

**İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) Piridin Türevleri
Üzerinde Yapılan
Yapı-Etki İlişkisi Çalışmaları - I**

Doç. Dr. Fatma Gümüş (*)

Özet: Derlemenin bu bölümünde imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin bazı etkileri ile yapıları arasındaki ilişkilerin araştırıldığı çalışmalar özetlenmiştir.

**STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP STUDIES
REALIZED ON IMIDAZO (4,5-b) AND (4,5-c)
PYRIDINE DERIVATIVES - I**

Summary: In this part of the review, Structure-Activity Relationship studies realized on imidazo (4,5-b) and (4,5-c) pyridine derivatives for some activities are summarized.

(*) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

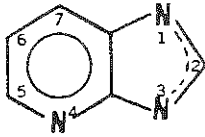
GİRİŞ:

Son yıllarda geliştirilen ilaç formüllerinin çoğunun rastgele elde edilen formüller olmayıp, sistematik yapı-etki ilişkisi çalışmalarının ürünleri olduğu bilinmektedir. Zaman emek ve harcamalarda büyük ölçüde azalmayı sağlayan bu tür çalışmalar, bu derlemenin konusunu oluşturan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin halka sistemi için de uygulanmıştır.

Bu halka sistemleri, organizmanın yapı taşlarından adenin, purin, guanin gibi yapılara benzerlik göstermektedir. Sahip oldukları biyo-

lojik etkiler ile bu yapılara benzerliğin bir ilişkisi olduğu 1950 yıllarında düşünölmeye başlanmış ve özellikle 1975 yılından bugüne kadar yapılan çalışmaların bir kısmında bazı aktiviteler için araştırmalar doğal benzerleri ile birlikte karşılaştırmalı olarak yürütölmüştür.

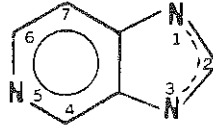
İlk örneği, 1927 yılında Chichibabin ve Kirsanov (1) tarafından 2,3-diaminopiridin ve asetik asit anhidritinin ısıtılması ile elde edilen 2-metilimidazo (4,5-b) piridin ile verilen imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevi bileşiklerin ana çekirdeği aşığıda görölmektedir.



İmidazo (4,5-b)piridin
(1-deazapurin)

Bu yapılarda imidazol halkası üzerindeki H'in 1 ya da 3 numaralı N üzerinde yer almasına göre imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin halkasının 1 H ya da 3 H izomeri oluşmaktadır.

1956 yılında Markees ve Kidder (2), 1959 yılında Israel ve Day (3) tarafından biyolojik etkileri hakkında o tarihlerde çok az şey bilindiği bildirilen imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinlerin, 1970'li yıllara kadar, sentez çalışmaları ve bazı biyolojik etkileri üzerinde çalışılmış, fakat bileşiklerin etkileri ile taşıdıkları sübstitüentler arasındaki ilişkiler genellikle incelenmemiştir. Bu grup bileşikler üzerinde



İmidazo (4,5-c)piridin
(3-deazapurin)

yapılan sistemli yapı-etki ilişkisi çalışmalarının ilk örnekleri, bazı aktiviteler için 1980 yıllarında görölmeye başlanmıştır. 1985 yılından sonraki literatür incelendiğinde, 2 numaralı konumlarında sübstitüefenil grubu taşıyan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin pozitif inotrop etkileri üzerinde kapsamlı yapı-etki ilişkisi çalışmalarının yapıldığı çok sayıda yayın dikkati çekmektedir. Bu yapıdaki bazı bileşikler konjestif kalb yetmezliğinde yüzyılı aşkın süredir kullanılmakta olan kalb glikozitleri ve β -agonistlerinde olduğu gibi, isten-

meyen etkilerin olmadığı bildirilmekte ve halen klinikte araştırmaları yapılan bu bileşiklerin kalb glikozitleri ve β -agonislerinin yerini alabilecek ümit verici özelliklerinin olduğu kaydedilmektedir (4-7).

Yine son yıllarda, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin antiülser ve antihistaminik etkileri üzerinde yapılmış, çok sayıda araştırma bulunmaktadır.

Derlemenin bu bölümünde, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin yapısındaki bileşikler üzerinde, 1985 yılından bu yana kapsamlı yapı-etki ilişkisi çalışmaları sürdürülen, anti-histaminik, antiülser ve pozitif inotrop etkiler dışında kalan etkiler ele alınacak ve incelen etkiyi gösteren bileşiklerin yapıları genel olarak verildikten sonra, o konuda yapılmış yapı-etki ilişkisi çalışmaları sunulacaktır.

Antibakteriyel Etki

Doğal purin bazının analogları olan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin yapısındaki bileşiklerin, çeşitli araştırmacılar tarafından denen etkileri, doğal benzerlik nedeni ile bu yapılardan beklenen antibakteriyel etki olmuştur. 1952 yılında Dimmling ve Hein (8), 7-aminoimidazo (4,5-b) piridin'in (1-deazapurin) in vitro antibakteriyel etkili bir bileşik olduğunu bildirmişlerdir.

Barlin, 1966 yılında imidazo (4,5-c) piridin çekirdeğinin streptotrisin grubu antibiyotiklerin yapısında bulunması nedeniyle o yıllarda önem

kazandığını ve bu yapı üzerinde bu nedenle antibakteriyel etki çalışmalarının yapıldığını bildirmektedir (9).

Ancak, ilk yıllarda, antibakteriyel etki, purin bazlarına yapısal benzerlikleri nedeni ile imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin halkalarından beklenmiş olmasına rağmen, literatür incelemeleri antibakteriyel etkili imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin halka sisteminin, özellikle 2 numaralı konumunda yer alan grupların, değişik kimyasal yapıdaki birçok antibakteriyel ilacın yapısında yer alan 2-(5-nitro-2-fenil) vinil (10), heptadesil, nonil, heptil, tridesil, pentadesil gibi uzun zincirli alkil grupları (11), piridilalkoksi, piridilalkiltio (12, 13), 5-nitro-2-tiazolil (14, 15), 2-piridil (16) gibi gruplar olduğunu göstermektedir. Ayrıca antibakteriyel etkili imidazopiridin yapısındaki bazı bileşiklerin 5 numaralı konumlarının, nitro, klor, metil grupları ile süstitüe edildiği görülmektedir (12, 13, 17).

İmidazopiridin türevi bileşiklerin antibakteriyel etkileri ile ilgili çalışmalar kayıtlı olmasına rağmen, bu konuda yapılmış yapı-etki ilişkisi çalışmasına rastlanmamıştır.

Herbisit Etki

Herbisit etki gösteren imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevi bileşiklerin, genellikle 2 ve 5 numaralı konumlarında bir süstitüent taşıdıkları görülmektedir. 2. konumda yer alan gruplar bileşiklerin çoğunda triflorometil ya da diğer kısa zincirli alkil gruplarıdır (18, 19). 5 ya da 4

numaralı konum nitro, klor ve haloalkil grupları ile süstitüe edilmiştir (20-24).

1969 yılında yapılan bir yapı etki ilişkisi çalışmasında; Büchel ve Draber tarafından, benzimidazol, imidazopiridin, imidazokinoksalin ve purin gibi N-heteroaromatik halka sistemlerinin fotosentez inhibitörü etkileri ile pK_a ve dağılma katsayıları arasındaki ilişkileri incelenmiştir (25). Araştırmacılar, 2. konumda triflorometil ya da metiltio grubu taşıyan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinlerde, piridin azotunun elektronegatif özellik göstermesi nedeni ile bu bileşiklerin dağılma katsayılarının benzimidazol analoglarına göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmacılar imidazo (4,5-c) piridin halkasının 5. konumdaki elektronegatif azotuna karşılık 5 numaralı konumda nitro grubu taşıyan 5-nitro-2-triflorometilbenzimidazol ve 2-triflorometilimidazo (4,5-c) piridin'lerin pK_a dağılma katsayısı ve herbisit aktivite değerlerinin hemen hemen aynı olduğunu saptamışlardır. Herbisit etki için asidik bir N-H grubuna gerek olduğu ve bileşiklerin pK_a değerleri düştükçe herbisit etkilerinin attığı kaydedilmiştir.

Bu etkideki bileşiklerin imidazol halkasının N-H asitliliğinin artması ile herbisit aktivitelerinin de arttığı Roechling ve Buechel'in bir seri bileşik üzerinde 1971 yılında yaptıkları çalışma ile de ayrıca belirlenmiştir (26).

Antienflamatuvar Etki

1970 yılında yapılan 2 ayrı patent çalışmasında antienflamatuvar etkili oldukları bildirilen bazı imidazo (4,5-b) piridin türevi bileşikler kayıtlıdır (13, 27). 2 ve 5 numaralı konumları süstitüe edilen bu bileşiklerin 2. konumunda 3-piridilalkoksi veya 3-piridiltio (13), ikinci çalışmada yer alan türevlerin aynı konumda metil, benzil, triflorometil, tiol ya da hidroksil gruplarını (27) taşıdıkları görülmektedir. Her iki çalışmada verilen bileşiklerin 5 numaralı konumları klor, nitro ve metil grupları ile süstitüe edilmiştir.

1971 yılında Karregen Ödem Testi ile bir grup imidazopiridin türevi bileşiğin antienflamatuvar etkilerini araştıran Cleve ve Ark. (28), bu bileşiklerin 2 numaralı konumlarına metil köprüsü ile bağlanan N-pirolidinil, N-piperazinil, N-(4-alkilpiperazinil) gruplarının süstitüsyonunu gerçekleştirmişlerdir. Aynı zamanda 1. konumlarında serbest ya da p-süstitüebenzil grubu taşıyan bu bileşiklerin etkilerinin az, toksisitelerinin fazla olduğu saptanmıştır.

Antienflamatuvar etkilerinin yanısıra santral sinir sistemi depresörü etkisi olduğu bildirilen (29) 7-karboksiimidazo (4,5-c) piridin türevleri ve esterlerinin 1. konumda alkil, fenil, 2. konumda fenil, kısa zincirli fenilalkil, 4. konumda alkoksi ve 6. konumda alkil veya fenil grubu taşıdıkları görülmektedir.

BİLİMSEL TARAMALAR

1977 yılında, aynı konumlarda yukarıda sözü edilen grupları taşıyan imidazo (4,5-b) piridin türevlerinin Karragen Ödem Testi ile yapılan anti-enflamatuvar etki denemelerinde bu bileşiklerin tek veya dörde bölünmüş dozlarda (5-25 mg/kg/24^h) iyi sonuç verdiği kaydedilmiştir (30,31).

2 - açilaminopropil- 3- (4- (metil-1-piperazino) propil)-imidazo (4,5-b) piridinin farelere 100-500 mg/kg/24^h dozda oral ve parenteral uygulandığı ve 16 günde eklem romatizması tedavisinde yararlı olduğu ve yan etkilerin görülmediği rapor edilmiştir (32).

1986 yılında bir grup imidazo (4,5-c) piridin türevi bileşiğin anti-enflamatuvar etkileri ile yapıları arasındaki ilişki sistematik olarak incelenmiştir (32). Bu çalışmada, bileşikler 3 ayrı grupta toplanmıştır. Birinci grup bileşikler, yalnız 4. konumdan sübtitüe edilmiş ve sübtitüentler klor, tiol, sübtitüetiol, amino, sübtitüeamino gruplarıdır. 4. konumda aynı grupları taşıyan 2. seri bileşikler, ayrıca 1 numaralı azot üzerinde β -D-ribofuranozil, 3. seri bileşikler β -D-deoksiribofuranozil halkası ile sübtitüe edilmiş ve bu grup ve konumların anti-enflamatuvar etki ile ilişkisi incelenmiştir.

Her üç grupta da imidazopiridin halkasının 4. konumda serbest amin grubu taşıyan bileşiklerin diğerlerine göre daha aktif olduğu gözlenmiştir (Farelerde $ED_{50} = 3-10$ mg/kg). 4-aminoimidazo (4,5-c) piridin'in bi-

rinci konumdan ribozilasyonu aktivitenin yükselmesine neden olmaktadır. ($ED_{50} = 3$ mg/kg).

Deoksiribozilasyon genellikle incelenen tüm bileşiklerde aktiviteyi düşürmüştür. İncelenen her üç seride de piridin azotonun oksitlenmesi ile elde edilen türevlerin etkisiz oluşu dikkat çekicidir ve bu sonuç imidazopiridin halkasındaki piridin azotonun aktivite için gerekli olduğunu göstermektedir. İlk kez 1966 yılında sentezlenen ve antiviral, antimaleryal, S-adenozil L-homosistein hidrolaz inhibitörü etkileri saptanan ve bu çalışmada incelenen bileşikler arasında en aktif olduğu belirlenen 4-amino-1- β -D-ribofuranozilimidazo (4,5-c) piridin (3-deazaadenozin) in intraperitoneal ve oral verilışı ile alınan anti-enflamatuver etki sonuçlarının aynı olduğu ve klinikte hastalar üzerinde araştırma çalışmalarının sürdürüldüğü bildirilmektedir.

Analjezik Etki

Analjezik etkili imidazopiridinler incelendiğinde, bu bileşiklerin, 2 numaralı konumları ile birlikte 1H ya da 3H izomeri oluşlarına göre 1 ya da 3 numaralı konumlarının hemen hemen daima sübtitüe edildiği ve 1 (3) numaralı konum için sübtitüentin çoğunlukla N, N-dialkilaminoetil grubu olduğu görülmektedir (34, 35). Bu konumda β -hidroksietilamino, benzilamino, fenilamino grupları taşıyan bileşiklere de rastlanmıştır (36).

2 numaralı konumda metil, p-

sübstitübenzil, piridil gruplarının yer aldığı görülmektedir (34-37).

1978 yılında Clark ve Ark. (38) 2 ve 3 numaralı konumları çeşitli gruplarla sübstitüe edilen bir grup imidazo (4,5-b) piridin türevi bileşiğin Randall-Selitto testi ile anajezik aktivitelerini saptadıktan sonra bu bileşiklerin analjezik etkileri ile lipofilik, elektronik ve sterik etkileri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. En etkili bileşiğin 3 numaralı konumda 3,4-(metilendioksi) fenil, 2 numaralı konumda tert-butoksi grubu taşıyan bileşik olduğu saptanmıştır (> 34 mm 16 mg/kg). 3. konumdaki grup üzerinde yapılan en ufak bir değişikliğin aktiviteyi ya düşürdüğünü ya da tamamen yok olmasına neden olduğunu kaydeden araştırmacılar, Hansch analizini kullanarak yaptıkları çalışmada bileşiklerin aktivitesi ile lipofilik, elektronik ve sterik etkileri arasında bir ilişki görülmediğini, sözkonusu sübstitüentlerin yukarıda bahsedilen parametrelerle ilişkisi olmayan başka özel bir mekanizme ile etkili olabileceklerini savunmaktadırlar.

Analeptik Etki

Literatürde analeptik etkili olduğu belirlenen çok az sayıda bileşik kayıtlıdır ve bu konu ile ilgili yapı-etki ilişkisi çalışması 1965 yılında Vohra ve Ark. (39) tarafından bildirilmiştir. Çalışmacılar, bazı 2, 3 ve 3,4-diazinopiridin türevlerinin analeptik etkiye sahip olduklarını ve bunların halkalı türevleri olan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinler üzerine o

tarihlere kadar yapılmış bir çalışma olmadığını görerek böyle bir araştırmaya başladıklarını belirtmişlerdir. 3-(β -dietilaminoetil)imidazo (4,5-b) piridin'in analeptik ve stimülan etkilerini saptayan araştırmacılar daha sonra bu bileşiğin değişik konumlarına çeşitli gruplar yerleştirerek aktivitedeki değişikliği gözlemişlerdir. 6. konuma nitro veya metoksikarbonil grubunun girişi analeptik etkide bir değişiklik yapmazken, metoksikarbonil grubunun girişi ile aynı zamanda vazopressör ve solunum stimülanı etkiler ortaya çıkmıştır. Aynı konuma brom veya amino gruplarının, 2 numaralı konuma merkaptto ya da hidroksil gruplarının girişi ile analeptik aktivite tamamen yok olmaktadır.

Aynı araştırmada üzerinde çalışmalar yapıldığı imidazo (4,5-c) piridin serisinde ise, 1-(β -piperidiletıl)-imidazo (4,5-c) piridin'in genel depressör etkisinin olduğu ve barbitüratların hipnotik etkisini güçlendirdiği belirlenmiştir.

Bir diğer çalışmada, 3-(β -dietilaminoetil)-6-nitro-imidazo (4,5-b) piridin ve 1. konumda aynı grubu içeren 2-metilimidazo (4,5-c) piridin'in analeptik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (40).

Mutajenik Etki

Son yıllarda üzerinde birçok çalışma yapılan mutajenik aktivite, 1980 yılında Klemper ve Ark. (41, 42) tarafından yapılan iki ayrı

çalışmada bir seri imidazopiridin türevi bileşik için de denenmiştir. Araştırmacılar çeşitli purin antimetabolitlerinin antitümör ajan olarak yararlı olduğu (43) ve kanser tedavisinde kullanılan maddelerin çoğunun mutajenik etkili olduğu ve imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin büyük bir olasılıkla purin antimetaboliti gibi davranacağı (44) görüşünden hareketle 2 numaralı konumlarında, o, m, p pozisyonlarında, klor, brom, metil, nitro grupları ile süstitüe edilmiş fenil grubu taşıyan bir seri imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevinin mutajenik atkivitesini Ames testi ile araştırmışlardır. Ayrıca imidazopiridin halkasının 5 (6) ve 7 numaralı konumlarına klor, amino veya nitro grubu yerleştirilerek bu konum ve grupların etki ile olan ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Fenil halkası üzerinde nitro grubu bulunduran türevlerin mutajenik etkili olmasına karşılık, nitro grubunun kaldırıldığı durumlarda etkinin tamamen yok olmasını ilgi çekici olarak değerlendiren araştırmacılar, en etkili bileşiğin 2-(4-nitrofenil) imidazo (4,5-c) piridin olduğunu ve bu bileşiğin mutajenik etkisinin 2-nitrosofluoren, 2-nitrobifenil gibi mutajenik etkileri iyi bilinen bileşiklerle aynı olduğunu bildirmişlerdir. Neden olarak bu bileşiklerin moleküler boyut ve açılı ölçülerinin benzer oluşu gösterilmiştir.

İncelenen bileşiklerin yapılarının planer olmasının bu moleküllerin DNA zinciri ile etkileşmesine olanak

sağlandığını ve sonuç olarak mutajenik etkinin ortaya çıktığını savunan araştırmacılar o-nitro türevlerinin etkilerinin daha az oluşunu, nitro grubunun ana halka ile etkileşmesi sonucu moleküllerin düzlemselliğinin azalacağı ve DNA zinciri ile etkileşmesinin güç olacağı şeklinde açıklamaktadırlar.

Antikanserojen Etki

1965 yılında, sitostatik etkili oldukları bilinen purin ve ribonükleozitlerinin halka içi azotlarının biyolojik fonksiyonları üzerindeki rolünü saptamak amacıyla, bazı 1-deazapurin [imidazo (4,5-b) piridin] ve 3-deazapurin [imidazo (4,5-c) piridin] ve nükleozitlerinin sitostatik etkilerini araştıran Montgomery ve Hewson alınacak sonuçların yeni maddelerin tasarlanmasında yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (45). Bu çalışmada purin halkasının 3 numaralı azotunun sitotoksik etki için esansiyel iken 1 numaralı azotunun önemli olmayabileceği belirtilmiştir. Bu sonuç imidazo (4,5-b) piridin yapısının bu etki için imidazo (4,5-c) piridin yapısından daha uygun olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Araştırmacıların bir yıl sonra, 6-metiltiopurin ve 3-deaza-6-metiltiopurin (4-metiltiomidazo (4,5-c) piridin) in HEP-2 hücreleri kullanarak yaptıkları sitostatik etki çalışmasında 3-deaza analogunun purin halkasına göre 1000 kez daha az aktif olduğunu saptamaları bu görüşü desteklemiştir (46).

Aynı görüş 1976 yılında (47) ve 4 ve 7. konumlarında açılmino gru-

BİLİMSEL TARAMALAR

pları taşıyan imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin purin analoglarıyla karşılaştırmalı olarak yürütülen sitokinin aktivitesi araştırmalarında bir kez daha destek bulmuştur. Bu çalışmada piridin halkasının 4 numaralı konumunda azot atomunun yer almasının aktivite için önemli olduğu özellikle belirtilmiştir. İncelenen seri içinde en aktif bileşiğin 7-benzoilaminoimidazo (4,5-b) piridin olduğu kaydedilmektedir. Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacıların antikanserijen etkili olduklarını saptadıkları bazı imidazopiridin türevlerinden çoğunu b analogu oluşu da ayrıca dikkat çekicidir.

1973 yılında (48) 7. ve 5. konumlarında serbest ve sübtütüeamino grubu içeren bir seri imidazo (4,5-b) piridin türevinin farelerde periton içine yerleştirilen L 1210 lösemi hücrelerine karşı antikanserijen etkileri incelenmiştir. Yukarıdaki grupların etki ile olan ilişkilerinin araştırıldığı çalışmada 5. konuma serbest amino grubunun girişi aktivitenin tamamen kaybolmasına neden olurken, 7. konumun dimetilamino ya da di (p-klorofenil) metil grubu ile sübtütüsyonu aktiviteyi düşürmüştür. Hem 5-etoksikarbonilamino ve hem de 7-difenilmetil grubu taşıyan bileşiğin 40 mg/kg dozda farenin yaşam süresini % 59 oranında uzattığı ve bu iki grubun aktivite için gerekli olduğu belirtilmiştir.

Yukarıdaki çalışmada, 5 numaralı konumlarında serbest amino grubu taşıyan bileşikler etkisiz bulunmasına

rağmen 1978 yılında 5-amino-7-kloroimidazo (4,5-b) piridinin 33 mg/kg dozda lösemili farelerin yaşam süresini % 79 oranında uzattığı bildirilmiştir (49).

5. konumda brom veya nitro grubu taşıyan 2-p-metoksisitiril, p-nitrositiril-imidazo (4,5-b) piridinlerin antikanserijen etkili oldukları kayıtlıdır (50).

Antiviral Etki

İncelenen imidazopiridin halka sistemlerinin antiviral etkileri üzerinde yapılmış sistemli bir yapı etki ilişkisi çalışmasına rastlanmamıştır. Antiviral etkili olduğu bildirilen bileşikler incelendiğinde genellikle 1 ya 3 numaralı konumlarının bir nükleozit taşıdıkları görülmektedir (17, 51, 52).

SONUÇ:

Derlemenin bu bölümünde, imidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridin türevlerinin, son yıllarda bu konuda üzerinde en fazla çalışma yapılan antiülser, antihistaminik ve pozitif inotrop etkileri dışında kalan etkileri ile ilgili yapı-etki ilişkisi çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Derlemenin ikinci bölümünde, yukarıda sözü edilen etkiler ile ilgili yapılmış çalışmalar incelenecek ve tüm etkiler üzerinde yapılan yapı-etki ilişkisi çalışmalarının bir değerlendirmesi yapılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chichibabin, A.E., Kirsanov, A.V., " α , β -Diaminopyridine and α ,

BİLİMSEL TARAMALAR

β -diaminopyridine" Ber., 60 B, 766-776 (1927).

2. Markees, D.G., Kidder, G.W., "The Synthesis of 5-Amino-7-hydroxy-1, 3, 4-Imidazopyridine (1-Deazaguanine) and Related Compounds" J. Am Chem. Soc., 78, 4130-4133 (1956).

3. Israel, M., Day, A.R., "Preparation of Pyrido-(2,3)-pyrazines, Pyrido- (3,4) -pyrazines and Imidazo-(b)-pyridines". J. Org. Chem., 24, 1455-1460 (1959).

4. Robertson, D.W., Beedle, E.E., Krushinski, J.H., Pollock, G., Wilson, H., Wyss, V.L., Hayes, J.S. "Structure-Activity Relationship of Arylimidazopyridine Cardiotonics: Discovery and Inotropic Activity of 2-[2-Methoxy-4-(methylsulfinyl) phenyl]-1H-imidazo (4,5-c) pyridine". J. Med. Chem., 28, 717-727 (1985).

5. Verdouw, P.D., Hartog, J.M., Ruttman, A. M., "Systemic and regional myocardial responses to AR-L 115 BS, a positive inotropic imidazopyridine, in the absence or in the presence of the bradycardiac action of alinidine", Basic Res. Cardiol. 76, 328-343 (1981).

6. Robertson, D.W., Krushinski, J. H., Beedle, E.E., Wyss, V., Pollock, G., Hayes, J.S., "Structure-Activity Relationship of Arylimidazopyridine Cardiotonics; Synthesis and Inotropic Activity of Benzthienly-and Naphthyl-substituted Imidazopyridines and Purines", Eur. J. Med. Chem., 21, 233-229 (1986).

7. Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, N., Blinks, J.R., Effects of New Inotropic Agents on Cyclic Nucleotide Metabolism and Calcium Transients in

Canine Ventricular Muscle", Circulation Suppl., 73, III 117-III 133 (1985).

8. Dimmling, T., Hein, H., Arz. Forsch. 2, 515 (1952) Ref.: Lit. 9.

9. Barlin, G.B., "Ionisation Constants of Heterocyclic Substances, Part VIII. 1, 3, 5-Triazaindenes", J. Chem. Soc., 285-291 (1966).

10. Fujita, A., Aritomi, J., Minami, S., Takamatsu, H., "Studies on Nitrofuran Derivatives. V. Synthesis of [2-(5-Nitro-2-furyl) Vinyl]-azoles and azines", Yakugaku Zasshi, 86, 427-432 (1966).

11. Takase, S., Demura, T., Tabata, K., Derivatives of fatty acids. IX. Synthesis of some 2-alkylimidazo (4,5-b) pyridines", Kagaku Zasshi, 70, 1826-1827 (1967), Ref.: C.A., 68: 114498c (1968).

12. Hideg, K., Hideg, O., Ordogh, F., Vaczy, L., Mehes, G. "Biologically Active Pyridyloxy and Pyridylalkylthioazole Derivatives" Brit. 1, 234, 058, 03 Jun 1971, Ref.: C.A., 75: 98570 (1971).

13. Hideg, K., Hideg, O., Ordogh, F., Vaczy, L., Mehes, G. "Pharmacologically Active ((benzazolythio) alkyl) Pyridines", Ger. offen. 1, 804, 450, 24 May 1970, Ref.: C.A., 73: 25481c (1970).

14. Huges, P.G., Verge, J.P. "Oxazole and Imidazole Derivatives". S. African, 72 05, 569, 26 Mar 1973, Ref.: C.A., 80, 3496d (1974).

15. Huges, P.G., Verge, J.P., "2-(5-Nitro-2-thiazolyl)thio) oxazole and-Imidazole Derivatives". Ger. offen, 2, 213, 569, 05 Oct. 1972, Ref.: C.A.: 78, 4240 m (1973).

BİLİMSEL TARAMALAR

16. Foks, H., Janowiec, M. "Pyrazine Derivatives, IX. Synthesis and Tuberculostatic activity of 2-pyrazinylbenzimidazoles", *Acta Pol. Pharm.* 35, 281-288 (1978), Ref: C.A., 90: 168536m (1979).

17. Brantsevich, L.G., Miroshnichenko, N.S., Stetsenko, A.V., Slabospitskaya, A.T., "Antimicrobial and Antitumor Activity of the Glycosides of Certain Condensed Imidazole Derivatives" *Mikrobiol. Zh.*, 37, 635-639 (1975), Ref: C.A., 84: 25886r (1976).

18. Fisonspes Control Ltd.: Octrooiraad Nederland 6.605.131, 17 October 1966.

19. Bond, C.P., Corbett, J.F., "Importance of whole plant studies in determining the biochemical mode of action of herbicides, as shown by studies with the experimental Compound 6-chloro-2-trifluoromethylimidazo (4,5-b) pyridine" *Pestic. Sci.* 2, 169-171 (1971).

20. Sheel Internationals Research Maatschappij N.V., "Herbicidal Imidazopyridines" *Amened Patent Specification* 1.114.199, 8 June 1971.

21. Kirby, P., Davies, J.H. "1-Substituted-2-Haloalkylbenzimidazoles and-imidazopyridines and their use as Pesticides" *Birt. Pat.* 1.213.796, 25 Nov. 1970.

22. Doherty, G.O.P., "Procède de Transposition ou de Reduction des Derives Substitues en 1 des 1-Hydroxy Benzimidazole et las 1-Hydroxyimidazo (4,5-b) Pyridines" *Brevet D'invention* 2.121.020, 18.8.1972.

23. Doherty, G.O.H., "2, 6-Bis (tri-

fluoromethyl)-1H-Imidazo (4,5-b) Pyridines" *US Patent* 3.681.369, 1 Aug 1972.

24. Allan, L.T., Newbold, G.T., Pervical, A., "Herbicidal Imidazo (4,5-b) pyridines", *S. African* 67 06, 744, 26 Mar. 1968.

25. Büchel, K.H., Draber, W., "Structure-Activity Relationship of Photosynthesis Inhibition by NH-Acidic- Excessive Heteroaromatica" *Progr. Photosyn. Res.*, 3, 1777-1788 (1969).

26. Roehling, H., Büchel, K.H., "Photosynthesis Inhibitors, IX. Herbicidal Imidazopyridines and Imidazoguinolines" *Chem. Ber.*, 104, 344-347 (1971).

27. Deutsche Gold und Silber Scheidenanstalt vormals Roessler, "Verfahren zur Herstellung von neuen 4-azabenzimidazol Derivaten und Ihren Salzen". *Osterrreichisches Patentamt*, 315.831, 10 Jun 1974.

28. Cleve, G., Gibian, H., Hoyer, G.A., Rahtz, D., Schroeder, E., Schulz, G., "Derivate des Imidazo (4,5-b)-und Imidazo (4,5-c) pyridins" *Liebigs Ann. Chem.*, 747, 158-171 (1971).

29. Denzel, T.R., Hoehn, H.T., "Derivatives of Imidazo 1H-Imidazo (4,5-c) Pyridine-7-carboxylic Acids and Esters" *U.S. Patent.*, 3, 891, 660, 24 June 1975.

30. Denzel, T.R., Hoehn, H.T., "Derivatives of Imidazo (4,5-b) pyridens" *U.S. Patent*, 4.048.182, 13 Sept 1977.

31. Denzel, T.R., Hoehn, H.T. "Derivatives of Imidazo (4,5-b) pyridines" *U.S. Patent*, 4.003.098, 18 Jan 1977.

32. Kadin, S.B., "Anti-inflammatory 1-(3-(Dialkylami-

BİLİMSEL TARAMALAR

no)propyl)-2-acylaminabenzimidazoles and 2-acylamino-3-(3-dialkylamino)propyl imidazo (4,5-b) pyridines", U.S. Patent., 4, 002, 623, 11 Jan. 1977.

33. Krenitsky, T.A., Rideout, J.L., Chao, E.Y., Koszalha, G.W., Gurney, F., Crouh, R.C., Cohn, N.K., Wolberg, G., Vinegar, R. "Imidazo (4,5-c) pyridines (3-Deazapurines) and Their Nucleosides as Immunosuppressive and Antiinflammatory Agents" *J. Med. Chem.*, 29, 138-143 (1986).

34. Hoffmann, A.H., Jindrich, K., Rossi, A., "Certain IH-(4,5-c) Imidazopyridines" U.S. Patent, 2.987.518, 6 June 1961.

35. Hoffmann, A.H., Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A. "Verfahren zur Herstellung von 1-(β -di-Niederalkylamino-ethyl)-2-Benzyl-7-Azabenzimidazolen" Deutsches Patentamt 1.120.454, 28 Dez 1961.

36. Deutsche Gold und Silber Scheideanstalt vormals Roessler, "Neue Azabenzimidazole und verfahren zu deren Herstellung" Deutsches Patentamt, 2.241.575, 8 Marz 1973.

37. Hasegawa, G., Hosoya, M., "Imidazopyridine Derivatives" Japan Kokaki. 74.109.394, 17 Oct. 1974.

38. Clark, R.L., Pessolano, A.A., Shen, T., Jacobus, D.P., Jones, H., "Synthesis and Analgesic Activity of 1,3-Dihydro-3-(substitutedphenyl) imidazo (4,5-b) pyridin-2-ones and 3-(substitutedphenyl)-1, 2, 3-triazolo (4,5-b) pyridines", *J. Med. Chem.*, 21, 965-978, (1978).

39. Vohra, M.M., Pradhan, S.N., Jain, P.C., Chatterjee, S.K., Anand, N., "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Some Aminopyridines, Imidazopyridines, and Triazolopyridines", *J. Med. Chem.*, 8, 296-304 (1965).

40. Hunger, A., Kebrle, J., Basel, A.R., Hoffmann, K., "Certain-1-Tertamino Lower alkylazabenzimidazoles", U.S. Patent. 3.004.978, 17 Oct 1961.

41. Middleton, R.W., Wibberley, D.G., "Synthesis of Imidazo (4,5-b) and (4,5-c) pyridines" *J.Heterocyc. Chem.*, 17, 1757-1760 (1980).

42. Middleton, R.W., Wibberley, D.G., Klemperer, R.M.M., "The Mutagenicity of Some Novel Phenylimidazopyridines", *Mutation Research*, 78, 323-329 (1980).

43. Montgomery, J.A., "The Biochemical Basis for The Drug Actions of Purines" *Progr. Med. Chem.*, 7, 69-123 (1970).

44. Benedict, W.F., Baker, M.S., Haroun, L., Choi, E., Ames, B.N., "Mutagenicity of cancer Chemotherapeutic Agents in The Salmonella/microsome Test" *Cancer Res.*, 37, 2209-2213 (1977).

45. Montgomery, J.A., Hewson, K., "3-Deaza-6-methylthiopurine Ribonucleoside" *J. Med. Chem.*, 9, 105-107 (1966).

47. Sugiyama, T., Kitamura, E., Mubokawa, S., Kobayashi, S., Hashizume, T., Matsubara, S., "Synthesis and Cytokinin activity of N-acylaminodeazapurines". *Phytochemistry*, 14, 2539-2543 (1975) Ref.: C.A. 84: 116785y (1976).

48. Temple, C., Smith, B.H., Elliott, R.D., Montgomery, J.A., "Synthesis of Potential Anticancer Agents. Preparation of Some 1-Deazapurines and Pyrimidines" *J.*

BİLİMSEL TARAMALAR

Med. Chem., 16, 292-294 (1973).

49. Elliott, R.D., Montgomery, J.A., "Synthesis of 1-Deaza-6-thioguanosine and 1-Deaza-6-(methylthio) guanosine" J. Med. Chem., 21, 112-114 (1978).

50. Dubey, P.K., Patham C.V., "Synthesis and Spectra of 2-Styryl-1H-Imidazo (4,5-b) pyridines" Indian J. Chem., 18B, 428-431 (1979).

51. Bader, J.P., Brown, N.R., Chi-

ang, P.K., and Cantoni, G.L., "3-Deazaadenosine, an Inhibitor of Adenosylhomocysteine Hydrolase, Inhibits Reproduction of Rous Sarcoma Virus and Transformation of Chick Embryo Cells" Virology, 89, 494-505 (1978).

52. Chiang, P.K., "Conversion of 3 T3-L1 Fibroblasts to Fat Cells by an Inhibitor of Methylation: Effect of 3-Deazaadenosines" Science, 211, 1164-1165 (1981).

*"Kim gerçeği arıyorsa,
git peşinden,
Kim gerçeği buldum diyorsa,
kaç yanından!"*

Bir Atasözü