



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BAZI YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN
SENTEZ, YAPI AYDINLATMALARI VE
ANTİMİKROBİYAL ETKİ ÇALIŞMALARI

Meryem EROL

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI

ANKARA
2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATMALARI VE ANTİMİKROBİYAL
ETKİ ÇALIŞMALARI**

Meryem EROL

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI

ANKARA
2018

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatmaları ve Antimikrobiyal Etki Çalışmaları” Başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı : Meryem EROL

Tarih :

İmza :

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Meryem EROL tarafından hazırlanan “Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatmaları ve Antimikrobiyal Etki Çalışmaları” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29.08.2018



Prof. Dr. A. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Tijen ONKOL
Gazi Üniversitesi



Doç. Dr. Mehmet ALP
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ
Erciyes Üniversitesi

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

Prof. Dr. Mehmet AKAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	x
Şekiller	xi
Çizelgeler	xxii
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel Bilgiler	4
1.2.1. Mikroorganizmalara Karşı Etkili Aromatik Mono/Diamidin Türevleri	4
1.2.2. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	53
1.2.3. Benzimidazol Halkasının Kimyasal Özellikleri ve Genel Sentez Yöntemleri	70
1.2.3.1. Açılınmış o-nitroarilaminlerden hareketle	75
1.2.3.2. o-fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:	76
1.2.3.3. o-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle	79
1.2.3.4. o-fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle :	80
1.2.3.5. o-fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle	81
1.2.3.6. Diğer yöntemler	87
1.2.4. Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Mikroorganizmalar	88
1.2.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	88
1.2.4.2. <i>Enterococcus faecalis</i>	89
1.2.4.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	89
1.2.4.4. <i>Escherichia coli</i>	90

1.2.4.5. <i>Candida albicans</i>	91
2. GEREÇ VE YÖNTEM	92
2.1. Gereç	92
2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler	92
2.1.1.1. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	92
2.1.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri	93
2.1.1.3. Kolon Kromatografisi	93
2.1.1.4. Erime Noktası Tayinleri	93
2.1.1.5. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (^1H , ^{13}C)	93
2.1.1.6. Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)	94
2.1.1.7. Elementel Analizler	94
2.1.2. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Gereçler	94
2.1.2.1. Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler	94
2.1.2.2. Referans Antimikrobiyal Maddeler	95
2.1.2.3. Mikroorganizmalar	95
2.2. Yöntem	96
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma İşlemleri	96
2.2.1.1. 1. Basamak	96
2.2.1.2. 2. Basamak	97
2.2.1.3. 3. Basamak	97
2.2.1.4. 4. Basamak	97
2.2.1.5. Aldehitlerin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ Katım Ürünlerinin Hazırlanması	98
2.2.1.6. 5. Basamak: Amidin Grubu İçeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi	99
2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Aydınlatma Yöntemleri	99
2.2.2.1. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H -NMR Spektral Analiz Yöntemleri	99
2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemleri	100

2.2.2.3	Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analizi	101
3.	BULGULAR	103
3.1.	Sentezlenen Sonuç Bileşikler ve Bu Bileşiklere Ait Sentez/Analiz Bulguları	103
3.1.1.	M1 Kodlu Bileşik	106
3.1.2.	M2 Kodlu Bileşik	109
3.1.3.	M3 Kodlu Bileşik	112
3.1.4.	M4 Kodlu Bileşik	115
3.1.5.	M5 Kodlu Bileşik	118
3.1.6.	M6 Kodlu Bileşik	121
3.1.7.	M7 Kodlu Bileşik	124
3.1.8.	M8 Kodlu Bileşik	127
3.1.9.	M9 Kodlu Bileşik	130
3.1.10.	M10 Kodlu Bileşik	133
3.1.11.	M11 Kodlu Bileşik	136
3.1.12.	M12 Kodlu Bileşik	139
3.1.13.	M13 Kodlu Bileşik	142
3.1.14.	M14 Kodlu Bileşik	145
3.1.15.	M15 Kodlu Bileşik	147
3.1.16.	M16 Kodlu Bileşik	150
3.1.17.	M17 Kodlu Bileşik	153
3.1.18.	M18 Kodlu Bileşik	156
3.1.20.	M20 Kodlu Bileşik	161
3.1.21.	M21 Kodlu Bileşik	164
3.1.22.	M22 Kodlu Bileşik	167
3.1.23.	M23 Kodlu Bileşik	170
3.1.24.	M24 Kodlu Bileşik	173
3.1.25.	M25 Kodlu Bileşik	176

3.1.26. M26 Kodlu Bileşik	179
3.1.27. M27 Kodlu Bileşik	182
3.1.28. M28 Kodlu Bileşik	185
3.1.29. M29 Kodlu Bileşik	188
3.1.30. M30 Kodlu Bileşik	191
3.2. Sonuç Bileşiklerin Tespit Edilen Antimikrobiyal Etkileri	193
4. TARTIŞMA	195
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	198
ÖZET	201
SUMMARY	202
KAYNAKLAR	203
ÖZGEÇMİŞ	219

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, sorunlarımla yakından ilgilenen, her konuda hiçbir zaman destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI'ya tüm içtenliğimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman destek olan ve aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin NMR, MASS ve elementel analizlerini gerçekleştiren Sayın hocalarım Prof.Dr. Hakan GÖKER'e ve Sayın Doç. Dr. Mehmet ALP'e, antimikrobiyal çalışmalarımın yapılmasında yardımcı olan Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Fatma KAYNAK-ONURDAĞ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda destek olan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Çiğdem KARAASLAN'a ve Sayın Dr. Zühal KILIÇ-KURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma, aynı zamanda Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi olan Doç. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ'ye, Öğr. Gör. Hanifa FATULLAYEV'e ve Arş. Gör. İsmail ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim canım anneme, babama, kardeşime geniş aileme ve dostlarıma yanımda oldukları için sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Her konuda daima yanımda olup, varlığını, desteğini, yardımını ve sevgisini tüm içtenliğiyle hissettiren eşim Hüseyin EROL'a ve doğacak kızım Zeynep Nazlı'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca sağladığı bursla bana destek olan T B TAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na içtenlikle teşekkür ederim.

Son olarak; ülkemizin bilimin ışığında kalkınmasını, ülkemizde de uygarlık için gerekli bilimsel araştırmalar yapılmasının altyapısını sağlayan Ulu  nder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'  saygıyla ve sevgiyle anarım.



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
DAPI	: 4',6-Diamidino-2-fenilindol
DMF	: <i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	: Dimetilsülfoksit-d ₆ (dötero)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESI	: Elektrosprey iyonizasyon
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GSBL	: Geniş spektrumlu β -laktamaz
HAT	: Afrika tripanosomiazisi (<i>Human African Trypanosomiasis</i>)
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MASS	: Kütle spektroskopisi
MHA	: Mueller–hinton agar
MHB	: Mueller–hinton broth
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MFC	: Minimum fetal konsantrasyonu
MOPS	: 3-[<i>N</i> -morfolino]-propan-sulfonik asit
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>methycillin resistant Staphylococcus aureus</i>)
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
PCP	: <i>Pneumocystis carinii</i> 'nin neden olduğu pnömoni
RNA	: Ribonükleik asit
SDA	: Sabouraud dekstroz agar
VRE	: Vankomisine dirençli enterokok (<i>vancomycin resistant Enterococcus</i>)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Hoechst 33258 (2'-(4-hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi-1H-benzimidazol	3
Şekil 1.2.	Pentamidin (1,5-Bis(4-amidinofenoksi)pentan)	3
Şekil 1.3.	Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen bileşiklerin genel yapısı	4
Şekil 1.4.	Propamidin (1,3-Bis(4-amidinofenoksi)propan)	7
Şekil 1.5.	Hekzamidin (1,6-Bis(4-amidinofenoksi)hekzan)	8
Şekil 1.6.	Berenil (4,4'-(Diazoamino)benzamidin)	8
Şekil 1.7.	Furamidin, DB-75 (2,5-Bis(4-amidinofenil)furan)	9
Şekil 1.8.	Pafuramidin, DB289 (4,4'-(2,5-Furandiil)-bis-(N'-metoksi benzenkarboksamidin)	10
Şekil 1.9.	Pafuramidinin 4 ara metabolit üzerinden furamidine dönüşmesi	11
Şekil 1.10.	Azafuramidin (2-(3-amidinopiridin-6-il)-5(4-amidinofenil)furan)	11
Şekil 1.11.	CGP-40215A (bis((3-(aminoiminometil)fenil)metilen) karboksamidin)	12
Şekil 1.12.	DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol)	13
Şekil 1.13.	Das ve Boykin (1977) tarafından antitripanosomal ve antimalaryal etkileri incelenen dikatyonik amidin türevi bileşikler	13
Şekil 1.14.	Tidwell ve ark. (1990) tarafından anti-PCP etkisi incelenen pentamidin türevi bileşikler	16
Şekil 1.15.	Boykin ve ark. (1995) tarafından furamidinin bis-amidino grubunun siklik amidinlerle yer değiştirmesi sonucu elde edilen türevler	20
Şekil 1.16.	Boykin ve ark. (1996) tarafından <i>P. carinii</i> 'ye karşı etkisi incelenen furamidin ve türevi 3 bileşik	20
Şekil 1.17.	Delia ve ark. (1996) tarafından anti-PCP etkisi incelenen pentamidin türevi 3 bileşik	21

Şekil 1.18.	Del Poeta ve ark. (1998) tarafından antifungal etkisi incelenen pentamidin türevi bileşikler	22
Şekil 1.19.	Pentamidinin oluşan primer metabolitleri	22
Şekil 1.20.	Piperazin taşıyan diamidin türevi bileşik	24
Şekil 1.21.	Homopiperazin taşıyan diimidazolin türevi bileşik	24
Şekil 1.22.	Huang ve ark. (2001) tarafından anti- <i>P. carinii</i> aktivitesi incelenen N,N'-bis[4-(N-alkilamidino)fenil]homopiperazin türevi bileşikler	25
Şekil 1.23.	<i>trans</i> -Bütenamidin türevi	26
Şekil 1.24.	2,4-bis[4-amidinofenil]furan	26
Şekil 1.25.	2,4-bis[4-amidinofenil]tiyofen	27
Şekil 1.26.	2,7-bis(4,5-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-2-il)-9 <i>H</i> -karbazol	27
Şekil 1.27.	Baraldi ve ark. (2004) tarafından anti- <i>P. carinii</i> aktivitesi incelenen 2,5-bis[N-alkilamidinofenil]furan türevi bileşikler	28
Şekil 1.28.	Baraldi ve ark. (2004) tarafından anti- <i>P. carinii</i> aktivitesi incelenen 2,4-bis[N-sübstütüeamidinofenil]furan türevi bileşikler	28
Şekil 1.29.	Baraldi ve ark. (2004) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 2,5-bis[2-sübstütüe-4-guanidinofenil]furan türevi bileşikler	29
Şekil 1.30.	Baraldi ve ark. (2004) tarafından <i>M. tuberculosis</i> 'e karşı aktivitesi incelenen 2,5-bis[alkil / aril aminofenil]furan türevi bileşikler	29
Şekil 1.31.	Crowell ve ark. (2004) tarafından <i>T. vaginalis</i> 'e karşı aktivitesi incelenen 5-difenil furan türevi bileşikler	31
Şekil 1.32.	DB507 (2,2'-([1,1'-bifenil])-4,4'diil)bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-karboksamidin)	31
Şekil 1.33.	DB818 (2-5(4-karboksamidinofenil)tiyofen-2-il-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-6-karboksamidin)	31
Şekil 1.34.	Mayence ve ark. (2004) tarafından antipnömosistis ve tripanosidal etkinliklerini incelenen 1,4-diaril piperazin türevi bileşikler	33
Şekil 1.35.	DB829 (6,6'-(furan-2,5-diil)dinikotinimidamid)	33

Şekil 1.36.	Göker ve ark. (2005a) tarafından antibakteriyel aktivitesi incelenen 1,2-disüstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol- <i>N</i> -alkil-5-karboksamidin türevi bileşikler	34
Şekil 1.37.	Göker ve ark. (2005b) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 1,2-disüstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol- <i>N</i> -alkil-5-karboksamidin türevi bileşikler	35
Şekil 1.38.	Özden ve ark. (2005) tarafından antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenen 4-amidino fenil türevi bileşikler	35
Şekil 1.39.	Ismail ve ark. (2006) tarafından antiprotozoal aktivitesi incelenen terfenil türevi bileşikler	37
Şekil 1.40.	Ates Alagöz ve ark. (2006) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin türevi bileşikler	37
Şekil 1.41.	N,N'-(furan-2,5-diilbis(3-etoksi-4,1-fenilen))dipikolinimidamid	38
Şekil 1.42.	4,4-diamidinoterfenil	38
Şekil 1.43.	Alp ve ark. (2009) tarafından antiparazitik ve antifungal aktiviteleri incelenen 5-karboksamidin türevi bileşikler	39
Şekil 1.44.	Hu ve ark. (2009) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen azaterpenil diamidin türevi bileşikler	40
Şekil 1.45.	Bakunov ve ark. (2009) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen pentamidin türevi bileşikler	41
Şekil 1.46.	Farahat ve ark. (2010) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen DAPI türevi bileşikler	42
Şekil 1.47.	DB1470 (6-(5-(4-karbomiimidoilsikloheksil)furan-2-il)piperidin-3-karboksamidin	44
Şekil 1.48.	Patrick ve ark. (2013) tarafından antiparazitik aktiviteleri incelenen 4,4'-Diamidino- <i>m</i> -terfenil türevi bileşikler	44
Şekil 1.49.	18SAB075 (N,N'-eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen)dipikolinimidamid)	44
Şekil 1.50.	Karaaslan ve ark. (2016) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen mono ve dikasyonik 2-anilinobenzimidazol karboksamidin türevi bileşikler	47

Şekil 1.51.	Alnabulsi ve ark. (2016) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen furanamidin türevi bileşikler	47
Şekil 1.52.	MB17, MB19 VE MB38 kodlu diamidin bileşikleri	48
Şekil 1.53.	DB2236 ve DB2267 kodlu bileşikler	49
Şekil 1.54.	Farahat ve ark. (2016) tarafından antiprotozoal aktivitesi incelenen benzimidazol diamidin türevi bileşikler	50
Şekil 1.55.	1,3-bis(4-(5metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)fenoksi)propan	51
Şekil 1.56.	Liu ve ark. (2018a) tarafından antibakteriyel aktivitesi incelenen N-süstitüe diamidin türevi bileşikler	51
Şekil 1.57.	4-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-6-(<i>p</i> -tolil)pirimidin-2-amin	52
Şekil 1.58.	2-(5'-siyano-[2,2'-bitiyofen]-5-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-6-karbonitril	52
Şekil 1.59.	Vitamin B ₁₂	53
Şekil 1.60.	Göker ve ark. (2002) tarafından flukonazole benzer antifungal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	54
Şekil 1.61.	Klimesova ve ark. (2002) tarafından antimikobakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	54
Şekil 1.62.	He ve ark. (2003) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	55
Şekil 1.63.	Lopez- Vallezo ve ark. (2007), tarafından antioksebitik etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı	55
Şekil 1.64.	Padilla ve ark. (2009) tarafından antiprotozoal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı	56
Şekil 1.65.	Shingalapur ve ark. (2009) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	56
Şekil 1.66.	Jubieve ark. (2010) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı	57
Şekil 1.67.	Mavrova ve ark. (2015) tarafından etkin antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	58

Şekil 1.68.	Göker ve ark. (2016) tarafından hem MRSA'ya hem de VRE'ye karşı etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	58
Şekil 1.69.	Padalkar ve ark. (2016) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı	59
Şekil 1.70.	Fang ve ark. (2016) tarafından <i>B. Typhi</i> 'ye ve <i>B. proteus</i> 'a karşı en potent antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	59
Şekil 1.71.	Fang ve ark. (2016) tarafından <i>S. cerevisiae</i> 'ye karşı etkisi incelenen benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı	60
Şekil 1.72.	Sindhe ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	60
Şekil 1.73.	Chandrika ve ark. (2016) tarafından antifungal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik	61
Şekil 1.74.	Abdel-Wahab ve ark. (2016) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	61
Şekil 1.75.	Janeczko ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	62
Şekil 1.76.	Zhang ve ark. (2016) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	62
Şekil 1.77.	Kulkarni ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	63
Şekil 1.78.	El-Gohary ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	63
Şekil 1.79.	Jeyakkumar ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	64
Şekil 1.80.	Jeyakkumar ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	64
Şekil 1.81.	Zhang ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	65
Şekil 1.82.	Maria Marinescu ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal aktivitesi saptanan benzimidazol türevi bileşikler	66

Şekil 1.83.	Zhao ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	66
Şekil 1.84.	Singh ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	67
Şekil 1.85.	Yadav ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	67
Şekil 1.86.	Chikkula ve Sundararajan (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	68
Şekil 1.87.	Sarma ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	69
Şekil 1.88.	Desai ve ark. (2018) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı	69
Şekil 1.89.	Wang ve ark. (2018) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik	70
Şekil 1.90.	Benzimidazol halkası	70
Şekil 1.91.	Benzimidazolün imino hidrojeni ile piridin azotu arasındaki hidrojen bağının gösterimi	71
Şekil 1.92.	Verilen iki bileşiğin redüksiyonu ile tek ve aynı aynı benzimidazol eldesi	72
Şekil 1.93.	2,5-Dimetilbenzimidazolün metil iyodür ile iki basamaklı reaksiyonu	73
Şekil 1.94.	6-metilbenzimidazolün tautomerik formu 5-metilbenzimidazol	74
Şekil 1.95.	Benzimidazol türevlerinin açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez yöntemi-1	75
Şekil 1.96.	Benzimidazol türevlerinin açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez yöntemi-2	76
Şekil 1.97.	Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-1	76
Şekil 1.98.	Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-2	77

Şekil 1.99. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-3	77
Şekil 1.100. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-4	78
Şekil 1.101. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-5	78
Şekil 1.102. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-6	79
Şekil 1.103. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle sentezi	80
Şekil 1.104. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile iminoeeterlerden hareketle sentez yöntemi-1	80
Şekil 1.105. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile iminoeeterlerden hareketle sentez yöntemi-2	81
Şekil 1.106. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-1	81
Şekil 1.107. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-2	82
Şekil 1.108. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-3	82
Şekil 1.109. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-4	83
Şekil 1.110. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-5	83
Şekil 1.111. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-6	84
Şekil 1.112. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-7	84
Şekil 1.113. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-8	85

Şekil 1.114. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-9	85
Şekil 1.115. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-10	86
Şekil 1.116. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-11	86
Şekil 1.117. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-12	86
Şekil 1.118. 1 <i>H</i> -benzimidazol-2-karbamat eldesi	87
Şekil 1.119. 2-amino-5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol eldesi	87
Şekil 2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez yolları	96
Şekil 3.1. M1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	107
Şekil 3.2. M1 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	107
Şekil 3.3. M1 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	108
Şekil 3.4. M2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	110
Şekil 3.5. M2 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	110
Şekil 3.6. M2 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	111
Şekil 3.7. M3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	113
Şekil 3.8. M3 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	113
Şekil 3.9. M3 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	114
Şekil 3.10. M4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	116
Şekil 3.11. M4 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	116
Şekil 3.12. M4 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	117
Şekil 3.13. M5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	119
Şekil 3.14. M5 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	119
Şekil 3.15. M5 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	120
Şekil 3.16. M6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	122
Şekil 3.17. M6 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu	122
Şekil 3.18. M6 kodlu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu	123

Şekil 3.19.	M7 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	125
Şekil 3.20.	M7 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	125
Şekil 3.21.	M7 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	126
Şekil 3.22.	M8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	128
Şekil 3.23.	M8 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	128
Şekil 3.24.	M8 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	129
Şekil 3.25.	M9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	131
Şekil 3.26.	M9 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	131
Şekil 3.27.	M9 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	132
Şekil 3.28.	M10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	134
Şekil 3.29.	M10 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	134
Şekil 3.30.	M10 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	135
Şekil 3.31.	M11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	137
Şekil 3.32.	M11 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	137
Şekil 3.33.	M11 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	138
Şekil 3.34.	M12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	140
Şekil 3.35.	M12 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	140
Şekil 3.36.	M12 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	141
Şekil 3.37.	M13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	143
Şekil 3.38.	M13 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	143
Şekil 3.39.	M13 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	144
Şekil 3.40.	M14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	146
Şekil 3.41.	M14 kodlu bileşiğe ait ^{13}H -NMR spektrumu	146
Şekil 3.42.	M15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	148
Şekil 3.43.	M15 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	148
Şekil 3.44.	M15 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	149
Şekil 3.45.	M16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	151
Şekil 3.46.	M16 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	151

Şekil 3.47.	M16 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	152
Şekil 3.48.	M17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	154
Şekil 3.49.	M17 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	154
Şekil 3.50.	M17 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	155
Şekil 3.51.	M18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	157
Şekil 3.52.	M18 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	157
Şekil 3.53.	M19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	159
Şekil 3.54.	M19 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	159
Şekil 3.55.	M19 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	160
Şekil 3.56.	M20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	162
Şekil 3.57.	M20 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	162
Şekil 3.58.	M20 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	163
Şekil 3.59.	M21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	165
Şekil 3.60.	M21 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	165
Şekil 3.61.	M21 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	166
Şekil 3.62.	M22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	168
Şekil 3.63.	M22 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	168
Şekil 3.64.	M22 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	169
Şekil 3.65.	M23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	171
Şekil 3.66.	M23 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	171
Şekil 3.67.	M23 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	172
Şekil 3.68.	M24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	174
Şekil 3.69.	M24 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	174
Şekil 3.70.	M24 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	175
Şekil 3.71.	M25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	177
Şekil 3.72.	M25 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	177
Şekil 3.73.	M25 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	178
Şekil 3.74.	M26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	180

Şekil 3.75.	M26 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	180
Şekil 3.76.	M26 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	181
Şekil 3.77.	M27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	183
Şekil 3.78.	M27 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	183
Şekil 3.79.	M27 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	184
Şekil 3.80.	M28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	186
Şekil 3.81.	M28 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	186
Şekil 3.82.	M28 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	187
Şekil 3.83.	M29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	189
Şekil 3.84.	M29 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	189
Şekil 3.85.	M29 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	190
Şekil 3.86.	M30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu	192
Şekil 3.87.	M30 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu	192
Şekil 3.88.	M30 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu	193

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Pentamidinin bazı mikroorganizmalara karşı <i>in vitro</i> antimikrobiyal aktivitelerinin karşılaştırılması.	6
Çizelge 1.2.	Furamidinin bazı mikroorganizmalara karşı <i>in vitro</i> antimikrobiyal aktivitelerinin karşılaştırılması	9
Çizelge 1.3.	Pentamidin türevi bir grup bileşiğin <i>in vivo</i> anti-PCP etkileri	14
Çizelge 1.4.	Pentamidin türevi 9 adet bileşiğin <i>in vitro</i> ortamda <i>T. gondii</i> 'ye karşı olan antiparazitik etkisi	17
Çizelge 1.5.	Süstitüe bisbenzimidazol türevi bileşiklerin PCP'ye karşı doz, histolojik skor ve toksisitesi arasındaki ilişkisi	18
Çizelge 1.6.	Bazı süstitüe bisbenimidazol türevi bileşiklerin <i>in vitro</i> <i>G. lamblia</i> 'ya karşı etkileri (Bell ve ark., 1993)	19
Çizelge 1.7.	Furan halkasının 2. konumunda 5-(N-süstitüeamidino) benzimidazol-2-il, 5. konumunda ise 4-(N-süstitüeamidino) fenil içeren türevlerin <i>P. carinii</i> 'ye olan etkileri	23
Çizelge 1.8.	2,5-bis(4-alkoksiamidinofenil)furan türevi bileşiklerin <i>in vivo</i> ve <i>in vitro</i> PCP'ye karşı etkileri	30
Çizelge 1.9.	Bazı yeni amidin türevlerinin <i>in vivo</i> ortamda <i>T. b. rhodesiense</i> ve <i>P. falciparum</i> 'a karşı etkileri	32
Çizelge 1.10.	Bifenil benzimidazol diamidin türevi bileşiklerin <i>in vitro</i> ortamda <i>T. b. rhodesiense</i> . ve <i>P. falciparum</i> 'a karşı etkileri	36
Çizelge 1.11.	Bisbenzamidin bağlantılı alkan diamidinlerin <i>in vitro</i> <i>T. b. brucei</i> , <i>T. b. rhodesiense</i> , <i>P. carinii</i> 'ye ve A549 akciğer kanser hücresi üzerine etkisi	41
Çizelge 1.12.	Bikalkofen diamidinlerin <i>in vitro</i> ortamda <i>T. b. rhodesiense</i> ve <i>P. falciparum</i> 'a karşı antiparazitik etkileri	43

Çizelge 1.13.	2-[4-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil]-1, <i>N</i> -disübstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin türevi bileşiklerin <i>S. aureus</i> ve ve MRSA'ya karşı antistafilokokal etkisi	46
Çizelge 1.14.	2-[4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi	57
Çizelge 2.1.	Kullanılan benzaldehit türevi bileşiklerin ve Na ₂ S ₂ O ₅ katım ürünlerinin miktarı ve % verimleri.	98
Çizelge 2.2.	Klor ve brom atomu içeren bileşiklerde çeşitli brom ve klor sayısı kombinasyonları için MASS spektrumunda gözlenebilecek izotop piklerinin % bağıl bolluk oranları	101
Çizelge 3.1.	Sentezlenen bileşiklerin listesi ve kimyasal okunuşları	103
Çizelge 3.2.	Sonuç bileşiklerin ve referans antimikrobiyal ilaların gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel ve antifungal MİK değerleri (µg/ml)	194

1. GİRİŞ

1.1 Giriş ve Amaç

Günümüzde enfeksiyon hastalıklarının toplum sağlığını ciddi ölçüde tehdit etmesi nedeniyle, antimikrobiyal etkili ilaçlar tedavide ilk sıralarda yer almaktadır. (İlaç ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası, 1984; Kaplan ve Laing, 2004). Mikroorganizmaların antibiyotiklere zamanla direnç kazanması, mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin yeterli olmaması ve kullanılan ilaçların istenmeyen bazı yan etkilerinin bulunması gibi nedenlerden dolayı bu ilaçların kullanım alanları kısıtlanmaktadır. Antibiyotiklere karşı bakterilerin oluşturduğu direncin moleküler mekanizması ise çok çeşitli ve komplekstir. En sık görülen rezistans mekanizması plazmid konjugasyonunun horizontal olarak nakledilmesi ile olmaktadır. Son olarak yeni rezistans mekanizmaları ile çok tehlikeli hale gelen metisilin-rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA), multi-ilaç rezistans (MDR), *Mycobacterium tuberculosis* gibi bakteri suşlarına etkili metisilin, vankomisin, rifamisin ve benzeri çeşitli antibiyotik sınıflarına karşı eşzamanlı rezistans gelişimi bildirilmiştir (Alanis, 2005; Yoneyama ve ark., 2006). Bu durum, araştırmacıları daha fazla etkili, daha az yan etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi çalışmalarına yöneltmektedir.

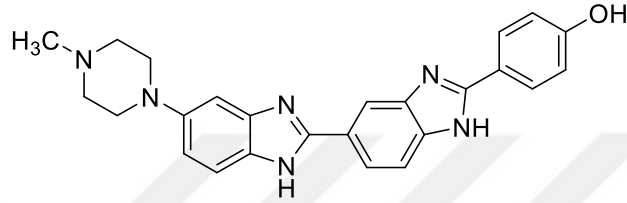
Araştırmacılar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların oldukça güçlü mikrobiyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Daidone ve ark; 1990). Benzimidazol halka sistemi ve onun analogları olan benzoksazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin halka sistemleri nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, mikrobiyolojik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerinde çalışmalar artırılmıştır. Günümüze dek yapılan araştırmalar, benzimidazol halka sisteminin en fazla 1., 2. ve 5. konumlarından süstitüe edildiklerini ortaya koymaktadır. Bu konumlardaki grupların genellikle etki ve şiddeti üzerinde rol

oynadığı düşünülmektedir (Abou-Shadi ve ark., 1978; Walial ve ark., 2011; Goswami ve ark.; 2012; Palit ve ark., 2017; Salahuddin ve ark., 2017). Benzimidazol halka sisteminin antimikrobiyal, antiviral, antiparaziter, antihelmintik, antihistaminik, antiülser, antihipertansif, antikanser, antioksidan, spazmolitik, antikonvülsan, antitümör, antiinflamatuvar, antiastmatik, analjezik ve nöroleptik gibi pek çok etki türüne sahip olduğu belirlenmiştir (Narasimhan ve ark., 2012; Alasmary ve ark.; 2015, Ates-Alagöz, 2016; Verma ve ark., 2016; Palit ve ark., 2017)

Aromatik amidin ve diamidin grubu bileşikler çok sayıda bakteri, amoeba, protozoa ve virüslere karşı güçlü aktivite göstermektedir. *Leishmania* türleri, *Plasmodium* türleri, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma* türleri, *Balamuthia mandrillaris*, *Acanthamoeba* türleri, *Babesia microti*, *Crithidia fasciculata*, *Cryptosporium parvum*, *Giardia lamblia*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida* spp, *Fusarium* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, *Scedosporium prolificans*, *Trichomonas vaginalis* ve *Pneumocystis jiroveci* (özellikle *P. carinii*) gibi geniş bir aralıktaki mikroorganizmalara karşı aromatik amidin ve diamidinlerin *in vivo* ve *in vitro* aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Amidin grubu bileşiklerin etki mekanizması henüz yeterince aydınlatılamamış olmakla beraber bu sınıf bileşiklerin çoğunun, DNA'nın AT zengin bölgesinde minör kaviteye bağlanarak antimikrobiyal etki gösterdiğini ortaya koymuştur (Neidle, 1997; Huang ve ark., 2001).

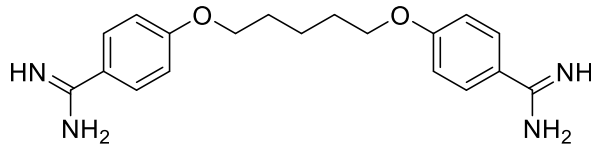
Topoizomerazlar, transkripsiyon ve çeviri sırasında DNA'da topolojik ve konformasyonel değişikliklerde önemli rol oynayan DNA bağımlı enzimlerdir. Aromatik diamidin bileşiklerinin, DNA ile geri dönüşümlü etkileşim göstererek etkinliklerini Topoizomeraz I ve /veya II enzimini inhibe ederek gösterebilecekleri de bildirilmiştir (Bell ve ark., 1991; Cory ve ark., 1992; Tidwell ve ark., 1993; Fairley ve ark., 1993). Yine çeşitli bisbenzimidazol ve terbenzimidazollerin topoizomeraz I'in zehiri olduğu tespit edilmiştir (Kim ve ark., 1996; Kuş ve ark., 2002). Bisbenzimidazol türevi olan Hoechst 33258 [Şekil 1.1.] ve türevlerinin DNA minör kavitedeki AT baz çiftlerine spesifik olarak bağlanarak Topoizomeraz I inhibisyonu yapan bileşikler olduğu bilinmektedir. Bir bisbenzimidazol türevi olan

Hoechst 33258'deki *N*-metilpiperazin halkası yerine amidin grubunun geçtiği türevlerin AT baz çiftine olan bağlanma afinitelerinin de arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu türevlerin minör kaviteye bağlanma hipotezinde DNA'ya bağımlı enzimlerin bir veya daha fazlasının transkripsiyonunun direkt inhibisyonuna neden olarak antimikrobiyal etkide rol oynadıkları ve *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı güçlü antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Baraldi ve ark., 2004; Ismail ve ark., 2004; Ismail ve ark., 2005; Huang ve ark., 2009).



Şekil 1.1. Hoechst 33258 (2'-(4-hidroksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol)

Bir amidin türevi olan pentamidin [Şekil 1.2.] ve türevlerinin de kristallografi, foot-printing ve diğer biyofiziksel teknikler kullanılarak minör kavitede DNA'yla etkileşim halinde olduğu tespit edilmiştir. Bu etkileşimin pentamidin türevlerinin amidin grupları ile DNA'daki şeker molekülleri arasında, hidrojen bağları ile olduğu tespit edilmiştir. Buna ilaveten AT-zengin minör kavitenin duvarları ile ilaç arasında ise Vander-Walls etkileşimleri bulunmaktadır (Tao ve ark., 1999).

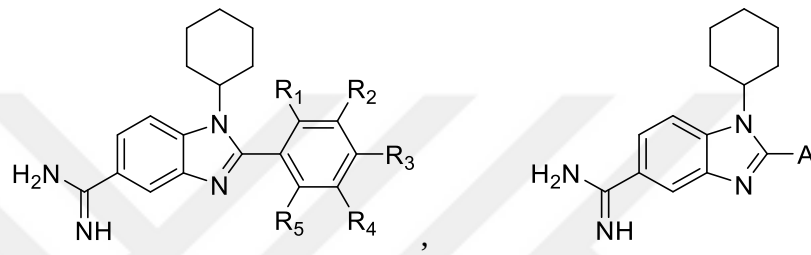


Şekil 1.2. Pentamidin (1,5-Bis(4-amidinofenoksi)pentan)

DNA'nın minör kavitesi ile geri dönüşümlü kuvvetli kompleksler oluşturan moleküller olan minör kavite bağlayıcılar hem antikanser tedavisi hem de anti-infektif tedavi açısından önemli ve yeni terapötik maddelerin geliştirilebileceği bir alanı oluşturmaktadır (Barrett ve ark., 2013).

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada, benzimidazol halkasının 1. konumuna hacimli sikloheksil grubu getirilerek, bazı yeni mono katyonik benzimidazol karboksamidin türevlerinin sentezi, bu bileşiklerin yapılarının $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, kütle spektroskopisi, elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılması ve *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivitelerinin klinikte kullanılan referans ilaçlarla kıyaslamalı olarak araştırılması hedeflenmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerin genel yapıları [Şekil 1.3.] aşağıda verilmiştir:



Şekil 1.3. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen bileşiklerin genel yapısı

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Mikroorganizmalara Karşı Etkili Aromatik Mono/Diamidin Türevleri

Aromatik amidin ve diamidin türevleri geniş spektrumlu antimikrobiyal etkinlik gösteren umut verici bileşikler olarak kullanılmaktadır. Aromatik diamidinlerin etki mekanizmaları muhtemelen birden fazla etki mekanizması ile etki göstermeleri nedeni ile hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yoğun olarak üzerinde durulan mekanizma aromatik diamidinlerin DNA minör kavitesi ile etkileşmesini içermektedir (Soeiro ve ark., 2005; Khan ve ark., 2012). Farklı kimyasal yapıları sahip birçok etkin aromatik amidin ve diamidin türevlerinin, AT'ce zengin DNA minör kaviteye bağlandığı bilinmektedir (Czarny ve ark., 1995; Barrett ve ark., 2013). DNA ile geri dönüşümlü etkileşim gösteren moleküller oldukları bilinen bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini, bir ya da daha fazla DNA bağımlı enzimi inhibe ederek (Bell ve ark., 1991; Cory ve ark., 1992; Tidwell ve ark., 1993; Fairley

ve ark., 1993) veya doğrudan transkripsiyonu engelleyerek gösterdikleri bildirilmiştir (Dykstra ve ark., 1994).

Aromatik diamidin türevleri; pentamidin, propamidin, stilbamidin, berenil (diminazen) gibi bileşikler; birçok bakteri türü ile amip, mantar ve protozoalara karşı etki gösterebilen DNA-minör kavite bağlayıcıları ya da Topoizomeraz I ve / veya II inhibitörleri olarak da bilinmektedir. Geniş etkinliğe sahip aromatik diamidinlerden klinikte en yaygın olarak pentamidin kullanılmaktadır.

Pentamidin [Şekil 1.2.] hipoglisemik ajan sintaline karşı alternatif olarak ilk defa 1937 yılında sentezlenmiştir ve daha sonra Afrika tripanozomlarına karşı da etkili olduğu bulunmuştur. Yaygın olarak erken evre *African trypanosomiasis* (HAT) tedavisinde kullanımının yanı sıra, genellikle antimon dirençli layşmanyazis (Bryceson ve ark., 1985) ve özellikle trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonunu tolere edemeyen AIDS'li hastalarda, *P. carinii*'nin neden olduğu pnömoni (PCP) tedavisinde önemli ölçüde kullanılmaktadır (Ivady ve Paldy, 1958; Obaji ve ark., 2003).

PCP, AIDS hastalarında, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden birisi haline gelmiştir (Delia ve ark., 1996). Son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada AIDS hastalarının yemek borusundan izole edilen *C. albicans* suşlarına karşı azollerle birlikte pentamidinin kombine etkisi incelenmiş ve 10 µg/ml pentamidin konsantrasyonunda azollerle veya pentamidinin tek başına etkisiz olduğu tespit edilmiştir. Itrakonazol kombine 10 µg/ml pentamidinin bazı mantarlara karşı antifungal etkisi incelenmiş ve %72.7 fungisidal etki görülmüştür (Barchiesi ve ark., 1994). Çizelge 1.1. de pentamidinin çeşitli mikroorganizmalara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri özetlenmektedir.

Çizelge 1.1. Pentamidinin bazı mikroorganizmalara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerinin karşılaştırılması.

Mikroorganizma	IC ₅₀
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	2.8 nM
<i>Trypanosoma cruzi</i>	7.1 µM
<i>Plasmodium falciparum</i>	129 nM (W2), 51 nM (D6), 96 nM (K1)
<i>Leishmania donovani</i>	2.6 µM
<i>Leishmania mexicana amazonensis</i>	0.82 µM
<i>Giardia lamblia</i>	8.5 µM
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Etki yok
<i>Scedosporium prolificans</i>	57 µg/ml
<i>Candida albicans</i>	0.78 µg/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3.12 µg/ml
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	0.29 µg/ml
<i>Aspergillus spp.</i>	8 – 32 µg/ml
<i>Fusarium spp.</i>	2 – 4 µg/ml

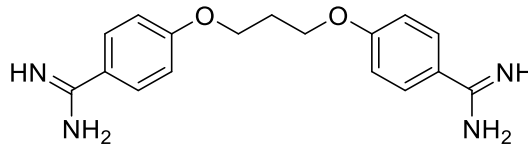
Pentamidin için öne sürülen olası antimikrobiyal etki mekanizmalarından birisi DNA, RNA, fosfolipit ve protein sentezini inhibe ederek ve *in vivo* / *in vitro* *Candida* türlerinin gelişimini baskılayabilmesidir (Barchiesi ve ark., 1994).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, pentamidinin antikanser özellik de gösterdiği bildirilmiştir. Bu tip bir çalışmada, pentamidinin HIF-1α protein çevirisini azaltarak ve DU145 prostat kanseri ve MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde protein degradasyonunu artırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, pentamidinin HIF-1α'nın potansiyel inhibitörü olduğunu da göstermiştir (Jung ve ark., 2011).

Pentamidinin kullanımı, oral biyoyararlanımının zayıf olması ve toksisitesi nedeni ile kısıtlanmaktadır. Pentamidin; hipotansiyon, enjeksiyon yerinde apse, anormal karaciğer fonksiyonu, pankreatik komplikasyonlar, nefrotoksisite, lökopeni, trombositopeni, hipokalsemi, kardiyotoksisite ve hipoglisemi gibi çok ciddi yan etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Waltzer ve ark., 1974; Murdoch ve Keystone, 1983; Baraldi ve ark., 2004; Nanjunda ve ark., 2012).

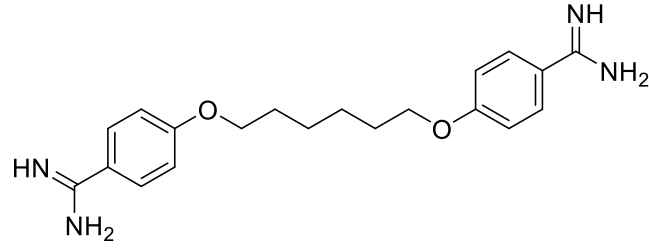
Pentamidin, toksisitesi nedeniyle kontrol amaçlı kan sayımı, kan glukoz seviyesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonları takip edilerek hastanelerde uygulanmaktadır. Son çalışmalar ise pentamidinin toksisitesinin büyük ölçüde azaltılabilir olduğunu ve ilaç absorpsiyonunun aerosol uygulaması ile arttığını göstermiştir (Tidwell ve ark., 1990).

Diğer bir amidin türevi propamidin [Şekil 1.4.] şiddetli oküler inflamasyon ve kontakt lens kullanan hastalarda çoğunlukla görme kaybının önemli bir nedenini temsil eden *Acanthamoeba keratitis*'in lokal tedavisi için klinikte kullanılmaktadır (Seal ve ark., 1996, Wu ve ark., 2010). Hastalarda polihekzametil biguanid ile propamidinin kombine uygulanmasının, *A. keratitis*'in tedavisi için etkili, iyi tolere edilebilir ve nontoksik olduğu ancak biguanidler ve / veya propamidin ve heksamidin gibi diamidinlerle uzun süreli tedaviye rağmen, tedavi edilen hastaların yaklaşık %5'inde korneada canlı parazitlerle birlikte korneal ve skleral inflamasyon ataklarının geliştiği bildirilmiştir. Propamidinin *in vitro* amoebisidal aktivitesi, *Acanthamoeba*'nın farklı türlerine karşı pentamidin kadar etkili yüksek gücü ve düşük toksisitesi ile etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir (Perez ve ark., 2003).



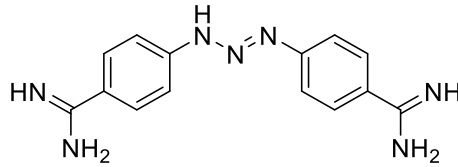
Şekil 1.4. Propamidin (1,3-Bis(4-amidinofenoksi)propan)

Propamidine alternatif olarak, heksamidinin [Şekil 1.5.] amoebisidal aktivitesi *in vivo* ve *in vitro* ortamda izole *Acanthamoeba*'ya karşı gösterilmiştir (Brasseur ve ark., 1994). Pentamidin ve türevlerinin hücre kültürlerinde parazitlerin replikasyonunu inhibe ederek takizoitlerin üretim sayısını azaltma yoluyla *Toxoplasma* türlerine karşı etki gösterdikleri bildirilmiştir. Böylece bu bileşiklerin toksoplasmanın tedavisinde kullanışlı olabileceği öne sürülmüştür (Lindsay ve ark., 1991).



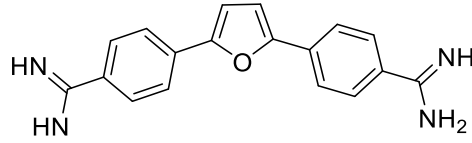
Şekil 1.5. Hekzamidin (1,6-Bis(4-amidinofenoksi)hekzan)

Bir sığır tripanositi olarak, 1950'lerin ortasında geliştirilmiş aromatik diamidin olan Berenilin (Diiminazene) [Şekil 1.6.] hem *in vivo* hem de *in vitro* layşmanyasidal ve tripanosidal aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, doza bağlı bir şekilde *L. donovani* ve *L. tarentolae* promostigotlarının büyümesini engellediği de görülmüştür. Kutanöz layşmanyazisli çocuklarda berenil ile tedavi, bu enfeksiyonun tedavisinde topik ilaç şeklinde uygulanarak, ülserin hızlı iyileşmesini sağlamıştır. Tripan, prokain ve antipirin içeren berenil formülasyonu, tripanosidal ve layşmanyasidal madde olarak değerlendirilmiş ve leishmania promostigotları ve BAL B/C farelerinde kutanöz layşmanyazise karşı test edildiği zaman parazitlerin gelişimini ve çoğalmasını engellemiştir (Macharia ve ark., 2004). Enfeksiyondan hemen sonra uygulandığı zaman, *L. majör* enfekte lezyonlar üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bu bileşik, ilaç dirençli *T. brucei* enfeksiyonunun %50-60'ında başarısız olmuştur ve sonuçlar nüks enfeksiyonlarının, tedaviden önce primer enfeksiyonlardan daha şiddetli olduğunu göstermiştir (Egbe ve ark., 2003).



Şekil 1.6. Berenil (4,4'-(Diazoamino)benzamidin)

Aromatik diamidin türevi diğer bileşik furamidin (DB-75) [Şekil 1.7.]; metamidoksimin ön ilacıdır (Alp ve ark., 2009). *P. jiroveci*, *Giardia lamblia*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania* türleri ve *Trypanosomas* dahil mikroorganizmaların geniş spektrumlarına karşı umut verici antiparazitik aktivite göstermektedir.



Şekil 1.7. Furamidin, DB-75 (2,5-Bis(4-amidinofenil)furan)

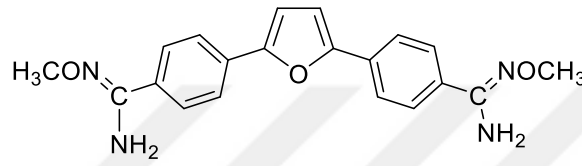
Aromatik diamidin bileşiklerinin birçoğu, furamidin ve türevlerinin katyonik yapısından dolayı çok düşük oral biyoyararlanım göstermektedir ve bu yüzden oral uygulama yoluyla etkili değildir. Sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda, furamidinin *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoni'ye (PCP) karşı pentamidinden çok daha aktif ve toksisitesinin de daha düşük olduğu, oral olarak da toksik etki yapmadan etki gösterdiği bildirilmiş ve 27 nM konsantrasyonluk oral dozda etkili olduğu görülmüştür (Boykin ve ark., 1995). Yapılan başka bir çalışmada, furamidin türevlerinin parazitin nükleusunda toplanıp parazitin olgunlaşmasını geciktirdiği tespit edilmiştir. Böylece parazit popülasyonunun büyüme hızını azalttığı görülmüştür (Purfield ve ark., 2009). Çizelge 1.2.'de furamidin'in bazı mikroorganizmalara karşı *in vitro* aktiviteleri özetlenmektedir.

Çizelge 1.2. Furamidinin bazı mikroorganizmalara karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerinin karşılaştırılması.

Mikroorganizma	IC ₅₀
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>	4.5 nM
<i>Trypanosoma cruzi</i>	23.3 µM
<i>Plasmodium falciparum</i>	15.5 nM (K1)
<i>Leishmania donovani</i>	2.8µM
<i>Giardia lamblia</i>	0.2 µM
<i>Trichomonas vaginalis</i>	8.1-57.9 µM
<i>Candida albicans</i>	6.25 µg/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	12.5 µg/ml

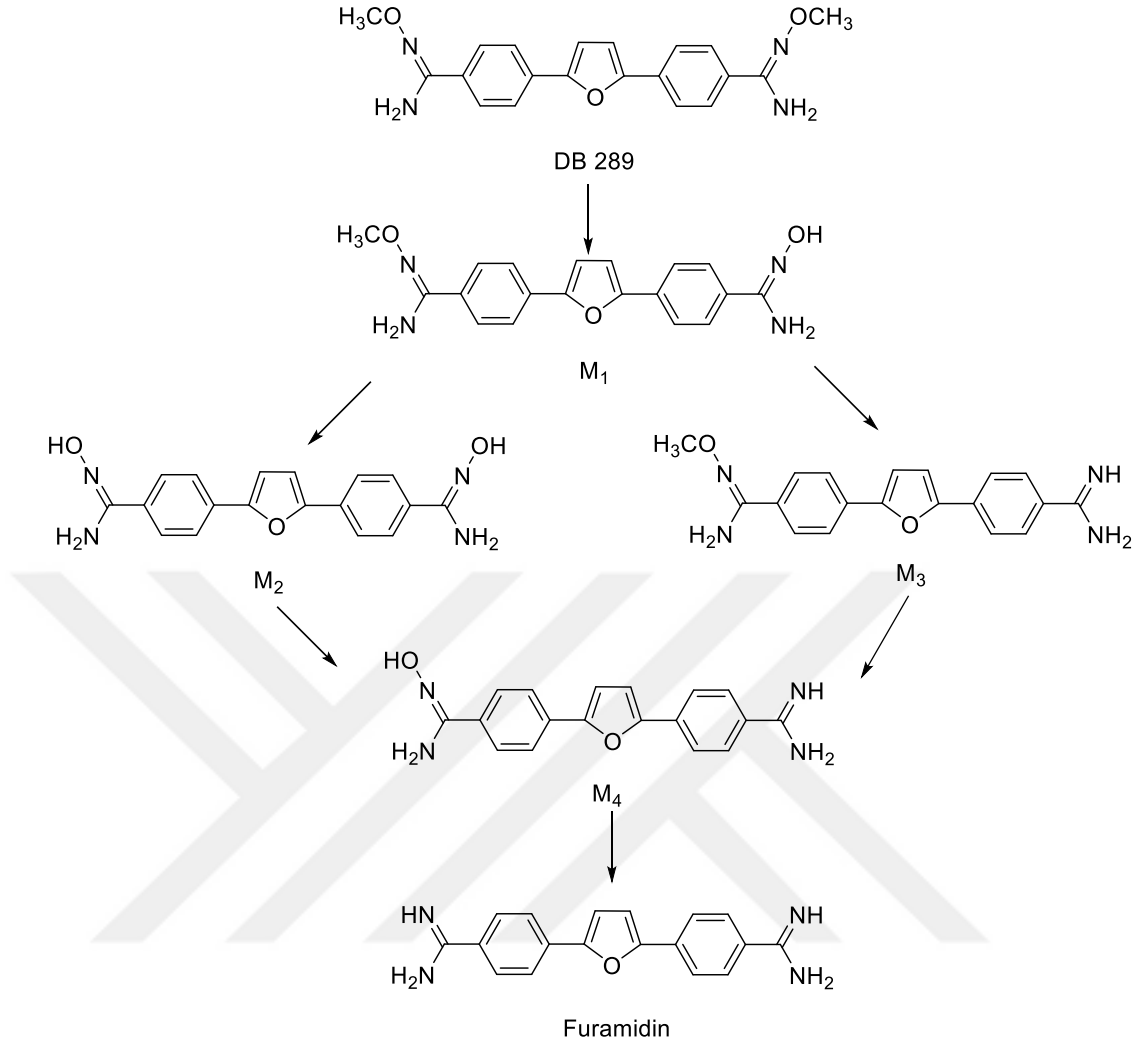
Furamidinin metoksi ön ilacı olan pafuramidin (DB-289) [Şekil 1.8.], klinik çalışmalara giren ilk oral tripanosidal ilaçtır ve bu bileşik, sıtmaya karşı faz II,

African Trypanosomiasis (HAT) ve *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoni'ye (PCP) karşı faz III klinik çalışmalarına kadar gelmiştir (Chackal-Catoen ve ark., 2006). Ancak faz III klinik çalışmaları devam ederken, uzatılmış faz I çalışmalarında tedavi süresinin 10 günden 14 güne uzatılması ile tedavinin bitiminden yaklaşık 2 ay sonra renal toksisite olduğu gözlenmiş ve pafuramidinin klinik çalışmaları durdurulmuştur (Sturk ve ark., 2004). Ancak pafuramidin benzeri, daha etkili türevler üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir (Wenzler ve ark., 2009; Mäser ve ark., 2012; Barret ve ark., 2013).



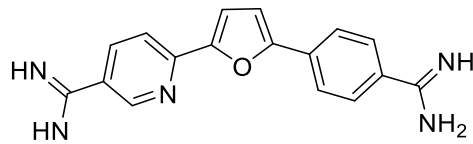
Şekil 1.8. Pafuramidin, DB289 (4,4'-(2,5-Furandiil)-bis-(N'-metoksi benzenkarboksamidin)

Pafuramidin (DB289) insan karaciğer mikrozomları ile hızlı bir şekilde metabolize olup, *N*-dehidroksilasyon ve *O*-demetilasyon reaksiyonları üzerinden 4 ara metabolit oluşturup (M1, M2, M3, M4) furamidin bileşiğine dönüşmektedir [Şekil 1.9.]. Yarılanma ömrü 4.16 dakikadır ve 40 dakika sonunda tamamen metabolize olmaktadır. M1 metaboliti, tüm metabolitler içerisinde en yüksek konsantrasyon seviyesine ulaşmakta ve metabolizmanın devamı olarak diamidoksim (M2) ve metoksiamidin / amidine (M3) dönüşmektedir. M2 metaboliti, 1 saat sonunda en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (Ansede ve ark., 2004).



Şekil 1.9. Pafuramidinin 4 ara metabolit üzerinden furamidine dönüşmesi

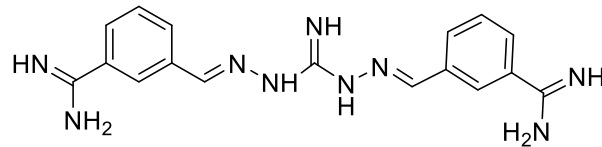
Azafuramidinin [Şekil 1.10.] birkaç ön ilacı ve bunun türevleri, furamidine göre daha yüksek oral etkinlik göstermektedir. Aromatik diamidinlerin yüksek aktivitesi yüzünden, oral olarak aktif bileşikleri sağlamak amacıyla bileşiklerin bu sınıfında yeni ön ilaçların araştırılması devam etmektedir (Ismail ve ark., 2003).



Şekil 1.10. Azafuramidin (2-(3-amidinopiridin-6-il)-5(4-amidinofenil)furan)

Dikasyonik molekül CGP-40215A [Şekil 1.11.] ise bir *meta*-süstitüe diamidin türevi olup, dikasyonik özelliği ve uzun zincir yapısından dolayı pentamidin türevi olarak kabul edilmektedir. *African trypanosomiasis*’e (HAT) karşı *in vitro* IC₅₀ = 4.5 nM değeriyle mükemmel antiparazitik etki göstermiş ve ayrıca *in vivo* aktivitesinde de oldukça dikkat çekici bulunmuştur (Soeiro ve ark., 2005). *İn vivo* aktivite çalışmalarında tripanosomal fare modellerinde 3 kez intraperitoneal dozdan sonra oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir. Eflornitin ve CGP-40215A kombinasyonu, santral sinir sistemi enfeksiyonu olan fare modelinde etkin olmakla birlikte farmakokinetik çalışmalar sonucu, kan-beyin bariyerine penetrasyonunun olmaması nedeni ile yeni ilaç geliştirilmesine yönelik çalışmalar sona erdirilmiştir.

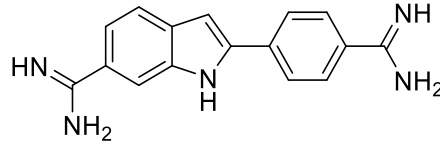
CGP-40215A, doğrusal konjuge bir zincir içermekte ve fizyolojik ortamda protonlanmış halde DNA ile etkileşmektedir. Her iki amidin grubunun da deneysel koşullarda pozitif yüklü olduğu ve iki amidin grubu arasındaki zincirin pKa 6.3 ile protonasyona açık olduğu görülmüştür. Bu molekülün DNA’ya bağlanma enerjisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, bağlanma afinitesinin elektrostatik etkileşimlere ve protonasyona göre değişen pH değerleri ve tuz konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Nguyen ve ark., 2004; Nguyen ve ark., 2006).



Şekil 1.11. CGP-40215A (bis((3-(aminoiminometil)fenil)metilen)karboksamidin)

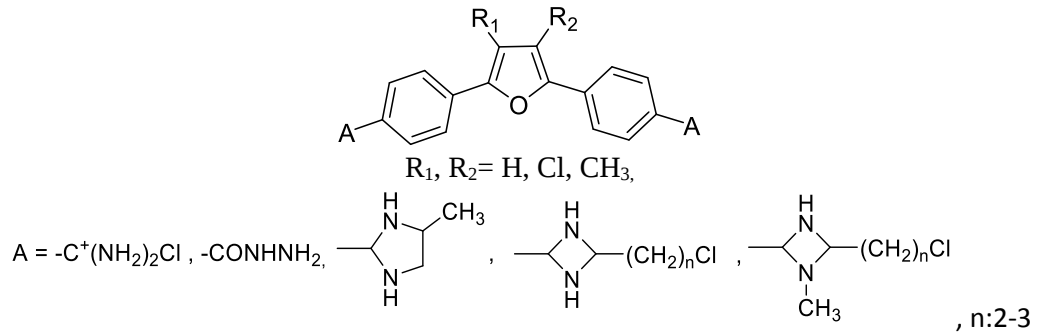
DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol) [Şekil 1.12.] diminazen ve stilbamidin türevi antitripanozomal bir ajan olarak geliştirilmiş, ancak bu etkisinin yanı sıra antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktivitesinde olduğu bildirilmiştir. Günümüzde DAPI, DNA’ya birçok bağlanma noktasından bağlanabilen floresan bir boya olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle moleküler biyolojide kromozom boyama, DNA görüntüleme ve DNA yapısı aydınlatma gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Bu kullanım alanlarından dolayı, bileşiğin yapısından hareketle birçok minör kavite bağlayıcı bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Boykin ve ark., 1995).



Şekil 1.12. DAPI (4',6-diamidino-2-fenilindol)

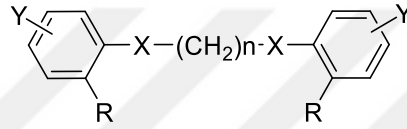
Das ve Boykin (1977), dikatyonik amidin türevi olan ve alkiloksi köprüsü yerine furan halkası içeren 18 bileşiğin [Şekil 1.13.] antitripanosomal ve antimalaryal etkilerini incelemiştir. Bunlar içerisinde furamidinin, *T. rhodesiense*'e karşı pentamidinden daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Halkalı amidin grubu içeren türevlerde antitripanosomal etkinin düştüğü ve toksisitenin arttığı, furan halkasına bir metil grubu getirildiğinde aktivitede çok az artış olduğu ve iki metil grubu getirilmesi ile biyolojik cevapta furamidine göre önemli bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Benzer bir şekilde furan halkası bir tane klor süstitüenti taşıdığına aktivitede kısmen artış olduğu, buna karşın furan halkasında 3. ve 4. konumlarda klor taşıyan türevde aktivitenin furamidine göre azaldığı, furan halkasında bir klor ve bir metil süstitüsüyonu bulunan türevde ise biyolojik cevapta bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. *Plasmodium berghei*'e karşı olan antimalaryal etkileri açısından değerlendirildiğinde, furamidindeki amidin grupları yerine imidazol ve tetrahidropirimidil içeren iki bileşiğin orta düzeyde etkili olduğu, diğer bileşiklerin ise çok düşük aktivite gösterdiği veya hiç antimalaryal aktivite göstermediği bildirilmiştir.



Şekil 1.13. Das ve Boykin (1977) tarafından antitripanosomal ve antimalaryal etkileri incelenen dikatyonik amidin türevi bileşikler

Bell ve ark. (1990), *L. mexicana amazonensis* 669 C4S, *P. falciparum* W2 ve *P. falciparum* D6'ya karşı; 36 adet pentamidin türevi bileşik *in vitro* antiprotozoal etkileri için taramıştır. Çalışmada antilayşmanyal etki pentamidin için $IC_{50} = 0.820 \pm 0.019 \mu M$ olarak bulunurken, alkil zinciri 5 karbon yerine 6 karbon olan bileşik 16 için $IC_{50} = 0.396 \pm 0.070 \mu M$ olarak pentamidinden yaklaşık iki kat daha fazla aktiviteye sahip bulunmuştur. Üç karbonlu alkil zinciri taşıyan bileşik 3, pentamidinle yaklaşık aynı aktiviteye sahipken, iki ve dört karbonlu (bileşik 1 ve 8) bileşiklerde pentamidine göre aktivite biraz daha düşüktür [Çizelge 1.3.].

Çizelge 1.3. Pentamidin türevi bir grup bileşiğin *in vivo* anti-PCP etkileri (Bell ve ark., 1990)



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

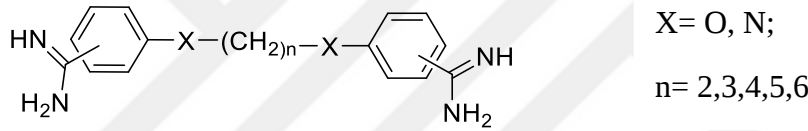
Amidin gruplarının imidazolin grupları ile yer değiştirmesi ve bu gruba göre 3. konumuna metoksi grubunun gelmesi aktiviteyi biraz düşürmüştür. Amidin grubunun 4. konumdan 3. konuma getirilmesiyle antilayşmanyal aktivite düşmektedir. 3-Amidinofenoksi türevlerinde ise (bileşik 4, 9, 13 ve 17) alkil zincirinin uzaması ile aktivitede artış meydana gelmektedir. Altı karbonlu alkil zinciri taşıyan bileşik 17'nin amidin grubunu 3. konumunda taşıyan bileşikler içerisinde en etkili bileşik olduğu görülmektedir (Bell ve ark.,1990).

4. konumunda amidin grubu taşıyan türevlerde, eter köprüsüne göre 2. konuma amino veya metoksi sübstitüenti getirildiğinde, antilayşmanyal aktivite sübstitüent taşımayan türevlere göre azalmakta ve klor veya brom sübstitüenti getirildiğinde ise aktivitede biraz artış olmakla beraber, IC₅₀ değerlerinde önemli bir fark bulunmamaktadır. Eter oksijenlerinin yerine azot getirilmesi ile elde edilen türevlerde ise aktivitede artış görülmektedir. Alkil zincirindeki karbon sayısının artmasıyla birlikte aktivite değeri de artmaktadır. 6 Karbonlu alkil zinciri taşıyan türev, IC₅₀ = 0.289 ± 0.055 µM değeri ile bu çalışmadaki *L. m. amazonensis* 'e karşı en etkili türev olarak bulunmuştur. 4-Amidinoanilino türevi bileşiklerde, alkilamino köprüsüne göre 2. konuma amino sübstitüenti getirildiğinde ise sübstitüent taşımayan türevlere göre aktivitenin düştüğü gözlenmektedir. Aromatik halkanın eter köprüsüne göre 2. konumuna klor, brom, amino ya da metoksi sübstitüenti getirildiğinde, antimalaryal aktivitede önemli bir değişiklik olmamakta ya da kısmen aktivite düşmektedir.

Amidin gruplarının imidazolin halkası ile yer değiştirdiği türevlerde *P. falciparum* 'a karşı aktivite düşmektedir. Buna karşın bu gruptaki bileşiklerin eter köprüsüne göre 2. konumuna metoksi sübstitüenti getirildiğinde, *P. falciparum* W2'ye karşı olan etkilerinin bu grubu taşımayan türevlere göre arttığı gözlenmiştir. Alkil zincirinde  karbon içeren bileşik 7'nin (DMP) *P. falciparum* W2 ye karşı bu çalışmadaki en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir (Bell ve ark 1990).

Tidwell ve ark. (1990), pentamidinin 33 adet türevini [şekil 1.14.], *Pneumocystis carinii* 'nin neden olduğu pnömoni'li (PCP) sıçan modeline karşı taramıştır. Bileşiklerin 25'i tedavi edilen kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman

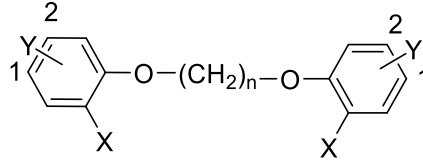
PCP'ye karşı etkili olduğu görülmüş ve 2 bileşiğin ise (bütamidin ve DMP), enfeksiyonlu sıçan modelinde istatistiksel olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir. PCP'ye karşı etkinliğine ilave olarak, bileşikler aynı zamanda antitripsin aktivitesi, timidilat sentetaz inhibe etme yeteneği, DNA için afinite ve yan etkiler açısından değerlendirilmiştir. PCP'ye karşı aktivite göstermeyen bileşikler ise çözünürlük eksikliklerinden dolayı düşük dozlarda test edilmiştir. 2-metoksi süstitüe türevi bileşikler PCP'ye karşı iyi aktivite göstermesine rağmen, pentamidinin metoksi türevinin 10 mg/kg standart dozda son derece toksik olduğu kanıtlanmıştır. Pentamidinin amidin gruplarının imidazolin-2-il grupları ile yer değiştirmesi, pentamidin kadar etkili ve toksik yan etkilere neden olmamaktadır. Aromatik halkaların nitro grupları ile süstitüsyonu ise oldukça toksiktir. Halojen süstitüe bileşikler ise, PCP'ye karşı aktivite göstermemektedir.



Şekil 1.14. Tidwell ve ark. (1990) tarafından anti-PCP etkisi incelenen pentamidin türevi bileşikler

Lindsay ve ark. (1991), *Toxoplasma gondii*'nin inhibisyonunun geliştirilmesinde pentamidin türevi 9 adet bileşiği *in vitro* ortamda incelemiştir. Pentamidin ve bileşik 3, 7, 8 ve hekzamidinin hücre kültüründe *T. gondii* RH takizoitlerin sayısını azalttığı ve bu bileşiklerin 100 µg/ml'de oldukça etkili olduğu saptanmıştır. Pentamidin ve hekzamidinin 50 ve 100 µg/ml'de ve bileşik 4'ün vero hücre kültürleri için 100 µg/ml'de toksik etkili olduğu görülmüştür. Pentamidin, 10 ve 25 µg/ml'lik konsantrasyonda takizoit replikasyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ayrıca hekzamidinin de 10 µg/ml'de etkili olduğu görülmüştür. Primetamin ve pritreksimin de 10 µg/ml konsantrasyonda takizoit replikasyonunu önemli derecede inhibe etmektedir. Mevcut çalışma [Çizelge 1.4.], pentamidin ve 5 türevinin hücre kültüründe *T. gondii*'nin RH izolatının replikasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir.

Çizelge 1.4. Pentamidin türevi 9 adet bileşiğin *in vitro* ortamda *T. gondii*'ye karşı olan antiparazitik etkisi (Lindsay ve ark., 1991)

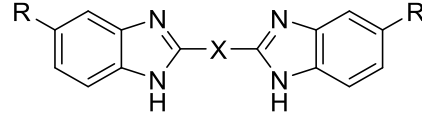


Bileşik	n	X	Y	Pozisyon	Doz(µg/ml)	%Redüksiyon
1	3	OCH ₃	-C=NH(NH ₂)	1	100	0
2	3	H		1	100	0
3	4	OCH ₃		1	10 50 100	21.4 83.9 92.5
4	4	H	-C=NH(NH ₂)	1	50	22.1
DIMP	3	OCH ₃		1	100	0
6	3	OCH ₃		2	100	52.5
7	5	OCH ₃		1	10 50 100	0 80.4 94.2
8	4	OCH ₃	-C=NH(NH ₂)	1	100	78.7
Hekzamidin	6	H	-C=NH(NH ₂)	1	10	81.8
Pentamidin	5	H	-C=NH(NH ₂)	1	10 25	60.3 68.6

Tidwell ve ark. (1993), 10 adet dikatyonik süstitüe bisbenzimidazol türevinin, *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoni'li (PCP) sıçan modeli üzerinde anti-*P. carinii* etkisi için test etmiştir. Serideki 1,4-bis[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]bütan'ın sıçan modelinde pentamidinden daha etkili ve daha az toksik olduğu, kist sayısı ve histolojik skoru bakımından değerlendirildiğinde açık bir şekilde diğer bileşiklerden daha üstün olduğu ortaya çıkmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise 2,5 mg/kg/gün dozda iyi aktivite göstermiş ve 1 mg /kg/gün dozda akciğer dokusundaki kist sayısını düşürdüğü ve 14 gün boyunca 15 mg/kg/gün dozda uygulandığında belirgin bir toksisite ortaya çıktığı saptanmıştır, Bisbenzimidazollerin orta güçte DNA'ya bağlanması, PCP'ye karşı iyi aktivite elde etmek için ön koşul gibi görünmektedir. Toksisitelerinden dolayı, bileşik 4, 9 ve 10'un 5 mg/kg/gün dozda verilmesi, standart 10 mg/kg/gün doz taramasına göre daha

tercih edilir durumda olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin histolojik skorları, 5 mg/kg/gün doz seviyesinde pentamidin ile karşılaştırılmış ve Çizelge 1.5.'de yer almaktadır.

Çizelge 1.5. Sübstitüe bisbenzimidazol türevi bileşiklerin PCP'ye karşı doz, histolojik skor ve toksisitesi arasındaki ilişkisi (Tidwell ve ark., 1993)

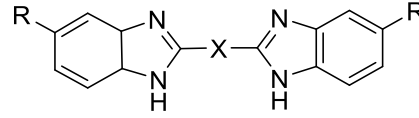


Bileşik	X	R	Doz (mg/kg)	Histolojik skor	10 mg/kg dozda toksisite
Pentamidin			-	3.6	-
			10.0	1.2	++
			5.0	1.7	0
1	CH ₂	-C=NH(NH ₂)	10.0	0.6	0
2	CH ₂		10.0	0.8	++
3	(CH ₂) ₂	-C=NH(NH ₂)	10.0	0.7	++
4	(CH ₂) ₂		5.0	0.6	+++
5	(CH ₂) ₃	-C=NH(NH ₂)	10.0	3.0	+
6	(CH ₂) ₃		10.0	1.4	+
7	(CH ₂) ₄	-C=NH(NH ₂)	10.0	0.6	0
8	(CH ₂) ₄		10.0	0.5	0
9	(CH ₂) ₈	-C=NH(NH ₂)	5.0	2.1	+++
10	-CH=CH-	-C=NH(NH ₂)	5.0	1.5	+++

Kontrol grubunda akciğer dokusu başına 3.7×10^7 kist bulunmaktadır.

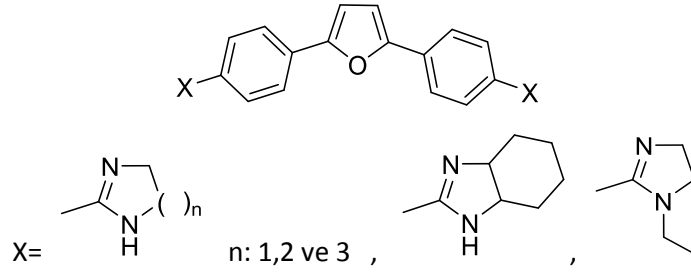
Bell ve ark. (1993), 9 adet dikatyonik sübstitüe bisbenzimidazol türevinin, *Giardia lamblia* WB (ATCC 30957)'ye karşı *in vitro* aktivitelerini değerlendirmiştir. Bileşiklerin *in vitro* anti giardial aktivitesi ile giardia topoizomera II aktivitesini inhibe etme yeteneği incelenmiş [Çizelge 1.6.] ve aralarında etkinlik bakımından güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Özellikle de test edilen bileşiklerden 3'ü kinakrin HCl ve metronidazolla karşılaştırıldığında mükemmel *in vitro* anti giardial aktivite göstermiştir.

Çizelge 1.6. Bazı sübstitüe bisbenimidazol türevi bileşiklerin *in vitro* *G. lamblia*'ya karşı etkileri (Bell ve ark., 1993)



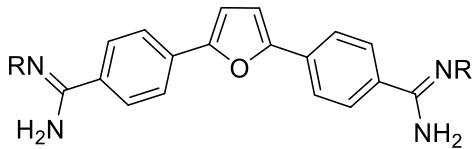
Bileşik	X	R	<i>G. lamblia</i> için IC ₅₀ (µM)	
			<i>In vitro</i> aktivite	Topoizomeraz II
1	HC=CH	-C=NH(NH ₂)	0.04±0.01	0.1
2	(CH ₂) ₂		0.21±0.03	0.7
3	(CH ₂) ₄	-C=NH(NH ₂)	8.15±6.9	2
4	(CH ₂) ₂	-C=NH(NH ₂)	0.33±0.15	4
5	(CH ₂) ₄		14.5±3.5	6
6	(CH ₂) ₃		49.5±7.8	10
7	(CH ₂) ₃	-C=NH(NH ₂)	32.5±6.4	60
8	CH ₂	-C=NH(NH ₂)	307±28.3	520
9	CH ₂		105±17	630

Furamidinin bis-amidino grubunun siklik amidinlerle yer değiştirmesi sonucu *in vivo* ortamda anti-PCP aktivitesinin furamidinden daha az aktif olduğu görülmüştür. Boykin ve ark. (1995) yedi adet dikatyonik 2,5-diarilfuran bileşiği [Şekil 1.15.] sentezlemiştir. Bağışıklık sistemi baskılanmış sıçan modelinde *P. carinii*'ye karşı bu bileşiklerin etkisi değerlendirilmiştir. Ana amidinin, *P. carinii*'ye karşı çok etkili olduğu, intravenöz uygulama ile pentamidinden daha etkili ve daha az toksik olduğu ve ayrıca oral uygulama yoluyla da etkili olduğu tespit edilmiştir. Genel olarak siklik diamidinler, toksik etkili olmasına rağmen, ana amidin oral yolla uygulandığı zaman 66 pM/kg dozda önemli aktivite göstermiş ve herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Ana amidin ise çok düşük dozlarda enfeksiyonu ortadan kaldırmakta ve 27 nM konsatrasyonda güçlü aktivite göstermektedir.



Şekil 1.15. Boykin ve ark. (1995) tarafından furamidinin bis-amidino grubunun siklik amidinlerle yer değiştirmesi sonucu elde edilen türevler

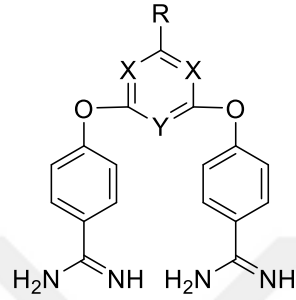
Furamidin i.v. uygulamada bağışıklık sistemi baskılanmış sıçan modelinde *P. carinii*'ye karşı pentamidinden daha aktif ve daha az toksik olmasına rağmen sıçan modelinde aktivitesi, oral uygulamada belirgin şekilde azalmaktadır. Bu umut verici aktivitesi göz önüne alındığında Boykin ve ark. (1996) tarafından biyoyararlanımını artırmak için yaklaşımlar araştırılmış ve 3 potansiyel ön ilacın [Şekil 1.16.] değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu bileşikler oral olarak verildiğinde ve kontrollü grup ile karşılaştırıldığında, bileşik 2 ve 3'ün etkili olduğu görülmüştür. Verilen amidoksim furanlar ön ilaç olarak işlev göstermektedir. Kist sayısındaki değerler, bileşik 2 ve 3'ün, oral doz uygulamasının, ana katyonik bileşik 1'den daha üstün olduğunu göstermektedir. Bileşik 2 ve 3, hem oral hem de i.v. uygulamada etkili antipnömosistis ajanlar olarak bulunmuştur. Bileşik 3, i.v. uygulamada bileşik 2'den daha az toksiktir hem de daha etkilidir. Bu iki bileşik i.v. uygulamada, diamidinler için genel olarak not edilen (hipotansiyon, hipoaktivite, dispne vb.yan etkiler) akut toksisiteyi göstermemektedir. Ancak 2'de enjeksiyon yerinde 5,5 g/mol/kg/gün gibi göreceli olarak düşük dozda inflamasyon ve kuyruk ven nekrozu görülmektedir. Bunun aksine bileşik 3, iyi tolere edilmekte ve enjeksiyon yerinde 22.0 g/mol/kg/gün i.v. uygulamada enflamasyon ve nekroz görülmemektedir.



Bileşik	R	Bileşik	R
1(Furamidin)	H	3	OCH ₃
2	OH	4	OC ₂ H ₅

Şekil 1.16. Boykin ve ark. (1996) tarafından *P. carinii*'ye karşı etkisi incelenen furamidin ve türevi 3 bileşik

Delia ve ark. (1996), pentamidin bileşğinde ki alifatik zincirin benzen, piridin ve pirimidin ile yer değiştirmesi ile elde edilmiş 3 yeni bileşik sentezlemiştir [Şekil 1.17.]. Bileşik 1 ve 2, 2.4 μM IC_{50} değeri ile, *P. carinii*'li enfekte fare akciğer dokusunda pentamidin kadar etkili iken üçüncü bileşik, bu diğer bileşiklere göre çok daha az etkili bulunmuştur.



1) $\text{X}=\text{Y}=\text{CH}$; $\text{R}=\text{H}$

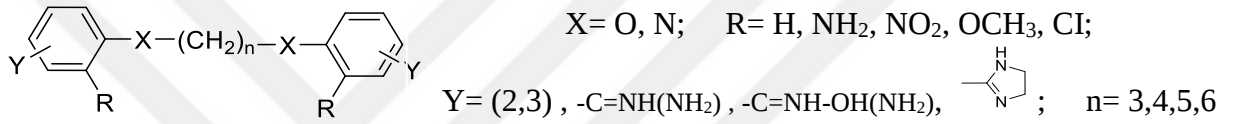
2) $\text{X}=\text{CH}$; $\text{Y}=\text{N}$; $\text{R}=\text{H}$

3) $\text{X}=\text{N}$; $\text{Y}=\text{CH}$; $\text{R}=\text{NH}_2$

Şekil 1.17. Delia ve ark. (1996) tarafından anti-PCP etkisi incelenen pentamidin türevi 3 bileşik

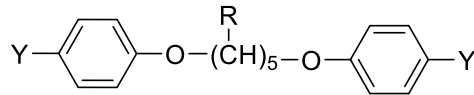
Del Poeta ve ark. (1998), pentamidinin 20 adet türevi, 7 metaboliti ve 5 adet dikatyonik süstitüe bis-benzimidazol bileşimini [Şekil 1.18.] *C. albicans* ve *C. neoformans*'a karşı fungisidal aktiviteleri ve inhibisyonları açısından incelemiştir. Bileşiklerin büyük çoğunluğu, yapıların %80'ini Amfoterin B ve flukonazolle karşılaştırılabilir derecede inhibe etmiştir. En güçlü bileşik *C. albicans*'a karşı 0.09 $\mu\text{g/ml}$ ve *C. neoformans*'a karşı en güçlü bileşik ise 0.19 $\mu\text{g/ml}$ MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değeriyle bulunmuştur. Seçilmiş bileşikler *C. albicans*'dan başka candida türlerine, *A. fumigatus*, *Fusarium solani* ve flukonazole dirençli *C. albicans* ve *C. neoformans*'a karşı aktif bulunmuştur. Pentamidin türevlerinin hem MİK hem de minimum fetal konsantrasyonu (MFC) değerleri bileşiklerin fungisidal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Pentamidin, *C. albicans* ve *C. neoformans*'a karşı da hem Amfoterisin B hem de flukonazolle karşılaştırıldığında önemli inhibitör aktivite göstermektedir. Çalışmada, pentamidinin alkil zincirindeki çeşitliliğin *C. albicans*'a karşı aktivitede azalmayla sonuçlandığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde iki karbonlu türev, ana molekülle karşılaştırıldığı zaman *C. neoformans*'a karşı aktivitede önemli azalma göstermektedir. Amidine göre meta konumunda metoksi gruplarının süstitüsüyonu her iki organizmaya karşı aktiviteyi azaltmaktadır. Benzer şekilde amidin gruplarına göre meta konumunda

amino gruplarının süstitüsüonu, iki ve üç karbonlu zincir türevleri için aktiviteyi azaltmıştır. Pentamidinin amidin gruplarının meta konumunda klor gruplarının süstitüsüonu *C. albicans*'a karşı aktivitede azalmaya neden olurken *C. neoformans*'a karşı aktivitede artışa neden olmaktadır. Amidin gruplarının para konumundan meta konumuna getirilmesi 3 karbonlu türevleri için *C. albicans*'a karşı aktivitede azalmaya neden olurken 4 karbonlu bileşiklerde aynı değişiklik yapıldığında *C. albicans*'a karşı aktivitede artışa, *C. neoformans*'a karşı ise aktivitede azalmaya neden olmaktadır. Amidin gruplarının imidazolin gruplarıyla yer değıştirmesi ile de *C. albicans*'a karşı antifungal aktivitede artış görölmüştür.



Şekil 1.18. Del Poeta ve ark. (1998) tarafından antifungal etkisi incelenen pentamidin türevi bileşikler

Pentamidin vücutta hızlı metabolize olup en az 7 adet primer metabolit [Şekil 1.19.] oluşturmaktadır. Bu yüzden bu bilinen metabolitlerin antifungal etkilerini belirlemek önemlidir. Pentamidin ile karşılaştırıldığı zaman ara zincirde hidroksil grubu içeren metabolitler için *C. albicans*'a karşı inhibitör aktivitesinde 10 kat azalma görülürken *C. neoformans*'a karşı inhibitör aktivitesinde 2-4 kat azalma olmaktadır. Benzer şekilde pentamidinin ara zincirinin oksijen ile bölünmesiyle yüksek dozda test edildiği zaman çok az aktivite göstermekte veya hiç aktivite göstermemektedir (Del Poeta ve ark., 1998).

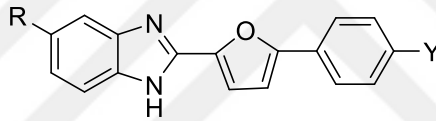


Şekil 1.19. Pentamidinin oluşan primer metabolitleri

Başka bir çalışmada furamidinin her iki amidin grubundaki amino süstitüsüyonu yerine siklopropilamino getirilmesi ile elde edilen anti-PCP aktivitenin furamidinden çok daha iyi, pentamidinden ise ortalama 100 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Boykin ve ark., 1998).

Hopkins ve ark. (1998), yapısında benzimidazol halkası taşıyan 4 adet dikatyonik furan köprüsü içeren benzimidazol türevi bileşiğin *P. carinii*'ye karşı olan etkilerini incelemiştir. Bileşik 1, izopropilamidino türevi olan bileşik 3 ve siklopentilamidino türevi olan bileşik 4'ün *P. carinii*'ye olan ve *in vivo* aktivite sonuçları incelendiğinde [Çizelge 1.7.], bileşik 3'ün pentamidin ve diğer iki türeve göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

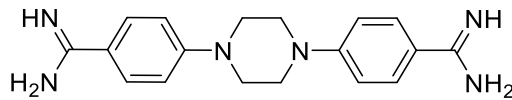
Çizelge 1.7.Furan halkasının 2. konumunda 5-(*N*-süstitüeamidino) benzimidazol-2-il, 5. konumunda ise 4-(*N*-süstitüeamidino) fenil içeren türevlerin *P. carinii*'ye olan etkileri (Hopkins ve ark., 1998)



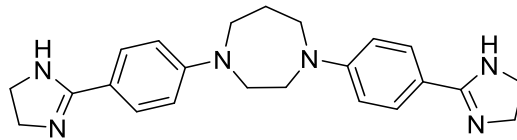
		<i>Pneumocystis carinii</i>	
Bileşik	Y	Doz ($\mu\text{mol/kg/gün}$)	Akciğerde Kist/g % kontrol
Pentamidin		22	1.82±0.38
1		5	50.98±11.95
2		-	-
3		10	0.13±0.04
4		2.5	0.82±0.42

Tao ve ark. (1999), pentamidin türevlerinin esnek merkez köprüsünü trans-siklopropil, fenil, piridinil, piperazinil veya homopiperazinil gruplarıyla yer değiştirerek sentezlemiştir. Bu bileşiklerin hücre kültür modelinde *P. carinii*'ye karşı aktivitesi değerlendirilmiştir ve termal denatürasyon ölçümleri yoluyla DNA bağlanma afinitesi belirlenmiştir. 1 μ M'da bileşik 2, 3, 5, 7, 9 ve pentamidin oldukça etkili ve kültürde *P. carinii*'nin büyümesinin total inhibisyonuna neden olmaktadır. 0.1 μ M'da bileşik 2, 5, 7 ve 10 pentamidinden daha etkili olup bileşik 7, pentamidinden yaklaşık 15 kat daha etkilidir. En etkili bileşikler 7 ve 10 buzağı timus DNA ve poly(dA-dT) için güçlü bağlanma afinitesi göstermektedir. Buna rağmen bu bileşiklerin *in vitro* ortamda anti-*P. carinii* aktivitesi ve DNA bağlanma afinitesi arasında direkt bir ilişki bulunamamıştır.

Huang ve ark. (2001), pentamidinin amidin grubunun imidazolin grubu ile yer değiştirdiği, ara zincirde de piperazin ve homopiperazin halkası taşıyan 5 adet türev elde etmişlerdir. Bu türevlerde anti-PCP aktivitesinde artış ve toksisite de azalma görülmüştür. Yapısında piperazin halkası taşıyan diamidin türevi bileşik [Şekil 1.20.] ve homopiperazin halkası taşıyan diimidazolin türevi bileşiğin [Şekil 1.21.], *in vitro* anti-PCP aktivitesi pentamidinden daha aktif bulunmuştur.



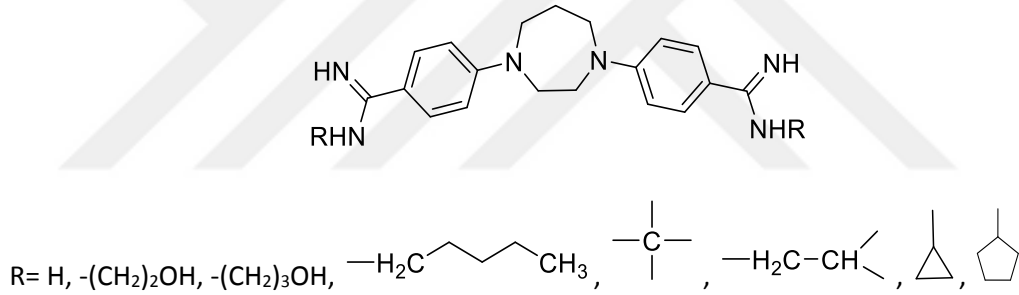
Şekil 1.20. Piperazin taşıyan diamidin türevi bileşik



Şekil 1.21. Homopiperazin taşıyan diimidazolin türevi bileşik

Huang ve ark. (2001), anti-*P. carinii* aktivitesini artırmak için imidazolin gruplarının yerine alkil amidinyum grubu getirilerek sentezlenen 9 tane bileşiğin [Şekil 1.22.] anti-*P. carinii* aktivitesini 1 μ M konsantrasyonda test etmiştir. Bu bileşiklerden nonsüstitüe amidin, çok yüksek etki ederek *P. carinii*'nin

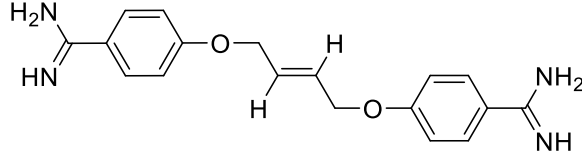
inhibisyonuna neden olmaktadır. Ancak yeni sentezlenen türevlerin hiçbiri ana bileşik olan nonsüstitüe amidin türevlerinden etkili bulunmamıştır. Bu seri arasında 2-tetrahidropiperidinil ve siklopropil grubu taşıyan bileşikler *P. carinii*'yi %70 gibi yüksek bir oranda inhibe etmektedir. *n*-Bütil, ter-bütil ve izopropil süstitüentleri taşıyanlar ise %35'den 42'ye kadar değişen oranlarda *P. carinii*'yi inhibe etme yeteneğine sahip bulunmuştur. Diğer süstitüe bileşikler ise inaktif olarak tespit edilmiştir. Bileşiklerin DNA bağlanma afinitesi ve anti-*P. carinii* aktivitesi arasında direkt ilişki bulunamamıştır. Homopiperazin türevi bileşikler, DNA'ya güçlü bağlanmakla beraber *P. carinii*'ye karşı test edildiği zaman inaktif olarak tespit edilmiştir. Diarilfuran serisinden furamidinin siklopentil grubu taşıyan türevi DNA'ya güçlü bağlanmadığı halde güçlü anti-*P. carinii* aktiviteye sahip bulunmuştur. Bu bileşiğin hayvan modelinde pentamidinden 100 kez daha etkili olduğu görülmüştür.



Şekil 1.22. Huang ve ark. (2001) tarafından anti-*P. carinii* aktivitesi incelenen N,N'-bis[4-(*N*-alkilamidino)fenil]homopiperazin türevi bileşikler

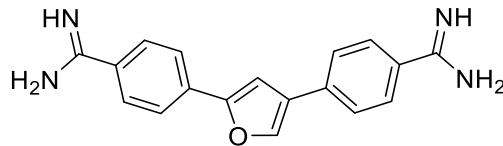
Donkor ve ark. (2001) tarafından pentamidindeki 5 karbonlu alkil zinciri yerine, 4 karbonlu alkil zinciri taşıyan 8 bileşiğin pentamidine duyarlı *T. brucei* (*EATRO* lab 110), pentamidine dirençli *T. b. rhodesiense* K243, K269 ve K243As-10-3'e karşı gösterdikleri antitripanosidal etkileri araştırılmıştır. Şekil 1.23.'de formülü verilen trans-bütenamidin [Şekil 1.23.] türevi bileşik bu seri içerisinde en etkili türev olarak bulunmuştur. Pentamidin, *T. b. brucei*'e karşı trans-bütenamidine göre üç kat daha etkili olmasına rağmen, transbütenamidin *T. b. rhodesiense* K243, K269 ve K243As-10-3'e karşı daha etkilidir. trans-Bütenamidin, cis- izomerine göre yaklaşık üç kat daha aktiftir. Amidin yerine imidazolinil getirilmesiyle aktivite önemli düzeyde azalmıştır. trans-Bütenamidin bileşiğinin,

K243'e karşı imidazolin türevine göre 400 kat daha aktif olması da dikkat çekici bir sonuç ortaya koymuştur.



Şekil 1.23. *trans*-Bütenamidin türevi

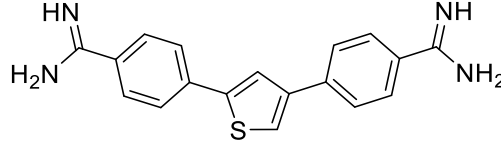
Brendle ve ark. (2002), 58 adet aromatik katyonun *L. donovani*'ye karşı inhibitör etkisini incelemiştir. Genel olarak bileşiklerin en güçlüsünün, süstitüe difenil furan ve tiyofen dikasyonlarının olduğu tespit edilmiştir. Furamidin ve benzeri 2,4-disüstitüe fenil furan serisi bileşikler sentezlenerek aktiviteleri incelendiğinde furamidinin bu serinin en aktif olduğu ve *L. donovani*'ye karşı 9.7 kat daha az toksik olduğu bulunmuştur. Amidin gruplarındaki hidrojenin siklopentil grubu ile yer değiştirmesi ile antilayşmanyal aktivite 5.7 kat azalırken izopropil grubu ile süstitüsyonu ile de aktivite düşmektedir. İzobütil grubu ile süstitüsyonunda ise aktivite 6.1 kat daha artarken amidin grubu yerine imidazolin grubunun gelmesi veya amidin grubundaki hidrojenin metoksi ve hidroksil grubu ile süstitüsyonunun *L. donovani*'ye karşı etkiyi ortadan kaldırdığı görülmüştür. 2,4-disüstitüe fenil furan serisinin amidin gruplarının [Şekil 1.24.] siklopropil, izobütil veya metil grubu ile süstitüsyonu ile sağlanan antilayşmanyal aktivitenin, 3-metil-2,5-disüstitüefenilfuran serisinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 1.24. 2,4-bis[4-amidinofenil]furan

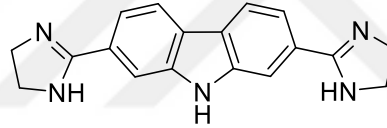
Aynı çalışma içinde, 4 adet 2,5-difeniltiyofen bileşiğinin aktivitesi incelenmiştir. 2,4-bis(4-amidinofenil)tiyofenin [Şekil 1.25.], pentamidinden 6.2 kat daha güçlü antiparazitik aktiviyeteye sahip olduğu görülmüştür. Bu bileşik *L. donovani*'ye karşı $0,42 \pm 0,08 \mu\text{M}$ IC_{50} değeri göstermiştir ve *in vitro* antilayşmanyal

aktivitesi, pentamidinden 6.2 kat daha fazla ve fare makrofaj hücre hattında parazitlere karşı 155 kat daha toksik bulunmuştur.



Şekil 1.25. 2,4-bis[4-amidinofenil]tiyofen

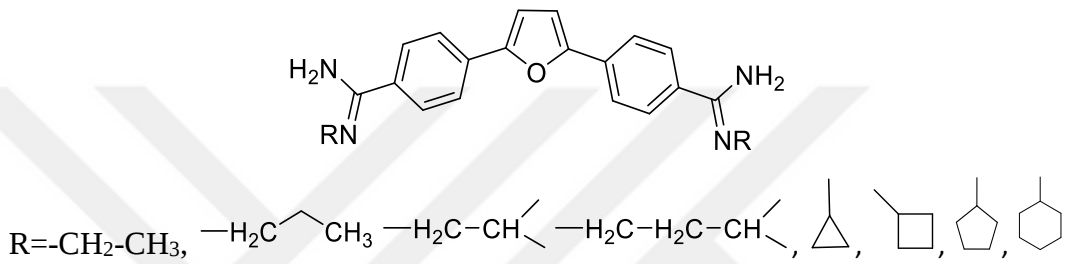
2,7-disüstitütü karbazol serisinde ise diamidin, pentamidinden 3.1 kat daha az aktiftir. Amidin grubundaki hidrojenin izopropil grubu ile yer değıştirdiğı ve amidin grubunun imidazolin grubu ile yer değıştirdiğı türevlerde de yakın aktivite bulunmuştur. Serideki dimidazolin süstitüentine sahip bileşik [Şekil 1.26.], ölçülebilir antilayşmanyal aktiviteye sahip tek bileşiktir.



Şekil 1.26. 2,7-bis(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-9H-karbazol

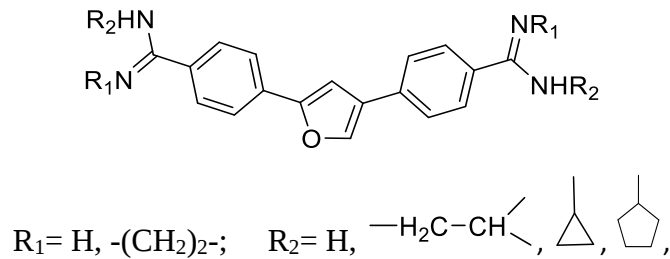
Yine aynı çalışmada, bir dizi dibenzofuran ve dibenzotiyofen türevleri sentezlenmiştir. Genellikle dibenzofuranlar *in vitro* *L. donovani*'ye karşı etkisiz bulunurken yalnızca 3,7-disüstitütü diamidin ve izopropil diamidin türevi zayıf antiparazitik aktivite göstermiştir. Buna rağmen, dibenzotiyofen bileşikleri dibenzofuran serisi ile karşılaştırıldığında daha güçlü aktiviteye sahip bulunmuştur. Dibenzotiyofen diamidin, pentamidinden 4.1 kat daha az güçlüdür. 2,5-difenilfuran halkası ve siklopentil amidin grubu içeren benzimidazol halka sisteminde, antilayşmanyal aktivite 3.9 kat azalmıştır. Bu serideki ölçülebilir antiparaziter aktiviteye sahip tek benzimidazol bileşiğı siklopentil diamidin grubu içeren bileşik olarak bulunmuştur (Brendle ve ark., 2002).

Furamidinin amidino gruplarının farklı uzunluklarda alkil grupları ile süstitüsyonuyla elde edilen 2,5-bis-(*N*-alkilamidinofenil)furan türevleri [Şekil 1.27.] furamidinden daha aktif olup immünsüprese *P. carinii*'li sıçan modeline karşı 10 mmol/kg/gün dozda tarandığında toksisite görülmemiştir. Bu türevlerin sitotoksik gücü, DNA afinitesindeki artışa uygun olarak, alkil grubunun uzunluğu ile birlikte artmaktadır. Bu serideki türevlerin arasında 2,5-bis[4-(*N*-siklopentilamidino)fenil]furan bileşiği, *P. carinii* enfeksiyonlarına karşı oldukça etkili bulunmuştur (Baraldi ve ark., 2004).



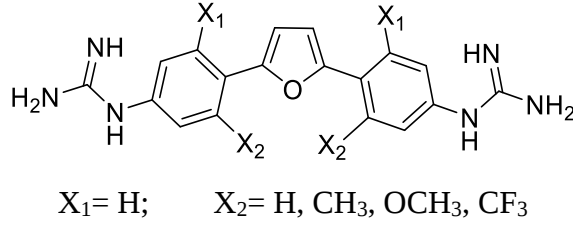
Şekil 1.27. Baraldi ve ark. (2004) tarafından anti-*P. carinii* aktivitesi incelenen 2,5-bis[*N*-alkilamidinofenil]furan türevi bileşikler

Furan halkasının 2. ve 4. konumlarının süstitüe edildiği, 2,4-bis[*N*-süstitüeamidinofenil]furan türevi bileşikler de [Şekil 1.28.], kontrol bileşik pentamidinle karşılaştırıldığı zaman, immünsüprese sıçan modelinde PCP'ye karşı 200 kat daha etkili bulunmuştur. Bileşiklerin çoğunda 10 mmol/kg/gün dozda toksisite görülmemiştir. Ayrıca bu diamidin türevleri *C. albicans* ve *C. neoformans*'a karşı *in vitro* ortamda ılımlı antifungal aktivite göstermiştir (Baraldi ve ark., 2004).



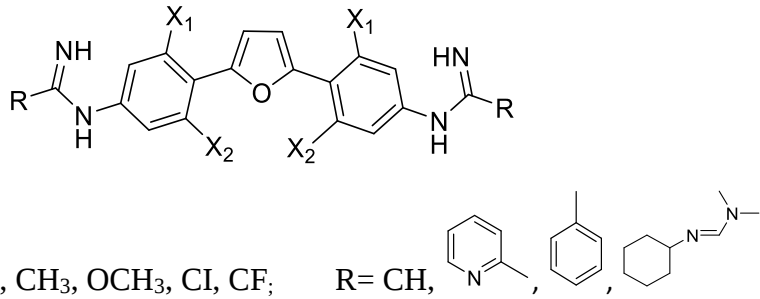
Şekil 1.28. Baraldi ve ark. (2004) tarafından anti-*P. carinii* aktivitesi incelenen 2,4-bis[*N*-süstitüeamidinofenil]furan türevi bileşikler

Yine aynı çalışmada diguanidino bileşiklerinden oluşan bir seri de hazırlanarak [Şekil 1.29.] *C. albicans* ve *M. tuberculosis*'e karşı antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiş ve en iyi aktiviteyi X₂ konumunda metil sübstitüentine sahip türev göstermiştir (Baraldi ve ark., 2004).



Şekil 1.29. Baraldi ve ark. (2004) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 2,5-bis[2-sübstütüe-4-guanidinofenil]furan türevi bileşikler

Çalışmada sentezleri geliştirilen bir diğer seri 2,5-bis-{{alkil(veya aril)}aminofenil} furan serisi olup [Şekil 1.30.] R ile gösterilen konumdaki sübstitüsyon fenil veya piridil grubu olan türevler *M. tuberculosis*'e karşı MİK=2 µg/ml veya daha düşük değerle iyi bir aktivite göstermiştir (Baraldi ve ark., 2004).

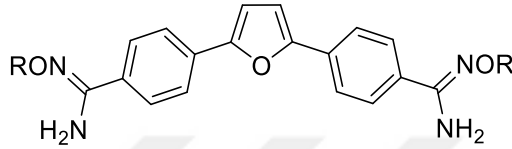


Şekil 1.30. Baraldi ve ark. (2004) tarafından *M. tuberculosis*'e karşı aktivitesi incelenen 2,5-bis[alkil / aril aminofenil]furan türevi bileşikler

Ansede ve ark. (2004), ön ilaç 2,5-bis(4-metoksiamidinofenil) furanın 5 tane O-alkoksiamidin türevi olan bileşik sentezlemiş ve oral uygulama yoluyla STIB900 fare modelinde *T. b. rhodesiense*'e karşı etkisini değerlendirmiştir [Çizelge 1.8.]. Yapıda bis-etoksi taşıyan molekül, furamidine ya zayıf metabolize olmaktadır ya da bağırsak epiteli üzerinden yetersiz oranda taşınmaktadır. Aril diamidinler, geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite sergilemesine rağmen, düşük oral

biyoyararlanıma sahiptir. Furamidin ve bunun metil türevi DB289, *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoni'li (PCP) bağışıklık sistemi baskılanmış sıçan modelinde etkili bulunmuştur. DB1005 ve DB1009 kodları ile verilen türevler *in vivo* ortamda orta aktiviteye sahiptir. Sonuç olarak DB289 kodlu bileşik bu seriler arasında en aktif olandır.

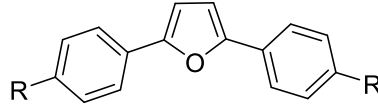
Çizelge 1.8. 2,5-bis(4-alkoksiamidinofenil)furan türevi bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* PCP'ye karşı etkileri (Ansede ve ark., 2004)



Bileşik	R	İn vitro	İn vivo		
		IC ₅₀	doz (mg/kg)	Tedavi	Hayatta kalma süresi (gün)
1, furamidin	-	44,5	4*10	0/8	>46
2, DB290	H	66,4*10 ³	4*100	0/4	50
3, DB289	-CH ₃	14,6*10 ³	4*100 4*50, 4*25	4/4 2/4 1/4	>60, >60, >60
4, DB377	-C ₂ H ₅	645	4*100 4*25	4/4 0/4	>60, 32
5, DB1005	-C ₃ H ₇	472	4*100	1/4	>47,5
6, DB1009	—CH ₃	12,6*10 ³	4*100	2/4	48
7, DB1010	—H ₂ C—CH ₂ —CH ₃	1,9*10 ³	4*100	0/4	9
8, DB1011	—H ₂ C—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —CH ₃	5,7*10 ³	4*100	0/4	6

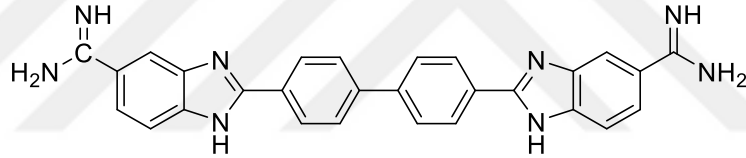
Crowell ve ark. (2004), furamidinin *N*-alkil türevlerinin *in vitro* antimikrobiyal etkisini incelemiştir [Şekil 1.30.]. DB181 ve DB249, *in vitro* ortamda *T. vaginalis*'e karşı etki gösterirken, DB673'ün (DB75 ve DB690'nın guanidin türevi) etkili olmadığı, DB507'nin [Şekil 1.31.] ise; metronidazole duyarlı CDC085'e karşı etkili olurken, metronidazole duyarlı CDC520 izolatlarına karşı etkisiz olduğu görülmüştür. Böylece DB507'nin, metronidazole dirençli *T. vaginalis*'in biyokimyasal temelini değerlendirmek için yararlı olabileceği öne

sürülmüştür. Bu çalışmada görülen en etkili dikatyonik monobenzimidazol ise DB818 [Şekil 1.32.] 'dir. Bu bileşik hem metronidazole duyarlı hem de dirençli aerobik veya anaerobik koşullar altında 1 M veya daha az IC₅₀ değeri göstermektedir.

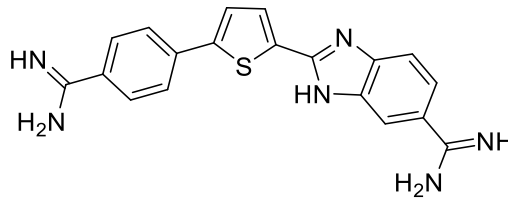


Bileşik	R	Bileşik	R
DB75	-C=NH(NH ₂)	DB249	
DB289	-C=NH-OCH ₃ (NH ₂)	DB673	-NH(C=NH)(NH ₂)
DB181	-C=N-CH(CH ₃) ₂ (NH ₂)		

Şekil 1.31. Crowell ve ark. (2004) tarafından *T. vaginalis*'e karşı aktivitesi incelenen 5-difenil furan türevi bileşikler



Şekil 1.32. DB507 (2,2'-([1,1'-bifenil])-4,4'diil)bis(1H-benzo[d]imidazol-5-karboksamidin)

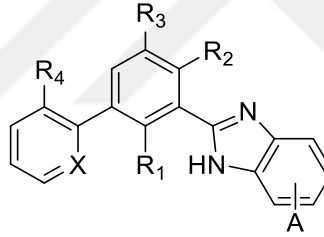


Şekil 1.33. DB818 (2-5(4-karboksamidinofenil)tiyofen-2-il-1H-benzo[d]imidazol-6-karboksamidin)

Ismail ve ark. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, furamidinin fenil gruplarının, 2-piridil ve benzimidazolil halkası ile yer değiştirildiği bileşikler sentezlenmiştir. Bu aza-türevlerinin bir kısmının furamidine göre daha üstün *in vivo* aktivitesi görülmüştür. Hazırlanan yeni diamidinler, meta türevi bileşik 2 dışında, *T. b. rhodesiense*'ye karşı *in vitro* olarak oldukça etkilidir. 3 bileşik dışında (bileşik 3, 4

ve 8) hepsinin *P. falciparum*'a karşı daha etkili olduğu ve furan halkasının yer değiştirmesinin protozoan organizmalarına karşı benzimidazol türevlerinin aktivitesini artırma bakımından avantajlı olduğu tespit edilmiştir. Diamidinlerin hepsi (bileşik 2 ve 5 hariç), yaklaşık 30 nM veya daha az IC₅₀ değeriyle anti-tripanosomal aktivite göstermiştir. 4 bileşik (bileşik 4, 6, 8 ve 9) *T. b. rhodesiense*'ye karşı yaklaşık 20 nM veya daha az IC₅₀ değerine sahip bulunmuştur. Bileşik 1 ve 6, *P. falciparum*'a karşı sırasıyla 2.1 nM ve 27.5 nM IC₅₀ değeriyle mükemmel aktivite göstermiştir. Genel olarak aktivitesi taranan bu yeni diamidinlerin [Çizelge 1.9.], parazitik organizmalar için iyi seçicilikleri bulunmaktadır ve seçicilik indeksleri bileşik 8 hariç, 100'den 1000'e kadar değişmektedir. *T. b. rhodesiense*'ye karşı *in vivo* olarak test edilen 8 diamidin türevinin 5'inin (bileşik 3, 4, 6, 8 ve 9) 20 mg/kg veya daha az intraperitoneal uygulamada 4 hayvanın 3'ünde mükemmel aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

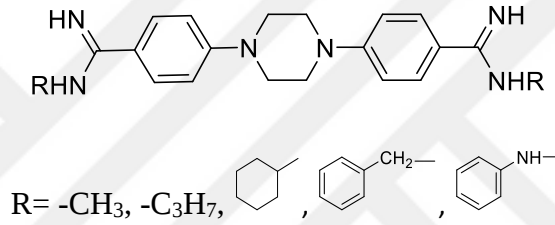
Çizelge 1.9.Bazı yeni amidin türevlerinin *in vivo* ortamda *T. b. rhodesiense*. ve *P. falciparum*'a karşı etkileri (İsmail ve ark., 2004)



								IC ₅₀ (nM)	
Bileşik	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Konum	A	<i>T.b.r.</i>	<i>P.f.</i>
1	CH	H	OH	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	27	2.1
2	CH	H	OH	H	H	3	-C=NH(NH ₂)	214	34.3
3	CH	H	OH	OCH ₃	H	4	-C=NH(NH ₂)	31	131
4	CH	OH	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	17	131
5	CH	H	OCH ₃	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	54	40
6	CH	H	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	4.4	27.5
7	CH	H	H	H	CH ₃	4	-C=NH(NH ₂)	23	65
8	N	H	OCH ₃	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	14	364
9	N	H	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	15	96.4

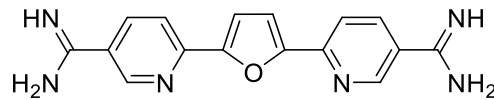
T. b. rhodesiense için kullanılan suş, STIB 900 ve *P. falciparum* için kullanılan suş K1'dir.

Mayence ve ark. (2004), yeni 1,4-diaril amidino piperazinlerin serilerini sentezleyerek antipnömosistis ve tripanosidal etkinliklerini test etmişlerdir. Çalışmada 13 adet piperazin sübstitüe bisbenzamidin türevleri hazırlanmış [Şekil 1.34.] ve antilayşmanyal aktivite ve bu bileşiklerin DNA'ya bağlanma özellikleri incelenmiştir. Nonsübstitüe amidin ve alkil amidin yapısı taşıyan türevlerde ılımlı inhibitör etki tespit edilmiştir. Yine amidin grubunun sikloheksil ve benzil gibi büyük yapılarla sübstitüsyonu da aktiviteyi artırmaktadır. Benzil türevleri pentamidinle karşılaştırılabilir inhibitör aktiviteye sahip iken bu seriler arasında amidin grupları yerine asetohidrazit ve etilasetat gruplarının getirildiği türevlerde *L. donovani* promostigotları üzerinde inhibitör etkinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir.



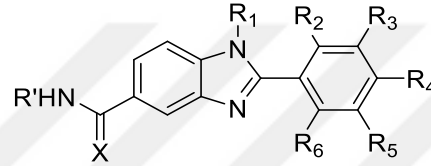
Şekil 1.34. Mayence ve ark. (2004) tarafından antipnömosistis ve tripanosidal etkinliklerini incelenen 1,4-diaril piperazin türevi bileşikler

Soeiro ve ark. (2005), azafuramidin ve türevlerinin birbirinden farklı ön ilaç türevlerini hazırlamış ve furamidinden daha yüksek oral etkinlik gösterdiğini saptamışlardır. Bu bileşiklerden bazılarının Afrika tripanosomiazisin (HAT) 2. evresinde de etkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. DB 829 [Şekil 1.35.] kodu ile verilen bileşik, hem akut hem de kronik fazda tedavi eden ve ayrıca santral sinir sistemi enfekte maymunları da iyileştiren ilk diamidin türevidir (Mäser ve ark., 2012). DB 868 kodu ile verilen bileşik DB 829' un N-metil türevi, oral olarak; DB 829 kodlu bileşik de paranteral olarak 2. evre Afrika uyku hastalığı için potansiyel ilaç adayları olarak düşünülmektedir (Wenzler ve ark., 2009).



Şekil 1.35. DB829 (6,6'-(furan-2,5-diil)dinikotinimidamid)

Göker ve ark. (2005a) tarafından yapılan bir çalışmada 28 tane yeni 1,2-disübstitüe-1*H*-benzimidazol-*N*-alkil-5-karboksamidin türevi bileşik [Şekil 1.36.] *S. aureus* ve MRSA'ya karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. C-2 pozisyonunda 3,4-dikloro sübstitüe fenil ve *N*-hacimli alkil sübstitüe benzimidazol karboksamidin, 0,39-1,56 µg/ml MİK değerleri ile en iyi aktiviteyi göstermiştir. Ana amidin ve amidin gruplarında küçük alkil grupları antibakteriyel etkinlik açısından ılımlı etkili bulunurken amidin gruplarına daha lipofilik grupların bağlanması antibakteriyel aktiviteyi gözle görülür şekilde artırmıştır.



R' = H, -CH(CH₃)₂, -C₃H₅, -C₄H₉, -C₂H₄-CH(CH₃)₂ -C₆H₁₁, CH₂Ph

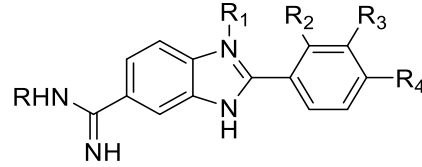
R₁ = H, -CH₃, -C₄H₉, CH₂Ph; R₂ = H, Cl

R₃ = H, Cl, F, OCH₃; R₄ = H, Cl, F, OCH₃; R₅ = H, Cl; R₆ = H, Cl

Şekil 1.36. Göker ve ark. (2005a) tarafından antibakteriyel aktivitesi incelenen 1,2-disübstitüe-1*H*-benzimidazol-*N*-alkil-5-karboksamidin türevi bileşikler

Yine aynı araştırmacı grubu yaptığı başka bir çalışmada, 22 tane yeni 1,2-disübstitüe-1*H*-benzimidazol-*N*-alkil-5-karboksamidin türevlerinin [Şekil 1.37.] *S. aureus*, MRSA, *E.coli*, *E. faecalis* ve *C.albicans*'a karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir. Serideki en aktif bileşik benzimidazol halkasının 2. konumunda 3,4-diklorofenil sübstitüsyonu taşıyandır. 3,4-dikloro fenil yapısında sübstitüsyonun; flor, siyano, metoksi, karboksil, metil ester gruplarıyla yer değiştirmesi inhibitör aktivitede azalmaya neden olurken yalnız metil esteri grubuna sahip olan bileşik, MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml değeriyle ılımlı aktivite göstermektedir. Benzimidazolün azot atomu üzerinde fazla lipofilik grupların bulunması (benzil, fenil ve 2,4-diklorobenzil) sonucu elde edilen bileşikler de oldukça aktiftir. Yine bu konumda; metil, bütül ve izopropil gruplarıyla sübstitüsyonda önemli aktivite görülmezken, katyonik amidin üzerinde *N,N*-dietilaminoetil grubunun yer almasının *E. coli* ve *C.*

albicans'a karşı inhibitör aktivite oluşturduğu tespit edilmiştir (Göker ve ark., 2005b).



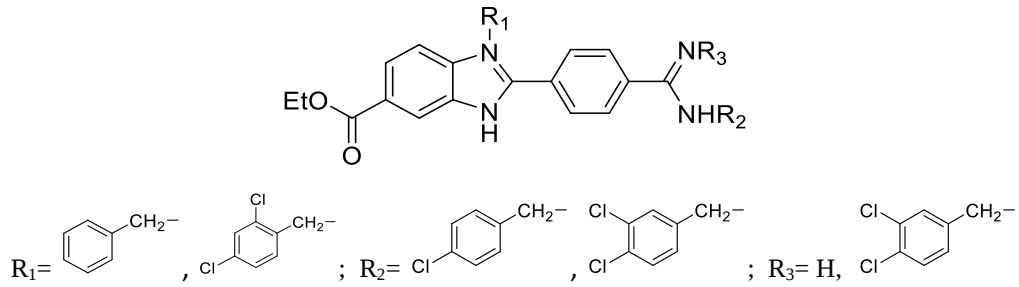
R= CH(CH₃)₂, (Et)₂NCH₂CH₂, (Me)₂NCH₂CH₂, PhCH₂

R₁= CH₃, *n*-C₄H₉, CH(CH₃)₂, Ph, PhCH₂, 2,4-diklorobenzil, PhCH₂CH₂; R₂= Cl, OH

R₃= Cl, OCH₃; R₄= Cl, F, OCH₃, CN, COOCH₃, COOH,

Şekil 1.37. Göker ve ark. (2005b) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 1,2-disüstitüe-1*H*-benzimidazol-*N*-alkil-5-karboksamidin türevi bileşikler

Özden ve ark. (2005), 2. konumda fenil grupları ile süstitüe edilmiş 4-amidino fenil süstitüsyonu taşıyan bir seri benzimidazol türevi bileşik sentezlemiş [Şekil 1.38.] ve *S. aureus*, MRSA, *S. faecalis*, MRSE, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, amidinlerin güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Aromatik diamidin türevlerinden N'-1 pozisyonunda, klor taşıyan benzil grupları ve 2-(4-*N*-benzilkarboksamidofenil) içeren benzimidazol türevleri MRSA ve MRSE'ye karşı 0,39-1,56 µg/ml MİK değeri ile çok iyi inhibitör aktivite göstermiştir.

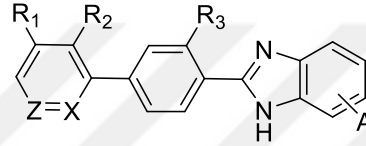


Şekil 1.38. Özden ve ark. (2005) tarafından antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenen 4-amidino fenil türevi bileşikler

Ismail ve ark. (2005), bazı bifenil benzimidazol diamidin türevleri sentezlemiş ve Çizelge 1.10.'da verilen bu bileşikler 3-37 nM arasında değişen

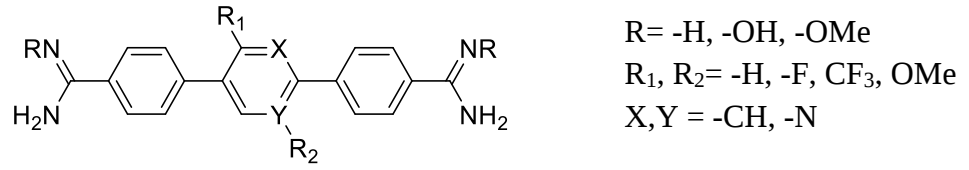
IC₅₀ değerleri ile *in vitro* ortamda *T. b. rhodesiense*'ye karşı oldukça etkili bulunmuştur. Bileşikler ayrıca 0.5-23 nM arasında değişen IC₅₀ değeri ile *P. falciparum*'a karşı da çok etkili olup, akut *African trypanosomiasis* (HAT) için STIB900 fare modelinde de *in vivo* potent aktivite göstermiştir. Serideki en aktif bileşiklerin intraperitoneal uygulama ile 20 mg/kg dozda bileşik 2 ve 5 olduğu bildirilmiştir.

Çizelge 1.10. Bifenil benzimidazol diamidin türevi bileşiklerin *in vitro* ortamda *T. b. rhodesiense*. ve *P. falciparum*'a karşı etkileri (İsmail ve ark., 2005)



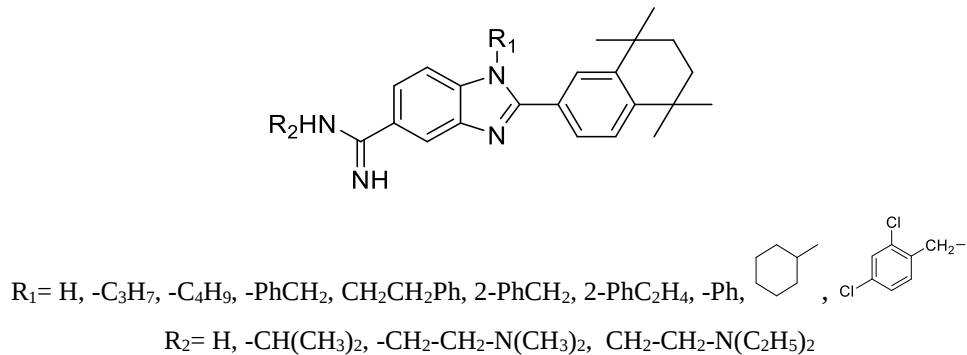
								IC ₅₀ (nM)	
Bileşik	X	Z	R ₁	R ₂	R ₃	Konum	A	T.b.r.	P. f.
1	CH	CH	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	10.6	0.5
2	CH	CH	H	H	H	3	-C=NH(NH ₂)	9.1	23
3	CH	CH	F	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	37	1
4	CH	CH	H	OCH ₃	H	4	-C=NH(NH ₂)	6	12.5
5	CH	CH	H	OH	H	4	-C=NH(NH ₂)	27	19.1
6	N	CH	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	32	7.2
7	CH	N	H	H	H	4	-C=NH(NH ₂)	3	7
8	CH	CH	H	H	F	4	-C=NH(NH ₂)	8	1

İsmail ve ark. (2006) tarafından yapılan başka bir çalışmada; 9 adet diamidin, 5 adet amidoksim ve 7 adet metamidoksim yapısı taşıyan terfenil türevi bileşik sentezlenerek [Şekil 1.39.], bu bileşiklerin *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparum*'a karşı *in vitro* ve *in vivo* aktiviteleri incelenmiştir. Diamidin türevleri *P.falciparum*'a karşı 5 nM ve daha düşük IC₅₀ değerleri göstermiş ve *in vivo* ortamda bu bileşiklerin furamidinden daha etkili oldukları bildirilmiştir. Diamidinlerin ön ilaç formu olan amidoksim ve metamidoksim türevlerinin ise oral kullanımda orta düzeyde etkili olduğu bildirilmiştir.



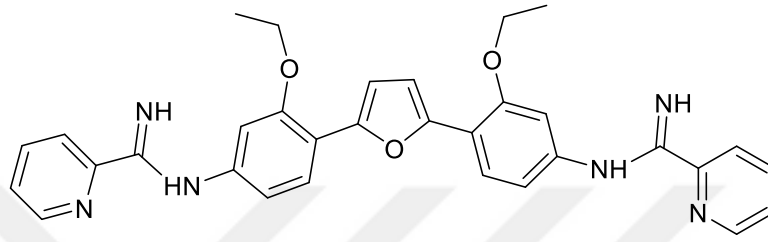
Şekil 1.39. Ismail ve ark. (2006) tarafından antiprotozoal aktivitesi incelenen terfenil türevi bileşikler

Ates-Alagöz ve ark. (2006), bir seri 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalin-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin türevi bileşik [Şekil 1.40.] sentezlemiştir. Benzimidazolün *N*-1 pozisyonunda hacimli alkil gruplarının süstitüsü ile *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı 0,78-1,56 µg/ml MİK değeri ile çok iyi antimikrobiyal etki elde edilmiştir. *N*-1 pozisyonunda herhangi bir grup olmayan ve ana amidin ya da küçük alkil grupları örneğin izopropil süstitüe amidinler ise *S. aureus* ve MRSA'ya karşı düşük aktiviteli bulunmuştur. Bununla birlikte benzimidazol halksının 1. konumunda bütıl veya 2,4-dikloro benzil gruplarının getirilmesi ile elde edilen türevlerde 1,56 µg/ml MİK değeri ile iyi antimikrobiyal etki bulunmuştur. Aynı konuma 2,4-diklorofenil grubunun getirilmesi ile, *C. krusei*'ye karşı 1.56 µg/ml MİK değeri ile iyi bir antifungal etkinliğe ulaşılmıştır. Ayrıca *N*-1 pozisyonunda arıl grubunun süstitüsyonun bakteri ve funguslara karşı düşük inhibitör aktiviteye neden olduğu, 1-naftıl, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi fazla lipofilik grupların süstitüsyonunun ise antibakteriyel aktiviteyi artırarak MRSA'ya karşı ampisilin ve sultamisin'e yakın etki ortaya çıkardığı tespit edilmiştir.



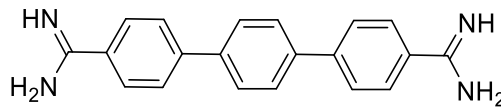
Şekil 1.40. Ates-Alagöz ve ark. (2006) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen 1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin türevi bileşikler

Rosypal ve ark. (2007), 35 adet aromatik dikatyonik bileşiği, *Canine layşmanyazis*'e neden olan *L. infantuma* karşı antiprotozoal aktivitesini incelemiştir. Bu parazit türüne karşı en etkin türevler amidin türevleri olarak bulunmuştur. Amidin türevleri içinde en iyi etkiyi ise 2-piridinil amidino grubu içeren bileşik [Şekil 1.41.] göstermiştir. Ayrıca benzer türevler de pentamidinden yaklaşık 1000 kat daha iyi aktivite göstermiştir.



Şekil 1.41. N,N''-(furan-2,5-diilbis(3-etoksi-4,1-fenilen))dipikolinimidamid

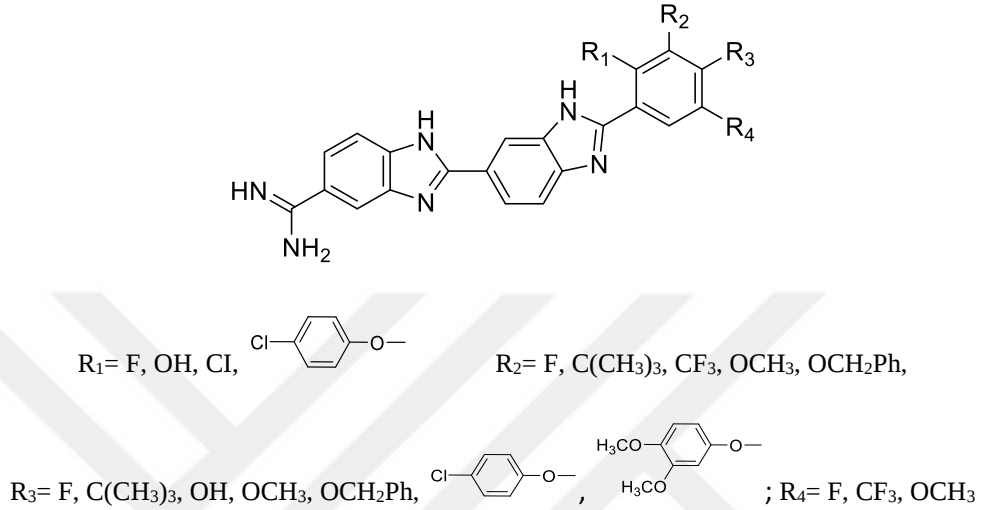
Hu ve ark. (2008), 18 adet diamidino azeterfenil ve türevlerinin, antilayşmanyal aktivitesini değerlendirmiş ve bileşiklerin 9'u 9 μM 'dan daha az, 5'i 0.40 μM 'dan daha az, 2'si 0.10 μM 'dan daha az IC_{50} değerine sahip bulunmuştur. Diamidinlerin güçlü aktivitesinin, halka üzerindeki N atomunun lokasyonuna bağlı ve DNA afinitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Şekil 1.42.'de verilen bileşiğin *in vitro* ortamda *L. donovani*'ye karşı oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 1.42. 4,4'-diamidinoterfenil

Alp ve ark. (2009), bir seri 2'-arilsüstitüe-1H,1'H[2,5']bisbenzimidazolil-5-karboksamidin türevlerinin [Şekil 1.43.] *in vitro* ortamda antiparazitik ve antifungal aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezlenen amidinobenzimidazollerden en iyi aktiviteyi C-2 pozisyonunda 4-florofenil ve 4-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil grupları taşıyan bileşik göstermiştir. Aynı pozisyonda 3,4-dimetoksifenil grubu taşıyan bileşik $\text{IC}_{50}=0.06 \mu\text{g/ml}$ değeriyle iyi sonuç göstermiştir. Ancak bu süstitüsyonun 3,5-dimetoksi süstitüsyonu ile değişmesiyle aktivitede azalma tespit edilmiştir. C-2

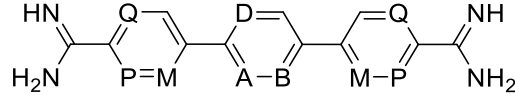
pozisyonunda 1-naftil grubunun olması, antifungal aktivitede iyi bir profil oluştururken bu grubun 2-naftil grubuyla yer değişmesi ise aktivitede 8 kat azalmaya neden olmuştur. C-2'de 4-florofenil ve sadece fenil grubunun varlığında ise hiç sitotoksisiteye rastlanmamıştır.



Şekil 1.43. Alp ve ark. (2009) tarafından antiparazitik ve antifungal aktiviteleri incelenen 5-karboksamidin türevi bileşikler

Hu ve ark. (2009), azaterpenil diamidin türevi bir seri bileşik [Şekil 1.44.] sentezleyerek bunların *T. b. rohodecienne* ve *P. falciparum*'a karşı *in vitro* antiprotozoal aktiviteleri ve *T. b. rohodecienne* için STIB900 akut fare modelinde de *in vivo* etkinliklerini değerlendirmiştir. Test edilen 13 bileşiğin 6'sı *T. b. rohodecienne*'ye karşı 7 nM'dan az IC₅₀ değeri ile etkinlik gösterirken 12 tanesi *P. falciparum*'a karşı 6 nM'dan daha az IC₅₀ değerine sahip bulunmuştur. Serideki 6 bileşik 0.6 nM'dan daha küçük IC₅₀ değeri göstermiş ve bunların furamidinden 25 kat daha etkili olduğu görülmüştür. Yine bu türevlerden 2 tanesi *T. b. rohodecienne*'ye karşı *P. falciparum*'dan 40 kattan fazla seçicilik göstermektedir. Serideki 3 bileşik de *T. b. rohodecienne*'ye karşı furamidine göre *in vivo* daha etkili ve azofuramidine eşit veya daha etkili bulunmuştur. Bu amidin türevlerinin antiparazitik aktivitesi amidin gruplarının halka azot atomlarının lokasyonuna bağlanmış ve genel olarak DNA bağlanma afinitesiyle ilişkilendirilmiştir. Furamidin, tripanosomiasisin mürin modellerinde daha etkili ve daha az toksik bulunurken, furamidinin fenil halkasının içine N-atomunun getirildiği aza türevi, pentamidinden

in vivo daha güçlü antiprotozoal aktivite göstermiştir. Azafuramidinin metoksi analogunun ise Afrika tripanosomiazisin (HAT) 2. kademesine karşı oldukça etkili olduğu görülmüştür.

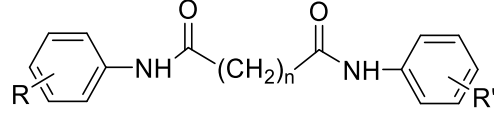


A, B, D, M, P, Q = CH, N

Şekil 1.44. Hu ve ark. (2009) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen azaterpenil diamidin türevi bileşikler

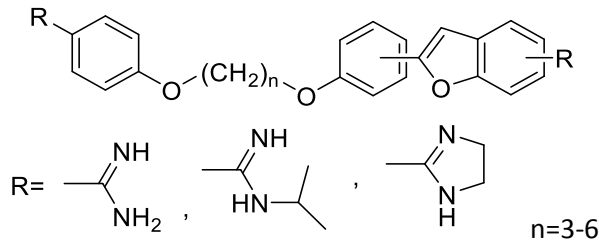
Hunag ve ark. (2009), bisbenzamidin türevi bir seri bileşiğin *T. brucei* LAB 110 EA-TRO, ilaç dirençli *T. b. rhodesiense* KETRI 243 ve *P. carinii*'ye karşı *in vitro* aktivitelerini değerlendirmiştir [Çizelge 1.11.]. Bisbenzamidin bağlantılı uzun alkan diamidinler antitripanosomal ajanlara karşı çok etkili iken kısa zincirli alkandiamidinler *P. carinii*'ye karşı çok az etkili bulunmuştur. Serideki *N,N'*-Bis[4-(aminoiminometil)fenil] heksandiamid bileşiği $IC_{50}=2-3$ nM ile *T. brucei* ve *P. carinii*'ye karşı etkin inhibisyon gösterirken A549 insan akciğer kanser hücreleri üzerinde de sitotoksik etkisinin olmadığı kanıtlanmıştır. Bu bileşikteki 4. konumunda bulunan amidin grubunun *meta* konumuna getirilmesiyle mevcut aktivitenin belirgin şekilde düştüğü saptanmıştır.

Çizelge 1.11. Bisbenzamidin bağlantılı alkan diamidinlerin *in vitro* *T. b. brucei*, *T. b. rhodesiense*, *P. carinii*'ye ve A549 akciğer kanser hücresi üzerine etkisi (Hunang ve ark., 2009)



Bil.	n	R	R'	IC ₅₀ (μM)			
				<i>T. b. brucei</i>	<i>T. b. rhodesiense</i>	<i>P. carinii</i>	Sitotok. A549
1	2	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	9.0	2.19	0.42	>44.2
2	3	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.009	0.096	0.003	2276
3	3	4-CN	4-CN	6.50	7.90	NT	NT
4	4	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.003	0.002	0.002	1193
5	4	4-CONH ₂	4-CONH ₂	2.80	1.10	>100	NT
6	4	3-C=NH(NH ₂)	3-C=NH(NH ₂)	0.041	0.021	33.7	NT
7	4	3-CONH ₂	3-CONH ₂	NT	1.97	>100	>261
8	4	4-C=NH(NH ₂)	3-C=NH(NH ₂)	0.012	0.007	2.27	>227
9	5	4-C=NH(NH ₂)	3-C=NH(NH ₂)	0.002	0.002	2.37	>237
10	6	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.003	0.001	1.95	176
11	7	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.400	0.240	2.44	2.87
12	8	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.002	0.004	4.28	249
13	10	4-C=NH(NH ₂)	4-C=NH(NH ₂)	0.008	0.007	3.07	18
Pentamidin				0.002	0.002	0.50	24.0

Bakunov ve ark. (2009), yaptıkları bir çalışmada benzofuran halkası taşıyan kırk sekiz adet yeni pentamidin türevi bileşik [Şekil 1.45.] sentezlemiştir. Bileşiklerin *T. b. rhohoenseense*, *P. falciparum* ve *L. donovani*'ye karşı sitotoksik aktiviteleri, benzofuran halkasının konumu ve aromatik parçalar arasındaki karbon uzunluğuna göre farklılanmıştır. Birçok bileşik, pentamidin ile karşılaştırıldığında üstün antiplasmodial ve antilayşmanyal aktivite sergilemiştir.

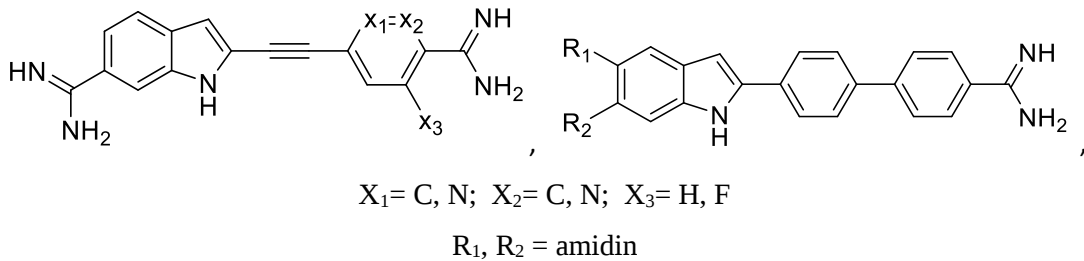


Şekil 1.45. Bakunov ve ark. (2009) tarafından antimikrobiyal aktivitesi incelenen pentamidin türevi bileşikler

Gillingwater ve ark. (2009), daha önce *in vitro* aktivitelerine dayalı olarak seçtiği 30 bileşiği, *T. evansi* ile enfekte fare modelinde test etmiştir. Bileşiklerin 6'sı, fareleri ardışık 4 gün boyunca uygulanan 0.5 ve 0.25 mg / kg vücut ağırlığı kadar düşük ilaç dozlarında tedavi edebilmiş ve suramin, diminazen ve kinapiraminden daha etkili olduğu belirtilmiştir. Testin sonucunda; DB 75, DB 867 ve DB 1192 kodlu bileşikler önder bileşikler olarak nitelendirip, *T. evansi* enfeksiyonuna karşı prelinik aday potansiyeli taşıdığı düşünülmüştür.

Stanislav ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, 60 yeni dikasyonik triazol bileşiği, *T. b. rhodesiense*, *P. falciparum* ve *L. donovani*'ye karşı *in vitro* antiprotozoal aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bunların sekiz tanesi 10 nM'nin altında antitripanosomal IC₅₀ değeri gösterirken; 39 adet bileşiğin ise *P. falciparum*'a karşı pentamidinden (IC₅₀ = 58 nM) daha aktif olduğunu belirtilmiştir. 4 x 1 mg/kg'da diamidin türevi bileşik, tüm enfekte olmuş fareleri tedavi ederek, melarsoprolen daha iyi bir antitripanosomal aktivite göstermiştir.

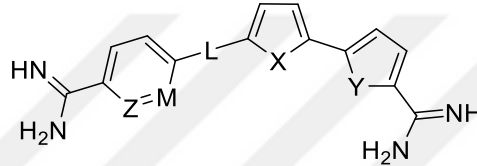
Farahat ve ark. (2010), yeni bir seri DAPI türevi bileşik sentezlemiş ve *in vitro* *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparum*'a karşı aktivitelerini incelemiştir. Şekil 1.46.'da verilen bileşikler, 9 nM'dan daha düşük IC₅₀ değeri ile *T. b. rhodesiense*'e karşı DAPI'dan 2 ile 9 kat daha fazla etki göstermişlerdir. Aynı bileşikler *P. falciparum*'a karşı da 5.9 nM ve daha düşük IC₅₀ değerleri ile DAPI ile kıyaslanabilir etkinlik göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin floresan özellikleri de incelenmiş, ancak DAPI'dan daha iyi etkinlik göstermedikleri bildirilmiştir.



Şekil 1.46. Farahat ve ark. (2010) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen DAPI türevi bileşikler

2011 yılında yapılan bir başka çalışmada, bikalkofen diamidinlerin *T. b. rhodesiense*'ye karşı etkinlikleri test edilmiş ve seride IC₅₀ değerlerinin 2-97 tespit edilmiştir. Bileşiklerin *P. falciparum*'a karşı 0.9-41 nM aralığında etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Serideki 3 bileşik *P. falciparum*'a karşı 7 nM'dan daha az IC₅₀ değeri göstermiştir. Bileşikler art arda 4 gün boyunca 5 mg/kg intraperitoneal doz uygulaması ile etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaların sonuçları Çizelge 1.11.'de yer almaktadır (İsmail ve ark., 2011).

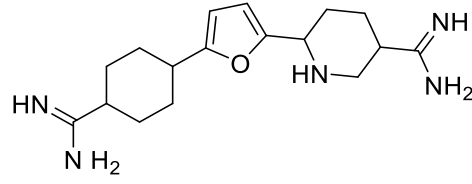
Çizelge 1.12. Bikalkofen diamidinlerin *in vitro* ortamda *T. b. rhodesiense* ve *P. falciparum*'a karşı antiparazitik etkileri (Farahat ve ark., 2011)



Bileşik	X	Y	L	M	Z	IC ₅₀ (nM)		Doz	Kür	Hayatta kalma süresi (gün)
						<i>T. b. r.</i>	<i>P. f.</i>			
Pentamidin						6	6.4	5	2/4	>45
Furamidin						6.4	15.5	5	1/4	>46
a	O	O	-	CH	N	38.5	1	5	0/4	41.75
b	S	S	-	CH	N	4.0	23	5	0/4	49
c	O	O	-	CH	CH	37.8	41.5	20	2/4	>45.5
d	O	S	-	CH	CH	10.9	17.4	5	0/4	16.75
e	S	S	-	CH	CH	6.0	10.4	5	0/4	26.25
f	S	O	-	CH	CH	29.3	0.9	5	2/4	>46.5
g	O	O	C=C	CH	CH	63.0	14.1	5	0/4	15.25
h	O	O	-	N	CH	26.9	6.4	5	0/4	25.5

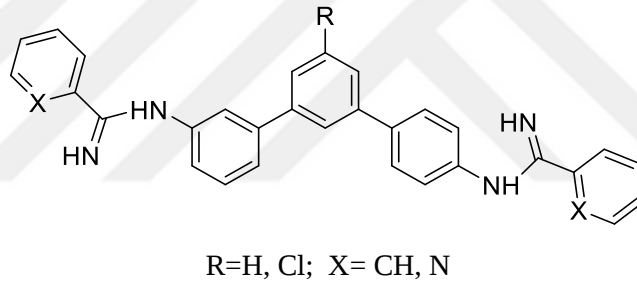
T. b. r.: *T. brucei rhodesiense* STIB900 ve *P. f.*: *P. falciparum* K1'dir.

Souza ve ark. (2011), 6 adet yeni aromatik amidin bileşiği sentezlemiş ve *T. cruzi*'ye karşı *in vitro* aktivitesini belirlemişlerdir. Ayrıca, kardiyomiyositlerin birincil kültürlerine karşı seçicilikleri ve toksisitelerini de değerlendirmişlerdir. DB1470 kodu ile verilen türev [Şekil 1.47.], 1 submikromolar LD₅₀ değeri ile seride en iyi seçicilik indeksi ve aktiviteye sahip bileşik bulunmuştur.



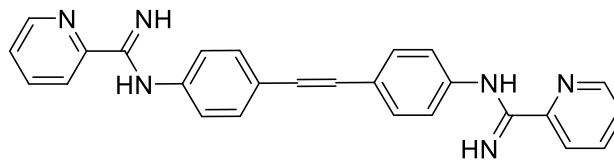
Şekil 1.47. DB1470 (6-(5-(4-karbomiimidoilsikloheksil)furan-2-il)piperidin-3-karboksamidin

Patrick ve ark. (2013) tarafından 4,4'-Diamidino-*m*-terfenil türevi 36 adet bileşik sentezlenmiş [Şekil 1.48.] ve *T. b. rhodesiense*, *T. cruzi*, *P. falciparum* ve *L. amazonensis*'e karşı *in vitro* antiparazitik aktiviteleri incelenmiştir. Bu bileşikler *T. b. rhodesiense*'e ve *P. falciparum*'a karşı oldukça yüksek antiparaziter aktivite göstermiştir. Özellikle bispiridilimidamid türevi olan bileşiğin *T. cruzi*'e karşı antiparaziter ilaç benznidazolden 25 kat daha etkili ve *L. amazonensis*'e karşı da amfoterisin B'den daha etkili olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.48. Patrick ve ark. (2013) tarafından antiparazitik aktiviteleri incelenen 4,4'-Diamidino-*m*-terfenil türevi bileşikler

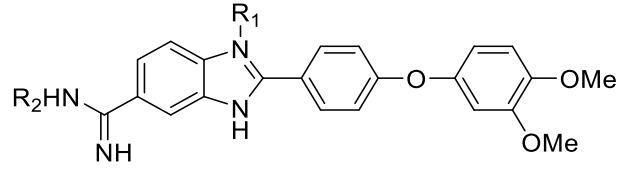
Timm ve ark. (2014), yaptıkları bir çalışmada sekiz adet yeni aromatik diamidin ve arilimidamin bileşiği sentezleyerek *T. cruzi*'ye karşı *in vitro* biyolojik aktivitesini incelemişlerdir. Bileşiklerin hiçbiri 32 uM'ye kadar hücresel canlılık kaybına neden olmamıştır. Yalnızca 18SAB075 kodlu bileşik [Şekil 1.49.] parazit seviyelerini % 50'ye kadar azaltırken, mortaliteye karşı (vücut ağırlığının 5 mg / kg'ında) % 40'a kadar koruma sağlamıştır.

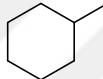
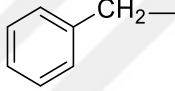
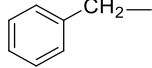
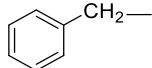


Şekil 1.49. 18SAB075 (*N,N''*-eten-1,2-diilbis(4,1-fenilen)dipikolinimidamid)

Püsküllü ve ark. (2015), 11 adet yeni 2-[4-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil]-1,*N*-disübstitüe-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin türevlerinin *S. aureus* ve MRSA'ya karşı antistafilokokal aktivitelerini değerlendirmiştir. Bileşiklerin çoğu *S. aureus* ve MRSA'ya karşı etkin MİK değerleri göstermiştir. Benzimidazol yapısının 5. pozisyonda *N*-sikloheksilkarboksamidin grubu olan bileşiğin, MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile en güçlü ajan olduğu tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *S. aureus* ve MRSA'ya karşı antibakteriyel aktiviteleri Çizelge 1.12.'de özetlenmiştir. Yapı-aktivite ilişkileri antistafilokokal aktivitenin büyük ölçüde benzimidazol halkasının 5.(6) pozisyonuna bağlı olduğunu göstermiştir. 5. konumun nonsübstitüe, sülfonamid, *N*-alkil sülfonamid, ester ve karboksilik asit grupları ile sübstitüe olması her iki bakteriye karşı antimikrobiyal aktivitede azalmayla sonuçlanmıştır. Ancak aynı pozisyonda karboksamidin ile sübstitüe edilmiş türevlerde 3.12 ve 25 µg/ml arasında MİK değerleriyle iyi antistafilokokal aktivite görülmüştür. Çalışmada antimikrobiyal etkinliğin mekanizmasının bakteriyel iki bileşenli sistemlerden histidin protein kinazların inhibisyonu yoluyla olduğu bildirilmiştir.

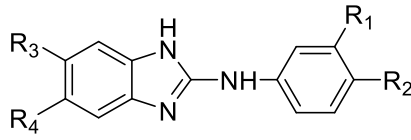
Çizelge 1.13. 2-[4-(3,4-dimetoksifenoksi)fenil]-1,*N*-disübstitüe-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin türevi bileşiklerin *S. aureus* ve ve MRSA'ya karşı antistafilokokal etkisi (Püsküllü ve ark., 2015)



			Antistafilokokal aktivite	
	R ₁	R ₂	<i>S. aureus</i> (ATTC 25923)	MRSA (ATTC 43300)
1	H	H	12.5	12.5
2	H	-CH(CH ₃) ₂	12.5	6.25
3	H		>25	25
4	H	-C ₄ H ₉	12.5	6.25
5	H	-C ₂ H ₄ (CH ₃) ₂	12.5	6.25
6	H		6.25	3.12
7	H		12.5	6.25
8	H	-C ₂ H ₄ -N(CH ₃) ₂	>25	>25
9	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	>25	>25
10		-CH(CH ₃) ₂	6.25	6.25
11		-C ₂ H ₄ -N(CH ₃) ₂	25	25
Ampisilin			0.78	>25
Sultamisin			0.78	25
Vankomisin			0.78	0,78

Karaaslan ve ark. (2016), 4-amino-3-nitrobenzonitril ve o-fenilendiaminden hareketle 4-basamakta 12 adet yeni mono ve dikasyonik 2-anilinobenzimidazol karboksamidin bileşiğini [Şekil 1.50.] sentezleyerek, *P. falciparum* ve *T. b. rhodesiense* 'ye karşı antiparazitik aktiviteleri *in vitro* olarak test etmişlerdir. *P. falciparum*'a karşı serideki en aktif bileşik 2-[(3,4-diklorofenilamimo)1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin bulunmuştur. Bazı dikasyonik türevlerin *T. b.*

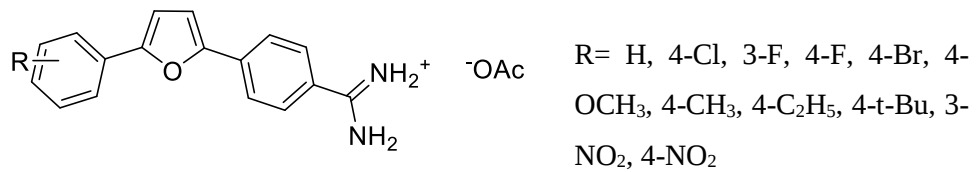
rhodesiense 'ye karşı standart melarsoprol ve *P. falciparum*'a karşı klorokin ile mukayese edilebilir antiparazitik aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir.



R₁= H, Cl;
R₂= H, Cl, -C=NH(NH₂), -C=NH(NHCH₃)₂, -
C=NH(NHCH₃)C₂H₅, -C=NH(NHCH₂(CH₃)₂)
R₃= -C=NH(NH₂), -C=NH(NHCH₃)₂, -
C=NH(NHCH₃)C₂H₅, -C=NH(NHCH₂(CH₃)₂)
R₄=H, CH₃

Şekil 1.50. Karaaslan ve ark. (2016) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen mono ve dikatyonik 2-anilinobenzimidazol karboksamidin türevi bileşikler

Kinon oksidoredüktaz 2 enzimi (NQO2), kanser ve nörodejeneratif hastalıklarda ve kemoterapide rol alan potansiyel bir terapötik hedeftir. Alnabulsi ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada; simetrik olmayan furan-amidinlerin ve bunların türevlerinin DNA'ya bağlanma gibi istenmeyen hedef dışı etkileri olan yeni seçici NQO2 inhibitörleri olarak tasarımı ve sentezini gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen simetrik olmayan furan-amidinler ve bunların türevleri, 17 nM IC₅₀ değerleri ile güçlü NQO2 inhibisyon aktivitesi göstermiştir. En aktif bileşikler, 15 nM'lik IC₅₀ değeri ile aromatik halka üzerinde meta ve para-nitro süstitüsüyonu taşıyan furan amidinleridir. DNA'nın minör kavitesine güçlü bağlanan simetrik furan-amidinlerin aksine, sentezlenen simetrik olmayan furan-amidinler DNA'ya karşı bir afinite göstermemiştir. Plasmodium parazitleri ise en iyi 4-floro süstitüentine sahip (IC₅₀ 9.6 nM) simetrik olmayan furanamidinler tarafından inhibe edilmiştir.



Şekil 1.51. Alnabulsi ve ark. (2016) tarafından antiparazitik aktivitesi incelenen furanamidin türevi bileşikler

Girard ve ark. (2016); MB17, MB19 ve MB38 kodlu 3 amidin türevi bileşiğin [Şekil 1.52.] anti-*T. cruzi* aktivitesini değerlendirmişlerdir. Üç diamidin de,

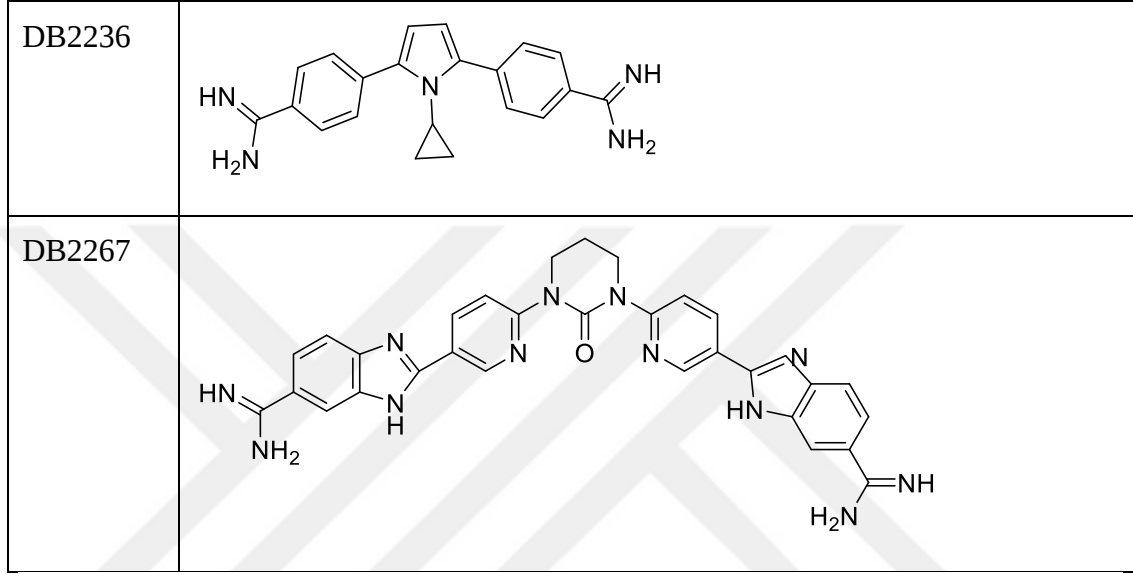
epimastigot replikasyonunun doza bağımlı olarak inhibe etmiştir. MB17 epimastigot büyümesine karşı % 50 daha düşük bir inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) gösterdiği için, bu ilacın etki mekanizması daha ayrıntılı olarak incelenmiştir. MB17, hücre içi ATP seviyelerinde bir azalmayı tetiklemiş ve genomik DNA ve kinetoplast DNA'yı (kDNA) etkileyerek parazit hücre döngüsünü bozmuştur. Ayrıca DNA fragmentasyonuna neden olarak, nükleer DNA'dan çok kDNA üzerinde daha ciddi bir etkiye sahip olmuştur. MB17, 13.47 ± 0.37 uM'lık bir % 50 sitotoksik konsantrasyon (CC_{50}) ve tripsomastigot salımına karşı 0.14 ± 0.12 uM'lık bir IC_{50} sergilemiştir. Ayrıca enfeksiyon oranını 0.5 μ M'de % 60 oranında azaltmıştır.

MB17	
MB19	
MB38	

Şekil 1.52. MB17, MB19 ve MB38 kodlu diamidin bileşikler

Yapılan başka bir çalışmada, Chagas (Amerika tripanosomiazisi) hastalığına karşı yeni mono ve diamidinlerin sentezi ve ilaç etkileşimi deneyleri *in vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. On yeni amidin, *T. cruzi* tripomastigot ve amastigot formları

üzerinde test edilmiştir. 10 molekülden 7'si tripomastigot türlerine karşı benznidazolden daha aktiftir ve seçicidir. DB2267 ve DB2236'nın [Şekil 1.53.] sabit oranlarda kombinasyonu ise tripomastigot üzerinde bir ilave etki göstermiştir. Sadece DB2267 uygulandığında ise etki parazit süşuna bağılı olarak değışmektedir (Simões-Sila ve ark., 2016).



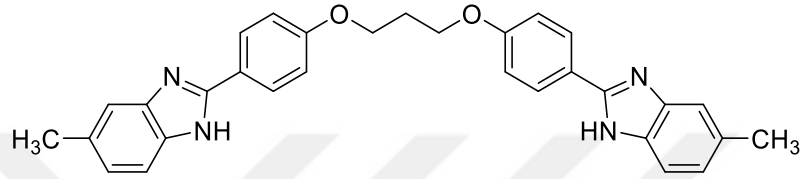
Şekil 1.53. DB2236 ve DB2267 kodlu bileşikler

Farahat ve ark. (2016), bir dizi yeni benzimidazol diamidin türevi bileşiğini [Şekil 1.54.], pinner metodunu uygulayarak disiyano türevlerinden hazırlamıştır. Yeni amidinlerin, *T. b. rhodesiense*'ye karşı *in vitro* antiparazitik etkileri değerlendirilmiştir. Bileşik 2-9, DNA'nın minör kavitesine bağlanmış ve ct-DNA'nın çift sarmalını kuvvetli bir şekilde stabilize etmiştir. Aynı zamanda termal olarak ds-RNA'yı stabilize ederek bu sayede çoğu RNA çift sarmalı boyunca yığılmış dimerler oluşturmuştur. Tek istisna yapısal özelliklerinden dolayı DNA veya RNA ile etkileşime girmeyen bileşik 5'tir. Bileşikler, yedi tümör hücre hattının bir panelinde orta ila güçlü bir sitotoksik etki (1.5- 9.0 mM) göstermiştir. Tiyofen türevi bileşik 3 ve N-metil bileşiği 5 ise, ana bileşik 1'e kıyasla üstün antitripanozomal aktiviteye sahip bulunmuştur.

Numara	Bileşik	T. b. r. (nM)
1		31
2		48
3		19
4		67
5		15
6		64
7		31
8		>162
9		>210

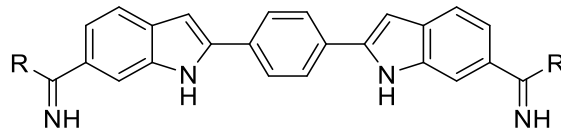
Şekil 1.54. Farahat ve ark. (2016) tarafından antiprotozoal aktivitesi incelenen benzimidazol diamidin türevi bileşikler

Mendez-Cuesta ve ark. (2017), propamidin ve benzimidazol halkasını taşıyan bileşiklerde görülen toksik etkinin azalmasını hedefledikleri 12 adet hibrit bileşiğin [Şekil 1.55.] 3 farklı protozoa üzerinde (*Giardia intestinalis*, *Trichomonas vaginalis* and *Leishmania mexicana*) etkinliğini test etmişlerdir. Şekil 1.55.'de formülü verilen serideki en aktif bileşiğin test edilen mikroorganizmalara karşı pentamidin, propamidin ve metronidazolden daha etkin olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 1.55. 1,3-bis(4-(5metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)fenoksi)propan

Liu ve ark. (2018a), amidin grubunun N-atomu üzerinde *N*-süstitüe yeni bir seri diamidin türevi bileşik sentezleyerek bu bileşikleri Gram-pozitif ve gram-negatif bakteriyel suşlara karşı sitotoksosite ve antibakteriyel aktiviteleri açısından *in vitro* olarak incelemişlerdir. Yapı-aktivite ilişkisine dayanarak amidinin *N*-atomu üzerinde daha kısa bir karbon zinciri içeren bileşikler, Gram-negatif ve MDR-Gram-pozitif bakterilere karşı daha umut verici bir aktivite sergilemiştir.

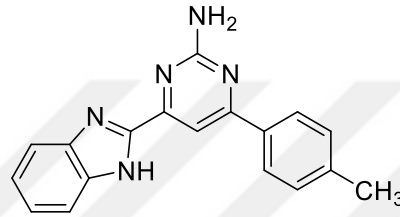


R: -NHCH₃, -NHC₂H₅, -N(CH₃)₂, NHC-CH₃ (C₂H₅), NHC-CH₃(CH₃),

Şekil 1.56. Liu ve ark. (2018a) tarafından antibakteriyel aktivitesi incelenen *N*-süstitüe diamidin türevi bileşikler

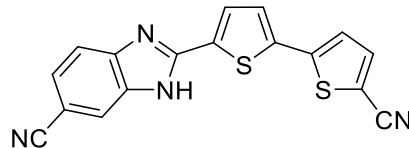
Yapılan başka bir çalışmada, bir seri aminoprimidinil benzimidazol bileşiği sentezlenerek antimikrobiyal etkinlikleri test edilmiştir. *In vitro* biyolojik değerlendirme, hedef bileşiklerin bazılarının referans ilaçlarla karşılaştırıldığında iyi bir antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur. Şekil

1.57.'de formülü verilen bileşiğin dikkat çekici bir şekilde, *A. flavus*, *E. coli DH52* ve MRSA'nın büyümesini 1, 1 ve 8 µg / mL MİK değerleri ile etkili bir şekilde inhibe ettiği belirlenmiştir. Diğer çalışmalar ise bu bileşiğin, hem Gram-pozitif (*S. aureus* ve MRSA) hem de Gram-negatif (*P. aeruginosa*) bakterilere karşı bakterisidal etki gösterebildiğini ortaya çıkarmıştır. Aynı zamanda düşük hücre toksisitesini gösterdiğini ve bakterilerde direncin gelişmesini açık bir şekilde tetiklemediği belirtilmiştir (Liu ve ark., 2018b).



Şekil 1.57. 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-6-(p-tolil)pirimidin-2-amin

Farahat ve ark. (2018), Afrika uyku hastalığına ve sıtmaya neden olan tropik parazitlere karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemek için yeni bir indol ve benzimidazol diamidin türevleri serisi hazırlamıştır. Yeni diamidinlerin her iki tipi (indol ve benzimidazol türevleri), DNA minör kavitesine kuvvetle bağlanmış ve genellikle çok iyi *in vitro* antitripanosomal aktivite göstermiştir. Diamidino-indol türevleri mükemmel *in vitro* antimalaryal aktivite gösterirken, benzimidazol türevleri genellikle daha az aktif bulunmuştur. Şekil 1.58.'de formülü verilen bileşiğin *in vivo* olarak pentamidin'den daha güçlü olduğu ve 4 x 5 mg / kg'lık bir dozda, uyku hastalığının akut evresini taklit eden *T. b. rhodesiense* ile enfekte edilen tüm fareleri iyileştirdiği belirtilmiştir.



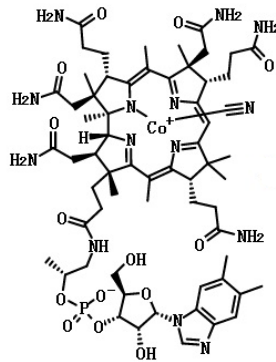
Şekil 1.58. 2-(5'-siyano-[2,2'-bitiyofen]-5-il)-1H-benzo[d]imidazol-6-karbonitril

1.2.2. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Medisinal kimyada geniş biyolojik etki spektrumuna sahip benzimidazol çekirdeği önemli heterosiklik farmakofor yapılardan birisidir. Bu nedenle benzimidazol türevleri ve biyolojik aktiviteleri üzerinde son yıllarda yoğunlukla çalışmalar yapılmaktadır (Bansal ve ark., 2012).

Günümüzde, klinikte kullanılan benzimidazol türevleri arasında; albendazol, mebendazol, ve tiyabendazol antihelmintik; kandesartan ve telmisartan antihipertansiyon; omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol antiülser; pimozid nöroleptik; emedastatin, mizolastin ve astemizol antihistaminik olarak kullanılmaktadır. Antimikrobiyal etkili benzimidazoller üzerindeki araştırmalar da yoğun bir hızla devam etmektedir (Narasimhan ve ark., 2012; Verme ve ark., 2016; Palit ve ark., 2017).

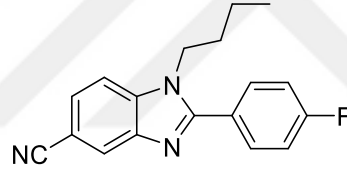
Benzimidazol türevleri doğal olarak oluşan nükleotidlerin yapısal izosterleridir ve bu sayede biyolojik aktivitelerinden ve işlevlerinden sorumlu olan canlı sistem biyopolimerleri ile kolayca etkileşime girebilmektedir. Benzimidazollerin antibakteriyel özelliği, pürinlere olan yapısal benzerlik nedeniyle açıklanır ve bakteriyel nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezinin engellenmesine neden olur. Doğada en belirgin benzimidazol bileşiği, vitamin B₁₂'de [Şekil 1.59.] kobalt için bir eksenel ligand görevi gören N-ribozil-dimetilbenzimidazol'dür (El Rashedy ve ark., 2013; Salahuddin ve ark., 2017).



Şekil 1.59. Vitamin B₁₂

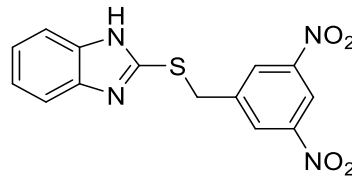
Benzimidazol halka sistemi üzerinde bu güne kadar yapılan çalışmalarda, 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının, antimikrobiyal etki açısından önemli olduğu ortaya çıkmıştır. 1. ve 6. konumda alkil ve 5. konumda nitro grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olduğu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

Göker ve ark., (2002) tarafından yapılan bir alışmada bir seri 2-süstitüe fenil-lH-(5-süstitüe) benzimidazol türevlerinin *Candida* türlerine karşı *in vitro* aktivitesi değerlendirilmiştir. Siyano süstitüe türevlerin, özellikle de Şekil 1.60.'da formülü verilen bileşiğin 3.13 µg/ml'lik MİK değeri ile flukonazole benzer etki gösterdiği belirtilmiştir.



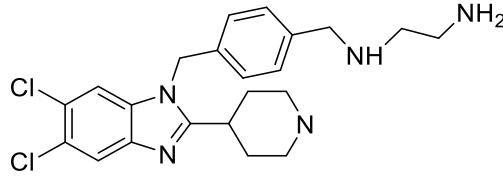
Şekil 1.60. Göker ve ark. (2002) tarafından flukonazole benzer antifungal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

Klimesova ve ark. (2002), bir dizi 2-alkil sülfanil benzimidazol türevi sentezleyerek antimikobakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Sentezlenen bileşikler arasında Şekil1.61.'de formülü verilen bileşik *M. kansasii* ve *M. avium*'a karşı standart ilaç izoniazid ile karşılaştırıldığında çok aktif değilken, *M. tuberculosis*'e karşı karşılaştırılabilir etkinlik göstermiştir



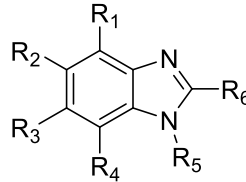
Şekil 1.61. Klimesova ve ark. (2002) tarafından antimikobakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

He ve ark. (2003), bir seri yeni 2-(piperidin-4-il)-benzimidazol türevi sentezlemiş ve *Enterococcus*, *C.albicans* ve *P. aeruginosa* gibi çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri saptanmıştır. Bu çalışmada Şekil 1.62.'de formülü verilen bileşiğin *S. aureus* 'a karşı 6-12 µM ve *E. coli*'ye karşı 12-25 µM MİK değeri ile umut verici bir antibakteriyel ajan olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.62. He ve ark. (2003) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

Lopez-Vallezo ve ark. (2007), *E. histolytica*'da bir hedef alıcıya uyacak totomerik formu belirlemek için bir dizi 1*H*-benzimidazol türevi bileşik sentezlemiştir. Sonuçlar, antioksebitik aktivite için benzimidazol halkasının 5. pozisyonunda sterik hacim ve 2. pozisyonunda düşük elektron yoğunluğu olan bileşiklerin daha etkili olduğunu ortaya koymuştur.

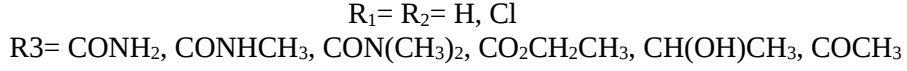
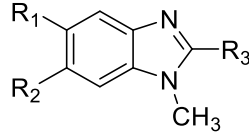


$R_1 = \text{H, Br, } R_2 = \text{H, Cl, Br, NO}_2; R_3 = \text{H, Cl, Br, NO}_2; R_4 = \text{H;}$

$R_5 = \text{H, CH}_3; R_6 = \text{H, CH}_3, \text{NH}_2, \text{SH, SCH}_3$

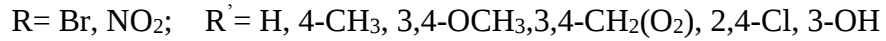
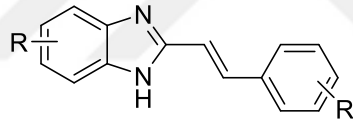
Şekil 1.63. Lopez- Vallezo ve ark. (2007), tarafından antioksebitik etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı

Padilla ve ark. (2009), kloro ile süstitüe edilmiş 1-metilbenzimidazol türevlerinin sentezini [Şekil 1.64.] ve *in vitro* antiprotozoal aktivitesini değerlendirmiştir. Bileşiklerin bazıları, *G. intestinalis*'e karşı ve çoğunlukla *T. vaginalis*'e karşı standart ilaç olan metronidazole göre daha aktif bulunmuştur. Bu serideki her iki parazit için en aktif türev 2-etoksikarbonil ile süstitüe olanıdır.



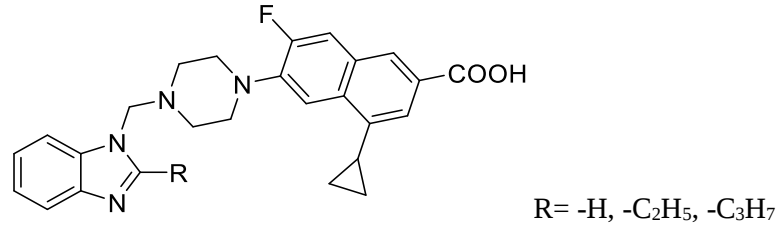
Şekil 1.64. Padilla ve ark. (2009) tarafından antiprotozoal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı

Shingalapur ve ark. (2009), 12 adet yeni 5-(nitro/bromo)-sitril-2-benzimidazol türevi bileşiği [Şekil 1.65.] *Mycobacterium tuberculosis* H37, *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* ve *A. fumigatus*'a karşı antimikrobiyal aktiviteleri açısından taramıştır. $R_1 = NO_2$, $R_2 = 2,4-Cl$ ve $R_1 = Br$, $R_2 = H$, 3,4- OCH_3 , 4- CH_3 , 2,4- Cl süstitüentleri taşıyan bileşikler yüksek antitüberküloz aktivite göstermiştir.



Şekil 1.65. Shingalapur ve ark. (2009) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

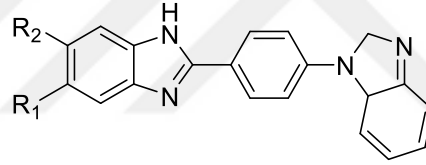
Jubieve ark. (2010), yaptıkları bir çalışmada siprofloksasin ve norfloksasin türevi benzimidazol bileşiklerinin [Şekil 1.66.] *E. coli* ve *P. vulgaris* gibi Gram-negatif ve *Bacillus mycoides* ve *S. aureus* gibi Gram-pozitif mikroorganizmalara karşı aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerinin çoğu, *P. vulgaris*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi bakteri türlerine karşı önemli derecede etkili bulunmuştur.



Şekil 1.66. Jubie ve ark. (2010) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı

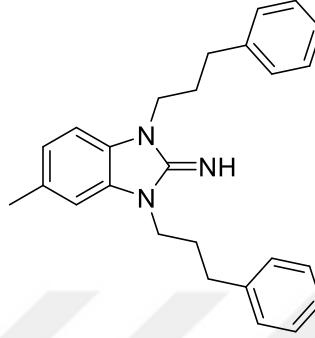
Alp ve ark. (2014), yeni bir seri 2-[4-(1*H*-benzimidazol-1-il)fenil]-1*H*-benzimidazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin, *S. aureus*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve *C. albicans*'a karşı antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemiştir [Çizelge 1.13.]. Bileşik 1, 3, 6, 8 ve 9'un *C. albicans*'a karşı 6.25 µg/ml MİK değeri ile ılımlı antifungal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.

Çizelge 1.14. 2-[4-(1*H*-benzimidazol-1-il)fenil]-1*H*-benzimidazol türevi bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi (Alp ve ark., 2014)



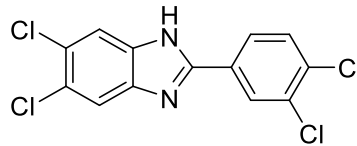
Bileşik	R ₁	R ₂	Antimikrobiyal Aktivite (MİK, µg/ml)		
			<i>S. aureus</i> ATCC25923	MRSA ATCC43300	<i>C. albicans</i> ATCC10231
1	H	H	50	25	6.25
2	CH ₃	H	50	25	12.5
3	CN	H	50	50	6.25
4	COOH	H	50	50	12.5
5	NO ₂	H	50	25	12.5
6	Cl	H	50	25	6.25
7	F	H	50	25	12.5
8	CH ₃	CH ₃	25	25	6.25
9	Cl	CH ₃	50	50	6.25
10	Cl	Cl	50	25	12.5
Sultamisin			0.78	25	-
Flukonazol			-		1.56

Mavrova ve ark. (2015), sentezledikleri bir seri benzimidazol türevi içerisinde Şekil 1.67.'de formülü verilen bileşiğin *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. abony* ve *E. coli*'ye karşı sırasıyla 0.125, 0.016 ve 0.50 µg/ml MİK değerleri ile etkin antibakteriyel etkiye sahip olduğunu tespit etmiştir.



Şekil 1.67. Mavrova ve ark. (2015) tarafından etkin antibakteriyel etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

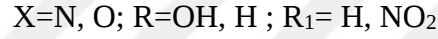
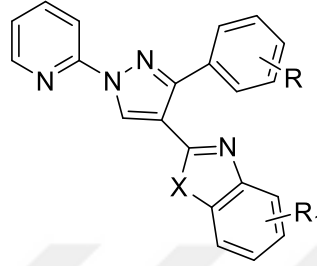
Göker ve ark. (2016), bir seri polihalojenlenmiş 2-fenilbenzimidazol bileşiğini sentezleyerek antistafilokokal aktivitelerini metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *E. faecium*'e (VRE) karşı *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. 6 adet bileşik MRSA'ya karşı 0.78 µg/ml MİK değeri ile vankomisine eşdeğer etki gösterirken Şekil 1.68.'de formülü verilen bileşiğin 0.19 µg/ml MİK değeri ile hem MRSA'ya hem de vankomisine dirençli *E. faecium*'e karşı sultamisilinden daha etkili olduğu belirtilmiştir. Vankomisin 25 µg/ml MİK değeri ile VRE'ye karşı etkili olurken, bu bileşiğin 3,12 mcg/ml MİK değeri ile VRE'ye karşı vankomisinden daha etkili olduğu da bildirilmiştir.



Şekil 1.68. Göker ve ark. (2016) tarafından hem MRSA'ya hem de VRE'ye karşı etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

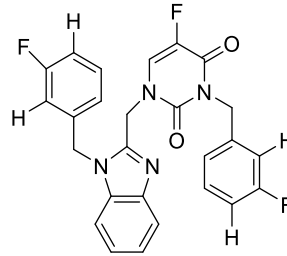
Padalkar ve ark. (2016), yaptıkları bir çalışmada bir dizi 2-[sübstitute-1*H*-pirazol-4-il]benzimidazol ve benzoksazol türevlerini [Şekil 1.69.] sentezlemiş ve

bileşiklerin *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* ve *A. niger*'e karşı *in vitro* antimikrobiyal etkinliklerini incelemişlerdir. Benzimidazol türevleri 62.5 µg/ml MİK değeri ile hem *E. coli* hem de *S. aureus*'a karşı streptomisinden daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada test edilen bileşiklerden tümü *A. niger*'e karşı flukonazolden daha az etkili bulunmuştur.



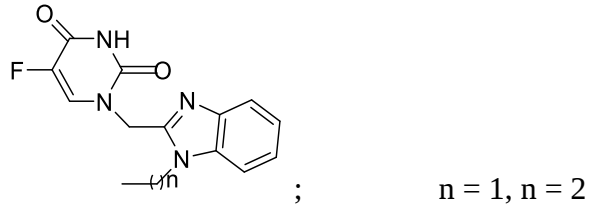
Şekil 1.69. Padalkar ve ark. (2016) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı

Fang ve ark. (2016), 5-fluorourasil ile benzimidazol halkasını aynı molekül üzerinde taşıyan bir dizi bileşik sentemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikleri Gram-pozitif bakteriler (MRSA *S. aureus*, *B. Subtilis*, *M. luteus*), Gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *B. proteus*, *B. typhi*) ve çeşitli mantarlara (*C. albicans*, *C. mycoderma*, *S. cerevisiae*, *A. flavus*) karşı *in vitro* olarak test etmiştir. Şekil 1.70.' de formülü verilen bileşiğin *B. Typhi*'ye karşı 8 µg/ml MİK değeri ve aynı zaman da *B. proteus*'a karşı 4 µg/ml MİK değeri ile en etkin bileşik olduğu belirtilmiştir.



Şekil 1.70. Fang ve ark. (2016) tarafından *B. Typhi*'ye ve *B. proteus*'a karşı en potent antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

Yine aynı araştırmacı grubu, Şekil 1.71.'de formülü verilen bileşiği incelemiş ve n=1 (4 µg/ml MİK) ve n=2 (8 µg/ml MİK) olduğu zaman *S. cerevisiae*'ye karşı flukonazolden (16 µg/ml MİK) daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı bileşiklerin 32 µg/ml MİK değeri ile *A. flavus*'a karşı flukonazolden daha olduğu saptanmıştır (Fang ve ark., 2016).



Şekil 1.71. Fang ve ark. (2016) tarafından *S. cerevisiae*'ye karşı etkisi incelenen benzimidazol türevi bileşiklerin genel yapısı

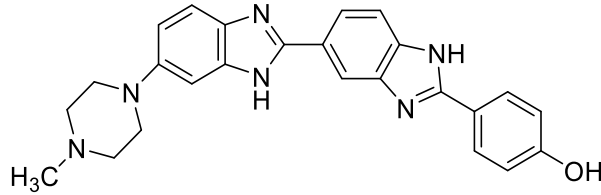
Sindhe ve ark. (2016), 2-amino-5,6-dimetil-1H-benzimidazolün karboksilik asitler ile katalitik şartlarda reaksiyonu ile elde ettikleri bileşiklerin [Şekil 1.72.] antimikrobiyal etkisini *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. flavus*, *C. keratinophilum*, *C. albicans*'a karşı standart ilaçlar siprofloksasin ve flukonazol ile mukayese ederek standartlarla (siprofloksazin=flukonazol=250 µg/ml) kıyaslandıklarında bu türevlerin 250-500 µg/ml ile potent aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



Şekil 1.72. Sindhe ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

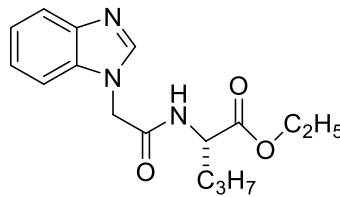
Chandrika ve ark. (2016), yapmış oldukları bir çalışmada 18 adet alkillenmiş mono-, bis- ve trisbenzimidazol türevlerinin antifungal aktivitelerini standart amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazolle kıyaslayarak *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *A. flavus*, *A. nidulans* ve *A. terreus*'a karşı *in vitro* test etmişlerdir. Bisbenzimidazol türevlerinin çoğunun 15.6 ile 0.975 µg/ml'lik MİK değeri ile mantarlara karşı iyi aktivite gösterdiği

bildirilmiştir. Seri içerisinde Şekil 1.73.'de formülü verilen bileşiğin, *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* 'e karşı en etkili türev olduğu ve standart amfoterisin B ve flukonazolden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Standart ilaçlar sırasıyla 3.12 ve 1.95 µg/ml MİK değerine sahip iken bu bileşik için MİK değeri 0.975 µg/ml olarak bildirilmiştir.



Şekil 1.73. Chandrika ve ark. (2016) tarafından antifungal etkisi saptanan benzimidazol türevi bileşik

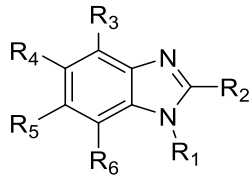
Abdel-Wahab ve ark. (2016), yapmış oldukları bir araştırmada bir dizi süstitüe asetamido grubu taşıyan bileşikleri sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini incelemek için *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, *E. coli*, *A. fumigatus*, *C. albicans* türleri üzerinde standart amfoterisin B, ampisilin ve siprofloksasine karşı test etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerin pek çoğu etkin antimikrobiyal aktiviteye sahip bulunmuştur. Şekil 1.74.'de formülü verilen bileşiğin sırasıyla 22.3±0.44, 25.6±0.063, 22.1±0.19 mm inhibisyon zon çapları ile antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 1.74. Abdel-Wahab ve ark. (2016) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

Janeczko ve ark. (2016), bir dizi 4,5,6,7-tetrahalojen benzimidazol ve 4-(1H-benzimidazol-2-il)-benzen-1,3-diol türevleri sentezlemiş [Şekil 1.75.] ve antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler *S. aureus*, *S.*

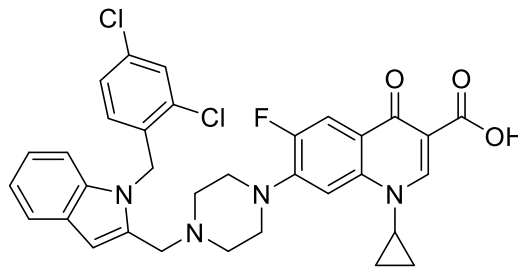
epidermidis, *S. hominis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *Candida glaesporioides*, *Fusarium culmorum* ve *Sclerotonia sclerotiorum* üzerinde kloramfenikol, tetrasiklin, ketokonazol, amfoterisin B, metkonazol ve tebukonazole karşı test etmişlerdir. Sentezlenen 22 bileşikten sadece 8, 16, 18 ve 19 nolu bileşiklerin bakteri türlerine karşı orta ile iyi derecede inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir. *Candida* türlerine karşı, sadece üç hidroksil süstitüe benzen grubuna sahip olan 19 nolu bileşik, nistatin seviyesinde veya daha düşük seviyede inhibisyona neden olmuştur. Aynı zamanda 19 nolu bileşik nistatine göre vajinadan alınan *C. albicans* izolatına karşı 0.02 µg /ml MİK değeri ile daha etkili bulunmuştur.



- 8; R₁ =CH₃, R₂ =SCH₂COOH, R₃ =Br, R₄ =Br, R₅ =Br, R₆ =Br
 16; R₁ =(CH₂)₃COOH, R₂ =N(CH₃)₂, R₃ =Br, R₄ =Br, R₅ =Br, R₆ =Br
 18; R₁ =H, R₂ = 2,4-di-OH-5-Cl-C₆H₂, R₃ =H, R₄ =CH₃, R₅ =CH₃, R₆ =H
 19; R₁ =H, R₂ = 2,3,4-tri-OH-C₆H₂, R₃ =H, R₄ =CH₃, R₅ =CH₃, R₆ =H

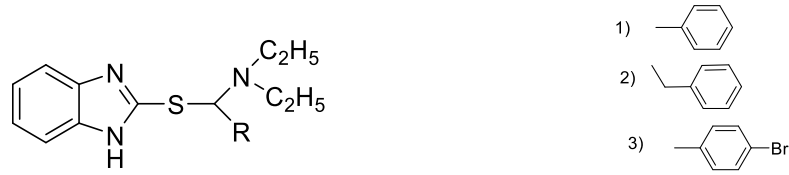
Şekil 1.75. Janeczko ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Zhang ve ark. (2016), potansiyel antimikrobiyal ajanlar olarak bir dizi yeni benzimidazol halkası taşıyan kinolon bileşiği tasarlamış, sentezlemiş ve çeşitli mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Hazırlanan bileşiklerin çoğu, referans ilaçlarla karşılaştırıldığında iyi veya daha güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. Şekil 1.76.'da formülü verilen bileşiğin serideki en güçlü antibakteriyel etkinliği gösterdiğini ve bakterilerde direnç gelişimini tetiklemediğini belirtmişlerdir (Zhang ve ark., 2016).



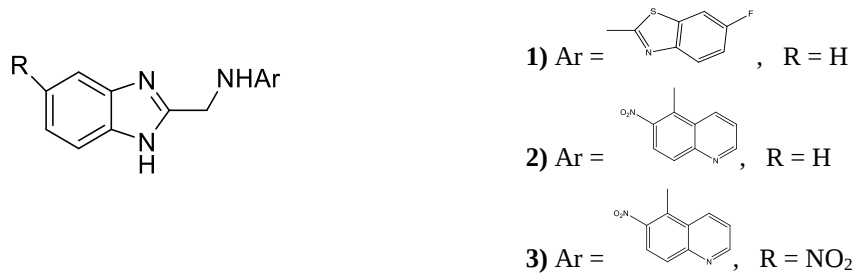
Şekil 1.76. Zhang ve ark. (2016) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

Kulkarni ve ark. (2016), 2-merkaptobenzimidazol türevlerinin antimikrobiyal etkinliklerini standart ilaç amoksisilin ile mukayeseli kullanılarak *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus* ve *S. typhi*'ye karşı test etmişlerdir. Sentezlenen bu bileşikler arasında bileşik 1'in, *E. coli* 'ye karşı amoksisilinden yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Bunun yanında bileşik 1, 2 ve 3 [Şekil 1.77.] *S. typhi* 'ye karşı amoksisilinden daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip bulunmuştur.



Şekil 1.77. Kulkarni ve ark. (2016) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

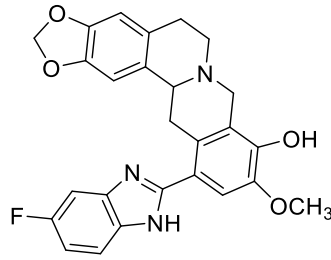
El-Gohary ve ark. (2017), bir seri benzimidazol türevi sentezlemiş [Şekil 1.78.] ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini çeşitli bakteri (*E. coli*, *B. cereus*, *S. aureus*) ve mantar (*C. albicans* ve *A. fumigatus*) türlerine karşı standart olarak flukonazol ve ampisilin kullanarak test etmişlerdir. Bileşik 1'in (MİK = 156.25 µg/ml) ampisiline karşı *S. aureus* üzerinde umut vaat eden etkinliğe sahip olduğu gözlenirken, bileşik 2 (MİK=156.25 µg/ml) ve bileşik 3'ün (MİK = 312.5 µg/ml) *B. cereus* üzerinde ampisiline karşı dikkate değer bir etkililik sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca, bileşik 1'in *C. albicans* üzerinde flukonazole karşı en aktif antifungal bileşik olduğu da belirtilmiştir.



Şekil 1.78. El-Gohary ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

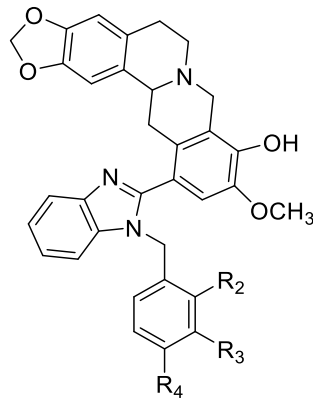
Jeyakkumar ve ark. (2017), bir seri benzimidazolil tetrahidroprotoberberin halkası taşıyan yeni bileşikler sentezmişlerdir. Bu bileşikleri, Gram-pozitif bakteriler (MRSA, *B. subtilis*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*) ve Gram-negatif bakteriler (*E.*

coli, *Shigella dysenteriae*, *P. aeruginosa*, *Bacillus typhi*, *Bacillus proteus*) üzerinde *in vitro* olarak test etmişlerdir. Şekil 1.79.'da formülü verilen bileşiğin 4.4 ile 69.6 µg/ml arasında değişen MİK değerleri ile iyi antibakteriyel etki gösterdiği bildirilmiştir. *B. subtilis*'e karşı MİK=4.4 µg/ml değeri ile daha aktifken, *S. dysenteriae*'ye karşı MİK=17.4 µg/ml ve *B. typhi* karşı MİK=14.5 µg / ml değeri ile klorloromisinden daha iyi etkinlik gösterdiği gözlenirken, MRSA, *E. coli* ve *P. aeruginosa*' ya karşı ise kloromisin ve norfloksasin'e kıyasla daha üstün etkinlik sağlamıştır.



Şekil 1.79. Jeyakkumar ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

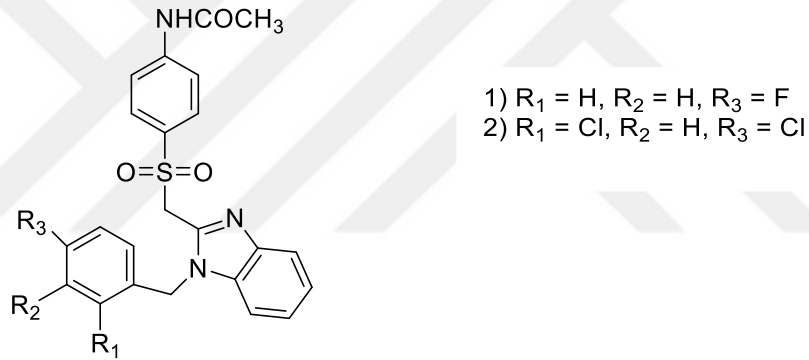
Yine aynı çalışmada, Şekil 1.80.'de genel yapısı verilen bileşikte R₃ konumunda flor taşıyan bileşik MRSA'ya ve *E. coli*'ye karşı kloromisininden daha iyi aktivite göstermiştir. Dikkate değer bir bileşik olarak R₄ konumunda klor taşıyan bileşiğin kloromisin ile karşılaştırılması sonucu, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *S. dysenteriae*, *P. aeruginosa*, *B.typhi* ve *B. proteus'a* karşı belirgin antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. R₂ ve R₃ konumunda klor taşıyan bileşiğin, *E. coli* 'ye karşı kloromisin ve norfloksasin'den daha iyi inhibisyon gösterdiği de bildirilmiştir (Jeyakkumar ve ark., 2017).



- a): R₂ = H, R₃ = F, R₄ = H
- b): R₂ = H, R₃ = H, R₄ = Cl
- c): R₂ = H, R₃ = Cl, R₄ = H
- d): R₂ = Cl, R₃ = H, R₄ = H

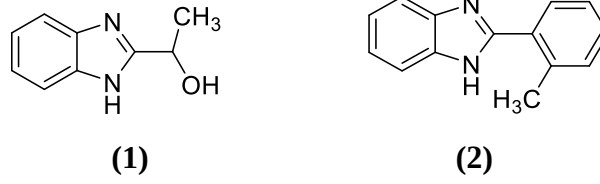
Şekil 1.80. Jeyakkumar ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Zhang ve ark. (2017), yaptıkları bir çalışmada sülfonamid analoglarının yeni bir serisini taşıyan benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir [Şekil 1.81.]. Bu bileşikler bazı Gram-pozitif (*S. aureus*, Metisiline Dirençli *S. aureus*, *M. luteus* ve *B. subtilis*), Gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. typhi* ve *B. proteus*) ve mantarlara (*C. albicans*, *C. mycoderma*, *C. utilis*, *S. cerevisia* ve *A. flavus*) karşı kloromisin ve norfloksasin mukayeseli test etmişlerdir. Yapısında 4-florobenzil grubu ile en etkili türev olduğu ve gram-pozitif bakterilere ve mantarlara karşı etkili sergilediği bildirilmiştir. 4-64 µg/ml MİK değerleri ile Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olduğu, özellikle de, *S. aureus*'a karşı aktivitesinin standart ilaçlar kloromisin ve norfloksasinden 2 kat daha güçlü olduğu belirtilmiştir. 2,4-Diklorobenzil türevi bileşik 2'nin ise Gram-negatif bakterilere karşı 4-32 µg/ml MİK değerleri ile iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



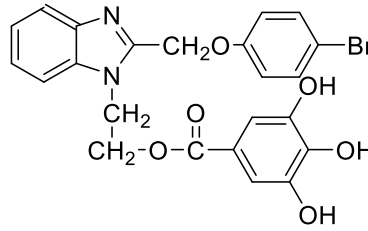
Şekil 1.81. Zhang ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Maria Marinescu ve ark. (2017), bir seri 2-süstitüe benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir [Şekil 1.82.]. Bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesini *E. coli*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. faecium*, *Enterobacter cloacae*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis* bakterileri üzerinde test etmişlerdir. Bileşik 2'nin, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii*'ye karşı orta derecede ve *E. coli*'ye karşı çok iyi antimikrobiyal aktivite gösterirken, bileşik 1'in, çok düşük MİK değerleri ile *S. saprophyticus*'a, *P. aeruginosa*'ya ve *K. pneumoniae*'ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



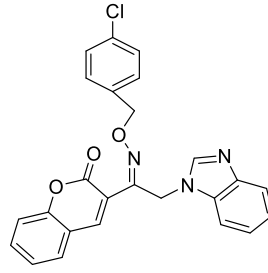
Şekil 1.82. Maria Marinescu ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal aktivitesi saptanan benzimidazol türevi bileşikler

Zhao ve ark. (2017), 1-etil gallat-2-süstitüe fenoksimetil benzimidazol türevlerini sentezleyerek bu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal etkinliklerini *E. coli*, *S. aureus*, *A. niger* ve *Penicillium citrinum* üzerinde test etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında Şekil 1.83.'de formülü verilen bileşiğin en aktif antimikrobiyal bileşik olduğu bildirilmiştir.



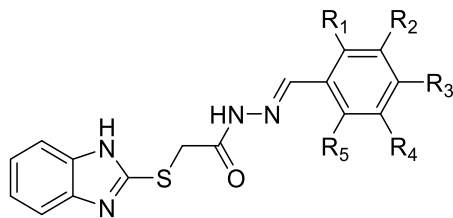
Şekil 1.83. Zhao ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

Singh ve ark. (2017) yaptıkları bir araştırmada antimikrobiyal etkili bir dizi kumarin-benzimidazol hibritlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini *B. subtilis*, *B. cereus*, *S. aureus*, *S. epidermis*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *E. coli*'ye karşı standart ilaçlar ampisilin, tetrasiklin, siprofloksasin ve kanamisin ile mukayeseli olarak incelemişlerdir. Bu bileşikler arasında Şekil 1.84.'de formülü verilen bileşiğin, *B. subtilis* üzerinde diğer bileşiklere göre en etkili türev olduğu, aynı zamanda *S. aureus*'a karşı, tetrasiklin ve siprofloksasinden, *E. coli*'ye karşı da kanamisin, tetrasiklin ve siprofloksasinden daha güçlü antimikrobiyal etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir.



Şekil 1.84. Singh ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

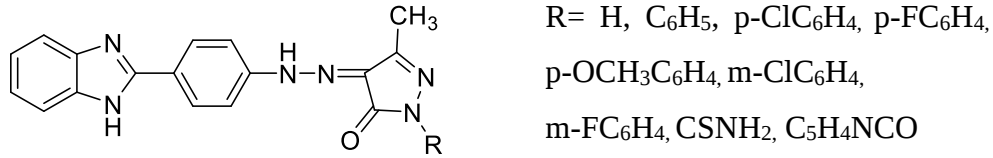
Yadav ve ark. (2017), bir seri benzimidazol türevi sentezlemiş [Şekil 1.85.] ve bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinliklerini incelemek için bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteride (*S. aureus*, *B. subtilis* ve *E. coli*), bazı mantarlar (*C. albicans* ve *A. niger*) üzerinde *in vitro* olarak test etmişlerdir. Sentezlenen türevlerin düşük MİK değerleri ile, sefadroksil ve flukonazole kıyasla antimikrobiyal olarak oldukça etkili oldukları bulunmuştur. Sentezlenen benzimidazol türevleri arasında bileşik 10'un, *S. aureus*'a (MİK=0.032 µg/ml) karşı en etkili bileşik olduğu kanıtlanmıştır. *B. Subtilis*'e karşı en etkin bileşik, 0.031 µg/ml MİK değeri ile bileşik 5 için gözlenmiştir. Bu türevler arasında *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı en etkili türev olan bileşik 10'un, 0.032 µg/ml'lik bir MİK değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bileşikler 5, 10 ve 18'in *C. albicans*'a karşı ve bileşik 17'nin *A. niger*'e karşı en etkili antifungal etkinlik sergilediği bildirilmiştir. Bileşik 10'un, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en iyi antibakteriyel bileşik olduğu tespit edilmiştir. Yine sentezlenen tüm bileşiklerin antifungal etki bakımından flukonazole göre daha yüksek antifungal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.



- 5 ; R₂=, R₃=, R₄= OCH₃, R₂ =, R₅ = H
 10 ; R₃ = Br, R₁ =, R₂ =, R₄ =, R₅ = H
 17 ; R₃= N(CH₃)₂, R₁=, R₂=, R₄=, R₅ = H
 18 ; R₃= N(CH₂CH₃)₂, R₁=, R₂=, R₄ R₅ = H

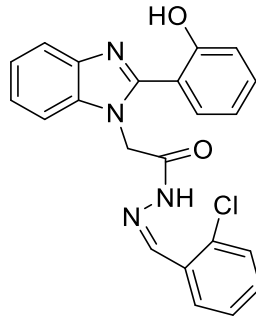
Şekil 1.85. Yadav ve ark. (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Chikkula ve Sundararajan adlı araştırmacılar (2017), izoksazol, primidin ve pirazol ile süstitüe edilmiş bir dizi benzimidazol türevi sentezlemişlerdir [Şekil 1.86.]. Sentezledikleri bu bileşikleri bazı Gram-pozitif (*B. cereus*, *S. aureus*, *M. luteus*, *S. epidermidis*) ve Gram-negatif bakteride (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *E. coli*) bazı mantarlara (*A. fumigatus* ve *A. niger*) karşı antimikrobiyal aktivite için test etmişlerdir. Standart ilaç olarak bakteriler için siprofloksasin, mantarlar için ketokonazol standart olarak kullanılmıştır. En güçlü antimikrobiyal aktivitenin pirazol çekirdeğinde p-klorofenil ve p-floro fenil süstitüsyonları taşıyan yapılar olduğu belirtilmiştir (Chikkula ve Sundararajan; 2017).



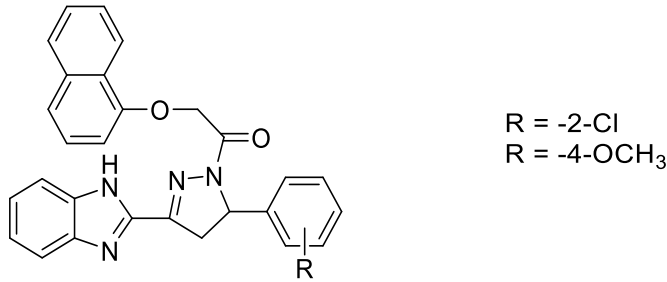
Şekil 1.86. Chikkula ve Sundararajan (2017) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Sarma ve ark. (2017), farmakofor benzimidazol ve hidrazon yapısını kemoterapötik potansiyelleri nedeniyle tek bir kimyasal yapıda içeren yeni molekülleri sentezleyerek, bu yeni benzimidazol-hidrazon bileşiklerinin antimikrobiyal etkinliklerini *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, ve *P. aeruginosa* 'ya karşı siprofloksasinle mukayeseli olarak test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin, hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı orta ile güçlü antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir. Şekil 1.87.de formülü verilen bileşik tüm bakterilere karşı serideki en aktif türev olarak bulunmuştur. Bu bileşik, 100 µg/ml MİK konsantrasyonda sırasıyla *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, ve *P. aeruginosa* 'ya karşı, inhibisyon zon çapı 37, 31, 34 ve 33 mm olarak değişen genişlikte inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. Standart siprofloksasin aynı konsantrasyonda sırasıyla 23 mm, 29 mm, 29 mm ve 27 mm genişlikte inhibisyon göstermiştir (Sarma ve ark., 2017).



Şekil 1.87. Sarma ve ark. (2017) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

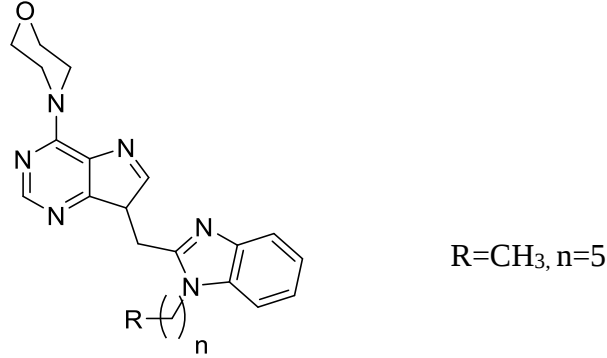
Desai ve ark. (2018), bi dizi 1- (3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-5-aril- 4-5 dihidro-1*H*-pirazol-1-il)-2-(naftalen-1-iloksi)etanon türevi bileşikler sentezlemişler [Şekil 1.88.] ve antimikrobiyal etkinliklerini bazı Gram pozitif bakteriler (*S. aureus* ve *S. pyogenes*), Gram-negatif bakteriler (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) ve mantar türleri (*C. albicans*, *A. niger* ve *A. clavatus*) üzerinde griseofulvin ve ampisiline karşı test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden pirazol halkasının 5. konumunda 2-klorofenil sübstütüsyonu taşıyan bileşiğin test edilen tüm bakteriler için siprofloksasinden daha iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Mantar türlerine karşı en etkili türevin ise aynı konumda 4-metoksifenil sübstütüentine sahip bileşik olduğu bildirilmiştir.



Şekil 1.88. Desai ve ark. (2018) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzimidazol türevleri bileşiklerin genel yapısı

Bir başka çalışmada bir seri pürin benzimidazol hibrit bileşikleri dizayn edilip sentezlenmiş ve özellikle çoklu ilaç dirençli *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkinlikleri incelenmiştir. Çalışmada pürinin 3. konumundaki benzimidazol halkasının yer almasının antibakteriyel etkinliği büyük ölçüde artırdığı tespit edilmiştir. Serideki bileşiklerden Şekil 1.89.'da formülü verilen benzimidazol türevi

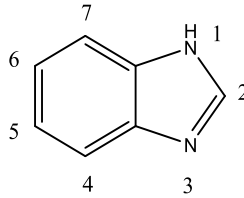
bileşğin düşük toksisite ve yüksek etkinlikle iyi bir antibakteriyel ajan olduğu belirtilmiştir (Wang ve ark., 2018).



Şekil 1.89. Wang ve ark. (2018) tarafından en güçlü antimikrobiyal etkili saptanan benzimidazol türevi bileşik

1.2.3. Benzimidazol Halkasının Kimyasal Özellikleri ve Genel Sentez Yöntemleri

İmidazol halkasının 4. ve 5. konumlarının benzen halkasına kaynaşması ile benzimidazol halka sistemi [Şekil 1.90.] meydana gelmiştir.



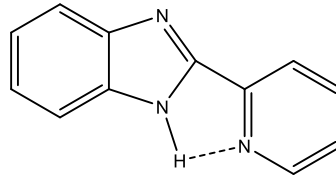
Şekil 1.90. Benzimidazol halkası

Şekil 1.90’da görüldüğü gibi, benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomu içermektedir. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen atomu taşımaktadır ve imino azotu” veya “pirol azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot “ olarak tanımlanmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanılmaktadır ve sırasıyla diğer azota 3 numara verilecek şekilde devam etmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter

gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak böylece mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlanılarak yapılır (Hofmann, 2009).

Benzimidazol ve türevlerinin erime ve kaynama noktaları oldukça yüksektir. Örneğin; benzimidazol tek başına 170 °C’de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok (serbest imino hidrojeni polar olan çözücülerde assosiye halde bulunmaktadır), polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler ve polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiye halde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ise erime ve kaynama noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hofmann, 2009).

1974 yılında yapılan bir çalışmada, benzimidazolün 2. konumuna H, metil, 2-kinolil, 4-kinolil, 2-piridil ve 4-piridil gibi süstitüentleri getirip pKa değerlerini incelediklerinde, 2-piridil türevinin en yüksek pKa değerine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Bunun nedeninin piridin azotu ile benzimidazolün imino hidrojeninin, hidrojen bağı yapması olduğunu ileri sürmüşlerdir [Şekil 1.91.] (Hisano ve Ichikawa, 1974).



Şekil 1.91. Benzimidazolün imino hidrojeni ile piridin azotu arasındaki hidrojen bağının gösterimi

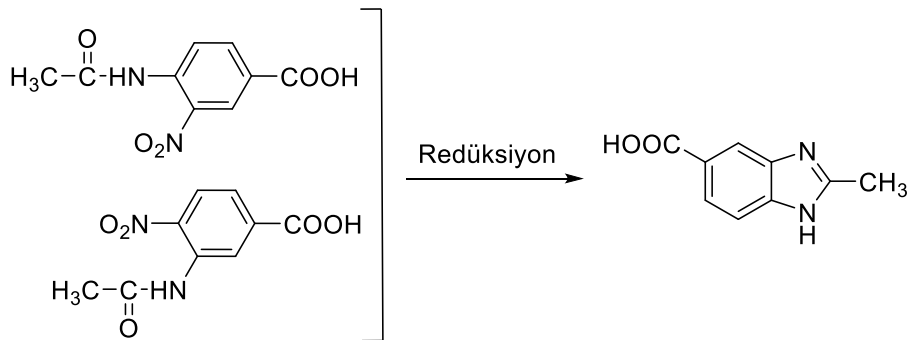
Benzimidazoller, amfoterik bileşiklerdir. Bu sebepten dolayı metallerle tuz oluşturabilirler. Benzimidazolün kaynar sudaki çözeltisine AgNO₃ ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz asetik asitte ve seyreltik mineral asitlerde çözünür. Benzimidazollerin asidik karakterlerinin bir diğer göstergesi ise grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-Magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin süstitüsüyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır.

Örneğin: Nitrobenzimidazoller, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

Benzimidazoller bazik bileşiklerdir. Asitlerle tuz oluşturabilirler. 1972 yılında Rogers ve Clayton'un yaptıkları çalışmada, floresans dalga boylarının farklı olması ile benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını kanıtlamışlardır. Benzimidazoller protonlanmış halde 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış halde 305 nm de floresans vermektedir.

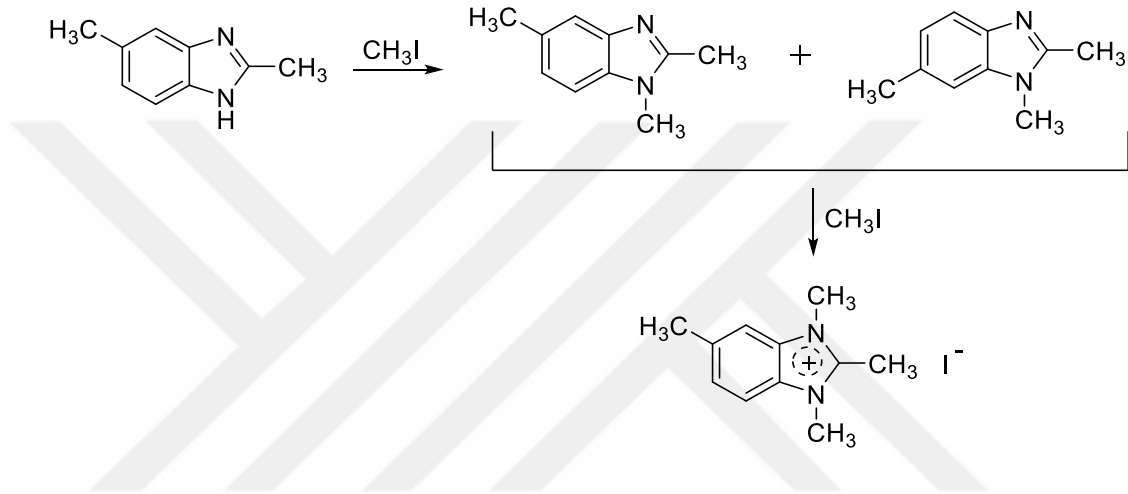
Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pK_a 5.5), imidazolden (pK_a 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur (Rogers ve Clayton, 1972).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day, 1942) [Şekil 1.92.].



Şekil 1.92. Verilen iki bileşiğin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol eldesi

Benzimidazolün nötral şartlar altında da tautomerizm olayı oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır (Green ve Day, 1942) [Şekil 1.93.].

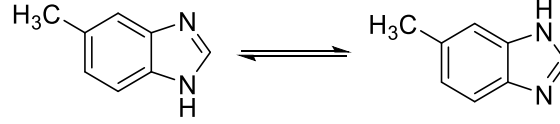


Şekil 1.93. 2,5-Dimetilbenzimidazolün metil iyodür ile iki basamaklı reaksiyonu

Ayrıca, yapılan bir başka çalışmada ¹H-NMR spektroskopisi ile 2. konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir sübstitüentin bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre H₂SO₄ ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada H-2 protonu azot atomları üzerindeki her bir hidrojen ile etkileşerek triplet vermektedir ($J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5$ Hz) (Elguero ve ark., 1975).

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır [Şekil 1.94.]. Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Aşağıda görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik

formudur. Aynı durum 4(7)-süstitüe benzimidazoller ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951).



Şekil 1.94. 6-metilbenzimidazolün tautomerik formu 5-metilbenzimidazol

Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin bir yapı ile belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşıması halinde imino hidrojeni süstitüe edilecek olursa, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir (Hofmann, 2009).

Benzen üzerindeki süstitüentin karakteri azot üzerinden süstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993).

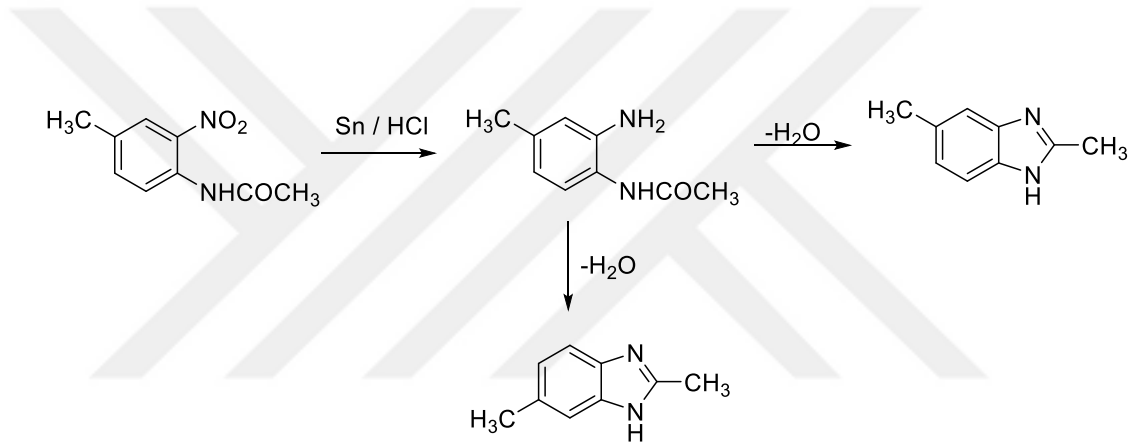
Benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Arnau ve ark., 1995). 2-furil ya da tiyenil süstitüe benzimidazol türevleri ile, DMSO içinde tautomerizm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

Farklı sentez çalışmaları sonucunda elde edilen izomer karışımlarının da preparatif ince tabaka kromatografisi, kolon kromorografisi, kristalizasyon gibi tekniklerle ayrılabilirdiği bildirilmiştir (Iemura ve ark., 1989; Matassa ve ark., 1990, Alcade ve ark; 1991,1992; Katritzky ve ark; 1994; Arnau ve ark., 1995).

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

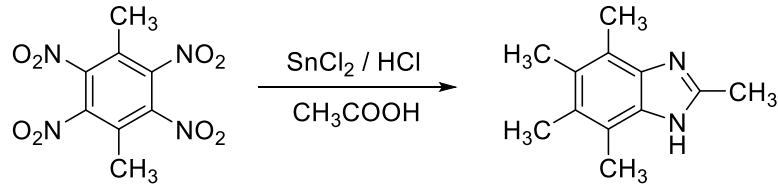
1.2.3.1. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle

1872 yılında ilk benzimidazol sentezi, 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır (Wright, 1951) [Şekil 1.95.].



Şekil 1.95. Benzimidazol türevlerinin açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez yöntemi-1

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile HCl ve CH₃COOH varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının oluşmasını sağlamaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6 - tetrametilbenzen'in aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır (Smith ve Harris, 1935, Smith ve Moyle, 1936) [Şekil 1.96.].



Şekil 1.96. Benzimidazol türevlerinin açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle sentez yöntemi-2

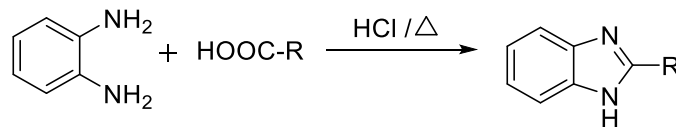
Tarihsel açıdan 1872 yılında ilk benzimidazol sentezlenmiştir. 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol olarak elde edilmiştir (Wright, 1951).

1.2.3.2. o-fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle:

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

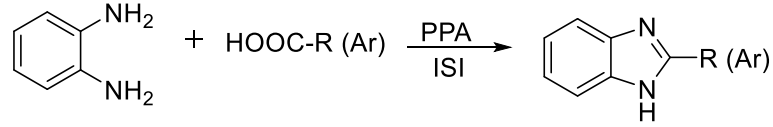
Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan metod, o-fenilendiaminlerin dilüe HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin reaksiyonudur [Şekil 1.66]. Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips, 1928a; Philips, 1928b).

Wright (1951), formik asit ile o-fenilendiaminin reaksiyonu ile de, süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlemiştir. 2-Alkil benzimidazoller de yine o- fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937) [Şekil 1.97.].



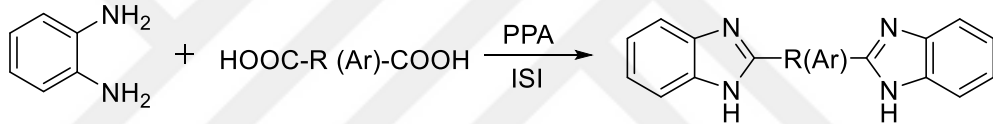
Şekil 1.97. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-1

Hein ve ark. (1957), o-fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin elde edildiğini bildirmişlerdir [Şekil 1.98.].



Şekil 1.98. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-2

Bisbenzimidazol türevi bileşiklerde bu yöntemle değişen verimlerle elde edilebilmektedirler [Şekil 1.99.].

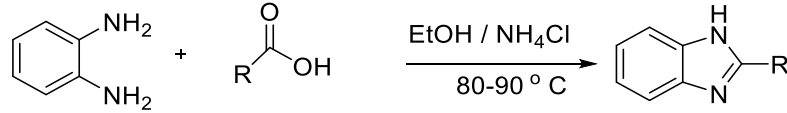


Şekil 1.99. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-3

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

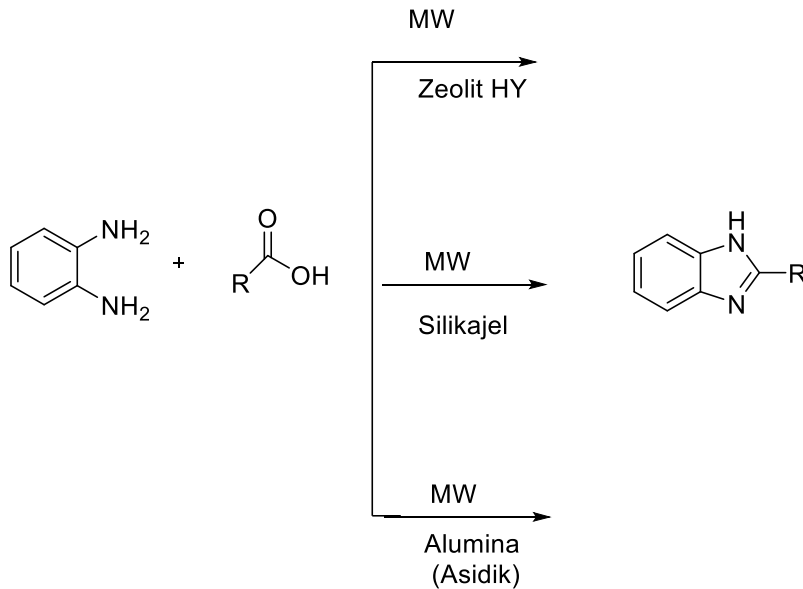
2007 yılında yapılan bir çalışmada, 2-alkil ya da 2-aril süstitüe benzimidazol türevlerinin polifosforik asit varlığında mikrodalga yöntemiyle sentezinin diğer benzimidazol sentez yöntemlerine göre verimi %10'dan %50' ye çıkarttığı, zamanı da düşürdüğü bildirilmiştir (Dubey ve ark., 2007).

Rithe ve ark. (2015), 80-90°C'de amonyum klorür varlığında o-fenilendiamin ve farklı alifatik asitlerin reaksiyonu ile orta düzeyden iyi verime kadar 2-süstitüe benzimidazol türevlerini elde etmiştir [Şekil 1.100.].



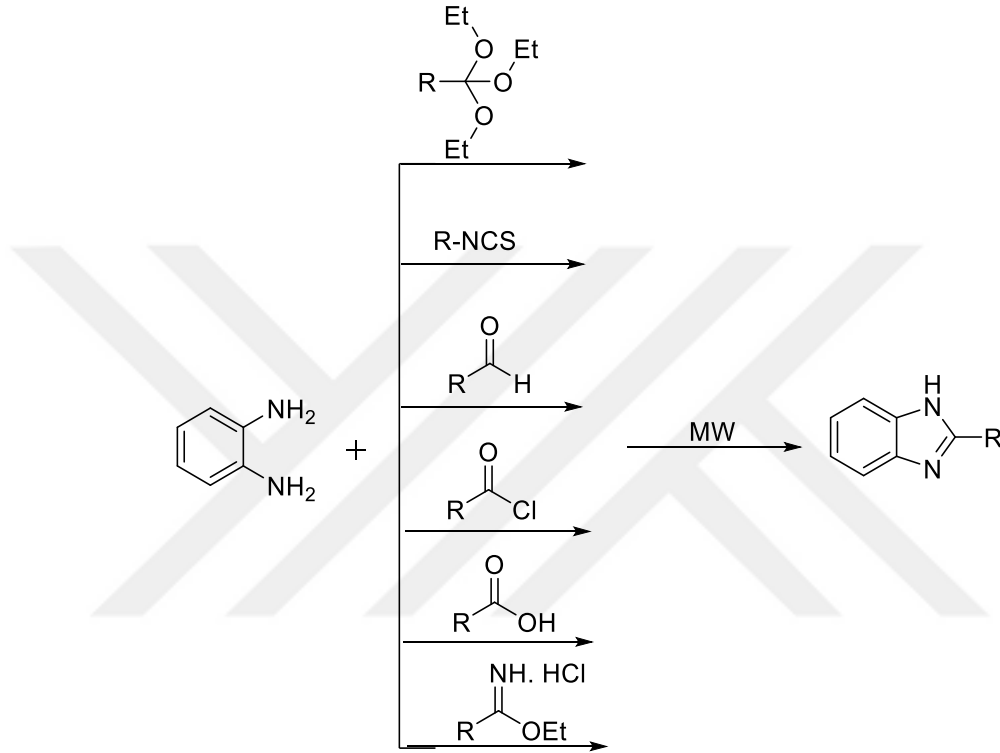
Şekil 1.100. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-4

Saberi ve ark. (2015), 2-süstitüe benzimidazollerin mikrodalga ışını altında o-fenilendiaminlerden hareketle; alumina, silika jel ve zeolit HY ile çözücüsüz koşullar altında sentezini yapmıştır. Şekil 1.101.'de gösterildiği gibi, aromatik, alifatik ve heterosiklik karboksilik asitler (2 mmol) ve 50 mg alümina, silika jel veya zeolit içeren o-fenilendiaminin (2 mmol) iyice karıştırılıp daha sonra ev tipi bir mikrodalga fırında 5-9 dakika 160-560 W'de reaksiyona bırakılması ile 2-süstitüe benzimidazol türevlerini elde etmişlerdir [Şekil 1.101.].



Şekil 1.101. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-5

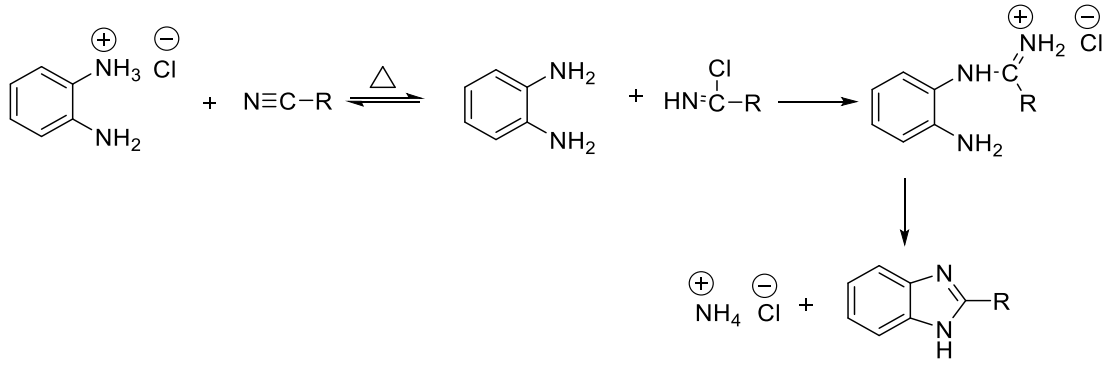
Kahveci ve ark. (2017), benzimidazollerin hazırlanması için en çok kullanılan yöntemin, o-fenilendiaminin karboksilik asitler veya bunların türevlerinin reaksiyonu ile olduğunu belirtmiştir. Bu reaksiyonun mikrodalga ısıtma ile yapıldığında ise diğer yöntemlere göre, reaksiyon sürelerinde azalma, daha fazla verim ve saflık sağlanması ve daha az enerji gereksinimi gibi birçok avantaj oluşmuştur [Şekil 1.102.].



Şekil 1.102. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiaminler ile karboksilik asitlerden hareketle sentez yöntemi-6

1.2.3.3. o-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle

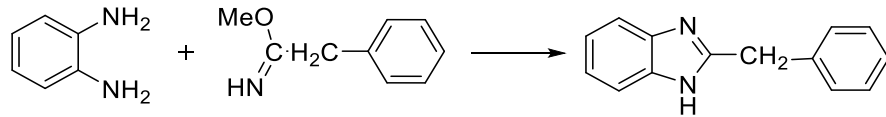
o-fenilendiamin'in mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir (Wagner, 1940; (Hölljes ve ark., 1944), [Şekil 1.103.].



Şekil 1.103. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile nitrillerden hareketle sentezi

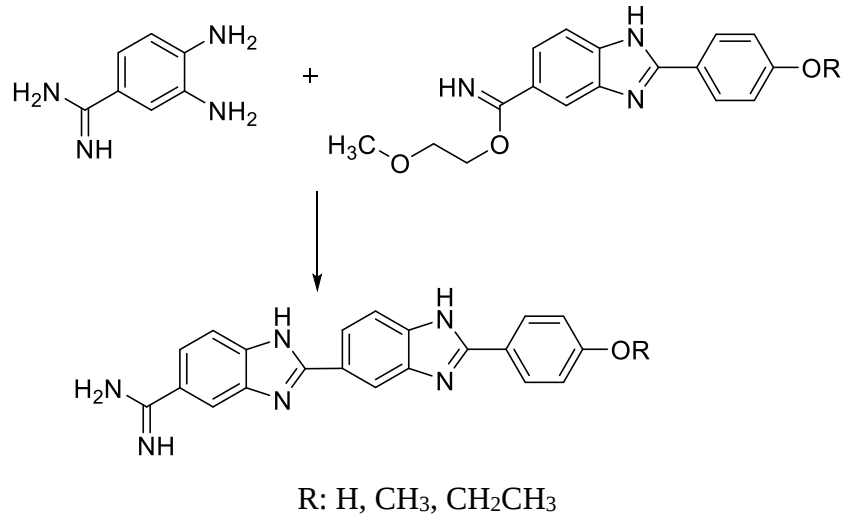
1.2.3.4. o-fenilendiaminler ile iminoeterlerden hareketle :

o-fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (King ve Acheson, 1949) [Şekil 1.104.].



Şekil 1.104. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile iminoeeterlerden hareketle sentez yöntemi-1

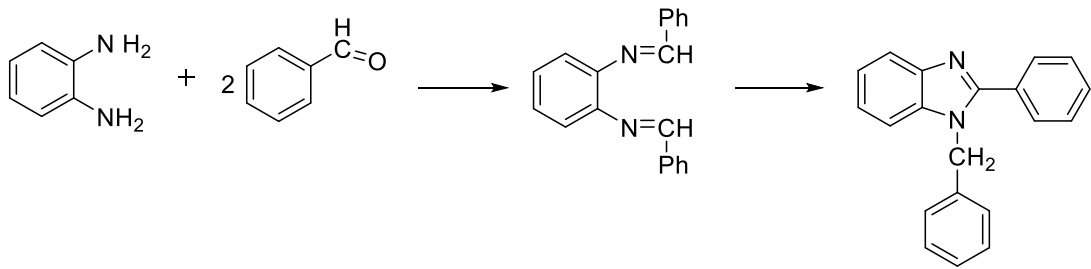
3,4-Diaminobenzamidin bileşiğinin yine aynı yöntemle çeşitli imidat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2-5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Czarny ve ark., 1995) [Şekil 1.105.].



Şekil 1.105. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile iminoeeterlerden hareketle sentez yöntemi-2

1.2.3.5. o-fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle

Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehitin reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı üzerinden benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887) [Şekil 1.106.].

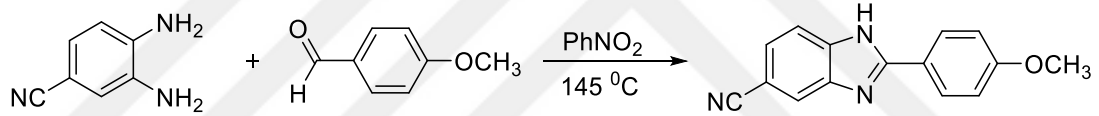


Şekil 1.106. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-1

Weidenhagen (1936), katalizör olarak bakır asetat kullanarak, aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü gideren bir yöntem önermiştir (Weidenhagen, 1936).

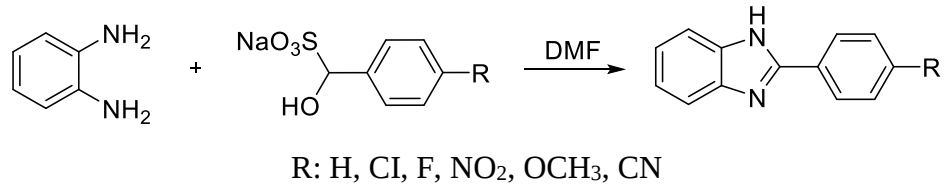
o-fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır (Elderfield ve Kreysa, 1948; Elderfield ve McCarthy, 1951)

o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin eşit mollerinin 145-150 °C de nitrobenzen varlığında reaksiyonu ile benzimidazol türevleri elde edilmektedir [Şekil 1.107.]. Özellikle bis-benzimidazol ve terbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi bu yöntemle yapılmaktadır (Sun ve ark., 1995).



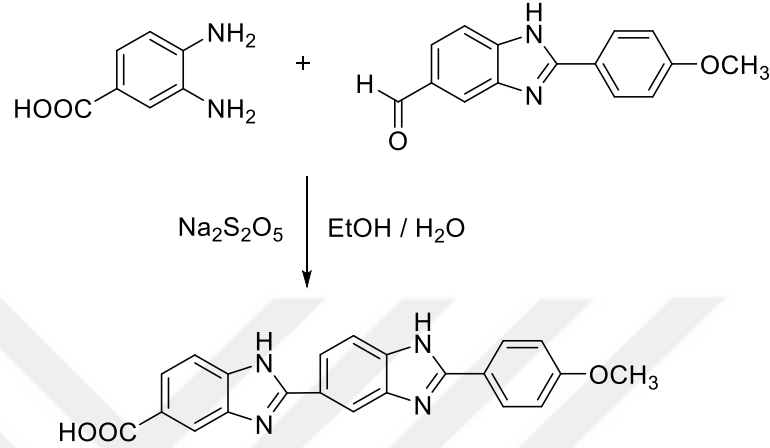
Şekil 1.107. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-2

o-fenilendiamin ile aldehitlerin sodyum bisülfid tuzlarının DMF içerisindeki reaksiyonu ile 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Ridley ve ark., 1965) [Şekil 1.108.].



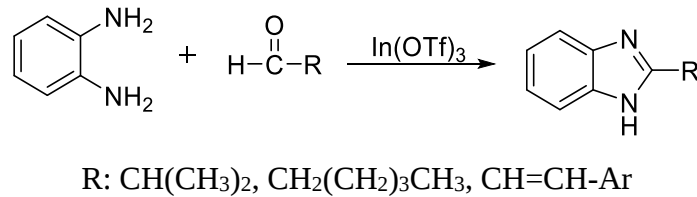
Şekil 1.108. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-3

Aynı yöntemle, 2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehitin, sodyum piro-sulfit varlığında 3,4-diaminobenzoik asit ile reaksiyonuyla bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlemiştir (Ji ve ark., 2001) [Şekil 1.109.].



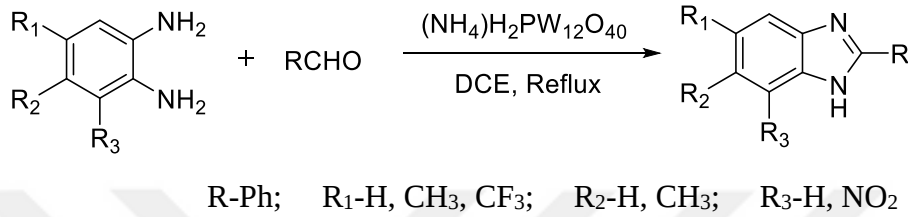
Şekil 1.109. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-4

O-fenilendiamin ve türevleri ile çeşitli alifatik ya da aromatik aldehitlerin solvansız ortamda indiyum III triflorometansulfonat [$\text{In}-(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$] katalizörlüğünde, oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle, 2- substituebenzimidazol türevi bileşiklerin daha yüksek verimle elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu yöntemin kolay uygulanabilir olması, reaksiyon süresinin kısa oluşu, daha yüksek verimin elde edilebilmesi, katalizörün reaksiyon sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilir olması gibi mevcut sentez yöntemlerinden üstünlükleri olduğu görülmektedir (Trivedi ve ark., 2006) [Şekil 1.110.].



Şekil 1.110. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-5

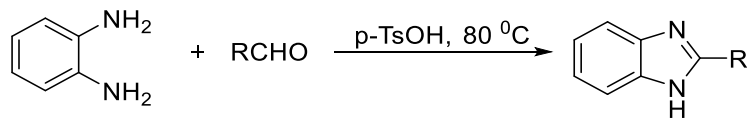
2007 yılında yayınlanan bir makalede, o-fenilendiaminlerle aromatik aldehitlerin, 12-tungstofosforik asit monoamonyum tuzu $[(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ varlığında, benzimidazol oluşum reaksiyonlarını oldukça yüksek verimle gerçekleştirildiği ve aynı zamanda kullanılan bu katalizörün suda çözünmeme gibi bir avantajı olduğu da bildirilmiştir (Giri ve ark., 2007) [Şekil 1.111].



Şekil 1.111. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-6

Yine 2007 yılında yapılan bir başka çalışmada, 5. ve 6. pozisyonlarında çeşitli sübstitüentler taşıyan 2-(sübstitüefenil)-1*H*-benzimidazol türevlerini sodyum piro-sulfiti oksidan olarak kullanarak mikrodalga yoluyla sentezlemişlerdir. Bu yöntemle benzimidazol türevlerinin sentezini basit, hızlı ve etkin olarak solvansız ortamda gerçekleştirilebildiklerini belirtmişlerdir (Navarrete-Vázquez ve ark., 2007).

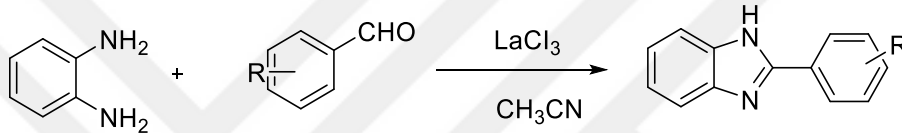
Xiangming ve ark., (2007) o-fenilendiaminler ve aldehitlerden hareketle hazırlanan 2-arilsübstitüebenzimidazol türevlerinin sentezinde katalizör olarak p-TsOH kullanmışlardır [Şekil 1.112.]. Bu yöntemle, diğer yöntemlere kıyasla benzimidazol türevlerini daha basit ve etkin bir yolla ve daha kısa sürede elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Şekil 1.112. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-7

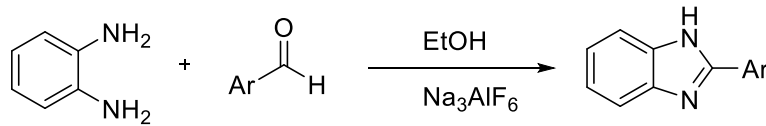
2-sübstitüebenzimidazol türevlerinin selektif olarak yapılan sentezleri ise; o-fenilendiamin türevlerinin aromatik aldehitlerle; organik bir tuz, amonyum asetat ve mutlak etanol içerisinde oldukça iyi bir verimle gerçekleşmektedir. Aynı zamanda oluşan benzimidazol türevleri basit bir kristalizasyon yöntemi ile ayrılabilirlerinden yüksek verimle elde edilebilmektedirler (Sharghi ve ark., 2008).

Venkateswarlu ve ark. (2013), o-fenilendiamin ve çeşitli aldehitlerden elde edilen 2-sübstitü benzimidazol türevlerinin sentezini, oda sıcaklığında asetonitril ve lantanum klorür (% 10 mol) varlığında gerçekleştirmiştir [Şekil 1.113.]



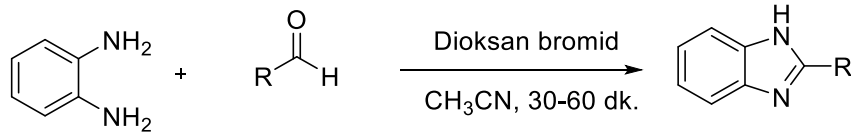
Şekil 1.113. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-8

Sehyun ve ark. (2014), o-fenilendiamin ve farklı aromatik aldehitlerin sodyum heksafluoroaluminat ve Na_3AlF_6 varlığında 50°C 'de reaksiyona sokulmasıyla bir dizi benzimidazol türevini yüksek verimle sentezlemiştir [Şekil 1.114.].



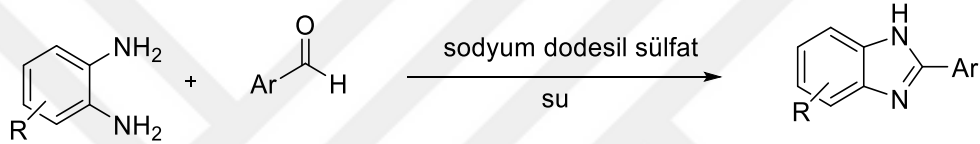
Şekil 1.114. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-9

Birajdar ve ark. (2014), oda sıcaklığında o-fenilendiamin ve dioksan dibromid kullanarak oksidatif siklizasyon yoluyla 2-sübstitü benzimidazol türevini elde etmişlerdir. Bu yöntemin, 2-sübstitü-1*H*-benzo[*d*] imidazollerin sentezi için yeni, kullanışlı ve kolay bir yol olduğu belirtilmiştir [Şekil 1.115.].



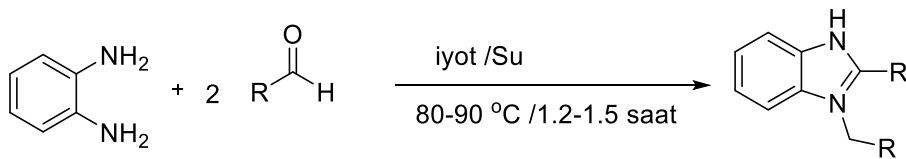
Şekil 1.115. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-10

Pardeshi ve ark. (2015), sodyum dodesil sülfat varlığında sulu ortamda aril aldehitler ile o-fenilendiaminin reaksiyonu ile 2-aril benzimidazol türevlerini basit, verimli ve seçici bir yöntem ile sentezlemiştir [Şekil 1.116.].



Şekil 1.116. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-11

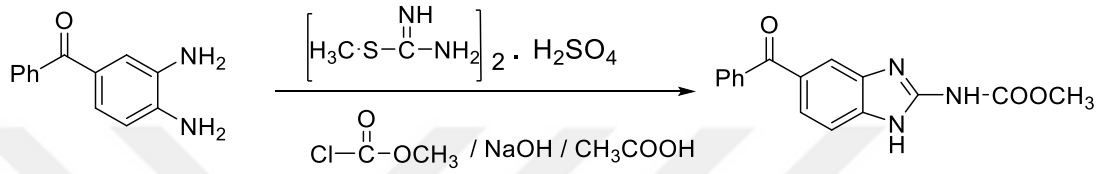
Aniket ve ark. (2015), 2-Aril-1-arilmetil-1*H*-benzimidazol türevlerinin sentezini 80-90°C'de o-fenilendiamin ve aldehitleri kullanarak iyot katalizörü varlığında gerçekleştirmiştir. Bu yöntemin, sulu ortamda yüksek saflıkta ve seçici olarak tek ürün verdiği belirtilmiştir [Şekil 1.117.].



Şekil 1.117. Benzimidazol türevlerinin o-fenilendiamin ile aldehitten hareketle sentez yöntemi-12

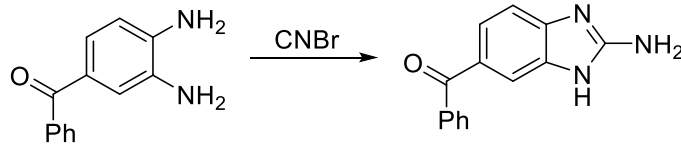
1.2.3.6. Diğer yöntemler

A. *o*-fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir [Şekil 1.118]. Antihelmantik etkili Mebendazol bu yolla sentezlenmiştir (Raeymaekers ve ark., 1977).



Şekil 1.118. 1*H*-benzimidazol-2-karbamat eldesi

B. 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir (Ohemeng ve Roth, 1991) [Şekil 1.119].



Şekil 1.119. 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol eldesi

1.2.4. Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Mikroorganizmalar

1.2.4.1. *Staphylococcus aureus*

Sporsuz ve hareketsiz kok formunda olup Gram-pozitif, fakültatif anaerob bir bakteridir. *S. aureus* suşları optimum 30-37 °C'dir. İnsan derisinde, burun deliklerinde, mukozal yüzeylerde yaşar ve bu şekilde insandan insana bulaşabilir. *S. epidermidis* ile birlikte insanlarda potansiyel patojen olarak değerlendirilir. İnsanlarda yumuşak doku enfeksiyonlarına, osteomyelit, endokardit, toksik şok sendromu, sepsis ve zatürreye sebep olabilir. Ayrıca salgıladığı toksinler ile uzak doku ve organlarda da hastalığa sebep olabilmektedir. MRSA özellikle nosokomiyal enfeksiyonlar açısından önem kazanmıştır. MRSA, aynı zamanda makrolid antibiyotiklere, tetrasiklin türevlerine, aminoglikozit antibiyotiklere, kloramfenikol ve florokinolonlara da direnç kazandığı için çoklu-ilaç direncine sahip bir bakteri olarak tıp dünyasında endişeye sebep olmaktadır. MRSA'nın ABD'deki hastane enfeksiyonlarında yaygınlığı 1975'te %2,1 iken 1991'de %35 olarak tespit edilmiş, son yıllarda bazı merkezlerde %60 oranına kadar çıkmıştır. Avrupa'da bu oran %26,3 olarak açıklanmıştır. 2003 yılındaki verilere göre ABD'de 300.000 MRSA ile enfekte olmuş hasta olduğu tahmin edilmekte; bunların 12.000'i yaşamı yitirmektedir. Hastalığı tedavi etmek için yapılan harcamaların bütçeye ekstra 9,5 milyar dolar yük getirdiği hesaplanmaktadır. Son yıllarda sadece nosokomiyal olarak değil, aynı zamanda toplumdan da bulaşabilen bir patojen olarak toplumu ciddi bir şekilde tehdit etmektedir. Günümüzde glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin, linezolid, kinolon türevleri, MRSA tedavisinde kullanılmaktadır; ancak bu antibiyotiklere karşı da direnç kazanımı gözlenmiştir (Goldman ve Green, 2009; Mandell ve ark., 2010).

1.2.4.2. *Enterococcus faecalis*

Gram-pozitif ve fakültatif aneorob bir bakteridir. Bağırsaklarda, ağız boşluğunda, vajinal kanalda doğal olarak bulunmaktadır ve bu bölgelerde düşük patojenik potansiyele sahiptir. Son yıllarda üriner kanal, yanık, kök kanal tedavisi ve cerrahi işlem enfeksiyonlarında da patojen mikroorganizma olarak gözlenmiştir. 2004 yılından bu yana yapılan son tahminlere göre ABD’de yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen enfeksiyonların üçte birinden vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) sorumludur. Enterokok enfeksiyonlarının %80-90’ının sebebi *E. faecalis* ve *E. faecium* türleridir. *E. faecalis*, vankomisine karşı mürein peptit zincirinin terminal bölümünü değiştirerek direnç kazanmıştır. Dışkı, kontamine kan ve idrar ile bulaşabilmektedir. 2007 yılında yayınlanan bir rapora göre Kuzey Amerika’daki VRE’lerin %13’ü çoklu-ilaç direncine sahiptir; *E. faecalis*’in %28’i ayrıca kloramfenikole, %99’u ayrıca siprofloksazine dirençlidir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*’ten metisiline dirençli *S. aureus*’a (MRSA) vankomisin-direnç geni transfer edildiğinin saptanması ile nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan VRE’nin kontrol altına alınması daha da önemli hale gelmiştir. Tek başına antibiyotik tedavisi ile direnç gelişimi oluşabilmektedir. Linezolid, ampisilin+aminoglikozit antibiyotik, daptomisin+aminoglikozit antibiyotik, fosfomisin, nitrofurantoin, ampisilin+imipenem gibi tek başına ya da kombine ilaç kullanımı ile tedavi edilmeye çalışılır (Goldman ve Green, 2009; Mandell ve ark., 2010).

1.2.4.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa’nın uzunlukları çok değişik olmakla beraber 1,5-3 µm genişliğinde, bazen ikili bazen de tekli kısa zincirler halinde görülen sporsuz, kapsülsüz ve çubuk şeklinde aerob bakterilerdir. Çoğu kez bir uçlarında bir, nadiren iki-üç adet kirpiği vardır ve çok hareketlidirler. Kolay boyanırlar ve Gram-

negatifirler. uygun besiyerinde optimum 30-37 °C'lerde ve hafif alkali ortamlarda gelişir (Bilgehan, 2000). *P. aeruginosa*'nın proteolitik enzim, letal ekzotoksin ve enterotoksin özellikli hücre dışı salgılarının olması ve fırsatçı patojen özeliğinin bulunması çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olur. İdrar yolu, göz, kulak, yanık ve yara enfeksiyonları, menenjit, bronşit, sepsis ve osteomyelit gibi hastalıklara neden olabilirler. *P. aeruginosa* çabuk dirençli duruma geçebildikleri için ürettiği kültürden izole edildikten sonra tedaviye karar verilmelidir. Genel olarak beta laktamlar, aminoglikozitler, kinolonlar ve sefalosprinler etki edici antibiyotiklerdir (Mesaros ve ark., 2007; Goldman ve Green, 2009; Schaechter, 2009).

1.2.4.4. *Escherichia coli*

Gram(-), çubuk şekilli ve fakültatif anaerob bir bakteri türüdür. Memeli ve insan bağırsak florasında doğal olarak bulunur. Menenjit, sistit, piyelonefrit ve üriner sistem gibi enfeksiyonlarına sebep olabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık enfeksiyonlara sebep olmaktadır. *E. coli*, dışkı bulaşmış sebzelerin, meyvelerin, et ürünlerinin iyi yıkanmaması sonucu tüketilmesi ile gıdalara bulaşır. Yapılan bir araştırmada etlerin %72'sinde, sebzelerin %55'inde, balıkların %18'inde *E. coli* tespit edilmiştir. İshale sebep olabilen ve bağırsak dışı kaynaklardan bulaşabilen *E. coli* O157:H7 (koli basili) adı verilen bir tipi mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanır ve sebep olduğu ishal "turist diyaresi" olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak dışı kaynaklardan bulaşan türler hemolizin salgılayarak ishale ve endotel hücrelerin parçalanmasına sebep olmaktadır. Bunların tedavi ajanları arasında loperamid, azitromisin, rifaksimin ve florokinolon türevleri yer alır. 2000 yılında ABD'de yayınlanan bir raporda, *E. coli* sepsisi sebebiyle ölen hasta sayısı 40.000'dir ve hastaların tedavisi için 1,1-2,8 milyar dolar arasında sağlık harcamaları yapılmıştır. Geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) içeren *E. coli* tipi de mevcuttur ve sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar, hastaların hastanede yatış sürelerinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir (Lautenbach ve ark., 2001; Goldman ve Green, 2009; Mandell ve ark., 2010).

1.2.4.5. *Candida albicans*

Maya özelliğinde bir mantardır. Toprakta, hastanelerde, hayvanlarda, cansız nesne ve besinlerde bulunur. İnsanda ise kommensalist olarak deride, gastrointestinal kanalda, kadınlarda genital yollarda bulunur. Çoğunlukla endojen *Candida* kaynaklı enfeksiyonlar gözlenirse de enfeksiyonun insandan insana geçmeside olasıdır. Sepsis, artrit, osteomyelit, endoftalmit, miyokardit, perikardit, menenjit, peritonit, pamukçuk, pankreatite sebep olmakta, ayrıca HIV-1 virüsünün yaygınlaşması *Candida* enfeksiyonlarının insidansını arttırmaktadır. AIDS hastaları özellikle mukokütanoz kandidiyazise karşı çok duyarlıdır. Yenidoğanlarda doğum esnasında anneden bebeğe geçebilir. Kullanılan antibakteriyel antibiyotikler özellikle gastrointestinal kanalda florayı değiştirerek *Candida*'nın çoğalmasına neden olabilmektedir. Sistemik dolaşıma gastrointestinal kanaldan geçtiği hipotezini destekleyen bulgular mevcuttur. Son yıllarda ABD'de yapılan bir araştırmada, enfekte yatan hasta kanından izole edilen mikroorganizmalar arasında en sık gözlenen dördüncü mikroorganizma olduğu tespit edilmiştir. Yine ABD'de 2000-2005 yılları arasında *Candida* ile ilişkilendirilen yatan hasta sayısı %52 oranında artmıştır ve tahminlere göre *Candida* için yapılan tedavi masrafları yılda 1 milyar doları bulmaktadır. Amfoterisin B, triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin), flusitozin tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Mandell ve ark., 2010).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentezleri, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler

2.1.1.1. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez, izolasyon, saflaştırma işlemleri ve yapı analizlerinde kullanılan kimyasal maddeler, herhangi bir ön saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Kullandığımız kimyasal maddeler: 4-kloro-3-nitrobenzonitril (Sigma Aldrich), sikloheksil amin (Across Organics), N,N-dimetilformamid (Riedel deHaen), kloroform (Riedel deHaen), metanol (Riedel deHaen), amonyak %26 (Riedel deHaen), 1-metil indol-3-karboksaldehit (Sigma Aldrich), 4-koro benzaldehit (Sigma Aldrich), 2,6-dikloro benzaldehit (Sigma Aldrich), 4-benziloksi benzaldehit (Across Organics), 3-karboksi benzaldehit (Sigma Aldrich), 4-etil benzaldehit (Sigma Aldrich), 2-naftaldehit (Sigma Aldrich), 4-metil benzaldehit (Sigma Aldrich), 2,4-dimetoksi benzaldehit (Sigma Aldrich), İndol-3-karboksaldehit (Sigma Aldrich), 2,4-dikloro benzaldehit (Sigma Aldrich), 4-metoksi benzaldehit (Sigma Aldrich), 4-formil benzaldehit (Sigma Aldrich), 3-nitro benzaldehit (Fluka), 2-benziloksi benzaldehit (Alfa Aesar), 2-floro benzaldehit (Sigma Aldrich), 2-benzofuran karboksaldehit (Sigma Aldrich), 2,4-dimetil benzaldehit (Sigma Aldrich), 2-metil benzaldehit (Sigma Aldrich), bifenil-4-karboksaldehit (Sigma Aldrich), salisilaldehit (Merck), 3,4-dibenziloksi benzaldehit (Sigma Aldrich), 2-metoksi benzaldehit (Sigma Aldrich), absolü etanol (Riedel deHaen), diklorometan (Merck), paladyum-carbon (Fluka), sodyum metabisülfid (Fluka), etil asetat (Sigma Aldrich), *n*-hegzan (Sigma Aldrich), hidroklorik asit (Riedel deHaen), sülfürik asit (Fluka), izopropil amin (Fluka), sodyum karbonat (Merck), dietil eter (J.T. Baker).

2.1.1.2 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonların yürüyüşünü izlemek ve elde edilen ürünlerin saflığı kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada Kieselgel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır (Camag UV Lambası). Her bir yöntemde kullanılan İTK mobil fazı bileşimi ilgili yöntemde belirtilmiştir.

2.1.1.3 Kolon Kromatografisi

Sonuç bileşiklerin bir kısmı kolon kromatografisi yöntemi aracılığı ile saflaştırılmıştır. Bu amaçla 70-230 *mesh* partikül boyutuna sahip silicagel 60 (Merck) kullanılmıştır. Kullanılan kolonun çapı 4 cm, silikajel miktarı ise 40 g kadardır. Her bir yöntemde kullanılan kolon kromatografisi mobil fazı bileşimi ilgili yöntemde belirtilmiştir. Az miktar mobil fazda (4-5 ml) çözünebilen sonuç bileşikler kolona mobil fazda çözülerek tatbik edilmiştir.

2.1.1.4 Erime Noktası Tayinleri

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

2.1.1.5 Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (¹H, ¹³C)

Analizler, Varian Mercury-400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile yapılmıştır. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS),

Çözücü olarak dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-d₆) kullanılmıştır. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

2.1.1.6 Kütle Analizleri (MASS Spektrumları)

Sentezlenen bileşiklerin moleköl ağırlıklarını saptamak/doğrulamak ve saflığını kontrol etmek amacıyla yapılan analizler, Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazıyla Elektrosprey İyonizasyonu (ESI)(+) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

2.1.1.7 Elementel Analizler

Elementel analizler, CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Gereçler

2.1.2.1. Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler

- Mueller–Hinton Agar (MHA) (Merck)
- Mueller–Hinton Broth (MHB) (Merck)
- Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Merck)
- L-glutamin içeren RPMI-1640 besiyeri (Sigma)

- 3-[N-morfolino]-propan-sulfonik asit (MOPS) (Sigma)
- Dimetilsülfoksit (DMSO) (Fluka)

2.1.2.2. Referans Antimikrobiyal Maddeler

- Ampisilin trihidrat (Mustafa Nevzat İlaç San.)
- Gentamisin sülfat (Paninkret Chem.-Pharm.)
- Meropenem (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical Co. Ltd.)
- Vankomisin (Mayne Pharma)
- Amfoterisin B (Riedel de Haen)

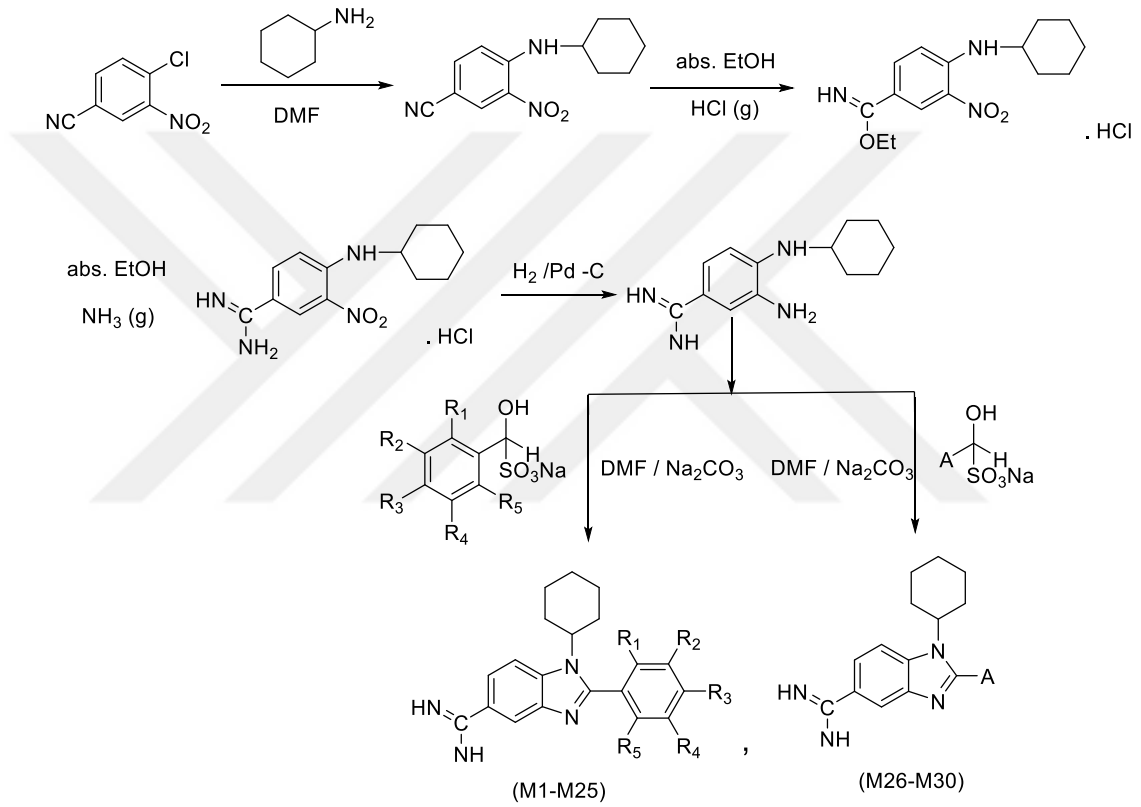
2.1.2.3. Mikroorganizmalar

- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- *Enterococcus faecalis* izolat (Vankomisine dirençli -VRE-)
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213
- *Staphylococcus aureus* izolat (Metisiline dirençli -MRSA-)
- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu β -laktamaz enzimi -GSBL- içerir)
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli)
- *Candida albicans* ATCC 10231

2.2. Yöntem

2.2.1 Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma İşlemleri

Sonuç bileşikler 5 basamakta sentezlenmiştir. Sonuç bileşiklerin ve sonuç bileşiklere ulaşabilmek için gerekli ara basamaktaki bileşiklerin sentez yolları Şekil 2.1’de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Elde edilen bileşiklerin sentez yolları

2.2.1.1. 1. Basamak

2 gram 4-kloro-3-nitrobenzonitril ve 2.3 ml sikloheksil amin, 3 ml DMF varlığında 4-5 saat süreyle 100 °C’de reaksiyona sokuldu. Reaksiyonun sonu İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon ortamı soğutulup üzerine bir

miktar su ilave edilip çöktürüldü. Reaksiyon ortamı süzülüp kurutulmaya bırakıldı. En son etilasetat-*n*-hegzandan (50:50) kristallendirip sarı renkli saf ürün elde edildi (Göker ve ark., 2005; Özden ve ark., 2005; Ateş-Alagöz e ark., 2006; Alp ve ark., 2009).

2.2.1.2. 2. Basamak

Çok az miktar absölü etanol (asit düzeneği vasıtasıyla) yaklaşık 40-45 dakika süresince kuru HCl gazı ile muamele edildi (Pinner Reaksiyonu). Bir önceki sentezden elde edilen 0.49 gram (2mmol) ürüne, asit geçirilmiş etanol, ürün çözünene kadar (6-7 ml) ilave edildi. 5-6 gün boyunca oda sıcaklığında ağzı cam kapakla kapatılmış 25 ml'lik cam bolonda karıştırmaya bırakıldı. Süre sonunda kuru eter ile seyreltilip vakumda süzülüp oda sıcaklığında vakum etüvünde kurutuldu (Göker ve ark., 2005; Özden ve ark., 2005; Ateş-Alagöz e ark., 2006; Alp ve ark., 2009, Püsküllü ve ark., 2015).

2.2.1.3. 3. Basamak

Vakumda iyice kurutulan imidat esterleri (0.30-03.35 g), oda sıcaklığında absölü EtOH içine geçirilmiş amonyak gazı (6-7 ml) ile 2-3 gün karışmaya bırakıldı. Süre sonunda EtOH 'ın bir kısmını uçurulup eter ile seyreltilip vakumda süzülüp vakum etüvünde kurutulmaya bırakıldı (Tidwell ve ark., 1978; Göker ve ark., 2005; Özden ve ark., 2005; Ateş-Alagöz e ark., 2006; Alp ve ark., 2009, Püsküllü ve ark., 2015).

2.2.1.4. 4. Basamak

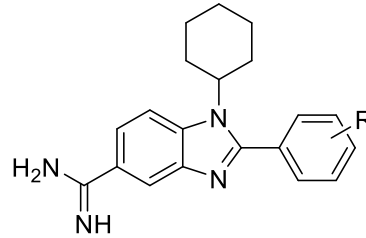
Bir öncek basamaktan elde edilen 0.75-0.80 g ürün, etanol içinde 40 mg %10 Pd-C katalizörlüğünde 40 psi basınç altında hidrojen gazı tüketimi bitinceye kadar

redüksiyona tabi bırakıldı. Oluşan ürün Celite yatağı üzerinden süzülüp rotavaporda uçurularak elde edildi (Fairley ve ark., 1993; Göker ve ark., 2005; Özden ve ark., 2005; Ateş-Alagöz e ark., 2006; Alp ve ark., 2009, Püsküllü ve ark., 2015).

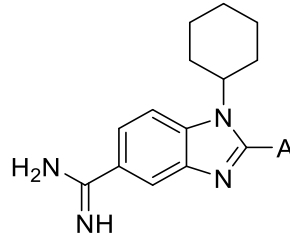
2.2.1.5. Aldehitlerin Na₂S₂O₅ Katım Ürünlerinin Hazırlanması

Benzimidazol halkasının siklizasyonunu sağlayan, başlangıç maddesi olarak kullanılan ilgili aldehit türevleri 50 ml etanol içerisinde çözülür. 1,6 g Na₂S₂O₅'in 10 ml sudaki çözeltisi, aldehit çözeltisinin üzerine yavaş yavaş ilave edildi. Reaksiyon karışımı kuvvetlice çalkalanıp daha fazla EtOH ilave edildi. Karışım birkaç saat buzdolabında muhafaza edip çökelti süzülüp kurutuldu (Böylece benzaldehit türevleri hazır hale geldi [Çizelge 2.2]) (Göker ve ark., 2005; Özden ve ark., 2005; Ateş-Alagöz e ark., 2006; Alp ve ark., 2009, Püsküllü ve ark., 2015).

Çizelge 2.1. Kullanılan benzaldehit türevi bileşiklerin ve Na₂S₂O₅ katım ürünlerinin miktarı ve % verimleri.



R	% Verim	R	% Verim
4-kloro	88	4,4-bifenil	94
3-Kloro	92	4-dimetilamin	89
2-Kloro	95	3-formil	87
2,4-dikloro	94	4-formil	88
2,6-dikloro	87	2-fluoro	80
3,4-dikloro	85	3-fluoro	82
4-etil	95	2,4-difluoro	80
4-bromo	92	2-benziloksi	85
2,4-dimetoksi	90	4-benziloksi	85
3,4-dimetoksi	89	2-metoksi	88
4-metoksi	92	2,4-dimetil	93
2-metil	95	4-metil	94
2,4-dibenziloksi	88		



A	% Verim
Benzofuran-2-il	80
2-naftil	85
1-naftil	87
İndol-3-il	90
1-metil indol-3-il	92

2.2.1.6. 5. Basamak: Amidin Grubu İçeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi

Hedeflenen sonuç ürünler, 3-amino-4-sikloheksilamino-benzamidin bileşiğinin, aldehitlerin Na₂S₂O₅ katım ürünleri ile DMF içerisindeki 6 saat 100 °C'de reaksiyonuyla elde edildi (Ridley et al., 1965). Süre sonunda reaksiyon ortamı Na₂CO₃ çözeltisi ile çöktürüldü ve süzüldü. Oluşan ham ürünlerin bir kısmı, kolon kromatografisi ile, klorofom : metanol : amonyak (10 : 1 : 0.1) solvan karışımı kullanılarak saflaştırılırken, bir kısmı ise metanolden kristallendirildi. Bileşiklerin HCl tuzları, HCl gazı geçirilmiş alkol karışımı içinde elde edilmiştir.

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Aydınlatma Yöntemleri

2.2.2.1 Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları dimetilsülfoksit-*d*₆ (DMSO-*d*₆)'de çözülerek alınmıştır. Bu çözücüler %100 döterolanmış olmayıp %98-99,8 oranından

döteryum içerdiklerinden spektrumlarda çözücülerin döterolanmamış formlarının da pikleri mevcuttur. DMSO- d_6 ile çözülen bileşiklerin 2,20- 2,40 ppm aralığında gözlenen pik, çözücü içindeki döterolanmamış DMSO'dan ileri gelmektedir. Ayrıca DMSO- d_6 ile yapılan analizlerde 3,25-3,65 ppm aralığında gözlenen pik çözücü içindeki sudan ileri gelen piklerdir.

1-Sikloheksilamino-2-süstitüefenil-5-karboksamidin yapısı bileşiklerde aromatik protonlar 6.85-8.35 ppm arasında, sikloheksildeki $-CH_2$ protonları ise 1.14-1.52 ppm arasında, benzimidazolün N atomuna bağlı sikloheksil $-CH$ 'ı ise 3.84-4.42 ppm de gözlenmiştir. Benzimidazolün 2. konumundaki fenil halkasına bağlı metil ve etil protonları 1.24-2.77 ppm arasında, metoksi protonları singlet, 3.80-3.86 ppm arasında, benzil $-CH_2$ 'sine ait protonlar ise singlet, 5.18-5.25 ppm arasında gözlenmiştir. Amidin grubuna ait protonlar bazı spektrumlarda 9.08-9.36 ppm arasında geniş singlet 4H, bazı spektrumlarda 2H ve 2H singlet piki şeklinde şeklinde gözlenirken, bazı spektrumlarda ise paramagnetik kayma nedeni ile gözlenememiştir.

2.2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin MASS Spektral Analiz Yöntemleri

MASS spektral analizleri, Elektrosprey İyonizasyon (ESI) Yöntemi uygulanarak yapılmıştır. ESI yönteminde numune polar ve uçucu bir çözücüde çözülerek cihaza verilir ve iyonlaşan molekül protonize olarak dedektöre ulaştığı için moleküler iyon piki $M+H$ olarak gözlenmektedir. Ek olarak, bazı spektrumlarda gözlenen $M+H+1$ ve $M+H+2$ pikleri, moleküldeki ^{12}C atomunun ^{13}C izotopu ile yer değiştirdiği anlamına gelmektedir. Brom ve klor gibi, izotoplarının bağlı bollukları birbirine oldukça yakın hatta eşit olan(a), atomları içeren bileşiklerde de $M+H+2$ ve $M+H+4$ pikleri gözlenmiştir. Bu piklerin görülebilecek bağlı bolluk oranlarına ilişkin bilgiler Çizelge 2.2.'de verilmiştir (Pavia ve ark., 2014).

Çizelge 2.2. Klor ve brom atomu içeren bileşiklerde çeşitli brom ve klor sayısı kombinasyonları için MASS spektrumunda gözlenebilecek izotop piklerinin % bağıl bolluk oranları.

Br/Cl Sayısı	M+H	M+H+2	M+H+4
Br	100	98	-
Cl	100	33	-
Cl ₂	100	65	11
BrCl	77	100	25

*Değerler, MASS spektrumunun ESI (+) yöntemi ile alındığı gözetilerek yazılmıştır (Pavia et al., 2014).

2.2.2.3 Sentezlenen Bileşiklerin Elementel Analizi

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri yapılmış ve bileşiklerin içerdiği C, H, ve N yüzdeleri bulunmuş, bu bulgular teorik hesaplamalarla karşılaştırılarak bileşiklerin saflığı ve içerdikleri su, etanol ve HCl miktarları belirlenmiştir. İncelenen tüm bileşiklerdeki C, H ve N elementlerinin miktarı % $\pm 0,4$ sınırları içinde bulunmuştur.

2.2.3. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayini Yöntemi

Mikrobiyolojik çalışmalarda *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *C. albicans* ATCC 10231 standart suşları ve bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen klinik izolatları kullanılmıştır. İzolatların direnç durumları Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile CLSI kılavuzlarına (CLSI, 2008) uygun olarak araştırılmış (Sokett ve Valley, 2006) ve dirençli suşlar çalışmaya alınmıştır.

Referans antimikrobiyal maddelerin stok çözeltileri su/0,1 N NaOH çözeltisi (ofloksazin), pH 8 PBS (ampisilin trihidrat), DMSO (amfoterisin B) ve distile su

(gentamisin sülfat, vankomisin, Amfoterisin B) ile hazırlanmıştır. Sentezlenen sonuç bileşiklerin stok çözeltileri ise DMSO ile hazırlanmıştır.

Öncelikle mikroorganizmalar saflık ve canlılık kontrolü için tek koloni ekim yöntemi ile pasajlanmıştır. Bakteriler 37°C’de 24 saat MHA plaklarında, mantarlar ise 35°C’de 24–48 saat SDA plaklarında inkübe edilmişlerdir. Sentezlenen sonuç bileşikler 96 kuyucuklu mikroplakalarda sıvı besiyerinde (MHB ya da RPMI-1640) dilüe edilerek 1024; 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir. Referans antimikrobiyal ilaçlar 96 kuyucuklu mikroplakalarda sıvı besiyerinde (MHB ya da RPMI-1640) dilüe edilerek 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir.

Mueller Hinton Broth (MHB) besiyerinde bakteriyel duyarlılık testi gerçekleştirilmiştir (CLSI, 2008). Duyarlılık testinde kullanılacak bakteri süspansiyonları 0,5 McFarland (10^8 cfu/ml) yoğunluğundaki gecelik kültürden taze besiyeri ile dilüe edilerek 10^6 cfu/ml yoğunluğunda hazırlanmıştır. 10^6 cfu/ml yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu, 0,1 ml dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 10^5 cfu/ml bakteri vardır. Mikroplakalar 35°C’de 24 saat inkübe edilmiştir.

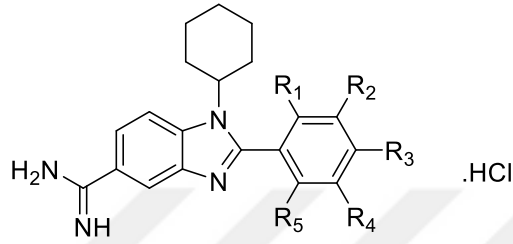
Fungal duyarlılık testi L-glutamin içeren pH 7 MOPS ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyerinde gerçekleştirilmiştir (CLSI, 2006). İnokülasyon için, McFarland 0,5 yoğunluğuna (10^6 cfu/ml) ayarlanan maya süspansiyonu 1/100 ve bunu takiben 1/20 oranında seyreltilmiş, 0,1 ml dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 0,9 ml olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 5×10^2 cfu/ml maya vardır. Mikroplakalar 35°C’de 24-48 saat inkübe edilmiştir.

DMSO, PBS, su / 0,1 N NaOH çözeltisi, saf mikroorganizma ve saf besiyeri kontrol olarak kullanılmıştır. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değeri olarak tespit edilmiştir.

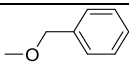
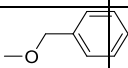
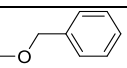
3. BULGULAR

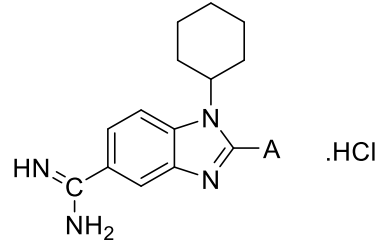
3.1. Sentezlenen Sonuç Bileşikler ve Bu Bileşiklere Ait Sentez/Analiz Bulguları

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin listesi ve kimyasal okunuşları



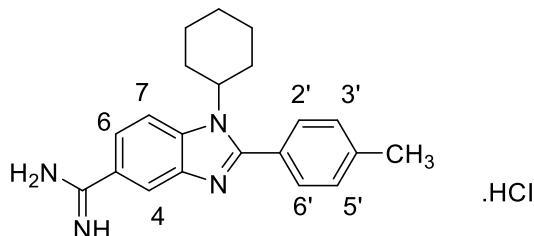
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Kimyasal Okunuşu
M1	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-metilfenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M2	-H	-H	C ₂ H ₅	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-etilfenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M3	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M4	-H	-H	-Br	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M5	-H	-H	-Cl	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M6	-H	-H		-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-dimetilaminofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M7	-H	-H		-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-benziloksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M8	-H	-H		-H	-H	1-Sikloheksil-2-(1,1'-bifenil-4-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M9	-H	-H	-COOH	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-karboksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M10	-H	-COOH	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(3-karboksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M11	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Kimyasal Okunuşu
M12		-H	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2-benziloksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M13	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M14	-F	-H	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2-florofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M15	-H	-F	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(3-florofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M16	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2,4-dimetilfenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M17	-OCH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2,4-dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M18	-F	-H	-F	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2,4-diflorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M19	-Cl	-H	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2-klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M20	-H	-Cl	-H	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(3-klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M21	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(3,4-diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M22	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(2,4-diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M23	-Cl	-H	-H	-H	-Cl	1-Sikloheksil-2-(2,6-diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M24	-H	-NO ₂	-Cl	-H	-H	1-Sikloheksil-2-(4-kloro-3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M25	-H			-H	-H	1-Sikloheksil-2-(3,4-dibenziloksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl



Bileşik	A	Kimyasal Okunuşu
M26		1-Sikloheksil-2-(naftalen-2-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M27		1-Sikloheksil-2-(naftalen-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M28		1-Sikloheksil-2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M29		1-Sikloheksil-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl
M30		1-Sikloheksil-2-(benzofuran-2-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamidin HCl

3.1.1. M1 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-metilfenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %35

Erime Noktası : 264-266 °C

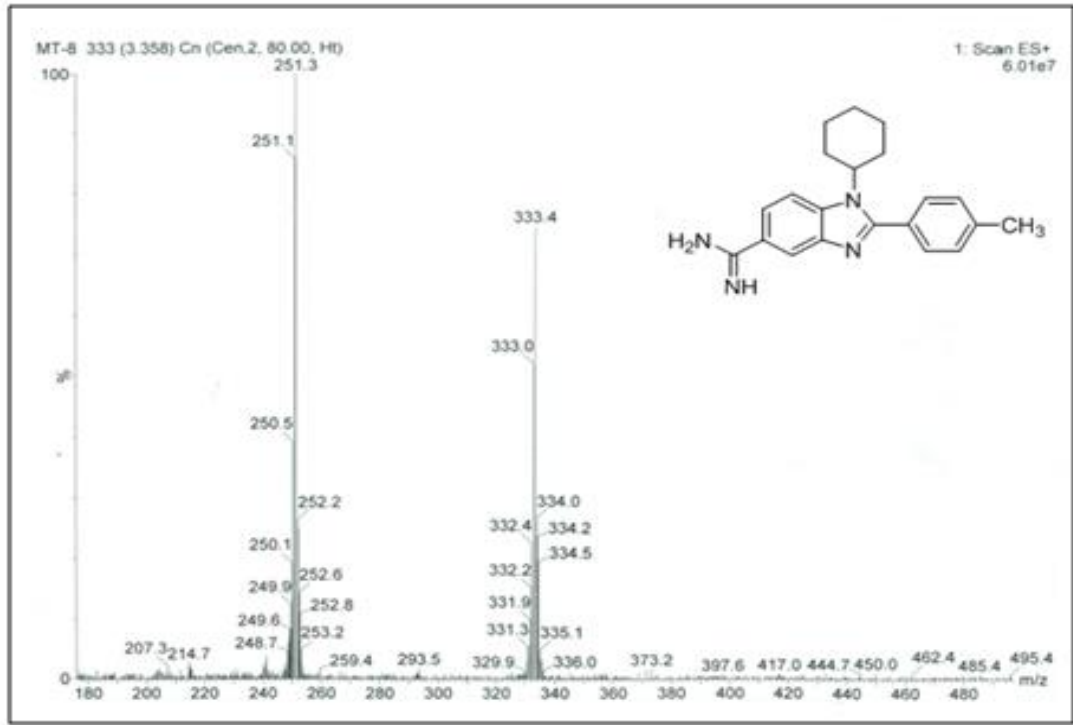
Elementel Analiz : C₂₁H₂₄N₄ . 1,5 HCl . 0,5 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,89	7,10	13,97
Bulunan	65,55	7,23	14,01

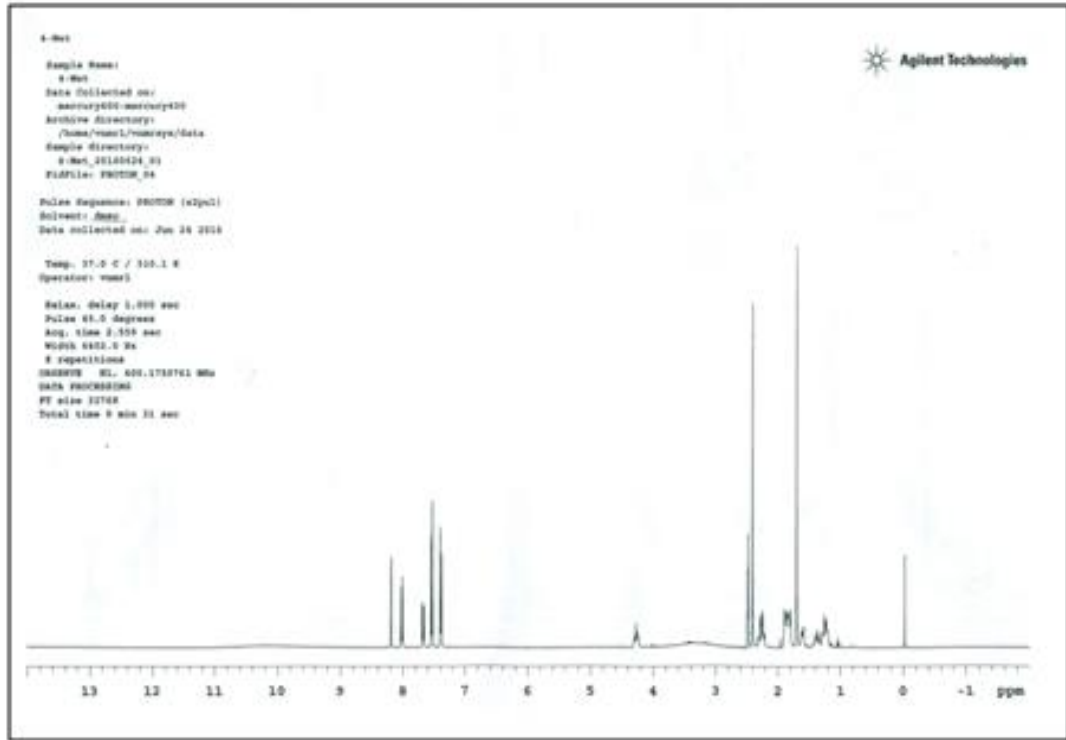
MASS Spektromu, m/z (%): 333.4 (M+H, %80), 251.3 (%100)

¹H-NMR Spektumu (DMSO-d₆) : 1.20-1.40 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.61 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.80-1.89 (q, 4H, sikloheksil -CH₂), 2.21-2.30 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.40 (s, 3H, -CH₃), 4.24-4.30 (m, H, sikloheksil -CH), 7.39 (d, 2H, J_o=7.6 Hz, H-3',5'), 7.53 (d, 2H, J_o= 8.4 Hz, H-2',6'), 7.68 (dd, H, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz, H-6), 8.01 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-7), 8.19 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-4)

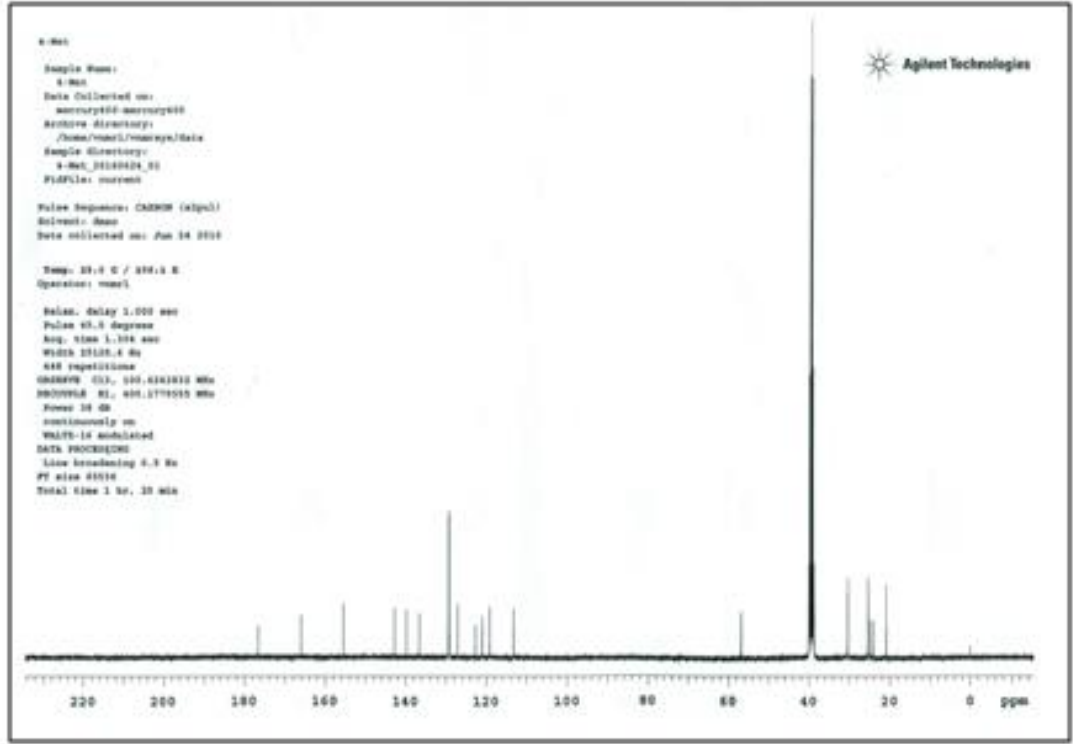
¹³C-NMR Spektumu (DMSO-d₆) : 20,91, 24,89, 25,43, 30,38, 56,80, 113.27, 119.24, 121.00, 122.68, 127.14, 129.32, 136.66, 139.79, 142.76, 155.49, 166.04, 176.58



Şekil 3.1. M1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

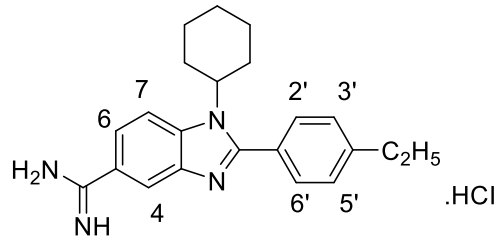


Şekil 3.2. M1 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.3. M1 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.2. M2 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu: 1-Sikloheksil-2-(4-etilfenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin

HCl

Verim : % 40

Erime Noktası : 300 °C (bubbling)

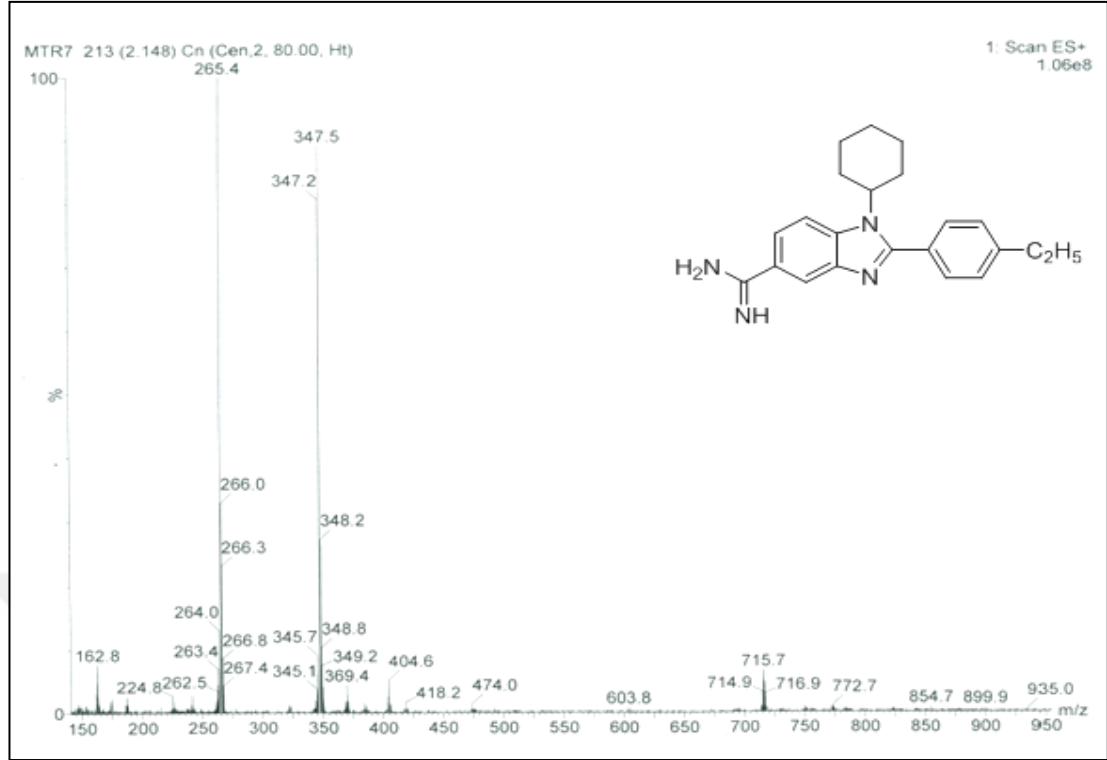
Elementel Analiz : C₂₂H₂₆N₄ . 1,25 HCl . 0,5 C₂H₆O . 0,75 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,22	7,45	14,14
Bulunan	68,50	7,51	14,40

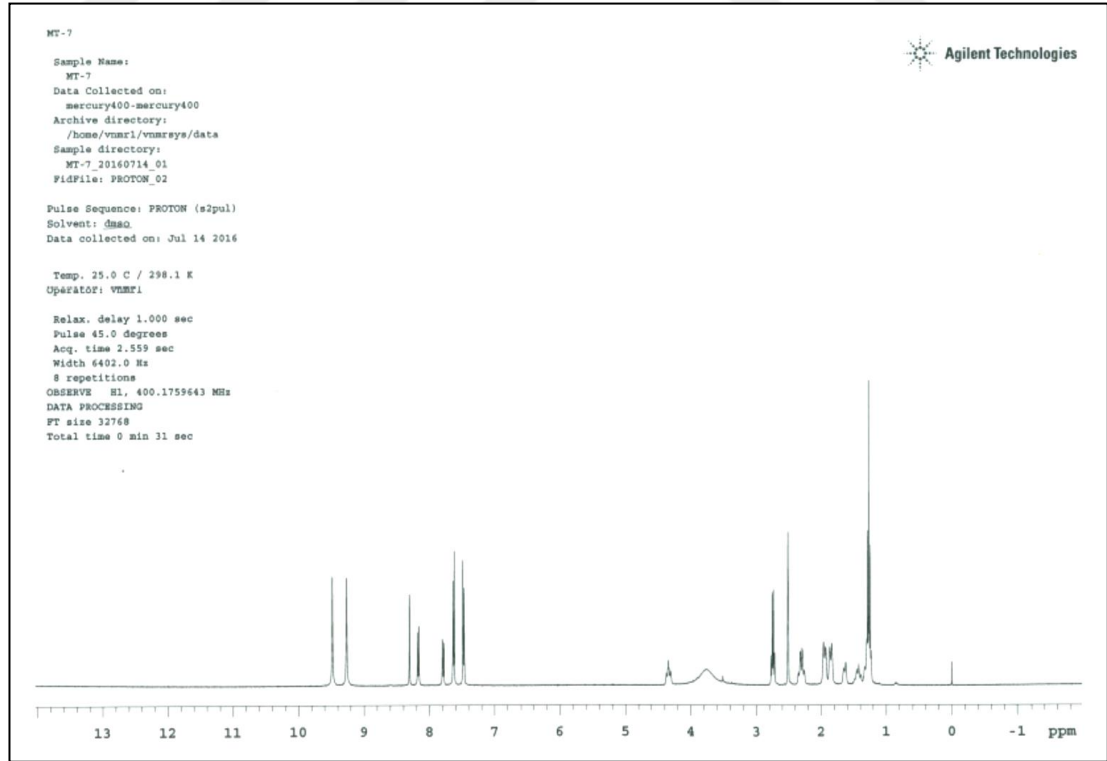
MASS Spektrumu, m/z (%): 347.5 (M+H, %90), 265.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.24.1.38 (t, 3H, -CH₂-CH₃), 1.39-1.45 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.64 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.85 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.94 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.26-2.34 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.71-2.77 (q, 2H, -CH₂-CH₃), 4.31- 4.37 (m, H, sikloheksil -CH), 7.47 (d, 2H, J_o=8.0 Hz, H-3',5'), 7.63 (d, 2H, J_o=8.0 Hz, H-2',6'), 7.79 (dd, H, J_o= 8.8 Hz, J_m= 1.6 Hz, H-6), 8.17 (d, H, J_o= 8.8 Hz, H-7), 8.30 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-4), 9.26 (s, 2H), 9.48 (s, 2H)

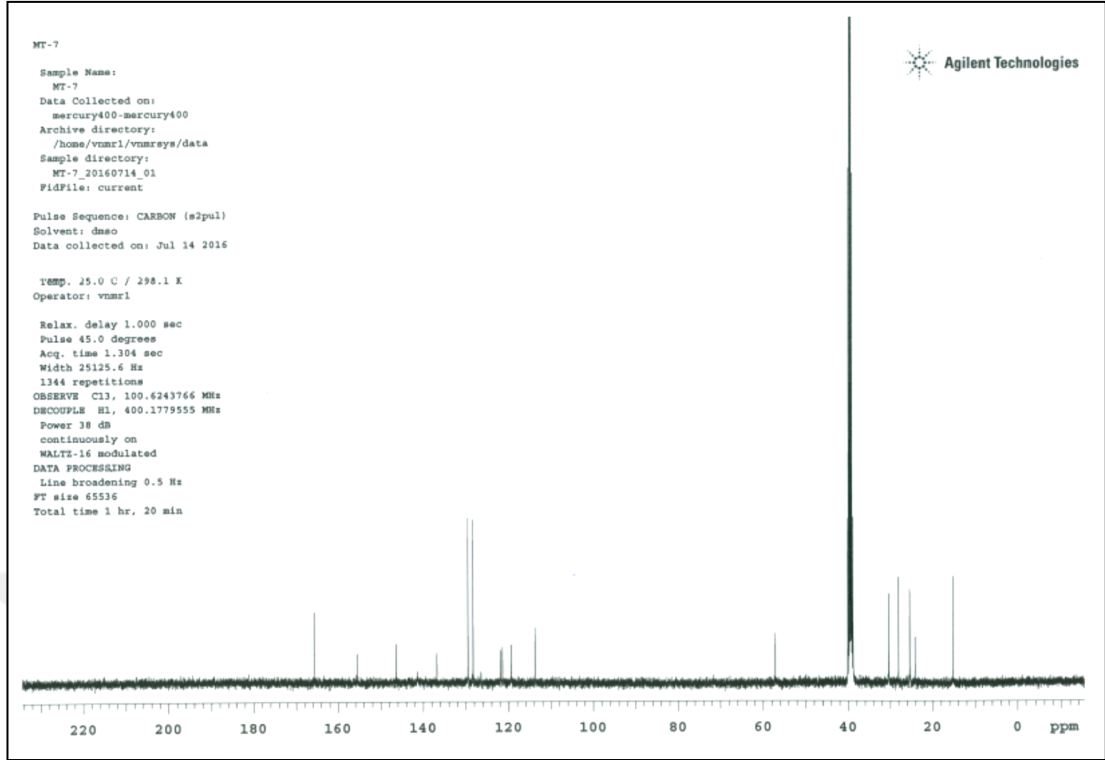
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 15.20, 24.16, 25.45, 28.01, 30.35, 57.18, 113.81, 119.46, 121.43, 121.93, 126.47, 128.29, 129.48, 136.86, 141.39, 146.46, 155.48, 165.71



Şekil 3.4. M2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

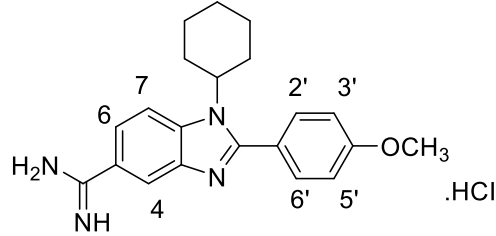


Şekil 3.5. M2 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.6. M2 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.3. M3 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %70

Erime Noktası : 118-120 °C

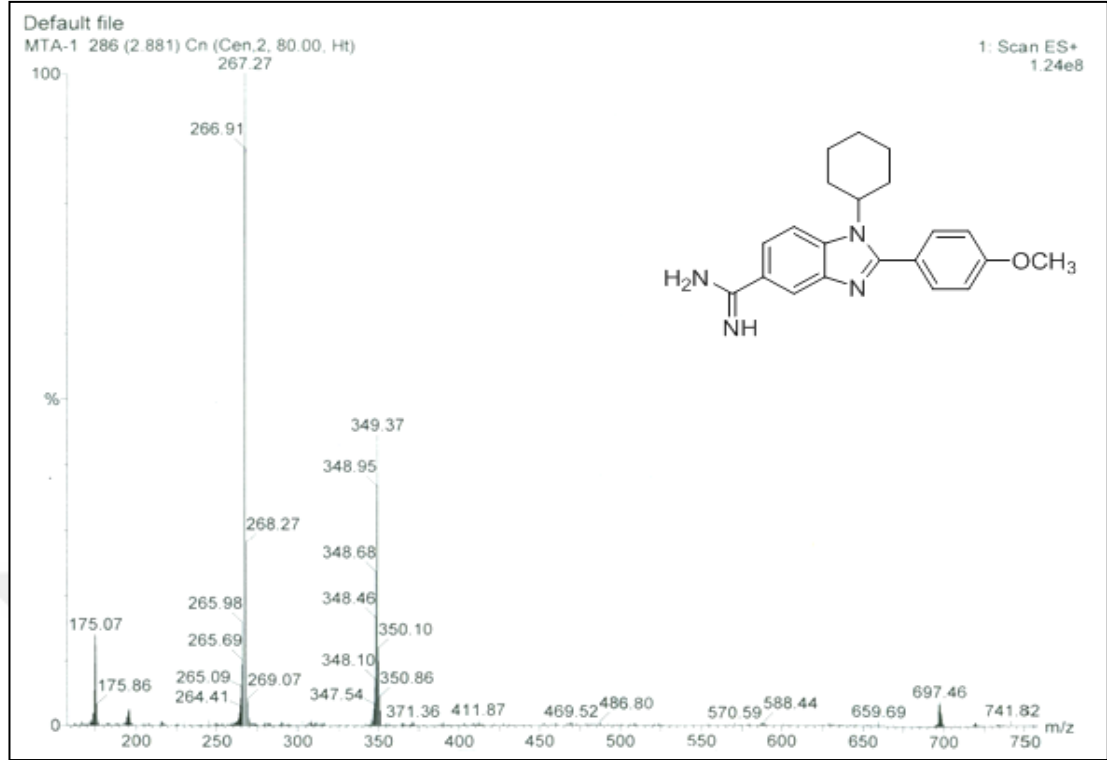
Elementel Analiz : C₂₁H₂₄N₄O . 1,25 HCl . 0,25 C₂H₆O . 3 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,19	7,18	12,19
Bulunan	56,35	7,01	12,50

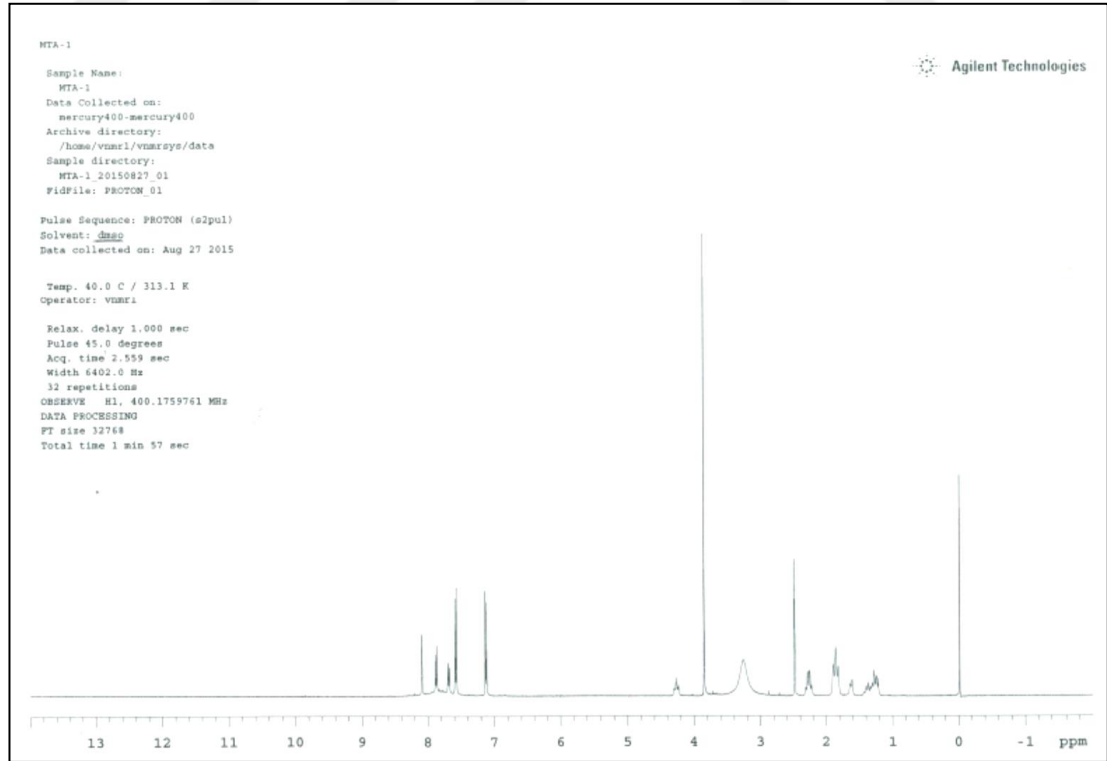
MASS Spektrumu, m/z (%): 349.37 (M+H, %50), 267.27 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.22-1.40 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.63 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.81-1.89 (t, 4H, sikloheksil -CH₂), 2.22-2.31 (m, 2H, sikloheksil CH₂), 3.84 (s, 3H, -OCH₃), 4.23-4.26 (t, H, sikloheksil -CH), 7.12 (d, 2H, J_o=8.8 Hz, H-3',5'), 7.58 (d, 2H, J_o= 8.8 Hz, H-2'-6'), 7.68 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-6), 7.87 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-7), 8.09 (d, H, J_m=1.2 Hz, H-4)

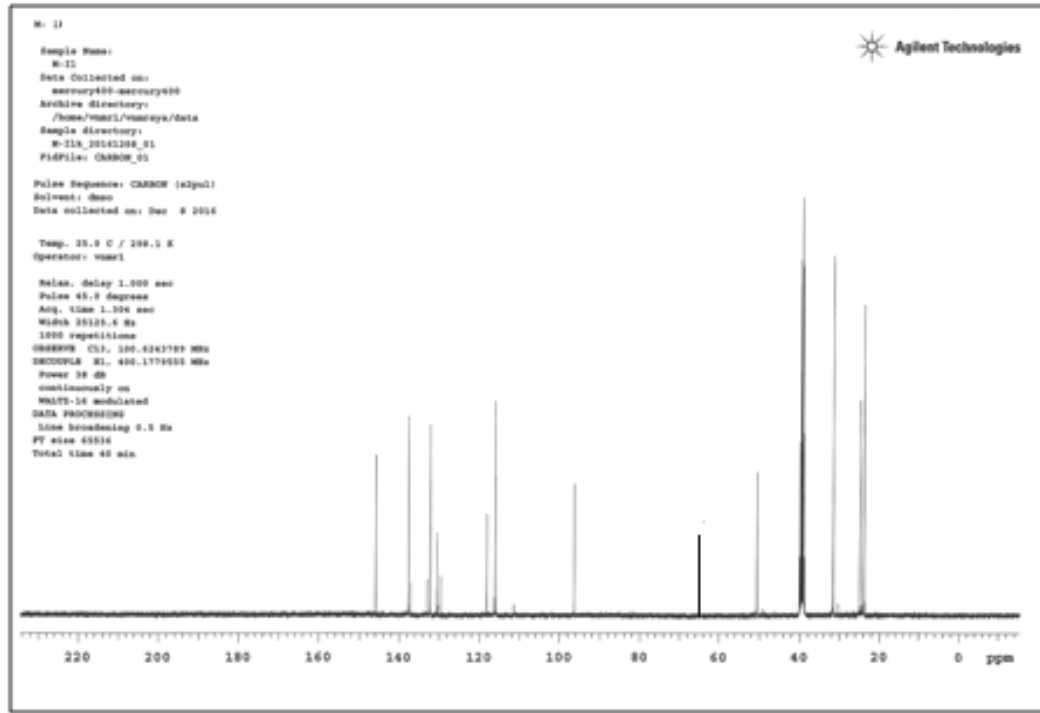
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.82, 25.45, 32.95, 57.09, 62,25, 113.69, 120.21, 121.15, 121.81, 123.92, 129.17, 131.49, 131.91, 137.26, 142.69, 154.69, 165.78



Şekil 3.7. M3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

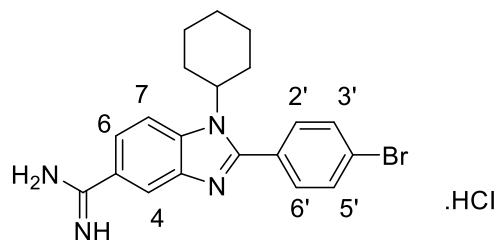


Şekil 3.8. M3 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.9. M3 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.4. M4 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-bromofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %48

Erime Noktası : 344-347 °C

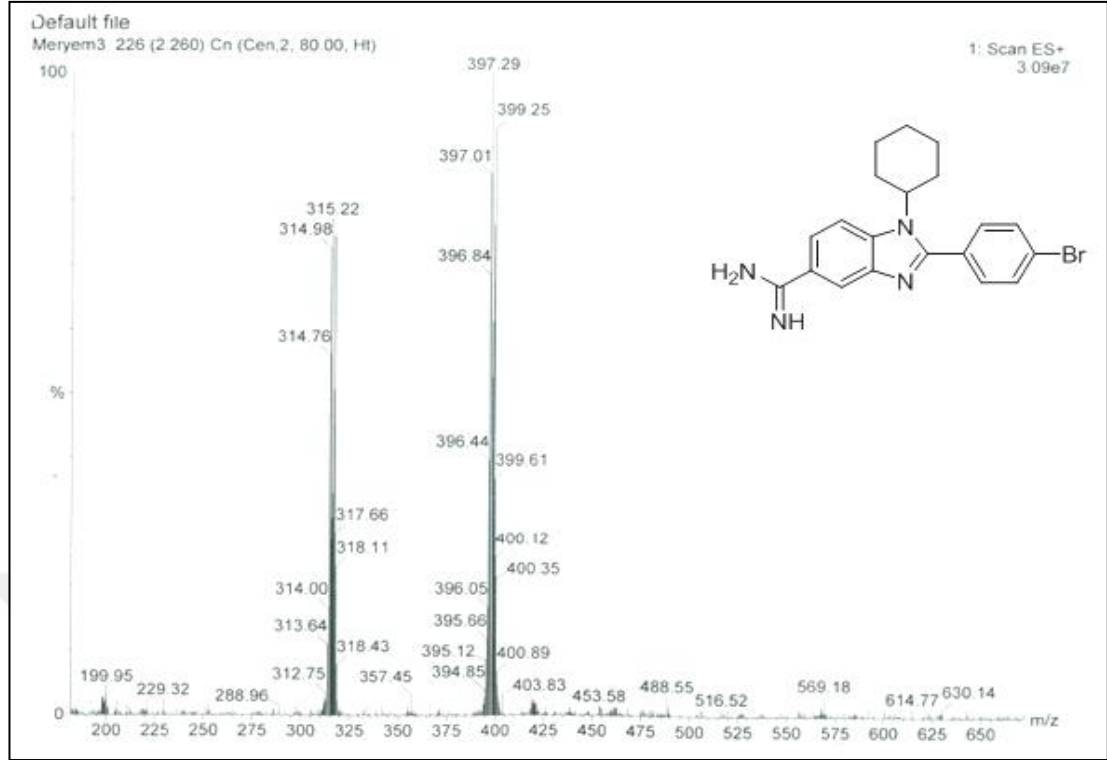
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁BrN₄ .3 HCl . 1,25 H₂O . 0,65 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	45,75	5,48	10,02
Bulunan	45,53	5,45	10,38

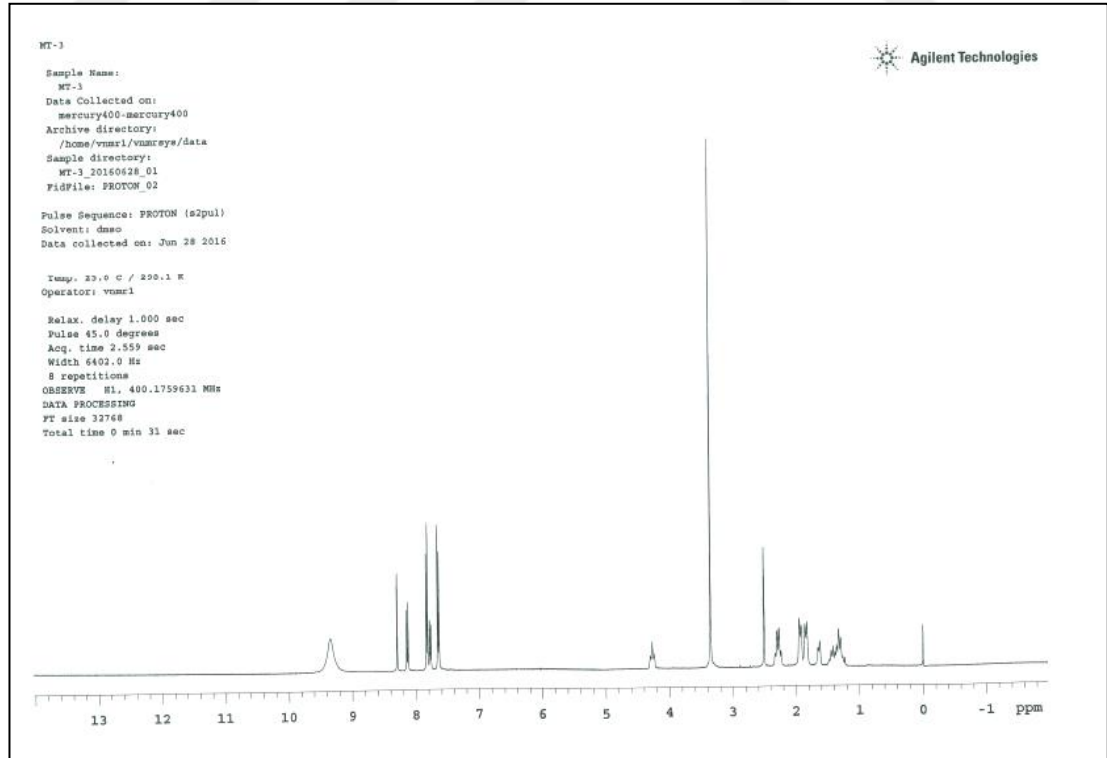
MASS Spektrumu, m/z (%): 397.29 (M+H, %100), 399.25 (M+H+2, %95)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.23-1.44 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.63 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.84 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.93 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.32 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24- 4.30(m, H, sikloheksil -CH), 7.65 (d, 2H, Jo=8.0 Hz, H-3', 5'), 7.77 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 7.82 (d, 2H, Jo= 8.4 Hz, H-2',6'), 8.13 (d, H, Jo=8.8 Hz, H-7), 8.30 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4), 9.34 (br, s, 4H, NH_{amidin})

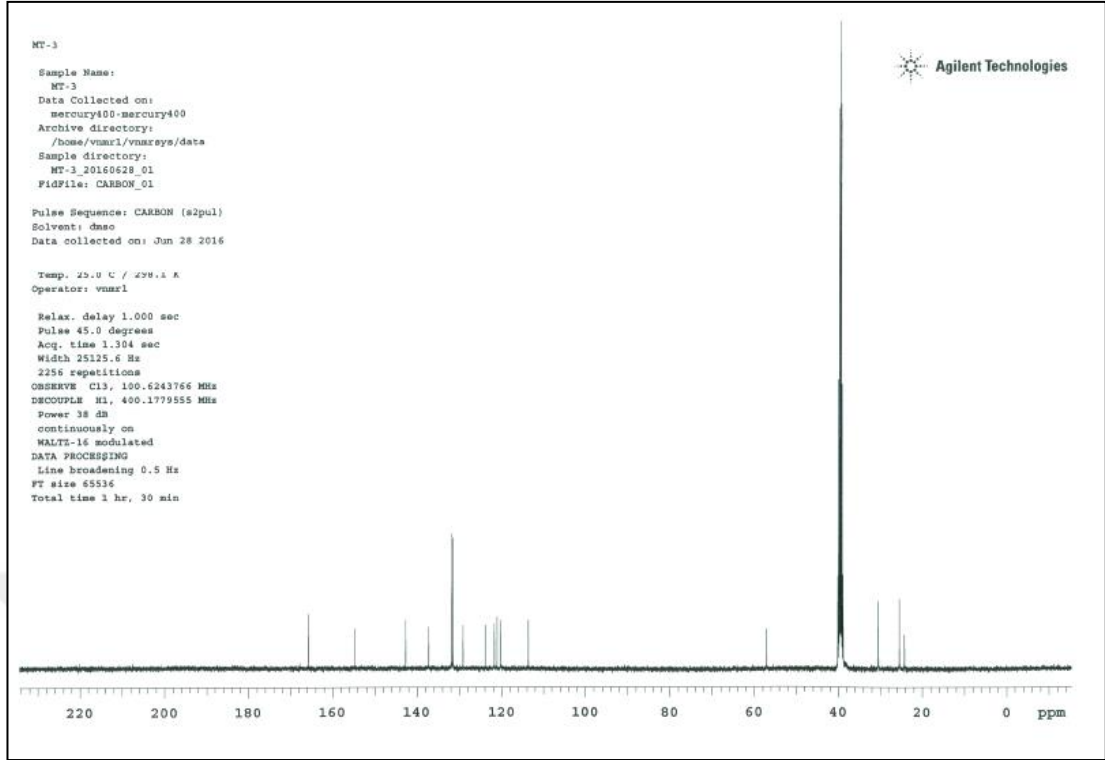
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.19, 25.39, 30.44, 57.08, 113.68, 120.20, 121.14, 121.79, 123.90, 129.16, 131.48, 131.90, 137.25, 142.68, 154.68, 165.76



Şekil 3.10. M4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

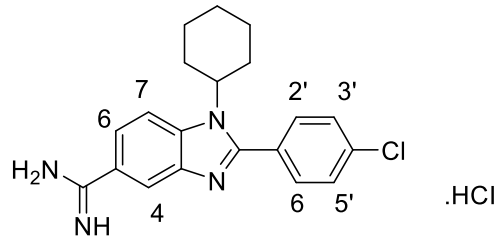


Şekil 3.11. M4 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.12. M4 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.5. M5 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-klorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %25

Erime Noktası : 210-212 °C

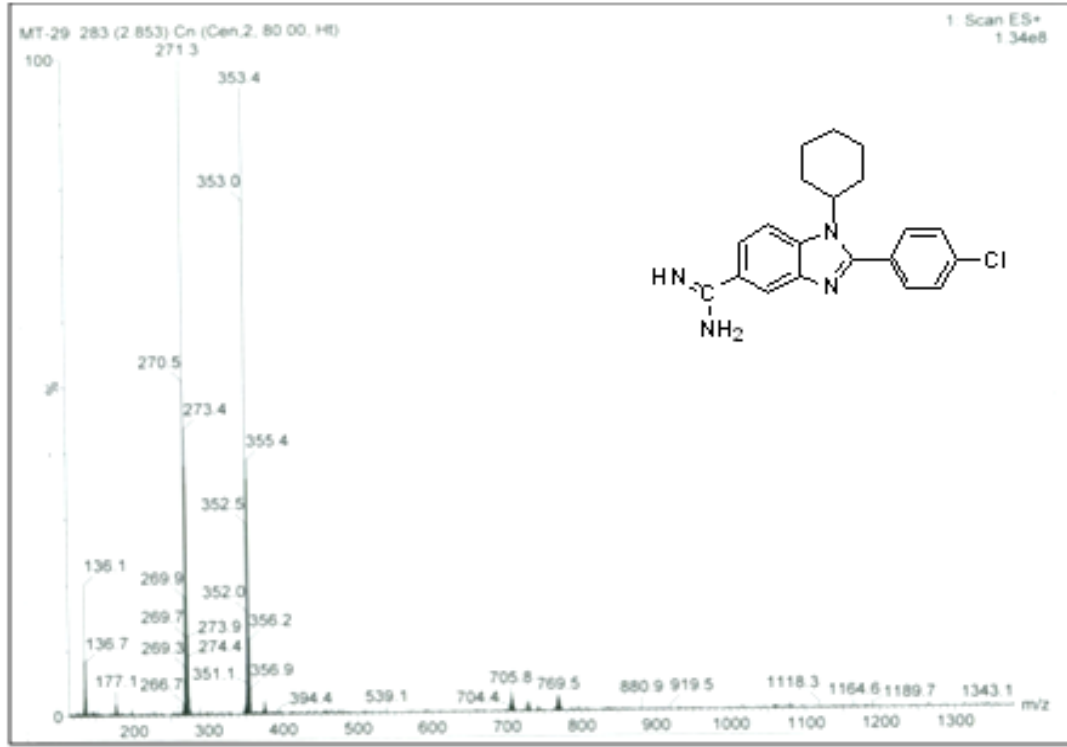
Elementel Analiz : C₂₂H₂₇N₅ . 1,55 HCl . C₂H₆O . 0,25 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	57,45	6,37	12,18
Bulunan	57.72	6,15	11,87

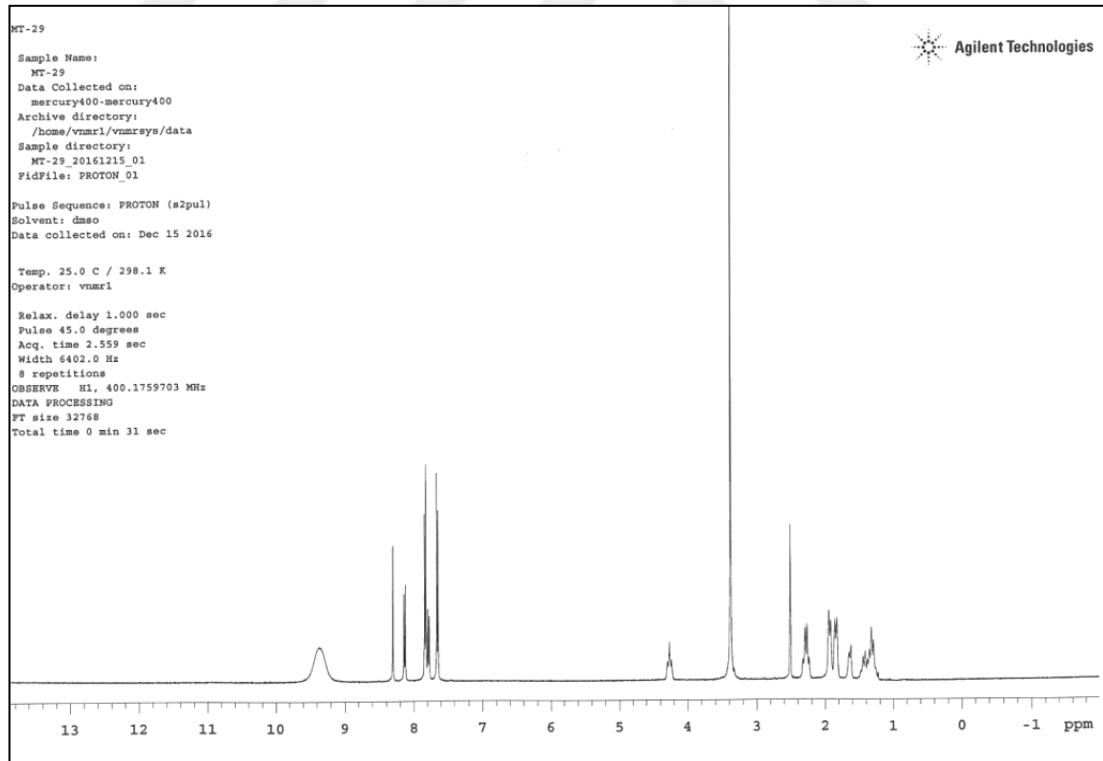
MASS Spektrumu, m/z (%): 353.4 (M+H, %95), 355.4 (%M+H+2, %40), 271.3 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.26-1.44 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.65 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.70 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.93 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.37 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.23-4.30 (m, H, sikloheksil -CH), 7.64 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-3', 5'), 7.78 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=1.6 Hz, H-6), 7.82 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-2', 6'), 8.13 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-7), 8.30 (d, H, J_m=1.2 Hz, H-4), 9.36 (br, s, 4H, NH_{amidin})

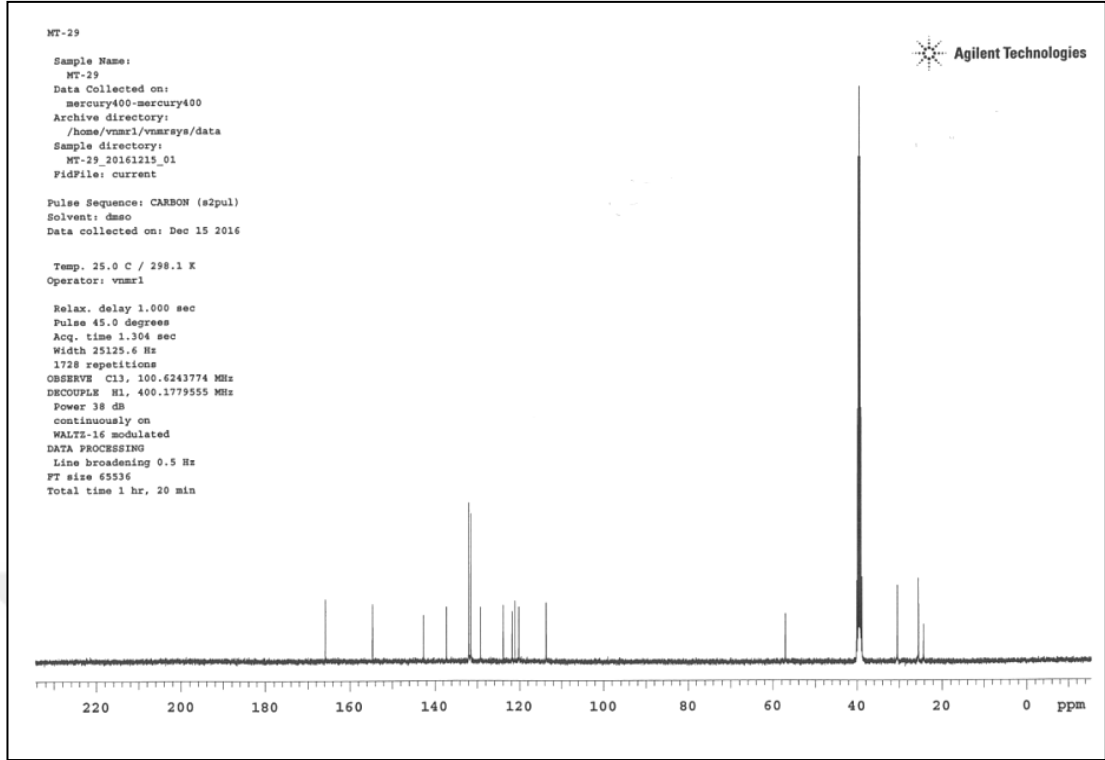
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.21, 25.41, 30.46, 57.09, 113.69, 120.21, 121.15, 121.81, 123.92, 129.17, 131.91, 137.26, 142.26, 142.69, 154.69, 165.78



Şekil 3.13. M5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

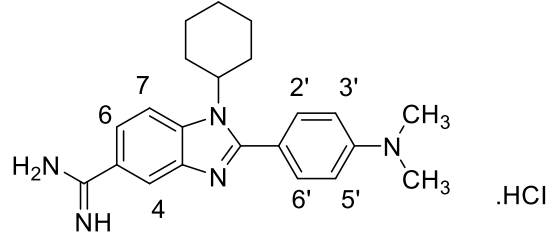


Şekil 3.14. M5 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.15. M5 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.6. M6 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-dimetilaminofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %17

Erime Noktası : 210-212 °C

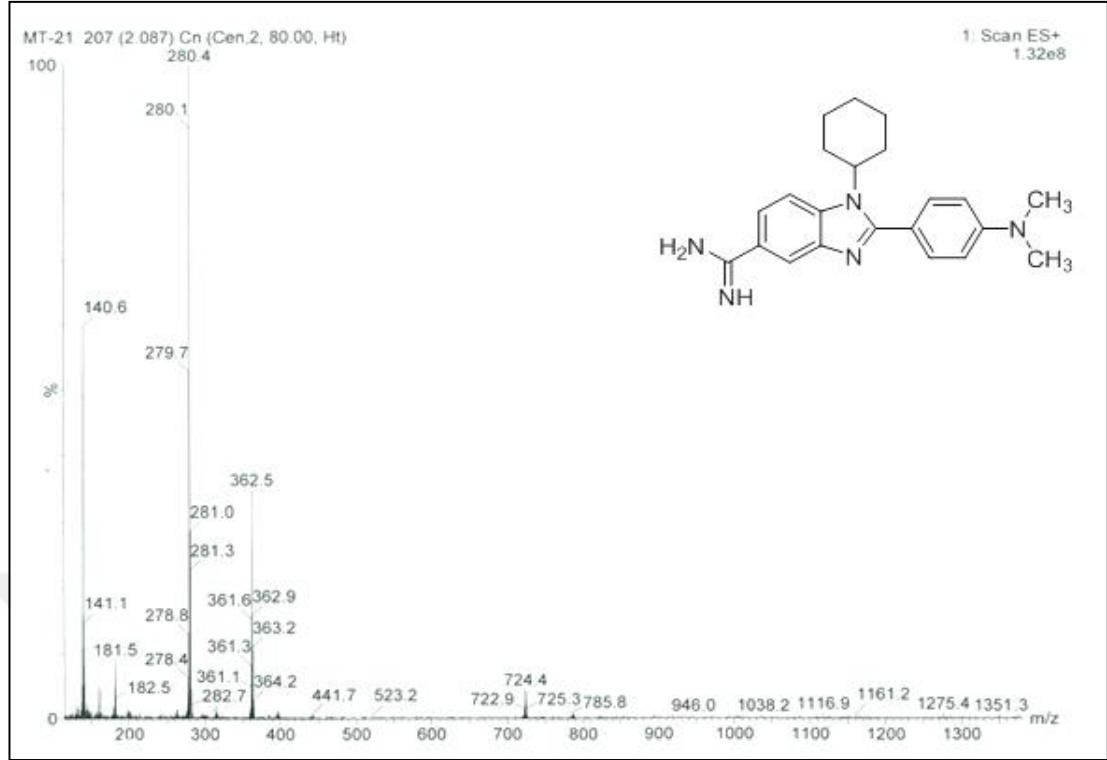
Elementel Analiz : C₂₂H₂₇N₅ . 3 HCl . 1.5 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,61	7,28	12,97
Bulunan	56,05	7,33	12,80

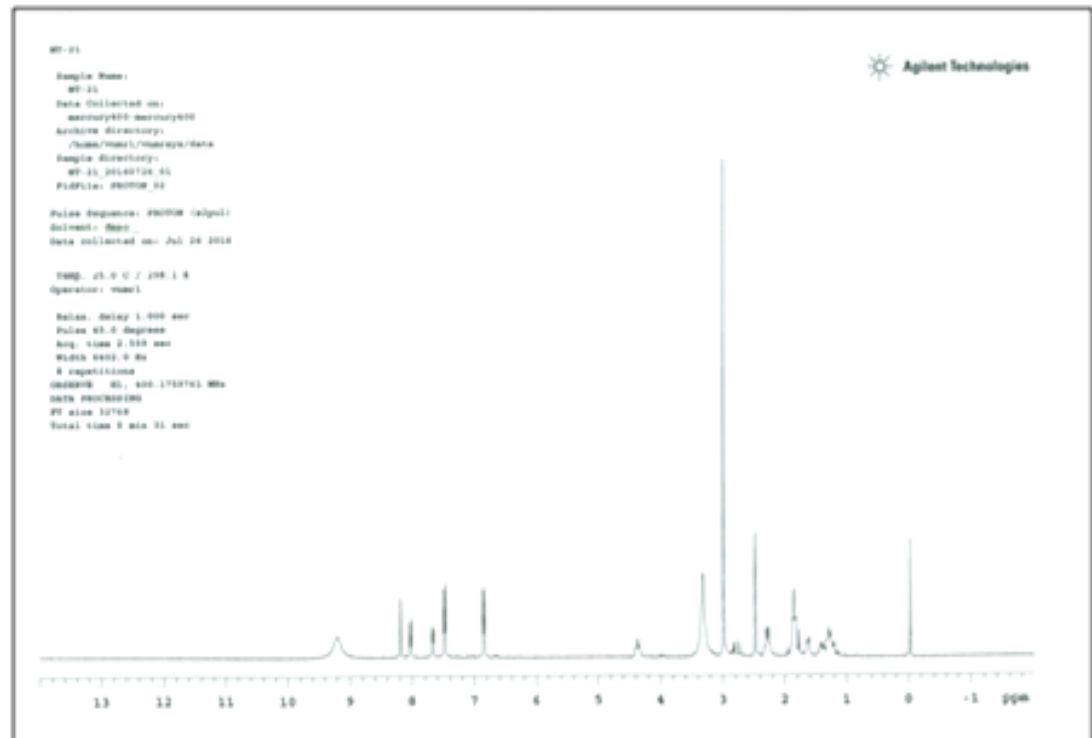
MASS Spektrumu, m/z (%): 362.5 (M+H, %40), 280.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.14-1.42 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.63 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.85 (t, 4H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.32 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.99 (s, 6H, -N(CH₃)₂), 4.37 (t, H, sikloheksil -CH), 6.85 (d, 2H, J_o= 8.4 Hz, H-3',5'), 7.48 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-2', 6'), 7.67 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-6), 8.02 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-7), 8.18 (s, H, H-4), 9.20 (br, s, 4H, NH_{amidin})

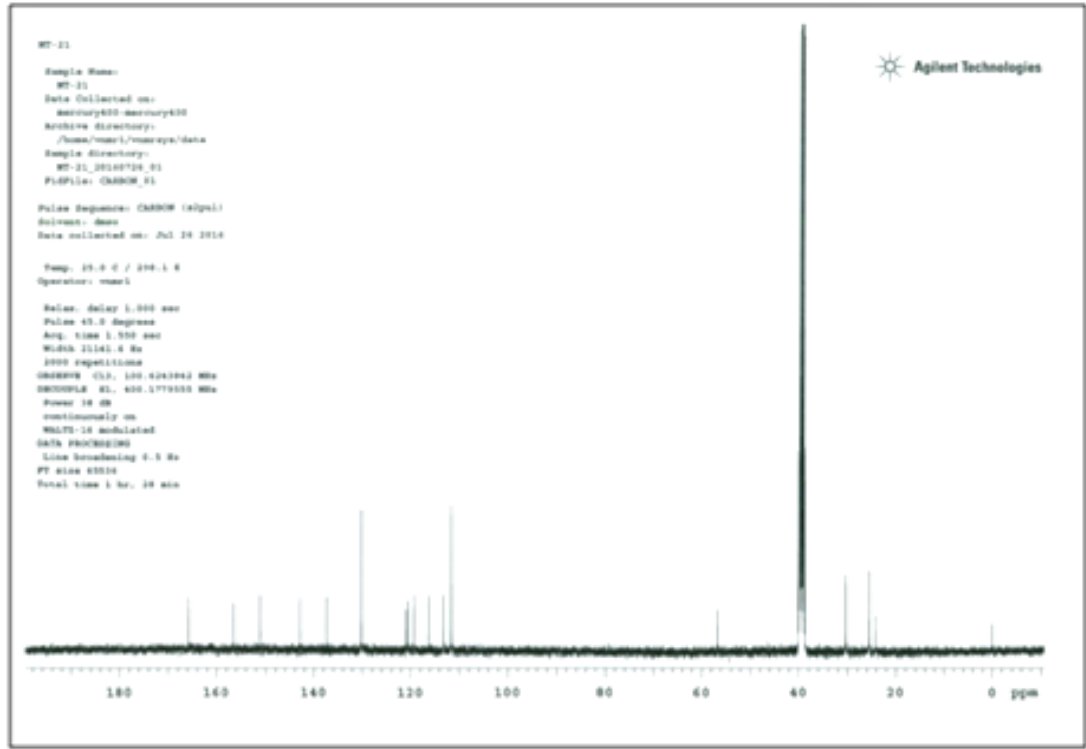
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.19, 25.49, 30.35, 56.79, 111.58, 113.16, 116.24, 119.31, 120.64, 120.90, 130.18, 137.38, 142.91, 151.09, 156.55, 165.83



Şekil 3.16. M6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

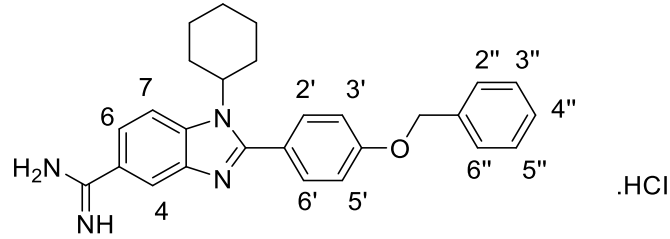


Şekil 3.17. M6 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.18. M6 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.7. M7 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-benziloksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %10

Erime Noktası : 192-195 °C

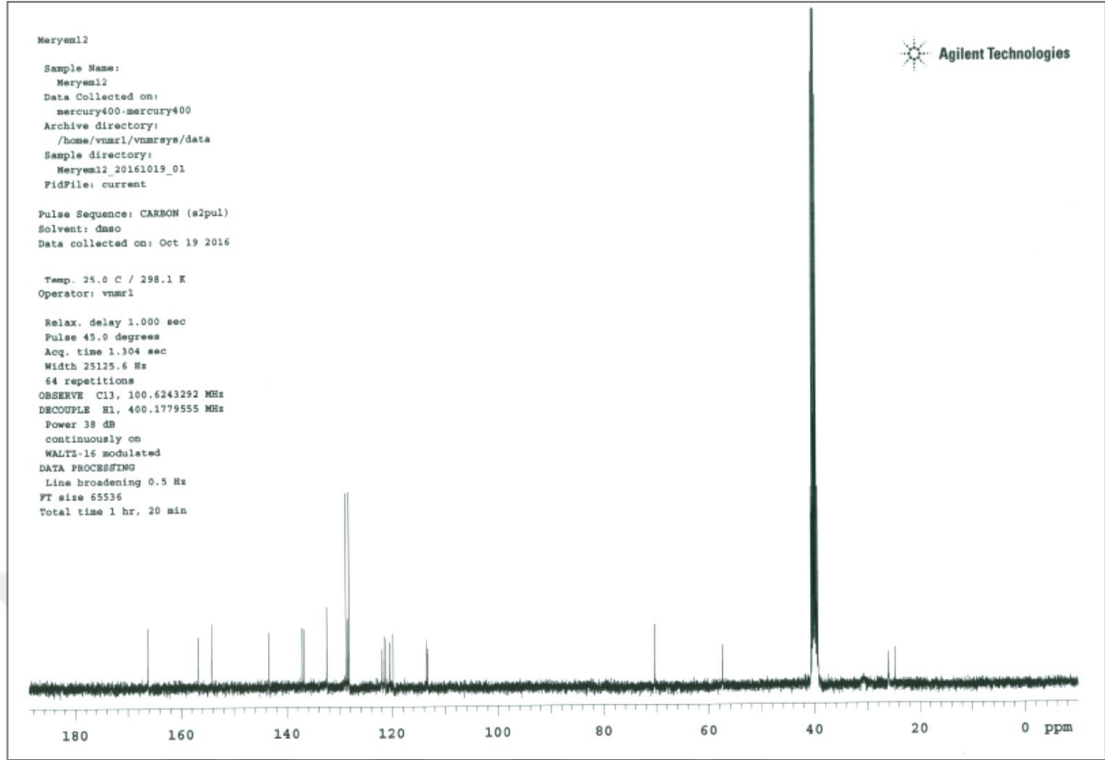
Elementel Analiz : C₂₇H₂₈N₄O. 2HCl . 0,75 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,47	6,21	10,96
Bulunan	63,78	5,89	11,05

MASS Spektrumu, m/z (%): 425.28 (M+H, %70), 343.4 (%100)

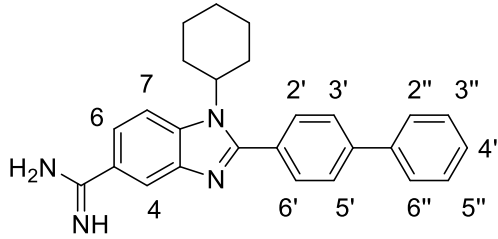
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.1-1.4(m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.5-1.8 (m, 5H, sikloheksil -CH₂), 2.08 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.88-3.94 (t, H, sikloheksil -CH₂), 5.18 (s, 2H, -OCH₂), 7.15 (dd, H, H, Jo=7.2, Jo'=7.6, H-4''), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.44 (dd, H, Jo=7.2 Hz Jm=1.6 Hz), 7.58 (m, H), 7.69 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, Jo=8.4, H-6), 8.00 (d, H, Jo= 8.0 Hz, H-7), 8.24 (d, H, Jm=2 Hz, H-4), 9.08 (br, s, 4H, NH_{amidin})

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.73, 26.00, 27.33, 57.06, 70.28, 113.23, 119.85, 120.43, 121.30, 121.37, 121.88, 128.15, 128.45, 128.81, 132.45, 136.80, 137.15, 143.43, 154.18, 156.79, 166.23



Şekil 3.21. M7 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.8. M8 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(1,1'-bifenil-4-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %15

Erime Noktası : 245 °C (bubling)

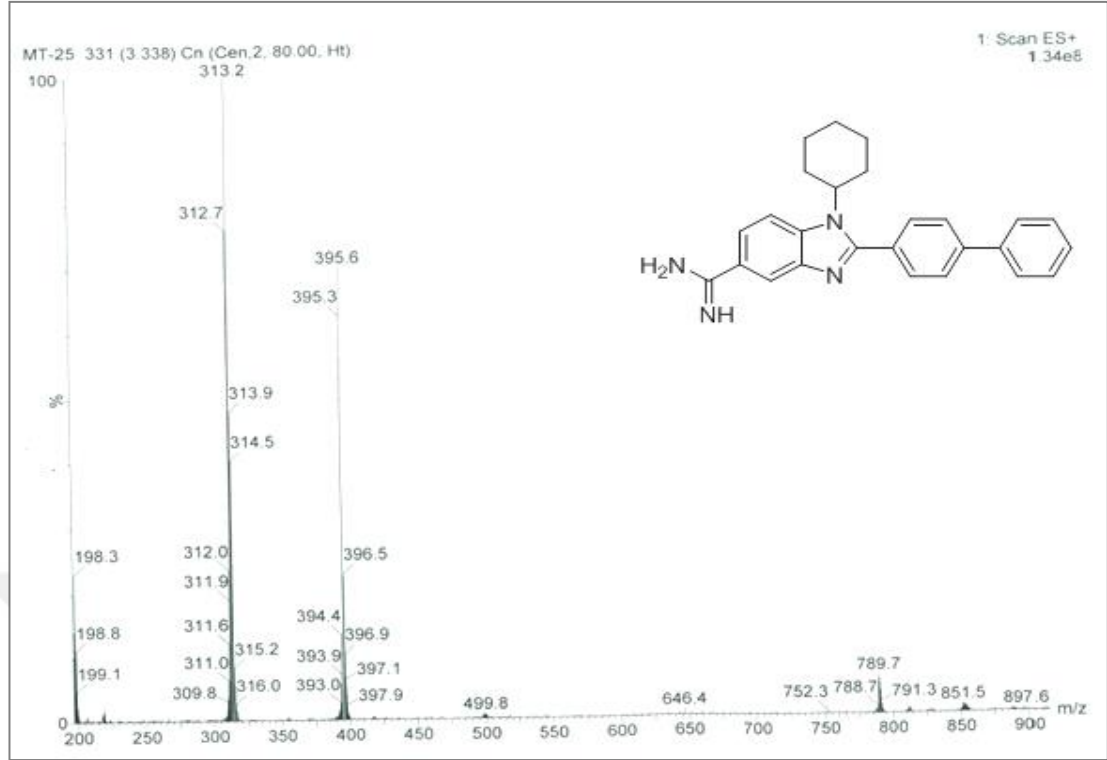
Elementel Analiz : C₂₆H₂₆N₄ . 0,75 HCl . 1,45 C₂H₆O . H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,99	6,59	12,74
Bulunan	70,80	6,41	12,98

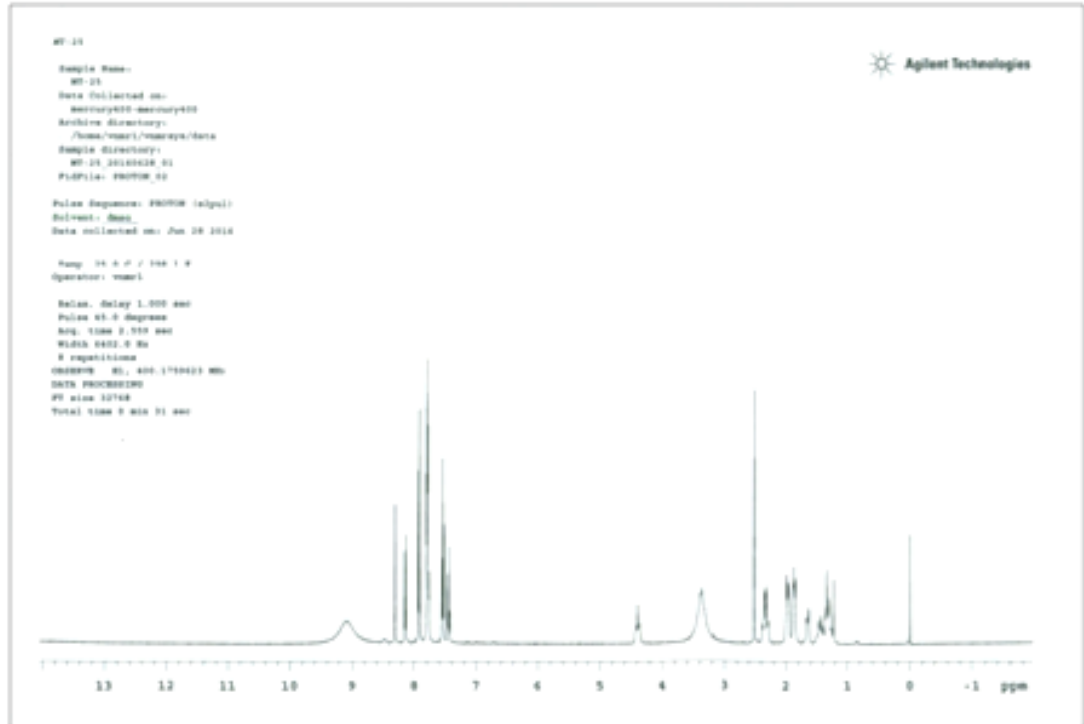
MASS Spektrumu, m/z (%): 395.6 (M+H, %70), 313.2 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.22-1.46 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.64 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.85-1.88 (t, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.97 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.28-2.37 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.36-4.42 (m, H, sikloheksil -CH), 7.44-7.46 (d, H, J_o=8.0, H-6), 7.53 (d, 2H, J_o=7.6, H-3',5'), 7.76-7.81 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''), 7.92 (d, 2H, J_o=8.4, H-2', 6'), 8.14 (d, H, J_o=8.4, H-7), 8.32 (d, H, J_m=0.8, H-4), 9.08 (br, s, 4H, NH_{amidin})

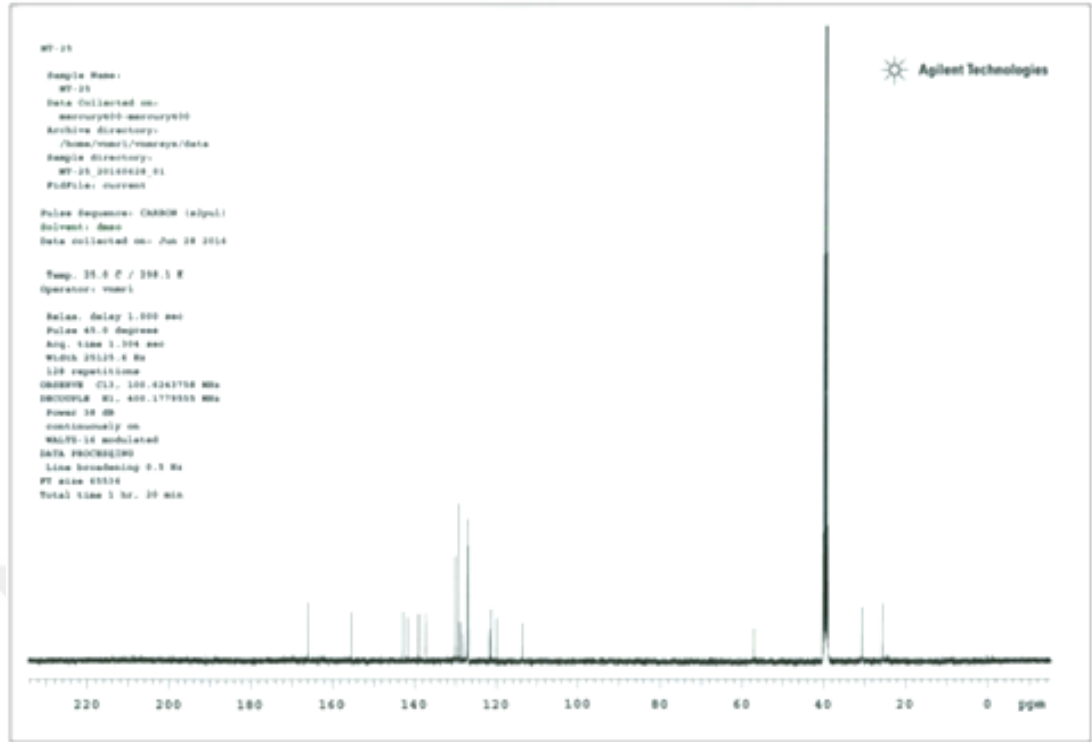
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.22, 25.48, 30.48, 57.06, 113.63, 120.03, 121.26, 121.60, 126.84, 127.03, 128.10, 128.91, 129.10, 130.02, 137.29, 139.03, 141.68, 142.84, 155.43, 165.90



Şekil 3.22. M8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

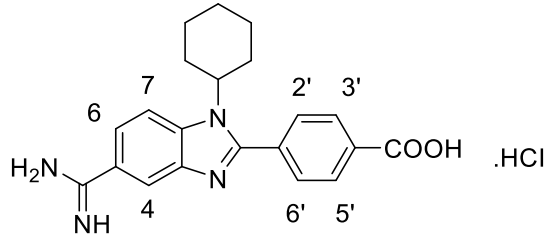


Şekil 3.23. M8 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.24. M8 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.9. M9 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(4-karboksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %55

Erime Noktası : 280-282 °C

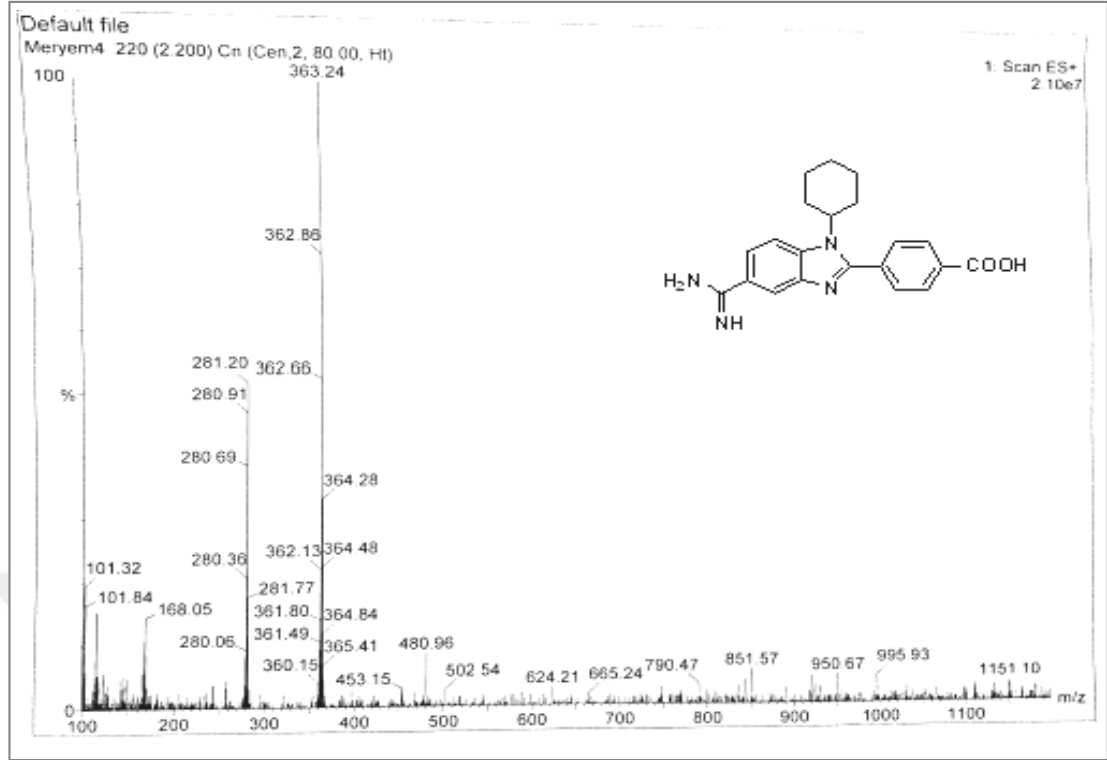
Elementel Analiz : C₂₁H₂₄N₄ . 3HCl

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,59	6,12	15,46
Bulunan	70,01	6,15	15,01

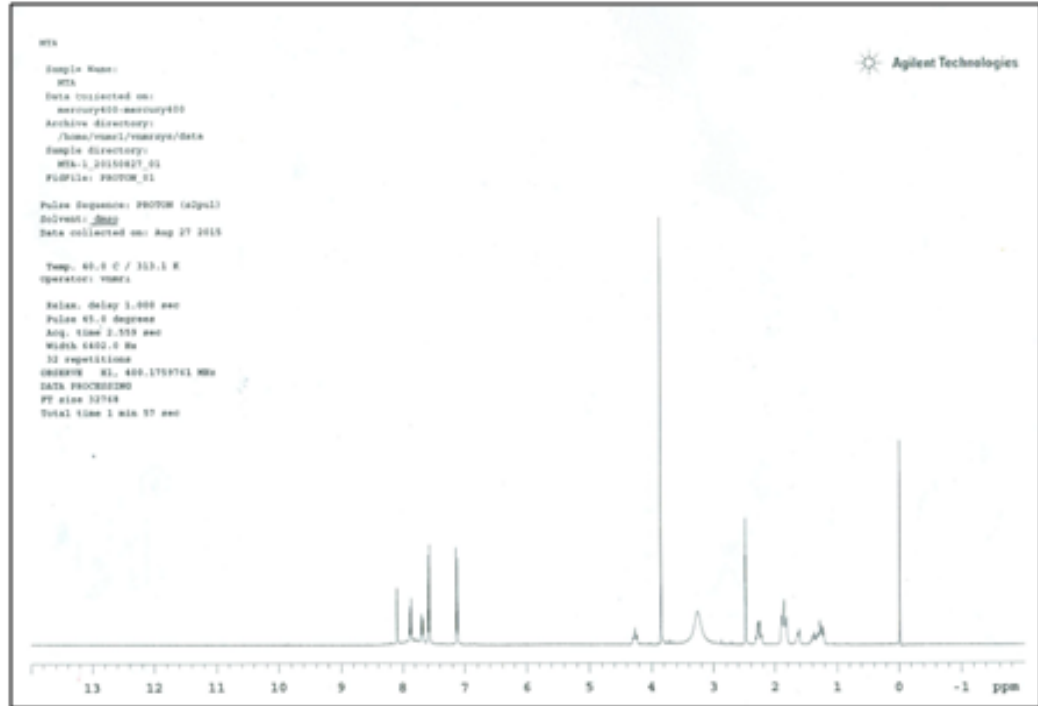
MASS Spektrumu, m/z (%): 363.24 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.25-1.41 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.65 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.83 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.92 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.31 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24- 4.30(m, H, sikloheksil -CH), 7.67 (d, 2H, Jo=8 Hz, H-2',6'), 7.80 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 7.86 (d, 2H, Jo= 8.4 Hz, H-3', 5'), 8.16 (d, H, Jo=8.8 Hz, H-7), 8.35 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4).

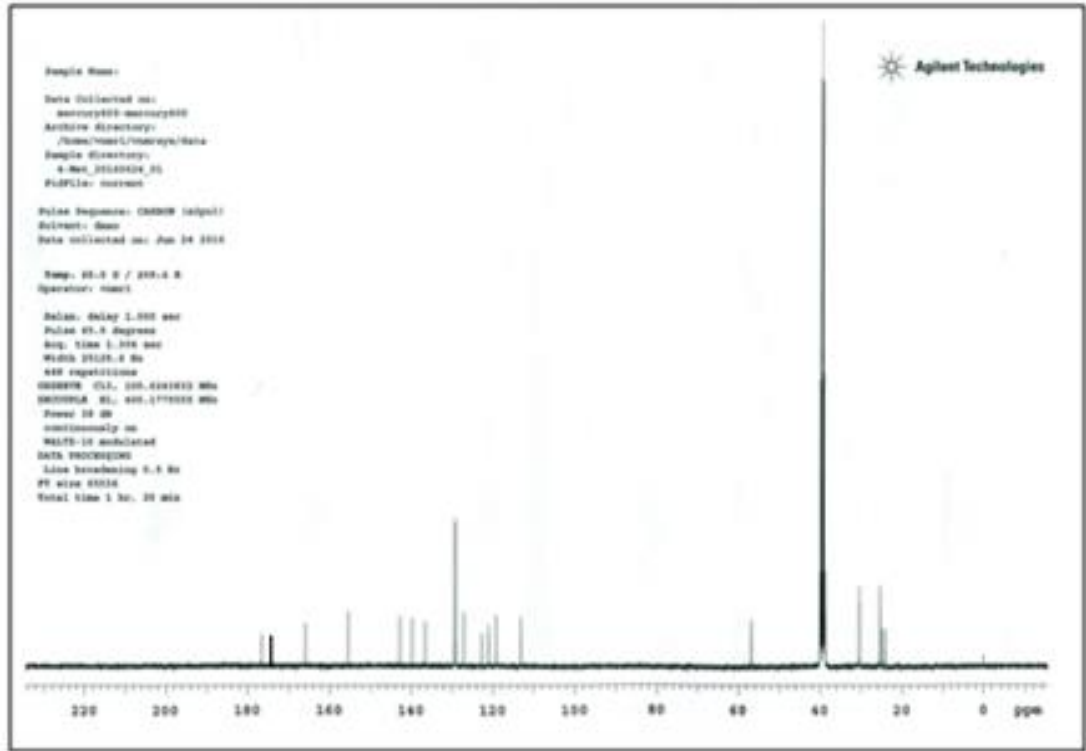
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.18, 25.40, 30.48, 57.10, 115.67, 120.90, 121.33, 121.79, 123.98, 129.15, 131.34, 131.87, 137.25, 142.85, 154.71, 165.61, 168.85



Şekil 3.25. M9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

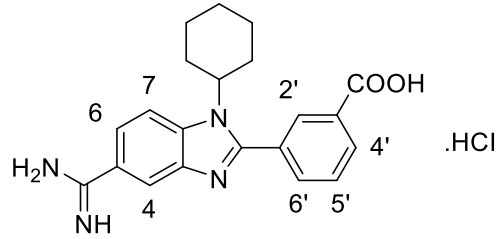


Şekil 3.26. M9 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.27. M9 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.10. M10 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3-karboksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %25

Erime Noktası : 254-256 °C

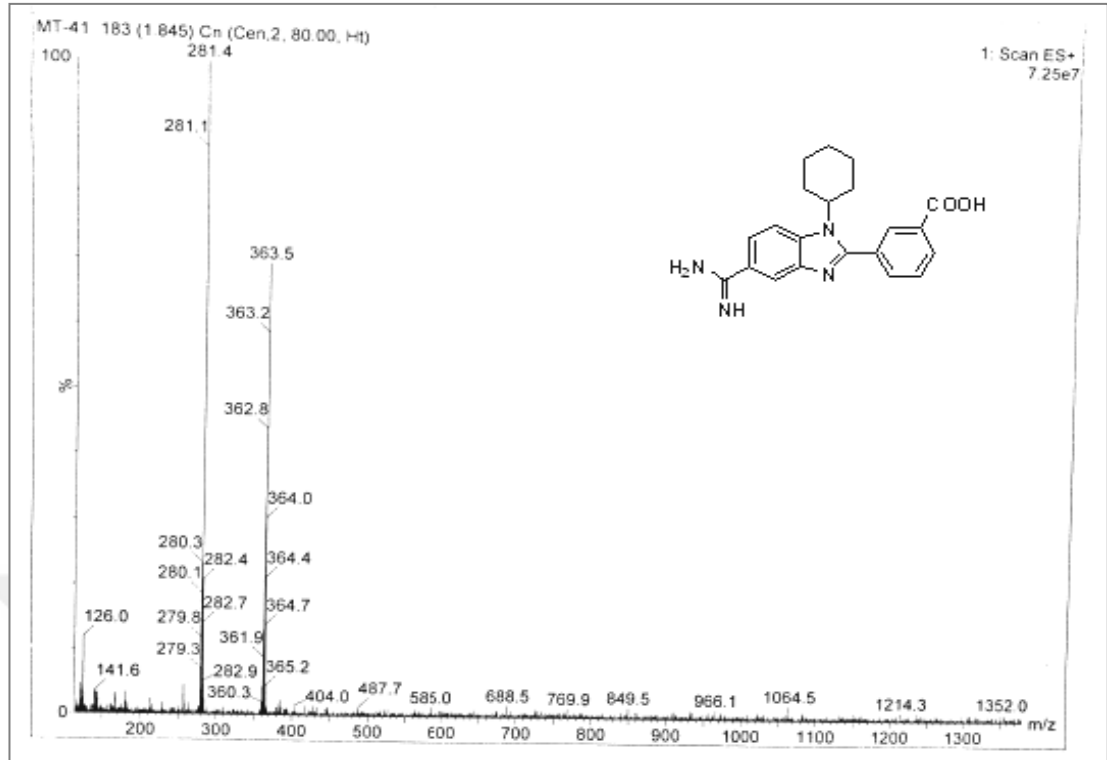
Elementel Analiz : C₂₁H₂₂N₄O₂ . 1,75 HCl . 0,8 H₂O . 0,5 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,99	6,16	12,08
Bulunan	57,35	6,01	11,69

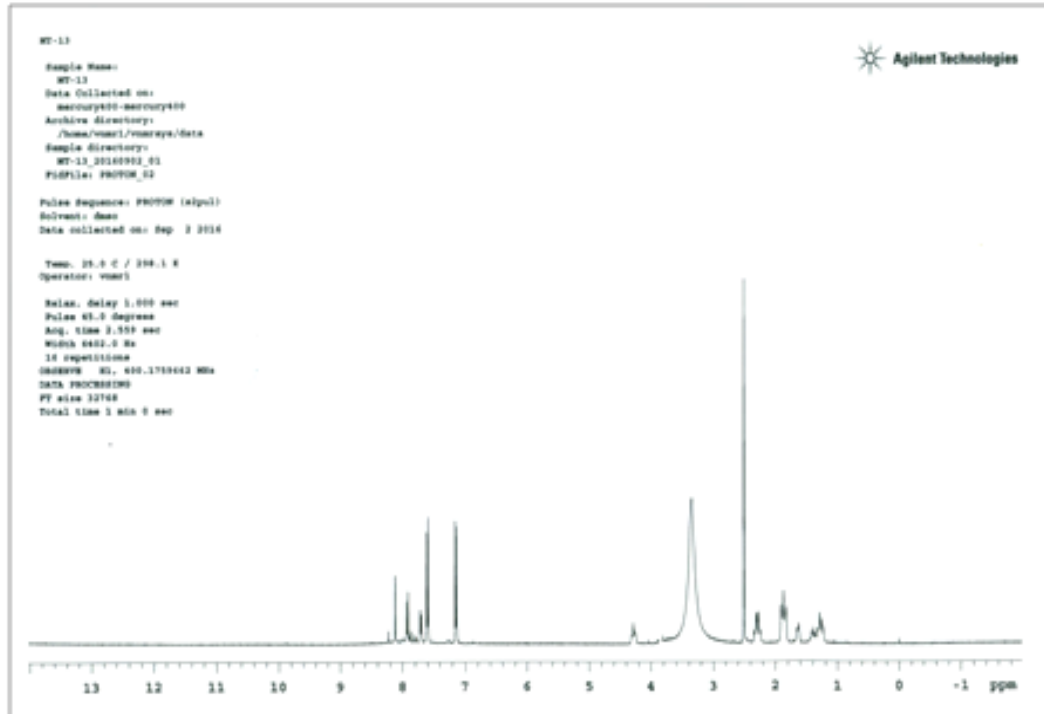
MASS Spektrumu, m/z (%): 363.5 (M+H, %70), 281.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.21-1.45 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.65 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.87 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.90 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.34 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24-4.28 (m, H, sikloheksil -CH), 7.51-7.56 (m, 3H, H-4', 5', 6'), 7.66-7.71 (m, H, H-2'), 7.75 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=2 Hz, H-6), 8.15 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-7), 8.28 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-4)

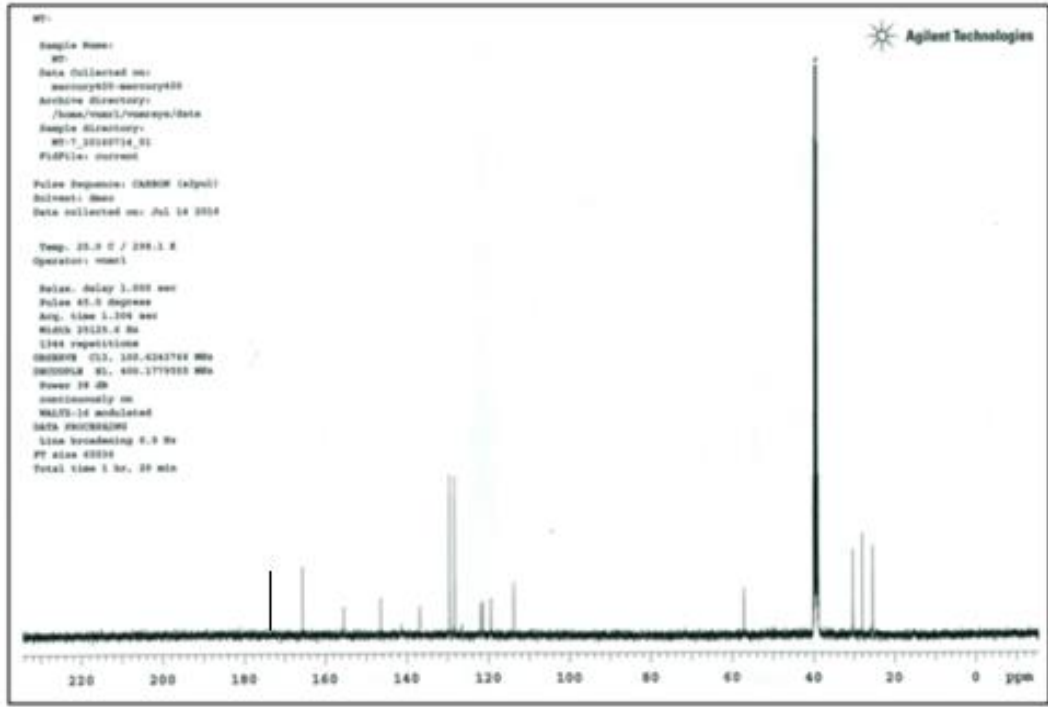
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.13, 25.37, 30.85, 57.08, 113.65, 116.60, 119.94, 121.41, 122.47, 125.63, 131.18, 132.14, 136.48, 143.49, 154.55, 163.54, 165.08, 168.87



Şekil 3.28. M10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

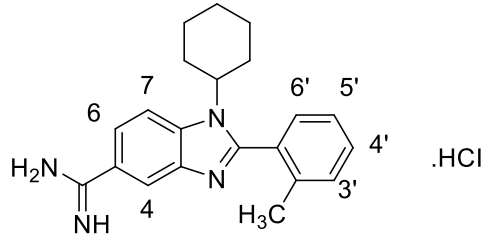


Şekil 3.29. M10 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.30. M10 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.11. M11 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2-metilfenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %24

Erime Noktası : 184-186 °C

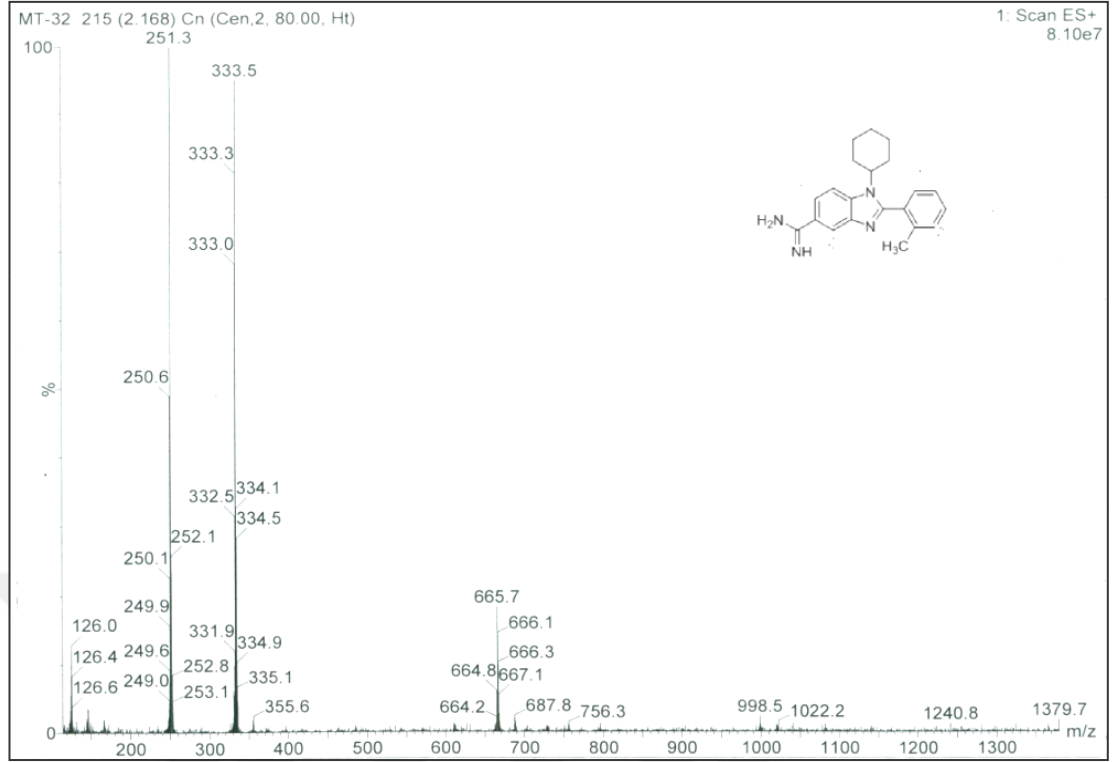
Elementel Analiz : C₂₁H₂₄N₄ . HCl . 0,5 C₂H₆O . 0,25 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	66,65	7,25	14,13
Bulunan	66,81	6,89	14,45

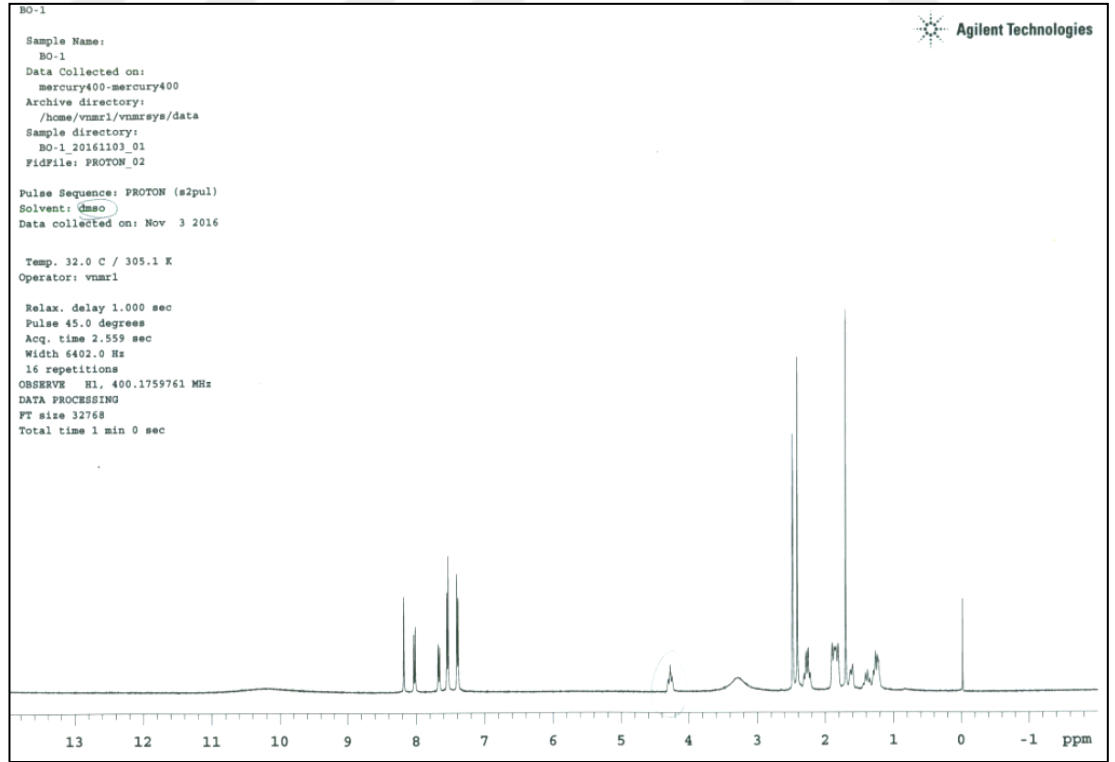
MASS Spektrumu, m/z (%): 333.5 (M+H, %95), 251.3 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.15-1.22 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.33-1.39 (m, H, sikloheksil -CH₂), 1.62 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.84 (3H, sikloheksil -CH₂), 2.19 (2H, sikloheksil -CH₂), 2.51 (s, 3H, -CH₃), 3.84-3.90 (t, H, sikloheksil -CH), 7.13-7.17 (m, H, H-3'), 7.25 (d, H, J_o= 8.4 Hz, H-4'), 7.42 (dd, H, J_o= 7.6 Hz, J_m=1.6 Hz, H-5'), 7.58-7.62 (m, H, H-6'), 7.73 (dd, H, J_o=8.8 Hz, J_m=2 Hz, H-6), 8.01 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-7), 8.25 (s, H, H-4)

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 17.25, 24.31, 25.57, 30.84, 57.05, 113.60, 116.57, 119.80, 121.53, 122.37, 125.60, 131.01, 132.19, 136.84, 142.65, 154.15, 160.71, 163.15, 166.01

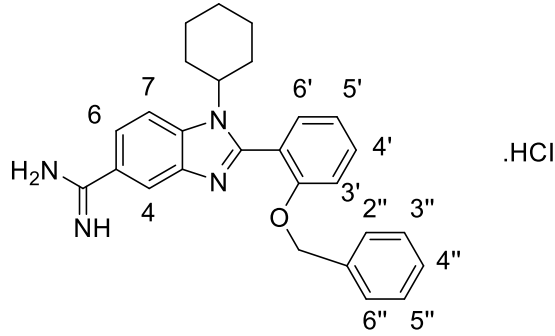


Şekil 3.31. M11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu



Şekil 3.32. M11 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.12. M12 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2-benziloksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %20

Erime Noktası : 192-195 °C

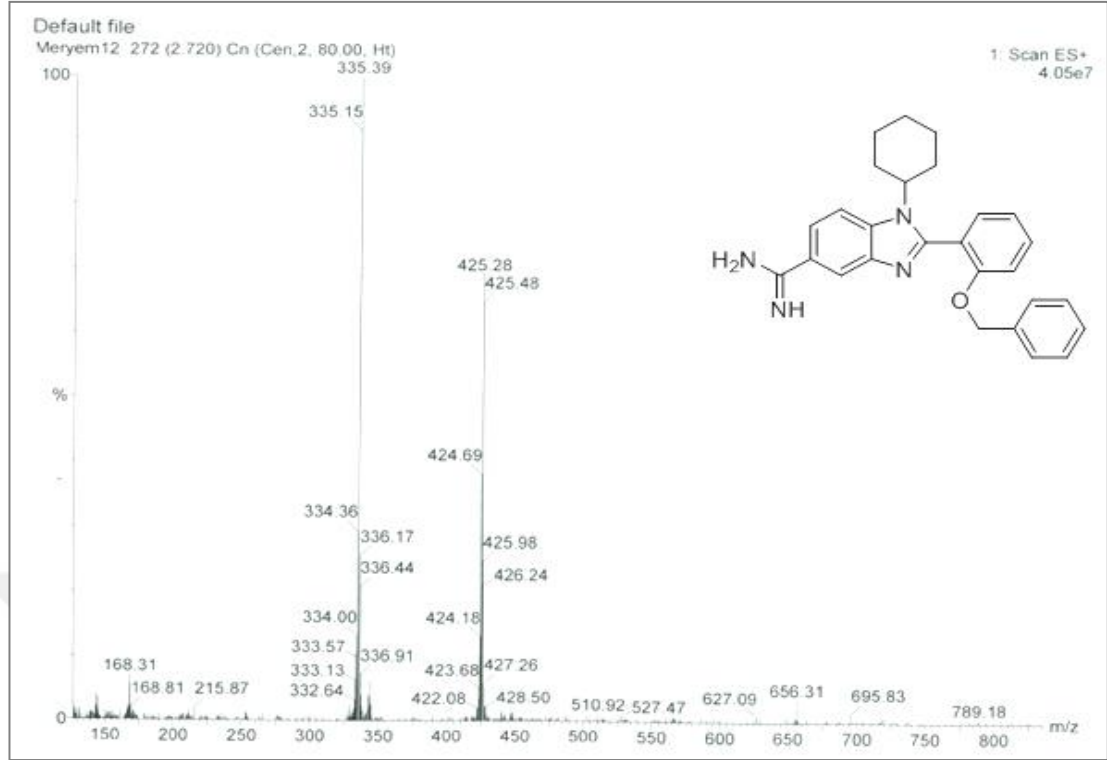
Elementel Analiz : C₂₇H₂₈N₄O. 1,5 HCl . 0,25 C₂H₆O . 0,5 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	52,65	5,70	8,93
Bulunan	52,41	5,88	9,08

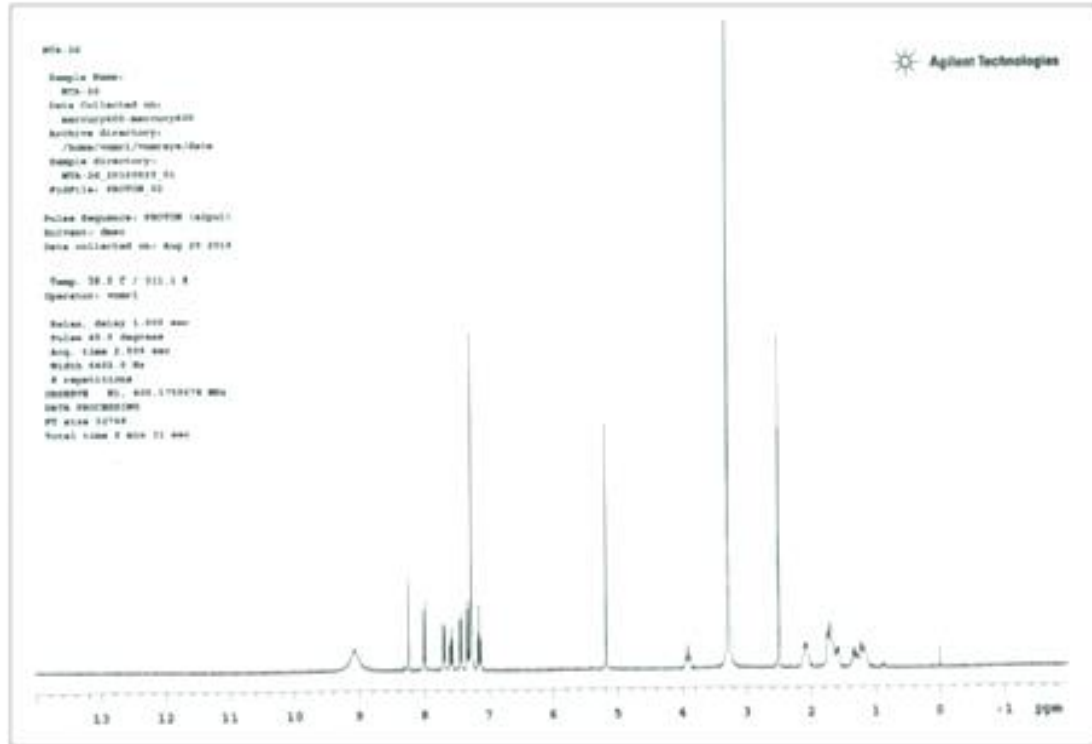
MASS Spektrumu, m/z (%): 425.28 (M+H, %70), 335.39 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.17-1.41 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.51-1.85 (m, 5H, sikloheksil -CH₂), 2.18 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.90-3.97 (t, 3H, sikloheksil -CH), 5.25 (s, 2H, -OCH₂), 7.13-7.17 (m, H), 7.24-7.34 (m, 6H), 7.44 (dd, H, J_o=1.6 Hz, J_m=7.2 Hz), 7.56-7.61 (m, H), 7.69 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=1.6 Hz), 8.00 (d, H, J_o= 8.0 Hz), 8.25 (d, H, J_m=2.0 Hz), 9.08 (br, s, 4H, NH_{amidin})

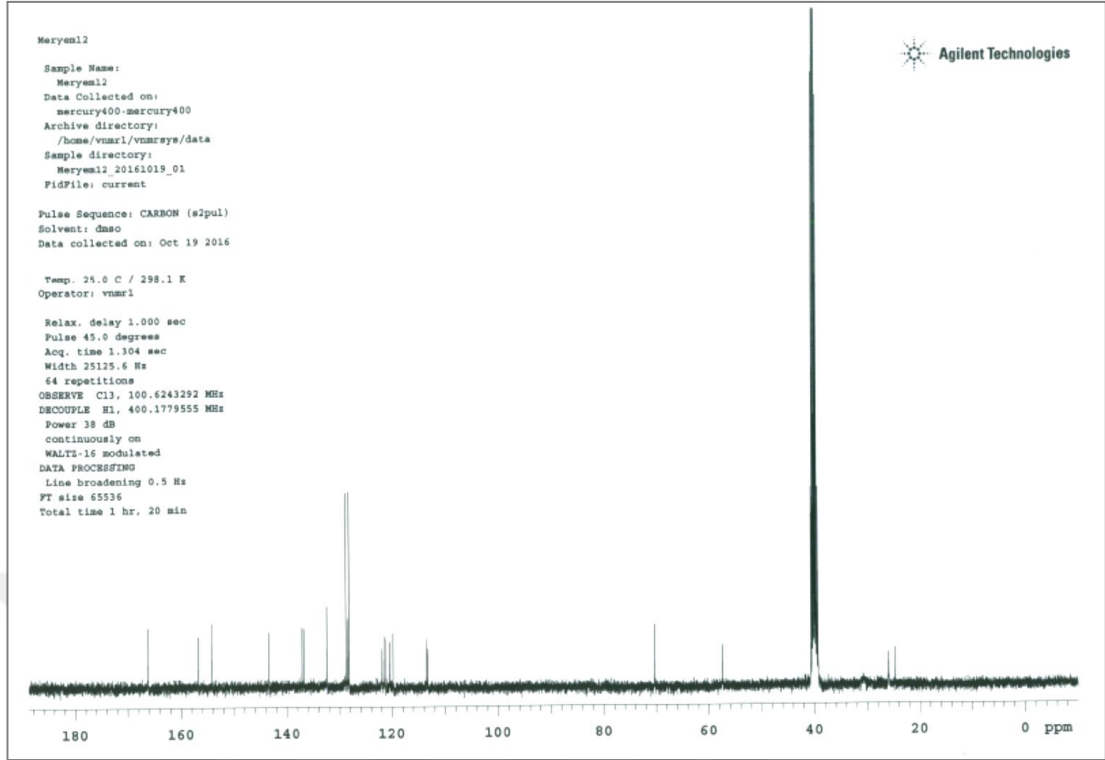
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.75, 26.04, 27.08, 57.06, 71.05, 113.65, 120.06, 121.28, 122.40, 124.80, 126.75, 127.04, 128.93, 129.16, 130.02, 132.25, 137.34, 138.03, 141.68, 144.84, 157.43, 165.80



Şekil 3.34. M12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

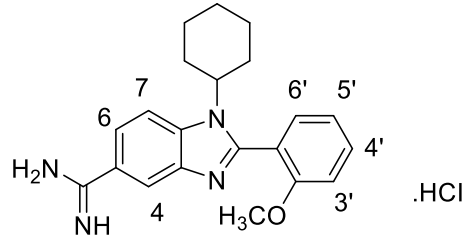


Şekil 3.35. M12 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.36. M12 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.13. M13 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %13

Erime Noktası : 198-202 °C

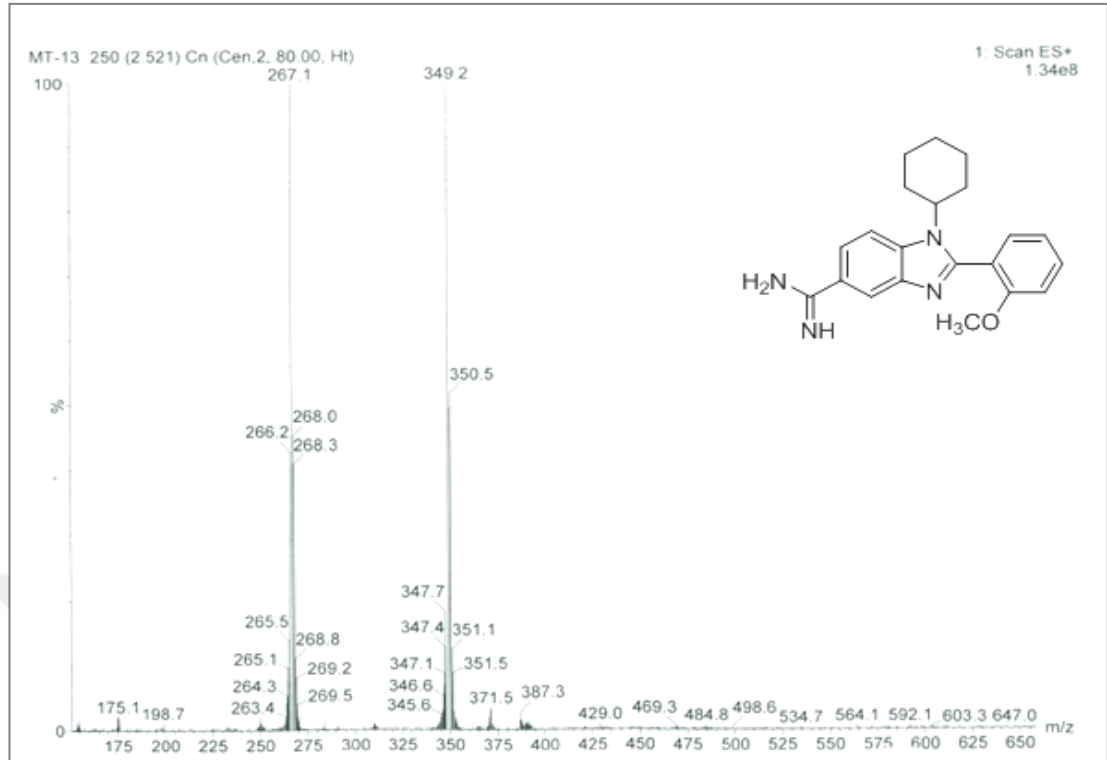
Elementel Analiz : C₂₁H₂₄N₄O. 3 HCl

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,09	5,94	12,24
Bulunan	55,18	6,05	12,60

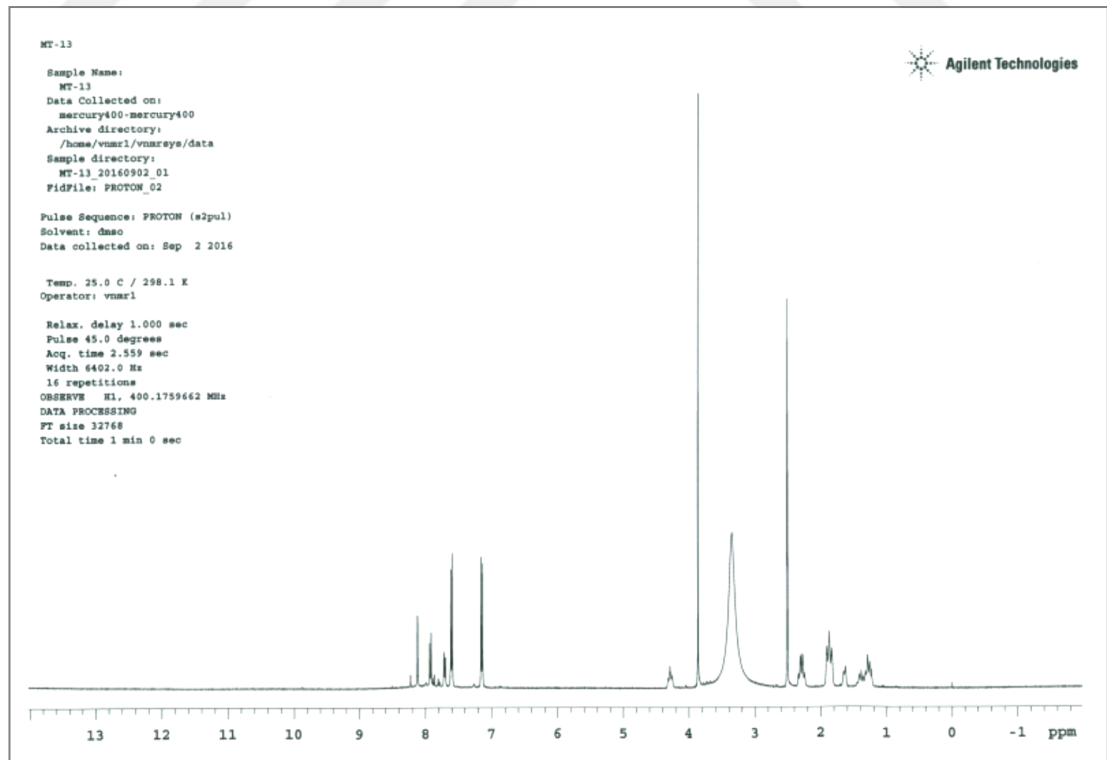
MASS Spektrumu, m/z (%): 349.2 (M+H, %100), 267.1 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.14-1.23 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.33-1.39 (m, H, sikloheksil -CH₂), 1.61 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.81 (3H, sikloheksil -CH₂), 2.18 (2H, sikloheksil -CH₂), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 4.04-4.10 (t, H, sikloheksil -CH), 7.12-7.16 (m, H, H-3'), 7.24 (d, H, Jo= 8.4 Hz, H-5'), 7.44 (dd, H, Jo= 7.6 Hz, Jm=1.6 Hz, H-4'), 7.57-7.63 (m, H, H-6'), 7.71 (dd, H, Jo=8.8 Hz, Jm=2 Hz, H-6), 8.02 (d, H, Jo=8.8 Hz, H-7), 8.30 (s, H, H-4)

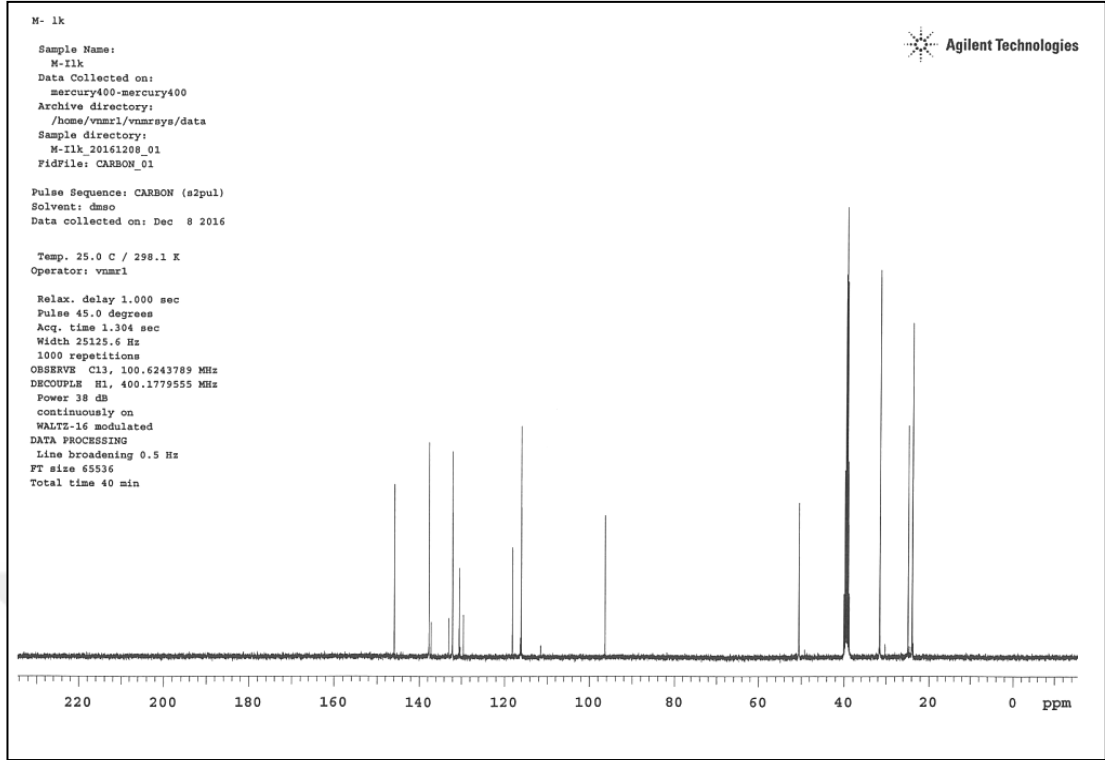
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.81, 25.23, 31.86, 57.05, 61.25, 113.68, 116.55, 118.72, 121.35, 121.89, 125.61, 132.01, 132.19, 137.47, 143.15, 154.57, 160.72, 163.51, 165.18



Şekil 3.37. M13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

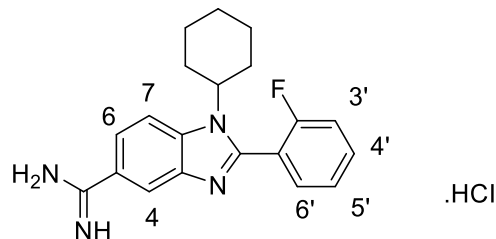


Şekil 3.38. M13 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.39. M13 kodlu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu

3.1.14. M14 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2-florofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %9

Erime Noktası : 242-244 °C

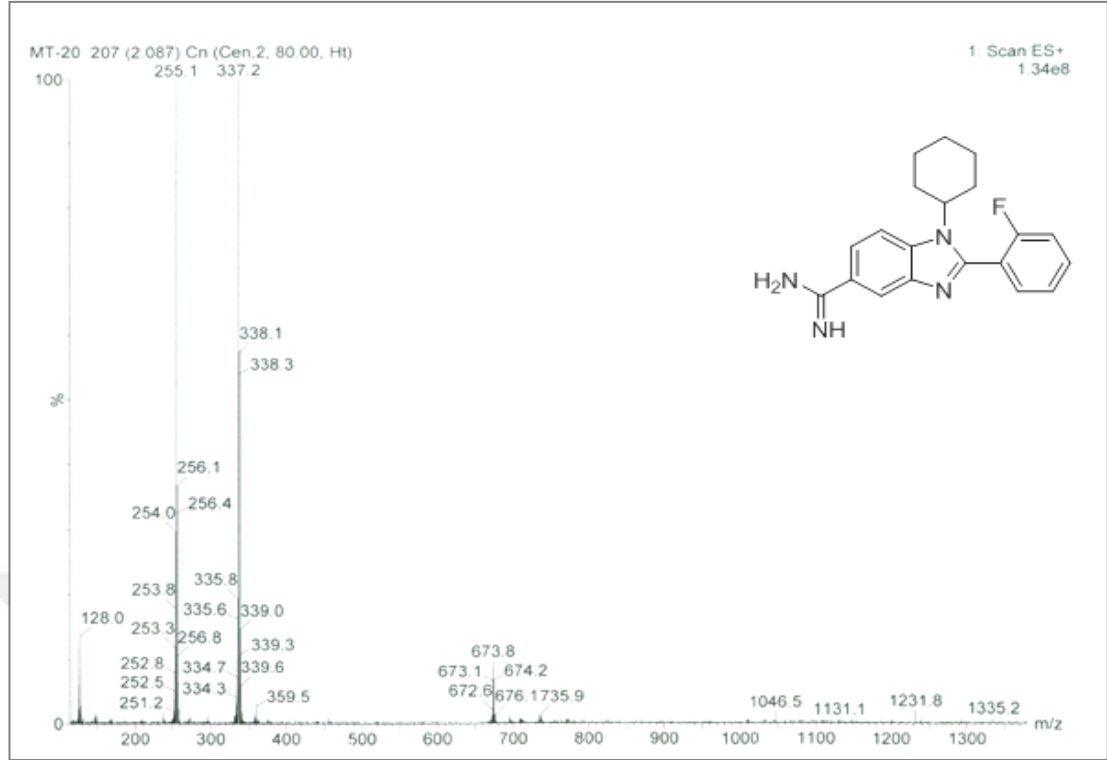
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁FN₄ . 1,25 HCl . 0,5 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,89	5,87	14,67
Bulunan	63,05	5,52	15,05

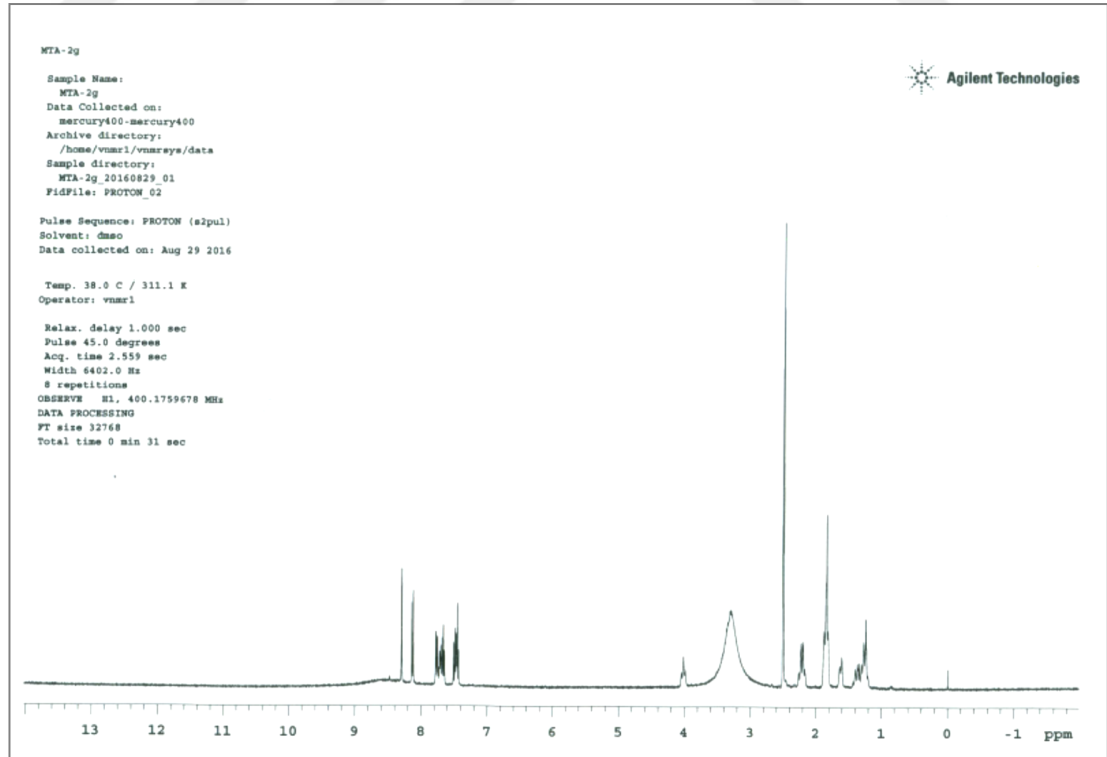
MASS Spektrumu, m/z (%): 337.2 (M+H, %100), 255.1 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.20-1.39 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.62 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.81-1.87 (q, 4H, sikloheksil -CH₂), 2.17-2.25 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.98-4.04 (t, H, sikloheksil -CH), 7.43-7.51 (m, 2H, H-3',5'), 7.64-7.74 (m, 2H, H-4', 6'), 7.76 (dd, H, Jo=8.0, Jm=1.6, H-6), 8.13 (d, H, Jo=8.8, H-7), 8.29 (d, H, Jm=1.2, H-4)

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.85, 25.52, 31.58, 57.08, 112.58, 115.77, 119.88, 122.53, 123.74, 126.87, 132.21, 133.87, 136.83, 142.47, 154.18, 161.58, 163.21, 167.01

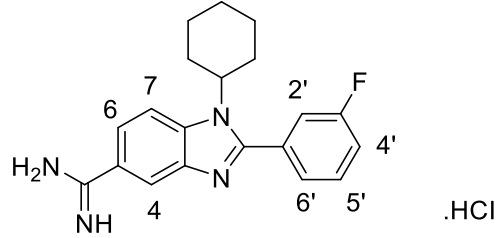


Şekil 3.40. M14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu



Şekil 3.41. M14 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.15. M15 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3-florofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %10

Erime Noktası : 224-226 °C

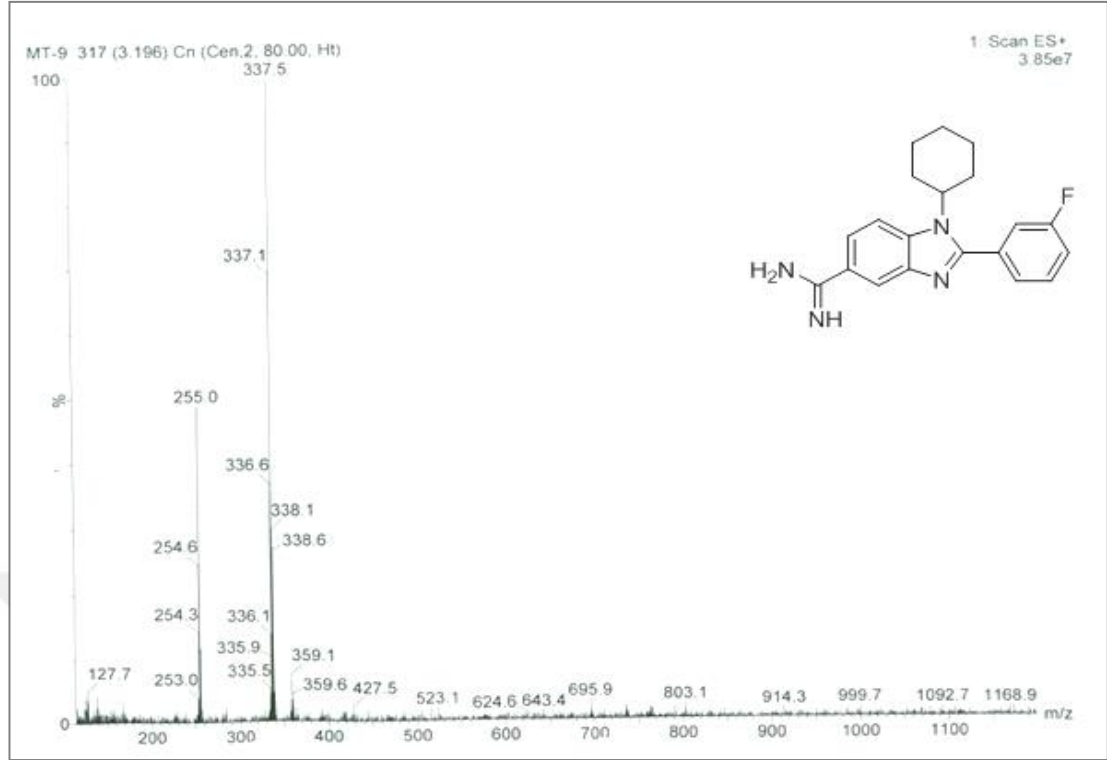
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁FN₄ . 2,25 HCl . C₂H₆O . 0,5 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,80	6,44	11,83
Bulunan	55,47	6,87	12,01

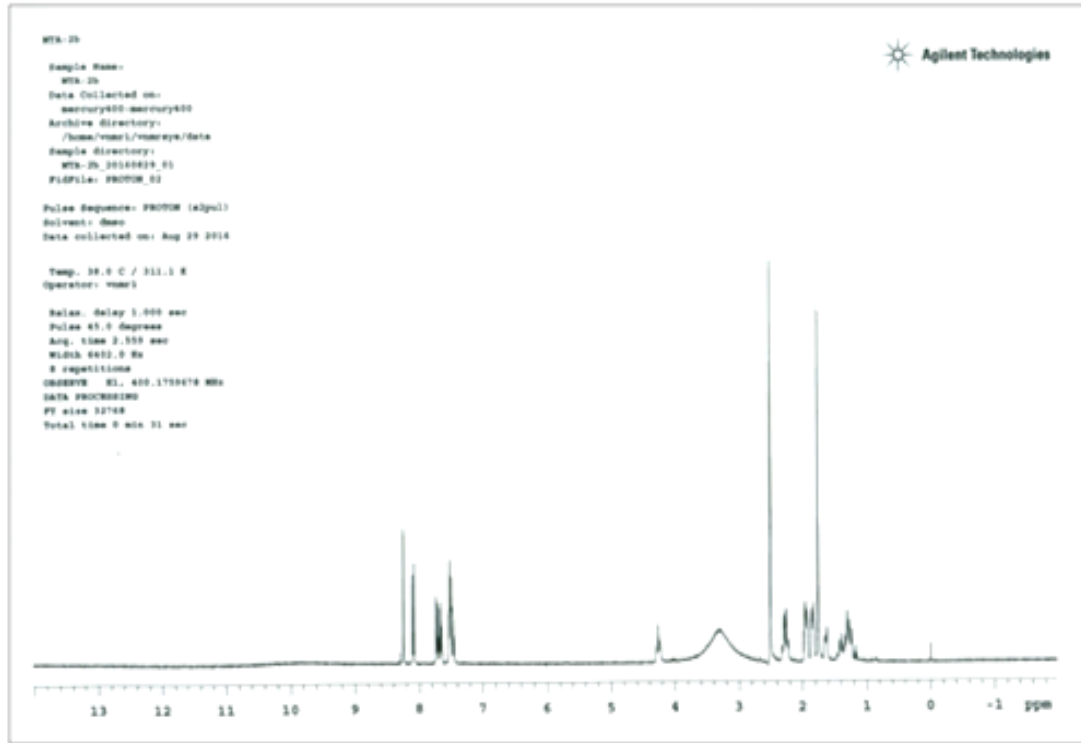
MASS Spektrumu, m/z (%): 337.5 (M+H, %100), 255.0 (%50)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.17-1.43 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.63 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.84 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.95 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.22-2.31 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.23-4.29 (m, H, sikloheksil -CH), 7.44-7.53 (m, 3H, H-4', 5', 6'), 7.64-7.69 (m, H, H-2'), 7.72 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=2 Hz, H-6), 8.09 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-7), 8.25 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-4)

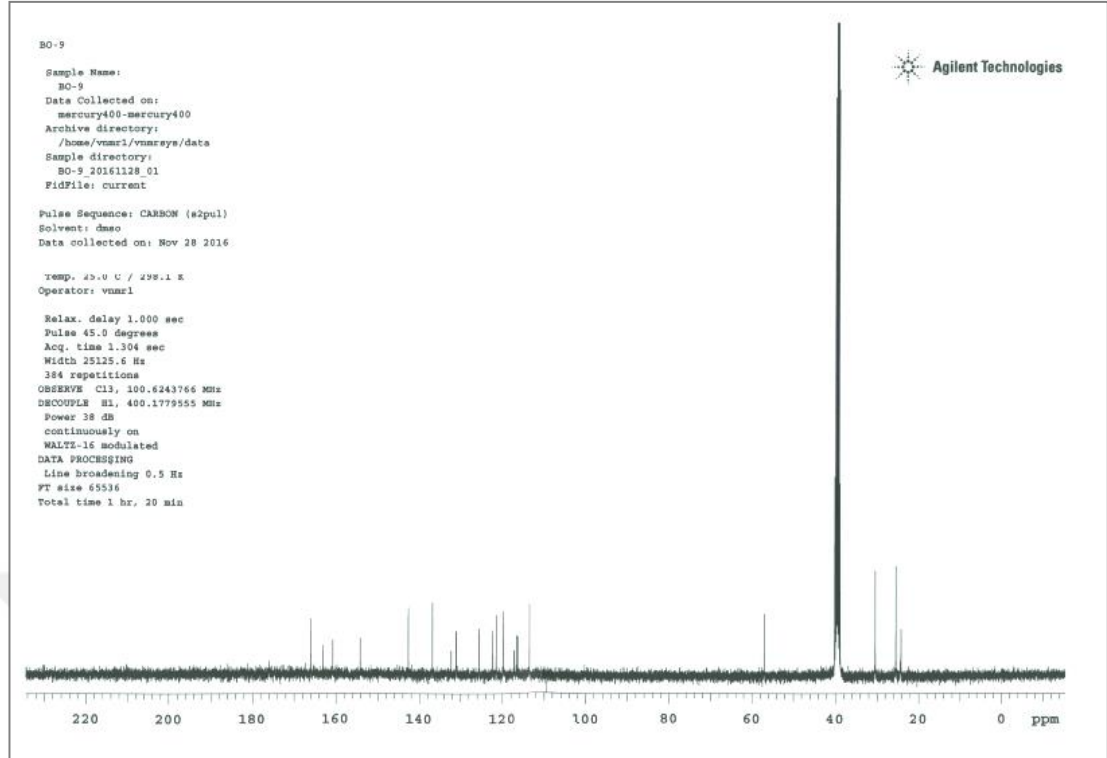
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.21, 25.44, 30.43, 57.05, 113.60, 116.34, 119.80, 121.53, 122.37, 125.58, 132.01, 132.21, 136.84, 142.65, 154.15, 160.71, 163.15, 166.01



Şekil 3.42. M15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

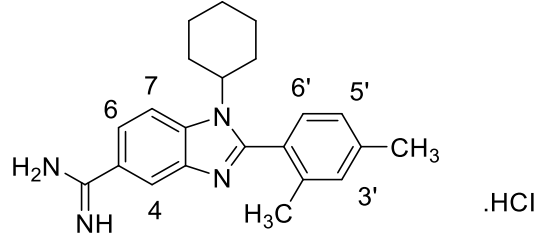


Şekil 3.43. M15 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.44. M15 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.16. M16 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2,4-dimetilfenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %35

Erime Noktası : 195-200 °C

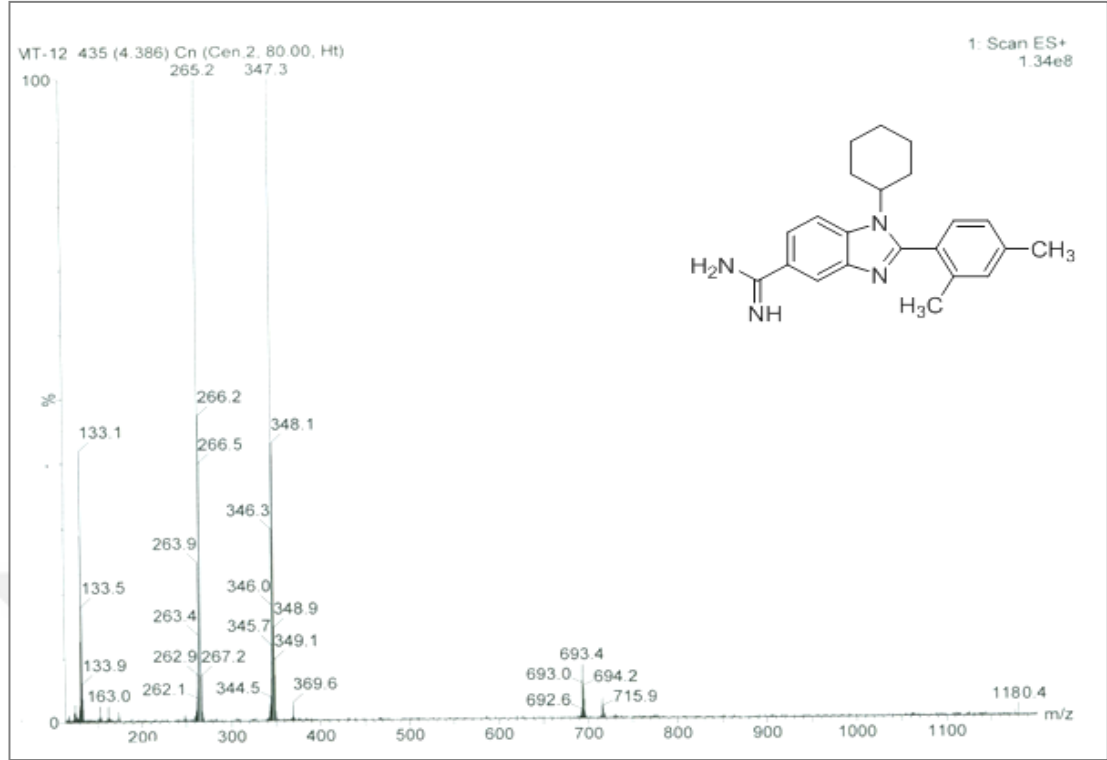
Elementel Analiz : C₂₄H₂₆N₄ . HCl . C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,19	7,75	13,06
Bulunan	67,35	8,05	13,00

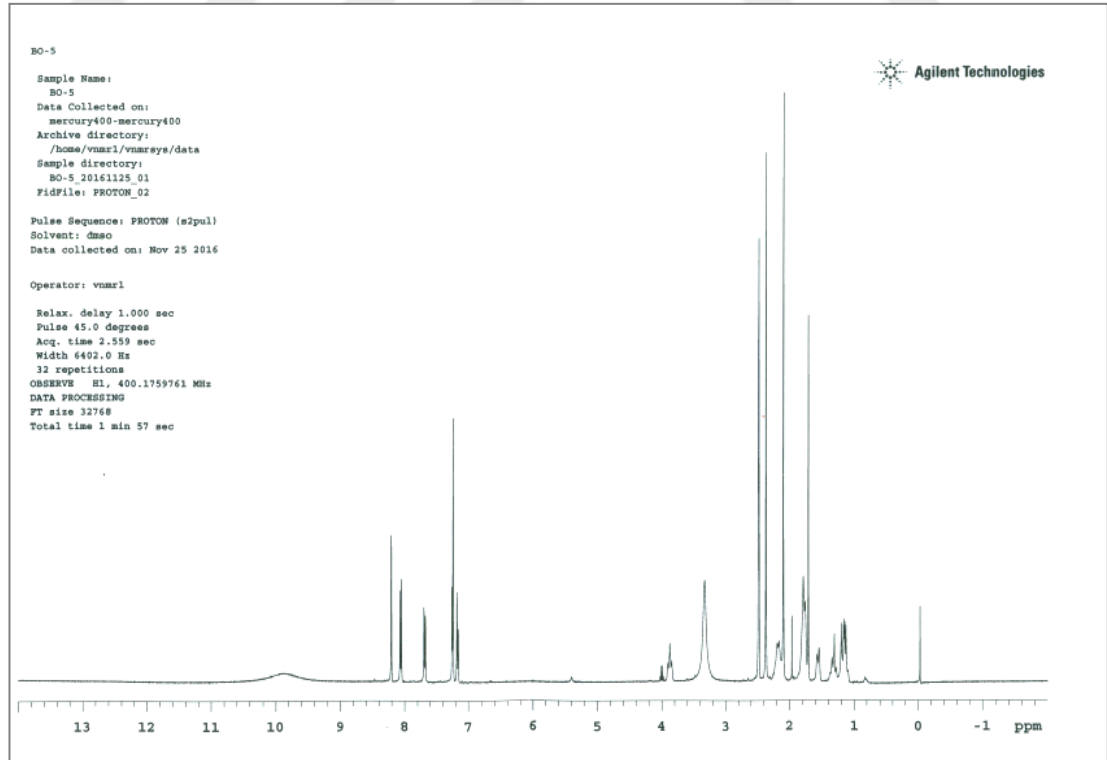
MASS Spektrumu, m/Z (%) : 347.3 (M+H, %100), 265.2 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.12-1.20 (m, 4H, sikloheksil -CH₂), 1.28-1.34 (t, H, sikloheksil -CH₂), 1.56 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.78 (d, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.09 (s, 3H, -CH₃), 2.17 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.36 (s, 3H, -CH₃), 3.95-4.04 (t, H, sikloheksil -CH), 7.17 (d, H, Jo=8.4 Hz, H-3'), 7.25 (d, 2H, Jo=7.6 Hz, H-5', 6'), 7.68 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 8.05 (d, H, Jo=8.4 Hz, H-7), 8.20 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4)

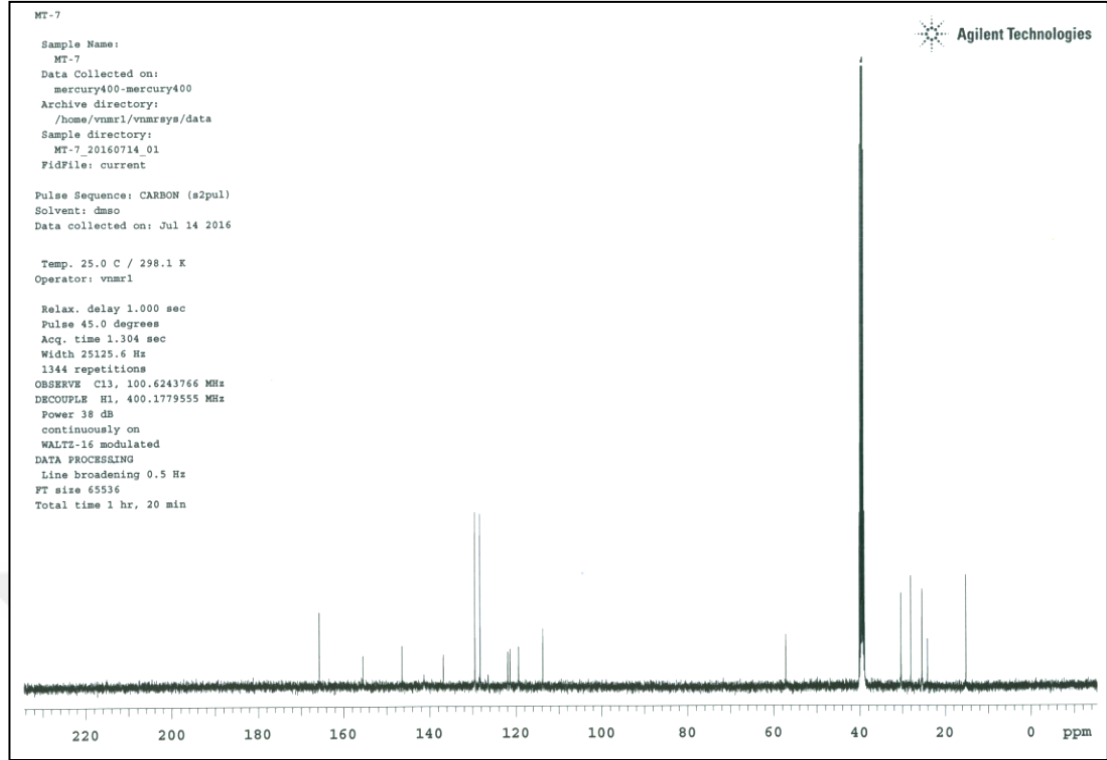
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 15.22, 24.18, 25.49, 28.02, 30.33, 56.25, 113.18, 120.15, 120.53, 121.87, 123.58, 126.41, 129.19, 136.65, 139.78, 143.75, 145.17, 155.51, 166.41



Şekil 3.45. M16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

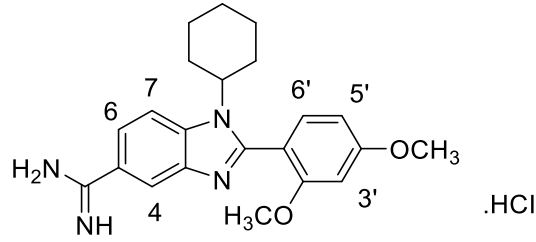


Şekil 3.46. M16 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.47. M16 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.17. M17 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2,4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %15

Erime Noktası : 182-185 °C

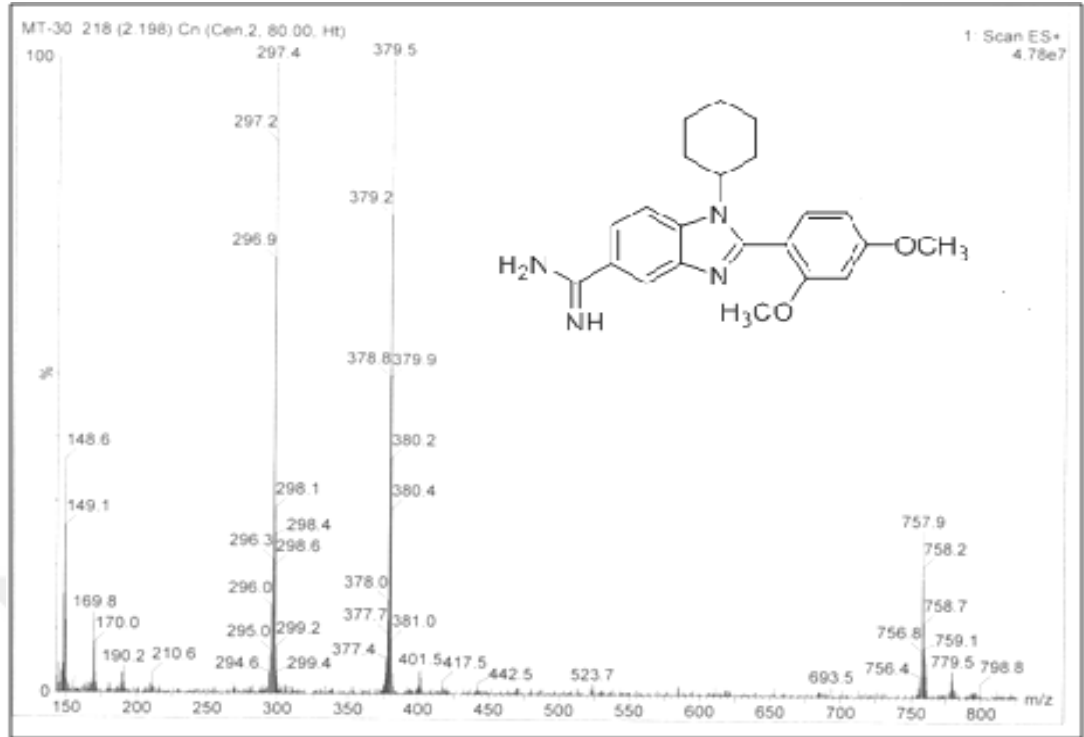
Elementel Analiz : C₂₀H₂₀F₂N₄ . 0,5 HCl . 0,5 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	66,82	7,08	13,35
Bulunan	66,81	6,89	13,53

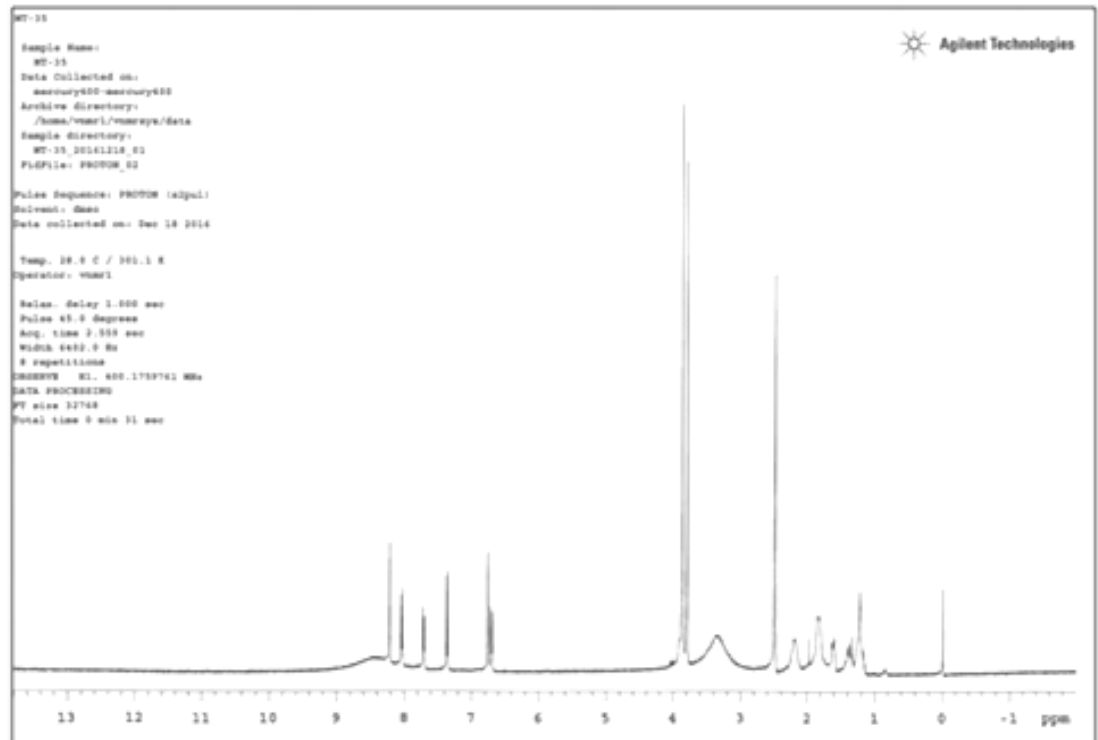
MASS spektrumu, m/z (%) : 379.5 (M+H, %100), 297.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.22-1.40 (m, 4H, sikloheksil -CH₂), 1.60(d, H, sikloheksil -CH₂), 1.83 (d, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.20 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 4H, OCH₃ ve sikloheksil -CH), 6.70 (dd, H, Jo=8.4, Jm=2, H-5'), 6.76 (d, H, Jm=2, H-3'), 7.35 (d, H, Jo=8.4, H-6'), 7.70 (d, H, Jo=8.8, H-6), 8.03 (d, H, Jo=9.2, H-7), 8.21 (s, H, H-4)

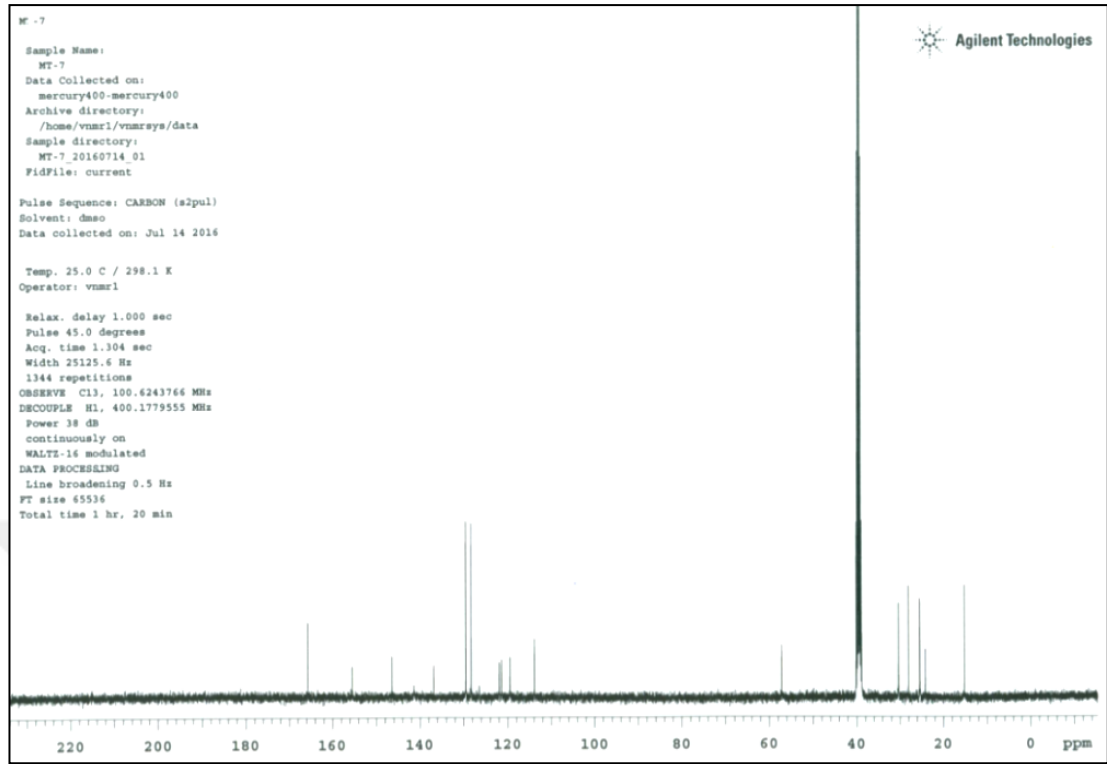
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 15.15, 24.14, 25.98, 28.05, 30.34, 56.80, 113.27, 119.24, 120.47, 121.00, 122.68, 127.14, 129.19, 135.89, 136.66, 139.79, 142.76, 155.49, 166.04



Şekil 3.48. M17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

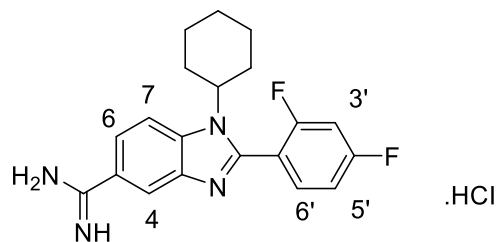


Şekil 3.49. M17 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.50. M17 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.18. M18 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2,4-diflorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %8

Erime Noktası : 196-200 °C

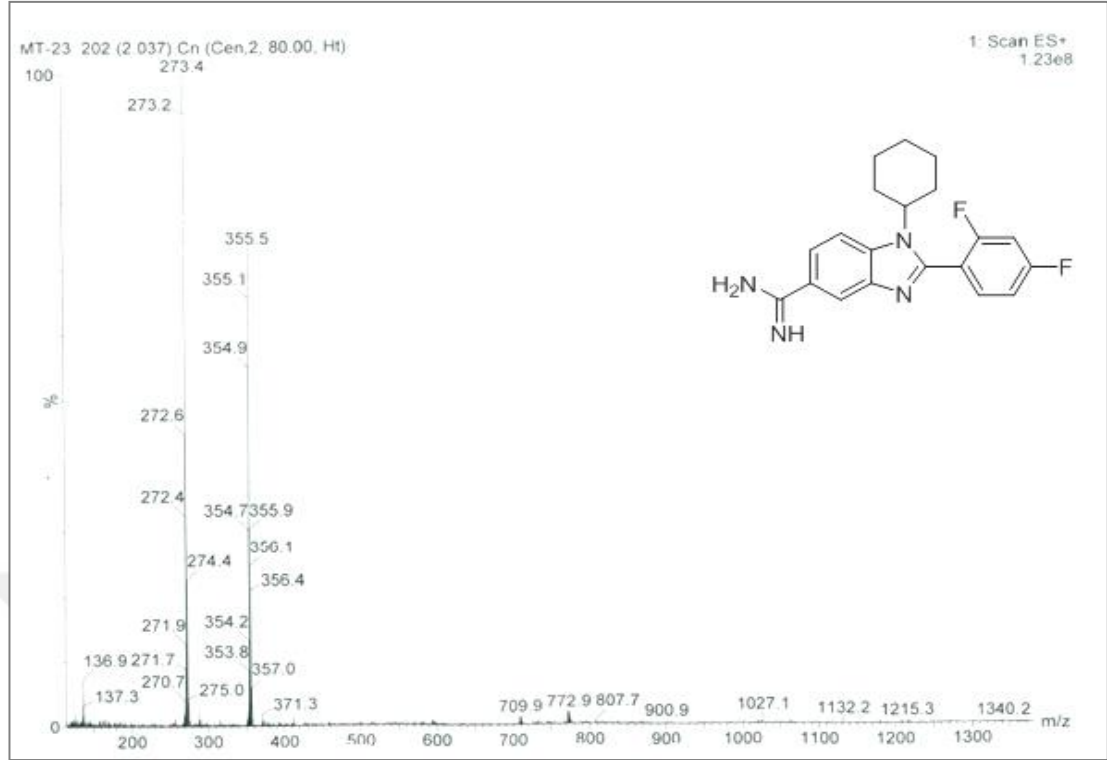
Elementel Analiz : C₂₀H₂₀F₂N₄ . 2HCl . C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,24	6,16	12,56
Bulunan	58,95	6,40	12,34

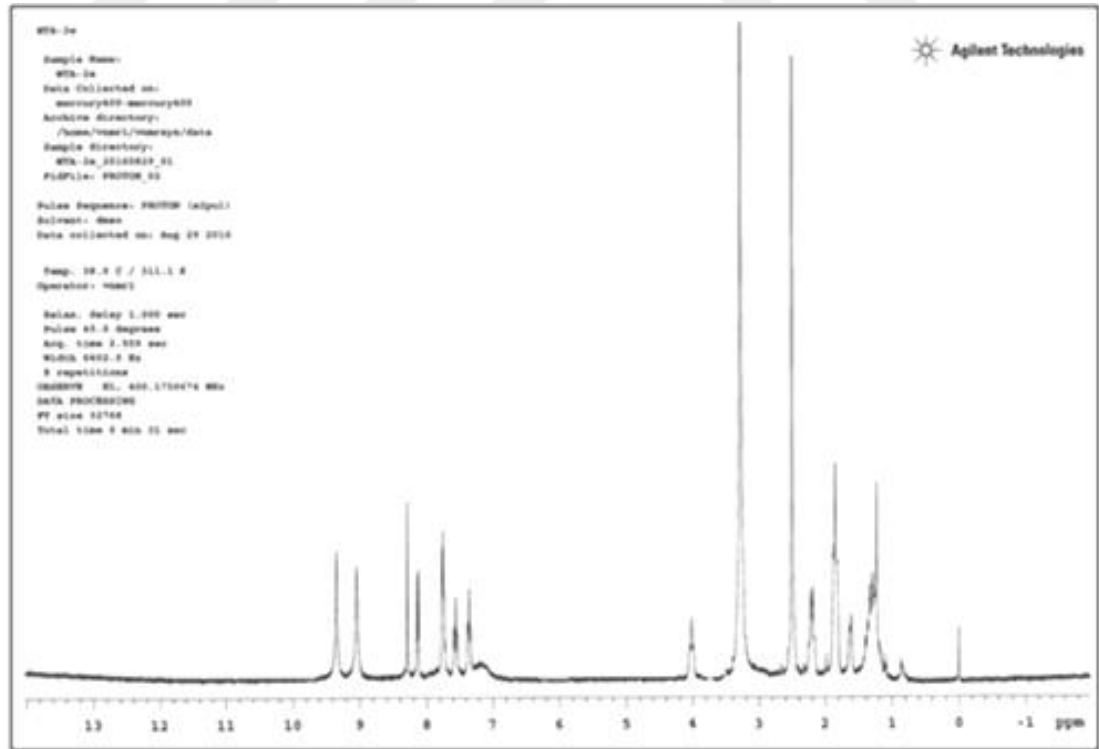
MASS spektrumu, m/z (%) : 355.1 (M+H, %75), 273.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.17-1.40 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.61 (s, H, sikloheksil -CH₂), 1.86 (d, 4H, sikloheksil -CH₂), 2.20 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.01 (t, H, sikloheksil -CH), 7.33-7.37 (m, 2H, H-3',5'), 7.53-7.58 (m, H, H-6'), 7.71-7.77 (m, H, H-6), 8.40 (d, H, Jo=8.4, H-7), 8.29 (s, H, H-4), 9.04 (s, 2H), 9.34 (s, 2H)

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.85, 25.12, 31.87, 55.12, 113.60, 116.57, 119.80, 121.53, 122.37, 125.60, 131.01, 136.84, 142.65, 154.15, 160.71, 163.15, 166.01

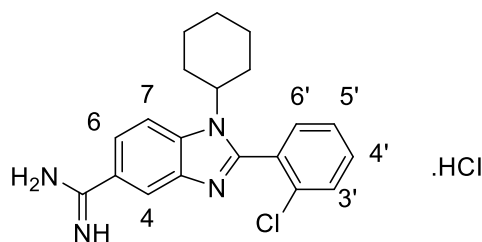


Şekil 3.51. M18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu



Şekil 3.52. M18 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu

3.1.19. M19 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2-klorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %13

Erime Noktası : 200-202 °C

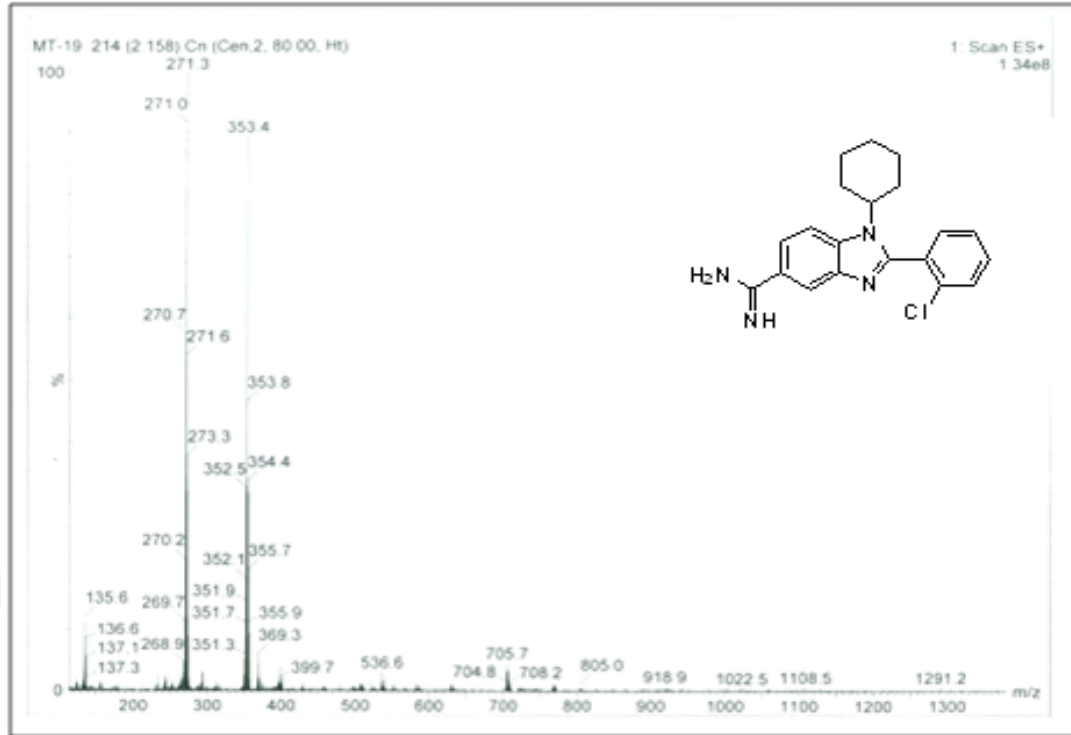
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁ClN₄ . 1,25 HCl . 2 C₂H₆O . 0,5 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,08	6,00	15,88
Bulunan	68,41	6,29	15,45

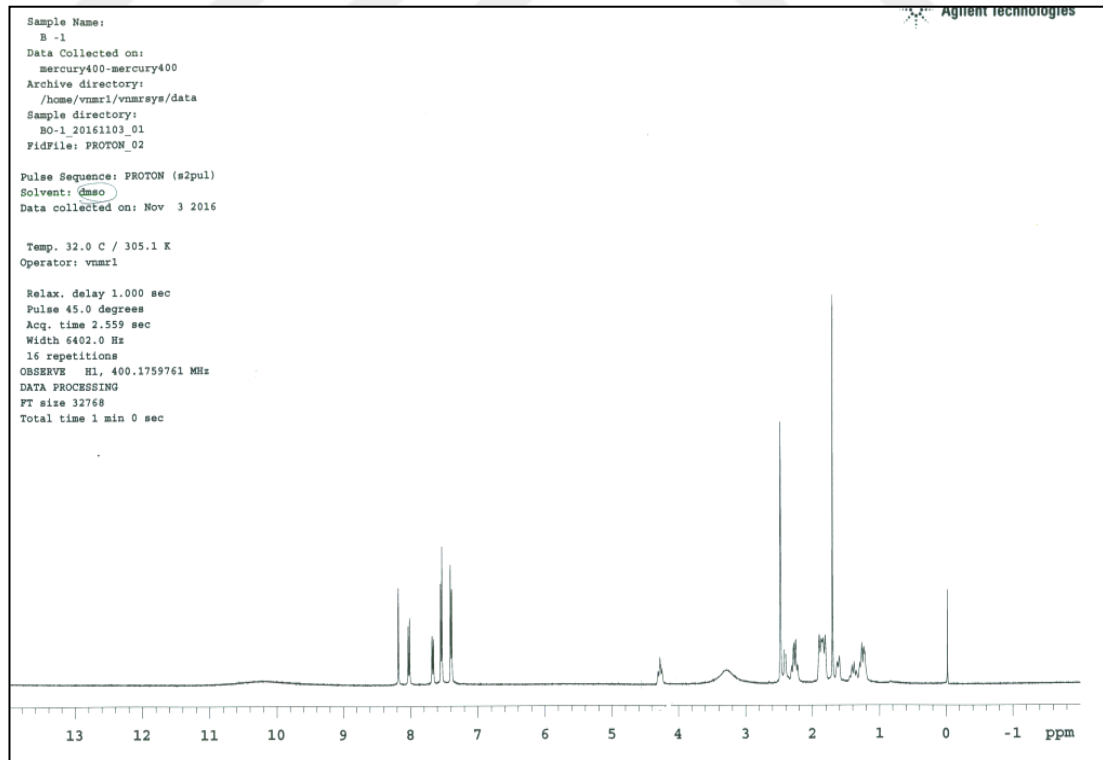
MASS Spektrumu, m/z (%): 353.4 (M+H, %90), 271.3 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.17-1.25 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.34-1.37 (m, H, sikloheksil -CH₂), 1.67 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.82 (3H, sikloheksil -CH₂), 2.19 (2H, sikloheksil -CH₂), 3.86-3.90 (t, H, sikloheksil -CH), 7.15-7.19 (t, H, H-3'), 7.27 (d, H, J_o= 8.4 Hz, H-5'), 7.45 (dd, H, J_o= 7.6 Hz, J_m=1.6 Hz, H-4'), 7.61-7.64 (m, H, H-6'), 7.77 (dd, H, J_o=8.8 Hz, J_m=2 Hz, H-6), 8.04 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-4), 8.29 (s, H, H-7)

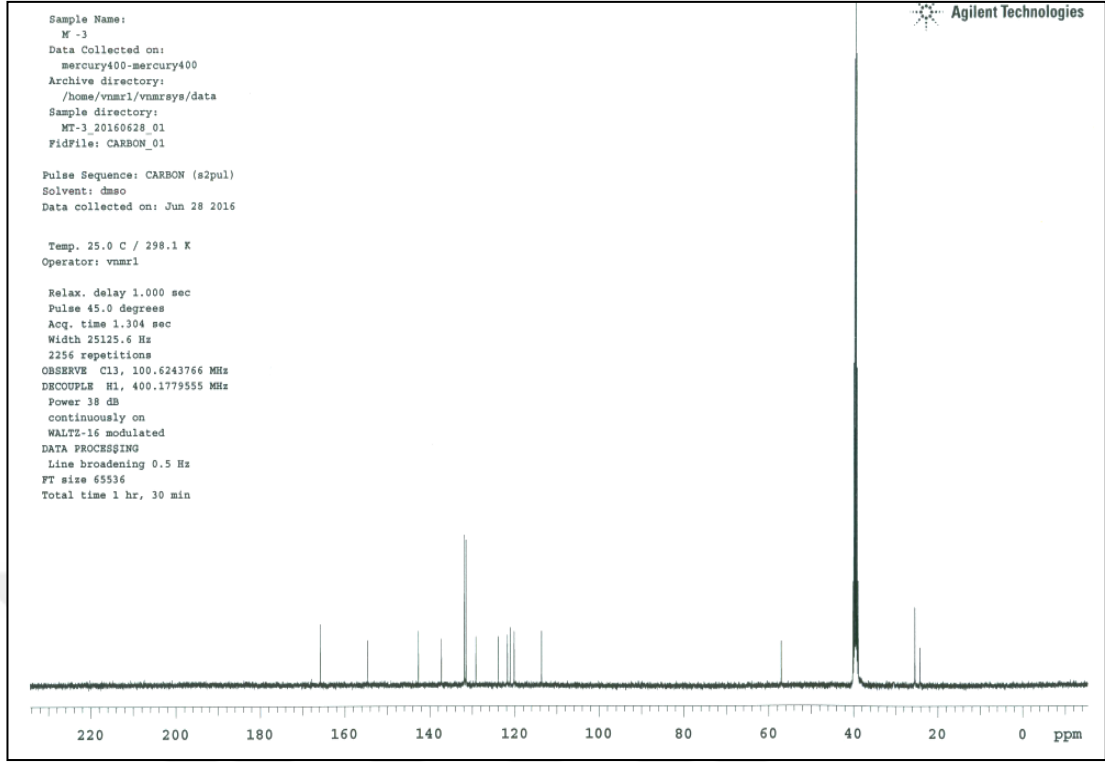
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.71, 25.32, 30.86, 57.08, 113.62, 115.78, 119.81, 121.67, 122.73, 125.65, 131.10, 132.91, 136.46, 142.90, 154.15, 160.72, 163.51, 166.01



Şekil 3.53. M19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

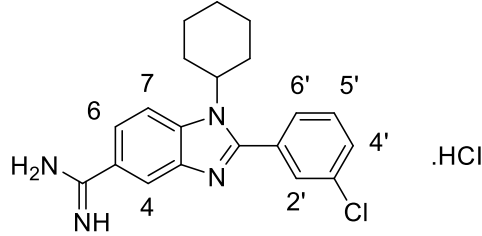


Şekil 3.54 M19 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.55. M19 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.20. M20 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3-klorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %18

Erime Noktası : 188-190 °C

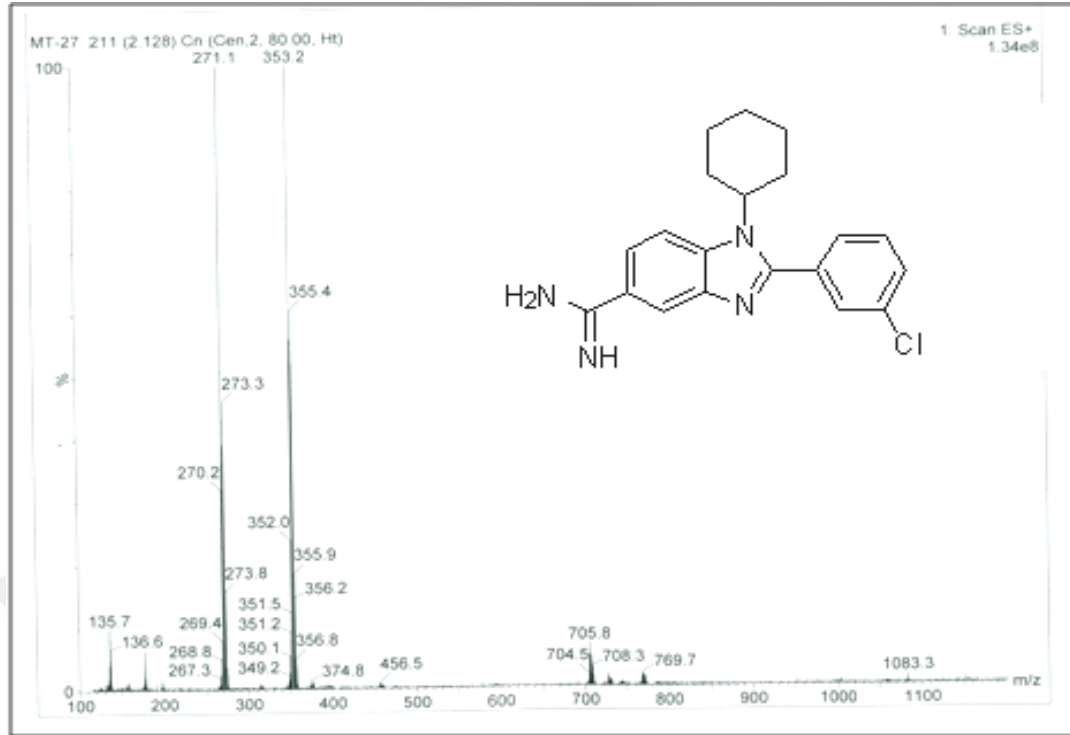
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁ClN₄ . HCl . 0,5 C₂H₆O . 0,25 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,97	5,94	13,75
Bulunan	58,65	5,67	13,82

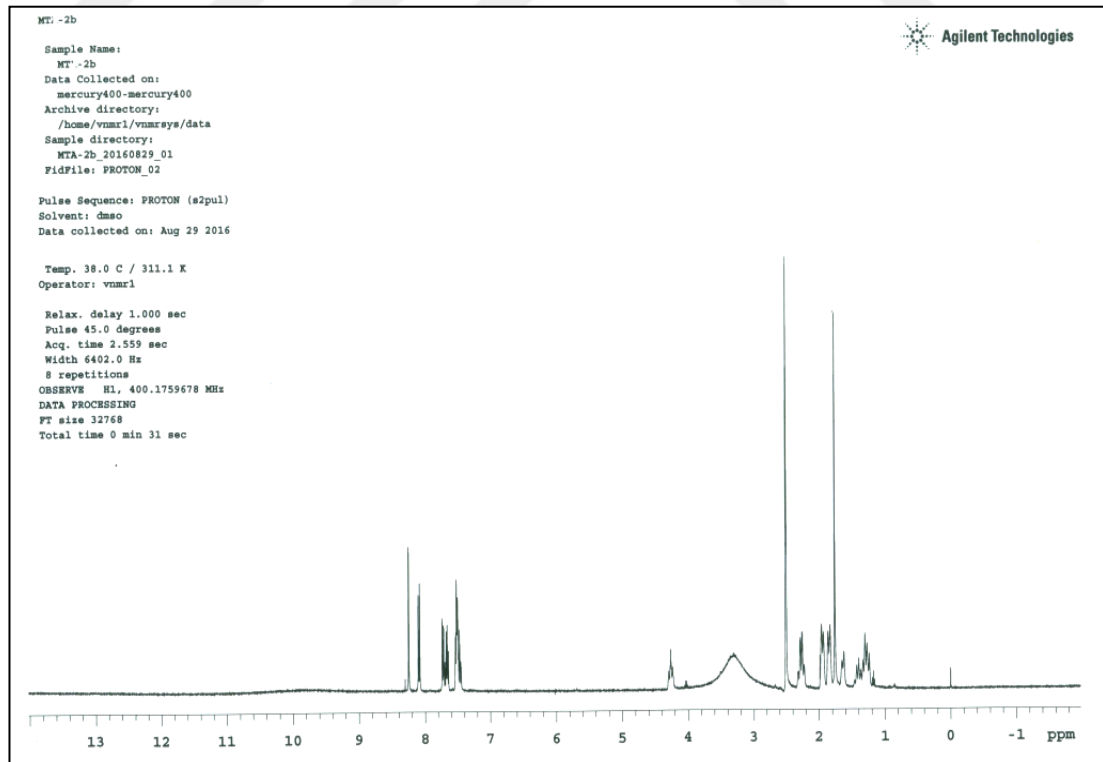
MASS Spektrumu, m/z (%): 353.2 (M+H, %100), 271.1 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.15-1.41 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.62 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.87 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.92 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.24-2.33 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24-4.29 (m, H, sikloheksil -CH), 7.48-7.69 (m, 4H, H-2',4',5'.6'), 7.73 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=2 Hz, H-6), 8.11 (d, H, J_o=8.8 Hz, H-7), 8.27 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-4)

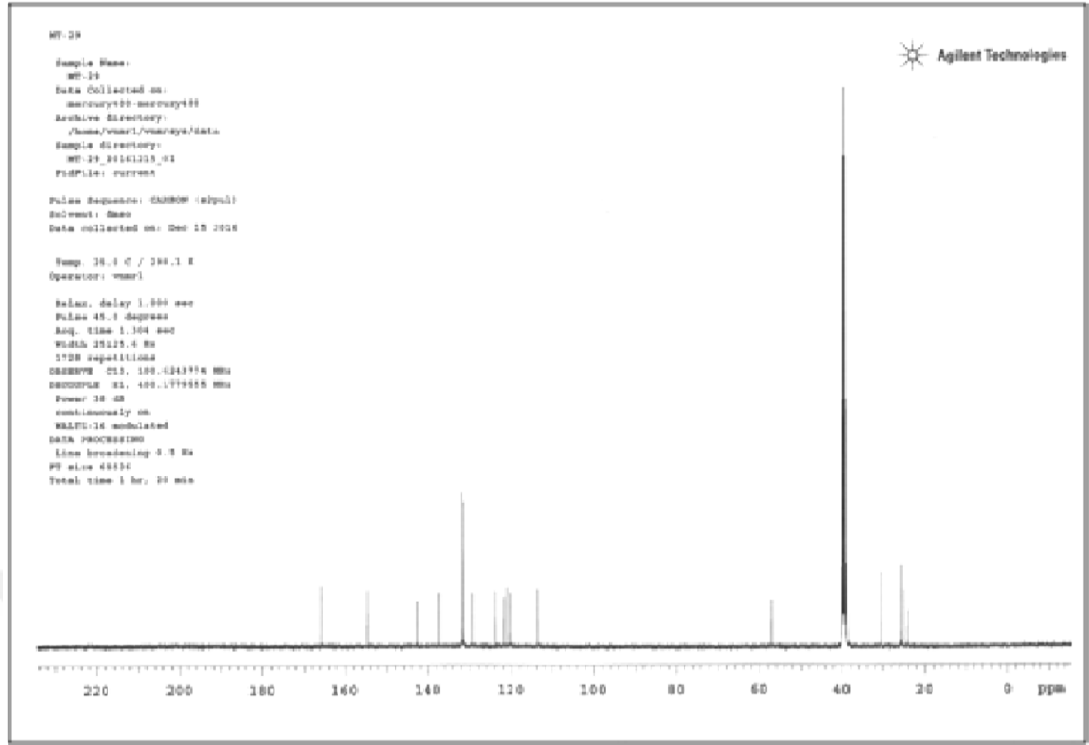
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.15, 25.34, 30.86, 57.05, 113.64, 116.59, 119.94, 121.35, 122.48, 125.62, 131.11, 132.51, 136.46, 143.49, 154.51, 160.72, 163.45, 165.01



Şekil 3.56. M20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

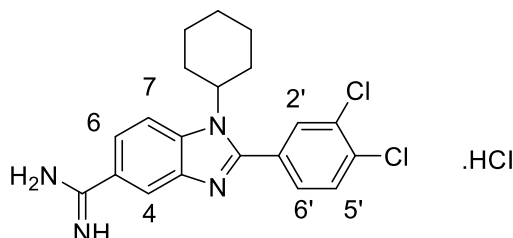


Şekil 3.57. M20 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.58. M20 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.21. M21 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3,4-diklorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %23

Erime Noktası : 178-182 °C

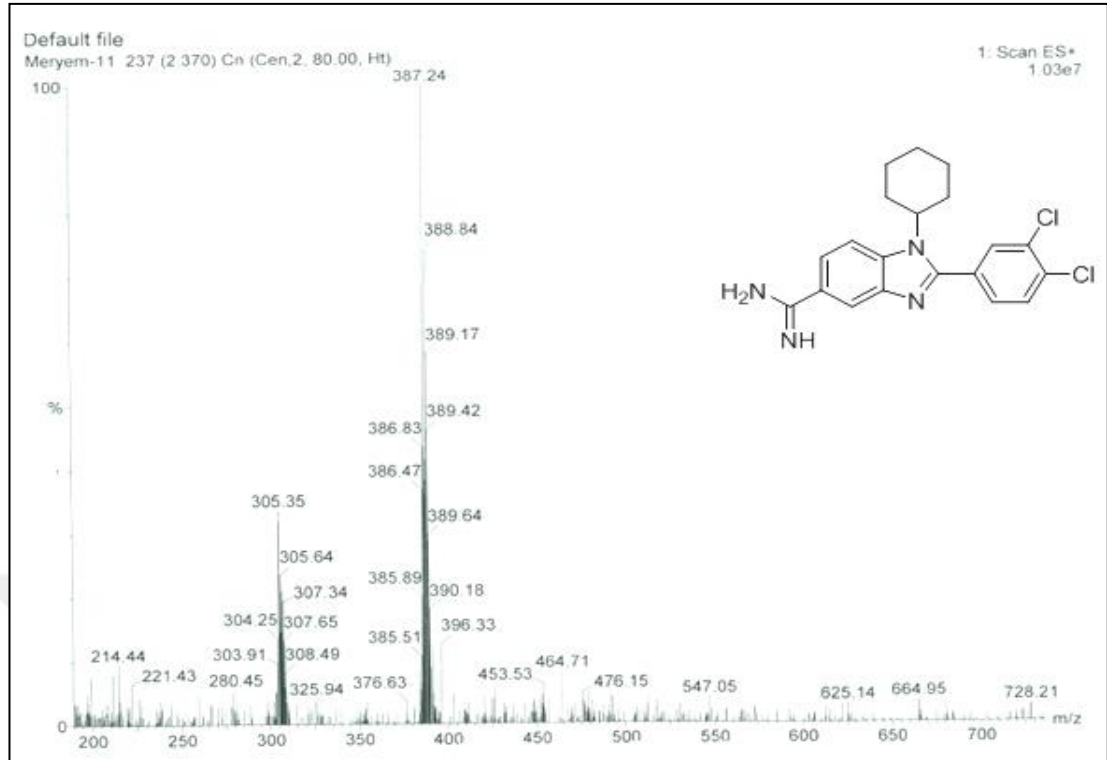
Elementel Analiz : C₂₀H₂₀Cl₂N₄ . 3HCl

	%C	%H	%N
Hesaplanan	48,36	4,67	11,28
Bulunan	48,52	5,05	11,02

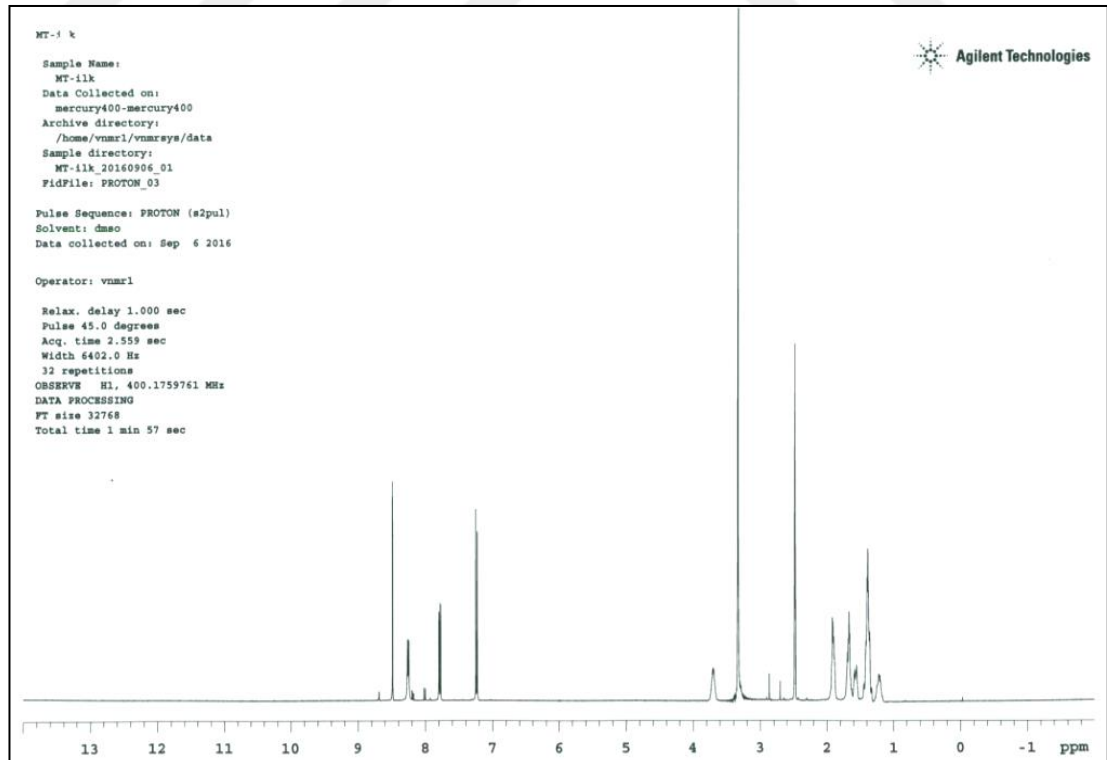
MASS Spektrumu, m/z (%): 387.27 (M+H, %100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.12-1.20 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.28-1.34 (t, H, sikloheksil -CH₂), 1.56 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.78 (d, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.17 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.84-3.90 (t, H, sikloheksil -CH), 7.17 (d, 2H, Jo=8.4 Hz, H-2', 5'), 7.24 (d, H, Jm=1.6 Hz, H-6'), 7.68 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 8.05 (d, H, Jo=8.4 Hz, H-7), 8.20 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4)

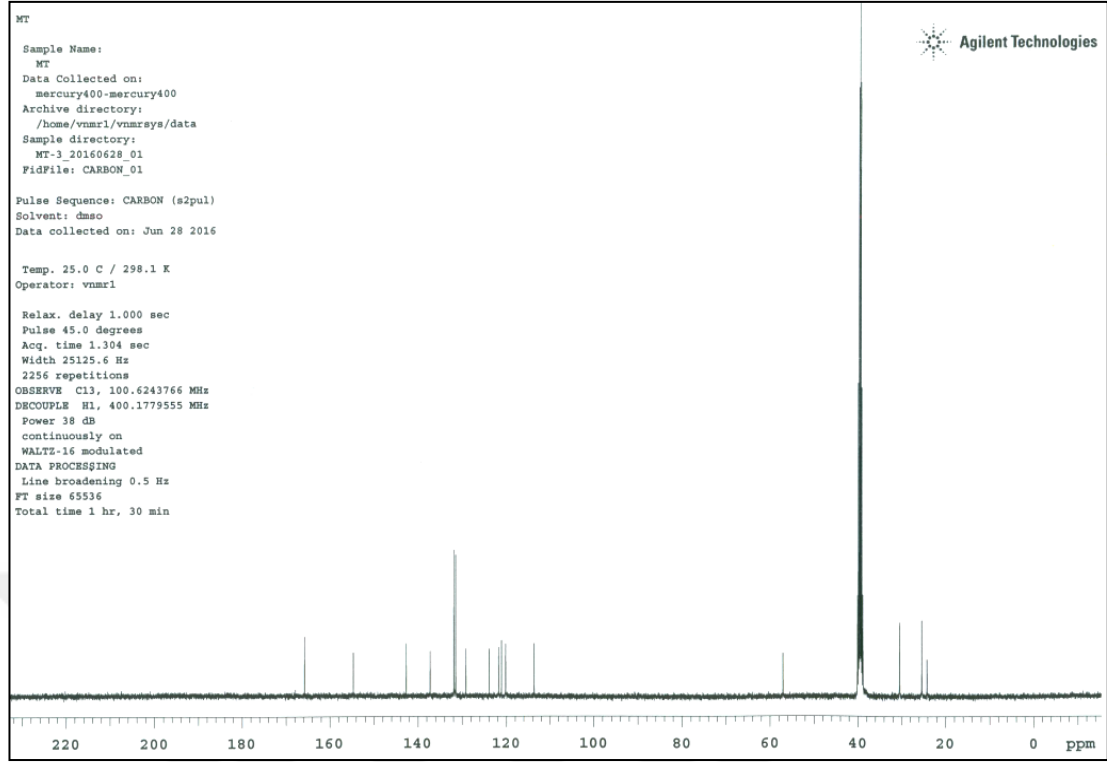
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.80, 25.23, 31.86, 56.85, 113.27, 119.24, 121.00, 122.68, 127.14, 129.19, 132.25, 136.66, 139.79, 142.76, 146.87, 155.49, 160.78, 166.04



Şekil 3.59. M21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

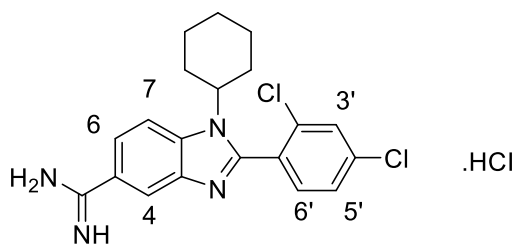


Şekil 3.60. M21 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.61. M21 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.22. M22 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2,4-diklorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %23

Erime Noktası : 186-188 °C

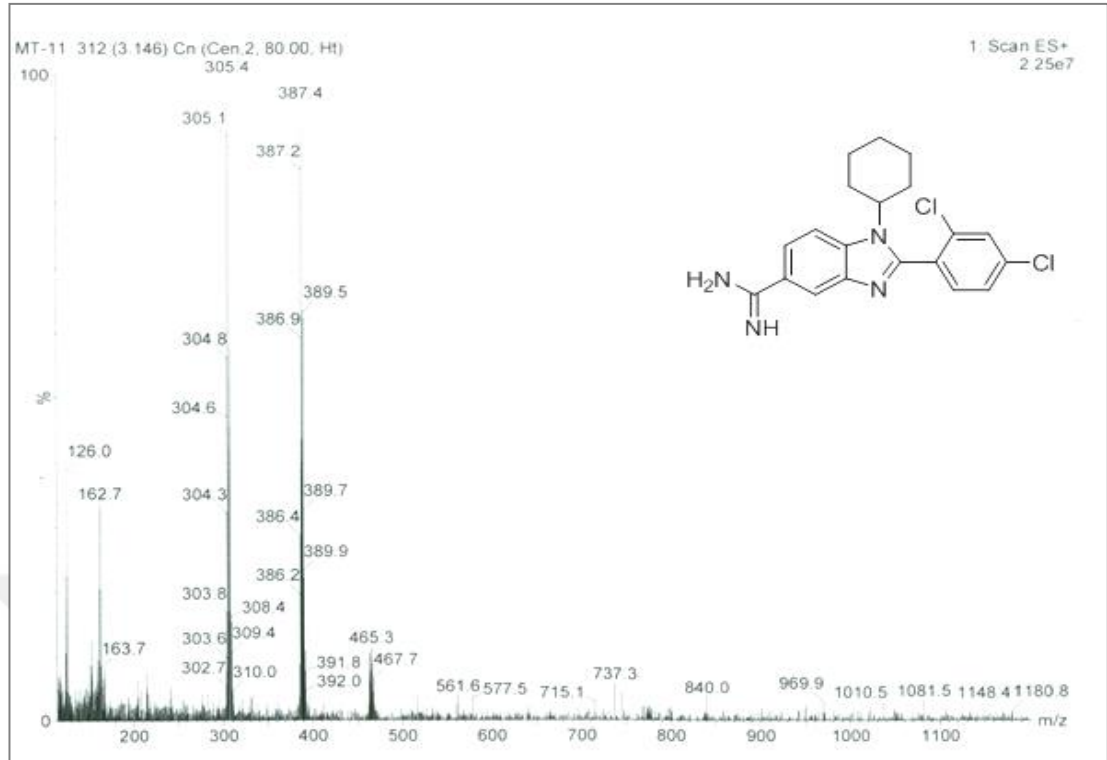
Elementel Analiz : C₂₀H₂₀Cl₂N₄ .1,2 HCl . 0,8 C₂H₆O . 1,5 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	55,45	5,60	11,97
Bulunan	55,82	5,31	11,58

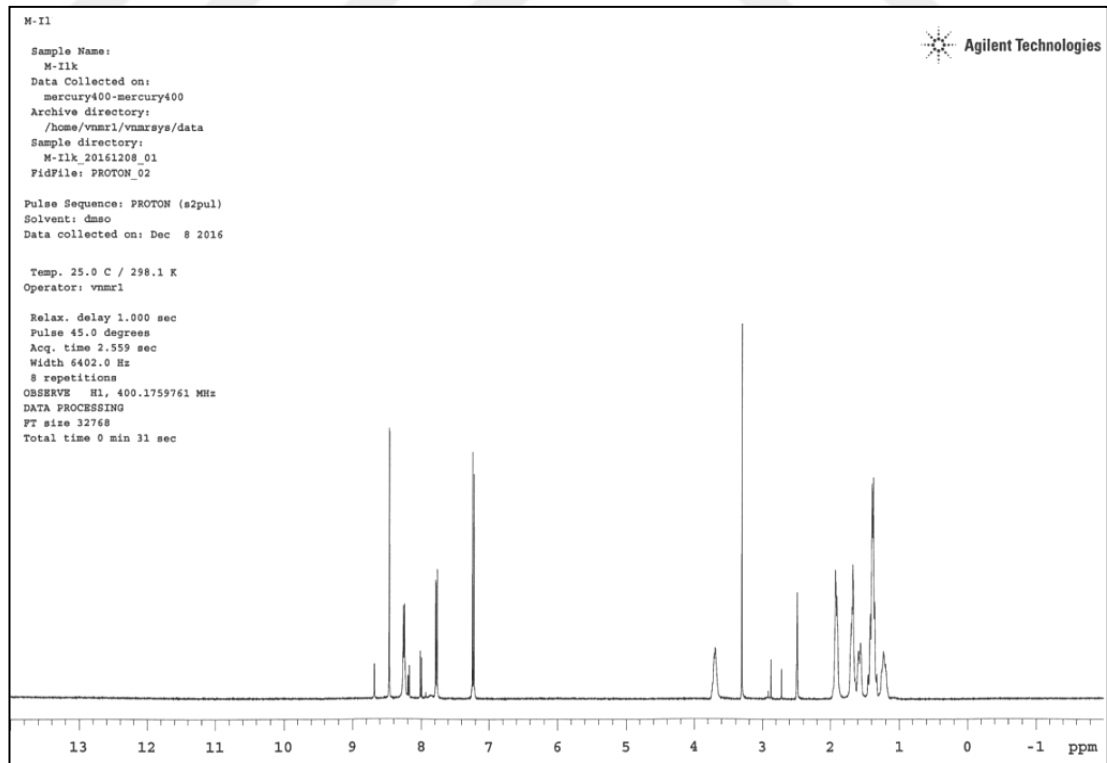
MASS Spektrumu, m/z (%): 387.4 (M+H, %100), 305.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.12-1.20 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.28-1.34 (t, H, sikloheksil -CH₂), 1.56 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.78 (d, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.17 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 3.75-3.78 (t, H, sikloheksil -CH), 7.14 (d, 2H, Jo=8.4 Hz, H-5', H-6'), 7.24 (d, H, Jm=1.6 Hz, H-3'), 7.65 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 8.14 (d, H, Jo=8.4 Hz, H-7), 8.25 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4)

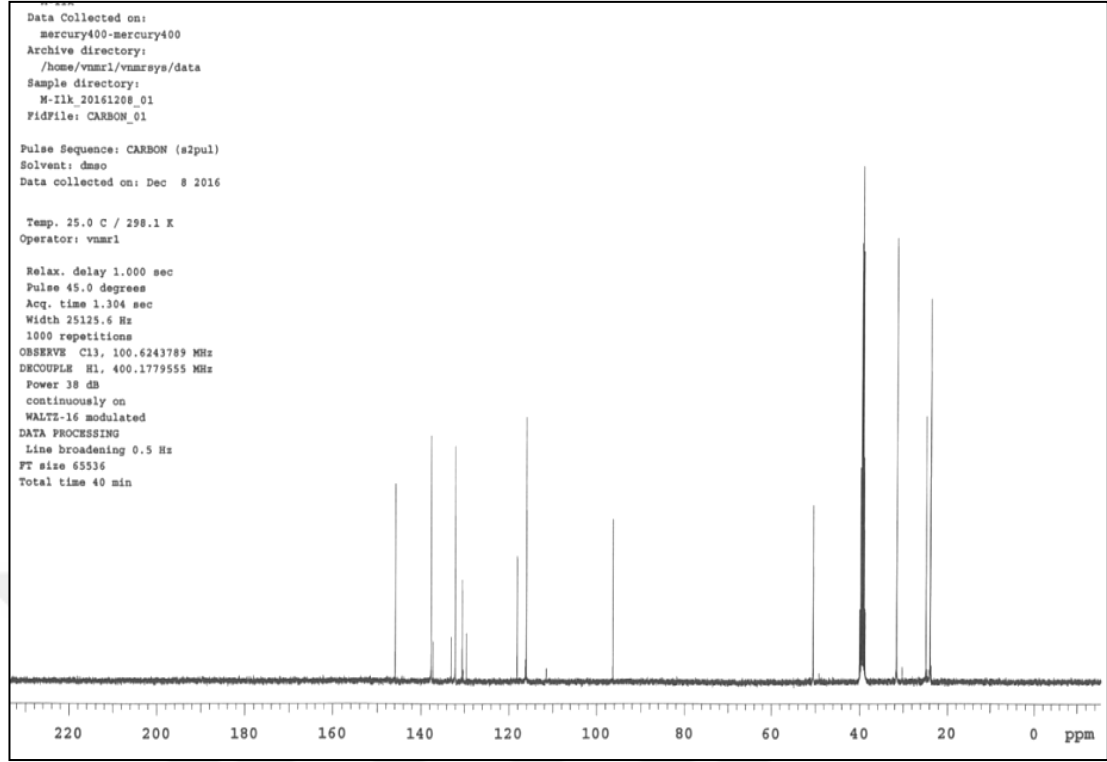
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.18, 25.02, 30.25, 55.80, 113.58, 119.63, 121.02, 122.84, 127.41, 129.15, 130.45, 136.67, 139.92, 142.77, 145.82, 155.87, 166.04



Şekil 3.62. M22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

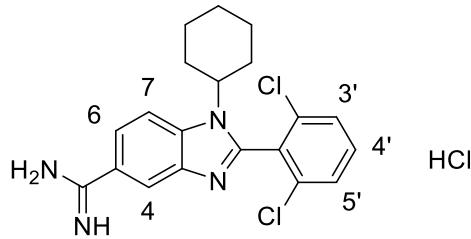


Şekil 3.63. M22 kodlu bileşiğe ait 1H-NMR spektrumu



Şekil 3.64. M22 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.23. M23 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(2,6-diklorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %17

Erime Noktası : 200-202 °C

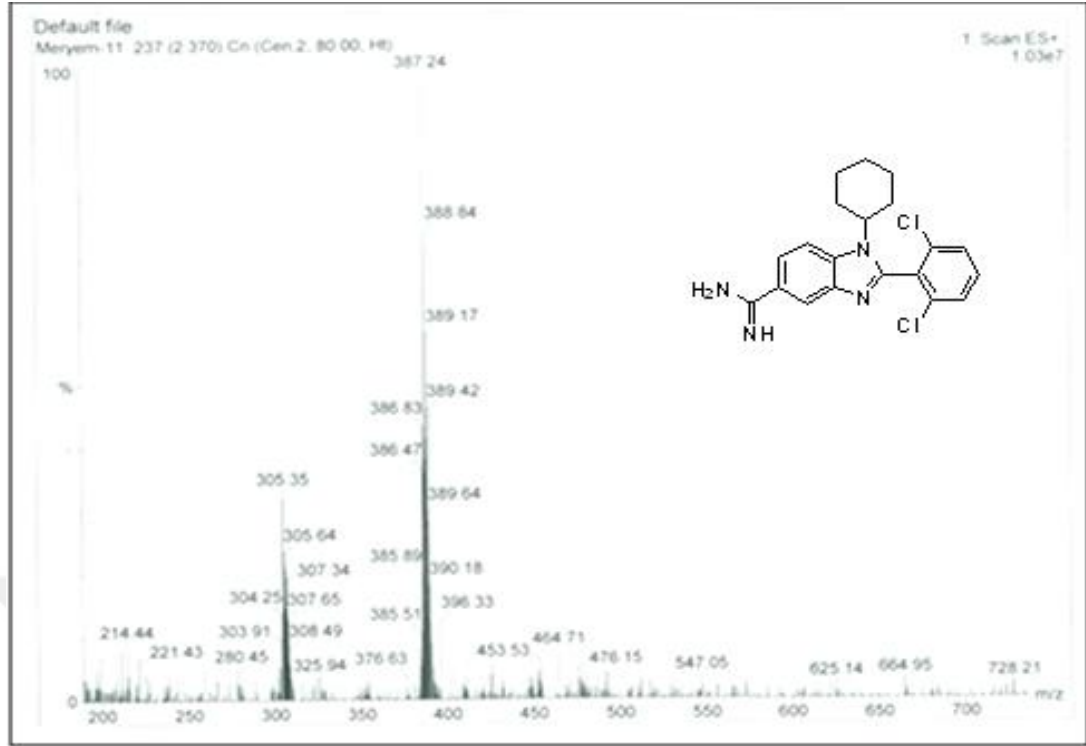
Elementel Analiz : C₂₀H₂₁N₄Cl₂ . HCl . 1,5 C₂H₆O . 2 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	52,24	5,48	12,19
Bulunan	51,98	5,65	12,52

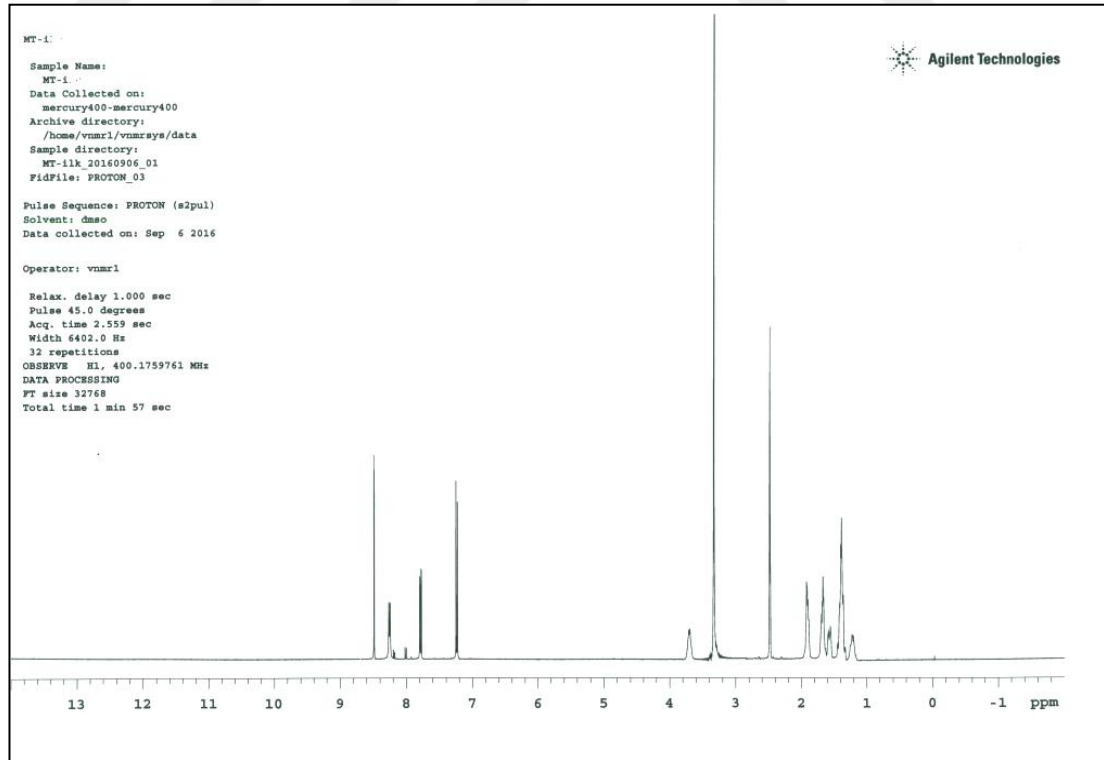
MASS Spektrumu, m/z (%): 387.24 (M+H, %100) , 305.35 (%40)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.28-1.36 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.70 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.75 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.83 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.29-2.37 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24-4.30 (m, H, sikloheksil -CH), 7.64 (d, 2H, Jo=8.4 Hz, H-3',5'), 7.80 (dd, H, Jo=8.4 Hz, Jm=1.6 Hz, H-6), 7.85 (d, H, Jo=8 Hz, H-4'), 8.17 (d, H, Jo=8.4 Hz, H-7), 8.31 (d, H, Jm=1.2 Hz, H-4)

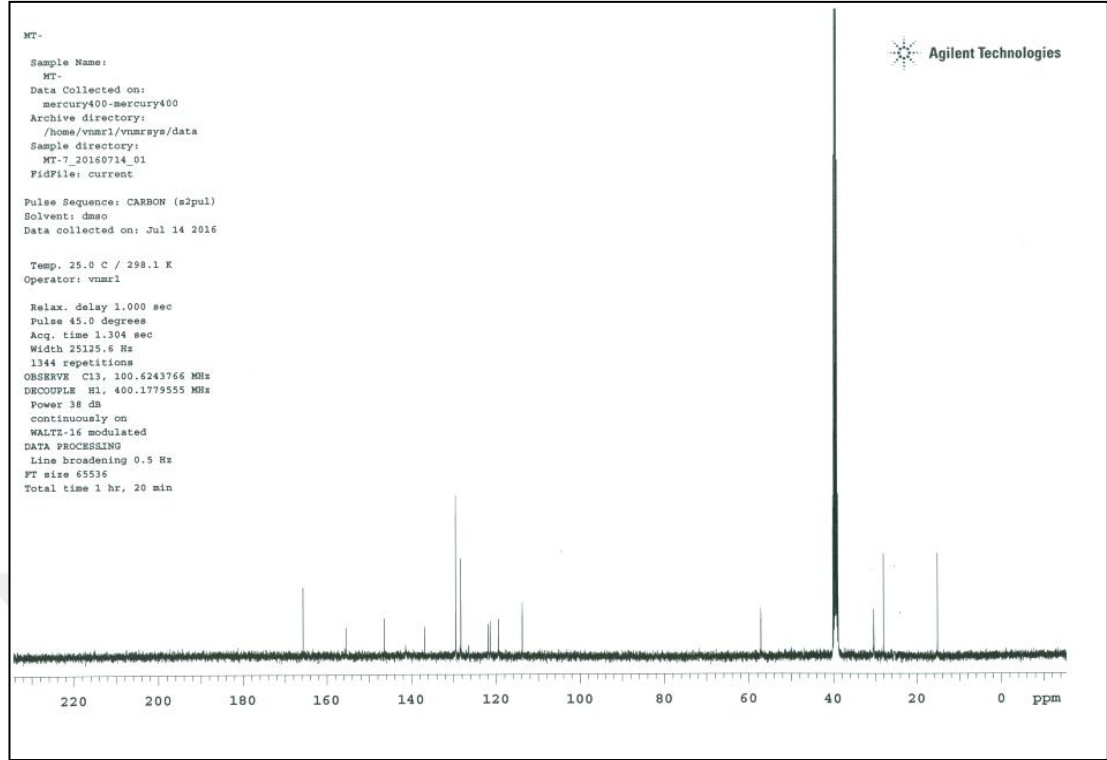
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.72, 25.41, 30.87, 57.11, 113.69, 120.31, 121.45, 123.92, 128.17, 131.39, 131.73, 137.28, 142.22, 142.79, 154.89, 166.78



Şekil 3.65. M23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

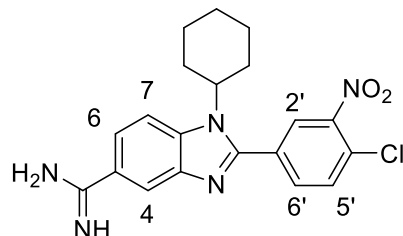


Şekil 3.66. M23 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.67. M23 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.24. M24 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3-nitro-4-kloro)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %7

Erime Noktası : 174-176 °C

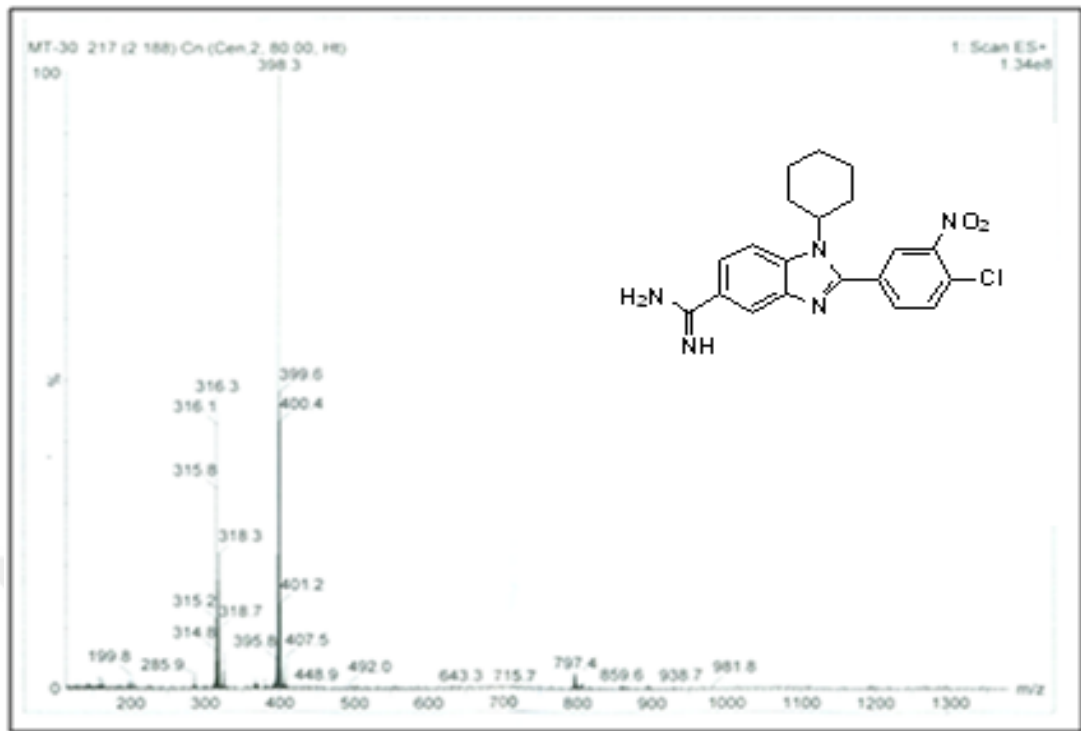
Elementel Analiz : C₂₀H₂₀ClN₅O₂ . 2,2 HCl . 0,75 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	50,25	4,68	14,65
Bulunan	49,91	4,87	13,98

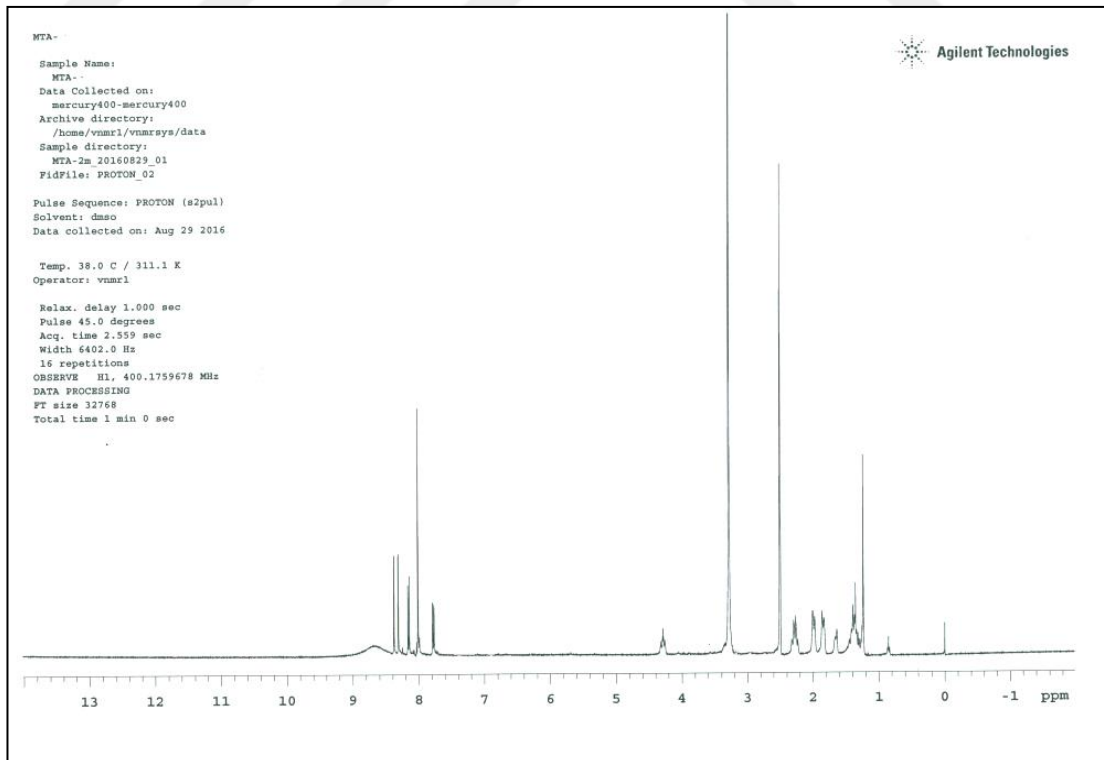
MASS Spektrumu, m/z (%): 398.3 (M+H, %100) 316.3 (%50)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.12-1.21 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.25-1.32 (t, H, sikloheksil -CH₂), 1.67 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.79 (d, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.21 (d, 2H), 3.86-3.92 (t, H, sikloheksil -CH), 7.22 (d, 2H, J_o=8.4 Hz, H-5', 6'), 7.25 (d, H, J_m=1.6 Hz, H-2'), 7.86 (dd, H, J_o=8.4 Hz, J_m=1.6 Hz, H-6), 8.11 (d, H, J_o=8.4 Hz, H-7), 8.24 (d, H, J_m=1.2 Hz, H-4)

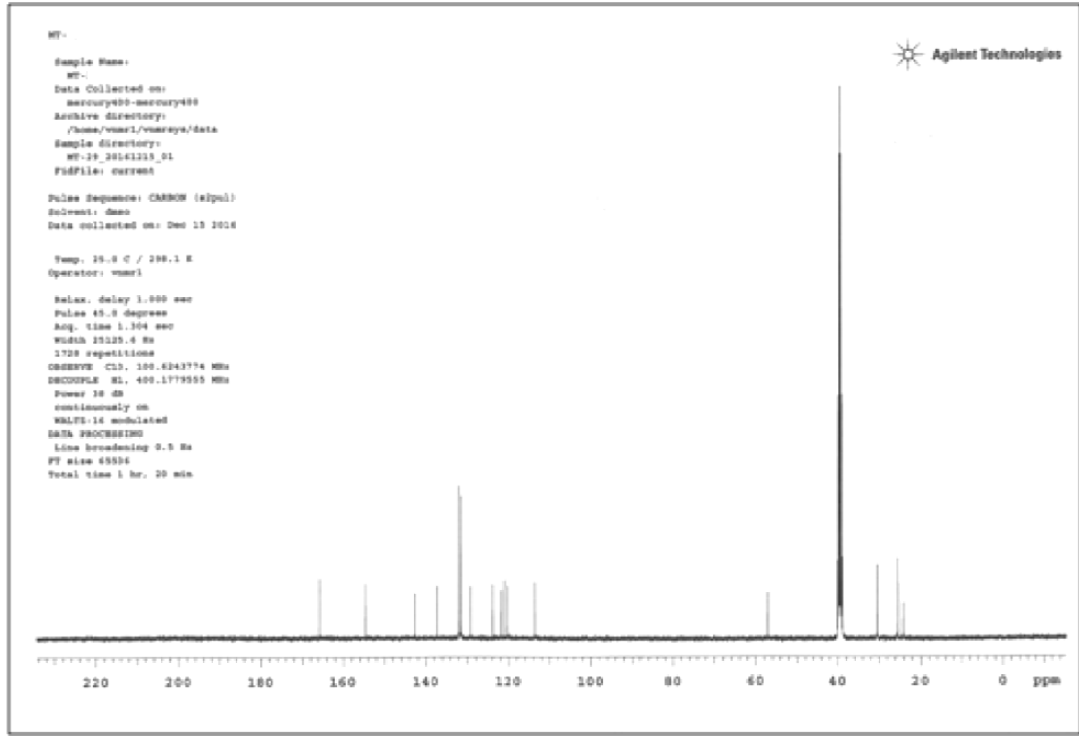
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.82, 25.25, 31.89, 57.24, 112.68, 121.20, 121.34, 121.89, 123.92, 129.17, 131.56, 131.87, 132.58, 137.29, 143.68, 145.41, 156.68, 165.76



Şekil 3.68. M24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

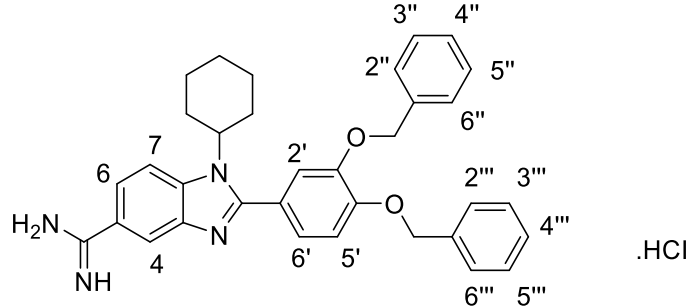


Şekil 3.69. M24 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.70. M24 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.25. M25 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(3,4-dibenziloksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %28

Erime Noktası : 104-106 °C

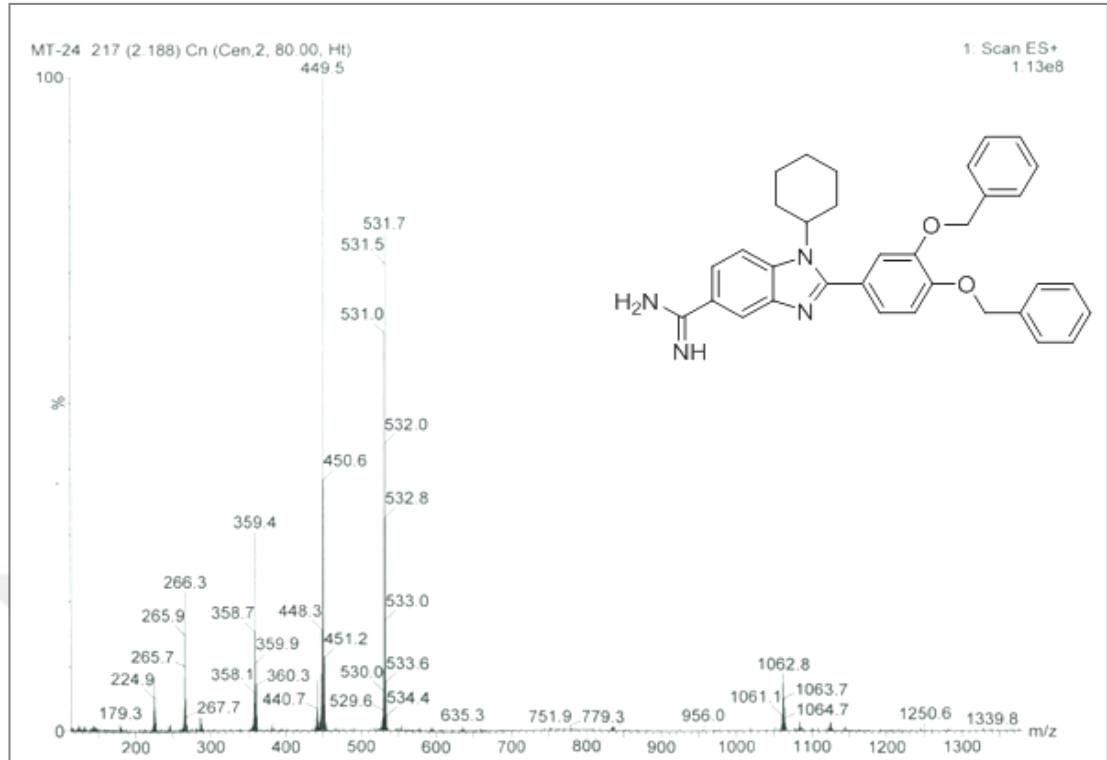
Elementel Analiz : C₃₄H₃₄N₄O₂ . 2 HCl . 1,4 C₂H₆O . H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	62,60	7,25	14,13
Bulunan	62,51	7,58	13,85

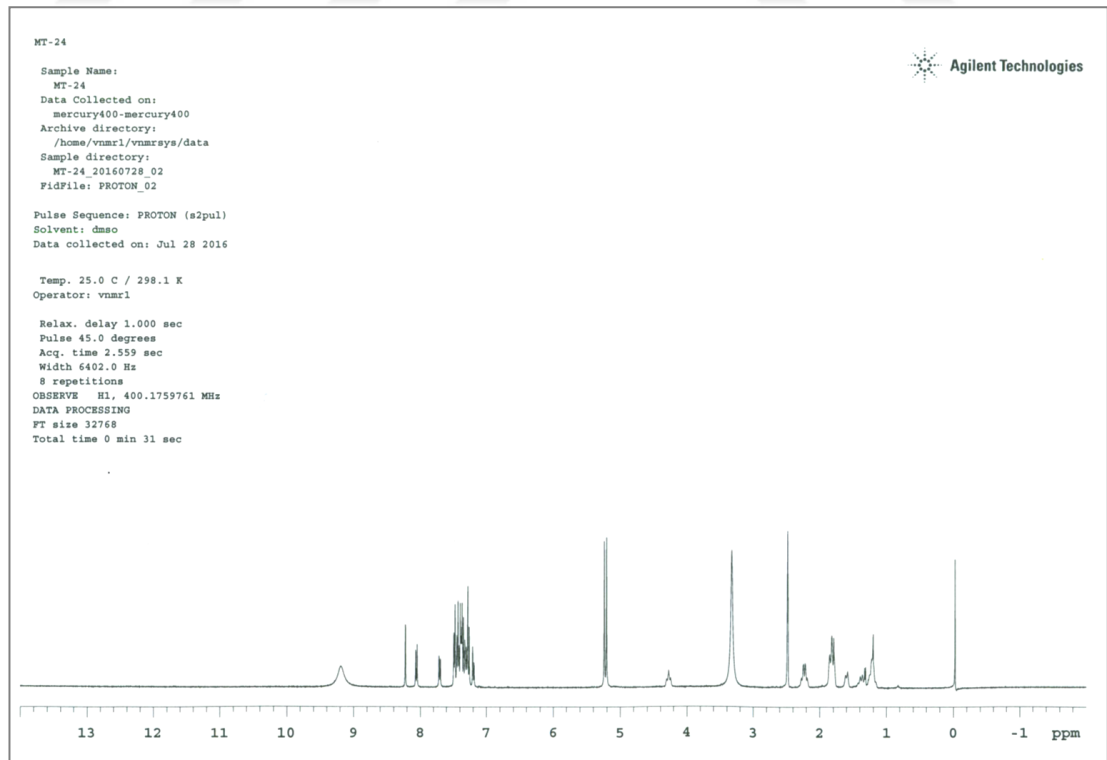
MASS Spektrumu, m/z (%): 531.7 (M+H, %75), 449.5 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.20-1.27(m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.31-1.39 (m, H, sikloheksil -CH₂), 1.60 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.79-1.85 (t, 3H, sikloheksil -CH₂), 2.18-2.27 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.24-4.30 (t, H, sikloheksil -CH), 5.20 (s, 2H, -OCH₂), 5.23 (s, 2H, -OCH₂), 7.18-7.47 (m, 13H, 2', 5', 6', 2'',3'', 4'', 5'' 6'', 2''', 3''', 4''', 5''', 6'''), 7.70 (d, H, Jo=8.4, H-6), 8.05(d, H, Jo=8.4, H-7), 8.25 (d, H, Jo=1.6, H-4), 9.19 (br, s, 4H, NH_{amidin})

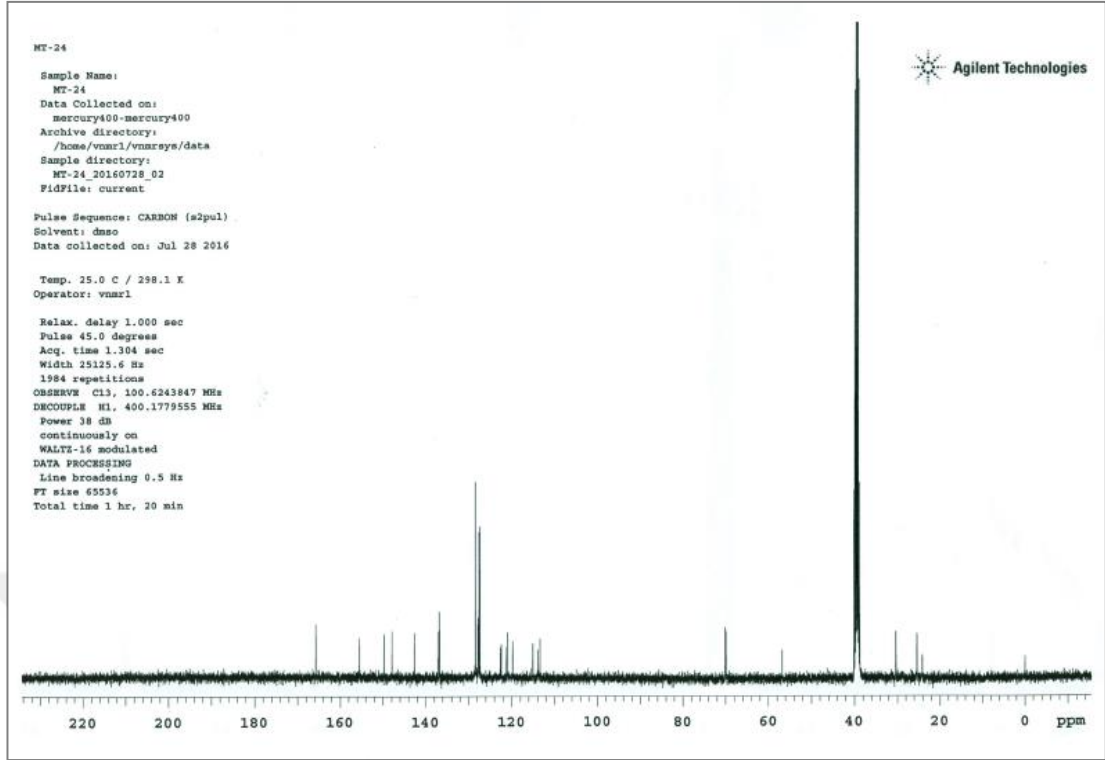
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.14, 25.37, 30.34, 56.80, 69.92, 70.09, 113.36, 113.94, 115.07, 119.75, 120.90, 121.35, 122.41, 122.57, 127.31, 127.53, 127.75, 127.82, 128.34, 128.36, 136.80, 136.88, 137.17, 142.61, 147.92, 149.71, 155.53, 165.72



Şekil 3.71. M25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

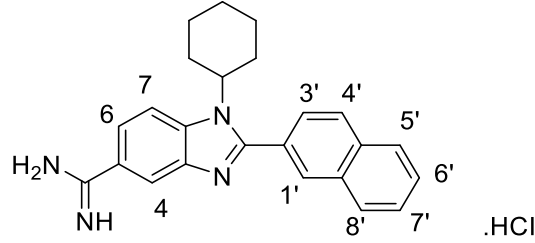


Şekil 3.72. M25 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.73. M25 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.26. M26 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(naftalen-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %18

Erime Noktası : 206-210 °C

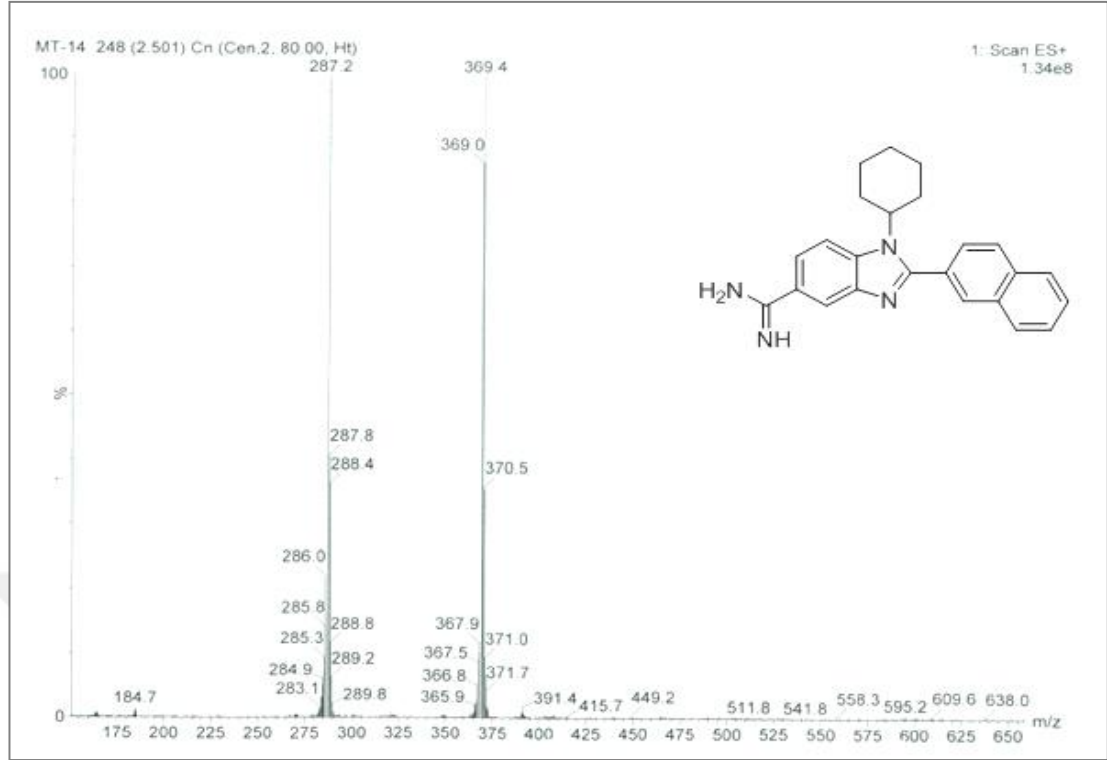
Elementel Analiz : C₂₄H₂₄N₄ . 2,25 HCl . C₂H₆O . 1,8 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,03	6,83	10,59
Bulunan	59,48	6,58	11,00

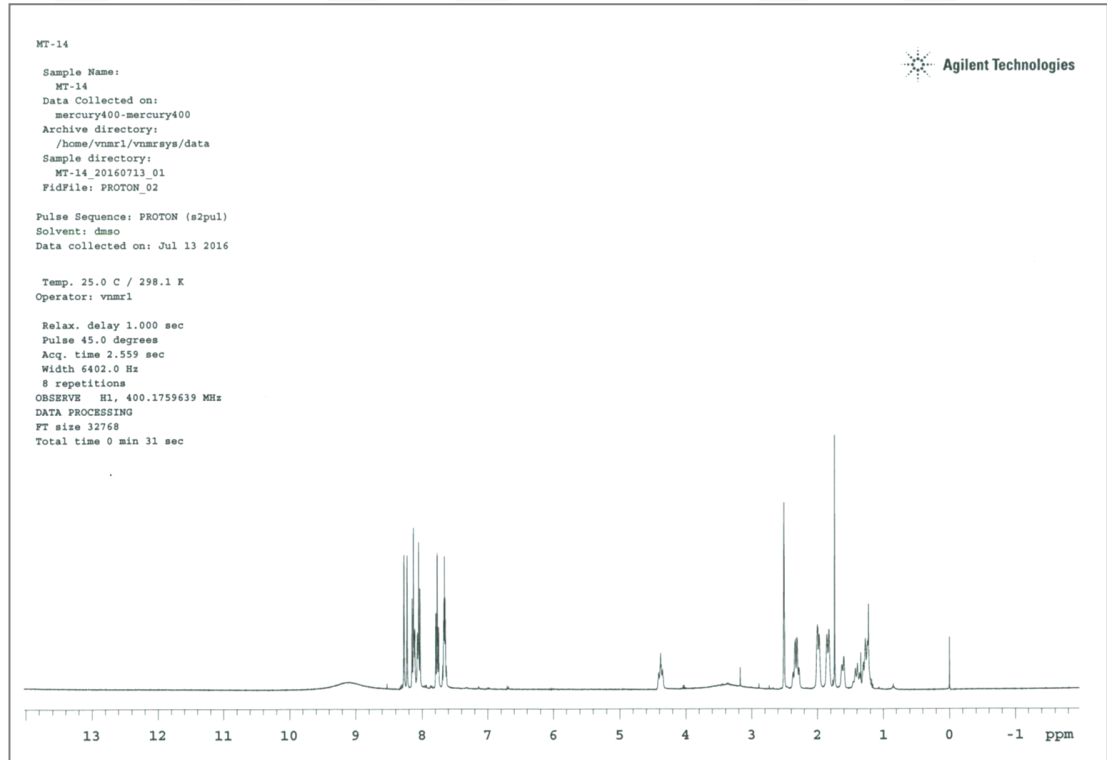
MASS Spektrumu, m/z (%): 369.4 (M+H, %100), 287.2 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.17-1.42 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.60-1.74 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.83 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.98 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.28-2.36 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.35-4.41 (m, H, sikloheksil -CH), 7.62-7.68 (m, 2H, H-6'-7'), 7.84 (m, 2H, H-5'-8'), 8.05 (dd, 2H, Jo=8.8, Jm=2.4, H-3',4'), 8.11 (dd, 2H, Jo=8.0, Jm=1.2, H-1'-6), 8.19 (d, H, Jm=1.2, H-7), 8.27 (s, H, H-4)

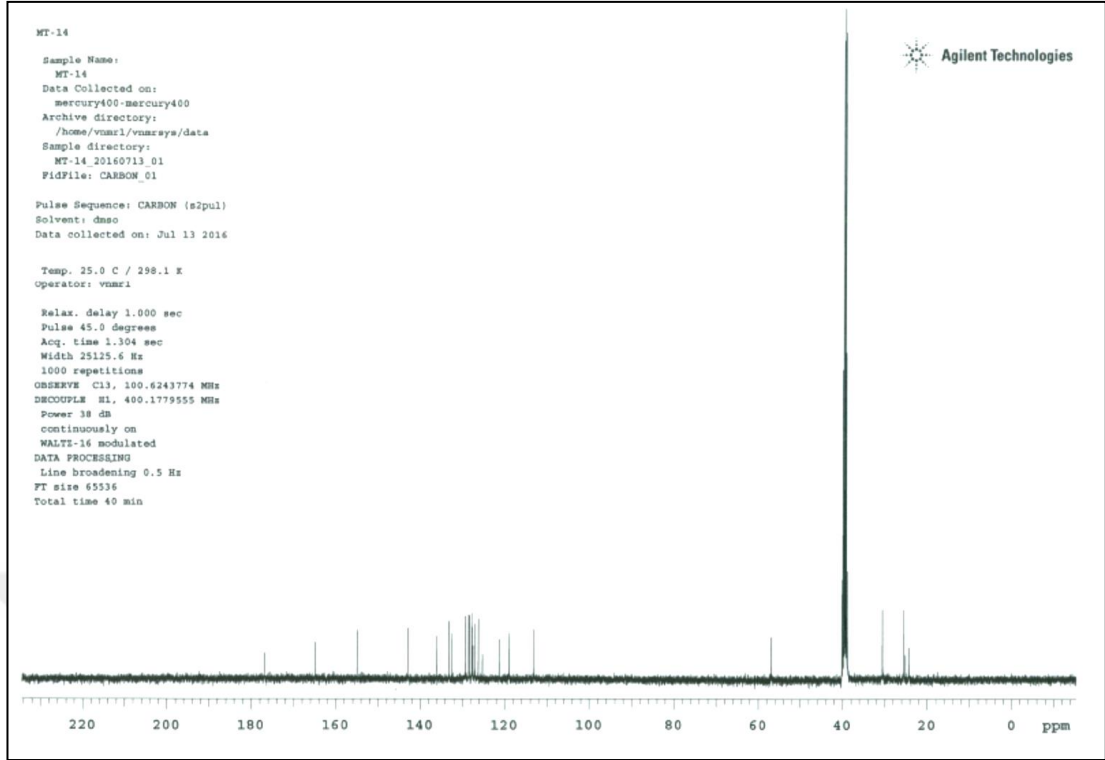
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.01, 25.26, 30.50, 56.97, 113.28, 120.15, 121.06, 121.73, 124.68, 125.19, 126.59, 127.21, 127.59, 128.38, 130.37, 131.60, 132.88, 136.75, 142.77, 165.79



Şekil 3.74. M26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

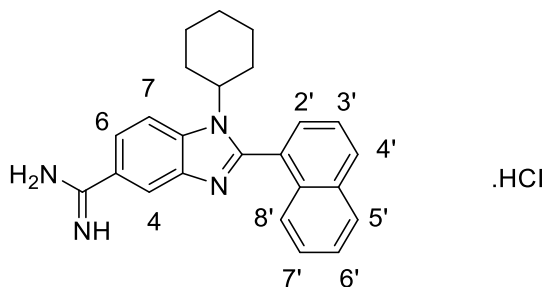


Şekil 3.75. M26 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.76. M26 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.27. M27 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(naftalen-1-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %18

Erime Noktası : 268-272 °C

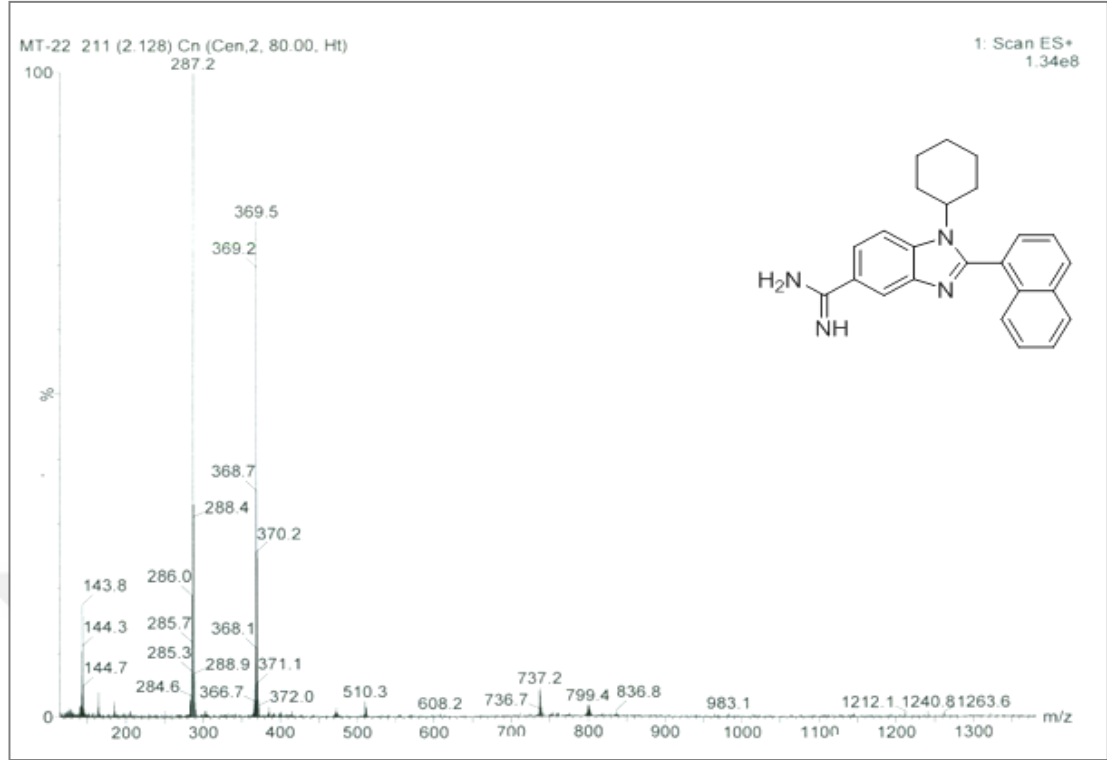
Elementel Analiz : C₂₄H₂₄N₄ . 0,8 HCl . C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,38	7,42	12,63
Bulunan	70,54	7,58	13,02

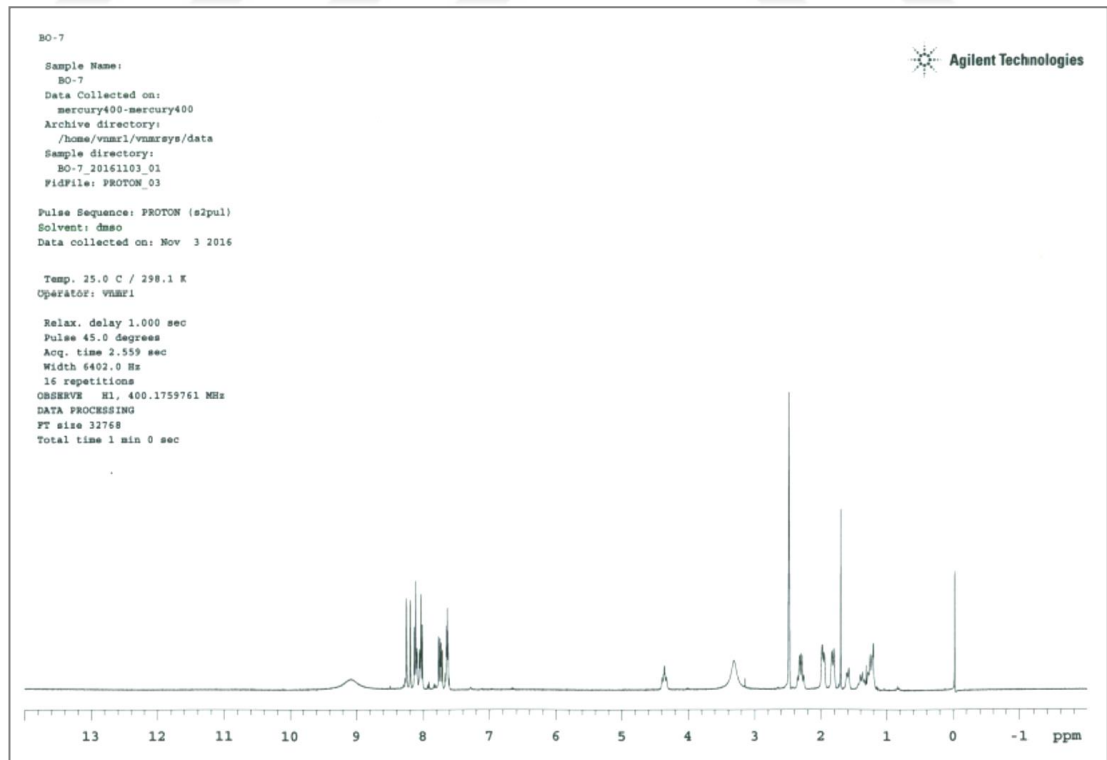
MASS Spektrumu, m/z (%) 369.2 (M+H, %70), 287.2 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.20-1.40 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.59 (d, H), 1.82(d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.95-1.98 (t,2H, sikloheksil -CH₂), 2.26-2.34 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.32-4.39 (m, H, sikloheksil -CH), 7.61-7.66 (m, 2H, H-6', 7'), 7.71-7.76 (m, 2H, H-2', 3'), 8.00-8.11 (m, 4H, H-4', 5', 8', 6), 8.19 (s, H, H-7), 8.25 (s, H, 4), 9.08 (br, s, 4H, NH_{amidin})

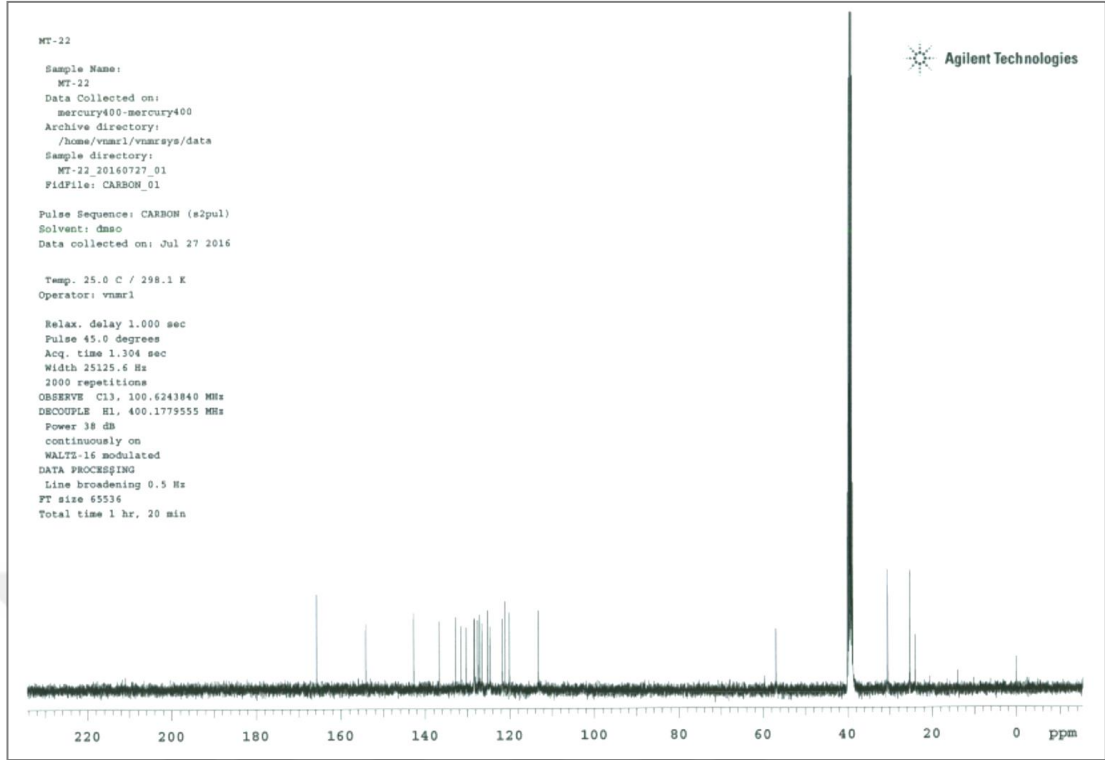
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.26, 25.47, 30.55, 56.98, 113.11, 118.92, 121.31, 125.26, 126.21, 127.63, 128.34, 128.53, 129.30, 132.45, 133.17, 136.13,142.94, 155.00, 164.85, 176.88



Şekil 3.77. M27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

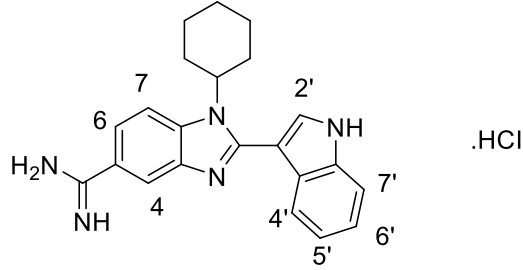


Şekil 3.78. M27 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.79. M27 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.28. M28 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(1*H*-indol-3-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %30

Erime Noktası : 222-225 °C

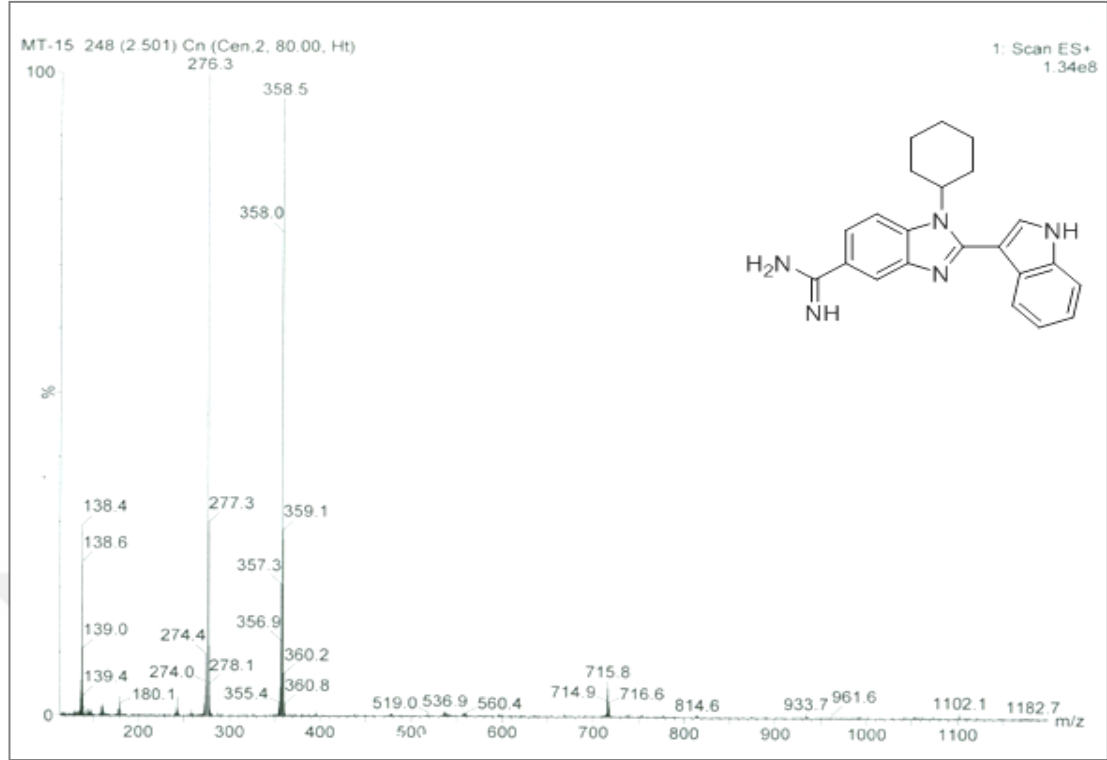
Elementel Analiz : C₂₂H₂₃N₅ . 2 HCl . 0,3 C₂H₆O . 1,2 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,27	6,32	15,03
Bulunan	58,51	6,54	15,38

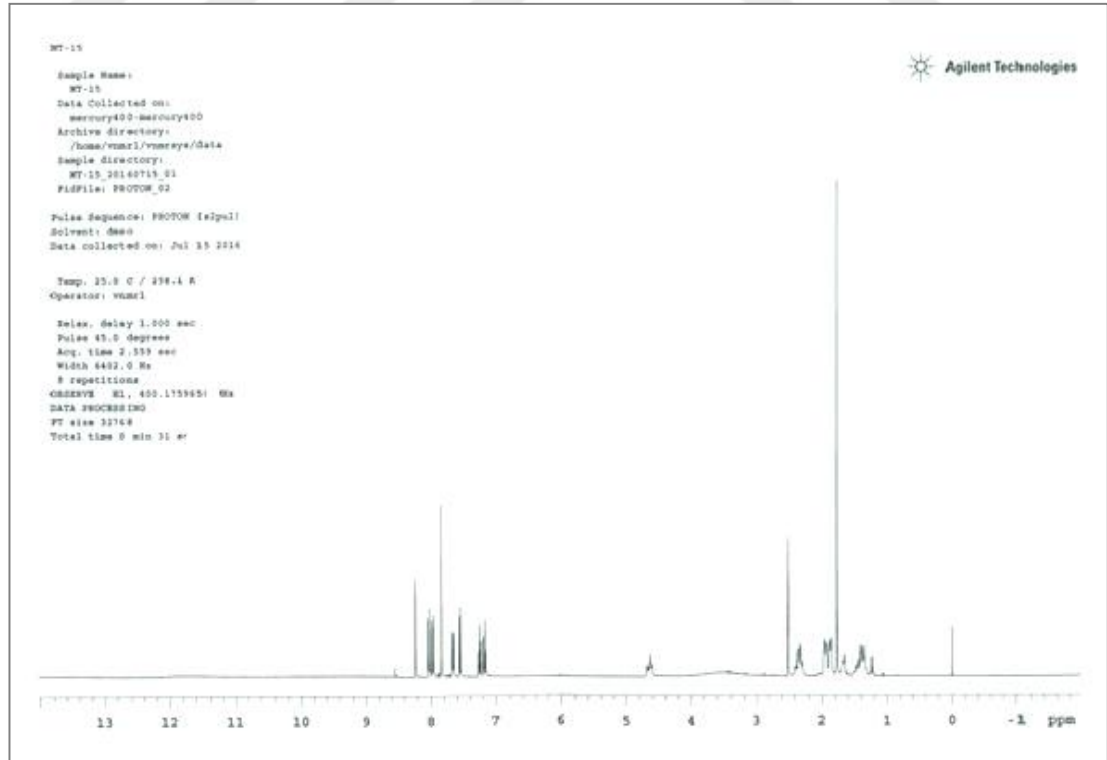
MASS Spektrumu, m/z (%): 358.5 (M+H, %100), 276.3 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.26-1.46 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.66 (d, H, sikloheksil -CH₂), 1.87 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.95 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.30-2.51 (m, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.61-4.67 (m, H, sikloheksil -CH), 7.17 (dd, H, Jo=7.6 Hz, Jm=2 Hz, H-5'), 7.22-7.26 (m, H, H-4'), 7.55 (d, H, Jo=8, H-7'), 7.66 (dd, H, Jm=8, Jm=2, H-6'), 7.84 (s, H, H-2'), 7.98 (d, H, Jo=7.6, H-6), 8.04 (d, H, Jo=8.8, H-7), 8.22 (d, H, Jm=1.6, H-4)

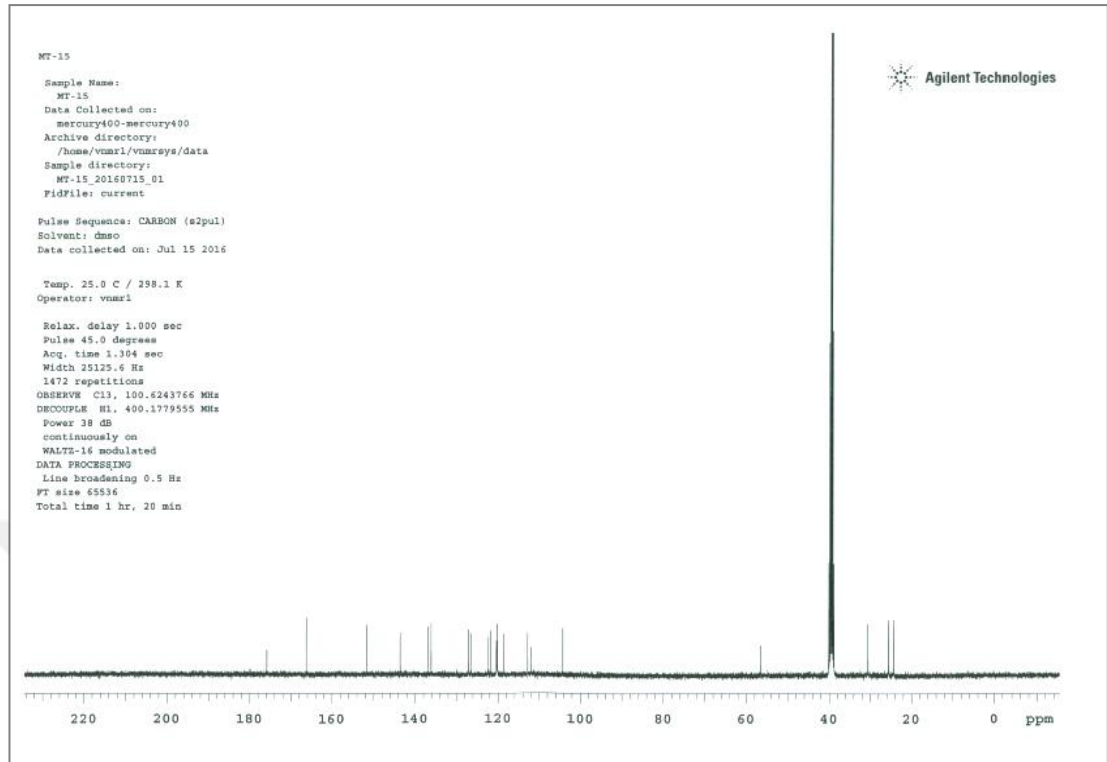
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.34, 25.57, 30.55, 56.56, 104.27, 112.05, 112.91, 118.66, 120.22, 121.77, 122.31, 126.57, 127.09, 136.14, 136.94, 143.60, 151.74, 166.29, 175.85



Şekil 3.80. M28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

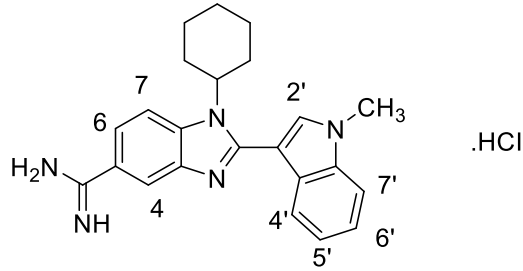


Şekil 3.81. M28 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.82. M28 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.29. M29 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunuşu : 1-Sikloheksil-2-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %25

Erime Noktası : 225-230 °C

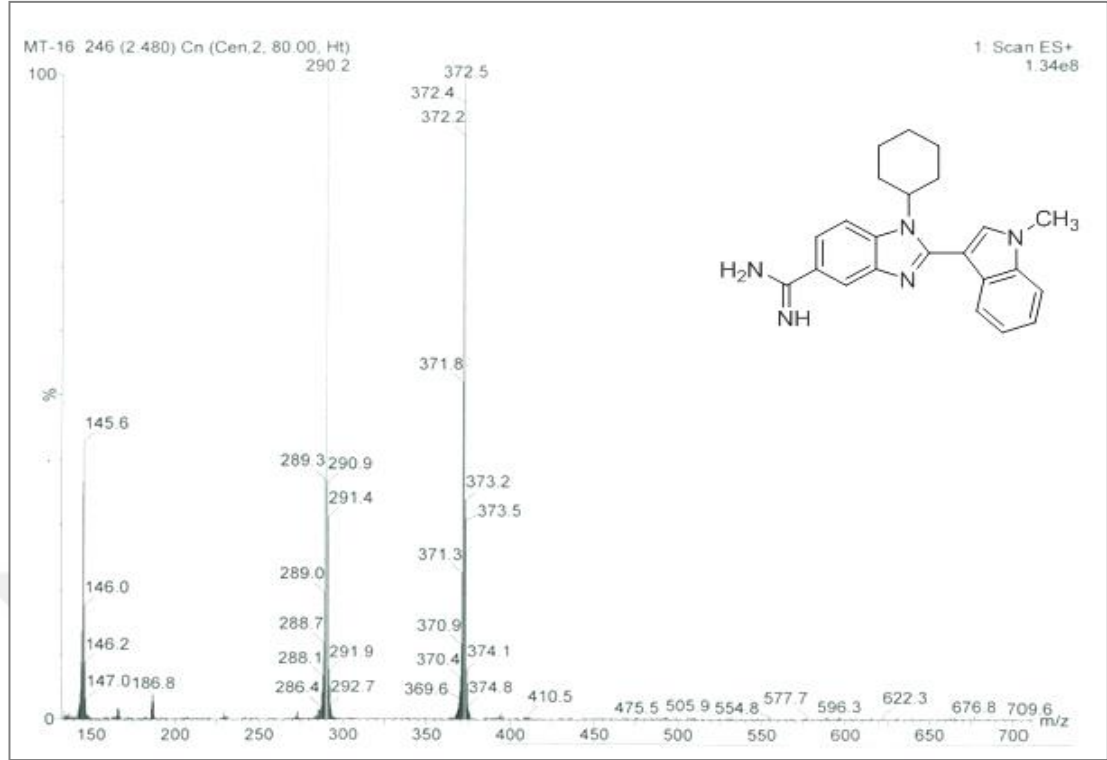
Elementel Analiz : C₂₃H₂₅N₅ . 1,25 HCl . 0,75 C₂H₆O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,49	7,27	14,64
Bulunan	61,82	7,58	14,31

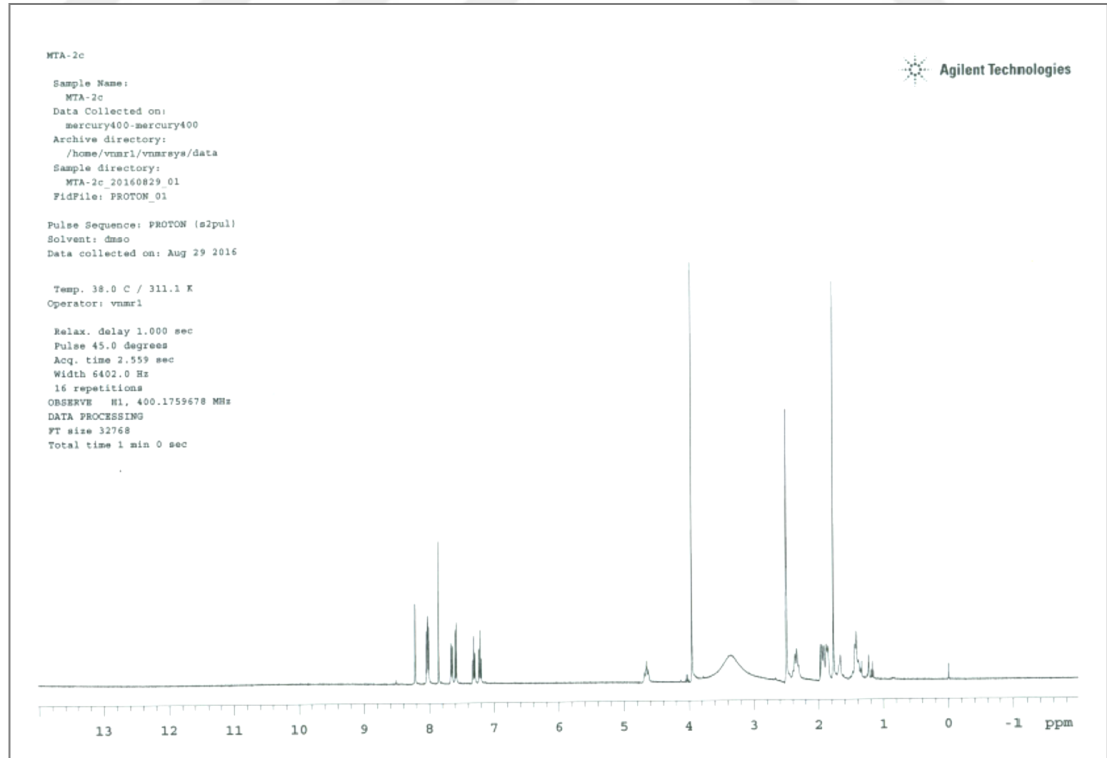
MASS Spektrumu, m/z (%): 372.5 (M+H, %100), 290.2 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.15-1.23 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.87 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 1.94(d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.31-2.39 (m,3H, sikloheksil -CH₂), 3.95 (s, 3H, -N-CH₃), 4.62-4.69 (m, H, sikloheksil -CH), 7.20-7.23 (t,H, H-5'), 7.29-7.33 (m, H, H-6'), 7.59 (d, H, Jo=8.4, H-4'), 7.66 (dd, H, Jo=8, Jm=1.6, H-7'), 7.85 (s, H, H-2'), 8.00-8.04 (m, 2H, H-6, 7), 8.21 (d, H, Jm=1.6, H-4)

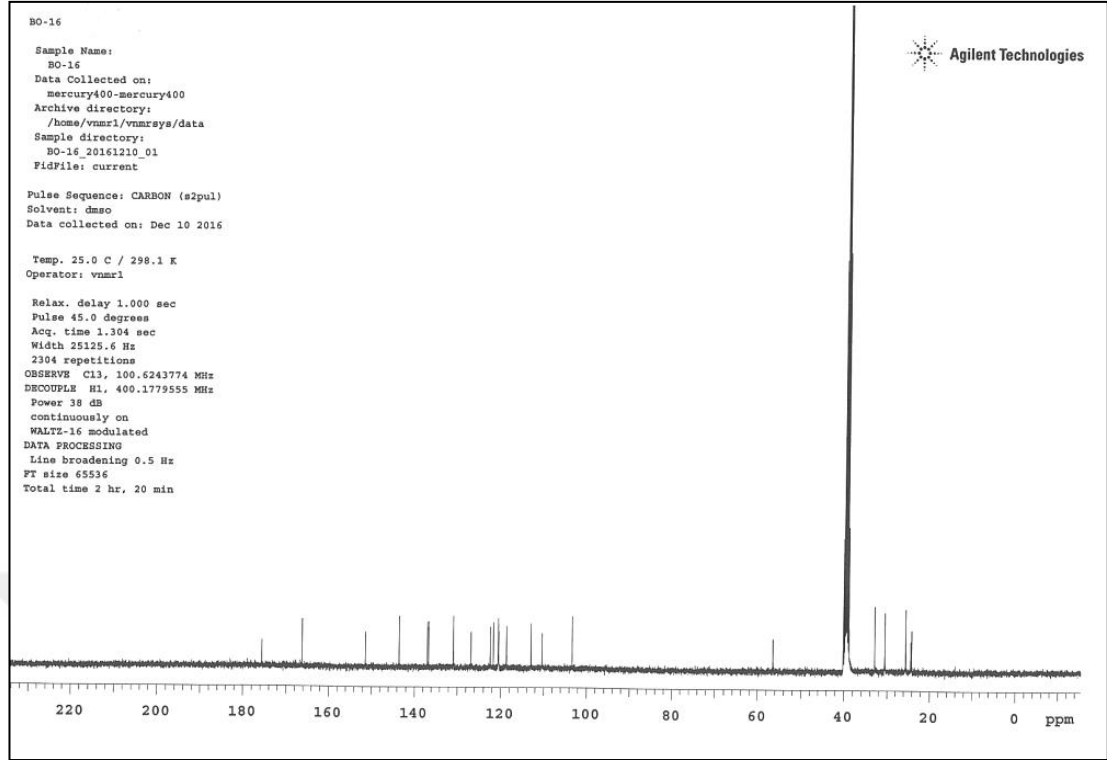
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.32, 25.50, 30.53, 32.96, 56.48, 103.34, 110.40, 112.98, 118.70, 120.48, 120.54, 120.61, 121.72, 122.43, 126.88, 130.91, 136.65, 143.60, 151.37, 166.26, 175.65



Şekil 3.83. M29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu

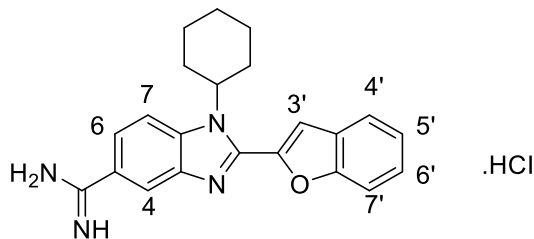


Şekil 3.84. M29 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.85. M29 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.1.30. M30 Kodlu Bileşik



Kimyasal Okunusu : 1-Sikloheksil-2-(benzofuran-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin HCl

Verim : %12

Erime Noktası : 256-258 °C

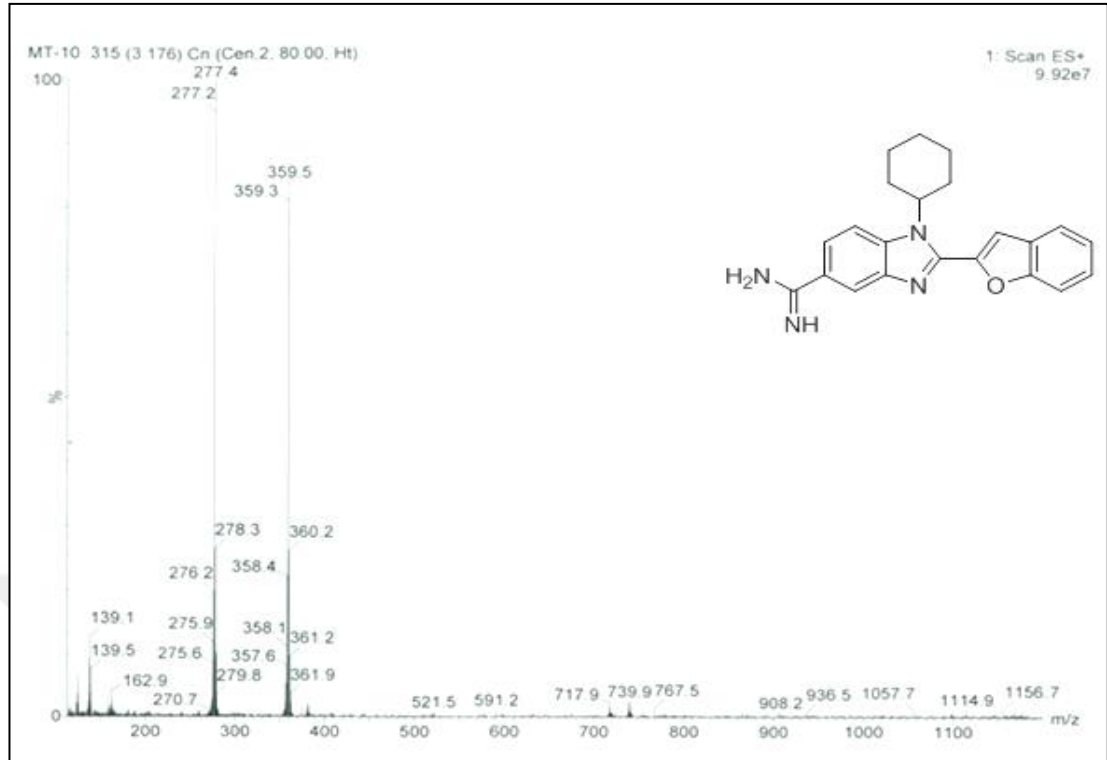
Elementel Analiz : C₂₂H₂₂N₄O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,30	6,89	11,53
Bulunan	59, 58	6,45	11,18

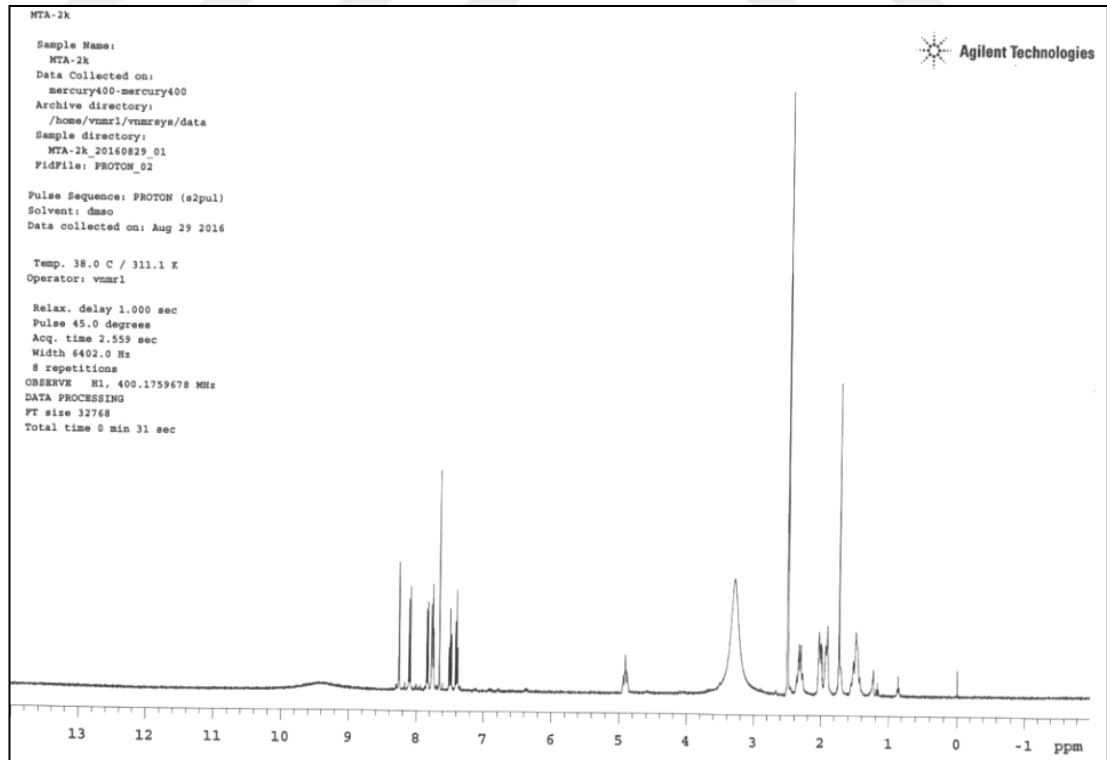
MASS Spektrumu, m/z (%): 359.5 (M+H, %85), 277.4 (%100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 1.43-1.52 (m, 3H, sikloheksil -CH₂), 1.73 (s, H, sikloheksil -CH₂), 1.92 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.01 (d, 2H, sikloheksil -CH₂), 2.28-2.36 (q, 2H, sikloheksil -CH₂), 4.88-4.94 (m, H, sikloheksil -CH), 7.37-7.41 (m, H, H-5'), 7.46-7.51 (m, H, H-6'), 7.65 (s, H, H-3'), 7.73-7.77 (m, 2H, H-4', 7'), 7.83 (d, H, Jo=8, H-6), 8.10 (d, H, Jo=8.8, H-7), 8.25 (d, H, Jm=1.6, H-4)

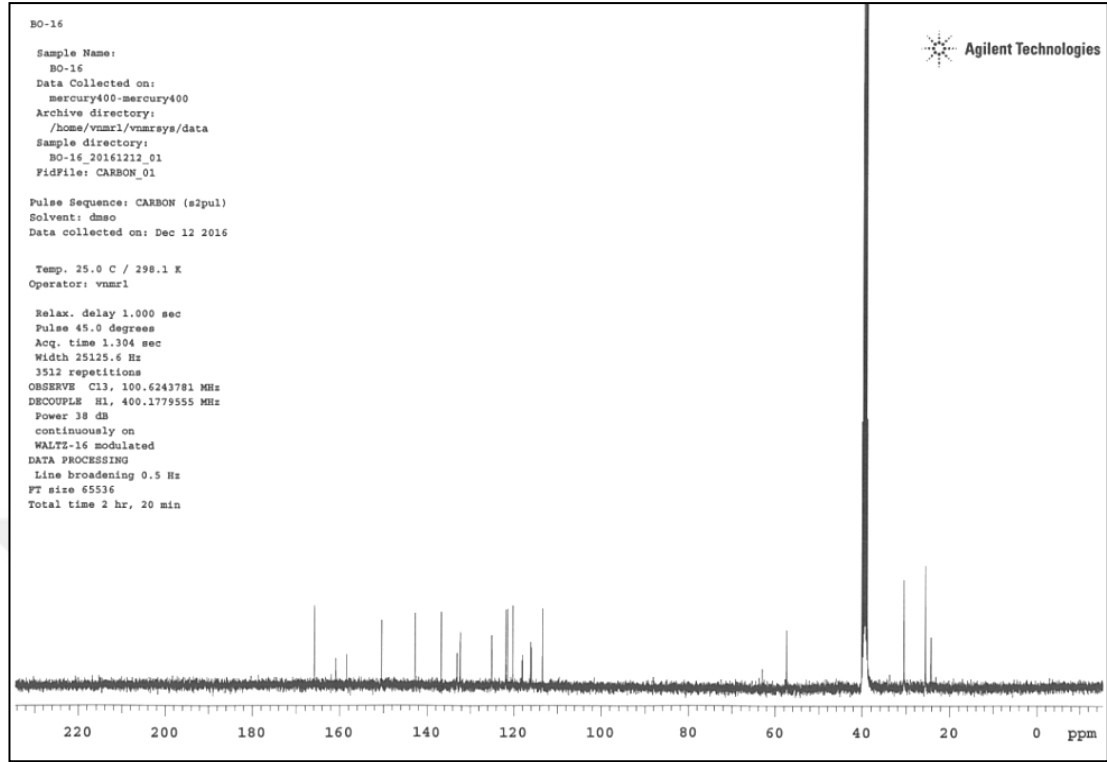
¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) : 24.19, 25.44, 30.50, 57.35, 104.27, 112.05, 112.91, 118.66, 120.22, 121.77, 122.31, 126.57, 127.09, 136.14, 136.94, 143.60, 151.74, 166.29, 175.85



Şekil 3.86. M30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu



Şekil 3.87. M30 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.88. M30 kodlu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu

3.2. Sonuç Bileşiklerin Tespit Edilen Antimikrobiyal Etkileri

Sonuç bileşiklerin ve referans ilaçların, Gereç ve Yöntem (Bölüm 2) bölümünde anlatılan yöntem ile gözlenen minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki antibakteriyel ve antifungal etkileri Çizelge 3.2.’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Sonuç bileşiklerin ve referans antimikrobiyal ilaçların gözlenen *in vitro* antibakteriyel ve antifungal MİK değerleri (µg/ml).

Sonuç Bileşikler ve Referans İlaçlar	Mikroorganizmalar								
	Gram negatif bakteriler				Gram pozitif bakteriler				Fungus
	E. c.	E. c.*	P. a.	P. a.*	S. a.	S.a.*	E.f.	E.f *	C. a
M1	128	128	128	128	16	32	64	64	64
M2	128	128	128	128	8	16	32	32	32
M3	32	32	128	128	8	16	32	32	128
M4	128	128	64	64	8	8	16	16	16
M5	128	128	64	512	512	512	512	512	512
M6	64	64	64	64	32	64	32	64	128
M7	128	128	64	64	8	8	8	8	8
M8	16	16	64	64	8	8	8	8	>512
M9	128	256	64	64	128	256	128	128	128
M10	128	128	64	64	256	256	128	128	128
M11	128	128	64	64	16	32	64	64	64
M12	32	32	128	128	8	8	8	8	64
M13	128	128	64	64	8	16	64	64	16
M14	128	128	128	128	128	128	128	128	128
M15	32	32	128	128	32	64	64	64	128
M16	256	128	64	64	16	16	16	16	16
M17	128	128	64	64	64	128	128	128	128
M18	128	128	128	128	512	512	64	64	512
M19	32	32	128	128	32	32	32	32	128
M20	128	128	64	64	8	16	32	16	32
M21	32	32	128	128	8	8	16	16	32
M22	32	32	128	128	8	8	8	8	>512
M23	32	32	128	128	8	16	32	32	64
M24	128	128	64	64	16	16	16	16	64
M25	128	128	64	64	8	8	8	8	16
M26	32	32	128	128	8	8	8	8	64
M27	128	128	64	512	512	512	512	512	512
M28	128	128	64	64	8	8	8	8	64
M29	128	128	128	128	8	8	32	32	64
M30	128	128	64	64	8	8	16	16	16
Vankomisin	-	-	-	-	<0,0625	<0,0625	<0,0625	>8	-
Ampisilin	2	2	-	-	2	>8	2	>8	-
Meropenem	<0,0625	<0,0625	0,5	0,5	<0,0625	>8	-	-	-
Siprofloksasin	<0,0625	<0,0625	1	2	0,5	0,5	2	2	-
Gentamisin	0,25	0,25	0,5	>8	1	2	-	-	-
Amfoterisin B	-	-	-	-	-	-	-	-	0,5

E.c. : *E. coli* ATCC 25922

E.c. * : *E. coli* izolat (geniş spektrumlu β-laktamaz enzimi -GSBL- içerir)

P.a. : *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853

P.a. * : *P. aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli)

S.a. : *Staphylococcus aureus* ATCC 29213

S.a. * : *S. aureus* izolat (MRSA)

E.f : *Enterococcus faecalis* ATCC 29212

E.f * : *E. faecalis* izolat (Vankomisine dirençli -VRE-)

C.a : *Candida albicans* ATCC 10231

n.d. : Antimikrobiyal etki aşağıdaki sebeplerden ötürü çalışılmamıştır:

*Antibakteriyel ilaçlar mantarlara, antifungal ilaçlar bakterilere karşı test edilmemiştir.

**P.aeruginosa* doğal olarak ampisiline dirençlidir.

* Bu çalışmada kullanılan Gram (-) bakteriler vankomisine karşı dirençlidir.

4. TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında 30 adet orijinal 1-Siklohekzil-2-süstitüe-1*H*-benzimidazol-5(6)karboksamidin türevi mono katyonik bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Tasarlanan bileşikleri elde etmek üzere 4-kloro-3-nitrobenzonitril ve siklohekzilaminin DMF varlığında reaksiyonu sonucu 4-siklohekzilamin-3-nitrobenzonitril bileşiği hazırlanmıştır. Daha sonra Pinner reaksiyonu yöntemiyle siyano grubundan imidat esterleri oluşturulmuştur. Elde edilen ve stabil olmayan imidat esterleri hızlı bir şekilde NH_3/EtOH ile amidin grubuna dönüştürülmüş, takiben bileşikteki nitro grubu Pd/C katalizörlüğünde hidrojen gazı ile redüksiyona uğratılıp amin grubu elde edildikten sonra aldehitlerin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ile katım ürününün DMF ile reaksiyonu sonucu sonuç ürünler elde edilmiştir. Oluşan ham ürünlerin bir kısmı, kolon kromatografisi ile, klorofom : metanol : amonyak (10 : 1 : 0.1) solvan karışımı kullanılarak saflaştırılırken, bir kısmı ise metanolden re-kristalize edilerek saflaştırılmıştır.

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

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle analizlerinde, sonuç bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(\text{M}+1)^+$ iyonları halinde ya da $\text{M}+1-83$ ($\text{M}+\text{H}$ -siklohekzil), iyonları halinde % 100 bağıl yoğunlukları ile izlenmişlerdir. Bu teknik, genellikle proteinler, polipeptidler ve oligonükleotidler gibi biyomoleküllerin (özellikle protein ve peptid yapıları) analizi için geliştirilmiş bir yöntem olup, HPLC veya kapiler elektroforez kolonlarına adapte edilebilme avantajı sağlamaktadır. Klor ve brom atomu taşıyan bileşikler beklendiği izotop oranları ile izlenmiştir.

Benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal etki tayinleri *in vitro* olarak mikrodilüsyon tekniği ile saptanmıştır. Referans ilaç olarak bakterilere karşı vankomisin, ampisilin, meropenem, siprofloksasin ve gentamisin, mantarlara karşı amfoterisin B kullanılmış, test bakterileri olarak *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; test mantarı olarak *Candida albicans* ve bu mikroorganizmaların ilaçlara dirençli suşlarından faydalanılmıştır. Benzimidazol türevi bileşiklerin ve referans ilaçların MİK değeri şeklinde antimikrobiyal etkileri tayin edilmiştir (Çizelge 3.2.).

Sentezlenen bileşiklerin ve referans ilaçların MİK değerleri incelendiği zaman referans ilaçların genel olarak daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

E. coli ve *E. coli*'nin geniş spektrumlu β -laktamaz enzimi (GSBL) içeren izolatına karşı aktivitesi incelendiğinde, ampisilin, meropenem, siprofloksasin ve gentamisine duyarlı olduğu (MİK: 0,0625-2 μ g/ml) ve referans ilaçların benzimidazol türevlerinden (MİK: 32-512 μ g/ml) çok daha iyi etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa* ve *P. aeruginosa*'nın gentamisine dirençli suşuna karşı benzimidazol türevlerinin (MİK: 64-512 μ g/ml) meropenem, siprofloksasin ve gentamisinden (MİK: 0.5-8 μ g/ml) daha etkisiz olduğu gözlenmiştir.

Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı sentezlenen benzimidazol türevleri referans ilaçlara kıyasla etkisiz olarak gözlenirken metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) karşı benzimidazol türevlerinin referans bileşikler ile kıyaslanabilir aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. M4, M7, M8, M12, M21, M22, M25, M26, M28-M30 kodlu bileşikler ampisilin ve meropenemden daha etkili (MİK: >8 μ g/ml), ancak bu bileşikler de vankomisin (MİK: 0,0625 μ g/ml), siprofloksasin (MİK: 0,5 μ g/ml) ve gentamisinden (MİK: 2 μ g/ml) daha az etkili olarak tespit edilmiştir.

Bileşiklerin *E. faecalis*'e karşı aktivitesi incelendiğinde yine vankomisin, ampisilin ve siprofloksasinin (MİK: 0,0625-2 µg/ml) sentezlenen benzimidazol türevlerinden (MİK: 8-512 µg/ml) daha etkili olduğu gözlenmiştir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*'e (VRE) karşı etkinlikte benzimidazol türevlerinin kıyaslanabilir sonuçlar verdiği, M7-8, M12, M22, M25-26 kodlu bileşiklerin vankomisin ve ampisilinden (MİK: >8 µg/ml) daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal aktiviteleri 8->512 µg/ml aralığında ve amfoterisin B'den çok daha az (MİK: 0,5 µg/ml) etkili olarak saptanmıştır.

Mikrobiyoloji bulguları genel olarak değerlendirildiğinde, en iyi antibakteriyel aktivitenin *Staphylococcus aureus* izolatu ve *Enterococcus faecalis* izolatına karşı gözlendiği tespit edilmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan rapora göre (Kaplan ve Laing, 2004) hastalıklara karşı mücadelede tüm hastalık sınıfları içerisinde toplum sağlığı açısından birinci öncelikli sırada enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır ve bu amaçla yeni ilaç keşfetme çabaları sürdürülmelidir. 2002 yılında dünyada her 1000 kişiden 74,3'ünün enfeksiyon hastalığına yakalandığı, bu hastaların 2,47'sinin hayatını kaybettiği bildirilmiş ve bu ölüm oranı kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıraya yerleşmiştir. Enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede karşılaşılan en büyük sorun ilaçlara karşı mikroorganizmaların dirençli hale gelmesidir. Antibiyotiklerin dirençli mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları artmakta, ilaçlar terapötik aralık içerisinde etkili olamamaktadır. Mikroorganizmalarda direnç gelişimi birden fazla ilaca ve antibiyotik grubuna karşı da gözlenebilmekte, çoklu-ilaç direnci ile enfeksiyonların tedavisi çok daha zor hale gelmektedir. Tedavi amacıyla yeni ilaç geliştirme çabaları ise artan Ar-Ge maliyetleri, düşük gelir eldesi ve ilaç şirketlerinin daha kârlı ilaç araştırmaya yönelmelerinden dolayı son yirmi yıl içerisinde ciddi oranda azalmıştır.

Bu çalışma ile enfeksiyon hastalıklarına karşı mücadele için yeni ilaç etken maddesi adayı bileşiklerin keşfedilmesi ya da öncü bileşiklere ulaşmak için gerekli çalışmaların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, tez çalışması kapsamında 30 adet orijinal benzimidazol türevi bileşik (**M1-M30**) tasarlanarak sentezlenmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, MASS, ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılarak teyit edilmiş ve erime noktaları saptanmıştır (Bölüm 3).

Tüpte Sıvı Dilüsyon Yöntemi kullanılarak, sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere antibakteriyel aktivite için, Gram-pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolatu (Metisilin dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* izolatu (Vankomisin dirençli -VRE-)'dan ve Gram-negatif

bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* izolatu (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi - GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* izolatu (Gentamisin dirençli); antifungal aktivite için ise, *Candida albicans* ATCC 10231'den yararlanılmıştır. Bileşiklerin gözlenen antibakteriyel etkileri, referans ilaçlar olarak seçilen vankomisin, ampisilin, meropenem, siprofloksasin ve gentamisin; antifungal etkileri ise, amfoterisin B ile aynı yöntem ve şartlarda test edilmiş ve bileşiklerin gösterdiği aktivitelerle karşılaştırılarak incelenmiştir (izelge 3.2.).

Bileşiklerin standart suşlara karşı antibakteriyel etkileri referans ilaçlara kıyasla dşuk olarak saptanmıştır. Bununla birlikte ilaçlara dirençli izolatlara karşı gözlenen antimikrobiyal aktivite, referans ilaçlar ile kıyaslanabilir düzeydedir. Bileşikler arasında bazı türevlerin referans ilaçlardan daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) karşı aktivitede benzimidazol türevleri (M4, M7, M8, M12, M21, M22, M25, M26, M28-M30) referans ilaçlardan özellikle ampisilin ve meropenem ile kıyaslanabilir sonuçlar vermiştir. Benzimidazol türevi bileşiklerden bir kısmının da (M7-8, M12, M22, M25-26) vankomisine dirençli *E. faecalis*'e karşı vankomisin ve ampisilinden daha etkili olduğu saptanmış; ancak bileşiklerin tümünün antifungal aktivitesi referans ilaç amfoterisin B'den daha az olarak tespit edilmiştir.

Benzimidazol' n, 2. konumundaki fenil halkasının üzerinde halkaya elektron veren grupların varlığının (metil, etil gibi) aktiviteye olumlu bir katkısının olmadığı; bunun yerine klor, brom, karboksi ve 2-benziloksi gibi elektron çekici gruplar ile sübstitüe edilmesi ile antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda benzimidazolün 2. konumunda büyük heterosiklik halkaların varlığı da (2-naftil, indol-3-il, 1-metil-indol-3-il, benzofuran-2-il) antimikrobiyal aktiviteye olumlu ölçüde katkıda bulunmaktadır.

İnhibitör etki olarak çok iyi sonuçları bulunan, günümüz itibariyle özellikle de metisilin rezistans *S. aureus*'a karşı inhibitör etkili bir bileşiğin acil olarak aranıyor olması, konunun ne kadar isabetli seçildiğinin göstergesidir. Ancak bileşiğin yüksek bulunan *in vitro* etkinliği, *in vivo* olarak nasıl gözlenecektir, bunun uygun

koşullarda yapılacak hayvan deneyleri ile ortaya konması beklenmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin sitotoksikite, genotoksikite gibi toksikolojik incelemelerinin yapılması zorunluluğu olacak ve *in vivo* etkinliğinin ortaya konulmasından sonra etki mekanizmasının açıklanmasına katkıda bulunacak incelemelerin yapılması beklenecektir.



ÖZET

Bazı Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatmaları ve Antimikrobiyal Etki Çalışmaları

Bu çalışmada, 30 adet orjinal bileşik ve *in vitro* mikrobiyolojik etkileri saptanmıştır.

İlk olarak 4-kloro-3-nitrobenzonitril ve sikloheksilaminin DMF varlığında reaksiyonu sonucu 4-sikloheksilamin-3-nitrobenzonitril bileşiği hazırlanmıştır. Daha sonra Pinner reaksiyonu yöntemiyle siyano grubundan imidat esterleri oluşturulmuştur. Elde edilen ve stabil olmayan imidat esterleri hızlı bir şekilde NH_3/EtOH ile amidin grubuna dönüştürmüş, takiben bileşikteki nitro grubu Pd/C katalizöründe hidrojen gazı ile redüksiyona uğratılıp amin grubu elde edildikten sonra aldehytlerin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ile katım ürününün DMF ile reaksiyonu sonucu sonuç ürünler elde edilmiştir.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası, İTK incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapıları elementel analiz, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ve Mass (ESI+) spektral verileriyle kanıtlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* mikrobiyolojik aktiviteleri incelenmek üzere antibakteriyel aktivite için, Gram-negatif bakterilerden; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* izolatu (Geniş spektrumlu beta laktamaz enzimi - GSBL- içerir), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* izolatu (Gentamisin dirençli) ve Gram-pozitif bakterilerden; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* izolatu (Metisilin dirençli -MRSA-), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* izolatu (Vankomisin dirençli -VRE-)’ya karşı; antifungal aktivite için ise, *Candida albicans* ATCC 10231’a karşı incelenmiştir.

Antimikrobiyal etkileri, Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) değerleri şeklinde saptanmış ve bileşiklerin antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olarak seçilen vankomisin, ampisilin, meropenem, siprofloksasin ve gentamisin ile; antifungal etkileri ise, amfoterisin B ile karşılaştırılmıştır.

In vitro aktivite sonuçları incelendiğinde yeni benzimidazol türevlerinin antibakteriyel etkilerinin standart suşlara karşı referans ilaçlardan daha zayıf; ancak ilaçlara dirençli suşlara karşı referans bileşikler ile kıyaslanabilir hatta bazılarında kıyasla daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin antifungal etkileri ise referans ilaçlara kıyasla daha zayıf olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel Aktivite, Antifungal Aktivite, Amidinobenzimidazol, Sentez, Yapı Aydınlatılması.

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial Effect Studies of Some New Heterocyclic Compounds

In this study, 30 originally synthesized and in vitro microbiological effects were determined.

First, the reaction product of 4-chloro-3-nitrobenzonitrile and cyclohexylamine in the presence of DMF was used to prepare the 4-cyclohexylamin-3-nitrobenzonitrile compound. Imidate esters were then formed from the cyano group by the Pinner reaction method. Obtained and unstable imidate esters were rapidly converted to the amidine group with NH_3 / EtOH, followed by reduction of the nitro group on the Pd / C catalyst with hydrogen gas to give the amine group, followed by reaction of the aldehydes with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ with DMF to give the resulting products.

The purity of these compounds was checked with their melting points, TLC. The chemical structures of the compounds were elucidated with their ^1H -NMR, ^{13}C -NMR spectrum, Mass (ESI+) spectral data and their elemental analysis.

The *in vitro* microbiological activity of the synthesized compounds was observed for antibacterial activity against Gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* isolate (extended spectrum beta lactamase enzyme-ESBL-), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* isolate (gentamicin-resistant) and Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* isolate [meticilline resistant –MRSA-], *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecalis* izolati (vancomycin resistant-VRE-); for antifungal activity against fungi such as *Candida albicans* ATCC 10231.

The antimicrobial activity was observed as the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values and the activity of the compounds was compared with the reference drugs; vancomycin, ampicillin, meropenem, ciprofloxacin and gentamicin; antifungal activity of the compounds was compared with the reference drugs; amphotericin B.

It was observed that the reference drugs were more active against standard strains, however, activity of benziimidazoles were comparable with reference drugs -even some derivatives had higher activity- against drug-resistant isolates. Antifungal activity of all benzoxazoles were weak in comparison with reference drugs.

Keywords: Antibacterial Activity, Antifungal Activity, Amidinobenzimidazoles, Synthesis, Structure Elucidation

KAYNAKLAR

- ABDEL-WAHAB, S.M., ABDELSAMII, Z.K., ABDEL-FATTAH, H.A., EL-ETRAWY, A.S., GEORGHIOU, P.E. (2016). Synthesis and antimicrobial evaluation of selected new benzimidazole-acetamido conjugates. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, **6(6)**: 149-159.
- ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M., ZAYED, A., & FADDAH, L. (1979). Synthesis and antibacterial activity of some nitrobenzimidazoles and 2 (3H)-benzimidazolones. *Die Pharmazie*, **34(9)**: 576-576.
- ALANIS, A.J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are we in the post-antibiotic era?, *Archives Of Medicinal Research*, **36**: 697-705.
- ALASMARY, F. A. S., SNELLİNG, A. M., ZAİN, M. E., ALAFEEFY, A. M., AWAAD, A. S., KARODİA, N. (2015). Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Molecules*, **20**: 15206-15223.
- ALCALDE, E., DİNARÉS, I., & FRİGOLA, J. (1991). NMR studies of N-(benzimidazol-2-yl)pyridinium derivatives: QSAR with the anti-leishmanial activity and their carbon-13 NMR chemical shifts. *European journal of medicinal chemistry*, **26(6)**: 633-642.
- ALCALDE, E., PEREZ-GARCA, L., DINARES., I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J.(1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4-Nitrobenzimidazolate Betaines and their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 171-176.
- ALNABULSİ, S., SANTİNA, E., RUSSO, I., HUSSEİN, B., KADİRVEL, M., CHADWICK, A., BİCHENKOVA, E. V., BRYCE, R. A., NOLAN, K., DEMONACOS, C., STRATFORD, I. J., FREEMAN, S. (2016). Non-symmetrical furan-amidines as novel leads for the treatment of cancer and malaria. *Eur J Med Chem*, **111**:33-45.
- ALP, M., GOKER, A. H., ALTANLAR, N. (2014). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1H-benzimidazoles. *Turkish Journal of Chemistry*, **38**: 152 – 156.
- ALP, M., GÖKER, H., BRUN, R., & YILDIZ, S. (2009). Synthesis and antiparasitic and antifungal evaluation of 2'-arylsubstituted-1H, 1' H-[2, 5'] bisbenzimidazolyl-5-carboxamidines. *European journal of medicinal chemistry*, **44(5)**: 2002-2008.
- ANİKET, P., SHANTANU D. S. , ANAGHA O. B. , AJİNKYA P. S. (2015). Iodine catalyzed convenient synthesis of 2-Aryl-1- arylmethyl-1 H-benzimidazoles in aqueous media. *International Journal of ChemTech Research*, **8(2)**: 496-500.
- ANSEDE, J. H., ANBAZHAGAN, M., BRUN, R., EASTERBROOK, J. D., HALL, J. E., & BOYKIN, D. W. (2004). O-alkoxyamidine prodrugs of furamidine: in vitro transport and microsomal metabolism as indicators of in vivo efficacy in a mouse model of Trypanosoma brucei rhodesiense infection. *Journal of medicinal chemistry*, **47(17)**: 4335-4338.

- ARNAU, N., ARREDONDO, Y., MORENO-MAÑAS, M., PLEIXATS, R., & VILLARROYA, M. (1995). Palladium (0)-catalyzed allylation of 4 (5)-substituted imidazoles, 5 (6)-substituted benzimidazoles, benzotriazole and 5 (6)-methylbenzotriazole. *Journal of heterocyclic chemistry*, **32(4)**: 1325-1334.
- ATES-ALAGÖZ, Z. (2016). Antimicrobial Activities of 1-H-Benzimidazole-based Molecules. *Curr Top Med Chem.*, **16(26)**: 2953-2962.
- ATES-ALAGÖZ, Z., ALP, M., KUS, C., YILDIZ, S., BUYUKBINGÖL, E., & GÖKER, H. (2006). Synthesis and potent antimicrobial activities of some novel retinoidal monocationic benzimidazoles. *Archiv der Pharmazie*, **339(2)**: 74-80.
- BAKUNOV, S. A., BAKUNOVA, S. M., BRIDGES, A. S., WENZLER, T., BARSZCZ, T., WERBOVETZ, K. A., BRUN, R., TIDWELL, R. R. (2009). Synthesis and antiprotozoal properties of pentamidine congeners bearing the benzofuran motif. *J.Med Chem.*, **52(18)**: 5763-7.
- BANSAL, Y., SILAKARI, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **20(21)**: 6208-6236.
- BARALDI, P. G., BOVERO, A., FRUTTAROLO, F., PRETI, D., TABRIZI, M. A., PAVANI, M. G., & ROMAGNOLI, R. (2004). DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents. *Med Res Rev*, **24(4)**: 475-528. doi:10.1002/med.20000
- BARCHIESI, F., DEL POETA, M., MORBIDUCCI, V., ANCARANI, F., & SCALISE, G. (1994). Effect of pentamidine on the growth of *Cryptococcus neoformans*. *J Antimicrob Chemother*, **33(6)**:1229-1232. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7928817>.
- BARRETT, M. P., GEMMELL, C. G., & SUCKLING, C. J. (2013). Minor groove binders as anti-infective agents. *Pharmacology & therapeutics*, **139(1)**: 12-23.
- BELL, C.A., HALL, J.E., KYLE, D.E., GROGL, M., OHEMENG, K.A., ALLEN, M.A., TIDWELL, R.R. (1990). Structure-Activity Relationships of Analogs of Pentamidine against *Plasmodium falciparum* and *Leishmania mexicana amazonensis*. *Antimic. Agents Chem.*, **34**: 1381-1386.
- BELL, C.A., CORY, M., FAIRLEY, T.A., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1991). Structure-Activity Relationships of Pentamidine Analogs Against *Giardia lamblia* and Correlation of Antigiardial Activity with DNA-Binding Affinity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **35**: 1099-1107.
- BELL, C. A., DYKSTRA, C. C., NAIMAN, N. A., CORY, M., FAIRLEY, T. A., TIDWELL, R. R. (1993). Structure-activity studies of dicationically substituted bis-benzimidazoles against *Giardia lamblia*: correlation of anti-giardial activity with DNA binding affinity and giardial topoisomerase II inhibition. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37(12)**: 2668-2673.
- BİLGEHAN, H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji-Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, 10.baskı

- BĪRAJDAR, S. S., HATNAPURE1, G. D., KECHE1, A. P., KAMBLE1, V. M. (2014). *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **5** (1) : 487–493.
- BOYKIN, D. W., KUMAR, A., HALL, J. E., BENDER, B. C., TIDWELL, R. R. (1996). Anti-pneumocystis activity of bis-amidoximes and bis-O-alkylamidoximes prodrugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **6**(24): 3017-3020.
- BOYKIN, D.W., KUMAR, A., SPYCHALA,J., ZHOU, M., LOMBARDY, R.J., WILSON, W.D., DYKSTRA,C.C., JONES, S.K., HALL,J.E., TIDWELL, R.R., LAUGHTON, C., NUNN,C.M., NEIDLE, S. (1995). Dicationic Diarylfurans as Anti-Pnemocystis carinii Agents. *J. Med. Chem.*, **38** : 912-916.
- BOYKIN., D.W., KUMAR, A., XIAO, G., WILSON, W.C., BENDER, B.C., MCCURDY, D.R., HALL,J.E., TIDWELL, R.R. (1998). 2,5-Bis[4-(N alkylamidino)phenyl]furans as Anti-*Pneumocystis carinii* Agents. *J. Med . Chem*, **41**: 124-129.
- BRASSEUR, G., FAVENNEC, L., PERRINE, D., CHENU,J.P., BRASSEUR, P. (1994).Successful treatment of Acanthamoeba keratitis by hexamidine. *Cornea*, **13**: 459-462.
- BRENDLE, J. J., OUTLAW, A., KUMAR, A., BOYKIN, D. W., PATRICK, D. A., TIDWELL, R. R., WERBOVETZ, K. A. (2002). Antileishmanial Activities of Several Classes of Aromatic Dications. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(3): 797-807. doi:10.1128/aac.46.3.797-807.2002
- BREYCESON, A.D.M., CHULAY, J.D., MUGAMBI, M., WERE, J.B., GACHIHI, G.,CHUNGE, C.N., MUIGAI, R., BHATT, S.M., HO, M., SPENCER, H.C., MEME, J., ANABWANI, G. (1985). Visceral Layşmanyazis Unresponsive to Antimonial Drugs. II. Response to High Dosage Sodium Stibogluconate or Prolonged Treatment with Pentamidine. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **79**: 705-714.
- CHACKAL-CATOEN, S., MIAO, Y., WILSON, W. D., WENZLER, T., BRUN, R., & BOYKIN, D. W. (2006). Dicationic DNA-targeted antiprotozoal agents: naphthalene replacement of benzimidazole. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **14**(22): 7434-7445.
- CHANDRIKA, N.T., SHRESTHA, S.K., NGO, H.X., GARNEAU-TSODIKOVA, S. (2016). Synthesis and investigation of novel benzimidazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **24**(16): 3680-3686.
- CHIKKULA, K.V., SUNDARARAJAN, R. (2017). Analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities of novel isoxazole/pyrimidine/pyrazole substituted benzimidazole analogs. *Medicinal Chemistry Research*, **26**(11): 3026-3037.
- CLARK, G.R., BOYKIN, D.W., CZARNY, A., NEIDLE S. (1997). Structure of a bisamidinium derivative of Hoechst 33258 complexed to dodecanucleotide d(CGCGAATTCGCG)2: The role of hydrogen bonding in minor groove drug-DNA recognition. *Nucleic Acids Research*, **25**(8): 1510-1515.

- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) (2006). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Yeast: Approved Standard, M27-A. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) (2008). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing: 18th Informational Supplement. CLSI M100-S18. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CORY, M., TIDWELL, R.R., FAIRLEY, T.A. (1992). Structure and DNA Binding Activity of Analogues of 1,5-bis(4-amidinophenoxy)pentane (Pentamidine). *J. Med. Chem.* **35**: 431-438.
- CROWELL, A. L., STEPHENS, C. E., KUMAR, A., BOYKIN, D. W., SECOR, W. E. (2004). Activities of dicationic compounds against *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **48(9)**: 3602-3605.
- CZARNY, A., BOYKIN, D. W., WOOD, A. A., NUNN, C. M., NEIDLE, S., ZHAO, M., WILSON, W. D. (1995). Analysis of van der Waals and electrostatic contributions in the interactions of minor groove binding benzimidazoles with DNA. *Journal of the American Chemical Society*, **117(16)**, 4716-4717.
- DAIDONE, G., MAGGIO, B., SCHILLACI, D. (1990). Salicylanilide and Its Heterocyclic Analogues. A Comparative Study of Their Antimicrobial Activity. *Pharmazie* **45(6)**: 441-442.
- DEL POETA, M., SCHELL, W.A., DYKSTRA, C.C., JONES, S., TIDWELL, R.R., CZARNY, A., BAJIC, M., KUMAR, A., BOYKIN, D., PERFECT, J.R. (1998). Structure *In vitro* Activity Relationships of Pentamidine Analogues and Dication- Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **42**: 2495-2502.
- DELIA, T. J., NAGARAJAN, A., QUEENER, S. F., BARTLETT, M. S. (1996). Ring-based analogues of pentamidine versus *P. carinii* pneumonia in culture. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **6(19)**: 2367-2370.
- DESAI, N., PANDYA, D., VAJA, D. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds bearing benzimidazole and pyrazoline motifs. *Medicinal Chemistry Research*, **27(1)**: 52-60.
- DONKOR, I. O., ASSEFA, H., RATTENDI, D., LANE, S., VARGAS, M., GOLDBERG, B., BACCHI, C. (2001). Trypanocidal activity of dicationic compounds related to pentamidine. *European journal of medicinal chemistry*, **36(6)**: 531-538.
- DUBEY, R., HARI NARAYANA MOORTHY, N. S. (2007). Comparative studies on conventional and microwave assisted synthesis of benzimidazole and their 2-substituted derivative with the effect of salt form of reactant. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, **55(1)**: 115-117.

- DYKSTRA, C.C., McCLEARNON, D.R., ELWELL, L.P., TIDWELL, R.R. (1994). Selective Inhibition of Topoisomerases from *Pneumocystis carinii* Compared with That of Topoisomerases from Mammalian Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**: 1890-1898.
- EGBE-NWIYI, T. N., IGBOKWE, I. O., ONYEYILI, P.A. (2003). The pathogenicity of diminazene aceturate-resistant *Trypanosoma brucei* in rats after treatment with the drug. *J. Comp. Pathol*, **128**(2-3): 188-191.
- ELDERFIELD, R. C., & MCCARTHY, J. R. (1951). The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. II. Aliphatic Ketones. *Journal of the American Chemical Society*, **73**(3): 975-984.
- ELDERFIELD, R. C., KREYSA, F. J. (1948). The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds. *Journal of the American Chemical Society*, **70**(1): 44-48.
- EL-GOHARY, N., SHAABAN, M. (2017). Synthesis and biological evaluation of a new series of benzimidazole derivatives as antimicrobial, antitumor-sensing and antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **131**: 255-262.
- ELGUERO, J., LLOUQUET, G., & MARZIN, C. (1975). Annular tautomerism of benzimidazoles: effect of a hydrogen bond on the prototropic rate. *Tetrahedron Letters*, **16**(46): 4085-4086.
- FAIRLEY, T.A., TIDWELL, R.R., DONKOR, I., NAIMAN, N.A., OHMENG, K.A., LOMBARDY, R.J., BENTLEY, J.A., CORY, M. (1993). Structure, DNA Minor Groove Binding, and Base Pair Specificity of Alkyl- and Aryl-Linked Bis(Amidinobenzimidazoles) and Bis(amidinoindoles). *J. Med. Chem.*, **36**: 1746-1753.
- FANG, X.-J., JEYAKKUMAR, P., AVULA, S.R., ZHOU, Q., ZHOU, C.-H. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of 5-fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **26**(11): 2584-2588.
- FARAHAT, A. A., BENNETT-VAUGHN, C., MINEVA, E. M., KUMAR, A., WENZLER, T., BRUN, R., LIU, Y., WILSON, W. D., BOYKIN, D. W. (2016). Synthesis, DNA binding and Antitrypanosomal Activity of Benzimidazole Analogues of DAPI. *Bioorg Med Chem Let.*, **26**(24): 5907-5910.
- FARAHAT, A. A., ISMAIL, M. A., KUMAR, A., WENZLER, T., BRUN, R., PAUL, A., WILSON, W. D., BOYKIN, D. W. (2018). Indole and Benzimidazole Bichalcophenes: Synthesis, DNA Binding. *Eur J Med Chem*, **143**: 1590-1596.
- FARAHAT, A.A., KUMAR, A., SAY, M., BARGHASH, A.E.M., GODA, F.E., EISA, H.M., WENZLER, T., BRUN, R., LIU, Y., MICKELSON, L., WILSON, W.D. (2010). Synthesis, DNA binding, fluorescence measurements and antiparasitic activity of DAPI related diamidines. *Bioorg. Med. Chem.* **18**: 557-566.

- GIRI, B., PRABAVATHI DEVI, B., GANGADHAR, K., LAKSHMI, K. V., PRASAD, R., LINGAIAH, N., SAI PRASAD, P. (2007). Simple and Efficient Method for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives using Monoammonium Salt of 12-Tungstophosphoric Acid. *Synthetic Communications*, **37(14)**: 2331-2336.
- GILLINGWATER, K., KUMAR, A., ANBAZHAGAN, M., BOYKIN, D. W., TIDWELL, R. R., BRUN, R. (2009). In vivo investigations of selected diamidine compounds against *Trypanosoma evansi* using a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother*, **53(12)**:5074-9.
- GIRARD, R. M., CRISPIM, M., STOLIĆ, I., DAMASCENO, F. S., SANTOS DA SILVA, M., PRAL, E. M., ELIAS, M. C., BAJIĆ, M., SİLBER, A. M. (2016). An Aromatic Diamidine That Targets Kinetoplast DNA, Impairs the Cell Cycle in *Trypanosoma cruzi*, and Diminishes Trypomastigote Release from Infected Mammalian Host Cells. *Antimicrob Agents Chemother*, **60(10)**: 5867-77.
- GOLDMAN, E., GREEN, L.H. (2009). Practical handbook of Microbiology, 2nd Ed. Florida: CRC Press Inc.
- GOSWAMI, B., SINGH, A. K. (2012). Pharmacological Activities of Benzimidazole Derivatives—An Overview. *International Journal of Science Innovations and Discoveries*, **2(1)**.
- GÖKER, H., KUS C, BOYKIN D, YILDIZ S, ALTANLAR N (2002). Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *Candida* species. *Bioorganic & medicinal chemistry* **10(8)**: 2589-2596.
- GÖKER, H., ÖZDEN, S., YILDIZ, S., BOYKIN, D. W. (2005a). Synthesis and potent antibacterial activity against MRSA of some novel 1, 2-disubstituted-1H-benzimidazole-N-alkylated-5-carboxamidines. *European journal of medicinal chemistry*, **40(10)**: 1062-1069.
- GÖKER, H., ALP, M., YILDIZ, S. (2005b). Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel N-(alkyl)-2-phenyl-1H-benzimidazole-5-carboxamidines. *Molecules*, **10(11)**: 1377-1386.
- GÖKER, H., KARAASLAN, C., PÜSKÜLLÜ, M.O., YILDIZ, S., DUYDU, Y., ÜSTÜNDAĞ, A., YALCIN, C.Ö. (2016). Synthesis and in vitro activity of polyhalogenated 2-phenylbenzimidazoles as a new class of anti-mrsa and anti-vre agents. *Chemical biology & drug design*, **87(1)**: 57-68.
- GREEN, H., DAY, A. R. (1942). The Tautomeric Character of the Imidazole ring. *Journal of the American Chemical Society*, **64(5)**: 1167-1173.
- HE Y., WU B., YANG J. (2003). 2-Piperidin-4-yl-benzimidazoles with broad spectrum antibacterial activities. *Bioorg Med Chem Lett*; **13**: 3253-3256.
- HEIN, D., ALHEIM, R. J., LEAVITT, J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl-and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles¹. *Journal of the American Chemical Society*, **79(2)**, 427-429.

- HINSBERG, O. (1886). Zur constitution der aldehydine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **19(2)**: 2025-2027.
- HINSBERG, O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Toluyldiamin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **20(1)**: 1585-1591.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M. (1974). Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **22(8)**: 1923-1927.
- HOFMANN, K. (2009). *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives*. John Wiley & Sons.6:
- HOPKINS, K.T., WILSON, W.D., BENDER, B.C., McCURDY, D.R., HALL, J.E., TIDWELL, R.R., KUMAR, A., BAJIC, M., BOYKIN, D.W. (1998). Extended Aromatic Furan Amidino Derivatives as Anti-*Pneumocystis carinii* Agents. *J. Med. Chem.*, **41**: 3872-3878.
- HOWELL, J., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic ambident nucleophiles. V. Alkylation of benzimidazoles. *Australian Journal of Chemistry*, **46(8)**, 1177-1191.
- HÖLLJES JR, E. L., WAGNER, E. (1944). Some reactions of nitriles as acid anammonides. *The Journal of Organic Chemistry*, **9(1)**, 31-49.
- HU, L., ARAFA, R. K., ISMAIL, M. A., PATEL, A., MUNDE, M., WILSON, W. D., BOYKIN, D. W. (2009). Synthesis and activity of azaterphenyl diamidines against *Trypanosoma brucei rhodesiense* and *Plasmodium falciparum*. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **17(18)**, 6651-6658.
- HU, L., ARAFA, R.K., ISMAIL, M.A., WENZLER, T., BRUN, R., MUNDE, M., WILSON, W.D., NZIMIRO, S., SAMYESUDHAS, S., WERBOVETZ, K.A., BOYKIN, D.W. (2008). Azaterphenyl Diamidines As Antileishmanial Agents. *Biorg.Med.Chem.Lett.* **18**: 247-251.
- HUANG, T. L., EYNDE, J. J. V., MAYENCE, A., COLLINS, M. S., CUSHION, M. T., RATTENDI, D., YARLETT, N. (2009). Synthesis and SAR of alkanediamide-linked bisbenzamidines with anti-trypanosomal and anti-pneumocystis activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **19(20)**: 5884-5886.
- HUANG, T. L., TAO, B., QUARSHIE, Y., QUEENER, S. F., DONKOR, I. O. (2001). N, N'-Bis [4-(N-alkylamidino) phenyl] homopiperazines as anti-*Pneumocystis carinii* agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11(20)**: 2679-2681.
- IEMURA, R., HORI, M., OHTAKA, H. (1989). Syntheses of the Metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate (KG-2413) and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **37(4)**: 962-966.
- ISMAIL MA, BRUN R, EASTERBROOK JD, TANIOUS FA, WILSON WD, BOYKIN DW. (2003). Synthesis and antiprotozoal activity of aza-analogues of furamidine. *J. Med. Chem.*, **46(22)**:4761-4769.

- ISMAIL, M. A., BRUN, R., WENZLER, T., TANIOUS, F. A., WILSON, W. D., BOYKIN, D. W. (2004). Dicationic biphenyl benzimidazole derivatives as antiprotozoal agents. *Bioorg Med Chem*, **12(20)**: 5405-5413. doi:10.1016/j.bmc.2004.07.056
- ISMAIL, M. A., BATISTA-PARRA, A., MIAO, Y., WILSON, W. D., WENZLER, T., BRUN, R., & BOYKIN, D. W. (2005). Dicationic near-linear biphenyl benzimidazole derivatives as DNA-targeted antiprotozoal agents. *Bioorg Med Chem*, **13(24)**: 6718-6726. doi:10.1016/j.bmc.2005.07.024
- ISMAIL, M.A., ARAFA, R.K., BRUN, R., WENZLER, T., MIAO, Y., WILSON, GENERAUX, C., BRIDGES, A., HALL, J.E., W.D., BOYKIN, D.W. (2006). Synthesis, DNA Affinity and Antiprotozoal Activity of Linear Dications: Terphenyl Diamidines and Analogues. *J.Med.Chem.* **49**: 5324-5332.
- ISMAIL, M.A., BIALY, S.A., BRUN, R., WENZLER, T., NANJUNDA, R., WILSON, W.D., BOYKIN, D. W. (2011). Dicationic phenyl-2,2'-bichalcophenes and analogues as antiprotozoal agents. *Bioorg Med Chem*, **19(2)**: 978-984. doi:10.1016/j.bmc.2010.11.047
- IVADY, V., PALDY, L., (1958). Ein Neuseus Behandlungsverfahren der Interstitiellen Plasmazelligen Pneumonie Frühgeborener mit Fünfwertigem Stibium und Aromatischen Diamidinen. *Monatsschr. Kinderheilkd.*, **106**: 10-14.
- İLAÇ VE İLAÇ KİMYA ENDÜSTRİSİ İŞVERENLER SENDİKASI (1984). İlaç Tüketimi, İlaç ve İlaç Endüstrisi, 1. Baskı s: 34-43.
- JANECZKO, M., KAZIMIERCZUK, Z., ORZESZKO, A., NIEWIADOMY, A., KROL, E., SZYSZKA, R., MASŁYK, M. (2016). In search of the antimicrobial potential of benzimidazole derivatives. *Polish journal of microbiology*, **65(3)**: 359-364.
- JEYAKKUMAR, P., LIU, H.B., GOPALA, L., CHENG, Y., PENG, X.-M., GENG, R.-X., ZHOU, C.-H. (2017). Novel benzimidazolyl tetrahydroprotoberberines: Design, synthesis, antimicrobial evaluation and multi-targeting exploration. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **27(8)**, 1737-1743.
- JEYAKKUMAR, P., LIU, H.-B., GOPALA, L., CHENG, Y., PENG, X.-M., GENG, R.X., ZHOU, C.-H. (2017). Novel benzimidazolyl tetrahydroprotoberberines: Design, synthesis, antimicrobial evaluation and multi-targeting exploration. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **27(8)**, 1737-1743.
- JI, Y.-H., BUR, D., HÄSLER, W., SCHMITT, V. R., DORN, A., BAILLY, C., LEUPIN, W. (2001). Tris-benzimidazole derivatives: design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **9(11)**: 2905-2919.
- JUBIE, S., RAJESHKUMAR, R., YELLA, REDDY B., SIDDHARTHA, G., SANDEEP, M., SURENDRAREDDY, K., DUSHYATHA, H. S., ELANGO, K. (2010). Microwave assisted synthesis of some novel Benzimidazole submitted fluoroquinolones and their antimicrobial evaluation. *J. Pharm Sci and Res*, **2(2)**: 69-76.
- JUNG, H.J., SUH, S.I., SUH, M.H., BAEK, W.K., PARK, J.W. (2011). Pentamidine reduces expression of hypoxia-inducible factor-1 α in DU145 and MDA-MB-231 cancer cells. *Cancer letters*, **303(1)**, 39-46.

- KAHVECİ, B., MENTEŞE, E. (2017). Microwave-Assisted Synthesis of Benzimidazoles and Their Derivatives From 1994 to 2016-A Review. *Current Microwave Chemistry*, **4(1)**: 73-101.
- KAPLAN, W., LAING, R. (2004). Priority Medicines for Europe and the World. Erişim: [whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf].
- KARAASLAN C, KAİSER M, BRUN R, GÖKER H. (2016). Synthesis and potent antiprotozoal activity of mono/di amidino 2-anilinobenzimidazoles versus Plasmodium falciparum and Trypanosoma brucei rhodesiense. *Bioorg Med Chem.*, **24(18)**: 4038-4044.
- KATRITZKY, A. R., RACHWAL, S., OLLMANN, R. (1994). New routes to selectively methylated benzimidazoles. *Journal of heterocyclic chemistry*, **31(4)**: 775-779.
- KHAN, G.S., SHAH,A., ZIA-UR-REHMAN, BARKER, D. (2012). Chemistry of DNA Minor Groove Binding Agents. *Journal of Photochem and Photobiol.* **115**: 105-118.
- KIM, J. S., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU, L. F., LAVOIE, E. J. (1996). Substituted 2, 5'-Bi-1 H-benzimidazoles: Topoisomerase I Inhibition and Cytotoxicity. *Journal of medicinal chemistry*, **39(4)**. 992-998.
- KING, F., ACHESON, R. (1949). The synthesis of benziminazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **4(2)**: 1396-1400.
- KLIMESOVA, V., KOCI, J., WAISSER, K., KAUSTOVA, J. (2002). New Benzimidazole derivatives as antimycobacterial agents. *IL Farmaco*, **57**:259–265.
- KULKARNI, K.M., JADHAV, S.A., PATIL, P.B., DHOLE, V.R., PATIL, S.S. (2016). Synthesis and antimicrobial screening of 2-mercaptobenzimidazole derivatives.
- KUS, C., BOYKIN, D. W., GÖKER, H. (2002). Synthesis of some new N-isopropylamidinobenzimidazoles as potential topoisomerase inhibitors. *Heterocyclic Communications*, **8(3)**: 215-220.
- LAUTENBACH, E. PATEL, J.B., BILKER, W.B., EDELSTEIN, P.H., FISHMAN, N.O. (2001) Extended-Spectrum β -Lactamase–Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, **32**:1162-1171.
- LEE, I. S. H., JEOUNG, E. H., LEE, C.K. (1996). Synthesis and tautomerism of 2-aryl-and 2-heteroaryl derivatives of benzimidazole. *Journal of heterocyclic chemistry*, **33(6)**: 1711-1716.
- LINDSAY, D., BLAGBURN, B., HALL, J., TIDWELL, R. R. (1991). Activity of pentamidine and pentamidine analogs against Toxoplasma gondii in cell cultures. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **35(9)**: 1914-1916.
- LİU, H.B., GAO, W. W., TANGADANCHU, V. K. R, ZHOU, C. H., GENG, R. X. (2018b). Novel aminopyrimidinyl benzimidazoles as potentially antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem*,**143**: 66-84.

- LÍU, Y., HU, X., WU, Y., ZHANG, W., CHEN, X., YOU, X., HU, L. (2018a). Synthesis and structure-activity relationship of novel bisindole amidines active against MDR Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Med Chem.* **150**:771-782.
- LOPEZ-VALLEZO, F., MEDINA-FRANCO, J. S., HERNANDEZ-CAMPOS, A., RODRÍGUEZ- MORALES, S., YEPEZ, L., CEDILLO, R., CASTILLO, R. (2007). Molecular modeling of some 1H-benzimidazole derivatives with biological activity against *Entamoeba histolytica*: a comparative molecular field analysis study. *Bioorg Med Chem*, **15**:1117–1126.
- MACHARIA, J. C., BOURDICHON, A. J., GICHERU, M. M. (2004). Efficacy of Trypan: a diminazene-based drug as antileishmanial agent. *Acta Trop*, **92**:267-272.
- MANDELL, G.L., BENNETT, J.E., DOLIN, R. (2010). Principals and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed. Philadelpha: Churchill Livingstone.
- MARINESCU, M., TUDORACHE, D.G., MARTON, G.I., ZALARU, C.-M., POPA, M., CHIFIRIUC, M.-C., STAVARACHE, C.-E., CONSTANTINESCU, C. (2017). Density functional theory molecular modeling, chemical synthesis, and antimicrobial behaviour of selected benzimidazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*, **1130**: 463-471.
- MÄSER, P., WITTLIN, S., ROTTMANN, M., WENZLER, T., KAISER, M., BRUN, R. (2012). Antiparasitic agents: new drugs on the horizon. *Current opinion in pharmacology*, **12**(5): 562-566.
- MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE JR, T.P., CRONK, L.A., SNYDER, D.W. (1990). Synthesis and in vitro LTD4 antagonist activity of bicyclic and monocyclic cyclopentylurethane and cyclopentylacetamide N-arylsulfonyl amides. *Journal of medicinal chemistry*, **33**(9): 2621-2629.
- MAVROVA, A., YANCHEVA, D., ANASTASSOVA, N., ANICHINA, K., ZVEZDANOVIC, J., DJORDJEVIC, A., MARKOVIC, D., SMELCEROVIC, A. (2015). Synthesis, electronic properties, antioxidant and antibacterial activity of some new benzimidazoles. *Bioorg Med Chem*, **23**(19): 6317-26.
- MAYENCE, A., EYNDE, J. J. V., LECOUR, L., WALKER, L. A., TEKWANI, B. L., & HUANG, T. L. (2004). Piperazine-linked bisbenzamidines: a novel class of antileishmanial agents. *European journal of medicinal chemistry*, **39**(6): 547-553.
- MENDEZ-CUESTA, C.A., HERRERA-RUEDA, M.A, HIDALGO-FIGUEROA, S., TLAHUEXT, H., MOO-PUC, R., CHALE-DZUL, J. B., CHAN-BACAB, M., ORTEGA-MORALES, B. O., HERNANDEZ-NUNEZ, E., MENDEZ-LUCIO, O., MEDINA-FRANCO, J. L., NAVARRETE-VAZQUEZ, G. (2017) .Synthesis, Screening and in silico Simulations of Anti-Parasitic Propamidine/Benzimidazole Derivatives. *Med Chem*. **13**(2):137-148.

- MESAROS, N., NORDMANN, P., PLESIAT, P., ROUSSEL-DELVALLEZ, M., ELDERE, J.V., GLUPCZYNSKI, Y., LAETHEM, Y.V., JACOB, F., LEBECQUE, P., MALFROOT, A., TULKENS, P.M., BAMBEKE, F.V. (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and Therapeutic Options at the Turn of the New Millennium. *Clin. Microbiol. Infect.*, **13**:560-578.
- MURDOCH, J., KEYSTONE, J. (1983). Pentamidine and Hypoglycemia. *Ann. Intern Med.*, **99**: 879.
- NANJUNDA, R., WILSON, W.D. (2012). Binding to the DNA Minor Groove by Heterocyclic Dications: From AT-Specific Monomers to GC Recognition with Dimers. *Curr.Protoc.Nucleic Acid Chem.* **51**: 8.8.1-8.8.20.
- NARASIMHAN, B., SHARMA, D., KUMAR, P (2012). Benzimidazole: A medicinally important heterocyclic moiety. *Med Chem Res*, **21**:269–283.
- NAVARRETE-VÁZQUEZ, G., MORENO-DIAZ, H., ESTRADA-SOTO, S., TORRES-PIEDRA, M., LEÓN-RIVERA, I., TLAHUEXT, H., TORRES-GÓMEZ, H. (2007). Microwave-Assisted One-Pot Synthesis of 2-(Substituted phenyl)-1 H-benzimidazole Derivatives. *Synthetic Communications*, **37(17)**: 2815-2825.
- NEIDLE, S. (1997). Crystallographic Insights The Institute of Cancer Research, into DNA Minor Groove Recognition by Drugs. *Biopolymers*, **44(1)**: 105-121.
- NGUYEN, B., HAMELBERG, D., BAILLY, C., COLSON, P., STANEK, J., BRUN, R., WILSON, W. D. (2004). Characterization of a novel DNA minor-groove complex. *Biophysical journal*, **86(2)**:1028-1041.
- NGUYEN, B., STANEK, J., WILSON, W. D. (2006). Binding-linked protonation of a DNA minor-groove agent. *Biophysical journal*, **90(4)**: 1319-1328.
- OBAJI, J., LEE-PACK, L. R., GUTIERREZ, C., & CHAN, C. K. (2003). The pulmonary effects of long-term exposure to aerosol pentamidine: A 5-year surveillance study in HIV-infected patients. *Chest Journal*, **123(6)**: 1983-1987.
- OHEMENG, K. A., ROTH, B. (1991). Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: benzimidazole and indole derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, **34(4)**: 1383-1394.
- ÖZDEN, S., ATABEY, D., YILDIZ, S., & GÖKER, H. (2005). Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates derivatives carrying amide or amidine groups. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **13(5)**: 1587-1597.
- PADALKAR, V.S., BORSE, B.N., GUPTA, V.D., PHATANGARE, K.R., PATIL, V.S., SEKAR, N. (2016). Synthesis and antimicrobial activities of novel 2-[substituted-1h-pyrazol-4-yl] benzothiazoles, benzoxazoles, and benzimidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **53(5)**: 1347-1355.
- PADILLA, D. V., MORALES, S. R., CAMPOS, A. H., LUÍS, F. H., MULIA, L. Y., CONTRARAS, A. T., CASTILLO, R. (2009). Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **17**:1724 -1728.

- PALIT, R., KUMAR, R., SARASWAT, N., UPADHYAY, P. K., WAL, A (2017). Benzimidazole: An Overview. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, **7(6)**:68-73.
- PARDESHI, S. D., THORE, S. N. (2015). Mild and Efficient Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles in Water Using SDS. *International Journal of Chemical and Physical Sciences*, **4**:300-307.
- PATRICK, D. A., ISMAIL, M. A., ARAFA, R. K., WENZLER, T., ZHU, X., PANDHARKAR, T., BOYKIN, D. W. (2013). Synthesis and antiprotozoal activity of dicationic m-terphenyl and 1, 3-dipyridylbenzene derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, **56(13)**: 5473-5494.
- PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., & VYVYAN, J. A. (2014). *Introduction to spectroscopy*: Cengage Learning.
- PÉREZ-SANTONJA, J.J., KILVINGTON, S., HUGHES R., TUFAIL A., MATHESON M., DART J.K (2003). Persistently culture positive acanthamoeba keratitis: in vivo resistance and in vitro sensitivity. *Ophthalmology*, **110(8)**:1593-600.
- PHILIPS, M. (1928a). The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*, 2393-2399.
- PHILLIPS, M. (1928). XXV.—The formation of 2-methylbenzimidazoles. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 172-177.
- PHILLIPS, M. (1942). Bis-benzimidazoles. *Journal of the American Chemical Society*, **64(1)** 187-187.
- POOL, W., HARWOOD, H., RALSTON, A. (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as derivatives for the identification of aliphatic acids. *Journal of the American Chemical Society*, **59(1)**: 178-179.
- PURFIELD, A. E., TIDWELL, R. R., MESHNICK, S. R. (2009). The diamidine DB75 targets the nucleus of Plasmodium falciparum. *Malaria journal*, **8(1)**, 1.
- PÜSKÜLLÜ, M. O., YILDIZ, S., DUYDU, Y., ÜSTÜNDAĞ, A., GÖKER, H. (2015). Synthesis and potent antistaphylococcal activity of some new 2-[4-(3, 4-dimethoxyphenoxy) phenyl]-1, N-di substituted-1 H-benzimidazole-5-carboxamidines. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **30(2)**: 173-179.
- RABINOWITZ, J. L., WAGNER, E. (1951). Restriction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding. The Case of 4 (7)-Nitrobenzimidazole. *Journal of the American Chemical Society*, **73(7)**: 3030-3037.
- RAEYMAEKERS, A., VAN GELDER, J., ROEVENS, L., JANSSEN, P. (1977). Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1-H-benzimidazol-2-yl) carbamates. *Arzneimittel-Forschung*, **28(4)**: 586-594.
- RASHEDY, A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. (2013). Benzimidazole Derivatives as Potential Chemotherapeutic Agents. *Current Drug Therapy*, **8**: 1-14.

- RIDLEY, H., SPICKETT, R., TIMMIS, G. (1965). A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *Journal of heterocyclic chemistry*, **2(4)**: 453-456.
- RÏTHE, S.R. JAGTAP, R.S. UBARHANDE, S.S. (2015) *J. Chem.* **8 (2)** : 213–217.
- ROGERS, K. S., CLAYTON, C. (1972). Effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Analytical biochemistry*, **48(1)**: 199-201.
- ROSYPAL, A. C., HALL, J. E., BAKUNOVA, S., PATRICK, D. A., BAKUNOV, S., STEPHENS, C. E., TIDWELL, R. R. (2007). In vitro activity of dicationic compounds against a North American foxhound isolate of *Leishmania infantum*. *Veterinary parasitology*, **145(3)**: 207-216.
- SABERÏ, A. (2015). Efficient synthesis of Benzimidazoles using zeolite, alumina and silica gel under microwave irradiation. *Iranian Journal of Science & Technology*, **39A1**: 7-10.
- SALAHUDDÏN, SHAHARYAR, M., MAZUMDER, A. (2017). Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*, **10(1)**: 157-173.
- SARMA, J., SINGH, G., GUPTA, M., GUPTA, R., KAPOOR, B. (2017). Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial evaluation of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety.
- SCHAECHTER, M. (2009). *Encyclopedia of Microbiology*, 3rd Ed. California: Academic Press.
- SEAL, D., HAY, J., KIRKNESS, C., MORRELL, A., BOOTH, A., TULLO, A., RIDGWAY, A., ARMSTRONG, M. (1996). Successful medical therapy of *Acanthamoeba keratitis* with topical chlorhexidine and propamidine. *Eye*, **10**:413-421.
- SEHYUN, P., JAEHUN, J., EUN, J. C. E. P. (2014). *J. Org. Chem.* **5**: 4148– 4154
- SHARGHI, H., ASEMANI, O., KHALIFEH, R. (2008). New One-Pot Procedure for the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles. *Synthetic Communications*, **38(7)**, 1128-1136.
- SHÏNGALAPUR, R. V., HOSAMANÏ, K. M., KERÏ, R. S. (2009). Synthesis and evaluation of *in vitro* anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44(10)**: 4244-4248.
- SINDHE, A., BODKE, Y.D., KENCHAPPA, R., TELKAR, S., CHANDRASHEKAR, A., VINODA, B. (2016). Catalytic assemble of 2-amino-5, 6-dimethyl-1h-benzimidazole with carboxylic acids and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, **11(5)**: 418-426.
- SINGH, L.R., AVULA, S.R., RAJ, S., SRIVASTAVA, A., PALNATI, G.R., TRIPATHI, C., PASUPULETI, M., SASHIDHARA, K.V. (2017). Coumarin–benzimidazole hybrids as a potent antimicrobial agent: Synthesis and biological elevation. *The Journal of antibiotics*, **70(9)**: 954.

- SIMÕES-SILVA, M. R., NEFERTITI, A. S., DE ARAÚJO, J. S., BATISTA, M. M., DA SILVA, P. B., BAHIA, M. T., MENNA-BARRETO, R. S., PAVÃO, B. P., GREEN, J., FARAHAT, A. A., KUMAR, A., BOYKIN, D. W., SOEIRO, M. N. (2016). Phenotypic Screening In Vitro of Novel Aromatic Amidines against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother*, **60**(8):4701-7.
- SMITH, L. I., HARRIS, S. A. (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. XI. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl-and Hexaethylbenzene¹, 2. *Journal of the American Chemical Society*, **57**(7): 1289-1292.
- SMITH, L. I., MOYLE, C. L. (1936). The Jacobsen Reaction. IV¹. *Journal of the American Chemical Society*, **58**(1): 1-10.
- SOCKETT, D. C., VALLEY, A. (14/04/2006). Antimicrobial Susceptibility Testing. Wisconsin Veterinary Diagnostic Laboratory.
- SOEIRO, M. N., DE SOUZA, E., STEPHENS, C. E., & BOYKIN, D. (2005). Aromatic diamidines as antiparasitic agents. *Expert opinion on investigational drugs*, **14**(8): 957-972.
- SOUZA, E. M., SILVA, P. B., NEFERTITI, A. S., ISMAIL, M. A., ARAFA, R. K., TAO, B., NIXON-SMITH, C. K., BOYKIN, D. W., SOEIRO, M. N. (2011). Trypanocidal activity and selectivity in vitro of aromatic amidine compounds upon bloodstream and intracellular forms of *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitology*, **127**(2):429-435.
- STANIŠLAV, A., SVETLANA, M., TANJA WENZLER, MAEDOT GHEBRU, KARL A., RETO BRUN, RICHARD R. TIDWELL . (2010). Synthesis and antiprotozoal activity of cationic 1,4-diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. *J Med Chem*, **53**(1): 254–272.
- STURK, L. M., BROCK, J. L., BAGNELL, C. R., HALL, J. E., & TIDWELL, R. R. (2004). Distribution and quantitation of the anti-trypanosomal diamidine 2, 5-bis (4-amidinophenyl) furan (DB75) and its N-methoxy prodrug DB289 in murine brain tissue. *Acta tropica*, **91**(2): 131-143.
- SUN, Q., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU, L. F., & LAVOIE, E. J. (1995). Synthesis and evaluation of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, **38**(18): 3638-3644.
- TAO, B., HUANG, T. L., ZHANG, Q., JACKSON, L., QUEENER, S. F., DONKOR, I. O. (1999). Synthesis and anti-Pneumocystis carinii activity of conformationally restricted analogues of pentamidine. *European journal of medicinal chemistry*, **34**(6): 531-538.
- TIDWELL, R. R., GERATZ, J., DANN, O., VOLZ, G., ZEH, D., LOEWE, H. (1978). Diarylamidine derivatives with one or both of the aryl moieties consisting of an indole or indole-like ring. Inhibitors of arginine-specific esterproteases. *Journal of medicinal chemistry*, **21**(7): 613-623.
- TIDWELL, R. R., JONES, S. K., GERATZ, J. D., OHMENG, K. A., CORY, M., & HALL, J. E. (1990). Analogs of 1, 5-bis (4-amidinophenoxy) pentane (pentamidine) in the treatment of experimental Pneumocystis carinii pneumonia. *Journal of medicinal chemistry*, **33**(4): 1252-1257.

- TIDWELL, R. R., JONES, S. K., NAIMAN, N. A., BERGER, L. C., BRAKE, W. B., DYKSTRA, C. C., & HALL, J. E. (1993). Activity of cationically substituted bis-benzimidazoles against experimental *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*, **37**(8): 1713-1716. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215291>
- TIMM, B. L., SILVA, P. B., BATISTA, M. M., SILVA, F. H., SILVA, C. F., TIDWELL, R. R., PATRICK, D. A., JONES, S. K., BAKUNOV, S. A., BAKUNOVA, S. M. (2014). In vitro and in vivo biological effects of novel arylimidamide derivatives against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother*. **58**(7): 3720-6.
- TRIVEDI, R., DE, S. K., GIBBS, R. A. (2006). A convenient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **245**(1): 8-11.
- VENKATESWARLU, Y., KUMAR, S. R., LEELAVATHI, P. (2013). Facile and efficient one-pot synthesis of benzimidazoles using lanthanum chloride. *Org Med Chem Lett.*, **3**(1): 7.
- VERMA, N., SINGH, R. B., SRIVASTAVA, S., DUBEY, P (2016). Benzimidazole: A plethora of biological load. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **8**(3):365-374
- WAGNER, E. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono-Carboxylic Acids or Esters¹. *The Journal of Organic Chemistry*, **5**(2), 133-141.
- WALIAL, R., HEDAITULLAH, MD., NAAZ, S. F., IQBAL, K., LAMBA, H. S. (2011). benzimidazole Derivatives – An Overview. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, **1**(3): 565-574.
- WALTZER, P.D., PERL, D.P., KROGSTAD, D.J. (1974). *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the United States: Epidemiologic, Diagnostic and Clinical Features. *Ann. Intern Med.*, **80**: 83-93.
- WANG, Y. N., BHEEMANABOINA, R. R. Y., CAI, G. X., ZHOU, C. H. (2018). Novel purine benzimidazoles as antimicrobial agents by regulating ROS generation and targeting clinically resistant *Staphylococcus aureus* DNA Groove. *Bioorg Med Chem Lett.*; **28**(9):1621-1628.
- WEIDENHAGEN, R. (1936). Eine neue Synthese von Benzimidazol-Derivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **69**(10), 2263-2272.
- WENZLER, T., BOYKIN, D. W., ISMAIL, M. A., HALL, J. E., TIDWELL, R. R., BRUN, R. (2009). New treatment option for second-stage African sleeping sickness: in vitro and in vivo efficacy of aza analogs of DB289. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **53**(10): 4185-4192.
- WRIGHT, J. B. (1951). The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews*, **48**(3), 397-541.

- WU, F., JIN, W., FENG, J., CHEN, A., MA, Z., ZHANG, X. (2010). Propamidine decreases mitochondrial complex III activity of *Botrytis cinerea*. *Bmp reports*, **43(9)**, 614-621.
- XIANGMING, H., HUIQIANG, M., YULU, W. (2007). p-TsOH catalyzed synthesis of 2-arylsubstituted benzimidazoles. *Arkivoc*, **13**, 150-154.
- YADAV, S. (2017). Synthesis and evaluation of antimicrobial, antitubercular and anticancer activities of benzimidazole derivatives. *Egyp. Jour. Bas. App. Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.ejbas.2017.11.001>
- YONEYAMA, H., KATSUMATA, R. (2006). Antibiotic Resistance in Bacteria and its Future for Novel Antibiotic Development. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **70** 1060-1075.
- YUN, H., BAOGEN, W., YANG J., ROBINSON, D., RISEN, L., RANKEN, R., BLYN, L., ERIC, S. S., SWAYZE, E. (2003). 2-Piperidin-4-ylbenzimidazoles with Broad Spectrum antibacterial activities. *Bioorg Med Chem Lett.*, **13**:3253-3256.
- ZHANG, H. Z., HE, S. C., PENG, Y. J., ZHANG, H. J., GOPALA, L., TANGADANCHU, V.K.R., GAN, L.-L., ZHOU, C.-H. (2017). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole-incorporated sulfonamide analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **136**, 165-183.
- ZHANG, L., ADDLA, D., PONMANI, J., WANG, A., XIE, D., WANG, Y. N., ZHANG, S. L., GENG, R. X., CAI, G. X., LI, S., ZHOU, C. H. (2016). Discovery of membrane active benzimidazole quinolones-based topoisomerase inhibitors as potential DNA-binding antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **111**:160-82.
- ZHAO, L., QIU, G., WU, J., WANG, Z., GU, H. (2017). 1-ethyl gallate-2-substituted phenoxymethyl benzimidazoles: Synthesis, molecular structure, antimicrobial activities and complex with cr (iii). *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, **39(4)**, 628-628.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Meryem
Soyadı : EROL
Doğum Yeri ve Tarihi : Kahramanmaraş 24.06.1989
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Evli
İletişim Adresi : Erciyes Üniversitesi. Eczacılık Fakültesi. Farmasötik
Kimya Anabilimdalı Talas/KAYSERİ
Telefon : 0352 207 66 66 - 28227
e-posta : eczacimeryem@gmail.com

II. Eğitimi

2012- Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilimdalı (Doktora)
2007-2012 Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
2003-2007 Nuh Mehmet Küçükçalık Anadolu Lisesi
1999-2003 Ahmet Paşa İlköğretim Okulu
1995-1999 Hayriye Dabanoğlu İlköğretim Okulu

Yabancı dili İngilizce

III. Ünvanları

2012-Eczacı

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Verdiği Seminerler :

2014- Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Biyolojik Etkileri Üzerine Çalışmalar

2014- Antibakteriyel Etkili Biotin Karboksilaz İnhibitörleri

V. Bilimsel Etkinlikleri

TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı (BİDEB), 2211-A-Yurtiçi Doktora Bursu

VI. Yayınları

Erol Meryem, Temiz-Arpacı Özlem, Kaynak-Onurdağ Fatma, Ökten Suzan. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 5-substituted-2-(p-tert-butylphenyl)benzoxazoles, Indian Journal of Chemistry Section B-Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, no.Vol.57B, pp.385-389, 2018.

Temiz-Arpacı Özlem, Sac Duygu, Doganc Fatma, **Tascı Meryem**, Senol Fatma, Erdoğan İlkay. Biological evaluation and docking studies of some benzoxazole derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Zeitschrift Fur Naturforschung Section C-A journal of Biosciences, 2016.

VII. Bildirileri

Özlem Temiz-Arpacı, **Meryem Erol**, Hakan Göker. Synthesis of Some Novel Amidine Derivatives. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 26-29 Haziran 2018. P-475, pp: 397-397.

Özlem Temiz-Arpacı, **Meryem Erol**, Fatma Kaynak-Onurdağ, Suzan Ökten. Antimicrobial Evaluation of Some Heterocyclic Compounds. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 26-29 Haziran 2018. P-474, pp: 396-397.

Meryem Erol, Özlem Temiz-Arpacı. Synthesis and Structure Elucidation of Some Novel Benzoxazole Derivates. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 26-29 Haziran 2018. P-465, pp: 390-390.

Meryem Erol, Özlem Temiz-Arpacı, Hakan Göker, Fatma Kaynak Onurdağ, Suzan Ökten. Studies on Antimicrobial properties of some benzimidazoles. 12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 26-29 Haziran 2018. P-464, pp: 389-390.

Meryem Erol, Özlem Temiz Arpacı, Hakan Göker. Synthesis of Some Novel Biologically Effective Benzimidazole Derivatives. 2nd Gazi Pharma Symposium Series (GPSS), ANKARA, TÜRKİYE, 11-13 Ekim 2017, pp.

Meryem Erol, Özlem Temiz Arpacı, Fatma Kaynak Onurdağ, Suzan Ökten. Antimicrobial evaluation of some heterocyclic compounds. 2nd Gazi Pharma Symposium Series (GPSS), ANKARA, TÜRKİYE, 11-13 Ekim 2017, pp.

Özlem Temiz Arpacı, **Meryem Erol**, Fatma Sezer Şenol, İlkay Erdoğan Orhan. Synthesis and Biological Evaluation of Some Benzoxazole Derivatives as Inhibitors of Acetylcholinesterase / Butyrylcholinesterase and Tyrosinase. ICPPS 2017. London, INGİLTERE, 21-22 Eylül 2017, pp.1763-1763

Meryem Tascı, Özlem Temiz Arpacı. Synthesis of Some Biologically Effective 5-substituted- 2-(p-tert-butylphenyl)Benzoxazoles. 23rd Young Research Fellow Meeting, Lille, FRANSA, 15-17 Şubat 2016, FP - 29, pp.29-29

Meryem Tascı, Özlem Temiz Arpacı. Synthesis of Some Biologically Effective 2,5-Disubstituted-Benzoxazoles. 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS), ANKARA, TÜRKİYE, 9-12 Haziran 2015, P-219, pp.281-282.