



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ BAZI PÜRİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ
ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA**

Zeynep DEMİR

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK**

2009- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BAZI PÜRİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATILMASI VE AKTİVİTELERİ
ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA**

Zeynep DEMİR

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK**

2009- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

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

Tez Savunma Tarihi: 10.07.2009

Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. SELMA SARAÇ
Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL
Ankara Üniversitesi
Raportör

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Pürinlerin Tarihçesi	4
1.2. Pürin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	8
1.2.1. Antiprotozoal Etkili Pürin Türevleri	8
1.2.1.1. Antimalaryal Etkili Pürin Türevleri	9
1.2.1.2. Antitripanozomal Etkili Pürin Türevleri	11
1.2.2. Antimikobakteriyel Etkili Pürin Türevleri	13
1.2.3. Antifungal Etkili Pürin Türevleri	16
1.2.4. Antibakteriyel Etkili Pürin Türevleri	18
1.2.5. Antikanser Etkili Pürin Türevleri	23
1.2.5.1. Hsp90 İnhibitörü Pürin Türevleri	25
1.2.5.2. Protein Kinaz İnhibitörü Pürin Türevleri	28
1.2.6. Antiviral Etkili Pürin Türevleri	37
1.3. Pürinlerin Genel Sentez Yöntemleri	45
1.3.1. 6. Konumdan Sübtitüe Pürinlerin Sentezi	45
1.3.2. 9. konumdan Sübtitüe Pürinlerin sentezi:	48
1.3.3. 8. konumdan Sübtitüe Pürinlerin sentezi	52
1.3.4. 2. Konumdan Sübtitüe Pürinlerin Sentezi	55
2. GEREÇ VE YÖNTEM	59
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	59

2.1.1.	9-(Süstitüe aminoetil)adenin Türevlerinin Sentezi	59
2.1.2.	6-Süstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi	60
2.1.3.	9-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi	61
2.1.4.	Etil (6-süstitüe aminopürin-9-il)asetat Türevlerinin Sentezi	62
2.2.	Gereç ve Yöntem	66
2.2.1.	Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	66
2.2.1.1.	Kromatografik Analizler	66
2.2.1.2.	Erime Noktası Tayinleri	66
2.2.1.3.	Elementel Analiz	67
2.2.1.4.	Spektral Analizler	67
2.2.2.	Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	67
3.	BULGULAR	69
3.1.	9-(Süstitüe aminoetil) adenin Türevlerinin Sentezi	69
3.1.1.	6-Amino-9-(2-hidroksietil)-9H-pürin: (9-(2-hidroksietil)-9H- adenin) (1)	69
3.1.2.	6-Amino-9-(2-kloroetil)-9H-pürin: (9-(2-kloroetil)-9H- adenin) (2)	70
3.1.3.	6-Amino-9-[2-[2'-(N,N-Dimetilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (3) 9-[2-[2'-(N,N-Dimetilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (3)	71
3.1.4.	6-Amino-9-[2-[2'-(N-Etilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (4) 9-[2-[2'-(N-Etilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (4)	73
3.1.5.	6-Amino-9-[2-[2'-(N-izopropilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (5) 9-[2-[2'-(N-İzopropilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (5)	75
3.1.6.	6-Amino-9-[2-[2'-(N-fenilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (6) 9-[2-[2'-(N-Fenillamino)etil]amino]etil-9H-adenin (6)	77
3.1.7.	6-Amino-9-[2-[2'-(1-pirolidinil)etil]amino]etil-9H-pürin (7) 9-[2-[2'-(1-pirolidinil)etil]amino]etil-9H-adenin (7)	79
3.1.8.	6-Amino-9-[2-[2'-(4-morfolinil)etil]amino]etil-9H-pürin (8) 9-[2-[2'-(4-Morfolinil)etil]amino]etil-9H-adenin (8)	81
3.1.9.	6-Amino-9-[2-(4-metilpiperazin-1-il)amino]etil-9H-pürin (9) 9-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)amino]etil-9H-adenin (9)	83

3.1.10.	6-Amino-9-[2-[4-(2-hidroksietil)]piperazin-1-il]etil-9 <i>H</i> -pürin (10)	
	9-[2-[4-(2-hidroksietil)]piperazin-1-il]etil-9 <i>H</i> -adenin (10)	85
3.1.11.	6-Amino-9-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]]piperazin-1-il]etil-9 <i>H</i> -pürin (11)	
	9-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]]piperazin-1-il]etil-9 <i>H</i> -adenin (11)	87
3.2.	6-Sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi	89
3.2.1.	6-Siklopropilamino-9 <i>H</i> -pürin (12)	89
3.2.2.	6-(2-Hidroksietil)amino-9 <i>H</i> -pürin (13)	91
3.2.3.	6-(4-Metoksibenzil)amino-9 <i>H</i> -pürin (14)	93
3.2.4.	6-[3-(Triflorometil)benzil]amino-9 <i>H</i> -pürin (15)	95
3.2.5.	6-(2,4-Diflorobenzil)amino-9 <i>H</i> -pürin (16)	97
3.2.6.	6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9 <i>H</i> -pürin (17)	99
3.2.7.	6-[2-(N-Fenilamino)etil]amino-9 <i>H</i> -pürin (18)	101
3.2.8.	6-(2-Siklohekzeniletil)amino-9 <i>H</i> -pürin (19)	102
3.2.9.	6-(1-Benzilpiperidin-4-il)amino-9 <i>H</i> -pürin (20)	103
3.2.10.	6-(1-Formilpiperazin-4-il)-9 <i>H</i> -pürin (21)	105
3.2.11.	6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-9 <i>H</i> -pürin (22)	107
3.2.12.	6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9 <i>H</i> -pürin (23)	109
3.2.13.	6-(4-Metilpiperidin-1-il)-9 <i>H</i> -pürin (24)	111
3.3.	9-Toluensülfonil-6-sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi	112
3.3.1.	6-Kloro-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (25)	112
3.3.2.	6-Siklopropilamino-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (26)	114
3.3.3.	6-(4-Metoksibenzil)amino-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (27)	116
3.3.4.	6-(2,4-Diflorobenzil)amino-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (28)	118
3.3.5.	6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (29)	120
3.3.6.	6-(2-Siklohekzeniletil)amino-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (30)	122
3.3.7.	6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (31)	124
3.3.8.	6-(4-Metilpiperidin-1-il)-9-toluensülfonil-9 <i>H</i> -pürin (32)	126
3.4.	Etil (6-sübstitüe aminopürin-9-il)asetat Türevlerinin Sentezi	
	9-Etoksikarbonilmetil-6-sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi	128
3.4.1.	Etil 2-[6-(3-triflorometilbenzilamino)-9 <i>H</i> -pürin-9-il]asetat (33)	
	6-(3-Triflorometilbenzilamino)-9-(etoksikarbonilmetil)-9 <i>H</i> -pürin (33)	128
3.4.2.	Etil 2-[6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il]asetat (34)	
	6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9-(etoksikarbonilmetil)-9 <i>H</i> -pürin (34)	130

3.4.3.	Etil 2-[6-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]]-9H-pürin-9-il]asetat (35)	
	6-[4-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]-9-(etoksikarbonilmetil)-9 <i>H</i> -pürin (35)	132
3.4.4.	Etil 2-[6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]]-9H-pürin-9-il]asetat (36)	
	6-[4-(4-Triflorofenil)piperazin-1-il]-9-(etoksikarbonilmetil)-9 <i>H</i> -pürin(36)	134
3.5.	Sentez Edilen Türevlerin Antikanser Etkilerinin Saptanması	136
4.	TARTIŞMA	139
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER	141
	ÖZET	143
	SUMMARY	144
	KAYNAKLAR	145
	ÖZGEÇMİŞ	153

ÖNSÖZ

İlaç etken maddesi sentezine ilgi duyduğum ve bu dalda uzmanlık kazanmak istediğim için lisansüstü eğitimimde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih ettim. Bu amaç doğrultusunda hazırladığım tez çalışmasında, pürin halka sistemi içeren yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antikanser etkilerine yönelik araştırmalar planlanmıştır.

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her konuda destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli danışmanım sevgili hocam Sayın Prof. Dr. Meral Tunçbilek'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım süresince bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi eski Dekanı ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Seçkin Özden'e teşekkür ederim.

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdem Büyükbingöl'e, sentezlediğim bileşiklerin ¹H-NMR ve MASS spektral analizlerinde bana yardım eden Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve elementel analizlerimi yapan Dr. Ecz. Mehmet Alp'e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen doktora ve yüksek lisans öğrencisi olan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Aktivite tayin çalışmalarımı yapan Bilkent Üniversitesi Hücre Biyolojisi Grubu'na, özellikle Sayın Doç. Dr. Rengül Çetin Atalay'a teşekkürlerimi sunarım.

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen canım aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ab1:	Abelson Murin Lösemi Füzyon Proteini (Abelson Murine Leukemia)
AIDS :	Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AMP:	Adenozin monofosfat
ATP:	Adenozin trifosfat
BOP:	Benzotriazol-1-il-oksi-tri-(dimetilamino)-fosfonyum-hekzafluorofosfat
cAMP:	Siklik Adenozin Monofosfat
Cdk:	Siklin Bağımlı Kinaz (Cyclin-Dependent Kinase)
DEAD:	Dietilazakarboksilat
DIPEA:	N,N-Diizopropiletil amin
DKA:	α,γ -Diketoasit
DNA:	Deoksiriboz Nükleik Asit
EC₅₀:	%50'sine etki eden konsantrasyon değeri (Half Maximal Effective Concentration)
EGF:	Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor)
Eph:	EFRTN Reseptörü
FAD:	Flavin Adenin Dinükleotit
Fak:	Fokal Adezyonkinaz
FDA:	Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
FGF:	Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast Growth Factor)
HAART:	Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Terapi (Highly Active Antiretroviral Therapy)
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCT:	İnsan Kolon Tümör Hücresi
HDP:	Hekzadesiloksipropil
Her2:	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2(Human Epidermal Growth Factor 2)
HIV:	Human Immunodeficiency Virus type
Hsp:	Isı Şok Protein (Heat Shock Protein)
HSV:	Herpes Simpleks Virus

- IC₅₀:** %50'sini inhibe eden konsantrasyon değeri (Half Maximal Inhibitory Concentration)
- IUPAC:** Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)
- Jak:** Janus Ailesi Kinazı (Janus Family Kinase)
- KML:** Kronik Miyeloid Lösemi
- MIK:** Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
- MRSA:** Metisiline Rezistan Staphylococcus aureus
- MT-ImmH:** 5'Metiltiyoimmusilin-H
- NAD⁺:** Nikotinamid Adenin Dinükleotit
- NRTK:** Non-Reseptör Tirozinkinaz
- PCy₂:** 2-(Disikloheksilfosfino)bifenil
- PDGF:** Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)
- PfPNP:** Plasmodium falciparum Pürin Nükleozidaz Fosforilaz Enzimi
- PHI:** Paratroid Hormon İndükleyici
- PNA :** Pürin Nükleozit Analogları
- PPA:** Polifosforik Asit
- PPE:** Polifosforikasit Etil Ester
- PPh₃:** Trifenilfosfin
- Raf-1:** Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1
- RNA:** Ribonükleik Asit
- RTK:** Reseptör Tirozinkinaz
- SAH/MTA:** S-Adenozinil Homosistein / 5'Metiltiyoadenozin
- Src:** Sarkoma Tirozinkinaz
- tBDPS:** tert-Butildifenilsilil
- VEGF:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
- VSV:** Vesicular Stomatitis Virus
- WHO:** Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	6-Merkaptopürin	1
Şekil 1.2.	6-Tiyoguanin	1
Şekil 1.3.	Antikanser aktivite taşıyan bazı pürin nükleozit analogları	2
Şekil 1.4.	Cdk inhibitörü pürin yapısındaki bileşikler	3
Şekil 1.5.	Sentezlenen pürin türevleri	4
Şekil 1.6.	Ürik asit	5
Şekil 1.7.	Pürin halkası taşıyan bazı yapılar	5
Şekil 1.8.	Pürin sentezi	6
Şekil 1.9.	Adenozin monofosfat	6
Şekil 1.10.	Adenozin	7
Şekil 1.11.	Fenilkarboksamidoadenozin türevleri	10
Şekil 1.12.	MT-ImmH	10
Şekil 1.13.	Tübersidin	10
Şekil 1.14.	Allopurinol	10
Şekil 1.15.	2-Amino-N ⁶ -amino-N ⁶ -metiladenozin	11
Şekil 1.16.	2-Amino-N ⁶ -aminoadenozin	11
Şekil 1.17.	N ⁶ -Hidroksiadenin	11
Şekil 1.18.	2-Amino-N ⁶ -[(2'-(p-hidroksifenil)etil]adenozin	12
Şekil 1.19.	N ⁶ -(2'-feniletil)-2-[(2'-feniletil)amino]adenozin	12
Şekil 1.20.	Süstitüe adenozin türevi bileşikler	12
Şekil 1.21.	2-Amino-6-merkaptometil-9-(2',3'-dideoksi-β-D-gliseropentafuranozit) pürin	14
Şekil 1.22.	6-Furil-N ⁹ -süstitüe pürin	14
Şekil 1.23.	2-Süstitüe-6-furil-9-benzil pürin	15
Şekil 1.24.	2-Metil-6-furil-9-(metoksibenzil) pürin	15
Şekil 1.25.	(6-Desil/dodesilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester	16
Şekil 1.26.	2-Amino-9-[2-süstitüe-4-(4-süstitüepiperidin-1-sülfonil)fenil]-1,9-dihidropürin-6-on	17
Şekil 1.27.	6-[(N-fenil aminoetil)amino]-9H-pürin	17
Şekil 1.28.	9-Siklopentil-6-[(4-fluorobenzil)amino]-pürin	18
Şekil 1.29.	6-Süstitüe pürinler	19
Şekil 1.30.	2,7-Disüstitüe-6-okso-pürin	19
Şekil 1.31.	2,7-Disüstitüe-6-okso-3-deaza-pürin	20
Şekil 1.32.	2,7-Disüstitüe-6-okso-8-aza-pürin	20
Şekil 1.33.	2,7-Disüstitüe-6-okso-3-deaza-8-aza-pürin	20
Şekil 1.34.	8-[(3-Süstitüe-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazin-il]-1,3-dimetil-3,7 dihidropürin-2,6-dion	21
Şekil 1.35.	8-[(3-Süstitüe-4-fenil-tiyazolidin-2-iliden)hidrazin-il]-1,3-dimetil-3,7 dihidropürin-2,6-dion	21
Şekil 1.36.	8-[5-Amino-3-(p-süstitüe-fenil)-pirazol-1-il]-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion	21
Şekil 1.37.	2-Amino-9-[2-süstitüe-4-(4-süstitüe piperidin-1-sülfonil)fenil]-1,9-dihidropürin-6-on	23
Şekil 1.38.	6-(4-kloro-benzil)amino-9-siklopentil pürin	23
Şekil 1.39.	8-Azaguanin	24
Şekil 1.40.	6-Merkaptopürin	24

Şekil 1.41.	6-Tiyoguanin	24
Şekil 1.42.	Fludarabin	24
Şekil 1.43.	Kladribin	24
Şekil 1.44.	Geldanamisin	26
Şekil 1.45.	Herbimisin	26
Şekil 1.46.	PU3	26
Şekil 1.47.	PU24FCI	27
Şekil 1.48.	8-Sülfanil adenin türevi bileşik	27
Şekil 1.49.	6-Amino-8-(2-iyodo-5-metoksifeniltiyo) 9-[3-(tert-butilamino)propil]-9H-pürin	28
Şekil 1.50.	6-Amino- 8-(2-iyodo-5-metoksifeniltiyo)-9-[2-(neopentilamino)etil]-9H-pürin	28
Şekil 1.51.	NVP-AAK980	30
Şekil 1.52.	AP-23464	30
Şekil 1.53.	AP23451	31
Şekil 1.54.	AP23236	31
Şekil 1.55.	6-Dimetilaminopürin	32
Şekil 1.56.	İzopenteniladenin	32
Şekil 1.57.	Olomoucine [2-(2-Hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-metilpürin]	32
Şekil 1.58.	Roscovitine [2-(R)-(1-Etil-2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-izopropilpürin]	33
Şekil 1.59.	Purvalanol A	33
Şekil 1.60.	Purvalanol B	33
Şekil 1.61.	Amino-purvalanol	34
Şekil 1.62.	OL567	34
Şekil 1.63.	2-[<i>trans</i> -(4-Aminosikloheksil)]amino-9-siklopentil-6-süstitüe pürin	35
Şekil 1.64.	Bazı 2,6,9-trisüstitüe pürin türevleri	35
Şekil 1.65.	NU6102	36
Şekil 1.66.	8-[(3-Benzil-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-1,3,7-trimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion	36
Şekil 1.67.	8-(5-Amino-3-fenil-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion	37
Şekil 1.68.	8-[(5-(p-Toluen)-3-amino-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion	37
Şekil 1.69.	DKA türevleri	39
Şekil 1.70.	6,8-Dipikolinamid-9-(4-fluorobenzil)pürin	40
Şekil 1.71.	Vistide	40
Şekil 1.72.	Hepsera	40
Şekil 1.73.	Viread	41
Şekil 1.74.	Heksadesiloksipropil-9-[2-[fosfonometoksi)etil]adenin	41
Şekil 1.75.	2,6-Diamino-9-[2-(fosfonometoksi)etil]pürin	42
Şekil 1.76.	2-Amino-6-siklopropilamino-9-[2-(fosfonometoksi)etil]pürin	42
Şekil 1.77.	8-Süstitüe metilksantin türevleri	42
Şekil 1.78.	9-β-D-Arabinofurazoniladenin (Vidarabin)	43
Şekil 1.79.	9-[2-(Hidroksietoksi)metil]-9H-guanin (Asiklovir)	43

Şekil 1.80.	9-[(2-(3-Amino-4-metilpent-1-en-2-il-oksi)etoksi)metil]-9H-guanin (Valasiklovir)	43
Şekil 1.81.	9-[(1,3-Dihidroksi-2-propoksi)metil]guanin (Gansiklovir)	44
Şekil 1.82.	9-[4-Hidroksi-3-(hidroksimetil)butil]-9H-guanin (Pensiklovir)	44
Şekil 1.83.	9-[(2R,5S)-5-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-2-il]-9H-guanin (Didanosin)	44
Şekil 1.84.	İnosinden hareketle 6-aminopürin sentezi	45
Şekil 1.85.	C-6-arilpürin-2'-deoksiriboz türevlerinin sentezi	46
Şekil 1.86.	Fenilboronik asit	46
Şekil 1.87.	6-[4-(Piridazin-3(2H)-on-6-il)pipezin-1-il]-9H-pürin sentezi	47
Şekil 1.88.	6-[2-(Ftalazin-1(2H)-on-2-il)-aminoetil]-9H-pürin sentezi	47
Şekil 1.89.	6-[4-(Piridazin/(4-kloro-piridazin)-3(2H)-on-5-il)-piperazin-1-il]-9H-pürin sentezi	47
Şekil 1.90.	2-Amino-6-süstitüe pürin türevlerinin sentezi	48
Şekil 1.91.	6-Süstitüe-9-aril/fenil analoglarının sentezi	49
Şekil 1.92.	9-Alkil-6-kloropürin sentezi	50
Şekil 1.93.	9-Alkil pürin türevlerinin sentezi	51
Şekil 1.94.	Mitsunobu alkilasyon yöntemiyle nükleozit analoglarını eldesi	52
Şekil 1.95.	8-Süstitüe pürin türevlerinin sentezi	53
Şekil 1.96.	6,8-Diaminopürinin sentezi	53
Şekil 1.97.	9-Butil-6-amino-8-(2,5-dimetoksibenzil)-9-H-pürin sentezi	54
Şekil 1.98.	9-Butil-6-amino-8-(2-kloro/bromo/iyodo-3-metoksibenzil)-9H-pürin sentezi	55
Şekil 1.99.	6-Amino-2-fluoro-9-alkil-8-arilsülfanil-pürin türevlerinin sentezi	56
Şekil 1.100.	9-Alkil-2-süstitüeamido-6-süstitüeamino pürin türevlerinin sentezi	57
Şekil 1.101.	6-Kloro-2,8,9-trisüstitüe ve 2,6,8,9-tetrasüstitüe pürin türevlerinin sentezi	60
Şekil 2.1.	9-(Süstitüe aminoetil)adenin türevlerinin sentezi	60
Şekil 2.2.	6-Süstitüe aminopürin türevlerinin sentezi	61
Şekil 2.3.	9-Toluensülfonil-6-kloro aminopürin bileşiğinin sentezi	62
Şekil 2.4.	9-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin türevlerinin sentezi	62
Şekil 2.5.	Etil(6-süstitüe aminopürin-9-il)asetat türevlerinin sentezi	63
Şekil 3.1	Bileşik 1'in kütle spektrumu	70
Şekil 3.2	Bileşik 2'nin kütle spektrumu	71
Şekil 3.3	Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 3.4	Bileşik 3'ün kütle spektrumu	73
Şekil 3.5	Bileşik 4'ün ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 3.6	Bileşik 4'ün kütle spektrumu	75
Şekil 3.7	Bileşik 5'in ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 3.8	Bileşik 5'in kütle spektrumu	77
Şekil 3.9	Bileşik 6'nın ¹ H-NMR spektrumu	79
Şekil 3.10	Bileşik 6'nın kütle spektrumu	79
Şekil 3.11	Bileşik 7'nin ¹ H-NMR spektrumu	81

Şekil 3.12	Bileşik 7'nin kütle spektrumu	81
Şekil 3.13	Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu	83
Şekil 3.14	Bileşik 8'in kütle spektrumu	83
Şekil 3.15	Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu	85
Şekil 3.16	Bileşik 9'un kütle spektrumu	85
Şekil 3.17	Bileşik 10'nun ^1H -NMR spektrumu	87
Şekil 3.18	Bileşik 10'nun kütle spektrumu	87
Şekil 3.19	Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu	89
Şekil 3.20	Bileşik 11'in kütle spektrumu	89
Şekil 3.21	Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrumu	91
Şekil 3.22	Bileşik 12'nin kütle spektrumu	91
Şekil 3.23	Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu	93
Şekil 3.24	Bileşik 13'ün kütle spektrumu	93
Şekil 3.25	Bileşik 14'ün ^1H -NMR spektrumu	95
Şekil 3.26	Bileşik 14'ün kütle spektrumu	95
Şekil 3.27	Bileşik 15'in ^1H -NMR spektrumu	97
Şekil 3.28	Bileşik 15'in kütle spektrumu	97
Şekil 3.29	Bileşik 16'nın ^1H -NMR spektrumu	99
Şekil 3.30	Bileşik 16'nın kütle spektrumu	99
Şekil 3.31	Bileşik 17'nin ^1H -NMR spektrumu	101
Şekil 3.32	Bileşik 17'nin kütle spektrumu	101
Şekil 3.33	Bileşik 20'nin ^1H -NMR spektrumu	105
Şekil 3.34	Bileşik 20'nin kütle spektrumu	105
Şekil 3.35	Bileşik 21'in ^1H -NMR spektrumu	107
Şekil 3.36	Bileşik 21'in kütle spektrumu	107
Şekil 3.37	Bileşik 22'nin ^1H -NMR spektrumu	109
Şekil 3.38	Bileşik 22'nin kütle spektrumu	109
Şekil 3.39	Bileşik 23'ün ^1H -NMR spektrumu	111
Şekil 3.40	Bileşik 23'ün kütle spektrumu	111
Şekil 3.41	Bileşik 25'in ^1H -NMR spektrumu	114
Şekil 3.42	Bileşik 25'in kütle spektrumu	114
Şekil 3.43	Bileşik 26'nın ^1H -NMR spektrumu	116
Şekil 3.44	Bileşik 26'nın kütle spektrumu	116
Şekil 3.45	Bileşik 27'nin ^1H -NMR spektrumu	118
Şekil 3.46	Bileşik 27'nin kütle spektrumu	118
Şekil 3.47	Bileşik 28'in ^1H -NMR spektrumu	120
Şekil 3.48	Bileşik 28'in ^1H -NMR spektrumu	120
Şekil 3.49	Bileşik 29'un ^1H -NMR spektrumu	122
Şekil 3.50	Bileşik 29'un kütle spektrumu	122
Şekil 3.51	Bileşik 30'un ^1H -NMR spektrumu	124
Şekil 3.52	Bileşik 30'un kütle spektrumu	124
Şekil 3.53	Bileşik 31'in ^1H -NMR spektrumu	126
Şekil 3.54	Bileşik 31'in kütle spektrumu	126
Şekil 3.55	Bileşik 32'nin ^1H -NMR spektrumu	128
Şekil 3.56	Bileşik 32'nin kütle spektrumu	128
Şekil 3.57	Bileşik 33'ün ^1H -NMR spektrumu	130
Şekil 3.58	Bileşik 33'ün kütle spektrumu	130
Şekil 3.59	Bileşik 34'ün ^1H -NMR spektrumu	132
Şekil 3.60	Bileşik 34'ün kütle spektrumu	132

Şekil 3.61	Bileşik 35'in ^1H -NMR spektrumu	134
Şekil 3.62	Bileşik 35'in kütle spektrumu	134
Şekil 3.63	Bileşik 36'nın ^1H -NMR spektrumu	136
Şekil 3.64	Bileşik 36'nın kütle spektrumu	136
Şekil 3.65	CPT ve 5-FU'in HuH7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücre hatlarında farklı konsantrasyonlarda yol açtıkları inhibisyon yüzdeleri	139

ÇİZELGELER

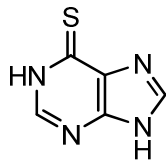
Çizelge 1.1.	Protozoalar ve neden oldukları hastalıklar	9
Çizelge 1.2.	2-Amino-6-sübstitüe pürin türevlerinin optimizasyon şartları	48
Çizelge 1.3.	Reaksiyona katılan alkil halojenürler ve molar oranları, reaksiyon süresi, ortam sıcaklığı ve 9-izomer oluşma yüzdeleri	51
Çizelge 2.1	Sentezlenen sübstitüe adenin ve pürin türevi sonuç bileşikler	63
Çizelge 2.2	İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri	66
Çizelge 3.1	NCI tarafından önerilen kimyasal uygulama şablonu	136
Çizelge.3.2	CPT, 5-FU'in ve sentezlenen pürin bileşiklerinin HuH7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücrelerine karşı aktiviteleri ve IC ₅₀ değerleri (μM)	137

1. GİRİŞ

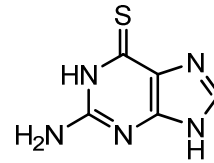
Kanser, günümüzde dünya genelindeki en önemli sağlık problemleri ve ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kanser vakalarında, DNA’da oluşan hasar ve genetik mutasyonlar ile hücreler kontrolsüz veya anormal şekilde çoğalır ve büyür. Çevresel faktörler ve kimyasal etmenler DNA’da hasara neden olmaktadır. Kansere neden olan karsinojen bileşikler, hücrede DNA’ya bağlanarak, DNA replikasyonunun bozulmasına ve hücrenin farklılaşmasına sebep olurlar (Abraham, 2003).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, son 30 yılda kanser vakalarının 2 katına ulaştığı görülmektedir. Bu rakamın 2000-2020 yılları arasında tekrar 2 katına yükseleceği belirtilmektedir. Kanser olgularındaki bu hızlı artışın, toplum sağlığı ve dünyadaki sağlık sisteminde de büyük ölçüde krize neden olabileceği düşünülmektedir (World Cancer Report, 2008).

Pürin analoglarından 1953 yılında sentezlenen 6-merkaptopürin (Şekil 1.1) (Elion ve ark., 1956) ve 1966 yılında sentezlenen 6-tiyoguanin (Şekil 1.2) kanser tedavisinde kullanılan ilk pürin türevi antikanser bileşikler olmuşlardır (Abraham, 2003).



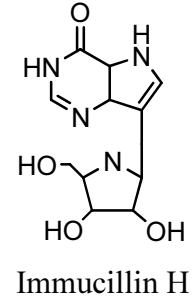
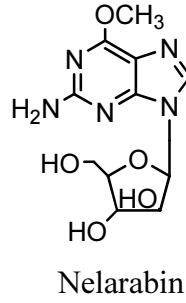
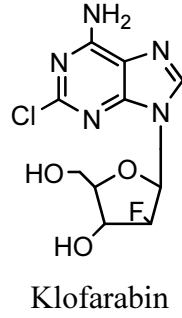
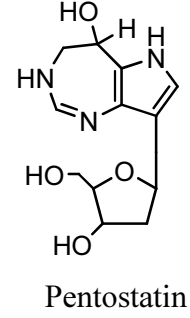
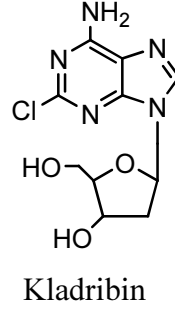
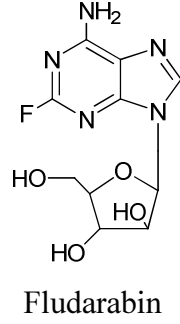
Şekil 1.1. 6-Merkaptopürin



Şekil 1.2. 6-Tiyoguanin

Pürin nükleozit analogları (PNA), yüksek immunosupresif ve antineoplastik aktivite özellikleri ile sitotoksik ilaçların yeni grubunu oluşturmaktadır. Bu bileşiklerden fludarabin, kladribin ve pentostatin (Şekil 1.3) FDA tarafından kanser tedavisi için onaylanmıştır. Diğer 3 PNA türevi klofarabin, nelarabin ve immucillin H ile de son yıllarda klinik çalışmalar yapılmaktadır. Bileşikler yapısal olarak

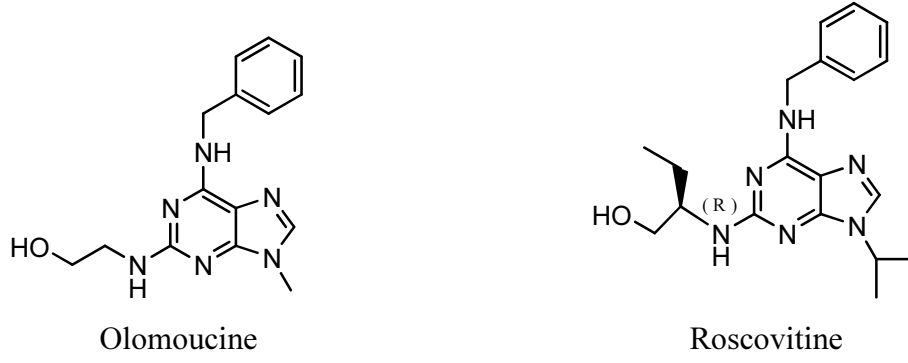
adenozin veya guanozine benzerlik göstermektedir. Bu yapıların metabolik özellikleri ve etki mekanizmaları farklı olmakla birlikte en önemli özellikleri apoptozis indüksiyonunda rol oynamalarıdır (Robak ve ark., 2006).



Şekil 1.3. Antikanser pürin nükleozit analogları

Siklin bağımlı kinaz (Cyclin-dependent kinase) (Cdk) inhibitörlerinin, hücre bölünmesini G1 veya G2/M aşamasında durdurarak hücre çoğalmasını engelledikleri ve apoptozisi tetikledikleri ortaya çıkmıştır; ancak, Cdk inhibitörleri, anormal çoğalan hücrelerin (tümör hücrelerinin) apoptozisini tetiklerken, normal hücrelerin ise apoptozisten korunmasını sağlamaktadır. Bu durum Cdk inhibitörlerinin; tümör hücrelerini selektif olarak inhibe ettiğini ve kanser tedavisinde etkili antitümör ilaç dışında, ayrıca normal hücreleri kemoterapinin vereceği hasarlardan korumak için koruyucu ilaç olarak da kullanılabileceğini göstermiştir (Knockaert ve ark., 2002).

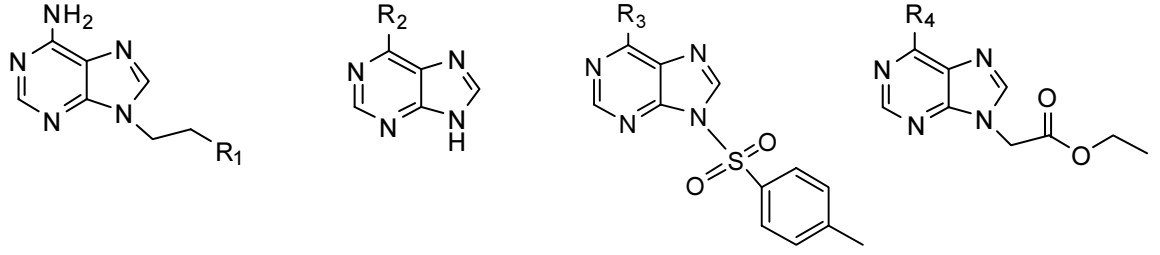
Bu amaçla sentezlenen türevlerden Roscovitine'in Olomoucine (Şekil 1.4) ile kıyaslandığında Cdk'ya karşı on kat daha etkili olduğu görülmüş ve hücresel aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (De Azevedo ve ark., 1997).



Şekil 1.4. Cdk inhibitörü pürin türevleri

Geçen yüzyılda modern tıbbın birçok alanında oldukça başarılı çalışmalar yapılmasına rağmen, kanserin başarılı tedavisi için 21.yüzyıl başında önemli fırsatlar yakalanmıştır. Bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır; ancak, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkilerinin fazla olması kullanımı sınırlı hale getirmektedir. Kanser tedavisinde, selektif olarak tümör hücrelerini etkileyen ve genel toksisitesi olmaksızın kanserin yayılmasını inhibe eden yeni ilaçların sentezlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada 9-(süstitüe aminoetil)adenin, 6-süstitüe aminopürin, 9-*p*-toluensülfonil/9-(etoksikarbonilmetil)-6-süstitüe pürin türevlerinin (Şekil 1.5) sentezlenmesi ve antikanser aktivitelerinin HCT116 kolon, T47D meme ve Huh7 karaciğer tümör hücre hatlarında *in-vitro* olarak test edilmesi hedeflenmiştir.



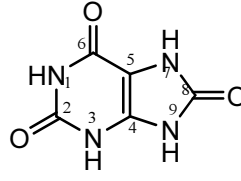
R₁	R₂	R₃	R₄
NH(CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	C ₃ H ₅	Cl	CH ₂ - <i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ ,
NH(CH ₂) ₂ NH (C ₂ H ₅)	(CH ₂) ₂ OH	C ₃ H ₅	CH ₂ - <i>o,p</i> -diCl-C ₆ H ₃
NH(CH ₂) ₂ NH(CH(CH ₃) ₂)	CH ₂ - <i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-(CH ₂) ₂ OH-C ₄ H ₈ N ₂ ,
NH(CH ₂) ₂ C ₄ H ₈ N	CH ₂ - <i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₂ - <i>o,p</i> -diF-C ₆ H ₃	4-(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄)- C ₄ H ₈ N ₂
NH(CH ₂) ₂ C ₄ H ₈ NO	CH ₂ - <i>o,p</i> -diF- C ₆ H ₄	CH ₂ - <i>o,p</i> -diCl-C ₆ H ₃	
NH- <i>p</i> -CH ₃ -C ₄ H ₈ N	CH ₂ - <i>o,p</i> -diCl-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	
<i>p</i> -(CH ₂)OH C ₄ H ₈ N ₂	(CH ₂) ₂ NH-C ₆ H ₄	4-(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄)C ₄ H ₈ N ₂	
<i>p</i> -C ₄ H ₈ NO-(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₉	4-CH ₃ -C ₅ H ₅ N	
NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ NH	4-C ₆ H ₅ CH ₂ -C ₅ H ₅ N		
	4-CHO-C ₄ H ₈ N ₂		
	4-(CH ₂) ₂ OH-C ₄ H ₈ N ₂		
	4-(<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄)-C ₄ H ₈ N ₂		
	4-CH ₃ -C ₅ H ₅ N		

Şekil 1.5. Sentezlenen pürin türevleri

1.1.Pürinlerin Tarihçesi

Pürin yapısı, pirimidin ve imidazol halkalarından oluşmaktadır. Pürin, doğada en çok bulunan N-heterosiklik yapıdaki bileşiktir. Pürin yapısı taşıyan bilinen, keşfedilen ilk bileşik ürik asit olmuştur. 1776 yılında İsveçli bir eczacı olan C. W. Scheele safra taşlarından izolasyon ile ürik asiti elde etmiştir (Rosemeyer, 2004).

Ürik asit (IUPAC ismi 7,9-dihidro-1H-pürin-2,6,8-3(H)-trion) (Şekil 1.6) karbon, oksijen, azot ve hidrojenden oluşan organik bir bileşiktir.

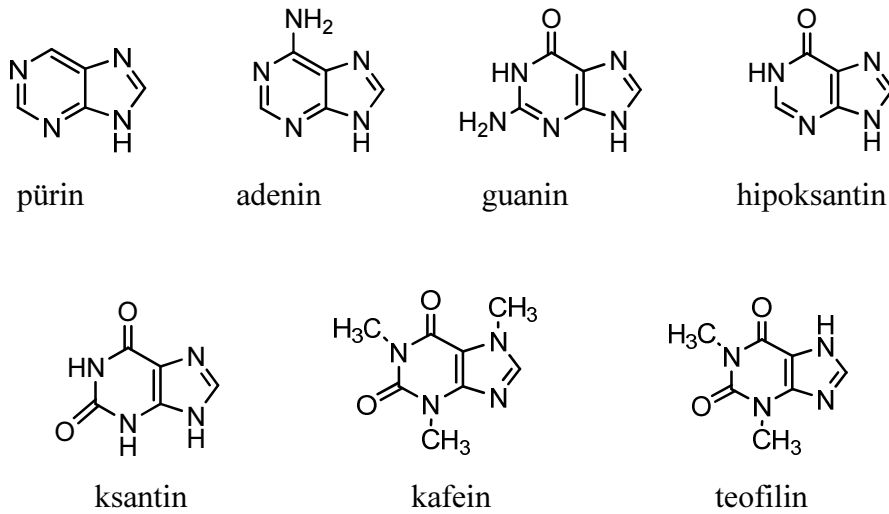


Şekil 1.6. Ürik asit

1830'lara gelindiğinde Justus Liebig ve Friedrich Wöhler (üreyi sentezleyen kişi) ürik asitin ayrışma ürünleri üzerinde çalışarak ürik asiti sentezlemek istemişler; ancak, başarılı olamamışlardır (Olsson, 2003).

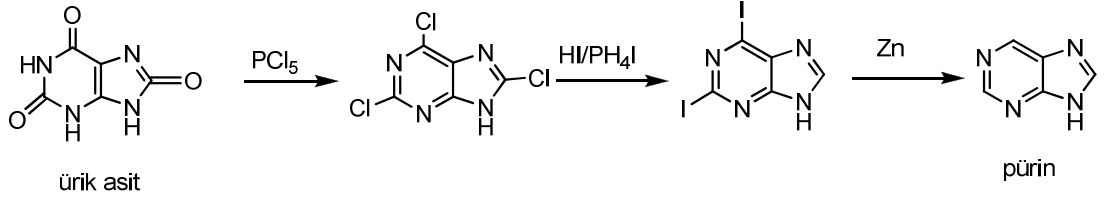
“Pürin” adı Alman kimyager Emil Fischer tarafından 1884'te Latince *purum uricum* sözcüğünden türetilmiştir. 1899 yılında ilk pürin halkasını sentezleyen kişi olmuştur (Rosemeyer, 2004).

Fischer, karbonhidratlar ve fermentler üzerinde araştırmalar yapmış, sentez yoluyla fruktoz, glukoz ve bazı yeni şekerler elde etmiştir. Fischer öncelikle ürik asiti elde etmiş ve daha sonra ürik asitten hareketle pürin halkasını ve pürin yapısındaki metil ksantinleri (teofilin ve kafeini) ve guanin halkasını (Şekil 1.7) sentezlemeyi başarmıştır. Bu çalışma pürinin insan metabolizmasındaki son parçalanma ürününün ürik asit olduğunu gösteren bir çalışma olmuştur. Fischer pürinler ve şekerlerle ilgili yaptığı çalışmalarla 1902 yılında kimya dalında Nobel ödülü kazanmıştır (Olsson, 2003).



Şekil 1.7. Pürin halkası taşıyan yapılar

Fischer, reaksiyonun başlangıç maddesi olan ürik asiti, PCl_5 ile reaksiyona sokarak 2,6,8-trikloro-pürin elde etmiş, son olarak da HI ve PH_4I ile 2,6-diiyodopürini sentezlemiştir. 2,6-Diiyodopürinin çinko tuzu ile muamele edilmesiyle pürin (Şekil 1.8) yapısını elde etmiştir. Pürin halkasının IUPAC ismi imidazo[4,5-d]pirimidin'dir (Rosemeyer, 2004).

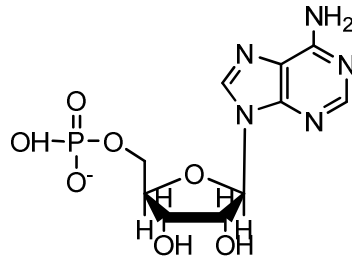


Şekil 1.8. Pürin sentezi

1888 yılında Albert Kossel adeninden hareketle 6-asetamidopürin ve 6-benzamidopürini sentezlemeyi başarmıştır (Davoll ve Lowy, 1951).

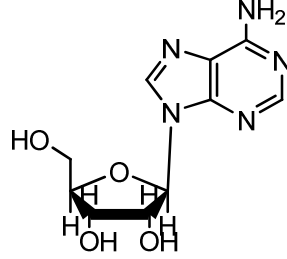
Levene ve London; guanin, hipoksantin, timin ve sitozin nükleozitlerini izole etmeyi başarmışlar; çalışmalarlarıyla DNA'nın yapısındaki şekerin deoksiriboz yapısında olduğunu keşfetmişlerdir (Levene ve London, 1929).

20. yüzyılın başlarında Rus P. A. Levene, nükleik asitlerin yapısı üzerinde çalışırken AMP (adenozin monofosfat)'nin (Şekil 1.9) adenin ve fosfat gruplarından oluştuğunu kanıtlamıştır (Olsson, 2003).



Şekil 1.9. Adenozin monofosfat

AMP; adenzin (Şekil 1.10) adlı nükleozit ile fosforik asidin birleşimi sonucu oluşan ester yapısında bir bileşiktir. AMP; bir fosfat grubu, beş karbonlu bir riboz şekeri ve adenin nükleobazından oluşur.



Şekil 1.10. Adenzin

1960'lara gelindiğinde Robert Berne, adenozinin hipoksi koroner vazodilatasyona sebep olduğunu keşfetmiştir (Berne, 1963).

1985 yılında Cronstein ve ark., adenozinin doku korunmasında güçlü bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Adenozinin, enflamatuar hücrelerinin aktivasyonunu değiştirdiğini gözlemlemiştir (Cronstein ve ark., 1985).

1942 yılında Hitchings ve ark., pürin halkası üzerinde çalışmalar yapmaya ve pürinlerin kimyasal yapıları ile nükleik asit biyosentezindeki rolleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamışlardır. Pürinin nükleik asitlerin yapı taşları olması ve nükleik asitlerin hücre çoğalmasındaki önemlerinden dolayı; pürin antagonistlerinin hücre çoğalmasını engelleyeceği, dolayısıyla kanser hücrelerinin çoğalmasını da engelleyeceğini düşünmüşler ve pürin antagonisti bileşikler üzerine sentez çalışmaları yapmışlardır. Böylece ilk antikanser etkiye sahip pürin bileşiklerini sentezlemişlerdir (Burchenall ve ark., 1953).

Organizmada, pürin türevleri pek çok hayati metabolik işlevden sorumludur. Organizmada bulunan pürin yapısındaki başlıca bileşikler:

- nükleik asitler (DNA ve RNA).

- ATP (adenozin-5'-trifosfat); enerji metabolizmasında kritik öneme sahiptir, hücrelerde enerji kaynağı olarak kullanılır.
- NAD^+ (nikotinamid adenin dinükleotit), FAD (flavin adenin dinükleotit); hücreler arası elektron transferi yapan, indirgenme ve yükseltgenme ürünlerine sahip olan koenzim bileşiklerdir.
- cAMP; transkripsiyon, hücredeki K miktarı, protein kinazların aktivasyonu ve pek çok metabolik işlemde sinyal molekülü olarak görev yapan bileşiklerdir.
(Rosemeyer, 2004).

Pürinlerin tüm bu fonksiyonlara sahip olmaları, pürinlerin farmakolojik özelliklerine duyulan ilgiyi ve yapılan araştırmaları arttırmıştır.

1.2. PÜRİN TÜREVLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

1.2.1. Antiprotozoal Etkili Pürin Türevleri

Protozoalar, sitoplazma ve bir veya daha fazla sayıda çekirdekten oluşan, büyüklükleri ve şekilleri farklılık gösteren tek hücreli canlılardır. Patojen protozoalar gelişme dönemlerini çeşitli konakçılarda geçirirler. Protozoal hastalıklar, tropik üçüncü dünya ülkelerinde hem insanlarda hem hayvanlarda yaygın olarak görülen, ölümlere ve ciddi ekonomik kayıplara neden olan hastalıklardır (Çizelge 1.2.) (Akgün ve ark., 2004, s.:1259).

Çizelge 1.1. Protozoalar ve neden oldukları hastalıklar

Protozoa	Neden olduğu hastalıklar
<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium.ovale</i> , <i>P. malarie</i> , <i>P. falciparum</i>	Malarya (sıtma hastalığı)
<i>Leishmania donovani</i> <i>Leishmania tropica</i>	Kala-azar hastalığı Şark çıbanı
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Trikomoniyazis
<i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Trypanosoma gambiense</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Trypanosoma rhodesiense</i>	Güney Amerika tripanozomiyazisi Afrika tripanozomiyazisi (uyku hastalığı)
<i>Toxoplazma gondii</i>	Toksoplazmozis

1.2.1.1. Antimalaryal Etkili Pürin Türevleri

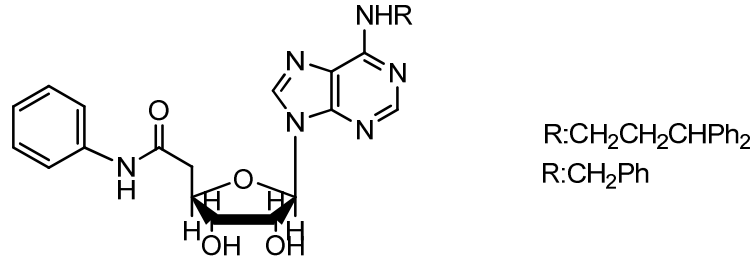
Malarya (sıtma); *Plasmodium* türü protozoaların neden olduğu, yaygın görülen, dişi anofel sivrisinekleriyle insanlara bulaşarak yayılan ateşli bir hastalıktır. İnsanda hastalık yapan *Plasmodium* türleri; *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium falciparum*'dur (Akgün ve ark., 2004, s.:1259).

Protozoalar, pürin sentezleyememektedir. DNA, RNA ve koenzim sentezi için gerekli pürini konakçı hücrelerden sağlamaktadırlar (Rodenko ve ark., 2007).

Antiprotozoal kemoterapide, pürini konakçı hücreden parazite aktarmada rol oynayan enzimler hedef olmuşlardır. Pürin inhibitörleri, parazitin pürin ihtiyacını bloke etmek veya yok etmek üzere tasarlanmıştır. Böylece parazitin DNA replikasyonu ve DNA metabolizması bozulması hedeflenmiştir (Fidock ve ark., 2004).

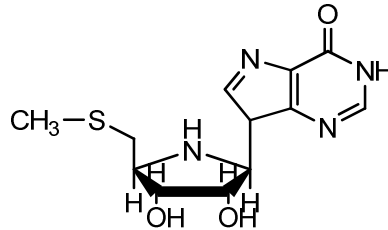
Rodenko ve ark., N⁶-difeniletil-5'-fenilkarboksamidoadenozin türevleri üzerine sentez çalışmaları yapmışlar (Şekil 1.11) ve bu türevlerin klorokine direnç

geliştirmiş olan *P.falciparum*' a karşı etkili olduğunu gözlemlemişlerdir (Rodenko ve ark., 2006).



Şekil 1.11. Fenilkarboksamidoadenozin türevleri

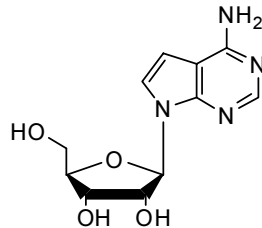
Shi ve ark., *P. falciparum* purin nükleozidaz fosforilaz (PfPNP) enzimini, selektif olarak inhibe eden 5'-metiltiyoimmusilin-H (MT-ImmH)'i (Şekil 1.12) keşfetmişlerdir (Shi ve ark., 2004).



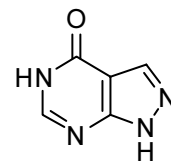
Şekil 1.12. MT-ImmH

Adenozin analoglarından Tübersidin (Şekil 1.13) *Trypanosoma brucei* tür parazitlerde glikolizi inhibe etmesine rağmen, konakçı hücrelerde toksik özellik gösterdiği bildirilmiştir. Hipoksantin yapısındaki allopurinolün (Şekil 1.14) ise parazitlerin RNA ve protein sentezini inhibe ederek etki gösterdiği görülmüştür (Too, K. ve ark., 2007).

Allopurinol, *Leishmania* ve *Trypanosoma* cinsi parazitler üzerinde hem klinik hem de pre-klinik çalışmalarda kullanılan tek purin analogudur (Croft ve ark., 2005).

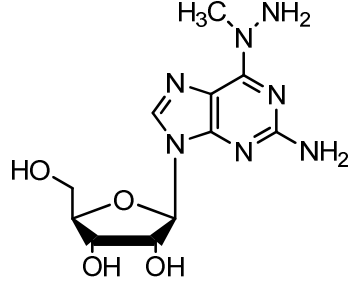


Şekil 1.13. Tübersidin

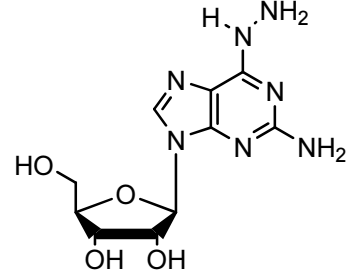


Şekil 1.14. Allopurinol

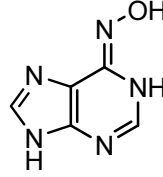
N⁶-Amino sübstitüe pürin analogları üzerinde çok sayıda antimalaryal aktivite çalışmaları *in vivo* ve *in vitro* olarak yapılmıştır. 2-Amino-N⁶-amino-N⁶-metiladenozin (Şekil 1.15), 2-amino-N⁶-aminoadenozin (Şekil 1.16) ve N⁶-hidroksiadenin (Şekil 1.17) bileşiklerinin antimalaryal etkilerinin diğer yapılara göre çok daha kuvvetli olduğu gözlenmiştir (Too, K. ve ark., 2007).



Şekil 1.15. 2-Amino-N⁶-amino-N⁶-metiladenozin



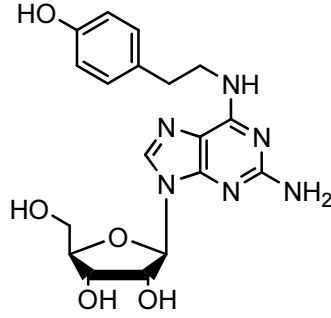
Şekil 1.16. 2-Amino-N⁶-aminoadenozin



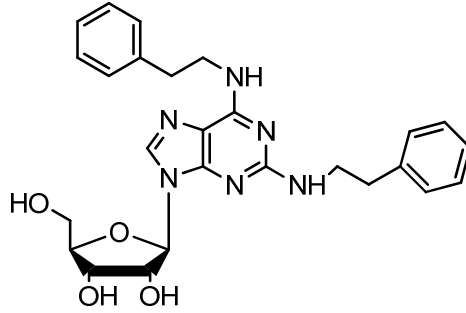
Şekil 1.17. N⁶-Hidroksiadenin

1.2.1.2. Antitripanozomal Etkili Pürin Türevleri

Trypanosoma grubu parazitlerin neden olduğu tripanozomiyazise karşı N⁶-sübstitüe 2-amino ve N² adenozin analogları sentezlenmiş, yapı-etki ilişkileri gözlenmiştir. Sübstitüe N⁶ gruplarından pürin halkasının 2. konumunda amino grubu taşıyanların, en etkili aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 2-amino-N⁶-[(2'-(p-hidroksifenil)etil]adenozin (Şekil 1.18) ve N⁶-(2'-feniletil)-2-[(2'-feniletil)amino] adenozin (Şekil 1.19) bileşiklerinin antitripanozomal aktiviteleri en yüksek bulunmuştur (Bressi ve ark., 2000).

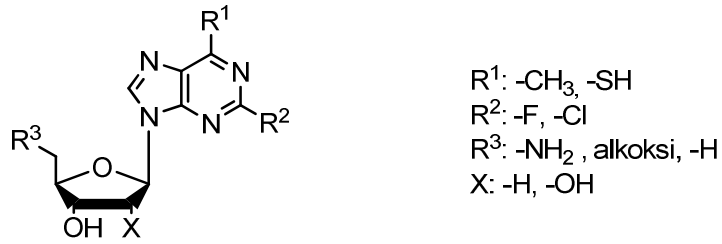


Şekil 1.18. 2-Amino-N⁶-(2'-(p-hidroksifenil)etil]adenozin



Şekil 1.19. N⁶-(2'-Feniletil)-2-[(2'-feniletil)amino]adenozin

Snyder ve Back, adenozin halkası üzerinde araştırmalar yapmışlar ve antiprotozoal aktiviteye sahip çeşitli sübstitüe adenozin türevi bileşikler (Şekil 1.20) sentezlemişlerdir.



Şekil 1. 20. Sübstitüe adenozin türevi bileşikler

Yapılan çalışmada R¹, R², R³, X konumları yukarıda verilen gruplarla sübstitüe edildiğinde *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania major*, *Trichomonas vaginalis* türü protozalara karşı en güçlü antiprotozoal aktivitenin sağlandığı görülmüştür (Snyder ve Back, 2006).

1.2.2. Antimikobakteriyal Etkili Pürin Türevleri

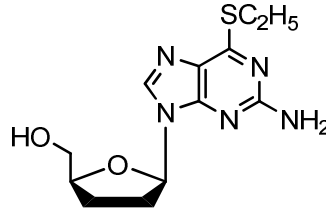
Antimikobakteriyal ilaçlar, mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Mycobacteria gram (+) bir basildir. Mikobakteriler, birçok kemoterapötik ilaca karşı direnç kazanmışlardır. Mikobakterilerin birçok türü vardır; fakat, klinikte önemli olanlar tüberküloz ve lepra hastalıklarından sorumlu olanlardır (Akgün ve ark., 2004, s.:1050).

Tüberküloz; *Mycobacterium* cinsi bakterilerin neden olduğu öksürme ve hapsirme yoluyla havaya geçen, solunum yoluyla hızla yayılan salgın bir hastalıktır. *Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium*'un sebep olduğu tüberküloz, çok sayıda ilaca karşı direnç kazanmıştır ve özellikle HIV enfekte hastalarda tedaviye yanıt vermediği ve bu hastaların ölümüne neden oldukları bilinmektedir. *M. bovis* ise *M. tuberculosis*'e çok benzer özelliktedir, özellikle HIV pozitif hastalarda sıklıkla görülmektedir (Rai ve ark., 2007).

Dünya nüfusunun üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuş durumdadır. Afrika'da HIV virüsü taşıyan insanların üçte ikisi aynı zamanda tüberküloz mikrobi da taşımaktadır. Dünyada AIDS hastalarının % 30'u tüberkülozdan hayatını kaybetmektedir (Brændvang ve Gundersen, 2005).

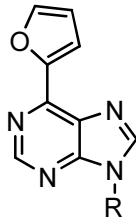
Tüberkülozun endemik olarak görüldüğü ülkelere insanları başka ülkelere göç etmesi, fakirliğin ve evsizliğin artışı, tüberkülozun HIV virüsüyle sinerji halinde olması, tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkileri ve bu ilaçlara karşı direnç kazanılmış olması gibi nedenlerle tüberküloz 1980'li yıllardan itibaren hızlı bir şekilde artan hastalık haline gelmiştir. Tüberküloz, 1993 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından acil global sağlık sorunu ilan edilmiştir. Mikobakterilerin çok sayıda ilaca direnç geliştirmiş olmasından dolayı, tedavide mevcut kullanılan ilaçlardan farklı mekanizma ile etki gösteren, çapraz direnç geliştirmeyecek yapıya sahip olan yeni antitüberküloz ilaçların tasarlanması ve geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır

Bazı araştırmacıların 2',3'-dideoksi pürin nükleozit analogları üzerinde yaptıkları çalışmalarda 2-amino-6-merkaptotetil-9-(2',3'-dideoksi-β-D-gliseropentafuranozit)pürin (Şekil 1.21) bileşiğinin *Mycobacterium bovis* ve *M. tuberculosis*'e karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin pürin halkasının 6. konumundaki tiyoalkil grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Rai ve ark., 2007).



Şekil 1.21. 2-Amino-6-merkaptotetil-9-(2',3'-dideoksi-β-D-gliseropentafuranozit) pürin

Yapılan çalışmalarda 6-aril-N⁹-süstitüe pürinlerin antimikobakteriyal etkiye sahip oldukları görülmüştür. En aktif bileşik 6-(2-furil)pürinlerdir (Şekil 1.22). 9. konumda süstitüsyon ya da 9. konuma küçük alkil grupları bağlanmış ise antimikobakteriyal etkinin olmadığı; 9. konumda benzil grubu olduğunda ise antimikobakteriyal etkinin güçlü olduğu belirlenmiştir (Gundersen ve ark., 2002).



R: CH₃ ise *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı etki yok.

R: H ise *M. tuberculosis*' e karşı etki yok denecek kadar az.

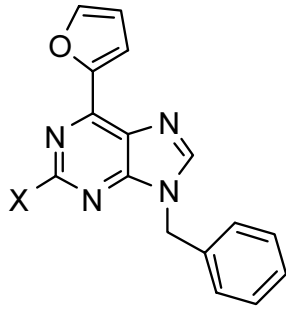
R: CH₂CH₂Ph ise *M. tuberculosis*' e karşı zayıf etki

R: CH₂Ph ise *M. tuberculosis*' e karşı güçlü etki vardır.

Şekil 1.22. 6-Furil-N⁹-süstitüe pürin

Pürin halkasının 8. konumunda süstitüsyon olursa antimikobakteriyal aktivitenin düştüğü gözlenmiştir. Bu nedenle C-8 süstitüsyon tercih edilmemektedir (Brændvang ve Gundersen, 2007).

Pürin halkasının 2. konumunun sübstitüsyonunun (Şekil 1.23) antimikobakteriyel aktivite üzerinde küçük bir etkiye sahip olduğu, 2. konumda küçük, hidrofobik sübstitüentler olduğunda etkinin arttığı belirlenmiştir (Brændvang ve Gundersen, 2007).



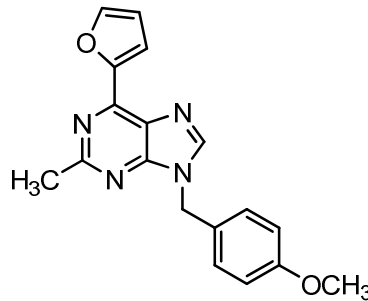
X: CH₃ ise *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı en güçlü ve en selektif etki söz konusu

X: Cl veya F ise *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı güçlü ve selektif etki mevcut.

Şekil 1.23. 2-Sübstitüe-6-furil-9-benzil pürin

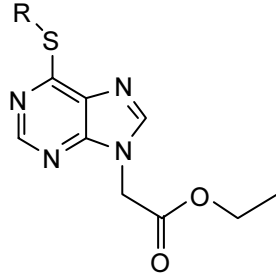
Mycobacterium tuberculosis'e karşı 9-aril- ve 9-sülfonilarilpürin türevlerinin zayıf etki gösterdikleri; ancak, 9-benzilpürinlerin özellikle fenil halkasında elektron verici grup taşıyan türevlerinin güçlü etkiye sahip oldukları görülmüştür. Pürin halkasının 9. konumundaki benzil grubu orto sübstitüe olduğunda antimikobakteriyel aktivitenin zayıfladığı, sübstitüsyon para ve meta konumlarından olduğunda ise aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Bakkestuen, Gundersen ve ark., 2005).

En güçlü antimikobakteriyel aktiviteye ve memeli hücrelerinde en düşük toksik etkiye sahip bileşik 2-metil-6-furil-9-(metoksibenzil)pürindir (Şekil 1.24) (Brændvang ve Gundersen, 2007).



Şekil 1.24. 2-Metil-6-furil-9-(metoksibenzil) pürin

Pathak ve ark., yaptıkları çalışmalarda 6-desilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester ve 6-dodesilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester yapılarını (Şekil 1.25) sentezlemişler ve bu bileşiklerde *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı aktivite gözlemlemişlerdir (Pathak ve ark., 2004).



R: C₁₀H₂₁ ise (6-desilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester

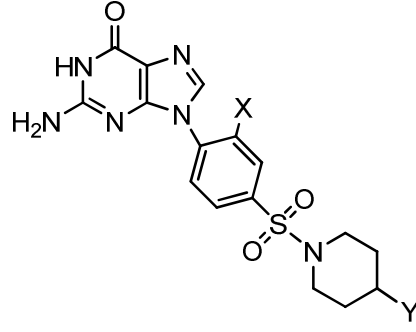
R: C₁₂H₂₅ ise (6-dodesilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester

Şekil 1.25. (6-Desil/dodesilsülfonil-pürin-9-il)asetikasit etil ester

1.2.3. Antifungal Etkili Pürin Türevleri

Funguslar (mantarlar), maya ve küf halinde üreyen ökaryot saprofitlerdir. Saprofit organizmalar, gıdalarını cansız maddelerden elde ederler, kendileri yapamazlar. İnsanların büyük bir kısmı funguslarla enfekte olmalarına karşın, hücrel immun cevabı hamilelik ya da AIDS gibi hastalıklar nedeniyle zayıflamış kişilerde, funguslar hastalık veya ölüm nedeni olabilir. Mantarların insan ve hayvanlarda oluşturdukları hastalığa genel anlamıyla mikoz denir. Mikotik enfeksiyonlar antifungal ilaçlarla tedavi edilirler. Mikozlar sistemik olup iç organları da etkileyebilirler. Kemik, bağ dokusu, cilt, saç, tırnaklarda da görülebilirler (Farmasötik Kimya. Hacettepe 2004).

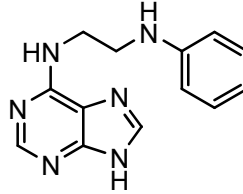
Patel ve ark., 2-amino-9-[2-süstitüe-4-(4-süstitüepiperidin-1-sülfonil)fenil]-1,9-dihidropürin-6-on yapısını (Şekil 1.26) sentezlemişler, bu yapı üzerinde *in vitro* antifungal aktivite çalışmaları yapmışlardır. Fenil halkasının 2. konumuna – OCH₃ geldiğinde antifungal aktivite görüldüğü belirlenmiştir (Patel ve ark., 2007).



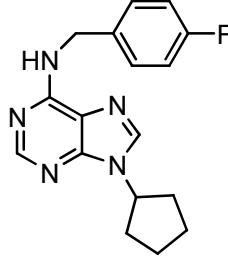
Şekil 1.26. 2-Amino-9-[2-sübstitüe-4-(4-sübstitüepiperidin-1-sülfolil)fenil]- 1,9-dihidropürin-6-on

Yapılan çalışmalarda piperidin halkasında sübstitüent içermeyen bileşiğin, griseoflavin-16 adlı antifungal bileşik ile karşılaştırıldığında, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger*'e karşı griseoflavin ile benzer aktiviteye sahip oldukları (MİK: 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$); piperidin halkası p- konumundan – CH_3 ile sübstitüe edildiğinde ise *A. flavus* 'a karşı griseoflavin-16 ile benzer aktivite (MİK:16 $\mu\text{g mL}^{-1}$), *A. niger*'e karşı ise griseoflavin-16'dan düşük aktivite (MİK:32 $\mu\text{g mL}^{-1}$) gösterdiği kanıtlanmıştır (Patel ve ark., 2007).

Tunçbilek ve ark., tarafından sentezlenen 6-[(N-fenil aminoetil)amino]-9H-pürin (Şekil 1.27) ve 9-siklopentil-6-[(4-fluorobenzil)amino]-pürin bileşiklerinin (Şekil 1.28) *Candida albicans*'a karşı çok güçlü aktiviteye sahip oldukları görülmüştür. Bu bileşiklerin antifungal etkileri oksikonazol ile kıyaslandığında, oksikonazolden iki kat daha güçlü; mikonazol ile kıyaslandığında ise mikonazol ile aynı aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Tunçbilek ve ark., 2009).



Şekil 1.27. 6-[(N-Fenil aminoetil)amino]-9H-pürin



Şekil 1.28. 9-Siklopentil-6-[(4-fluorobenzil)amino]-pürin

1.2.4. Antibakteriyal Etkili Pürin Türevleri

Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların çoğunu bakteriler oluşturmaktadır. Bakterilerle oluşan enfeksiyon hastalıkları tedavi edilmediğinde ölümcül olmaktadır. Bir antibiyotiğin hasta tarafından tolere edilebilen en yüksek dozu bakterilerin çoğalmasını durduramıyorsa, bu durum o ilaca karşı direnç kazanıldığını göstermektedir. Pek çok mikroorganizma spontan mutasyonlar veya kazanılmış direnç ve seleksiyon yoluyla çok sayıda ilaca dirençli suşlar geliştirmişlerdir.

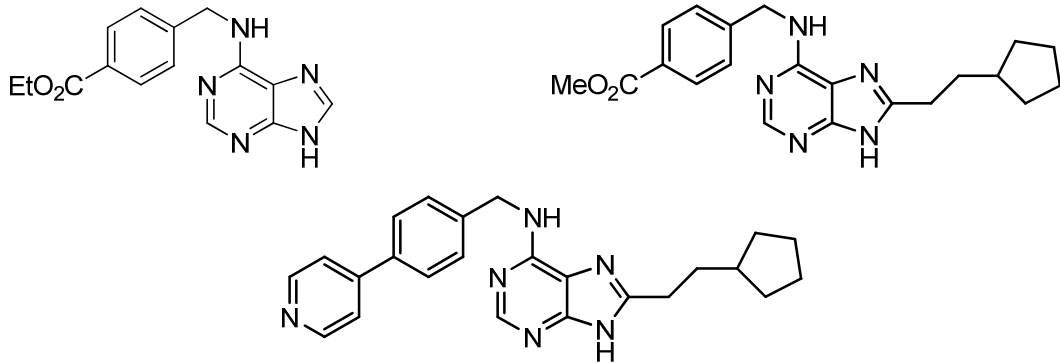
Birçok ilaca duyarlı patojenik bakteri oluşumu; hastane ve toplum odaklı enfeksiyonların en önemli sorunudur. Dirençli organizmalarla mücadele etmek için yeni tedavi yöntemlerine, yeni ilaçlara ihtiyaç vardır (Projan, 2002).

Memeli hücreleri için toksik olmayan; ancak, patojen bakteri hücreleri için toksik olan antibakteriyal etkili maddeler tasarlamak günümüzde oldukça önem kazanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar yeni etki mekanizmalarına sahip olan etken maddeleri keşfetmeye odaklanmışlardır. Yeni etken maddeleri keşfetme çalışmalarında pürin halka sistemi de kullanılmıştır.

5'-Metiltiyoadenozin/S-adenozinilhomosistein (SAH/MTA) veya (MTA/AdoHcy) nükleozidaz enzimi; biyolojik metilasyonun sağlanmasında, protein ve DNA metabolizmasında, metionin aminoasidinin geri kazanılmasında ve poliamin biyosentezinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. SAH/MTA nükleozidaz

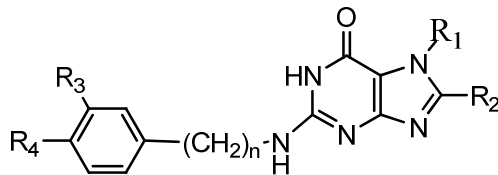
enzimi, memeli hücrelerinde bulunmamasına rağmen, çok sayıda patojen bakteri hücresi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Haemophilus influenza*, *Vibrio cholerae*, *Bacillus anthracis* gibi) için esansiyeldir. SAH/MTA nükleozidaz enziminin memeli hücrelerinde olmaması, dolayısıyla bu enzimin inhibisyonunun konakçı hücrelere zarar vermediğinin keşfedilmesiyle, SAH/MTA nükleozidaz enzimi geniş spektrumlu antibakteriyal ilaç tasarımı hedef haline gelmiştir (Lee ve ark., 2003).

Tedder ve ark., 6-süstitüe pürinler (Şekil 1.29) üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucu; Şekil 1.28’de gösterilen bileşiklerinin SAH/MTA nükleozidaz enzimini en iyi inhibe edici yapıya sahip oldukları anlaşılmıştır (Tedder ve ark., 2004).

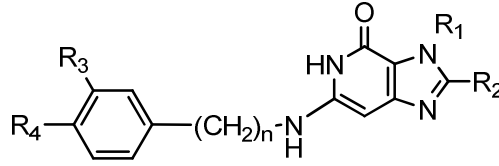


Şekil 1.29. 6-süstitüe pürinler

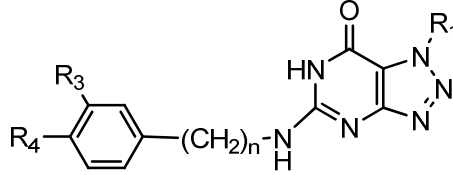
Wright ve ark.; çeşitli 2,7-disüstitüe-6-okso-pürin (Şekil 1.30) türevlerini ve bunların 3-deaza-pürin (Şekil 1.31), 8-aza-pürin (Şekil 1.32), 3-deaza-8-aza-pürin (Şekil 1.33) izosterlerini sentezlemişler, bu bileşikler üzerinde yapı-aktivite çalışmaları yapmışlardır. Çalışmalar sonucu, bu bileşiklerin DNA polimeraz III C veya DNA polimeraz III E enzimlerini veya her ikisini birden inhibe ettiği ortaya çıkmıştır (Wright ve ark., 2002).



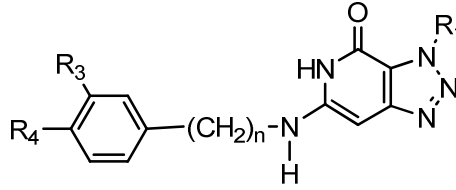
Şekil 1.30. 2,7- Disüstitüe-6-okso-pürin



Şekil 1.31. 2,7-Disübsitüe-6-okso-3-deaza-pürin



Şekil 1.32. 2,7-Disübsitüe-6-okso-8-aza-pürin



Şekil 1.33. 2,7-Disübsitüe-6-okso-3-deaza-8-aza-pürin

DNA polimeraz III C ve III E, mikroorganizmaların replikasyonundan sorumlu enzimlerdir. Bu enzimlerin inhibe edilmesiyle bakterilerin büyümeleri ve çoğalmaları engellenmiş olur. Gram (+) bakteriler (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* vs.) DNA replikasyonu için DNA polimeraz III C ve III E'nin her ikisine birden ihtiyaç duyarken; gram (-) bakteriler (*Escherichia*, *Salmonella*, *Pseudomonas* vs.) DNA replikasyonu için sadece DNA polimeraz III E'ye ihtiyaç duyarlar (Wright ve ark.; 2003).

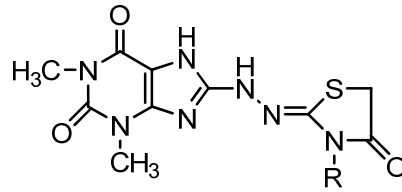
7-Sübsitüe-2-arilalkilamino-pürin (n= 1,2,3 vs.) bileşikleri ve bunların izosterleri DNA polimeraz III C ve III E'nin ikisini birden inhibe ederken; 7-sübsitüe-2-fenilamino-pürin (n=0) bileşikleri ve bunların izosterleri sadece DNA polimeraz III C'yi inhibe eder. Bu da 7-sübsitüe-2-fenilamino-pürin bileşiklerinin gram (-) bakterilere karşı etkisiz olması anlamına gelmektedir.

- n= 1-3 olursa maksimum antimikrobiyal etkiden söz edilebilir.

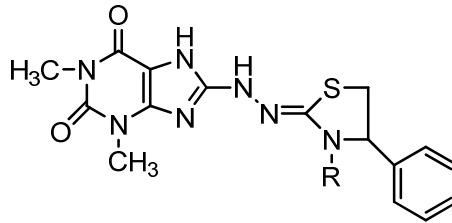
- R₂; hidrojen veya amino grubu olabilir.
- R₃ ve R₄; hidrojen, halojen, metil ve etil olabilir.
- R₁; 4-hidroksi bütıl, 2-metoksi etil, 5-metoksi pentil ve 4-metoksi bütıl olabilir.

Bu bileşiklerle insan ve hayvan hücrelerinde gram (+) ve gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonları tedavi etmek amaçlanmıştır (Wright ve ark., 2003).

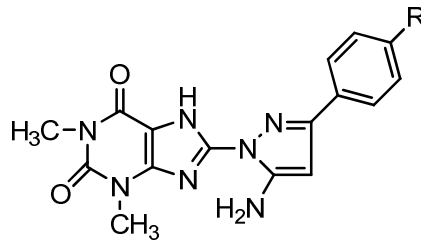
Rida ve ark., pürin halkası üzerinde çalışmalar yapmışlar, sentezledikleri bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Proteus vulgaris* patojen bakterilerine karşı inhıbe edici özellikleri olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 1.34. 8-[(3-Süstitüe-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazin-il]-1,3-dimetil-3,7 dihidropürin-2,6-dion



Şekil 1.35. 8-[(3-Süstitüe-4-fenil-tiyazolidin-2-iliden)hidrazin-il]-1,3-dimetil-3,7 dihidropürin-2,6-dion

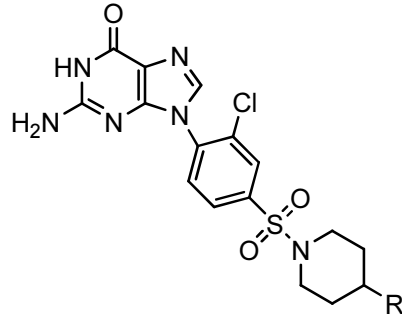


Şekil 1.36. 8-[5-Amino-3-(p-süstitüe-fenil)-pirazol-1-il]-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion

8-[(3-Süstitüe-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazin-il]1,3-dimetil-3,7-dihidro pürin-2,6-dion (Şekil 1.34) bileşiğinin *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı gösterdiği aktivite ampisilin ile kıyaslanmıştır. R yerine bütül geldiğinde, etkinin ampisilinin gösterdiği etkiden 4 kat daha güçlü olduğu; R yerine benzil geldiğinde etkinin ampisilinin 2 katı olduğu yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda kanıtlanmıştır. Şekil 1.34'deki 8. konum 3-disüstitüe-4-fenil dihidrotiyazol grubu olduğunda (Şekil 1.35) antibakteriyal aktivitenin azaldığı görülmüştür. 8-[5-Amino-3-(*p*-süstitüe-fenil)-pirazol-1-il]-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion (Şekil 1.36) bileşiğinde R grubu –CH₃ olduğunda *Proteus vulgaris*'e karşı etkinin ampisilin ile aynı olduğu, R grubu –Cl olduğunda etkinin azaldığı gözlenmiştir. Tüm bu bileşiklerde N-7 süstitüsyonu olduğunda antibakteriyal aktivitenin azaldığı görülmüştür (Rida ve ark., 2007).

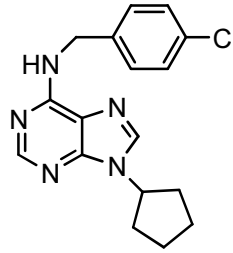
Patel ve ark., 2-Amino-9-[2-süstitüe-4-(4-süstitüepiperidin-1-sülfonil)fenil]-1,9-dihidropürin-6-on yapısında bileşikler sentezlemişler, bu bileşikler üzerinde *in vitro* antibakteriyel aktivite çalışmaları yapmışlardır.

Fenil halkasının C² konumuna -Cl geldiğinde antibakteriyal aktivite görülmüştür (Şekil 1.37). Sentezlenen bileşikler norfloksasin adlı antibakteriyel bileşik ile kıyaslandığında; non-süstitüe piperidin bileşiklerinin, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis* bakterilerine karşı norfloksasinden daha güçlü (MIC= 4 µg mL⁻¹); *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı ise norfloksasin ile benzer antibakteriyal aktivite gösterdikleri görülmüştür (MIC= 8 µg mL⁻¹). Piperidin halkasının *p*- konumuna –CH₃ süstitüe edildiğinde oluşan bileşik, *S. aureus*'a karşı norfloksasinden daha güçlü (MIC= 4 µg mL⁻¹), *S. faecalis*'e karşı norfloksasin ile benzer (MIC= 8µg mL⁻¹), *P. aeruginosa*'ya karşı ise norfloksasin'den daha zayıf antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (MIC= 16 µg mL⁻¹) (Patel ve ark., 2007).



Şekil 1.37. 2-Amino-9-[2-kloro-4-(4-süstitüe piperidin-1-sülfolil) fenil]-1,9-dihidropürin-6-on

Tunçbilek ve ark., pürinler üzerinde çalışmalar yapmışlar, yeni pürin türevleri sentezlemişlerdir. Siprofloksasin ile karşılaştırıldığında, elde edilen 6-(4-kloro-benzil)amino-9-siklopentilpürin bileşiğinin (Şekil 1.38), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı siprofloksasin ile benzer aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Tunçbilek ve ark., 2009).



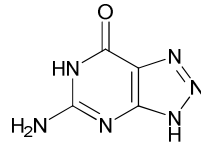
Şekil 1.38. 6-(4-Kloro-benzil)amino-9-siklopentil pürin

1.2.5. Antikanser Etkili Pürin Türevleri

Kanser, dünya genelindeki en önemli sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Kanser, arızalı genlerin neden olduğu bir hastalıktır. DNA'da oluşan hasar ve genetik mutasyonlar ile hücreler kontrolsüz veya anormal bir şekilde çoğalır ve büyür. Çevresel faktörler ve kimyasal etmenler DNA'da hasara neden olmaktadır. Çevresel faktörlere ultraviyole ışık, iyonizasyon radyasyonu; kimyasal etmenlere β -naftilamin, vinil klorid, benzopiren örnek verilebilir. Kansere neden olan (karsinojen) bileşikler

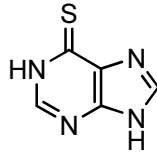
hücrede DNA'ya tutunurlar, eğer DNA kendini onaramazsa DNA replikasyonun hatalı olmasına ve hücrenin farklılaşmasına sebep olurlar (Abraham, 2003).

Roblin tarafından 1945 yılında sentezlenen 8-azaguanin (Şekil 1.39), farelerde yapılan çalışmalarda ilk antitümör aktivite gösteren pürin analogu bileşik olmuştur; ancak, klinikte kullanılmamıştır (Roblin ve ark., 1945).

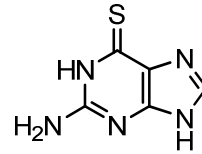


Şekil 1.39. 8-Azaguanin

Pürin analoglarından 1953 yılında sentezlenen 6-merkaptopürin (Şekil 1.40) (Elion ve ark., 1956) ve 1966 yılında sentezlenen 6-tiyoguanin (Şekil 1.41) kanser tedavisinde kullanılan ilk pürin türevi antikanser ilaçlar olmuşlardır (Abraham, 2003).

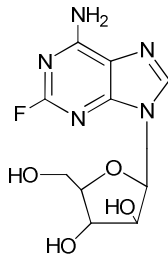


Şekil 1.40. 6-Merkaptopürin

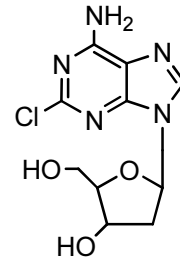


Şekil 1.41. 6-Tiyoguanin

Pürin analoglarından, fludarabin (Şekil 1.42) 1991 yılında, Kladribin (Şekil 1.43) ise 1992 yılında kayıtlara geçirilmiş olup, antikanser ilaç olarak kullanılmışlardır (Abraham, 2003).



Şekil 1.42. Fludarabin



Şekil 1.43. Kladribin

1.2.5.1. Hsp90 İnhibitörü Pürin Türevleri

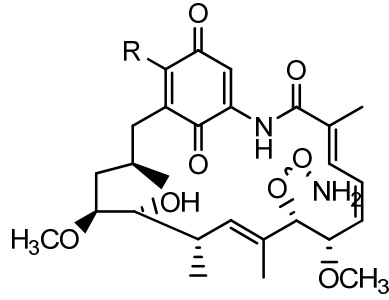
Hsp90 (heat shock protein-ısı şok protein 90) hücre içinde yer alan şaperon proteindir. Şaperon, proteinlerin katlanarak üç boyutlu şekle gelmesinde yer alan refakatçi proteinlerdir. Ribozomda üretilen proteinlerin doğru zamanda doğru yerde katlanmaları önemlidir (Fink, 1999). Şaperonlar;

- Proteinlerin hedeflerine ulaşmadan katlanmasını engellerler, hedefe ulaştığında ise katlanmalarını sağlarlar.
- Yanlış katlanmış proteinleri düzeltirler, düzeltilmesi mümkün olmayanların ise parçalanmasını ve ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarlar (Fink, 1999).

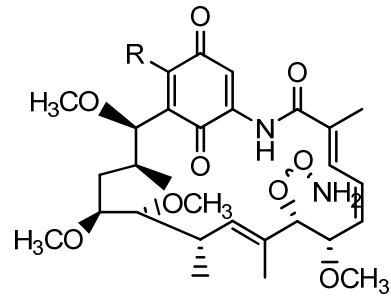
Şaperonlar, stres uyarılarına cevap olarak üretilirler. Yüksek ısıya karşı ısı şok proteinleri (Hsp) üretilmiştir. Hsp90, molekül ağırlığı 90 kilodalton (kDa) olduğu için bu adı almıştır (Fink, 1999).

Hsp90 proteinlerinin, kanser hücrelerinde normal hücrelerden fazla sayıda olması, katladığı proteinlerin tümör oluşumunda görev alan, tümör oluşturma sinyallerini hücreden hücreye yayan proteinler olduklarının belirlenmesinden sonra Hsp90'ın kanser oluşumunda ve hücre ölümünde önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Son yıllarda kanser tedavisinde yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesinde Hsp90 proteinleri hedef durumuna gelmişlerdir (Workman, 2004).

Bilinen ilk Hsp90 inhibitörleri *Streptomyces hygroscopicus*'dan izolasyonla elde edilen geldanamisin (Şekil 1.44) ve herbimisin (Şekil 1.45)'dir. Bu bileşikler antitümör ajan olarak kuvvetli olmalarına rağmen güçlü hepatotoksik özellik göstermelerinden dolayı klinikte kullanılmamışlardır (Zhang ve ark., 2004).



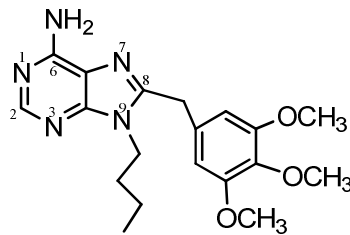
Şekil 1.44. Geldanamisin



Şekil 1.45. Herbimisin

Hsp90, ATP/ADP'ye bağlanan bir cep içermektedir. Bu cebin geldanamisin gibi doğal Hsp90 inhibitörü tarafından işgal edilmesi, Hsp90'ın fonksiyonunu değiştirmiş ve katladığı proteinlerin (steroid reseptörler, Raf-1, Her2 gibi) parçalanmasına sebep olmuştur. Doğal Hsp90 inhibitörlerinin kullanılmasındaki kısıtlamalar nedeniyle, bu cebin yapısal özelliklerinden hareket edilerek Hsp90 inhibitörü yeni ilaç molekülleri tasarımına gidilmiş, pürin halkası sentez çalışmalarında kullanılmıştır (Chiosis ve ark., 2001).

İlk sentezlenen aktif pürin yapısındaki bileşik PU3'tür (Şekil 1.46). PU3'ün, göğüs kanser hücrelerinde Her2, Raf-1 ve östrojen reseptörünün parçalanmasını ve G1'in büyümesini durdurduğu gözlenmiştir. PU3 Hsp90'a düşük affiniteyle bağlanması ve kanser hücrelerini $IC_{50}=50-75 \mu M$ inhibe etmesinden dolayı klinikte kullanılamamıştır. Bu nedenle PU3'ten hareketle 70 tane bileşik sentezlenmiştir (Chiosis ve ark., 2003).

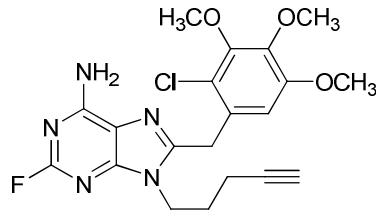


Şekil 1.46. PU3

PU3 yapısının N^9 konumundaki alkil sübstütüsyonunun, antikanser aktiviteyi arttırdığı belirlenmiş; PU3'ün N^9 konumdaki bütıl zinciri yerine pent-4-inil veya 2-izopropoksi-etil zincirleri getirildiğinde antikanser etkinin en yüksek olduğu kanıtlanmıştır ($EC_{50}=1.5-1.7 \mu M$). N^9 konuma aromatik halka bağlandığında ise

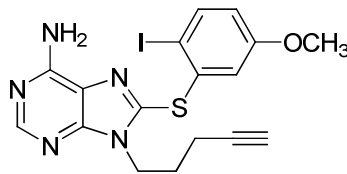
antikanser aktivitenin olmadığı; pürin halkasının C² konumunda –F olduğunda etkinin PU3'ün etkisinin 2 katı olduğu, C² konumda alkoksi veya -I olduğunda ise etkinin azaldığı görülmüştür (Chiosis ve ark., 2003).

En iyi sübstitüsyonların kombinasyonu ile PU24FCl bileşiği (Şekil 1.47) sentezlenmiştir. N⁹ konumunda pent-4-inil zinciri vardır. Farelerde yapılan deneylerde PU24FCl bileşiğinin, Her2'yi parçalamada PU3'ten 30 kat daha güçlü (IC₅₀=1-2 µM) olduğu, broad panel kanser hücrelerinin çoğalmasını önleyici (IC₅₀=2.7 µM) etkisinin olduğu, göğüs kanser hücrelerindeki tümörlerin % 72'sini azalttığı kanıtlanmıştır (Vilenchik ve ark., 2004).



Şekil 1.47. PU24FCl

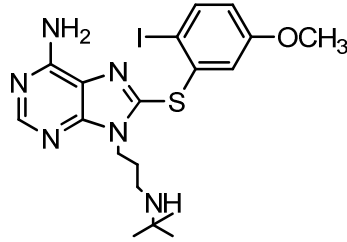
Pürin halkası ve trimetoksi fenil halkası arasında –CH₂ yerine –S atomu getirildiğinde oluşan 8-sülfanil adenin türevi bileşikte (Şekil 1.48) antikanser etkinin arttığı görülmüştür (Biamonte ve ark., 2006).



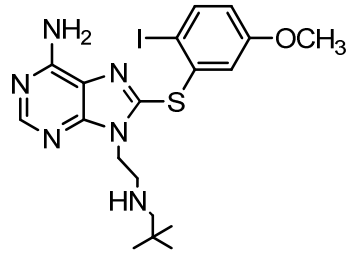
Şekil 1.48. 8-Sülfanil adenin türevi bileşik

PU3, PU24FCl (8-benziladenin türevleri) ve 8-sülfaniladenin türevlerinin suda çözünürlükleri yoktur ve oral biyoyararlanımları çok düşük olduğundan tedavide oral olarak kullanılamayacakları belirlenmiştir. Pürin halkasının N⁹ alkil zincirine primer veya sekonder amin grubu getirilirse suda çözünürlüğün arttığı, ayrıca antitümör aktivitenin ve oral biyoyararlanımın çoğaldığı gözlenmiştir (Biamonte ve ark., 2006).

N⁹ konumunda tersiyer bütıl grubu bulunan (Şekil 1.49) (IC₅₀ = 0.14 µM) ve neopentilamin bulunan (Şekil 1.50) (IC₅₀ = 0.14 µM) bileşikler göğüs kanser hücrelerinde Her2 proteinini parçalamaktadır. Bu iki bileşiğin fosforik asit tuzları suda mükemmel çözünme özelliğine sahiptir (< 10 mg/ml). Ayrıca yapılan fare deneylerinde neopentilamin bileşiği (Şekil 1.50), haftada 5 gün 200 mg/ kg/gün oral olarak kullanıldığında, 30 günlük tedavinin sonunda tümör hücrelerinin çoğalmasının % 70 oranında inhibe edildiği görülmüştür (Biamonte ve ark., 2006).



Şekil 1.49. 6-Amino-8-(2-iyodo-5-metoksifeniltiyo)-9-[3-(tert-butilamino)propil]-9H-pürin



Şekil 1.50. 6-Amino-8-(2-iyodo-5-metoksifeniltiyo)-9-[2-(neopentilamino)etil]-9H-pürin

1.2.5.2. Protein Kinaz İnhibitörü Pürin Türevleri

İnsan Genom Projesi verilerine göre insan genomundaki yaklaşık 32 000 genin % 20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler arasında hücre membranına yerleşen reseptörler, G proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır (Blume- Jensen, 2001).

Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu ve aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik

tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu proteinler, fosforilasyona uğrayan aminoasit türüne göre tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak da sınıflandırılırlar (Doğan ve Güç, 2004).

Tirozin kinazlar; hücre çoğalması, farklılaşması ve taşınması gibi biyolojik olayların gerçekleşmesini sağlayan hücrel sinyal iletiminde rol alan önemli düzenleyicidirler (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

Tirozin kinazlar, reseptör tirozin kinazlar (RTK) ve non-reseptör tirozin kinazlar (NRTK) olmak üzere 2 tiptir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). RTK; hücre dışı sinyalleri hücre içine ileten, hücrel farklılaşma ve çoğalmada etkin sinyal iletim ağında rolü olan temel arabulucu proteinlerdir. Reseptör tirozin kinazlar membranda yer almakta olup; insülin reseptörü, büyüme faktörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF) reseptörleri ve efrin reseptörleri (EphA, EphB) bu gruptadır (Bennasroune ve ark., 2004).

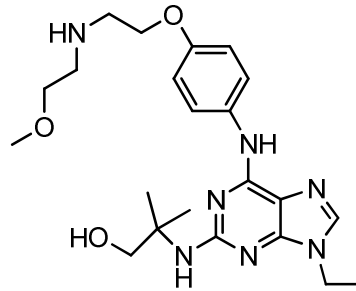
Non-reseptör tirozin kinazlar sitoplazmada ve çekirdekte yer almakta olup, RTK tarafından hücre dışından sitoplazmaya iletilen sinyallerin hücre içinde dağılmasını sağlar (Krause ve Van Etten, 2005). Src (Sarkoma tirozin kinaz), Abl (Abelson tirozin kinaz), Fak (Fokal adezyon kinazı), Jak (Janus family kinaz) proteinleri bu grupta yer almaktadır (Blume- Jensen, 2001).

Tümör hücrelerinde tirozin protein kinazların sentezinin artması ve tirozin kinazların kanser oluşumu ve gelişimindeki rolünün anlaşılması üzerine tirozin kinazların kanser kemoterapisinde potansiyel hedef olarak seçilebileceklerini gündeme getirmiş, RTK ve NRTK'ların yapıları ve kanser üzerine etkileri incelenmiştir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

Non-reseptör protein tirozin kinaz olan Src'nin kanser hücrelerinde aktivasyon kontrolünün ortadan kalktığı ve tümör büyümesinin hızlandığı anlaşılmıştır (Doğan ve Güç, 2004). Bu nedenle Src protein kinaz, kanser tedavisi için geliştirilen ilaçların tasarımında önemli bir hedef molekül olmuştur.

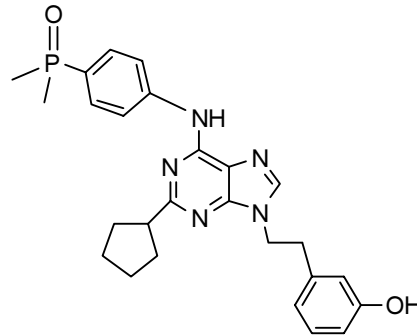
ATP bağlanma bölgesi ile düzenlenen Src kinaz aktivitesini inhibe eden çok sayıda bileşik sentezlenmiştir. Src kinaz, kemik homeostazında ve osteoklastın işlevi yerine getirmesinde kritik rol oynamaktadır. Osteoklast, kemik dokusunu ortadan kaldıran bir kemik hücresidir. Src kinaz enziminin inhibe edilmesiyle osteoklastın fonksiyonu zarar görür. Bu özelliklerinden dolayı Src kinaz; kanserlerde, iskelet metastazlarında ve kemik kaybına neden olan osteoporoz gibi hastalıklarda hedef alınan bir protein olmuştur (Wang ve ark., 2003).

Pürin yapısındaki Src inhibitörü NVP-AAK980'in (Şekil 1.51) kemiğin yapısını bozarak etki gösterdiği belirlenmiş, ayrıca yapılan *in vitro* çalışmalarda NVP-AAK980'in kolon kanser hücrelerine karşı klinikte kullanılan 5-fluorourasil ile benzer antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Rucci ve ark., 2008).



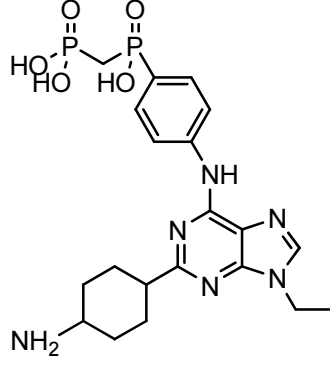
Şekil 1.51. NVP-AAK980

Pürin yapısındaki AP23464 (Şekil 1.52), hem Src hem de Abl tirozin kinaz enzim inhibitörü olup, KML (kronik miyeloid lösemi) hücrelerinin çoğalmasını inhibe etmektedir. Preklinik çalışmalarda, güçlü bir inhibitör olan PP1 ile kıyaslandığında insan miyeloid hücrelerinde Src kinazı inhibe etmede ve tümör hücrelerinin yayılmasını önlemede daha etkili olduğu görülmüştür (Legraverend ve Grierson, 2006).

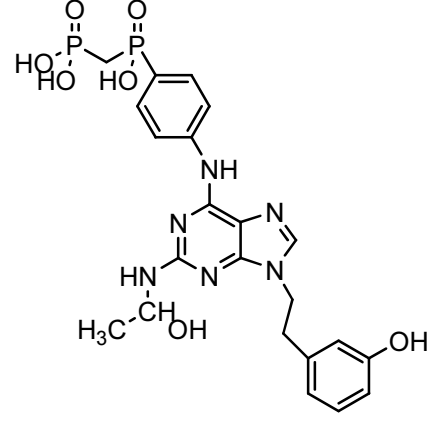


Şekil 1.52. AP-23464

AP23451 (Şekil 1.53) ve AP23236 (Şekil 1.54) bisfosfofosfat grubu içeren Src tirozin kinaz inhibitörleridir. Bisfosfofosfat grubunun, kemik hücrelerinin hedef alınmasından sorumlu olduğu anlaşılmıştır (Rucci ve ark., 2008).



Şekil 1.53. AP23451



Şekil 1.54. AP23236

AP23451, yapılan *in vitro* çalışmalarda osteoklast apoptozisi indükleyici, dolayısıyla osteoklast oluşumunu inhibe edici etkiye sahip olduğu görülmüştür. *In-vivo* çalışmalarda ise doza bağlı olarak PHI (paratiroid hormon indükleyici) hiperkalsemiyi önlediği ortaya çıkmıştır (Rucci ve ark., 2008).

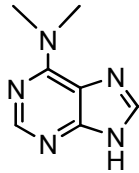
Yapılan prelinik çalışmalarda AP23236'nın kemik metastazını azaltıcı etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır (Rucci ve ark., 2008).

Siklin bağımlı kinazlar (Cdk) başka bir deyişle serin/treonin kinazlar; hücre döngüsünü, transkripsiyonu, hücre farklılaşmasını ve apoptozisi düzenlemekle birlikte sinir sisteminde pek çok fonksiyonda görev almaktadırlar. Cdk'nın tümör hücrelerinde kontrolünün ortadan kalktığı anlaşılmıştır, kanser tedavisi için Cdk inhibitörlerinin araştırılmasını teşvik etmiştir (Knockaert ve ark., 2002).

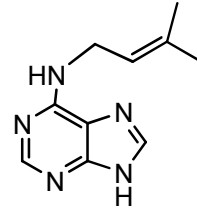
Cdk inhibitörlerinin, hücre bölünmesini G1 veya G2/M aşamasında durdurarak hücre çoğalmasını engelledikleri ve apoptozisi tetikledikleri ortaya çıkmıştır; ancak, Cdk inhibitörleri, anormal çoğalan hücrelerin (tümör hücreleri) apoptozisini tetiklerken, normal hücrelerin ise apoptozisten korunmasını

sağlamaktadır. Bu durum Cdk inhibitörlerinin; tümör hücrelerini selektif olarak inhibe ettiğini ve kanser tedavisinde etkili antitümör ilaç dışında, ayrıca normal hücreleri kemoterapinin vereceği hasarlardan korumak için koruyucu ilaç olarak da kullanılabileceğini göstermiştir (Knockaert ve ark., 2002).

Etkili Cdk inhibitörü olarak tasarlanmış pek çok bileşik, kinaz-ATP bağlanma bölgesine ATP ile yarışıp, ATP'nin bağlanmasını engelleyerek etki göstermektedir. ATP pürin yapısında bir bileşik olduğu için, pürin halkasından hareketle Cdk inhibitörü olabilecek bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. 6-Dimetilaminopürin (Şekil 1.55) ($IC_{50}= 120 \mu m$) ve 6-İzopenteniladenin (Şekil 1.56) ($IC_{50}= 55 \mu m$) sentezlenen ilk Cdk inhibitörleri olmuş; ancak, zayıf etki göstermişlerdir (Haesslein ve Jullian, 2002).

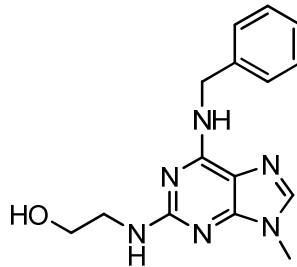


Şekil 1.55. 6- dimetilaminopürin



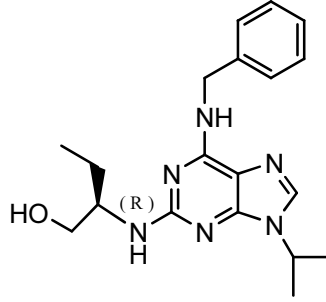
Şekil 1.56. İzopenteniladenin

Mono, di- veya tri-süstitüe pürinler sentezlenmiş, C-2, C-6 ve N-9 konumlarından trisüstitüe pürinlerin en etkili Cdk inhibitörü bileşikler olduğu kanıtlanmıştır. Olomoucine (Şekil 1.57), selektif olarak Cdk1/B, Cdk2/A, Cdk5/p35 inhibe ettiği ($IC_{50}=7\mu m$), Cdk4 ve Cdk6'ya karşı inaktif olduğu belirlenmiştir. Olomoucine, tümör hücrelerine karşı orta derecede aktivite göstermiştir (Haesslein ve Jullian, 2002).



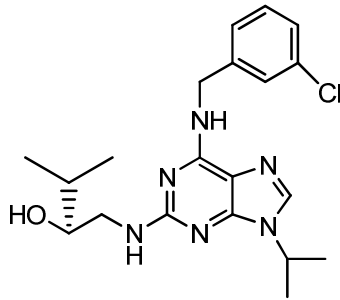
Şekil 1.57. Olomoucine [2-(2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-metilpürin]

1997 yılında Olomoucine'den hareketle Roscovitine bileşiği (Şekil 1.58) sentezlenmiştir. Roscovitine, Olomoucine ile kıyaslandığında Cdk1/B'e karşı on kat daha etkili ($IC_{50} = 0,65\mu M$) olduğu görülmüş ve hücresel aktivitesi artmıştır (averaj $GI_{50} = 16\mu M$). Roscovitine'in en önemli özelliği, yan zincirinin 2. konumunda kiral merkez taşımasıdır. R izomeri, S izomerinden Cdk1/B inhibisyonunda 2 kat daha güçlüdür (De Azevedo ve ark., 1997).



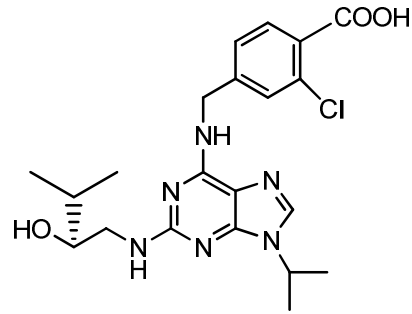
Şekil 1.58. Roscovitine [2-(R)-(1-etil-2-hidroksietilamino)-6-benzilamino-9-izopropilpürin]

Yüzlerce pürin türevi bileşik sıvı veya katı fazda kombinatoryal kimya ile hazırlanmış; bunlardan Purvalanol A (Şekil 1.59), Purvalanol B (Şekil 1.60) ve Amino-purvalanol (Şekil 1.61) en aktif antitümör bileşikler olmuşlardır (Chang ve ark., 1999).



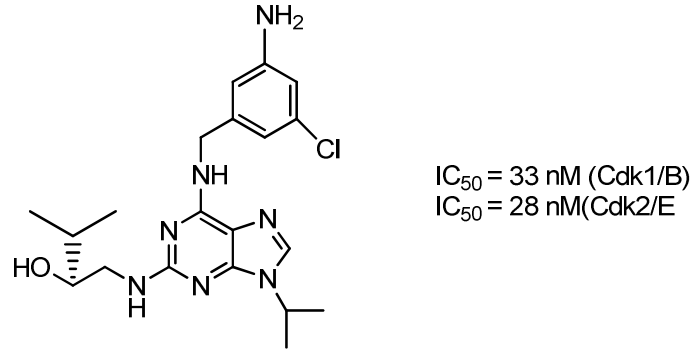
$IC_{50} = 4 \text{ nM (Cdk1/B)}$
 $IC_{50} = 35 \text{ nM (Cdk2/E)}$

Şekil 1.59. Purvalanol A



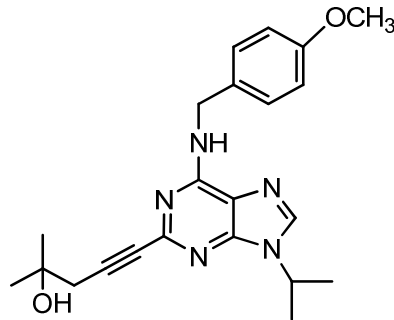
$IC_{50} = 6 \text{ nM (Cdk1/B)}$
 $IC_{50} = 9 \text{ nM (Cdk2/E)}$

Şekil 1.60. Purvalanol B



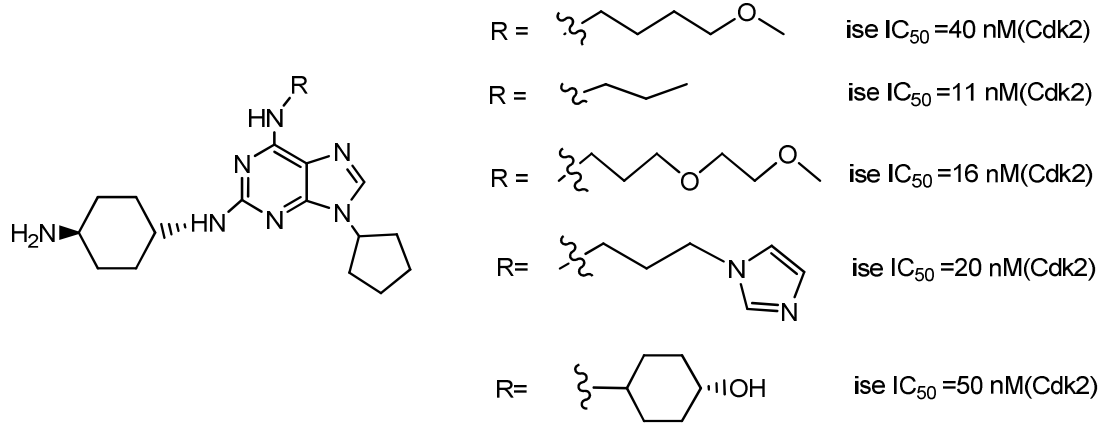
Şekil 1.61. Amino-purvalanol

Legraverend ve ark., C-2 konumuna alkil grupları getirerek pürin türevleri sentezlemişler ve IC_{50} değeri 60 nM'ye kadar olan bileşikler elde etmişlerdir. Çalışmalarda, alkil gruplarına çeşitli alkol grupları süstitüe edilmiş, pürin halkasının 2. konumundaki -NH grubunun aktivite için çok önemli olmadığı görülmüştür. Üç bağ yapmış alkil zincirlerinin, tek veya iki bağ yapmış alkil zincirlerinden on kat daha aktif oldukları belirlenmiştir. Bu bileşiklerden biri olan OL567'nin (Şekil 1.62) IC_{50} değeri 0,23 μM Cdk1/B bulunmuştur (Legraverend ve ark., 2000).



Şekil 1.62. OL567

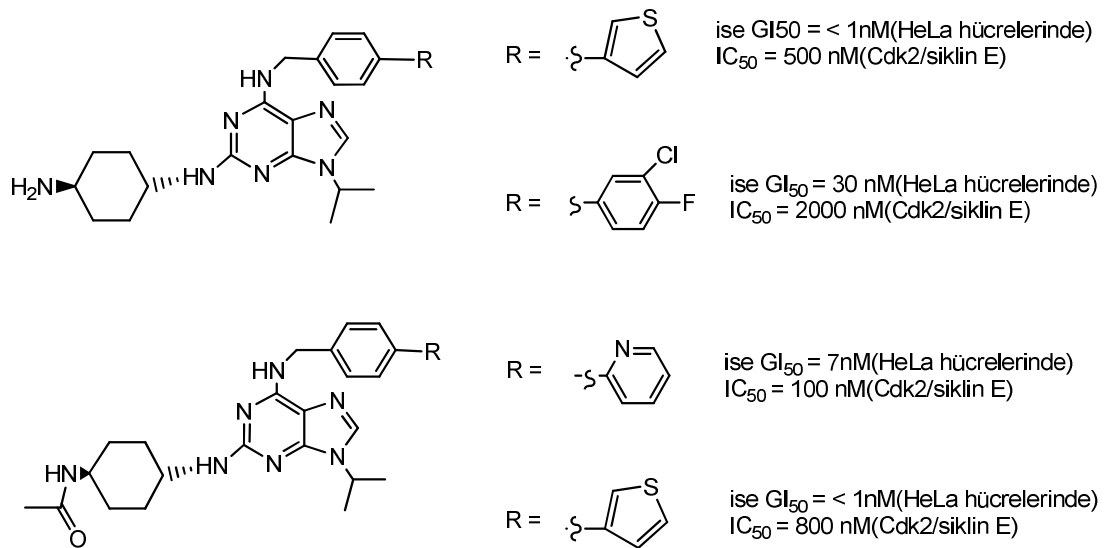
Hoechst Marion Roussel, yüzlerce 2-[trans-(4-aminosikloheksilamino)]-6,9-disüstitüe pürin bileşikleri (Şekil 1.63) sentezlemiş ve bunları Cdk inhibitör etkilerine göre sınıflandırmıştır (Legraverend ve Grierson, 2006).



Şekil 1.63. 2-[*trans*-(4-Aminosikloheksil)]amino-9-siklopentil-6-sübstitüe pürin türevleri

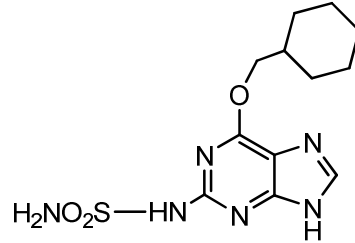
Bu bileşiklerin Cdk2/siklin E'e karşı son derece güçlü inhibitör özelliğe sahipken, Cdk4/siklin D1'e karşı 5-100 kat daha zayıf etkinlikte oldukları görülmüştür (Legraverend ve Grierson, 2006).

Albani Moleküler Research grubu, 2003 yılında 2,6,9-trisübstitüe pürin türevlerini (Şekil 1.64) sentezlemişler; bunların orta derecede Cdk inhibitör aktiviteye sahipken, çok etkin bir şekilde değişime uğramış insan hücrelerinin çoğalmasını engellediklerini belirlemişlerdir (Legraverend ve Grierson, 2006).



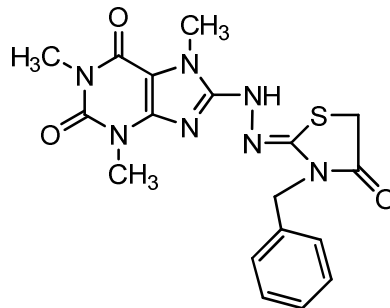
Şekil 1.64. Bazı 2,6,9-trisübstitüe pürin türevleri

Olomoucine türevlerinden farklı olarak pürin halkasının 6. konumunda –NH grubu yerine –O grubu taşıyan bileşikler de sentezlenmiştir. Bu bileşikler Cdk2'nin ATP bağlanma bölgesine Olomoucine ve türevlerinden farklı bağlanırlar. Bu bileşiklerden NU6102 (Şekil 1.65), Cdk1/B'ye karşı $IC_{50} = 10$ nM, Cdk2'ye karşı ise $IC_{50} = 5$ nM aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Haesslein ve Jullian, 2002).

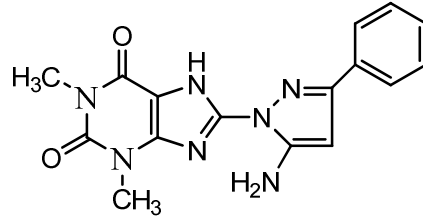


Şekil 1.65. NU6102

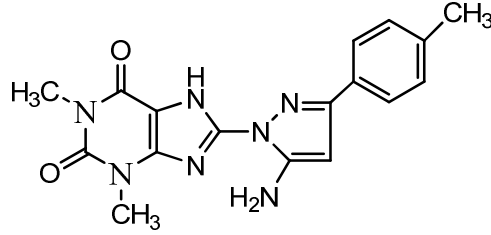
Rida ve ark., 8-süstitüe metilksantinler üzerinde çalışmalar yapmışlar ve sentezledikleri bileşiklerin antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerden 8-[(3-benzil-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-1,3,7-trimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion (Şekil 1.66) bileşiği K-562 tip lösemiye karşı çok etkili bulunmuştur ($GI_{50} < 0,01$). 8-(5-Amino-3-fenil-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion (Şekil 1.67) bileşiğinin de kolon kanser HCT-15 hücrelerinde çok aktif ($GI_{50} = 0,8$ μ M) olduğu saptanmıştır. Sentezlenen diğer bir bileşik olan 8-[(5-(p-toluen)-3-amino-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion'un (Şekil 1.68) ise kolon kanser HCT-15 hücrelerinde ($GI_{50} = 0,47$ μ M) ve böbrek kanseri CAKI-1 hücrelerinde ($GI_{50} = 0,78$ μ M) çok aktif olduğu bildirilmiştir (Rida ve ark., 2007).



Şekil 1.66. 8-[(3-Benzil-4-okso-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-1,3,7-trimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion



Şekil 1.67. 8-(5-Amino-3-fenil-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion



Şekil 1.68. 8-[(5-(p-Toluen)-3-amino-pirazol-1-il)-1,3-dimetil-3,7-dihidropürin-2,6-dion

1.2.6. Antiviral Etkili Pürin Türevleri

Virüsler, küçük organizmalardır. Nükleik asit olarak, protein kılıf tarafından çevrelenmiş DNA veya RNA taşırlar. Virüslerin hücresel fonksiyonları, metabolizmaları yoktur. Virüsler canlı hücre dışında aktivite göstermezler, hücre içinde ise konak hücrenin metabolizmasını kullanarak kendilerini kopyalarlar. Bu şekilde çoğalıp yayılırlar. Virüsler nükleik asit tipine göre 2 tiptir: (Block ve Beale, 2004)

1. **DNA virüsleri:** Herpesvirüsler, Hepatit B virüsü, Pox virüsü(çiçek virüsü), adenovirüsler, papovavirüsler (siğil virüsü), parvovirüs
2. **RNA virüsleri:** Pikornavirüsler (çocuk felci, hepatit A, rinovirüs), togavirüs (kızamıkçık, ensefalit), flavivirüs (sarılık, St. Louis ensefalit), fiövürüs (ebola), retrovirüsler (HIV) vs.

Bir hücrede viral enfeksiyonun oluşması yedi basamakta gerçekleşmektedir (Block ve Beale, 2004) :

1. Virüslerin konak hücre zarındaki reseptörlere tutunması,
2. Virüslerin konak hücre içerisine penetre olması,
3. Viral nükleik asitin protein kılıfından ayrılması,
4. Viral mRNA'nın elde edilmesi (transkripsiyon),
5. Viral nükleik asitin ve viral proteinlerin sentezi (translasyon),
6. Yeni oluşan protein kılıflarının, viral nükleik asidin etrafını sarması,
7. Olgunlaşan virüsün hücre membranından çıkması ve bir hücreden diğerine geçerek yayılıp, çoğalması.

Antiviral ilaçlar, viral enfeksiyonun kontrol altına alınması veya yok edilmesi amacıyla tasarlanmışlardır. Viral enfeksiyonlarda öncelikli hedef, enfeksiyonlara yakalanmayı önlemek olmuştur. Bunun için korumaya yönelik ilaç geliştirme çalışmaları yapılmış, bu enfeksiyonları önlemek için en etkin yöntemin aşılama olduğu düşünülmüştür. Etkin ve güvenilirliği ispatlanmış aşılar çocuk felci, sarılık, kızamıkçık, grip, çiçek, kabakulak, hepatit B virüslerine karşı kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Epstein-Barr virüsü, herpesvirüs, sitomegalovirüs ve HIV'e karşı henüz koruyucu bir aşı mevcut değildir; ama, aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (Block ve Beale, 2004).

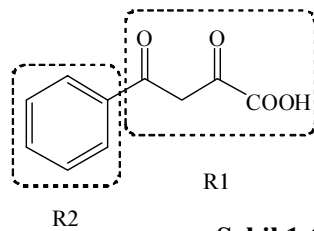
Global epidemik bir hastalık olan AIDS (kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu), HIV (insan bağışıklık yetersizliği virüsü) virüsünün neden olduğu; immun sistemin bozulmasıyla ortaya çıkan bir sendromdur. İlk olarak 1980'lerin başında rapor edilmiştir. Dünya genelinde 40 milyon kişinin HIV virüsü taşıdığı, 25 milyon kişinin de AIDS'den hayatını kaybettiği bilinmektedir. AIDS tedavisi için; yüksek aktiviteli antiretroviral terapi (HAART) stratejisi belirlenmiş, buna göre üç veya daha fazla sayıda antiviral ilaç kombinasyonu kullanılması düşünülmüştür. Buna göre iki viral enzimin (reverse transkriptaz ve proteaz enzimi) ve viral füzyonun inhibe edilmesi hedeflenmiştir (Li ve Vince, 2006).

HAART; AIDS hastalarının yaşam kalitesini ve ömrünü arttırmasına rağmen; dokulardaki toksisitenin artışı ve HIV'in ilaçlara karşı direnç kazanmış olmasından dolayı kullanımları aksamıştır (Mocroft ve Lundgren, 2004).

HIV virüsünün bilinen ve kullanılan ilaçlara karşı direnç kazanmasından dolayı, yeni anti-HIV ajanları alternatif hedef bölgeleri seçilerek tasarlanmaya başlanmıştır. İnsan hücrelerinde fonksiyonel bir analogu olmayan HIV integraz enzimi, antiviral tedavide dikkat çekici bir hedef olmuştur. HIV integraz enzimi, konak hücre DNA yapısı içerisine kendi oluşturduğu viral DNA yapısını integre eder, viral replikasyonu sağlar. Bu nedenle integraz enziminin inhibe edilmesiyle viral replikasyon gerçekleşmez ve virüs konak DNA'sını ele geçiremez (Pluymers ve ark., 2000).

Yapılan son çalışmalarda α,γ -diketoasit (DKA) yapısındaki bileşiklerin (Şekil 1.69) etkili ve selektif HIV integraz inhibitörleri oldukları belirlenmiştir. DKA türevleri, konakçı DNA ile HIV integraz enzime bağlanmak için yarış halindedir, bu da selektif olarak replikasyonu inhibe eden bir süreçtir. *In vitro* çalışmalarda bu inhibisyonun, iki değerlikli magnezyum veya manganez iyonlarının varlığına bağlı olduğu görülmüştür. DKA'nın iki değerlikli metal iyonlarıyla şelat oluşturarak HIV integraz enzime bağlandığı ve Me^{+2} integraz kompleksleri oluşturarak virüsün konakçı DNA'ya bağlanmasını inhibe ettiği düşünülmüştür (Grobler ve ark., 2002).

DKA türevleri, anahtar farmakofor grup olarak α, γ -diketoasit ve buna komşu etkiden ve seçicilikten sorumlu aril gruplarından oluşmaktadır. α, γ -Diketoasit grubu biyolojik olarak kararsızdır, bu nedenle daha stabil olabilmeleri için metal gruplarıyla şelat oluştururlar (Li ve Vince, 2006).

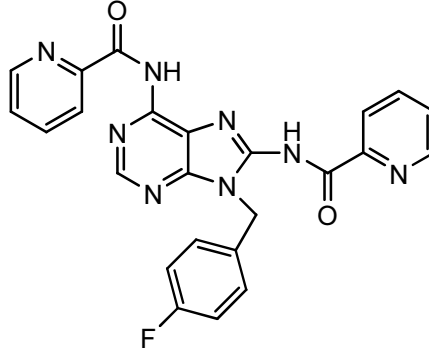


R1= α, γ -Diketoasit

R2= aromatik veya heteroaromatik kısım

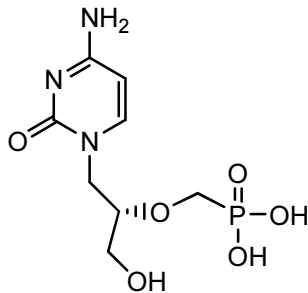
Şekil 1.69. DKA türevleri

Li ve Vince, yaptıkları çalışmada pürin yapısındaki DKA analoglarını tasarlamışlar ve bunların antiviral aktivitelerini incelenmişlerdir. Antiviral etkinliği arttırdığı bilinen p-fluorobenzil adenin halkası ana halka olarak kullanılmıştır. C6, C8-dipikolinamid türevlerinin (Şekil 1.70) en aktif HIV integraz inhibitörleri oldukları gözlenmiştir (Li ve Vince, 2006).

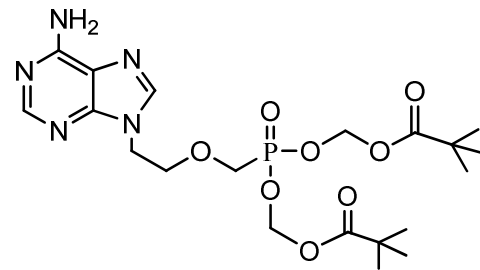


Şekil 1.70. 6,8-dipikolinamid-9-(4-fluorobenzil)pürin

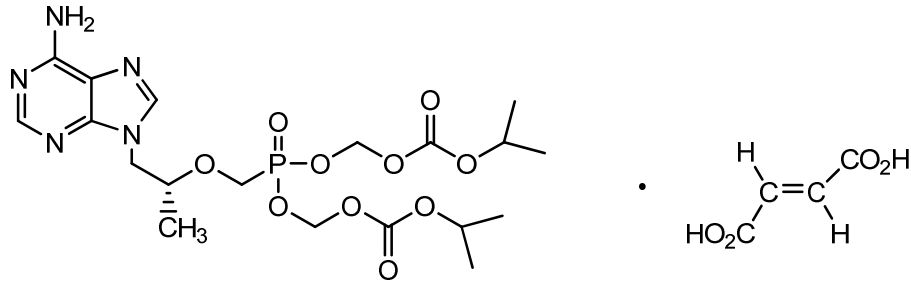
Asiklik nükleozit fosfonatlar viral hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavide kullanılan ilaçlardan sidofovir difosfat ((S)-1-(3-hidroksi-2-fosfometoksipropil)sitozin, Vistide) (Şekil 1.71) sitomegalovirüslere karşı, kullanılmakta olup, viral DNA polimerazı inhibe eder ve viral DNA zincirinin değişmesine neden olarak antiviral aktivite gösterir. Adefovir dipivoksil (9-(2-fosfono-metoksietil)adenindipivoksil, Hepsera) (Şekil 1.72) HPV (Hepatit B virüsü)'e karşı ve tenofovir dizoproksil fumarat (9-[2-(R)-(fosfometoksi)propil]adenin dizoproksil fumarat, Viread) (Şekil 1.73) HIV'e karşı kullanılmaktadır (Valiaeva ve ark., 2006).



Şekil 1.71. Vistide



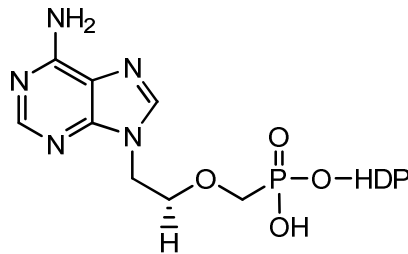
Şekil 1.72. Hepsera



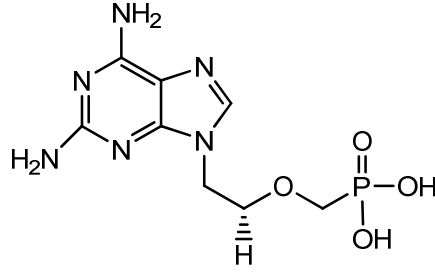
Şekil 1.73. Viread

Asiklik nükleozit fosfonatların alkoksialkil esterlerinin, modifiye edilmemiş türevlerinden çok daha güçlü antiviral aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. *In vitro* yapılan testlerde asiklik pürin fosfonatların alkoksialkil esterifikasyonunun, HIV-1'e karşı olan antiviral aktiviteyi daha çok arttırdığı görülmüştür. Esterifikasyonla antiviral aktivite artarken, sitotoksik etki de artmaktadır; ancak, antiviral aktivitedeki artış, sitotoksik etkinin artışından daha büyük olduğu için, bu durum tolere edilebilmektedir (Valiaeva ve ark., 2006).

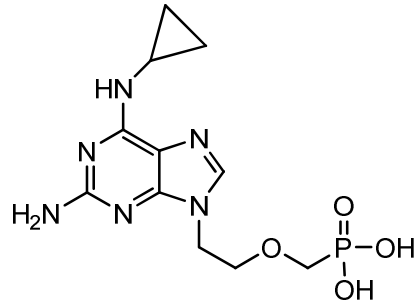
Fosfonometoksietil pürinler; heksadesiloksipropil, oktadesiloksietil ve oleyloksietil esterlerine dönüştürülünce, HIV-1'e karşı olan aktiviteleri, modifiye olmamış asiklik nükleozit fosfonatlarla kıyaslanmıştır. Fosfonometoksietil-adeninin heksadesiloksipropil esterleri (Şekil 1.74), fosfonometoksietil-2,6-diaminopürin (Şekil 1.75) ve fosfonometoksietil-N⁶-siklopropil-diaminopürinin (Şekil 1.76) HIV-1'e karşı ana nükleotid yapılarından 3-5 kat daha aktif oldukları görülmüştür (Valiaeva ve ark., 2006).



Şekil 1.74. Heksadesiloksipropil-9-[2-[fosfonometoksi)etil]adenin

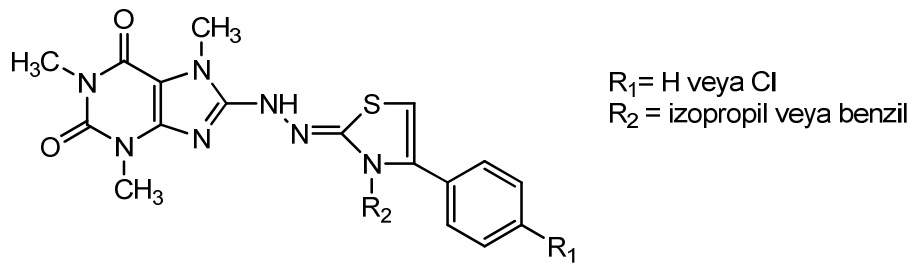


Şekil 1.75. 2,6-Diamino-9-[2-(fosfonometoksi)etil]pürin



Şekil 1.76. 2-Amino-6-siklopropilamino-9-[2-(fosfonometoksi)etil]pürin

Rida ve ark., 8-süstitüe metilksantin türevlerini (Şekil 1.77) sentezlemişler ve bunların anti-HIV-1 aktivitelerini incelemişlerdir. Maksimum anti-HIV-1 aktivite için R_1 =izopropil ve R_2 =Cl olması gerektiği belirlenmiştir. En etkili bileşiğin $IC_{50}=1.05 \times 10^{-5}$, $EC_{50}=5.51 \times 10^{-6}$ ve $TI=1.91$ bulunmuştur; ancak, bu özellikler tedavi kullanılabilmesi için yeterli bulunmamıştır (Rida ve ark., 2007).

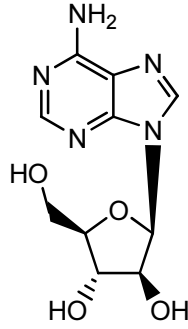


Şekil 1.77. 8-süstitüe metilksantin türevleri

Tedavide kullanılmış pürin analogu ilaçlar (Block ve Beale, 2004):

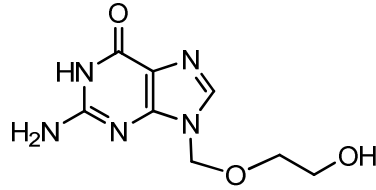
- **Vidarabin:** 1960'lı yıllarda sentezlenmiş, DNA virüslerine karşı geniş spektrumlu aktivitesi olduğu görülmüştür. Vidarabin (Şekil 1.78), viral DNA

sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. HSV ensefalit ve HSV keratite karşı kullanılmıştır.



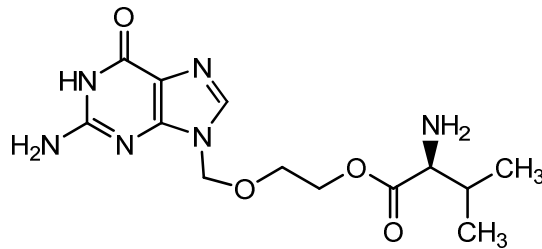
Şekil 1.78. 9-β-D-arabinofurazoniladenin (Vidarabin)

- **Asiklovir:** Klinikte sadece herpes virüslerine karşı kullanılmıştır. Asiklovir (Şekil 1.79), viral DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir. Günümüzde daha çok uçuğa karşı kullanılmaktadır.



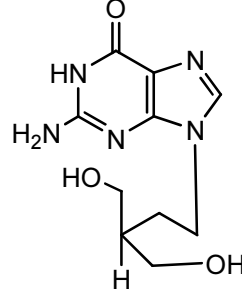
Şekil 1.79. 9-[2-(Hidroksietoksi)metil]-9H-guanin (Asiklovir)

- **Valasiklovir:** Asiklovirin L-valil esterinin HCl tuzudur. Valasiklovirin (Şekil 1.80) suda çözünürlüğü fazladır, asiklovirin lipofilitesini artırarak biyoyararlılığının artmasını sağlayan, önilaç olarak kullanılan bir bileşiktir. Zona hastalığında kullanılmaktadır.



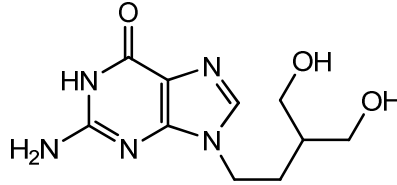
Şekil 1.80. 2-[(2-amino-6-okso-6,9-dihidro-3H-pürin-9-il)metoksi]etil 2-amino-3-metilbutanoat (Valasiklovir)

- **Gansiklovir:** Asiklovirin bir analogudur. Gansiklovir (Şekil 1.81) konak hücrenin DNA polimeraz enzimini inhibe ettiği için, ilacın toksisitesi fazladır. Bu nedenle kullanımı sınırlanmıştır.



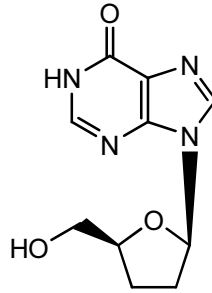
Şekil 1.81. 9-[(1,3-Dihidroksi-2-propoksi)metil]guanin (Gansiklovir)

- **Pensiklovir:** Viral DNA sentezini inhibe ederek etki gösterir. Pensiklovir (Şekil 1.82) HSV ve VSV virüslerine karşı, asiklovirden daha etkilidir, ayrıca hepatit B virüsünün büyümesini de inhibe eder.



Şekil 1.82. 9-[4-Hidroksi-3-(hidroksimetil)butil]-9H-guanin (Pensiklovir)

- **Didanosin:** Didanosin (Şekil 1.83), HIV-1 virüsüne karşı kullanılmakta olup, reverse transkriptaz enzimini inhibe ederek etki göstermektedir.



Şekil 1.83. 9-[(2R,5S)-5-(Hidroksimetil)tetrahydrofuran-2-il]-9H-guanin (Didanosin)

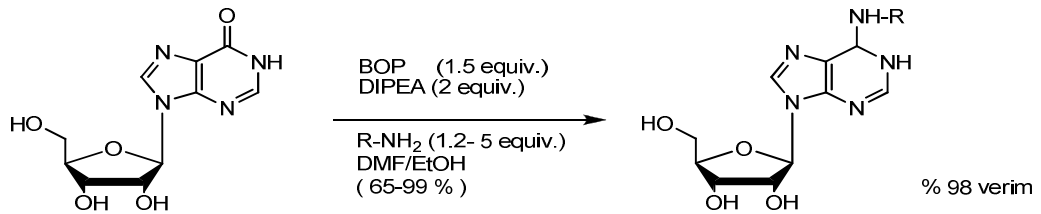
1.3. Pürinlerin Genel Sentez Yöntemleri

Pürin halkası doğada en çok bulunan azot içeren heterosiklik bileşiklerden biridir, bununla birlikte pürin türevleri, çok sayıda deniz canlılarında ve bitkilerde de bulunmuştur. DNA ve RNA'da bulunan adenin ve guanin bazları pürin yapısındadır. Pürin yapısındaki pek çok reseptör ve enzim hücre döngüsünün sağlanmasında ve diğer önemli biyolojik işlevlerin yapılmasında anahtar rol oynamaktadır (Legraverend, 2008).

Pürin halkası pek çok hayati metabolik işlevlerde anahtar rol oynamaktadır (hücre döngüsünde, hücre iletişimde vs.). Bu nedenle araştırmacılar etkili antikanser, antiviral, antibakteriyel vs. ilaçlar elde etmek için pürin halkasını esas almışlardır. Pürinlerin biyolojik aktivite gösterebilmeleri için N-1, C-2, N-3, C-6, N-7, C-8 ve/veya N-9 konumlarından süstitüsyonlarının şart olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda çok sayıda di-, tri- veya tetra- süstitüe pürin türevlerinin etkili kemoterapötik ajan vs. oldukları kanıtlanmıştır. Çok sayıda pürin analogu bileşik günümüzde ilaç olarak kullanılmaktadır (Legraverend, 2008).

1.3.1. 6. Konumdan Süstitüe Pürinlerin Sentezi:

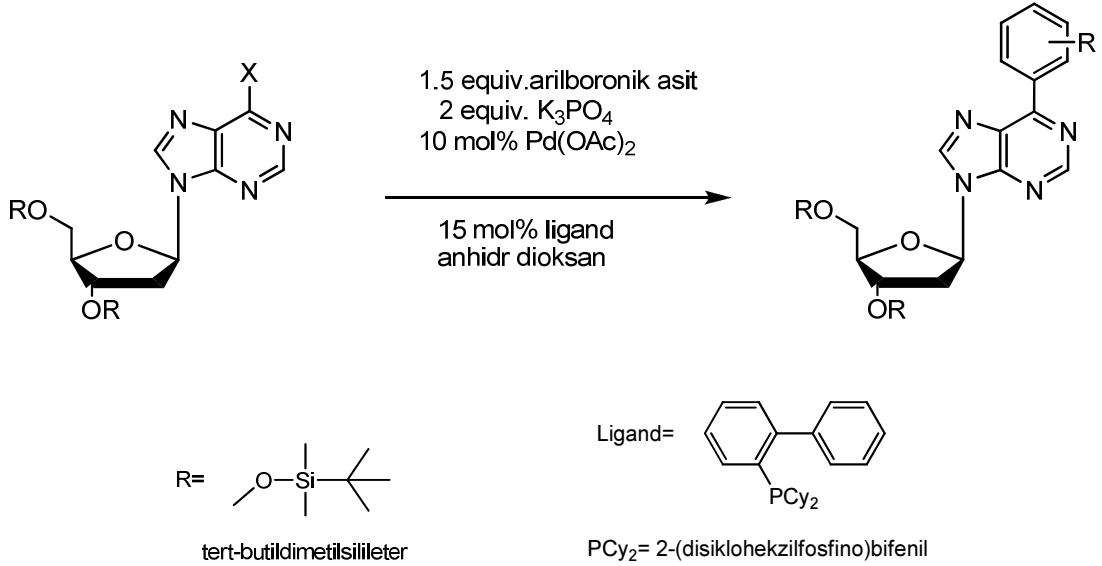
6-Aminopürinler önceleri öncü nükleozit bileşiklerden hareketle dört basamakta, sağlanması zor koşullar altında sentezlenmekteydi; ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda koruma grubu olmayan inosinden hareketle 6-aminopürin türevleri (Şekil 1.84) bir basamakta sentezlenebilmiştir (Wan ve ark., 2005).



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

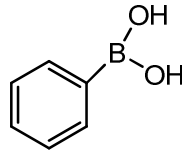
Şekil 1.84. İnosinden hareketle 6-aminopürin sentezi

C-6 Halonükleozitler ve arilboronik asitten hareketle yapılan çalışmalarda (Şekil 1.85) katalizör olarak Pd kullanılmış, Suzuki-Miyaura çapraz bağlama yöntemiyle C-6-arilpürin-2'-deoksiriboz türevleri sentezlenmiş, C-6 konumunda halojen olarak Cl ve Br kullanılmış, kloronükleozitlerin C-6 arilasyonda daha verimli sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır (Lakshman ve ark., 2001).



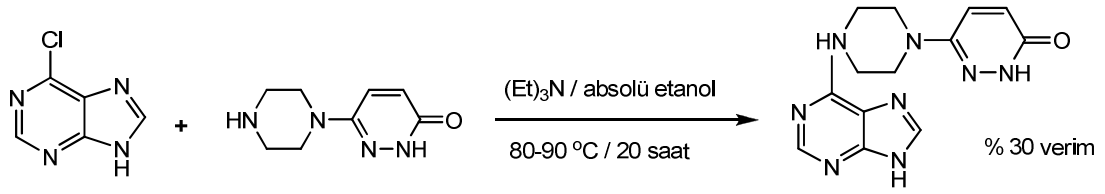
Şekil 1.85. C-6-Arilpürin-2'-deoksiriboz türevlerinin sentezi

Arilboronik asit olarak fenilboronik asit (Şekil 1.86) kullanıldığında verim maksimum (% 91) olmuştur (Legraverend, 2008).

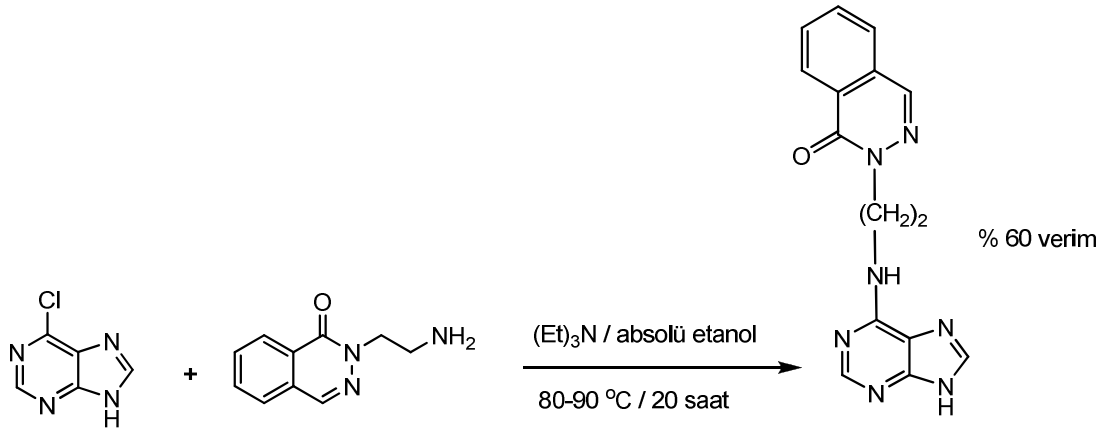


Şekil 1.86. Fenilboronik asit

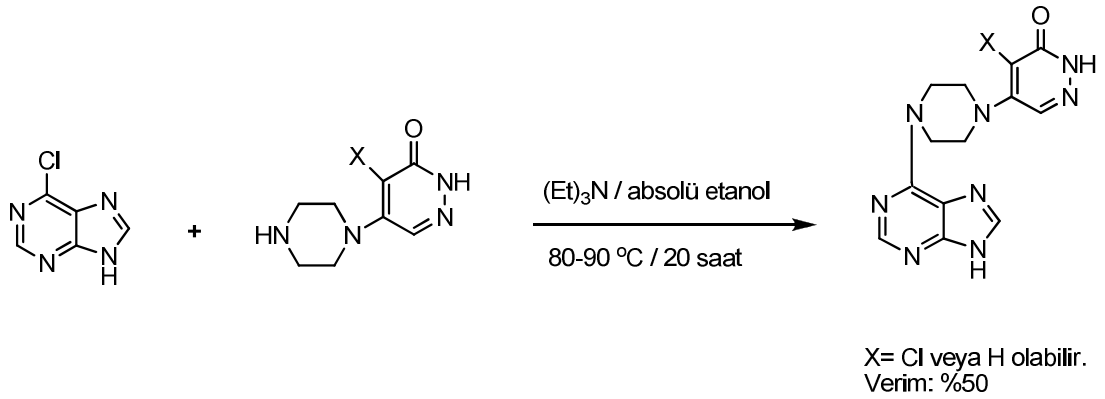
Strappaghetti ve ark., 6-kloropürinden hareketle, 6-aminopürin türevlerini trietilamin varlığında absolü etanol içinde sentezlemişlerdir (Strappaghetti ve ark., 1998). Bu yöntemle elde edilen 6-aminopürin türevlerinden bazıları şunlardır: (Şekil 1.87-89)



Şekil 1.87. 6-[4-(Piridazin-3(2H)-on-6-il)pipezin-1-il]-9H-pürin sentezi

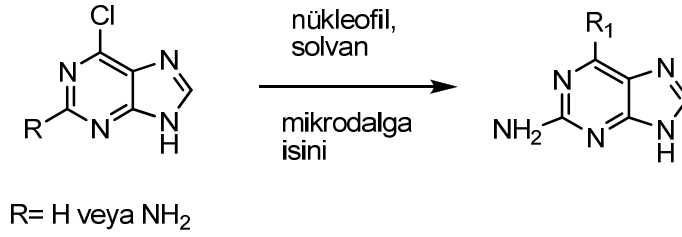


Şekil 1.88. 6-[2-(Ftalazin-1(2H)-on-2-il)-aminoetil]-9H-pürin sentezi



Şekil 1.89. 6-[4-(Piridazin/(4-kloro-piridazin)-3(2H)-on-5-il)-piperazin-1-il]-9H-pürin sentezi

Huang ve ark., 6-kloropürin ve 2-amino-6-kloropürin yapıları üzerinde mikrodalga ışını altında çeşitli nükleofiller kullanarak nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları yapmışlar (Şekil 1.90) (Çizelge 1.3.) ve başarılı olmuşlardır (Huang ve ark., 2007).



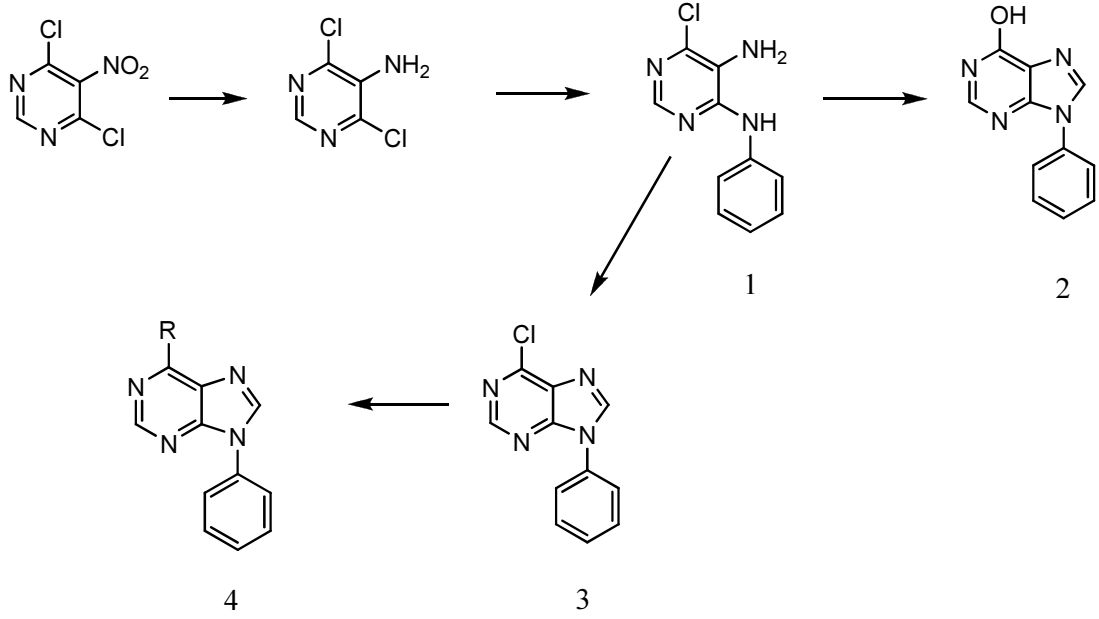
Şekil 1.90. 2-Amino-6-süstitüe pürin türevlerinin sentezi

Çizelge 1.2. 2-Amino-6-süstitüe pürin türevlerinin optimizasyon şartları

Nükleofil	Solvan	Sıcaklık (°C)	Zaman(dk)	R ₁	Verim(%)
C ₆ H ₅ NH ₂	-	130	5	NHC ₆ H ₅	96 veya 48
NH ₂ (CH ₂)Me	-	80	15	NH(CH ₂)Me	84
Morfolin	-	90	1	N-morfolin-il	99
Piperidin	-	90	1	N-piperidin-il	93
Benzil-NH ₂	-	110	15	Benzil-NH	93
MeONa	NMP (N-metil-2-pirolidin-on)	100	1	OMe	99
EtONa	DMSO	100	2	OEt	83
MeSNa	DMF veya NMP	90	1	SMe	91 veya 99
C ₆ H ₅ SNa	DMF	80	1	SC ₆ H ₅	99

1.3.1. 9. Konumdan Süstitüe Pürinlerin Sentezi

5-Amino-4-anilino-6-kloropirimidinden hareketle 6-kloro-9-aril/fenil ve 6-hidroksi-9-aril/fenil türevleri sentezlenmiştir. Nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile 6-kloro grubu 6-kloro-9-fenil pürinden ayrılmış, çeşitli ve çok sayıda 6-süstitüe-9-aril/fenil analogları (Şekil 1.91) elde edilmiştir (Greenberg ve ark., 1959).



Şekil 1.91. 6-Süstitüe-9-aril/fenil analoglarının sentezi

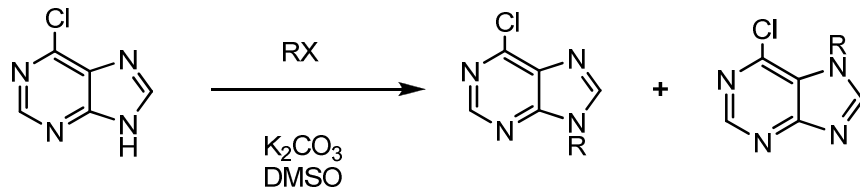
5-Amino-4-anilino-6-kloropirimidin (1) sentezi için 5-amino-4,6-dikloro pirimidin başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır. Su-etanol karışımında çözülerek konsantre HCl ve anilin ilave edilmiştir. Reaksiyon ortamının geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasından sonra elde edilen ürün su-metanol karışımından kristallendirilmiş ve % 67 verimle madde elde edilmiştir (Greenberg ve ark.; 1959).

6-Hidroksi-9-fenilpürin sentezi (2), bileşik (1)'in formik asit ile halka siklizasyonu geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak yapılmış ve sıcak su eklenerek çözelti pH= 10 oluncaya kadar konsantre amonyum hidroksit (NH₄OH) çözeltisi karışıma eklenmiş ve pürin yapısı çöktürülmüştür (Greenberg ve ark., 1959).

6-Kloro-9-fenilpürin sentezi (3) için bileşik (1) etil ortoformat ile asetik asit anhidriti varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış ve saflaştırma işlemlerinden sonra kalan katı madde benzenden kristallendirilmiştir (Greenberg ve ark.; 1959).

Ayrıca 6-metiltiyo-9-fenilpürin, 6-metilamino-9-fenilpürin, 6-dimetilamino-9-fenilpürin, 6-p-fluoro-benziltiyo-9-fenilpürin bileşikleri de farklı metodlar kullanılarak sentezlenebilmiştir (Greenberg ve ark.; 1959).

9-Alkil pürin türevleri sentezlemek için genellikle 6-kloropürin analogları kullanılmıştır. 6-Kloropürinden hareketle, 9-alkil-6-kloropürin (Şekil 1.91) sentezlenmeye çalışılmış; ancak, 7-alkil-6-kloropürin de 9-izomer ile beraber elde edilmiştir. Sadece 2-(6-kloro-9H-pürin-9-il)etil asetat bileşiği sentezlenirken 9 izomer, 7 izomerden bağımsız elde edilmiştir. Bileşikler sentezlendikten sonra, çeşitli izolasyon yöntemleri kullanılarak 7 ve 9 izomer birbirlerinden ayrılabilmiştir (Montgomery ve Temple, 1961).



Şekil 1.91. 9-Alkil-6-kloropürin sentezi

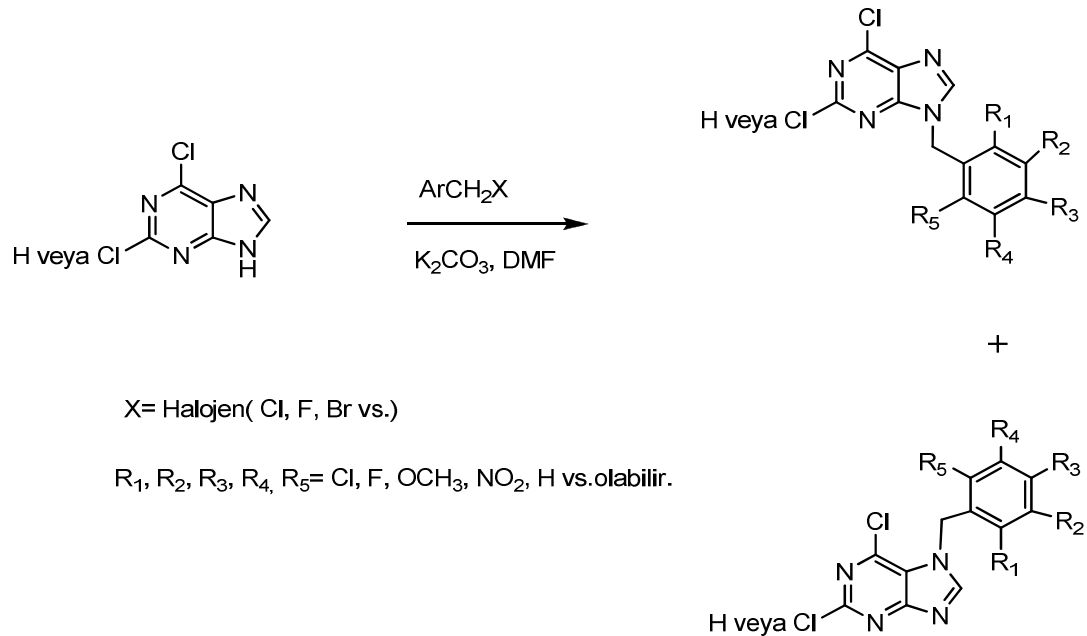
6-Kloropürin ve alkil halojenür grubu DMSO (6-kloropürin mmol/10ml) içinde iyice çözülene kadar karıştırılmış, her mmol 6-kloropürine karşılık 1 ya da 1.1 mmol anhidr K_2CO_3 eklenmiş ve Çizelge 1.4.'de belirtilen zaman ve sıcaklık değerlerine göre reaksiyon gerçekleştirilmiştir (Montgomery ve Temple, 1961).

Çizelge 1.3. Reaksiyona katılan alkil halojenürler ve molar oranları, reaksiyon süresi, ortam sıcaklığı ve 9-izomer oluşma yüzdeleri

RX	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)	Başlangıç maddesine göre alkil grubunun molar oranı	9-izomerin oluşma yüzdesi
C_2H_5I	2	26	2	50
$OHCH_2CH_2Br$	1.5	90	2	20
$CH_3COOCH_2CH_2Br$	15	26	1.4	46
C_6H_5Cl	3	26	2	38
$NCCH_2Cl$	1	50	1.2	35
$C_2H_5OOCCH_2Br$	2	26	1.1	35

Reaksiyon bittiğinde karışım soğutulmuş ve çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenen bileşikler izole edilmiştir (Montgomery ve Temple, 1961).

Bakkestuen ve ark., pürin halkasının 9. konumundan aril süstitüsyon çalışmaları yapmışlardır. Bunun için; 6-kloropürin veya 2,6-dikloropürinden hareketle K_2CO_3 varlığında DMF içinde, oda sıcaklığında, N_2 atmosferi altında benzil halojenür ilavesi ile reaksiyon yürütülmüş ve kolon kromatografisi yapılarak izomerler birbirinden ayrılmıştır. Kolondan 9-alkil pürin türevlerinin 7-alkil türevlerinden önce geldiği gözlenmiştir (Bakkestuen ve ark., 2005).

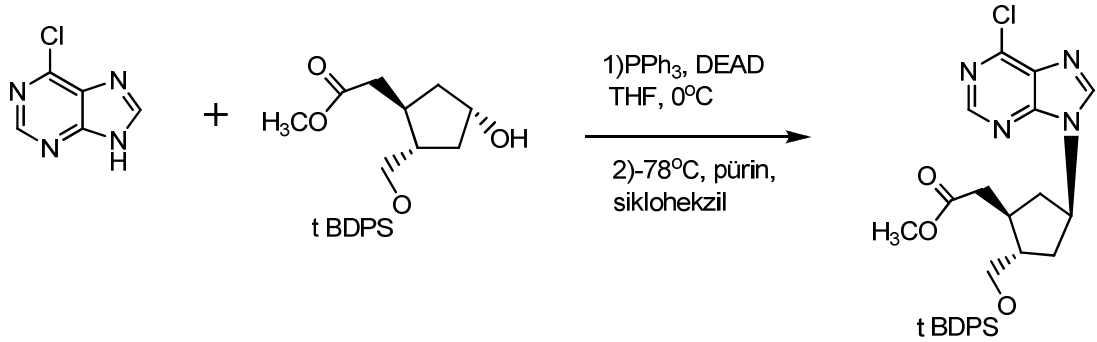


Şekil 1.93. 9-Alkil pürin türevlerinin sentezi

Trifenilfosfin (PPh_3) ve dietilazadikarboksilat (DEAD) kullanılarak yapılan Mitsunobu alkilasyon yöntemiyle çok sayıda nükleozit analogu elde edilebilmiştir. 6-Kloropürin ve ana yapısı siklopentanol olan gruptan hareketle N-9 alkilasyonu ile nükleozit analoglarının sentezlenmesi sağlanmıştır (Şekil 1.94); ancak, standart alkilasyon yöntemleriyle pürin yapısının (özellikle guanin) nükleozit türevlerinin sentezinin çok zor gerçekleştiği görülmüştür (Jenny ve ark., 1991).

Nükleozit analoglarının Mitsunobu koşullarında sentezlenebilmesi için siklopentanol gruplarında süstitüe building block adı verilen koruyucu grupların

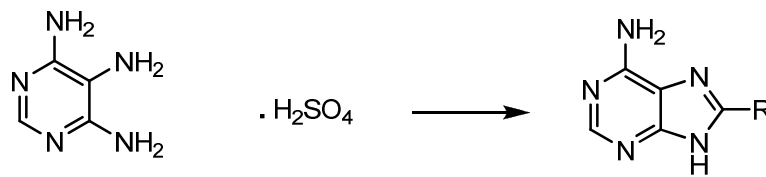
(tBDPS-tert-butil-difenilsilil gibi) bulunmasının gerekli olduğu görülmüştür (Jenny ve ark., 1991).



Şekil 1.94. Mitsunobu alkilasyon yöntemiyle nükleozit analoglarının eldesi

1.3.3. 8. Konumdan Sübstitüe Pürinlerin Sentezi

4,5,6-Triaminopirimidin sülfat başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve karboksilik asit türevleri PPA (polifosforikasit) karışımına veya sadece PPE (polifosforikasitetilester) katılıp, 150°C'de 2 saat ısıtılmış veya asetamid ile 230 °C'de 6 saat reaksiyona tabi tutularak elde edilmiştir (Şekil 1.95). Saflaştırma işlemlerinden sonra ham ürünün kristalizasyonu çeşitli solvanlar kullanılarak yapılmıştır. Böylece 8-metiladenin metanol-dietileter, 8-*tert*-butiladenin metanol-etilasetat, 8-(piridin-2-il)adenin, 8-(naftalen-1-il)adenin, 8-(naftalen-2-il)adenin metanolden kristalize edilmişlerdir. Ayrıca 8-(*n*-pentil)adenin etanol-su karışımından kristallendirilmiştir (Young ve ark., 1990).

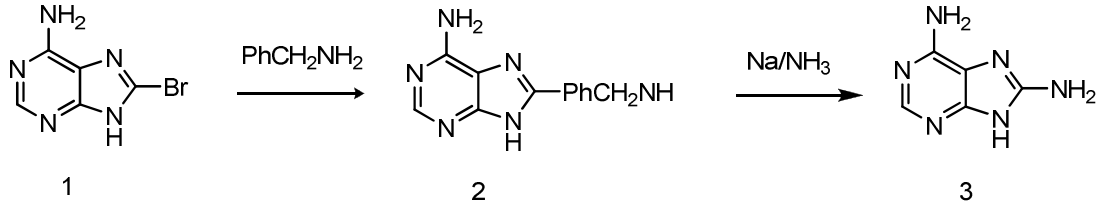


R= metil, *tert*-butil, piridin, naftalen, *n*-pentil olabilir.

Şekil 1.95. 8-Sübstitüe pürin türevlerinin sentezi

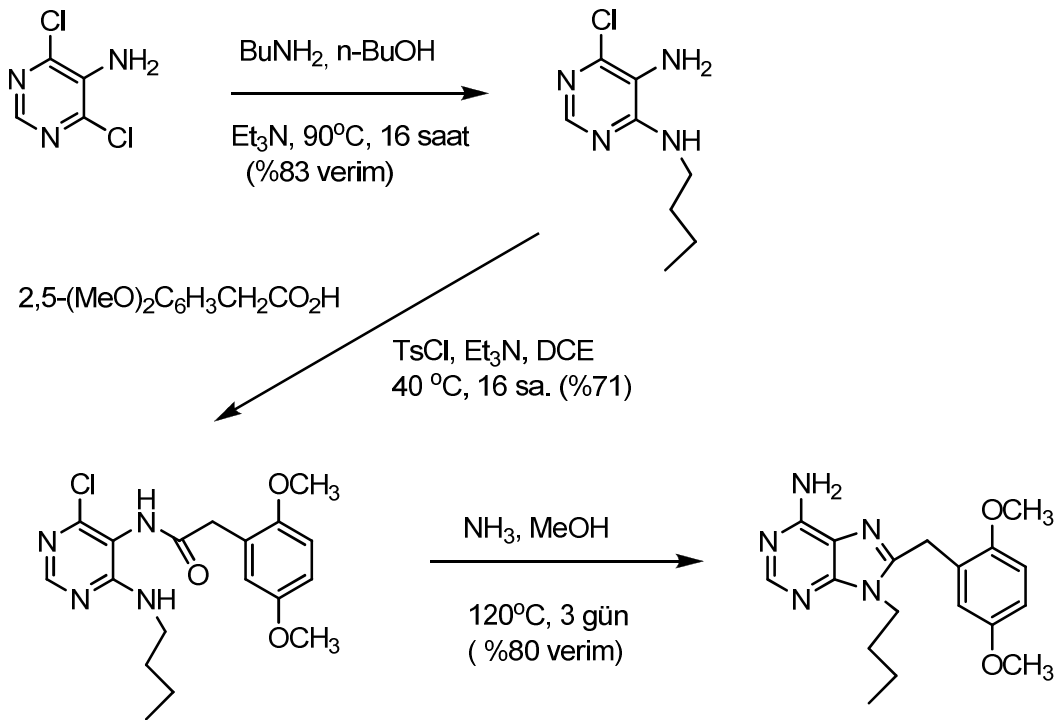
6,8-Diaminopürin sentezinde (3), 8-bromoadenine ve benzil amin kullanılmıştır. 150 °C'de 2 saat ısıtılan karışıma CHCl₃ eklenmesi ile beyaz katı bir madde çökmüş, 1N HCl ilavesi ve sudan kristalizasyon ile 8- benzilaminoadenin (2)

bileşiği (Şekil 1.96) elde edilmiştir. 8-Benzilaminoadenin (2) ile sıvı NH_3 ve küçük parçalara ayrılmış Na karışımının reaksiyonu sonucu 6,8-diaminopürin elde edilmiştir (Young ve ark., 1990).



Şekil 1.96. 6,8-Diaminopürinin sentezi

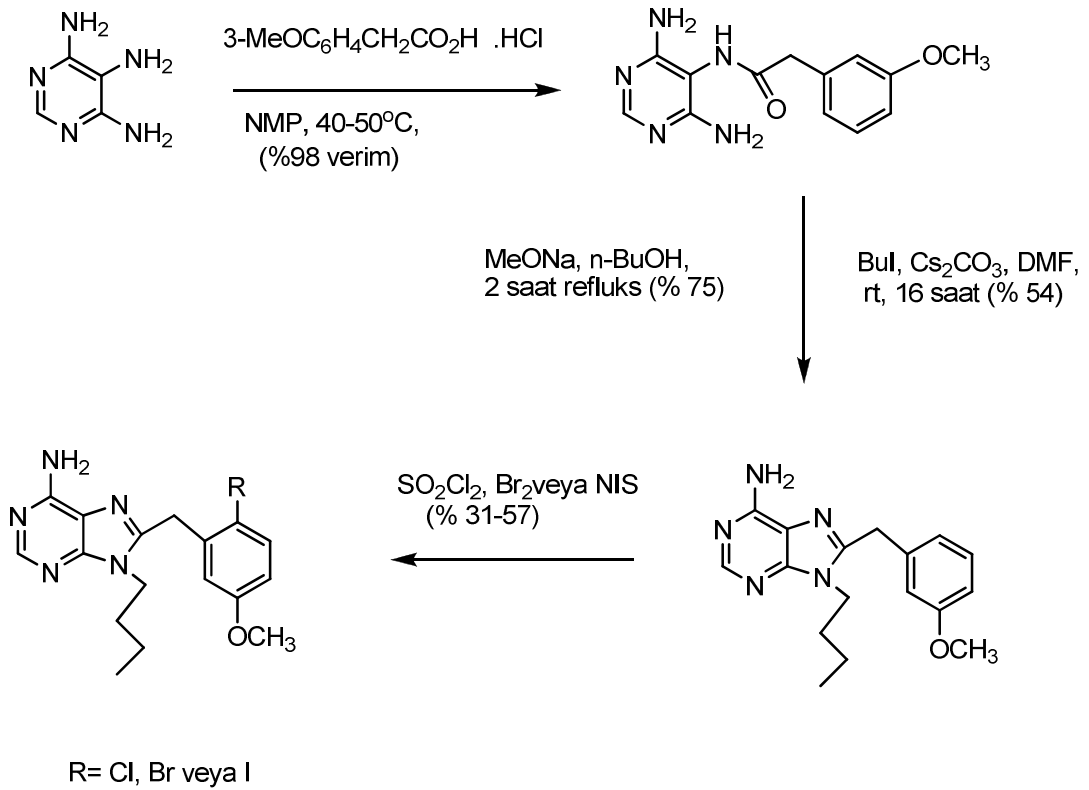
Biamonte ve ark., 8,9-disüstitüe pürin türevleri sentezlemişlerdir. İlk yöntemde 4,6-dikloro-5-aminopirimidinden hareketle, 9-butil-6-amino-8-(2,5-dimetoksibenzil)-9-H-pürin halkası (Şekil 1.97) elde edilmiştir (Biamonte ve ark., 2006).



Şekil 1.97. 9-Butil-6-amino-8-(2,5-dimetoksibenzil)-9-H-pürin sentezi

İkinci yöntemde ise 4,5,6-triaminopirimidinden hareketle 9-butil-6-amino-8-(3-metoksibenzil)-9H-pürin sentezlenmiş, sonra da benzil halkasına halojen grubu

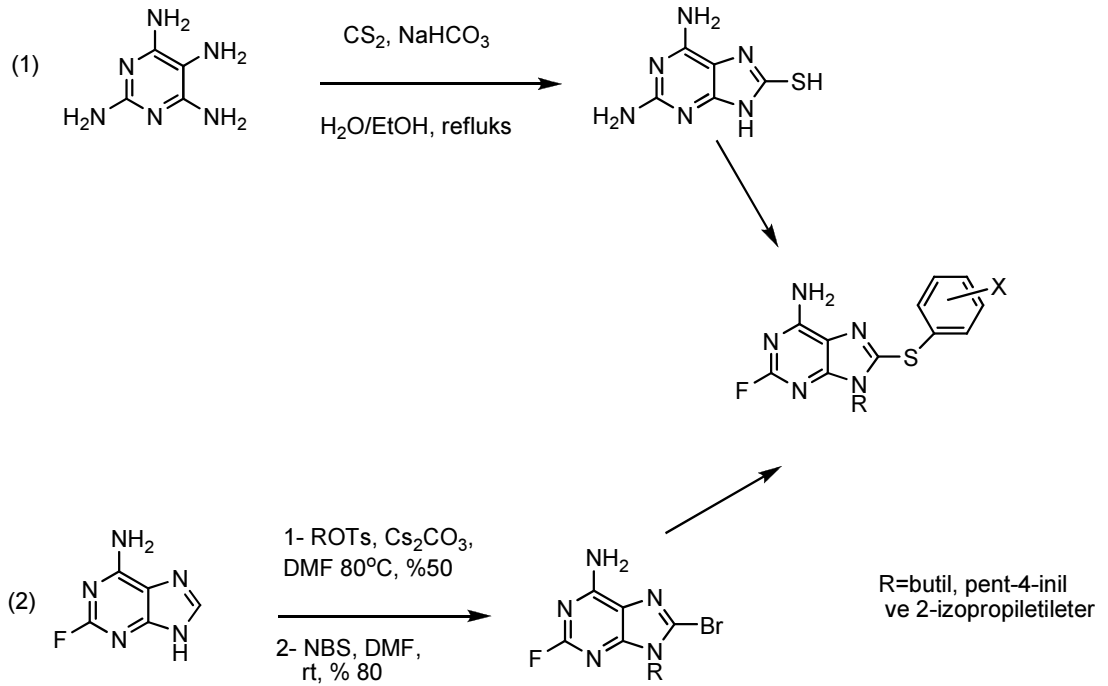
eklenerek halojenli türevler (Şekil 1.98) elde etmişlerdir (9-butil-6-amino-8-(2-kloro-3-metoksibenzil)-9H-pürin veya 9-butil-6-amino-8-(2-bromo-3-metoksi benzil)-9H-pürin veya 9-butil-6-amino-8-(2-iyodo-3-metoksibenzil)-9H-pürin) (Biamonte ve ark., 2006).



Şekil 1.98. 9-Butil-6-amino-8-(2-kloro/bromo/iyodo-3-metoksibenzil)- 9H-pürin sentezi

Llauger ve ark., 8-arilsülfanil türevlerini farklı yöntemler kullanarak sentezlemişlerdir. İlk yöntemde (1) 2,4,5,6-tetraaminopirimidinden hareketle 2,6-diamin-8-tiyopürin bileşiği sentezlenmiş, sonra bundan hareketle aril iyodür ile 8-arilsülfanil türevleri elde edilmiştir. 2. konuma F atomunu bağlamak için HF/piridin ve NaNO₂ ortamına eklenmiş ve -40°C'de reaksiyona sokulmuştur. N-9 konumuna alkil grupları (butanol, pent-4-inil, 2-izopropil etileter) bağlamak için tosilatlarla alkilasyon yapılmıştır (Llauger ve ark., 2005).

İkinci yöntemde ise (2) 6-amino-2-floroadenininden hareketle önce N-bromosüksinimid kullanılarak 8. konuma Br atomu bağlanmış, N-9 alkilasyonu için de tosilatlar kullanılmıştır. C-8 tiyoarilasyon için ArSH, K₂CO₃ ve DMF 130°C'de reaksiyona sokulmuş (Şekil 1.99), böylece çok sayıda ve farklı 6-amino-2-fluoro-9-alkil-8-arilsülfanil-pürin türevleri elde edilmiştir (Llauger ve ark., 2005).



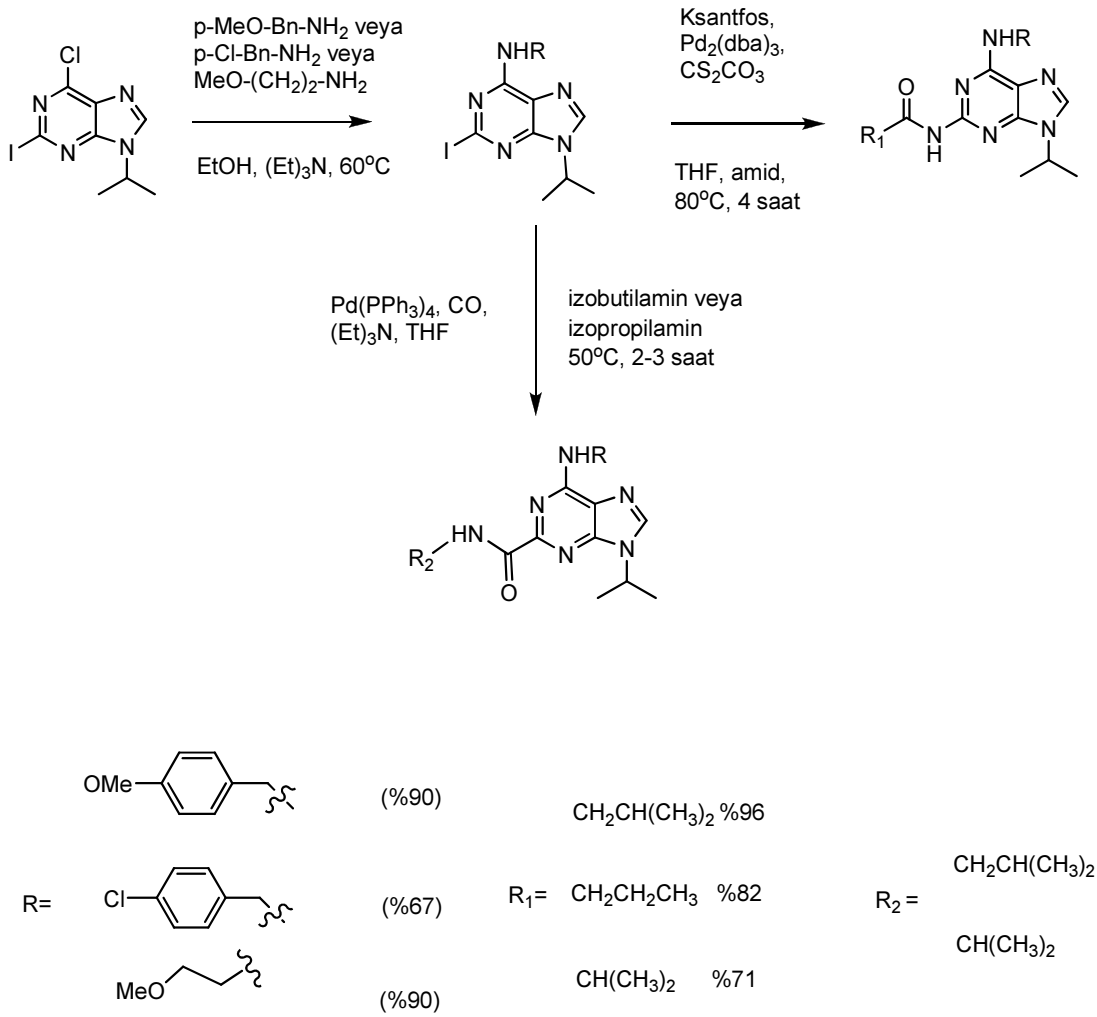
Şekil 1.99. 6-amino-2-fluoro-9-alkil-8-arilsülfanil-pürin türevlerinin sentezi

1.3.1. 2. Konumdan Sübstitüe Pürinlerin Sentezi

C-2, C-6, N-9 Trisübstitüe pürinlerin güçlü CDK inhibitör etkiye sahip oldukları yapılan araştırmalarda görülmüş, bunun üzerine farklı kombinasyonlar denenerek çok sayıda ve çeşitli trisübstitüe pürin analogları sentezleme çalışmaları yapılmıştır.

Bir çalışmada 2-iyodo-6-kloro-9-alkil pürin türevlerinden hareketle, Pd katalizör çapraz eşleme reaksiyonuyla C-2 konumundan amidasyon yapılmış, 2.

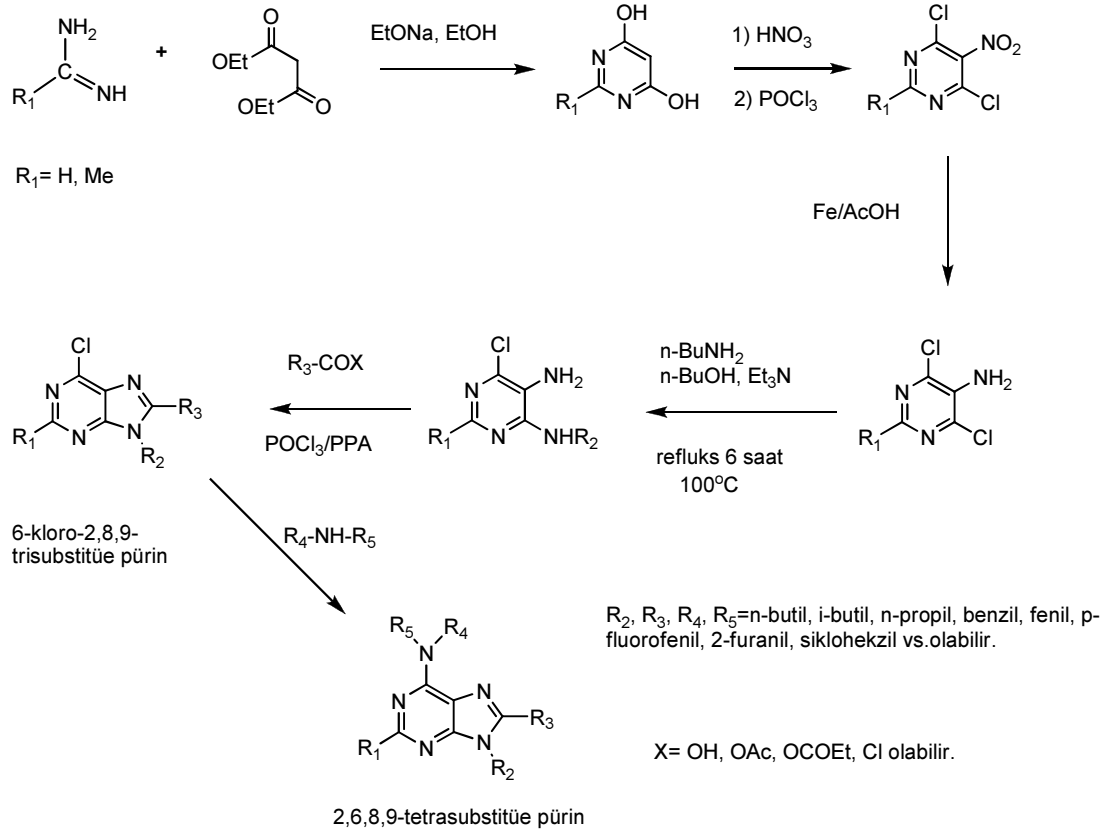
konumdaki Br atomu yerine –NHCOR veya –CONHR grupları getirilmiştir (Şekil 1.100). Yapılan deneylerde 2. konumdan amidasyon olabilmesi için öncelikle 6. konumdaki Cl atomunun alkil gruplarıyla sübsitüsyonun şart olduğu görülmüş, bunun için önce C-6 konumunda alkilasyon yapılmıştır (Vandromme ve ark., 2007).



Şekil 1.100. 9-Alkil-2-sübsitüeamido-6-sübsitüeamino pürin türevlerinin sentezi

Başka bir çalışmada ise pirimidin halkasından hareketle 6-kloro-2,8,9-trisübsitü ve 2,6,8,9-tetrasübsitü pürin türevleri (Şekil 1.101) sentezlenmiştir. Pirimidin yapısını sentezlemek için; amidin türevleri dietilmalonat ve sodyum etoksit

ile reaksiyona sokulmuş ve 4,6-dihidroksipirimidin türevleri elde edilmiştir. Bundan hareketle önce dikloronitropirimidin türevleri, sonra dikloroaminopirimidin türevleri sentezlenmiştir (Baindur ve ark., 2003).



Şekil 1.101. 6-Kloro-2,8,9-trisübstütüe ve 2,6,8,9-tetrasübstütüe pürin türevlerinin sentezi

Dikloroaminopirimidin türevleri n-butanol, trietilamin ve uygun amin türevleriyle reaksiyona girmiş ve 6-kloro-2-sübstütüe- N^4 -pirimidin-il-4,5-diamin türevleri elde edilmiştir (Baindur ve ark., 2003).

6-Kloro-2,8,9-trisübstütüe pürinlerin genel sentezinde, 6-kloro-2-sübstütüe- N^4 -pirimidin-il-4,5-diamin türevlerine uygun asit veya asit türevleri ve PPA eklenmiş, $POCl_3$ 'de iyice çözünmüş, sonra 6-12 saat boyunca karıştırılıp refluks edilmiştir. Elde edilen katı madde su ile seyreltildikten sonra üç kez etil asetat ile ekstraksiyon yapılmış, etil asetatlı kısımlar toplanmıştır. Etil asetatlı kısımlar $NaHCO_3$ ile yıkanıp,

bekletilip, Na_2SO_4 ile iyice kurutulduktan sonra flash kromatografi yapılarak izolasyonu sağlanmıştır (Yang ve ark., 2005).

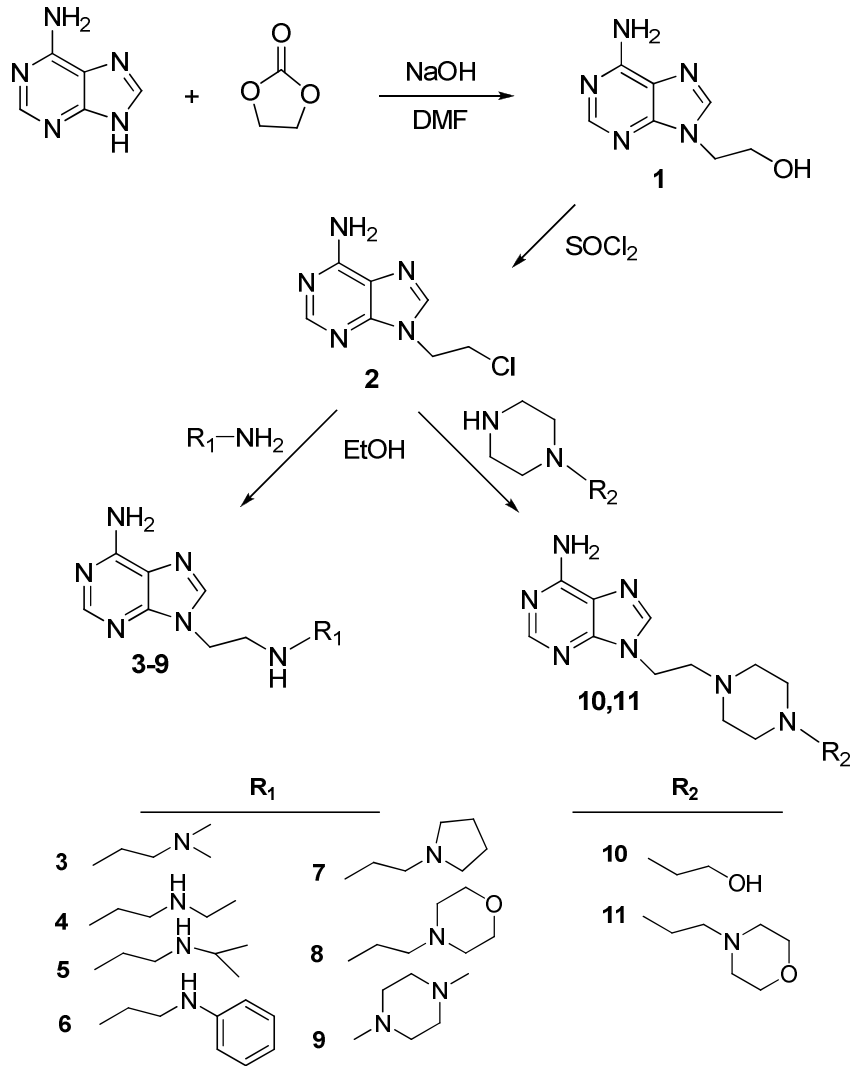
2,6,8,9-Tetrasüstitüe pürinlerin genel sentezi için 6-kloro-2,8,9-trisüstitüe pürin diklorometanda iyice çözölmüş, sonra her biri eşit olacak şekilde altı cam tüpe paylaştırılmış ve vakumdan geçirilmiştir. Bütil alkol içinde çözönmüş amin grubu tüplere eklenmiş ve tüpler 110°C 'de 7-17 saat ısıtılmış, bu sürenin sonunda tekrar vakumdan geçirilmiştir. Son olarak da HPLC/MS'den geçirilerek saf pürin analogları elde edilmiştir (Yang ve ark., 2005).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

2.1.1. 9-(Süstitüe aminoetil)adenin Türevlerinin Sentezi:

Tasarlanan 9-(süstitüe aminoetil)adenin türevlerine (**3-11**) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak 6-aminopürin (adenin) kullanılmış ve adeninin bazik ortamda (NaOH) etilen karbonat yapısına nükleofilik adisyonu sonucu 9-(2-hidroksietil)-9*H*-adenin (**1**) elde edilmiştir (Chen ve ark., 2006).

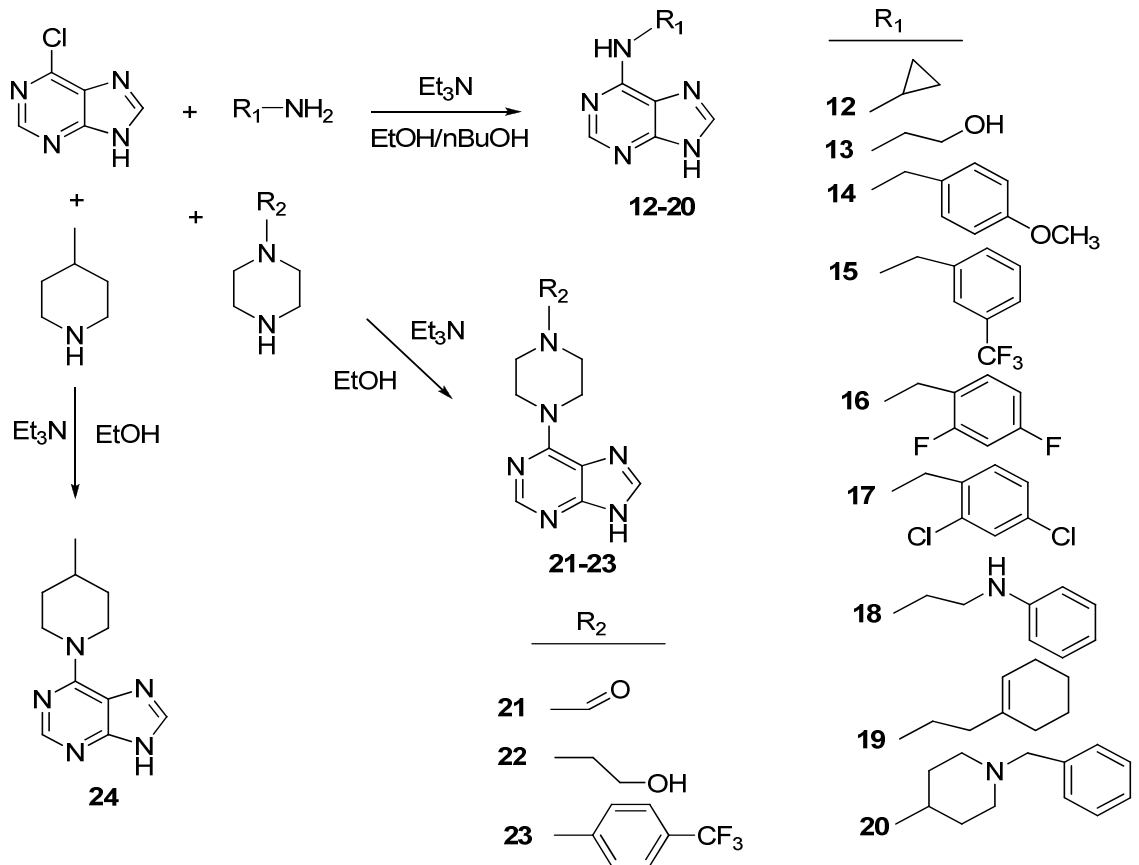


Şekil 2.1. 9-(Süstitüe aminoetil)adenin türevlerinin sentezi

Bileşik 1'in SOCl_2 ile muamelesi sonucu hazırlanan 9-(2-kloroetil)-9*H*-adeninden hareketle süstitüe etilen diamin ve N-süstitüe piperazin türevleri kullanılarak Cl atomunun nükleofilik süstitüsyonu ile sonuç bileşikler olan 9-(süstitüe aminoetil)adenin türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.1.)

2.1.2. 6-Süstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi:

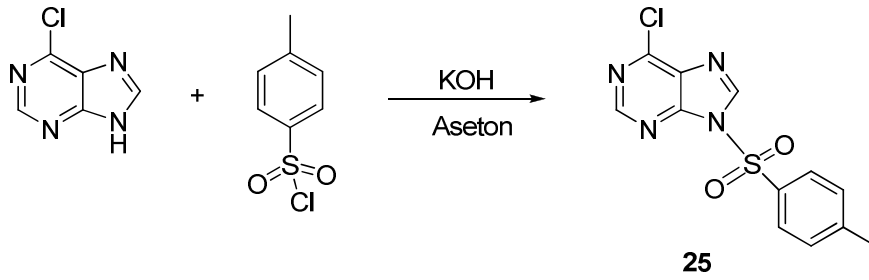
Tasarlanan 6-süstitüe aminopürin türevlerine (12-24) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak 6-kloropürin kullanılmıştır. Pürin yapısının 6. konumundaki Cl atomunun Et_3N varlığında siklopropilamin, hidroksietilamin, mono/disüstitüe benzilamin, süstitüe etil amin, N-süstitüe piperidin amin ve N-süstitüe piperazin amin grupları ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu 6-süstitüe aminopürin türevleri (Şekil 2.2.) elde edilmiştir (Dolezal ve ark., 2003).



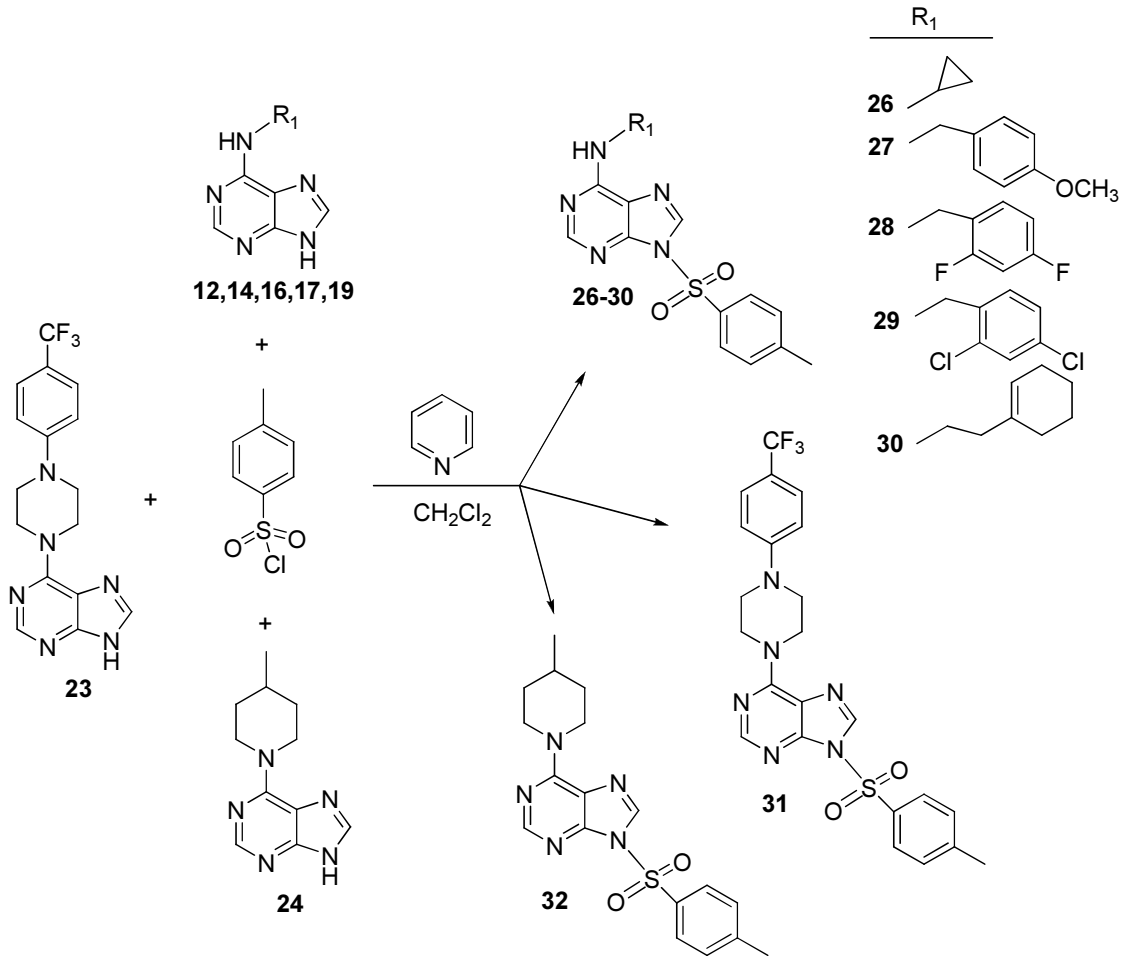
Şekil 2.2. 6-Süstitüe aminopürin türevlerinin sentezi

2.1.3. 9-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi:

9-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin türevlerine (**25-32**) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak 6-kloropürin veya 6-süstitüe aminopürin türevleri kullanılmış ve pürin yapısının 9. konumdan p-toluensülfonil klorür ile N-sülfonlanması sonucu tasarlanan bileşiklere ulaşılmıştır (Şekil 2.3, Şekil 2.4) (Bakkestuen ve ark., 2005, Garcia-Gimenez ve ark., 2007).



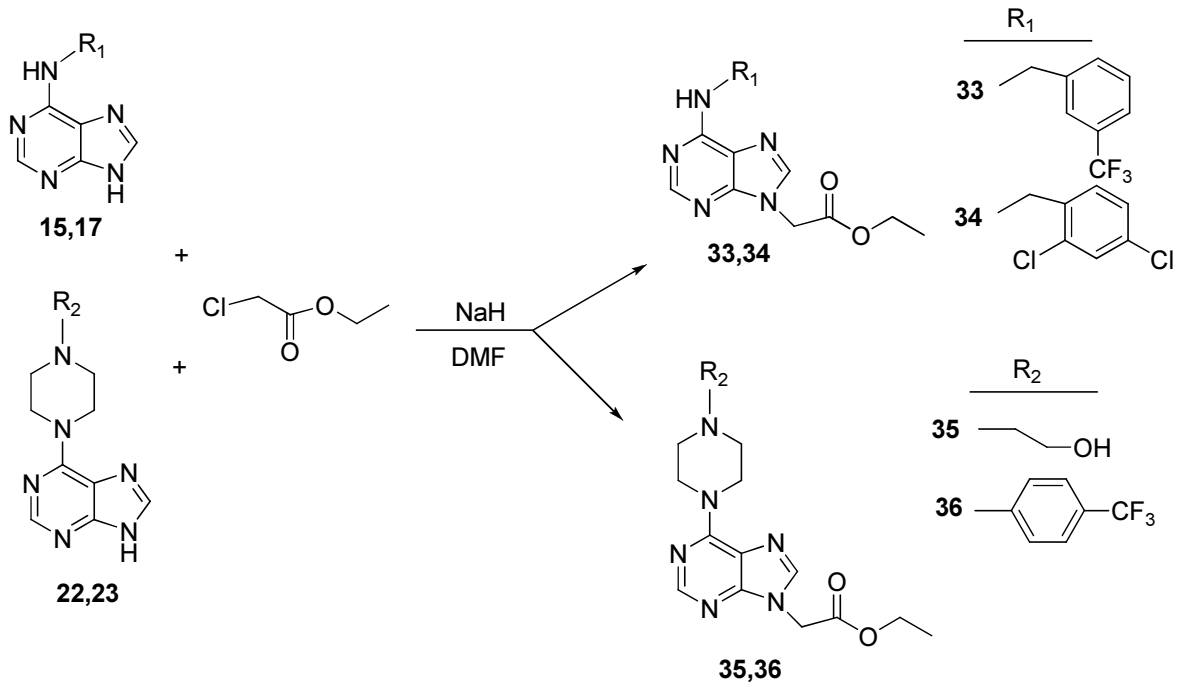
Şekil 2.3. 9-Toluensülfonil-6-kloro aminopürin bileşiğinin sentezi



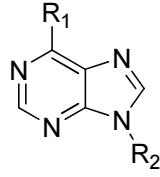
Şekil 2.4. 9-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin türevlerinin sentezi

2.1.4. Etil (6-sübstitüe aminopürin-9-il)asetat Türevlerinin Sentezi:

Tasarlanan etil (6-sübstitüe aminopürin-9-il) asetat türevlerine (**33-36**) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak 6-sübstitüe aminopürin bileşikleri (**15,17,22,23**) kullanılmıştır. 6-Sübstitüe aminopürin türevlerinin bazik ortamda (NaH) etil kloroasetat ile alkilasyonu sonuç bileşikleri vermiştir (Şekil 2.5.) (Kofoed ve ark., 2001).

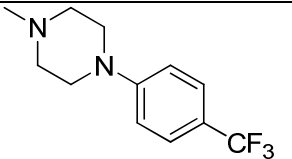
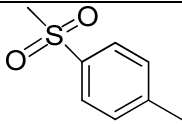
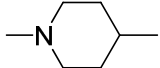
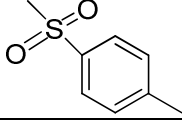
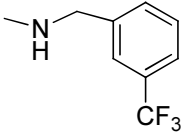
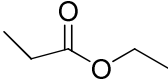
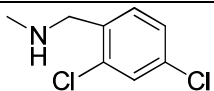
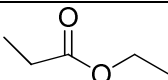
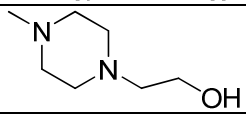
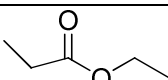
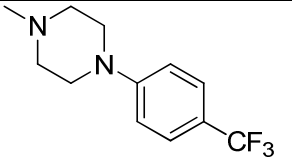
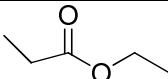


Şekil 2.5. Etil(6-sübstitüe aminopürin-9-il)asetat türevlerinin sentezi

Çizelge 2.1. Sentezlenen süstitüe adenin ve pürin türevi sonuç bileşikler (3-36)

Bileşik	R ₁	R ₂
3	NH ₂	
4	NH ₂	
5	NH ₂	
6	NH ₂	
7	NH ₂	
8	NH ₂	
9	NH ₂	
10	NH ₂	
11	NH ₂	
12		H
13		H
14		H
15		H

16		H
17		H
18		H
19		H
20		H
21		H
22		H
23		H
24		H
25	Cl	
26		
27		
28		
29		
30		

31	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)Cl)C=C1</chem>
32	 <chem>CN1CCN(C)CC1</chem>	 <chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)Cl)C=C1</chem>
33	 <chem>CNCC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1</chem>	 <chem>CCOC(=O)CC</chem>
34	 <chem>CNCC1=CC=C(Cl)C(Cl)=C1</chem>	 <chem>CCOC(=O)CC</chem>
35	 <chem>CN1CCN(CCO)CC1</chem>	 <chem>CCOC(=O)CC</chem>
36	 <chem>C1CCN(CC1)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	 <chem>CCOC(=O)CC</chem>

2.2. Gereç 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 İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır (Camag UV Lambası). Kolon kromatografisi için silika jel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

Çizelge 2.2. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

	Solvanlar	Oranı	Bileşikler
1	Etil asetat : metanol: NH ₃	1:0,5:0,1	1-13, 22, 24, 35
2	Kloroform: metanol: NH ₃	8:2:0,2	15-21, 23, 29
3	Kloroform: metanol	20:1	14, 27, 28, 29
4	Etil asetat : hekzan	1:1	26, 30, 31, 32, 34, 36
5	Etil asetat: metanol	4:1	25, 33

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayinleri, Buchi SMP-20 cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.1.3. Elementel Analiz *

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

2.2.1.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları *

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

Adenin (Aldrich), etilen karbonat (Merck), pellet NaOH (Aldrich), DMF (Merck), etilasetat (Riedel-de Haen), metanol (Riedel-de Haen), NH₃ (Merck), absolü etanol (Riedel-de Haen), SOCl₂ (Merck), benzen (Riedel-de Haen), kloroform (Riedel-de Haen), N-feniletildiamin (Aldrich), N-izopropiletildiamin (Aldrich), N-etiletildiamin (Aldrich), N,N-dimetiletildiamin (Aldrich), 1-amino-4-metil-piperazin (Aldrich), N-(2-aminoetil)pirolidin (Acros Organics), 4-(2-aminoetil)morfolin (Acros Organics), N-(2-hidroksietil)piperazin (Acros Organics),

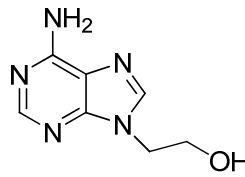
* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

1-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin (Acros Organics), 6-kloropürin (Aldrich), *p*-toluensülfonil klorür (Merck), N-(2-hidroksietil)piperazin (Acros Organics), n-Butanol (Merck), 2,4-diflorobenzilamin (Aldrich), (Et)₃N (Riedel-de Haen), 3-(triflorometil)benzilamin (Aldrich), 4-amino-1-benzil-piperidin (Aldrich), *p*-metoksibenzilamin(Aldrich), piridin (Sigma Aldrich), diklorometan (Riedel-de Haen), n-hekzan (Merck), N-(α , α , α -trifloro-*p*-toluil)piperazin (Acros Organics), anhidr Na₂SO₄ (Riedel-de Haen), 2,4-klorobenzilamin (Aldrich), kloroetilasetat (Aldrich), NaH (%95) (Aldrich), dietileter (Riedel-de Haen), anhidr DMF (Fluka), 2-siklohekzenil-benzilamin (Acros Organics), siklopropilamin (Aldrich), 2-hidroksietilamin (Acros Organics), 4-metil piperidin ((Aldrich), N-formil piperazin(Aldrich), N,N-dimetilasetamid (Fluka), fosfopentaoksit (Fluka).

3. BULGULAR

3.1. 9-(Süstitüe aminoetil) adenin Türevlerinin Sentezi:

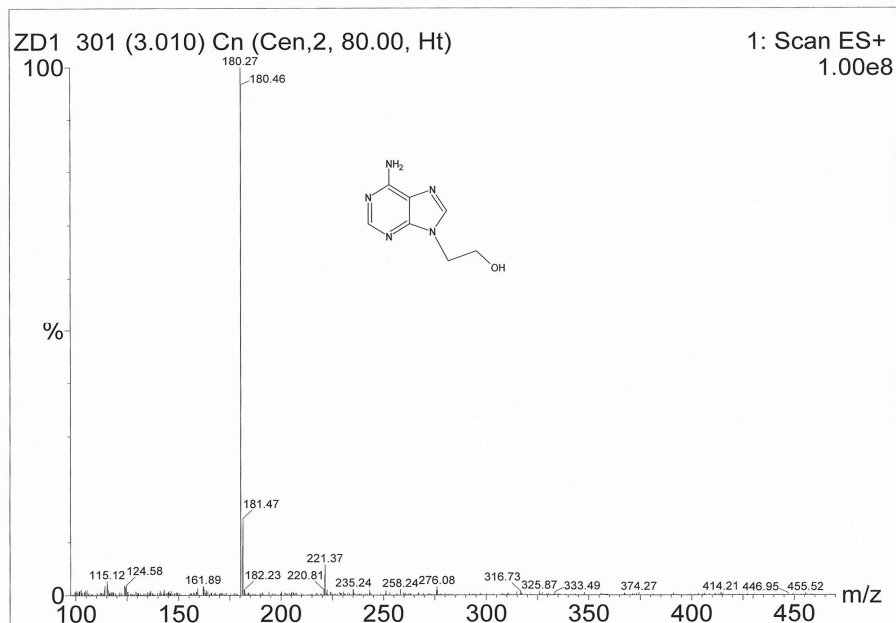
3.1.1. 6-Amino-9-(2-hidroksietil)-9H-pürin: (9-(2-hidroksietil)-9H- adenin) (1)



0.56 g (2.07 mmol) adenin üzerine, 0.4 g (4.54 mmol) etilen karbonat ve 1 pellet NaOH ilave edilip 10 ml DMF içerisinde çözöldü ve geri çeviren soğutucu altında 153-160 °C'de 4 saat ısıtıldı. DMF uçuruldu. Elde edilen ürün absöü etanolden kristallendirildi ve yıkandı. % 77.7 Verimle krem renkli madde elde edildi.

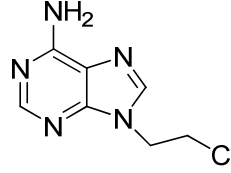
E.N: 238.3-240.4 (Chen ve ark., 2006).

Kütle Spektrumu: m/e 180.27 (%100) (M+1).



Şekil 3.1. Bileşik 1'in kütle spektrumu

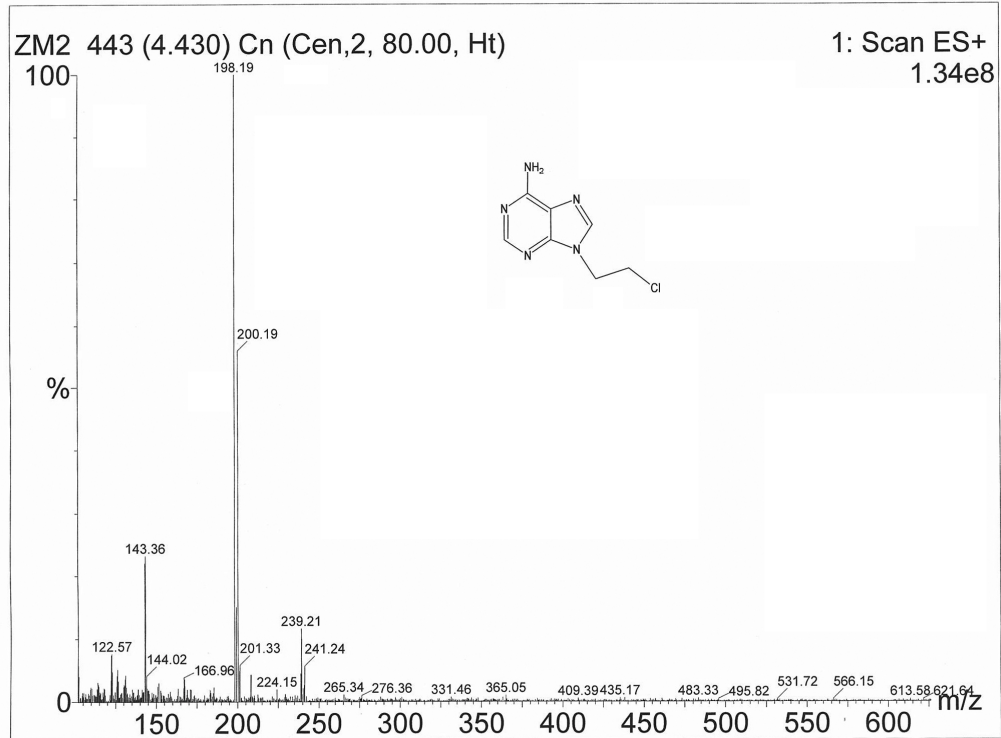
3.1.2. 6-Amino-9-(2-kloroetil)-9H-pürin: (9-(2-kloroetil)-9H- adenin) (2)



0,19 g (1.06 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adenin (1)'e, 7 ml SOCl₂ ilave edilerek çözüldü. Geri çeviren soğutucuda 2,5 saat ısıtıldı. Solvan evaporatörde uçuruldu, SOCl₂'ün ortamda kalmaması için ürün benzenle 4 kere muamele edilerek uçuruldu. Elde edilen ürün absolü etanolden kristallendirildi. % 71.6 Verimle bileşik elde edildi.

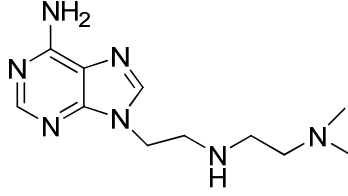
E.N: 204,4-205,6 °C (Chen ve ark., 2006).

Kütle Spektrumu: m/e 198.19 (%100) (M+1).



Şekil 3.2. Bileşik 2'in kütle spektrumu

3.1.3. 6-Amino-9-[2-[2'-(N,N-dimetilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (3)
9-[2-[2'-(N,N-dimetilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (3)



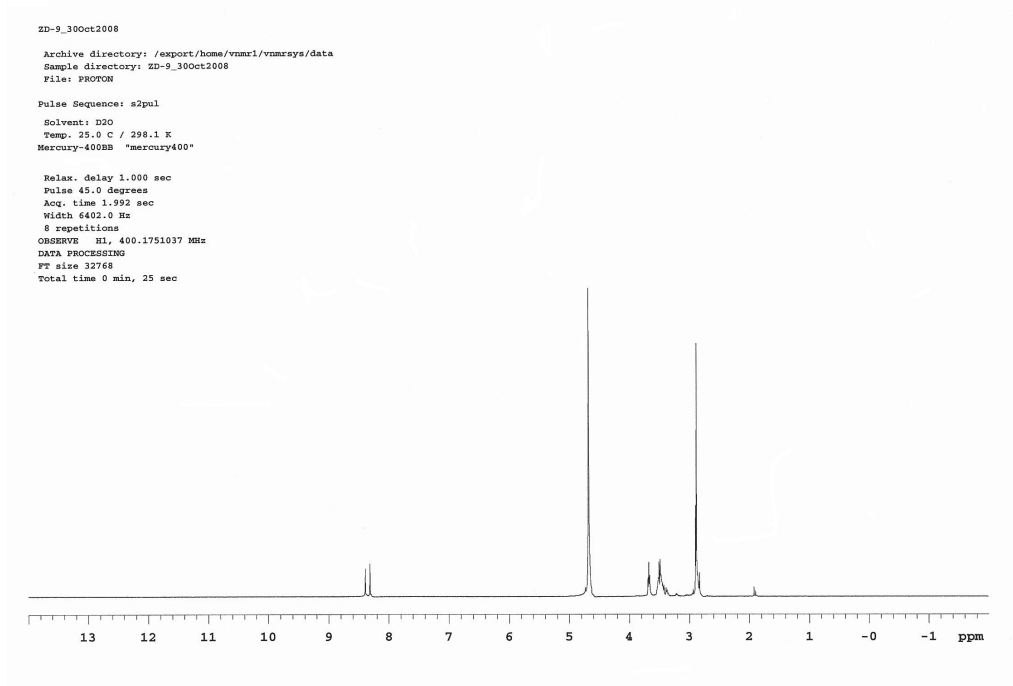
Bileşik 1'de verilen yöntemle 9-(2'-hidroksietil)adenin sentezlendi. 0,3 g (1.676 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik 2'de verilen yöntem kullanılarak 9-(2'-kloroetil)adenin elde edildi. 9-(2'-kloroetil)adenin üzerine, 1,8 ml (16,4 mmol) N,N-dimetiletildiamin ve 8 ml absolü EtOH ilave edildi. 80 °C'de karıştırılarak geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Reaksiyonun sonunda solvan evaporatörde uçuruldu. EtOAc:EtOH:NH₃ (10:5:0,3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Absolü EtOH'de çözülüp, %37'lik HCl ilavesi ile HCl tuzu eter ile çöktürüldü. % 48 Verim ile 0,23 g bileşik elde edildi.

E.N: 225-228 °C.

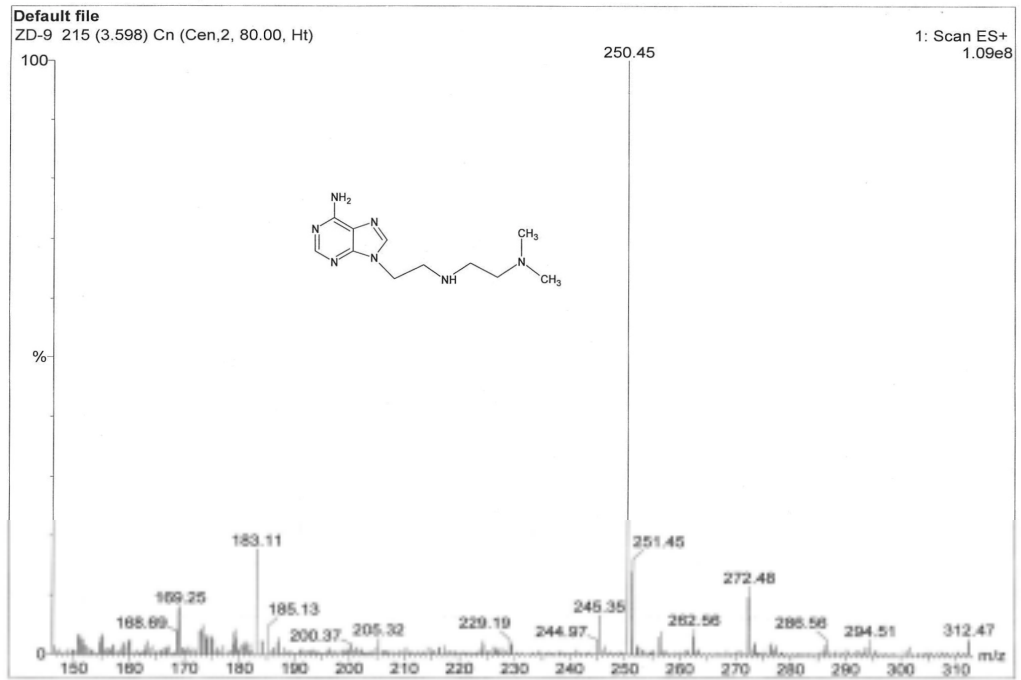
¹H-NMR Spektrumu (D₂O) δppm

2.88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.41-3.55 (m, 8H, CH₂), 3.67 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.31 (s, 1H, H-8), 8.39 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 250.45 (%100) (M+1).

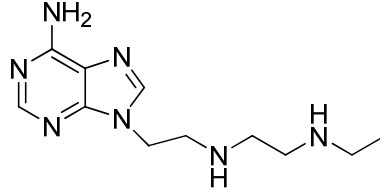


Şekil 3.3. Bileşik 3'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.4. Bileşik 3'ün kütle spektrumu

3.1.4. 6-Amino-9-[2-[2'-(N-etilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (4)
9-[2-[2'-(N-etilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (4)



0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-Hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 1 ml (9,47 mmol) N-etiletilendiamin ve 8 ml absölü etanol ilave edilerek 47 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Reaksiyonun sonunda solvan evaporatörde uçuruldu. EtOAc:EtOH:NH₃ (10:5:0,3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **3'**de verilen yöntem ile HCl tuzu yapıldı. % 45 Verim ile 0,18 g bileşik elde edildi.

E.N: 255-258 °C.

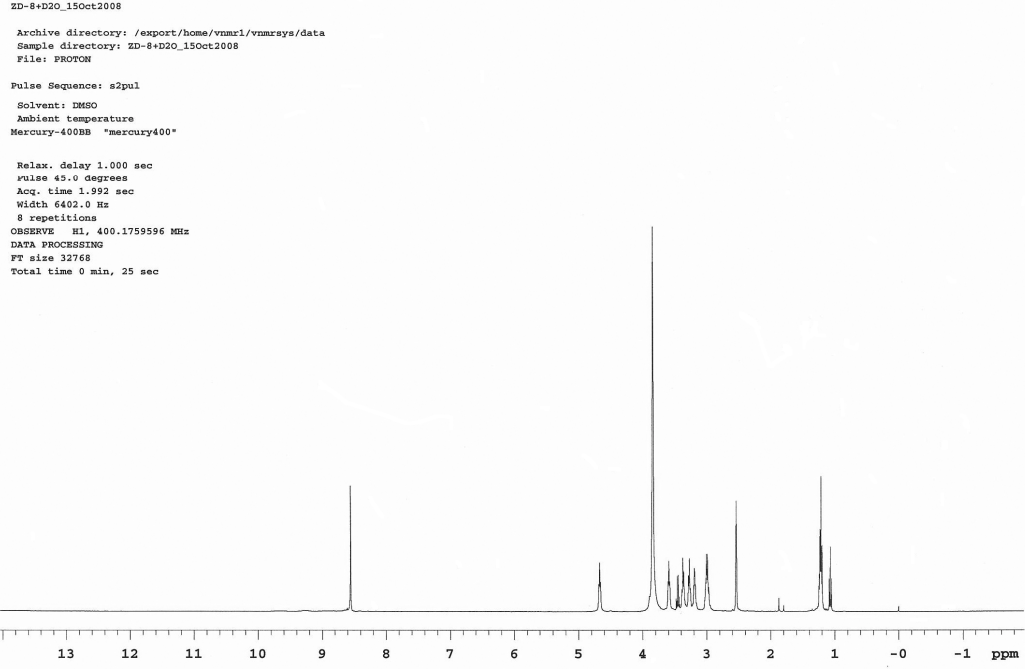
Elementel Analiz: C₁₁H₁₉N₇.4HCl.0.4C₂H₅OH.0.2H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	33.97	6.23	23.50
Analiz:	33.81	6.61	23.89

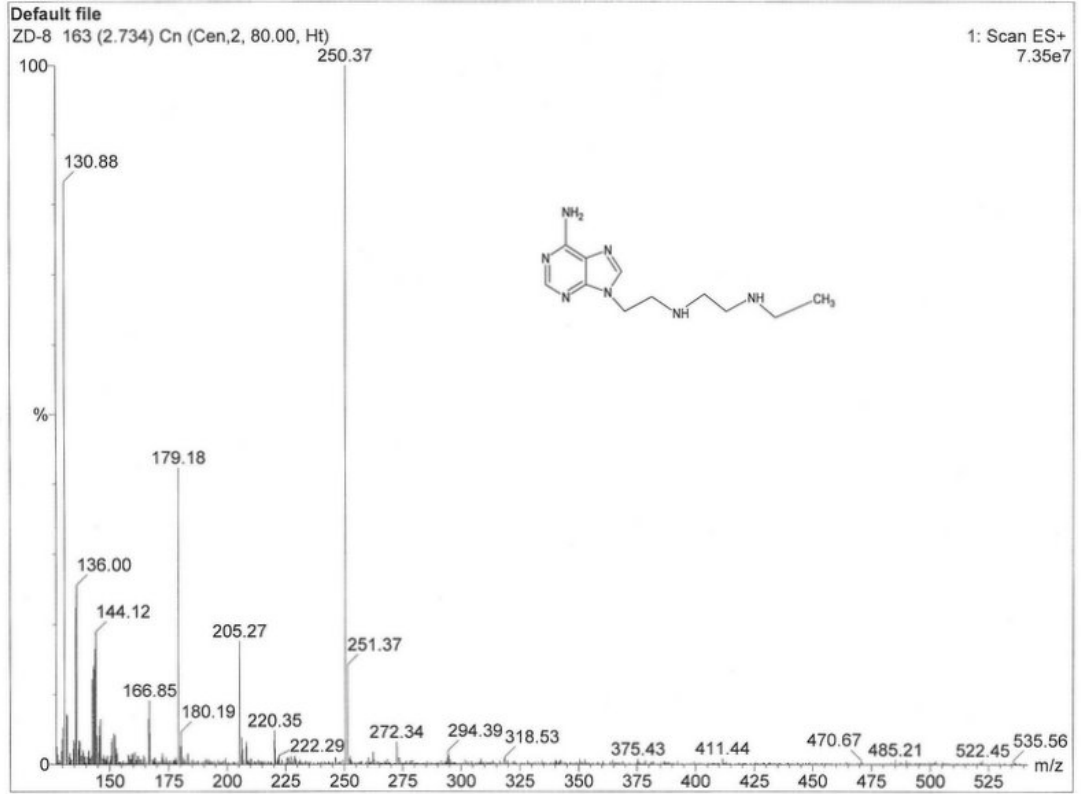
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

1.21 (t, 3H, CH₃), 2.94-3.04 (m, 4H, CH₂), 3.19 (t, 2H, CH₂), 3.27 (t, 2H, CH₂), 3.59 (t, 2H, CH₂), 4.67 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.55 (s, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 250.37 (%100) (M+1).

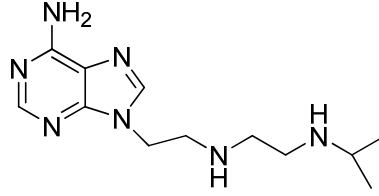


Şekil 3.5. Bileşik 4'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.6. Bileşik 4'ün kütle spektrumu

3.1.5. 6-Amino-9-[2-[2'-(N-izopropilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (5)
9-[2-[2'-(N-İzopropilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (5)



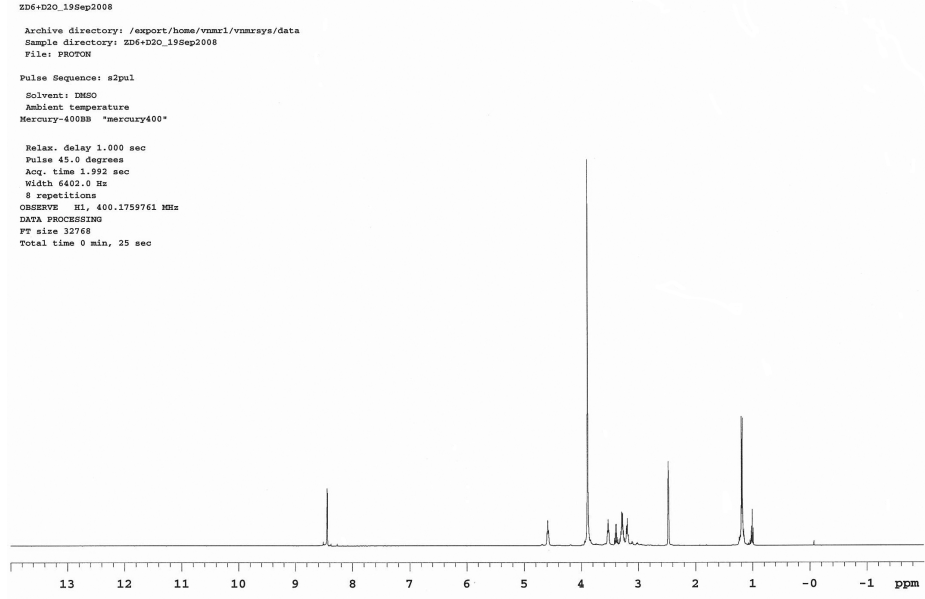
0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **2'**de verilen yöntem kullanılarak 9-(2'-kloroetil)adenin elde edildi. 9-(2'-kloroetil)adenin üzerine 0,4 ml (3,2 mmol) N-izopropiletilendiamin ilave edildi. 100-135°C'de 3,5 saat ısıtıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **3'**de verilen yöntem ile HCl tuzu yapıldı. % 9,56 Verim ile 0,04 g ürün elde edildi.

E.N: 216-218 °C.

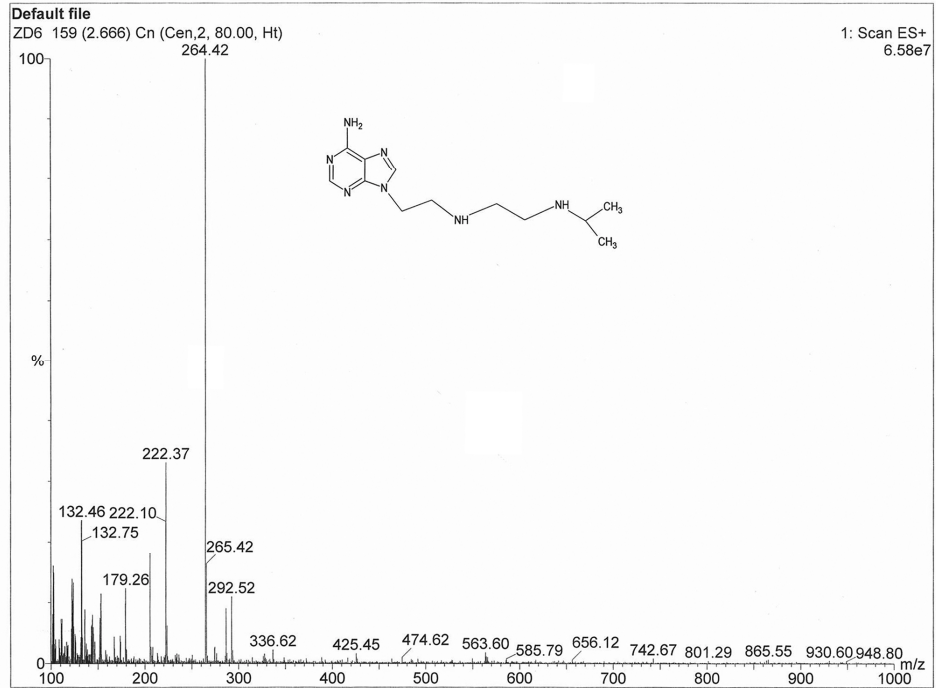
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

1.19 (d, 6H, CH₃), 3.16-3.34 (m, 5H, CH, CH₂), 3.52 (t, 2H, CH₂), 4.58 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.44 (s, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 264.42 (%100) (M+1).

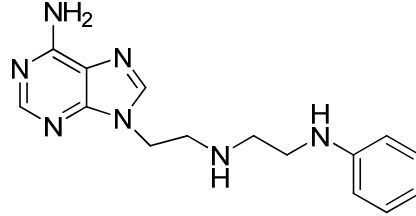


Şekil 3.7. Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.8. Bileşik 5'in kütle spektrumu

3.1.6. 6-Amino-9-[2-[2'-(N-fenilamino)etil]amino]etil-9H-pürin (6)
9-[2-[2'-(N-Fenilamino)etil]amino]etil-9H-adenin (6)



0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3**'de verilen yöntem ile 0,5 ml (2,3 mmol) N-feniletildiamin ve 8 ml absöl EtOH ilave edilerek 11 saat reflüks'in sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 18,55 Verim ile 0.08 g ürün elde edildi.

E.N: 136-139 °C

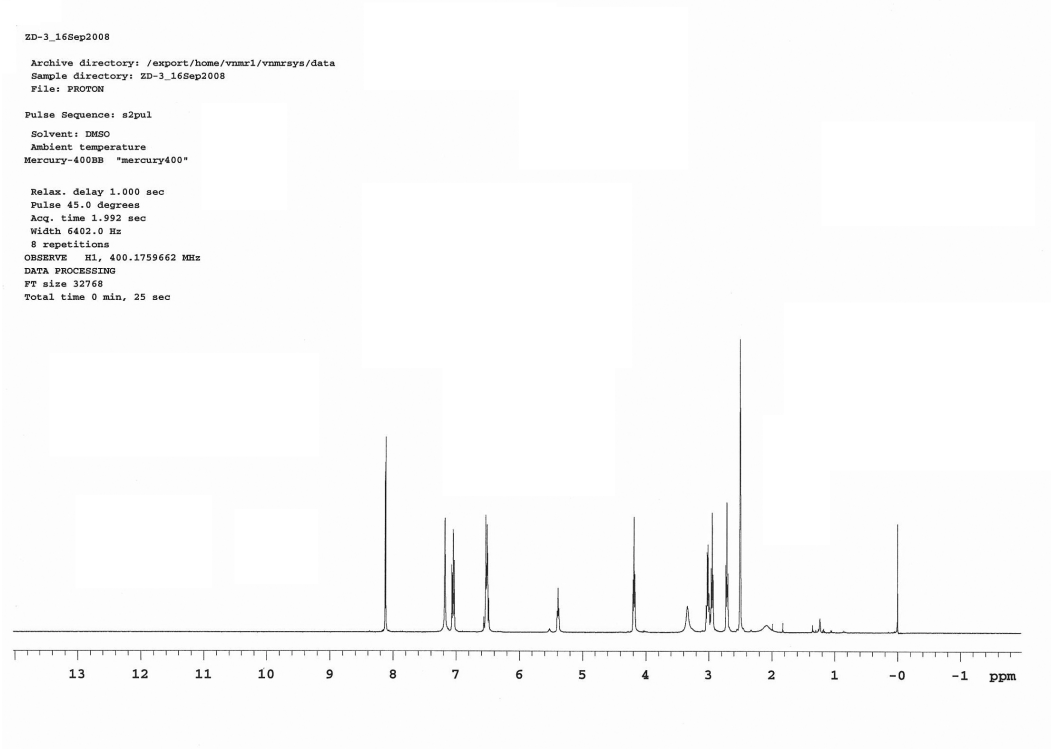
Elementel Analiz: C₁₅H₁₉N₇·0.05CH₂Cl₂. 0.1C₆H₁₄

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	60.59	6.66	31.60
Analiz:	60.98	6.26	31.42

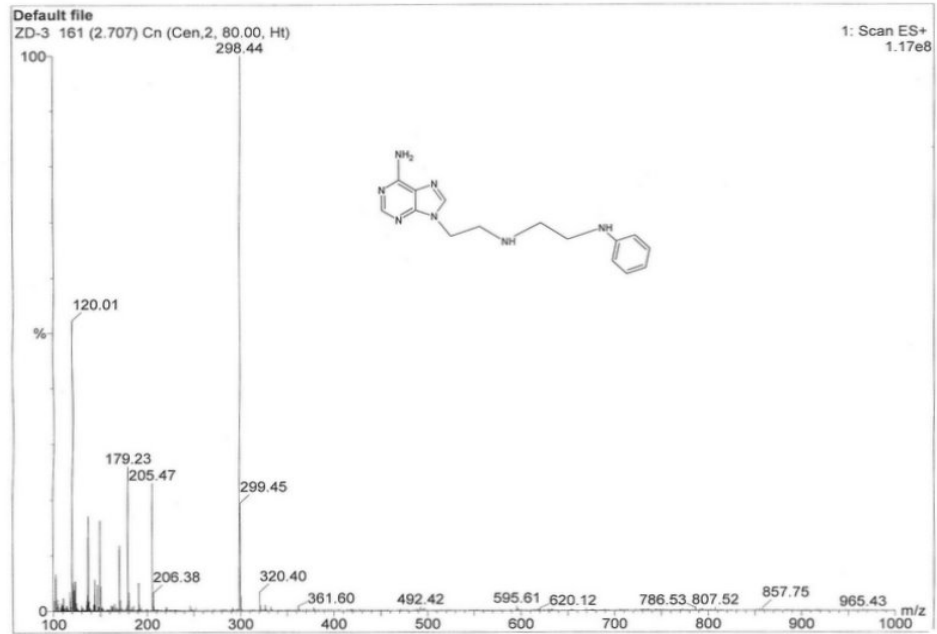
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

2.10 (br s, 1H, NH), 2.71 (t, 2H, CH₂), 2.90-3.06 (m, 4H, CH₂), 4.18 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 5.38 (t, 1H, Ph-NH), 6.46-6.57 (m, 3H, H-2',6',4'), 7.05 (t, 2H, H-3',5', J_o=7.6 Hz), 7.18 (s, 2H, NH₂), 8.12 (d, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 298.44 (%100) (M+1).

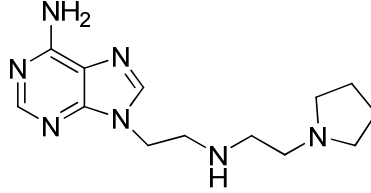


Şekil 3.9. Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.10. Bileşik 6'nın kütle spektrumu

3.1.7. 6-Amino-9-[2-[2'-(1-pirolidinil)etil]amino]etil-9*H*-pürin (7)
9-[2-[2'-(1-pirolidinil)etil]amino]etil-9*H*-adenin (7)



0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adenin' den hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 0,6 ml (4,73 mmol) N-(2-aminoetil)pirolidin ve 10 ml absölü etanol ilave edilerek 15 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,25) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **3'**de verilen yöntem ile HCl tuzu yapıldı. 40,2 Verim ile 0.175 g ürün elde edildi.

E.N: 185-187 °C.

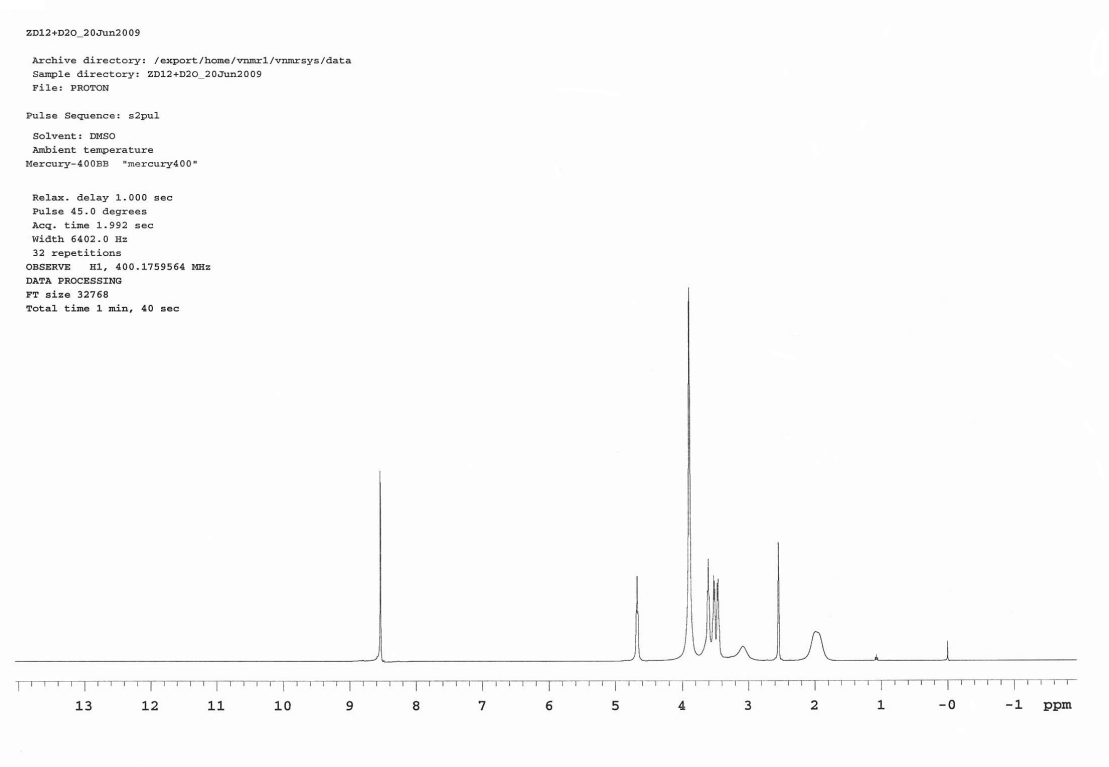
Elementel Analiz: C₁₃H₂₁N₇.4HCl.0.7CH₃OH.1.5H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	34.96	6.59	20.83
Analiz:	34.66	6.29	20.49

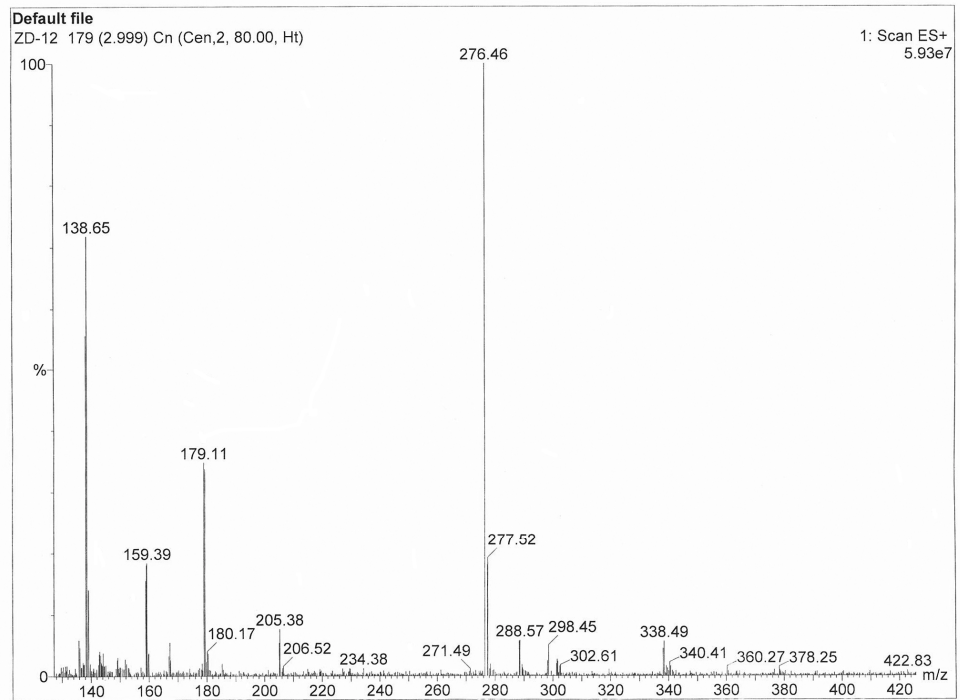
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

1.99 (br s, 4H, Pirol CH₂), 3.08 (br s, 2H, Pirol N-CH₂), 3.40-3.68 (m, 6H, N-CH₂, Pirol N-CH₂), 4.67 (t, 2H, pürin-N-CH₂), 8.54 (s, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 276.43 (%100) (M+1).

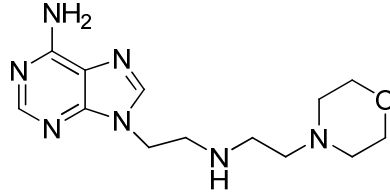


Şekil 3.11. Bileşik 7'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.12. Bileşik 7'nin kütle spektrumu

3.1.8. 6-Amino-9-[2-[2'-(4-morfolinil)etil]amino]etil-9H-pürin (8)
9-[2-[2'-(4-Morfolinil)etil]amino]etil-9H-adenin (8)



0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 0,9 ml (6,86 mmol) 4-(2-aminoetil)morfolin ve 10 ml absolü etanol ilave edilerek 40 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %51,25 Verim ile 0,205 g ürün elde edildi.

E.N: 218-220 °C.

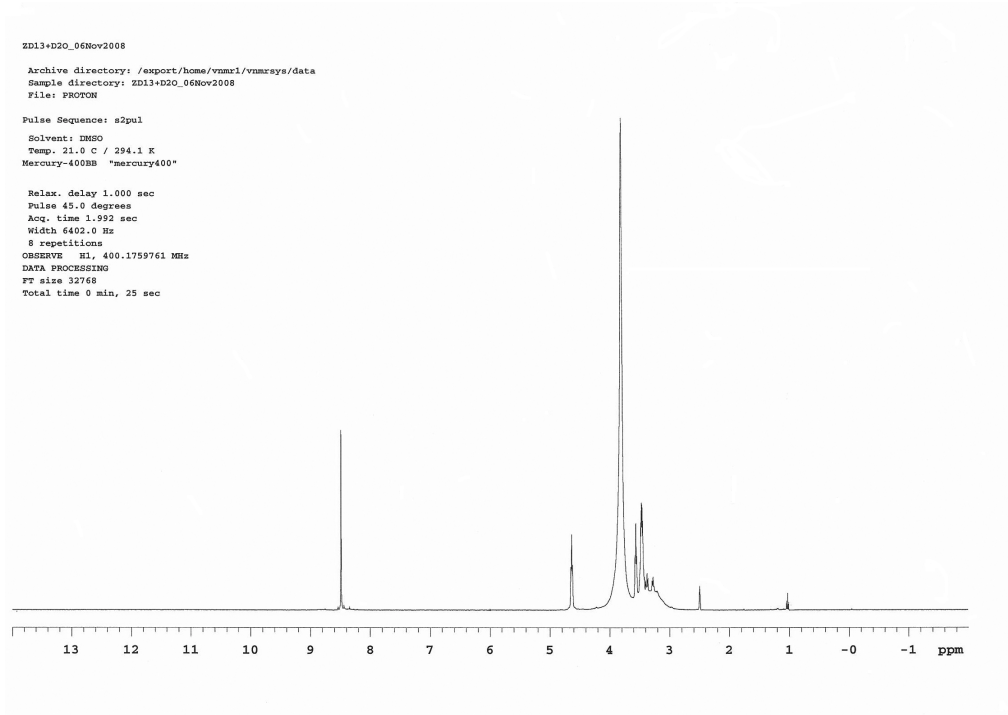
Elementel Analiz: C₁₃H₂₁N₇O.4HCl.0.5CH₃OH.0.5H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	35.08	6.11	21.21
Analiz:	35.28	5.81	21.12

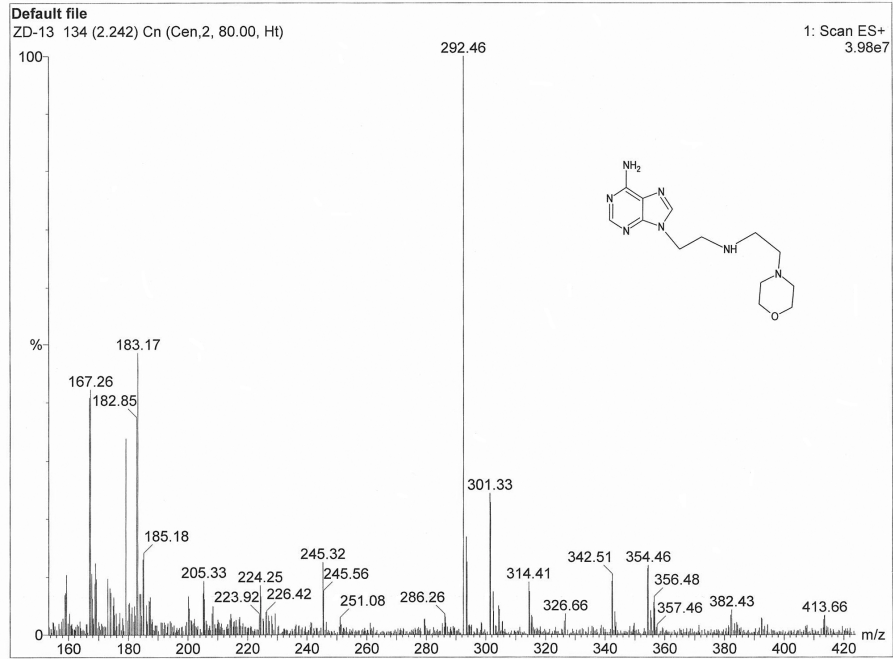
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

3.10-3.60 (m, 14H, CH₂, morfolin CH₂), 4.63 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.49 (d, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 292.46 (%100) (M+1).

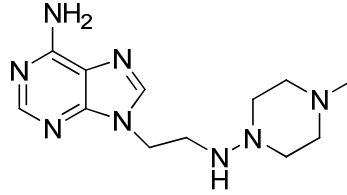


Şekil 3.13. Bileşik 8'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.14. Bileşik 8'in kütle spektrumu

3.1.9. 6-Amino-9-[2-(4-metilpiperazin-1-il)amino]etil-9H-pürin (9)
9-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)amino]etil-9H-adenin (9)



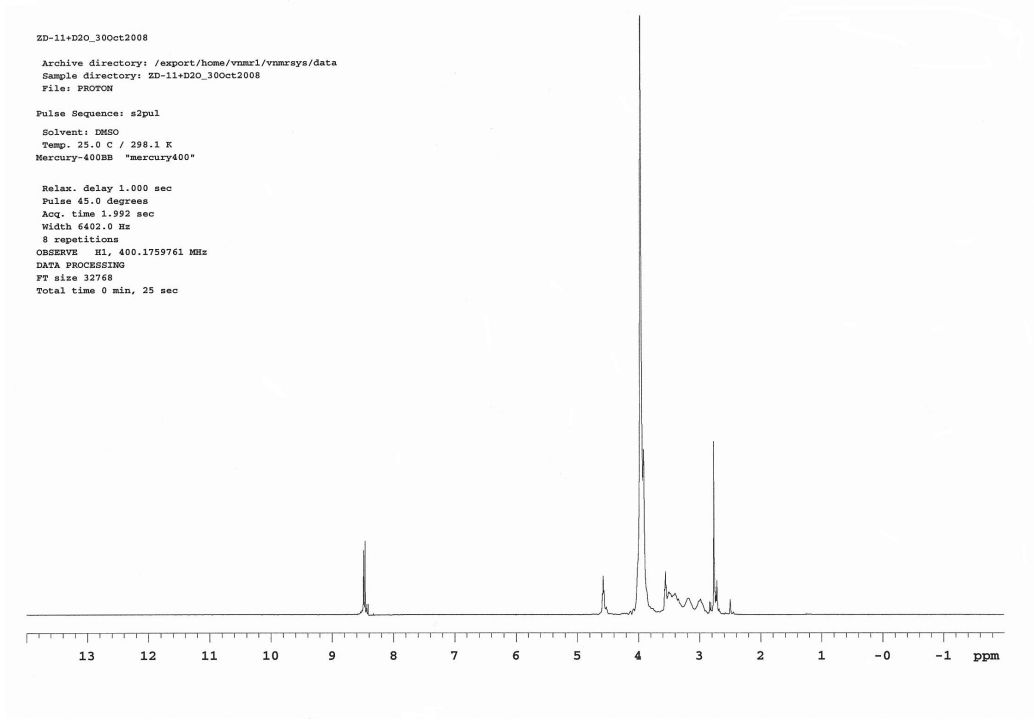
0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 1 ml (8,31 mmol) 1-amino-4-metil piperazin ve 10 ml absolü EtOH ilave edilerek 26 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **3'**de verilen yöntem ile HCl tuzu yapıldı. % 6,87 Verim ile 0,03 g ürün elde edildi.

E.N: 215-218 °C.

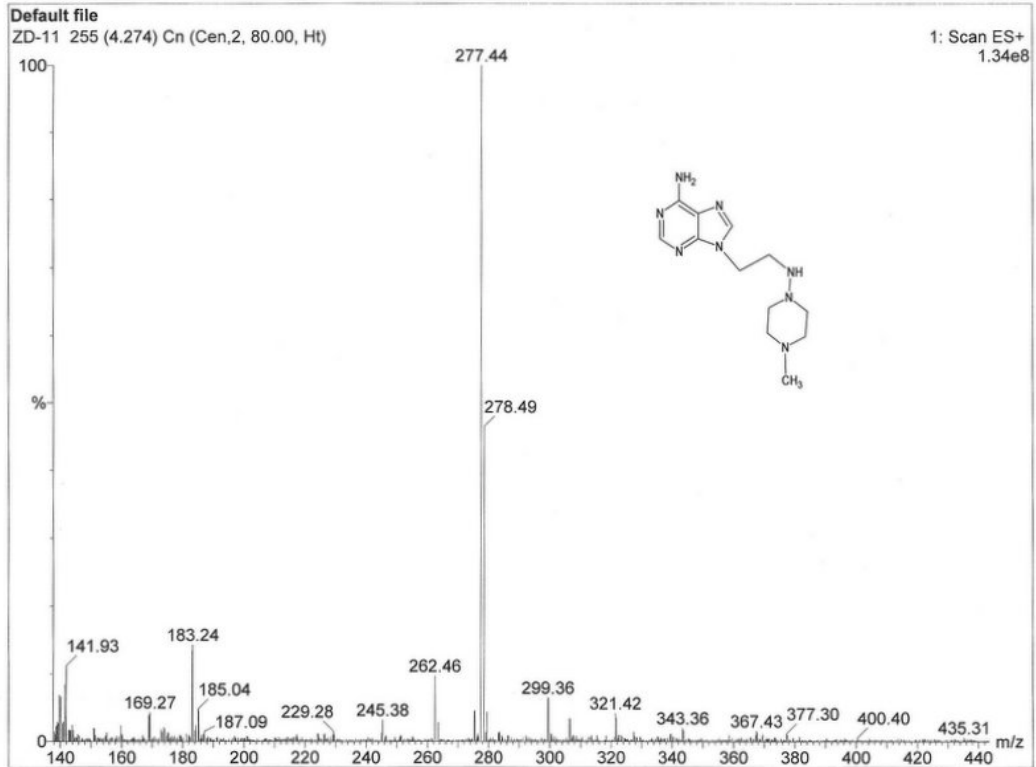
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

2.76 (s, 3H, CH₃), 2.88-3.60 (m, 10H, CH₂, piperazin CH₂), 4.57 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.47 (d, 2H, H-8, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 277.44 (%100) (M+1).

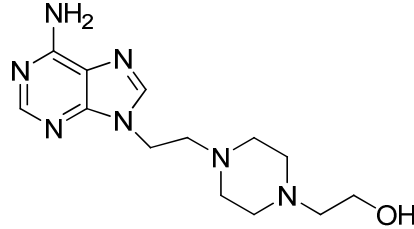


Şekil 3.15. Bileşik 9'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.16. Bileşik 9'un kütle spektrumu

3.1.10. 6-Amino-9-[2-[4-(2-hidroksietil)]piperazin-1-il]etil-9H-pürin (10)
9-[2-[4-(2-hidroksietil)]piperazin-1-il]etil-9H-adenin (10)



0,25 g (1,39 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 0,5 ml (4,07 mmol) N-(2-hidroksietil) piperazin ve 12 ml absölü EtOH ilave edilerek 30 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Bileşik **3'**de verilen yöntem ile HCl tuzu yapıldı. % 76,47 Verim ile 0,35 g ürün elde edildi.

E.N: 243-246 °C.

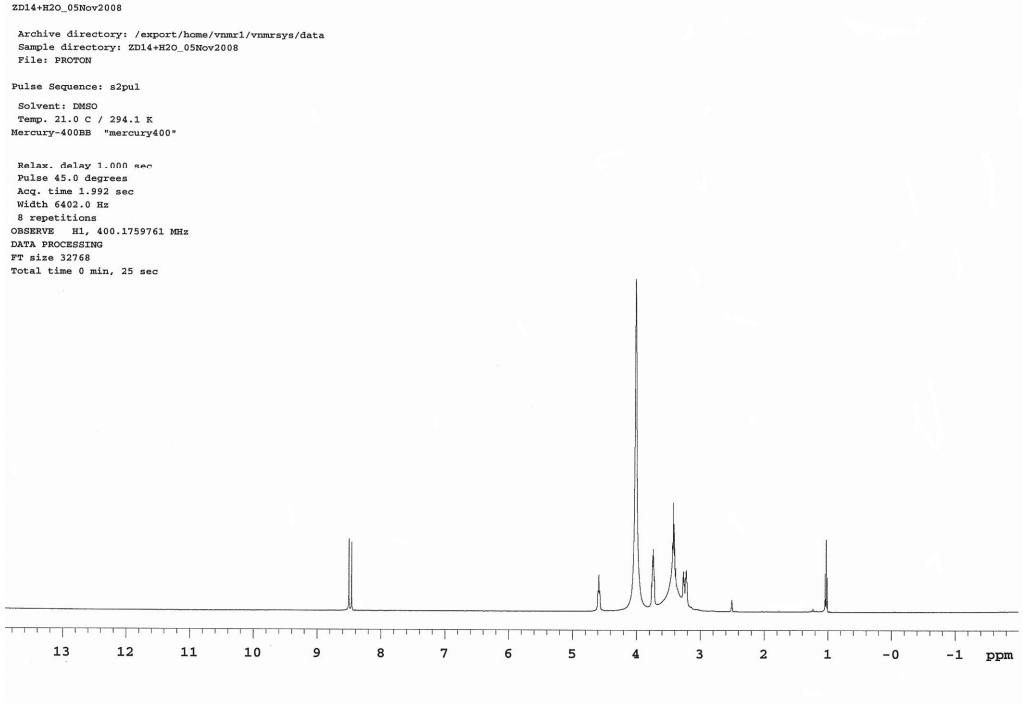
Elementel Analiz: C₁₃H₂₁N₇O.4HCl.1.6CH₃OH

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	35.90	6.48	20.07
Analiz:	35.95	6.10	19.71

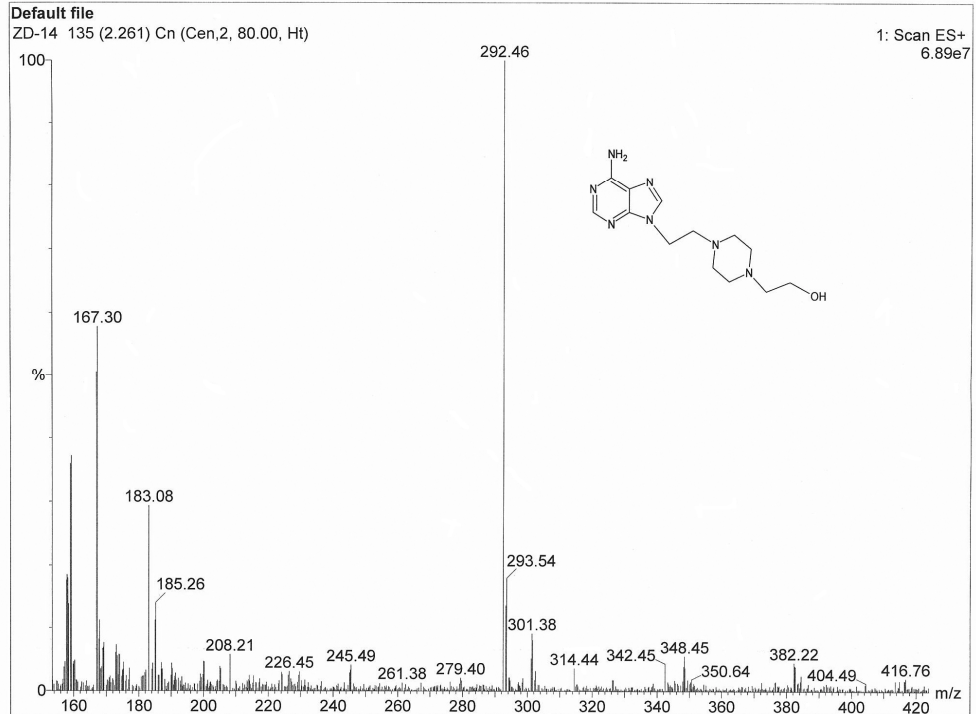
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

3.18-3.53 (m, 10H, CH₂, piperazin CH₂), 3.74 (t, 4H, CH₂), 4.58 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.45 (s, 1H, H-8), 8.49 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 292.46 (%100) (M+1).

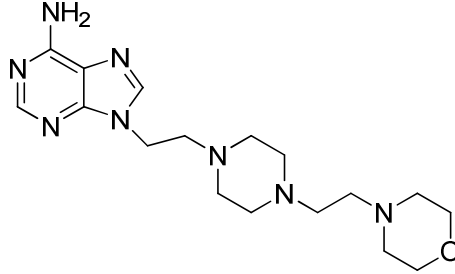


Şekil 3.17. Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.18. Bileşik 10'un kütle spektrumu

3.1.11. 6-Amino-9-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]]piperazin-1-il]etil-9H-pürin (11)
9-[2-[4-[2-(morfolin-4-il)etil]]piperazin-1-il]etil-9H-adenin (11)



0,25 g (1,396 mmol) 9-(2'-hidroksietil)adeninden hareketle bileşik **3'**de verilen yöntem ile 0,6955 g (3,5 mmol) 1-[2-(morfolin-4-il)etil]piperazin ve 8 ml absolü EtOH ilave edilerek 50 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH:NH₃ (10:5:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 39,7 Verim ile 0,22 g ürün elde edildi.

E.N: 258 °C'de dekompoze oldu, 265-268 °C'de eridi.

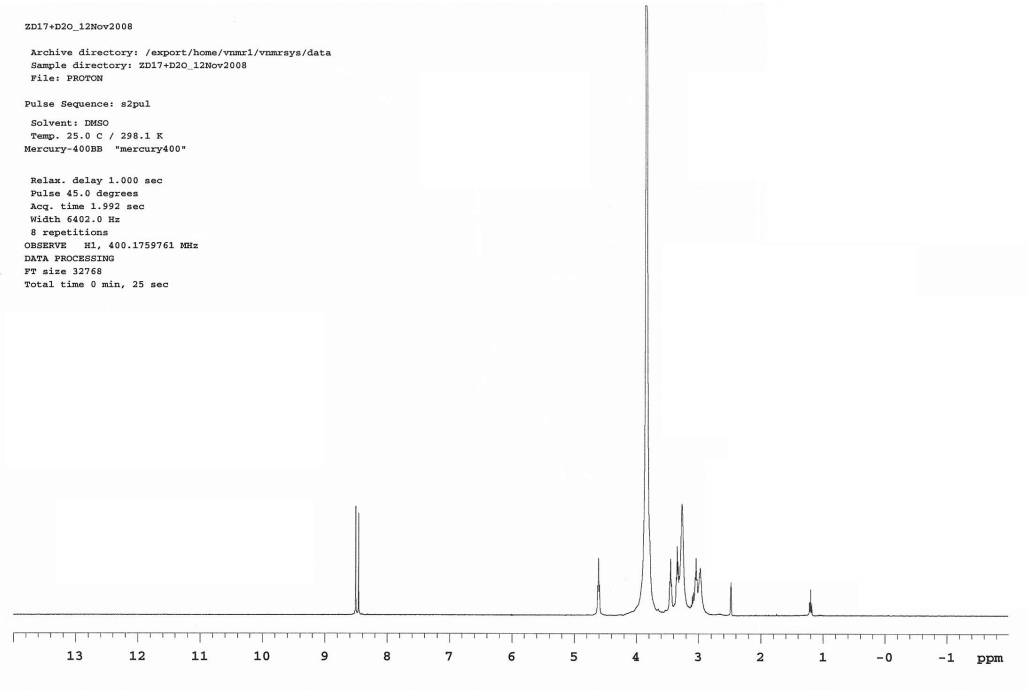
Elementel Analiz: C₁₇H₂₈N₈O.4HCl.0.5CH₃OH.0.5CHCl₃

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	37.14	5.97	19.25
Analiz:	37.11	6.34	19.21

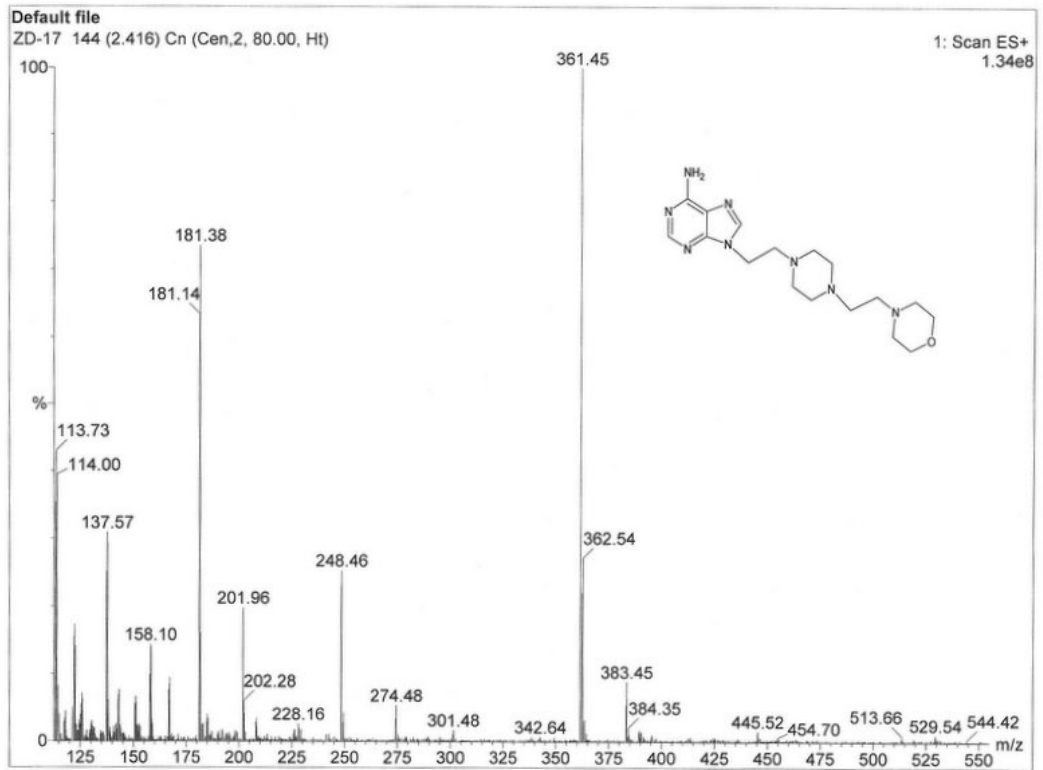
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

2.94-3.48 (m, 22H, CH₂, piperazin CH₂, morfolon CH₂), 4.60 (t, 2H, Pürin-N-CH₂), 8.46 (s, 1H, H-8), 8.57 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 361.45 (%100) (M+1).



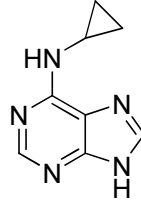
Şekil 3.19. Bileşik 11'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.20. Bileşik 11'in kütle spektrumu

3.2. 6-Sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi:

3.2.1. 6-Siklopropilamino-9*H*-pürin (12)



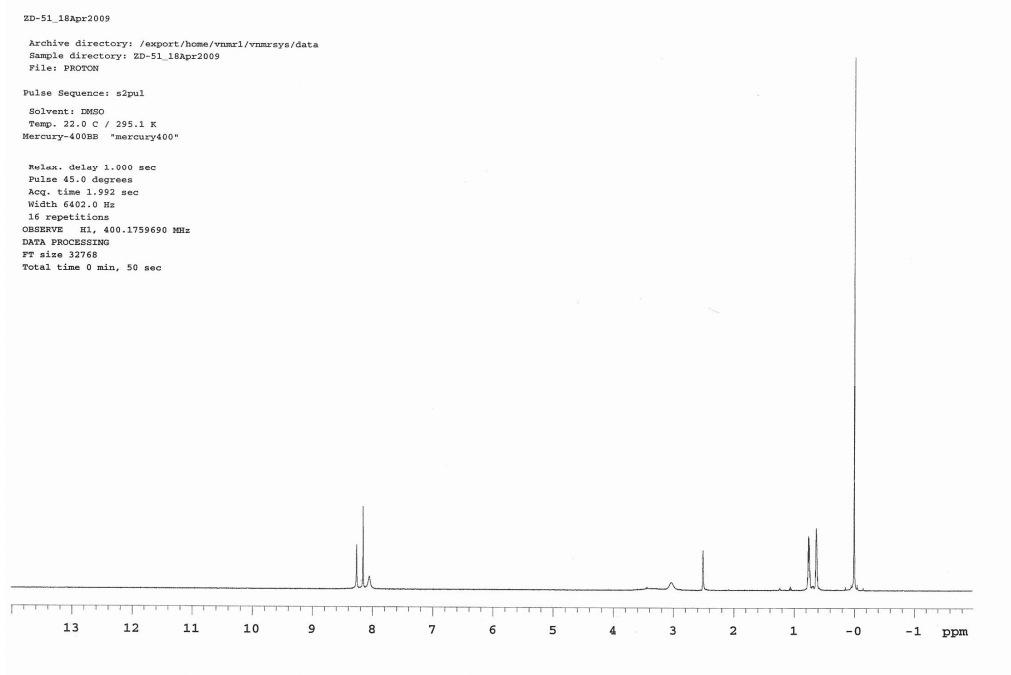
0,2 g (1,29 mmol) 6-kloropürin üzerine 0.2 ml (2,85 mmol) siklopropilamin, 0,3 ml (Et)₃N (2,168 mmol) ve 5 ml absolü EtOH ilave edilerek 80-90 °C’de 10 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Absolü ETOH’dan kristallendirildi. % 47,95 Verim ile 0,108 g ürün elde edildi.

E.N: 226-230 °C, **E.N:** 237-240 °C (Tisdale ve ark., 1995).

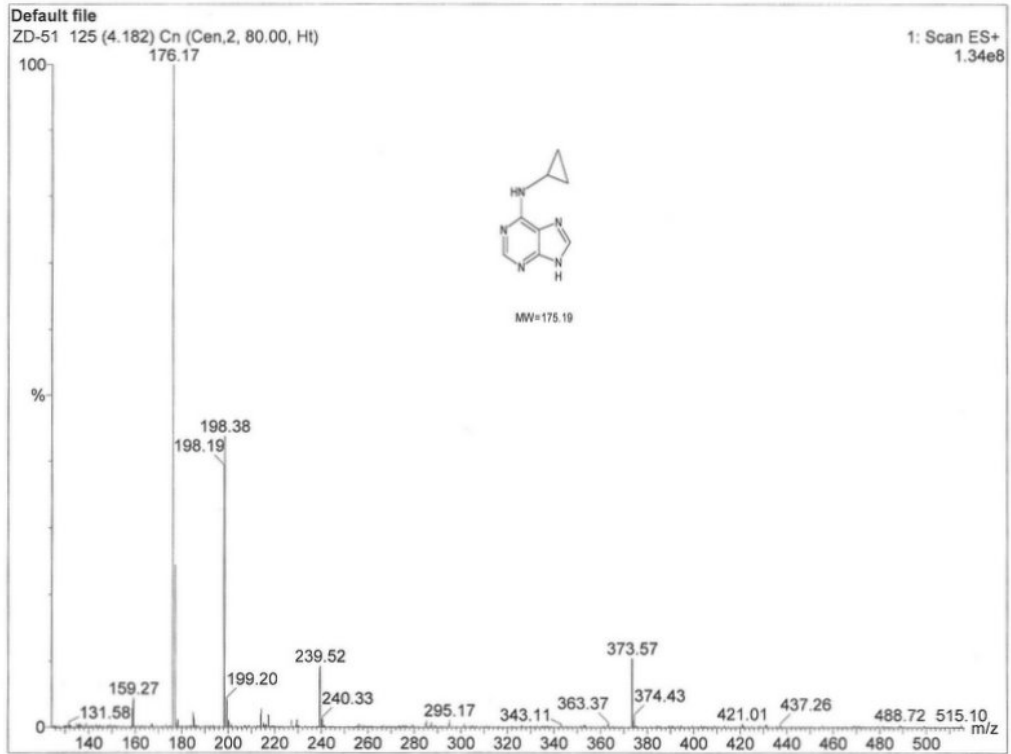
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

0.61-0.78 (m, 4H, CH₂), 3.03 (br s, 1H, CH), 8.05 (br s, 1H, pürin NH), 8.15 (s, 1H, H-8), 8.26 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 176.17 (%100) (M+1).

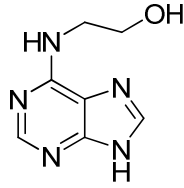


Şekil 3.21. Bileşik 12'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.22. Bileşik 12'nin kütle spektrumu

3.2.2. 6-(2-hidroksietil)amino-9H-pürin (13)



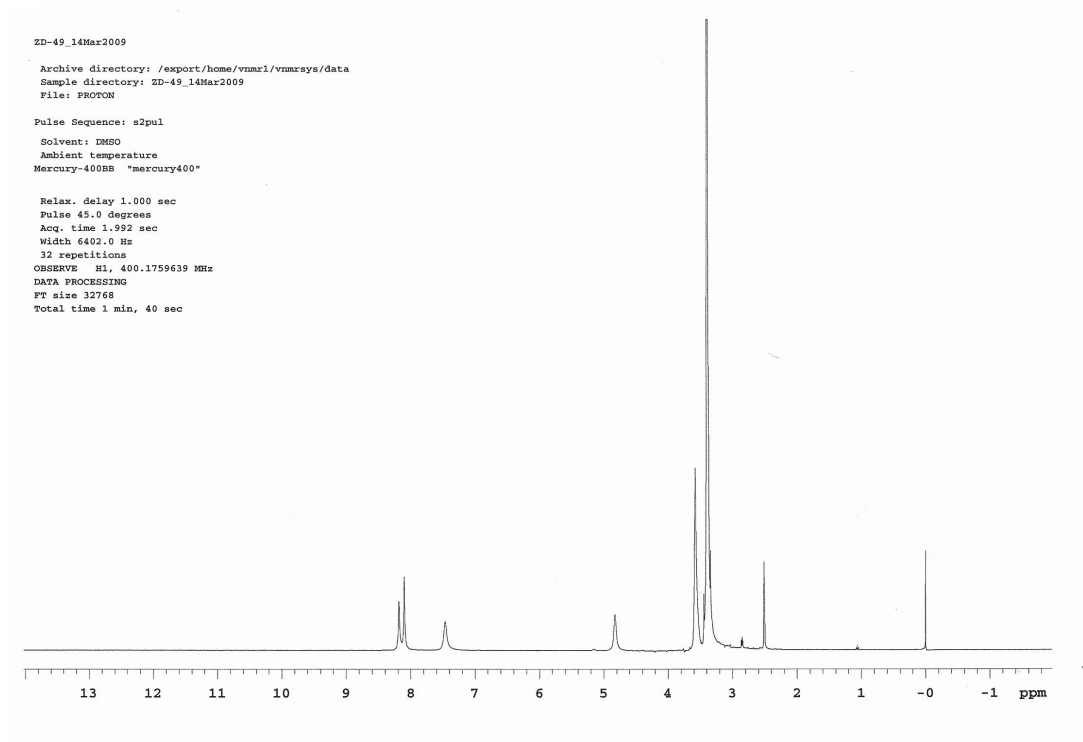
0,2 g (1,29 mmol) 6-kloropürin'den hareketle bileşik **12**'de verilen yöntem ile reaksiyona 0,1 ml (1,642 mmol) 2-aminoetanol ilave edilerek 8 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi (Dolezal ve ark., 2003). Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Absolü EtOH'den kristalizasyon yapılarak % 83,7 verim ile 0,194 g ürün elde edildi.

E.N: 243-246 °C.

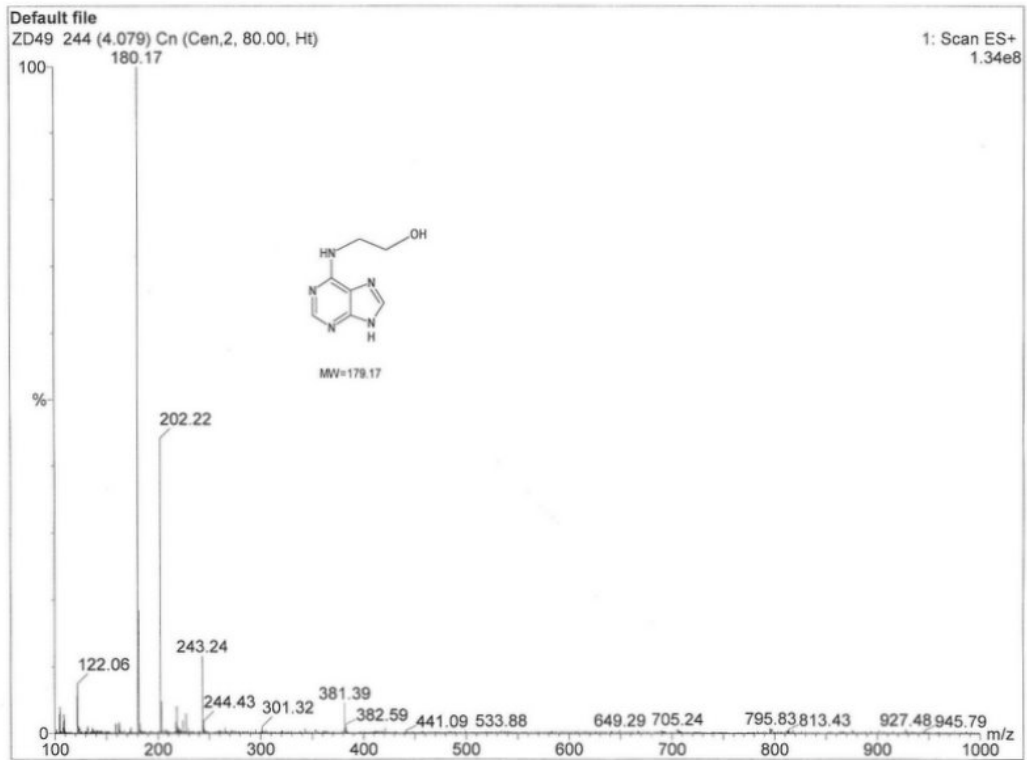
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

3.57 (s, 4H, CH₂), 4.82 (br s, 1H, NH), 7.46 (br s, 1H, pürin NH), 8.10 (s, 1H, H-8), 8.18 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 180.17 (%100) (M+1).

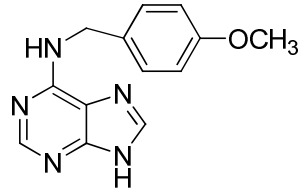


Şekil 3.23. Bileşik 13'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.24. Bileşik 13'ün kütle spektrumu

3.2.3. 6-(4-Metoksibenzil)amino-9H-pürin (14)



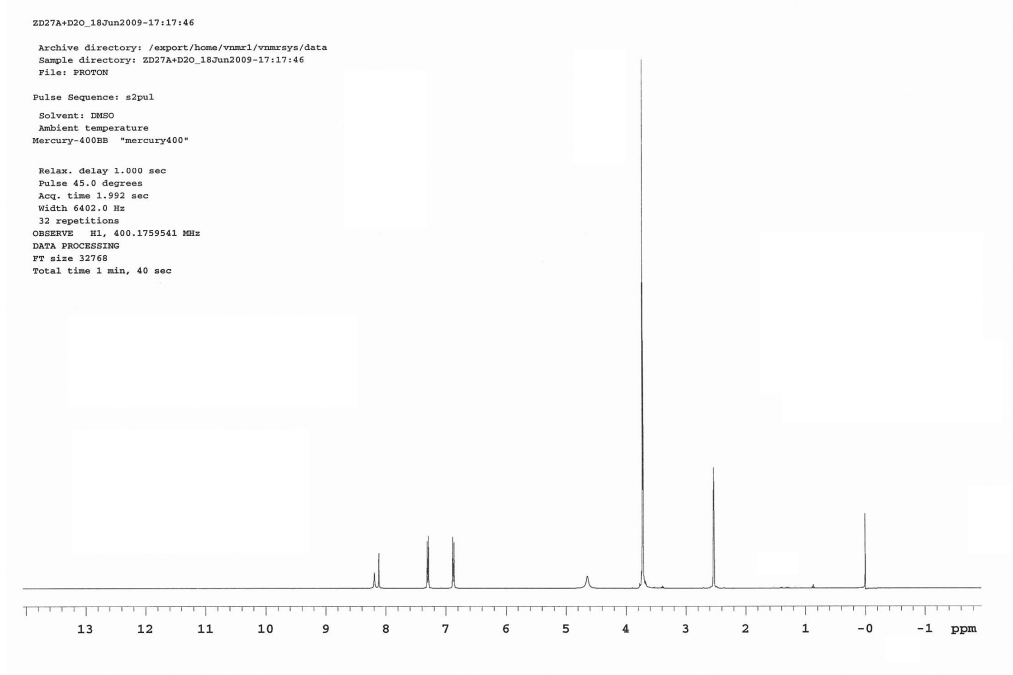
0,2 g (1,29 mmol) 6-kloropürin üzerine 6,5 ml n-butanol ilave edilerek yarım saat 70-80 °C'de karıştırılarak ısıtıldı. Bu sürenin sonunda 0,25 ml (1,91 mmol) 4-(metoksibenzil)amin ve 0,3 ml (2,168 mmol) (Et)₃N reaksiyona katıldı. 90°C'de 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi (Dolezal ve ark., 2003). Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 78,79 Verim ile 0,26 g ürün verim ile elde edildi.

E.N: 241-245 °C.

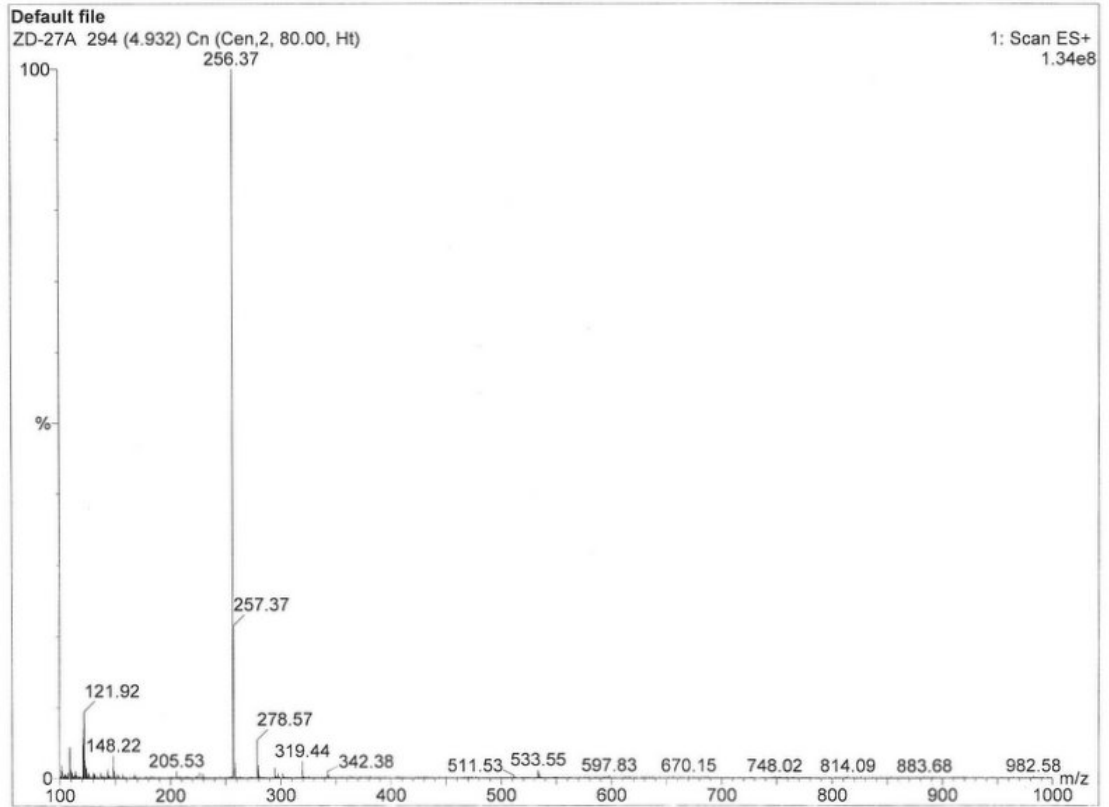
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

3.71 (s, 3H, CH₃), 4.64 (br s, 2H, CH₂), 6.87 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 7.30 (d, 2H, H-2',6', J_o=8.4 Hz), 8.11 (s, 1H, H-8), 8.19 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 256.37 (%100) (M+H).

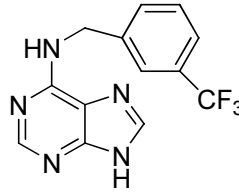


Şekil 3.25. Bileşik 14'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.26. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

3.2.4. 6-[3-(Triflorometil)benzil]amino-9H-pürin (15)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **14**'te verilen yöntem ile reaksiyona 0,25 ml (1,748 mmol) 3-(triflorometil)benzilamin katılarak 90°C'de 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi (Dolezal ve ark., 2003). Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sitemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 52,7 Verim ile 0,2 g ürün elde edildi.

E.N: 250-253 °C.

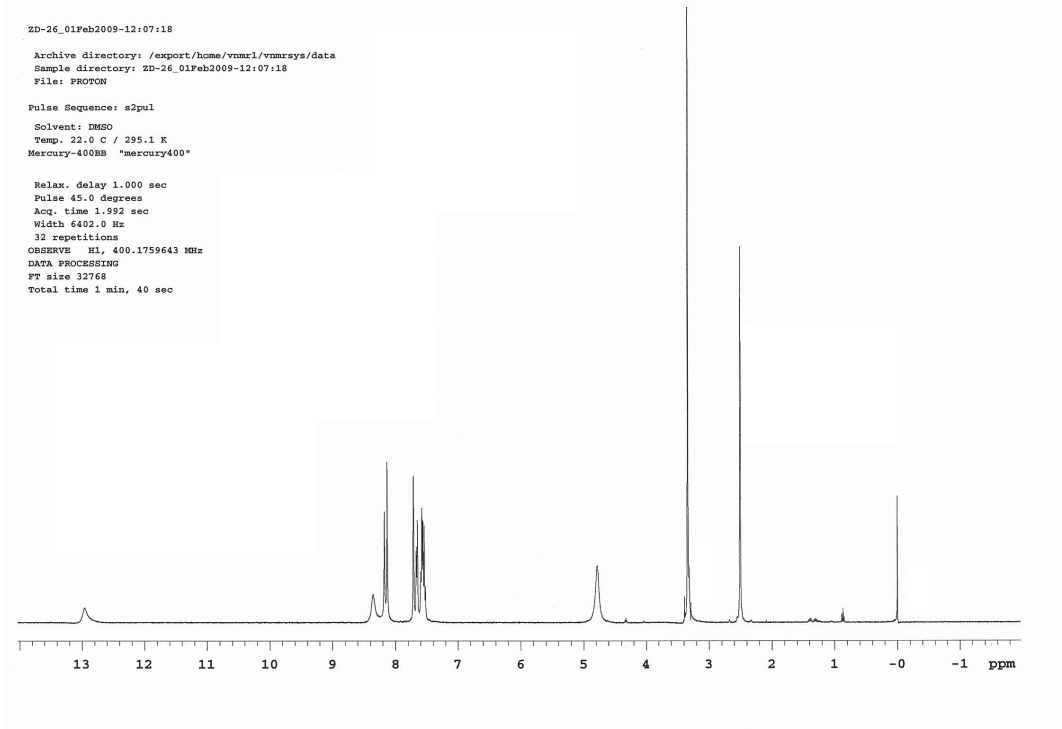
Elementel Analiz: C₁₃H₁₀F₃N₅

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	53.24	3.44	23.88
Analiz:	53.13	3.47	23.76

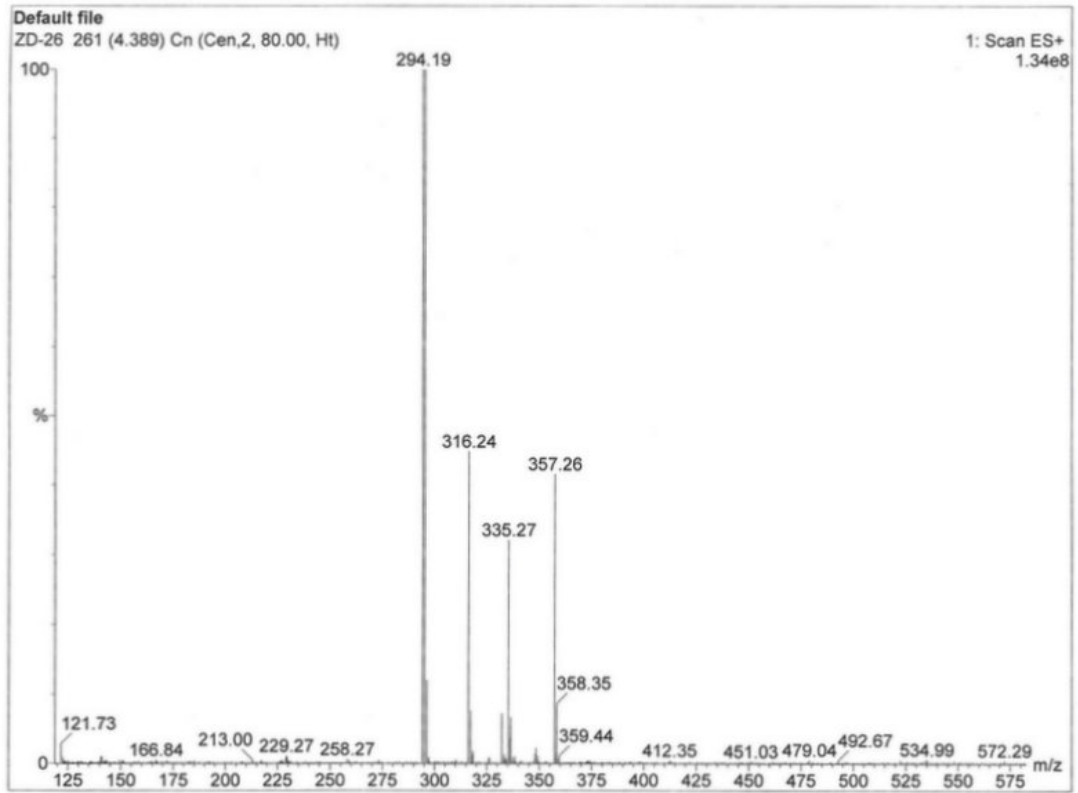
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

4.78 (br s, 2H, CH₂), 7.52-7.71 (m, 4H, H-Ph), 8.15 (d, 2H, H-8, H-2), 8.35 (br s, 1H, NH), 12.96 (br s, 1H, pürin NH).

Kütle Spektrumu: m/e 294.19 (%100) (M+1).

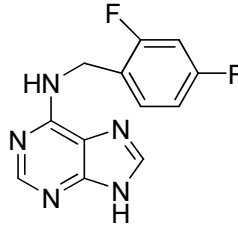


Şekil 3.27. Bileşik 15'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.28. Bileşik 15'in kütle spektrumu

3.2.5. 6-(2,4-Diflorobenzil)amino-9H-pürin (16)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **14'**te verilen yöntem ile reaksiyona 0,2 ml (1,68 mmol) 2,4-diflorobenzilamin ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi (Dolezal ve ark., 2003). Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absöü etanolden kristallendirildi. % 75,44 Verim ile 0.255 g ürün elde edildi.

E.N: 266-269 °C.

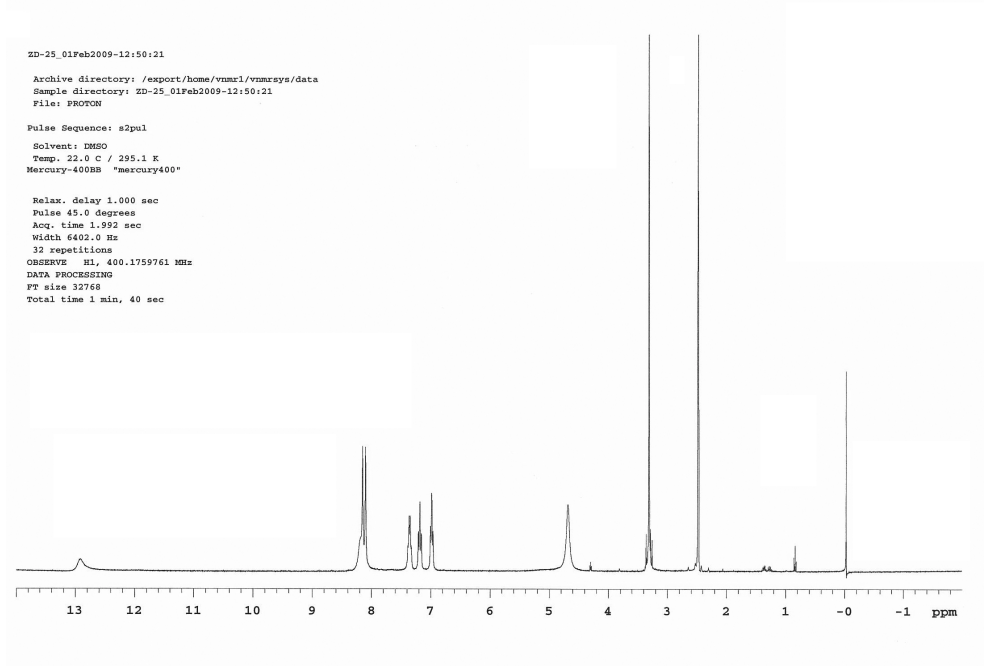
Elementel Analiz: C₁₂H₉F₂N₅

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	55.17	3.47	26.81
Analiz:	55.49	3.53	26.67

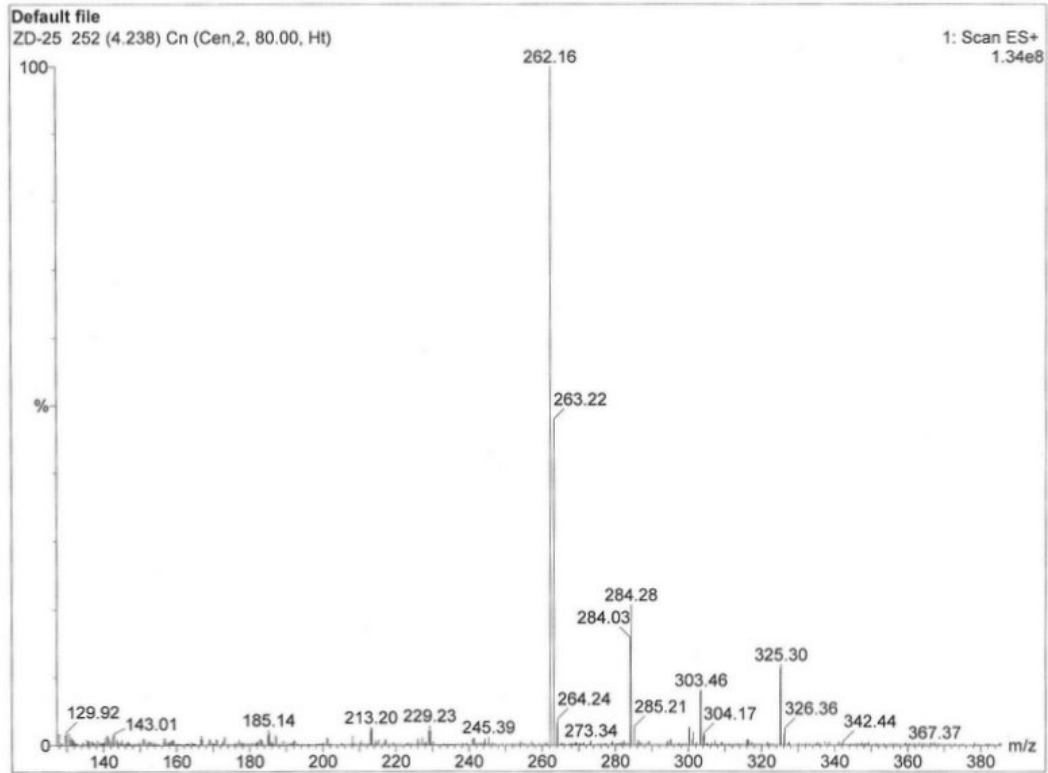
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

4.68 (br s, 2H, CH₂), 6.98 (t, 1H, H-3', J_o=8.4 Hz), 7.18 (t, 1H, H-5', J_o=8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, H-6', J_o=7.2 Hz), 8.12 (d, 3H, H-8, H-2, NH), 12.91 (br s, 1H, pürin NH).

Kütle Spektrumu: m/e 262.16 (%100) (M+1).

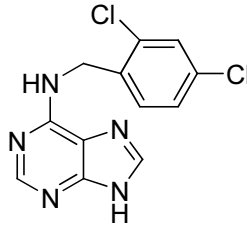


Şekil 3.29. Bileşik 16'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.30. Bileşik 16'nın kütle spektrumu

3.2.6. 6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9H-pürin (17)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürin'den hareketle bileşik **14**'te verilen yöntem ile reaksiyona 0,23 ml (1,727 mmol) 2,4-diklorobenzilamin ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi (Dolezal ve ark., 2003). Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 92,89 Verim ile 0.353 g ürün elde edildi.

E.N: 280-284 °C.

Elementel Analiz: C₁₂H₉Cl₂N₅.0.2CH₃OH

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	48.75	3.29	23.30
Analiz:	48.60	2.99	22.95

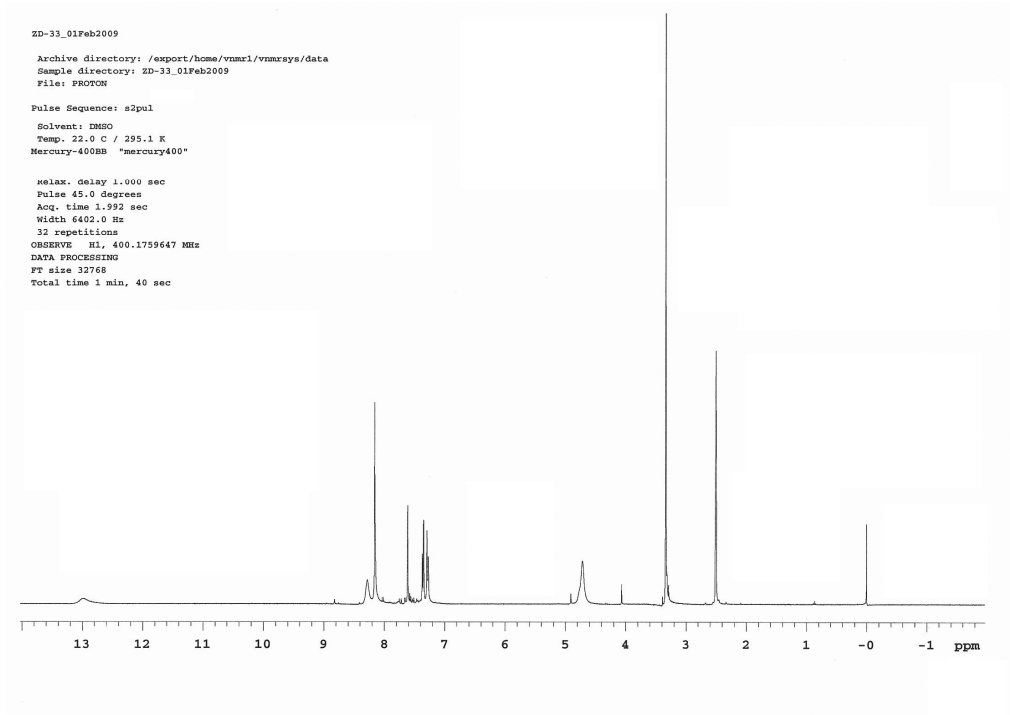
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

4.71 (br s, 2H, CH₂), 7.28 (d, 1H, H-6', J_o=8.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, H-5', J_o=8 Hz, J_m=2 Hz), 7.61 (d, 1H, H-3', J_m=1.6 Hz), 8.15 (s, 2H, H-8, H-2), 8.28 (br s, 1H, NH), 12.98 (br s, 1H, pürin NH).

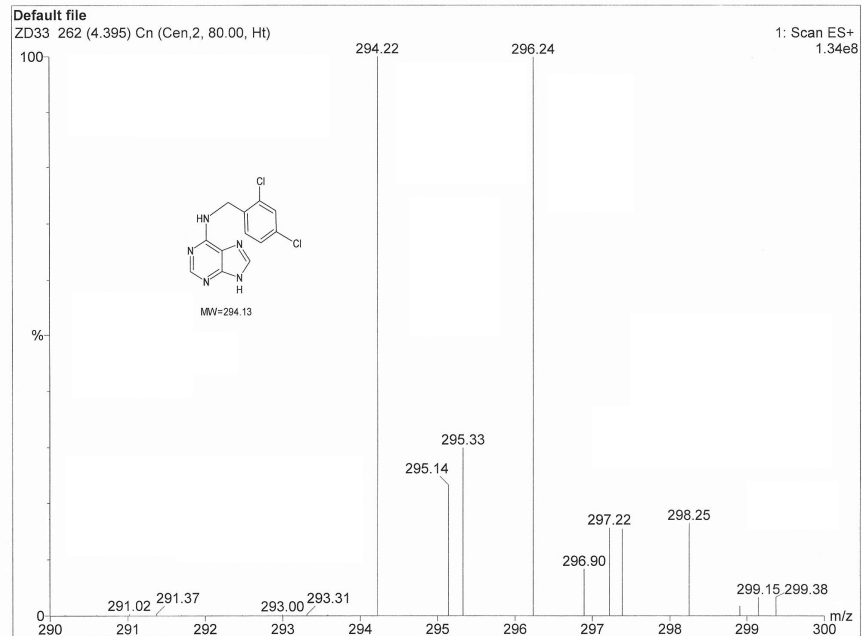
Kütle Spektrumu: m/e 294.22 (%100) (M),

296.24 (M+2) (%100),

298.25 (%17).

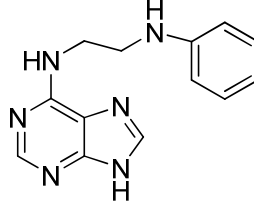


Şekil 3.31. Bileşik 17'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.32. Bileşik 17'nin kütle spektrumu

3.2.7. 6-[2-(N-Fenilamino)etil]amino-9H-pürin (18)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **14**'te verilen yöntem ile reaksiyona 0,2 ml (1,53 mmol) N-feniletildiamin ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sitemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 88,15 Verim ile 0.29 g ürün elde edildi.

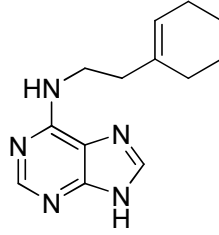
E.N: 253-256 °C, **E.N:** 253 °C (Tunçbilek ve ark., 2009).

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

3.31 (q, 2H), 3.71 (br s, 2H), 5.84 (t, 1H), 6.57 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 6.68 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.79 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 13.00 (br s, 1H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

Kütle Spektrumu: m/e 255 (%100) (M+H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

3.2.8. 6-(2-siklohekzeniletil)amino-9H-pürin (19)



0,15g (0,97 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **12'** de verilen yöntem ile reaksiyona 0.27 ml (1,94 mmol) 2-(1-siklohekzenil)etilamin ilave edilerek 40 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Etil asetat:metanol (10:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 68 Verim ile 0,16 g ürün elde edildi.

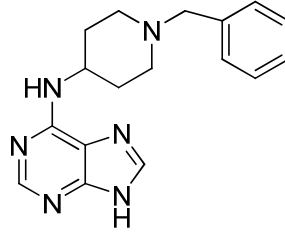
E.N: 199 °C (Tunçbilek ve ark., 2009).

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.51 (dd, 4H), 1.94 (d, 4H), 2.22 (t, 2H), 3.55 (br s, 2H), 5.41 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 12.88 (br s, 1H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

Kütle Spektrumu: m/e 244 (%100) (M+H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

3.2.9. 6-(1-benzilpiperidin-4-il)amino-9H-pürin (20)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **14'**te verilen yöntem ile reaksiyona 0,35 ml (1,71 mmol) 4-amino-1-benzil piperidin ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 42,6 Verim ile 0.17 g ürün elde edildi.

E.N: 279-282 °C.

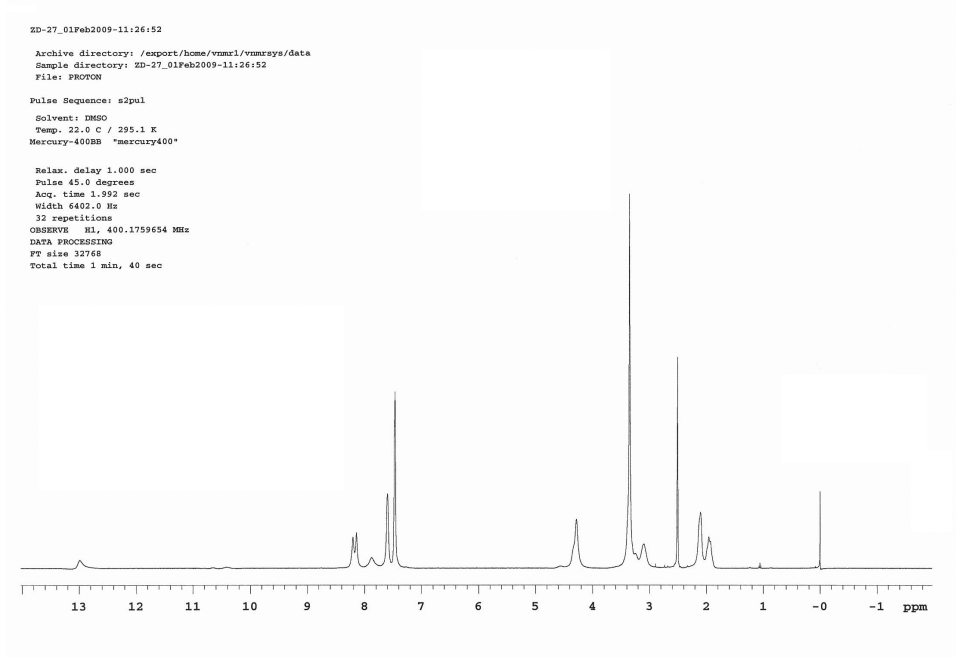
Elementel Analiz: C₁₇H₂₀N₆·0.4CH₂Cl₂·0.68H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	58.93	6.30	23.70
Analiz:	58.53	6.07	24.09

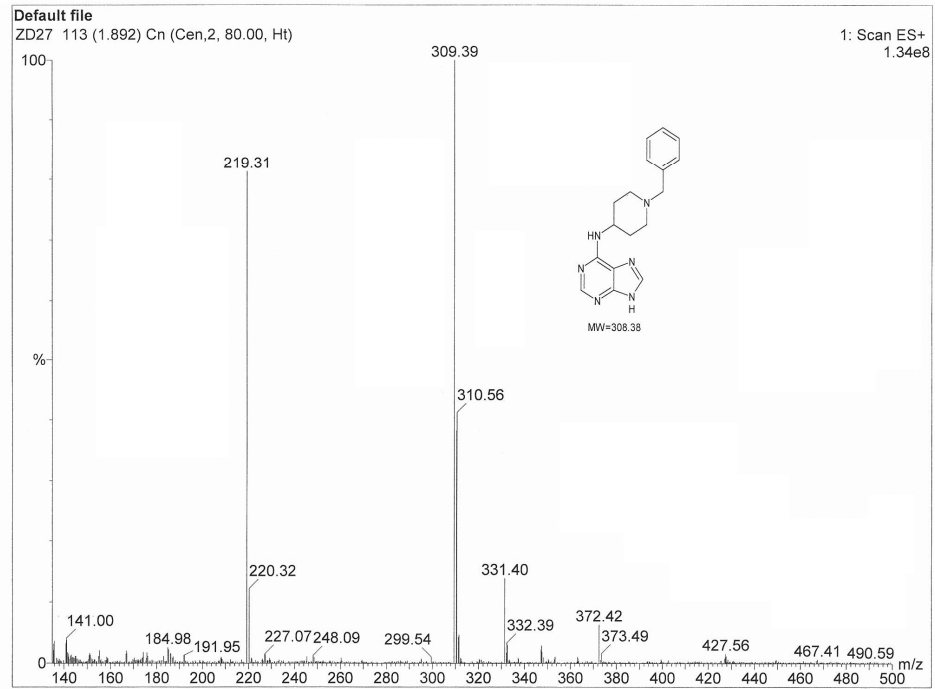
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.87-2.20 (m, 4H, piperidin 3,5-CH₂), 3.00-3.26 (m, 4H, piperidin 2,6-CH₂), 4.28 (br s, 3H, piperidin 4-CH₂, benzil CH₂), 7.46 (s, 3H, H-2',4',6'), 7.59 (s, 2H, H-3',5'), 7.87 (br s, 1H, NH), 8.17 (d, 2H, H-8, H-2), 12.99 (br s, 1H, pürin NH).

Kütle Spektrumu: m/e 309.39 (%100) (M+H).

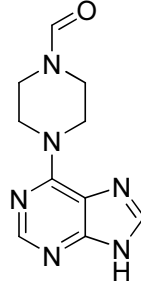


Şekil 3.33. Bileşik 20'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.34. Bileşik 20'nin kütle spektrumu

3.2.10. 6-(1-Formilpiperazin-4-il)-9H-pürin (21)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **12'** de verilen yöntem ile reaksiyon ortamına 0.2 ml (1,94 mmol) 1-piperazin karboksaldehit ilave edilerek 10 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. CHCl_3 :MeOH (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 59,67 verim ile 0,179 g ürün elde edildi.

E.N: 218-222 °C.

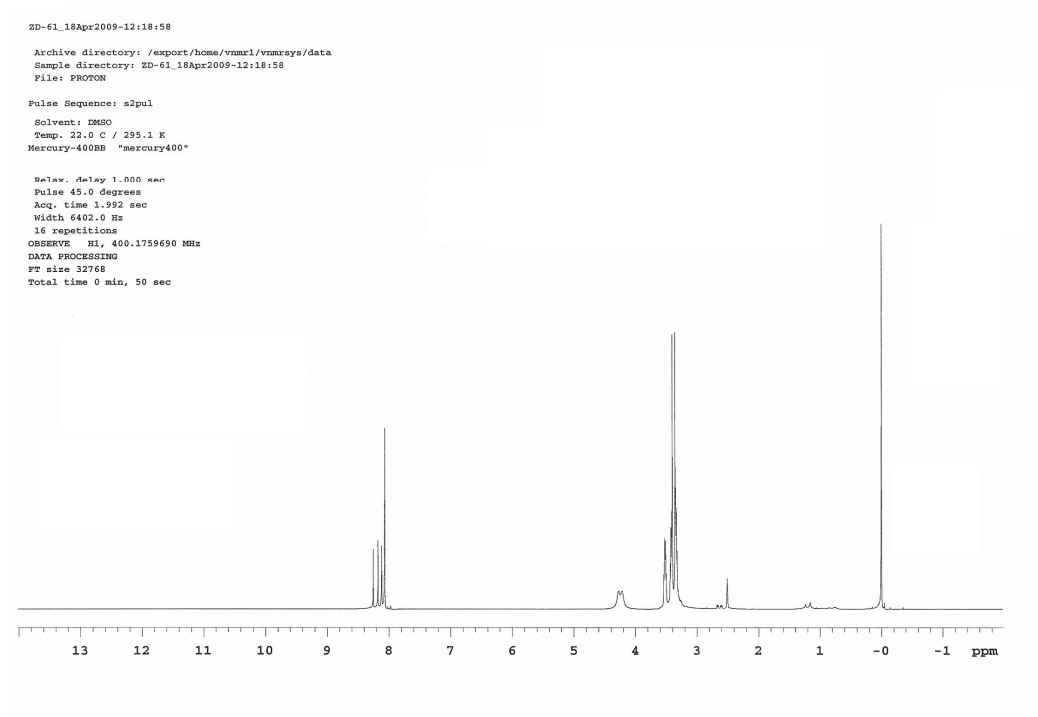
Elementel Analiz: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O} \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.8\text{C}_6\text{H}_{14}$

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	53.47	7.09	24.45
Analiz:	53.82	6.89	24.48

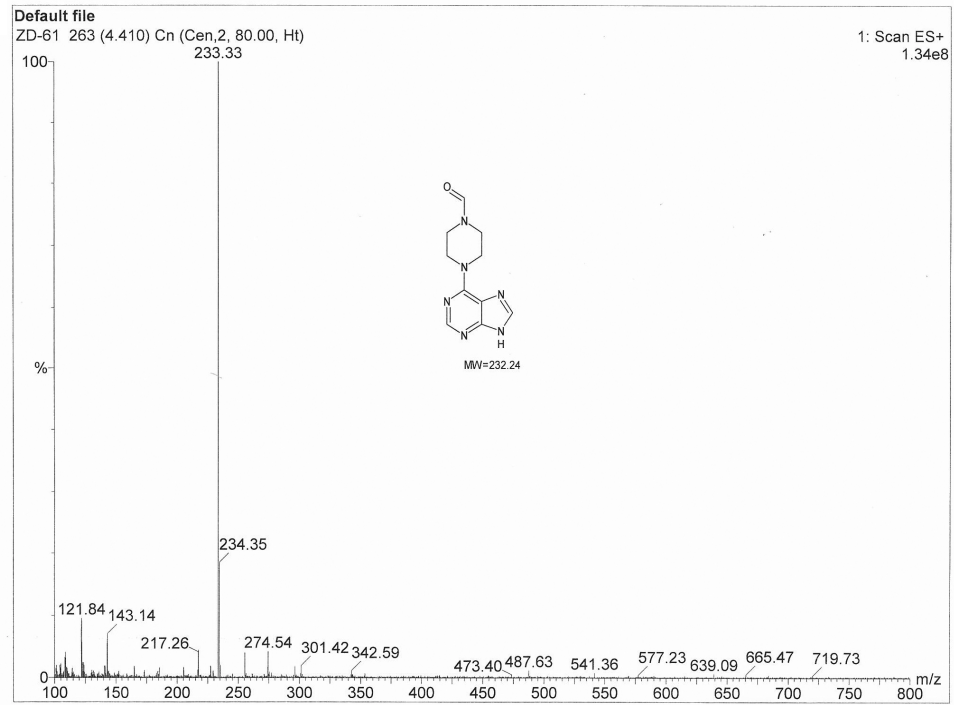
^1H -NMR Spektrumu (DMSO-d_6) δ ppm

3.38-3.56 (m, 6H, piperazin CH_2), 4.24 (br d, 2H, piperazin CH_2), 8.06 (s, 1H, H-8), 8.11 (s, 1H, H-2), 8.17 (s, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, CH).

Kütle Spektrumu: m/e 233.33 (%100) ($\text{M}+\text{H}$).

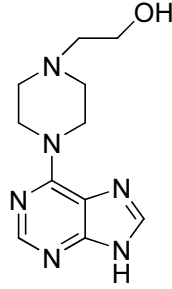


Şekil 3.35. Bileşik 21'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.36. Bileşik 21'in kütle spektrumu

3.2.11. 6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-9H-pürin (22)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **12**'de verilen yöntem ile reaksiyona 0,3 ml (2,45 mmol) N-(2-hidroksietil)piperazin ilave edilerek 8 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Absolü EtOH'den kristalizasyon yapılarak % 71,02 Verim ile 0,228 g ürün elde edildi.

E.N: 230-234 °C.

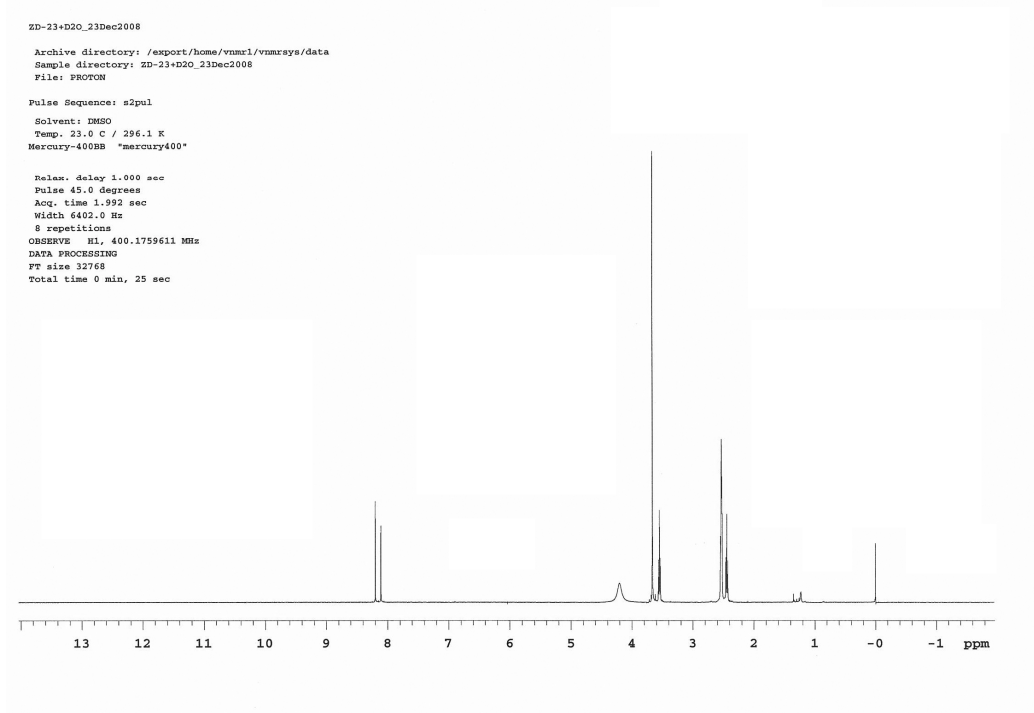
Elementel Analiz: C₁₁H₁₆N₆O.0.2CH₂Cl₂.0.3CH₃OH

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	50.25	6.45	30.57
Analiz:	50.14	6.13	30.21

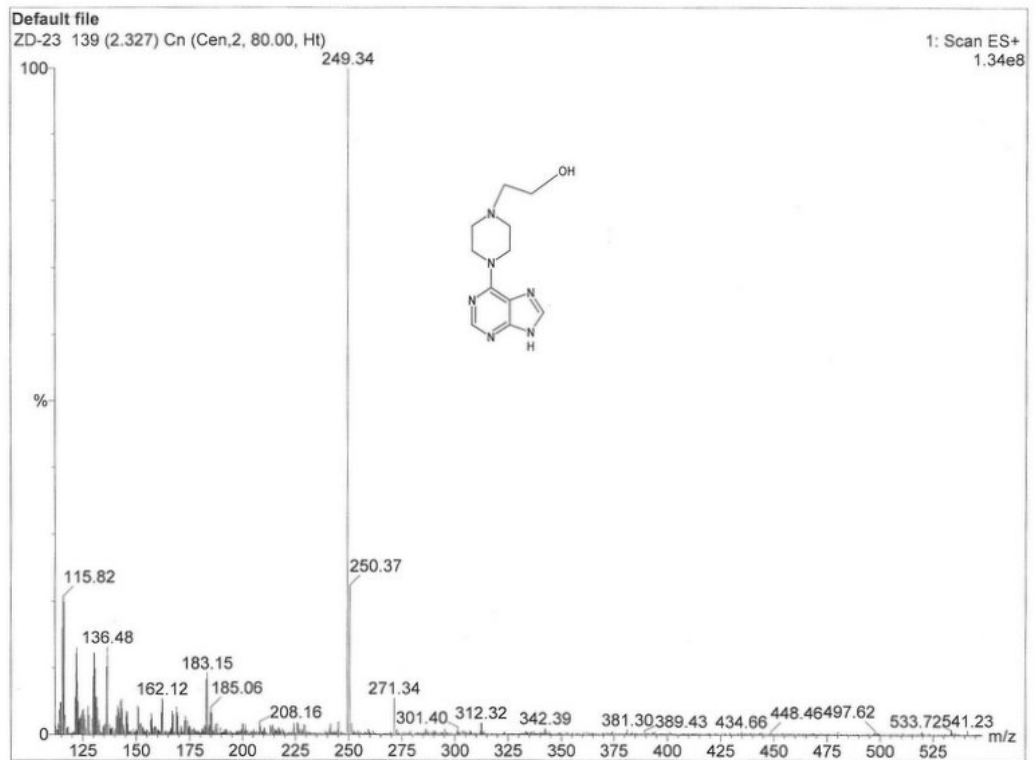
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

2.42-2.55 (m, 6H, N-CH₂, piperazin CH₂), 3.55 (t, 2H, O-CH₂, J=6.4 Hz), 4.21 (br s, 4H, piperazin CH₂), 8.11 (s, 1H, H-8), 8.20 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 249.34 (%100) (M+H).

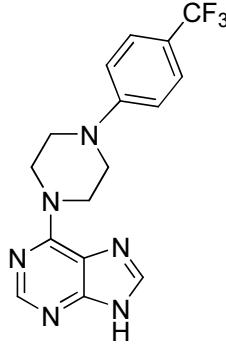


Şekil 3.37. Bileşik 22'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.38. Bileşik 22'nin kütle spektrumu

3.2.12. 6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9H-pürin (23)



0,2 g (1,294 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **14**'te verilen yöntem ile 0,2976 g (1,294 mmol) 4-(4-triflorometilfenil)piperazin ilave edilerek 4 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Buzlu su ile ürün çöktürüldü, absölü etanolden kristallendirildi. % 87,56 Verim ile 0.394 g ürün elde edildi.

E.N: 286-289 °C.

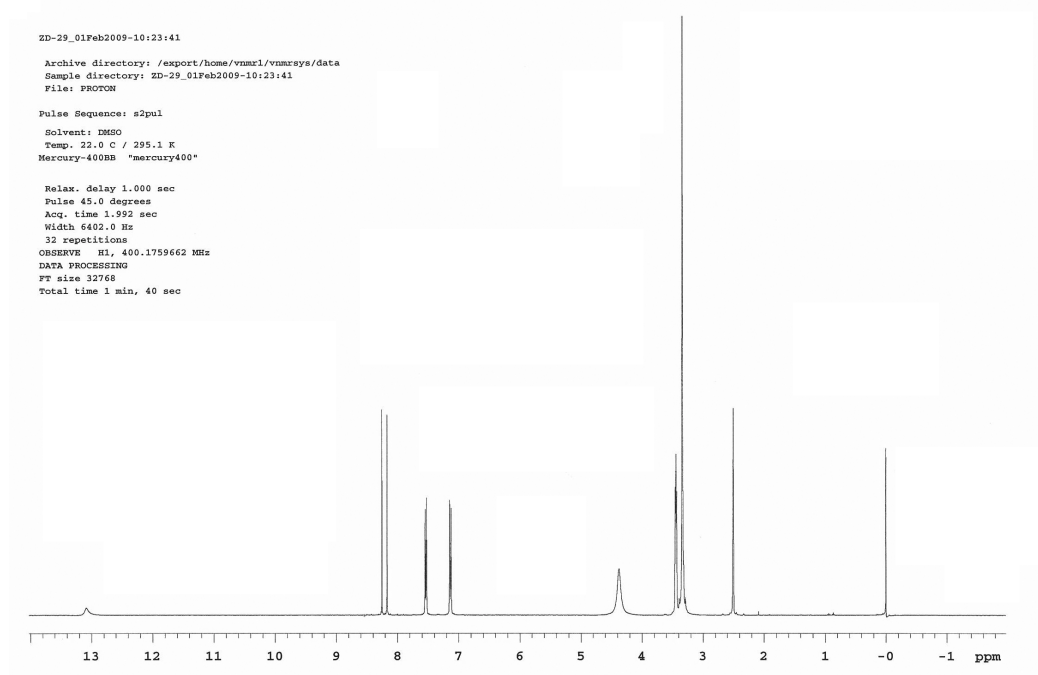
Elementel Analiz: C₁₆H₁₅F₃N₆

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	55.17	4.34	24.13
Analiz:	55.00	4.36	24.19

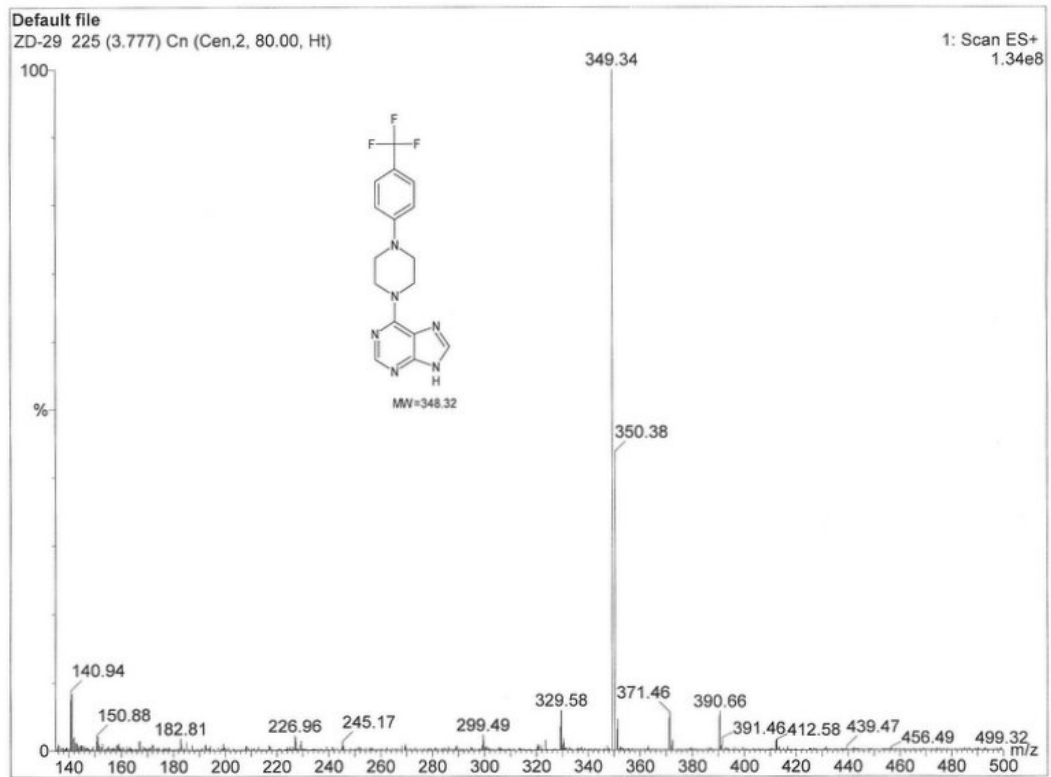
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

3.44 (t, 4H, piperazin CH₂), 4.37 (br s, 4H, piperazin CH₂), 7.13 (d, 2H, H-2',6', J_o=9.2 Hz), 7.54 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.8 Hz), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.25 (s, 1H, H-2), 13.08 (br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 349.34 (%100) (M+H).

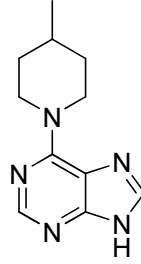


Şekil 3.39. Bileşik 23'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.40. Bileşik 23'ün kütle spektrumu

3.2.13. 6-(4-Metilpiperidin-1-il)-9H-pürin (24)



0,1 g (0,647 mmol) 6-kloropürinden hareketle bileşik **12**'de verilen yöntem ile reaksiyona 0,1 ml (0,845 mmol) 4-metilpiperidin ilave edilerek 8 saat geri çeviren soğutucunun altında ısıtılmanın sonunda sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Absolü EtOH'den kristalizasyon yapılarak % 51,42 verim ile 0,072 g ürün elde edildi.

E.N: 265°C (Tunçbilek ve ark., 2009).

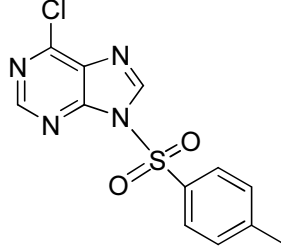
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

0.92 (d, 3H), 1.04–1.16 (m, 1H), 1.72 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 8.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 13.00 (br s, 1H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

Kütle Spektrumu: m/e 218 (%100) (M+H) (Tunçbilek ve ark., 2009).

3.3. 9-Toluensülfonil-6-sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi:

3.3.1. 6-Kloro-9-toluensülfonil-9*H*-pürin (25)



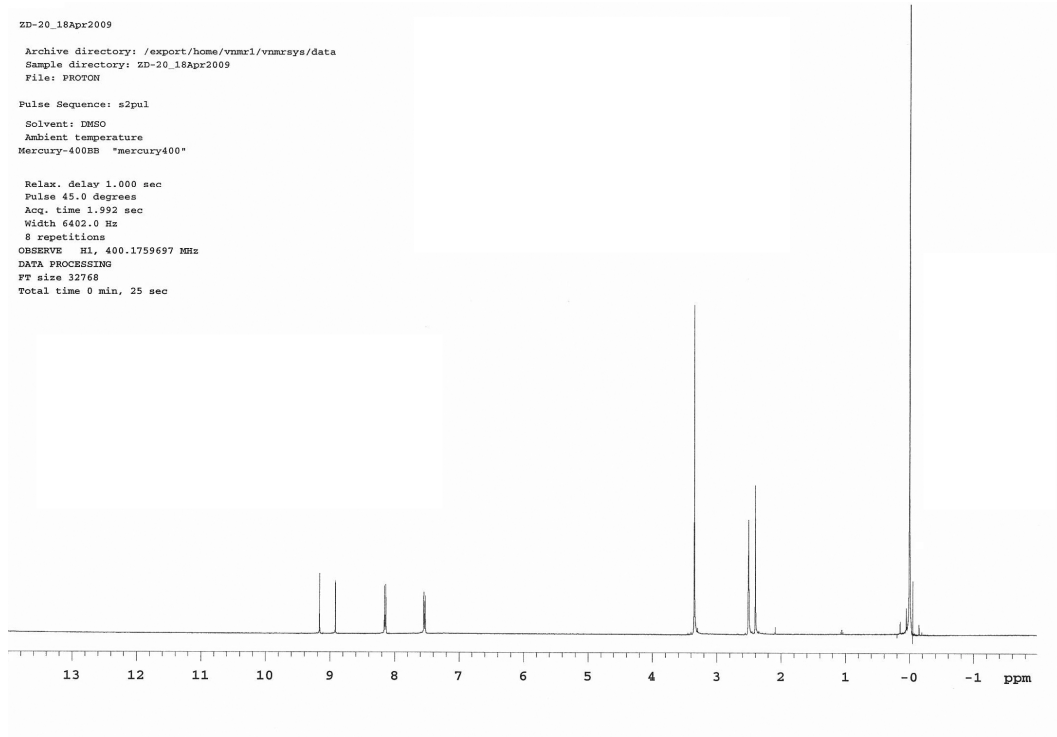
0,464 g (3 mmol) 6-kloropürini 10 ml asetonda çözüp, üzerine 0,144 g (6 mmol) p-toluen sülfonil klorür ve 0,36 g (6 mmol) KOH'in sudaki çözeltisinden oluşan karışımın ilavesiyle oda sıcaklığında 2 saat karıştırılarak sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Absolü EtOH'den kristalizasyon yapılarak % 70,1 verim ile 0,65 g ürün elde edildi.

E.N: 172-175 °C.

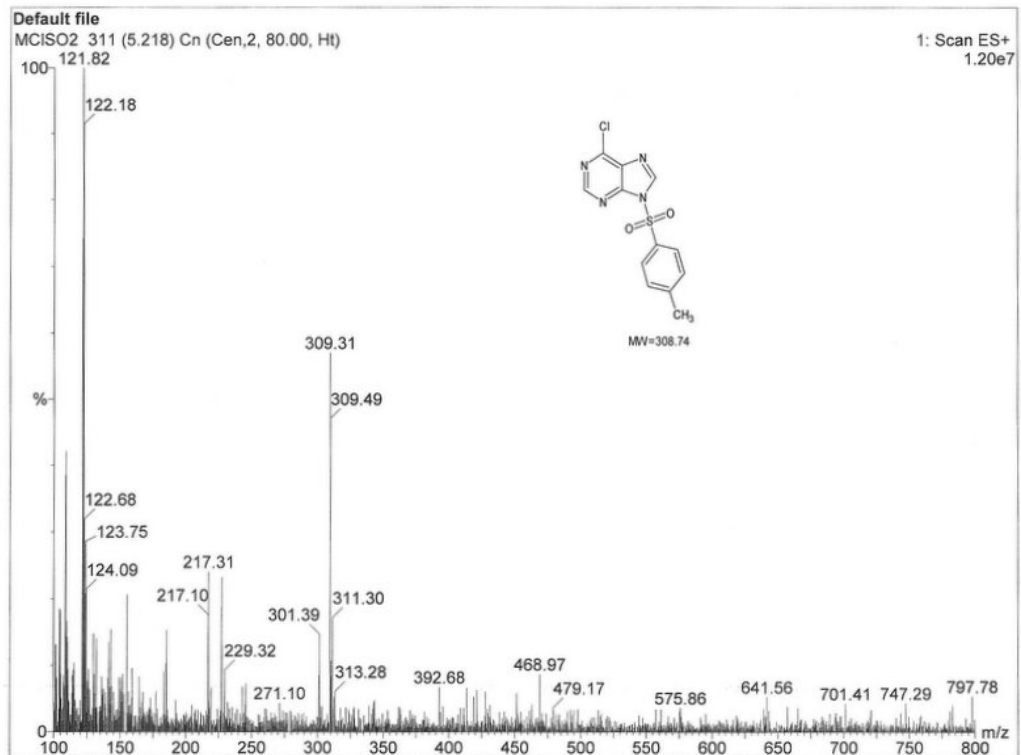
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

2.39 (s, 3H, CH₃), 7.53 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 8.14 (d, 2H, H-2',6', J_o=8.4 Hz), 8.91 (s, 1H, H-8), 9.16 (s, 1H, H-2),

Kütle Spektrumu: m/e 309.31 (%60) (M+H),
311.30 (%20).

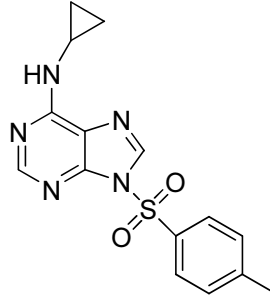


Şekil 3.41. Bileşik 25'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.42. Bileşik 25'in kütle spektrumu

3.3.2. 6-Siklopropilamino-9-toluensülfonil-9H-pürin (26)



0,09 g (0,51 mmol) 6-(siklopropilamino)pürin (**12**) üzerine 1 ml piridin ilave edip buz banyosunda 15 dk. karıştırıldı. Ardından diklorometanda çözölmüş 0,196 g (1,028 mmol) p-toluensülfonil klorür çözöltisi damla damla reaksiyona katıldı. 24 saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra reaksiyon sona erdi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Reaksiyon bittiğinde madde ayırma hunisine alındı ve 5 ml 1 N HCl ilave edilip CH₂Cl₂ kullanılarak 3 kez ekstraksiyon yapıldı. Diklorometanlı faza anhidr Na₂SO₄ ilave edilerek yarım saat bekletildi, ardından süzöldü ve solvan uçuruldu. EtOAc:hekzan solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 27,78 Verim ile 0,047 g ürün elde edildi.

E.N: 173-176 °C.

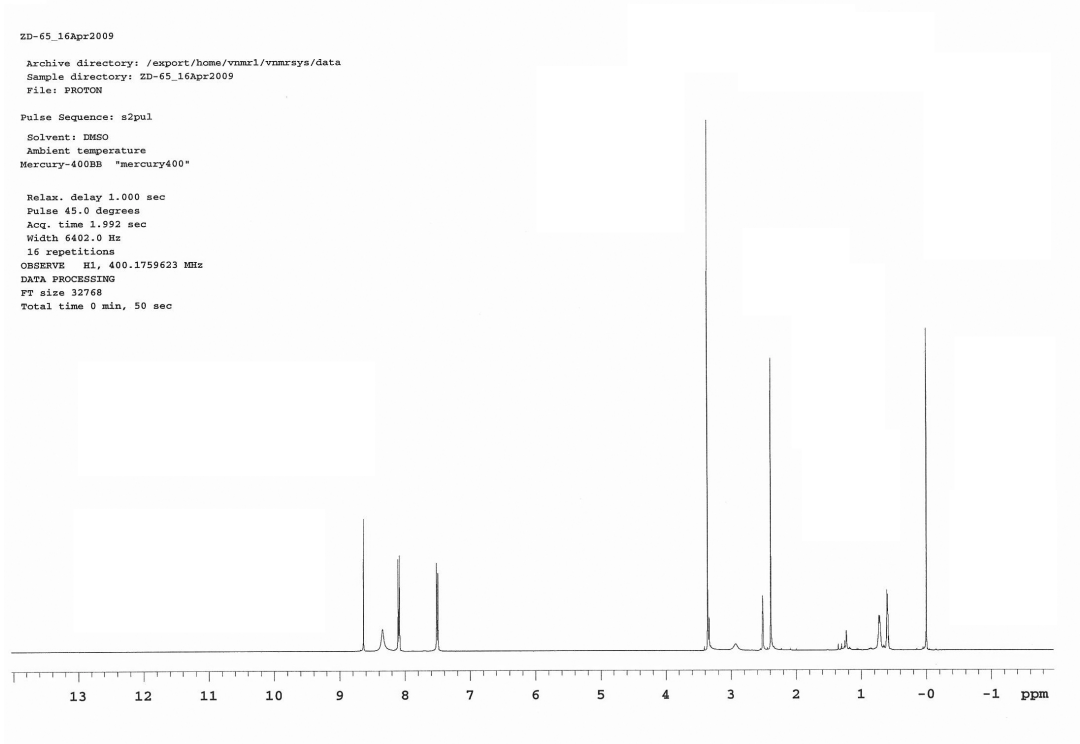
Elementel Analiz: C₁₆H₁₅F₃N₆

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	55.43	4.89	20.72	9.48
Analiz:	55.43	4.99	20.72	9.48

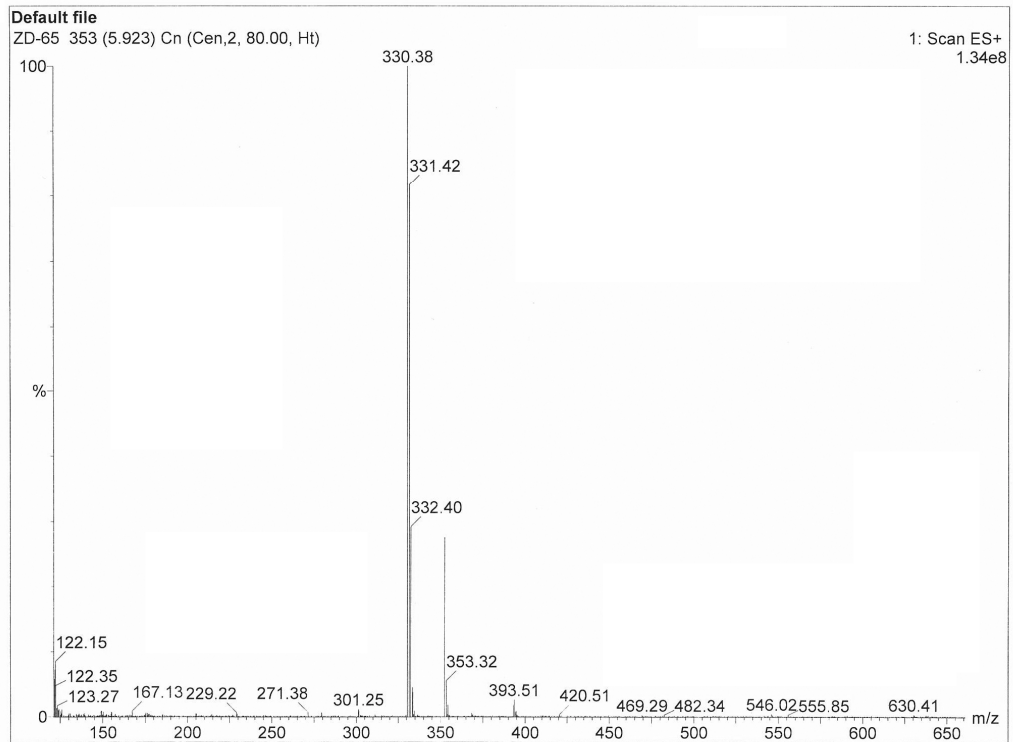
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆+D₂O) δppm

0.58-0.76 (m, 4H, CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 7.50 (d, 2H, H-3',5', J_o=9.2 Hz), 8.09 (d, 2H, H-2',6', J_o=8.8 Hz), 8.34 (br s, 2H, H-2, NH), 8.63 (s, 1H, H-8).

Kütle Spektrumu: m/e 330.38 (%100) (M+H)

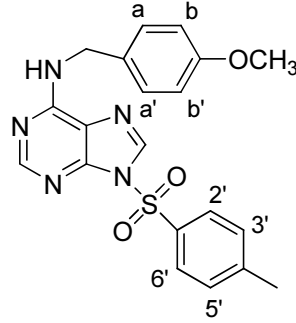


Şekil 3.43. Bileşik 26'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.44. Bileşik 26'nın kütle spektrumu

3.3.3. . 6-(4-Metoksibenzil)amino-9-toluensülfonil-9H-pürin (27)



0,1 g (0,39 mmol) 6-(*p*-metoksibenzilamino) pürin (**14**) ve 1 ml piridin karışımına, 0,1495 g (0,784 mmol) *p*-toluensülfonil klorür-diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26'**da verilen yöntem ile sentezlendi, saflaştırma işlemi aynı şekilde yapıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. % 16,87 Verim ile 0,027 g ürün elde edildi.

E.N: 163-165 °C.

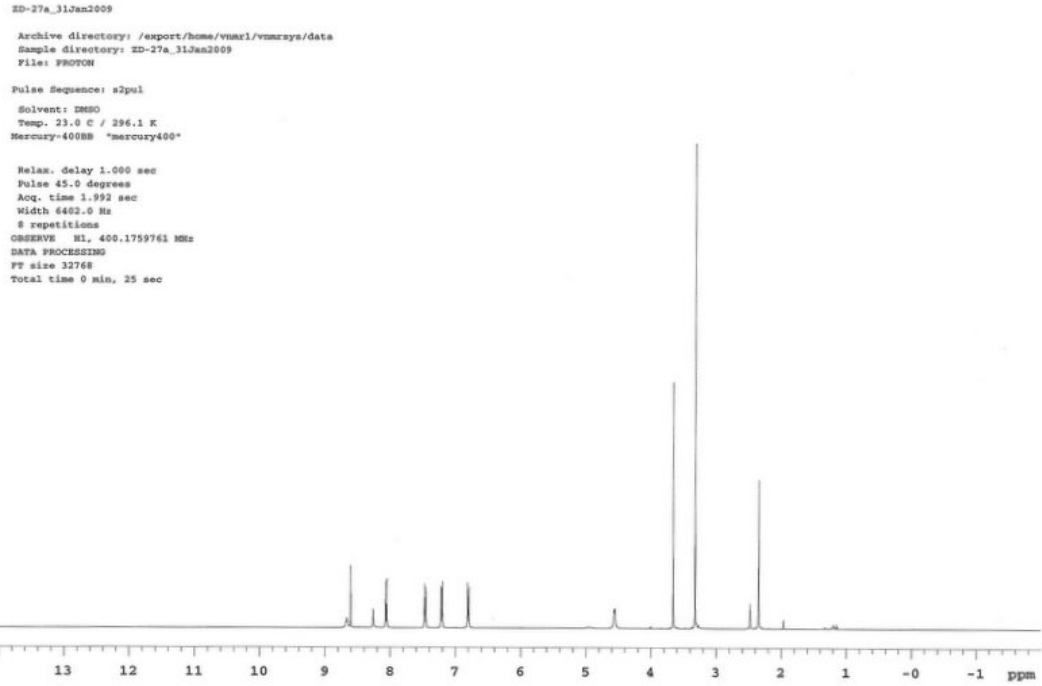
Elementel Analiz: C₂₀H₁₉N₅O₃S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	58.67	4.68	17.10	7.83
Analiz:	58.82	4.95	16.88	7.72

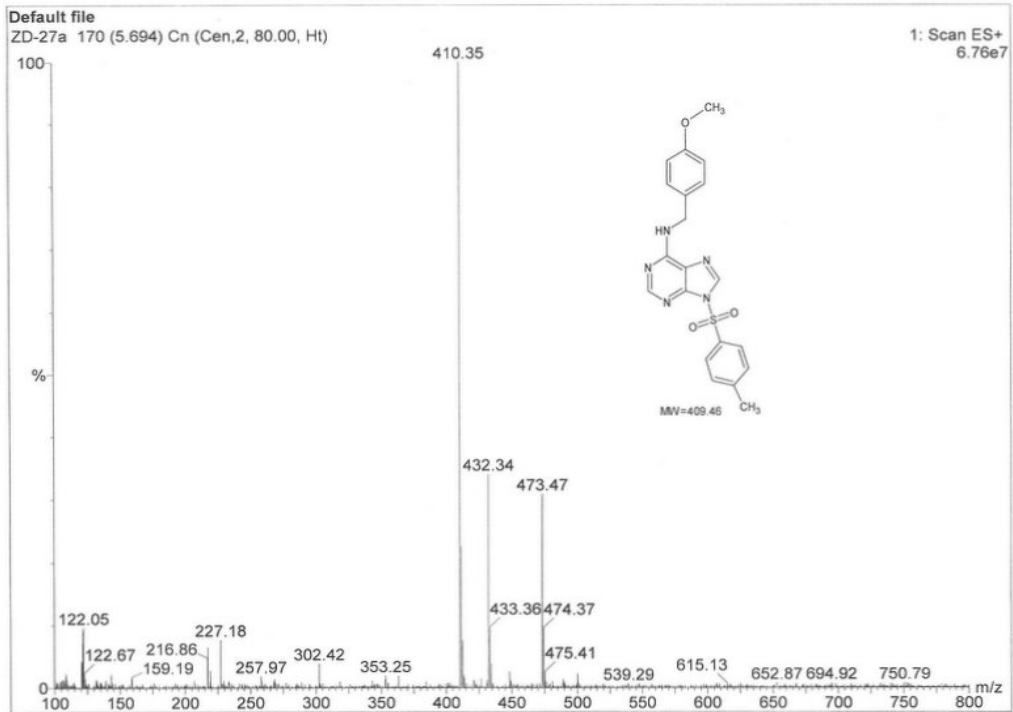
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

2.35 (s, 3H, CH₃), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (d, 2H, CH₂), 6.80 (d, 2H, H-b,b', J_o=8.4 Hz), 7.21 (d, 2H, H-a,a', J_o=8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 8.06 (d, 2H, H-2',6', J_o=8 Hz), 8.26 (s, 1H, H-2), 8.60 (s, 1H, H-8), 8.66 (br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 410.35 (%100) (M+H).

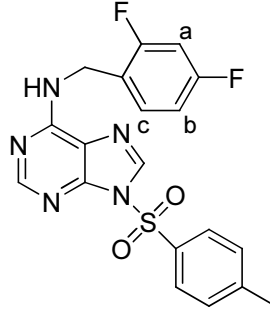


Şekil 3.45. Bileşik 27'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.46. Bileşik 27'nin kütle spektrumu

3.3.4. 6-(2,4-Diflorobenzil)amino-9-toluensülfonil-9H-pürin (28)



0,15 g (0,574 mmol) 6-(2,4-diflorobenzilamino)pürin (**16**) ve 1 ml piridin karışımına 0,2189 g (1,154 mmol) p-toluensülfonil klorür- diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26'**da verilen yöntem ile sentezlendi. EtOAc:hekzan (1:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. % 29,35 Verim ile 0,07 g ürün elde edildi.

E.N: 153-156 °C.

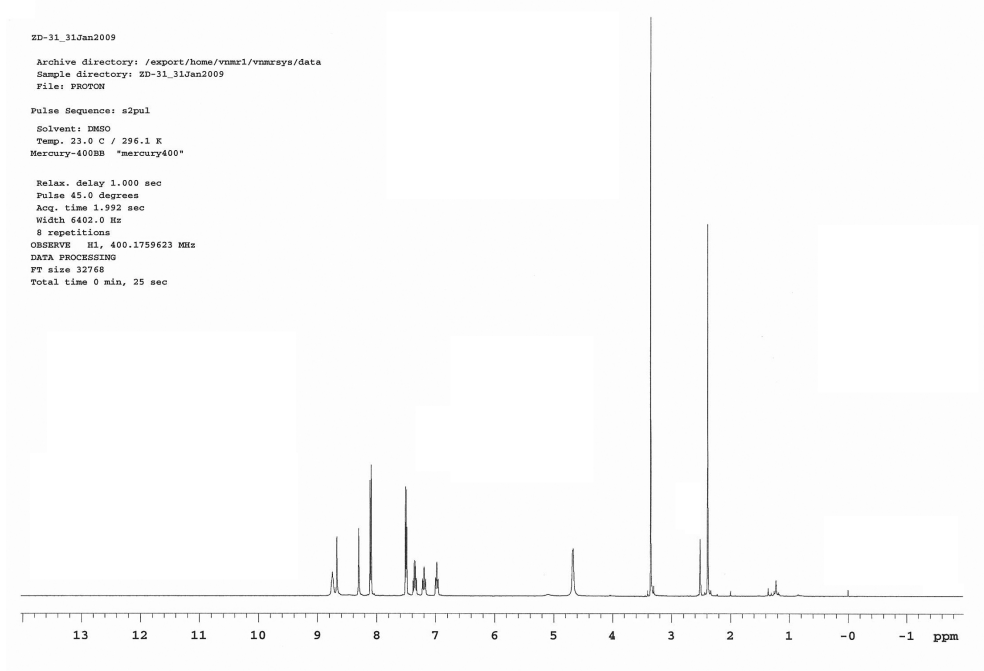
Elementel Analiz: C₁₉H₁₅F₂N₅O₂S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	54.93	3.64	16.86	7.72
Analiz:	55.26	3.87	16.86	7.61

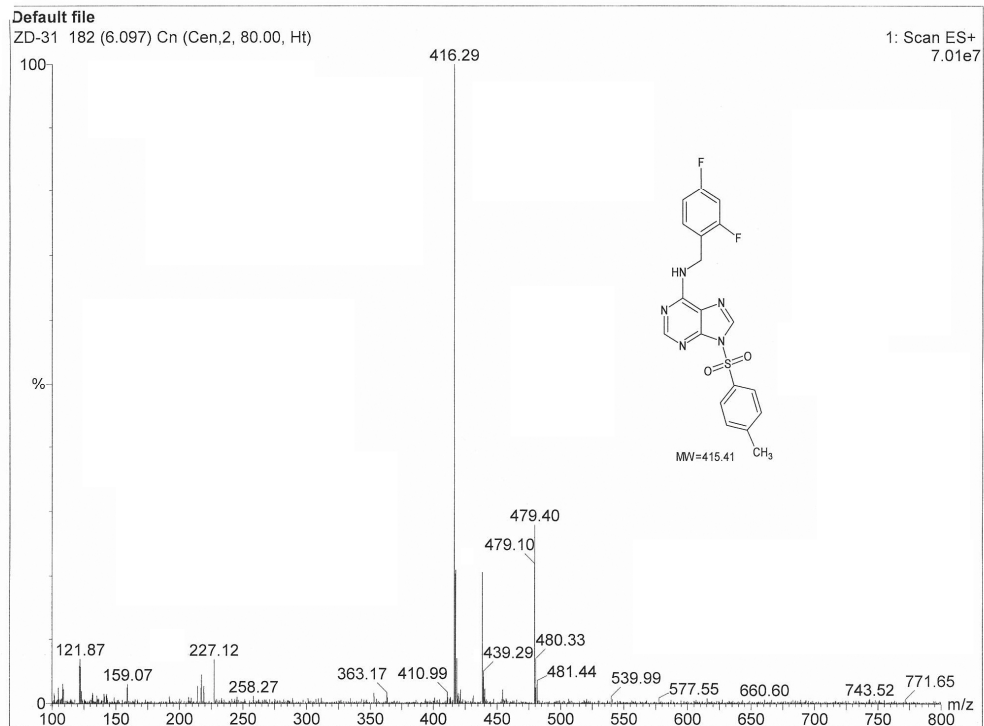
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

2.38 (s, 3H, CH₃), 4.67 (br s, 2H, CH₂), 6.98 (t, 1H, H-a), 7.19 (t, 1H, H-b), 7.35 (q, 1H, H-c), 7.50 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 8.10 (d, 2H, H-2',6', J_o=8 Hz), 8.30 (s, 1H, H-2), 8.67 (s, 1H, H-8), 8.75 (br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 416.29 (%100) (M+H).

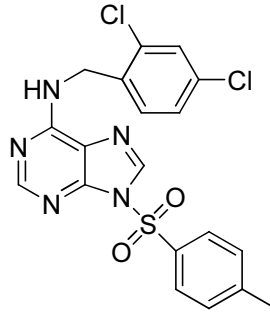


Şekil 3.47. Bileşik 28'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.48. Bileşik 28'in ^1H -NMR spektrumu

3.3.5. 6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9-toluensülfonil-9H-pürin (29)



0,1 g (0,334 mmol) 6-(2,4-diklorobenzilamino)pürin (**17**) ve 1 ml piridin karışımına 0,13 g (0,68 mmol) p-toluensülfonil klorür-diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26'**da verilen yöntem ile sentezlendi, aynı şekilde saflaştırma işlemi yapıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. % 23,62 Verim ile 0,036 g ürün elde edildi.

E.N: 180-183 °C.

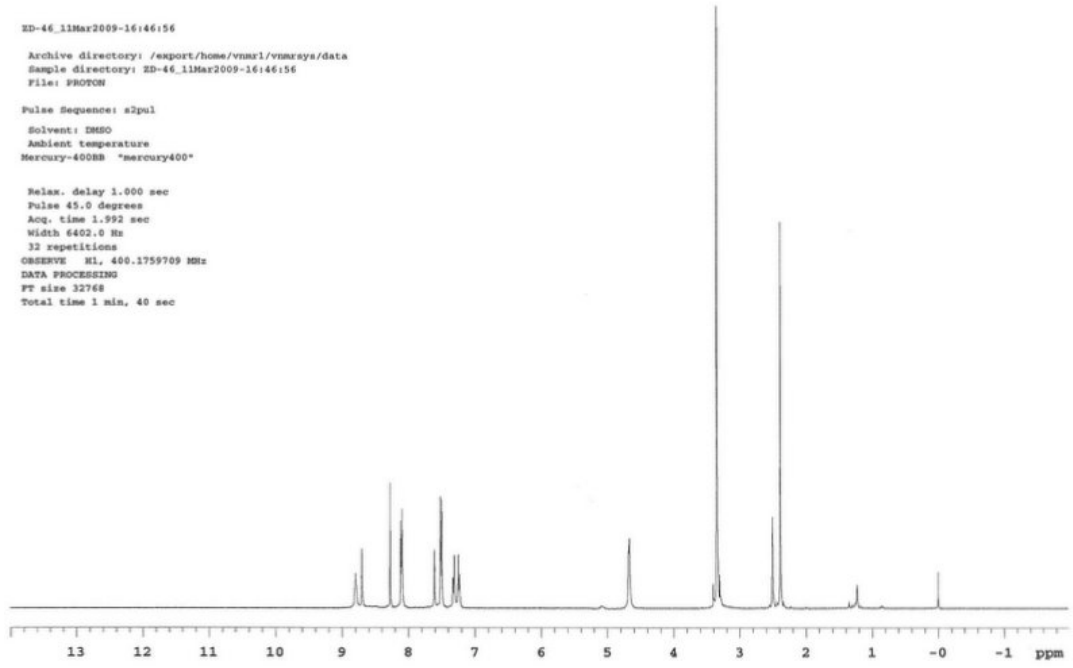
Elementel Analiz: C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₂S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	50.90	3.37	15.62	7.15
Analiz:	51.04	3.42	15.44	7.17

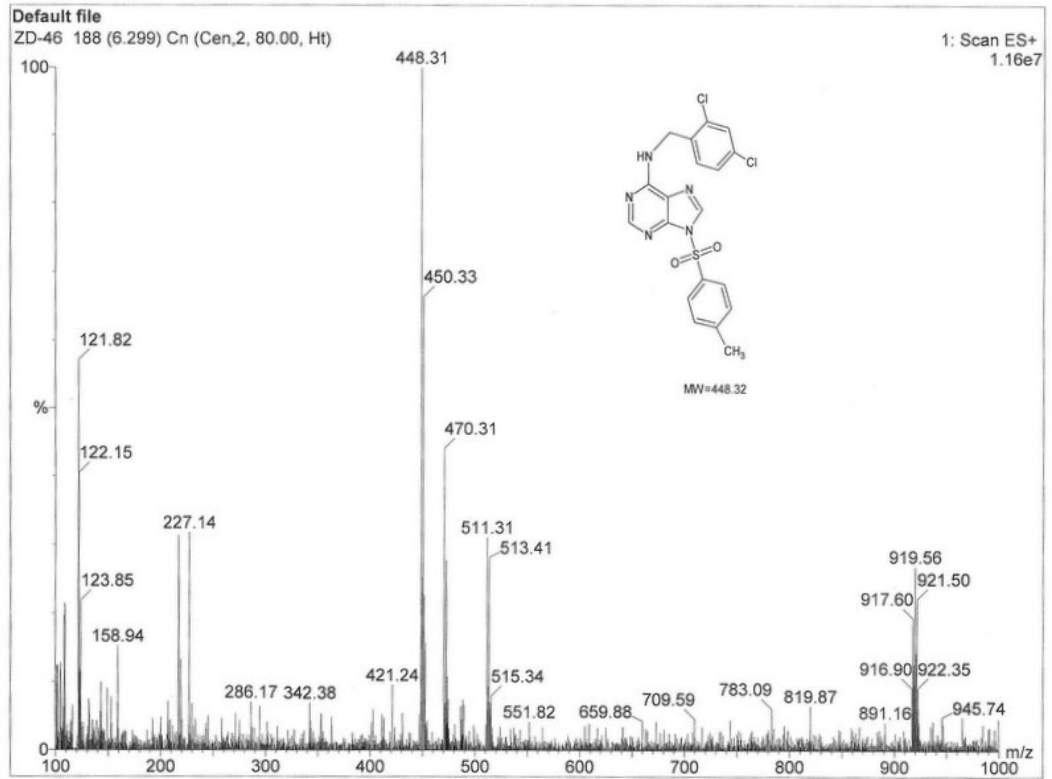
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

2.39 (s, 3H, CH₃), 4.67 (d, 2H, CH₂), 7.24 (d, 1H, H-c), 7.31 (d, 1H, H-b), 7.51 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 7.61 (s, 1H, H-a), 8.11 (d, 2H, H-2',6', J_o=7.6 Hz), 8.28 (s, 1H, H-2), 8.70 (s, 1H, H-8), 8.79 (br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 448.31 (%100) (M+H),
450.33 (M+H+2).

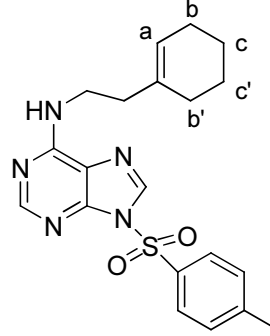


Şekil 3.49. Bileşik 29'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.50. Bileşik 29'un kütle spektrumu

3.3.6. 6-(2-Siklohekzeniletıl)amino-9-toluensülfonıl-9H-pürin (30)



0,08 g (0,32 mmol) 6-[(2-siklohekzen-il)etılamino]pürin (**19**) ve 1 ml piridin karışımına 0,1255 g (0,655 mmol) p-toluensülfonıl klorür-diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26**'da verilen yöntem ile sentezlendi. EtOAc:hekzan (4:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. % 12,76 Verim ile 0,0167 g ürün elde edildi.

E.N: 161-163 °C.

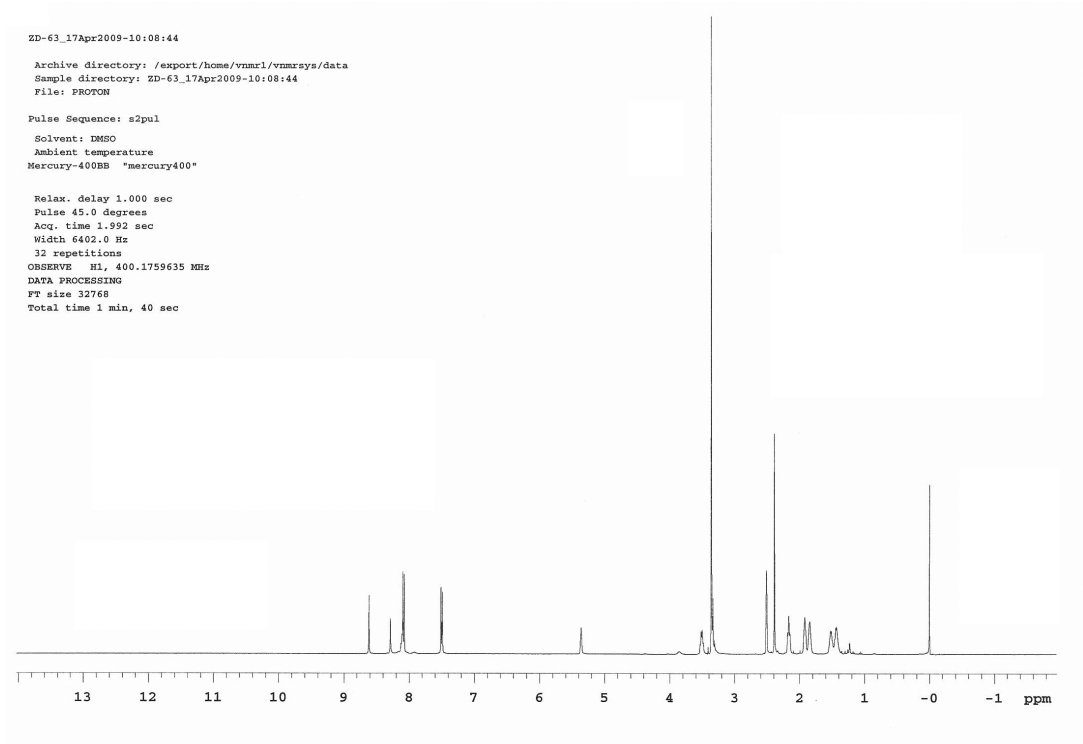
Elementel Analiz: C₂₀H₂₃N₅O₂S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	60.43	5.83	17.62	8.07
Analiz:	60.45	6.09	17.36	7.95

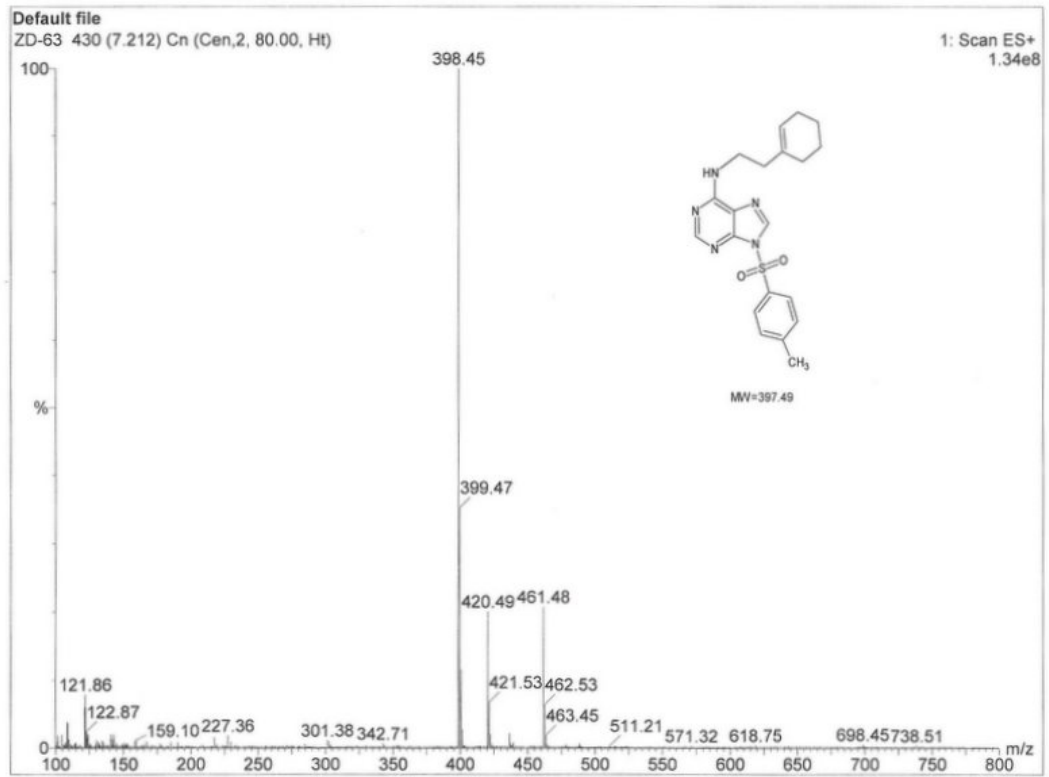
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.40-1.56 (br d, 4H, H-c,c'), 1.80-1.96 (m, 4H, H-b,b'), 2.16 (t, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.51 (q, 2H, N-CH₂), 5.36 (t, 1H, H-a), 7.50 (d, 2H, H-3',5', J_o=8.4 Hz), 8.08 (d, 3H, H-2',6', NH), 8.28 (s, 1H, H-2), 8.61 (s, 1H, H-8).

Kütle Spektrumu: m/e 398.45 (%100) (M+H).

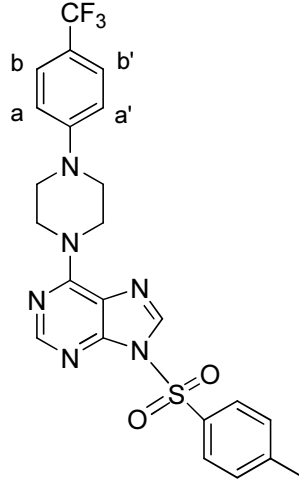


Şekil 3.51. Bileşik 30'un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.52. Bileşik 30'un kütle spektrumu

3.3.7. 6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9-toluensülfonil-9H-pürin (31)



0,23 g (0,66 mmol) 6-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-1-il]-pürin (**23**) ve 1 ml piridin karışımına 0,25 g (1,32 mmol) p-toluensülfonil klorür-diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26'**da verilen yöntem ile sentezlendi, saflaştırma işlemi aynı şekilde yapıldı. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. % 50,63 Verim ile 0,168 g ürün elde edildi.

E.N: 219-221 °C.

Elementel Analiz: C₂₃H₂₁F₃N₆O₂S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	54.97	4.21	16.72	6.38
Analiz:	54.75	4.13	16.53	6.25

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

2.39 (s, 3H, CH₃), 3.43 (t, 4H, piperazin CH₂), 4.31 (br s, 4H, piperazin CH₂), 7.10 (d, 2H, H-a,a', J_o=8.4 Hz), 7.51 (t, 4H, 3',5',b,b'-H), 8.10 (d, 2H, H-2',6'), 8.35 (s, 1H, H-2), 8.71 (s, 1H, H-8).

Kütle Spektrumu: m/e 503.42 (%100) (M+H).

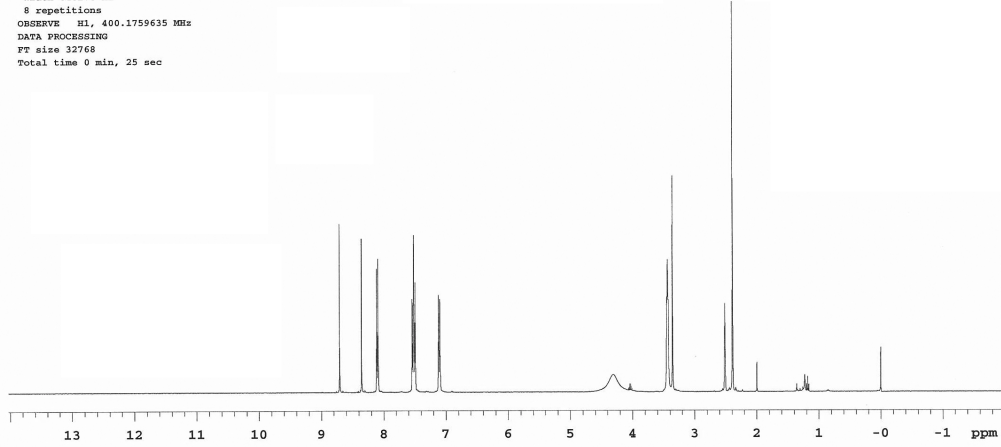
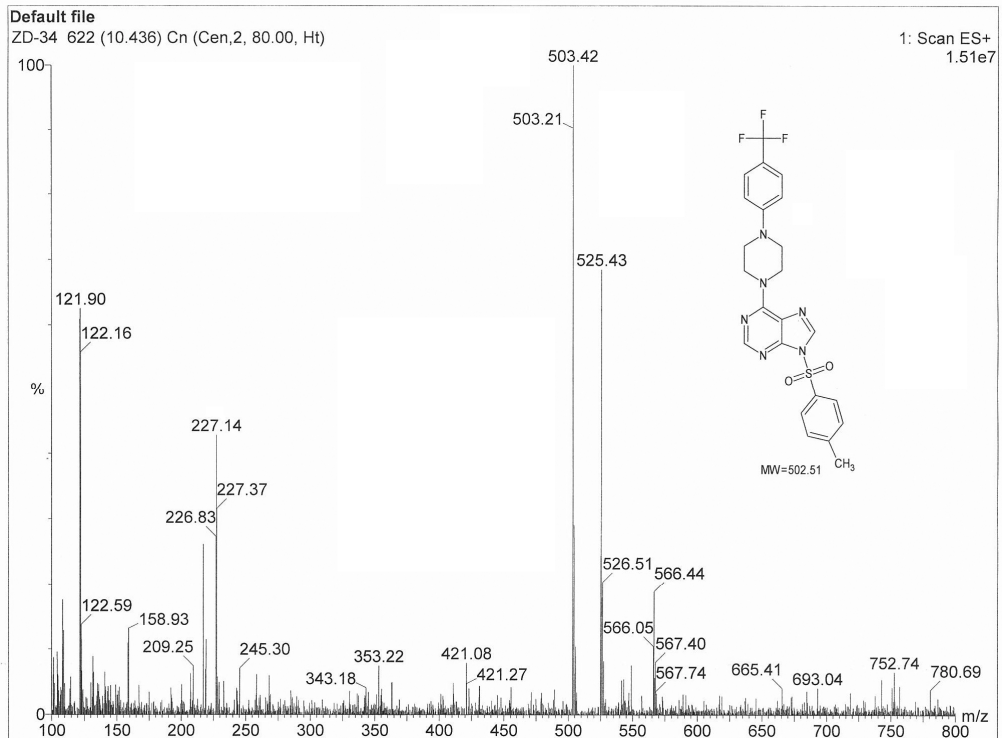
ZD-34_31Jan2009-13:40:13

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: ZD-34_31Jan2009-13:40:13
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

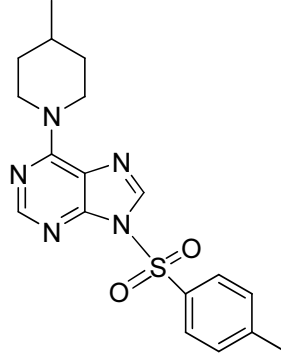
Solvent: DMSO
 Temp: 23.0 C / 296.1 K
 Mercury-400MS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759635 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

Şekil 3.53. Bileşik 31'in ¹H-NMR spektrumu

Şekil 3.54. Bileşik 31'in kütle spektrumu

3.3.8. 6-(4-Metilpiperidin-1-il)-9-toluensülfolil-9*H*-pürin (32)



0,1 g (0,46 mmol) 6-(4-metilpiperidin-1-il)pürin (**24**) ve 1 ml piridin karışımına 0,1754 g (0,92 mmol) p-toluen sülfonil klorür-diklorometan karışımı ilave edilerek bileşik **26'**da verilen yöntem ile sentezlendi, Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:hekzan (5:10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 62,02 Verim ile 0,106 g ürün elde edildi.

E.N: 156-157 °C.

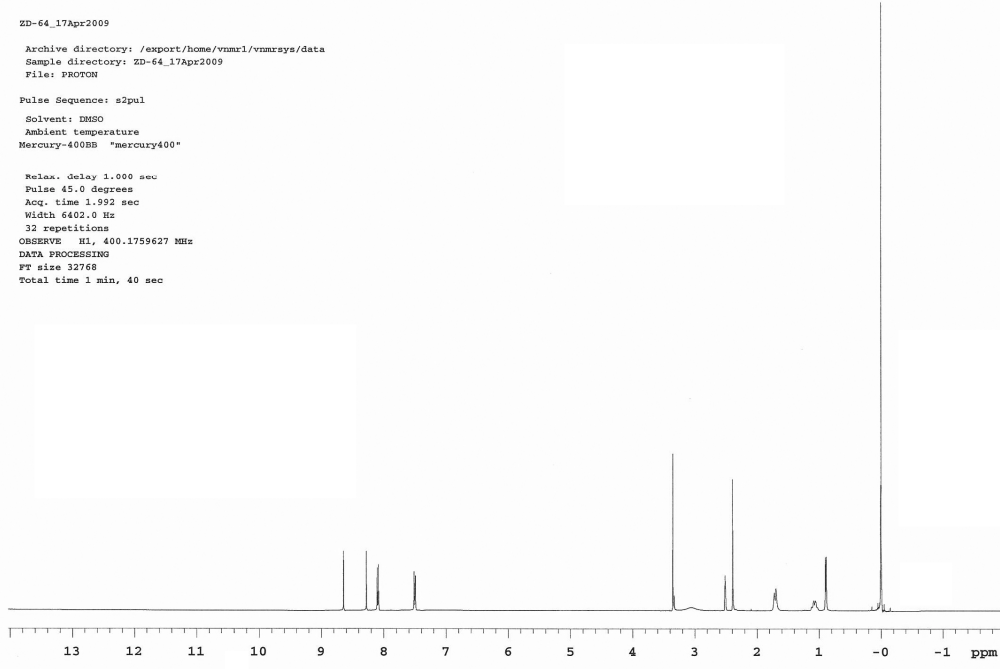
Elementel Analiz: C₁₈H₂₁N₅O₂S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan:	58.20	5.70	18.85	8.63
Analiz:	58.51	5.84	19.00	8.70

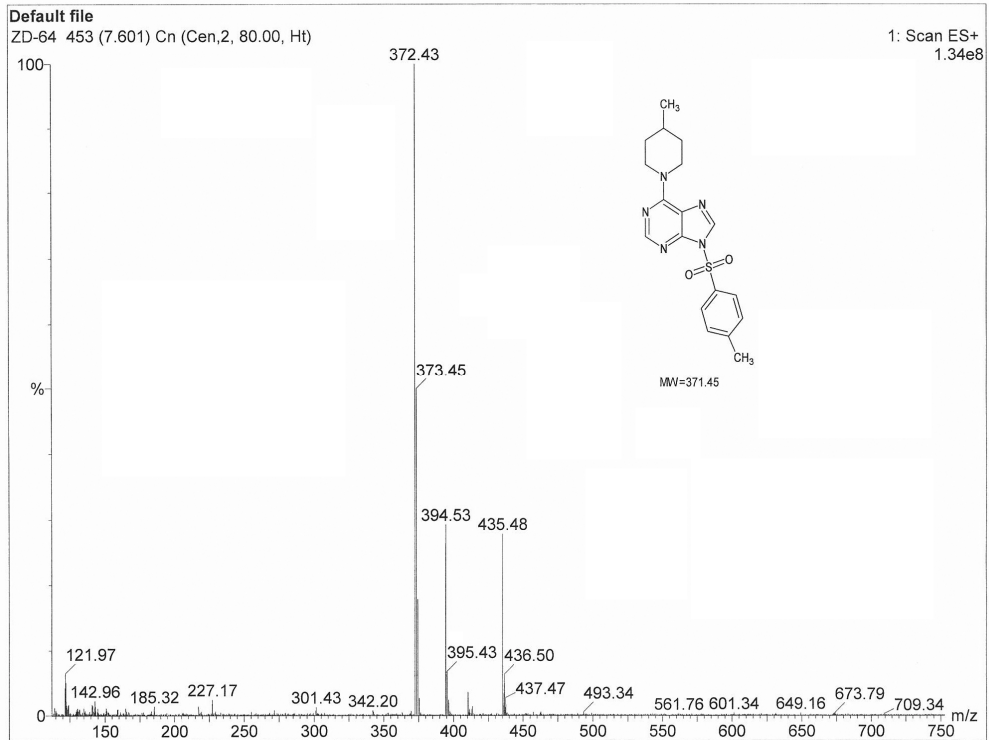
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

0.89 (d, 3H, piperidin CH₃), 1.00-1.14 (m, 1H, CH), 1.71 (d, 4H, CH₂), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.96-3.12 (br s, 4H, N-CH₂), 7.50 (d, 2H, 3',5'-H, J_o=8 Hz), 8.09 (d, 2H, H-2',6', J_o=8.4 Hz), 8.28 (s, 1H, H-2), 8.64 (s, 1H, H-8).

Kütle Spektrumu: m/e 372.43 (%100) (M+H).



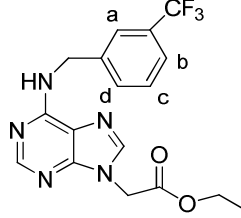
Şekil 3.55. Bileşik 32'nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.56. Bileşik 32'nin kütle spektrumu

3.4. 9-Etoksikarbonilmetil-6-sübstitüe aminopürin Türevlerinin Sentezi

3.4.1. 6-(3-Triflorometilbenzilamino)-9-(etoksikarbonilmetil)-9H-pürin (33)



0,11 g (0,375 mmol) 6-[(3-triflorometil)benzilamino]pürin (**15**) üzerine 4-5 ml anhidr DMF ve 0,045 g (1,875 mmol) %95'lik NaH ilave edilerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Bu sürenin sonunda 0,1 ml (0,934 mmol) kloro etil asetat reaksiyona katılarak 24 saat oda sıcaklığında karıştırılarak sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. Distile su ilave edilip eter ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz anhidr Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. EtOAc:hekzan (10:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 23,9 Verim ile 0,34 g ürün elde edildi.

E.N: 184-188 °C.

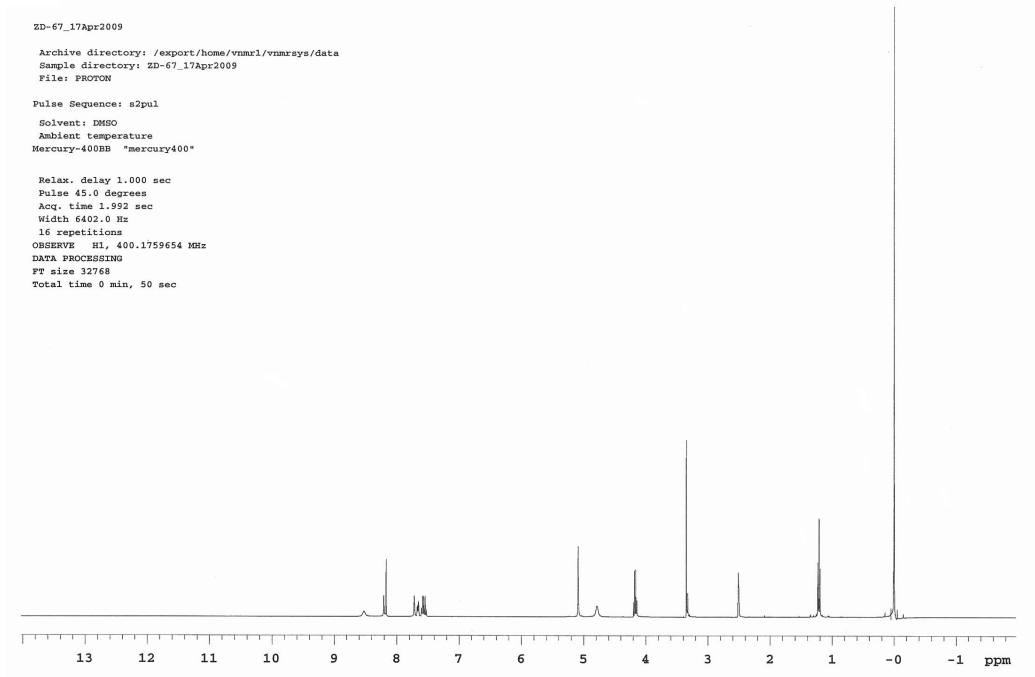
Elementel Analiz: C₁₇H₁₆F₃N₅O₂.0.1C₆H₁₄.0.1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	54.24	4.55	17.97
Analiz:	54.07	4.39	17.72

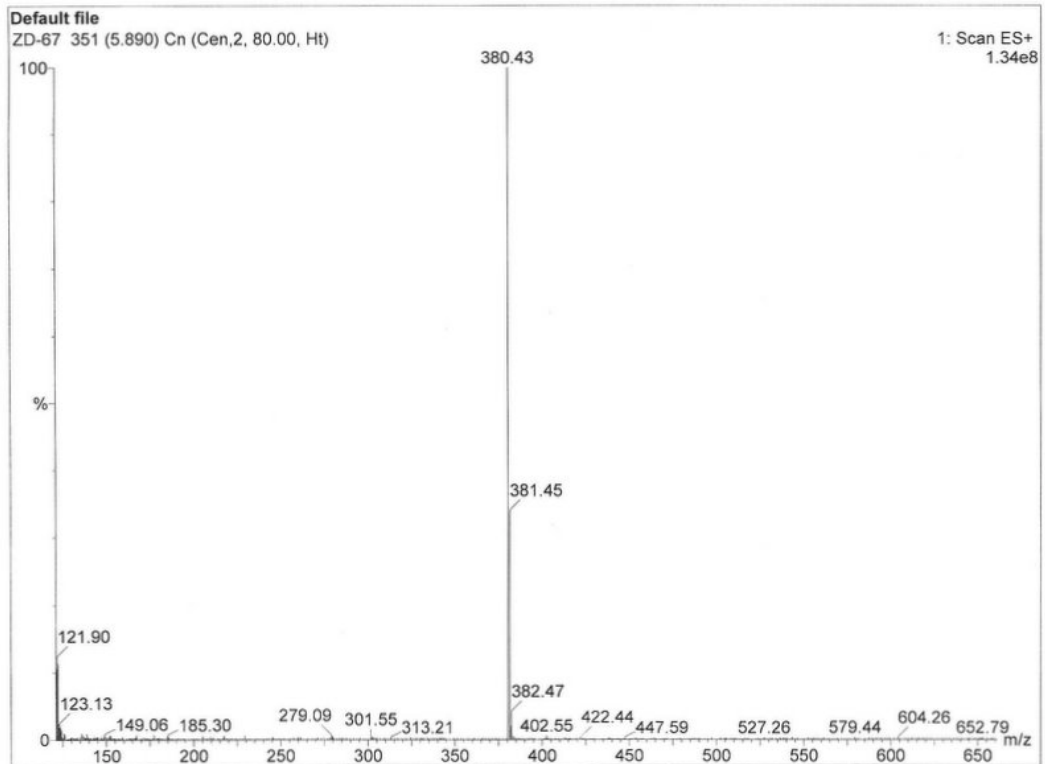
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.21 (t, 3H, CH₃, J=6.8 Hz), 4.16 (q, 2H, OCH₂, J=6.8 Hz), 4.79 (br s, 2H, CH₂), 5.09 8s, 2H, CH₂CO), 7.52-7.62 (m, 2H, H-b,d), 7.66 (d, 1H, H-c), 7.72 (s, 1H, H-a), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.20 (s, 1H, H-2), 8.52 br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 380.43 (%100) (M+H).

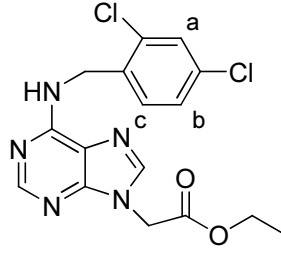


Şekil 3.57. Bileşik 33'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.58. Bileşik 33'ün kütle spektrumu

3.4.2. 6-(2,4-Diklorobenzil)amino-9-(etoksikarbonilmetil)- 9*H*-pürin (34)



0,1 g (0,334 mmol) 6-(2,4-diklorobenzilamino)pürin (**17**) üzerine 4-5 ml anhidr DMF, 0,02 g (0,83 mmol) %95'lik NaH, 0,1 ml (0,934 mmol) kloro etil asetat ilave edilerek bileşik **33**'de verilen yöntem ile sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:hekzan (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 23,22 Verim ile 0,03 g ürün elde edildi.

E.N: 199-203 °C.

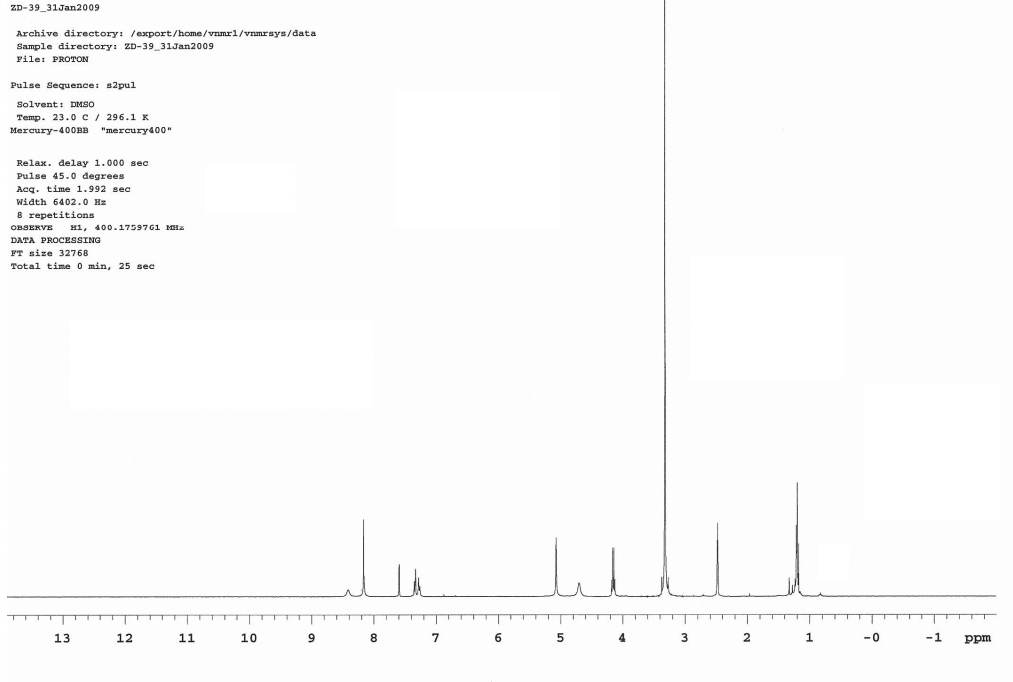
Elementel Analiz: C₁₆H₁₅Cl₂N₅O₂.0.2C₆H₁₄

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	51.97	4.51	17.62
Analiz:	51.84	4.21	17.25

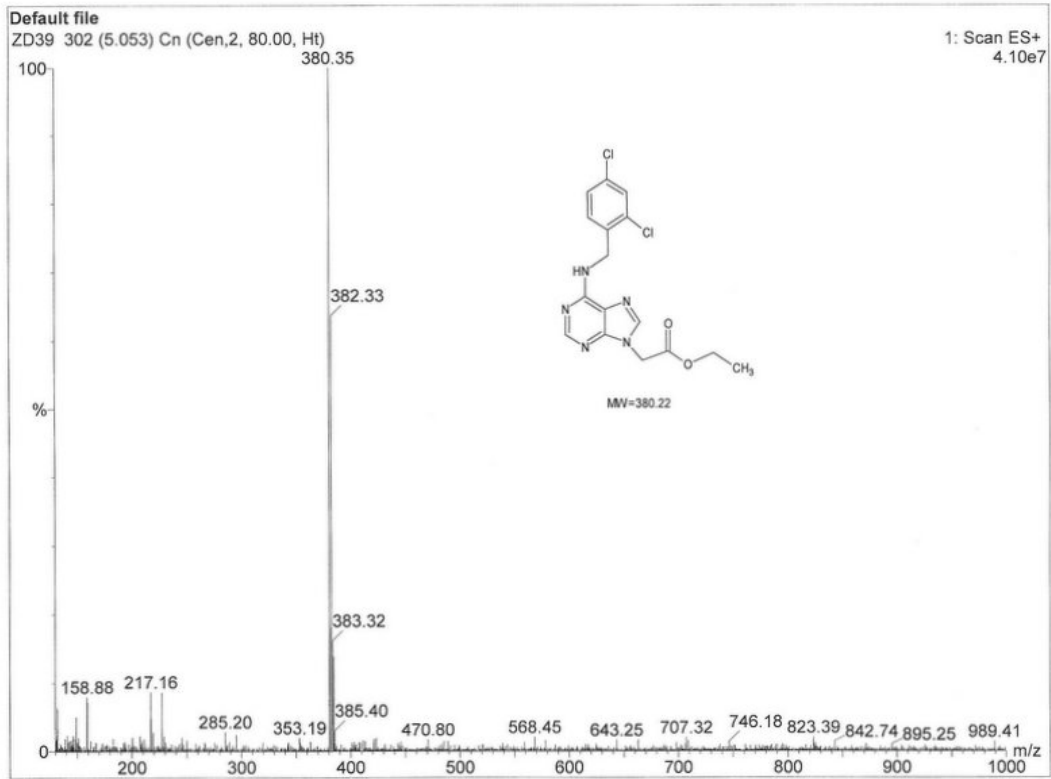
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.21 (t, 3H, CH₃), 4.15 (q, 2H, OCH₂), 4.70 (br s, 2H, CH₂), 5.07(s, 2H, CH₂CO), 7.27 (d, 1H, H-c, J_o=8 Hz), 7.34 (dd, 1H, H-b, J_o=8 Hz, J_m=1.6 Hz), 7.59 (d, 1H, H-a, J_m=2 Hz), 8.16 (s, 2H, H-8, H-2), 8.41 (br s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu: m/e 380.35 (%100) (M+H),
382.33 (M+H+2) (%65).

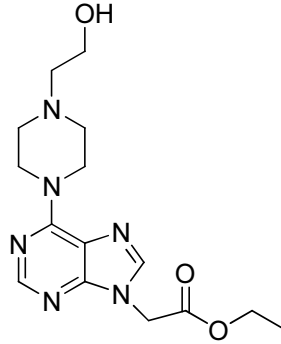


Şekil 3.59. Bileşik 34'ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.60. Bileşik 34'ün kütle spektrumu

3.4.3. 6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-9-(etoksikarbonilmetil)-9H-pürin (35)



0,1 g (0,402 mmol) 6-[N-(2-hidroksietil)piperazin-1-il]pürin (**22**) üzerine 4-5 ml anhidr DMF, 0,0242 g (1,008 mmol) %95'lik NaH, 0,1 ml (0,934 mmol) kloro etil asetat ilave edilerek bileşik **33**'de verilen yöntem ile sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:MeOH (10:4) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 26 Verim ile 0,035 g ürün elde edildi.

E.N: 118-120 °C.

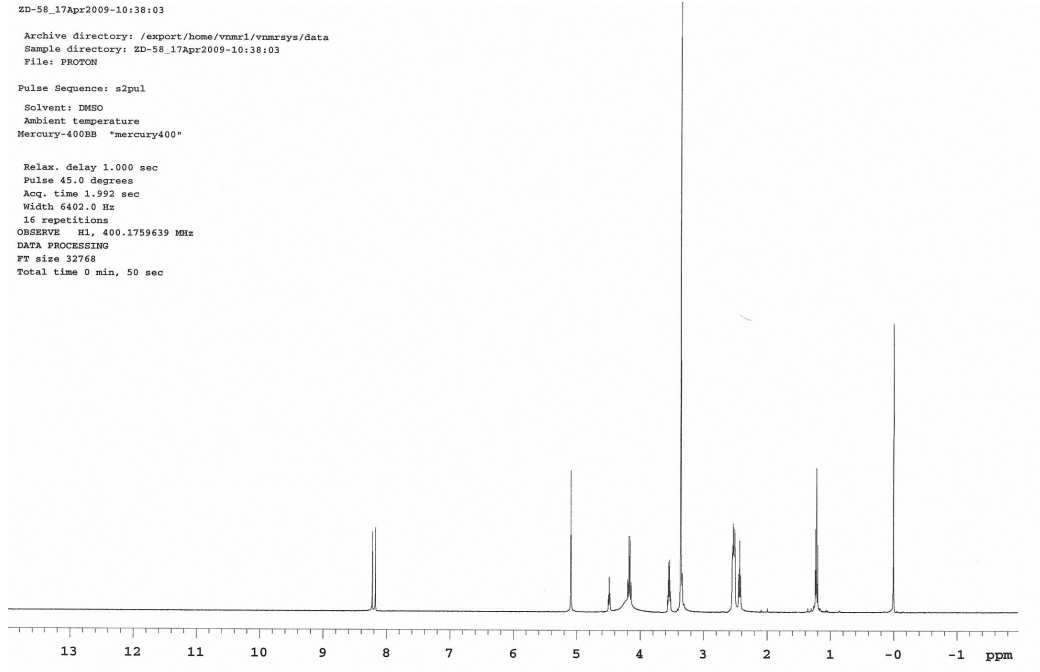
Elementel Analiz: C₁₅H₂₂N₆O₃·0.46CH₂Cl₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	49.72	6.19	22.50
Analiz:	49.33	6.91	22.79

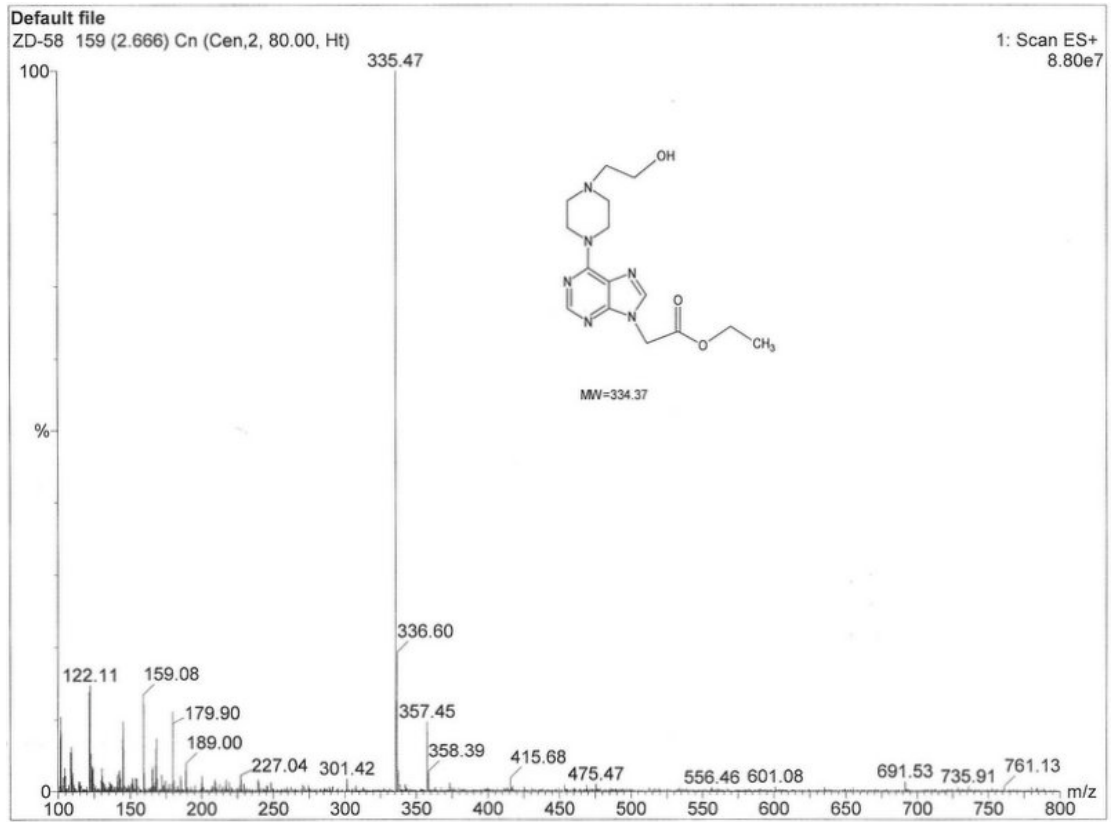
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.22 (t, 3H, CH₃), 2.43-2.53 (m, 4H, piperazin CH₂, N-CH₂), 3.54 (q, 2H, CH₂OH), 4.04-4.32 (m, 4H, OCH₂, piperazin CH₂), 4.48 (t, 1H, OH), 5.09 (s, 2H, CH₂CO), 8.17 (s, 1H, H-8), 8.23 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 335.47 (%100) (M+H).

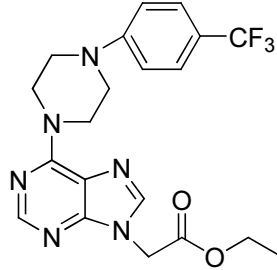


Şekil 3.61. Bileşik 35'in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.62. Bileşik 35'in kütle spektrumu

3.4.4. 6-[4-(4-Triflorometilfenil)piperazin-1-il]-9-(etoksikarbonilmetil)-9H-pürin (36)



0,1 g (0,287 mmol) 6-[4-(4-triflorometilfenil)piperazin-il]pürin (**23**) üzerine 4-5 ml anhidr DMF, 0,02 g (0,83 mmol) %95'lik NaH, 0,1 ml (0,934 mmol) kloroetilasetat ilave edilerek bileşik **33**'de verilen yöntem ile sentezlendi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. EtOAc:hekzan (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24,05 Verim ile 0,03 g ürün elde edildi.

E.N: 216-218 °C.

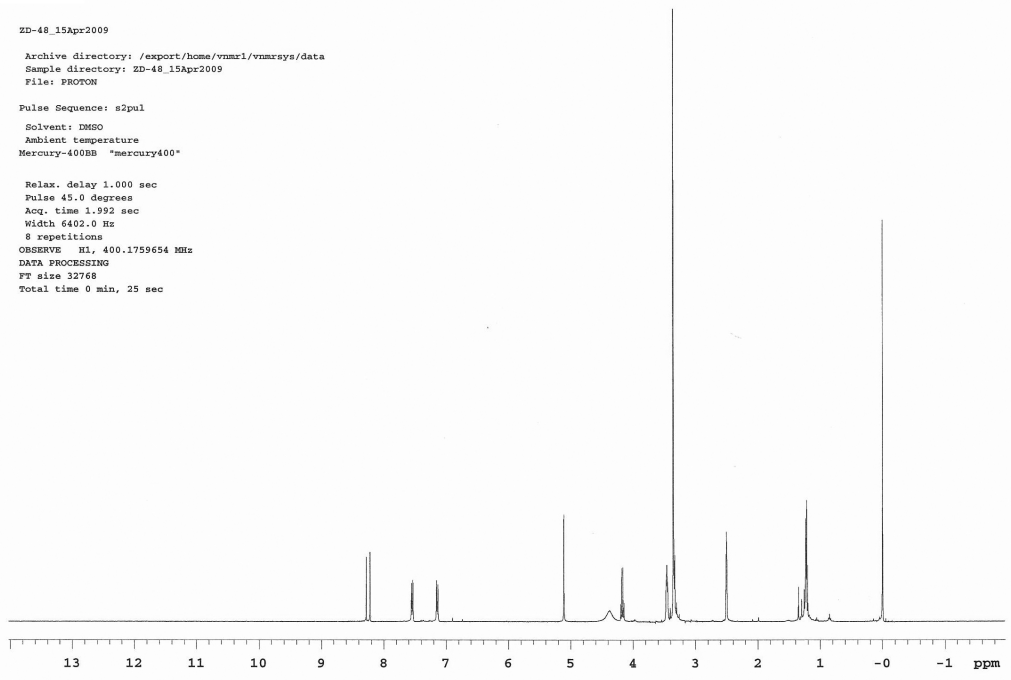
Elementel Analiz: C₂₀H₂₁F₃N₆O₂.0.5C₆H₁₄.0.28CH₃COOC₂H₅

	%C	%H	%N
Hesaplanan:	57.69	6.07	16.74
Analiz:	57.80	5.77	16.34

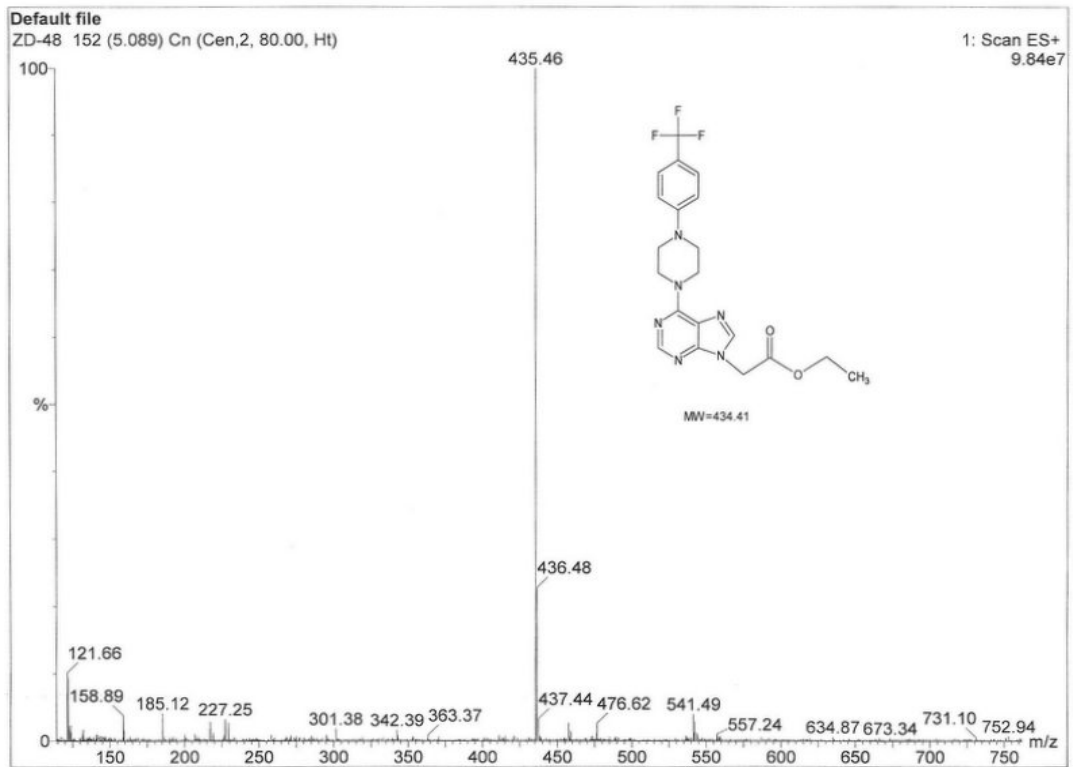
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.23 (t, 3H, CH₃), 3.46 (t, 4H, piperazin CH₂), 4.17 (q, 2H, OCH₂), 4.37 (br s, 4H, piperazin CH₂), 5.11 (s, 2H, CH₂CO), 7.14 (d, 2H, H-2',6', J_o=8.4 Hz), 7.54 (d, 2H, H-3',5', J_o=9.2 Hz), 8.22 (s, 1H, H-8), 8.28 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu: m/e 435.46 (%100) (M+H).



Şekil 3.63. Bileşik 36'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.64. Bileşik 36'nın kütle spektrumu

3.5. Sentez Edilen Türevlerin Antikanser Etkilerinin Saptanması*

Sentezlenen pürin türevlerinin (3-36) hücre hatlarında yarattığı sitotoksik etki, US National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite testi (Sulforhodamine B / SRB) ile incelenmiştir. Tarama yöntemi hücresel proteinlerdeki bazik amino asitlere bağlanan Sulforhodamine B (SRB) molekülünün gösterdiği spektrofotometrik değişikliğin ölçülmesine dayanmaktadır. Ölçüm değerleri total protein miktarını dolayısıyla da canlı hücre sayısını göstermektedir. 96 kuyulu tabaklara kuyu başına 10,000 hücre olacak şekilde ekilen hücre hatlarına 24 saat sonrasında NCI'nin önerdiği çizelge (Çizelge 3.1.) uyarınca ilaç adayları tatbik edilmiş ve 48 saatlik inkübasyon süreci başlatılmıştır. İnkübasyon sonunda SRB yöntemine göre mevcut hücrelerin fiksasyonu, boyanması yapılmış ve uygulanan ilaç adaylarının yarattığı inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır.

Çizelge 3.1. NCI tarafından önerilen kimyasal uygulama şablonu

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	DMSO	DMSO	D4	D4	D4	D4	D4
B	CPT	CPT	CPT	CPT	CPT	C	C	D4	D4	D4	D4	D4
C	D1	D1	D1	D1	D1	C	C	D5	D5	D5	D5	D5
D	D1	D1	D1	D1	D1	C	C	D5	D5	D5	D5	D5
E	D2	D2	D2	D2	D2	C	C	D6	D6	D6	D6	D6
F	D2	D2	D2	D2	D2	C	C	D6	D6	D6	D6	D6
G	D3	D3	D3	D3	D3	DMSO	DMSO	D7	D7	D7	D7	D7
H	D3	D3	D3	D3	D3	DMSO	DMSO	D7	D7	D7	D7	D7

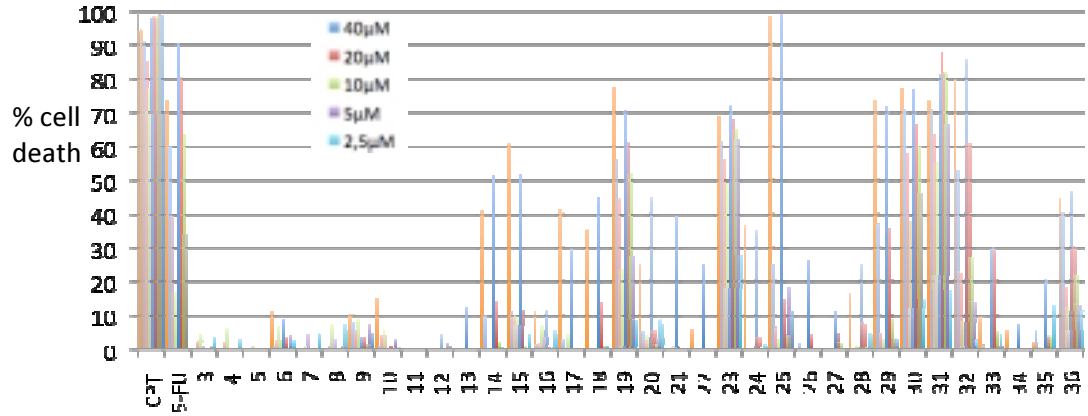
34 adet pürin analogu HuH7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücre hatlarında ve, (S)-(+)-Camptothecin ve 5-Fluorouracil pozitif kontrolüne pozitif kontrolüne karşı incelenmiş, farklı konsantrasyonlarda yol açtıkları inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır (Şekil 3.65.). Elde edilen sonuçlara dayalı IC₅₀ değerleri toplu halde Çizelge 3.2.'de sunulmuştur.

* Antikanser etki çalışmaları Bilkent Üniversitesi Hücre Biyolojisi Grubu tarafından yapılmıştır.

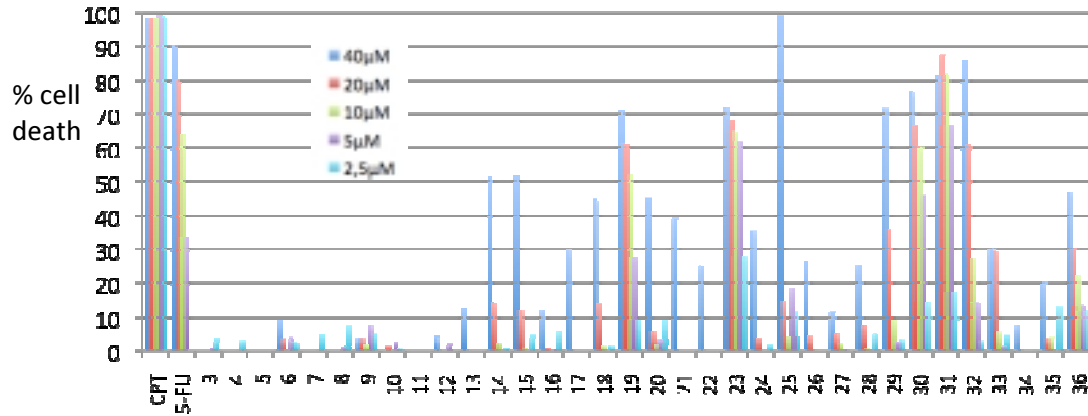
Çizelge.3.2. CPT, 5-FU'in ve sentezlenen pürin bileşiklerinin HuH7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücrelerine karşı aktiviteleri ve IC₅₀ değerleri (µM)

Hücre hattı	Huh7 (IC ₅₀ µM)	HCT116 (IC ₅₀ µM)	T47D (IC ₅₀ µM)
CPT	< 1	< 1	< 1
5-FU	15.6	10.1	7.9
3	EG	EG	EG
4	EG	EG	EG
5	EG	EG	EG
6	EG	EG	EG
7	EG	EG	EG
8	EG	EG	EG
9	EG	EG	EG
10	EG	EG	EG
11	EG	EG	EG
12	EG	EG	EG
13	EG	EG	EG
14	EG	86.6	EG
15	68.3	EG	EG
16	EG	EG	EG
17	EG	EG	EG
18	EG	EG	EG
19	14.2	12.9	40.3
20	EG	EG	EG
21	EG	EG	EG
22	EG	EG	EG
23	9.5	5.1	39.4
24	EG	EG	EG
25	20.8	22.8	13.9
26	EG	EG	EG
27	EG	EG	EG
28	EG	EG	EG
29	26.9	28.1	47.6
30	9.4	8.7	34.5
31	6.6	4.5	42.7
32	17.8	14.6	22.5
33	EG	EG	EG
34	EG	EG	99.9
35	EG	EG	EG
36	53.3	72.4	EG

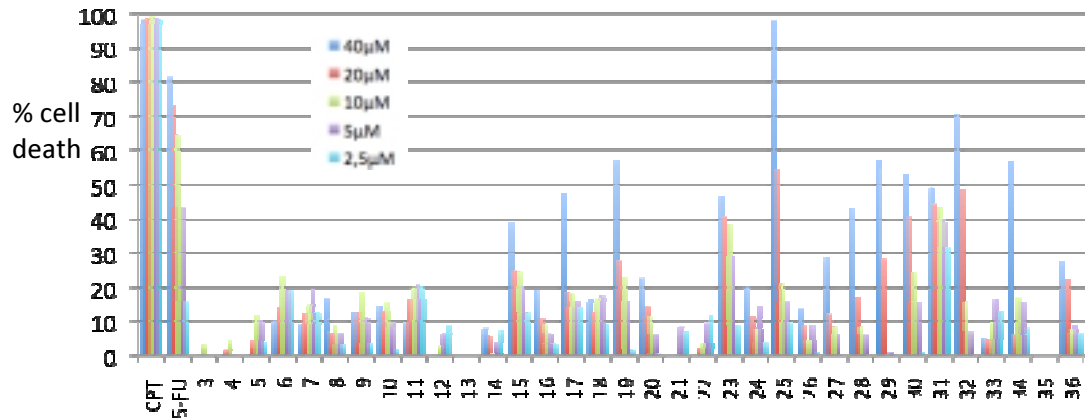
EG: Etki Görülmedi, pürinlerin hücre çoğalmasına bir etkileri olmamıştır.



Huh7



HCT116



T47D

Şekil 3.65. CPT ve 5-FU'in Huh7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücre hatlarında farklı konsantrasyonlarda yol açtıkları inhibisyon yüzdeleri

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada antikanser aktivitesi bilinen pürin yapısının 6. ve 9. konumlarında yapılan modifikasyonlar ile 6-monosübstitüe ve 6,9-disübstitüe pürin türevlerinin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin sitotoksik etkilerinin US National Cancer Institute (NCI) antikanser aktivite tarama testi ile 3 hücre hattında *in vitro* incelenmesi amaçlanmıştır.

9-(Sübstitüe aminoetil)adenin türevlerinin **(3-11)** sentezi için başlangıç maddesi olarak adenin kullanılmış ve ilk reaksiyon basamağında adenin yapısının bazik ortamda (NaOH) etilen karbonat yapısına nükleofilik adisyon reaksiyonu ile 9-(2-hidroksietil)-9*H*-adenin **(1)** elde edilmiştir. Nükleofilik adisyon reaksiyonu ile adenin yapısında sadece 9. konumda hidroksietil grubu taşıyan türev elde edilirken, 7. konum izomerinin oluşmadığı gözlenmiştir (Rosengren ve ark. 2004, Chen ve ark., 2006). Hidroksietil grubunun SOCl₂ klorlanması ile elde edilen 9-(2-kloroetil)-9*H*-adenin'den **(2)** hareketle sonuç türevlere **(3-11)** ulaşmak üzere sübstitüe etilen diamin ve sübstitüe piperazin yapıları ile klor atomunun nükleofilik sübstitüsyonu gerçekleştirilmiştir.

6-Sübstitüe aminopürin türevlerini **(12-24)** elde etmek üzere başlangıç maddesi olarak 6-kloropürin kullanılmış ve 6. konumdaki klor atomunun sikloalkil, hidroksietil, sübstitüe benzil, sübstitüe etilamin, sübstitüe piperidin ve piperazin amin grupları ile TEA varlığında nükleofilik sübstitüsyonu (Dolezal ve ark., 2003) sonucu bu bileşikler elde edilmiştir.

9-*p*-Toluensülfonil-6-sübstitüe aminopürin türevlerinin **(25-32)** sentezi için öncelikle 6-kloropürinden hareketle *p*-toluensülfonil klorür ile 6-kloro-9-*p*-toluensülfonil-9*H*-pürin **(25)** elde edilmiştir. Bu N-sülfonasyon reaksiyonunda sadece N-9 izomer elde edilmiştir (Bakkestuen ve ark.¹, 2005, Garcia-Gimenez ve ark.², 2007). Sonuç bileşiklere ulaşmak üzere sübstitüe amin türevleri, 9-sülfonil bileşiği ile reaksiyona tabi tutulmuş ancak sonuçta başlangıç maddesindeki sülfonil grubunun yapıdan ayrılıp 6-amino-9-nonsübstitüe pürin türevi elde edilmiştir. Bunun

üzerine sentez yöntemi değiştirilmiş, başlangıç maddesi olarak 6-süstitüe aminopürin türevleri alınmış ve bu yapıların sülfonlanması ile 9-*p*-toluensülfonil süstitüe sonuç ürünlere (**26-32**) ulaşılmıştır.

Son olarak 6-süstitüe aminopürin türevlerinin (**15,17,22,23**) etil kloroasetat ile bazik ortamda alkilasyonu ile etilasetat-nükleobaz yapılarının (**33-36**) sentezi yapılmış ve bu yöntemde de regioselektif olarak N-9 izomer elde edilmiştir (Kofoed ve ark., 2001).

Bu şekilde 2 adet ara ürün ve 25 adet orijinal sonuç ürün olmak üzere toplam 36 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin saflık kontrolleri İTK ve erime noktası ile yapılmış ve elementel analiz, ¹H NMR ve Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin bazılarında ¹H NMR analizlerinde, pürin halkası ve 6-mono/6, 9-disüstitüentler için ortak veriler elde edilmiştir. N-9 alkil türevlerinde (**3-11**) N-CH₂ protonları komşu protonlar ile t yarılmaları göstermiş ve 3,67-4,67 δppm olarak tespit edilmiştir. 6-mono/6,9-disüstitüe türevlerin bazılarında yer alan süstitüe benzil grupları (**14-17, 27-29, 33, 34**) için CH₂ protonları 4,56-4,79 δppm değerlerinde br s veya d olarak gözlenmiştir.

9-*p*-Toluensülfonil-6-süstitüe aminopürin türevlerinde fenil protonları (H-2', 6' ve H-3',5') karakteristik A₂X₂ bölünme sistemi ile izlenmektedir. Zira 2',6' protonları 8,06-8,14 δppm'de, J_o= 7,6-8.4 Hz ve 3', 5' protonları 7,48-7,53 δppm'de, J_o= 8-9,2 Hz etkileşme değeri ve d yarılmaları ile gözlenmiştir.

Mass spektral analizleri Elektrosprey (ESI) yöntemi kullanılarak yapılmış ve bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile (M+H)⁺ iyonları şeklinde %100 bağlı bollukları ile tespit edilmişlerdir. Aynı zamanda HPLC kolonundan geçen maddeler için saflık tayini de mümkün olmuştur. İzotop oranları yapılarında Cl atomu içeren türevler için beklenen değerlerde görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanserin tedavisine yönelik çalışmalar son yıllarda daha seçici ve invaziv olmayan kanserli hücreye karşı biyoaktivitesi yüksek maddelerin bulunmasına odaklanmıştır. Gerek doğrudan ilaç taramalarında gerekse yeni nesil antikanser bileşiklerin rasyonel tasarımlarında, ilk adım *in vitro* biyoaktivite testleridir. Bu amaçla hedef antikanser maddeler yaygın olarak, US National Cancer Institute (NCI) tarafından geliştirilen biyoaktivite tarama yöntemi ile taranmaktadır (Shoemaker, 2006). 60 İnsan tümör hücresi hattından oluşan NCI 60 paneli akciğer, kolon, meme, prostat, yumurtalık, böbrek, rahim, beyin, melanom, lösemi hücre hatlarını içermektedir. Bu yöntemin amacı panelin içeriğindeki hücre hatlarına özgün antitümör aktivitesine sahip yeni maddeleri kısa sürede ve ekonomik bir test ile taramaktır. Ancak, NCI-antikanser bileşik tarama yöntemi artık 3 hücre hattında uygulanmaktadır. Etkinlik görülürse daha sonra detaylı *in vitro* moleküler mekanizmaların açığa çıkarılması tavsiye edilmektedir.

Bu çalışmada, sentezi yapılan 34 pürin analogu HuH7 karaciğer hücre, HCT116 kolon hücre ve T47D meme hücre hatlarında ve (S)-(+)-Camptothecin ve 5-Fluorouracil pozitif kontrolüne karşı incelenmiş, farklı konsantrasyonlarda yol açtıkları inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır.

Elde edilen sitotoksikite sonuçlarına göre 4 pürin türevinde (**19**, **23**, **30**, **31**) bilinen antikanser ilaçlardan Camptotecin (CPT) ve 5-Fluorouracil (5-FU) ile karşılaştırılabilir oldukça ümit verici aktivite gözlenmiştir. En aktif bileşik 6-[4-(4-triflorofenil)piperazin-1-il]-9-*p*-toluensülfonil-9*H*-pürin (**31**) yapısı olup, Huh7 karaciğer hücre hattında 5-FU'den 1,2 kat, HCT116 kolon hücre hattında ise 3,5 kat daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bileşik **31**'in 9-nonsüstitüe türevi olan bileşik **23** ise HCT116 kolon hücre hattında 5-FU'dan 3,1 kat daha aktif bulunmuştur.

Nonsüstitüe türevlerine göre 9-(*p*-toluensülfonil) türevlerinin daha aktif olduğu görülmektedir. Buna göre bileşik **23** sırasıyla 9,5; 5,1; 39,4 μ M IC₅₀

değerleriyle Huh7, HCT116 ve T47D hücre hatlarında etki gösterirken, 9- (*p*-toluensülfonil) türevi **31** aynı hücre hatlarında 6,6; 4,5; 42,7 μM IC_{50} değerleriyle etkili olmuştur. Aynı şekilde bileşik **30** (IC_{50} : 9,4; 8,7; 34,5 μM) nonsüstitüe türevi olan bileşik **19**'dan (IC_{50} : 14,2; 12,9; 40,3 μM) daha aktif bulunmuştur. Bu bileşiklerden pürin halkasının 6. konumunda Cl atomu bulunan türev (**25**), 6-süstitüe amino türevlerine göre (**30**, **31**, **32**) daha zayıf aktivite gösterirken, 6-(süstitüe-benzil)amino (**29**) bileşiğinden daha aktif bulunmuştur.

En aktif türev olan **31** bileşiğinde 9. konumdaki sülfonil grubu etil asetil grubu ile yer değiştirildiğinde (**34**) hemen hemen antikanser aktivitenin kaybolduğu gözlenmiştir (IC_{50} : Huh7: EG, HCT116:EG, T47D: 99,9).

Bundan sonraki çalışmalarımızda ümit verici aktiviteye sahip bileşiklerin (**19**, **23**, **30**, **31**) etki mekanizmalarına yönelik araştırmalar yapılması, en aktif türev olan bileşik **31**'in 9. konumundaki sülfonil grubunun 9-ribofuranozil yapısı ile modifiye edilerek sentezlenmesi düşünülmektedir. Ayrıca 9-nonsüstitüe türev olan bileşik **23** üzerinde de yapılacak modifikasyonlar ile aktif bileşiklere ulaşılması hedeflenmektedir.

ÖZET

Yeni Bazı Pürin Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerine Bir Çalışma

Bu çalışmada yeni adenin ve pürin türevlerinin sentezi yapılmıştır (**3-36**). 9-(Süstitüe aminoetil)adenin türevlerinin (**3-11**) sentezi, ticari olarak satılan adenin'den hareketle yapılmıştır. Adenin'in etilen karbonat yapısına baz katalizli nükleofilik adisyonu ile 9-(2-hidroksietil)-9H-adenin (**1**) elde edilmiştir. Hidroksietil bileşiğinin (**1**) SOCl_2 ile klorlanması 9-(2-kloroetil)-9H-adenini (**2**) vermiştir. Klor atomunun uygun amin yapıları ile nükleofilik süstitüsyonu sonucu **3-11** bileşikleri sentezlenmiştir.

6-Süstitüe aminopürin türevlerinin (**12-24**) sentezi, ticari olarak satılan 6-kloropürin'den hareketle yapılmıştır. Bileşik 12-24, 6-kloropürin yapısındaki klor atomunun uygun amin grupları ile nükleofilik süstitüsyonu ile yapılmıştır. 6-Süstitüe aminopürin türevleri (**12, 14, 16, 17, 19, 23, 24**)'nin N-sülfonasyonu, *p*-toluensülfonilklörür ile yapılmıştır.

Sentezlenen pürin türevlerinin (**3-36**) sitotoksik aktiviteleri, Huh7 karaciğer, HCT116 kolon ve T47D meme hücre hatlarında SRB testi ile incelenmiştir. Elde edilen sitotoksisite sonuçlarına göre, 4 pürin türevinde (**19, 23, 30, 31**) bilinen antikanser ilaçlardan Camptotecin (CPT) ve 5-Flourourasil (5-FU) ile karşılaştırılabilir oldukça ümit verici aktivite gözlenmiştir. Test edilen pürinler arasında 6-[4-(4-triflorofenil) piperazin-1-il]-9-*p*-toluensülfonil-9H-pürin (**31**) ve 9-nonsüstitüe türevi olan bileşik **23** bütün hücre hatlarında $\text{IC}_{50} = 4,2-42,7$ değerleriyle en iyi aktivite gösteren bileşiklerdir. 5-FU ile kıyaslandığında bileşik **23** ve **31**' in Huh7 ve HCT116 hücre hatlarında daha etkili olduğu görülmüştür. En aktif bileşik (**31**), Huh7 ve HCT116 hücre hatlarında 5-FU'dan 1,2 kat ve 3,5 kat daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği gözlenmiştir. N-6 konumundan 2-siklohekzeniletil grubunun süstitüsyonu ile oluşan bileşik (**19**) HCT116 hücre hatlarına karşı 5-FU'den 1,2 kat daha sitotoksik ve onun 9-sülfonil türevi (**30**) ise 5-FU'den 1,8 kat daha güçlü etki gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser bileşikler, pürin, adenin türevleri.

SUMMARY

A Study on the Synthesis, Structure Elucidation and Biological Activity of Some Novel Purine Derivatives

In this study, we designed and synthesized novel substituted adenine and purine derivatives (**3-36**). The synthesis of 9-(substituted aminoethyl)adenine derivatives (**3-11**) was carried out starting from commercially available adenine. The base catalysed nucleophilic addition of adenine to ethylene carbonate afforded to the compound (9-(2-hydroxyethyl)-9*H*-adenine) (**1**), which then followed by chlorination with SOCl₂ resulted the intermediate compound 9-(2-chloroethyl)-9*H*-adenine (**2**). Compounds **3-11** were synthesized by nucleophilic substitution of chlorine of (**2**) with appropriate amines.

The synthesis of the 6-substituted aminopurine derivatives (**12-24**) was carried out starting from commercially available 6-chloropurine. Compounds **12-24** were synthesized by nucleophilic substitution of chlorine of 6-chloropurine with appropriate amines. 6-Substituted aminopurine derivatives (**12, 14, 16, 17, 19, 23, 24**) were obtained by N-sulfonylation with p-toluensulfonylchloride.

The synthesized adenine and purine derivatives (**3-36**) were then evaluated for their cytotoxic activity over human liver carcinoma Huh7, human colon carcinoma HCT116 and human breast carcinoma T47-D cell lines with SRB assays. This analysis gave promising results, the growth inhibitory effect that we have observed with four purines (**19, 23, 30, 31**) was comparable to those of the known anticancer agents Camptotecin (CPT) and 5-Fluorouracil (5-FU). Among the tested purines, 6-[4-(4-Trifluorophenyl)piperazin-1-yl]-9-*p*-toluene sulfonyl-9*H*-purine (**31**) and its 9-nonsubstituted derivative (**23**) showed the best activity in all cell lines with IC₅₀ values ranging from 4.5-42.7. When compared with 5-FU, compounds **23** and **31** displayed more potent activity against both Huh7 and HCT116 cell lines. This compound (**31**) showed 1,2 fold and 3,5 fold more potent than 5-FU against Huh7 and HCT116 cell lines respectively. The N-6 substitution with a 2-cyclohexenylethyl (**19**) displayed 1,2 fold higher cytotoxicity than 5-FU and its 9-sulfonyl derivative (**30**) showed 1,8 fold more potent than 5-FU against HCT116 cell line.

Key Words: Anticancer compounds, purine, adenine derivatives.

KAYNAKLAR

- ABRAHAM, D. J. (Ed.) (2003). Volume 5: Chemotherapeutic Agents. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, New Jersey: A John Wiley and Sons, Inc. Publication, **6**: 2-81.
- AKGÜN, E., BALKAN, A., BİLGİN, A. A., ÇALIŞ, Ü., GÖKHAN, N., DALKARA, S., ERDOĞAN, H., DEMİR-EROL, D., ERTAN, M., ÖZKANLI, F., PALASKA, E., SARAÇ, S., ŞAFAK, C., TOZKOPARAN, B. (2004). *Farmasötik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları*. **2.Baskı** : 1009-1010, 1050, 1259-1260
- BAINDUR, N., CHADHA, N., PLAYER, M. R. (2003). Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-[1,2,3]-triazole[4,5-d]pyrimidines. *J. Comb. Chem.*, **5**: 653-659.
- BAKKESTUEN, A. K., GUNDERSEN, L.-L., UTENOVA, B. T. (2005). Synthesis, Biological Activity, and SAR of Antimycobacterial 9-Aryl-9-Arylsulfonyl-, and 9-Benzyl-6-(2-furyl)purines. *J. Med. Chem.*, **48** : 2710-2723.
- BENNASROUNE, A., GARDIN, A., AUNIS, D., CRÉMEL, G., HUBERT, P. (2004). Tyrosine Kinase Receptors as Attractive Targets of Cancer Therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **50** : 23-38.
- BERNE, R. M. (1963). Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am. J. Physiol.*, **204** (2) : 317-322.
- BIAMONTE, M. A., SHI, J., HONG, K., DURST, D. C., ZHANG, L., FAN, J., BUSCH, D. J., KARJIAN, P. A., MALDONADO, A. A., SENSINTAFFAR, J. L., YANG, Y.-C., KAMAL, A., LOUGH, R. E., LUNDGREN, K., BURROWS, F. J., TIMONY, G. A., BOEHM, M. F., KASIBHATLA, S. R. (2006). Orally Active Purine-Based Inhibitors of the Heat Shock Protein 90. *J. Med. Chem.*, **49** : 817-828.
- BLOCK, J. H., BEALE, J. M. (2004). *Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Chemistry*, **11**: 367-389.
- BLUME-JENSEN, P., HUNTER, T. (2001). Oncogenic Kinase Signalling. *Nature*, **411** : 355-364.
- BOYLE, P., LEVIN, B. (2008). *World Cancer Report, Summary*. Erişim : [<http://apps.who.int/bookorders/MDIbookPDF/Book/17600026.pdf>].
- BRÆNDVANG, M., GUNDERSEN, L.-L. (2005). Selective Anti-Tubercular Purines: Synthesis and Chemotherapeutic Properties of 6-aryl- and 6-heteroaryl-9-benzylpurines. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 6360-6373

- BRÆNDVANG, M., GUNDERSEN, L.-L. (2007). Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2- and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines. *Bioorg. Med. Chem.*, **15** : 7144-7165.
- BRESSI, J. C., CHOE, J., BUCKNER, M. T., BUCKNER, F. S., VAN VOORHIS, W. C., VERLINDE, C. L. M. J., HOL, W. G. J., GELB, M. H. (2000). Adenosine Analogues as Inhibitors of Trypanosoma brucei Phosphoglycerate Kinase: Elucidation of a Novel Binding Mode for a 2-Amino-N⁶-Substituted Adenosine. *J. Med. Chem.*, **43** : 4135-4150.
- BURCHENAL, J. H., MURPHY, M. L., ELLISON, R. R., SYKES, M. P., TAN, T. C., LEONE, L. A., KAMOFISKY, D. A., CRAVER, L. F., DARGEON, H. W., RHOADS, C. P. (1953). Clinical evaluation of a new metabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*. **8** : 965-999.
- CHANG, Y.-T., GRAY, N. S., ROSANIA, G. R., SUTHERLIN, D. P., KWON, S., NORMAN, T. C., SAROHIA, R., LEOST, M., MEIJER, L., SCHULTZ, P. G. (1999). Synthesis and application of functionally diverse 2,6,9-trisubstituted purine libraries as CDK inhibitors. *Chemistry and Biology*, **6**: 361-375.
- CHEN, C., CHEN, Y., ZHOU, J., WU, C. (2006). A 9-Vinyladenine-Based Molecularly Imprinted Polymeric Membrane for the Efficient Recognition of Plant Hormone¹H-Indole-3-Acetic Acid. *Analytica Chimica Acta*, **569** : 58-65.
- CHIOSIS, G., TIMAUL, M. N., LUCAS, B., MUNSTER, M. N., ZHENG, F. F., SEPP-LORENZINO, L., ROSEN, N. A. (2001). Small Molecule Designed to Bind to the Adenine Nucleotide Pocket of Hsp90 Causes Her2 Degradation and the Growth Arrest and Differentiation of Breast Cancer Cells. *Chem. Biol.*, **8** : 289-299.
- CHIOSIS, G., LUCAS, B., HUEZO, H., SOLIT, D., BASSO, A., ROSEN, N. (2003). Development of Purine-Scaffold Small Molecule Inhibitors of Hsp90. *Current Cancer Drug Targets*, **31** : 371-376.
- CROFT, S. L., BARRETT, M. P., URBINA, J. A. (2005). Chemotherapy of Trypanosomiasis and Leishmaniasis. *Trends in Parasitology*. **21** (11) : 508-512
- CRONSTEIN, B. N., ROSENSTEIN, E. D., KRAMER, S. B., WEISSMANN, G., HIRSCHHOM, R. (1985). Adenosine Modulates the Generation of Superoxide Anion by Stimulated Human Neutrophils via Interaction with a Specific Cell Surface Receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **451** : 291-301
- DAVOLL, J., LOWY, B. A. (1951). A New Synthesis of Purine Nucleosides. The Synthesis of Adenosine, Guanosine and 2,6-Diamino-9-β-D-ribofuranosylpurine. *J. Am. Chem. Soc.*, **73** (4) : 1650-1655
- DE AZEVEDO, W. F., LECLERC, S., MEIJER, L., HAVLICEK, L., STRNAD, M., KIM, S.-H. (1997). Inhibition of cyclin-dependent kinases by purine analogue Crystal

structure of human cdk2 complexed with roscovitine. *Eur. J. Biochem.*, **243**: 518-526.

DOĞAN, A. L., GÜÇ, D. (2004). Sinyal İletim Mekanizmaları ve Kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35** : 34-42.

DOLEZAL, K., POPA, I., HOLUB, J., LENOBEL, R., WERBROUCK, S., STRNAD, M. (2003). Heterocyclic Compound Based on N⁶-Substituted Adenine, Methods of Their Preparation, Their Use for Preparation of Drugs, Cosmetic Preparations and Growth Regulators, Pharmaceutical Preparations, Cosmetic Preparations and Growth Regulators Containing These Compounds. *PCT, WO 03/040144 A2*.

ELION, G. B., LANGE, W. H., HITCHINGS, G. H. (1955). Studies on Condensed Pyrimidine Systems. XVI. Purines and Thiazolo [5,4-d] pyrimidines from 4-Amino-5-formamido-6-mercaptoprimidines. *J. Am. Chem. Soc.*, **78** (12):2858-2863.

FIDOCK, D. A., ROSENTHAL, P. J., CROFT, S. L., BRUN, R., NWAKA, S. (2004) Antimalarial Drug Discovery: Efficacy Models For Compound Screening. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3** : 509-520.

FINK, A. L. (1999). Chaperone-Mediated Protein Folding. *Physiological Reviews*, **79** (2) : 425-449.

GARCIA-GIMENEZ, J. L., ALZUET, G., GONZALEZ-ALVAREZ, M., CASTINEIRAS, A., LIU-GONZALEZ, M., BORRAS, J. (2007). A Dinuclear Copper(II) Complex with Adeninate Bridge Ligands and Prominent DNA Cleavage Activity. Structural and Spectroscopic Characterization and Magnetic Properties. *Inorg. Chem.*, **46** : 7178-7188.

GLOBLER, J. A., STILLMOCK, K., HU, BINGHUA., WITMER, M., FELOCK, P., ESPESETH, A. S., WOLFE, A., EGBERTSON, M., BOURGEOIS, M., MELAMED, J., WAI, J. S., YOUNG, S., VACCA, J., HAZUDA, D. J. (2002). Diketo acid inhibitor mechanism and HIV-1 integrase: Implications for metal binding in the active site of phosphotransferase enzymes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **99**: 6661-6666.

GREENBERG, S.-M., ROSS, L. O., ROBBINS, R. K. (1959). Potential Purine Antagonists XXI. Preparation of Some 9-Phenyl-6-Substituted Purines. *J. Org. Chem.*, **24** (9): 1314-1317.

GUNDERSEN, L.-L., NISSEN-MEYER, J., SPILSBERG, B. (2002). Synthesis and Antimycobacterial Activity of 6-Arylpurines: The Requirements for the N-9 Substituent in Active Antimycobacterial Purines. *J. Med. Chem.*, **45** : 1383-1386

HAESSLEIN, J.-L., JULLIAN, N. (2002). Recent Advances in Cyclin-Dependent Kinase Inhibition. Purine-Based Derivatives as Anti-Cancer Agents. Roles and Perspectives for the Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2**:1037-1050.

- HUANG, L.-K., CHERNG, Y.-C., CHENG, Y.-R., JANG, J.-P., CHAO, Y.-L., CHERNG, Y.-T. (2007). An efficient synthesis of substituted cytosines and purines under focused microwave irradiation. *Tetrahedron*, **63**: 5323-5327.
- JENNY, T. F., PREVISIONI, N., BENNER, S. A. (1991). Carbocyclic Analogs of Nucleosides via Nucleosides via Modified Mitsunobu Reactions. *Tetrahedron Letters*, **32** (48): 7029-7032.
- KNOCKAERT, M., GREENGARD, P., MEIJER, L. (2002). Pharmacological inhibitors of cyclin-dependent kinases. *Trends in Pharmacological Sciences*, **23**: 417-425.
- KOFOED, T., HANSEN, H. F., ØRUM, H., KOCH, T. (2001). PNA Synthesis Using a Novel Boc/Acyl Protecting Group. *J. Peptide Sci.*, **7** : 402-412.
- KONUKOĞLU, D., TURHAN, M. S. (2005). Anjiyogenezin Temel Moleküler Mekanizmaları ve Tümör Anjiyogenezi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **36** (1) :42-48.
- KRAUSE, D. S., VAN ETEN, R. A. (2005). Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **353** (2) : 172-187.
- LAKSHMAN, M. K., HILMER, J. M., MARTIN, J. Q., KEELER, J. C., DINH, Y. Q. U., NGASSA, F. N., RUSSON, L. M. (2001). Palladium Catalysis for the Synthesis of Hydrophobic C-6 and C-2 Aryl 2-Deoxynucleosides. Comparison of C-C versus C-N Bond Formation as well as C-6 versus C-2 Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**: 7779-7787.
- LEE, J. E., CORNELL, K. A., RISCOE, M. K., HOWELL, P. L. (2003). Structure of Escherichia coli 5'-Methylthioadenosine / S-Adenosylhomocysteine Nucleosidase Inhibitor Complexes Provide Insight into the Conformational Changes Required for Substrate Binding and Catalysis. *J. Biol. Chem.*, **278** : 8761-8770.
- LEGRAVEREND, M. (2008). Recent Advances in the Synthesis of Purine Derivatives and Their Precursors. *Tetrahedron*, **64**: 8585-8603.
- LEGRAVEREND, M., TUNNAH, P., NOBLE, M., DUCROT, P., LUDWIG, O., GRIERSON, D. S., LEOST, M., MEIJER, L., ENDICOTT, J. (2000). Cyclin-Dependent Kinase Inhibition by New C-2 Alkynylated Purine Derivatives and Molecular Structure of a CDK2-Inhibitor Complex. *J. Med. Chem.*, **43**: 1282-1292.
- LEGRAVEREND, M., GRIERSON, D. S. (2006). The Purines: Potent and Versatile Small Molecule Inhibitors and Modulators of Key Biological Targets. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 3987-4006.
- LEVENE, P. A., LONDON, E. S. (1929). The structure of thymonucleic acid. *J. Biol. Chem.*, **83** : 793-802

- LI, X., VINCE, R. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of Purine Derivatives Incorporating Metal Chelating Ligands as HIV integrase Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**: 5742-5755.
- LLAUGER, L., HE, H., KIM, J., AGUIRRE, J., ROSEN, N., PETERS, U., DAVIES, P., CHIOSIS, G. (2005). Evaluation of 8-Arylsufanyl, 8-Arylsulfoxyl, and 8-Arylsulfonyl Adeine Derivatives as Inhibitors of the Heat Shock Protein 90. *J. Med. Chem.*, **48**: 2892-2905.
- MOCROFT, A., LUNDGREN, D. J. (2004). Starting Highly Active Antiretroviral Therapy. Why, When and Response to Hart. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **54**: 10-13
- MONTGOMERY, J. A., TEMPLE, C. JR. (1961). Synthesis of Potential Anticancer Agents. XXVI. The Alkylation of 6-Chloropurine. *J. Am. Chem. Soc.*, **83**(3): 630-635.
- OLSSON, R. A. (2003). Robert Berne: His Place in the History of Purine Research. *Drug Development Research*, **58** : 296-301.
- PATEL, P. R., RAMALINGAN, C., PARK, Y.-T. (2007). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Guanylsulfonamides. *Bioorg. Med. Chem.*, **17** : 6610-6614.
- PATHAK, A. K., PATHAK, V., SEITZ, L. E., SULING, W. J., REYNOLDS, R. C. (2004). Antimycobacterial Agents. 1. Thio Analogues of Purine. *J. Med. Chem.*, **47**: 273-276.
- PAUL, M. K., MUKHOPADHYAY, A. K. (2004). Tyrosine Kinase– Role and Significance in Cancer. *Int. J. Med. Sci.*, **1** (2) : 101-115.
- PLUYMERS, W., NEAMATI, N., PANNECOUQUE, C., FIKKERT, V., MARCHAND, C., BURKE, JR. T. R., POMMIER, Y., SCHOLS, D., DE CLERQ, E., DEBYSER, Z., WITVROUV, M. (2000). Viral Entry as the Primary Target for the Anti-HIV Activity of Chicoric Acid and Its Tetra-Acetyl Esters. *Mol. Pharmacol.*, **58**: 641-648.
- PROJAN, S. J. (2002). New (and not so new) antibacterial targets – from where and when will the novel drugs come?. *Current Opinion in Pharmacology*, **2** : 513-522.
- RAI, D., JOHAR, M., SRIVASTAV, N. C., MANNING, T., AGRAWAL, B., KUNIMOTO, D. Y., KUMAR, R. (2007). Inhibition of Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, and Mycobacterium avium by Novel Dideoxy Nucleosides. *J. Med. Chem.*, **50** : 4766-4774.
- RIDA, S. M., ASHOUR, F. A., EL-HAWASH, S. A. M., EL-SEMARY, M. M., BADR, M. H. (2007). Synthesis of Some Novel Substituted Purine Derivatives As Potential Anticancer, Anti-HIV-1 and Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **340** : 185-194.

- ROBAK, T., LECH-MARANDA, E., KORYCKA, A., ROBAK, E. (2006). Purine Nucleoside Analogs as Immunosuppressive and Antineoplastic Agents: Mechanism of Action and Clinical Activity. *Current Medicinal Chemistry*, **13** : 3165-3189.
- ROBLIN, R. O., LAMPEN, J. O., ENGLISH, J. P., COLE, Q. P., VAUGHAN, J. R. (1945). Studies in Chemotherapy. VIII. Methionine and Purine Antagonists and their Relation to the Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.*, **67** : 290-294.
- ROSENGREN, J. P., KARLSSON, J. G., NICHOLLS, I. A. (2004). Enantioselective Synthetic Thalidomide Receptors Based upon DNA Binding Motifs. *Org. Biomol. Chem.*, **2**: 3374-3378.
- RODENKO, B., DETZ, R. J., PINAS, V. A., LAMBERTUCCI, C., BRUN, R., WANNER, M. J., KOOMEN, G-J. (2006). Solid Phase Synthesis and Antiprotozoal Evaluation of di- and trisubstituted 5'-carboxamidoadenosine analogues. *Biorg. Med. Chem.*, **14**:1618-1629
- RODENKO, B., VAN DER BURG, A., WANNER, M. J., KAISER, M., BRUN, R., GOULD, M., DE KONING, H. P., KOOMEN, G-J. (2007). 2,N⁶-Disubstituted Adenosine Analogs with Antitrypanosomal and Antimalarial Activities. *Antimicrobial Agents and Chemotherap*, **51** (11) : 3796-3802
- ROSEMEYER, H. (2004). The Chemodiversity of Purine as a Constituent of Natural Products. *Chemistry and Biodiversity*, **1** (3) : 361:401
- RUCCI, N., ŠUŠA, M., TETI, A. (2008). Inhibition of Protein Kinase c-Src as a Therapeutic Approach for Cancer and Bone Metastases. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **8** : 342-349.
- SHI, W., TING, L.-M., KICSKA, G. A., LEWANDOWICZ, A., TYLER, P. C., EVANS, G. B., FURNEAUX, R. H., KIM, K., ALMO, S. C., SCHRAMM, V. L. (2004). Plasmodium falciparum Purine Nucleoside Phosphorylase. *J. Biol. Chem.*, **279** : 18103-18106
- SHOEMAKER, R. H. (2006). The NCI60 Human Tumour Cell Line Anticancer Drug Screen. *Nat. Rev. Cancer*, **6** (10): 813-823.
- SNYDER, F. F., BACK, T. G. (2006). Adenosine Analogs Useful as Anti-Bacterial and Anti-Protozoan Agents. *PCT, CA06/00140*.
- STRAPPAGHETTI, G., CORSANO, S., BARBARO, R., LUCACCHINI, A., GIANNACCCINI, G., BETTI, L. (1998). Adenosine Receptors: Synthesis, Structure Activity Relationships and Biological Activity of New 6-amino Purine Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **33**: 501-508.
- TEDDER, M. E., NIE, Z., MARGOSIAK, S., SHAOSONG, CHU., FEHER, V. A., ALMASSY, R., APPELT, K., YAGER, K. M. (2004). Structure-based design,

synthesis, and antimicrobial activity of purine derived SAH/MTA nucleosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14** : 3165-3168.

TISDALE, S. M., VAN TUTTLE, J., SLATER, M. J., DALUGE, S. M., MILLER, W. H., KRENITSKY, T. A., KOSZALKA, G. W. (1995). *United States Patent 5420115*.

TOO, K., BROWN, M. D., BONGARD, E., YARDLEY, V., VIVAS, L., LOAKES, D. (2007). Anti-malarial Activity of N⁶-Modified Purine Analogues. *Biorg. Med. Chem.*, **15** : 5551-5562.

TUNÇBİLEK, M., ATEŞ-ALAGÖZ, Z., ALTANLAR, N., KARAYEL, A., ÖZBEY, S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Substituted Purine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **17** : 1693-1700.

VALIAEVA, N., BEADLE, J. R., ALDERN, AK. A., TRAHAN, J., HOSTETLER, K. Y. (2006). Synthesis and Antiviral Evaluation of Alkoxyalkyl Esters of Acyclic Purine and Pyrimidine Nucleoside Phosphonates Against HIV-1 in vitro. *Antiviral Research*, **72**: 10-19.

VANDROMME, L., LEGRAVEREND, M., KREIMERMAN, S., LOZACH, O., MIJER, L., GRIERSON, D. S. (2007). A Pd (0) Based Cross-Coupling Approach to the Synthesis of 2-amidopurines and Their Evaluation as CDK Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**: 130-141.

VILECHIK, M., SOLIT, D., BASSO, A., HUEZO, H., LUCAS, B., HE, H., ROSEN, N., SPAMPINATO, C., MODRICH, P., CHIOSIS, G. (2004). Targeting Wide-Range Oncogenic Transformation via PU24FC1, a Specific Inhibitor of Tumor Hsp90. *Chem. Biol.*, **11** : 787-789.

WANG, Y., METCALF, I., CHESTER, A., SHAKESPEARE, W. C., SUNDARAMOORTHY, R., KEENAN, T. P., BOHACEK, R. S., VAN SCHRAVENDIJK, M. R., VIOLETTE, S. M., NARULA, S. S., DALGARNO, D. C., HARALDSON, C., KEATS, J., LIOU, S., MANI, U., PRADEEPAN, S., RAM, M., ADAMS, S., WEIGELE, M., SAWYER, T. K. (2003). Bone-Targeted 2,6,9-Trisubstituted Purines: Novel Inhibitors of Src Tyrosine Kinase for the Treatment of Bone Diseases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**: 3067-3070.

WORKMAN, P. (2004). Combinatorial attack on multistep oncogenesis by inhibiting the Hsp90 molecular chaperone. *Cancer Letters*, **206** : 149–157.

WRIGHT, G. E., XU, W.-C., BROWN, N. C. (2003). Purine and Isosteric Antibacterial Compounds. *PCT, WO 03/066586 A2*.

YANG, J., DANG, Q., LIU, J., WEI, Z., WU, J., BAI, XU. (2005). Preparation of a Fully Substituted Purine Library. *J. Comb. Chem.*, **7**: 474-482.

YOUNG, R. C., JONES, M., MILLINER, K. J., RANA, K. K., WARD, J. G. (1990). Purine Derivatives as a Competitive Inhibitors of Human Erythrocyte Membrane Phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Med. Chem.*, **33** (8): 2073-2080.

ZHANG, H., BURROWS, F. (2004). Targeting Multiple Signal Transduction Pathways through Inhibition of Hsp90. *J. Mol. Med.*, **82** : 488–499.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Zeynep
 Soyadı: Demir
 Doğum Yeri ve Tarihi: Yozgat, 13/09/1983
 Uyruğu: T.C.
 İletişim Adresi: Kent-Koop. Mah. 11. Cad. Metropol Sitesi C/11
 Batıkent/ANKARA
 Tel: 0 533 414 11 92
 E-posta: zeepdemir@yahoo.com

II- Eğitimi

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

Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanı : Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2007-2009 eczane eczacılığı

V- Bilimsel Etkinlikler

Verdiği Seminerler: Antimikrobiyal Etkili Pürin Türevi Bileşikler (2007)

Katıldığı Kongreler

- 1- Z. Demir, M. Tunçbilek, S. Günel, R. Durmaz, Synthesis and Antimycobacterial Activity of 9-(Substituted Aminoethyl) Adenine Derivatives, 45th edition of the prestigious International Conference on Medicinal Chemistry (RICT 45), Drug Discovery and Selection, 1-3 July, Orléans/France
- 2- Z. Demir, M. Tunçbilek, R. Atalay, Preparation of 6-Substituted Aminopurine and 9-(p-Toluene-Sulfonyl)-6-Substituted Aminopurine Derivatives as Anticancer Agents, 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9) 23-26 June, 2009 Ankara/TURKEY