

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARBAZOL TEMELLİ
POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ
İNHİBİTÖRLERİN
SENTEZİ

Can Berk YEKEDÜZ

Eylül, 2021
İZMİR

KARBAZOL TEMELLİ POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİN SENTEZİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Can Berk YEKEDÜZ

Eylül, 2021

İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

CAN BERK YEKEDÜZ, tarafından **PROF. DR. M. YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**KARBAZOL TEMELLİ POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici

Doç. Dr. Cevher Gündoğdu HIZLIATEŞ

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Yurdanur AKGÜL

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Özgür ÖZÇELİK

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecinde bana her konuda yardımını esirgemeyen, tecrübeleriyle ve bilgisiyle emek veren değerli hocam Prof. Dr. M. Yavuz ERGÜN'e destek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım ve cihaz kullanımında bana destek olan ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Öğr. Gör. Serkan ÖNCÜOĞLU' na, Öğr. Gör. Dr. Taşkın MUMCU' ya ve Doç. Dr. Cevher GÜNDOĞDU HIZLIATEŞ' e teşekkürlerimi sunarım.

Üniversitemiz Fen Fakültesi yönetimine desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca yanımda olan, her konuda beni maddi manevi destekleyen, yüksek lisans eğitimim boyunca yanımda duran değerli aile üyelerime ve Hanife BEKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Can Berk YEKEDÜZ

KARBAZOL TEMELLİ POTANSİYEL YENİ TELOMERAZ İNHİBİTÖRLERİN SENTEZİ

ÖZ

Kanser, yüzyıllardır tüm dünya ülkeleri arasında önemli sağlık sorunu olarak günümüze kadar gelmiştir.

Kanser, organların ve dokuların içerisindeki hücrelerin gelişigüzel bölünüp çoğalmasıyla oluşan kötü huylu tümör yapılarıdır. 2015 yılında kanserden dolayı 8,8 milyon insan hayatını kaybetmiştir. Günümüzde durumun ciddiyetini belirtmek istersek eğer her altı ölümden biri kanser sebebiyle gerçekleşmektedir.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda G4-DNA yapıları telomerlerde bulunmuştur. Bu yapılar guanin içeriği olarak zengin nükleik asit grupları olup G-dörtlü yapılar olarak adlandırılmaktadır. Karbazol temelli telomeraz inhibitörleri, telomerik DNA'nın katlanarak oluşturduğu G- kuadrupleks yapıları stabilize eden, DNA ile π - π etkileşimi yapan; poliaromatik yapının üçüncü veya dördüncü halka üzerinde protonlanabilir bir aromatik azot veya aromatik yapıya sahip protonlanabilir moleküllerdir.

Bu tez çalışmasında 9-metil-9*H*-karbazol-3-karbaldehit ve 4-Piridinkarboksilik asit hidrazit bileşiklerinden yola çıkarak telomeraz inhibitörü olabilecek yeni trisiklik yapıdaki karbazol türevli bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısal analizi (FT-IR) ve proton (^1H -NMR) manyetik rezonans spektroskopisi ile gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Karbazol, g-kuadrupleks, kanser, telomeraz inhibitörleri

SYNTHESIS OF POTENTIAL NEW CARBAZOLE BASED TELOMERASE INHIBITORS

ABSTRACT

Nowadays, cancer is counted as one of the most significant health issues in every countries, especially developed countries. Cells which are taken place in organs or tissues are divided irregularly. At the end of this reproduction, malignant tumors named cancer are generated. In 2015, approximately 8.8 millions of people lost organs owing to cancer. To understand the importance of the circumstance, we can say that cancer is responsible for every single deaths out of 6 nowadays.

According to recent studies, G4-DNA structure have been found on telomerases. These structures which are categorized in nucleic acid groups and are rich in terms of guanine, named G-quadruplex. Carbazole based telomerase inhibitors, which stabilizes G-quadruplex structures consists of overlapping of telomer's DNA, which interacts with DNA in π - π way, are protonatable molecules that have aromatic nitrogen or aromatic structure and are taken place in the third or fourth circle in polyromantic structure.

In this thesis study, on the basis of hydrazide compounds, 9-methyl-9H-carbazole-3-carbaldehyde and 4-Pyridinecarboxylic acids are used to synthesize new carbazole-derived compounds that have tricyclic structure. These new compounds can become telomerase inhibitors. The analysis of structure of synthesized compounds carried out by (FT-IR) and the spectroscopy of proton (^1H -NMR) magnetic resonance.

Keywords: Carbazole, g-quadruplex, cancer, telomerase inhibitors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZ	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix

BÖLÜM BİR – GİRİŞ 1

1.1 Kanser	1
1.2 Kanser Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	2
1.2.1 Cerrahi Yöntem	2
1.2.2 Radyoterapi Yöntem	2
1.2.3 Kemoterapi Yöntem	3
1.2.4 Hormon Tedavisi.....	4
1.2.5 İmmünoterapi Yöntem	4
1.3 Antineoplastik İlaçlar	4
1.3.1 Antineoplastik İlaç Grupları.....	5
1.3.1.1 Antimetabolitler	5
1.3.1.2 Mikrotubul İnhibitörleri	6
1.3.2 Antineoplastiklerin Ajanların Sınıflandırılması	7
1.4 Telomer ve Telomeraz Enzimi	7
1.5 Antikanser İlaç Tasarımına Yönelik Hedefler Olarak G-kuadropoller.....	9
1.5.1 Telomeraz İnhibitörü Olarak Kullanılması Hedeflenen İlaçlar.....	10
1.6 Karbazol Türevli Bileşiklerin Tümör Tedavisinde Önemi	13
1.7 Telomeraz İnhibisyonu.....	14
1.8 Literatürde Ajanlar	15
1.8.1 N-Metillenmiş Ligandlar.....	16
1.8.2 Protonlanabilir Yan Kollara Sahip Ligandlar	16
1.8.3 Alkaloid Bazlı Ligandlar	18

1.8.4 Etidyum Türevli Ligandlar.....	19
1.8.5 Metallorganik Kompleks Ligandlar	20
1.8.6 Nötral Ligandlar	23
1.9 Literatürde Diğer Yaklaşımlar	24

BÖLÜM İKİ – MATERYAL VE YÖNTEM 29

2.1 Sentez Planları.....	29
2.1.1 Sentez Planı 1	29
2.1.2 Sentez Planı 2.....	30
2.2 Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar	31
2.3 Deneysel Bölüm.....	32
2.3.1 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon Bileşiğinin Sentezi.....	32
2.3.2 2-dietilaminoetil -9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşiğinin Sentezi.....	33
2.3.3 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşiğinin Sentezi.....	34
2.3.4 3-aminopropil - 9-metil - 9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşiğinin Sentezi.....	35
2.3.5 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-izonikotinhidrazit Bileşiğinin Sentezi.....	36
2.3.6 9 – metil - 9H-karbazol- 5-piridin- 4-il-1,3,4- oksadiazol Bileşiğinin Sentezi.....	36
2.3.7 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-4- metil - izonikontinyum - hidrazit – iyodat Bileşiğinin Sentezi.....	37
2.3.8 9-metil- 9H -karbazol -5- piridin- 4- il- 1-3-4 oksadiazol Bileşiğinin Sentezi.....	38

BÖLÜM ÜÇ – DENEYSEL BULGULAR 39

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları	39
3.1.1 9-metil-9H-karbazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	39

3.1.2	9 – metil -9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazon Bileşığının FT-IR Spektrumu.....	40
3.1.3	3 - (2-dietilamino) etilamino -9- metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid Bileşığının FT-IR Spektrumu.....	41
3.1.4	9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının FT-IR Spektrumu.....	42
3.1.5	9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit Bileşığının FT-IR Spektrumu.....	43
3.1.6	9- metil - 9H – karbazol – 5 – piridin – 4 – il - 1,3,4 – oksadiazol Bileşığının FT-IR Spektrumu	44
3.1.7	3- (2-dietilamino) etilamino - 9- metil - 9H- karbazol-3-oksopropenilbenzamid Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu.....	45
3.1.8	9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	47
3.1.9	9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	49
BÖLÜM DÖRT – TARTIŞMA VE SONUÇLAR		51
KAYNAKLAR		53

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1.1 Metastatik süreç	2
Şekil 1.2 Kemoterapi tedavisinin yan etkileri	4
Şekil 1.3 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması.....	5
Şekil 1.4 Telomer lokasyonu.....	8
Şekil 1.5 Telomeraz enzim bileşenleri	9
Şekil 1.6 Guanin bazlarının Hoogsten hidrojen bağı ile bağlanma diyagramı	9
Şekil 1.7 G-dörtlü yapılarda paralel ve antiparalel bağlanma.....	10
Şekil 1.8 Kurkumin molekül yapısı	11
Şekil 1.9 Rapamisin molekül yapısı.....	11
Şekil 1.10 İmetelstat, telomeraz inhibisyonu	12
Şekil 1.11 GV1001 molekül yapısı	12
Şekil 1.12 Allisin molekül yapısı	12
Şekil 1.13 BMVC sentez basamağı ve molekül yapısı	13
Şekil 1.14 Telomeraz inhibisyonu	14
Şekil 1.15 Telomeraz inhibitörleri	15
Şekil 1.16 TMPyP4 molekül yapısı	16
Şekil 1.17 BRACO19 molekül yapısı	17
Şekil 1.18 PIPER molekül yapısı	18
Şekil 1.19 RHPS4 molekül yapısı.....	18
Şekil 1.20 Berberin molekül yapısı.....	19
Şekil 1.21 9-N süstitüe berberin türevi molekül yapısı.....	19
Şekil 1.22 Etidyum türevleri yapısı.....	20
Şekil 1.23 Triazin bazlı 12459 ligandı molekül yapısı	20
Şekil 1.24 Piridodikarboksiamid (PDC) molekül yapısı.....	20
Şekil 1.25 Fenantrolin türevi (PhenDC ₃) molekül yapısı.....	20
Şekil 1.26 Cu-TMPyP4 kompleks yapısı	21
Şekil 1.27 Metal-korol kompleks yapısı	22
Şekil 1.28 Nikel(II)-Salphen kompleksi yapısı	22
Şekil 1.29 Paladyum(II)-bis-karboksiamidopiridin kompleksi yapısı	23
Şekil 1.30 Telomestetin molekül yapısı	23

Şekil 1.31 BMSG-SH ligand türevleri	24
Şekil 1.32 BSU-1051 molekülü	25
Şekil 1.33 Dinitrofluorenon türevi, diamidofluorenon türevi	25
Şekil 1.34 11-Süstitüe kinolin türevi b) Benzo furan türevi	26
Şekil 1.35 Bistriazole türevi ligandlar.....	26
Şekil 1.36 Diktyodendrin türevleri	27
Şekil 1.37 Benziliden hidrazon türevi molekül yapısı	27
Şekil 1.38 Sinnamik-antranilik türevlerinin sentezi.....	28
Şekil 1.39 Spiroketal türevinin tümör inhibisyon yüzdesi	28
Şekil 1.40 Spiroketal molekül yapısı	28
Şekil 2.1 Sentez planı 1	29
Şekil 2.2 Sentez planı 2.....	30
Şekil 2.3 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon sentez şeması.....	32
Şekil 2.4 2-dietilaminoetil-9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentezi.....	33
Şekil 2.5 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentezi	34
Şekil 2.6 3-aminopropil-9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentez şeması	35
Şekil 2.7 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit sentez şeması.....	36
Şekil 2.8 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol bileşiği sentezi.....	36
Şekil 2.9 9 - metil - 9H-karbazol-3-metilen-4-metil-izonikontinyum-hidrazit-iyodat bileşiği sentez şeması	37
Şekil 2.10 9 - metil-9H-karbazol-5-piridinyum-4-il-1,3,4-oksadiazol iyodat bileşiği sentez şeması	38
Şekil 3.1 9-metil-9H-karbazol Bileşiğinin FT-IR spektrumu	39
Şekil 3.2 9 – metil - 9H - karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	40
Şekil 3.3 3-(2-dietilamino) etilamino -9- metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	41
Şekil 3.4 9 - metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	42

Şekil 3.5 9 – metil - 9H - karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	43
Şekil 3.6 9- metil - 9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu	44
Şekil 3.7 3 - (2-dietilamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid Bileşiğinin H-NMR Spektrumu.....	46
Şekil 3.8 9 - metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	48
Şekil 3.9 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşiğinin ¹ H-NMR Spektrumu	50



BÖLÜM BİR

GİRİŞ

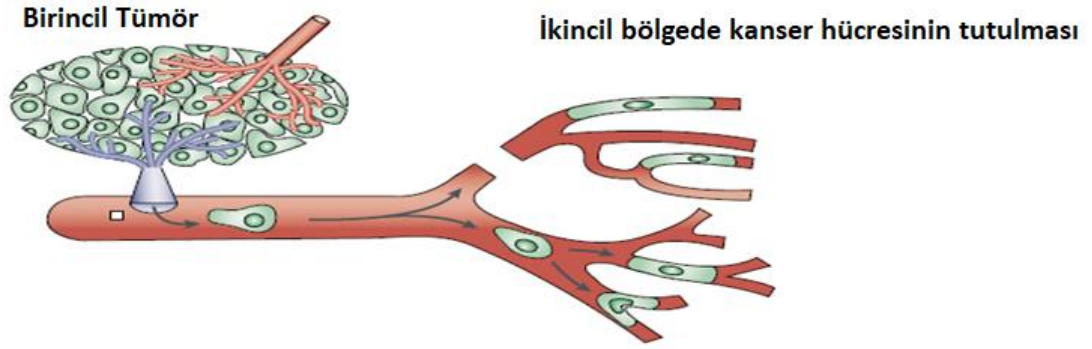
1.1 Kanser

İnsanlık tarihinde kanser neredeyse tüm canlılarda ciddi bir şekilde görülen problem olmaktadır. Kanser, milattan önce tanımlanan ve kelime anlamı Yunanca da "karkinos" (yengeç) kelimesi, latince de ise "carcinoma" kelimesinden türetilen bir hastalık çeşitidir. Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalması ile meydana gelen genetik faktörlerinde etkili olduğu bir hastalıktır. Kanser ölümcül etkiye yol açan kötü huylu tümörlere sebep olmaktadır. Bir tümöre mutlaka kanser denilmesi doğru değildir. Tümör "benign" (iyi huylu) denilen basit bir kitle iken, kanser "malin" (kötü huylu) olarak adlandırılan son derece ölümcül bir tümör türüdür (Fitzmaurice, 2015).

Kanser ve tümör terimlerinin tıbbi olarak tanımlanması "neoplazm" şeklinde olmaktadır. Neoplazm yapılar normal hücrelere kıyasla hızlı büyür. Tedavi edilmediği sürece hücre büyümesi devam eder ve bu da dokunun kütlelerinin anormal derecede artmasını sağlar.

Antikanserojen ajanlar antineoplastikler olarak tanımlanmaktadır. Antineoplastikler neoplazmın büyümesini önlemek, engellemek veya durdurmak amacıyla kullanılan bileşiklerdir. İyi huylu bir tümör ve kötü huylu tümör arasında bazı spesifik farklar bulunmaktadır. İyi huylu tümör yalnızca olduğu dokuda büyürken, kötü huylu tümörler metastaz yeteneği sayesinde başka dokulara ulaşır ve etkinlik gösterir. Metastaz, primer olarak türeyen ve diğer dokularda sekonder şekilde gelişir ve anormal büyüme etkisi yaratır. Kanser, kan veya lenf sistemi içinden geçerek vücudun diğer bölgelerinde yeni tümörler olan "metastatik tümör" oluştururlar (Öncüoğlu, 2018).

Ölümlerle sonuçlanan hastalıkların ilk sırasını kardiyovasküler hastalıklar alırken , ikinci sırayı kanser türleri almaktadır. 2015 yılında kanser kaynaklı 8,8 milyon ölüm gerçekleşmiştir. Ayrıca dünya genelinde her 6 ölümden biri kanserden gerçekleşmektedir. (WHO, 2018).



Şekil 1.1 Metastatik süreç (Chambers ve ark., 2002)

1.2 Kanser Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi olarak 3 bölümde incelenmektedir.

1.2.1 Cerrahi Yöntem

Kanser sürecinde, cerrahın vücuttaki kanseri cerrahi işlemle temizlediği bir işlemdir. Eğer hücre metastaz yapmamışsa bu prosedür oldukça yararlıdır. Ancak kanser hücresi metastaz yapmış ise bu işlemin faydası olmayacaktır. Cerrahi müdahale kanser önlemenin bir parçası olarak evresini öğrenme, tekrarlama şansını azaltma gibi durumları ortaya koyar (Baykara, 2015).

1.2.2 Radyoterapi Yöntem

Radyoterapi yöntemi, kanserli hücrelerin iyonize ışın yardımıyla yok etmeyi sağlayan bir tedavi yöntemidir. Çalışma prensibi DNA'sı hasar gören kanser hücrelerinin bölünmesinin inhibe edilmesi ile hasarlı hücreler vücut tarafından yok edilerek atılırlar. Bu yöntem vücutta tek bir bölgeye uygulanabildiği gibi tüm vücut üzerinde de tedaviler yapılabilir. Vücudun sadece belli bir bölgesini hedef alarak yapılabilir gibi, tüm vücudu hedef alan tedaviler de uygulanmaktadır. Hastalığın durumuna göre 3 farklı radyoterapi yöntemi önerilmektedir. Bunlar 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi, Konformal Proton Işın Radyasyon Terapi yöntemi ve Yoğunluk Aracılı Radyoterapi olmaktadır. Elektrik yüklü parçacıklar içinden

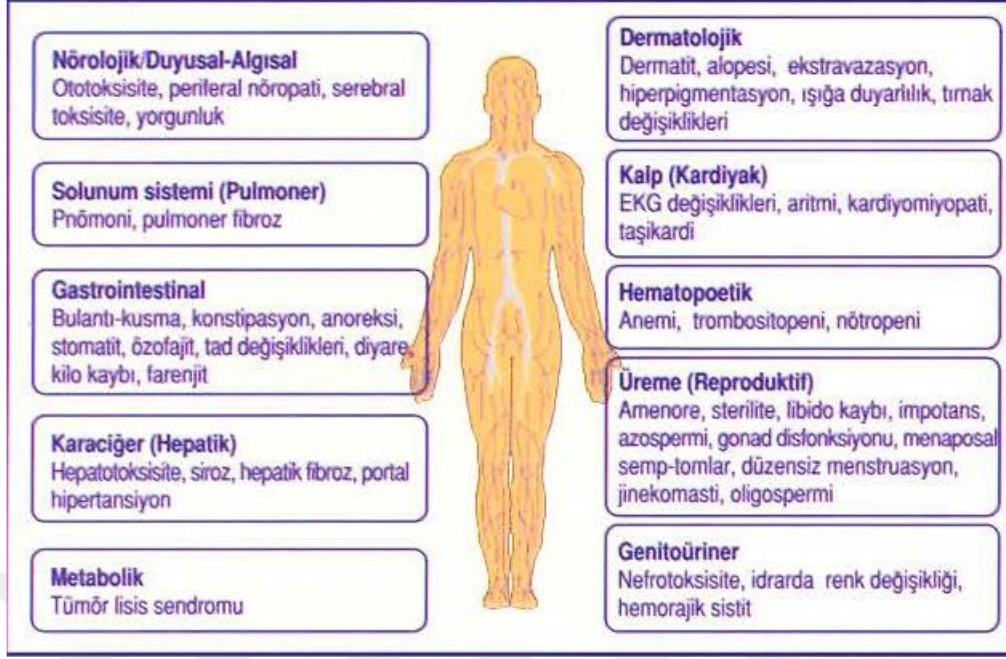
geçtiği doku hücrelerinde enerji biriktirir. Ayrıca radyoterapi, büyük tümörlerin küçültülmesinde, tekrarlama olasılığı ve metastaz olayı şansını azaltmak için de kullanılmaktadır. Bu yöntem ameliyata kıyasla daha verimli sonuçların alındığı bir yöntemdir (Baskar ve diğer., 2012).

Radyasyon yöntemi de diğer kanser yöntemlerine benzer olarak hem normal hücreleri hem de kanser hücrelerine zarar verse de, radyasyon tedavisinin amacı, radyasyon dozunu anormal kanser hücrelerine maksimize etmek ve kanser hücrelerine veya radyasyon bölgesine bitişik olan normal hücrelere maruz kalmayı en aza indirmektir. Cerrahi müdahaleden önce kullanılması tümör boyutunu küçültecek diğer yandan cerrahi müdahaleden sonra kullanılması ise mikroskopik boyuttaki tümörlerin temizlenmesinde rol oynayacaktır.

1.2.3 Kemoterapi Yöntem

Kemoterapi, kanser tedavisinde mevcut olan yöntemlerden bir diğeridir. Kemoterapinin temel hedefi kanser hücrelerini kemoterapötik ilaçlar yardımı ile yok etmektir. Antineoplastik ilaçlar kemoterapik tedavide kullanılmaktadır.

Kemoterapi, tıpkı radyoterapi yöntemindeki gibi öncesinde tümörün küçülmesi için yalnız başına uygulanabilir. Neoplastik hücreler, cerrahi müdahale ve radyasyon tedavisi ile azaltıldıktan sonra çeşitli kemoterapi, immünoterapi yöntemlerinin kullanılmasıyla devam eder. Bu yöntemin amacı, oluşan tümörün ilaç tedavisi ile büyümesini engellemek ve tümörün tamamen yok olmasını sağlayacak sitotoksik etki sağlamaktır. Kemoterapötik ilaç tedavisinde kullanılan ajanlar alkilleyici yapılar kortikosteroidler ajanlar, anti-metabolitler yapılar, anti tümör ajanlar ve telomeraz inhibisyonu sağlayan ajanlardır (Mian ve diğer., 2016).



Şekil 1.2 Kemoterapi tedavisinin yan etkileri (Can G., 2003)

1.2.4 Hormon Tedavisi

Günümüzde kanser tedavisinde hormon ilaçları da umut vermektedir. Seks hormonları; prostat, göğüs(meme), endometriyum kanser tedavisinde kullanılabilir. Kemoterapiden en büyük farkı ise vücutta doğal olarak üretilen hormonun hücreye bağlanarak kanser hücresinde etkinliğinin önlenmesini sağlamasıdır (Baykara, 2015).

1.2.5 İmmünoterapi Yöntem

Bu yöntem vücudun bağışıklık sisteminden yararlanarak yapılan bir yöntemdir. Sitokinler, hücreler ve antikorlar bu tedavi yönteminde kullanılan 3 temel molekül grubudur. Tedavinin çalışma prensibinde bağışıklık sistemi uyarılıp harekete geçirilir devamında ise kanserli hücreyle savaşması sağlanır (Baykara, 2015).

1.3 Antineoplastik İlaçlar

Antineoplastik ilaç insan vücuduna girdikten sonra vücut sıvıları vasıtasıyla pek çok doku hücreleriyle etkileşime girer. Antineoplastik ajanların çoğunluğu hücre bölünmesini ve nükleotit sentezi yapan enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak

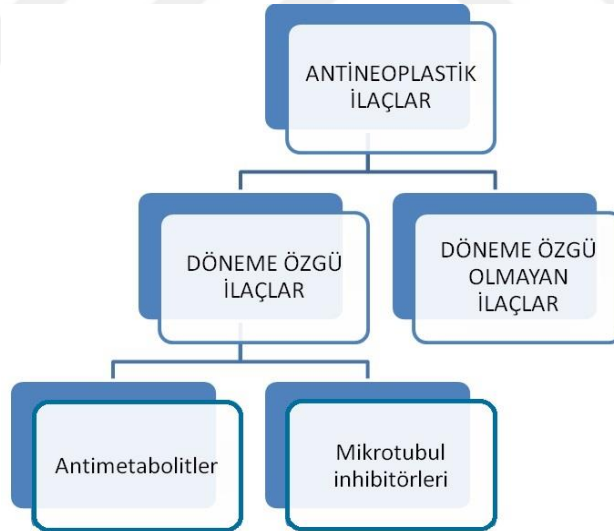
engeller.En büyük dezavantajlarından biri ise kanser hücrelerini yok etmeleri ile birlikte sağlıklı, normal hücreleride yok edebilirler. Bu nedenle kanser hücrelerini öldürme girişimi sırasında genellikle sağlıklı hücrelere de zarar vermektedir.

Antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı selektiflikleri azdır. Bazılarının immünoşüpresif etkileri vardır ve toksisiteleri oldukça fazladır. Bu sebepler doğrultusunda hekimler tarafından dikkatli bir şekilde uygulanmalıdırlar. Antineoplastik ajanların başlıca sistematik yan etkileri radyoterapi ile aynı olan; kemik iliği baskılanması, bulantı, kusma ve alopesidir.

Spesifik antineoplastik ajanına bağlı olarak, hastanın kalp, akciğerler, sinir dokusu, böbrekler, üreme hücreleri ve mesane bölgeleri toksik risk altındadır (Karaer, 2018).

1.3.1 Antineoplastik İlaç Grupları

Antineoplastik ilaçlar, döneme özgü olanlar ve döneme özgü olmayanlar olarak iki gruba ayrılır.



Şekil 1.3 Antineoplastik ilaçların sınıflandırılması (Öncüoğlu, 2015)

1.3.1.1 Antimetabolit

DNA, RNA gibi temel yapıların ve diğer hücresel yapıların sentezinde farklı basamaklarında koenzim veya substrat olarak etkinlik gösteren natürel metabolitlerin

analoglarıdır. Antimetabolit ilaçlar, folik asit pürin ve pirimidinlerin yapısal analogu olan ilaçlardır. Bilinen en etkili kemoteröpotik ajanlardan biridir. Bu ajanlar, lösemi, meme gibi çeşitli kanser tedavileri için etkili bir yöntemdir. Antimetabolitler prekürsörlerin sentezinin inhibisyonunu sağlarlar devamında ise DNA veya RNA sentezini inhibe ederek görevini tamamlar. Maksimal sitotoksik etkilerini hücre siklusunun S fazında gösterirler (Lisa, 2015).

Folik asit türevleri: İnsanlarda koryokarsinomunda yer aldığı çeşitli neoplazmalarda kullanılır. Di hidrofolat redüktaz enziminin aktif bölgesine etkin bir şekilde bağlanarak enzimi inhibe eder.

- Metotreksat; lösemi tedavisinde kullanılır.

Pirimidin analogları:

- ❖ Floksuridin; mide-bağırsak kanseri tedavisinde kullanılır.
- ❖ Gemstabin; Pankreas kanseri tedavisinde kullanılır.
- ❖ Sitarabin; lenfomatedavisinde kullanılır.
- ❖ 5-fluorourasil; meme ve kolon kanseri tedavisinde kullanılır.

Pürin analogları:

- Fludarabin; lenf kanseri tedavisinde kullanılır.
- 6-Merkaptopürin (6-MP); lenfositik tedavisinde kullanılmaktadır (Lisa ve Kristine, 2015).

1.3.1.2 Mikrotubul inhibitörleri:

Bu grupta yer alan antineoplastik ilaçlar genellikle Vinca Rosea bitkisinden elde edilmektedir. Mitozun metafaz dönemine yönelik olan ilaçlar mitoz veya metafaz zehirleri olarak adlandırılmaktadır. Mitoz inhibitörleri, etkin taşıma ile hücrelere girip metafazı dolayısıyla hücre bölünmesini durdururlar. Mitotik inhibitörler meme, akciğer kanserleri, miyelom, lösemi ve lenfoma tedavisinde kullanılır (Lisa ve Kristine, 2015).

- Vindesin; lenfoma ve AIDS tedavisinde kullanılır.
- Vinorelbin; akciğer ve göğüs kanseri tedavisinde kullanılır
- Vinkristin; lenfoma ve lösemi tedavisinde kullanılır.
- Vinblastin; lenfoma tedavisinde kullanılır.

1.3.2 Antineoplastik Ajanların Sınıflandırılması

Sitotoksik Ajanlar:

- Alkilleyici inhibitörler
- Mitoz ajanlar (vinka türevleri, kolşisin, taksanlar)
- Antitümör antibiyotikler
- Antimetabolitler
- Topoizomeras inhibitör türevleri
- Platin türevleri
- Protein Kinaz inhibe ajanları

Hormonlar ve Hormon antagonist ajanlar:

- Glukokortikoidler
- Androjenler
- Gonadotropin hormon analog
- Estrojenler
- Estrojen reseptor antagonis
- Antiestrojenler
- Progestinler
- Somatostatin

Kanser tedavisinde kullanılan diğer yöntemler:

- ❖ Radyoterapi (radyoizotoplar
- ❖ İmmünoterapi

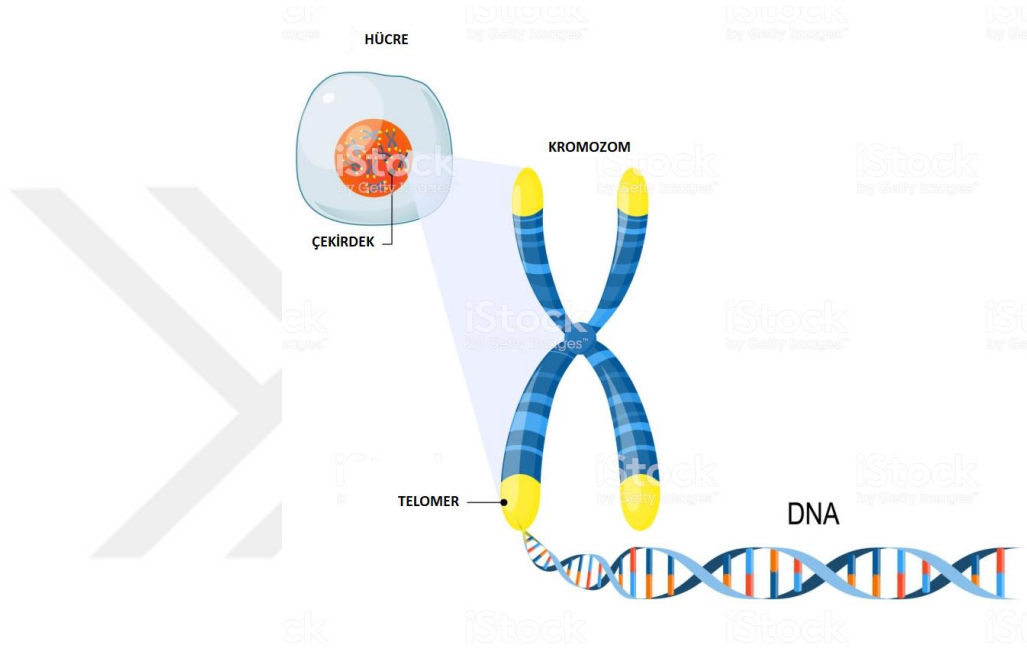
1.4 Telomer ve Telomeras Enzimi

Telomerler, kromozomların içerisinde bulunan DNA ve protein gibi yapıları içeren uç bölgelerdir. Vücutta yer alan farklı kromozomal DNA serilerinden yapısal ve fonksiyon bakımından farklılık gösterir. Telomer sentezinde görevli olan enzim telomer transferaz veya revers transkriptaz olarak bilinmektedir (Atlı, 2002).

İnsan telomerik DNA'sı, çift iplikli bir DNA (5' TTAGGG 3'/3' AATCCC 5') 150-300 nükleotidlik diziyi takip eden, guanince zengin, tek iplikli 3' çıkıntısından oluşur.

Telomerler, iki temel görevi yerine getirmekten sorumludur.

- Kromozom uçlarının replikasyonlarının tamamlanmasına sağlamak.
- Kromozom uçlarının karışmasını ve iç kısımlarla reaksiyona girmesini önlemek.



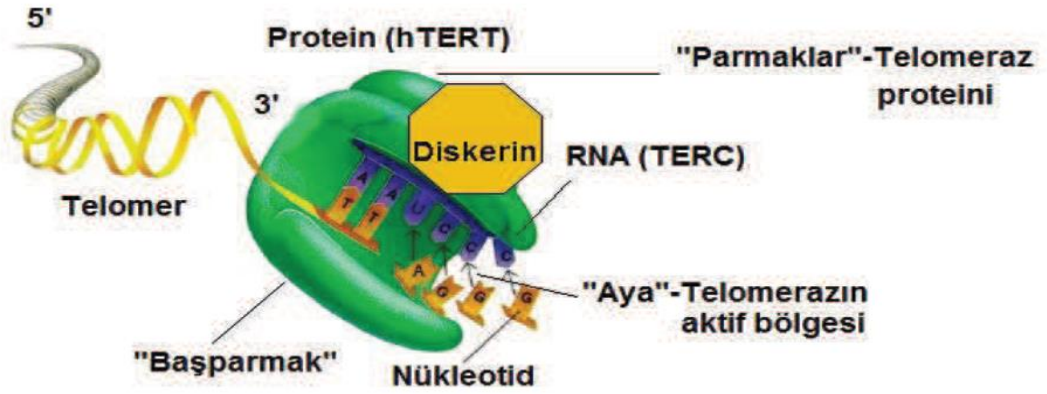
Şekil 1.4 Telomer lokasyonu

Telomeraz yardımıyla gerçekleştirilen telomer yapıları kromozomların terminal bölgesinin bütünlüğünün korunmasında rol almaktadır. Telomerlerin normal kromozom uçlarında bulunmadığı durumlarda kromozomların dayanıksız olduğu gözlemlenmiştir. Telomeraz, kromozomal uçlardaki “TTAGGG” dizisinin sentezinden sorumlu ribonükleoprotein yapıda olan bir polimerazdır. Telomerazın aktivitesi, kromozomların (telomerik DNA) lineer uçlarıyla ilişkilidir. 1930 yılında Barbara McClintock ve Hermann Muller yaptıkları araştırmalar sonucunda kromozom uçlarının telomerler ile korunduğunu belirtmişlerdir (Chuaire, 2006). 1961 yılında ilk kez Leonard Hayflick, telomerlerin kısalması ile hücre yaşlanmasının bağlantılı olduğunu öne sürmüştür (Hayflick, 1961).

Son zamanlarda telomeraz ile kanser ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar hızla yürütülmektedir. Embriyonik hücrelerde aktiflik gösteren enzim, somatik hücrelerde görülmemektedir. Kanser hücrelerinde aktiflik göstermektedir.

Telomeraz 3 ana bileşenden oluşmaktadır.

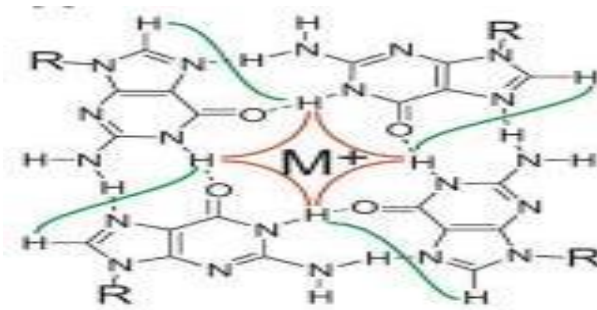
- ❖ TERT (telomeraz ters transkriptaz)
- ❖ TERC (telomeraz RNA komponenti)
- ❖ TERC bağlı protein diskerin



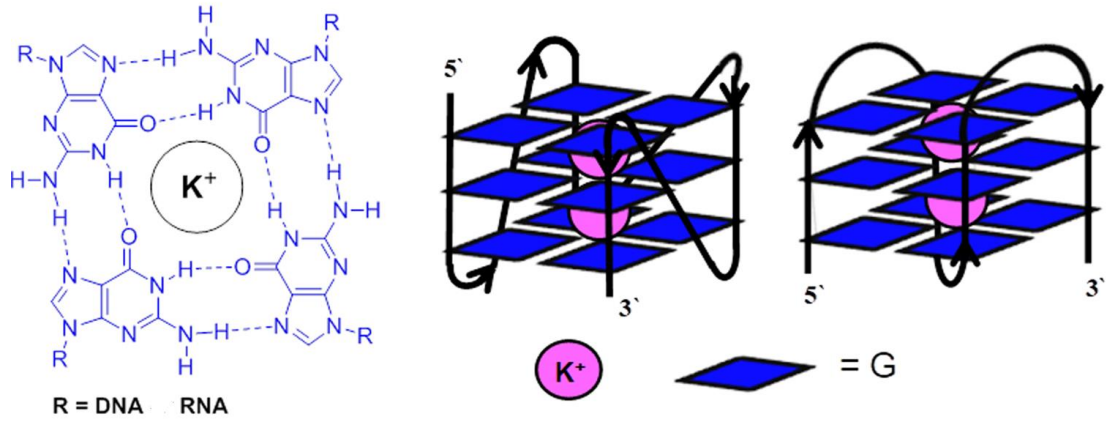
Şekil 1.5 Telomeraz enzim bileşenleri

1.5 Antikanser İlaç Tasarımına Yönelik Hedefler Olarak G-Kuadropoller

DNA G-dörtlüleri, ard arda guanin sekanslarının bir araya gelerek oluşturduğu yapılardır. G-dörtlüleri, Hoogsten hidrojen bağı ile bağlanan dört guanin düzlemsel sıralanmasıyla oluşan DNA'nın ikincil yapısıdır. G-dörtlü yapıdaki guaninler glikozidik bağ etrafında anti veya sin konformasyonlarında bulunurlar.



Şekil 1.6 Guanin bazlarının Hoogsten hidrojen bağı ile bağlanma diyagramı.



Şekil 1.7 G-dörtlü yapılarda paralel ve antiparalel bağlanma.

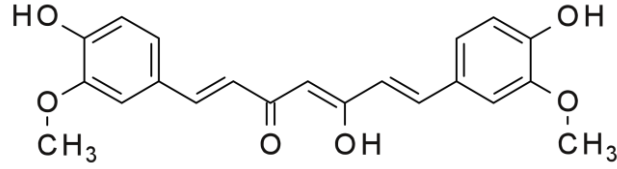
G-dörtlü yapılardaki kararlılık, molekülde sahip olduğu hidrojen bağlarına ve G-dörtlü yapıların metal-ligand kompleks etkileşimiyle sağlanır. Anyonik iskelet ve G-kwadropolun negatif elektrostatik merkezi arasındaki etkileşimler, katyonik ligandların bağlanma afinitesini artırmada rol oynar.

1.5.1 Telomeraz İnhibitörü Olarak Kullanılması Planlanan İlaçlar

Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan birçok molekül G-dörtlüsünün afinitesini artırmak amacıyla sentezlenmektedir. Antikanserojen ajanlar olarak, topoizomerez I ve topoizomerez II enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Topoizomerez enzimi DNA transkripsiyonu ve duplikasyonunda görevlidir. Topoizomerez enzimleri sağlıklı ve kanser hücrelerinde de etkinlik gösterdiği için kanser tedavi sürecinde sağlıklı hücrelerde risk taşımaktadır. Telomeraz enzimi, topoizomerez enziminden farklı olarak kanser hücrelerinde etkinlik gösterir. Birçok somatik hücrede etkinliğinin olmaması, günümüz kanser tedavisinde telomeraz enzim inhibitörlerinin önemini oldukça artırmıştır (Holt ve Shay, 1999).

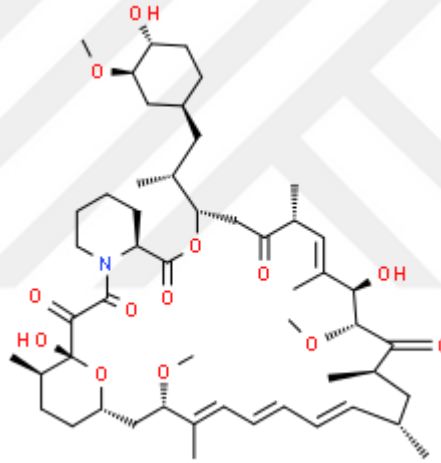
Bu nedenle DNA'nın G-dörtlü yapısı hedeflenerek afinitesi yüksek, sadece kanser hücrelerine etki ederek hücre parçalanması için telomeraz enzim inhibitörleri geliştirilmektedir. G-dörtlü yapılardaki kararlılık azot atomuna bağlı yan grubun bazikliğiyle bağlantılıdır. Telomeraz inhibitörü olarak sentezlenen birçok madde ciddi bir şekilde aktivite göstermektedir. Kullanılan bazı ajanlar; Kurkumin, Rapamisin, İmetelstat, GV1001, BMVC.

- ❖ Kurkumin; birçok kanser çeşitinde (meme, lösemi) telomeraz inhibisyonunu sağlamıştır.



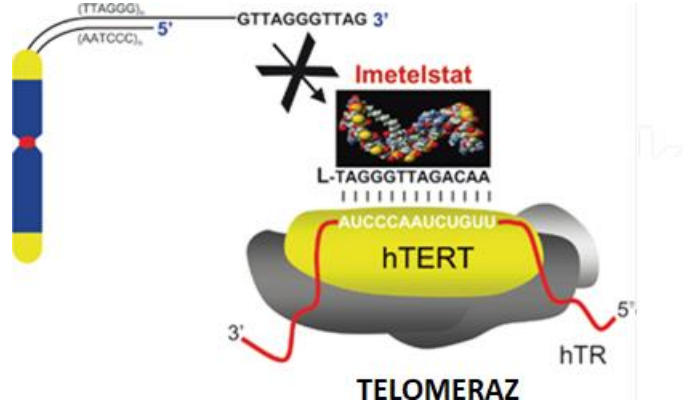
Şekil 1.8 Kurkumin molekül yapısı.

- ❖ Rapamisin; lenf kanseri ve pankreas kanserinde telomeraz aktivitesini inhibi ettiği bildirilmiştir.



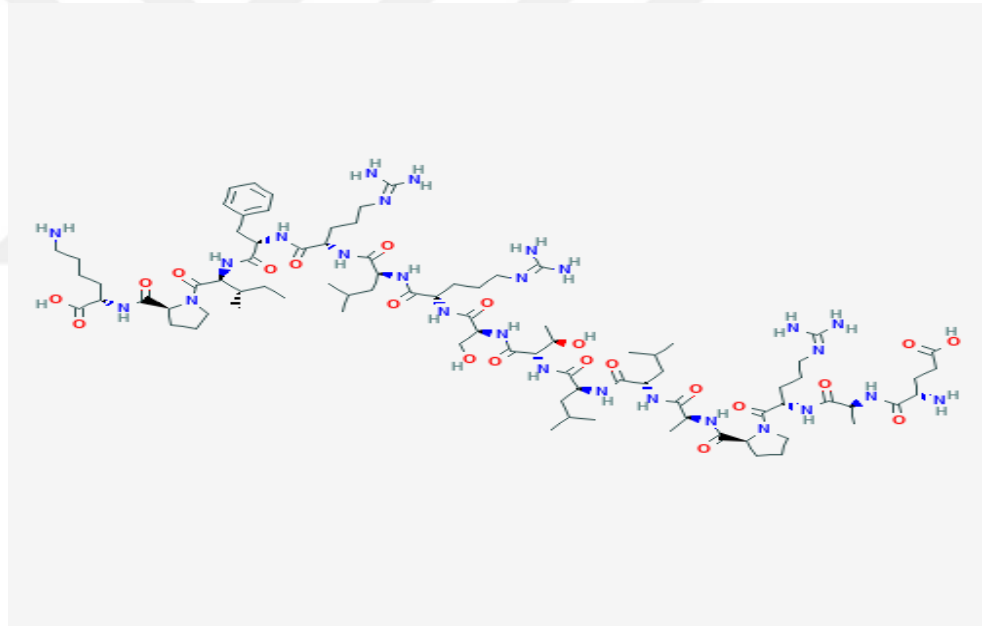
Şekil 1.9 Rapamisin molekül yapısı

- ❖ İmetelstat (GRN163L); klinik denemelerde kullanılan tek ilaç olmakla birlikte telomerazın katalitik bölgesine bağlanarak inhibisyonu sağlar. Lösemi ve prostat kanserinde etkili olduğu bildirilmiştir (Röth, 2010).



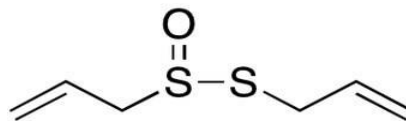
Şekil 1.10 İmetelstat, telomeraz inhibisyonu (Röth, 2010)

- ❖ Tertomotit (GV1001); pankreas kanserinde telomeraz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. GV1001 in klinik çalışmaları devam etmektedir.



Şekil 1.11 GV1001 molekül yapısı

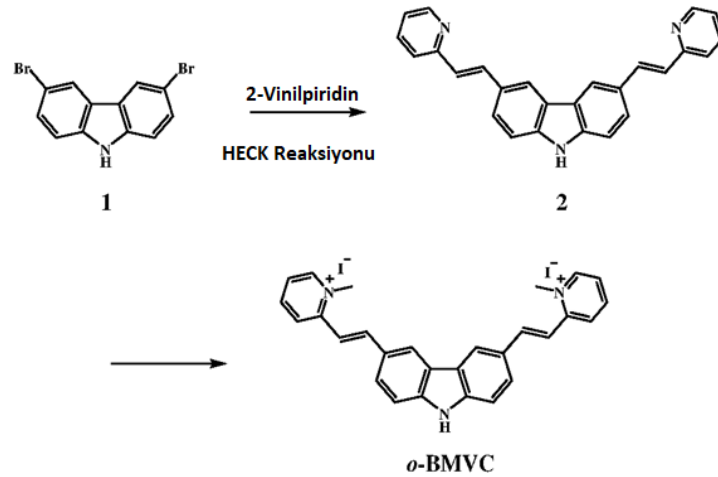
- ❖ Allisin; Mide kanserinde telomeraz enzimi inhibisyonu sağladığı gözlemlenmiştir.



Şekil 1.12 Allisin molekül yapısı

1.6 Karbazol Türevli Bileşiklerin Tümör Tedavisinde Önemi

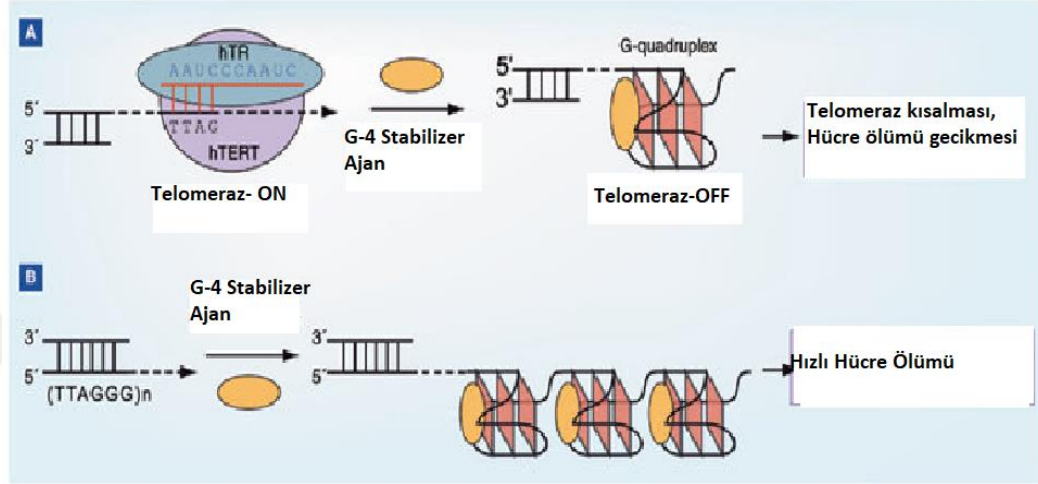
Karbazol, aromatik heterosiklik organik bileşiktir. Beş üyeli azot içeren bir halkanın her iki tarafından bağlanmış iki benzen halkasından oluşan trisiklik yapıya sahiptir. DNA ya bağlanma yeteneğine sahip olan bu yapılar Alzheimer hastalığında da kullanılmaktadır. Huang ve diğerlerinin 2008 yılında yaptığı araştırmada karbazol türevlerinin telomerlerde bulunan G-dörtlü yapılarını tanımlayarak telomerazı inhibe ettiğini göstermiştir. Huang ve diğerleri yaptığı araştırmada, 3,6-bis(1-metil-4-vinilpiridinyum)karbazoldiyodür (BMVC) molekülünü sentezlemiştir, bir çeşit karbazol türevi olan BMVC, DNA G-kuadropol yapısını stabilize etmektedir. Çalışmalar sonucunda G-kuadropol erime sıcaklığında 13°C'lik bir artış ve telomeraz aktivitesi üzerinde etkili bir inhibisyon sağlandı. Kanseri hücrelerinin BMVC ile yapılan tedavisinde (<10 µmol/L) ciddi düzeyde hücre toksisitesine rastlanmamış ve 0.5 µmol/L konsantrasyonla denendiğinde ihmal edilebilir sitotoksik etki yarattığı gösterilmiştir. Ayrıca DNA eşlenmesi etkilenmemiştir; bununla birlikte, BMVC molekülünün tümör aktivitesini baskılayarak, BMVC nin hücresel etkilerinin telomerlerle sınırlandırılmadığını öne sürmüşlerdir (Huang ve diğer., 2008).



Şekil 1.13 BMVC sentez basamağı ve molekül yapısı (Huang ve diğer., 2008)

1.7 Telomeraz İnhibisyonu

Telomerlerde bulunan G-dörtlü yapılar stabilize edilerek telomerazın inhibisyonu sağlanmaktadır.



Şekil 1.14 Telomeraz İnhibisyonu

G-dörtlü ligandları, G-dörtlü yapıyı stabilize ederek telomerazın telomerlere ulaşmasını engellemektedir. Telomeraz inhibisyonunda; hTER veya hTERT'nin transkripsiyonu engellenerek, hTER veya hTERT mRNA'sı yok edilerek ya da hTERT'in sentezi sonrası düzenlenmesi engellenerek, enzim kompleksinin çekirdeğe transferi ya da substratı olan telomerlere bağlanması engellenir (Dikmen, 2006).

Ligandların ortak özelliği, pozitif yükler içeren, birbiriyle kaynaşmış halkalardan oluşan artırılmış poliaromatik yapıda olmalarıdır. Telomeraz inhibitörlerini Dikmen ve diğerleri 2006 yılında gruplara ayırarak belirtmiştir.

1. Telomeraz katalitik alt birimini (hTERT) hedef alanlar
"Dominant" negatif hTERT
hTERT transkripsiyon inhibitörleri
Revers transkriptaz inhibitörleri
"Hammerhead" ribozimler
2. Telomerazın RNA komponentini hedef alan inhibitörler
"Hammerhead" ribozimler
Peptid nükleik asitler (PNA)
Antisense oligonükleotidler
2,5-oligoadenilat antisense oligonükleotidler
2'-ucu modifiye edilmiş RNA analogları
N3'→P5' fosforamidatlar, N3'→P5' tiyofosforamidat oligonükleotidler
3. Telomeraza yönelik immün tedavi
4. Telomeraza yönelik gen tedavisi

Şekil 1.15 Telomeraz İnhibitörleri (Dikmen ve diğer., 2006)

Literatürde potansiyel telomeraz inhibitörü olarak birçok molekül yer almaktadır. Bu yönde yapılan ilk bileşikler Antrakınonlar, akridinler olmuştur. Sonrasında, fluorenonlar, katyonik porfirinler, fenantrolinler, triazinler, siklik oligo-okzasoller telomeraz enziminin inhibisyonunu sağladığı bulunmuştur.

Söz konusu bileşiklerin DNA ile etkileşimi genel olarak enterkalasyon ile açıklanmaktadır. Heteroatomlardan oluşan halkalı bileşikler DNA da bulunan baz çiftleri ile etkileşerek bağlanırlar. Etkileşim sonrasında DNA replikasyon zinciri bozulur ve yeni DNA ların polimerazların etkinliğini değiştirmektedir.

1.8 Literatürde Ajanlar

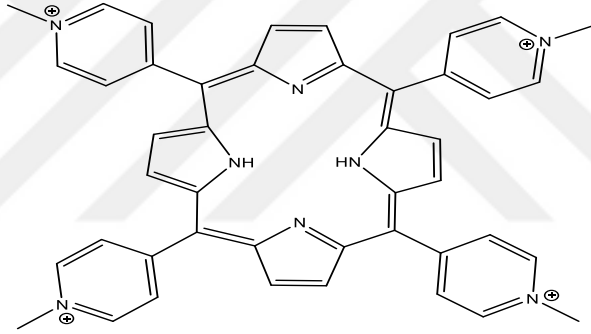
Telomeraz enzim inhibisyonunda günümüze kadar birçok bileşik sentezlenmiştir. Genel olarak gruplandırıldığında; N-metillenmiş ligandlar, protonlanabilir ligandlar, alkaloid bazlı ligandlar, katyonik metallo organik ligandlar, piridin türevleri, etidyumtürevleri, nötral ligandlar yüksek öneme sahiptir.

1.8.1 N-Metillenmiş Ligandlar

N-metillenmiş ligandlar, düşük elektron yoğunluğuna sahip olmakla birlikte katyonik yan zincirlere gerek duymaksızın suda çözünebilir yapıda olmaları ve π -etkileşimi yapabilmesi nedeniyle G-dörtlü yapıyı stabilize etmekte etkilidir (Agarwal ve Maiti, 2010).

N-metillenmiş ligand sınıfı moleküllerinden biri olan TMPyP4, katyonik porfirin halkasından oluşan G-dörtlü yapıya yüksek afinitesi bulunan ve telomeraz enzim aktivitesini önemli ölçüde azaltan bir bileşik olduğu gözlemlenmiştir.

Shi ve diğerlerinin 2001 yılında yaptıkları çalışmada TMPyP4 molekülünün uygun şartlarda 1-25 μ M tümör hücresi ile etkileşmesi ile telomerlerde kısalma gözlenmesi ve hücre apoptosizini uyardığı sonucuna varmışlardır (Shi, 2001).



Şekil 1.16 TMPyP4 molekül yapısı (Shi, 2001)

1.8.2 Protonlanabilir Zincire Sahip Ligandlar

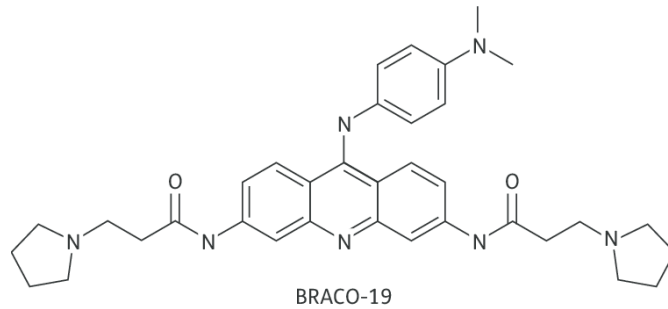
Protonlanabilir ligandlar, hidrofobik merkezden uzakta bulunan yüklerle amin grupları ile birlikte protonlanan yan zincir oluşturan moleküllerdir. Bu alanda yapılan çalışmalarda bisamidoantrakinon bileşiğinin telomer inhibitörü görevi yaptığı bulunmuştur. G-kuadrupleks yapısı ile yüksek afiniteye sahip olmasıyla birlikte G-kuadropolu inhibe ettiği açıklanmıştır. (Sun ve diğer., 1997). Seçiciliği artırmak amacıyla bu sınıf ligandlarda birçok modifikasyonlar yapılmıştır. Niedle ve diğerleri antrakinondan fluorenona (Perry ve diğer., 1999), akradona ve akridin ligandlarının modifikasyonlarını geliştirmiştir.

Perry ve diğerlerinin 1998 de yaptığı çalışmada, 1,4 ve 2,6-diamidoantrakinon türevlerini hazırladı çeşitli aktivite araştırmalarını sonucunda piperidin ile sübstitüe edilen bileşiklerin inhibisyon yeteneklerinin daha kuvvetli olduğunu ortaya koymuştur (Perry ve diğer., 1998).

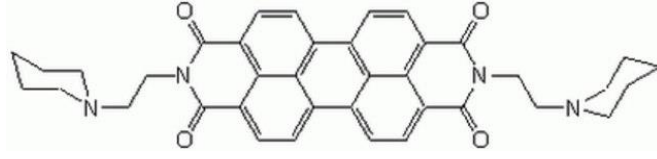
Bu alanda yapılan farklı bir çalışmada ise temel etkileşimler (π -istiflenme etkileşimleri, elektrostatik etkileşimler) göz önüne alınarak BRACO19 ligandı sentezlenmiştir. BRACO19, trisübstitüe akridin türevi olmakla birlikte telomeraz inhibitörü olarak bilinmektedir. Kanseri hücreleri çoğalmasını (proliferasyon) inhibe ettiği Taetz ve diğerlerinin 2006 yılındaki çalışmasıyla kanıtlanmıştır (Taetz, 2006).

Martins ve diğerlerinin 2007 de yaptığı çalışmada BRACO19 molekülünün modifikasyonuna yer verilmiştir. BRACO19 ligandının hücre içerisine alınması problemini çözmek amacıyla 9-amino sübstitüenti anilin değiştirilerek diflorobenzilamin grubu bağlanmıştır. BRACO19 ligandının telomer DNA ya bağlanma şeklini 2:1 olarak Fu ve Keppler 2009 yılındaki araştırmalarında ortaya koymuştur (Fu, 2009).

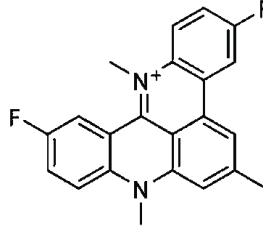
Bu ligand alanında yapılan bir diğer araştırma ise 1998 yılında Fedoroff ve Salazar tarafından gerçekleştirilmiştir. PIPER adını verdikleri bileşiğin telomerazı orta düzeyde inhibe ettiği kanısına varmışlardır. Çalışmaların devamında ise PIPER bileşiğinin pH 7.0-8.5 de G-kuadrupeks seçiciliğinin 42 kat olduğu bulunmuştur. (Kern ve diğer., 2002). Pentasiklik akridin türevi olan RHPS4 bileşiği telomer uçlarındaki G-kuadropol yapısını hedefleyen bir ligandır. İn vitro ve in vivo deneyleri sonucunda RHPS4 ligandının potansiyel kanser tedavisinde uygulanabilirliği açıklanmıştır (Kelland, 2007).



Şekil 1.17 BRACO19 molekül yapısı (Kelland, 2007)



Şekil 1.18 PIPER molekül yapısı (Kern ve diğer.,2002)



Şekil 1.19 RHPS4 molekül yapısı (Kelland, 2007)

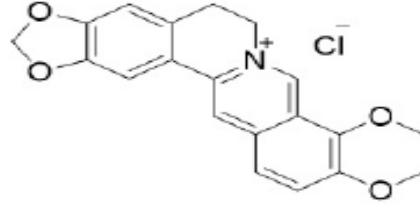
1.8.3 Alkaloid Ligandlar

Alkaloid bazlı ligandlar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Kansere tedavisinde telomerase inhibitörü olarak kullanılan ligandlara örnek olarak; kindolin, indigotin, berberin türevleri verilebilir. Neidle ve diğerlerinin 2000 yılında yaptıkları araştırmada 2,10-disubstitüe edilmiş kinolin türevinin telomerase enziminin inhibisyonunu sağlamanın yanı sıra kabul edilebilir derecede sitotoksik etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarda 2,7-disubstitüe edilmiş türevlerin daha düşük dozajda 2,10 türevlerinden daha fazla aktiviteye sahip olduğu açıklanmıştır (Caprio ve diğer., 2000).

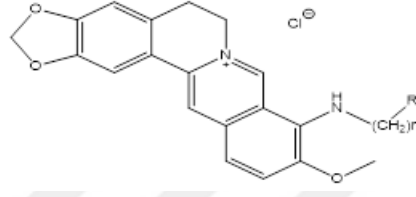
İsaindigoton türevleri, isatis indigo bitkisinden izole edilmiştir. Tan ve diğerlerinin 2009 yılında yaptıkları çalışmada isaindigoton ligandındaki reaktif halkaların g-dörtlü yapısı ile bağlanmasının mümkün olduğunu belirtmiştir. G-dörtlü yapısı ile 4:1 oranda bağlanma göstermesi yanı sıra 7,8 µmol dozajında telomerase aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Vy Thi Le ve diğer., 2012).

Berberin türevleri yapılan araştırmalar sonucunda zayıf telomerase inhibitörü olarak bildirilmesine karşın berberin türevlerinin modifikasyonu sonucu telomerase inhibisyon aktivitesi önemli ölçüde artırılmıştır. 9-N-süstitüeli türevlerinin c-myc'nin promotör bölgesindeki G-kuadrupol DNA ile etkileşimi incelenmiştir. 9 konumundan süstitüe edilmiş berberin türevleri amino grubu ve yan gruplar

sayesinde G-kuadrupola bağlanma afinitesinin önemli düzeyde arttığı araştırmalar sonucu ortaya konulmuştur (Franceschin ve diğer., 2006).



Şekil 1.20 Berberin molekül yapısı (Franceschin, 2006)



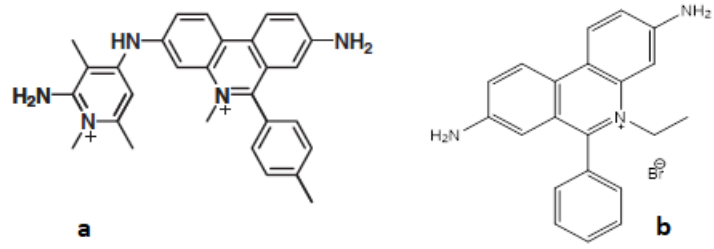
Şekil 1.21 9-N süstitüe berberin türevi molekül yapısı (Franceschin, 2006)

1.8.4 Etidyum Türevli Ligandlar

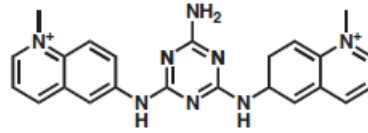
Mergny ve diğerleri 2001 yılında yaptıkları araştırmada etidyum türevlerinin G-kuadrupteks kararlılığı ve telomeraz enzim inhibisyonu sağlamasının haricinde dubleks DNA ya karşı da seçicilik gösterdiğini sonucuna varmışlardır. Etidyum bromür ligandının yüksek toksisiteye sahip olması ve mutajenik etki yaratmasından dolayı araştırmacılar yeni, güvenli triazin türevlerine yönelmiştir. Triazin ligand serilerinden biri olan 12459 numaralı ligandın G-kuadrupteks seçici stabilizasyon gösterdiği ve telomeraz aktivitesini kuvvetli bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Sonrasında triazin türevlerine yapısal olarak benzeyen piridodikarboksiamidler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu ligandlar hücrenin kontrolsüz büyümesini engellemekle birlikte apoptosisizinde gerçekleştirmektedir (Pennarun ve diğer., 2005).

Piridodikarboksiamid ligand serisi genişletilerek fenantrolin türevleri elde edilmiştir. Fenantrolin-DC molekülü G-kuartet yapı ile mükemmel geometrik eşleşmesinin yanı sıra imetelstat ligandından daha çok seçicilik gösterdiği bulunmuştur (Delemos ve diğer., 2007).

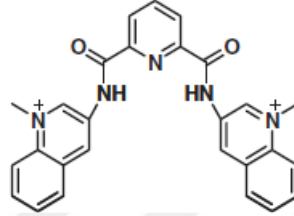
Ligandların katyonik ve yüksek oranda polarize olması G-kuadruptekse bağlanmasında büyük bir avantaj sağlamaktadır (Evans ve Mendez, 2007).



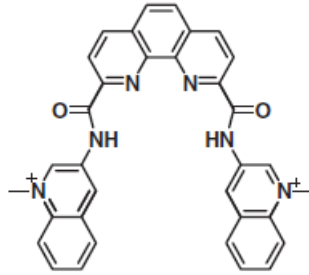
Şekil 1.22 a) Etidyum türevleri yapısı b) Etidyum bromür yapısı



Şekil 1.23 Triazin bazlı 12459 ligandı molekül yapısı (Pennarun, 2005)



Şekil 1.24 Piridodikarboksiamid (PDC) molekül yapısı (Delemos ve diğer., 2007)



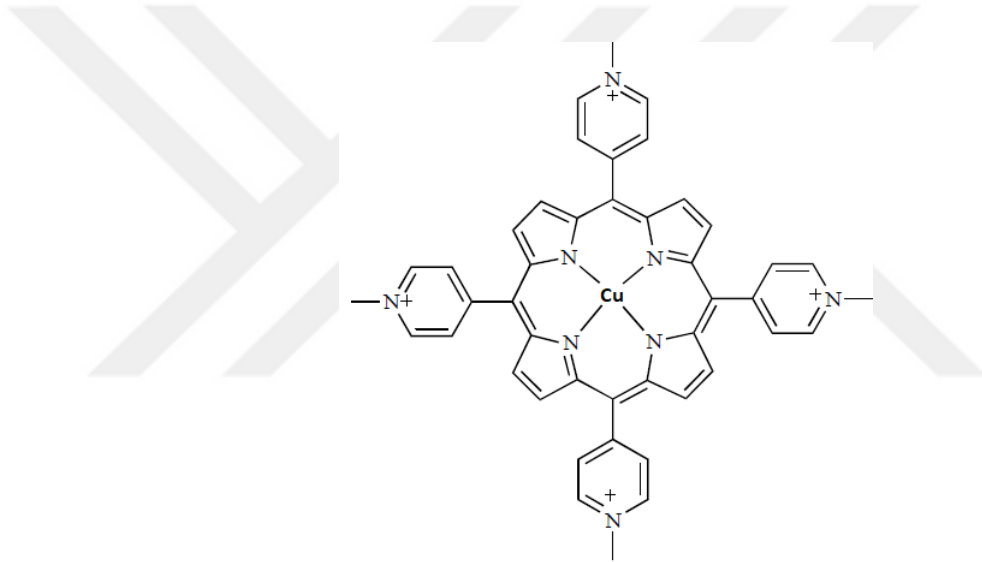
Şekil 1.25 Fenantrolin türevi (PhenDC₃) molekül yapısı (Delemos ve diğer., 2007)

1.8.5 Metallorganik Kompleks Ligandlar

G-kuadrupleks yapıları yüksek π -etkileşimine sahiptir. Diğer nükleik asitlerde de olduğu gibi yapısal olarak yüksek negatif yük taşıdığından dolayı katyonik ligandlar oldukça kuvvetli bağlanır. Neidle ve diğerlerinin 2006 yılında yaptığı araştırmalar sonucunda metal-organik komplekslerinin mükemmel bir kuadrupleks stabilizörü olduğunu göstermişlerdir (Neidle ve diğer., 2006).

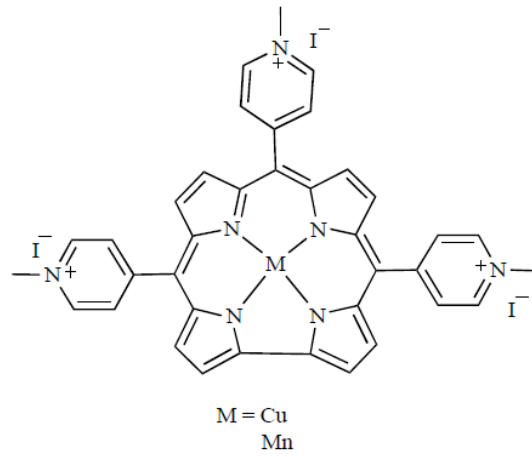
Heteroaromatik ligandlar ile metallerin kare düzlemsel geometride koordine edilmesiyle sentezlenen ligandların klasik DNA bağlayıcı ligandlara göre daha seçici olduğu bulunmuştur. Metal komplekslerin diğer bir avantajı ise elektron çekici özelliklerinden dolayı ligand üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmayı sağlamasının yanı sıra güçlü π - π etkileşimi sağlar (Arnall ve diğer., 2008).

Bu ligand sınıfında sentezlenen moleküllerden ilki TMPyP4 olmakla birlikte çeşitli metallerle oluşturduğu koordinasyon bileşiklerinin telomeraz enzim aktivitesi üzerindeki etkileride araştırılmıştır. TMPyP4 ligandının çeşitli metallerle modifikasyon yapıp aktivitesi kontrol edildiğinde en iyi G-kuadrupleks seçiciliğin Mn (mangan) kompleksinde olduğu bulunmuştur (Prince ve diğer., 1993).



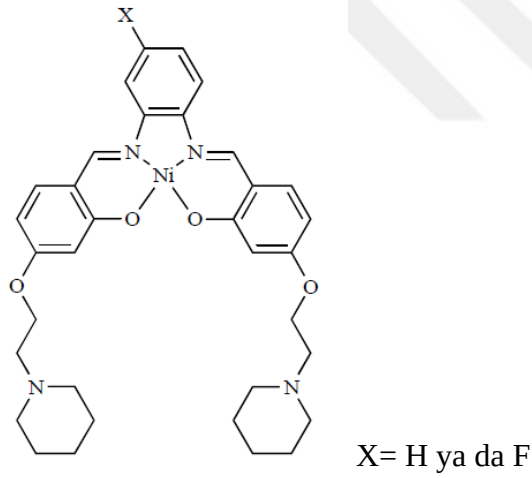
Şekil 1.26 Cu-TMPyP4 kompleks yapısı (Fu ve diğer., 2008)

Koroller, tetrapirolik makrosiklik bileşiklerdir. Zhou ve diğerlerinin 2007 yılında yaptığı araştırmalarda bazı katyonik korollerin telomeraz aktivitesini inhibe ettiğini bildirmiştir. Yüksek oksidasyon seviyelerine sahip metallerle (Cu(III)), (Mn(III)) elde edilen korol ligandları mükemmel düzeyde g-kuadrupleks yapısındaki c-MYC'nin stabilitesini sağladığı açıklanmıştır (Fu ve diğer., 2008).



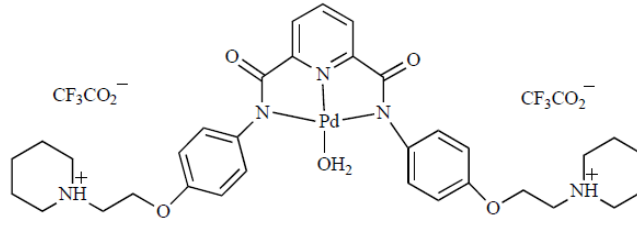
Şekil 1.27 Metal-korol kompleks yapısı (Fu ve diğer 2008)

Nikel(II)-Salphen komplekslerinin delokalize π -etkileşimi ile kuadrupleks yapısına kuvvetli bir şekilde bağlanıp G-dörtlü yapıyı stabilize ettiği ve seçiciliğinin 50 kat fazla olduğu Neidle ve Vilar grupları tarafından rapor edilmiştir (Vilar ve diğer., 2008).



Şekil 1.28 Nikel(II)-Salphen kompleksi yapısı (Vilar ve diğer., 2008)

Vilar ve diğerlerinin 2008 yılında araştırmalarda disüstitüe piridin ligandının paladyum metali ile kompleks oluşturması sonucu g-kuadrupleks kararlılığı sağladığını bulmuşlardır. 1 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyonunda yapılan çalışmada kabul edilebilir düzeyde sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Vilar ve diğer., 2008).

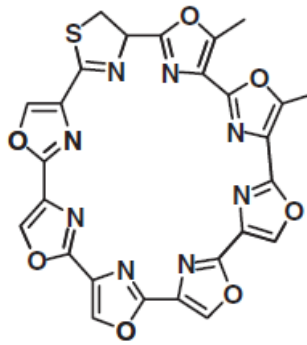


Şekil 1.29 Paladyum(II)-bis-karboksiamidopiridin kompleksi yapısı (Vilar ve diğer., 2008)

1.8.6 Nötral Ligandlar

Bu ligand sınıfında pek çok bileşik olmamakla birlikte grubunun en güçlü ligandı *Streptomyces anulatus* bakterisinden izole edilen telomestatin bileşiğidir. Güçlü bir telomeraz inhibitörü olan telomestatin diğer g-kuadrupleks stabilizör ligandlardan 70 kat daha yüksek seçiciliğe sahiptir (Arora ve Maiti, 2010).

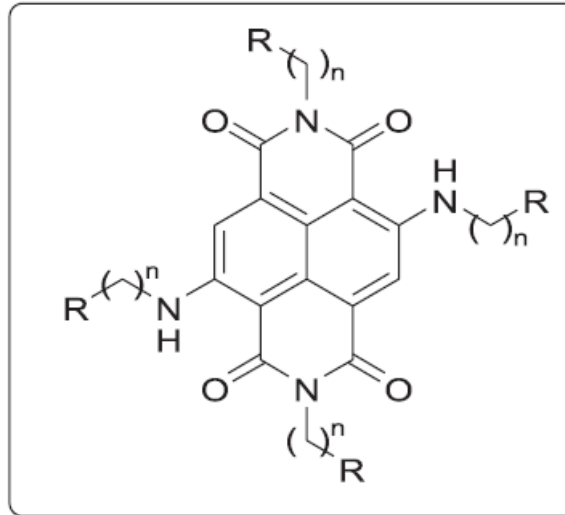
Telomerlerin konformasyonunu ve uzunluğunu değiştirerek, telomerlerle ilgili proteinlerin telomerlerden ayrılmasını ve telomeraz-pozitif hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, telomestatinin iki büyük dezavantajı, elde edilmesi zor olduğu ve suda çözünürlüğü zayıf olduğu yönündedir. Telomestatinin tam sentezi oldukça karmaşık gözükmektedir (Arora, Kumar, Agarwal ve Maiti, 2010).



Şekil 1.30 Telomestatin molekül yapısı (Arora ve diğer., 2010)

1.9 Literatürde Diğer Yaklaşımlar

Hampel ve diğerlerinin 2012 yılında yaptığı çalışmada tetra sübstitüe naftalen diimid türevlerinin güçlü G-kuadrupleks stabilizörü olduğu açıklanmıştır. Bu ligandlardan biri olan BMSG-SH-3, pankreas kanserinde aktivite göstermiştir. Yapılan araştırmada DNA hasarını ve hücre yaşlanmasının azaltılmasının yanı sıra protein sentezini de inhibe ettiği bulunmuştur. Daha sonrasında bu bileşik çeşitli modifikasyonlarla seçiciliği yüksek molekül haline getirilmiştir. Dimetilamin ve pirolidin ile yeniden türevlendirilmiş ligandların FRET erime noktası analiziyle G-kuadrupleks seçiciliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Sonya, Hampel, Antonella, 2012).



BMSG-SH-3: $n = 5$, $R = \text{N-Metilpiperazin}$

BMSG-SH-4: $n = 3$, $R = \text{Dimetilamin}$

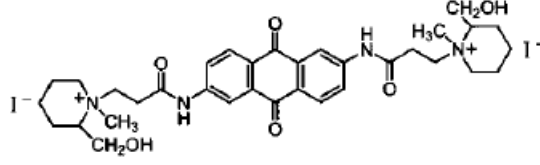
BMSG-SH-5: $n = 3$, $R = \text{Pirolidin}$

Şekil 1.31 BMSG-SH ligand türevleri (Hampel ve diğer., 2012)

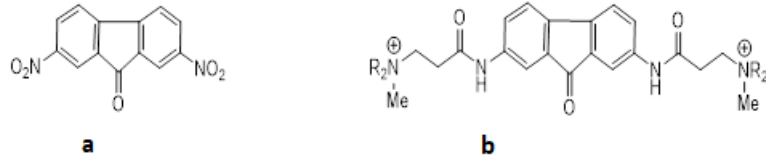
Rapor edilmiş antrakinon türevi BSU-1051 bu bileşik grubunda kullanılan ilk türevlerden biri olmakla birlikte telomeraz aktivitesini IC_{50} : $23\mu\text{M}$ konsantrasyonunda inhibi ettiği bulunmuştur (Sun ve diğer., 1997).

Daha sonrasında antrakinon türevi 2-7 konumundan sübstitüe edildiğinde sitotoksitesinin önemli ölçüde azaldığı (10 kata kadar) ve daha düşük konsantrasyonda aktivite gösterdiği bildirilmiştir. 2,7-dinitrofluorenondan başlayarak

elde edilen amidofluorenon türevi IC_{50} : 8 μ M ve 12 μ M aralığında telomeraz inhibisyonu gerçekleştirmiştir.



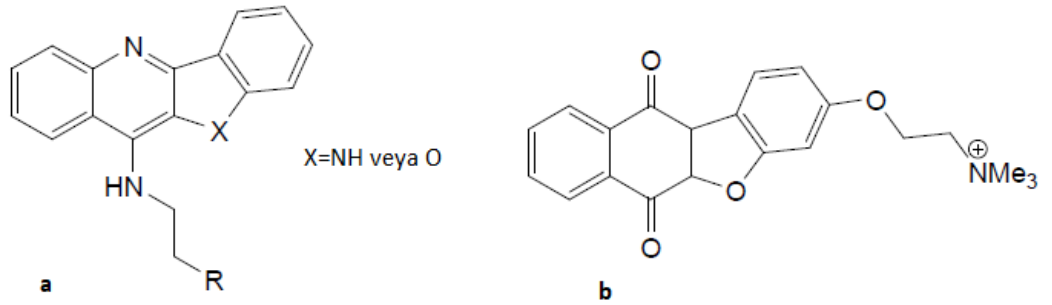
Şekil 1.32 BSU-1051 molekülü (Sun ve diğer., 1997)



Şekil 1.33 a) Dinitrofluorenön türevi b) diamidofluorenön türevi (Sun ve diğer., 1997)

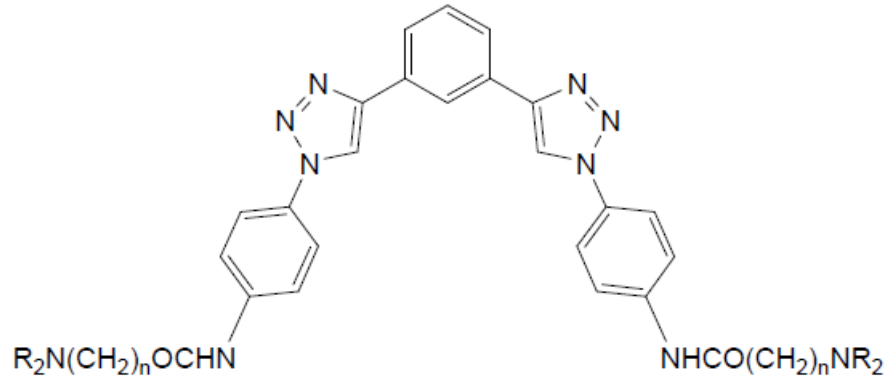
Kinolin türevleri telomeraz inhibisyonunda önemli rol almakla birlikte kinolin molekül yapısına benzerlik gösteren furan türevleride telomeraz inhibitörü olarak bilinmektedir. 11 konumundan sübstitüe edilmiş kinolin türevleri c-MYC yapısını stabilize etmesinin yanında telomeraz aktivitesini mükemmel bir şekilde inhibe ettiği ve bunu IC_{50} 0,44 ve 12,3 μ M arasında gerçekletirdiği bildirilmiştir (Zhou ve diğer., 2008).

Farklı bir çalışma ise bu ligand sınıfında sentezlenen 8-[2-(trimetilamonyum)etoksi]benzo[b]nafta[2,3-d]furan bileşiği pozitif yüklü amonyum koluna sahip olmasıyla birlikte G-dörtlü yapıyla etkileşime girerek telomeraz aktivitesini IC_{50} 7 μ M de konsantrasyonunda inhibe etmiştir (Perry ve diğer., 1999).



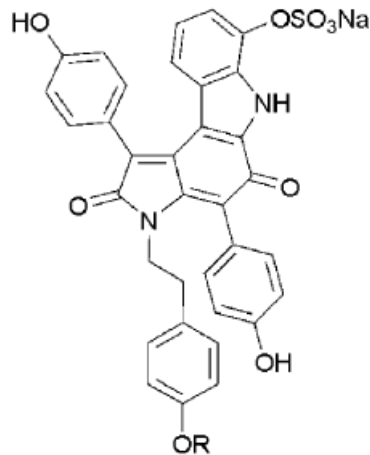
Şekil 1.34 a) 11-Sübstitüe kinolin türevi b) Benzo furan türevi (Perry ve diğer., 1999)

Stephen Neidle ve diğerlerinin 2006 yılında yaptığı araştırmalarda bistriazol ligandlarının G-kuadrupleks yapısını stabilize FRET analizleri ile açıklamıştır. BRACO-19 bileşiği ile karşılaştırıldığında hücre sıcaklığı artırma konusunda farkın çok az olduğunu ancak G-kuadrupleks yapısı için seçiciliğin oldukça fazla olduğu belirtilmiştir. FRET analiz çalışmaları ile bistriazol ligandlarının IC₅₀ değerleri 13 ve 24 µM arasında olduğu gözlemlenmiştir (Neidle, 2006).



Şekil 1.35 Bistriazole türevi ligandlar (Neidle, 2006)

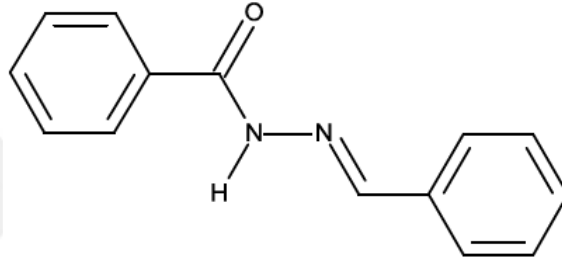
Pirolkarbazol türevlerinin, telomeraz inhibitörü olarak kullanma düşüncesi ilk olarak Warabi ve diğerlerinin 2003 yılındaki çalışmaları sonucunda bulunmuştur. İlk olarak Dictyodendrillidae den izole edilen pirolkarbazol türevleri 50 µM konsantrasyonda telomeraz aktivitesini %100 oranında inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Warabi, 2003).



Şekil 1.36 Diktiyodendrin türevleri (Warabi, 2003)

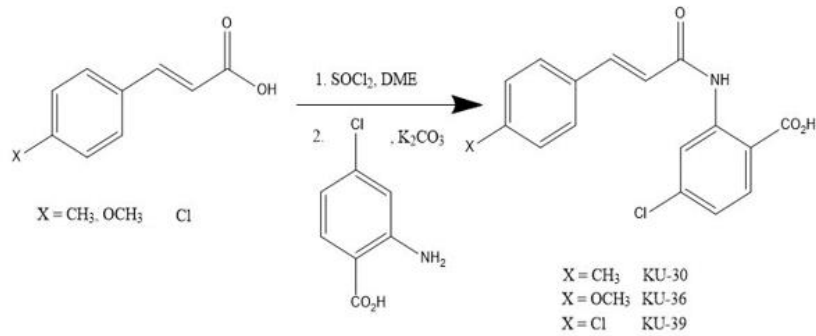
Tian ve diğerlerinin 2010 yılında yaptığı çalışmada fonksiyonel amid (-NHCO-) veya azometin (-C=N-) gruplar barındıran ligandların telomeraz enzimin alt grubu olan hTERT aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir (Tian, 2010).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda benziliden hidrazon türevlerinin antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur. 2015 yılında Alam'ın yaptığı araştırmada benziliden hidrazon türevinin telomerazın aktif merkeziyle hidrofobik, elektrostatik, Van der Waal's etkileşimi yaptığını belirtmiştir. Sitotoksik çalışmalarda etkisinin kabul edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir (Alam ve diğer., 2015).



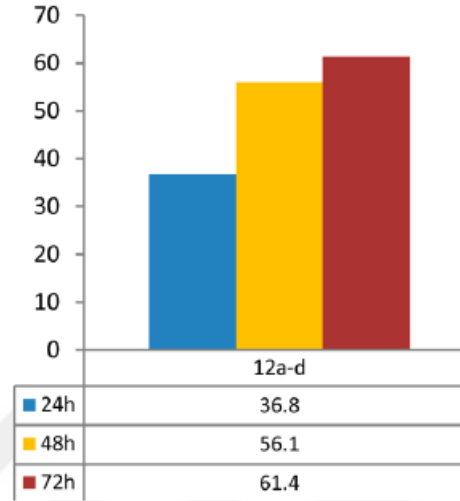
Şekil 1.37 Benziliden hidrazon türevi molekül yapısı (Alam ve diğer., 2015)

2019 yılında sinnamik-antranilik türevlerinin efektif telomeraz inhibitörü olduğu bulunmuştur. 4-kloroantranilik asit ve 4-klorosinamik asitten yola çıkarak elde edilen ligand farklı şekilde modifiye edilmiş ve aktivitelerine bakılmış en iyi sonucu N-(4-klorosinamoyil)-4-kloroantranilik asit (KU-39) türevinin verdiği belirtilmiştir (Sridhar ve diğer., 2019).

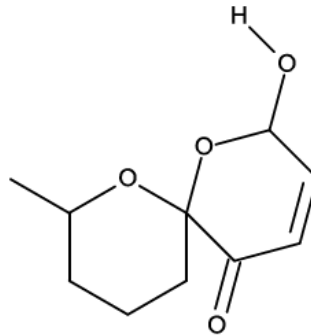


Şekil 1.38 sinnamik-antranilik türevlerinin sentezi (Sridhar, 2019)

Fuggetta ve diğerlerinin 2016 yılında yaptığı çalışmada ise spiroketal türevlerinin potansiyel telomeraz inhibisyonu gerçekleştireceği yönünde olup hekzalakton bileşiğinden yola çıkarak sentezledikleri ligandın in vitro testlerinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Fuggetta ve diğer., 2016).



Şekil 1.39 Spiroketal türevinin tümör inhibisyon yüzdesi (Fuggetta ve diğer., 2016)



Şekil 1.40 Spiroketal molekül yapısı

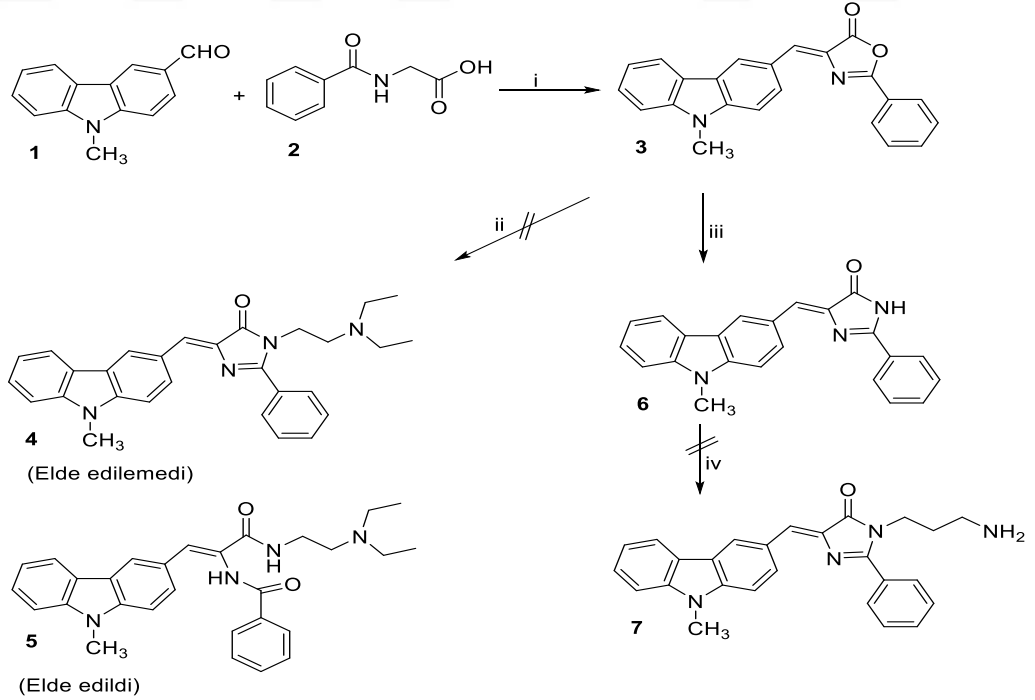
BÖLÜM İKİ

MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Sentez Planları

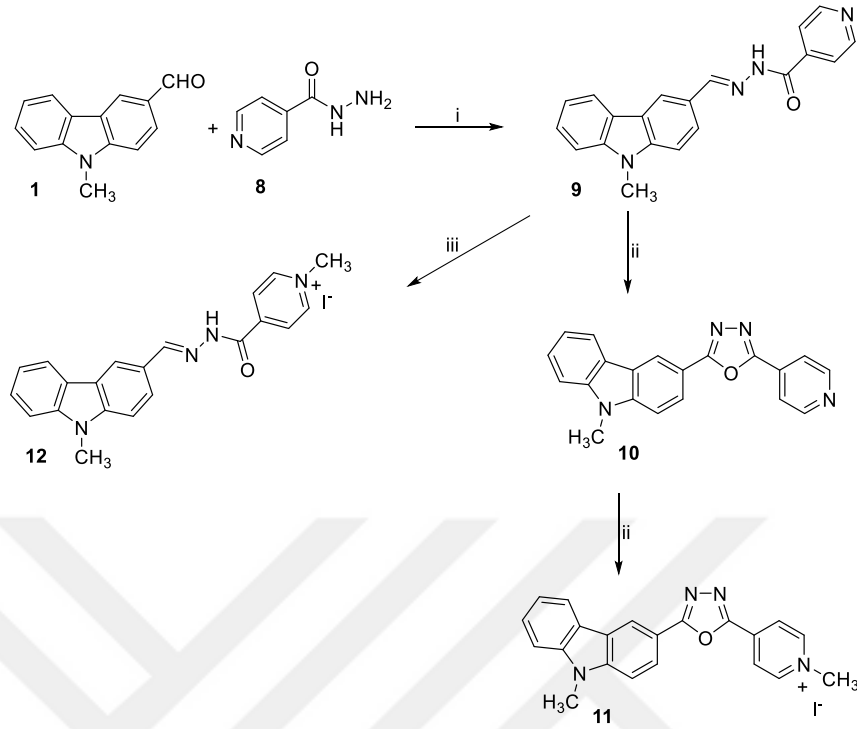
Sentez çalışmasında ilk olarak karbazol aldehit **1** bileşiği ve benzoil glisin **2** bileşiğinden yola çıkarak **3** numaralı karbazol feniloksazon bileşiği elde edildi. Moleküldeki elektron yoğunluğunu azaltıp telomeraz afinitesini artırmak amacıyla tek basamakta **4** numaralı dietilamino karbazol fenilimidazon türevi elde edilmek istendi ancak imidazon halkasının açık olduğu yapı elde edildi. Tekrarlanan sentez planında **3** numaralı karbazol feniloksazon bileşiğinden yola çıkarak **6** numaralı karbazol fenilimidazon türevi elde edildi. Daha sonra imidazon halkasına potansiyel telomeraz inhibitörü olabilecek yan zincir olarak 3-aminopropil grubu olan **7** numaralı bileşik elde edilmek istendi ancak başarılı olunmadı.

2.1.1 Sentez Planı 1



Şekil 2.1: Plan 1 reaktif ve koşullar i) NaOAc, Ac₂O, 80°C, karıştırma, 4 saat; ii) NNdietyl etanamin, AcOH, NaOAc, reflaks, 12 saat; iii) Etanol, NH₃, K₂CO₃, reflaks, 3 saat; iv) asetonitril, K₂CO₃, aminoalkilhalojenür, reflaks, 6 saat.

2.1.2 Sentez Planı 2



Şekil 2.2 Plan 2 Reaktif ve Şartlar: i) Etanol, reflaks, 12 saat; ii) KMnO_4 , aseton, reflaks, 6 saat; iii) DMF, metil iyodür, karıştırma, 6 saat.

Sentez planı 2 de ise **1** numaralı karbazol aldehit türevi ve **8** numaralı piridin-4-karbohidrazit bileşiğinden yola çıkarak **9** numaralı karbazol izonikotinhidrazit türevi elde edildi. Daha sonra potansiyel telomeraz inhibitörü olarak görev yapabilmesi için molekülde azot atomu üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmak ve telomeraz aktif merkezine yüksek seçicilik göstermesi amacıyla metillenerek tuzu oluşturuldu. Sonrasında **9** numaralı karbazol izonikotinhidrazit bileşiğinden yola çıkarak **10** numaralı karbazol piridinoksadiazol bileşiği elde edildi. Aynı şekilde azot atomu üzerindeki elektron yoğunluğu azaltmak için metillenerek **11** numaralı bileşik elde edildi.

2.2 Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

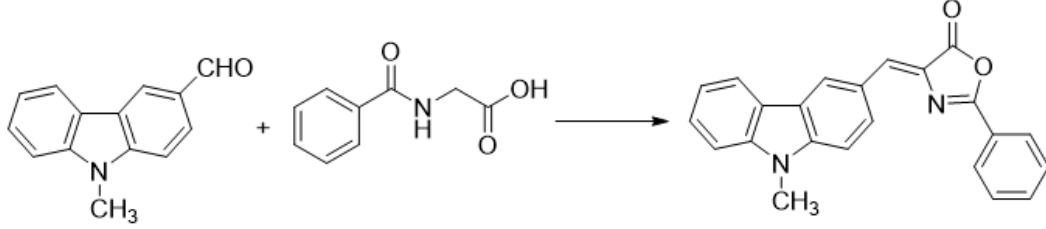
Tez çalışmasında kullanılan çözücü ve kimyasallar Merck, Fluka şirketlerinden alınmıştır. Kromatografi çalışmalarında silika jel 60 mesh F₂₅₄ kolon kromatografisinde ise 70-230 mesh silika kullanılmıştır.

FT-IR analizinde PERKINELMER FTIR (spectrum BX-II) cihazı kullanılmıştır. ¹H-NMR analizi ise yüksek çözünürlüklü(high resolution) Bruker WH-400 NMR ile gerçekleştirilmiştir.



2.3 Deneysel Bölüm

2.3.1 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon Bileşiğinin Sentezi

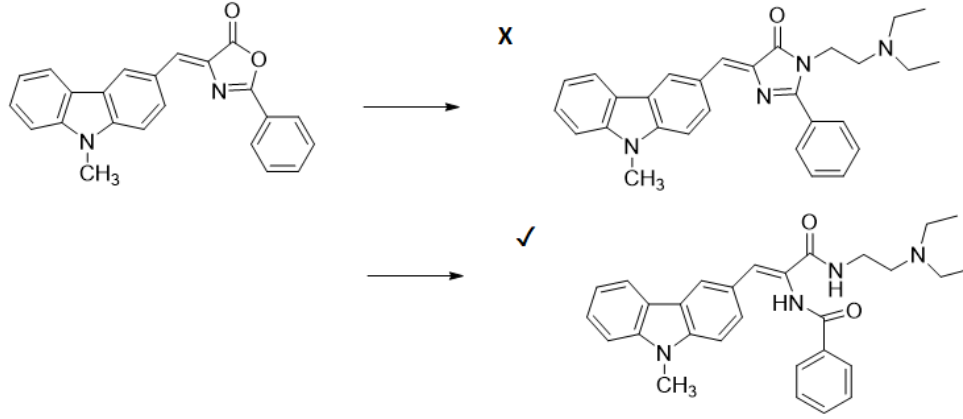


Şekil 2.3 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon sentezi

9- metil-9H- karbazol- 3-karbaldehit (2.5 g, 11,96 mmol) bileşiğine öncelikle eşdeğer mol (1,62 g 11.96 mmol) NaOAc ve (2,14 g 11,96 mmol) benzoil glisin eklendi daha sonrasında 5 ml ($\approx$ 50 mmol) Ac_2O eklenerek sıcaklık $80\text{ }^{\circ}C$ geçmeyecek şekilde 4 saat karıştırıldı. Geçen süre sonunda elde edilen bileşik etanolden kristallendirildi (Díaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002).

Verim: 3.58 g (%85)

2.3.2 2-dietilaminoetil- 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşğinin Sentezi

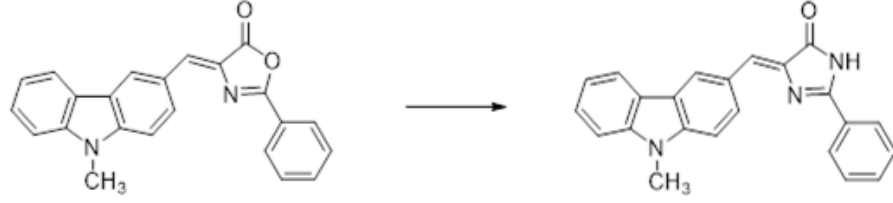


Şekil 2.4 2-dietilaminoetil-9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentezi

Karbazol feniloksazolon bileşği (1,12 g, 2,48 mmol) eşdeğ er mol NaOAc 2,48 mmol ($\approx 0,21$ g) ve 1,2 katı (2,98 mmol $\approx 0,42$ ml) N,N-Dietiletilendiamin 100 mL balona alınıp üzerine 10 ml (174 mmol) glasiyal asetik asit eklenerek geri soğutucu altında 12 saat süreyle reflaks edildi. Oda sıcaklığına getirildikten sonra reaksiyon karışımı kloroform ile seyreltilerek (200 ml) %10 HCl ve Na₂CO₃ ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz kısmı MgSO₄ ile kurutularak evaporatörde çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen bileşğ in FTIR analizine bakıldığında bileşğ in 3-(2-dietilamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid olduğı gözlemlendi.

Verim: 0.49 g (% 43)

2.3.3 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının Sentezi

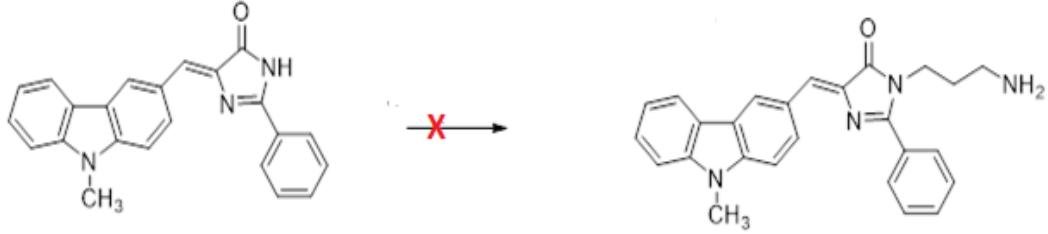


Şekil 2.5 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentezi

Karbazol feniloksazolon türevinden 1 g alınarak ($\approx 2,84$ mmol) üzerine eşdeğer mol etanol ($2,84$ mmol $\approx 0,2$ ml) ve $0,5$ ml NH_3 (25 mmol) eklenerek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra üzerine $0,40$ g ($2,84$ mmol) K_2CO_3 eklenerek 3 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon sonunda elde edilen bileşik oda sıcaklığına getirilerek HCl ile asitlendirildi. Son olarak oluşan ürün etanolle yıkanarak vakumlu süzme düzeneği ile süzüldü.

Verim: 0.53 g (% 61)

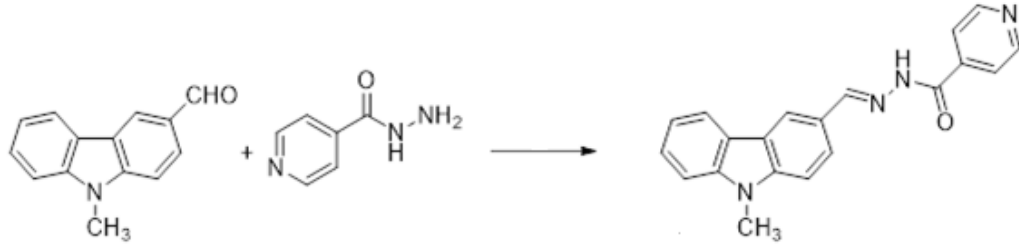
2.3.4 3-aminopropil - 9-metil - 9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşğinin Sentezi



Şekil 2.6 3-aminopropil-9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on sentez şeması

İmidazolon türevine (0,21g, 0,59 mmol) 10 ml asetonitril bileşği eklenerek oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldıktan sonra 0,4 g, (2,89 mmol) K_2CO_3 ve imidazolon türevine eşdeğ mol (0,59 mmol) 3-Bromopropilamin eklenerek 6 saat süre ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına getirilen bileşik asitlendirildi daha sonra etanol ile saflaştırıldı ve çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. FTIR analizi sonucunda aminopropil zincirinin imidazolon türevine azot atomu üzerinden bağlanmadığı gözlemlendi.

2.3.5 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit Bileşiğinin Sentezi

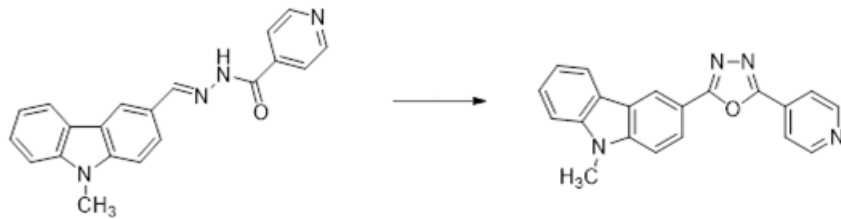


Şekil 2.7 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit sentez şeması

Karbazol aldehit türevi (5g, 0,024 mol) 150 ml etanolde çözülerek üzerine eşdeğer 4-piridinkarboksilik asit hidrazit (0,024 mol 3,32 g) bileşiği eklendi. Çözelti üzerine 3 damla glasiyal asetik asit eklenerek 12 saat boyunca reflaks edildi. Geçen süre sonucunda elde edilen bileşik süzülerek çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalıntı soğuk metanol muamele edildi tekrar süzülerek vakum altında kurutulduktan sonra sarı renkli toz halinde elde edildi.

Verim: 4.01 g (% 51)

2.3.6 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşiğinin Sentezi

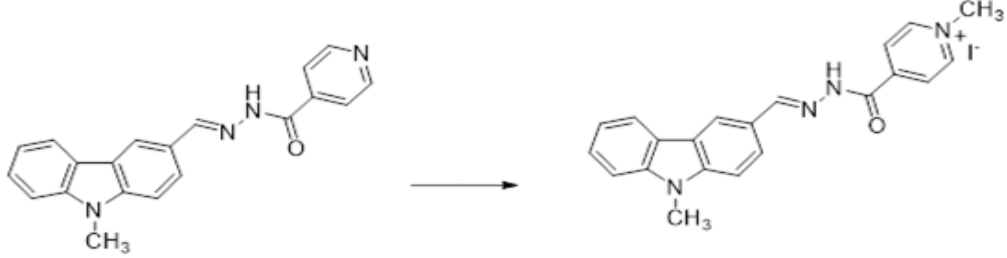


Şekil 2.8 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol bileşiği sentez şeması

Balona 1.68 g, (0,005 mol) izonikotin hidrazit türevi ve 1,68 g, KMnO₄ Alınarak üzerine 15 ml aseton eklendi. 6 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon sonunda, karışıma ortam sıcaklığına gelene kadar soğutma işlemi uygulandı. Bileşik çift katlı süzgeç kağıdı ile süzildükten sonra aseton evaporatör ile uzaklaştırıldı. Kalıntıya doygun Na₂CO₃ çözeltisi eklendi ve diklorometan ile ekstrakte edildi. Daha sonra etil asetat ile ekstrakte edildi. Susuz MgSO₄ ile kurutulup süzüldü sarı renkli kristal elde edildi.

Verim: 1.01 g (% 62)

2.3.7 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-4-metil-izonikontinyum-hidrazit-iyodat
Bileşğinin Sentezi



Şekil 2.9 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-4-metil-izonikontinyum-hidrazit-iyodat bileşğii sentez şeması

Balona 1 g, (0,003 mol) izonikotin türevi 1 g, (0,003 mol) 0.85 g (0,006 mol) metil iyodür alınarak 10 ml DMF varlığında 6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan bileşik süzgeç kağıdı yardımı ile süzöldükten sonra evaporator yardımı ile çözücü uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli kristal bileşik elde edildi (Dıaz, Villacampa, Lopez-Calahorra ve Velasco, 2002).

Verim: 1.087 g (% 77)

2.3.8 9-metil - 9H-karbazol-5-piridinyum-4-il-1,3,4-oksadiazol iyodat Bileşığının Sentezi

0,83 g (0,0025 mol) 9-metil-9H-karbazol-5-piridin -4- il-1,3,4- oksadiazol bileşığı balona alınarak 1:2 oranında 0,75 g (0,005 mol) metil iyodür eklenerek DMF içerisinde 4 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan bileşik süzgeç kâğıdı yardımı ile süzöldü. Oluşan bileşik oda sıcaklığında kurutuldu kiremit renkli kristal bileşik elde edildi.

Verim : 0,84 g (% 74)



Şekil 2.10 9-metil-9H-karbazol-5-piridinyum-4-il-1,3,4-oksadiazol iyodat bileşığı sentez şeması

BÖLÜM ÜÇ

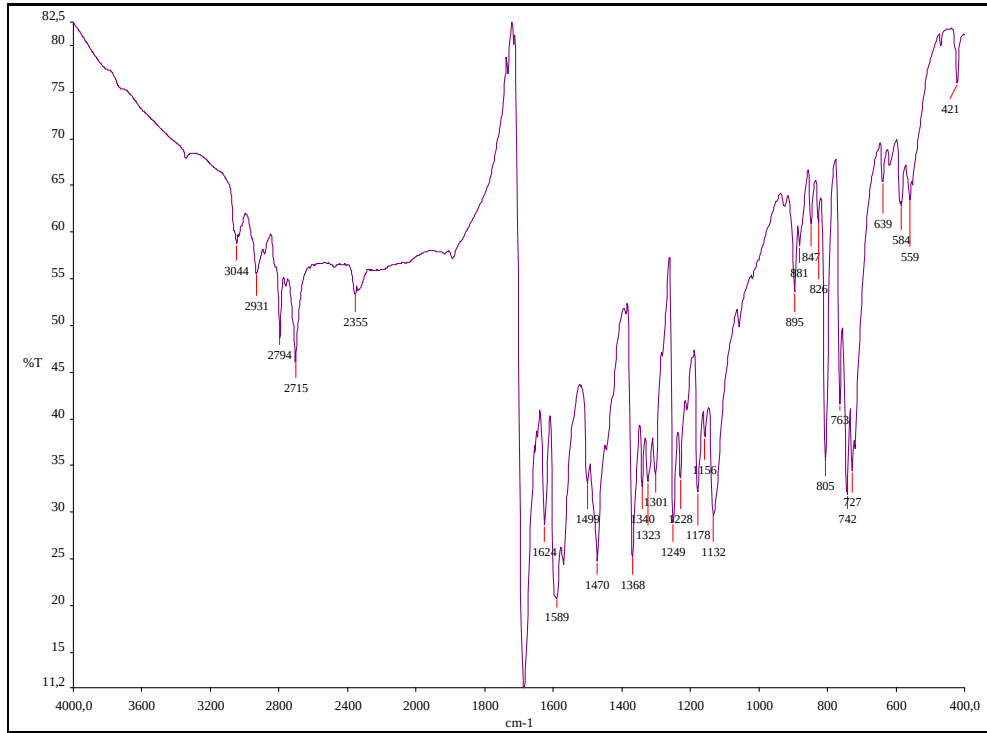
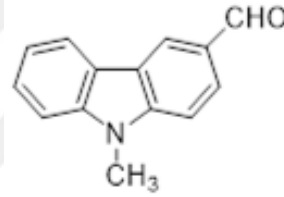
DENEYSEL BULGULAR

3.1 Yapısal Analiz Sonuçları

Sentezlenen oksadiazol ve karbazol tabanlı bileşiklerin yapısal analizleri FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.1 9-metil-9H-karbazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

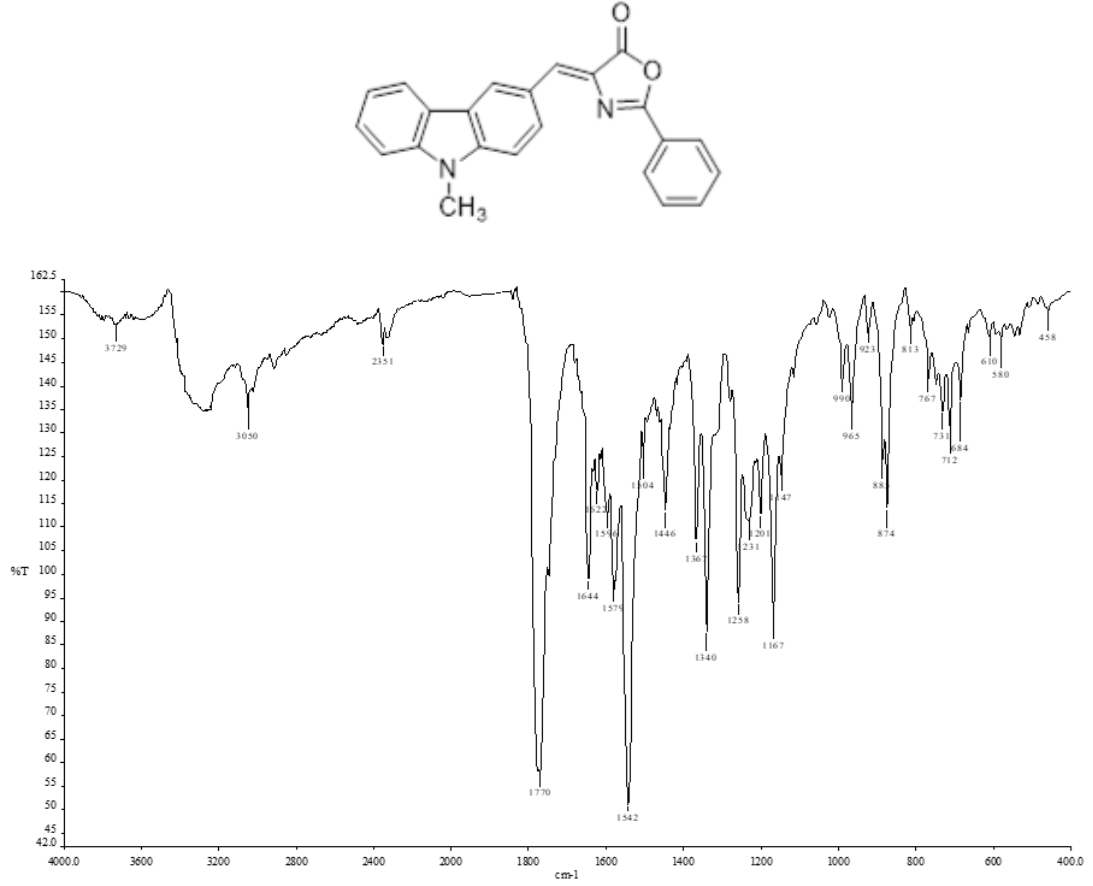
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3044 cm^{-1} Aromatik (C-H), 2715-2900 cm^{-1} Alifatik (C-H), 1625 cm^{-1} (C=O)



Şekil 3.1 9-metil-9H-karbazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.1.2 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon Bileşığının FT-IR Spektrumu

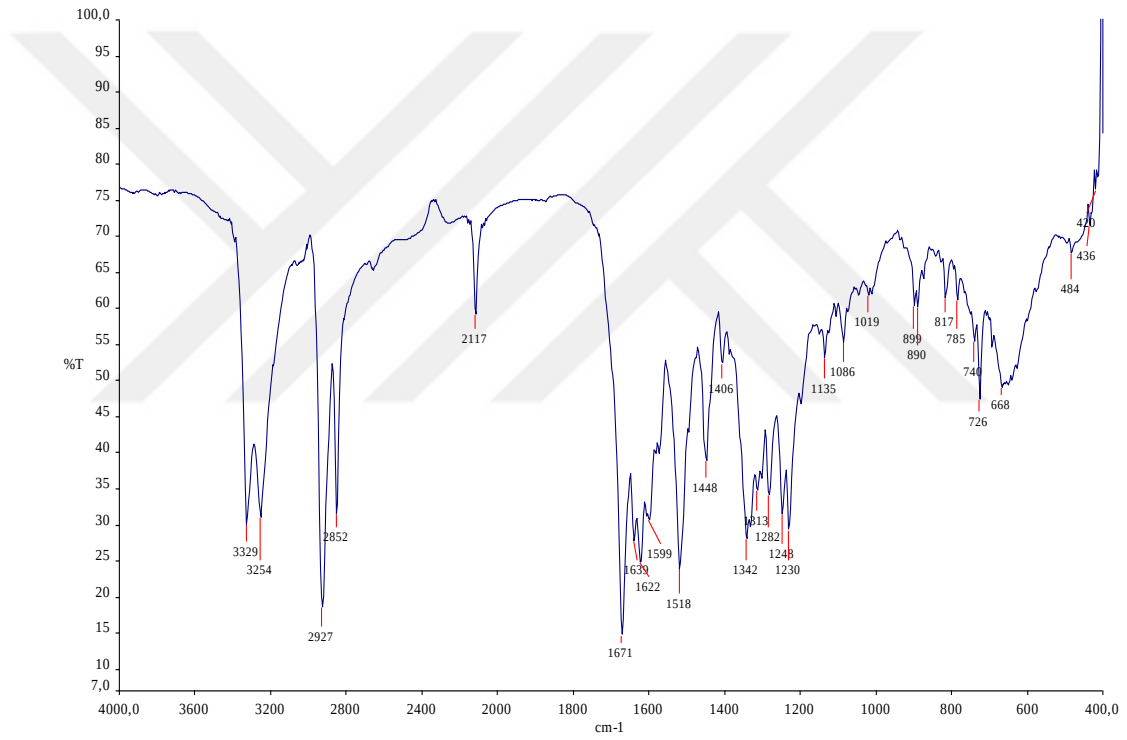
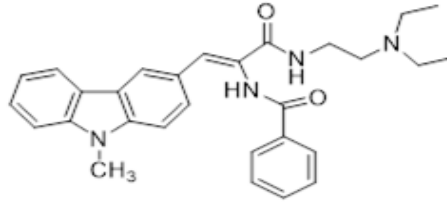
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 1783 cm^{-1} (C=O, ester), 1595 (C=N, imin)



Şekil 3.2 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon Bileşığının FT-IR Spektrumu

3.1.3 3-(2-dietilamino) etilamino -9- metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid
Bileşğinin FT-IR Spektrumu

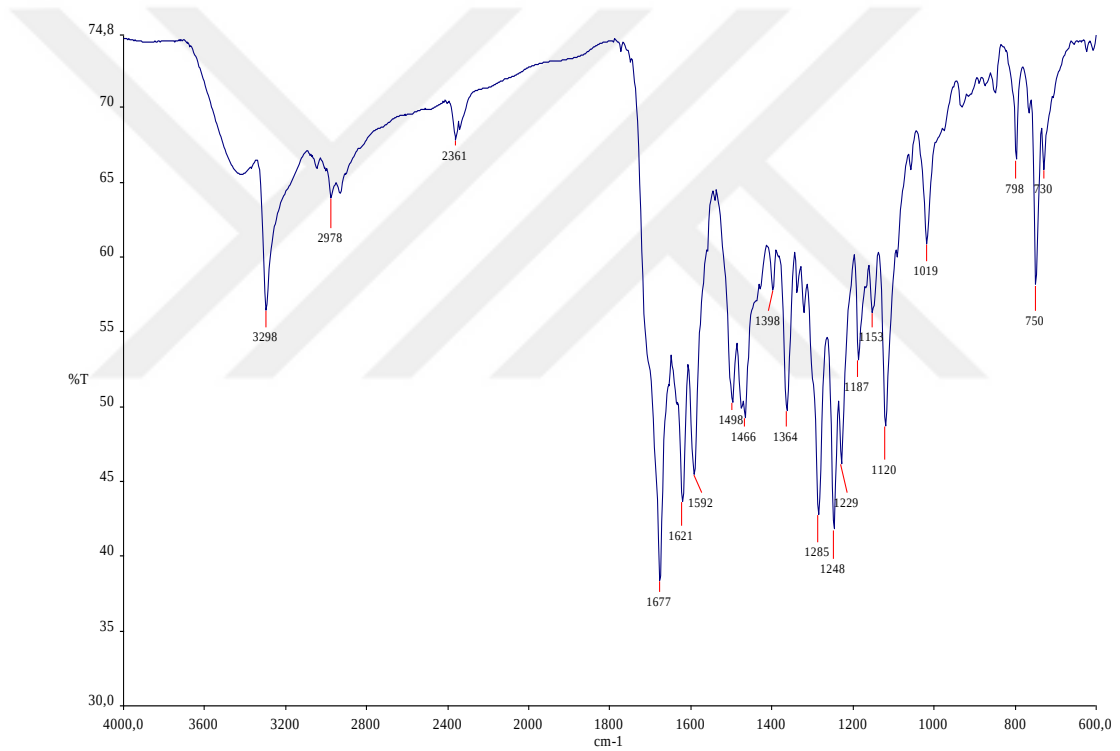
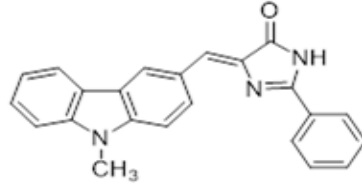
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3329 cm^{-1} (N-H, amin) 3254 cm^{-1} (N-H, amin) 2927 cm^{-1} (C-H, alifatik) 1671 cm^{-1} (C=O, amit)



Şekil 3.3 3-(2-dietilamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid Bileşğinin FT-IR Spektrumu

3.1.4 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının FT-IR Spektrumu

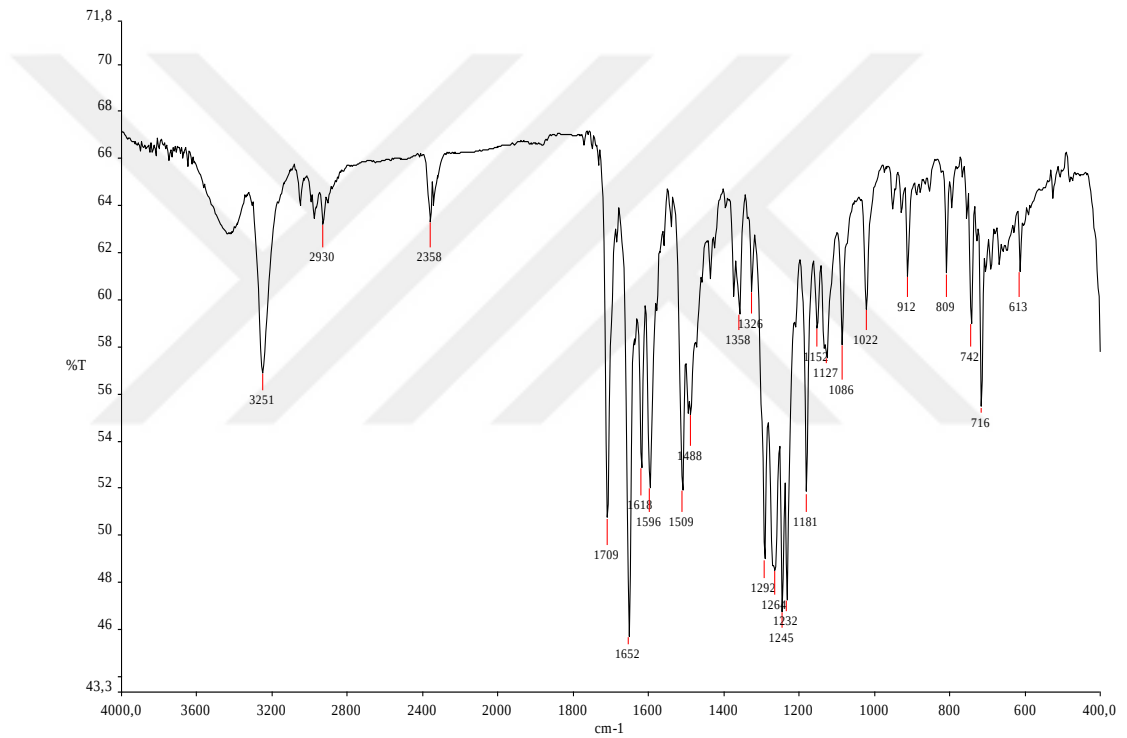
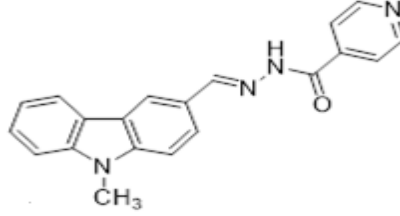
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3298 (N-H) cm^{-1} , 2978 (C-H, alifatik) cm^{-1} 1677 cm^{-1} (C=O, amit)



Şekil 3.4 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının FT-IR Spektrumu

3.1.5 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit Bileşığının FT-IR Spektrumu

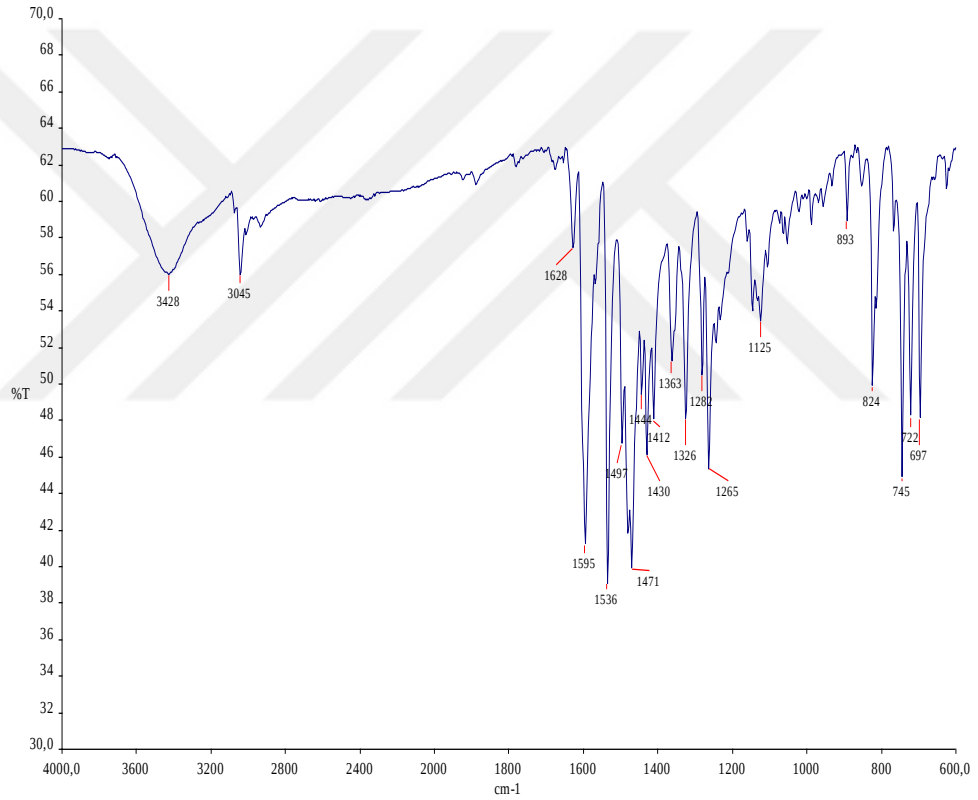
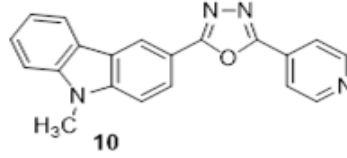
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}$: 3251 cm^{-1} (N-H), 2930 cm^{-1} (C-H, alifatik), 1709 cm^{-1} (C=O, amit), 1652 cm^{-1} (C=N, imin)



Şekil 3.5 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit Bileşığının FT-IR Spektrumu

3.1.6 9- metil - 9H – karbazol – 5 – piridin – 4 – il - 1,3,4 - oksadiazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

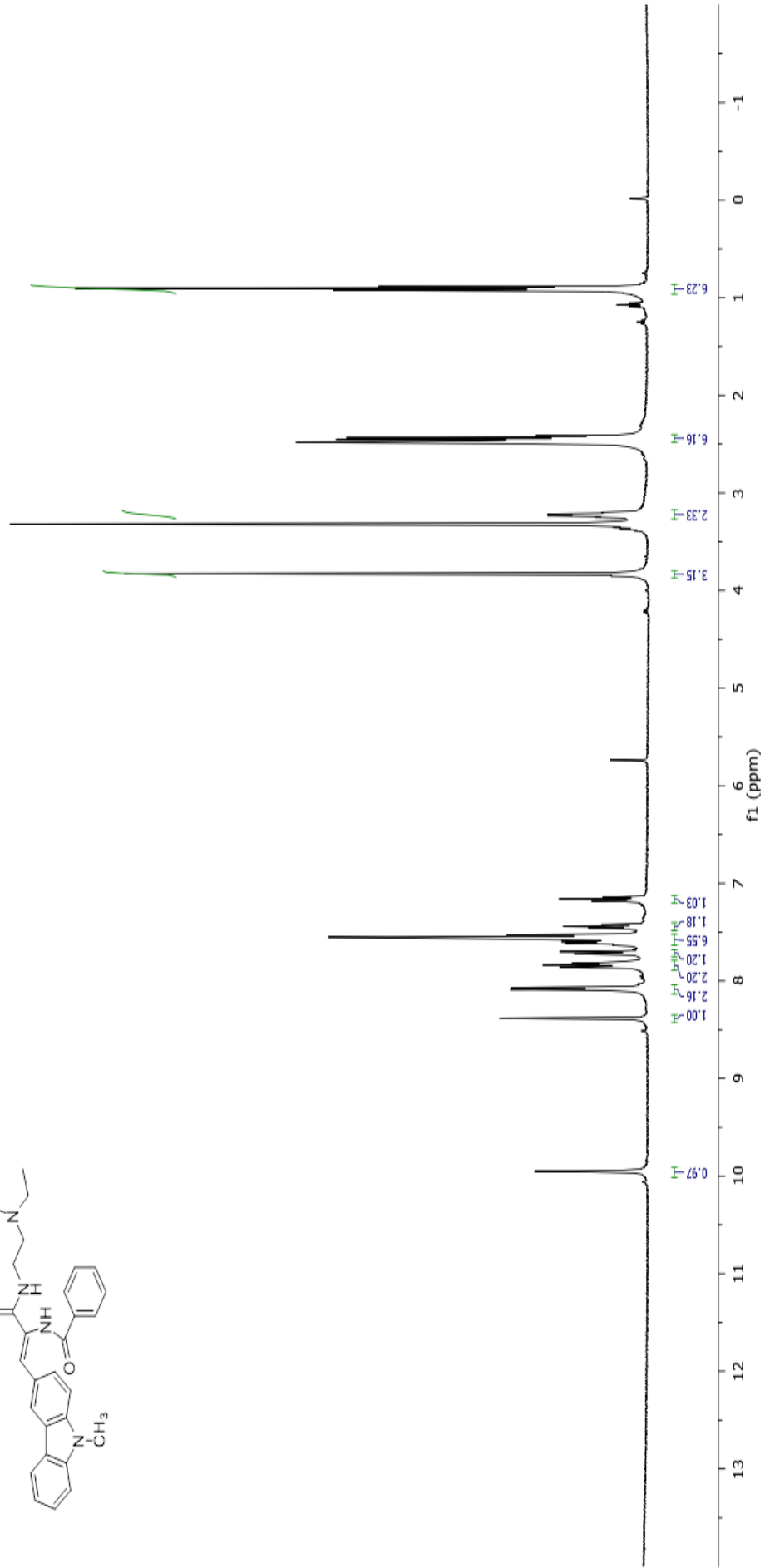
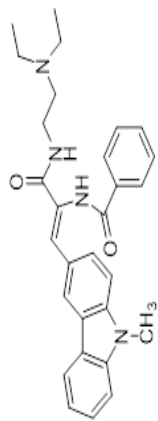
IR (KBr) $\bar{\nu}_{\max}$: 3428 cm^{-1} (O-H, nem) 3045 cm^{-1} (C-H, aromatik) 1628 cm^{-1} (C=N, imin) 1595 cm^{-1} (C=C, alken)



Şekil 3.6 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşiğinin FT-IR Spektrumu

3.1.7 3-(2-dietilamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 0,94 (s, 6H, CH₃), 2,45-2,59 (m, 6H, NCH₂), 3,41-3,49 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, NCH₃), 7,16 (t, 1H, J= 7,6 Hz, =CH₂), 7,51 (t, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,57 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 7,59 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,62 (d, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,64 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,67 (d, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,70 (d, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,71 (d, 1H, J= 7,6 Hz, ArH), 7,74 (d, 1H, J= 7,2 Hz, ArH), 7,81 (t, 1H, J= 7,6 Hz, CONH) 7,84 (d, 1H, J=8,0 Hz, ArH), 8,32 (d, 1H, J=7,6 Hz, ArH), 8,35 (s, 1H, J=8,0 Hz, Ar-CH=), 9,85 (s, 1H, CONH) (Şekil 3.7).



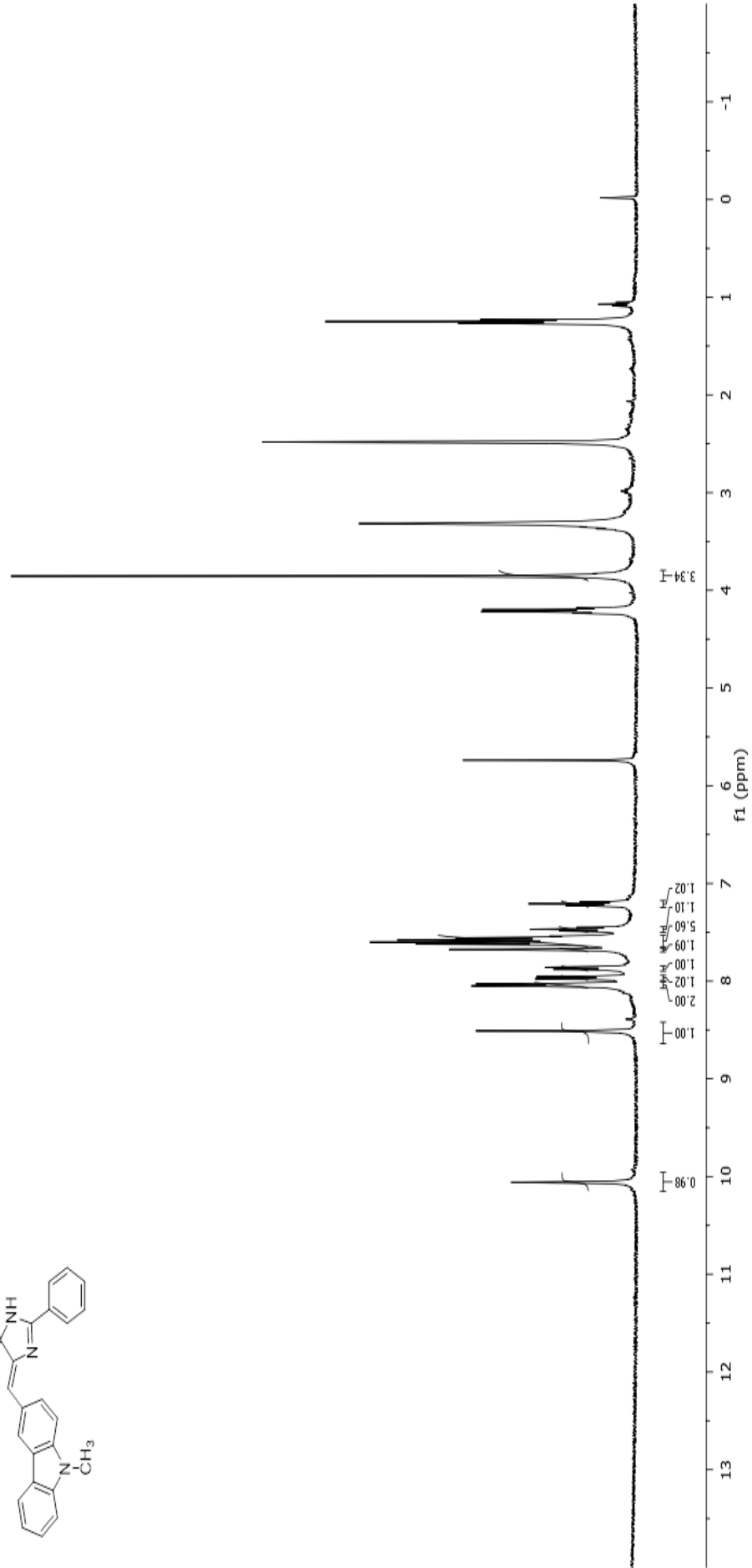
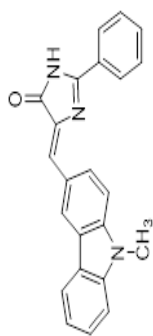
Şekil 3.7 3-(2-(diethylamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

3.1.8 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşığının ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,85 (s, 3H, NCH₃), 7,20 (t, 1H, ArH J=7,6 Hz), 7,47 (m, 1H, ArH J=7,6 Hz), 7,55 (d, 1H, ArH J= 7,2 Hz), 7,57 (s, 1H, ArH), 7,60 (m, 1H, J= 8,0 Hz, ArH), 7,62 (s, 1H, ArH), 7,65 (s, 1H, ArH) 7,67 (s, 1H, ArH), 7,68 (m, 1H, J= 7,2 Hz ArH), 7,86 (d, 1H, J=8,4 Hz, ArH), 7,95 (d, 1H, J= 8,0 ArH), 8,03 (d, 1H, J=7,2 Hz, ArH), 8,51 (s, 1H, Ar-CH=), 10,05 (s, 1H, CONH)

Şekil (3.8).





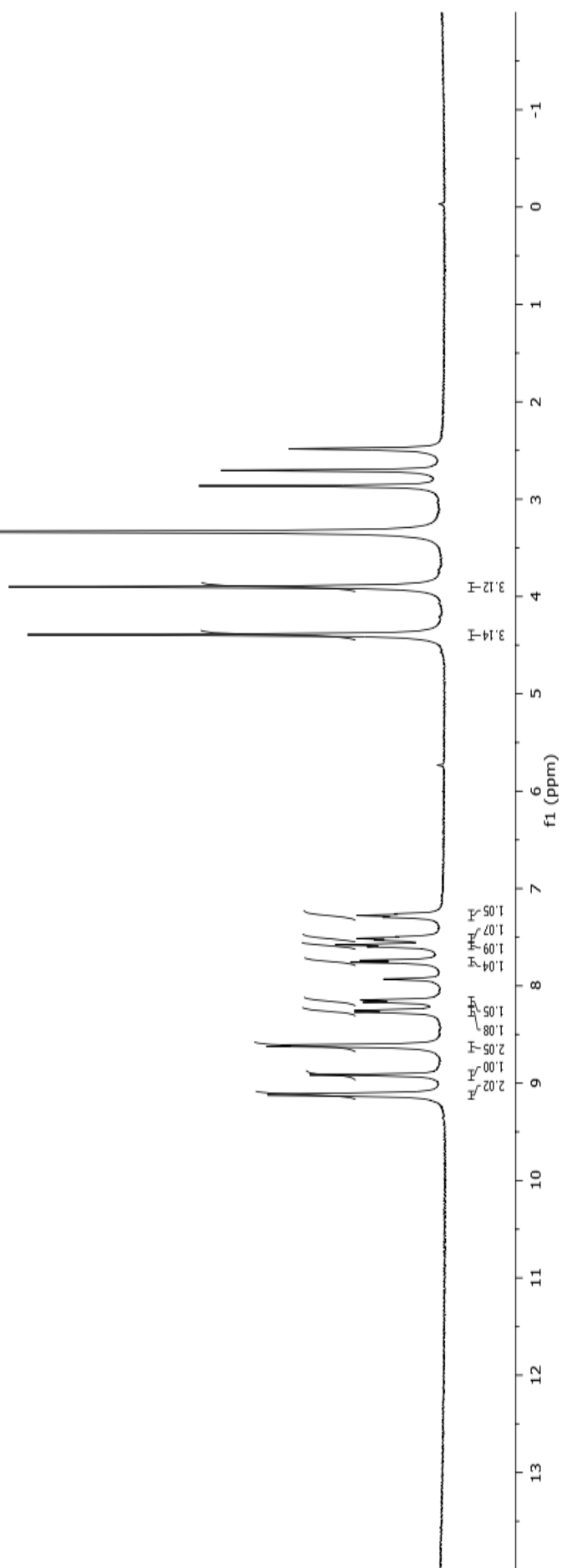
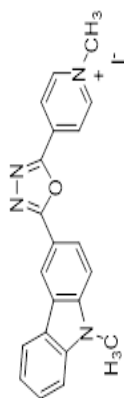
Şekil 3.8 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on Bileşiğinin ¹H-NMR Spektromu

3.1.9 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşığının ¹H-NMR Spektrumu

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, δ ppm): 3,90 (s, 3H, NCH₃), 4,39 (s, 3H, NCH₃), 7,27-7,29 (m, 1H, ArH), 7,51-7,53 (m, 1H, ArH), 7,57-7,59 (m, 1H, ArH), 7,74 (d, 1H, J= 8,8 Hz, ArH), 8,15 (d, 1H, J= 8,4 Hz, ArH), 8,26 (d, 1H, J = 7,2 Hz ArH), 8,61 (d, 2H, J=5,2 Hz, ArH), 8,91 (s, 1H, ArH), 9,11 (d, 2H, J=7,2 Hz, ArH)

Şekil (3.9).





Şekil 3.9 9-metil-9H-karbazol-5-piridin-4-il-1,3,4-oksadiazol Bileşiğinin ¹H-NMR Spektrumu

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Telomeraz inhibitörleri başlığı altında gerçekleştirilen tez çalışmasında 2 farklı sentez planı ile potansiyel telomeraz inhibisyonunu sağlayacak bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin karakterizasyonu FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopi yöntemleri ile gerçekleştirilmiştir. İlk sentez planında; 9-metil-9H-karbazol-3-karbaldehit bileşiğinden başlayarak sodyum asetat ve asetik asit çözelti ortamında benzoil glisinle gerçekleşen tepkimesi sonucunda 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-2-feniloksazolon bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiğin FT-IR analizi sonucunda 1783 cm^{-1} (C=O, ester), 1595 cm^{-1} (C=N, imin) gerilme bantları gözlemlenmiştir. Feniloksazolon türevine ikinci basamakta 1:1,2 oranında N,N-Dietiletilendiamin ve glasiyal asetik asit varlığında geri soğutucu altında kaynatıldı. Yapılan saflaştırma işlemlerinden sonra oluşan ürünün FT-IR analizi gerçekleştirildi ve 3329 cm^{-1} (N-H, amin) 3254 cm^{-1} (N-H, amin) pikleri $^1\text{H-NMR}$ spetrumunda 0.94 ppm'de 6 protonluk CH_3 pikleri 2,59 ppm'de 6 protonluk NCH_2 pikleri gözlemlendi. Bu verilerden yola çıkarak oluşan bileşiğin halka açık yapısı olan 3-(2-dietilamino)etilamino-9-metil-9H-karbazol-3-oksopropenilbenzamid bileşiği olduğu gözlemlendi. Sentez planının diğer basamağında feniloksazolon bileşiğine NH_3 eklendi protik çözücü olan etanol ve inorganik baz K_2CO_3 ortamında gerçekleşen yüksek verimli reaksiyon sonucunda 9-metil-9H-karbazol-metilen-2-fenil-1H-imidazol-4H-on bileşiği elde edildi. Elde edilen bileşiğin karakterizasyonunda $3298\text{ (N-H)}\text{ cm}^{-1}$, 1677 cm^{-1} (C=O, amit) gerilme titreşim bantları, $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda ise 10,05 ppm'de bir protonluk singlet C(O)NH piki gözlemlendi. Sentez planının 4. basamağında fenilimidazolon bileşiğine telomeraz inhibisyonu etkinliğini artırmak amacıyla asetonitril çözücü ortamında 3-bromopropilamin eklenerek geri soğutucu altında kaynatıldı. Oluşan bileşik asitlendirildi etanol ile saflaştırma işlemi gerçekleştirdikten sonra yapılan FT-IR karakterizasyon analizi ile aminopropil zincirinin imidazolon türevine azot atomu üzerinden bağlanmadığı gözlemlendi. İkinci Sentez planının ilk basamağında 9-metil-9H-karbazol-3-karbaldehit bileşiğinden yola çıkarak etanol çözücü ortamında 4-piridinkarboksilik asit hidrazit bileşiği ile geri soğutucu altında kaynatıldı oluşan ürün metanolden kristallendirildi.

Gerçekleşen imin tepkimesi sonunda 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit bileşiği elde edilmiştir. FT-IR analizinde 3251 cm^{-1} (N-H) gerilme titreşimi ve 1652 cm^{-1} (C=N) gerilme titreşimi bantları gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalarda moleküldeki pozitif yük oranı ve yan zincir etkileşimlerin artırılması ile g-dörtlü yapıların stabilizasyonu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Bu bilgiden yola çıkarak sentez planının ikinci basamağında 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit bileşiği DMF çözücü varlığında metil iyodür ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Gerçekleştirilen saflaştırma işlemlerinden sonra kırmızı renkli 9-metil-9H-karbazol-3-metilen-4-metil-izonikontinyum-hidrazit-iyodat bileşik tuzu elde edildi. Yapılan araştırmalarda oksadiazol bileşiklerin de telomerlerdeki g-dörtlü yapıları da stabilize ettiği sonucundan yola çıkarak bileşikleri türevlendirmek amacıyla oksadiazol 9-metil-9H-karbazol-3-metilenizonikotinhidrazit bileşiği aseton çözücü ortamında KMnO_4 bileşiği ile geri soğutucu altında kaynatıldı ekstraksiyon işlemleri yapıldıktan sonra 9-metil-9H-karbazol-5- piridin -4il-1,3, 4-oksadiazol bileşiği elde edildi. FT-IR analizinde 1628 cm^{-1} (C=N, imin) gerilme titreşim bandı ve 1595 cm^{-1} (C=C, alken) gerilme titreşim bandı gözlemlendi. Sentezlenen oksadiazol bileşiğini türevlendirmek amacıyla DMF çözücü ortamında 1:2 oranında metil iyodür geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonucunda oluşan bileşik saflaştırma işlemlerine tabi tutulduktan sonra kırmızı kiremit renkli kristal elde edildi. Yapısal analizi FT-IR ve NMR ile gerçekleştirildi NMR analizinde 3,90 ppm ve 4,39 ppm'de toplam da 6 protonluk singlet N-CH₃ pikleri gözlemlendi.

Sonuç olarak karbazol aldehit bileşiğinden yola çıkarak 2 farklı sentez planına göre telomeraz inhibisyonunu sağlamasını amaçladığımız bileşikler sentezlendi. Birinci sentez planında karbazol aldehit bileşiğinden yola çıkarak 2-3 basamakta oksazolon ve imidazolon türevleri elde edildi. İkinci sentez planında ise yine karbazol aldehit bileşiğinden yola çıkarak tek basamakta izonikotinhidrazit türevi elde edildi molekül üzerindeki yük yoğunluğunu azaltmak için elde edilen piridinoksadiazol telomeraz afinitesini artırmak amacıyla bileşik metillendi ve tuzu elde edildi.

KAYNAKLAR

- A. Chambers, A. Groom, ve I. Macdonald (2002). Metastasis: Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Reviews Cancer*, 2, 563-572.
- Arora A., Kumar, N., Agarwal T. ve Maiti S. (2010). Human telomeric G-quadruplex: targeting with small molecules. *The FEBS Journal*, 277(5), 1345.
- Arola-Arnal, A., Benet-Buchholz, J., Neidle, S. ve Vilar, R. (2008). Effects of metal coordination geometry on stabilization of human telomeric quadruplex DNA by square-planar and square-pyramidal metal complexes. *Inorganic Chemistry*, 47(24), 11910-11919.
- Alam, M. S. ve Lee, D. U. (2016). Synthesis, biological evaluation, drug-likeness, and in silico screening of novel benzylidene-hydrazone analogues as small molecule anticancer agents. *Archives of Pharmacal Research*, 39(2), 191–201.
- Ananya P. ve Santanu B. (2012). Chemistry and biology of DNA-binding small molecules. *Current Science*, 102(2), 212-231.
- Atlı K. ve Bozcuk AN. (2002) Telomerler ve Hücrel Yaşlanma. *Turkish Journal of Geriatrics* 5(1) 111-4.
- Arola-Arnal, A., Benet-Buchholz, J., Neidle, S. ve Vilar, R. (2008). Effects of metal coordination geometry on stabilization of human telomeric quadruplex DNA by square-planar and square-pyramidal metal complexes. *Inorganic Chemistry*, 47(24), 11910–11919.
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., ve Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International Journal of Medical Sciences*, 9(3), 193–199.

Baykara, O. (2015). Current therapies and latest developments in cancer treatment, Watanabe, (Ed.). *Horizons in Cancer Research* (57) içinde (105-156). New York, ABD: Nova Science Publishers.

Caprio, V., Guyen, B., Opoku-Boahen, Y., Mann, J., Gowan, S. M., Kelland, L. M., Read, M. A. ve Neidle, S. (2000). A novel inhibitor of human telomerase derived from 10H-indolo[3,2-b]quinoline. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 10(18), 2063–2066.

Chuaire, L. (2006). Telomere and Telomerase: brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock. *Colombia Médica*, 37(4), 332-335.

Dikmen, G. Z., Dikmen, E., ve Doğan, P. (2006). Kanserde telomeraza yönelik tedavi stratejileri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37, 49-55.

De Cian, A., Cristofari, G., Reichenbach, P., De Lemos, E., Monchaud, D., Teulade-Fichou ve diğer., (2007). Reevaluation of telomerase inhibition by quadruplex ligands and their mechanisms of action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(44), 17347–17352.

De Cian, A., Delemos, E., Mergny, J. L., Teulade-Fichou, M. P. ve Monchaud, D. (2007). Highly efficient G-quadruplex recognition by bisquinolinium compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 129(7), 1856–1857.

Dıaz, J. L., Villacampa, B., Lopez-Calahorra F. ve Velasco, D. (2002). Experimental and theoretical study of a new class of acceptor group in chromophores for nonlinear optics: 2-Substituted 4-Methylene-4H-oxazol-5-ones. *Chemical Materials*, 14, 2240-2251.

Díaz, J. L., Villacampa, B., Lopez-Calahorra F. ve Velasco, D. (2002). Synthesis of polyconjugated carbazolyl–oxazolones by a tandem hydrozirconation–Erlenmeyer reaction. Study of their hyperpolarizability values. *Tetrahedron Letters*, 43, 4333–4337.

Dhamodharan, V., Harikrishna, S., Jagadeeswaran, C., Halder, K. ve Pradeepkumar, P. I. (2012). Selective G-quadruplex DNA stabilizing agents based on bisquinolinium and bispyridinium derivatives of 1,8 naphthyridine. *Journal of the American Chemical Society*, 77(1), 229–242.

Evans, S. E., Mendez, M. A., Turner, K. B., Keating, L. R., Grimes, R. T., Melchoir, S. ve diğer., (2007). End-stacking of copper cationic porphyrins on parallel-stranded guanine quadruplexes. *Journal of biological inorganic chemistry: JBIC : A Publication of the Society of Biological Inorganic Chemistry*, 12(8), 1235–1249.

Fu, B., Zhang, D., Weng, X., Zhang, M., Ma, H., Ma, Y. ve diğer., (2008). Cationic metal–corrole complexes: design, synthesis, and properties of guanine-quadruplex stabilizers. *Chemistry–A European Journal*, 14(30), 9431-9441.

Fuggetta, M. P., De Mico, A., Cottarelli, A., Morelli, F. ve diğer., (2016). Synthesis and enantiomeric separation of a novel spiroketal derivative: a potent human telomerase inhibitor with high in vitro anticancer activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(19), 9140-9149.

Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, ve diğer., (2015). The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology*, 1(4), 505–527.

- Federoff, O. Y., Salazar, M., Han, H., Chemeris, V. V., Kerwin, S. M. ve Hurley, L. H. (1998). NMR-Based model of a telomerase-inhibiting compound bound to G-quadruplex DNA. *Biochemistry*, 37(36), 12367–12374.
- Franceschin, M., Rossetti, L., D'Ambrosio, A., Schirripa, S., Bianco, A., ve diğer., (2006). Natural and synthetic G-quadruplex interactive berberine derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(6), 1707–1711.
- Fu, B., Zhang, D., Weng, X., Zhang, M., Ma, H., Ma, Y. ve diğer., (2008). Cationic metal-corrole complexes: design, synthesis, and properties of guanine-quadruplex stabilizers. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 14(30), 9431–9441.
- Fu, Y.-T., Keppler, B. R., Soares, J. ve Jarstfer, M. B. (2009). BRACO19 analog dimers with improved inhibition of telomerase and hPot 1. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 17(5), 2030-2037.
- Granotier, C., Pennarun, G., Riou, L., Hoffschir, F., Gauthier, L. R., De Cian ve diğer., (2005). Preferential binding of a G-quadruplex ligand to human chromosome ends. *Nucleic Acids Research*, 33(13), 4182-4190.
- Guyen, B., Schultes, C., Hazel, P., Mann, J. ve Neidle, S. (2004). Synthesis and evaluation of analogues of 10H-indolo[3,2-b]quinoline as G-quadruplexstabilising ligands and potential inhibitors of the enzyme telomerase. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2, 981-988.
- Hayflick, L. ve Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25(3), 585-621.
- Hampel, S. M., Pepe, A., Greulich-Bode, K. M. ve Neidle, S. (2013). Mechanism of the antiproliferative activity of some naphthalene diimide G-quadruplex ligands. *Molecular Pharmacology*, 83(2), 470–480.

- Hampel, S. M., Sidibe, A., Gunaratnam, M., Riou, J. F. ve Neidle, S. (2010). Tetrasubstituted naphthalene diimide ligands with selectivity for telomeric G-quadruplexes and cancer cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(22), 6459–6463.
- Han, F. X., Wheelhouse, R. T. ve Hurley, L. H. (1999). Interactions of TMPyP4 and TMPyP2 with quadruplex DNA structural basis for the differential effects on telomerase inhibition. *Journal of the American Chemical Society*, 121(15), 3561–3570.
- Harrison, R. J., Gowan, S. M., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (1999). Human telomerase inhibition by substituted acridine derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9(17), 2463–2468.
- Harrison, R. J., Reszka, A. P., Haider, S. M., Romagnoli, B., Morrell, J. ve diğer., (2004). Evaluation of by disubstituted acridone derivatives as telomerase inhibitors: the importance of G-quadruplex binding. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(23), 5845–5849.
- Huang, F. -C., Chang, C. -C., Lou, P. -J., Kuo, I. -C., Chien C. -W., Chen, C. -T. ve diğer., (2008). G-Quadruplex stabilizer 3,6-bis(1-methyl-4-vinylpyridinium) carbazole diiodide induces accelerated senescence and inhibits tumorigenic properties in cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 6(6), 955-964.
- Karaer, A. (2018). *Potansiyel yeni telomeraz inhibitörleri sentezi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir
- Kern, J. T. ve Kerwin, S. M. (2002). The aggregation and G-quadruplex DNA selectivity of charged 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic acid diimides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 12(23), 3395–3398.

Kern, J. T., Thomas, P. W. ve Kerwin, S. M. (2002). The relationship between ligand aggregation and G-quadruplex DNA selectivity in a series of 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic acid diimides. *Biochemistry*, 41(38), 11379–11389.

Leonetti, C., Scarsella, M., Riggio, G., Rizzo, A., Salvati, E., D’Incalci, M. ve diğer. (2008). G-quadruplex ligand RHPS4 potentiates the antitumor activity of camptothecins in preclinical models of solid tumors. *Clinical Cancer Research*, 14(22), 7284–7291.

Lisa, B. ve Kristine, B., (2015) *Antineoplastic Agents*. 4 Eylül 2021.
<https://www.msdsmanual.com/pharmacology/antineoplastic-agents/miscellaneous-antineoplastic-agents>

Mian M., Tinelli M., DE March E., Turri G., Meneghini V., Pescosta N. ve diğer., (2016) Thalidomide and lenalidomide: have they really changed the outcome of multiple myeloma *Anticancer Research*, 36(3), 1059-65.

Maraval, A., Franco, S., Vialas, C., Pratviel, G., Blasco, M. A. ve Meunier, B. (2003). Porphyrin–aminoquinoline conjugates as telomerase inhibitors. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 1(6), 921-927.

Martins, C., Gunaratnam, M., Stuart, O., Kelland, L. R. ve Neidle, S. (2007). Structure-based design of benzylamino-acridine compounds as G-quadruplex DNA telomere targeting agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(8), 2293–2298.

Mazzitelli, C. L., Brodbelt, J. S., Kern, J. T. ve Kerwin, S. M. (2006). Evaluation of binding of perylene diimide and benzannulated perylene diimide ligands to DNA by electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 17(4), 593–604.

- Ou, T. -M., Lu, Y. -J., Tan, J. -H. ve Huang, Z. -S., (2008). G-Quadruplexes: Targets in Anticancer Drug Design. *ChemMedChem*, 3(5), 690-713.
- Öncüoğlu, S. (2015). *Topoizomeraz II inhibitörü olabilecek piridokarbazollerin sentezi*. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
- Perry, P. J., Read, M. A., Davies, R. T., Wood, A. A. ve diğer. (1999). 2,7-Disubstituted amidofluorenone derivatives as inhibitors of human telomerase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(14), 2679-2684.
- Perry, P. J., Reszka, A. P., Wood, A. A., Dosanjh, H. S. ve diğer. (1998). Human Telomerase Inhibition by Regioisomeric Disubstituted Amidoanthracene-9,10-diones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(24), 4873-4884.
- Prince, S., Körber, F., Cooke, P. R., ve Mazid, M. A. (1993). Structure of monomeric hydrated manganese (III) tetra (4-N-methylpyridyl) porphyrin pentachloride. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*, 49(6), 1158-1160.
- Read, M. A., Wood, A. A., Gowan, S. M., Kelland, L. R., Dosanjh, H. S. ve diğer., (1999). Molecular modeling studies on G-quadruplex complexes of telomerase inhibitors: structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(22), 4538-4546.
- Read, M., Harrison, R. J., Romagnoli, B., Reszka, A. P. ve diğer. (2001). Structure-based design of selective and potent G quadruplex-mediated telomerase inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(9), 4844-4849.

- Röth, A., Harley, C. B. ve Baerlocher, G. M. (2010). Imetelstat (GRN163L) telomerase-based cancer therapy. Recent results in cancer research. Fortschritte der krebsforschung. *Progres Dans Les Recherches Sur Le Cancer*, 184, 221-234
- Sridhar, S., Uhl, K., Khudur. ve Schroeder, W., (2019). Qualitative analysis of the biological testing of novel telomerase inhibitors. *International Journal of Drug Development and Research*, 11, 15-21.
- Sun, D., Thompson, B., Salazar, M., Kerwin, S. M., Trent, J. O. ve diğer., (1997). Inhibition of human telomerase by a G-quadruplex-interactive compound. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40(14), 2113-2116.
- Shi, D. F., Wheelhouse, R. T., (2001). Quadruplex-interactive agents as telomerase inhibitors: Synthesis of porphyrins and structure– activity relationship for the inhibition of telomerase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(26), 4509-4523.
- Taetz, S., Baldes, C., Murdter, T. E., Bock, U. ve diğer. (2006). Biopharmaceutical characterization of the telomerase inhibitor BRACO19. *Pharmaceutical Research*, 23(5), 1031–1037.
- Tan, J. H., Ou, T. M., Hou, J. Q. ve diğer., (2009). Isaindigotone derivatives: a new class of highly selective ligands for telomeric G-quadruplex DNA. *Journal Medicinal Chemistry*, 52(9), 2825–2835.
- Tian, F. F., Jiang, F. L., Han, X. L., Ding, X. L., ve diğer. (2010). Synthesis of a novel hydrazone derivative and biophysical studies of its interactions with bovine serum albumin by spectroscopic, electrochemical, and molecular docking methods. *The Journal of Physical Chemistry*, 114(46), 14842–14853.
- Vy Thi Le, T., Han, S., Chae, J. ve Park, H. J. (2012). G-quadruplex binding ligands: from naturally occurring to rationally designed molecules. *Current Pharmaceutical Design*, 18(14), 1948–1972.

Warabi, K. ve Matsunaga, S., (2003). Dictyodendrins A– E, the first telomerase-inhibitory marine natural products from the sponge dictyodendrilla v erongiformis. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(7), 2765-2770.

