

**BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİKANDİDAL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. Firuze Diyar ALTUNDAĞ

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİKANDİDAL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. Firuze Diyar ALTUNDAĞ

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü


Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Eylül 2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ

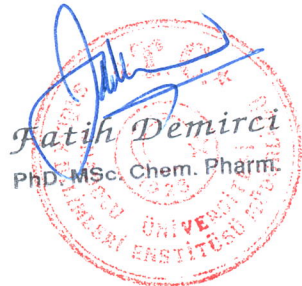
Jüri ve Enstitü Onayı

Firuze Diyar Altundağ'ın "BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve ANTİKANDİDAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 16.09.2014 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Zerrin CANTÜRK Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
12.09.2014... tarih ve ...25...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Firuze Diyar ALTUNDAĞ
Doğum tarihi ve yeri : 16.12.1986 ŞANLIURFA
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Yenişehir Mah.240. Sk. Esgar Apt. Kat: 4
No: 15/ŞANLIURFA
Telefon Numarası (ev) : 0(414) 3145895
Telefon Numarası (cep) : 05544401481

Eğitim Durumu

İlkokul : Vatan İlköğretim Okulu (2008)
Ortaokul : Merkez İlköğretim Okulu (2001)
Lise : Şanlıurfa Anadolu Lisesi (2005)
Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2010)
Yabancı diller : İngilizce (orta)

Mesleki Deneyim

Kurum : Şifa Eczanesi (2007), Bağlar Eczanesi (2010),
Unvan : Stajyer
Kurum : Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi
Unvan : Eczacı

BAZI YENİ İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANTİKANDİDAL ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Son zamanlarda tüm dünyada mantar enfeksiyonlarında ciddi bir artış gözlenmiştir. Antifungal tedavi uzun süre ilaç kullanımını gerektiren bir sorundur. Tedavide kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi en önemli problemlerdendir.

Fungal enfeksiyonların görülme sıklığının artışı, bu enfeksiyonları tedavi etmek için yeni ilaçlara olan ihtiyacı artırmıştır. İmidazol halkası, yeni antifungal ilaç geliştirme çalışmalarında medisinal kimyacılar tarafından potansiyel antifungal etkisinden dolayı sıklıkla tercih edilmektedir. Bu nedenle sunulan çalışmada bazı yeni imidazol türevlerinin sentezlenmesi ve antifungal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada laboratuvar şartlarında hazırlanan 2-Kloro-N-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid bileşiği ile ditiyobarmat tuzlarının reaksiyonu sonucu 2-süstitüetiyokarboniltiyo-N-[4-((1*H*-imidazol-1-il)metil) fenil]-asetamid türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin yapıları, IR ve ¹H-NMR spektral bulguları ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal etkileri *Candida* türleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ketokonazol standart antifungal madde olarak kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda, sentezlenen bileşiklerin orta derecede antifungal etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: imidazol, ditiyokarbamat, enfeksiyon, antifungal etki

SYNTHESIS AND ANTICANDIDAL INVESTIGATION OF SOME NEW IMIDAZOL DERIVATIVES

ABSTRACT

Recently, a significant increase in fungal infections all over the world have been observed. Antifungal therapy is a problem that requires the long-time use of drugs. The development of resistance to drugs used in the treatment is one of the most important problems.

Increased incidence of fungal infections to treat these infections have increased the need for new drugs. Imidazole ring system is often preferred by medicinal chemists in new drug development studies due to its potential antifungal effect. Thus, in the present study synthesis of some new imidazole derivatives and investigation of their antifungal effects were purposed.

In this study 2-substitutedthiocarbonylthio-N-[4-((*1H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl]-acetamide derivatives were prepared by the reaction of 2-Chloro-N-[4-((*1H*-imidazol-1-yl)methyl)phenyl]acetamide, prepared in laboratory conditions, and dithiocarbamate salts. Structures of these compounds were elucidated by IR and ¹H-NMR spectroscopic methods and elementary analysis results.

Antifungal activity of synthesized compounds was screened using *Candida* species. Ketoconazole is used as the standard antifungal agent. As a result of microbiological studies It has been determined that synthesized compounds possess moderate antifungal activity.

Key Words:, imidazol, dithiocarbamate, infection, antifungal activity

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum tez süresince hoőgörüsüyle ve tecrübeleriyle beni her zaman destekleyen, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danıőmanım, değerli hocam Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a,

Tez çalıőmalarımın her aőamasında büyük bir sabırla ve anlayıőla beni yönlendiren, destekleyen, çalışmalarıyla bana örnek olan, laboratuvar çalıőmalarını zevkli hale getiren kıymetli hocam Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Çalıőmalarım süresince yardım ve desteklerini gördüğüm Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Leyla YURTTAŐ ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma,

Sentezlediğim bileşiklerin antifungal etki testlerini gerçekleőtiren ve ihtiyaç duyduğum her an yardıma hazır olan Araő. Gör. Ulviye ACAR'a ve bileőiklerimin ¹H-NMR ve IR spektrumları için yardımcı olan yüksek lisans öğrencisi Nurpelin SAĞLIK'a

Sevgileri ve destekleri ile tüm hayatım boyunca olduğu gibi tezim süresince de yanımda olan, beni yüreklendiren ve maddi manevi imkânlarını esirgemeyen aileme sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	5
Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri	10
Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Ditiyokarbamik Asit Türevleri	44
GEREÇLER	51
Kullanılan Maddeler	51
Kullanılan Cihazlar	52
YÖNTEMLER	53
Sentez Çalışmaları	53
<i>Mikro dalga destekli 1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol sentezi (Yöntem A)</i>	53
<i>1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol sentezi (Yöntem B)</i>	53
<i>2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid eldesi (Yöntem C)</i>	54
<i>Ditiyokarbamik asit sodyum tuzlarının sentezi (Yöntem D)</i>	54
<i>2-Süstitüetiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid türevlerinin eldesi (Yöntem E)</i>	55
<i>Antifungal Aktivite Testi (Yöntem F)</i>	56
İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması	56
Erime Noktalarının Tespiti	56
¹ H NMR Spektrumlarının Alınması	57
IR Spektrumlarının Alınması	57
Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi	57

BULGULAR ve TARTIŞMA	58
Sentez Çalışmaları	58
<i>1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol sentezi</i>	58
<i>1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol</i>	58
<i>2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid</i>	59
<i>2-dietilaminotiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4a)</i>	59
<i>2-pirolidintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4b)</i>	62
<i>2-Tiyomorfolintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4c)</i>	65
<i>2-Piperidintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4d)</i>	68
<i>2-(2-metilpiperidin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4e)</i>	71
<i>2-(1-metilpiperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4f)</i>	74
<i>2-(1-Etilpiperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4g)</i>	77
<i>2-(1-(2-dimetilaminoetil)piperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4h)</i>	80
<i>2-Fenilpiperazintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4j)</i>	83
Spektroskopik Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi	86
Antifungal Aktivite Çalışmaları	87
SONUÇ ve ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ŞEKİL ADI	SAYFA	
Şekil 1	Antifungal etkili bazı imidazol türevleri	3
Şekil 2	Elde edilmesi planlanan bileşiklere ait genel sentez şeması	4
Şekil 3	Antifungal aktivitelerinin incelenmesi planlanan sentez ürünleri	4
Şekil 4	İmidazol ve Lofin bileşiklerinin kimyasal yapıları	5
Şekil 5	İmidazol halkasının numaralandırılması	5
Şekil 6	İmidazol halkasının totomerik formları	5
Şekil 7	Ketokonazol'un kimyasal yapısı	8
Şekil 8	Vorikonazol'un kimyasal yapısı	9
Şekil 9	Mikokonazol'un kimyasal yapısı	9
Şekil 10	Klotrimazol'un kimyasal yapısı	10
Şekil 11	Antifungal etkili N-sübstitüe imidazol türevleri	10
Şekil 12	Antifungal etkili 4-Metoksifenil-5-(2,4,5-trifenil-imidazol-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tyol bileşiği	11
Şekil 13	Mikonazol ile ketokanazolden 4 kat aktif bileşik	11
Şekil 14	N1-(1-aril-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden)-piridin-2-karboksamidrazon türevleri	12
Şekil 15	Antifungal etkili 5-Amino-1H-imidazol-4-karboksamid türevleri	12
Şekil 16	Antifungal etkili 1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(benzimidazol-2-il)indol bileşiğinin kimyasal yapısı	13
Şekil 17	Antifungal etkili Cis-5-substitute-3-(2 -naftalenil-3-(1H-imidazol-1-il)-2-metilisoksazolidin bileşiği	13
Şekil 18	Antifungal etkili azol bileşikleri	14
Şekil 19	Antifungal etkili (4-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-iltiyo)-N,N-dietilanilin) bileşiği	14
Şekil 20	Antifungal etkili Metil1-[3,5-diiyodo-4-(2-metil-1H-imidazol-5-il)benzoil]-L-fenilalanil-L-triptofanat bileşiği	14
Şekil 21	Antifungal etkili 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanol'un karbamat türevleri	15
Şekil 22	Antifungal aktivite açısından en etkili 1-[(Aril)(4-aril-1H-pirol-3-il)metil]-1H-imidazol türevleri	15
Şekil 23	Antifungal Etkili R,S)-5-(imidazol-1-il)-4-metil-5H-indeno[1,2-b]piridin ve (R,S)-5-(imidazol-1-	16

	ilkarboniloksi)-4-metil-5H-indeno[1,2-b]piridin bileşikleri	
Şekil 24	Antifungal Etkili (E)-1-(5-Klorotiyen-2-il)-12H--(imidazol-1-il)etanon 2,6-Diklorofenilhidrazon Hidroklorid (1) bileşiği	16
Şekil 25	Bifonazolle benzer etkinlik gösteren 5a-i bileşiklerinin kimyasal yapısı	17
Şekil 26	Antifungal etkili (Z)-Trans-3-azolil-2-metilkroman-4-on oksim eter bileşiği	18
Şekil 27	Antifungal etkili 3c, 6c, 7c bileşiklerine ait kimyasal yapı	18
Şekil 28	Antifungal etkili 1-[2-(2,4-Diklorobenziloksi)fenil]-2-(1H-imidazol-1-il)etanon hidroklorid (2g) bileşiğine ait kimyasal yapı	19
Şekil 29	Antifungal etkili 5a-c flavonları ve 6a-c flavonoksimleri	20
Şekil 30	Antifungal etkili 5-(4-Klorofenil)-2-(2-metil-4-nitro-1-imidazometil)-1,3,4-okzadiazol (7d) bileşiği	20
Şekil 31	Antifungal etkili 2-(2-Metil-5-nitro-imidazo-1-asethidrazinil)-4-(p-tolil) tiyazol bileşiği	21
Şekil 32	Antifungal etkili 4-asetil-5-süstitüe-2-(2-metil-5-nitro-1-imidazometil)-1,3,4-okzadiazol bileşiği	21
Şekil 33	Antifungal etkili 32, 34 ve 40 bileşiklerinin kimyasal yapıları	22
Şekil 34	Antifungal etkili 1-Metil-2-[β-(2,4-diklorobenziloksi)-2,4-diklorofenetil]imidazol (7f) bileşiği	22
Şekil 35	Antifungal etkili 3-[(4-Klorofenil)diazenil]-4-metil-7,7-difenil-1,2-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin 6 (7H)-on (6c) bileşiği	23
Şekil 36	Antifungal etkili nitroimidazol türevi (7a)	23
Şekil 37	Antifungal etkili 1-(2-Alkil-2-feniletıl)-1H-imidazol bileşikleri	24
Şekil 38	Antifungal etkili 1-[2-(2-Klorofenil)-4-klorofenilpropil]-H-imidazol (90)	24
Şekil 39	Antifungal etkili 1-[3-(4-Klorofenoksi)-2-(4-klorofenil)propil]-1H-imidazol nitrat Bileşiği	25
Şekil 40	Antifungal etkili 1-[[4-(4-Klorofenil)-2-4(-klorobromür)-1,3-diokzolan-2-il]metil]-1H-imidazol Nitrat	25

Şekil 41	Antifungal etkili 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2- [(E)-3,7-dimetilokta-2,6-dieniloksi]-etil]-1H-imidazol 3/2 Fumarat (2a) bileşiği	26
Şekil 42	Antifungal etkili 3b, 3d, 3f, 3h bileşiklerine asit kimyasal yapı	26
Şekil 43	Antifungal etkili 1-(2,3-Diflorofenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-on (4k) Bileşiği	27
Şekil 44	Antifungal etkili E-(1 -(2 -Naftil) -2 -(imidazol-1 -il)etanon) O-etiloksim hidroklorid (3A) bileşiği	27
Şekil 45	Antifungal etkili 3-(2-Butil-5-kloro-1H-imidazol-4-il)-5-(4- metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (3a) ve 3-(2-Butil-5-kloro-1H-imidazol-4-il)-5-(4- metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (4a) bileşikleri	28
Şekil 46	Antifungal etkili 1-[3-(4-Klorofenil)-3-(4-metilfenoksi)propil]-1H-imidazol (20), 1-[3-(4-Klorofenil)-3-(3,5-diklorofenoksi)propil]-1H-imidazol (25) ve 1-[3-(4-Klorofenoksi)-3-(4-metilfenil)propil]-1H-imidazol (33) bileşiklerine ait kimyasal yapı	28
Şekil 47	Antifungal etkili bileşik 6'ya ait kimyasal yapı	29
Şekil 48	Antifungal etkili (9/)-1-(5-(2-Klorofenil-3-piridin-2-il-4,5-dihidropirazol-1-il)-2-imidazol-1-il-etanon (4b) ve (9/)-1-(5-(4-Bromofenil-3-piridin-2-il-4,5-dihidropirazol-1-il)-2-imidazol-1-il-etanon (4j) bileşikleri	29
Şekil 49	Antifungal etkili N1-[1-(4-Bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2b) ve N1-[1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (2c) bileşikleri	30
Şekil 50	Antifungal etkili 2 -fenil-5-[1H-imidazol-1 -il-(fenil)metil] -4 -fenilpirimidin bileşiği	30
Şekil 51	Antifungal etkili bifonazol analogları olan 3 ve 10l bileşiklerine ait kimyasal yapı	31
Şekil 52	Antifungal etkinliğe sahip 3-(2,4-diklorofenil)-1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-2-propen-1-on (1b) bileşiğine ait kimyasal yapı	32
Şekil 53	Antifungal etkili Cis-5-(4-Klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2metil isoksazolidin (18) bileşiğine ait kimyasal yapı	32
Şekil 54	Antifungal Etkili Cis-5-(2-Klorofenil)-3-(4-klorofenil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil isoksazolidin(19) bileşiğine Ait Kimyasal Yapı	33
Şekil 55	Antifungal etkili 1-(4-Klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-	33

	ilmetil)-2-metil-1H-indol (40a) bileşğine ait kimyasal yapı	
Şekil 56	Antifungal etkili 5-Bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol (45a) bileşğine ait kimyasal yapı	34
Şekil 57	Antifungal etkili 1-[1-(2-(3-klorobenzil)oksi)fenil]vinil]-1Himidazole hidroklorid (1-HCl) bileşiği	34
Şekil 58	Antifungal etkili (E)-N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)sinnamamid (6c) bileşğine ait kimyasal yapı	35
Şekil 59	Antifungal etkili N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)-40-fenil-10H-pirazol-30-karboksamid (15c) bileşğine ait kimyasal yapı	35
Şekil 60	Antifungal etkili 3-[(1Z)-N-(2-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanhidrazonoil]-2H-kromen-2-on (4b) bileşğine ait kimyasal yapı	35
Şekil 61	Antifungal etkili 3-[(1Z)-N-(2,6-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanhidrazonoil]-2H-kromen-2-on (4d) bileşğine ait kimyasal yapı	36
Şekil 62	Antifungal etkili 3-[(1Z)-1-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden]-2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2H-kromen-2-on (4e) bileşğine ait kimyasal yapı	36
Şekil 63	Antifungal etkili 1-[2-(1H-imidazol-1-İl)asetil]-3-izopropil-2,6-difenilpiperidin-4-on (19) bileşğine ait kimyasal yapı	37
Şekil 64	Antifungal etkili 1-(Difenilmetil)-1H-imidazol ve 1-[(4-Klorofenil)(fenil)metil]-1H-imidazol bileşiklerine ait kimyasal yapı	37
Şekil 65	Antifungal etkili 1-(4-Bifenil-1-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-propanon (33) bileşiklerine ait kimyasal yapı	38
Şekil 66	Antifungal etkili N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-N-[(2,4-diklorofenil)metil]-1H-imidazol-1-amin bileşğine ait kimyasal yapı	38
Şekil 67	Antifungal etkili (2-Bromofenil)-[2-(4-nitrofenil)-imidazol-1-il]-methanon bileşğine ait kimyasal yapı	39
Şekil 68	Antifungal etkili Cis-5-Hekzenil-3-(4-klorofenil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metilisoksazolidin (3) bileşğine ait kimyasal yapı	39
Şekil 69	Antifungal etkili (E)-7-(3-(1H-imidazol-1-il)propoksi)-4-(4-nitrositril)-2H-kromen-2-on (AS-3) ve (E)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)propoksi]-4-(4-fluorositril)-2H-kromen-2-on (AS-6) bileşiklerine ait kimyasal yapı	40
Şekil 70	Antifungal etkili (Z)-Metil2-(3-((E)-(3-(4-(metiltiyofenil)-1H-pirazol-4-il)metileneamino)-5-	40

	okso-2-tiyokso imidazolidin-4-ilidene) asetat (3c) bileşğine ait kimyasal yapı	
Şekil 71	Antifungal etkinliği yüksek 4d bileşğine ait kimyasal yapı	41
Şekil 72	Antifungal etkinliği yüksek 4e bileşğine ait kimyasal yapı	41
Şekil 73	Antifungal etkili 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-(4-butylphenilkarboniloksi) etil]imidazol Nitrat (7) ve 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-(4-heptilkarboniloksi) etil]imidazol Nitrat (12) bileşiklerine ait kimyasal yapı	41
Şekil 74	Antifungal etkili 1-(4-Bifenilil)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-[(1H-imidazol-1-il)metil]-1-propan-1-on (1h) bileşğine ait kimyasal yapı	42
Şekil 75	Antifungal etkili (\pm) Cis-1-[3,5-Bis(4-bromofenil)-(4,5-dihidro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol (1g) bileşğine ait kimyasal yapı	43
Şekil 76	Antifungal etkili (\pm) Cis-1-[3,5-Bis(4-klorofenil)-(4,5-dihidro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol (1h) bileşğine ait kimyasal yapı	43
Şekil 77	Antifungal etkili 2-Metansülfonil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (5) bileşğinin kimyasal yapısı	43
Şekil 78	Güçlü antifungal aktiviteye sahip N'-Methylbrassinin bileşğine ait kimyasal yapı	44
Şekil 79	Antifungal etkili Me-diklorobenzilditiyokarbamat (7) bileşğine ait kimyasal yapı	44
Şekil 80	Antifungal Etkili Me-2,4-diklorobenzilditiyokarbamat (8) bileşğine ait kimyasal yapı	44
Şekil 81	Antifungal etkili Allil Substitue piridin-4-metilkarbamotiyonat (4d) bileşğine ait kimyasal yapı	45
Şekil 82	Antifungal etkili 2,4-di-(2-metilfenil)-amino-6-[N-(3-metilfenil)ditiyokarbamoil]-s-triazin (4d) bileşği	46
Şekil 83	Antifungal etkili 2,4-di-(3-metilfenil)-amino-6-[N-(3-metilfenil)ditiyokarbamoil]-s-triazin (4e) bileşğine ait kimyasal yapı	46
Şekil 84	Antifungal etkili 2,4-bis-[N-(3'-metilfenil)ditiyokarbamoil]-6-(4-metilfenil)amino-s-triazin (7f) bileşğine ait kimyasal yapı	46
Şekil 85	Antifungal etkili 2,4-bis-[N-(3'-metilfenil)ditiyokarbamoil]-6-(2-nitrofenil)amino-s-triazin (7i) bileşğine ait kimyasal yapı	47
Şekil 86	Antifungal etkili Bis-1,3-S-(N,N-	47

	dietilditiyokarbamoil)-1,3-dideoksigliserol (4) bileşiği	
Şekil 87	Antifungal etkili (6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil piperidin-1-karboditiyoat bileşiğinin kimyasal yapısı	48
Şekil 88	Antifungal etkili 1,2-dihidro-8-metil-2-oksokinolin-4-il piperidin-1-karboditiyoat (3b) bileşiğine ait kimyasal yapı	48
Şekil 89	Antifungal etkili 1,2-dihidro-6-nitro-2-oksokinolin-4-il piperazin-1-karboditiyoat (3m) bileşiğine ait kimyasal yapı	48
Şekil 90	Antifungal etkili potasyum tuzlarına ait kimyasal yapı (5a-g)	49
Şekil 91	Antifungal etkili Bis[1,3-S-(N,N-dietilditiyokarbamoil)]-1,3-dideoksigliserol (1) bileşiğine ait kimyasal yapı	49
Şekil 92	Antifungal etkili Dietil N,N-(1,3-Dideoksigliser-1,3-diil)-bis(ditiyokarbamat) (9) bileşiğine ait kimyasal yapı	49
Şekil 92	Antifungal etkili Dietil N,N-(1,3-Dideoksigliser-1,3-diil)-bis(ditiyokarbamat) (9) bileşiğine ait kimyasal yapı	49
Şekil 93	Antifungal etkili 2-[6-(4-klorofenil) heksahidro pirimidin-2,4-dion-3-il]etil morfolin-4-karboditiyoat (7b) bileşiği	50
Şekil 94	Antifungal etkili 2-[6-(4-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etil pirolidin-4-karboditiyoat (7e) bileşiği	50
Şekil 95	Antifungal etkili 2-[6-(4-klorofenil) heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etil piperidin-4-karboditiyoat (7h) bileşiği	50
Şekil 96	1-(4-Nitrobenzil)-1H-İmidazol sentezi için reaksiyon denklemi	53
Şekil 97	1-(4-Aminobenzil)-1H-İmidazol eldesi için reaksiyon denklemi	53
Şekil 98	2-Kloro-N-[4-((1H-İmidazol-1-il)Metil)Fenil]Asetamid eldesi için reaksiyon denklemi	54
Şekil 99	Ditiyokarbamik asit sodyum tuzlarının sentezi eldesi için reaksiyon denklemi	55
Şekil 100	2-Süstitüetiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-İmidazol-1-il)Metil)Fenil]-Asetamid eldesi için reaksiyon denklemi	55
Şekil 101	1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol reaksiyon mekanizması	58
Şekil 102	1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol önerilen reaksiyon	58

	mekanizması	
Şekil 103	2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil) fenil] asetamid eldesi için önerilen reaksiyon mekanizması	59
Şekil 104	Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu	60
Şekil 105	Bileşik 4a'ya ait ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 106	Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu	63
Şekil 107	Bileşik 4b'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 108	Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu	66
Şekil 109	Bileşik 4c'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 110	Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu	69
Şekil 111	Bileşik 4d'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 112	Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu	72
Şekil 113	Bileşik 4e'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	73
Şekil 114	Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu	75
Şekil 115	Bileşik 4f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	76
Şekil 116	Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu	78
Şekil 117	Bileşik 4g'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	79
Şekil 118	Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu	81
Şekil 119	Bileşik 4h'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	82
Şekil 120	Bileşik 4j'ye ait IR spektrumu	84
Şekil 121	Bileşik 4j'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	85
Şekil 122	2-Süstitüetiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid türevlerinin eldesi için önerilen reaksiyon mekanizması	86

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ÇİZELGE ADI	SAYFA
Çizelge 1 Etkili 5a-c ve 6a-c Bileşikleri İçin X ve R Değerleri	20
Çizelge 2 Sentezlenen bileşiklere ait MİK ($\mu\text{g/mL}$) değerleri	88

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

- 14DM: 14- α Demethylase
A. niger: *Aspergillus niger*
A.fumigatus: *Aspergillus fumigatus*
B.subtilis: *Bacillus subtilis*
C. albicans : *Candida albicans*
C. glabrata : *Candida glabrata*
C. krusei: *Candida krusei*
C. neoformans : *Cryptococcus neoformans*
C. parapsilosis: *Candida parapsilosis*
C. pseudotropicalis: *Candida pseudotropicalis*
DMAD: Dimethyl acetylenedicarboxylate
DMF: Dimetilformamid
E. coli: *Escherichia coli*
E.n: Erime noktası
IR: Infrared (Kızıl ötesi)
İTK: İnce tabaka kromatografisi
M. gypseum: *Microsporium gypseum*
MFC: Minimum Fungicidal Concentrations
MHB: Mueller Hinton Broth
MIC: Minimum inhıbe edici konsantrasyon
NMR: Nükleer manyetik rezonans
P.notatum: *Penicillium notatum*
QSAR: Quantitative structure–activity relationship
Rhizopus sp: *Rhizopus species*
S. aureus: *Staphylococcus aureus*
S. cerevisiae: *Saccharomyces cerevisia*
Salmonella spp.: *Salmonella species*
SDA: Sabouraud Dextrose Agar
SSS: Santral Sinir Sistemi
T. mentagrophytes: *Trichophytorı mentagrophytes*
T. rubrum: *Trichophyton rubrum*
T. verrucosum: *Trichophyton verrucosum*

TEA: Triethanolamine

THF: Tetrahydrofuran

TTC: trifeniltetrazolyum klorür

Y. lipolytica: *Yarrowia lipolytica*

GİRİŞ ve AMAÇ

Diğer birçok farklılıklar yanında funguslar protozoanların tersine hücre duvarlarına sahiptir ve spor üretirler. Funguslar SSU rRNA soyağaçları veya diğer moleküller üzerine dayalı soyağaçlarıyla olsun sıkı bir filogenetik demet oluştururlar. Fungusların 3 büyük grubu göze çarpar. Küfler, mayalar ve mantarlar. Fungusların habitatları oldukça çeşitlidir. Bazı funguslar akuatik olup esas olarak tatlı sularda yaşarken, birkaçı ise denizlerde bulunur. Ancak fungusların çoğu karasaldır. Onlar toprak veya ölü bitki materyali üzerinde yaşarlar ve organik karbonun mineralizasyonunda önemli roller oynarlar. Fungusların önemli bir kısmı karasal bitkilerin parazitleridir. Tahıl bitkilerinde önemli ekonomik kayba sebep olan hastalıkların büyük kısmının sebebi de esasen funguslardır. İnsan dahil hayvanlarda parazit olan birkaç fungus bulunmasına rağmen, diğer mikroorganizmalara göre hayvan patojenleri olarak funguslar genellikle daha az öneme sahiptir. (Madigan ve ark., 2009)

Ürettikleri mikotoksinler gıdalarda bozulmalara neden olarak canlıların yaşamını tehdit etmektedirler. Gıdalarda mikotoksin miktarının yüksek olması o ürünün ihracına da darbe vurmaktadır. Depolarda bulunan bitkisel ürünlerin bozulmalarının en büyük nedeni mikroorganizmalardır ve bunların içinde en büyük etken mikrofunguslardır. Depo koşullarının elverişli olmaması depolanan ürünlerin tümünün mikrofunguslar tarafından bozulmasına neden olur. Bu da ekonomi açısından kötü sonuçlar doğurabilir. (Karaltı, 2006)

Mantarlar özellikle mayalar, fermantasyon gibi birçok endüstriyel işlem için gereklidirler. Ekmek, bira, şarap, bazı peynirlerin ve soya sosu yapımında, sitrik gallik gibi birçok organik asitlerin ve ergometrin, kortizon gibi önemli ilaçların ticari üretiminde birçok antibiyotığın ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların elde edilmesinde rol oynarlar. (Koca, 2011)

Son zamanlarda tüm dünyada fungus enfeksiyonlarında özellikle *Candida* ve *Aspergillus*'ların enfeksiyonlarında ciddi bir artış gözlenmiştir. Bunun en önemli nedenlerinden biri immünosupresif kişilerin sayısındaki artıştır. Bu durum; HIV, kemik iliği ve organ transplantasyonu, kanser gibi durumlarda kullanılan immün sistem baskılayıcı ilaçlardan kaynaklanmaktadır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde inatçı, yaşamı tehdit eden mikotik enfeksiyonlar kolayca gelişir. (Özelgöl, 2008) Ayrıca insan ve fungus hücrelerindeki benzerliklerden dolayı antifungal ilaçlar seçici aktiviteye sahip değildirler. (Gülkok, 2010)

İnsanlar ve diğer memeliler de funguslar gibi ökaryot olduğundan benzer biyolojiye sahip olan insan hücrelerine zarar vermeden fungus veya mayaları inhibe edecek bir mekanizma geliştirmenin güçlüğü nedeniyle antifungal etkili ilaçlar antibiyotiklere karşı çok daha az sayıdadır. Memeliler ve funguslar (ayrıca mayalar); t-RNA-AA-açıl transferazları, steroid sentetaz sistemleri ve hücre çeperlerinin karbonhidrat yapısı bakımından farklılıklar gösterirler. Dolayısıyla, halen kullanımda olan sentetik terapötik ajanların toksisiteleri, yan etkileri ve dirence sahip olmaları nedeniyle yeni, daha emniyetli ve etkin antifungal ilaçlara gerek duyulmaktadır. (Kaplancıklı, 2003)

Hastaların yaşamını kurtarabilmek için tedaviye hemen başlamayı sağlayacak hızlı teşhis önemlidir. Tedavide genellikle mevcut antifungal ilaçlar kullanılır. Kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi en önemli problemlerdendir. Zira antifungal tedavi uzun zaman alan, uzun süre ilaç kullanımını gerektiren bir sorundur. (Özelgöl, 2008) Kullanılan antifungallerin sayısının az olması, gelişen direnç sorunu ve invaziv fungus enfeksiyonlarında görülen yüksek morbidite ve mortalite, uygun ve etkin antifungal tedavinin seçiminde *in vitro* antifungal duyarlılık testlerine gereksinimi artırmaktadır. (Tümer, 2011) Farklı tip mekanizmalar antifungallere direnç gelişmesine katkıda bulunmuştur. Bu, çoklu etkili kombinasyon terapi veya kesin etkili yeni heterosiklikler için aramaları artırmıştır. (Kathiravan ve ark., 2012)

Bu, bazen mevcut ilaç moleküllerini modifiye etmeye çalışarak ya da hedef yörelere uygun yeni ilaçlar tasarlanıp geliştirilerek mümkün olur. (Özelgöl, 2008) Geçen on yılda antifungal ve antibakteriyel ajanlara direnç prevalansında ciddi bir artış görülmektedir. Antimikrobiyal ajanlara direnç mortalite, morbidite ve toplumdakine ek olarak Amerika'daki hastanelerdeki sağlık hizmetlerinin maliyeti için önemli bir etkidir. (Ghannoum ve Rice, 1999) Antifungal ajanlara direnç çalışmaları birkaç nedenden dolayı bakteriyel direncin gerisinde kalmıştır. Belki en önemlisi fungal hastalıkların son zamanlara kadar önemli patojenler olarak bilinmemesiydi. (Ghannoum ve Rice, 1999)

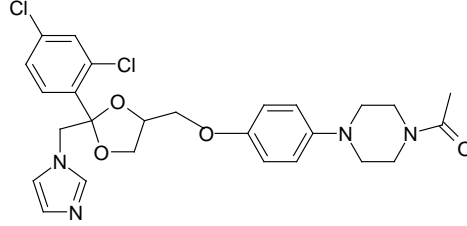
İmidazol bileşikleri yaklaşık bir asır boyunca; kimyasal reaksiyonları ve biyokimyasal özellikleri açısından büyük bir ilgi kaynağı olmuştur. Bu nedenle günümüzde hala imidazollerle ilgili araştırmalar süregelmektedir. (Özkay, 2009) İmidazol yapısına sahip bileşiklerin biyolojik ve farmasötik önemleri vardır (Claiborne ve ark., 1998). Amino asit Histidin (Mohammed ve ark., 2007), hipnotik ajan Etomidat (Frenkel ve ark., 1998), antiülseratif ajan Simetidin (Uchida ve Kawakishi, 1990), sedatif, anestezi ve analjezik etkili Detomidin (Zager, 1984) ve Medetomidin (Sinclair, 2003), antihipertansif Losartan, Eprosartan ve Olmesartan (Greathouse, 2002), antispazmodik İmidafenasin (Miyachi ve ark., 1999), antiprotozoal Metronidazol, Tinidazol, Seknidazol ve Omidazol (Mata-Cárdenas ve ark., 2008), nootropik Nizofenon, Glukom tedavisinde kullanılan Pilocarpin (Norell ve Granström, 1980), antiagregatör Trifenagrel ve Ozagrel (Geiger, 2005), Alzheimer tedavisinde kullanılan Siproksifan (Witkin ve Nelson, 2004) ve antiemetik etkili Ondansetron (Ramsook ve ark., 2002) imidazol türevi bileşikler arasındadır.

Yukarıda bahsedilen farmakolojik etkilere ek olarak imidazol türevleri antifungallerin kendi adları ile anılan bir grubunu oluştururlar. Ketokonazol, İtrakonazol, Tiyokonazol, Sertakonazol, İsokonazol, Mikonazol, Ekonazol, Klotrimazol, Sulkanazol, Krokonazol, Butokonazol, Omokonazol ve Oksikonazol bu grupta yer alan ilaçlardır. (Fromtling, 1998; Carrillo-Munoz ve ark., 2004).

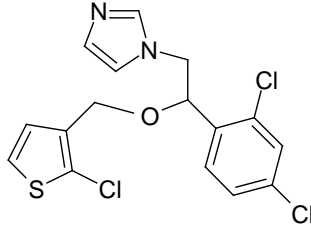
Tiyokarbonil bileşiklerin etki mekanizmaları incelendiğinde, fungusların hücre duvarı sentezinde kullandıkları sitokrom P-450 enzimini, yarışmalı olarak inhibe ederek etki gösterdikleri düşünülmektedir. Ayrıca sülfidril grubu taşıyan enzim veya koenzimlerle etkileşerek fungus metabolizmasını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir.

Bununla birlikte tiyokarbamatların bazıları, yapısında metal de bulunan çok sayıda enzimi inhibe ederler. Bu durumda, tiyokarbamatların etki yoresinin hücre membranındaki metal atomları olduğu ve muhtemelen katyonik kompleksler oluşturdukları da düşünülmektedir. (Özdemir, 2004)

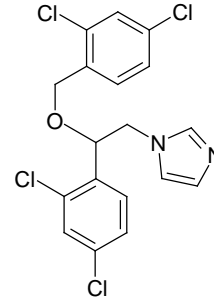
Bu bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında 9 adet yeni bileşik, imidazol ve ditiyokarbamat farmakofor gruplarını aynı kimyasal iskelet üzerinde içerecek şekilde tasarlanmış ve antikandidal etkileri incelenmek üzere sentezlenmiştir.



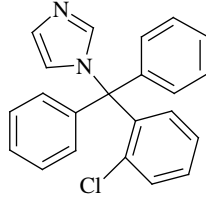
Ketokonazol



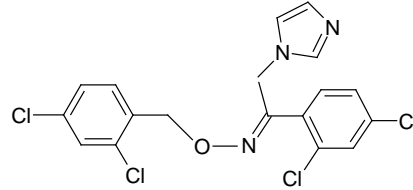
Tiyokonazol



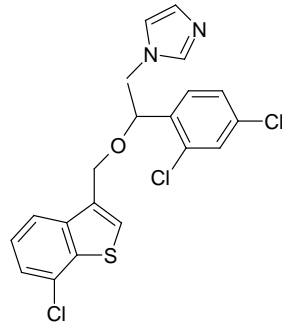
Mikonazol



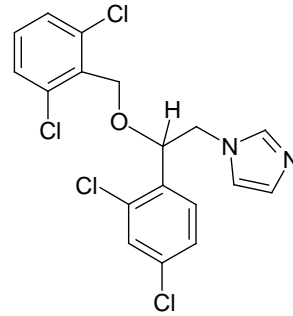
Klotrimazol



Oksikonazol

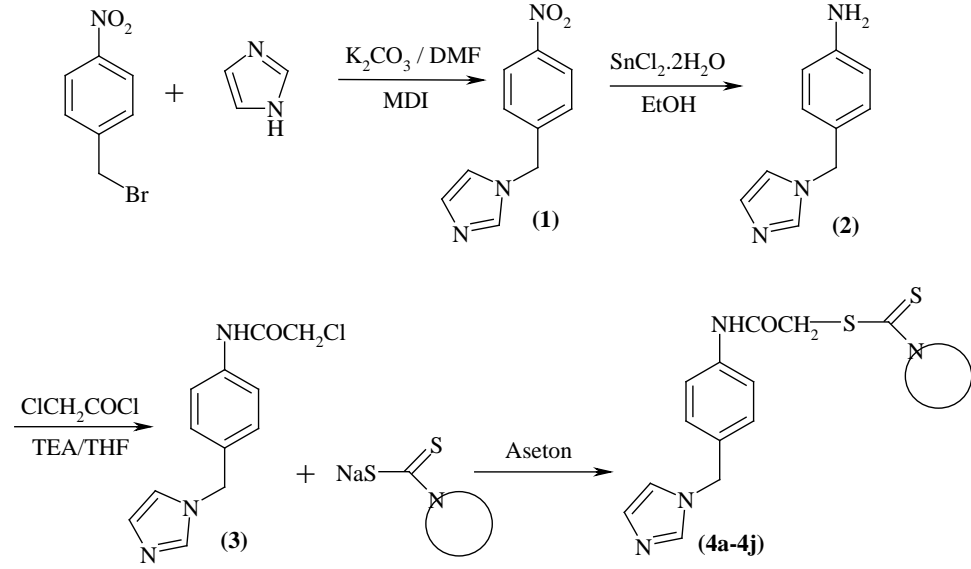


Sertokonazol

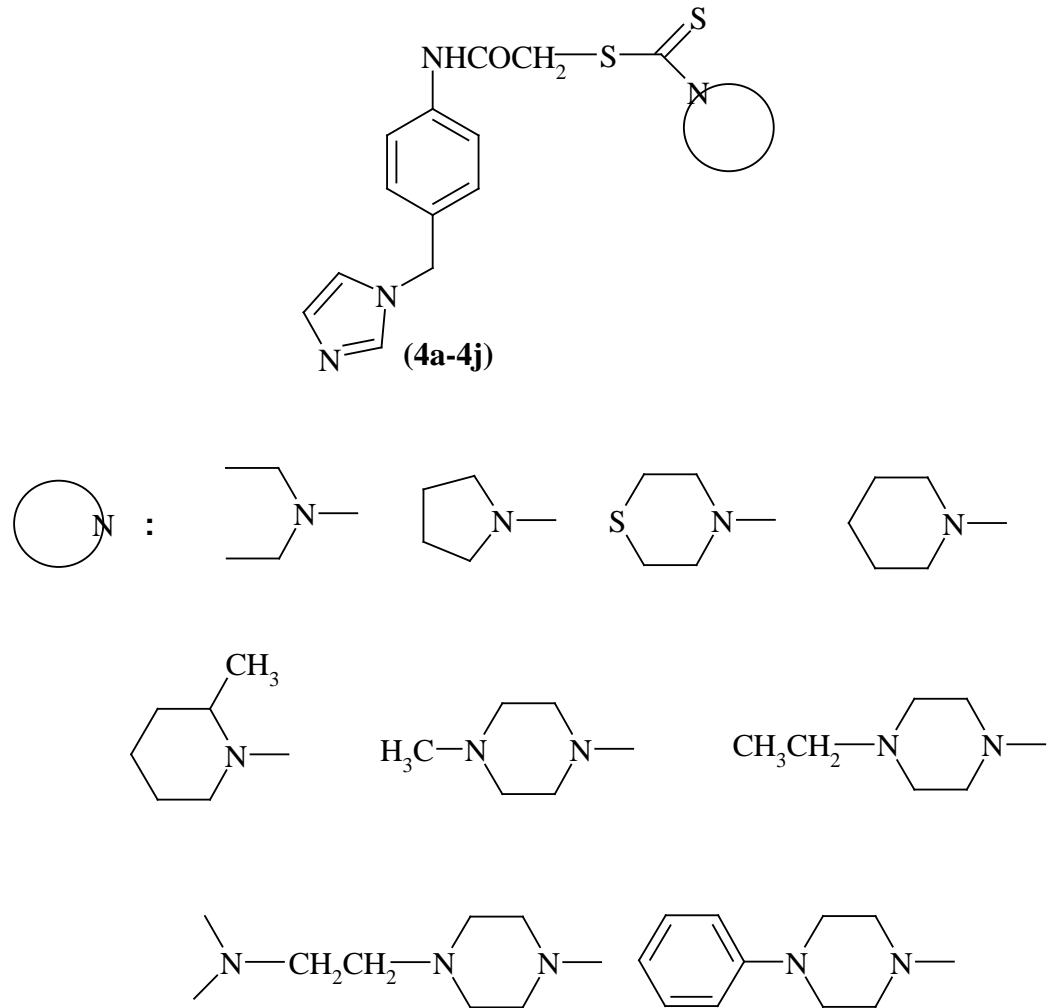


İsokonazol

Şekil 1. Antifungal Etkili Bazı İmidazol Türevleri



Şekil 2. Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması

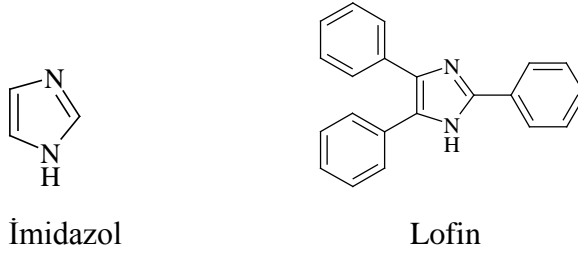


Şekil 3. Antifungal Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri

KAYNAK BİLGİSİ

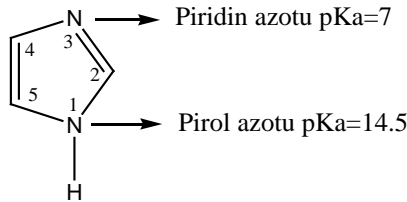
İmidazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Glioksalin, 1,3-diazol, iminazol, miazol, piro[b]monazol, 1,3-diaza-2,4-siklopentadien gibi isimler ile de anılan imidazol, beş üyeli heterosiklik bir halkadır (Meriç, 1997). İmidazol halkası, ilk defa 1858 yılında Alman bilim adamı Heinrich Debus tarafından, glioksal, formaldehit ve amonyak kullanılarak sentezlenmiştir (Debus, 1858). Literatüre kayıtlı ilk imidazol bileşiği 1845'te Auguste Laurent tarafından sentezlenen Lofindir. Bu bileşik 2,4,5-Trifenil-1H-imidazol olarak da bilinir. (Brown, 1998).



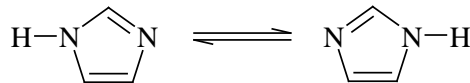
Şekil 4. İmidazol ve Lofin Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

İmidazol suda ve polar çözücülerde çözülebilen, yüksek polariteye sahip bir bileşiktir. Beyaz kristaller şeklinde elde edilen imidazolün erime noktası 89-91°C dir. İmidazol halkası iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan üzerinde hidrojen taşıyan azot, pirol azotu olarak bilinmektedir. Hidrojen taşımayan diğer azot ise piridin azotu olarak adlandırılmaktadır. İmidazol halka sistemi amfoterik yapıdadır ve hem asidik hem de bazik karakter gösterir. Pirol azotu halkanın asidik kısmını oluşturur. Halkaya baziklik kazandıran kısım piridin azotu olup, oldukça güçlü alkali karakter gösteren bu azotun pKa değeri yaklaşık 7 civarındadır. İmidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve diğer azot 3. konuma gelecek şekilde devam edilmektedir (Hoffmann, 1953, Grimmett, 1970).



Şekil 5. İmidazol Halkasının Numaralandırılması

İmidazol halkasının iki totomerik formu vardır, çünkü hidrojen atomu halka içindeki her iki azot atomu üzerinde de bulunabilir. Serbest haldeki bu hidrojenin süstitüsyonu totomerizim olasılığını ortadan kaldırır. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüye azot üzerinden başlayarak yapılır (Katritzky, 1976).



Şekil 6. İmidazol Halkasının Totomerik Formları

İmidazol halkası, 2,3,4 ve 5. konumlarında birer ve proton taşıyan azot atomu üzerinde ise halka içerisinde kalan 2 π elektronu taşımasından dolayı aromatik bir halka olarak nitelendirilebilir. Sonuç olarak imidazol halkasının taşımış olduğu 6 π elektronu halkaya aromatiklik kazandırır (Grimmett, 1970).

Fungal Enfeksiyonlar

Fungal enfeksiyonlar devamlı ve insan sağlığına ve yaşamına ciddi bir tehdit gibi görünüyor. Bu fungal enfeksiyonlar insanlarda A)Fungal proteinlere allerjik reaksiyonlar B)Belli fungal toksinlere karşı toksik reaksiyonlar C)Enfeksiyonlar (mikozlar) olarak sınıflandırılabilir. (Kathiravan ve ark., 2012)

Mikoz enfeksiyon türleri

Mikozlar genelde dört grup altında incelenir.

Sistemik Mikozlar

İç organları etkilerler. Geniş yayımlı olup, birçok dokuyu tutarlar. Aspergillozis, blastomikozis, koksidiyomikozis, kriptokokozis, histoplazmozis, fikomikozis olarak tanımlanır. Doku tahripleri sonucu ölüme yol açabilirler.

Subkutan Mikozlar

Kemik, bağ dokusu, cilt ve subkutan dokuları tutarlar. Sıklıkla çeşitli şekil bozukluklarına yol açarlar ve bazen öldürücüdürler. Bu gruptaki hastalıklar; kromomikozis, maduramikozis ve sporotrikozistir.

Kutan Mikozlar

Epidermis ve onun uzantıları olan saç ve tırnaklarda görülür. Bu grupta görülen hastalıkların başlıcaları; *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea capitis*'dir.

Yüzeysel Mikozlar

Saç ve epiderminin yüzeysel tabakasını tutarlar. Başlıcaları; *Black piedra*, *Tinea nigra*, *Tinea versicolor* ve *White piedra*'dir. (Özelgöl, 2008)

1950'li yıllara kadar iyod, fenol türevleri, salisilik asid ve türevleri, benzoik asid gibi karbonik asidler kullanılıyordu. 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili poliyen antibiyotik nistatin bulunmuştur. 1956'da ise poliyen bir antibiyotik olan amfoterisin B'nin bulunması sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur. 1970 yılında esasen sitostatik madde olarak üretilen flusitozin fungus tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1958'de yüzeysel mikozların tedavisinde kullanılacak oral antifungal olan griseofulvin bulunmuştur. 1969 yılında imidazol türevlerinde klotrimazol ve mikanozol, 1977'de ketakonazol ve 1980'li yıllarda da geniş etki alanına sahip flukonazol ve itrakonazol piyasaya sürülmüştür. (Fadil, 2009)

Antifungal İlaçların Sınıflandırılması

Antifungal ilaçları üç şekilde sınıflandırabiliriz: Kimyasal yapılarına göre, etki mekanizmalarına göre, kullanıldığı hastalığa göre.

Antifungal ilaçların kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Poliyenler: Amfotersin B, Nistatin

Azoller: Ketokonazol, Flukonazol, İtrakonazol, Mikonazol, Vorikonazol, Klotrimazol, Bifonazol, Ekonazol, İzokonazol, Oksikonazol, Fentikonazol

Alilaminler: Terbinafin

Florinitidler: Flusitozin

Ekinokandinler: Kaspofungin, Anidulafungin, Mikafungin

Peptid-nükleosidler: Nikkomisin Z

Tetrahidroforanlar: Sordarin, Azosordarin

Diğerleri: Griseofulvin

Antifungal ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Antifungal ilaçların etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması fungus hücrelerinde etkilenen yapılara göre yapılır.

Fungus hücre membranını bozan: Amfotersin B

Ergosterol sentezini inhibe eden: Azoller, Alilaminler

Fungus hücre nükleik asidini inhibe eden: Flusitozin

Fungus hücre glukan sentezini inhibe eden: Ekinokandinler

Fungus hücre kitin sentezini inhibe eden: Nikkomisin Z

Fungus hücre protein sentezini inhibe eden: Sordarin, Azosordarin

Fungus hücre spindellerini inhibe eden: Griseofulvin

Antifungal ilaçların uygulanma şekline göre sınıflandırılması

Antifungal ilaçlar uygulama şekillerine göre; lokal yolla kullanılan antifungal ilaçlar ve sistemik yolla kullanılan antifungal ilaçlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır (Fadil, 2009).

İmidazol Türevi Antifungaller

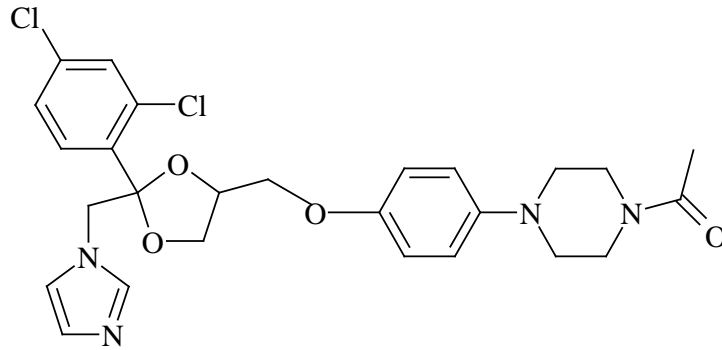
İmidazol türevleri antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antihelmintik ve diğer farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bazı farklı fenilimidazoller diğer yüzeysel ya da sistemik enfeksiyonlara karşı yararlı terapötik antifungal ajanlardır. İmidazol türevleri, farmasötiklerin sentezinde yaygın olarak aracı olarak kullanılır. (Belwal ve Joshi, 2012)

İmidazol türevleri 1978'den itibaren çıkmıştır. Geniş spektrumlu ve fungistatiktir. Cilt ve mukozanın Fungus inflamasyonları ile kronik mukokütanöz kandidiyaziste kullanılır. Sistemik kullanımda amfoterisin'den daha etkili değil ancak daha az toksiktir. İmidazollerden sonra onlara benzeyen N-süstitüe triazoller geliştirilmiştir. İmidazol ve triazoller ortak adla azoller olarak adlandırılırlar. Etki spektrumları ve etki mekanizmaları aynıdır. Ancak triazoller (flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol) sistemik verilişte imidazollerden üç noktada üstündür. Şöyle ki triazol ilaç türevleri:

Daha yavaş metabolize edildiğinden uzun etkilidir. Doz intervalleri daha uzundur. İnsan hücrelerindeki sterol sentezi üzerinde daha az etkilidirler, bu nedenle direkt toksik etkileri daha zayıftır. İmidazol türevleri sistemik verilişteki endokrin yan etkilerini göstermez.

İmidazol ve triazol türevi antifungal ilaçlar fungus hücrelerinin stoplazma membranındaki ana sterol bileşiği olan ergosterol sentezini, 14-metillanosterol'un demetil dehidrolanosterole dönüşümü basamağında inhibe eder. Bu dönüşümü yapan 14- α -demetilaz enzimi bir mikrozomal sitokrom P450 türüdür. İmidazol ve triazol türevi ilaçlar bu sitokrom P450'yi selektif olarak inhibe eder. Fungusların sitokrom P450 si imidazol türevlerine memelilerin aynı enzimine kıyasla 1000 kez daha duyarlıdır. Bu fark selektif triazol türevlerinde yaklaşık 10.000 kattır. İmidazol ve triazolere maruz kalan fungus hücrelerinde 14-alfa-metilsterol birikir ve bunlar membran fosfolipidlerinin asıl zincirlerinin normal düzenini ve membrana bağlı belli enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar, sonuçta fungus hücrelerinin büyümeleri inhibe edilir; ayrıca hücre membranının permeabilitesi bozulur. Bu grup ilaçların antibakteriyel etkisi yoktur. (Koca, 2011)

Ketokonazol

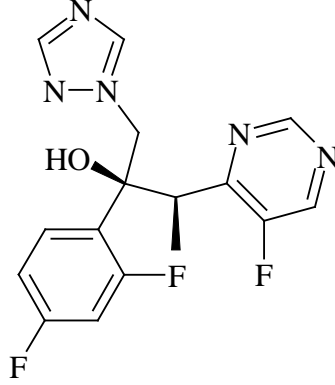


1-[4-(4-{{(2R,4S)-2-(2,4-Diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3 dioksolan-4-il}metoksi}fenil)piperazin-1-il]etan-1-on

Şekil 7. Ketokonazol'un Kimyasal Yapısı

Azollerden ketokonazol oral olarak kullanılan ilk imidazoldür ve *Candida* türlerine karşı etkili olmasına rağmen diğer azollere göre etkisi sınırlıdır. (Küçükaslan, 2008) *Dermatofitlere*, *Candida* türlerine v.b etkilidir. Diğer imidazoller gibi duyarlı fungusların membran permeabilitesini artırır. Terapötik dozlarda fungistatik etkilidir. Aktif üreme dönemindeki funguslara da etkilidir. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe edilir. Mide asiditesinin fazlalığı ilacın absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle yemekten hemen önce ya da yemek sırasında alınır. Mide asiditesinin absorpsiyonu artırma nedeni ise; dibazik bir bileşik olan ketokonazolun suda çözünürlüğünün artırılmasındandır. SSS hariç vücut dokularına yayılımı iyidir. Dermatofitozların ve yüzeysel kandidiyazis tedavisinde oral ve lokal kullanılır. Sistemik fungus inflamasyonlarında kullanılır; ancak menenjit, AIDS, immün yetmezlik hastalarının fungus infeksiyonlarında Amfoterisin tercih edilir. (Koca, 2011)

Vorikonazol

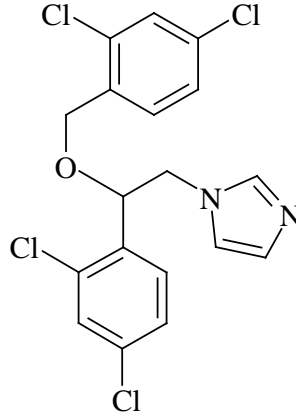


(2R,3S)-2-(2,4-Difloropfenil)-3-(5-floropirimidin-4-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1il) butan-2-ol

Şekil 8. Vorikonazol'un Kimyasal Yapısı

Vorikonazol kullanıma yeni giren bi ilaçtır. Oral ve intravenöz infüzyonla uygulanır. Diğer tedaviler başarısızsa veya hastalar tarafından tolere edilemiyorsa kullanılır Flukonazole rezistan invazif *Candida* inflamasyonları, invazif *Aspergillozis*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerinin ciddi inflamasyonlarında kullanılır. (Koca, 2011)

Mikonazol

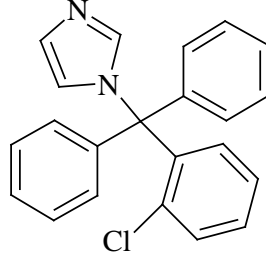


(RS)-1-(2-(2,4-Diklorobenziloksi)-2-(2,4-diklorofenil)etil)-1H-imidazol

Şekil 9. Mikokonazol'un Kimyasal Yapısı

Fenilimidazol türevidir. Sentetik antifungal fungistatik etkilidir. Etki spektrumu ketokonazol ve flukonazole benzer. Sadece lokal kullanılır. *Candida* türü fungusların veya dermatofitlerin yaptığı yüzeysel mikozlarda, vajinal kandidiyaziste kullanılır.

Klotrimazol



1-[(2-Klorofenil)(difenil)metil]-1H-imidazol

Şekil 10. Klotrimazol'un Kimyasal Yapısı

Metilimidazol türevi sentetik antifungaldir. Dermatofitlere, maya funguslarına etkilidir. Yüzeysel cilt inflamasyonlarında lokal ve vajinal kandidiyaziste tablet veya krem lokal kullanılır.

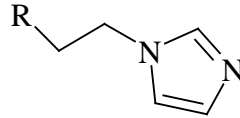
Günümüzde henüz klinik kullanıma sunulmamış olmakla birlikte birçok aktif bileşik üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu bileşiklerden ravukonazol ve albakonazol faz II, isavukonazol ise faz III çalışma aşamasındadır (Altıntop,2009).

Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İmidazol Türevleri

Aboul-Enein ve ark., (2011) tarafından yapılan bir antifungal çalışmada bir seri bileşiğin antifungal etkisi mikonazol ve tiyokonazol referans ilaç alınarak, insanlar için önemli patojenik funguslardan olan *Candida albicans* ve *Candida pseudotropicalis* üzerinde incelenmiştir.

Halojen substitüsyonu fenil halkasındaki elektronik etkiyi, sterik karakteristiği ve molekülün hidrofilik-hidrofobik dengesini değiştirdiğinden yararlıdır. Bu substitüsyonu taşıyan bileşikler de en iyi antifungal profili göstermiştir. Serideki bu iki bileşik, referans ilaç gösterdikleri MIC $\frac{1}{4}$ 0.3 mg/mL değeri ile referans bileşik tiyokonazol ile aynı etkinliği gösterirken (MIC $\frac{1}{4}$ 0.3 mg/mL) diğer referans bileşik mikonazolden (MIC $\frac{1}{4}$ 0.5 mg/mL) daha güçlü etki göstermiştir.

Etkin bileşiklerin *Candida albicans* ve *Candida pseudotropicalis*'e karşı inhibisyon zonu diğer tüm bileşiklerden önemli ölçüde daha genişken, bu iki bileşiğin organizmalara karşı aktiviteleri arasında belirgin bir fark yoktur.

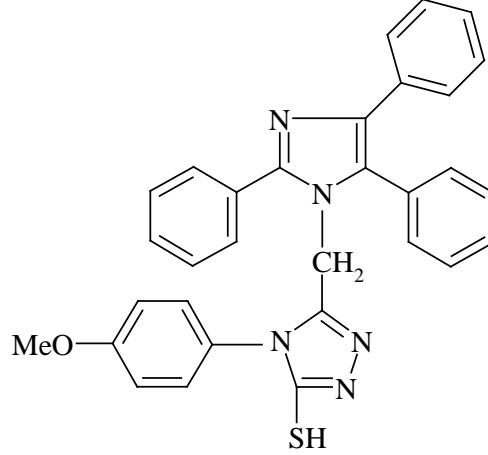


R: 4-Cl-C₆H₄CO, **R:** 2,4-Cl₂-C₆H₃CO

Şekil 11. Antifungal Etkili N-Süstitüe İmidazol Türevleri

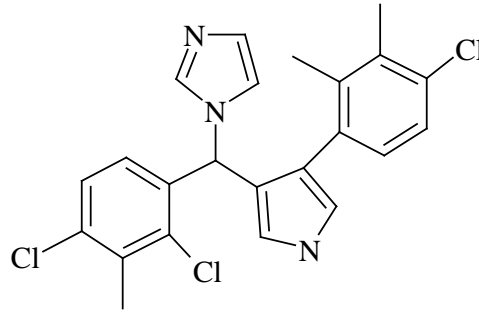
Amir ve ark., (2011) tarafından yapılan bir çalışmada birkaç seri bileşik üretilmiş ve bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelenmek istenmiştir. Bu çalışma için fungus olarak *Candida albicans*, referans ilaç olarak vorikonazol tercih edilmiştir. Süstitüe-fenil-[5-(2,4,5-trifenil-imidazol-1-ilmetil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]-amin ve N-[2-(süstitüefenilimino)-4-okso-tiyazolidin-3-il]-2-(2,4,5-tifenil-imidazol-1 il)

asetamid türevleri makul bir antifungal aktivite gösterirken, 4-(Süstitüefenil)-5-(2,4,5-rifenil-imidazol-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol türevleri daha yüksek bir antifungal aktivite göstermişlerdir. Bu çalışmada *Candida albicans*'a karşı en yüksek antifungal aktiviteyi 4-Metoksifenil-5-(2,4,5-trifenil-imidazol-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol göstermiştir (%81.48).



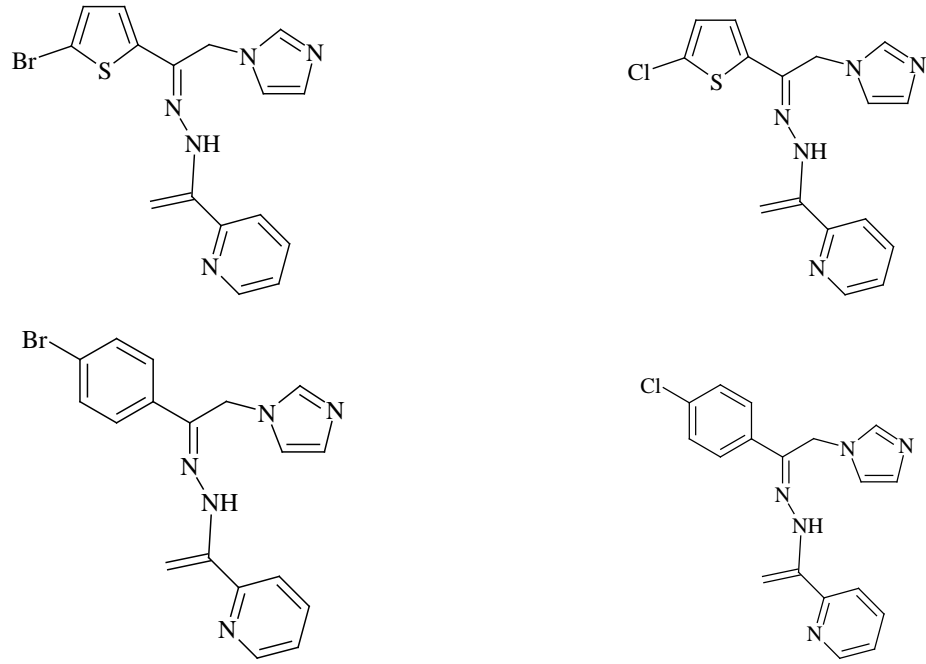
Şekil 12. Antifungal Etkili 4-Metoksifenil-5-(2,4,5-trifenil-imidazol-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol Bileşiği

Artico ve ark., (1995) tarafından 3-aril-4-[a-(1H-imidazol-1-il)arilmetilpirol isimli yeni bir güçlü antifungal ajan sınıfı tasarlanmıştır. Yeni antifungal ajanlar araştırma süresince; bu ekip antifungal imidazol ilaçları ile pirol antibiyotiklerinin kimyasal özelliklerini tek bir yapıda buluşturmak için hem pirol hem imidazol çekirdeği içeren türevler hazırlamaya karar vermişlerdir. Hazırlanan bu serinin antifungal etkinliğini belirlemek için referans ilaç olarak ketokonazol, mikonazol, bifonazol ve fungus olarak da *Candida albicans* ve *Candida spp.* kullanılmıştır. Bileşikler albinolu dişi tavşanlarda denenmiştir. En aktif türev bifonazolden iki kez daha güçlü ve mikonazol ile ketokonazolden de 4 kat daha aktiftir.



Şekil 13. Mikonazol ile Ketokonazolden 4 Kat Aktif Bileşik

Banfi ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmayla, yeni sentezlenen azol bileşiklerinin *M. tuberculosis* ve *C. albicans*'ların hedef enzim sitokrom P450-bağlı 14DM (14- α demethylase) ilgili ilaç-enzim kompleksinin bilgisayar modeli vasıtasıyla, etkileşimini ortaya çıkarmışlardır. İn vitro testler açıklıyor ki; bu çalışmanın her iki mikroorganizma türüne karşı en etkili bileşikler halojenlenmiş (bromo-fenil ve kloro-fenil) imidazol türevleridir.



Şekil 14. N1-(1-aryl-2-(1H-imidazol-1-yl)-etiliden)-piridin-2-karboksamidrazon Türevleri

Belwal ve Joshi (2012) sentezledikleri bileşikleri her iki kategorideki antimikrobiyal aktivitelerini disk difüzyon metoduyla saptamışlardır. İn vitro antimikrobiyal aktivite iki gram pozitif bakteri, iki gram negatif bakteri ve iki fungusu karşı 24 saat kültürde gerçekleşmiştir.

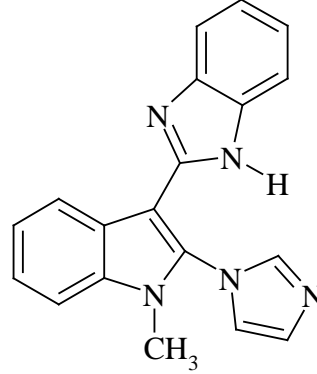
Gr (+) bakteri olarak *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus subtilis*, Gr (-) bakteri olarak *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* kullanılırken fungus olarak *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* kullanılmıştır. Bileşikler, DMF'in 100 µg/ml konsantrasyonunda test edilmiştir. İnhibisyon zonu, antibakteriyel aktivite kıyaslanması için standart olarak siprofloksasinin (100 µg/ml) 24 saat 37° inkübasyonundan sonra ve antifungal aktiviteyi kıyaslamak için de siklopiroks olamine karşı 72 saat 25° de inkübasyonundan sonra karşılaştırıldı. Yapılan bu çalışmada genellikle sentezlenen tüm bileşikler iyi inhibitör etki sergilemişlerdir.



Şekil 15. Antifungal Etkili 5-Amino-1H-imidazol-4-karboksamid Türevleri

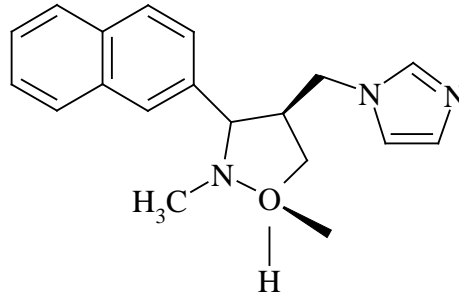
Benkli ve ark. (2004) yaptıkları çalışmayla yeni sentezledikleri bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktivitesini test edecekleri bir hibrit molekül geliştirmek için indol ve imidazol olarak sözü geçen iki yapıyı kombinlemişlerdir. Bu çalışmada fungus olarak *Candida albicans*, *Candida krusei* ve *Candida parapsilosis* kullanılmıştır ve bu funguslara karşı, sırasıyla 2, 8 ve 2 µg/ml'de

bulunan standart bileşik ketokonazol için MIC değerleri elde edilmiştir. Sonuçlar sebebiyle, ürünlerin bazılarının bariz bir antifungal etki gösterdikleri sonucunu çıkarabiliriz. Ürünlerden 1-Metil-2-(imidazol-1-il)-3-(benzimidazol-2-il)indol standart bileşik ketokonazol kadar etkinlik göstermiştir.



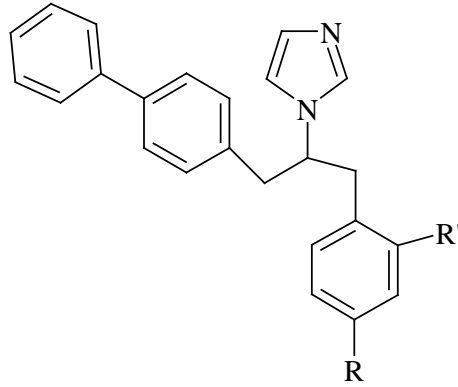
Şekil 16. Antifungal Etkili 1-Metil 2-(imidazol-1-il)-3-(benzimidazol-2-il)indol Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Bennett ve ark. (1989) yaptıkları çalışmada Cis-5-substitute-3-(2 -naftalenil-3-(*IH*-imidazol-I -ilmetil1)- 2-metilisoksazolidin türevleri hazırlayıp in vitro solid agar kültüründe test etmiş ve antifungal aktivitelerini 2-(2,4-Diklorofeni1)-2-(*IH*-imidazol-1-il-metil)1,3-dioksolan halka sistemine sahip ketokonazol ile karşılaştırmışlardır. Sentezlenen türevler genellikle *Trichophyton rubrum*'a karşı mükemmel *Candida albicans*'a karşı ise daha az aktivite göstermişlerdir. *Aspergillus fumigatus*'a karşı etkinlik ise Cis-(2-transfeniletlenil) analogunun istisnai etkinliği dışında genelde zayıf kalmıştır.



Şekil 17. Antifungal Etkili Cis-5-substitute-3-(2 -naftalenil-3-(*IH*-imidazol-I -ilmetil1)- 2-metilisoksazolidin Bileşiği

Castellano ve ark. (2003) yaptıkları bir çalışmada bir seri 3-fenil-1-(1,1'-bifenil-4-il)-2-(1H-imidazol-1-il)propan türevi sentezleyerek antifungal çalışmada kullanmışlardır. Yeni sentezlenen azol türevlerinin antifungal aktivitesi insan sağlığına patojenik olan bazı fungus türlerine karşı test edilmiştir. Referans ilaç olarak bifonazol ve mikonazol kullanılmıştır. Serideki bileşikler genellikle iyi antimikotik etki göstermiştir ve bu cevap fenil halkasındaki substituentlerle ilgili olmakla beraber yapı-aktivite ilişki çalışmaları kesin değildir. Çalışmadaki en etkin türev **2a** bileşiği olup bunu 2,4-difloro türevi olan **2c** bileşiği izlerken buna karşılık N-azolamin yapısındakiler aktivite göstermemişlerdir.

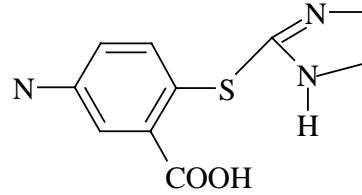


2a → R:H, R':H

2c → R:F, R':F

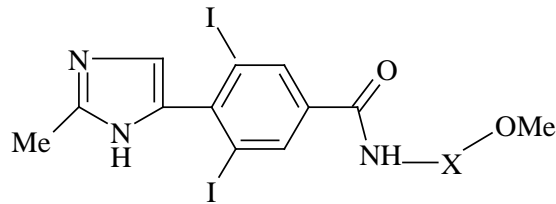
Şekil 18. Antifungal Etkili Azol Bileşikleri

Stella ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada bazı yeni imidazol türevlerini tiyosiyanoanilin türevleri ile etilendiamin ve karbondisülfitle muamele ederek sentezlemişlerdir. Antifungal etkinlikleri, referans ilaç olarak nistatin kullanılarak ölçülmüştür. Grubun en etkin bileşiği 4-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-iltiyo)-*N,N*-dietilanilin'dir.



Şekil 19. Antifungal Etkili (4-(4,5-Dihidro-1*H*-imidazol-2-iltiyo)-*N,N*-dietilanilin) Bileşiği

Dahiya (2008) yaptığı çalışmada amino asitlerin, dipeptidlerin ve tripeptidlerin 3,5-diyodo-4-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoik asit analoglarından bir seri üretmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler iyi bir antifungal aktivite ve ölçülü bir antibakteriyel aktivite göstermişlerdir. antimikrobiyal verilerin analizleri destekliyor ki; **2c**, **2d**, **2h**, **3b** ve **3d** bileşikler standart bileşik griseofulvinle kıyaslandığında dermatofitlere ve *Candida sp.*'a karşı daha yüksek bir antifungal aktivite sergiliyor. Diğer dimetilbenzimidazolpeptidlerle kıyaslandığında *C. albicans*'a karşı en yüksek aktiviteyi ise **2d-f** sergilemiştir.

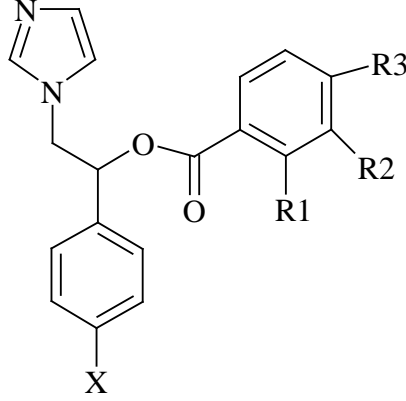


X: phe-try

Şekil 20. Antifungal Etkili Metil-1-[3,5-diyodo-4-(2-metil-1*H*-imidazol-5-il)benzoil]-*L*-fenilalanil-*L*-triptofanat Bileşiği

De Vita ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanol'un aromatik ester ve karbamat türevlerinden oluşan bir seri sentezlemiş ve *Candida albicans* ve non-*albicans* *Candida* türlerine karşı

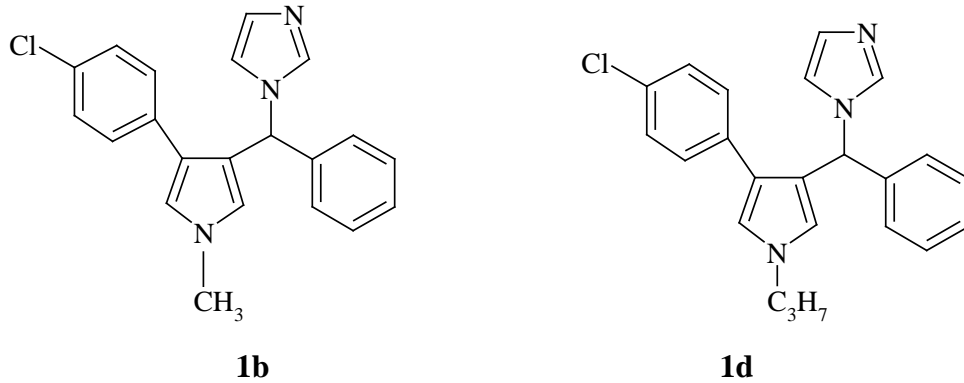
antifungal aktivitelerini değerlendirilmiştir. İmidazol türevlerinin antifungal aktiviteleri dört *C. albicans* ve yedi non-*albicans* candida türüne karşı değerlendirilmiştir MIC değerleri bulunmuştur. Standart bileşik flukonazol 26.0 ± 23.71 $\mu\text{g/mL}$ değerini gösterirken **6a**, **6b**, **6c** bileşikleri *C. krusei* için MIC değeri 4.70 ± 5.70 , 2.25 ± 2.02 , 3.70 ± 2.60 $\mu\text{g mL}^{-1}$ değerini göstermişlerdir. Bu değerlere göre **6a-c** bileşikleri en etkili bileşikler olarak bulunmuştur. **6a-c** bileşiklerinin MIC değerinden anlıyoruz ki; feniletal aromatik halkasının 4. pozisyonunda halojen atomun varlığı antifungal aktiviteyi açıkça etkilemez.



Şekil 21. Antifungal Etkili 2-(1H-imidazol-1-il)-1-feniletanol'un Karbamat Türevleri

Di Santo ve ark. (2005) yaptıkları bir çalışmada 1-[(Aril)(4-aril-1H-pirol-3-il)metil]-1H-imidazol türevlerinin antifungal azol sınıfına has anti-Candida ajanları kadar güçlü olduklarını belirtmişlerdir. Mevcut araştırmalarda, N-substitue 1-[(aril)- (4-aril-1H-pirol-3-il)metil]-1H-imidazol türevlerinin yeni bir serisi üzerinde anti-candida aktiviteleri ve QSAR çalışmaları bildirilmiştir. Yeni sentezlenmiş azoller, bifonazol, mikonazol, itrakonazol, flukonazol ve **1a**, **1b**, **3a**, **3b** ve **3c** referans ilaç olarak kullanılarak 12 tür *Candida albicans* üzerinde test edilmiştir. Genellikle test edilen türevler iyi antifungal aktivite göstermişlerdir ve en güçlü bileşik referans bileşiklerden 4'ten 250 kata kadar daha güçlü olan **1d** ($\text{MIC}_{90} = 0.032$ $\mu\text{g/mL}$) bileşiğidir.

Bir kural olarak, monokloro türevleri N-unsüstitüe bileşiklerden daha güçlüdür. En iyi sonucu metil, propil veya siklopropilmetil gruplarıyla ilişkili **1b**, **1d**, ve **1e** bileşikleri göstermiştir ($\text{MIC}_{90} = 0.032-0.125$ $\mu\text{g/mL}$).



Şekil 22. Antifungal Aktivite Açısından En Etkili 1-[(Aril)(4-aril-1H-pirol-3-il)metil]-1H-imidazol Türevleri

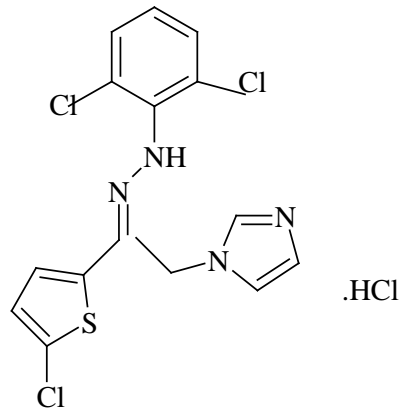
Dombeck ve Bracher (2005) yaptıkları çalışmayla elde ettikleri ürünlerden imidazol taşıyan **3** ve **7** numaralı bileşikleri antifungal aktivite için ağız difüzyon metoduyla *Aspergillus niger*, *Candida glabrata* ve *Yarrowia lipolytica*'ya karşı test etmişlerdir. Referans ilaç olarak imidazol antifungallerden olduğu bilinen klotrimazol kullanılmıştır. Sonuçlara bakıldığında açıkça görülür ki; **3** numaralı bileşik *A. niger* ve *C. glabrata*'ya karşı makul bir aktivite gösterirken *Y. lipolytica*'ya karşı oldukça zayıf bir aktivite göstermiştir. Aynı alkaloid ailesinden yapı taşıyan **1** numaralı bileşik *C. glabrata* ve *Y. lipolytica* büyümesini inhibe ederken **7** numaralı bileşik neredeyse inaktif bulunmuştur.



Şekil 23. Antifungal Etkili (R,S)-5-(imidazol-1-il)-4-metil-5H-indeno[1,2-b]piridin ve (R,S)-5-(imidazol-1-ilkarboniloksi)-4-metil-5H-indeno[1,2-b]piridin Bileşikleri

Dyer ve ark. (1982) tarafından yapılan çalışmayla (E)-1-(5-klorotiyen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il) etanon 2,6 diklorofenil hidrazon hidroklorid (**1**)'in antifungal özellikleri, izomerik konfigürasyonunun kararlılığı ve hazırlanması tasarlanmıştır. *In vitro* ortamda **1** nolu bileşik *Candida albicans*'a karşı mikonazole karşılaştırılabilir bir aktivite göstermiştir.

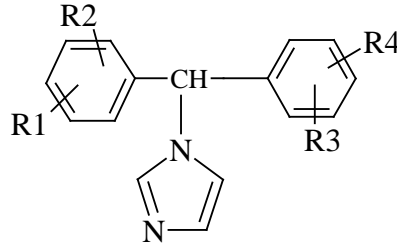
Oral olarak aktif, imidazol tabanlı antifungal ajanların hızlı fungisidal etki göstermesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. (E)-1-(5-klorotiyen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il) etanon 2,6 diklorofenil hidrazon hidrokloridin biyolojik özellikleri bu bileşiğin bu gereksinimleri karşıladığını desteklemektedir. Ayrıca *in vivo* aktivitesine ek olarak *in vitro* ortamda da hızlı fungisidal aktivite göstermiştir.



Şekil 24. Antifungal Etkili (E)-1-(5-Klorotiyen-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)etanon 2,6-Diklorofenilhidrazon Hidroklorid (1**) Bileşiği**

El Hage ve ark. (2011) bir çalışmada klorlanmış benzhidril imidazol ve triazol türevlerinin iki serisini sentezlemiş ve *in vitro* ortamda güçlü patojenik bakteri ve fungusların temsili irklarına karşı test etmişlerdir. Bu bileşiklerin çoğu antimikrobiyal aktivitesiz ancak bazıları 0.125 ve 32 mg/mL aralığındaki MIC değerleri ile bifonazol ve klotrimazole benzer veya daha üstün olarak *T. rubrum*'u engellemişlerdir. Bu bileşiklerde imidazol halkasının triazol ile yer değiştirmesi daha düşük antifungal aktiviteye sebep olur. İlk yapı aktivite ilişkisi olarak, antifungal aktiviteye bazı bileşiklerin yüzeyindeki negatif yük dağılımında klor atomlarının sayısı ve pozisyonunun etkisi ele alınmıştır.

Sentezlenen tüm imidazol bileşikleri *T. rubrum*'a karşı inhibitör etki gösterdi. 5b bileşiği fenil halkasının 2. pozisyonunda bir klor atomu içerir ve MIC/MFC 0.5/8 mg/mL ve 0.125/16 mg/mL ile en güçlü bileşik olduğu ortaya çıkan 5e bileşiği aynı benzil halkasında 2. ve 4. pozisyonunda klor atomu taşır. Diğer bileşikler maya türlerine karşı zayıf etkili olup sadece 5b *A. niger*'e karşı bifonazolle benzer etki göstermiştir. 5c ve 5g bileşikleri için *C. albicans*'a karşı sırasıyla MIC değerleri MIC/MFC: 16/64 mg/mL ve 16/128 mg/mL, 5h bileşiğinin *C. krusei*'a karşı MIC değeri MIC/MFC: 16/32 mg/mL'dir. Bu bileşikler bu funguslar için antifungal aktivitelerinin bifonazolden üstün olduğunu göstermişlerdir.

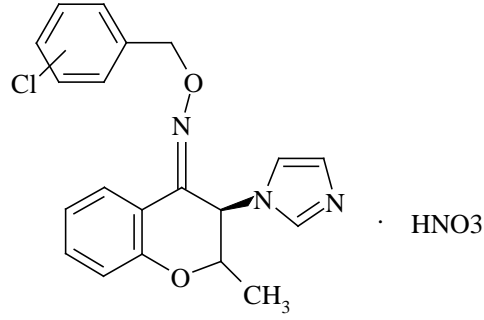


5a-i

Şekil 25. Bifonazolle Benzer Etkinlik Gösteren 5a-i Bileşiklerinin Kimyasal Yapısı

Emami ve ark. (2004) bir seri bileşik sentezlemiş ve antifungal aktiviteleri için *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* ve *Microsporum gypseum* patojenik funguslarına karşı MIC ve MFC değerleri referans ilaçlar oksikonazol ve flukonazole kıyaslanarak belirlenmiştir. *C. albicans*'a karşı en etkili bileşik 7j olup aktivitesi sırasıyla flukonazol ve oksikonazolden 32-64 kat daha iyidir.

Yapı-aktivite ilişkisi ile ilgili olarak mayalara karşı MIC testlerinin sonuçları farmakoforik kısmın benzilinde klor süstitüsüyonu veya süstitüsüyon olmayışı R1 süstitüenti oksikonazoldeki dikloro-on yerine tercih edilebilir. Bununla beraber *M. gypseum* için benzil kısmında hidrojen veya 4-kloro süstitüsüyonu olduğunda daha iyi sonuçlar elde edilir. Ayrıca benzil grubundaki halojen süstitüsüyonunun sayısı ve pozisyonu ve halkaya 7. pozisyondan bağlı klor atomu çeşitli fungus irklarına karşı farklı antifungal aktivite sonuçları verirler.

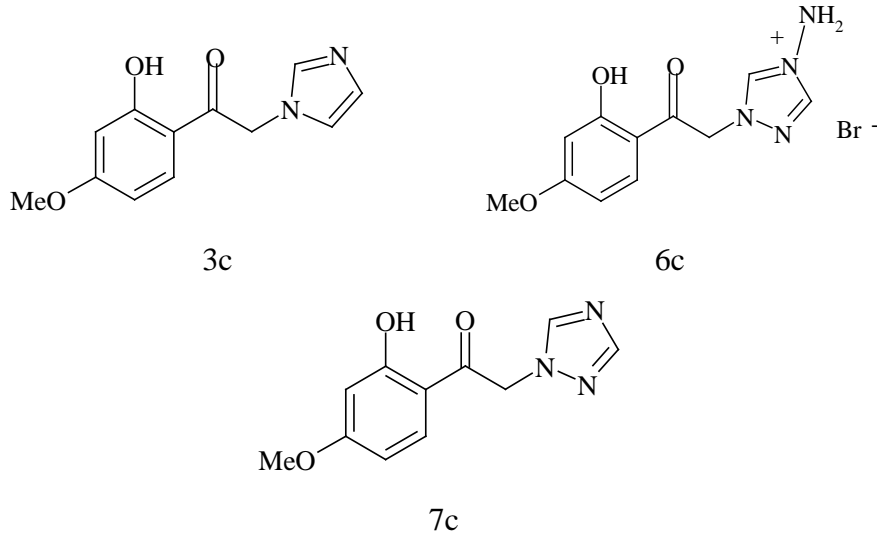


Şekil 26. Antifungal Etkili (Z)-Trans-3-azolil-2-metilroman-4-on oksim eter Bileşiği

Emami ve ark. (2008) yeni antifungal ajanlar bulmak için 2-hidroksifenasil-azol ve 2 hidroksifenasil-azolyum serisine ait bileşikler sentezlemiştir. Moleküldeki azol kısmının yüksek antifungal aktivite sağladığı tahmin edilmektedir. Azol halkasının süstitüsyon örneği süstitüe 2-hidroksiasetofenon çatısında 1H-imidazol, 1,2,4-1H-triazol, 1,2,4-4H-triazol, 4- aminotriazol ve 1,4-disüstitüe triazol kullanılarak araştırılmıştır.

Çoğu bileşik 0.25–32 mg/mL aralığını da kapsayan düşük MIC değerleri ile test funguslarına karşı özellikle *in vitro* antifungal aktivite göstermiştir. **6b** Bileşiğini takiben **6c** bileşikler sırasıyla 2 mg/mL–4 mg/mL MIC değerleri ile *C. albicans*'a karşı en güçlü bileşiklerdir. Bu bileşikler referans ilaç flukonazol (MIC = 8 mg/mL) dikkate alındığında bu funguslara karşı üstün bir aktiviteye sahiptirler.

Yapı-aktivite ilişkisi açısından azol halkasının şablonu, 2-hidroksiasetofenon iskeleti içinde 1H-imidazol, 1,2,4-1H-triazol, 1,2,4-4H-triazol, 4-aminotriazol ve 1,4-disüstitüe triazol substitue kullanılarak keşfedildi. Genellikle azol halkasının tipi ve fenaçilin 4. pozisyonuna bağlı klor atomu fungus ırklarına karşı olan antifungal aktivitenin farklılığını yarı oranda etkiler. Funguslar (*C. albicans* ve *S. cerevisiae*) özellikle, azol halkasındaki süstitüentler ile fenaçildeki değişikliklere karşı daha duyarlıdır. 1H-imidazol, 1,2,4-1H-triazol ve 4-aminotriazol serileri ile 4-metoksifenaçil türevleri içinde **3c**, **6c** ve **7c** bileşikler 4. pozisyonunda klor veya bir hidrojen atomu taşıyan analogları ile kıyaslandığında açıkça üstün bir aktivite göstermiştir.

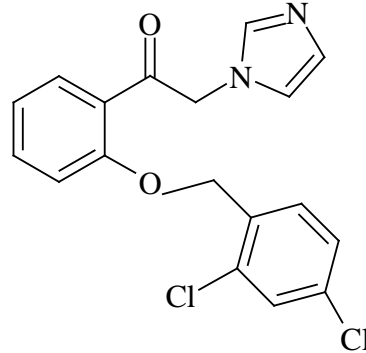


Şekil 27. Antifungal Etkili **3c**, **6c**, **7c** Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

Emami ve ark. (2011) bu çalışmada 1-[(2-benziloksi)fenil]- 2-(azol-1-il)etanon türevleri **2** ve **3** sentezini ve onların farklı patojenik funguslara karşı biyolojik değerlendirmesini tasarlamıştır.

Sentezlenen bileşikler arasında, 1-[2-(2,4-diklorobenziloksi) fenil]-2-(1H-imidazol-1-il)etanon hidroklorid (**2g**) standart ilaç flukonazol ile kıyaslandığında daha güçlü antifungal aktivite göstermiştir.

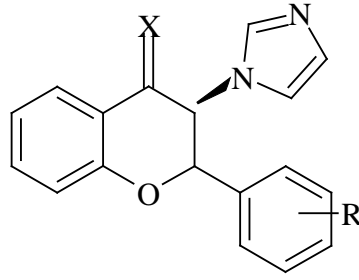
In vitro antifungal duyarlılık testi kanıtladı ki **2c**, **2g** ve **2h** bileşikleri *Candida* ve *Saccharomyces* türlerine karşı epeyce büyük inhibitör aktivite göstermiştir. **2c** ve **2h** bileşiklerinin funguslara karşı aktivitesi flukonazol (MICs = 32–256 mg/mL) ile benzerdi. Bileşik **2g** ise *S. cerevisiae*'ye karşı aktivite istisnası ile flukonazolden güçlüdür. **2g** bileşiğinin sonraki ırka karşı aktivitesi flukonazolden en az 8 kat daha fazladır. Dahası standart ilaç flukonazol *A. niger* ve *M. gypseum*'a karşı 128 mg/mL'den daha az konsantrasyonda aktivite gösteremezken, **2g** bileşiği 72 saat inkubasyondan sonra 32 ve 8 mg/mL MIC değeri ile *A. niger* ve *M. gypseum*'a karşı iyi bir aktivite göstermiştir.



Şekil 28. Antifungal Etkili 1-[2-(2,4-Diklorobenziloksi)fenil]-2-(1H-imidazol- 1-il)etanon hidroklorid (**2g**) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Emami ve Foroumadi (2009) tarafından yapılmış çalışmada sentezlenen bileşiklerden **5a-c** ve **6a-c** 'nin *in vitro* antifungal aktiviteleri bazı temsili patojenik funguslara karşı ağız dilüzyon metodu kullanılarak araştırılmıştır. Değerler referans ilaç flukonazol ile kıyaslanarak belirlenmiştir. Genelde, test bileşiklerinin MIC değerleri kanıtlamıştır ki; **5a-c** flavonları ve **6a-c** flavonoksimleri tüm test funguslarına karşı aktiftir.

Aralarında 49-metoksiflavonon oksim türevi **6b** 4 mg/mL MIC değeri ile *C. albicans*'a karşı en aktif türevdir. Ayrıca, bu bileşiğin *C. albicans*'a karşı aktivitesi referans ilaç flukonazol (MIC = 8 mg/mL) ile kıyaslanabilir veya üstündür. **6c** bileşiği 8 lg/mL MIC değeri ile anti-candida aktivitesi olarak flukonazolle eşittir. Geriye kalan bileşikler **5a-c** ve **6a** *C. albicans* (MIC = 16 mg/mL) 'a karşı eşgüçte aktivite sergilemişlerdir. Bu bileşik serisinin antifungal aktivite sonuçları, 2. konumda bulunan fenil halkasındaki substitüent pozisyonu ve tipi ile flavon halkasının 4. pozisyonundan bağlı fonksiyonel grubun fungus türlerine karşı antifungal aktivite üzerindeki etkisini göstermiştir.

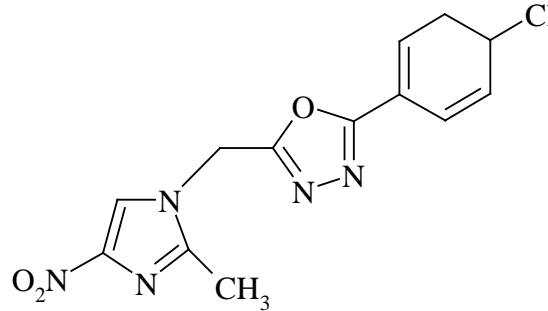


Şekil 29. Antifungal Etkili 5a-c Flavonları ve 6a-c Flavonoksimleri

Çizelge 1. Etkili 5a-c ve 6a-c Bileşikleri İçin X ve R Değerleri

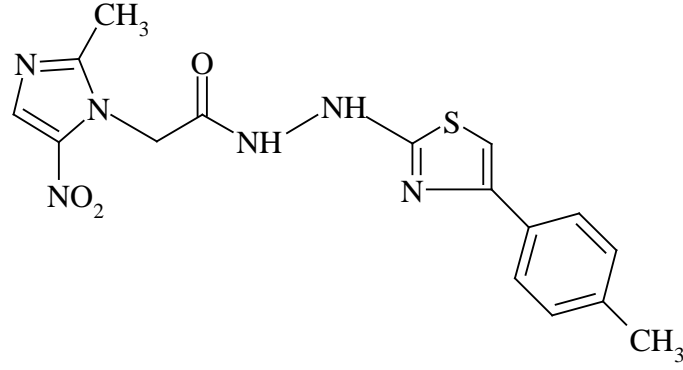
Bileşik	X	R
5a	O	4-Me
5b	O	4-MeO
5c	O	3-MeO
(Z)-6a	NOH	4-Me
(Z)-6b	NOH	4-MeO
(Z)-6c	NOH	3-MeO

Frank ve ark. (2007) yaptıkları çalışmada mikrodalga ile yeni bir 4-nitroimidazol içeren 1,3,4-okzadiazol serisi sentezlemişlerdir ve bu yeni bileşikleri farmakolojik aktiviteleri için değerlendirmişlerdir. Test bileşikleri arasında, **7d** tüm funguslara karşı en iyi aktiviteyi göstermiştir. **7f** bileşiği *A. flavus* ve *Penicillium*'a karşı iyi aktivite göstermiştir. **7b** ve **7c** bileşikleri *A. flavus*'a karşı iyi *Penicillium*'a karşı ise ölçülü bir aktivite göstermiştir. **7j** bileşiği *A. fumigatus*'a karşı iyi, *Trichophyton*'a karşı ölçülü bir aktivite gösterirken **7g** ve **7i** bileşikleri *Penicillium* ve *Trichophyton*'a karşı ölçülü bir aktivite göstermişlerdir.



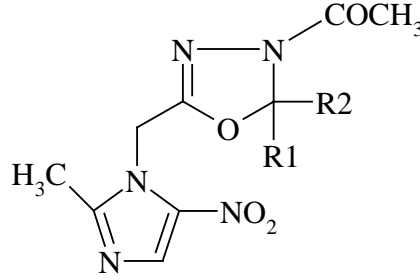
Şekil 30. Antifungal Etkili 5-(4-Klorofenil)-2-(2-metil-4-nitro-1-imidazometil)- 1,3,4-okzadiazol (**7d**) Bileşiği

Frank ve ark. (2011) yaptıkları çalışmada 2-(2-metil-5-nitro-imidazo-1-acetimidazolinil)-4-substitute tiazol serilerinin sentezini ve biyolojik aktivitelerini ortaya çıkarmışlardır. Bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri *C. albicans*, *A. flavus*, *A. fumigatus*, *Penicillium* ve *Trichophyton*'a karşı belirlenmiştir. Bileşikler arasında tüm funguslara karşı en etkili olan **5b** bileşiğidir.



Şekil 31. Antifungal Etkili 2-(2-Metil-5-nitro-imidazo-1-asethidrazinil)-4-(p-tolil) tiyazol Bileşiği

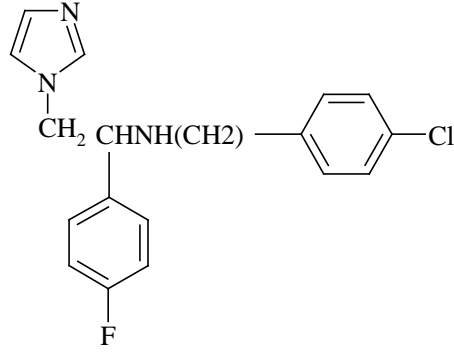
Frank ve Kalluraya (2005) bir seri bileşik sentezlemişlerdir ve seriden 10 bileşiği antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için taramışlardır. Antibakteriyel aktivite *S. aureus*, *E. coli* ve *B.subtilis*'e karşı gerçekleştirilmiş, standart ilaç olarak furasın ve çözücü kontrolü için DMF kullanılmıştır. Antifungal aktivite çalışması için fungus olarak *C. albicans* ve standart olarak flukonazol kullanılmıştır. Bileşiklerin çoğu antimikrobiyal aktivite göstermiştir.



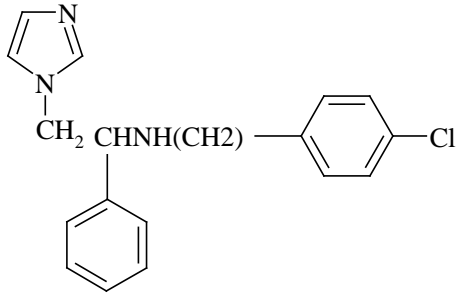
Şekil 32. Antifungal Etkili 4-asetil-5-sübstitüe-2-(2-metil-5-nitro-1-imidazometil)-1,3,4-okzadiazol Bileşiği

Godefroi ve ark. (1969) tarafından bir seri bileşik üretilmiş ve tüm test edilen bileşikler bir grup mikroorganizmaya karşı taranmıştır. *In vitro* sonuçlar en başta *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, dermatofitlerden *Microsporum caiiis*, *Trichophyton rubrum*, ve *Trichophyteri meitagrophytesgram* pozitif bakteri *Erysopelotrix insitliosa* ve *Staphylococcus hemolyticus* ve gram negatif bakteri *Escherichia coli* üzerinde yürütülmüştür.

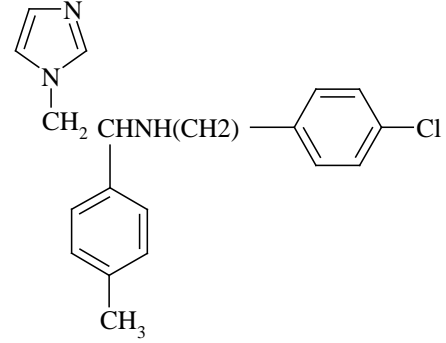
Bu bileşik ailesinden en zayıf aktiviteyi fenil sübstitüsyonu tarafından iyileştirilmiş **37** ve en yüksek aktiviteyi de para sübstitüeller (**32**, **34** ve **40**) sağlamıştır.



(32)



(34)

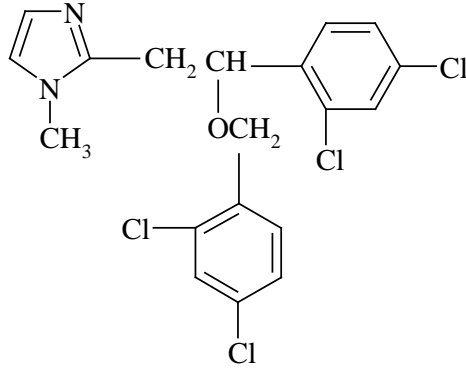


(40)

Şekil 33. Antifungal Etkili 32, 34 ve 40 Bileşiklerinin Kimyasal Yapıları

Godefroi ve Geenen (1975) tarafından yapılmış bir çalışmada N-süstitüe fenetilimidazol türevi Tip I bileşikleri *in vitro* ve *in vivo* ortamda güçlü antifungal özellikler sergilemiştir. Bunlardan biri olan mikonazol antifungal ajan olarak insanların tedavisinde kullanılır. Bu sınıftaki bileşiklere ilginin devam etmesi, tip I bileşiklerindeki N-süstitüe grubun metil ile yer değiştirilmesiyle ortaya çıkan tip II üyesi bileşiklerin biyolojik değerine ve hazırlanmasına dikkat çekmiştir.

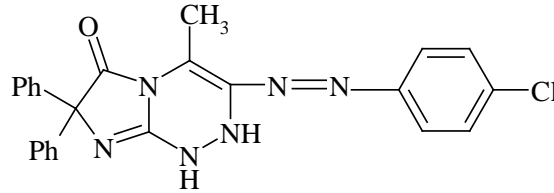
Antimikotik aktiviteler arasındaki değişiklikler küçük olsa da, **7f** bileşiği serideki en aktif bileşiktir. O mikonazolün direkt analogu olup, funguslara karşı aktivitenin %1-10'una sahiptir. **7g** ve **7h**, **7f**'nin izomerleridir ve antimikrobiyal aktivite açısından benzerdir.



Şekil 34. Antifungal Etkili 1-Metil-2-[β-(2,4-diklorobenziloksi)-2,4-diklorofenil]imidazol (7f) Bileşiği

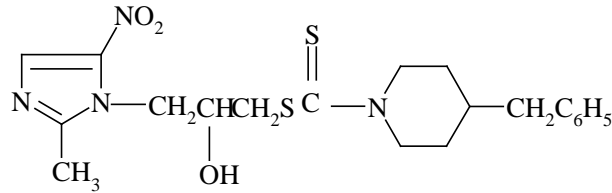
Gomha ve Hassaneen, (2011) yaptıkları çalışma ile 2-hidrazinil-4,4-difenil-1Himidazol-5(4H)-on (**3a-h**)'tan 7,7-difenil-1,2-dihidroimidazo [2,1-c][1,2,4] triazin -6(7H)- on **6a-h**'in yeni bir serisini türetmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapısı elemental analize dayanarak IR, 1H-NMR ve mass spektrumu ile tayin edilmiştir. Antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Bileşikler aktiviteleri için, Gram (+) bakterilerde (*Staphylococcus aureus*) ve Gram (-) bakterilerde (*Escherichia coli*), antifungal aktiviteleri için ise *Aspergillus flavus* ve *Candida albicans* üzerinde test edilmişlerdir. Antimikrobiyal tarama sonuçları ortalama inhibisyon zon çapı tarafından hesaplanmıştır. Sonuçlar gösteriyor ki; test edilen tüm bileşikler *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı ekili iken sadece **6c**, **6h** ve **20** nolu bileşikler *A. flavus* ve *C. albicans*'a karşı orta karar bir etkinlik göstermiştir. Test edilen bileşiklerin aktivitesinin kullanılan standart antifungal ve antibakteriyel ajandan düşük olduğu gözlenmiştir.



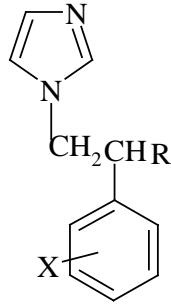
Şekil 35. Antifungal Etkili 3-[(4-Klorofenil)diazenil]-4-metil-7,7-difenil-1,2-dihidroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin 6 (7H)-on (6c) Bileşiği

Günay ve ark.,(1999) tarafından yapılmış bir çalışmada 1,2,4-triazoliltiyooetil, 1,2,4-triazoliltiyopropil veya N,N-disübstitüe ditiyokarbamoil–propil taşıyan yeni nitroimidazol türevleri sentezlendi ve *in vitro* ortamda antibakteriyel ve antifungal aktivite için değerlendirildi. Bileşik **5** ve **7**'nin antifungal test sonuçları için mikonazol standart olarak kullanılmıştır. En etkili bileşik ornidazol aktivitesinin yaklaşık yarısını göstererek **7a** (MIC 3 mg/mL) olmuştur. Bileşikler değişken inhibisyon dereceleri gösterse de (MIC 12.5–25 mg:ml) hiç biri mikonazol (MIC 0.2 mg:ml) veya ornidazol (MIC 0.8–6.2 mg/mL) kadar etkinlik gösterememiştir.



Şekil 36. Antifungal Etkili Nitroimidazol Türevi (7a)

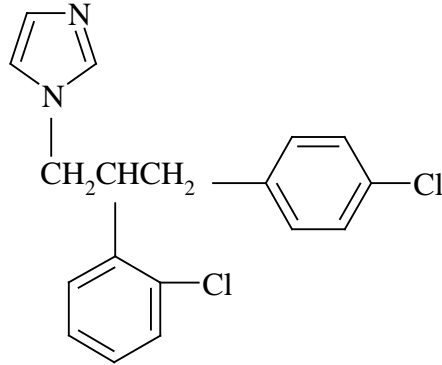
Heeres ve ark., (1976) çalışmaları ile 1-(2-alkil-2-feniletil)-1H-imidazol serisinin kemoterapötik aktivitesini ve sentezini rapor etmişlerdir. Bileşiklerin çoğu dermatofitlere karşı yüksek aktivite göstermiştir. Bazıları maya ve diğer funguslar ile gram (+) bakterilere karşı mükemmel aktivite göstermişlerdir. Fenil halkasındaki orto-para disübstitüsyonunun uygun oluşu **176**, **179-183** ve **189** bileşikleri tarafından gösterilir. Geniş spektrumlu aktivite için alkil zinciri en az 4 karbon atomu içermeli ve bunu da **147,149,151,152,160,161, 167, 168, 171-173, 176, 179-183, 185-187** ve **189** bileşikleri ispatlamıştır. *In vitro* sonuçlar *in vivo* deneylerle teyit edilmiştir ve **147,158,170,175,176,179, 181,183** ve **187** bileşikleri tarafından görülebilir.



Şekil 37. Antifungal Etkili 1-(2-Alkil-2-feniletıl)-1H-imidazol Bileşikleri

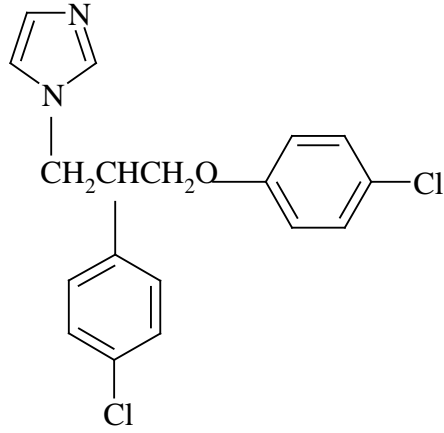
Heeres ve ark., (1977b) 1-[2-(arılalkil)-2-feniletıl] -1H-imidazol analoglarının antimikotik aktivitesini araştırmışlardır. Bu bileşik sınıfı daha önce çalışmış oldukları 1-(2-alkil-2-feniletıl)-1H-imidazol grubu ile aynı yoldan sentezlenir. DMF-PhH karışımının kullanılması bis-alkilated fenilasetonitril formasyonunu engeller. Sterik olarak engellenmiş fenilasetonitril iki aşamalı bir yolla karboksilik asit tarafından esterine dönüşür.

Bileşiklerin çoğu dermatofitlere karşı yüksek aktivite gösterir, bazıları ise mayalara, diğer funguslara ve gram (+) bakterilere karşı yüksek aktivite gösterir. *In vitro* ortamdaki optimal aktivite **90-92, 100,102,104,106** ve **109** bileşikleri için bulunmuştur ve zincir uzunluğunun güç üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.



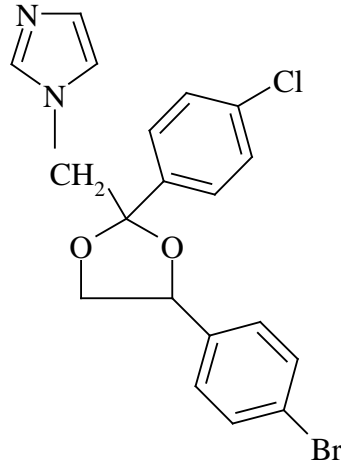
Şekil 38. Antifungal Etkili 1-[2-(2-Klorofenil)-4-klorofenilpropil]-H -imidazol (90)

Heeres ve ark., (1977a) yaptıkları çalışma ile yapıca mikonazole yapısal benzerlik gösteren 1-[(arıloksialkil)- 2-feniletıl]-1H imidazol serisinin antimikotik özelliklerini ve sentezini tasarlamayı amaçlamışlardır. Zincir uzunluğunun dermatofitlerin (**69,72,84** ve **88** nolu bileşikler) veya mayaların (**67,73,76,77,80** ve **87** nolu bileşikler) üzerindeki güce hemen hemen hiç etkisi yoktur. Bazı bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* aktiviteler arasında uygunluk olmasa da *in vivo* ortamda kobaylarda *Candida* dermatomikozislerine karşı etkili olduğu gözlenir (**72, 76, 80, 81, 82** ve **83** nolu bileşiklerdeki gibi).



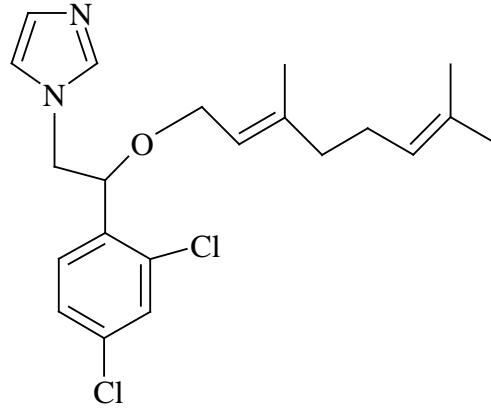
Şekil 39. Antifungal Etkili 1-[3-(4-Klorofenoksi)-2-(4-klorofenil)propil]-1H-imidazol nitrat Bileşiği

Heeres ve Cutsem (1981) 1-[[2-aril-4(arilalkil)-1,3-diokzolan-2-il]metil]-1H-imidazol'ün sentezi fenilasetil bromidleri veya 1-(fenilasetil)imidazol başlangıcı ile tasarlanmıştır. Bileşikler genellikle *cis/trans* karışımı olarak elde edilmiş ve *in vitro* ortamda dermatofitlere, mayalara, diğer funguslara ve gram (+) bakterilere karşı aktif olmuşlardır. Bazıları *in vivo* ortamda *Candida albicans*'a karşı iyi aktivite göstermiştir. Vajinal kandidiaziste en etkili bileşikler **49** ve **55** olmuşlardır. **47**, **50**, **55**, **69** ve **72** nolu bileşikler mikonazolden daha güçlü bulunmuştur.



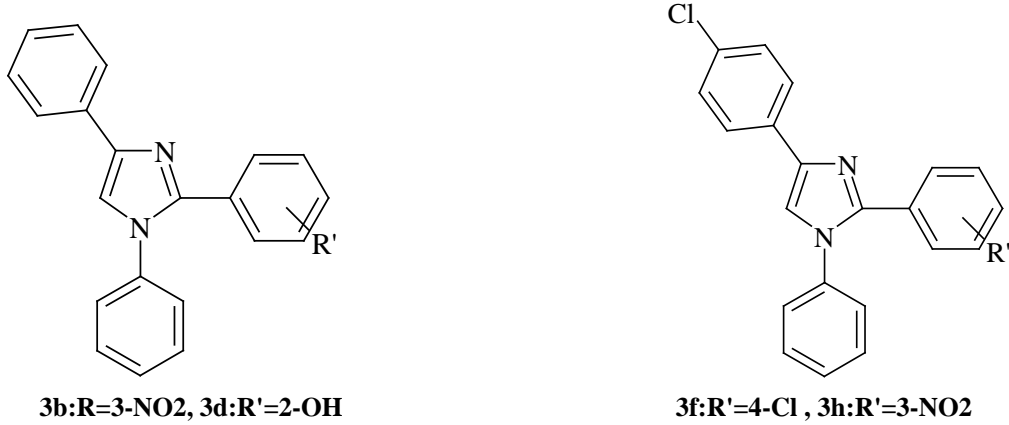
Şekil 40. Antifungal Etkili 1-[[4-(4-Klorofenil)-2-4(-klorobromür)-1,3-diokzolan-2-il]metil]-1H-imidazol Nitrat

Hori ve ark., (2000) yaptıkları çalışma ile; bazı mevcut azol antifungallerin öz yapısında rol oynayan 1-(2,4-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etan yapısına izoprenoid türlerinin girişi ile izoprenoid sübtitüe imidazoller tasarlamışlardır. Tüm bileşikler rasemik 1-(2,4 diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etan yapısından sentezlenmesine rağmen bu yapı bir asimetrik karbon taşımaktadır. Bileşiklerin *in vivo* etkinlikleri kobayların dermatofitozis deneyleri ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme için klotrimazol ve mikonazol referans bileşik olarak kullanılmıştır. Sentezlenen **2a** bileşiği *in vitro* ve *in vivo* değerlendirmelerde en güçlü antifungal aktiviteyi göstermiştir.



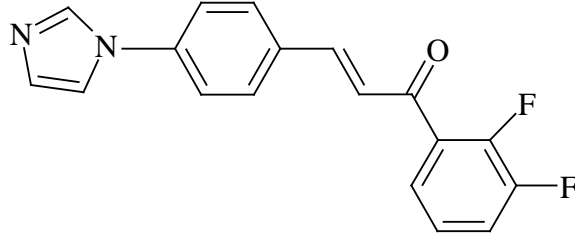
Şekil 41. Antifungal Etkili 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2- [(E)-3,7-dimetilokta-2,6-dieniloksi]-etil]-1H-imidazol 3/2 Fumarat (2a) Bileşiği

Husain ve ark., (2009) sentezledikleri tüm bileşikleri *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivite için 100 ve 200 µg/mL konsantrasyonda cup plate metoduyla taramışlardır. Solvent olarak DMF kullanılmıştır. Tablolar antibakteriyel ve antifungal aktivite için sırasıyla 24 ve 48 saat süresince 37°C'de inkübe edilmişlerdir. İnhibisyon çapı mm olarak hesaplanmıştır. Kıyaslama için ofloksasin ve vorikonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır. Test bileşikleri arasında **2f**, **3d**, **3f** ve **3h** *A. flavus* 'a karşı, **2i**, **3b** ve **3i** *E. coli* 'ye karşı, **3b** ve **3h** *C. albican*'a karşı çok iyi aktivite sergilemişlerdir.



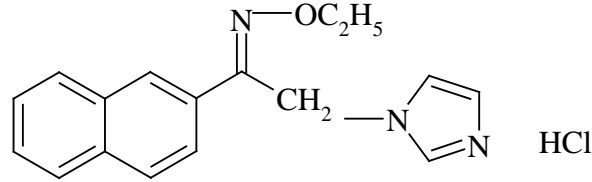
Şekil 42. Antifungal Etkili **3b**, **3d**, **3f**, **3h** Bileşiklerine Asit Kimyasal Yapı

Hussain ve ark., (2009) gerçekleştirdikleri çalışmada 4-(1H-imidazol-1-il) benzaldehid ile asetofenon türlerinin yoğunlaştırılması ile 3-[4-(1H-imidazol-1-il) fenil]prop-2-en-1-on serisi sentezlemişlerdir. Farklı para-substitüe benzaldehitler kullanılıp yapı-aktivite ilişkisi kontrol edildiğinde 4-florobenzaldehitin en etkili reaktif olduğu, brom ve klor analoglarından daha etkin olduğu bulunmuştur. Sentezlenen bileşiklerin *Aspergillus fumigatus*, *Trichoderma viride*, *Candida lipolytica*, *Aspergillus niger* olmak üzere 4 fungus türüne karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş ve tüm yeni sentezlenen bileşikler tüm türlere karşı aktif bulunmuştur. **4a-4c**, **4g**, **4f**, **4i** ve **4k** bileşikleri *A. fumigatus*'a karşı güçlü olup diğer türlere karşı da makul bir aktivite göstermişlerdir.



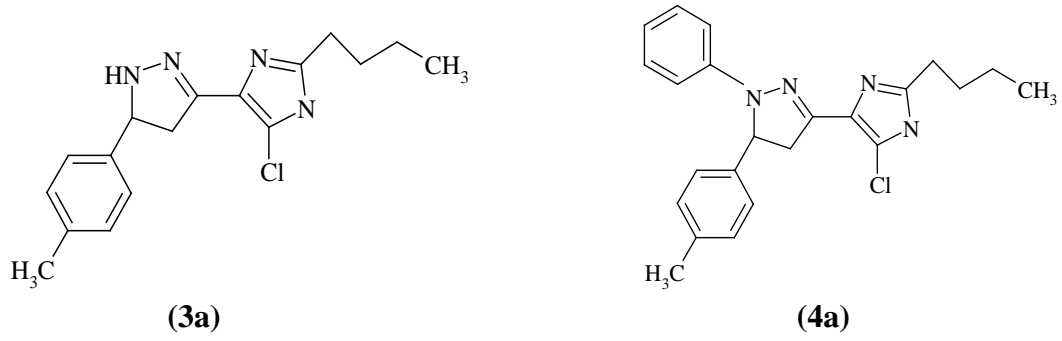
Şekil 43. Antifungal Etkili 1-(2,3-Diflorofenil)-3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-on (4k) Bileşiği

Karakurt ve ark.,(2001) tarafından yapılan çalışmada potansiyel antikonvülzan bileşikler olarak, antikonvülsan nafimidon [1-(2-naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon] yapısının oksim ve oksim eteri türevleri hazırlanmıştır. Oksim eterleri tipinin ve alkil zincirinin uzunluğunun aktiviteye katkısını belirlemek için farklı alkil grupları ile hazırlanmıştır. Bu amaç için, oksim eterleri sağlamak için farklı zincir uzunluğunda doymuş alkil grupları (metil, etil, propil), doymamış alkil grupları (allil), siklik alkil grubu (sikloheksil) ve arilalkil grupları (benzil ve kloro substitue benziller) kullanılmıştır. Bu bileşiklerin 1-substitue-1H-azol antifungallerle yapısal benzerliklerinden dolayı ve oksikonazol bir oksim eter grup içerdiğinden dolayı bu bileşiklerin antikonvülzan özelliklerine ek olarak antifungal antibakteriyel özelliklerinin olabileceği varsayılmıştır. Çoğu 1-substitue-1H azol antifungaller ve oksikonazol bu yapıları içerdiği için antifungal aktivite için özellikle *o*-kloro ve *o,p*- diklorobenzil grupları seçilmiştir. 3 nolu bileşiğin en aktif olup 6-9 bileşiklerinin bakteri ve funguslara inaktif olması molekülün büyüklüğünün antimikrobiyal aktivite açısından önemli olduğu izlenimini uyandırmıştır. Küçük alkil türevleri aktif olurken kloro substitue benzil türevleri (8-9) inaktif bulunmuştur.



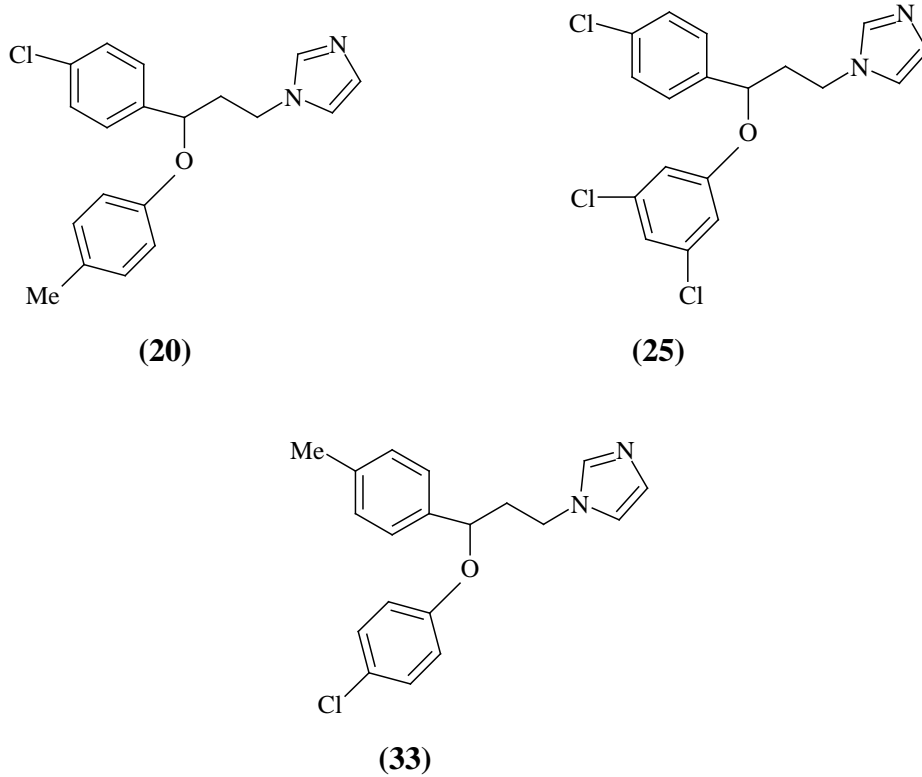
Şekil 44. Antifungal Etkili E-(1-(2-Naftil)-2-(imidazol-1-il)etanon) O-etiloksim hidroklorid (3A) Bileşiği

Karthikeyan ve Karunakaran,(2012) yaptıkları bir çalışmayla imidazol-pirazol serisi bileşiklerini iyi verimle, kısa reaksiyon süresinde sentezlemiş ve kolayca toplamışlardır. Reaksiyon CH_3 , OCH_3 , F ve Br gibi substitüentler için uyumludur. İmidazol-pirazolün metil substitue türevleri **III A**, **IV A** yüksek konsantrasyonda *Aspergillus niger* fungusuna karşı hassasiyet göstermiştir. Sonuçta imidazol pirazol türevi analogları benzer aktiviteler göstermişlerdir. Antibakteriyel aktivite ve çeşitli farmakolojik aktiviteler vermelerinde farmakoforik gruplarının benzer ve elverişli heterosiklik yapılarının kabul edilebilir olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil 45. Antifungal Etkili 3-(2-Butil-5-kloro-1H-imidazol-4-il)-5-(4- metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (3a) ve 3-(2-Butil-5-kloro-1H-imidazol-4-il)-5-(4- metilfenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol (4a) Bileşikleri

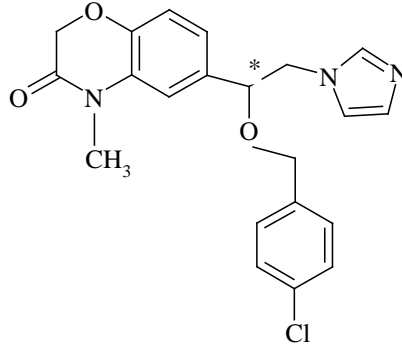
Regina ve ark., (2008) yeni 1-[(3-ariloksi-3-aril)propil]-1H-imidazoller sentezlenmiş ve yapı-aktivite ilişkisi geliştirmek için *Candida albicans* ve dermatofitlere karşı değerlendirilmiştir. Bazı türevler, flukonazole karşı 10 µg/mL'dan az MIC değeri ile *C. albicans* türlerinin güçlü inhibitörlerini meydana getirmişlerdir. Dermatofit türlerine karşı **20**, **25** ve **33** bileşikleri (5 µg/mL MIC değeri) ketokonazol, ekonazol ve mikonazole eş güçtedirler.



Şekil 46. Antifungal Etkili 1-[3-(4-Klorofenil)-3-(4-metilfenoksi)propil]-1H-imidazol (20), 1-[3-(4-Klorofenil)-3-(3,5-diklorofenoksi)propil]-1H-imidazol (25) ve 1-[3-(4-Klorofenoksi)-3-(4-metilfenil)propil]-1H-imidazol (33) Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

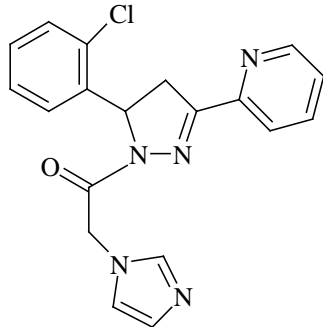
Macchiarulo ve ark., (2002) 1,4 benzotiyazin ve 1,4-benzoksazin imidazol türevlerinin sentezi ve kandidiazisin deneysel bir modeline karşı *in vivo* aktivite gösterip *in vitro* aktiviteden yoksun olan bu türevlerin antifungal aktivitelerini açıklamışlardır. Bileşik 3 ve 4 enzimin aktif bölgesine benzer bağlar kabul ederler. Onların benzotiazin kısmı etkiler hidrofobik süzüntü ile etkileşirken, imidazol halkası grubun metal kısmıyla koordinatif bir bağ yapar, serbest hidroksil grupları için direkt etkileşimin olmadığı söylenebilir.

Flukonazol ve bileşik 6 çalışılan bileşikler arasında en aktif olanlardır. Fakat bağ enerjileri sırasıyla -29.10 kcal/mol ve -30.813 kcal/mol onları en aktif bileşikler olarak onlara başarı kazandırmaz. Bu çelişki, enzime inhibitör bağlayıcı etkisinde suyun rolüyle açıklanabilir.

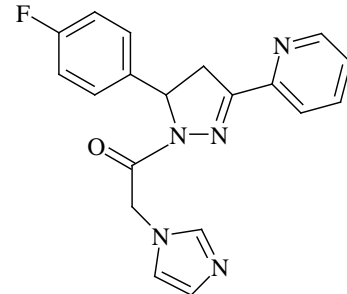


Şekil 47. Antifungal Etkili Bileşik 6'ya Ait Kimyasal Yapı

Mamolo ve ark., (2003) yaptıkları bir çalışmada *In vitro* ortamda antimikotik aktivitelerini değerlendirmek amacıyla (9/)-1-(5-Aril-3-piridin-2-il-4,5-dihidropirazol-1-il)-2-imidazol-1-il-etanon türevleri (4a-m) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin bazıları *in vitro* ortamda *Candida* türlerine karşı etkisiz bir antifungal aktivite sergilemiştir. 4a, 4b, 4e, 4f, 4j bileşikleri *C. pseudotropicalis* 801 (CPs 801) ve *C. glabrata* 80 (CG 80) 'ya karşı 24 ile 48 saatten sonra 62.5 µg/mL MIC değeri ile aynı aktivite derecesi sergilemişlerdir fakat *C. glabrata* 67'ye karşı MIC değeri 48 saatten sonra 62,5-125 µg/mL'den 500 µg/mL'ye yükseliyor. Makul bir aktivite gösteren bileşikler genellikle pirazolinin 5.pozisyonuna bağlı fenil halkasında *orto* veya *meta* pozisyonunda halojenin varlığı gösterirken unsubstitue bileşik 4a ve 4-floro türevi 4j istisnadır.



(4b)



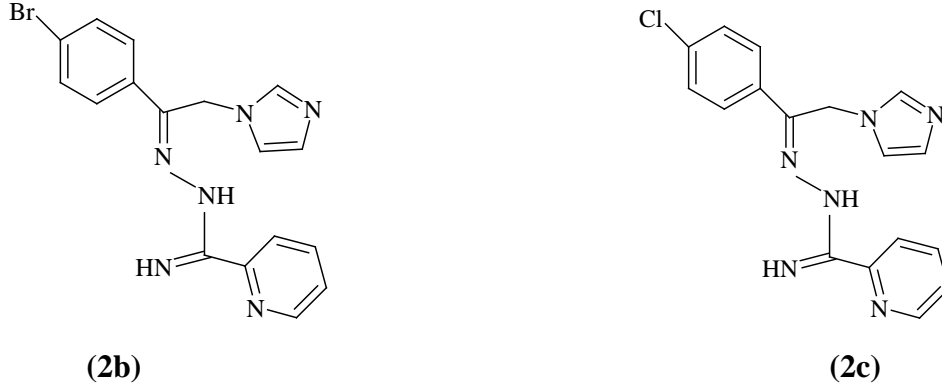
(4j)

Şekil 48. Antifungal Etkili (9/)-1-(5-(2-Klorofenil-3-piridin-2-il-4,5-dihidropirazol-1-il)-2-imidazol-1-il-etanon (4b) ve (9/)-1-(5-(4-Bromofenil-3-piridin-2-il-4,5-dihidropirazol-1-il)-2-imidazol-1-il-etanon (4j) Bileşikleri

Mamolo ve ark., (2004) çalışmalarında N1-[1-Aril-2-(1H-imidazol-1-il ve 1H-1,2,4-triazol-1-il)-etiliden]-piridin-2- karboksamidrazon türevleri sentezlenmiş ve *in vitro* antifungal ve antimikrobiyal aktivite için test edilmiştir.

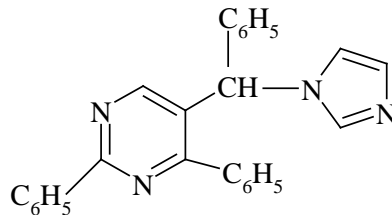
Tüm yeni sentezlenen imidazol türevleri **2a-e** ve **2k,l** 24 ve 48 saatten sonra klinik tür *Candida albicans* 685'a karşı antifungal aktivite göstermişlerdir. En aktif bileşikler imidazol türevleri **2b** ve **2c**'dir. MIC değerleri 24 ve 48 saat sonra 0.125 and 0.25 µg/ml'dir. **2b** ve **2c** bileşikleri fenil halkasının *para* pozisyonunda sırasıyla elektron çekici brom ve klor substituentlerini taşır. Aktiviteleri referans ilaç amfoterisin B den daha yüksektir. 4-fenil substitue türev **2e** 0.25 ve 0.5 µg/mL MIC değeri ile iyi bir aktivite seviyesi sergiler.

Unsubstitue bileşik **2a** (MIC = 2 ve 4 µg/mL) ve **2d** bileşiğinin (MIC= 0.5 ve 4 µg/mL), antifungal aktivitesi fenil halkasında *para* substitue konumdaki elektron salıcı grup, metil ile aktivitesi daha düşüktür. Tiyenil türevleri **2k** (MIC = 0.5 ve 2 µg/mL) ve **2l** (MIC = 0.5 ve 2 µg/mL) 5. pozisyonda sırasıyla brom ve klor substituentlerini taşır, *para*-bromofenil ve *para*-klorofenil türevleri **2b** ve **2c** bileşiklerinden düşük olsa da iyi aktivite sergilerler. *Para*-kloro substitue bileşik **2h** istisna olmak üzere, **2f, g, i, j** triazol türevlerinden hiç biri *Candida albicans* 685'a karşı 48 saatten sonra antifungal aktivite göstermez.



Şekil 49. Antifungal Etkili N1-[1-(4-Bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (**2b**) ve N1-[1-(4-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-piridin-2-karboksamidrazon (**2c**) Bileşikleri

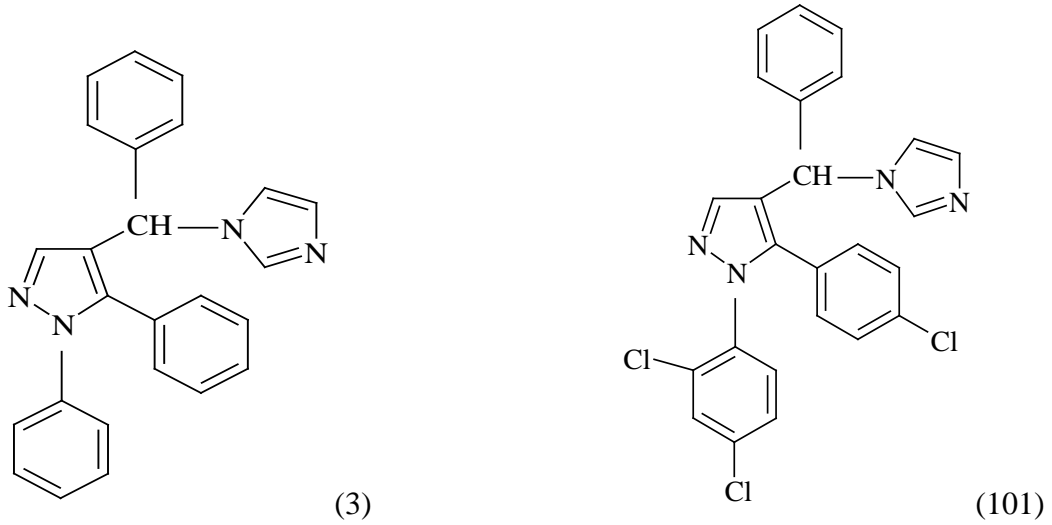
Menozzi ve ark.,(2001) tarafından yapılan çalışmada antifungal ilaç bifonazolun isoksazol veya pirimidin analogları olan azol türevleri serisi sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda öncü patojenik funguslara karşı test edilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella spp.*'a karşı antibakteriyel ajan olarak da değerlendirilmişlerdir. Sadece 5-(imidazol-1-il-fenilmetil)- 2,4-difenil-pirimidin **7c** *C. albicans*, *C. neoformans* ve *S. aureus*.'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterirken, **10e** sadece *S. aureus*'a karşı aktivite göstermiştir. Diğer tüm bileşikler antimikrobiyal aktivitesizdir.



Şekil 50. Antifungal Etkili 2-fenil-5-[1H-imidazol-1-il-(fenil)metil]-4-fenilpirimidin Bileşiği

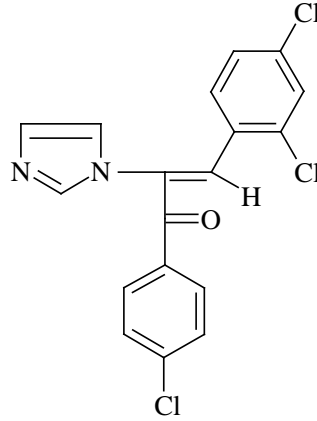
Menzozi ve ark.,(2004) tarafından yürütülmüş çalışmalar zarfında, bifonazol analogu olan 1,5-disubstitute 4-[1H-imidazol- 1-il(fenil)metil]-1H-pirazol'ler sentezlenmiştir. Bunlar arasında 1,5-difenilpirazol (3) zayıf antifungal ve antibakteriyel özellikler göstermiştir. Çalışmalarda halo substitusyonun hem antifungal hem antibakteriyel aktivitenin artırılmasında etkili olduğu bulunmuştur. Hem bileşik 3'ün floro ve kloro türevlerinin sentezlenmesine karar verilmiştir hem de antimikobakteriyel aktivitenin biyoklojik sorgusunun uzamasına.

Maya ve temsili küflere karşı test edildiğinde, kloro türevleri 10j-1 hem *C. albicans* hem *C. neoformans* 'a karşı büyük bir aktivite göstermiştir. Bileşik 10l en iyi aktiviteyi göstermiştir. Bileşik 10r MIC/MFC oranı = 33.3/33.3 ile sadece *C. neoformans*'a karşı aktiftir. Bileşiklerden hiç biri *A. fumigatus*'a karşı bifonazol kadar etkinlik göstermemiştir.



Şekil 51. Antifungal Etkili Bifonazol Analogları Olan 3 ve 10l Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

Miura ve ark.,(1994) 3-(2,4-diklorofenil) analoglarını içeren substitüte 1 -(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol- 1 -il)-2-propen-1-on türevlerini laboratuvarında sentezlemiş ve gram pozitif bakteri ve funguslara karşı aktivitesini bulmuşlardır. Sonrasında fenilpirol bir antibiyotik, neopirolomisin ve onun daha az klorlu analogları sentezlenmiş ve metisilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)'ya karşı aktivite için diklorofenil veya triklorofenil gruplarının önemi ortaya konmuştur. Bu durum R grubunun 3.pozisyonunda diklorofenil veya trikloro fenil olan 1 nolu bileşiğin klorlu fenil analoglarının (1a-f), biyolojik değerlendirmesi ve sentezinde yenilenmiştir. 2,3,6-triklorofenil türevi (1f) hariç tüm bileşikler MRSA'ya karşı iyi aktivite göstermiştir.

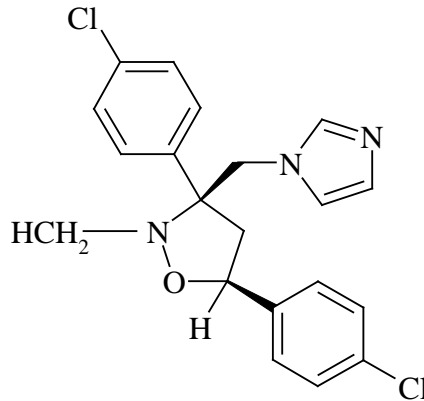


Şekil 52. Antifungal Etkinliğe Sahip 3-(2,4-diklorofenil)-1-(4-klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-2-propen-1-on (1b) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

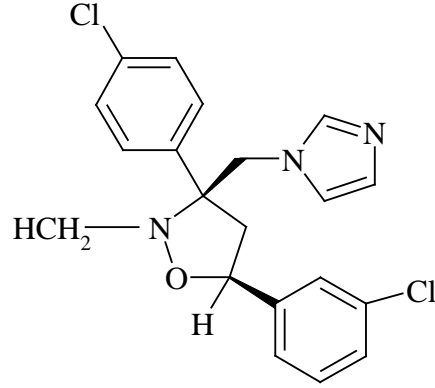
Mullen ve ark., (1988) substitüte 3,5-difenil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-alkilizoksazolidin türevleri (**15-30**) serisinin sentezi ve antifungal aktivitesini tasarlamışlardır. *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans*'a karşı *in vitro* aktivitesi güçlüye yakındır. Her iki bis(4-klorofenil) analogu **18** ve **19** bileşikleri, pozitif standart olarak kullanılan ketokonazolun 0.2-20.0 µg/mL MIC değeri ile kıyaslandığında 0.2 ve 7.0 µg/mL arasında MIC değerleri göstererek, *in vitro* en güçlü bileşiklerdir. *In vivo* vajinal kandidiazisli model farelerde test edilmiştir. Bileşik **18** kontrolle kıyaslandığında önemli bir aktivite göstermesine rağmen ketokonazolden daha az etkilidir.

3,5-substitue izoksazolidin bileşikleri güçlü antifungal ajanların bir sınıfıdır. İzoksazolidin halkasında hem fenil halkası hem nitrojen konumlanmıştır. Fenil halkasına bir veya iki klor substituentin girmesi aktivite açısından çok yararlıdır. Bileşik **18** ve **19** tüm funguslara karşı 0.2 ve 7.0 µg/mL arasında olan mükemmel MIC değerleri göstermişlerdir.

Fenil halkasının 3. konumundaki klor substitusyonun flor (**22** ve **25**) veya metoksi grubuyla (**23**) aktiviteyi azalttığı ortaya çıkmıştır özellikle de bis(4-metoksifenil) türevinde (**23**). Genelde **26-30** trans analogları cis örnekleri **15-25**'den daha az etkilidir.



Şekil 53. Antifungal Etkili Cis-5-(4-Klorofeni1)-3-(4-klorofeni1)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2metil isoksa zolidin (18) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

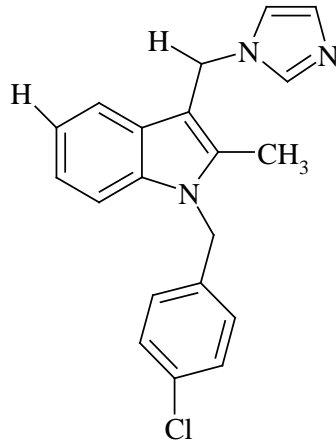


Şekil 54. Antifungal Etkili Cis-5-(2-Klorofeni1)-3-(4-klorofeni1)-3-(1H-imidazol-1-ilmeti1)-2-metil isok sa zolidin(19) bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

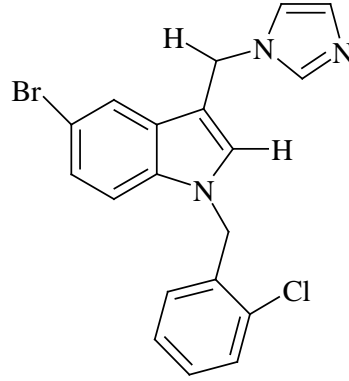
Na ve ark.,(2003) 1-benzil-3-(imidazol-1-ilmetil)indol türevleri serisini (35-46) ılımlı reaksiyon şartlarında hazırlamış ve antifungal aktiviteleri için test etmişlerdir. Tüm bileşikler insanda patojen iki fungus olan *Candida albicans* (CA980001) ve *Aspergillus fumigatus* (AF980003)'a karşı değerlendirilmişlerdir. Amfoterisin B, flukonazol ve itrakonazol referans olarak kullanılmışlardır. 45a bileşiği itrakonazolden 16 kat yüksek bir MIC değeri ($8 \pm 1 \mu\text{g mL}^{-1}$) sergileyerek en güçlü bileşik olmuştur.

İndolün 5. karbonunda brom atomu varlığı kontrast zararlı bir etki verir; 43a, 44a, 45a, ve 46a, d, g. 2-metilindol serisinde (39-42, $R_2 = \text{CH}_3$) unsubstitue ($R_2 = \text{H}$) bileşiklerle kıyaslandığında farmakomodülasyonun genelde negatif etki getirdiği görülür, bununla beraber 1-(4-klorobenzil)-3-imidazolilmetilindol serisinde aktivitede bariz artış gözlenir: 40a bileşiği, 35a'nın 30 katı kadar aktiftir. Bu bileşik $1 \pm 0,2 \mu\text{g/mL}$ MIC değeri ile *C. albicans*'a karşı serideki en güçlü antifungaldir.

Bu teşvik edici sonuçlar devam eden araştırmalara dayanmaktadır. *A. fumigatus*'a karşı MIC testleri sonuçları umut verici değildi, 26 bileşiğin 13 tanesi hariç 15-30 $\mu\text{g/mL}$ aralığında MIC değeri göstermiştir. Bromindol serisinden bileşikler genellikle etkisiz ($\text{MIC} > 100 \mu\text{g/mL}$), 5-bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil) indol 45a $8 \pm 1 \mu\text{g/mL}$ MIC değeri ile en parlak aktiviteyi sergilemiştir.



Şekil 55. Antifungal Etkili 1-(4-Klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metil-1H-indol (40a) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

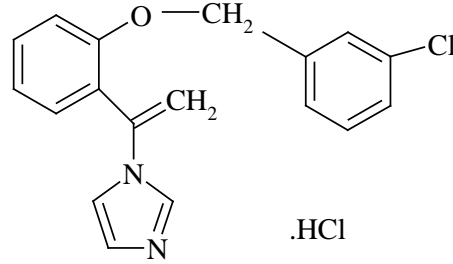


Şekil 56. Antifungal Etkili 5-Bromo-1-(2-klorobenzil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-indol (45a) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Ogata ve ark.,(1983) 1-vinilimidazol yapısına dayanan ve 1-[1-[2-[(3-klorobenzil)oksi]fenil]vinil]-1Himidazole hidroklorid (**1-HCl**) olarak isimlendirilen yeni bir antifungal ajanın hazırlanışını ve özelliklerini açıklamışlardır.

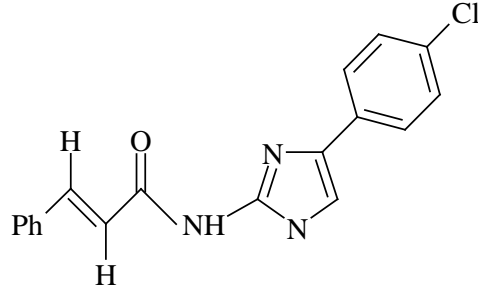
Dermatomikozisin klinik türlerinden yeni izole edilmiş patojenik fungal türlerin **1-HCl**'ye hassasiyeti diğer bilinen imidazol antimikotiklerle kıyas edilebilir. *T. rubrum* **102** 'ye karşı **1-HCl** MIC değeri 0.78-3.31 µg/mL, olan diğer imidazol bileşiklerden daha iyi bir MIC değeri, 0,57 µg/mL, göstermiştir. **1.HCl'nin** *T. mentagrophytes* 27'ye karşı MIC değeri 0,75 µg/mL olup klotrimazole eşdeğerdir ve ekonazole yakındır (0,89 µg/mL).

C. albicans'ın 44 türü ekonazol ve mikonazole 1.HCL ve klotrimazolden daha hassastır. Ekonazolun (23,0 µg/mL) ve mikonazolün (28,3 µg/mL) MIC değeri klotrimazolden (46,8 µg/mL) 2 kat daha azdır. Klotrimazole kıyaslandığında **1.HCl** (33,1 µg/mL) daha iyi aktivite gösterir.

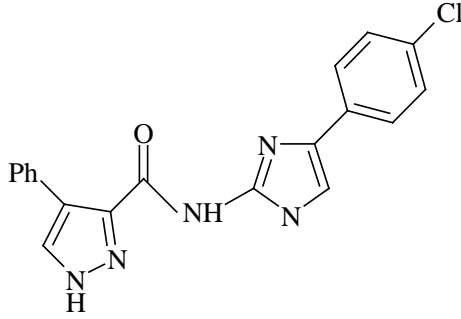


Şekil 57. Antifungal Etkili 1- [1- [2- [(3-klorobenzil) oksil] fenil]vinil]-1Himidazole hidroklorid (1-HCl) Bileşiği

Padmavathi ve ark.,(2011) yaptıkları çalışmayla 4-ariloksazol-2-amin, 4-ariltiyazol-2-amin ve 4-aril-1H-imidazol-2-amin'den amido bağlı bis heterosikliklerin yani pirolil ve pirazolil-oksazol,tiyazol ve imidazollerin yeni bir sınıfı hazırlamış ve antimikrobiyal aktiviteleri için test etmişlerdir. Bu heterosiklik sistemler arasında tiyazol ve imidazol taşıyan bileşikler daha iyi aktivite sergilemişlerdir. Konjugasyonla uzatılmış mono heterosiklik bileşikler eş heterosiklik sistemlerden daha aktiftir. Tiyazol halkasına sahip **5,8,14** ve imidazol halkasına sahip **6,9,15** bileşiklerinin oksazol taşıyan **4.7,13** bileşikleriyle kıyaslandığında daha etkili oldukları gözlenmiştir. **6c** ve **15c** bileşikleri *P. chrysogenum*'a karşı yaklaşık standart ilaç ketokonazol kadar etki göstermiştir.

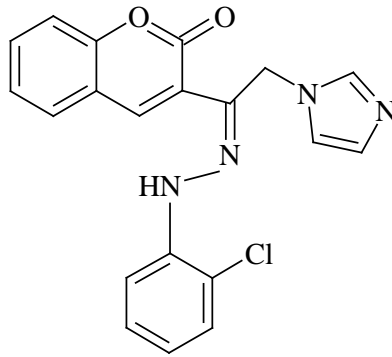


Şekil 58. Antifungal Etkili (E)-N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)sinnamamid (6c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

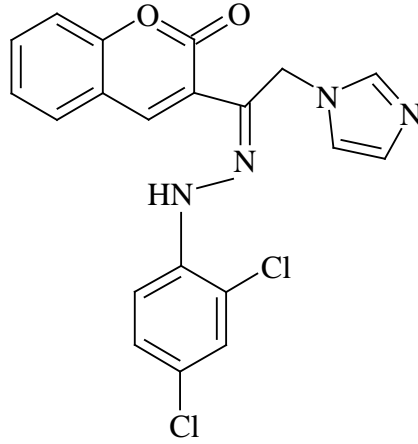


Şekil 59. Antifungal Etkili N-(4-(p-Klorofenil)-1H-imidazol-2-il)-40-fenil-10H-pirazol-30-karboksamid (15c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

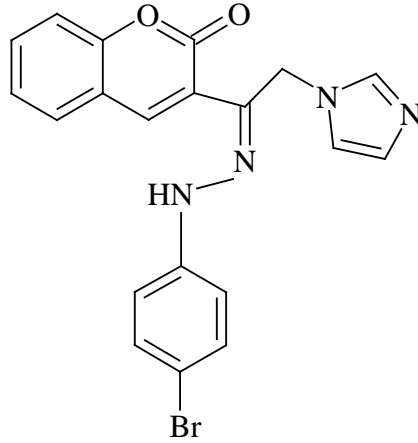
Parameshwar ve ark.,(2011) çalışmalarıyla 3-(1H-imidazol-1-il-asetil) kumarin (3) ile substitue fenilhidrazin türleri reaksiyonuyla kumarin bağlı imidazol türevleri 4(a-1) serisini sentezlemişlerdir. Antifungal aktivite için *C.krusei*, *C.albicans*, *A.niger*, *A.flavus* ve *P.notatum*'a karşı taranan 12 bileşik arasında *o,p*-kloro ve *p*-bromo substitüente sahip 4b,4d ve 4e bileşikleri 250µg/mL ve 500µg/mL konsantrasyonda *C.krusei* ve *C.albicans*'a karşı önemli, *A.niger* ve *A.flavus*'a karşı makul ve *P.notatum*'a karşı ihmal edilebilir bir aktivite göstermişlerdir. Çalışma için standart olarak flukonazol kullanılmıştır.



Şekil 60. Antifungal Etkili 3-[(1Z)-N-(2-Klorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanhidrazonoil]-2H-kromen-2-on (4b) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



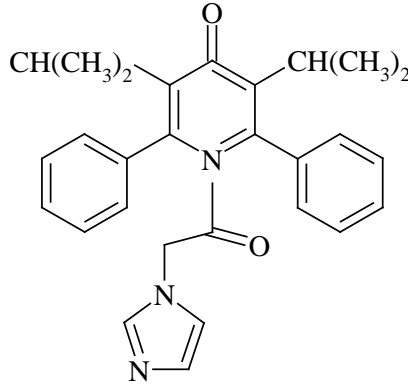
Şekil 61. Antifungal Etkili 3-[(1Z)-N-(2,6-diklorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanhidrazonoil]-2H-kromen-2-on (4d) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 62. Antifungal Etkili 3-[(1Z)-1-[2-(4-bromofenil)hidraziniliden]-2-(1H-imidazol-1-il)etil]-2H-kromen-2-on (4e) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Ramachandran ve ark.,(2011) çalışmalarında imidazol/benzotriazol substitue piperidin-4-on türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri için patojenik mikrobiyal türlere maruz bırakılmıştır. Sonuçlar **19** ve **24** bileşiklerinin *B. subtilis*'a karşı, **20** ve **24** bileşiklerinin de *E. coli*'ye karşı oldukça iyi inhibisyon aktivitesinin olduğunu göstermiştir.

Antifungal aktivite sonuçları, piperidin halkasının 3. ve 5. karbonundaki alkil grubunun makul bir aktivite sergilediğini göstermiştir (25-200 µg/mL). Bileşik **20** (3. ve 5. karbonda metil ve 2. ve 6. karbonda unsubstitue fenil grubu taşır) zayıf aktivite gösterir fakat iki fenil grubunun *meta* pozisyonundaki flor 6,25 µg/mL'de *C. neoformans*'a karşı maksimum inhibisyon, *Rhizopus sp*'a karşı makul aktivite sergiler. Benzer bir şekilde bileşik **20** *C. albicans*'a karşı inaktiftir fakat elektron salıcı grup (OCH₃) mükemmel aktivite gösterir (**22**) fakat benzotriazol analogu tarafından imidazol grubunun değişimi zayıf aktivite gösterir.



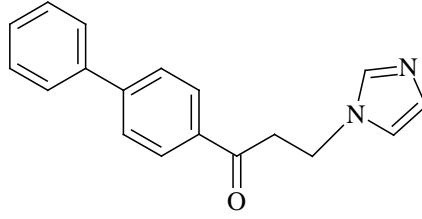
Şekil 63. Antifungal Etkili 1-[2-(1H-imidazol-1-İl)asetil]-3-izopropil-2,6-difenilpiperidin-4-on (19) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Rezaei ve ark.,(2011) bu çalışmalarında sitokrom P450 14 α -demethylase (14DM) inhibitörü olarak 1,2,4-triazol, imidazol, benzoimidazol ve benzotriazol türevlerine ait seriler tasarlamışlardır. Bazı bileşikler test edilen funguslara karşı mükemmel in *vitro* antifungal aktivite göstermişlerdir. Yapı-aktivite çalışmaları göstermiştir ki; antifungal aktivite substituentin niteliğinin yanında heterosiklik yapıya da bağlıdır. En iyi MFC 0,5 μ g/mL olup klinik *Candida albicans*'a karşı bileşik **9** için ve standard *Candida albicans* ve *Candida kruszei*'e karşı bileşik **10** için gözlenmiştir. Bileşik **9** ve **10** tüm test funguslarına karşı etkilidir ve bu bileşikler imidazol halkası taşıyıp diğer bileşiklerden daha küçüktür.



Şekil 64. Antifungal Etkili 1-(Difenilmetil)-1H-imidazol ve 1-[(4-Klorofenil)(fenil)metil]-1H-imidazol Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

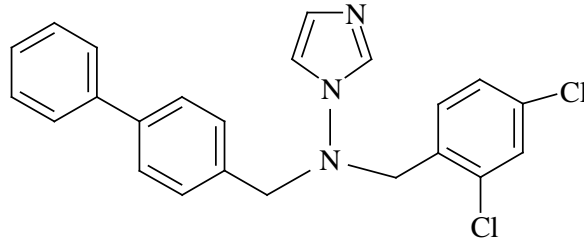
Roman ve ark., (2013) bir çalışma için bir dizi bileşik üretmişlerdir. **30-54** Aralığındaki bileşiklerin antifungal taraması broth mikrodilüzyon tekniği kullanılarak uygulanmıştır. Bu bileşiklerin antifungal aktivitesi standart ilaç flukonazolle kıyaslanmıştır. Bu koleksiyondan bir bileşik olan ve 3-(1H-imidazol-1-İl)-1-(4-bifenilil)-1-propanon olarak isimlendirilen **33**, geniş spektrumlu bir antifungal ajan olarak belirtilmiştir. *C. glabrata* ve *C. krusei*'ye karşı flukonazolden daha güçlü, *C. tropicalis*'e karşı flukonazolle eş güçtedir.



Şekil 65. Antifungal Etkili 1-(4-Bifenil-1-il)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-propanon (33) Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

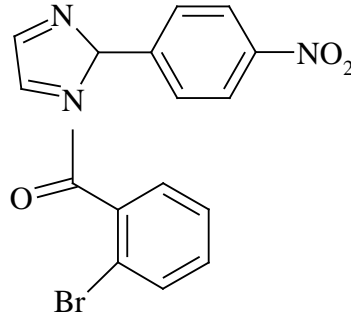
Setzu ve ark., (2002) tarafından yapılan, antifungal ajanlar olan 1H-imidazol-1-amin türevlerle ilgili çalışmada, N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-N-[(2,4-diklorofenil)metil]-1H-imidazol-1-amin (**1a**)'nın ümit verici aktiviteler sergilediği bulunmuştur. Bu yeni antifungal ajan sınıfındaki yapı aktivite ilişkisini açıklayabilmek için, **1a** bileşiğinin analoglarına ait (**1b-k**) sentez ve biyolojik aktiviteler rapor edilmiştir. Sentez N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-1H-imidazol-1-amin başlangıç maddesi olarak kullanılıp yapılmıştır. Yeni sentezlenen çoğu imidazolamin hem fungal büyüme inhibisyon aktivitesi hem hücrel selektivite sergilemiştir. **1a** bileşiğindeki 2,4-diklorofenil yapısındaki substituentler yeni sentezlenen imidazolaminlerin mayalara karşı aktivitesini indirebilir. Tuhaf bir şekilde, **1a**'daki 2,4-diklorofenil yapısının 2,4-diflorofenil ile yer değiştirmesi aktivitede dramatik bir düşüşe sebep olmuştur. 2-substitue fenil bileşikleri 4-substitue fenillerden daha iyi sonuçlar göstermiştir özellikle *C. neoformans*'a karşı. Dermatofitlerin inhibisyonu aril kısımlardan daha az etkilenir.

Bu durumda 2-substitue fenil bileşikler **1f** ve **1g** mikonazolle kıyaslandığında *T. verrucosum*'a karşı eşit MIC değeri gösterse de **1a** en iyi performansı gösterir. Sonuç olarak yeni sentezlenen bileşiklerin çoğu patojenik funguslara karşı mevcut sitotoksiklerden düşük olsa da, 2,4-diklorofenilin modifikasyonu **1a** bileşiğinin antifungal aktivitesini iyileştirmemiştir.



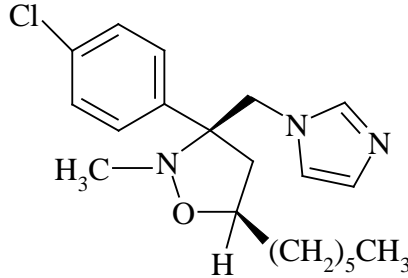
Şekil 66. Antifungal Etkili N-[(1,1'-bifenil)-4-ilmetil]-N-[(2,4-diklorofenil)metil]-1H-imidazol-1-amin Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Sharma ve ark., (2009) çalışmalarında 2-(substitue fenil)-1H-imidazol (1–12) ve (substitue fenil)-[2-(substitue fenil)-imidazol-1-il]-metanon (**13–26**) analoglarını sentezlemiş ve gram pozitif, gram negatif ve fungal türlere karşı antimikrobiyal aktivitesi için taramışlardır. Bileşik **26** en güçlü anti fungal ajan olmuştur.



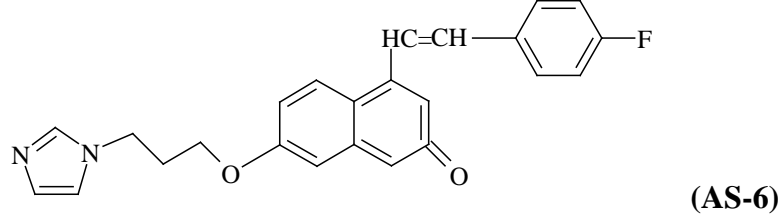
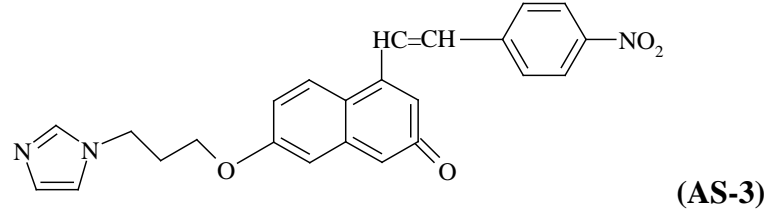
Şekil 67. Antifungal Etkili (2-Bromofenil)-[2-(4-nitrofenil)-imidazol-1-il]-metanon bileşiğine ait kimyasal yapı

Swift ve ark., (1988) tarafından yapılan çalışmada cis-5-alkil(veya alkenil)-3-fenil-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metilisoksazolidin türevlerinin sentezi ve *in vitro* antifungal aktivitesi ele alınmıştır. Bu türevler 1-(substitue fenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-N-metiletanimin N-oksidaz ile uygun alken türevlerinin 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonuyla hazırlanmıştır. C-5 alkil zincirinin uzunluğu aktivite açısından önemlidir. En aktif bileşik, altı karbon zincirine sahip bileşik **3** olmuştur. *Aspergillus fumigatus*'a karşı aktif olmasa da *Trichophyton sp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* ve *Candida sp*'e karşı müthiş aktivite sergilemiştir. 10 karbonlu analog **4** ve benzil-substitue türevi olan bileşik **2** de *Candida stellatoidea*'a karşı güçlü bir aktivite göstermiştir.



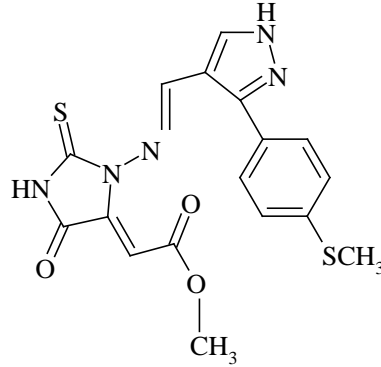
Şekil 68. Antifungal Etkili Cis-5-Hekzenil-3-(4-klorofenil)-3-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-metilisoksazolidin (3) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Thareja ve ark., (2010) tarafından yapılan çalışmada kromen ve imidazol türevlerinin geniş spektrumlu antifungal aktivite sergilemesi için ideal şartlar tetkik edilmiştir. Ticari rezorsinol konsantre H₂SO₄ içinde etilasetoasetat ile karıştırılmıştır ve 7-hidroksi-4-metilkumarin (**A**) elde edilmiştir ve bu da susuz potasyum karbonat içinde 1-bromo-3-kloropropan ile karıştırılarak 1H-imidazol ile yoğunlaştırıldığında 7-[3-(1H-imidazol-1-il)propoksi]-4-metil-2H-kromen-2-on (**C**) bileşiğini veren 7-(3-kloropropoksi)-4-metil-2H-kromen-2-on (**B**) elde edilmiştir. **C** bileşiğinin glasiyel asetik asit içinde substitue aldehit türleri ile yoğunlaşması sonucu final ürünler elde edilmiştir (**AS-1-AS-6**). *P*-metoksi içeren **AS-5** bileşiği (MIC>200 µg/mL) hariç tüm bileşikler iyi aktivite sergilemişlerdir. **AS-3** ve **AS-6** bileşiklerinin (MIC~12.5 µg/mL) antifungal aktivitesi referans ilaç ketokonazolle kıyaslanabilir. Sonuçlar belirtmiştir ki *para* pozisyonunda elektron çeken grubun varlığı yüksek aktiviteye elektron veren grubun varlığı ise düşük aktiviteye sebep olmuştur.



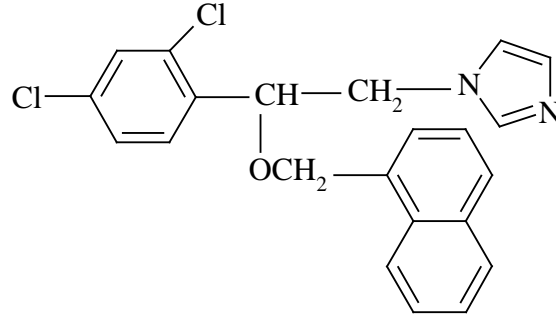
Şekil 69. Antifungal Etkili (E)-7-(3-(1H-imidazol-1-il)propoksi)-4-(4-nitrositril)-2H-kromen-2-on (AS-3) ve (E)-7-[3-(1H-imidazol-1-il)propoksi]-4-(4-fluorositril)-2H-kromen-2-on (AS-6) Bileşiklerinin Kimyasal Yapısını Göstren Formül

Vijesh ve ark.,(2011) tarafından yapılan çalışmada pirazol yapısı içeren imidazol türevleri serileri (**3a-d** and **5a-j**) sentezlenmiştir. İlk seri 3-aril-1H-pirazol-4-karbaldehit tiyosemikarbazon (**2a-d**) ile DMAD reaksiyonu tarafından ve ikinci seri amonyum asetat ortamında 3-aril-1H-pirazol-4-karbaldehit (**1a-e**) ile 1,2-diketon (**4a,b**) reaksiyonu tarafından sentezlenir. Yeni bileşikler antifungal ve antibakteriyel aktivite için taranmışlardır. Test bileşikleri arasında **3c** bileşiği *T.rubrum*'a karşı standart bileşik flukonazole kıyaslanabilir bir aktivite sergilemiştir.

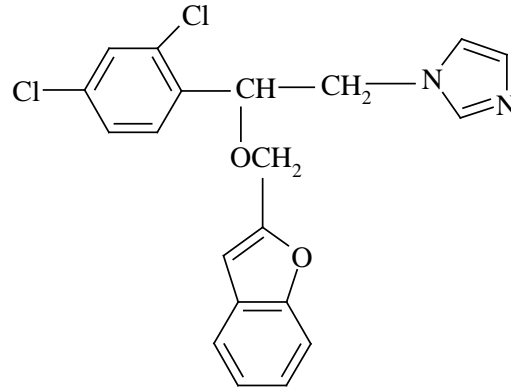


Şekil 70. Antifungal Etkili (Z)-Metil2-(3-((E)-(3-(4-(metiltiyo)fenil)-1H-pirazol-4-il)metileneamino)-5-okso-2-tiyokso imidazolidin-4-ilidene) asetat (3c) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Wahbi ve ark., (1995) bir çalışmalarında antifungal azol mikonazole ilişkili aromatik eterler sentezlemiş ve *Candida* türlerine karşı test etmişlerdir. Test sonucunda aktivitenin, aromatik halkanın niteliği ve halka üzerindeki substituentlerin pozisyonuyla alakalı olduğu bulunmuştur. **4** (imidazol) türevleri genelde **5** analoglarından (triazol) daha güçlü bulunmuştur. Bu durum iki grup arasındaki lipofilik parametreler arasındaki farklılıkla ilişkilidir. Moleküller farklı pozisyonlarda aynı substituentleri ve aynı lipofiliteye rağmen farklı aktivitelere sahiptir. Ar'=2,4-diklorofenil türevleri daha güçlüdür. **4d** ve **4e** imidazollerini *C. prapsiosis* ve *C. galabrata*'ya karşı mikonazolün IC90 değerinden daha düşük IC90 değeriyle en etkili bileşiklerdir.

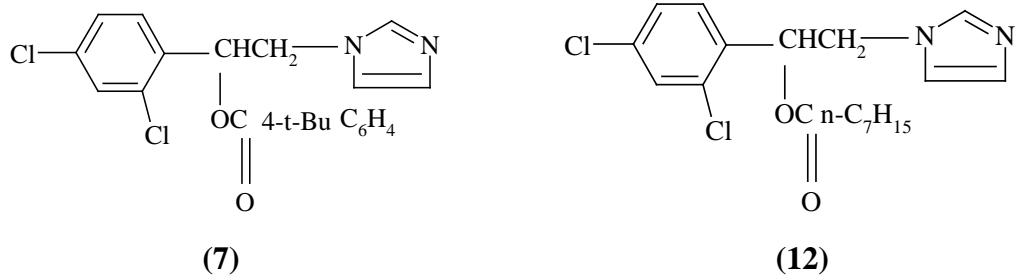


Şekil 71. Antifungal Etkinliği Yüksek 4d Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



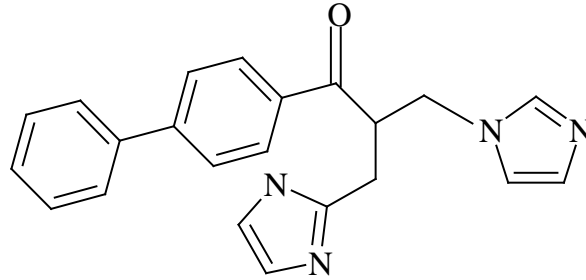
Şekil 72. Antifungal Etkinliği Yüksek 4e Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Walker ve ark., (1978) tarafından yapılan bir çalışmada, mikonazol ve onun eter ile ester bağlarının yer değiştirmesiyle oluşan analogları olan 1-[2-hidroksi(mercapto)-2-feniletıl]-1H-imidazol'un karboksilik ve (tiyo)karbonat esterleri tasarlanmıştır. Antifungal aktivitenin açıkça lipofiliteden etkilendiği bulunmuştur. R yapısına sahip en etkili bileşiklerden aromatik esterler (7, 17, 19, 23 ve 43) için mikonazole yakın bir değer, alkil esterler (12, 26, 31, 34, 38, 39 ve 44) için mikonazolden üstün bir değer sergilemiştir. Benzer yapı ve AR yapısı taşıyan bileşikler (18 bileşiği 5 ve 6 ile kıyaslandığında), arasında aktivitede bazı farklılıklar olmasına rağmen, serinin bütününe aktivitesi aynı lipofiliteye sahip farklı ester türleri için kayda değer bir sabitliktedir.



Şekil 73. Antifungal Etkili 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-(4-butilphenilkarboniloksi) etil]imidazol Nitrat (7) ve 1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-(4-heptilkarboniloksi) etil]imidazol Nitrat (12) Bileşiklerine Ait Kimyasal Yapı

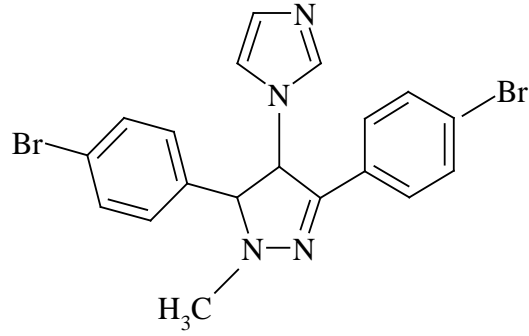
Zampieri ve ark.,(2007) antifungal ve antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmek amacıyla bis-imidazol serisi türevleri olan **1a-m** serisi sentezlemiştir. Bifenil yapısındaki **1h** türevi, sırasıyla 24 ve 48 saatten sonra 2-4µg/mL MIC değeri ile *C. albicans* 3038'in klinik türlerine karşı iyi bir inhibitör aktivite sergilemiştir. Aktivite referans ilaç mikonazolden yüksek ve amfoterisin B ile benzerdir. **1a-g** ve **1i-k** türevlerinin *C. albicans* 3038 türüne karşı antifungal aktivitesi 24 ve 48 saatte sırasıyla 16-128 µg/mL ve 32-128 aralığındaki MIC değerleri ile makul seviyededir. **1a-k** bileşiklerinin *C. glabrata* 123 klinik türüne karşı antifungal aktivitesi benzer bir profille karakterizedir. Benzen halkasının 4. pozisyonunda fenil grubuyla substitue bileşikler olan **1a-h** arasında yalnızca **1h** bileşiği dikkate değer bir aktivite sergilemiştir.



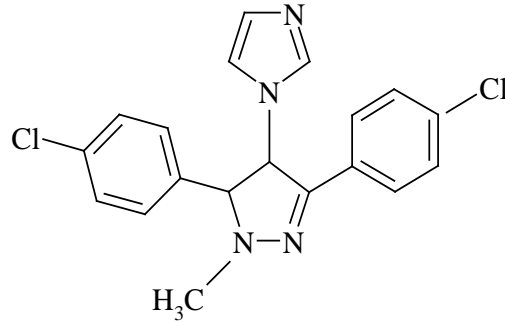
Şekil 74. Antifungal Etkili 1-(4-Bifenilil)-3-(1H-imidazol-1-il)-2-[(1H-imidazol- 1-il)metil]-1-propan-1-on (1h) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Zampieri ve ark.,(2008) tarafından yapılan çalışmada 1-(3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol türevleri **1a-e** ve 1-[(1-aralkil)-3,5-diaril-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-1H-imidazol türevleri **1f-t** antifungal ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmek amacıyla sentezlenmiştir. **1a-t** bileşiklerinin sentezi imidazolün substitue-2-bromoasetofenonun (**4a-e**) N-alkilasyonu ile 1-aril-2-(1H-imidazol-1-il)-ethanon'u (**3a-e**) oluşturma, literatür prosedürlerine uygun olarak substitue benzaldehitlerle yoğunlaştırılması ve bunu takiben unsature ketonların (**2a-e**) sırasıyla **1a-e**, **1f-j**, **1k-o** ve **1p-t** bileşiklerini vermesi için hidrazin hidrat, metilhidrazin sülfat, fenilhidrazin ve 4-florofenilhidrazin final siklizasyonunu kapsayan 3 adımlık bir reaksiyon ile yapılmıştır.

1g, **1h**, **1k** ve **1p** bileşiklerinin antifungal aktivitesi 48 saatte 0.06 µg/mL MIC değeri ile (**1g**, **1h**) dikkate değerdir. Aktiviteleri referans ilaçlar mikonazol ve amfoterisin B'den üstündür. Fenilin *para* pozisyonunda elektron kabul edici klor ve brom grupları varlığı (**1g,1h**) aynı şekilde pirazolinin N-1 pozisyonunda elektron verici metil grubu varlığı aktiviteyi artırır. 3,5-difenil türevlerinde (**1k** ve **1p**) pirazolinin N-1 pozisyonunda fenil veya 4-florofenil bağlı oluşu oldukça yüksek bir aktivite sağlar.

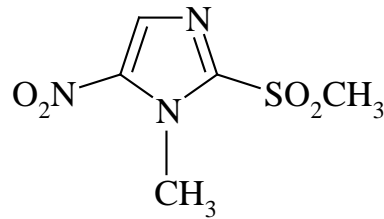


Şekil 75. Antifungal Etkili (\pm) Cis-1-[3,5-Bis(4-bromofenil)-(4,5-dihidro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol (1g) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 76. Antifungal Etkili (\pm) Cis-1-[3,5-Bis(4-klorofenil)-(4,5-dihidro-1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-imidazol (1h) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Zani ve ark.,(1995) tarafından yapılan çalışmada 1-metil-1H-imidazol türevleri ve onların oksidasyon ürünleri sentezlemiştir. İmidazoller genellikle mayalar için 200 $\mu\text{g/ml}$ 'den yüksek ve küfler için 100-200 $\mu\text{g/ml}$ MIC değeri sergilemiştir. Bileşik 5 ve 6'nin etkililiği *Cryptococcus neoformans* ile sınırlandırılırken yalnızca bileşik 3 çoğu test mayasına karşı sınırlı antifungal aktivite göstermiştir. Yalnızca nitro grubu taşıyan bileşikler maya ve küflere karşı kesin bir etkinlik göstermişlerdir. 2. Pozisyondaki merkapto grubunun amino grubu (bileşik 6) tarafından yer değiştirmesi 5-nitroimidazol serisinin antifungal aktivitesini arttırmamıştır. 2-Metansülfonil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (5) en aktif bileşik olmuştur.

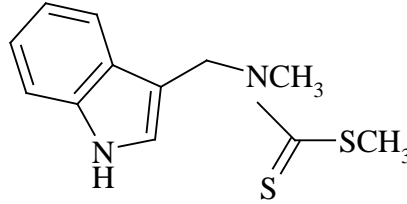


Şekil 77. Antifungal Etkili 2-Metansülfonil-1-metil-5-nitro-1H-imidazol (5) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Antifungal Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Ditiyokarbamik Asit Türevleri

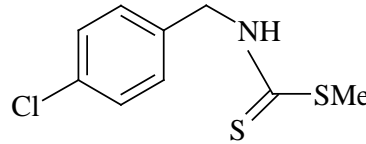
Soledade ve ark., (2006) tarafından yapılan çalışmada turpgilerin ürettiği savunma yapısı olan brassinin, fitopatogenik fungus *Leptosphaeria maculans* (*Phoma lingam*) tarafından brassinin oksidaz kullanılarak detoksifiye edilip indol-3-karboksaldehit'e dönüştürülür. Güçlü brassinin detoksifikasyon inhibitörleri onun ditiyokarbamat grubunun, karbamat, ditiyokarbonat, üre, tiyoüre, sulfamid, sulfonamid, ditiyokarbazat, amid ve ester fonksiyonel gruplarla değiştirilerek tasarlanmıştır. Bu güçlü detoksifikasyon inhibitörlerinin *L. maculans* kültürü kullanılarak taranmasının yanında sentezi ve kimyasal karakterizasyonu ile antifungal aktivitesi ve sitotoksik aktivitesi rapor edilmiştir.

Sonuçlar gösteriyor ki; N'-metilbrassinin (**9**), naftalen-2ilmetilüre (**31**) ve N-(indol-3-ilmetil)-N-metil-N-feniltiyoüre (**52**) test bileşikleri arasında en güçlü antifungal bileşiklerdir. Diğer ditiyokarbamatlar arasında naftalen yapıları bileşikler **10-13** brassininden daha düşük inhibitör etki gösterip (N)-H CH₃ grubu ile yer değiştirdiğinde kesin bir etki gösterememiştir.

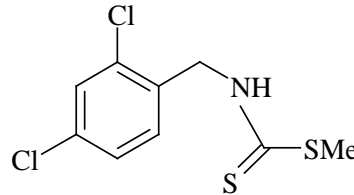


Şekil 78. Güçlü Antifungal Aktiviteye Sahip N'-Methylbrassinin Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Soledade ve ark.,(1997) yaptıkları çalışmayla üç metilbenzil ditiyokarbamatın *Leptosphaeria maculans* tarafından biyotransformasyonu incelemiştir. Benzilaminle bağlı benzilditiyokarbamat türleri **7-9** hazırlanmış ve antifungal aktivitesi incelenmiştir. **7** ve **8** çalışılan funguslarla inkübe edildiğinde ditiyokarbamatları öldürücü bulunurken, biyotransformasyonunun önemli ölçüde yavaş olduğu gözlenmiştir.

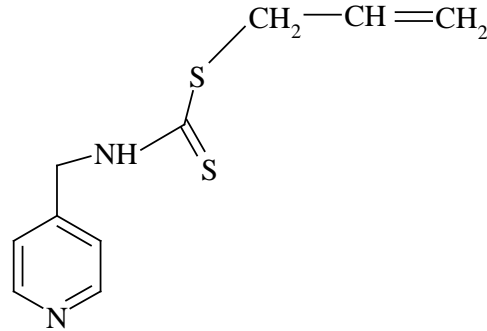


Şekil 79. Antifungal Etkili Me-diklorobenzilditiyokarbamat (7) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 80. Antifungal Etkili Me-2,4-diklorobenzilditiyokarbamat (8) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

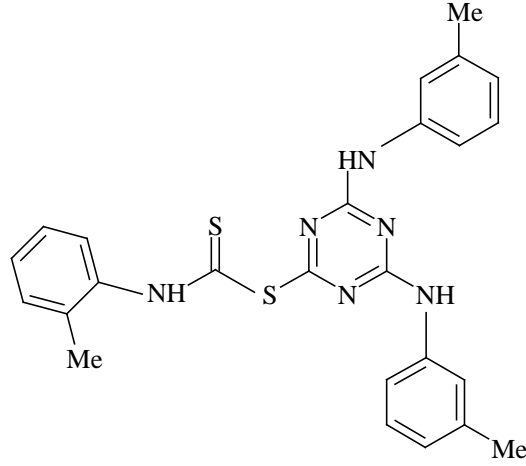
Chauhan ve ark.,(2012) tarafından yapılan bir çalışmada güçlü antifungal ajanlar geliştirmek gayesiyle piridin içeren rodanin molekülü ve 27 ditiyokarbamat bileşiği serisinin antifungal aktivitesi rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında bazı analoglar güçlü antifungal aktivite sergilemişlerdir. Ditiyokarbamat sınıfından **4d** bileşiği klotrimazole kıyaslandığında *Sporothrix schenckii* fungusuna karşı daha büyük antifungal aktivite gösterirken üç patojenik fungusu (*Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Aspergillus fumigatus*) karşı flukonazolle kıyaslandığında en aktif bulunmuştur. Sonuçlara bakıldığında sentezlenen ditiyokarbamat türevlerinin (**4a-f**) yapı-aktivite ilişkisi S-alkil, allil ve aril grubu varlığına bağlıdır. Allil substitue piridin-4-metilkarbamotiyonat (**4d**) etil (**4a**),propil (**4b**) ve butil (**4c**) substituentleri taşıyan analoglardan daha iyi aktivite göstermiştir.



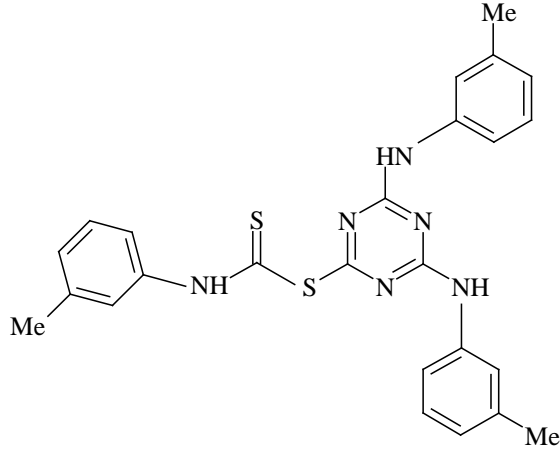
Şekil 81. Antifungal Etkili Allil Substitue piridin-4-metilkarbamotiyonat (4d) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Desai ve ark.,(2008) tarafından yapılmış çalışmada 2,4-diarilamino-6-[N-(30-metilfenil)ditiyokarbamoil]-s-triazin (**4a-1**) ve 2,4-bis-[N-(30-metilfenil) ditiyo karbamoil]-6-arilamino-s-triazin (**7a-1**) sentezi 2 yolla sağlanmıştır. İlk yolda (A) 2,4,6-trikloro-s-triazin (**1**) buğusu ile 1 ve 2 mol N-(3-metilfenil) amonyum ditiyokarbamat sırasıyla **3** ve **6** bileşiklerini vermiştir. Farklı aromatik aminlerin 2 ve 1 molü işlendiğinde sırasıyla **4a-1** ve **7a-1** bileşiklerini verir. İkinci yolda (B) 2,4,6-trikloro-s-triazin (**1**) farklı aromatik aminlerin 2 ve 1 molü ile yoğunlaştırıldığında sırasıyla **2a-1** ve **5a-1** bileşiklerini vermiştir. N-(3-metilfenil)amonyumditiyokarbamatın 1 ve 2 molüyle reaksiyonu sırasıyla **4a-1** ve **7a-1** bileşiklerini verir.

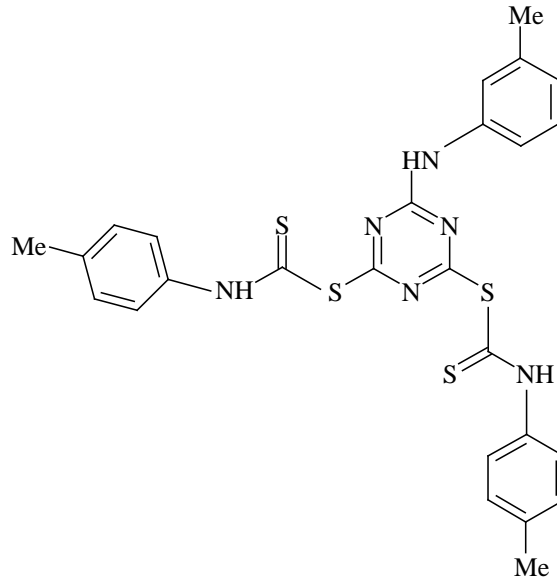
Antifungal aktivite sonuçlarına bakıldığında, **4d**, **4e**, **4g**, **7f** ve **7i** bileşikleri standart ilaç griseofulvin ile kıyaslandığında *A. niger*'e karşı muhteşem bir aktivite sergilemişlerdir. Yapı aktivite sonuçlarına bakıldığında 2-metilfenil, 4-metilfenil ve 2-metoksifenil substituentleri varlığı **4a-1** bileşikleri için antifungal aktiviteyi artırdığı ve 4-metilfenil ve 2-nitrofenil substituentleri varlığı da **7a-1** bileşikleri için daha iyi bir antifungal aktivite sağladığı görülür.



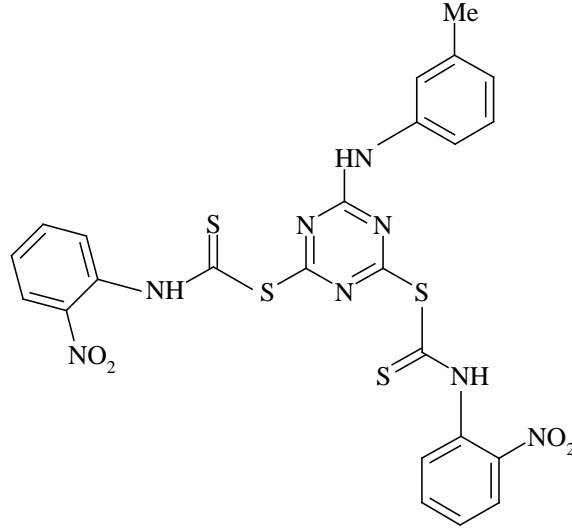
Şekil 82. Antifungal Etkili 2,4-di-(2-metilfenil)-amino-6-[N-(3-metilfenil)ditiyokarbamoil]-s-triazin (4d) Bileşğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 83. Antifungal Etkili 2,4-di-(3-metilfenil)-amino-6-[N-(3-metilfenil)ditiyokarbamoil]-s-triazin (4e) Bileşğine Ait Kimyasal Yapı

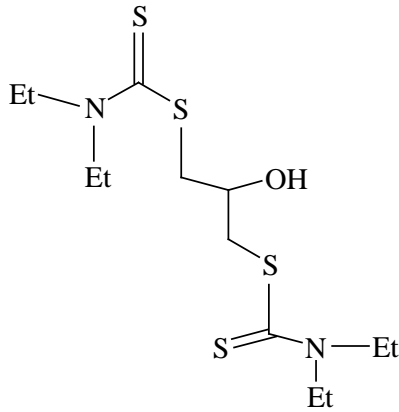


Şekil 84. Antifungal Etkili 2,4-bis-[N-(3'-metilfenil)ditiyokarbamoil]-6-(4-metilfenil)amino-s-triazin (7f) Bileşğine Ait Kimyasal Yapı



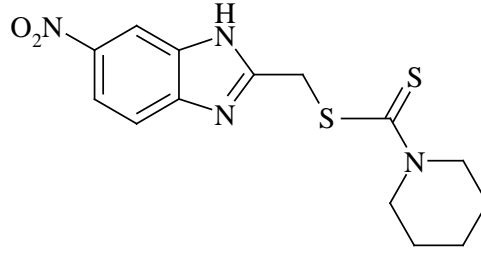
Şekil 85. Antifungal Etkili 2,4-bis-[N-(3'-metilfenil)ditiyokarbamoil]-6-(2-nitrofenil)amino-s-triazin (7i) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

Len ve ark., (1996) tarafından yapılan çalışmada 1,3-dikloro-1,3-dideoksigliserol ile ditiyokarbamik asit tuzunun reaksiyonuyla gliserolün üç bis (ditiyokarbamat) türevi, %30-90 verimle sağlanmıştır. Bu bileşiklerin *Alternaria brassicae*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, *Septoria nodorum* ve *Phytophthora cinnamomi*'ye karşı *in vitro* antifungal aktivitesi değerlendirilmiştir. Bileşiklerin bazıları ticari fungusitlerden daha büyük aktivite sergilemiştir. Bis(N,N-dietilditiyokarbamoil)-1,3-dideoksigliserol (4) *A. brassicae*'e karşı 24 gün pestisidal aktivitesini devam ettirir.



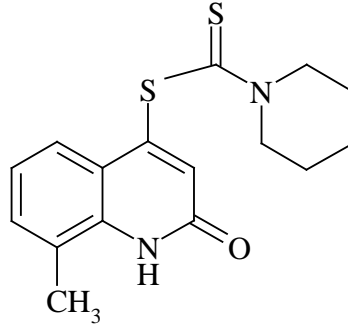
Şekil 86. Antifungal Etkili Bis-1,3-S-(N,N-dietilditiyokarbamoil)-1,3-dideoksigliserol (4) Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Madalageri ve Kotresh (2012a) tarafından yapılan çalışmada birçok ditiyokarbamat taşıyan klorometilbenzimidazol türevi serisi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşikler **2(a-l)** antifungal aktivitesi için *Aspergillus niger*, *Aspergillus nodulans* ve *Alternaria alternate*'e karşı food poison tekniği ile taranmıştır. Antifungal aktivite sonuçlarına göre metoksi taşıyan ve kinolon halkasında metil substituenti taşıyan bileşikler test funguslarına karşı üstün ve standart bileşik amfoterisin B'ye denk bir aktivite göstermiştir.

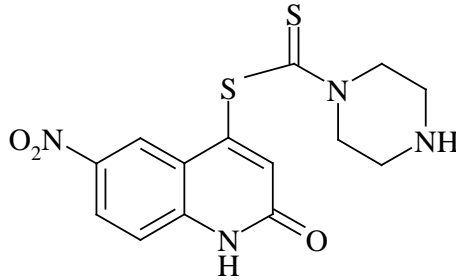


Şekil 87. Antifungal Etkili (6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil piperidin-1-karboditiyoat Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

Madalageri ve Kotresh (2012b) tarafından yapılan çalışmada ikincil aminlerle birlikte çeşitli ditiyokarbamat yapıları taşıyan kinolon serisi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin tümü **3(a-o)** antifungal aktiviteleri için *Aspergillus niger* ve *Alternaria alternate*'e karşı disk difüzyon metoduyla taranmıştır. Antifungal aktivite sonuçları **3b**, **3f**, **3k** ve **3m** bileşiklerinin test fungusuna karşı iyi aktivite gösterdiğini ve standart amfoterisin B'ye denk olduğunu ortaya çıkarmıştır.



Şekil 88. Antifungal Etkili 1,2-dihidro-8-metil-2-oksokinolin-4-il piperidin-1-karboditiyoat (3b) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı



Şekil 89. Antifungal Etkili 1,2-dihidro-6-nitro-2-oksokinolin-4-il piperazin-1-karboditiyoat (3m) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

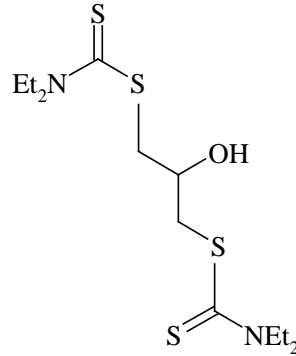
Mahfouz ve Moharram (1999) tarafından yapılmış çalışmada bazı yeni N,N-disubstitue ditiyokarbamatlar prekürsörlerinden, ditiyokarbamik asitin potasyum tuzları ve α -asetonaftondan elde edilmiştir. Sentez α -kloro-2-asetonafton veya α -kloro-4-metoksi-1-asetonafton ile N, N-disubstitue ditiyokarbamik asitin (**5a-g**) potasyum tuzları reaksiyonunu kapsar. **5a-g**, **6a-g** ve **7a-g** türevlerinin antifungal aktivitesi 2.5 veya 5.0% konsantrasyonlarında farklı fungal türlere karşı, tolnaftat referans ilaç olarak kullanılıp değerlendirilmiştir. **5a-g** potasyum tuzları serideki en güçlü türevler olmuştur. N-metilnilin (**5a**) ve morfolin (**5c**)'den türetilmiş potasyum tuzları referans ilaçtan daha büyük aktivite göstermiştir.



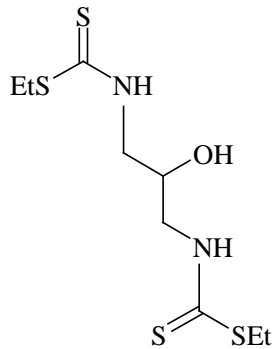
Şekil 90. Antifungal Etkili Potasyum Tuzlarına Ait Kimyasal Yapı (5a-g)

Qin ve ark.,(2012) tarafından yapılmış çalışmada kitosanla sırasıyla karbon disülfid ve trietilendiaminin karıştırılmasıyla amonyum ditiyokarbamat kitosan (ADTCCS) ve trietilendiamin ditiyokarbamat kitosan (TEDADTCCS) türevleri sağlanmıştır. *Fusarium oxysporum* ve *Alternaria porri* patojenik funguslarına karşı antifungal özellikleri 31.25 ile 500 mg/L aralığındaki konsantrasyonlarda araştırılmıştır. Ditiyokarbamat kitosan türevleri kitosanla kıyaslandığında antifungal aktiviteyi iyileştirmişlerdir. *A. porri*'e karşı TEDADTCCS ve ADTCCS arasında bariz bir fark yoktur her ikisi de polioksin ve triadimefondan daha düşük aktivite sergilemişlerdir. Kitosanın C-2 pozisyonundaki ditiyokarbamat grubları CS'nin antifungal aktivitesini belirgin bir şekilde geliştirememiştir.

Rafin ve ark.,(2000) tarafından yapılan çalışmada gliserol veya D-glukozdan türetilmiş karbohidrat içeren yeni karbamik esterler ile 2 N,N-dietilditiyokarbamoil grubu ve keton veya alkil esterine sahip bisditiyokarbamik ester serisi sentezlenmiştir. Bileşiklerin *in vitro* aktiviteleri *Fusarium oxysporum f. sp. lini.*'e karşı değerlendirilmiştir. [Bis- [1,3-S-(N,N-dietilditiyokarbamoil)]-1,3-dideoksiglislerol] (1) ve [dietyl-N,N-(1,3-dideoksiglisler-1,3-diil)bis(ditiyokarbamat)] (9) bileşikleri daha aktif olan bileşiklerdir.

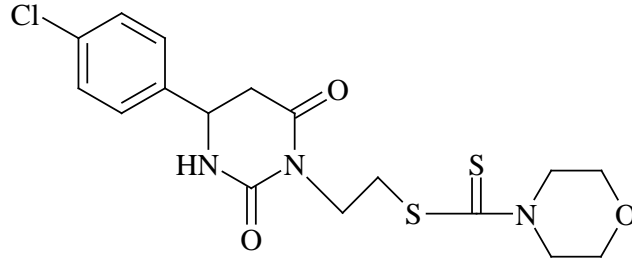


Şekil 91. Antifungal Etkili Bis[1,3-S-(N,N-dietilditiyokarbamoil)]- 1,3-dideoksiglislerol (1) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

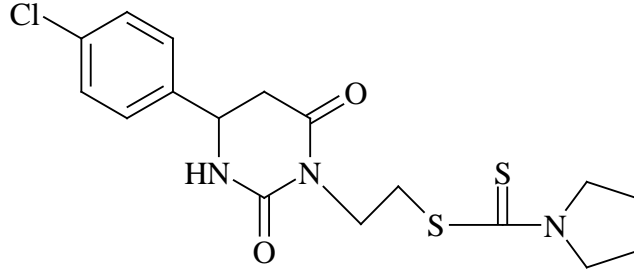


Şekil 92. Antifungal Etkili Dietyl N,N-(1,3-Dideoksiglisler-1,3-diil)-bis(ditiyokarbamat) (9) Bileşiğine Ait Kimyasal Yapı

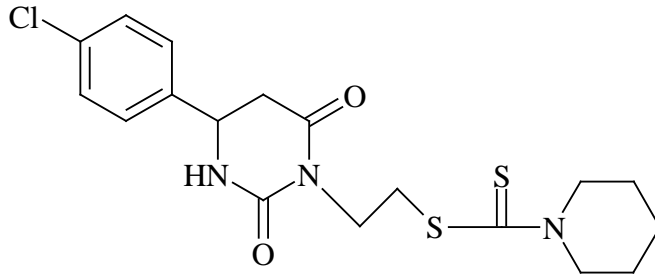
Septioğlu ve ark.,(2004) tarafından yapılan çalışmada, antimikrobal aktivitenin değerlendirilmesi için yeni ditiyokarbamat turevleri sentezlenmiştir. Bu bileşikler, 3-(2-Kloroetil)-6-arilheksahidropirimidin-2,4-dionlar ile N,N-disubstitue ditiyokarbamatların potasyum tuzlarının reaksiyonu sonucu hazırlanmiştır. 2-[6-(4-Klorofenil) heksahidro pirimidin-2,4-dion-3-il]etilmorfolin-4-karboditiyoat (**7b**) bileşiğinin *C. parapsilosis*'a karşı (MIC: 64 µg/mL), 2-[6-(4-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etilpirolidin-4-karboditiyoat (**7e**) bileşiğinin *C. albicans* (MIC: 64 µg/mL) ve *C. krusei*'e karşı (MIC: 64 µg/mL) ve 2-[6-(4-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etilpiperidin-4-karboditiyoat (**7h**) bileşiğinin *C. albicans*'a karşı (MIC: 64 µg/mL) antifungal aktivitesi diğer test bileşiklerinden daha yuğer bulunmuştur.



şekil 93. Antifungal Etkili 2-[6-(4-klorofenil) heksahidro pirimidin- 2,4-dion-3-il]etil morfolin-4-karboditiyoat (**7b**) Bileşiği



şekil 94. Antifungal Etkili 2-[6-(4-klorofenil)heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etil pirolidin-4-karboditiyoat (**7e**) Bileşiği



şekil 95. Antifungal Etkili 2-[6-(4-klorofenil) heksahidropirimidin-2,4-dion-3-il]etil piperidin-4-karboditiyoat (**7h**) Bileşiği

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

4- Nitrobenzilbromür	: Merck, Almanya
İmidazol	: Merck, Almanya
Dimetilform amid	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Kalayklorür dihidrat	: Acros, Belçika
Etanol	: Teknik, Türkiye
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
Karbon disülfid	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksid	: Merck, Almanya
Dietilamin	: Merck, Almanya
Pirolidin	: Merck, Almanya
Tiyomorfolin	: Merck, Almanya
Piperidin	: Merck, Almanya
2-Metilpiperidin	: Merck, Almanya
1-Metilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Etilpiperazin	: Merck, Almanya
1-(2-dimetilamino)etilpiperazin	: Fluka, Almanya
1-Fenilpiperazin	: Merck, Almanya
Eter	: Merck, Almanya
Petrol Eteri	: Merck, Almanya
Etil Asetat	: Merck, Almanya
Sodyum sülfat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Aseton	: Riedel de haen, Almanya
KBr	: Merck, Almanya
Sabouraud Dextrose Agar	: Sigma-Aldrich, Almanya
Mueller Hinton Broth	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetil Sülfoksid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Trifeniltetrazolyum klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ketokonazol	: Sigma-Aldrich, Almanya

Kullanılan Cihazlar

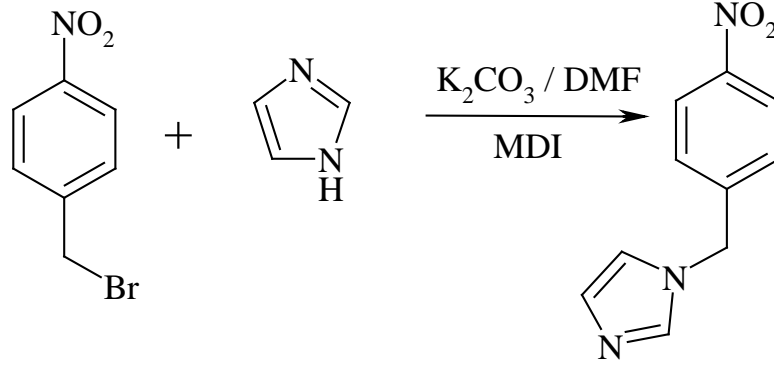
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, Amerika Birleşik Devletleri
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, 8400 FTIR, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Elemental Analiz Cihazı	: Leco, CHNS analyser, Amerika Birleşik Devletleri
Mikrodalga reaktör	: Anton Paar, Monowave 300, Avusturya
Rotavapor	: Heidolph, 9003, Almanya

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

Mikro dalga destekli 1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol sentezi (Yöntem A)

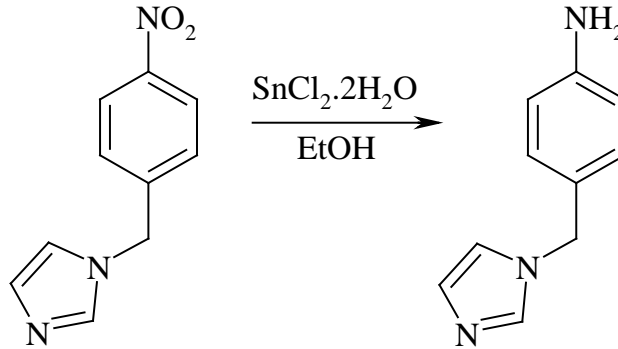
4-Nitrobenzil (6.13 g, 0.04 mol) 30 mL hacimli vial içerisine alınmış üzerine DMF (10 mL), K_2CO_3 (5.52g 0.04 mol) ve imidazol (2.72 g, 0.04 mol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, mikrodalga sentez reaktöründe 200 °C sıcaklık ve 10 bar basınç altında 15 dakika tutulmuştur. Reaksiyon süresi bitiminde vial içeriği buzlu suya dökülerek ürün çöktürülmüş, bol su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 96. 1-(4-Nitrobenzil)-1H-İmidazol Sentezi için Reaksiyon Denklemi

1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol sentezi (Yöntem B)

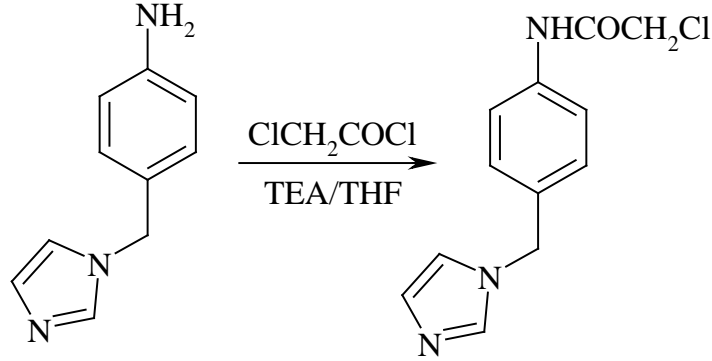
1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol (7,11 g, 0.035 mol) 100 mL etanolde çözülmüş ve üzerine $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (39.49 g 0.175 mol) ilave edilmiştir. Karışım geri çeviren soğutucu altında 1 saat karıştırılarak kaynatılmıştır. Reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş, %10'luk sodyum hidroksit ile bazikleştirilmiştir. Elde edilen ürün etil asetat ile 200'er ml'lik 3 porsiyon halinde ekstrakte edilerek alınmıştır. Organik fazlar birleştirilerek anhidr sodyum sülfat üzerinden geçirilmiştir. Etil asetat, rotavaporda uçurulmuş ve ürün kazınarak alınmıştır. Ham ürün, etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 97. 1-(4-Aminobenzil)-1H-İmidazol Eldesi için Reaksiyon Denklemi

2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid eldesi (Yöntem C)

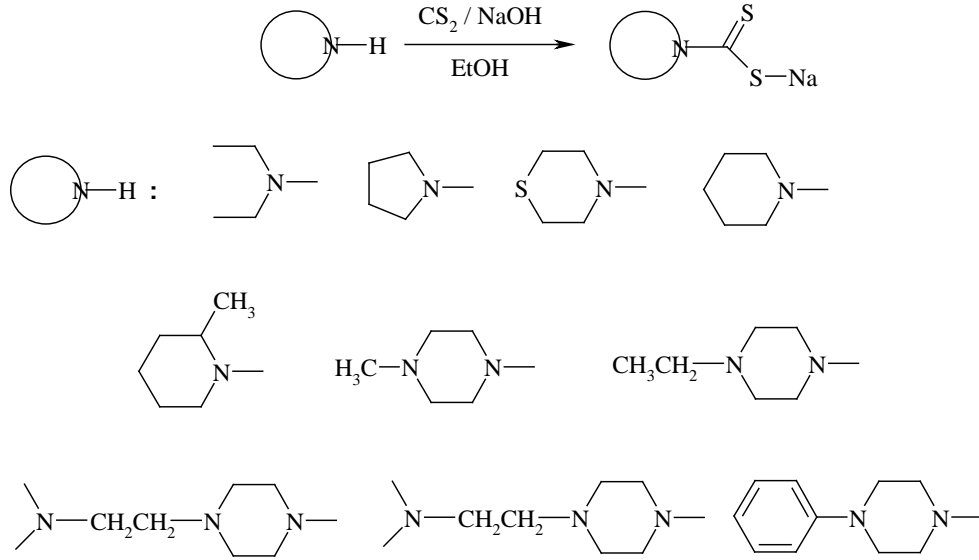
1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol (3,46 g 0.02 mol), 100 mL THF içerisinde çözülmüştür. Karışım, trietilamin (3.10 ml TEA 0.022 mol) ilavesiyle manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bir damlatma hunisine kloroasetil klorür (1.75 ml, 0.022 mol) ve 10 ml THF konulmuştur. Kloroasetil klorür ve THF karışımı çok yavaş ve dikkatli şekilde buz banyosundaki çözelti üzerine damla damla ilave edilmiştir. Bu esnada çözeltinin kuvvetli bir biçimde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma işlemi bitiminde karışım buz banyosundan çıkartılıp oda sıcaklığında bir saat daha karıştırılmıştır. THF çeker ocakta uçurulduktan sonra kahve renkli ürün kazanarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 98. 2-Kloro-N-[4-((1H-İmidazol-1-il)Metil)Fenil]Asetamid Eldesi için Reaksiyon Denklemi

Ditiyokarbamik asit sodyum tuzlarının sentezi (Yöntem D)

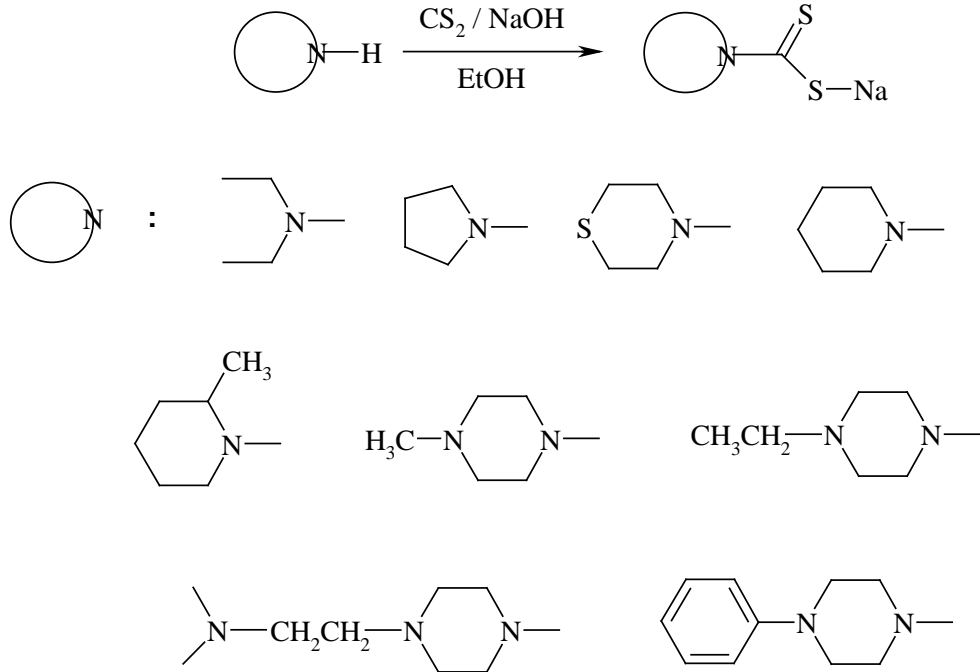
Sodyum hidroksit (0.1 mol, 4 g) 100 mL etanol içerisinde çözülmüş ve üzerine sekonder amin türevi (0.1 mol) eklenmiştir. Elde edilen karışım buz banyosuna alınarak üzerine damla damla karbon sülfür (1 mol, 60 mL) ilave edilmiştir. Damlatma işlemi bitiminde karışım buz banyosundan çıkartılıp oda sıcaklığında bir saat daha karıştırılmıştır. Karbonsülfürün fazlası ve etanol çeker ocakta uçurulduktan sonra elde edilen ürün eterle yıkanmış ve kazanarak alınmıştır. Ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 99. Ditiyokarbamik Asit Sodyum Tuzlarının Sentezi Eldesi İçin Reaksiyon Denklemi

2-Sübstitüetiyo-karboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid türevlerinin eldesi (Yöntem E)

2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid (0,25 g, 0.001 mol ve ditiyokarbamik asit sodyum tuzu (0.001 mol) 30 ml aseton içerisinde çözülmüştür. Elde edilen çözelti geriçeviren soğutucu altında ve 40 °C'de 12 saat ısıtılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon kabı ağzı açık bir şekilde oda sıcaklığında bir gün boyunca kendi haline bırakılarak aseton ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kalıntı üzerine su dökülerek katılaşması sağlanmıştır. Süzülerek alınan ürün, bol miktar su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 100. 2-Sübstitüetiyo-karboniltiyo-N-[4-((1H-İmidazol-1-il)Metil)Fenil]-Asetamid Eldesi için Reaksiyon Denklemi

Antifungal Aktivite Testi (Yöntem F)

Sentezlenen bileşiklerin antifungal etki testleri, mikrodilüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Testlerde *C. albicans* (ATCC10231), *C. krusei* (ATCC6258), *C. glabrata* (ATCC90030) suşları kullanılmıştır. *Candida* suşları canlandırılmak üzere -85 °C'den çıkarılarak içinde Sabouraud Dextrose Agar (SDA) bulunan petrilere ekilmiş ve 37 °C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda besiyeri üzerinde gelişen kolonilerden alınarak içinde Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere aktarılmış ve tekrar 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra sıvı besiyerinde gelişen kültürlerin, McFarland No: 0.5 (10^6 CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı yapılmıştır. Test edilecek bileşikler, 16 mg olmak üzere tartılarak steril flakonlara aktarılmış ve üzerlerine 2 mL saf DMSO eklenmiştir. Bileşiklerin DMSO içinde tam olarak çözünmeleri ve homojen bir karışım hale gelmeleri sağlanmıştır. Deney için 96 "U" tipi kuyucuklara sahip mikrotitrasyon plakaları (Brand) kullanılmıştır. Hazırlanmış bileşik karışımları mikropipetörler yardımıyla 100 µL olacak şekilde sırasıyla kuyucuklara aktarılmıştır. Tüm konsantrasyonlar kuyucuklara aktarıldıktan sonra, mikroorganizma kültürlerinden 100'er µl pipetlenmiştir. Son sütun mikroorganizma kontrolüne, son satır da test maddesinin kontrolüne ayrılmıştır. Bu işlemlerden sonra mikrotitrasyon plakalarının kapakları kapatılarak 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakılmış ve bu süre sonunda kuyucuklarda üremenin varlığının ya da yokluğunun daha iyi gözlenebilmesi için plak üzerine bir miktar trifeniltetrazolyum klorür (TTC) çözeltisinden püskürtülmüştür. Daha sonra renklenme için 37 °C'de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda üremenin gözlenmediği en düşük konsantrasyon yani minimum inhibe edici konsantrasyon (MİK) mg/mL olarak belirlenmiştir. Deneyler çift paralel olarak tekrarlanmıştır. Ketokonazol standart antifungal madde olarak kullanılmıştır (Winn ve ark., 2006; Schwalbe ve ark.,2007).

İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Anlatılan bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Deney balonlarından alınan numuneler ve sentezler de kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen slikajel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmiştir. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara son verilmiş ya da devam edilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Yöntem A, B ve C'de anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1), yöntem D ve E'deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (1:1) olduğuna karar verilmiştir.

Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının (E.n) saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmemiştir.

¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 ml dötoryo dimetilsülfoksid içindeki çözeltisinin, tetra metil silan'a karşı 500 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin IR spektrumları, sentez ürününün yaklaşık % 1 oranında potasyum bromür içerisine karıştırılması ile hazırlanan tabletlerin IR spektrofotometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

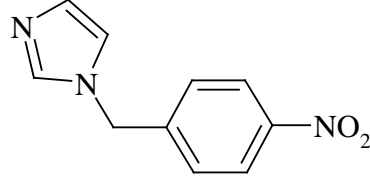
Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin elemental analizleri, mikrokapsüller içerisinde 2 mg civarında tam tartım alınmış numunelerin, elemental analiz cihazı fırınında yakılması sonucu yapıdaki C, H, N, S elementlerinin yüzde oranları hesaplanarak gerçekleştirilmiştir.

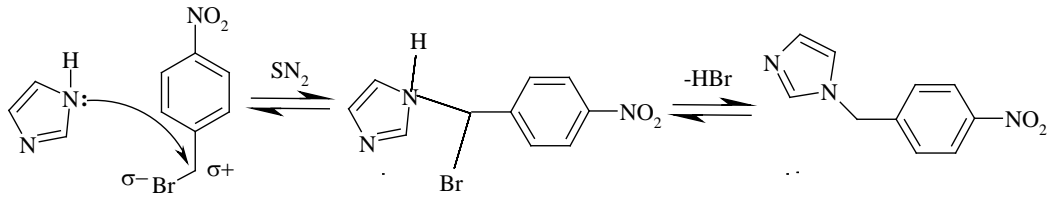
BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol sentezi

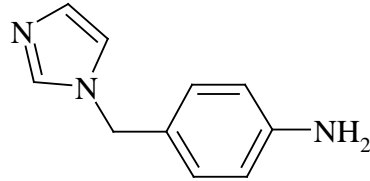


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 49°C. Literatür E.n: 48-51°C (Kamijo ve ark., 1982). Verim: % 94.

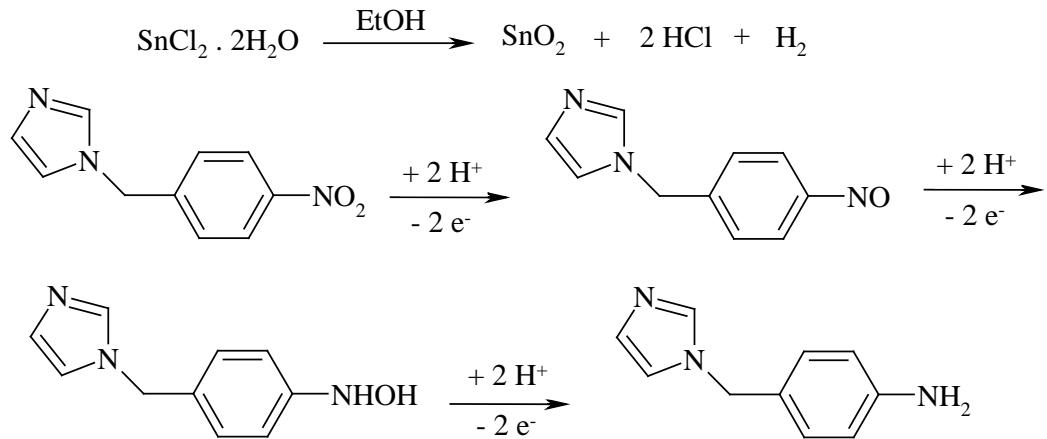


Şekil 101. 1-(4-Nitrobenzil)-1H-imidazol Reaksiyon Mekanizması

1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol

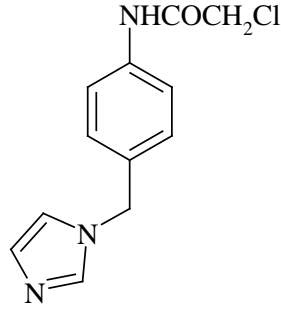


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 126°C. Literatür E.n: 127°C (Baggaley ve ark., 1975). Verim: % 67.

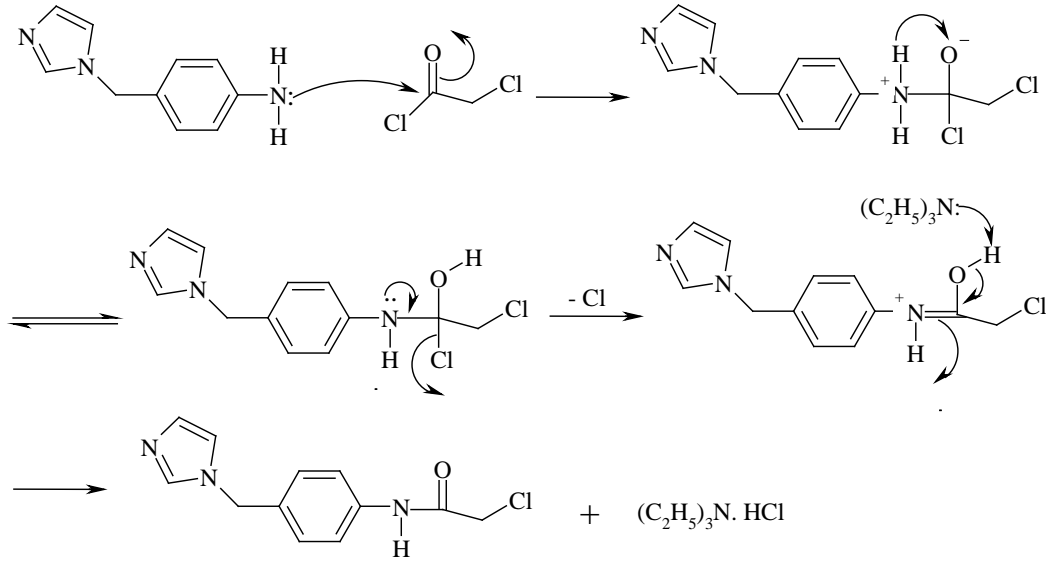


Şekil 102. 1-(4-Aminobenzil)-1H-imidazol Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid

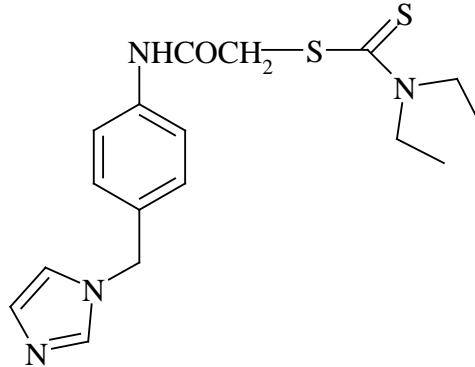


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 240°C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 76.



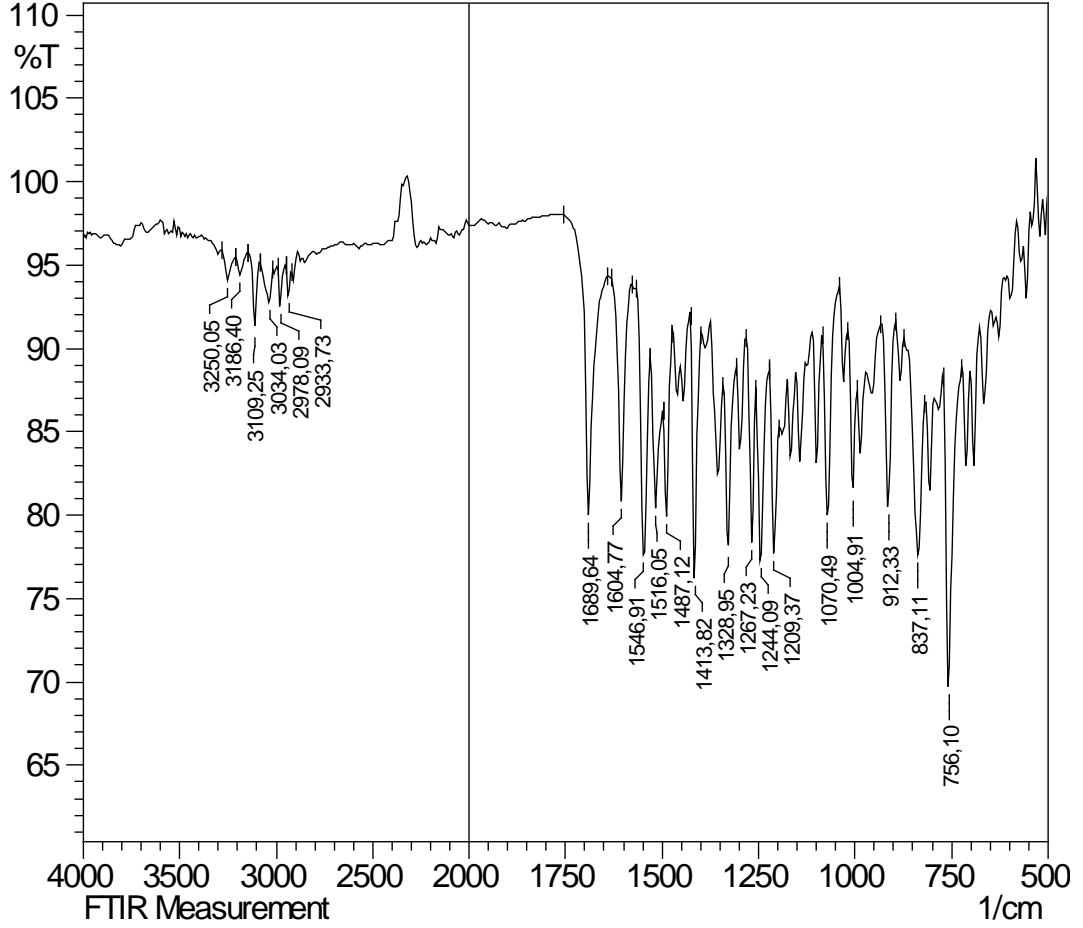
Şekil 103. 2-Kloro-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]asetamid Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-dietilaminoitiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4a)

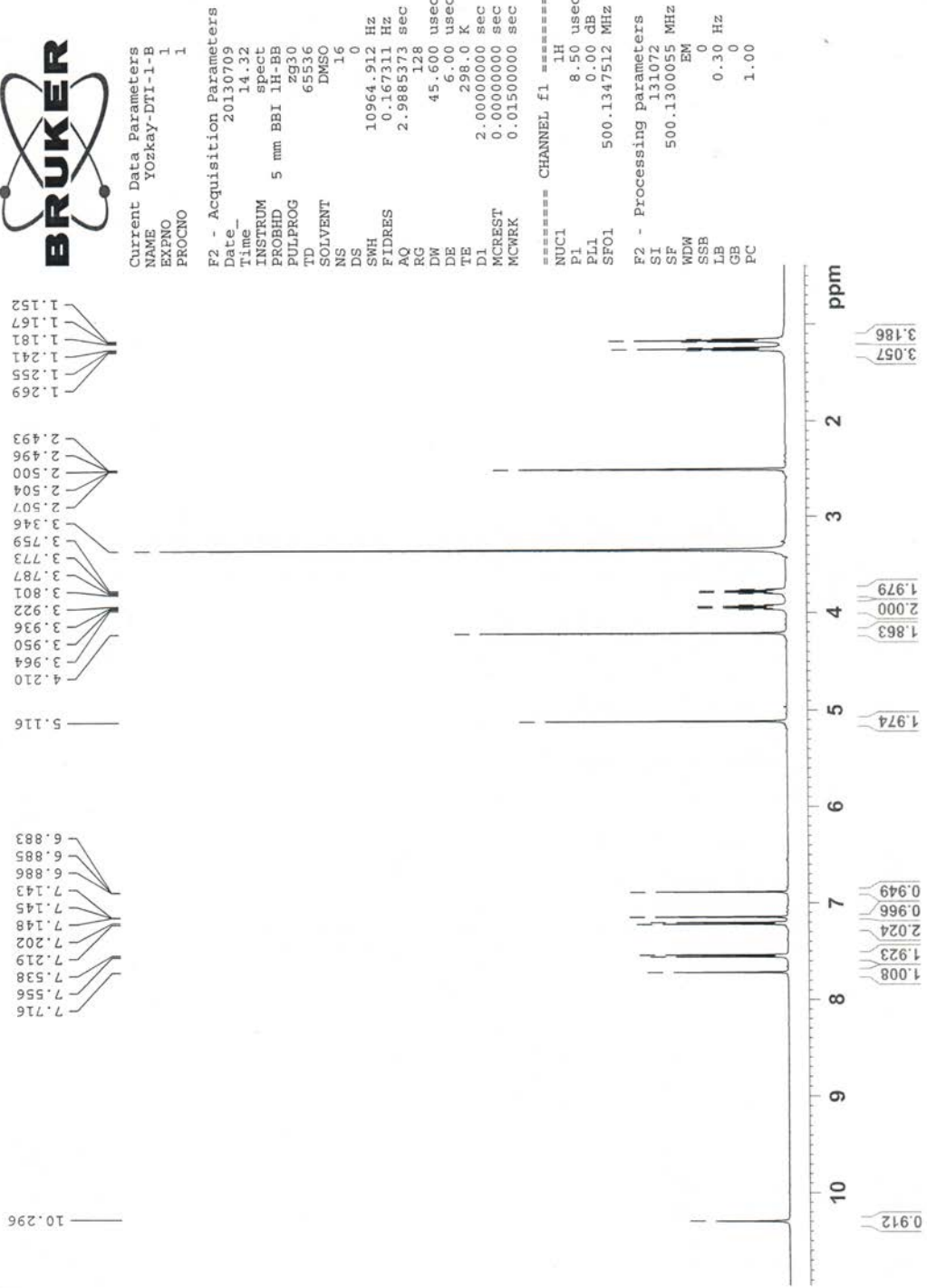


Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 161 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 81. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3250 (N-H

gerilim bandı), 1690 (C=O gerilim bandı), 1605-1414 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). ¹H-NMR (500 MHz) (DMSO-d₆) δ(ppm): 10.30 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.54 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.89 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.21 (2H, s, COCH₂), 3.76-3.96 (4H, m, 2 x CH₂), 1.15-1.27 (6H, m, 2 x CH₃). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 56.33; H, 6.12; N, 15.46; S, 17.69. Bulunan (%): C, 56.07; H, 6.10; N, 15.42; S, 17.65.

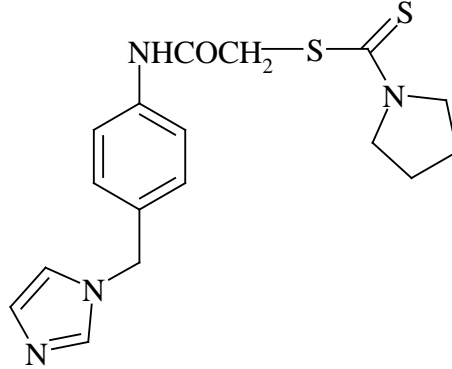


Şekil 104. Bileşik 4a'ya Ait IR Spektrumu

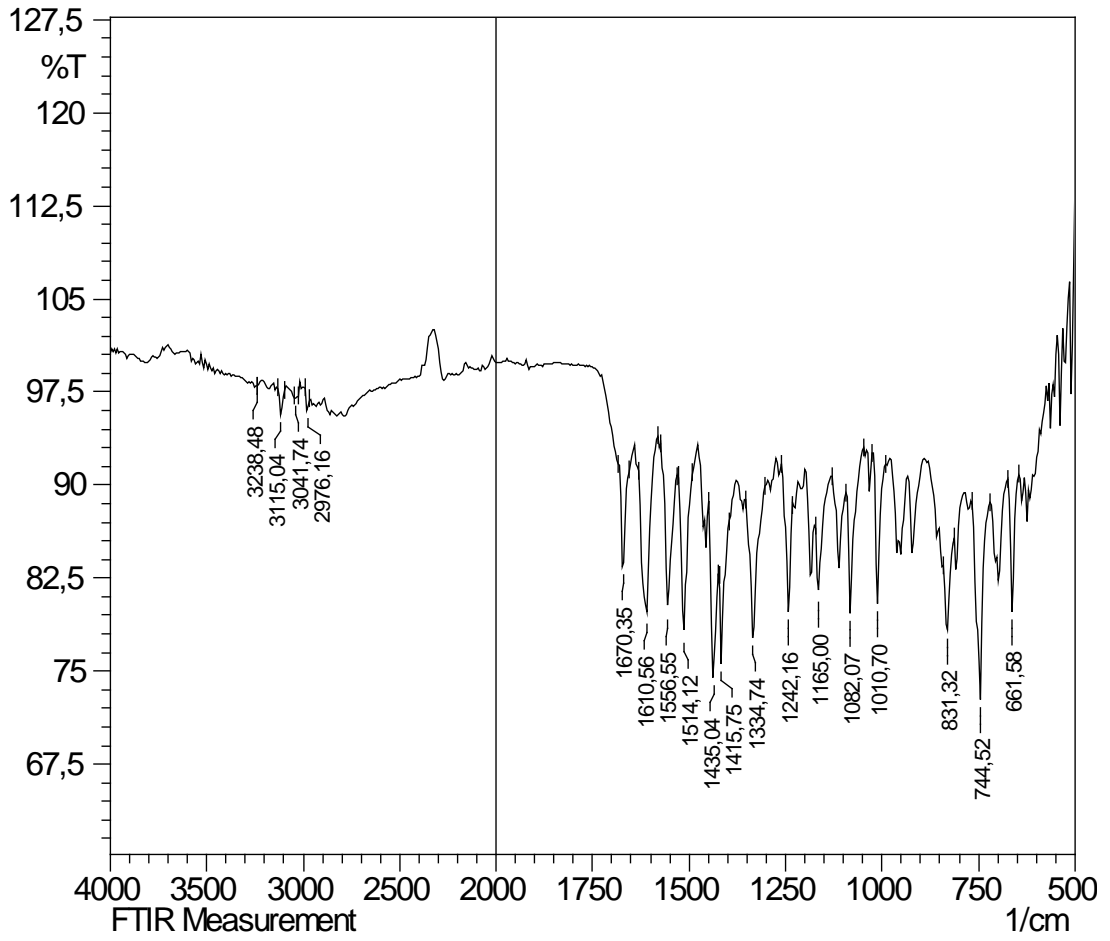


Şekil 105. Bileşik 4a'ya Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

**2-pirolidintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid
(Bileşik 4b)**



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 196 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 79. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3239 (N-H gerilim bandı), 1670 (C=O gerilim bandı), 1611-1416 (C=C ve C=N gerilim bandları), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.30 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.55 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.89 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.23 (2H, s, COCH₂), 3.65-3.77 (4H, m, pirolidin-C_{2,5}-H), 1.90-2.05 (4H, m, pirolidin-C_{3,4}-H). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 56.64; H, 5.59; N, 15.54; S, 17.79. Bulunan (%): C, 56.47; H, 5.60; N, 15.52; S, 17.77.



Şekil 106. Bileşik 4b'ye Ait IR Spektrumu

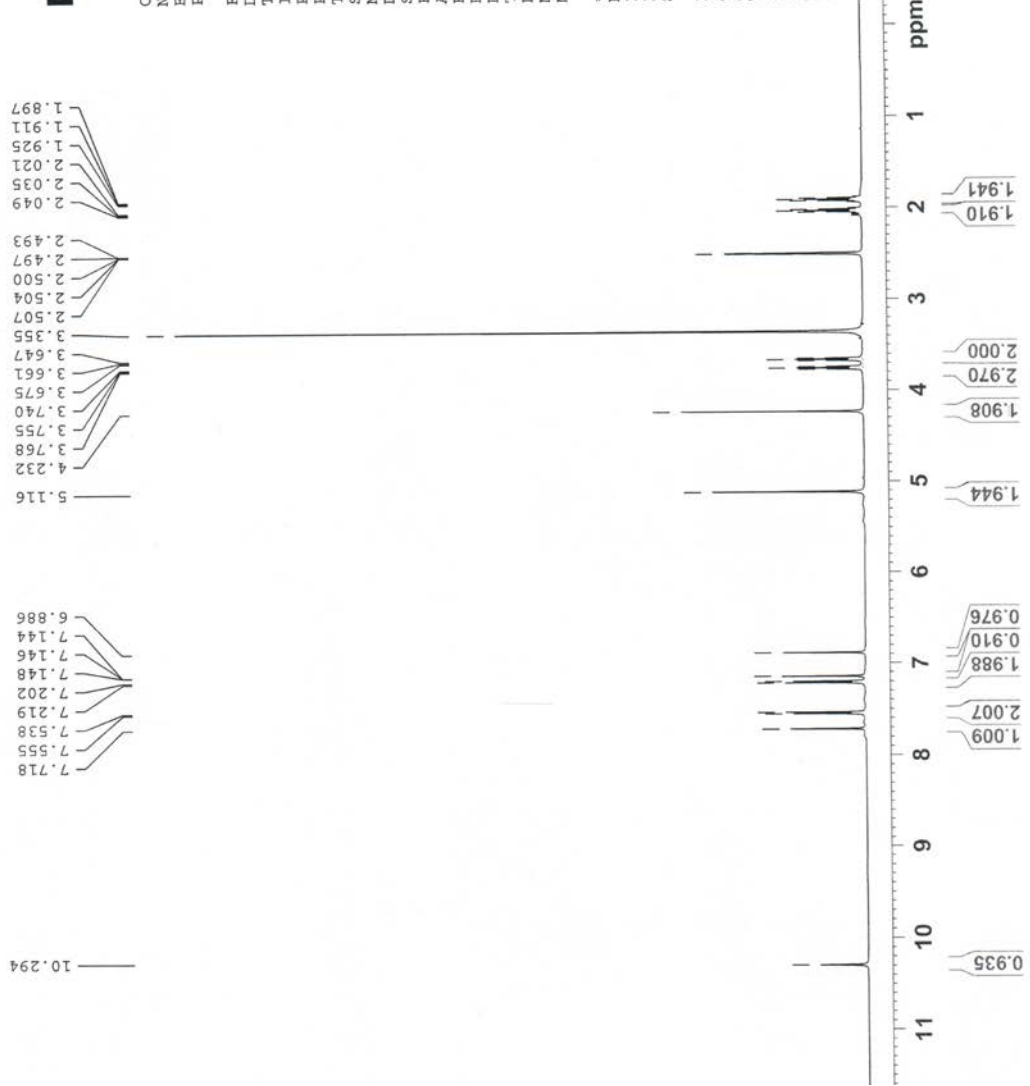


Current Data Parameters
NAME Yozkay-DII-2-A
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130709
Time_ 14.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-RB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 128
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

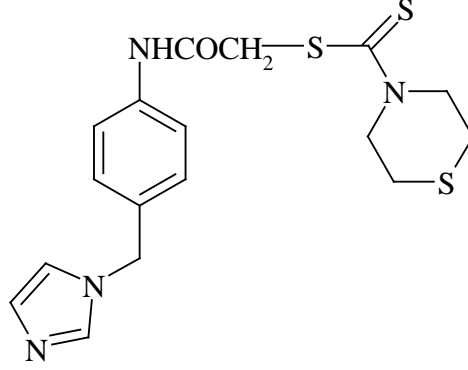
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300051 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

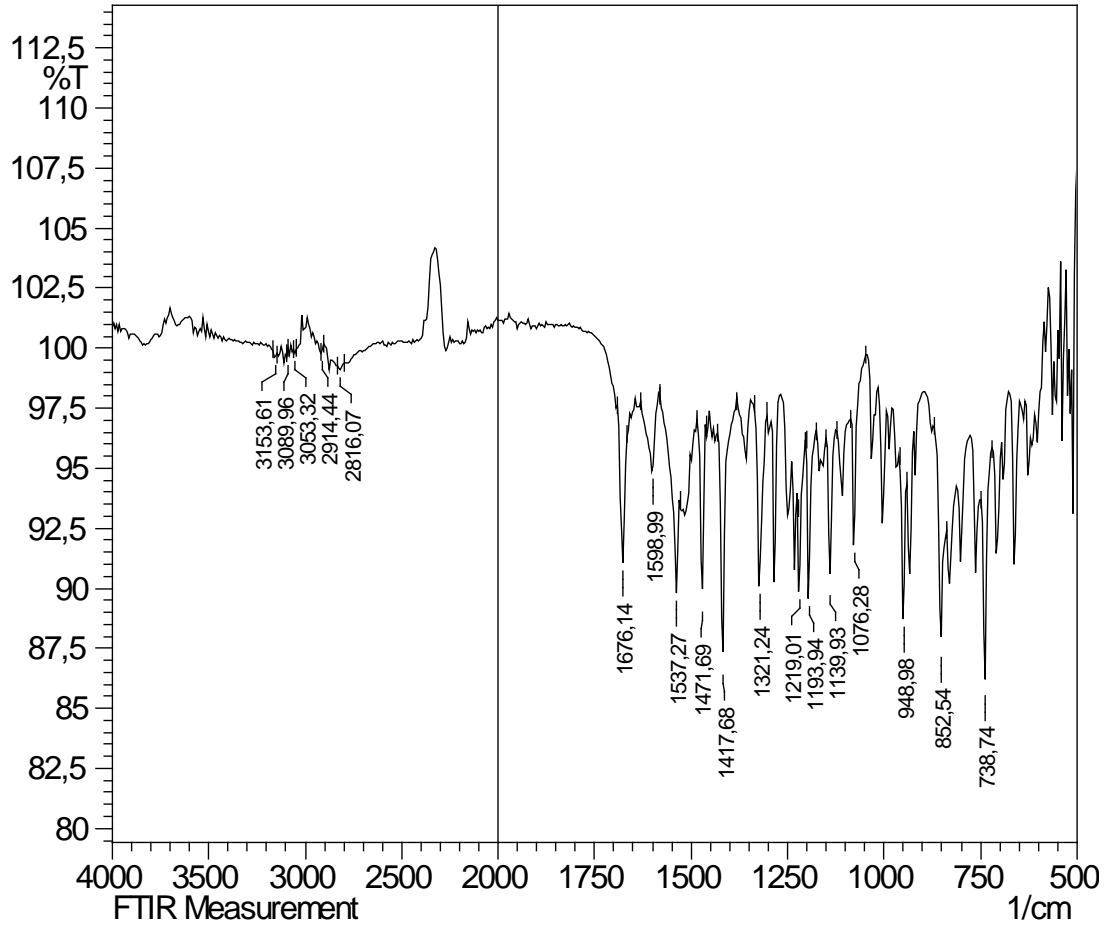


Şekil 107. Bileşik 4b'ye Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

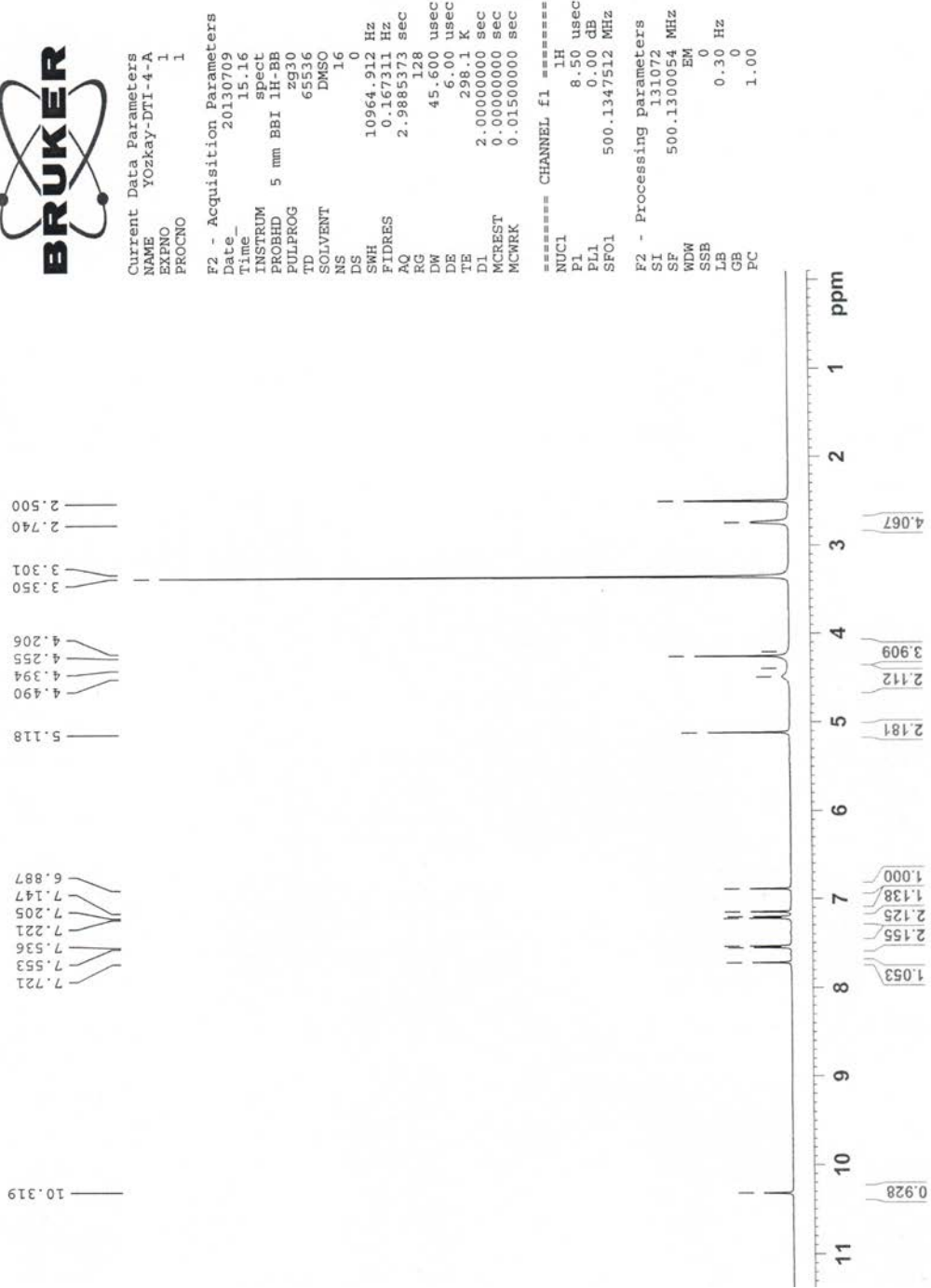
**2-Tiyomorfolintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid
(Bileşik 4c)**



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 202 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 82. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3154 (N-H gerilim bandı), 1676 (C=O gerilim bandı), 1599-1418 (C=C ve C=N gerilim bandları), 853 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.32 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.55 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.22 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.89 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.21-4.49 (2H, m, COCH₂ ve tiyomorfolin-C_{2,6}-H), 2.74 (4H, s, tiyomorfolin-C_{3,5}-H). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 52.02; H, 5.14; N, 14.27; S, 24.50. Bulunan (%): C, 51.94; H, 5.13; N, 14.25; S, 24.61.

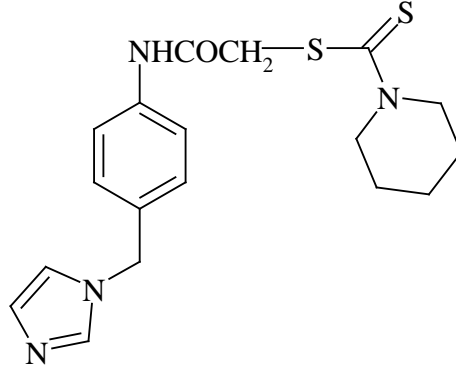


Şekil 108. Bileşik 4c'ye Ait IR Spektrumu

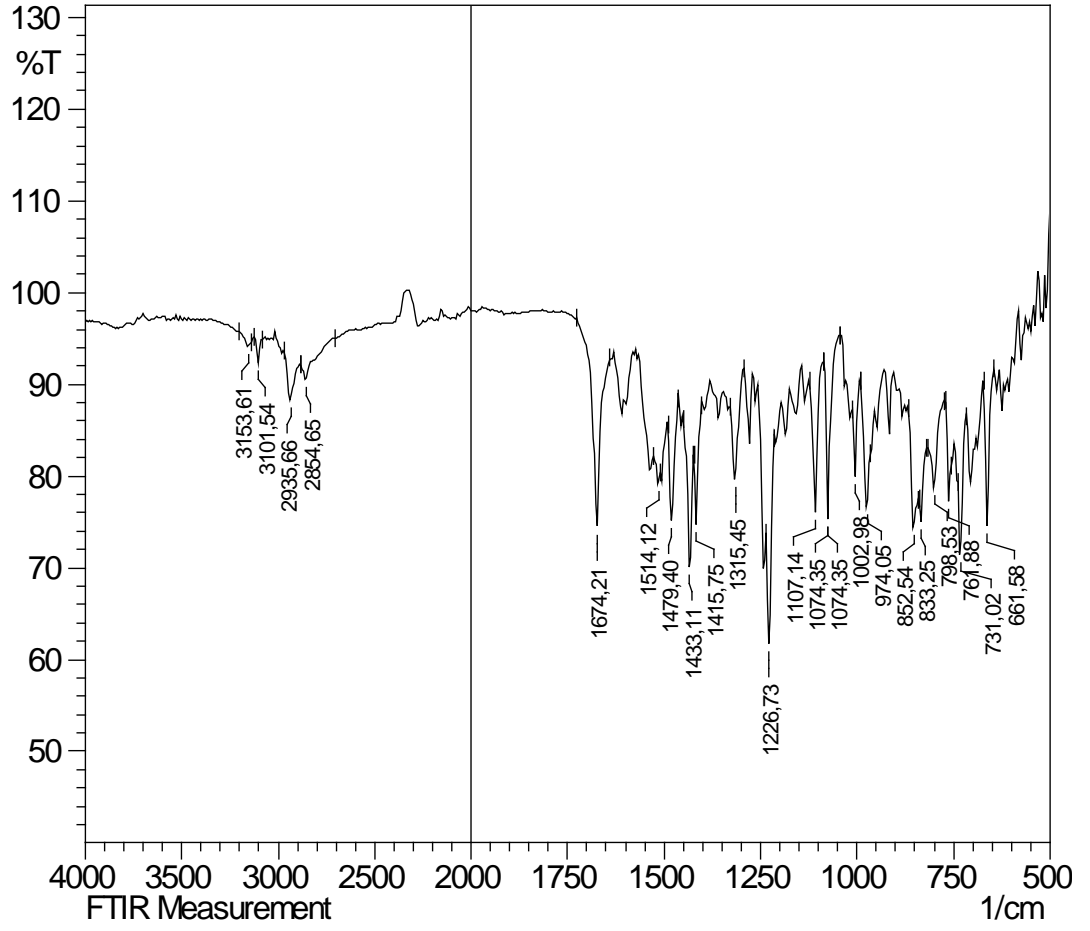


Şekil 109. Bileşik 4c'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

**2-Piperidintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid
(Bileşik 4d)**



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 160 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 78. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3154 (N-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 1601-1416 (C=C ve C=N gerilim bandları), 833 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.29 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.55 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.89 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.22 (2H, s, COCH₂), 3.93-4.20 (4H, m, piperidin-C_{2,6}-H) 1.59-1.67 (6H, m, piperidin-C_{3,4,5}-H). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 57.73; H, 5.92; N, 14.96; S, 17.12. Bulunan (%): C, 57.64; H, 5.85; N, 15.02; S, 17.15.



Şekil 110. Bileşik 4d'ye Ait IR Spektrumu



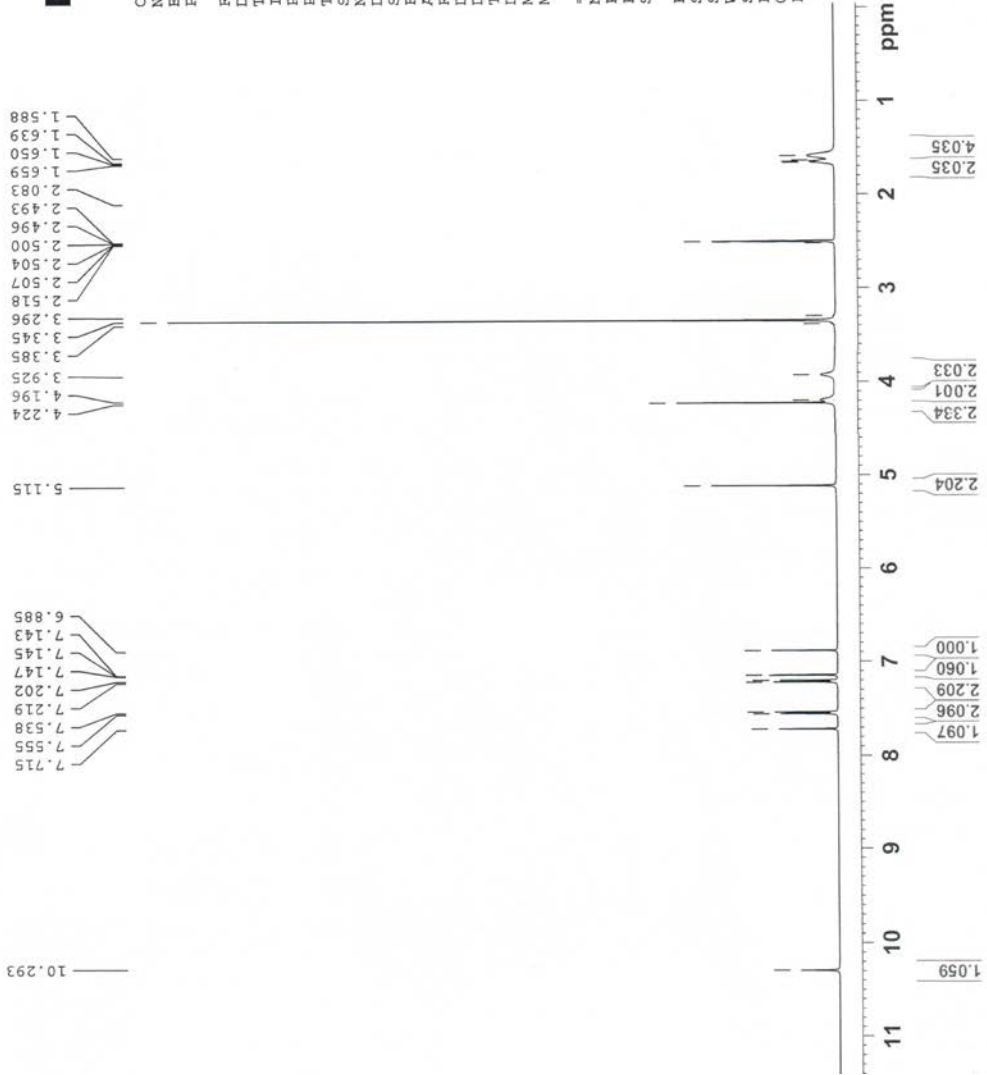
Current Data Parameters
 NAME Yozkay-DTI-5-B
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20130709
 Time_ 15.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 10964.912 Hz
 FIDRES 0.167311 Hz
 AQ 2.9885373 sec
 RG 128
 DW 45.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

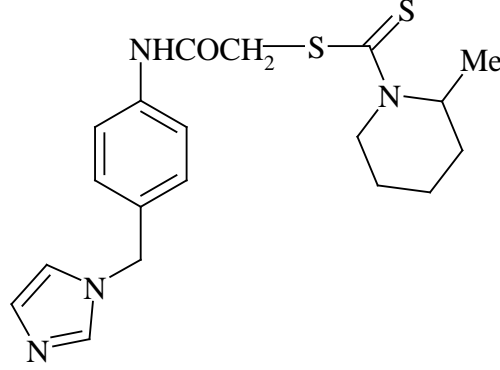
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 8.50 usec
 PL1 0.00 dB
 SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 500.1300054 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

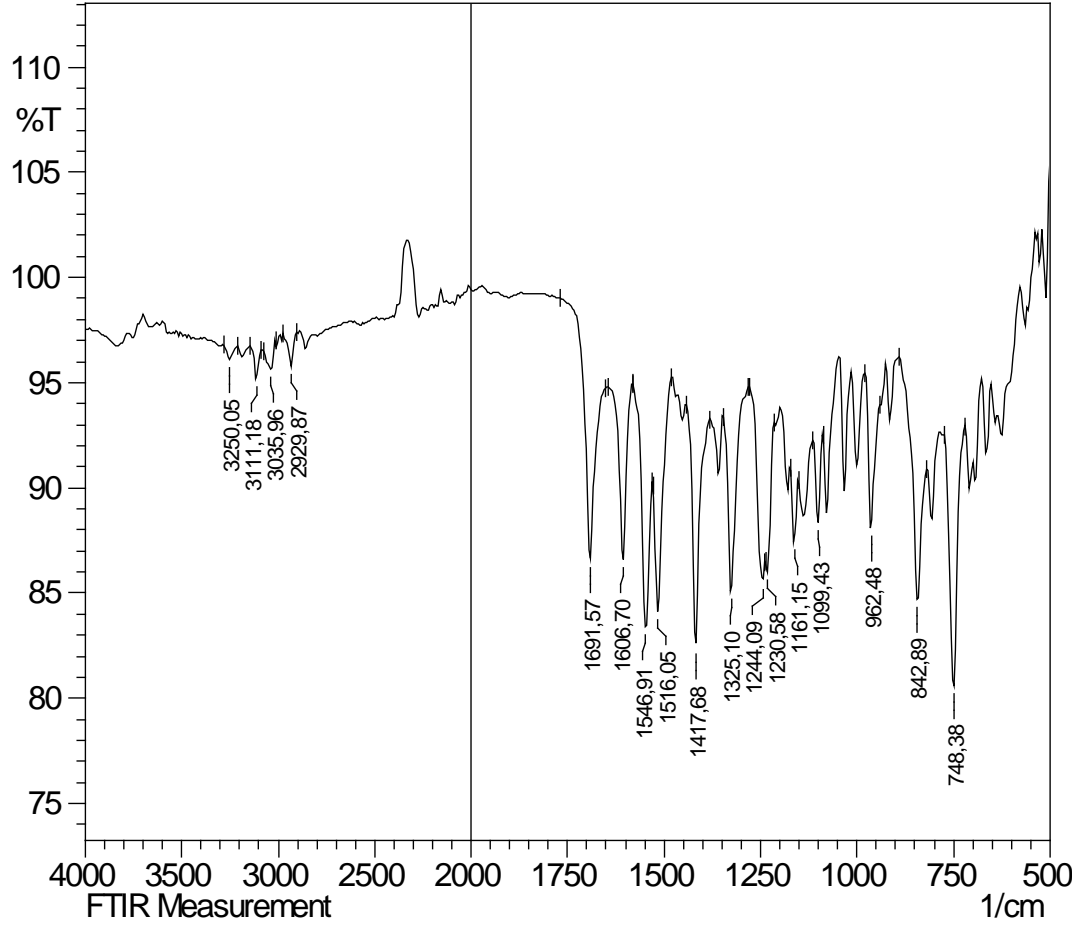


Şekil 111. Bileşik 4d'ye Ait ¹H-NMR Spektrumu

2-(2-metilpiperidin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4e)



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 192 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 76. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3250 (N-H gerilim bandı), 1692 (C=O gerilim bandı), 1607-1418 (C=C ve C=N gerilim bandları), 843 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.31 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.55 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.88 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.42 (3H, s, piperidin-C_{2,6}-H), 4.22 (2H, s, COCH₂), 1.41-1.76 (9H, m, CH₃ ve piperidin-C_{3,4,5}-H). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 58.63; H, 6.21; N, 14.44; S, 16.50. Bulunan (%): C, 58.47; H, 6.19; N, 14.42; S, 16.56.



Şekil 112. Bileşik 4e'ye Ait IR Spektrumu

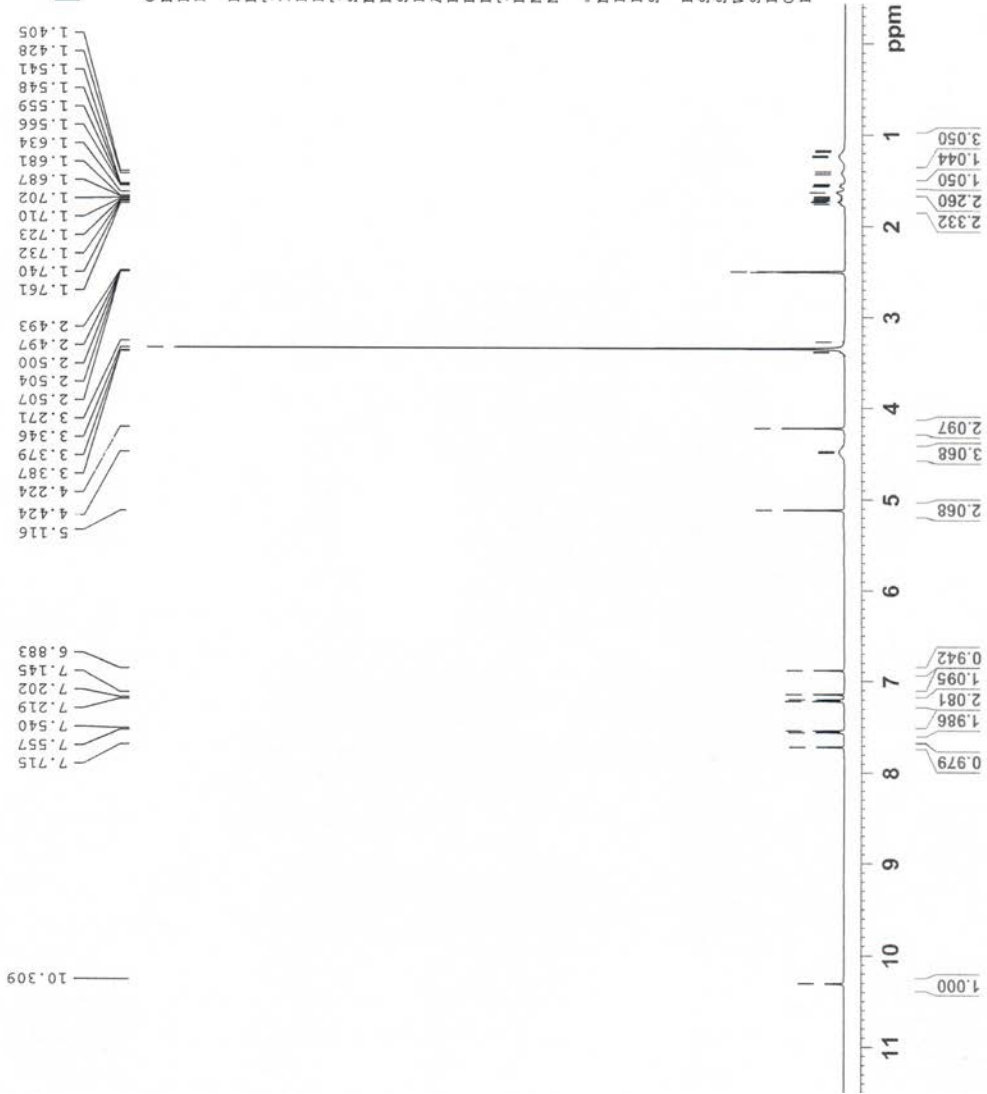


Current Data Parameters
NAME Yozkay-DTI-6-A
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130709
Time_ 15.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 128
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

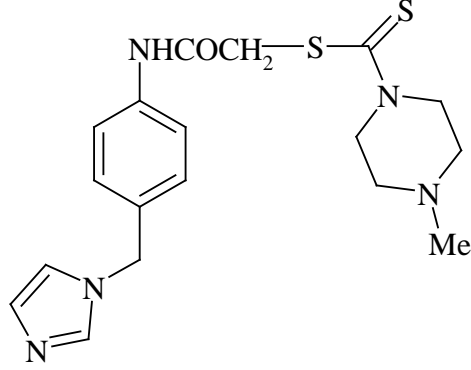
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300054 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

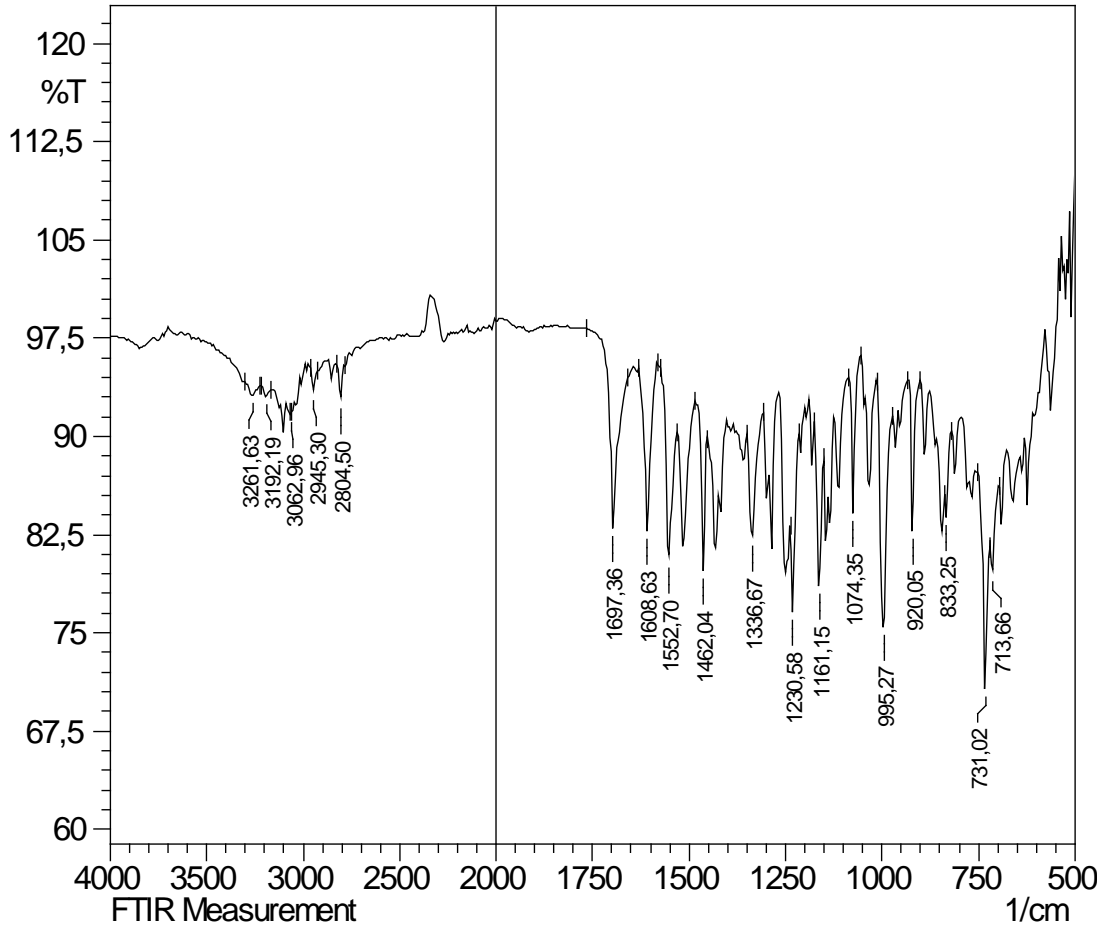


Şekil 113. Bileşik 4e'ye Ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

2-(1-metilpiperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4f)



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 134 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 83. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3262 (N-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1609-1421 (C=C ve C=N gerilim bandları), 833 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.31 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.54 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.89 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.28 (2H, s, COCH₂), 3.94-4.24 (4H, m, piperazin-C_{2,6}-H), 2.40 (4H, s, piperazin-C_{3,5}-H), 2.23 (3H, s, N-CH₃). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 55.50; H, 5.95; N, 17.98; S, 16.46. Bulunan (%): C, 55.67; H, 5.94; N, 17.95; S, 16.48.



Şekil 114. Bileşik 4f'ye Ait IR Spektrumu

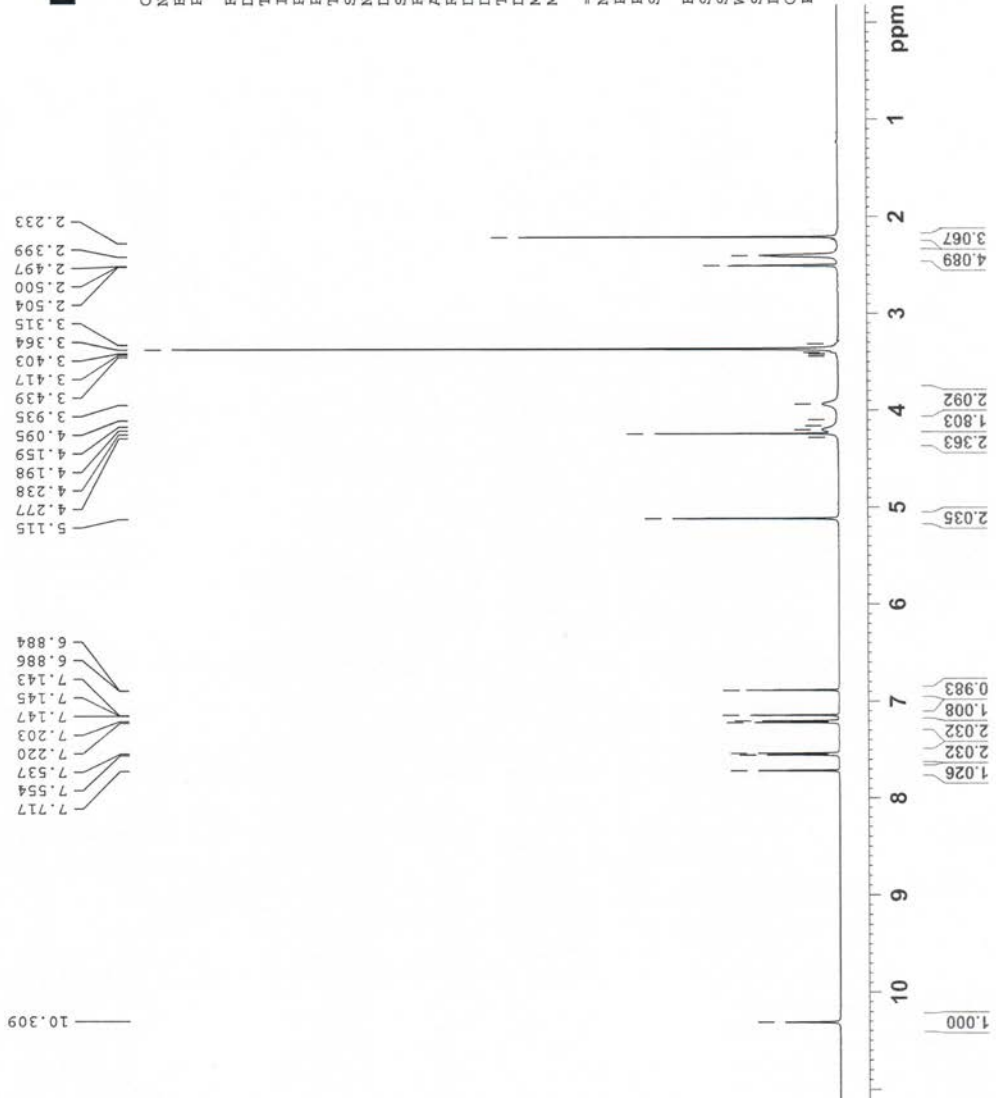


Current Data Parameters
NAME Yozkay-DTI-8-B
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130709
Time_ 16.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 71.8
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWREK 0.01500000 sec

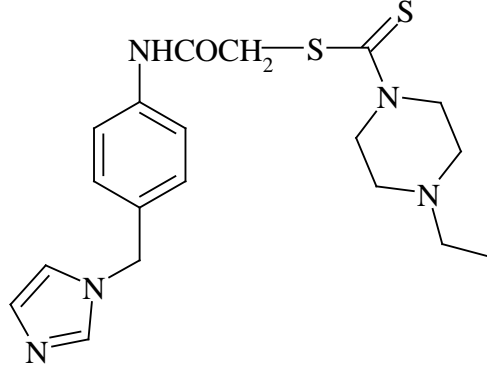
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

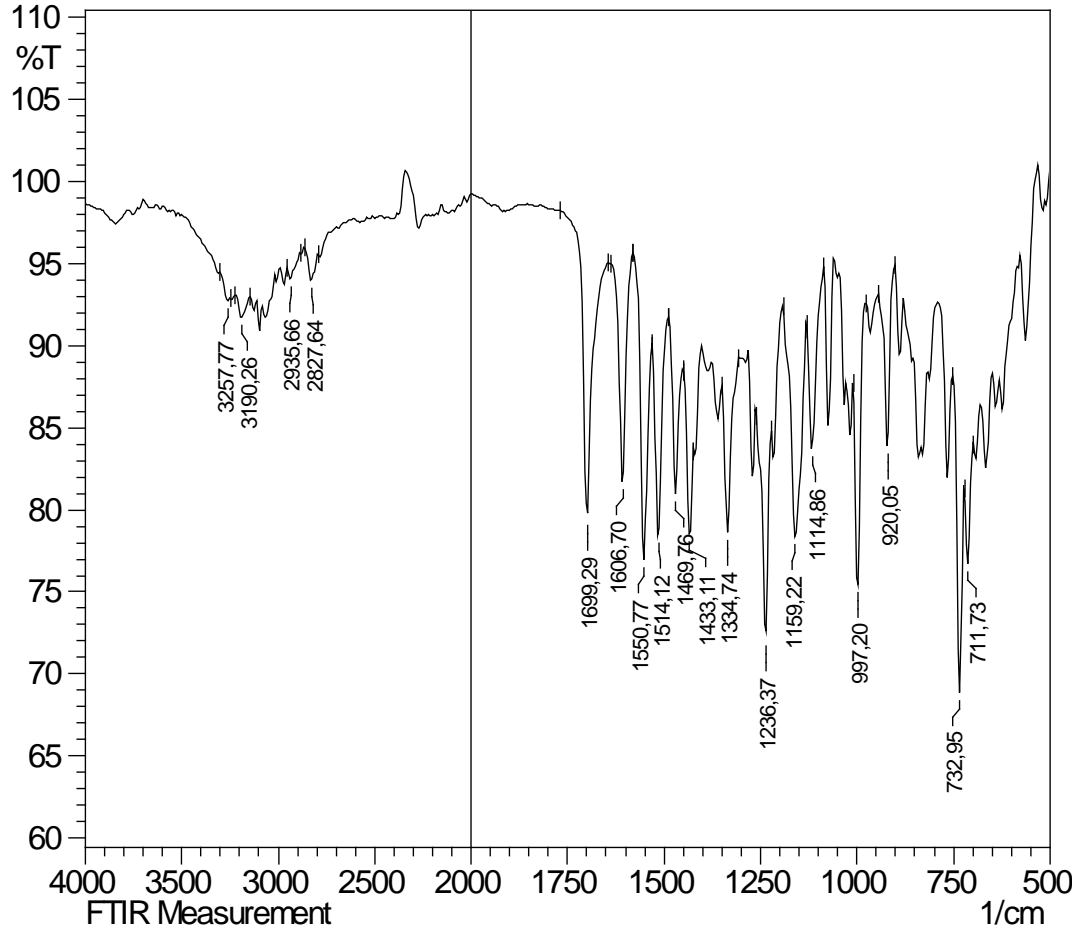


Şekil 115. Bileşik 4f'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu

2-(1-Etilpiperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4g)



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 139 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 81. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3258 (N-H gerilim bandı), 1699 (C=O gerilim bandı), 1607-1433 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.30 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.54 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.15 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.88 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.23 (2H, s, COCH₂), 3.95-4.20 (4H, m, piperazin-C_{2,6}-H), 2.49-2.51 (4H, m, piperazin-C_{3,5}-H), 2.36 (2H, q, CH₂), 1.01 (3H, t, -CH₃). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 56.55; H, 6.24; N, 17.35; S, 15.89. Bulunan (%): C, 56.26; H, 6.22; N, 17.38; S, 15.92.



Şekil 116. Bileşik 4g'ye Ait IR Spektrumu

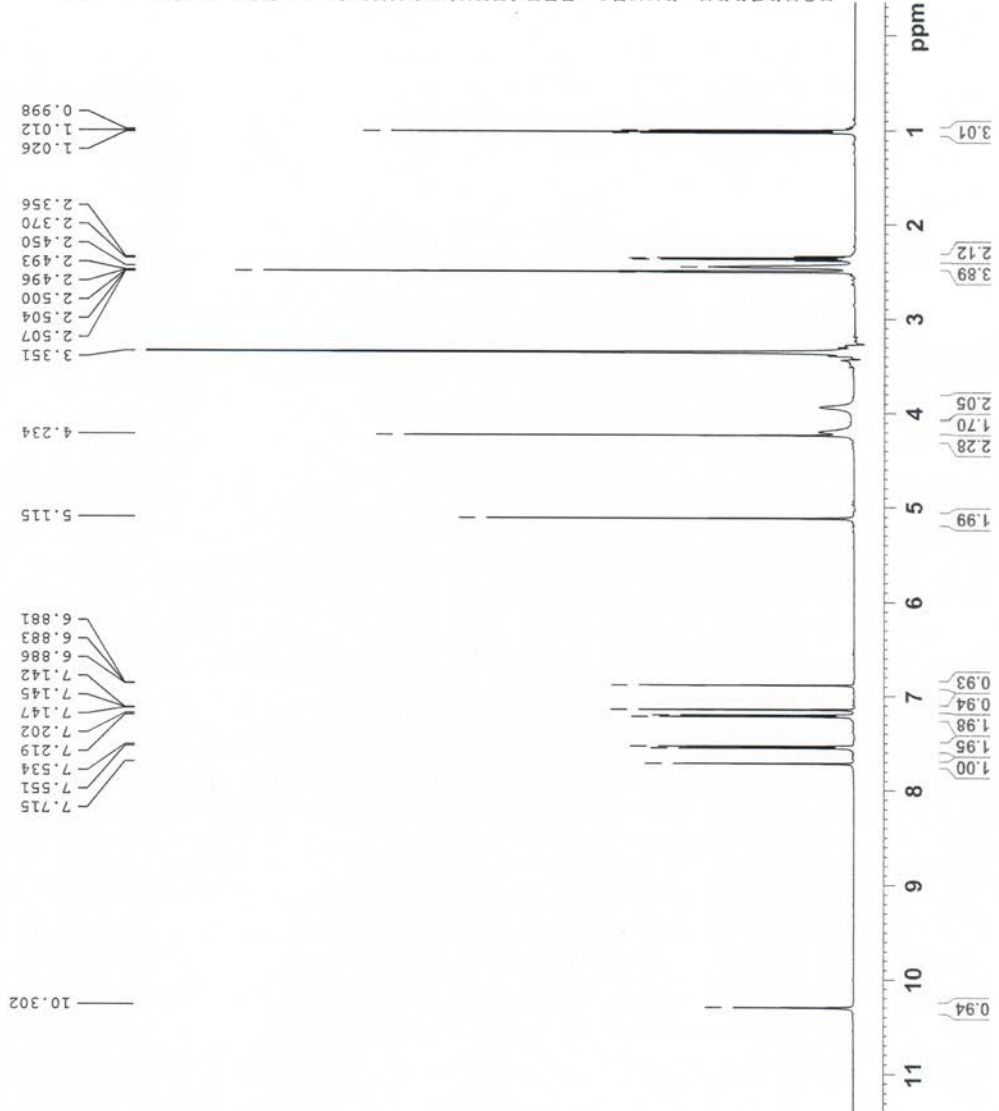


Current Data Parameters
NAME YOZkay-DTI-9-B
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130715
Time_ 14.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 128
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

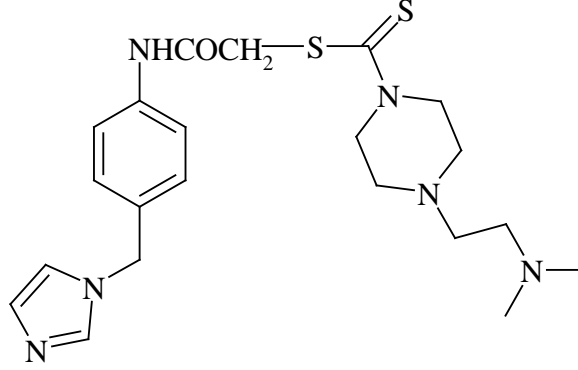
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 131072
SF 500.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

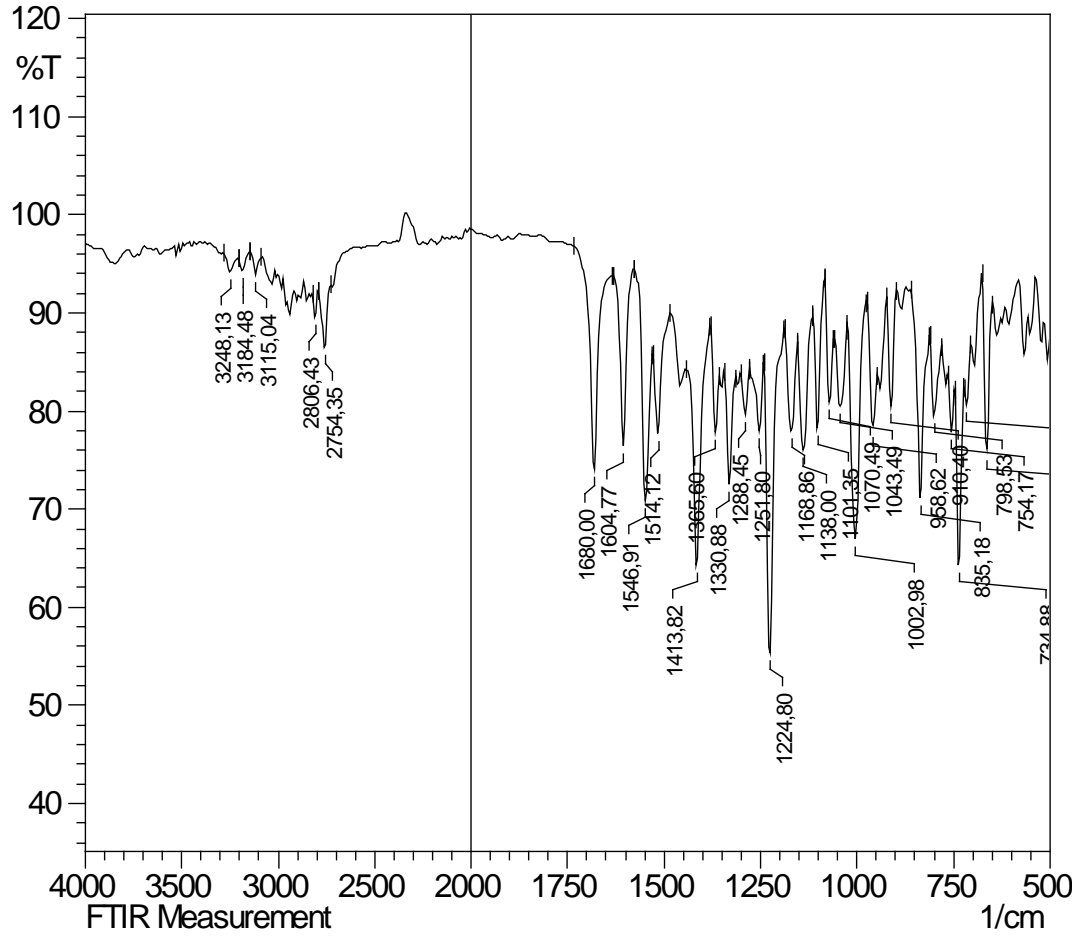


Şekil 117. Bileşik 4g'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

2-(1-(2-dimetilaminoetil)piperazin)tiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid (Bileşik 4h)



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 122 °C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 75. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3248 (N-H gerilim bandı), 1680 (C=O gerilim bandı), 1604-1414 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.31 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.54 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.21 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 7.14 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.88 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.11 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.23 (2H, s, COCH₂), 3.95-4.20 (4H, m, piperazin-C_{2,6}-H), 3.40-3.45 (4H, m, piperazin-C_{3,5}-H), 2.41 (2H, t, CH₂), 2.34 (2H, t, CH₂), 2.12 (6H, s, 2 x -CH₃). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 56.47; H, 6.77; N, 18.82; S, 14.36. Bulunan (%): C, 56.60; H, 6.79; N, 18.85; S, 14.35.



Şekil 118. Bileşik 4h'ye Ait IR Spektrumu

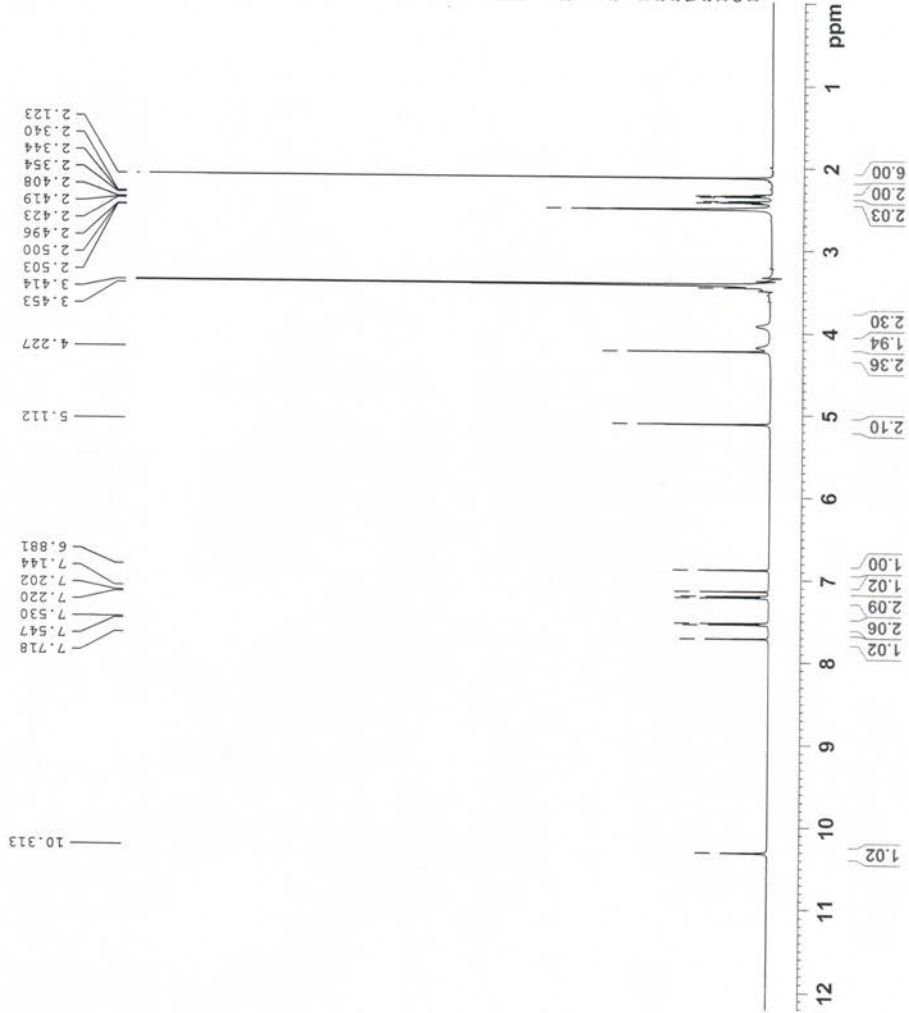


Current Data Parameters
NAME YOzkay-DTI-10-B
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130712
Time 15.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 57
DW 45.600 usec
TE 6.00 usec
DE 298.0 K
DI 2.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

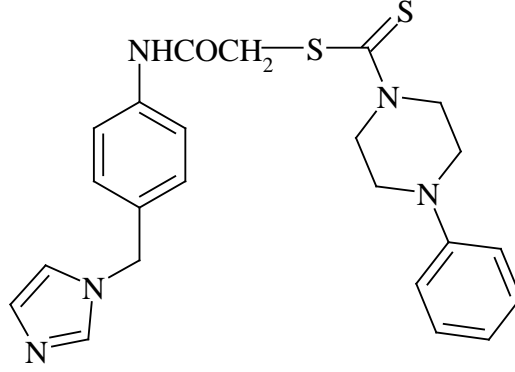
==== CHANNEL f1 =====
NUCL 1H
PI 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SF01 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300055 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

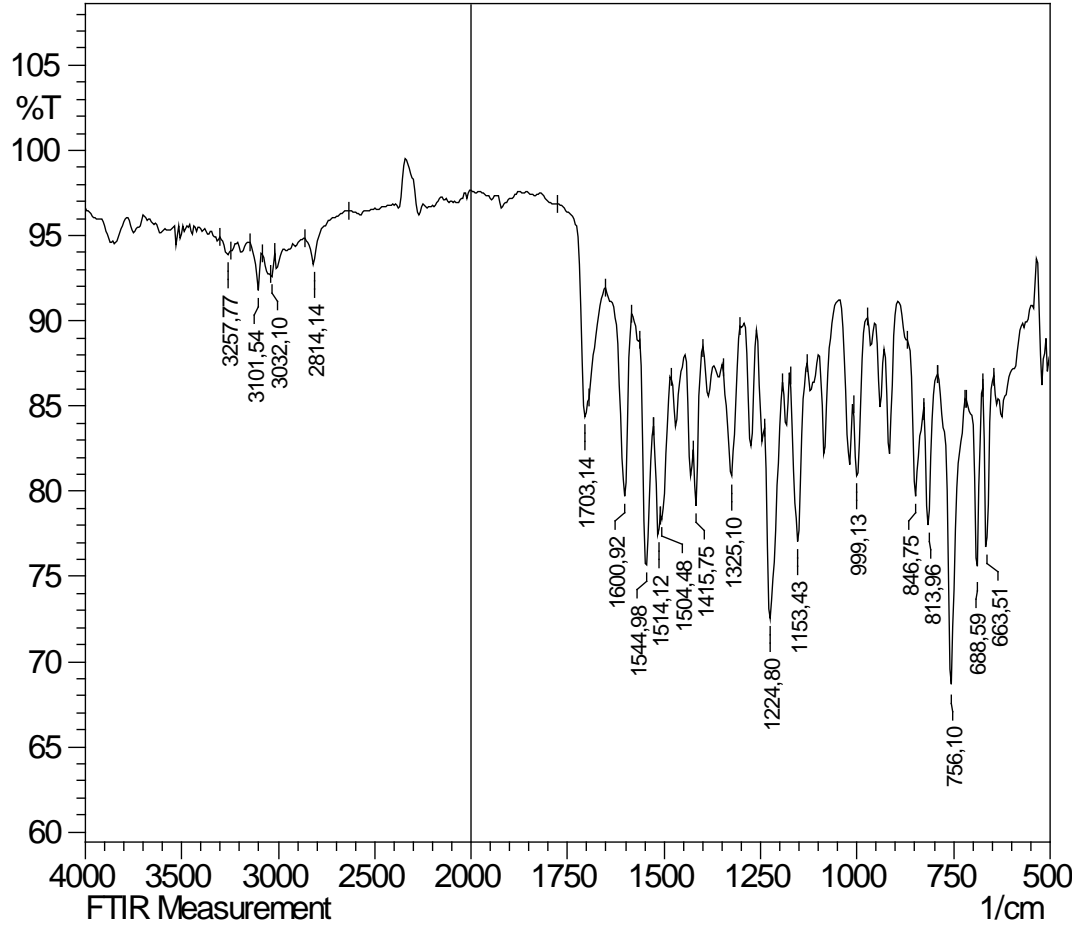


Şekil 119. Bileşik 4h'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

**2-Fenilpiperazintiyokarboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid
(Bileşik 4j)**



Yöntem E'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 188°C. Literatür E.n: Literatürde kayıtlı değildir. Verim: % 86. IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3258 (N-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1601-1416 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 10.35 (H, s, N-H), 7.72 (H, s, imidazol, C₂-H), 7.56 (2H, d, fenil, C_{2,6}-H), 7.26-7.19 (5H, m, fenil, C_{2,3,4,5,6}-H) 7.15 (2H, d, fenil, C_{3,5}-H), 6.90 (H, d, imidazol, C₅-H), 6.82 (H, d, imidazol, C₄-H), 5.12 (2H, s, C₆H₅-CH₂), 4.42-4.11 (2H, m, piperazin-C_{2,6}-H ve COCH₂), 3.30-3.42 (4H, m, piperazin-C_{3,5}-H). Elemental analiz, Hesaplanan (%): C, 61.17; H, 5.58; N, 15.51; S, 14.20. Bulunan (%): C, 61.30; H, 5.59; N, 14.21; S, 14.22.



Şekil 120. Bileşik 4j'ye Ait IR Spektrumu

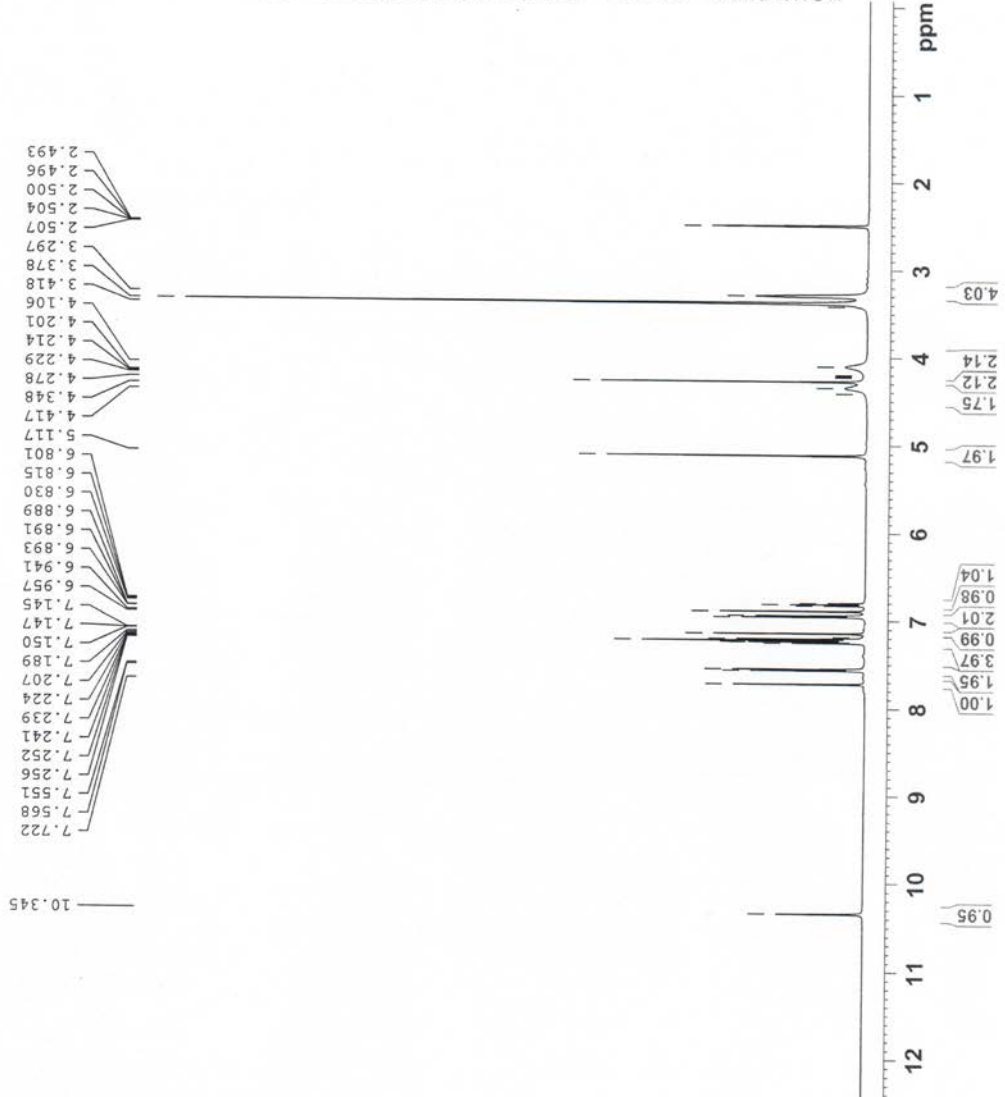


Current Data Parameters
NAME YOzkay-DTI-11-A
EXPNO 1
PROCNO 1

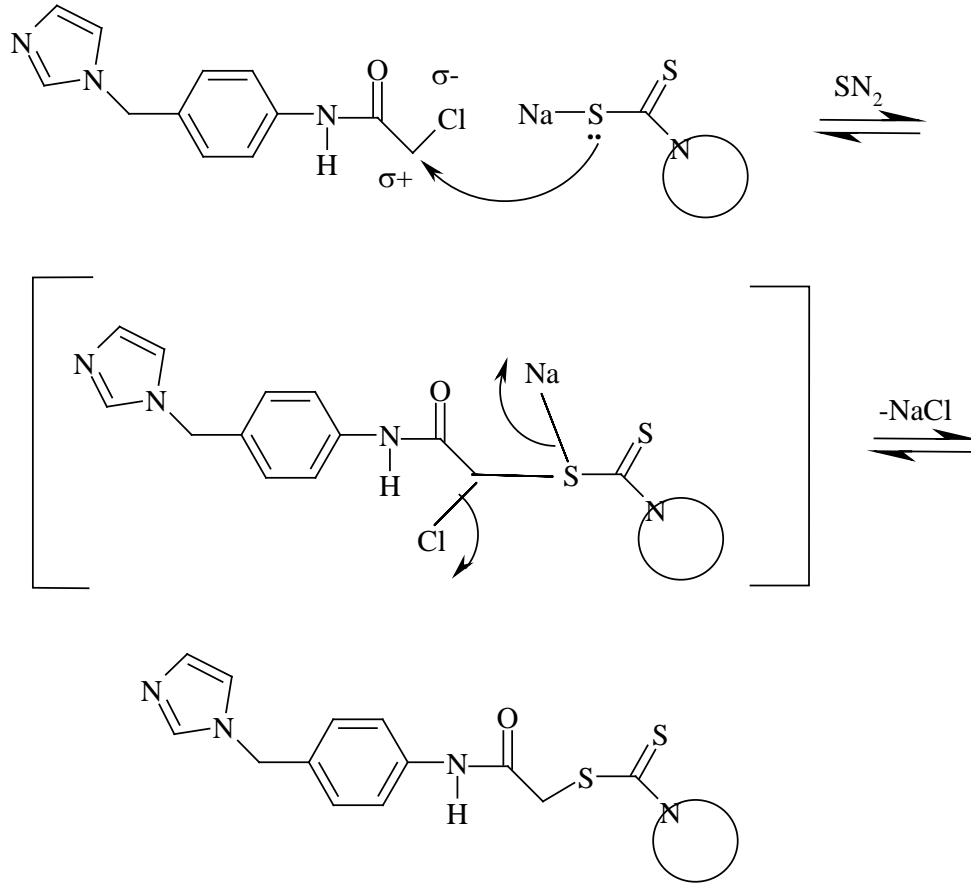
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20130712
Time_ 15.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBI 1H-BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 10964.912 Hz
FIDRES 0.167311 Hz
AQ 2.9885373 sec
RG 57
DW 45.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 2.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 8.50 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 500.1347512 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 500.1300054 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 121. Bileşik 4j'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 122. 2-Süstitüetiyo karboniltiyo-N-[4-((1H-imidazol-1-il)metil)fenil]-asetamid Türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Spektroskopik Analiz Verilerinin Değerlendirilmesi

Proje kapsamında sentezi gerçekleştirilen 9 adet yeni imidazol türevi bileşiğin yapıları IR ve ¹H-NMR spektroskopik verileri yardımıyla aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak amid (-NHCO) fonksiyonel grubunun mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1670-1703 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. Spektrumlardan elde edilen karbonil gerilim bandlarına ait veriler ile literatür verilerinin (Özkay ve ark., 2010) uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Bütün sentez bileşiklerinde birden fazla aromatik halka sistemi mevcuttur. Bu halkaların taşıdığı C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları 1414-1611 cm⁻¹ aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarda (Özkay ve ark., 2010) bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Sentez ürünlerinin hepsinde ortak olarak bulunan diğer bir yapıda 1,4-disüstitüe ve benzen halkasıdır. Bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandları 813-843 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir ve literatür değerleri (Özkay ve ark., 2010) ile uyumludur.

NMR spektrumları alınan bileşiklerin kimyasal yapılarında, ortak olarak imidazol halka sistemi bulunmaktadır. Bu halka sistemi 1. konumunda 4-sübstitüye benzil halkasını taşımaktadır. İmidazol halka sisteminin 2. konumundaki protonlar 7.72 ppm dolayında, 4. konumundaki protonlar 6.90 ppm dolayında, 5. konumundaki protonlar ise 7.15 ppm dolayında pik vermişlerdir. Benzil grubunun 3. ve 5. konumundaki aromatik protonlar 7.20 ppm üzerindeki civarında, 2. ve 6. konumundaki aromatik protonlar ise 7.55 ppm civarında pik vermiştir. Benzil grubu üzerinde yer alan metilen (-CH₂) protonları 5.10 ppm dolayında gözlemlenmiştir.

Bileşiklerin tamamında ortak olarak bulunan diğer iki fonksiyonel grup amid (-NHCO) ve komşuluğu konumunda bulunan metilen (-CH₂)'dir. NMR spektrumlarında amid grubu üzerinde yer alan N-H protonlarına ait piklerin 10.30 ppm civarında ve -CH₂ protonlarına ait piklerin 4.20 ppm dolayında geldiği gözlenmiştir ve literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir (Özkay ve ark., 2010).

Bileşiklerin elemental analizleri C,H,N ve S elementleri için gerçekleştirilmiş ve teorik olarak hesaplanan element yüzdeleri ile ölçüm sonucu bulunan element yüzdeleri arasındaki farkların %0.4'ü aşmadığı tespit edilmiştir.

Antifungal Aktivite Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen imidazol türevlerinin antifungal etki potansiyelleri mikrodilüsyon tekniği kullanılarak çeşitli *Candida* türleri üzerinde test edilmiştir. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda her bileşik için mikroorganizmalara karşı gözlenen Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değeri kaydedilmiştir. Aktivite çalışmalarında fungus türleri olarak *Candida krusei*, *Candida albicans*, ve *Candida glabrata* kullanılmıştır. Sentez edilen bileşiklerin antifungal etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla standart ajan olarak imidazol halkası taşıyan ketokonazol kullanılmıştır. Mikrobiyolojik çalışmalar sonucunda elde edilen MİK değerleri **Çizelge 2** de sunulmuştur.

Çizelge 2 incelendiğinde bileşiklerin çoğunun kayda değer antifungal aktivite potansiyellerinin olduğu göze çarpmaktadır. Seri içerisindeki 4c, 4h ve 4j kodlu bileşiklerin dışında kalan bileşiklerin *Candida krusei* ve *Candida albicans*, üzerindeki MİK değerleri (12.5 µg/mL) referans ilaç ketokonazol ile eşit düzeydedir. Bileşikler *Candida glabrata* üzerinde diğer türlere göre daha düşük etki göstermişlerdir. Antifungal etki testi sonuçları incelendiğinde bileşiklerin çoğunun benzer düzeyde antifungal aktivite göstermesi, mikrobiyolojik etkinin bileşikler üzerindeki sübstitüentlerden ziyada bileşiklerin ortak genel yapısına bağlı olduğunu işaret etmektedir.

Çizelge 2. Sentezlenen bileşiklere ait MİK (µg/mL) değerleri

Bileşik	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. albicans</i>
4a	12.5*	25	12.5*
4b	12.5*	25	12.5*
4c	25	25	12.5*
4d	12.5*	25	12.5*
4e	12.5*	25	12.5*
4f	12.5*	25	12.5*
4g	12.5*	25	12.5*
4h	12.5*	25	25
4j	25	25	25
Ketokonazol	12.5	6.25	12.5

*Referans ilaç ile eşit MİK değeri.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında imidazol halka sisteminin sahip olduğu potansiyel antifungal etki dikkate alınarak 9 adet yeni imidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR ve ¹H-NMR spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır. Sentez bileşikleri antifungal etki testlerine tabi tutulmuş ve MİK değerleri kaydedilmiştir. Elde edilen mikrobiyolojik bulgular 4c, 4h ve 4j kodlu bileşiklerin dışında kalan bileşiklerin antifungal etki potansiyellerinin *C. krusei* ve *C. albicans* türleri üzerinde referans ilaç ketokonazol ile eşit düzeyde olduğunu göstermiştir. Zorlu bir süreç olan yeni ilaç etkin maddesi geliştirme zincirinin ilk halkasını oluşturan Farmasötik Kimya alanında yapılan bu çalışmadan elde edilen antifungal aktivite sonuçları umut verici niteliktedir. Bu nedenle, bu tez sonuçlarına göre, ileride gerçekleştirilecek çalışmalarda proje kapsamında kullanılan sentez yöntemlerine bağlı kalarak, sentez edilecek yeni bileşiklerin antifungal aktivitelerinin araştırılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Aboul-Enein, M.N., El-Azzouny, A.A.E.-, Attia, M.İ., Saleh, O.A., Kansoh, A.L., Synthesis and anti-candida potential of certain novel 1-[(3-substituted-3-phenyl)propyl]-1H-imidazoles, *Arc. Der Phar.*, 344,794-801 (2011)
- Altıntop, M. D., Bazı yeni triazol türevlerinin sentezleri ve antifungal etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009)
- Amir, M., Ahsan, I., Akhter, W., Khan, S. A., Ali, I., Design and synthesis of some azole derivatives containing 2,4,5-triphenyl imidazole moiety as anti-inflammatory and antimicrobial agents, *Indian Jou. Chem.*, 50, 207-213 (2011)
- Artico, M., Di Santo, R., Costi, R., Massa, S., Retico, A., Artico, M., Strippoli, V., Antifungal agents. 9. 3-aryl-4-[α -(1H-imidazol-1-yl)arylmethyl]pyrroles: A new class of potent anti-candida agents. *J. Med. Chem.*, 38, 4223-4233 (1995)
- Banfi, E., Scialino, G., Zampieri, D., Mamolo, M. G., Vio, L., Ferrone, M., Fermeiglia, M., Paneni, M. S., Pricl, S., Antifungal and antimycobacterial activity of new imidazole and triazole derivatives. A combined experimental and computational approach, *J. Ant. Chem.*, 58, 76-84 (2006)
- Belwal, C.K., Joshi, K.A., Pharmacological examination and synthesis of some schiff bases and thiazolidinone derivatives of 5-amino-1H-imidazole-4-carboxamide, *Der Phar.Chem.* 4(5), 1873-1878 (2012).
- Benkli, K., Demirayak, Ş., Gündoğdu-Karaburun, N., Kiraz, N., İşcan, G., Uçuçu, U., Synthesis and antimicrobial activities of some imidazole substituted indoles, *Indian J. Chem.*, 43, 174-179 (2004)
- Bennett, G. A., Mullen, G. B., Allen, S. D., Mitchell, J. T., St. Georgiev, V., Novel 5-substituted 3-(2-naphthalenyl)-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-methylisoxazolidine derivatives, *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 39, 1206-1208 (1989)
- Brown, E.G., Ring nitrogen and key biomolecules: The biochemistry of N-heterocycles, Kluwer Academic Press, Dordrecht, 40-58 (1998).
- Carrillo-Munoz, A.J., Gugliena, A., Palacin, C., Casals, J., Del Vale, O., Guardia, C., Rodriguez, V., Quindos, G., In vitro antifungal activity of sertaconazole compared with nine other drugs against 250 clinical isolates of dermatophytes and *Scopulariopsis brevicaulis*, *Chemotherapy*, 50, 308-313 (2004).
- Castellano, S., Stefancich, G., Chillotti, A., Poni, G., Synthesis and antimicrobial properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)propanes as 'carba-analogues' of the N-arylmethyl-N-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1H-imidazol-1-amines, a new class of antifungal agents, *Farmaco*, 58, 563-568 (2003)
- Chauhan, K., Sharma, M., Singh, P., Kumar, V., Shukla, P. K., Siddiqi, M. I., Chauhan, P. M. S., Discovery of a new class of dithiocarbamates and rhodanine

scaffolds as potent antifungal agents: Synthesis, biology and molecular docking, *MedChemComm*, 3(9), 1104-1110 (2012)

Claiborne, C.F., Liverton, N.J., Nguyen, K.T., An efficient synthesis of tetrasubstituted imidazoles from N-(2-Oxo)-amides, *Tetrahedron Lett.*, 39, 8939-8942 (1998).

Dahiya, R., Synthesis, characterization and antimicrobial studies on some newer imidazole analogs, *Sci. Pharm.*, 76, 217-239 (2008)

De Vita, D., Scipione, L., Tortorella, S., Mellini, P., Di Rienzo, B., Simonetti, G., D'Auria, F. D., Panella, S., Cirilli, R., Di Santo, R., Palamara, A. T., Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 49, 334-342 (2012)

Debus, H., Ueber die einwirkung des ammoniaks auf glyoxal, *Ann. Chem. und Pharm.*, 107, 199-208 (1858).

Desai, R. M., Dodiya, D. K., Trivedi, A. R., Shah, V. H., Simple and efficient synthetic routes to bioactive s-triazinyl dithiocarbamate derivatives, *Med. Chem. Res.*, 17(8), 495-506 (2008)

Di Santo, R., Tafi, A., Costi, R., Botta, M., Artico, M., Corelli, F., Forte, M., Caporuscio, F., Angiolella, L., Palamara, A. T., Antifungal agents. 11. N-substituted derivatives of 1-[(aryl)(4-aryl-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-1H-imidazole: Synthesis, anti-candida activity, and QSAR studies, *J. Med. Chem.*, 48, 5140-5153 (2005)

Dombeck, F., Bracher, F., A hybrid between the antifungal azole eberconazole and the alkaloid onychine, *Pharmazie*, 60, 5-7 (2005)

Dyer, R. L., Ellames, G. J., Hamill, B. J., Manley, P. W., Pope, A. M. S., Synthesis of (E)-1-(5-chlorothien-2-yl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanone-2,6-dichlorophenylhydrazone hydrochloride, a novel, orally active antifungal agent, *J. Med. Chem.*, 26, 442-445 (1983).

El Hage, S., Lajoie, B., Feuillolay, C., Roques, C., Baziard, G., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of bifonazole derivatives, *Arch. Pharm. Chem.*, 344, 402-410 (2011)

Emami, S., Falahati, M., Banifatemi, A., Shafiee, A., Stereoselective synthesis and antifungal activity of (Z)-trans-3-azolyl-2-methylchromanone oxime ethers, *Bio. Med. Chem.*, 12, 5881-5889 (2004)

Emami, S., Foroumadi, A., 3-imidazolyl-substituted flavans as potential antifungal agents: Synthesis, stereochemical properties and antifungal activity, *Arch. Der Pharm.*, 342, 541-545 (2009)

Emami, S., Foroumadi, A., Falahati, M., Lotfali, E., Rajabalian, S., Ebrahimi, S., Farahyar, S., Shafiee, A., 2-hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents, *Bio. Med. Chem. Lett.*, 18, 141-146 (2008)

Emami, S., Kazemi-Najafabadi, M., Pashangzadeh, S., Foroumadi, A., Faramarzi, M. A., Samadi, N., Falahati, M., Fateh, R., Ashrafi-Khozani, M. Synthesis and

antifungal activity of 1-[(2-benzyloxy)phenyl]-2-(azol-1-yl)ethanone derivatives: Exploring the scaffold flexibility, *Chem. Biol. Drug Des.*, 78, 979-987 (2011)

Fadil, S.J., Statin ve kinolonların antifungal etkilerinin ve antifungal ilaçlarla arasındaki sinerjizmin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2009)

Frank, P. V., Girish, K. S., Kalluraya, B., Solvent-free microwave-assisted synthesis of oxadiazoles containing imidazole moiety, *J. Chem. Sci.*, 119, 41-46 (2007)

Frank, P. V., Kalluraya, B., Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles carrying imidazole moiety, *Indian J. Chem.*, 44, 1456-1459 (2005)

Frank, P., Kalluraya, B., & Adhikari, A. Synthesis and pharmacological studies on some novel imidazo thiazoles, *Der Pharm. Chem.*, 3, 277-282 (2011)

Frenkel, C., Weckbecker, K., Wartenberg, H.C., Duch, D.S., Urban, B.W., Blocking effects of the anaesthetic etomidate on human brain sodium channels, *Neurosci. Lett.*, 249, 131-134 (1998).

Fromtling, R.A., Overview of medically important antifungal azole derivatives, *Clin. Microbiol. Rev.*, 1, 187-217 (1998).

Geiger, J., Inhibitors of platelet signal transduction as anti-aggregatory drugs, *Expert Opin. Inv. Drug.*, 10, 865-890 (2005).

Ghannoum, M.A., Rice, L.B., Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance, *Clin. Microbiol. Rev.*, 12., 501-517 (1999)

Godefroi, E. F., Geenen, J. J. H., Van Klingerren, B., Van Wijngaarden, L. J., 2-phenethylimidazole derivatives. synthesis and antimycotic properties, *J. Med. Chem.*, 18, 530-533 (1975)

Godefroi, E. F., Heeres, J., Van Cutsem, J., Janssen, P. A. J., The preparation and antimycotic properties of derivatives of 1-phenethylimidazole, *J. Med. Chem.*, 12, 784-791 (1969)

Gomha, S. M., Hassaneen, H. M. E., Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazoles, fused pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine and 1,2-dihydroimidazo-[2,1-c][1,2,4]triazin-6-one derivatives, *Molecules*, 16, 6549-6560 (2011)

Greathouse, M., A review of olmesartan medoxomil monotherapy: Antihypertensive efficacy similar to that of other angiotensin II receptor blocker hydrochlorothiazide combinations?, *Congest. Heart Fail.*, 8, 313-320 (2002).

Grimmett, M.R., Advances in imidazole chemistry, *Advan. Heterocyclic Chem.* 12, 103-183 (1970).

Gülkok, Y., 6-(Sübstütie üre/tiyöüre)-3-metil-2-okso-3H-benzoksazol türevlerinin sentezi antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye (2010)

Günay, N. S., Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenç, N., Ötük, G., Kaya, D., 5-nitroimidazole derivatives as possible antibacterial and antifungal agents, *Farmaco*, 54, 826-831 (1999)

- Heeres, J., Backx, L. J. J., Van Cutsem, J. M., Synthesis and antimycotic properties of 1-(2-alkyl-2-phenylethyl)-1H-imidazoles, *J. Med. Chem.*, 19, 1148-1155 (1976)
- Heeres, J., Backx, L. J. J., Van Cutsem, J., Antimycotic imidazoles. 3. synthesis and antimycotic properties of 1-[2-(aryloxyalkyl)-2-phenylethyl]-1H-imidazoles, *J. Med. Chem.*, 20, 1516-1520 (1977a)
- Heeres, J., Mostmans, J. H., Van Cutsem, J., Antimycotic imidazoles. 2. synthesis and antimycotic properties of 1-[2-(arylalkyl)-2-phenylethyl]-1H-imidazoles, *J. Med. Chem.*, 20, 1511-1516 (1977b)
- Heeres, J., Van Cutsem, J., Antimycotic imidazoles. 5. synthesis and antimycotic properties of 1-[[2-aryl-4-(arylalkyl)-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-imidazoles, *J. Med. Chem.*, 24, 1360-1364 (1981)
- Hoffmann, K., *Imidazole and Its Derivatives*, Interscience Publishers, New York, 1-22 (1953).
- Hori, K., Sakaguchi, A., Kudoh, M., Ishida, K., Aoyama, Y., Yoshida, Y., Structure-activity relationships of a new antifungal imidazole, AFK-108, and related compounds, *Chem. Pharm. Bull.*, 48, 60-64 (2000)
- Husain, A., Drabu, S., Kumar, N., Synthesis and biological screening of di- and trisubstituted imidazoles, *Acta Poloniae Pharm. - Drug Res.*, 66(3), 243-248 (2009)
- Hussain, T., Siddiqui, H. L., Zia-ur-Rehman, M., Masoom Yasinzai, M., Parvez, M., Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1H-imidazol-1-yl) phenyl]prop-2-en-1-ones, *Eur. J. Med. Chem.*, 44(11), 4654-4660 (2009)
- Kaplancıklı, Z. A., Bazı 4-fenil/sikloheksil-5-(1-fenoksietil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiyon türevlerinin sentezleri ve antifungal, antibakteriyel aktivitelerinin araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2003)
- Karakurt, A., Dalkara, S., Özalp, M., Özbey, S., Kendi, E., Stables, J. P., Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 36(5), 421-433 (2001)
- Karaltı, İ., İstanbul ilinde hastanelerin içinde ve dışında hava ile taşınan funguslar üzerine araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2006)
- Karthikeyan, V., Karunakaran, R. J., Synthesis and antimicrobial activity of imidazo-pyrazole compounds using silver triflate as catalyst, *Int. J. ChemTech Res.*, 4(4), 1490-1496 (2012)
- Kathiravan, M.K., Salake, A.B., Chothe, A.S., Dudhe, P.B., Watode R.P., Mukta, M.S., Gadhwé, S., The biology and chemistry of antifungal agents: A review, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 5678-5698 (2012).

Katritzky, A.R., Elguero, J., The tautomerism of heterocycles, Academic Press, London-61-79 (1976).

Koca, M., 1-Aril-2-(4-metilpiperazino)metil-2-propen-1-on dihidroklorür kimyasal yapısına sahip mannich bazlarının mikro dalga yöntemi ile sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye (2011)

Küçükaslan, F., Candida albicans üzerine omeprazolün in vitro antifungal etkisinin araştırılması ve gen sekansının tanımlanması, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye (2008)

La Regina, G., D'Auria, F. D., Tafi, A., Piscitelli, F., Olla, S., Caporuscio, F., Nencioni, L., Cirilli, R., La Torre, F., De Melo, N. R., Steven L. Kelly, S. L., Lamb, D. C., Artico, M., Botta, M., Palamara, A. T., Silvestri, R., 1-[(3-aryloxy-3-aryl)propyl]-1H-imidazoles, new imidazoles with potent activity against candida albicans and dermatophytes. synthesis, structure-activity relationship, and molecular modeling studies, J. Med. Chem., 51(13), 3841-3855 (2008)

Len, C., Boulogne-Merlot, A. -, Postel, D., Ronco, G., Villa, P., Goubert, C., Jeufrault, E., Mathon, B., Simon, H., Synthesis and antifungal activity of novel bis(dithiocarbamate) derivatives of glycerol, J. Agric. Food Chem., 44(9), 2856-2858 (1996)

Macchiarulo, A., Costantino, G., Fringuelli, D., Vecchiarelli, A., Schiaffella, F., Fringuelli, R., 1,4-benzothiazine and 1,4-benzoxazine imidazole derivatives with antifungal activity: A docking study, Bioo. Med. Chem., 10(11), 3415-3423 (2002)

Madalageri, P. M., Kotresh, O., Synthesis and biological evaluation of some novel substituted 4-chloro quinolin 2-(1H)-one dithiocarbamates, Der Pharm. Chem., 4(6), 2187-2193 (2012b)

Madalageri, P. M., Kotresh, O., Synthesis, DNA protection and antimicrobial activity of some novel chloromethyl benzimidazole derivatives bearing dithiocarbamates, J. Chem. Pharm. Res., 4(5), 2697-2703 (2012a)

Madigan, M. T., Martinko, J. M., Dunlap, P. V., Clark, D. P., Biology of Microorganisms, Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, 12, 535, 2009

Mahfouz, N. M., Moharram, A. M., Synthesis, characterization and in vitro antifungal evaluation of some dithiocarbamic acid derivatives, Pharm. Pharmaco. Com., 5(5), 315-322 (1999)

Mamolo, M. G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Banfi, E., Synthesis and antifungal activity of (\pm)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanone derivatives, Farmaco, 58(4), 315-322 (2003)

Mamolo, M. G., Zampieri, D., Falagiani, V., Vio, L., Fermeiglia, M., Ferrone, M., Pricl, S., Banfi, E., Scialino, G., Antifungal and antimycobacterial activity of new N 1-[1-aryl-2-(1H-imidazol-1-yl) and 1H-1,2,4-triazol-1-yl]-ethylidene]-pyridine-2-carboxamidrazone derivatives: A combined experimental and computational approach, Arkivoc, 2004(5), 231-250 (2004)

- Mata-Cardenas, B.D., Vargas-Villarreal, J., González-Salazar, F., Palacios-Corona, R., Said-Fernández, S., A new vial microassay to screen antiprotozoal drugs, *Pharmacologyonline*, 1, 529-537 (2008).
- Menozzi, G., Merello, L., Fossa, P., Schenone, S., Ranise, A., Mosti, L., Bondavalli, F., Loddo, R., Murgioni, C., Mascia, V., La Colla, P., Tamburini, E., Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling studies of halogenated 4-[1H-imidazol-1-yl(phenyl)methyl]-1,5-diphenyl-1H-pyrazoles, *Bioo. Med. Chem.*, 12(20), 5465-5483 (2004)
- Menozzi, G., Mosti, L., Fossa, P., Musiu, C., Murgioni, C., La Colla, P., Synthesis and biological evaluation of azole derivatives, analogues of bifonazole, with a phenylisoxazolyl or phenylpyrimidinyl moiety, *Farmaco*, 56(9), 633-640 (2001)
- Meriç, A., Bazı imidazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları, fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri ve analjezik aktivitelerinin araştırılması üzerine çalışmalar, Doktora tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1997).
- Miura, S., Iwasaki, Y., Tatsuta, K., Anti-MRSA activity of 1-(4-chlorophenyl)-3-dichlorophenyl- and 3-trichlorophenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)-2-propen-1-one derivatives, *J. Antibiotics*, 47(10), 1171-1172 (1994)
- Miyachi, H., Kiyota, H., Uchiki, H., Segawa, M., Synthesis and antimuscarinic activity of a series of 4-(1-Imidazolyl)-2,2-diphenylbutyramides: discovery of potent and subtype-selective antimuscarinic agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 7, 1151-1161 (1999).
- Mohammed, A.F., Kokare, N.D., Sangshetti, J.N., Shinde, D.B., Sulphanilic acid catalyzed facile one-pot synthesis of 2,4,5 triarylimidazoles from benzil/benzoin and aromatic aldehydes, *J. Kor. Chem. Soc.*, 51, 418-422 (2007).
- Mullen, G. B., DeCory, T. R., Mitchell, J. T., Allen, S. D., Kinsolving, C. R., Georgiev, V. S., Studies on antifungal agents. 23. novel substituted 3,5-diphenyl-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-alkylisoxazolidine derivatives, *J. Med. Chem.*, 31(10), 2008-2014 (1988)
- Na, Y. -, Le Borgne, M., Pagniez, F., Le Baut, G., Le Pape, P., Synthesis and antifungal activity of new 1-halogenobenzyl-3-imidazolylmethylindole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 38(1), 75-87 (2003)
- Norell, S.E., Granström, P.A, Self-medication with pilocarpine among outpatients in a glaucoma clinic, *Br. J. Ophthalmol.*, 64, 137-141 (1980).
- Ogata, M., Matsumoto, H., Hamada, Y., Takehara, M., Tawara, K., 1-[1-[2-[(3-chlorobenzyl)oxy]phenyl]vinyl]-1H-imidazole hydrochloride, a new potent antifungal agent, *J. Med. Chem.*, 26(5), 768-770 (1983)
- Özdemir, A., Bazı 1-[(N,N-Disübstitüetiyokabonil-tiyo)asetil]-3-(2-tiyenil)-5-aril-2-pirazolin türevlerinin sentezleri ve antifungal, antibakteriyel etkilerinin araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2004)

Özelgöl, C., 1-Aril-3-fenetilamino-1-propanon hidroklorür ve 4-aril-3-aroil-1-fenetil-4-piperidinol kimyasal yapısına sahip bileşiklerin sentezi ve antifungal etkilerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye (2008)

Özkay, Y., Bazı 2-Süstitüye-N-[4-(1-Metil-4,5-Difenil-1H-İmidazol-2-il)Fenil] Asetamid Türevlerinin Sentezleri ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması Üzerine Çalışmalar, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009)

Padmavathi, V., Prema Kumari, C., Venkatesh, B. C., Padmaja, A., Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(11), 5317-5326 (2011)

Parameshwar, R., Sri Ranganath, Y., Harinadha Babu, V., Sandeep, G., Synthesis and antifungal screening of some novel coumarin linked imidazole derivatives, *Res. J. Pharm., Bio. Chem. Sci.*, 2(3), 514-520 (2011)

Pedras, M. S. C., Jha, M., Toward the control of leptosphaeria maculans: Design, syntheses, biological activity, and metabolism of potential detoxification inhibitors of the crucifer phytoalexin brassinin, *Bio. Med. Chem.*, 14(14), 4958-4979 (2006)

Pedras, M. S. C., Khan, A. Q., Smith, K. C., Stettner, S. L., Preparation, biotransformation, and antifungal activity of methyl benzyl dithiocarbamates, *Canadian J. Chem.*, 75(6), 825-828 (1997)

Qin, Y., Liu, S., Xing, R., Yu, H., Li, K., Meng, X., Li, R., Li, P., Synthesis and characterization of dithiocarbamate chitosan derivatives with enhanced antifungal activity, *Carb. Polymers*, 89(2), 388-393 (2012)

Rafin, C., Veignie, E., Sancholle, M., Postel, D., Len, C., Villa, P., Ronco, G., Synthesis and antifungal activity of novel bis dithiocarbamate derivatives of carbohydrates against *Fusarium Oxysporum f. sp. lini*, *J. Agr. Food Chem.*, 48(11), 5283-5287 (2000)

Ramachandran, R., Rani, M., Senthana, S., Jeong, Y. T., Kabilan, S., Synthesis, spectral, crystal structure and in vitro antimicrobial evaluation of imidazole/benzotriazole substituted piperidin-4-one derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(5), 1926-1934 (2011)

Ramsook, C., Sahagun-Carreón, I., Kozinetz, C.A., Moro-Sutherland, D., A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis, *Ann. Emerg. Med.*, 39, 397-403 (2002).

Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Zomorodian, K., Pakshir, K., Kashi, G., Sanagoei, N., Gholami, S., Design, synthesis and antifungal activity of some new imidazole and triazole derivatives, *Arch. Der Pharm.*, 344(10), 658-665 (2011)

Roman, G., Mareş, M., Năstasă, V., A novel antifungal agent with broad spectrum: 1-(4-biphenyl)-3-(1H-imidazol-1-yl)-1-propanone, *Arc. Der Pharm.*, 346(2), 110-118 (2013)

Septioğlu, E., Aytimir, M. D., Kiliç, E., Özalp, M., Çalış, Ü., Synthesis of somenew N,N-disubstituted dithiocarbamic acid 2-(6-arylhexahydropyrimidine-

- 2,4-dion-3-yl)ethyl esters and in vitro evaluation of antimicrobial activities, *Fabad J. Pharm. Sci.*, 29(1), 1-6 (2004)
- Setzu, M. G., Stefancich, G., La Colla, P., Castellano, S., Synthesis and antifungal properties of N-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1H-imidazol-1-amine derivatives, *Farmaco*, 57(12), 1015-1018 (2002)
- Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Judge, V., Narang, R., De Clercq, E., Balzarini, J., Synthesis, antimicrobial and antiviral evaluation of substituted imidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44(6), 2347-2353 (2009)
- Sinclair, M.D., A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice, *Can. Vet. J.*, 44, 885-897 (2003).
- Stella P., C. R., Rajam, S., Venkatraman, B. R., Characterization and antimicrobial evaluation of newly synthesized imidazole derivatives. *Int. J. ChemTech Res.*, 4, 1447-1450 (2012)
- Swift, P. A., Bennett, G. A., Mullen, G. B., Mitchell, J. T., Allen, S. D., Kinsolving, C. R., Georgiev, V. S., Cis-5-alkyl(or alkenyl)-3-phenyl-3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-methylisoxazolidine derivatives. in vitro antifungal activity and structure-activity relationships, *Ann. New York Acad. Sci.*, 544, 381-383 (1988)
- Thareja, S., Verma, A., Kalra, A., Gosain, S., Rewatkar, P. V., Kokil, G. R., Novel chromeneimidazole derivatives as antifungal compounds: Synthesis and in vitro evaluation, *Act. Poloniae Pharm., - Drug Res.*, 67(4), 423-427 (2010)
- Tümer, S., Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımı ve antifungal duyarlılıkları, *Uzmanlık Tezi, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Şanlıurfa* (2011)
- Uchida, K., Kawakishi, S., Cimetidine anti-ulcer drug as a powerful hydroxyl radical scavenger, *Agricult. Biologic. Chem.*, 54, 2485-2487 (1990).
- Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Telkar, S., Peethambar, S. K., Rai, S., Isloor, N., Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new pyrazole incorporated imidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46(8), 3531-3536 (2011)
- Wahbi, Y., Caujolle, R., Tournaire, C., Payard, M., Linas, M. D., Seguela, J. P., Aromatic ethers of 1-aryl 2-(1H-azolyl)ethanol: Study of antifungal activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 30(12), 955-962 (1995)
- Walker, K. A. M., Hirschfeld, D. R., Marx, M., Antimycotic imidazoles. 2. synthesis and antifungal properties of esters of 1-[2-hydroxy(mercapto)-2-phenylethyl]-1H-imidazoles, *J. Med. Chem.*, 21(12), 1335-1338 (1978)
- Witkin, J.M, Nelson, D.L., Selective histamine H3 receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of the central nervous system, *Pharmacol. Ther.*, 103, 1-20 (2004).
- Zager, J., Use of the new sedative and analgesic agent, detomidine (domosedan) in horses, *Vet. Anaesth. Analg.*, 12, 122-126 (1984).

Zampieri, D., Mamolo, M. G., Laurini, E., Scialino, G., Banfi, E., Vio, L., Antifungal and antimycobacterial activity of 1-(3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazole derivatives, *Bioo. Med. Chem.*, 16(8), 4516-4522 (2008)

Zampieri, D., Mamolo, M. G., Vio, L., Banfi, E., Scialino, G., Fermeglia, M., Ferrone, M., Pricl, S., Synthesis, antifungal and antimycobacterial activities of new bis-imidazole derivatives, and prediction of their binding to P45014DM by molecular docking and MM/PBSA method, *Bioo. Med. Chem.*, 15(23), 7444-7458 (2007)

Zani, F., Mazza, P., Benvenuti, S., Severi, F., Malmusi, L., Vampa, G., Antolini, L., Synthesis, characterization, crystallographic analysis, antifungal and genotoxic properties of some 1-methyl-1H-imidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 30(9), 729-740 (1995)