



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**EGFR KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK
TRİAZOL/TİYADİAZOL HALKALARI İÇEREN BAZI
YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İsmail ÇELİK

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL**

ANKARA

2020

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**EGFR KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ OLARAK
TRİAZOL/TİYADİAZOL HALKALARI İÇEREN BAZI
YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İsmail ÇELİK

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
17L0237007 proje numarası ile desteklenmiştir**

ANKARA

2020

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “EGFR Kinaz İnhibitörleri Olarak Triazol/Tiyadiazol Halkaları İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi” 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: İsmail ÇELİK

Tarih: 20.07.2020

İmza:

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	xi
Simgeler ve Kısaltmalar	xii
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xviii

1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser Tedavisi Yöntemleri	4
1.1.1. Hedefli Terapi	11
1.1.2. Hedefli Terapilerin Geliştirilmesi	15
1.2. Protein Kinazlar ve Kanser Oluşumu	16
1.2.1. EGFR ve Kanser	18
1.2.2. EGFR Kinaz İnhibitörleri	22
1.3. Benzimidazol Halkasına Bakış	28
1.3.1. Antikanser Etkili Benzimidazoller	30
1.3.2. EGFR kinaz inhibitörü benzimidazoller	40
1.4. EGFR İnhibitörü Tiyosemitkarbazitler	46
1.5. EGFR İnhibitörü Tiyadiazoller	46
1.6. EGFR İnhibitörü Triazoller	47
1.7. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	48
1.7.1. Sübstitüe Aldehit ve o-Fenilendiamin (OFD) Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	48

1.7.2.	Aril/alkil/heterosiklik Asit Klorürün OFD ile Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	50
1.7.3.	Sübstitüe Alkol veya Aminlerin o-Nitroarilaminlerle Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	50
1.7.4.	o-Sübstitüe Arilaminler ve Aldehit/Etilasetoasetat Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	51
1.7.5.	N-sübstitüe Amidinlerin C-H Aminasyonu ile Benzimidazol Sentezi	52
1.7.6.	Benzimidazolden 2-sübstitüe (hetero) Aril Benzimidazol Sentezi	53
1.7.7.	N-sübstitüe Formamit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	53
1.7.8.	Üç Bileşenli Reaksiyon ile Benzimidazol Sentezi	54
1.7.9.	1,2-Disübstitüe Benzimidazol Sentezi	54
1.8.	Etil 2-(2-fenil/sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat Sentez Yöntemleri	55
1.9.	2-(2-Fenil/sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit Sentez Yöntemleri	57
1.10.	2-(2-(2-Fenil/sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)-N-sübstitüehidrazin-1-karbotiyoamit Sentez Yöntemleri	57
1.11.	5-((2-Fenil/sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-N-sübstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentez Yöntemleri	58
1.12.	5-((2-Fenil/sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-sübstitüe-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon Sentez Yöntemleri	59
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	60
2.1.	Benzimidazol Halkası Bazlı EGFR İnhibitörlerinin Tasarımı	60
2.2.	Tasarlanan Türevlerin Sentezi	61
2.2.1.	2-(Fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> Benzimidazol Asetohidrazit Türevlerinin Sentezi	61

2.2.2.	2-(2-(2-(Fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)-N-propil/sikloheksil/fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit Türevlerinin Sentezi	62
2.2.3.	5-((2-(Fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-N-propil/sikloheksil/fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Türevlerinin Sentezi	63
2.2.4.	5-((2-(Fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-propil/sikloheksil/fenetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon Türevlerinin Sentezi	63
2.3.	Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	63
2.3.1.	Kromatografik Analizler	63
2.3.2.	Erime Noktası Tayinleri	64
2.3.3.	Spektral Analizler	64
2.3.3.1.	Kütle (Mass) Analizleri	64
2.3.3.2.	NMR Analizleri	64
2.3.4.	Elementel Analiz	64
2.3.5.	X-Işınları Kristalografik İncelemeleri	65
2.4.	Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	65
2.5.	EGFR Kinaz İnhibitör Aktivite Tayini	65
2.6.	Moleküler Doking Çalışmaları	67
2.6.1.	Ligant hazırlanması	67
2.6.2.	Protein Hazırlanması	67
2.6.3.	Reseptör Grid Kutusu Oluşturulması	68
2.6.4.	Ligant Doking	68
2.6.5.	Prime MM-GBSA	68
2.7.	ADME Parametrelerinin Tahmini	69
3.	BULGULAR	70
3.1.	Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Bulguları	70

3.1.1.	2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (1a)	76
3.1.2.	2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (2a)	76
3.1.3.	<i>N</i> -Sikloheksil-2-(2-(2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (3a)	77
3.1.4.	<i>N</i> -Sikloheksil-2-(2-(2-(3,4-dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (4a)	77
3.1.5.	2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (5a)	78
3.1.6.	2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamit (6a)	79
3.1.7.	2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamit (7a)	79
3.1.8.	2-(2-(2-Fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamit (8a)	80
3.1.9.	2-(2-(2-(3,4-Dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamit (9a)	80
3.1.10.	2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -propilhidrazin-1-karbotiyoamit (10a)	81
3.1.11.	2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (11a)	82
3.1.12.	2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (12a)	82
3.1.13.	<i>N</i> -Fenetil-2-(2-(2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (13a)	83
3.1.14.	2-(2-(2-(3,4-Dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (14a)	83

3.1.15.	2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (15a)	84
3.1.16.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1b)	85
3.1.17.	5-((2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b)	85
3.1.18.	<i>N</i> -Sikloheksil-5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3b)	86
3.1.19.	<i>N</i> -Sikloheksil-5-((2-(3,4-dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (4b)	87
3.1.20.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (6b)	87
3.1.21.	5-((2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7b)	88
3.1.22.	5-((2-Fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8b)	89
3.1.23.	5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9b)	89
3.1.24.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (11b)	90
3.1.25.	5-((2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (12b)	91
3.1.26.	<i>N</i> -Fenetil-5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (13b)	91
3.1.27.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-sikloheksil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (1c)	92
3.1.28.	5-((2-(Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-sikloheksil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (2c)	93

3.1.29.	4-Sikloheksil-5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (3c)	93
3.1.30.	4-Sikloheksil-5-((2-(3,4-dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (4c)	94
3.1.31.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (6c)	95
3.1.32.	5-((2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (7c)	95
3.1.33.	5-((2-Fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (8c)	96
3.1.34.	5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (9c)	96
3.1.35.	5-((2-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (11c)	97
3.1.36.	5-((2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (12c)	98
3.1.37.	4-Fenetil-5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (13c)	99
3.1.38.	5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon (14c)	99
3.2.	X-Işınları Kırınımı ile Yapı Analizi	100
3.3.	Moleküler Doking Çalışmaları	106
3.4.	EGFR Kinaz İnhibitör Aktivite Tayini	109
3.5.	ADME Hesaplamaları	110
4.	TARTIŞMA	113
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	119
	ÖZET	121

SUMMARY	122
KAYNAKLAR	123
EKLER	139



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. Gülgün KILCIGİL'e 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, EGFR inhibisyon deneyi çalışmalarını gerçekleştiren Prof. Dr. Arzu ONAY-BEŞİKÇİ ve Dr. Berna GÜVEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. X-Işınları Kırınımı analizini gerçekleştiren Hitit Üniversitesi Fizik bölümü öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Arzu KARAYEL'e 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, Dr. Öğr. Üyesi Meryem EROL'a ve Öğr. Gör. Hanifa FATULLAYEV'e teşekkürlerimi sunarım.

Maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen, varlıklarını her zaman yanımda hissettiğim canım anneme, babama ve kardeşlerime yanımda oldukları için sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Her konuda daima yanımda olup, varlığını, desteğini, yardımını ve sevgisini tüm içtenliğiyle hissettiren eşim Hilal ÇELİK'e teşekkürlerimi sunarım. Doktora eğitimim boyunca sağladığı bursla bana destek olan TÜBİTAK 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 Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ü saygıyla ve sevgiyle anarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5-Florourasil
A431	Epidermoid Karsinom Hücre Hattı
A549	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Hattı
BGC-823	İnsan Mide Karsinom Hücre Hattı
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
EAA	Etilasetoasetat
EAC	Yemek Borusu Kanseri
EGFR	Epidermal Growth Factor Reseptör
ESI	Elektrospray İyonizasyon
FDA	Amerika Gıda ve İlaç İdaresi
FGFR	Fibroblast Growth Faktör Reseptör
H1975	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücreleri
H3255	Akciğer Adenokarsinom
H-460	Akciğer Kanseri Hücreleri
H460	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri Hücre Hattı
HaCaT	İnsan Keratinosit Hücreleri
HCC827	Akciğer Adenokarsinom
HCT116	Kolorektal Kanseri Hücre Hattı
HEK	İnsan Epitelyal Böbrek Hücre Hattı
HeLa	Serviks Karsinomu
HepG-2	İnsan Karaciğer Kanseri Hücre Hattı
HER-2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2 Proteini
HT-29	Kolon Kanseri Hücreleri
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
K562	İnsan Ölümsüzleştirilmiş Miyeloid Lökemi Hücre Hattı
KHDAK	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri

L1210	Fare Lenfositik Lösemi Hücre Hattı
LDH	Laktat Dehidrogenaz
MCF-7	İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı
m-CPBA	meta-kloroperbenzoik asit
MDA-MB-231	İnsan Meme Adenokarsinom Hücre Hattı
Mia Paca-2	Pankreas Karsinomu
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NCI	Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü
NGFR	Nerve Growth Faktör Reseptör
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
OFD	o-fenilendiamin
PaCa-2	Kolon Kanseri Hücreleri
PaCa-2	Pankreatik Karsinom Hücreleri
Panc-1	İnsan Pankreas Kanseri Hücre Hattı
PARP	Poli (ADP-riboz) polimeraz
PC-3	İnsan Prostat Kanseri Hücre Hattı
PDB	Protein Data Bank
PDGFR	Platelet-Derived Growth Faktör Reseptör
PKC	Protein Kinaz C
PMHS	Poli(metilhidrosiloksan)
RTK	Reseptör Tirozin Kinazlar
SAR	Yapı-Aktivite İlişkisi
SK-MEL-28	İnsan Melanom Hücre Hattı
SKOV-3	Yumurtalık Seröz Kist Adenokarsinomu
SRB	Sülforodamin B
TBHP	tert-Bütil Hidroperoksit
TGF- α	Transforming Growth Faktör- α
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TMEDA	Tetrametiletilendiamin
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Faktör Reseptör
Vero B	Afrika Yeşil Maymun Böbreği Hattı
QSAR	Kantitatif Yapı Etki İlişkileri

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Kanser hücresinin gelişim aşamaları	4
Şekil 1.2. Metastaz gelişimi	7
Şekil 1.3. Normal hücreden kanser hücreğine dönüşüm	8
Şekil 1.4. RTK aktivasyonu	17
Şekil 1.5. EGFR sinyal yolağı şematik gösterimi	21
Şekil 1.6. EGFR mutasyonlarını hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri	23
Şekil 1.7. EGFR aktif bölgesinde erlotinib'in etkileşim diyagramı	24
Şekil 1.8. EGFR aktif bölgesinde gefitinib'in etkileşim diyagramı	24
Şekil 1.9. EGFR aktif bölgesinde afatinib'in etkileşim diyagramı	25
Şekil 1.10. EGFR aktif bölgesinde lapatinib'in etkileşim diyagramı	26
Şekil 1.11. EGFR aktif bölgesinde osimertinib'in etkileşim diyagramı	27
Şekil 1.12. EGFR aktif bölgesinde nazartinib'in etkileşim diyagramı	27
Şekil 1.13. EGFR aktif bölgesinde EAI045'in etkileşim diyagramı	28
Şekil 1.14. Benzimidazol yapısının çizgi, top-çubuk, uzay-dolum gösterimi	29
Şekil 1.15. Benzimidazol halkasının farmakolojik profili	29
Şekil 1.16. Bendamustinin keşfi	31
Şekil 1.17. Nokodazol	31
Şekil 1.18. Veliparib	32
Şekil 1.19. Antifungal benomil ve metaboliti antikanser karbendazim	32
Şekil 1.20. 1,2,5-Trisüstitüe benzimidazol türevleri (1a ve 1b)	33
Şekil 1.21. 2-(4-Bromofenil)benzimidazol (2a)	33
Şekil 1.22. 5-Kloro-2(2-hidroksifenil) benzimidazol (3a)	33
Şekil 1.23. Pirazino[1,2-a]benzimidazol (4a) türevi	34
Şekil 1.24. Bileşik 5a	34
Şekil 1.25. Bileşik 6a ve 6b	35
Şekil 1.26. Benzimidazol akridin türevi 7a bileşiği	35
Şekil 1.27. Benzimidazol karboksilik asit türevi 8a bileşiği	35
Şekil 1.28. 9a bileşiği	36
Şekil 1.29. Oksadiazolobenzimidazol türevi 10a ve 10b bileşikleri	36

Şekil 1.30. 11a bileşiği	37
Şekil 1.31. Oksadiazol içeren 12a bileşiği	37
Şekil 1.32. Pirazol konjuge benzimidazol türevi 13a bileşiği	37
Şekil 1.33. 1,3,4-Oksadiazol türevi 14a bileşiği	38
Şekil 1.34. Antiproliferatif etkili 15a bileşiği	38
Şekil 1.35. Bis benzimidazol türevi 16a bileşiği	39
Şekil 1.36. Benzimidazol üre türevi 17a bileşiği	39
Şekil 1.37. 2-(1-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il-tiyo)-N-asetamit (18a)	39
Şekil 1.38. Merkaptobenzimidazol türevi 19a bileşiği	40
Şekil 1.39. Benzimidazol hidrazon türevi 20a bileşiği	40
Şekil 1.40. Nazartinib	41
Şekil 1.41. 2-Arilbenzimidazol türevi 21a ve 21b bileşikleri	41
Şekil 1.42. Kinazolinon benzimidazol türevleri	42
Şekil 1.43. Benzimidazolasetohidrazit türevi 23a ve 23b bileşikleri	43
Şekil 1.44. Benzimidazol bağlı oksadiazol türevi 24a ve 24b bileşikleri	43
Şekil 1.45. 3-(süstitüefenil)-1-[2-(1-hidroksi-etil)]-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)prop-2-en-1-on türevi 25a ve 25b bileşikleri	44
Şekil 1.46. Pirazol içeren benzimidazol bileşiği 26a	44
Şekil 1.47. Benzimidazol türevi 27a ve 27b bileşikleri	45
Şekil 1.48. Tiyadiazol, triazol ve tiyosemikarbazit içeren 28a 28b ve 28c bileşikleri	45
Şekil 1.49. Şalkon türevi 4r bileşiği	46
Şekil 1.50. EGFR inhibisyon aktivite gösteren tiyadiazol türevi 4b bileşiği	47
Şekil 1.51. Triazol halkası taşıyan EGFR inhibitörü bileşik 13a	48
Şekil 1.52. Oksitleyici ajan [PhI(OAc) ₂] ile katalize edilen benzimidazol oluşum mekanizması	49
Şekil 1.53. Benzimidazollerin katalizör yokluğunda aldiminik ara maddeler yoluyla sentezi	49
Şekil 1.54. OFD ve aldehitlerden benzimidazol türevlerinin sentezi	50
Şekil 1.55. OFD ve açıl klorür türevleri ile benzimidazol sentezi	50
Şekil 1.56. o-nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi	51
Şekil 1.57. 2-Haloanilin türevlerinden benzimidazol sentezi	51

Şekil 1.58. Benzimidazol sentezi için tek potlu üç bileşenli reaksiyon	52
Şekil 1.59. N-sübstütie amidinler kullanılarak benzimidazollerin sentezi	52
Şekil 1.60. 2-sübstütie(hetero)aril benzimidazollerin sentezi	53
Şekil 1.61. Benzimidazolkerin N-sübstütie formamitlerden eldesi	53
Şekil 1.62. Tek potlu üç bileşenli reaksiyon ile benzimidazol sentezi	54
Şekil 1.63. Moleküler iyot katalizörlüğünde 1,2-disübstütie benzimidazolün sentezi	54
Şekil 1.64. K ₂ CO ₃ katalizörü ile etil 2-(2-sübstütiefuran-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat sentezi	55
Şekil 1.65. Mikrodalga yöntemi ile etil dietil 2,2'-((1,4-fenilenbis(metilen))bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2,1-diil))diasetat sentezi	55
Şekil 1.66. CsCO ₃ katalizörü ile etil 2-(2-(4-klorofenil)-5,6-difloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)-2-sikloheksilasetat sentezi	56
Şekil 1.67. NaH katalizörü ile 1-sübstütie-2-(2,2,2-Trifloroetil)-5,6-diklorobenzimidazol sentezi	56
Şekil 1.68. KOH katalizörü ile etil 2-(2-sübstütiefenil-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat sentezi	56
Şekil 1.69. 2-(2-sübstütiefenil-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit sentezi	57
Şekil 1.70. Mikrodalga yöntemi ile 2-(2-sübstütiefenil-2-il-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit sentezi	57
Şekil 1.71. Tiyosemikarbazit genel sentez yöntemi	58
Şekil 1.72. Mikrodalga yöntemi ile tiyosemikarbazit sentezi	58
Şekil 1.73. Asit ortamda tiyosemikarbazitin tiyadiazole siklizasyonu	59
Şekil 1.74. Bazik ortamda tiyosemikarbazitin triazole siklizasyonu	59
Şekil 2.1. Tasarlanan benzimidazol türevlerinin şematik gösterimi	60
Şekil 2.2. Tasarlanan bileşiklerin genel sentez yöntemi	62
Şekil 2.3. EGFR kinaz aktivitesi ölçümü	66
Şekil 3.1. 4-Sikloheksil -5-((2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyon 3c ve su molekülünün %30 olasılıkla Ortep çizimi	101
Şekil 3.2. 3c molekülünün a eksenı boyunca birim hücredeki paketlenmesi	103
Şekil 3.3. 12a bileşiğı (mavi) ve erlotinibin (sarı) EGFR aktif bölgesinde bağlanma pozları	108

Şekil 3.4. 12a bileşiğinin EGFR enzimi ile etkileşimlerinin 2D diyagram ile gösterimi 109

Şekil 3.5. Bileşik 5a, 10a, 12a, 15a ve erlotinib'in yüzde EGFR kinaz aktivitesi inhibisyonu 110



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Normal hücrelere göre tümörün EGFR fazla ifade edilmesi yüzdesi	19
Çizelge 2.1. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri	64
Çizelge 3.1. Sentezlenen 2-(fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol türevleri	70
Çizelge 3.2: Sentezlenen etil 2-(2-(fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetat türevleri	71
Çizelge 3.3: Sentezlenen 2-(2-(fenil/sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevleri	72
Çizelge 3.4 Sentezlenen tiyosemikarbazit türevi bileşikler	73
Çizelge 3.5. Sentezlenen tiyadiazol türevi bileşikler	74
Çizelge 3.6. Sentezlenen triazol türevi bileşikler	75
Çizelge 3.7. 3c Bileşiğine ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri	102
Çizelge 3.8. Hidrojen bağları ve yakın etkileşmeler (Å, °)	103
Çizelge 3.9. Bazı ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları(°)	104
Çizelge 3.10. Sentezlenen bileşiklerin doking skorları	107
Çizelge 3.11. Sentezlenen bileşiklerin teorik ADME hesaplamaları	111

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; Kanser, dünya çapında önde gelen ikinci ölüm nedenidir ve 2018 yılında tahmini 9,6 milyon ölümden sorumludur. Küresel olarak, her 6 ölümden 1'inin kansere bağlı olduğu ve bu ölümlerin yaklaşık %70'inin de düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana geldiği bildirilmektedir (Ferlay ve ark., 2014). Kanserden ölümlerin yaklaşık üçte biri: yüksek beden kitle indeksi, düşük meyve ve sebze alımı, fiziksel aktivite eksikliği, tütün ve alkol kullanımı gibi önde gelen 5 davranış ve diyet riskinden kaynaklanmaktadır. Tütün kullanımı kanser için en önemli risk faktörüdür ve kanser ölümlerinin yaklaşık %22'sinden sorumludur. Hepatit ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi kansere neden olan enfeksiyonlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde kanser vakalarının %25'inden sorumludur (de Martel ve ark., 2012). Geç evrede saptanması ve erişilemeyen tanı ve tedavi bu ülkeler için sık görülen bir durumdur. 2017 yılında, düşük gelirli ülkelerin sadece %26'sında genel olarak kamu sektöründe patoloji hizmetleri olduğunu bildirmiştir. Yüksek gelirli ülkelerin %90'ından fazlasında tedavi hizmetleri olduğu bildirilirken, düşük gelirli ülkelerin %30'undan daha azında tedavi hizmetleri olduğu belirtilmektedir. Kanserin ekonomi üzerine etkisi de önemlidir ve giderek artmaktadır (Stewart ve Kleihues, 2003). 2010 yılında kanserin yıllık toplam ekonomik maliyetinin sadece ABD için 157.77 milyar dolar olduğu belirtilmektedir (Mariotto ve ark., 2011).

Hedefe yönelik tedaviler günümüzde birçok antikanser ilacın geliştirilmesi için odak noktası haline gelmiştir. Bu tedaviler, hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için bir insanın genleri ve proteinleriyle ilgili bilgi kullanan hassas tıbbın temel taşıdır. Hedefe yönelik birçok ilaç molekülü aday, belirli bazı kanser türlerini tedavi etmek için onaylanmış olup, birçok ilaç molekülü aday için klinik denemeler ve preklinik testlerle araştırmalar da yürütülmektedir (Murtuza ve ark., 2019).

Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), reseptör aracılı büyüme sinyalinde yer alan bireysel hücre içi yolların kinaz fonksiyonunu spesifik olarak inhibe ederek birçok

malign hücrede proliferasyon sağlayan hücre içi sinyalleri bloke eden küçük molekülü ilaçların bir sınıfıdır (Roskoski Jr, 2019).

İnsan Genom Projesi'nin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32.000 genin %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler arasında; hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır. Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonu/aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu proteinler, katalitik özelliklerine göre (fosforilasyona uğrayan aminoasit türü) tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak da sınıflandırılır. Membranda yerleşim gösteren proteinlere reseptör tirozin kinazlar (RTK) denilmektedir. RTK süper ailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında; insülin reseptörü, büyüme faktörü reseptörleri; Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR), Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR), Nerve Growth Factor Receptor (NGFR) ve efrin reseptörleri (EphA, EphB) yer almaktadır (Gschwind ve ark., 2004).

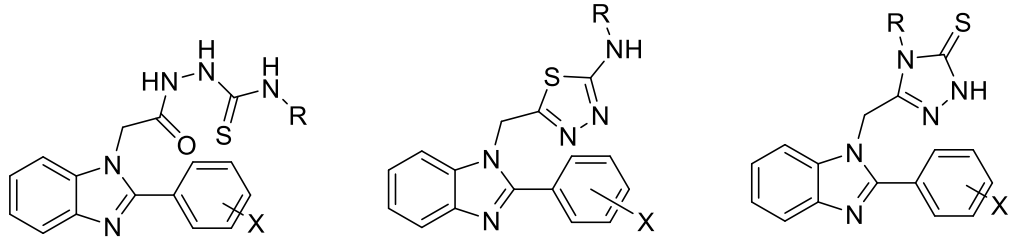
EGFR, ekstraselüler ligant bağlanma bölgesi ve sitoplazmik tirozin kinaz bölgesinden oluşan bir transmembran glikoproteindir. EGFR, hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez ve metastatik yayılımı içeren hücre sinyal yollarında önemli bir mediyatör görevi görür (Ayati ve ark., 2019). EGFR ailesi, EGFR (HER1/ErbB1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) ve ErbB4 (HER4) dahil olmak üzere ortak yapısal elemanlara sahip dört ayrı üyeden oluşur (Guan ve ark., 2017). EGFR ailesinin her bir üyesi, normal hücre büyümesi ve gelişiminin güçlü düzenleyicisidir. EGFR / ligant bağlanması (epidermal büyüme faktörü (EGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) dahil), inaktif reseptörlerin homo-dimerizasyon veya hetero-dimerizasyon yoluyla aktivasyonuna neden olur (Passaro ve ark., 2017). Reseptörlerin hücre içi tirozin kinaz alanının aktivasyonu ve otofosforilasyonu, RAS/RAF/MEK, STAT ve PI3K/AKT/mTOR gibi birkaç downregülasyon sinyal yolunu başlatır. Daha sonra sitoplazmada birden fazla olayın art arda sıralanması, hücre proliferasyonu, hayatta kalması ve apoptozun inhibisyonuna yol açar (Schwartz ve Murray, 2011). EGFR'nin

hücre sinyal yollarındaki kritik rolü, kanser tedavisinde birincil hedef haline getirmektedir.

Küçük molekülü EGFR-TKİ'leri, EGFR'nin hücre içi tirozin kinaz alanına bağlanmak için ATP ile geri dönüşümlü olarak yarışır ve böylece EGFR otofosforilasyonunu ve downregülasyon sinyalini inhibe eder (Toolabi ve ark., 2020). Bugüne kadar, klinik kanser tedavisinde bir dizi monoklonal antikor ve küçük molekülü EGFR inhibitörleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, intrinsik (primer) ve kazanılmış (sekonder) olarak sınıflandırılan kemorezistans, anti-EGFR tedavisinin yanıt oranlarını azaltmaktadır (Ayati ve ark., 2020). Bu nedenle, gefitinib, erlotinib ve afatinib gibi EGFR inhibitörleri üzerinde günümüzde hala yoğun olarak çalışılmakta ve sözü geçen dezavantajları gidermek üzere birçok yeni bileşik geliştirilmektedir.

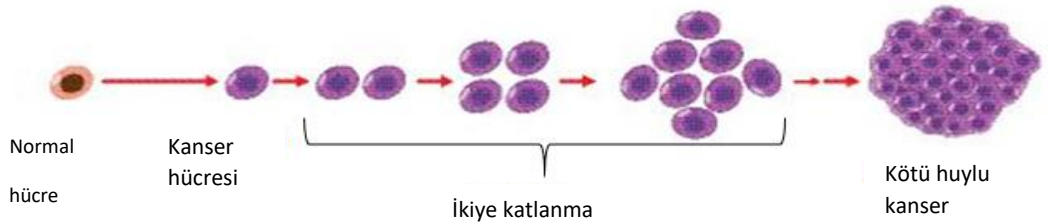
Benzimidazol yapısı taşıyan bileşiklerin çok farklı ve geniş biyolojik aktivite (Fukuda ve ark., 1984; Coburn ve ark., 1987; Nakano ve ark., 2000; Goker ve ark., 2002; Ozden ve ark., 2005; Kus ve ark., 2009) (Kerimov ve ark., 2012) (Xiang ve ark., 2012) (Hu ve ark., 2014) (Ayhan-Kilcigil ve ark., 2014) profiline sahip olmaları yanında protein kinaz inhibitör aktivite gösterdikleri de belirlenmiştir (Hasegawa ve ark., 2007) (Li ve ark., 2011) (Demirel ve ark., 2017). Üçüncü kuşak EGFR inhibitörü nazartinib (Wu ve ark., 2016) benzimidazol halka sistemi taşımaktadır. KHDAC'de etkili olan diğer üçüncü kuşak EGFR TKİ'lerinden avitinib içerdiği pirolopirimidin, osimertinib (Zhang ve ark., 2019) ise taşıdığı indol halkası ile benzimidazol biyoizosterleridir.

Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında; EGFR kinaz bölgesinin homoloji modelinden faydalanılarak reseptörün topografyasına şekil ve elektrostatik olarak uygun ve ilaç adayı olabilecek aşağıda genel formülleri verilen yeni moleküllerin tasarlanıp sentezlenmesi, sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarının ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Kütle Spektroskopisi, X ışınları kristalografisi ve elementel analiz yöntemleriyle aydınlatılması, *in vitro* EGFR kinaz aktivitesini inhibe etme potansiyellerinin referans erlotinib ile kıyaslanarak saptanması, moleküler doking çalışmaları ile ADME parametrelerinin tahmin edilmesi hedeflenmiştir.



1.1. Kanser ve Tedavisi

Kanser; vücudun bazı hücrelerinin durmadan bölünmeye başlaması ve çevre dokulara yayılmasıdır. Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunun herhangi bir yerinden başlayabilir. Normalde, insan hücreleri vücudun ihtiyacına göre yeni hücreler oluşturmak için bölünür ve büyürler. Hücreler yaşlanınca veya hasar gördüğünde de ölür ve yeni hücreler yerlerini alır. Ancak kanser geliştiğinde, bu düzenli süreç bozulur (Şekil 1.1). Hücreler zamanla daha fazla anormal hale gelir, yaşlı veya hasarlı hücreler ölmeleri gerektiğinde hayatta kalır ve ihtiyaç duyulmadığı halde yeni hücreler oluşur. Bu ekstra hücreler durmadan bölünebilir ve tümör adı verilen büyümeleri meydana getirebilir (Reya ve ark., 2001).



Şekil 1.1. Kanser hücresinin gelişim aşamaları

Kanserli tümörler maligndir, yani yakındaki dokulara yayılabilir ve istila edebilirler. Dahası bu tümörler büyüdükçe, bazı kanser hücreleri bulunduğu dokudan ayrılıp vücuttaki diğer dokulara kan veya lenf sistemi yoluyla geçebilir ve birincil (primer) tümörden uzakta yeni tümörler oluşturabilir. Kötü huylu tümörlerin aksine, iyi huylu tümörler diğer dokulara yayılmaz ve istila etmezler. Bununla birlikte, iyi huylu tümörler bazen çok büyük olabilir. Cerrahi operasyonla çıkarıldığında genellikle tekrar büyümeyizler. Ancak, kötü huylu tümörler bazen bulunduğu bölgeden

ıkarılmasına rağmen remeye ve büyümeye devam edebilirler. Vücudun herhangi bir yerindeki iyi huylu tümörlerin aksine, iyi huylu beyin tümörleri hayatı tehdit edebilir (Reya ve ark., 2001).

Kanser hücreleri, kontrolsüz ve istilacı (invazif) olmaları sebebiyle birçok yönden normal hücrelerden farklılık gösterir. nemli bir fark, kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha az özelleşmiş olmasıdır. Diğer bir deyişle, normal hücreler spesifik fonksiyonlara sahip çok farklı hücre tiplerinde olgunlaşırken kanser hücrelerinde bu durum söz konusu değildir. Bu durum, normal hücrelerden farklı olarak kanser hücrelerinin durmadan bölünmeye devam etmesinin nedenlerinden birisidir. Ek olarak, kanser hücreleri normalde hücelere bölünmeyi durdurmalarını ileten ve vücudun gereksiz hücrelerden kurtulmak için kullandığı programlanmış hücre ölümü olarak bilinen apoptoz işlemini başlatan sinyalleri görmezden gelebilir (Domen ve Weissman, 2000).

Kanser hücreleri tümörleri etrafını çevreleyen; kan damarlarını, molekülleri ve besleyen normal hücreleri mikro çevresi olarak etkileyebilir. Örneğin, kanser hücreleri, tümörlere büyümeleri gereken oksijen ve besin sağlayan kan damarları oluşturmak için yakındaki normal hücreleri uyabilir. Bu kan damarları ayrıca atık ürünleri tümörlerden uzaklaştırır (Wang ve ark., 2017a). Kanser hücreleri ayrıca vücudu enfeksiyonlardan ve diğer koşullardan koruyan özelleşmiş hücre, doku ve bir organ açı olan bağışıklık sisteminden kaçınabilirler. Her ne kadar bağışıklık sistemi normalde hasar görmüş veya anormal hücreleri vücuttan uzaklaştırırsa da bazı kanser hücreleri bağışıklık sisteminden gizlenebilir ve hatta bazı tümörler büyümek ve hayatta kalmak için bağışıklık sistemini de kullanabilir (Messerschmidt ve ark., 2016).

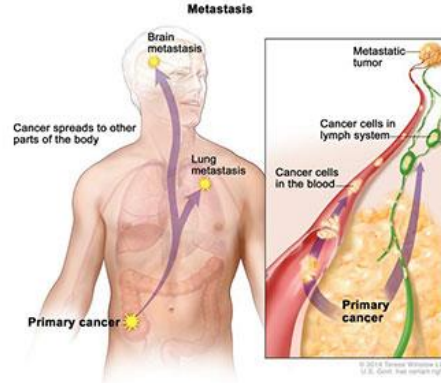
Kanser, genlerdeki değişikliklere bağlı olarak, hücrelerin işleyiş şeklini, özellikle de nasıl büyüdüklerini ve bölündüklerini kontrol eden genetik bir hastalıktır. Kansere neden olan genetik değişiklikler ebeveynlerden kalıtsal olarak geçebilir. Ayrıca bir insanın yaşamı boyunca, hücreler bölünürken ortaya çıkan hataların bir sonucu olarak veya bazı çevresel maruziyetlerin neden olduğu DNA hasarı nedeniyle

de ortaya çıkabilir. Sigara dumanındaki kimyasallar, radyasyon ve güneşten gelen ultraviyole ışınları çeşitli çevresel maruziyetler arasında yer alır (Stratton ve ark., 2009). Her insanda kanser, genetik değişikliklerin özgün bir kombinasyonunu içerir. Kanser büyümeye devam ettikçe ek değişiklikler meydana gelebilir. Aynı tümör içinde bile, farklı hücreler farklı genetiklere sahip olabilir. Genel olarak, DNA'daki mutasyonlarda olduğu gibi kanser hücreleri, normal hücelere göre daha fazla genetik değişikliklere sahiptir. Bu değişikliklerin bazılarının kanserle ilgisi olmayabilir; kanserin sebebinden çok sonucu olabilirler (Mroz ve Rocco, 2017).

Kansere sebep olan genetik değişiklikler, üç ana gen tipini (proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarıcı genleri) etkileme eğilimindedir. Bu değişiklikler kanserin “itici güçleri” olarak adlandırılır. *Proto-onkogenler*; normal hücre büyümesi ve bölünmesinde rol oynarlar. Bununla birlikte, bu genler belirli şekillerde değiştirildiğinde, normalden daha aktif olduklarında ya da hücrelerin büyümemeleri gerektiğinde büyümelerine ve hayatta kalmalarına izin vererek kansere neden olan genler (onkogenler) olabilirler (Weinberg, 2013). *Tümör baskılayıcı genler* hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol etmede rol oynarlar. Tümör baskılayıcı genlerde belirli değişiklikler olan hücreler kontrolsüz bir şekilde bölünebilir (Macleod, 2000). *DNA onarıcı genler* de, hasarlı DNA'nın tamir edilmesinde rol oynar. Bu genlerdeki mutasyonlar, diğer genlerde ek mutasyonlar geliştirme eğilimindedir. Bununla birlikte, bu mutasyonlar hücrelerin kansere dönüşmesine neden olabilir. Bilim insanları kansere yol açan moleküler değişiklikler hakkında daha fazla bilgi edindikçe, bazı mutasyonların yaygın olarak birçok kanser türünde meydana geldiğini tespit etmişlerdir. Bu nedenle, kanser bazen, sadece vücutta geliştiği yer ve kanser hücrelerinin mikroskop altında nasıl görüldüğü ile değil, kendilerini harekete geçirdiği düşünülen genetik değişiklik tipleri ile de karakterize edilir (Chae ve ark., 2016).

Vücutta ilk başladığı dokudan başka bir dokuya yayılmış olan kanser metastatik kanser, hücrelerinin vücudun diğer bölümlerine yayıldığı süreç de metastaz olarak adlandırılır (Şekil 1.2). Metastatik kanser, orjinal veya birincil kanser gibi aynı

isme ve aynı kanser hücrelerine sahiptir. Örneğin, akciğerde metastatik bir tümöre yayılan ve oluşan meme kanseri, akciğer kanseri değil, metastatik meme kanseridir.



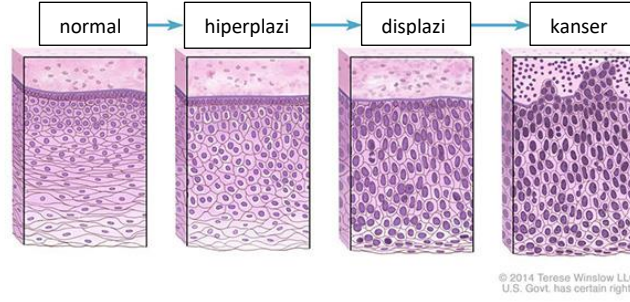
Şekil 1.2. Metastaz gelişimi*

*Kanser hücreleri ilk oluştuğu yerden (primer kanser) ayrılır, kan veya lenf sisteminden geçer ve vücudun diğer bölgelerinde yeni metastatik) tümörler oluşturur. Metastatik tümör, primer tümör ile aynı kanser türündedir.

Mikroskop altında, metastatik kanser hücreleri genellikle orijinal kanser hücrelerinin aynısı gibi görünür. Ayrıca, metastatik kanser hücreleri ve orijinal kanser hücreleri, spesifik kromozom değişikliklerinin varlığı gibi genellikle ortak bazı moleküler özelliklere sahiptir. Tedavi, metastatik kanserli bazı kişilerin yaşam sürelerinin uzamasına yardımcı olabilir. Genel olarak, metastatik kanser için tedavilerin birincil amacı, kanserin büyümesini kontrol etmek veya bunun neden olduğu semptomları hafifletmektir. Metastatik tümörler vücut işleyişine ciddi zarar verir ve kanserden ölümlerin çoğu metastaz nedeniyledir (Chung ve Carlson, 2003).

Vücut dokularındaki her değişiklik kanser değildir. Bununla birlikte, bazı doku değişiklikleri, tedavi edilmezse kansere dönüşebilir. Kanser olmayan ancak bazı durumlarda izlenen doku değişikliklerine hiperplazi ve displazi örnek verilebilir. Hiperplazi, bir doku içinde hücrelerin normalden daha hızlı bölünmesi ve ekstra hücreler birikimi veya çoğalması ile meydana gelir. Bununla birlikte, hücreler ve dokunun düzenlenme şekli mikroskop altında normal görünür. Hiperplazi, kronik irritasyon da dahil olmak üzere birçok faktör veya durumdan kaynaklanabilir. Displazi, hiperplaziden daha ciddi bir durumdur. Displazide, fazladan hücre birikimi

de vardır (Şekil 1.3). Genel olarak, hücreler ve doku ne kadar anormal olursa, kanserin oluşma olasılığı o kadar artar. Bazı displazilerin izlenmesi veya tedavi edilmesine ihtiyaç duyulabilir. Displazinin bir türü ciltte oluşan anormal bir ben (displastik ben) şeklindedir. Displastik ben, yaygın olmasa da melanomaya dönüşebilir (Gordon-Nunez ve ark., 2008).



Şekil 1.3. Normal hücreden kanser hücresine dönüşüm*

*Kanser hücreleri vücudun dokularında oluşmadan önce, hücreler hiperplazi ve displazi denilen anormal değişikliklerden geçer. Hiperplazide, mikroskop altında normal görünen organ veya dokudaki hücre sayısında artış vardır. Displazide, hücreler mikroskop altında anormal görünür, ancak kanser değildir. Hiperplazi ve displazi kansere dönüşebilir veya dönüşmeyebilir.

Daha da ciddi bir durum *in situ* karsinomdur. Bazen kanser olarak adlandırılmasına rağmen, *in situ* karsinoma kanser değildir, çünkü anormal hücreler orjinal dokunun dışına yayılmaz. Yani, yakındaki dokuları kanser hücrelerinin yaptığı gibi istila etmezler. Ancak, *in situ* bazı karsinomlar kanser olabileceği ihtimali göz önüne alınarak, genellikle tedavi edilir (Burstein ve ark., 2004).

100'den fazla kanser türü vardır. Kanser türleri genellikle kanserlerin oluştuğu organlar veya dokulara göre adlandırılır. Örneğin, akciğer kanseri akciğer hücrelerinde başlar ve beyin kanseri beyin hücrelerinde başlar. Kanserler ayrıca, epitelyal hücre veya skuamöz hücre gibi, oluşturan hücre tipiyle de tanımlanabilir.

Karsinomlar en sık görülen kanser türüdür. Vücudun iç ve dış yüzeylerini örten hücreler olan epitel hücreleri tarafından oluşturulurlar. Mikroskop altında bakıldığında

genellikle sütun benzeri bir şekle sahip birçok epitel hücresi türü ve farklı epitel hücre tiplerinde başlayan karsinomların spesifik isimleri vardır: *Adenokarsinom*, sıvı veya mukus üreten epitel hücrelerinde oluşan bir kanserdir. Bu tip epitel hücreli dokulara bazen glandüler dokular denir. Meme, kolon ve prostat kanserlerinin çoğu adenokarsinomlardır (Gilks ve Prat, 2009). *Bazal hücreli karsinom*, insanın dış derisi olan epidermisin alt veya bazal (baz) tabakasında başlayan bir kanserdir. *Skuamöz hücreli karsinom*, derinin dış yüzeyinin hemen altında yatan epitelyal hücreler olan skuamöz hücrelerinde oluşan bir kanserdir. Skuamöz hücreler ayrıca mide, bağırsaklar, akciğerler, mesane ve böbrekler dahil olmak üzere diğer birçok organın hattında da bulunur. Skuamöz hücreler, mikroskop altında bakıldığında balık pulları gibi düz görünür. Skuamöz hücreli karsinoma bazen epidermoid karsinomlar denir (Young ve Eble, 1991). *Geçiş hücresi karsinomu*, geçiş epiteli veya ürotelium adı verilen bir tür epitel dokuda oluşan bir kanserdir. Büyüyen ve küçülebilen birçok epitel hücre katmanından oluşan bu doku, mesane, üreter ve böbreklerin bir kısmında (renal pelvis) ve birkaç başka organda bulunur. Mesane, üreter ve böbreklerin bazı kanserleri, geçiş hücreli karsinomlardır.

Sarkomlar, kas, yağ, kan damarları, lenf damarları ve lifli dokuları (tendonlar ve bağlar gibi) içeren yumuşak dokularda ve kemik dokusunda oluşan kanserlerdir. Osteosarkom, en sık görülen kemik kanseridir. En sık görülen yumuşak doku sarkom tipleri, leiomyosarkom, kaposi sarkom, malign fibröz histiyositoma, liposarkom ve dermato fibrosarkomlardır (Meyers ve Gorlick, 1997). *Lösemi*, kan oluşturan kemik iliği dokusunda başlayan kanserlere denir. Bu kanserler, katı tümörler oluşturmaz. Bunun yerine, çok sayıda anormal akyuvar hücreleri kanda ve kemik iliğinde normal kan hücrelerinin toplanmasına neden olur. Düşük seviyedeki normal kan hücreleri vücudun dokularına oksijen almasını, kanamayı kontrol etmesini ve enfeksiyonlarla savaşmasını zorlaştırır. Hastalığın ne kadar çabuk kötüleştiğine (akut veya kronik) ve kanserin başladığı kan hücresine (lenfoblastik veya miyeloid) bağlı olarak gruplanan dört yaygın lösemi türü vardır (Sullivan ve ark., 1989). *Lenfoma*, lenfositlerde (T veya B hücreleri) başlayan kanserdir. Bunlar bağışıklık sisteminin bir parçası olan hastalıklarla savaşan beyaz kan hücreleridir. Lenfomada, lenf bezlerinde ve lenf damarlarında ve vücudun diğer organlarında anormal lenfositler oluşur. İki ana

lenfoma türü vardır: *Hodgkin lenfoma*; genellikle B hücrelerinde oluşan ve Reed-Sternberg hücreleri olarak adlandırılan anormal lenfositler gözlenir. . *Non-Hodgkin lenfoma*; Bu lenfositlerde başlayan hızlı veya yavaş büyüeyebilen büyük bir kanser grubudur. . B veya T hücrelerinde oluşabilir (Armitage, 1993).*Multipl miyelom*, başka bir immün hücre tipi olan plazma hücrelerinde başlayan kanserdir. Miyelom hücreleri adı verilen anormal plazma hücreleri, kemik iliğinde birikir ve tüm vücuttaki kemiklerde tümör oluşturur. Multipl miyelom ayrıca plazma hücreli miyelom ve Kahler hastalığı olarak da adlandırılır (Barlogie ve ark., 2004).*Melanom*, melanin (cilde rengini veren pigment) yapan özel hücreler olan melanosit hücrelerinde başlayan kanserdir. Melanomların çoğunlukla ciltte oluşur, ancak göz gibi diğer pigmentli dokularda da oluşabilir (Bhatia ve ark., 2009).

Farklı beyin ve omurilik tümörleri de vardır. Bu tümörler, oluşturdukları hücre tipine ve tümörün ilk olarak merkezi sinir sisteminde olduğu yere göre adlandırılır. Örneğin, bir *astroitik tümör*, sinir hücrelerinin sağlıklı kalmasına yardımcı olan astrositler adı verilen yıldız şeklindeki beyin hücrelerinde başlar. Beyin tümörleri benign veya malign olabilir (Chadduck ve ark., 1991).*Germ hücre tümörleri*, sperm veya yumurtaların üretimini yapan hücrelerde başlayan tümör türüdür. Bu tümörler vücutta hemen hemen her yerde oluşabilir ve benign veya malign olabilir. *Nöroendokrin tümörler*, sinir sisteminden gelen bir sinyale cevap olarak kana hormon salgılayan hücrelerde oluşur. Normalden daha fazla miktarda hormon üretebilen bu tümörler birçok farklı semptomu neden olabilir. Nöroendokrin tümörleri de benign veya malign olabilir. *Karsinoid tümörler*, bir tür nöroendokrin tümördür. Genellikle gastrointestinal sistemde (genellikle rektum ve/veya ince bağırsak) bulunan yavaş büyüyen tümörlerdir. Karsinoid tümörler karaciğere veya vücuttaki diğer bölgelere yayılıp serotonin ve prostaglandinler gibi maddeler salgılayabilir ve karsinoid sendromuna neden olabilir.

Kanserin türüne ve ne kadar ilerlemiş olduğuna bağlı olarak farklılık gösteren birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Kanserli bazı hastalarda sadece tek bir tedavi yöntemi uygulanabilir. Ancak çoğu kişide, kemoterapi, radyasyon terapisi ve cerrahi tedavilerin kombinasyonunu kullanmak gerekmektedir (Sudhakar, 2009).

Cerrahi Yöntem; kanserli dokunun vücutta uzaklaştırılması işlemidir. *Radyasyon tedavisi*; kanser hücrelerini öldürmek ve tümörleri küçültmek için yüksek doz radyasyonun kullanılan yöntemidir. *Kemoterapi*; kanser hücrelerini öldürmek için ilaç kullanılan kanser tedavisidir. *İmmünoterapi*; bağışıklık sisteminin kanserle savaşmasına yardımcı olan tedavi şeklidir. *Hormon tedavisi*; büyümek için hormon kullanan meme ve prostat kanserlerinin büyümesini yavaşlatan veya durduran bir tedavi yöntemidir. *Kök Hücre Nakli*; çok yüksek dozlarda kemoterapi veya radyasyon tedavisi ile tahribat oluşmuş kanser hastalarında kan oluşturan kök hücreleri geri getiren işlemdir. *Hassas Tıp*; doktorların hastalara, hastalıkları hakkında yardım etmesi en muhtemel tedavileri seçmelerine yardımcı olan anlayıştır

1.1.1. Hedefli Terapi

Kanser hücrelerinin büyüme, bölünme ve yayılmalarına yardımcı olan değişiklikleri hedefleyen bir kanser tedavisi türüdür. Hedefli terapi, hassas tıbbın temelidir. Hedefe yönelik kanser tedavilerine "*moleküler hedefli ilaçlar*" ve "*moleküler hedefli tedaviler*" gibi isimler de verilmiştir. Bilim insanları kansere neden olan hücre değişiklikleri hakkında daha fazla bilgi edindikçe, bu değişiklikleri hedefleyen ve/veya etkilerini bloke eden umut verici tedaviler tasarlamada daha başarılı olmuşlardır.

Hedefe yönelik tedaviler standart kemoterapiden birkaç şekilde farklılık gösterir. Örneğin; kanserle ilişkili spesifik moleküler hedeflere etki eder, buna karşılık çoğu standart kemoterapi, normal ve kanserli hücrelerin hızla bölünmesi üzerine etki eder. Hedefli tedavi tasarlanarak seçilir veya hedefleriyle etkileşime girecek şekilde tasarlanırken, birçok standart kemoterapi hücreleri öldürdüğü için tanımlanmıştır. Genellikle **sitostatiktir** (tümör hücresi çoğalmasını bloke ederler), oysa standart kemoterapi ajanları **sitotoksiktir** (tümör hücrelerini öldürürler). Hedefe yönelik tedaviler günümüzde birçok antikanser ilacın geliştirilmesi için odak noktasıdır. Bu tedaviler, hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi için insanın genleri ve proteinleriyle ilgili bilgiyi kullanan hassas tıbbın temel taşıdır. Hedefe yönelik birçok kanser

tedavisi, belirli kanser türlerini tedavi etmek için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onay almıştır. Diğer birçok ilaç molekülü adayları için klinik denemeler (insanlarla yapılan araştırma çalışmaları) ve preklinik testlerle (hayvanlarla yapılan araştırma çalışmaları) araştırmalar yürütülmektedir.

Hedefli terapilerin çoğu, küçük molekülü ilaçlar veya monoklonal antikolar ile yapılır. Küçük molekülü ilaçlar hücrelere kolayca girebilecek kadar küçüktür, bu nedenle hücrelerin içindeki hedefler için kullanılırlar. Terapötik antikolar olarak da bilinen monoklonal antikolar, laboratuvarı üretilen proteinlerdir. Bu proteinler, kanser hücrelerinde bulunan spesifik hedeflere bağlanmak için tasarlanmıştır. Bazı monoklonal antikolar kanser hücrelerini işaretler, böylece bağışıklık sistemi tarafından daha iyi görülüp yok edilmesine imkan sağlarlar ayrıca kanser hücrelerinin büyümesini doğrudan önler veya kanser hücrelerinin kendi kendine tahrip olmasına neden olurlar. Yine bazı monoklonal antikolar kanser hücrelerine toksinleri taşır. Hücrelere kolayca giremeyen ilaçlar vardır. Bunun yerine, kanser hücrelerinin dış yüzeyinde spesifik hedeflere bağlanırlar.

Kanser türlerinin bazılarında, hastalar için özgün bir ilaç hedefi vardır, bu nedenle bu belirli ilaçlarla tedavi edilebilirler. Ancak, çoğu zaman, tümör için kullanılan ilaç hedeflerini içerip içermediklerini görmek için test edilmesi gerekir. Hedefler için tümörü test ettirmek için bir biyopsiye ihtiyaç vardır ve biyopsi yapılmasının bazı riskleri vardır. Bu riskler tümörün büyüklüğüne ve bulunduğu yere göre değişiklik gösterir.

Hedefe yönelik tedavilerin çoğu, tümörlerin vücutta büyümesine ve yayılmasına yardımcı olan spesifik proteinlere müdahale ederek kanseri tedavi etmeye yardımcı olur. Kanser birçok farklı şekilde tedavi ederler (Wu ve ark., 2006).

Bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini yok etmesine yardım edilmesi. Kanser hücrelerinin gelişmesinin bir nedeni de bağışıklık sisteminden gizlenebilmeleridir. Belirli hedefli tedaviler kanser hücrelerini işaretleyebilir, böylece

bağışıklık sisteminin onları bulması ve yok etmesi daha kolaydır. diğer hedefli tedaviler, bağışıklık sisteminin kansere karşı daha iyi çalışmasını sağlar.

Kanser hücrelerinin büyümesini önlenmesi. Vücuttaki sağlıklı hücreler genellikle yeni hücreler yapmak için yalnızca için güçlü sinyaller aldıklarında bölünürler. Bu sinyaller hücre yüzeyindeki proteinlere bağlanır ve hücrelere bölünmelerini iletir. Bu sinyal iletim işlemi yeni hücrelerin sadece vücudun ihtiyaç duyduğu şekilde oluşmasına yardımcı olur. Ancak bazı kanser hücrelerinin yüzeylerindeki proteinlerde, sinyaller olsa da olmasa da bölünmelerini ileten değişiklikler vardır. Bazı hedefli tedaviler, hücrelere bölünmelerini ileten sinyalleri önleyerek bu proteinlere müdahale eder. Bu işlem kanserin kontrolsüz büyümesini yavaşlatmaya yardımcı olur.

Kan damarlarını oluşturmaya yardımcı olan sinyallerin durdurulması. Tümörlerin belli bir büyüklüğe eriştikten sonra daha fazla büyümesi için yeni kan damarları oluşturması gerekir. Anjiyogenez adı verilen işlemde, yeni kan damarları tümörden gelen sinyallere cevap olarak oluşur. Anjiyogenez inhibitörleri olarak adlandırılan bazı hedefli tedaviler, kan damarı kaynağının oluşmasını önlemek için bu sinyalleri engelleyecek şekilde tasarlanmıştır. Kan desteği olmadan tümörler büyüyemezler. Tümör zaten bir kan kaynağına sahipse, bu tedaviler kan damarlarının ölmesine neden olarak tümörün küçülmesine neden olabilir.

Sitotoksik maddelerin kanser hücrelerine verilmesi. Bazı monoklonal antikorlar; toksinler, kemoterapi ilaçları ve radyasyonla birleştirilir. Bu monoklonal antikorlar, kanser hücrelerinin yüzeyindeki hedeflere bağlandığında hücreler, hücre öldürücü maddeleri alır ve bunların ölmesine neden olur. Hedefe sahip olmayan hücreler zarar görmez.

Kanser hücresinin ölümüne neden olur. Sağlıklı hücreler zarar gördüklerinde veya artık ihtiyaç duyulmadıklarında düzenli bir şekilde ölürlər. Ancak,

kanser hücrelerinin bu ölüm sürecinden kaçınmanın yolları vardır. Bazı hedefli tedaviler, kanser hücrelerinin bu hücre ölümü sürecinden geçmesine neden olabilir.

Kanser hücresinin büyümesi gereken hormonlara mahrum bırakılması.

Bazı meme ve prostat kanserleri büyümesi için belirli hormonlara ihtiyaç duyar. Hormon tedavileri, iki şekilde çalışabilen bir tür hedefe yönelik tedavidir. Bazı hormon tedavileri vücudun belirli hormonlar üretmesini önler (Ke ve Shen, 2017).

Hedefli tedavilerin bazı kısıtlamaları vardır. Kanser hücreleri hedefli tedavilere karşı dirençli olabilir. Bu nedenle, hedefli tedaviler kemoterapi ve radyasyon gibi diğer kanser tedavileriyle birlikte kullanıldığında en iyi sonucu verir. Bazı hedeflere yönelik ilaçlar geliştirmek, hedefin yapısı ve hedefin hücredeki işlevi nedeniyle bir hayli zordur.

Olası yan etkiler, alınan hedeflenen tedavinin türüne ve vücudun tedaviye nasıl tepki gösterdiğine bağlıdır. Hedefe yönelik tedavinin en sık görülen yan etkileri ishal ve karaciğer problemleridir. Diğer yan etkiler arasında kan pıhtılaşması ve yara iyileşmesinin gecikmesi, yüksek tansiyon, yorgunluk, ağız yaraları, tırnak değişiklikleri, saç rengi kaybı ve cilt sorunları olabilir. Cilt problemleri döküntü veya kuru cilt şeklinde olabilir. Çok nadiren, yemek borusu, mide, ince bağırsak, kalın bağırsak, rektum veya safra kesesi çeperi boyunca delik oluşabilir. Bu yan etkilerin birçoğu için ilaçlar vardır. Bu ilaçlar yan etkilerin oluşmasını önleyebilir ve ortaya çıktıklarında tedavi edebilir. Hedefe yönelik tedavinin yan etkileri, tedavi sona erdikten sonra ortadan kalkar.

Hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, kanser hücresinin büyümesi ve hayatta kalmasında anahtar rol oynayan hedeflerin iyi tanımlanmasını gerektirir. Bu sebeple, hedefli tedavilere bazen "rasyonel" ilaç tasarımının ürünü denir.

Kanser hücrelerinde bulunan bireysel protein miktarlarını normal hücrelerde bulunanlarla karşılaştırmak, potansiyel hedefleri belirlemeye yönelik önemli bir

yaklaşımıdır. Kanser hücrelerinde bulunan ancak normal hücrelerde bulunmayan veya kanser hücrelerinde daha fazla bulunan ve özellikle hücre büyümesinde ve/veya hayatta kalmasında rol oynadıkları bilinen proteinler potansiyel hedeflerdir. Bu tür bir diferansiyel olarak eksprese edilen insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 proteini (HER-2) bu durumun bir örneğidir. HER-2, bazı kanser hücrelerinin yüzeyinde yüksek seviyelerde eksprese edilir. Bazı hedefli tedaviler, HER-2'yi aşırı ifade eden belirli meme ve mide kanserlerini tedavi etmek için onaylanan trastuzumab (Herceptin®) da dahil HER-2'ye yöneliktir (Perez ve ark., 2017).

Potansiyel hedefleri tanımlamak için bir başka yaklaşım, kanser hücrelerinin ilerlemesini sağlayan mutant (değiştirilmiş) proteinler üretilip üretilmediğini belirlemektir. Örneğin, hücre büyümesi sinyal proteini BRAF, birçok melanomda değiştirilmiş bir formda (BRAF V600E) bulunur. Vemurafenib (Zelboraf®), BRAF proteininin bu mutant formunu hedefler ve bu değiştirilmiş BRAF proteinini içeren inoperabl veya metastatik melanomlu hastaları tedavi etmek için onaylanmıştır (Chapman ve ark., 2011).

Araştırmacılar ayrıca kanser hücrelerinde bulunan ancak normal hücrelerde bulunmayan kromozomlardaki anormallikleri de ararlar. Bazen bu kromozom anormallikleri, füzyon proteini adı verilen ürünü kanser gelişimine neden olabilen bir füzyon geninin (iki farklı genin parçalarını içeren bir gen) oluşumuna neden olur. Bu füzyon proteinleri, hedeflenen kanser tedavileri için potansiyel hedeflerdir. Örneğin, imatinib mesilat (Gleevec®), bazı lösemi hücrelerinde bir araya getirilen ve lösemik hücrelerin büyümesini destekleyen iki genin parçalarından yapılan BCR-ABL füzyon proteinini hedefler (Kantarjian ve ark., 2002).

1.1.2. Hedefli Terapilerin Geliştirilmesi

Aday bir hedef belirlendikten sonra, bir sonraki adım kanser hücresinin büyümesini veya hayatta kalmasını destekleyebilme yeteneğini hedefleyen ve engel olacak şekilde etkileyen bir terapinin geliştirilmesidir. Hedefli terapi, hedefin

aktivitesini azaltabilir veya diğ er olası mekanizmaların yanı sıra normal olarak aktif hale getirdiğı bir reseptöre bağlanmasını önleyebilir. En çok hedefli terapiler, küçük moleküller veya monoklonal antikorlar ile gerçekleştirilir. Küçük moleküllü bileşikler tipik olarak hücrenin içinde yer alan hedefler için geliştirilir, çünkü bu tür maddeler nispeten hücrelere kolayca girebilir. Monoklonal antikorlar nispeten büyüktür ve genellikle hücrelere giremezler, bu nedenle sadece hücrelerin dışındaki veya hücre yüzeyindeki hedefler için kullanılırlar.

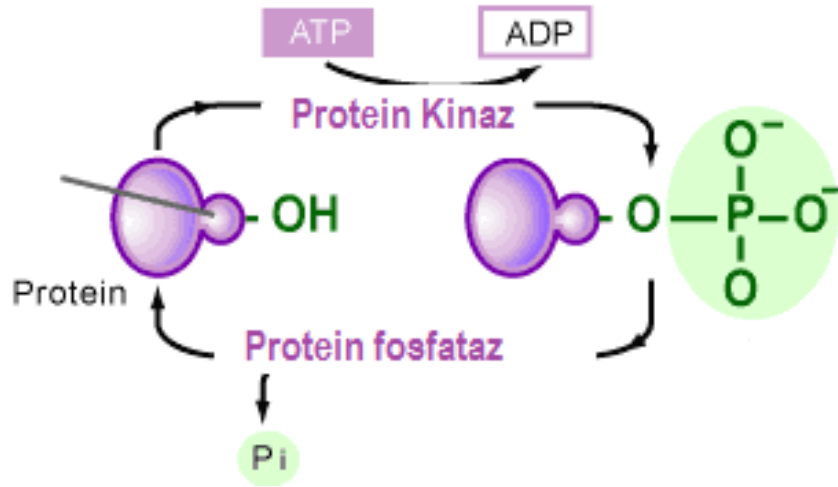
Monoklonal antikorlar, hayvanlara (genellikle fareler) saflaştırılmış hedef proteinlere enjekte edilerek geliştirilir, bu da hayvanların hedefe karşı birçok farklı tipte antikor yapmasına neden olur. Bu antikorlar daha sonra hedef olmayan proteinlere bağlanmadan hedefe en iyi şekilde bağlananları bulmak için test edilir. Aday küçük moleküller, genellikle, binlerce test bileşiğinin belirli bir hedef protein üzerindeki etkilerinin incelenmesiyle ortaya çıkarılır. Hedefi etkileyen bileşikler daha sonra  nc  bileşiğın birbiriyle yakından ilişkili çeşitli versiyonunu üretmek için kimyasal olarak modifiye edilir. Bu ilgili bileşikler daha sonra hangisinin en etkili ve hedef olmayan moleküller üzerinde en az etkiye sahip olduğunu belirlemek için test edilir (Dietel ve Sers, 2006).

1.2. Protein Kinazlar ve Kanser Oluşumu

 nsan Genom Projesi'nin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32.000 genin %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler arasında; hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır. Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu/aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu proteinler, katalitik özelliklerine göre (fosforilasyona uğrayan aminoasit türü) tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak da sınıflandırılır. Membranda yerleşim gösteren proteinlere reseptör tirozin kinazlar (RTK) denilmektedir. RTK süper ailesinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında; insülin reseptörü,

büyüme faktörü reseptörleri; Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Faktör Reseptör (VEGFR), Platelet-Derived Growth Faktör Reseptör (PDGFR), Fibroblast Growth Faktör Reseptör (FGFR), Nerve Growth Faktör Reseptör (NGFR) ve efrin reseptörleri (EphA, EphB) yer almaktadır (Gschwind ve ark., 2004).

RTK aktivasyonu, reseptörün kendi kendini fosforile etmesiyle başlar. İkinci aşamada ise, bu fosforlanan bölgelere çeşitli adaptör proteinler bağlanır ve uyarının hücre içine iletimini sağlarlar. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasından fosfataz grubu proteinler sorumludur. Buna göre, fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur (Şekil 1.4). Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur (Ullrich ve Schlessinger, 1990).



Şekil 1.4. RTK aktivasyonu

Protein kinazlar; protoonkogenin retroviral transdüksiyonu, genomik rearanjmanlar, nokta mutasyonları ve protein kinazın aşırı sentezlenmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla onkojenik transformasyona yol açabilir. Sinyal iletimi yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama

işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Onkojenik sinyal iletimi, tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır (Marshall, 1995).

1.2.1. EGFR ve Kanser

EGFR, epitelyal hücreler ve epitelyal hücre temelli tümörlerin davranışlarında direkt olarak başlatıcı sinyallerde etkili bir rol oynar. EGFR, yapısında ve fonksiyonlarında benzerlikleri paylaşan 4 transmembran büyüme faktörü reseptör proteininden biridir. Bununla birlikte, reseptör proteinlerinin bu grubu reseptör tirozin kinazların c-erbB ailesini içerir. Tanımlanmış bu grubun ilk üyesi EGFR, HER-1 ya da c-erbB-1 olarak bilinir. EGFR tirozin kinaz: ekstraselüler reseptör bölgesi, bir transmembran bölge ve bir intraselüler bölge içeren 170-kd bir glikoproteindir. c-erbB grubunun diğer üyeleri; HER2 (c-erbB-2), HER3 (c-erbB-3) ve HER4 (c-erbB-4)'dür (Grunwald ve Hidalgo, 2003).

Protein kinaz ailesinin önemli bir ögesi olan EGFR, hücrelerin çoğalmasının düzenlemesi, yaşamı ve farklılaşmasının düzenlenmesinde hayati rol oynar. Bununla birlikte, EGFR ekspresyonu, mutasyonu ve ligant bağlı reseptör dimerizasyonu gibi çeşitli mekanizmalar ile anormal aktive olan EGFR çeşitli tümörlerin gelişimiyle ilişkilendirilir. Bundan dolayı, spesifik EGFR inhibisyonu kanser tedavisinde anahtar rollerden birini oynar. Monoklonal antikolar ve tirozin kinaz inhibitörleri olmak üzere başlıca iki yaklaşımla, EGFR hedeflerinde çok önemli klinik faydalar gösterilmiştir. EGFR kinazın inhibe edilmesiyle tümör oluşumu ve yayılmasının önüne geçilmesi fikri ön plana çıkmış ve birçok ilaç EGFR inhibitörleri olarak ilaç pazarında yerini almıştır. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomu (KHDAK) (gefitinib ve erlotinib), Meme Kanseri (lapatinib), Koleraktal Kanser (cetuximab ve panitumumab), Pankreas Kanseri (erlotinib), Baş ve Boyun Kanseri (cetuximab), Renal Hücre Karsinomu, Skuamöz Hücre Karsinomu ve Tiroit Kanseri türlerinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda ayrıca peptitler, nanoantikolar, afibodiler ve antisense

oligonükleotitler gibi diğer birçok ajanın daha etkin hedeflerce EGFR inhibisyonu gösterdiği saptanmıştır (Yewale ve ark., 2013).

Meme kanserlerinin %20 ila 30’unda HER2’nin yüksek ekspresyonu meydana gelmektedir. Normal hücrelerde EGFR ekspresyonu her hücrede hücre başına 40.000 ila 100.000 aralığındadır. Buna karşılık EGFR, meme kanseri, baş ve boyun kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, renal kanser, yumurtalık ve kolon kanserlerini içeren solid tümörlerin çoğunda yüksek ekspresyon olur. Örneğin, bazı meme kanserlerinde, her hücrede yaklaşık 2×10^6 EGFR molekülleri ifade edilmektedir. Reseptörün yüksek ekspresyonu mesane kanseri, pankreas kanseri ve gliomaların daha düşük oranda görülmektedir. Böyle yüksek ekspresyon yoğun sinyal oluşumu ve sinyal yolağının akış yönüne doğru aktivasyon oluşuna neden olarak, hücrelerin daha agresif büyüme ve invazyon karakterine sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır (Lee-Hoeflich ve ark., 2008).

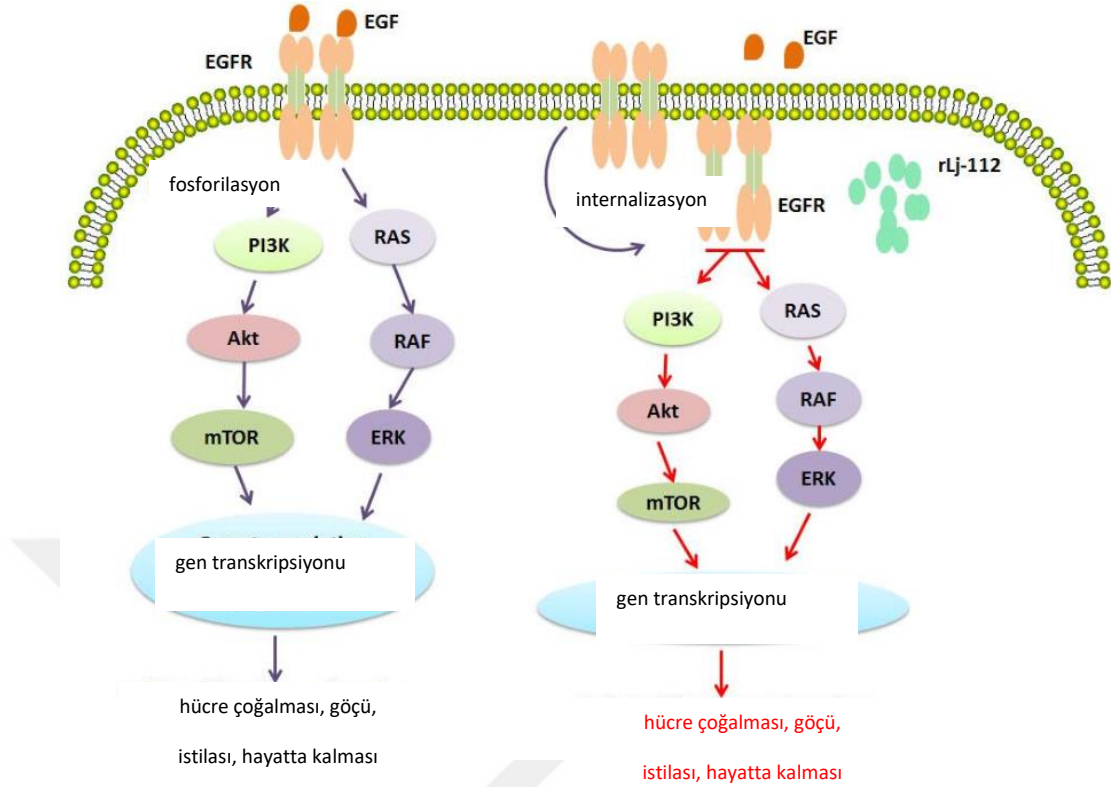
Çizelge 1.1. Normal hücrelere göre tümörün EGFR fazla ifade edilmesi yüzdesi

Tümör tipi	Tümörün EGFR fazla yüzdesi (%)
Baş ve boyun	80–100
Meme	14–91
Renal	50–90
KHDAK	40–80
Kolon	22–75
Ovaryum	35–70
Glioma	40–63
Pankreas	30–50
Mesane	31–48

KHDAK’de yapılan çalışmalarda, histolojiye bağılı olarak %40 ila 80 arasında EGFR’nin daha fazla eksprese olduğı gösterilmiştir. Birçok çalışmadan elde edilen veriler; ortalama %84 skamouz hücre histolojisi EGFR için pozitif olabileceğini göstermiştir. Büyük hücreler ve adenokarsinomaların ortama yüzdesi sırasıyla %68 ve %65 oranında EGFR için pozitif olduğı rapor edilmiştir. KHDAK’li hastalarda, EGFR’nin yüksek ekspresyonu; yüksek metastaz hızı, zengin tümör farklılaşması ve yüksek hızda tümör büyümesi arasında korelasyon vardır. Yapılan tüm çalışmalar tarafından desteklenmemesine rağmen, ortalama yaşam süresi de EGFR ekspresyonu artıkça azalmaktadır (Yarden ve Sliwkowski, 2001) (Herbst ve Shin, 2002). Bazı kanser türlerindeki sağlıklı hücrelerden EGFR fazlası Çizelge 1.1’de verilmiştir.

Çoklu ligantlar EGF, transforming growth faktör- α (TGF- α), amphiregulin, heparin bağılı EGF ve betaselulin içeren EGFR’ye bağlanır ve aktive eder. EGF ve TGF- α , EGFR için çok önemli ligantlar olduğı düşünülür. EGFR ile ligant bağlanması, hücre yüzeyinde reseptör homo ya da hetero dimerizasyonu ile sonuçlanır, dimerize olmuş reseptörlerin internalizasyonu takip eder EGFR’nin intraselüler tirozin kinaz bölgesinde; dimerizasyon, internalizasyon ve otofosforilasyon olur. Fosforile olmuş tirozin kinaz kalıntıları, bir intraselüler transdüksiyon kaskat, Ras gibi intraselüler substratların aktiviteleri ve sinyal transdüselerin alımı için bağlanma bölgesi olarak hizmet verir.

EGFR’yi içeren HER ailesi için Ras-Raf-ERK protein kinaz yolağı ve PI3K-Akt-mTOR yolağı olmak üzere iki ana sinyal yolağı vardır (Şekil 1.5). Bu yolaklar, gen ekspresyonu, hücre çoğalması, anjiyojenezis ve malignite gelişimine sebep olan apoptozisin inhibisyonu gibi çeşitli biyolojik süreçleri düzenler. EGFR yolağının uyarılması; tümör hücrelerinin motilitesi, adezyonu ve metastazını hızlandırdığı gösterilmiştir. Anjiyojenezis, tümör büyümesi ve invazyonu sürdürmesi için gereklidir. Başlangıçta aynı mekanizmalar olduğı düşünülse de, EGFR aktivasyonu ile anjiyojenezis arasındaki bağlantı açıklanmıştır. EGFR aktivasyonu, anjiyojenezisin birincil uyarıcısı olan VEGFR’yi uyarır (Zheng ve ark., 2019).



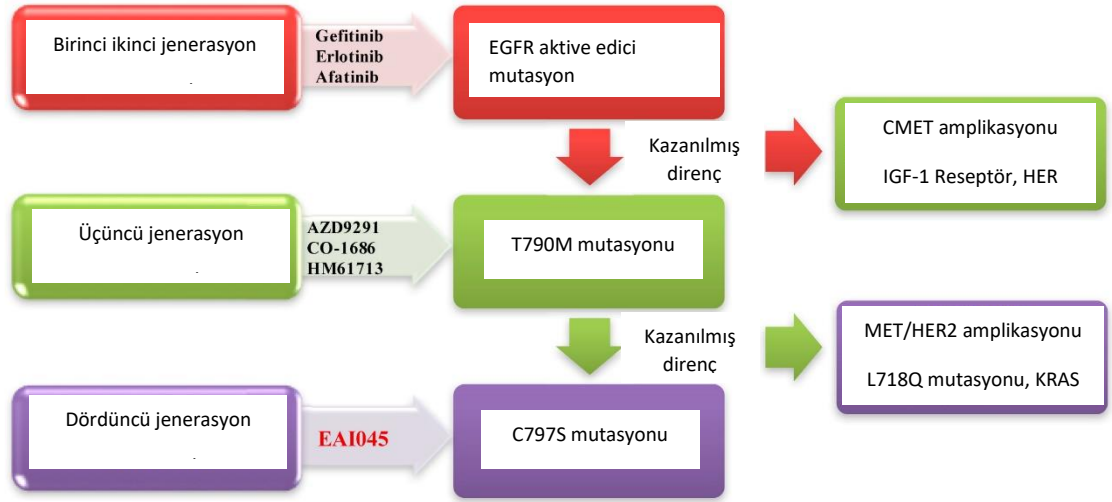
Şekil 1.5. EGFR sinyal yolağı şematik gösterimi

Tümör hücrelerinin klinik olarak ilgili dozdaki iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalması, hücre proliferasyonunu hızlandırarak EGFR'nin aktivasyonuna neden olur. Sinyal, EGFR ile aynı kökenli ligantlarla bağlandığı zaman indükleyici etkilerden ayırt edilmesiyle sonuçlanır. Tekrarlanan radyasyona maruz kalma sırasında (Örneğin; radyasyon tedavisinin kesitsel bir noktasında) hücre büyümesi tümör klonlarının yenilenmesinin artmasına yol açar. Bu hızlı çoğalan hücreler DNA hasarı onarımı için artmış kapasiteye sahip olabilirler. Hızlı çoğalma ve DNA hasar onarımı kapasitesinin kombinasyonu ile birlikte, radyasyon tedavisinin toksik etkilerine karşı koyabilir. Sürekli artırılmış radyasyon EGFR ekspresyonuna neden olur. Yönetilen hücre proliferasyonu, yaşamı ve metastaz yapan EGFR için çekici bir moleküler hedefinde hayati rol oynar. Onun aktivitelerine müdahale etmek sinyal transdüksiyonunu kesebilir. EGFR yüksek ekspresyonu normal hücreleri tümör hücrelerinden ayırır. Daha seçici etkileyen EGFR inhibitör ilaç molekülleriyle agresif tümör hücrelerinin zayıflatılması mümkündür. Buna ek olarak antiproliferatif etkiler, EGFR'nin

inhibisyonu metastatik aktiviteyi geciktirir, radyasyon indüklü apoptozisi artırır ve G₁ fazında hücre dinlenme siklusunu uyarır. Radyasyona maruz kalmış hücrelerin, radyasyona bağlı DNA hasarının onarımının gerçekleştiği G₂/M fazına girmesini önler (Rodemann ve ark., 2007).

1.2.2. EGFR Kinaz İnhibitörleri

Hedefli yaklaşımlar kanser hastalarının tedavisi için çok hayati bir gelişme olmuştur, ancak ilaç direncinin ortaya çıkması birçok kısıtlamaya neden olmaktadır. Birinci nesil EGFR inhibitörleri gefitinib ve erlotinib, EGFR'ye bağlı KHDAK'ye muzdarip hastalarda %50-80 arasında başarıya ulaşmıştır (Maemondo ve ark., 2010). Ortalama progresyonsuz sağ kalım iki katına çıkarılırken, hastaların %80'inden fazlası tedaviden sonraki 18 ay içinde tümör progresyonuna maruz kalmaktadır. Dirençli tümörlerin biyopsileri gatekeeper kalıntısının (T790M) bir nokta mutasyonunu ortaya çıkarmıştır (Kobayashi ve ark., 2005). Treoninin metiyonin ile değiştirilmesi, birinci ve ikinci nesil inhibitörlerin (afatinib ve dacomitinib) sterik olarak etkileşmemesine neden olur ve hem *in vitro* hem de *in vivo* inhibitör aktivite kaybını açıklayan farklı bir bağlama geometrisi ile sonuçlanır (Kluter ve ark., 2010). Üçüncü jenerasyon EGFR inhibitörleri (WZ4002, EGF816 (nazartinib), AZD9291 (osimertinib) ve CO-1686 (rociletinib)) Met790 ile sterik engeli önlemek için tasarlanmıştır. Bu inhibitörler ATP bağlanma bölgesinin kenarındaki Cys797'ye kovalent bağlanarak EGFR'yi alkiler (Sequist ve ark., 2015). Ancak, yeni direnç mekanizmaları hızla gelişmeye devam etmektedir. EGFR C797S mutasyonunun, üçüncü nesil inhibitörlere karşı öncü bir direnç mekanizması olduğu bildirilmiştir. C797S mutasyonu, üçüncü nesil inhibitörlere karşı kazanılmış direncin üstesinden gelmek için ideal bir hedef olarak düşünülmektedir. Bu nedenle, EAI045 gibi dördüncü nesil EGFR TKI inhibitörlerinin geliştirilmesi yönünde çalışmalar devam etmektedir (Wang ve ark., 2017b) (Şekil 1.6).



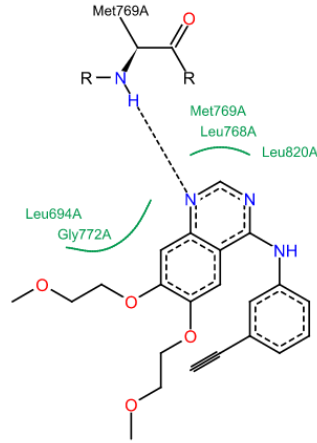
Şekil 1.6. EGFR mutasyonlarını hedef alan tirozin kinaz inhibitörleri. Şekil (Wang ve ark., 2017b)'den alıntıdır.

Gefitinib, erlotinib ve afatinib, EGFR aktive edici mutasyonları hedef alan onaylanmış TKI'lerdir. AZD9291 (osimertinib), CO-1686 (rociletinib) ve HM61713, elde edilen T790M mutasyonunu hedefleyen üçüncü nesil TKI'lerdir. EAI045, EGFR'de T790M ve C797S mutasyonlarını hedef alan ilk allosterik TKI'dir.

1.2.2.1. Birinci ve İkinci Nesil EGFR İnhibitörleri

1.2.2.1.1. Erlotinib

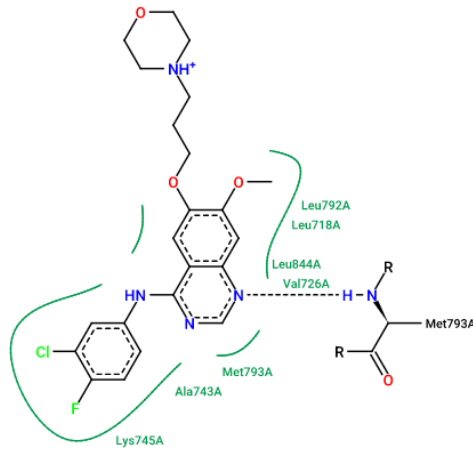
Erlotinib HCl (OSI-744), *in vitro* enzim deneylerinde 2 nM IC₅₀ değerine sahip olan EGFR inhibitörüdür ve EGFR için insan c-Src veya v-Abl'den 1000 kat daha duyarlıdır. (PDB: 1M17) (Stamos ve ark., 2002)



Şekil 1.7. EGFR aktif bölgesinde erlotinib'in etkileşim diyagramı

1.2.2.1.2. Gefitinib

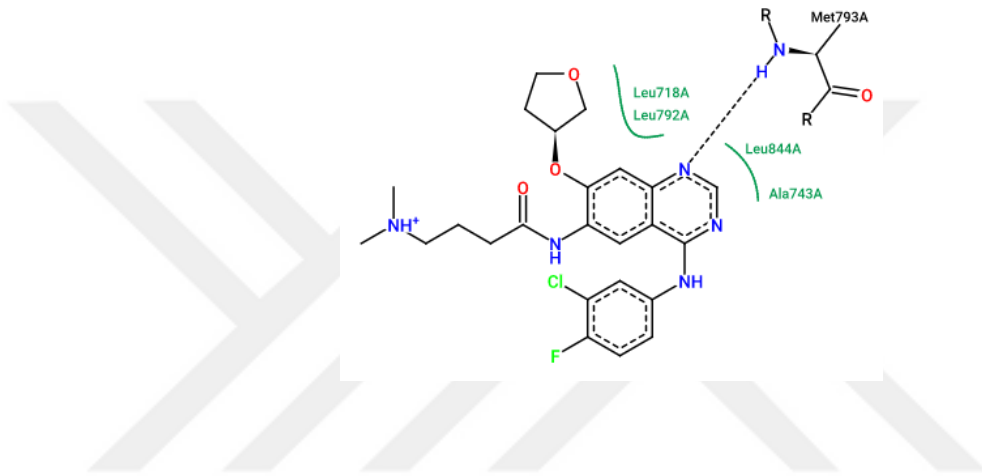
Gefitinib (ZD-1839), NR6wtEGFR ve NR6W hücrelerinde Tyr1173, Tyr992, Tyr1173 ve Tyr992 için sırasıyla 37 nM, 37nM, 26 nM ve 57 nM IC₅₀ değerlerine sahip EGFR inhibitörüdür. (PDB: 4WKQ) (Yosaatmadja ve ark., 2014)



Şekil 1.8. EGFR aktif bölgesinde gefitinib'in etkileşim diyagramı

1.2.2.1.3. Afatinib

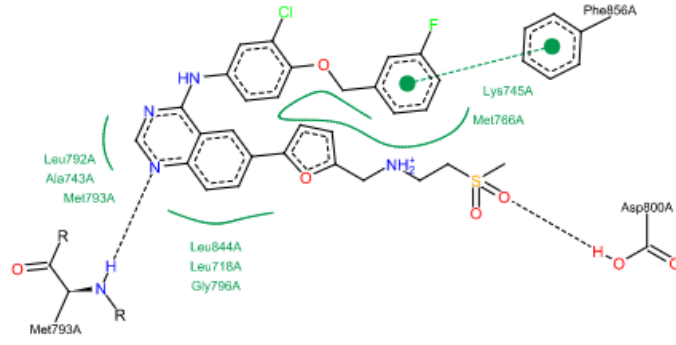
Afatinib (BIBW2992), EGFR/ErbB'yi $IC_{50}=0.5, 0.4, 10, 14, 1$ nM konsantrasyonda sırasıyla EGFR^{wt}, EGFR^{L858R}, EGFR^{L858R/T790M} ErbB2 (HER2) ve ErbB4 (HER4) *in vitro* olarak geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. (PDB: 4G5J) (Solca ve ark., 2012)



Şekil 1.9. EGFR aktif bölgesinde afatinib'in etkileşim diyagramı

1.2.2.1.4. Lapatinib

Ditosilat formunda kullanılan Lapatinib, *in vitro* enzim deneylerine göre sırasıyla $IC_{50}= 10.50$ ve 9.2 nM olan ile güçlü bir EGFR ve ErbB2 inhibitörüdür. (PDB: 1XKK) (Wood ve ark., 2004)



Şekil 1.10. EGFR aktif bölgesinde lapatinib'in etkileşim diyagramı

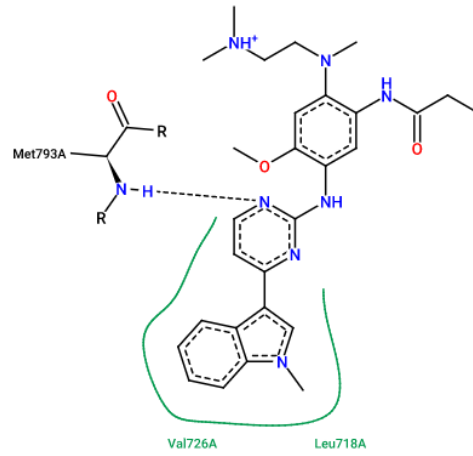
1.2.2.1.5. Canertinib

Canertinib (CI-1033), IC₅₀'si 1.5 nM ve 9.0 nM olan EGFR ve ErbB2 için bir pan-ErbB inhibitörüdür; PDGFR, FGFR, InsR, PKC ve CDK1/2/4'e karşı aktivite göstermez. Faz 3 aşamasındadır (Severinsson ve ark., 2011).

1.2.2.2. Üçüncü Nesil EGFR İnhibitörleri

1.2.2.2.1. Osimertinib

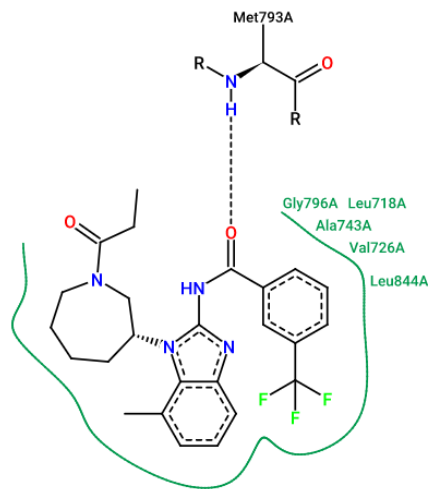
Osimertinib (AZD9291), LoVo hücrelerinde sırasıyla Exon 19 delesyon EGFR, L858R/T790M EGFR ve WT EGFR için IC₅₀'si sırasıyla 12.92, 11.44 ve 493.8 nM olan oral, geri dönüşümsüz ve mutant seçici bir EGFR inhibitörüdür. Faz 3 aşamasındadır.(PDB:4ZAU) (Yosaatmadja ve ark., 2015)



Şekil 1.11. EGFR aktif bölgesinde osimertinib'in etkileşim diyagramı

1.2.2.2.2. Nazartinib

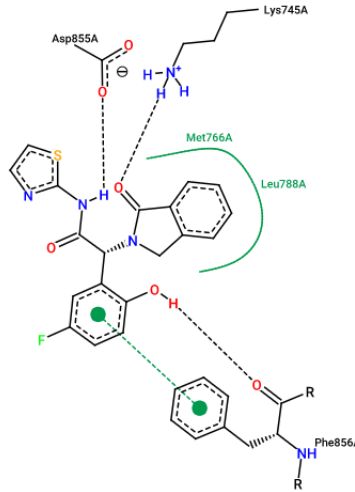
Nazartinib (EGF816, NVS-816), vahşi tipte (wt) EGFR'ye 60 kat seçiciliğe sahip, aktiveleştirici mutasyon (L858R, ex19del) ve T790M mutasyona karşı $IC_{50} = 50$ nanomolar inhibe edici potansiyele sahip kovalent, geri dönüşümsüz, mutant seçici bir (wt) EGFR inhibitörüdür. (PDB:5FEQ) (Lelais ve ark., 2016).



Şekil 1.12. EGFR aktif bölgesinde nazartinib'in etkileşim diyagramı

1.2.2.3. Dördüncü Nesil EGFR İnhibitörü EAI045

EAI045, ilaçlara dirençli EGFR mutantlarını hedef alan, ancak vahşi tip reseptörü koruyan allosterik bir inhibitördür. (PDB: 5ZWJ) (Zhao ve ark., 2018)

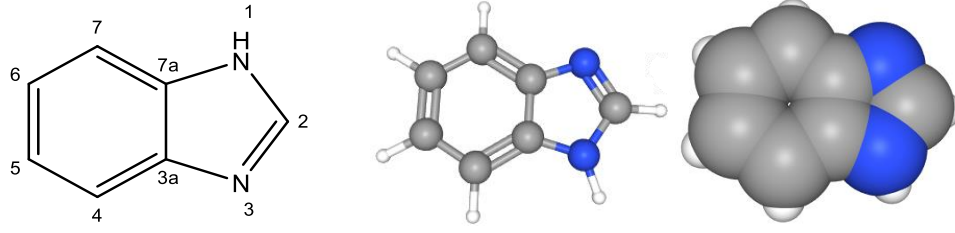


Şekil 1.13. EGFR aktif bölgesinde EAI045'in etkileşim diyagramı

Sonuç olarak; EGFR inhibitörlerinin protein ligant etkileşimleri incelendiğinde etkili bileşiklerin Met793 ile hidrojen bağı oluşturduğu ve EGFR inhibitörü tasarım çalışmalarında, tasarlanan molekülün doking işlemi ile Met793 ile hidrojen bağı oluşturup oluşturmadığının tespit edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

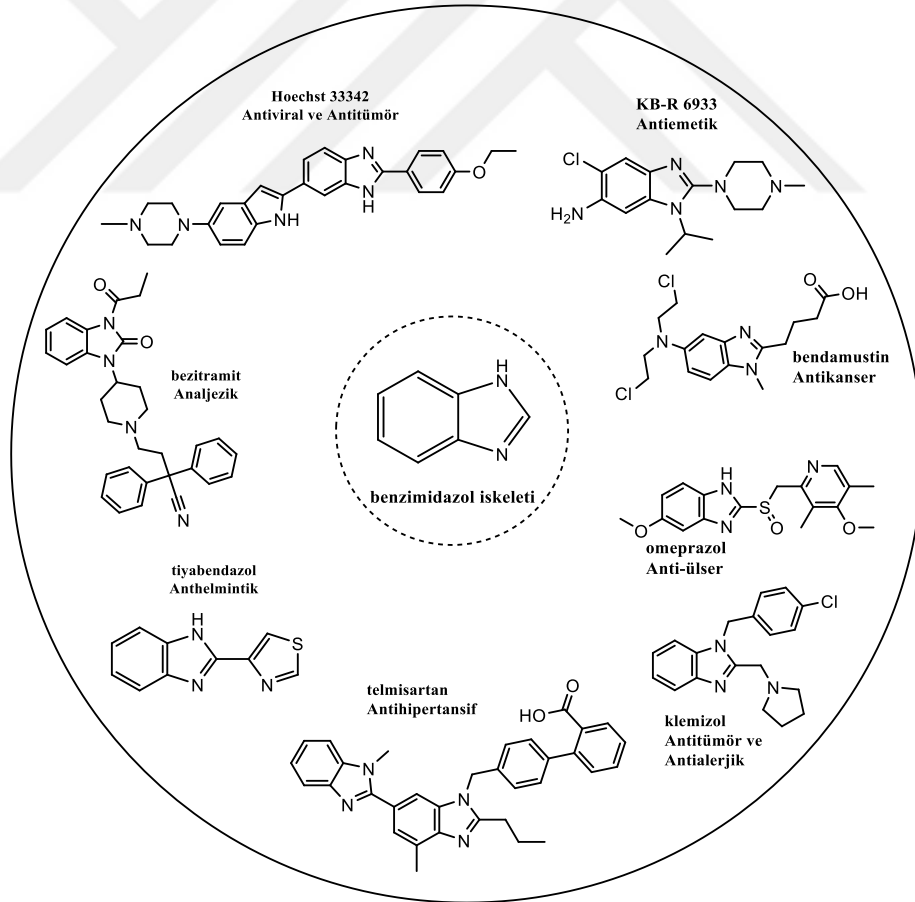
1.3. Benzimidazol Halkasına Bakış

Benzimidazol, benzen ve imidazol halkasının kaynaşmasıyla oluşur. Yapısında karbon, azot ve hidrojen atomlarını içerir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14. Benzimidazol yapısının çizgi, top-çubuk, uzay-dolum gösterimi

Benzimidazol halkası; ‘antimikrobiyal, antiviral, antiparaziter, antikanser, anti-inflamatuvar, antioksidan, proton pompası inhibitörü, antihipertansif, anti-HIV, antikoagülan, immünomodülatör, hormon modülatör, SSS uyarıcısı, antidepresan, lipid seviyesi düzenleyici ve antidiyabetik olarak tedaviye girmiş ilaç moleküllerinin yapısında bulunan farmakolojik olarak önemli bir çekirdektir (Şekil 1.15) (Tahlan ve ark., 2019a).



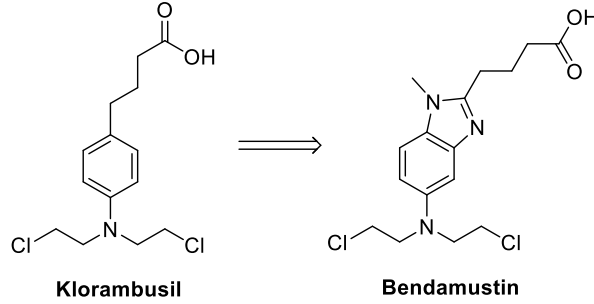
Şekil 1.15. Benzimidazol halkasının farmakolojik profili (Di Gioia ve ark., 2019)

Benzimidazol halkasının tarihi seyrine bakılacak olursa; 1944 yılında Dilworth W. Woolly'nin, benzimidazollerin pürinlere benzer şekilde farmakolojik aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmasından bugüne kadar benzimidazol halkası üzerinde yoğun çalışmalara devam edilmiştir (Woolley, 1944). 1949 yılında Norman G. Brink, B12 vitaminin parçalanma ürünü olarak 6,6-dimetilbenzimidazolü belirlemiş ve benzimidazol halkasının bazı türevlerinin B12 vitamini gibi etki gösterdiğini keşfetmiştir (Brink ve ark., 1949). 1960 yılında Igor Tamm ve arkadaşları tarafından antiviral özelliğe sahip yeni benzimidazol türevi bileşik bulunmuştur (Tamm ve ark., 1960). 1972 yılında Kuji Kubo ve arkadaşları tarafından anjiyotensin reseptör antagonisti olarak benzimidazol türevleri sentezlenmiştir (Kubo ve ark., 1993). 1980 yılında Goro Tsukamoto ve arkadaşları tarafından anti-inflamatuvar özelliğe sahip yeni benzimidazol türevleri bulunmuştur (Tsukamoto ve ark., 1980). 1989 yılında RNA polimeraz transkripsiyonu inhibe eden yeni benzimidazol türevleri ortaya çıkarılmıştır (Meggio ve ark., 1990). 1991 yılında Imadul Islam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada DNA alkilleyici anti tümör ajan olarak benzimidazol türevleri keşfedilmiştir (Islam ve ark., 1991). 2008 yılında Ganguly ve arkadaşları tarafından antiülser aktiviteye sahip benzimidazol türevi molekül keşfedilmiştir ve 2011 yılında Manish Singh ve Vibha Tandon tarafından Topoizomeraz 1 inhibitörü benzimidazol türevi moleküller bulunmuştur (Bansal ve Silakari, 2012).

1.3.1. Antikanser Etkili Benzimidazoller

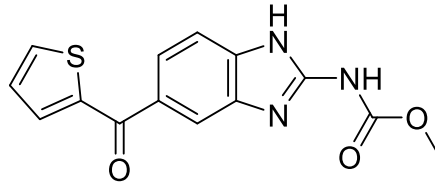
Benzimidazol halkasına sahip birçok bileşiğin antikanser etkisi bildirilmiştir. Klinikte kullanımı olan, faz çalışmaları devam eden ve araştırılan benzimidazol türevleri bilinmektedir. Bendamustin, kronik lenfatik lösemi, lenfoma ve ileri yumurtalık ve meme karsinomlarına karşı klinik olarak kullanılan azotlu bir hardal olan klorambusilin daha etkili ve daha güvenli suda çözünür analoglarını elde etmeye yönelik yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmasında keşfedilmiştir (Şekil 1.16). Klorambusilin benzen halkası, antimetabolit ve DNA-alkilleyici aktiviteleri ile antikanser bileşik elde edilmesi amacıyla pürin benzeri N-metilbenzimidazol ile değiştirilmiştir (Nicolle ve ark., 2004). Bendamustin ilk olarak 1960'ların başında

sentezlenmiş olmasına rağmen, 2008 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kronik lenfositik lösemi, multipl miyelom ve non-Hodgkin lenfoma tedavisi için onaylanmıştır (Tageja ve Nagi, 2010).



Şekil 1.16. Bendamustinin keşfi

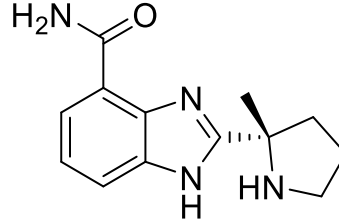
Nokodazol (Şekil 1.17), antineoplastik aktiviteye sahip sentetik bir tubulin bağlayıcı ajandır. Nokodazol beta-tubulin'e bağlanır ve mikrotübül birleşme/ayırma dinamiklerini bozar. Bu durum, mitozu önler ve tümör hücrelerinde apoptozu indükler. Nokodazol bağlanma bölgesi kolşisin ile örtüşse de, iki ajan yapısal olarak oldukça farklıdır (Zieve ve ark., 1980).



Şekil 1.17. Nokodazol

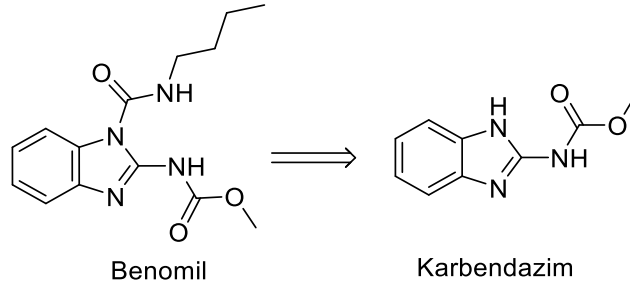
Veliparib (Şekil 1.18) (ABT-888), Poli (ADP-ribose) polimeraz (PARP) inhibitörü olarak işlev gören potansiyel bir anti-kanser bileşiktir. PARP proteini bloke ederek kanser hücrelerini öldürür, böylece kanser hücrelerinde DNA veya genetik hasarın onarımını önler ve antikanser tedavilere daha duyarlı hale getirir. Veliparib, tüm beyin radyasyon tedavisinin KHDAK'den gelen beyin metastazlarına karşı daha etkili çalışmasını sağlayabilir. Birçok kemoterapötüğün etkisini güçlendirdiği

gösterilmiş ve bu nedenle birçok kombinasyon klinik çalışmanın bir parçası olmuştur. Hem PARP1 hem de PARP2'yi inhibe eder (Donawho ve ark., 2007).



Şekil 1.18. Veliparib

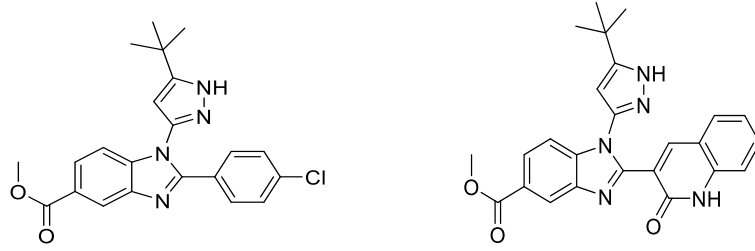
Karbendazim yaygın olarak kullanılan, geniş spektrumlu fungusit bir bileşik olup benomilin metabolitidir (Şekil 1.19). Karbendazimin memeli tümör hücrelerinin, özellikle ilaca dirençli hücre hatlarının çoğalmasını da önlediği bulunmuştur. Mantar ve memeli hücreleri ile yapılan çalışmalar, karbendazim'in hücrelerin proliferasyonunu inhibe etme potansiyelinde olduğu ve kansere karşı terapötik etki gösterdiği belirlenmiştir. Umut verici klinik öncesi antitümör aktivitesi nedeniyle, Karbendazim faz I klinik çalışmalara tabi tutulmuştur (Goyal ve ark., 2018).



Şekil 1.19. Antifungal benomil ve metaboliti antikanser karbendazim

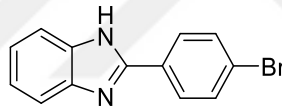
Abonia ve ark. tarafından yeni 1,2,5-trisübstitüe benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve SRB protein deneyi kullanılarak 60 insan kanseri hücre hattına (lösemi, melanom, akciğer, kolon, beyin, yumurtalık, meme ve böbrek karsinomu vb.) karşı antiproliferatif aktiviteleri taranmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında, **1a** ve **1b** bileşikleri (Şekil 1.20), sırasıyla akciğer, melanom ve lösemi kanseri hücre hatları

üzerinde (sırasıyla GI₅₀ değerleri 1.15–7.33 uM ve 0.167–7.59 uM ve LC₅₀ değerleri 100 uM'den daha fazla) etki göstermiştir (Abonia ve ark., 2011).



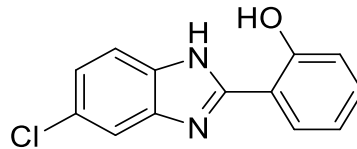
Şekil 1.20. 1,2,5-Trisüstitüe benzimidazol türevleri (1a ve 1b)

Azam ve ark. yeni 2-süstitüe benzimidazol serisi geliştirmiş ve seçilmiş insan tümör hücre hatları lösemi (THP-1), MCF-7, PC-3 ve adenokarsinomik alveoler bazal epitel hücre hattına (A-549) karşı sitotoksik etkilerini tripan mavisi yöntemi ile taramışlardır: Sentezlenen bileşik arasında **2a** (Şekil 1.21), test edilmiş kanser hücre hatlarına karşı ümit verici aktivite sergilemiştir (Azam ve ark., 2015).



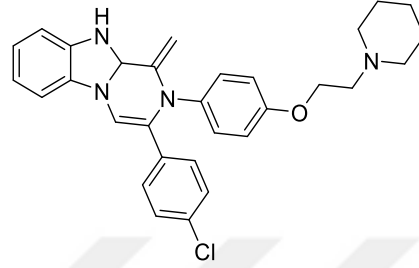
Şekil 1.21. 2-(4-Bromofenil)benzimidazol (2a)

Coban ve ark. tarafından 1H-benzimidazol bileşik serisi sentezlenmiş ve MTT ile HeLa, MCF7 ve A431 kanser hücre hatlarını kullanarak sitostatik çalışmaları için taranmıştır. Bileşik **3a** (Şekil 1.22), standart ilaçlar ile karşılaştırılabilir en yüksek sitotoksiteyi sergilemiştir (Coban ve ark., 2009).



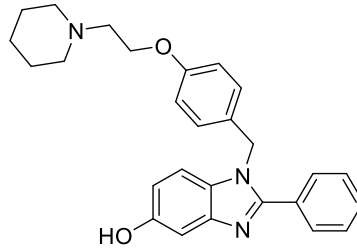
Şekil 1.22. 5-Kloro-2(2-hidroksifenil) benzimidazol (3a)

Demirayak ve ark. bir dizi pirazino[1,2-a]benzimidazol türevi sentezlemiş ve 60 insan malign hücre hattına karşı *in vitro* antikanser aktivitesini SRB protein analizi ile değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, bileşik **4a**'nın (Şekil 1.23) en aktif antikanser bileşik olup standart ilaçlarla karşılaştırılabileceği ortaya koyulmuştur. (Demirayak ve ark., 2002).



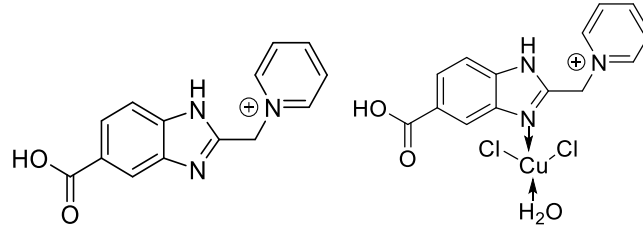
Şekil 1.23. Pirazino[1,2-a]benzimidazol (4a) türevi

Dettmann ve ark. yeni 2-fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoksi)benzil]-1H-benzimidazol türevleri geliştirmiş ve MCF-7 ve MDA-MB-231 göğüs kanseri insan hücre hatlarına karşı sitotoksitesi açısından değerlendirmiştir. Sentezlenen türevler arasında, bileşik **5a** (Şekil 1.24), standart ilaç sisplatinden daha yüksek konsantrasyonda sitostatik etki sergilemiştir (Dettmann ve ark., 2010).



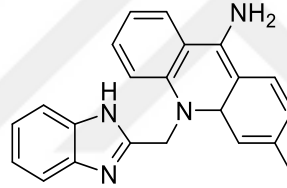
Şekil 1.24. Bileşik 5a

Galal ve ark. yeni bir seri benzimidazol-5-karboksilik asit türevleri (Şekil 14) sentezlemiş ve 21 insan tümör hücresi hattında (yedi kolon, sekiz akciğer ve altı mide) antikanser aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Bileşik **6a** ve **6b**'nin (Şekil 1.25), referans etopositten 10 kat daha etkili olduğu görülmüştür (Galal ve ark., 2010).



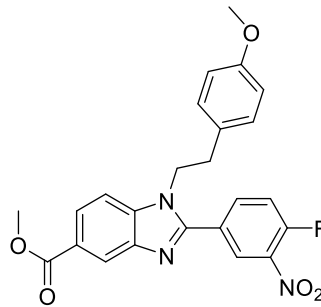
Şekil 1.25. Bileşik 6a ve 6b

Gao ve ark. yeni bir seri benzimidazol akridin türevi sentezlemiş ve insan eritrolösemi K562 ve malign hepatoma HepG-2 hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksitesini değerlendirmiştir. Bu seriden, bileşik **7a** (Şekil 1.26), standart ilaçlar kolşisin ($IC_{50}=1.80$ uM;HepG-2) ve imatinib ($IC_{50}=0.47$ uM) ile karşılaştırıldığında hem K562 ($IC_{50}=2.68$ uM) hem de HepG-2 ($IC_{50}=8.11$ uM) hücrelerinde sitotoksik etki göstermiştir (Gao ve ark., 2015).



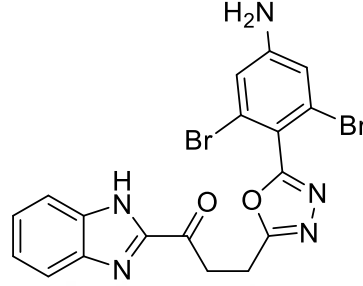
Şekil 1.26. Benzimidazol akridin türevi 7a bileşiği

Gowda ve ark. yeni benzimidazol-5-karboksilik asit türevi sentezlemiş ve tripan mavisi ve MTT testi ile K562 ve CEM kanser hücresi üzerindeki antikanser aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bu seride bileşik **8a** (Şekil 1.27), $IC_{50}=3$ uM konsantrasyonda maksimum aktivite göstermiştir (Gowda ve ark., 2009).



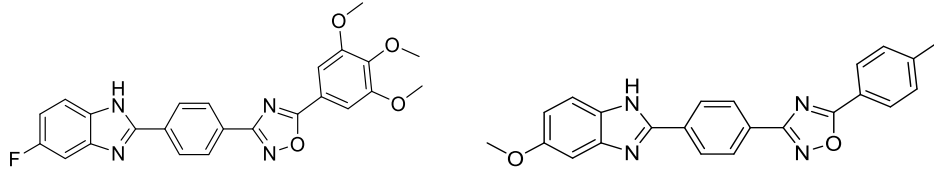
Şekil 1.27. Benzimidazol karboksilik asit türevi 8a bileşiği

Husain ve ark. oksadiazol halkası içeren yeni benzimidazol bileşikleri sentezlemiş ve NCI 60 hücre hatlarında *in vitro* antikanser etkileri açısından değerlendirmiştir. Bileşik **9a**'nın (Şekil 1.28), özellikle akciğer karsinomu hücresinde 0.49-48.0 uM arasında GI₅₀ değeri ile önemli büyüme gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir (Husain ve ark., 2012).



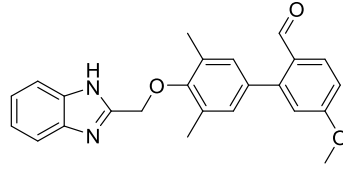
Şekil 1.28. 9a bileşiği

Kamal ve ark. yeni 2-aril-1,2,4-oksadiazolo-benzimidazol türevlerini sentezlemiş ve SRB yöntemi ile 60 tümör hücre hattına karşı *in vitro* antikanser aktivite taramasını gerçekleştirmiştir. Bu seride, **10a** ve **10b** kodlu bileşiklerin (Şekil 1.29), GI₅₀=0.79-28.2 uM değerleriyle tümör hücrelerinin çoğuna karşı önemli sitotoksik etki gösterdiği saptanmıştır (Kamal ve ark., 2015).



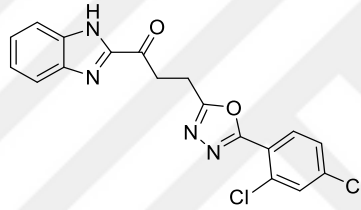
Şekil 1.29. Oksadiazolobenzimidazol türevi 10a ve 10b bileşikleri

Ranganatha ve ark. tarafından yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve üç farklı yöntem (tripan mavisi, MTT ve LDH deneyi) ile EAC hücrelerine karşı *in vitro* tümör inhibitör özellikleri değerlendirilmiştir. Bileşik, **11a**'nın (Şekil 1.30), sentezlenen türevler arasında en yüksek sitotoksik etkiyi (IC₅₀ ~ 10 µM) gösterdiği saptanmıştır (Ranganatha ve ark., 2013).



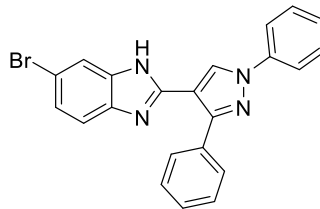
Şekil 1.30. 11a bileşiği

Rashid ve ark. oksadiazol taşıyan benzimidazol türevlerini sentezlemiş ve bileşiklerin *in vitro* antikanser aktivitelerini SRB testi ile NCI 60 hücre hattında 10 uM dozda değerlendirmiştir. Bu seride, 0.79 -17.8 uM GI₅₀ değeri ile bileşik **12a**'nın (Şekil 1.31), test edilen hücre hattında önemli antikanser aktivite sergilediği saptanmıştır (Rashid ve ark., 2012).



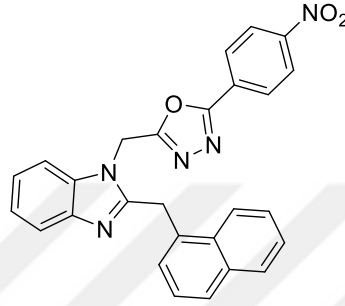
Şekil 1.31. Oksadiazol içeren 12a bileşiği

Reddy ve ark. bazı benzimidazol konjuge pirazol türevlerini MTT testi kullanarak A549, MCF-7, HeLa ve HaCaT hücre hatlarına karşı antikanser aktiviteleri açısından taramıştır. Sentezlenen türevler arasında, bileşik **13a** (Şekil 1.32), test edilen hücre hatlarına karşı etkili antiproliferatif aktivite sergilemiştir (Reddy ve ark., 2015).



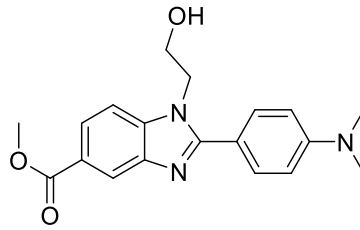
Şekil 1.32. Pirazol konjuge benzimidazol türevi 13a bileşiği

Shaharyar ve ark. yeni bir seri benzimidazol türevi sentezlemiş ve bu bileşikleri, lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS, yumurtalık, renal, prostat ve meme kanseri hücre hatları üzerindeki *in vitro* antikanser aktivitesi açısından taramıştır. Bu seriden, bileşik **14a**'nın (Şekil 1.33), MDA-MB-468 (meme kanseri) ve SK-MEL-28'e (melanom) (sırasıyla IC₅₀ =36.23 ve 47.56 µM) karşı umut verici aktivite gösterdiği saptanmıştır (Salahuddin ve ark., 2014).



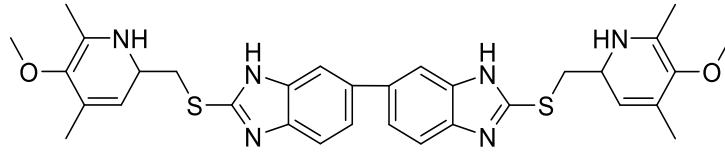
Şekil 1.33. 1,3,4-Oksadiazol türevi 14a bileşiği

Yoon ve ark. yeni bir seri benzimidazol türevini insan meme kanseri MCF-7 ve MDA-MB-468 hücrelerinde *in vitro* anti-proliferatif aktivitesi için değerlendirmiş ve bileşik **15a**'nın (Şekil 1.34), MCF-7 ve MDA-MB-468 hücrelerine karşı iyi antiproliferatif aktivite gösterdiğini saptamıştır (Yoon ve ark., 2014).



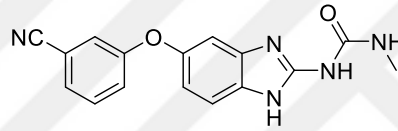
Şekil 1.34. Antiproliferatif etkili 15a bileşiği

Yang ve ark. yeni simetrik bis-benzimidazol türevlerini sentezleyip MTT testi ile HeLa, SKOV-3 ve BGC-823 hücre hatlarında sitotoksiteleri açısından değerlendirmiştir. Bu seride, bileşik **16a**'nın (Şekil 1.35), test edilmiş kanser hücre hatlarına karşı önemli aktivite sergilediği gözlenmiştir (Yang ve ark., 2009).



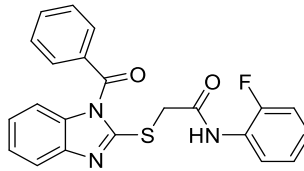
Şekil 1.35. Bis benzimidazol türevi 16a bileşiği

Wang ve ark. yeni benzimidazol-2-üre türevlerini sentezleyip MTT testi kullanılarak bir grup insan tümör hücresine karşı antiproliferatif aktivitelerini değerlendirmiştir. Bu seride bileşik **17a** (Şekil 1.36), standart ilaçlarla karşılaştırılabilir güçlü antiproliferatif aktivite sergilemiştir (Wang ve ark., 2014).



Şekil 1.36. Benzimidazol üre türevi 17a bileşiği

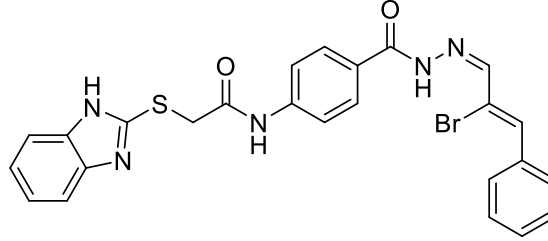
Yadav ve ark. bazı 2-(1-benzoil-1*H*-benzimidazol-2-il-tiyo)-*N*-asetamit türevlerini sentezleyip, bileşiklerin antikanser aktivitelerini MCF7 ve HCT116 kanser hücresine karşı SRB testi ile, tamoksifen ve 5-FU referans bileşiklerini kullanarak, değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında bileşik **18a**'nın (Şekil 1.37) oldukça etkili bir bileşik olduğu rapor edilmiştir (Yadav ve ark., 2017).



Şekil 1.37. 2-(1-benzoil-1*H*-benzimidazol-2-il-tiyo)-*N*-asetamit (18a)

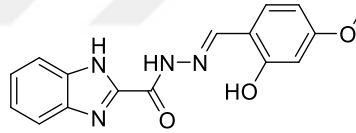
Tahlan ve ark. bir dizi yeni 2-merkaptobenzimidazol schiff bazı türevi sentezleyip HCT116 kanser hücre hattına karşı 5-FU referansı ile kıyaslayarak antitümör potansiyeli açısından değerlendirmiştir. Bu seride **19a** bileşiği (Şekil 1.38)

test edilen hücre hattında önemli antitümör aktivitesi sergilemiştir (Tahlan ve ark., 2019b).



Şekil 1.38. Merkaptobenzimidazol türevi 19a bileşiği

Onnis ve ark. bir dizi yeni benzimidazol hidrazon sentezleyip lösemi L1210, CEM, HeLa ve pankreas karsinomu Mia Paca-2 hücre hatlarına karşı antikanser aktivitesi açısından değerlendirmiştir. Bu seride, bileşik **20a**'nın (Şekil 1.39), test edilen tüm hücre hatlarının büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Onnis ve ark., 2016).

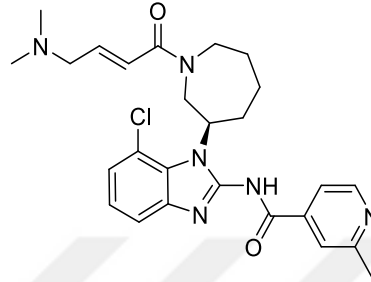


Şekil 1.39. Benzimidazol hidrazon türevi 20a bileşiği

1.3.2. EGFR kinaz inhibitörü benzimidazoller

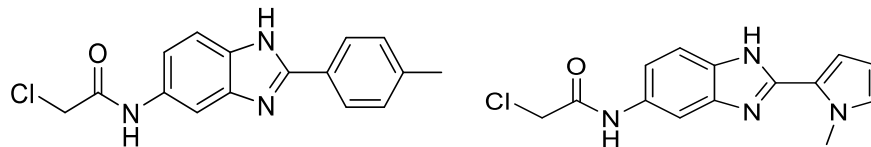
Son zamanda yapılan çalışmalarda benzimidazol çekirdeği içeren bazı bileşiklerin EGFR kinaz inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Nazartinib (Şekil 1.40), mutant EGF reseptörlerinin geri dönüşümsüz inhibitörüdür. H3255 ve HCC827 akciğer adenokarsinom hücreleri dahil EGFR mutant hücre hatlarını (sırasıyla IC_{50} = 6.11 ve 1.52 nM) ,dirençli H1975 küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerini (KHDAK; IC_{50} =4.18 nM) ve tip EGFR'leri (HaCaT keratinositler için IC_{50} =160.6 nM) seçici olarak inhibe eder. Nazartinib, H3255, HCC827 ve H1975 hücrelerinde

EGFR'nin fosforilasyonunu azaltır (sırasıyla EC_{50} =5, 1 ve 3 nM) ve hücre proliferasyonunu inhibe eder, ancak vahşi tip EGFR içeren hücre hatlarında hücre proliferasyonunu etkilemez. Bir HCC827 akciğer adenokarsinom fare ksenograft modelinde tümör büyümesini 21 gün boyunca günde 3 ila 100 mg/kg arasında değişen dozlarda uygulandığında azalttığı saptanmıştır (Lelais ve ark., 2016; Jia ve ark., 2016).



Şekil 1.40. Nazartinib

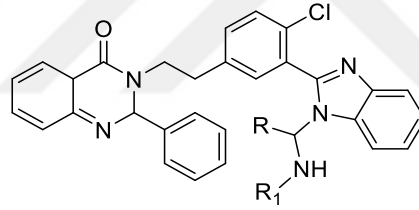
Li ve ark. çok hedefli EGFR, VEGFR-2 ve PDGFR inhibitörlerinin geliştirilmesinin terapötik açıdan faydalı olduğunu göz önünde bulundurarak, 2-arilbenzimidazol türevlerinin yeni bir serisi için iki sanal tarama yöntemi olan destek vektör makineleri (SVM) ve moleküler doking kullanmıştır. 2-arilbenzimidazol bileşikleri HepG2 tümör hücre hattında ve spesifik kinazlara karşı değerlendirilmiştir. Bu bileşiklerden **21a** ve **21b** (Şekil 1.41) 2 μ M IC_{50} değeri ile HepG2 hücrelerine karşı yüksek sitotoksite göstermiştir. Ayrıca kinaz deneylerinde bileşik **21a** iyi derecede EGFR ile orta derecede VEGFR ve PDGFR inhibitör aktivite gösterirken, bileşik **21b** orta derecede EGFR ile oldukça zayıf VEGFR ve PDGFR inhibitör aktivite sergilemiştir. Moleküler doking analizleri, bileşik **21a**'nın, **21b**'ye göre EGFR ve PDGFR ile daha sıkı etkileştiğini ortaya çıkarmıştır. (Li ve ark., 2011).



Şekil 1.41. 2-Arilbenzimidazol türevi 21a ve 21b bileşikleri

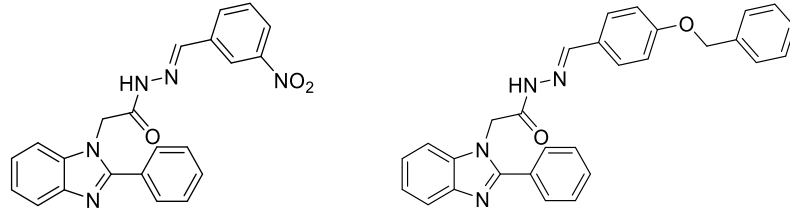
Chu ve ark. tarafından yapılan çalışmada *in vivo* ve *in vitro* hem EGFR hem de HER2 tirozin fosforilasyonunu azaltarak ve PI3K/Akt ve MEK/Erk yolağının aktivasyonunun akış yönünü engelleyerek **21a**'nın (Şekil 1.41) etkili bir inhibisyon yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca **21a**'nın meme kanserinde c-JNK kinaz aracılı apoptoz reseptörü 5'in artması yoluyla apoptozisi güçlü şekilde uyardığı belirlenmiştir. HER2 aşırı ekspresyonu ile primer meme kanseri hücre hattının analizleri, **21a**'nın önemli ölçüde Akt/Ser473 ve BadSer136 fosforilasyonunu inhibe ettiği ve siklin D3 ekspresyonunu azalttığı doğrulanmıştır (Chu ve ark., 2015).

Yadav ve ark. yeni bir seri benzimidazol türevi sentezlenmiş (Şekil 1.42) yapılarını elementel analiz ve spektral analiz çalışmaları (¹H NMR, FT-IR ve EI-MS) ile kanıtlamıştır. Sentezlenen benzimidazol türevleri EGFR içeren MCF-7 hücre hattında *in vitro* test edilmiş ve denenen bileşiklerin çoğunda mikromolar IC₅₀ değerleri ile antitümör aktivite gözlenmiştir (Yadav ve ark., 2012).



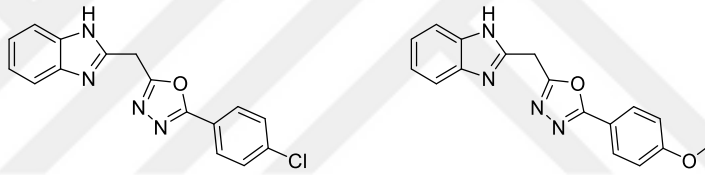
Şekil 1.42. Kinazolinon benzimidazol türevleri

Demirel ve ark. bazı asetohidrazit türevi benzimidazollerini sentezleyip EGFR inhibitör etkinliklerini erlotinib ile karşılaştırmış ve 1 uM'lik konsantrasyonda erlotinibin, EGFR kinaz aktivitesini yaklaşık %90 oranında inhibe ederken, aril grupları olarak 3-nitrofenil (**23a**) ve 4-benziloksifenil (**23b**) içeren bileşiklerin (Şekil 1.43), kinaz testinde sırasıyla %13.71 ve %12.42 değerleriyle hafif inhibe edici potansiyele sahip olduğu bulunmuştur (Demirel ve ark., 2017).



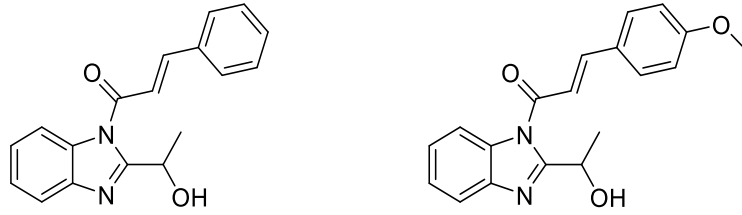
Şekil 1.43. Benzimidazolasetohidrazit türevi 23a ve 23b bileşikleri

Akhtar ve ark. potansiyel EGFR inhibitörü, antikanser ve apoptotik aktiviteye sahip erbB2 reseptör inhibitörleri olarak tasarlanan benzimidazoliloksadiazol türevlerini sentezlemiştir. Bileşik **24a**, 0.098 μM konsantrasyonunda erbB2 reseptörünü spesifik olarak inhibe etmiştir. Bileşik **24a** ve **24b**'nin (Şekil 1.44) (IC_{50} değerleri sırasıyla 5.0 ve 2.55 μM) MCF-7 kanser hücresine karşı 5-FU'den daha sitotoksik olduğu saptanmıştır (Akhtar ve ark., 2017).



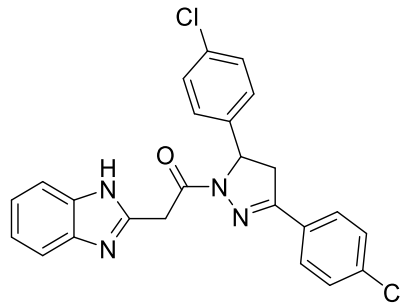
Şekil 1.44. Benzimidazol bağlı oksadiazol türevi 24a ve 24b bileşikleri

Chhajed ve ark. EGFR inhibitörü olarak moleküler doking analizi ile 3-(süstitüefenil)-1-[2-(1-hidroksi-etil)]-1*H*-benzimidazol-1-il)prop-2-en-1-on bileşiklerini tasarlamıştır (Şekil 1.45). Sentezlenen bileşikler, *in vitro* antikanser aktiviteleri için, kolorektal kanser hücre hatları (HCT116) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hatları (H460)'e karşı Trypan mavisi canlılık deneyi ile test edilmiştir. İnsan epitelyal böbrek hücre hatları (HEK), bileşiklerin vücuttaki kanserli olmayan hücreler üzerindeki etkisini incelemek için normal hücre hatları olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerinin sitotoksik etki çalışmaları; **25a** (IC_{50} = 7.31 ve 10.16 μM HCT116 ve H460 hücre hatlarına karşı sırasıyla) ve **25b** (IC_{50} = 12.52 ve 6.83 μM hücre hatlarına karşı sırasıyla) bileşiklerinin ümit verici sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu ortaya çıkarılmıştır (Chhajed ve ark., 2016).



Şekil 1.45. 3-(süstitüefenil)-1-[2-(1-hidroksi-etil)]-1H-benzimidazol-1-il)prop-2-en-1-on türevi 25a ve 25b bileşikleri

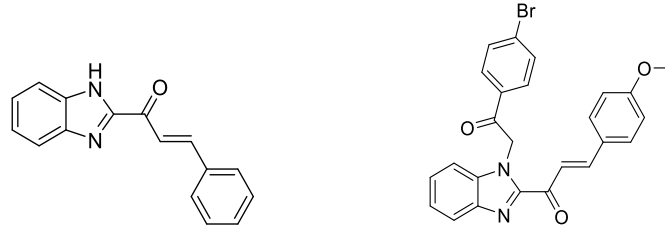
Akhtar ve ark. benzimidazole bağlı pirazol içeren türevleri sentezleyip bileşikleri *in vitro* MCF-7, HaCaT, MDA-MB231, A549 ve HepG2 dahil beş insan kanseri hücre hattında test etmiştir. Bileşiklerin çoğunluğu, test edilen kanser hücre hatlarına karşı güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir. Bileşik **26a** (Şekil 1.46), akciğer kanseri hücre hattına karşı önemli sitotoksik etki ($IC_{50} = 2.2 \mu M$) ve EGFR inhibisyonu ($IC_{50} = 0.97 \mu M$) göstermiştir. Bu bileşiğin, güçlü G_2/M fazı durmasını tetikleyerek ve apoptozu indükleyerek A549 kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği saptanmıştır. Moleküler doking çalışmalarında bileşik **26a**, beş anahtar hidrojen bağı ve iki π - π etkileşimi ile EGFR'nin aktif bölgesine (PDB: 1M17) $\Delta G = -34.581$ Kcal/mol bağlanma enerjisiyle bağlanmıştır (Akhtar ve ark., 2018).



Şekil 1.46. Pirazol içeren benzimidazol bileşiği 26a

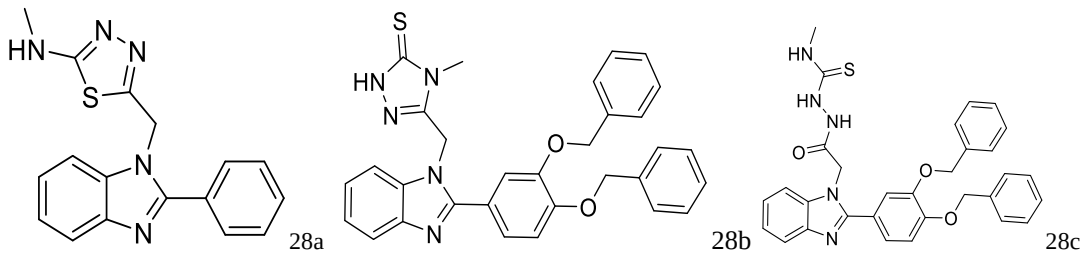
Mohameda ve ark. bazı yeni benzimidazol türevlerini, HepG2, MCF-7 ve Afrika yeşil maymun böbrek (Vero B) olmak üzere üç kanser hücre hattına karşı MTT testi kullanılarak *in vitro* sitotoksisite çalışmalarının değerlendirilmesi için tasarlamıştır. **27a** bileşiği, referans ilaç 5-FU ile karşılaştırıldığında test edilen üç hücre hattına karşı en yüksek ve geniş aktivite sergilemiştir. Bileşik **27b ise**, MCF-7 ve Vero B hücre hatlarına karşı sırasıyla 2 ve 2.5 $\mu g/ml$ IC_{50} değerlerinde güçlü aktivite

göstermiştir. Bileşik **27a** ve **27b**'nin (Şekil 1.47) EGFR'nin ATP bağlama bölgesine doking yapılmasıyla, EGFR inhibitörü olan Erlotinib ile karşılaştırılabilir bir bağlanma şekli olduğu ortaya çıkarılmıştır (Mohameda ve ark., 2017).



Şekil 1.47. Benzimidazol türevi 27a ve 27b bileşikleri

Celik ve ark. tiyosemikarbazit zinciri (**28c**), triazol (**28b**) veya tiyadiazol (**28a**) halkaları içeren bir dizi benzimidazol türevi tasarlayıp sentezlemiştir (Şekil 1.48). Sentezlenen bileşiklerin EGFR kinaz inhibe etme potansiyelleri, *in vitro* erlotinib ile karşılaştırılmıştır ve bileşiklerin çoğunun önemli oranda aktivite gösterdiğini saptamışlardır. İnhibitör etkinliği yüksek bileşikler için hücre kültürü çalışmaları yapıp **28a**'nın en aktif bileşik olduğu bulunmuştur. Sentezlenen benzimidazollerin kinaz inhibitör potansiyelleri ve hücre kültürü çalışmalarına dayanarak bağlanma modunu saptamak için üç bileşik (**28a**, **28b**, **28c**) seçilmiştir ve EGFR tirozin kinazın bağlanma bölgesine doking yapılmıştır. Doking çalışması, bileşik **28a**'nın, bağlama cebinde LYS721 ve THR830 kalıntıları ile iki hidrojen bağ etkileşimi yaptığını göstermiştir (Celik ve ark., 2019).

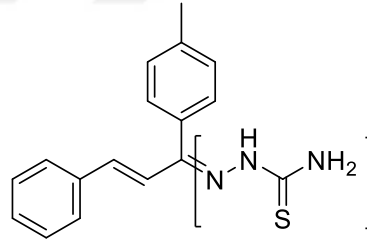


Şekil 1.48. Tiyadiazol, triazol ve tiyosemikarbazit içeren 28a 28b ve 28c bileşikleri

1.4. EGFR İnhibitörü Tiyosemitkarbazitler

Tiyoüre türevi olan tiyosemitkarbazitler çok geniş biyolojik aktivitelere sahiptir. HIV enfeksiyonların tedavisi için ilaç geliştirilmesi çalışmalarında tiyosemitkarbazit türevleri üzerinde araştırmalar devam etmektedir (Aly ve ark., 2015). Antibakteriyel, antifungal ve antitüberküloz ajanlar olarak bazı tiyosemitkarbazit türevlerinin de farmakolojik potansiyeli bildirilmiştir (Rane ve ark., 2014).

Zhang ve ark. tarafından EGFR kinaz inhibitörleri olarak bir dizi yeni şalkon tiyosemitkarbazit türevi tasarlanıp, sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında bileşik **4r** (Şekil 1.49), HepG2 için $IC_{50} = 0.78 \pm 0.05 \mu M$ ve EGFR için $IC_{50} = 0.35 \mu M$ konsantrasyonlarla pozitif kontrolle karşılaştırılabilir güçlü aktivite sergilemiştir. Ayrıca, bileşiklerden bazılarının HepG2'ye karşı iyi antiproliferatif aktiviteye de sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda; tümör büyümesini güçlü inhibe edici aktiviteye sahip bileşik **4r**'nin potansiyel bir antikanser ajan olabileceği değerlendirilmiştir (Zhang ve ark., 2011).

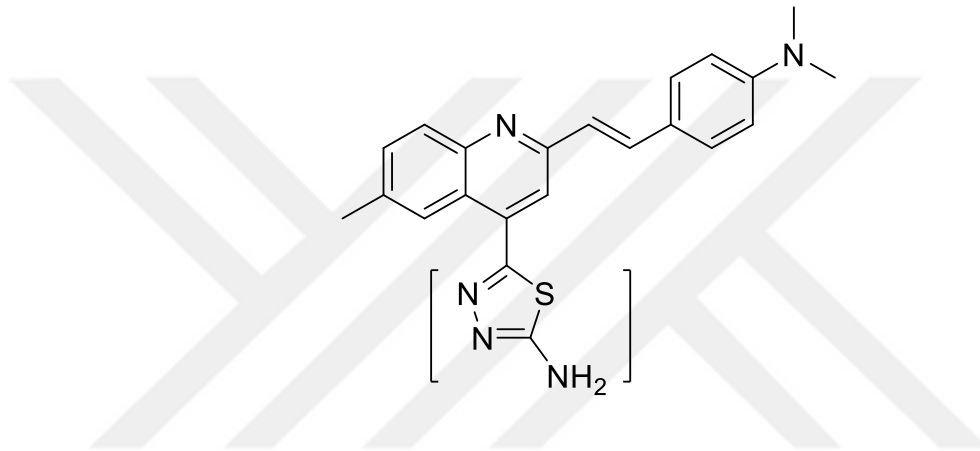


Şekil 1.49. Şalkon türevi 4r bileşiği

1.5. EGFR İnhibitörü Tiyadiazoller

1,3,4-Tiyadiazol, antibakteriyel, antitüberküloz, karbonik anhidraz inhibitörü ve antiülser olarak klinik kullanımı yanında antienflamatuar, analjezik, antiepileptik, antiviral gibi farklı biyolojik aktiviteler de gösteren bir hetero halkadır (Jain ve ark., 2013).

El-Sayed ve ark. tarafından yeni bir seri 4,6-süstitüe 2-(4-(dimetilamino)stiril) kinolin türevi sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin antineoplastik aktivitesi, HepG2 ve HCT116 kanser hücre hattına karşı MTT deneyi ile incelenmiştir. En güçlü antineoplastik etki gösteren tiyadiazol yapısındaki bileşik **4b** (Şekil 1.50) ve diğer bileşiklerin EGFR inhibitör özellikleri değerlendirilmiştir. *In vitro* EGFR taraması, bileşik **4b** referans ilaçlar sorafenib ($IC_{50}=1.14 \mu M$) ve erlotinib ($IC_{50}=0.1 \mu M$) ile karşılaştırıldığında EGFR'ye karşı orta düzeyde inhibisyon ($IC_{50}= 16.01-1.11 \mu M$) sergilediği bildirilmiştir (El-Sayed ve ark., 2018).



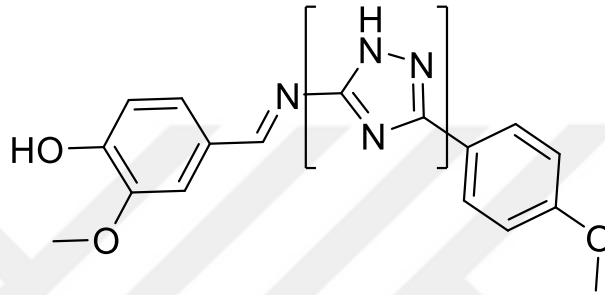
Şekil 1.50. EGFR inhibisyon aktivite gösteren tiyadiazol türevi 4b bileşiği

1.6. EGFR İnhibitörü Triazoller

1,2,4-Triazoller antibakteriyel, antifungal, antikanser, anti-tüberküloz, antienflamatuar, analjezik, antiviral, anti-nosiseptif, antikonvülsan, antihelmentik, antioksidan, üreaz ve lipaz inhibitörleri, hipoglisemik, anti-migren, anti-proliferatif, sedatif, kas gevşetici ve anti-HIV aktivitelere sahip önemli bir bileşik grubudur (Shneine ve Alaraji, 2016; Kaur ve Chawla, 2017).

El-Sherief ve ark. triazol halkası taşıyan bileşikler sentezleyip, insan pankreas kanseri hücre hücreleri (Panc-1), pankreatik karsinom hücreleri (PaCa-2), kolon kanseri hücreleri (HT-29) ve akciğer kanseri hücreleri (H-460) propidyum iyodür (PI)

floresan deneyi kullanılarak sitotoksik etkilerini test etmiştir. Bileşik **13a** (Şekil 1.51), EGFR, B-Raf ve tübülün antikanser hedeflerine karşı değerlendirilmiştir. Bileşikler test edilen hücre hatlarına karşı kayda değer ($IC_{50}=1.3-5.9$ uM) antiproliferatif etki göstermiştir. Antikanser tarama testinde en düşük IC_{50} değeri gösteren bileşik **13a**, EGFR, B-Raf kinaz ve tübülün dahil olmak üzere bilinen üç antikanser hedefine karşı test edilmiştir. Bileşik **13a** $IC_{50} = 0.7$ ve 1.9 uM ile B-Raf ve EGFR kinazlara karşı en yüksek aktivite göstermiştir (El-Sherief ve ark., 2019).



Şekil 1.51. Triazol halkası taşıyan EGFR inhibitörü bileşik 13a

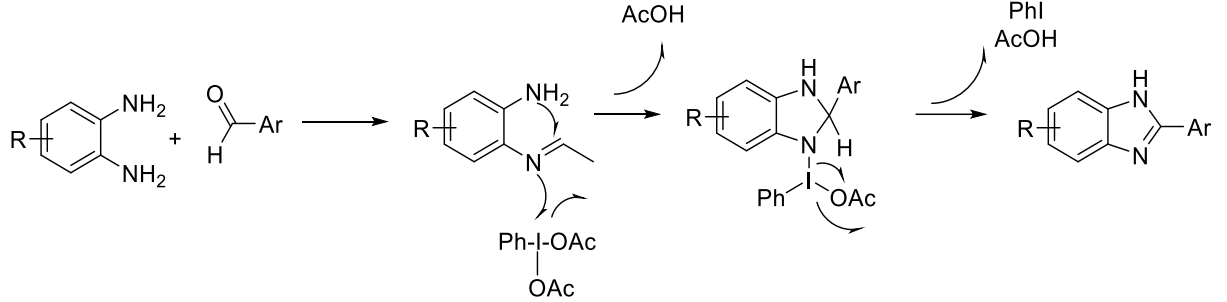
1.7. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Bu bölümde benzimidazol halkasının sentezinde için kullanılan başlangıç maddesine göre çeşitli sentez yöntemleri verilmiştir.

1.7.1. Sübstitüe Aldehit ve *o*-Fenilendiamin (OFD) Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

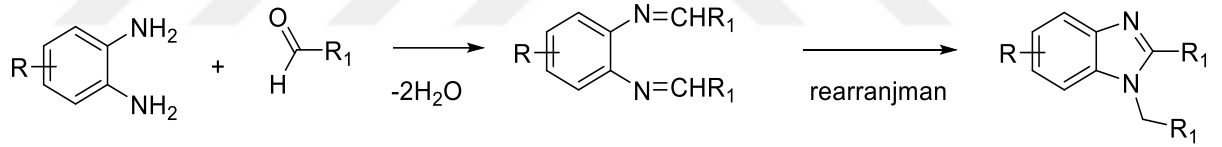
2.Konumundan sübstitüe benzimidazoller OFD'in aromatik/alifatik aldehit ile oksidatif koşullarda reaksiyonu ile elde edilmektedir. Oksidasyon, hava varlığında veya $PhI(OAc)_2$ gibi oksitleyici ajan ile daha kolay gerçekleştirilebilmektedir (Alamgir ve ark., 2007). Bu yöntemde, OFD'in $PhI(OAc)_2$ varlığında, su veya alkol çözeltisinde aldehit ile reaksiyonu ile 2. konumundan sübstitüe benzimidazoller

yüksek verimlerle elde edilmiştir. Aldehitin OFD'in amin gruplarından biri ile reaksiyonuyla Schiff bazı, ardından siklizasyon ile ürün oluşmaktadır (Şekil 1.52).



Şekil 1.52. Oksitleyici ajan $[\text{PhI}(\text{OAc})_2]$ ile katalize edilen benzimidazol oluşum mekanizması.

Oksitleyici bir ajan olmadan OFD ve aldehit reaksiyonu ile, 2-süstitüe benzimidazoller veya aldiminler (Şekil 1.53) oluşmakta; bu reaksiyonda bazı durumlarda aldiminler, bazı durumlarda 2-süstitüe benzimidazoller majör bazen de her iki form eşit miktarlarda oluşmaktadır (Smith ve Ho, 1971).



Şekil 1.53. Benzimidazollerin katalizör yokluğunda aldiminik ara maddeler yoluyla sentezi.

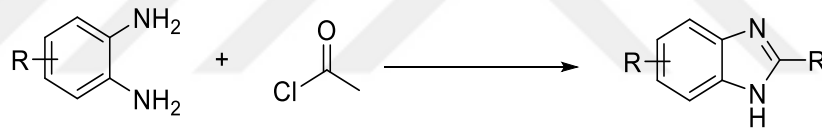
Rao, Smith ve ark. benzimidazolleri sentezlemek için basit ve etkili bir yöntem olarak OFD ve aldehitler arasındaki reaksiyonu bağımsız olarak gözden geçirmiştir (Smith ve Ho, 1971). Süstitüe edilmiş OFD'nin farklı oksitleyici ajanlar $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ veya $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, sülfamik asit, $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HCl}$, FeBr_3 , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, LaCl_3 , $\text{H}_5\text{IO}_6\text{-SiO}_2$, $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$, HgO , kloranil, MnO_2 ve I_2/TBHP kullanılarak alkil veya aril 2-süstitüe benzimidazoller mükemmel verimlerle elde edilmiştir (Şekil 1.54) (Kamanna, 2019).



Şekil 1.54. OFD ve aldehitlerden benzimidazol türevlerinin sentezi.

1.7.2. Aril/alkil/heterosiklik Asit Klorürün OFD ile Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

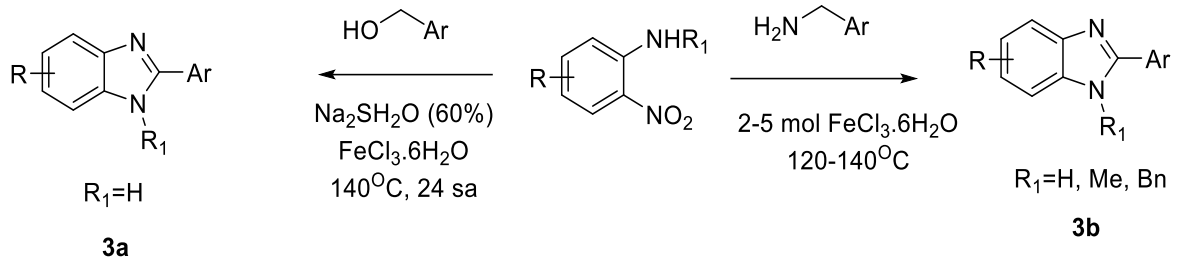
OFD'in asit klorür türevi ile muamele edilmesiyle elde edilen mono-açılennmiş ürün, gliserol, iyonik sıvı [Hbim]BF₄, tarımsal atık ekstrakt WEPBA, heteropoliasit, BF₃.Et₂O, zeolit, KF-Al₂O₃ gibi sulu asitler/çözücüler içerisinde ısıtma gibi çeşitli koşullar altında siklodehidrasyona tabi tutulmasıyla yeşil metotlarla benzimidazol sentezi gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.55) (Bachhav ve ark., 2011; Nadaf ve ark., 2004; Heravi ve ark., 2006).



Şekil 1.55. OFD ve açıl klorür türevleri ile benzimidazol sentezi.

1.7.3. Sübstitüe Alkol veya Aminlerin o-Nitroarilaminlerle Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

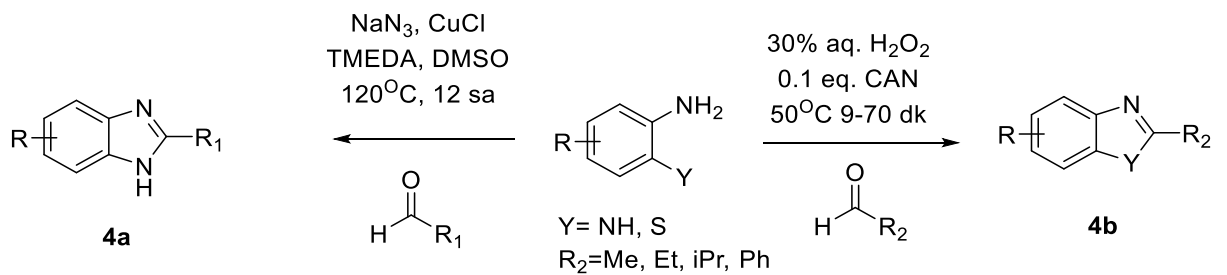
Tek bir aşamada benzimidazol sentezi için çeşitli indirgeyici/redoks ajanları (FeCl₃ gibi) kullanarak, o-nitroarilaminlerin sübstitüe alkol veya aminler (Şekil 1.56) ile reaksiyonu sonucu oldukça iyi verimde benzimidazol türevleri (3a, 3b) elde edilmiştir. (Heravi ve ark., 2006).



Şekil 1.56. *o*-nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi.

1.7.4. *o*-Süstitüe Arilaminler ve Aldehit/Etilasetoasetat Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

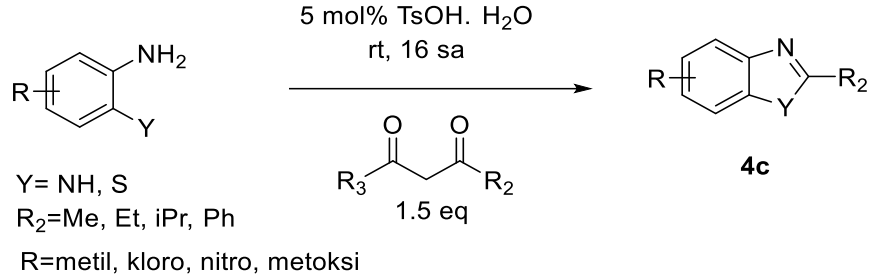
Benzimidazol sentezi; 2. konumunda halojen içeren anilin, aldehit ve NaN_3 reaksiyonu ile elde edilmiştir (Şekil 1.57) (Kim ve ark., 2011). Tetrametiletilendiamin (TMEDA) (%5 mol) ve CuCl (%5 mol) ile katalize edilen tepkimede 120°C 'de DMSO içinde reaksiyona sokularak iyi verimle ürün (**4a**) elde edilmiştir. Reaksiyon alifatik ve heterosiklik aldehitlerle iyi verimle yürürken, ester, nitro ve kloro gibi fonksiyonel gruplar içeren aromatik aldehitlerle orta verimle elde edilebilmektedir. Bahrami ve ark. tarafından katalitik redoks aracılı oksidasyonda ($\text{Ce(IV)/Ce(III)-H}_2\text{O}_2$) 1,2-fenilendiamin/2-tiyolanilin ile aromatik aldehitlerin reaksiyonuyla elde edilmiştir (**4b**) (Bahrami ve ark., 2008).



Şekil 1.57. 2-Haloanilin türevlerinden benzimidazol sentezi.

Bao ve ark. tarafından 2-amino anilinin etilasetoasetat (EAA) ile Brønsted asit katalizli (TsOH) siklizasyon reaksiyonu oksidan, metal ve radyasyon içermeyen koşullar altında gerçekleştirilmiştir (**4c**) (Şekil 1.58). Bu yöntemde, metil, kloro, nitro

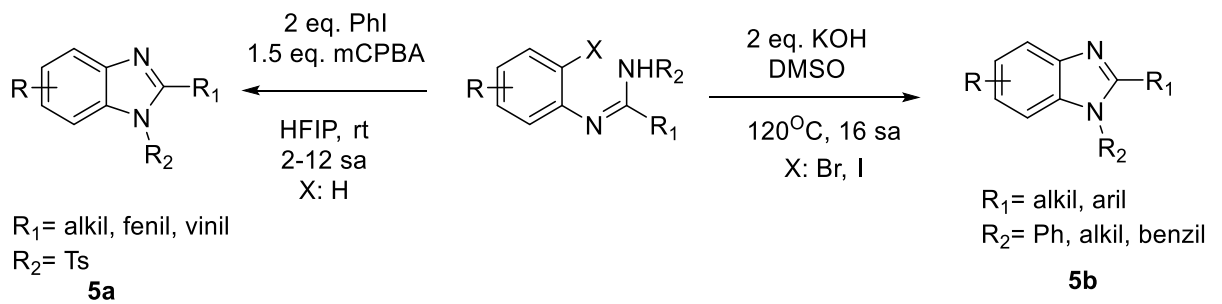
ve metoksi gibi farklı gruplar içeren 2-sübstitüe benzimidazoller elde edilebilmektedir (Mayo ve ark., 2014).



Şekil 1.58. Benzimidazol sentezi için tek potlu üç bileşenli reaksiyon.

1.7.5. N-sübstitüe Amidinlerin C-H Aminasyonu ile Benzimidazol Sentezi

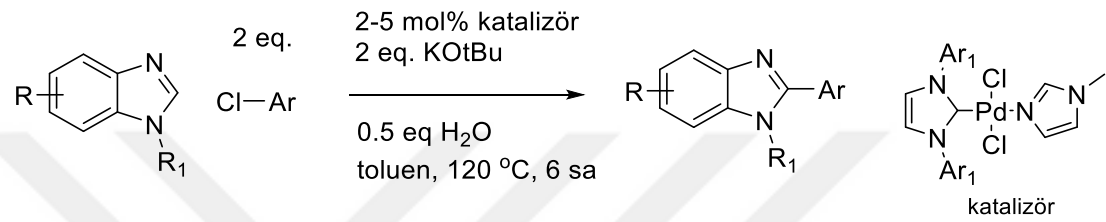
Yüksek verimle 1,2-disübstitüe benzimidazolleri elde etmek için meta-kloroperbenzoik asit (*m*-CPBA) varlığında, katalizör olarak iyodobenzen kullanılarak N''-aril-N'-tosil/N'-metilsülfonilamidin ve N,N'-bis(aril)amidinlerin oksidatif C-H aminasyonu bildirilmiştir (**5a**) (Alla ve ark., 2013). Alternatif olarak, diğer bir araştırmada, 120°C'de DMSO içinde KOH varlığında amidinlerin intramoleküler N-arilasyonu ile benzimidazollerin eldesi (**5b**) rapor edilmiştir (Şekil 1.59) (Baars ve ark., 2014).



Şekil 1.59. N-sübstitüe amidinler kullanılarak benzimidazollerin sentezi.

1.7.6. Benzimidazolden 2-süstitüe (hetero) Aril Benzimidazol Sentezi

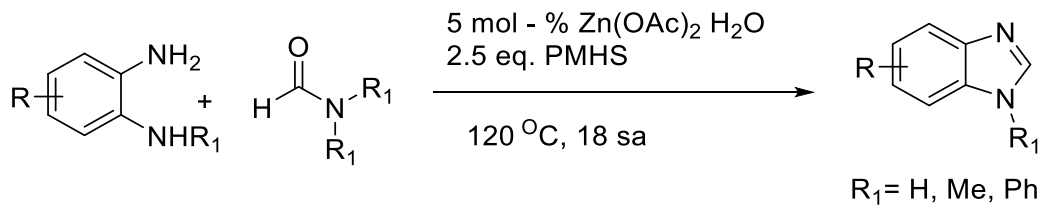
Shao ve ark. NHC-Pd(II)-Im kompleksi varlığında doğrudan C-H bağı arilasyonu yoluyla benzimidazollerin sentezini bildirmiştir. Yöntem, 2-(heteroaril benzimidazoller) yüksek verimlerde elde etmek için çeşitli aktive ve deaktive (hetero) aril klorürlerle yürümekte, benzimidazollerin direkt C-H bağı arilasyonu için kolay ve alternatif bir metot olarak kabul görmektedir (Şekil 1.60) (Gu ve ark., 2014).



Şekil 1.60. 2-süstitüe(hetero)aril benzimidazollerin sentezi.

1.7.7. N-süstitüe Formamit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

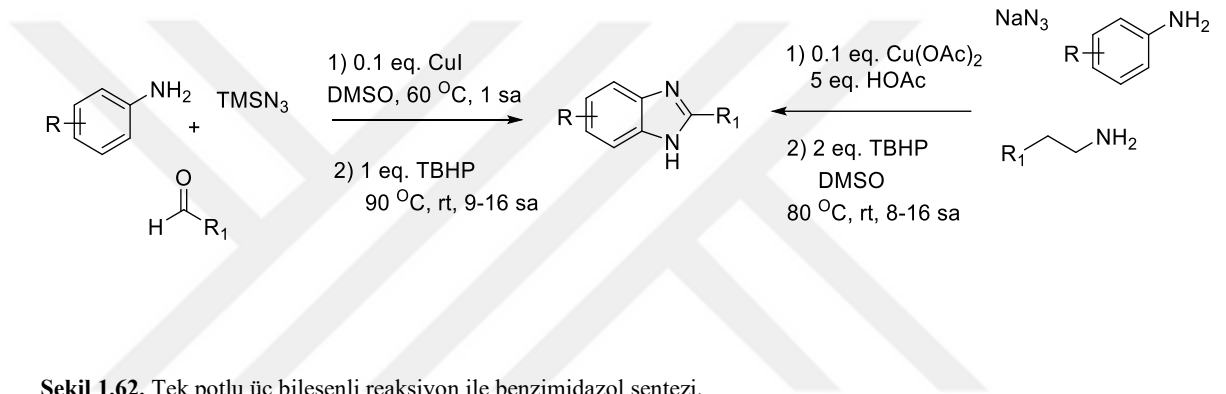
Bhanage ve ark. poli(metilhidrosiloksan) (PMHS) varlığında çinko asetatla katalize edilmiş siklizasyonda çeşitli OFD ve N-süstitüe formamitler kullanarak benzimidazol türevlerinin tek basamakta sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 1.61) (Nale ve Bhanage, 2015).



Şekil 1.61. Benzimidazolkerin N-süstitüe formamitlerden eldesi.

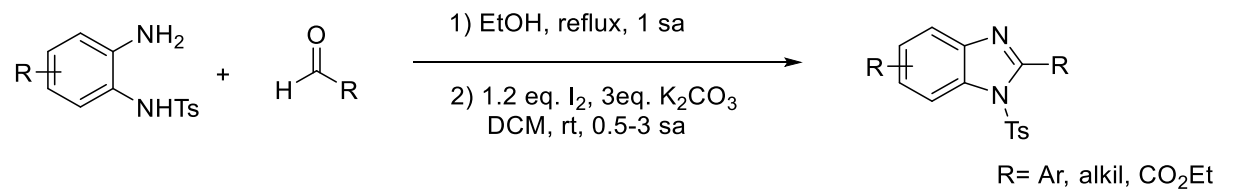
1.7.8. Üç Bileşenli Reaksiyon ile Benzimidazol Sentezi

Punniyamurthy ve ark, N-aril iminlerin bakır katalizli tek potlu, üç bileşenli reaksiyonunu bildirmiştir (Şekil 1.62). Buradaki imin, metal şelatı oluşturularak yönlendirici grup olarak işlev görüp geniş substrat kapsamı ve çeşitliliği ile benzimidazole dönüşmektedir. Ayrıca, aynı grup orta sıcaklıkta *tert*-butil hidroperoksit (TBHP) varlığında anilin ve primer alkil aminlerin, NaN₃ ve Cu(OAc)₂ katalize edilmesiyle oksidatif çapraz bağlanması rapor edilmiştir (Mahesh ve ark., 2015; Krupa ve ark., 2016).



1.7.9. 1,2-Disüstitüe Benzimidazol Sentezi

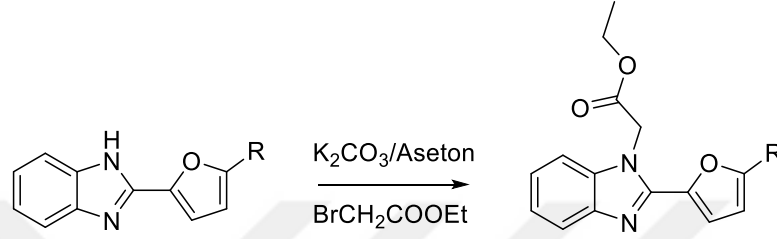
Chang ve ark. bazik koşullar altında moleküler iyot kullanılarak moleküller arası C-H amidasyonu gerçekleştirmiştir (Şekil 1.63). Gerekli imin substratları, aldehitlerin OFD türevleri ile reaksiyonuyla hazırlanmıştır. (Şekil 1.56) (Hu ve ark., 2017).



Şekil 1.63. Moleküler iyot katalizörlüğünde 1,2-disüstitüe benzimidazolün sentezi.

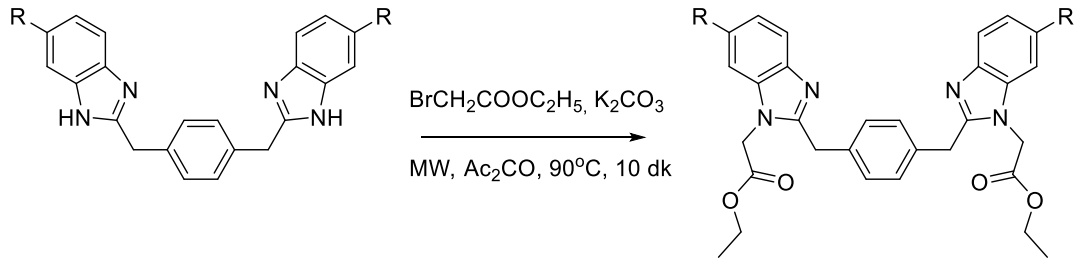
1.8. Etil 2-(2-fenil/süstitüefenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat Sentez Yöntemleri

Temirak ve ark. K_2CO_3 varlığında susuz aseton içinde benzimidazolün etil 2-bromoasetat ile reaksiyonu (Şekil 1.64) sonucu ester türevini elde etmiştir (Temirak ve ark., 2014).



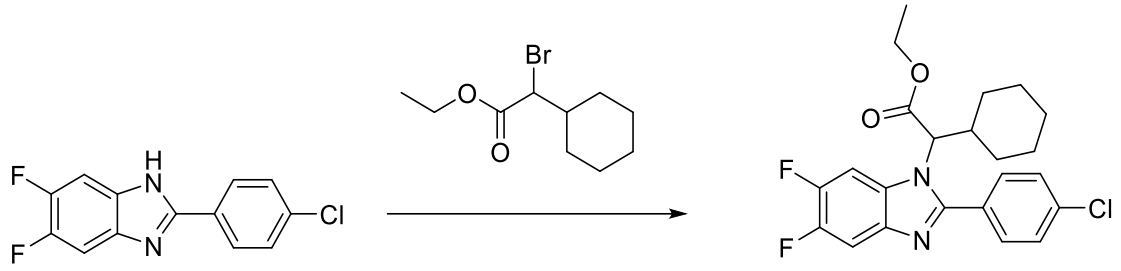
Şekil 1.64. K_2CO_3 katalizörü ile etil 2-(2-süstitüefuran-2-il-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat sentezi

Kahveci ve ark. da aynı reaksiyonu başka bir benzimidazol türevine mikrodalgada uygulamış ve başarılı sonuç elde etmiştir (Şekil 1.65) (Kahveci ve ark., 2014).



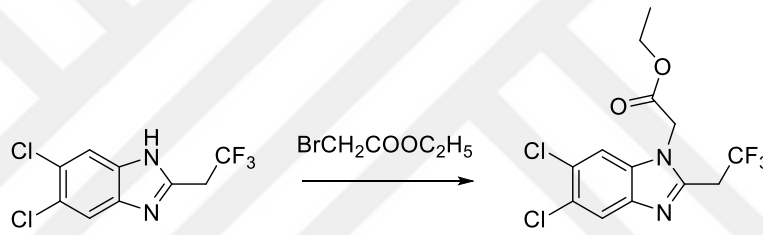
Şekil 1.65. Mikrodalga yöntemi ile etil dietil 2,2'-((1,4-fenilenbis(metilen))bis(1*H*-benzimidazol-2,1-diil))diasetat sentezi

Richter ve ark. 2-(4-klorofenil)-5,6-difloro-1*H*-benzimidazol ile bromosikloheksilasetik etil esterini $CsCO_3$ katalizörlüğünde reaksiyona sokarak ilgili ester türevini elde etmiştir (Şekil 1.66) (Richter ve ark., 2011).



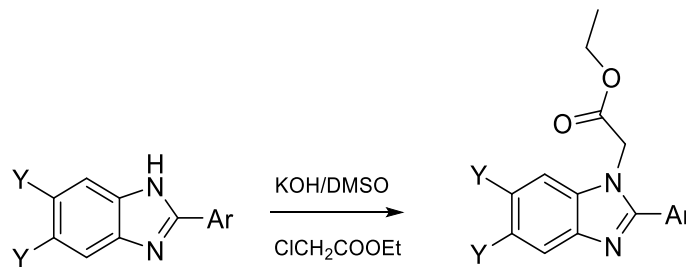
Şekil 1.66. CsCO₃ katalizörü ile etil 2-(2-(4-klorofenil)-5,6-difloro-1H-benzimidazol-1-il)-2-sikloheksilasetat sentezi

Ng ve ark. 2-(2,2,2-Trifloroetil)-5,6-diklorobenzimidazol, sodyum hidrür (%60 yağ) varlığında etil bromoasetat ile reaksiyona sokularak istenen ester türevi elde edilmiştir (Şekil 1.67) (Ng ve ark., 2007).



Şekil 1.67. NaH katalizörü ile 1-süstitüe-2-(2,2,2-Trifloroetil)-5,6-diklorobenzimidazol sentezi

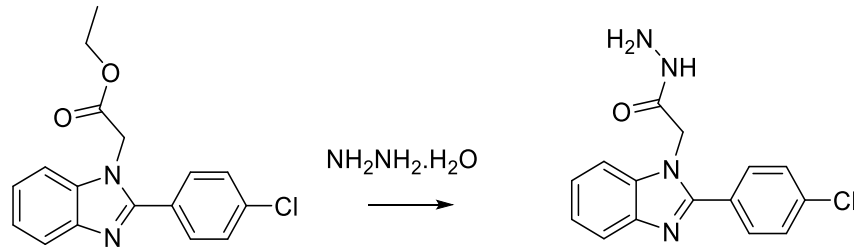
Ayhan-Kılıcıl ve ark. potasyum hidroksit varlığında 5,6-Dikloro-2-[3,4-dimetoksifenil]-1H-benzimidazol'un etilkloroasetat ile reaksiyonuyla istenen ester türevlerine ulaşmıştır (Şekil 1.68) (Ayhan-Kılıcıl ve ark., 2007).



Şekil 1.68. KOH katalizörü ile etil 2-(2-süstitüefenil-2-il-1H-benzimidazol-1-il)asetat sentezi

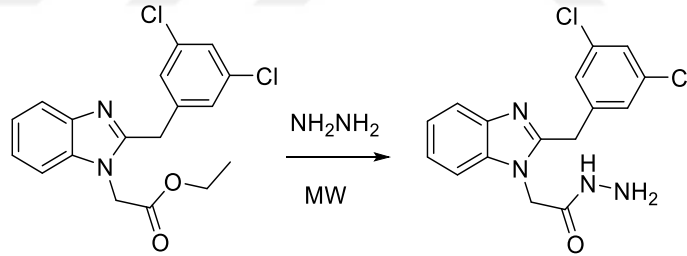
1.9. 2-(2-Fenil/sübstütüefenil-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit Sentez Yöntemleri

Ester bileşiğinin hidrazin monohidrat ile etanol içinde reaksiyonuyla asetohidrazit türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.69) (Ayhan-Kilcigil ve ark., 2004).



Şekil 1.69. 2-(2-sübstütüefenil-2-il-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit sentezi

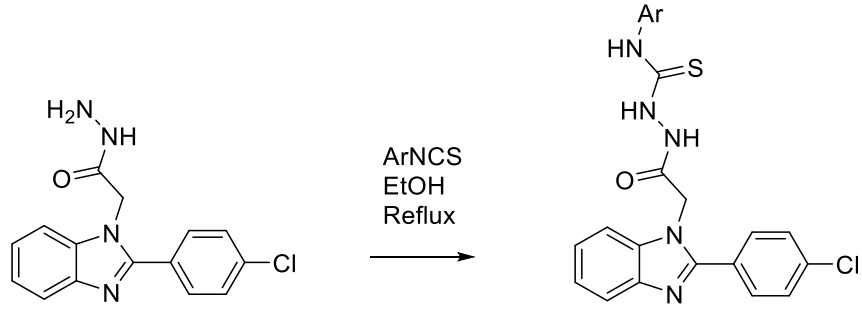
Özil ve ark. da aynı reaksiyonu mikrodalga sentez yöntemi kullanarak gerçekleştirmiş ve başarılı sonuç elde etmiştir (Şekil 1.70) (Özil ve ark., 2016).



Şekil 1.70. Mikrodalga yöntemi ile 2-(2-sübstütüefenil-2-il-1H-benzimidazol-1-il)asetohidrazit sentezi

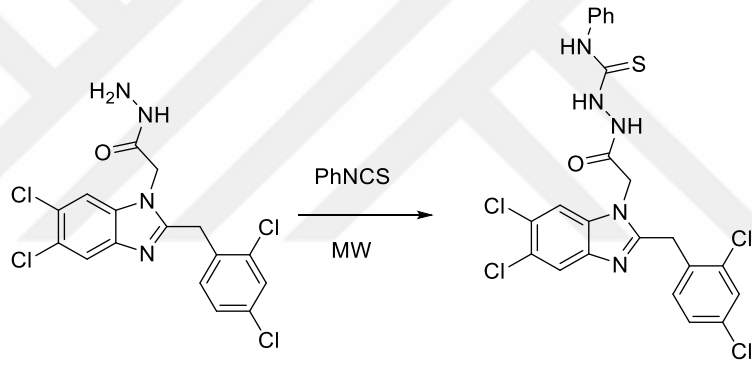
1.10. 2-(2-(2-Fenil/sübstütüefenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-sübstütüehidrazin-1-karbotiyoamit Sentez Yöntemleri

Asit hidrazit ve ilgili izotiyosiyanat bileşiğinin reaksiyonuyla tiyosemikarbazit türevi elde edilmiştir (Şekil 1.71) (Ayhan-Kilcigil ve ark., 2004).



Şekil 1.71. Tiyosemikarbazit genel sentez yöntemi

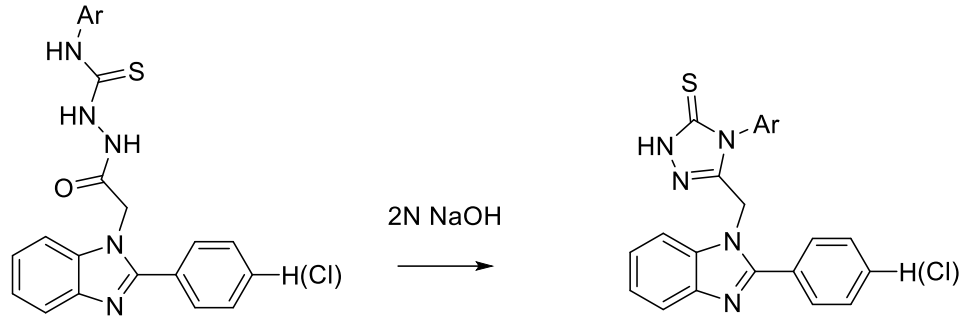
Hidrazit türevi benzimidazol ve fenil izotiyosiyanat'ın 120°C'de mikrodalga reaksiyonu ile da tiyosemikarbazit türevi benzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.72) (Ozil ve ark., 2016).



Şekil 1.72. Mikrodalga yöntemi ile tiyosemikarbazit sentezi

1.11. 5-((2-fenil/süstitüefenil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-süstitüe-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Sentez Yöntemleri

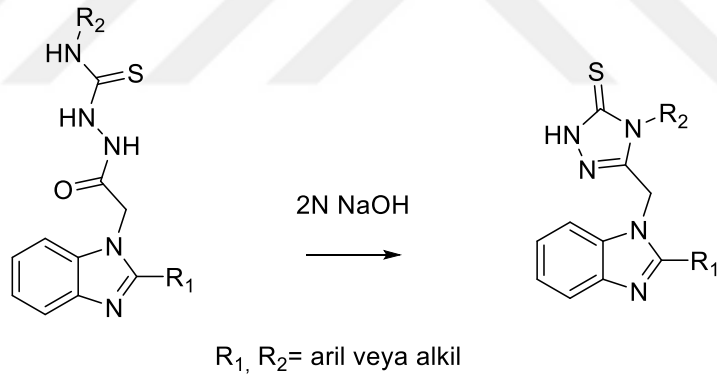
Tiyosemikarbazit bileşiğinin konsantre sülfirik asit varlığında siklizasyonu ile (Şekil 1.73) tiyadiazol türevleri elde edilmektedir (Kilcigil ve ark., 2005).



Şekil 1.73. Asit ortamda tiyosemikarbazitin tiyadiazole siklizasyonu

1.12. 5-((2-fenil/süstitüefenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-4-süstitüe-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon Sentez Yöntemleri

Etanol içindeki tiyosemikarbazit bileşiklerinin 2N NaOH varlığında siklizasyonu ile triazol tiyon türevleri elde edilmektedir (Ayhan-Kilcigil ve ark., 2004).



Şekil 1.74. Bazik ortamda tiyosemikarbazitin triazole siklizasyonu

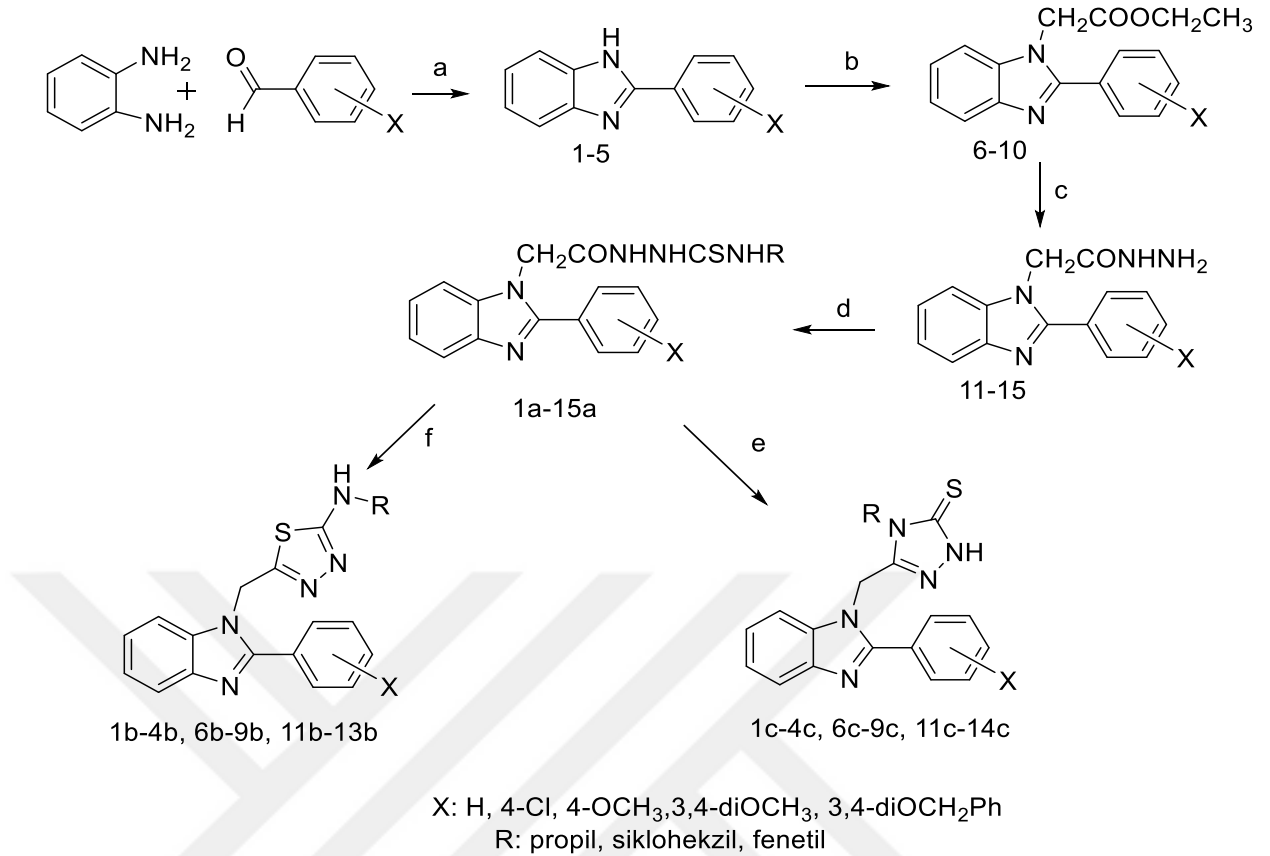
2.2. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

2.2.1. 2-(Fenil/süstitüefenil)-1*H* Benzimidazol Asetohidrazit Türevlerinin Sentezi

Şekil 2.2. de verilen bileşik **1-5**'in sentezi için ilk olarak uygun benzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ile muamelesi sonucu benzaldehit tuzu elde edilir. 1 mmol *o*-fenilendiamin ile 1.25 mol benzaldehit tuzu DMF içerisinde 110 °C'de 5 saat reflux edildikten sonra reaksiyon ortamına su eklenerek çöktürölüp, süzölür ve etanolden kristallendirilir.

Bileşik **6-10**'nun sentezi için toz haline getirilmiş 1 g KOH/10 ml DMSO 0°C'de 15 dk karıştırılır ve üzerine 4.2 mmol uygun benzimidazol türevi (**1-5**) eklenir, 1 sa. karıştırılıp üzerine 0°C'de 1.2 ml $\text{ClCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ eklenir. Reaksiyon İTK ile kontrol edilir ve su ilave edilerek reaksiyon sonlandırılır. Sulu tabaka eter ile ekstre edilir, eterli tabakalar birleştirilir ve eter uçurulduktan sonra kalan ham ürün etanolden kristallendirilir.

Bileşik **11-15**'in sentezi için 4 ml hidrazin hidrat ve 1.5 mol benzimidazol asetik asit etil esteri (**6-10**) 5 ml etanol içerisinde 4 saat reflux edilir reaksiyon bitişİ İTK ile kontrol edilir. Soğutulup üzerine su eklenerek çöktürölür, süzölür ve etanolden kristallendirilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Tasarlanan bileşiklerin genel sentez yöntemi

Re ajanlar; a) Na₂S₂O₅ b) ClCH₂COOEt/KOH c) NH₂NH₂ d) RNCS f) H₂SO₄ e) NaOH

2.2.2. 2-(2-(2-(Fenil/sübstüefenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-propil/sikloheksil/fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit Türevlerinin Sentezi

Bileşik **1a-15a** için, 1 mmol asit hidraziti (**11-15**) 20 ml etanolde çözülüp, üzerine propil/sikloheksil/fenetil izotiyosyanat (1.1 mmol) eklenir ve 3 saat reflux edilir. Etanol veya izopropanolden kristallendirilir.

2.2.3. 5-((2-(Fenil/sübstitüefenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-propil/sikloheksil/fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin Türevlerinin Sentezi

Bileşik **1b-4b**, **6b-9b**, **11b-13b**'nin sentezi için, 3.5 mmol uygun tiyosemikarbazit türevi 10 ml der. H₂SO₄ içerisinde buz banyosunda karıştırılır. Daha sonra oda sıcaklığında 10 dk daha karıştırılır, süre sonunda yavaşça buz üzerine dökülüp, sulu amonyak ile pH=8'e ayarlanır ve süzülür. Su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir.

2.2.4. 5-((2-(Fenil/sübstitüefenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-propil/sikloheksil/fenetil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon Türevlerinin Sentezi

Bileşik **1c-15c**'nin sentezi için, 3.5 mmol uygun tiyosemikarbazit türevi 10 ml 1N NaOH'da çözülüp 1 saat reflux edilir. Reaksiyon karışımı soğutulup, 1N HCl ile pH=6'ya ayarlanır. Çökelti süzülüp su ile yıkanır ve etanolden kristallendirilir (Şekil 2.2).

2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.3.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF254 (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmış, lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı veren Camag UV Lambasından yararlanılmıştır.

Çizelge 2.1. İTK çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

	Solvanlar	Oran
1	Hekzan : Etilasetat	1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1
2	Kloroform : metanol	10:0.5, 10:1

2.3.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime nokta tayinleri, Buchi B540 cihazı kullanılarak kapiller yöntemle yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.3.3. Spektral Analizler

2.3.3.1. Kütle (Mass) Analizleri

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

2.3.3.2. NMR Analizleri

^1H , ^{13}C NMR analizleri, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak CDCl_3 ve DMSO-d_6 kullanılmıştır.

2.3.4. Elementel Analiz

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

2.3.5. X-Işınları Kristalografik İncelemeleri

X ışınları kristalografik incelemeleri Bruker APEX-II CCD kırınım metresi gerçekleştirilmiştir.

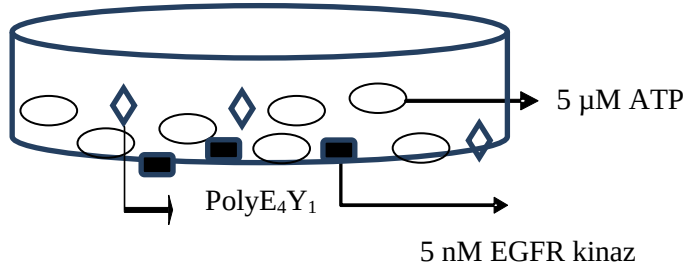
2.4. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

1,2-fenilendiamin (Merck), sodyum metabisüfit (Riedel-de Haen), 4-klorobenzaldehit (Sigma-Aldrich), 4-metoksibenzaldehit (Sigma-Aldrich), benzaldehit (Sigma-Aldrich), 3,4-dimetoksibenzaldehit (Sigma-Aldrich), 3,4-dibenziloksibenzaldehit (Sigma-Aldrich), dimetilformamit (Fluka), etil kloroasetat (Sigma-Aldrich), potasyum hidroksit (Sigma-Aldrich), dimetilsülfoksit (Merck), dietileter (Merck) hidrazin hidrat (Merck), etanol (Sigma-Aldrich), metanol (Merck), izopropanol (Merck), etil asetat (Sigma-Aldrich), sikloheksil isotiyosyanat (Sigma-Aldrich), propil isotiyosyanat (Sigma-Aldrich), fenetil isotiyosyanat (Sigma-Aldrich), sodyum hidroksit (Sigma-Aldrich) ve sülfirik asit (Fluka) kullanılmıştır.

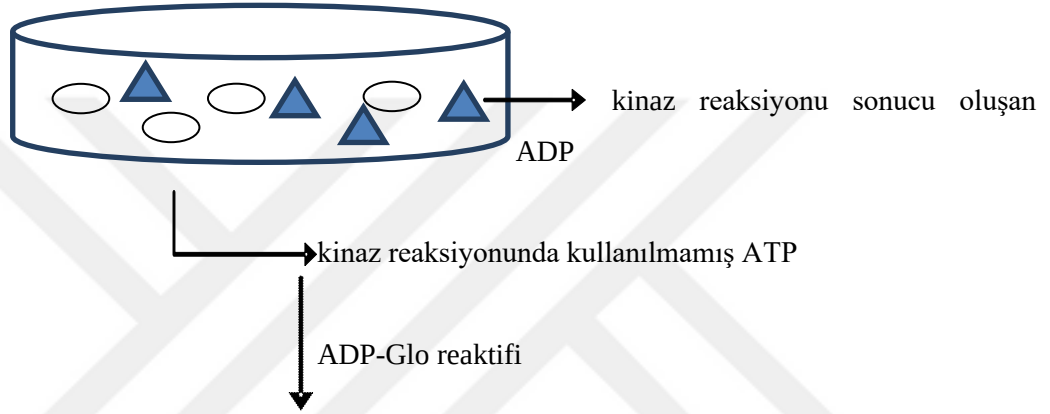
2.5. EGFR Kinaz İnhibitör Aktivite Tayini

EGFR kinaz aktivitesinin saptandığı yöntem, EGFR kinaz reaksiyonu ile oluşan ve luminesans özellik gösteren ADP ölçümü esasına dayalıdır (ADP-Glo™, Promega). Bu yöntem homojen ve *high-throughput* özelliktedir ve ADP oluşturan herhangi bir kinaz (kinaz ya da ATPaz) reaksiyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Çalışmaların tümünde, rekombine insan EGFR kinaz (Promega) ve PolyE4Y1 substratı kullanılmıştır. Bu protokol reaksiyon ortamında 1mM'a kadar ATP kullanılarak gerçekleştirilebilir. EGFR kinaz etkinliğini inhibe etmesi beklenen maddelerin test edilmesinden önce kullanılacak EGFR kinaz enzimi miktarı, substrat miktarı ve ATP konsantrasyonu optimize edilmiştir.

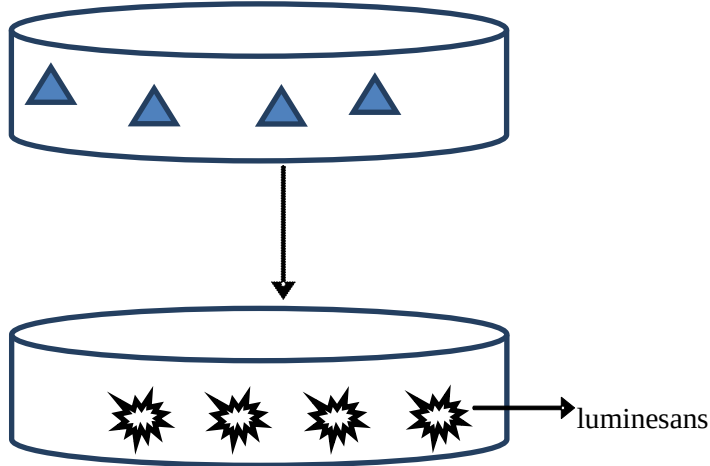
1. EGFR kinaz reaksiyonu



2. ATP tüketilmesi



3. ADP Ölçümü



Şekil 2.3. EGFR kinaz aktivitesi ölçümü

Deney üç aşamalıdır. İlk aşamada, 25 μ l'lık toplam reaksiyon hacminde ön denemelerle belirlenmiş olan 5 ng EGFR kinaz ve 5 μ M ATP kullanılmıştır. EGFR'nin kinaz aktivitesi ile fosforile ettiği PolyE₄Y₁ substratı 1 μ g miktarda eklenmiştir. İkinci

aşamada, kinaz reaksiyonu sonrasında kullanılmamış olan ATP, ADP-Glo reaktifi eklenmesiyle tüketilmiştir. Üçüncü aşamada ise reaksiyon ortamında kinaz reaksiyonunda oluşan ve luminesans özellik gösteren ADP ölçülmüştür. Deneysel işlemler Şekil 2.3'te şematize edilmiştir.

İnhibitör etkinlik, maksimum enzim aktivitesinin ölçüldüğü reaksiyonlarla (EGFR kinaz, PolyE₄Y₁, ATP ve çözücü içermektedir) karşılaştırılarak belirlenmiştir. Bu reaksiyonlarda elde edilen luminesans %100 EGFR aktivitesinin ölçütüdür. İnhibitör etkinliğin değerlendirildiği reaksiyonlarda EGFR kinaz, PolyE₄Y₁ ve ATP'ye ek olarak erlotinib ya da sentezlenen bileşikler bulunmaktadır.

2.6. Moleküler Doking Çalışmaları

2.6.1. Ligant hazırlanması

Bileşiklerin kimyasal yapısı ChemDraw 17.1 kullanılarak çizilmiştir. Ligantların hazırlanmasında LigPrep modülü kullanılmıştır. Alan kuvvetleri için OPLS3 tercih edilmiştir. İyonizasyon, olası durumlar hedef pH: 7.00±2.00 aralığında Epik kullanılarak gerçekleştirilmiş, tuzsuzlaştırılmış ve ardından tautomeri oluşturulmuştur.

2.6.2. Protein Hazırlanması

Protein hazırlanması, Import and Process, Review and Modify ve Refine olmak üzere 3 aşamada Protein Preparation Wizard modülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada, protein yapısı PDB'den alınıp, hidrojenler eklenmiştir. Metallerle bağ oluşturmama komutu, disülfid bağlarının oluşturulması, het gruplardan 5 Å uzaklıktaki su moleküllerinin silinmesi ve Epik kullanılarak pH: 7.00±2.00 het durumları oluşturulması ile pre-process edilmiştir. İkinci aşamada, uygun zincir

seçilmiş, su molekülleri ve ligant dışındaki diğer yapılar silinmiştir. S2 ile pH: 7.00'de tekrar durum oluşturulmuştur. Üçüncü aşamada, H bağı belirlenmesi, su numunesi oryantasyonu ile PROKA pH: 7.00 kullanılarak optimize edilmiştir. Sonunda OPLS3 alan kuvvetleri kullanıp minimize edilerek protein hazırlanmıştır.

2.6.3. Reseptör Grid Kutusu Oluşturulması

Grid kutusu (ligant bağlanma bölgesi), protein ligant kompleksindeki ligant atomlarından herhangi birine tıklanarak 20x20x20 Å boyutunda Receptor Grid Generation modülü ile oluşturulmuştur. 1M17 için: x: 22.014, y: 0.253, z: 52.794 olarak belirlenmiştir.

2.6.4. Ligant Doking

Daha önceden hazırlanan, ligant, protein ve grid kutusu kullanılarak, XP (extra precision) ile doking işlemi gerçekleştirilmiştir. Protein yapısı sabit, ligantlar ise esnek özellikte tercih edilmiştir. Tüm bileşiklerin doking skor, glide skor ve glide emodel skoru hesaplanmış ve iki/üç boyutlu ligant-protein etkileşimleri belirlenmiştir.

2.6.5. Prime MM-GBSA

Protein ve ligant etkileşimi sonucunda oluşan enerjinin ölçümü Prime MM-GBSA kullanılarak hesaplanmıştır. Ligantlar ve protein yapısı daha önce yapılan XP'den seçilmiştir. Solvatasyon modeli olarak VSGB ve alan kuvveti olarak OPLS3 tercih edilerek gerçekleştirilmiştir.

2.7. ADME Parametrelerinin Tahmini

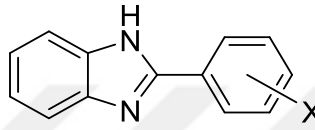
Sentezlenen bileşiklerin ADME parametreleri Maestro 10.5'te QikProp modülü kullanılarak hesaplanmıştır. Rotatable bağlar, moleküler ağırlık, toplam çözücüye erişilebilen hacim, çözünen madde tarafından sulu bir çözeltide su moleküllerine verilecek olan tahmini hidrojen bağı sayısı, sulu madde içindeki su moleküllerinden çözünen madde tarafından alınacak tahmini hidrojen bağı sayısı, tahmin edilen oktanol/su dağılım katsayısı, Van der Waals polar azot ve oksijen atomlarının yüzey alanı, Lipinski'nin beş kuralının ihlali sayısı ve Jorgensen'in üç özellik ve tanımlayıcı kuralının ihlali sayısı belirlenmiştir.



3. BULGULAR

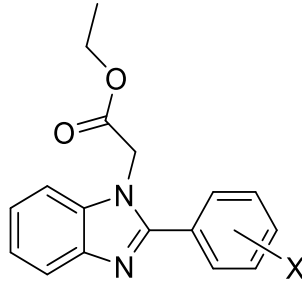
3.1. Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Bulguları

Başlangıç maddeleri ve ara ürünler olan benzimidazol, benzimidazol ester ve hidrazitlerinin genel formül, % verim ve ergime noktasına ait bilgiler aşağıdaki Çizelge 3.1-3.3'te verilmiştir.



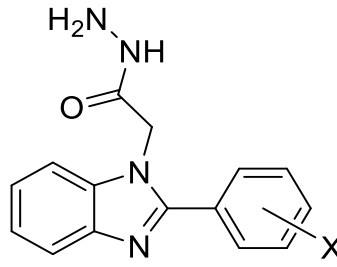
Çizelge 3.1. Sentezlenen 2-(fenil/süstitüefenil)-1H-benzimidazol türevleri

Bileşik	X	E.N. (° C)	% Verim
1	4-Cl	298-299 (299-301) (İbrahim ve ark., 2020)	88
2	4-OCH ₃	223-224 (224-226) (Li ve ark., 2014)	83
3	4-H	290-291 (290-292) (Rambabu ve ark., 2013)	85
4	3,4-diOCH ₃	229-230 (231-233) (Kalhor ve ark., 2019)	80
5	3,4-diOCH ₂ Ph	244 (244-246) (Celik ve ark., 2019)	72



Çizelge 3.2: Sentezlenen etil 2-(2-(fenil/süstitüefenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetat türevleri

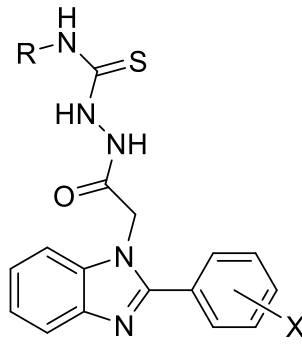
Bileşik	X	E.N. (° C)	%Verim
6	4-Cl	159-160 (158-159) (Jerchel ve ark., 1954)	64
7	4-OCH ₃	95-97 (96-97) (Kus ve ark., 2008)	57
8	4-H	111-112 (112-114) (Jerchel ve ark., 1954)	70
9	3,4-diOCH ₃	120-122 (121-122) (Celik ve ark., 2019)	67
10	3,4-diOCH ₂ Ph	128-129 (128-129) (Celik ve ark., 2019)	53



Çizelge 3.3: Sentezlenen 2-(2-(fenil/süstitüefenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetohidrazit türevleri

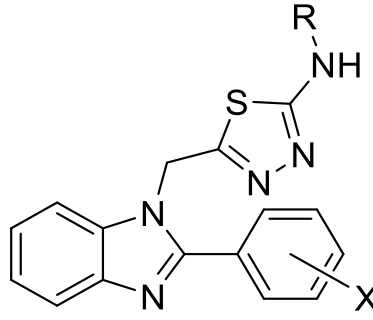
Bileşik	X	E.N. (° C)	%Verim
11	4-Cl	300-301 (298-299) (Jerchel ve ark., 1954)	92
12	4-OCH ₃	196-197 (197-198) (Kus ve ark., 2008)	89
13	4-H	202-204 (203-204) (Jerchel ve ark., 1954)	92
14	3,4-diOCH ₃	195-197 (195-196) (Celik ve ark., 2019)	87
15	3,4-diOCH ₂ Ph	241-242 (241-242) (Celik ve ark., 2019)	83

Benzimidazol asetohidrazit türevlerinden hareketle sentezlenen tiyosemikarbazit (Çizelge 3.4), tiyadiazol (Çizelge 3.5) ve triazol (Çizelge 3.6) türevlerinin genel formül ve süstitüentleri de aşağıda toplu olarak verilmiştir.



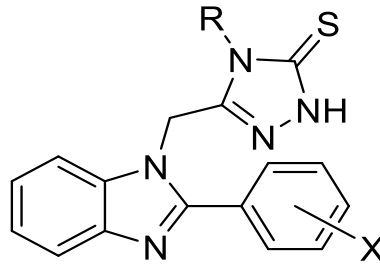
Çizelge 3.4 Sentezlenen tiyosemikarbazit türevi bileşikler

Bileşik	X	R
1a	4-Cl	sikloheksil
2a	4-OCH ₃	sikloheksil
3a	4-H	sikloheksil
4a	3,4-diOCH ₃	sikloheksil
5a	3,4-diOCH ₂ Ph	sikloheksil
6a	4-Cl	propil
7a	4-OCH ₃	propil
8a	4-H	propil
9a	3,4-diOCH ₃	propil
10a	3,4-diOCH ₂ Ph	propil
11a	4-Cl	fenetil
12a	4-OCH ₃	fenetil
13a	4-H	fenetil
14a	3,4-diOCH ₃	fenetil
15a	3,4-diOCH ₂ Ph	fenetil



Çizelge 3.5. Sentezlenen tiyadiazol türevi bileşikler

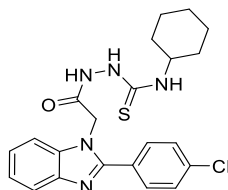
Bileşik	X	R
1b	4-Cl	sikloheksil
2b	4-OCH ₃	sikloheksil
3b	4-H	sikloheksil
4b	3,4-diOCH ₃	sikloheksil
6b	4-Cl	propil
7b	4-OCH ₃	propil
8b	4-H	propil
9b	3,4-diOCH ₃	propil
11b	4-Cl	fenetil
12b	4-OCH ₃	fenetil
13b	4-H	fenetil



Çizelge 3.6. Sentezlenen triazol türevi bileşikler

Bileşik	X	R
1c	4-Cl	sikloheksil
2c	4-OCH ₃	sikloheksil
3c	4-H	sikloheksil
4c	3,4-diOCH ₃	sikloheksil
6c	4-Cl	propil
7c	4-OCH ₃	propil
8c	4-H	propil
9c	3,4-diOCH ₃	propil
11c	4-Cl	fenetil
12c	4-OCH ₃	fenetil
13c	4-H	fenetil
14c	3,4-diOCH ₃	fenetil

3.1.1. 2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (1a)



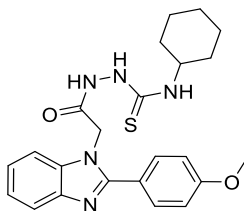
Verim 88%, E.N.: 242-246°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 1.08-1.23 (m, 5H, Al-H), 1.56-1.79 (m, 5H, Al-H), 4.04 (brs, 1H, N-CH), 4.97 (s, 2H, CH₂), 7.23-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.78 (m, 6H, Ar-H), 8.35, 9.21, 9.43, 9.59, 10.20 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 442.3 (M+H), 444.5 (M+2+H).

C₂₂H₂₄ClN₅OS (441,98) için Hesaplanan: C, 59.79; H, 5.47; N, 15.85; S, 7.25.
Bulunan: C, 59.77; H, 5.80; N, 15.76; S, 7.20.

3.1.2. 2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (2a)



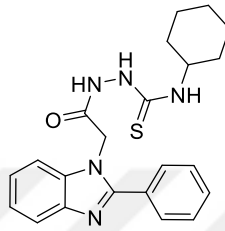
Verim 79%, E.N.: 230-233°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 1.03-1.07 (m, 1H, Al-H), 1.23-1.28 (m, 4H, Al-H), 1.59-1.82 (m, 5H, Al-H), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.09 (brs, 1H, N-CH), 4.98 (s, 2H, CH₂), 7.09 (dd, 2H, *J*_o=7.0 Hz, *J*_m=2.4 Hz, Ar-H), 7.23-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.72 (m, 4H, Ar-H), 8.39, 9.25, 9.49, 9.61, 10.22 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 438.3 (M+H).

C₂₃H₂₇N₅O₂S (437,56) için Hesaplanan: C, 63.13; H, 6.22; N, 16.01; S, 7.33. Bulunan: C, 63.01; H, 6.52; N, 15.56; S, 7.12.

3.1.3. N-Siklolohekzil-2-(2-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (3a)



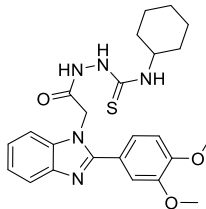
Verim 82%, E.N.: 229-230°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 1.03-1.82 (m, 10H, Al-H), 4.08 (brs, 1H, N-CH), 4.99 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.68-7.77 (m, 3H, Ar-H), 8.39, 9.25, 9.49, 9.61, 10.21 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 408.3 (M+H).

C₂₂H₂₅N₅OS (407,54) için Hesaplanan: C, 64.84; H, 6.18; N, 17.18; S, 7.87. Bulunan: C,64.92; H,6.48; N,17.04; S,7.83.

3.1.4. N-Sikloheksil-2-(2-(2-(3,4-dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (4a)



Verim 67%, E.N.: 145-149 °C.

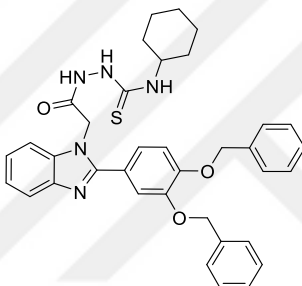
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ : 1.12-1.81 (m, 10H, Al-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (brs, 1H, N-CH), 5.00 (s, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H, $J_o=8.4$ Hz, Ar-H), 7.19-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.39-7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.46-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.69 (m, 1H, Ar-H), 8.37, 9.31, 9.52, 9.63, 10.29 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z : 468.5 (M+H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1,9\text{H}_2\text{O}$ (467,59) için Hesaplanan: C, 57.44; H, 6.59; N, 13.96; S, 6.39.

Bulunan: C, 57.12; H, 6.36; N, 13.66; S, 6.83.

3.1.5. 2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-sikloheksilhidrazin-1-karbotiyoamit (5a)



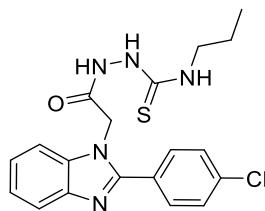
Verim 73%, E.N.: 127-130°C.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ : 1.08-1.29 (m, 5H, Al-H), 1.55-1.57 (m, 5H, Al-H), 4.06 (s, 1H, N-CH), 4.98 (s, 2H, CH_2), 5.17 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.24 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.19-7.68 (m, 17H, Ar-H), 8.37, 9.31, 9.53, 9.65, 10.30 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z : 620.6 (M+H).

$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (619,78) için Hesaplanan: C, 69.77; H, 6.02; N, 11.30; S, 5.17. Bulunan: C, 70.02; H, 6.32; N, 11.21; S, 5.21.

3.1.6. 2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetil)-*N*-propilhidrazin-1-karbotiyoamit (6a)



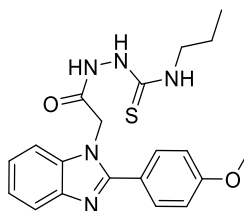
Verim 81%, E.N.: 227-228°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 0.83 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.46-1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.39-3.41 (m, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 4.96 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.61 (m, 6H, Ar-H), 8.05, 9.29, 9.52, 9.70, 10.28 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 402.3 (M+H), 404.4 (M+2+H).

C₁₉H₂₀ClN₅OS (401,91) için Hesaplanan: C, 56.78; H, 5.02; N, 17.43; S, 7.98.
Bulunan: C, 56.35; H, 5.30; N, 17.18; S, 7.81.

3.1.7. 2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetil)-*N*-propilhidrazin-1-karbotiyoamit (7a)



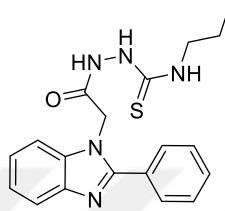
Verim 81%, E.N.: 201-203°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 0.85 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.48-1.57 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.41-3.42 (m, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.95 (s, 2H, CH₂), 7.08-7.11 (m, 2H, Ar-H), 7.21-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.52 (m, 1H, Ar-H), 7.61-7.71 (m, 3H, Ar-H), 8.07, 8.69, 9.32, 9.56, 9.70, 10.27 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 398.4 (M+H).

C₂₀H₂₃N₅O₂S (397,50) için Hesaplanan: C, 60.43; H, 5.83; N, 17.62; S, 8.07. Bulunan: C, 59.97; H, 6.00; N, 17.44; S, 8.00.

3.1.8. 2-(2-(2-Fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)asetil)-*N*-propilhidrazin-1-karbotiyoamit (8a)



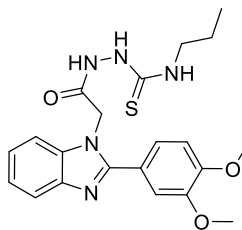
Verim 86%, E.N.: 228-230°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 0.85 (t, 3H, CH₂CH₂CH₃), 1.48-1.57 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 3.40-3.45 (m, 2H, N-CH₂CH₂CH₃), 4.98 (s, 2H, CH₂), 7.24-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.68-7.77 (m, 3H, Ar-H), 8.09, 8.69, 9.32, 9.56, 9.71, 10.28 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 368.3 (M+H).

C₁₉H₂₁N₅OS (367,47) için Hesaplanan: C, 62.10; H, 5.76; N, 19.06; S, 8.72. Bulunan: C, 61.91; H, 6.04; N, 18.92; S, 8.69.

3.1.9. 2-(2-(2-(3,4-Dimetoksifenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)asetil)-*N*-propilhidrazin-1-karbotiyoamit (9a)



Verim %77, E.N.188-190°C.

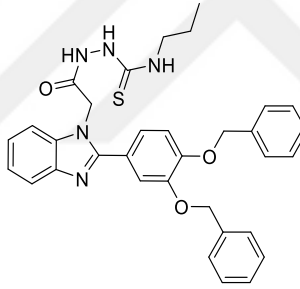
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 0.85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.50-1.57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.41-3.42 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.99 (s, 2H, CH_2), 7.10 (d, 1H, $J_o=8.4$ Hz, Ar-H), 7.18-7.37 (m, 4H, Ar-H), 7.44-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.66-7.69 (m, 1H, Ar-H), 8.09, 9.37, 9.60, 9.72, 10.32 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z : 428.4 (M+H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (427,52) için Hesaplanan: C, 57.78; H, 6.00; N, 16.04; S, 7.34.

Bulunan: C, 57.45; H, 6.33; N, 15.89; S, 7.32.

3.1.10. 2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-propilhidrazin-1-karbotiyoamit (10a)



Verim 62%, E.N.: 162-163°C.

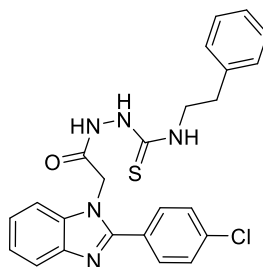
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.81 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47-1.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.35-3.55 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.00 (s, 2H, CH_2), 5.18 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.24 (s, 2H, OCH_2Ph), 7.20-7.54 (m, 16H, Ar-H), 7.67-7.69 (m, 1H, Ar-H), 8.12, 8.68, 9.38, 9.62, 9.76, 10.37 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z : 580.6 (M+H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (579,72) için Hesaplanan: C, 66.31; H, 5.90; N, 11.72; S, 5.36.

Bulunan: C, 66.13; H, 6.07; N, 11.44; S, 5.24.

3.1.11. 2-(2-(2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (11a)



Verim 83%, E.N.: 217-220°C.

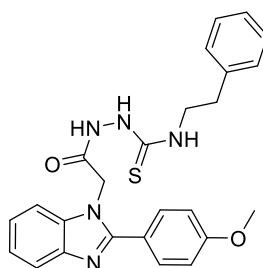
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 2.83 (t, 2H, N-CH₂CH₂), 3.64-3.66 (m, 2H, N-CH₂CH₂), 4.96 (s, 2H, CH₂), 7.19-7.33 (m, 7H, Ar-H), 7.53 (d, 1H, *Jo*=7.6 Hz, Ar-H), 7.63 (d, 1H, *Jo*=8.8 Hz, Ar-H), 7.70-7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (d, 2H, *Jo*=8.8 Hz, Ar-H), 8.18, 9.41, 9.63, 9.76, 10.34 (brs, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 464.58 (M+H), 466.58 (M+2+H).

C₂₄H₂₂ClN₅OS.0,3H₂O (463,98) için Hesaplanan: C, 61.41; H, 4.85; N, 14.92; S, 6.83.

Bulunan: C, 61.39; H, 4.96; N, 14.71; S, 6.93.

3.1.12. 2-(2-(2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (12a)



Verim 78%, E.N.: 202-203°C.

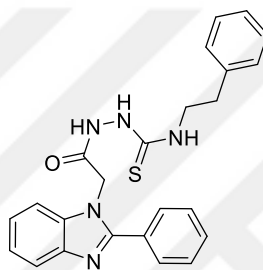
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 2.84 (t, 2H, N-CH₂CH₂), 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH₂CH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂), 7.10 (d, 2H, *Jo*=8.8 Hz, Ar-H), 7.29-7.31 (m, 7H, Ar-

H), 7.49-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.62-7.72 (m, 3H, Ar-H), 8.20, 9.43, 9.65, 9.75, 10.33 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z: 460.68 (M+H).

C₂₅H₂₅N₅O₂S (459,57) için Hesaplanan: C, 65.34; H, 5.48; N, 15.24; S, 6.98. Bulunan: C, 65.38; H, 5.65; N, 15.05; S, 7.04.

3.1.13. N-Fenetil-2-(2-(2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (13a)



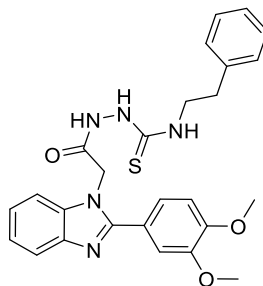
Verim 87%, E.N.: 193-195°C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 2.84 (t, 2H, N-CH₂CH₂), 3.65-3.68 (m, 2H, N-CH₂CH₂), 4.97 (s, 2H, CH₂), 7.19-7.31 (m, 7H, Ar-H), 7.53-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.69-7.78 (m, 3H, Ar-H), 8.21, 9.45, 9.66, 9.76, 10.33 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z: 430.66 (M+H).

C₂₄H₂₃N₅OS (429,54) için Hesaplanan: C, 67.11; H, 5.40; N, 16.30; S, 7.46. Bulunan: C, 66.88; H, 5.56; N, 15.95; S, 7.54.

3.1.14. 2-(2-(2-(3,4-Dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (14a)



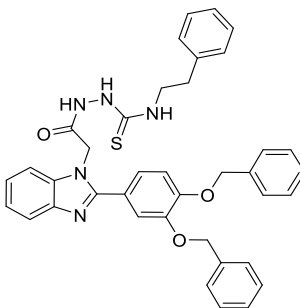
Verim 69%, E.N.: 179-180°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.83 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 3.63-3.68 (m, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 3.81 (s, 3H, OCH $_3$), 3.84 (s, 3H, OCH $_3$), 4.99 (s, 2H, CH $_2$), 7.10-7.52 (m, 12H, Ar-H), 8.22, 9.49, 9.63, 9.77, 10.37 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z: 490.67 (M+H).

C $_{26}$ H $_{27}$ N $_5$ O $_3$ S (489.59) için Hesaplanan: C, 62.18; H, 5.70; N, 13.95; S, 6.38. Bulunan: C, 62.51; H, 5.93; N, 13.48; S, 7.35.

3.1.15. 2-(2-(2-(3,4-Bis(benziloksi)fenil)-1H-benzimidazol-1-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit (15a)



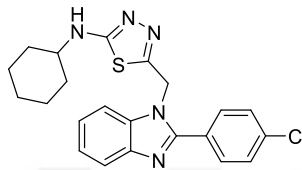
Verim 56%, E.N.: 158-160°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.81 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 3.61-3.69 (m, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 4.98 (s, 2H, CH $_2$), 5.18 (s, 2H, OCH $_2$ Ph), 5.23 (s, 2H, OCH $_2$ Ph), 7.20-7.54 (m, 21H, Ar-H), 7.66-7.68 (m, 1H, Ar-H), 8.12, 8.68, 9.38, 9.62, 9.76, 10.37 (brs, NH).

MS (ESI+) m/z: 642.76 (M+H).

$C_{38}H_{35}N_5O_3S \cdot 0,7 H_2O$ (641.79) için Hesaplanan: C, 69.75; H, 5.61; N, 10.70; S, 4.90.
Bulunan: C, 69.75; H, 5.65; N, 10.79; S, 4.87.

3.1.16. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (1b)



Verim 41%, E.N.: 190-191°C.

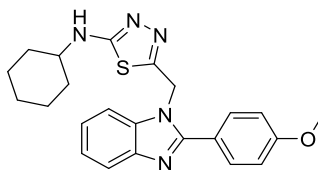
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 1.12-1.29 (m, 5H, Al-H), 1.50-1.25 (m, 1H, Al-H), 1.62-1.65 (m, 2H, Al-H), 1.85-1.88 (m, 2H, Al-H), 3.39-3.44 (m, 1H N-CH), 5.73 (s, 2H, CH₂), 7.26-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.72 (m, 5H, Ar-H, N-H), 7.88 (dd, 2H, $J_o=6.8$ Hz, $J_m=2$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 20.06, 25.06, 31.58, 42.95, 53.40, 111.00, 119.27, 122.50, 122.92, 128.56, 128.85, 130.96, 134.80, 135.44, 142.43, 151.68, 152.05, 168.12.

MS (ESI+) m/z : 424.4(M+H), 425.6 (M+2+H).

$C_{22}H_{22}ClN_5O \cdot 0,2 H_2O$ (407,90) için Hesaplanan: C, 61.80; H, 5.28; N, 16.38; S, 7.50.
Bulunan: C, 61.41; H, 5.62; N, 16.31; S, 7.35.

3.1.17. 5-((2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-sikloheksil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (2b)



Verim 52%, E.N.: 199-201°C.

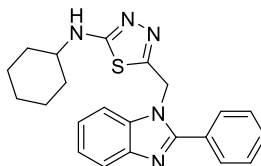
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 1.12-1.30 (m, 5H, Al-H), 1.50-1.53 (m, 1H, Al-H), 1.62-1.67 (m, 2H, Al-H), 1.85-1.88 (m, 2H, Al-H), 3.42-3.43 (m, 1H, N-CH), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.70 (s, 2H, CH₂), 7.13 (dd, 2H, *J*_o=7.0 Hz, *J*_m=2Hz, Ar-H), 7.23-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.69 (m, 3H, Ar-H, N-H), 7.79 (dd, 2H, *J*_o=7.0 Hz, *J*_m=2.4 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 24.05, 25.05, 31.85, 43.08, 53.39, 55.25, 110.77, 114.20, 118.92, 121.78, 122.26, 122.44, 130.65, 135.38, 142.47, 152.34, 152.76, 160.42, 168.09.

MS (ESI+) *m/z*: 420.7 (M+H).

C₂₃H₂₅N₅OS. 1,2H₂O (419,55) için Hesaplanan: C, 62.62; H, 6.26; N, 15.88; S, 7.27. Bulunan: C, 62.37; H, 6.48; N, 15.88; S, 7.24.

3.1.18. *N*-Sikloheksil-5-((2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (3b)



Verim 48%, E.N.: 117-120°C.

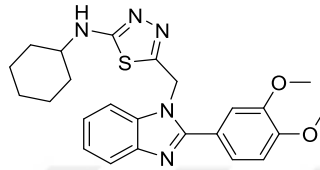
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 1.11-1.29 (m, 5H, Al-H), 1.50-1.53 (m, 1H, Al-H), 1.62-1.65 (m, 2H, Al-H), 1.86-1.88 (m, 2H, Al-H), 3.38-3.42 (m, 1H, N-CH), 5.72 (s, 2H, CH₂), 7.26-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.59 (m, 3H, Ar-H), 7.64-7.73 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.84-7.86 (m, 2H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 24.05, 25.06, 31.85, 43.06, 53.38, 110.95, 119.19, 122.38, 122.73, 128.74, 129.16, 129.63, 135.38, 142.49, 152.21, 152.79, 168.10.

MS (ESI+) *m/z*: 390.4 (M+H).

C₂₂H₂₃N₅S. 1H₂O (389,52) için Hesaplanan: C, 64.84; H, 6.18; N, 17.18; S, 7.87.
Bulunan: C, 64.98; H, 6.55; N, 17.12; S, 7.69.

3.1.19. N-Sikloheksil-5-((2-(3,4-dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (4b)



Verim 38%, E.N.: 219-223 °C.

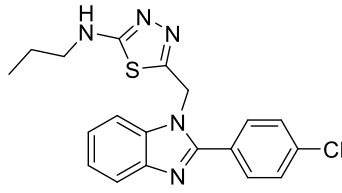
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 1.03-1.04 (m, 1H, Al-H), 1.15-1.24 (m, 4H, Al-H), 1.45-1.47 (m, 1H, Al-H), 1.63-1.65 (m, 2H, Al-H), 1.83-1.85 (m, 2H, Al-H), 3.41-3.42 (m, 1H, N-CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.72 (s, 2H, CH₂), 7.14 (d, 1H, *J*_o=8.0 Hz, Ar-H), 7.25-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.70 (m, 3H, Ar-H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 24.05, 25.07, 31.85, 49.23, 53.43, 55.49, 55.51, 110.73, 111.62, 112.49, 118.96, 121.85, 121.89, 122.27, 122.46, 135.47, 142.45, 148.60, 150.12, 152.52, 152.84, 168.19.

MS (ESI+) *m/z*: 450.5 (M+H).

C₂₄H₂₇N₅O₂S.0,2H₂O (449,57) için Hesaplanan: C, 63.61; H, 6.09; N, 15.45; S, 7.07.
Bulunan: C, 63.32; H, 6.40; N, 15.16; S, 6.93.

3.1.20. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (6b)



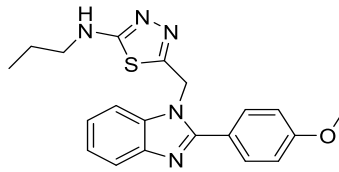
Verim 57%, E.N.: 170-173°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.11-3.15 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.74 (s, 2H, CH_2), 7.26-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.74 (m, 5H, Ar-H, NH), 7.88 (dd, 2H, $J_o=7.00$ Hz, $J_m=2$ Hz, Ar-H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 11.27, 21.66, 43.05, 46.41, 111.06, 119.35, 122.59, 123.00, 128.62, 128.93, 131.02, 134.88, 135.52, 142.50, 151.76, 152.29, 169.21.

MS (ESI+) m/z : 384.3 (M+H), 386.4 (M+2+H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (383,90) için Hesaplanan: C, 56.78; H, 5.02; N, 17.43; S, 7.98.
 Bulunan: C, 56.69; H, 4.94; N, 17.18; S, 7.89.

3.1.21. 5-((2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (7b)



Verim 51%, E.N.: 98-100°C.

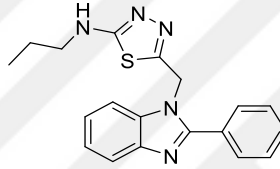
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.12-3.16 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 5.70 (s, 2H, CH_2), 7.13 (d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, Ar-H), 7.23-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.60-7.73 (m, 3H, Ar-H, N-H), 7.79 (d, 2H, $J_o=8.8$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 11.27, 21.66, 43.19, 46.41, 53.31, 110.83, 114.27, 119.02, 121.88, 122.33, 122.51, 130.71, 135.47, 142.60, 152.60, 152.85, 160.49, 169.18.

MS (ESI+) m/z : 380.3 (M+H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (379,48) için Hesaplanan: C, 60.43; H, 5.83; N, 17.62; S, 8.07.
Bulunan: C, 60.42; H, 6.20; N, 17.57; S, 8.07.

3.1.22. 5-((2-Fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (8b)



Verim 65%, E.N.: 147-148°C.

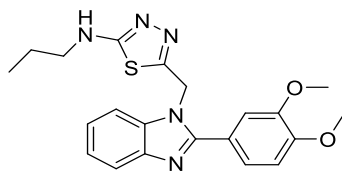
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.11-3.16 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.72 (s, 2H, CH_2), 7.26-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.57-7.72 (m, 6H, Ar-H, NH), 7.82-7.84 (m, 2H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 11.17, 21.60, 43.12, 46.40, 110.93, 119.19, 122.38, 122.73, 128.73, 129.16, 129.66, 129.88, 135.40, 142.52, 152.36, 152.81, 169.18.

MS (ESI+) m/z : 350.3 (M+H). MS (ESI+) m/z : 350.3 (M+H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ (349,46) için Hesaplanan: C, 65.64; H, 5.54; N, 19.84; S, 9.08.
Bulunan: C, 65.02; H, 5.62; N, 19.47; S, 9.02.

3.1.23. 5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-propil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (9b)



Verim 39%, E.N.: 142-143°C.

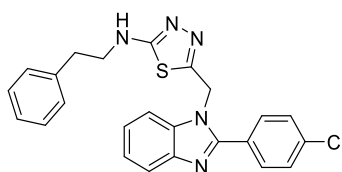
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.85 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47-1.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.14-3.17 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 5.72 (s, 2H, CH₂), 7.15 (d, 1H, $J_o=8.0$ Hz, Ar-H), 7.24-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.39-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.75 (m, 3H, Ar-H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 11.26, 21.66, 43.33, 46.45, 55.56, 55.58, 110.80, 111.70, 112.54, 119.00, 121.88, 121.95, 122.36, 122.56, 135.53, 142.57, 148.66, 150.19, 152.73, 152.91, 169.28.

MS (ESI+) m/z : 410.6 (M+H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (409,51) için Hesaplanan: C, 61.59; H, 5.66; N, 17.10; S, 7.83. Bulunan: C, 61.63; H, 5.97; N, 16.94; S, 7.81.

3.1.24. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (11b)



Verim 68%, E.N.: 212-216°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.81 (t, 2H, N- CH_2CH_2), 3.84 (brs, 2H, N- CH_2CH_2), 5.74 (s, 2H, CH₂), 7.15-7.34 (m, 7H, Ar-H), 7.64-7.66 (m, 3H, Ar-H, NH), 7.19 (d, 1H, $J_o=7.2$ Hz, Ar-H), 7.86-7.92 (m, 3H, Ar-H).

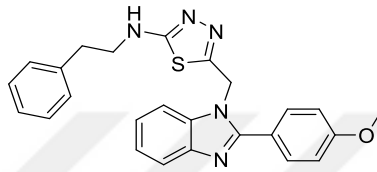
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 34.34, 43.02, 45.91, 110.98, 119.28, 122.50, 122.93, 126.03, 128.20, 128.54, 128.58, 128.84, 130.95, 134.83, 135.49, 139.04, 142.47, 151.72, 152.48, 167.97.

MS (ESI+) m/z : 446.5 (M+H), 448.5 (M+2+H).

C₂₄H₂₀ClN₅S.1,7H₂O (445,97) için Hesaplanan: C, 60.48; H, 4.95; N, 14.69; S, 6.73.

Bulunan: C, 60.15; H, 4.51; N, 13.53; S, 6.41.

3.1.25. 5-((2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-N-fenetil-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (12b)



Verim 59%, E.N.: 167-168°C.

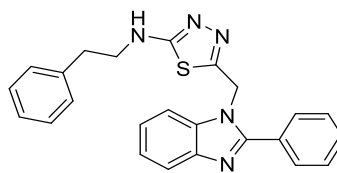
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 2.81 (t, 2H, N-CH₂CH₂), 3.40-3.45 (m, 2H, N-CH₂CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.71 (s, 2H, CH₂), 7.12-7.30 (m, 9H, Ar-H), 7.61-7.69 (m, 2H, Ar-H, NH), 7.78-7.81 (m, 3H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 34.38, 43.18, 45.95, 55.33, 110.84, 114.29, 119.03, 121.90, 122.34, 122.52, 126.41, 128.30, 128.63, 130.72, 135.48, 139.08, 142.60, 152.87, 152.92, 160.50, 168.94.

MS (ESI+) m/z : 442.6 (M+H).

C₂₅H₂₃N₅OS (441,55) için Hesaplanan: C, 66.64; H, 5.37; N, 15.54; S, 7.12. Bulunan: C, 66.83; H, 5.24; N, 15.09; S, 7.12.

3.1.26. N-Fenetil-5-((2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (13b)



Verim 53%, E.N.: 130-132.

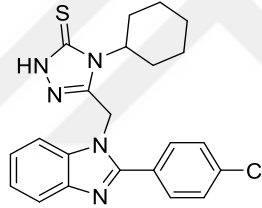
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.81 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 3.41-3.49 (m, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 5.75 (s, 2H, CH $_2$), 7.16-7.37 (m, 7H, Ar-H), 7.61-7.80 (m, 8H, Ar-H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 34.33, 43.17, 45.92, 111.18, 118.73, 122.82, 123.10, 126.04, 128.20, 128.53, 128.79, 128.91, 129.24, 130.20, 135.10, 138.99, 141.33, 152.39, 152.59, 169.01.

MS (ESI+) m/z : 412.5 (M+H).

C $_{24}$ H $_{21}$ N $_5$ S (411,53) için Hesaplanan: C, 69.44; H, 5.20; N, 16.87; S, 7.72. Bulunan: C, 69.82; H, 5.51; N, 16.38; S, 7.57.

3.1.27. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-sikloheksil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (1c)



Verim 45%, E.N.: 289-290°C.

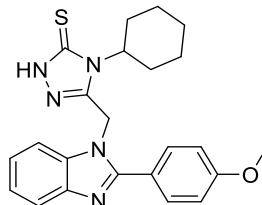
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 1.17 (brs, 3H, Al-H), 1.59-1.63 (m, 3H, Al-H), 1.74-1.77 (m, 2H, Al-H), 2.15 (brs, 2H, Al-H), 3.33-3.35 (m, 1H N-CH), 5.79 (s, 2H, CH $_2$), 7.26-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.71-7.75 (m, 3H, Ar-H), 13.59 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 24.23, 25.30, 28.77, 40.74, 55.95, 110.91, 119.27, 122.40, 122.94, 128.44, 128.88, 130.59, 134.83, 135.99, 142.29, 147.65, 151.89, 166.90.

MS (ESI+) m/z : 424.8 (M+H), 427.2 (M+2+H).

C $_{22}$ H $_{22}$ ClN $_5$ S (423,96) için Hesaplanan: C, 62.33; H, 5.23; N, 16.52; S, 7.56. Bulunan: C, 62.46; H, 5.60; N, 16.34; S, 7.45.

3.1.28. 5-((2-(Metoksifenil)-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-4-sikloheksil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (2c)



Verim 51%, E.N.: 284-285°C.

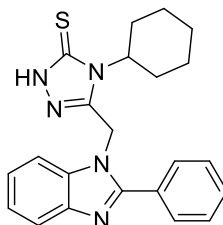
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 1.17 (s, 3H, Al-H), 1.59 (brs, 3H, Al-H), 1.73-1.76 (m, 2H, Al-H), 2.13 (s, 2H, Al-H), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.33-4.36 (m, 1H N-CH), 5.75 (s, 2H, CH₂), 7.11 (dd, 2H, *J*_o=6.6, *J*_m=2.0, Ar-H), 7.23-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.49-7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.71 (m, 3H, Ar-H), 13.59 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ : 24.22, 25.29, 28.75, 40.85, 55.92, 110.69, 114.21, 118.94, 121.73, 122.12, 122.42, 130.32, 135.95, 142.39, 147.82, 152.96, 160.45, 166.87.

MS (ESI+) *m/z*: 420.4 (M+H).

C₂₃H₂₅N₅OS (419,55) için Hesaplanan: C, 65.85; H, 6.01; N, 16.69; S, 7.64. Bulunan: C, 65.85; H, 6.25; N, 16.59; S, 7.57.

3.1.29. 4-Sikloheksil-5-((2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon (3c)



Verim 56%, E.N.: 278-280°C.

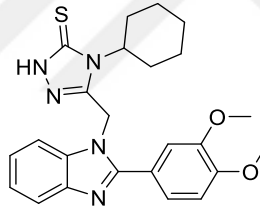
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 1.16-1.23 (m, 3H, Al-H), 1.58 (s, 3H, Al-H), 1.73-1.76 (m, 2H, Al-H), 2.12 (s, 2H, Al-H), 4.32-4.37 (m, 1H, N-CH), 5.78 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.52-7.57 (m, 4H, Ar-H), 7.67-7.75 (m, 3H, Ar-H), 13.62 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 24.30, 25.37, 28.88, 40.92, 55.96, 110.99, 119.26, 122.34, 122.82, 128.84, 128.90, 129.65, 130.02, 136.06, 142.43, 147.85, 153.05, 166.92.

MS (ESI+) m/z : 390.4 (M+H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}$. 2,1H₂O (389,52) için Hesaplanan: C, 61.83; H, 6.42; N, 16.39; S, 7.50.
Bulunan: C, 61.81; H, 6.34; N, 16.11; S, 7.39.

3.1.30. 4-Sikloheksil-5-((2-(3,4-dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (4c)



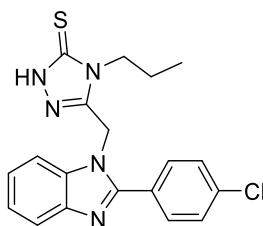
Verim 34%, E.N.: 272-276°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 1.15-2.16 (m, 10H, Al-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (brs, 1H, N-CH), 5.77 (s, 2H, CH₂), 7.10-7.28 (m, 5H, Ar-H), 7.51-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.68-7.77 (m, 1H, Ar-H), 13.64 (s, 1H, NH).

MS (ESI+) m/z : 450.5 (M+H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$ (449,57) için Hesaplanan: C, 61.89; H, 6.23; N, 15.04; S, 6.88.
Bulunan: C, 62.11; H, 6.431; N, 14.69; S, 6.57.

3.1.31. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (6c)



Verim 64%, 257-260°C.

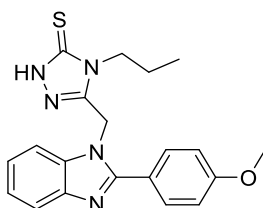
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.70 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39-1.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.74-3.78 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.72 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.62 (m, 3H, Ar-H), 7.71-7.75 (m, 3H, Ar-H), 13.58 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 10.49, 20.60, 44.64, 110.80, 119.23, 122.45, 122.98, 128.44, 128.84, 130.67, 134.85, 135.86, 142.34, 147.69, 151.94, 167.37.

MS (ESI+) m/z : 384.3 (M+H), 386.4 (M+2+H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{S}$ (383,90) için Hesaplanan: C, 59.45; H, 4.73; N, 18.24; S, 8.35. Bulunan: C, 59.47; H, 4.89; N, 18.16; S, 8.34.

3.1.32. 5-((2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (7c)



Verim 71%, 212-215°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.71 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41-1.47 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.73-3.77 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 5.69 (s, 2H, CH_2), 7.10 (dd, 2H, $J_o=6.4\text{Hz}$, $J_m=2.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.24-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.51-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.64-7.69 (m, 3H, Ar-H), 13.60 (s, 1H, NH).

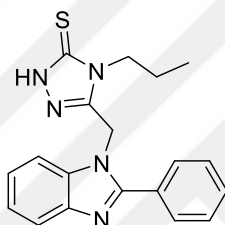
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 10.52, 20.61, 39.97, 44.62, 55.27, 110.65, 114.23, 118.91, 121.58, 122.26, 122.54, 130.40, 135.75, 142.22, 147.79, 152.99, 160.53, 167.35.

MS (ESI+) m/z : 380.5 (M+H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (379,48) için Hesaplanan: C, 65.30; H, 5.48; N, 20.04; S, 9.17.

Bulunan: C, 65.33; H, 5.50; N, 20.03; S, 9.16.

3.1.33. 5-((2-Fenil-1H-benzoimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (8c)



Verim 77%, 286-289°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.70 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40-1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.73-3.77 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.73 (s, 2H, CH_2), 7.26-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.57 (m, 4H, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 3H, Ar-H), 13.62 (s, 1H, NH).

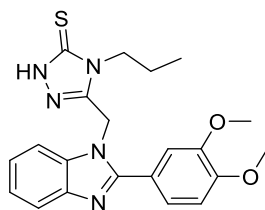
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 10.58, 20.68, 44.66, 110.86, 119.30, 122.39, 122.85, 128.81, 128.95, 129.61, 130.01, 135.90, 142.45, 147.89, 153.08, 167.30.

MS (ESI+) m/z : 350.2 (M+H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$ (349,46) için Hesaplanan: C, 65.30; H, 5.48; N, 20.04; S, 9.17. Bulunan:

C, 65.02; H, 5.63; N, 19.47; S, 9.03.

3.1.34. 5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-propil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (9c)



Verim 58%, 230-231°C.

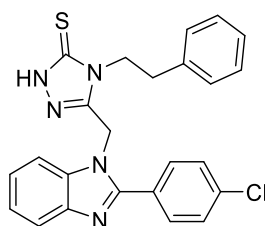
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 0.70 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38-1.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.72-3.76 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 5.72 (s, 2H, CH_2), 7.11 (d, 1H, $J_o=8.4$ Hz, Ar-H), 7.21-7.29 (m, 4H, Ar-H), 7.53-7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.71 (m, 1H, Ar-H), 13.67 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 10.58, 20.70, 40.08, 44.69, 55.46, 55.60, 110.67, 111.68, 112.34, 119.09, 121.63, 121.82, 122.30, 122.61, 135.88, 142.42, 148.01, 145.68, 150.25, 153.16, 167.32.

MS (ESI+) m/z : 410.6 (M+H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (409,51) için Hesaplanan: C, 61.59; H, 5.66; N, 17.10; S, 7.83. Bulunan: C, 61.42; H, 5.96; N, 17.14; S, 7.90.

3.1.35. 5-((2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (11c)



Verim 57%, 247-276°C.

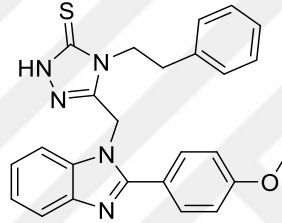
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.85 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 4.10 (t, 2H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$), 5.74 (s, 2H, CH_2), 7.06 (d, 2H, $J_o=6.8$ Hz, Ar-H), 7.18-7.31 (m, 6H, Ar-H), 7.60-7.73 (m, 5H, Ar-H), 13.65 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 32.63, 39.59, 44.84, 110.69, 119.30, 122.46, 122.94, 126.62, 128.31, 128.48, 128.72, 128.88, 130.62, 134.85, 135.62, 137.36, 142.30, 142.67, 151.96, 167.31.

MS (ESI+) m/z : 446.5 (M+H), 448.5 (M+2+H).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{S}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ (445,97) için Hesaplanan: C, 63.86; H, 4.60; N, 15.52; S, 7.10.
Bulunan: C, 63.80; H, 4.59; N, 15.35; S, 7.08.

3.1.36. . 5-((2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (12c)



Verim 72%, 240-241°C.

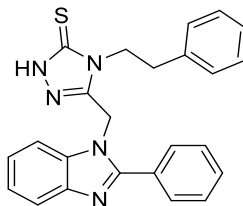
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.80 (t, 2H, N-CH $_2$ -CH $_2$), 4.05-4.08 (m, 2H, N-CH $_2$ -CH $_2$), 3.81 (s, 3H, OCH $_3$), 5.34 (s, 2H, CH $_2$), 7.04-7.08 (m, 4H, Ar-H), 7.21-7.27 (m, 6H, Ar-H), 7.58 (d, 2H, J_o =8.4 Hz, Ar-H), 7.66 (d, 1H, J_o =6.8 Hz, Ar-H), 13.70 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 32.64, 44.77, 55.26, 110.46, 114.23, 118.97, 121.63, 122.18, 122.43, 126.64, 128.48, 128.72, 130.34, 135.59, 137.32, 142.41, 147.80, 153.04, 160.47, 167.26.

MS (ESI+) m/z : 442.7 (M+H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{OS}$ (441,55) için Hesaplanan: C, 67.45; H, 5.30; N, 15.73; S, 7.20. Bulunan: C, 67.46; H, 5.93; N, 14.98; S, 7.11.

3.1.37. 4-Fenetil-5-((2-fenil-1H-benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (13c)



Verim 48%, 256-257°C.

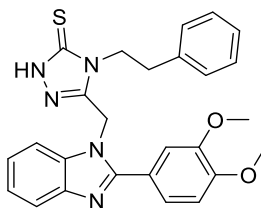
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.83 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 4.10 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 5.37 (s, 2H, CH $_2$), 7.06 (d, 2H, J_o =6.8 Hz, Ar-H), 7.18-7.30 (m, 6H, Ar-H), 7.54-7.57 (m, 3H, Ar-H), 7.65-7.73 (m, 3H, Ar-H), 13.72 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 32.73, 44.87, 110.72, 119.31, 122.42, 122.84, 126.77, 128.60, 128.83, 128.85, 128.93, 129.49, 129.99, 135.66, 137.38, 142.43, 147.88, 153.12, 167.24.

MS (ESI+) m/z : 412.6 (M+H).

C $_{24}$ H $_{21}$ N $_5$ S (411,53) için Hesaplanan: C, 69.44; H, 5.20; N, 16.87; S, 7.72. Bulunan: C, 69.82; H, 5.52; N, 16.38; S, 7.58.

3.1.38. 5-((2-(3,4-Dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-1-il)metil)-4-fenetil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon (14c)



Verim 27%, 180-181°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.78 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 3.73 (s, 3H, OCH $_3$), 3.83 (s, 3H, OCH $_3$), 4.06 (t, 2H, N-CH $_2$ CH $_2$), 5.35 (s, 2H, CH $_2$), 7.02-7.27 (m, 11H, Ar-H), 7.69 (dd, 1H, J_o =7.2 Hz, J_m =1.6 Hz, Ar-H), 13.70 (s, 1H, NH).

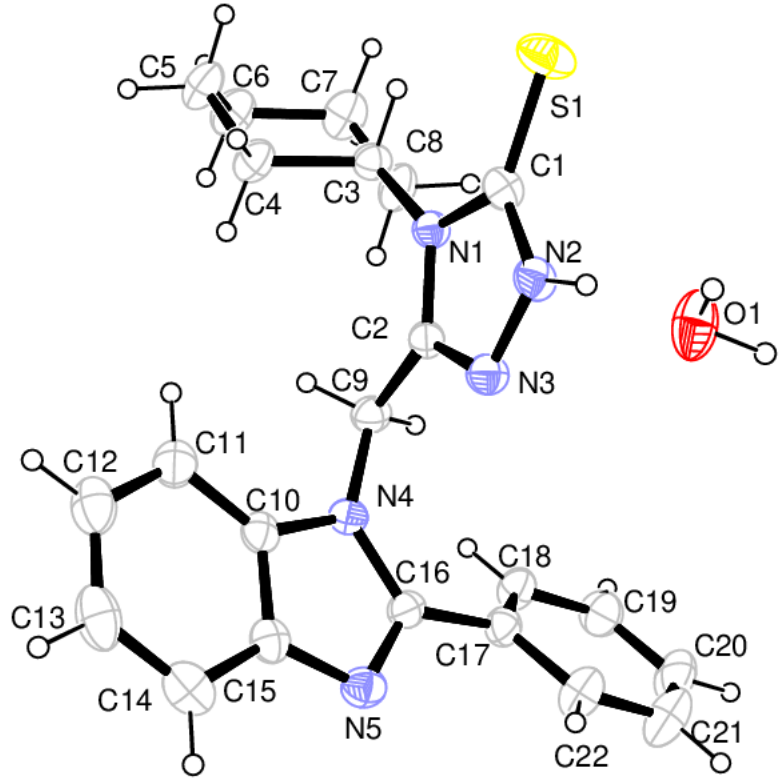
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 32.60, 44.79, 55.38, 55.58, 110.44, 111.76, 112.35, 119.02, 121.60, 121.68, 122.23, 122.52, 126.61, 128.45, 128.68, 135.59, 137.28, 142.36, 147.88, 148.65, 150.25, 153.15, 167.27.

MS (ESI+) m/z : 472.6(M+H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ (471,58) için Hesaplanan: C, 66.22; H, 5.34; N, 14.85; S, 6.80. Bulunan: C, 66.50; H, 5.52; N, 14.96; S, 6.78.

3.2. X-Işınlari Kırınımı ile Yapı Analizi

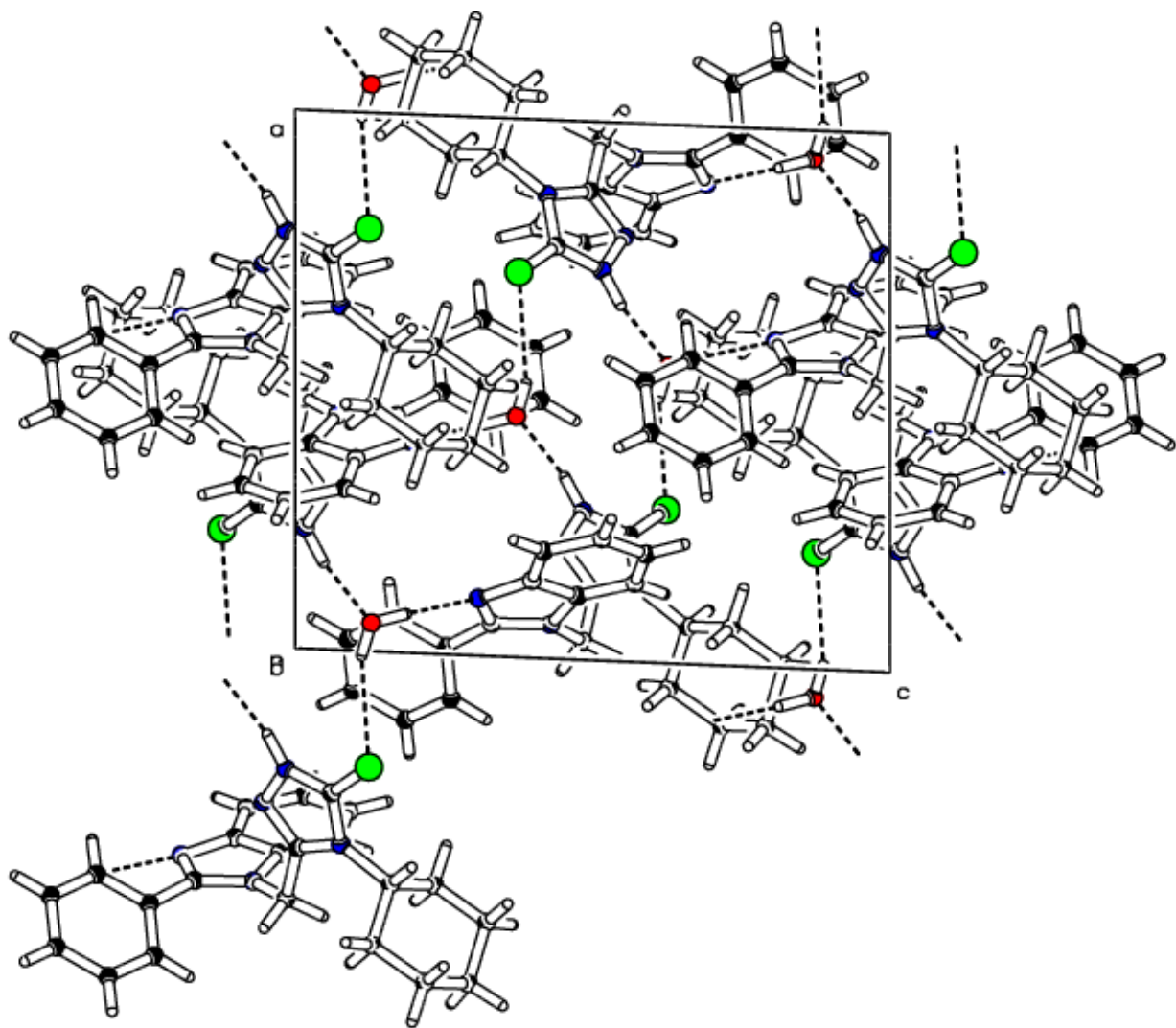
4-Siklohekzil-5-((2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon **3c** molekülüne ait Bragg yansıma şiddetleri, Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Bruker APEX-II CCD kırınım metresi ile toplanmıştır. Toplanan veriler, WinGX (Farrugia, 1999) paket programı içerisinde bulunan SHELXS-97 programları kullanılarak yapı çözümünde kullanılmıştır. Bu programlardan ilki yapı çözümü diğeri ise tam matris en küçük kareler yöntemi (LSFM) ile arıtım yapılan programlardır. N2'nin H2 atomu fark Fourier haritasından bulunup izotropik olarak arıtıldı; diğeri atomların hidrojenleri geometrik olarak hesaplandı. Hidrojen atomları dışındaki tüm atomlar anizotropik olarak arıtıldı. Birim hücre boyutları, atom konumları, bağ uzunluğu, bağ açıları ve bağıl yer değıştirmeleri gibi moleküler yapıya ilişkin parametreler belirlendi. X-ışınları yapı analizi ile elde edilen kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri Çizelge 3.7' de verilirken, moleküle ait seçilmiş bazı bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları (°) Çizelge 3.9'da verilmiştir. Molekülün %30 olasılıkla çizilen Ortep diyagramı Şekil 3.1'de, birim hücre içindeki paketlenmesi ise Şekil 3.2' de verilmiştir. Kristalleştirme aşamasında su molekülünün de kristal stabilizasyonuna katkı sağladığı görülmüştür.



Şekil 3.1. 4-Sikloheksil -5-((2-fenil-1*H*-benzimidazol-1-il)metil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiyon **3c** ve su molekülünün %30 olasılıkla Ortep çizimi.

Çizelge 3.7. 3c Bileşiğine ait kristal parametreleri, veri toplama ve arıtım bilgileri

Molekül formülü	C ₂₂ H ₂₃ N ₅ S, H ₂ O
Formül ağırlığı	389.51
Kristal boyutları, [mm]	0.263x0.271x0.280
Sıcaklık, [K]	296(2)
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P 2 ₁ /n
a, [Å]	12.3292(11)
b, [Å]	12.4362(12)
c, [Å]	13.6218(13)
α , [°]	90.0
β , [°]	92.331(6)
γ , [°]	90.0
F(000)	824
Birim hücre hacmi V (Å ³)	2086.8(3)
Radyasyon (MoK α) (Å)	0.71073
h,k, l sınırları	-16 ≤ h ≤ 16, -16 ≤ k ≤ 16, -18 ≤ l ≤ 17
Z; D _{hsp} , [g cm ⁻³]	4; 1.240
θ sınırları [°]	2.18/ 28.38
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	0.172
Ölçülen yansıma sayısı	50211
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı	5067
Değişken parametre sayısı	274
R / R _w değerleri	0.0544/ 0.1168
GOF	1.006
Final shift	0.000
($\Delta\rho$) _{min} , ($\Delta\rho$) _{max} (eÅ ⁻³)	0.26, -0.28
Hidrojen atomlarının konumları	H2 atomu fark Fourier haritasından bulunup izotropik olarak arıtıldı; diğer atomlar geometrik olarak yerleştirildi.



Şekil 3.2. 3c molekülünün a eksenı boyunca birim hücredeki paketlenmesi

Çizelge 3.8. Hidrojen bağları ve yakın etkileşmeler (Å, °).

D – H ... A	D – H	H ... A	D ... A	D – H ... A
O(1) – H(1A) ... N(5) ⁽ⁱ⁾	0.94(4)	1.90(4)	2.839(3)	176(3)
O(1) – H(1B) ... S(1) ⁽ⁱⁱ⁾	0.80(4)	2.56(4)	3.311(2)	157(2)
N(2) – H(2) ... O(1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	0.92(2)	1.79(2)	2.693(3)	169(2)
C(3) – H(3) ... S(1)	0.98	2.69	3.238(2)	116

Simetri kodları: (i) x, -1+y, z, (ii) -1/2+x, 1/2-y, -1/2+z, (iii) 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z

Çizelge 3.9. Bazı ait bağ uzunlukları (Å), bağ açıları (°) ve torsiyon açıları(°)

Bağ uzunlukları			
S1 – C1	1.678(2)	N3 – C2	1.299(2)
N1– C2	1.373(2)	N3 – N2	1.369(2)
N1 – C1	1.384(2)	N2 – C1	1.334(3)
N1 – C3	1.479(2)	N5 – C16	1.319(2)
N4 – C16	1.370(2)	N5 – C15	1.395(3)
N4 – C10	1.391(2)	C2 – C9	1.500(3)
N4 – C9	1.447(2)		
Bağ açıları			
C2 – N1 – C1	107.0(1)	C16 – N5– C15	105.3(2)
C2 – N1 – C3	129.8(1)	N3– C2– N1	111.9(2)
C1 – N1 – C3	123.4(2)	N3 – C2 – C9	121.9(2)
C16 – N4 – C10	107.0(1)	N1 – C2 – C9	125.9(2)
C16 – N4 – C9	130.5(2)	N1 – C3 – C4	112.5(1)
C10 – N4 – C9	121.9(2)	N2 – C1 – N1	104.0(2)
C2 – N3 – N2	103.9(2)	N2 – C1 – S1	127.9(2)
C1 – N2 – N3	113.4(2)	N1 – C1 – S1	128.0(2)
Torsiyon açıları			
C2 – N3 – N2 – C1	-0.6(2)	N1– C2 – C9 – N4	-159.5(2)
N2 – N3 – C2– N1	-0.4(2)	N4 – C16 – C17 – C22	145.2(2)
N3– N2– C1– S1	-177.1(1)	C15– N5– C16– C17	178.5(1)
C1– N1– C3– C4	-111.2(2)	C4 – C5 – C6 – C7	-55.5(3)
C16 – N4 – C9 – C2	-92.6(2)	C8 – C7 – C6 – C5	55.1(3)

Molekül, 1, 2, 4-triazol halkasının dördüncü konumunda sikloheksil halkası ve beşinci konumunda ise fenilbenzimidazol grubundan oluşmaktadır. Triazol halkasında, H2 atomunun S atomu yerine N2 atomuna bağlanmış olması molekülün tiyon tautomerik formunda kristalleştiğinin açık göstergesidir. Ayrıca sözü geçen halkadaki N1-C1 (1.384(2) Å), N2-C1 (1.334(3)Å) ve C1-S1(1.678(2) Å) bağ

uzunluklarının da bu tautomerik form için beklenen tek bağ ve çift bağ karakterinde olması tiyon formunu doğrulamaktadır.

Aril gruplarının triazol halkasına göre rotasyonu, sikloheksil halkası için C1–N1–C3–C4 [$-111.2(2)^\circ$], benzimidazolmetil grubu için N4–C9–C2–N1 [$-159.5(2)^\circ$] ve C10–N4–C9–C2 [$77.4(2)^\circ$] torsiyon açıları ile tanımlanırken fenil halkasının benzimidazol halkasına göre rotasyonu N4–C16–C17–C22 [$145.2(2)^\circ$] torsiyon açısıyla tanımlanabilir.

Benzimidazol halkası düzlemseldir, imidazol ve benzen halka düzlemleri arasındaki dihedral açı $0.70(7)^\circ$ 'dir. Benzimidazol halkası ile fenil halkası arasındaki dihedral açı $36.93(6)^\circ$ iken triazol halkası ile sikloheksil ve benzimidazol halkaları arasındaki dihedral açıları sırasıyla $88.17(6)^\circ$ ve $87.03(6)^\circ$ 'dir. Triazol halkası sikloheksil ve benzimidazol halkalarına yaklaşık olarak dik konumlanmıştır. Benzimidazol halkasının ortalama düzleminde olan maksimum sapma C16 atomu için $0.0159 \text{ \AA}$, benzimidazol halkasına bağlı fenil halkasının ortalama düzleminde C18 atomunun sapması $0.0049 \text{ \AA}$ ' dur. Triazol halkasına bağlı sikloheksil halkasının ortalama düzleminde C5 atomunun sapması $-0.2438 \text{ \AA}$ ve C8 atomunun sapması $0.2453 \text{ \AA}$ dur. Triazol halkası da düzlemseldir, C1 atomunun bu düzlemden sapması $0.0092 \text{ \AA}$ ' dur. C1' e bağlı tiyon grubunun triazol düzleminde sapması ise $0.0766 \text{ \AA}$ ' dur. Triazol halkasının iç açıları toplamı 540.2° 'dir.

Molekülün triazol halkasındaki N2 atomunun hidrojeni ile su molekülünün $1/2-x$, $1/2+y$, $1/2-z$ konumunda bulunan oksijeni arasında moleküller arası hidrojen bağı mevcuttur. Çözücünün hidrojeni ile $x, -1+y, z$ konumundaki imidazol halkasının azotu arasında da moleküller arası hidrojen bağı mevcuttur. Yine çözücünün diğer hidrojeni ile $-1/2+x, 1/2-y, -1/2+z$ konumundaki tiyon grubu arasında yakın etkileşme ve ayrıca sikloheksil halkasındaki C3 atomunun hidrojeni ile aynı moleküldeki triazol halkasına bağlı S atomu arasında molekül içi hidrojen bağı mevcuttur (Çizelge 3.8).

Benzimidazol halkasının benzen halkası (simetri kodu: x, y, z) ve imidazol halkası (simetri kodu: -x, 2-y, 1-z) arasında zayıf π - π istifleme (stacking) etkileşimi vardır. İki halkanın ağırlık merkezleri arasındaki uzaklık 3.798 (3) Å'dır. Ayrıca bir tane C-H--- π moleküller arası hidrojen bağı etkileşmesi mevcuttur. Bu etkileşme C8'in H8B atomu ve 1, 2, 4-triazol halkasının (simetri kodu: -x, 1-y, 1-z) ağırlık merkezi arasındadır ve H8B'nin bu halkaya olan dik uzaklığı 2.694 Å'dır ve merkez açısı da 135°'dir.

3.3. Moleküler Doking Çalışmaları

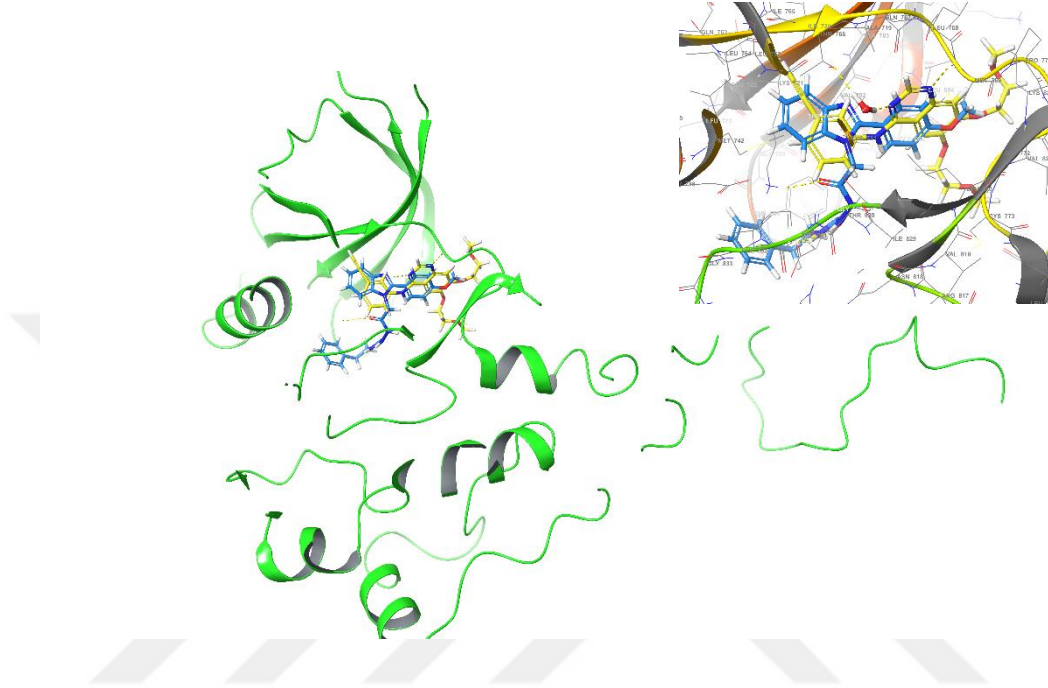
Ligant protein bağlanma pozunu ve ne derecede etkileşime girdiğini saptamak için moleküler doking çalışmaları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin moleküler doking işlemi gerçekleştirilmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. En aktif bulunan **12a** iki boyutlu etkileşimleri ve üç boyutlu protein-ligant bağlanma konformasyonu belirlenmiştir.

Doking işleminin validasyonunu sağlayabilmek için PDB: 1M17 kodlu X ışını kristal yapısında bulunan erlotinib bileşiği çıkarılıp aynı bölgeye re-doking işlemi yapılmıştır ve elde edilen bağlanma pozu ve kristal yapıda bulunan erlotinib bağlanma pozu arasında RMSD= 0.917491 bulunmuştur. Erlotinib -10.331 Glide skoru, -85.228 Glide emodel skoru ve -97.11 MM-GBSA değerlerini vermiştir. Sentezlenen bileşiklere ait veriler Çizelge 3.10'da sunulmuştur.

Çizelge 3.10. Sentezlenen bileşiklerin doking skorları

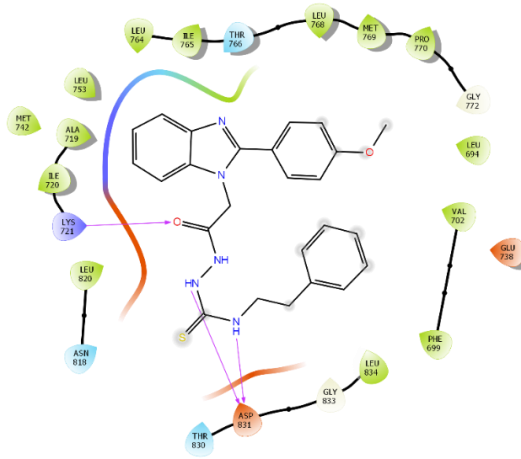
Bileşik kodu	Glide Skor	Glide Emodel	MMGBSA dG Bind
1a	-5.767	-74.947	-70.56
2a	-5.727	-69.824	-65.83
3a	-6.130	-76.989	-61.98
4a	-5.806	-84.666	-72.03
5a	-7.472	-115.529	-88.45
6a	-6.078	-66.891	-62.61
7a	-6.418	-74.682	-62.37
8a	-6.853	-68.339	59.29
9a	-6.449	-76.602	-68.61
10a	-8.142	-105.933	-77.27
11a	-6.341	-77.586	-71.61
12a	-7.043	-89.034	-64.54
13a	-6.049	-80.082	-61.98
14a	-6.270	-88.676	-69.07
15a	-8.271	-119.717	-88.81
1b	-5.451	-62.584	-70.94
2b	-4.912	-70.267	-72.36
3b	-5.198	-72.324	-67.88
4b	-5.256	-73.154	-80.26
6b	-6.566	-59.925	-79.92
7b	-6.381	-62.386	-71.51
8b	-6.870	-62.069	-57.79
9b	-5.599	-73.230	-74.60
11b	-6.151	-78.890	-73.51
12b	-6.364	-75.570	-74.62
13b	-6.106	-75.911	-72.47
1c	-5.321	-59.206	-64.26
2c	-6.432	-61.731	-63.21
3c	-6.318	-59.447	-60.15
4c	-6.354	-61.034	-45.55
6c	-6.485	-65.250	-74.89
7c	-6.351	-57.106	-43.11
8c	-6.334	-67.334	-67.74
9c	-6.015	-70.836	-70.14
11c	-5.878	-66.958	-59.99
12c	-6.249	-79.682	-65.80
13c	-6.263	-77.495	58.35
14c	-6.349	-78.425	-60.01
erlotinib	-10.331	-85.228	-97.11

Moleküler doking analizleri sonuçlarına göre EGFR aktif bölgesinde en yüksek etkileşime giren bileşikler 5a, 10a, 12a ve 15a olmuştur. Bileşik 12a, EGFR inhibisyon deney sonuçlarına göre en aktif bileşiktir. Bu bileşiğin moleküler doking işlemi sonucunda elde edilen konformasyonu erlotinib ile üst üste çakıştırılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. 12a bileşiği (mavi) ve erlotinibin (sarı) EGFR aktif bölgesinde bağlanma pozları (PDB: 1M17)

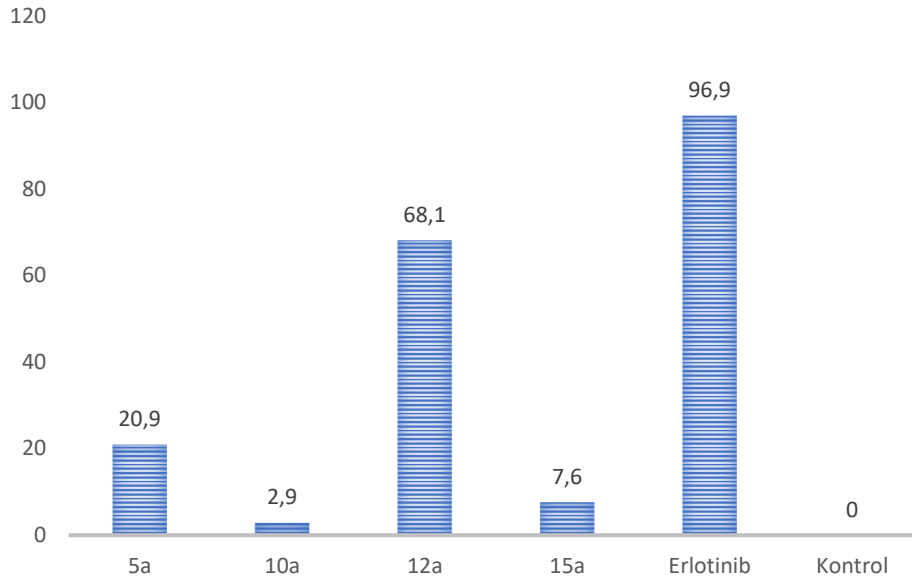
12a bileşiği EGFR aktif bölgesinde LYS721 (2.03 Å) ile bir hidrojen bağı ve ASP831 (2.06 Å ve 1.86 Å) ile iki hidrojen bağı oluşturmaktadır. MET769, PRO770, ILE720, LEU820, MET742, ALA719, PHE699 ve VAL702 ile hidrofobik etkileşimler meydana getirmektedir. Etkileşim diyagramı Şekil 3.4'te gösterilmektedir.



Şekil 3.4. 12a bileşiğinin 1M17 enzimi ile etkileşimlerinin 2D diyagram ile gösterimi

3.4. EGFR Kinaz İnhibitör Aktivite Tayini

İnhibitör etkinlik, maksimum enzim aktivitesinin ölçüldüğü reaksiyonlarla (EGFR kinaz, PolyE₄Y₁, ATP ve çözücü içermektedir) karşılaştırılarak belirlenmiştir. Bu reaksiyonlarda elde edilen luminesans %100 EGFR aktivitesinin ölçütüdür. İnhibitör etkinliğin değerlendirildiği reaksiyonlarda EGFR kinaz, PolyE₄Y₁ ve ATP'ye ek olarak erlotinib ya da yeni sentezlenen bileşikler bulunmaktadır. Erlotinib, 10 µM konsantrasyonda maksimum EGFR aktivitesini %96.9 azaltmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **5a**, **10a**, **12a** ve **15a**'nın 10 µM konsantrasyonda inhibitör etkinlikleri Şekil 3.5'te gösterilmektedir.



Şekil 3.5. Bileşik 5a, 10a, 12a, 15a ve erlotinib'in yüzde EGFR kinaz aktivitesi inhibisyonu

3.5. ADME Hesaplamaları

Faz çalışmalarında birçok ilaç molekülü adayı zayıf fizikokimyasal özellikleri veya toksik etkileri nedeniyle başarısız olmuştur. Bu doğrultuda, teorik olarak bazı fizikokimyasal özelliklerin ve tanımlayıcıların hesaplanması ilaç araştırma çalışmalarına ışık tutmaktadır. Bu amaçla, Schrödinger Maestro 11.5 programı ile bileşiklerin bazı önemli fizikokimyasal özellikleri ve tanımlayıcıları teorik olarak QikProp modülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Çizelge 3.11. Sentezlenen bileşiklerin teorik ADME hesaplamaları

	#rotor	Accpt HB	Donor HB	QPlog Po/w	QPlogS	MW	Rule of Five	Rule of Three	QPPCaco
1b	4	4.000	1.000	6.044	-7.810	423.962	1	1	2480.755
2b	5	4.750	1.000	5.585	-7.149	419.543	1	1	2509.862
3b	4	4.000	1.000	5.549	-7.069	389.517	1	1	2475.993
4b	6	5.500	1.000	5.702	-7.527	449.570	1	1	2371.925
6b	5	4.000	1.000	5.254	-6.300	383.898	1	1	2594.103
7b	6	4.750	1.000	4.477	-4.818	379.479	0	0	2205.867
8b	5	4.000	1.000	4.795	-5.804	349.453	0	1	2516.609
9b	7	5.500	1.000	4.753	-5.817	409.505	0	1	1985.887
11b	6	4.000	1.000	6.470	-7.648	445.968	1	1	2227.993
12b	7	4.750	1.000	6.248	-7.728	441.550	1	1	2090.930
13b	6	4.000	1.000	5.986	-6.922	411.523	1	1	2235.622
1c	2	5.000	1.000	5.580	-7.261	423.962	1	1	2359.591
2c	3	5.750	1.000	4.964	-5.975	419.543	0	1	2379.583
3c	2	5.000	1.000	4.821	-5.983	389.517	0	1	2345.908
4c	4	6.500	1.000	4.942	-5.867	449.570	0	1	2386.732
6c	4	5.000	1.000	4.807	-6.129	383.898	0	1	2223.713
7c	5	5.750	1.000	4.190	-4.838	379.479	0	0	1930.244
8c	4	5.000	1.000	4.316	-5.448	349.453	0	0	2093.754
9c	6	6.500	1.000	4.349	-4.833	409.505	0	0	2016.624
11c	5	5.000	1.000	5.782	-6.474	445.968	1	1	2320.739
12c	6	5.750	1.000	5.621	-6.200	441.550	1	1	2053.468
13c	5	5.000	1.000	5.291	-5.729	411.523	1	1	2338.360
14c	7	6.500	1.000	5.137	-5.176	471.576	1	0	2795.110
1a	4	5.750	2.250	5.882	-9.176	441.977	1	1	1038.372
2a	5	6.500	2.250	4.931	-6.837	437.559	0	1	1671.981
3a	4	5.750	2.250	5.215	-7.563	407.532	1	1	1863.271
4a	6	7.250	2.250	4.754	-6.090	467.585	0	1	1782.331
5a	10	7.250	2.250	8.190	-9.428	619.780	2	1	1823.389
6a	5	5.750	2.250	4.082	-4.887	401.913	0	0	1452.086
7a	6	6.500	2.250	4.480	-6.388	397.494	0	1	1834.921
8a	5	5.750	2.250	4.108	-5.491	367.468	0	0	1471.330
9a	7	7.250	2.250	4.174	-5.789	427.520	0	1	1440.876
10a	11	7.250	2.250	7.548	-8.250	579.715	2	1	1631.284
11a	6	5.750	2.250	6.467	-8.869	463.984	1	1	2090.437
12a	7	6.500	2.250	5.702	-7.509	459.565	1	1	1617.144
13a	6	5.750	2.250	5.744	-7.509	429.539	1	1	2092.689
14a	8	7.250	2.250	5.552	-7.577	489.591	1	1	1112.326
15a	12	7.250	2.250	8.789	-9.653	641.786	2	1	1519.378

#rotor, dönebilir bağlar: 0 - 15. Mol MW, 130.0 - 725.0. donorHB, 0.0-6.0. acceptHB, 2.0-20.0. QPlogPo/w, -2.0-6.5. Rule Of Five, mol_MW <500, QPlogPo / w <5, donorHB ≤ 5, acceptHB ≤ 10. Bu kuralları sağlayan bileşikler ilaç benzeri kabul edilir. ("Beş", 5'in katları olan limitleri ifade eder.) Maksimum 4'tür. . Rule of Three: Üç kural şunlardır: QPlogS> -5,7, QP PCaco> 22 nm / s, # Birincil Metabolitler <7. Daha az olan bileşikler (ve tercihen hayır) bu kuralların ihlallerinin sözlü olarak elde edilmesi daha olasıdır, maksimum 3'tür.



4. TARTIŞMA

Karsinogenez temelinde, *hücresinin yaşaması, büyümenin kontrolü ve diferansiasyon* gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır. Kanserin gelişimi sürecinde tümör hücreleri fenotipik özellikler kazanır. Bu değişimler, tümör hücrelerinin hızlı ve sınırsız çoğalmalarına ve çevre dokuya yayılmalarına neden olur. Bu hücreler özgün mikro çevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir. Protoonkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin seri mutasyonları farklı mekanizmalar aracılığıyla malign fenotipin oluşumuna neden olmaktadır.

Sinyal iletimi yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Onkojenik sinyal iletimi, tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır. İnsan Genom Projesi'nin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32.000 genin %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır. Bu proteinler arasında; hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır. Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu/aktivasyonunu sağlarlar. RTK aktivasyonu, reseptörün kendi kendini fosforile etmesiyle başlar. İkinci aşamada ise, bu fosforlanan bölgelere çeşitli adaptör proteinler bağlanır ve uyarının hücre içine iletimini sağlarlar. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasından fosfataz grubu proteinler sorumludur. Buna göre, fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur.

EGFR, protein kinaz ailesinin önemli bir üyesidir. Birçok kanser türünde, normal hücrelere göre %40-80 arasında fazla miktarda tespit edilmiştir. EGFR kinazın inhibe edilmesiyle tümör oluşumu ve yayılmasının önüne geçilmesi fikri ön plana çıkmış ve

birçok ilaç EGFR İnhibitörleri olarak ilaç pazarında yerini almıştır. KHDAK (gefitinib ve erlotinib), meme (lapatinib), kolorektal (cetuximab ve panitumumab), pankreas (erlotinib), baş ve boyun (cetuximab) kanserleri ile renal hücre karsinomu, skuamöz hücreli karsinom ve tiroit kanserleri EGFR inhibitörlerinin kullanıldığı kanser türleri arasında yer almaktadır.

Bu doktora tezi çalışmasında olası EGFR inhibitörleri olarak bazı yeni benzimidazol halkası taşıyan bileşikler tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları kütle ve nükleer magnetik rezonans spektroskopisi, elementel analiz ve X-ışını kırınımı analizi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Benzimidazol halkasının sentezi için ilk olarak 4-Cl, 4-OCH₃, 3,4-diOCH₃, 3,4-diOCH₂Ph benzaldehit ve benzaldehitin Na₂S₂O₅ ile muamelesi sonucu benzaldehit tuzu elde edilmiş ve bu tuz o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak benzimidazol halkası kapatılmıştır. Benzimidazol türevlerinin KOH'li ortamda ClCH₂COOC₂H₅ ile reaksiyonuyla 1. konumda ester taşıyan türevlerin sentezi gerçekleştirilmiş ve bu türevlerin hidrazin hidrat ile reaksiyonuyla da benzimidazol asetohidrazit türevleri elde edilmiştir.

Tiyosemikarbazit türevlerinin (**1a-15a**) sentezi, asetohidrazitlerin (**11-15**) propil/sikloheksil/fenetil izotiyosyanat ile reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Tiyadiazol türevleri (**1b-4b**, **6b-9b** ve **11b-13b**) uygun tiyosemikarbazit türevlerinin asit ortamda (H₂SO₄); triazol türevleri (**1c-4c**, **6c-9c** ve **11c-14c**) ise uygun tiyosemikarbazitlerin bazik ortamda (1N NaOH) siklizasyonu ile sentezlenmiştir.

Tiyosemikarbazit türevlerinin ¹H-NMR spektrumları ele alındığında; aromatik protonlar 7.08-7.80 ppm gözlenmiştir. NH protonları, izomeri nedeniyle, 8.05-10.37 ppm aralığında birden fazla yayvan pik verirken, 1.konum metilen protonları 4.94-5.00 ppm, metoksi protonları 3.81-3.85 ppm ve benziloksi protonları ise 5.17-5.24 ppm aralıklarında singlet olarak izlenmiştir. Alifatik sahadaki sikloheksil protonları 1.03-

4.09, propil protonları 0.81-3.55 ve fenetil protonları da 2.83-3.69 ppm aralıklarında görülmüştür. Tiyosemikarbazit türevlerindeki izomerinin beklenenden fazla sayıda karbon pikine neden olacağı öngörüsüyle ^{13}C -NMR spektrumları alınmamıştır.

Tiyadiazol türevlerinin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde; aromatik protonlar ile tiyadiazol halkasına bağlı NH protonu 7.13-7.88 ppm aralığında gözlenmiştir. Benzimidazol halkasının 1.konumuna bağlı metilen protonları 5.70-5.75 ppm'de, 2. konum fenil halkasına bağlı metoksi grupları ise 3.81-3.85 ppm aralığında singlet olarak izlenmiştir. Tiyadiazol yapısı içeren bileşiklerdeki siklohekzil halkası protonları; 1.11-3.44 ppm, propil protonları; 0.85-3.17 ppm, fenetil protonları; 2.81-3.84 ppm aralığında görülmüştür. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde ise alifatik karbonlar 11.17-55.58 ppm, aromatik karbonlar 110.80-160.50 ppm ve tiyon karbonu 167.97-169.28 ppm aralığında tespit edilmiştir.

Triazol türevlerine ait aromatik protonlar 7.20-7.70 ppm aralığında gözlenirken, triazol halkasının NH protonu 13.58-13.72 ppm, 1.konum metilen protonları 5.34-5.79 ppm, metoksi protonları ise 3.73-3.82 ppm'de singlet olarak izlenmiştir. Triazol yapısındaki bileşiklerdeki siklohekzil halkası protonları 1.15-4.37 ppm, propil protonları 0.70-3.78 ppm, fenetil protonları ise 2.78-4.10 ppm'de görülmüştür. Triazol türevlerinin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde de alifatik karbonların 10.49-55.95 ppm, aromatik karbonların 110.44-160.53 ppm, tiyon karbonunun ise 166.87-167.35 ppm aralıklarında izlendiği görülmüştür. Ancak, triazol türevi bileşiklerden bazılarının (**6c**, **8c**, **12-14c**) alifatik karbonları DMSO pikinin altında kalması nedeniyle ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenememiştir. Bu verilerle sentezlenen bileşiklerin hidrojen ve karbon iskeletinin kanıtlanır nitelikte olduğu saptanmıştır.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak yapılan kütle analizlerinde, tüm bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(\text{M}+1)^+$ iyonları, klor taşıyanlar ise $(\text{M}+1)^+$ yanında $(\text{M}+1+2)^+$ isotop pikleri ve beklenen oranlarıyla saptanmıştır.

Bu çalışmada 15 adet tiyosemikarbazit, 11 adet tiyadiazol ve 12 adet triazol türevi olmak üzere toplam 38 adet orjinal benzimidazol elde edilmiştir. Benzimidazol halkasının ikinci konumundaki fenil halkasında 3,4-dibenziloksi grupları taşıyan tiyosemikarbazitlerden hareketle tiyadiazol ve triazol türevlerinin eldesi sırasında asit ve bazik reaksiyon ortamı, muhtemelen, benziloksi gruplarının kopmasına ve sonuçta birden fazla ürünün oluşmasına neden olmuştur. Bu nedenle bu grupları içeren tiyadiazol ve triazol türevleri saf olarak elde edilememiştir. 2. Konumda 3,4-dimetoksifenil ve tiyosemikarbazit zincirinde fenetil içeren bileşiğin asit ortamda yürütülen siklizasyon reaksiyonu sonunda da ilgili tiyadiazol türevi (14b) izole edilememiştir.

Bileşik **3c**'nin yapısını kanıtlamak üzere X ışını kristallografik analizi de gerçekleştirilmiştir. Bu analiz sonuçlarına göre; benzimidazol halkası düzlemseldir, imidazol ve benzen halka düzlemleri arasındaki dihedral açı $0.70(7)^\circ$ dir. Benzimidazol halkası ile fenil halkası arasındaki dihedral açı $36.93(6)^\circ$ iken triazol halkası ile sikloheksil ve benzimidazol halkaları arasındaki dihedral açılar sırasıyla $88.17(6)^\circ$ ve $87.03(6)^\circ$ dir. Triazol halkası sikloheksil ve benzimidazol halkalarına yaklaşık olarak dik konumlanmıştır. Benzimidazol halkasının ortalama düzleminden olan maksimum sapma C16 atomu için 0.0159 Å , benzimidazol halkasına bağlı fenil halkasının ortalama düzleminden C18 atomunun sapması 0.0049 Å 'dur. Triazol halkasına bağlı sikloheksil halkasının ortalama düzleminden C5 atomunun sapması -0.2438 Å ve C8 atomunun sapması 0.2453 Å dur. Triazol halkası da düzlemseldir, C1 atomunun bu düzlemden sapması 0.0092 Å 'dur. C1'e bağlı tiyon grubunun triazol düzleminden sapması ise 0.0766 Å 'dur (Şekil 3.1). Triazol halkasının iç açıları toplamı 540.2° dir.

Sentezlen bileşiklerin EGFR ile etkileşim enerjisini ve etkileşim amino asitlerini analiz etmek için bilinen inhibitör erlotinib ile kıyaslanarak moleküler doking çalışmaları gerçekleştirilmiş ve glide doking etkileşim enerjileri $-7 <$ olan **5a**, **10a**, **12a** ve **15a** kodlu tiyosemikarbazit yapısındaki bileşiklerin EGFR ile iyi etkileşebilecekleri sonucuna varılmıştır. Bundan hareketle **5a**, **10a**, **12a** ve **15a** bileşiklerinin EGFR inhibitör özellikleri *in vitro* ADP-Glo yöntemi kullanılarak saptanmıştır.

EGFR inhibitör aktivite, maksimum enzim aktivitesinin ölçüldüğü reaksiyonlarla (EGFR kinaz, PolyE₄Y₁, ATP ve çözücü içermektedir) karşılaştırılarak belirlenmiştir. Bu reaksiyonlarda elde edilen luminesans %100 EGFR aktivitesinin ölçütüdür. İnhibitör etkinliğin değerlendirildiği reaksiyonlarda EGFR kinaz, PolyE₄Y₁ ve ATP'ye ek olarak erlotinib ya da sentezlenen bileşikler bulunmaktadır. Aktivite çalışması sonucunda en etkili bileşik olan **12a**'nın **68.1%** inhibisyon değerine sahip olduğu bulunmuştur. Test edilen diğer bileşikler **5a**, **10a** ve **15a**'nın 10µM konsantrasyonda sırasıyla %20.9, %2.9, %7.6 inhibisyon gösterirken, erlotinibin aynı konsantrasyonda %96.9 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır.

Bileşik **12a**, EGFR aktif bölgesinde LYS721 (2.03 Å) ile bir hidrojen bağı ve ASP831 (2.06 Å ve 1.86 Å) ile iki hidrojen bağı oluşturmaktadır. MET769, PRO770, ILE720, LEU820, MET742, ALA719, PHE699 ve VAL702 ile hidrofobik etkileşimler meydana getirmektedir. Erlotinib ise, MET969 ile bir hidrojen bağı ve LEU820, LEU768, GLY772 ile LEU694 hidrofobik etkileşimler oluşturmaktadır. Bileşik **5a**; -7.472, **10a**; -8.142, **12a**; -7.043, **15a**; -8.271 ve erlotinib; -10.331 docking etkileşim enerjileri verirken, sentezlen diğer bileşikler -7'nin üstünde etkileşim enerjileri vermişlerdir.

Doking çalışmalarından benzimidazolün 2. konumunda 3,4-dibenziloksi grubu taşıyan **5a**, **10a** ve **15a** ile 4-metoksi taşıyan **12a** bileşiklerinin en düşük etkileşim enerjileri ile inhibitör aktivitelerinin yüksek olması beklenmekteydi. Ancak, bu bileşikler arasında 2. konumda 4-metoksifenil ve tiyosemikarbazit zincirinde de fenetil grubu içeren **12a** bileşiğinin %68,1 inhibitör değeri ile en iyi EGFR inhibisyonu gösterdiği saptanmıştır.

Diğer yandan, birçok ilaç molekülünün faz çalışmaları aşamalarında ADME profillerinden kaynaklanan sıkıntılar nedeniyle ileri çalışmalara devam edilemediği bilinmektedir. Bu problemin önüne geçilebilmesi için matematiksel bazı fizikokimyasal parametrelerin hesaplanması faydalı olabilmektedir. Bu amaçla sentezlenen bileşiklerin bazı ADME parametreleri de hesaplanmıştır. Doking

alışmalarına gre beklenenden dşk inhibitör aktivite sergileyen **5a**, **10a** ve **15a** bileşiklerinin Lipinski kuralı ve diğr sınırlayıcı parametreler açısından da uygun olmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla reseptörle etkileşimleri teorik olarak gl olsa da byk hacimli benziloksi gruplarının bileşiklerin fizikokimyasal parametrelerini olumsuz etkilediğı ve bu nedenle de dşk aktivite sergiledikleri sonucuna varılmıştır.

Docking skorları ile *in vitro* inhibitör özellik arasında doğrusal bir ilişkinin görülmemesi, fizikokimyasal parametrelerin aktivitede önemli rol oynadığının tespit edilmesi, etkileşim enerjisi erlotinib (-10.331) ile kıyaslandığında oldukça dşk olan 12a (**-7.043**) bileşiğinin oldukça iyi inhibitör aktivite sergilemesi, docking skorları -7> olan diğr bileşiklerin de olası inhibitör özelliklerinin bulunabileceğı görüşünü ortaya çıkarmış ve bu tez çalışmasının devamında sentezlenen tüm bileşiklerin inhibitör özelliklerinin test edilmesi gereğini ortaya koymuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada tiyosemikarbazit, tiyadiazol ve triazol yapıları içeren benzimidazol türevi bileşiklerin tasarımı, moleküler doking çalışmaları ve sentezleri gerçekleştirilmiş ve *in vitro* EGFR kinaz aktivitesini inhibe etme potansiyelleri, kinaz reaksiyonu sırasında oluşan ADP miktarını ölçerek kinaz aktivitesini belirleme esasına dayanan ADP-Glo™ kinaz deneyi kullanılarak saptanmıştır. EGFR kinaz enzim aktivitesi ve sentezlenen bazı bileşiklerin EGFR kinaz aktivitesini inhibe edici özellikleri erlotinib ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Hedeflenen bileşiklere ulaşmak için; o-fenilendiamin bileşiğinin benzaldehit/sübsitüebenzaldehit ile reaksiyona sokularak 2. konumunda fenil/sübsitüefenil yapısı taşıyan benzimidazol türevlerinin sentezi, bu türevlerin KOH'li ortamda etilkloroasetat ile reaksiyonuyla 1. konumlarında ester, ester türevlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonuyla açıl hidrazit bileşiklerinin eldesi bunların uygun alkil/aralkil isosyanatlarla reaksiyonuyla da tiyosemikarbazit türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazit türevlerinin asit ortamda siklizasyonuyla tiyadiazol, alkali ortamda siklizasyonuyla triazol halka sistemlerini içeren benzimidazollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda 15 adeti tiyosemikarbazit (1a-15a), 11 adeti tiyadiazol (1b-4b, 6b-9b, 11b-13b) ve 12 adeti de triazol (1c-4c, 6c-9c, 11c-14c) olmak üzere toplam 38 adet yeni türev sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin moleküler doking çalışması gerçekleştirilmiştir. Doking skorları en düşük olan **5a**, **10a**, **12a** ve **15a**'nın EGFR inhibitör etkileri saptanmıştır. 10µM konsantrasyonda **5a**; %20.9, **10a**; %2.9, **12a**; %68.1, **15a**; % 7.6 inhibisyon gösterirken, erlotinib aynı konsantrasyonda %96.9 inhibisyon göstermiştir. EGFR inhibisyon aktivite sonucuna göre en etkili bileşik **12a**, EGFR aktif bölgesinde LYS721 (2.03 Å) ile bir hidrojen bağı ve ASP831 (2.06 Å ve 1.86 Å) ile iki hidrojen bağı oluşturmaktadır.

Doking skorları ile *in vitro* inhibitör özellik arasında doğrusal bir ilişkinin görülmemesi, fizikokimyasal parametrelerin aktivitede önemli rol oynadığının tespit edilmesi, etkileşim enerjisi erlotinib (-10.331) ile kıyaslandığında oldukça düşük olan 12a (-7.043) bileşiğinin oldukça iyi inhibitör aktivite sergilemesi, doking skorları -7> olan diğer bileşiklerin de olası inhibitör özelliklerinin bulunabileceği görüşünü ortaya çıkarmış ve bu tez çalışmasının devamında sentezlenen tüm bileşiklerin inhibitör özelliklerinin test edilmesi gereğini ortaya koymuştur.

İleriki çalışmalarda, sentezlenen tüm bileşiklerin *in vitro* EGFR kinaz inhibitör özellikleri ve %50 üzerinde inhibitör özellik sergileyen tüm bileşiklerin EGFR içeren hücre hatlarındaki sitotoksik etkilerinin belirlenmesi planlanmaktadır.

ÖZET

EGFR Kinaz İnhibitörleri Olarak Triazol/Tiyadiazol Halkaları İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Antikanser bileşik geliştirmede önemli hedeflerden biri olan epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), ErbB reseptör tirozin kinaz reseptörü ailesinin bir üyesidir ve katı tümörlerde yüksek oranda bulunmaktadır. EGFR'nin inhibisyonu, EGFR eksprese eden tümör hücrelerinin ilerlemesini ve büyümesini inhibe etmek yönüyle kanser tedavisi açısından önem göstermektedir. EGFR'yi hedef alan ajanlar, başta kolorektal, baş, boyun, akciğer ve meme kanserleri olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde yer alan başarılı ilaçlardır. Bu çalışmada; EGFR kinaz enzimi ile etkileşebilecek benzimidazol yapısında yeni bileşiklerin tasarım ve sentezi, yapılarının aydınlatılması, moleküler doking çalışmaları ve biyolojik aktivitelerinin in vitro (EGFR kinaz inhibitor özellikleri ile hücre canlılığı üzerine etkileri) değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Hedeflenen bileşiklere ulaşmak üzere, ilk olarak o-fenilendiamin ile benzaldehit türevleri reaksiyona sokularak benzimidazol halkası kapatılmıştır. Benzimidazol yapısı içeren türevler, sonrasında, sırasıyla kloroetilasetat ve hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak asit hidrazitine dönüştürülmüştür. Asit hidrazitinin alkilisotiyosyanatlarla reaksiyona sokulması ile tiyosemikarbazitler, bu bileşiklerin derişik sülfirik asit ile muamelesi sonucu tiyadiazoller, sodyum hidroksit ile siklizasyonu sonucu da triazol türevleri elde edilmiştir.

Çalışma sonucu toplamda 38 yeni benzimidazol türevi bileşik elde edilmiş ve bu bileşiklerin yapısı, elementel analiz, kütle spektroskopisi, ¹H ve ¹³C NMR ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, 3c bileşiğinin X ışını kristalografisi ile de yapısı aydınlatılmıştır.

Sentezlen bileşiklerin moleküler doking çalışmaları da yapılmış, doking skoru yüksek çıkan bazı moleküller seçilerek EGFR kinaz inhibitor özellikleri denenmiştir. Test edilen bileşiklerden en etkili bileşiğin 10 µM konsantrasyonda %68 EGFR inhibisyonu yapan 12a bileşiği olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Benzimidazol, doking, EGFR, tiyadiazol, tiyosemikarbazit, triazol

SUMMARY

Synthesis and Evaluation of Biological Activities of Some New Benzimidazole Derivatives Containing Triazole / Thiadiazole Rings as EGFR Kinase Inhibitors

Epidermal growth factor receptor (EGFR), one of the important targets in the development of the anticancer compound, is a member of the ErbB receptor tyrosine kinase receptor family and is highly expressed in solid tumors. Inhibition of EGFR is important for cancer treatment to inhibit the progression and growth of EGFR-expressing tumor cells. Agents targeting EGFR are successful drugs involved in the treatment of various cancers, particularly colorectal, head, neck, lung and breast cancers. In this study; design of some novel benzimidazole compounds that can interact with EGFR kinase enzyme, synthesis and analysis of these compounds and evaluation of their biological activities *in vitro* (effects on EGFR kinase inhibitor properties and cell viability) was aimed.

To reach the target compounds, the benzimidazole ring was obtained by first reacting o-phenylenediamine with benzaldehyde derivatives. Benzimidazoles were then converted into acid hydrazides by reacting with chloroethylacetate and hydrazine hydrate, respectively. By reacting acid hydrazides with alkylisothiocyanates, thiosemicarbazides were formed, then cyclization of these compounds with concentrated sulfuric acid or sodium hydroxide, thiadiazoles or triazole derivatives were obtained.

As a result of the study, a total of 38 new benzimidazole derivatives were obtained and the structures of these compounds were clarified by elemental analysis, mass spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR data. Also, the structure of compound **3c** was proven by X-ray crystallography. Molecular docking studies of the synthesized compounds have also been carried out, some molecules with high docking scores have been selected and EGFR kinase inhibitor properties have been tested. Among the compounds tested, it was determined that the most active compound was **12a**, which inhibited **68%** EGFR at a concentration of 10 μM .

Keywords: Benzimidazole, Docking, EGFR, thiadiazole, thiosemicarbazide, triazole

KAYNAKLAR

- ABONIA, R., CORTES, E., INSUASTY, B., QUIROGA, J., NOGUERAS, M. and COBO, J. (2011). Synthesis of novel 1,2,5-trisubstituted benzimidazoles as potential antitumor agents. *Eur J Med Chem*, **46(9)**: 4062-4070.
- AKHTAR, M. J., KHAN, A. A., ALI, Z., DEWANGAN, R. P., RAFI, M., HASSAN, M. Q., AKHTAR, M. S., SIDDIQUI, A. A., PARTAP, S., PASHA, S. and YAR, M. S. (2018). Synthesis of stable benzimidazole derivatives bearing pyrazole as anticancer and EGFR receptor inhibitors. *Bioorg. Chem.*, **78**: 158-169.
- AKHTAR, M. J., SIDDIQUI, A. A., KHAN, A. A., ALI, Z., DEWANGAN, R. P., PASHA, S. and YAR, M. S. (2017). Design, synthesis, docking and QSAR study of substituted benzimidazole linked oxadiazole as cytotoxic agents, EGFR and erbB2 receptor inhibitors. *Eur J Med Chem*, **126**: 853-869.
- ALAMGIR, M., BLACK, D. S. C. and KUMAR, N. (2007). Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Bioactive Heterocycles III*. Springer.
- ALLA, S. K., KUMAR, R. K., SADHU, P. and PUNNIYAMURTHY, T. (2013). Iodobenzene catalyzed C–H amination of N-substituted amidines using m-chloroperbenzoic acid. *J Organic letters*, **15(6)**: 1334-1337.
- ALY, A. A., ISHAK, E. A., EL MALAH, T., BROWN, A. B. and ELAYAT, W. M. (2015). Synthesis of Potentially Antioxidant and Antibacterial Biologically Active Thiazolidines. *J. Heterocycl. Chem.*, **52(6)**: 1758-1764.
- ARMITAGE, J. O. (1993). Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, **328(14)**: 1023-1030.
- AYATI, A., EMAMI, S., MOGHIMI, S. and FOROUMADI, A. (2019). Thiazole in the targeted anticancer drug discovery. *Future Med. Chem.*, **11(15)**: 1929-1952.
- AYATI, A., MOGHIMI, S., SALARINEJAD, S., SAFAVI, M., POURAMIRI, B. and FOROUMADI, A. (2020). A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy. *Bioorg. Chem.*, **99**: 103811.
- AYHAN-KILCIGIL, G., KUS, C., COBAN, T., CAN-EKE, B. and ISCAN, M. (2004). Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazole derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **19(2)**: 129-135.

- AYHAN-KİLCİGİL, G., KUS, C., ÖZDAMAR, E. D., CAN-EKE, B. and ISCAN, M. (2007). Synthesis and antioxidant capacities of some new benzimidazole derivatives. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical*, **340(11)**: 607-611.
- AYHAN-KİLCİGİL, G., KUŞ, C., ÇOBAN, T., ÖZDAMAR, E. D. and CAN-EKE, B. (2014). Identification of a Novel Series of N-P henyl-5-[(2-phenylbenzimidazol-1-yl) methyl]-1, 3, 4-oxadiazol-2-amines as Potent Antioxidants and Radical Scavengers. *Archiv der Pharmazie*, **347(4)**: 276-282.
- AZAM, M., KHAN, A. A., AL-RESAYES, S. I., ISLAM, M. S., SAXENA, A. K., DWIVEDI, S., MUSARRAT, J., TRZESOWSKA-KRUSZYNSKA, A. and KRUSZYNSKI, R. (2015). Synthesis and characterization of 2-substituted benzimidazoles and their evaluation as anticancer agent. *Spectrochimica Acta Part a-Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **142**: 286-291.
- BAARS, H., BEYER, A., KOHLHEPP, S. and BOLM, C. (2014). Intramolecular N-arylations of amidines mediated by potassium hydroxide in DMSO at 120 C enable the preparation of diversely substituted benzimidazoles in good yields. *J Org. Lett*, **16**: 536-539.
- BACHHAV, H. M., BHAGAT, S. B. and TELVEKAR, V. N. (2011). Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. *Tetrahedron Letters*, **52(43)**: 5697-5701.
- BAHRAMI, K., KHODAEI, M. M. and NAALI, F. (2008). Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *J Org Chem*, **73(17)**: 6835-6837.
- BANSAL, Y. and SILAKARI, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Bioorg. Med. Chem.*, **20(21)**: 6208-6236.
- BARLOGIE, B., SHAUGHNESSY, J., TRICOT, G., JACOBSON, J., ZANGARI, M., ANAISSIE, E., WALKER, R. and CROWLEY, J. (2004). Treatment of multiple myeloma. *Blood*, **103(1)**: 20-32.
- BHATIA, S., TYKODI, S. S. and THOMPSON, J. A. (2009). Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*, **23(6)**: 488-496.
- BRINK, N. G., WOLF, D. E., KACZKA, E., RICKES, E. L., KONIUSZY, F. R., WOOD, T. R. and FOLKERS, K. (1949). Vitamin B12. IV. 1 Further Characterization of Vitamin B12. *Journal of the American Chemical Society*, **71(5)**: 1854-1856.
- BURSTEIN, H. J., POLYAK, K., WONG, J. S., LESTER, S. C. and KAELIN, C. M. (2004). Ductal carcinoma in situ of the breast. *N. Engl. J. Med.*, **350(14)**: 1430-1441.

- CELIK, I., AYHAN-KILCIGIL, G., GUVEN, B., KARA, Z., GURKAN-ALP, A. S., KARAYEL, A. and ONAY-BESIKCI, A. (2019). Design, synthesis and docking studies of benzimidazole derivatives as potential EGFR inhibitors. *Eur J Med Chem*, **173**: 240-249.
- CHADDUCK, W. M., BOOP, F. A. and SAWYER, J. R. (1991). Cytogenetic studies of pediatric brain and spinal cord tumors. *Pediatr. Neurosurg.*, **17(2)**: 57-65.
- CHAE, Y. K., ANKER, J. F., CARNEIRO, B. A., CHANDRA, S., KAPLAN, J., KALYAN, A., SANTA-MARIA, C. A., PLATANIAS, L. C. and GILES, F. J. (2016). Genomic landscape of DNA repair genes in cancer. *Oncotarget*, **7(17)**: 23312-23321.
- CHAPMAN, P. B., HAUSCHILD, A., ROBERT, C., HAANEN, J. B., ASCIERTO, P., LARKIN, J., DUMMER, R., GARBE, C., TESTORI, A., MAIO, M., HOGG, D., LORIGAN, P., LEBBE, C., JOUARY, T., SCHADENDORF, D., RIBAS, A., O'DAY, S. J., SOSMAN, J. A., KIRKWOOD, J. M., EGGERMONT, A. M., DRENO, B., NOLOP, K., LI, J., NELSON, B., HOU, J., LEE, R. J., FLAHERTY, K. T., MCARTHUR, G. A. and GROUP, B.-S. (2011). Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.*, **364(26)**: 2507-2516.
- CHHAJED, S. S., SONAWANE, S. S., UPASANI, C. D., KSHIRSAGAR, S. J. and GUPTA, P. P. (2016). Design, synthesis and molecular modeling studies of few chalcone analogues of benzimidazole for epidermal growth factor receptor inhibitor in search of useful anticancer agent. *Comput. Biol. Chem.*, **61**: 138-144.
- CHU, B., LIU, F., LI, L., DING, C., CHEN, K., SUN, Q., SHEN, Z., TAN, Y., TAN, C. and JIANG, Y. (2015). A benzimidazole derivative exhibiting antitumor activity blocks EGFR and HER2 activity and upregulates DR5 in breast cancer cells. *Cell Death Dis.*, **6(3)**: e1686.
- CHUNG, C. T. and CARLSON, R. W. (2003). Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist*, **8(6)**: 514-520.
- COBAN, G., ZENCIR, S., ZUPKO, I., RETHY, B., GUNES, H. S. and TOPCU, Z. (2009). Synthesis and biological activity evaluation of 1H-benzimidazoles via mammalian DNA topoisomerase I and cytostaticity assays. *Eur J Med Chem*, **44(5)**: 2280-2285.
- COBURN, R. A., CLARK, M. T., EVANS, R. T. and GENCO, R. J. (1987). Substituted 2-(2-Hydroxyphenyl)Benzimidazoles as Potential Agents for the Control of Periodontal-Diseases. *Journal of medicinal chemistry*, **30(1)**: 205-208.
- DE MARTEL, C., FERLAY, J., FRANCESCHI, S., VIGNAT, J., BRAY, F., FORMAN, D. and PLUMMER, M. (2012). Global burden of cancers

- attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, **13(6)**: 607-615.
- DEMIRAYAK, S., ABU MOHSEN, U. and KARABURUN, A. C. (2002). Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem*, **37(3)**: 255-260.
- DEMIREL, S., AYHAN KILCIGIL, G., KARA, Z., GUVEN, B. and ONAY BESIKCI, A. (2017). Synthesis and Pharmacologic Evaluation of Some Benzimidazole Acetohydrazide Derivatives as EGFR Inhibitors. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, **14(3)**: 285-289.
- DETTMANN, S., SZYMANOWITZ, K., WELLNER, A., SCHIEDEL, A., MULLER, C. E. and GUST, R. (2010). 2-phenyl-1-[4-(2-piperidine-1-yl-ethoxy)benzyl]-1H-benzimidazoles as ligands for the estrogen receptor: synthesis and pharmacological evaluation. *Bioorg. Med. Chem.*, **18(14)**: 4905-4916.
- DI GIOIA, M. L., CASSANO, R., COSTANZO, P., HERRERA CANO, N., MAIUOLO, L., NARDI, M., NICOLETTA, F. P., OLIVERIO, M. and PROCOPIO, A. (2019). Green synthesis of privileged benzimidazole scaffolds using active deep eutectic solvent. *Molecules*, **24(16)**: 2885.
- DIETEL, M. and SERS, C. (2006). Personalized medicine and development of targeted therapies: The upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Arch.*, **448(6)**: 744-755.
- DOMEN, J. and WEISSMAN, I. L. (2000). Hematopoietic stem cells need two signals to prevent apoptosis; BCL-2 can provide one of these, Kitl/c-Kit signaling the other. *J Exp Med*, **192(12)**: 1707-1718.
- DONAWHO, C. K., LUO, Y., LUO, Y., PENNING, T. D., BAUCH, J. L., BOUSKA, J. J., BONTCHEVA-DIAZ, V. D., COX, B. F., DEWEESE, T. L. and DILLEHAY, L. E. (2007). ABT-888, an orally active poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models. *J Clinical cancer research*, **13(9)**: 2728-2737.
- EL-SAYED, M. A.-A., EL-HUSSEINY, W. M., ABDEL-AZIZ, N. I., EL-AZAB, A. S., ABUELIZZ, H. A. and ABDEL-AZIZ, A. A.-M. (2018). Synthesis and biological evaluation of 2-styrylquinolines as antitumour agents and EGFR kinase inhibitors: molecular docking study. *Journal of enzyme inhibition medicinal chemistry*, **33(1)**: 199-209.
- EL-SHERIEF, H. A. M., YOUSSEF, B. G. M., ABDELAZEEM, A. H., ABDEL-AZIZ, M. and ABDEL-RAHMAN, H. M. (2019). Design, Synthesis and Antiproliferative Evaluation of Novel 1,2,4-Triazole/Schiff Base Hybrids with EGFR and B-Raf Inhibitory Activities. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **19(5)**: 697-706.

- FARRUGIA, L. (1999). WinGX suite for single crystal small molecule crystallography. *Appl. Cryst.*, **32**: 837-838.
- FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., ERVIK, M., DIKSHIT, R., ESER, S., MATHERS, C., REBELO, M., PARKIN, D., FORMAN, D. and BRAY, G. 2014. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
- FUKUDA, T., SAITO, T., TAJIMA, S., SHIMOHARA, K. and ITO (1984). Antiallergic effect of 1-(2—ethoxyethyl)-2-(4-methy, I-1-homopiperazinyl) benzimidazole difumarate. *Arzneimittelforschung*, **34**: 811-815.
- GALAL, S. A., HEGAB, K. H., HASHEM, A. M. and YOUSSEF, N. S. (2010). Synthesis and antitumor activity of novel benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their transition metal complexes as topoisomerase II inhibitors. *Eur J Med Chem*, **45**(12): 5685-5691.
- GAO, C., LI, B., ZHANG, B., SUN, Q., LI, L., LI, X., CHEN, C., TAN, C., LIU, H. and JIANG, Y. (2015). Synthesis and biological evaluation of benzimidazole acridine derivatives as potential DNA-binding and apoptosis-inducing agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**(8): 1800-1807.
- GILKS, C. B. and PRAT, J. (2009). Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum. Pathol.*, **40**(9): 1213-1223.
- GOKER, H., KUS, C., BOYKIN, D. W., YILDIZ, S. and ALTANLAR, N. (2002). Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *Candida* species. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**(8): 2589-2596.
- GORDON-NUNEZ, M. A., DA SILVA JR, F. L., DE LUCENA, H. F., GALVAO, H. C., DE SOUZA, L. B. and PINTO, L. P. (2008). Clinical and histomorphological analysis of normal oral mucosa, oral inflammatory hyperplasia and oral epithelial displasia/Análisis clínico e histomorfológico de la mucosa oral normal, hiperplasia fibroepitelial inflamatoria oral y displasia epitelial oral. *International Journal of Morphology*, **26**(2): 345-353.
- GOWDA, N. R. T., KAVITHA, C. V., CHIRUVELLA, K. K., JOY, O., RANGAPPA, K. S. and RAGHAVAN, S. C. (2009). Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**(16): 4594-4600.
- GOYAL, K., SHARMA, A., ARYA, R., SHARMA, R., GUPTA, G. K. and SHARMA, A. K. (2018). Double Edge Sword Behavior of Carbendazim: A Potent Fungicide With Anticancer Therapeutic Properties. *Anticancer Agents Med. Chem.*, **18**(1): 38-45.

- GRUNWALD, V. and HIDALGO, M. (2003). Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*, **95**(12): 851-867.
- GSCHWIND, A., FISCHER, O. M. and ULLRICH, A. (2004). The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, **4**(5): 361-370.
- GU, Z. S., CHEN, W. X. and SHAO, L. X. (2014). N-heterocyclic carbene-palladium(II)-1-methylimidazole complex-catalyzed direct C-H bond arylation of (benz)imidazoles with aryl chlorides. *J Org Chem*, **79**(12): 5806-5811.
- GUAN, H. X., DU, Y. L., NING, Y. and CAO, X. (2017). A brief perspective of drug resistance toward EGFR inhibitors: the crystal structures of EGFRs and their variants. *Future Med. Chem.*, **9**(7): 693-704.
- HASEGAWA, M., NISHIGAKI, N., WASHIO, Y., KANO, K., HARRIS, P. A., SATO, H., MORI, I., WEST, R. I., SHIBAHARA, M., TOYODA, H., WANG, L., NOLTE, R. T., VEAL, J. M. and CHEUNG, M. (2007). Discovery of novel Benzimidazoles as potent inhibitors of TIE-2 and VEGFR-2 tyrosine kinase receptors. *Journal of medicinal chemistry*, **50**(18): 4453-4470.
- HERAVI, M. M., TAJBAKHSH, M., AHMADI, A. N. and MOHAJERANI, B. (2006). Zeolites. Efficient and eco-friendly catalysts for the synthesis of benzimidazoles. *Monatsh. Chem.*, **137**(2): 175-179.
- HERBST, R. S. and SHIN, D. M. (2002). Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*, **94**(5): 1593-1611.
- HU, Z., OU, L. L., LI, S. D. and YANG, L. (2014). Synthesis and biological evaluation of 1-cyano-2-amino-benzimidazole derivatives as a novel class of antitumor agents. *Med. Chem. Res.*, **23**(6): 3029-3038.
- HU, Z., ZHAO, T., WANG, M., WU, J., YU, W. and CHANG, J. (2017). I₂-Mediated Intramolecular C-H Amidation for the Synthesis of N-Substituted Benzimidazoles. *J Org Chem*, **82**(6): 3152-3158.
- HUSAIN, A., RASHID, M., MISHRA, R., PARVEEN, S., SHIN, D. S. and KUMAR, D. (2012). Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**(17): 5438-5444.
- IBRAHIM, T. S., SELIEM, I. A., PANDA, S. S., AL-MAHMOUDY, A. M. M., ABDEL-SAMII, Z. K. M., ALHAKAMY, N. A., ASFOUR, H. Z. and ELAGAWANY, M. (2020). An Efficient Greener Approach for N-acylation of Amines in Water Using Benzotriazole Chemistry. *Molecules*, **25**(11): 2501.

- ISLAM, I., SKIBO, E. B., DORR, R. T. and ALBERTS, D. S. (1991). Structure-activity studies of antitumor agents based on pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles: new reductive alkylating DNA cleaving agents. *J. Med. Chem.*, **34**(10): 2954-2961.
- JAIN, A. K., SHARMA, S., VAIDYA, A., RAVICHANDRAN, V. and AGRAWAL, R. K. (2013). 1,3,4-thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities. *Chem. Biol. Drug Des.*, **81**(5): 557-576.
- JERCHEL, D., KRACHT, M. and KRUCKER, K. (1954). Untersuchungen über Benzimidazole. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **590**(3): 232-241.
- JIA, Y., JUAREZ, J., LI, J., MANUIA, M., NIEDERST, M. J., TOMPKINS, C., TIMPLE, N., VAILLANCOURT, M.-T., PFERDEKAMPER, A. C. and LOCKERMAN, E. L. (2016). EGF816 exerts anticancer effects in non-small cell lung cancer by irreversibly and selectively targeting primary and acquired activating mutations in the EGF receptor. *J Cancer research*, **76**(6): 1591-1602.
- KAHVECI, B., KARAALI, N., YILMAZ, F. and MENTESE, E. (2014). An efficient synthesis of some new bisbenzimidazoles via microwave technique. *Turkish Journal of Chemistry*, **38**(3): 423-429.
- KALHOR, M., REZAEI-BARONAGHI, F., DADRAS, A. and ZARNEGAR, Z. (2019). Synthesis of new TCH/Ni-based nanocomposite supported on SBA-15 and its catalytic application for preparation of benzimidazole and perimidine derivatives. *Appl. Organomet. Chem.*, **33**(5): e4784.
- KAMAL, A., REDDY, T. S., VISHNUVARDHAN, M., NIMBARTE, V. D., SUBBARAO, A. V., SRINIVASULU, V. and SHANKARAIHA, N. (2015). Synthesis of 2-aryl-1,2,4-oxadiazolo-benzimidazoles: Tubulin polymerization inhibitors and apoptosis inducing agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **23**(15): 4608-4623.
- KAMANNA, K. 2019. Synthesis and Pharmacological Profile of Benzimidazoles. *Chemistry and Applications of Benzimidazole and its Derivatives*. IntechOpen.
- KANTARJIAN, H., SAWYERS, C., HOCHHAUS, A., GUILHOT, F., SCHIFFER, C., GAMBACORTI-PASSERINI, C., NIEDERWIESER, D., RESTA, D., CAPDEVILLE, R., ZOELLNER, U., TALPAZ, M., DRUKER, B., GOLDMAN, J., O'BRIEN, S. G., RUSSELL, N., FISCHER, T., OTTMANN, O., CONY-MAKHOU, P., FACON, T., STONE, R., MILLER, C., TALLMAN, M., BROWN, R., SCHUSTER, M., LOUGHRAN, T., GRATWOHL, A., MANDELLI, F., SAGLIO, G., LAZZARINO, M., RUSSO, D., BACCARANI, M., MORRA, E. and INTERNATIONAL, S. T. I. C. M. L. S. G. (2002). Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **346**(9): 645-652.
- KAUR, P. and CHAWLA, A. (2017). 1, 2, 4-Triazole: a review of pharmacological activities. *International Research Journal of Pharmacy*, **8**(7): 10-29.

- KE, X. and SHEN, L. (2017). Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*, **1(2)**: 69-75.
- KERIMOV, I., AYHAN-KILCIGIL, G., OZDAMAR, E. D., CAN-EKE, B., COBAN, T., OZBEY, S. and KAZAK, C. (2012). Design and One-Pot and Microwave-Assisted Synthesis of 2-Amino/5-Aryl-1,3,4-oxadiazoles Bearing a Benzimidazole Moiety as Antioxidants. *Archiv der Pharmazie*, **345(7)**: 549-556.
- KILCIGIL, G. A., KUS, C., ALTANLAR, N. and OZBEY, S. (2005). Synthesis and antimicrobial evaluation of some new 2-(2-(p-chlorophenyl) benzimidazol-1-yl methyl)-5-substituted amino-[1,3,4]-thiadiazoles. *Turkish Journal of Chemistry*, **29(2)**: 153-162.
- KIM, Y., KUMAR, M. R., PARK, N., HEO, Y. and LEE, S. (2011). Copper-catalyzed, one-pot, three-component synthesis of benzimidazoles by condensation and C-N bond formation. *J Org Chem*, **76(23)**: 9577-9583.
- KLUTER, S., SIMARD, J. R., RODE, H. B., GRUTTER, C., PAWAR, V., RAAIJMAKERS, H. C. A., BARF, T. A., RABILLER, M., VAN OTTERLO, W. A. L. and RAUH, D. (2010). Characterization of Irreversible Kinase Inhibitors by Directly Detecting Covalent Bond Formation: A Tool for Dissecting Kinase Drug Resistance. *ChemBioChem*, **11(18)**: 2557-2566.
- KOBAYASHI, S., BOGGON, T. J., DAYARAM, T., JANNE, P. A., KOCHER, O., MEYERSON, M., JOHNSON, B. E., ECK, M. J., TENEN, D. G. and HALMOS, B. (2005). EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.*, **352(8)**: 786-792.
- KRUPA, A., DESCAMPS, M., WILLART, J. F., STRACH, B., WYSKA, E., JACHOWICZ, R. and DANEDE, F. (2016). High-Energy Ball Milling as Green Process To Vitriify Tadalafil and Improve Bioavailability. *Mol. Pharm.*, **13(11)**: 3891-3902.
- KUBO, K., INADA, Y., KOHARA, Y., SUGIURA, Y., OJIMA, M., ITOH, K., FURUKAWA, Y., NISHIKAWA, K. and NAKA, T. (1993). Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **36(12)**: 1772-1784.
- KUS, C., AYHAN-KILCIGIL, G., OZBEY, S., KAYNAK, F. B., KAYA, M., COBAN, T. and CAN-EKE, B. (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class. *Biorg. Med. Chem.*, **16(8)**: 4294-4303.
- KUS, C., SOZUDONMEZ, F. and ALTANLAR, N. (2009). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2-[4-(Substituted Piperazin-/Piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-1H-benzimidazole Derivatives. *Archiv der Pharmazie*, **342(1)**: 54-60.

- LEE-HOEFLICH, S. T., CROCKER, L., YAO, E., PHAM, T., MUNROE, X., HOEFLICH, K. P., SLIWKOWSKI, M. X. and STERN, H. M. (2008). A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res.*, **68(14)**: 5878-5887.
- LELAIS, G., EPPLE, R., MARSILJE, T. H., LONG, Y. O., MCNEILL, M., CHEN, B., LU, W., ANUMOLU, J., BADIGER, S. and BURSULAYA, B. (2016). Discovery of (R, E)-N-(7-Chloro-1-(1-[4-(dimethylamino) but-2-enoyl] azepan-3-yl)-1 H-benzo [d] imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamide (EGF816), a Novel, Potent, and WT Sparing Covalent Inhibitor of Oncogenic (L858R, ex19del) and Resistant (T790M) EGFR Mutants for the Treatment of EGFR Mutant Non-Small-Cell Lung Cancers. *Journal of medicinal chemistry*, **59(14)**: 6671-6689.
- LI, C. M., ZHANG, F. R., YANG, Z. and QI, C. Z. (2014). Chemoselective synthesis of quinoxalines and benzimidazoles by silica gel catalysis. *Tetrahedron Letters*, **55(40)**: 5430-5433.
- LI, Y. Q., TAN, C. Y., GAO, C. M., ZHANG, C. L., LUAN, X. D., CHEN, X. W., LIU, H. X., CHEN, Y. Z. and JIANG, Y. Y. (2011). Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors. *Biorg. Med. Chem.*, **19(15)**: 4529-4535.
- MACLEOD, K. (2000). Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev*, **10(1)**: 81-93.
- MAEMONDO, M., INOUE, A., KOBAYASHI, K., SUGAWARA, S., OIZUMI, S., ISOBE, H., GEMMA, A., HARADA, M., YOSHIZAWA, H., KINOSHITA, I., FUJITA, Y., OKINAGA, S., HIRANO, H., YOSHIMORI, K., HARADA, T., OGURA, T., ANDO, M., MIYAZAWA, H., TANAKA, T., SAIJO, Y., HAGIWARA, K., MORITA, S., NUKIWA, T. and NORTH-EAST JAPAN STUDY, G. (2010). Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.*, **362(25)**: 2380-2388.
- MAHESH, D., SADHU, P. and PUNNIYAMURTHY, T. (2015). Copper (I)-catalyzed regioselective amination of N-aryl imines Using TMSN₃ and TBHP: A route to substituted benzimidazoles. *The Journal of organic chemistry*, **80(3)**: 1644-1650.
- MARIOTTO, A. B., ROBIN YABROFF, K., SHAO, Y., FEUER, E. J. and BROWN, M. L. (2011). Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J. Natl. Cancer Inst.*, **103(2)**: 117-128.
- MARSHALL, C. J. (1995). Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell*, **80(2)**: 179-185.
- MAYO, M. S., YU, X., ZHOU, X., FENG, X., YAMAMOTO, Y. and BAO, M. (2014). Convenient synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles through

- Brønsted acid catalyzed cyclization of 2-amino thiophenols/anilines with β -diketones. *Organic letters*, **16(3)**: 764-767.
- MEGGIO, F., SHUGAR, D. and PINNA, L. A. (1990). Ribofuranosyl-Benzimidazole Derivatives as Inhibitors of Casein Kinase-2 and Casein Kinase-1. *Eur. J. Biochem.*, **187(1)**: 89-94.
- MESSERSCHMIDT, J. L., PRENDERGAST, G. C. and MESSERSCHMIDT, G. L. (2016). How Cancers Escape Immune Destruction and Mechanisms of Action for the New Significantly Active Immune Therapies: Helping Nonimmunologists Decipher Recent Advances. *Oncologist*, **21(2)**: 233-243.
- MEYERS, P. A. and GORLICK, R. (1997). Osteosarcoma. *Pediatr. Clin. North Am.*, **44(4)**: 973-989.
- MOHAMEDA, A. A., BADRIAB, F. A., MAAROUFA, A. R., ABDEL-AZIZA, N. I., ELSENDUNYC, F., ABDEL-AZIZA, A. A. and BAYOMIA, S. M. (2017). Synthesis, antitumor evaluation and molecular modeling study of novel benzimidazoles and pyrazinobenzimidazoles. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **7(06)**: 206-214.
- MROZ, E. A. and ROCCO, J. W. (2017). The challenges of tumor genetic diversity. *Cancer*, **123(6)**: 917-927.
- MURTUZA, A., BULBUL, A., SHEN, J. P., KESHAVARZIAN, P., WOODWARD, B. D., LOPEZ-DIAZ, F. J., LIPPMAN, S. M. and HUSAIN, H. (2019). Novel Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Strategies to Overcome Therapeutic Resistance in Lung Cancer. *Cancer Res.*, **79(4)**: 689-698.
- NADAF, R. N., SIDDIQUI, S. A., DANIEL, T., LAHOTI, R. J. and SRINIVASAN, K. V. (2004). Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical*, **214(1)**: 155-160.
- NAKANO, H., INOUE, T., KAWASAKI, N., MIYATAKA, H., MATSUMOTO, H., TAGUCHI, T., INAGAKI, N., NAGAI, H. and SATOH, T. (2000). Synthesis and biological activities of novel antiallergic agents with 5-lipoxygenase inhibiting action. *Bioorg. Med. Chem.*, **8(2)**: 373-380.
- NALE, D. B. and BHANAGE, B. M. (2015). N-substituted formamides as C1-sources for the synthesis of benzimidazole and benzothiazole derivatives by using zinc catalysts. *Synlett*, **26(20)**: 2835-2842.
- NG, R. A., GUAN, J. H., ALFORD, V. C., LANTER, J. C., ALLAN, G. F., SBRISCIA, T., LUNDEEN, S. G. and SUI, Z. H. (2007). 2-(2,2,2-Trifluoroethyl)-5,6-dichlorobenzimidazole derivatives as potent androgen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17(4)**: 955-958.

- NICOLLE, A., PROCTOR, S. J. and SUMMERFIELD, G. P. (2004). High dose chlorambucil in the treatment of lymphoid malignancies. *Leuk. Lymphoma*, **45(2)**: 271-275.
- ONNIS, V., DEMURTAS, M., DEPLANO, A., BALBONI, G., BALDISSEROTTO, A., MANFREDINI, S., PACIFICO, S., LIEKENS, S. and BALZARINI, J. (2016). Design, Synthesis and Evaluation of Antiproliferative Activity of New Benzimidazolehydrazones. *Molecules*, **21(5)**: 579.
- OZDEN, S., ATABEY, D., YILDIZ, S. and GOKER, H. (2005). Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates derivatives carrying amide or amidine groups. *Biorg. Med. Chem.*, **13(5)**: 1587-1597.
- OZIL, M., EMIRIK, M., ETLIK, S. Y., ULKER, S. and KAHVECI, B. (2016). A simple and efficient synthesis of novel inhibitors of alpha-glucosidase based on benzimidazole skeleton and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.*, **68**: 226-235.
- PASSARO, A., GUERINI-ROCCO, E., POCHESCI, A., VACIRCA, D., SPITALERI, G., CATANIA, C. M., RAPPA, A., BARBERIS, M. and DE MARINIS, F. (2017). Targeting EGFR T790M mutation in NSCLC: From biology to evaluation and treatment. *Pharmacol. Res.*, **117**: 406-415.
- PEREZ, E. A., BARRIOS, C., EIERMANN, W., TOI, M., IM, Y.-H., CONTE, P., MARTIN, M., PIENKOWSKI, T., PIVOT, X. and BURRIS III, H. (2017). Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2–positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *Journal of Clinical Oncology*, **35(2)**: 141.
- RAMBABU, D., MURTHI, P. R. K., DULLA, B., RAO, M. V. B. and PAL, M. (2013). Amberlyst-15-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted 1,3-Benzazoles in Water under Ultrasound. *Synth. Commun.*, **43(22)**: 3083-3092.
- RANE, R. A., NAPHADE, S. S., BANGALORE, P. K., PALKAR, M. B., SHAIKH, M. S. and KARPOORMATH, R. (2014). Synthesis of novel 4-nitropyrrole-based semicarbazide and thiosemicarbazide hybrids with antimicrobial and anti-tubercular activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24(14)**: 3079-3083.
- RANGANATHA, V. L., VIJAY AVIN, B. R., THIRUSANGU, P., PRASHANTH, T., PRABHAKAR, B. T. and KHANUM, S. A. (2013). Synthesis, angiopreventive activity, and in vivo tumor inhibition of novel benzophenone-benzimidazole analogs. *Life Sci*, **93(23)**: 904-911.
- RASHID, M., HUSAIN, A. and MISHRA, R. (2012). Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents. *Eur J Med Chem*, **54**: 855-866.

- REDDY, T. S., KULHARI, H., REDDY, V. G., BANSAL, V., KAMAL, A. and SHUKLA, R. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenyl-1H-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticancer and apoptosis inducing agents. *Eur J Med Chem*, **101**: 790-805.
- REYA, T., MORRISON, S. J., CLARKE, M. F. and WEISSMAN, I. L. (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, **414(6859)**: 105-111.
- RICHTER, H. G., BENSON, G. M., BLEICHER, K. H., BLUM, D., CHAPUT, E., CLEMAN, N., FENG, S., GARDES, C., GREYER, U., HARTMAN, P., KUHN, B., MARTIN, R. E., PLANCHER, J. M., RUDOLPH, M. G., SCHULER, F. and TAYLOR, S. (2011). Optimization of a novel class of benzimidazole-based farnesoid X receptor (FXR) agonists to improve physicochemical and ADME properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21(4)**: 1134-1140.
- RODEMANN, H. P., DITTMANN, K. and TOULANY, M. (2007). Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int J Radiat Biol*, **83(11-12)**: 781-791.
- ROSKOSKI JR, R. (2019). Small molecule inhibitors targeting the EGFR/ErbB family of protein-tyrosine kinases in human cancers. *Pharmacological Research*, **139**: 395-411.
- SALAHUDDIN, SHAHARYAR, M., MAZUMDER, A. and AHSAN, M. J. (2014). Synthesis, characterization and anticancer evaluation of 2-(naphthalen-1-ylmethyl/naphthalen-2-yloxymethyl)-1-[5-(substituted phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole. *Arabian Journal of Chemistry*, **7(4)**: 418-424.
- SCHWARTZ, P. A. and MURRAY, B. W. (2011). Protein kinase biochemistry and drug discovery. *Bioorg. Chem.*, **39(5-6)**: 192-210.
- SEQUIST, L. V., SORIA, J.-C., GOLDMAN, J. W., WAKELEE, H. A., GADGEEL, S. M., VARGA, A., PAPADIMITRAKOPOULOU, V., SOLOMON, B. J., OXNARD, G. R. and DZIADZIUSZKO, R. (2015). Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **372(18)**: 1700-1709.
- SEVERINSSON, E. A. D., TRINKS, C., GREEN, H., ABDIU, A., HALLBECK, A. L., STAL, O. and WALZ, T. M. (2011). The pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor canertinib promotes apoptosis of malignant melanoma in vitro and displays anti-tumor activity in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **414(3)**: 563-568.
- SHNEINE, J. K. and ALARAJI, Y. H. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-triazole: a review article. *Spectroscopy*, **9(9b)**: 9c.

- SMITH, J. G. and HO, I. (1971). Organic redox reactions during the interaction of o-phenylenediamine with benzaldehyde. *Tetrahedron Letters*, **12(38)**: 3541-3544.
- SOLCA, F., DAHL, G., ZOEPHEL, A., BADER, G., SANDERSON, M., KLEIN, C., KRAEMER, O., HIMMELSBACH, F., HAAKSMA, E. and ADOLF, G. R. (2012). Target binding properties and cellular activity of afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **343(2)**: 342-350.
- STAMOS, J., SLIWKOWSKI, M. X. and EIGENBROT, C. (2002). Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *J Biol Chem*, **277(48)**: 46265-46272.
- STEWART, B. W. and KLEIHUES, P. (2003). World cancer report. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003>
- STRATTON, M. R., CAMPBELL, P. J. and FUTREAL, P. A. (2009). The cancer genome. *Nature*, **458(7239)**: 719-724.
- SUDHAKAR, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *J. Cancer Sci. Ther.*, **1(2)**: 1-4.
- SULLIVAN, K., WEIDEN, P., STORB, R., WITHERSPOON, R., FEFER, A., FISHER, L., BUCKNER, C., ANASETTI, C., APPELBAUM, F. and BADGER, C. (1989). Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia [published erratum appears in Blood 1989 Aug 15; 74 (3): 1180]. *J Blood*, **73(6)**: 1720-1728.
- TAGEJA, N. and NAGI, J. (2010). Bendamustine: something old, something new. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **66(3)**: 413-423.
- TAHLAN, S., KUMAR, S. and NARASIMHAN, B. (2019a). Pharmacological significance of heterocyclic 1H-benzimidazole scaffolds: a review. *BMC Chem*, **13(1)**: 101.
- TAHLAN, S., NARASIMHAN, B., LIM, S. M., RAMASAMY, K., MANI, V. and SHAH, S. A. A. (2019b). 2-Mercaptobenzimidazole Schiff Bases: Design, Synthesis, Antimicrobial Studies and Anticancer Activity on HCT-116 Cell Line. *Mini Rev. Med. Chem.*, **19(13)**: 1080-1092.
- TAMM, I., NEMES, M. M. and OSTERHOUT, S. (1960). ON THE ROLE OF RIBONUCLEIC ACID IN ANIMAL VIRUS SYNTHESIS: I. Studies with 5, 6-Dichloro-1-β-d-ribofuranosylbenzimidazole. *The Journal of experimental medicine*, **111(3)**: 339-349.
- TEMIRAK, A., SHAKER, Y. M., RAGAB, F. A. F., ALI, M. M., ALI, H. I. and EL DIWANI, H. I. (2014). Part I. Synthesis, biological evaluation and docking

- studies of new 2-furylbenzimidazoles as antiangiogenic agents. *Eur J Med Chem*, **87**: 868-880.
- TOOLABI, M., MOGHIMI, S., BAKHSHAIESH, T. O., SALARINEJAD, S., AGHCHELI, A., HASANVAND, Z., NAZERI, E., KHALAJ, A., ESMAEILI, R. and FOROUMADI, A. (2020). 6-Cinnamoyl-4-arylaminothienopyrimidines as highly potent cytotoxic agents: Design, synthesis and structure-activity relationship studies. *Eur J Med Chem*, **185**: 111786.
- TSUKAMOTO, G., YOSHINO, K., KOHNO, T., TAGUCHI, M., DEZAWA, K., KAGAYA, H., ITO, K. and NOSE, T. 1980. 2-Substituted benzimidazole compounds. US4188486A United States.
- ULLRICH, A. and SCHLESSINGER, J. (1990). Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, **61(2)**: 203-212.
- WANG, M., ZHAO, J., ZHANG, L., WEI, F., LIAN, Y., WU, Y., GONG, Z., ZHANG, S., ZHOU, J., CAO, K., LI, X., XIONG, W., LI, G., ZENG, Z. and GUO, C. (2017a). Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J. Cancer*, **8(5)**: 761-773.
- WANG, S., SONG, Y. and LIU, D. (2017b). EAI045: The fourth-generation EGFR inhibitor overcoming T790M and C797S resistance. *Cancer Lett.*, **385**: 51-54.
- WANG, W. N., KONG, D. X., CHENG, H. M., TAN, L., ZHANG, Z., ZHUANG, X. X., LONG, H. Y., ZHOU, Y., XU, Y., YANG, X. H. and DING, K. (2014). New benzimidazole-2-urea derivatives as tubulin inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24(17)**: 4250-4253.
- WEINBERG, R. 2013. *The biology of cancer*, Garland science.
- WOOD, E. R., TRUESDALE, A. T., MCDONALD, O. B., YUAN, D., HASSELL, A., DICKERSON, S. H., ELLIS, B., PENNISI, C., HORNE, E., LACKEY, K., ALLIGOOD, K. J., RUSNAK, D. W., GILMER, T. M. and SHEWCHUK, L. (2004). A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): Relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res.*, **64(18)**: 6652-6659.
- WOOLLEY, D. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, **152(2)**: 225-232.
- WU, H.C., CHANG, D.K. and HUANG, C.T. (2006). Targeted therapy for cancer. *J Cancer Mol*, **2(2)**: 57-66.
- WU, L. T., JIANG, Z., SHEN, J. J., YI, H., ZHAN, Y. C., SHA, M. Q., WANG, Z., XUE, S. T. and LI, Z. R. (2016). Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole-2-substituted phenyl or pyridine propyl ketene derivatives as antitumour agents. *Eur J Med Chem*, **114**: 328-336.

- XIANG, P., ZHOU, T., WANG, L., SUN, C. Y., HU, J., ZHAO, Y. L. and YANG, L. (2012). Novel Benzothiazole, Benzimidazole and Benzoxazole Derivatives as Potential Antitumor Agents: Synthesis and Preliminary in Vitro Biological Evaluation. *Molecules*, **17**(1): 873-883.
- YADAV, S., NARASIMHAN, B., LIM, S. M., RAMASAMY, K., VASUDEVAN, M., SHAH, S. A. A. and SELVARAJ, M. (2017). Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies of 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-ylthio)-N-(substituted 4-oxothiazolidin-3-yl) acetamides. *Chem. Cent. J.*, **11**(1): 137.
- YADAV, S., SINHA, D., SINGH, S. K. and SINGH, V. K. (2012). Novel Benzimidazole Analogs as Inhibitors of EGFR Tyrosine Kinase. *Chem. Biol. Drug Des.*, **80**(4): 625-630.
- YANG, Y. H., CHENG, M. S., WANG, Q. H., NIE, H., LIAO, N., WANG, J. and CHEN, H. (2009). Design, synthesis, and anti-tumor evaluation of novel symmetrical bis-benzimidazoles. *Eur J Med Chem*, **44**(4): 1808-1812.
- YARDEN, Y. and SLIWKOWSKI, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2**(2): 127-137.
- YEWALE, C., BARADIA, D., VHORA, I., PATIL, S. and MISRA, A. (2013). Epidermal growth factor receptor targeting in cancer: a review of trends and strategies. *Biomaterials*, **34**(34): 8690-8707.
- YOON, Y. K., ALI, M. A., WEI, A. C., CHOON, T. S., OSMAN, H., PARANG, K. and SHIRAZI, A. N. (2014). Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as sirtuin inhibitors with antitumor activities. *Biorg. Med. Chem.*, **22**(2): 703-710.
- YOSAATMADJA, Y., SILVA, S., DICKSON, J. M., PATTERSON, A. V., SMAILL, J. B., FLANAGAN, J. U., MCKEAGE, M. J. and SQUIRE, C. J. (2015). Binding mode of the breakthrough inhibitor AZD9291 to epidermal growth factor receptor revealed. *J Struct Biol*, **192**(3): 539-544.
- YOSAATMADJA, Y., SQUIRE, C., MCKEAGE, C. and FLANAGAN, M. (2014). 1.85 angstrom structure of EGFR kinase domain with gefitinib.
- YOUNG, R. H. and EBLE, J. N. (1991). Unusual forms of carcinoma of the urinary bladder. *Hum. Pathol.*, **22**(10): 948-965.
- ZHANG, H. J., QIAN, Y., ZHU, D. D., YANG, X. G. and ZHU, H. L. (2011). Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of chalcone thiosemicarbazide derivatives as novel anticancer agents. *Eur J Med Chem*, **46**(9): 4702-4708.
- ZHANG, Y., CHEN, L., LI, X., GAO, L., HAO, Y., LI, B., YAN, Y. and CHEMISTRY, M. (2019). Novel 4-arylaminoquinazolines bearing N, N-

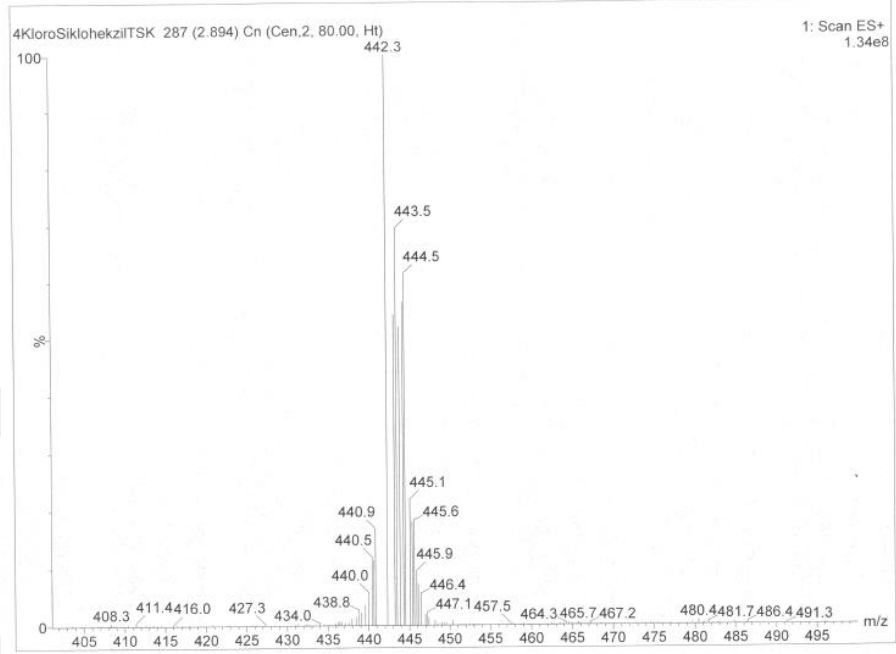
diethyl (aminoethyl) amino moiety with antitumour activity as EGFRwt-TK inhibitor. *Journal of enzyme inhibition*, **34(1)**: 1668-1677.

ZHAO, P., YAO, M. Y., ZHU, S. J., CHEN, J. Y. and YUN, C. H. (2018). Crystal structure of EGFR T790M/C797S/V948R in complex with EAI045. *Biochem Biophys Res Commun*, **502(3)**: 332-337.

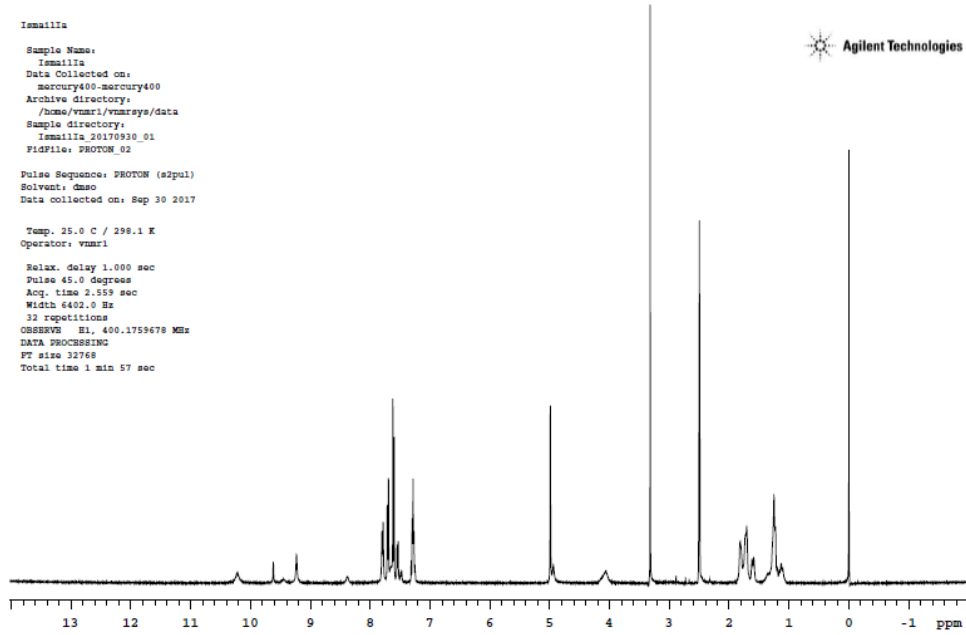
ZHENG, Y. Y., XIAO, R., ZHANG, L. X., YAN, H. J., WANG, J. H. and LV, L. (2019). A Novel Mutant of rLj-RGD3 (rLj-112) Suppressed the Proliferation and Metastasis of B16 Cells through the EGFR Signaling Pathway. *Mar. Drugs*, **17(2)**: 75.

ZIEVE, G. W., TURNBULL, D., MULLINS, J. M. and MCINTOSH, J. R. (1980). Production of Large Numbers of Mitotic Mammalian-Cells by Use of the Reversible Microtubule Inhibitor Nocodazole - Nocodazole Accumulated Mitotic Cells. *Exp. Cell Res.*, **126(2)**: 397-405.

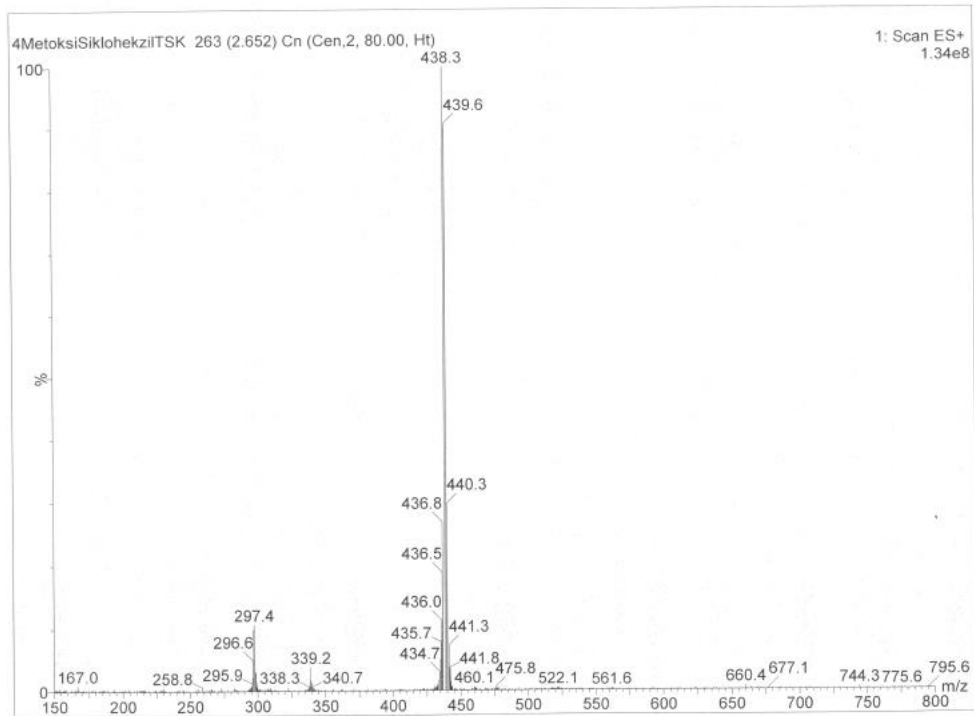
EKLER



Ek 1 : Bileşik 1a'nın kütle Spektrumu



Ek 2 : Bileşik 1a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 3 : Bileşik 2a'nın kütle Spektrumu

Ila

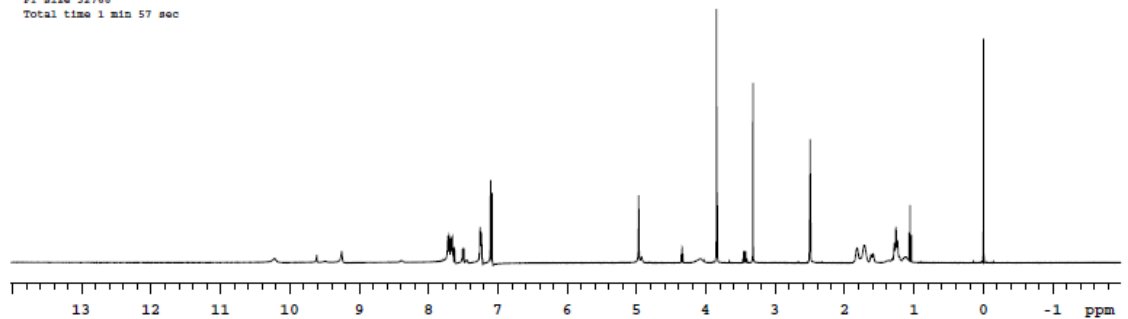


Sample Name:
Ila
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ila_20170930_01
PldFile: PHOTON_02

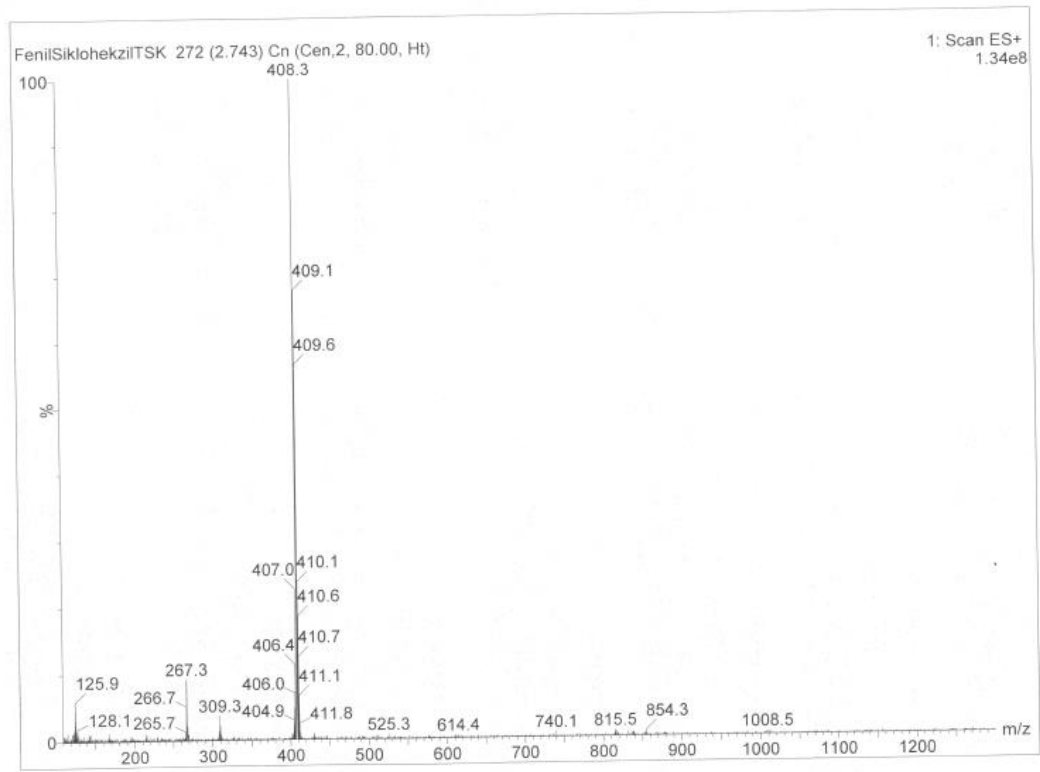
Pulse Sequence: PHOTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

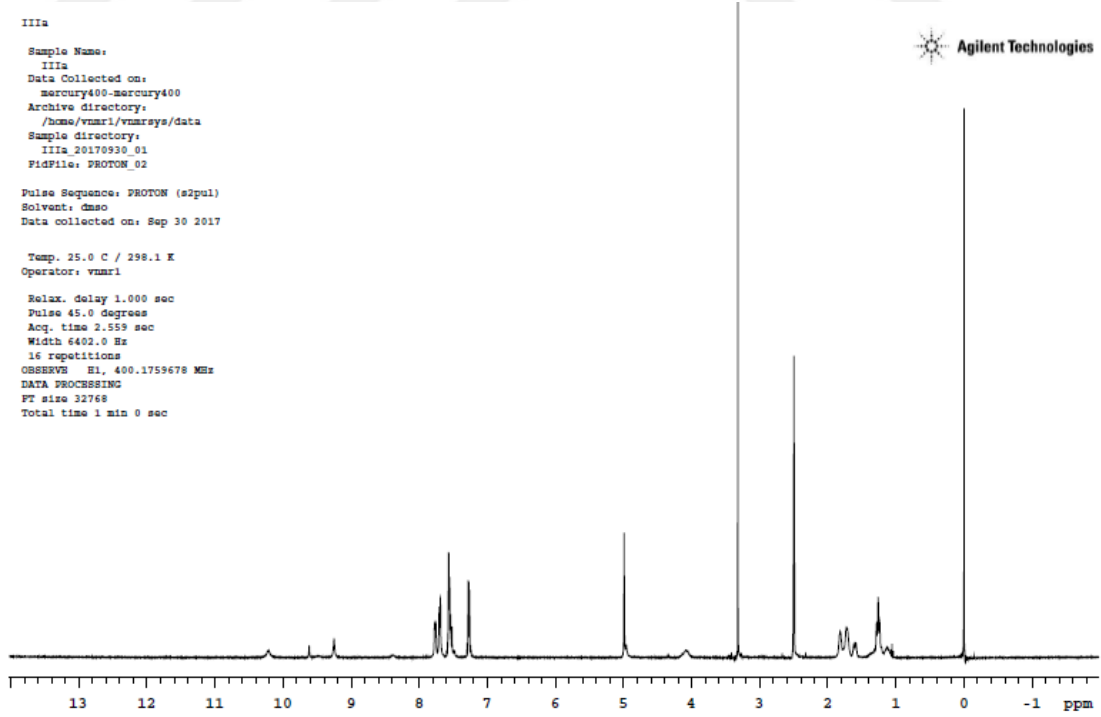
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759678 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec



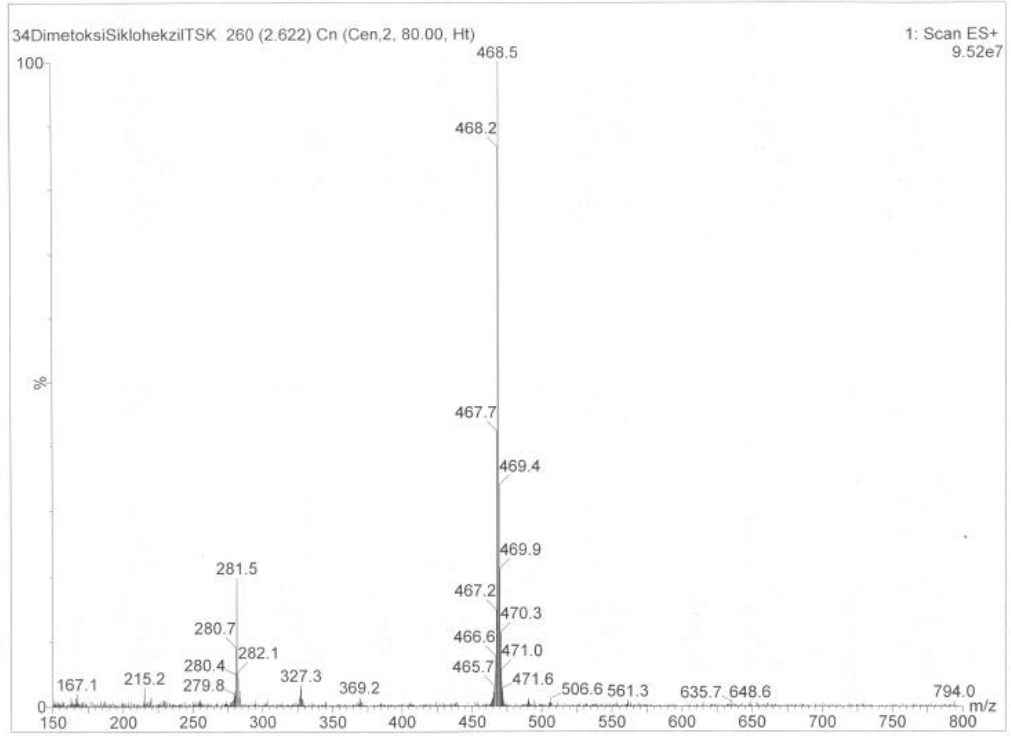
Ek 4 : Bileşik 2a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 5 : Bileşik 3a'nın kütle Spektrumu



Ek 6 : Bileşik 3a'in ¹H NMR Spektrumu



Ek 7 : Bileşik 4a'nın kütle Spektrumu

IsmailIIVa

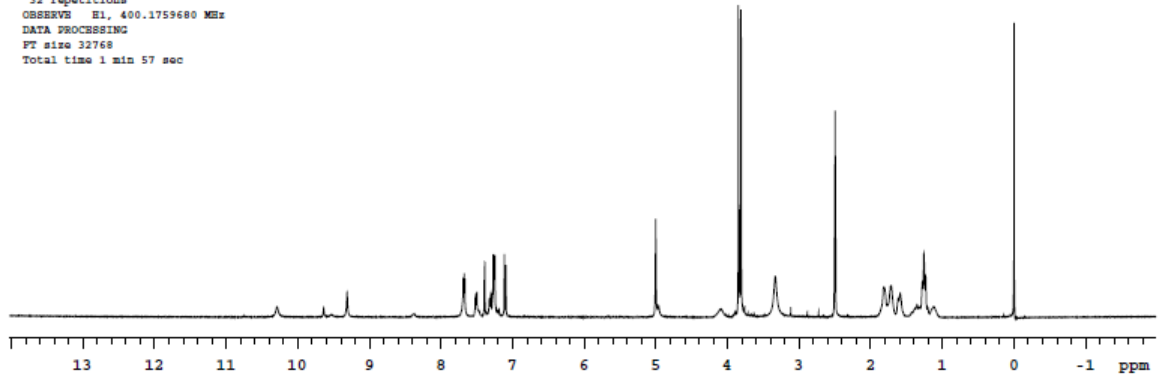


Sample Name:
IsmailIIVa
Data Collected on:
Mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory:
IsmailIIVa_20170930_01
FidFile: PROTON_02

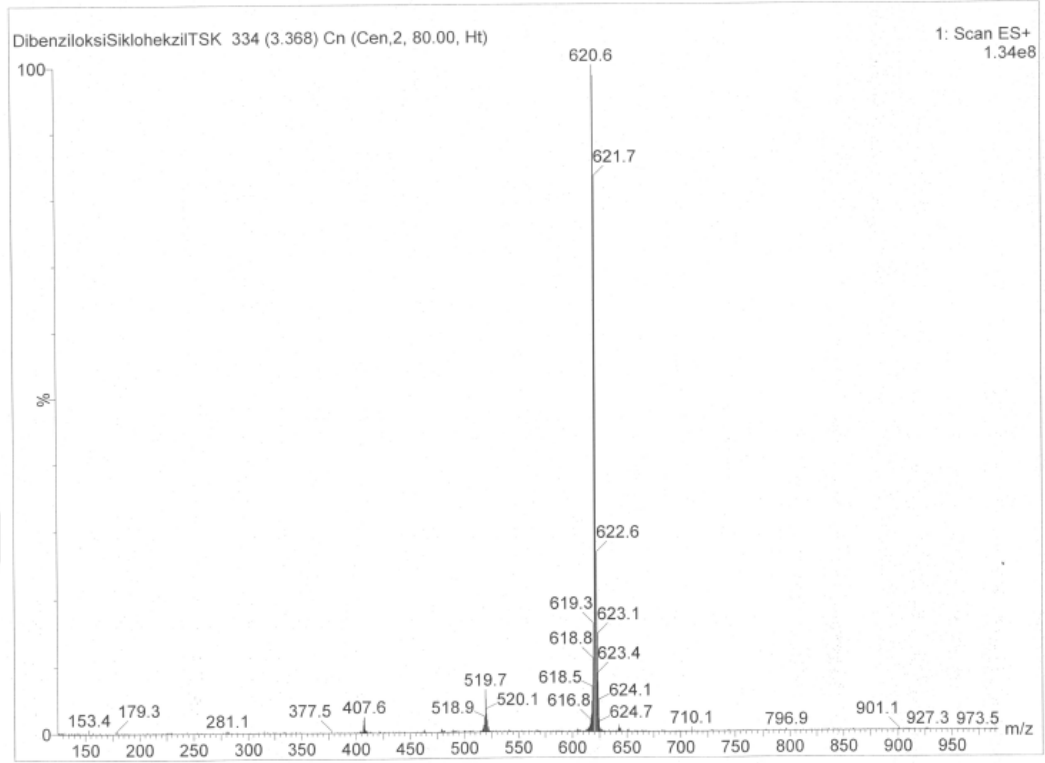
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec

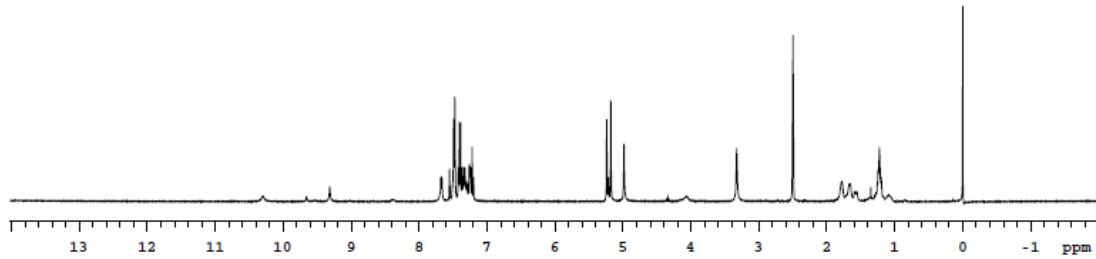


Ek 8 : Bileşik 4a'nın ¹H NMR Spektrumu

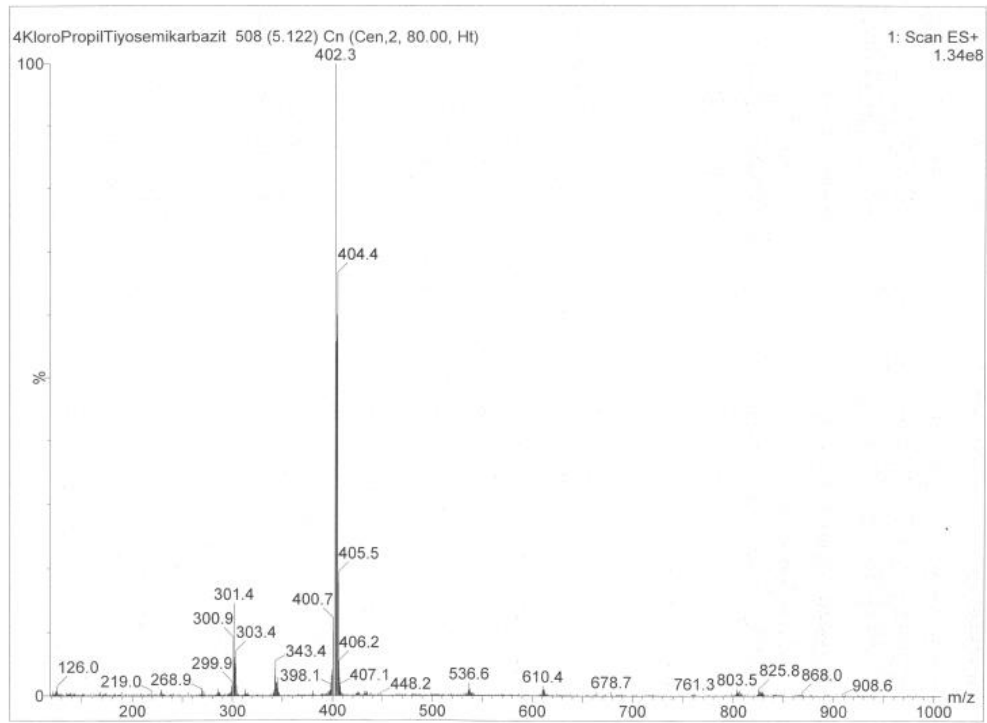


Ek 9 : Bileşik 5a'nın kütle Spektrumu

Isma11Va
Sample Name:
Isma11Va
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vmarays/data
Sample directory:
Isma11Va 20170930_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 0 sec



Ek 10 : Bileşik 5a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 11 : Bileşik 6a'nın kütle Spektrumu

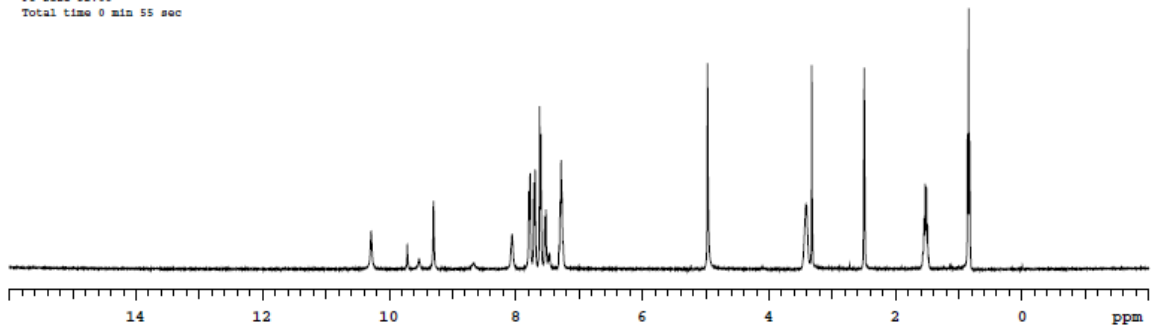
Isma114KloroFenilPropilTSK

Sample Name:
Isma114KloroFenilPropilTSK
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma114KloroFenilPropilTSK_20180219_02
FidFile: PROTON_02

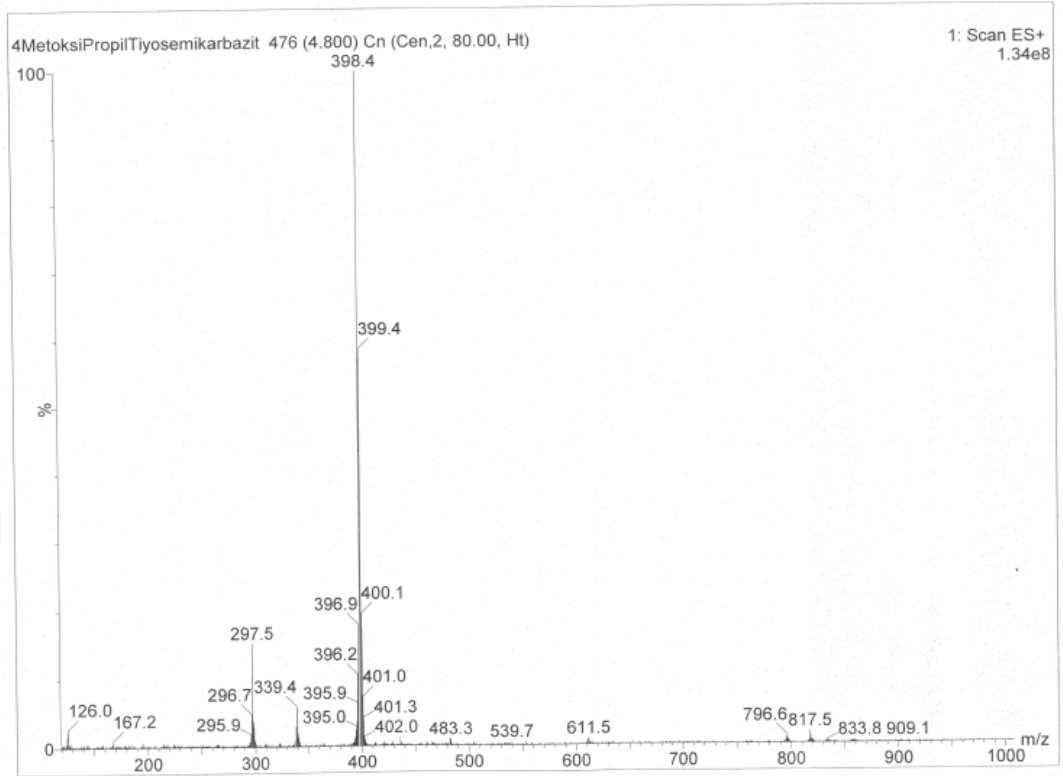
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 19 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

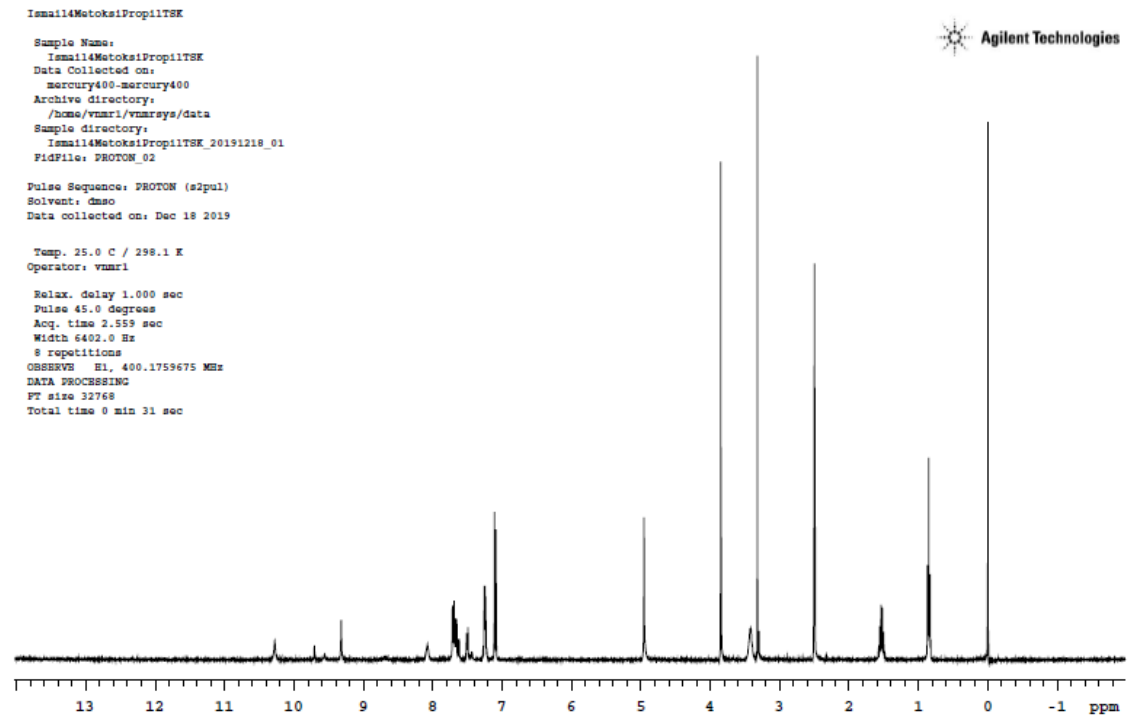
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.274 sec
Width 7204.6 Hz
16 repetitions
OBSERVE E1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min 55 sec



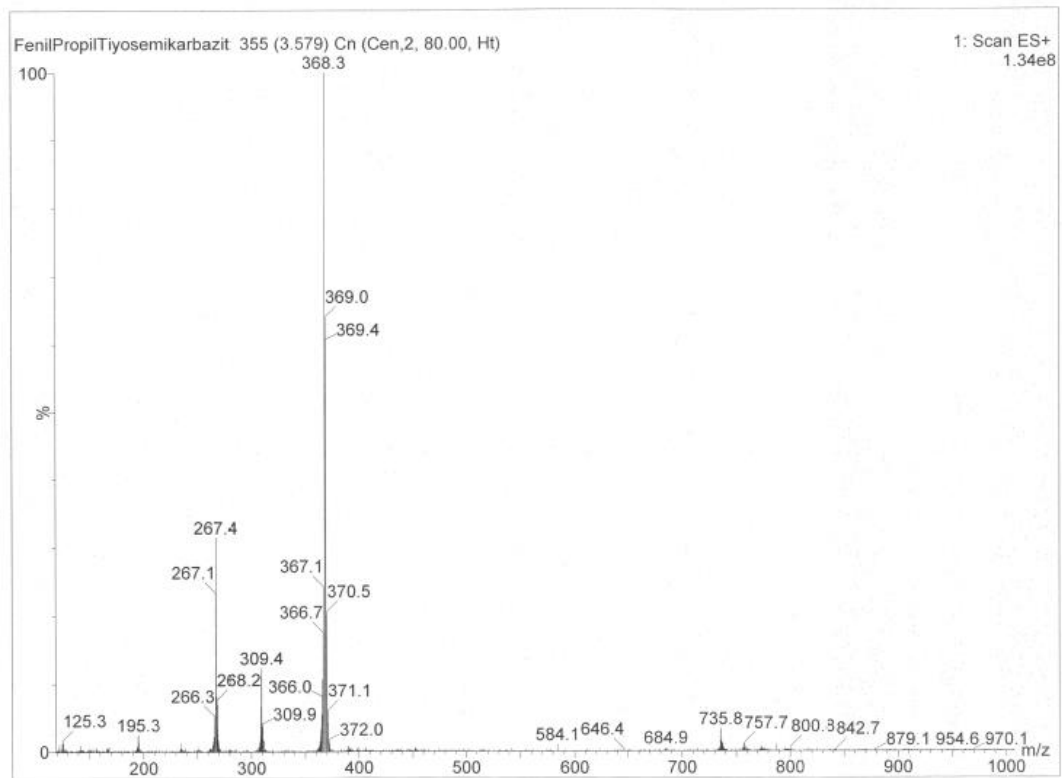
Ek 12 : Bileşik 6a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 13 : Bileşik 7a'nın kütle Spektrumu

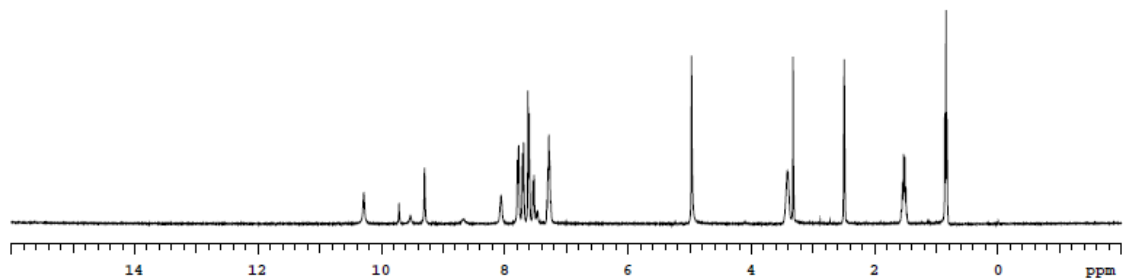


Ek 14 : Bileşik 7a'nın ¹H NMR Spektrumu

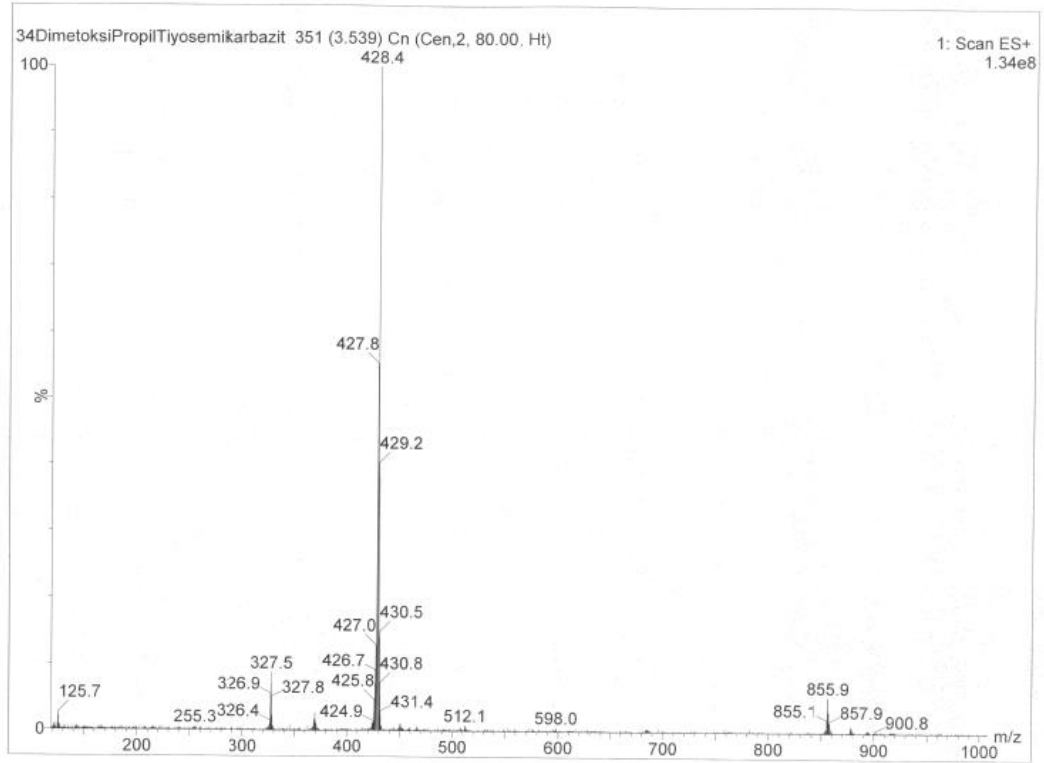


Ek 15 : Bileşik 8a'nın kütle Spektrum

Ismail4KloroFenilPropilTSE
 Sample Name:
 Ismail4KloroFenilPropilTSE
 Data Collected on:
 Mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory:
 Ismail4KloroFenilPropilTSE_20180219_02
 FIDFile: PHOTON_02
 Pulse Sequence: PHOTON (s2pul)
 Solvent: DMSO
 Data collected on: Feb 19 2018
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.274 sec
 Width 7204.6 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 55 sec



Ek 16 : Bileşik 8a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 17 : Bileşik 9a'nın kütle Spektrumu

34DimetoksifenilPropilTSE

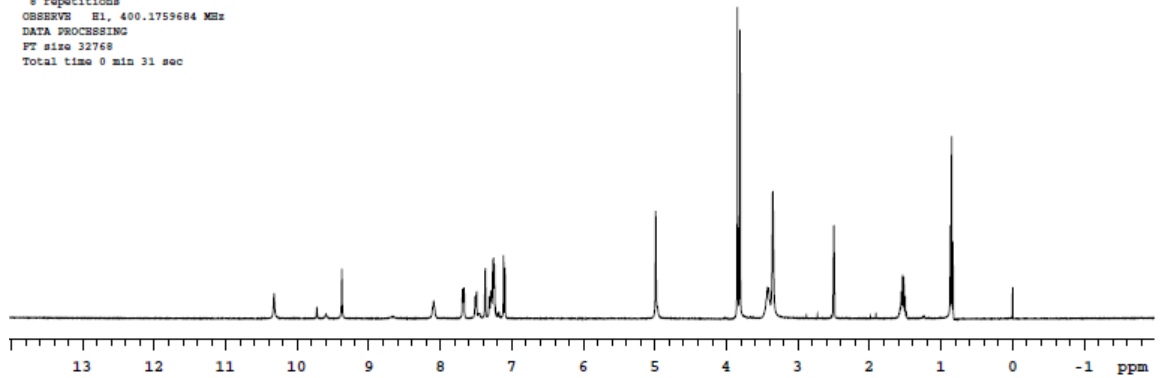
Sample Name:
34DimetoksifenilPropilTSE
Data Collected on:
Mercury400-Mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vmarsys/data
Sample directory:
34DimetoksifenilPropilTSE_20180306_01
FidFile: PHOTON_02

Pulse Sequence: PHOTON (a2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 6 2018

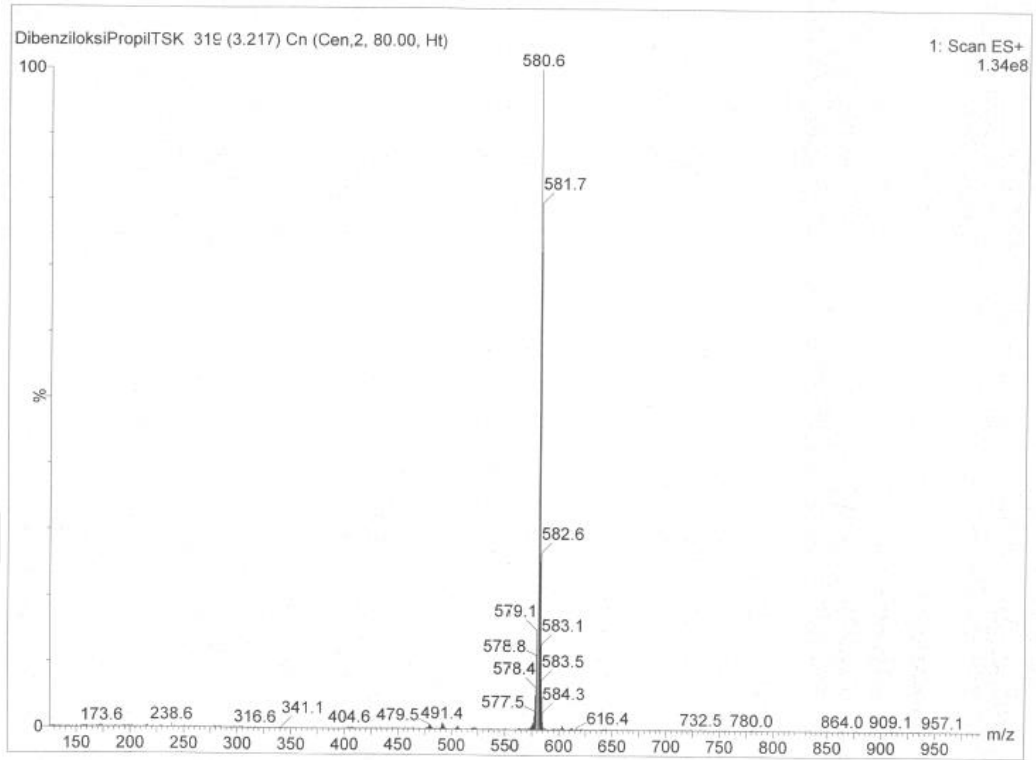
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759684 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Ek 18 : Bileşik 9a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 19 : Bileşik 10a'nın kütle Spektrumu

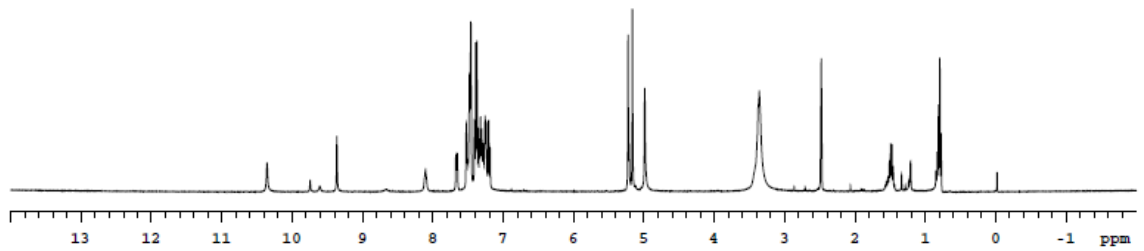
Isma1134DibenziloksiPropilTSK

Sample Name:
Isma1134DibenziloksiPropilTSK
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrays/data
Sample directory:
Isma1134DibenziloksiPropilTSK_20180308_01
FidFile: PROTON_03

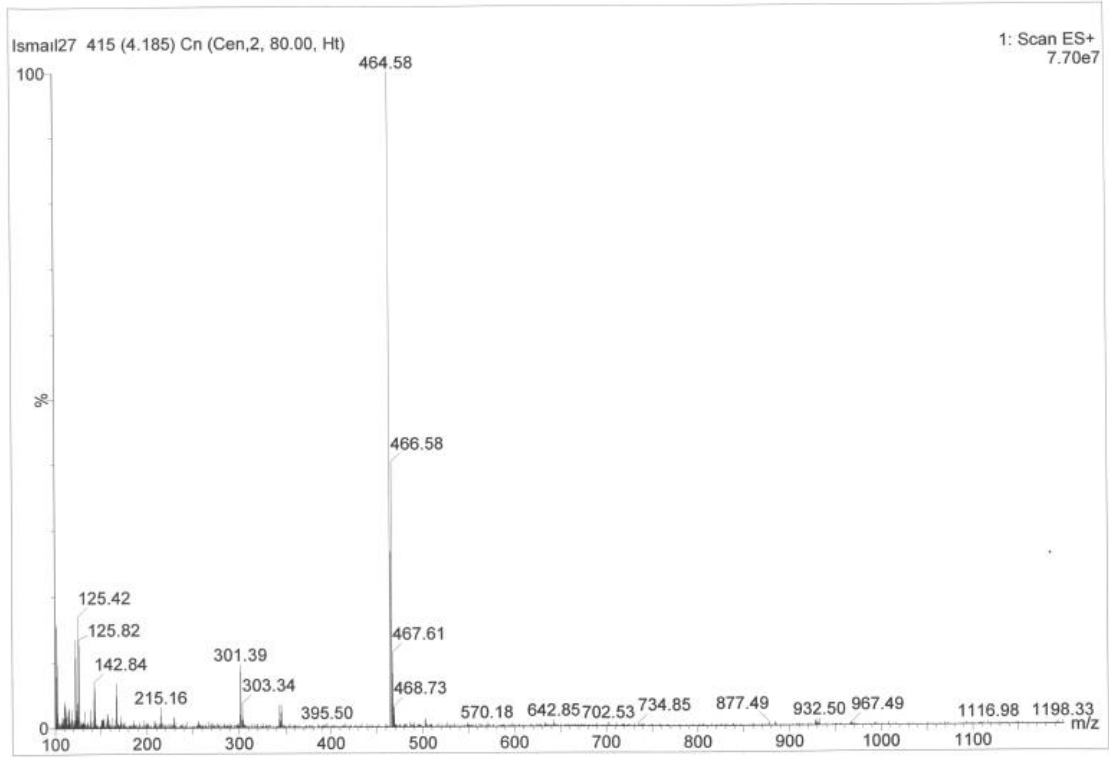
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 8 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

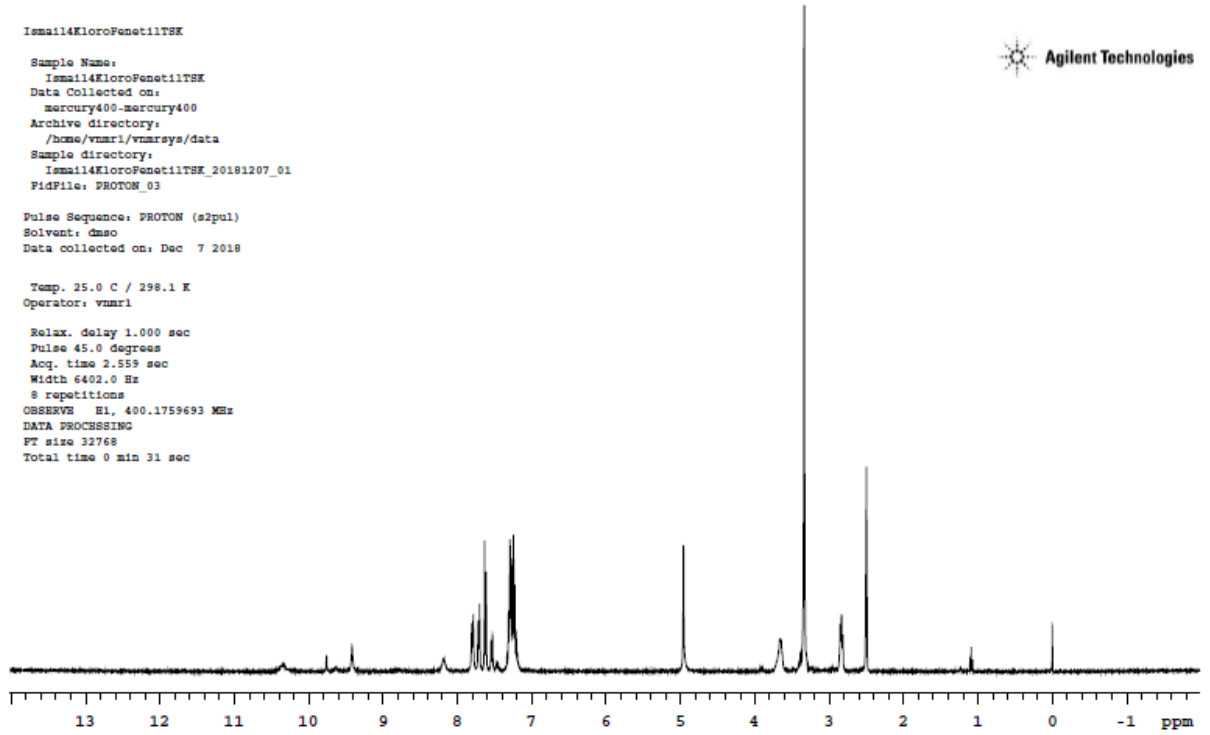
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec



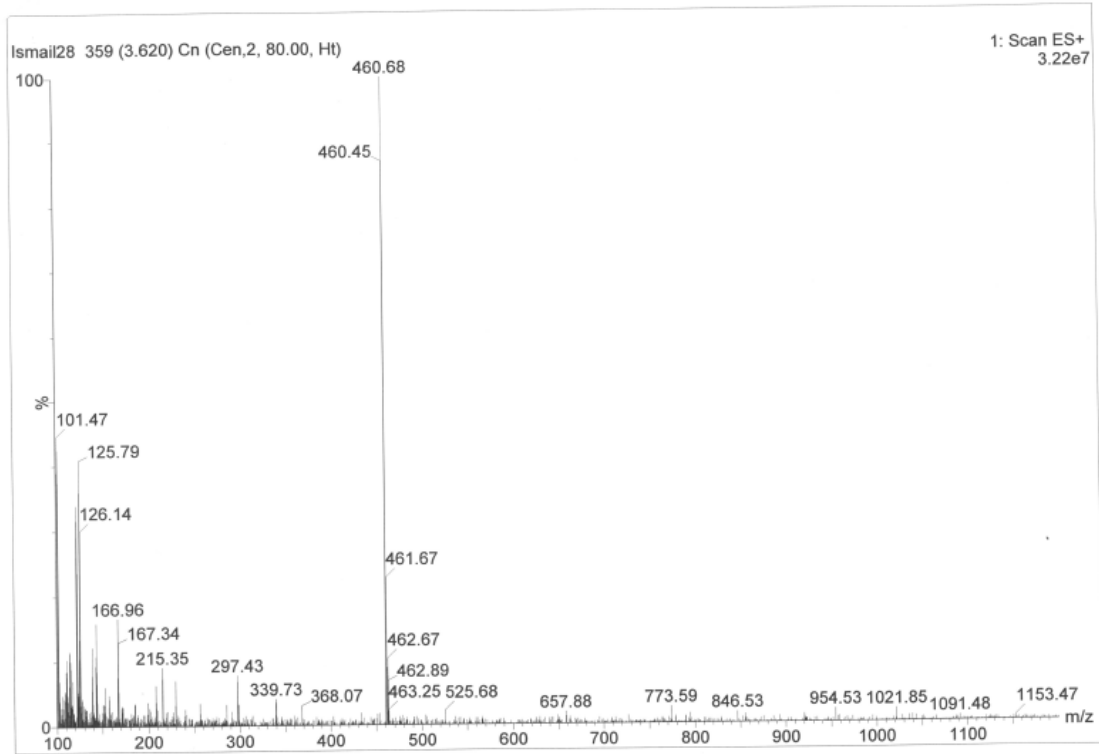
Ek 20 : Bileşik 10a'nın ¹H NMR Spektrumu



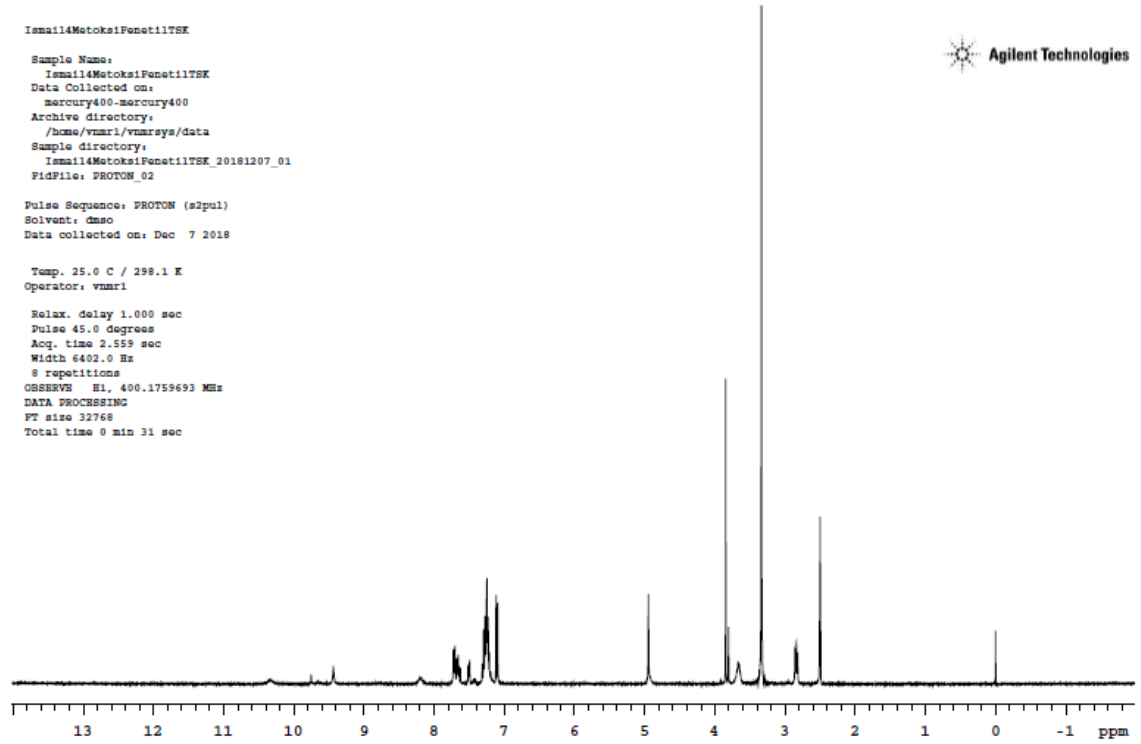
Ek 21 : Bileşik 11a'nın kütle Spektrumu



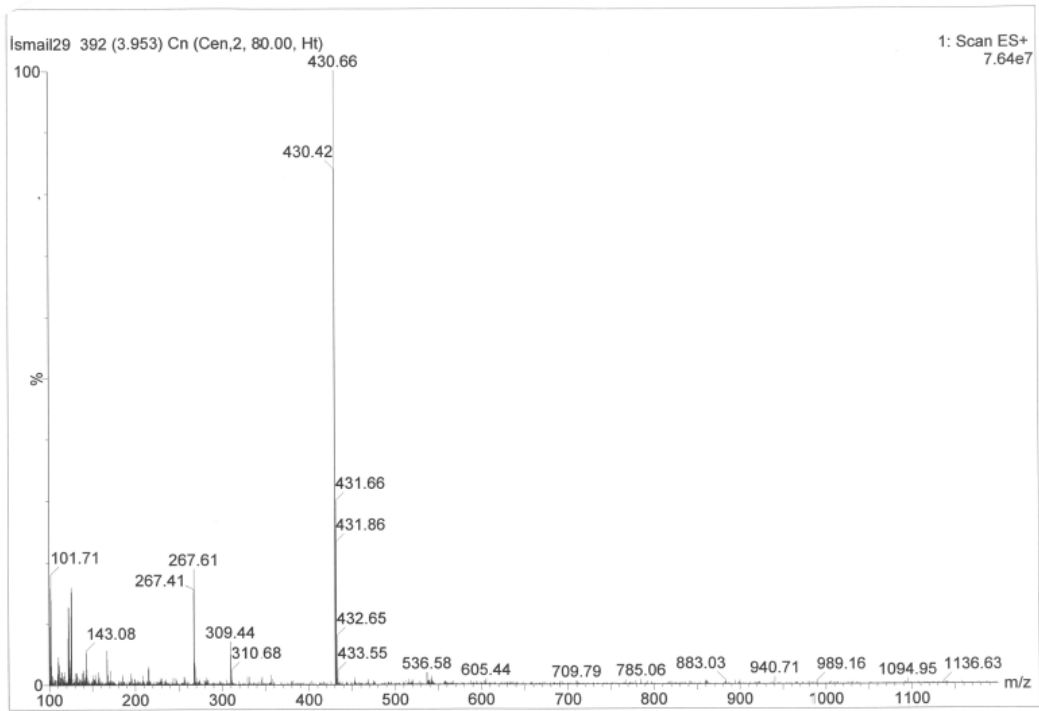
Ek 22 : Bileşik 11a'nın ¹H NMR Spektrumu



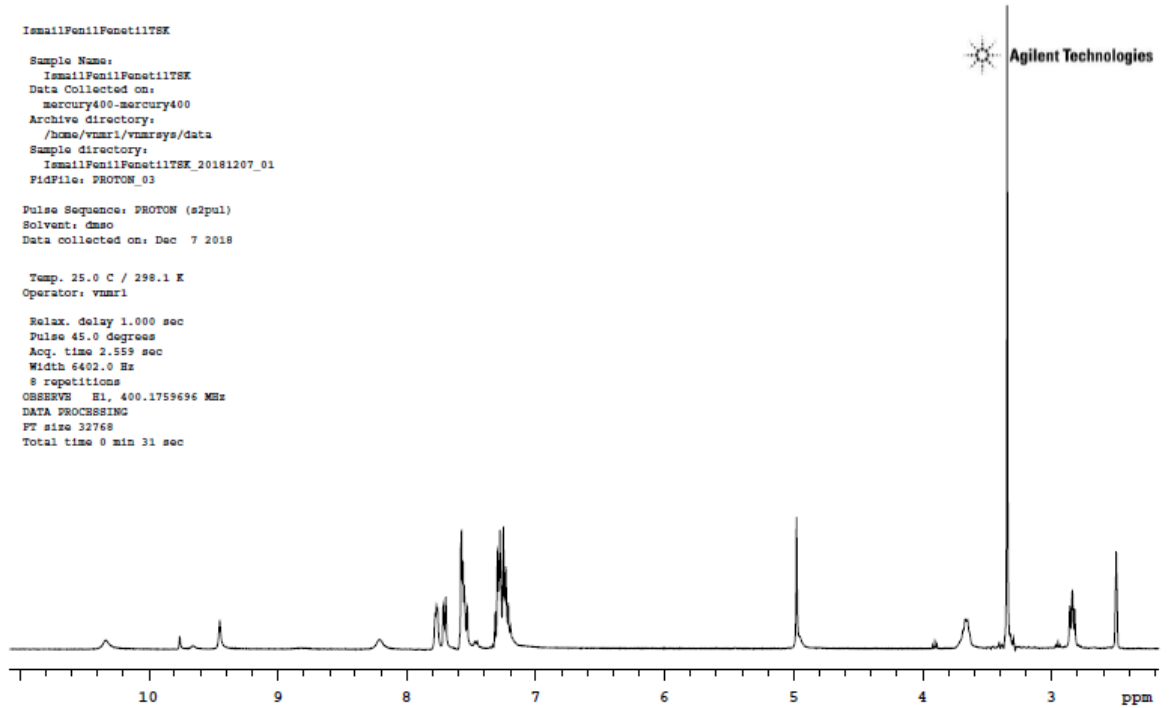
Ek 23 : Bileşik 12a'nın kütle Spektrumu



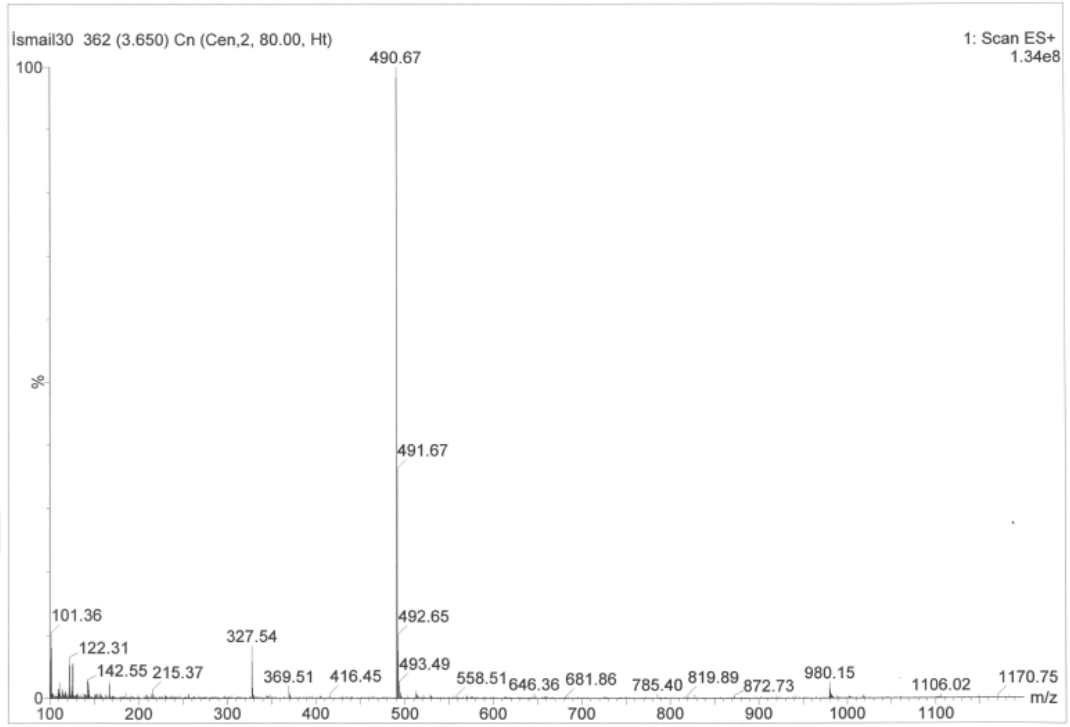
Ek 24 : Bileşik 12a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 25 : Bileşik 13a'nın kütle Spektrumu



Ek 26 : Bileşik 13a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 27 : Bileşik 14a'nın kütle Spektrumu

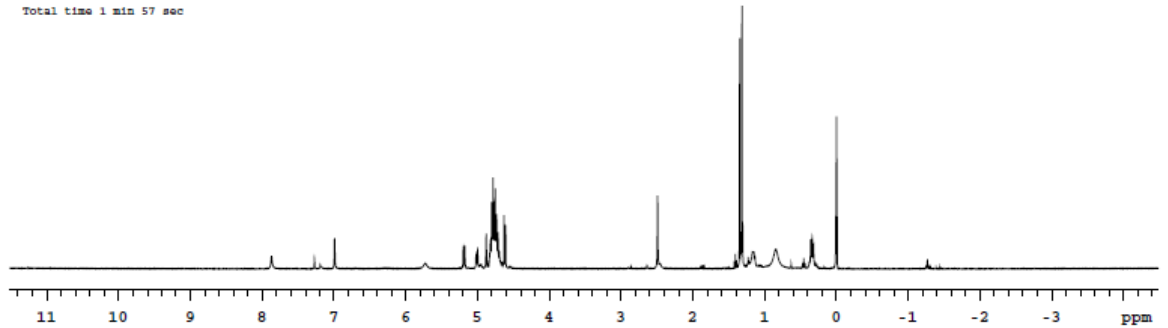
Ismaill34DimetoksiFeniletillTSK

Sample Name:
Ismaill34DimetoksiFeniletillTSK
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismaill34DimetoksiFeniletillTSK_20181106_01
FidFile: PHOTON_02

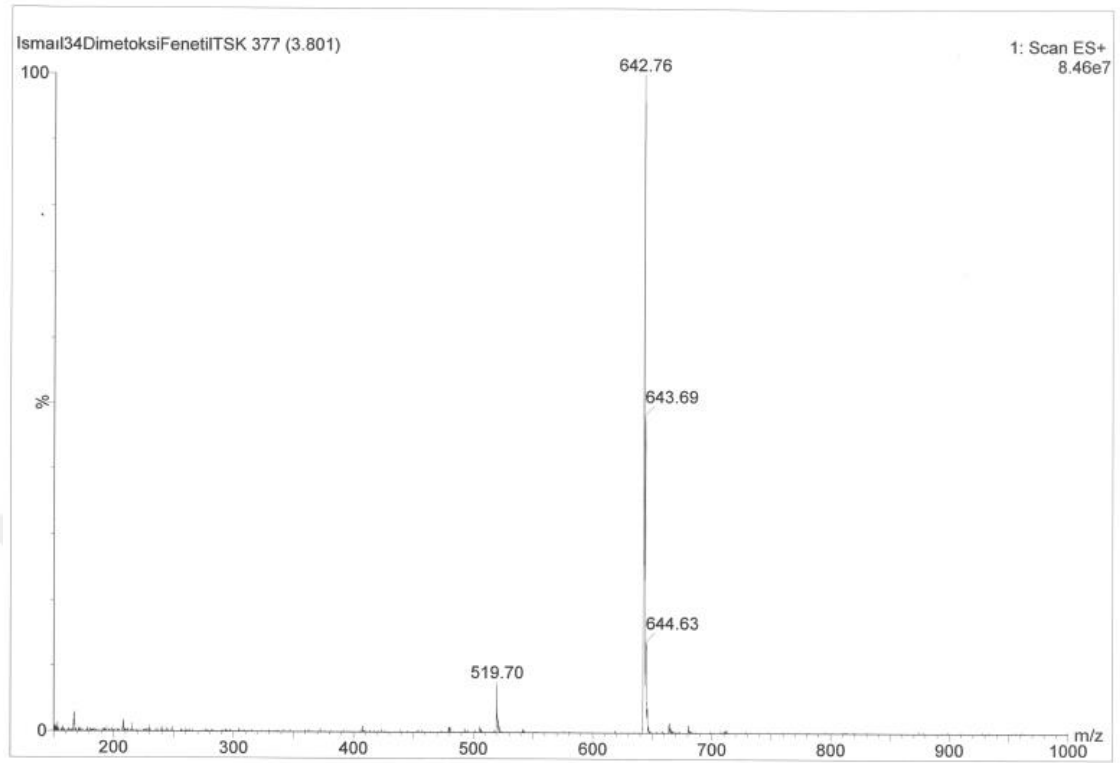
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Nov 6 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1769704 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec



Ek 28 : Bileşik 14a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 29 : Bileşik 15a'nın kütle Spektrumu

Ismail34DibenziloksiFenetilTSK

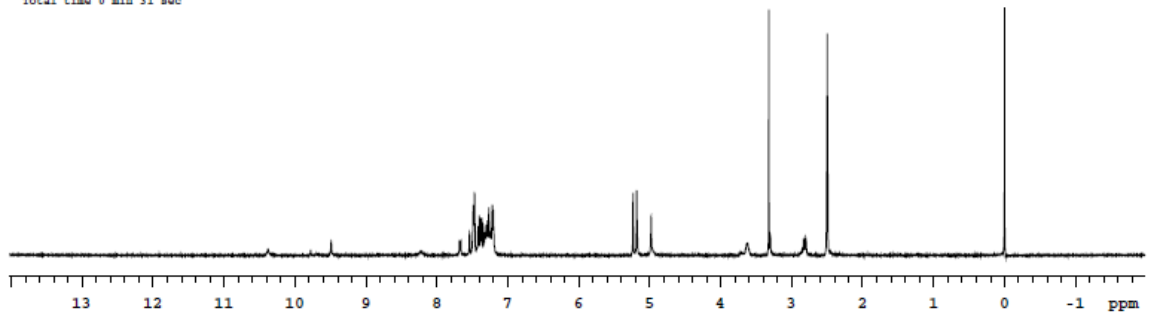


Sample Name:
Ismail34DibenziloksiFenetilTSK
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrays/data
Sample directory:
Ismail34DibenziloksiFenetilTSK_20191218_01
FidFile: PROTON_02

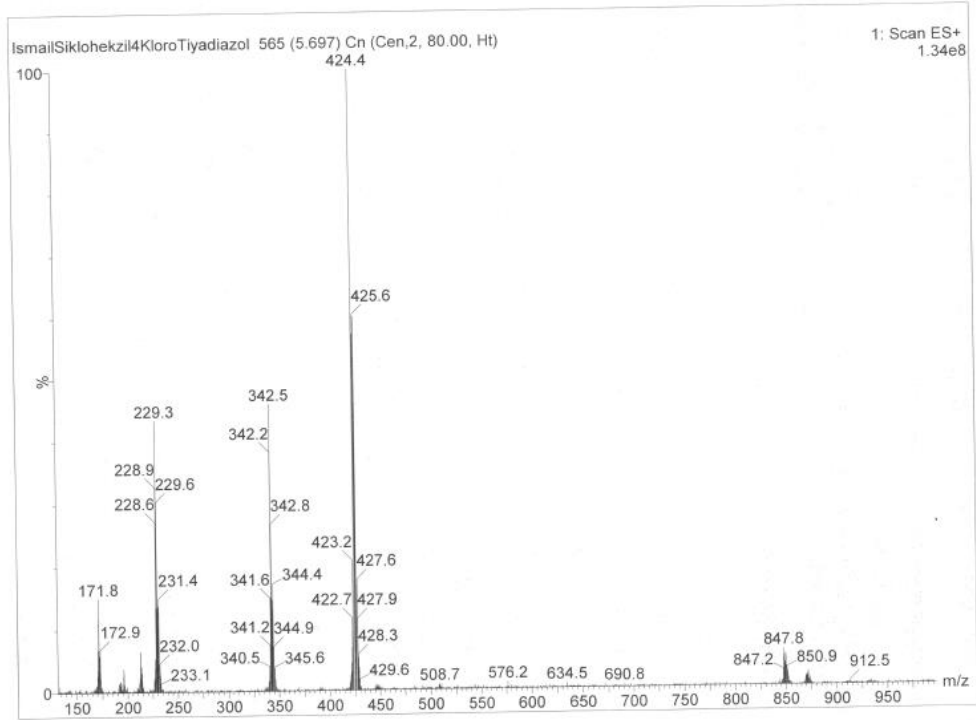
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 18 2019

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

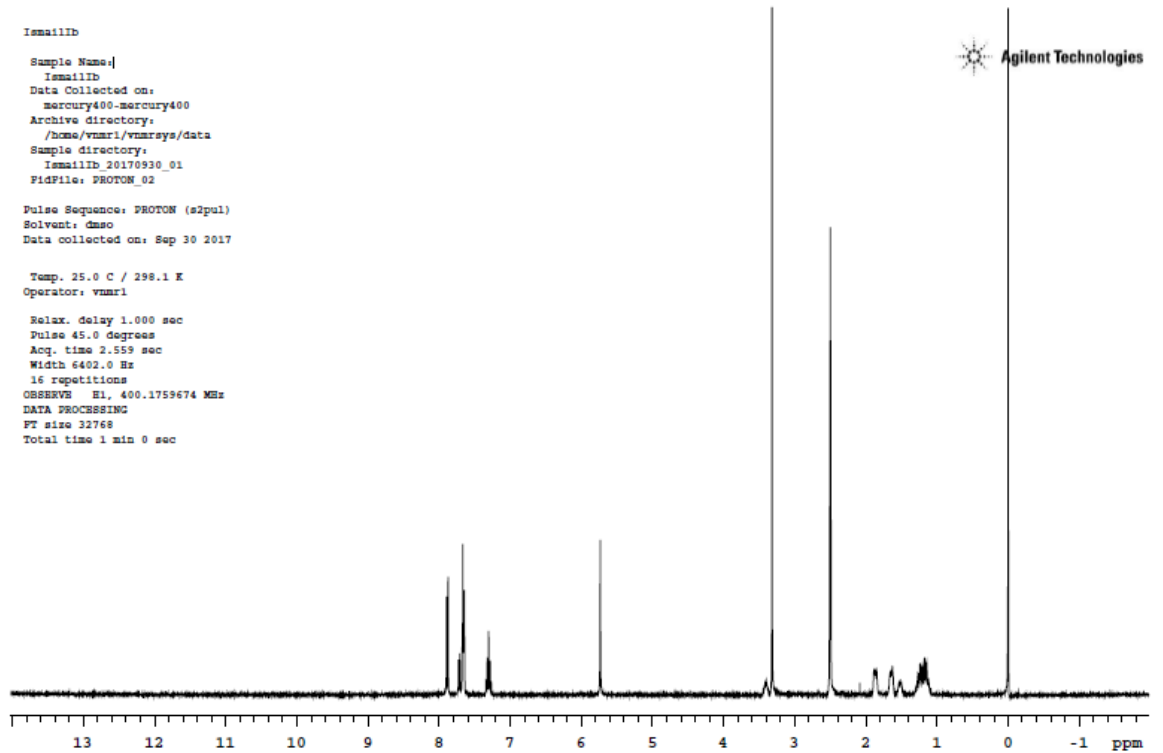
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759678 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 30 : Bileşik 15a'nın ¹H NMR Spektrumu



Ek 31 : Bileşik 1b'nin kütle Spektrumu



Ek 32 : Bileşik 1b'nin ¹H NMR Spektrumu

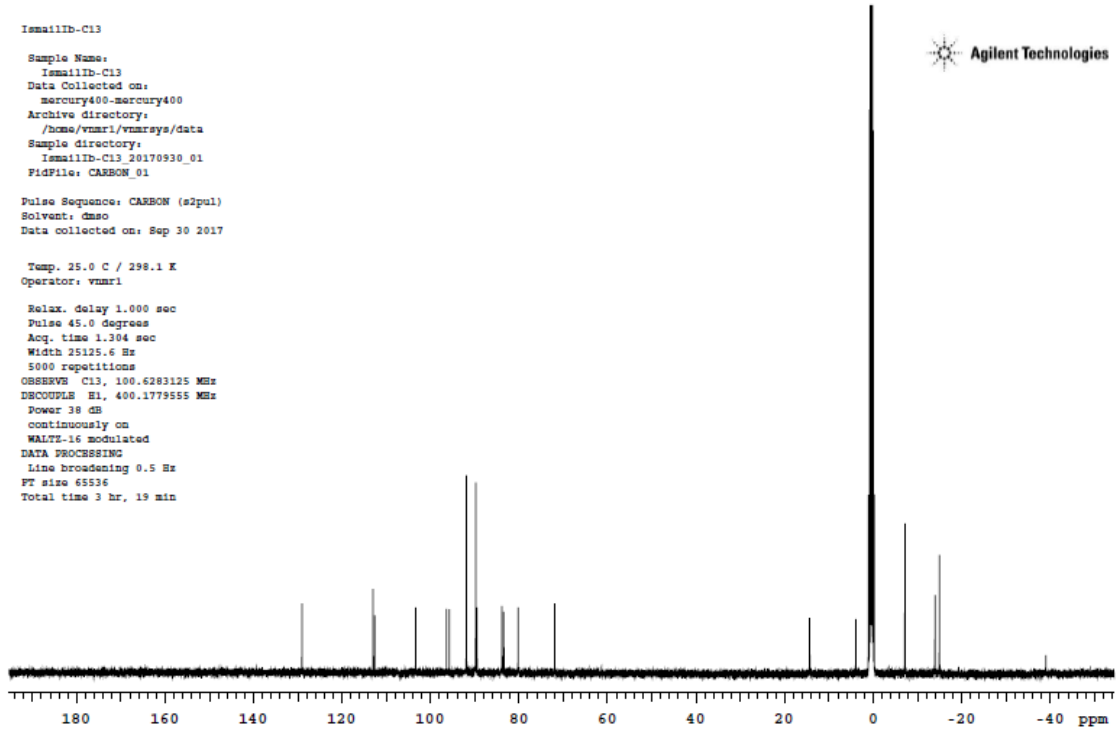
Ismail1b-C13

Sample Name:
Ismail1b-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail1b-C13_20170930_01
FidFile: CARBON_01

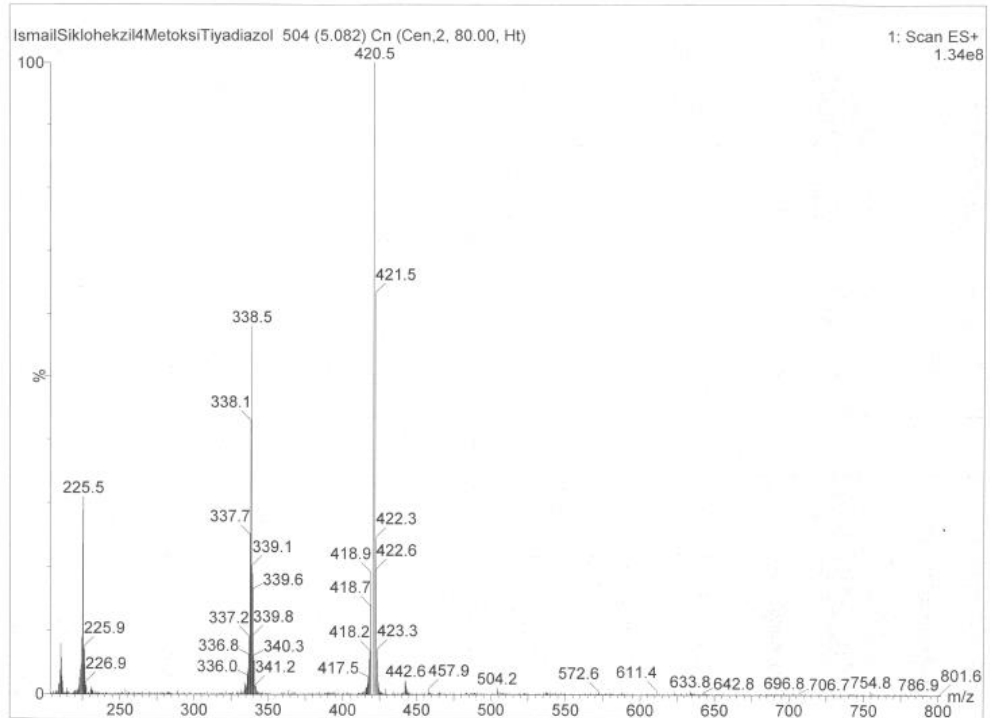
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Sep 30 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
5000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6283125 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 19 min



Ek 33 : Bileşik 1b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 34 : Bileşik 2b'nin kütle Spektrumu

IsmailIIB-C13

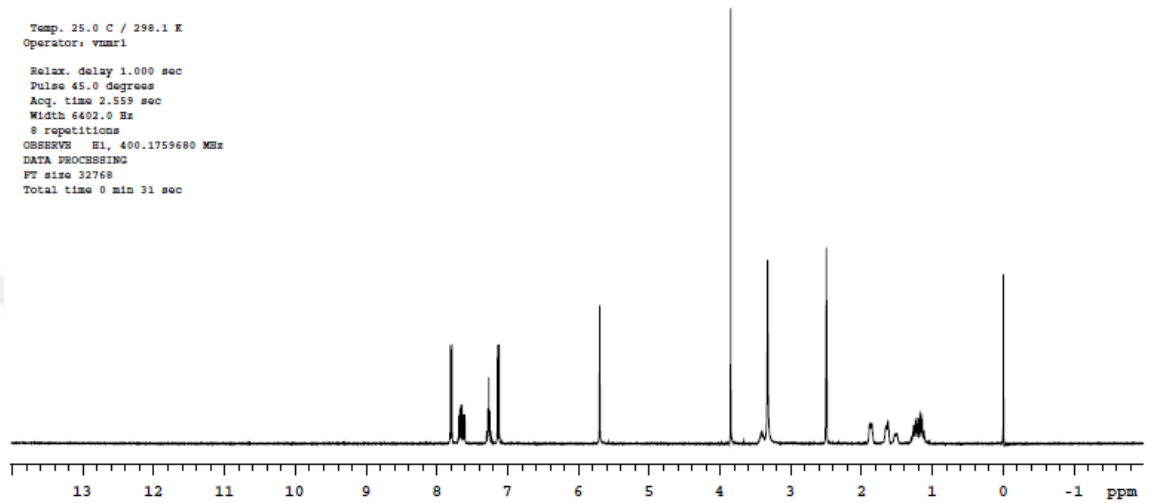


Sample Name:
IsmailIIB-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmailIIB-C13_20171001_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Oct 1 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
PT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 35 : Bileşik 2b'nin ^1H NMR Spektrumu

IsmailIIB-C13

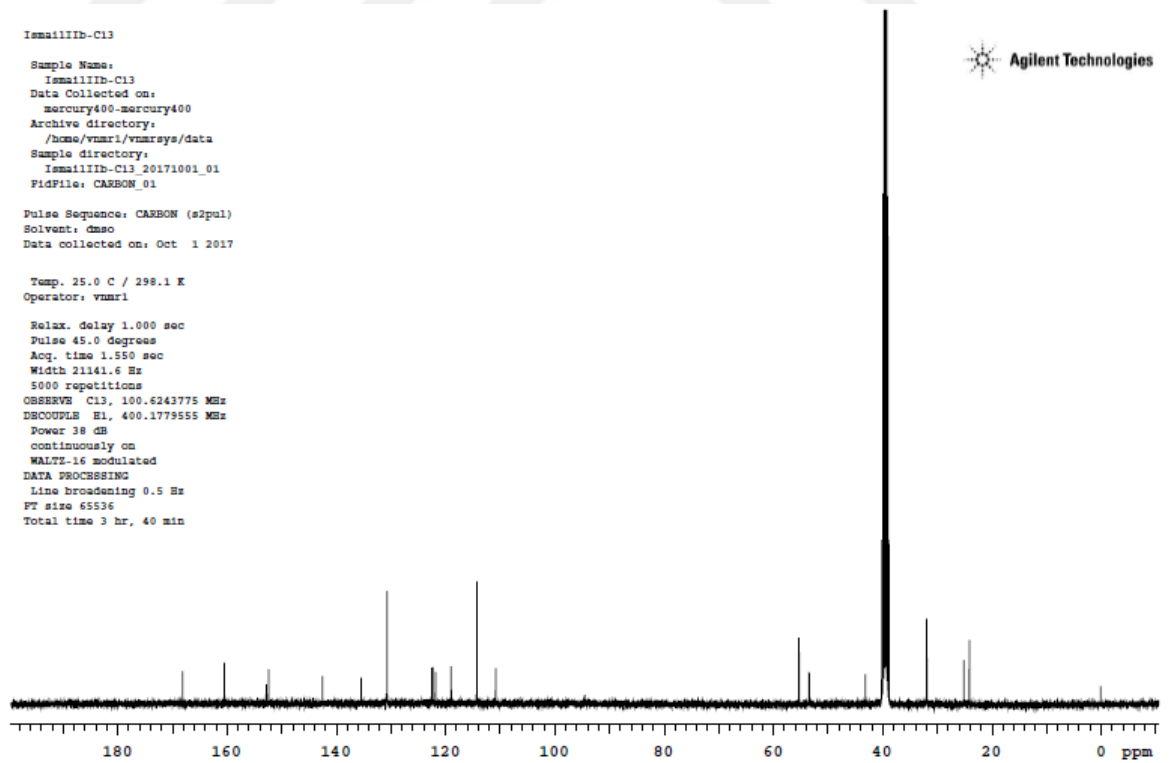


Sample Name:
IsmailIIB-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmailIIB-C13_20171001_01
FidFile: CARBON_01

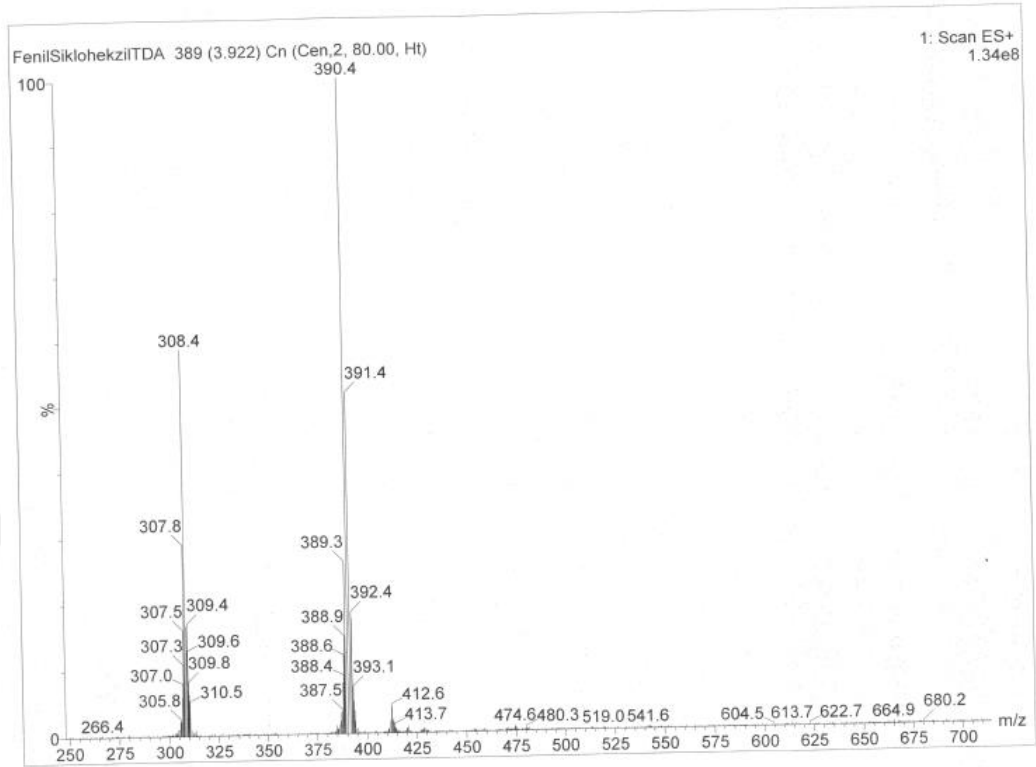
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Oct 1 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
5000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243775 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
line broadening 0.5 Hz
PT size 65536
Total time 3 hr, 40 min



Ek 36 : Bileşik 2b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 37 : Bileşik 3b'nin kütle Spektrumu

IsmailIIB-C13

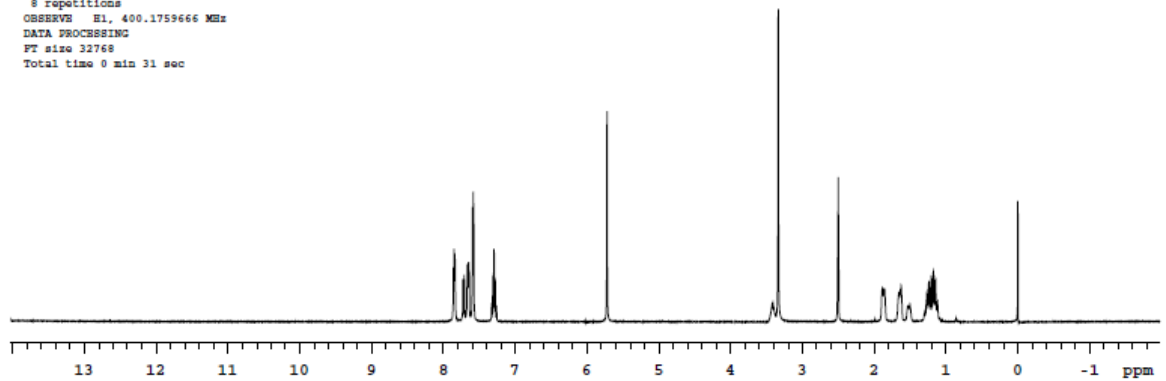


Sample Name:
IsmailIIB-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmailIIB-C13_20171001_01
FidFile: PROTON_01

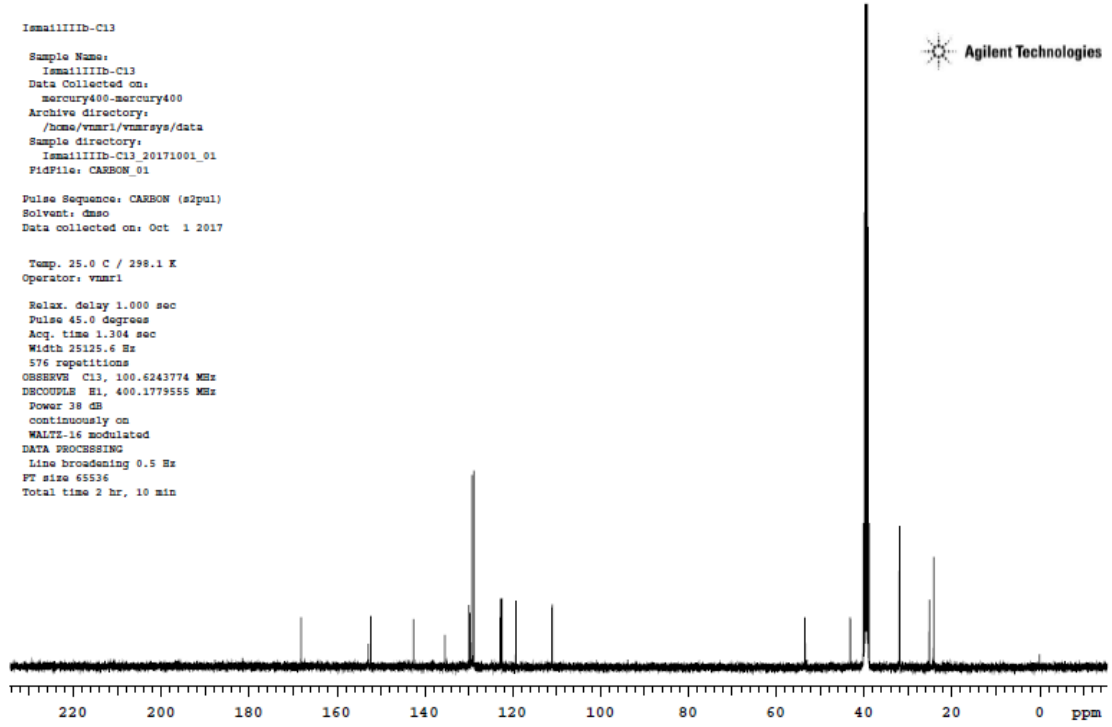
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Oct 1 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

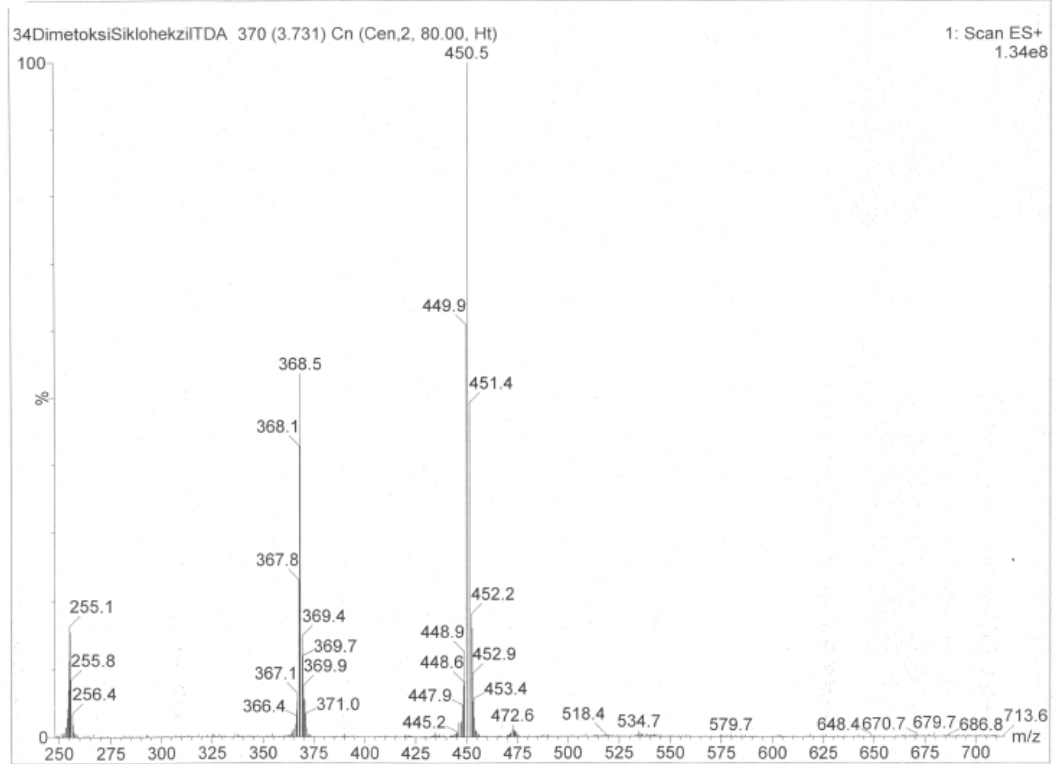
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE E1, 400.1759666 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 38 : Bileşik 3b'nin ¹H NMR Spektrumu



Ek 39 : Bileşik 3b'nin ^{13}C NMR Spektrumu

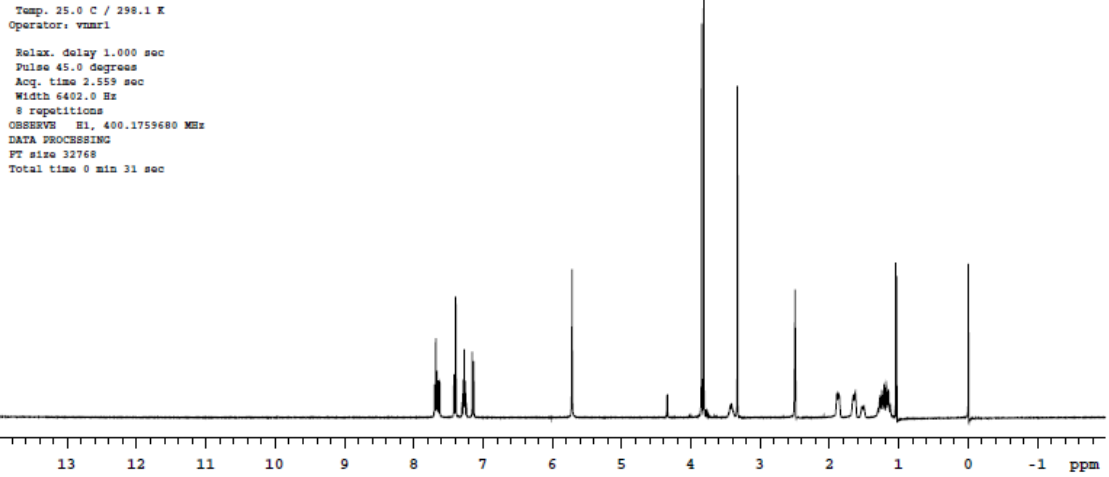


Ek 40 : Bileşik 4b'nin kütle Spektrumu

Isma11IVb-C13

Sample Name:
Isma11IVb-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnsys/data
Sample directory:
Isma11IVb-C13_20170930_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017

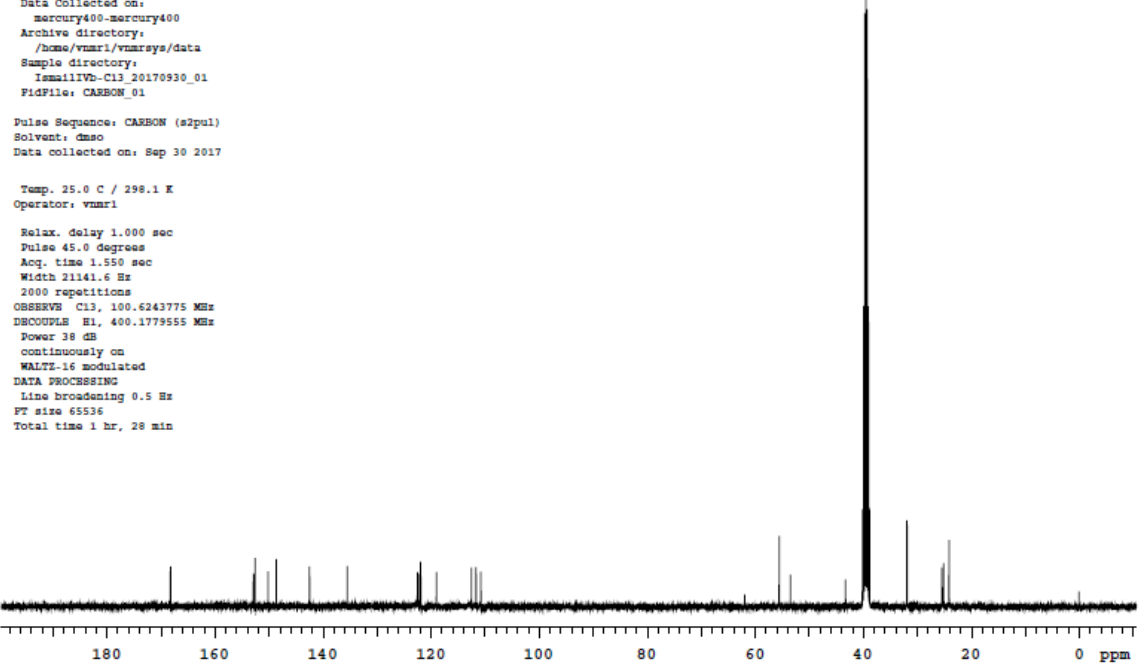


Ek 41 : Bileşik 4b'nin ¹H NMR Spektrumu

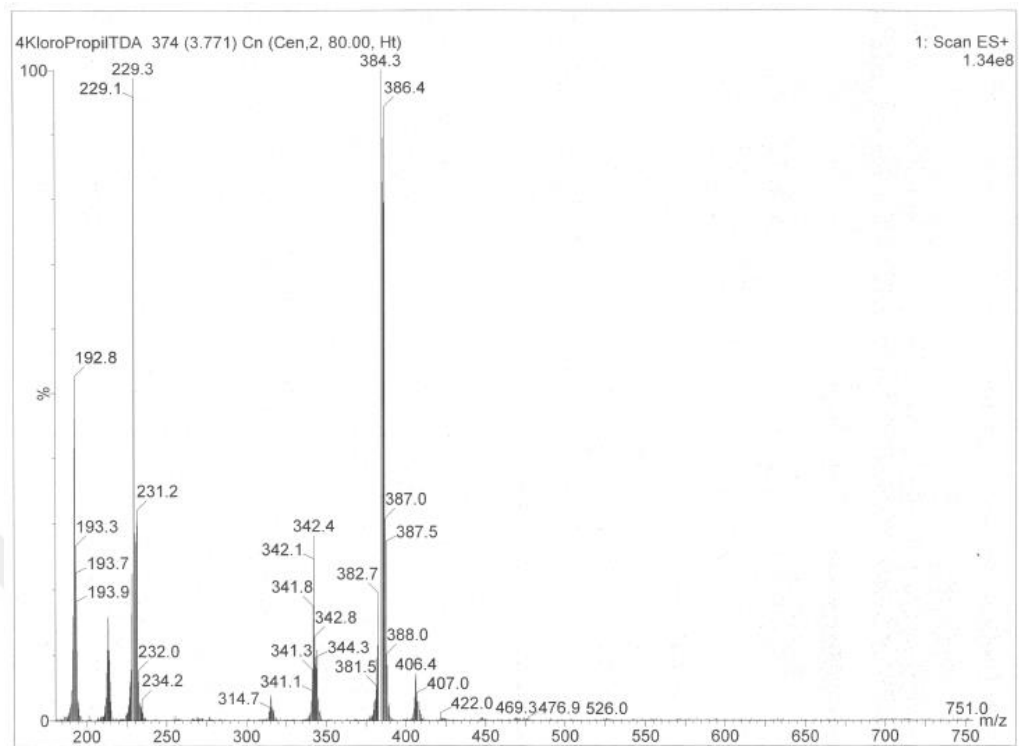
Isma11IVb-C13

Sample Name:
Isma11IVb-C13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnsys/data
Sample directory:
Isma11IVb-C13_20170930_01
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017



Ek 42 : Bileşik 4b'nin ¹³C NMR Spektrumu



Ek 43 : Bileşik 6b'nin kütle Spektrumu

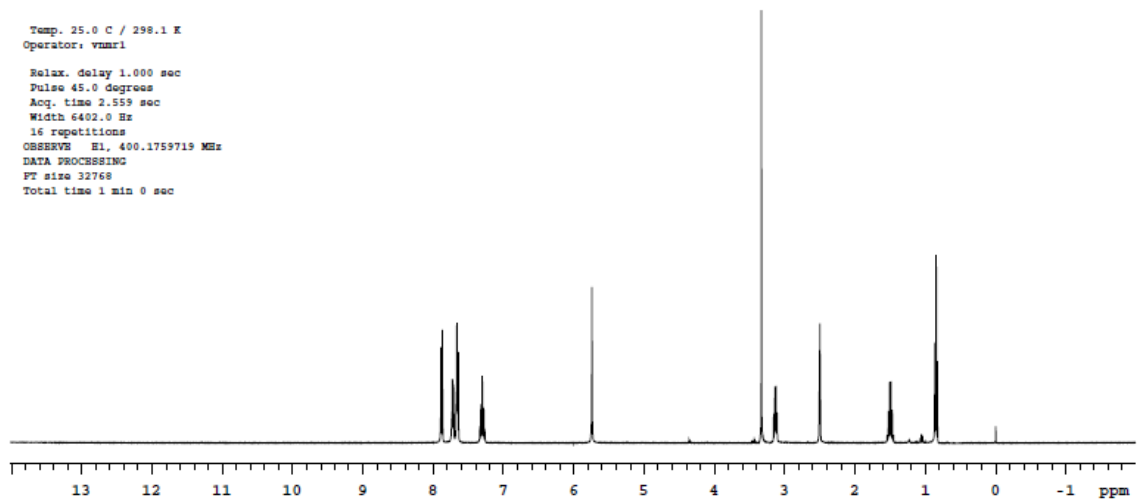
Ismail4KloroPropilTDA
 Sample Name:
 Ismail4KloroPropilTDA
 Data Collected on:
 Mercury400-Mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Ismail4KloroPropilTDA_20180207_02
 FidFile: PHOTON_02



Pulse Sequence: PHOTON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Feb 7 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6400.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE E1, 400.1759719 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min 0 sec



Ek 44 : Bileşik 6b'nin ¹H NMR Spektrumu

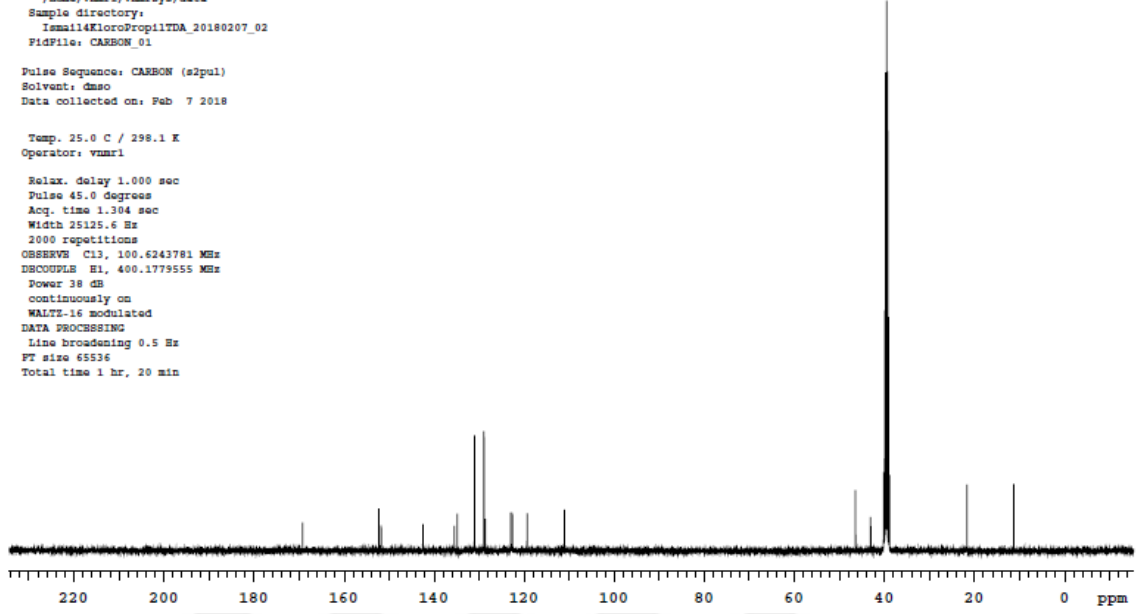
Ismail4KloroPropilTDA

Sample Name:
Ismail4KloroPropilTDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail4KloroPropilTDA_20180207_02
FidFile: CARBON_01

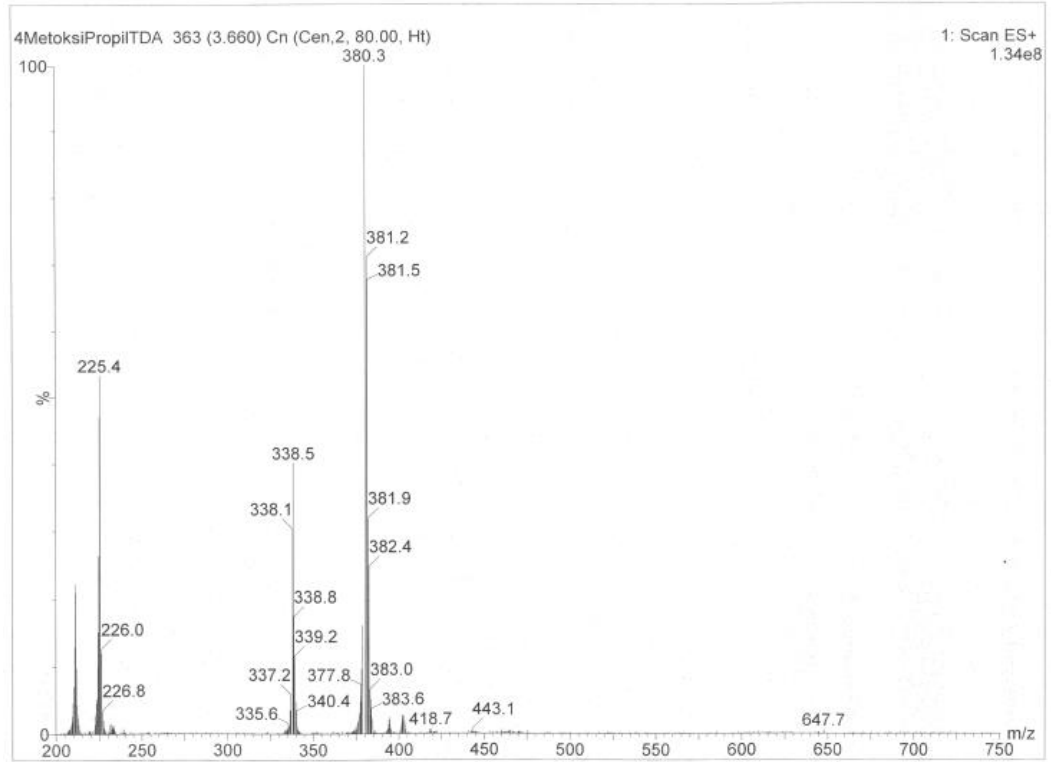
Pulse Sequence: CARBON (zgpg3)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 7 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243781 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min



Ek 45 : Bileşik 6b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 46 : Bileşik 7b'nin kütle Spektrumu

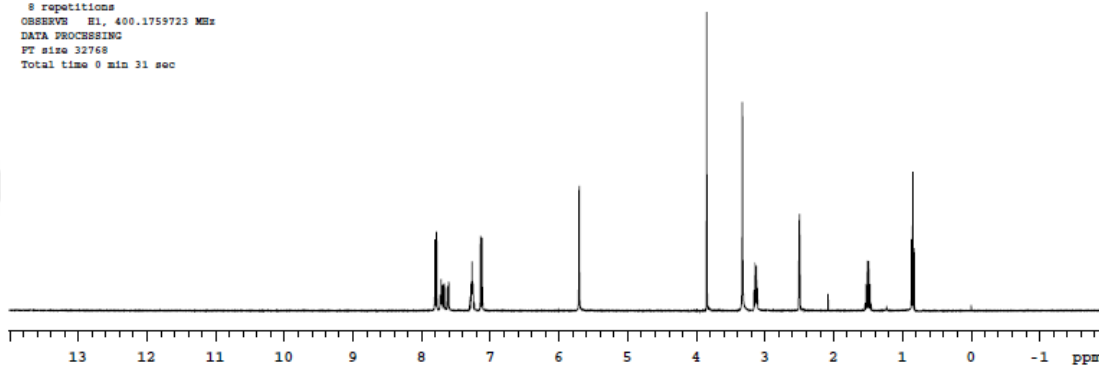
Isma14MetoksiPropilTDA

Sample Name:
Isma14MetoksiPropilTDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma14MetoksiPropilTDA_20180209_01
FidFile: PROTON_02



Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 9 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759723 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 47 : Bileşik 7b'nin ^1H NMR Spektrumu

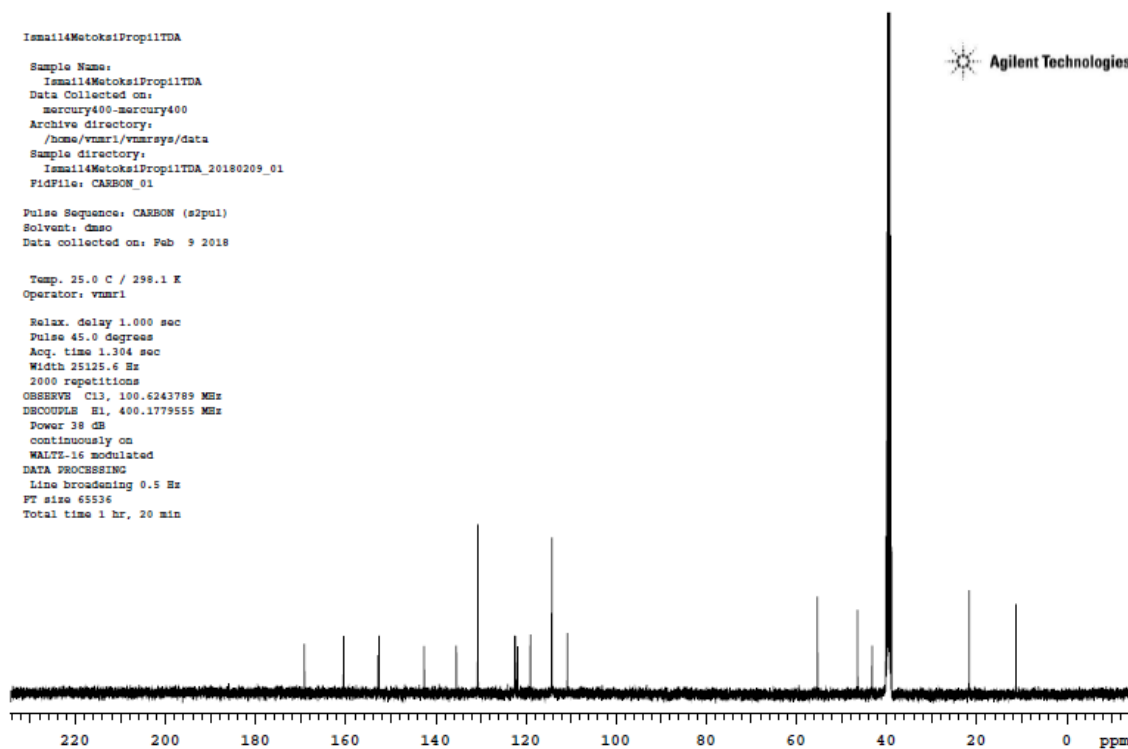
Isma14MetoksiPropilTDA

Sample Name:
Isma14MetoksiPropilTDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma14MetoksiPropilTDA_20180209_01
FidFile: CARBON_01

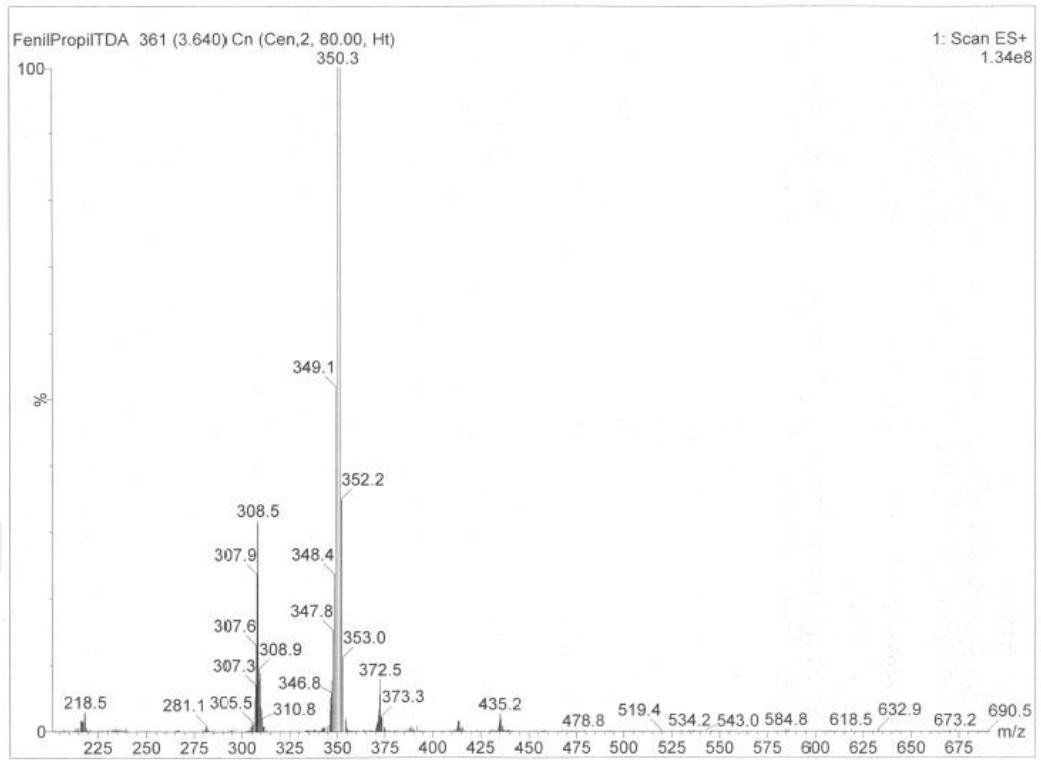


Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 9 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243789 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min



Ek 48 : Bileşik 7b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 49 : Bileşik 8b'nin kütle Spektrumu

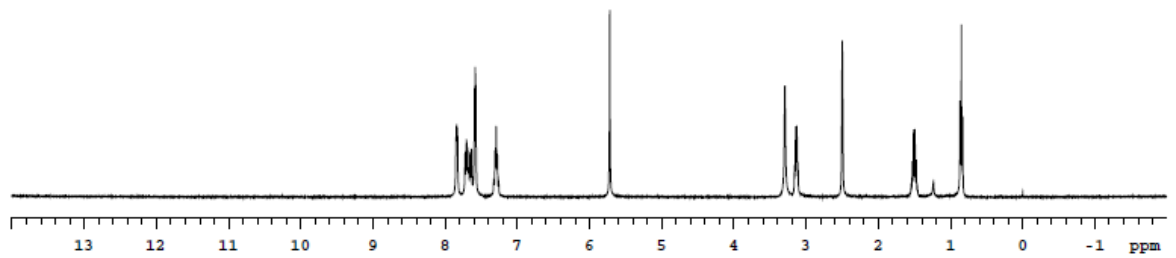
IsmailFenilPropilTDA

Sample Name:
IsmailFenilPropilTDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmailFenilPropilTDA_20180205_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 5 2018

Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759731 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 0 sec



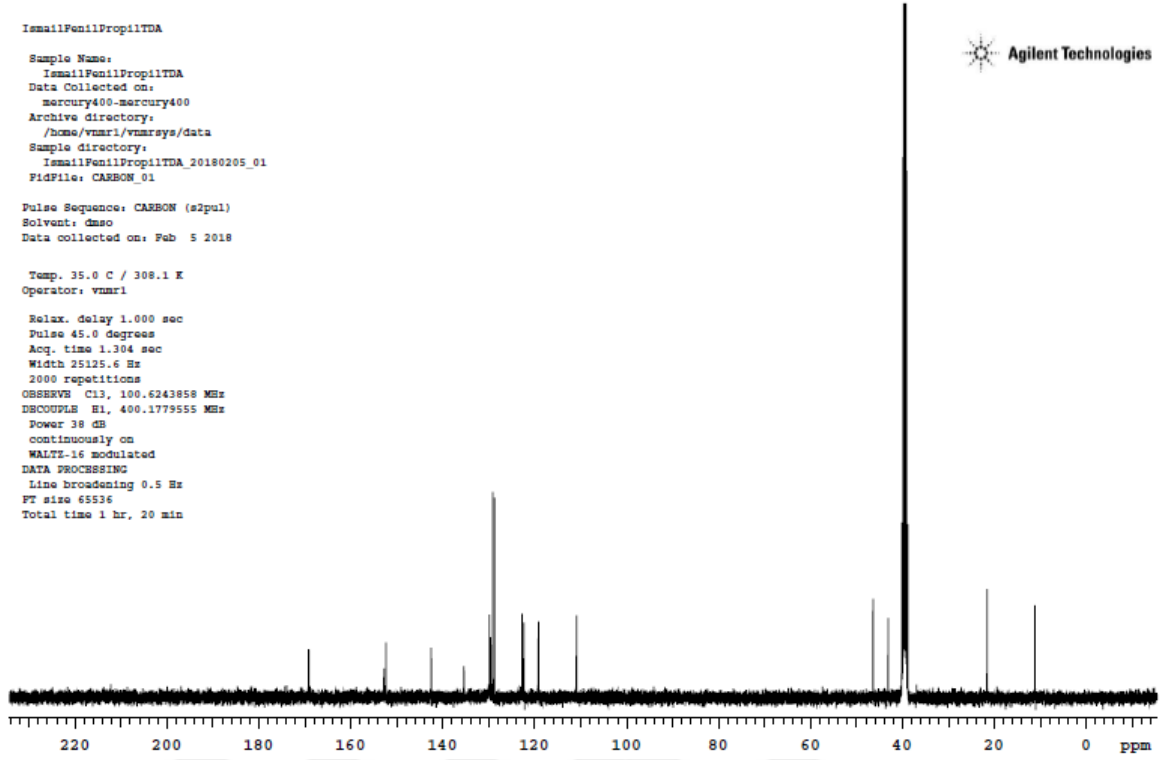
Ek 50 : Bileşik 8b'nin ¹H NMR Spektrumu

IsmaillPenilPropilTDA
 Sample Name:
 IsmaillPenilPropilTDA
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vmari/vmarsys/data
 Sample directory:
 IsmaillPenilPropilTDA_20180205_01
 FidFile: CARBON_01

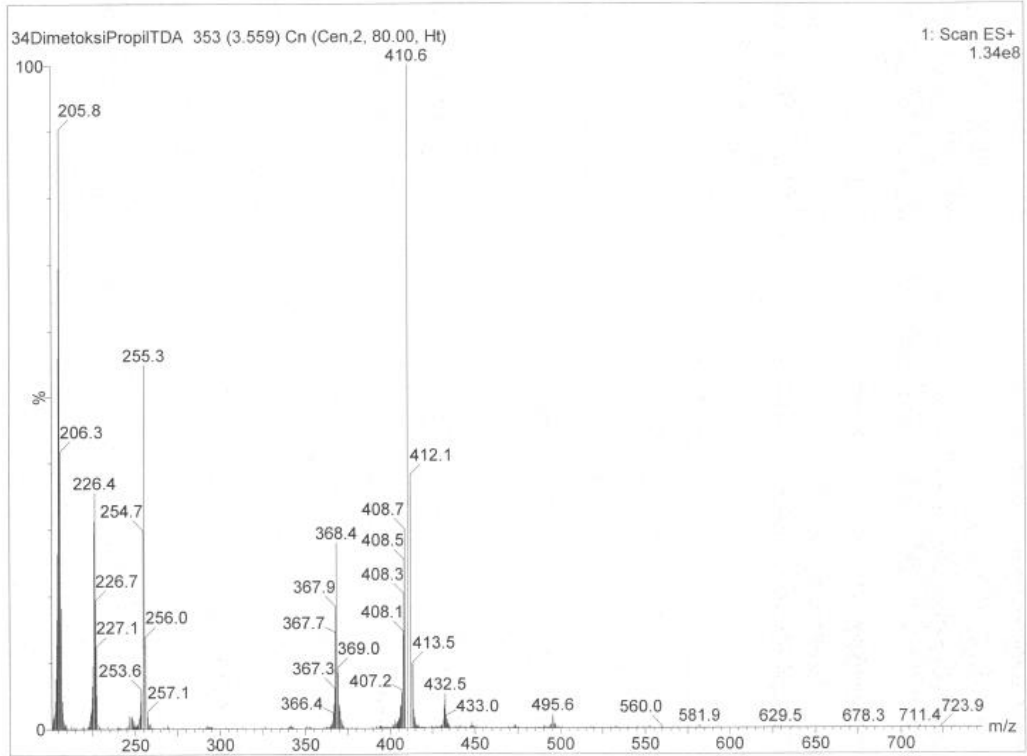


Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Feb 5 2018

Temp. 35.0 C / 308.1 K
 Operator: vmari
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 2000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243858 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 20 min



Ek 51 : Bileşik 8b'nin ¹³C NMR Spektrumu



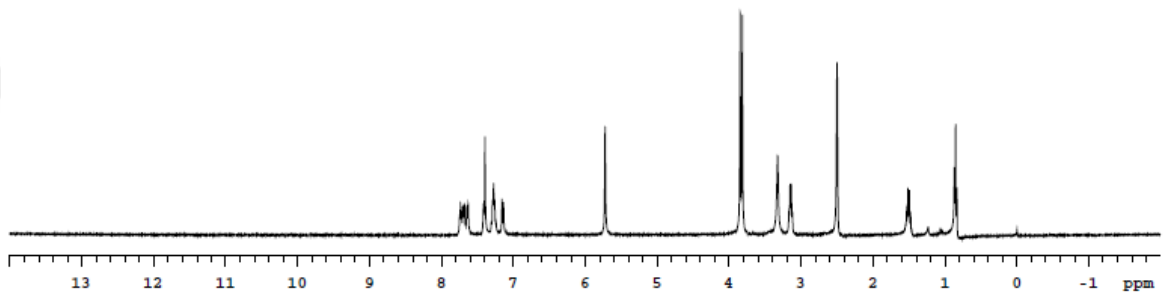
Ek 52 : Bileşik 9b'nin kütle Spektrumu

Isma1134DimetoksiPropilTDA
 Sample Name:
 Isma1134DimetoksiPropilTDA
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma1134DimetoksiPropilTDA_20180207_02
 FidFile: PHOTON_02



Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Feb 7 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE E1, 400.1759735 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min 0 sec



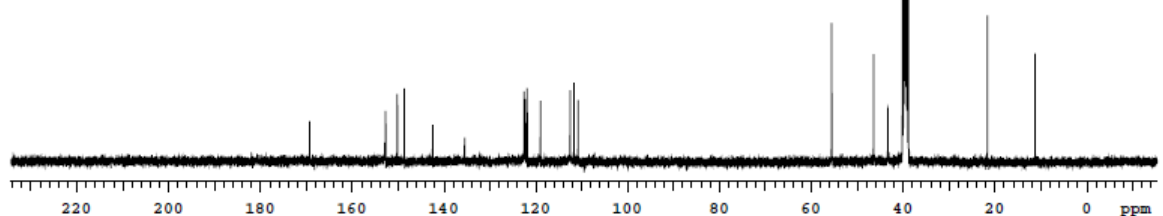
Ek 53 : Bileşik 9b'nin ^1H NMR Spektrumu

Isma1134DimetoksiPropilTDA
 Sample Name:
 Isma1134DimetoksiPropilTDA
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma1134DimetoksiPropilTDA_20180207_02
 FidFile: CARBON_02

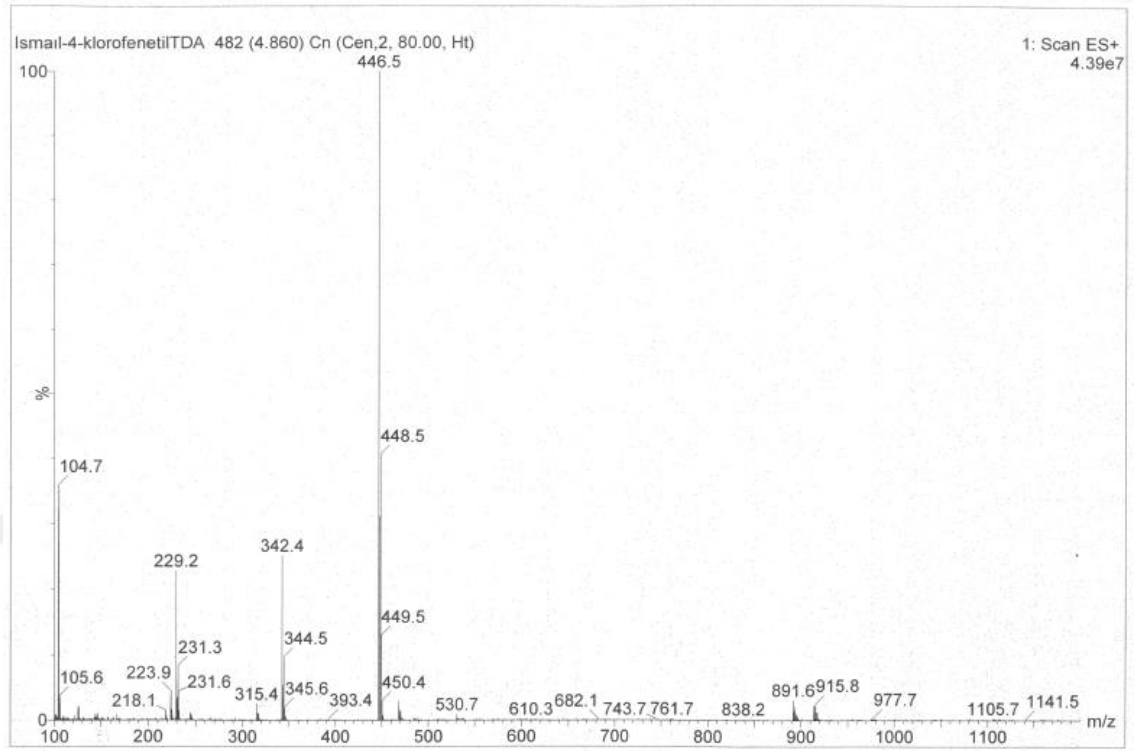


Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Feb 8 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 6000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243789 MHz
 DECOUPLE E1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 3 hr, 59 min



Ek 54 : Bileşik 9b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 55 : Bileşik 11b'nin kütle Spektrumu

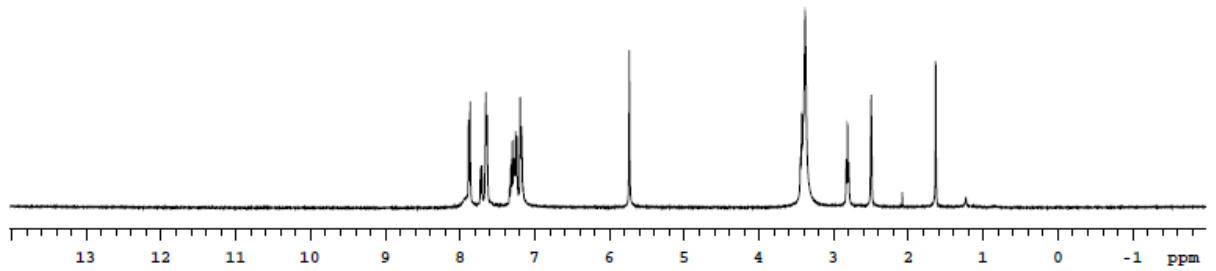
Ismaill-4-klorofenetilTDA

Sample Name:
Ismaill-4-klorofenetilTDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismaill-4-klorofenetilTDA_20180312_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 12 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 56 : Bileşik 11b'nin ^1H NMR Spektrumu

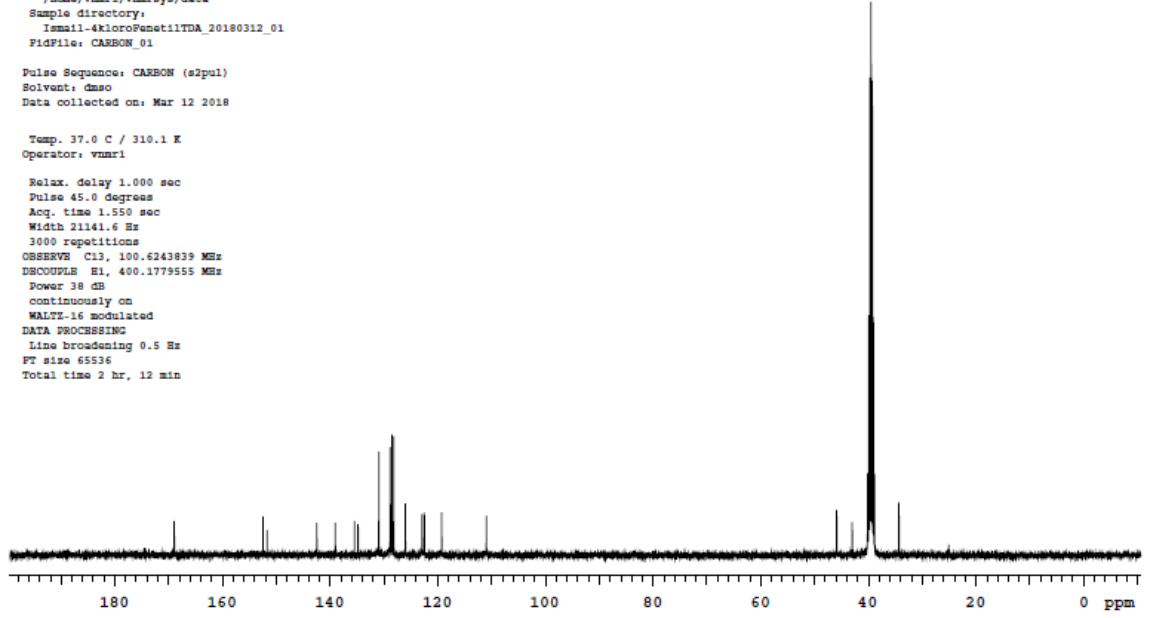
Isma11-4kloroFeneti11TDA

Sample Name:
Isma11-4kloroFeneti11TDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma11-4kloroFeneti11TDA_20180312_01
FidFile: CARBOW_01

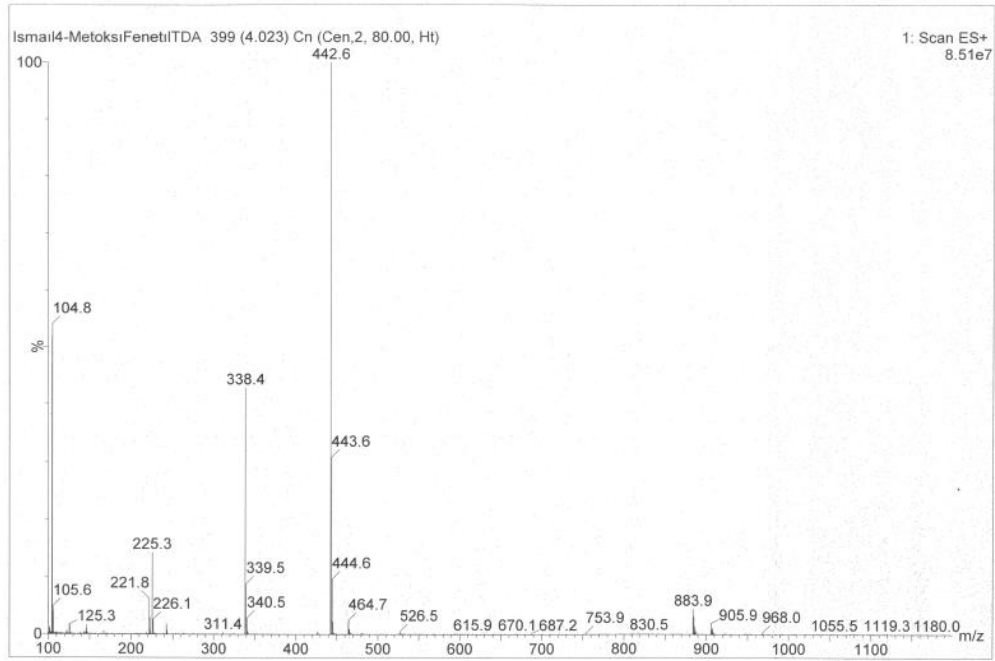
Pulse Sequence: CARBOW (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Mar 12 2018

Temp. 37.6 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243839 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 12 min



Ek 57 : Bileşik 11b'nin ¹³C NMR Spektrumu



Ek 58 : Bileşik 12b'nin kütle Spektrumu

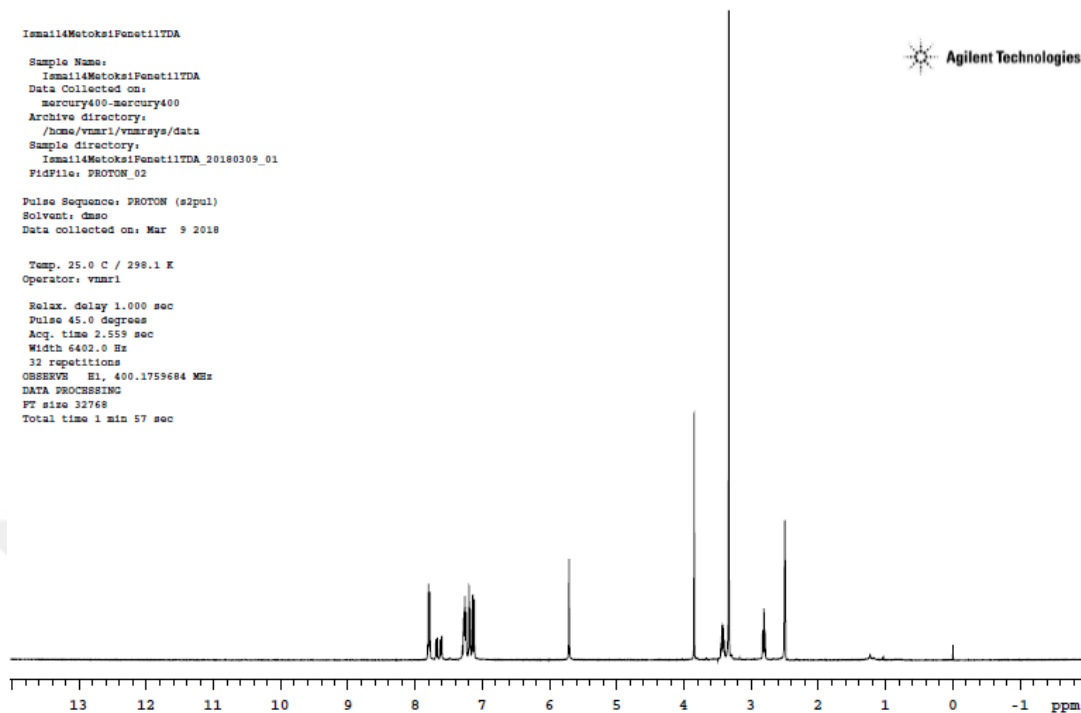
Isma114MetoksiFenetil1TDA

Sample Name:
Isma114MetoksiFenetil1TDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma114MetoksiFenetil1TDA_20180309_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 9 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759684 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec



Ek 59 : Bileşik 12b'nin ^1H NMR Spektrumu

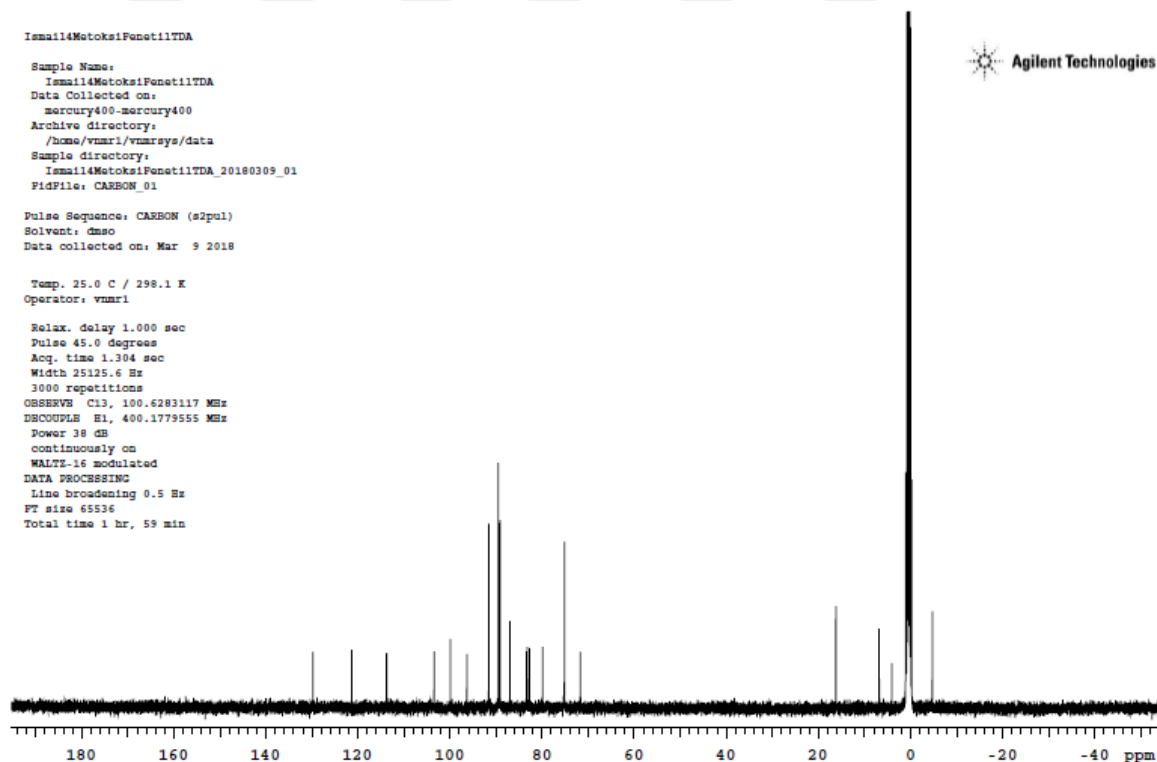
Isma114MetoksiFenetil1TDA

Sample Name:
Isma114MetoksiFenetil1TDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Isma114MetoksiFenetil1TDA_20180309_01
FidFile: CARBON_01

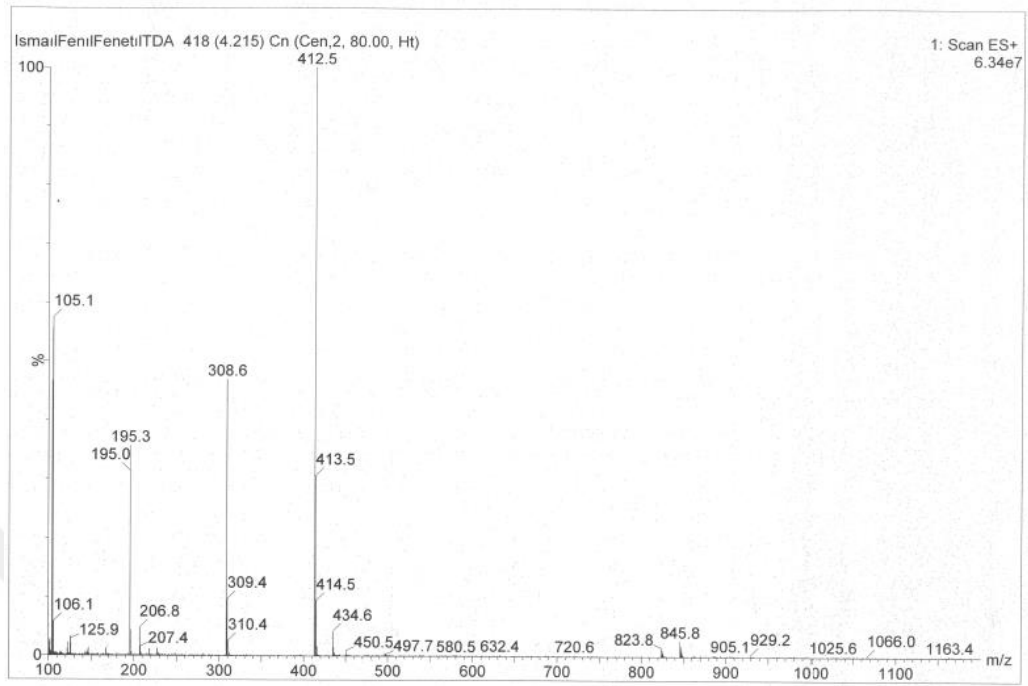
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 9 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6283117 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 59 min



Ek 60 : Bileşik 12b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 61 : Bileşik 13b'nin kütle Spektrumu

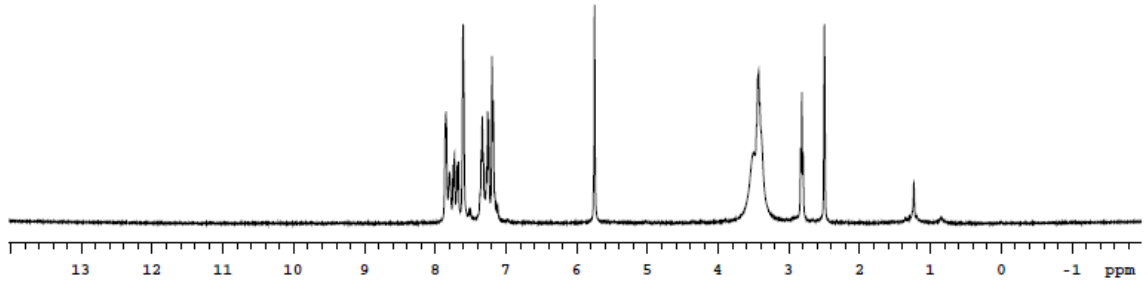
IsmaifPenilFenetiITDA

Sample Name:
IsmaifPenilFenetiITDA
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmaifPenilFenetiITDA_20180312_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 12 2018

Temp: 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 0 sec



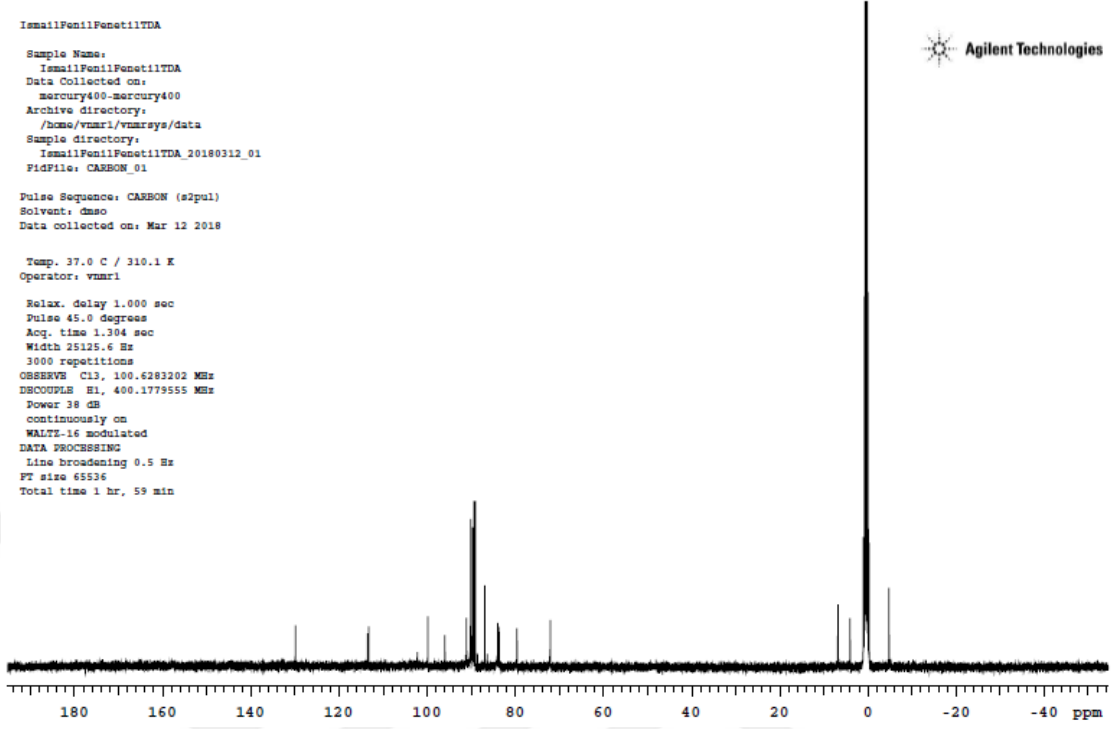
Ek 62 : Bileşik 13b'nin ¹H NMR Spektrumu

Isma11Fen11Feneti11TDA
 Sample Name:
 Isma11Fen11Feneti11TDA
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma11Fen11Feneti11TDA_20180312_01
 F1dFile: CARBON_01

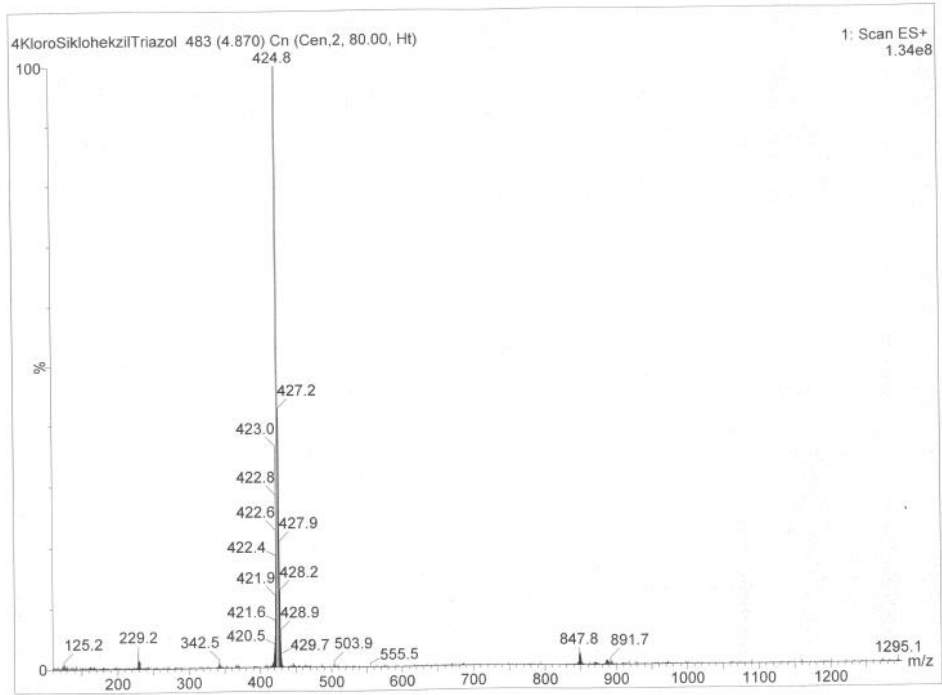
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dms
 Data collected on: Mar 12 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6283202 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 59 min



Ek 63 : Bileşik 13b'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 64 : Bileşik 1c'nin kütle Spektrumu

Ismaillc

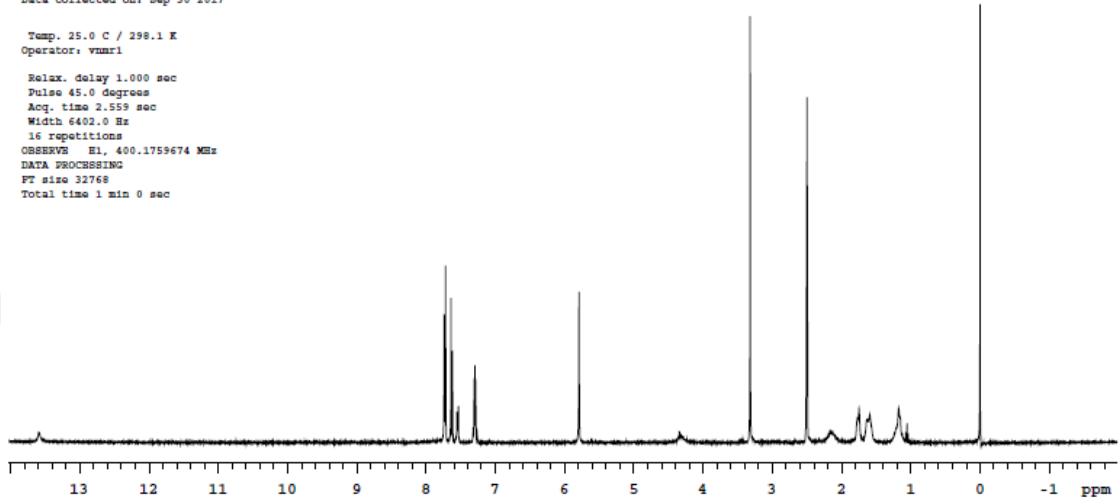
Sample Name:
Ismaillc
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismaillc 20170930_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017



Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759674 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 0 sec



Ek 65 : Bileşik 1c'nin ^1H NMR Spektrumu

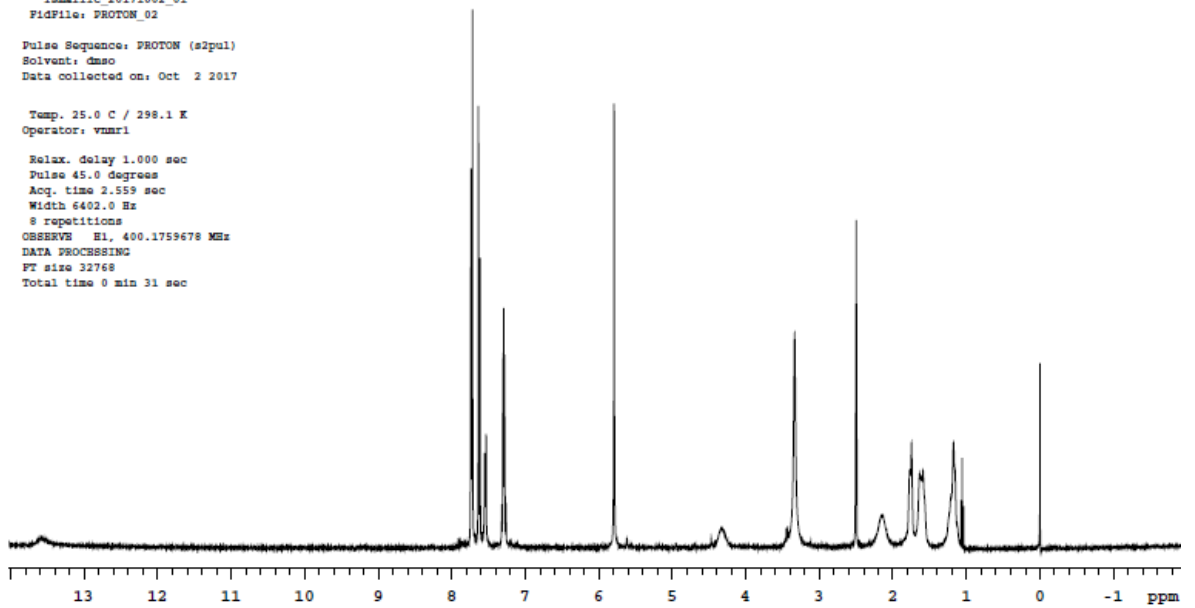
Ismaillc

Sample Name:
Ismaillc
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismaillc 20171002_01
FidFile: PROTON_02

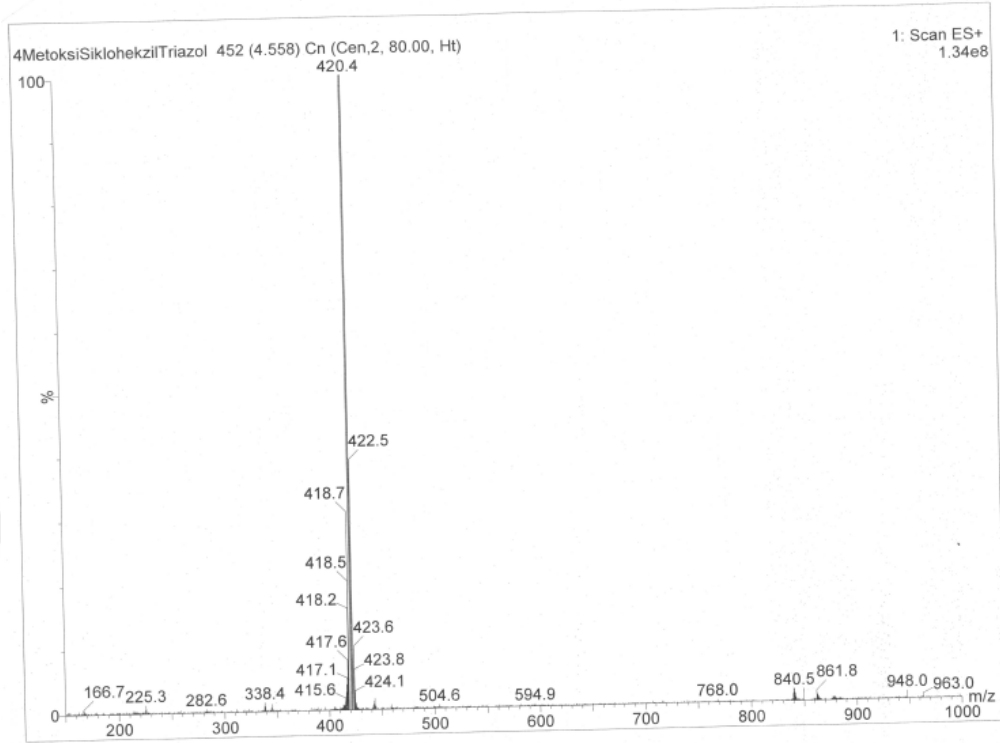
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Oct 2 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

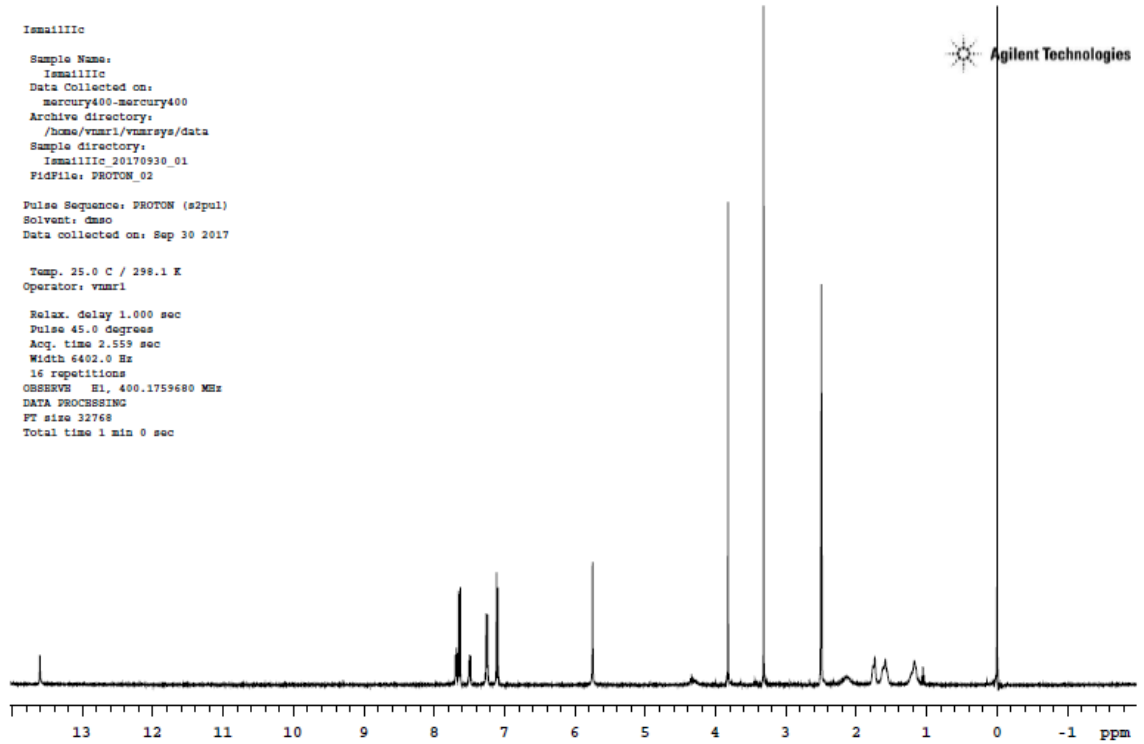
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759678 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Ek 66 : Bileşik 1c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 67 : Bileşik 2c'nin kütle Spektrumu

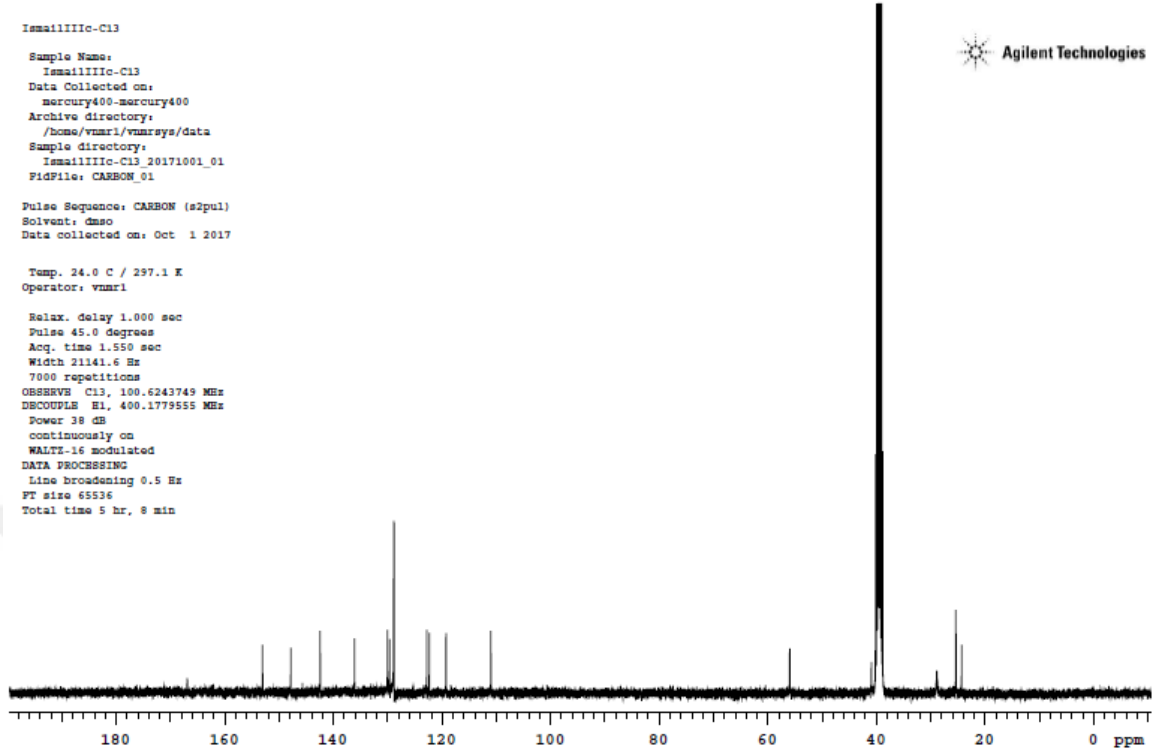


Ek 68 : Bileşik 2c'nin ¹H NMR Spektrumu

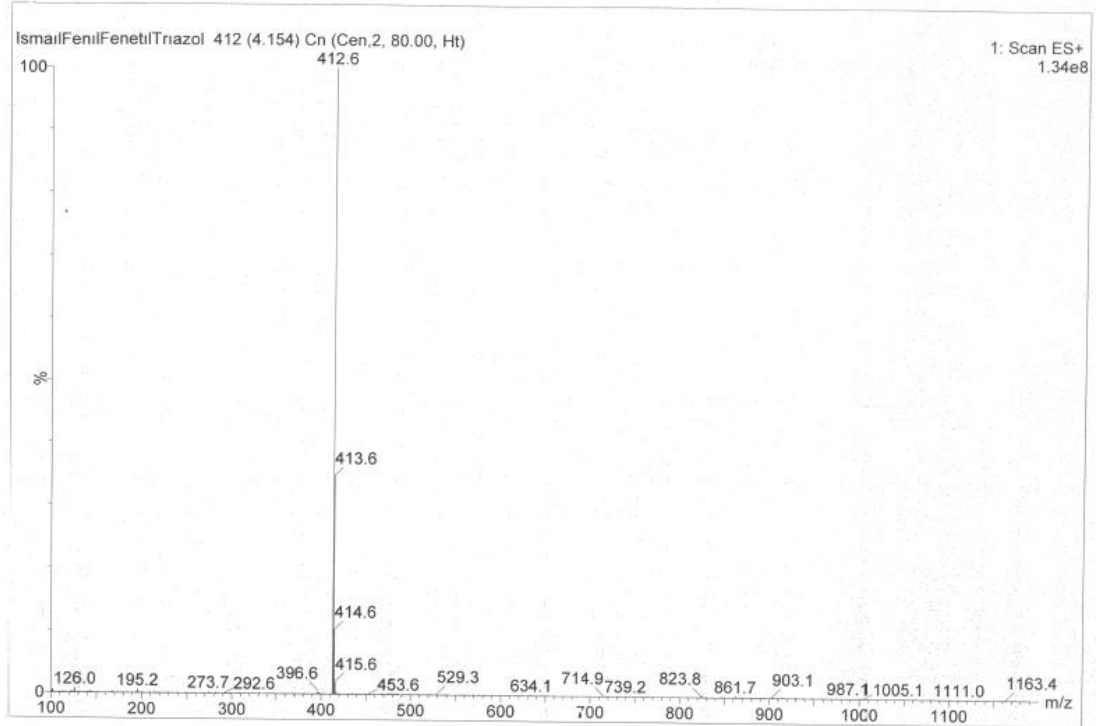
IsmaillIIIc-Cl3
 Sample Name:
 IsmaillIIIc-Cl3
 Data Collected on:
 Mercury400-Mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 IsmaillIIIc-Cl3_20171001_01
 FidFile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Oct 1 2017



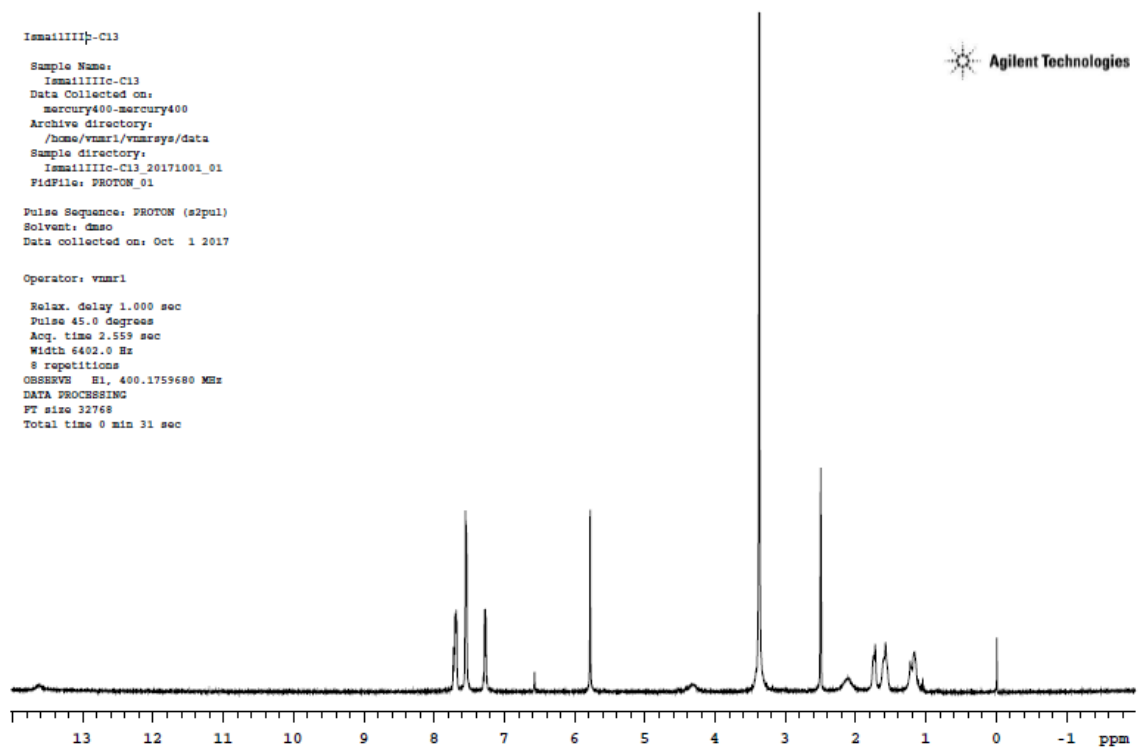
Temp. 24.0 C / 297.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 7000 repetitions
 OBSERVE Cl3, 100.6243749 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 5 hr, 8 min



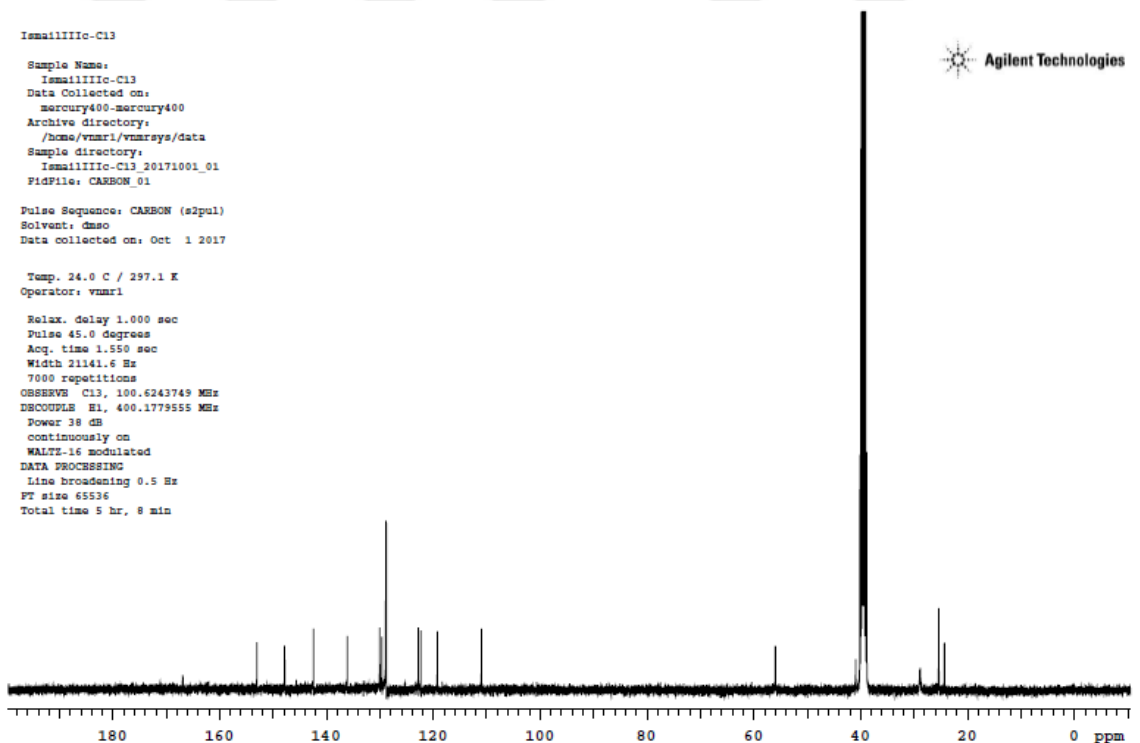
Ek 69 : Bileşik 2c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



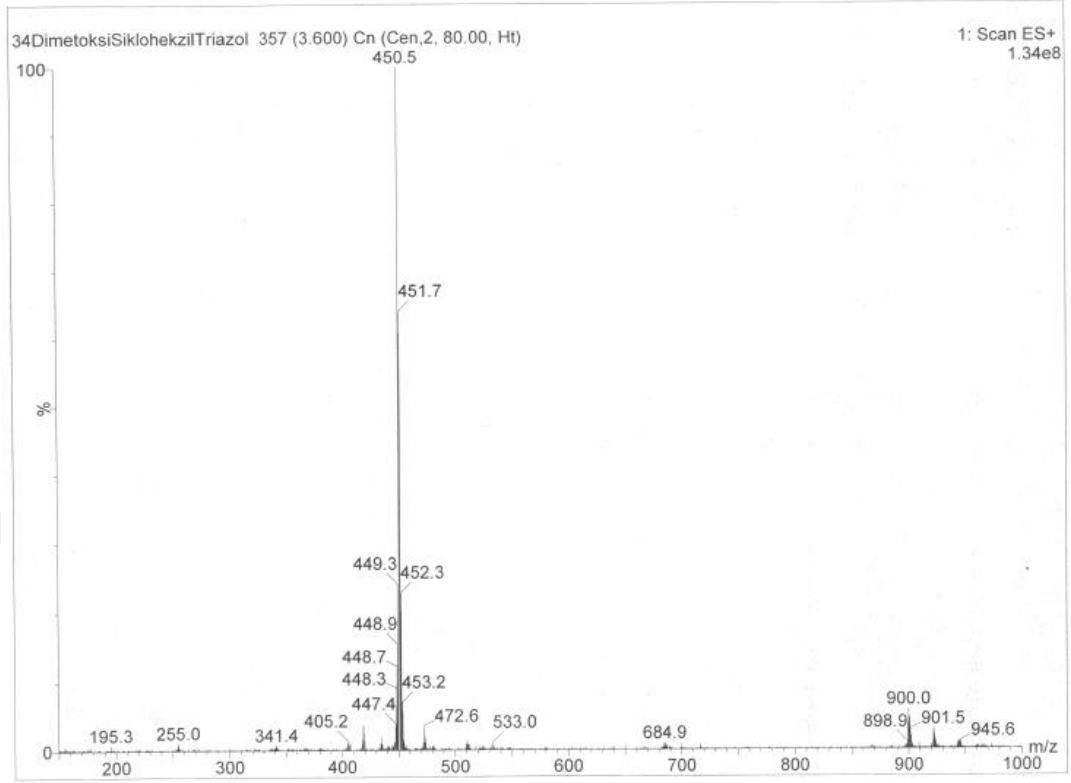
Ek 70 : Bileşik 3c'nin kütle Spektrumu



Ek 71 : Bileşik 3c'nin ^1H NMR Spektrumu



Ek 72 : Bileşik 3c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 73 : Bileşik 4c'nin kütle Spektrumu

IsmailliVc

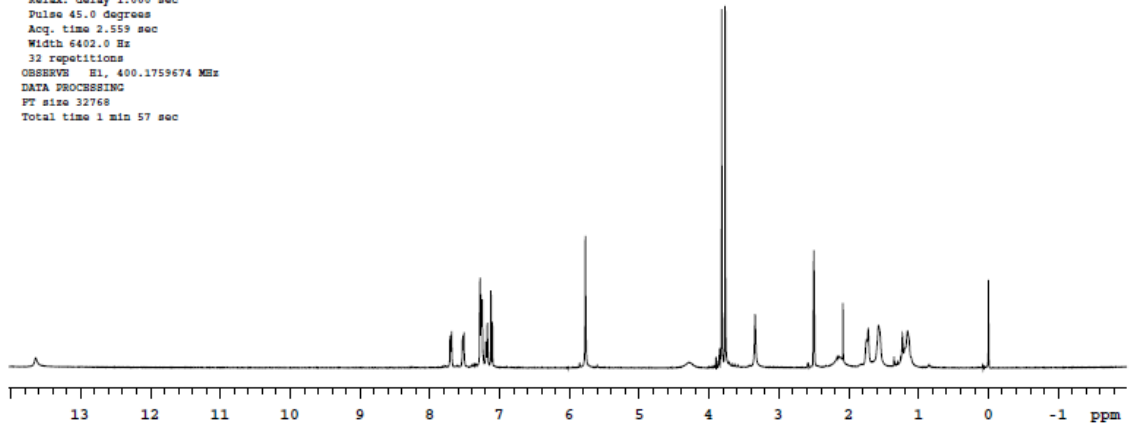
Sample Name:
IsmailliVc
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmailliVc_20170930_02
FidFile: PROTON_03



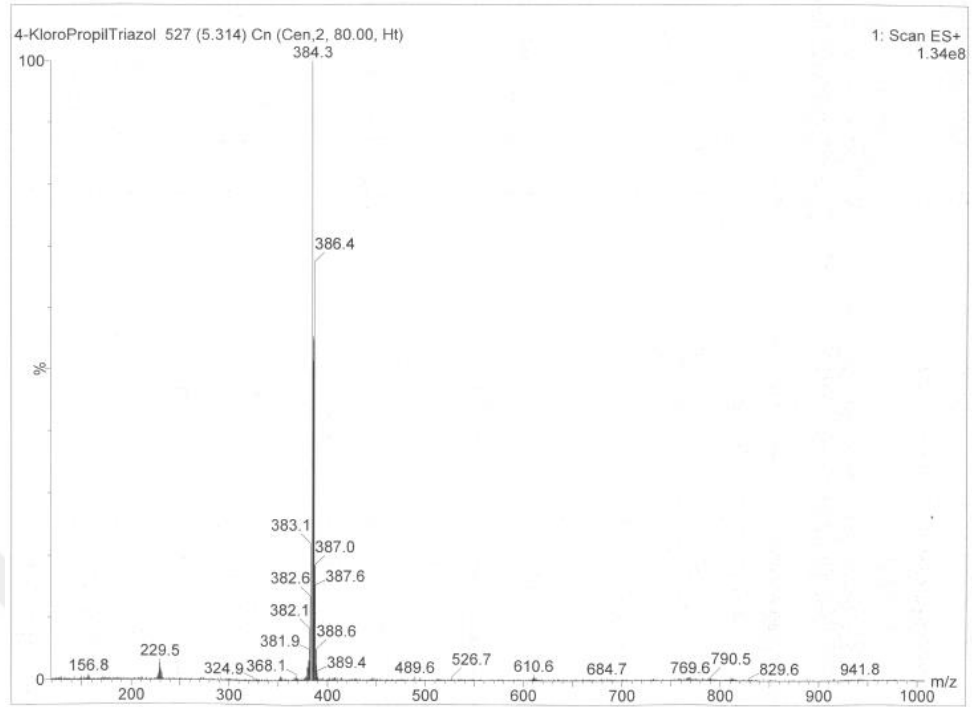
Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Sep 30 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759674 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min 57 sec



Ek 74 : Bileşik 4c'nin ¹H NMR Spektrumu



Ek 76 : Bileşik 6c'nin kütle Spektrumu

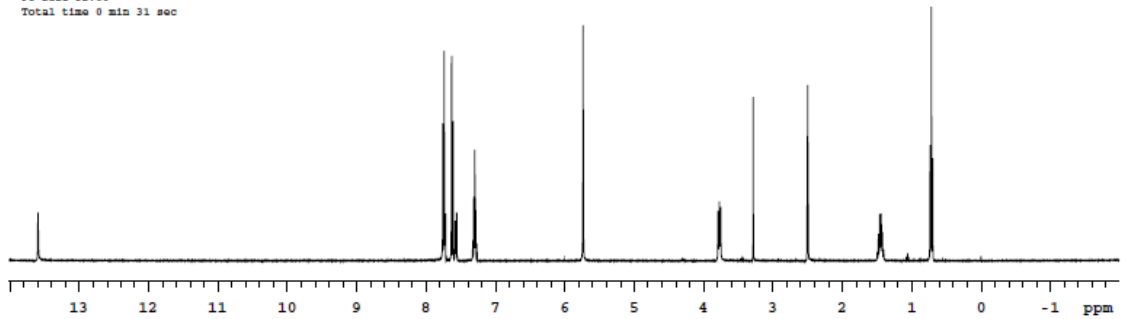
Ismail4KloroPropilTriazol
Sample Name:
Ismail4KloroPropilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail4KloroPropilTriazol_20180216_02
FidFile: PROTON_02



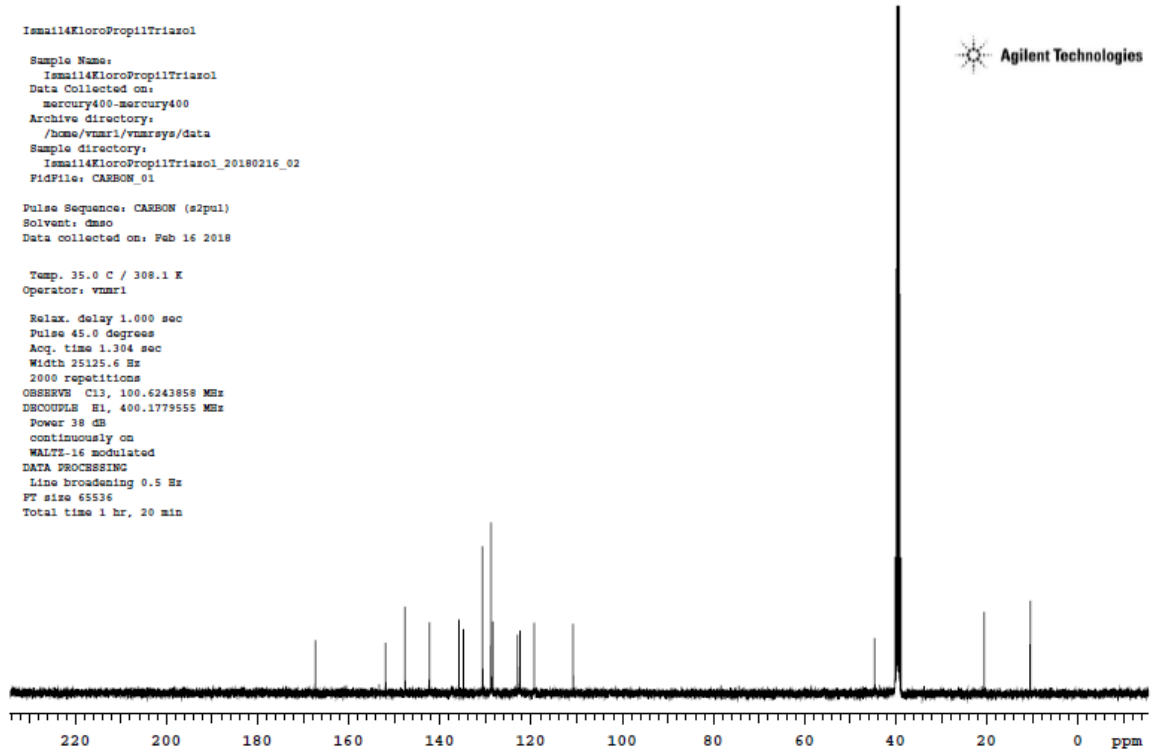
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 16 2018

Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1

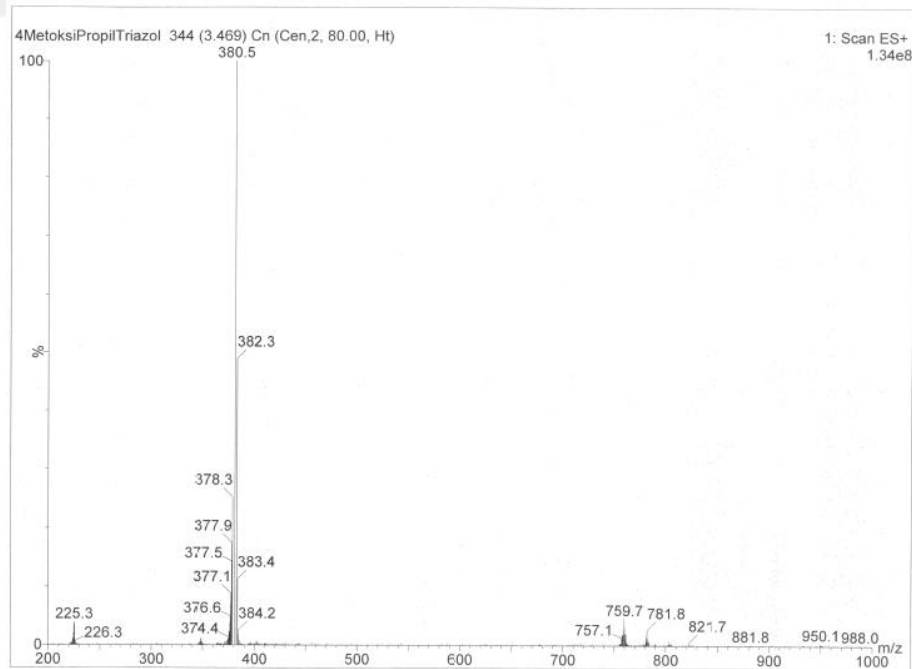
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6400.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE E1, 400.1759716 MHz
DATA PROCESSING
PT size 32768
Total time 0 min 31 sec



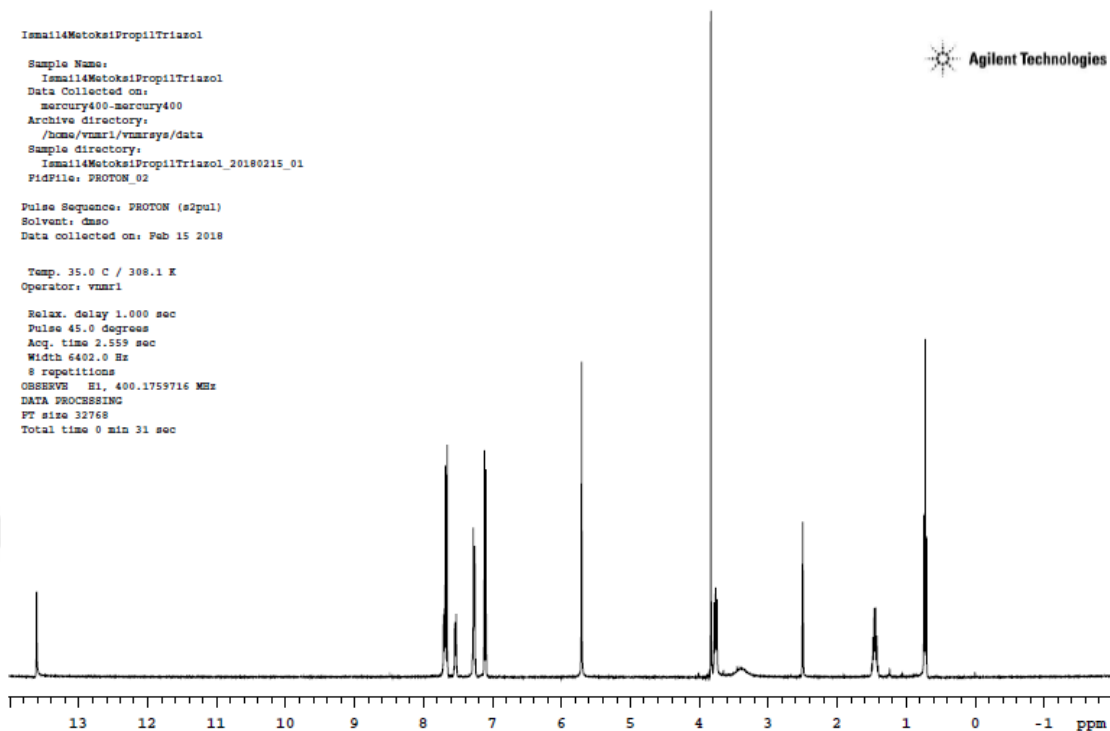
Ek 77 : Bileşik 6c'nin ¹H NMR Spektrumu



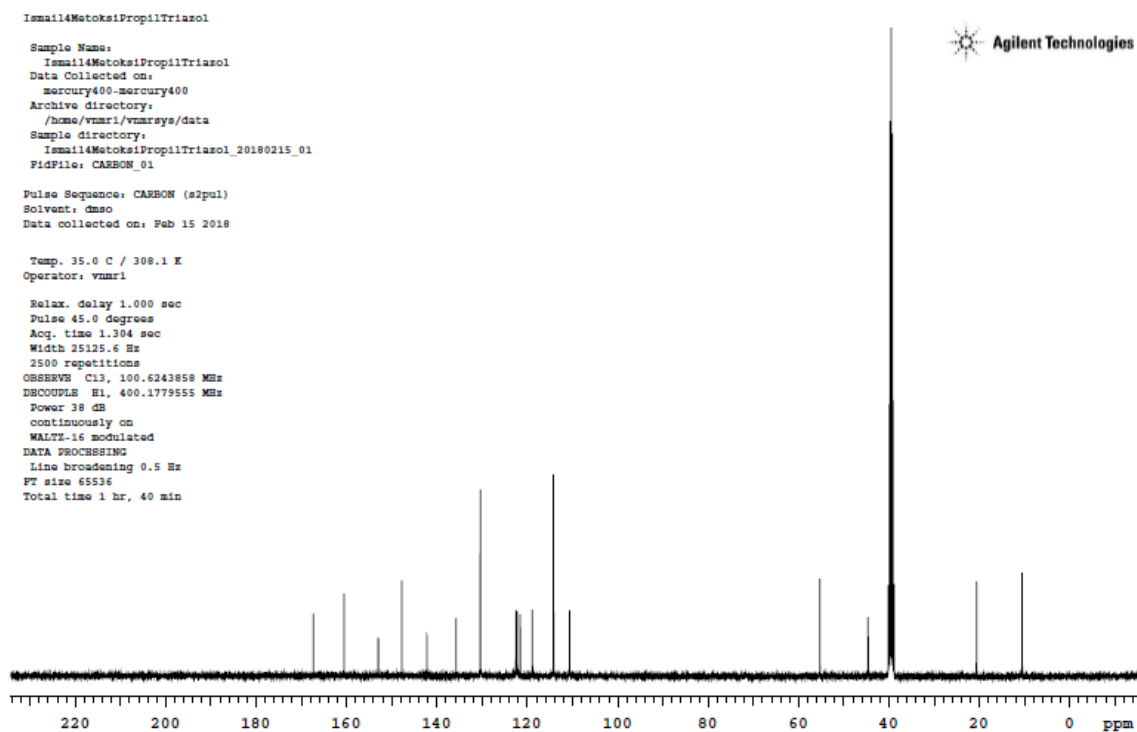
Ek 78 : Bileşik 6c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



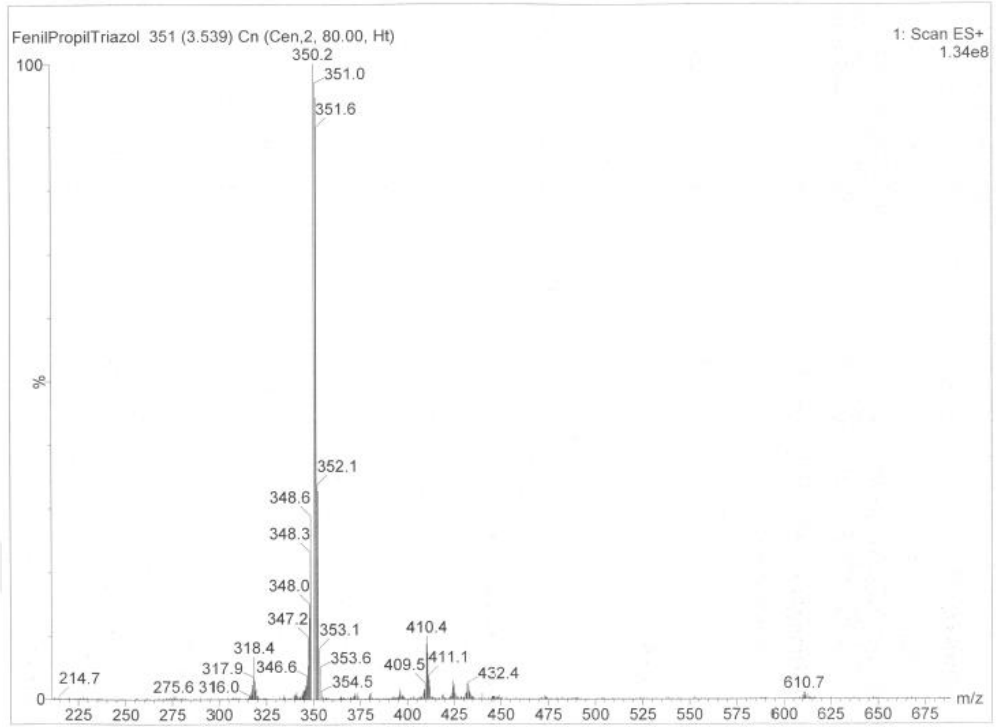
Ek 79 : Bileşik 7c'nin kütle Spektrumu



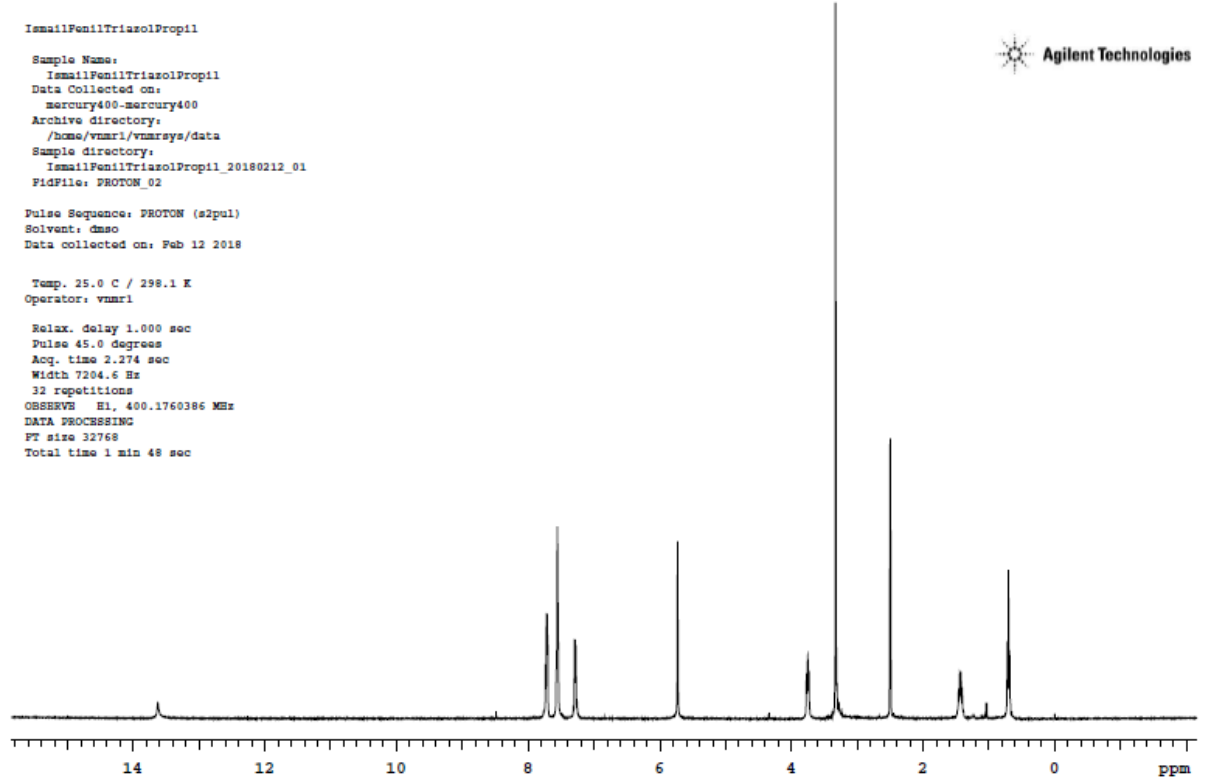
Ek 80 : Bileşik 7c'nin ^1H NMR Spektrumu



Ek 81 : Bileşik 7c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 82 : Bileşik 8c'nin kütle Spektrumu



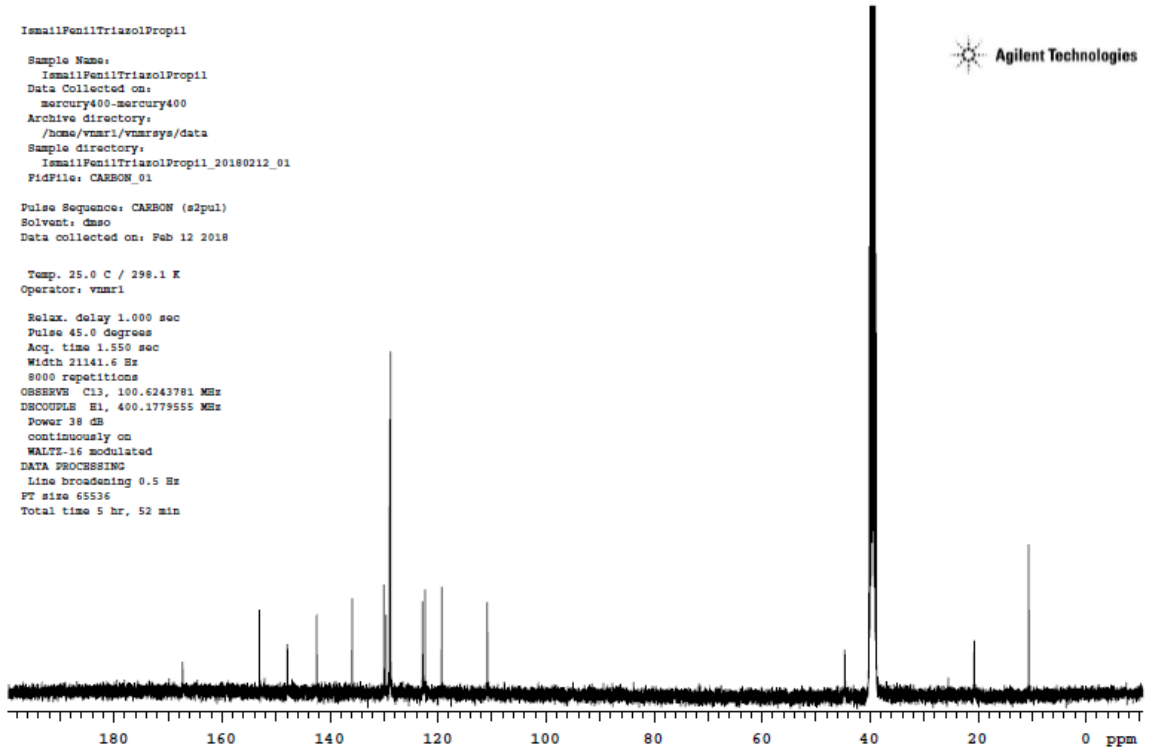
Ek 83 : Bileşik 8c'nin ¹H NMR Spektrumu

IsmaillPenilTriazolPropil
 Sample Name:
 IsmaillPenilTriazolPropil
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 IsmaillPenilTriazolPropil_20180212_01
 FidFile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Feb 12 2018

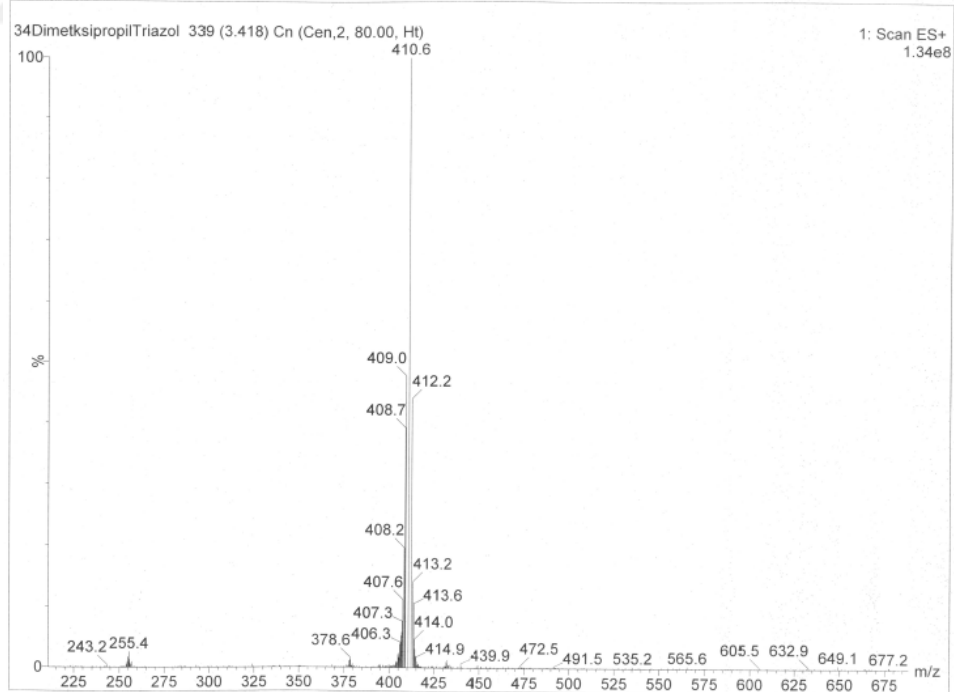


Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 8000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243781 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 5 hr, 52 min



Ek 84 : Bileşik 8c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 85 : Bileşik 9c'nin kütle Spektrumu

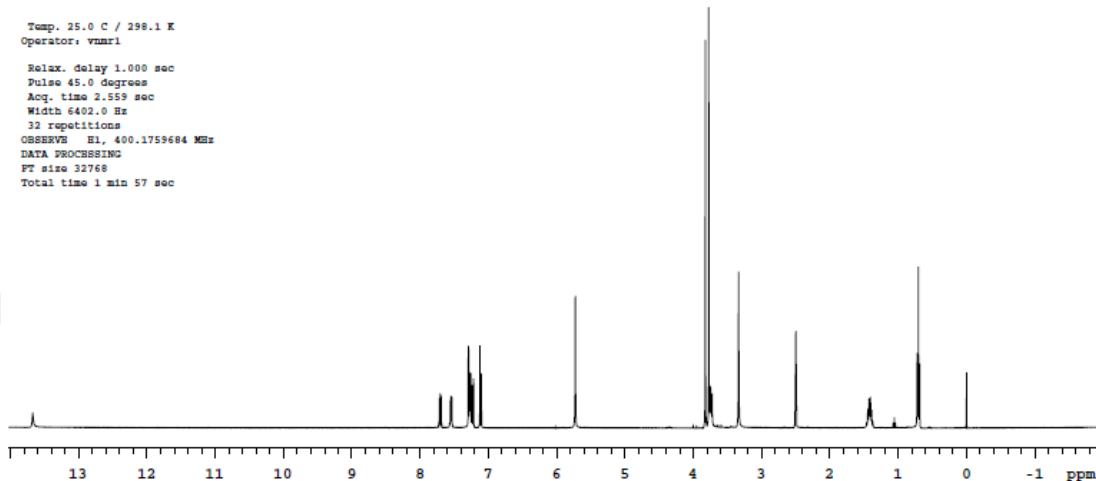
Ismail34DimetoksiPropilTriazol

Sample Name:
Ismail34DimetoksiPropilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail34DimetoksiPropilTriazol_20180305_02
FidFile: PROTON_02



Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 5 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759684 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 57 sec



Ek 86 : Bileşik 9c'nin ^1H NMR Spektrumu

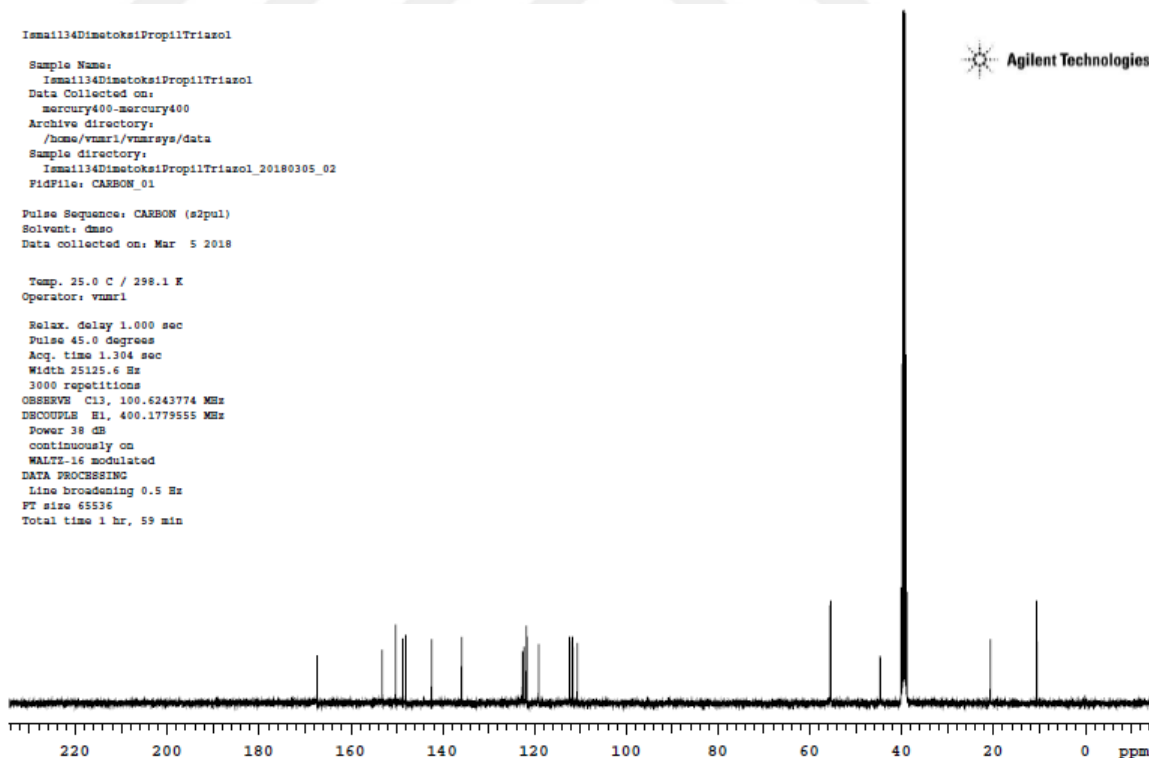
Ismail34DimetoksiPropilTriazol

Sample Name:
Ismail34DimetoksiPropilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail34DimetoksiPropilTriazol_20180305_02
FidFile: CARBON_01

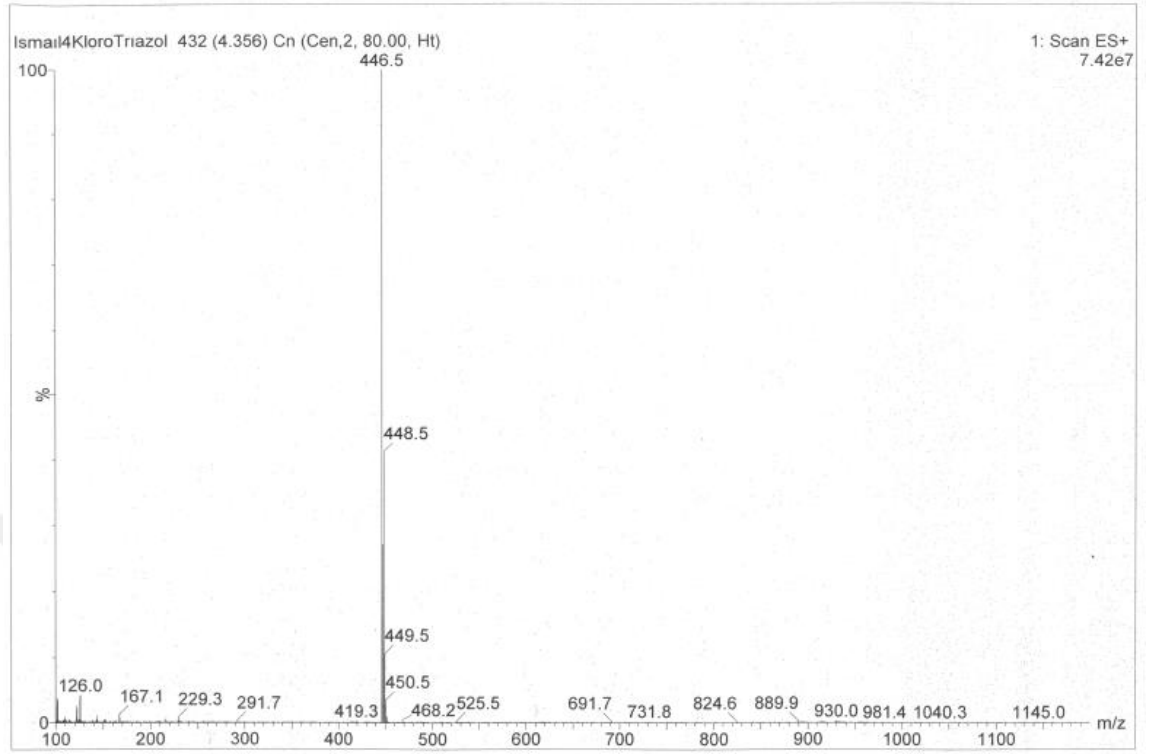


Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 5 2018

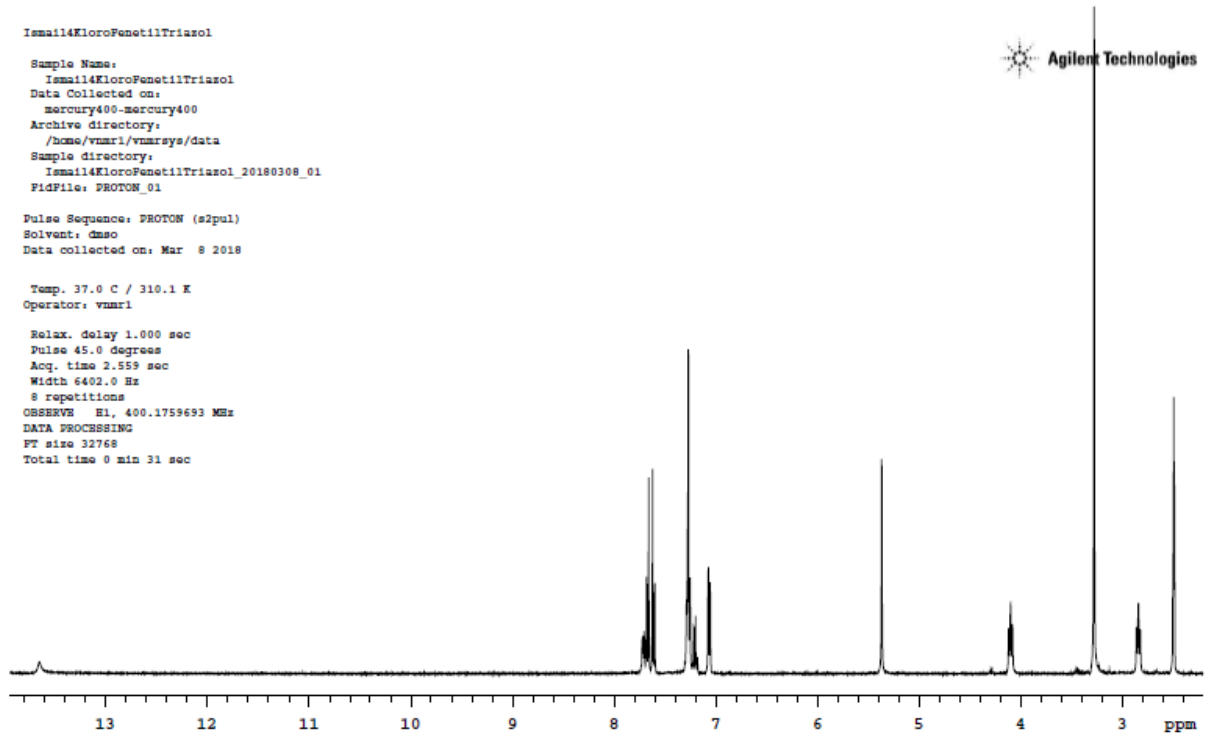
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243774 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 59 min



Ek 87 : Bileşik 9c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 88 : Bileşik 11c'nin kütle Spektrumu



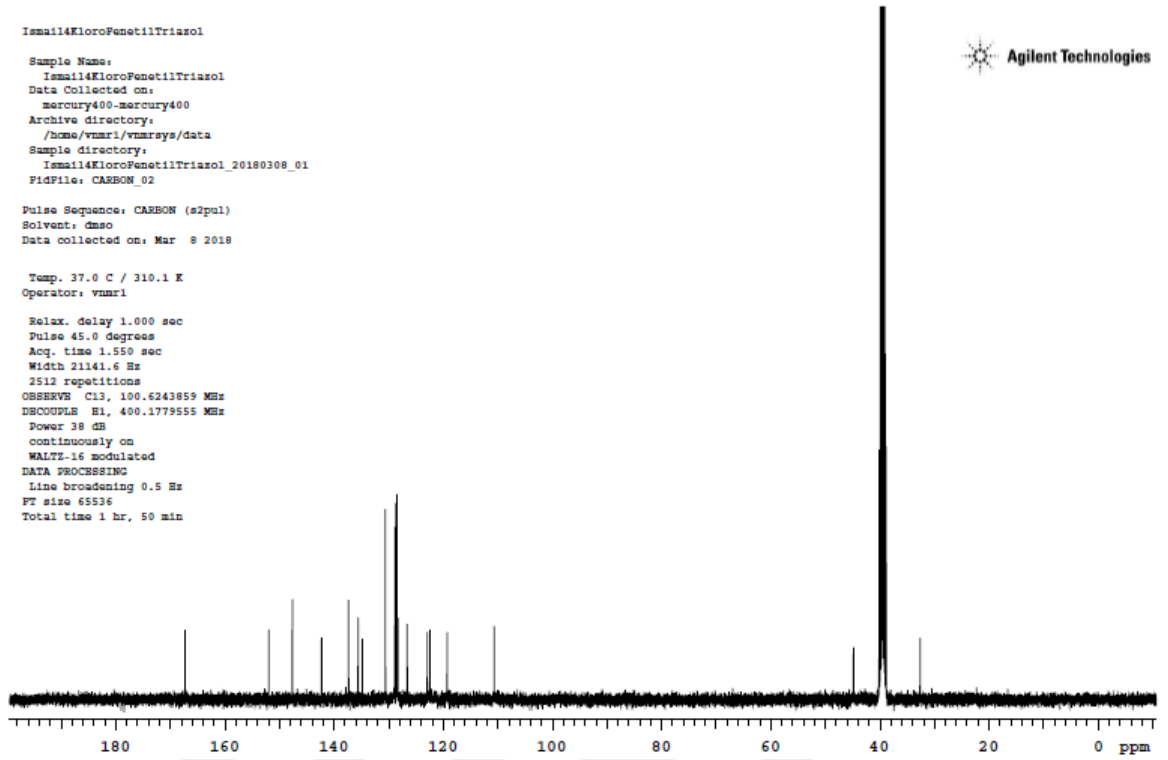
Ek 89 : Bileşik 11c'nin ¹H NMR Spektrumu

Isma114KloroFenetilTriazol
 Sample Name:
 Isma114KloroFenetilTriazol
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma114KloroFenetilTriazol_20180308_01
 FidFile: CARBON_02

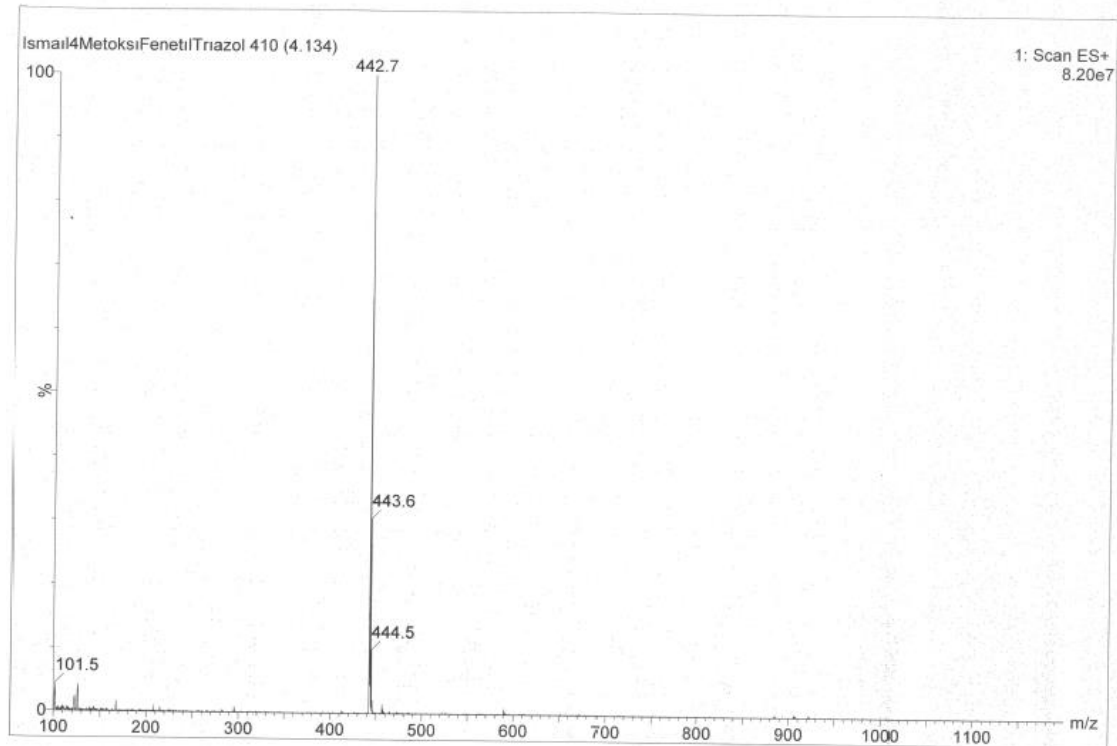
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Mar 8 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 2512 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243859 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 50 min



Ek 90 : Bileşik 11c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



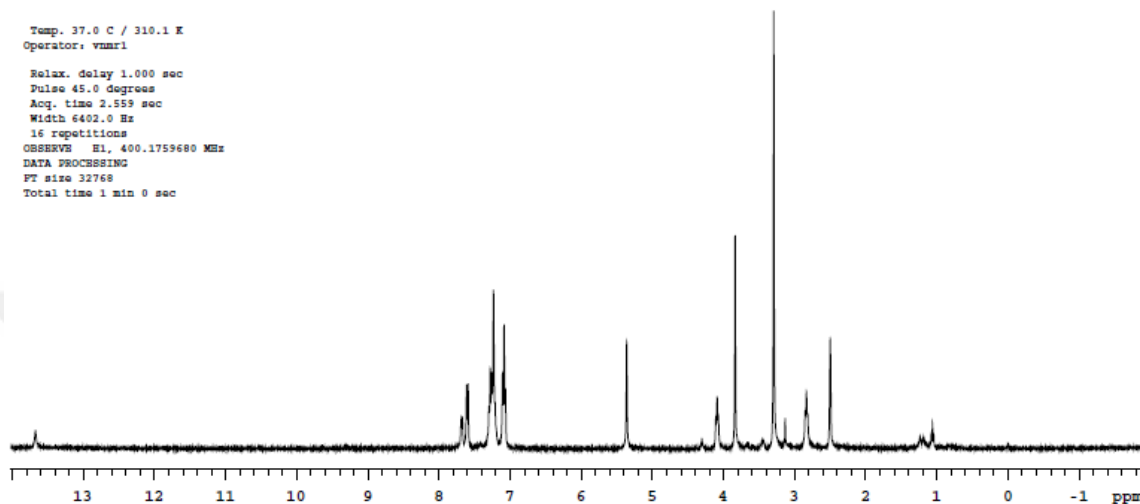
Ek 91 : Bileşik 12c'nin kütle Spektrumu

Isma114MetoksiFenetilTriazol
 Sample Name:
 Isma114MetoksiFenetilTriazol
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma114MetoksiFenetilTriazol_20180308_02
 FidFile: PROTON_02



Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Mar 8 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759680 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 1 min 0 sec



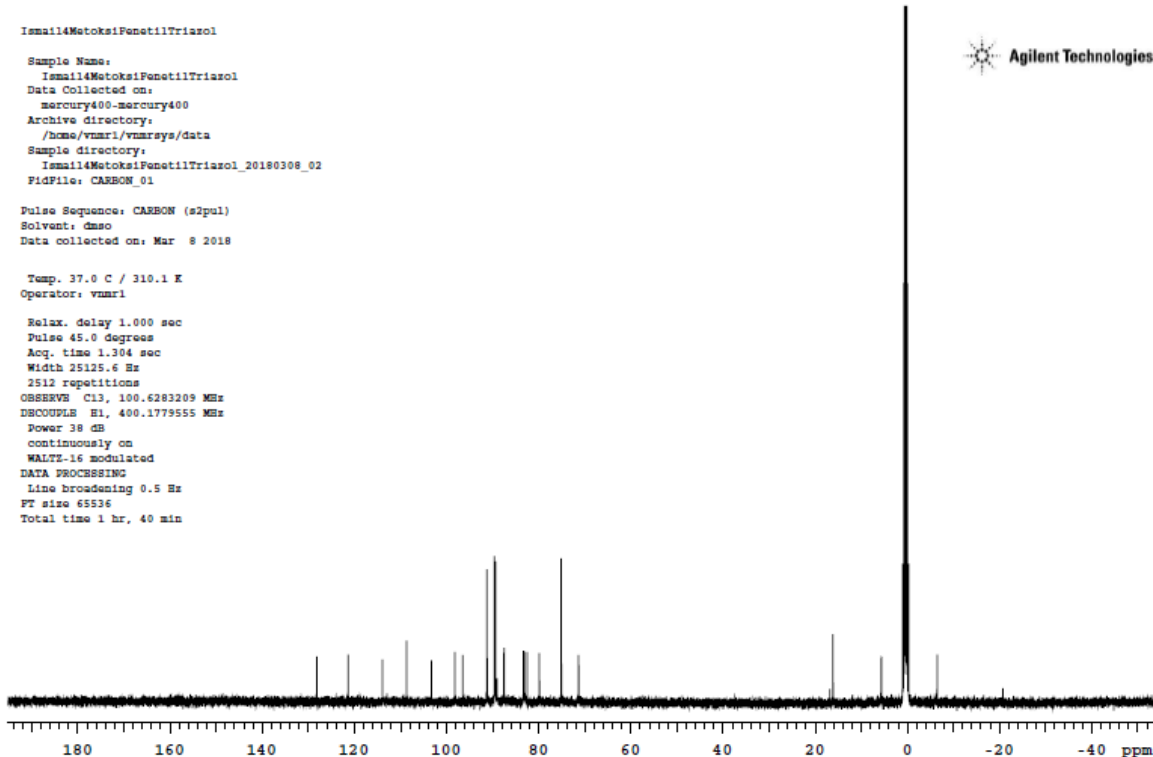
Ek 92 : Bileşik 12c'nin ^1H NMR Spektrumu

Isma114MetoksiFenetilTriazol
 Sample Name:
 Isma114MetoksiFenetilTriazol
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 Isma114MetoksiFenetilTriazol_20180308_02
 FidFile: CARBON_01

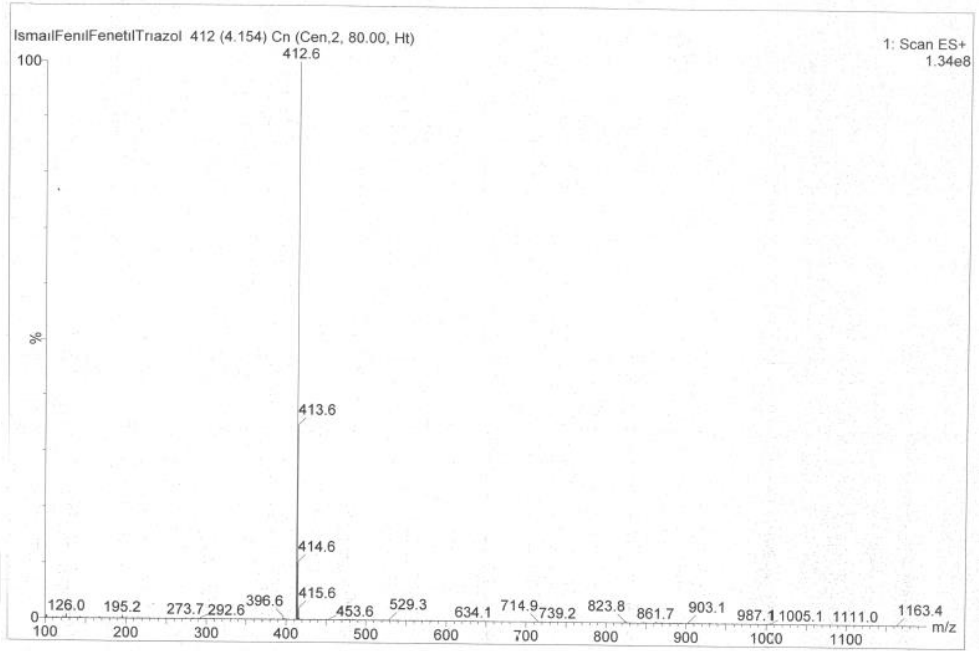


Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Mar 8 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 2512 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6283209 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 40 min



Ek 93 : Bileşik 12c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 94 : Bileşik 13c'nin kütle Spektrumu

IsmaillFenilFenetilTriazol

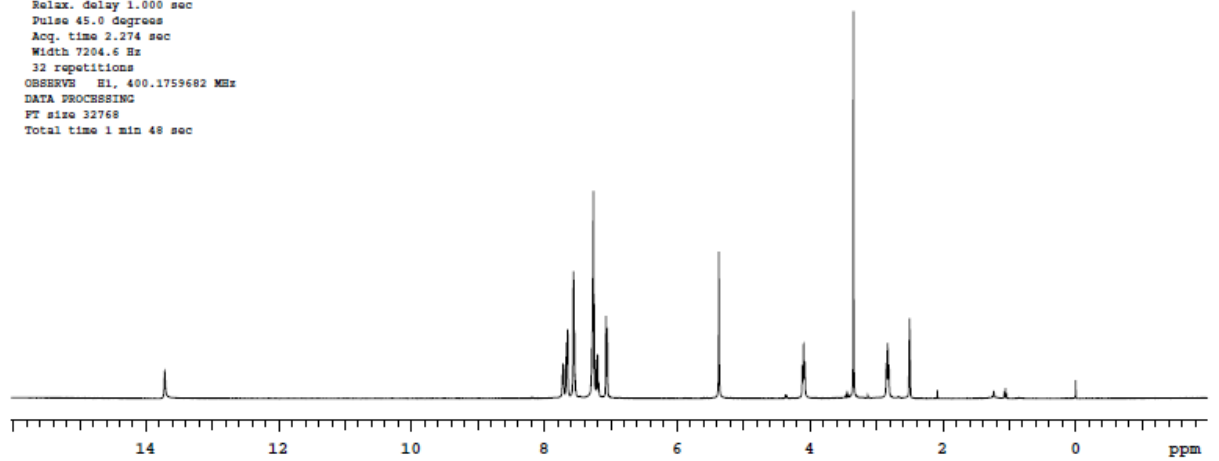
Sample Name:
IsmaillFenilFenetilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
IsmaillFenilFenetilTriazol_20180307_01
FidFile: PROTON_02



Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 7 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.274 sec
Width 7204.6 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759682 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 1 min 48 sec



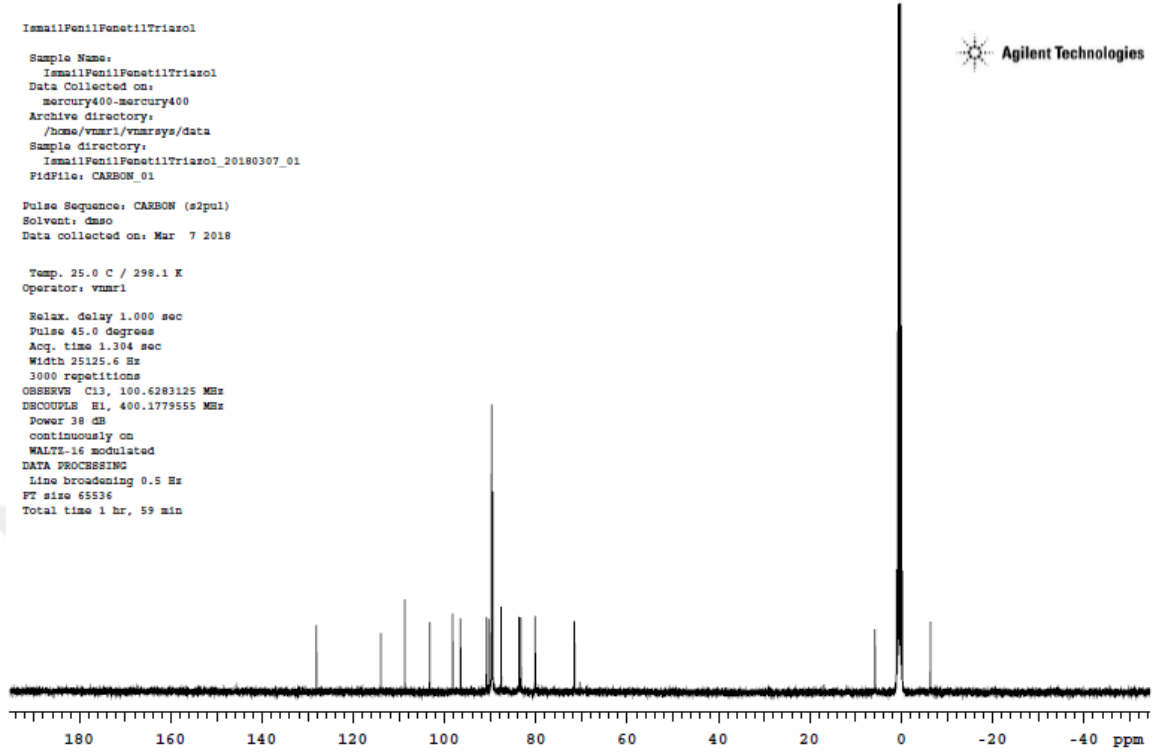
Ek 95 : Bileşik 13c'nin ¹H NMR Spektrumu

IsmaillPenilPenetilTriazol
 Sample Name:
 IsmaillPenilPenetilTriazol
 Data Collected on:
 Mercury400-Mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrnsys/data
 Sample directory:
 IsmaillPenilPenetilTriazol_20180307_01
 FidFile: CARBON_01

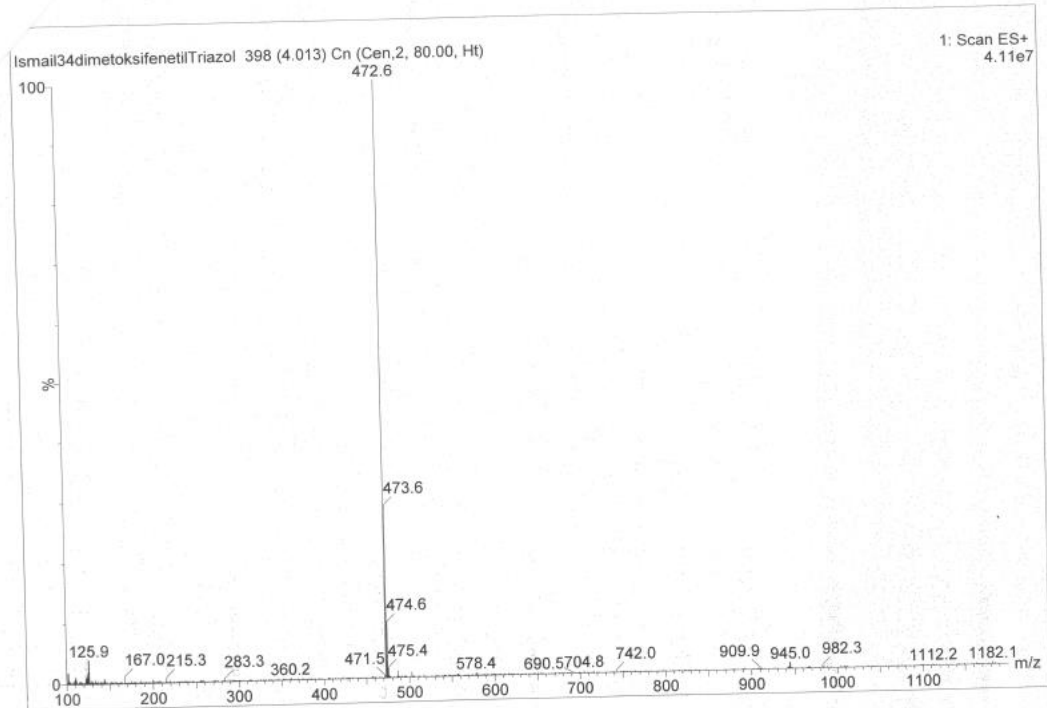
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Mar 7 2018

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 3000 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6283125 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 59 min



Ek 96 : Bileşik 13c'nin ^{13}C NMR Spektrumu



Ek 97 : Bileşik 14c'nin kütle Spektrumu

Ismail34DimetoksiFenetilTriazol

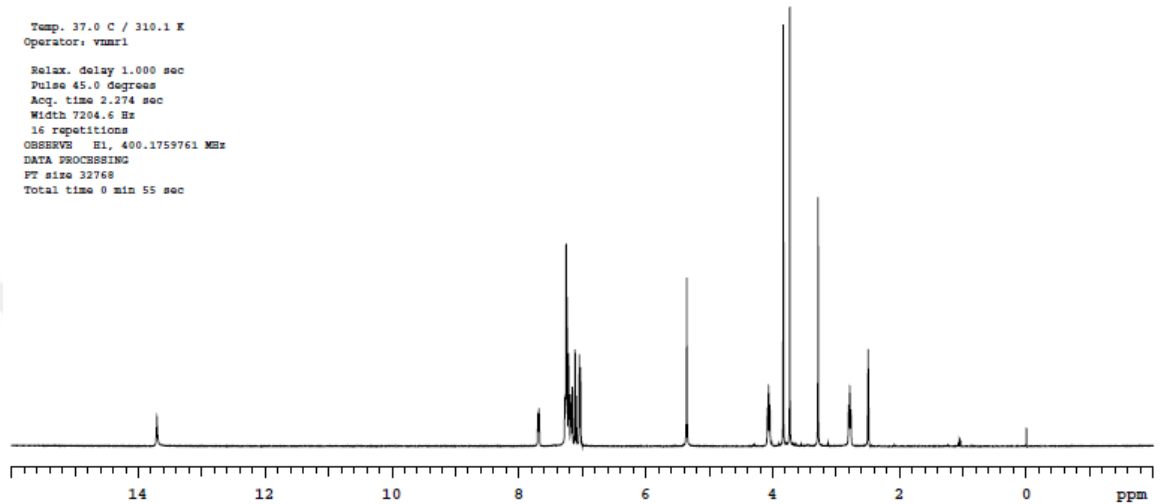


Sample Name:
Ismail34DimetoksiFenetilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail34DimetoksiFenetilTriazol_20180322_02
FidFile: PHOTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 22 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.274 sec
Width 7204.6 Hz
16 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 55 sec



Ek 98 : Bileşik 14c'nin ¹H NMR Spektrumu

Ismail34DimetoksiFenetilTriazol

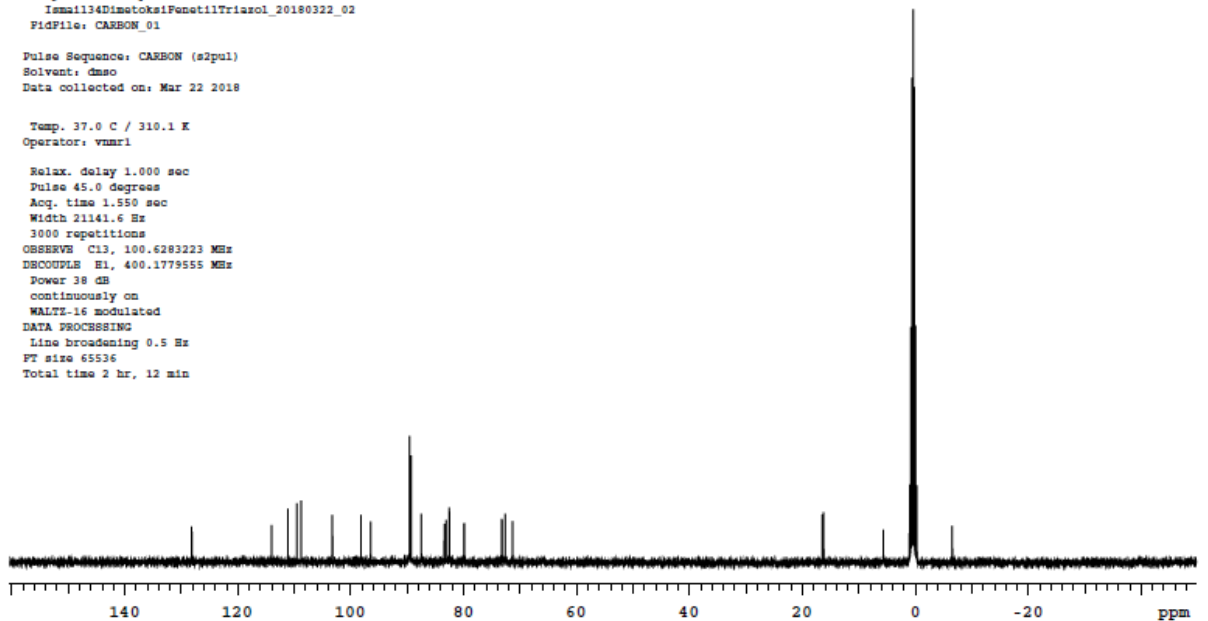


Sample Name:
Ismail34DimetoksiFenetilTriazol
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
Ismail34DimetoksiFenetilTriazol_20180322_02
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 22 2018

Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6283223 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 2 hr, 12 min



Ek 99 : Bileşik 14c'nin ¹³C NMR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: İsmail

Soyadı: ÇELİK

Doğum yeri ve tarihi: Yozgat, 01.04.1991

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik

Kimya Anabilim Dalı (0352) 438 04 86

E-posta: ismailcelik@erciyes.edu.tr

II- Eğitimi

2014-2020 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
(Doktora)

2009-2014 Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans) / Kayseri

2005-2009 Elvankent Bilgi Anadolu Lisesi / Ankara

1997-2004 Atatürk İlköğretim Okulu / Yozgat

Yabancı dili: İngilizce

III- Ünvanları

2014- Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2015-... Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
(Araştırma Görevlisi)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar

Celik, I., Onay-Besikci, A., & Ayhan-Kilcigil, G. (2020). Approach to the mechanism of action of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2: a molecular docking study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-7.

Puskullu, M. O., Celik, I., Erol, M., Fatullayev, H., Uzunhisarcikli, E., & Kuyucuklu, G. (2020). Antimicrobial and antiproliferative activity studies of some new quinoline-3-carbaldehyde hydrazone derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 104014.

Erol, M., Celik, I., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F., & Okten, S. (2020). Design, synthesis, molecular docking, density functional theory and antimicrobial studies of some novel benzoxazole derivatives as structural bioisosteres of nucleotides. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-12.

Celik, I., Erol, M., Temiz Arpaci, O., Sezer Senol, F., & Erdogan Orhan, I. (2020). Evaluation of activity of some 2, 5-disubstituted benzoxazole derivatives against acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and tyrosinase: ADME prediction, DFT and comparative molecular docking studies. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1-12.

Çelik, İ., Ayhan-Kılcıgil, G., Guven, B., Kara, Z., Gurkan-Alp, A. S., Karayel, A., & Onay-Besikci, A. (2019). Design, synthesis and docking studies of benzimidazole derivatives as potential EGFR inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 173, 240-249.

Bildiriler

Alp A. S. , Çelik I. , Kılıcigil G. Molecular Docking Studies of Some Novel Benzimidazole Derivatives as EGFR Inhibitors International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12), Ankara, Türkiye, 26 Haziran 2018 - 29 Mayıs 2019, ss.400

Çelik I. , Kılıcığıl G. SYNTHESIS OF SOME CYCLOHEXYL SUBSTITUTED OXADIAZOLE DERIVATIVES LINKED 1H-BENZIMIDAZOLE International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12), Ankara, Türkiye, 26 Haziran 2018 - 29 Mayıs 2019, ss.384-385

Çelik I. , Kılıcığıl G., Güven B., Kara Z., Beşikci A. SYNTHESIS OF SOME 1H-BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS BEARING BIS-THIOSEMICARBAZIDE AND TRIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF EGFR TYROSINE KINASE International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12), Ankara, Türkiye, 26 - 29 Haziran 2018, ss.384

Çelik I. , Kılıcığıl G., Kara Z., Güven B., Beşikci A. SYNTHESIS OF SOME THIADIAZOLE/TRIAZOLE LINKED 1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF EGFR TYROSINE KINASE 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017), Ankara, Türkiye, 11 - 13 Ekim 2017, ss.249

Çelik I. , Kılıcığıl G., Beşikci A. Synthesis of Some 1H-Benzimidazoles as Inhibitors of EGFR Tyrosine Kinase ICPC 2016 : International Conference on Physical Chemistry, Kobenhavn, Danimarka, 27 - 28 Haziran 2016, cilt.10, no.6

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Proje

- Ankara Üniversitesi-BAP 17L0237006- EGFR Kinaz İnhibitörleri Olarak Triazol/Tiyadiazol Halkaları İçeren Bazı Yeni Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, 10.05.2017 - 10.05.2019 (Araştırmacı).

VIII- Diğer Bilgiler

Katıldığı Eğitim Programı

- Erciyes Üniversitesi-İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitim Programı, 22.06.2017