

KEMOTERAPÖTİK ETKİLİ BENZOKSAZOL TÜREVLERİ VE HALKA ANALOGLARI ÜZERİNDE GERÇEKLEŞTİRİLMİŞ YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

REVIEW ON THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF THE CHEMOTHERAPEUTIC ACTIVE BENZOXAZOLE DERIVATIVES AND THEIR CYCLIC ANALOGS

Ükay ÖREN* İsmail YALÇIN*

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Arıabilim Dalı Tandoğan 06100 Ankara

ÖZET

Bu derlemede, nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin ve guanin'in halka eşdeğerleri olan kemoterapötik etkili benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin günümüze kadar gerçekleştirilmiş yapı-etki çalışmaları araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Benzoksazol, Benzimidazol, Benzotiyazol, Oksazolo(4,5-b)piridin, Kemoterapötik etki, Yapı-Etki İlişkileri*

SUMMARY

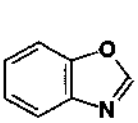
In this review, the evaluated structure-activity relationships of the chemotherapeutic active benzoxazoles, benzimidazoles, benzothiazoles and oxazolo(4,5-b)pyridines that are structure analogs of the purine bases of adenine and guanine are examined.

Keywords: *Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole, Oxazolo(4,5-b)pyridin, Chemotherapeutic activity, Structure-Activity Relationships*

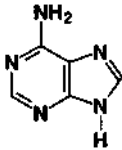
GİRİŞ

Günümüzde tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar arasında kemoterapötik etkili olanlar ilk sıralarda yer almasına rağmen (1), zaman içerisinde mikroorganizmaların rezistans kazanması veya istenilmeyen bazı yan etkilerinin bulunması bu ilaçların kullanım alanlarını kısıtlamaktadır. Bu durum, araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip kemoterapötik etkili yeni ilaçların bulunması çalışmalarına yönlendirmektedir. Yapılan araştırmalar benzoksazol türevleri ve analoglarının bu amaçla çalışılan ve kemoterapötik aktiviteleri yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu göstermektedir (2-15).

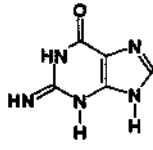
Benzoksazol (a) halka sistemi, nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin (b) ve guanin'in (c) halka eşdeğerleridir. Kemoterapötik aktivitenin etki mekanizmalarından biri de, nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Bu şekilde etki gösteren bileşikler DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. DNA-ilaç kompleksleri DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA oluşumunu bloke ederler (16). Benzoksazol halka sistemi ve onun analogları olan benzimidazol (d), benzotiyazol (e) ve oksazolopiridin (f) halka sistemleri nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, kemoterapötik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir.



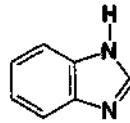
Benzoksazol (a)



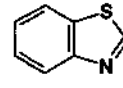
Adenin (b)



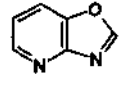
Guanin (c)



Benzimidazol (d)



Benzotiyazol (e)



Oksazolopiridin (f)

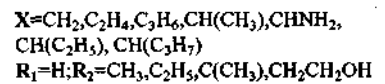
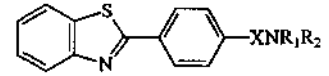
Bu çalışmada sentetik ve semisentetik olarak hazırlanan benzoksazol ve onun analogları olan benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin antibakteriyal, antifungal, tüberkülostatik, antiviral ve antineoplastik etkileri üzerine yapılmış yapı-etki ilişkileri araştırmaları toparlanmaya çalışılmıştır.

Antibakteriyal Etkili Türevler

Benzoksazol (17) , benzimidazol (18) ve benzotiyazol (19) halka sistemleri üzerinde ilk antibakteriyal etki çalışmaları 1950'li yıllarda 2. konumda merkaptto yapısı taşıyan bileşikler ile başlamıştır. Daha sonraki çalışmalarda bu halka sistemlerinin 2. konumlarından kükürt köprüsü ile bağlı türevlerinde bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalara karşı bakterisit etki gösterdikleri saptanmıştır (2,3,20-22).

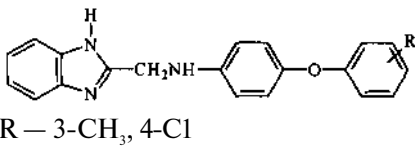
1962 Yılında MNDZHOYAN ve Ark., 2-sübstitüefenilbenzimidazol bileşiklerinde, fenil halkasının para konumundan metoksi, etoksi grupları ile sübstitüe edilmesi sonucu molekülün daha kompleks hale gelmesi nedeniyle biyolojik aktivitenin düştüğünü saptayarak, bakterilere karşı basit yapıli molekülün daha etkili olacağını bildirmişlerdir (23).

1971 yılında PALMER ve Ark., 2-(p-(N-sübstitüeamino)-alkilfenil)benzotiyazol türevlerini *Streptococcus pyogenes'* e karşı incelemiştir (Formül 1) (24-26). Bu araştırmada, alkil grubu iki karbon atomu olduğunda ve bu karbon atomları dallandırıldığında



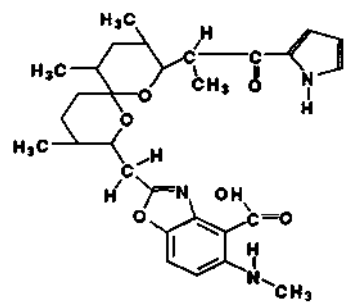
Formül 1

aktivitenin arttığı, alkil grubu üç karbon atomu olduğunda ise aktivitede değişiklik olmadığı bildirilmiştir (25). CHARLES ve Ark., 1979 yılında 2. konumda 4-(3-metilfenoksi)anilinometil grubu içeren benzimidazol bileşiğinin *Streptococcus faecalis* ve *Klepsiella pneumonia'* ya sırasıyla 25 ve 3 mg/mL Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) değerinde, 2. konumda 4-(4-klorofenoksi)anilinometil içeren benzimidazol türevinin ise *Candida albicans'* 6 mg/ml MİK değerinde inhibe ettiğini saptamışlardır (Formül 2) (27).



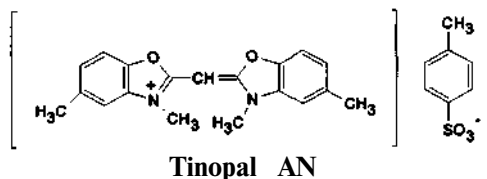
Formül 2

1980 yılında yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan A 23187 kodlu KALSİMİSİN adlı bileşiğın gram-pozitif bakterilere karşı inhibitör etkili olduğu saptanmıştır (28-30). *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan biyosentez yoluyla hazırlanmış olan Kalsimisinin iyonofor özellik gösterdiği ve bu özelliğinden dolayı Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ gibi divalen katyonlarla dimerik kompleks oluşturarak antibakteriyel aktivite gösterdiği ileri sürülmüştür (29). Ayrıca PRUDHOMME ve Ark., Kalsimisinde antifungal aktiviteye de rastlamışlardır (30). Kalsimisinin metil esterlerini irdeleyen ABBOT ve Ark., ester yapısının oluşturulması nedeni ile karboksil grubundan kaynaklanan iyonofor özelliğın ortadan kaldırıldığı ve bu türevlerin mitokondri

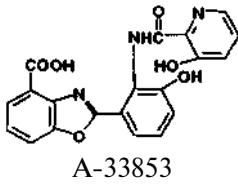


Kalsimisin

membranında bulunan iki değerlikli katyonlarla dimerik kompleksler oluşturamadıklarından antimikrobiyal aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir (29,31). GRESH, Kalsimisin ve türevlerinin divalen katyonlara olan affinitesinin artması için benzoksazol çekirdeğinin 5. konumundan elektron veren gruplarla sübstitüsyonunun gerekli olduğunu belirtmiştir (32). 1981 yılında PHILLIPS ve KELL, Tinopal AN adı verilen 1,1-bis(3,5-dimetilbenzoksazol-2-il)metin p-toluensülfonatin özellikle solunum yolları



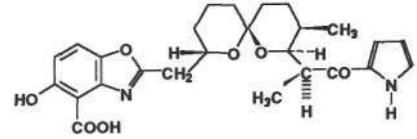
Tinopal AN



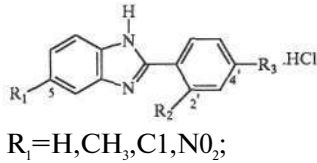
enfeksiyonlarında rol oynayan *Paracoccus denitrificans* bakterisine karşı duyarlı olduğunu saptamışlardır (33). 1982 yılında bakterilere ve virüslere karşı inhibitör etki gösteren A-33853 kodu ile verilen bileşik de yapısında benzoksazol halka sistemi taşımakta olup, streptomyces türlerinden NRRL 12068 suşundan hareketle semisentetik olarak MICHEL ve Ark., tarafından hazırlanmıştır (7,34). 1984 yılında PEDINI ve Ark., 2. konumda 2-furil veya 2-tiyenil (Formül 3) grupları taşıyan 5- XO,NH= Y=0,S R= H,CH₃,CF₃,Br,Cl,F,NO₂ süstitüe benzimidazol ve benzoksazol türevlerinde kayda değer R₁= H,CH₃,Br,Cl,F,NO₂ antibakteriyal ve antimikotik aktiviteye rastlamışlardır (35-39).

Araştırmada bileşiklerin yapı ve aktiviteleri arasındaki ilişkiyi incelediklerinde 2-furil türevlerinin, 2-tiyenil türevlerinden daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve 2. konumda bulunan 2-furil ve 2-tiyenil halkalarının 5. konumunda nitro grubunun bulunması ile aktivitenin arttığı saptanmıştır. Ayrıca bisiklik halkanın 5. konumunda flor atomunun bulunmasının da etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir.

CELMER ve Ark., 1986 yılında yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan, CP-61,405 kodu ile verilen bileşiği *Streptomyces routienii* ATCC 39446 suşundan hareketle semisentetik olarak hazırlamışlar ve Gram-pozitif bakterilere karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir (40). 1986 yılında ÖZDEN ve Ark., mono, di ve tri-süstitüefenil



benzimidazol türevlerinin yapı-etki ilişkilerini incelediklerinde aşağıdaki sonuçlara ulaşmışlardır (Formül 4) (41).



- Süstitüe-2-fenilbenzimidazol türevleri 2-fenilbenzimidazol yapısından daha aktif bulunmuştur.

- 5. ve 4'. konumlarının antibakteriyal etki üzerinde 2'konumundan daha

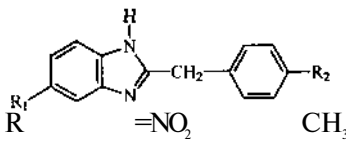
Formül 4

önemli olduğu bildirilmiştir.

- Monosüstitüe türevlerde süstitüentin fizikokimyasal özelliklerinin aktivitede rolü olduğu belirtilmiştir.

- 2' ve/veya 4' konumlarında metoksi grubu yerine metil grubu getirildiğinde aktivitenin arttığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak 5. konumda Cl, CH₃ ve NO₂ gibi hacim olarak birbirine yakın gruplar bulunduran türevler ile 4' konumunda CH₃ grubu taşıyan türevlerin etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada 5-kloro-2-fenilbenzimidazol türevinin Gram-pozitif bakterilerden *B.subtilis'e* karşı 3.1 µg/mL MİK değeri ile diğer bileşiklerden daha etkili olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmacılar 1987 yılında ise 5,4'-disüstitüe-2-benzilbenzimidazol türevlerinin özellikle Gram-negatif bakterilerden *K.*

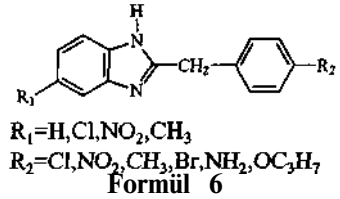


Formül 5

pneumonia'ya. karşı 12.5-25µg/mL MİK değerinde etkili olduğuna dikkat çekmişlerdir (Formül 5) (42).

GÜMÜŞ ve Ark. 1988 yılında 5-süstitüe-2-(p-R₂-NO₂,CH₃,C₂H₅,OCH₃,OC₂H₅ süstitüebenzil)benzimidazol türevlerini sentezleyerek *Stapylococcus*

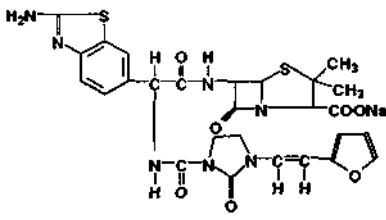
aureus, *Basillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosae* ve *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv'ye karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir (Formül 6) (43). Bu çalışmada, MİK değeri 12.5 µg/mL ile gram-pozitif bakterilerden *B.subtilis*'e karşı 5. ve/veya 2. konumda yer alan fenil halkasının para konumunda halojen taşıyan bileşikler en iyi aktiviteyi göstermişlerdir. 2-



Formül 6

benzilbenzimidazol türevlerinin antibakteriyal ve tüberkülostatik aktivite gösterebilmesi için halojen atomlarıyla özellikle brom ile süstitüsyonun gerekli olduğu bildirilmiştir. SCHMIDT ve Ark., 1989

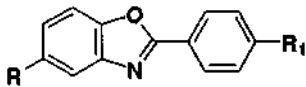
yılında 6-aminopenisillanik asid' e bağlı bir benzotiyazol türevinin *E.coli C165*' i 0.25 µg/mL MİK değerinde inhibe ettiğini bildirmişlerdir (Formül 7) (44). Aynı yılda HABİB ve Ark., ise 1. konumda triazol-5-tiyon, tiyadiazol ve tiyazolin halka sistemleri taşıyan benzimidazol türevlerini *S. aureus* ve *E. coli* ' e karşı



Formül 7

aktivitelerini incelediklerinde bileşiklerin hiçbirinin streptomisin' den daha fazla aktivite göstermediğini bildirmişlerdir (Formül 8) (45).

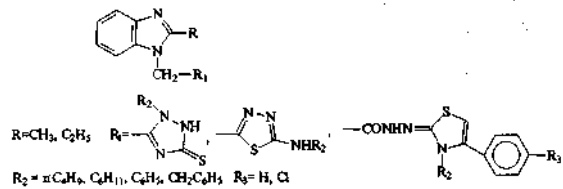
YALÇIN ve Ark., bazı 5-süstitüe-2-(p-süstitüe-fenil)benzoksazol türevi bileşiklerini sentezleyip, antibakteriyal etkilerini



R= H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃
R₁=H,Cl,NO₂,NH₂,CH₃,Br,F,C₂H₅,C(CH₃)₃,
OCH₃,NHCH₃,N(CH₃)₂,NHCOCH₃

Formül 9

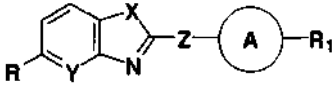
ilaçlarla karşılaştırıldıklarında, bu bileşiklerin özellikle *K. pneumoniae* ve *P. aureginosa* gibi bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı daha iyi antibakteriyal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir.



Formül 8

incelemişlerdir (Formül 9) (8-10,15,46-48). Hazırlanan bileşiklerin oldukça geniş bir antibakteriyal etki spektrumu gösterdikleri gözlenmiş ve MİK değerlerinin 6.25-200 µg/mL arasında değişen özelliklerde olduğu bulunmuştur. Referans

Aynı araştışıcıların 1992 yılında yaptıkları bir başka araştırmada da (11), 5. konumunda elektron



X= O, NH, S; Y= CH, N; Z= CH₂, C₂H₄;

A= Fenil, Sikloheksil

R= H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃; R₁=H, Cl, NO₂, NH₂, CH₃, Br, F, grupları bulunduran benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol

Formül 10

çeken veya veren bazı süstitüentler taşıyan ve 2. konumdan metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla p-süstitüefenil veya sikloheksil

türevlerini (Formül 10) hazırlayarak, bu

bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin, bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı *in vitro* antibakteriyal etkileri MİK değerleri 12.5-50 µg/mL arasında ve *C. albicans'a* karşı antifungal etkileri ise 12.5-25 µg/mL arasında olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada bileşiklerin çoğunluğunun *P. aureginosa'* ya karşı streptomisin'den daha etkili olduğu gözlenmiştir. Araştışıcılar bu bileşiklerin antibakteriyal etkileri ile ilgili olarak geliştirdikleri yapı-etki ilişkileri değerlendirmelerinde aşağıdaki hususları saptamışlardır (11).

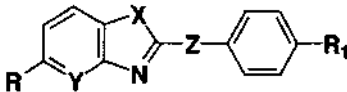
-Bileşiklerin yapısında yer alan, benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin, benzotiyazol ve benzimidazol halka sistemleri biyoizosterik etki göstermekte ve antibakteriyal etki için bu heterosiklik halka sistemleri gerekli görölmektedir.

-Heterosiklik halka sistemi 2. konumdan, 2-feniletil veya 2-sikloheksiletil grupları ile süstitüe edildiğinde aktivitede kayda değer bir farklılık oluşmamaktadır.

-Diğer taraftan, heterosiklik halka sisteminin 5. konumdan süstitüsyonunun etki şiddetini arttırmada önemli olduğu, örneğin *K. pneumoniae'* ya karşı bu konumun nitro veya amino gruplarıyla süstitüe edilmesinin aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

-2. konumda yer alan fenil halkasının heterosiklik sisteme metilen veya etilen köprüsü aracılığıyla bağlanmasının etkide kayda değer bir farklılık meydana getirmediği ve fenil halkasının para konumundan süstitüsyonunun ise aktivite için önemli olmadığı belirtilmiştir.

YALÇIN ve şENER, 1993 yılında yayınladıkları bir araştırmada (12), Formül 11'de



Y— CH N • X= O NH; Z= - CH₂ R= H benzimidazol türevi bileşikten hareketle, bu Cl, NO₂, NH₂, CH₃; R₁= H, Cl, NO₂, NH₂, bileşiklerin *K. pneumoniae'*ya karşı kantitatif CH₃, Br, F, C₂H₅, C(CH₃)₃, OCH₃, NHCH₃, yapı-etki ilişkilerini araştırmışlardır.

Formül 11

gösterilen 59 adet antibakteriyal etkili benzoksazol, oksazolo(4,5-b)piridin ve benzimidazol türevi bileşikten hareketle, bu

Gerçekleştirilen bu analizde bağımsız değişkenler olarak lipofilik, elektronik ve sterik özellikte bazı

fizikokimyasal süstitüent sabiteler ve yapısal indikatör parametreler kullanılmış, yapı ile etki

arasındaki kantitatif ilişki bir korelasyon denklemi aracılığıyla saptanmıştır. Elde edilen bu korelasyon denklemine göre, bileşiklerin, *K. pneumoniae*' ya karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonuçları aşağıda verildiği şekilde tespit edilmiştir:

- Formül 11'de gösterilen molekül üzerinde yer alan R, Y, X ve Z konumlarının antibakteriyal aktivite için önemli olduğu görülmüştür.

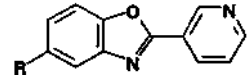
-Heterosiklik çekirdeğin 5. konumunda yer alan sübstitüentin, heterosiklik halka sistemi üzerinde negatif alan etkisi yaratan özellikte olması bileşiğin araştırılan mikroorganizmaya karşı aktivitesini arttırmaktadır.

-2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya doğrudan bağlanması yerine metilen aracılığıyla bağlanması etkiyi arttırmaktadır.

-Oluşturulan heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunması aktiviteye olumlu katkıda bulunmaktadır.

-R₁ konumuna sübstitüyonunun ise etki üzerinde bir katkısının olmadığı görülmüştür.

1994 yılında ŞENER ve Ark., tarafından gerçekleştirilen bir diğer araştırmada da 5-sübstitüe-2-(3-piridil)benzoksazol türevlerini sentezleyerek



bu bileşiklerin antibakteriyal etkilerini incelemişlerdir (49). Formül 12'de R=H,CH₃, NO₂, Cl NH₂

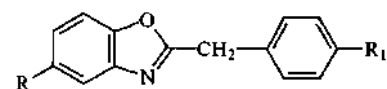
Formül 12

verilen bu bileşikler, analogları olan 2-(2-piridil)benzoksazol ve 2-(4-

piridil)benzoksazol yapılarına oranla antibakteriyal etki yönünden daha aktif oldukları tespit edilmiştir. Ayrıca, bileşiklerin saptanan kuantum mekanik hesaplamaları sonucu benzoksazol halkasının 3. konumunda yer alan azot atomunun elektrofilik özellikteki süper delocalize olabilmeye

etkinliğinin aktivite ile olumlu yönde bir ilişkisinin olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada bu bileşiklerin *C. albicans*'a. karşı antifungal etkileri incelenmiş ve *in vitro* MİK değerleri 12.5-25 µg/mL arasında bulunmuştur.

Gerçekleştirilen yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda 2-(3-piridil) ve 2-fenilbenzoksazol türevlerinin biyoizosterik etki gösterdikleri belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar 1995 yılında bazı 5-sübstitüe-2-(p-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerini gram-pozitif bakterilerden *S.*



R= H,Cl,N₂,CH₃; R₁= H,Br,Cl, N₂

Formül 13

ulaşmışlardır.

aureus'a. karşı incelediklerinde, bileşikleri MİK değeri 6.25-50 µg/mL aralığında etkili bulmuşlardır (Formül 13) (50).

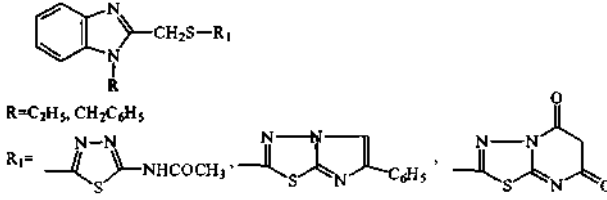
Araştırmacılar, Free-Wilson Analizi metodu kullanarak kantitatif yapı-etki ilişkilerini irdelediklerinde aşağıdaki sonuçlara

- 2-benzilbenzoksazol yapısında 5. konumun aktivite üzerinde 2. konumda yer alan fenil halkasının para pozisyonundan daha önemli olduğu saptanmıştır.

- 5. konumda metil ve 2. konumdan bağlı fenil halkasının para pozisyonunda klor atomu bulunan türevlerin daha etkili olduğu gözlenmiştir.

- 5. konumda elektron verici grupların bulunmasıyla aktivitenin artacağı sonucuna ulaşılmıştır.

ASHOUR ve Ark., 1990 yılında benzimidazol halkasının 2. konumuna tiyadiazol,



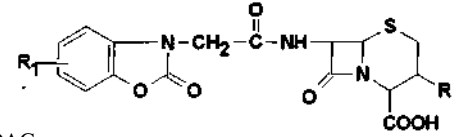
Formül 14

imidazo[2,1-b]1,3,4-tiyadiazol ve 1,3,4-tiyadiazolo[3,2-a]pirimidin halka sistemlerini bağlayarak *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve antibakteriyal etkilerinin penisilin G' den ,

antifungal etkilerinin ise nistatinden daha fazla

olmadığını belirtmişlerdir (Formül 14) (51).

1990 yılında KALCHEVA ve Ark. benzoksazolun halkası içeren bazı sefalosporin türevlerini sentezleyerek *in vitro* aktivitelerini incelemişlerdir (Formül 15) (52). R = CH₃CH₂OAC

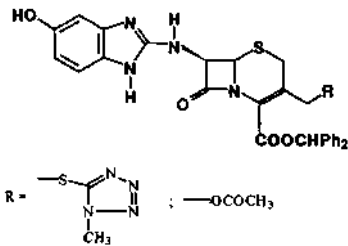


R₁ H, 5-Cl,6-Cl,-Br, 5(6)-Cl(Br), 5,6-di-Cl

Staphylococcus ve *Streptococcus pneumoniae* tip 1'e karşı bu

yeni 7-ACA türevleri sefaleksinden daha etkili , 7-ADCA

türevleri ise sefaleksinden daha düşük etkili bulunmuştur. *Streptococcus pyogenes* 569 , *Escherichia coli* 25922 ve *Klebsiella pneumoniae* 450'ye karşı tüm bileşiklerin sefaleksinden daha etkili olduğu saptanmıştır . JUNG ve Ark., ise 1991 yılında sefalosporinlerin 7. konumundan benzimidazol,



Formül 16

benzoksazol ve benzotiyazol halka sistemlerini bağlayarak antibakteriyal aktivitesini incelediklerinde Gram-pozitif bakterilere karşı her üç halka sistemini etkili bulurlarken Gram-negatif organizmalara karşı benzimidazol'in daha etkili olduğunu, pseudomonas organizmasına karşı genellikle aktivitenin saptanamadığını bildirmişlerdir (53).

Araştırmacılar Formül 16'da görülen türevlerin Stafilokok ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı Sefotaksim kadar etkili olduklarını bildirmişlerdir.

1991 yılında FADDA ve Ark., 1. konumdan süstitüe benzimidazol



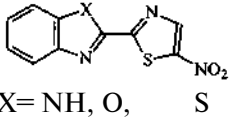
R

türevlerini *E.coli*, *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *S.viridans* ve *C.albicans*' a karşı N(CH₃)₂,NHCOCH₃

incelendiklerinde, Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı MİK imido morfolin benzamid değeri 500-1000 µg/mL de etki gözlemlerine karşın, *C.albicans*'a. karşı bu **Formül 17** bileşiklerin kayda değer bir aktivite göstermediklerini bildirmişlerdir (Formül 17). (54).

Antifungal Etkili Türevler

1968 yılında PIANKA, 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzotiyazol , benzoksazol ve benzimidazol bileşiklerini *Venturia* ' ya karşı test ettiğinde, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinde daha iyi antifungal aktivite gözlemiştir (55). 1973 yılında STREHLKE ve SCHROEDER, 2-(5-nitro-2-



tiyazolil)benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerini *C.albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *T.rubrum*' a karşı incelediklerinde, antifungal etki için 2. konumdan 5-nitrotiyazol grubu ile süstitüsyonun gerekli olduğunu saptamışlardır (Formül 18) (56) .

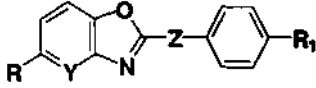
1982 yılında 2. konumda 2-piridil, 4-piridil, 3-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil, 2-benzotiyazolil grupları taşıyan benzoksazol , benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemleri içeren bileşiklerin antifungal, herbisit ve insektisit etkileri araştırılmıştır (57). 7-kloro-2-(2-piridil)benzimidazol ve 2-(2-piridil)-5-triflorometilbenzotiyazol türevleri *Panonychus citri*'ye karşı önemli derecede aktif bulunmuştur. Fungisit aktivite için benzimidazol çekirdeğinin, herbisit aktivite için ise benzotiyazol çekirdeğinin gerekli olduğu bildirilmiştir. 1-süstitüe-2-(2-piridil)benzimidazol türevlerinin tamamının inaktif olduğunu saptayan araştırmacılar aktivite için benzimidazol halkasındaki azot hidrojeninin önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir.

YALÇIN ve Ark., bazı 5-süstitüe-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini araştırmaları sırasında bu bileşiklerin *C.albicans*'a karşı gösterdikleri *in vitro* aktivitelerini de incelemişlerdir (8-10,15,46-48). Disüstitüebenzoksazol türevi bileşiklerin saptanan MİK değerleri 12.5-200 µg/mL arasında bulunmuştur. Aynı araştırmacıların 5-süstitüe-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevi bileşiklerle gerçekleştirdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizinde, bu bileşiklerin *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal etkinin yapı ile ilişkisini tanımlamak için bazı kuantum mekanik özellikteki parametreleri bağımsız değişkenler olarak kullanmışlardır (58). Ekstratermodinamik metodun uyarlandığı bu analiz sonucunda aşağıda verilen bilgiler elde edilmiştir:

- Bileşiklerde yer alan benzoksazol halkasının elektron akseptör özelliği arttıkça *C. albicans*'a karşı gösterdikleri antifungal aktivitenin de arttığı ve bileşiklerin antifungal etkilerinin bir kuantum mekanik parametre olan Σ_{LUMO} ile doğrusal ilişkisi olduğu görülmüştür.

- Heterosiklik halka sisteminin 5. konumunda yer alan süstitüsyonun etki şiddetini arttırmada rolü olduğu ve bu konumun nitro gibi halkadan elektron çekici gruplarla süstitüe edilmesinin aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

ŞENER ve Ark., *C. albicans'a* karşı antifungal aktivite gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikten hareketle, kantitatif yapı-etki ilişkileri analizini



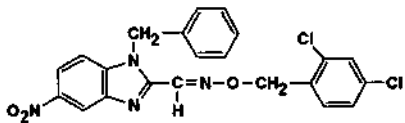
$Y = CH, N$; $Z = CH_2, -$;
 $R = H, Cl, NO_2, NH_2, CH_3$; $R_1 = H, Cl, NO_2,$
 $NH_2, CH_3, Br, F, C_2H_5, OCH_3,$

Formül 19

gerçekleştirmişlerdir (Formül 19) (59). Bu analizde bağımsız değişkenler olarak, bazı lipofilik, elektronik ve sterik özellikteki fizikokimyasal süstitüent sabiteleri ve yapısal indikatör parametreleri kullanılmıştır. Bu araştırmada elde edilen korelasyon denkleminde göre,

bileşiklerin *C. albicans'a* karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonuçları aşağıda verildiği şekilde tespit edilmiştir.

- Formül 19'da belirtilen molekül üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal aktivite için önemli olduğu görülmüştür.
- Heterosiklik halkanın 5. konumunda yer alan süstitüentin heterosiklik halka üzerinde elektron çekici özellikte olması bileşiğin *C. albicans'a* karşı aktivitesini arttırmaktadır.
- 2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya doğrudan bağlanması yerine metilen aracılığıyla bağlanması etkiyi arttırmaktadır.
- Oluşturulan heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunması aktiviteye olumlu katkıda bulunmaktadır.
- R₁ olarak tanımlanan konumun süstitüsyonunun, etki üzerinde kayda değer bir katkısının olmadığı görülmüştür.

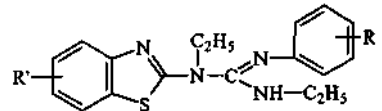


Formül 20

GARUTI ve Ark., 1987 yılında Formül 20' de görülen 2.

konumdan benziloksiimino grubu bağlı benzimidazol türevinin 25µg/mL' lik MİK değeri ile *C. tropicalis* ve *C. albicans'a* karşı

oldukça iyi antifungal etki gösterdiğini bildirmişler ve benzimidazol halkasının elektron çekici gruplarla süstitüsyonunun biyolojik aktivite açısından önemli olduğu görüşünü savunmuşlardır (60). 1996 yılında NAIK ve Ark., Formül 21'de görülen benzotiyazolilguanidin türevlerinde antifungal aktiviteyi incelediklerinde, imin yapısına bağlı fenilin 4. konumunda etoksi ve kloro grupları taşıyan türevlerin daha etkili olduğunu saptamışlardır (61).

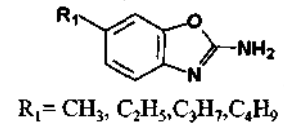


$R = H, 4-CH_3, OCH_3, OC_2H_5, COCH_3, Cl, Br,$
 $3-CH_3, OCH_3, Cl, 2-OCH_3,$
 $R' = H, 6-CH_3, OCH_3, OC_2H_5, COCH_3, Cl, Br,$
 $5-CH_3, OCH_3, Cl, 4-OCH_3,$

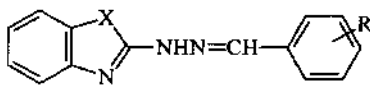
Formül 21

Tüberkülostatik Etkili Türevler

1942 yılında MAYER, 2-merkaptobenzotiyazolun antibakteriyal ve antifungal aktivitesi yanı sıra tüberkülostatik etkisini de incelemiştir (19). *In vitro* olarak tüberküloz basiline karşı etkili bulunan bileşiğin, *in vivo* olarak etkisiz olduğu bildirilmiştir. WAGNER ve Ark., 1949 yılında 2. konumda amin grubu içeren bazı benzoksazol türevlerini *Mycobacterium smegmatis* ve *Mycobacterium*



Formül 22



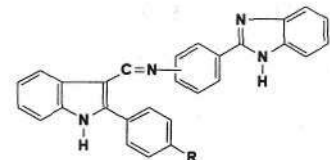
X = O, S

R = p-OH, o-OH, p-OCH₃, o-OCH₃, o-OC₂H₅, p-N(CH₃)₂, p-N(C₂H₅)₂, p-Cl, o-Cl

Formül 23

incelemiştir (Formül 23) (64). Buna göre benzoksazol halka çekirdeği içeren türevlerin daha etkili olduğunu bildirmiştir.

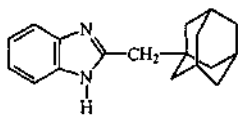
1984 yılında AGARWAL ve Ark., indol halkası ile benzimidazol halkasını iminometilen köprüsüyle bağlamak suretiyle oluşturdukları 2-aril-3-[N-(2/3/4-benzimidazol-2-il)fenil]imino-metilenindol türevlerinde antitüberküler etkiyi



N' un bağlı olduğu konum = o-, m-, p-
R = H, CH₃, OCH₃, Cl

Formül 24

incelemiştir (Formül 24) (65). Bileşikler *in vitro* olarak Mycobacteria'lara karşı oldukça etkin bulunmuştur.

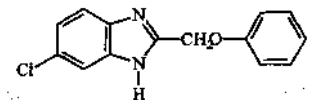


Formül 25

KUZ'MIERKIEWICZ ve Ark. ise 1986 yılında 2. konumunda adamantimetil grubu taşıyan benzimidazol halkasını *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v suşuna karşı pyrazinamid'den daha etkili bulmuşlardır

(Formül 25) (66).

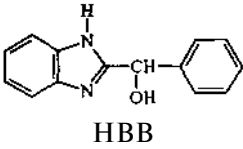
1989 yılında GÜMÜŞ ve Ark., 2. konumda benzil ve fenoksimetil grubu taşıyan benzimidazol türevlerini *in vitro* olarak *M. tuberculosis* H₃₇R_v ve *M. tuberculosis* insan tipine karşı incelediklerinde 5-kloro-2-fenoksimetil-benzimidazol türevinin MİK 125 µg/mL değerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (Formül 26) (67).



Fomül 26

Antiviral Etkili Türevler

1948 yılında CUTTING ve Ark. tarafından nonsüstitüe benzoksazol yapısının düşük fakat uzun süreli antiviral aktivite gösterdiği saptandıktan sonra; benzimidazol, 6-nitrobenzimidazol, 2-aminobenzimidazol, benzotiyazol, 2-fenilbenzotiyazol, 2-metilbenzotiyazol türevlerinde de antiviral aktivite incelenmiştir (4).

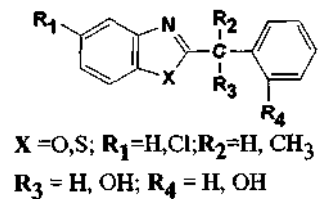


1963 yılında TAMM ve Ark., 2-(α -hidroksibenzil)benzimidazol' un (HBB) selektif olarak Picorna virüslerinin replikasyonunu (68), PFAU ise Limfositic Choriomeningitis virüs multiplikasyonunu (69) inhibe ettiğini bildirmişlerdir. HBB' nin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır .

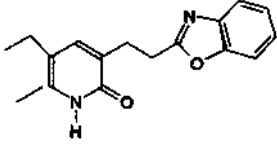
- Selektif poliovirüs-inhibitör aktivite için benzimidazol çekirdeğinin 2. konumunda α -hidroksibenzil grubunun önemli olduğu, 2-benzil ve 2-benzoil türevlerinde aktivitenin azaldığı (70),
- HBB'nin dekstrojir izomerinin daha aktif ve selektif olduğu (71),
- Poliovirüs multiplikasyonunun inhibisyonunda 1. konumdan süstitüe türevlerin yüksek aktivite ve selektivite gösterdiği (72,73),
- Poliovirüsün selektif ve kuvvetli inhibitorü 1,2-bis-[5(veya6)-metoksi-2-benzimidazolil]-1,2-etandiol olduğu (74) bildirilmiştir.

HBB üzerinde çalışmalara devam eden TAMM ve Ark. 2-(α -hidroksibenzil) kısmının α -karbon atomundaki hidrojen yerine metil veya etil gibi gruplar getirildiğinde etkinin arttığını, fakat α -karbon atomuna uzun veya geniş bir süstitüent getirildiğinde ise sterik etkiden dolayı aktivitenin önemli derecede düştüğünü bildirmişlerdir (75). Ayrıca benzimidazol halka sisteminin 4. veya 5. konumlarında elektron veren özellikteki süstitüentlerin varlığında ise etkide azalma olduğu gözlenmiştir (75,76). HBB' deki benzimidazol çekirdeğini benzotiyazol çekirdeği ile yer değiştirerek incelediklerinde virüsleri inhibe edici aktivitenin ve selektivitenin oldukça düştüğü bildirilmiştir. Aynı araştırmacılar HBB'nin enterovirüslerin RNA biyosentezini inhibe ettiğini (77,78) fakat konakçı hücrelerdeki RNA' nın biyosentezine etki etmediğini bildirmişlerdir (79).

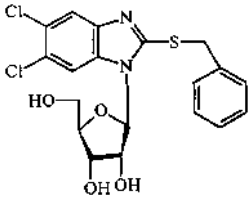
GUALTIERE ve Ark. ise 1971' de HBB'nin analogu olan benzotiyazol ve benzoksazol türevleri (Formül 27) üzerinde antiviral araştırma yapmış , fakat bu iki türevde de kayda değer bir antiviral aktiviteye rastlayamamışlardır (80).



1992 yılında birçok araştırmacı piridinon türevlerinin HIV-1 RT üzerindeki etkisini incelemişlerdir (81-86). SAARI ve Ark., 3-[[[4,7-dimetilbenzoksazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-687,639) bileşiği ve bunun 4,7-dikloro türevinin (L-



697,661) 25-50 nM konsantrasyonda HIV-1 IIIb suşunun yayılmasını inhibe ettiğini bildirmişlerdir (86). Benzoksazol halka sistemi içeren bileşiklerin benzotiyazol ve benzimidazol analoglarına göre daha etkili bulunması üzerine araştırmacılar, 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on (L-696-229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır (87). L-696-229 kodlu bileşiğin, RT (Reverse Transkriptas) enziminin yüksek selektif antagonisti olduğu ve MT4 human T-lymphoid hücre kültüründe HIV-1 IIIb suşunun yarattığı enfeksiyonun yayılmasını 50-100 nM konsantrasyonda % 95 den daha fazla oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Bu yapılarda benzoksazol halkasının 4. ve 7. konumlarından süstitüe olması halinde etkinin 10 kat arttığı, 5. ve 6. pozisyonlardan süstitüsyon sonucu inhibitör aktivitenin azaldığı bildirilmiştir.



Formül 28

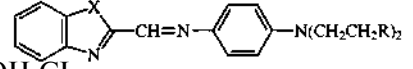
DEVIVAR ve Ark., 1994 yılında 2. konumundan alkitiyo ve benziltiyo grupları taşıyan 5,6-dikloro-1-(β -D-ribofuranosil)benzimidazol (DRB) türevlerini sentezleyerek insan cytomegalovirus (HCMV) ve herpes simplex virus tip-1 (HSV-1)'e karşı aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2. konumunda alkitiyo grubu taşıyan bileşiklerin hem HCMV hem de HSV-1'e karşı inaktif olduğu bildirilmiştir (88). 5,6-dikloro-2-(benziltiyo)-1-(β -D-ribofuranosil)benzimidazol (Formül 28) türevinin ise HCMV'ye karşı asiklovir ve foscarnet'ten bile daha etkili olduğu saptanmıştır.

Antineoplastik Etkili Türevler

1958 yılında CLAYTON ve ABBOTT, sıçanların karaciğerinde 3-metil-4-dimetil-aminoazobenzen gibi karsinojenik azo boyar maddelerle tümör oluşumunu sağlayarak, 2,5-dimetilbenzimidazol ve 2-etil-5-metilbenzimidazol yapılarının bu tümörü inhibe ettiğini saptamışlardır (89). Araştırmacılar, benzimidazol analogları olan benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinde de antitümöral etkiyi incelediklerinde en fazla antitümöral etkiyi 2-klorobenzotiyazol yapısında gözlemişlerdir. 1965 yılında 2. konumda N-[(p-bis(2-hidroksietil)amino)fenil]formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının antitümör aktivite gösterdiğini belirten

SCHULZE ve Ark., fenil halkasının para konumuna

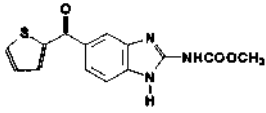
bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2-kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör aktivitenin kaybolduğunu X=O,S;OH,Cl



bildirmişlerdir (Formül 29) (90). 1978 yılında benzimidazol

Formül 29

halkası taşıyan metil[5-(2-tiyenilkarbonil)-1H-benzimidazol-2-il]karbamat (oncodazol) bileşiğinin antifungal (91), antineoplastik (92) ve antihelmentik (93) aktivitelere sahip olduğu bildirildikten sonra

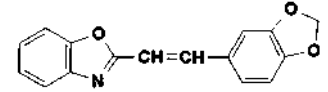


KRUSE ve Ark., (94) oncodazol yapısında yer alan benzimidazol halkasının

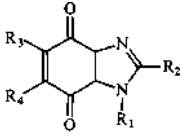
2. konumunda farklı sübstituentlerin bulunduğu türevleri hazırlayarak, antitümoral etkisini araştırmışlardır. Bileşiklerin sudaki çözünürlüğü arttıkça antitümoral aktivitenin azaldığı bildirilmiştir.

1981 yılında BAHNER ve Ark., benzoksazol halkasının ikinci

konumundan sitiril köprüsü ile bağlı 4-benzodioksan türevinin iyi derecede antitümör aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Formül



30) (95). 1988 yılında 1., 2., 5. ve 6. konumlarından sübstitüe 4,7-dion



R1—H, CH₃, C₂H₅, R₂=H, CH₃,
CH₂OH, CH₂OCONHC₆H₅;
R₃=H, CH₃, Br, Cl, NH₂, NC₂H₄,
CH₂Cl, NCH(CH₃)CH₂;
R₄= H, Br, CH₃

Formül 31

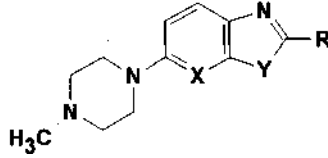
benzimidazol türevlerini hazırlayan ANTONINI ve Ark. *in vivo* olarak P 388 leukemia' da antitümör aktiviteyi araştırmışlardır (Formül 31) (96).

Bu bileşikler yüksek toksisitelerine rağmen önemli derecede etkili bulunmuştur. 2.konumda (karbamoiloksi)metil grubunun veya 5. konumda aziridin grubunun antitümör aktivite için önemli olduğu bildirilmiştir. Benzimidazol-4,7-dion türevindeki imidazol halkasının alkilasyonu ve 2. konuma metilaziridinil grubunun bağlanması

aktiviteyi zayıflatmaktadır.

1991 yılında RAO ve LOWN, bisbenzimidazol yapısı içeren Hoechst 33258 adlı sentetik bileşiğin antitümör aktivitesinin çok yüksek olduğunu bildirdikten sonra bu yapının analogları üzerinde çalışmışlardır (97). Bu bileşiklerin DNA ile bağlanmasında moleküler ve global elektrostatik, Van der Waals etkileşmesinin ve hidrojen bağlarının büyük rol oynadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, Tablo 1' de görülen 7 nolu bileşiğin bütün hücrede *in vitro* olarak Topoizomeraz I ve II ' ye karşı Hoechst 33258 ' den daha iyi inhibitör etkiye sahip olduğunu da saptamışlardır.

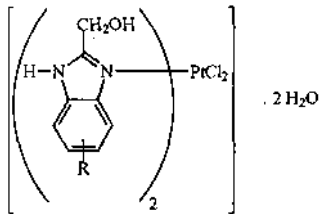
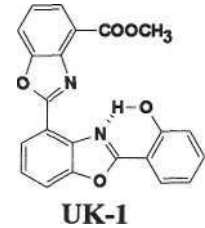
Tablo 1: Hoechst 33258 ve türevleri



Bil.No	Y	X	R
1*	NH	CH	(2-(p-hidroksifenil)benzimidazol-6-il
2	NH	CH	2-(p-hidroksifenil)benzoksazol-6-il
3	NH	CH	2-(p-hidroksifenil)benzoksazol-5-il
4	O	CH	2-(p-hidroksifenil)benzoksazol-6-il
5	NH	N	2-(p-hidroksifenil)benzoksazol-6-il
6	NH	N	2-(p-hidroksifenil)benzoksazol-5-il
7	NH	N	2-(p-metoksifenil)benzimidazol-6-il
8	NH	CH	3-[6-(4-metilpiperazinil)benzimidazol-2-il]fenil

1*: Hoechst 33258

UEKI ve Ark. 1993 yılında *actinomycetes* 517-02 suşundan hareketle kod adı UK 1 olan yeni bir benzoksazol türevini izole etmişlerdir (98). Aynı araştırmacılar tarafından yapısı aydınlatılan (99) bu bileşiğin B16, HeLa ve P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (98).

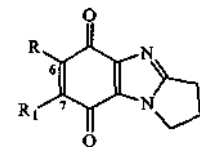


R=H,Cl

Formül 32

1996 yılında GÜMÜŞ ve Ark., 5(6)-substitue-2-hidroksimetilbenzimidazol türevlerinin Platin II komplekslerini hazırlayarak *E.coli* Rec A⁺ (AB 1157) ve *E. coli* Rec A⁻ (AB 2463) suşlarına karşı Rec-Assay testi ile *in vitro* olarak antitümör aktivitelerini araştırmışlardır (100). Buna göre Platin II klorürün Formül 32'de de görüldüğü gibi 3. konumdaki azot ile kompleks

oluşturan türevlerin antitümoral aktivite için daha umut verici bileşikler olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı yılda ZHOU ve SKIBO 6-aziridinil-pirrolo[1,2-a]benzimidazol quinon (PBI) ile 6-asetamidopirrolo[1,2-a]-benzimidazol quinon (APBI) türevlerinde 7. konumu topoizomeraz II'ye karşı irdelmişlerdir (Formül 33) (101). Bu amaçla 7.



R = NHCOCH₃,

R₁ = CH₃, OCH₃
Formül 33

konuma metil ve elektronca daha zengin metoksi grubu getirmişlerdir. APBI'nin 7. konumuna metil

yerine metoksi grubu bağladıklarında Topoizomeraz II'ye karşı inhibisyonun azaldığını ve sitotoksitenin düştüğünü gözlemişlerdir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazlarının yapısal benzerleri olan benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin 1950'li yıllardan bu yana gittikçe artan bir sayıda kemoterapötik etkileri yönünden araştırıldığı görülmektedir (2-15,17-19). Bu yapıların adenin ve guanin'in halka eşdeğerleri olması DNA üzerinde etkinliklerinin olacağını düşündürmekte ve bu nedenle de bu halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin kemoterapötik etkileri yönünden araştırılmasına oldukça ilgi duyulmaktadır.

Son yıllarda biyosentez yoluyla *Streptomyces chartreusis* NRRL suşundan izole edilen Kalsimisin (28-31) ile actinomycetes 517-02 suşundan izole edilen UK-1 (98,99) kodlu bileşiklerin yapılarında da benzoksazol halka sisteminin bulunması, Kalsimisin'in antibakteriyal etkinliğinin klinik kullanıma girebilecek düzeyde olması ve UK-1 kodlu bileşiğin ise B16, HeLa ve P388 hücrelerine karşı güçlü sitotoksik aktiviteye sahip olduğunun belirlenmesi, benzoksazol ve analoglarının kemoterapötik etkinlikleri yönünden araştırılmalarını ilginç hale getirmektedir. Ayrıca, bu halka sistemlerini içeren kemoterapötik etkili bileşikler üzerinde gerçekleştirilen bazı *in vivo* çalışmalar bu bileşiklerin konakçı hücrelere karşı seçicilik göstererek (77,78), bu hücrelerdeki RNA sentezini inhibe etmediklerini göstermesi (79) ilaç etken maddesi olarak bu yapıların önemini daha da arttırmaktadır.

Günümüze değin araştırılan kemoterapötik etkili benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin halka sistemlerini taşıyan bileşikler üzerinde gerçekleştirilen yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, yapıların yoğun olarak 2. konumdan süstitüe edildikleri görülmektedir (2-4,8-10,15,19-23,40,41,46-48,50,51,53,55,56,62-65,68,86,95,97). Genellikle 2. konumdan serbest rotasyona sahip bağlar aracılığıyla oldukça hacimli gruplarla gerçekleştirilen süstitüsyonun, düzlemsel yapıdaki bu bisiklik halka sistemlerine konformasyonel yönden esneklik ve çeşitlilik kazandırdıkları görülmektedir. Bunun sonucunda uzaysal yapıları birbirinden oldukça farklı birçok bileşik hazırlanmıştır. Araştırmalar incelendiğinde 2. konumdan süstitüsyonun genellikle bileşiklerde kemoterapötik etkiyi yönlendirdiği görülmekte, bisiklik sistemin diğer konumlarında yer alan ve halka sisteminden elektron çekici veya elektron verici özellikteki daha küçük hacimdeki süstitüentlerin ise etki şiddetinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar benzoksazol ve analogları olan benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin halka sistemlerinin çoğunlukla biyoizosterik aktivite

gösterdiklerini, bazı durumlarda ise bu halka sistemlerinden birinin diğerlerine oranla daha çok tercih edilir durumda olduğunu ortaya çıkarmaktadır (11,12). Ayrıca, organizmaya alındığında toleransı daha yumuşak ve terapötik indeksi daha geniş olduğu için bu bisiklik sistemlerde oksazol halka yapısının yer alması daha çok tercih edilmektedir (12).

Araştırmalar incelendiğinde, bu halka sistemlerini içeren kemoterapötik etkili bileşikler üzerinde gerçekleştirilen kantitatif düzeydeki yapı-etki ilişkileri analizlerinin oldukça sınırlı olduğunu görmekteyiz (8-12,14,15,25,35-39,41,46-50,52,53,58,59,90,100,101). Antimikrobiyal yönden aktif bileşiklere uygulanan bazı kantitatif yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, bu analizlerde kuantum mekanistik özellikleri de içeren değişik fizikokimyasal ve yapısal parametrik değerleri kapsayan ekstratermodinamik yöntemler aracılığıyla bileşiklerin optimizasyonunun sağlanmaya çalışıldığı görülmektedir (12,14,39,46,47,49,50,58,59). Bu analizler yukarıda belirtilen yapı-etki ilişkilerini destekler sonuçlar üreterek, yeni kılavuz bileşiklerin oluşturulmasında yönlendirici rol oynamakta ve bu bileşiklerin etki mekanizmalarını tanımlama yönünden bilgi iletmektedirler. Örneğin, kuantum mekanistik özellikleri tanımlayan bazı bağımsız parametrelerin kullanıldığı kantitatif yapı-etki ilişkileri analizinin uygulandığı bir araştırmada, 2,5-disübstitüe benzoksazol türevlerinin *C. albicans'a* karşı gösterdikleri antifungal etkinliğin bisiklik halka sistemi ile doğrudan ilişkisi olduğu ve halka sisteminin elektron akseptör özelliğinin arttıkça potensinin de arttığı, bileşiklerin antifungal aktivitelerinin Σ_{LUMO} parametrik değerle doğrusal ilişki gösterdiği saptanmıştır (58). Ayrıca, halka sisteminin 5. konumda yer alan sübstitüsyonun etki şiddeti üzerinde rol oynadığı ve bu konumun halkadan elektron çekici gruplarla sübstitüe edilmesinin aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bu halka sistemlerini içeren bileşikler her yıl artan oranda araştırmacıların dikkatini çekmekte ve benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin yapıları üzerinde oluşturulan farklı sübstitüsyonlar aracılığıyla değişik kemoterapötik etkinliklerin sağlandığı yeni türevlerin araştırılması süregelmektedir. Bu çalışma ile bahsi geçen halka sistemleri üzerinde günümüze kadar gerçekleştirilen yapı-etki ilişkileri analizleri derlenmeye çalışılarak, kemoterapötik etkili yeni ilaç etken maddesi araştırmalarına ışık tutacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

- 1) **İlaç Ve İlaç Kimya Endüstrisi İşverenler Sendikası:** İlaç tüketimi, ilaç ve ilaç endüstrisi, 1. Baskı s: 34 - 43 (1984).
- 2) **Cossey, H.D.; Gardside, R.N. and Stephens, F.F.** "The antimicrobial activity of benzothiazole basic ethers and related compounds" *Arzneimittel Forsch.*, **16(1)** : 33 - 40 (1966).
- 3) **Cossey, H.D.; Sharpe, C.J. and Stephens, F.F.** "Some antimicrobial compounds in the heterocyclic series. Part III. Basic ethers of the benzothiazole and benzoxazole series" *J. Chem. Soc.*, 4322-4330, (1963).
- 4) **Cutting, W.C., Robert, M.D., Dreisbach, M.D. and Neff, B.J.** "Antiviral chemotherapy, Further Trials" *Stanford Med. Bull.*, 6 : 481 - 487 (1948).
- 5) **Elnima, E.I.; Zubair, M.U. and Al-Badr, A.A.** "Antibacterial and antifungal activities of benzimidazole and benzoxazole derivative" *Antimicrobial. Agents. Chemother.* 19:29-32, 1981; Ref:CA:94: 133032z (1981).
- 6) **Haskell, T.H.; Peterson, F.E.; Watson, D.; Plessas, N.R. and Culbertson, T.** "Neuraminidase inhibition and viral chemotherapy" *J. Med. Chem.*, 13 : 697 - 704 (1970).
- 7) **Michel, K.H.; Boeck, L.D. and Hoehn, M.M.** "The discovery, fermentation, isolation and structure of antibiotic A 33853 and its tetraacetyl derivative" *J. Antibiot.*, 37(5): 441-445, 1984, Ref: CA : **101** : 108873e (1984).
- 8) **Özden, T.; Özden, S.; Şener, E.; Yalçın, İ.; Akın, A. ve Yıldız, S.** "5-Nitro-2-(p-süstitüefenil)-benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri- III." *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 12 : 39 - 47 (1987).
- 9) **Şener, E.; Özden, S.; Yalçın, İ.; Özden, S.; Özden, T.; Akın, A. ve Yıldız, S.** "2-(p-Süstitüefenil)-benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I" *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 11:190-202 (1986).
- 10) **Şener, E.; Yalçın, İ.; Özden, S. and Özden, T.** "Synthesis and antimicrobial activities of 5-ammo-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazole derivatives" *Doğa Bil. Der.* **11(3)**: 391 - 395 (1987).
- 11) **Yalçın, İ.; Ören, İ.; Şener, E.; Akın, A. and Uçartürk, N.** "The synthesis and the structure-activity relationships of some substituted benzoxazoles, oxazolo(4,5-b)pyridines, benzothiazoles and benzimidazoles as antimicrobial agents" *Eur. J. Med. Chem.*, **27** : 568 - 573 (1992).
- 12) **Yalçın, İ. and Şener, E.** "QSARs of some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles, and oxazolopyridines against an enteric gram-negative rod; *K. pneumoniae*" *Int. J. Pharm.*, 98 : 1 - 8 (1993).

- 13) **Yalçın, İ.; Şener, E. ve Özden, T.** "2-(p- Sübstitüefenil)oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin sentez ve yapı açıklamaları" *Ank. Ecz. Fak Der.* , 15 : 69 - 78 (1985).
- 14) **Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, S.; Akın, A. ve Yıldız, S.** "2-(p-Sübstitüefenil)-oksazolo(4,5-b)piridin türevlerinin *Streptococcus feacalis* ve *Staphylococcus aureus'a* karşı antibakteriyal etkileri ve kantitatif yapı-etki ilişkileri" *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12** : 213 - 221 (1987).
- 15) **Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, T.; Özden, S. and Akın, A.** "Synthesis and microbiological activity of 5-methyl-2-[p-substituted phenyl]benzoxazoles" *Eur. J. Med. Chem.*, **25** : 705 - 708 (1990).
- 16) **Meyers, F.H.; Jawetz, E. and Goldfien, A.**, Part VII. Chemotherapeutic Agents., Review of Medical Pharmacology, 5 th ed. s: 470-522 (1976).
- 17) **Schraufstatter, E.** "Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung" *Z. Naturforsch.*, 5B: 190- 195(1950).
- 18) **Ballio, A.** "Bacteriostatic activity of thiol compounds" *Ricerca Sci.* 20, 1268-1974 (1950)., Ref: CA:45:3902i(1951).
- 19) **Mayer, R.L.**" Investigations on the chemotherapy of mycoses and of tuberculosis" *Rev. me'dicale France Nov. -Dec, 1941, 3-19*, Ref: CA : 36 : 5199³ (1942) .
- 20) **Brown, D.J.; Dunlap, W.C.; Grigg, G.W. and Danckwerts, L.** "Purine analogues as amplifiers of phleomycin. III. Some 2-alkylthio derivatives of imidazole, benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole" *Aust. J. Chem.*, **31**: 447 - 450 (1978).
- 21) **Heindl, J.; Schroeder, E. and Kelm, H.W.** "Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted 2-nitro-1,3,4-thiadiazole" *Chem.-Chim. Ther.* 1975, 10(2), 121-4, Ref : CA: 83 : 164088z(1975).
- 22) **Mahmoud, A.M.; El-Ezbawy, S.R.; Abdelwahap, A.A. and El-Sherief, H.A.** "Synthesis of some new aryl- and aralkylmercaptobenzoxazoles, -benzimidazoles and benzothiazoles of biological interest" *Acta Pharm. Jugosl*, 32: 45-51, 1982, Ref: CA : 97 : 6219c (1982).
- 23) **Mndzhoyan, Y.Z.; Ter-Zakharyan, G.M.; Paronikyan, L.D.; Zhuruil, L.D. and Apoyan, N.A.** "Antibacterial and antiprotozoal activity of some benzimidazole derivatives" *Inst. Tonkoi Organ. Khim.*, 235- 246, 1962 , Ref: CA : 60 : 884h (1964).
- 24) **Palmer, P.J.; Hall, G.; Trigg, R.B. and Warrington, J.V.** "Antimicrobials. 1. Benzothiazolybenzylamines" *J. Med. Chem.* 14 : 1223 - 1225 (1971).
- 25) **Palmer, P.J.; Trigg, R.B. and Warrington, J.V.** "Antimicrobials. 3. Benzothiazolyphenylalkylamines" *J. Med. Chem.*, **14(12)** : 1228 - 1230 (1971).

- 26) **Palmer, P.J.; Ward, R.J. and Warrington, J.V.** "Antimicrobials. 2-Substitutedbenzothiazolyl-benzylamines and related compounds" *J. Med. Chem.*, **14(12)** : 1226 - 1227 (1971).
- 27) **Charles, E.S.; Agrawal, V.K.; Sharma, S.; Iyer, R.N. and Srivastava, O.P.** "Synthesis of 2,5-disubstituted benzimidazoles as potential antihookworm and antimicrobial agents (1)" *Eur. J. Med. Chem.- Chim. Therap.* **14(5)** : 435 - 438 (1979) .
- 28) **Reed, P.W. and Lardy, H.A.** "A 23187: A divalent cation ionophore" *J. Biol. Chem.*, **247**: 6970-6977 (1972).
- 29) **Abbott, B.J.; Fukuda, D.S.; Dorman, D.E.; Oocolowitz, J.L.; Debono, M. and Farhner, L.** "Microbial transformation of A 23187 a divalent cation ionophore antibiotic" *Antimicrob. Agents: Chemother.*, 16: 808, 1973, Ref: CA : 93 : 68578 v (1980).
- 30) **Prudhomme, M.; Guyot, J. and Jeminet, G.** "Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) analogs IV. cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings" *J. Antibiotics.*, 39 : 934 - 937 (1986).
- 31) **Abbott, B.J. and Fukuda, D.S.** "Microbiological modification of antibiotic A 23187 esters" U.S., 4, 247, 703, 27 Jan 1981, Ref: CA : 94 : 190314 s (1981).
- 32) **Gresh, N.** "The effect of 3- and 4- Ring substituents on the cation binding properties of the 1-carboxybenzoxazole ring" *Nouv. J. Chim.*, 10 : 201 - 204 (1986).
- 33) **Phillips, M.K. and Kell, D.B.** "A benzoxazole inhibitor of NADH dehydrogenase in *Paracoccus denitrificans*" *FEMS Microbiology Letters.* 11 : 111 - 113 (1981).
- 34) **Hoehn, M.M. and Michel, K.H.** "Antibiotic A-33853" U.S. 4,293,649, 06 Oct 1981. Ref: CA : 96:33349f(1982).
- 35) **Bistocchi, A.; De Meo, G.; Pedini, M.; Ricci, A.; Pitzurra, M.; Cavallo, R.; Sposini, T.; Riccardi, C. and Jacquignon, P.** "Nouveaux derives heterocycliques du benzimidazole a' activite germicide" *77 Farmaco.*, 39(8): 660 - 673, (1984).
- 36) **De Meo, G.; Pedini, M.; Ricci, A.; Bastianini, L.; Sposini, T. and Jacquignon, P.C.** "Nuovi derivati eterociclici ad attivita' germicida. VI-sintesi ed attivita' di nuovi 2- benzossazolil-2'-furani e-tiofeni, variamente sostituiti in 5 e 5' " *Il Farmaco.*, **44(5)** : 475 - 482 (1989).
- 37) **Pedini, M.; Bistocchi, G.A.; De Meo, G.; Ricci, A.; Jacquignon, P.; Riccardo, C; Bastianin, L. and Sposini, T.** "New heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicid activity. IV.- In vivo anticandida activity of 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO₂)" *Il Farmaco*, 42(7) : 541 - 547 (1987).
- 38) **Pedini, M.; De Meo, G.; Ricci, A. ; Bastianini, L. and Jacquignon, P.C.** "New heterocyclic derivatives of benzimidazole with germicid activity. VII.- 2-(5'-nitro-2'-furyl or thienil)-

- benzimidazoles with different substituents in the 5-position" *Il Farmaco*, **45(3)** : 303 - 312 (1990).
- 39) **De Meo, G.; Pedini, M.; Ricci, A.; Bastianini, L. and Jacquignon, P.C.** "Chemometric approach in a QSAR study: The antibacterial and antimicotic activities of benzofused heteroaromatic derivatives" *Il Farmaco*, **45(3)** : 313 - 330, (1990).
- 40) **Celmer, W.D.; Cullen, W.P.; Maeda, H. and Tone, J.** "Polyether antibiotic from *Streptomyces*" U.S. 4,547,523, 15 Oct 1985, Ref: CA : **104** : 49844h, (1986).
- 41) **Özden, S., Özden, T., Gümüş, F. ve Akın, S.** "Mono, -di ve trisüstitüe-2-fenilbenzimidazol türevlerinin in vitro antibakteriyal etkileri üzerinde çalışmalar II" *Ankara Ecz. Fak. Der.*, 16, 37-44 (1986).
- 42) **Özden, S.; Özden, T.; Gümüş, F. ve Akın, A.** "Bazı 5,4'-disüstitüe- 2-benzilbenzimidazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri" *Ank.Ecz. Fak Der.*, 17 : 1 - 10 (1987).
- 43) **Gümüş, F., Özden, S.; Özden, T. and Abbasoğlu, U.** "Synthesis and in vitro antibacterial activities of some 2-benzylbenzimidazole derivatives" *J.Pharm.Belg.*, **43(6)**, 450-454 (1988).
- 44) **Schmidt, G.; Metzger, K.G. and Zeiler, H.J.** "Preparation of 6-[N- (heterocyclic carbonyl)-a- (heteroanelatedphenyl)glycylamido]penam- and -cephem-carboxylates as antibiotics" *Ger. Offen.*, 3,733,626., Ref CA : **111** : 194451h, (1989).
- 45) **Habib, N.S.; Abdel-Hamid, S. and El-Hawash, M.** "Synthesis of benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents" *Il Farmaco*, **44(12)**: 1225 - 1232, (1989).
- 46) **Şener, E.; Yalçın, İ.; Özden, S. and Özden, T.** "The quantitative structure activity relationships of antibacterial avtivate 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against gram(-) bacteria using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters" *Gazi Ecz. Fak Der.*; 2(2) : 133 - 142, (1986).
- 47) **Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, T. and Özden, S.** "The quantitative structure activity relationships of antibacterial avtivate 2-(p-substitutedphenyl)benzoxazole derivatives against gram (+) bacteria using the combinations of some hydrofobic, electronic and steric parameters" *FABAD, Farm. Bil Der.*, **12** : 48 - 55, (1987).
- 48) **Yalçın, İ.; Şener, E.; Özden, S.; Özden, T.; Akın, A. ve Yıldız, S.** "5-Kloro-2-(p-süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı açıklamaları ve mikrobiyolojik etkileri-II" *FABAD, Farm. Bil. Der.*; 11 : 257 - 269, 1986 .

- 49) Şener, E.; Turgut, H.; Yalçın, İ.; Ören, İ.; Türker, L.; Çelebi, N. and Akın, A. "Structure-activity relationships of some antimicrobial 5-substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles using quantum-chemical calculations" *Int. J. Pharm.*, **110** : 109 - 115 (1994).
- 50) Şener, E.; Temiz, Ö.; Ören, İ.; Yalçın, İ.; Akın, A. and Uçartürk, N. "Synthesis, antibacterial activity and QSAR's of some 5-substituted-2-(p-substitutedbenzyl)benzoxazoles using the Free-Wilson analysis" *Ank Üniv. Ecz. Fak Der.*, **24(1)**, 10-20 (1995).
- 51) Ashour, F.A.; Habib, N.S.; El-Taibbi, M.; El-Dine, S. and El-Dine, A.S. "Synthesis of 1,3,4-thiadiazoles, imidazo[2,1-b], 1,3,4-thiadiazoles and thiadiazolo[3,2-a]-pyrimidines derived from benzimidazole as potential antimicrobial agents" *Il Farmaco*, 45(12): 1341-1349, (1990).
- 52) Kalcheva, V.; Mincheva, Z. and Andreeva, P. "Synthesis and in vitro activity of new cephalosporin derivatives containing a benzoxazolone ring" *Arzneim. Forsch./ Drug Res.*, 40(11): 1030- 1034(1990).
- 53) Jung, F.; Delvare, C; Boucherot, D. and Hamon, A. "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 (1991).
- 54) Fadda, A.A.; Etman, H.A. and Ali, M.M. "Some new benzimidazolyl- N,N-aminomethyl and 1-aminomethyl derivatives of pharmacological interest" *Pharmazie*, **46** : 52 - 53 (1991).
- 55) Pianka, N. "Studies in fungi toxicity. VII. Fungicidal activity of certain ethylenes and heterocyclic compounds substituted with the 2,4-dinitrophenylthio-group" *J. Sci. Food Agr.*, 19 : 507-512,(1968).
- 56) Strehlke, P. und Schroeder, E. "Chemotherapeutische nitroheterocyclen XIV. 2-(5-nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und verwandte Verbindungen" *Chim. Therapeutique.*, 5 : 571 - 573, (1973).
- 57) Hisano, T.; Ichikawa, M.; Tsumoto, K. and Tasaki, M. "Synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles and evaluation of their antifungal , insecticidal and herbicidal activities" *Chem. Pharm. Bull*, 30 : 2996 - 3004, (1982).
- 58) Türker, L.; Şener, E.; Yalçın, İ.; Akbulut, U. and Kayahdere, I. "QSAR of some antifungal active benzoxazole using the quantum chemical parameters" *Sci. Pharm.*, 58 : 107 - 113 (1990).
- 59) Şener, E.; Yalçın, İ. and Sungur, E. "QSAR of some antifungal benzoxazoles and oxazolo(4,5-b)pyridines against *C. albicans*" *Quant. Struct.-Act. Relat.* 10 : 223 - 228 (1991).

- 60) Garuti, L.; Giovanninetti, G.; Ferranti, A.; Ciarini, A.; Bertocchi, G.; Sabatino, P. and Brigidi, P. "Synthesis and antimycotic activity of some benzyloxyimino compounds" *Pharmazie*, **42** : 378 - 381 (1987).
- 61) Naik, P.R., Pandeya, N.S. and Pandey, A. "Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 2,4-diethyl-3,5-diarylimino-1,2,4-thiadiazolidines and related benzothiazolylquanidines" *Acta Pharm. Turcica*, **XXXVIII** (2), 37-42 (1996).
- 62) Wagner, H.W. and Vonderbank, H. "Tuberculostatic effect of primary amines" *Z. ges. exper. Med.* 115:66-81, 1949.; Ref: CA : 44 : 9070g, (1950).
- 63) Wagner-Jauregg, T.; Wagner, W.H. and Vonderbank, H. "Über die Hemmwirkung einiger Amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen" *Die Naturwissenschaften*, **36** : 30, (1949).
- 64) Katz, L. "Antituberculous compounds. III. Benzothiazole and benzoxazole derivatives" *J. Amer. Chem. Soc.*, **75** : 712 - 714 (1953).
- 65) Agarwal, A.; Agarwal, C. and Kumar, P. "Antitubercular and CNS activities of some 2-aryl-3-[N-(2/3/4-benzimidazol-2-yl)phenyl]iminomethylenylindoles" *Pharmacol. Res. Common.*, **16**(8) : 831 - 844 (1984).
- 66) Kuz'mierkiewicz, W.; Saczewski, F.; Foks, H.; Kaliszan, R.; Damasiewicz, B.; Nasal, A. and Radwan'ska, A. "Syntheses and biological activities of 2-(adamantylmethyl)benzimidazoles and -imidazolines" *Arch. Pharm.*, **319**(9) : 830 - 834, (1986).
- 67) Gümüş, F.; Altuntaş, T.G.; Saygun, T., Özden, T. and Özden, S. "In vitro tuberculostatic activities of some 2-benzyl benzimidazole and 2-phenoxyethylbenzimidazole derivatives" *Pharm. Belg.*, **44**(5) : 398 - 402, (1989).
- 68) Tamm, I. and Eggers, H.J. "Specific inhibition of replication of animal viruses" *Science*, **142** : 24 - 33, (1963).
- 69) Pfau, C.J. and Camyre, K.P. "Inhibition of lymphocytic choriomeningitis virus multiplication by 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *Virology* **35** : 375 - 380, (1968).
- 70) Tamm, I.; Bablanian, R.; Nemes, M.M.; Shunk, C.H.; Robinson, F.M. and Folkers, K. "Relationship between structure of benzimidazole derivatives and selective virus inhibitory activity" *J. Exp. Med.*, **113** : 625 - 655, (1961).
- 71) Kadın, Ş.B.; Eggers, H.J. and Tamm, I. "VIROLOGY Synthesis and virus-inhibitory activity of D- and L-isomers of 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *Nature*, **201** : 639 - 640, (1964).
- 72) O'Sullivan, D.G.; Pantic, D. and Wallis, A.K. "New 1,2-disubstituted benzimidazoles with high inhibitory effects on poliovirus replication" *Experientia*. **23**:704 - 706, (1967).

- 73) O'Sullivan, D.G. and Wallis, A.K. "New benzimidazoles derivatives with powerful protective action on tissue-culture cells infected with types 1,2 and 3 poliovirus" *Nature*, **198**: 1270 - 1272, (1963).
- 74) Akihama, S.; Okude, M.; Sato, K. and Iwabuchi, S. "Inhibitory effect of 1,2-bis(2-benzimidazolyl)1,2-ethandiol derivatives on polio virus" *Nature*, **217**: 562 - 563 , (1968).
- 75) Tamm, I; Eggers, H.J.; Bablanian, R.; Wagner, A.F. and Folkers, K. "Structural requirements of selective inhibition of enteroviruses by 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole and related compounds" *Nature*, **223** : 785 - 788, (1969).
- 76) Gualtiere, F.; Brody, G.; Fieldsteel, A.H. and Skinner, W.A. "Antiviral agents. 2. Analogs of 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *J.Med. Chem.*, 15(4) :420 - 422,(1972).
- 77) Eggers, H.J. and Tamm, I. "On the mechanism of selective inhibition of enterovirus multiplication by 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *Virology*, **18** : 426- 438 (1962).
- 78) Eggers, H.J. and Tamm, I. "Inhibition of enterovirus ribonucleic acid synthesis by 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *Nature*, **197** : 1327 - 1328 , (1963).
- 79) Eggers, H.J. and Tamm, I. "Spectrum and characteristics of the virus inhibitory action of 2-(α -hydroxybenzyl)benzimidazole" *J. Experimental Medicine*, **113** : 657- 683 , (1961).
- 80) Gualtiere, F.; Brody, G; Fieldsteel, A.H. and Skinner, W.A. "Antiviral agents, 1. benzothiazole and benzoxazole analogs of 2- (α -Hydroxybenzyl) benzimidazole" *J. Med. Chem.*, 14(6): 546-549, (1971).
- 81) Balani, S.K.; Pitzenberger, S.M.; Kauffman, L.R.; Arison, B.H.; Ramjit, H.G.; Goldman, M.E.; O'Brien, J.A.; King, J.D.; Hoffman, J.M.; Rooney, C.S. and Theoharides, A.D. "Metabolism of a new HIV-1 reverse transcriptase inhibitor, 3-[2-(benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one (L-696,229). In rat and liver slices" *Drug Metabolism and Disposition.*, **20(6)**: 869 - 876, (1992).
- 82) Carroll, S.S.; Olsen, D.B.; Bennett, CD.; Gotlit, L.; Grahom, D.J.; Condra, J.H.; Stern, A.M.; Shafer, J.A. and Kuo, L.C. "Inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by pyridinone derivatives" *J. Biol. Chem.*, 268(1) : 276 - 281 (1993).
- 83) Davey, R.T.; Dewar, R.L.; Reed, G.F.; Vasudevachari, M.B.; Polis, M.A.; Kovacs, J.A.; Falloon, J.; Walker, R.E.; Masur, H.; Haneiwich, S.E.; O'Neil, D.G.; Decker, M.R.; Metcalf, J.A.; Deloria, M.A.; Laskin, O.L.; Salzman, N. and Lone, H.C. "Plasma viremia as a sensitive indicator of the antiretroviral activity of L- 697,661" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90** : 5608-5612(1993).

- 84) Goldman, M.E.; O'Brien, J.A.; Ruffing, T.L.; Schleif, W.A.; Sardana, V.V.; Byrnes, V.W.; Condra, J.H.; Hoffman, J.M. and Emini, E.A. "A nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active on human immuno deficiency virus type 1 isolates resistant to related inhibitors" *Antimicrob. Agents and Chemother.*, 37(5) : 947 - 949 (1993).
- 85) O'Brien, J.A.; Ostovic, D.; Schorn, T.W.; Smith, S.J.; Ruffing, T.L.; Siegl, P.K.S. and Goldman, M.E. "A rapid bioassay for the determination of nonnucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor plasma levels" *Life Sci.*, 52(3):243 - 249 (1993).
- 86) Saari, W.S.; Wai, J.S.; Fisher, T.E.; Thomas, C.M.; Hoffman, J.M.; Roomey, C.S.; Smith, A.M.; Jones, J.H.; Bamberger, D.L.; Goldman, M.E.; O'Brien, J.A.; Nunberg, J.H.; Quintero, J.C.; Schleif, Q.A.; Emini, E.A. and Anderson, P.S. "Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 2. Analogues of 3-aminopyridin-2(1H)-one" *J. Med. Chem.*, 35 :3792 - 3802 (1992).
- 87) Hoffman, J.M.; Smith, A.M.; Rooney, C.S.; Fisher, T.E.; Wai, J.S.; Thomas, C.M.; Bamberger, D.L.; Barnes, J.L.; Williams, T.M.; Jones, J.H.; Olson, B.D.; O'Brien, J.A.; Goldman, M.E.; Nunberg, J.H.; Quintero, J.C.; Schleif, W.A.; Emini, E.A. and Anderson, P.S. "Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 4. 3-[2-(Benzoxazol-2-yl)ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one and analogues" *J. Med. Chem.*, 36(8) : 953 - 966, (1993).
- 88) Devivar, R.V., Kawashima, E., Revankar, G.R., Breitenbach, J.M., Kreske, E.D., Drach, J.C. and Townsend, L.B. "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 (1994).
- 89) Clayton, C.C. "Effect of certain benzimidazoles and related compounds upon azo dye destruction by liver homogenates (23789)" *Proceed. Soc. Exp. Biol. Medic.*, 97 : 510-512 (1958) .
- 90) Schulze, W.; Gutsche, W. und Jungstand, W. "Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstofflost-Gruppen am ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus" *Arzneim.-Forsch.*, 15(10) : 1235 - 1238 (1965).
- 91) Davidse, L.C and Flach, W. "Interaction of thiabendazol with fungal tubulin" *Biochim. Biophys. Acta.*, 543 : 82 - 90 (1978).
- 92) Lacey, E. and Watson, T.R.. "Activity of benzimidazole carbamates against L1210 mouse leukaemia cells correlation with in vitro tubulin polymerization assay" *Biochem. Pharmacol.*, 34(19): 3603-3605 (1985).

- 93) Raeymaekers, A.H.M.; Van Gelder, J.L.H.; Roevens, L.F.C. and Janssen, R.A.J. "Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl)-carbamates" *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.*, 28(1) : 586 - 594 (1978).
- 94) Kruse, L.I.; Ladd, D.L.; Harrsch, P.B.; McCabe, F.L.; Mong, S.M. and Faucette, L. "Synthesis, tubulin binding, antineoplastic evaluation, and structure-activity relationships of Oncodazole analogues" *J. Med. Chem.*, 32 : 409 - 417 (1989).
- 95) Bahner, C.T.; Rives, L.M.; McGaha, S.W., Rutledge, D.; Ford, D.; Gooch, E.; Westberry, D.; Ziegler, D. and Ziegler, R. "Di- and trimethoxystyryl derivatives of heterocyclic nitrogen compounds" *Arzneimittel-Forsch.*, 31(3): 404 - 406 (1981).
- 96) Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M. and Martelli, S. "Heterocyclic quinones with potential antitumor activity. 2'. Synthesis and antitumor activity of some benzimidazole -4,7-dione derivatives" *J. Med. Chem.*, 31: 260-264 (1988).
- 97) Rao, K.E. and Lown, J.W. "Molecular recognition between ligands and nucleic acids; DNA binding characteristics of analogues of Hoechst 33258 designed to exhibit altered base and sequence recognition" *Chem. Res. Toxicol.*, 4 : 661 - 669 (1991).
- 98) Ueki, M.; Ueno, K.; Miyadoh, S.; Abe, K.; Shibata, K. and Taniguchi, M. "UK-1, A novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces sp.* 517- 02. I. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties" *J. Antibiot.*, 46(7): 1089 - 1094 (1993).
- 99) Shibata, K.; Kazhiwada, M.; Ueki, M. and Taniguchi, M. "UK-1, A novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces sp.* 517-02 II. Structural elucidation" *J. Antibiot.*, 46(7) : 1095 - 1100(1993).
- 100) Gümüş,F., İzgü,F. and Algül,Ö. " Synthesis and structural characterization of some 5(6)-substituted-2-hydroxymethylbenzimidazole derivatives and their platinum (II) complexes and determination of their in vitro antitumor activities by "Rec-Assay" test " *FABAD, J.Pharm.Sci.*, 21, 7-15 (1996).
- 101) Zhou,R. and Skibo,E.B. "Chemistry of the pyrrolo[1,2-a]benzimidazole antitumor agents: Influence of the 7-substituent on the ability to alkylate DNA and inhibit topoisomerase II" *J.Med.Chem.*, 39, 4321-4331 (1996).

YAYIM KOŞULLARI

1. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi (Ankara Ecz.Fak.Der - J.Fac.Pharm. Ankara) yılda 2 kez yayınlanır.
2. Dergiye Eczacılığın her alanında daha önce hiç bir yerde yayınlanmamış, yabancı dilde veya Türkçe olarak hazırlanmış makaleler kabul edilir.
3. Yayın Komisyonuna gelen makaleler en az 2 danışmana gönderilir.
4. Makaleler yayına kabul edilmiş sırasına göre yayınlanır.
5. Danışmanlar tarafından önerilen düzeltmelerin yapılması için yazar/ yazarlara geri gönderilen makaleler, düzeltilip yayınlanmak üzere 3 ay içinde tekrar yayın kuruluna gönderilmezse, geri çekilmiş kabul edilir.
6. Yazar/yazarlara dergi yayınlandıktan sonra 20 ayrı baskı ücretsiz olarak gönderilir.
7. Dergimize aşağıdaki makale türleri kabul edilir:
 - a) Araştırma makalesi: Türkçe veya yabancı dilde (İngilizce, Fransızca, Almanca) hazırlanmış, şekiller ve tablolar dahil tamamı en çok 20 A4 kağıdı sayfası olan, orjinal araştırmaların bulgu ve sonuçlarını açıklayan makalelerdir.
 - b) Derleme : Türkçe veya yabancı dilde (İngilizce, Fransızca, Almanca) hazırlanmış, şekil ve tablolar dahil tamamı en çok 25 A4 kağıdı sayfası olan, yeterli sayıda bilimsel makale taranarak, o güne kadarki gelişmeleri özetleyerek ortaya koyan ve sonuçlarını yorumlayarak değerlendiren makalelerdir.
 - c) Önbilgiler: Devam etmekte olan bir çalışmanın bulgularını zaman kaybetmeden duyurmak için yazılan en çok 5 A4 kağıdı sayfası olan makalelerdir.

YAZIM KURALLARI

- 1- Dergimize gönderilecek metinler, biri orijinal olmak üzere 3 kopya halinde A4 normunda (21 x 29.7 cm) beyaz kağıda yazılmış olarak teslim edilmelidir.
- 2- Bütün tablo ve şekiller basılması istenilen büyüklükte metin içindeki yerlerine yerleştirilmiş olarak beyaz kağıt üzerinde teslim edilmelidir.
- 3- Metinler A4 normundaki kağıdın bir yüzüne sayfanın sağ tarafından 2 cm. , diğer kenarlarından 3 er cm boşluk bırakılarak (ilk sayfada yukarıdan 5 cm) 1.5 satır aralıkla yazılmalıdır. Basım kabul edilen makaleler doğrudan basım (offset) şeklinde yayınlanacağı için metinlerle birlikte "microsoft word" programı ile "Times New Roman", "Arial" veya "Optik" fontlarından birisi kullanılarak 11 punto ile yazılmış biçimde 3.5 inçlik bir diskete kaydedilmiş olarak teslim edilmelidir. Dergi yayınlandıktan sonra disket yazar/yazarlara iade edilecektir.
- 4- Sayfa numaraları sayfaların arkasına kurşun kalem ile yazılmalıdır.
- 5- Yazar adı (küçük harf) ve soyadı (büyük harf) koyu olarak başlığın altına üç satır aralık verildikten sonra altına ünvan belirtmeden yazılmalıdır. Birden çok yazar varsa yanyana üç boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazarların soyadları üzerine konulacak * işaretiyle hemen isimlerin altındaki satıra kurum adları ve posta adresleri açıkça yazılmalıdır.
- 6- 3 kopya olarak teslim edilecek metinlerin her birinin başına eklenecek ayrı bir sayfaya yayın adı, yazar/yazarların adları ve yazışma yapılacak yazarın açık adresi, telefon ve faks numaraları, varsa e-mail adresi belirtilmelidir.
- 7- Tablolar üstlerine, şekiller (formül, grafik, şema, spektrum, kromatogram, fotoğraf v.b.) de altlarına arabik rakamlarla (1. , 2. , 3., 4. . . .) numaralandırılmalıdır. "Tablo", "Şekil" sözcükleri ile bunlara ait numaralar koyu yazılmalı ve puntolar bölüm başlıklarında kullanılan punto ile aynı veya daha küçük olmalıdır.
- 8- Açıklamalar Tabloların üstüne ve Şekillerin altına birer satır aralıkla ve bunların genişliğini aşmayacak şekilde yazılmalıdır. İstenirse okunabilir olmak koşulu ile daha küçük punto ile de yazılabilir.
- 9- Tablo ve Şekiller metin içine yerleştirilirken metin ile aralarında net ayırımı sağlayacak kadar boşluk bırakılmalıdır.
- 10- Paragraf başları 5 boşluk içeriden başlamalıdır.
- 11- Makalelerin bölümleri Başlık, Özet, Anahtar kelimeler, Giriş, Materyal - Yöntem, Sonuç - Tartışma ve Kaynaklar sırasına uygun olarak hazırlanmalıdır. Derleme makalelerinde Materyal - Yöntem bölümü bulunmayabilir. Bu bölümler birbirlerinden 2 satır aralık ile

ayrılmalıdır. Bu bölümleri ifade eden başlıklar 11 punto ile koyu olarak büyük harflerle ve sayfanın solundan başlanarak yazılmalıdır. Bölüm başlıkları ile metin arasında ayrıca aralık bırakılmamalıdır.

- a) Başlık : Türkçe ve İngilizce olarak büyük harf ve 12 punto ile başlık koyu ve ikinci başlık beyaz olarak yazılmalıdır. Başlık metine uygun, kısa, çalışmayı tanıtıcı ve açık ifadeli olmalıdır.
- b) Özet : Türkçe ve İngilizce (Abstract) olarak makalelerin başında 200 er kelimeyi geçmeyecek şekilde 10 punto ile, italik olarak ve çerçeve içinde yazılmalıdır. Yabancı dilde yazılmış makalelerde mutlaka Türkçe özet bulunmalıdır.
- c) Anahtar kelimeler: En fazla 5 sözcükten oluşmalı ve özetlerin hemen altına ilgili dilde olarak yazılmalıdır.
- d) Giriş : Araştırmanın amacı ve konuyla ilgili çalışmaların yer aldığı bölüm olmalıdır.
- e) Materyal ve Yöntem : Kullanılan materyal belirtilerek, uygulanan yöntem hakkında gerekli bilgiler açıkça ifade edilmelidir.
- f) Sonuç ve Tartışma : Bulguların verilerek değerlendirildiği bölümdür.
- g) Teşekkür : Varsa araştırmayı destekleyen kuruluşa ve katkısı olan kişilere kaynaklardan önce yer alan bu bölümde kısaca teşekkür edilebilir.
- h) Kaynaklar : Metinde, geçiş sırasına göre parantez içinde (1, 2, 3,..) numaralandırılmalı ve metin sonunda bu numaralara göre sıralanmalıdır. Kaynaklar aşağıdaki örneklere uygun olarak yazılmalıdır.
- i) **Makale için** : Yazarın soyadı, adının baş harfleri, makalenin tam başlığı (tırnak içinde) derginin adı (italik olarak ve varsa uluslararası kısaltmalara uygun olarak), cilt no koyu, varsa sayı no (parantez içinde), başlangıç ve bitiş sayfa no, yıl (parantez içinde) olarak yazılmalıdır. Birden fazla yazar varsa hepsi yazılmalıdır.
örnek: Moncada, S., Palmer, R.M.J. and Higgs, E.A. "Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication" *Biochem. Pharmacol.*, 38 , 1709 - 1715 (1989)
- ii) **Kitap için** : Yazarın soyadı, adının baş harfleri (koyu), kitabın adı, cilt no (varsa), kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.
örnek: Franke, R., *Theoretical Drug Design Methods*, Elsevier, Amsterdam, p.130 (1984)
- iii) **Editörlü kitap için** : Yazarın soyadı, adının baş harfleri (koyu), bölümün başlığı (tırnak içinde), editör/editörlerin soyadı, adının baş harfleri, (Ed./Eds.) ibaresi, kitabın adı (italik olarak) , varsa cilt no, kitabevi, yayınlandığı şehir, sayfa no, basıldığı yıl (parantez içinde) yazılmalıdır.
örnek: **Weinberg, E.D.**, " Antifungal Agents " in *Burger's Medicinal Chemistry II*, Wolff, M.E., Smith, S.E (Eds.), John Willy and Sons, New York, 531 (1979)

Cilt :25
Sayı :2
Yd : 1996

Vol :25
No :2
Year : 1996

İÇİNDEKİLER /CONTENT

	Sayfa
Gülbin ÖZÇELİKAY, Işıl ŞİMŞEK, Eriş ASIL - Üniversite Öğrencilerinin İlk Yardım Konusundaki Bilgi Düzeyleri Üzerinde Bir Çalışma. A Study on The Level of Knowledge About First Aid of the University Students.	43
Nevin TANKER, Maksut COŞKUN, M. Levent ALTUN - Türkiye'de Yetişen Ephedra Türlerindeki Alkaloitlerin Mevsimine ve Cinsiyetine Göre Gösterdiği Değişimlerin YBSK Metodu ile İncelenmesi. Studies on Sexuel and Seasonal Changes in Alkaloid Content of Ephedra Species Growing in Türkiye by RP-HPLC.	49
Yıldız ÖZALP, Nurten ÖZDEMİR - Biyomateryaller ve Biyouyumluluk. Biomaterials and Biocompatibility.	57
Şefika ORDU, Nurten ÖZDEMİR - Furosemidin Çözünme Hızının PVP ile Katı Dispersiyonları Hazırlanarak Artırılması. Improvement of Dissolution Rate of Furosemide by Preparing Solid Dispersions with Polyvinylpyrrolidone.	73
İlkay ÖREN, İsmail YALÇIN -Kematerapötik Etkili Benzoksazol Türevleri ve Halka Anologları Üzerinde Gerçekleştirilmesi Yapı - Etki İlişkileri. Review on the Structure - Activity Relationships of the Chemotherapeutic Active Benzoxazole Derivatives and Their Cyclic Analogs.	81