

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZ, YAPI AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Tuluğ KİPER

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

2007 - ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Çizelge ve Şekiller	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	4
1.2. Antiviral Etkili Benzimidazol Türevleri	40
1.3. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	53
1.4. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	58
1.4.1. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle	58
1.4.2. o-Fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle	59
1.4.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle	60
1.4.4. o-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle	60
1.4.5. o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle	61
1.4.6. 2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla	62
1.4.7. Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla	62
2. GEREÇ VE YÖNTEM	63
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	63
2.1.1. 1-Siklopentil-benzimidazol Türevlerinin Sentezleri	63
2.1.2. 2-(Amino-, izopropilamino-, bromo-, kloro-)-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	64
2.1.3. 2-Aril-1-siklopentil-benzimidazol Türevlerinin Sentezi	65
2.2. Materyal ve Yöntem	69
2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	69
2.2.1.1. Kromatografik Analizler	69
2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri	69
2.2.1.3. Elementel Analiz	69
2.2.1.4. Spektral Analizler	70

2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	70
3. BULGULAR	71
3.1. 1-Siklopentil-benzimidazol Türevlerinin Sentezi	71
3.1.1. 4-Kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (1)	72
3.1.2. 1-Siklopentilamino-2-amino-4-klorobenzen (2)	72
3.1.3. 5-Kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (3)	73
3.1.4. 5,6-Dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (4)	75
3.1.5. 5,6-Dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (5)	76
3.2. 2-(Amino-, izopropilamino-, bromo-, kloro-)-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	78
3.2.1. 5,6-Dikloro-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (6)	78
3.2.2. 2,5,6-Trikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (7)	79
3.2.3. 2,5,6-Trikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (8)	79
3.2.4. 5,6-Dikloro-2-izopropilamino-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (9)	81
3.2.5. 2-Amino-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (10)	83
3.2.6. 2-Bromo-5,6-Dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (11)	84
3.2.7. 2-Bromo-5,6-Dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (12)	85
3.2.8. 2-Amino-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (13)	87
3.2.9. 2-Amino-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (14)	89
3.3. 2-Aril-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	91
3.3.1. 4,5-Dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (15)	91
3.3.2. 4,5-Dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (15)'in Redüksiyonu	92
3.3.2.1. 1,2-Diamino-4,5-dikloro-N-siklopentilbenzen (16)	92
3.3.3.2. 1,2-Diamino-4-kloro-5-etoksi-N-siklopentilbenzen (17)	92
3.3.3. Sübstitüe aromatik aldehit türevlerinin sodyumbisülfid katım ürünlerinin sentezi	95
3.3.4. 2-Arilbenzimidazol türevlerinin (18-41) genel sentez yöntemi	95
3.3.4.1. 6-Etoksi-2-(4-florofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (18)	95
3.3.4.2. 6-Etoksi-5-kloro-2-(4-klorofenil)-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (19)	99
3.3.4.3. 6-Etoksi-5-kloro-2-(3-nitrofenil)-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (20)	101
3.3.4.4. 2-(4-Asetiloksifenil)-6-etoksi-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (21)	103

3.3.4.5. 5,6-Dikloro-2-(4-metoksifenil)-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (22)	105
3.3.4.6. 2-(4-Asetiloksifenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (23)	107
3.3.4.7. 2-(4-Florofenil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (24)	109
3.3.4.8. 2-(4-Klorofenil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (25)	111
3.3.4.9. 2-(4- <i>t</i> -Bütilfenil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (26)	113
3.3.4.10. 2-(2-Naftil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (27)	115
3.3.4.11. 2-(4-Florofenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (28)	117
3.3.4.12. 2-(4-Klorofenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (29)	119
3.3.4.13. 2-(4- <i>t</i> -Bütilfenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (30)	121
3.3.4.14. 2-(2-Naftil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (31)	123
3.3.4.15. 2-(4-Florobenzil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (32)	125
3.3.4.16. 2-(4-Klorofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (33)	127
3.3.4.17. 2-(4-Metoksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (34)	129
3.3.4.18. 2-(4-Benziloksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (35)	131
3.3.4.19. 2-(4-Asetiloksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (36)	133
3.3.4.20. 2-(3-Nitrofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (37)	135
3.3.4.20. 2-(4- <i>t</i> -Bütilfenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (38)	137
3.3.4.21. 2-(4-Siyanofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (39)	139
3.3.4.22. 2-(4- <i>N,N</i> -Dimetilaminofenil)-5-kloro-1-siklopentil- 1 <i>H</i> -benzimidazol (40)	141
3.3.4.23. 2-(2-Naftil)-5-kloro-1-siklopentil-1 <i>H</i> -benzimidazol (41)	143
3.4. Sentez Edilen Türevlerin Antimikrobiyal Etkilerinin Saptanması	144
3.5. Sentez Edilen Türevlerin Anti-HBV Etkilerinin Saptanması	148
4. TARTIŞMA	153
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	155
ÖZET	157
SUMMARY	158
KAYNAKLAR	159
ÖZGEÇMİŞ	

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, sorunlarımla yakından ilgilenen, her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

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

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nurten ALTANLAR ve anti-HBV çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mithat BOZDAYI ve öğrencisi Ersin Karataylı'ya,

Büyük fedakârlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen canım AİLEME,

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS = Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

Anti-HCMV = Anti- Human Cytomegalo Virus

AZT = 3'-Azido-3'-deoksitimidin

BD-CRB = 2-Bromo-5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol

DCCI = Disikloheksilkarbodiimid

DHFR = Dihidrofolat Redüktaz

DMF = Dimetilformamid

DMSO = Dimetilsülfoksit

DRB = 5,6-Dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol

FDA = Food and Drug Administration

FONO₂ = 5-Floro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol

HBV = Hepatit B virüsü

HCMV = Human Cytomegalo Virus

HCV NS5B RdRp = Hepatit C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase (HCV replikasyonundaki merkezi katalitik enzim)

HIV-1 = Human Immunodeficiency Virus type 1

HIV-PR = HIV-Proteaz

HSV-1 = Herpes Simplex Virus type 1

MİK = Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

MRSA = Metisiline Rezistan *Staphylococcus aureus*

NNRT1 = Nonnukleozid Reverse Transcriptase type 1

PZR Analizi = Polimeraz Zincir Reaksiyonu Analizi

RTaz = Reverse Transcriptase

TBZ = 1-(2,6-Diflorofenil)-1H,3H-tiyazolo[3,4-a]-benzimidazol

TIBO = (4,5,6,7-tetrahidro-5-metilimidazo(4,5,1-jk)(1,4)benzodiazepino-2(1H)tiyon)

TCRB = 2-Kloro DRB

VERO cells = Afrika yeşil maymun böbrek hücresi (Kidney epithelial cells extracted from African green monkey)

ÇİZELGE VE ŞEKİLLER

Denklem 1 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	56
Denklem 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	57
Denklem 3 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	59
Denklem 4 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	59
Denklem 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	60
Denklem 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	61
Denklem 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	62
Denklem 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	62
Şema 1 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	55
Şema 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	55
Şema 3 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	57
Şema 4 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	58
Şema 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	60
Şema 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	60
Şema 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	61
Şema 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	61
Şema 9 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	63
Şema 10 : Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	64
Şema 11 : Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	66
Şema 12 : Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	66
Şekil 1 : Bileşik 18 molekülünün %50 olasılıkla ORTEP çizimi	98
Şekil 2 : Bileşik 18 molekülünün birim hücre içindeki paketlenmesi	98
Şekil 3 : Hücre süpernatantından toplanan HBV DNA'nın Real Time PZR Analizi	150
Şekil 4 : Hücre kültüründe HBV üretiminin zamana göre artışı	150
Tablo 1 : Sentezlenen Benzimidazol Türevi Sonuç Bileşikler	67
Tablo 2 : Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları	147
Tablo 3 : Hepatit B virüs ekspresyonuna izin veren hepatoselüler karsinom hücre hatlarının büyüme ve deney ortamı	148

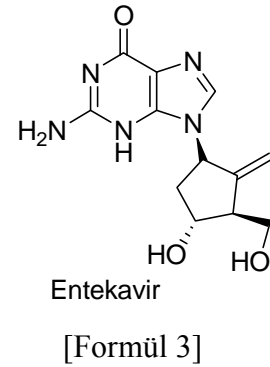
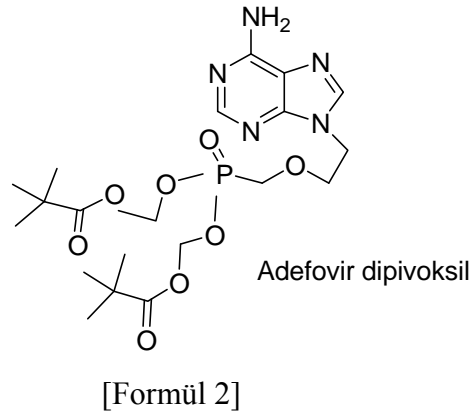
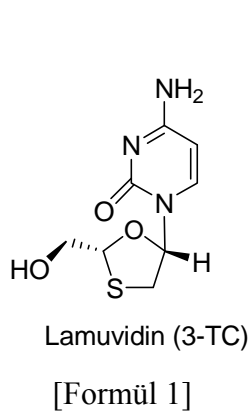
Spektrum 1 : 1 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	72
Spektrum 2 : 3 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	74
Spektrum 3 : 3 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	74
Spektrum 4 : 4 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	75
Spektrum 5 : 5 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	77
Spektrum 6 : 5 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	77
Spektrum 7 : 6 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	78
Spektrum 8 : 8 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	80
Spektrum 9 : 8 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	80
Spektrum 10 : 9 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	82
Spektrum 11: 9 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	82
Spektrum 12 : 10 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	83
Spektrum 13 : 11 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	84
Spektrum 14 : 12 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	86
Spektrum 15 : 12 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	86
Spektrum 16 : 13 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	88
Spektrum 17 : 13 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	88
Spektrum 18 : 14 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	90
Spektrum 19 : 14 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	90
Spektrum 20 : 15 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	91
Spektrum 21 : 16 ve 17 kodlu bileşiklerin HPLC-Mass spektrumu	93
Spektrum 22 : 16 ve 17 kodlu bileşiklerin HPLC-Mass spektrumu	93
Spektrum 23 : 16 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	94
Spektrum 24 : 17 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	94
Spektrum 25 : 18 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	97
Spektrum 26 : 18 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	97
Spektrum 27 : 19 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	100
Spektrum 28 : 19 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	100
Spektrum 29 : 20 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	102
Spektrum 30 : 20 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	102
Spektrum 31 : 21 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	104
Spektrum 32 : 21 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	104

Spektrum 33 : 22 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	106
Spektrum 34 : 22 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	106
Spektrum 35 : 23 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	108
Spektrum 36 : 23 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	108
Spektrum 37 : 24 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	110
Spektrum 38 : 24 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	110
Spektrum 39 : 25 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	112
Spektrum 40 : 25 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	112
Spektrum 41 : 26 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	114
Spektrum 42 : 26 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	114
Spektrum 43 : 27 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	116
Spektrum 44 : 27 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	116
Spektrum 45 : 28 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	118
Spektrum 46 : 28 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	118
Spektrum 47 : 29 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	120
Spektrum 48 : 29 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	120
Spektrum 49 : 30 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	122
Spektrum 50 : 30 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	122
Spektrum 51 : 31 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	124
Spektrum 52 : 31 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	124
Spektrum 53 : 32 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	126
Spektrum 54 : 32 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	126
Spektrum 55 : 33 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	128
Spektrum 56 : 33 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	128
Spektrum 57 : 34 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	130
Spektrum 58 : 34 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	130
Spektrum 59 : 35 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	132
Spektrum 60 : 35 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	132
Spektrum 61 : 36 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	134
Spektrum 62 : 36 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	134
Spektrum 63 : 37 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	136
Spektrum 64 : 37 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	136

Spektrum 65 : 38 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	138
Spektrum 66 : 38 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	138
Spektrum 67 : 39 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	140
Spektrum 68 : 39 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	140
Spektrum 69 : 40 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	142
Spektrum 70 : 40 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	142
Spektrum 71 : 41 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	144
Spektrum 72 : 41 kodlu bileşiğin Mass spektrumu	144

1. GİRİŞ

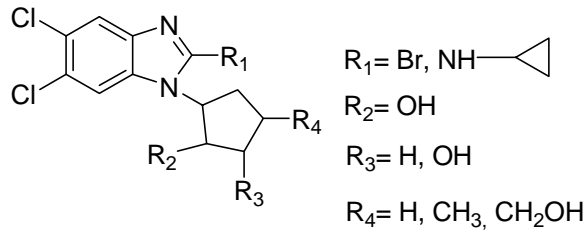
Hepatit B virüsü (HBV) akut ve kronik enfeksiyonlara neden olmakta ve dünyada ölüm sebepleri arasında 9. sırada bulunmaktadır (Mast E.E. ve ark., 1999). Ortalama 2 milyar insan HBV ile enfekte olup, bunun 350-400 milyonu kronik olarak enfekte iken 0.5-1.2 milyonu siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler kanserden ölmektedir (Lavanhy, 2004). Yeni HBV enfeksiyonları aşılar ile engellenebilir; ancak bu aşılar kronik taşıyıcılar için etkili değildir. Günümüzde mevcut ilaçlarla tedavi edilmedikleri takdirde milyonlarca kronik hepatit hastası çok büyük zarar görecektir. α -İnterferon (IFN- α), Lamivudin (3-TC) ve Adefovir dipivoksil [Formül 1,2] HBV taşıyıcıları için en önemli bileşiklerdir.



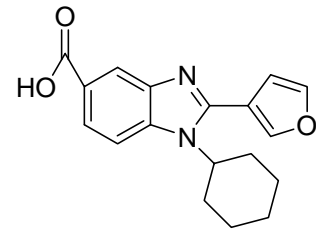
Sınırlı aktiviteye sahip olan bu ilaçların aynı zamanda önemli yan etkileri mevcuttur (Karayiannis, 2003). Entekavir [Formül 3], kronik HBV enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından 2005 yılında onaylanmıştır. Ancak Lamivudin ve Adefovir dipivoksil ile benzer etki mekanizmasına sahip Entekavirde de istenmeyen yan etkiler mevcuttur. Bu nedenle anti-HBV ilaçları immunomodulator bileşiklerle (α -interferon) kullanmak daha etkili ve daha az yan etkili sonuç almayı kolaylaştıracaktır (Hazaniki, 2004). Ancak yine de HBV enfeksiyonlarının tedavisi için yeni antiviral bileşiklerin geliştirilmesine klinik olarak büyük ihtiyaç vardır. Bunun için;

- 1) Doğal nükleozit yapı taşlarında yapılabilecek değişiklikler ile biyoizosterlerin hazırlanması.
- 2) Bilinen biyoaktif nükleozitlerde yapılan modifikasyonlar ile ön ilaçların hazırlanması ve biyolojik ortamda spesifik enzimatik etkileşmeler ile orjinal aktif bileşiğin açığa çıkması, olarak düşünülen genel yaklaşım ile aktif türevlere ulaşılabilir.

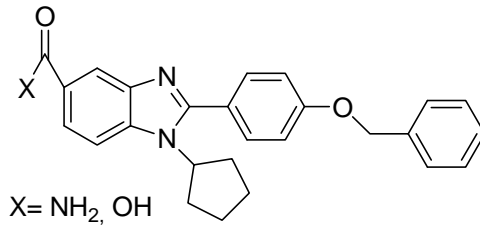
Nükleozit ve nonnükleozit yapısında çok sayıda antiviral aktiviteye sahip olan bileşik sentezlenmiştir. Bunlardan nükleozit türevlerinde baz olarak adenin veya guanin yerine biyoizosteri olan benzimidazol halkası yer alırken, nonnükleozit bileşikler arasında doğrudan bu halkayı içeren türevler mevcuttur. Bunlar arasında, anti-HBV aktivite gösteren [Formül 4]'deki bileşik (Townsend, 1996; Daluge, 1995); anti-HCV aktiviteye sahip [Formül 5]'teki bileşik ve amid türevleri (Beaulieu ve ark., 2004) (Ishida ve ark., 2006) ile [Formül 6]'daki bileşik ve 4-diarilmetoksi türevleri; anti-HCMV aktiviteye sahip [Formül 7]'deki 2-tiyobenzil türevi (Garuti ve ark., 2001) sayılabilir.



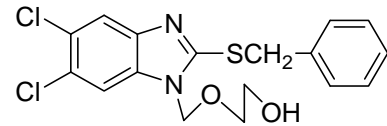
[Formül 4]



[Formül 5]



[Formül 6]



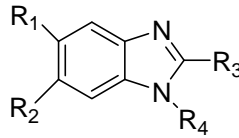
[Formül 7]

Günümüzde halen tedavide kullanılan ve antihelmentik etkinliği kanıtlanmış olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazol benzimidazol halka sistemi içeren ilaçlardır. Bu bileşiklerin özellikle immün yetersizlik durumlarında ortaya çıkan

Pneumocystis carinii'ye bağlı enfeksiyonlarda, bu mikroorganizmayı *in vitro* (Bartlett ve ark., 1992) ve *in vivo* (Barlett ve ark., 1994) ortamlarda inhibe ettiği de bildirilmektedir. Albendazol ayrıca *Cycticercosis* (Sotelo ve ark., 1990) *Echinococcosis* (Saimont ve ark., 1983) tedavisinde de terapötik olarak kullanılmaktadır.

Klinik olarak önemli bakteri türlerinin antimikrobiyal bileşiklere karşı geliştirmiş oldukları antimikrobiyal rezistans günümüzde çok önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastane patojenlerinden Metisilin'e rezistan *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonları oldukça sık görülmektedir. Benzimidazol halka sisteminde amidin grubu taşıyan türevlerin MRSA patojenine karşı *in vitro* olarak oldukça yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Göker ve ark., 2005a, 2005b, 2005c; Özden ve ark., 2005, Ateş-Alagöz ve ark., 2006).

Bu çalışmada 1-siklopentil-2-süstitüearil, amino, izopropilamino, bromo, klorobenzimidazol türevlerinin [Formül 8] sentezlenmesi, anti-HBV ve antimikrobiyal aktivitelerinin MRSA'ı da içeren patojenlere karşı *in vitro* olarak test edilmesi hedeflenmiştir.



[Formül 8]

R₁= Cl

R₂= H, Cl, OCH₂H₅

R₃ = H, Cl, Br, NH₂, NHCH(CH₃)₂, p-F-C₆H₄, p-Cl-C₆H₄, p-OCH₃-C₆H₄, p-(OCH₂-C₆H₅)-C₆H₄, p-(OCOCH₃)-C₆H₄, m-NO₂-C₆H₄, p-C(CH₃)₃-C₆H₄, p-CN-C₆H₄ , p-N(CH₃)₂-C₆H₄, 2-naftil

R₄= H, C₅H₉

1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

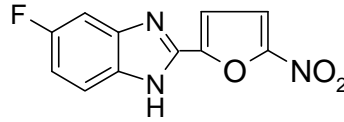
İnsanlarda hastalık yapan mikro veya makro organizmalarla tıbbi mücadele, M.Ö. 3000 yıllarına kadar uzanmaktadır. Çin tıp biliminde kayıtlı birçok bitkinin mikroorganizmalara karşı kullanıldığı görülmektedir. 19. yüzyılda Paul Erlich'in kemoterapi prensibi ile enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde hızla ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu prensibin esası, insan organizmasını etkilemeden veya ona zarar vermeden mikroorganizmanın öldürülebileceğini (germisit) veya üremesinin durdurulabileceği (germistatik) olarak belirtilmiştir. 1867 yılında fenolün antiseptik olarak kullanılması ile kemoterapötik ilaçların tedaviye girişleri günümüze kadar hızlı bir gelişme göstermiştir.

Benzimidazol halka sistemi üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir.

Abou-Shadi ve ark., (1979) 1. ve 6. konumda alkil, 5. konumda nitro grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Hisano ve ark., (1982) 2., 5(6). ve 7. konumlarda çeşitli süstitüentler içeren benzimidazol türevlerini antibakteriyel aktivite yönünden incelediklerinde, 2. konumda 2-piridil grubunun, 5. konumda metoksi, etoksi, triflorometil, nitro ve klor gruplarının etki açısından önemli süstitüentler olduğunu bildirmişlerdir. Test edilen bileşikler, mikroorganizmalara karşı 50-100 µg/ml MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri ile sınırlı bir aktivite gösterirken, 5-nitro-2-(2-piridil) benzimidazolün *E.coli*'ye karşı 10 µg/ml MİK değeri ile en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.

De Meo ve ark., (1989) 5-floro-2-(5'-nitro-2'-fural)benzimidazolün (FONO₂) [Formül 9] antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler yönünden kendisine karşılık benzoksazol analogundan daha üstün olması nedeniyle, imidazol halkasındaki -NH- grubunun bu sınıf bileşikler için biyolojik aktivitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.



[Formül 9]

Aynı araştırmacı grubu, çok sayıda sentezlemiş oldukları tiyenil, furil türevi benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşikler üzerinde yaptıkları Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) çalışması sonucunda;

- Benzimidazol halkasının 2. konumunda yeralan monosiklik heteroaromatik halkanın 5. konumundaki elektron çekici nitro grubunun varlığının,
- Tiyofen ile karşılaştırıldığında furan halkasının, benzoksazol ile karşılaştırıldığında benzimidazol halkasının aktivite için önemli olduğunu bildirmişlerdir (De Meo ve ark., 1990 ; Pedini ve ark., 1994b).

Bir başka çalışmada Pedini ve ark., (1990) 5. konumda farklı süstitüentler içeren 100 den fazla 2-(2'-furil) ve 2-(2'-tiyenil) benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşik sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Bu türlerden bazılarının kayda değer aktiviteye sahip olduğu bildirilirken, FONO₂'nin [Formül 9] ise en aktif bileşik olduğu belirtilmiştir (Bistocchi ve ark., 1984 ; De Meo ve ark., 1989). Bu türevin *Mycetes*, *Cryptococci*, *Aspergilli* ve *B. subtilis*'e karşı *in vitro* ortamdaki antimikrobiyal aktivitesini ve etki mekanizmasını *C. albicans* ile yaptıkları çalışmalar sonucunda açıklamışlardır (Bistocchi ve ark., 1984).

HPLC tekniği kullanılarak FONO₂'nin biyolojik örneklerdeki konsantrasyonu zamana bağlı olarak incelenmiş ve sonuç olarak FONO₂ 'nin hiçbir organda selektif olarak birikmeden üriner sistem aracılığı ile hızla elimine olduğu bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1991).

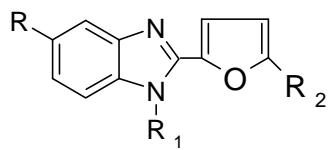
FONO₂'nin toksisitesini test etmek için ise *in vivo* araştırmalarda, karaciğer fonksiyonları için, glutamatpiruvat transaminaz (SGPT) aktivitesini, böbrek fonksiyonları için kan üre azot miktarını ölçerek, fareler üzerinde 7 günlük intraperitoneal uygulama yapılmıştır. Aynı zamanda renal proksimal tubuller lizozomlarda yüksek konsantrasyonda oluşan bir enzim olan N-asetil-β-D-glukozaminidaz'ın (βNAG) üriner aktivitesi de incelenmiştir. Sonuç olarak, FONO₂ bileşiğinin karaciğer ya da böbrekler üzerinde toksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1994a).

Daha önce bahsedilen QSAR çalışmasına dayalı olarak, sentezlenen 5. konumda -OH veya -NH₂ grupları taşıyan 2-(5'-nitro-2'-fural)benzimidazol türevlerinin, FONO₂'ye eşdeğer veya bazı mikroorganizmalara karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Fakat bu türevler *C. albicans*' a karşı inaktif bulunmuşlardır (Pedini ve ark., 1994b).

N-Glikozitler, biyolojik aktif aglikon taşıyıcısı olarak bünyelerinde öz taşıdıklarından, biyolojik aktif bileşiklerin N-glikozitlerinin kimi zaman esas bileşiğin etkisini koruması ve hatta bazen de artırması nedeniyle aynı araştırmacı grubu, sudaki çözünürlüğü artırmak üzere 2-(2'-fural)benzimidazol yapısındaki türevlerin N₁-heterozitlerini sentezlemişlerdir (Pedini ve ark., 1994c).

Benzer yapıdaki moleküllerin antilösemik aktivite (Beres ve ark., 1985; Cottam ve ark., 1985) göstermesi nedeniyle bu türevlerde antilösemik bileşikler olarak tasarlanmıştır [Formül 10]. Ancak, yapılan incelemeler sonunda;

- N₁-Glikozil türevlerinin, süstitüe olmamış türevler ile karşılaştırıldığında daha az aktif oldukları ya da hiç antibakteriyel ve antimikotik aktivite göstermedikleri bildirilmiştir.
- Benzimidazol halkasına öz molekülü katımı sonucu, sudaki çözünürlüğünün 3-20 kez artırıldığı bildirilmiştir. Buna rağmen, antilösemik testlerdeki IC₅₀ değeri için, bu çözünürlük değeri ile hala yeterli konsantrasyonu sağlayamadığı da belirtilmiştir (Pedini ve ark., 1994c).



R=H, Cl, F

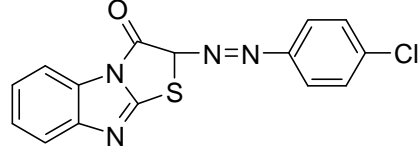
R₁=D-ribofuranoz, D-glukoz, D-galaktoz

R₂= H, NO₂

[Formül 10]

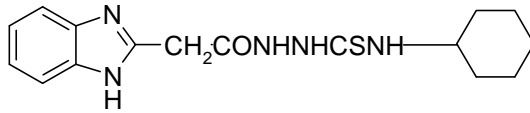
Tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-2-asetik asit türevlerinin antitüberküloz (Wei ve Bell, 1973 ; Bell ve Wei, 1976), antidepresan (Bell ve Wei, 1976) ve antimetastatik (Bell ve Wei, 1976 ; Fenichel ve ark., 1976 ; Gregory ve ark., 1981) olmak üzere çeşitli aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. Aynı zamanda tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-on türevleri antikonvülzan ve antifungal (Singh ve ark.,1978) etki de göstermektedir. Rida ve arkadaşları (1986a), tiyazolo [3,2-a]benzimidazol-3(2H)-on türevleri içerisinde aşağıda formülü verilen bileşiğin

[Formül 11] 10 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *S. aureus*'a karşı orta derecede bir aktivite gösterdiği, ancak daha sonra yapılan birtakım ileri testlerle 500 µg/ml lik dozda bile antibakteriyel aktivite göstermediği bildirilmiştir.



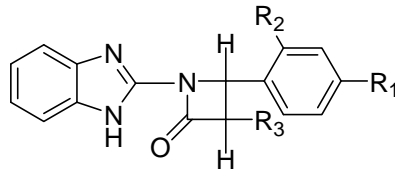
[Formül 11]

Samia ve ark., (1986) bir seri N-benzimidazol-2-il-asetil-N'-[alkil ve tiyokarbamoil] hidrazinler ve N-benzimidazol-2-il-metil-N'-alkil ve aril tiyo bileşikleri sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin özellikle *S. aureus*'a karşı daha aktif oldukları ve [Formül 12]'de görülen türevin 62 µg/ml'lik MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır.

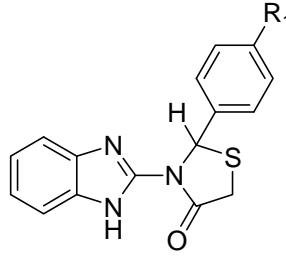


[Formül 12]

Abdel-Rahman ve ark., (1983) 2-aminobenzimidazol'ün, aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucu elde edilen ariliden-2-aminobenzimidazoller, merkптоasetik asid, kloroasetil klorür ve ftaloilglisil klorür ile siklokondensasyona tabi tutarak sırası ile azetidionlar (β-laktam) [Formül 13] ve 4-tiyazolidinonları [Formül 14] sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite incelemeleri sonucunda her iki grupta da iyi aktivite gösteren bileşiklerin olduğu bildirilmiştir.



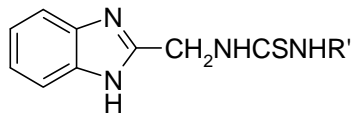
[Formül 13]



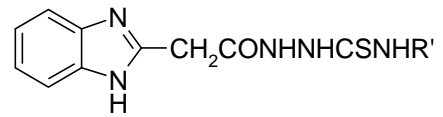
[Formül 14]

Oksikonazol ile yapısal olarak benzeyen bazı nitro-benzimidazol türevi benziloksiimino bileşiklerinin *C. tropicalis* ve *C. albicans*'a karşı antimikotik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bu bileşikler ile ilgili yapı-etki ilişkilerine (SAR) yönelik çalışmalar benzimidazol çekirdeğinin nitro gibi elektron çekici bir grup ile süstitüsyonunun biyolojik aktivite açısından önemli olduğunu göstermiştir (Garuti ve ark., 1987).

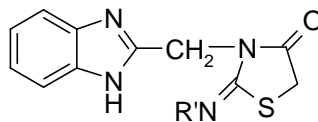
Rida ve ark., (1985; 1986b) tiyazolidinonların antimikrobiyal aktivite göstermesinden hareketle, tiyazolidinon ve benzimidazol halka sistemlerini aynı molekül üzerinde kondanse ederek sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etki tayinleri sonucunda bileşikleri *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı inaktif bulmuş, bazı bileşiklerin ise *S. aureus*'a karşı orta derecede etkili olduğunu (62-125 µg/ml MİK değeri ile) bildirmişlerdir. Ancak aşağıda formülleri görülen benzimidazollerin tiyosemikarbazid [Formül 15] ve tiyoüre [Formül 16] türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiyazolidinon [Formül 17] taşıyan türevlerden daha aktif olduğunu bildirilmiştir.



[Formül 15]



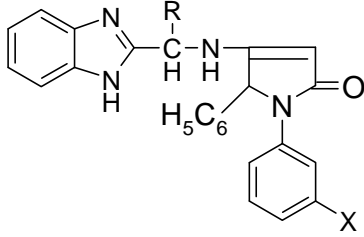
[Formül 16]



[Formül 17]

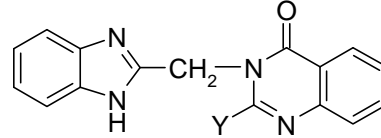
Aynı araştırmacı grubu (1986c), tiyofen (Merck, 1966), furan (Fujimoto, 1967), morfolin, piperidin ya da pirazin (Foks ve Mieczyslaw, 1978) gibi heterosiklik

halkaları süstitüent olarak taşıyan benzimidazollerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermelerinden hareketle sentezledikleri ve yan zincir olarak 1,5-dihidro-2*H*-pirol-2-on [Formül 18] ve 4-kinazolinon [Formül 19] taşıyan türevleri incelemişler ve bu türevlerin *in vitro* ortamda *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı büyüme inhibisyon zon değerlerinin antibakteriyel etki açısından kabul edilebilir olduğunu, fakat bu bileşiklerin *S. aureus*'a karşı etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.



X = CH₃, H
R = H, C₆H₅, (CH₃)₂CH-CH₂

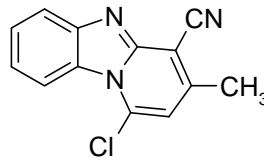
[Formül 18]



Y = CH₃, C₆H₅

[Formül 19]

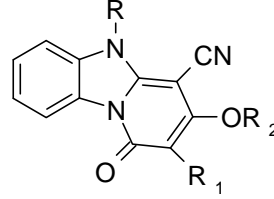
Rıda ve ark., (1988b) bir başka çalışmalarında süstitüe 3-hidroksi-1-okso-1*H*,5*H*-pirido[1,2-*a*]benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin *S. aureus*'a karşı etkilerinin tanımlanması üzerine (Soliman ve ark., 1984 ; Rıda ve ark.,1988a) 1., 2., 3. konumlarda farklı süstitüentleri taşıyan pirido[1,2-*a*]benzimidazol-4-karbonitril türevlerini sentezlemişler ve bunların antibakteriyel, antifungal aktivetelerini incelemişlerdir. Bileşikler arasında sadece 1-kloro-3-metilpirido[1,2-*a*]benzimidazol-4-karbonitril [Formül 20] 16 µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı belirgin bir *in vitro* aktivite göstermiştir. Ancak bu bileşik *E. coli*'ye karşı inaktif bulunmuştur.



[Formül 20]

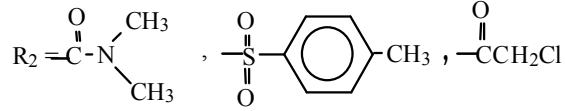
Badawey (1992), pirido[1,2-*a*] benzimidazol halka sisteminin 3 numaralı konumda OH- ve N-5 konumunda farklı süstitüentler taşıyan türevlerini [Formül 21] sentezlemiştir. Antimikrobiyal etki incelemeleri sonucunda, N-5 alkilasyonu ve 3-OH tosilasyonunun antimikrobiyal aktivite kaybına neden olduğu ve sonuçta

serbest 3-OH ve 5-NH süstitüentlerinin geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite için gerekli olduğu bildirilmiştir. 3-OH türevlerinin, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı 3-5 µg/ml MİK değerleri ile referans antibiyotiklerle kıyaslandığında çok iyi sonuçlar verdiği de bildirilmiştir.



R=H, CH₃, C₂H₅

R₁=CH₃, C₂H₅, C₆H₅, CH₂-Ø, CH(CH₃)₂, n- C₄H₉



[Formül 21]

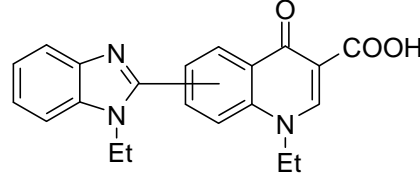
Benzimidazol halkasının 2. konumunda, tiyenil (Merck, 1966), furil (Fujimoto, 1967), pirazinil (Foks ve Mieczyslaw, 1978), piridil (Hisano ve ark., 1982), kinazolinil (Rida ve ark., 1986c), dihidropirolil (Rida ve ark., 1986c) ve tiyazolidinil (Rida ve ark., 1986b) gibi halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği bulunmakla birlikte, 2. konumda triazin ya da barbitürat halkalarını taşıyan benzimidazollerin *in vitro* *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı inaktif oldukları, Badawey ve ark., (1991) tarafından bildirilmiştir.

Habib ve ark., (1989) benzimidazol halkasının 1. konumunda triazol-5-tiyon, tiyadiazol ve tiyazolin halka sistemlerini taşıyan türevleri antimikrobiyal açıdan test ettiklerinde bu bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı 14-22 mm'lik inhibisyon zon çapı gösterdiklerini, fakat hiçbirinin referans bileşik streptomisin ile kıyaslandığında *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı daha üstün bir aktivite sağlayamadığını bildirmişlerdir.

Coburn ve ark., (1987) 5-n-açıl-2-(2-hidroksifenil) benzimidazol türevlerinin periodontal rahatsızlıklardan sorumlu *Actinomyces viscosus* ve *Bacteriodes gingivalis*'e karşı yüksek düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

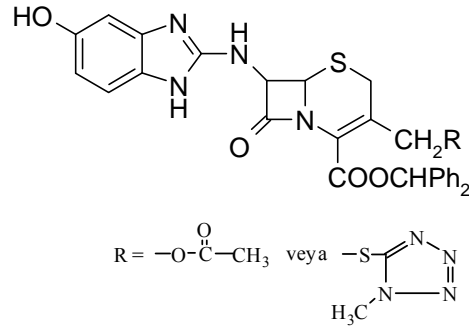
Kinolon grubu kemoterapötiklerde, 6. ve 7. konumların süstitüsyonunun antibakteriyel aktiviteyi artırdığı bilinmektedir (Fujita, 1984). Ancak, Brana ve ark.,

(1990) kinolon halkasının 6. ya da 7. konumunda benzimidazol halka sistemini taşıyan izomerlerden [Formül 22] sadece 7 analogunun *Shigella dysenteriae*'ye karşı 333 µg/ml MİK değeri ile zayıf bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



[Formül 22]

Jung ve ark., (1991) 7. konumda aminobenzimidazol halkası taşıyan sefalosporin türevlerinde [Formül 23] Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı sefotaksim ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.



[Formül 23]

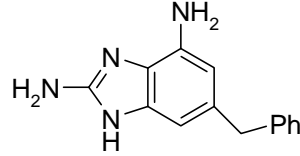
Tunçbilek ve ark., (1997) 2-anilino-1,5(6)-disübtitüe-1H-benzimidazol türevleri [Formül 24] üzerinde yaptıkları çalışmada aşağıda verilen bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı oldukça iyi aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Özellikle 2 numaralı bileşik *C. albicans*'a karşı flukonazol ile karşılaştırılabilir, *S. aureus*'a karşı ise ampisilinden çok daha iyi bir aktivite göstermiştir. N' atomu, p-klorobenzil grubu ile sübtitüe edildiğinde ise antifungal ve antibakteriyel aktivite düşmüştür.



[Formül 24]

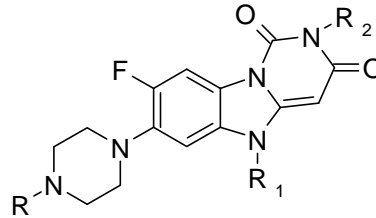
Ohemeng ve Roth, (1991) yeni dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzim inhibitörlerini geliştirmek üzere yaptıkları çalışmada, trimetoprim ve metotreksat

gibi DHFR'nin güçlü inhibitörlerinde yer alan 2,4-diaminopirimidin yapısına analog olarak 2,4-diamino-6-benzilbenzimidazol [Formül 25] ve bunun indol analogları veya bunların daha kompleks tri ya da tetrasiklik türevlerini sentezlemişler; ancak yapılan incelemeler sonucunda bu bileşiklerin istenilen etki düzeyini sağlayamadıklarını bildirmişlerdir.



[Formül 25]

Hubschwerlen ve ark., (1992) nalidiksik asit ve florokinonlara alternatif olarak pirimido[1,6-a]benzimidazol yapısında yeni bir sınıf güçlü DNA-giraz inhibitörü bileşikler sentezlemişlerdir [Formül 26]. Bu bileşiklerin norfloksasin ya da fleroksasin gibi güçlü DNA-giraz inhibitörlerinden daha az kuvvette olduğu bildirilmekle birlikte araştırmacılar, bu yeni sınıf DNA-giraz inhibitörlerinin etki mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve böylece daha güçlü türevlerin bulunabileceğini bildirmişlerdir.



R= H , Me , BOC (Butoksikarbonil)

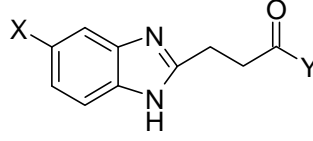
R₁= Etil veya siklopropil

R₂=H,OH,NH₂,NHBOC,NMeBOC,N(Me)₂

[Formül 26]

Güneş ve Coşar, (1992) 1H-benzimidazol-2-propanoik asit türevi bir seri bileşik [Formül 27] sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, benzimidazol halkasının 2.ve 5. konumlarından farklı süstitüsyonları takiben yaptıkları etki incelemeleri sonucunda 2. konumda ester olduğunda etil yerine metil süstitüentinin etkiyi artırdığını, 5. konumdaki klor varlığında ise etkinin azaldığını bildirmişlerdir. Bileşikler arasında N-hidroksi-3-(1H-benzimidazol-2-il)-propionamid'in, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı önemli

bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bileşiklerin hiçbirinin ketokonazolden üstün olmadığı da bildirilmiştir.

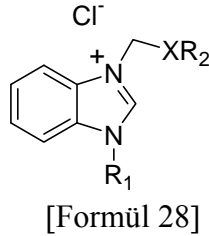


X=H, Cl

Y=OH, OCH₃, NH₂, NHOH, OC₂H₅

[Formül 27]

Pernak ve ark., (1993) 3-alkoksümetil-1-etil-, 3-alkiltiyometil-1-etil-, 3-alkoksümetil-1-butil-ve 3-alkiltiyometil-1-butilbenzimidazolium klorür yapısında bir seri bileşik sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve 3-dodesiltiyometil-1-etilbenzimidazolium klorür'ün en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiğini bildirilmişlerdir. Yine Pernak ve ark., (1994) aşağıda genel formülleri verilen [Formül 28] 1-hekzil ve 1-oktil benzimidazol türevlerini sentezleyerek bakteri ve funguslara karşı aktivitelerini test etmişler ve okiltiyometil ve desiloksümetil gruplarını taşıyan klorür analoglarında en iyi antibakteriyel aktiviteyi gözlemişlerdir.



[Formül 28]

R₁=C₆H₁₃, C₈H₁₇

R₂= C₂H₅, C₄H₉, C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₂₁,

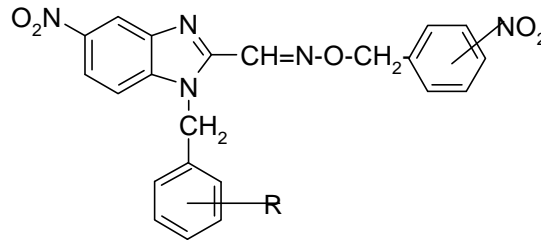
C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃

X= S, O

Pernak ve ark., (1997) yaptıkları diğer bir çalışmada kuaterner amonyum bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinden hareketle sentezlemiş oldukları yeni 1-benzilbenzimidazolium klorürlerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. QSAR çalışması sonucunda, MİK değerlerinin kuaterner azot atomundaki süstituentlerin çeşidine ve büyüklüğüne bağlı olduğunu, en uygun alkilin ise 9-12 arasında karbon atomu içerdiğini ve bileşiklerin hidrofobikliği ile antimikrobiyal aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.

Diğer bir çalışmada ise Pernak ve ark., (2001) sentezlemiş oldukları bileşikler arasında N,N' -bis[3-(1-alkoksümetil)piridinyumklorür]metilendiamin, 1-undesikloksümetil-3-(1-benzimidazolmetilamino)piridinyum, 1-undesikloksümetil- ve 1-dodesikloksümetil-3-[1(benzotriazol-1-il)metilamino] piridinyum klorürün, benzalkonyum klorürün aktivitesine benzer geniş bir antibakteriyel spektruma ve güçlü bir aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Molekülde iki kuaterner amonyum parçasına sahip bileşiklerin bakteri ve mantarlara karşı güçlü aktiviteye sahip olduklarını, molekülünde 4 veya 5 azot atomu taşıyan ve molekül ağırlığı 445 den daha yüksek olan piridinyum tuzlarının ise güçlü biositler olduğunu bildirmişlerdir.

Hrelia ve ark., (1993) yine antimikotik aktiviteye sahip 5-nitro-benzimidazol [Formül 29] ve indol türevi bileşikler sentezleyerek, *Salmonella typhimurium* 'un iki farklı türü üzerinde, bunların genotoksisitelerini araştırmışlardır. Kimyasal yapı ile mutajenik aktivite arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, yüksek mutajenik aktivite için oksim grubuna bağlı fenil halkasında nitro grubunun gerektiği, buna karşılık halojenlerin ise olmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bakteriyal enzim sistemleri tarafından yapılan metabolizmanın, genotoksisitesinin belirmesinde önemli olduğu ve bu türevlerin mutajenik aktivitesinin, klasik bakteriyal nitroredüktaz enzimi ile aktivasyona bağlı olduğu da bildirilmiştir. N-1 konumunda yer alan, benzil grubunda süstitüent taşımayan türev, oldukça etkili olarak bulunmakla birlikte, türevlerin yeterince selektif ve güvenli olmadıkları da bildirilmiştir.

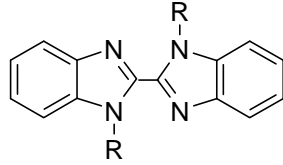


R=H , 4-Cl , 2,4-Cl , 4-F

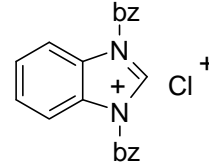
[Formül 29]

Küçükbay ve ark., (1995) benzimidazol, benzotiyazol ve imidazol yapısında bileşikler sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Benzotiyazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilere karşı çok etkili olduğu bildirilmekle birlikte,

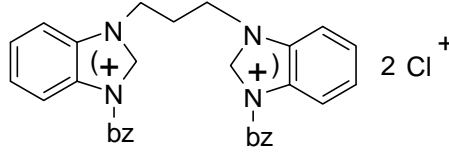
aşağıda formülleri verilen [Formül 30a-c] bazı benzimidazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı önemli antibakteriyel aktivite gösterirken, bileşiklerin hiçbirisinde Gram-negatif bakterilere karşı önemli bir etki bulunmamıştır. Araştırmacılar, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin bakteri hücre duvarı yapısı ile ilgili olabileceği sonucuna da dikkat çekmişlerdir.



[Formül 30a]

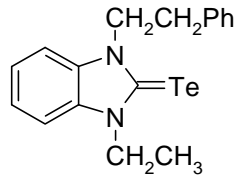


[Formül 30b]

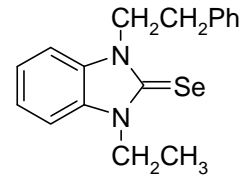


[Formül 30c]

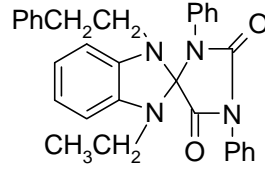
Yine Küçükbay ve ark., (2003) yeni bir seri benzimidazol türevi bileşikler sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiklerden; yapısında tellur taşıyan bileşik [Formül 31a] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-negatif bakterilerden *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı tek etkili bileşik; selenyum taşıyan bileşik [Formül 31b] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-pozitif bakterilerden *S.aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı en etkili; spiro yapısı taşıyan bileşik [Formül 31c] ise 50 µg/ml MİK değeri ile *C.albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı en etkili bileşik olarak bulunmuştur.



[Formül 31a]



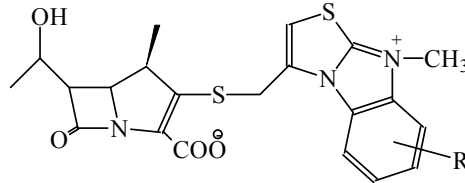
[Formül 31b]



[Formül 31c]

Göker ve Kuş, (1995) 2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5(6)-kloro-1H-benzimidazolün orta şiddette antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiğini ve bu molekül üzerinden hazırlanan N¹-süstitüe türevlerde ise aktivitenin bir miktar daha arttığını bildirmişlerdir.

Kuaterner amonyum bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal ve antifungal aktivitelere sahip olduğu literatürde yer almaktadır (Okazaki ve ark., 1997). Oh ve ark., da (1995) tiyazolo[3,2-a]benzimidazol yapısı taşıyan 1β-metil karbapenem analoglarından özellikle kuaterner amonyum grubu taşıyan türevlerde [Formül 32] *E. coli* ve *Enterobacter cloacae*'ye karşı aktivitenin arttığını bildirmişlerdir. Nitro grubu taşıyan türevlerde ise antibakteriyel aktivitenin hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterilere karşı azaldığı da bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada süstitüentin bazisitesinin aktiviteyi önemli ölçüde etkilediğine de değinilmiştir (Kim ve ark., 1989).

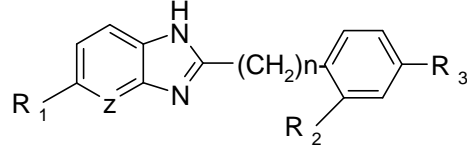


R=H, CH₃, NO₂

[Formül 32]

Özden ve ark., (1995) ve Ertepinar ve ark., (1995) daha önce antibakteriyel aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol [Formül 33] ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı aktivitenin R₃ konumunda lipofilik süstitüentler ile arttığı ve ideal lipofilik karakterin (log P) 4.9 civarında olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra elektron çekici süstitüentlerin etkiyi azalttığı; R₃ konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı aktivitenin arttığı; bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı aktivitenin azaldığı; R₂ konumunda daha az lipofilik karakterde süstitüentler

yer aldığında ise *P. aeruginosa*' ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.



$R_1 = \text{H, Cl, CH}_3, \text{NO}_2$

$R_2 = \text{H, OCH}_3, \text{CH}_3$

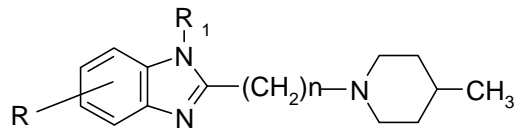
$R_3 = \text{H, Cl, Br, F, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5, \text{NO}_2, \text{C}(\text{CH}_3)_3$

$Z = \text{CH, N}$

$n = 0, 1$

[Formül 33]

Kuş ve ark., (1996) benzimidazol halkasının 2. konumda piperidin halkası taşıyan bir seri bileşik sentezleyerek, bunların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemiştir. Bu türevler [Formül 33] içerisinde $n=0$, $R=H$ ve $R_1=$ benzil veya $R_1=$ p-florobenzil olan türevlerin ketokonazol kadar aktif olmamakla birlikte $12.5 \mu\text{g/ml}$ MİK değerleri ile *C. albicans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, N¹ atomunun, benzil veya p-florobenzil grupları ile süstitüsyonunun antifungal aktiviteyi artırdığını, iki heterosiklik halka arasındaki metilen zincirinin ise antifungal aktivitenin azalmasına neden olduğunu ve aynı zamanda benzimidazolün 5(6). konumundaki Cl atomunun bu seri bileşiklerde *in vitro* antifungal aktiviteyi artırmadığını da bildirmişlerdir.



$n = 0, 1$

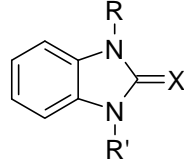
$R = 5(6)\text{H}, 5(6)\text{Cl}, 5\text{-Cl}, 5(6)\text{CH}_3, 5(6)\text{COOMe}, (5\text{H}-6\text{Cl})$ veya $(5\text{-Cl}; 6\text{-H}),$
 $(5\text{-H}; 6\text{-Me}),$ veya $(5\text{-Me}; 6\text{-H})$

$R_1 = \text{H},$ benzil, p-florobenzil, m-klorobenzil, p-klorobenzil

[Formül 34]

Çetinkaya ve ark., (1996) 16 grup elementleri (O, S, Se, Te) ve olefinlerden hareketle sentezledikleri benzimidazol ve imidazolidin içeren siklik ürelerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Aşağıda formülleri yer alan [Formül 35]

benzimidazol türevleri Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *S. aureus*'a karşı 25-400 µg/ml arasındaki MİK değerleri ile antimikrobiyal etki göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbirisi Gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.



R,R'=CH₃,X=Se

R,R'=C₂H₅,X=S

R,R'=C₂H₅,X=Se

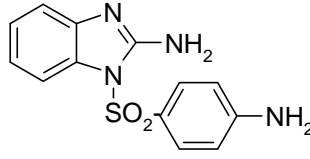
R=CH₃,R'=C₂H₅,X=S

R = CH₃ , R' = C₂H₅, X = S

[Formül 35]

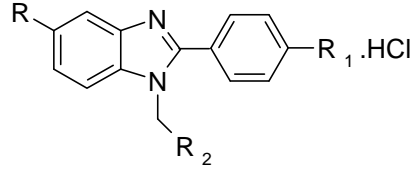
Demirayak ve ark., (1995, 1996) 2-aril-4-hidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ve 1-süstitüe 3-arilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinde önemli bir antifungal ve antibakteriyel aktiviteye rastlanmadığını bildirmişlerdir.

Benvenuti ve ark., (1997) 1*H*-benzimidazol-2-il-amin ve 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il-aminin benzensülfonil türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal, antifungal ve genotoksik aktivitelerini incelediklerinde, 2-aminobenzimidazollerin N¹ atomundan 4-nitro ya da 4-aminobenzen-sülfonil ile süstitüe edildiğinde orta derecede bir antibakteriyel aktivite gözlediklerini bildirmişlerdir. Yapıca sülfonamidleri andıran ve aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 36] 25 µg/ml MİK değeri ile *B. subtilis* ve 200 µg/ml MİK değeri ile de *S. aureus*' a karşı sülfametoksazol (sırası ile MİK değerleri 12 µg/ml ve 25 µg/ml) ile kıyaslanabilir olduğu ve sülfanilamitten ise (sırası ile MİK değerleri 200 µg/ml ve >200 µg/ml) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Adı geçen bileşiklerin hiçbirisi, 200 µg/ml lik maksimum konsantrasyonda fungus ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivite göstermemiştir. Bu bileşikler ile ilgili olarak yapılan QSAR çalışması sonucunda ise, 2-aminobenzimidazol türevlerinin metilasyonunun genotoksisiteyi artırdığı ve buna paralel olarak da 1-metil-2-aminobenzimidazol türevinin ise en yüksek mutajenik aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, 2. konumdan amino grubunun süstitüsyonu ile de mutajenite de önemli bir azalma olduğu, fakat bununla beraber antibakteriyel aktivitenin de sınırlandırıldığı bildirilmiştir.



[Formül 36]

Ersan ve ark., (1997a) 1-(dialkilaminometil)-2-(p-süstitüe fenil)-5-süstitüe benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Aşağıda genel formülleri yer alan [Formül 37] türevler içerisinde 1-(diethylaminometil)-2-(4-kloro-fenil)-5-nitro-benzimidazol hidroklorürün en iyi aktiviteye sahip olmakla birlikte, sentezlenen bazı analogların da streptomisin ile kıyaslandığında Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı eşdeğer ya da daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



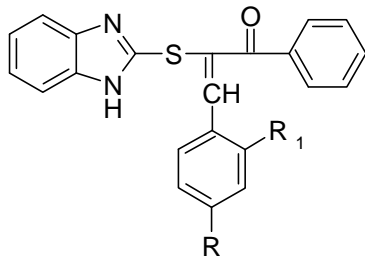
R=CH₃, OCH₃, NO₂

R₁=CH₃, OCH₃, NO₂, Cl

R₂= N(CH₂)₂, N(CH₂)₃, N(CH₂)₄, N(Et)₂

[Formül 37]

Yine Ersan ve ark., (1997b) 2-merkaptobenzimidazol türevlerinin oldukça iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasından (Rida ve ark., 1986b) hareketle, β-[(2-benzimidazolil)tiyo]-β-benzoil stiren türevi bileşikler [Formül 38] sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin 12.5-50 µg/ml MİK değerleri ile, ampisilin sodyum ve klotrimazolden daha az olmakla birlikte Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.

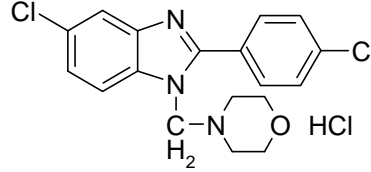


R=H, OH, OCH₃, OC₂H₅, Cl, NO₂, NH-Ac

R₁=H, OCH₃, OC₂H₅, Cl, NO₂, H

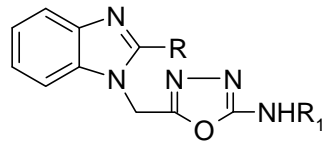
[Formül 38]

Uzunoglu ve ark., (1997) 1,2,5-trisübsitüe benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelediklerinde aşağıda formülü verilen bileşiğin [Formül 39] *C. parapsilosis*'e karşı referans bileşik klotrimazolden daha yüksek, *C. albicans*'a karşı ise eşdeğer etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı bileşiğin Gram-pozitif bakterilere karşı gentamisin ve streptomisinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.



[Formül 39]

Habib ve ark., (1997a) benzimidazol türevlerinin oldukça geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahip olmasından hareketle (Ife ve ark., 1989) bir seri oksadiazol-1-il-benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal incelemeler sonucu 1. konumda oksadiazol halkası taşıyan aşağıda genel formülü verilen [Formül 40] bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. 1. konumda triazolo çekirdeği taşıyan türevlerde yapmış oldukları incelemeler sonucu antimikrobiyal aktiviteye rastlanmakla birlikte, bu aktivitenin standart olarak kullanılan antibiyotiklerden daha üstün olmadığını bildirmişlerdir.

R=CH₃, C₂H₅R₁= n-C₄H₉, C₆H₁₁, CH₂C₆H₅, n-C₃H₇

[Formül 40]

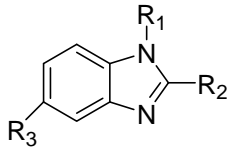
Aynı araştırmacı grubu diğer bir çalışmada ise (1997b), sentezlemiş oldukları tiyazolil benzimidazol ve benzimidazolil-tiyazolo[4,5-d]pirimidinlerin *in vitro* antibakteriyel, antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, test edilen bileşiklerin *Aspergillus niger* (MİK<50) ve *Penicillium* türlerine (MİK<50 - <25 µg/ml) karşı oldukça etkili oldukları bildirilmiştir.

Devadas ve ark., (1997) imidazol sübsitüe dipeptid amid yapısındaki bileşiklerde, imidazol halka sisteminin benzimidazol gibi daha az bazik heterosiklik

halkalar ile yer deđiřtirilmesinin antifungal aktivitede azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Berg ve ark., (1986) aktif benzimidazoller arasındaki tiyabendazol, fuberidazol, karbendazim, benomil, mekarbenzid, sipendazolün düşük konsantrasyonda hücre bölünmesini inhibe ederek fungostatik, yüksek dozlarda ise fungusid etkili olduklarını bildirmişlerdir.

Cryptococcus neoformans, AIDS'li hastalarda sistemik mikozise neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde i.v. yolla kullanılan ve bilinen en toksik antibiyotiklerden olan amfoterisin B dışında fazlaca bir alternatif olmaması nedeni ile oral kullanıma uygun ve toksik olmayan yeni antikriptokokkal bileşiklere ihtiyaç vardır. Antihelmentik aktivitesi iyi bilinen ve halen piyasada da bulunabilen benzimidazol türevlerinin (Berg ve ark., 1986) fırsatçı mantar *C. neoformans*'a karşı etkisi *in vitro* ortamda ve amfoterisin B ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. *C. neoformans*, C-2 de karbamat yerine tiyazol halkası taşıyan tiyabendazole karşı dirençli iken, karbamat yapısında benzimidazol olan parbendazole duyarlı olduğu bildirilmiştir. Fenbendazolün [Formül 41] test edilen bileşikler içerisinde en güçlü ve etkisi amfoterisin B'den iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Cruz ve ark., 1994).



[Formül 41]

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

Davidse ve Flach, (1978) tiyabendazol ve karbendazimin kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen mitoz bölünmenin güçlü inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

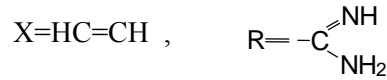
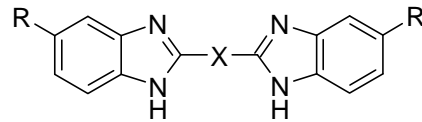
G. lamblia, diyare salgınlarının başlıca nedenidir. Metronidazol, kinakrin ve furazolidon bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak mevcut yan etkileri, normal bağırsak florasını etkilemeleri, yüksek absorpsiyonları, intestinal enfeksiyonlara karşı etkilerinin sınırlı olması ve kuvvetli karsinojenezis etkileri nedeni ile Edlind ve ark., (1990) antihelmentik etkinliği olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazolün [Formül 41], *G. Lamblia*'ya karşı etkinliğini incelemişlerdir. Mebendazol bağırsaktan absorbe olmaması nedeniyle intestinal enfeksiyon tedavisi için son derece uygundur. Aynı zamanda mebendazol oldukça az yan etkiye sahiptir ve normal bağırsak florasına karşı etkisizdir. Albendazol kısmi olarak absorbe olur ve nonintestinal helmint formlarına da etkilidir. Metronidazol ve kinakrin için IC₅₀ değerleri sırası ile 1.5 µg/ml ve 0.2 µg/ml iken, araştırmacıların incelemeleri sonucunda albendazol 0.031 µg/ml ve mebendazolün 0.045 µg/ml IC₅₀ değerleri ile son derece yüksek aktiviteye sahip olarak bulunmuşlardır. Albendazol ve mebendazol, metronidazolden 30-50 kez, kinakrinden de 30-40 kez daha aktif bulunmuştur. Tiyabendazol (IC₅₀ = 3.9 µg/ml) bir nonkarbamat benzimidazol olarak daha az aktif bulunmuştur.

P. carinii, AIDS gibi immün sistemin yetersizliği sonucu ortaya çıkan hastalıklarda sıklıkla enfeksiyonlara neden olmaktadır. Tedavide mevcut kullanılan ilaçların (pentamidin ve trimethoprim-sülfametoksazol gibi) yan etkileri nedeniyle özellikle AIDS'li hastalarda, *P. carinii* pnömoninin hem profilaksisi hem de tedavisi için yeni ilaçlara gereksinim vardır. Benzimidazol türevlerinin, diğer mikroorganizma mikrotubullerine karşı etki gösterdiğinin bilinmesi (Edlind ve ark., 1990) ve bu türevlerin [Formül 41] helmintlere karşı yüksek inhibitör aktivite göstermesi ve memeli hücrelerine karşı düşük toksisiteli olmaları nedeni ile, Bartlett ve ark., (1992) bu bileşikleri *P.carinii*'ye karşı test etmişlerdir. Test edilen ilaçlar içerisinde parbendazolün 0.1 µg/ml konsantrasyon ile en etkili türev olduğu ve tiyabendazolün ise ancak 10 µg/ml konsantrasyonda etki gösterdiği bildirilmiştir. Albendazol 0.5 µg/ml, diğer bileşikler ise 1 µg/ml konsantrasyonda etkili bulunmuşlardır. 2. konumda karbamat taşımayan iki türevin (benzimidazol ve

tiyabendazol) diğer türevlere göre 10 kat daha az etkili olduğu ve bileşikler arasındaki etki şiddeti farklılığının ise 5. konumdaki süstitüente bağlı olduğu bildirilmiştir.

Bartlett ve ark., (1994) antihelmentik olarak yaygın kullanıma sahip albendazolün *P. carinii*'ye karşı etkisini incelediklerinde, bunun 300-600 µg/ml/gün doz ile tedavi edilmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında, %90 dan fazla oranda *P. carinii* enfeksiyonunu tedavi ettiğini ve *P. carinii*'nin neden olduğu pnömoninin hem profilaksisi hem de tedavisi için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

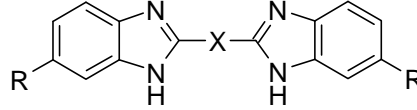
Bell ve ark., (1993) proteaz inhibitörleri ve DNA'ya bağlanan bileşikler olarak bilinen dikasyonik süstitüe bis-benzimidazol yapısındaki türevlerin *G. lamblia*'ya karşı *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı-etki incelemeleri esnasında, anti giardiyal aktiviteleri ile, DNA ya bağlanma ve giardiyal topoizomeraz II enzim inhibisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. İncelemeler sonunda, giardiyal topoizomeraz II'nin inhibisyonu ile bu bileşiklerin DNA ya bağlanma yetenekleri arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Aşağıda formülü yer alan [Formül 42] üç bileşiğin anti giardiyal aktivitesinin günümüzde bu amaçla tedavide kullanılan kinakrin HCl ve metronidazolle kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir.



[Formül 42]

Fairley ve ark., (1993) bis(amidinobenzimidazol) yapısı ile aromatik gruplara bağlı çeşitli halkalı yapıları aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri türevlerin [Formül 43] termal denaturasyon ve viskozite yöntemleri ile DNA ve nükleik asit homopolimerlerine bağlanma özelliklerini araştırmışlardır. İncelemeleri

sonucunda; benzimidazol halkalarını birbirine bağlayan metilen zincirinin iki tane olması halinde molekülün esnekliğinin artmasına bağlı olarak DNA'ya bağlanma afinitesinin daha yüksek olduğunu, imidazol azotlarından dolayı oluşan hidrojen bağı ve katyonik süstitüentlerden kaynaklanan elektronik etkiler nedeniyle nükleik asit afinitesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



X = CH₂, (CH₂)₂, -CH=CH- (trans), butan,
(CH₂)₃, 1,3-fenilen vb.

R = Amidin, imidazolin, amin, nitro
morfolin, aminometil vb.

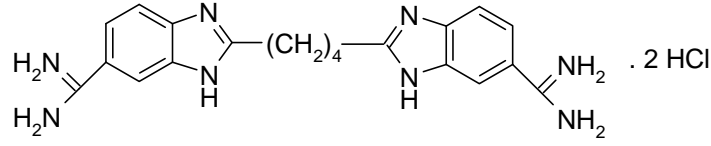
[Formül 43]

Dikasyonik moleküllerin DNA'ya bağlanma dereceleri ile antimikrobiyal (Fairley ve ark., 1993) ve anti giardiyal (Bell ve ark., 1993) aktiviteler arasındaki ilişkinin bildirilmiş olmasından hareketle, Tidwell ve ark. da (1993) yukarıda formülleri görülen [Formül 43] bileşiklerin etkisini ratlarda *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoniye karşı denemişler ve 1,4-bis[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]butanın, pentamidinden çok daha aktif ve daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir.

Dykstra ve ark., (1994) dikasyonik bisbenzimidazollerin, memeli topoizomerazlarını etkilemeksizin *P. carinii*'den izole edilen Tip I ve Tip II topoizomeraz enzimlerini selektif olarak inhibe ettiklerini ve bu nedenle de AIDS'li hastalarda sıkça rastlanan *P. carinii* pnömonisinin tedavisinde etkili terapötik bileşikler olarak ümit verici olduklarını bildirmişlerdir.

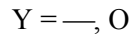
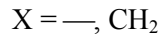
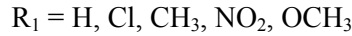
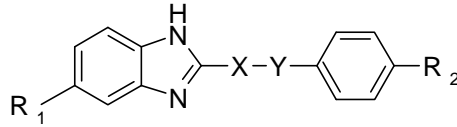
Benzimidazol-reseptör kompleksleri hakkında bilgi elde etmek üzere, alkil veya alkenil grupları süstitüe simetrik dikasyonik benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. Lombardy ve ark., (1996) bütün sentezini yaptıkları bisbenzimidazol türevlerinin, dört veya daha fazla Adenin-Timin baz çifti sırasından oluşan DNA örneklerine güçlü bir şekilde bağlanırken, Guanin-Sitozin'ce zengin DNA ya da RNA'ya daha az miktarda bağlandığını

bildirmişlerdir. Aşağıda formülü görülen türev [Formül 44], anti *P. carinii* bileşik olarak daha ileri klinik denemelere aday gösterilmektedir.



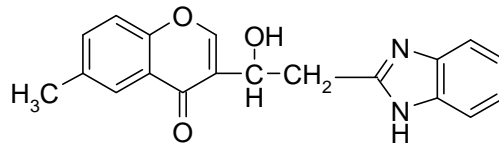
[Formül 43]

Geban ve ark., (1996) tüberkülostatik aktiviteleri önceden test edilmiş (Gümüş ve ark., 1989) 2,5-disüstitüe benzimidazol türevleri [Formül 45] üzerinde yapmış oldukları yapı-etki çalışmaları sonucunda R_2 konumunda hacimli süstitüentler bulunduğunda inhibitör aktivitenin arttığını, bununla birlikte R_1 konumunda elektron çekici süstitüentler yer aldığındaki ise, bu özelliğın inhibitör etki şiddetinin artmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



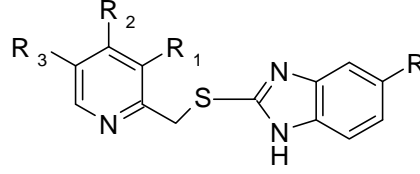
[Formül 45]

Gasparova ve Lacova, (1997) 3-formil kromonlar ile aktif metil grubu taşıyan 2-metilbenzimidazol, 2-metilbenzotiyazol ve 3-(R^2 - CH_2 -)-2-metilbenzotiyazolium halojenürlerin kondensasyonu sonucu elde ettikleri türevlerin antimikobakteriyel aktivitelerini *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium fortuitum*'a karşı denemişlerdir. Aşağıda formülü yer alan [Formül 46] benzimidazol türevinin referans bileşik izoniazitten daha iyi olmamakla birlikte, 0.6×10^{-4} M'lık MİK değeri ile etkili olduğu bildirilmiştir.



[Formül 46]

Sjöström ve ark., (1997) benzimidazollerin sülfid analoglarının [Formül 47], proton pompası inhibitörü olarak *in vitro Helicobacter spp.*'e karşı selektif antibakteriyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R=H, OCH₃, OCHF₂

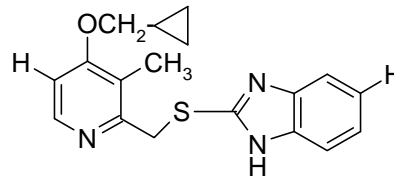
R₁=CH₃, OCH₃

R₂=O(CH₂)₃OCH₃, OCH₃, OCH₂CF₃

R₃=H, CH₃

[Formül 47]

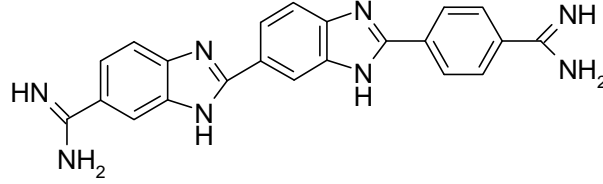
Kühler ve ark., (1998) 2-[[2-(piridil)metil]tiyo]-1*H*-benzimidazollerin *in vitro* anti *Helicobacter pylori* bileşikler olarak yapı-etki ilişkilerini (SAR) ve *in vivo* yararlılıklarını değerlendirmişlerdir. Piridil halkasının 4. konumunda daha lipofilik ve hacimli yapıda sübstitüentlere sahip olan bileşiklerin genellikle daha düşük MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucu potent olarak bulunan bileşiklerden bir tanesi [Formül 48] *in vivo Helicobacter felis* ile enfekte farelerde test edilmiş ancak; bu modelde net bir antibakteriyel aktivite gözlenmemiştir. Bunun yerine güçlü asit sekresyonu inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir. Bu bulgudan hareketle, metil tiyo bileşiğinin *in vivo* proton pompa inhibitörü olan metil sülfenil türevine okside olduğu ve bu yüzden yeni anti *Helicobacter pylori* terapötikleri geliştirmek için metabolik aktivasyonu önleyecek yapısal değişiklik olması gerektiği bildirilmektedir.



[Formül 48]

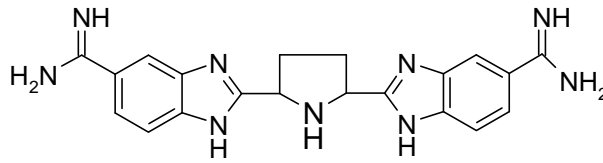
Poeta ve ark., (1998) sentezledikleri bir seri 2-fenil benzimidazol türevleri içerisinde [Formül 49]'da gösterilen dikatyonik amidin türevinin *in vitro* olarak *C.*

albicans ve *C. glabrata*'ya karşı sırasıyla 0.78, <0.09 µg/ml MİK değeri ile flukonazol ve amfoterisin B'ye yakın aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

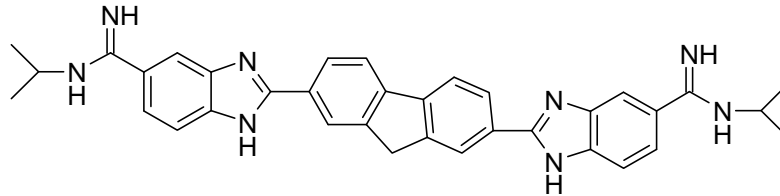


[Formül 49]

Poeta ve ark., (1999) dikasyonik bisbenzimidazol türevlerinden [Formül 50] ve [Formül 51]'deki bileşiklerin flukonazole dirençli *Candida albicans* suşları dahil *C. neoformans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* gibi bir çok *Candida* türüne karşı nM konsantrasyonlarda antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

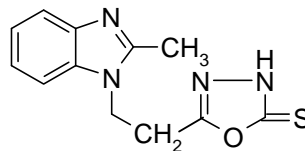


[Formül 50]



[Formül 51]

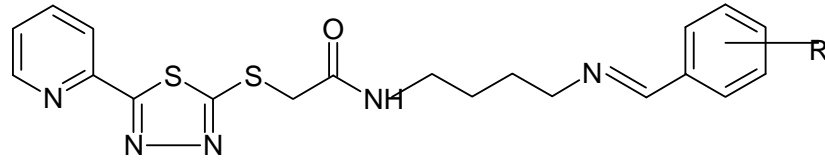
El-Masry ve ark., (2000) tarafından 5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)etil]-[1,3,4]-oksadiazol-2(3H)-tanyonun [Formül 52] antimikrobiyal aktivitesi *B. cereus*, *E. coli*, *S. cerevisiae* ve *A. niger*'e karşı denenmiş ve *B. cereus*'a karşı çok iyi aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.



[Formül 52]

Mamolo ve ark., (2001) [5-(piridin-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-iltiyo] asetik asit ariliden-hidrazid türevi bileşikler sentezlemiş ve bunların *in vitro* olarak

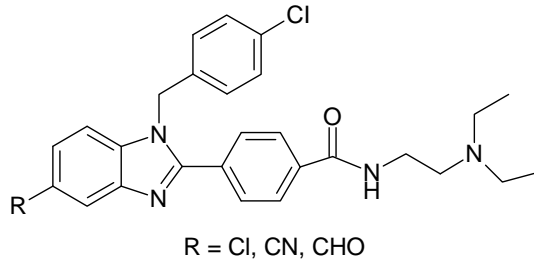
antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir [Formül 53]. Bütün sentezlenen bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium*'a karşı zayıf etki gösterdikleri saptanmıştır. Standart madde olarak da izoniazit, rifampisin ve siprofloksasin kullanılmıştır. Bu bileşiklerden bazılarının (R: 4-Cl ; 2-Br ; 4-Br ; 3-F) *M. tuberculosis*'e, bazılarının (R: 4-Br ; 2-F ;) *M. avium*'a karşı daha iyi bir aktivite gösterdikleri bildirilmiştir.



[Formül 53]

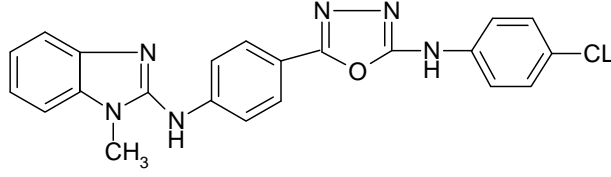
Navarrete-Vazquez ve ark., (2001) ise sentezledikleri bir seri 1,5 ve 6-sübstitüe-2-triflorometilbenzimidazol analoglarının antiprotozoal açıdan albendazol ve metronidazolden daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

Göker ve ark., (2001) 2-fenil-N-karboksamido-1H-benzimidazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda benzimidazol halkasının 5. konumuna klor, siyano, aldehit gibi elektron çekici grupların ve 1. konumuna p-klorobenzil grubunun getirilmesi ile antifungal etkinin arttığını, [Formül 54]'deki molekülün ise *Candida albicans*'a karşı flukonazole yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



[Formül 54]

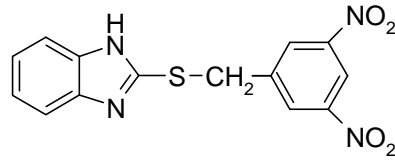
Nofal ve ark., (2002) bir seri 2-sübstitüe-1-metil benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak *B. subtilis*, *E. coli*, *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı test etmişlerdir. Standart madde olarak da gentamisin ve ampisilin kullanılmıştır. Sadece [Formül 55]'de gösterilen bileşiğin *E. coli*'ye karşı çok iyi bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



[Formül 55]

Andrzejewska ve ark., (2002) 2. konumda triflorometil, pentafloroetil ve 2-tiyoetilaminodimetil grupları ile süstitüe çeşitli halojen taşıyan benzimidazol türevleri sentezleyerek bu bileşiklerin antiprotozoal aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerin hepsinde *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Trichomonas vaginalis*'e karşı albendazol ve metranidazol ile karşılaştırılabilir kayda değer bir antiprotozoal aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Klimesova ve ark., (2002a) 2-aralkilsülfanilbenzimidazol türevlerinin *Mycobacterium* türlerine karşı *in vitro* aktivitelerini araştırmışlardır. 3,5-Dinitro türevi [Formül 56] *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*'a karşı 4-8 µmol/L MİK değeri ile standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite bulunmuş ancak bileşiğin yüksek sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir.

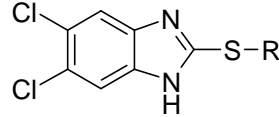


[Formül 56]

Aynı araştırmacı grubu (2002b), yukarıda verilen bileşikte benzimidazol halkasının 5. konumda metil grubu taşıyan 2-alkilsülfanilbenzimidazol türevlerini sentezlemişler ve bu bileşiğin *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*'a karşı standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Yapı etki çalışmaları sonucunda, alkil sülfanil kısmının antitüberkülostatik aktiviteden sorumlu olduğunu, benzil halkasına elektron çekici gruplar takıldığında ise aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.

Kazimierczuk ve ark., (2002) sentezlemiş oldukları 5,6-dinitrobenzimidazol, 2-tiyoalkil- ve tiyoaril-süstitüe benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal aktivite yönünden test etmişlerdir. [Formül 57]'deki 1 ve 2 numaralı tiyoalkil türevleri immün sistemi baskılanmış hastalarda ve trimetoprim-

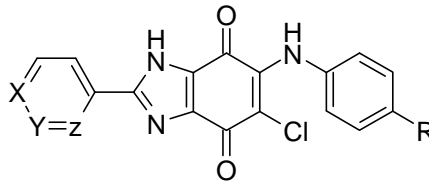
sülfametoksazol dışında birçok antimikrobiyal bileşiğe (β -laktam antibiyotikler, 3. kuşak sefalosporinler, kinolonlar, aminoglikozidler) dirençli nazokomial patojen *Stenotrophomonas maltophilia* nesline karşı 50-400 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile kayda değer aktivite göstermiştir. Ayrıca Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı da metronidazol ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde etmişlerdir. Test edilen bileşikler içerisinde 3 numaralı bileşik *Giardia* ve *Entamoeba*'ya karşı en belirgin antiprotozoal aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.



- | | | |
|---|----|--|
| 1 | R: | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ |
| 2 | R: | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ |
| 3 | R: | p-nitrobenzil |

[Formül 57]

Ryu ve ark., (2003) 2,5-disübstitüe-6-arilamino-4,7-benzimidazoldion yapısında bileşikler sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini test etmişlerdir. Bu bileşikler arasında 6-arilamino-5-kloro-2-(2-piridil)-4,7-benzimidazoldion türevleri [Formül 58] *Candida* türleri ve *Aspergillus niger*'e karşı güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Molekülde bulunan 6-arilamino grubunun antifungal aktiviteden önemli ölçüde sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.



X=Y=CH

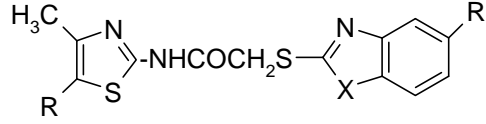
Z=N

R=F,Cl,Br,I,CH₃,OCH₃,OCH₂CH₃

[Formül 58]

Turan-Zitouni ve ark., (2003) 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol yapısında bir seri bileşik [Formül 59] sentezleyip, bileşikleri antimikrobiyal aktivite ve toksisite açısından değerlendirmişlerdir. Elde edilen türevlerin hepsinde ketokonazol ile karşılaştırılabilir bir antifungal aktivite ve kloramfenikol ile de

karşılaştırılabilir bir antimikrobiyal aktivite görüldüğü bildirilmiştir. Bileşikler arasında sadece R=H, R'=NO₂ ve X=O taşıyan bileşik, nontoksik ve *C. albicans*'a karşı en etkili olan türev olarak bulunmuştur.



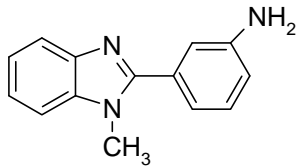
R=H, CH₃, COOC₂H₅

R'=Cl, NO₂, H, CH₃

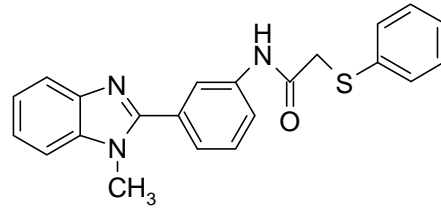
X=NH, O, S

[Formül 59]

Ayhan-Kılıçgil ve Altanlar (2003) benzimidazol-il-benzamid yapısında bileşikler sentezleyip bu bileşikleri antimikrobiyal açıdan test etmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 60] *B. subtilis*'e karşı 12.5 µg/ml MİK değeri ile önemli bir antibakteriyel aktivite ve *C. albicans*'a karşı 6.25 µg/ml MİK değeri ile iyi bir antifungal aktivite göstermiştir. Benzimidazol halkasının 2. konumundaki fenilin taşıdığı aminin anilide süstitüsyonunun antimikrobiyal aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Kükürt taşıyan bileşik ise [Formül 61] test edilen mikroorganizmalara karşı orta derecede etkili bulunmuştur.



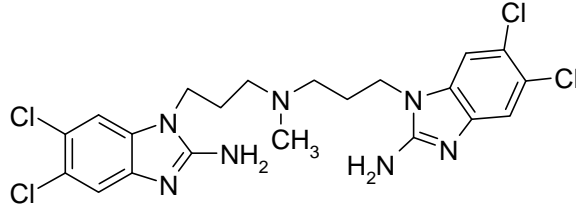
[Formül 60]



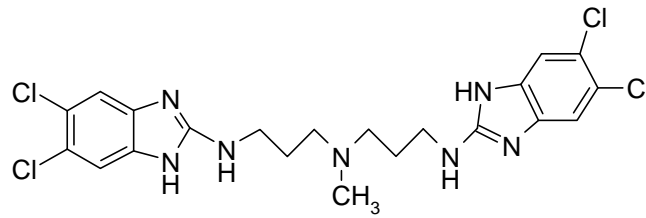
[Formül 61]

Seth ve ark., (2003) 2-aminobenzimidazol dimer yapısında bileşikler sentezlemişler ve Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Optimal antibakteriyel aktivitenin primer veya sekonder 2-amino grubu ve dimerik yapı ile ayrıca C-5 ve C-6'nın klor atomu ile süstitüe edildiğinde sağlandığı bildirilmiştir. Daha lipofilik diklorosüstitüe benzimidazol dimerlerin, bakteriyel hücre membranlarına, daha etkili penetre olabildiği ve hücrel hedeflere daha kolay ulaşabildiği belirtilmiştir. C-6'ya metil veya metoksi gibi elektron verici gruplar bağlandığında aktivite ortadan kalkmaktadır. Aşağıda formülü

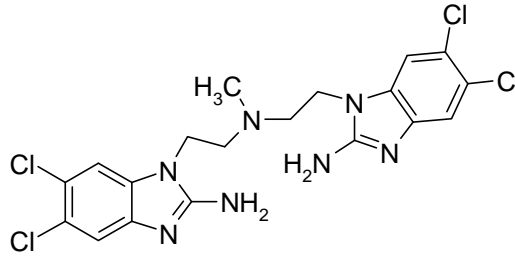
verilen bileşikler [Formül 62a-b] test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en etkili türevler olarak bulunmuştur. Ayrıca diklorosüstitü dimerlerden ikisi ile [Formül 62c-d] özellikle *Enterococcal* bakteri türlerine karşı 1.5-3 μM MİK değeri ile siprofloksazin ile karşılaştırılabilir bir etki elde edilmiştir.



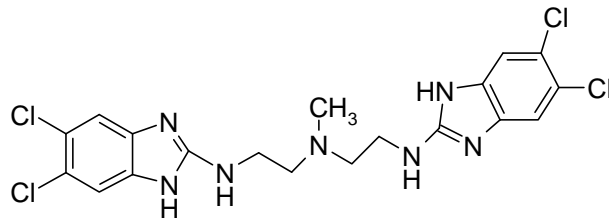
[Formül 62a]



[Formül 62b]



[Formül 62c]

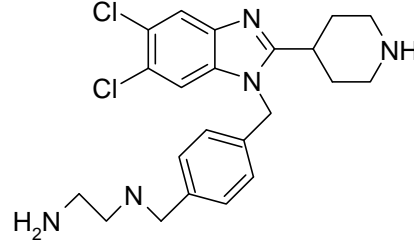


[Formül 62d]

Agh-Atabay ve ark., (2003) şelat yapıcı bileşikler olarak bazı bisbenzimidazol türevleri sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve elde ettikleri türevlerin güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır.

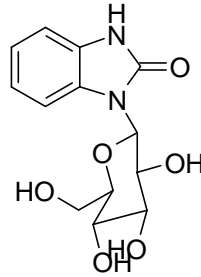
He ve ark., (2003) sentezlemiş oldukları 2-piperidin-4-il-benzimidazol türevlerinde, klinik olarak önemli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, özellikle

Enterococcus türlerine karşı geniş bir antibakteriyel etki spektrumu elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 63] $IC_{50}=12 \mu M$ ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



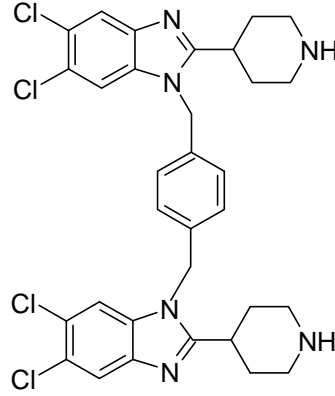
[Formül 63]

Messaoudi ve ark., (2004) aromatik azota bağlı şeker parçası taşıyan oksindol ve benzimidazolün türevlerini sentezlediklerinde bileşiklerde glikozid molekülünün varlığının, çözünürlüğü artırdığını ve biyolojik hedeflerin aktif yöresindeki etkileşimini güçlendirdiğini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 64] test edilen Gram-pozitif bakteriler, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı en güçlü antibakteriyel aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.



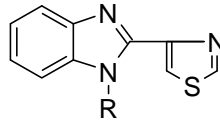
[Formül 64]

He ve ark., (2004) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte, özellikle aşağıda formülü verilen dimer türevi [Formül 65] *S. aureus*'a karşı 3-6 μM MİK değeri, *E. coli*'ye karşı ise 6-12 μM MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



[Formül 65]

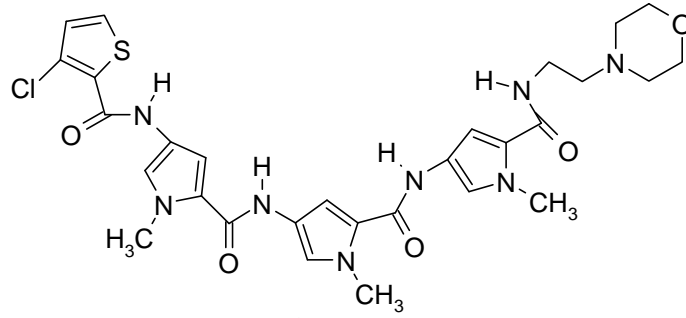
Pawar ve ark., (2004) N-alkil ve N-açıl 2-(4-tiyazol-il)-1H-benzimidazol [Formül 66] türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, en iyi antibakteriyel aktiviteyi bütül ve sinnamat türevleri ile elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucunda dallanma (izopropil), olefinik çifte bağ (allil), benzen halkası (benzil) ve karboksil grubu (karboksimetil) içerenlerin orta derecede bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını, sinnamat başta olmak üzere fenil asetat, asetat ve benzoat esterlerinin ise en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır. En iyi antifungal aktivite ise izopropil grubu ile sağlanmıştır. Türevlerin çoğu bakteri türlerine funguslardan daha etkili bulunmuştur.



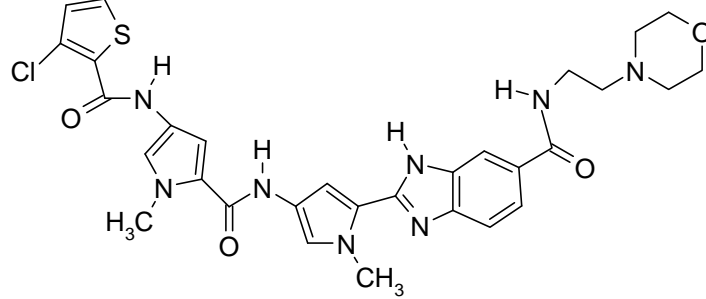
[Formül 66]

Bürli ve ark., (2004) *in vitro* olarak güçlü etki gösteren bileşikler üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda [Formül 67]'deki 1 no'lu bileşiğin prototip olabileceği kanısına varmışlardır. Yapılan yapı-etki çalışmaları ile iyi bir antibakteriyel etki için terminal azot atomundaki tiyofen halkasının 3. konumunda güçlü elektron çekici grupların gerekli olduğu görülmüştür. DNA minör kaviteye tersinir olarak bağlanarak etki gösteren antibakteriyel bileşikler için prototip olarak kabul edilen bu bileşiğin sudaki çözünürlüğünü ve bu yolla da oral biyoyararlanımını arttırabilmek için çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Bu bileşikteki terminal N-metil pirol karboksamido grubu yerine benzimidazol halkası getirilerek 2 no'lu bileşik elde edilmiştir. Bu durumda antibakteriyel etkide bir artış söz konusudur. Özellikle *E. coli*'ye karşı önemli bir etki gözlenmiştir. 2 no'lu bileşiğin izomeri olan, ortadaki N-

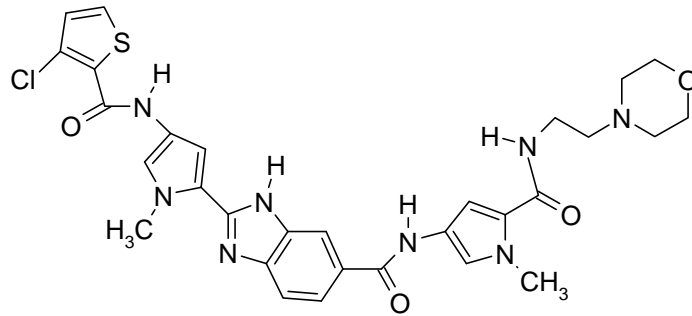
metil karboksamido yerine benzimidazol halkasının getirildiği 3 no'lu bileşiğin antibakteriyel aktivitesi 2 no'lu bileşiğe benzer olmasına rağmen, bu etki *E. coli*'ye karşı bu etki kaybolmuştur. Benzimidazol halkasının tiyofene komşu N-metil pirol karboksamido grubu ile yer değiştirmesi ile elde edilen izomerde ise, antibakteriyel etki büyük oranda azalmıştır. Terminal azot atomundaki klorotiyofen grubu üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterilere karşı oldukça etkili [Formül 67-4] no'lu bileşik elde edilmiştir.



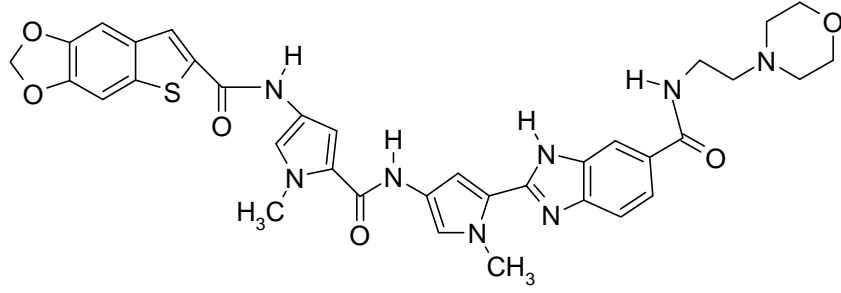
[Formül 67-1]



[Formül 67-2]



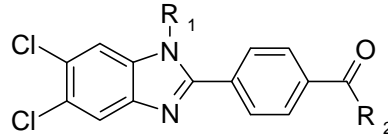
[Formül 67-3]



[Formül 67-4]

4

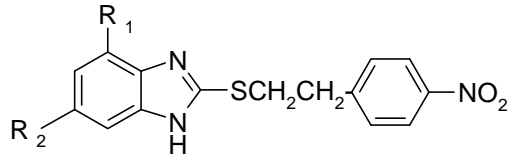
Özden ve ark., (2004) sentezledikleri 4-(5,6-dikloro-*IH*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamid türevlerinin N^1 konumuna getirilen *p*-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi [Formül 68] 3.12 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.



	R_1	R_2
1	<i>p</i> -klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂
2	<i>p</i> -klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃

[Formül 68]

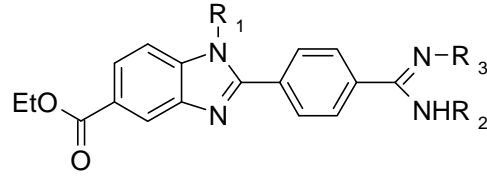
Andrzejewska ve ark., (2004) *S*-süstitüe 4,6-dihalojeno-2-merkpto-*IH*-benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal açıdan test ettiklerinde, 4,6-dikloro ve 4,6-dibromo türevleri arasında önemli bir antibakteriyel aktivite farkı olmadığını bulmuşlardır. [Formül 69]'daki 1 ve 2 numaralı bileşiklerin 0.78-50 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile bütün test edilen Gram-pozitif bakterilere karşı standart olarak seçilen nitrofurantoiden 4-32 kez daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Halojen varlığı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı ve 2-*S*-süstitüentinin varlığının da aktivite için gerekli olduğu bulunmuştur. Bileşiklerin tümü *Giardia intestinalis*'e karşı IC_{50} =0.006-0.053 $\mu\text{g/ml}$ ve bir bölümü de *Trichomonas vaginalis*'e karşı IC_{50} =0.0015-0.182 $\mu\text{g/ml}$ değeri ile antiprotozoal aktivite göstermişlerdir. Bütün bileşikler *P. aeruginosa*'ya karşı etkisiz bulunmuştur.



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	Cl	Cl
2	Br	Br

[Formül 69]

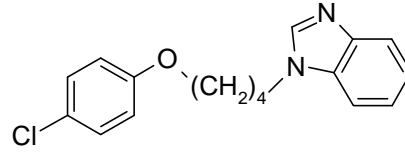
Özden ve ark., (2005) amid yada amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde, N¹ konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-N-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan [Formül 70]'deki 1-3 numaralı bileşiklerin sırasıyla *S.aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39 µg/ml aralığındaki MİK değerleri ile en aktif bileşikler olduğunu bildirmişlerdir. Benzimidazol halkasına amidin grubunun girişinin, iyi bir Gram-pozitif antibakteriyel aktivite profili ile sonuçlandığını belirtmişlerdir.



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
1	benzil	4-klorobenzil	H
2	2,4-diklorobenzil	4-klorobenzil	H
3	2,4-diklorobenzil	3,4-diklorobenzil	H

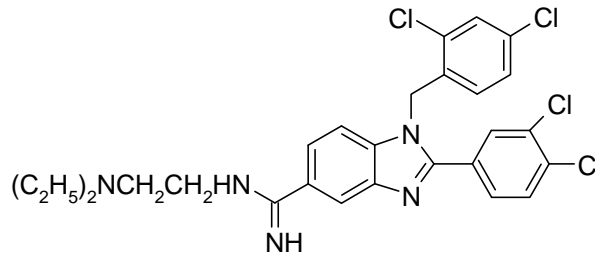
[Formül 70]

Khalafi-Nezhad ve ark., (2005) bazı kloroariloksialkilimidazol ve benzimidazol türevleri ile yaptıkları çalışmada aşağıda formülü verilen benzimidazol türevinin [Formül 71] *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhi*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucunda fenoksi oksijeni etrafındaki ve azot atomu üzerindeki negatif elektrostatik potansiyelin dağılım miktarının *S.aureus*'a karşı olan antibakteriyel aktiviteyi direkt olarak etkilediğini belirtmişlerdir.



[Formül 71]

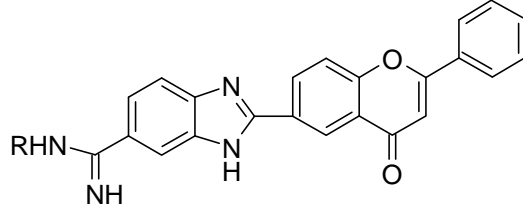
Göker ve ark., (2005a) N-alkil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin yapısında bir seri bileşik sentezleyerek, *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2. konumda 3,4-diklorofenil grubu taşıyan türev [Formül 72] *S. aureus*, MRSA ve *C. albicans*'a karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile etkili türev olarak bulunmuştur. Amidinobenzimidazolün 2-fenil grubunun 3,4-dikloro süstitüsyonunun antibakteriyel aktivitede önemli rol oynadığı ve 2. konumda 3,4-dikloro süstitüsyonunun yerine flor, siyano, metoksi, karboksil veya metil ester getirildiğinde inhibitör aktivitede azalma olduğu belirtilmiştir. Sadece metil ester taşıyan bileşik, MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile orta derecede aktivite göstermiştir. Benzimidazolün N- atomuna fenil, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi daha lipofilik süstitüentler geldiğinde aktivitenin arttığı, buna karşılık metil, bütül ve izopropil süstitüsyonunda ise önemli bir aktivite görülmediği bildirilmiştir. Katyonik amidine N,N-dietilaminoetil süstitüsyonu ise *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aşağıda formülü verilen bileşiğin haricinde *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı önemli bir inhibitör aktivite elde edilmediği bildirilmiştir.



[Formül 72]

Göker ve ark., (2005b) 2-fenil veya metil-4*H*-1-benzopiran-4-on taşıyan mono veya diamidinobenzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan incelediklerinde C-6 konumunda azota bağlı hacimli alkil süstitüe, 2-fenil-4*H*-1-benzopiran-4-on amidinobenzimidazoller [Formül 73] *S. aureus*, metisilin-rezistans *S. aureus* (MRSA) ve metisilin-rezistans *S. epidermidis* (MRSE)'e karşı 1.56 µg/ml MİK değeri, *C. albicans*'a karşı ise 3.12 µg/ml MİK değeri ile en yüksek aktiviteyi

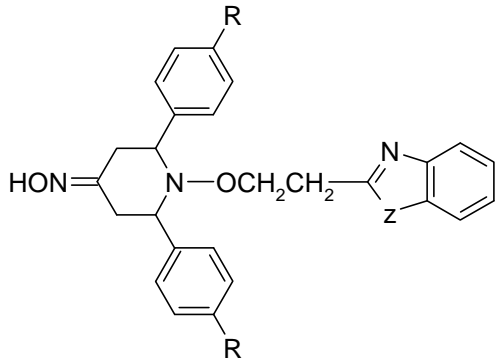
elde etmişlerdir. Benzimidazol flavon serilerindeki monoamidinlerin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir aktivite profili gösterdiğini, benzopiran halkasındaki 2-fenil grubunun yerine 2-metil geldiğinde ise aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün dikatyonik amidinler ise inaktif bulunmuştur.



R= n-bütil, sikloheksil

[Formül 73]

Balasubramanian ve ark.,(2006) benzimidazol/benzoksazol-il-etoksipiperidon oksim yapısında bir seri bileşik sentezleyerek, bunların *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. [Formül 74]'deki 1 ve 2 numaralı bileşikler *S. aureus*, *E. coli* ve *B. subtilis*'e karşı güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir. 1, 3 ve 4 numaralı bileşikler ise *Candida albicans*, *Candida-51* ve *Aspergillus niger*'e karşı güçlü antifungal aktivite göstermiştir.



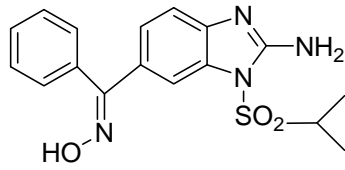
	<u>R</u>	<u>Z</u>
1	Cl	NH
2	OCH ₃	NH
3	Cl	O
4	OCH ₃	O

[Formül 74]

Ateş-Alagöz ve ark., (2006) sentezlemiş oldukları 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin analoglarının Gram-pozitif bakteri ve funguslara karşı iyi bir aktivite profili gösterdiklerini bulmuşlardır. Benzimidazol halkasının N¹ konumunda hacimli alkil grupları taşıyan türevlerin 0.78-1.56 µg/ml MİK değerleri ile *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir.

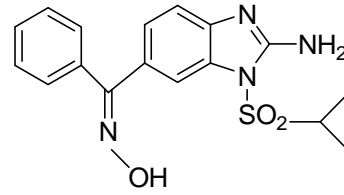
1.2. Antiviral Etkili Benzimidazol Türevleri

Wikel ve ark., (1980) 6-{{(hidroksiimino)fenil}metil}-1-[(1-izopropil)sülfonil]-1H-benzimidazol-2-amin [Formül 75a-b] ve analoglarını sentezleyerek, syn- ve anti-izomerlerini kristalizasyon ile ayırmış, ¹³C NMR ile yapılarını kanıtlamışlar ve soğuk algınlığı ve akut solunum yolu enfeksiyonlarından en fazla sorumlu olan rhinovirüsüne karşı *in vitro* etkilerini test etmişlerdir. Bu bileşiklerin bilinen bütün rhinovirüs tiplerine karşı etkili olduğu bildirilirken, anti-izomerin daha aktif olduğu da bildirilmiştir.



Enviroksim (syn)

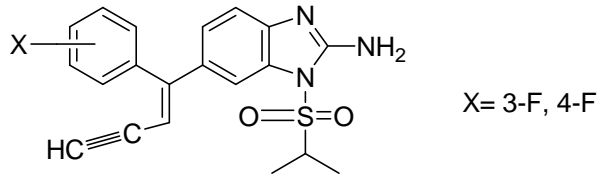
[Formül 75a]



Enviraden (anti)

[Formül 75b]

Güçlü antiviral bir bileşik olan bu türevin (Enviroksim) biyoyararlılığının zayıf olması ve emetik yan etkisinden dolayı Victor ve ark., (1997a) enviroksime analog bir seri vinilasetilen benzimidazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşikler içerisinde para konumunda flor taşıyan türevin [Formül 76] farelerde iyi bir oral biyoyararlanım göstererek, viral RNA sentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Yapıya elektron çekici flor atomunun süstitüsyonunun, aromatik halkanın metabolik oksidasyonunu deaktive etmesi sonucu hızlı metabolize olması önlenmektedir. Bu durumun biyoyararlanımını arttırabileceğini ya da lipofilik özellikteki florun yapıya eklenmesi ve hidrojen bağı yapabilmesinin, absorpsiyon olayına katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir.



X= 3-F, 4-F

[Formül 76]

Tebbe ve ark., (1997) vinilasetilen benzimidazol türevlerinin antiviral biyoyararlanımlarını incelediklerinde, bileşiklerin terapötik içeriğinin yüksek olduğunu ve hücrel toksisite-antiviral aktivite arasında bir ilişkinin olmadığını

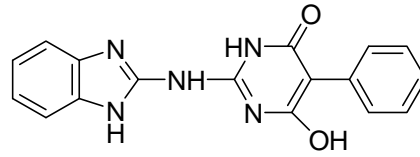
gözlemlemişlerdir. Her ne kadar mono ve disübsititüe floro analoglar benzer IC₅₀ değerlerine sahip olsalar da, m-floro vinilasetilen türevi bileşik [Formül 76] diğer test edilen sübsititüe türevlerinden biraz daha aktif bulunmuştur. Aynı araştırmacı grubu aktivitede elektronik etkilerin rolünü incelediklerinde, para pozisyonunda elektron verici grupların olması gerektiğini, meta pozisyonunda sterik etkileşimlerden dolayı flor atomunun klor ile yer değiştirmesi durumunda aktivitede önemli bir düşüşün olduğunu, benzimidazol halkasının C-4 atomunun yerine azot atomu geldiğinde ise aktivitenin tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak aktivite için benzimidazol çekirdeğinin elektronik özelliğinin çok önemli olduğu, fenil halkasında halojen bulunması ile oral plazma düzeyi arasında bir ilişkinin bulunduğu, vinilasetilen benzimidazole türevlerinin yalnızca geniş bir aktivite spektrumuna ve aktiviteye sahip olmakla kalmayıp çok iyi bir oral biyoyararlanım gösterdikleri bildirilmiştir. Tebbe ve ark., (1999) önceki çalışmalarında bildirdikleri olumlu sonuçlara rağmen asetilen sübsitüsyonu sonucu hepatotoksik etkilerin arttığını, dolayısı ile daha ileri çalışmalardan vazgeçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Victor ve ark., (1997b) daha önceki çalışmanın bir devamı olarak enviroksimin C-2 analoglarının antiviral aktivitesini ve sübsitüsyonun aktivitedeki rolünü incelemişlerdir. Sonuç olarak, primer amin grubunun en yüksek aktiviteyi verdiğini, C-2'de dimetilamino gibi hacimli gruplar olduğunda sterik engel nedeniyle aktivitede önemli bir azalma olduğunu, C-2'deki amino hidrojeninin N1 deki sülfonil oksijeni ile güçlü bir hidrojen bağı yaptığını ve antiviral yörede etkileşim için ikinci hidrojenin bulunuşu ile istenen yönlenmenin sağlanmasıyla, enviroksimde olduğu şekilde, aktivitenin artmasında rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Bileşiklerden 2. konumda hidrojen ve tiyometil taşıyan türevler de enviroksim kadar olmasa da önemli bir aktivite gözlenmiştir.

Saari ve ark., (1992) 3. konumda benzimidazol, benzoksazol, benzotiyazol ve benzofuran gibi halka sistemlerini taşıyan 2-piridinon türevi bir seri bileşik sentezleyip antiviral aktivitelerini incelediklerinde, benzoksazol ve benzofuran halkası taşıyan türevlerin benzimidazol taşıyanlara göre daha fazla aktif olduğunu bulmuşlardır.

Singh ve Varma, (1988) 5-kloro-2-sübstitüe fenil benzimidazol analoglarında kayda değer antiviral aktivite gözlediklerini bildirirken, Badawey (1992), benzimidazoliltiyazol türevlerinin hiçbirinde önemli bir anti-HIV aktive gözlememiştir.

Badawey ve Kappe, (1997) 2-(1H-benzimidazol-2-il-amino)pirimidin-4(3H)-on türevlerini sentezlemiş ve bunların *in vitro* anti-HIV aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında en iyi anti-HIV aktiviteye sahip bileşiğin [Formül 77] terapötik indeksinin 1.45'den büyük olmasına rağmen, bunun daha ileri *in vitro* testler için yeterli olmadığını bildirmişlerdir.

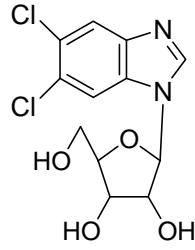


[Formül 77]

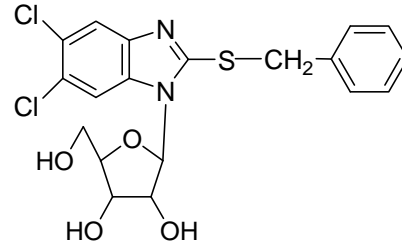
HCMV (Human Cytomegalo Virus), insanda enfeksiyona neden olan sekiz herpes virüsünden bir tanesidir. HCMV enfeksiyonları, AIDS gibi immun sistem yetersizliğine bağlı hastalıklarda oldukça yaygın olarak gözlenen ve hayatı tehdit eden fırsatçı viral enfeksiyonlardır. HCMV enfeksiyonu allogenetik kemik iliği transplantasyonu ve renal transplantasyon alıcısının ölümünden birincil derecede sorumludur. HCMV enfeksiyonunun tedavisi zordur çünkü sadece birkaç terapötik alternatif vardır. Vidarabin, interferonlar ve asiklovir gibi iyi bilinen antiviral ilaçlar HCMV'ye karşı etkili değilken; gansiklovir, foscarnet, sidofovir, fomivirsen ve valgansiklovir bu enfeksiyonun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların pek çoğunda klinik olarak iyileşme olmasına rağmen zayıf oral biyoyararlanım, granülositopen (gansiklovir) ve renal bozukluklar (foscarnet ve sidofovir) gibi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle daha güçlü ve daha selektif, aynı zamanda rezistan oluşumu nedeniyle farklı etki mekanizmasına sahip antiviral ilaçlara ihtiyaç vardır (Gudmundsson ve ark., 1997).

Devivar ve ark., (1994) daha önce antiviral aktivitesi olduğu bilinen DRB'nin (5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranozil benzimidazol) (Tamm ve ark., 1954) [Formül 78] ve 2-sübstitüe DRB analoglarının (Townsend ve Revankar, 1970) antiviral profilini geliştirmek üzere bu yapı üzerinde bir takım modifikasyonlar gerçekleştirmişlerdir. Halojenli benzimidazol N-glikozitlerin yüksek inhibitor aktivitesinin halojen ve

karbonhidrat süstitüentlerine bağı olması ve en yüksek inhibitör aktivitenin de β -ribofuranoz süstitüenti varlığında gözlenmesi nedeniyle (Camarasa ve ark., 1988), 2-alkiltiyo ve 2-benziltiyo-5,6-dikloro-1-(β -D-ribofuranozil)benzimidazol yapısında bileşikler sentezleyip HCMV'ye karşı inhibitor etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen türevlerin genelde iyi sayılabilecek düzeyde inhibitor aktivite gösterdiği belirtilmekle birlikte aşağıda [Formül 79]'da yer alan türev en etkili ve en az sitotoksik olduğu bildirilmiştir. Bu türev HCMV'ye karşı DRB'den 2-3 kat daha aktiftir ve sitotoksitesi de DRB'nin yarısı yada dördte biri kadardır. 2. konumda –SCH₂C≡CH (proparjiltiyo) yada –SCH₂C≡N (siyanometiltiyo) süstitüentlerini taşıyan türevlerin de DRB'den daha aktif olduğu ancak, sitotoksite özelliğinin [Formül 79]'daki türev kadar iyi olmadığı da bildirilmiştir. Bu bileşikler foskarnet ve asiklovirden daha etkiliyken, sitotoksisiteelerinin bilinen bu ilaçlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. İncelemeler sonucunda daha etkin antiviral bileşiklere ulaşmada 2. konum süstitüsyonun önemine dikkat çekmişlerdir.

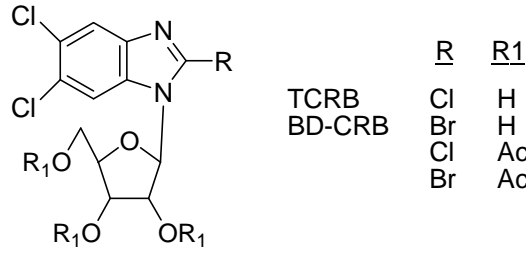


[Formül 78]



[Formül 79]

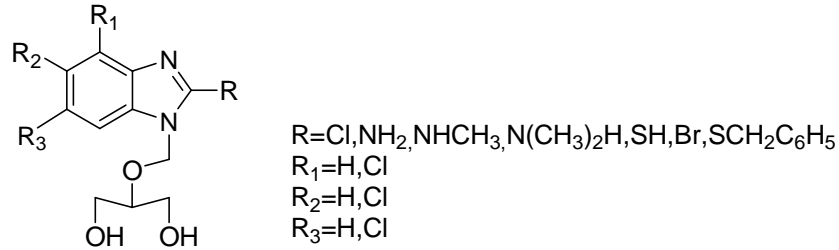
1995 yılında Townsend ve ark., DRB'nin 2-kloro (TCRB) ve 2-bromo (BDCRB) analoglarını ve bunların da tri-O-asetil [Formül 80] türevlerini sentezleyip *in vitro* HCMV aktivitelerini araştırmışlardır. TCRB ve BDCRB analoglarının HCMV'ye karşı oldukça etkili ve nonsitotoksik oldukları gözlenmiştir. Her iki bileşiğin de DNA sentezinin inhibisyonunu içeren yeni bir mekanizma ile HCMV'yi selektif ve güçlü bir şekilde inhibe ettikleri ve bu nedenle DRB'den üstün oldukları bildirilmiştir. Tri-O-asetil türevleri de nonsitotoksik konsantrasyonlarda HCMV replikasyonunu inhibe etmeleri nedeniyle, gansiklovir ve foskarnetten daha üstün oldukları bildirilmiştir.



[Formül 80]

Zou ve ark., (1996) benzimidazol ribonükleozitlerin 2. konumdan Cl ile süstitüsyonunun molekülde sitotoksisitenin düşmesine neden olduğunu ve ayrıca nonsitotoksik konsantrasyonda HCMV'ye karşı güçlü aktivite için molekülün yalnızca 2. konumda bir halojen değil, benzen halkasında da birden fazla Cl içermesi gerektiğini bildirmişlerdir (Zou ve ark.,1997a).

Saluja ve ark., (1996) TCRB'nin son yıllarda bildirilen güçlü aktivitesinden hareketle, bazı halojenli asiklik benzimidazol nükleozit türevlerini [Formül 81] sentezlemişlerdir. Asiklik analogların, HCMV'ye potent ve selektif inhibitor etkili benzimidazol ribonükleozitlerden (Townsend ve ark., 1995) farklı olarak, HCMV ve HSV-1 (Herpes Simplex Virüs Tip I)'e karşı inaktif veya zayıf etkili olduğu bulunmuştur.

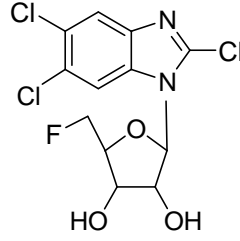


[Formül 81]

Zou ve ark., (1997b) 2-kloro-1-β-D-ribofuranozil benzimidazolün 5.ve 6. konumunda difloro, dibromo ve diiyodo süstitüentlerini taşıyan analogları sentezleyip antiviral açıdan test ettiklerinde, bu türevlerin de HCMV'ye karşı etkili olduğunu ancak sitotoksisiteleri nedeniyle TCRB'den üstün olamadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar bileşiklerin HCMV'ye karşı aktivitesi ve enfekte olmamış hücrelerdeki toksisitesi açısından 5. ve 6. konumlardaki süstitüentlerin elektronegativitesinin ve büyüklüğünün önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Gudmundsson ve ark., (1997) TCRB'nin 5' modifikasyonlarının antiviral aktivite ve selektivite üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. HCMV ve HSV-1'e karşı

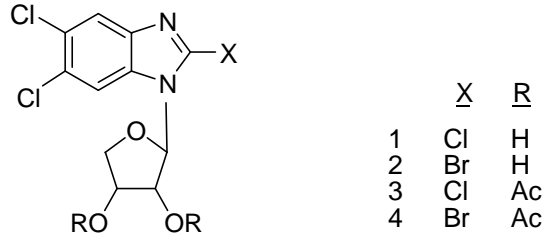
yaptıkları antiviral aktivite çalışmaları sonucunda sentezlemiş oldukları 5'-O-alkilbenzimidazol nükleozit yapısındaki türevlerin bir kısmında TCRB'ye benzer ve oldukça iyi aktivite gözlediklerini ve aktivitenin alkil grubunun büyüklüğündeki artış ile azaldığını bildirmişlerdir. En aktif bileşik olarak bildirilen 5'-halojenli türev [Formül 82] HCMV'ye karşı TCRB'den daha etkili bulunmuştur. Ancak 5'-modifiye analoglarının da TCRB gibi HSV-1'e karşı etkisiz olduklarını bildirmişlerdir.



[Formül 82]

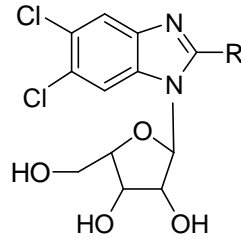
Aynı araştırmacı grubu (Gudmundsson ve ark., 2000a), TCRB'nin glikozidik bağının *in vivo* ortamında metabolik dayanıksızlığını göz önünde bulundurarak sentezledikleri yeni analogların TCRB ile kıyaslandıklarında, HCMV'ye karşı etkilerinin iyi olmadığını, buna karşılık daha fazla sitotoksik olduklarını bildirmişlerdir.

Gudmundsson ve ark., (2000b) sentezledikleri 2-süstitüe D ve L-eritrofuranozil benzimidazol bileşiklerinin [Formül 83] anti-HCMV aktivitelerini bildirmişlerdir. Sentezlenen türevler arasında en iyi aktivite gösteren bileşikler [Formül 83]'de gösterilmiştir. Bunlardan 1 ve 2 numaralı bileşikler TCRB'den 10, BDCRB'den 4 ve gansiklovirden 40 kat daha aktif oldukları bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin düşük toksisiteye sahip oldukları bildirilmiştir. Bu bileşiklerin asetilli türevleri olan 3 ve 4 numaralı bileşiklerin aktiviteleri 1 ve 2 numaralı bileşiklere benzer bulunmuştur. Bu durum, asetilli türevlerin serum esterazları ile deasetilasyona uğratılarak 1 ve 2 numaralı bileşiklere dönüşmesi ile açıklanmıştır.



[Formül 83]

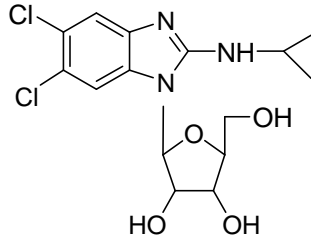
Migawa ve ark., (1998) 2-sübstitüe 1-(5-deoksi- α -L-ksilofuranozil)-5,6-diklorobenzimidazol ve 2-sübstitüe 1-(5-deoksi- α -D-ksilofuranozil)-5,6-diklorobenzimidazol türevlerini [Formül 84] antiviral aktivite yönünden test etmişlerdir. Sonuç olarak 2-izopropilamino veya 2-siklopropilamino türevlerinin orta derecede aktivite gösterdiğini, ancak sitotoksik olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca 2-halojen sübsitüe bileşiklerin, 2-amino veya 2-tiyo sübsitüe türevlerden daha aktif olduğu, α -ksilozitlerin 5'-deoksi- α -ksilozitlerden daha aktif ve daha az sitotoksik olduğu ve L-izomerlerin D-izomerlerden daha aktif olduğu bildirilmiştir.



R= NHC₃H₇, NHC₃H₅, Br, Cl

[Formül 84]

Biron ve ark., (2002), sentezledikleri maribavir ([5,6-dikloro-2-izopropilamino-1-(β -L-ribofuranozil)-1H-benzimidazol, benzimidavir, 1263W94) bileşiğinin [Formül 85], HCMV'ye karşı BDCRB ve gansiklovirden daha güçlü, gansiklovirden daha az toksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca benzimidavir gansiklovire dirençli suşlarda da etkili bulunmuştur.

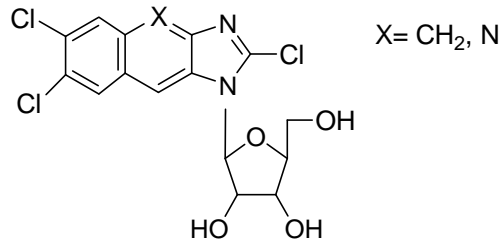


[Formül 85]

Benzimidavir HIV proteaz inhibitörleri ile CYP yolağında metabolize olmasına rağmen bu bileşiklerle beraber kullanıldığında, bunların biyotransformasyonu üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir (Emery ve Hassan-Walker, 2002; Clerq, 2003). Bileşiğin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, DNA polimerazı inhibe etmediği ve hücre içerisinde fosforillenmediği bilinmektedir. Virüse özel bir DNA sentez yolağını inhibe ettiği düşünülmektedir (Salmon-Ceron, 2001).

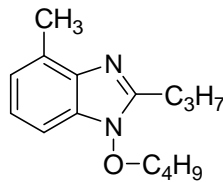
Koszalka ve ark., (2002), benzimidavir üzerinde yaptıkları çalışmalarda bileşiğin kardiyovasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemi üzerinde bir etkisi bulunmadığını bildirmişlerdir. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda benzimidavirin oral biyoyararlanımının sıçanlarda oldukça yüksek (%88-92), maymunlarda ise değişken (%42-58) olduğu görülmüştür. Bileşiğin Faz I ve II çalışmaları devam etmektedir (Evers ve ark., 2002).

Zhu ve ark., (2000) TCRB'nin trisiklik analoglarını [Formül 86] sentezleyip HCMV ve Herpes Simplex Virus Tip I'e karşı test ettiklerinde HCMV'ye karşı TCRB etkili iken, sitotoksitesinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.



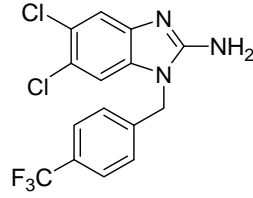
[Formül 86]

Non-nükleozit 2-süstitüe benzimidazollerin nükleik asit sentezini inhibe ettikleri (Bucknall ve Carter, 1967) ve enterovirüslere ve immun yetersizlik virüslerine karşı, TIBO (4,5,6,7-tetrahidro-5-metilimidazo(4,5,1-jk) (1,4) benzodiazepino-2(1H)tiyon) analogları tarafından, sitotoksik konsantrasyondan daha az miktarda seçici ve kuvvetli antiviral aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Öte yandan Pauwels ve ark., (1990), Evans ve ark., (1997) TIBO'nun asiklik analogları olarak 2-alkil-N-alkoksibenzimidazol yapısında bir seri bileşik sentezleyip bu türevlerin anti-HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Type-1) aktivitelerini incelemişlerdir. İncelemeler sonunda N-1 ve C-2'deki doymuş alkil gruplarının uzunluğu ile antiviral selektivitenin ilişkili olduğu, vinil grubunun yerine 2,2-dimetil vinil grubu aldığıında antiviral selektivitenin arttığını bildirmişlerdir. En aktif türevin [Formül 87] EC₅₀ 0.5 µM değerine sahip olduğu bildirilmiştir.

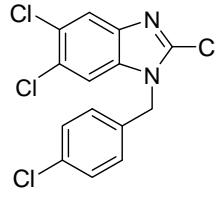


[Formül 87]

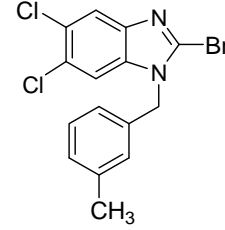
Porcari ve ark., (1998) antiviral aktiviteye sahip 2,5,6-trikloro-1-(β -D-ribofuranozil)benzimidazolün nonnükleozit analogları olan 1-(süstitübenzil)-2-süstitü-5,6-diklorobenzimidazol türevlerini antiviral yönden incelemişler ve bu bileşiklerin HCMV'ye karşı benzimidazol ribonükleozitlerden daha az aktif, HSV-1'e karşı ise etkisiz olduğunu ve bileşiklerden bazılarının ise HIV'e karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir. Sitotoksite ve HIV'e karşı aktivitenin en iyi şekilde ayrılması için 2. konumda bir Cl veya Br atomuna ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. 2-Kloro ve 2-bromo serileri, 2-amino serilerinden daha az toksik bulunmuştur. Yapılan incelemeler sonunda aşağıda formülü yer alan bileşikler [Formül 88a,b,c] ümit verici olarak belirtilmiştir.



[Formül 88a]



[Formül 88b]

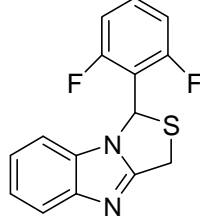


[Formül 88c]

AIDS tedavisi için etkili olabilecek ilaç araştırmaları viral enzimlere yöneliktir. Bu enzimler HIV-1'in metabolizmasında önemli role sahiptir. Bu enzimlerden bir tanesi RTaz (Reverse Transcriptase)'dır ve enzimin inhibisyonu HIV-1 replikasyonunun bloke olmasına sebep olmaktadır. HIV-1 RTaz inhibitörleri, nükleozit analogları (Örn: AZT=3'-azido-3'-deoksitimidin) ve nonnükleozit RTaz inhibitörleri (NNRT1) (Örn: nevirapin) olmak üzere iki grup altında toplanmıştır (Roth ve ark., 1997).

AZT (3'-azido-3'-deoksitimidin) HIV'e karşı önerilmiş bir çok ilaç arasında klinik etkinliği kanıtlanmış, FDA tarafından onaylanmış, AIDS'li hastaların tedavisinde kullanılan bir seçenektir. Fakat kemik iliği depresyonu gibi önemli yan etkileri kullanımını sınırlıyabilmektedir. Bu yüzden daha güçlü, daha az toksik ve daha selektif anti-HIV bileşiklerin araştırılmasına gereksinim vardır. Bu amaç doğrultusunda, daha önce etkinlikleri kanıtlanmış benzimidazollerden hareketle Chimri ve ark., (1991a , 1991b) 1-arilsüstitü-1H,3H-tiyazolo (3,4a) benzimidazol yapısında bir seri aktif HIV-1 inhibitörü bileşik sentezlemişlerdir. Optimal etki için C-1'de 2,6-diflorofenil grubunun gerekli olduğunu ve en etkili türevin de 1-(2,6-diflorofenil)-1H,3H-tiyozolo(3,4-a)benzimidazol (TBZ) [Formül 89] olduğunu

bildirmişlerdir. Bu bileşik insan hücrelerinde HIV-1'e bağlı hücre yıkımlarının ve viral replikasyonunun oldukça güçlü inhibitör etkisine sahip olmakla birlikte, biyolojik olarak farklı HIV-1 suşlarına karşı da etkili olarak bildirilmiştir.

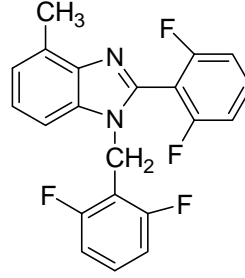


[Formül 89]

Chimirri ve ark., (1996) yılında yukarıdaki çalışmalarına ilave olarak C-1'de 2,6-diflorofenil süstitüenti taşıyan 1H,3H-tiyazolo(3,4-a)benzimidazollerin 6. ve 7. konumları için en uygun süstitüsyon modellerini araştırmışlar ve sonuç olarak TBZ ile eşit veya azaltılmış aktivite elde etmişlerdir. Ama hiçbir durumda anti-HIV aktivitenin gelişmesi gözlenmemiştir. 6. konumun süstitüsyonu aktiviteyi olumsuz yönde etkilerken, 7. konumda lipofilik süstitüentler varlığında hemen hemen TBZ ile eşit aktivite gözlenmiştir. Her ne kadar 6. konum elverişsiz gibi görünse de 6,7-dimetil türevi ile iyi bir aktivite elde edildiği de bildirilmiştir.

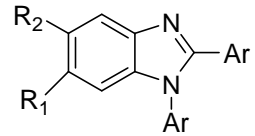
HIV-1 RTaz inhibitörü olan TBZ'nin etkin terapötik kullanımı tiyazol halkasında metabolik oksidasyon nedeniyle daha az etkili sülfoksid ve sülfon metabolitlerinin oluşmasına bağlı olarak azalmaktadır. Diğer bir dezavantaj da, NNRTI ile yapılan tedavi sonrasında bu bileşik ile HIV-1 virüsüne karşı olan antiviral aktivitenin kaybolmasıdır. Bu nedenle Roth ve ark., (1997) tiyazol halkası taşımayan N-benzil-2-alkil-benzimidazol türevi bir seri bileşik sentezleyerek 2. konum süstitüentlerinin aktivite üzerindeki rolünü incelemişlerdir. [Formül 90]'da yer alan türev RTaz'a karşı TBZ'den daha etkili bulunmuştur. NNRTI'de inhibitör bileşiğin RTaz enziminin inhibe etmesinde π -dansitesi ve Van der Waals etkileşimlerinin önemli olduğu belirtilmiştir. Benzimidazol halkası üzerindeki hidrofobik süstitüentlerin inhibitör aktiviteyi daha da çok artırdığı, ayrıca 2. konumda 2,6-diflorofenil halkası ile en iyi sonuçların alındığı bildirilmiştir. N1 benzil halkasında 2. ve 6. konumlardaki florun, klor ile yer değiştirmesi durumunda aktivite azalmaktadır. Yine aynı şekilde N1'de, fenil halkasının piridin ile yer değiştirmesi sonucu inhibitör aktivite azalmaktadır. Formülü verilen bileşiğin esas avantajı ise TBZ'ye karşı dirençli HIV-1 mutantlarına da etkili olmasıdır.

Nükleozidlere dirençli suşlara da etkili olması nedeniyle nükleozid inhibitörleri ile kombine kullanımı önerilmektedir.



[Formül 90]

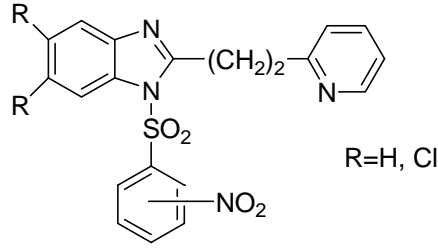
Rao ve ark., (2002) TBZ analoğu olan bir seri 2-aril-1-benzil-benzimidazol türevi bileşikler [Formül 91] sentezleyip antiviral aktivitelerini incelemişlerdir. 5. ve/veya 6. konumların hacimli gruplarla süstitüe edilmesinin aktiviteyi azalttığı, en iyi 4 numaralı bileşiğin selektif olarak HIV-1 (IIIB) replikasyonunu inhibe etmesine rağmen, sentezlenen tüm bileşiklerin aktivitesi yeterli görülmemiştir.

	R ₁	R ₂	Ar
	1 H	H	2-FC ₆ H ₄
	2 H	H	2,6F ₂ C ₆ H ₃
	3 CH ₃	H	2,6F ₂ C ₆ H ₃
	4 H	CH ₃	2,6F ₂ C ₆ H ₃

[Formül 91]

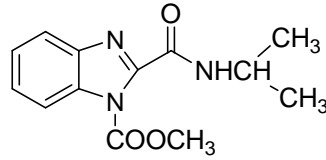
AIDS kemoterapisinde, HIV proteaz (HIV PR) inhibisyonu yapan yeni antiviral bileşiklerin tasarımı önemli bir gelişme olmuştur. Virüs replikasyonu için gerekli olan bu enzimin inhibisyonu HIV kemoterapisinde önerilen en ümit verici stratejilerden biridir.

Arilsülfonların non-nükleozid antiviral bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturması nedeniyle Garuti ve ark., (1999) bir seri N-benzensülfonil 2-(2 or 3-piridiletıl)-benzimidazol türevi bileşik sentezleyip antiviral etkilerini incelemişler ve aşağıda formülleri yer alan türevleri [Formül 92] mikromolar konsantrasyonda RNA virüslerine karşı etkili bulmuşlardır.

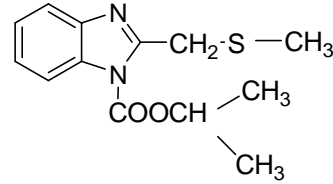


[Formül 92]

Garuti ve ark., (2000) sentezleyerek antiviral etkilerini inceledikleri 2-sübstitüe benzimidazole N-karbamat türevi bileşiklerinden özellikle iki tanesinin [Formül 93-94] nontoksik konsantrasyonda etkili olduğunu, ancak bunun yeterli olamayacağını göstermiştir. Ayrıca 2. konum sübstitüsyonunun önemini vurgulayarak bu konumda yer alan izopropilkarboksamid grubu ile en iyi aktiviteye ulaşıldığını da bildirmişlerdir.

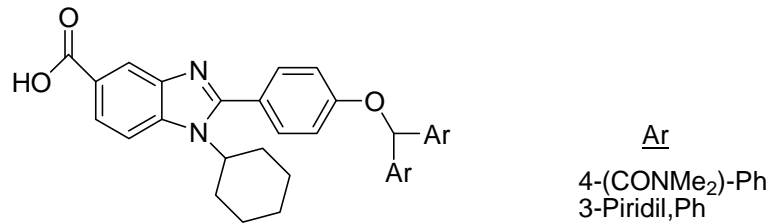


[Formül 93]



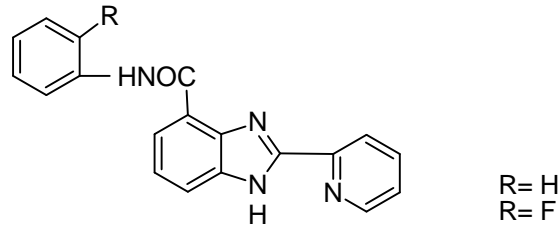
[Formül 94]

Ishida ve ark., (2006) 5-karboksilikasit benzimidazollerin HCV NS5B RdRp' ye karşı aktivitesini incelemişlerdir. 5. konumundaki karboksilikasit grubunun, amid grubuyla yer değiştirmesi halinde aktivitesinin arttığını gözlemlemişlerdir [Formül 95]. 1. konumdaki siklopentil halkasının sikloheksil ile yer değiştirmesi halinde 2 kat artan aktivite ve sikloheptil ile yer değiştirmesiyle korunan bir aktivite gözlemlemişlerdir. Polar bir sübstituent olan N,N-dimetilamido grubu içeren benzen halkasının, piridin ile yer değiştirmesi aktiviteyi 10 kata kadar düşürdüğünü bildirmişlerdir. [Formül 95]'deki 2 bileşiğin yüksek hücrel aktivitelemlerinin yanısıra sitotoksik etki göstermedikleri bildirilmiştir.



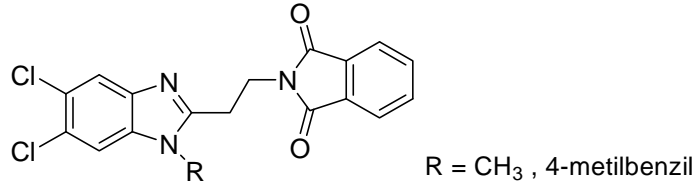
[Formül 95]

Cheng J. ve ark., (2005) 2-piridil-1H-benzimidazol-4-(N-R₂-karboksamid) türevlerini sentezlemiş ve yapı-aktivite ilişkilerini gözlemlemişlerdir [Formül 96]. Bunlar potent selektif aktivite göstermiştir. Coxsackie B3 virüse karşı VERO (Afrika yeşil maymun böbrek hücresi) hücrelerinde yapı-aktivite ilişkileri tartışılmıştır. Formül 96'daki sentezlenen iki bileşiğin IC₅₀ değerleri iyi seviyede ve RBV' den daha aktif çıkmıştır. Biyolojik aktivite verileri, 2-piridil türevlerinin, 3- ve 4-piridil türevlerinden daha iyi olduğunu kanıtlamıştır ve CONH- konumuna fenil grubunun girmesinin biyolojik aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir.



[Formül 96]

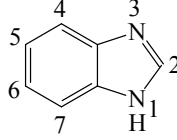
Li Y-F. ve ark., 2006 yılında yapmış oldukları anti-HBV çalışmalarında [Formül 97]'deki bileşikleri sentezleyerek ileriki araştırmalar için umut verici sonuçlar elde etmişlerdir. Bu bileşikler lamuvidin ve adefovir referans bileşiklerine karşı, etkin antiviral aktivite ve oldukça yüksek selektivite göstermişlerdir.



[Formül 97]

1.3. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi [Formül 98] imidazol halkasının, 4 ve 5. konumlarından benzen halkasına kaynaşması ile meydana gelmiştir.

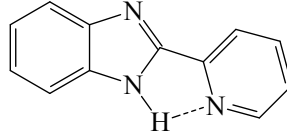


[Formül 98]

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

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

Hisano ve Ichikawa (1974), benzimidazolün 2. konumuna H, metil, 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil ve 4-kinolil gibi süstitüentleri getirip pKa değerlerini incelediklerinde, 2-piridil türevinin en yüksek pKa değerine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Bunun nedeninin piridin azotu ile benzimidazolün imino hidrojeninin, hidrojen bağı yapması olduğunu ileri sürmüşlerdir [Formül 99].

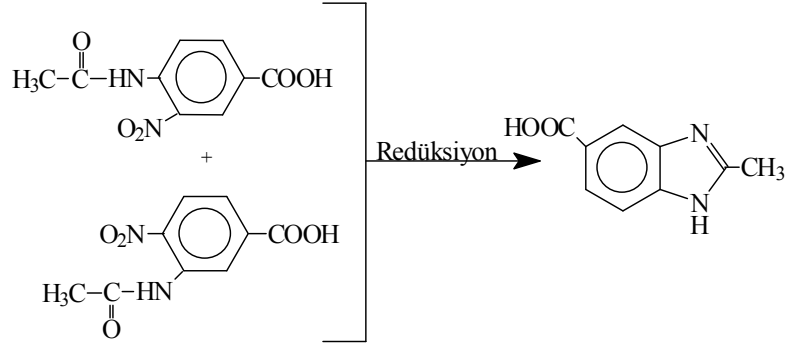


[Formül 99]

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine AgNO_3 ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözünür. Benzimidollerin asidik karakterlerinin bir diğer göstergesi ise Grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin süstitüsüyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin; nitrobenzimidazoller, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

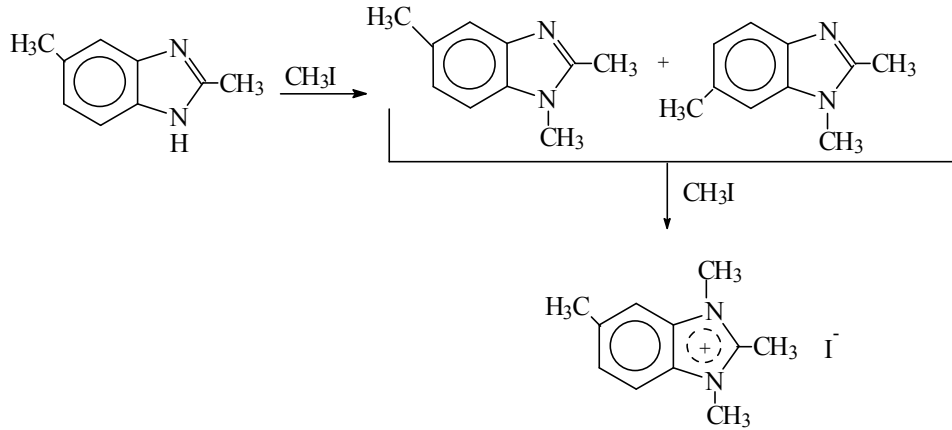
Benzimidazoller, aynı zamanda asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pKa 5.5), imidazol den (pKa 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdırlar ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur (Rogers ve Clayton, 1972).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day, 1942) [Şema 1].



[Şema 1]

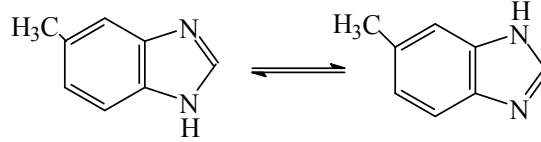
Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-Dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır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



[Şema 2]

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

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır [Denklem 1]. Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Aşağıda görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formudur. Aynı durum 4(7)-süstitüe benzimidazoller ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951) .



[Denklem 1]

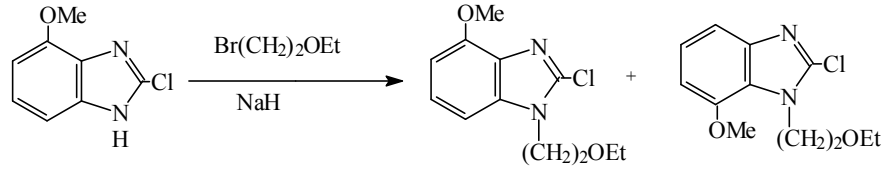
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent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

Benzen üzerindeki süstitüent karakteri azot üzerinden süstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993). Benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Arnau ve ark., 1995).

2-Furil ya da tiyenil süstitüe benzimidazol türevleri ile, DMSO içinde tautomerizm gözlenirken, 2-fenil benzimidazol de gözlenememesinin, molekülde, heteroaril gruplar varlığında NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lee ve Jeoung, 1996).

Iemura ve ark., (1989) 2-kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin süstitüsyonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)- 4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-

1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol yapılarını elde etmişler ve bu izomerleri kolon kromatografisi ile ayırmayı başarmışlardır [Denklem 2] .

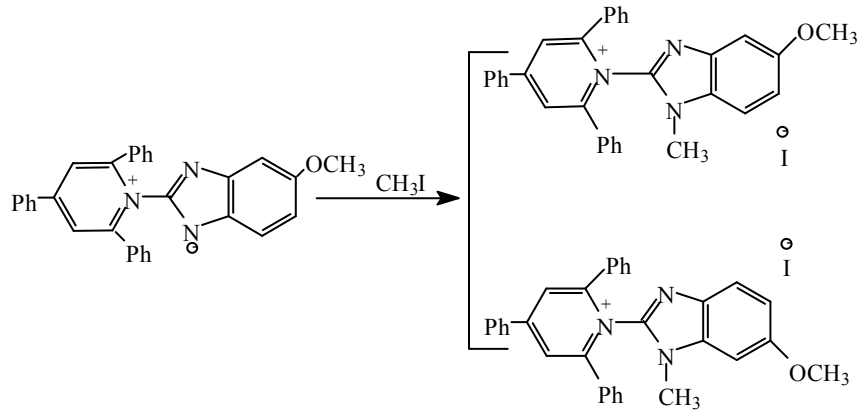


[Denklem 2]

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

Diğer bir çalışmada ise, 1-(*p*-fluorobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5 ve 6-kloro-1*H*-benzimidazol izomer karışımının kolon kromatografisi ile ayrılabilirdiği bildirilmiştir (Göker ve Kuş, 1995).

Alcalde ve ark., (1991) 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolat (içtuz) ile metiliodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında, 6-metoksi izomerini saf olarak elde edebildiklerini ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığını bildirmişlerdir [Şema 3].



[Şema 3]

Alcalde ve ark., (1992) yukarıda verilen çalışmalarına benzer olarak elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde etmişlerdir.

Arnau ve ark., (1995) ise sentez sonucu elde ettikleri izomer karışımını ancak preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir.

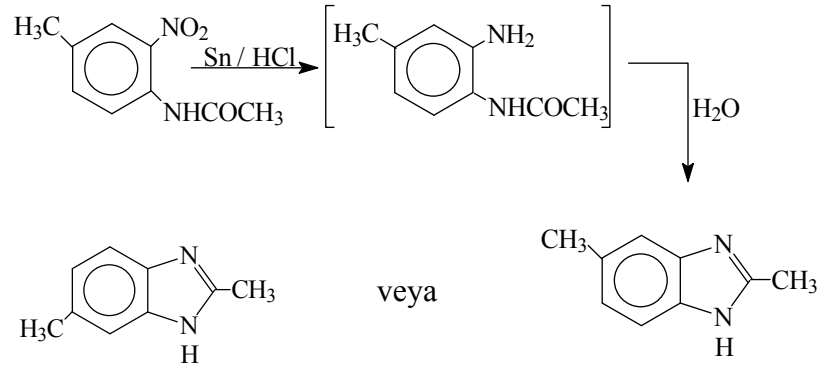
Katritzky ve Rachwal (1994), alışlagelmiş alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözümlmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

1.4. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak çoğunlukla o-fenilendiamin ya da bunu verecek süstitüe türevlerinin kullanıldığı görülmektedir.

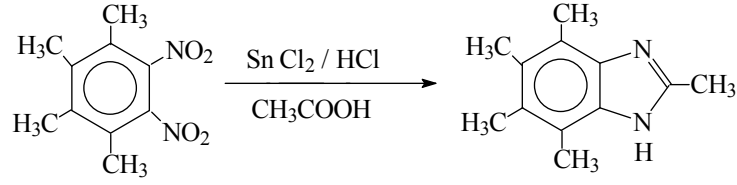
1.4.1. Açılennmiş o-nitroarilaminlerden hareketle :

Tarihsel açıdan ilk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilmiş ve 2,5 (veya 2,6)-dimetilbenzimidazol türevi elde edilmiştir [Şema 4] (Wright, 1951).



[Şema 4]

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının oluşmasına neden olmaktadır. 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenin aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentamentil benzimidazol oluşmaktadır [Denklem 3] (Smith ve Harris, 1935 ; Smith ve Moyle, 1936).



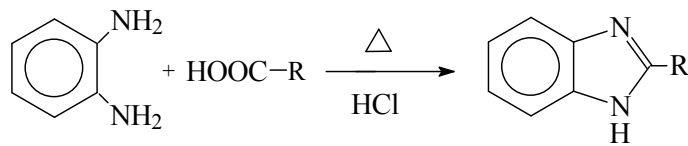
[Denklem 3]

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

o-Fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile ilk benzimidazol sentezi, Ladenburg (1875) tarafından gerçekleştirilmiştir. 3,4-Diaminotoluen, glasiyal asetik asit içinde ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6) dimetil benzimidazol elde edilmiştir.

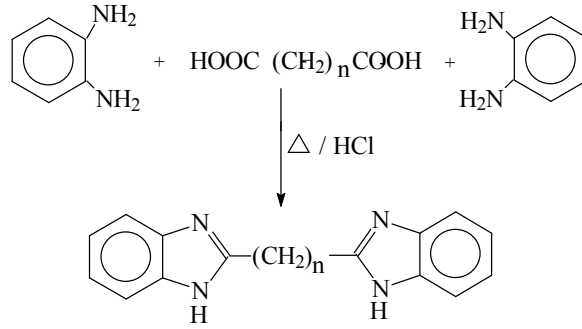
o-Fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek, hiçbir süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright, 1951). 2-Alkil benzimidazoller de yine o-fenilendiamin ile karboksilli asidlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937).

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



[Denklem 4]

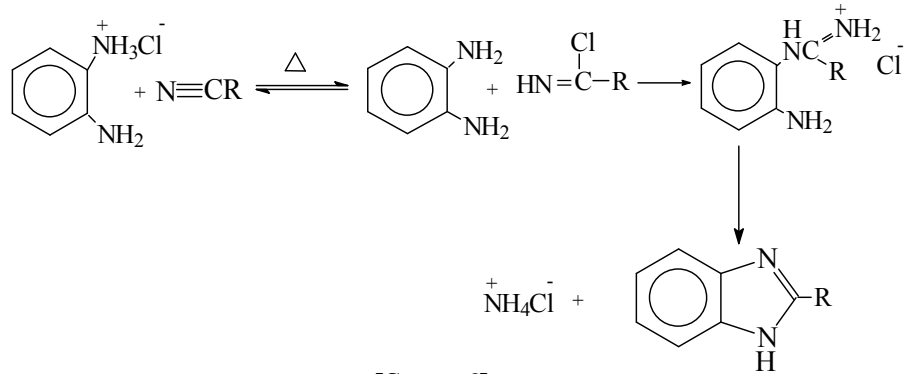
Bisbenzimidazoller ise iki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak elde edilmektedir [Şema 5] (Phillips, 1942).



[Şema 5]

1.4.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

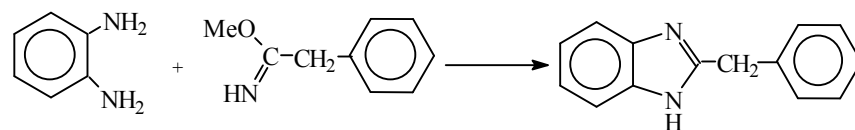
o-Fenilendiaminin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsübstütüebenzimidazol yapısı elde edilmektedir [Şema 6] (Wagner, 1940 ; Hölljes ve Wagner, 1944).



[Şema 6]

1.4.4. o-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle :

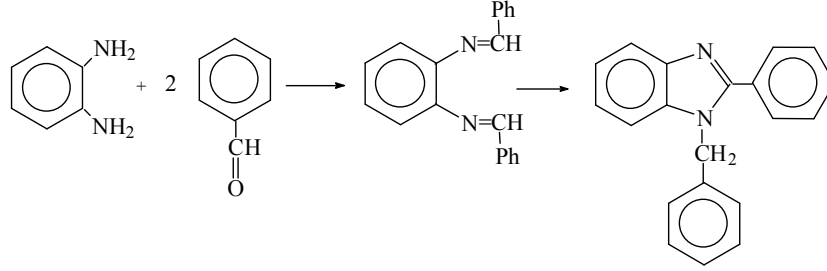
o-Fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır [Denklem 5] (King ve Acheson, 1949).



[Denklem 5]

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

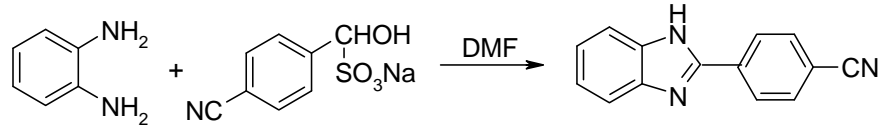
Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından Schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir [Şema 7] (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887).



[Şema 7]

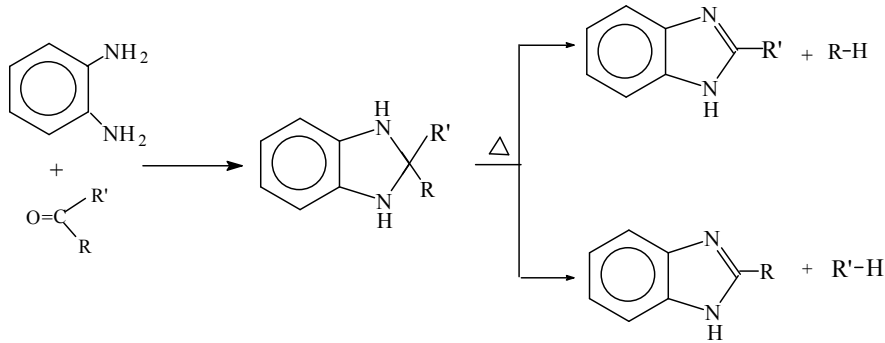
Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir.

o-Fenilendiamin ile 4-siyanobenzaldehitin sodyumbisülfid tuzu DMF içerisinde reaksiyona sokularak 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzonitril elde edilmektedir [Denklem 6] (Ridley ve ark., 1965).



[Denklem 6]

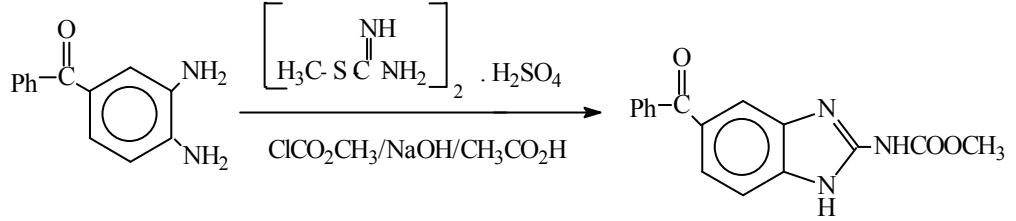
o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır [Şema 8] (Elderfield ve Kreysa, 1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



[Şema 8]

1.4.6. 2-Metiltiyopsödüre sülfat ile reaksiyonuyla :

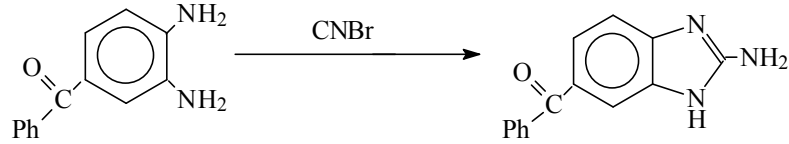
o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödüre sülfat ve metilkloroformat karışımından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir [Denklem 7]. Antihelmentik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1978).



[Denklem 7]

1.4.7. Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla :

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir [Denklem 8] (Ohemeng ve Roth, 1991).



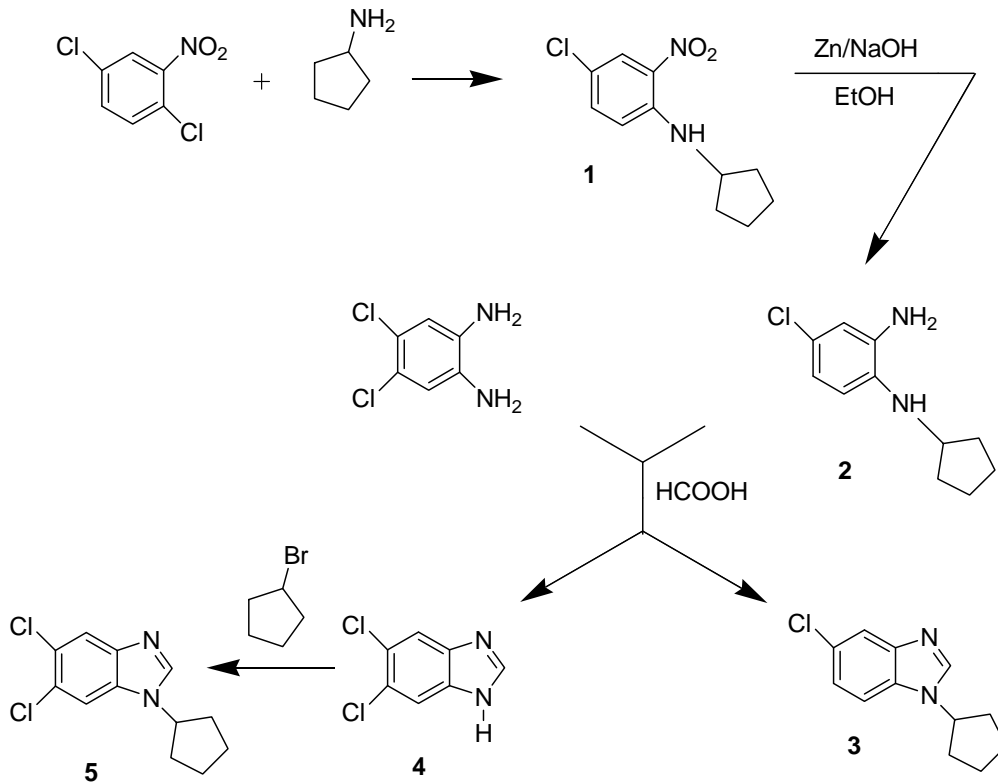
[Denklem 8]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

2.1.1. 1-Siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezleri:

Tasarlanan 2-nonsüstitüe benzimidazol türevlerine (**3**, **5**) ulaşmak üzere, 2,5-dikloronitrobenzen ile siklopentilaminin aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonuyla elde edilen 4-kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (**1**) başlangıç maddesinin, Zn/NaOH ile redüksiyonunu takiben 1. konumda siklopentil grubu taşıyan o-fenilendiamin türevi (**2**) elde edilmiştir. Bu ara ürün (**2**) ve 4,5-dikloro-o-fenilendiamin'in; Phillips metoduna (Phillips ve ark., 1928b) göre, formik asit kullanılarak halka siklizasyonu ile benzimidazol türevlerine (**3**, **4**) ulaşılmıştır. Bileşik **4**'ün siklopentil bromür ile 1. konumdan alkilasyonu ile sonuç ürün olan diklorobenzimidazol türevi (**5**) sentezlenmiştir [Şema 9].



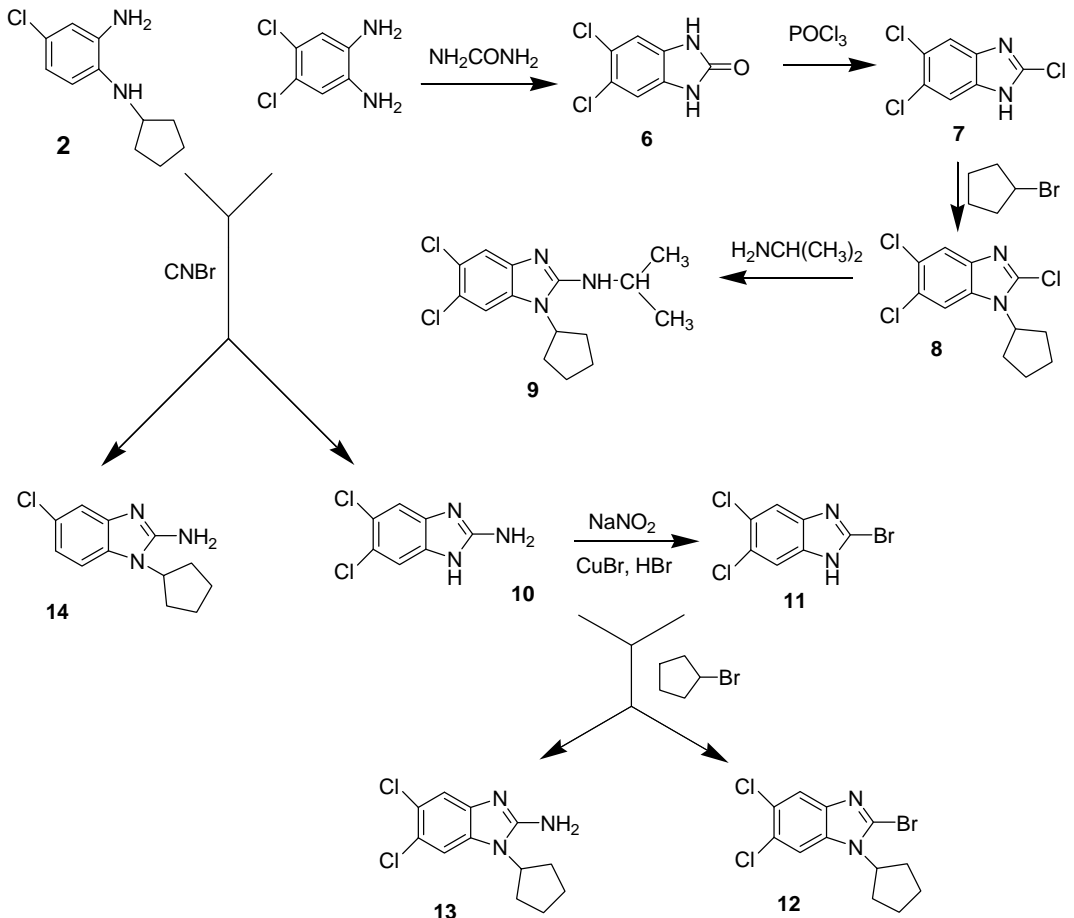
[Şema 9]: 1-Siklopentilbenzimidazol türevlerinin sentezleri

2.1.2. 2-(Amino-, izopropilamino-, bromo-, kloro-)-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi:

4,5-Dikloro-o-fenilendiamin ve bileşik **2**'nin CNBr ile siklizasyonu sonucu 2-aminobenzimidazol türevleri (**10**, **14**) elde edilmiştir. 2-Amino-5,6-dikloro-1-siklopentil benzimidazol (**13**) sentezi için bileşik **10**'un siklopentilbromürle alkilasyonu yapılmıştır.

2-Bromobenzimidazol türevi (**12**) ise 2-amino benzimidazol (**10**) bileşiğinin NaNO₂ ve HBr ile diazonyum tuzuna dönüştürülmesi, CuBr ile bu tuzun dekompozisyonu (Sandmeyer reaksiyonu) ve siklopentilbromür ile alkilasyonu ile sentezlenmiştir (Towsend ve ark., 1995).

2-İzopropilaminobenzimidazol türevi (**9**); 4,5-dikloro-o-fenilendiamin'in üre ile halka siklizasyonu sonucu benzimidazolün (**6**) türevinin sentezi (Clark ve ark., 1958); POCl₃ ile klorlanması (Mandel ve ark., 1970); siklopentilbromür ile alkilasyonu ve takiben izopropilamin ile süstitüsyonuyla elde edilmiştir [Şema 10].

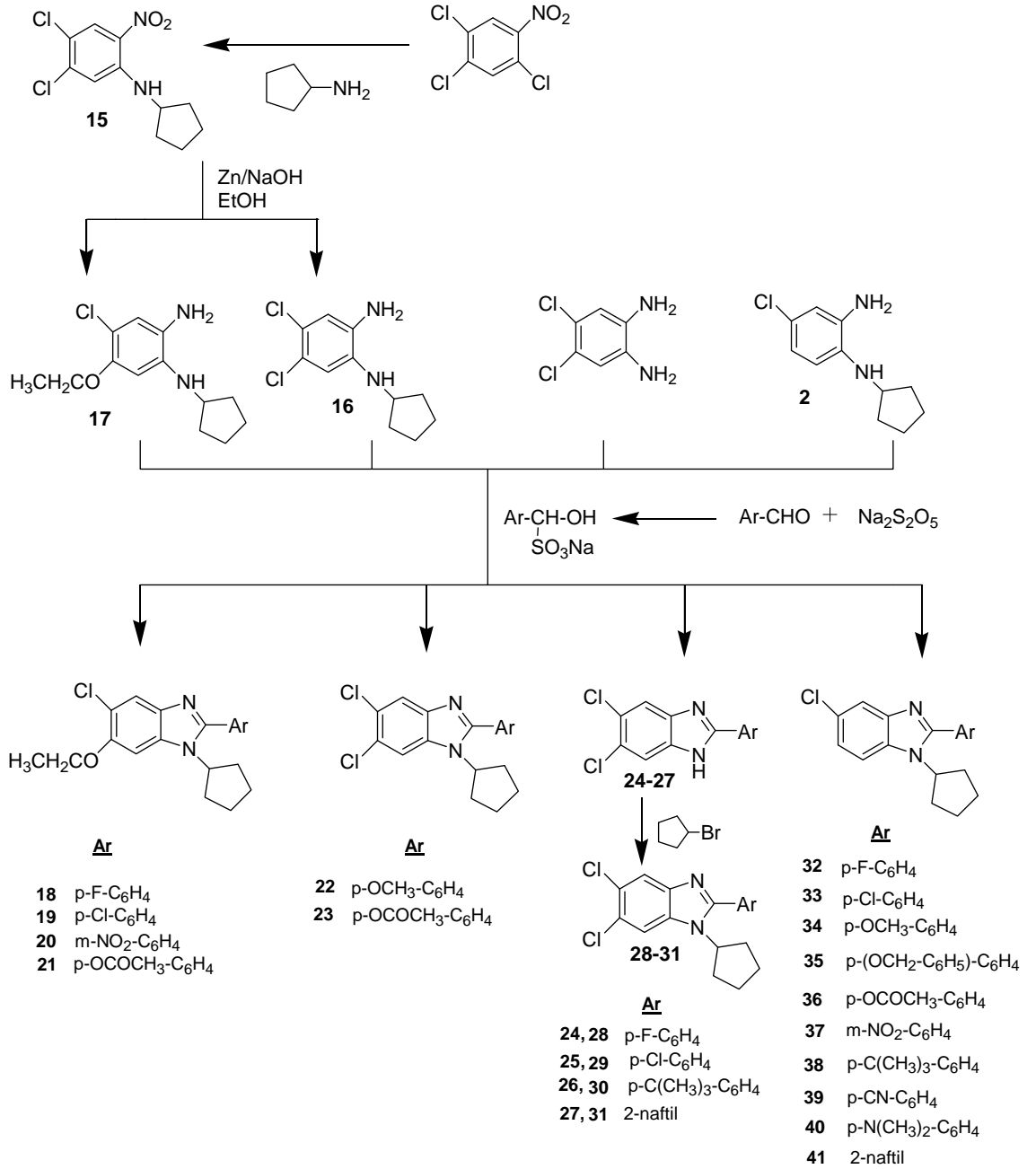


[Şema 10]

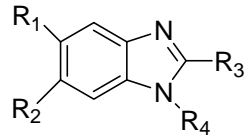
2.1.3. 2-Aril-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi:

Tasarlanan sonuç ürünleri (**18-23**) sentezlemek üzere 1,2,4-trikloro-5-nitro benzenin siklopentilamin ile reaksiyonu sonucu (4,5-dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin) (**15**) elde edilmiştir. Bu bileşiğin Zn/NaOH ile EtOH içinde redüksiyonu ile 1,2-diamino-4,5-dikloro-N-siklopentilbenzen (**16**) az miktarda (%18) oluşurken, bileşik **15**'deki 5.konumundaki Cl atomunun bazik ortamda etoksi grubuyla nükleofilik süstitüsüyonu (A. Hernandez-Compos ve ark., 2002) ve redüksiyonu ile büyük oranda (%80) diğer redüksiyon ara ürünü olan bileşik **17** meydana gelmiştir.

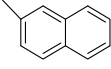
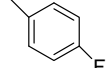

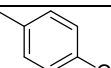

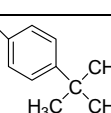

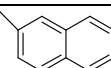

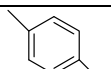

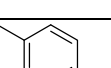

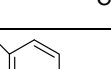

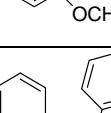

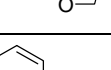

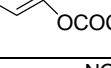

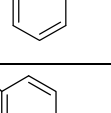

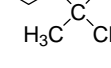

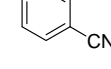

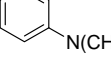

2-Süstitüearilbenzimidazol türevlerine ulaşmak için önce süstitüe benzaldehit türevleri $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ile reaksiyonu sonucu benzaldehit türevlerinin sodyum bisülfid tuzları elde edilmiş ve DMF içinde redüksiyon ara ürünleri (**2, 16, 17**) ve 5,6-dikloro-o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak benzimidazol siklizasyonu (Ridley ve ark., 1965) (**18-41**) gerçekleştirilmiştir [Şema 11].



[Şema 11]: 2-Aril-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
3	Cl	H	H	
5	Cl	Cl	H	
8	Cl	Cl	Cl	
9	Cl	Cl	NHCH(CH ₃) ₂	
12	Cl	Cl	Br	
13	Cl	Cl	NH ₂	
14	Cl	H	NH ₂	
18	Cl	OCH ₂ CH ₃		
19	Cl	OCH ₂ CH ₃		
20	Cl	OCH ₂ CH ₃		
21	Cl	OCH ₂ CH ₃		
22	Cl	Cl		
23	Cl	Cl		
24	Cl	Cl		H
25	Cl	Cl		H
26	Cl	Cl		H

27	Cl	Cl		H
28	Cl	Cl		
29	Cl	Cl		
30	Cl	Cl		
31	Cl	Cl		
32	Cl	H		
33	Cl	H		
34	Cl	H		
35	Cl	H		
36	Cl	H		
37	Cl	H		
38	Cl	H		
39	Cl	H		
40	Cl	H		
41	Cl	H		

[Tablo 1] : Sentezlenen benzimidazol türevi sonuç bileşikler

2.2. Materyal ve Yöntem

2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.2.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonu izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmış ve lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için silika jel 60, 0.040–0.060 nm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

İTK çalışmalarında aşağıda verilen solvan sistemleri kullanılmıştır.

Solvan 1 : Etil asetat : n-hekzan (1:5)	Bileşik (1,12,15,28-31)
Solvan 2 : Etil asetat : n-hekzan (1:2)	Bileşik (2,9,16-27,32-41)
Solvan 3 : Etil asetat : n-hekzan (9:5)	Bileşik (11)
Solvan 4 : Kloroform : metanol (10:1)	Bileşik (3-8,10,13,14)

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayinleri Buchi SMP20 cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.1.3. Elementel Analiz *

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

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları *

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

Kütle (MASS) Spektrumları *

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

2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

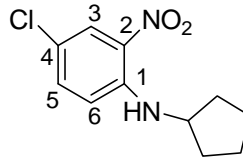
2,5-Dikloronitrobenzen (Aldrich), 2,4,5-trikloronitrobenzen (Aldrich), siklopentilamin (Merck), formik asit (Aldrich), siklopentilbromür (Ega-Chemie), 4,5-dikloro-o-fenilendiamin (Fluka), üre (Aldrich), fosforoksiklorür (Merck), izopropilamin (Sigma), sodyum nitrit (Fluka), bakır(I)bromür (Aldrich), hidrobromikasit (Merck), sodyum disülfid (Riedel De Haen), siyanojenbromür (Merck), 4-florobenzaldehit (Fluka), 4-klorobenzaldehit (Fluka), 2-nitrobenzaldehit (Fluka), 4-asetoksibenzaldehit (Fluka), 4-metoksibenzaldehit (Fluka), 4-t-bütilbenzaldehit (Fluka), 2-naftilaldehit (Fluka), 4-(benziloksi)benzaldehit (Aldrich), 4-siyanobenzaldehit (Acros), 4-(dimetilamino)benzaldehit (Aldrich), etanol (Merck), etil asetat (Riedel De Haen), dimetilformamid (Merck), dimetilsülfoksit (Sigma), kloroform (Merck), hidroklorik asit (Merck), sülfürik asit (Merck), sodyum hidroksit (Merck), n-hekzan (Merck), metanol (Merck), asetonitril (Merck), amonyak (Merck), sodyum bikarbonat (Merck), çinko (Fluka).

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. 1-Siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi:

3.1.1. 4-Kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (1)



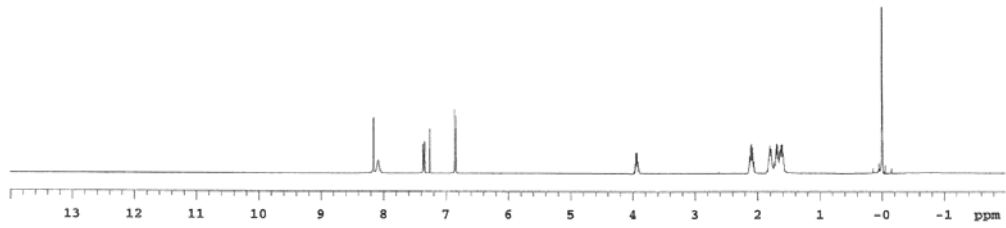
2 g (10.4 mmol) 2,5-Dikloronitrobenzen üzerine, 4 ml (31.2 mmol) siklopentilamin ilave edilip 80°C de 2 saat süre ile ısıtıldı, soğutuldu, ürün su ilavesi ile çöktürüldü ve etanolden kristallendirildi. %75 Verimle 1.86 g turuncu renkli ürün elde edildi.

E.n: 83-85°C.

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

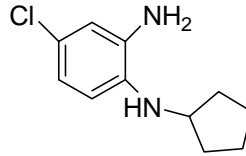
1.59-1.82 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.06-2.12 (m, 2H, siklopentil CH₂), 3.90-3.98 (m, 1H, siklopentil CH), 6.85 (d, 1H, H-6, J_o= 8.8 Hz), 7.34-7.37 (dd, 1H, H-5, J_o= 9.2 Hz, J_m= 2.8 Hz), 8.08 (yaygın s, 1H, NH), 8.16 (d, 1H, H-3, J_m= 2.8 Hz).

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740728 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



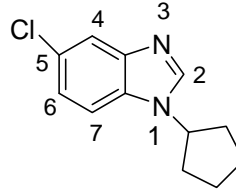
Spektrum 1. Bileşik 1'in ¹H-NMR spektrumu

3.1.2. 1-Siklopentilamino-2-amino-4-klorobenzen (2)



1 g (0.4 mmol) 4-Kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (**1**) 10 ml etanolde çözülüp, 1 ml 2.5N NaOH ilave edildikten sonra 0.26 g (4 mmol) Zn tozu 30 dakika içinde porsiyonlar halinde reaksiyon ortamına katılıp, geri çeviren soğutucu altında 80-85°C'de ısıtıldı. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi. Etanol uçuruldu, reaksiyon ortamı etil asetat ile 3 kez ekstre edilip susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. Solvan uçurulduktan sonra geriye kalan kahve renkli yağimsı ürün, herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmaksızın ileri basamaklar için kullanıldı.

3.1.3. 5-Kloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (3)



0.35 g (1.6 mmol) 1-Siklopentilamino-2-amino-4-klorobenzen (**2**) üzerine 10 ml %85'lik HCOOH, 3.4 ml %37'lik HCl ve 3.4 ml H₂O ilave edilerek 2 saat geri çeviren soğutucu altında , geri çeviren soğutucu altında 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyon ortamı aktif kömürden geçirilip doygun K₂CO₃ çözeltisi ile pH>9'a ayarlanarak madde çöktürüldü, süzöldü. Çökelek su ile yıkandı, kurutuldu. %68 Verimle 0.22 g ürün elde edildi. E.n : 48-50 °C.

Elementel analiz = C₁₂H₁₃ClN₂ . 0.4 H₂O

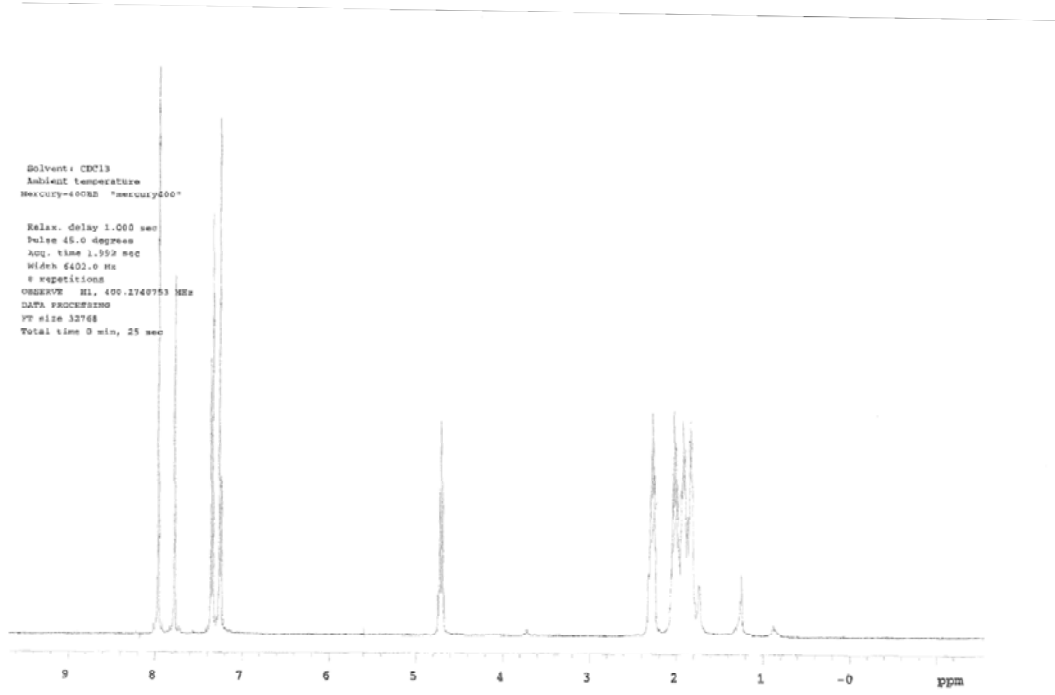
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.24	6.10	12.29
Analiz :	63.19	5.99	12.17

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

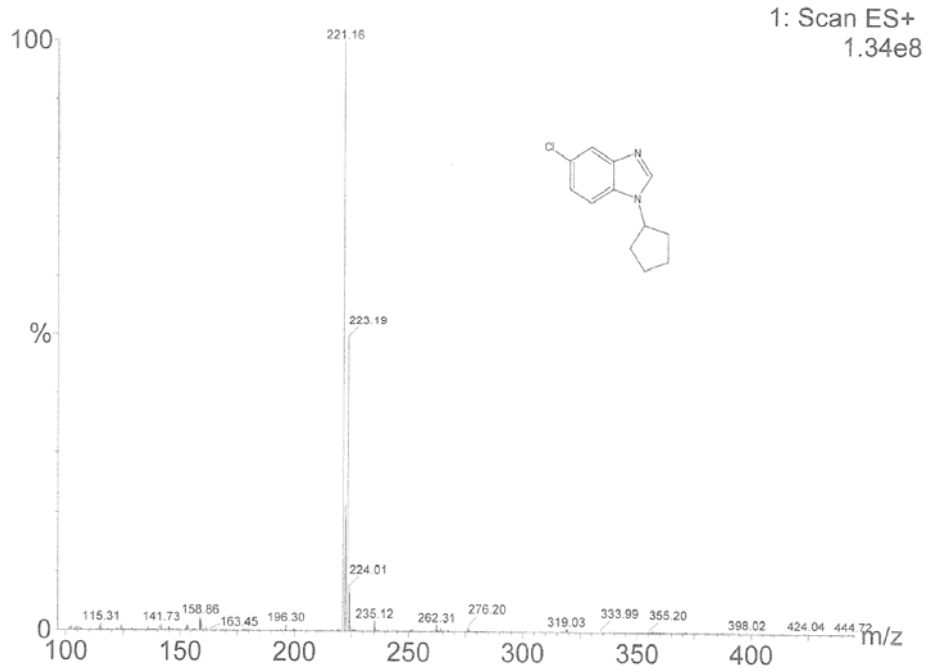
1.83-2.06 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.24-2.32 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.71 (m, 1H, siklopentil CH), 7.24-7.26 (dd, 1H, H-6, J_o= 9.2 Hz, J_m= 2.4 Hz), 7.35 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.77 (s, 1H, H-4), 7.96 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu : m/e

221 (%100) (M+1), 223 (M+1+2).

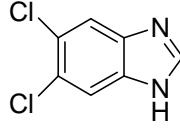


Spektrum 2. Bileşik 3'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 3. Bileşik 3'ün kütle spektrumu

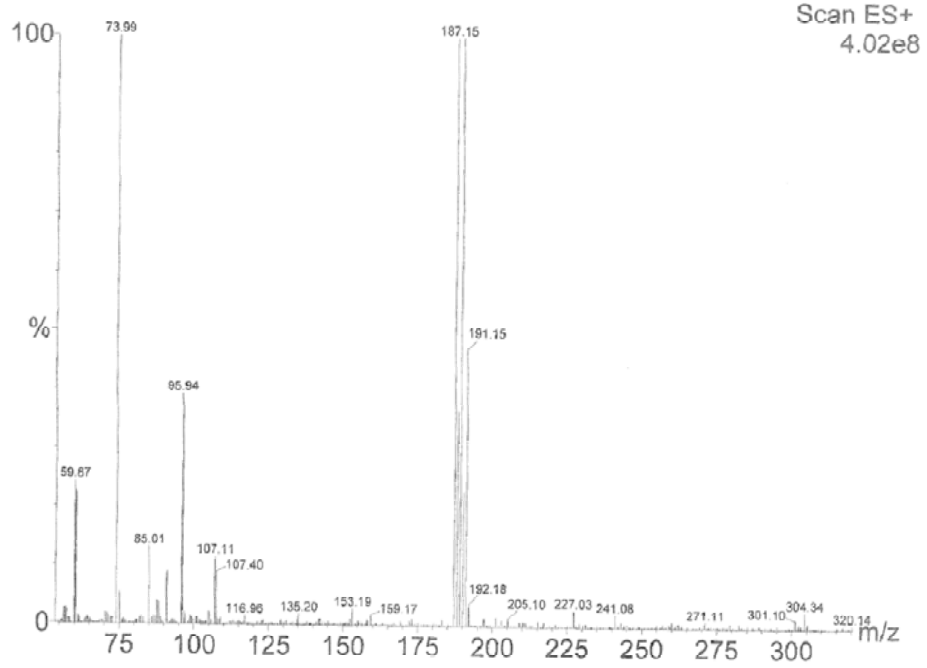
3.1.4. 5,6-Dikloro-1*H*-benzimidazol (4)



1 g (5.5 mmol) 4,5-Dikloro-o-fenilendiamin; 15 ml %85 lik HCOOH, 5.6 ml HCl ve 5.6 ml H₂O karışımı içinde 2 saat geri çeviren soğutucu altında , geri çeviren soğutucu altında 100°C'de ısıtıldıktan sonra bileşik **3**'te verildiği gibi izole edildi. %85 Verimle 0.9 g ürün elde edildi. E.n : 206-208°C, E.n : 208-209 °C (Valdez ve ark., 2002).

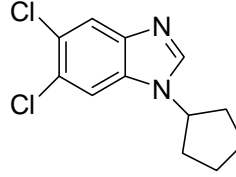
Kütle Spektrumu : m/e

187 (%100) (M+1), 191 (M+1+4).



Spektrum 4. Bileşik 4'ün kütle spektrumu

3.1.5. 5,6-Dikloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (5)



0.3 g (1.6 mmol) 5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol (**4**) ve 0.06 g (1.6 mmol) NaOH 30 ml CH₃CN içinde çözülüp 1 saat karıştırıldı, 0.17 ml (1.6 mmol) siklopentilbromür ilave edilip geri çeviren soğutucu altında 90°C'de ısıtıldı. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi. CH₃CN uçuruldu, etil asetatla üç kez ekstre edildi. Kloroform:metanol (9:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %53.7 Verimle 0.22 g ürün elde edildi. E.n : 68-71 °C.

Elementel analiz = C₁₂H₁₂Cl₂N₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	56.49	4.74	10.98
Analiz :	56.74	4.78	10.97

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

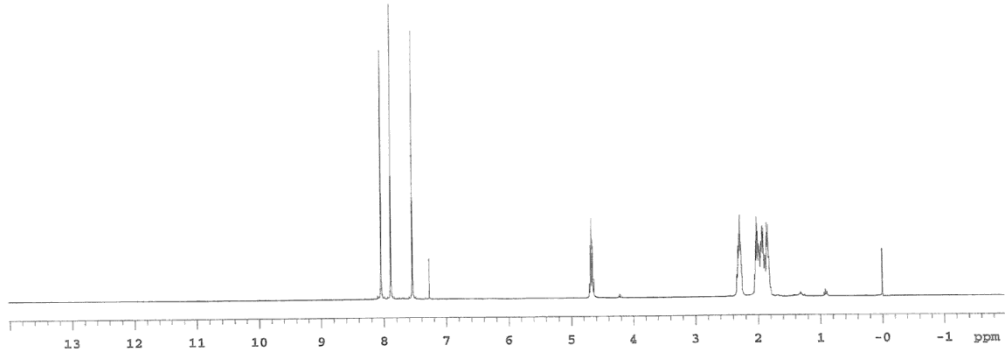
1.82-2.05 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.25-2.33 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.64-4.70 (m, 1H, siklopentil CH), 7.54 (s, 1H, H-4), 7.89 (s, 1H, H-7), 8.04 (s, 1H, H-2).

Kütle Spektrumu : m/e

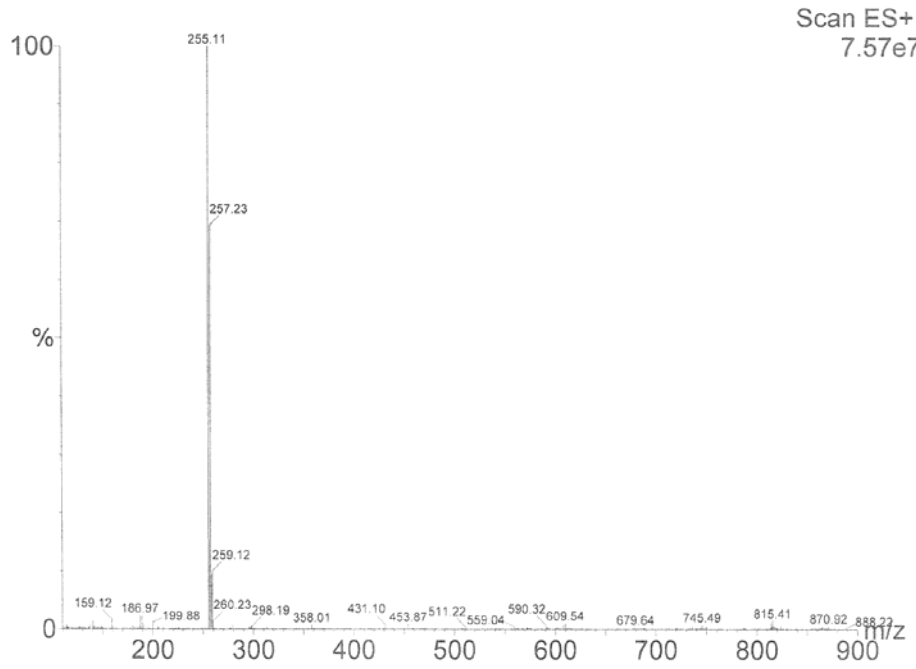
255 (%100) (M+1), 257 (%69) (M+1+2), 259 (%10) (M+1+4).

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.952 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE N1, 400.1740673 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min, 25 sec



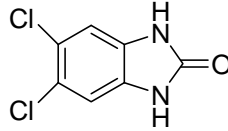
Spektrum 5. Bileşik 5'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 6. Bileşik 5'in kütle spektrumu

3.2. 2-(Amino-, izopropilamino-, bromo-, kloro-)1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi:

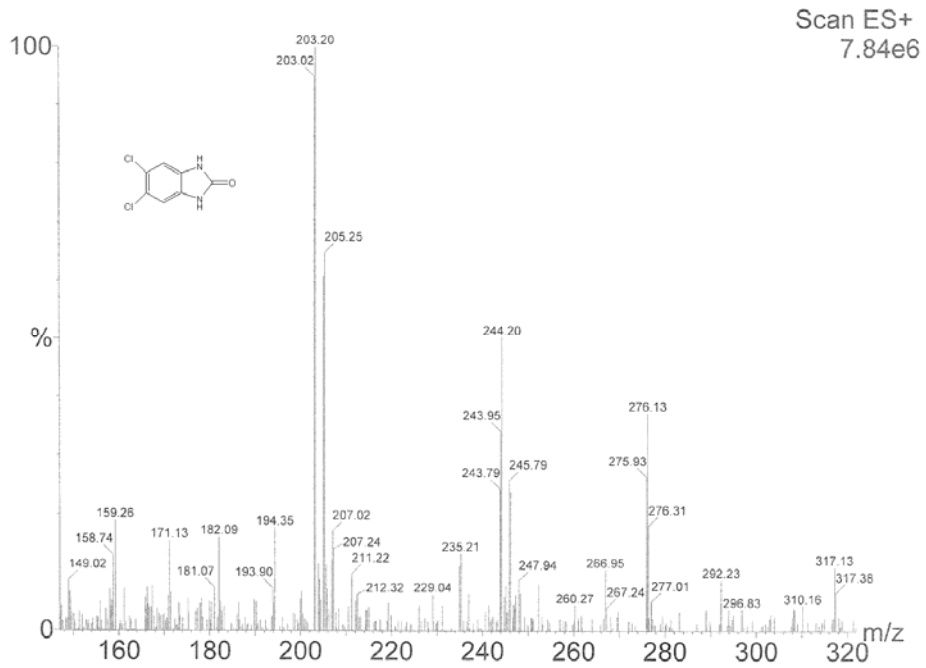
3.2.1. 5,6-Dikloro-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (6)



1 g (5.6 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin, 0.76 g (12.4 mmol) üre 150°C de 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı 2.5 N NaOH ilavesi ile çözüldü, süzüldü. Süzüntüye konsantre HCl ilave edildi. Oluşan beyaz çökelek süzülüp kurutuldu. %45 Verimle 0.50 g ürün elde edildi. E.n : 340-343°C, E.n : 345°C (Clark ve ark.; 1958).

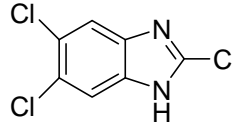
Kütle Spektromu : m/e

203 (%100) (M+1), 205 (%65) (M+1+2), 207 (%17) (M+1+4).



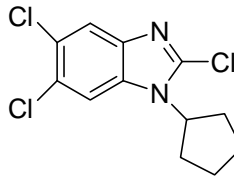
Spektrum 7. Bileşik 6'nın kütle spektromu

3.2.2. 2,5,6-Trikloro-1*H*-benzimidazol (7)



0.5 g (2.5 mmol) 5,6-Dikloro-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (6), 7.5 ml POCl₃ içinde ilk 4.5 saati HCl gazı geçirilerek 17 saat geri çeviren soğutucu altında 110°C'de ısıtıldı. POCl₃ uçuruldu. Önce su ilave edilip 30-40 dk karıştırıldı. Daha sonra 2.5 N NaOH ile ortam alkali yapıldı ve etil asetat ile 3 kez ekstre edildi, etil asetatlı faz susuz sodyum sülfatla kurutulup uçuruldu. %40 Verimle 0.22 g ürün elde edildi. E.n: 235-238°C, E.n: 237-239°C (Mandel ve ark.; 1970).

3.2.3. 2,5,6-Trikloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (8)



0.124 g (0.56 mmol) 2,5,6-Trikloro-1*H*-benzimidazol (7), bileşik 5'deki gibi siklopentilbromür (0.56 mmol) 0.060 ml ile reaksiyona sokuldu. Elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (5:1) ile kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. %37 Verimle 0.06 g ürün elde edildi.

Elementel analiz = C₁₂H₁₁Cl₃N₂ . 0.05 C₆H₁₄

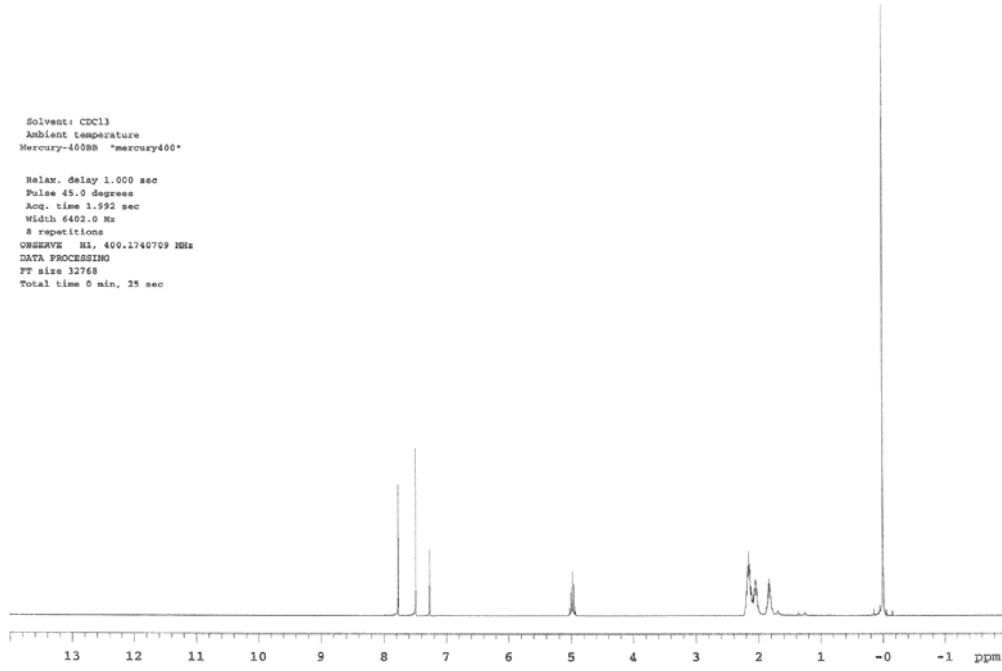
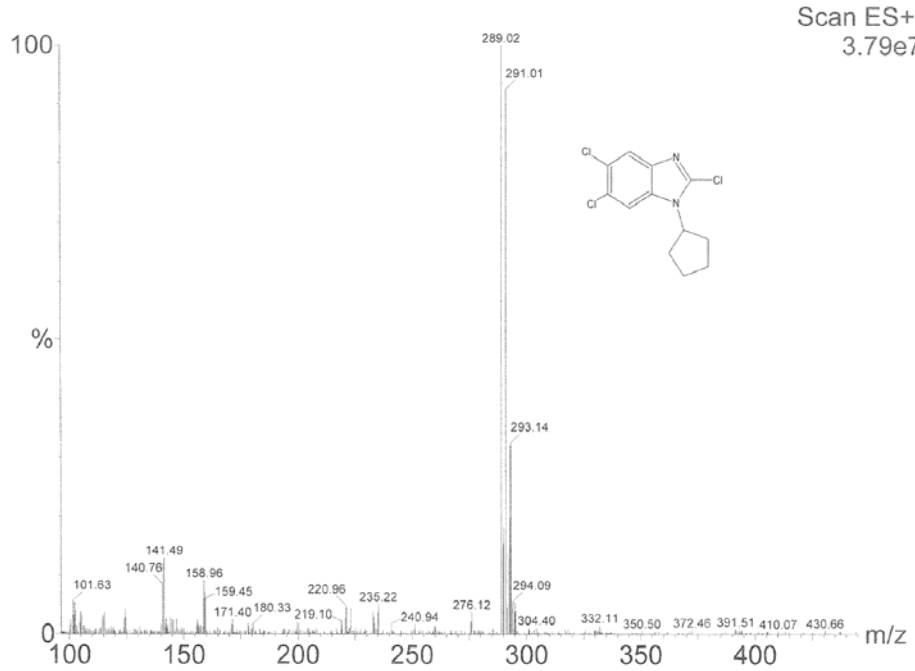
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	50.26	4.01	9.53
Analiz :	49.09	3.95	9.49

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

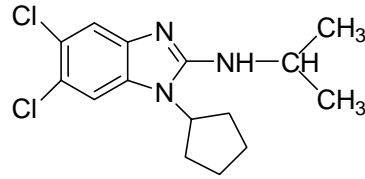
1.80-1.84 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.02-2.19 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.95-5.00 (m, 1H, siklopentil CH), 7.49 (s, 1H, H-4), 7.77 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

289 (%100) (M+1), 291 (%94) (M+1+2), 293 (%33) (M+1+4).

**Spektrum 8. Bileşik 8'in ¹H-NMR spektrumu****Spektrum 9. Bileşik 8'in kütle spektrumu**

3.2.4. 5,6-Dikloro-2-izopropilamino-1-siklopentil-1H-benzimidazol (9)



0.1 g (0.35 mmol) 2,5,6-Trikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (**8**) ile 2 ml izopropil amin, 2 ml DMF içinde 100-110°C de 7 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra su ilave edilip kloroform ile ekstre edildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile kurutuldu. n-Hekzan: etil asetat (1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 46 Verimle 0.05 g madde elde edildi. E.n: 185–188 °C.

Elementel analiz = C₁₅H₁₉Cl₂N₃ . 0.2 H₂O . 0.2 CH₃COOC₂H₅

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	56.90	6.34	12.60
Analiz :	56.62	6.44	12.35

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

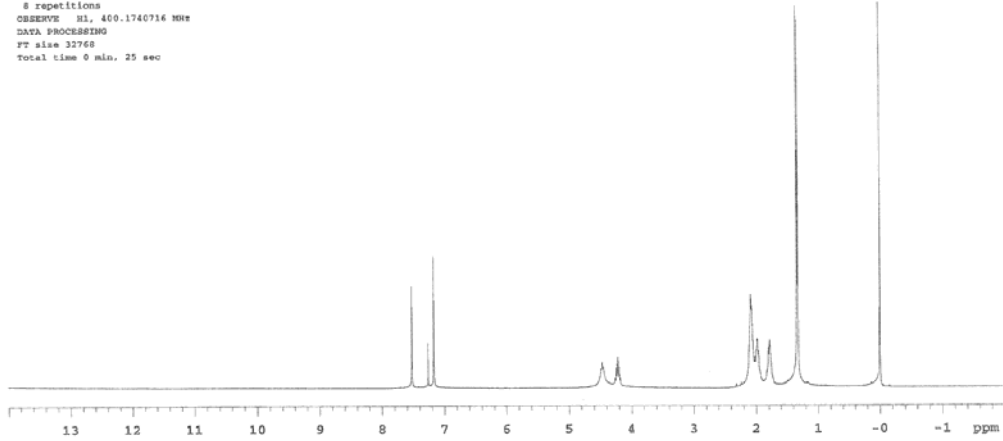
1.33 (d, 6H, CH₃), 1.77-1.80 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.95-2.08 (m, 6H, siklopentil CH₂) 4.19-4.24 (m, 1H, siklopentil CH), 4.45-4.49 (m, 1H, izopropil CH), 7.17 (s, 1H, H-4), 7.52 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

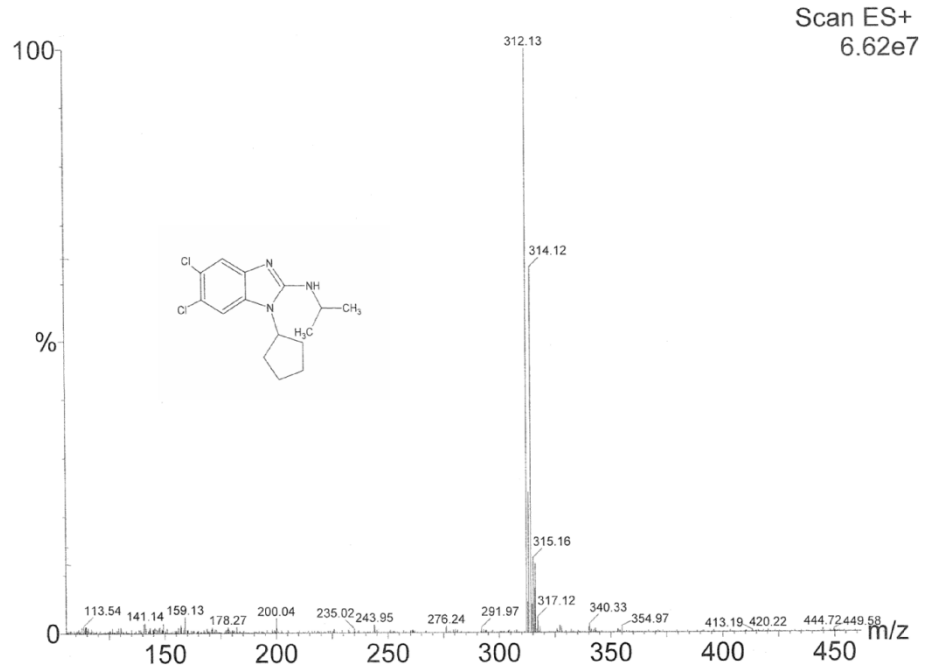
312 (%100) (M+1), 314 (%64) (M+1+2), 316 (%12) (M+1+4).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740716 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

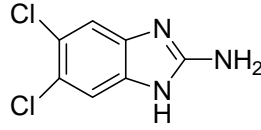


Spektrum 10. Bileşik 9'un ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 11. Bileşik 9'un kütle spektrumu

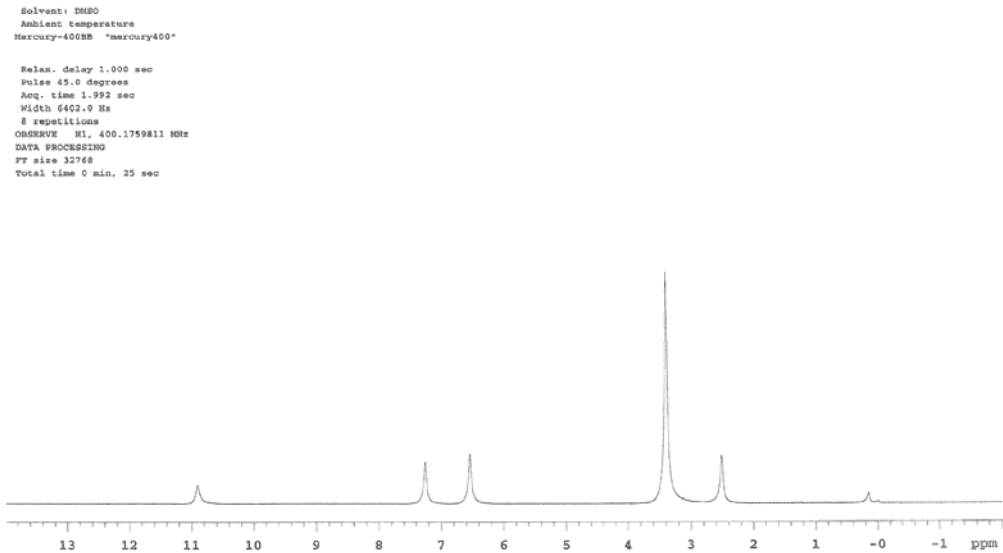
3.2.5. 2-Amino-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (10)



0.8 g (4.5 mmol) 4,5-Dikloro-o-fenilendiamin üzerine 2 ml CH₃CN içinde çözülmüş 0.47 g (4.5 mmol) CNBr dikkatlice bekletilmeden ilave edildikten sonra 9.5 ml metanol ve 9.5 ml su eklenerek ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi. Aktif kömürden geçirilip süzüldü. NH₃ ile pH>9'a ayarlandı ve oluşan beyaz kristaller süzülüp kurumaya bırakıldı. %71 Verimle 0.65 g ürün elde edildi. E.n: 247-250 °C, E.n: 250-251 °C, (Townsend ve ark., 1995).

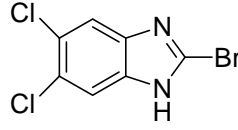
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

6.53 (s, 2H, NH₂), 7.25 (s, 2H, H-4, H-7), 10.90 (s, 1H, benzimidazol NH).



Spektrum 12. Bileşik 10'un ¹H-NMR spektrumu

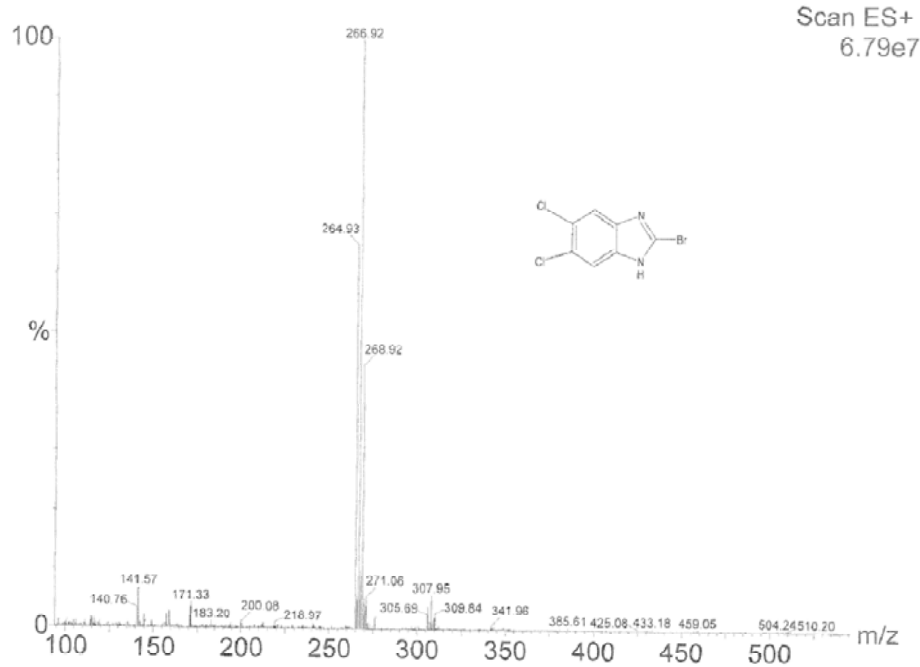
3.2.6. 2-Bromo-5,6-Dikloro-1H-benzimidazol (11)



0.6 g (2.95 mmol) 2-Amino-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (**10**), 22 ml H₂O, 0.3 ml derişik HBr; 0.56 g (8 mmol) NaNO₂ ile oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra CuBr'ün fazlası eklendikten sonra, buhar banyosunda 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılmaya devam edildi. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi. Reaksiyon ortamı etil asetat ile 3 kez ekstre edildi. Etil asetatlı faz susuz sodyum sülfatla kurutuldu. Etil asetat:n-hekzan (9:5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %22 verimle 0.16 g ürün elde edildi. E.n: 231-234°C, E.n: 233-234 °C (Townsend ve ark., 1995).

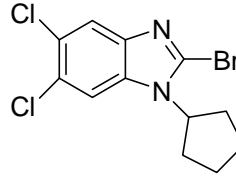
Kütle Spektrumu : m/e

265 (%66) (M+1), 267 (%100) (M+1+2), 269 (%46) (M+1+4).



Spektrum 13. Bileşik 11'in kütle spektrumu

3.2.7. 2-Bromo-5,6-dikloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (12)



0.150 g (0.56 mmol) 2-Bromo-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol (**11**)'den hareketle bileşik **5**'de verilen yöntem ile sentezlendi. n-Hekzan:etil asetat (5:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %48 Verimle 0.09 g ürün elde edildi. E.n: 105-108 °C.

Elementel analiz = C₁₂H₁₁BrCl₂N₂

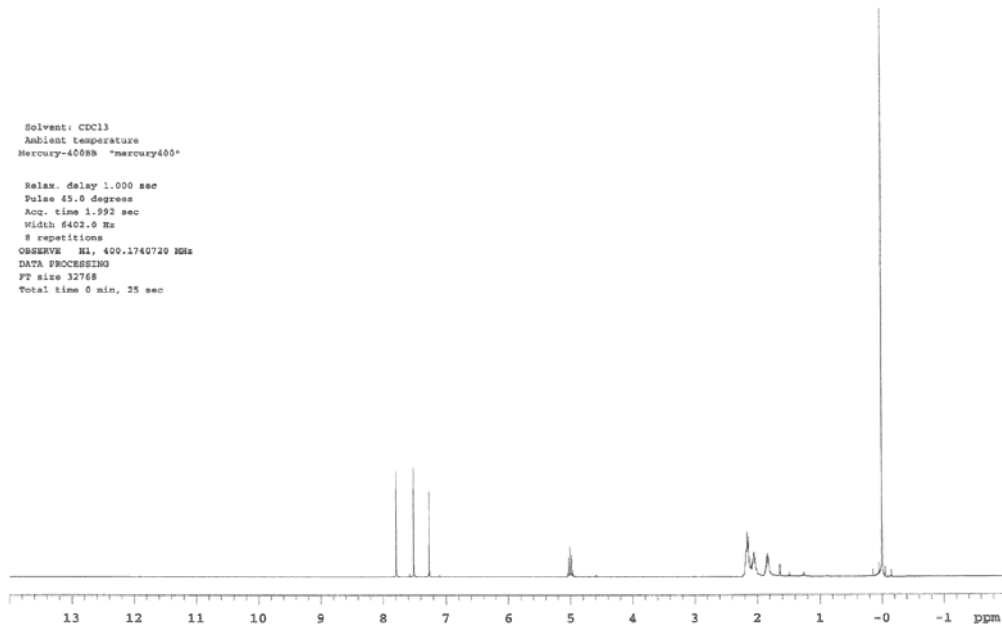
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	43.15	3.32	8.39
Analiz :	43.53	3.59	8.39

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

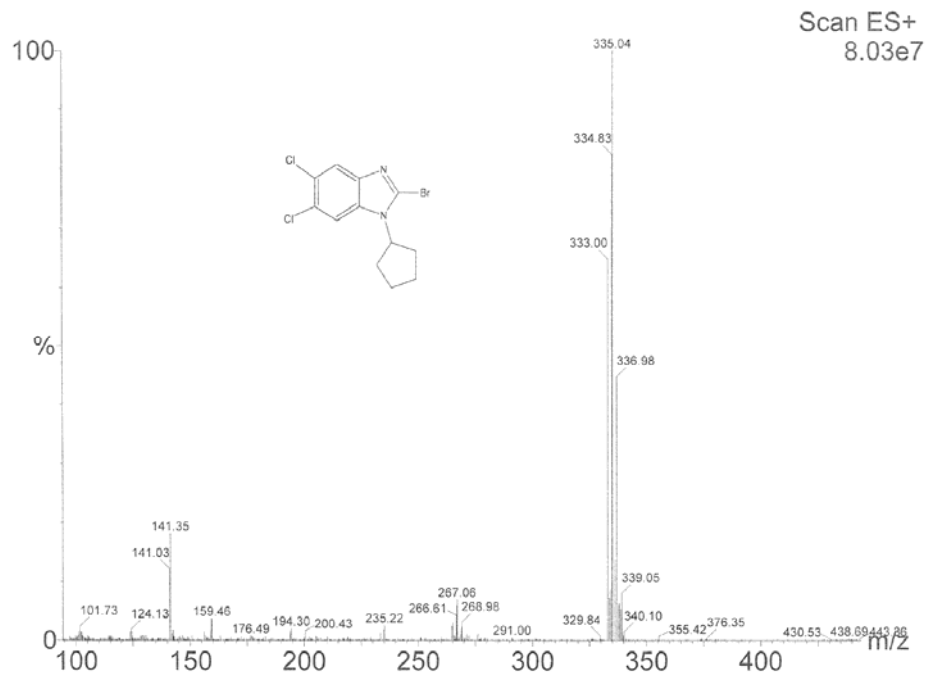
1.80-1.88 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.22 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.96-5.06 (m, 1H, siklopentil CH), 7.51 (s, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

333 (%65) (M+1), 335 (%100) (M+1+2), 337 (%45) (M+1+4), 339 (%8) (M+1+6).

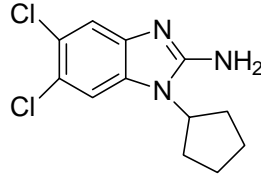


Spektrum 14. Bileşik 12'nin ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 15. Bileşik 12'nin kütle spektrumu

3.2.8. 2-Amino-5,6-dikloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (13)



0.1 g (0.5 mmol) 2-Amino-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol (**10**)'den hareketle bileşik **5**'de verilen yöntem ile sentezlendi. Etil asetat:n-hekzan (6:5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %58 Verimle 0.065 g ürün elde edildi. E.n: 192-195 °C.

Elementel analiz = C₁₂H₁₃Cl₂N₃ . 0.25 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.47	4.95	15.29
Analiz :	52.66	5.27	14.91

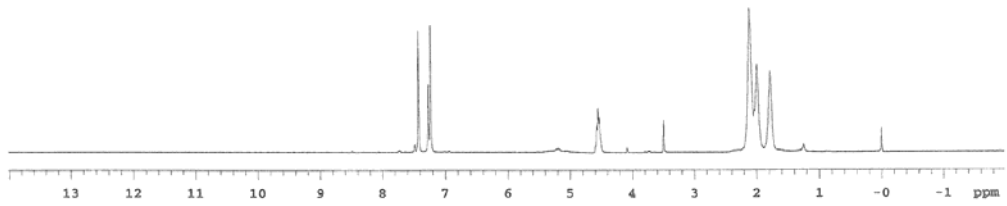
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.70-1.85 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.91-2.20 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.48-4.60 (m, 1H, siklopentil CH), 7.23 (s, 2H, NH₂), 7.26 (s, 1H, H-4), 7.42 (s, 1H, H-7).

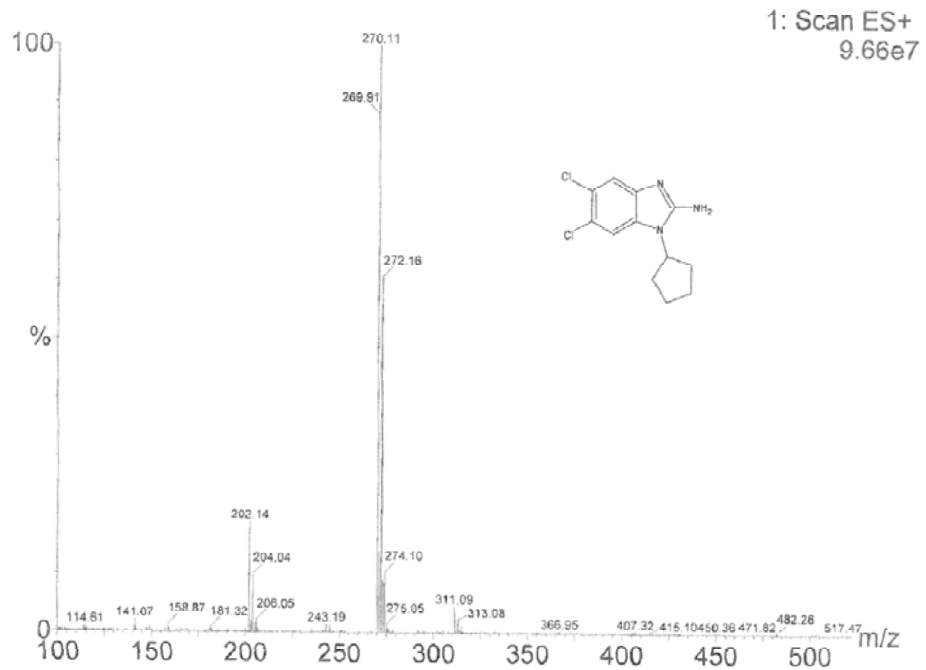
Kütle Spektrumu : m/e

270 (%100) (M+1), 272 (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740689 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

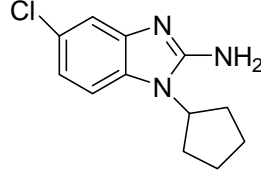


Spektrum 16. Bileşik 13'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 17. Bileşik 13'ün kütle spektrumu

3.2.9. 2-Amino-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (14)



0.140 g (0.66 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**)'den hareketle, bileşik **10**'da verilen yöntem ile sentezlendi. Kloroform:metanol (20:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %58 Verimle 0.065 g ürün elde edildi. E.n: 194-197 °C.

Elementel analiz = C₁₂H₁₄ClN₃ . 0.15 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.45	6.04	17.62
Analiz :	60.48	6.06	17.47

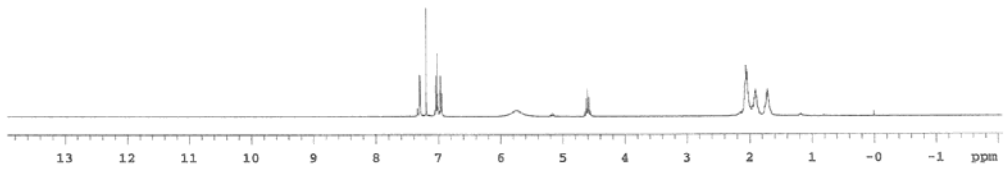
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.68-1.76 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.86-2.10 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.56-4.64 (m, 1H, siklopentil CH), 5.60-5.87 (yaygın s, 2H, NH₂), 6.94-6.97 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz), 7.03 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.29 (d, 1H, H-4, J_m= 1,6 Hz).

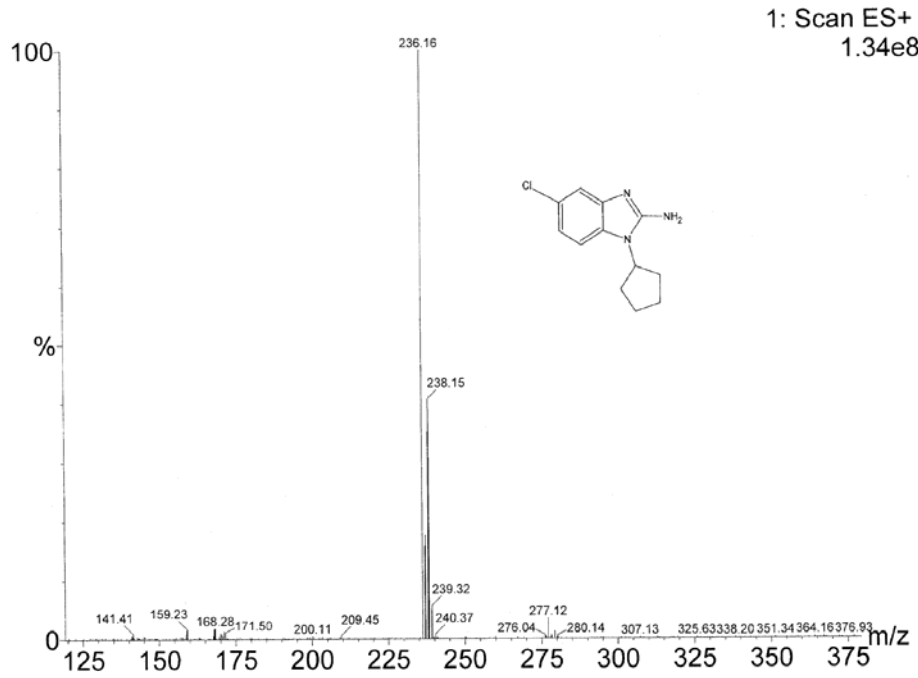
Kütle Spektrumu : m/e

236 (%100) (M+1), 238 (%40) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400MHz "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1741041 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



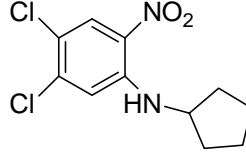
Spektrum 18. Bileşik 14'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 19. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

3.3. 2-Aril-1-siklopentilbenzimidazol Türevlerinin Sentezi:

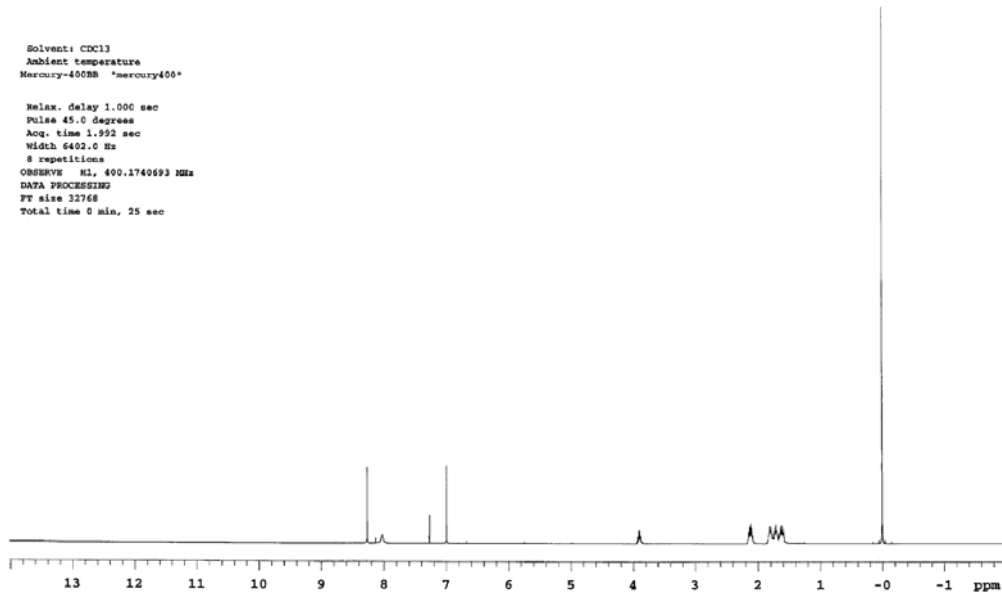
3.3.1. 4,5-Dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (15)



1 g (4.4 mmol) 1,2,4-Trikloro-5-nitrobenzen ve 2 ml (13.2 mmol) siklopentilaminden hareketle bileşik **1**'de verildiği şekilde sentezlendi. %71 Verimle 0.87 g sarı-turuncu renkli ürün elde edildi. E.n : 58-61°C.

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.58-1.84 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.08-2.16 (m, 2H, siklopentil CH₂), 3.86-3.92 (m, 1H, siklopentil CH), 7.00 (s, 1H, H-6), 8.03 (yaygın s, 1H, NH), 8.26 (s, 1H, H-3).

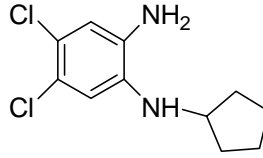


Spektrum 20. Bileşik 15'in ¹H-NMR spektrumu

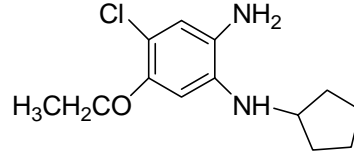
3.3.2. 4,5-Dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin'in Redüksiyonu

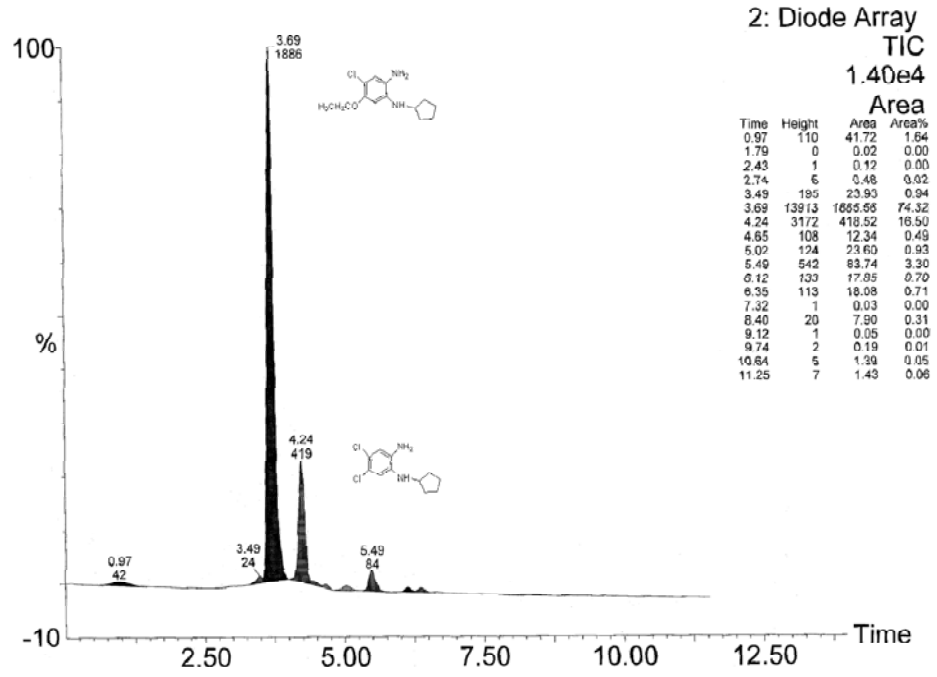
1 g (150 mmol) 4,5-Dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (**15**)'in redüksiyonu; bileşik **2**'de verildiği şekilde yapıldı ve elde edilen 2 farklı redüksiyon ürünü (**16**, **17**) bekletilmeden bir sonraki sentez basamağı için kullanıldı. Bu ara ürünler ve HPLC-Mass spektrumları aşağıda verilmiştir (Spektrum 21, 22, 23, 24).

3.3.2.1. 1,2-Diamino-4,5-dikloro-N-siklopentilbenzen (**16**)

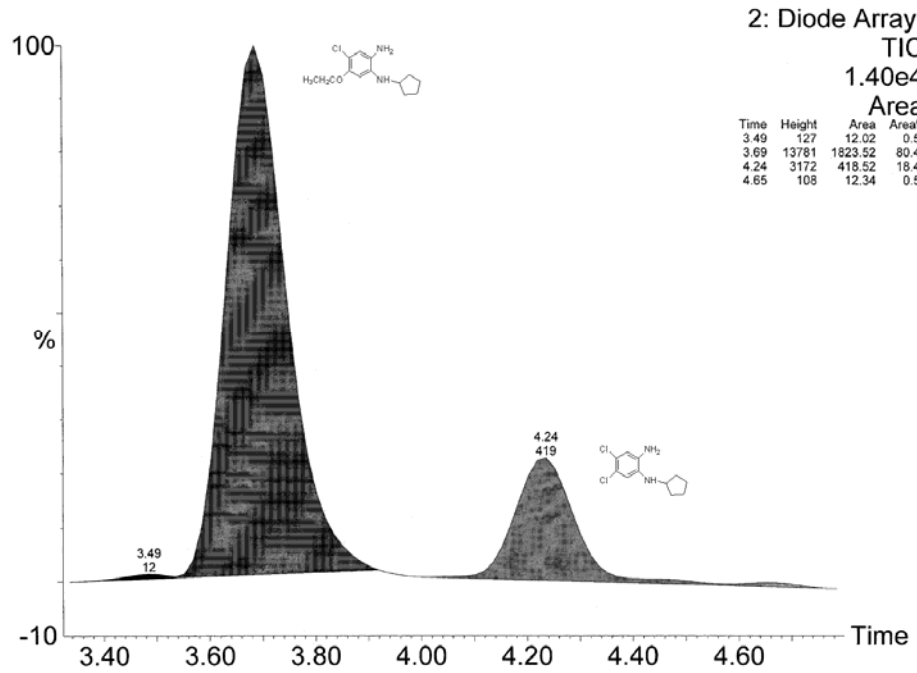


3.3.2.2. 1,2-Diamino-4-kloro-5-etoksi-N-siklopentilbenzen (**17**)

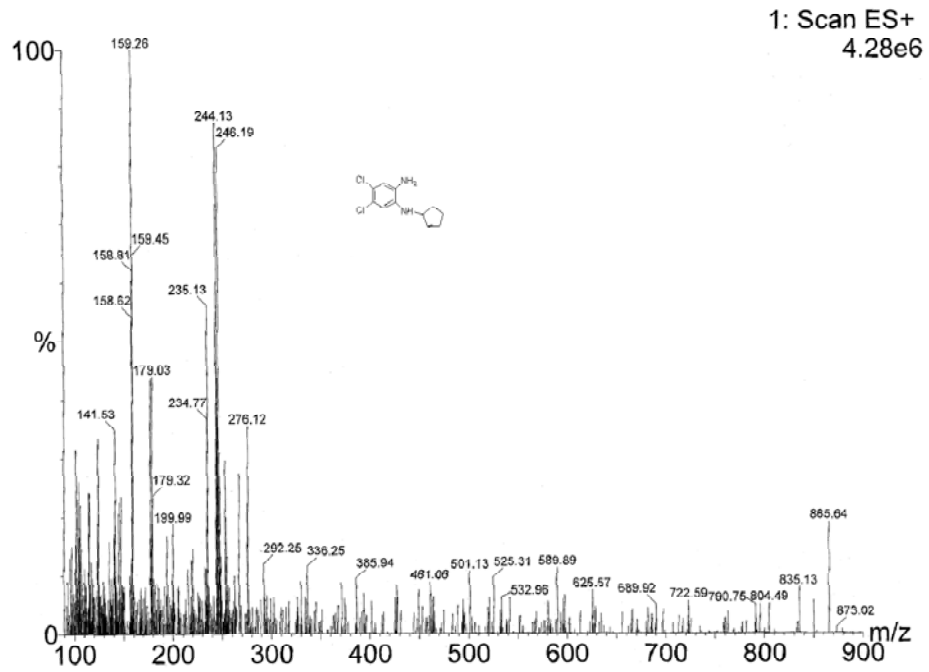




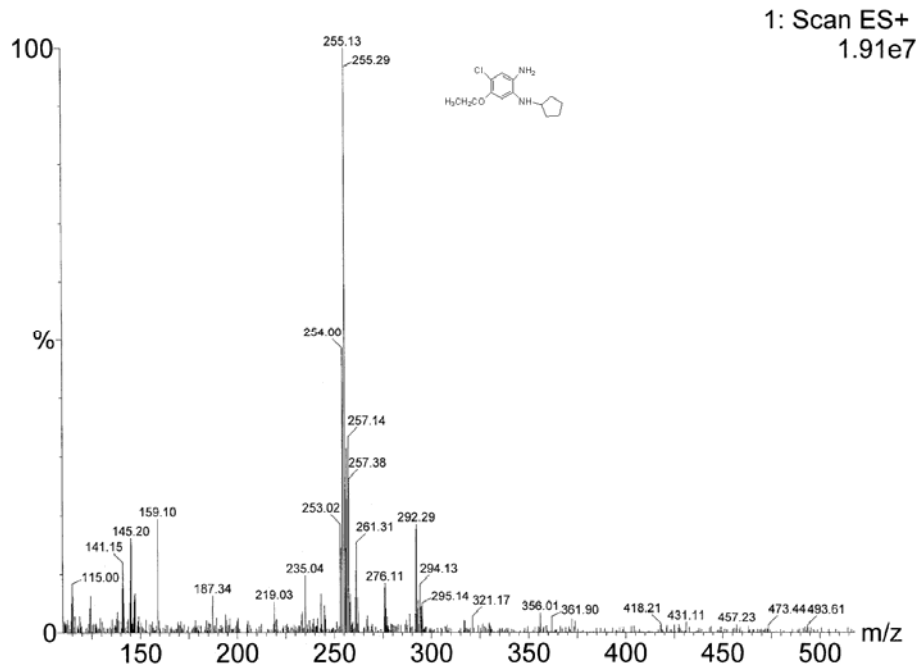
Spektrum 21. Bileşik 16 ve 17'nin HPLC-Mass spektrumu



Spektrum 22. Bileşik 16 ve 17'nin HPLC-Mass spektrumu

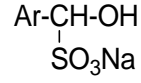


Spektrum 23. Bileşik 16'nın kütle spektrumu



Spektrum 24. Bileşik 17'nin kütle spektrumu

3.3.3. Sübstitüe Aromatik Aldehit Türevlerinin Sodyumbisülfıt Katım Ürünlerinin Sentezi:

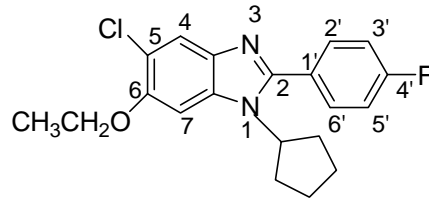


30 mmol Aromatik aldehit, 50 ml EtOH'de çözüldü, üzerine 10 ml sıcak suda çözülmüş 3.2 g Na₂S₂O₅ ilave edilip 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 2 saat buzdolabında bekletilip süzöldü. %83-92 Verimle bileşikler elde edildi.

3.3.4. 2-Arilbenzimidazol Türevlerinin (18-41) Genel Sentez Yöntemi:

2 mmol o-Fenilendiamin türevi ile 2 mmol sübstitüe aromatik aldehitin sodyumbisülfıt tuzu, 5-6 ml DMF'de çözümlenerek 110°C'de 4-4.5 saat ısıtıldı, soğutuldu, üzerine su ilave edilip kloroform ile 3 kez ekstre edildi. Kloroformlu faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu, uçuruldu, kolon kromatografisi ile ürün saflaştırıldı.

3.3.4.1. 6-Etoksi-2-(4-florofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (18)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.5 mmol) 1,2-diamino-5-etoksi-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**17**) ve 0.41 g (1.5 mmol) 4-florobenzaldehitin sodyumbisülfıt katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %30 Verimle 0.15 g ürün elde edildi. E.n: 190-193°C.

Elementel analiz = $C_{20}H_{20}ClFN_2O \cdot 0.1 H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.60	5.64	7.76
Analiz :	66.63	5.86	7.87

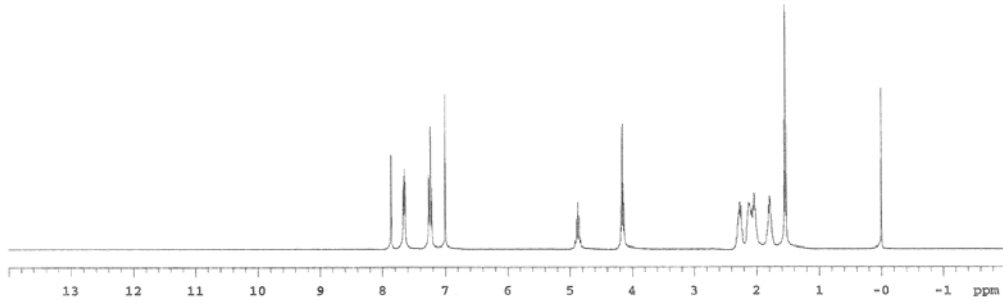
1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm

1.54 (t, 3H, CH_3 , $J=7.2$ Hz), 1.77-1.80 (m, 2H, siklopentil CH_2), 2.00-2.32 (m, 6H, siklopentil CH_2), 4.15 (q, 2H, OCH_2 , $J=7.2$ Hz), 4.82-4.92 (m, 1H, siklopentil CH), 7.00 (s, 1H, H-7), 7.21-7.26 (m, 2H, H-3',5'), 7.63-7.67 (m, 2H, H-2',6'), 7.86 (s, 1H, H-4).

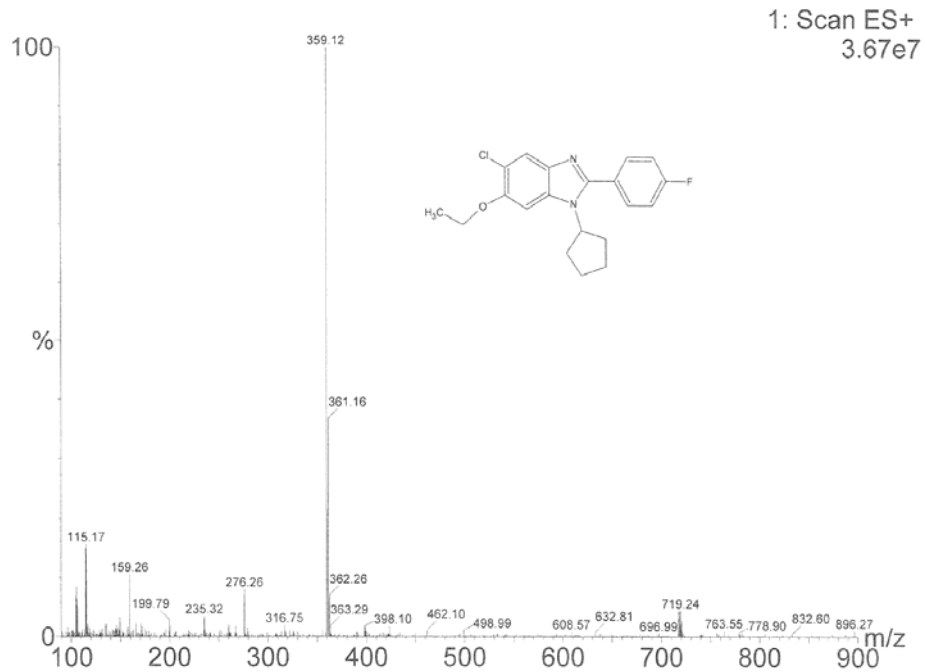
Kütle Spektrumu : m/e

359 (%100) (M+1), 361 (%37) (M+1+2).

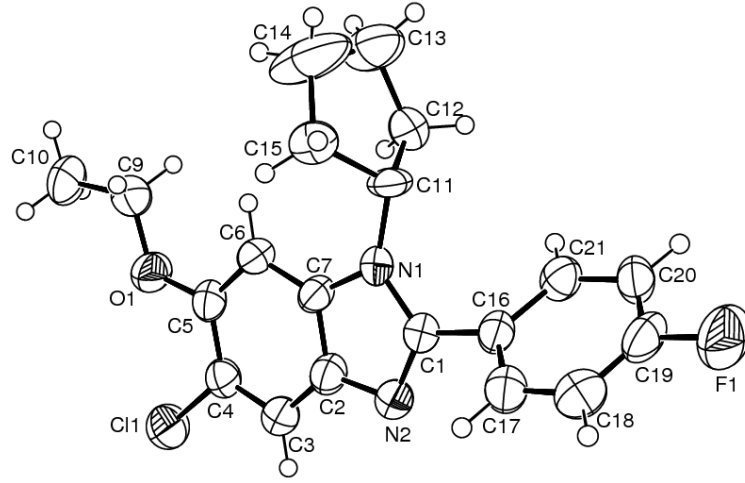
Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400MHz "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740712 MHz
 DATA PROCESSING
 F2 file 32748
 Total time 0 min, 25 sec



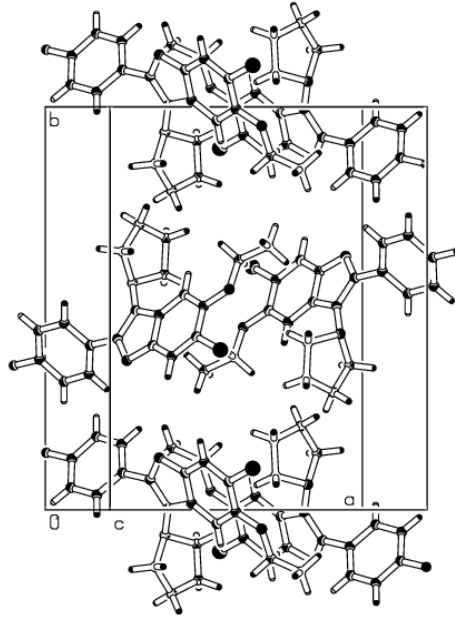
Spektrum 25. Bileşik 18'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 26. Bileşik 18'in kütle spektrumu



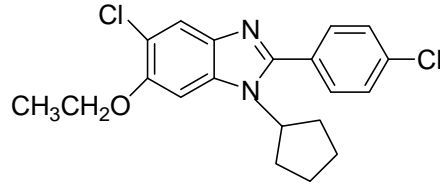
[Şekil 1]: Bileşik **18** molekülünün %50 olasılıkla ORTEP çizimi* . (Birim hücre parametreleri : $a=8.875(2)$, $b=16.478(4)$ ve $c=12.950(3)\text{\AA}$, $\beta=107.35(2)^\circ$, $V=1807.7(7)\text{\AA}^3$, $Z=4$, uzay grubu= $P2_1/c$)



[Şekil 2]: Bileşik **18** molekülünün birim hücre içindeki paketlenmesi.

* 6-Etoksi-2-(4-florofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (**18**) molekülünün X-ışını tek kristal yöntemi ile kristal ve molekül yapısının aydınlatılması Hacettepe Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü'nden Dr. F. Betül Kaynak tarafından yapılmıştır.

3.3.4.2. 6-Etoksi-5-kloro-2-(4-klorofenil)-1-siklopentil-1H-benzimidazol (19)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.5 mmol) bileşik **17** ile 0.45 g (1.5 mmol) 4-klorobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (5:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %37 Verimle 0.2 g ürün elde edildi. E.n: 193-196 °C.

Elementel analiz = C₂₀H₂₀Cl₂N₂O . 0.2 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.39	5.42	7.39
Analiz :	63.34	5.22	7.47

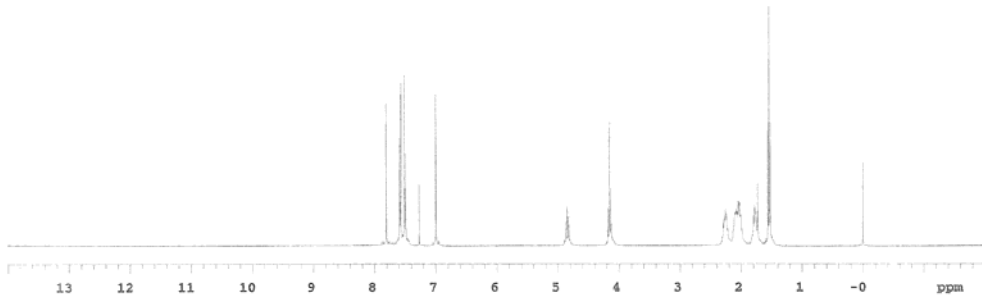
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.53 (t, 3H, CH₃, J= 6.8 Hz), 1.72-1.79 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.29 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.15 (q, 2H, OCH₂, J= 6.4 Hz), 4.80-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 6.99 (s, 1H, H-7), 7.49 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.4 Hz), 7.57 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.4 Hz).

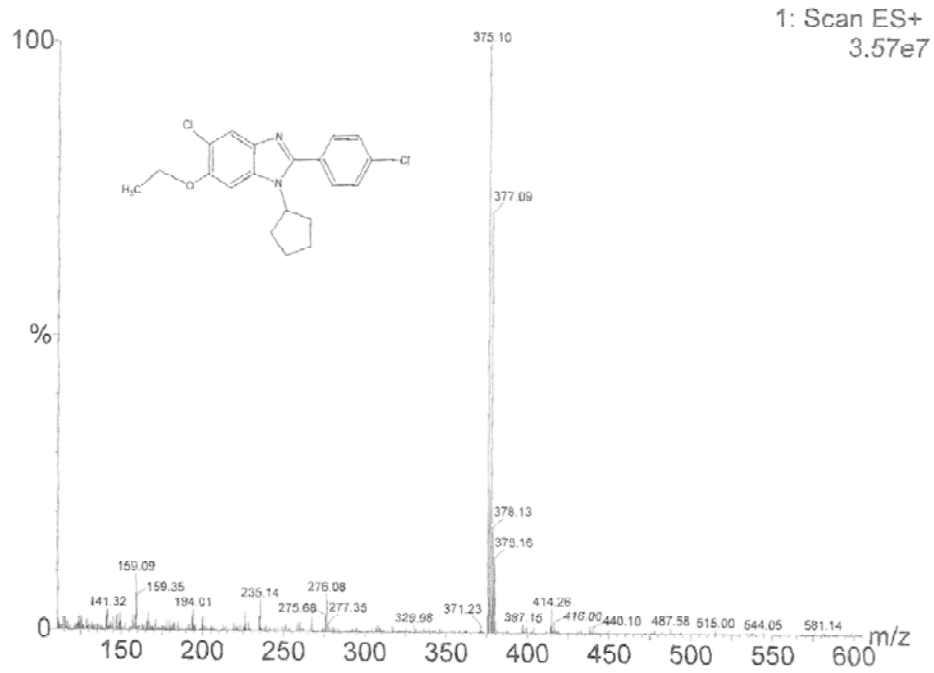
Kütle Spektrumu : m/e

375 (%100) (M+1), 377 (%72) (M+1+2), 379 (%13) (M+1+4).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "Mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 4 repetitions
 OBSERVE RL: 400.1740709 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

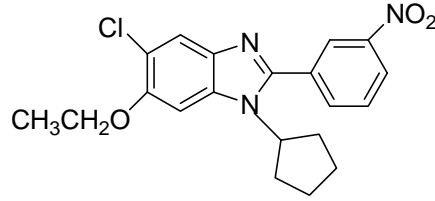


Spektrum 27. Bileşik 19'un ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 28. Bileşik 19'un kütle spektrumu

3.3.4.3. 6-Etoksi-5-kloro-2-(3-nitrofenil)-1-siklopentil-1H-benzimidazol (20)



Bölüm 3.3.4'de verilen yönteme göre 0.35 g bileşik (1.5 mmol) **17** ve 0.43 g (1.5 mmol) 3-nitrobenzaldehitin sodyumbisülfid tuzundan hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (5:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %38 Verimle 0.21 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 167-169°C .

Elementel analiz = C₂₀H₂₀ClN₃O₃ . 0.32 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.34	5.31	10.73
Analiz :	60.94	5.41	11.18

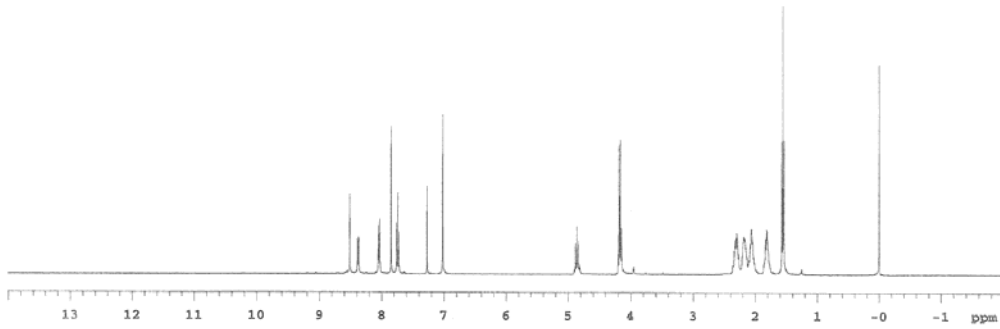
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.55 (t, 3H, CH₃, J= 7.2 Hz), 1.83 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.02-2.36 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.17 (q, 2H, OCH₂, J= 7.2 Hz), 4.81-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.00 (s, 1H, H-7), 7.74 (td, 1H, H-5', J_{o,o'}= 8 Hz), 7.84 (s, 1H, H-4), 8.04 (d, 1H, H-6', J_o= 8 Hz), 8.36-8.39 (dd, 1H, H-4', J_o= 8 Hz, J_m= 2 Hz), 8.51 (td, 1H, H-2', J_{m,m'}= 1,6 Hz).

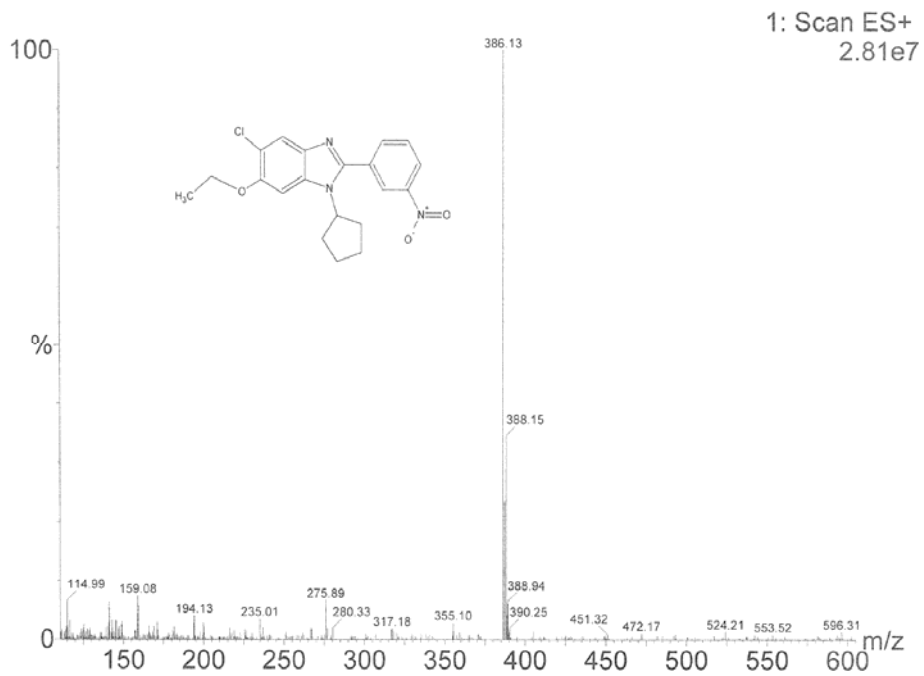
Kütle Spektrumu : m/e

386 (%100) (M+1), 388 (%34) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740709 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min. 25 sec

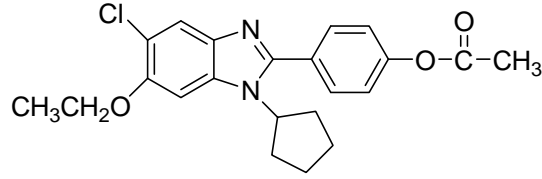


Spektrum 29. Bileşik 20'nin ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 30. Bileşik 20'nin kütle spektrumu

3.3.4.4. 2-(4-Asetiloksifenil)-6-etoksi-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (21)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yöntemle göre 0.35 g (1.5 mmol) bileşik 17 ve 0.38 g (1.5 mmol) 4-asetoksibenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %18 Verimle 0.1g ürün elde edildi. E.n: 93-95 °C .

Elementel analiz = C₂₂H₂₃ClN₂O₃

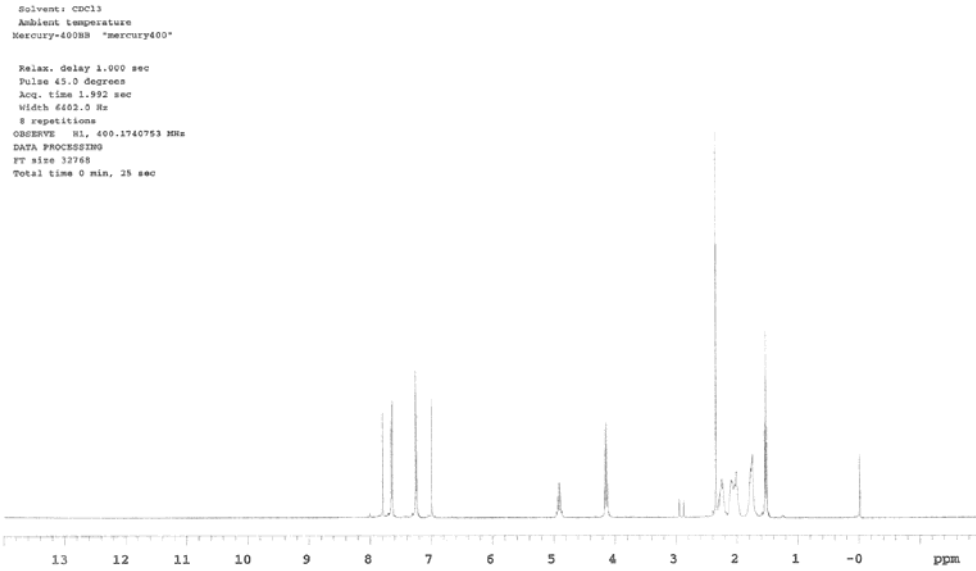
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.24	5.81	7.02
Analiz :	66.39	5.82	6.91

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

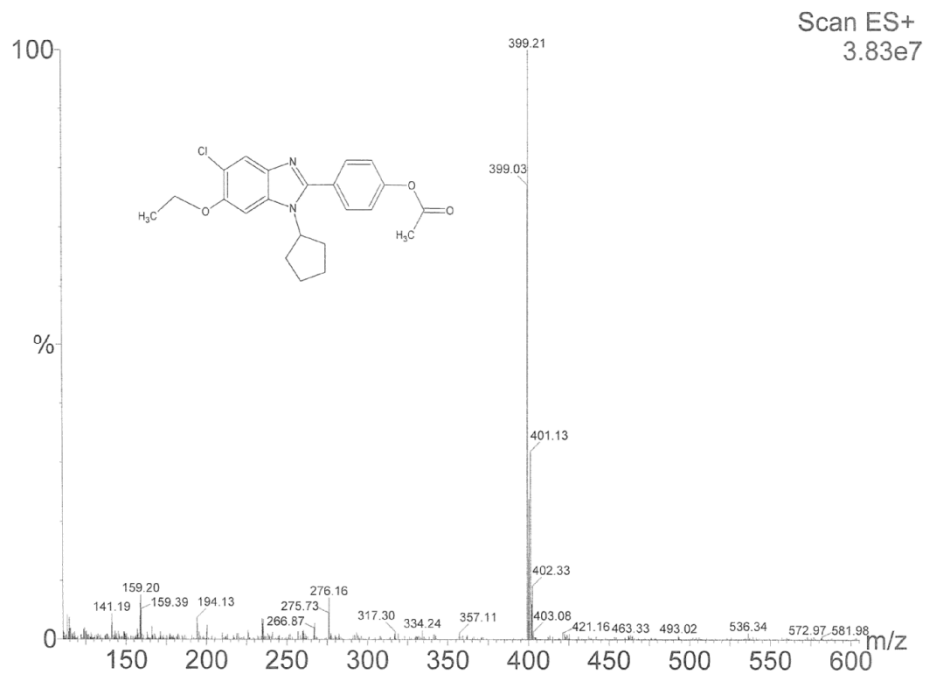
1.52 (t, 6H, OCH₂CH₃), 1.70-1.84 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.96-2.30 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.34 (s, 3H, OCOCH₃), 4.14 (q, 2H, OCH₂, J= 6.8 Hz), 4.82-4.96 (m, 1H, siklopentil CH), 6.99 (s, 1H, H-7), 7.23-7.25 (dd, 2H, H-2',6', J_o= 8.8 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.62-7.65 (dd, 2H, H-3',5', J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.79 (s, 1H, H-4).

Kütle Spektrumu : m/e

399 (%100) (M+1), 401 (%32) (M+1+2).

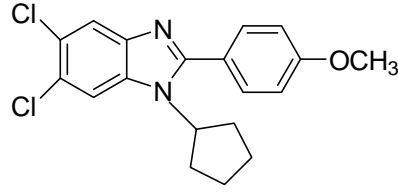


Spektrum 31. Bileşik 21'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 32. Bileşik 21'in kütle spektrumu

3.3.4.5. 5,6-Dikloro-2-(4-metoksifenil)-1-siklopentil-1H-benzimidazol (22)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.5 mmol) 1,2-diamino-4,5-dikloro-N-siklopentil benzen (**16**) ve 0.57 g (1.5 mmol) 4-metoksibenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %27 Verimle 0.14 g ürün elde edildi. E.n: 187-190°C .

Elementel analiz = C₁₉H₁₈Cl₂N₂O . 0.15 C₆H₁₄

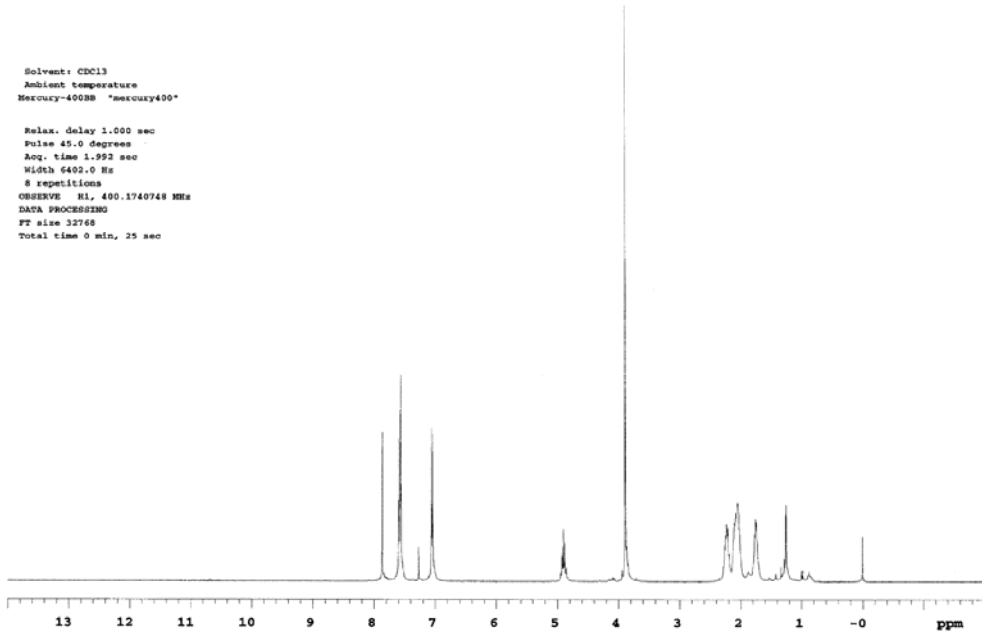
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.87	5.41	7.48
Analiz :	63.98	5.36	7.48

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

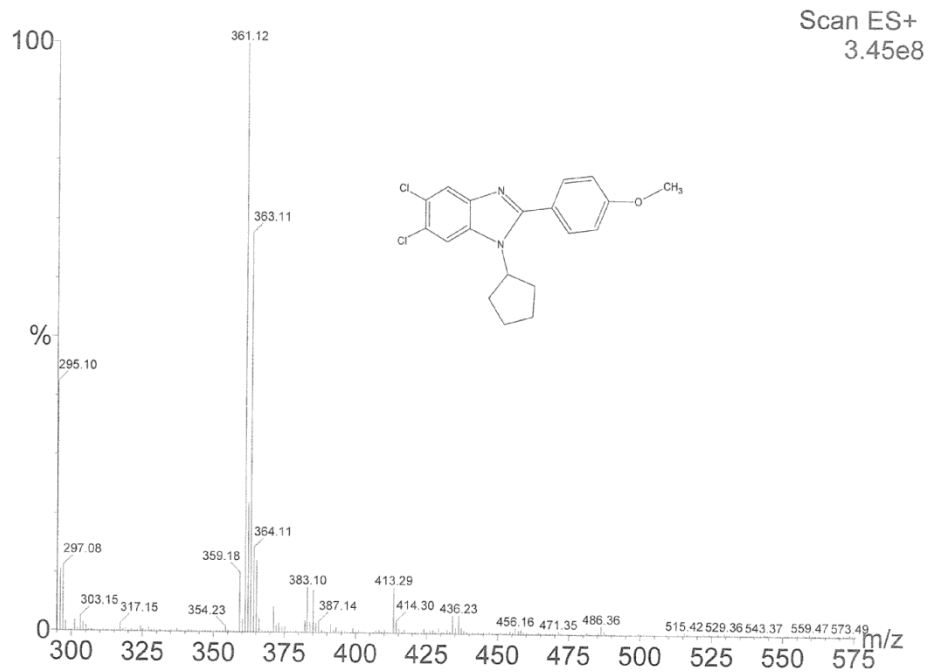
1.70-1.80 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.98-2.30 (m, 6H, siklopentil CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.84-4.96 (m, 1H, siklopentil CH), 7.04 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.8 Hz), 7.56 (s, 1H, H-4), 7.58 (d, 2H, H-2',6', J_o= 9.2 Hz), 7.86 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

361 (%100) (M+1), 363 (%68) (M+1+2), 365 (%12) (M+1+4).

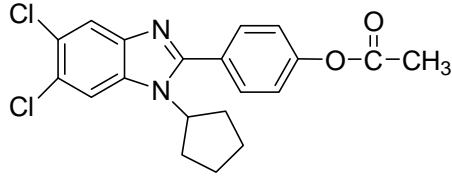


Spektrum 33. Bileşik 22'nin ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 34. Bileşik 22'nin kütle spektrumu

3.3.4.6. 2-(4-Asetiloksifenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (23)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yöntemle göre 0.35 g (1.5 mmol) bileşik **16** ve 0.55 g (1.5 mmol) 4-asetoksibenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %17 Verimle 0.1 g ürün elde edildi. E.n: 167-169°C .

Elementel analiz = C₂₀H₁₈Cl₂N₂O₂

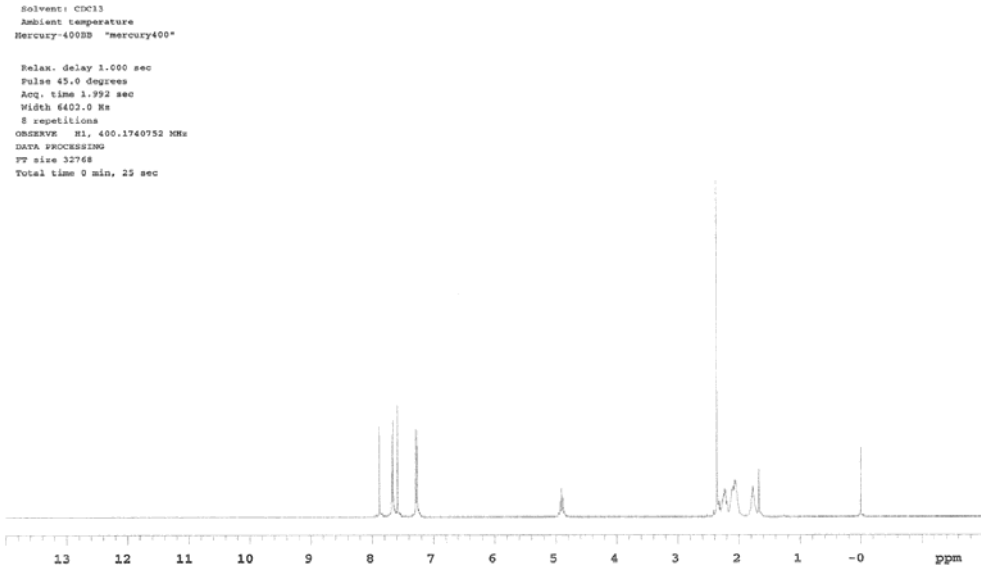
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.71	4.66	7.20
Analiz :	61.32	4.72	7.27

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

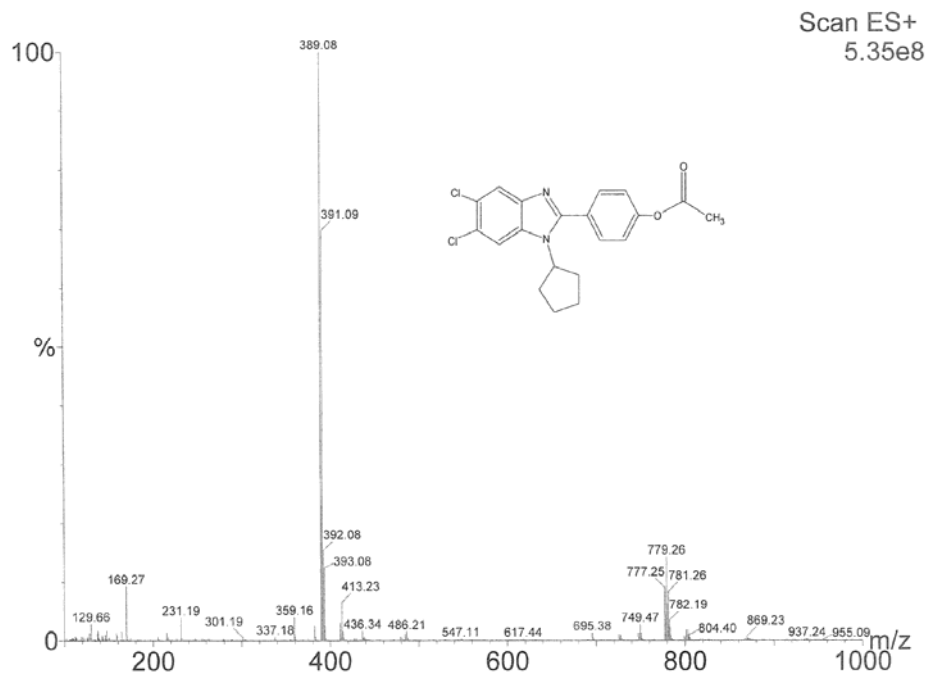
1.72-1.82 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.30 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.85-4.96 (m, 1H, siklopentil CH), 7.28 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.4 Hz), 7.58 (s, 1H, H-4), 7.66 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.8 Hz), 7.88 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

389 (%100) (M+1), 391 (%69) (M+1+2), 393 (%12) (M+1+4).

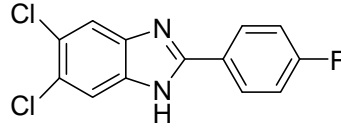


Spektrum 35. Bileşik 23'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 36. Bileşik 23'ün kütle spektrumu

3.3.4.7. 2-(4-Florofenil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (24)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.4 g (2.25 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve 0.52 g (2.25 mmol) 4-florobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (5:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %33 Verimle 0.21 g ürün elde edildi. E.n: 274-276 °C .

Elementel analiz = C₁₃H₇Cl₂FN₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	55.54	2.51	9.97
Analiz :	55.76	2.73	10.35

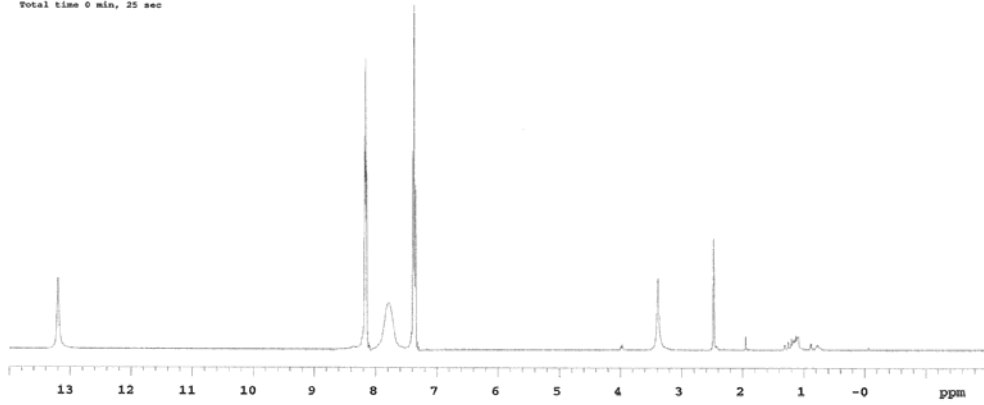
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

7.32-7.40 (m, 2H, H-3',5'), 7.68-7.90 (yaygın s, 2H, H-4, H-7), 8.12-8.22 (m, 2H, H-2',6'), 13.19 (s, 1H, NH).

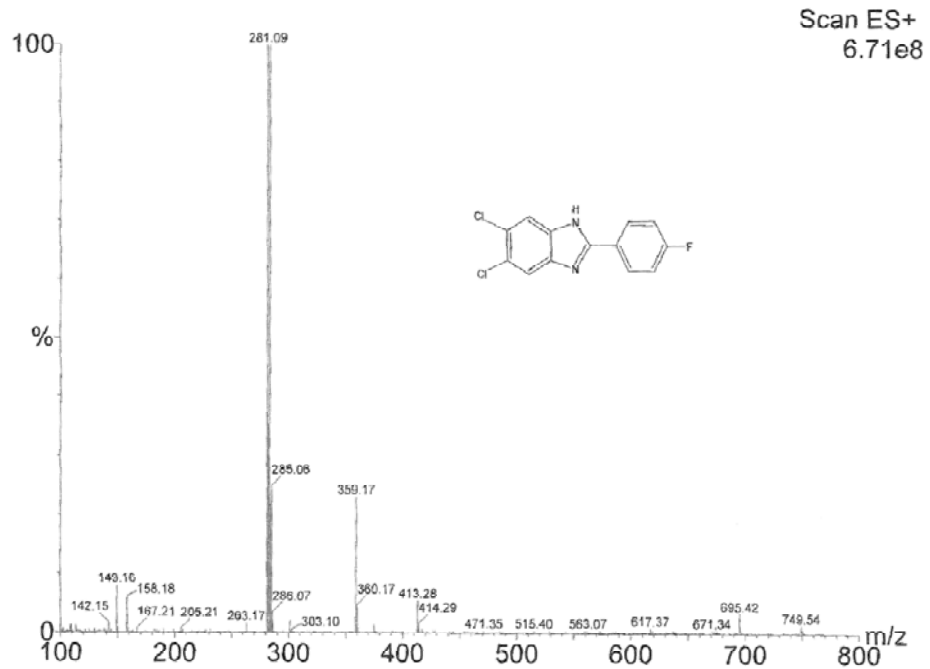
Kütle Spektrumu : m/e

281 (%100) (M+1), 285 (%22) (M+1+4).

Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

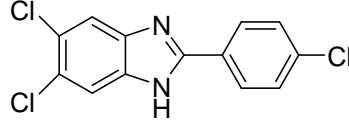


Spektrum 37. Bileşik 24'ün ^1H -NMR spektrumu



Spektrum 38. Bileşik 24'ün kütle spektrumu

3.3.4.8. 2-(4-Klorofenil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (25)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.4 g (2.25 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve 0.55g (2.25 mmol) 4-klorobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (5:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %24 Verimle 0.16 g ürün elde edildi. E.n: 265-267 °C .

Elementel analiz = C₁₃H₇Cl₃N₂

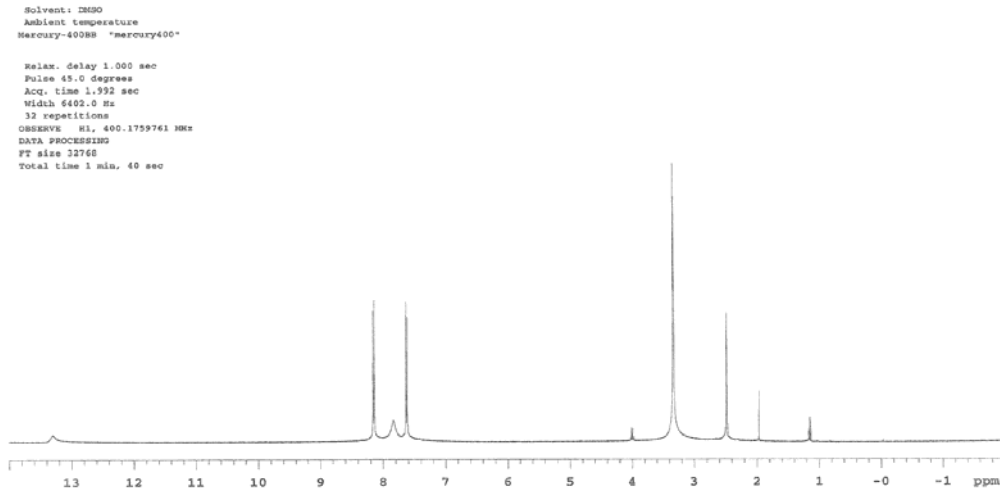
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.47	2.37	9.41
Analiz :	52.55	2.25	9.30

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

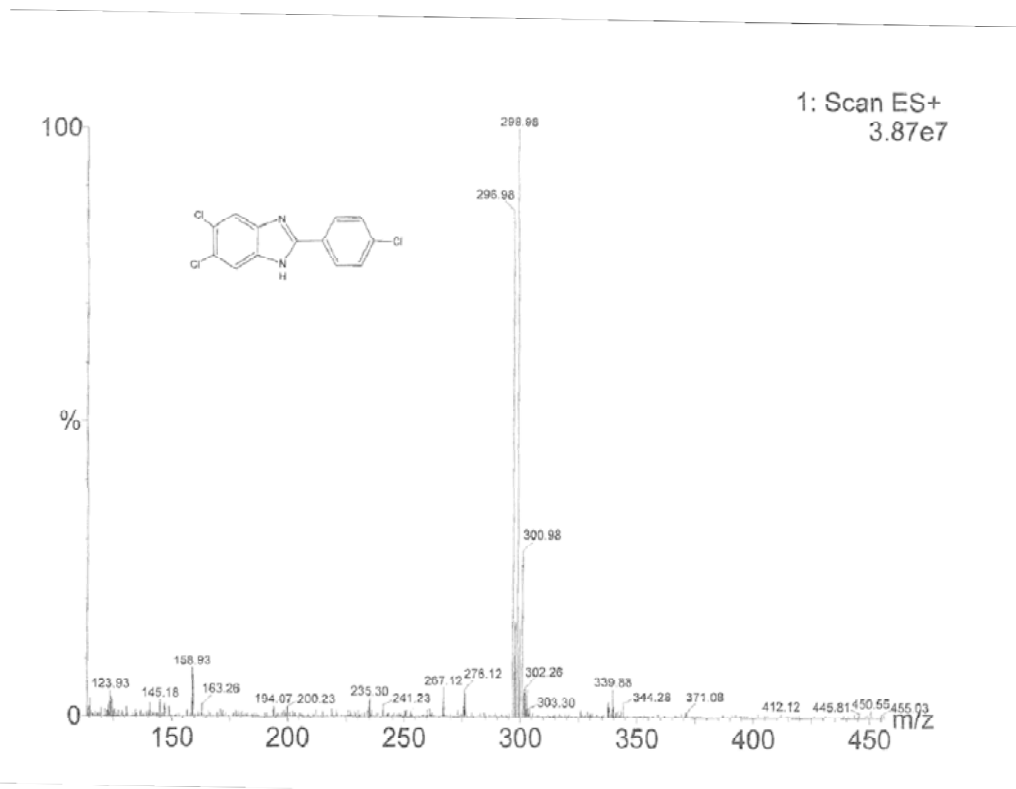
7.62 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.8 Hz), 7.83 (yaygın s, 2H, H-4, H-7), 8.14 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.4 Hz), 13.31 (yaygın s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu : m/e

297 (%86) (M+1), 299 (%100) (M+1+2), 301 (%28) (M+1+4), 303 (%2) (M+1+6).

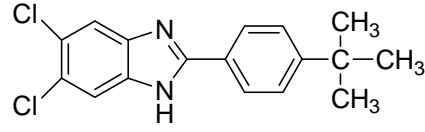


Spektrum 39. Bileşik 25'in ^1H -NMR spektrumu



Spektrum 40. Bileşik 25'in kütle spektrumu

3.3.5.9. 2-(4-t-Bütilfenil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (26)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.3 g (2.25 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve 0.35 g (2.25 mmol) 4-t-bütilbenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (5:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %28 Verimle 0.15 g ürün elde edildi. E.n: 207-210 °C .

Elementel analiz = C₁₇H₁₆Cl₂N₂ . 0.1 H₂O

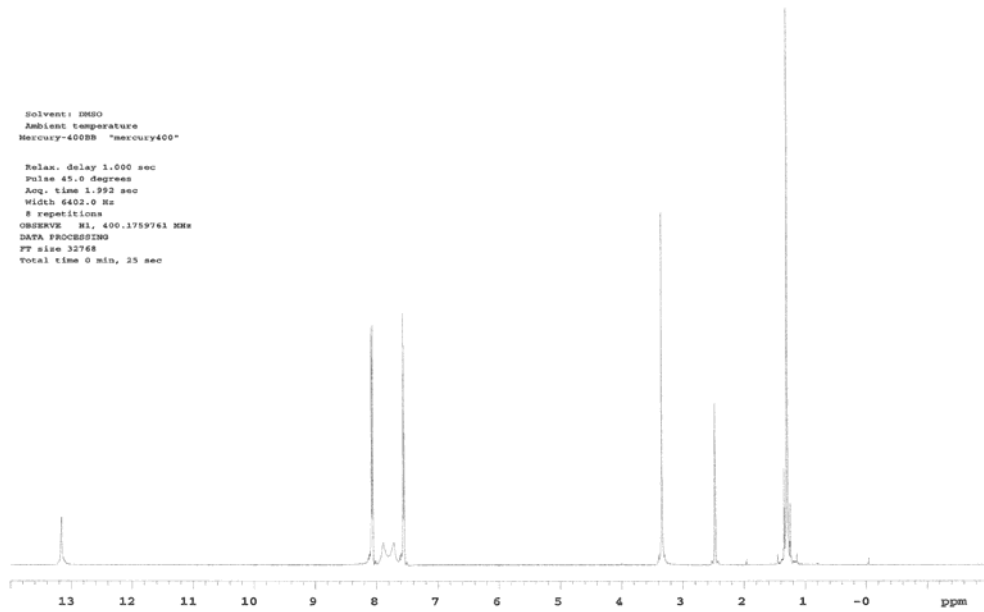
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.60	5.08	8.72
Analiz :	63.52	5.07	8.69

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

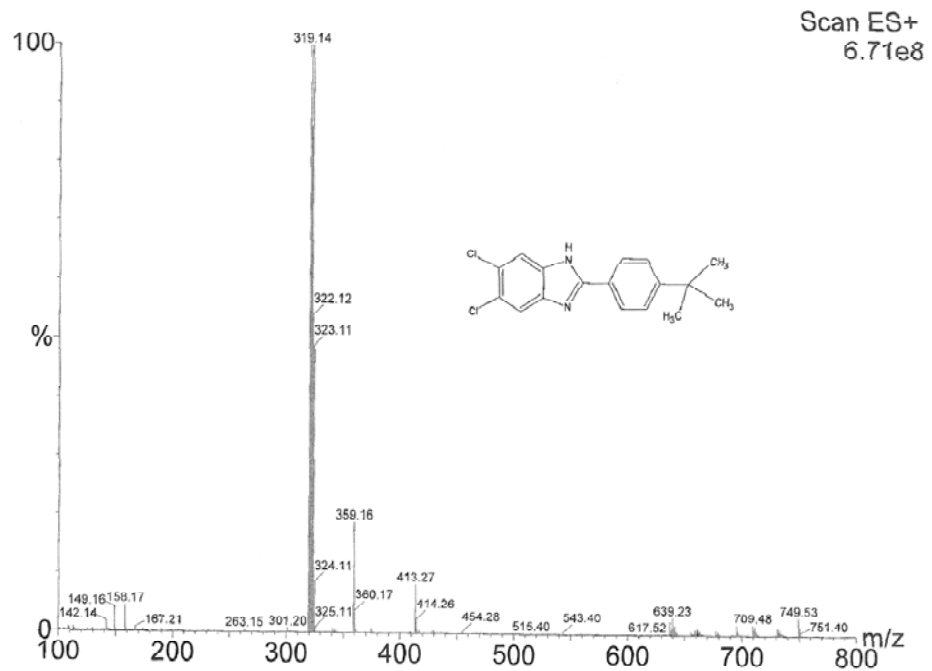
1.29 (s, 9H, CH₃), 7.55 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.8 Hz), 7.72 (yaygın s, 1H, H-4), 7.88 (yaygın s, 1H, H-7), 8.07 (d, 2H, H-2',6',J_o= 8.8 Hz), 13.16 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu : m/e

319 (%100) (M+1), 323 (%48) (M+1+4).

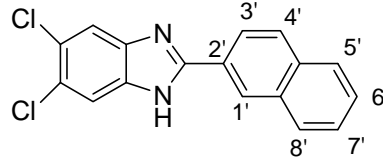


Spektrum 41. Bileşik 26'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Spektrum 42. Bileşik 26'nın kütle spektrumu

3.3.4.10. 2-(2-Naftil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (27)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.4 g (2.25 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve 0.50 g (2.25 mmol) 2-naftilaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (5:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %24 Verimle 0.17 g ürün elde edildi. E.n: 185-188 °C

Elementel analiz = C₁₇H₁₀Cl₂N₂ . 0.6 H₂O

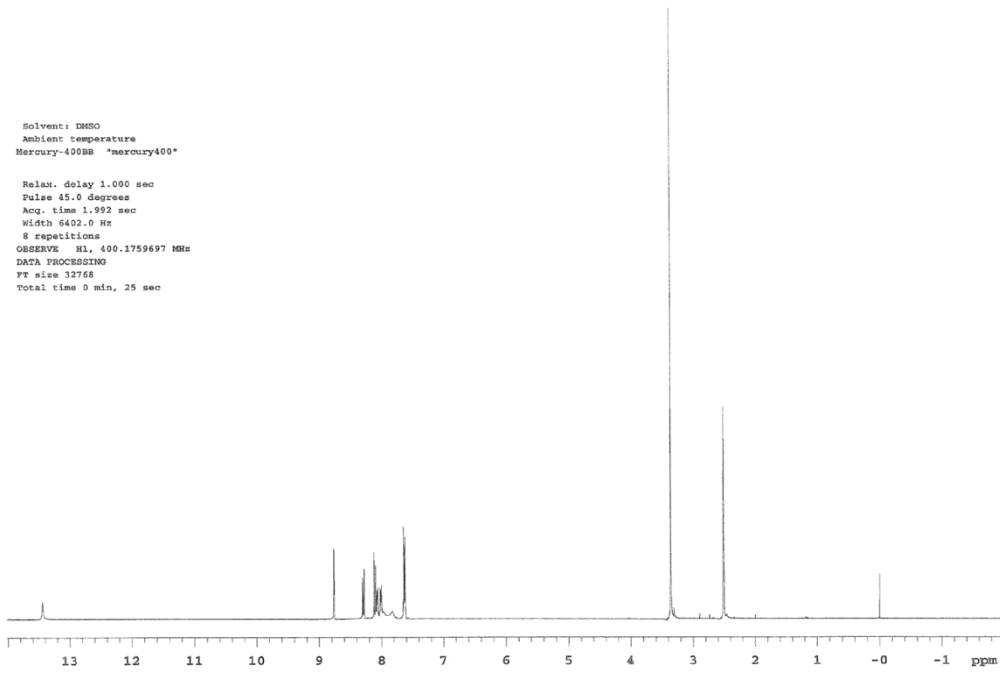
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.02	3.48	8.64
Analiz :	62.84	3.64	8.70

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

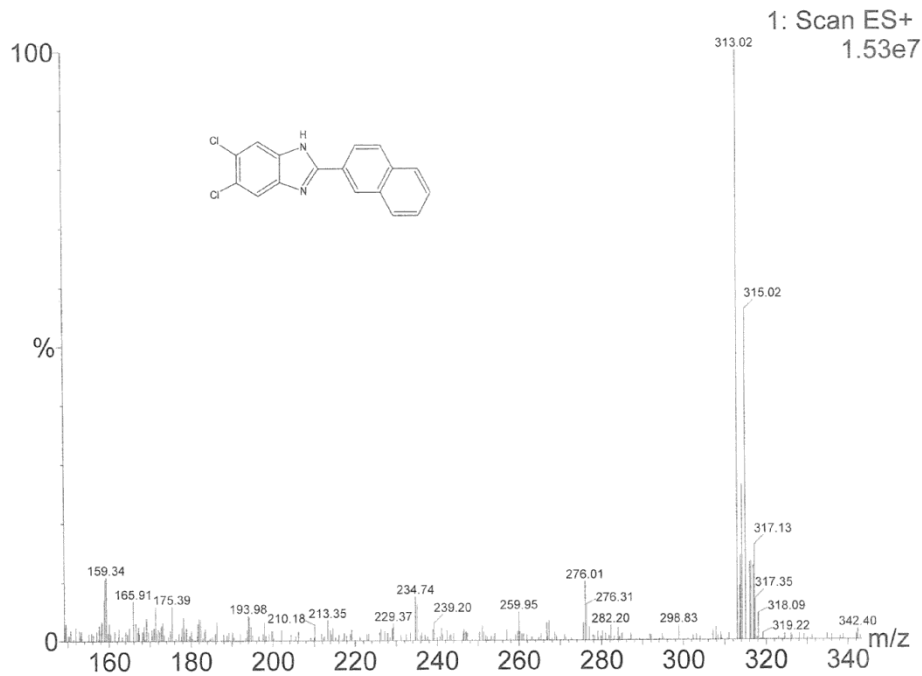
7.60-7.65 (m, 2H, H-6',7'), 7.82 (yaygın s, 1H, H-4), 7.94-8.08 (m, 3H, H-7, 5',8'), 8.10 (d, 1H, H-4', J_o= 8.4 Hz), 8.27-8.30 (dd, 1H, H-3', J_o= 8.8 Hz, J_m= 1.6 Hz), 8.76 (s, 1H, H-1'), 13.42 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu : m/e

313 (%100) (M+1), 315 (%52) (M+1+2), 317 (%16) (M+1+4).

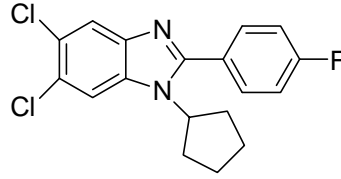


Spektrum 43. Bileşik 27'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Spektrum 44. Bileşik 27'nin kütle spektrumu

3.3.4.11. 2-(4-Florofenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (28)



0.15 g (0.4 mmol) 2-(4-florofenil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (**24**) üzerine, 0.2 g (4 mmol) NaOH, 5 ml CH₃CN içinde çözümlenerek ilave edildikten sonra 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, 0.5 ml (4 mmol) siklopentilbromür ilavesinden sonra 24 saat geri çeviren soğutucu altında 90°C'de ısıtıldı, CH₃CN uçuruldu. Ham ürün etil asetatta çözümlenip hekzan:etil asetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %43 Verimle 0.065 g ürün elde edildi. E.n : 182-184°C .

Elementel analiz = C₁₈H₁₅Cl₂FN₂ . 0.2 H₂O

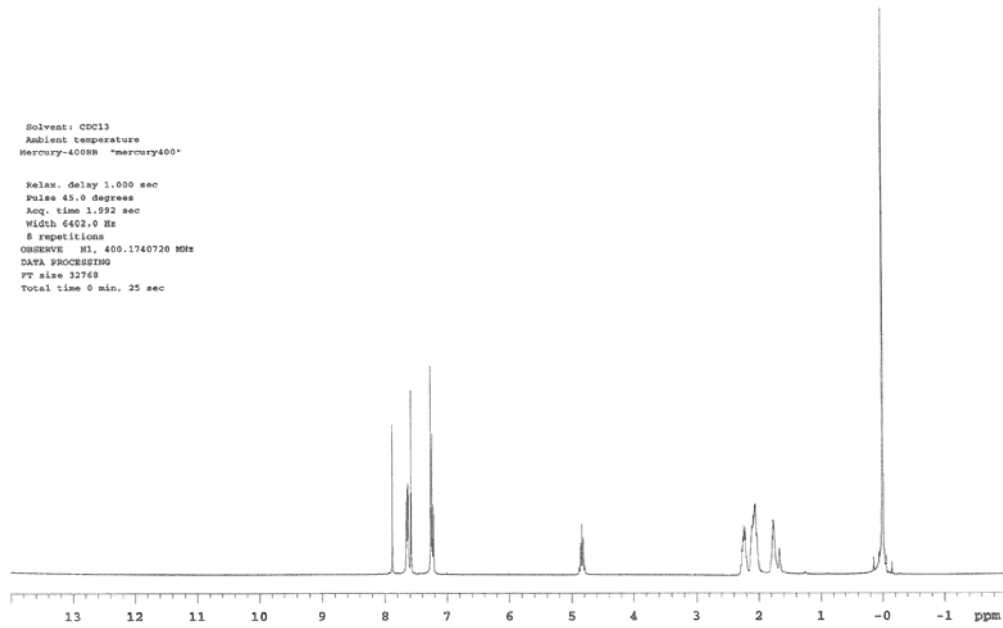
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.27	4.39	7.93
Analiz :	61.04	4.53	7.96

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

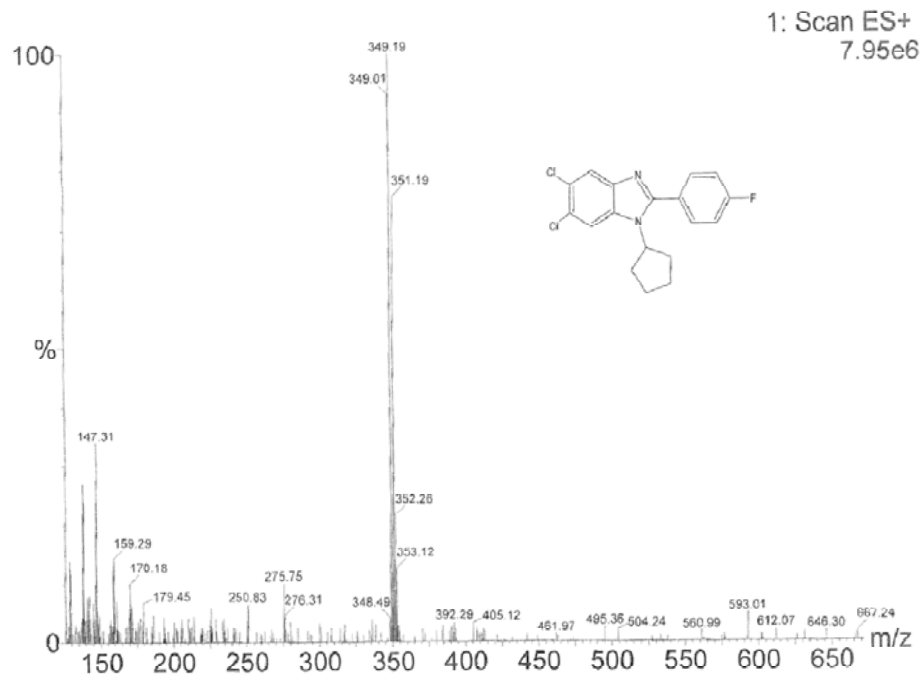
1.66-1.78 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.03-2.26 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.79-4.88 (m, 1H, siklopentil CH), 7.21-7.26 (m, 2H, H-3',5'), 7.58-7.65 (m, 3H, H-4, 2',6'), 7.87 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

349 (%100) (M+1), 351 (%75) (M+1+2), 353 (%12) (M+1+4).

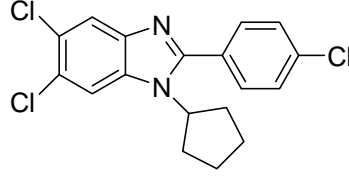


Spektrum 45. Bileşik 28'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 46. Bileşik 28'in kütle spektrumu

3.3.4.12. 2-(4-Klorofenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (29)



0.15 g (0.5 mmol) 2-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (**25**) den hareketle, bileşik **28**'de verilen yönteme göre verilen yönteme göre elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %30 Verimle 0.06 g ürün elde edildi. E.n: 221-224 °C

Elementel analiz = C₁₈H₁₅Cl₃N₂ . 0.25 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	58.40	4.22	7.56
Analiz :	58.11	4.20	7.57

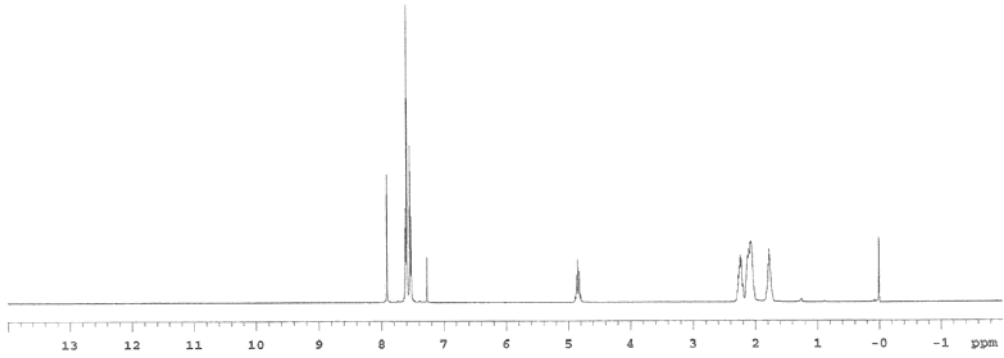
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.70-1.84 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.31 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.76-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.53 (d, 2H, H-3',5', J_o= 7.6 Hz), 7.60 (d, 3H, H-4, H-2', 6'), 7.91 (s, 1H, H-7).

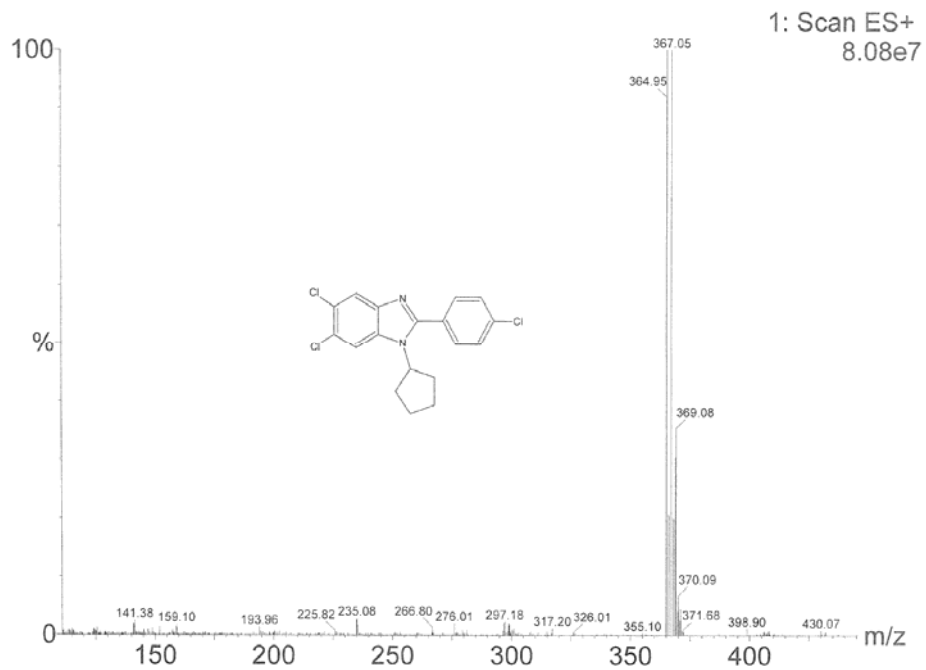
Ktle Spektrumu : m/e

365 (%92) (M+1), 367 (%100) (M+1+2), 369 (%36) (M+1+4), 371 (%2) (M+1+6).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 Degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 S repetitions
 OBSERVE H1. 400.1740732 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

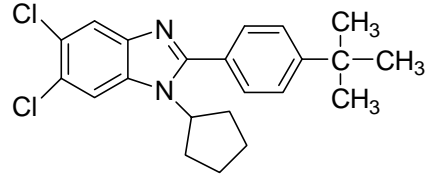


Spektrum 47. Bileşik 29'un ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 48. Bileşik 29'un kütle spektrumu

3.3.4.13. 2-(4-t-Bütilfenil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (30)



0.1 g (0.3 mmol) 2-(4-t-bütilfenil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (**26**) den hareketle, bileşik **28**'de verilen yöntemle göre elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %68 Verimle 0.08 g ürün elde edildi. E.n: 198-200 °C .

Elementel analiz = C₂₂H₂₄Cl₂N₂

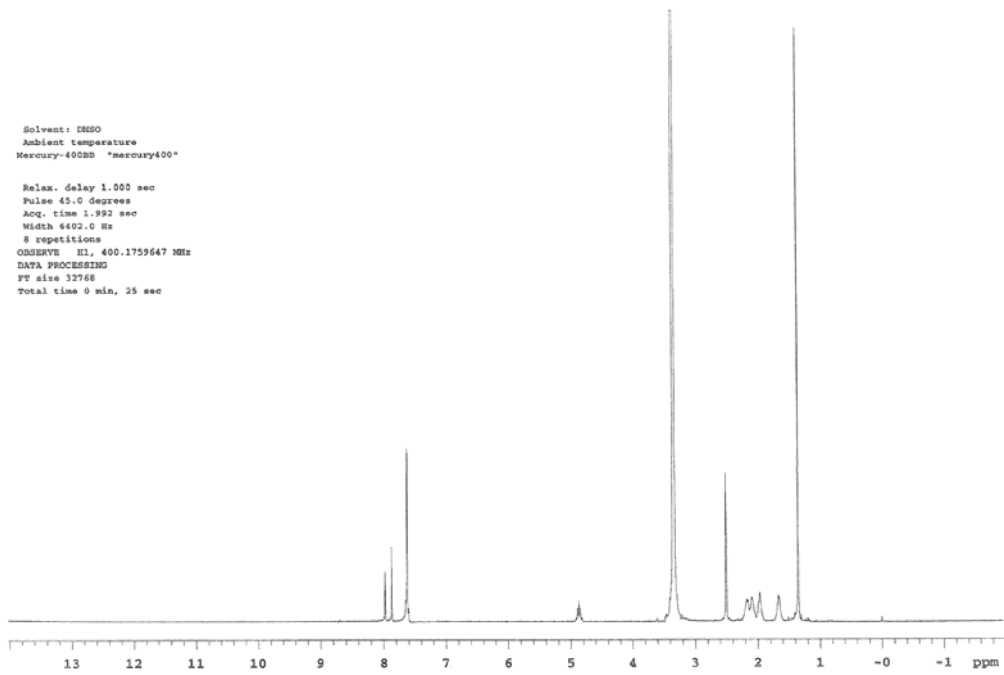
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.22	6.25	7.23
Analiz :	67.94	6.49	7.24

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

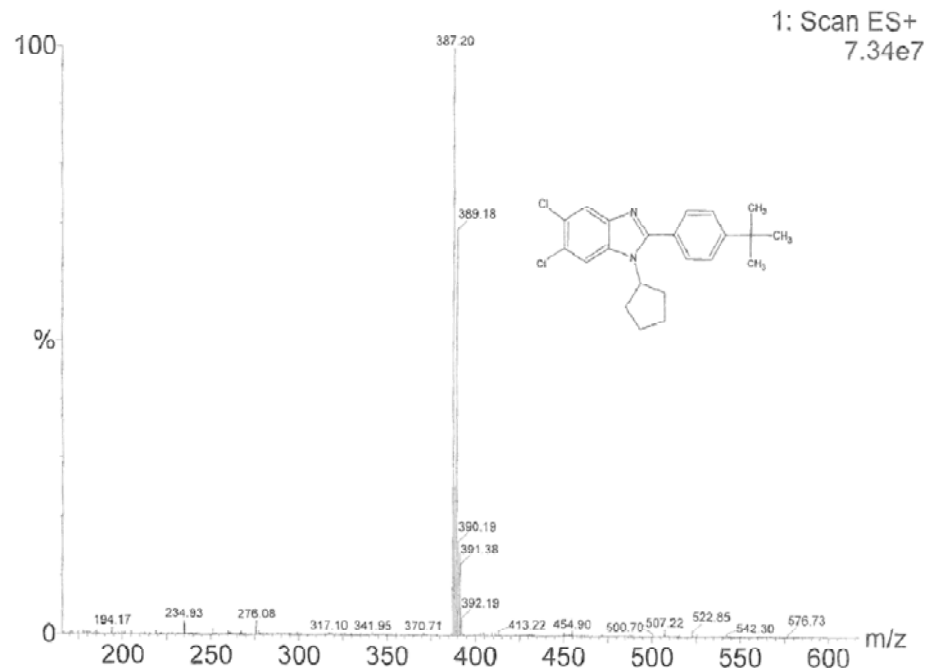
1.35 (s, 9H, CH₃), 1.60-1.72 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.90-2.22 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.82-4.91 (m, 1H, siklopentil CH), 7.62 (s, 4H, H-2',3',5',6'), 7.87 (s, 1H, H-4), 7.97 (s, 1H, H-7).

Kütle Spektrumu : m/e

387 (%100) (M+1), 389 (%68) (M+1+2), 391 (%14) (M+1+4).

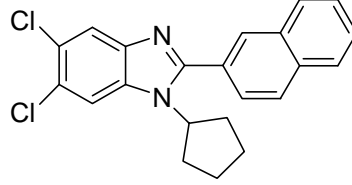


Spektrum 49. Bileşik 30'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Spektrum 50. Bileşik 30'un kütle spektrumu

3.3.4.14. 2-(2-Naftil)-5,6-dikloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (31)



0.15 g (0.5 mmol) 2-(2-naftil)-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (**27**)'den hareketle, bileşik **28**'de verilen yönteme göre elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %30 Verimle 0.075 g ürün elde edildi. E.n: 177-180 °C.

Elementel analiz = C₂₂H₁₈Cl₂N₂ . 0.1 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.97	4.78	7.31
Analiz :	68.74	4.84	7.34

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

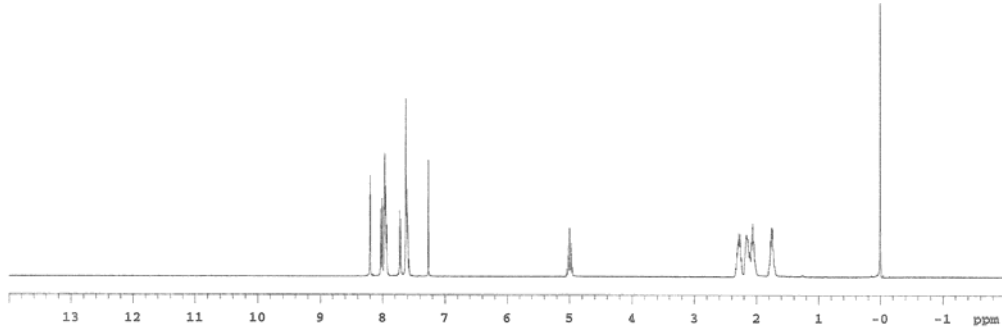
1.69-1.81 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.34 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.93-5.05 (m, 1H, siklopentil CH), 7.57-7.64 (m, 3H, H-4, 6',7'), 7.71 (d, 1H, H-4', J_o= 8.8 Hz), 7.92-7.97 (m, 3H, H-7, 5',8'), 8.01 (d, 1H, H-3', J_o= 8.4 Hz), 8.19 (s, 1H, H-1').

Kütle Spektrumu : m/e

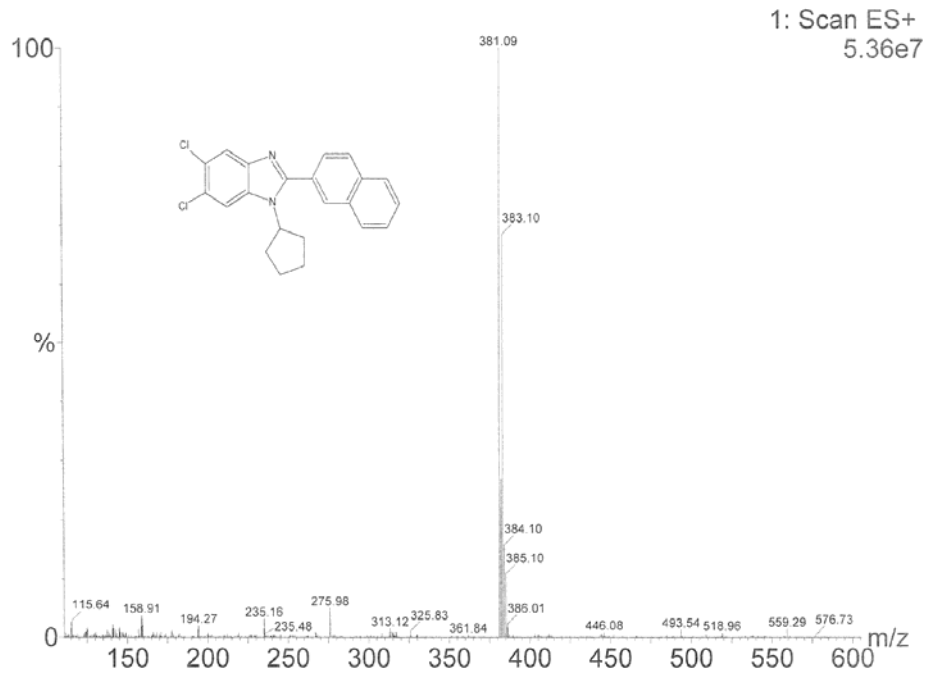
381 (%100) (M+1), 383 (%68) (M+1+2), 385 (%11) (M+1+4).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 # repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740728 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

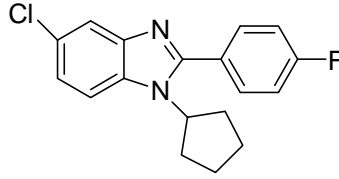


Spektrum 51. Bileşik 31'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 52. Bileşik 31'in kütle spektrumu

3.3.4.15. 2-(4-Florobenzil)-5-kloro-1-siklopentil-1*H*-benzimidazol (32)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yöntemle göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.4g (0.16 mmol) 4-florobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %53 Verimle 0.3 g ürün elde edildi. E.n: 137-140 °C .

Elementel Analiz = C₁₈H₁₆ClFN₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.68	5.12	8.90
Analiz :	68.41	4.85	8.98

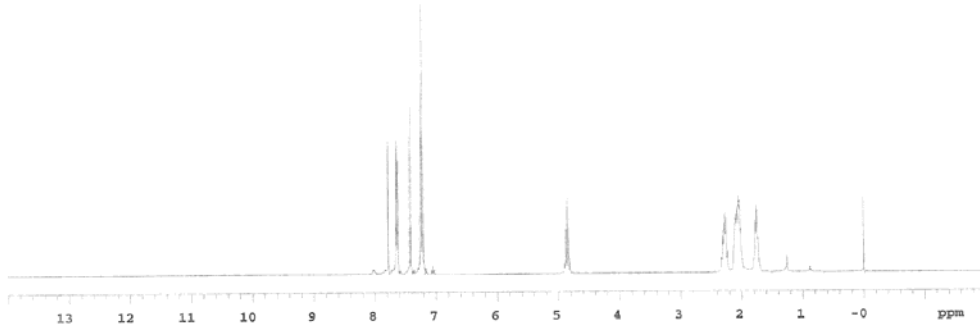
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.69-1.82 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.98-2.14 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.21-2.34 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.80-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.19-7.24 (m, 3H, H-3',5',6), 7.41 (d, 1H, H-7, J_o= 8.8 Hz), 7.61-7.65 (m, 2H, H-2',6'), 7.78 (d, 1H, H-4, J_m= 2 Hz).

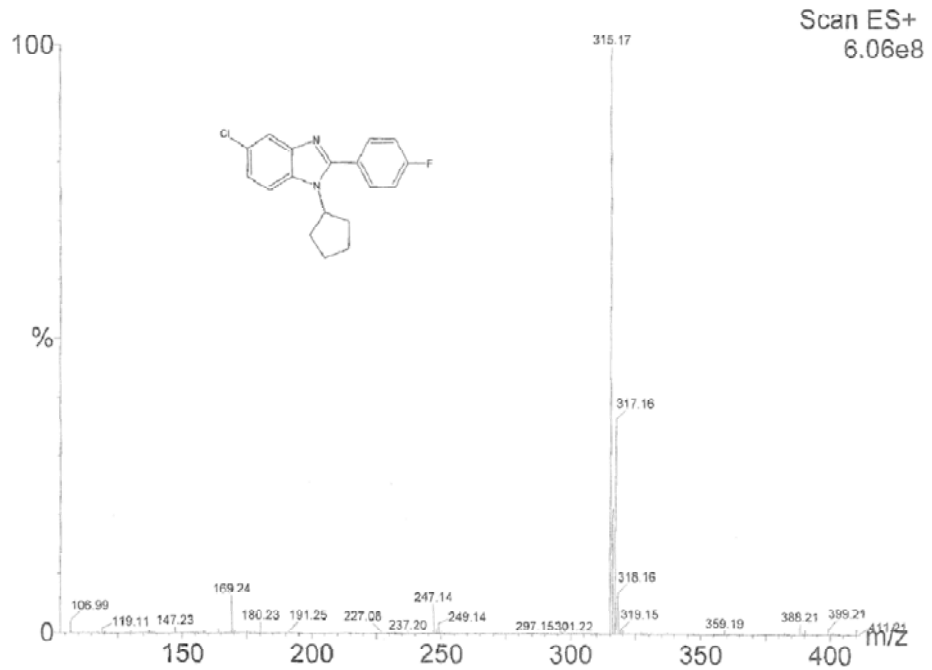
Kütle Spektrumu : m/e

315 (%100) (M+1), 317 (%37) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 5 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740709 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

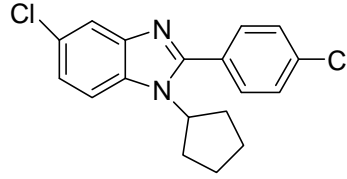


Spektrum 53. Bileşik 32'nin ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 54. Bileşik 32'nin kütle spektrumu

3.3.4.16. 2-(4-Klorofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (33)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yöntemle göre 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.39g (1,6 mmol) 4-klorobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %54 Verimle 0.250 g ürün elde edildi. E.n: 180-183°C.

Elementel Analiz = C₁₈H₁₆Cl₂N₂ · 0.05 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.09	4.88	8.43
Analiz :	64.84	4.50	8.50

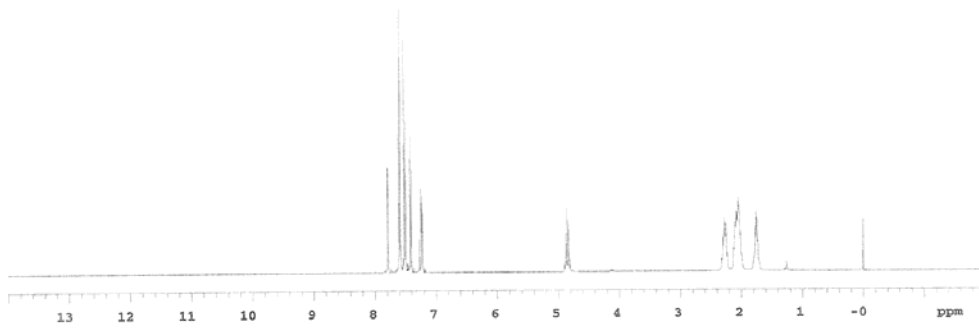
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.68- 1.81 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.98-2.12 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.21-2.34 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.78-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.21-7.24 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.41 (d, 1H, H-7, J_o= 9.2 Hz), 7.50 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.8 Hz), 7.60 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.4 Hz), 7.78 (d, 1H, H-4, J_m= 2.4 Hz).

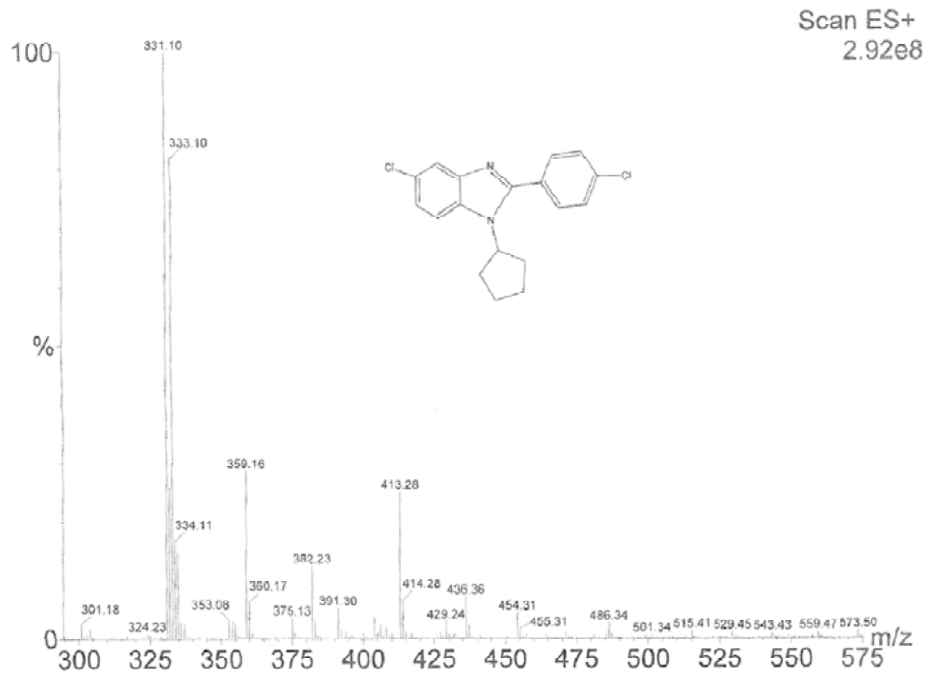
Kütle Spektrumu : m/e

331 (%100) (M+1), 333 (%81) (M+1+2), 335 (%15) (M+1+4).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 5 repetitions
 OBSERVE S1, 400.1749701 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

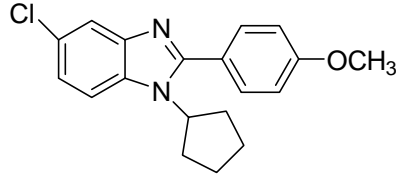


Spektrum 55. Bileşik 33'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 56. Bileşik 33'ün kütle spektrumu

3.3.4.17. 2-(4-Metoksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (34)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.60 g (1.6 mmol) 4-metoksifenilbenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %50 Verimle 0.27 g ürün elde edildi. E.n: 168-171 °C .

Elementel Analiz = C₁₉H₁₉ClN₂O

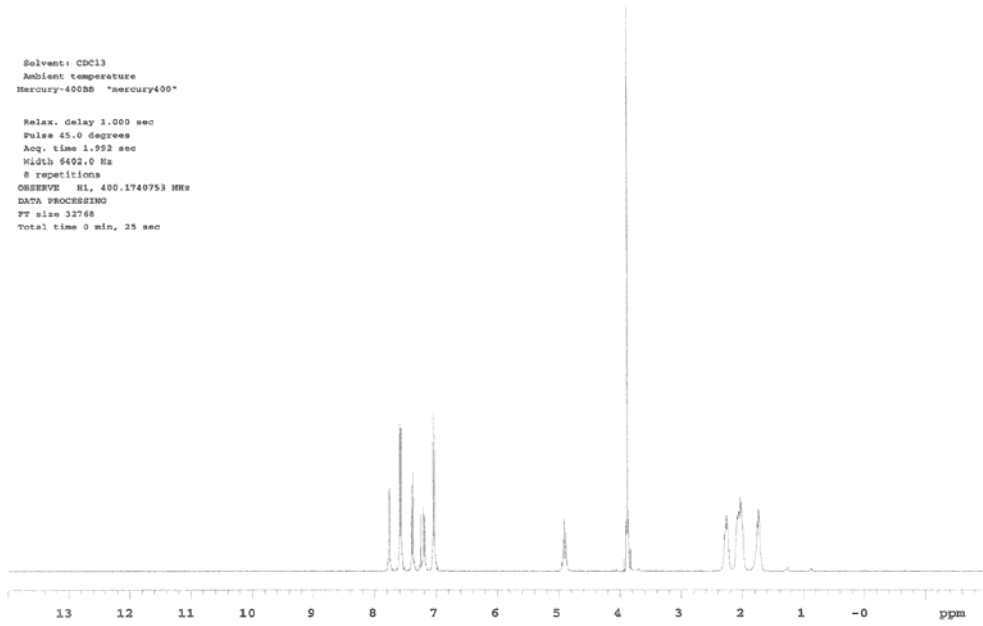
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	69.83	5.86	8.57
Analiz :	69.93	5.80	8.66

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

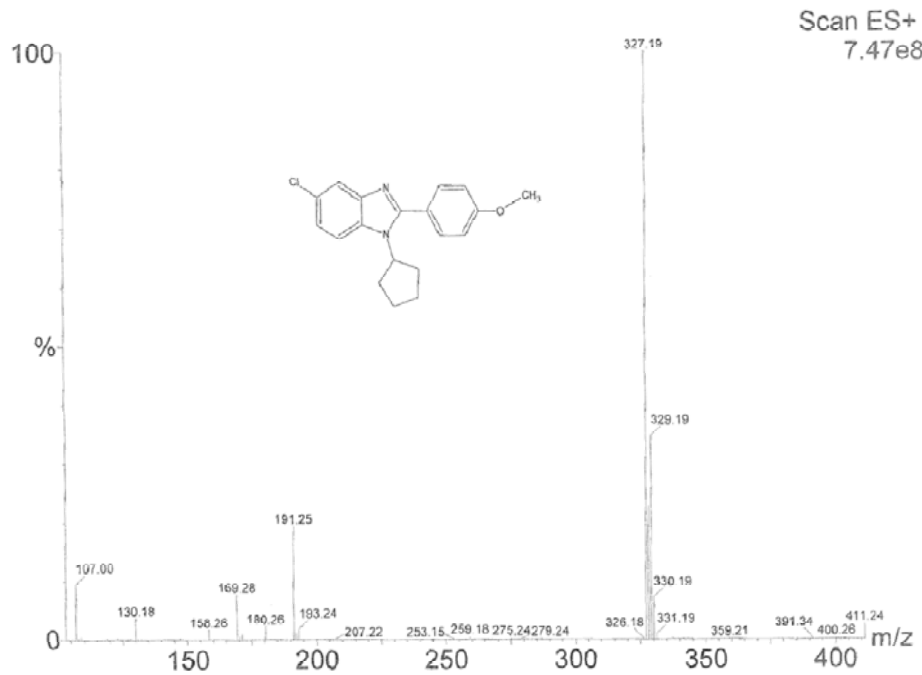
1.66-1.81 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.95-2.14 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.20-2.32 (m, 2H, siklopentil CH₂), 3.88 (s, 3H, CH₃), 4.85-4.96 (m, 1H, siklopentil CH), 7.03 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8 Hz), 7.18-7.20 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.8 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.39 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.57-7.59 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.0 Hz), 7.76 (s, 1H, H-4).

Kütle Spektrumu : m/e

327 (%100) (M+1), 329 (%35) (M+1+2).

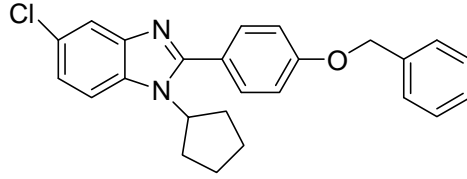


Spektrum 57. Bileşik 34'ün ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 58. Bileşik 34'ün kütle spektrumu

3.3.4.18. 2-(4-Benziloksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (35)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.6 g (1.6 mmol) 4-benziloksibenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %33 Verimle 0.22 g ürün elde edildi. E.n: 139-141 °C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₃ClN₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	74.52	5.75	6.95
Analiz :	74.64	6.06	6.81

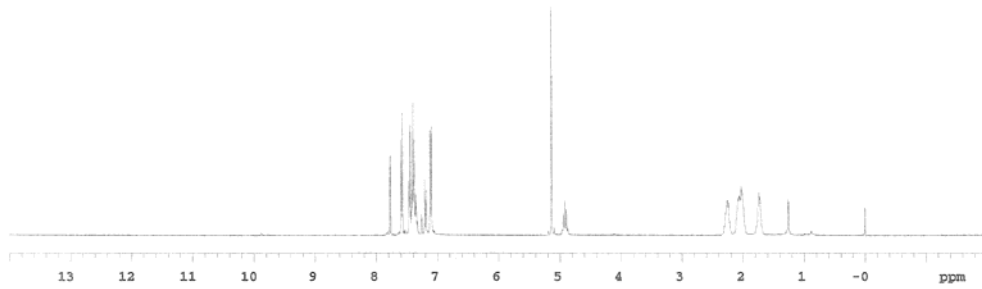
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.65-1.80 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.95-2.12 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.19-2.32 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.85-4.97 (m, 1H, siklopentil CH), 5,13 (s, 2H, OCH₂), 7.10-7.12 (dd, 2H, H-3',5', J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.18-7.21 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.32-7.48 (m, 6H, H-7, 2'',3'',4'',5'',6''), 7.57-7.59 (dd, 2H, H-2',6', J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz), 7.77 (d, 1H, H-4, J_m= 1.6 Hz).

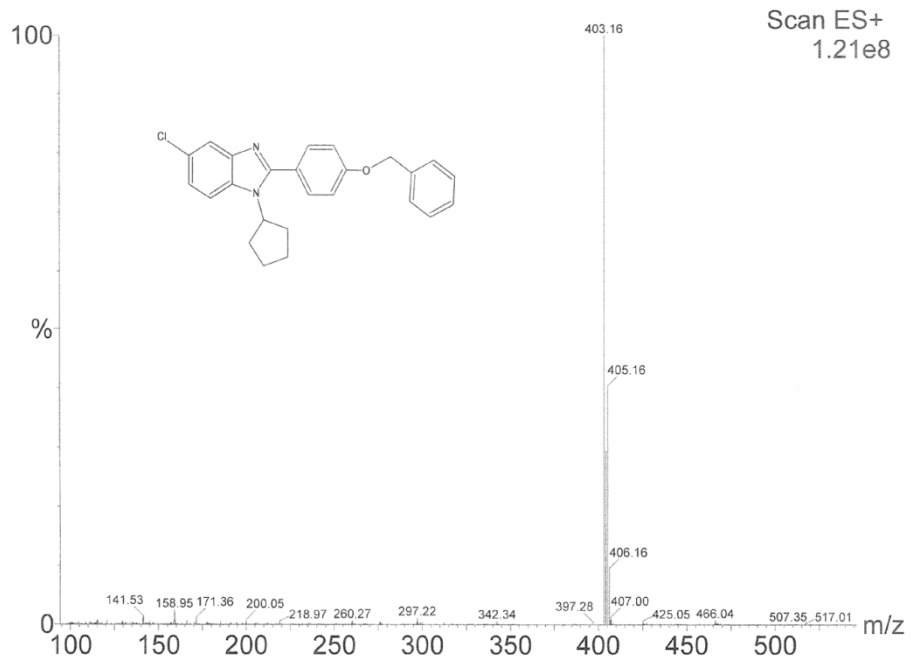
Kütle Spektrumu : m/e

403 (%100) (M+1), 405 (%40) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 # repetitions
 OBSERVE: M1, 400.1740736 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

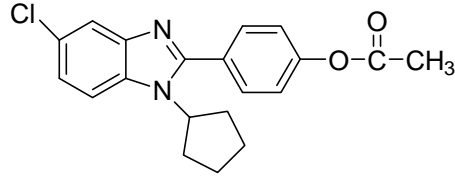


Spektrum 59. Bileşik 35'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 60. Bileşik 35'in kütle spektrumu

3.3.4.19. 2-(4-Asetiloksifenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (36)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.45 g (1.6 mmol) 4-asetoksibenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %38 Verimle 0.220 g ürün elde edildi. E.n: 111-114 °C

Elementel analiz = C₂₀H₁₉ClN₂O₂ . 0.3 CH₃COOC₂H₅

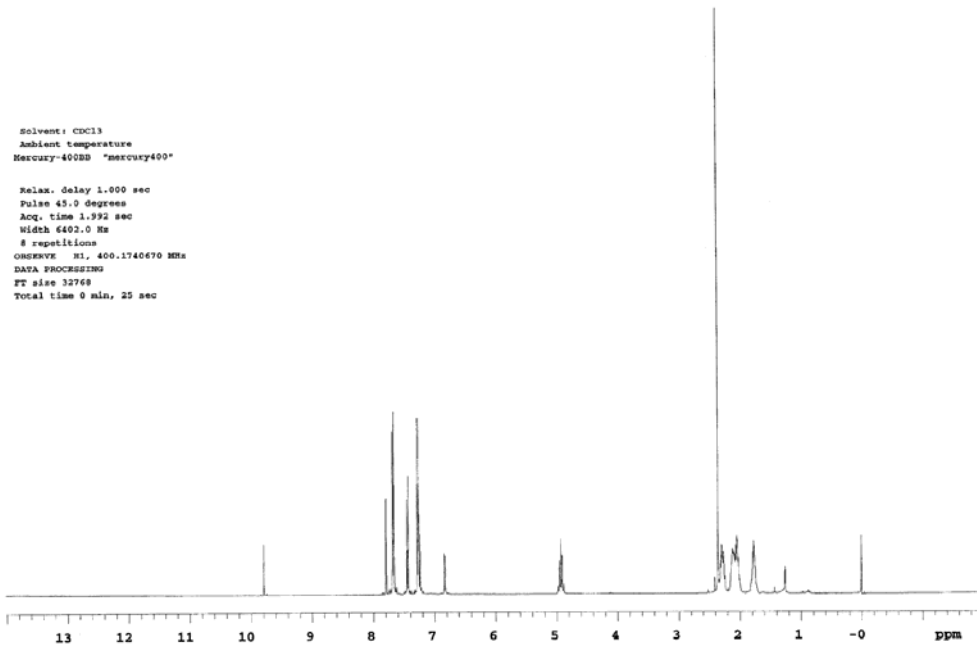
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.78	5.65	7.34
Analiz :	66.82	5.65	7.09

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

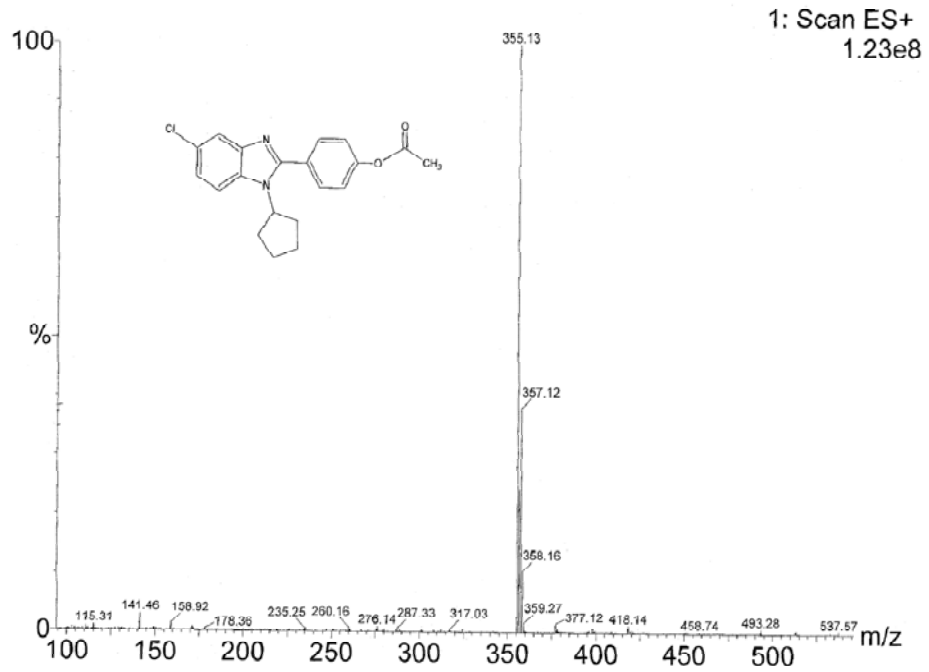
1.70-1.84 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.98-2.17 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.23-2.32 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.86-4.98 (m, 1H, siklopentil CH), 7.23-7.28 (m, 3H, H-6, 2',6'), 7.44 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.66-7.68 (m, 2H, H-3',5'), 7.79 (d, 1H, H-4, J_m= 2 Hz).

Kütle Spektrumu : m/e

355 (%100) (M+1), 357 (%38) (M+1+2).

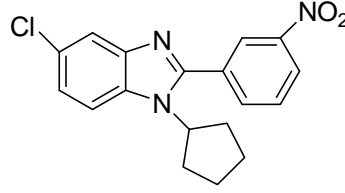


Spektrum 61. Bileşik 36'nın ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 62. Bileşik 36'nın kütle spektrumu

3.3.4.20. 2-(3-Nitrofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (37)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.43 g (1.6 mmol) 3-nitrobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %31 Verimle 0.16 g ürün elde edildi. E.n: 142-144 °C.

Elementel Analiz = C₁₈H₁₆ClN₃O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.25	4.72	12.29
Analiz :	63.19	4.71	12.33

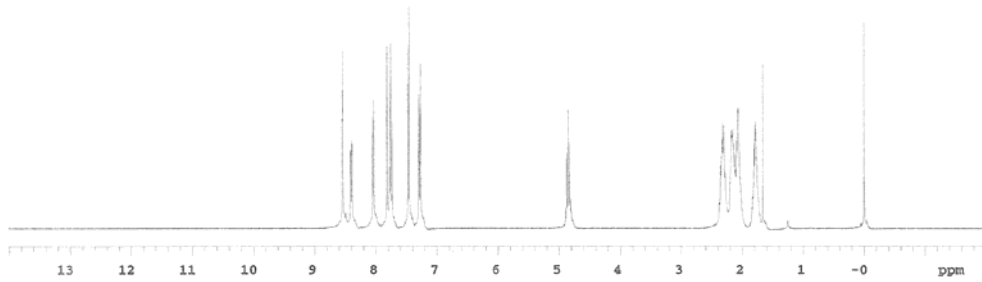
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.70-1.85 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.03-2.35 (m, 6H, siklopentil CH₂), 4.76-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.26-7.29 (dd, 1H, H-6', J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.81 (d, 1H, H-4, J_m= 1.6 Hz), 8.04 (d, 1H, H-5, J_o= 7.6 Hz), 8.40 (d, 1H, J_o= 8 Hz), 8.53 (td, 1H, H-2', J_{m,m'}= 1.6 Hz).

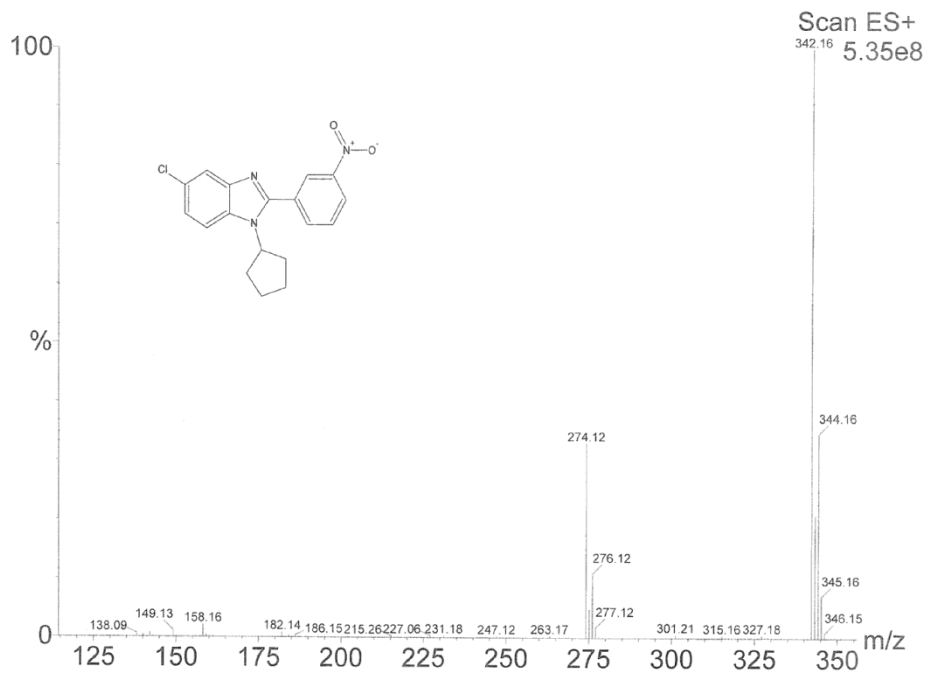
Kütle Spektrumu : m/e

342 (%100) (M+1), 344 (%35) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 CDEPVS H1, 400.1740799 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

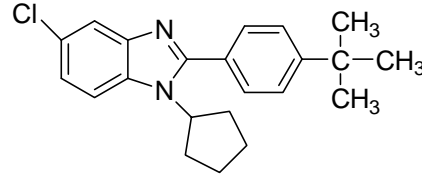


Spektrum 63. Bileşik 37'nin ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 64. Bileşik 37'nin kütle spektrumu

3.3.4.20. 2-(4-t-Bütilfenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (38)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.45 g (1.6 mmol) 4-t-bütilbenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %36 Verimle 0.21 g ürün elde edildi. E.n: 166-169 °C .

Elementel analiz = C₂₂H₂₅ClN₂

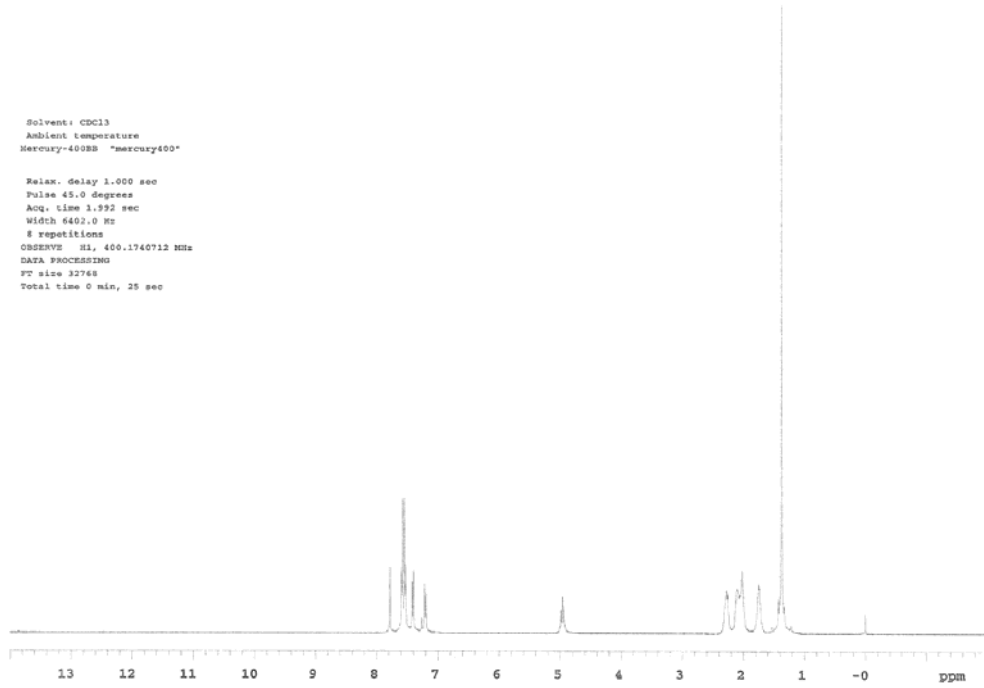
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	74.88	7.14	7.94
Analiz :	74.87	7.41	8.04

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

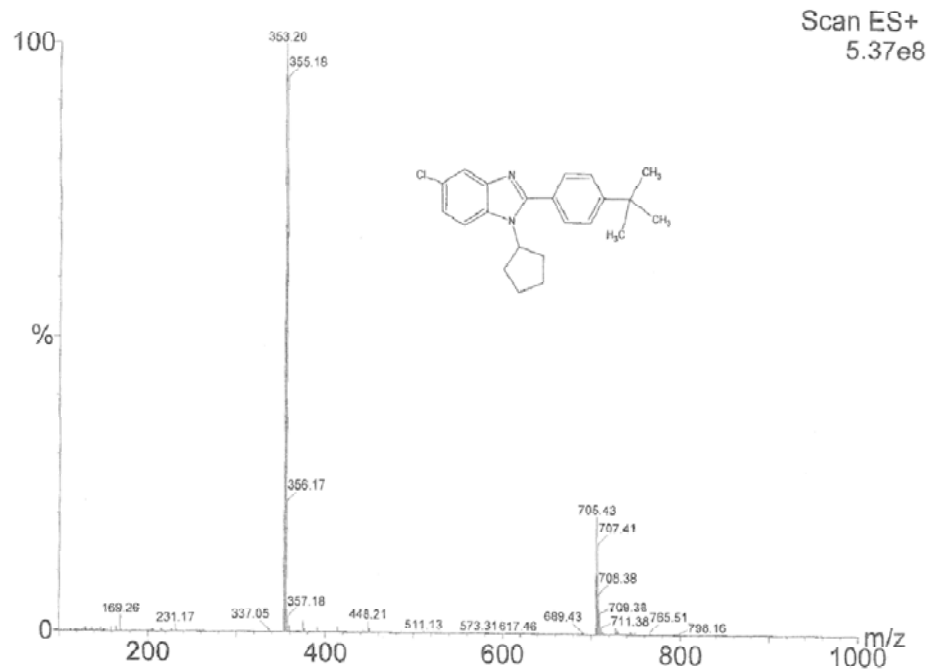
1.37 (s, 9H, CH₃), 1.68-1.80 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.96-2.14 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.20-2.34 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.90-5.02 (m, 1H, siklopentil CH), 7.20 (d, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, H-7, J_o= 8 Hz), 7.53 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8 Hz), 7.58 (d, 2H, H-2',6', J_o= 7.6 Hz), 7.77 (s, 1H, H-4).

Kütle Spektrumu : m/e

353 (%100) (M+1), 355 (M+1+2).

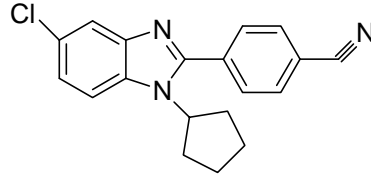


Spektrum 65. Bileşik 38'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 66. Bileşik 38'in kütle spektrumu

3.3.4.21. 2-(4-Siyanofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (39)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.25 g (1.2 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.3g (1.2 mmol) 4-siyanobenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %50 Verimle 0.19 g ürün elde edildi. E.n: 179-182 °C .

Elementel analiz = C₁₉H₁₆ClN₃

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.91	5.01	13.06
Analiz :	70.81	5.18	13.09

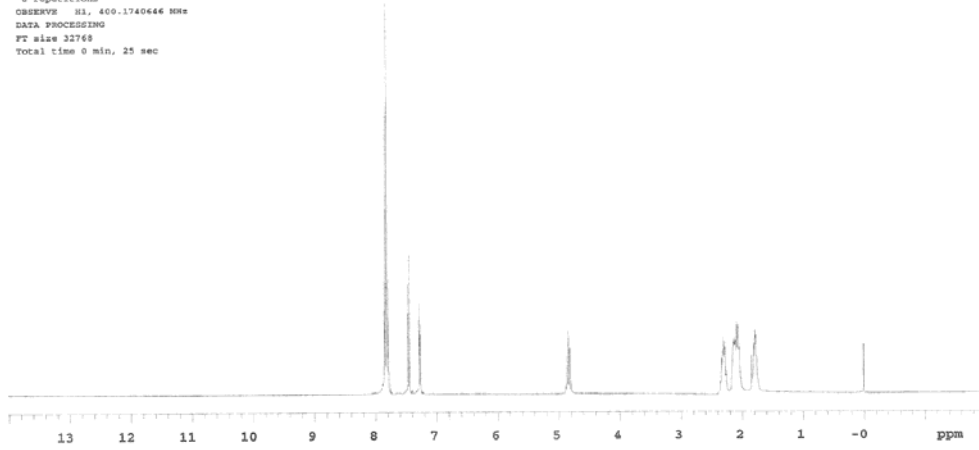
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.72-1.83 (m, 2H, siklopentil CH₂), 2.00-2.18 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.22-2.36 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.78-4.90 (m, 1H, siklopentil CH), 7.26-7.28 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.45 (d, 1H, H-7, J_o= 8.8 Hz), 7.78-7.85 (m, 5H, H-2',3',5',6',4).

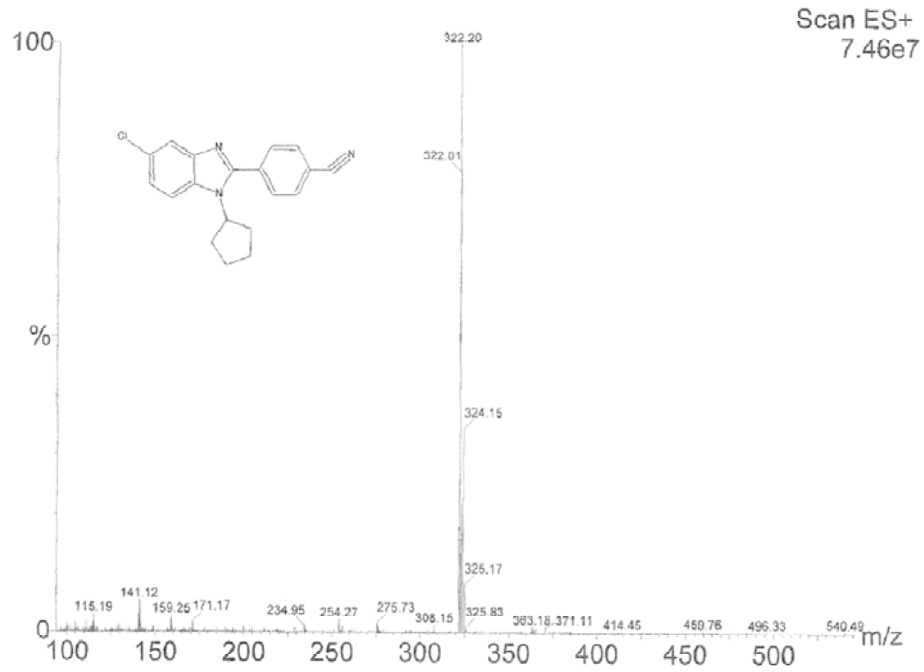
Kütle Spektrumu : m/e

322 (%100) (M+1), 324 (%35) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400NB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.592 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740646 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

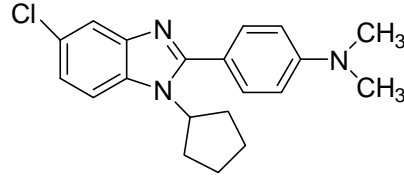


Spektrum 67. Bileşik 39'un ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 68. Bileşik 39'un kütle spektrumu

3.3.4.22.2-(4-N,N-Dimetilaminofenil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (40)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yöntemle göre 0.30 g (1.22 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.43g (1.22 mmol) 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle elde edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %43 Verimle 0.21 g ürün elde edildi. E.n: 209-211 °C.

Elementel analiz = C₂₀H₂₂ClN₃

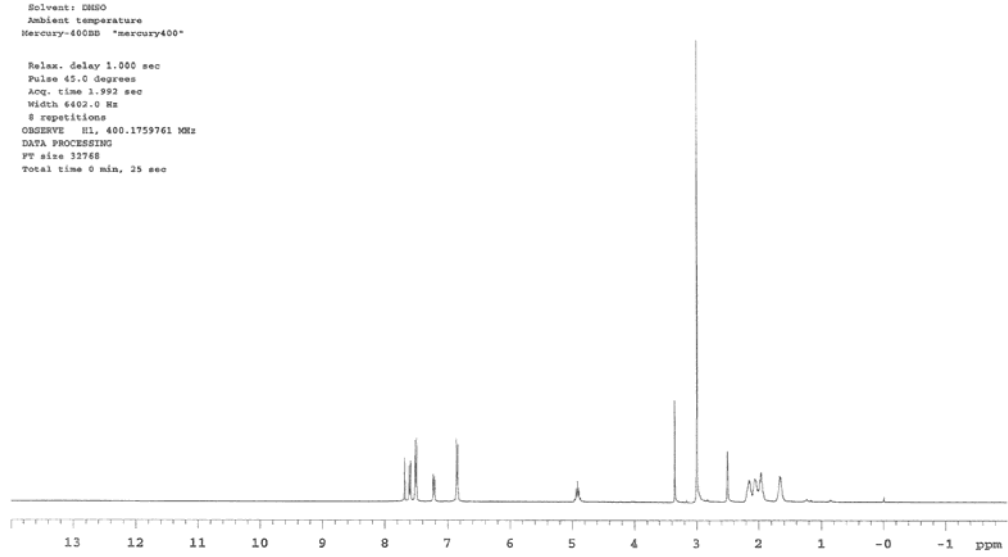
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.68	6.52	12.36
Analiz :	70.57	6.56	12.30

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

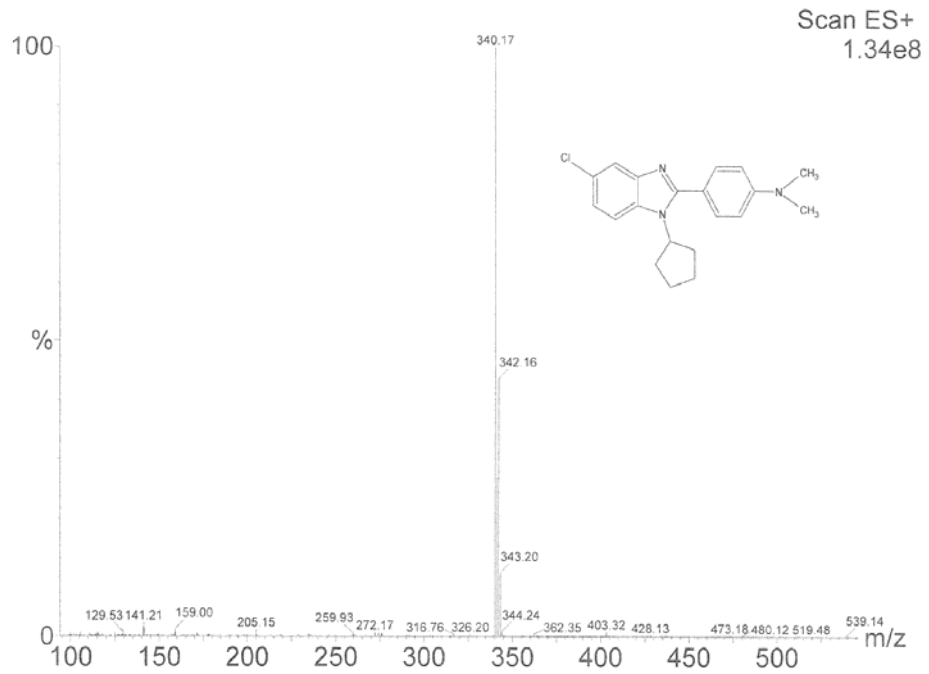
1.60-1.71 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.91-2.22 (m, 6H, siklopentil CH₂), 2.99 (s, 6H, CH₃), 4.86-4.95 (m, 1H, siklopentil CH), 6.84 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.4 Hz), 7.20-7.22 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.50 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.8 Hz), 7.59 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.68 (d, 1H, H-4, J_m= 1.2 Hz).

Kütle Spektrumu : m/e

340 (%100) (M+1), 342 (%43) (M+1+2).

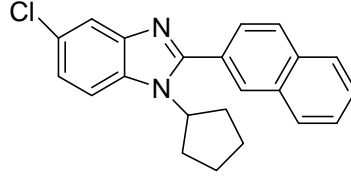


Spektrum 69. Bileşik 40'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Spektrum 70. Bileşik 40'nin kütle spektrumu

3.3.4.23. 2-(2-Naftil)-5-kloro-1-siklopentil-1H-benzimidazol (41)



Bölüm 3.3.4.'te verilen yönteme göre 0.35 g (1.6 mmol) 1,2-Diamino-4-kloro-N-siklopentilbenzen (**2**) ve 0.43 g (1.6 mmol) 2-naftilbenzaldehitin sodyumbisülfid katım ürününden hareketle edilen ürün, n-hekzan:etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. %38 Verimle 0.22 g ürün elde edildi. E.n: 171-173 °C .

Elementel analiz = C₂₂H₁₉ClN₂ . 0.2 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	75.39	5.57	7.99
Analiz :	75.39	5.68	8.08

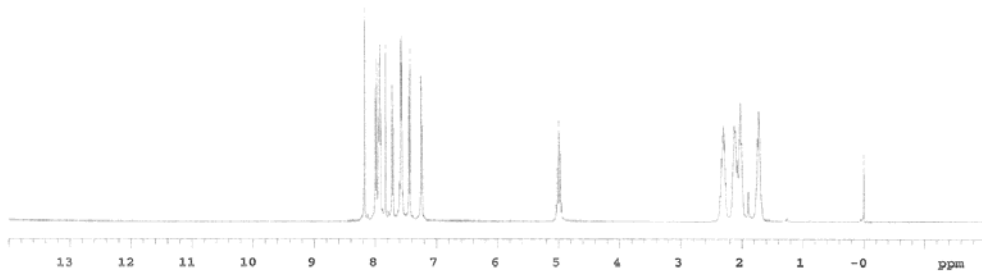
¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

1.66-1.78 (m, 2H, siklopentil CH₂), 1.96-2.17 (m, 4H, siklopentil CH₂), 2.24-2.36 (m, 2H, siklopentil CH₂), 4.92-5.05 (m, 1H, siklopentil CH), 7.22-7.25 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.44 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.56-7.60 (m, 2H, H-6',7'), 7.71 (d, 1H, H-4', J_o= 8.8 Hz), 7.83 (d, 1H, H-4, J_m= 1.6 Hz), 7.90-7.99 (m, 3H, H-3',5',8'), 8.17 (s, 1H, H-1')

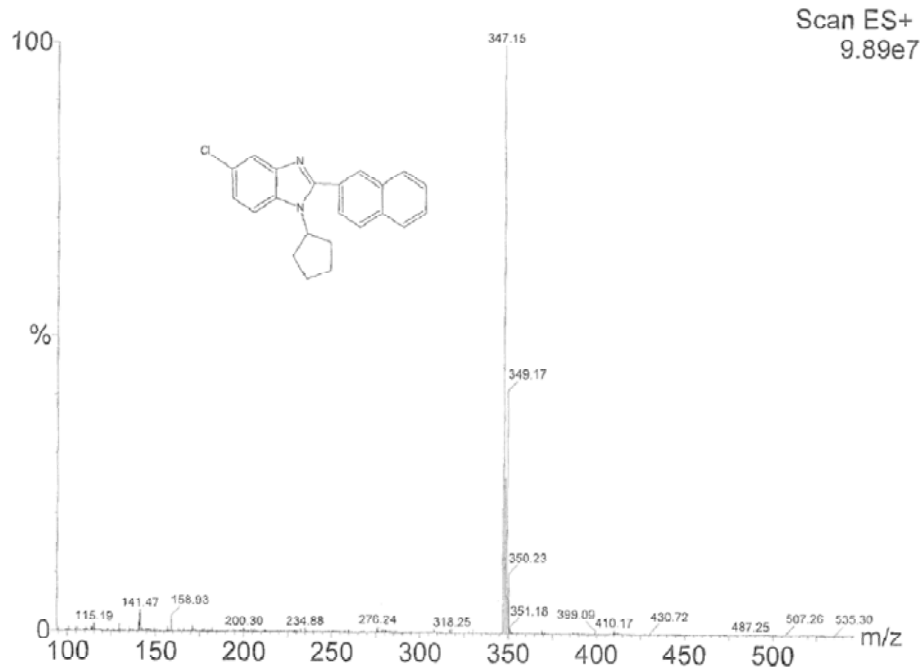
Kütle Spektrumu : m/e

347 (%100) (M+1), 349 (%41) (M+1+2).

Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400BS "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740748 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 71. Bileşik 41'in ¹H-NMR spektrumu



Spektrum 72. Bileşik 41'in kütle spektrumu

3.4. Sentez Edilen Türevlerin Antimikrobiyal Etkilerinin Saptanması *

Bu çalışmada sentezi yapılan 31 bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri ‘‘Makrodilüsyon Broth Yöntemi’’kullanılarak test edilmiştir. Bu yöntemde antibakteriyel aktivite çalışmaları için Ampisilin, Sultamisilin, Siprofloksasin ve antifungal etki için Flukonazol standart maddeler olarak kullanılmıştır.

Mikroorganizmalar :

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
MRSA	ATCC 43300 (Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>)
<i>MRSA izolat</i>	
<i>Candida albicans</i>	ATTC 10231
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 23556
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633

Besiyerleri :

Çalışmada kullandığımız mikroorganizmaların 18-24 saatlik kültürleri Tryptic Soy Agar (TSA)’da (Difco) yapıldı. Makrodilüsyon Broth yönteminde mikroorganizmaların belirli konsantrasyonlarda süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin çift katlı dilüsyonlarını yapmak için ise Mueller-Hinton Broth besiyeri (Difco) kullanıldı.

* Mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Nurten Altanlar tarafından yapılmıştır.

Tüp Dilüsyon Yöntemi

Bu yöntemde (National Committee., 2000), 1'er ml steril tüplere bölünen Mueller-Hinton Broth besiyeri her madde ve her bakteri suşu için 9'ar tüplük seriler halinde hazırlandı. Bileşiklerin tartımları yapılarak steril distile suda hazırlanan %50'lik dimetilsülfoksit (DMSO)'de çözüldü ve bu şekilde kullanılacak stok çözeltideki madde konsantrasyonu 200µg/ml olarak ayarlandı. Her serinin birinci tüpüne 1 ml çözelti aktarılıp iki kat seri dilüsyonları yapıldı. Son tüpten artan 1 ml dışarı atıldı. Bakterilerin Tryptic Soy Agar'da bir gecelik kültüründen 5 ml steril serum fizyolojik içinde hazırlanan 0.5 McFarland bulanıklığındaki süspansiyonları, Mueller-Hinton Broth besiyerinde yüz katı sulandırıldı (1.10^6 CFU/ml). Bu karışımdan kendi serilerinin tüplerine 1'er ml aktarıldı. İlk deney tüpünde madde konsantrasyonu 50µg/ml ve DMSO konsantrasyonu %12.5'e ayarlandı. Standart maddesi olarak kullanılan Ampisilin, Sultamisilin, siprofloksasin ve Flukonazol'un de aynı şekilde dilüsyonları hazırlandı. 35°C de 16-20 saat inkübasyondan sonra her seride üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) [Tablo 2] olarak belirlendi.

Bileşik	S. aureus	MRSA standart	MRSA isolate	E. coli	B. subtilis	C. albicans
3	50	50	50	≥50	50	50
5	6.25	6.25	3.12	50	12.5	12.5
8	3.12	6.25	6.25	50	25	50
9	50	50	50	50	50	50
12	3.12	6.25	6.25	50	25	25
13	3.12	6.25	6.25	50	6.25	6.25
14	25	50	50	50	25	25
18	6.25	6.25	6.25	50	25	50
19	50	50	50	50	25	25
20	50	25	12.5	50	25	6.25
21	50	50	50	50	25	6.25
22	25	25	25	50	50	6.25
23	50	50	50	25	25	12.5
24	3.12	3.12	3.12	50	25	6.25
25	3.12	3.12	3.12	50	50	12.5
26	-	-	-	-	-	-
27	50	50	50	50	25	25
28	25	50	50	25	50	25
29	50	50	50	50	25	12.5
30	6.25	25	25	50	25	25
31	50	25	25	50	25	12.5
32	12.5	25	25	25	12.5	12.5
33	50	50	50	25	25	25
34	50	50	50	25	25	12.5
35	3.12	6.25	6.25	50	50	25
36	50	50	50	50	50	50
37	50	50	50	50	25	12.5
38	50	12.5	6.25	25	50	12.5
39	50	≥50	≥50	50	50	6.25
40	12.5	25	25	50	25	12.5
41	25	25	50	50	25	6.25
Sultamisilin	0.39	25	25	25	0.78	-
Ampisilin	0.78	50	50	50	50	-
Siprofloksasin	0.78	6.25	12.5	0.19	0.09	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	1.56

[Tablo 2] : Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları µg/ml)

3.5. Sentez Edilen Türevlerin Anti-HBV Etkilerinin Saptanması*

Kimyasallar:

DMEM (İnvitrogen, ABD), PBS (Biochrom, Almanya), Tripsin-EDTA (İnvitrogen, ABD), DMSO (Applichem, Almanya), Penisilin-streptomisin (İnvitrogen, ABD), L-glutamin (İnvitrogen, ABD), FBS (İnvitrogen, ABD).

Enzimler:

“Hidh Fidelity”Taq DNA polimeraz (Roche, Mannheim, Almanya)

Hücre Hattı:

HepG 2.2.15 hücre hatları HepG2 (Hepatit B virüs ekspresyonuna izin veren hepatoselüler karsinom hücre hatları) hücrelerinin genomuna entegre edilmiş Hepatit B virüsü taşıyan ve sürekli HBV ekspresyonunun gerçekleştirildiği hücre hatlarıdır (Glebe D., ve ark., 2001). Büyütme ve deney ortamı aşağıdaki gibidir [Tablo 3].

HepG 2.215 hücre hattı büyütme ve deney ortamı	-500 ml DMEM -50 ml FBS (fetal bovine serum) (%10) -10 ml penisilin-streptomisin (5000 ünite/ml) - 5ml L-glutamin (200mM)
--	--

[**Tablo 3**]: Hepatit B virüs ekspresyonuna izin veren hepatoselüler karsinom hücre hatlarının büyütme ve deney ortamı

Protokol:

HepG 2.2.15 Hücre Dizilerinin Çözülmesi

1. Sıvı nitrojende dondurularak saklanmış HepG 2.2.15 hücreleri 37°C su banyosunda çözülür.
2. Hücreler zaman kaybedilmeden 15 ml’lik falkon tüplere aktarılır.
3. Üzerlerine 2 ml’lik oda sıcaklığındaki büyütme ortamı damla damla eklenir.
4. 1300 rpm’de 5 dakika santrifüj yapılarak çöktürülür.
5. Pelet 2 ml büyütme ortamı ile yavaşça çözülür.
6. 25 ml’lik balon jojelere aktarılır ve üzerlerine 8 ml büyütme ortamı eklenerek inkübatöre (37°C , %5 CO₂) kaldırılır.

* *Anti-HBV etki çalışmaları, Ankara Üniversitesi Hepatoloji Enstitüsü Laboratuvarlarında, Prof. Dr. Mithat Bozdayı koordinatörlüğünde doktora öğrencisi Ersin Karataylı tarafından yapılmıştır.*

HepG 2.2.15 Hücre Dizilerinin Pasajlanması

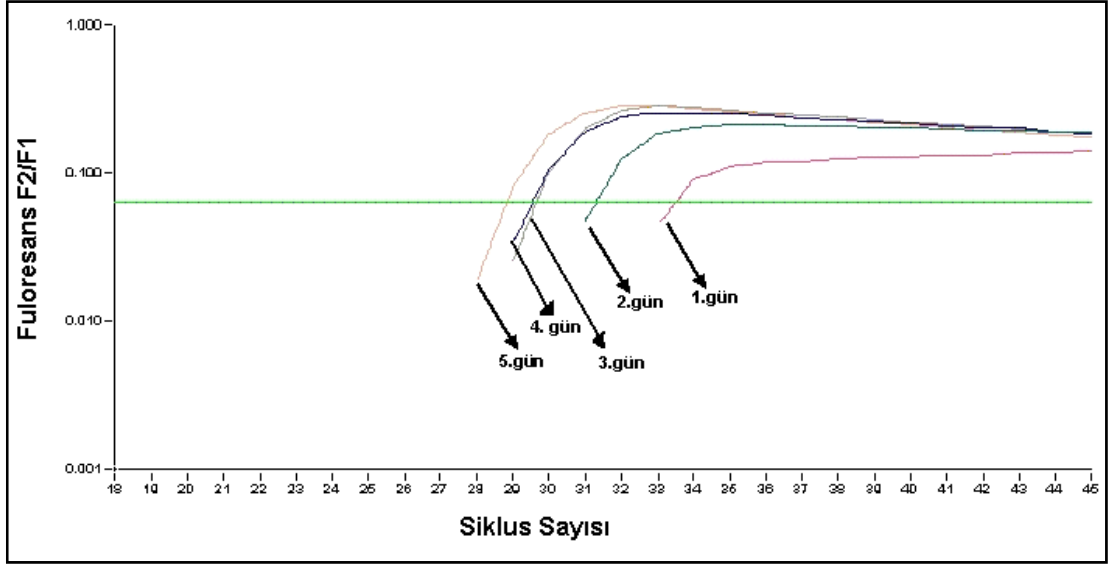
1. 25 ml'lik balon jodelerin tabanını kaplayan HepG 2.2.15 hücrelerinin büyüme ortamı çekilir ve atılır.
2. 3 ml PBS (*Phosphate Buffer Saline*) ile hücreler yıkanır.
3. 1 ml Tripsin-EDTA hücrelerin üzerinde 15-20 saniye gezdirilir.
4. Tripsin-EDTA hücrelerin üzerinden uzaklaştırılır ve balon jode inkübatörde (37°C, %5 CO₂) 1 dakika kadar bekletilir.
5. Hücreler balon jodenin tabanından 3.8 ml büyüme ortamı ile ayrılır.
6. Hücrelerin içinde bulunduğu ortamın 1.8 ml dondurmak ve saklamak üzere ayrılır 2 ml'si yeni balon jodeye aktarılır ve üzerlerine 8 ml yeni HepG 2.2.15 hücre ortamı eklenir.
7. Pasajlanan hücreler inkübatörde (37°C, %5 CO₂) büyütülür.

HepG 2.2.15 Hücre Dizilerinin Dondurulması

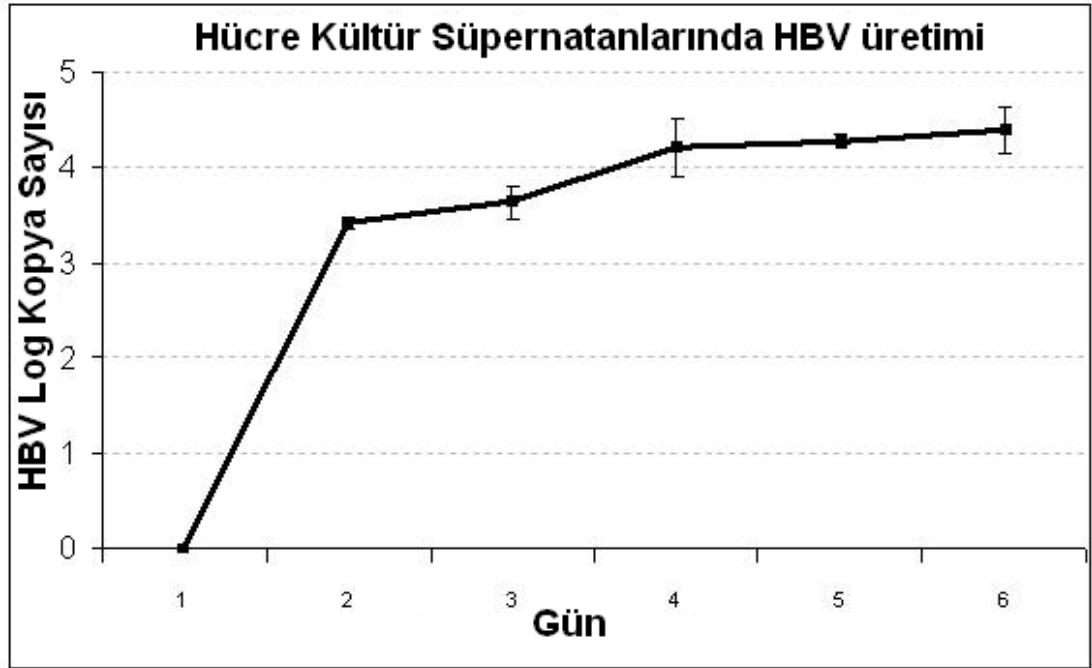
1. 1.8 ml hücre süspansiyonunun üzerine 200 µl DMSO (%10) eklenir.
2. Sırasıyla -20°C'de 2 saat ve -80°C'de bir gece dondurulur.
3. Sıvı nitrojen içerisinde saklanır.

HepG 2.2.15 Hücrelerinde HBV Ekspresyonunun Ölçümü

1. Pasajlama sonrası HepG 2.2.15 hücreleri her kuyucuğa 5x10⁴ hücre gelecek şekilde 24 kuyucuklu tabaklara büyüme ortamı içerisine aktarılır.
2. Hücreler inkübatörde (37°C, %5 CO₂) büyütülür.
3. 5 gün boyunca hergün bir kuyucuktaki büyüme ortamı (süpernatant) toplanır. Her gün için çift kuyucukla çalışılır.
4. Beşinci günün sonunda toplanan süpernatantlardan HBV DNA ekstraksiyonu yapılır ve Real Time PZR cihazında kantitatif analizleri yapılarak, HBV ekspresyonundaki günlük artış ve 5. gün sonundaki HBV ekspresyon düzeyi logaritmik kopya sayısı şeklinde belirlenir.
5. Hücre süpernatantından her gün toplanan örneklerden ekstraksiyonu yapılan HBV DNA'nın düzeyini gösteren Real Time PZR sonuçları [Şekil 3]'de, Real Time PZR sonuçlarının değerlendirilmesi ise [Şekil 4]'de gösterilmiştir.



[Şekil 3]: Hücre süpernatantından toplanan HBV DNA'nın Real Time PZR analizi



[Şekil 4]: Hücre kültüründe HBV üretiminin zaman göre artışı.

Sentezlenen Moleküllerin Anti-HBV Aktivitelerinin Test Edilmesi

1. Pasajlama sonrası 24 kuyucuklu tabaklara hepG 2.2.15 hücreleri her kuyucuğa 5×10^4 hücre gelecek şekilde büyütme ortamında aktarılır.
2. Test edilecek moleküller 40 mM'lık stoklar elde edilecek şekilde DMSO içerisinde çözülür (Stoklar kullanım sonrası -80° saklanır).
3. 40 mM'lık stoktan 2.5 μ l alınarak büyütme ortamıyla toplam hacim 1 ml'ye tamamlanır. Böylece 100 μ M'lık molekül içeren büyütme ortamı elde edilir.
4. 100 μ M'lık molekül içeren büyütme ortamı seri dilüsyonlar yapılarak 100, 10, 1 ve 0.1 μ M'lık molekül içeren büyütme ortamları elde edilir.
5. Hücrelerin tabaklara aktarılmasından 18 saat sonra üzerlerindeki büyütme ortamı pipet yardımıyla çekilir, PBS ile yıkanır ve değişik konsantrasyonlarda molekül içeren büyütme ortamları (bakınız madde 4.) hücrelerin üzerine aktarılır. Her kimyasal için çiftli çalışma yapılır.
6. Beşinci gün sonunda hücrelerin üzerinde bulunan süpernatantlar HBV DNA ekstraksiyonları ve Real Time PZR analizleri yapılmak üzere toplanır.
7. Yukarıdaki basamaklar (1-6), HBV ekspresyonunu baskılama özelliği çok iyi dokümente edilmiş Lamivudine (3TC) için de yapılmaktadır. Lamivudine çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılmıştır.

Toplanan Kültür Ortamlarından Viral DNA Ekstraksiyonu

HepG 2.2.15 hücrelerine moleküllerin verilmesinden 5 gün sonra toplanan kültür ortamından, viral DNA ekstraksiyonu "QIAamp DNA Mini Kit" (QIAGEN, Basel Switzerland) kiti kullanılmak suretiyle üretici firmanın kullanma kitapçığındaki yöntem izlenerek yapıldı:

1. 20 μ l QIAGEN proteaz 1.5 ml'lik ependorf tüplerine dağıtılır.
2. Üzerlerine kuyucuklardan toplanan 200 μ l süpernatant eklenir.
3. 200 μ l AL tamponu eklenir ve 15 saniye vortekslenir.
4. Kapak içindeki damlaların dibe çökmesi için 15 saniye 8000 rpm'de döndürülür.
5. Üzerlerine 200 μ l mutlak etanol eklenir ve 15 saniye vortekslenir.
6. Karışım toplama tüplerinin içine yerleştirilmiş döndürme kolonlarına transfer edilir ve 8000 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir.
7. Döndürme kolonları temiz toplama tüplerinin içine transfer edilir ve üzerlerine 500 μ l AW1 tamponu eklenerek 8000 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir.
8. Kolonlar temiz toplama tüplerine transfer edilir ve üzerlerine 500 μ l AW2 tamponu eklenerek 8000 rpm'de 2 dakika döndürülür.

9. Kolonlar temiz toplama tüplerine aktarılır ve 2 dakika 14000 rpm'de santrifüj edilir.
10. Kolonlar 1.5 ml'lik steril ependorf tüplerine transfer edilir ve üzerlerine 200 µl AE tamponu eklenir.
11. Kolonlar oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılır ve 8000 rpm'de 2 dakika santrifüj edilerek elde edilir.

In vitro Ortamdaki HBV DNA Replikasyonunun Analizi (Real Time PZR Analizi)

Real-time PZR: Fast Start DNA hibridizasyon kiti (Roche Diagnostics, GmbH, Indianapolis, ABD) kullanılarak toplam 20 µl içerisinde daha önce tanımlanmış protokole göre amplifikasyon yapıldı (Bozkaya H., ve ark., 2005).

Reaksiyon içeriği;

MgCl ₂ (3mM)	: 3µl	Primer 1 (0.5 pmol)	: 1µl
Primer 2 (0.5 pmol)	: 1µl	Prob1 (0.3 pmol)	: 1µl
Prob2 (0.3 pmol)	: 1µl	Enzim (Master mix)	: 2µl
ddH ₂ O	: 5µl	Template	: 5µl

Reaksiyon;

95°C	10 dakika	} 45 döngü
95°C	5 sn	
58°C*	8 sn	
72°C	11 sn	

* Her siklusta 1°C düşerek 50 dereceye kadar inilir.

Sentezlenen bileşiklerin (3, 5, 8, 9, 12-14, 18-41) anti-HBV aktiviteleri yukarıda verilen yöntemle göre denenmiş ve standart olarak kullanılan Lamuvidin 0,29 µM IC₅₀ değeri ile anti-HBV etki gösterirken, sentezi yapılan benzimidazol türevlerinde anti-HBV aktiviteye rastlanmamıştır (IC₅₀>10000).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada anti-HBV, antibakteriyel ve antifungal aktivitesi olduğu bilinen benzimidazol çekirdeğinde 1. konumda siklopentil, 5. ve 6. konumlarda klor atomu bulunan türevlerin 2-amino/izopropilamino/bromo/kloro/sübstitüe aril bileşiklerinin sentezlenmesi ve bu türevlerin, *S. aureus* (ATCC 25923), MRSA (ATCC 43300), *MRSA izolat*, *E. coli* (ATCC 23556), *B. subtilis* (ATCC 6633), *C. albicans* (ATCC 10231)'a karşı antimikrobiyal etkinliklerinin *in vitro* incelenmesi, ayrıca anti-HBV aktivitelerinin test edilmesi amaçlanmıştır.

Tasarlanan bu molekülleri sentezlemek için aşağıda verilen sentez basamakları uygulanmıştır.

1-Siklopentilbenzimidazol türevlerinden 5-kloro analoguna (**3**) ulaşmak üzere öncelikle 2,5-dikloronitrobenzen ile siklopentilaminin aromatik nükleofilik süstitüsüyonu ile elde edilen 4-kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (1)'in, Zn/NaOH ile redüksiyonunu takiben HCOOH ile Phillips yöntemine göre (Phillips ve ark., 1928b) halka siklizasyonu yapılmıştır. Aynı şekilde 4,5-dikloro-o-fenilendiamin'den hareketle de 5,6-dikloro (**4**) türevi ve bu türevin siklopentil bromür ile alkilasyonu sonucu bileşik **5** elde edilmiştir.

2-Aminobenzimidazol türevlerini (**10-14**) sentezlemek için 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve yukarıda sentezi verilen 4-kloro-N-siklopentilbenzen-1,2-diamin (**2**)'in CNBr ile siklizasyonu yapılmıştır. 2-Aminobenzimidazol (**10**)'den hareketle NaNO₂ ve HBr ile oluşturulan diazonyum tuzunun CuBr ile dekompozisyonu (Sandmeyer reaksiyonu) (Towsend ve ark., 1995) ve siklopentilbromür ile alkilasyonu yapılarak 2-bromobenzimidazol (**12**) türevi sentezlenmiştir.

2-İzopropilaminobenzimidazol türevini (**9**) elde etmek üzere 4,5-dikloro-o-fenilendiaminin üre ile reaksiyonu sonucu 4,5-diklorobenzimidazol (**6**) (Clark ve ark., 1958) bileşiği elde edilmiştir. POCl₃ ile 2. konumdan klorlama ve siklopentilbromür ile alkilasyondan sonra izopropilamin ile süstitüsyon reaksiyonu ile bileşik **9**'a ulaşılmıştır.

Tasarlanan son grup sonuç ürünlere ulaşmak üzere 1,2,4-trikloro-5-nitrobenzenin siklopentilamin ile reaksiyonu sonucu 4,5-dikloro-N-siklopentil-2-

nitroanilin (**15**) elde edilmiştir. Nitro bileşiğinin Zn/NaOH ile EtOH içinde redüksiyonu ile 1,2-diamino-4,5-dikloro-N-siklopentilbenzen (**16**) (%18) ve bunun 5-etoksi türevi (**17**) (%80) olmak üzere 2 farklı redüksiyon ürünü elde edilmiştir. Bileşik **15**'teki NO₂ grubuna göre para konumunda (5. konum) yer alan Cl atomunun bazik ortamda etoksi grubuyla nükleofilik süstitüsüyonu sonucu 5-etoksi-o-fenilendiamin türevi (**17**) büyük oranda meydana gelmiştir (Hernandez-Compos A. ve ark., 2002).

2-Arilsüstitüe benzimidazol türevlerini (**18-41**) sentezlemek üzere öncelikle süstitüe benzaldehit türevlerinin Na₂S₂O₅ ile sodyum bisülfid katım ürünü hazırlanmıştır. Redüksiyon ürünü o-fenilendiamin türevleri (**2,16,17**) ve 5,6-dikloro-o-fenilendiamin elde edilen tuzlarla DMF içinde reaksiyona tabi tutularak, benzimidazol siklizasyonu ile sonuç bileşikler (**18-41**) elde edilmiştir.

Bu şekilde toplam orjinal 5 adet ara ürün ve 31 adet orjinal sonuç bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin saflık kontrolleri İTK ve erime noktası ile yapılmış ve elementel analiz, ¹H-NMR ve Mass spektral analizleri ile beklenen kimyasal yapıları kanıtlanmıştır.

Bileşiklerin bazılarında ¹H-NMR analizlerinde, benzimidazol ve süstitüe-aril yapıları için ortak veriler elde edilmiştir. Nitekim 5-kloro-benzimidazol türevlerinde H-4'ün H-6 ile meta etkileşmesi d yarılması göstermiş ve 7.29-7.83 δ ppm, J_m= 1.2-2.4 Hz olarak tespit edilmiştir. H-6 protonları H-7 protonları ile orto , H-4 ile meta etkileşmesine bağlı olarak dd yarılması vermiş ve 6.85-7.28 δ ppm'de J_o= 8.4-9.2 Hz ve J_m= 1.6-2.4 Hz etkileşme değerleri ile gözlenmiştir. H-7 protonları ise H-6 ile etkileşerek J_o= 8.0-9.2 Hz etkileşme değeri ile 6.99-7.59 δ ppm'de kaydedilmiştir.

18, 19, 22, 24-26, 28-30, 32-35, 38 ve 40 türevlerinde 4-süstitüe-aril protonları (H-2',6' ve H-3',5') karakteristik A₂X₂ bölünme sistemi ile izlenmektedir. Zira 2',6' protonları 7.50-7.67 δ ppm'de, 3', 5' protonları da 6.84-7.40 δ ppm'de; J_o= 7.6-9.2 Hz, J_m= 1.6-2.0 Hz etkileşme değeri ve dd yarılması ile gözlenmiştir.

Mass spektral analizleri Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak yapılmış ve bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile (M+1)⁺ iyonları şeklinde %100 bağıl bollukları ile tespit edilmişlerdir. Aynı zamanda HPLC kolonundan geçen maddeler için saflık tayini de mümkün olmuştur. İzotop oranları yapılarında Cl ve Br içeren türevler için beklenen değerlerde görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri *S.aureus*, *MRSA standart*, *MRSA izolat*, *E.coli* ve *B.subtilis*'e karşı; antifungal etkileri ise *C.albicans*'a karşı *in vitro* olarak tüp dilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Ayrıca bu türevler için anti-HBV aktivite testleri de yapılmıştır.

Bileşiklerden 2,5,6-trihalojenli türevler bileşik **8** ve bileşik **12** ile 5,6-dikloro-2-amino türevi olan bileşik **13** önemli aktivite göstermiştir. Her üç bileşikte de 1. konumda siklopentil grubu mevcuttur. Bu bileşiklerdeki 5. ve 6. konumlardaki elektron çekici grup olan Cl atomunun bulunması ortak özellik iken, 2. konumdaki süstitüentin elektron çekici veya verici olmasının aktivitede önemi olmadığı, ancak 2. konumdaki atomların serbest elektron taşıması dikkat çekici olmuştur. Bileşik **8**, **12** ve **13** *S. aureus*'a karşı 3,12 µg/ml MİK değeri ile aktivite gösterirken standart bileşikler Sultamisilin için 0.39µg/ml, Ampisilin ve Siprofloksasin için 0,78 µg/ml MİK değerleri tespit edilmiştir. Bu türevler *MRSA standart* patojenine karşı 6,25 µg/ml MİK değeri ile sultamisilin (25 µg/ml) ve ampisilin (50 µg/ml)'den daha aktif bulunurken siprofloksasin (6.25µg/ml) ile aynı aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. *B.subtilis*'e karşı ampisilin kadar aktif bulunurken *E.coli* ve *C.albicans* için kayda değer aktivite tespit edilememiştir. 2. Konumda benziloksifenil grubu taşıyan 5-kloro türevi olan bileşik **35** de yukarıda verilen bileşiklerle benzer aktiviteye sahip bulunmuştur. 1. konumda siklopentil taşımayan 5,6-dikloro-2-(4-floro/klorofenil) türevleri bileşik **24** ve bileşik **25**, özellikle *MRSA standart* ve *MRSA izolat*'a karşı 3,12 µg/ml MİK değeri ile siprofloksasinden (6,25 µg/ml-12,5 µg/ml) daha yüksek aktivite göstermiştir.

Günümüzde ilaç olarak kullanılan antibakteriyel bileşiklere karşı rezistans gelişimi çok yaygın ve çok önemli bir problem teşkil ederken, bu rezistan patojenlere etkili yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin tayini gereklidir. Bu aşamada tarafımızdan sentezlenen bileşiklerden 6 türev (**8**, **12**, **13**, **24**, **35**) rezistan patojen *MRSA standart* ve izolatına karşı sultamisilin, ampisilin ve siprofloksasinden daha aktif bulunmuşlardır. Bundan sonraki çalışmalarımızda aktif olan bu bileşikler üzerinde moleküler modifikasyonlar yapılarak daha aktif başka türevlere geçilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca sentezlenen aktif bileşiklerin *in vivo* aktivitelerinin de test

edilmesi toksisite çalışmaları ile güvenli kullanıma açık olup olmadıkları tespit edilebilir.

Sentezlenen bileşiklerin anti-HBV aktiviteleri, standart madde olarak kullanılan antiviral bileşik lamivudin ile karşılaştırmalı olarak test edilmiş, ancak önemli bir aktivite gözlenmemiştir. Bu nedenle daha sonraki aşamada 5,6-dihalojeno/4-amino/4-hidroksi-6-amino/2-(4-karboksifenil)/1-hidroksietil/1-hidroksi-etoksimetil bileşiklerinin sentezi ve anti-HBV aktiviteye yönelik gerekli moleküler modifikasyonların yapılması düşünölmektedir.

ÖZET

Bazı Yeni Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar

Bu çalışmada 31 adet orjinal bileşik (**3, 5, 8, 9, 12-14, 18-41**) 3 ayrı bölümde toplam 15 reaksiyon basamağı kullanılarak sentezlenmiştir:

1) 1-Siklopentilbenzimidazol türevlerinin (**3, 5**) sentezi:

2,5-dikloronitrobenzenden hareketle 4-kloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (**1**)'in Zn/NaOH ile redüksiyonu ve HCOOH ile siklizasyonu sonucu bileşik **3** elde edilmiştir. 5,6-Dikloro türevi olan bileşik **5**'in sentezi; 4,5-dikloro-o-fenilendiamin'in HCOOH ile halka siklizasyonu (**4**) ve siklopentil bromür ile 1. konumdan alkilasyonu ile yapılmıştır.

2) 2-(Amino-,izopropilamino-,bromo-,kloro-)1-siklopentilbenzimidazol türevlerinin (**8, 9, 12, 13, 14**) sentezi:

Bu bölümde 3 farklı sentez basamağı ile bileşiklere ulaşılmıştır. İlk aşamada 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve bileşik **2**'nin CNBr ile siklizasyonu sonucu 2-aminobenzimidazol türevleri (**10, 14**) elde edilmiş ve bileşik **10**'un siklopentilbromür ile alkilasyonu bileşik **13**'ü vermiştir. İkinci aşamada, 2-amino benzimidazol (**10**)'den hareketle Sandmeyer reaksiyonu ile 2-bromobenzimidazol türevi (**12**) sentezlenmiştir. Daha sonra siklopentilbromür ile alkilasyonu yapılmıştır. Üçüncü aşamada ise, 2-izopropilamino benzimidazol (**9**) türevi, 4,5-dikloro-o-fenilendiaminin üre ile halka siklizasyonu sonucu benzimidazolün (**6**) sentezi ve POCl₃ ile klorlanması siklopentilbromür ile alkilasyonu, bunu takiben izopropilamin ile süstitüsyonuyla elde edilmiştir.

3) 2-Aril-1-siklopentilbenzimidazol türevlerinin (**18-41**) sentezi:

Bu bileşikleri sentezlemek üzere 1,2,4-trikloro-5-nitrobenzen, siklopentilamin ile reaksiyona tabi tutularak 4,5-dikloro-N-siklopentil-2-nitroanilin (**15**) elde edilmiştir. Bu başlangıç maddesinin Zn/NaOH ile EtOH içinde redüksiyonu 2 farklı ürün (**16, 17**) vermiştir. 2-(süstitüe aril) benzimidazol türevlerine ulaşmak için daha önce hazırlanan benzaldehit sodyumbisülfid tuzları DMF içinde redüksiyon ara ürünleri (**2, 16, 17**) ve 5,6-dikloro-o-fenilendiamin ile reaksiyona sokularak benzimidazol halka siklizasyonu gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası, İTK ile yapıldıktan sonra yapıları elementel analiz, ¹H-NMR ve Mass (ESI+) spektral verileriyle kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan bileşiklerin *S. aureus* ATCC 25923, MRSA standart ATCC 43300, MRSA izolat, *E. coli* ATCC 23556, *B. subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231'e karşı *in vitro* antimikrobiyal etkileri Makrodilüsyon Broth yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Bu bileşiklerden **8, 12, 13, 24, 25** ve **35** *S. aureus*'a karşı 3.12µg/ml MİK değeri ile önemli aktivite göstermiştir. Aynı türevler, MRSA standart ve MRSA izolat'a karşı ampisilin ve sultamisilinden daha aktif bulunurken, bileşik **8, 12, 13** ve **35** siprofloksasine eşdeğer aktivite (6.25 µg/ml) göstermiş, bileşik **24** ve **25** (3.12 µg/ml) siprofloksasinden daha etkili bulunmuştur. Ayrıca bileşiklerin anti-HBV aktiviteleri lamuvidin ile karşılaştırmalı olarak test edilmiş ancak aktivite gözlenememiştir.

Anahtar Kelimeler: 1-Siklopentilbenzimidazol, 2-Süstitüearilbenzimidazol türevleri, sentez ve yapı aydınlatılması, antibakteriyel etki, MRSA, anti-HBV etki.

SUMMARY

Studies on The Synthesis, Structural Elucidation and Biological Activity of Some Novel Benzimidazole Derivatives

In this study, 31 original compounds were synthesized in 3 different parts in a total of 15 reaction steps:

1) Synthesis of 1-Cyclopentylbenzimidazole (**3,5**) derivatives :

Starting from 2,5-dichloronitrobenzene; 4-chloro-N-cyclopentyl-2-nitroaniline has been synthesized. This compound has been reduced with Zn/NaOH and cyclized with HCOOH and compound **3** has been created in result. Compound **5** which is the derivative of 5,6-dichloro has been synthesized with the ring cyclisation of 4,5-dichloro-o-phenylenediamine with HCOOH and its alkalization with cyclopentyl bromide in first place.

2) Synthesis of 2-(Amino-, isopropylamino-, bromo-, chloro-)1-cyclopentyl benzimidazole (**8,9,12,12,14**) derivatives :

In this part compounds were prepared in 3 different synthesis steps. In the first step as a result of 4,5-dichloro-o-phenylenediamine and compound **2**'s cyclization with CNBr, derivatives of 2-aminobenzimidazole (**10,14**) occurred and compound **10**'s alkalization with cyclopentylbromide gave compound **13**. In the second step starting from 2-aminobenzimidazole (**10**) with Sandmeyer reaction, 2-bromobenzimidazole derivative (**12**) has been synthesized. In the third step derivative of **9** has been prepared after these steps; 4,5-dichloro-phenylenediamine's ring cyclization with urea, **6** is prepared, after that **6**'s chlorization with POCl₃ and its alkalization with cyclopentylbromide and its substitution with isopropylamine.

3) Synthesis of 2-Aryl-1-cyclopentylbenzimidazole (**18-41**) derivatives:

To prepare **18-41**; 1,2,4-trichloro-5-nitrobenzene has been put to reaction with cyclopentylbromide and **15** has been prepared in result. **15**'s reduction with Zn/NaOH in EtOH, resulted in two different products. To reach the result compounds, sodium bisulfide salt which has been prepared before is ring cyclized with **2,16,17** and 5,6-dichloro-o-phenylenediamine.

The purity of the compounds synthesized were checked by their melting points and TLC and their structures of these compounds were elucidated with their ¹H-NMR and Mass (ESI+).

The in vitro antimicrobial effects of the compounds synthesized against *S. aureus* ATCC 23923, MRSA standart ATCC 43300, MRSA isolate, *E. coli* ATCC 23556, *B. Subtilis* ATCC 6633, *C. albicans* ATCC 10231 were tested using Macrodilution Broth technique. **8, 12, 13, 24, 25, 35** out of the compounds prepared showed great activity against *S. aureus* with a MIC value of 3.12 µg/ml. These compounds show more activity against MRSA standart and MRSA isolate than Ampisilin and Sultamisilin. Compounds **8, 12, 13** and **35** show the same activity with against ciprofloxacin (6.25 µg/ml). Compounds **24, 25** are found to be more active than ciprofloxacin. Also the anti-HBV activities of the compounds were tested with lamuvidine as reference but none of the compounds showed any activity.

Key Words: 1-Cyclopentylbenzimidazoles, 2-Subtituted arylbenzimidazole derivatives, synthesis and structure elucidation, antibacterial, antimicrobial activity, MRSA, anti-HBV.

KAYNAKLAR

- ABDEL-RAHMAN, A.E., MAHMOUD, A.M., EL-NAGGAR, G.M., EL-SHERIEF, H.A. (1983). Synthesis and Biological Activity of Some New Benzimidazolyl-azetidin-2-ones and-thiazolidin-4-ones. *Pharmazie*, **38** (9) : 589-590.
- ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M.M., ZAYED, A., FADDAH, L.M., (1979). Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H) Benzimidazolones. *Pharmazie*, **34** : 576.
- AGH-ATABAY, N.M., DULGER, B., GUCIN, F. (2003). Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of some Bisbenzimidazole-derived Chelating Agents. *Eur . J. Med. Chem.*, **38** : 875-881.
- ALCALDE, E., DINARES, I., FRIGOLA, J. (1991). NMR Studies of N-(benzimidazol-2-yl) Pyridinium Derivatives : QSAR with the Anti-leishmanial Activity and their Carbon-13 NMR Chemical Shifts. *Eur . J. Med. Chem.*, **26** : 633 – 642.
- ALCALDE, E., PEREZ-GARCÍA, L., DINARES, I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4- Nitrobenzimidazolate Betaines and Their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27** : 171 - 176.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., CEDILLO-RIVERA, R., TAPIA, A., VILPO, L., VILPO, J., KAZIMIERCZUK, Z. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 973-978.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., TAPIA, A., CEDILLO-RIVERA, R., LAUDY, A.E., STAROSCIÁK, B.J., KAZIMIERCZUK, Z. (2004). Synthesis, and Antiprotozoal and Antibacterial Activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **21** : 323-329.
- ARNAU, N., ARREDONDO, Y., MORENO-MANAS, M., PLEIXATS, R., VILLARROYA, M. (1995). Palladium(0)-Catalyzed Allylation of 4(5)-Substituted Imidazoles, 5(6)-Substituted Benzimidazoles, Benzotriazoles and 5(6)-Methylbenzotriazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **32** : 1325-1334.
- ATEŞ-ALAGÖZ, Z., ALP, M., KUŞ, C., YILDIZ, S., BÜYÜKBİNGÖL, E., GÖKER, H. (2006). Synthesis and Potent Antimicrobial Activities of Some Novel Retinoidal Monocationic Benzimidazoles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **339** : 74-80.
- AYHAN-KILCIGİL, G., ALTANLAR, N. (2003). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco*, **58** : 1345-1350.

- BADAWEY, El-S.A.M. (1992). Benzimidazole Condensed Ring Systems 8(1). Synthesis of Some Substituted 1-oxo-1H,5H-Pyrido[1,2-a]benzimidazole-4-Carbonitriles with Anticipated Antimicrobial Activity. *Il Farmaco* , **47**(4) : 489-496.
- BADAWEY, El-S.A.M., HASSAN, A.M.M., KAPPE, T. (1991). Synthesis of New Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm.*, **324**, 355-357.
- BADAWEY, El-S.A.M., KAPPE, T., (1997). Synthesis and *in vitro* anti-HIV Activity of Certain 2-(1H-Benzimidazol-2-ylamino)pyrimidin-4(3H)-ones and Related Derivatives. *Arch. Pharm.*, **330** : 59-62.
- BALASUBRAMANIAN, S., ARIDOSS, G., PARTHIBAN, P., RAMALINGAN, C., KABILAN, S. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazol / Benzoxazolylethoxypiperidone Oximes. *Biol. Pharm. Bull.*, **29**(1) : 125-130.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., DURKIN, M.M., SHAW, M.M., QUEENER, S.F., SMITH, J.W. (1992). Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit In Vitro Growth of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**(4) : 779-782.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., LEE, C.H., DEAN, R., QUEENER, S.F., SHAW, M.M., SMITH, J.W. (1994). Albendazole Inhibits *Pneumocystis carinii* Proliferation in Inoculated Immunosuppressed Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(8) :1834-1837.
- BEAULIEU L.P., BOUSQUET Y., GAUTHIER J., GILLARD J., MARQUIS M., MCKERCHER G.,PELLERIN C., VALOIS S., KUKOLJ G. (2004). Non-Nucleoside Benzimidazole-Based Allosteric Inhibitors of the Subgenomic Hepatitis C virus RNA Replicans in Huh-7 cells. *J. Med.Chem.*,**47** : 6884-6892.
- BELL, S.C., WEI, P.H.L. (1976). Synthesis of Heterocyclic Fused Thiazole Acetic Acids.2. *J. Med.Chem.*, **19**(4), 524-530.
- BELL, C.A., DYKSTRA, C.C., NAIMAN, N.A., CORY, M., FAIRLEY, T.A., TIDWELL, R.R.(1993). Structure Activity Studies of Dicationically Substituted Bis-Benzimidazoles Against *Giardia lamblia*: Correlation of Antigiardial Activity with DNA Binding Affinity and Giardial Topoisomerase II inhibition. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**(12) : 2668-2673.
- BENVENUTI, S., SEVERI, F., SACCHETTI, A., MELEGARI, M., VAMPA, G. (1997). Synthesis, Antimicrobial and Genotoxic Properties of some Benzimidazole Derivatives . *Il Farmaco*, **52**(4) : 231-235.
- BERES, J., BENTRUDE, W.G., KRUPPA, G., McKERNAN, P.A, ROBINS, R.K. (1985). Synthesis and Antitumor and Antiviral Activities of a Series of 1-β-D-Ribofuranosyl-5-halocytosine (5-halocytidine) Cyclic 3',5'-Monophosphates. *J. Med. Chem.*, **28** : 418-422.

- BERG, D., BUCHEL, K.H., PLEMPPEL, M., ZYWIETZ, A. (1986). Action Mechanisms of Cell – Division – Arresting Benzimidazoles and of Sterol Biosynthesis-Inhibiting Imidazoles, 1,2,4-Triazoles, and Pyrimidines. *Mykosen*, **29**(5): 221-229.
- BIRON, K.K, HARVEY, R.J., CHAMBERLAIN, S.C., GODD, S.S., SMITH III A.A., DAVIS, M.G., TALARICO, C.L., MILLER, W.H., RERRIS, R., DORNSIFE, R.E., STANAT, S.C., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., KOSZALKA, G.W., (2002). Potent and Selective Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by 1263W94, a Benzimidazole L-Riboside with a Unique Mode of Action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(8) : 2365-2372.
- BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1984). Nouveaux Derives Heterocycliques Du Benzimidazole a Activite Germicide. *Il Farmaco*, **39** : 660-673.
- BOZKAYA H., YURDAYDIN C, IDILMAN R, (2005). Lamivudine treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with low level viraemia. *Antivir Ther.*, **10**(2): 319–325.
- BRANA, M.F., CASTELLANO, J.M., YUNTA, M.J.R. (1990). Synthesis of Benzimidazo-substituted 3-Quinolinecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. *J. Heterocyclic Chem.*, **27** : 1177-1180.
- BRAUMANN, T., WEBER, G., GRIMME, H. (1983). Quantitative Structure-Activity Relationships for Herbicides. *J. Chrom.*, **261** : 329-343.
- BURLI, R.W., MCMINN, D., KAIZERMAN, J.A., HU, W., GE, Y., PACK, Q., JIANG, V., GROSS, M., GARCIA, M., TANAKA, R., MOSER, H.E. (2004). DNA Binding Ligands Targeting Drug-resistant Gram-positive Bacteria. Part 1 : Internal Benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **14** : 1253-1257.
- BUCKNALL, R.A., CARTER, S.B. (1967). A Reversible Inhibitor of Nucleic Acid Synthesis. *Nature*, **18** : 1099-1101.
- CAMASARA, M.J., WALKER, R.T., JONES, A.S. (1998). The Synthesis of Ribosides of Asymmetrically-substituted Aminohalogenobenzimidazoles. *Nucleosides and Nucleotides*, **7**(2) : 181-193.
- CHENG, J., XIE, J., LUO, X. (2005). Synthesis and antiviral activity against Cocksackie virus B3 of some novel benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **15**(2) : 267-269.
- CHIMIRRI, A., GRASSO, S., MONFORTE, A.M., MONFORTE, P., ZAPPALA, M. (1991a). Anti-HIV Agents I. Synthesis and *In vitro* Anti-HIV Evaluation of Novel 1H,3H-Thiazolo[3,4-a]benzimidazoles. *Il Farmaco*, **46**(6) : 817-823.
- CHIMIRRI, A., GRASSO, S., MONFORTE, A.M., MONFORTE, P., ZAPPALA, M. (1991b). Anti-HIV Agents II. Synthesis and *In vitro* Anti-HIV Activity of Novel 1H,3H-Thiazolo[3,4-a]benzimidazoles. *Il Farmaco*, **46**(7,8) : 925-933.

- CHIMIRRI, A., GRASSO, S., MOLICA, C., MONFORTE, A.M., MONFORTE, P., ZAPPALA, M. (1996). Anti-HIV Agents : IV. Synthesis and *In vitro* Anti-HIV Activity of Novel 1-(2,6-difluorophenyl)-1H,3H-Thiazolo[3,4-a]benzimidazoles. *II Farmaco*, **51**(4) : 279-282.
- CLARK, R.L., PESSOLANO, A.A. (1958). Synthesis of Some Substituted Benzimidazolones. *J. Amer. Chem. Soc.*, **80** : 1657-1662.
- CLERQ, E. (2003). New Inhibitors of Human Cytomegalovirus (HCMV) on Horizon. *J. Antimic. Chem.*, **51** : 1079-1083.
- COBURN, R. A., CLARK, M. T., EVANS, R.T., GENCO, R.J. (1987). Substituted 2-(2-Hydroxyphenyl)benzimidazoles as potential Agents for the Control of Periodontal Diseases. *J. Med. Chem.*, **30** : 205 – 208.
- COTTAM, H.B., KAZIMIERCZUK, Z., GEARY, S., McKERNAN, P.A., REVANKAR, G.R., ROBINS, R.K. (1985). Synthesis and Biological Activity of Certain 6-Substituted and 2,6-Disubstituted-2'-Deoxytubercidins Prepared via the Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Med. Chem.*, **28** : 1461-1467.
- CRUZ, M.C., BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D. (1994). *In Vitro* Susceptibility of the Opportunistic Fungus *Cryptococcus neoformans* to Anthelmintic Benzimidazoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(2) : 378-380.
- ÇETİNKAYA, B., ÇETİNKAYA, E., KÜÇÜKBAY, H., DURMAZ, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Electron Rich Olefin Derived Cyclic Ureas. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **46**(II) : 1154-1158.
- DALUGE, S.M., (1995) Therapeutic Nucleosides-Uses, *US Patent*, 5,399,580.
- DAVIDSE, L.C., FLACH, W. (1978). Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **543** : 82-90.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida . VI. Sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'- furani E-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 E 5'. *II Farmaco*, **44**(5) : 475-482.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1990). Chemometric Approach in a QSAR Study : The Antibacterial and Antimicotic Activities of Benzofused Heteroaromatic Derivatives. *II Farmaco*, **45**(3) : 313-330.
- DEMİRAYAK, Ş., GÜVEN, K. (1995). Synthesis of Some Pyrido- and Pyrazino-benzimidazole Derivatives and Their Antifungal Activity. *Pharmazie*, **50** : 527-529.
- DEMİRAYAK, Ş., MOHSEN, U.A. (1996). Synthesis of Some 1-(2-Arylvinyl)-3-Arylpyrazino[1,2-a]-Benzimidazole Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *II Farmaco*, **51**(12) : 825-827.

- DEVADAS, B., FREEMAN, S.K., ZUPEC, M.E., LU, H. F., NAGARAJAN, S.R., KISHORE, N.S., LODGE, J.K., KUNEMAN, D.W., McWHERTER, C.A., VINJAMOORI, D.V., GETMAN, D.P., GORDON, J.I., SIKORSKI, J.A. (1997). Design and Synthesis of Novel Imidazole – Substituted Dipeptide Amides as Potent and Selective Inhibitors of *Candida albicans* Myristoyl CoA : Protein N-Myristoyltransferase and Identification of Related Tripeptide Inhibitors with Mechanism- Based Antifungal Activity. *J. Med. Chem.*, **40** : 2609-2625.
- DEVIVAR, R.V., KAWASHIMA, E., REVANKAR, G.R., BREITENBACH, J.M., KRESKE, E.D., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (1994). Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio)- and 2-(Benzylthio)-5,6-dichloro-1-(β -D-ribofuranosyl)-benzimidazoles. *J. Med.Chem.*, **37** : 2942-2949.
- DYKSTRA, C.C., McCLERNON, D.R., ELWELL, L.P., TIDWELL, R.R. (1994). Selective Inhibition of Topoisomerases from *Pneumocystis carinii* Compared with That of Topoisomerases from Mammalian Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(9) : 1890-1898.
- EDLIND, T.D., HANG, T.L., CHAKRABORTY, P.R. (1990). Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles against *Giardia lamblia* In Vitro . *The Journal of Infectious Diseases*, **162** : 1408-1411.
- ELDERFIELD, R.C., KREYSA, F.J. (1948). The Reaction of o-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds. *J. Am.Chem. Soc.*, **70** : 44-48.
- ELDERFIELD, R.C., Mc CARTHY, J.R. (1951). The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds . Aliphatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **73** : 975– 984.
- EL-MASRY, A.H., FAHMY, H.H., ABDELWAHED, H.A. (2000). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, **5** : 1429-1438.
- ELQUERO, J., LIOUQUET, G., MARZIN, C. (1975). Annular Tautomerism of Benzimidazoles , Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate. *Tetrahedron Letters*, **46** : 4085 –4086.
- EMERY, V.C., HASSAN-WALKER, A.F. (2002). Focus on New Drugs in Development Against Human Cytomegalovirus. *Drugs*, **62** : 1853-1858.
- ERSAN, S., NACAK, S., ACAR, N., NOYANALPAN, N. (1997a). Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Dialkylaminomethyl-2-(p-substituted Phenyl)-5-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**(4) : 410-412.
- ERSAN, S., NACAK, S., ACAR, N., ÖZDEN, T. (1997b). Synthesis and Antimicrobial Activity of β -[(2-Benzimidazolyl)thio]- β -benzoyl Styrene Derivatives. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, **47**(6) : 773-775.

- ERTEPINAR, H., GÖK, Y., GEBAN, Ö., ÖZDEN, S. (1995). A QSAR Study of the biological activities of some benzimidazoles and imidazopyridines against *Bacillus subtilis*. *Eur. J. Med. Chem.*, **30** : 171-175.
- EVANS, T.M., GARDINER, J.M., MAHMOOD, N., SMIS, M. (1997). Structure-Activity Relationships of Anti-HIV-1 N-Alkoxy- and N-allyloxy-Benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **7**(4) : 409-412.
- EVERS, D.L., KOMAZIN, G., SHIN, D., HWANG, D.D., TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C. (2002). Interactions among Antiviral Drugs Acting Late in the Replication Cycle of Human Cytomegalovirus. *Antiviral Research*, **56** : 61-72.
- FAIRLEY, T.A., TIDVELL, R.R., DONKOR, I., NAIMAN, N.A., OHEMENG, K.A., LOMBARDY, R.J., BENTLEY, J.A., CORY, M. (1993). Structure, DNA Minor Groove Binding, and Base Pair Specificity of Alkyl- and Aryl-Linked Bis(Amidinobenzimidazoles) and Bis(amidinoindoles). *J. Chem. Soc.*, **36** : 1746-1753.
- FENICHEL, R. L., GREGORY, F.J., ALBURN, H.E. (1976). Anti-tumor and Anti-metastatic Activity of 3-(p-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo[3,2-a]-benzimidazole-2-acetic acid, *Brit. Cancer*, **33**(3), 329-35). Ref. C.A. : **85**,298h, 1976.
- FOKS, H., MIECZYSLAW, J. (1978). Pyrazine Derivatives. IX. Synthesis and Tuberculostatic Activity of 2-Pyrazinylbenzimidazoles. *Acta Pol. Pharm.*, **35** (3) : 281-288.
- FUJIMOTO, K. (1967). Studies on the Relation Between Chemical Structure and Antimicrobial Action of Nitrofurans Derivatives. I. Antibacterial Activity *In Vitro*. *Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi* **15**(3) : 228-245, Ref. CA. : **67**, 97907v, 1967.
- FUJITA, T. (1984). The Role of QSAR in Drug Design. *Drug Design : Fact or Fantasy?* Academic Press, Inc. London. pages:19-33.
- GARUTI, L., GIOVANNINETTI, G., FERRANTI, A., CHIARINI, A., BERTOCCHI, G., SABATINO, P., BRIGIDI, P. (1987). Synthesis and Antimycotic Activity of Some Benzyloxyimino Compounds. *Pharmazie*, **42** : 378 – 381.
- GARUTI, L., ROBERTI, M., CERMELLI, C. (1999). Synthesis and Antiviral Activity of Some N-Benzensulphonyl Benzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **9** : 2525-2530.
- GARUTI, L., ROBERTI, M., GENTILOMI, G. (2000). Synthesis and Antiviral Activity of Some 2-Substituted Benzimidazole-N-carbamates. *II Farmaco*, **55** : 35-39.
- GARUTI, L., ROBERTI, M., GENTILOMI, G. (2001). Synthesis and antiviral assays of some benzimidazole nucleosides and acyclonucleosides. *II Farmaco*, **56** : 815-819.
- GEBAN, Ö., ERTEPINAR, H., ÖZDEN, S. (1996). QSAR analysis of a set of benzimidazole derivatives based on their tuberculostatic activities. *Pharmazie*, **51** : 34-36.

- GLEBE D., BERTING A., BROEHL S. (2001). Optimised conditions for the production of hepatitis B virus from cell culture. *Intervirology*, **44**(6): 370-378.
- GÖKER, H., KUŞ, C. (1995). Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Arch. Pharm.*, **328** : 425-430.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., AYHAN, G., ALTANLAR N. (1998). Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Farmaco* **53** : 415-420.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., ALTANLAR, N. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-substituted Carboxamido-1*H*-benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **53** : 415-420.
- GÖKER, H., ALP, M., YILDIZ, S. (2005a). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1*H*-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *Molecules*, **10** : 1377-1386.
- GÖKER, H., BOYKIN, D.W., YILDIZ, S. (2005b). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel 2-phenyl or methyl-4*H*-1-benzopyran-4-ones Carrying Amidinobenzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1707-1714.
- GÖKER H., OZDEN S., YILDIZ S., BOYKIN D. (2005c). Synthesis and Potent Antibacterial Activity against MRSA of Some Novel 1,2-Disubstituted-1*H*-Benzimidazole-*N*-alkylated-5-carboxamidines, *Eur. J. Med Chem.*, **40** : 1062-1069.
- GREEN, H., DAY, A.R. (1942). The Tautomeric Character of the Imidazole Ring . *J. Am . Chem. Soc .*, **64** : 1167–1173.
- GREGORY, F.J., ALBURN, H.E., WEI, P.H.L. (1981). Effect of Thiazolobenzimidazole and Thiazolobenzothiazole Compounds on metastatic and autoimmune disease models. *Prog . Cancer Res. Ther.*, **16** : 539 – 51. Ref. CA: **95** , 411w, 1981.
- GÜMÜŞ, F., ALTUNTAŞ, T.G., SAYGUN, N., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S. (1989). In vitro tuberculostatic activities of some 2-benzylbenzimidazole and 2-phenoxyethylbenzimidazole derivatives. *J. Pharm. Belg.*, **44**(5) : 398-402.
- GÜNEŞ, H.S., COŞAR, G. (1992). Synthesis of Some Hydroxamic Acid Derivatives of Benzimidazole and their Antibacterial and Antifungal Activities. *Arzneim.-Forsch. /Drug Res.*, **42**(8) : 1045-1048.
- GUDMUNDSSON, K.S., DRACH, J.C, WOTRING, L.L., TOWNSEND L. B. (1997). Synthesis and Antiviral Activity of Certain 5'-Modified Analogs of 2,5,6-trichloro-1-(beta-D-ribofuranosyl) benzimidazole. *J. Med. Chem.* **40** (5) : 785-793.

- GUDMUNDSSON, K.S., FREEMAN, G. A., DRACH, J. C., TOWNSEND L.B. (2000a). Synthesis of Fluorosugar Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -D-ribofuranosyl)benzimidazole as Antivirals with Potentially Increased Glycosidic Bond Stability, *J. Med. Chem.* **43** : 2473-2478.
- GUDMUNDSSON, K.S., TIDWELL, J., LIPPA, N., KOSZALKA, G.W., DRAANEN, N., PTAK, G.R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (2000b). Synthesis and Antiviral Evaluation of Halogenated β -D- and α -L-Erythrofuransylbenzimidazoles. *J. Med. Chem.* **43** : 2464-2472.
- HABIB, N.S., ABDEL-HAMID, S., EL-HAWASH, M. (1989). Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *II Farmaco*, **44**(12) : 1225 – 1232.
- HABIB, N.S., SOLIMAN, R., ASHOUR, F.A., EL-TAIEBI, M. (1997a). Synthesis and Antimicrobial Testing of Novel Oxadiazolylbenzimidazole Derivatives. *Pharmazie*, **52**:746-749.
- HABIB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., GHOZLAN, H.A. (1997b). Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo [4,5-d] pyrimidines. *Pharmazie*, **52** : 346-350.
- HAZANIKI, K. (2004). Antiviral therapy for chronic Hepatitis B; a review. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*, **3** : 63-70.
- HE, Y., WU, B., YANG, J., ROBINSON, D., RISEN, L., RANKEN, R., BLYN, L., SHENG, S., SWAYZE, E.E. (2003). 2-Piperidin-4-yl-benzimidazoles with Broad Spectrum Antibacterial Activities. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 3253-3256.
- HE, Y., YANG, J., WU, B., RISEN, L., SWAYZE, E.E. (2004). Synthesis and Biological Evaluations of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacterial Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **14** : 1217-1220.
- HERNANDEZ-COMPOS A., IBARRA-VELARDE F., VERA-MONTENEGRO Y., RIVERA-FERNANDEZ N., CASTILLO R. (2002). Synthesis and Fasciolicidal Activity of 5-Chloro-2-methylthio-6-(1-naphthoxy)-1H-benzimidazole. *Chem. Pharm. Bull.*, **50** (5) : 649-652.
- HINKLEY, J.M., PORCARI, A.R., WALKER, J.A., SWAYZE, E.E., TOWNSEND, L.B. (1998). An Improved Large-Scale Preparation of Benzimidazole-2-sulfonic Acids and 2-chlorobenzimidazoles. *Synthetic Communications*, **28** (9) : 1703-1712.
- HINSBERG, O. (1886). Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, **19** : 2025 – 2027.
- HINSBERG, O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Toluyldiamin. *Ber.*, **20** : 1585 –1591.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M. (1974). Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **22** (8) : 1923 – 1927.

- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30** (8) : 2996 – 3004.
- HOFFMANN, K., (1953). Imidazole and Its Derivatives. Interscience Publishers, INC, New York.
- HOWELL, J.R., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic Ambident Nucleophiles. V. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust. J. Chem.*, **46** : 1177-1191.
- HÖLLJES, E.L ., WAGNER, E.C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides. *J. Org. Chem.*, **9** : 31 – 49.
- HRELIA, P., MOROTTI, M., VIGAGNI, F., BURNELLI, S., GARUTI, L., SABATINO, P., CANTELLI-FORTI, G. (1993). Synthesis of a Series of 5-nitro-(benzimidazoles and indoles) as Novel Antimycotics and Evaluation as Genotoxins in the Ames Test. *Mutagenesis*, **8**(3) : 183-188.
- HUBSCHWERLEN, C., PFLIEGER, P., SPECKLIN, J. L ., GUBERNATOR, K., GMÜNDER, H., ANGEHRN, P., KOMPIS, I. (1992). Pyrimido [1,6-a]benzimidazoles : A New Class of DNA Gyrase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **35** : 1385 – 1392.
- IEMURA, R., HORI, M., OHTAKA, H. (1989). Syntheses of the Metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate (KG – 2413) and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **37** (4) : 962 – 966.
- IFE, R.J., DYKE, C.A., KEELING, D.J., MEENAN, E., MEESON, M.L., PARSONS, M.E., PRICE, C.A., THEOBALD, C.J., UNDERWOOD, A.H. (1989). 2-[[[(4-Amino-2-Pyridyl)methyl]sulfinyl] benzimidazole H⁺/K⁺-ATPase Inhibitors. The Relationship between Pyridine Basicity, Stability, and Activity. *J. Med. Chem.*, **32** : 1970-1977.
- ISHIDA T., SUZUKI T., HIRASHIMA S., MIZULANI K., YOSHIDA A., ANDO I., IKEDA S., ADACHI T., HASHIMOTO H. (2006). Benzimidazole inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase : Identification of 2-[(4-diarylmethoxy)phenyl]-benzimidazole. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **16** : 1859-1863.
- JUNG, F., DEIVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A . (1991). Synthesis and Structure–Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7 . Dependence of the Antibacterial Spectrum and β – Lactamase stability on the pKa of the C-7 Heterocycle. *J. Med. Chem.*, **34** : 1110 – 1116.
- KARAYIANNIS, P. (2003). Hepatitis B virus; old, new and future approaches to antiviral treatment. *J. Antimicrob. Chemother.*, **51** : 761-785.
- KATRITZKY, A.R., RACHWAL, S. (1994). New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **31** : 775-779.

- KAZIMIERCZUK, Z., UPCROFT, J.A., UPCROFT, P., GORSKA, A., STAROSCIĄK, B., LAUDY, A. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro- and Halogeno-substituted Benzimidazole Derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, **49**(1) : 185-195.
- KHALAFI-NEZHAD, A., SOLTANI RAD, M.N., MOHABATKAR, H., ASRARI, Z., HEMMATEENEJAD, B. (2005). Design, Synthesis, Antibacterial and QSAR Studies of Benzimidazole and Imidazole Chloroarylalkyl Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1931-1938.
- KING, F.E., ACHESON, R.M. (1949). The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396 – 1400.
- KIM, C.U., LUH, B.Y., MISCO, P.F., HITCHCOCK, M.J.M. (1989). Synthesis and in Vitro Activity of 1 β -Methyl C-2 Quaternary Heterocyclic Alkylthio Carbapenems. *J. Med. Chem.*, **32** : 601-604.
- KLIMESOVA, V., KOCI, J., POUR, M., STACHEL, J., WAISSER, K., KAUSTOVA, J. (2002). Synthesis and Preliminary Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 409-418.
- KOSZALKA, G.W., JOHNSON, N.W., GOOD, S.S., BOYD, L., CHAMBERLAIN, S.C., TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., BIRON, K.K. (2002). Preclinical and Toxicology Studies of 1364W94, a Potent and Selective Inhibitor of Human Cytomegalovirus Replication. *Antimic. Agents Chemother.*, **46** : 2373-2380.
- KUHLER, T.C., SWANSON, M., SHCHERBUCHIN, V., LARSSON, H., MELLGARD, B., SJOSTROM, J.-E. (1998). Structure-Activity Relationship of 2-[[[(2-Pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazoles as Anti *Helicobacter pylori* Agents *in Vitro* and Evaluation of their *in Vivo* Efficacy. *J. Med. Chem.*, **41** : 1777-1788.
- KUŞ, C., GÖKER, H., AYHAN, G., ERTAN, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Piperidinyl Benzimidazoles. *IL Farmaco*, **51**(6) : 413-417.
- KÜÇÜKBAY, H., ÇETİNKAYA, E., DURMAZ, R. (1995). Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **45**(12) : 1331-1334.
- KÜÇÜKBAY, H., DURMAZ, R., ORHAN, E., GÜNAL, S. (2003). Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Electron-rich Olefins Derived Benzimidazole Compounds. *IL Farmaco*, **58** : 431-437.
- LADENBURG, A. (1875). Derivate von Diaminen. *Ber.*, **8** : 677 – 678.
- LARE, E.J.V., ROCHESTER, N.Y. (1956). US Patent 2739149, Mar. 20.

- LAVANHY, D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. *J. Viral Hepat.*, **11** : 97-107
- LEE, In-S.H., JEOUNG, E.H. (1996). Synthesis and Tautomerism of 2-Aryl- and 2-Heteroaryl Derivatives of Benzimidazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **33** :1711-1716.
- LI Y.F., WANG G.F., HE P.L., HUANG W.G., ZHU F.H., GAO H.Y., TANG W., LUO Y., FENG C.L., SH L.P., REN Y.D., LU W., ZUO J.P. (2006). Synthesis and Anti-Hepatitis B virus activity of novel Benzimidazole Derivatives. *J. Med. Chem.*, **49** : 4790-4794.
- LOMBARDY, R.L., TANIOUS,F.A., RAMACHANDRAN, K., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1996). Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Dications which Have Activity Against Opportunistic Infections. *J. Med. Chem.*, **39** :1452-1462.
- MAMOLO, M.G., FALAGIANI, V., ZAMPIERI, D., VIO, L., BANFI, E. (2001). Synthesis and Antimycobacterial Activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide Derivatives. *Farmaco*, **56**(8): 587-592.
- MANDEL L. R., PORTER C. C., KUEHL F. A. (1970). Inhibition of Adrenal Phenethanolamine N-Methyltransferase by Substituted Benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **13** : 1043-1047
- MAST, E.E.; ALTER, M.J.; MARGOLIS, H.S. (1999). Strategies to Prevent and Control Hepatitis B and C virus injections: a global perspective. *Vaccine*, **17** : 1730-1733
- MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE, T.P., CRONK, L.A., VACEK, E.P., YEE, Y.K., SNYDER, D. W., KRELL R. D., LERMAN, C.L., MALONEY, J.J. (1990). Synthesis and *In Vitro* LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, **33**: 2621 – 2629.
- MERCK and Co., Inc. (1966). Fungicides , U.S, 6 , 510 , 290, Feb 8, Ref. CA : **65** : 5466a.
- MESSAOUDI, S., SANCELME, M., POLARD-HOUSSET, V., ABOAB, B., MOREAU, P., PRUDHOMME, M. (2004). Synthesis and Biological Evaluation of Oxindoles and Benzimidazolinones Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39** : 453-458.
- MIGAVA, M.T., GIRARDET, J.L., WALKER II, J.A., KOSZALKA, G.W., CHAMBERLAIN, S.D., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., (1998). Design, Synthesis and Antiviral Activity of α -Nucleosides: D- and L-Isomers of Lyxofuranosyl- and (5-Deoxylyxofuranosyl) benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **41** : 1242-1251.
- National Committee for Clinical Laboratory Standarts. (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Fifth Edition, **17**(2) ; Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, Pa.

- NAVARRETE-VAZQUEZ, G., CEDILLO, R., HERNANDEZ-CAMPOS, A., YEPEZ, L., HERNANDEZ-LUIS, F., VALDEZ, J., MORALES, R., HERNANDEZ, M., CASTILLO, R. (2001). Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl)-benzimidazole Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **11** : 187-190.
- NOFAL, Z.M., FAHMY, H.H., MOHAMED, H.S. (2002). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles. *Arch. Pharm. Res.*, **25**(3) : 250-257.
- OH, C.-H., HAM, Y.-W., HONG, S.-Y., CHO, J.-H. (1995). Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 β - Methyl Carbapenem Having a Thiazolo [3,2-a]benzimidazole Moiety. *Arch. Pharm.*, **328** : 289-291.
- OHEMENG, K. A., ROTH, B. (1991) Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives. *J. Med. Chem.*, **34** : 1383 – 1394.
- OKAZAKI, K., MAEDA, T., NAGAMUNE, H., MANABE, Y., KOURAI, H. (1997). Synthesis and Antimicrobial Characteristics of 4,4'-(α,ω -Polymethylenedithio)bis(1-alkylpyridinium iodide)s. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**(12) : 1970-1974.
- ÖZDEN, S., ERTEPINAR, H., GEBAN, Ö. (1995). QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **60** : 2178-2187.
- ÖZDEN, S., KARATAŞ, H., YILDIZ, S., GÖKER, H. (2004). Synthesis and Potent Antibacterial Activity of Some Novel 4-(5,6-Dichloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-*N*-substituted Benzamides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337** : 556-562.
- ÖZDEN, S., ATABEY, D., YILDIZ, S., GÖKER, H. (2005). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1*H*-benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1587-1597.
- PAUWELS, R., ANDRIES, K., DESMYTER, J., SCHOLS, D., KUKLA M.J., BRESLIN, H.J., RAEYMAECKERS, A., VAN GELDER, J., WOESTENBORGH, R., HEYKANTS, J., SCHELLEKENS, K., JANSSEN, M.A.C., DE CLERQ, E., JANSSEN, P.A.J. (1990). Potent and selective Inhibition of HIV-1 Replication *in vitro* by a Novel Series of TIBO Derivatives. *Nature*, **343** : 470-474.
- PAWAR, N.S., DALAL, D.S., SHIMPI, S.R., MAHULIKAR, P.P. (2004). Studies of Antimicrobial Activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-1*H*-benzimidazoles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **21** : 115-118.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., RICCI, A. (1988). Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole a Activite Germicide . *Il Farmaco*, **43** : 935-942.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A. (1990). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity—VII-2-(5'-Nitro-2'-furyl or 2'-Thienyl) Benzimidazoles with Different Substituents in the 5-position. *Il Farmaco*, **45**(3) : 303 – 312.

- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., RICCI, A. (1991). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity–IX-HPLC Detection of 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO₂) in Biological Samples . *Il Farmaco* , **46**(3) : 509-520.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A. (1994a). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity – X- *In vivo* Toxicity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)-Benzimidazole (F-O-NO₂) ; Preliminary Observations. *Il Farmaco* , **49**(4): 303-304.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A.(1994b). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XI- Experimental Validation of QSAR Prediction on Antibacterial and Antimycotic Activity of Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco* , **49**(10) : 671-674.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., RICCI, A. (1994c). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XII- Synthesis of N₁-Glycosyl-2-furyl Benzimidazoles. *Il Farmaco*, **49**(12) : 823-827.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., MICHALAK, L., JEDRASZCZYK, J., KRYNSKI, J., KAZMIERCZAK, M., MROWCZYNSKI, B. (1993). 3-Alkoxyethyl-1-ethyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-ethyl-, 3-Alkoxyethyl-1-butyl and 3-Alkylthiomethyl-1-butyl benzimidazolium-chloride. *Arch.Pharm.*, **326** : 237-240.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., KRYNSKI, J. KAZMIERCZAK, M. JEDRASZCZYK, J., MICHALAK, L. (1994). 3-Alkoxyethyl-1-hexyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-hexyl-, 3-Alkoxyethyl-1-oktyl- und 3-Alkylthiomethyl-1-oktylbenzimidazolium chloride. *Arch. Pharm.*, **327** : 115-117.
- PERNAK, J., ARNDT, A., BRYCKI, B. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 1-Benzylbenzimidazolium Chlorides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 253-258.
- PERNAK, J., ROGOZA, J., MIRSKA, I. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activities of new Pyridinium and Benzimidazolium Chlorides. *Eur. J. Med. Chem.*, **36** : 313-320.
- PHILLIPS, M.A. (1928a). The Formation of 2-Methylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 172– 177.
- PHILLIPS, M.A. (1928b). The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 2393 – 2399.
- PHILLIPS, M.A. (1942). Bis-Benzimidazoles. *J. Am.Chem. Soc.*, **64** : 187.
- POETA, M., SCHELL, W.A., DYKSTARA, C.C., JONES, S.K., TIDWELL, R.R., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., PERFECT, J.R. (1998). In Vitro Antifungal Activities of a Series of Dication-Substituted Carbazoles, Furans, and Benzimidazoles. *J.Antimicrobial Chemotherapy*, **42** : 2503-2510.
- POETA, M., BIXEL, A.S., BARCHIESI, F., TIDWELL, R.R., BOYKIN, D.W., SCALISE, G., PERFECT, J.R. (1999). In Vitro Activity of Dicationic Aromatic Compounds and Fluconazole Against *Cryptococcus neoformans* and *Candida* spp. *J. Antimicrobial*

Chemotherapy, **44** : 223-228.

- POOL, W. O., HARWOOD, H.J. RALSTON, A.W. (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **59** : 178 – 179.
- PORCARI, A. R., DEVIVAR R. V., KUCERA L. S., DRACH J. C., TOWNSEND L.B. (1998). Design, Synthesis and Antiviral Evaluations of 1-(Substituted benzyl)-2-substituted-5,6-dichlorobenzimidazoles as Nonnucleoside Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J. Med.Chem.*, **41** : 1252-1262
- RABINOWITZ, J.L., WAGNER, E.C. (1951). Restriction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding . The case of 4 (7)-Nitrobenzimidazole. *J. Am .Chem. Soc.*, **73** : 3030 – 3037.
- RAEYMAEKERS, A .H .M., VAN GELDER, J.L.H., ROEVENS, L.F.C., JANSSEN, P.A .J. (1978). Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl) Carbamates. *Arzneim .- Forsch /Drug Res .*, **28**(1) : 586 – 594.
- RAO, A., CHIMMIRRI, A., CLERQ, E., MONFORTE, A.M., MONFORTE, P., PANNECOUQUE, C., ZAPPALA, M. (2002). Synthesis and Anti-HIV Activity of 1-(2,6-diflorophenyl)-1H,3H-thiazolo[3,4-a]benzimidazole Structurally Related 1,2-Substitued Benzimidazoles. *II Farmaco*, **57** : 819-823.
- RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., GHANY, Y.S.A. (1985). Synthesis of Some 3-(Benzimidazol-2-ylmethyl)thiazolidinone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Pharmazie*, **40**(10) : 727-728.
- RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., GHANY, Y.S.A. (1986a) Syntheses and *In vitro* Antimicrobial Activities of Thiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-ones. *Pharmazie*, **41** : 324-326.
- RIDA, S. M., LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., GHANY, Y.S., EL-GHAZZAUI, E., KADER, O. (1986b). Syntheses and *In vitro* Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl methylthiureas, Benzimidazol-2-yl-acetylthiosemicarbazides and Products of Their Condensation with Monochloroacetic acid. *Pharmazie* , **41**(7): 475 – 478.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI.S.A.M. (1986c). Novel Benzimidazoles with Potential Antimicrobial and Antineoplastic Activities. *Pharmazie*, **41**(8) : 563-565.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI-S.A.M. (1988a). Benzimidazole Condensed Ring Systems.1.Syntheses and Biological Investigations of Some Substitued Pyrido[1,2-a] benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **25** : 1087-1093.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI-S.A.M. (1988b). Benzimidazole Condensed Ring Systems. 2[1]. New Syntheses of Substitued 1-Oxo-1H,5H Pyrido[1,2-a]benzimidazoles-4-carbonitriles and Related Derivates. *J. Heterocyclic Chem.*, **25** : 1725-1728.

- RIDLEY, H.F., SPICKETT, R.G.W., TIMMIS, G.M. (1965). A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs. *J.Heterocyclic Chem.*, **2** : 453-456.
- ROGERS, K.S., CLAYTON, C.C. (1972). Effects of PH on Benzimidazole Fluorescence. *Anal. Biochem.*, **48** : 199-201.
- ROTH, T., MRNINGSTAR, M.L., BOYER, P.L., HUGHES, S.H., BUCKHEIT, R.W., MICHEJDA, C.J. (1997). Synthesis and Biological Activity of Novel Nonnucleoside Inhibitors of HIV-1 Revers Transcriptase. 2-Aryl-Subtituted Benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **40** : 4199-4207.
- RYU, C.K., SONG, E.H., SHIM, J.Y., YOU, H.J., CHOI, K.U., CHOI, I.H., LEE, E.Y., CHAE, M.J. (2003). Synthesis and Antifungal Activity of 2,5-Disubstituted-6-arylamino-4,7-benzimidazolediones. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 17-20.
- SAARI, W.S., WAI, J.S., FISHER, T.E., THOMAS, C.M., HOFFMAN, J.M., ROONEY, C.S., SMITH, A.M., JONES, J.H., BAMBERGER, D.L., GOLDMAN, M.E., OBRIEN, J.A., NUNBERG, J.H., QUINTERO, J.C., SCHLEIF, W.A., EMINI, E.A., ANDERSON, P.S. (1992). Synthesis and Evaluation of 2-Pyridinone Derivatives as HIV-1-Specific Reverse-Transcriptase Inhibitors .2. Analogs of 3-Aminopyridin-2(1h)-one. *J. Med. Chem.* **35** (21): 3792-3802.
- SAIMONT, A.G., MEULEMANS, A., CREMIEUX, A.C., GIOVANANGELI, M.D., HAY, J.M., DELAITRE, B., COULAUD, J.P., (1983). Albendazole as a Potential Treatment for Human Hydatidosis, *The Lancet*, **17** : 652.
- SALMON-CERON, D. (2001). Cytomegalovirus infection: the point in 2001. *HIV Medicine*, **2** : 255-259.
- SALUJA, S., ZOU, R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., (1996). Structure-Activity Relationships among 2-Substitued-5,6-Dichloro-, 4,6-Dichloro-, and 4,5-Dichloro-1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]- and 1-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **39** : 881-889.
- SAMIA, R.M., IBRAHIM, M.L., HASSAN, M.S. (1986). Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl-methyl-thioureas, Benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and Products of their Condensation with Monochloroacetic Acid. *Pharmazie*, **41** : 267-271.
- SAUNDERS, J.O. (2003). US Patent 6518291 B1, Feb. 11.
- SETH, P.P., JEFFERSON, E.A., RISEN, L.M., OSGOOD, S.A. (2003). Identification of 2-Aminobenzimidazole Dimers as Antibacterial Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1669-1672.
- SINGH, A., HANDA R. N., PUJARI, H.K. (1978). Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atoms: Part xxxxi. Reaction of 2-Mercapto-5-Bromobenzimidazole with Chloroacetic acid, α -haloketones and 1,3-dibromopropane. *Indian J. Chem.*, **Sect. B**(6): 478-80, Ref. CA. : 90, 72108x, 1979.

- SINGH, V.A., VARMA, R.S. (1988). Synthesis of Newer 5-Chloro-2-phenyl-benzimidazoles as Potential Antiviral Agents. Part LII. *J. Indian Chem. Soc.*, **LXV** : 139-140.
- SJOSTROM, J.-E., KUHLE, T., LARSSON, H. (1997). Basis for the Selective Antibacterial Activity *In Vitro* of Proton Pump Inhibitors Againsts *Helicobacter* Spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41**(8) : 1797-1801.
- SMITH, L.I., HARRIS, S.A. (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl - and Hexaethylbenzene. *J. Am. Chem. Soc.*, **57**: 1289 –1292.
- SMITH, L.I., MOYLE, C.L. (1936). The Jacobsen Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **58** : 1-10.
- SOLIMAN, F.S.G., RIDA, S.M., BADAWEY, EI-S.A.M., KAPPE, T. (1984). Synthesis of Substituted 3 - Hydroxy-1H,5H pyrido[1,2-a]-benzimidazol-1-ones as Possible Antimicrobial and Antineoplastic Agents. *Arch. Pharm.*, **317**: 951 – 958.
- SOTELO, J., DE BRUTTO, O.H., PENAGOS, P., ESCOBEDO, F., TORRES, B., RODRIGUEZ-CARBAJAL, J., RUBIO-DONNADIEU, F., (1990). Comparison of therapeutic regimen of anticyclicercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *J. Neurol.*, **69** : 237.
- TAMM, I., FOLKERS, K., SHUNK, C.H., HORSFALL, F.L., (1954). Inhibition of Influenza Virus Multiplication by N-Glycosides of Benzimidazoles. *J. Exp. Med.*, **99** : 227-250.
- TEBBE, M.J., SPITZER, W.A., VICTOR, F., MILLER, S.C., LEE, C.C., SATTELBERG, T.R., MCKINNEY, E., TANG, J.C. (1997). Antirhino/Enteroviral Vinylacetylene Benzimidazoles: A Study of Their Activity and Oral Plasma Levels in Mice. *J. Med. Chem.*, **40** : 3937-3946.
- TEBBE, M.J., JENSEN, C.B., SPITZER, W.A., FRANKLIN, R.B., GEORGE, M.H., PHILLIPS, D.L. (1999). The effects of Antirhino- and Enteroviral Vinylacetylene Benzimidazoles on Cytochrome P450 Function and Hepatic Porphyrin Levels in Mice. *Antiviral Research*, **42** : 25-33.
- TIDWELL, R.R., JONES, S.K., NAIMAN, N.A., BERGER, L.C., BRAKE, W.B., DYKSTRA, C.C., HALL, J.E. (1993). Activity of Cationically Substituted Bis-Benzimidazoles against Experimental *Pneumocystis Carinii* Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**(8) : 1713-1716.
- TOMASZ, A. (1994). Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N. Eng. J. Med.*, **330** : 1247-1251.
- TOWNSEND B.L., REVANKAR, G.R. (1970). Benzimidazole Nucleosides, Nucleotides and Related Derivatives. *Chem. Rev.*, **70** : 389-416.
- TOWNSEND, B.L., DEVIVAR R. V., TURK S. R., NASSIRI M. R., DRACH J. C. (1995). Design, Synthesis and Antiviral Activity of Certain 2,5,6-Trihalo-1-(β -D-ribofuranosyl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **38** : 4098-4105.

- TOWNSEND, B.L. (1996). Antiviral Nucleoside Analogues Containing a Substituted Benzimidazole Base Attached to a Carbocyclic Ring, *PCT/US95/11366*.
- TURAN-ZİTOUNİ, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLI, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, **39** : 267-272.
- TUNÇBİLEK, M., GÖKER, H., ERTAN, R., ERYİĞİT, R., KENDİ, E., ALTANLAR, N. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Anilino Benzimidazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 372-376.
- UZUNOĞLU, Ş., TOSUN A.U., ÖZDEN, T. (1997). Synthesis and Activities of 5-Substituted-2-(p-substituted phenyl)-1-dialkylaminomethyl Benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **52** (10) : 619-623.
- VALDEZ, J., CEDILLO R., HERNANDEZ-COMPOS A., YEPEZ L., HERNANDEZ-LUIS F., NAVARETE-VAZQUEZ G., TAPIA A., CORTES R., HERNANDEZ M. and CASTILLO R. Synthesis and Antiparasitic Activity of 1*H*-Benzimidazole Derivatives. (2002). *Bioorg. Med.Chem. Letters*, **12** : 2221-2224.
- VICTOR, F., BROWN, T.J., CAMPANALE, K., HEINZ, B.A., SHIPLEY, L.A., SU, K.S., TANG, J., VANCE, L.M., SPITZER, W.A. (1997a). Synthesis, Antiviral Activity and Biological Properties of Vinylacetylene Analogs of Enviroxime. *J. Med. Chem.*, **40** : 1511-1518.
- VICTOR, F., LONCHARICH, R., TANG, J., SPITZER, W.A. (1997b). Synthesis, Antiviral Activity of C2 analogs of Enviroxime: An Exploration of the Role of Critical Functionality. *J. Med. Chem.*, **40** : 3478-3483.
- WAGNER, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J.Org Chem.*, **5** : 133 – 141.
- WEI, P.H.L, BELL, S.C. (1973). (Benzimidazol-2-ylthio) benzoylalkyl-carboxylic acids and their Alkyl Esters. US. 3, 775, 426 Nov 27, Ref. : C A : **80**: 70807u, 1974.
- WEIDENHAGEN, R. (1936). Eine Neue Synthese von Benzimidazol Derivaten. *Ber.*, **69**: 2263-2266.
- WIKEL, J.H., PAGET, C.J., DE LONG, D.C., NELSON, J.D., WU, C.Y.E., PASCHAL, J.W., DINNER, A., TEMPLETON, R.J., CHANEY, M.O., JONES, N.D., CHAMBERLIN, J.W. (1980). Synthesis of Syn and Anti Isomers of 6-[(Hydroxyimino)phenyl]methyl-1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1*H*-benzimidazol-2-amine Inhibitors of Rhinovirus Multiplication. *J. Med. Chem.*, **23** : 368-372.
- WRIGHT, J.B. (1951). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48** : 397.
- ZHU, Z., LIPPA, B., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (2000). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Tricyclic Nucleosides (Dimensional Probes) as Analogues of Certain Antiviral

Polyhalogenated Benzimidazole Ribonucleosides. *J. Med.Chem.*, **43** : 2430-2437.

ZOU, R., AYRES, K.R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (1996). Synthesis and Antiviral Evaluation of Certain Disubstituted Benzimidazole Ribonucleosides. *J. Med.Chem.*, **39** : 3477-3482.

ZOU, R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (1997a). Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of 2-substitued 4,5-Dichloro- and 4,6-Dichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazoles as Potential Agents for Human Cytomegalovirus Infections. *J. Med.Chem.*, **40** : 802-810.

ZOU, R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B. (1997b). Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of 2-chloro-5,6-dihalo-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazoles as Potential Agents for Human Cytomegalovirus Infections. *J. Med.Chem.*, **40** : 811-818.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Tuluğ
Soyadı : Kiper
Doğum yeri ve tarihi : İzmit 02.06.1981
Uyruğu : T.C
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Novagenix Biyoanalitik İlaç AR-GE Merkezi San.
Tic. A.Ş. Esenboğa yolu 25. km 06970
Akyurt - ANKARA
Telefon : 05434054471
E-posta : ktulug@hotmail.com

II. Eğitimi

2004-2007 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
1999-2004 Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi
Kimya Bölümü (Lisans)
1992-1999 Ankara Çankaya Süper Lisesi (ortaokul, lise)
1987-1992 K.K.T.C Gazi Magosa; Karamürsel Gölcük (ilkokul)

Yabancı Dili : İngilizce

III. Ünvanı : Kimyager

IV. Bilimsel Etkinlikler

Verdiği Seminerler:

2006 Antiviral Etkili Benzimidazol Türevi Bileşikler

2004 Doping Maddeleri Analizi

Kongreler:

Tuluğ Kiper, Meral Tunçbilek, Nurten Altanlar, Synthesis and Biological Evaluation of Some New 1-Cyclopentyl-2-(substituted-aryl)-5-chloro-1H-benzimidazoles, 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, August 27-31, 2006, Thessaloniki, Greece.