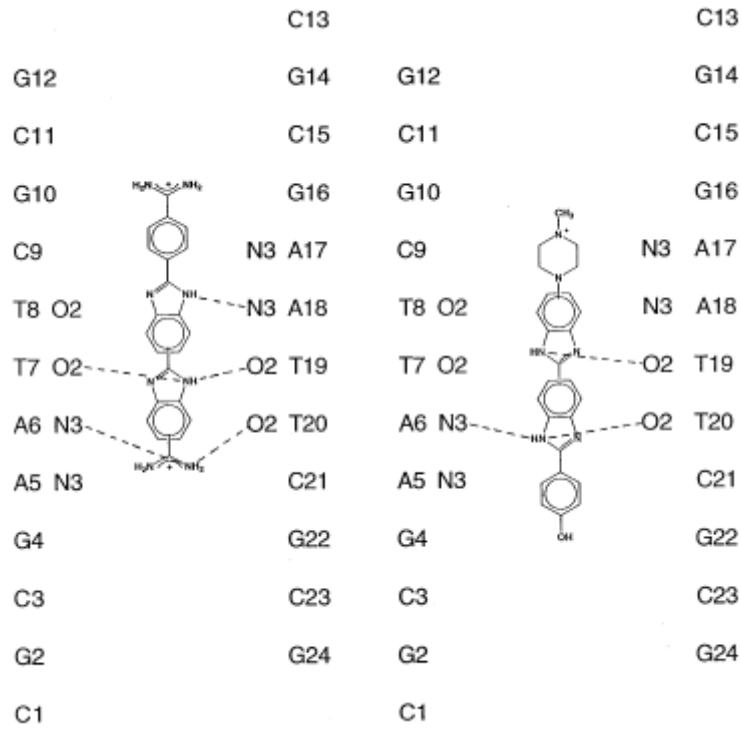
Şekil 1.56 Pibenzimol (Hoechst 33258)

Hoechst 33258 (pibenzimol), minör kavite bağlayıcı bileşik olarak üzerinde en çok çalışılan benzimidazol türevlerinden biridir (Del Poeta ve ark., 1998, Tanious ve ark., 2004).

Pibenzimol ve bu bileşiğin bisamidinyum türevi olan DIBIZ [Şekil 1.57] bileşiğinin d(CGCGAATTCGCG)₂ dodekanükleotidi ile oluşturdukları komplekslerdeki bağların şematik gösterimi [Şekil 1.58]'de görülmektedir. DIBIZ kompleksinde bileşik ile minör kavite arasında beş adet doğrudan hidrojen bağının yanı sıra, H₂O aracılı hidrojen bağlarının da oluştuğu bildirilmiştir (Clark ve ark., 1997).

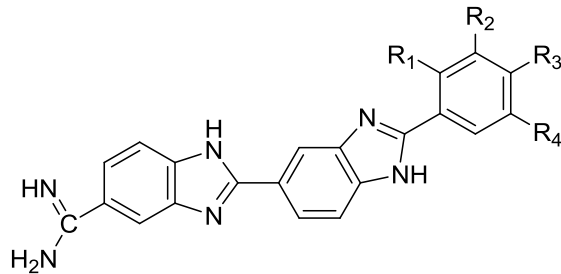


Şekil 1.57 DIBIZ



Şekil 1.58 DIBIZ ve Pibenzimol bileşikleri ile $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$ arasında oluşan bağların şematik gösterimi.

Alp ve arkadaşları, bir seri 2'-arilsüstitüe-1*H*,1'*H*-[2,5']-bisbenzimidazolil-5-karboksamidin türevi bileşik sentezlemiş [Şekil 1.59] ve *T. b. rhodesiense*, *P. falciparum*, *L. donovani* ve *T. cruzi*'e karşı antiparazit etkinlikleri incelenmiştir. Bileşiklerin çoğu *T. b. rhodesiense*, *P. falciparum*' a karşı ümit verici *in vitro* etkinlik göstermişlerdir (Alp ve ark., 2009).



R1= F, R2=H, R3=H, R4=H	Bil 9
R1= H, R2=F, R3=F, R4=H	Bil 10
R1= H, R2=OCH3, R3=OCH3, R4=H	Bil17
R1=H, R2=H, R3=H, R4=H	Bil 25

Şekil 1.59 2'-aril süstitüe-1*H*,1'*H*-[2,5']-bisbenzimidazolil-5-karboksamidin türevleri

Bu bileşiklerden bileşik 25 *C.albicans*'a karşı flukonazol ile karşılaştırılabilir bir etkinlik göstermiş ve bileşik 9, 10 ve 17 de gösterdikleri yüksek antiparazit etkinlikten dolayı ileri *in vivo* çalışmalar için seçilmişlerdir (Alp ve ark., 2009).

1.3. Kanser - Meme Kanseri

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, organizmaya yayıcı nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalıktır. Epidemik boyutta ortaya çıkması ve gerek hastanın, gerekse yakın çevresinin morali ve davranışı üzerinde yıkıcı yansımalar yapması nedeniyle çağımızın en önemli ve dramatik toplumsal sağlık sorunlarından biridir (Kayaalp, 2002). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl dünyada kanserden yaklaşık yedi milyon kişinin öldüğünü açıklamıştır (WHO, 2013). Amerika Kanseri İstatistikleri Araştırma Grubu ise Amerika'da meydana gelen her dört ölümden birinin kanserden kaynaklandığını bildirmiştir (Fojo ve ark., 2007).

Dünya nüfusunun yaşlanması, beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, çevre kirliliğinin artması, kanseri dünya çapında insan hayatını tehdit eden hastalıkların içinde en önemli noktaya çıkarmıştır. Bu nedenle antitümör aktivitesi olan yeni bileşiklerin keşfi günümüzde medisinal kimyanın en önemli amaçlarından biri haline gelmiştir (Starcevic ve ark., 2006). Yeni kemoterapötiklerin geliştirilmesindeki en önemli amaç, bu bileşiklerin terapötik cevaplarını artırırken seçiciliklerini de yükseltebilmektir (Stolic ve ark., 2011).

Kanser tek bir hastalık değildir. Çoğalan hücrenin kaynağına, tipine ve oluştuğu organa göre çok çeşitli şekilleri vardır (Kayaalp, 2002). Bu farklı kanser türleri geniş ölçüde organizmadaki değişen patofizyolojiye ve altta yatan farklı biyokimyasal yapıya bağlıdır. Bu farklılaşmayı çözebilmek ve bu farklılardan faydalanabilmek için, normal ve neoplastik hücrelerin bileşenlerinin yapılarını

çözebilmek ve mitojenik sinyal yollarını keşfedebilmek gerekmektedir (Manley ve ark.,2002).

Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, kadınlar arasında görülen malin tümörler arasında, en sık rastlanan ve en fazla ölüme neden olan kanser türüdür (Fojo ve ark., 2007). Hayat boyu her sekiz kadından birinin kansere yakalanma riski vardır. Batılı yaşamın benimsenmesi, kentleşmenin artması ve özellikle yaşam süresinin uzaması nedeniyle meme kanseri insidansı özellikle gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Meme kanseri dünya çapında, çok büyük bir oranda morbidite ve mortaliteden sorumlu olup, şu anda tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir (Rivenbark ve ark., 2013). Uluslararası Kanser Ajansı, kadınlarda meme kanser görülme sıklığının bir önceki tahminlere göre %20, meme kanserinden ölümlerin ise %14 arttığını belirtmiştir. Günümüzde tanı yöntemlerindeki hızlı ilerlemelere karşın, meme kanseri özellikle 35-55 yaş grubu kadınlar arasında önde gelen sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir (Hertz ve ark., 2009).

Amerikan Kanser Topluluğu sadece 2013 yılında, Amerika'da 232 340 yeni organizmaya yayılıcı meme kanseri ve 64 640 yeni 'duktal karsinoma' türünün teşhis edildiğini bildirmiştir (Rivenbark ve ark., 2013). Dünya çapında bu sayının 2013 yılında (yeni meme kanseri teşhisinde) 1 383 500'e ulaştığı tahmin edilmektedir.

Türkiye'de de kadınlarda görülen tüm kanser vakalarının yaklaşık dörtte birini oluşturmaktadır. Meme kanserine, yayılım göstermeden, erken dönemde tanı konması durumunda, hastaların %95'inden fazlasında iyileşme sağlanmakta ancak %5'i yaşamını yitirmektedir.

Bazı korunma ve önleme yöntemleri ile meme kanseri riskini azaltmak mümkün olsa da, düşük ve orta gelirli ülkelerde gelişen meme kanserinin çok geç evrelerde teşhis edilebilmesi nedeniyle, bu stratejiler meme kanserinin çoğunluğunu

ortadan kaldıramamaktadır. Meme kanseri tedavi edilmezse biyolojik davranışına göre, uzak organ metastazları yapmakta ve sonunda ölüme neden olmaktadır.

Kanser tedavisinde asıl hedef, bütün kanser hücrelerini normal hücrelere hiç zarar vermeden ya da çok az zarar vererek ortadan kaldırabilmektir ki bu günümüzde hala çok zor olan bir hedeftir. Bir çok kanser türünün patofizyolojisinin anlaşılması, normal hücrelere en az etki ederek direkt kanser hücrelerini hedefleyebilmeyi sağlamıştır (Manley ve ark.,2002).

Bilim dünyası bu hastalığa karşı yeni ilaç hedefleri keşfetme üzerine yoğunlaşmıştır. Önceki yıllarda meme kanserinin tedavisi için çok çeşitli terapiler önerilmiş, ancak kullanılan kemoterapötiklerin büyük çoğunluğu hücre çoğalmasını veya yayılmasını etkin bir şekilde inhibe edecek özellik göstermemiştir. Son yıllarda yapılan ilaç geliştirme ve moleküler hedefleme çalışmaları bu problemleri çözmeye yönelik olarak yapılmaktadır ve tedavilerde hastalardan alınan cevapların geliştirilmesi hayatta kalmanın artması ve daha az yan etki ile yaşam kalitesinin yükseltilmesi hedeflenmektedir (Malavaki ve ark., 2013).

Kanser tedavisinde birçok yeni ilaç geliştirilmesine rağmen, metastatik meme kanseri (MBC) hala hastaların birçoğunda tamamen tedavi edilememektedir. Meme kanseri için yeni tedavi yöntemleri, stratejileri ve teknolojileri sürekli olarak geliştirilmektedir (Hertz ve ark., 2009).

Meme kanseri ender olarak erkeklerde de görülmektedir. Klinikte her 100-200 kadın meme kanserine karşılık, bir erkek meme kanseri ile karşılaşmaktadır.

1.3.1. Meme Kanseri

Meme, kadınlarda süt üretimi için düzenlenmiş farklılaşmış bir ter bezi, tubuloalveolar bir bezdir. Süt üreten lobül sistemi ile bunları meme başına aktaran kanal sistemi, duktusun birleşiminden oluşur. Zengin kanlanma, lenfatik yapı, bağ dokusu, yağ dokusu, sınırlar ve deri memenin şeklini vermektedir (Aydıntuğ ve ark., 2004).

Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerden gelişen kanserlerdir. Meme dokusunun herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. En sık görülen tipi; meme kanallarından kaynaklanan “duktal” kanser denen kanserlerdir. Bu tip, lobül ile terminal duktusun birleşme yerindeki epitelden köken alan bir adenokanserdir. Organizmaya yayılıcı duktal kanser gelişmeden önce duktus epiteli, atipik duktal hiperplazi, duktal karsinoma insitu gibi evrelerden geçer ve sonunda meme kanseri gelişir. Bu dönüşüm on yıllarca sürer. Başlangıçta süt aktaran kanal sistemi (duktus) içinde sınırlı olan kanser hücreleri sonradan kendi bazal membranlarından ilerleyip bağ dokusu içine geçerler. Bu tür meme kanseri tedavi edilmezse biyolojik davranışına göre, uzak organ metastazları yapar ve sonunda ölüme neden olur (Aydıntuğ ve ark., 2004).

Süt üreten bezlerden köken alan “lobüler” kanserler de sık görülür. Ayrıca diğer dokulardan kaynaklanan daha nadir medüller, tübüler, müsinöz gibi tipleri de vardır. Meme kanseri oluşumunda genetik değişiklikler çok önemlidir. Genetik yapıda çeşitli faktörlerin ve normal yaşlanmanın etkisiyle ortaya çıkan bozukluklar kansere neden olur. Ancak meme kanserlerinin sadece %7-9'luk bir kısmı ailesel geçişlidir (www.kanser.gov.tr/ meme kanseri, WHO 2013).

Son yıllarda meme kanserinin daha da sık görülmesi ve erken evrelerde yakalanabilirse tedavi edilebilir olması meme kanserinin erken teşhisinin ve tedavisinin önemini artırmaktadır. Meme kanseri, organizmaya yayılıcı özelliğine göre çeşitli evrelerden oluşmaktadır.

Evre 0, organizmaya yayılıcı olmayan kanser (non-invazif karsinoma *in situ* ya da karsinoma *in situ*) olarak adlandırılmaktadır. Lobüler veya duktal kısımda anormal hücrelerin bulunduğunu göstermektedir. Çok nadir olarak yayılıcı kansere dönüşmekte, ancak kanser riskinin artması bakımından önemli olmaktadır.

Evre I ve evre II genellikle erken tanı dönemleri olarak kabul edilmektedir. Bu evrelerde kanser hücreleri, kanal ve lobüllerin sınırını aşmış durumdadır. Evre I'de tümör büyüklüğü yaklaşık 2.5 cm'den daha küçüktür ve kanser hücreleri meme dokusunu aşmamıştır. Evre II'de tümör yaklaşık 2.5 cm ile 5 cm arasında ve koltuk altı lenf bezlerine yayılım ya olmamıştır; ya da tümör yaklaşık 5 cm'den daha büyüktür, ancak koltuk altı lenf bezlerine yayılım bulunmamaktadır.

Evre III genellikle lokal olarak ilerlemiş kanseri işaret etmektedir. Bu evrede meme içindeki tümör yaklaşık 5 cm'den daha büyüktür ve kanser, koltuk altı lenf bezlerine yayılmış durumdadır; veya kanser, koltuk altı lenf bezleri arasında aşırı ölçüde yayılım göstermiştir; ya da kanser, meme ile komşuluğu bulunan diğer dokulara, aynı taraftaki lenf bezlerine de yayılım göstermiştir.

Evre IV'de kanser hücreleri vücudun diğer bölgelerine de yayılım göstermiş ve metastatik kanser şeklini almıştır. Kanser, memeyi ve aynı yöndeki koltuk altı lenf bezlerini aşmış, vücudun diğer bölgelerine de sıçramıştır (www.kanser.gov.tr, www.roche.com.tr/meme_kanseri).

Meme kanseri tedavisi, kanserin bulunduğu evreye göre lokal, sistemik veya her iki şekilde de yapılabilir. Lokal olarak uygulanan tedavi yöntemleri cerrahi ve radyasyon tedavisidir. Bu yöntemler meme dokusundaki kanserin ortadan kaldırılması için kullanılmaktadır. Sistemik tedavi ile tüm vücut üzerinde kanser tedavisi yapılmaktadır. Sistemik tedavi uygulamaları, metastaz durumunda ya da tümörün küçültülebilmesi için lokal tedaviden önce de uygulanabilmektedir.

Meme kanserleri, tümör hücrelerinde hormon (östrojen ve progesteron gibi) veya HER2 (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2) gibi büyüme faktörü reseptörlerinin fazla miktarda bulunup bulunmama durumlarına göre çeşitli alt tiplere ayrılır. Bu alt tiplerde hastalığın seyri farklıdır ve tedaviler de buna göre ayarlanmaktadır.

Meme kanserinin en sık kullanılan tedavi yöntemi cerrahidir ve kanser türüne göre farklı uygulamaları bulunmaktadır. Lumpektomide yalnızca kanserli kitle, kısmi mastektomide kitle ile meme dokusunun bir bölümü birlikte çıkarılmakta, mastektomide ise meme tümüyle çıkarılmaktadır. Bazı cerrahi girişimlerde ilave olarak koltuk altı bölgesindeki lenf bezleri de çıkarılmaktadır.

Radyoterapi (radyasyon tedavisi) ile de kanserli bölgeye yüksek enerji yüklü ışın gönderilerek kanser hücreleri tahrip edilmektedir. Radyoterapiye genellikle ameliyatlardan sonra başvurulmaktadır. Radyasyon, ameliyat sonrası meme dokusunda kalan kanserli hücrelerin ortadan kalkmasını sağlamaktadır.

Kemoterapi ise, kanserli hücrelerin yok edilmesinde, ilaçların kullanıldığı yöntemdir (Aydıntuğ ve ark., 2004, www.kanser.gov.tr , www. Roche.com.tr/meme_kanseri, WHO 2013).

1.3.2. İmatinib ve Doksetel'in Meme Kanserinde Kullanılışı

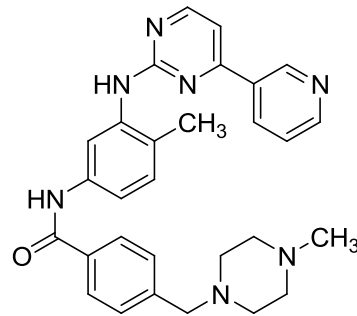
Kanser tedavisinde bir çok yeni ilaç geliştirilmesine rağmen, metastatik meme kanseri (MBC) hala hastaların birçoğunda tedavi edilememektedir. Bu hastalığın palyatif tedavisinde sitotoksik kemoterapi hala önemli bir rol oynamaktadır (Yardley ve ark., 2009).

Meme kanseri tedavisinde, CMF (siklofosamid / metotreksat / 5-florourasil) ve TAC (doksetel / doxurubicin /siklofosamid) gibi tedavi rejimleri uygulanmakta

ve görülen olguların büyük kısmında bu kemoterapötiklere karşı güzel cevaplar elde edilmektedir. Ancak bu olguların bir kısmında 1-2 yıl içinde metastatik hastalığın tekrarladığı görülmektedir. Meme kanseri tedavisinde yapılan son gelişmelere göre, tedavide sitotoksik kemoterapi ile yeni ajanlar birlikte kullanılmakta ve böylece daha etkin sonuçlar elde edilmektedir . Bu yeni bileşikler de monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi amaca uygun yolları hedef alan bileşiklerdir (Chew ve ark., 2008).

Organizmada hücrelerin büyümesi, çoğalması ve apoptozisi gibi olaylar çok çeşitli protein ve enzimlerin rol oynadığı sinyal iletim yolları ile düzenlenmektedir. Protein kinazlar da, bu sinyal iletim yollarının çok önemli bir parçasını oluşturmaktadır (Yenerel, 2010). Genel olarak, anormal tirozin kinaz aktivitesi ve/veya aşırı tirozin kinaz aktivitesi, kanser veya aşırı hücre çoğalması gösteren hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Malavaki ve ark., 2013). Bu nedenle tirozin kinaz reseptörleri, antitümör terapi için potansiyel hedef olarak önerilmektedir (Brama ve ark., 2007).

İmatinib (STI-571) [Şekil 1.60], fenilaminopirimidin yapısında seçici ve etkili bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bir çok kanser türünde kullanılmakla birlikte, özellikle Philadelphia kromozom pozitif kronik miyelogenöz lösemi (CML) üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. BCR-Abl (tirozin kinaz füzyon proteini), c-Kit ve PDGFR (platelet kaynaklı büyüme hormonu) reseptörlerine karşı etkili olduğu bilinmektedir (Chew ve ark., 2008).



Şekil 1.60 İmatinib (STI-571)

Tirozin kinaz enzim aktivitesini önleyerek etkisini gösterdiği bilinen imatinib, kanser hücrelerinin büyümesini önlemekte ve kanser hücrelerinin ölümüne yol açan apoptozise neden olmaktadır. Sadece kanser hücrelerinde bulunan BCR-Abl tirozin kinaz enzimine etki gösterdiği için hedeflendirilmiş terapi örneği de göstermektedir. İlk defa 2001 yılında Philadelphia kromozom pozitif kronik miyelogenöz lösemi (CML) tedavisinde kullanılmak üzere FDA'dan onay almıştır (Rocha ve ark., 2008, Buchdunger ve ark., 2002).

Uyarıcı büyüme faktörlerinin (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, PDGF) pek çok türevinin metastatik meme kanserinde ve diğer solid tümörlerde tedavi için potansiyel hedefler olduğu bildirilmiştir (Yardley ve ark., 2009). Meme kanserinin gelişimini etkileyen ve hastalığın ilerlemesinde önemli ve kritik rol oynayan bir çok büyüme faktörü ve tirozin kinaz reseptörleri gibi büyüme faktörü reseptörleri bulunmaktadır (Roussidis ve ark., 2004).

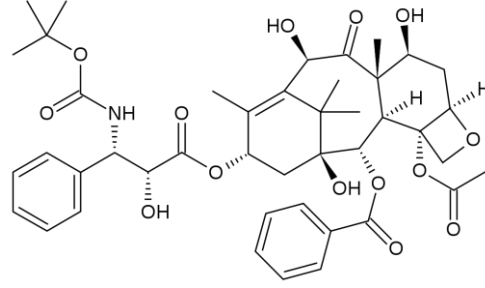
PDGF, hücre büyümesini ve bölünmesini düzenleyen, kan damarlarının oluşumundan sorumlu (kontrolsüz anjiyogenezis kanserin karakteristiğidir) ve tirozin kinaz reseptör aktivitesinde etkili en önemli büyüme faktörlerinden biridir (Rocha ve ark., 2008). Mitojenik büyüme faktörü olarak da bilinir ve kanser hücrelerinin gelişmesinde rol oynayan; farklılaşma, çoğalma ve göçten sorumludur (Malavaki ve ark., 2013). Büyüme faktörleri kanser hücrelerinde kritik fonksiyonları kontrol eden hücre içi efektörlerin aktive olmasını sağlayan hücre yüzeyindeki transmembran reseptörlerin uyarılmalarında rol oynar. Özellikle PDGF reseptör sinyalizasyonun, embriyogenezis sırasında çok önemli fonksiyonu bulunmaktadır ve bunun aşırı ekspresyonunun çok çeşitli patolojik durumlara yol açtığı bilinmektedir (Malavaki ve ark., 2013).

Meme kanseri, PDGF ve PDGFR (PDGFR- α)'nin aşırısı ile ifade edilmektedir ve tümörün ilerlemesi ile ilişkilendirilmektedir. Bu bilgilere göre meme kanserinde PDGF ve PDGFR potansiyel terapötik hedef olarak düşünülmektedir (Brama ve ark., 2007).

İmatinib mesilatının PDGF reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Rocha ve ark., 2008). İmatinibin insan epitelindeki meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellediği bildirilmiştir (Brama ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar imatinibin, tirozin kinazların inhibisyonu ile tümör hücrelerinin büyümesinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca yapılan bir çalışma ile spesifik olarak meme kanseri hücrelerinin inhibe olduğu da belirtilmiştir (Roussidis ve ark., 2004).

2004 yılında yapılan bir çalışmada imatinibin farklı metastatik özellik gösteren üç insan meme kanseri hücresinde (MCF-7, 2R-75-1, MDA-MB-231) büyüme ve yayılma etkileri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, serum içeren ortamda bütün hücre hatları üzerinde büyümeyi doza bağımlı olarak belirgin ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir (Roussidis ve ark., 2004). Ayrıca ilginç bir şekilde apoptoziste bir artış gözlenmemiştir. Bu da imatinibin sitotoksik özellikten çok sitostatik özellikte olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda imatinibin yüksek derecede yayılıcı özellik gösteren 2R-75-1 ve MDA-MB-231 (meme kanseri) hücre hatları üzerinde de önemli derecede inhibisyon yaptığı gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmaların sonucunda imatinibin meme kanseri hücreleri üzerinde hücre çoğalmasını ve yayılmasını belirli ölçüde inhibe edici özellik gösterdiği ve meme kanseri tedavisinde önemli bir yeri ve etkisi olabileceği düşünülmektedir (Roussidis ve ark., 2004). 2008 yılında yapılan bir çalışmada progesteron duyarlı MCF-7 hücrelerine imatinibin önemli etkileri de bildirilmiştir (Rocha ve ark., 2008).

Dosetaksel (DOCT) [Şekil 1.61], *Taxus baccata l.* türü bir süs bitkisi olan porsuk ağacının iğnelerinin ekstraktından elde edilen sentetik bir taksoid türevidir. Yapılan çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda mükemmel antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Chevallier ve ark., 1995). Bu bileşiğin meme kanseri tedavisinde aktif olduğu tespit edilmiştir. 1990'lı yıllardan beri, Dosetaksel, meme kanseri tedavisinde en etkili olarak kullanılan ilaçlardan biridir (Fite ve ark., 2007).



Şekil 1.61 Dosetaksel (DOCT)

Dosetaksel ilerlemiş meme kanseri tedavisinde tek başına kullanılan en aktif maddelerden biridir (Ishikawa ve ark., 2004, Yardley ve ark., 2009). Metastatik meme kanserinin dosetaksele yanıtı %45-60 arasında değişmektedir; ancak yan etki, ilaç direnci ve yüksek maliyet gibi nedenlerden sıkıntılar olduğu için günümüzde tedavide kombine halde kullanılmaya başlanmıştır (Fite ve ark., 2007).

İlerlemiş meme kanserinde dosetakselin $100\text{mg}/\text{m}^2$ dozda etkili olduğu bilinmektedir ve birinci basamak kemoterapötik olarak kullanılmaktadır. 2004 yılında yapılan bir çalışmada dosetakselin $60\text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda meme kanseri üzerinde etkinlik çalışmaları yapılmıştır. 20 hasta üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda 31 haftalık tedavi süresi sonunda hastaların %50'si tedaviye tam yanıt vermiştir. En çok görülen yan etkiler nötropeni, yorgunluk ve sıvı tutulmasıdır. Ancak bu yan etkilerin ilaç kullanımının kesilmesine neden olacak boyutlarda olmadığı da belirtilmiştir (Ishikawa ve ark., 2004). Bu çalışma sonucunda dosetakselin $60\text{ mg}/\text{m}^2$ dozda, kabul edilebilir yan etkilerle, ilerlemiş meme kanserinin tedavisinde birinci basamak ilaç olarak etkinliği kanıtlanmıştır (Ishikawa ve ark., 2004).

1.3.3. Antikanser Etkili Aromatik Diamidin Türevleri

Günümüzde kanserin genetik hasarı da içeren çok aşamalı bir süreç olduğu bilinmektedir. Antitümör tedaviden elde edilen faydanın, kısa dönem ve uzun dönem

toksisiteler de düşünülerek mutlaka çok dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (Turner ve ark., 1996).

Son yıllardaki en önemli yaklaşımlardan biri, spesifik olarak DNA'yı tanıyacak ve bağlanabilecek küçük organik moleküllerin sentezi üzerine olmuştur (Stolic ve ark., 2011).

Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötikler içinde en sık kullanılan grup DNA ile etkileşen bileşikleridir; DNA alkilleyiciler (alkilleyici ajanlar), kaviteye bağlananlar (minör kavite bağlayıcılar), interkalatörler gibi. Bu bileşiklerden özellikle DNA minör kavite bağlayıcılarının etki mekanizmaları, özellikle DNA ile etkileşimleri ve tümör hücrelerinin DNA hasarına tepkisi araştırılmak üzere çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Starcevic ve ark., 2006).

Yapısal olarak minör kavite bağlayıcıları, DNA ile etkileşime giren DNA-geri dönüşümlü interkalasyon ajanları ve major kavite alkilleyici bileşiklerden ayıran özellikleri şunlardır; DNA minör kavite ile uyumlu aromatik halkalardan kaynaklanan genel dairesel şekilde olması, taşıdıkları katyonik yükten dolayı kavitenin negatif yüküne bağlanabilmenin sağlanması ve bileşiklerin çoğunun *H*-bağı yapabilen (donör ya da akseptör) atomlar içermesidir (Turner ve ark., 1996).

Minör kaviteye bağlanan antikanser ilaçlar, bağlanmalarını ya geri dönüşümsüz (irreversible) kovalent bağlarla ya da geri dönüşümlü (reversible) non-kovalent bağlarla (elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağları, Van der Waals etkileşimleri,...) yapmaktadır (Turner ve ark., 1996).

Bazı minör kavite bağlayıcıların, DNA onarım sistemini inhibe ederek mutajenik süreçte değişiklik yapabileceği bildirilmiştir. Ancak, şu ana kadar yapılan çalışmalar, minör kavite bağlayıcıların insan DNA'sının onarım mekanizması üzerinde herhangi bir inhibisyon yapmadığını göstermiştir (Turner ve ark., 1996).

Minör kavite bağlayıcıların pek çok türü bugün antitümöral ajan olarak çalışılmaktadır (Turner ve ark., 1996). En çok çalışılan DNA minör kavite bağlayıcıları, aromatik diamidinlerdir. Bu bileşiklerin etkilerini, hücre için hayati önemi olan replikasyon, transkripsiyon gibi olaylara müdahale ederek ve transkripsiyon faktörleri ,topoizomerazlar gibi proteinlerle yarışarak gösterdikleri, son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile bildirilmiştir. Amidinyum yapısının DNA'ya bağlanmada ve hedef DNA dizisinin tanınmasında etkili olduğu ve DNA dizisine elektrostatik, Van der Waals ve hidrojen bağları ile bağlandığı bilinmektedir. Bütün diamidin türevlerinin DNA ile etkileştiği, ancak hepsinin biyolojik aktivite göstermediği bildirilmiştir. Bu nedenle, moleküldeki küçük değişikliklerin biyolojik aktiviteyi nasıl etkilediğinin anlaşılması önem kazanmaktadır (Stolic ve ark., 2011).

Pentamidin [Şekil 1.1], insan parazitik enfeksiyonlarında kullanılan aromatik diamidin yapısında bir bileşiktir. Son yıllarda pentamidinin antikanser özelliklere de sahip olduğunu bildiren çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çok çalışma ile pentamidinin *in vitro* melanoma, prostat, yumurtalık, kolon, meme, akciğer ve rahim kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etkinliği ortaya konmuştur (Jung ve ark., 2011).

Pentamidin, tedavide uzun zamandan beri AIDS'e bağlı PCP tedavisinde ve antiprotozoal (HAT) hastalıklarda kullanılmakta olan katyonik aromatik diamidindir; çekirdek DNA'sı üzerinde herhangi bir mutajenik etkisi bildirilmemiştir. Sadece mayaların mitokondrial DNA'sı üzerinde çok zayıf bir mutajenik etki gözlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda minör kavite bağlayıcı ajanların mutajenik etkilerinin olmadığı söylenebilmektedir (Turner ve ark., 1996).

Pentamidinin antikanser mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak pek çok insan kanser türünde ve metastazlarında HIF-1 α 'nın (kanda oksijen düzeyinin düşüklüğüne neden olan faktör) aşırı sentezlendiği bildirilmiştir. Juang ve arkadaşlarının 2011 yılında yapmış olduğu bir çalışmada pentamidinin DU145 prostat ve MDA-MB 231 meme kanseri hücrelerindeki HIF-1 α 'nın sentezini inhibe

ettiği ve pentamidinin antikanser etkinliğinin bu özelliğinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. (HIF-1 α 'nın protein translasyonunu düşürdüğü ve protein degradasyonunu da artırdığı görülmüştür.) Bu çalışma, pentamidinin potansiyel HIF-1 α inhibitörü antikanser bir bileşik olarak ileri çalışmalara taşınabileceğini göstermiştir (Jung ve ark., 2011).

Protein kinazların tümör oluşum ve sonrasında beslenme ve onarım aşamasında çok önemli bir role sahip oldukları bildirilmiştir. Protein fosforilasyonu ve defosforilasyonu hücre içi sinyalizasyon da çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu sinyal iletim yollarını düzenlemek için, insan genomunda yaklaşık 700 protein kinaz ve 100 protein fosfataz görevlidir. Diğer proliferatif hastalıklarda olduğu gibi kanserde de düzensiz hücre çoğalması, farklılaşması ve hayatta kalması anormal protein fosforilasyonundan kaynaklanmaktadır (Manley ve ark., 2002).

Tümör hücrelerinde aşırı miktarlarda bulunan fosfatazların, insan tümörlerinde potansiyel olarak patojenik rollerinin olduğunun anlaşılması, yeni antikanser ilaç geliştirmede PRL fosfatazları da çekici bir hedef haline getirmiştir (Pathak ve ark., 2002).

Pentamidinin PRLs inhibitör özellik gösterdiği ve bu nedenle de potansiyel antikanser bileşik olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. Pentamidinin terapötik dozlarının, *in vitro* ortamda rekombinant PRL fosfatazları inhibe ettiği ve aşırı miktarda PRL bulunduran hücrelerde büyüme önleyici etkinliği olduğu bildirilmiştir. Pentamidinin terapötik dozda *in vivo* WM9 insan melanoma tümör hücrelerini belirgin şekilde inhibe ettiği ve bu sonucun tümör hücrelerinin nekrozunun artması ve PRL-2'nin kanser hücresinde inaktive edilmesiyle tutarlı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre, pentamidinin antikanser tedavide potansiyel bir ajan olarak kullanılabilmesi ve PTPaz hedefli yeni terapötiklerin geliştirilmesi için de temel oluşturabileceği düşünülmektedir (Pathak ve ark., 2002).

Pentamidin, Ca^{+2} bağlayıcı protein S100B'yi de inhibe ederek, S100B-p53 protein-protein etkileşimini inhibe ettiği ve böylece melanomada vahşi tip p53 (wild-type p53) tümör baskılayıcı fonksiyonun geri kazanılmasını sağladığı bildirilmiştir. Pentamidinin S100B proteinine p53'ün bağlanma noktasından bağlandığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, bazı fosfataz türevi enzimlerin inhibisyonu ile antikanser aktivitesine katkı sağladığı belirtilmiştir (Smith ve ark., 2010).

18 Cilt kanseri hücre hattı ve bir adet izlenme dönemindeki melanoma örneği üzerinde pentamidinin etkileri incelenmiştir. IC_{50} 'den IC_{90} 'a kadar altı farklı konsantrasyonda hücreler test edilmiş ve aktiviteleri incelenmiştir. Her konsantrasyonda tümör büyüme inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre pentamidinin melanomaya karşı oldukça iyi aktivitesi olduğu bildirilmiş ve bu bileşiğin terapötik kullanımı için var olan umutlar desteklenmiştir (Smith ve ark., 2010).

Pentamidinin *in vitro* melanoma hücreleri üzerinde gösterdiği antikanser etkinlik, bu bileşiğin ve türevlerinin gelecekte metastatik melanomalı hastalarda kullanılabilme umutlarını desteklemektedir. Nüks eden ya da dayanıklı melanomaya sahip hastaların üzerinde pentamidinin vahşi tip p53 ve saptanabilir S100B üzerindeki etkileri incelenmekte ve faz III klinik çalışmaları sürmektedir (Smith ve ark., 2010).

Diğer hücrelerde de olduğu gibi hücre döngüsü deregülasyonu kanser hücrelerinin ortak paydasıdır ve bu nedenle de pek çok antikanser ilacın da hedefidir. Canlı organizmalar çeşitli nedenlerle yapısı bozulan DNA'yı çok çeşitli mekanizmalarla onarmaktadır. Bunlara, kesip çıkarma ile onarım (eksizyon ile onarım), DNA çift zincir kırıklarının onarımı (DSB) (DNA double-stranded break repair) gibi yöntemler örnek olarak verilebilir (Chow ve ark., 2004).

DNA onarım mekanizmasının, genomik stabilitenin sağlanmasında ve kanser gelişiminde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Hücredeki bu onarım

mekanizmaları, DNA'yı hedef alan antikanser ilaçların, kanser tedavisindeki etkilerini de azaltmaktadır. DNA onarımında rol oynayan proteinlerin antikanser ilaçlar için hedef olabileceği bildirilmiştir. Ancak ideal hedef, kanser hücrelerini öldüren fakat kanser hücrelerinde mutajeniteye neden olmayan bir hedef olmalıdır ve antikanser bileşikler bu hedefi etkileyerek etkinliklerini göstermelidir (Chow ve ark., 2004).

DNA-DSB onarım sisteminin homolog rekombinant yapısı bu kritere tam uymaktadır. Homolog rekombinant olayında eksik olan hücrelerin mutajeniteye, DNA kesip-çıkarma onarımı ve DNA yanlış eşleşme onarımı yollarındaki hücrelerden daha az eğilimli oldukları bildirilmiştir. Onarılmamış DNA-DSB hasarı, hücre için ölümcül bir olaydır (Chow ve ark., 2004).

Endo-ekzonükleaz enzimi DNA-DSB onarım ve rekombinasyon mekanizmasında görevlidir. Endo-ekzonükleaz, DNA çift sarmalının kırılma yolağında rekombinant onarımında rol oynayan bir proteindir ve çok çeşitli kanser hücrelerinde aşırı miktarda tespit edilmiş, bu nedenle antikanser hedef olarak düşünülmüştür (Chow ve ark., 2004).

Pentamidinin bu enzimi inhibe ettiği yapılan *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ayrıca *in vivo* Lewis akciğer karsinoma hücrelerini de öldürdüğü bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, pentamidinin *in vitro* kanser hücreleri üzerinde gösterdiği LD₅₀ değerinin endo-ekzonükleaz enzim aktivitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda pentamidinin sinerjistik olarak, mitomisin C, etoposid, sisplatin gibi antikanser bileşiklerinde DNA zincir koparma ve çapraz bağ yapma gibi sitotoksik etkilerini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca endo-ekzonükleaz enzim miktarının düşürülmesinin, kanser hücrelerinin 5-florourasile duyarlı hale getirdiği de bildirilmiştir (Chow ve ark., 2004).

Qui ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir başka çalışmada ise, pentamidinin klinik olarak uygulanabilir plazma konsantrasyonunda, insan lösemi

hücrelerinin büyümesini düşük oranda inhibe ettiği bildirilmiştir. Mekanizmayı çözmeye yönelik yapılan çalışmalar sonucunda, pentamidin ile tedavi sonrasında, mRNA ve protein seviyelerinde DR5 miktarında artış ve antiapoptotik XIAP ve MCI-1 protein seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Bu çalışma, lösemi tedavisinde pentamidin ve TRAIL'in kombine kullanımının önemini göstermiştir.

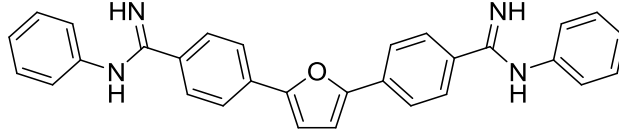
Kronik miyelogenöz lösemi, miyeloproliferatif bir bozukluktur. Tirozin kinaz inhibitörü imatinib ile elde edilen güzel sonuçlara rağmen, ilerlemiş lösemide ve kronik fazında tam olarak iyileşme sağlanamamaktadır. Yapılan son çalışmalara göre pentamidinin, bu kanser türünün tedavisinde de potansiyel bir bileşik olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir. Pentamidinin ayrıca melanoma, akciğer, yumurtalık, kolon, prostat ve meme kanseri gibi pek çok insan kanserine karşı etkinliği de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Qiu ve ark., 2012).

Pentamidinin klinik olarak kullanılabilir dozlarında, insan lösemi hücrelerinin büyümesini çok az inhibe ettiği; ancak, K562 hücrelerinde TRAIL-indüklenmiş apoptozise karşı hücreleri duyarlı hale getirdiği bildirilmiştir. TRAIL normal hücrelere zarar vermeden sadece kanserli hücreleri öldürdüğü için kanser tedavisinde umut verici olarak görülmektedir (Qiu ve ark., 2012). Pentamidinin dirençli melanoma türüne karşı Faz II klinik çalışmaları devam etmektedir (Jarak ve ark., 2011).

Difenilfuran diamidin türevleri, yapılarına göre gösterdikleri antiparazitik ve antitümör aktiviteleri ile DNA minör kavite bağlayıcıların çok önemli bir sınıfını oluşturmaktadırlar. Bu bileşiklerin etkilerini gösterebilmeleri, asıl hedefleri DNA'ya ulaşabilmeleri için, öncelikle hücre içine, sonrasında da çekirdeğe girebilmeleri gerekmektedir. Bu moleküllerin hücre içine girebilmeleri için gerekli güçlerin ne olduğu ve moleküler yapının bunun üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada bunu aydınlatılabilmek için bu moleküllerin fluoresan özelliğinden yararlanarak çeşitli tümör hücrelerine (B16 melanoma, MCF meme kanseri, A549 akciğer kanseri, HT29 kolon kanseri, LNCaP ve PC3 prostat kanseri

hücrelerinde) epifluoresan ve “confaca”1 mikroskopi ile dağılımları incelenmiştir (Lansiaux ve ark., 2002).

Furamidinin [Şekil 1.13] bisüstitüe alkil veya fenil amidin türevleri, ilaçların hücre sitoplazmasına ya da hücre çekirdeğine dağılımının moleküler mekanizmasını incelemek üzere kullanılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda terminal uçta aromatik halka bulunmasının çekirdeğe girişi engellediği ve bunun çekirdekten içeriye alımı engelleyici faktör olduğu bildirilmiştir. Terminal ucunda fenil halkası içeren DB569’un [Şekil 1.62] çekirdeğe giremeyerek mitokondride biriktiği bildirilmiştir (Lansiaux ve ark., 2002).



Şekil 1.62 DB569 kodlu bileşiğin formülü

Terminal amidin ucunda, aromatik halka içermeyen difenilfuran türevlerinin ise çekirdekteki DNA’ya bağlanarak etkileşim gösterdikleri bildirilmiştir. Difenilfuran türevlerinin DNA’ya bağlanma özellikleri (bağlanma afinitesi ve dizi seçiciliği), ‘DNase I footprinting’ ve yüzey plasmon rezonans biyosensor deneyleri ile incelenmiştir (Lansiaux ve ark., 2002).

Furamidin türevlerinin DNA bağlanma özelliklerini ve dizi seçiciliklerini değiştirmeden hücreler arası dağılımını düzenlemenin mümkün olabileceği bildirilmiştir. Difenilfuran diamidin türevlerine aromatik yapıların eklenmesi ile DNA’ya bağlanan bu bileşiklerin dağılımının değiştirilebileceği, örneğin mitokondriye yönlendirilebileceği bildirilmiştir (Lansiaux ve ark., 2002).

Lansiaux ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma ile üç önemli sonuç elde edilmiştir. 1- Farklı birçok tümör hücresi üzerinde yapılan çalışmalar ile görülmüştür

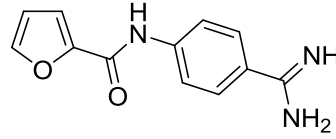
ki, furamidin selektif olarak tümör hücrelerinin çekirdeğinde birikmektedir. 2- Difenilfuran türevlerinin çekirdeğe girebilme özellikleri direkt olarak molekülün yapısına bağlıdır. Amidin gruplarının alkil grupları ile süstitüsüyonu, bu bileşiklerin tümör hücrelerine dağılımında önemli farklar yaratmamaktadır. Bu çalışmada incelenen bütün *N*-alkil bis(amidinofenil)furan türevleri hücre çekirdeğine geçebilmiştir. 3- Difenilfuran türevleri çekirdeğe DNA tarafından çekildikleri için girebilmektedirler. DNA bu bileşikler için mıknatıs gibi görev yapmakta ve DNA minör kavite ve ilaç etkileşimleri bu bileşiklerin neden çekirdekte yığıldıklarını açıklamaktadır.

Furamidin ve türevleri hücrelere girerken, asıl hedef olan DNA'nın bulunduğu çekirdek tarafından çekilmektedir. Yapılan çalışmalara göre ayrıca; bu son derece polar biskatyonik bileşikler hücre membranı ile neredeyse hiç etkileşime girmemekte, plazmada tutunmamakta ve çekirdek zarı ile de etkileşmemektedirler. Sadece bazı katyonik bileşiklerin negatif yüklü mitokondri tarafından da çekildiği bildirilmiştir (Lansiaux ve ark., 2002).

Bileşiğin terminal gruplarının yapısına ve hedefe olan göreceli afinitesine bağlı olarak, bileşikler çekirdeğe (DB75) [Şekil 1.13] ya da mitokondriye (DB569) [Şekil 1.62] yönlendirilebilirler. Yapılan sitotoksik çalışmalar da bu sonucu doğrulamaktadır. Mitokondri ile etkileşen fenil süstitüe difenilfurandiamidin türevi üç bileşik, sentezlenen bileşikler içerisinde en sitotoksik özelliği göstermiştir. Bu sonuçtan hareketle, mitokondriye hedeflendirilmiş bileşiklerin belki de daha etkili antiproliferatif bileşikler olabileceği düşünülmektedir. Mitokondri, yapısında nükleik asitlerin önemli bir bölümünü barındırmaktadır ve bir çok kanser ilacının hedefinde olan apoptotik sinyalin yayılmasında kilit rol oynamaktadır. Mitokondri günümüzde kanser tedavisi için mantıklı ve yararlanılabilir bir hedef olarak düşünülmektedir (Lansiaux ve ark., 2002).

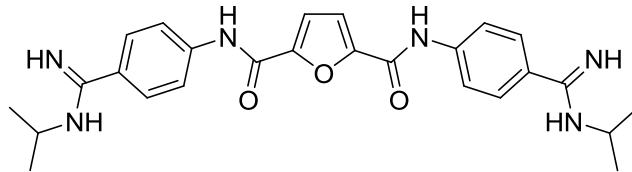
Bir seri yeni amidinsüstitüefuramidin türevi bileşik sentezlenmiş ve çeşitli kanser hücreleri üzerinde antiproliferatif etkinlikleri incelenmiştir. Furanmono-

karboksamidinle [Şekil 1.63] kıyaslandığında, furandikarboksamidin (zincir) yapısı taşıyan bileşik [Şekil 1.64] hem antiproliferatif etki, hem de seçicilik açısından daha iyi sonuç göstermiştir (Jarak ve ark., 2011).



Şekil 1.63 Furanmonokarboksamidin türevi

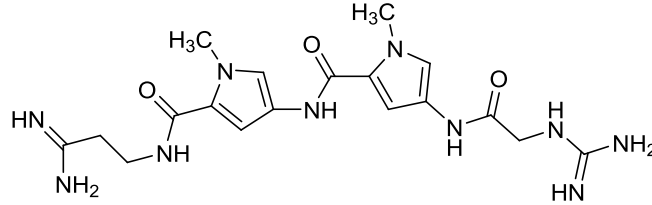
Furan serisinin aksine, sentezlenen bileşikler içerisinde en iyi antiproliferatif aktiviteyi ve seçiciliği izopropil süstitüe amidin grubunun bulunduğu bileşik [Şekil 1.64] göstermiştir. Bu bileşiği içeren furan serisinin aksine piridin serisinde en iyi aktiviteyi süstitüe olmayan amidin grupları göstermiştir (Jarak ve ark., 2011). Sentezlenen bütün bileşikler içerisinde etkili antiproliferatif aktiviteyi gösteren ve SW 620 hücre hattı üzerinde etkili olan tek bileşik, 4 μ M IC₅₀ ile yine izopropil süstitüeamidin grubu içeren bileşiktir.



Şekil 1.64 Furandikarboksamidin türevi

DNA çift sarmalı ile diamidin türevlerinin etkileşimi spektroskopik yöntemlerle incelenmiş ve bileşiklerin tercihen DNA minör kaviteye bağlandıkları ve bir kısmının da RNA ile interkalasyon yoluyla etkileştikleri bildirilmiştir. Yapıya dayalı biyolojik aktivite ve DNA/RNA'ya bağlanmadaki seçiciliğin olmayışı, bu bileşiklerin seçiciliklerinin sadece nükleik asitlerle etkileşime dayanmadığını, daha spesifik başka protein hedeflerinin de olduğunu göstermektedir. (Jarak ve ark., 2011).

DNA minör kaviteye bağlandığı bilinen netropsin [Şekil 1.65], Hoechst 33258 [Şekil 1.56], pentamidin [Şekil 1.1] gibi bileşiklerin, çok çeşitli kristalografik teknikler ve NMR teknikleri ile yapılan çalışmalarla DNA ile etkileşimleri kanıtlanmıştır. Etkileşimlerin çoğunlukla, hidrojen bağı ve Van der Waals kuvvetleri ile olduğu bildirilmiştir. Bileşikler minör kaviteye bağlandığında, DNA'nın konformasyonunda sadece çok küçük değişikliklere neden olduğu ve DNA'nın doğal şeklinin aynı kaldığı bilinmektedir. DNA'ya bağlanan bileşiklerin biyolojik etkilerini daha çok DNA-protein etkileşmelerini engelleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (Puckowska ve ark., 2004).



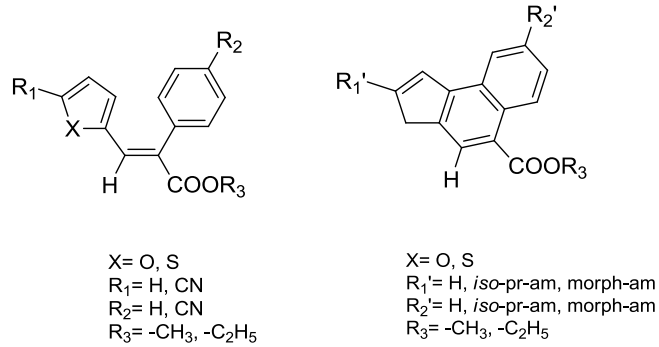
Şekil 1.65 Netropsin

Dokuz adet mono ve bis netropsin türevinin karbosiklik analogu ve iki adet pentamidin analogu bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda alkiloksi zinciri ile bağlı bisnetropsin türevlerinin topoizomerez enzimlerinin ikisinin de katalitik inhibitörleri olduğu ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ılımlı sitotoksik etki gösterdikleri bildirilmiştir (Puckowska ve ark., 2004).

Antitümöral etkili bir çok bileşiğin yapısındaki düzlemsel aromatik yapının, DNA çift sarmalına interkalasyon yolu ile bağlanarak, DNA topoizomerez I ve II enzim inhibisyonu yaptıkları ve DNA zehiri olarak adlandırıldıkları çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Bir seri heterosiklik bileşik ve asiklik prekürsörleri sentezlenmiş [Şekil 1.66] ve bu bileşiklerin DNA ile etkileşimleri ve *in vitro* antitümör etkinlikleri incelenmiştir. Siklik türevlerin gösterdiği yüksek antiproliferatif etkinlik, bu bileşiklerin DNA ile interkalasyon yolu ile etkileşiminden

kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Asiklik bileşikler ise DNA ile etkileşim göstermemelerini doğrulayarak antiproliferatif etkinlik göstermemişlerdir (Starcevic ve ark., 2006).

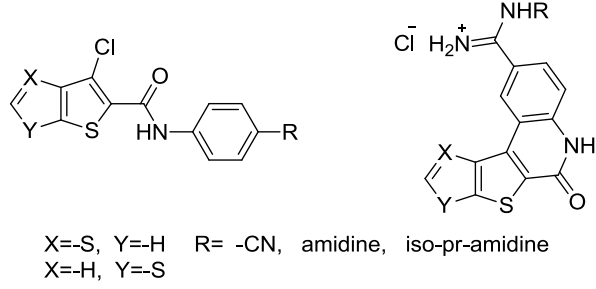
Sentezlenen asiklik ve siklik amidino, diamidino ve siyano türevlerinin antiproliferatif etkinlikleri HeLa (rahim kanseri), MCF-7 (meme kanseri), SW 620 (kolon kanseri), MiaPa-Ca-2 (pankreas kanseri), Hep-2 (gırtlak kanseri) ve WI 38 (insan fibroblast hücresi) hücreleri üzerinde incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu belirli antiproliferatif etkinlik göstermişlerdir. Bileşikler, pozitif yüklü olanlar ve nötral olanlar olmak üzere ikiye ayrıldığında, pozitif yüklü bileşiklerin içerisinde siklik yapıda olanların hücre büyümesini inhibe edici özelliklerinin asiklik yapıdakilere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Siklik türevler içerisinde de monosüstitüe izopropilamidino türevleri diğerlerine kıyasla daha yüksek antiproliferatif etki göstermiştir ve bu durumun büyük olasılıkla sterik engelden kaynaklandığı bildirilmiştir (Starcevic ve ark., 2006).



Şekil 1.66 Asiklik ve siklik amidino türevleri

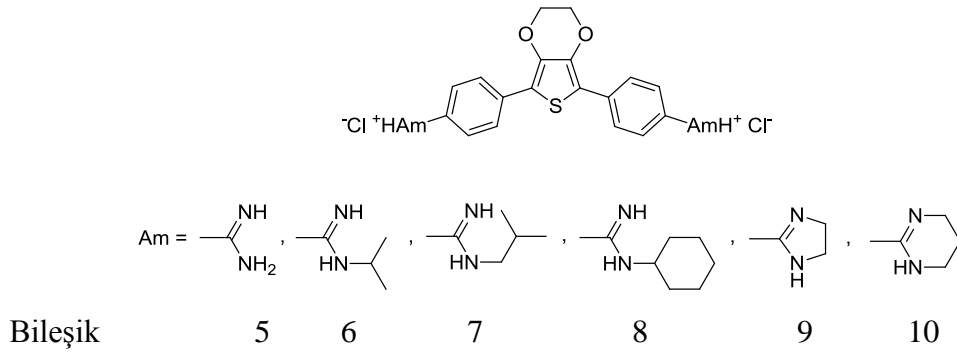
Bir seri siyano ve amidino süstitüe tiyeno[2,3-b] ve [3,2-b]tiyofen-2-karboksanilid türevi ve bunların siklik türevleri sentezlenmiştir [Şekil 1.67]. Siklik türevler çeşitli hücre türleri üzerinde güçlü ve birbirinden farklı antiproliferatif etkinlik gösterirken, asiklik amidino süstitüe türevlerin çok daha aktif olduğu, ancak bütün hücre türlerine karşı aynı oranda sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir. Siklik türevlerin etkinliklerini büyük olasılıkla DNA'ya interkalasyon yoluyla gösterdikleri,

asiklik analoglarının ise başka mekanizmalarla etkinliklerini gösterdikleri bildirilmiştir (Jarak ve ark., 2006).



Şekil 1.67 Amidino süstitüe tiyeno[2,3-b] ve [3,2-b] tiyofen -2-karboksanilid türevi ve siklik türevleri

Bir seri 2,5-bis(amidinofenil)-3,4-etilendioksitiyofen türevi bileşik sentezlenmiş [Şekil 1.68] ve bu bileşiklerin DNA minör kaviteye dominant bağlanma yöresinden bağlanıp, güçlü bir şekilde DNA'nın çift sarmal yapısını stabilize ettikleri bildirilmiştir (Stolic ve ark., 2011).



Şekil 1.68 2,5-bis(amidinofenil)-3,4-etilendioksitiyofen türevi

Bileşikler yedi farklı hücre hattı üzerinde orta ve kuvvetli sitotoksik aktivite göstermiştir (1,5-9,0 μ M). Bütün hücre hatlarındaki yüksek inhibitör özelliğine bağlı olarak, bileşik 9'un [Şekil 1.74] hücre içine girebilme ve hücre siklusunu etkileyebilme özellikleri daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. Hücre sitoplazmasına ve çekirdeğe girdiği yapılan çalışmalarla onaylanmıştır. Bileşik 9'un tümör hücreleri üzerine sitotoksik etkisinin, DNA ve RNA ile etkileşimleri ile orantılı olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda araştırmacılar, yapılan bu çalışmaların ışığında, bileşiklerin elektron verici özelliklerini, hidrojen bağı yapabilme kapasitelerini ve

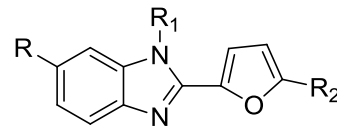
Van der Waals etkileşimlerini artırarak, bileşiklerin aktivitelerini ve DNA dizisine karşı seçiciliklerini artırbileceklerini belirtmişlerdir (Stolic ve ark., 2011).

Bisbenzimidazol amidin türevleri üzerinde yapılan çalışmada, en ümit verici biyolojik aktivite alkilsüstitüe amidin türevlerinde gözlenmiştir (Stolic ve ark., 2011).

1.3.4. Antikanser Etkili Benzimidazol Türevleri

Benzimidazol türevlerinin antihelmintik, antifungal, antialerjik, antimikrobiyal, antiviral, antineoplastik aktivite gibi çok sayıda biyolojik aktivitesi tanımlanmıştır (Starcevic ve ark., 2007).

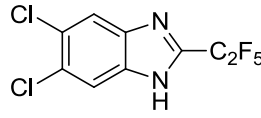
Pedini ve arkadaşları 1994 yılında, biyolojik aktif bileşiklerin *N*-glikozitlerinin (*N*-glikozitler, biyolojik aktif aglikon taşıyıcısı olarak bünyelerinde oz taşıdıklarından) kimi zaman ana bileşiğin etkisini koruması ve kimi zaman da arttırması nedeniyle, sudaki çözünürlüğü arttırmak üzere 2-(2'-furyl) benzimidazol yapısındaki türevlerin *N*¹-heterozitlerini sentezlemişler ve antilösemik etkilerini incelemişlerdir. Benzer yapıdaki moleküllerin antilösemik aktivite (Beres ve ark., 1985; Cottam ve ark., 1985) göstermesi nedeniyle bu türevler de antilösemik bileşikler olarak tasarlanmıştır [Şekil 1.69]. Ancak, yapılan incelemeler sonunda; *N*¹-glikozit türevlerinin, süstitüe olmamış türevler ile karşılaştırıldığında daha az aktif oldukları ya da hiç antilösemik aktivite göstermedikleri bildirilmiştir.



R=H,Cl,F R1=D-ribofuranoz,D-glukoz,D-galaktoz
R2= H, NO2

Şekil 1.69 2-(2'-furyl) benzimidazol türevlerinin *N*¹-heterozitleri

2. Konumda triflorometil, pentafloroetil ve 2-tiyoetilaminodimetil grupları ile süstitüe edilmiş benzimidazol türevleri sentezlenmiş, antiprotozoal ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin belirgin şekilde *G. intestinalis*, *E. histolytica* ve *T.vaginalis*'e karşı antiprotozoal etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Bu türevler içinde en iyi antikanser aktiviteyi ise 5,6-dikloro-2-pentafluoroetilbenzimidazol bileşiğinin [Şekil 1.70] gösterdiği bildirilmiştir (Andrzejewska ve ark.,2002).

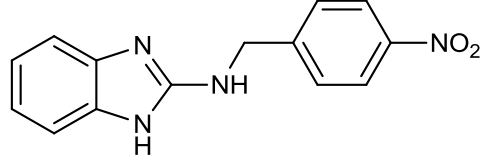


Şekil 1.70 5,6-dikloro-2-pentafloroetilbenzimidazol

2-*H*/Metil/aminometilbenzimidazol veya 1,2-dimetilbenzimidazol yapısındaki bileşiklerin platin kompleksleri sentezlenmiş ve MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerinde antiproliferatif özellikleri incelenmiştir. Platin komplekslerinin MCF-7 hücrelerine karşı sisplatinden düşük, sitotoksik aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca, 2-aminometilbenzimidazol platin kompleksinin bazı suşlara karşı yüksek mutajenik etkinliği tespit edilmiştir (Gümüş ve ark., 2003).

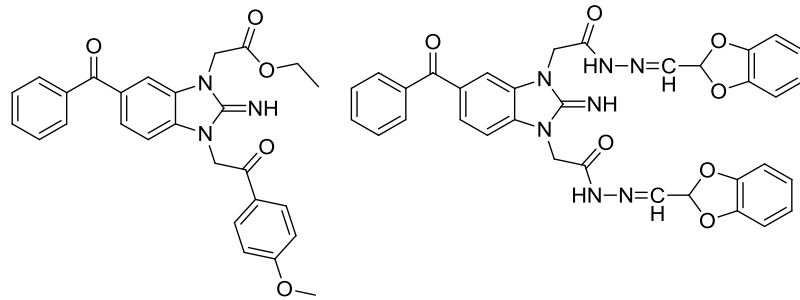
Bir seri 2-aminobenzimidazol türevi Schiff bazı ve bundan elde edilen 2-benzilaminobenzimidazol türevi bileşik sentezlenerek, *in vitro* antiproliferatif aktiviteleri ve SW707(rektal), HCV29T (mesane), A549 (akciğer), T47D (meme) kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri incelenmiştir. Schiff bazındaki imin bağının redüksiyonu ile elde edilen türevlerin daha aktif oldukları bildirilmiştir. *Para-* konumunda metoksi süstitüenti taşıyan türevin benzilamino içeren türeve göre daha aktif olduğu, brom içeren türevlerin de *orto-*ya kıyasla *para-* konumunda bulunduğu daha aktif olduğu bildirilmiştir. Klor içeren türevlerde de *para-* konumunda klor içeren türevlerin daha aktif olduğu bildirilmiştir. En etkili bileşiğin *para-* konumunda nitro grubu içeren türev olduğu bulunmuştur [Şekil 1.71].

Sentezlenen türevlerin tümünün, incelenen kanser hücrelerine karşı *in vitro* antiproliferatif aktivitelerinin, uluslararası kriterlere göre oldukça iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (Nawrocka ve ark., 2004).



Şekil 1.71 N-(4-nitrobenzil)-1H-benzimidazol-2-amin

Bazı 1,3,5-süstitüe-2,3-dihidro-2-iminobenzimidazol türevi bileşikler sentezlenerek, antiproliferatif etkinlikleri ve sitotoksisiteyi incelenmiştir. Sentezlenen türevlerin sitotoksisitesi dört farklı kanser hücre hattı üzerinde incelenmiştir; insan kolorektal kanser hücresi HT-29, meme kanseri hücresi MDA-MB-231, HeLa, HepG2 ve insan diploid hücre hattı Lep-3. MDA-MB-231 meme kanseri hücresine karşı 6.2 nM IC₅₀ değeri ile belirgin sitotoksisite göstermiştir. Aşağıda formülü verilen [Şekil 1.72] bileşiklerin HT-29'a karşı sırasıyla 0.85 nM ve 2,83 nM IC₅₀ değerleri ile yüksek antiproliferatif etki gösterdiği, ayrıca, sentezlenen bütün türevlerin Lep-3'e karşı proliferatif aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu bileşiklerin selektif sitotoksisitesini kanıtlamış ve bu bileşiklerin ileri çalışmalar için aday olduğunu göstermiştir (Mavrova ve ark., 2013).



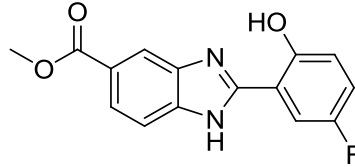
Şekil 1.72 1,3,5-süstitüe-2,3-dihidro-2-iminobenzimidazol türevleri

2-Aminobenzimidazol türevi antihelmintiklerin hücrelerdeki mikrotübül fonksiyonunu inhibe ederek etki gösterdikleri ve bu nedenle antikanser aktivite

gösterebilecekleri bildirilmiştir. Benzimidazol karbamat yapısında olan ve klinikte etkin bir şekilde antihelmintik ilaç olarak kullanılan albendazolün (metil 5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat) [Çizelge 1.2] yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucunda karaciğer kanseri hücreleri üzerinde proliferasyonu inhibe edici özelliği olduğu bildirilmiştir (Pourgholami ve ark., 2013).

Flubendazolün [Çizelge 1.2] de lösemi ve myeloma hücreleri üzerinde, vinblastinden farklı bir bölgede tubulin polimerizasyonunu inhibe ederek, nanomolar konsantrasyonda hücre ölümünü tetiklediği bildirilmiştir (Spagnuolo ve ark., 2010).

Bir seri 2-(fenil)-3*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit ve metil esterleri sentezlenmiş ve *in vitro* antiproliferatif etkiler üç farklı meme kanseri hücre hattı (MDA-MB231, MDA-MB468 ve MCF-7) üzerinde değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu referans bileşik sisplatine kıyasla, kıyaslanabilir veya daha büyük antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bu bileşikler içerisinde en aktif olarak 5-floro-2-hidroksifenil sübstitüenti taşıyan türev [Şekil 1.73] bulunmuştur (Karthikeyan ve ark., 2013).

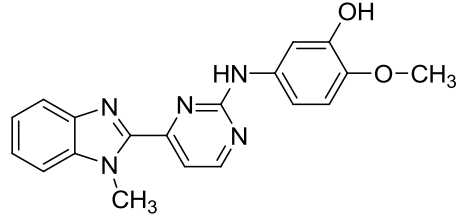


Şekil 1.73 2-(Fenil)-3*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit ve metil esterleri

2-Sübstitübenzimidazolün çeşitli türevleri, 2-[(4-oksotiyazolidin-2-iliden)metil] ve (4-amino-2-tiyookso-5-il)benzimidazol, 2-[(4-florobenziliden ve sikloalkiliden)siyanometil]benzimidazol, 2-[(4- veya 5-oksotiyazolidin-2-iliden, 4-sübstitüetiyazolil-2-iliden ve [1,3]tiyazin-2-iliden)siyanometil]benzimidazol sentezlenmiş ve HEP G2 karaciğer kanseri hücreleri, MCF-7 meme kanseri hücreleri ve HCT116 kolon kanseri hücreleri üzerinde antitümör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hepsinin 10µg/ml'nin altında IC₅₀ değerleri ile oldukça iyi antitümör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Refaat, 2010).

Protein kinazlar, hücrenin bölünmesi, büyümesi, ölmesi gibi çeşitli biyokimyasal mekanizmaların düzenlenmesinden sorumludur. İmatinibin kronik miyelojenöz lösemının tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla, tümörle ilişkili protein kinazların inhibisyonu, kanser tedavisinde hedef haline gelmiştir. Yeterince selektif olamayan protein kinaz inhibitörlerinin çok sayıda istenmeyen yan etkilere neden olduğu, ancak, yapılan çalışmalarla bu yeterince selektif olmayan bileşiklerin ilaca karşı direnç kazanan bazı durumlarda faydalı olduğu, hatta birkaç farklı protein kinaz mekanizmasının dahil olduğu kanser hücrelerinde etkiyi artırdığı gözlenmiştir.

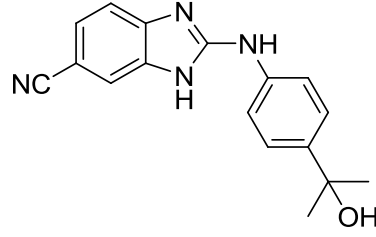
Bir seri 2-anilino-4-(benzimidazol-2-il)-pirimidin türevi sentezlenmiş ve dört farklı protein kinaz türü üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Aşağıda formülü verilen en etkili türev [Şekil 1.74] pek çok kanser hücresine karşı submikromolar konsantrasyonda antiproliferatif etkinlik göstermiştir (Determann ve ark., 2012).



Şekil 1.74 2-Anilino-4-(benzimidazol-2-il)-pirimidin türevleri

Kazein kinaz 1 (CK1), serin/treonin protein kinaz ailesinde bir enzimdir ve DNA onarımı, apoptozisi, hücre siklusu kontrolü, hücresel büyüme ve hayatta kalma gibi çok önemli hücresel olayları düzenleyen altı izoformu bulunmaktadır. Bir seri benzimidazol bileşiğinin aktivitesinin taranması sonucunda, 2-fenilamino-6-siyano-1*H*-benzimidazol bileşiğinin potent CK1 gama inhibitör özelliği, yüksek kinaz CK1 izoform selektivitesi bildirilmiştir. Bununla beraber, bu bileşikler yüksek metabolik atılım ve düşük çözünürlük göstermişlerdir. Bu bileşikler üzerinde yapılan ileri yapıya dayalı optimizasyon çalışmaları sonucunda tasarlanan aşağıda formülü verilen bileşik [Şekil 1.75] enzimatik ve hücresel açıdan oldukça iyi bir etkinlik göstermiş ve CK1 izoform ve kinaz selektivitesi de önceki bileşiğe kıyasla artırılmıştır. Ayrıca, bu

bileşğin farmasötik özellikleri de daha kabul edilebilir sınırlara çekilmiştir (Hua ve ark., 2012).



Şekil 1.75 2-Fenilamino-5(6)-siyano-1*H*-benzimidazol türevi

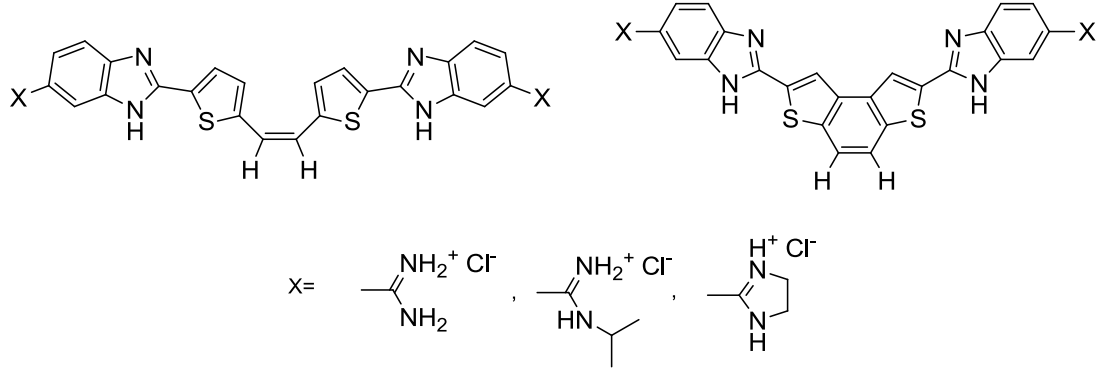
1.3.5. Antikanser Etkili Amidino Benzimidazol Türevleri

Bir çok aromatik diamidin DNA minör kavitesine AT ce zengin bölümden bağlandığı ve pek çok fırsatçı enfeksiyona karşı etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir. Bu bileşiklerin etki mekanizmasını açıklamak üzere pek çok mekanizma geliştirilmiştir. Minör kaviteye bağlanmada etkili olan faktörlerin arasında; hidrojen bağı, elektrostatik etkileşmeler, Van der Waals bağları ve molekülün kavis çapının etkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, terminal uçta bulunan amidin gruplarının yapısının, dikatyonik yapıyla oluşan DNA kompleksinin stabilitesine önemli ölçüde katkıda bulunduğu görülmüştür (Starcevic ve ark., 2003).

Amidino benzimidazol türevlerinin antitümör etkinliğine dair çok fazla sayıda kaynağa rastlanamasa da, amidino ve benzimidazol gruplarının ayrı ayrı antitümöral etkinliklerinin yüksek olması, bu grupların olumlu yapısal özelliklerinin birleştirilmesi ile antitümör etkinliği umut verici bileşikler sentezlenmiştir (Starcevic ve ark., 2007).

Heterosiklik bileşikler üzerindeki amidino ve süstitüe amidino gruplarının farklı biyolojik aktivitelere neden olduğu bilinmektedir (Starcevic ve ark., 2003). Bundan hareketle Starcevic ve arkadaşları bir seri amidino benzimidazol süstitüe

bis-1,2-(2-tiyenil)eten ve benzo(1,2-b:4,3-b')ditiyofen yapısında bileşiği, amidino süstitüe *o*-fenilendiaminlerin ilgili dialdehit ile reaksiyonu sonucunda elde etmişlerdir [Şekil 1.76]. Sentezlenen bütün amidino benzimidazol türevlerinin, DNA minör kavite bağlayıcı ve interkalatör olarak kanser tedavisinde etkili olabilecekleri düşünülmektedir (Starcevic ve ark., 2003).



Şekil 1.76 Amidino benzimidazol süstitüebis-1,2-(2-tiyenil)eten ve benzo(1,2-b:4,3-b')ditiyofen türevleri

Bir seri süstitüe amidino-benzimidazolil-furil-fenil-akrilik asit esteri ve süstitüeamidinobenzimidazolilnafto[2,1-b]furan karboksilik asit esteri sentezlenmiş ve *in vitro* sitotoksik aktiviteleri, malin hücre hatları; pankreas kanseri (MiaPaCa2), meme kanseri (MCF-7), rahim kanseri (HeLa), gırtlak kanseri (Hep2), kolon kanseri (HT29), melanoma (HBL) ve insan normal fibroblast hücre hattı (WI38) üzerinde incelenmiştir. Bütün bileşikler tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir. İnhibisyon özellikleri bileşiklerin konsantrasyonuna göre değişmekte, ancak etki gösterilen tümör hücreleri arasında bir farklılık göstermemektedir. Süstitüe olmayan diamidin türevinin, tümör hücrelerine karşı herhangi bir etkisi gözlenmemiştir (Hranjec ve ark., 2003).

Proteaz enzimlerinin organizmada pek çok yolakta görev aldıkları, bu nedenle çok sayıda hastalıkla da ilişkilendirilebilecekleri ve proteazların tümör hücrelerinin büyümesi ve yayılmasında rolleri olduğu bilinmektedir.

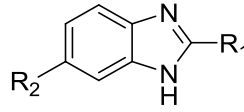
Benzimidazol yapısı, bir çok metalo ve serin proteaz inhibitörü bileşiğin ana yapısını oluşturmaktadır ve etkileşimlerinin yapısındaki imidazol halkasının *H*-bağı yapabilme ve π - π etkileşimlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Aromatik amidin moleküllerinin de aynı şekilde proteaz enzimlerinin yarışmalı inhibitörü oldukları, amidin grubunun bir çok proteaz enziminin aspartik asit kısmına bağlandığı bilinmektedir. Bu nedenle proteazlar kanser tedavisinde hedef olarak düşünülmektedir (Starcevic ve ark., 2007).

Young ve arkadaşları da çeşitli amidinobenzimidazol türevlerinin çeşitli koagülasyon (pıhtılaşma) proteaz enzimini inhibe ettiğini yaptıkları çalışmalar ile kanıtlamışlardır. Amidino benzimidazol türevlerinin ayrıca dipeptidil peptidaz III enzimine bağlanarak, bu enzimi güçlü bir şekilde inhibe ettiği de bildirilmiştir (Young ve ark., 2006).

5. Konumda amidino süstitüenti, 2. konumda çeşitli heterosiklik halka taşıyan (piridin, *N*-metilpirol veya imidazol) bir seri heterosiklik benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş, antitümöral ve antiviral etkinlikleri incelenmiştir. En belirgin antiproliferatif aktiviteyi, imidazolinilamidino süstitüenti taşıyan bileşik 6 ve 9 [Çizelge 1.9] göstermiştir. Bütün bileşikler, MCF-7, meme kanseri hücre hattı üzerinde dikkate değer selektivite göstermiştir. 2. Konumda piridin halkası içeren türevler de en iyi antiviral aktiviteyi göstermiştir (Starcevic ve ark., 2007).

5. Konumunda amidino süstitüenti taşıyan benzimidazol türevlerinin antikanser etkinliği, 2. konumunda taşıdığı heterosiklik süstitüente göre çeşitlilik göstermektedir. 2. konumunda heterosiklik halka olarak imidazol halkası taşıyan bileşiklerin hepsi [Çizelge 1.9] genel olarak ılımlı antiproliferatif aktivite göstermiş ve normal hücrelere karşı sitotoksosite göstermemiştir. Ayrıca bileşik 1 ve 3'ün (daha önceki yapılan çalışmalarda) dipeptidil peptidazlara karşı inhibitör özelliği bildirilmiştir (Starcevic ve ark., 2007).

Çizelge 1.9 MCF-7 meme kanseri hücrelerinin ve WI-38 insan fibroblast hücrelerinin *in vitro* büyüme inhibisyon değerleri



Bileşik	R₁	R₂	MCF-7 IC₅₀	WI-38 IC₅₀
1			7.2±3	>100
2			26±26	>100
3			>100	>100
4			12±3	>100
5			20±8	>100
6			5±1	15.6±1.9
7			>100	59.4±42.7
8			50±23	20.4±9.9
9			12±6	12±2
Sisplatin			12±6	19±20
Etoposid			50±30	-

İmidazol yerine tek heteroatom içeren siklik halkaların getirilmesi aktivitede belirgin bir artışa neden olmuş, ancak, aynı zamanda normal hücelere karşı sitotoksitesinde de artış meydana gelmiştir. Bileşik 6 ve 9'un (her ikisinde de imidazolinil-amidino süstitüenti bulunmaktadır) [Çizelge 1.9] bütün test edilen hücelere karşı kuvvetli inhibitör özelliklerinin yanında hafif sitotoksik aktivitelerinin de bulunduğu belirtilmiştir. Bileşik 8'in ise (*N*-isopropilamidino süstitüenti taşıyan), H460 hücre hattı dışındaki hücelerin hepsinde antiproliferatif etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hepsi (özellikle karboksi amidino ile bileşik 1 ve *N*-isopropilamidino süstitüsüyonu ile bileşik 6) [Çizelge 1.9]

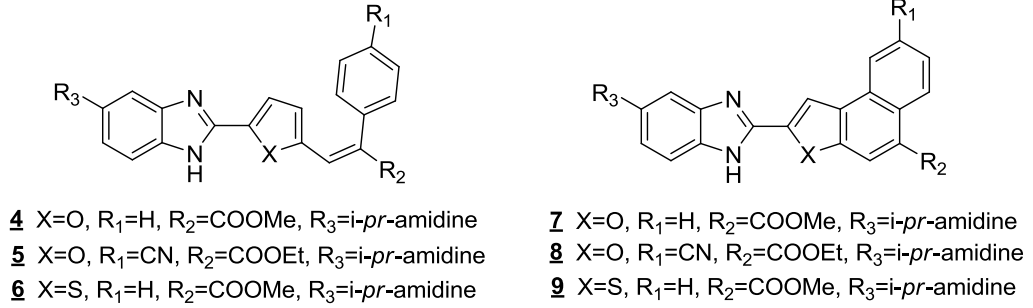
meme kanseri hücre hattı MCF-7 üzerinde belirgin seçici etki ile antiproliferatif etkinlik göstermiştir (Starcevic ve ark., 2007).

Meme kanseri hücreleri üzerinde görülen belirgin seçicilik, daha önce benzer şekilde bisbenzimidazol türevlerinde de gözlenmiştir. Bu nedenle meme kanseri hücrelerine olan seçiciliğin benzimidazol yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Benzimidazollerin pek çok etki mekanizması açıklanmış olsa da (DNA kaviteye bağlanma, topoizomeras I ve II inhibisyonu, mikrotübüllerle etkileşme, tümör helikazın inhibisyonu gibi) MCF-7'ye karşı etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak MCF-7 hücrelerinin östrojen bağımlı meme kanseri hücre hatları olduğu düşünülecek olursa, bu seçiciliğin benzimidazollerin antiöstrojenik etkilerinden kaynaklanabileceği ve yine bu bileşiklerin etkinliklerini birden fazla mekanizma üzerinden gösterdikleri düşünülmektedir (Starcevic ve ark., 2007).

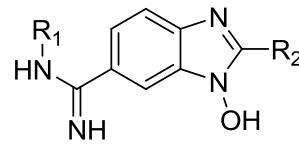
Furil-fenil ve tiyenil-fenil akrilat, naftofuran ve naftotiyofenden hareketle tasarlanan, bir seri amidino süstitüe benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş [Şekil 1.77] ve antitümör etkinlikleri ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, yapılarına bağlı belirli bir fark göstermeden, farklı ve güçlü antitümör aktivite göstermiştir. Bileşik 6 ve 9 [Şekil 1.77], insan fibroblast hücrelerine (WI-38) karşı belirgin bir selektivite göstermiştir. MCF-7 tümör hücre hattı bütün bileşiklere karşı duyarlılık göstermiştir. Bu gözlenen selektivitenin benzimidazol yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir. Benzimidazol halkasının özellikle MCF-7 hücre hattında p450 (CYP-1) enzimini uyardığı bilinmektedir. Bu enzimler, çevresel toksinlerin ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunun ya da biyoaktivasyonunun ilk basamağını katalizlemektedir. MCF-7 meme kanseri hücre hattının çeşitli benzimidazol türevleri ile tedavi edilebildiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle bileşik 4, 6 ve 7'nin DNA minör kavite ile etkileşimleri gösterilmiştir. Siklik türevler bileşik 8 ve 9'un ise DNA baz çiftlerinin arasına interkalasyon yolu ile bağlandığı bildirilmiştir. Bunların dışında sentezlenen bileşiklerin başka bağlanma yolları ile de DNA'ya bağlanabildikleri bildirilmiştir.

Bileşik 4 ve 9'un ct-DNA ile daha fazla bağlanma noktasından bağlandığı ve bunun bileşik /DNA oranına da bağlı olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.77 Amidino sübtitüe benzimidazol türevleri

Bir seri *N*-sübtitüe amidino-1-hidroksi benzimidazol türevi bileşik [Şekil 1.78] sentezlenmiş ve *in vitro* sitotoksik aktiviteleri insan lösemi hücre hatları, HL-60, K-562 üzerinde incelenmiştir. Yapılan ilk çalışmalar sonucunda bileşik 16, 20, 21 ve 23'ün HL-60 hücre hattı üzerinde orta derecede antitümör etkinlik gösterdikleri bildirilmiştir. Bu gözlemlenen antitümör aktivitenin mekanizmasını anlayabilmek amacıyla, bileşiklerin apoptotik ve otofajik genlerin ifadenmesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Yapılan ileri çalışmalar sonucunda, bileşik 21'in otofajik ve apoptotik genlerin ifadenmesini artırdığı ve HL-60 hücrelerinin apoptozisine neden olduğu bildirilmiştir (Alp ve ark., 2013).

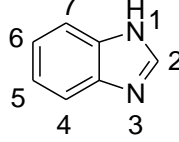


	R₁	R₂
15	isopropil	n-propil
16	H	fenil
17	isopropil	fenil
18	n-butil	fenil
19	2-(dimetilamino)etil	fenil
20	benzil	fenil
21	benzil	2,4-diklorofenil
22	isopropil	1-naftil
23	isopentil	1-naftil

Şekil 1.78 *N*-sübtitüe amidino-1-hidroksi benzimidazol türevi

1.4.Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi [Şekil 1.79] imidazol halkasının, benzen halkasına 4 ve 5. konumlarından kaynaşması ile meydana gelmiştir.

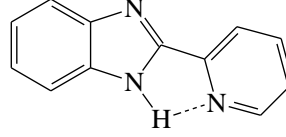


Şekil 1.79 Benzimidazol

Yukarıdaki formülde de görüldüğü üzere, benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşımaktadır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılmaktadır. İmidazol halkası için kullanılan bu adlandırmaya benzimidazol halkası için de bazı literatürlerde raslanmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim ihtimalini ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann,1953).

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Örneğin : Benzimidazolün kendisi 170 °C de erir . Bu bileşikler polar çözücülerde çok (polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiye halde bulunur), polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hoffmann,1953).

Hisano ve Ichikawa (1974), benzimidazol halka sisteminin 2. konumuna H, metil, 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil ve 4-kinolil gibi süstitüentleri getirilip pKa değerlerini incelediklerinde, en yüksek pKa değerine 2-piridil türevinin sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeninin piridin azotu ile benzimidazolün imino hidrojeninin, hidrojen bağı yapması olduğu saptanmıştır [Şekil 1.80].

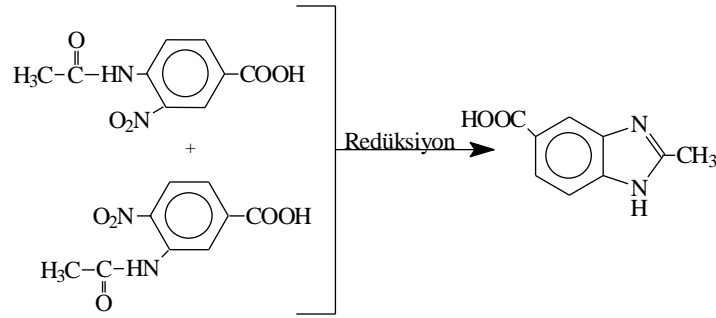


Şekil 1.80 Benzimidazolün imino hidrojeni ile piridin azotunun hidrojen bağı

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine AgNO_3 ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözünür. Benzimidazollerin asidik karakterlerinin bir diğer göstergesi ise Grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-Magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin süstitüsüyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin: Nitrobenzimidazoller, sodyum karbonat veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

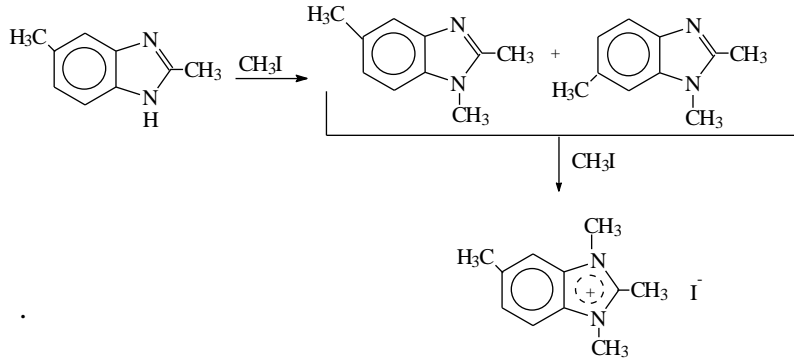
Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektir. Bu çalışmadan hareketle benzimidazollerin asitlerle tuz oluşturma özelliğine sahip bazik bileşikler olduğu anlaşılmıştır. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pKa 5.5), imidazolden (pKa7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır

ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur (Rogers ve Clayton,1972). Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day,1942) [Şekil 1.81].



Şekil 1.81 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido benzoik asitin redüksiyonu ile benzimidazol eldesi

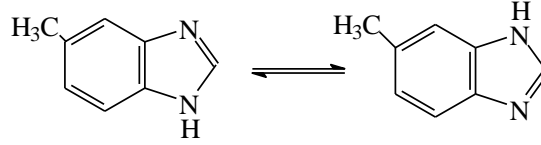
Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır (Green ve Day, 1942) [Şekil 1.82].



Şekil 1.82 2,5- Dimetilbenzimidazolün metiliyodür ile reaksiyonu

Ayrıca, Elquero ve arkadaşları (1975) $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile 2. konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir sübstitüentin bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre H_2SO_4 ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada H-2 protonu azot atomları üzerindeki her bir hidrojen ile etkileşerek triplet vermektedir ($J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$).

5(6)-Metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun varlığından kaynaklanmaktadır [Şekil 1.83]. Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Aşağıda görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formudur. Aynı durum 4(7)-sübstitüe benzimidazoller ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951) .



Şekil 1.83 5-Metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formu

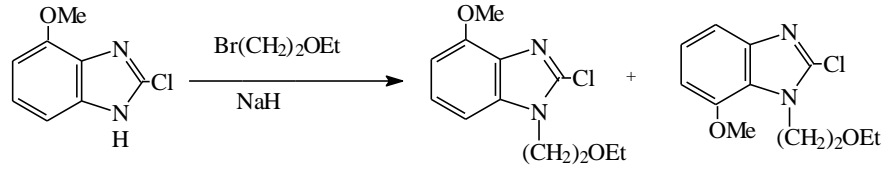
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve bu durumda kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde sübstitüent taşınması halinde imino hidrojeni sübstitüe edilecek olursa, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir (Hoffmann,1953).

Benzen üzerindeki sübstitüentin karakteri azot üzerinden sübstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. Konum sübstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. konumdaki sübstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın

olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993).

Benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Arnau ve ark., 1995). 2-Furil ya da tiyenisüstitüe benzimidazol türevleri ile, DMSO içinde tautomerizm gözlenirken, 2-fenilbenzimidazolde gözlenememesinin, molekülde, heteroaril gruplar varlığında NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lee ve Jeoung, 1996).

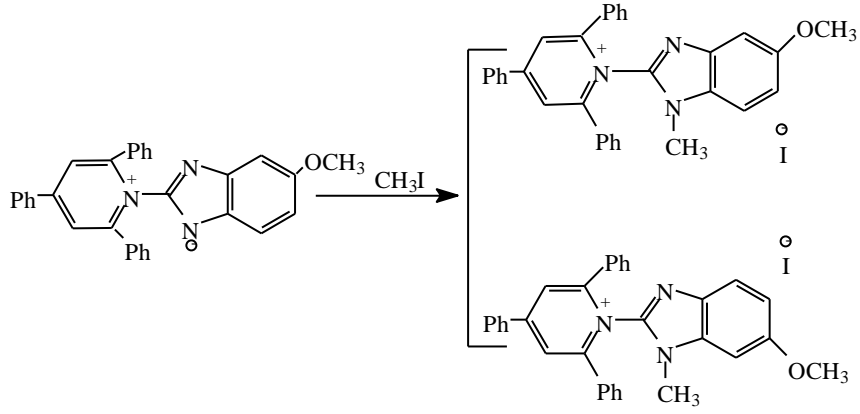
Iemura ve arkadaşları (1989) 2-kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin süstitüsüonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)- 4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol yapılarını elde etmişler ve bu izomerleri kolon kromatografisi ile ayırmayı başarmışlardır [Şekil 1.84] .



Şekil 1.84 2-Kloro-1-(2-etoksietil)- 4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol sentezi

Matassa ve arkadaşları (1990) 5-nitrobenzimidazolü, 3-metoksi-4-bromometil metilbenzoat ile 1. konumdan alkillediklerinde elde ettikleri izomer karışımını kolon kromatografisi ile ayırabildiklerini saptamışlardır.

Alcalde ve arkadaşları (1991) 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolot (içtuz) ile metiliyodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında, 6-metoksi izomerini saf olarak elde edebildiklerini ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığı sonucuna ulaşmışlardır [Şekil 1.85].



Şekil 1.85 2,4,6-Trifenilpiridinyum benzimidazolat ile metil iyodürün reaksiyonu

Alcalde ve arkadaşları (1992) yukarıda verilen çalışmalara benzer olarak elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Katritzky ve Rachwal (1994), alışılmış alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözümlmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Arnau ve arkadaşları, (1995) ise sentez sonucu elde ettikleri izomer karışımını ancak preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayırabildiklerini göstermişlerdir.

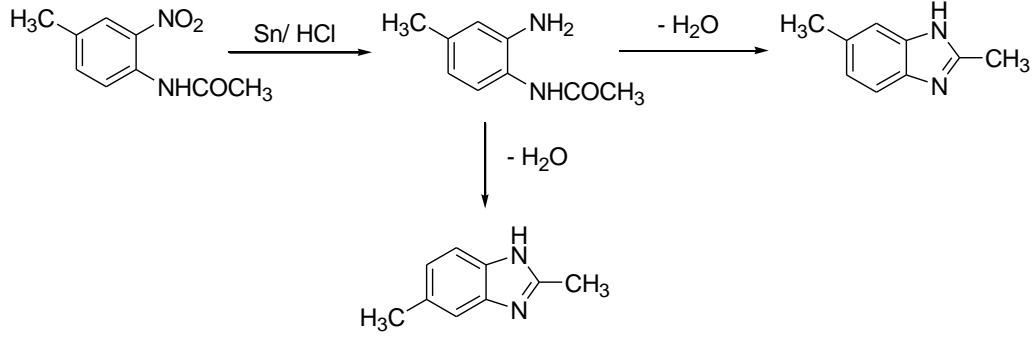
1995 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise, 1-(p-florobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5 ve 6-kloro-1*H*-benzimidazol izomer karışımının kolon kromatografisi ile ayrılabilirdiği saptanmıştır (Göker ve ark., 1995).

1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Benzimidazol türevi bileşiklerin sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak genellikle o-fenilendiamin ya da süstitüe o-fenilendiamin türevleri kullanılmaktadır.

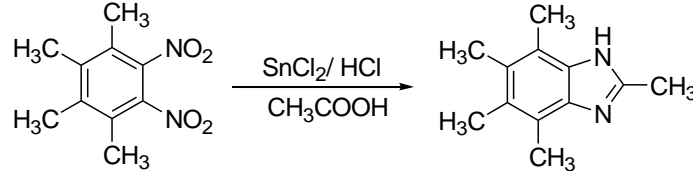
1.5.1. Açılmiş o-nitroarilaminlerden hareketle :

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır [Şekil 1.86] (Wright,1951).



Şekil 1.86 Açılmiş o-nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının oluşmasını sağlamaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6- tetrametilbenzenin aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile reaksiyonu sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır [Şekil 1.87] (Smith ve Harris,1935 ; Smith ve Moyle,1936).



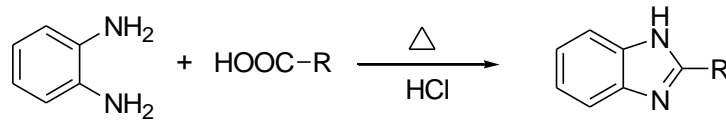
Şekil 1.87 Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi

1.5.2 o-Fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri , esterler ya da amidlerden hareketle:

Ladenburg 1875 yılında, o-fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. Glasiyal asetik asit içinde 3,4-diaminotoluen, ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6) dimetil benzimidazol elde edilmiştir.

Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan metod, o-fenilendiaminlerin seyreltik HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin reaksiyonudur [Şekil 1.88]. Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips,1928a; Phillips,1928b) .

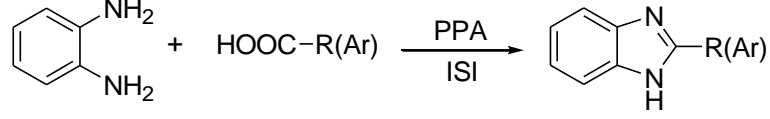
Formik asit ile o-fenilendiaminin reaksiyonu ile, süstitüent taşımayan benzimidazol halkası sentezlenmiştir (Wright,1951). 2-Alkil benzimidazoller ise o-fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937) .



Şekil 1.88 2-Alkil benzimidazol sentezi

Hein ve arkadaşları 1957 yılında yaptıkları bir çalışma ile o-fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle

reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir [Şekil 1.89].



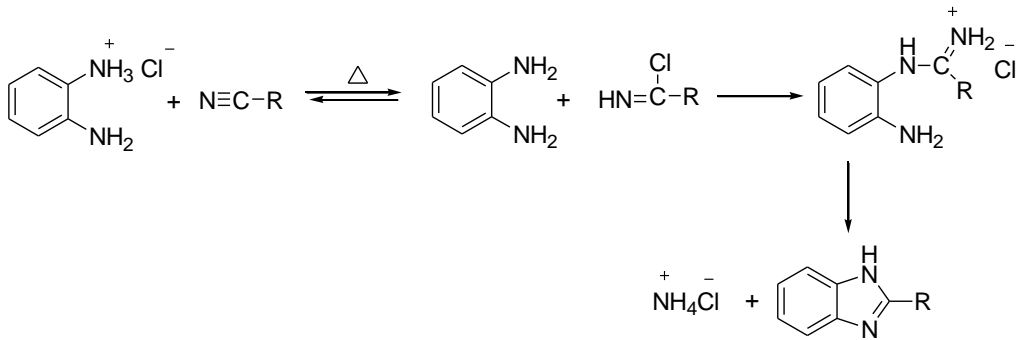
Şekil 1.89 2-Alkil/aril benzimidazol türevlerinin sentezi

1996 yılından beri o-fenilendiaminlerle karboksilik asit türevlerinin reaksiyonu farklı solvan farklı katalizörler varlığında ya da katalizör kullanmadan mikrodalga yöntemi ile yapılabilmekte ve çok daha kısa sürede daha yüksek verimle sonuç elde edilebilmektedir (Kim ve ark., 1996).

2007 yılında yapılan bir çalışmayla Dubey ve arkadaşları, 2-alkil ya da 2-aril süstitüe benzimidazol türevlerinin polifosforik asit varlığında mikrodalga yöntemiyle sentezinin diğer benzimidazol sentez yöntemlerine göre verimi arttırdığı ve reaksiyon süresini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

1.5.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

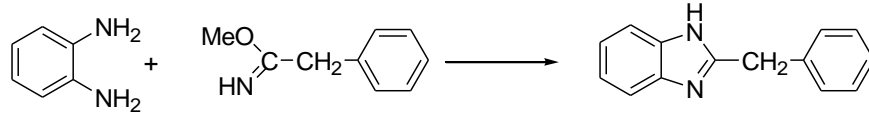
o-Fenilendiamin'in HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitüebenzimidazol yapısı elde edilmektedir [Şekil 1.90] (Wagner,1940).



Şekil 1.90 o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle benzimidazol sentezi

1.5.4. o-Fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle :

o-Fenilendiamin ile iminoeter türevi bileşiklerin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir [Şekil 1.91] (King ve Acheson, 1949).

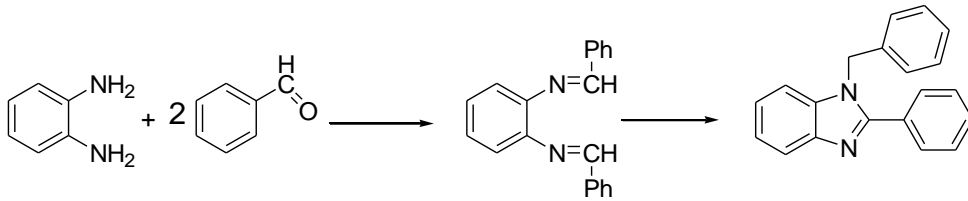


Şekil 1.91 o-Fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle benzimidazol sentezi

3,4-Diaminobenzamidin bileşiğinin yine aynı yöntemle çeşitli imidat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2-5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Czarny ve ark., 1996).

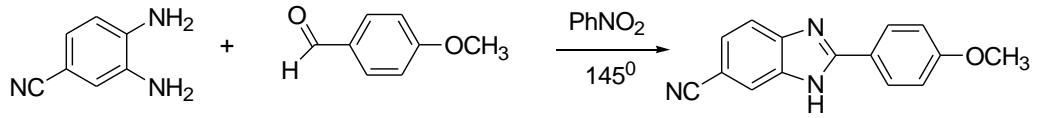
1.5.5. o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle :

Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı üzerinden benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir [Şekil 1.92] (Hinsberg, 1886).



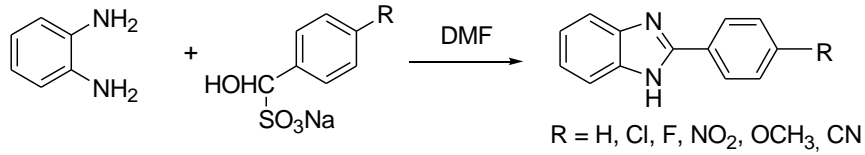
Şekil 1.92 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ve aldehit türevlerinin eşit mollerinin nitrobenzen varlığında 145-150 °C de reaksiyonuyla benzimidazol türevleri elde edilmektedir [Şekil 1.93]. Özellikle bis-benzimidazol ve terbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi bu yöntemle yapılmaktadır (Sun ve ark., 1995).



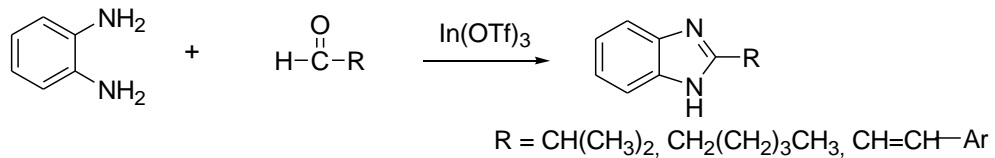
Şekil 1.93 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ile aldehitlerin sodyum bisülfid tuzlarının DMF içerisindeki reaksiyonu ile 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir [Şekil 1.94] (Ridley, 1965).



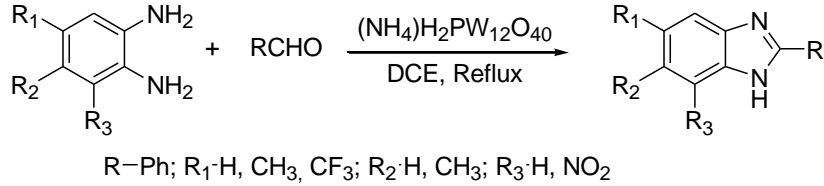
Şekil 1.94 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

Trivedi ve arkadaşları (2006) o-fenilendiamin ve türevleri ile çeşitli alifatik ya da aromatik aldehitlerin solvensiz ortamda indiyum III triflorometansülfonat [$\text{In}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$] katalizörlüğünde, oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle, 2-süstitübenzimidazol türevi bileşiklerin daha yüksek verimle elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu yöntemin kolay uygulanabilir olması, reaksiyon süresinin kısa oluşu, daha yüksek verimin elde edilebilmesi, katalizörün reaksiyon sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilir olması gibi mevcut sentez yöntemlerinden üstünlükleri olduğu görülmektedir [Şekil 1.95].



Şekil 1.95 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

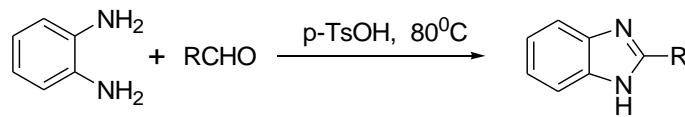
2007 yılında yapılan bir çalışmada, o-fenilendiaminlerle aromatik aldehyitlerin, 12-tungstosforik asit monoamonyum tuzu $[(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ varlığında, benzimidazol oluşum reaksiyonlarını oldukça yüksek verimle gerçekleştirildiği ve aynı zamanda kullanılan bu katalizörün suda çözünmeme gibi bir avantajı olduğu da bildirilmiştir [Şekil 1.96] (Giri ve ark.,2007).



Şekil 1.96 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

2007 yılında Navarrete-Vazquez ve arkadaşları 5. ve 6. konumlarında çeşitli sübtitüentler taşıyan 2-(sübtitüefenil)-1H-benzimidazol türevlerini sodyumpirosülfiti oksidan olarak kullanarak mikrodalga yoluyla sentezlemişlerdir. Bu yöntemle benzimidazol türevlerinin sentezini basit, hızlı ve etkin olarak solvansız ortamda gerçekleştirebildiklerini belirtmişlerdir.

Xiangming ve arkadaşları (2007) o-fenilendiaminler ve aldehyitlerden hareketle hazırlanan 2-arilsübtitüebenzimidazol türevlerinin sentezinde katalizör olarak p-TsOH kullanmışlardır. Bu yöntemle, diğer yöntemlere kıyasla benzimidazol türevlerini daha basit ve etkin bir yolla ve daha kısa sürede elde ettiklerini bildirmişlerdir [Şekil 1.97].

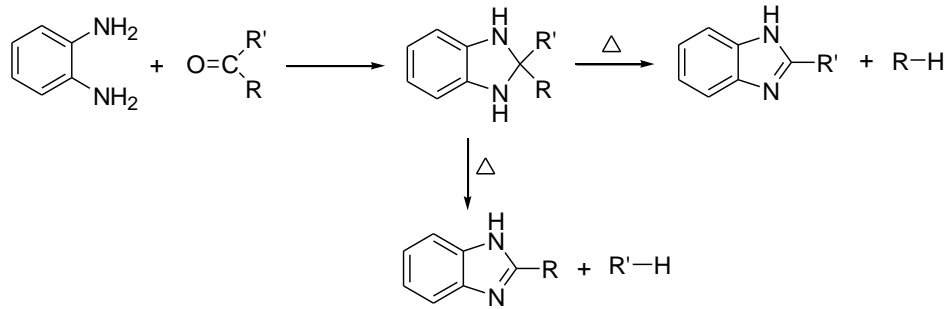


Şekil 1.97 o-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

2-sübtitüebenzimidazol türevlerinin selektif olarak yapılan sentezleri ise o-fenilendiamin türevlerinin aromatik aldehyitlerle, organik bir tuz, amonyum asetat ve mutlak etanol içerisinde oldukça iyi bir verimle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda

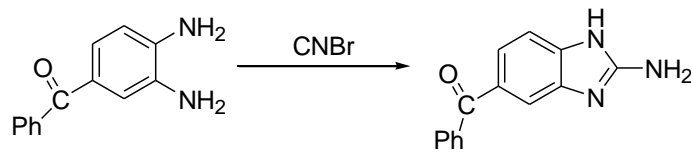
oluşan benzimidazol türevleri basit bir kristalizasyon yöntemi ile ayrılacaklarından yüksek verimle elde edilebilmektedir (Sharghi ve ark., 2008).

o-Fenilendiamin, ketonlarla reaksiyona girdiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır [Şekil 1.98] (Elderfield ve Kreysa,1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



Şekil 1.98 *o*-Fenilendiamin ile ketondan hareketle benzimidazol sentezi

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanobromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilmiştir [Şekil 1.99] (Ohemeng ve Roth, 1991).

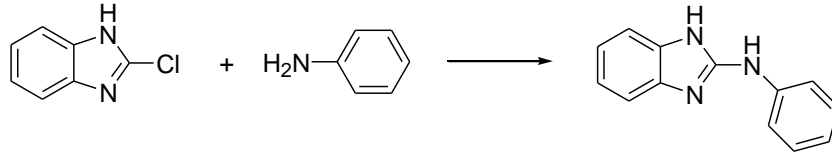


Şekil 1.99 2-Amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol sentezi

1.6. Anilino Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

1.6.1. 2-Kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinden hareketle:

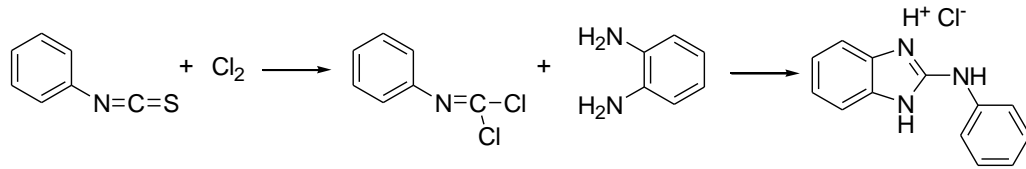
2-Kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinin uygun anilino türevleri ile yüksek sıcaklıkta nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda 2-anilinobenzimidazol türevleri elde edilmiştir [Şekil 1.100] (Tunçbilek ve ark., 1997).



Şekil 1.100 2-Kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi

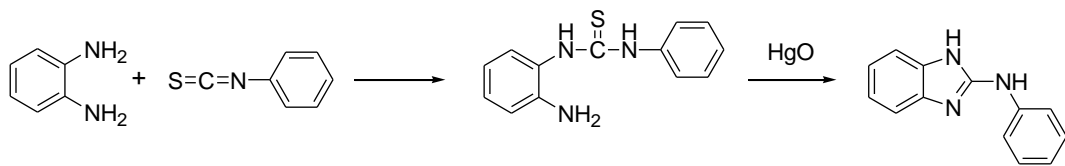
1.6.2. o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyantlardan hareketle:

1964 yılında fenil izotiyosiyanatın önce klorlanması ardından o-fenilendiamin ile uygun bir solvan içinde verdiği reaksiyonla 2-aril amino benzimidazol türevleri elde edilmiştir [Şekil 1.101] (Murphy, 1964)



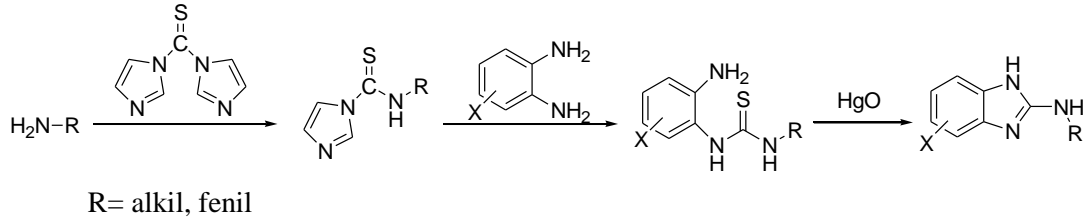
Şekil 1.101 o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyantlardan hareketle benzimidazol sentezi

1975 yılında Jen ve arkadaşları o-fenilendiaminlerle uygun arilizotiyosiyanatların uygun sıcaklıklarda reaksiyonları ile oluşan tiyüre türevlerinin HgO ile reaksiyonları ile anilinobenzimidazol türevleri elde etmişlerdir [Şekil 1.102].



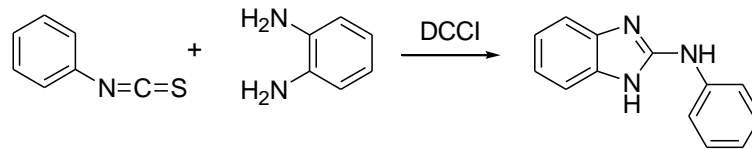
Şekil 1.102 o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyantlardan hareketle benzimidazol sentezi

Perkins ve arkadaşları, (1999) yaptıkları bir çalışma ile, alkil/fenilamin türevlerinin tiyokarbonildiimidazol ile açilasyon reaksiyonu sonrasında oluşan türevin o-fenilendiaminlerle, HgO varlığında siklodesülfürizasyon reaksiyonu vermesi ile sonuç ürün 2-(alkil/fenilamino) benzimidazol türevlerini elde etmişlerdir [Şekil 1.103]. Ancak HgO toksik olduğu için bu yöntem pek fazla tercih edilmemektedir.



Şekil 1.103 o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanalardan hareketle benzimidazol sentezi

Omar ve arkadaşları, 1977 yılında süstitüe-o-fenilendiaminlerle, benzenli ortamda, uygun arilizotiyosiyanal kullanılarak siklodesülfürizasyon ajanı olan disikloheksilkarbodiimid (DCCI) yardımıyla anilinobenzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir [Şekil 1.104]. Bu yöntemin dezavantajı da reaksiyon sonunda oluşan ürünlerin izolasyonlarında yaşanan güçluktur.



Şekil 1.104 o-Fenilendiaminler ile fenilizotiyosiyanalardan hareketle benzimidazol sentezi

Wang ve arkadaşları 2004 yılında yine 2-anilinobenzimidazol türevlerini; o-fenilendiaminler ve substitute fenilizotiyosiyanalardan hareketle toluen ve asetonitril karışımında, diizopropiletamin varlığında CuCl kullanılarak siklizasyon reaksiyonu ile elde etmişlerdir.

2006 yılında yapılan bir çalışmada ise o-fenilendiamin türevlerinin, fenilzotiyosyanatlarla, 70°C de, THF içinde, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid polimeri aracılığıyla basınç altında (Parr bombasında) gerçekleşen reaksiyonları sonucunda elde edilen anilinobenzimidazol yapısındaki ürünün daha kolay izole edilebildiği ve reaksiyonun daha iyi verimle gerçekleştiği bildirilmiştir (Cee ve ark., 2006).

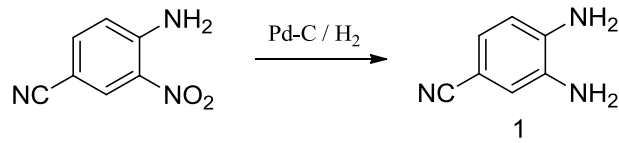
2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezi

2.1.1.1. 3,4-Diamino benzonitril (1)

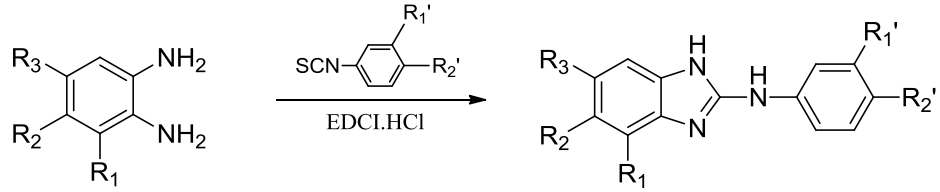
4-Amino-3-nitro-benzonitril'deki nitro grubu, Parr apareyinde Pd/C katalizörlüğünde hidrojen gazı ile redüklenerek 3,4-diamino benzonitril türevi elde edilmiştir (Fairley ve ark., 1993) [Şekil 2.1].



Şekil 2.1 3,4-Diamino benzonitril sentezi

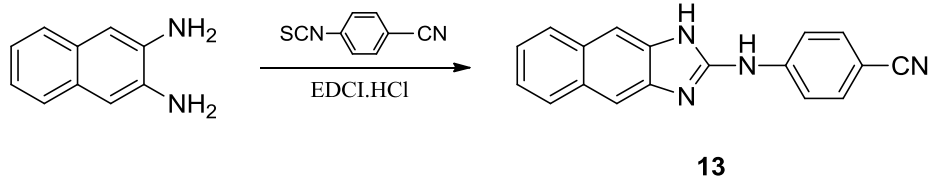
2.1.1.2. Anilinobenzimidazol türevleri (2-13)

Bu yöntemde, anilinobenzimidazol türevleri, sübstitüe-o-fenilendiaminlerle uygun arilizotiyosiyanatların, THF içinde, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimid hidroklorür (EDCI) varlığında, basınç altında gerçekleşen, reaksiyonuyla elde edilmişlerdir [Şekil 2.2]; analog yapıdaki naftoimidazol türevi de bu yöntemle sentezlenmiştir [Şekil 2.3] (Cee ve ark., 2006).



<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₁'</u>	<u>R₂'</u>	
H	CN	H	H	CN	2
H	H	H	H	CN	3
H	Cl	H	H	CN	4
H	Br	H	H	CN	5
H	CF ₃	H	H	CN	6
NO ₂	H	H	H	CN	7
H	COOC ₂ H ₅	H	H	CN	8
H	Cl	CH ₃	H	CN	9
H	CN	H	H	H	10
H	CN	H	Cl	H	11
H	CN	H	Cl	Cl	12

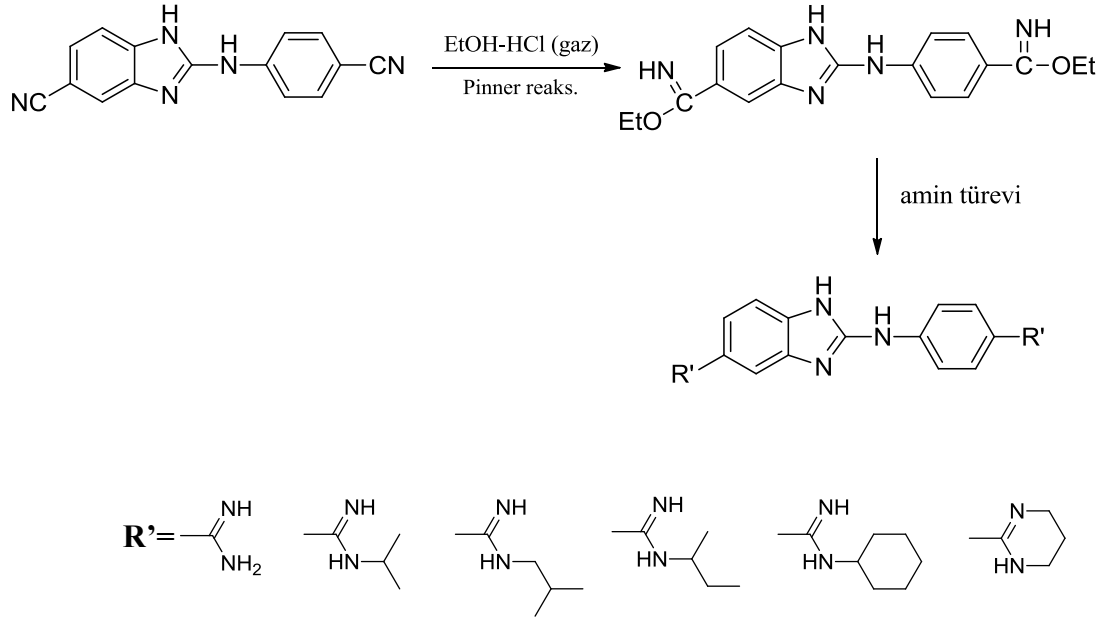
Şekil 2.2 Süstitüe anilino benzimidazol türevleri (2-12)



Şekil 2.3 Nafto[2,3-d]imidazol türevi (13)

2.1.2 Dikatyonik Anilino Benzimidazol Türevlerinin Sentezi

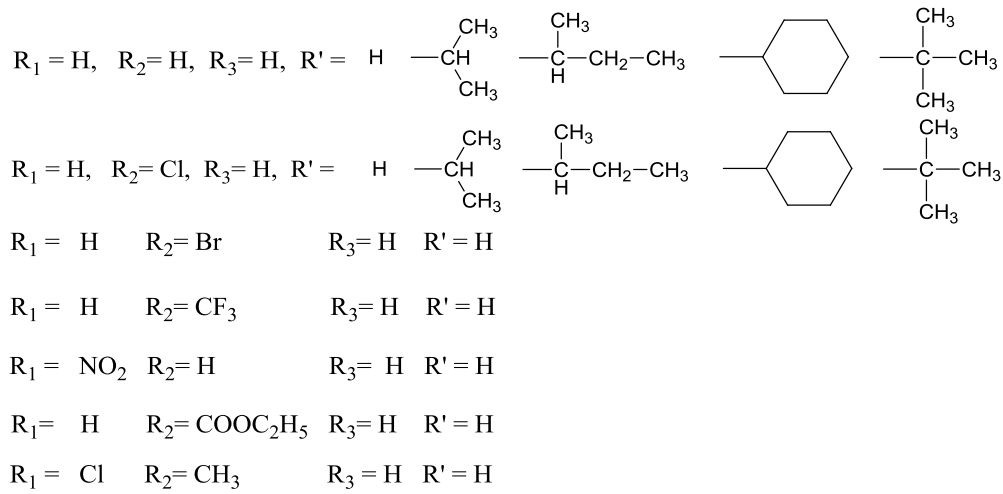
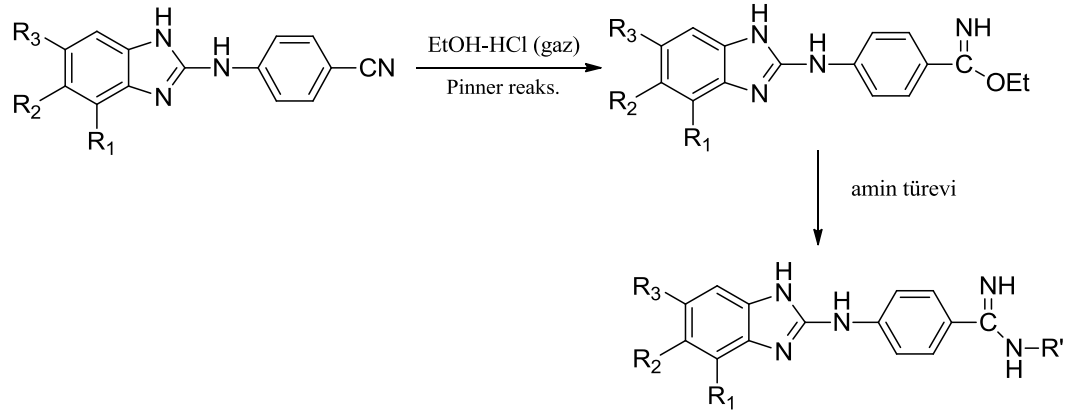
Elde edilen anilino benzimidazol türevlerindeki nitril grupları Pinner reaksiyonu ile mutlak etanol içinde kuru HCl gazı kullanarak önce imidat esterlerine dönüştürülmüş, daha sonra da stabil olmayan bu esterler yapı aydınlatması yapılmaksızın, ilgili amin türevlerinin reaksiyonu ile derhal diamidin ve süstitüe diamidin türevlerine dönüştürülmüştür [Şekil 2.4]. Ham ürünler kolon kromatografisi ile, klorofom : izopropanol : amonyum hidroksit (10 : 4 : 0.6) solvan karışımı (Czarny ve ark., 1996) kullanılarak saflaştırılmıştır. Bileşiklerin HCl tuzları, HCl gazı geçirilmiş alkol karışımı içinde elde edilmiştir.



Şekil 2.4 Dikasyonik Türevlerin Sentezi

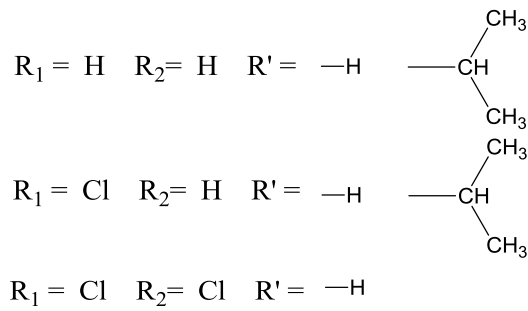
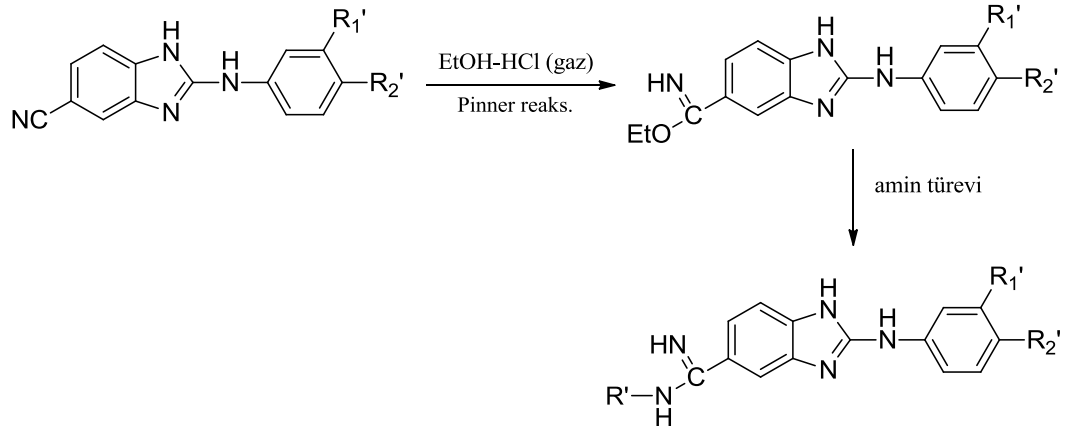
2.1.3. Monokasyonik Anilino Benzimidazol Türevlerin Sentezi

Monokasyonik amidin yapısı taşıyan 2-((4-amidinofenil)amino)-1*H*-benzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde, ilgili anilino benzimidazol türevlerinde bulunan nitril grupları pinner reaksiyonu ile mutlak etanol içinde kuru HCl gazı kullanarak önce imidat esterine, daha sonra da ilgili amin türevleri ile amidin ve süstitüe amidin türevleri elde edilmiştir (I.Grup). Ortam sodyum karbonat çözeltisi ile bazikleştirilerek sonuç ürünler çöktürülmüş, oluşan ürün etanolden kristallendirilmiştir, ayrıca bazı türevlerin HCl tuzları etanolik HCl ile hazırlanmıştır, analog yapıdaki naftoimidazol türevi de bu yöntemle sentezlenmiştir [Şekil 2.5].



Şekil 2.5 Sentezlenen monokatyonik 2-((4-amidinofenil)amino)-1*H*-benzimidazol türevleri (I.Grup)

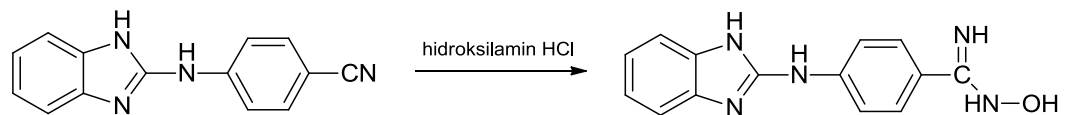
Monokatyonik amidin yapısı taşıyan 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin bileşiklerin sentezinde, benzimidazol türevinde bulunan nitril grupları pinner reaksiyonu ile mutlak etanol içinde kuru HCl gazı kullanarak önce imidat esterine dönüştürülmüş daha sonra da ilgili amin türevleri ile amidin ve süstitüe amidin türevlerine geçilmiştir [Şekil 2.6]. Birinci grup monoamidin türevleri ile aynı şekilde elde edilmişlerdir.



Şekil 2.6 Sentezlenen monokatyonik 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol 5(6)-karboksamidin türevleri (II.grup).

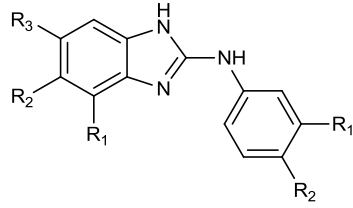
2.1.4. Monokatyonik Amidoksim Türevinin Sentezi

2-((4-Siyanofenil)amino)-1*H*-benzimidazol'ün hidrosilamin hidroklorür ile reaksiyonu sonucu amidoksim türevi elde edilmiştir [Şekil 2.7] (Göker ve ark., 2009).

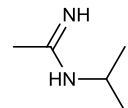
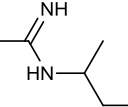
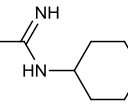
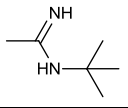
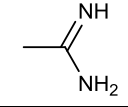
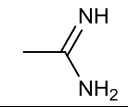
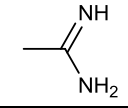
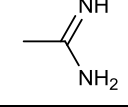
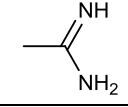
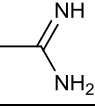
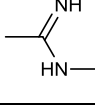
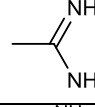
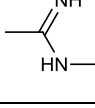
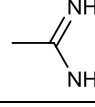
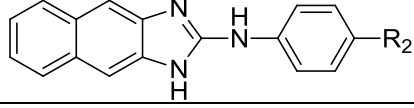
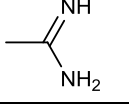


Şekil 2.7 Monokatyonik amidoksim türevinin sentezi

Çizelge 2.1 Sentezlenen mono ve dikarboksamidino anilino benzimidazol türevleri



Bileşik no	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁ '	R ₂ '
14	-H		-H	-H	
15	-H		-H	-H	
16	-H		-H	-H	
17	-H		-H	-H	
18	-H		-H	-H	
19	-H		-H	-H	
20	-H	-H	-H	-H	
21	-H	-H	-H	-H	
22	-H	-H	-H	-H	
23	-H	-H	-H	-H	
24	-H	-H	-H	-H	
25	-H	-H	-H	-H	
26	-H	-Cl	-H	-H	

Çizelge 2.1 Devamı					
27	-H	-Cl	-H	-H	
28	-H	-Cl	-H	-H	
29	-H	-Cl	-H	-H	
30	-H	-Cl	-H	-H	
31	-H	-Br	-H	-H	
32	-H	-CF ₃	-H	-H	
33	-NO ₂	-H	-H	-H	
34	-H	-COOC ₂ H ₅	-H	-H	
35	-H	-Cl	-CH ₃	-H	
36	-H		-H	-H	-H
37	-H		-H	-H	-H
38	-H		-H	-H	-Cl
39	-H		-H	-H	-Cl
40	-H		-H	-Cl	-Cl
41					

2.2. Materyal ve Yöntem

2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.2.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile ince tabaka kromatografisi (İTK) ve HPLC den yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için sonuç ürünlerde silicagel 60, 0.063-0.200 mm (70-230 mesh) kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi ile retansiyon zamanları (t_R) saptanmıştır. Bu amaçla, 4.6 mm çapında, 250 mm boyunda C-18 X terra kolon (Waters) kullanılmıştır. Mobil faz akış hızı 0.8 ml/dak. olarak uygulanmıştır.

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayini, Büchi B-540 kapiller erime noktası cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.1.3. Elementel Analiz *

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

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları * (^1H , ^{13}C , 2D-COSY, 2D-HSQC)

NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

Kütle (MASS) Spektrumları *

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

2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

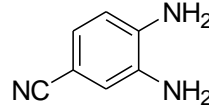
4-Amino-3-nitrobenzonitril (Aldrich), *o*-fenilendiamin, 4-bromo-*o*-fenilendiamin, 4-kloro-*o*-fenilendiamin, Etil 3,4-diamino benzoat, 4-trifloro-*o*-fenilendiamin, 4-kloro-5-metil-*o*-fenilendiamin, 1,2-diamino naftalen, fenil izotiyosiyanat, 4-siyanofenil izotiyosiyanat, 4-klorofenil izotiyosiyanat, 3,4-diklorofenil izotiyosiyanat, 4-triflorometoksifenilizosiyanat, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür, izopropilamin, izobutilamin, sec-butilamin, sikloheksilamin, palladyum-karbon, hidroksilamin hidroklorür, *N,N*'-diisopropil etilamin selit (Fluka), *N,N*-dimetilformamid (Merck), hidroklorik asit %37 (Riedel-deHaen), sülfürik asit (Riedel-deHaen), sodyum hidroksit (Riedel deHaen), sodyum karbonat (Merck), mutlak alkol (Riedel-deHaen), metanol (Riedel-deHaen), izopropanol (Aldrich), diklorometan (Merck), kloroform (Merck), *n*-hekzan (Riedel-deHaen), etilasetat (Meck), amonyak %25 (Merck), dietileter (Fluka).

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

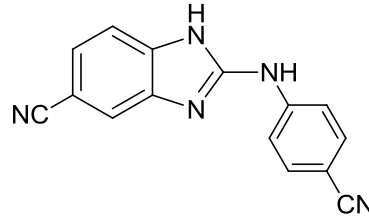
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.1.1. 3,4-Diaminobenzonitril (1)



1,000 g (6.1 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzonitril 50 ml etanolde çözüldü, 0.100g %10 Pd-C katalizörlüğünde oda sıcaklığında 35 psi basınç altında hidrojen gazı tüketimi bitinceye kadar redüksiyona devam edildi. Redüksiyon sonunda selit üzerinden süzülerek ayrıldı ve etanol uçuruldu, % 88.34 verimle 0.72g ürün elde edildi. E.n: 144 -146°C (Fairley ve ark., 1993).

3.1.2. 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (2)

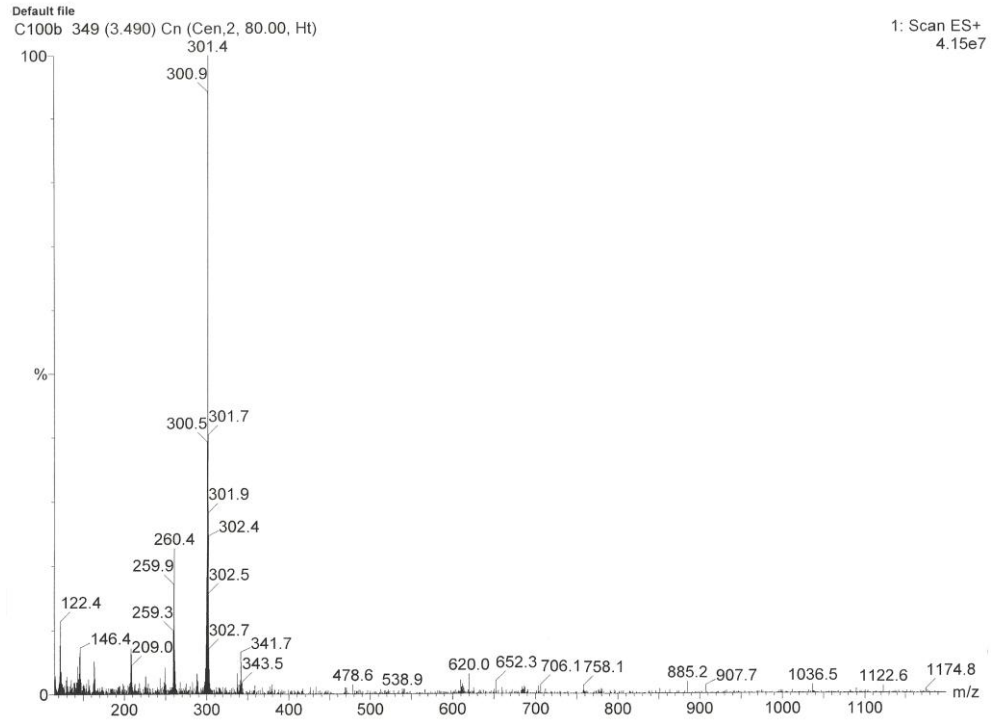


0.266 g (2 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril (1) ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında 40 ml THF içinde Parr bombasında 3 saat 70°C sıcaklıkta karıştırıldı. Soğutulduktan sonra, reaksiyon ortamı suya dökülerek ürün çöktürüldü, süzüldü. Ürün etanol su karışımından kristallendirildi. % 47 verimle 0.245 g ürün elde edildi. E.n: 303 -307°C

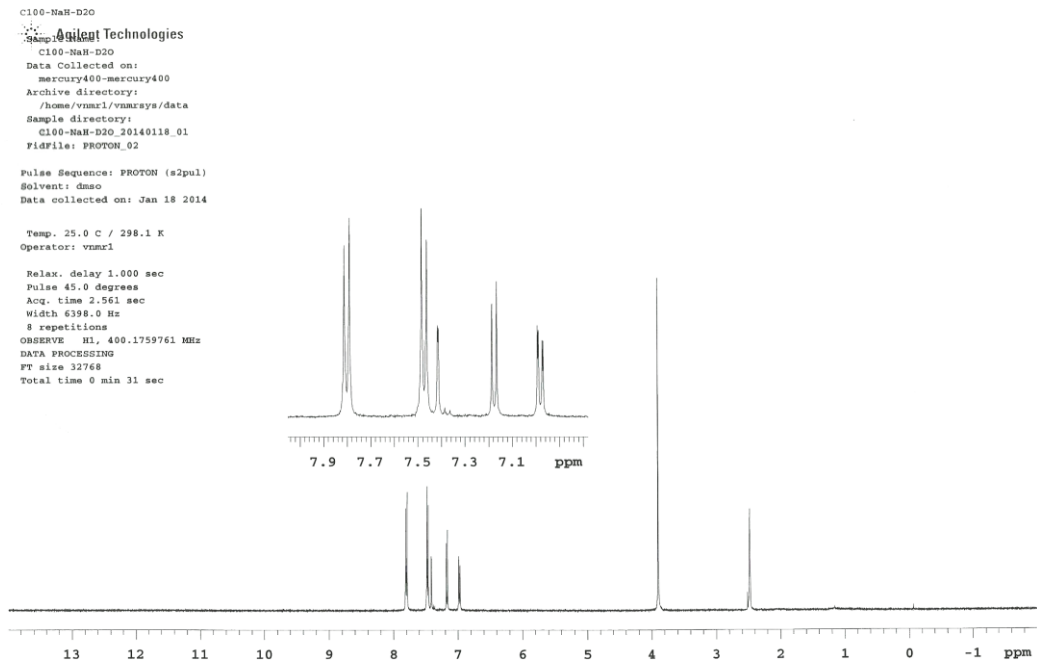
Kütle: 260 (M+H, %23), 301 (M + H + CH₃CN, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 7.04 (dd, 1H, $J_o=8$ Hz, $J_m=2$ Hz, H-6), 7.24(d, 1H, $J_o=8$ Hz, H-7), 7.48(d, 1H, $J_m=1.6$ Hz, H-4), 7.54(d, 2H, $J_o=8$ Hz, H-2',6'), 7.87(d, 2H, $J_o=8$ Hz, H-3',5').

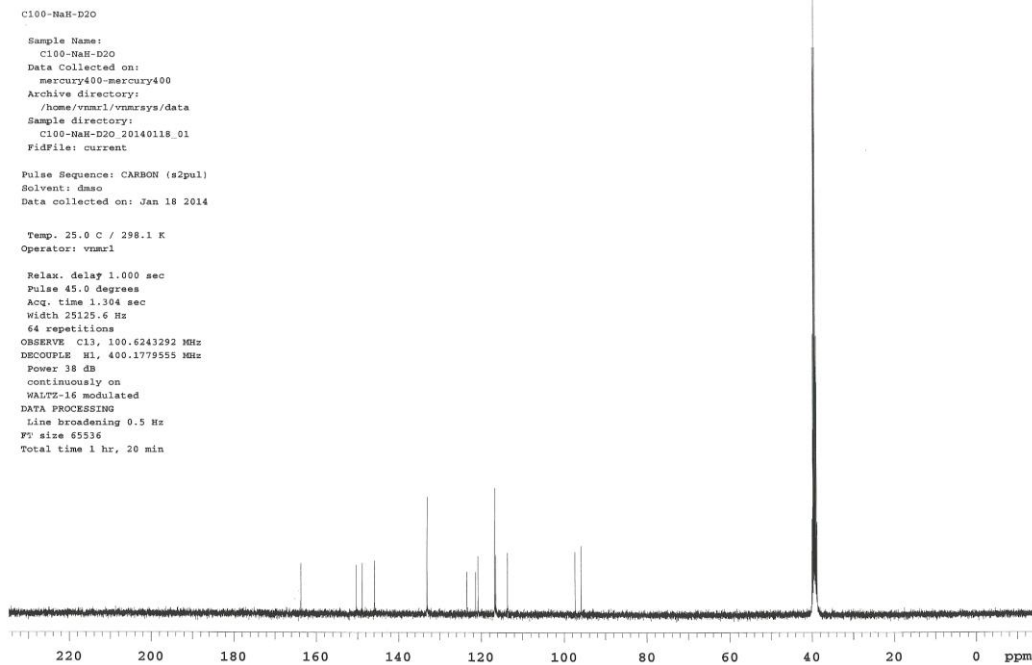
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH +D₂O) ve HSQC: 95.9, 97.4, 113.7(CH-7), 116.5 (CH-4), 116.8(CH-3',5'), 120.8(CH-6), 121.4, 123.5, 133.2 (CH-2',6'),145.9, 148.9, 150.4, 163.7.



Şekil 3.1 Bileşik 2' nin Kütle Spektrumu

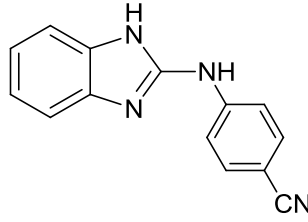


Şekil 3.2 Bileşik 2'nin ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 3.3 Bileşik 2'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

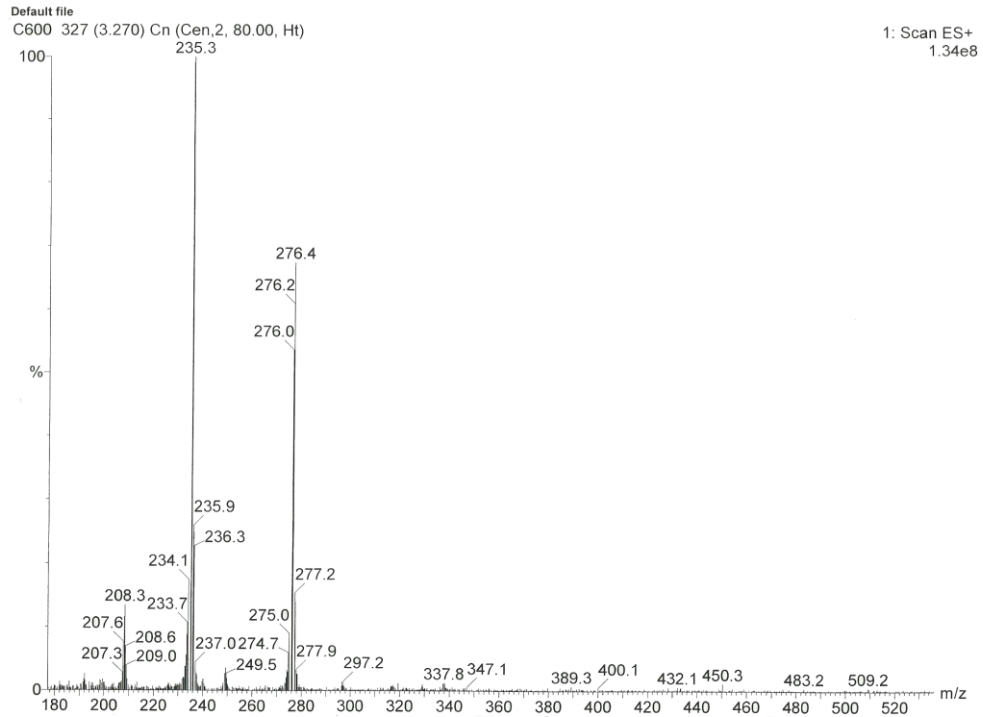
3.1.3. 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (3)



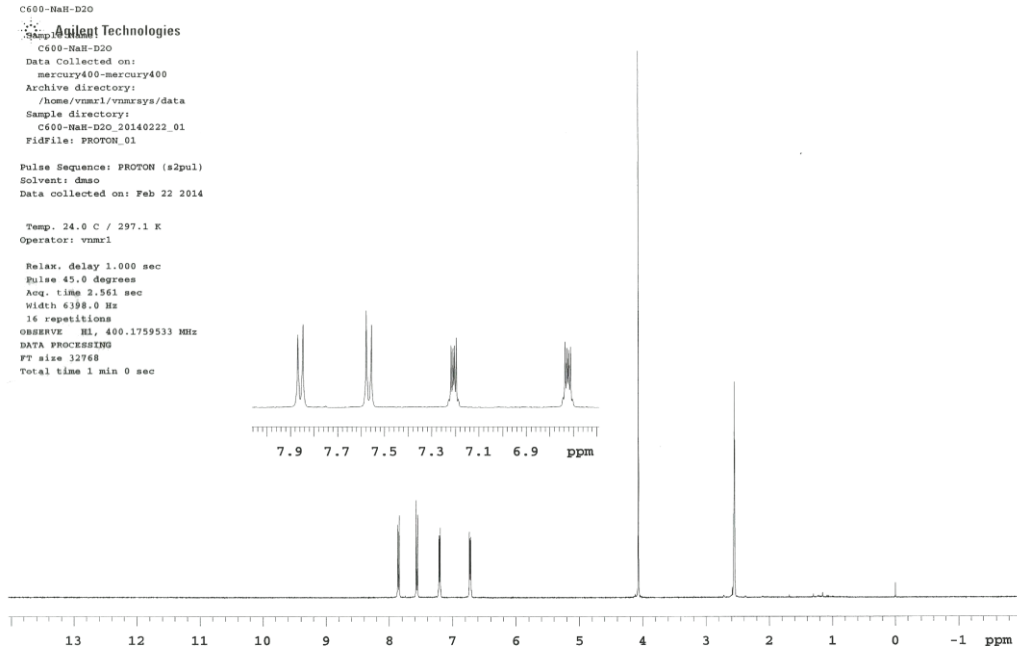
0.216 g (2 mmol) 1,2-Diaminobenzen ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yönteme göre sentezlendi. % 40.5 verimle 0.19 g ürün elde edildi. E.n: 214 -216°C.

Kütle : 235.3 (M+H, % 100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 6.71-6.74 (m, 2H, H-5,6), 7.19-7.22 (m, 2H, H-4,7), 7.57 (d, 2H, *J*_o= 8.8 Hz, H-2',6'), 7.86 (d, 2H, *J*_o= 8.8 Hz, H-3',5').

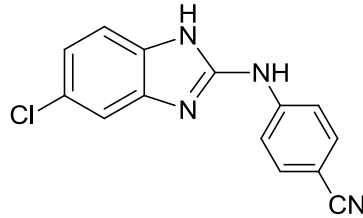


Şekil 3.4 Bileşik 3'ün Kütle Spektrumu



Şekil 3.5 Bileşik 3'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

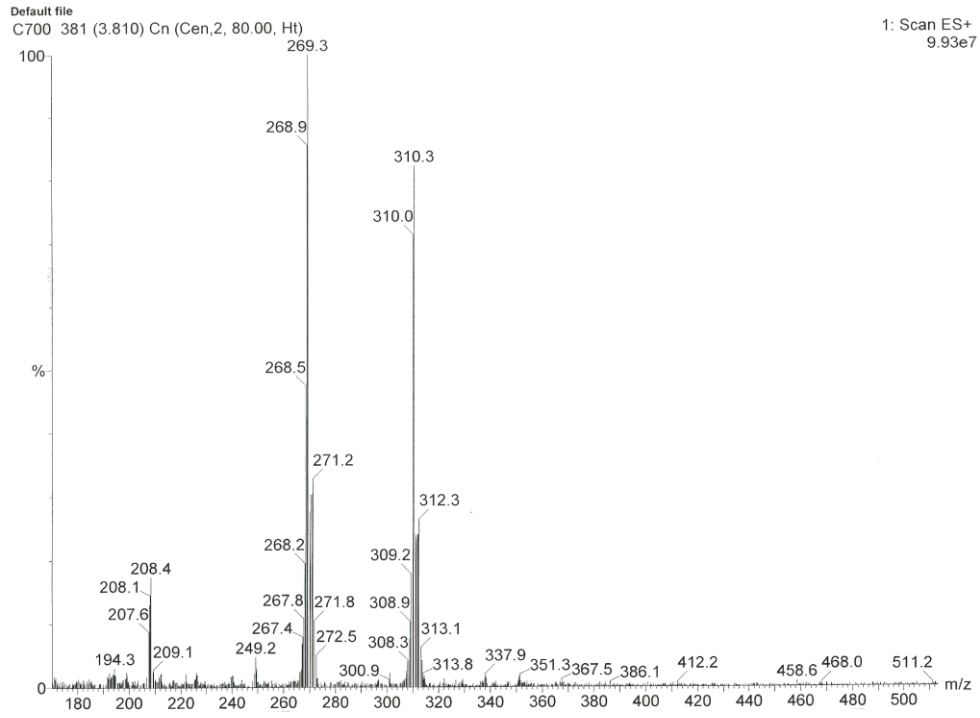
3.1.4. 4-[(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (4)



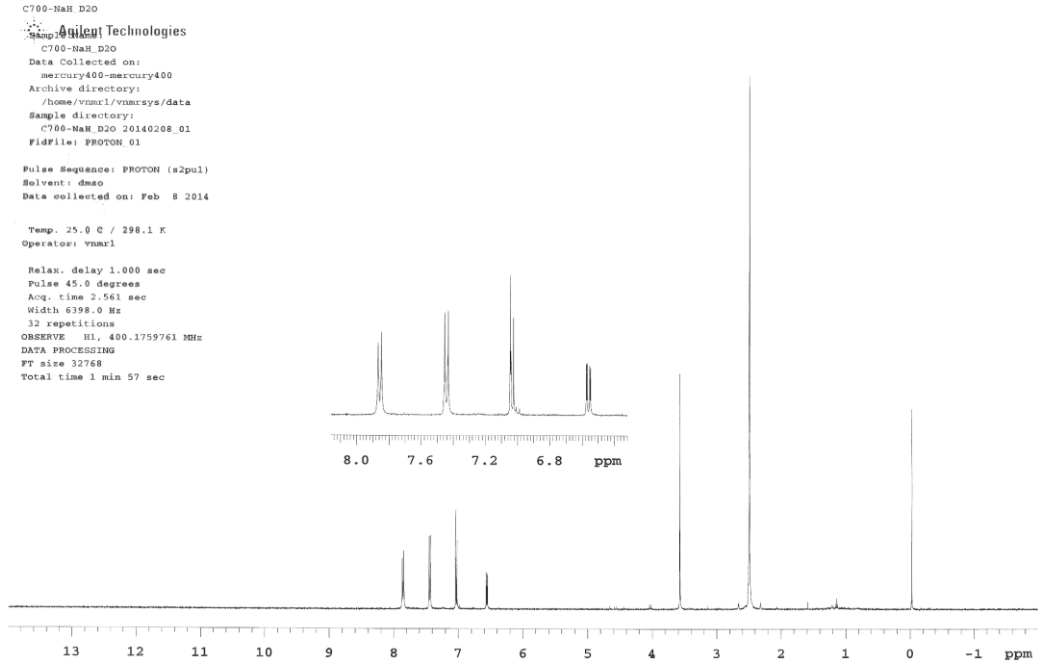
0.284 g (2 mmol) 4-Klorobenzen-1,2-diamin ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilzotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yönteme göre sentezlendi. % 50.0 verimle 0.270 g ürün elde edildi. E.n: 309-313°C .

Kütle: 269 (M+H, % 100), 271 (M+H+2, % 33)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6 +NaH+D $_2$ O) : 6.56 (dd, 1H, $J_o=8.4$ Hz, H-6), 7.03-7.05 (m, 2H, H-4, 7), 7.45(d, 2H, $J_o=9.2$ Hz, H-2',6'), 7.86(d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, H-3',5').

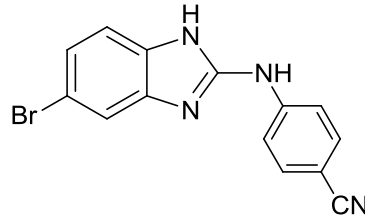


Şekil 3.6 Bileşik 4' ün Kütle Spektrumu



Şekil 3.7 Bileşik 4' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

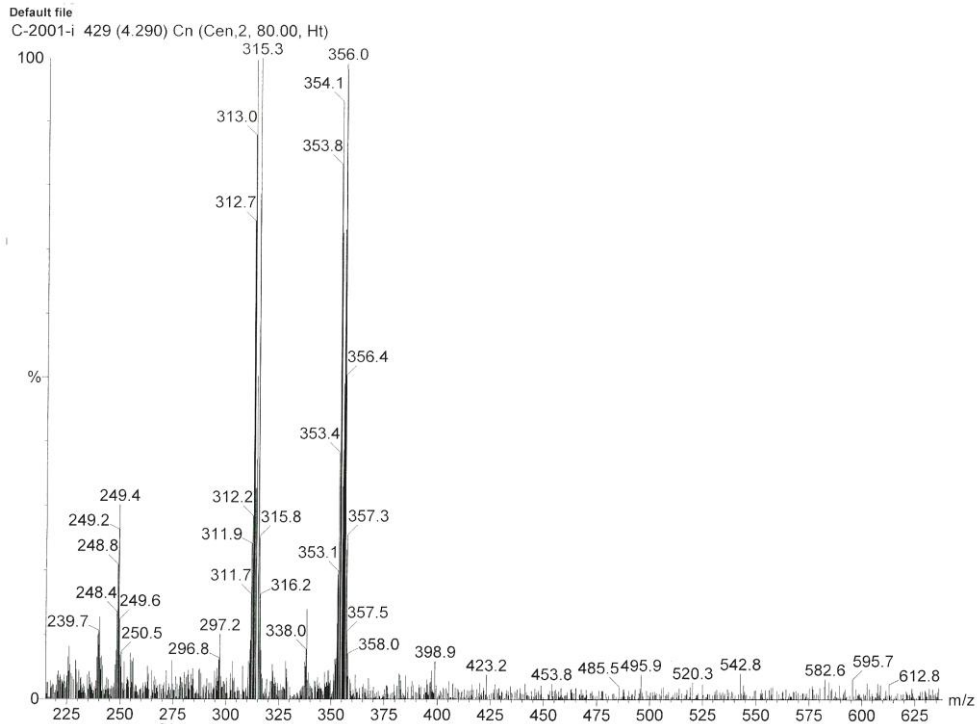
3.1.5. 4-[(5(6)-Bromo-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (5)



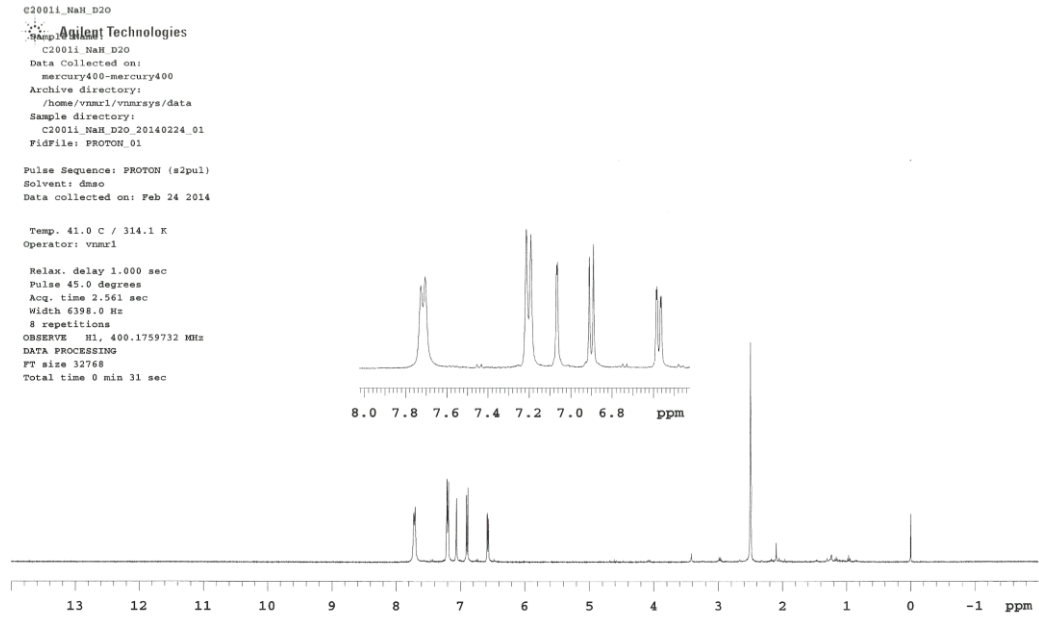
0.370 g (2 mmol) 4-Bromobenzen-1,2-diamin ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yönteme göre sentezlendi. % 51.4 verimle 0.380 g ürün elde edildi. E.n: 302-306°C.

Kütle : 313 (M+H, %100), 315 (M+H+2, %99)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 6.57 (dd, 1H, *J*_m=1.6 Hz, *J*_o=8 Hz, H-6), 6.90 (d, 1H, *J*_o=8 Hz, H-7), 7.07 (d, 1H, *J*_m=1.6 Hz, H-4), 7.20 (d, 2H, *J*_o=8.8 Hz, H-2',6'), 7.72 (d, 2H, *J*_o=8.4 Hz, H-3',5').

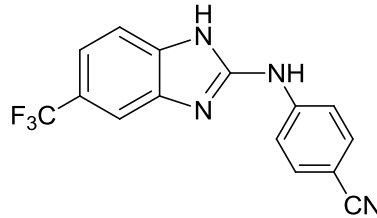


Şekil 3.8 Bileşik 5' in Kütle Spektrumu



Şekil 3.9 Bileşik 5' in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

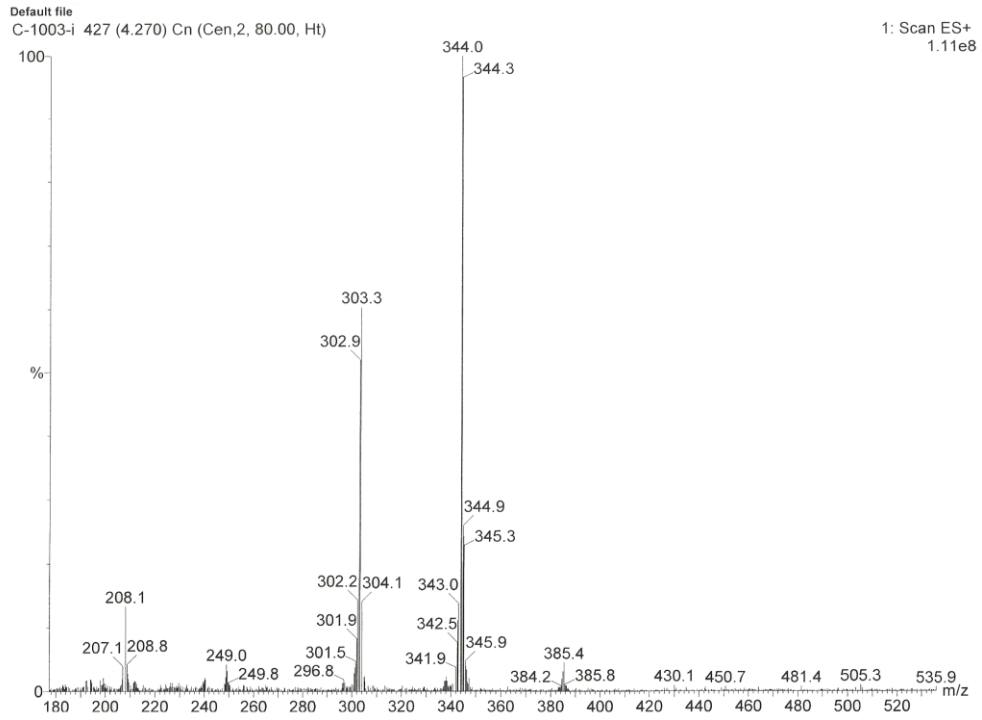
3.1.6. 4-[(5(6)-Triflorometil-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (6)



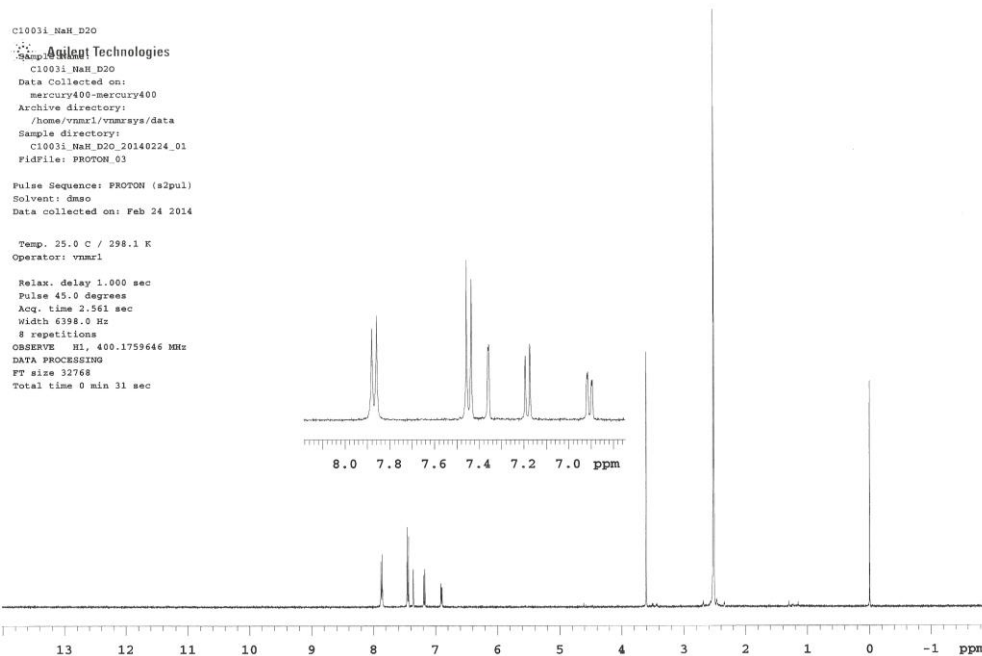
0.352 g (2 mmol) 4-(Triflorometil)benzen-1,2-diamin ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yönteme göre sentezlendi. % 29.8 verimle 0.180 g ürün elde edildi. E.n: 275-279°C.

Kütle : 303 (M+H, %60), 344 (M+H+CH₃CN, %100)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO-*d*₆+NaH+D₂O) : 6.91 (dd, 1H, $J_o=8.4$ Hz, $J_m=1.6$ Hz, H-6), 7.18 (d, 1H, $J_o=8.4$ Hz, H-7), 7.36 (d, 1H, $J_m=1.6$ Hz, H-4), 7.45 (d, 1H, $J_o=8.8$ Hz, H-2',6'), 7.87 (d, 2H, $J_o=9.2$ Hz, H-3',5').

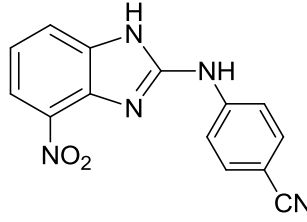


Şekil 3.10 Bileşik 6' nın Kütle Spektrumu



Şekil 3.11 Bileşik 6' nın $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

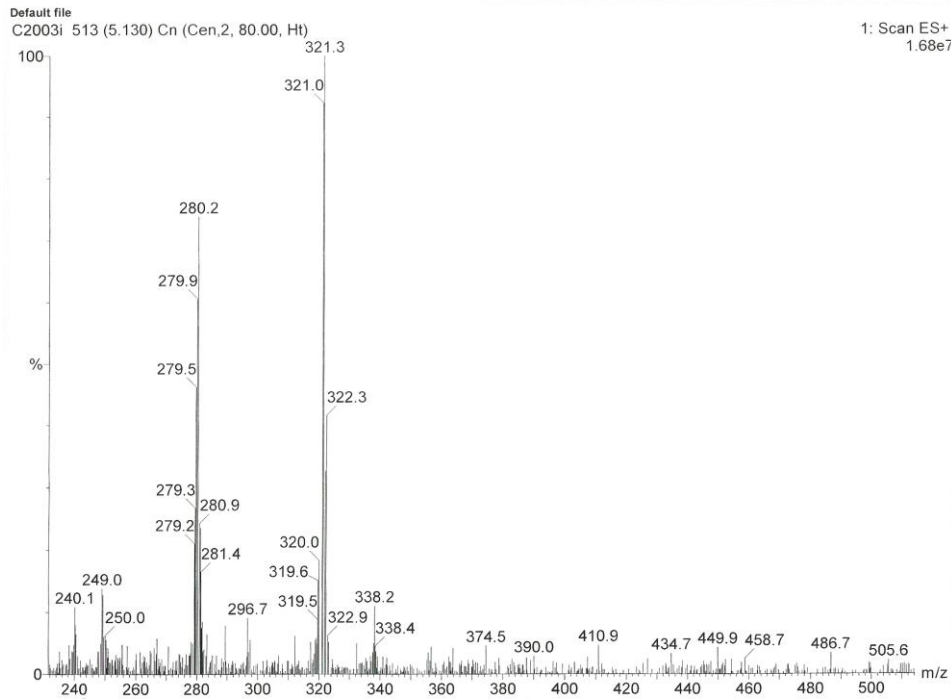
3.1.7. 4-[(4(7)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (7)



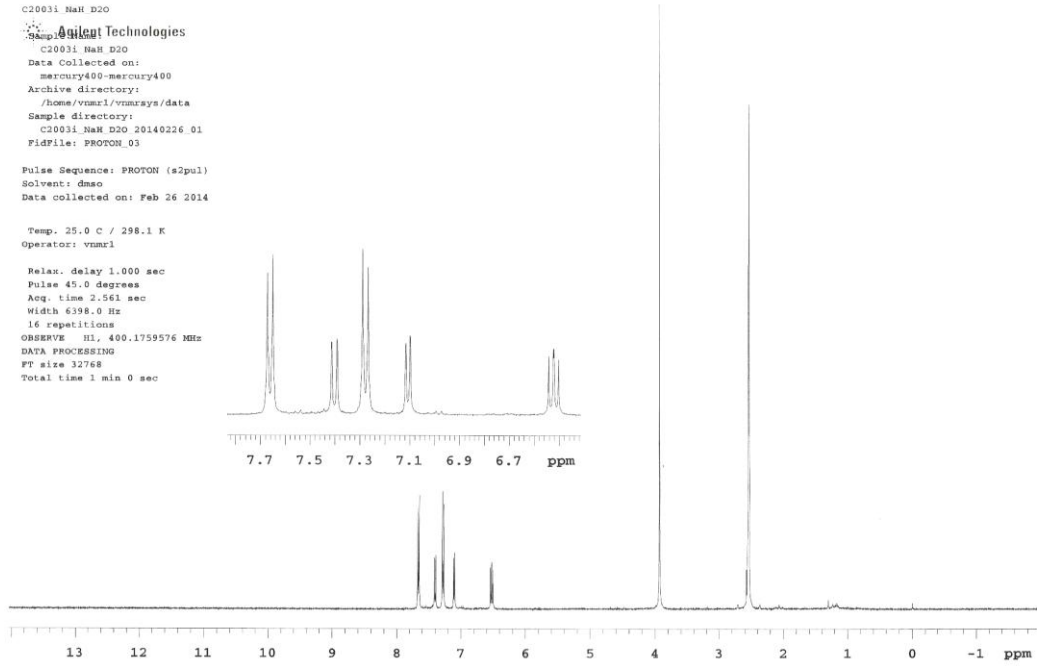
0.306 g (2 mmol) 3-Nitrobenzen-1,2-diamin ve 0.360 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimide hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle göre sentezlendi. % 58 verimle 0.275 g ürün elde edildi. E.n: 268-272°C.

Kütle: 280.2 (M+H, %75), 321.3 (M+H+CH₃CN, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 6.52 (t, 1H, *J*_o=8 Hz, H-6), 7.11 (d, 1H, *J*_o=7.6 Hz, H-7), 7.28 (d, 2H, *J*_o=8.4 Hz, H-2',6'), 7.40 (d, 1H, *J*_o=7.6 Hz, H-5), 7.66 (d, 2H, *J*_o=9.2 Hz, H-3',5').

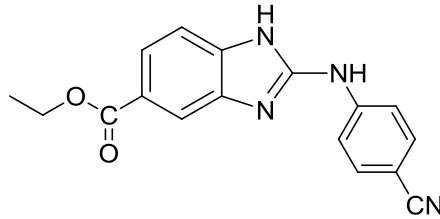


Şekil 3.12 Bileşik 7' nin Kütle Spektrumu



Şekil 3.13 Bileşik 7' nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

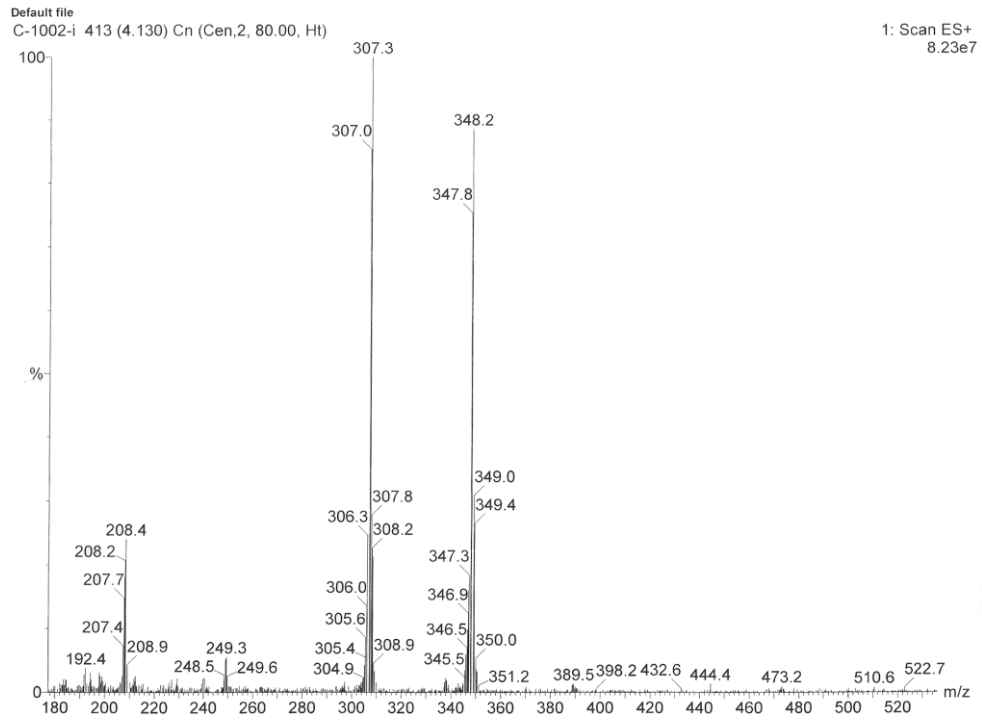
3.1.8. Etil 2-[(4-siyanofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksilat (8)



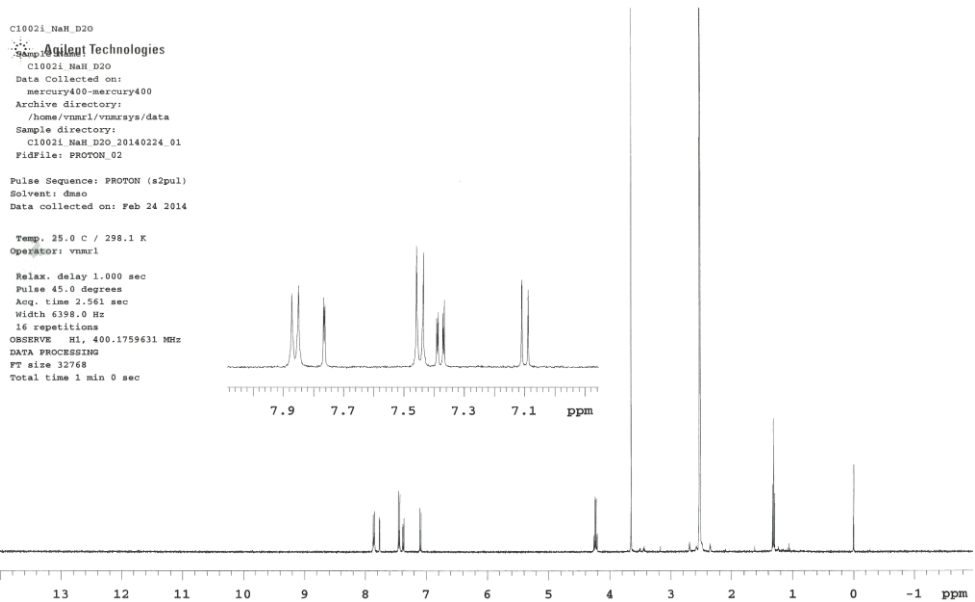
0.360 g (2 mmol) Etil 3,4-diaminobenzoat ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yönteme göre sentezlendi. %42.81 verimle 0.262 g ürün elde edildi. E.n: 283-286°C.

Kütle: 307 (M+H, %100)

$^1\text{H-NMR}$ δ ppm (DMSO- d_6 +NaH+D $_2$ O) : 1.32 (t, 3H, -CH $_3$), 4.23 (q, 2H, -CH $_2$), 7.10 (d, 1H, J_0 = 8.4 Hz, H-7), 7.38 (dd, 1H, J_0 = 8.4 Hz, J_m = 2 Hz, H-6), 7.45 (d, 2H, J_0 = 9.2 Hz, H-2', 6'), 7.77 (d, 1H, J_m = 1.6 Hz, H-4), 7.86 (d, 2H, J_0 = 8.8 Hz, H-3', 5').

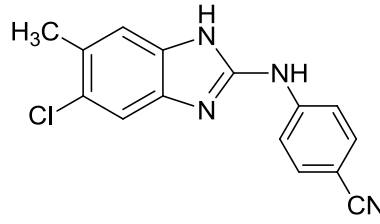


Şekil 3.14 Bileşik 8' in Kütle Spektrumu



Şekil 3.15 Bileşik 8' in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.1.9. 4-[(5(6)-Kloro-6(5)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (9)

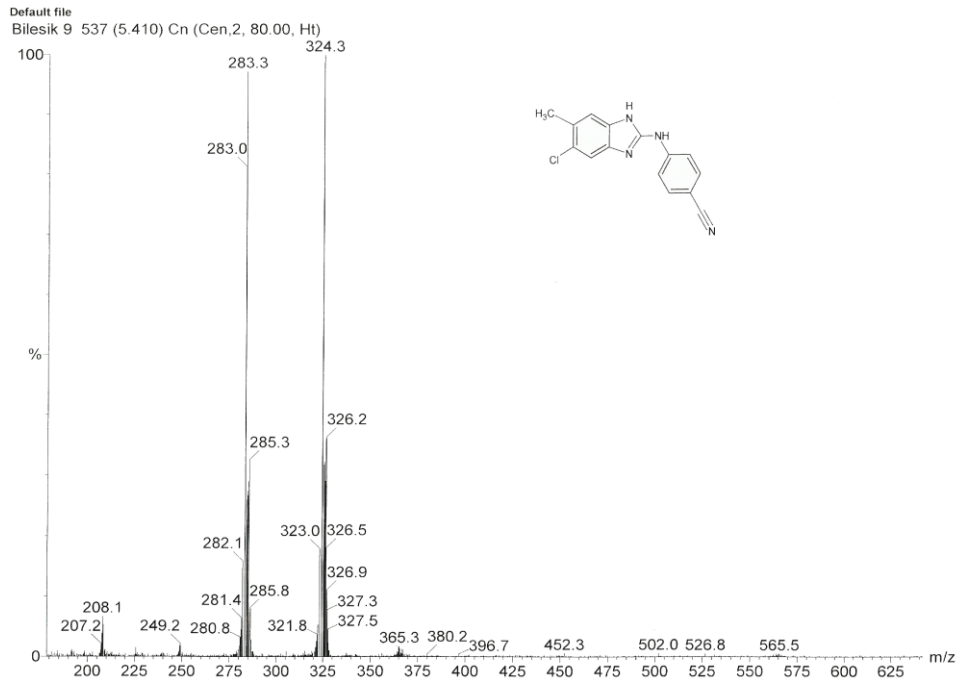


0.312 g (2 mmol) 4-Kloro-5-metilbenzen-1,2-diamin ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle sentezlendi. %53.19 verimle 0.300 g ürün elde edildi. En: 282-285°C

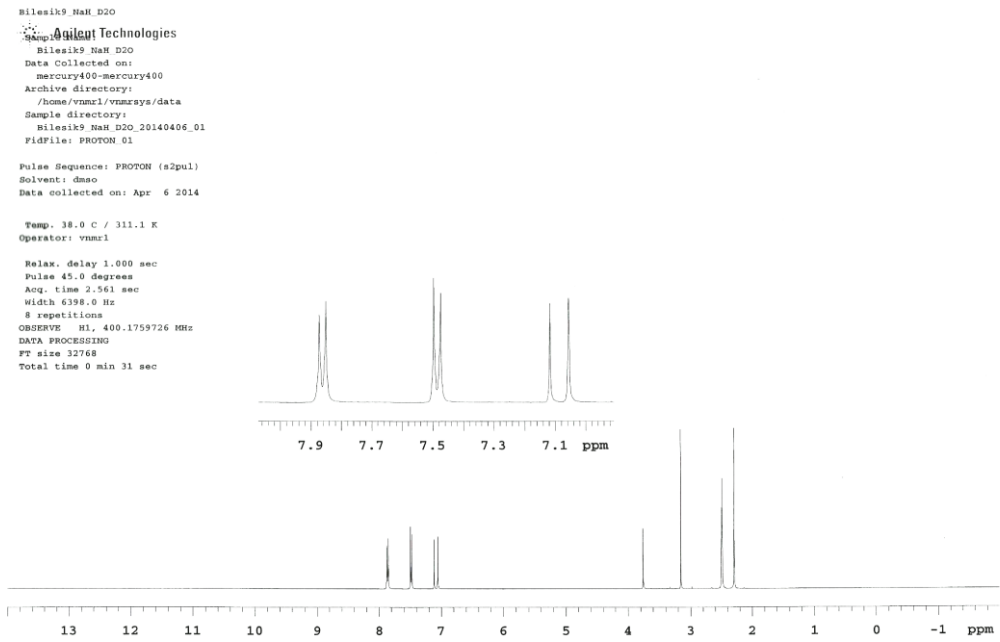
Kütle: 283 (M+H, %98), 324 (M+H+CH₃CN, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 2.29 (s, 3H, CH₃), 7.05 (s, 1H, H-7), 7.12 (s, 1H, H-4), 7.48 (d, 2H, J_o=9.2 Hz, H-2',6'), 7.86 (d, 2H, J_o=9.2 Hz, H-3',5').

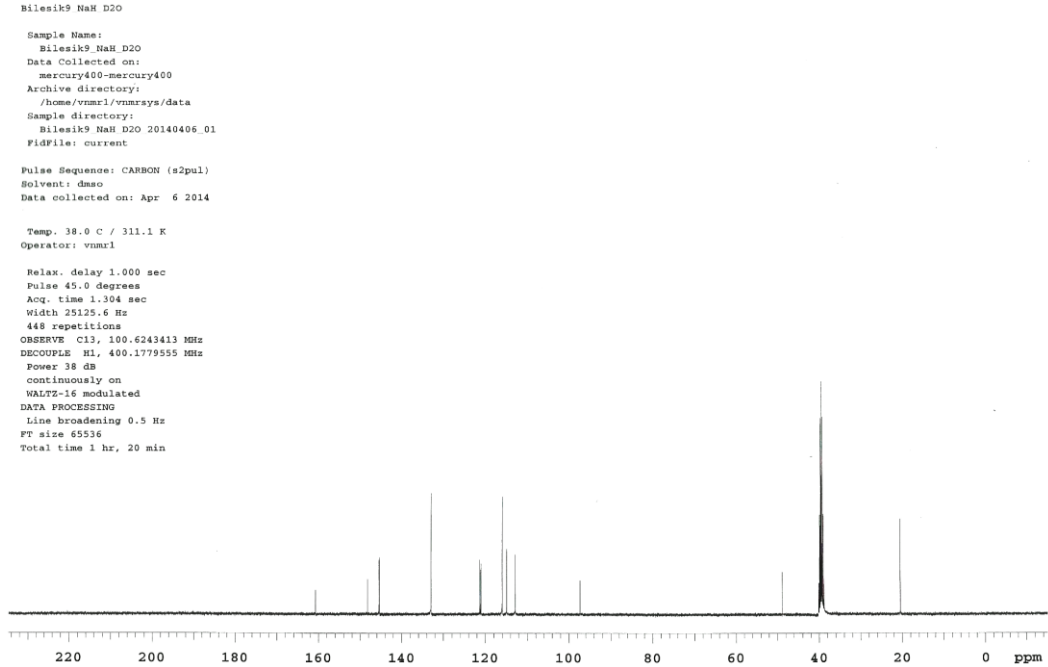
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O): 20.5, 48.9, 97.3, 112.9, 114.9, 116.0, 121.0, 121.2, 121.4, 132.9, 145.5, 148.3, 160.8 .



Şekil 3.16 Bileşik 9' un Kütle Spektrumu

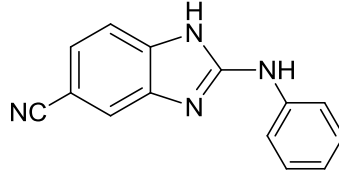


Şekil 3.17 Bileşik 9' un ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 3.18 Bileşik 9' un ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.10. 2-(Fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (10)

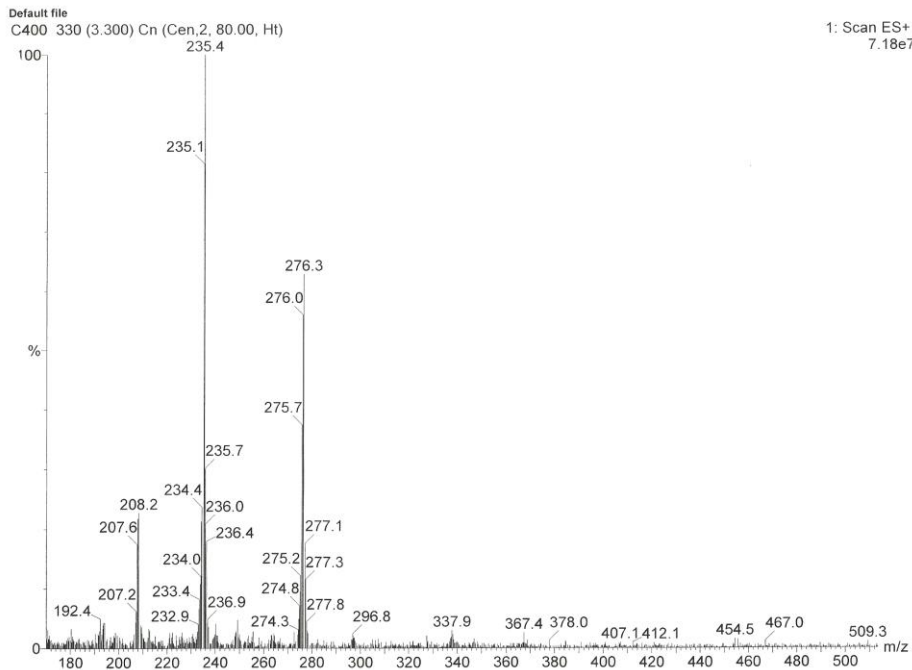


0.266 g (2 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril (**1**) ve 0.270 g (2 mmol) fenilizosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle göre sentezlendi. % 25.6 verimle 0.124 g ürün elde edildi. E.n: 290 - 294°C

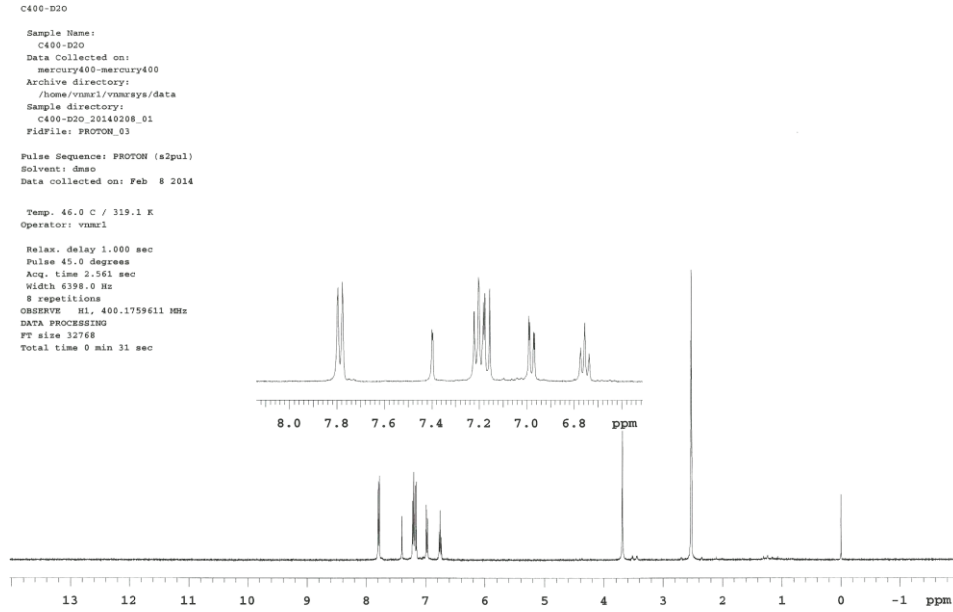
Kütle: 235 (M+H, % 100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 6.75 (t, 1H, *J*_o= 7.2 Hz, H-4'), 6.98 (dd, 1H, *J*_o= 8.4 Hz, H-6), 7.16-7.22 (m, 3H, H-4,3',5'), 7.40 (d, 1H, *J*_m= 1.6 Hz, H-7), 7.78 (d, 2H, *J*_o= 7.6 Hz, H-2',6').

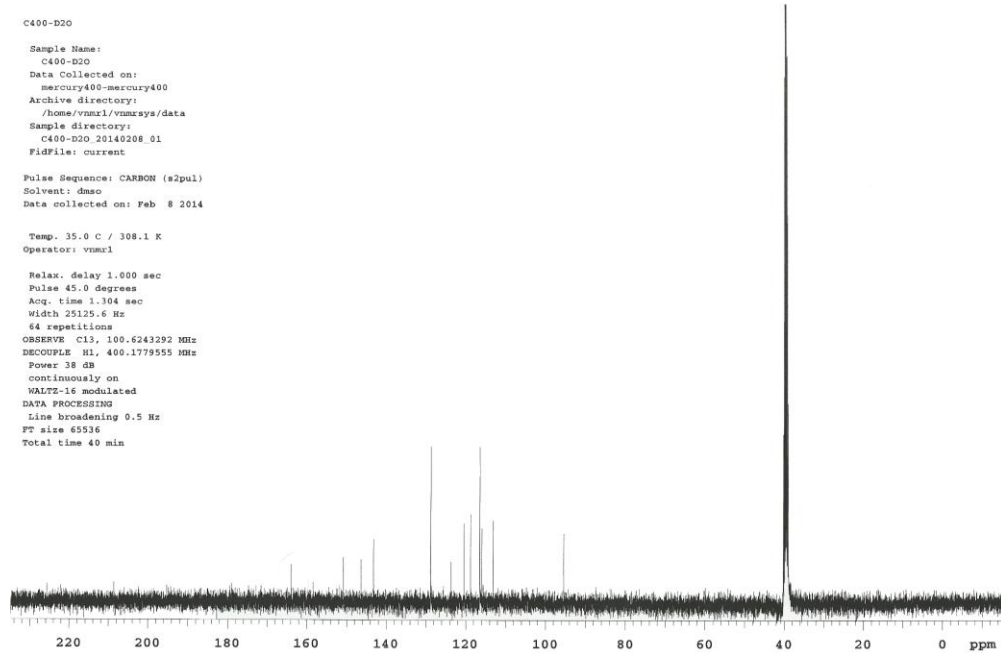
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) ve HSQC: 95.42(C-1'), 113.12(C-4), 115.93(C-5), 116.49(C-3',5'), 118.79(C-4'), 120.48 (C-7), 123.70(-CN), 128.82(C-2',6'), 143.28(C-7a), 146.38(C-6), 150.84(C-3a), 163.99 (C-2) .



Şekil 3.19 Bileşik 10' un Kütle Spektrumu

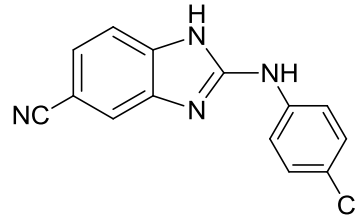


Şekil 3.20 Bileşik 10' un ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 3.21 Bileşik 10' un ^{13}C -NMR Spektrumu

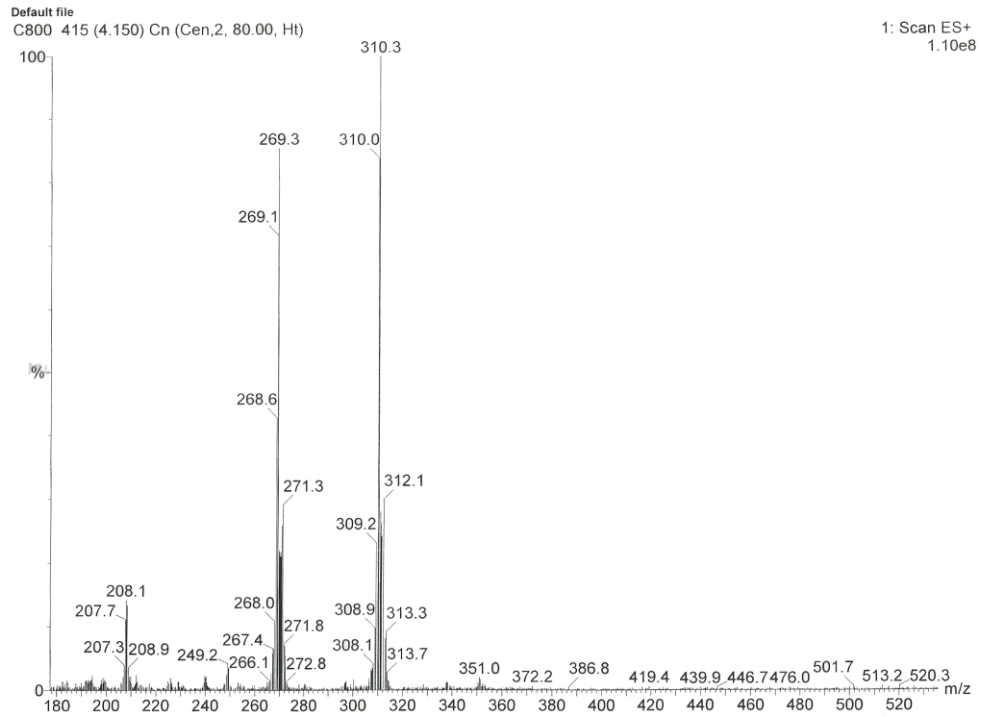
3.1.11. 2-[(4-Klorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**11**)



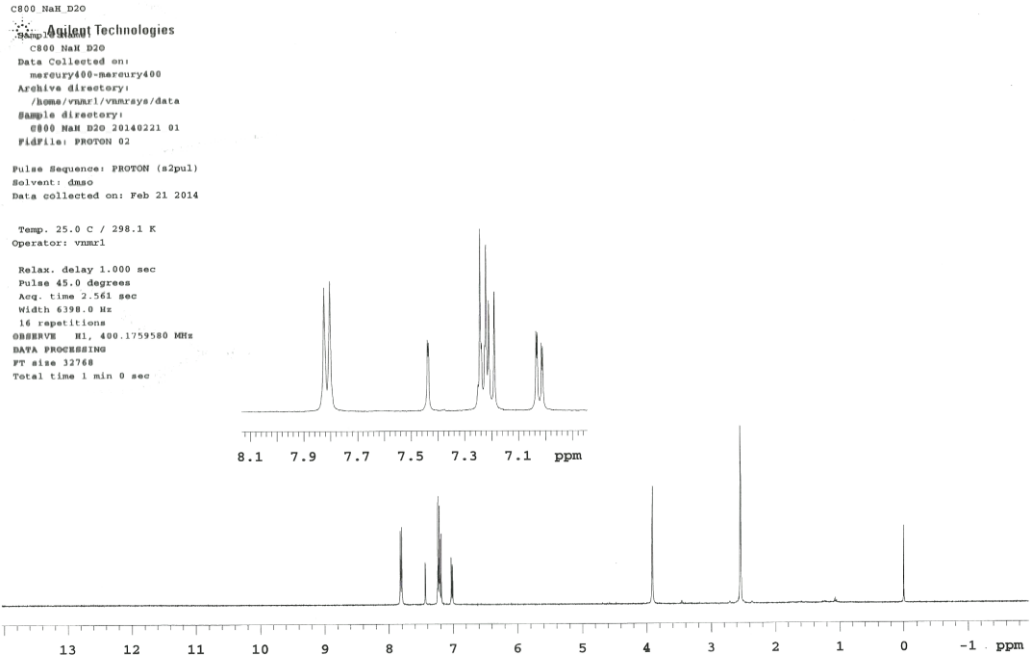
0.266 g (2 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril (**1**) ve 0.338 g (2 mmol) 4-klorofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle göre sentezlendi. %42.9 verimle 0.230 g ürün elde edildi. E.n: 280-284°C.

Kütle: 269 (M+H, % 87), 271 (M+H+2, %33), 310 (M+H+CH₃CN, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O) : 7.02 (dd, 1H, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz, H-6), 7.19-7.24 (m, 3H, H-7,2',6'), 7.44 (d, 1H, $J_m = 1.6$ Hz, H-4), 7.81 (d, 2H, $J_o = 8.8$ Hz, H-3',5').

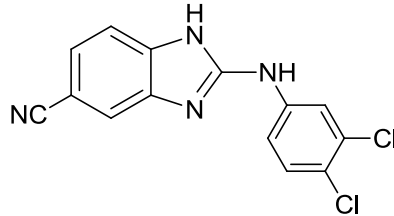


Şekil 3.22 Bileşik 11' in Kütle Spektrumu



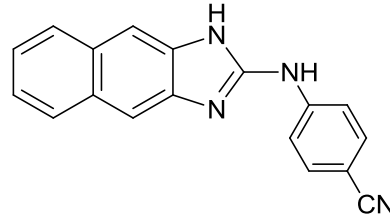
Şekil 3.23 Bileşik 11' in $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.1.12. 2-[(3,4-Diklorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (12)



0.266 g (2 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril (**1**) ve 0.404 g (2 mmol) 3,4-diklorofenilizotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle sentezlendi. % 36.0 verimle 0.185 g ürün elde edildi. E.n: 357-358 °C (Özden ve ark. 2008).

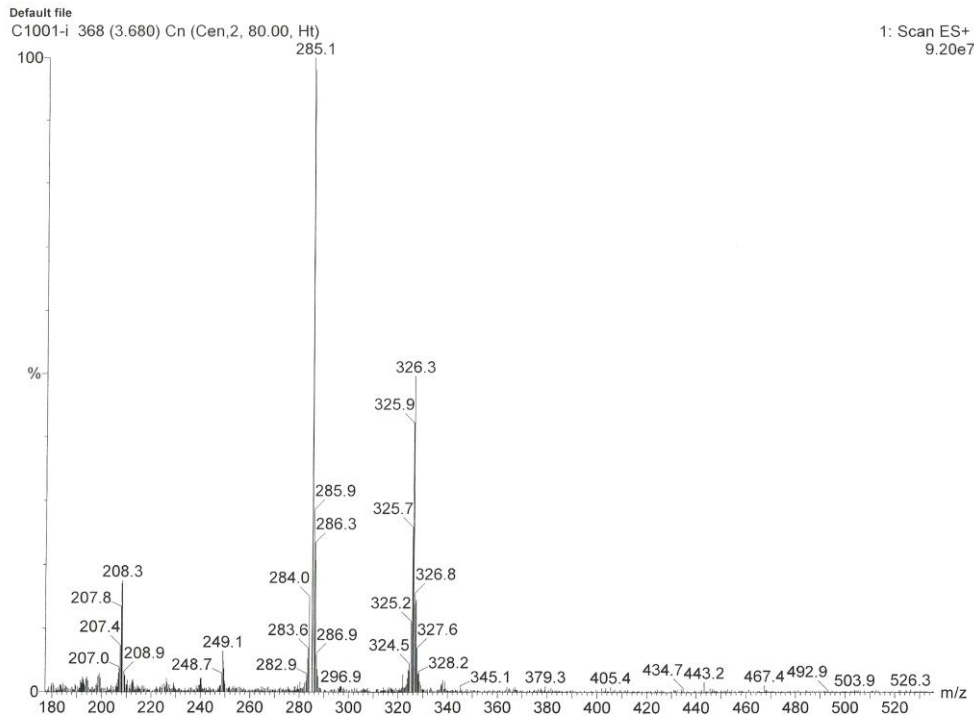
3.1.13. 4-[(1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-il)amino]benzonitril (13)



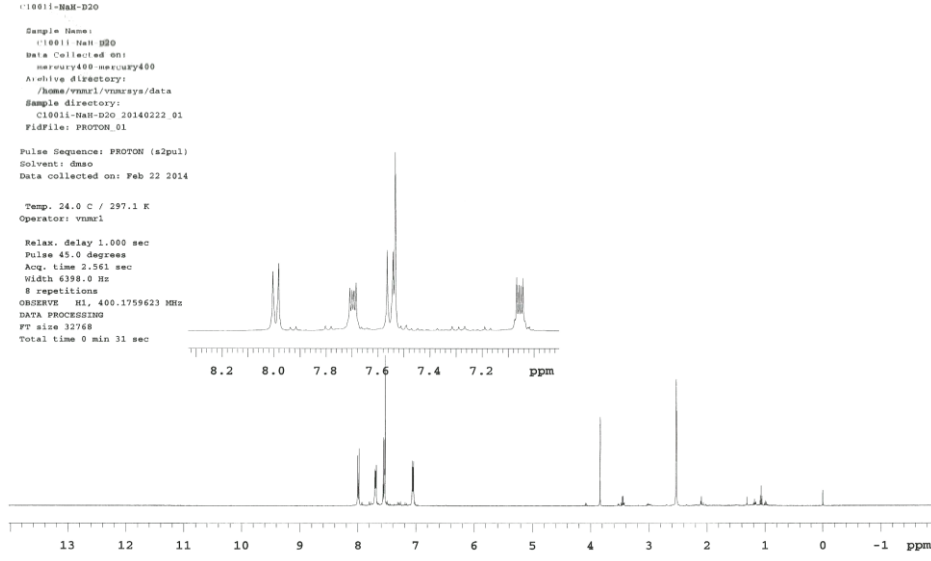
0.316 g (2 mmol) 2,3-Diaminonaftalen ve 0.320 g (2 mmol) 4-siyanofenilzotiyosiyanat, 0.764g (4 mmol) *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etil karbodiimid hidroklorür varlığında reaksiyona sokularak 3.1.2 de verilen yöntemle sentezlendi. % 38.0 verimle 0.220 g ürün elde edildi. E.n: 290-294°C.

Kütle: 285 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆ +NaH+D₂O): 7.04-7.07 (m, 2H, H-6,7), 7.53-7.56 (m, 4H, H-5, 8,2',6'), 7.69-7.71 (m, 2H, H-4,9). 7.99 (d, 2H, J_o=8.8 Hz, H-3',5').



Şekil 3.24 Bileşik 13' ün Kütle Spektrumu

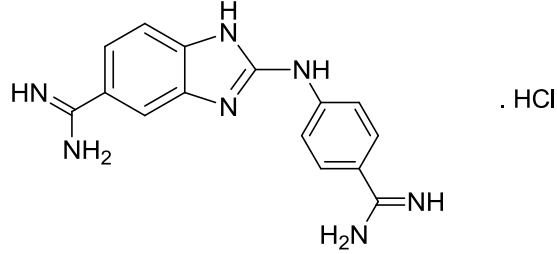


Şekil 3.25 Bileşik 13' ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.2. Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin (14-41) Genel Sentez Yöntemleri

2-((4-siyanofenil)amino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 4-((1*H*-benzimidazol-2-il)amino)benzonitril (**3,4,5,6,7,8,9,13**), 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**10,11,12**) türevleri, kuru HCl gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde ağzı sıkıca kapatılmış balon içerisinde 4 gün oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra üzerine kuru eter ilave edilerek imidat esteri çöktürüldü ve hızlı bir şekilde vakumda süzülüp kuru eterle yıkandıktan sonra vakum etüvünde kurutuldu. Elde edilen imidat esterleri üzerine ilgili amin türevleri eklenerek mono ve dikasyonik benzimidazol karboksamidin türevleri elde edilmiştir.

3.2.1 2-[(4-amidinofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (14)



0,259 g 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esterini, amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. Etanolik HCl ile tuzu hazırlandı 0.070g ürün % 17 verimle elde edildi. E.n: 302-306 °C

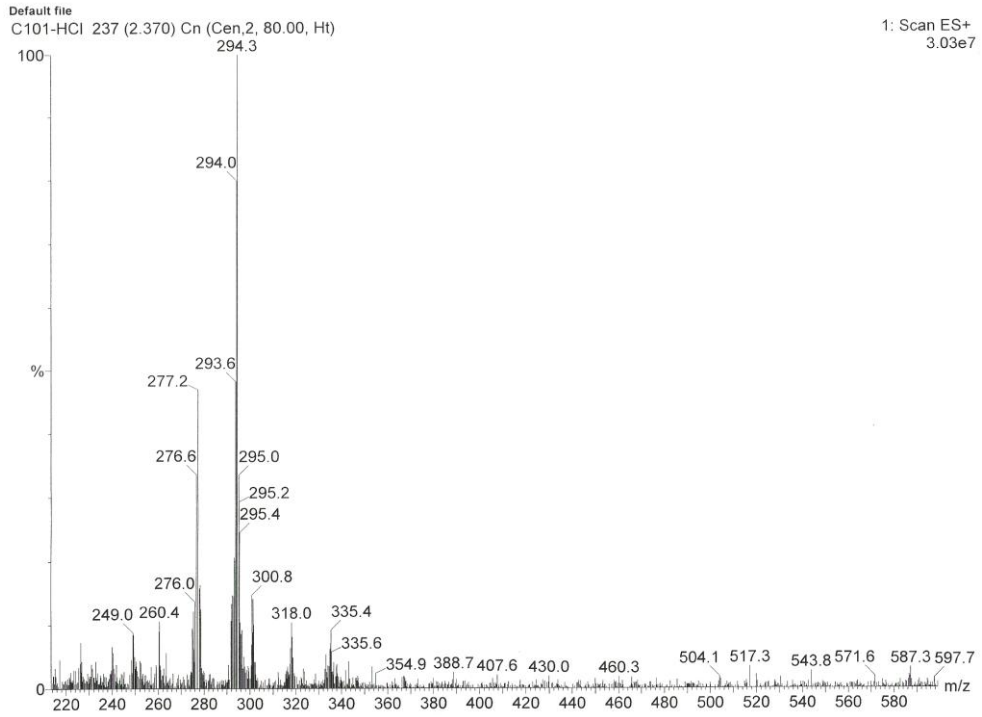
Elementel Analiz = C₁₅H₁₅N₇ · 2HCl · 3H₂O · 0.25 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	43.11	5.71	22.70
Bulunan	43.27	5.30	22.85

Kütle m/z (ESI⁺) : 294.3 (M+H, %100).

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 7.70 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-7), 7.77-7.78 (m, 2H, H-2', 6'), 7.80 (d, 1H, J_m= 2 Hz H-4), 7.97-8.00 (m, 3H, H-6, 3', 5').

¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 112.14, 112.61, 121.81, 123.59, 123.79, 125.09, 129.78, 135.07, 141.52, 149.44, 165.96, 166.67 .



Şekil 3.26 Bileşik 14' ün Kütle spektrumu

C101

Sample Name:
C101

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
C101_20140223_01

Fidfile: PROTON 02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: cd3od

Data collected on: Feb 23 2014

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.561 sec

Width 6398.0 Hz

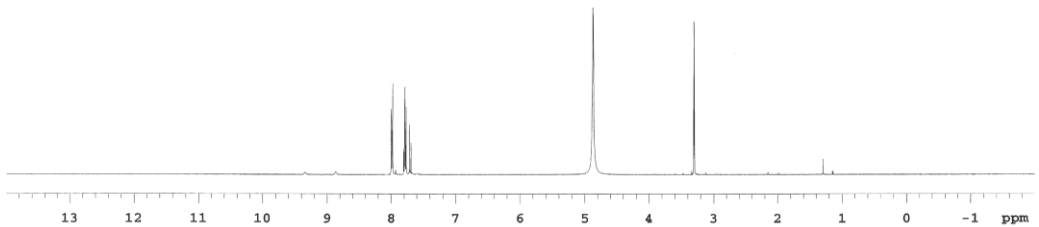
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1756519 MHz

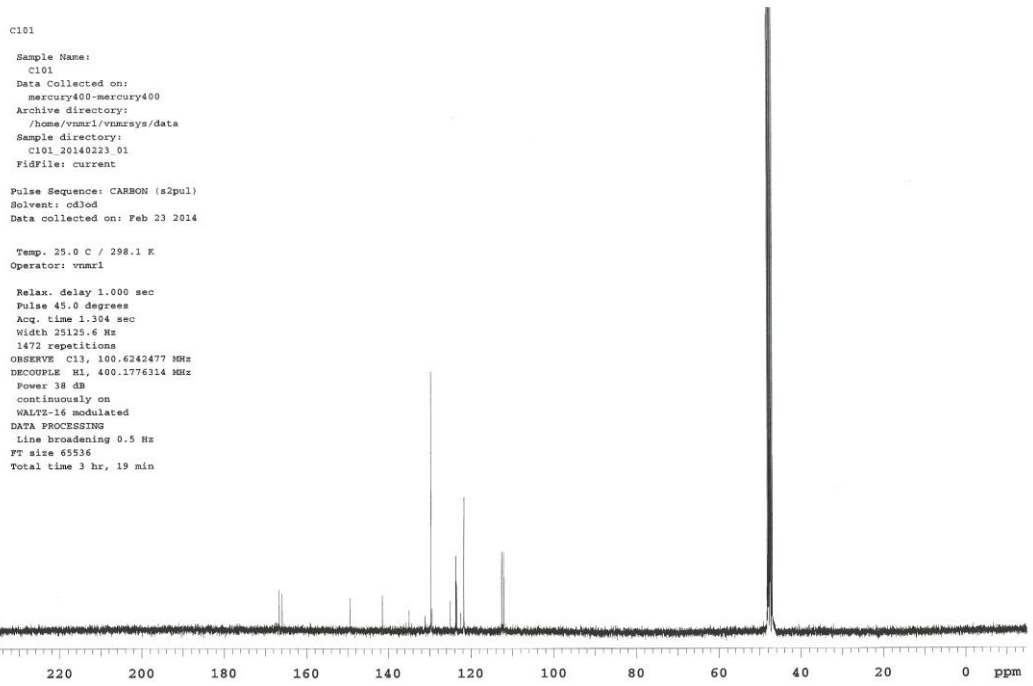
DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min 31 sec

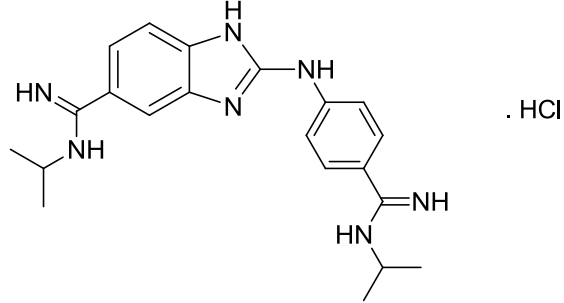


Şekil 3.27 Bileşik 14' ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.28 Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.2. N-İzopropil-2-[(4-(N-izopropilamidino)fenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (15)



0,259 g 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izopropilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolü uçurulduktan sonra, madde silika ile karıştırılarak kolona tatbik edildi, kloroform:izopropanol:amonyak (10:4:0.7) solvan sistemi amonyak gazı ile doyurularak kullanıldı. Etanolden kristallendirildi, 0,150 g ürün % 28,9 verimle elde edildi. E.n: 270-274 °C

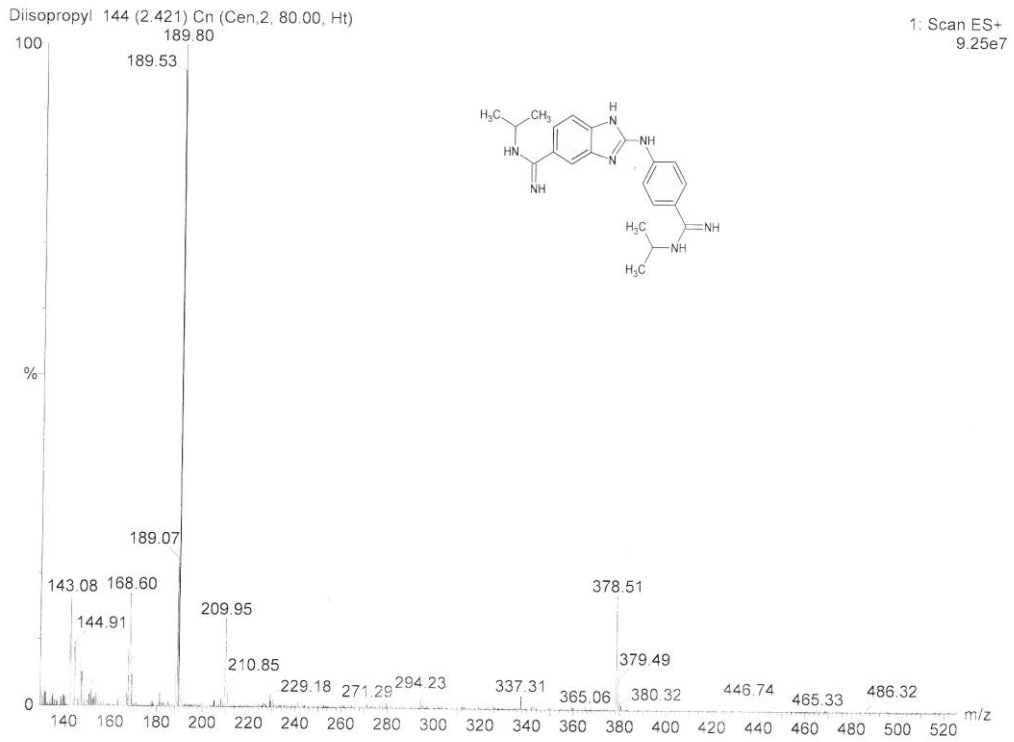
Elementel Analiz = $C_{21}H_{27}N_7 \cdot 1,5HCl \cdot 3H_2O \cdot 0,75C_2H_6O$

	% C	% H	% N
Hesaplanan	51.90	7.54	18.82
Bulunan	52.20	7.43	18.56

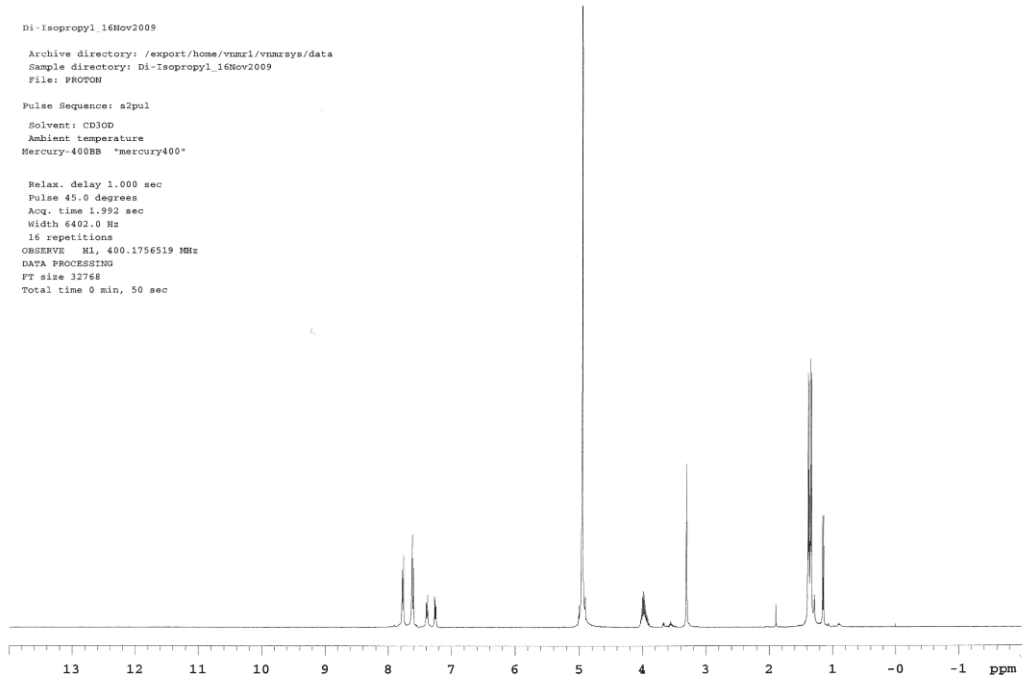
Kütle m/z (ESI+) : 378 (M+H, %20).

1H -NMR δ ppm (CD_3OD-d_4): 1.34 (d, 6H, $-CH_3$ protonları), 1.38 (d, 6H, $-CH_3$ protonları), 3.96-3.99 (m, 2H, $-CH$ protonları), 7.26 (dd, 1H, $J_o=8$ Hz, $J_m=1.6$ Hz, H-6), 7.39 (d, 1H, $J_o=8$ Hz, H-7), 7.60-7.62 (m, 3H, H-4,2',6'), 7.77 (d, 2H, $J_o=8.4$ Hz, H-3',5').

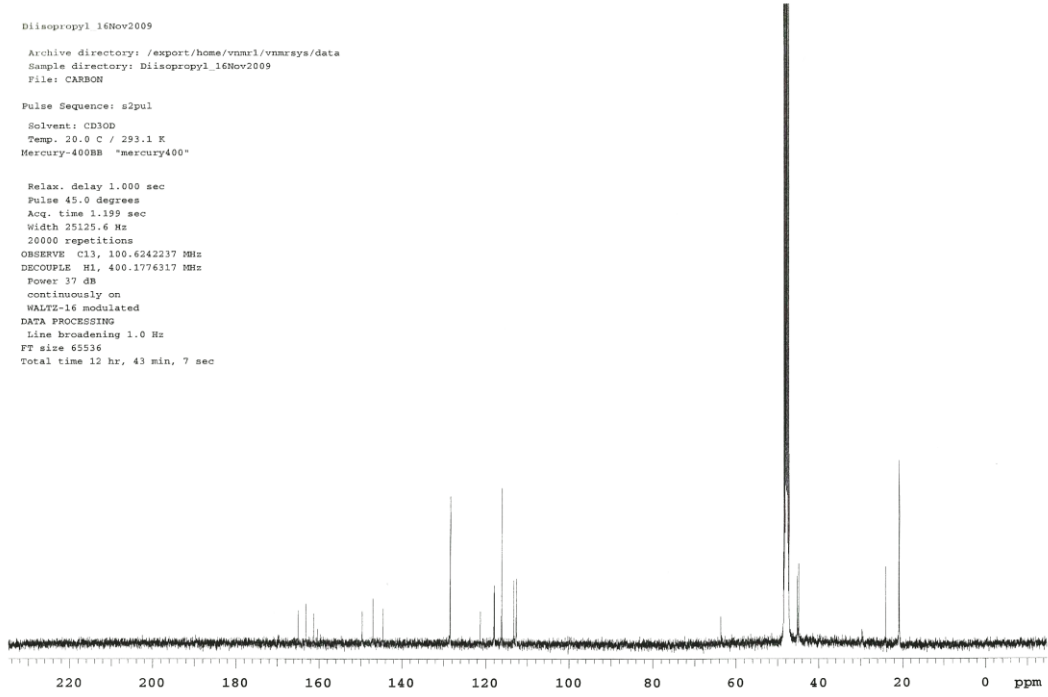
^{13}C -NMR δ ppm (CD_3OD-d_4): 20.77, 24.08, 44.87, 45.17, 112.61, 113.22, 116.12, 117.87, 118.01, 121.22, 128.46, 144.60, 147.01, 149.59, 161.28, 163.15, 164.99.



Şekil 3.29 Bileşik 15' in Kütle spektrumu

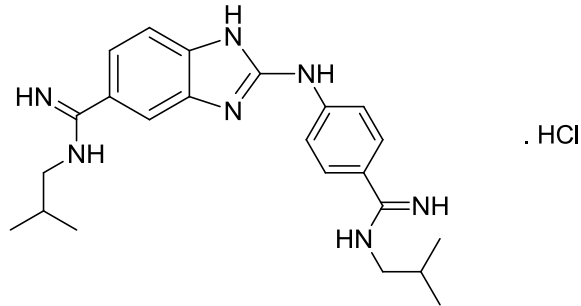


Şekil 3.30 Bileşik 15' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.31 Bileşik 15' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.3. N-İzobutil-2-[(4-(N-izobutilamidino)fenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (16)



0,259 g 2-((4-Siyanofenil)amino)-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izobutilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolü uçurulduktan sonra, madde silika ile karıştırılarak kolona tatbik edildi, kloroform:izopropanol:amonyak (10:4:0.7) solvan sistemi amonyak gazı ile doyurularak kullanıldı. Etanolden kristallendirildi, 0.142 g ürün %26.9 verimle elde edildi. E.n: 276-280 °C

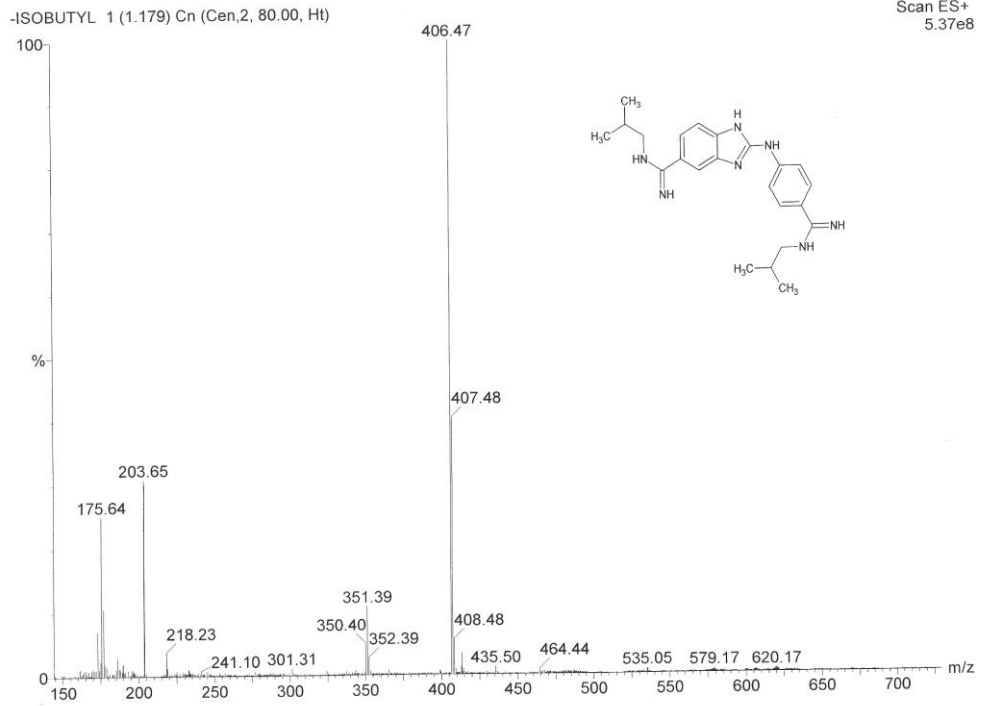
Elementel Analiz = C₂₃H₃₁N₇ · 1.25HCl · 3H₂O · 0.5C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	54.57	7.90	18.16
Bulunan	54.70	7.56	18.53

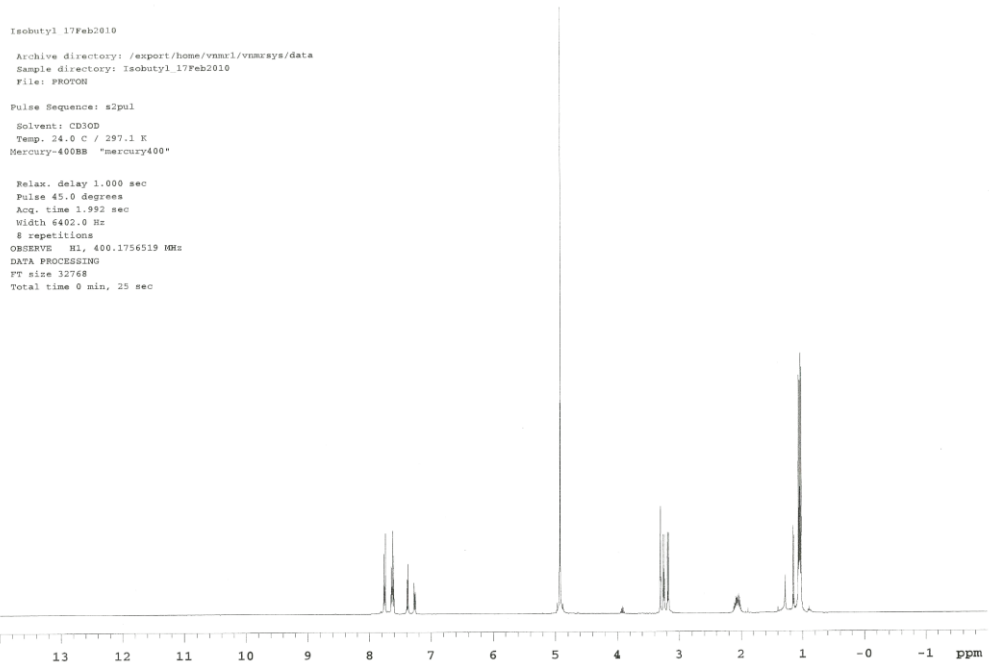
Kütle m/z (ESI+) : 406.47 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.02-1.07 (m, 12H, -CH₃), 2.02-2.10 (m, 2H, -CH), 3.18 (d, 2H, -CH₂), 3.25 (d, 2H, -CH₂), 7.27 (dd, 1H, J_m= 2 Hz, J_o= 8 Hz, H-6), 7.38 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-7), 7.60-7.65 (m, 3H, H-4,2',6'), 7.75 (d, 2H, J_o= 8.4 Hz, H-3',5').

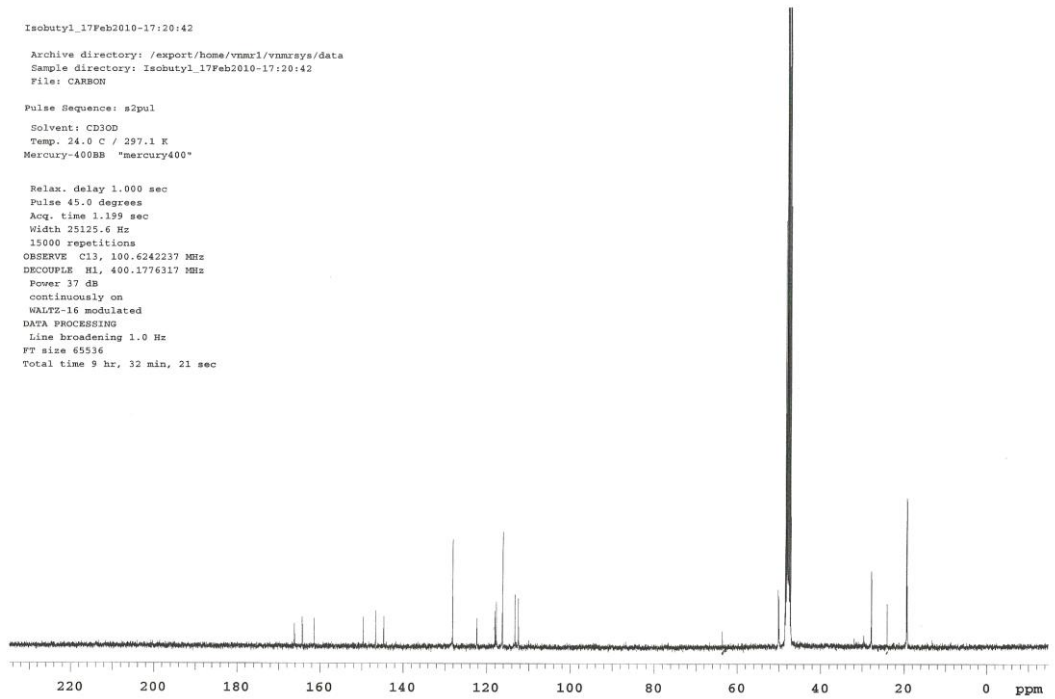
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 19.34, 24.08, 27.74, 47.82, 50.02, 63.56, 112.41, 113.22, 116.20, 117.69, 118.04, 122.34, 128.16, 144.68, 146.62, 149.64, 161.41, 164.29, 166.19 .



Şekil 3.32 Bileşik 16' nın Kütle spektrumu

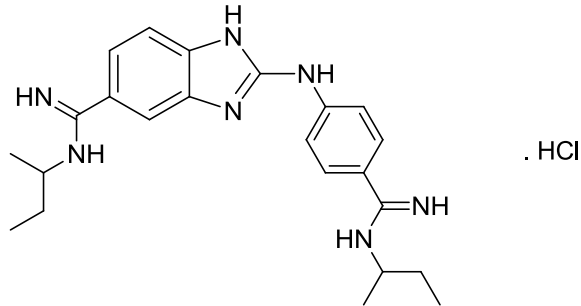


Şekil 3.33 Bileşik 16' nın ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.34 Bileşik 16' nın ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.4. *N*-sek-butil-2-[(4-(*N*-sek-butilamidino)fenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (17)



0,259 g 2-((4-Siyanofenil)amino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml *sek*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolü uçurulduktan sonra, madde silika ile karıştırılarak kolona tatbik edildi, kloroform:izopropanol:amonyak (10:4:0.7) solvan sistemi amonyak gazı ile doyurularak kullanıldı. Etanolik HCl ile tuzu hazırlandı, % 14 verimle 0.082 g ürün elde edildi. E.n: 278-284 °C

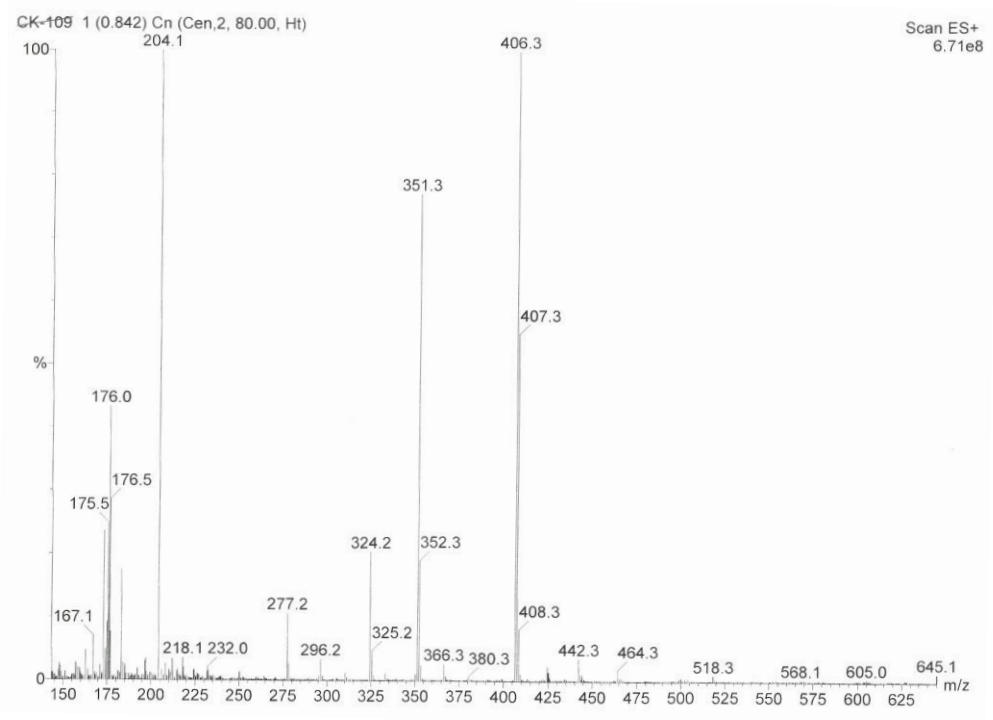
Elementel Analiz = C₂₃H₃₁N₇ · 4,5 HCl

	% C	% H	% N
Hesaplanan	58.90	8.21	16.84
Bulunan	59.34	8.04	16.84

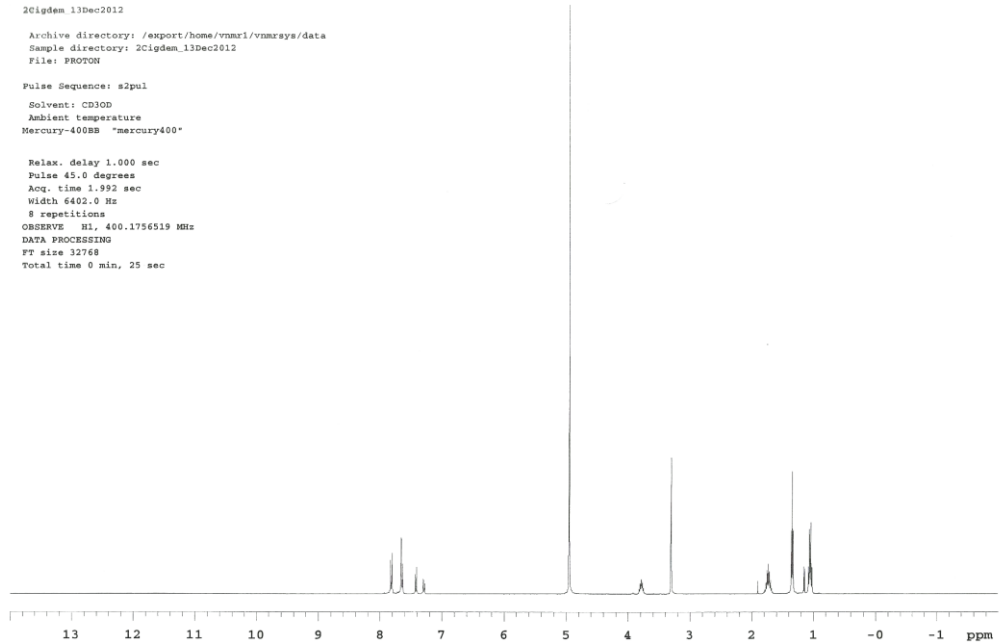
Kütle m/z (ESI+) : 406.3 (M+H, %75)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.02-1.16 (m, 6H, -CH₃(4)), 1.35(t, 6H, -CH₃(1)), 1.68-1.79 (m, 4H, -CH₂(3)), 3.75-3.82 (m, 2H, -CH(2)), 7.29 (dd, 1H, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz, H-6), 7.42 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-7), 7.63-7.66 (m, 3H, H-4, 2',6'), 7.82 (d, 2H, J_o= 9.2 Hz, H-3',5').

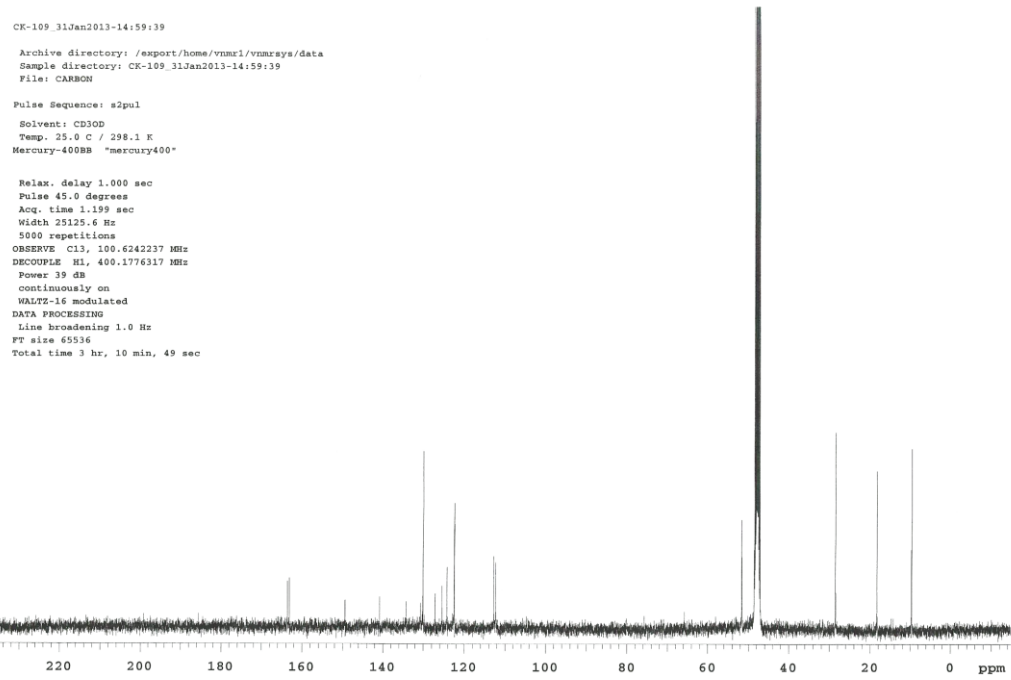
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 9.59, 18.27, 28.44, 51.66, 112.25, 112.73, 122.43, 124.19, 125.41, 127.12, 130.06, 130.7, 134.21, 140.80, 149.39, 163.13, 163.63.



Şekil 3.35 Bileşik 17' nin Kütle spektrumu

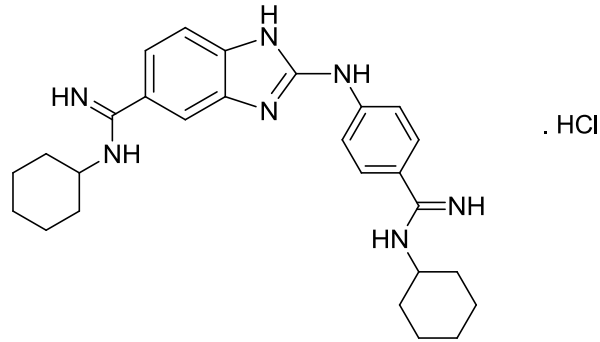


Şekil 3.36 Bileşik 17' nin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.37 Bileşik 17' nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.5. N-Sikloheksil-2-[(4-(N-sikloheksilamidino)fenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (18)



0,259 g 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.26 ml sikloheksilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolü uçurulduktan sonra, madde silika ile karıştırılarak kolona tatbik edildi, kloroform:izopropanol:amonyak (10:4:0.7) solvan sistemi amonyak gazı ile doyurularak kullanıldı. Etanolden kristallendirildi, 0.146 g ürün % 25.6 verimle elde edildi. E.n: 296-298 °C

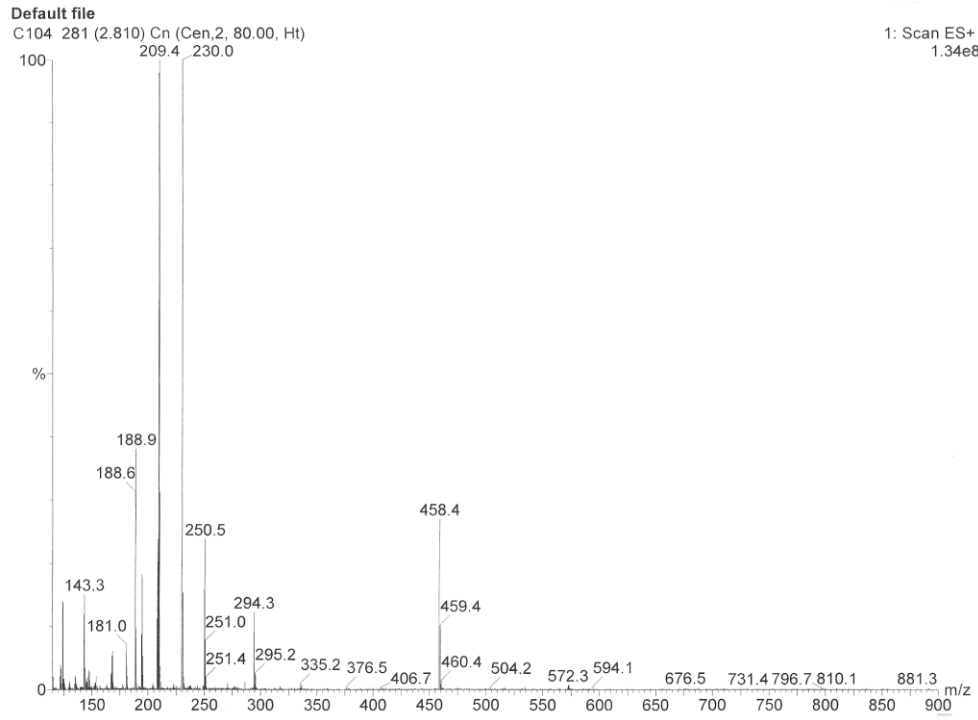
Elementel Analiz = C₂₇H₃₅N₇ · 0,5HCl · 4H₂O · 0,5C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	58.9	8.21	17.17
Bulunan	59.34	8.04	16.84

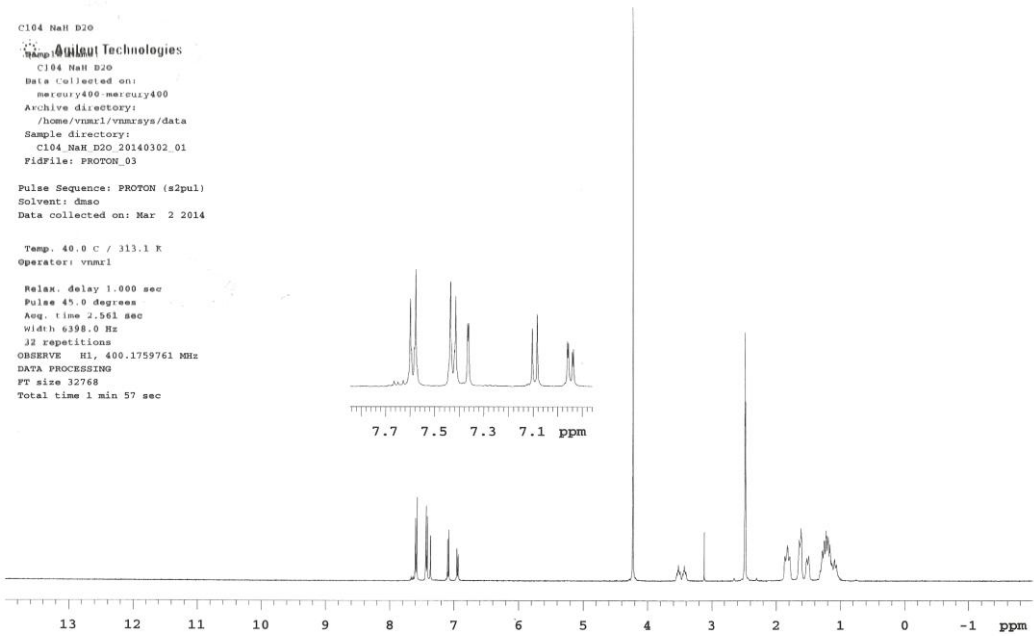
Kütle m/z (ESI+) : 458.99 (M+H, %88)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆+NaH+D₂O): 1.06-1.32 (m, 10H, sikloheksil CH₂), 1.49-1.52 (m, 2H, sikloheksil CH₂), 1.61-1.64 (m, 4H, sikloheksil CH₂), 1.79-1.86 (m, 4H, sikloheksil CH₂), 3.40-3.55 (m, 2H, CH), 6.95 (dd, 1H, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, H-6), 7.09 (d, 1H, J_o = 8.4 Hz, H-7), 7.36 (d, 1H, J_m = 1.6 Hz, H-4), 7.42 (d, 2H, J_o = 8.8 Hz, H-2',6'), 7.59 (d, 2H, J_o = 8.8 Hz, H-3',5').

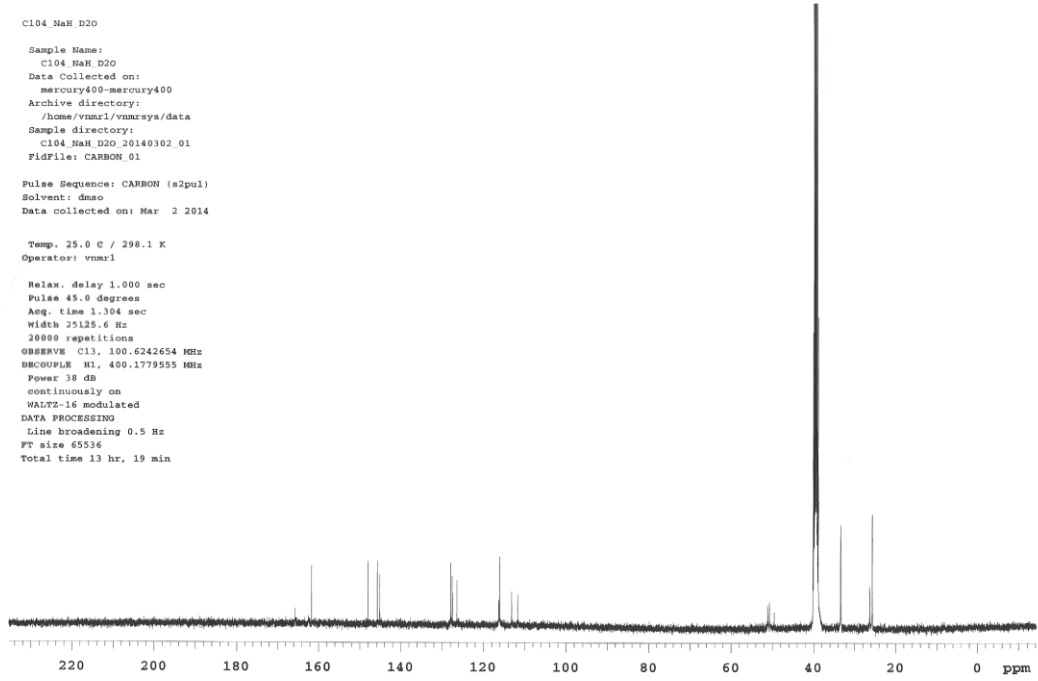
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆+NaH+D₂O): 25.75, 26.32, 33.41, 50.72, 51.15, 111.73, 113.22, 116.14, 116.35, 126.48, 127.61, 128.00, 145.23, 145.84, 148.07, 161.71 .



Şekil 3.38 Bileşik 18' in Kütle spektrumu

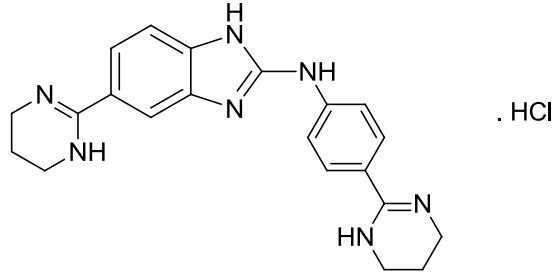


Şekil 3.39 Bileşik 18' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.40 Bileşik 18' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.6. 5(6)-(1,4,5,6-Tetrahidropirimidin-2-il)-N-[(4-(1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il)fenil)amino]-1H-benzimidazol hidroklorür (19)



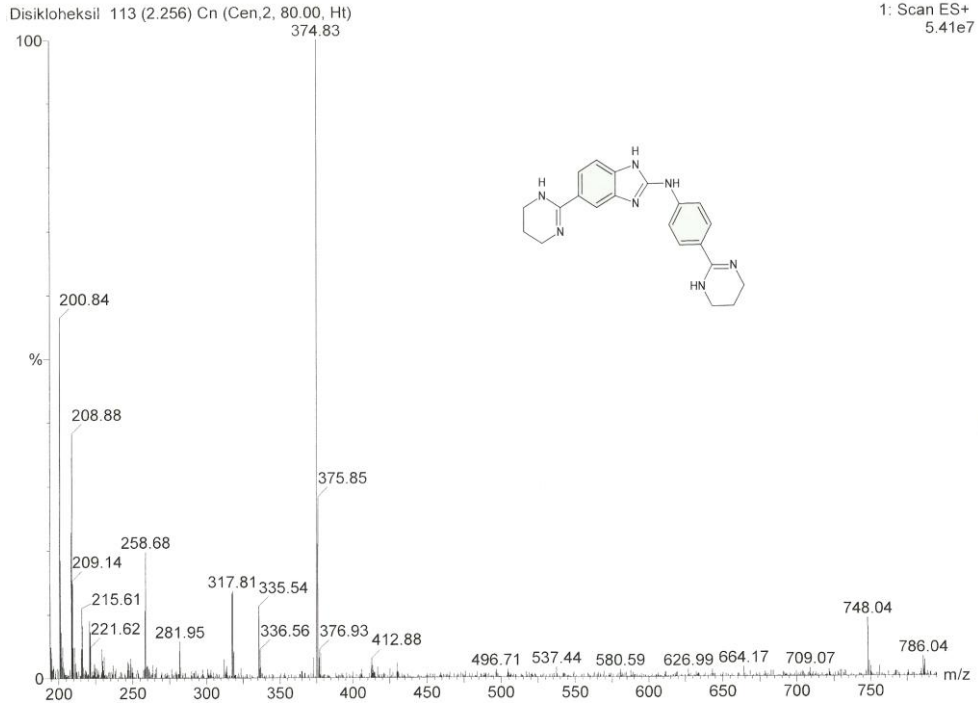
0,259 g 2-[(4-Siyanofenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**2**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.31ml 1,3-diaminopropan eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolü uçurulduktan sonra, madde silika ile karıştırılarak kolona tatbik edildi, kloroform:izopropanol:amonyak (10:4:0.7) solvan sistemi amonyak gazı ile doyurularak kullanıldı. Etanolden kristallendirildi,0.96 g ürün % 19 verimle elde edildi. E.n: 294-297°C.

Elementel Analiz = C₂₁H₂₃N₇ · HCl · 4H₂O · 0.5C₂H₆O

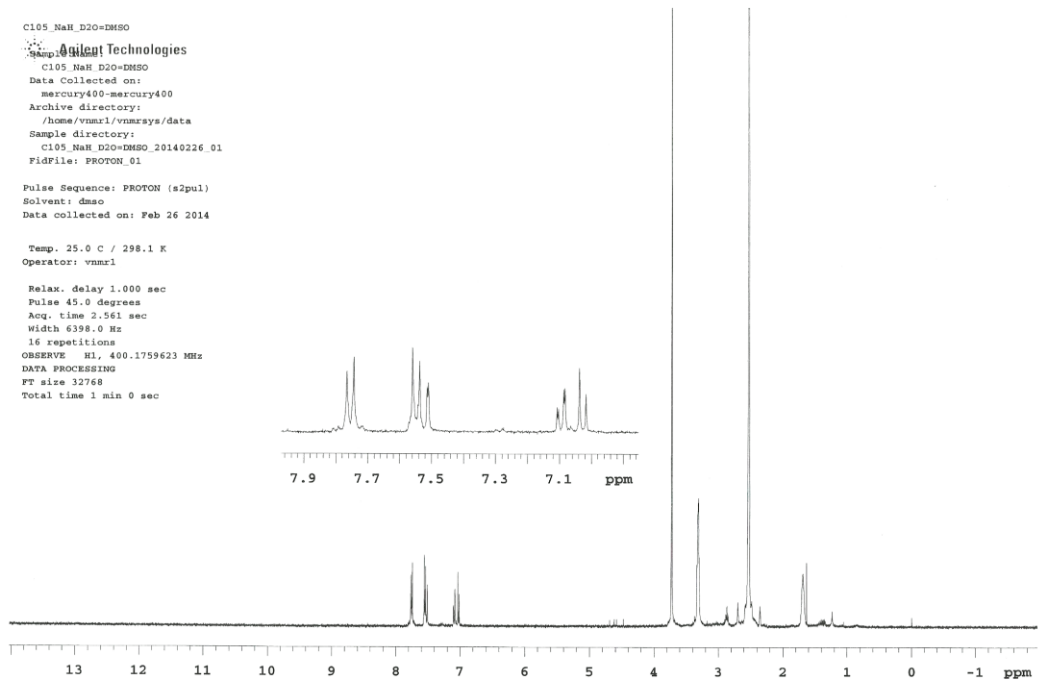
	% C	% H	% N
Hesaplanan	52.32	6.98	19.41
Bulunan	51.96	6.54	19.62

Kütle m/z (ESI+) : 374 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆+NaH+D₂O): 1.63-1.67 (m, 4H, CH₂ (5'',5''')), 3.27-3.30 (m, 8H, CH₂ (4'',6'',4''',6''')), 7.02 (d, 1H, J_o=8.4 Hz, H-7), 7.09 (dd, 1H, J_o=8.4 Hz, J_m=1.6 Hz, H-6), 7.51 (d, 1H, J_o=1.6 Hz, H-4), 7.55 (d, 2H, J_o=9.2 Hz, H-2',6'), 7.65 (d, 2H, J_o= 9.2 Hz, H-3',5').

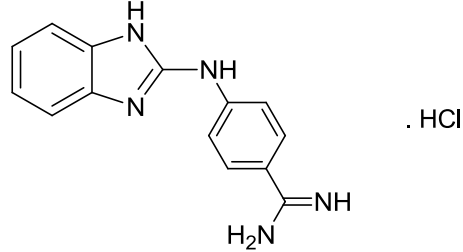


Şekil 3.41 Bileşik 19' un Kütle spektrumu



Şekil 3.42 Bileşik 19' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.7. 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (20)



0,234 g 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**3**) , 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esterini, amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.184 g ürün % 56.9 verimle elde edildi. E.n: 167-171 °C

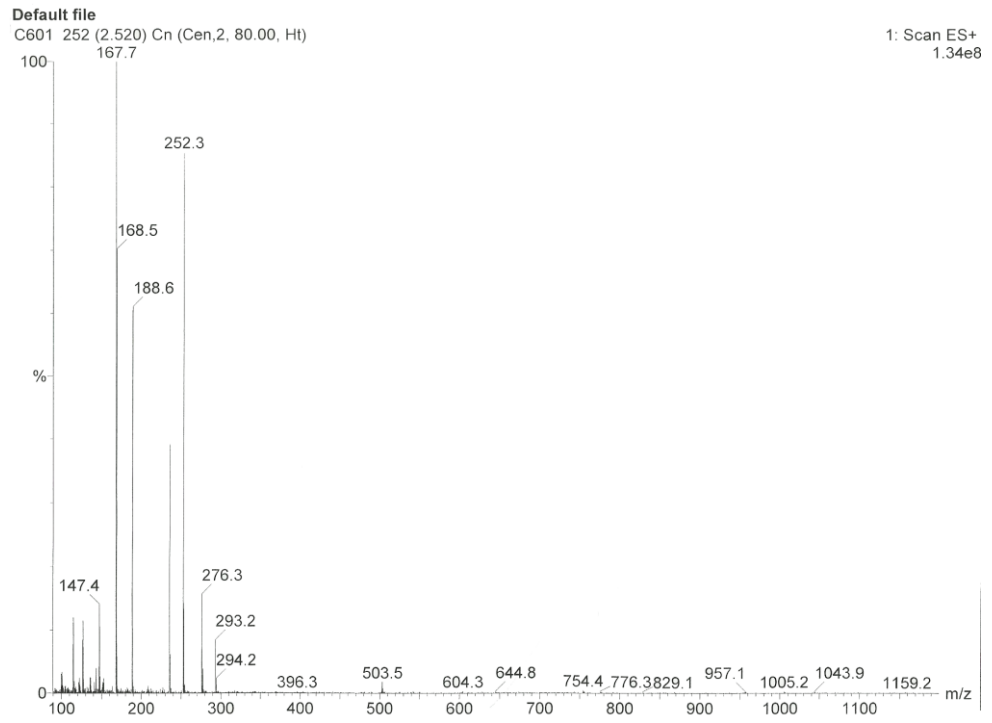
Elementel Analiz = C₁₄H₁₃N₅ · HCl · 0,75 H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	55.55	5.75	21.59
Bulunan	55.39	5.31	21.87

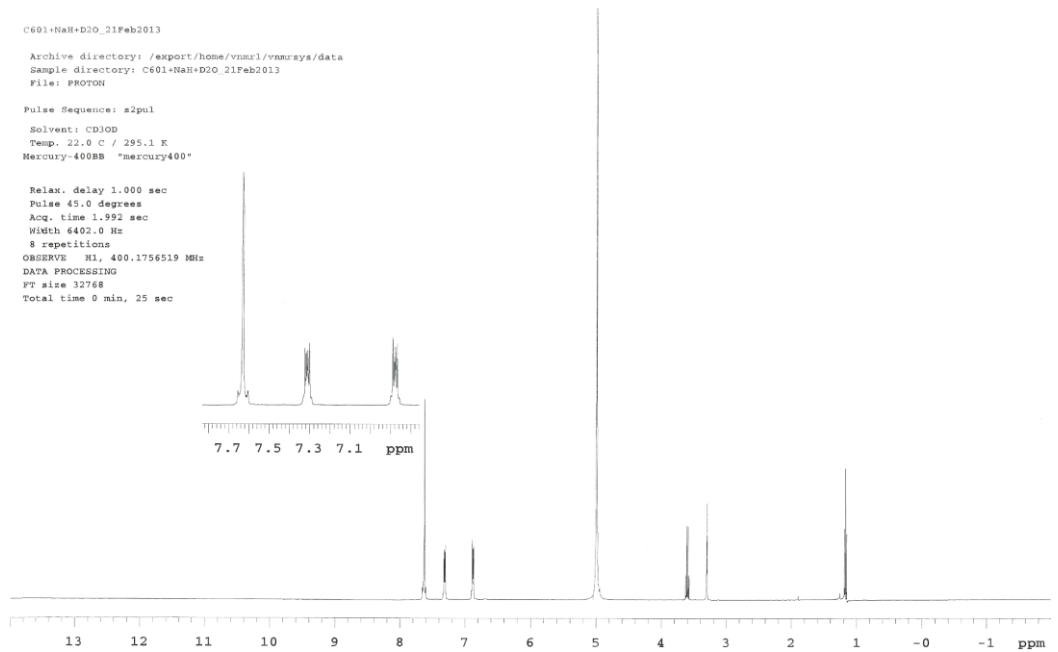
Kütle m/z (ESI+) : 252.3 (M+H, %85)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 6.86-6.89 (m, 2H, H-4,7) 7.30-7.32 (m, 2H, H-5,6), 7.61-7.66 (m, 4H, H-2',3',5',6').

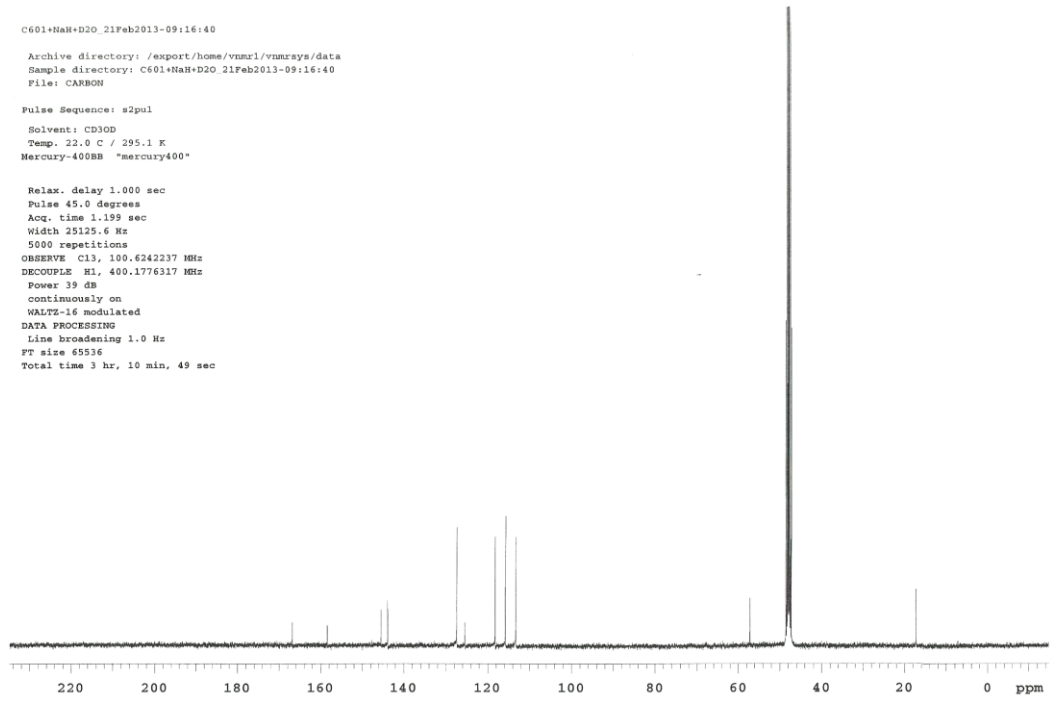
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 113.20, 115.75, 118.19, 125.46, 127.40, 143.83, 145.43, 158.40, 166.82 .



Şekil 3.43 Bileşik 20' nin Kütle spektrumu

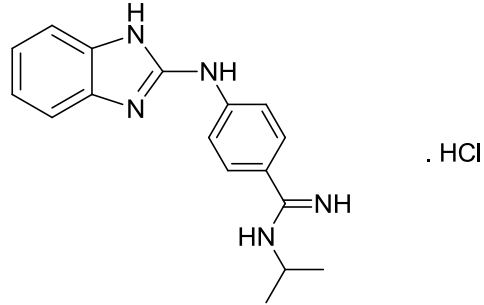


Şekil 3.44 Bileşik 20' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.45 Bileşik 20' nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.8 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]-*N*-izopropilbenzen-1-karboksamidin hidroklorür (21)



0,234 g 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**3**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izopropilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.124 g ürün % 35.40 verimle elde edildi. E.n: 164-168 °C

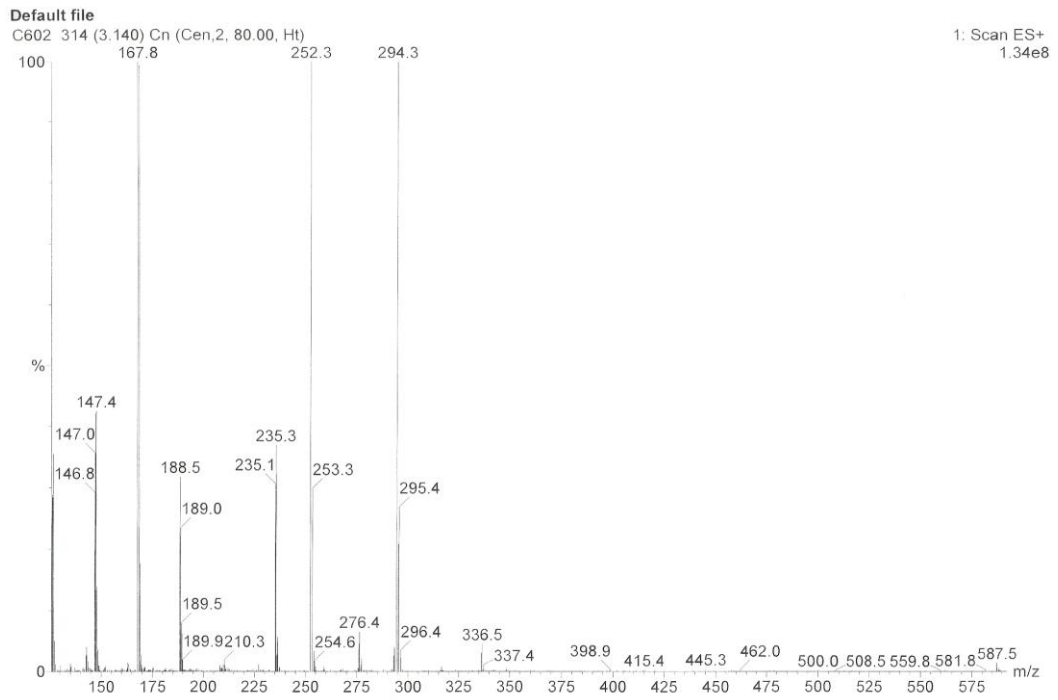
Elementel Analiz = C₁₇H₁₉N₅ · 3H₂O · 0,1C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	58.68	7.33	19.89
Bulunan	58.90	6.72	19.51

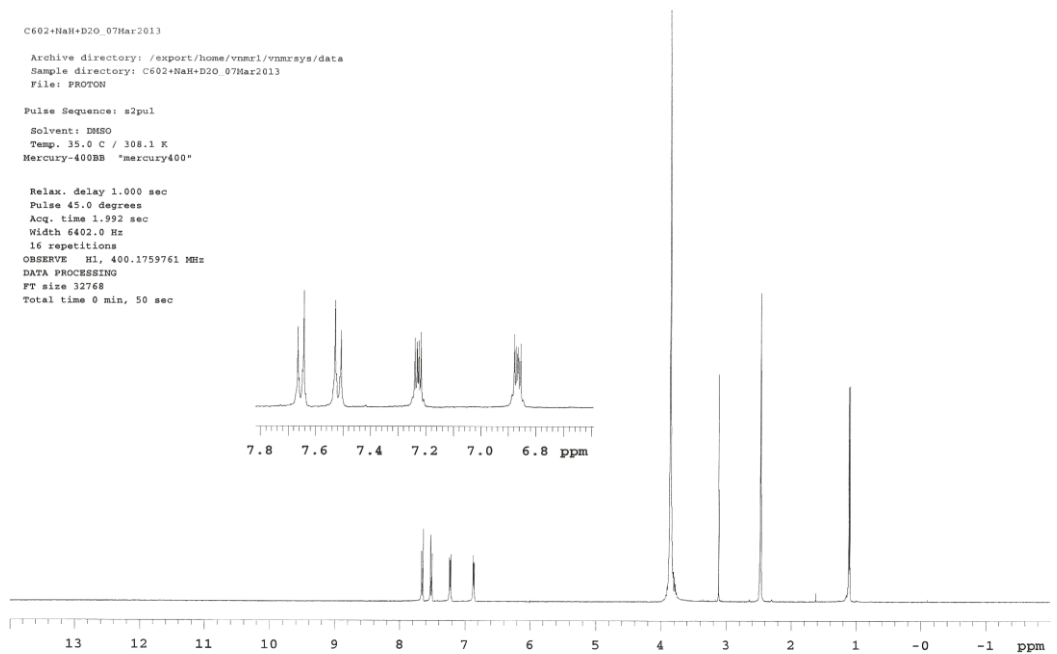
Kütle m/z (ESI+) : 294.3 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆+NaH+D₂O): 1.11 (d, 6H, -CH₃), 3.94-3.97 (m, 1H, -CH), 6.85-6.88 (m, 2H, H-5, 6), 7.22-7.24 (m, 2H, H-4, 7), 7.52 (dd, 2H, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz, H-2', 6'), 7.66 (dd, 2H, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz, H-3', 5').

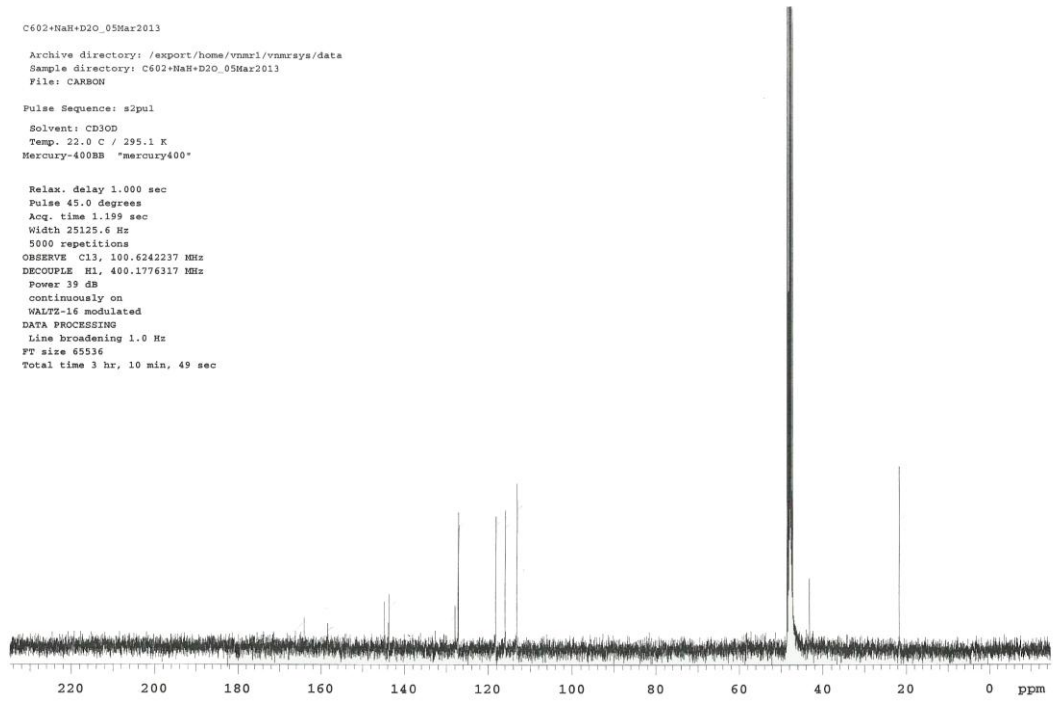
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆+NaH+D₂O): 21.41, 42.95, 112.89, 115.69, 117.98, 126.97, 127.71, 143.49, 144.59, 158.20, 163.88 .



Şekil 3.46 Bileşik 21' in Kütle spektrumu

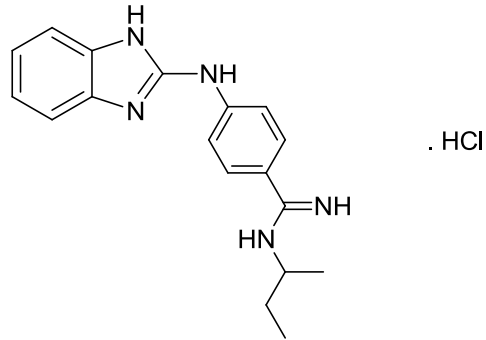


Şekil 3.47 Bileşik 21' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.48 Bileşik 21' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.9. 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]-*N*-sek-butilbenzen-1-karboksamidin hidroklorür (22)



0,234 g 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**3**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.22 ml *sek*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.095 g ürün % 22 verimle elde edildi. E.n: 223-226 °C

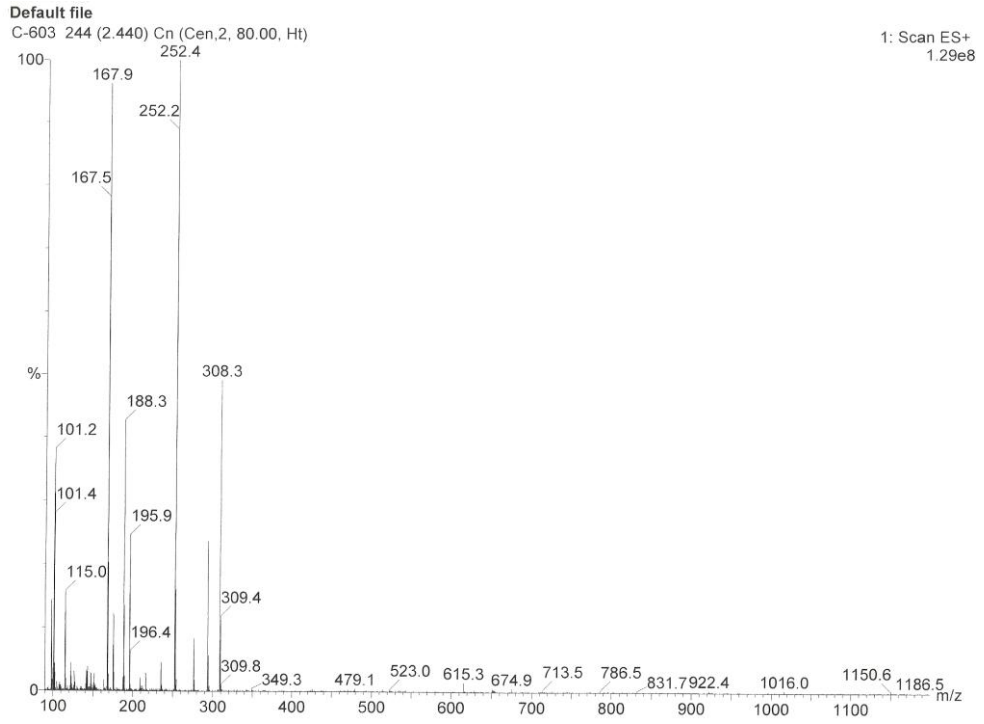
Elementel Analiz = C₁₈H₂₁N₅ · HCl · 0,5H₂O · 0,75C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	60.45	7.15	18.07
Bulunan	60.69	7.36	17.99

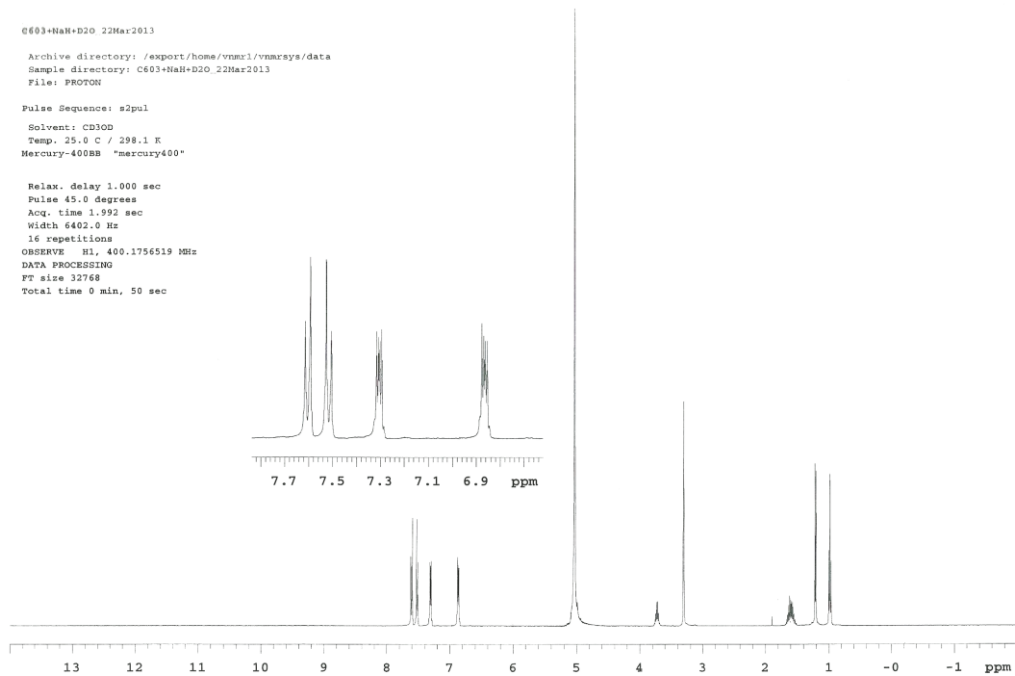
Kütle m/z (ESI+) : 308.3 (M+H, %50)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 0.98 (t, 3H, -CH₃ (4)), 1.21 (d, 3H, -CH₃ (1)), 1.56-1.63 (m, 2H, -CH₂), 3.72-3.74 (m, 1H, -CH), 6.85-6.88 (m, 2H, H-5,6), 7.29-7.32 (m, 2H, H-4,7). 7.52 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-2',6'), 7.60 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-3',5').

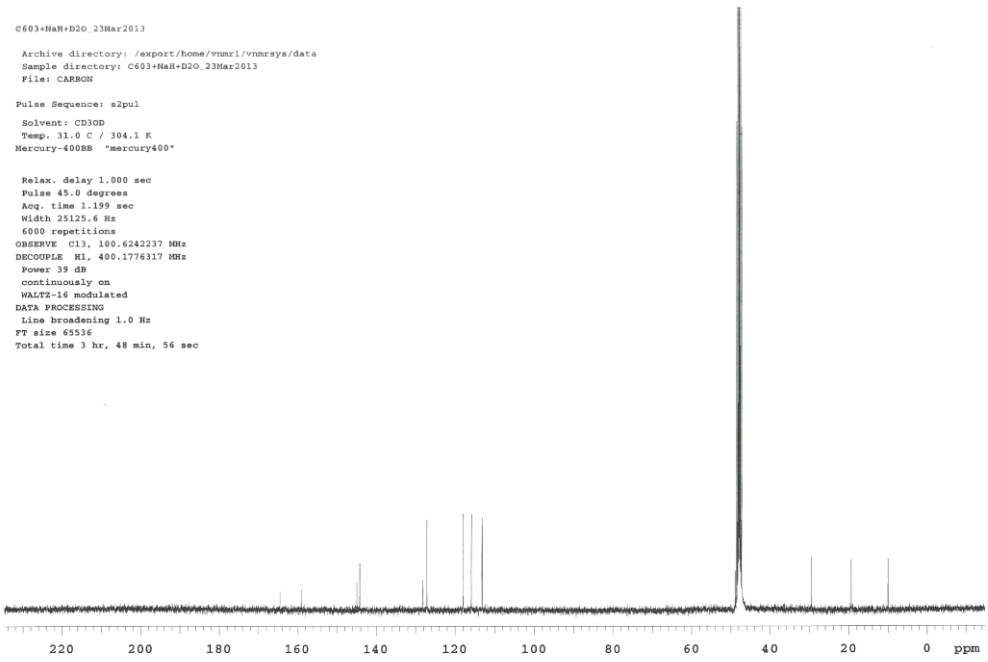
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 10.00, 19.39, 29.46, 48.84, 113.17, 115.88, 117.99, 127.15, 128.15, 144.21, 144.95, 159.02, 164.51.



Şekil 3.49 Bileşik 22' nin Kütle spektrumu

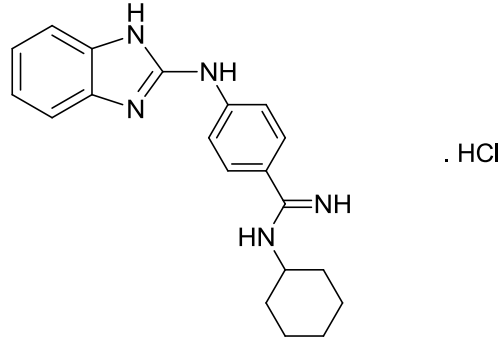


Şekil 3.50 Bileşik 22' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.51 Bileşik 22' nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.10. 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]-*N*-sikloheksil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (23)



0,234 g 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**3**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.23 ml sikloheksilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.106 g ürün % 26 verimle elde edildi. E.n: 154-157 °C

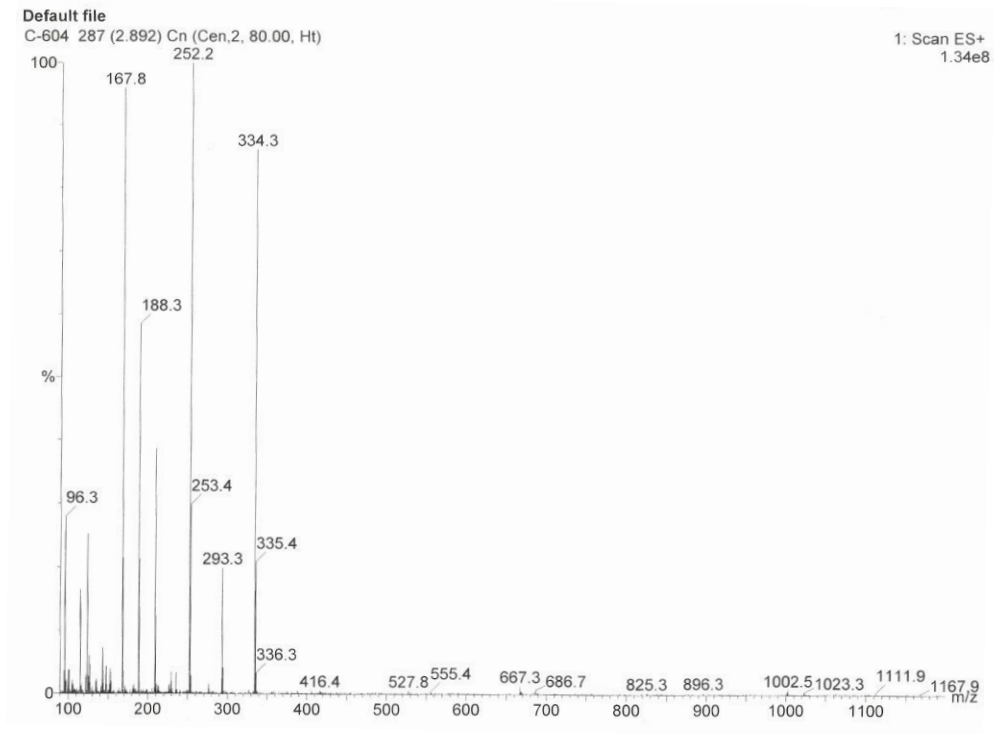
Elementel Analiz = C₂₀H₂₃N₅ · HCl · H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	61.37	7.11	17.04
Bulunan	61.41	7.47	16.97

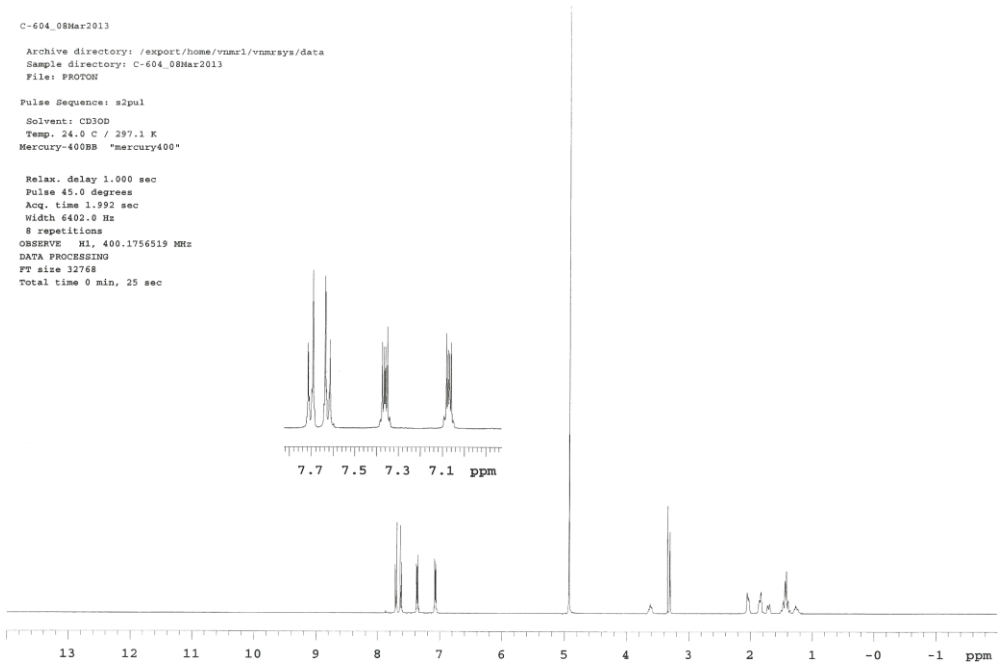
Kütle m/z (ESI+) : 334.3 (M+H, %85)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.23-1.27 (m, 1H, sikloheksil -CH₂ (4")), 1.38-1.47 (m, 4H, sikloheksil -CH₂ (3",5")), 1.69-1.72 (m, 1H, sikloheksil -CH₂ (4")), 1.83-1.86 (m, 2H, sikloheksil -CH₂ (2",6")), 2.03-2.05 (m, 2H, sikloheksil -CH₂ (2",6")), 3.59-3.62 (m, 1H, sikloheksil -CH (1")), 7.06-7.09 (m, 2H, H-5, 6), 7.34-7.37 (m, 2H, H-4,7), 7.62-7.64 (m, 2H, H-2',6'), 7.69-7.72 (m, 2H, H-3',5').

¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 24.81, 25.23, 31.86, 52.12, 112.88, 116.90, 120.93, 123.49, 128.61, 137.93, 145.25, 150.75, 163.04.



Şekil 3.52 Bileşik 23' ün Kütle spektrumu

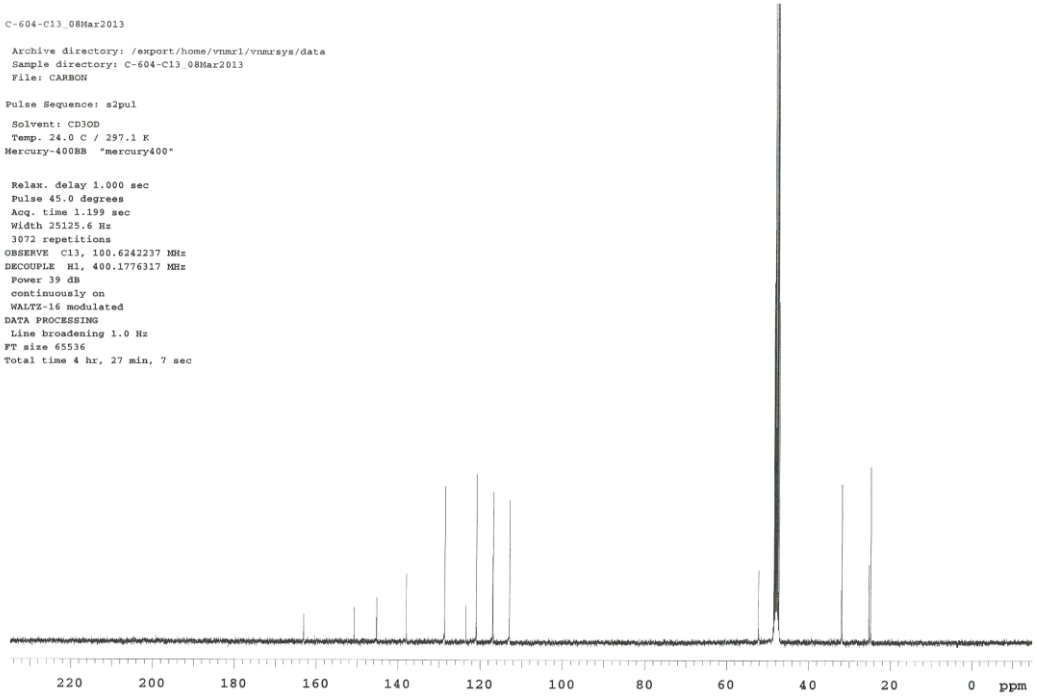


Şekil 3.53 Bileşik 23' ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

C-604-C13_08Mar2013
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: C-604-C13_08Mar2013
File: CARBON

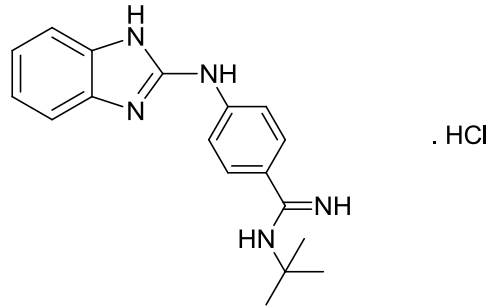
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CD3OD
Temp. 24.0 C / 297.1 K
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.199 sec
Width 25125.6 Hz
3072 repetitions
OBSERVE C13, 100.6242237 MHz
DECOUPLE H1, 400.1776317 MHz
Power 39 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 4 hr, 27 min, 7 sec



Şekil 3.54 Bileşik 23' ün ¹³C-NMR spektrumu

3.2.11 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]-*N*-*tert*-butil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (24)



0,234 g 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]benzonitril, 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.23 ml *tert*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 16 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.075 g ürün % 17 verimle elde edildi. E.n: 286-290 °C

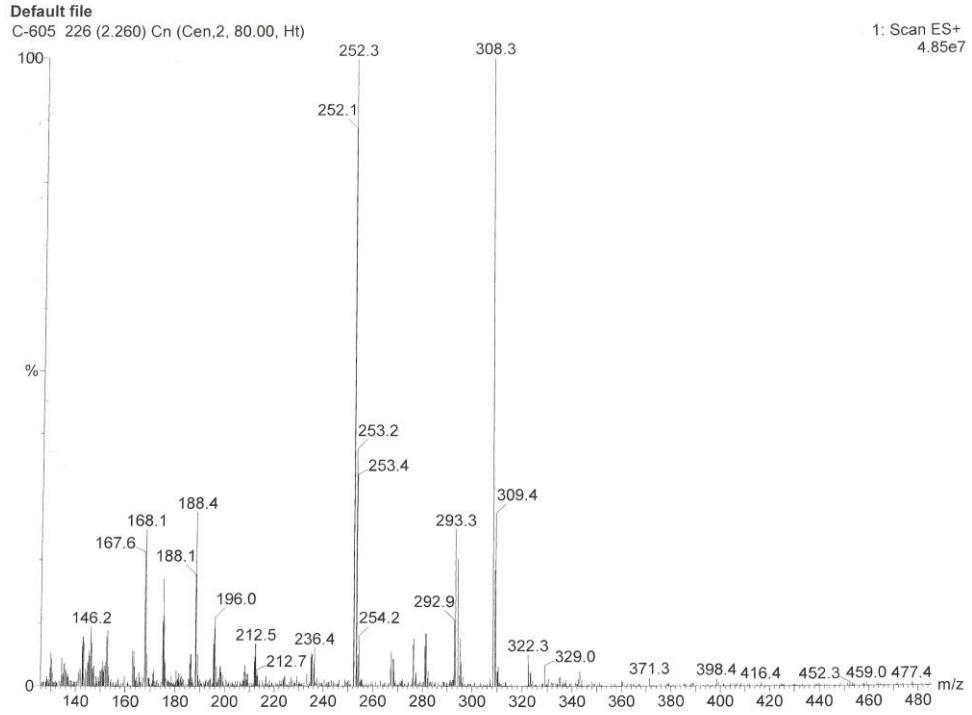
Elementel Analiz = C₁₈H₂₁N₅ · 2,5 HCl · 0,75 H₂O · C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52.43	6.82	15.29
Bulunan	52.65	6.63	15.31

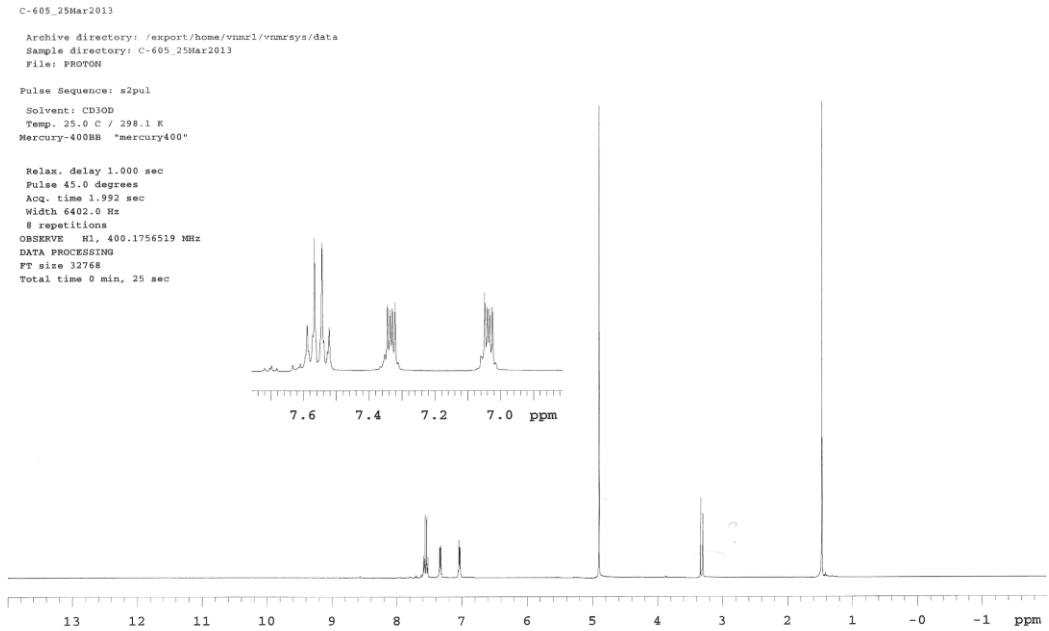
Kütle m/z (ESI⁺) : 308.4 (M+H, % 100)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.46 (s, 9H, -CH₃), 7.03-7.05 (m, 2H, H-5,6), 7.32-7.34 (m, 2H,H-4,7), 7.52-7.59 (m, 4H, H-2',3',5',6').

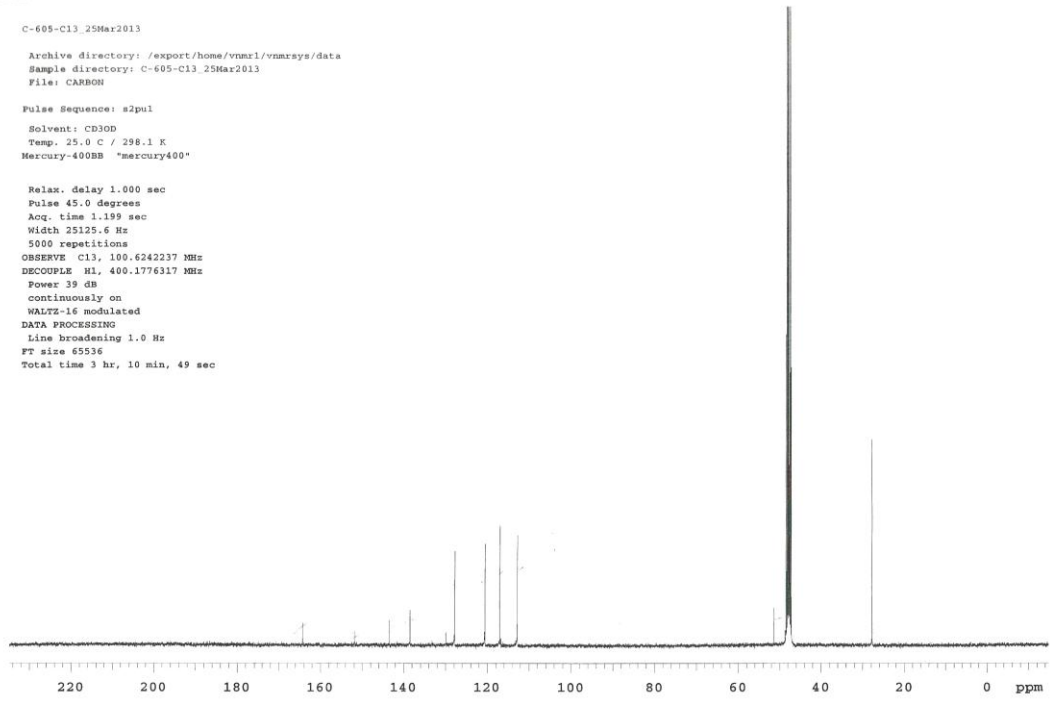
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 27.733, 51.317, 112.75, 117.01, 120.539, 127.83, 129.94, 138.49, 143.47, 151.86, 164.26.



Şekil 3.55 Bileşik 24' ün Kütle spektrumu

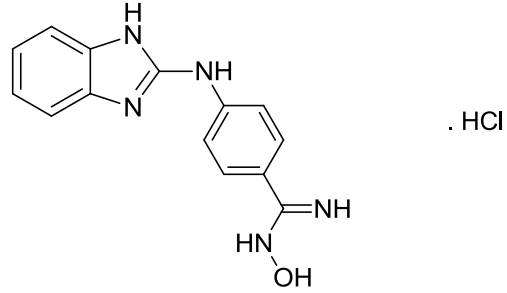


Şekil 3.56 Bileşik 24' ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.57 Bileşik 24' ün ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.12. 4-[(1*H*-Benzimidazol-2-il)amino]-*N*-hidroksi-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (25)



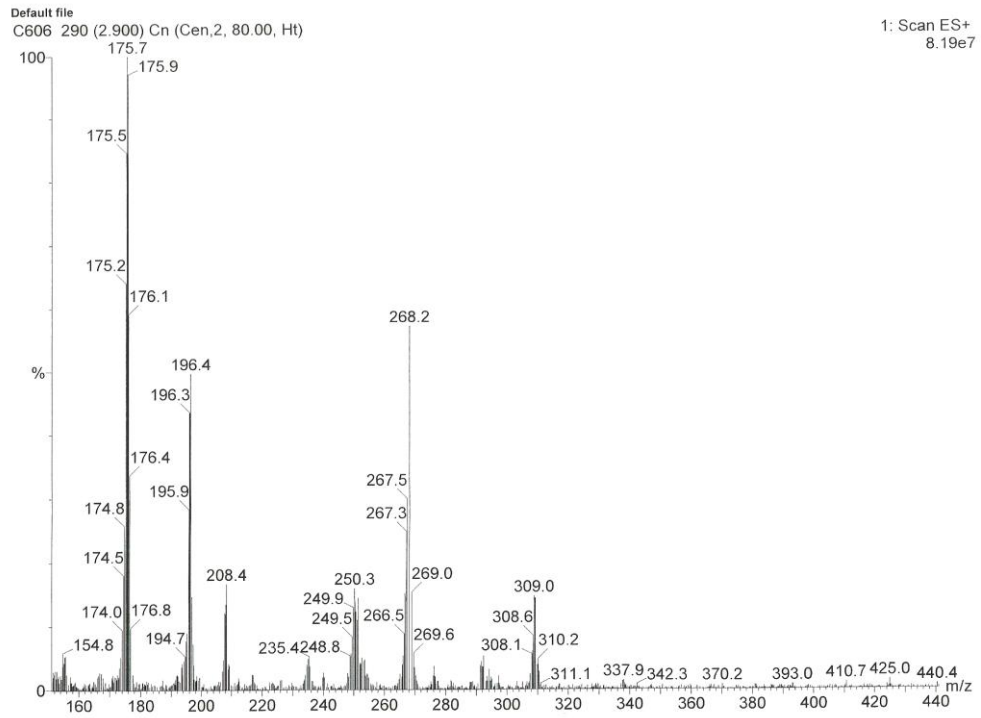
0,234 g 4-((1*H*-Benzimidazol-2-il)amino)benzonitril, 50 ml etanol içinde, 0,1g (1,43 mmol) hidroksilamin hidroklorür ve 0,184g (1,43 mmol) *N,N'*-diisopropiletilamin içinde 14 saat geri çeviren soğutucu altında 70°C de kaynatıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı uçuruldu, katı madde suyla yıkandı, süzüldü. Etanolden kristallendirildi. 0.075g ürün %21 verimle elde edildi. E.n: 224-227 °C

Elementel Analiz = C₁₄H₁₃N₅O · 2,25 HCl · 0,5 H₂O

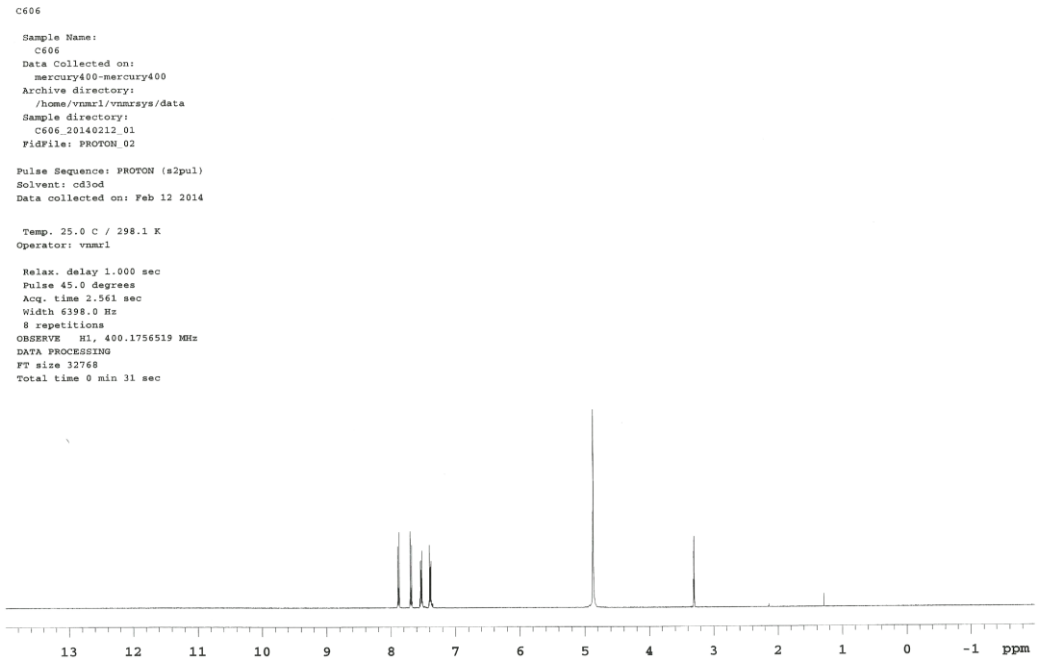
	% C	% H	% N
Hesaplanan	46.92	4.57	19.54
Bulunan	47.05	5.05	20.01

Kütle m/z (ESI⁺): 268.2 (M+H, %60)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 7.38-7.40 (m, 2H, H-5, 6), 7.52-7.54 (m, 2H, H-4,7), 7.67- 7.70 (m, 2H, H-2', 6'), 7.86-7.89 (m, 2H, H-3',5').

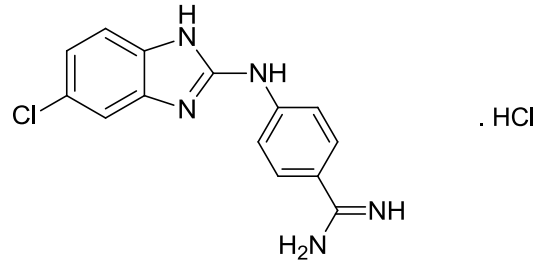


Şekil 3.58 Bileşik 25' in Kütle spektrumu



Şekil 3.59 Bileşik 25' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.13. 4-[(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (26)



0,268 g 4-[(5(6)kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**4**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri, amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.128 g ürün % 33 verimle elde edildi. E.n: 170-174 °C

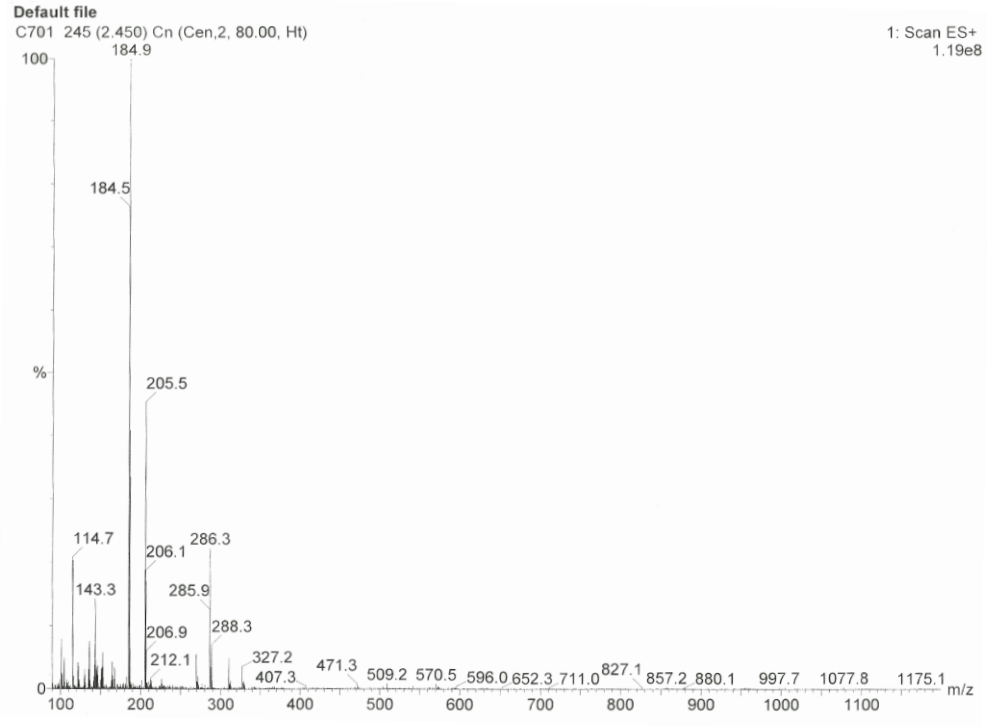
Elementel Analiz = C₁₄H₁₂ClN₅ · HCl · 2,25 H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	46.70	5.05	18.15
Bulunan	46.57	4.57	17.73

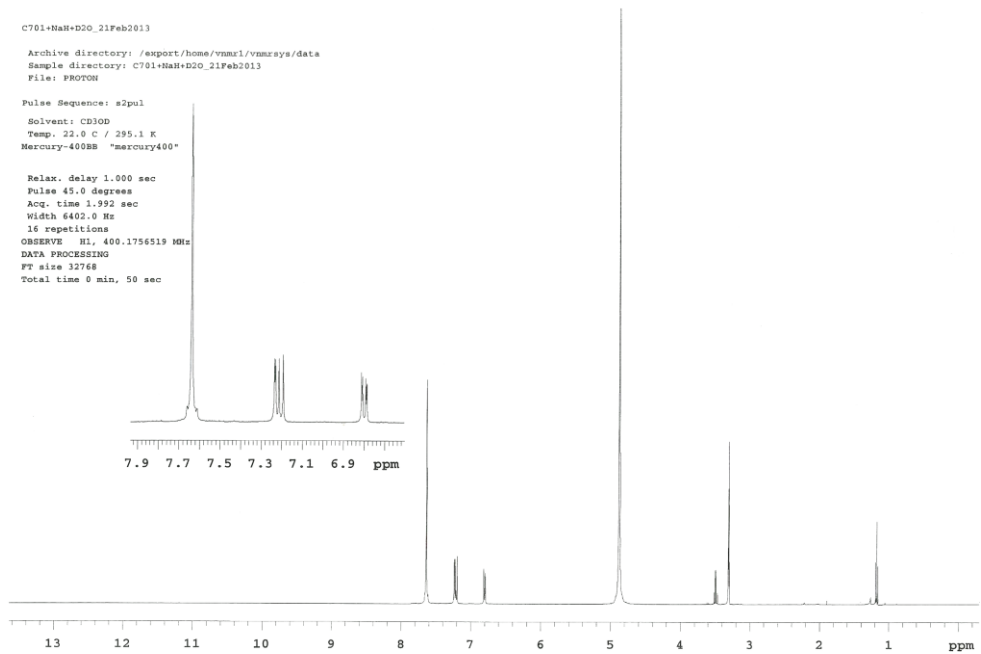
Kütle m/z (ESI+) : 286.3 (M+H, %21), 288.3 (M+H+2, %7)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 6.80 (dd, 1H, J_o= 8 Hz, J_m=1.6 Hz, H-6), 7.20 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-7), 7.23 (d, 1H, J_m= 2 Hz, H-4), 7.64 (s, 4H, H-2', 3', 5', 6').

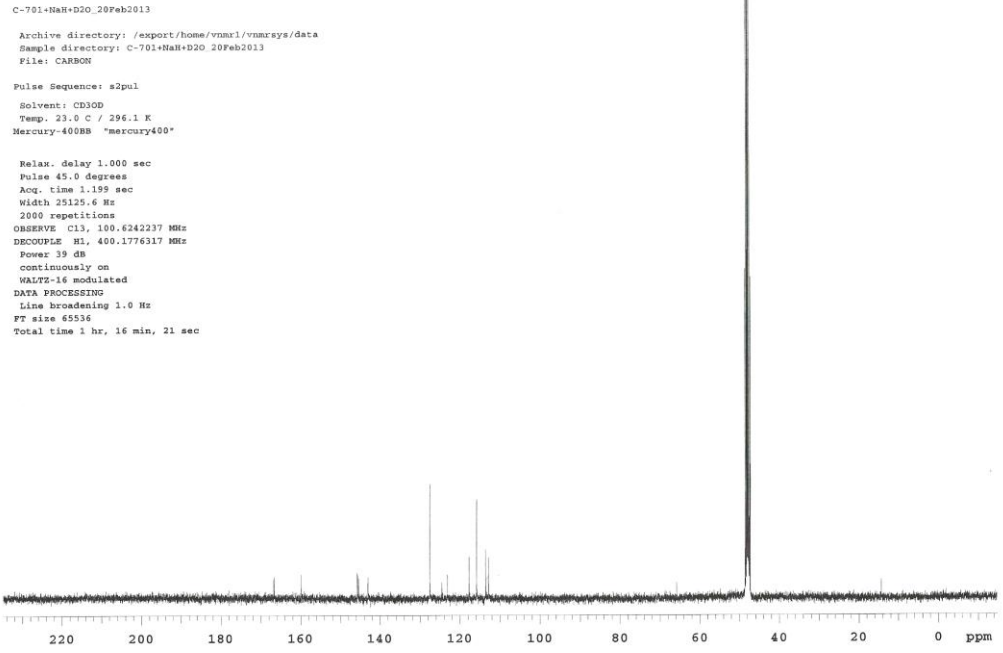
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 112.80, 113.59, 115.81, 117.70, 123.08, 124.55, 127.56, 143.04, 145.41, 145.72, 159.84, 166.72 .



Şekil 3.60 Bileşik 26' nın Kütle spektrumu

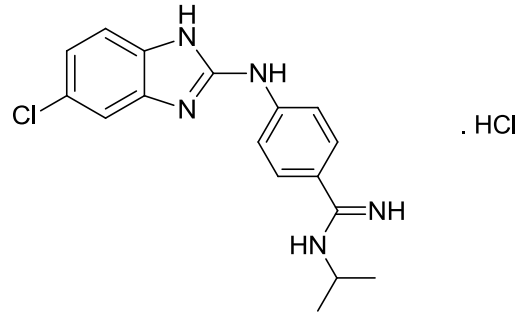


Şekil 3.61 Bileşik 26' nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.62 Bileşik 26' nın ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.14. 4-[(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]-N-izopropil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (27)



0,268 g 4-[(5(6)kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**4**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izopropilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolde kristallendirildi. 0.065 g ürün % 14 verimle elde edildi. E.n: 160-164 °C

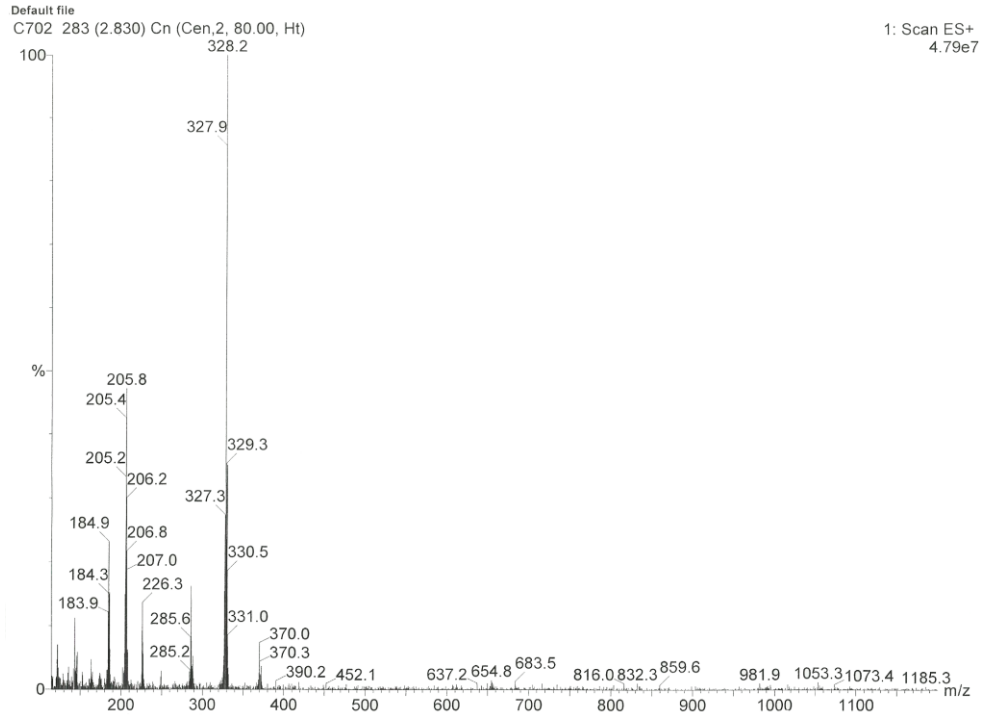
Elementel Analiz = C₁₇H₁₈ClN₅ · 2HCl · 1,75 H₂O · 0,75 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	47.59	6.04	15.00
Bulunan	47.46	5.72	14.60

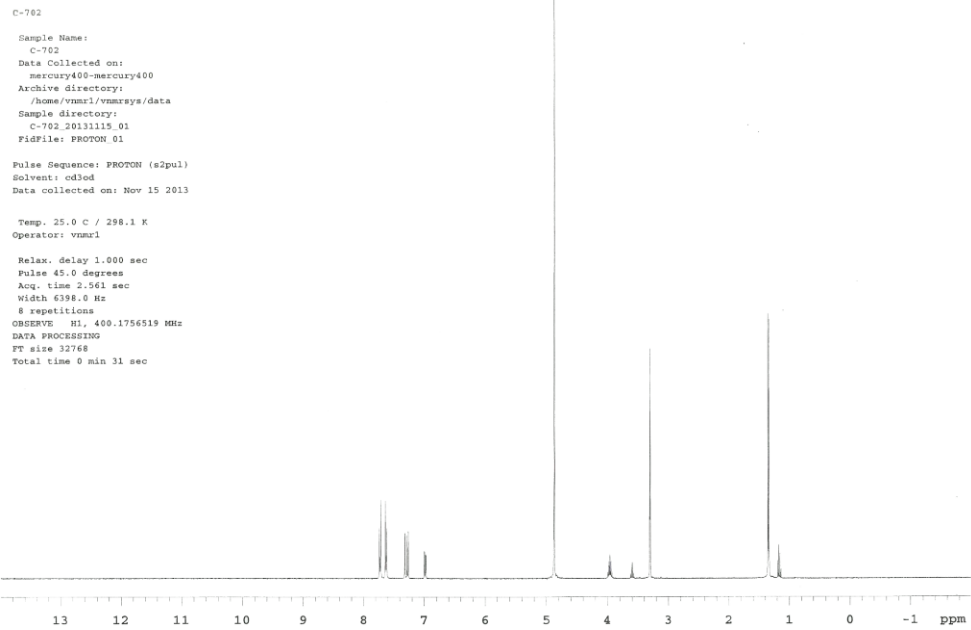
Kütle m/z (ESI+) : 328.3 (M+H, %81), 330.3 (M+H+2, %27)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.345 (d, 6H, -CH₃), 3.95-3.98 (m, 1H, -CH), 6.99 (dd, 1H, J_m= 2 Hz, J_o= 8 Hz, H-6), 7.27 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-7), 7.32 (d, 1H, J_m= 2 Hz, H-4), 7.63 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-2',6'), 7.73 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-3',5').

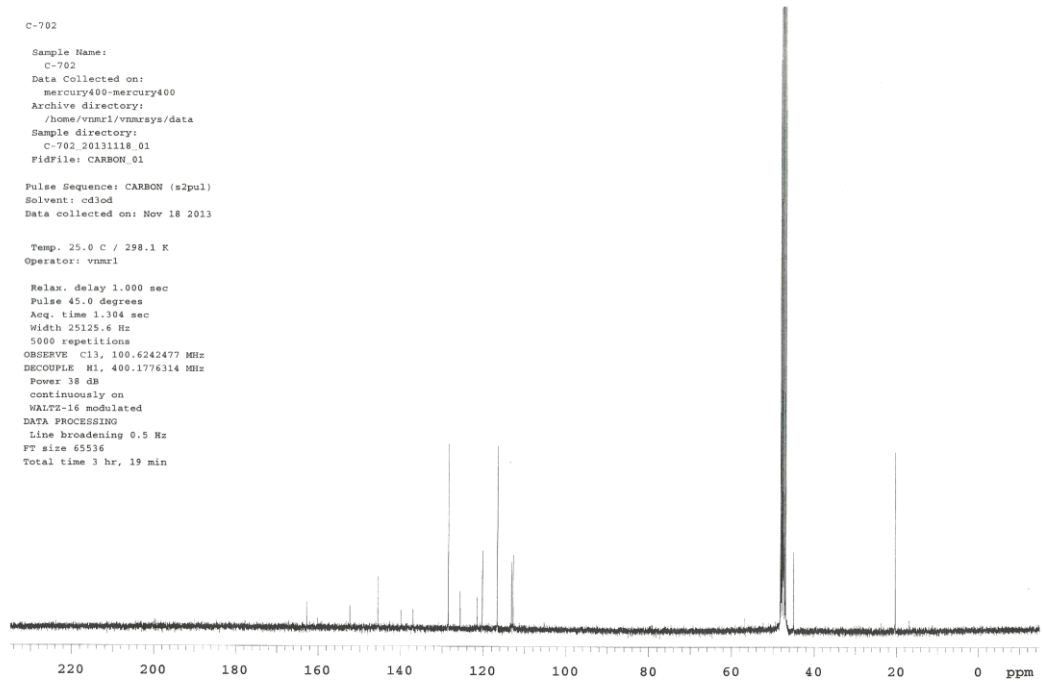
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 20.379, 45.023, 112.819, 113.239, 116.691, 120.295, 121.545, 125.629, 128.563, 137.006, 139.932, 145.556, 152.383, 162.762 .



Şekil 3.63 Bileşik 27' nin Kütle spektrumu

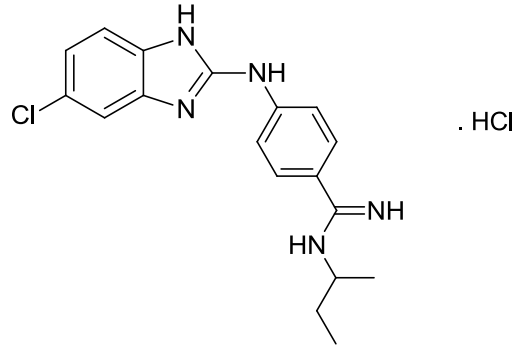


Şekil 3.64 Bileşik 27' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.65 Bileşik 27' nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.15 4-((5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino)-N-sek-butil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (28)



0,268 g 4-((5(6)kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino)benzonitril (**4**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml *sek*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C sıcaklıkta 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.056 g ürün % 13 verimle elde edildi. E.n: 251-255 °C.

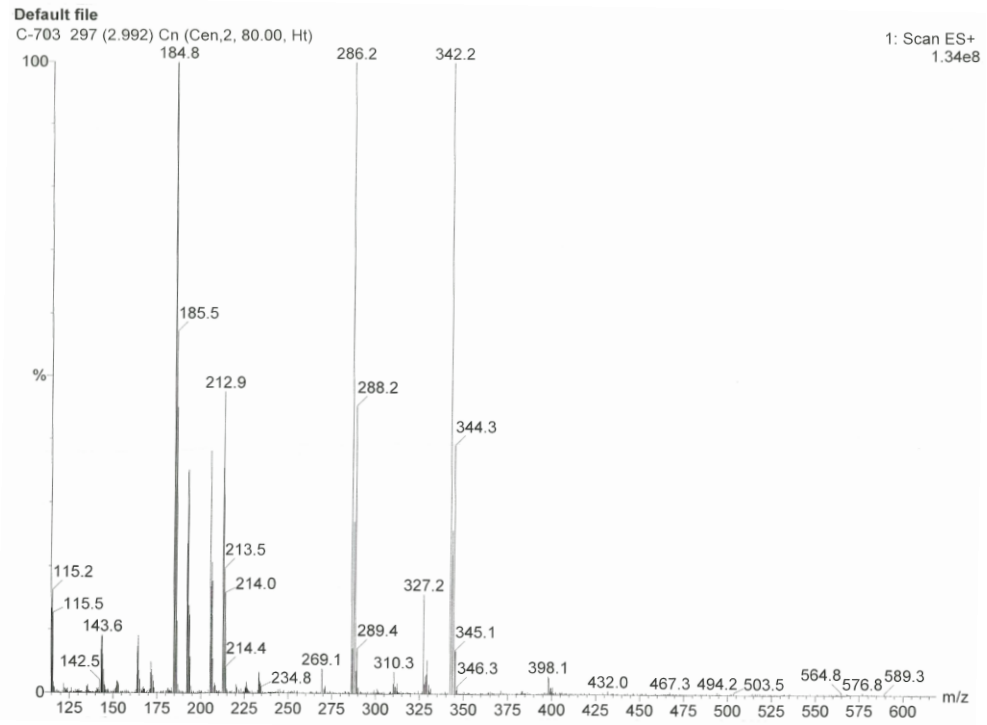
Elementel Analiz = C₁₈H₂₀ClN₅ · HCl · 1,5 H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	53.27	6.35	16.34
Bulunan	53.53	6.25	16.00

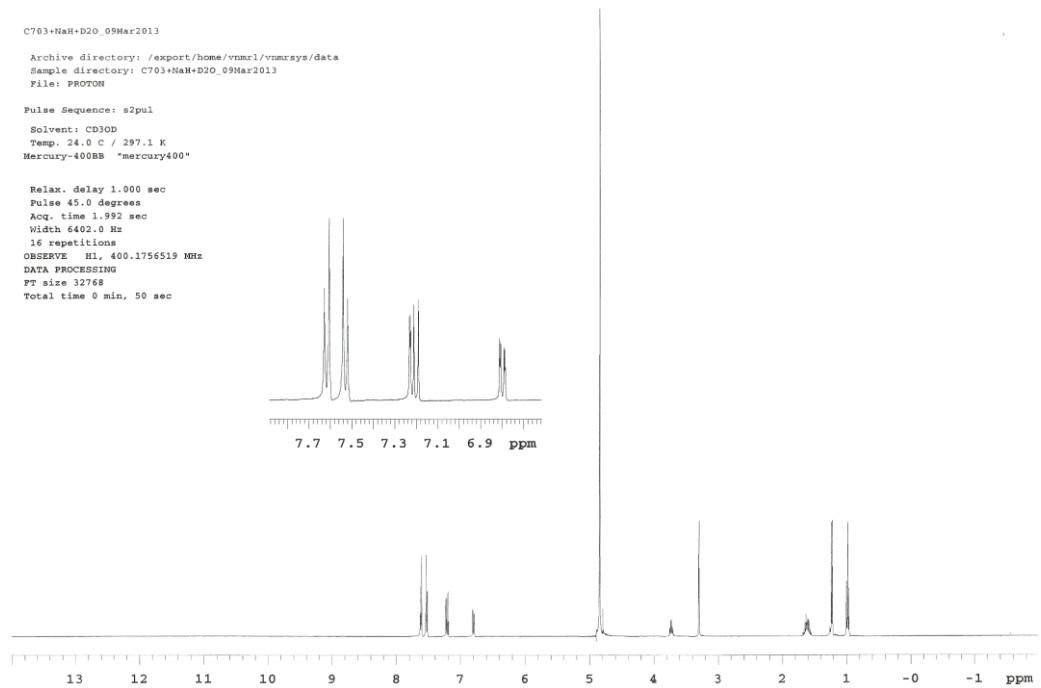
Kütle m/z (ESI⁺) : 342.3 (M+H, %100), 344.3 (M+H+2, %34)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 0.97-1.00 (t, 3H, -CH₃(4)), 1.23 (d, 3H, -CH₃(1)), 1.57-1.67 (m, 2H, -CH₂), 3.71-3.76 (m, 1H, -CH), 6.79-6.82 (dd, 1H, J_m= 2.4 Hz, J_o= 8.4 Hz, H-6), 7.20 (d, 1H, J_o= 8.8 Hz, H-7), 7.23 (d, 1H, J_m= 2 Hz, H-4), 7.53-7.55 (d, 2H, J_o= 9.2 Hz, H-2', 6'), 7.61-7.64 (d, 2H, J_o= 9.2 Hz, H-3', 5').

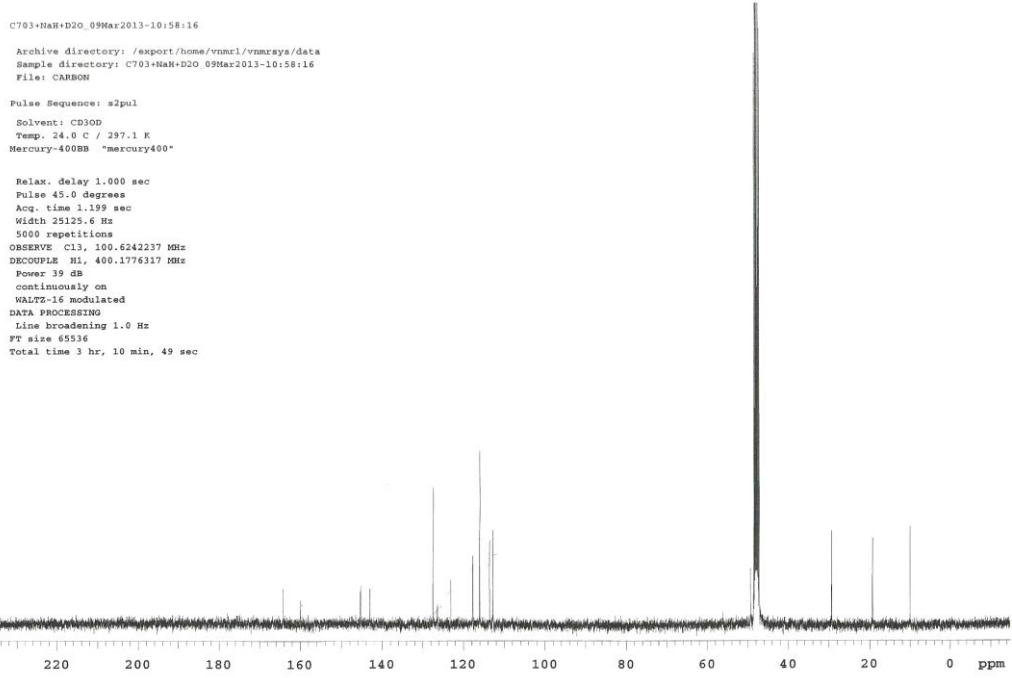
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 9.98, 19.25, 29.28, 49.30, 112.77, 113.58, 116.01, 117.73, 123.08, 126.42, 127.50, 143.01, 145.30, 145.38, 159.94, 164.26 .



Şekil 3.66 Bileşik 28' in Kütle spektrumu

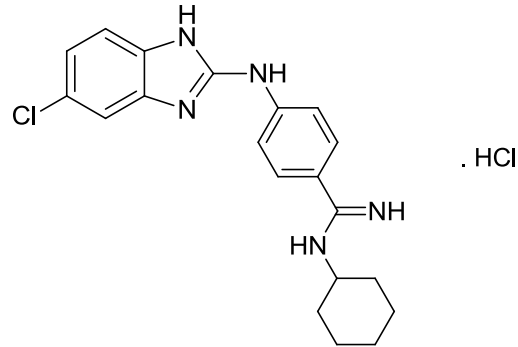


Şekil 3.67 Bileşik 28' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.68 Bileşik 28' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.16. 4-[(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]-N-sikloheksil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (29)



0,268 g 4-[(5(6)-kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (4), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml *sec*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzülde, etanolden kristallendirildi. 0.086 g ürün % 18.0 verimle elde edildi. E.n: 313-315°C.

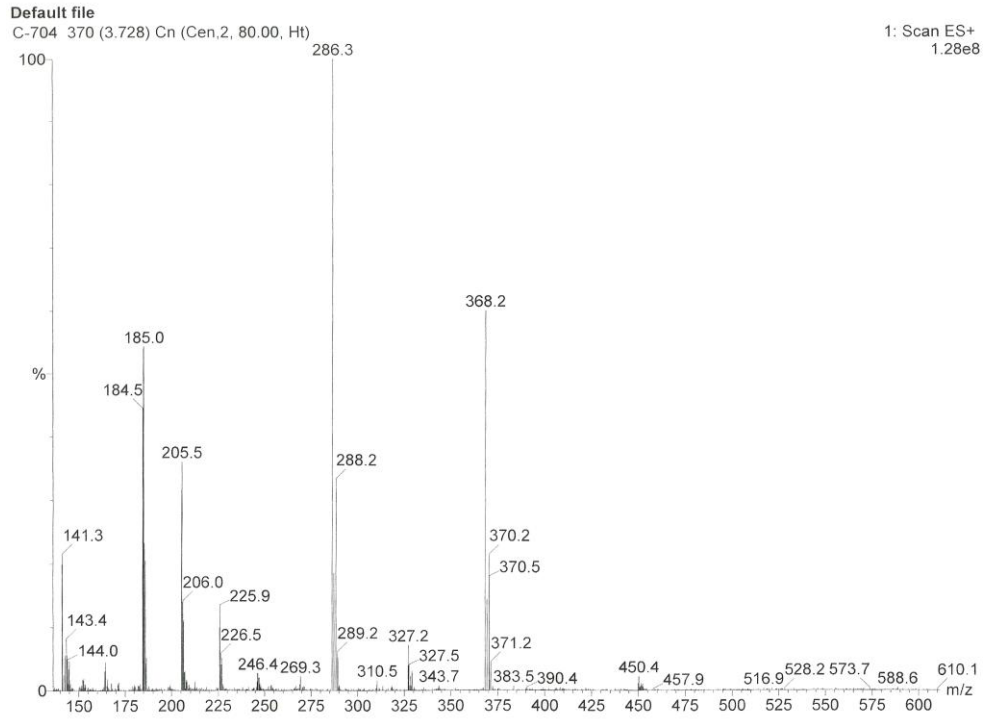
Elementel Analiz = C₂₀H₂₂ClN₅ · 2HCl · 1,5 H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	51.38	6.16	14.26
Bulunan	50.93	5.77	13.99

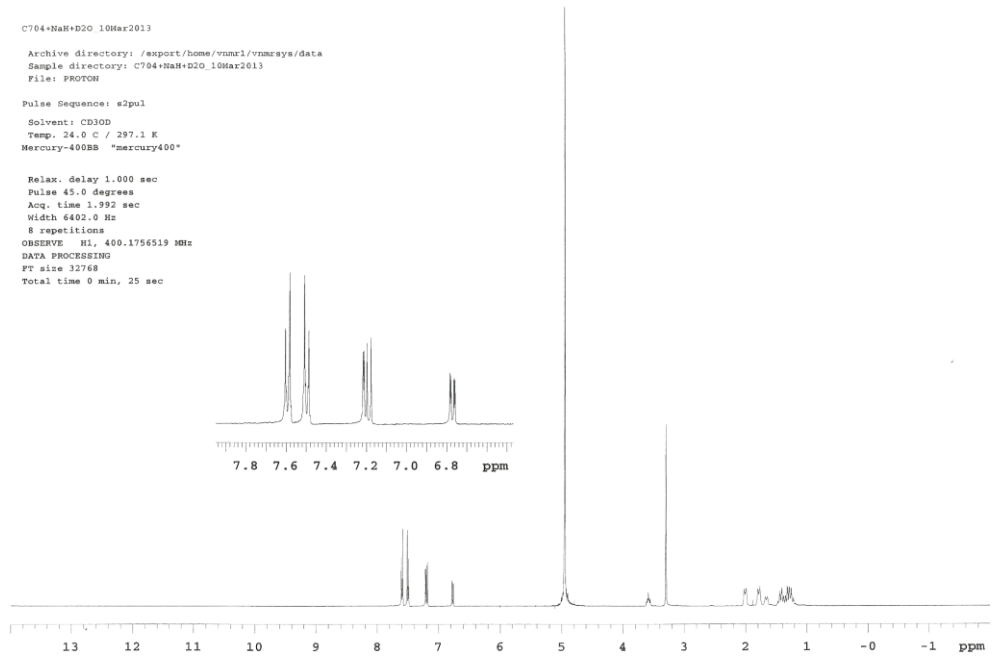
Kütle m/z (ESI⁺) : 368.2 (M+H, %60), 370.2 (M+H+2, %20)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.22-1.79 (m, 8H, sikloheksil-CH₂), 1.99-2.02 (m, 2H, sikloheksil-CH₂), 3.56-3.62 (m, 1H, sikloheksil-CH), 6.77 (dd, 1H, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2.4 Hz, H-6), 7.18 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-7), 7.21 (d, 1H, J_m= 2 Hz, H-4), 7.49 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-2',6'), 7.59 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-3',5').

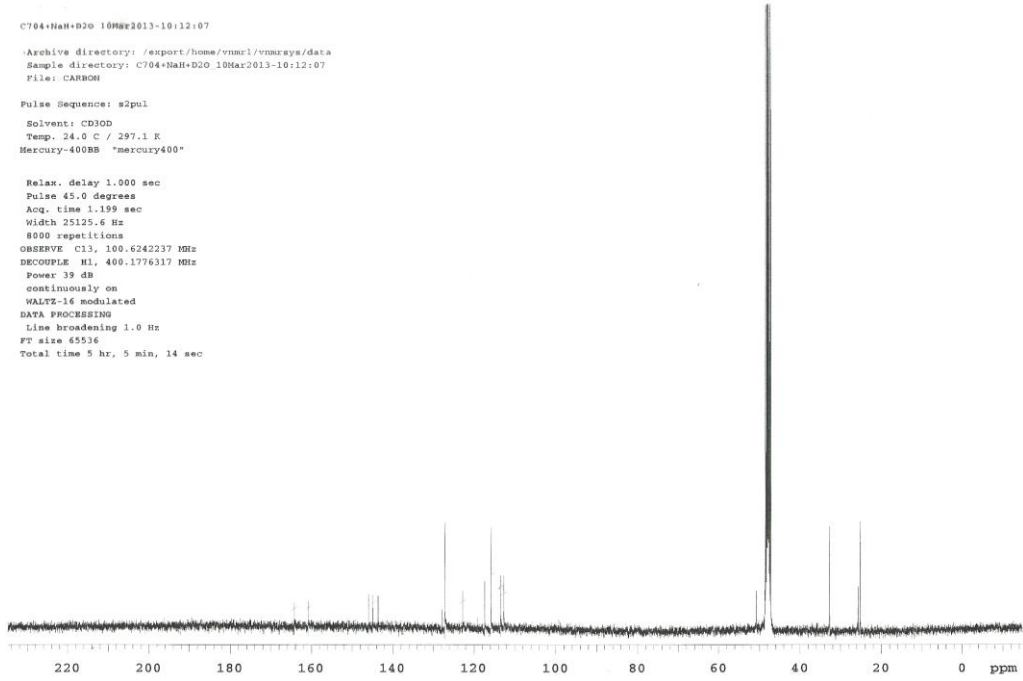
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 25.13, 25.67, 32.69, 50.72, 112.70, 113.54, 115.90, 117.40, 122.76, 127.18, 127.79, 143.64, 144.94, 145.94, 160.81, 164.25 .



Şekil 3.69 Bileşik 29' un Kütle spektrumu

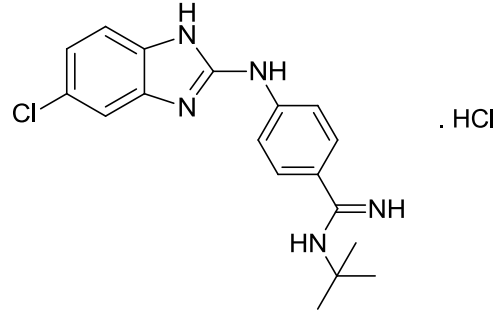


Şekil 3.70 Bileşik 29' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.71 Bileşik 29' un ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.17. 4-[(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]-N-tert-butil-benzen-1-karboksamidin hidroklorür (30)



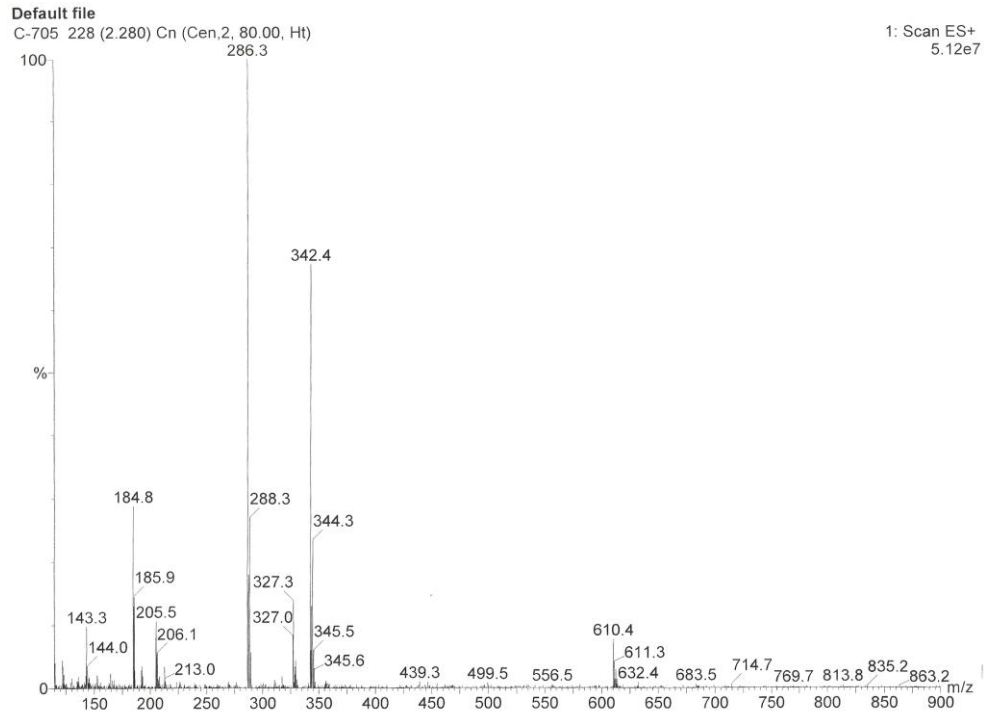
0,268 g 4-[(5(6)Kloro-1H-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**4**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.27 ml *tert*-butilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 16 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolde kristallendirildi. 0.032 g ürün % 6 verimle elde edildi. E.n: 298-300 °C

Elementel Analiz = C₁₈H₂₀ClN₅ · 3HCl · 1,5 H₂O · C₂H₆O

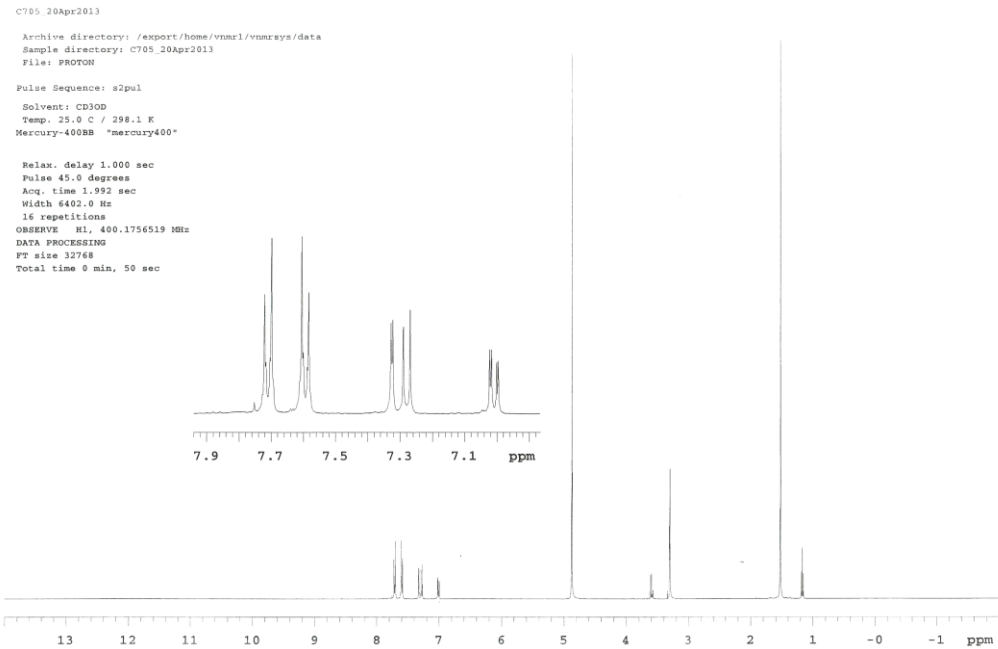
	% C	% H	% N
Hesaplanan	45.81	6.15	13.35
Bulunan	45.89	5.57	12.99

Kütle m/z (ESI+) : 342.2 (M+H, %69), 344.2 (M+H+2, %23)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.52 (s, 9H, -CH₃), 6.99-7.02 (dd, 1H, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz, H-6), 7.27-7.29 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-7), 7.32-7.33 (d, 1H, J_m= 2 Hz, H-4), 7.59-7.61 (d, 2H, J_o= 8.4 Hz, H-2', 6'), 7.69-7.72 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-3',5').

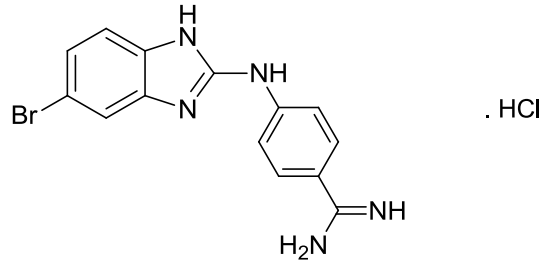


Şekil 3.72 Bileşik 30' un Kütle spektrumu



Şekil 3.73 Bileşik 30' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.18 4-[(5(6)-Bromo-1*H*-benzimidazole-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (31)



0,312 g 4-((5-bromo-1*H*-benzimidazol-2-il)amino)benzonitril (**5**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. Etanolik HCl ile tuzu hazırlandı. 0.110 g ürün % 25 verimle elde edildi. E.n: 312-316°C

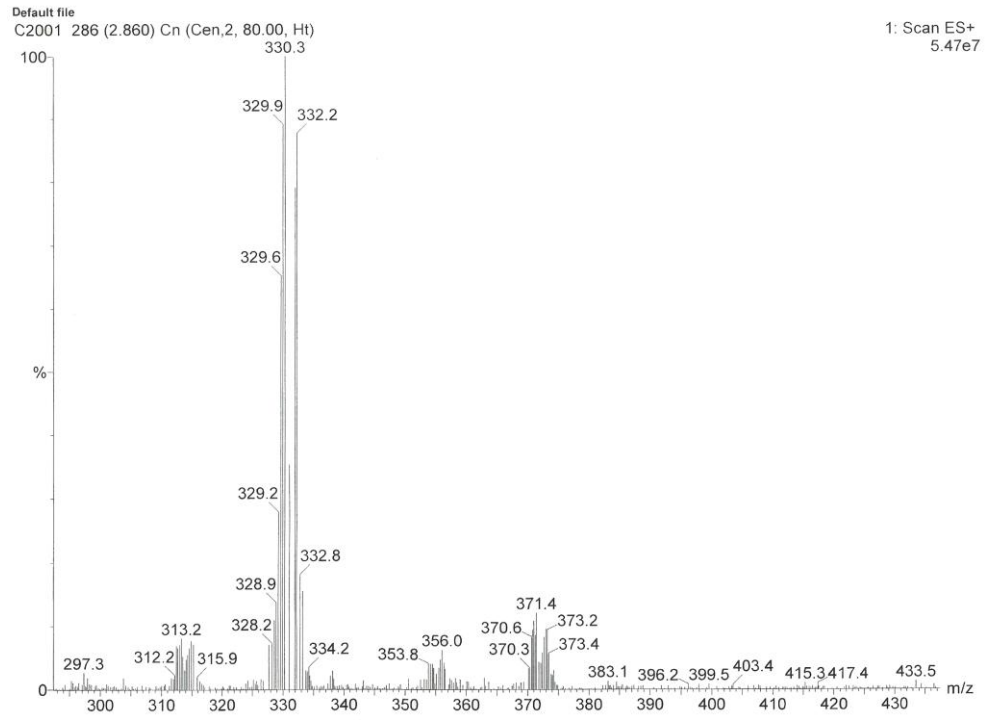
Elementel Analiz = C₁₄H₁₂ BrN₅ · 2,5 HCl · 1,75 H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	37.13	4.00	15.46
Bulunan	37.21	4.52	16.00

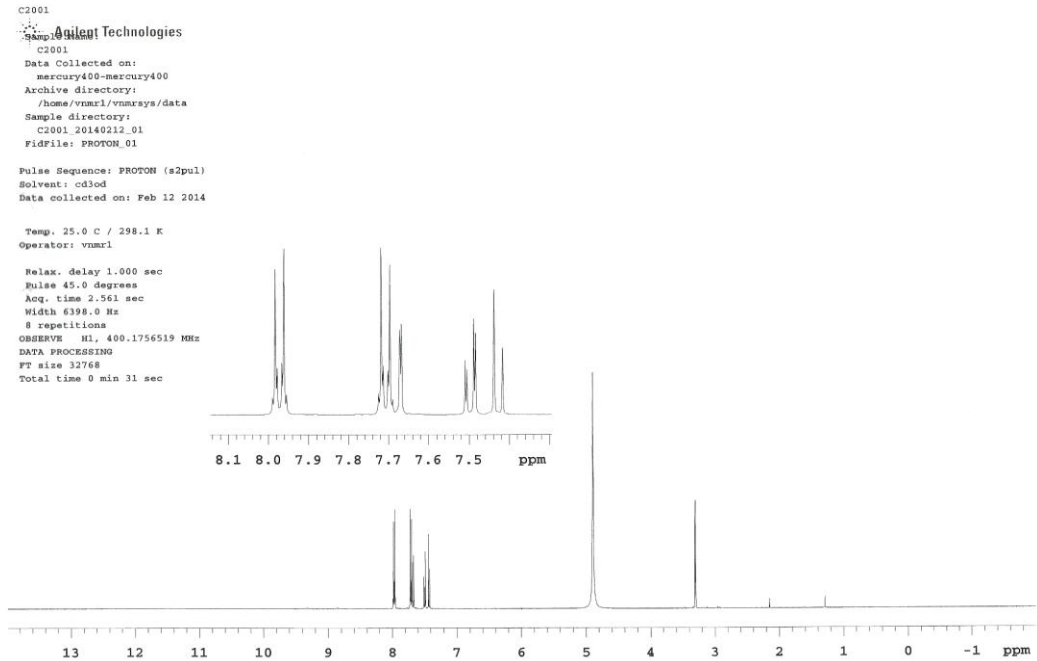
Kütle m/z (ESI+) : 330 (M+H, % 100), 332 (M+H+2, % 95)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 7.43 (d, 1H, J_o=8.4 Hz, H-7), 7.49 (dd, 1H, J_o=8.8 Hz, J_m= 2 Hz, H-6), 7.67 (d, 1H, J_m=1.6 Hz, H-4), 7.71 (dd, 2H, J_o=8.8 Hz, J_m=2 Hz, H-2', 6'), 7.97 (dd, 2H, J_o= 9.2 Hz, J_m= 2 Hz, H-3', 5').

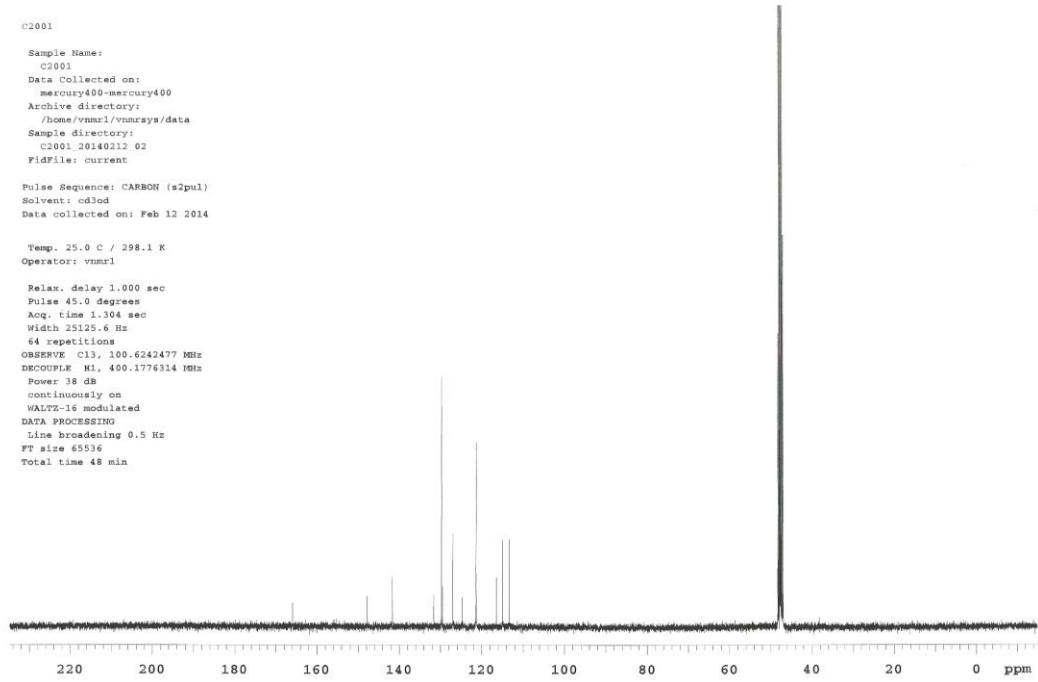
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 113.38, 114.94, 116.44, 121.42, 124.80, 127.04, 129.52, 129.78, 131.63, 141.72, 147.87, 165.91 .



Şekil 3.74 Bileşik 31' in Kütle spektrumu

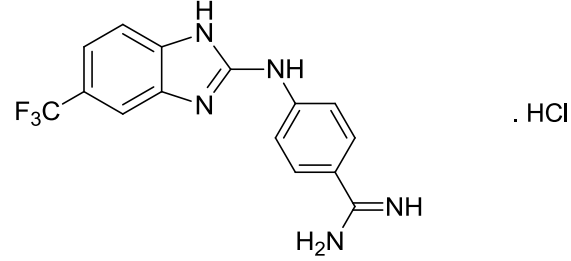


Şekil 3.75 Bileşik 31' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.76 Bileşik 31' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.19. 4-[(5(6)-(Triflorometil)-1H-benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (32)



0,302 g 4-[(5-(triflorometil)-1H-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**6**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.096 g ürün % 22.9 verimle elde edildi.

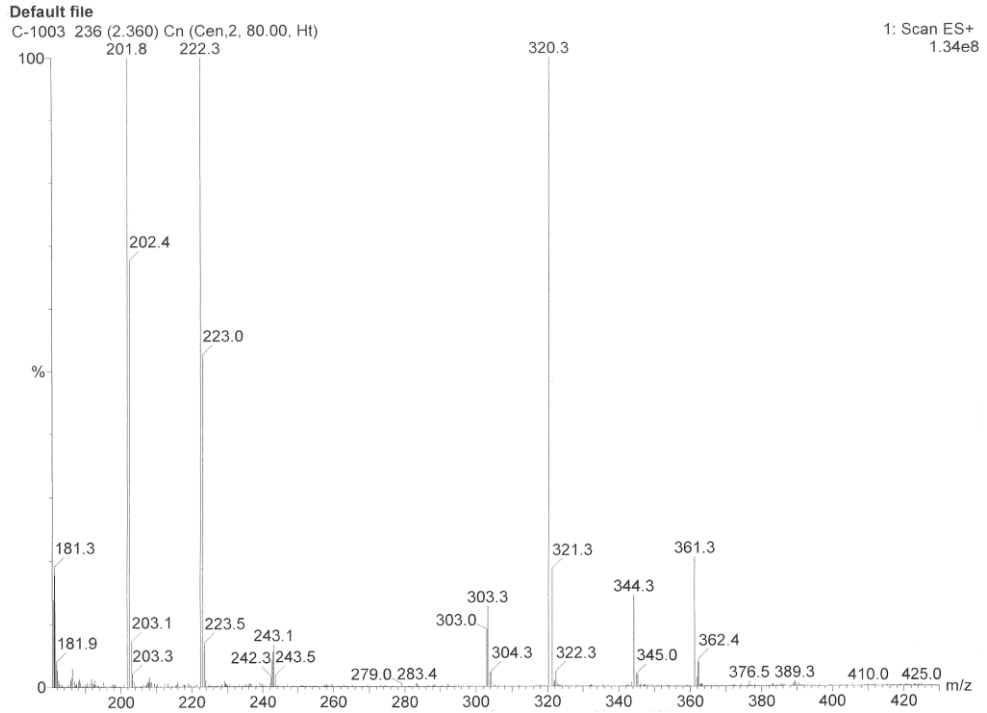
E.n: 304-306°C

Elementel Analiz = C₁₅H₁₂F₃N₅ · HCl · 3,5 H₂O

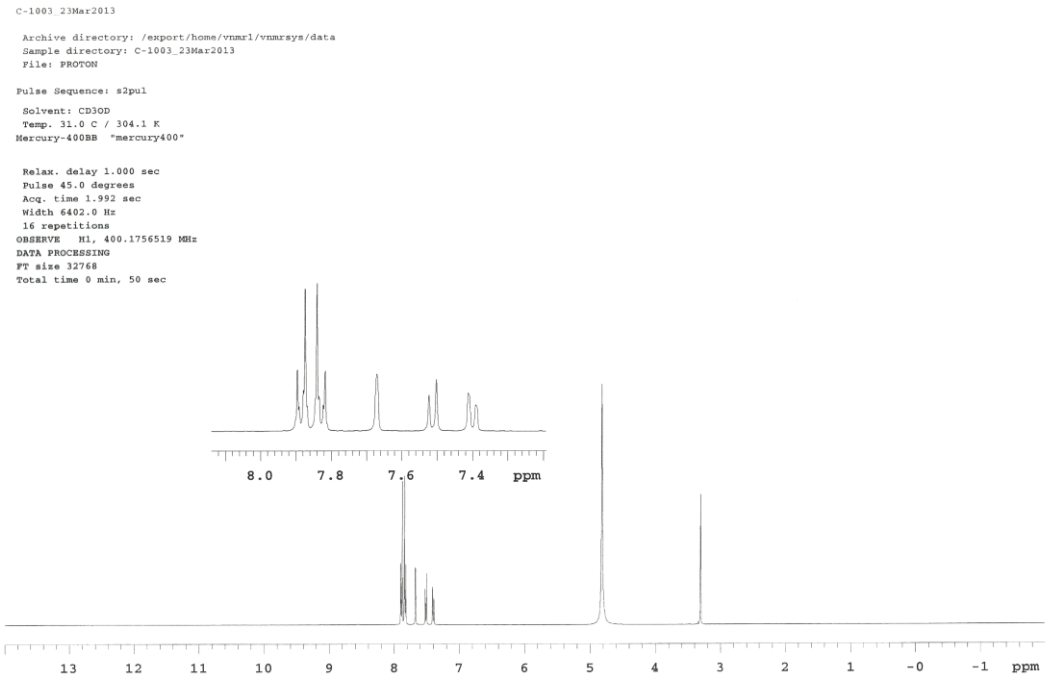
	% C	% H	% N
Hesaplanan	43.01	4.81	16.72
Bulunan	42.75	4.90	17.08

Kütle m/z (ESI⁺) : 320.3 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 7.40 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-6), 7.51 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-7), 7.67 (s, 1H, H-4), 7.82-7.89 (m, 4H, H-2', 3', 5',6').

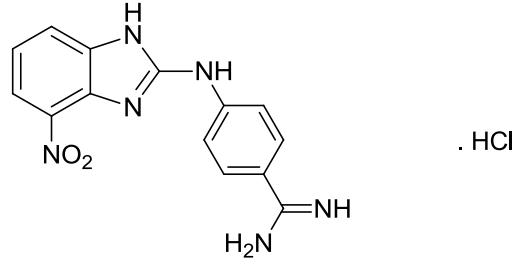


Şekil 3.77 Bileşik 32' nin Kütle spektrumu



Şekil 3.78 Bileşik 32' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.20. 4-[(4(7)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (33)



0,279 g, 4-[(4(7)-nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**7**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. Etanolik HCl ile tuzu hazırlandı. 0.094 g ürün % 24.5 verimle elde edildi. E.n: 321-323°C

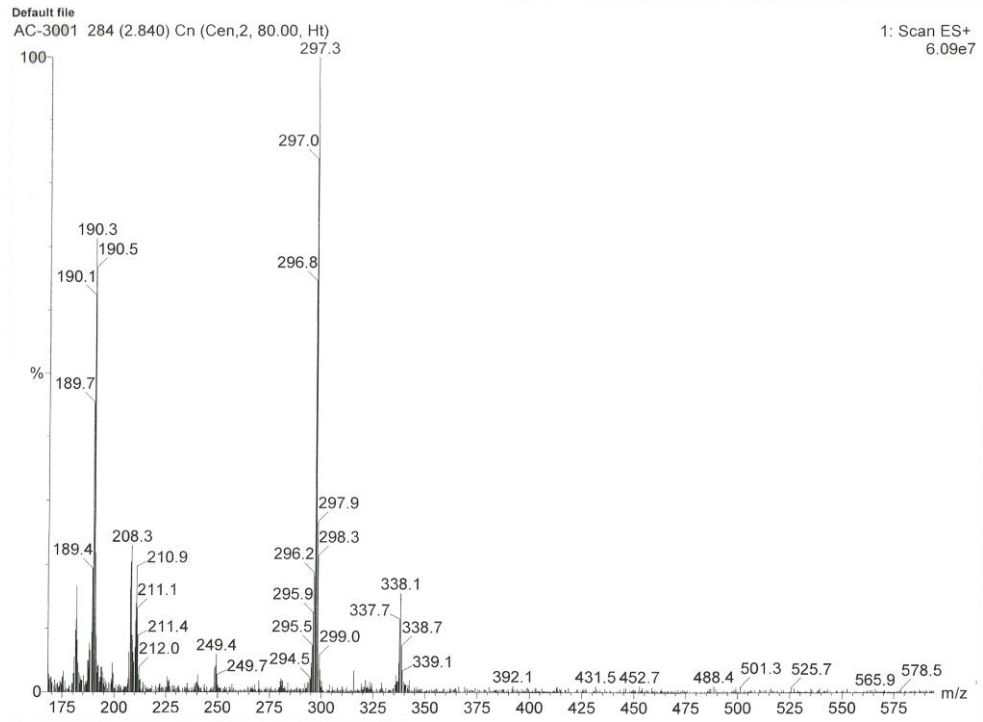
Elementel Analiz = C₁₄H₁₂N₆O₂ · 2HCl · H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	43.42	4.16	21.70
Bulunan	42.99	4.47	21.91

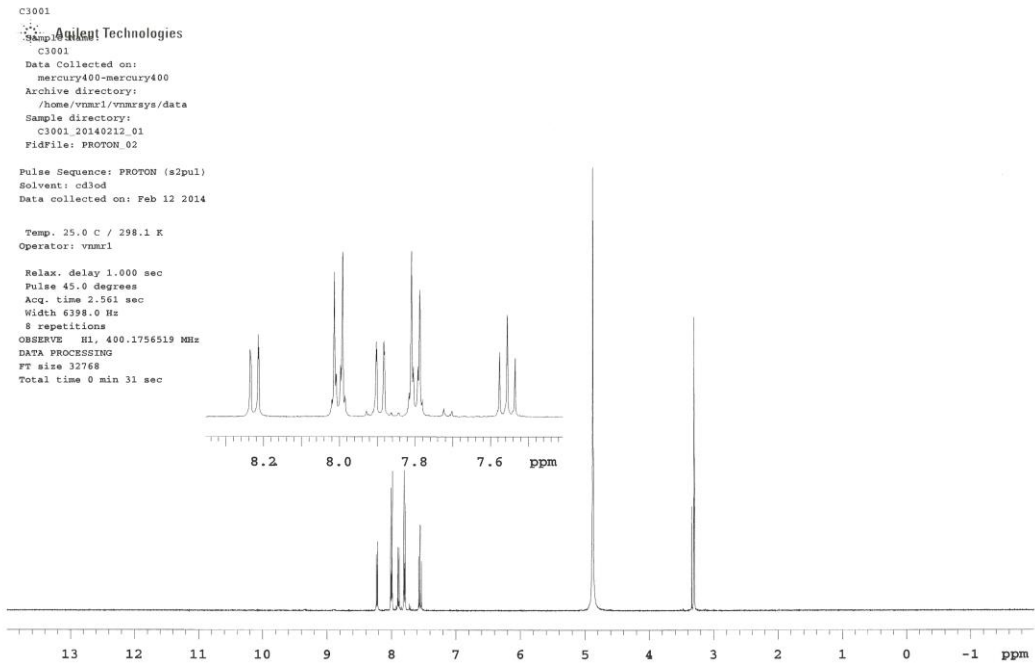
Kütle m/z (ESI+) : 297.3 (M+H, %100)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 7.56 (t, 1H, J_o=8.4 Hz, H-6), 7.80 (dd, 2H, J_o=8.4 Hz, J_m= 2 Hz, H-2',6'), 7.89 (dd, 1H, J_o=8.4 Hz, J_m= 0.8 Hz, H-7), 8.00 (dd, 2H, J_o=8.8 Hz, J_m= 2.4 Hz, H-3',5'), 8.23 (dd, 1H, J_o=8.8 Hz, J_m= 0.8 Hz, H-5).

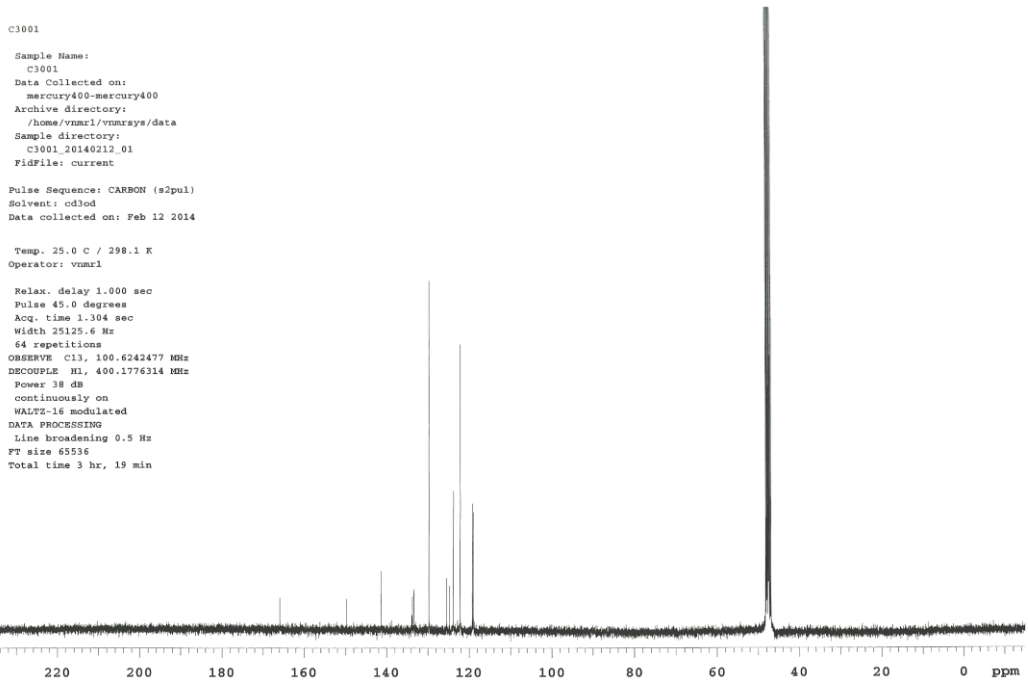
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 119.02, 119.26, 122.19, 123.87, 124.80, 125.52, 129.78, 133.39, 133.78, 141.35, 149.79, 165.92 .



Şekil 3.79 Bileşik 33' ün Kütle spektrumu

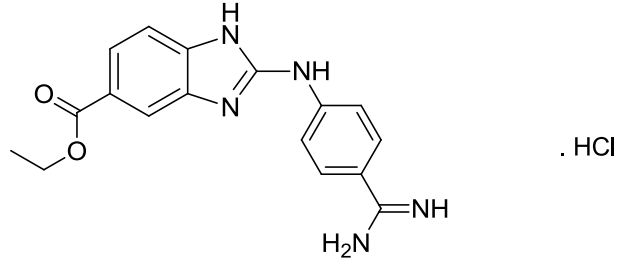


Şekil 3.80 Bileşik 33' ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.81 Bileşik 33' ün ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.21 Etil 2-[(4-amidinofenil)amino]-1*H*-benzimidazole-5(6)-karboksilat hidroklorür (34)



0,306 g Etil 2-[(4-siyanofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat (**8**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.086 g ürün % 22.3 verimle elde edildi.

E.n: 308-312 °C

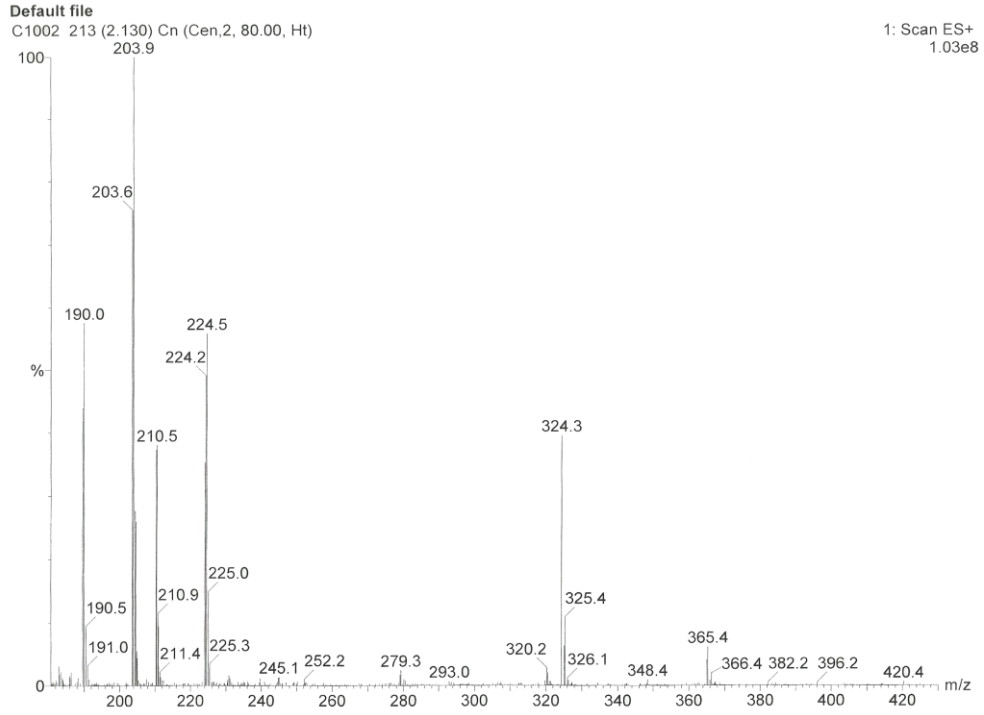
Elementel Analiz = C₁₇H₁₇O₂N₅ · HCl · 1,5 H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52.78	5.47	18.10
Bulunan	52.55	5.63	18.13

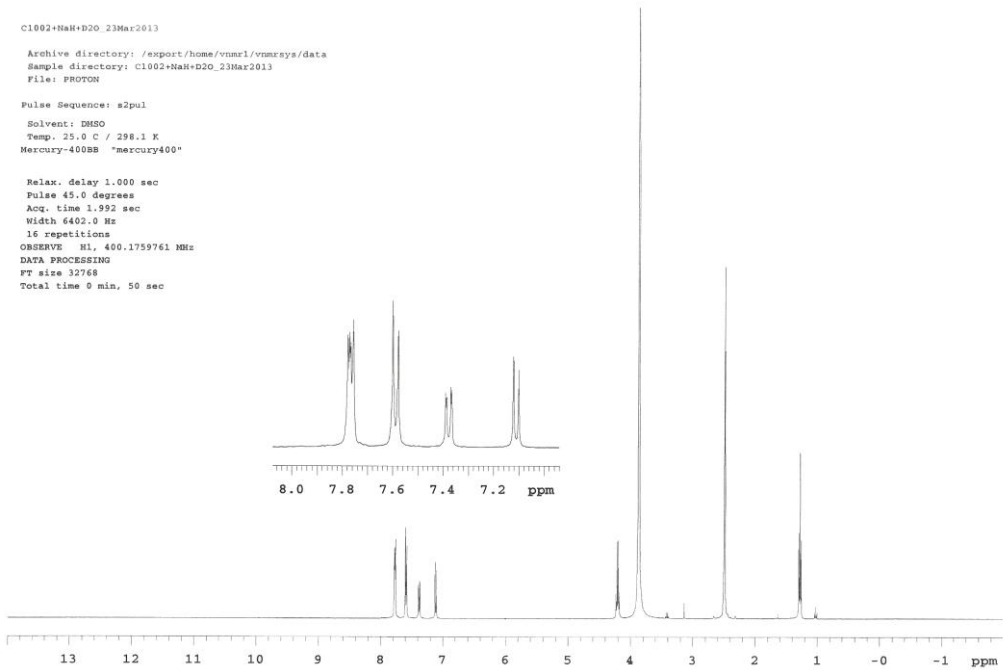
Kütle m/z (ESI+) : 324.3 (M+H, %40)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 1.25-1.29 (t, 3H, -CH₃(ester)), 4.17-4.23 (q, 2H, -CH₂(ester)), 7.11 (d, 1H, J_o= 8.4 Hz, H-7), 7.36-7.39 (dd, 1H, J_o= 8Hz, J_m= 1.2 Hz, H-6), 7.59 (d, 2H, J_o=8.8 Hz, H-2', 6'), 7.76-7.78 (m, 3H, H-4, 3', 5').

¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 15.14, 60.08, 112.55, 115.01, 115.67, 117.05, 119.29, 125.23, 127.74, 145.48, 145.99, 151.36, 162.99, 164.28, 168.94 .



Şekil 3.82 Bileşik 34' ün Kütle spektrumu



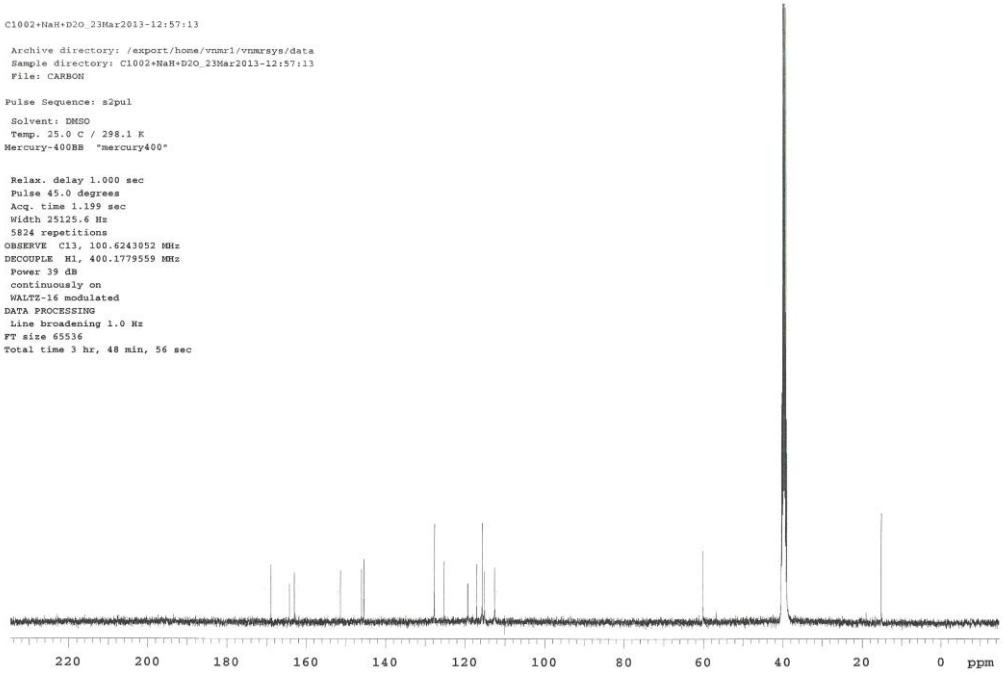
Şekil 3.83 Bileşik 34' ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

C1002+NaH+D2O_23Mar2013-12:57:13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: C1002+NaH+D2O_23Mar2013-12:57:13
File: CARBON

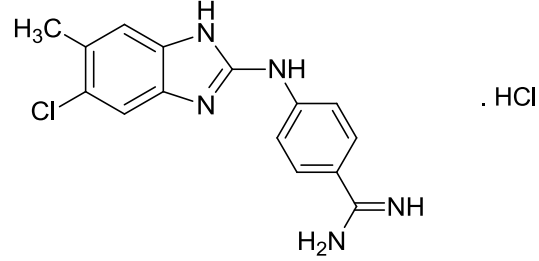
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.199 sec
Width 25125.6 Hz
5824 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243052 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779559 MHz
Power 39 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 48 min, 56 sec



Şekil 3.84 Bileşik 34' ün ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.22. 4-[(5(6)-Kloro-6(5)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (35)



0,282 g 4-[(5(6)-kloro-6(5)-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)amino]benzonitril (**9**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri, amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.076 g ürün % 17.6 verimle elde edildi.

E.n: 315-317 °C

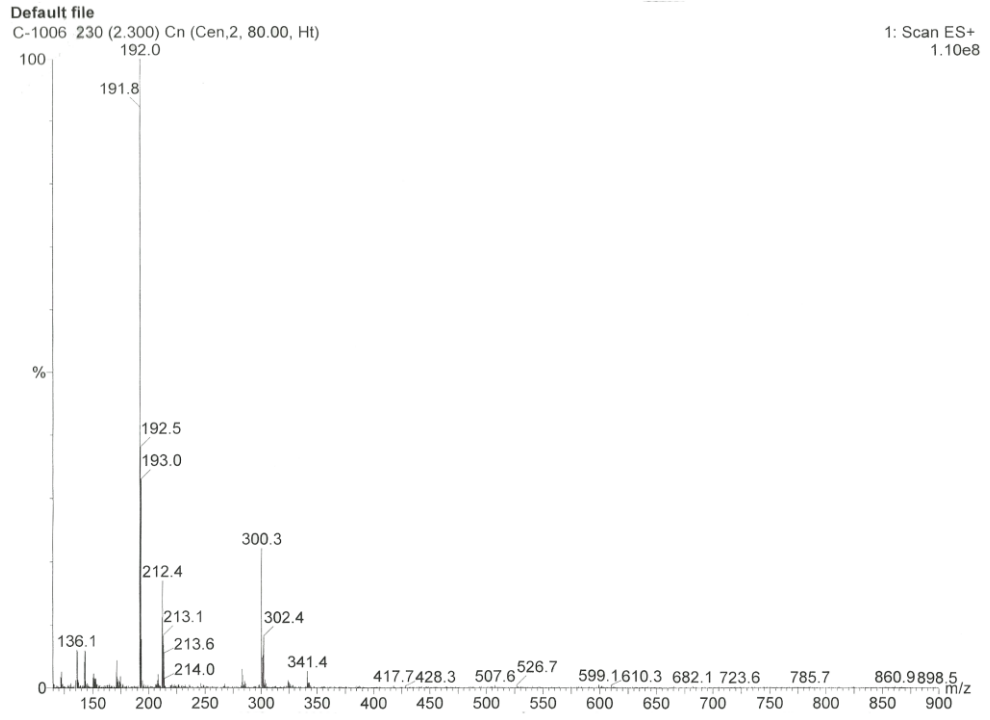
Elementel Analiz = C₁₅H₁₄ClN₅ · 2,5HCl · 2,5 H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	43.13	5,06	16.76
Bulunan	42.89	5.63	16.95

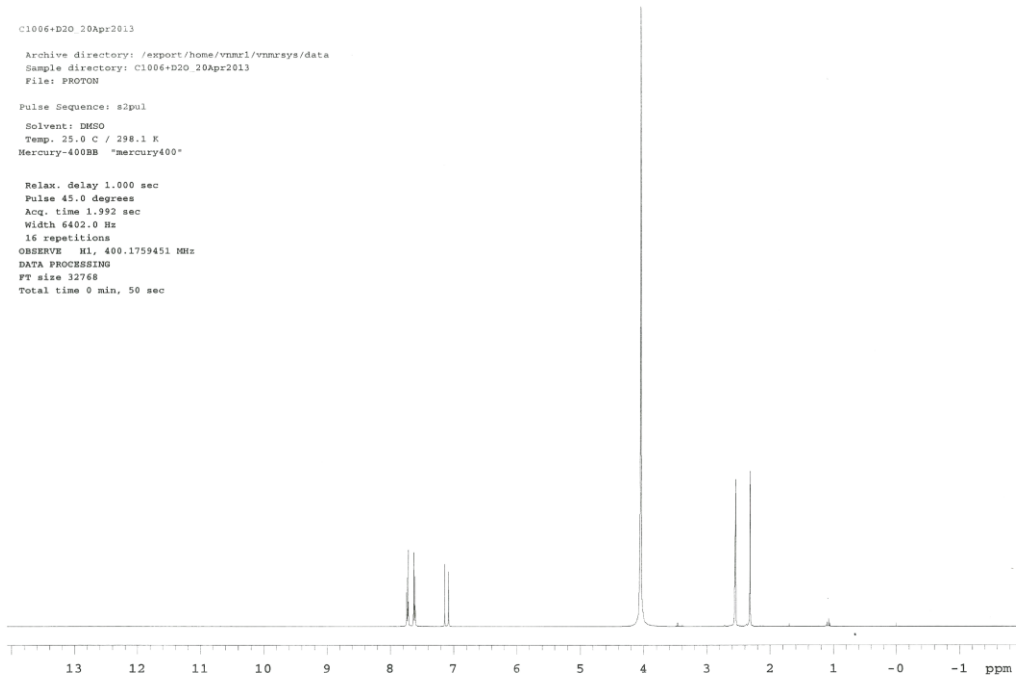
Kütle m/z (ESI+) : 300.3 (M+H, %21), 302.3 (M+H+2, %7)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 2.32 (s, 3H, -CH₃), 7.08 (s, 1H, H-7), 7.14 (s, 1H, H-4), 7.62 (dd, 2H, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz, H-2', 6'), 7.73(dd, 2H, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz, H-3', 5').

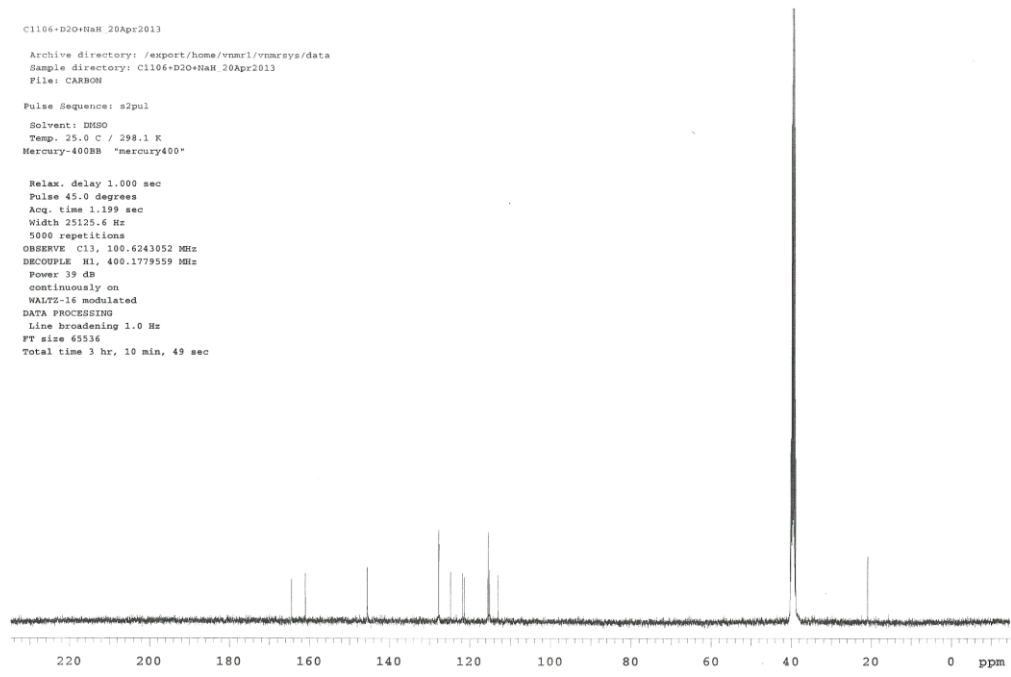
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 20.859, 112.972, 115.060, 115.441, 121.308, 121.849, 124.821, 127.763, 145.563, 145.617, 145.655, 161.078, 164.492.



Şekil 3.85 Bileşik 35' in Kütle spektrumu

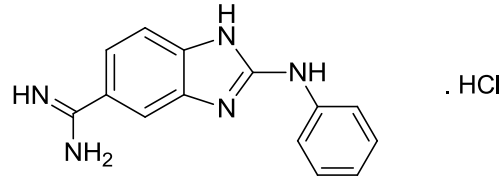


Şekil 3.86 Bileşik 35' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.87 Bileşik 35' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.23. 2-(Fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (36)



0,234 g 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**10**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.070 g ürün % 21 verimle elde edildi.

E.n: 291-295 °C

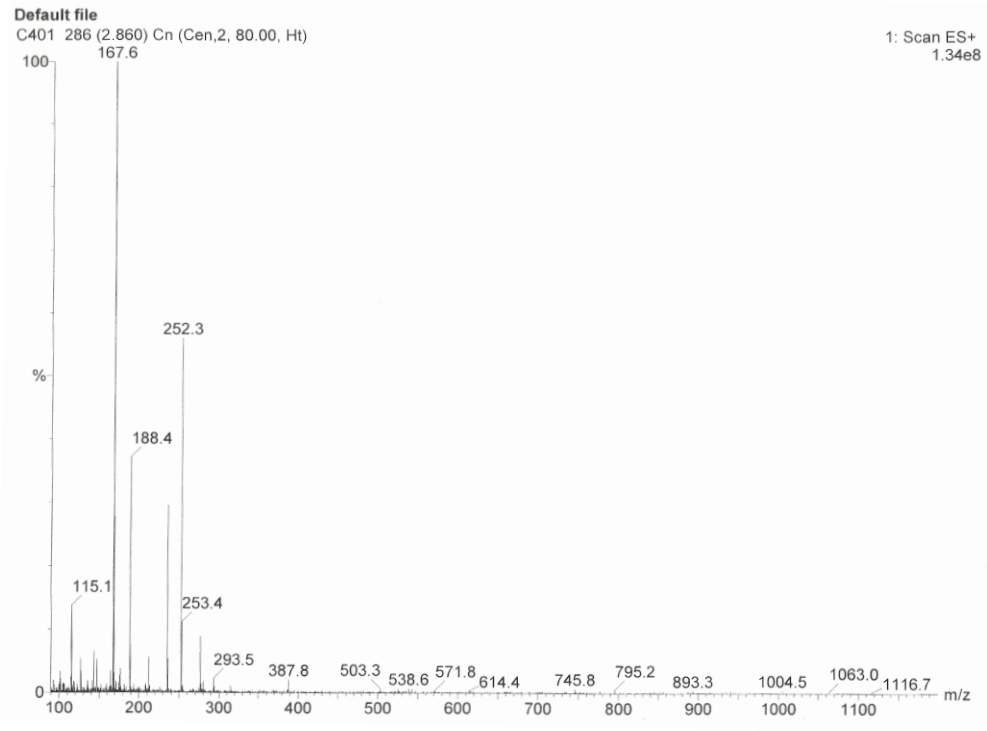
Elementel Analiz = C₁₄H₁₃N₅ · 1.4 HCl · H₂O · 0.25 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	52.47	5.43	21.10
Bulunan	52.56	5.27	20.99

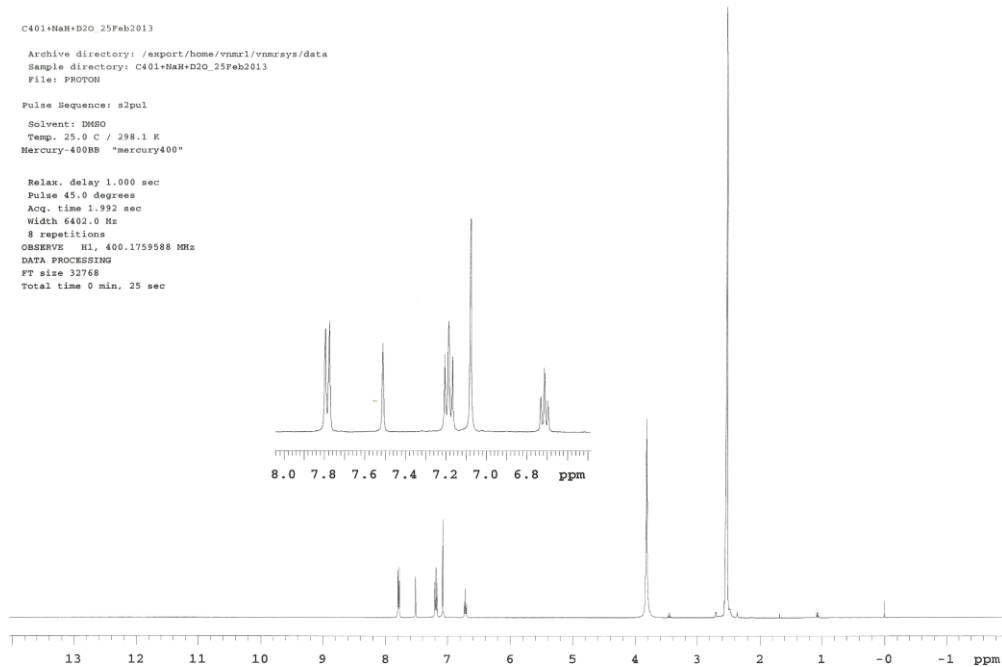
Kütle m/z (ESI+) : 252.3 (M+H, %56)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 6.72 (t, 1H, H-4'), 7.08 (s, 2H, H-2', 6'), 7.19 (t, H-3', 5'), 7.51 (s, 1H, H-7), 7.79 (d, 2H, J_o=7.6 Hz, H-4, 5).

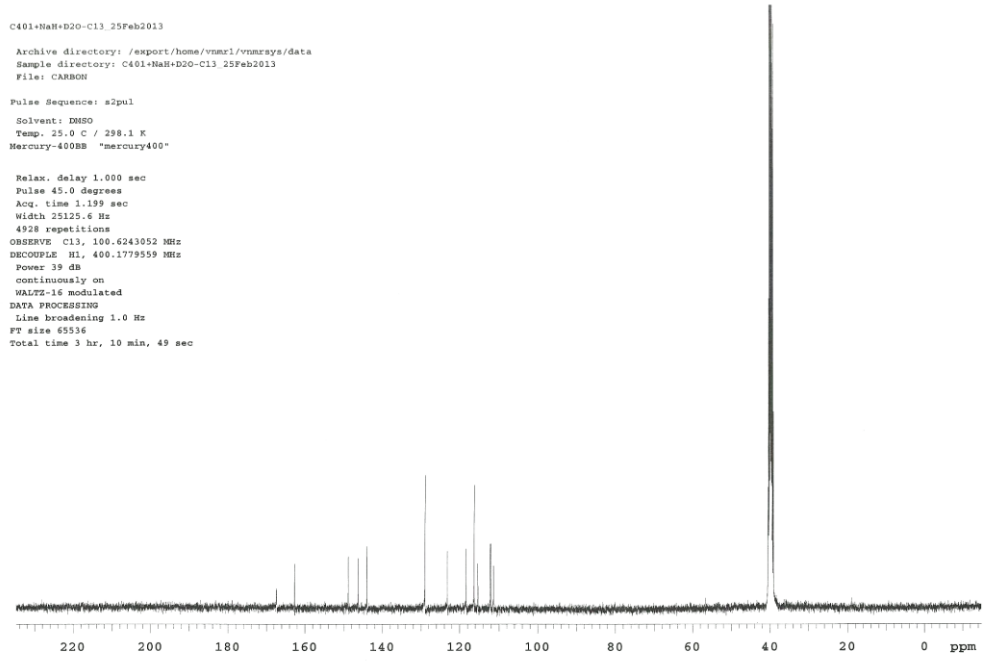
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 111.349, 112.111, 115.319, 116.294, 118.359, 123.191, 128.997, 143.971, 146.264, 148.825, 162.648, 167.365.



Şekil 3.88 Bileşik 36' nın Kütle spektrumu

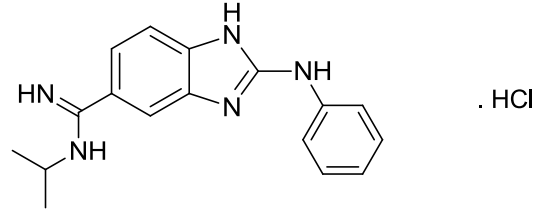


Şekil 3.89 Bileşik 36' nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.90 Bileşik 36' nın ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.24. N-izopropil-2-(fenilamino)-1H-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (37)



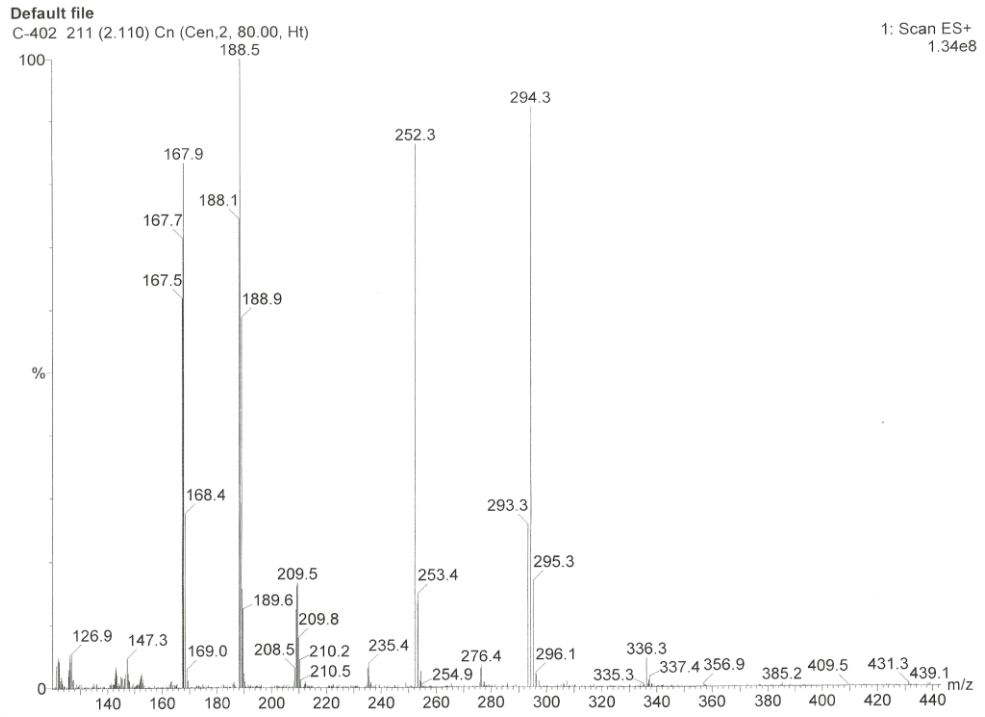
0,234 g 2-(fenilamino)-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**10**), 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izopropilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 20 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.011 g ürün % 7 verimle elde edildi. E.n: 286-290°C

Elementel Analiz = C₁₇H₁₉N₅ · HCl · H₂O · 0,25 C₂H₆O

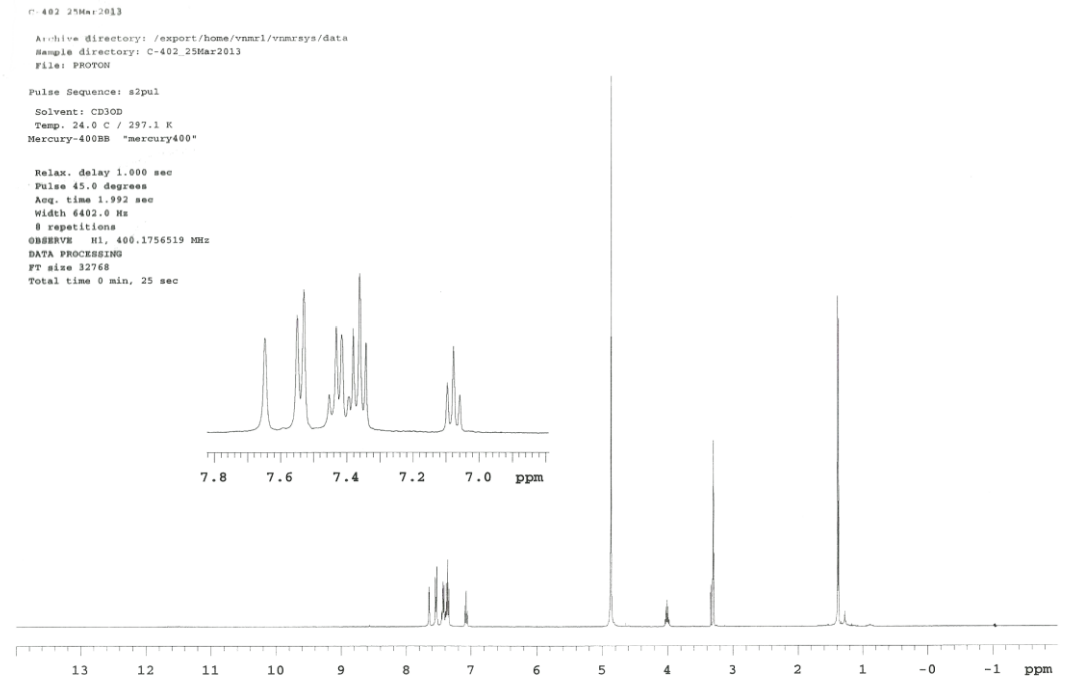
	% C	% H	% N
Hesaplanan	58.48	6.59	19.48
Bulunan	58.81	6.94	18.99

Kütle m/z (ESI+) : 294.3 (M+H, %90)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-d₄): 1.38 (d, 6H, -CH₃), 3.99-4.02 (m, 1H, -CH), 7.06-7.09 (t, 1H, H-4'), 7.34-7.45 (m, 4H, H-2',3',5',6'), 7.54 (d, 2H, J_o=8 Hz, H-6, 7), 7.65 (s, 1H, H-4).

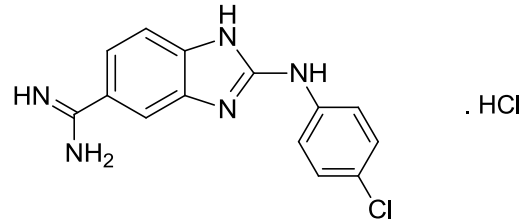


Şekil 3.91 Bileşik 37'nin Kütle spektrumu



Şekil 3.92 Bileşik 37' nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.25. 2-[(4-Klorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (38)



0,268 g 2-[(4-klorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**11**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, s z ld , etanolden kristallendirildi. 0.132 g ürün % 33 verimle elde edildi. E.n: 182-186 C

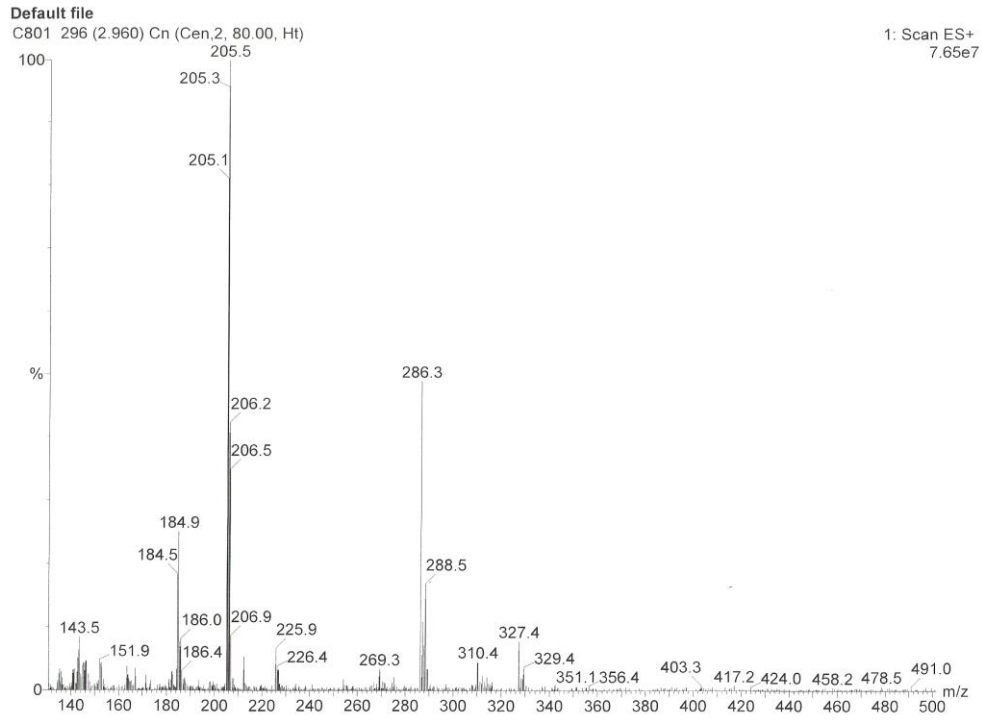
Elementel Analiz = C₁₄H₁₂ClN₅ · 2HCl · H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	45.07	4.79	17.52
Bulunan	45.09	4.56	17.24

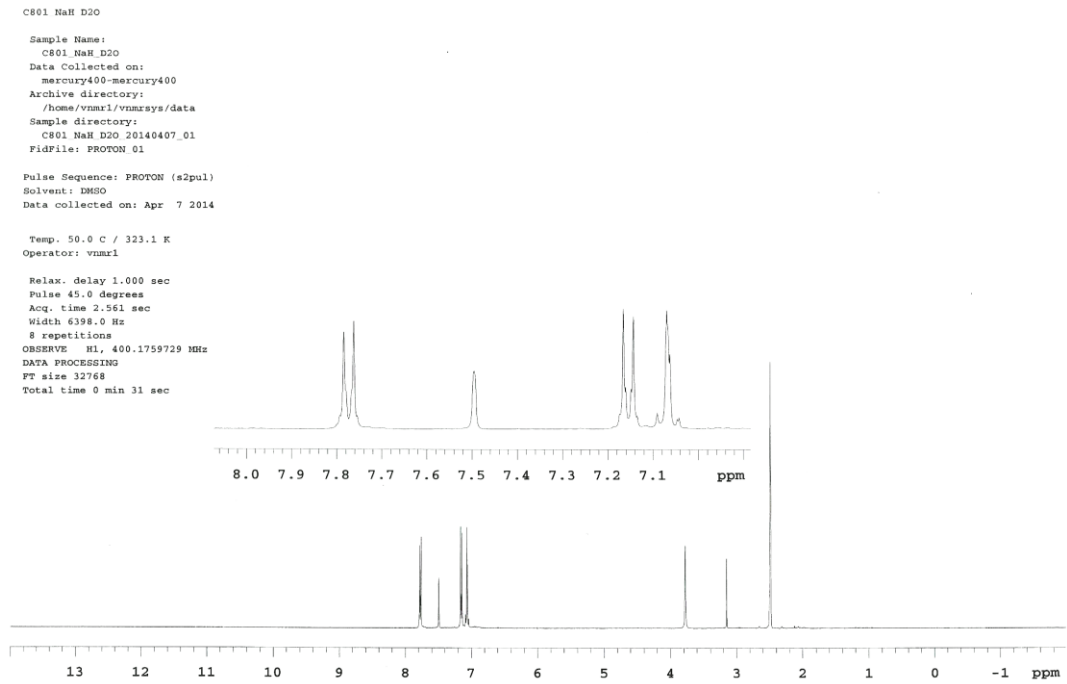
Kütle m/z (ESI+) : 286.3 (M+H, %48), 288.5 (M+H+2, %16)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 7.04–7.09 (m, 2H, H-6,7), 7.15 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz H-2',6'), 7.49 (s, 1H, H-4), 7.77 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-3',5').

¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 111.19, 112.09, 115.15, 117.52, 121.28, 123.15, 128.32, 142.61, 145.79, 148.36, 161.88, 167.15 .



Şekil 3.93 Bileşik 38' in Kütle spektrumu

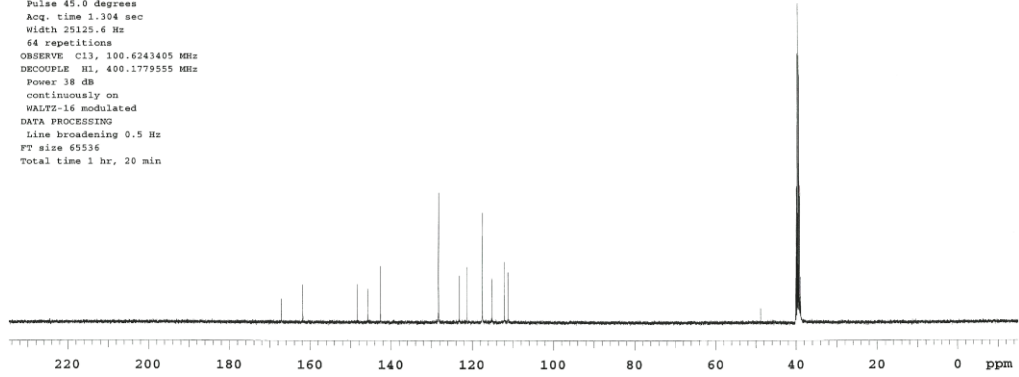


Şekil 3.94 Bileşik 38' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

C801 NaH D2O
Sample Name:
C801 NaH D2O
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnsys/data
Sample directory:
C801 NaH D2O.20140407_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: DMSO
Data collected on: Apr 7 2014

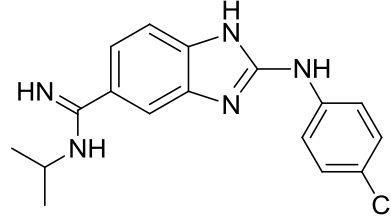
Temp. 50.0 C / 323.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE c13, 100.6243405 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr. 20 min



Şekil 3.95 Bileşik 38' in ¹³C-NMR spektrumu

3.2.26. 2-[(4-Klorofenil)amino]-N-izopropil-1H-benzimidazol-5(6)-karboksamidin (39)



0,268 g 2-[(4-klorofenil)amino]-1H-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**11**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri üzerine 0.25 ml izopropilamin eklendi ve 2 ml mutlak etanol içinde 60°C de 12 saat karıştırıldı. Süre sonunda etanolün büyük bir kısmı uçurulduktan sonra, sodyum karbonat çözeltisi ile karıştırılarak madde çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.046 g ürün % 12 verimle elde edildi. E.n: 298-302 °C

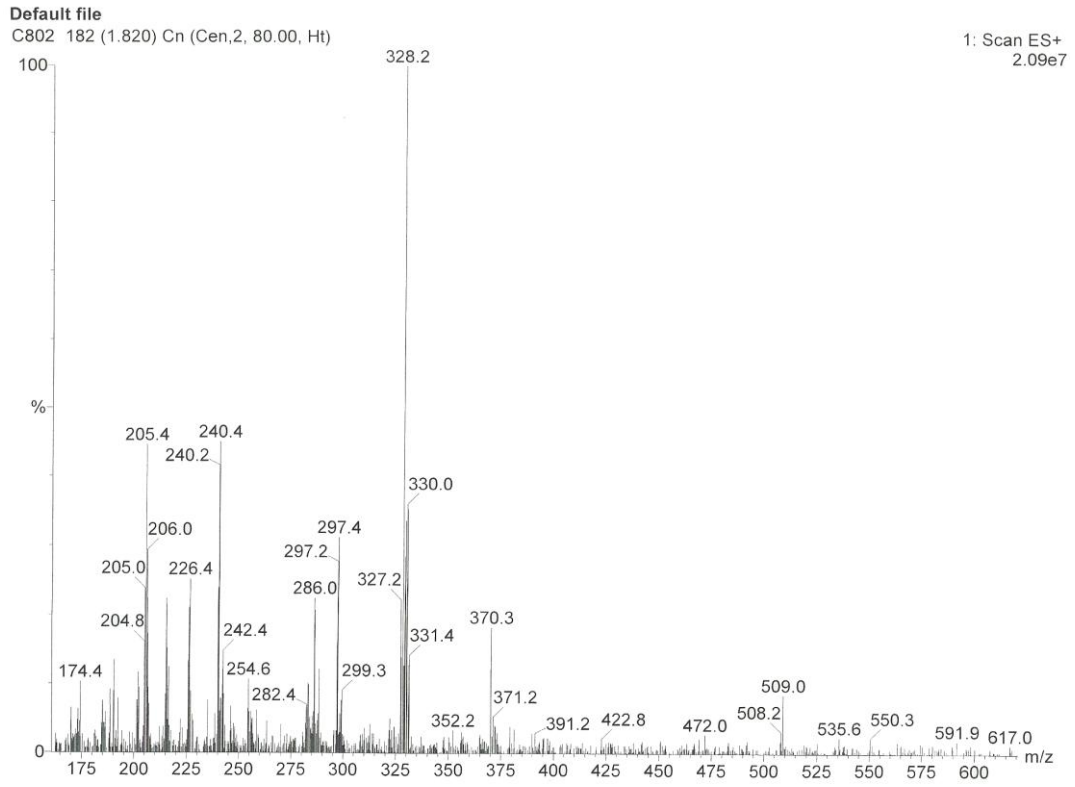
Elementel Analiz = C₁₇H₁₈ClN₅ · 1,5H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	57.21	6.40	18.53
Bulunan	57.37	6.14	18.64

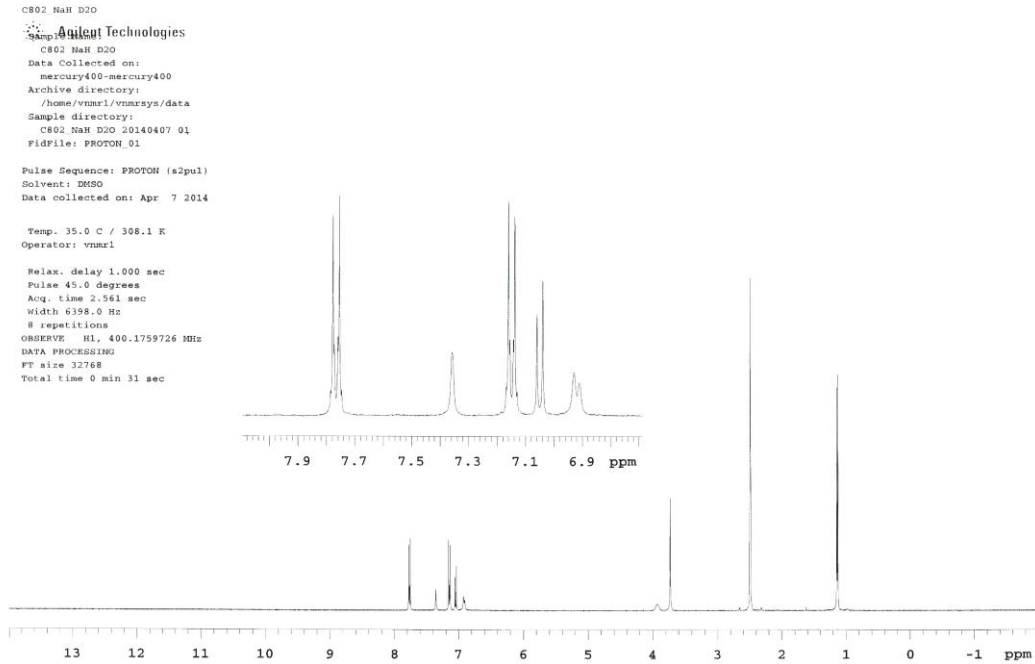
Kütle m/z (ESI+) : 328.2 (M+H, %100), 330.0 (M+H+2, %33)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 1.13 (d, 6H, -CH₃), 3.92 (m, 1H, -CH), 6.92 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-6), 7.05 (d, 1H, J_o= 8 Hz, H-7), 7.15 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-2', 6'), 7.36 (s, 1H, H-4), 7.76 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-3',5').

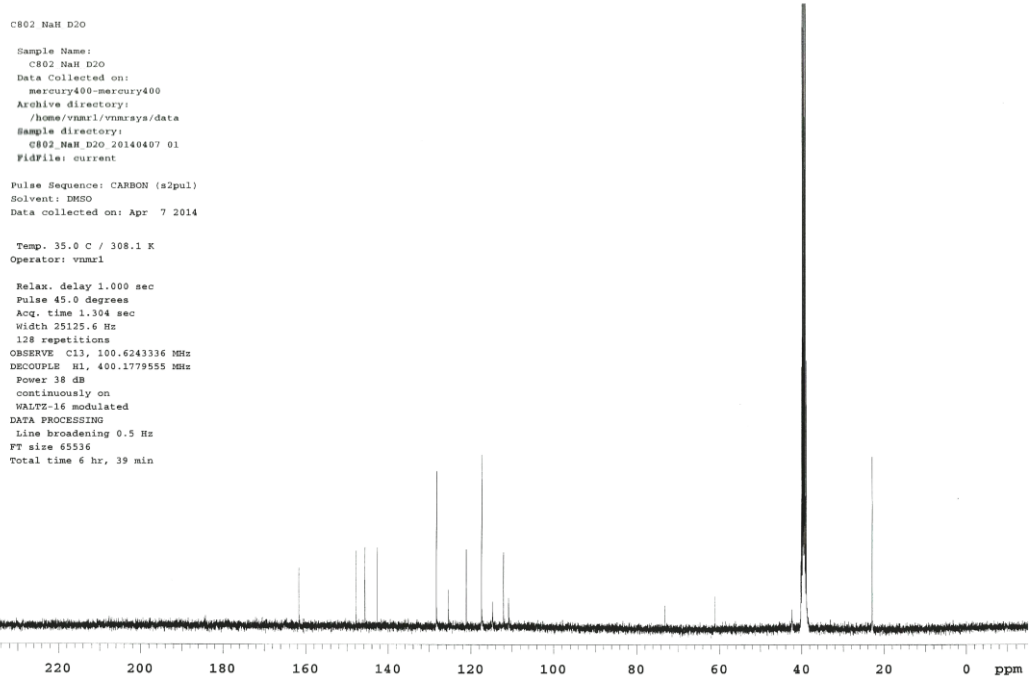
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 22.94, 61.10, 73.19, 110.89, 112.16, 114.86, 117.49, 121.20, 125.51, 128.39, 142.66, 145.76, 147.92, 161.68 .



Şekil 3.96 Bileşik 39' un Kütle spektrumu

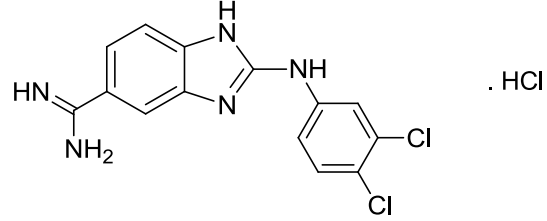


Şekil 3.97 Bileşik 39' un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.98 Bileşik 39' un ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.27 2-[(3,4-Diklorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin hidroklorür (40)



0,302 g 2-[(3,4-Diklorofenil)amino]-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril (**12**), 3.2' de verilen yönteme göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml mutlak etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzüldü, etanolden kristallendirildi. 0.068g ürün % 18 verimle elde edildi. E.n: 187-191 °C

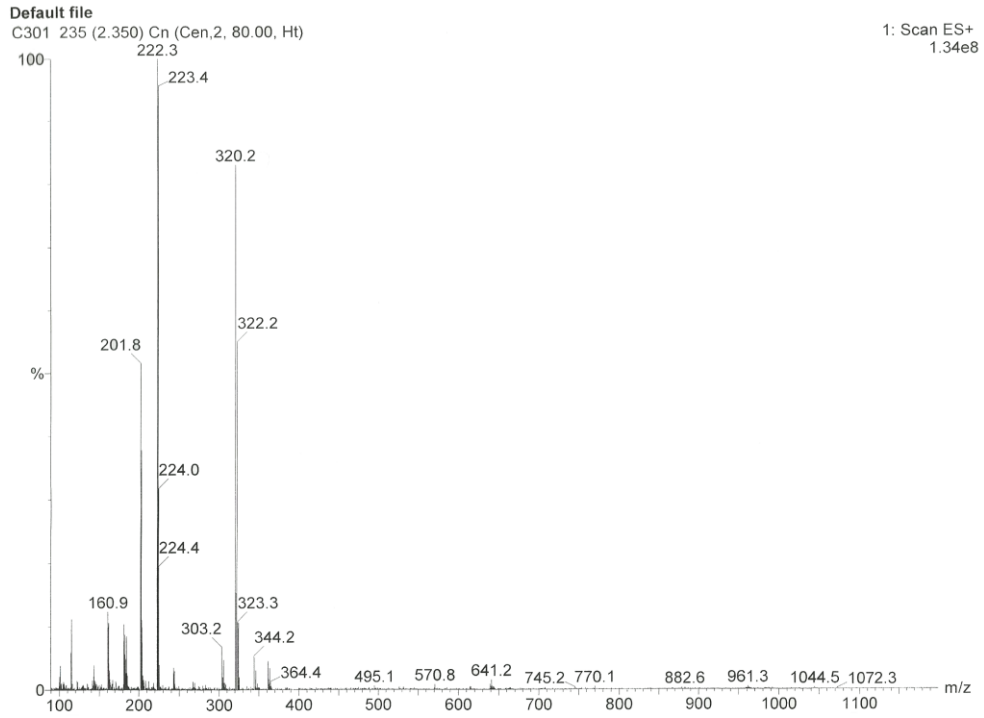
Elementel Analiz = C₁₄H₁₁Cl₂N₅ · 1,25 HCl · H₂O · 0,5 C₂H₆O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	44.28	4.27	17.21
Bulunan	44.15	4.17	17.30

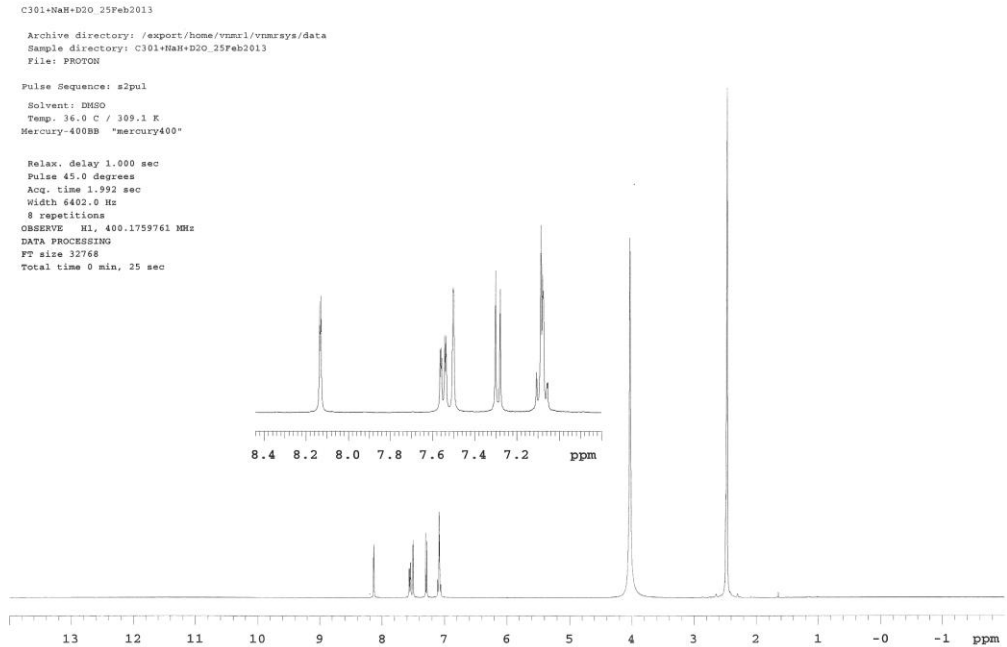
Kütle m/z (ESI+) : 320.2 (M+H, %85) 322.2 (M+H+2, %56) 324.2 (M+H+4, %8)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 7.06 – 7.11 (m, 2H, H-6,5'), 7.29 (d, 1H, J_o=9.2 Hz, H-7), 7.50 (s, 1H, H-2'), 7.54 – 7.57 (dd, 1H, J_m=2.8 Hz, J_o=8.8 Hz, H-6'), 8.13 (d, 1H, J_m=2.4 Hz, H-4).

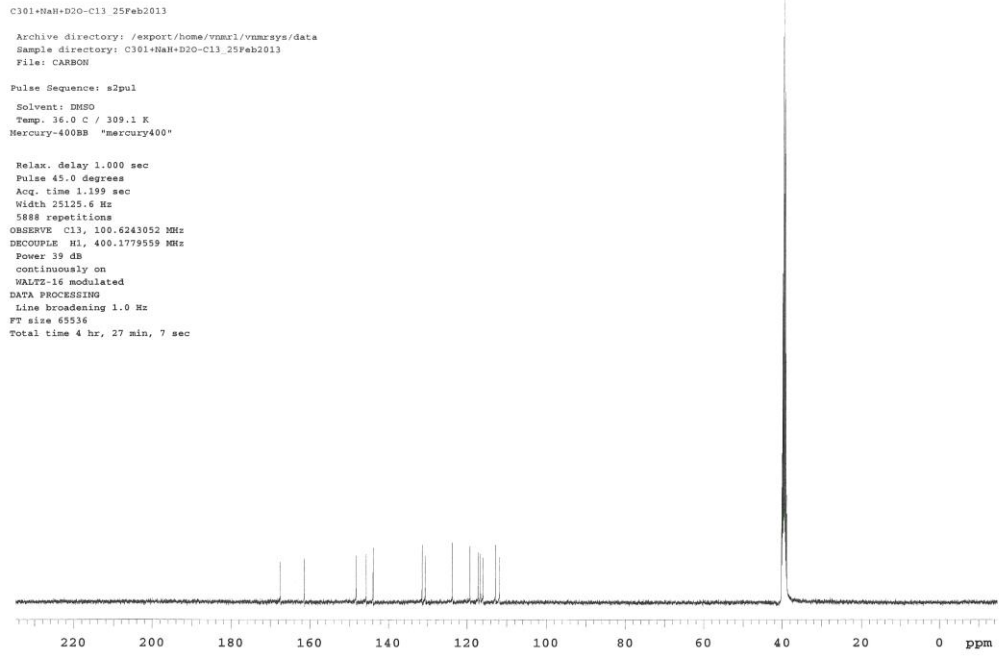
¹³C-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 111.836, 112.819, 115.982, 116.622, 117.201, 119.243, 123.724, 130.613, 131.413, 143.887, 145.662, 148.261, 161.428, 167.464.



Şekil 3.99 Bileşik 40' ın Kütle spektrumu

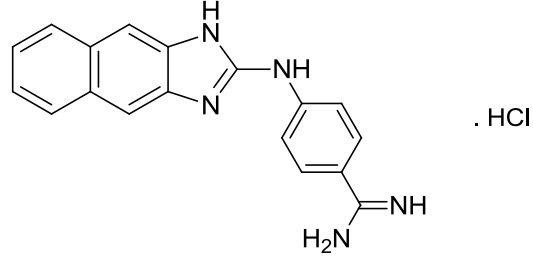


Şekil 3.100 Bileşik 40' ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.101 Bileşik 40' ın ^{13}C -NMR spektrumu

3.2.28 4-[(1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-il)amino]benzen-1-karboksamidin hidroklorür (41)



0,284 g 4-[(1*H*-nafto[2,3-*d*]imidazol-2-il)amino]benzonitril (**13**) , 3.2' de verilen yöntemle göre reaksiyona sokuldu, elde edilen imidat esteri amonyak gazı ile doyurulmuş 2 ml absölu etanol içinde oda sıcaklığında 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda etanolün yarısı uçurulduktan sonra, madde eterle çöktürüldü, süzöldü, etanolden kristallendirildi. Etanolik HCl içinde tuzu hazırlandı. 0.100 g ürün % 25.7 verimle elde edildi. E.n: 324-328°C

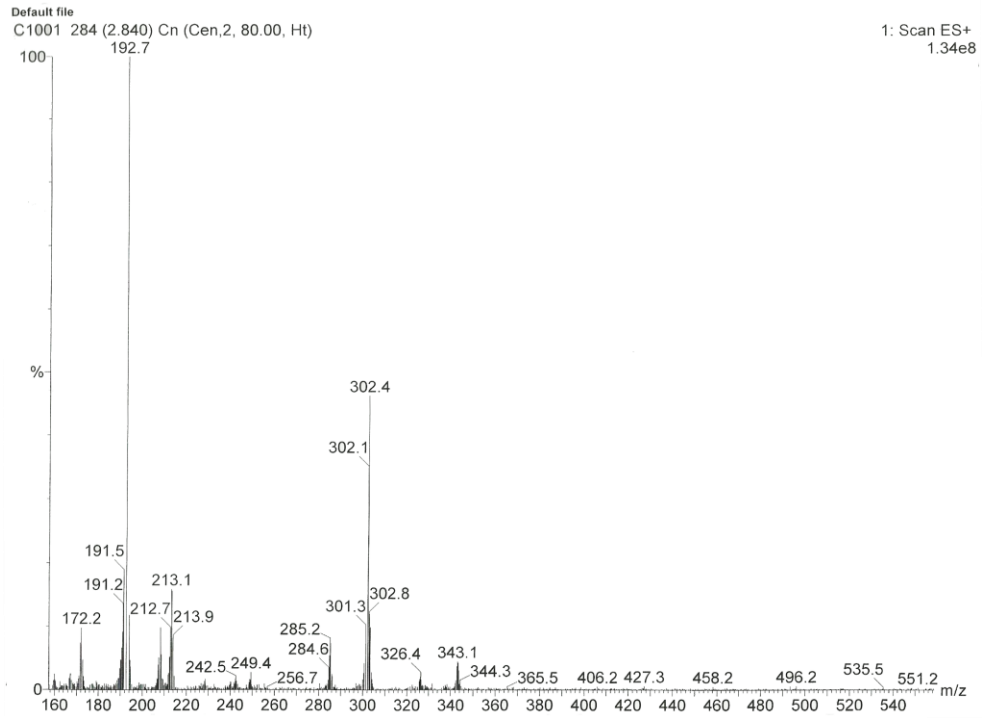
Elementel Analiz = C₁₈H₁₅N₅ · 2HCl · H₂O

	% C	% H	% N
Hesaplanan	55.11	4.88	17.85
Bulunan	54.99	4.87	18.06

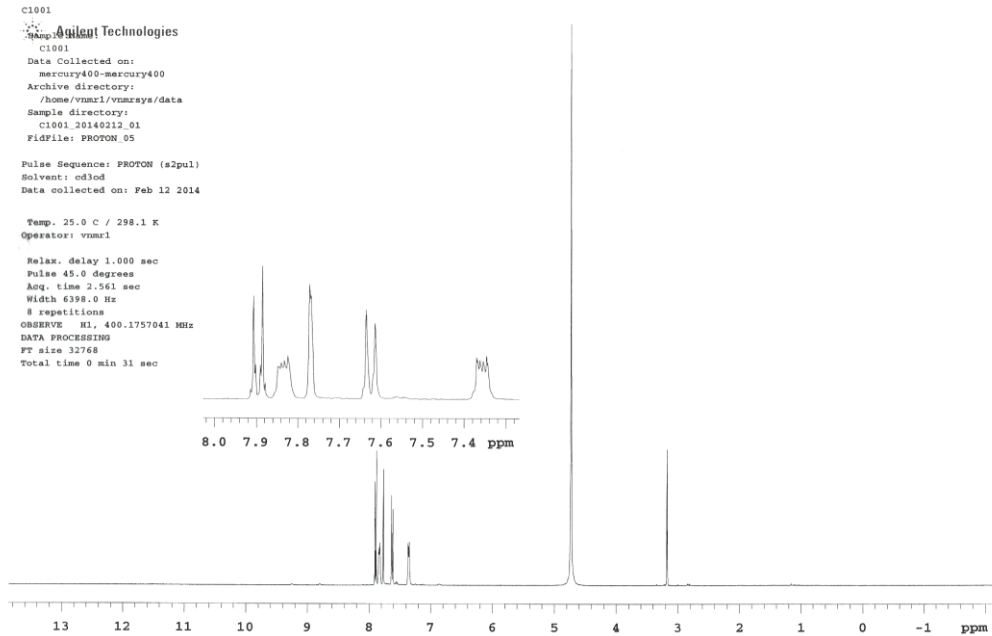
Kütle m/z (ESI+) : 302 (M+H, % 48)

¹H-NMR δ ppm (CD₃OD-*d*₄): 7.34 – 7.37 (m, 2H, H-6, 7), 7.63 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-5, 8), 7.77 (d, 2H, J_m=1.2 Hz, H-4, 9), 7.82 – 7.85 (m, 2H, H-2', 6'), 7.89 (dd, 2H, J_o=8.4 Hz, J_m=2 Hz, H-3', 5').

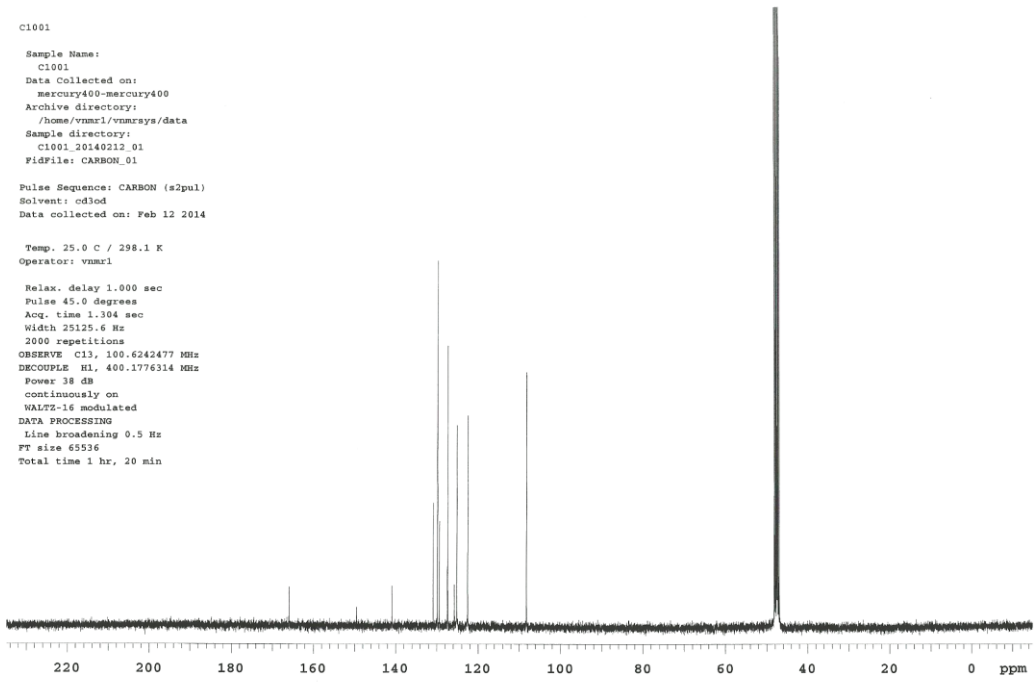
¹³C-NMR δ ppm (CD₃OD-*d*₄) : 108.29, 122.54, 125.17, 125.79, 127.42, 129.41, 129.9, 130.95, 140.93, 149.53, 165.93.



Şekil 3.102 Bileşik 41' in Kütle spektrumu



Şekil 3.103 Bileşik 41' in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 3.104 Bileşik 41' in ^{13}C -NMR spektrumu

3.5. Sentezlenen Türevlerin Antimikrobiyal, Antikanser ve Sitotoksik Etkilerinin Saptanması

3.5.1. Antiprotozoal ve Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen başta dikatyonik türevler olmak üzere 12 bileşiğin iki farklı protozoaya (*T. brucei rhodesiense* ve *P. falciparum*) karşı *in vitro* aktiviteleri tarandı ve IC₅₀ değerleri belirlendi (Çizelge 3.1). Bileşiklerin sıçan iskelet kası myoblast (L6) hücrelerine olan sitotoksik etkileri de IC₅₀ olarak saptandı.

Mikroorganizmalar:

Trypanosoma brucei rhodesiense STIB 900, faz tripomastigotes

Plasmodium falciparum NF54, faz IEF

3.5.1.1. *T. brucei rhodesiense*'ye Karşı *in vitro* Antitripanosidal Aktivite ve L6 Hücrelerine Olan *in vitro* Sitotoksikite Tayini*

Deney ortamı (50 µl), Baltz ve arkadaşları tarafından (1985) belirtildiği şekilde sağlanır. 2-Merkaptoetanol ve ısı ile inaktive edilmiş %15 at serumu, 96-kuyucuklu mikropakanın her bir kuyucuğuna ilave edilir. Ardından, sıralı ilaç dilüsyonları üzerine eklenir. Daha sonra, her kuyucuğa 50 µl tripanosoma süspansiyonu (*T. brucei rhodesiense* STIB 900) ilave edilir ve plaka 37°C'de %5 CO₂ atmosferinde 72 saat inkubasyona bırakılır. Bu süre sonunda, metabolik hücre fonksiyonu için kullanılan bir indikatör olan ve 12.5 mg Rezasurin'in 1 litre distile suda çözülmesiyle elde edilen Alamar Blue (10 µl) her kuyucuğa eklenir ve inkubasyona devam edilir. 2-4 Saat sonra, bir mikropaka florometre sisteminde (Spectramax Gemini XS) dalga boyu 536 nm olan bir uyarı ve dalga boyu 588 nm olan bir emisyon kullanılarak plaka okunur (Raz ve ark., 1997).

* Antiprotozoal ve sitotoksik aktivite çalışmaları, Prof. Dr. Reto Brun koordinatörlüğünde İsviçre Tropical Enstitüsü'nde yapılmıştır. Swiss Tropical and Public Health Institute, Socinstrasse 57, 4051 Basel, Switzerland.

Floresans gelişimi IC₅₀ değerleri olarak ifade edilir. Sitotoksiste, sıçan iskelet kası myoblast (L6) hücreleri kullanılarak, aynı yöntemle değerlendirilir.

3.5.1.2. *P. falciparum*'a Karşı *in vitro* Antiplazmodiyal Aktivite Tayini*

Antiplasmodiyal aktivite, klorokin ve primetamine dirençli *P. falciparum* türü kullanılarak, modifiye edilmiş [³H]-hipoksantin inkorporasyon deneyi ile belirlenir (Matile ve Pink., 1990). İnsan kırmızı kan hücreleri, %5 Albumax içeren RPMI 1640 ortamda, mikrokuyucuklu plakalarda sıralı ilaç dilüsyonuna maruz bırakılır. İnkubasyondan 48 saat sonra, 37°C'de, indirgenmiş oksijen atmosferinde, her bir kuyucuğa 0.5µCi [³H]-hipoksantin ilave edilir. Kültürler, 24 saat inkubasyona bırakılır. Daha sonra, cam pamuğu filtre üzerinde toplanarak, distile su ile yıkanır. Radyoaktivite, Betaplate™ sayaç kullanılarak hesaplanır. Sonuçlar, her bir ilaç konsantrasyonunda her bir kuyucukta dakika başına sayı (CPM, counts per minute) olarak kaydedilir ve kontrol yüzdesi olarak ifade edilir. Sigmoidal inhibisyon eğrilerinden IC₅₀ değerleri hesaplanır (Jones ve ark., 2005).

Çizelge 3.1 12 Bileşiğin *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparum*'a karşı antiprotozoal IC₅₀ (µg/ml) değerleri ve L6 hücrelerine olan sitotoksik etki IC₅₀ (µg/ml) değerleri.

Bileşik	<i>T. b. rhodesiense</i> IC ₅₀	<i>P. falciparum</i> IC ₅₀	Sitotoksiste L6 IC ₅₀
14	0,002	0,031	54,09
15	0,013	0,087	46,69
16	0,004	0,052	43,90
17	0,011	0,160	43,71
18	0,003	0,020	35,91
20	5,03	0,994	43,27
26	5,13	0,346	16,85
32	5,61	0,368	18,89
35	5,57	0,341	10,88
36	17,74	1,84	74,63
38	5,12	0,275	17,16
40	6,53	0,052	15,65
Melarsoprol	0.003	-	-
Klorokin	-	0.004	-
Podofilitoksin	-	-	0.008

3.5.2. MCF-7 Hücrelerine Karşı Antikanser Etki Çalışmaları

3.5.2.1. Test Maddelerinin Hazırlanması

Sentezlenen türevler etanolde çözülerek $1 \times 10^{-3} \text{M}$ – $1 \times 10^{-9} \text{M}$ konsantrasyonları arasında dilüsyonlar hazırlandı. Dilüe edilen test maddeleri hücrelere uygulandı.

3.5.2.2. Hücre Kültürü

Çalışmada ATCC (American Type Culture Collection, Almanya)'den temin edilen insan meme kanseri hücre hattı MCF-7 (HTB-22) kullanıldı. Hücreler, %10 fetal bovin serum (FBS, Lonza, Belçika), %1 antibiyotik (penisilin/streptomisin, PAA, The Cell Culture Company, Austria) ve %1 L-glutamin (PAA, Avusturya) içeren Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM, PAA Laboratories GmbH, Coelbe, Almanya) besiyerinde 37°C ve %5 CO_2 ortamında inkübe edildi.

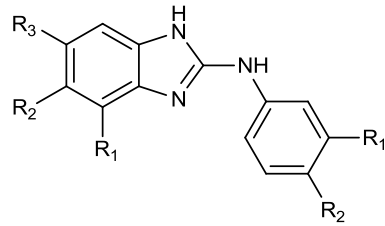
3.5.2.3. Hücre Proliferasyonunun Tayini*

Test maddelerinin hücre proliferasyonu üzerine olan etkileri 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromide (MTT) metodu ile tayin edildi (Mosmann 1983, Kuzma ve ark.2012). 96 kuyucuklu mikropiplaklara $180 \mu\text{l}$, 5×10^4 hücre/ml hücre süspansiyonu ekildi ve plaklar 37°C ve %5 CO_2 ortamında 24 saat inkübe edildi. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan test maddelerinden kuyucuklara eklendi ve hücreler 48 saat 37°C ve %5 CO_2 ortamında inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında kuyucuklardaki besiyeri yeni besiyeri ile değiştirildi ve her kuyucuğa $20 \mu\text{l}$, 5mg/ml MTT solusyonu (Sigma, Almanya) eklendi ve plaklar 37°C 'de 2 saat inkübe edildi. Metabolik olarak aktif (canlı) hücrelerin, MTT boyasını formazan kristallerine redüklemesine dayanan testte, oluşan mavi MTT-formazan DMSO (Merck, Almanya) da çözüldü.

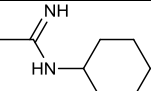
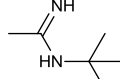


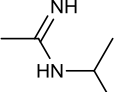
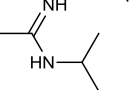
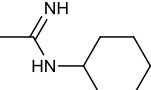
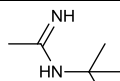





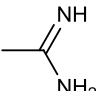
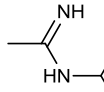
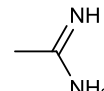
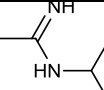
* Antikanser aktivite çalışmaları, Dr. Ecz. Filiz Bakar tarafından Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

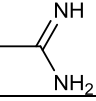
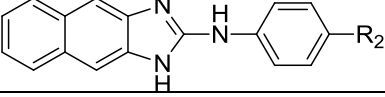

Hücrelerdeki MTT'nin redüksiyon değeri, mikropalak okuyucuda (Thermo Scientific, MultiScan Go, Germany) 540 nm'deki absorbans değerinin ölçümü yolu ile saptandı ve elde edilen değer, test maddeleri uygulanmamış kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak % canlılık oranı belirlendi. Test maddelerinin, hücre canlılığını %50 azaltabilmesi için gerekli konsantrasyon (IC_{50}), test maddelerinin konsantrasyonuna karşı canlı hücre miktarının grafiğe geçirilmesi yolu ile hesaplandı.

Çizelge 3.2 Sentezlenen türevlerin MCF-7' e karşı IC_{50} değerleri



Bileşik no	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁ '	R ₂ '	MCF-7 IC_{50} μ M
14	-H		-H	-H		0.9391
15	-H		-H	-H		0.0088
16	-H		-H	-H		0.0158
17	-H		-H	-H		1.1180
18	-H		-H	-H		1.6901
19	-H		-H	-H		0.0063
20	-H	-H	-H	-H		0.0188
21	-H	-H	-H	-H		0.0172
22	-H	-H	-H	-H		1.112

Çizelge 3.2 Devamı						
23	-H	-H	-H	-H		1.139
24	-H	-H	-H	-H		0.0073
25	-H	-H	-H	-H		0.729
26	-H	-Cl	-H	-H		0.0251
27	-H	-Cl	-H	-H		1.130
28	-H	-Cl	-H	-H		3.2737
29	-H	-Cl	-H	-H		1.362
30	-H	-Cl	-H	-H		0.0137
31	-H	-Br	-H	-H		0.0046
32	-H	-CF ₃	-H	-H		0.308
33	-NO ₂	-H	-H	-H		0.785
34	-H	-COOC ₂ H ₅	-H	-H		0.0101
35	-H	-Cl	-CH ₃	-H		0.0111
36	-H		-H	-H	-H	0.0629
37	-H		-H	-H	-H	0.0058
38	-H		-H	-H	-Cl	0.668
39	-H		-H	-H	-Cl	0.8867

Çizelge 3.2 Devamı						
40	-H		-H	-Cl	-Cl	0.0127
41						0.0114
Imatinib mesilat						0.0096
Dosetaksel						0.0131

3.5.3 Bileşiklerin Lipinski Kuralına Uygunluğunun İncelenmesi

Lipinski Kuralları, kimyasal bir bileşiğin, insanlar için oral olarak kullanılabilmesi için gereken fizikokimyasal parametreleri (emilim, dağılım, metabolizma, eliminasyon) kantitatif olarak gösteren şartları kapsamaktadır. Lipinski kuralı olarak bilinen bu şartlar, çok sayıda ilaç etken maddesi kullanılarak formüle edilmiştir (Lipinski ve ark., 1997). Yapılan çalışmalar bu kurallara uyan küçük yapıli moleküllerin daha iyi ilaç olabilme potansiyellerinin olduğunu göstermiştir.

Bu fizikokimyasal parametreler genel olarak oral aktif kullanılabilecek bir molekülde; hidrojen bağı yapan atomların sayısının 5'ten fazla (kendisine bağıli bir veya daha fazla hidrojen atomu içeren azot ve oksijen atomları) ve moleküldeki hidrojen bağı kabul eden atomların sayısı 10'dan fazla olmaması (azot ve oksijen atomlarının sayısı), molekül ağırlığı 500'ün ve lipofilite katsayısı (log P)'nin da 5'in altında olması gerektiğini ortaya koymuştur. Bu kurallar içinden bir taneden fazla ihlal yapılmaması gerektiği de bildirilmiştir.

Yeni ilaç geliştirilmesinde, molekülde aktivite ve selektivitenin arttırılabilmesi için yapılan değişikliklerin, bu kurallar çerçevesinde düzenlenmesi gerektiği de bildirilmiştir (Bayomi ve ark., 2013).

Çizelge 3.3 Sentezlenen türevlerin, hidrojen donör ve akseptör sayıları, molekül ağırlıkları ve logP değerleri

Bileşik no	a-don	a-acc	MA	logP
14	6	6	293	1.54
15	6	6	377	3.9
16	6	6	405	5.03
17	6	6	405	4.87
18	6	6	457	5.68
19	4	6	373	2.78
20	4	4	251	2.4
21	4	4	293	3.58
22	4	4	307	4.06
23	4	4	333	4.47
24	4	4	307	3.8
25	5	5	267	2.79
26	4	4	285	2,96
27	4	4	327	4.14
28	4	4	341	4.62
29	4	4	367	5.03
30	4	4	341	4.35
31	4	4	329	3.23
32	4	4	319	3.32
33	4	6	296	2.02
34	4	5	323	2.56
35	4	4	299	3.45
36	4	4	251	2.4
37	4	4	293	3.58
38	4	4	285	2,96
39	4	4	327	4.14
40	4	4	319	3.52
41	4	4	301	3.4

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2-((4-amidinofenil)amino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin yapısında dikatyonik, 4-((1*H*-benzimidazol-2-il)amino)benzen-1-karboksamidin ve 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksamidin yapısında mono katyonik bileşiklerin sentezlenmesi, yapı aydınlatmaları, *T. b. rhodesiense*, *P. falciparum*'a karşı *in vitro* antiprotozoal etkinlikleri, MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerindeki *in vitro* antikanser etkileri ve *in vitro* sitotoksik (sıçan iskelet kası myoblast (L6) hücrelerine) etkilerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

Tasarlanan türevleri elde etmek üzere 4-amino-3-nitrobenzonitrildeki nitro grubunun Pd/C katalizörlüğünde hidrojen gazı ile redüksiyonu sonucu 3,4-diamino benzonitril bileşiği (**1**) hazırlandı. Daha sonra bu bileşiğin ve çeşitli benzen-1,2-diamin türevlerinin uygun sübstitüearilisotiyosiyanatlarla, basınç altında EDCI hidroklorür katalizörlüğünde halka siklizasyon reaksiyonu ile 2-((4-siyanofenil)amino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril, 4-((1*H*-benzimidazol-2-il)amino)benzonitril ve 2-(fenilamino)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karbonitril türevleri (**2-13**) elde edildi. Bu bileşiklerdeki siyano grubu Pinner reaksiyonu ile amidine dönüştürülerek mono ve dikatyonik anilinobenzimidazol türevleri elde edilmiştir (**14-41**). Dikatyonik türevler, kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirilmiştir. Monokatyonik türevlerde ortam bazikleştirildikten sonra bileşikler etanolden kristallendirilerek saflaştırılmıştır. Bazı türevlerin HCl tuzları, etanolik HCl-eter karışımı içinde elde edilmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin saflık kontrolleri, erime noktası, İTK ve Ters faz-HPLC incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapılarını kanıtlamak üzere spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-COSY, 2D-HSQC, kütle analizleri (Mass spectral analizleri) ile elde edilen bulguların beklenen yapıları kanıtlar nitelikte olduğu bulunmuştur.

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle analizlerinde, sonuç bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile (M+1)⁺ iyonları halinde,

ya da $M+1+41$ ($M+H+CH_3CN$), iyonları halinde % 100 bağıl intensiteleri ile izlenmişlerdir. Bu teknik, genellikle proteinler, polipeptidler ve oligonükleotidler gibi biyomoleküllerin (özellikle protein ve peptid yapıları) analizi için geliştirilmiş bir yöntem olup, HPLC veya kapiler elektroforez kolonlarına adapte edilebilme avantajı sağlamaktadır. Klor ve brom atomu taşıyan bileşikler beklendiği izotop oranları ile izlenmiştir.

Benzimidazol halkası içeren dikatyonik bileşiklerin, çeşitli protozoal parazitlere karşı iyi aktiviteye sahip oldukları yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Ismail ve ark., 2004, Ismail ve ark., 2005). Minör kavite bağlayıcıları olarak da bilinen bu grup bileşiklerin önemli antimikrobiyal (antiprotozoal) aktivitelerinin yanı sıra antikanser tedavide de etkili oldukları yapılan çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (Geroni ve ark., 2002; Janjigian ve ark., 2010; Baraldi ve ark., 2004; Barret ve ark., 2013; Alp ve ark., 2014).

Mono ve dikatyonik anilino benzimidazollerin antiprotozoal ve antikanser etkinlikleri hakkında literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Dikatyonik anilino benzimidazol türevlerinden sadece bu çalışmada sentezlenmiş olan **14** nolu bileşiğin (yapı aydınlatması verilmeyen, Balzarini ve ark.,1983) antikanser etkisi, fare lösemi L1210 kanser hücreleri üzerinde denenmiş ve önemli bir aktivitesinin olmadığı bildirilmiştir. Bu molekül bizim antikanser etki tarama sonuçlarımızda da benzer şekilde iyi sonuç vermemiştir. Buna karşılık sentezlenen diğer türevlerimizde referans bileşiklerden bile daha etkili sonuçlar elde edilmiştir .

Sentezlenen türevlerin genel olarak Lipinski kurallarına uyduğu, dikatyonik türevlerde hidrojen donör ve akseptör sayılarında bir fazlalık olduğu ve bazı türevlerinde log P değerinin 5'in üstünde olduğu gözlenmiştir. Antiprotozoal ve antikanser olarak referans bileşiklere karşı iyi aktivite gösteren türevlerin ise, dikatyonik türev, bileşik **15** dışında, Lipinski kurallarına uyduğu görülmektedir. Böylece bileşiklerin emilim, dağılım, metabolizma ve atılım için istenen kriterleri sağlayabileceği de ortaya konmuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezlenen bileşiklerden dikatyonikler öncelikli olmak üzere 12 tanesinin antiprotozoal aktiviteleri, IC_{50} inhibisyon değerleri saptanarak *T. b. rhodesiense*'e ve *P. falciparum*'a karşı tespit edilmiştir.

T. b. rhodesiense' e karşı aktivite değerleri ele alındığında, dikatyonik anilino benzimidazol türevlerinin monokatyonik türevlere göre daha yüksek antiprotozoal etkinlik gösterdikleri görülmektedir. Özellikle süstitüe olmayan diamidin türevi bileşik **14** ($IC_{50} = 0.002 \mu\text{g/ml}$) referans bileşik melarsoprolen ($IC_{50} = 0.003 \mu\text{g/ml}$) bile daha yüksek etkinlik göstermiştir. Dikatyonik türevler arasında, karboksamidin grubu üzerinde sikloheksil süstitüenti taşıyan bileşik **18** ($IC_{50} = 0.003 \mu\text{g/ml}$) referans bileşik ile aynı derecede aktivite gösterirken, *iso*-butil süstitüenti taşıyan bileşik **16** ($IC_{50} = 0.004 \mu\text{g/ml}$), *iso*-propil grubu taşıyan bileşik **15** ($IC_{50} = 0.013 \mu\text{g/ml}$) ve *sec*-butil grubu taşıyan bileşik **17** ($IC_{50} = 0.011 \mu\text{g/ml}$) de oldukça etkili bulunmuştur. İncelenen mono amidin türevlerinde iyi sonuçlar elde edilememiş olması ve en yüksek aktivitenin süstitüe olmayan bileşik **14** de görülmesi *T. b. rhodesiense*' e karşı antiprotozoal aktivitede dikatyonik merkezin önemli rol oynadığını, aktivitenin amidin grublarının güçlü hidrojen bağı yapabilme potansiyeli ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

P. falciparum' a olan aktivite değerleri incelendiğinde ise yine dikatyonik türevlerin daha aktif olduğu, karboksamidin grupları üzerinde sikloheksil süstitüenti taşıyan bileşik **18**' in ($IC_{50} = 0.020 \mu\text{g/ml}$) ve süstitüe olmayan dikatyonik türev bileşik **14**'ün ($IC_{50} = 0.031 \mu\text{g/ml}$) referans bileşik klorokin ($IC_{50} = 0.004 \mu\text{g/ml}$) kadar olmasa da, ona yakın sayılabilecek ölçüde aktivite gösterdiği görülmektedir.

Daha önce de belirtildiği üzere günümüzde kanser halen en ciddi sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Özellikle de meme kanseri, kadınlar için

ciddi problem oluşturmakta ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen yüksek ölüm riski taşımaktadır.

Kemoterapi, meme kanseri tedavisinde uygulanan en yaygın ve en etkili yöntemdir. Son 60 yılda birçok ilaç geliştirilmesine rağmen solid tümör tarzında gelişen bu hastalıkta, kemoterapi süresince, hastaların tedaviye cevap vermemesi veya tedavi sonrası kanserin tekrarlanması sıklıkla görülen bir durumdur. Kanser tedavisinde başarıya ulaşmak için genellikle birden fazla antikanser ilaç kombine bir biçimde uygulanmaktadır. Ancak, yine de sonradan kazanılan ya da tedavi öncesi kişide varolan ilaç dirençliliği, kanser kemoterapisinde başarıya ulaşmayı büyük ölçüde engellemektedir. Bu duruma “çoklu ilaç dirençliliği” (ÇİD, *multiple drug resistance*; MDR) denilmektedir. Kemoterapiye karşı geliştirilen dirençlilik pek çok antikanser ilacın, hastalar üzerinde beklenen etkisini gösterememesine ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Artırılan ilaç dozları ise hastalarda görülen yan etkilerin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, dirençlilik nedeniyle zaman ve ilaç kaybı olmakta, hastaların tedavisi de zorlaşmaktadır. Dolayısıyla potent, güvenilir ve selektif etkili yeni bir antikanser bileşik geliştirilmesine günümüzde acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda, sentezlenen bileşiklerin MCF-7 olarak bilinen kanserli meme hücrelerindeki inhibitör etkinliklerini MTT testi ile incelendi. Alınan IC₅₀ sonuçlarının klinikte referans olarak kullanılan bileşiklerden bile daha etkin olması ümit verici olmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında en düşük IC₅₀ değerini 0.0046 µg/ml, ile benzimidazol halkasının 5(6) konumlarında Br atomu ve anilin grubu üzerinde karboksamidin grubu taşıyan **31** no.lu bileşik göstermiştir. Bu değer, referans bileşikler olan imatinib (IC₅₀ =0.0096 µg/ml) ve dosetaksel (IC₅₀ =0.0131 µg/ml)'in sonuçlarından daha düşüktür. Ayrıca aktivite açısından sıralama yapıldığında, yine referans bileşiklerden daha fazla aktif olan, bileşik **37** (IC₅₀=0.0058 µg/ml), bileşik **19** (IC₅₀=0.0063 µg/ml), bileşik **24** (IC₅₀ =0.0073 µg/ml), bileşik **15** (IC₅₀=0.0088 µg/ml) görülmektedir. Bunlardan **15** ve **19** dikatyonik, diğerleri ise mono katyonik yapıdadır. Burada aktif moleküllerde amidin grubu üzerinde isopropil sübstitüentinin bulunması dikkat çekmektedir.

Isopropil grubuna ait benzeri pozitif bulgular Jarak ve arkadaşlarının (2011) ve Strocevic ve arkadaşlarının (2006) yaptığı çalışmalarla da ortaya konmuştur. Bileşik **34** ($IC_{50} = 0.0101 \mu\text{g/ml}$), bileşik **35** ($IC_{50} = 0.0111 \mu\text{g/ml}$), bileşik **41** ($IC_{50} = 0.0114 \mu\text{g/ml}$) ve bileşik **40** ($IC_{50} = 0.0127 \mu\text{g/ml}$) 'ın potensleri imatinibten yüksek, dosetaksel den düşük bulunmuştur. Bileşik **30** ($IC_{50} = 0.0137 \mu\text{g/ml}$) değeri ile dosetaksele çok yakın bulunmuştur. Bileşik **16** ($IC_{50} = 0.0158 \mu\text{g/ml}$), bileşik **21** ($IC_{50} = 0.0172 \mu\text{g/ml}$) ve bileşik **20** ($IC_{50} = 0.0188 \mu\text{g/ml}$) ise referans bileşiklerden düşük IC_{50} değeri göstermişler, ancak yine de onlara çok yakın değerler oldukları için bunlarda ümit vaat eden bileşikler olarak değerlendirilmişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerde özellikle dikasyonik yapıda olan türevlerin ve bazı monokasyonik türevlerin sitotoksik etkileri sıçan iskelet miyoblast L6 hücreleri üzerinde incelenmiş, referans bileşik podofilotoksine ($IC_{50} 0.008 \mu\text{g/ml}$) kıyasla IC_{50} (10.88 $\mu\text{g/ml}$ ile 74.63 $\mu\text{g/ml}$ arasında) değerlerinin sitotoksik olmadığı anlaşılmıştır. Dolayısıyla bu durum sentezlenen maddelerin sitotoksosite açısından herhangi bir problem oluşturmadığını göstermektedir. Ancak yine de bu çalışmaların ileride, insan kaynaklı normal hücrelerde de denenmesi planlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, MCF-7 hücre kültüründe yapılan antikanser etki taramalarının çok iyi sonuçlar vermesi, bizi bu bileşiklerin etki mekanizmalarının araştırılmasına yöneltmiştir.

Bilindiği üzere, organizmada hücrenin büyümesi, çoğalması ve apoptozu gibi işlemler çok çeşitli protein ve enzimlerin rol aldığı sinyal iletim yolları ile düzenlenmektedir. Protein kinazlar, hücre için hayati önemi olan bu sinyal ileti yollarının önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Kanser türlerinin çoğunda protein kinazların delesyon, mutasyon veya amplifikasyona bağlı olarak işlevlerinde artışlar olduğu tespit edilmiştir.

Protein kinazların işlevlerindeki artışın, kanser patogenezindeki rolünün ortaya konulması, bu işlevlerin bir şekilde baskılandığında hastalığın tedavi edilebileceğini de düşündürmüştü ve çalışmalar bu yönde yoğunlaştırılmıştır (Yenerel,

2010). Bu araştırmalar sonucu etkinliği gösterilmiş ilk tirozin kinaz inhibitörü (TKI) bileşik, bu çalışmada da referans bileşik olarak seçilen imatinib mesilattır. İmatinib mesilatın kronik miyeloid lösemi (KML) hastalığının tedavisindeki başarısı hedefe yönelik tedaviler açısından bir ilktir. Tirozin kinaz inhibitörlerinin KML tedavisindeki başarısı bu bileşiklerin, patogenezinde tirozin kinazların rol oynadığı diğer hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan araştırmalar sonucunda kötü huylu tümörlerin tedavisinde hedef olarak kullanılabilecek, çoğu reseptör protein kinaz olan 20' nin üzerinde farklı kinaz saptanmıştır. Sonuçta sadece kötü huylu değil bazı iyi huylu hastalıklarda da etkileri olduğu anlaşılan tirozin kinazların baskılanması ile pek çok hastalığın tedavi edilebileceği anlaşılmıştır.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezlenmiş olan bileşiklerin göstermiş olduğu potent etkinin, tirozin kinaz inhibisyonu ile olup olmadığını ortaya koymak üzere tirozin kinase enzim kiti ile enzimatik inhibisyon düzeyinin de araştırılması bundan sonraki çalışmalar için planlanmıştır.

ÖZET

Bazı Yeni Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal, Antikanser Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışmada, ilk olarak 4-amino-3-nitrobenzonitrilin nitro grubu, Pd/C katalizörlüğünde hidrojen gazı ile redüklenerek 3,4-diamino benzonitril bileşiği (**1**) hazırlandı. Daha sonra bu ve diğer benzen-1,2-diamin türevlerinin ilgili süstitüe aril isotiyosiyanatlarla, EDCI katalizörlüğünde, basınç altında gerçekleşen halka siklizasyon reaksiyonu ile anilino benzimidazol türevleri elde edildi (**2-13**). Bu bileşiklerdeki siyano grubu Pinner reaksiyonu ile önce imidat esterlerine ardından da hemen ilgili amin türevleri ile amidin'e dönüştürülerek dikasyonik 2-((4-amidinofenil)amino)-1H-benzimidazole-5(6)-karboksamidine türevlerine ve monokasyonik 4-((1H-benzimidazole-2-yl)amino)benzen-1-karboksamidin ve 2-(fenilamino)-1H-benzimidazole-5(6)-karboksamidin türevlerine geçildi (**14-41**). Dikasyonik türevlere kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi yapıldıktan sonra bileşikler etanolden kristallendirildi. Monokasyonik türevlerde ortam bazikleştirildikten sonra bileşikler etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Bazı türevlerin HCl tuzları, etanolik HCl-eter karışımı ile elde edildi.

Bu çalışmada 28 orijinal sonuç ürünün sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası, İTK ve TF-HPLC incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapıları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-COSY, 2D-HSQC spektrumları ve Mass (ESI+) spektral verileriyle kanıtlandı.

Sentezlenen bileşiklerin bir bölümünün (**14-18,20,26,32,35,36,38,40**) *Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *Plasmodium falciparum*' a karşı *in vitro* antiprotozoal etkileri tarandı. *T.b. rhodesiense*' e karşı aktivite değerleri ele alındığında, dikasyonik anilino benzimidazol türevlerinin monokasyonik türevlere göre daha yüksek antiprotozoal etkinlik gösterdikleri görülmektedir. Özellikle süstitüe olmayan diamidin türevi bileşik **14**, 0.002 µg/ml IC₅₀ değeri ile referans bileşik melarsoprol' den (IC₅₀ = 0.003 µg/ml) bile daha yüksek etkinlik göstermiştir. Dikasyonik türevler arasında, bileşik **18** (IC₅₀ = 0.003 µg/ml) referans bileşik ile aynı derecede aktivite gösterirken, bileşik **16** (IC₅₀ = 0.004 µg/ml), bileşik **15** (IC₅₀ = 0.013µg/ml) ve sec-butil grubu taşıyan bileşik **17** (IC₅₀ = 0.011 µg/ml) oldukça etkili türevlerdir. *P. falciparum*' a olan aktivite değerleri incelendiğinde ise yine dikasyonik türevlerin daha aktif olduğu, bileşik **18**' in (IC₅₀ = 0.020 µg/ml) ve bileşik **14**'ün (IC₅₀ = 0.031 µg/ml) referans bileşik klorokin (IC₅₀ = 0.004 µg/ml) kadar olmasa da, ona yakın sayılabilecek ölçüde aktivite gösterdikleri görülmektedir. Ayrıca bu oniki bileşiğin sitotoksiteleri sıçan iskelet miyoblast (L6) hücreleri üzerinde incelendi ve bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin podofilotoksine kıyasla oldukça yüksek olması, bileşiklerin sitotoksitelerinin düşük olduğunu gösterdi.

Ayrıca sentezlenen mono ve dikasyonik bileşiklerin tümünün, MCF-7 olarak bilinen kanserli meme hücrelerindeki inhibitör etkinlikleri MTT testi ile incelendi. Alınan IC₅₀ sonuçlarının klinikte referans olarak kullanılan bileşiklerden (imatini mesilat, IC₅₀ =0.0096 µg/ml ve dosetaksel, IC₅₀ =0.0131 µg/ml) bile daha etkin olması ümit verici olmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında en düşük IC₅₀ değerini 0.0046 µg/ml ile mono amidin yapısındaki bileşik **31** göstermiştir. Bileşik **37**, **19**, **24** ve **15** sırasıyla gösterdikleri, 0.0058 µg/ml, 0.0063 µg/ml, 0.0073 µg/ml,0.0088 µg/ml değerleri ile yine referans bileşiklerden daha yüksek aktivite göstermişlerdir. Sentezlenen türevlerin büyük bölümü imatinib ve dosetaksele oldukça yakın aktivite göstermişlerdir.

Anahtar Kelimeler : Antiprotozoal aktivite, antikanser, amidinobenzimidazol, dikatyonik amidino benzimidazol, sentez ve yapı aydınlatılması.

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial, Anticancer Activity of Some New Mono and Dicationic Benzimidazole Carboxamidine Derivatives

Uncommercial starting materials were prepared according to the literature methods. At first step, 3,4-diamino benzonitrile (**1**) was prepared by the reduction of 4-amino-3-nitro benzonitrile using Pd/C catalyzed reduction. Anilino benzimidazole cyclization was performed between compound **1** and several *o*-phenyldiamine derivatives with related arylisothiocyanates by using EDCI polymer under pressure (**2-13**). These nitrile intermediates were converted to imidate esters by using anhydrous ethanol with saturated dry HCl gas, followed by the unstable esters were immediately converted to amidine derivatives with NH₃ gas and other related amines, finally targeted dicationic 2-((4-amidinophenyl)amino)-1*H*-benzimidazole-5(6)-carboxamidine and monocationic derivatives 4-((1*H*-benzimidazole-2-yl)amino)benzene-1-carboxamidine and 2-(phenylamino)-1*H*-benzimidazole-5(6)-carboxamidin (**14-41**) derivatives were prepared. Dicationic compounds were purified by column chromatography, followed crystallization from ethanol. Monocationic compounds were purified by only crystallization from ethanol. The HCl salt of some derivatives were prepared by ethanolic HCl.

A series of novel 28 final compounds and 12 intermediates (10 novel) were prepared in this study. The purity of these compounds was checked with their melting points, TLC and retention times (*t_R*) in reverse phase HPLC. The chemical structures of the compounds were elucidated with their ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-COSY, 2D-HSQC, spectrum, Mass (ESI+) spectral data and their elemental analysis.

The synthesized compounds (**14-18, 20,26,32,35,36,38,40**) were screened for their *in vitro* activity against two parasitic protozoa, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, and *Plasmodium falciparum*. Among them a series of 12 compounds were investigated for their antiprotozoal activity. Compound **14** is the most active compound, with IC₅₀=0.002 μg/ml, against *T.b.rhodesiense*. Compounds **18** (IC₅₀ = 0.003 μg/ml), **16** (IC₅₀ = 0.004 μg/ml), **15** (IC₅₀ = 0.013 μg/ml), **17** (IC₅₀ = 0.011 μg/ml) were also more active against *T.b.rhodesiense* than melarsoprol (IC₅₀ = 0.003 μg/ml). The most potent antiplasmodial compounds **18** (IC₅₀ = 0.020 μg/ml) and **14** (IC₅₀ = 0.031 μg/ml) against *P. falciparum*, exhibit very close activity to the chloroquine (IC₅₀ = 0.004 μg/ml). Cytotoxicity of these twelve compounds were examined in rat skeletal L6 myoblast cells. According to the obtained IC₅₀ values, synthesized compounds showed lower cytotoxicity than podophylotoxin.

All synthesized compounds screened for their antiproliferative activity against human breast cancer cell line MCF-7. Compounds **31, 37, 19, 24, 15** exhibit better antiproliferative activities than the reference compounds imatinib (IC₅₀ = 0.0096 μg/ml) and dosetaxsel (IC₅₀ = 0.0131 μg/ml). Among them, compound **31** is the most active with the IC₅₀ = 0.0046 μg/ml value. Some other compounds have also good antiproliferative activity as well as reference compounds.

Key Words : Antiprotozoal activity, amidinobenzimidazoles, , $\log k_w$, synthesis and structure elucidation.

KAYNAKLAR

- ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M.M., ZAYED, A., FADDAH, L.M., (1979). Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H) Benzimidazolones. *Pharmazie*, **34** : 576.
- ALCALDE, E., DINARES, I., FRIGOLA, J. (1991). NMR Studies of N-(benzimidazol-2-yl) Pyridinium Derivatives: QSAR with the Anti-leishmanial Activity and their Carbon-13 NMR Chemical Shifts. *Eur. J. Med. Chem.*, **26**: 633-642.
- ALCALDE, E., PEREZ-GARCÍA, L., DINARES, I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4-Nitrobenzimidazolate Betaines and their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 171-176.
- ALP, M., GOKER, H., BRUN, R., YILDIZ, S. (2009). Synthesis and antiparasitic and antifungal evaluation of 2'-arylsubstituted-1H,1'H-[2,5']bisbenzimidazolyl-5-carboxamidines. *Eur.J.Med.Chem.* **44**: 2002-2008.
- ALP, M., GOKER, H., OZKAN, T., SUNGUROGLU, A. (2014). Synthesis and cytotoxic evaluation of novel N-substituted amidino-1-hydroxybenzimidazole derivatives. *Arch.Pharm.Res.*, Baskıda (Article in Press).
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., CEDILLO-RIVERA, R., TAPIA, A., VILPO, L., VILPO, J., KAZIMIERCZUK, Z. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of Substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **37**: 973-978.
- ANSEDE, J.H., ANBAZHAGAN, M., BRUN, R., EASTERBROOK., J.D., HALL, J.E., BOYKIN, D.W. (2004). O-Alkoxyamidine Prodrugs of Furamidine *In vitro* Transport and Microsomal Metabolism as Indicators of *In vivo* Efficacy in Mause Model of Trypanosoma brucei rhodesiense Infection. *J.Med.Chem*, **47**: 4335-4338.
- APTED, F. (1980). Present Status of Chemotherapy and Chemophylaxis of Human Trypanosomiasis in The Eastern Hemisphere. *Pharmacol Ther.*, **11**: 391-413.
- ARNAU, N., ARREDONDO,Y., MORENO-MANAS, M., PLEIXATS, R., VILLARROYA, M. (1995). Palladium(0)-Catalyzed Allylation of 4(5)-Substituted Imidazoles, 5(6)-Substituted Benzimidazoles, Benzotriazoles and 5(6)-Methylbenzotriazole. *J.Heterocyclic Chem.*, **32**: 1325-1334.
- ATOUGUIA, J., COSTA, J. (1999). Therapy of human African trypanosomiasis: current situation. *Mem.Inst.Oswaldo Cruz.* **94(2)**: 221-224.
- AYDINTUĞ, S. (2004). Meme Kanseriinde Erken Tanı. *Ankara Üni.* **13(6)**: 226-228.
- BAIRD, J.K. (2005) Effectiveness of Antimalarial Drugs. *N.Eng. J.Med.*, **352**: 1565-1577.

- BALTZ, T., BALTZ, D., GIROUD, C., CROCKETT, J. (1985). Cultivation in a Semi-defined Medium of Animal Infective Forms of *Trypanosoma brucei*, *T. equiperdum*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* and *T. gambiense*. *EMBO J.* **4**: 1273-1277.
- BALZARINI, J., CLERCQ, E., DANN, O. (1983). Inhibitory Activity of Diarylamidine Derivatives on Murine Leukemia L1210 Cell Growth. *Invest. New Drugs.* **1**: 103-115.
- BARALDI, P.G., BOVERO, A., FRUTTAROLO, F., PRETI, D., TABRIZI, M.A., PAVANI, M.G., ROMAGNOLI, R. (2004). DNA Minor Groove Binders as Potential Antitumor and Antimicrobial Agents. *Med.Res.Review.* **24**: 475-528.
- BARRETT, M.P., GEMMELL, C.G., SUCKLING, C. J. (2013). Minor groove binders as anti-infective agents. *Pharmacology & Therapeutics* **139**: 12-23.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., DURKIN, M.M., SHAW, M.M., QUEENER, S.F., SMITH, J.W. (1992). Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit *In vitro* Growth of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**(4): 779-782.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., LEE, C.H., DEAN, R., QUEENER, S.F., SHAW, M.M., SMITH, J.W. (1994). Albendazole Inhibits *Pneumocystis carinii* Proliferation in Inoculated Immunosuppressed Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(8): 1834-1837.
- BAYOMI, S. M., EL-KASHEF, H. A., EL-ASHMAWY, M. B., NASR, M. N. A., EL-SHERBENY, M. A., BADRIA, F. A., ABOU-ZEID, L. A., GHALY, M. A., ABDEL-AZIZ, N. I. (2013) Synthesis and Biological Evaluation of New Curcumin Derivatives as Antioxidant and Antitumor Agents. *Med. Chem. Res.* **22**: 1147-1162.
- BELL, C.A., HALL, J.E., KYLE, D.E., GROGL, M., OHEMENG, K.A., ALLEN, M.A., TIDWELL, R.R. (1990). Structure-Activity Relationships of Analogs of Pentamidine against *Plasmodium falciparum* and *Leishmania mexicana amazonensis*. *Antimic. Agents Chem.*, **34**: 1381-1386.
- BELL, C.A., CORY, M., FAIRLEY, T.A., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1991). Structure-Activity Relationships of Pentamidine Analogs Against *Giardia lamblia* and Correlation of Antigiardial Activity with DNA-Binding Affinity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **35**: 1099-1107.
- BELL, C.A., DYKSTRA, C.C., NAIMAN, N.A., CORY, M., FAIRLEY, T.A., TIDWELL, R.R. (1993). Structure Activity Studies of Dicationically Substituted Bis-Benzimidazoles Against *Giardia lamblia*: Correlation of Antigiardial Activity with DNA Binding Affinity and Giardial Topoisomerase II inhibition. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**(12): 2668-2673.
- BERES, J., BENTRUDE, W.G., KRUPPA, G., McKERNAN, P.A, ROBINS, R.K. (1985). Synthesis and Antitumor and Antiviral Activities of a Series of 1-D-Ribofuranosyl-5-halocytosine (5-halocytidine) Cyclic 3',5'-Monophosphates. *J. Med. Chem.*, **28**: 418-422
- BERGER, H., SEEBACHER, W., SAF, R., KAISER, M., BRUN, R., WEIS, R. (2006). Antiprotozoal Activity of New Bis-chlorophenyl Derivatives of Bicyclic Octanes and Aza-nonanes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**: 5457-5461.

- BLAGBURN, B.L., SUNDERMAN, C.A., LINDSAY, D.S., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1991). Inhibition of *Cryptosporidium parvum* in Neonatal Hsd:(ICR)BR Swiss mice by Polyether Ionophores and Aromatic Amidines. *Antimic. Agents Chem.*, **35**: 1520-1523.
- BLUM, J., SCHMID, C., BURRI, C. (2006). Clinical Aspects of 2547 Patients with Second Stage Human African Trypanosomiasis. *Acta Tropica*, **97**: 55-64.
- BOYKIN, D.W., KUMAR, A., SPYCHALA, J., ZHOU, M., LOMBARDY, R.J., WILSON, W.D., DYKSTRA, C.C., JONES, S.K., HALL, J.E., TIDWELL, R.R., LAUGHTON, C., NUNN, C.M., NEIDLE, S. (1995). Dicationic Diarylfurans as Anti-Pneumocystis carinii Agents. *J. Med. Chem.*, **38** : 912-916.
- BOYKIN, D.W., KUMAR, A., HALL, J.H., BENDER, B.C., TIDWELL, R.R. (1996). Anti-Pneumocystis Activity of Bis-Amidoximes and Bis-O-Alkylamidoximes Prodrugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**: 3017-3020.
- BOYKIN, D.W., KUMAR, A., XIAO, G., WILSON, W.C., BENDER, B.C., MCCURDY, D.R., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1998). 2,5-Bis[4-(N-alkylamidino)phenyl]furans as Anti-Pneumocystis carinii Agents. *J. Med. Chem.*, **41**: 124-129.
- BRAMA, M., BASCIANI, S., CHERUBINI, S., MARIANI, S., MIGLIACCIO, S., ARIZZI, M., ROSANO, G., SPERA, G., GNESSI, L. (2007). Osteoblast-conditioned Medium Promotes Proliferation and Sensitizes Breast Cancer Cells to Imatinib Treatment. *Endocr. Relat. Cancer*. **14**: 61-72.
- BRASSEUR, G., FAVENNEC, L., PERRINE, D., CHENU, J.P., BRASSEUR, P. (1994). Successful treatment of Acanthamoeba keratitis by hexamidine. *Cornea*. **13**: 459-462.
- BRENDLE, J.J., OUTLAW, A., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., PATRICK, D.A., TIDWELL, R.R., WERBOVETZ, K.A. (2002). Antileishmanial Activity of Several Classes of Aromatic Dications. *Antimic. Agents Chem.*, **46**: 797-807.
- BREYCESON, A.D.M., CHULAY, J.D., MUGAMBI, M., WERE, J.B., GACHIHI, G., CHUNGE, C.N., MUGAI, R., BHATT, S.M., HO, M., SPENCER, H.C., MEME, J., ANABWANI, G. (1985). Visceral Leishmaniasis Unresponsive to Antimonial Drugs. II. Response to High Dosage Sodium Stibogluconate or Prolonged Treatment with Pentamidine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **79**: 705-714.
- BUCHDUNGER, E., O'REILLY, T., WOOD, J. (2002). Pharmacology of Imatinib (STI571). *Eur. J. Cancer*. **38(5)**: 28-36.
- CEE, V.J., DOWNING, N.S. (2006). A One-Pot Method For The Synthesis of 2-Amino benzimidazoles and Related Heterocycles. *Tetrahedron Letters*, **47** : 3747-3750.
- CHACKAL-CATOEN, S., MIAO, Y., WILSON, W.D., WENZLER, T., BRUN, R., BOYKIN, D.W. (2006). Dicationic DNA-Targeted Antiprotozoal Agents: Naphthalene Replacement of Benzimidazole. *Bioorg. Med. Chem.* **14**: 7434-7445.
- CHAIRES, J.B. (2006). A thermodynamic signature for drug-DNA binding mode. *Archives of Biochemistry and Biophysics* **453**: 26-31.

- CHEN, A. Y., YU, C., GATTO, B., LIU, L.F. (1993). DNA minor groove-binding ligands: A different class of mammalian DNA topoisomerase I inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**: 8131-8135.
- CHEVALLIER, B., FUMOLEAU, P., KERBRAT, P., DIERAS, V., ROCHE, H., KRAKOWSKI, I. (1995). Docetaxel is a Major Cytotoxic Drug for the Treatment of Advanced Breast Cancer: A Phase II Trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* **13(2)**: 341-322.
- CHEW, H. K., BARLOW, W. E., ALBAIN, K., LEW, D., GOWN, A., HAYES, D. F., GRALOW, J., HORTOBAGYI, G. N., LIVINGSTON, R. (2008). A Phase II Study of Imatinib Mesylate and Capecitabine in Metastatic Breast Cancer: Southwest Oncology Group Study 0338. *Clin. Breast Cancer.* **8(6)**: 511-515.
- CHOW, T. Y. K., ALAOUI-JAMALI, M. A., YEH, C., YUEN, L., GRILLER, D. (2004). The DNA Double-stranded Break Repair Protein Endo-exonuclease as a Therapeutic Target for Cancer. *Mol. Cancer. Ther.* **3(8)**: 911-919.
- CLARK, G.R., BOYKIN, D.W., CZARNY, A., NEIDLE S. (1997). Structure of a bis-amidinium derivative of Hoechst 33258 complexed to dodecanucleotide d(CGCGAATTCGCG)₂: The role of hydrogen bonding in minor groove drug-DNA recognition. *Nucleic Acids Research*, **25(8)**: 1510-1515.
- CORY, M., TIDWELL, R.R., FAIRLEY, T.A. (1992). Structure and DNA Binding Activity of Analogues of 1,5-(bis(4-amidinophenoxy)pentane (Pentamidine). *J. Med. Chem.* **35**: 431-438.
- COTTAM, H.B., KAZIMIERCZUK, Z., GEARY, S., MCKERNAN, P.A., REVANKAR, G.R., ROBINS, R.K. (1985). Synthesis and Biological Activity of Certain 6-Substituted and 2,6-Disubstituted-2'-Deoxytubercidins Prepared via the Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Med. Chem.*, **28**: 1461-1467.
- CROFT, S.L., BARRETT, M.P., URBINA, J.A. (2005). Chemotherapy of Trypanosomiasis and Laysmanyazis. *Trends Parasitol.*, **21**: 508-512.
- CROWELL, A.L., STEPHENS, C.E., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., SECOR, W.E. (2004). Activities of Dicationic Compounds against *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48(9)**: 3602-3605.
- CZARNY, A., BOYKIN, D.W., WOOD, A.A., NUNN, C.M., NEIDLE, S., ZHAO, M., WILSON, W.D. (1995). Analysis of van der Waals and Electrostatic Contributions in the Interactions of Minor Groove Binding Benzimidazoles with DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **117**: 4716-4717.
- CZARNY, A., WILSON, W.D., BOYKIN, D.W. (1996). Synthesis of Mono-Cationic and Dicationic Analogs of Hoechst 33258. *J. Heterocyclic Chem.*, **33**: 1393-1397.
- DAS, B.P., BOYKIN, D.W. (1977). Synthesis and Antiprotozoal Activity of 2,5-Bis(4-guanylphenyl)furans. *J. Med. Chem.* **20**: 531-536.

- DAVIDSE, L.C., FLACH, W. (1978). Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **543**: 82-90.
- DEL POETA, M., SCHELL, W.A., DYKSTRA, C.C., JONES, S., TIDWELL, R.R., CZARNY, A., BAJIC, M., KUMAR, A., BOYKIN, D., PERFECT, J.R. (1998). Structure *In vitro* Activity Relationships of Pentamidine Analogues and Dication-Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**: 2495-2502.
- DELIA, T.J., NAGARAJAN, A., QUEENER, S.F., BARTLETT, M.S. (1996). Ring-Based Analogues of Pentamidine Versus *P.Carinii pneumonia* in culture. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **6(19)**: 2367-2370.
- DETERMANN, R., DREHER, J., BAUMANN, K., PREU, L., JONES, P. G., TOTZKE, F., SCHACHTELE, C., KUBBUTAT, M. H. G., KUNICK, C. (2012). 2-Anilino-4-(benzimidazol-2-yl)pyrimidines – A Multikinase Inhibitor Scaffold with Antiproliferative Activity Toward Cancer Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **53**: 254-263.
- DONKOR, I.O., ASSEFA, H., RATTENDI, D., LANE, S., VARGAS, M., GOLDVERG, B., BACCHI, C. (2001). Trypanocidal Activity of Dicationic Compounds Related to Pentamidine. *Eur. J. Med.Chem.*, **36**: 531-538.
- DUBEY, R., MOORTHY, N.S.H.N. (2007). Comparative Studies on Conventional and Microwave Assisted Synthesis of Benzimidazole and Their 2-Substituted Derivative with the Effect of salt Form of Reactant. *Chem. Pharm. Bull.*, **55(1)**: 115-117.
- DYKSTRA, C.C., McCLERNON, D.R., ELWELL, L.P., TIDWELL, R.R. (1994). Selective Inhibition of Topoisomerases from *Pneumocystis carinii* Compared with That of Topoisomerases from Mammalian Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**: 1890-1898.
- EDLIND, T.D., HANG, T.L., CHAKRABORTY, P.R. (1990). Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles against *Giardia lamblia* *In vitro*. *The Journal of Infectious Diseases*, **162**: 1408-1411.
- ELDERFIELD, R.C., KREYSA, F.J. (1948). The Reaction of o-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds. *J.Am.Chem. Soc.*, **70**: 44 - 48.
- ELDERFIELD, R.C., Mc CARTHY, J.R. (1951). The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. Aliphatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**: 975-984.
- ELQUERO, J., LIOUQUET, G., MARZIN, C. (1975). Annular Tautomerism of Benzimidazoles, Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate. *Tetrahedron Letters*, **46**: 4085-4086.
- FARAHAT, A.A., KUMAR, A., SAY, M., BARGHASH, A.E.M., GODA, F.E., EISA, H.M., WENZLER, T., BRUN, R., LIU, Y., MICKELSON, L., WILSON, W.D. (2010). Synthesis, DNA binding, fluorescence measurements and antiparasitic activity of DAPI related diamidines. *Biorg.Med.Chem.* **18**: 557-566.

- FAIRLAMB, A.H. (2003). Chemotherapy of Human African Trypanosomiasis: Current and Future Prospect. *Trend in Parasitol.*, **19**: 488-494.
- FAIRLEY, T.A., TIDVELL, R.R., DONKOR, I., NAIMAN, N.A., OHEMENG, K.A., LOMBARDY, R.J., BENTLEY, J.A., CORY, M. (1993). Structure, DNA Minor Groove Binding, and Base Pair Specificity of Alkyl- and Aryl-Linked Bis(Amidinobenzimidazoles) and Bis(amidinoindoles). *J. Med. Chem.*, **36**: 1746-1753.
- FITE, A., GOUA, M., WAHLE, K. W. J., SCHOFIELD, A. C., HUTCHEON, A. W., HEYS, S. D. (2007). Potentiation of the Anti-tumour effect of Docetaxel by conjugated Linoleic Acids (CLAs) in Breast Cancer Cells *In vitro*. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.* **77**: 87-96.
- FOJO, T., COLEY, H. M. (2007). The Role of Efflux Pumps in Drug-Resistant Metastatic Breast Cancer: New Insights and Treatment Strategies. *Clin. Breast Cancer.* **7(10)**: 749-756.
- GAVATIOTIS, E., SHARMAN, G.J., SEARLE, M.S. (2000). Sequence-dependent Variation in DNA Minor Groove Width Dictates Orientational Preference of Hoechst 33258 in A-tract Recognition: Solution NMR Structure of The 2:1 Complex With d(CTTTTGCAAAG)₂. *Nucleic Acids Research*, **28(3)**: 728-735.
- GERONI, C., MARCHINI, S., COZZI, P., GALLIERA, E., RAGG, E., COLOMBO, T. (2002). Brostallicin, a novel anticancer agent whose activity is enhanced upon binding to glutathione. *Cancer Res* **62**: 2332-2336.
- GIRI, B.Y., PRABAVATHI DEVI, B.L.A., GANGADHAR, K.N., VIJAYA LAKSHMI, K., PRASAD, R.B.N., LINGAIAH, N., SAI PRASAD, P.S. (2007). Simple and Efficient Method for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives using Monoammonium Salt of 12-Tungstophosphoric Acid. *Synthetic Communications* **37 (14)** : 2331-2336.
- GÖKER, H., KUŞ, C. (1995). Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Arch. Pharm.*, **328**: 425-430.
- GÖKER, H., ALP, M., ATEŞ-ALAGÖZ, Z., YILDIZ, S. (2009). Synthesis and Potent Antifungal Activity Against Candida Species of Some Novel 1*H*-Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.* **46(5)**: 936-948.
- GREEN, H., DAY, A.R. (1942). The Tautomeric Character of the Imidazole Ring. *J. Am. Chem. Soc.*, **64**: 1167-1173.
- GÜMÜŞ, F., ALGÜL, Ö., EREN, G., EROĞLU, H., DİRİL, N., GÜR, S., ÖZKUL, A. (2003). Synthesis, Cytotoxic Activity on MCF-7 Cell Line and Mutagenic Activity of Platinum(II) Complexes with 2-substituted Benzimidazole Ligands. *Eur. J. Med. Chem.* **38**: 473-480.
- HEIN, D.W., ALHEIM, R.J., LEAVITT, J.J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.
- HERTZ, D. L., MCLEOD, H. L., HOSKINS, J. M. (2009). Pharmacogenetics of Breast Cancer Therapies. *Breast.* **18**: 59-63.

- HINSBERG, O. (1886). Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, **19**: 2025-2027.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M. (1974). Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **22(8)**: 1923-1927.
- HOFFMANN, K. (1953). Imidazole and Its Derivatives. Interscience Publishers, INC, New York.
- HOPKINS, K.T., WILSON, W.D., BENDER, B.C., McCURDY, D.R., HALL, J.E., TIDWELL, R.R., KUMAR, A., BAJIC, M., BOYKIN, D.W. (1998). Extended Aromatic Furan Amidino Derivatives as Anti-*Pneumocystis carinii* Agents. *J. Med. Chem.*, **41**: 3872-3878.
- HOWELL, J.R., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic Ambident Nucleophiles. V. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust.J.Chem.*, **46**: 1177-1191
- HRANJEC, M., GRDISA, M., PAVELIC, K., BOYKIN, D.W., KARMINSKI-ZAMOLA, G. (2003). Synthesis and antitumor evaluation of some new substituted amidino-benzimidazolyl-furyl-phenyl-acrylates and naphto[2,1-b]furan-carboxylates. *II Farmaco*. **58**: 1319-1324.
- HU, L., ARAFA, R.K., ISMAIL, M.A., WENZLER, T., BRUN, R., MUNDE, M., WILSON, W.D., NZIMIRO, S., SAMYESUDHAS, S., WERBOVETZ, K.A., BOYKIN, D.W. (2008). Azaterphenyl Diamidines As Antileishmanial Agents. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **18**: 247-251.
- HUA, Z., HUANG, X., BREGMAN, H., CHAKKA, N., DIMAURO, E. F., DOHERTY, E. M., GOLDSTEIN, J., GUNAYDIN, H., HUANG, H., MERCEDE, S., NEWCOMB, J., PATEL, V. F., TURCI, S. M., YAN, J., WILSON, C., MARTIN, M. W. (2012). 2-Phenylamino-6-cyano-1*H*-benzimidazole-based Isoform Selective Casein Kinase 1 Gamma (CK1 γ) Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**: 5392-5395.
- HUANG, T.L., EYNDE, J.J.V., MAYENCE, A., COLLINS, M.S., CUSHION, M.T., RATTENDI, D., LONDONO, I., MAZUMDER, L., BACCHI, C.J., YARLETT, N. (2009). Synthesis and SAR of alkanediamide-linked bisbenzamidines with anti-trypanosomal and anti-pneumocystis activity. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **19**: 5884-5886.
- ISHIKAWA, T., SHIMIZU, S., INABA, M., ASAGA, T., KATAYAMA, K., FUKUDA, M., TOKUDA, Y., ISHIDA, K., FUKUMA, E., SUDA, T., HAMAGUCHI, Y., ISHIYAMA, A., SHIMADA, H. (2004). A Multicenter Phase II Study of Docetaxel 60 mg/m² as First-Line Chemotherapy in Patients with Advanced or Recurrent Breast Cancer. *Breast Cancer*. **11**: 374-379.
- ISMAIL, M.A., BRUN, R., WENZLER, T., TANIOUS, F.A., WILSON, W.D., BOYKIN, D.W. (2004). Dicationic Biphenyl Benzimidazole Derivatives as Antiprotozoal Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**: 5405-5413.
- ISMAIL, M.A., BATISTA-PARRA, A., MIAO, Y., WILSON, W.D., WENZLER, T., BRUN, R., BOYKIN, D.W. (2005). Dicationic Near-linear Biphenyl Benzimidazole Derivatives as DNA-Targeted Antiprotozoal Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **13**: 6718-6726.

- ISMAIL, M.A., ARAFA, R.K., BRUN, R., WENZLER, T., MIAO, Y., WILSON, GENERAUX, C., BRIDGES, A., HALL, J.E., W.D., BOYKIN, D.W. (2006). Synthesis, DNA Affinity and Antiprotozoal Activity of Linear Dications: Terphenyl Diamidines and Analogues. *J.Med.Chem.* **49**: 5324-5332.
- ISMAIL, M.A., EL BIALY, S.A., BRUN, R., WENZLER, T., NANJUNDA, R., WILSON, W.D., BOYKIN, D.W. (2011). Dicationic phenyl-2,2'-bichalcophenes and analogues as antiprotozoal agents. *Bioorg.Med.Chem.* **19**: 978-984.
- IEMURA, R., HORI, M., OHTAKA, H. (1989). Syntheses of the Metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate (KG-2413) and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **37**(4): 962-966.
- IVADY, V., PALDY, L., (1958) Ein Neuseus Behandlungsverfahren der Interstitiellen Plasmazelligen Pneumonie Frühgeborener mit Funfwertigem Stibium und Aromatischen Diamidinen. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, **106**: 10-14.
- JANJIGIAN, Y. Y., LEE, W., KRIS, M. G., MILLER, V. A., KRUG, L. M., AZZOLI, C. G. (2010). A phase I trial of SJG-136 (NSC#694501) in advanced solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **65**: 833-838.
- JARAK, I., KRALJ, M., PIANTANIDA, I., SUMAN, L., ZINIC, M., PAVELIC, K., KARMINSKY-ZAMOLA, G. (2006). Novel cyano- and amidino-substituted Derivatives of thieno[2,3-b]- and thieno[3,2-b]thiophene-2-carboxanilides and thieno[3',2':4,5]thieno- and thieno[2',3':4,5]thieno[2,3-c]quinolones: Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding, and Antitumor Evaluation. *Bioorg.Med.Chem.* **14**: 2859-2868.
- JARAK, I., MARJANOVIC, M., PIANTANIDA, I., KRALJ, M., KARMINSKY-ZAMOLA, G. (2011). Novel Pentamidine Derivatives: Synthesis, Anti-tumor Properties and Polynucleotide-binding Activities. *Eur. J. Med. Chem.* **46**: 2807-2815.
- JEN, T., HOAVEN, H.V., GROVES, W., MCLEAN, R.A., LOEV, B. (1975). Amidines and Related Compounds. 6. Studies on Structure-Activity Relationships of Antihypertensive and Antisecretory Agents Related to Clonidine. *J. Med. Chem.*, **18**(1) : 90-99.
- JENKINS, T.C, LANE, A.N. (1997). AT selectivity and DNA minor Groove binding: modelling, NMR and structural studies of the interactions of propamidine and pentamidine with d(CGCGAATTTCGCG)₂. *Biochimica et Biophysica Acta* **1350**: 189-204.
- JONES, S.M., URCH, J.E., KAISER, M., BRUN, R., HARWOOD, J.L., BERRY,C.,GILBERT, I.H. (2005). Analogues of Thiolctomycin as Potential Antimalarial Agents. *J.Med.Chem.*, **48**: 5932-5941
- JUNG, H. J., SUH, S. I., SUH, M. H., BAEK, W. K., PARK, J. W. (2011). Pentamidine Reduces Expression of Hypoxia-inducible factor-1 α in DU145 and MDA-MB-231 Cancer Cells. *Cancer Lett.* **303**: 39-46.

- KARTHIKEYAN, C., SOLOMON, V. R., LEE, H., TRIVEDI, P. (2013). Synthesis and Biological Evaluation of 2-(phenyl)-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic Acids and its Methyl Esters as Potent Anti-Breast Cancer Agents. *Arabian J. Chem.*
- KATIYAR, S.K., GORDON, V.R., McLAUGHLIN, G.L., EDLIND, T.D. (1994). Antiprotozoal Activities of Benzimidazoles and Correlations with β -Tubulin Sequence. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38(9)**: 2086-2090.
- KAYAALP, O. (2002). Tıbbi Farmakoloji. *Hacettepe Taş.* 25. Baskı
- KATRITZKY, A.R., RACHWAL, S. (1994). New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **31**: 775-779.
- KHAN, G.S., SHAH, A., ZIA-UR-REHMAN, BARKER, D. (2012). Chemistry of DNA Minor Groove Binding Agents. *Journal of Photochem and Photobiol.* **115**: 105-118.
- KIM, J.S., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU, L.F., LAVOIE, E.J. (1996). Substituted 2,5'-Bi-1H-benzimidazoles: Topoisomerase I Inhibition and Cytotoxicity. *J. Med. Chem.*, **39**: 992-998.
- KING, F.E., ACHESON, R.M. (1949). The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396-1400.
- KING, H., LOURIE, E., YORKE, W. (1938). Studies in Chemotherapy: XIX. Further Report on New Trypanocidal Substances. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **32**: 177-192.
- KUZMA, L., WYSOKIŃSKA, H., ROZALSKI, M., KRAJEWSKA, U., KISIEL, W. (2012). An Unusual Taxodione Derivative From Hairy Roots Of *Salvia Austriaca*. *Fitoterapia*, **83**: 770-773.
- LANSIAUX, A., TANIOUS, F., MISHAL, Z., DASSONNEVILLE, L., KUMAR, A., STEPHENS, C. E., HU, Q., WILSON, W. D., BOYKIN, D. W., BAILLY, C. (2002). Distribution of Furamide Analogues in Tumor Cells: Targeting of the Nucleus or Mitochondria Depending on the Amidine Substitution. *Cancer Res.* **62**: 7219-7229.
- LEE, In-S.H., JEOUNG, E.H. (1996). Synthesis and Tautomerism of 2-Aryl- and 2-Heteroaryl Derivatives of Benzimidazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **33**: 1711-1716.
- LEEPIN, A., STUDDI, A., BRUN, R., STEPHENS, C.E., BOYKIN, D.W., HEMPHILL, A. (2008). Host Cells Participate in the *In vitro* Effects of Novel Diamidine Analogues against Tachyzoites of the Intracellular Apicomplexan Parasites *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52(6)**: 1999-2008.
- LEMKE, T.L. (2002). Antiparasitic Agents. In: *Foye's Principal of Medicinal Chemistry*, 5nd Ed., Ed.: D. Troy, United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, Chapter :35.
- LINDSAY, D.S., BLAGBURN, B.L., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1991). Activity of Pentamidine and Pentamidine Analogs Against *Toxoplasma gondii* in Cell Cultures. *Antimicrob. Agents Chem.*, **35**: 1914-1916.

- LIPINSKI, C. A., LOMBARDO, F., DOMINY, B. W., FEENEY, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **23**: 3-25.
- LIU, Y., CHAI, Y., KUMAR, A., TIDWELL, R.R., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D. (2012). Designed Compounds for Recognition of 10 Base Pairs of DNA with Two AT Binding Sites. *J.Am.Chem.Soc.* **132**: 5290-5299.
- LIU, Y., COLLAR, C.J., KUMAR, A., STEPHENS, C.E., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D. (2008). Heterocyclic Diamidine Interactions at AT Base Pairs in the DNA Minor Groove: Effects of Heterocycle Differences, DNA AT Sequence and Length. *J.Phys.Chem.B* **112**: 11809-11818.
- LOMBARDY, R.L., TANIOUS, F.A., RAMACHANDRAN, K., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1996). Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Dications Which Have Activity against Opportunistic Infections. *J. Med. Chem.* **39**: 1452-1462.
- MALAVAKI, C. J., ROUSSIDIS, A. E., GIALELI, C., KLETSAS, D., TSEGENIDIS, T., THEOCHARIS, A. D., TZANAKAKIS, G. N., KARAMANOS, N. K. (2013). Imatinib as a Key Inhibitor of the Platelet-derived Growth Factor Receptor Mediated Expression of Cell Surface Heparan Sulfate Proteoglycans and Functional Properties of Breast Cancer Cells. *FEBS J.* **280**: 2477-2489.
- MALLENA, S., LEE, M.P.H., BAILLY, C., NEIDLE, S., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D. (2004). Thiophene-Based Diamidine Forms a "Super" AT Binding Minor Groove Agent. *J.Am.Chem.Soc.* **126**: 13659-13669.
- MANLEY, P. W., COWAN-JACOB, S. W., BUCHDUNGER, E., FABBRO, D., FENDRICH, G., FURET, P., MEYER, T., ZIMMERMANN, J. (2002). Imatinib: A Selective Tyrosine Kinase Inhibitor. *Eur. J. Cancer.* **5**: 19-27.
- MASER, P., WITTLIN, S., ROTTMANN, M., WENZLER, T., KAISER, M., BRUN, R. (2012). Antiparasitic agents: new drugs on the horizon. *Curr.Opn.Pharm.* **12**: 562-566.
- MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE, T.P., CRONK, L.A., VACEK, E.P., YEE, Y.K., SNYDER, D. W., KRELL R. D., LERMAN, C.L., MALONEY, J.J. (1990). Synthesis and *In Vitro* LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, **33**: 2621 – 2629.
- MATILE, H., PINK, J.R.L. (1990). *Plasmodium falciparum* Malaria Parasite Cultures and Their Use in Immunology. In: *Immunological Methods*, Ed.: I. Lefkovits, B. Pernis, Sand Diego: Academic Press, p.: 221-234.
- MAVROVA, A. T., WESSELINOVA, D., VASSILEV, N., TSENOV, J. A. (2013). Design, Synthesis and Antiproliferative Properties of Some New 5-substituted-2-iminobenzimidazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **63**: 696-701.
- MERLINO, A., BENITEZ, D., CAMPILLO, N.E., PAEZ, J.A., TINOCO, L.W., GONZALEZ, M., CERECETTO, H. (2012). Amidines bearing benzofuroxan or benzimidazole 1,3-dioxide core scaffolds as *Trypanosoma cruzi*-inhibitors: structural basis for their interactions with cruzipain. *Med.Chem.Commun.* **3**: 90-101.

- MOSMANN, T. (1983). Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application To Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods*. **65**: 55–63.
- MUNDE, M., LEE, M., NEIDLE, S., ARAFA, R., BOYKIN, D. W., LIU, Y., BAILLY, C., WILSON, W. D. (2007). Induced Fit Conformational Changes of a “Reversed Amidine” Heterocycle: Optimized Interactions in a DNA Minor Groove Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **129**:5688-5698.
- MURDOCH, J., KEYSTONE, J. (1983). Pentamidine and Hypoglycemia. *Ann. Intern Med.*, **99**: 879.
- MURPHY, D.B. (1964). Carbonimidoyl Dihalides as Organic Intermediates, The Preparation of 2-Aryl Aminobenzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, **29(6)** : 1613-1615.
- NANJUNDA, R., WILSON, W.D. (2012). Binding to the DNA Minor Groove by Heterocyclic Dications: From AT-Specific Monomers to GC Recognition with Dimers. *Curr.Protoc.Nucleic Acid Chem.* **51**: 8.8.1-8.8.20.
- NAVARRETE-VAZQUEZ, G., ROJANO-VILCHIS, M.M., YEPEZ-MULIA, L., MELENDEZ, V., GERENA, L., HERNANDEZ-CAMPOS, A., CASTILLO, R., HERNANDEZ-LUIS, F. (2006). Synthesis and antiprotozoal activity of some 2-(trifluoromethyl)-1*H*-benzimidazole bioisosteres. *Eur. J. Med. Chem.*, **41**: 135-141.
- NAVARRETE-VAZQUEZ, G., MORENA-DIAZ, H., ESTRADA-SOTO, S., TORRES-PIEDRA, M., LEON-RIVERA, I., TLAHUEXT, H., MUNOZ-MUNIZ, O., TORRES-GOMEZ, H. (2007). Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-(SubstitutedPhenyl)-1*H*- benzimidazole Derivatives. *Synthetic Communications*, **37(17)** : 2815-2825.
- NAWROCKA, W., SZTUBA, B., KOWALSKA, M. W., LISZKIEWICZ, H., WIETRZYK, J., NASULEWICZ, A., PELCZYNSKA, M., OPOLSKI, A. (2004). Synthesis and Antiproliferative Activity *In vitro* of 2-aminobenzimidazole Derivatives. *Farmaco.* **59**: 83-91.
- NEHRBASS-STUEDLI, A., BOYKIN, D., TIDWELL, R.R., BRUN, R. (2011). Novel Diamidines with Activity against *Babesia divergens* *In vitro* and *Babesia microti* *In vivo*. *Antimicrob.Agents Chemother.* **55(7)**: 3439-3445.
- NGUYEN, B., HAMELBERG, D., BAILLY, C., COLSON, P., STANEK, J., BRUN, R., NEIDLE, S., WILSON, W.D. (2004). Characterization of A Novel DNA Minor-Groove Complex. *Biophysical Jour.* **86(2)**: 1028-1041.
- NGUYEN, B., STANEK, J., WILSON, W.D. (2006). Binding-Linked Protonation of a DNA Minor Groove Agent. *Biophysical Jour.* **90**: 1319-1328.
- OHEMENG, K. A., ROTH, B. (1991) Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives. *J. Med. Chem.*, **34** : 1383 – 1394.

- OMAR, A.-M.M.E., HABIB, N.S., ABOULWAFI, O.M. (1977). The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimid as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds. *Synthesis*, 864-865.
- ÖZDEN, S., ATABEY, D., YILDIZ, S., GÖKER, H. (2008). Synthesis, Potent Anti-Staphylococcal Activity and QSARs of Some Novel 2-Anilinobenzazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1-13.
- PATHAK, M. K., DHAWAN, D., LINDNER, D. J., BORDEN, E. C., FARVER, C., YI, T. (2002). Pentamidine Is an Inhibitor of PRL Phosphatases with Anticancer Activity. *Mol. Cancer Ther.* **1**: 1255-1264.
- PATRICK, D.A., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D., TANIOUS, F.A., SPYCHALA, J., BENDER, B.C., HALL, J.E., DYKSTRA, C.C., OHEMENG, K.A., TIDWELL, R.R. (1997). Anti-*Pneumocystis Carini* Pneumonia Activity of Dicationic Carbazoles. *Eur.J. Med. Chem.* **32**: 781-793.
- PATRICK, D.A., ISMAIL, M.A., ARAFA, R.K., WENZLER, T., ZHU, X., PANDHARKAR, T., JONES, S.K., WERBOVETZ, K.A., BRUN, R., BOYKIN, D.W. (2013). Synthesis and Antiprotozoal Activity of Dicationic m-Terphenyl and 1,3-Dipyridylbenzene Derivatives. *J.Med.Chem.* **56**: 5473-5494.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., RICCI, A. (1994). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XII- Synthesis of N1-Glycosyl-2-furyl Benzimidazoles. *Il Farmaco*, **49(12)**: 823-827.
- PERKINS, J.J., ZARTMAN, A.E., MEISSNER, R.S. (1999). Synthesis of 2-(Alkylamino) benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, **40** : 1103-1106.
- PHILLIPS, M.A. (1928a). The Formation of 2-Methylbenzimidazoles. *J.Chem.Soc.*, 172-177.
- PHILLIPS, M.A. (1928b). The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J.Chem.Soc.*, 2393-2399.
- PINK, R., HUDSON, A., MOURIES, M.A., BENDING, M. (2005). Opportunities and Challenges in Antiparasitic Drug Discovery. *Nature Rev. Drug Discov.*, **4**: 727-740.
- POOL, W.O., HARWOOD, H.J., RALSTON, A.W. (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids. *J.Am.Chem.Soc.*, **59**: 178-179.
- POURGHOLAMI, M.H., WOON, L., ALMAJD, R., AKHTER, J., BOWERY, P., MORRIS, D.L.(2013). *In vitro* and *in vivo* suppression of growth of hepatocellular carcinoma cells by albendazole. *Cancer Lett.*, **165**: 43-49.
- PUCKOWSKA, A., BIELAWSKI, K., BIELAWSKA, A., MIDURA-NOWACZEK, K. (2004). Aromatic Analogues of DNA Minor Groove Binders-synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **39**: 99-105
- PURFIELD, A.E., TIDWELL, R.R., MESHNICK, S.R. (2009). The Damidine DB75 targets the nucleus of *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal*. **8**: 104.

- QIU, G., JIANG, J., LIU, X. S. (2012). Pentamidine Sensitizes Chronic Myelogenous Leukemia K562 Cells to TRAIL-induced Apoptosis. *Leukemia Res.* **36**: 1417-1421.
- RABINOWITZ, J.L., WAGNER, E.C. (1951). Restriction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding. The case of 4 (7)-Nitrobenzimidazole. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**: 3030-3037.
- RAZ, B., ITEN, M., GREYER-BUHLER, Y., KAMANSKY, R., BRUN, R. (1997). The Alamar Blue[®] Assay to Determine Drug Sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense* and *T.B. gambiense*) *in vitro*. *Acta Tropica* **68**: 139-147
- REDDY, B. S. P., SONDHI, S. M., LOWN, J. W. (1999). Synthetic DNA Minor Groove-binding Drugs. *Pharmacol. Ther.* **84**: 1-111.
- REFAAT, H. M. (2010). Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-substituted benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **45**: 2949-2956.
- RIDLEY, H.F., SPICKETT, R.G.W., TIMMIS, G.M. (1965). A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs. *J. Heterocyclic Chem.*, **2**: 453-456.
- RIVENBARK, A. G., O'CONNOR, S. M., COLEMAN, W. B. (2013). Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer Challenges for Personalized Medicine. *Am. J. Pathol.* **183**: 1113-1124.
- ROCHA, A., AZEVEDO, I., SOARES, R. (2008). Progesterone Sensitizes Breast Cancer MCF7 Cells to Imatinib Inhibitory Effects. *J. Cell. Biochem.* **103**: 607-614.
- ROGERS, K.S., CLAYTON, C.C. (1972). Effects of pH on Benzimidazole Fluorescence. *Analytical Biochemistry*, **48**: 199-201.
- ROSYPAL, A.C., HALL, J.E., BAKUNOVA, S., PATRICK, D.A., BAKUNOV, S., STEPHENS, C.E., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., TIDWELL, R.R. (2007). *In vitro* Activity of Dicationic Compounds Against a North American Foxhound Isolate of *Leishmania Infantum*. *Veter.Parasitol.* **145**: 207-216.
- ROUSSIDIS, A. E., MITROPOULOU, T. N., THEOCHARIS, A. D., KIAMOURIS, C., PAPADOPOULOS, S., KLETSAS, D., KARAMANOS, N. K. (2004). STI571 as a Potent Inhibitor of Growth and Invasiveness of Human Epithelial Breast Cancer Cells. *Anticancer Res.* **24**: 1445-1448.
- SANDERSON, L. (2009). Pentamidine movement across the murine blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers: effect of trypanosome infection, combination therapy, P-glycoprotein, and multidrug resistance-associated protein. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* **329**, 967-977.
- SCHOFIELD, C.J., JANNIN, J., SALVATELLA, R. (2006). The Future of Chagas Disease Control. *Trends in Parasit.*, **22**: 583-588.
- SEAL, D., HAY, J., KIRKNESS, C. (1996). Successful medical therapy of *Acanthamoeba keratitis* with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye.* **10**: 413-421.

- SHARGHI, H., ASEMANI, O., KHALIFEH, R. (2008). New One-Pot Procedure for The Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Synthetic Communications*, **38** : 1128-1136.
- SILVA, C.F., BATISTA, M.M., MOTA, R.A., SOUZA, E.M., STEPHENS, C.E., SOM, P., BOYKIN, D.W., SOEIRO, M.N. (2007). Activity of “reversed” diamidines against *Trypanosoma cruzi* “in vitro”. *Biochem.Pharm.* **73**: 1939-1946.
- SIMPSON, I.,J., LEE, M., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., NEIDLE, S. (2000). DNA Minor Groove Interactions and the biological activity of 2,5-Bis-[4-(N-alkylamidino)phenyl]Furans. *Bioorg. Med.Chem.Lett.* **10**: 2593-2597.
- SKINNER-ADAMS, T.S., DAVIS, T.M.E., MANNING, L.S., JOHNSTON, W.A. (1997). The efficacy of benzimidazole drugs against *Plasmodium falciparum* in vitro. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **91**: 580-584.
- SMITH, L.I., HARRIS, S.A. (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl- and Hexaethylbenzene. *J.Am.Chem.Soc.*, **57**: 1289-1292.
- SMITH, L.I., MOYLE, C.L. (1936). The Jacobsen Reaction, *J.Am.Chem. Soc.*, **58**: 1-10.
- SMITH, J., STEWART, B. J., GLAYSHER, S., PEREGRIN, K., KNIGHT, L. A., WEBER, D. J., CREE, I. A. (2010). The Effect of Pentamidine on Melanoma Ex Vivo. *Anti-Cancer Drugs.* **21**: 181-185.
- SOEIRO, M.N.C., DE SOUZA, E.M., STEPHENS, C.E., BOYKIN, D.W. (2005). Aromatic Diamidines As Antiparasitic Agents. *Expert Opin. Investig. Drugs.* **14 (8)**: 957-972.
- SPAGNUOLO, P.A., HU, J., HURREN, R., WANG, X., GRONDA, M., SUKHAI, M.A., ASHLEY, D.M., BOSS, J., ASHALI, I., ZAVAREH, R.B., FINE, N., SIMPSON, C.D., SHARMEEN, S., ROTTAPPEL, R., SCHIMMER, A.D. (2010). The Antihelminthic Flubendazole Inhibits Microtubule Function Through A Mechanism Distinct From Vinca Alkaloids And Displays Preclinical Activity In Leukemia And Myeloma. *Blood*, **115**: 4824-4833.
- STARCEVIC, K., BOYKIN, D.W., KARMINSKI-ZAMOLA, G. (2003). New Amidino-Benzimidazolyl Thiophenes: Synthesis and Photochemical Synthesis. *Heteroat.Chem.* **14(3)**: 218-222.
- STARCEVIC, K., KRALJ, M., PIANTANIDA, I., SUMAN, L., PAVELIC, K., KARMINSKI-ZAMOLA, G. (2006). Synthesis, Photochemical Synthesis, DNA Binding and Antitumor Evaluation of Novel cyano- and amidino-substituted Derivatives of naphtho-furans, naphtho-thiophenes, thieno-benzofurans, benzo-dithiophenes and Their Acyclic Precursors. *Eur. J. Med. Chem.* **41**: 925-939.
- STARCEVIC, K., KRALJ, M., ESTER, K., SABOL, I., GRCE, M., PAVELIC, K., KARMINSKI-ZAMOLA, G. (2007). Synthesis, Antiviral and Antitumor Activity of 2-substituted-5-amidino-benzimidazoles. *Bioorg. Med.Chem.* **15**: 4419-4426.
- STEPHENS, C.E., BRUN, R., SALEM, M.M., WERBOVETZ, K.A., TANIOUS, F., WILSON, W.D., BOYKIN, D.W. (2003). The Activity of Diguandino and ‘Reversed’ Diamidino 2,5-Diarylfurans versus *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania donovani*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 2065-2069.

- STOLIC, I., MISKOVIC, K., PIANTANIDA, I., LONCAR, M. B., OBRAVAC-GLAVAS, L. (2011). Synthesis, DNA/RNA Affinity and Antitumour activity of New Aromatic Diamidines Linked by 3,4-ethylenedioxythiophene. *Eur. J. Med. Chem.* **46**: 743-755.
- STURK, L.M., BROCK, J.L., BAGNEL, C.R., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (2004). Distribution and Quantitation of the Anti-trypanosomal Diamidine 2,5-Bis(4-amidinophenyl)furan (DB75) and Its N-methoxy Prodrug DB289 in Murine Brain Tissue. *Acta Tropica*, **91**: 131-143.
- SUN, Q., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU, L.F., LaVOIE, E.J. (1995). Synthesis and Evaluations of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **38**: 3638-3644.
- TANIOUS, F.A., DAOYUAN, D., PATRICK, D.A., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1997). A New Type of DNA Minor Groove Complex: Carbozole Dication. *DNA Interactions. Biochem.* **36**: 15315-15325.
- TANIOUS, F.A., HAMELBERG, D., BAILLY, C., CZARNY, A., BOYKIN, D.W., WILSON, D. (2004). DNA Sequence Dependent Monomer Dimer Binding Modulation of Asymmetric Benzimidazole Derivatives. *J.Am.Chem.Soc.* **126**: 143-153.
- TIDWELL, R.R., JONES, S.K., NAIMAN, N.A., BERGER, L.C., BRAKE, W.B., DYKSTRA, C.C., HALL, J.E. (1993). Activity of Cationically Substituted Bis-Benzimidazoles Against Experimental Pneumocystis Carinii Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37(8)**: 1713-1716.
- TRIVEDI, R., DE, S.K., GIBBS, A. (2006). A Convenient One-pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **245**: 8-11.
- TUNÇBİLEK, M., GÖKER, H., ERTAN, R., ERYİĞİT, R., KENDİ, E., ALTANLAR, N. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Anilino Benzimidazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 372-376.
- TURNER, P. R., DENNY, W. A. (1996). The Mutagenic Properties of DNA Minor-groove Binding Ligands. *Mutat. Res. Fund. Mol. Mech. Mut.* **355**: 141-169.
- VALDEZ, J., CEDILLO, R., HERNANDEZ-CAMPOS, A., YEPEZ, L., HERNANDEZ-LUIS, F., NAVARRETE-VAZQUEZ, G., TAPIA, A., CORTES, R., HERNANDEZ, M., CASTILLO, R. (2002). Synthesis and Antiparasitic Activity of 1H-Benzimidazole Derivatives. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **12**: 2221-2224.
- VANGAPANDU, S., JAIN, M., KAUR, K., PATIL, P., PATEL, S.R., JAIN, M. (2007). Recent Advances in Antimalarial Drug Developmet. *Med. Res. Rev.*, **27**: 65-107.
- WAGNER, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J. Org. Chem.*, **5**: 133-141.
- WALTZER, P.D., PERL, D.P., KROGSTAD, D.J. (1974). Pneumocystis carinii Pneumonia in the United States: Epidemiologic, Diagnostic and Clinical Features. *Ann. Intern Med.*, **80**: 83-93.

- WANG, X.J., ZHANG, L., XU, Y., KRISHNAMURTHY, D., SENANAYAKE, C.H. (2004). A Practical Synthesis of 2-(N-substituted)-amino-benzimidazoles Utilizing CuCl-promoted Intramolecular Cyclization of N-(2-aminoaryl)thioureas. *Tetrahedron Letters*, **45** : 7167-7170.
- WAZIR, J.F., ANSARI, N.A. (2004). Pneumocystis carinii infection. Update and review. *Arch.Pathol.Lab.Med.* **128(9)**:1023-1027.
- WENZLER, T., BOYKIN, D.W., ISMAIL, M.A., HALL, J.E., TIDWELL, R.R., BRUN, R. (2009). New Treatment Option for Second-Stage African Sleeping Sickness: *In vitro* and *In vivo* Efficacy of Aza Analogs of DB289. *Antimicrob.Agents.Chemother.* **53(10)**: 4185-4192.
- WHITE, N.J. (2004) Antimalarial Drug Resistance. *J.Clin.Invest.*, **113**: 1084-1092.
- WHO: Human African Trypanosomiasis (Sleeping Sickness) Who Fact Sheet 2013, 259.
- WHO:Malaria Who Fact Sheet 2013, 94.
- WRIGHT, J.B. (1951). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48**: 397.
- XIANGMING, H., HUIQIANG, M., YULU, W. (2007). P-TsOH Catalyzed Synthesis of 2-Arylsubstituted Benzimidazoles. *ARKIVOC*, **13** : 150-154.
- YANG, Y. H., CHENG, M. S., WANG, Q. H., NIE, H., LIAO, N., WANG, J., CHEN, H. (2009) Design, Synthesis, and Anti-tumor Evaluation of Novel Symmetrical. *Eur. J. Med. Chem.* **44(4)**: 1808-1812.
- YARDLEY, D. A., BURRIS, H. A., MARKUS, T., SPIGEL, D. R., GRECO, F. A., MAINWARING, M., WATERHOUSE, D. M., WEBB, C. D., HAINSWORTH, J. D. (2009). Phase II Trial of Docetaxal Plus Imatinib Mesylate in the Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin. Breast Cancer.* **9(4)**: 237-242.
- YENEREL, M. (2010). Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin KML dışı kullanımı. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 3-7 Kasım, Belek, Antalya.
- YOUNG, W. B., SPRENGELER, P., SHRADER, W. D., LI, Y., RAI, R., VERNER, E., JENKINS, T., FATHEREE, P., KOLESNIKOV, A., JANC, J. W., CREGAR, L., ELROD, K., KATZ, B. (2006). Generation of Potent Coagulation Protease Inhibitors Utilizing Zinc-mediated Chelation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**: 710-713.
- www.kanser.gov.tr/meme_kanseri, erişim:Aralık 2013
- www.roche.com.tr/meme_kanseri: Aralık 2013

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Çiğdem
Soyadı : KARAASLAN
Doğum yeri ve tarihi : Ankara 22.08.1984
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilimdalı TANDOĞAN
ANKARA
Telefon : 03122033085
E-posta : cigdem.karaaslan@pharmacy.ankara.edu.tr

II. Eğitimi

2011-2012 Cardiff University, Welsh School of Pharmacy,
(Erasmus programı, Eylül2011-Ocak 2012)
2008- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
2005-2008 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
2001-2005 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans)
1990-2001 TED Ankara Koleji-ilkokul, ortaokul, lise

Yabancı dili : İngilizce

III. Ünvanları :

2005- Eczacı
2008- Uzman Eczacı

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Verdiği Seminerler :

2007- AIDS Kemoterapisindeki Yeni Gelişmeler
2010- Atropisomerism
2010- Suistimal Edilen İlaçlar

V. Bilimsel Etkinlikleri

TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı (BİDEB) Yurtdışı Doktora Bursu

VI. Yayınları

1. **KARAASLAN CİGDEM, SUZEN SİBEL.** Electrochemical behavior of biologically important indole derivatives, *J.Int. Electrochemistry*, 1, (2011).
2. **KARAASLAN CİGDEM, SUZEN SİBEL.** Mucize Hormon Melatonin Hakkında Bilinmesi Gerekenler, Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler, 1, 5, (2011), p.30-36.
3. **GOKER HAKAN, KARAASLAN CİGDEM, YILDIZ SULHIYE.** Potent Antifungal and Antistaphylococcal 2-Anilinobenzimidazoles, *Z.Naturforsch.* 67c, (2012),486-496.
4. **KARAASLAN CİGDEM, KADRI HACHEMI, COBAN TULAY, SUZEN SİBEL, WESTWELL ANDREW D.** Synthesis and Antioxidant Properties of Substituted 2-Phenyl-1H-İndoles. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* 23, (2013), 2671-2674.

VII. Bildirileri

1. Hakan Göker, Çiğdem Karaaslan, Sulhiye Yıldız, *Studies on the Synthesis, Structure Elucidation of some novel substituted -2-(2,4-dihalosubstitutedanilino)-1H-benzimidazole derivatives and evaluation of their antifungal effects against Candida Species and antibacterial effects against Staphylococccies*, 45th International Conference on Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Selection, Orleans-France, July 1-3, 2009, p.133.
- 2.Hakan Göker, Çiğdem Karaaslan. *Synthesis of Some Novel 1H-Anilinobenzimidazole dicarboxamidines*, The 18th International Conference on Organic Synthesis, Bergen-Norway, August 1-6, 2010, p.339.
3. Çiğdem Karaaslan, Hakan Göker. Synthesis And Structure Elucidation Of Some New Monocationic Anilino Benzimidazole Carboxamidine Derivatives, RICT 2013 Drug Discovery and Selection, When Chemical Biology meets Drug Design, Nice, France - July 3-5, 2013.

VII. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

VIII. Diğer

19th Annual Conference of the European Association of Faculties of Pharmacy (EAFP) in Ankara (16-18 May 2013), Organizasyon Komitesi