

**ANTİFUNGAL AKTİVİTEYE SAHİP OLABİLECEK
BİSBENZAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI,
SENTEZİ VE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMİNE MERVE KÜPELİ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
HAZİRAN – 2018**

**ANTİFUNGAL AKTİVİTEYE SAHİP OLABİLECEK
BİSBENZAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI,
SENTEZİ VE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMİNE MERVE KÜPELİ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

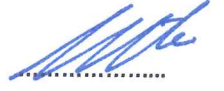
**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Öztekin ALGÜL**

**MERSİN
HAZİRAN – 2018**

ONAY

Emine Merve Küpeli tarafından Prof. Dr. Öztekin ALGÜL danışmanlığında hazırlanan "Antifungal Aktiviteye Sahip Olabilecek Bisbenzazol Türevi Bileşiklerin Tasarlanması, Sentezi ve Yapı-Etki İlişkilerinin Belirlenmesi" başlıklı tez çalışması aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 25 Haziran 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Öztekin ALGÜL	
Üye	Prof. Dr. Semra UTKU	
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Serdar BURMAOĞLU	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun24.07.2018 tarih ve 2018/...320 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Baki ÇÖŞKÜN-YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

25 Haziran 2018 / 25 June 2018

İmza / Signature



Öğrenci Adı ve Soyadı / Student Name and Surname

Emine Merve KÜPELİ

ÖZET

ANTİFUNGAL AKTİVİTEYE SAHİP OLABİLECEK BİSBENZAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI, SENTEZİ VE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Antifungal etkili ilaçların düzensiz kullanımı ile artan direnç gelişimi ve immün yetmezliği olan hastaların sayısındaki artış nedeniyle, son yıllarda fungal enfeksiyonların tedavisindeki başarısızlık giderek artmaktadır. Bu sorun, daha etkin yeni antifungal ilaçlara olan ihtiyacı doğurmaktadır.

Günümüzde antiülseratif, antihelmintik, antiviral, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle pek çok tedavi alanında kullanılmakta olan benzazol türevi bileşikler dikkat çekmektedir. Benzazol halkaları, DNA bazlarının (pürin ve pirimidin çekirdekleri) temel yapılarının izosteri olduğundan ve triptofan gibi aminoasitlerin doğal olarak yapısında bulunduğundan canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır. Pek çok araştırma, benzazol halkasının antifungal aktivitesini de kanıtlamıştır. Son yıllarda da bis yapıdaki benzazol bileşikleri üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, amit ara zinciri taşıyan 2,2'-bisbenzazol türevi bileşiklerden; N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (**9**), N-(benzo[d]oksazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (**10**), N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (**11**), N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetamit (**12**), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]oksazol-2-il)asetamit (**13**), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (**14**) bileşikleri konvansiyonel yöntemle sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır.

Sentezlenen simetrik ve asimetrik bisbenzazol türevi bileşiklerin modifiye mikrodilüsyon yöntemi ile antifungal etkileri tespit edilmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin çeşitli funguslar üzerine *in vitro* antifungal etkileri MİK değerleriyle belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **10**, **12**, **13** ve **14**'ün oldukça güçlü antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisbenzazol, bisbenzimidazol, bisbenzoksazol, bisbenzotiyazol, antifungal aktivite, , yapı-aktivite ilişkileri.

Danışman: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND DETERMINATION OF THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF SOME BISBENZAZOLE DERIVATIVES TO BE ANTIFUNGAL ACTIVITY

In recent years, therapy of fungal infections failure have increased because of the growing of multi-drug resistance due to anomalous used of antifungal drugs and number of immunocompromised patients who are susceptible to these infections. Hence there was need to most effective novel antifungal compounds on microorganisms.

Nowadays, benzazole derivatives of used for various therapy due to antiulcerative, antihelminthic, antiviral, antihistaminic, antiinflammatory and antioxidant activities have been prominent. Benzazole rings were also recognized by organism; because of they were isosteres of basic structures of DNA bases (purine and pyrimidine moieties) and tryptophane amino acids. Additionally, researches have showed that antifungal activities of benzimidazole derivatives. In recent years, intensive studies have been made on benzo-azole compounds in bis-structures.

In this study, bearing amide linker group 2,2'-bisbenzaole derivatives bearing amide linker group, namely; N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carboxamide (**9**), N-(benzo[d]oxazole-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2- carboxamide (**10**), N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carboxamide (**11**), N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)acetamide (**12**), 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-(benzo[d]oksazole-2-yl) acetamide (**13**), 2-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (**14**) were synthesized by conventional methods. Then the structures were elucidated by FT-IR and ¹H-NMR.

The antifungal effects of the synthesized symmetric and asymmetric bisbenzazole derivatives were determined by modified microdilution method. Then, we purpose show *in vitro* antifungal activity of these synthesized compounds with MIC values againts various fungi. Among the synthesized **10**, **12**, **13** and **14** showed strong antifungal activity.

Key words: Bisbenzazole, bisbenzimidazole, bisbenzoxazole, bisbenzothiazole, antifungal activity, structure-activity relationship.

Advisor: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL, Department of Pharmaceutical Chemistry, Mersin University, Mersin.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca maddi manevi her zaman destekçim olan, deneyimleri ve fikirleriyle yol gösteren, gerektiğinde haftasonunu ve diğer tatillerini deneylerime ayıran, 24 saat hattın diğer ucunda olan ve bu tezin oluşmasında büyük katkı sağlayan Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca kapısını ne zaman çalsam geri çevirmeyen kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Semra UTKU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Antifungal aktivite çalışmalarını tamamlayan Sayın Doç. Dr. Aylin DÖĞEN ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı doktora programı öğrencisi arkadaşlarıma özellikle Uzm. Ecz. Ronak Haj ERSAN'a teşekkür ederim.

İlköğretim yıllarımdan lisans üstü eğitimimin bu zamanına kadar emekleriyle her zaman yanımda olan, yetişkin bir birey olmama rağmen hayatlarını benim programıma ve çalışmalarına göre düzenleyen, kendilerine karşı sorumluluklarımda beklentilerini minimuma indiren en güzel varlıklarım annem Kadriye KÜPELİ ve babam Cengiz Yusuf KÜPELİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Evde sözümün üstüne çoğu zaman söz söylemeyen; sevgi, saygı ve destekleriyle hayatımı güzelleştiren kardeşlerim Durmuş Burak KÜPELİ ve Mehmet Buğra KÜPELİ'ye de teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından *BAP-SBE 2017-2-TP2-2511* numaralı proje ile desteklenmiştir.

Emine Merve KÜPELİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	7
2.1. Benzazoller ve Bisbenzazollerin Genel Özellikleri	7
2.1.1. Bisbenzazollerin Genel Sentez Yöntemleri	8
2.1.1.1. Bisbenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	9
2.1.1.1.1. Doğrudan Bağlı Bis Yapılar (Head to Head, Tail to Tail)	10
2.1.1.1.2. Alifatik Bağlayıcı Bis Yapılar	12
2.1.1.1.3. Aromatik Bağlayıcı Bis Yapılar	14
2.1.1.1.4. Heteroaromatik Bağlayıcı Bis Yapılar	16
2.1.1.2. Bisbenzoksazollerin genel sentez yöntemleri	17
2.1.1.3. Bisbenzotiyazollerin genel sentez yöntemleri	20
2.2. Antifungal Aktiviteye Sahip Bileşiklerin Geliştirilmesi	23
2.3. Antifungal Aktiviteli Bileşikler	25
2.4. Bisbenzazol Türevi Bileşiklerin Antifungal Aktivite Çalışmaları	40
3. MATERYAL ve YÖNTEM	45
3.1. Kimyasal Çalışmalar	45
3.1.1. Materyal	45
3.1.2. Yöntem	45
3.1.2.1. Phillips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilen Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi	45
3.1.2.2.2-Ara Zincir Amit Taşıyan Bisbenzazol Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi-II	45
3.2. Analitik Çalışmalar	46
3.2.1. Erime Noktası Tayini	46
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi	46
3.2.3. Spektroskopik Kontroller	46
3.2.3.1. FT-IR Spektrumları	46
3.2.3.2. ¹ H-NMR Spektrumları	46
3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar	47
3.3.1. Materyal	47
3.3.1.1. Kullanılan Araç ve gereçler	47
3.3.1.2. Tanı için Kullanılan Besiyerleri	47
3.4. Antifungal Aktivite Çalışmaları	48
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	49
4.1. Kimyasal Bulgular	49
4.1.1. N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (9)	49
4.1.2. N-(benzo[d]oksazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (10)	50
4.1.3. N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (11)	51
4.1.4. N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetamit (12)	52
4.1.5. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]oksazol-2-il)asetamit (13)	53
4.1.6. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (14)	54
4.2. Biyolojik Bulgular	55

5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ	69



TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Benzazol yapısındaki bileşikler	3
Tablo 2.1. <i>o</i> -Fenilenediamin'in Oksalik Asit ve Türevleri ile Reaksiyonu İle Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	10
Tablo 2.2. <i>o</i> -Fenilendiaminin Diasitler, Diester ve Diamid ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	13
Tablo 2.3. <i>o</i> -Fenilendiamin ile Azanediyydikasetik Asit Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	14
Tablo 2.4. <i>o</i> -Fenilendiaminin aromatik aldehitlerle reaksiyonundan bisbenzimidazol türevlerinin sentezi	15
Tablo 2.5. 2, <i>o</i> -Fenilendiamin ve piridin-2,6-dikarboksilik asit varlığında bisbenzimidazol sentezi	17
Tablo 2.6. Bisbenzotiyazol sentez yöntemi	23
Tablo 2.7. Antifungal ilaç sınıfında yer alan bileşiklerin keşfi	24
Tablo 4.1. Bileşiklerin Antifungal Aktivite Bulguları	56
Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin yapısı	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Benzazol halkası (X=NH,O,S) (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları	2
Şekil 1.2. 2-(5-nitrotiyazol)benzazol bileşiği (X= NH, O, S)	3
Şekil 1.3. Benzoksazol türevi bileşiğin farklı konumlardan süstitüsüyonu	4
Şekil 1.4. 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazol yapısı	4
Şekil 1.5. Antifungal etkili 1,2-disüstitüe benzimidazol-5(6)-karboksamit bileşiklerinin yapısı	5
Şekil 1.6. Benzotiyazolilguanidin yapısının çeşitli türevleri	5
Şekil 2.1. Bisbenzazol yapısına örnek bir bileşik (X= N,O,S)	7
Şekil 2.2. Bisbenzazollerin genel bağlantı şekilleri	8
Şekil 2.3. Philips yöntemiyle benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi	9
Şekil 2.4. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenle halka kapanması reaksiyonu	9
Şekil 2.5. Diesterlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu	10
Şekil 2.6. o-Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	10
Şekil 2.7. o-Fenilendiamin ve 1,1,1,3,3,3-heksakloro-2-propanondan 2,2'-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	11
Şekil 2.8. Li ve ark. bisbenzimidazol sentezi	11
Şekil 2.9. Wilson ve ark.'ın bisbenzimidazol sentezi	12
Şekil 2.10. Emrah ve ark. bisbenzimidazol sentezi	12
Şekil 2.11. Feng ve ark. 1,2-di(1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)etan-1,2-diol sentezi	14
Şekil 2.12. o-Fenilendiamin ve 4,4'-oksibis-benzoik asit'ten 2,2'-(oksi-4,1-fenilen)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol eldesi	15
Şekil 2.13. Yu ve ark.'nın 2,2'-[1,1'-bifenil]-4,4'-di-il-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	16
Şekil 2.14. Jain ve ark.'ın piperazin ikame edilmiş bisbenzimidazol sentezi	16
Şekil 2.15. Bisbenzoksazol eldesi	17
Şekil 2.16. Wang ve Pang'ın halka kapama reaksiyonu	18
Şekil 2.17. Koehne ve ark.'nın bis(4,6-tert-butilbenzoksazol-2-il)metan bileşiğini sentezi	18
Şekil 2.18. 2-aminofenol ve melonik asitten mikrodalga yöntemiyle bisbenzoksazol eldesi	18
Şekil 2.19. Bisbenzo[d]oksazol-2-ilamin sentezi	19
Şekil 2.20. 2,2'-bisbenzo[d]oksazol eldesi	19
Şekil 2.21. Piridin-2,6-dikarboksilik asit ile 2-aminofenolden PPA'lı ortamda 2,6-bisbenzo[d]oksazol-2-ilpiridin sentezi	19
Şekil 2.22. Çeşitli bağlantılı bisbenzoksazol türevlerinin sentezi	20
Şekil 2.23. Garin ve ark.'ın bisbenzotiyazol-2-il-1,4-fenilendiamin eldesi	20
Şekil 2.24. Garin ve ark.'ın 2,2'-dianilino-6,6'-bisbenzotiyazol eldesi	20
Şekil 2.25. 2-bis(benzotiyazol-2-il)-1,2-dikloroeten bileşiğinin eldesi	21
Şekil 2.26. 2,2'-iminobisbenzotiyazol eldesi	21
Şekil 2.27. 2,2'-bisbenzotiyazol-2-ilamino-6,6'-bisbenzotiyazol bileşiğinin eldesi	21
Şekil 2.28. Karışım halinde elde edilen bisbenzotiyazol türevleri	22
Şekil 2.29. Forlani ve ark.'ın bisbenzotiyazol sentezi	22
Şekil 2.30. Antifungal İlaçların Hedefleri	25
Şekil 2.31. Amfoterisin B'nin kimyasal yapısı	25
Şekil 2.32. Flusitozin'in kimyasal formülü	26
Şekil 2.33. Ketokonazol'un kimyasal yapısı	28

Şekil 2.34. Flukonazol'ün kimyasal formülü	29
Şekil 2.35. İtrakonazol'ün kimyasal yapısı	30
Şekil 2.36. Vorikonazol'ün kimyasal yapısı	30
Şekil 2.37. Posakonazol 'ün kimyasal yapısı	31
Şekil 2.38. Ravukonazol'ün kimyasal yapısı	33
Şekil 2.39. Kaspofungin'in kimyasal yapısı	34
Şekil 2.40. Mikafunginin kimyasal yapısı	35
Şekil 2.41. Anidulafunginin kimyasal yapısı	36
Şekil 2.42. Güçlü antifungal etkili bisbenzimidazol türevi bileşik yapısı	40
Şekil 2.43. 2. Konumdan bağlantılı bisbenzazol türevi bileşikler	41
Şekil 2.44. Bis-benzimidazol türevi Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 bileşiklerinin yapısı	41
Şekil 2.45. Amidin grubu içeren Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşikleri	41
Şekil 2.46. Monokatyonik bis-benzimidazol türevi bileşiklerin yapıları	42
Şekil 2.47. Hamed'in sentezlediği bisbenzotiyazol bileşiklerinin <i>C.albicans</i> 'a karşı etkinliği	42
Şekil 2.48. Alkillenmiş mono-, bis- ve trisbenzimidazol türevi bileşik yapıları	43
Şekil 2.49. Poeta ve ark. nın sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler	43
Şekil 4.1. N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazole-2-karboksamit bileşiğinin yapısı	49
Şekil 4.2. N-(benzo[d]oksazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit bileşiğinin yapısı	50
Şekil 4.3. N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-carboxamidebileşiğinin yapısı	51
Şekil 4.4. N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı	52
Şekil 4.5. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]oksazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı	53
Şekil 4.6. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı	54
Şekil 5.1. Genel sentez yöntemi II ile sentezlenen bisbenzazol türevi bileşikler	57
Şekil 5.2. Bileşiklerin sentez yöntemleri	58

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMF	Dimetilformamit
DCC	Disiklohegzilkarbodiimit
NEt ₃	Trietilamin
EtOH	Etanol
PhOH	Fenol
PPA	Polifosforik asit
Ph	Fenil
Me	Metil
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
SAR	Yapı Aktivite İlişkisi
¹ H-NMR	Hidrojen-1 Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Fourier Transformlu Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
CDCl ₃	Dötoro Kloroform
M	Molarite
N	Normalite
UV	Ultraviyole
pH	Asitlik-Bazlık Derecesi
°C	Santigrat Derece
μ	Mikro
dk	Dakika
s	Saat
h	Hour
W	Watt
MHz	Megahertz
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	Ribonükleik asit
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
MWI	Mikro Dalga
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
MIK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
PEG-400	Poli etilen glikol
PANI	Polianilin
NMP	N-metil prolidon
DDQ	Dikloro disiyano benzokinon
CAN	Serik amonyum nitrat
LDA	Lityumdiisopropilamit
<i>o</i> -	orto-
<i>p</i> -	para-
<i>m</i> -	meta-
<i>α</i>	alfa
<i>β</i>	beta
mL	Mililitre
g	Gram
mg	Miligram
mmol	Milimol
mm	Milimetre
PPI	Proton pompası inhibitörleri

Kısaltma/Simgesi	Tanım
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
SSS	Santral Sinir Sistemi
AIDS	Edinilmiş immün yetmezlik sendromu
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
spp.	Türler
FDA	Food and Drug Administration
SBECD	β -siklodekstrin
AT	Adenin-Timin



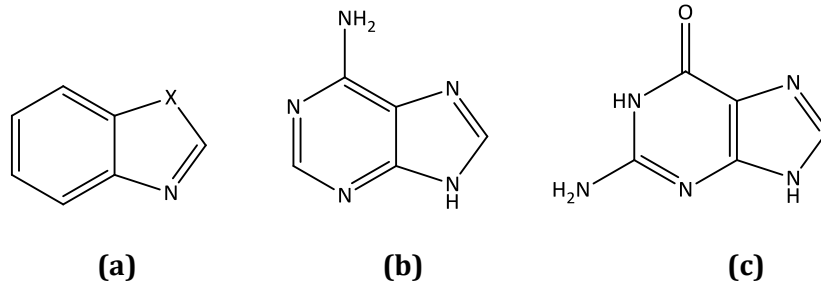
1. GİRİŞ

Günümüzde antimikrobiyal tedavide karşılaşılan en önemli sorun antimikrobiyal ilaçların büyük bir kısmına direnç gelişmesidir. Farklı nedenlerden kaynaklanabilen direnç gelişimi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmakta ve buna bağlı olarak, enfeksiyon hastalıklarının yol açtığı mortalite ve morbidite insidansı giderek artmaktadır [1].

Son 30 yılda mantar enfeksiyonu vakaları ciddi bir biçimde artmıştır [2]. Bu artışın nedenleri arasında yoğun ve uzun süren kemoterapi tedavisi, yüksek dozlu kortikosteroid tedavisi, kateter ve prostetik araç kullanımı, uzun süren antibiyotik tedavisi, hematopoietik gövde hücresi veya tam organ nakli ve immün yetersizlik durumları sayılabilir. Enfeksiyonların çoğu *Candida* ve *Aspergillus* türlerinden kaynaklanmaktadır, ancak *Fusarium* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudoallescheria boydii* gibi küfler ve zigomisetler de giderek artan sayıda vakada etken olarak ortaya çıkmaktadır [3]. Bu enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B toksisitesine rağmen uzun yıllar önemli bir yere sahip olmuştur. Sonrasında azol grubu ilaçların keşfi farklı tedavi olanakları sunmuştur. En son ekinokandinler antifungal tedaviye girmiştir. Bu antifungallerin birçoğunun amfoterisin B'ye göre daha az toksik olduğu ve bazı durumlarda daha etkili olduğu kanıtlanmıştır, ancak yoğun kullanımları nedeniyle bu antifungallere de dirençli suşlar gelişmeye başlamıştır [4,5]. Araştırmacıların çoğu mevcut ilaçlardan farklı yapıya veya farklı etki mekanizmasına sahip yeni moleküllerin geliştirilmesiyle direnç gelişiminin önlenebileceğini düşünmektedirler [6,7].

Antimikrobiyal çalışmalara bakıldığında, izoksazol, tiyazol, piridazin, pirimidin gibi aromatik halkalar taşıyan sulfanilamid türevleri [8] ile 1,2,3-triazol [9-11], triazolotiyadiazin [12], indol [13], oksazol [14], pirol [15], imidazol [16], karbazol [17] ve bis-azol [18] türevleri üzerine yoğun çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Son yıllarda antifungal etkili bileşiklerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda ise benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol olarak adlandırılan benzazol halka sistemleri özellikle dikkat çeken bileşik yapılarıdır. Bu halka sistemleri, nükleik asit yapısındaki pürin bazlarından adenin ve guanin halkaları ile biyoeşdeğerdir (Şekil 1.1.).

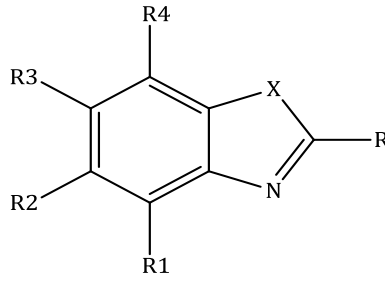
Kemoterapötiklerin etki mekanizmalarından biri nükleik asit sentezinin inhibisyonudur. Bu şekilde etki gösteren bileşikler DNA ile kompleks oluşturur ve deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. Böylece DNA-ilaç kompleksi, DNA bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA oluşumunu bloke eder [19]. Benzazol halka sistemleri de nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, kemoterapötik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir.

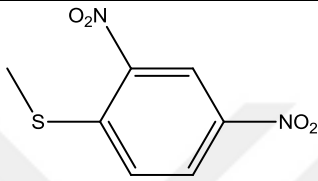
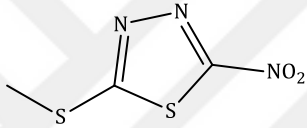


Şekil 1.1. Benzazol halkası (X=NH,O,S) (a), adenin (b) ve guanin (c) bazları.

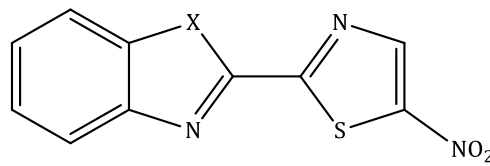
Yine antimikrobiyal aktivite çalışmalarına [20-23] bakıldığında üzerinde yoğun olarak çalışılan benzimidazol türevi benzazoller özellikle göze çarpmaktadır. Benzimidazol halkası pürin antimetaboliti ve vitamin B12 ile bazı aminoasitlerin yapısında doğal olarak bulunduğu canlı organizma tarafından tanınması ve etkileşimi kolaydır. Benzimidazol türevleri antiülseratif, *antihelminetik*, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidatif gibi etkileri nedeniyle günümüzde pek çok tedavi alanında kullanılmaktadır [24]. Astemizol, mebendazol, enviroksim, karbendazim ve benomil gibi bazı benzimidazol türevlerinin bakteri büyümesini önlediği de literatürlerde kayıtlıdır [25,26].

1958 yılında Eckstein ve ark., 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı antifungal aktivitelerini incelemişler ve etkili olduklarını bildirmişlerdir. 2-(*p*-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı aktif olduklarını belirtmişlerdir [27]. 1968 yılında Pianka; benzimidazol, benzoksazol ve 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzotiyazol bileşiklerinin *Venturia*'ya karşı aktivitelerini karşılaştırdığında, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinde daha iyi antifungal aktivite gözlemiştir [28]. 1975 yılında Heindl ve arkadaşları 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5- il)tiyo)benzoksazol bileşiğinin *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophyes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir [29](Tablo 1.1.).

Tablo 1.1. Benzazol yapısındaki bileşikler.

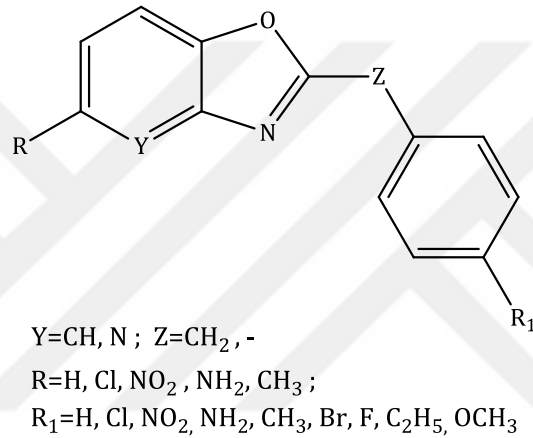
No	X	R	R1	R2	R3	R4	Kaynak
1	O, S, NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark. 1958
2	O, S, NH		H	H	H	H	Pianka 1968
3	O		H	H	H	H	Heindl ve ark. 1975

1973'te Strehlke ve Schroeder, 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerini (Şekil 1.2.); *C.albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı incelediklerinde antifungal etki için 2 konumundan 5-nitrotiyazol grubu ile sübstütüsyonun önemli olduğunu saptamışlardır [30].

**Şekil 1.2.** 2-(5-nitrotiyazol)benzazol bileşiği (X= NH, O, S).

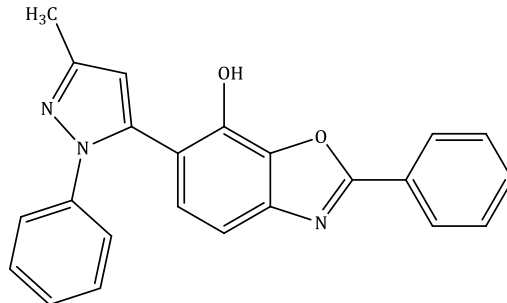
1982 yılında 2 konumunda 2-piridil, 4-piridil, 3-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil, 2-benzotiyazolil grupları taşıyan benzazol halka sistemlerini içeren bileşiklerin antifungal etkileri araştırılmıştır. 7-kloro-2-(2-piridil)benzimidazol ve 2-(2-piridil)-5-triflorometilbenzotiyazol türevleri *Panonychus citri*'ye karşı aktivitesi anlamlı bulunmuştur. Fungusit aktivite için benzimidazol çekirdeğinin önemi vurgulanmıştır [31].

Şener ve ark., *C. albicans*'a karşı antifungal etkinlik gösteren 46 benzoksazol ve oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşikten hareketle, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri analizini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.3.). Buna göre, Şekil 1.3' teki molekül üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal aktivite için önemli olduğu görülmüştür. Yine heterosiklik halkanın 5 konumunda yer alan sübstitüentin elektron çekici özellikte olmasının bileşiğin *C. albicans*'a karşı aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. 2 konumundaki fenil grubunun heterosiklik halkaya doğrudan bağlanmak yerine metilen aracılıklı bağlanmasının etkiyi arttırdığı saptanmıştır. Heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunması aktiviteye olumlu katkı sağlamaktadır. R₁ konumundaki sübstitüsyonun, etki üzerinde önemli bir katkısının olmadığı görülmüştür [32].



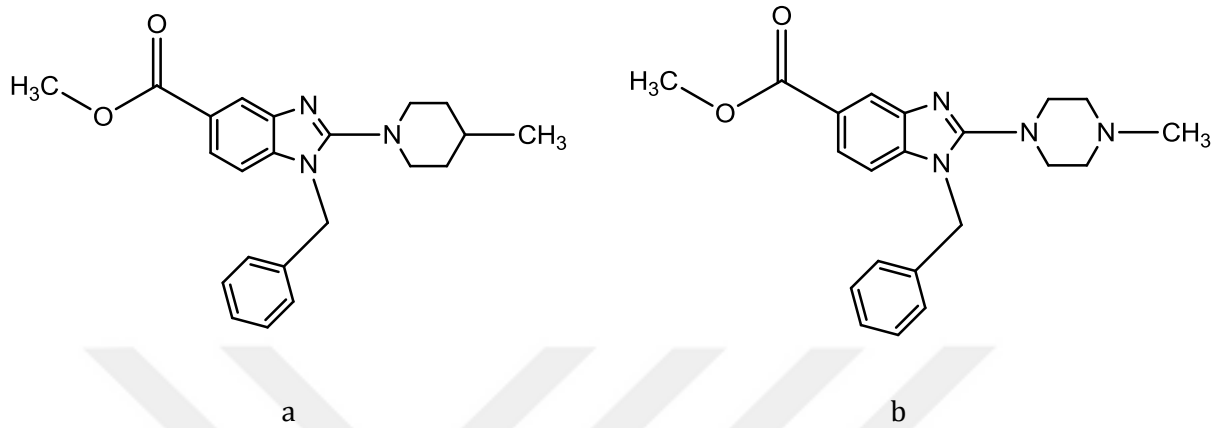
Şekil 1.3. Benzoksazol türevi bileşiğin farklı konumlardan sübstitüsyonu.

Sadasivashankar ve ark., 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazolün (Şekil 1.4.) *Alternatia alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı anlamlı antifungal aktivitede olduğunu bildirmişlerdir [33].



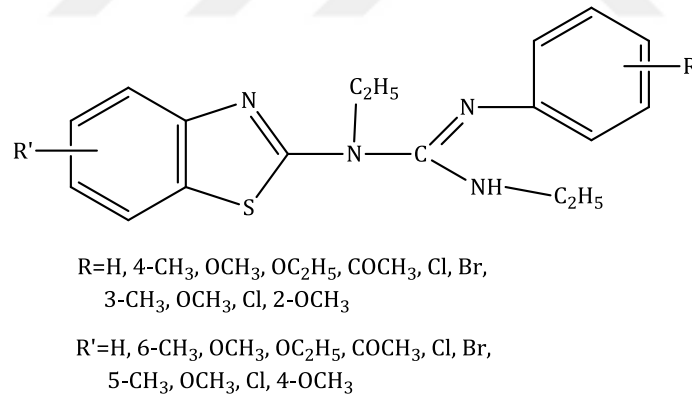
Şekil 1.4. 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksibenzoksazol yapısı.

Göker ve ark., 1998 yılında 1,2-disübstitübenzimidazol-5(6)-karboksamit türevlerinin (Şekil 1.5.) *C. albicans* üzerine antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmalarda metilbenzimidazol-5-karboksilat türevlerinin (Şekil 1.5a ve Şekil 1.5b) diğer bileşiklerden daha aktif olduğu sonucuna varmışlardır [34].



Şekil 1.5. Antifungal etkili 1,2-disübstitü benzimidazol-5(6)-karboksamit bileşiklerinin yapısı.

1996 yılında Naik ve ark., Şekil 1.6 'da görülen benzotiyazolilguanidin türevlerinde antifungal aktiviteyi incelediklerinde, imin yapısına bağlı fenilin 4 konumundan etoksi ve kloro sübstitü türevlerin daha etkili olduğunu saptamışlardır [35].



Şekil 1.6. Benzotiyazolilguanidin yapısının çeşitli türevleri.

Literatürlerde bisbenzazollere ait henüz az sayıda veri mevcuttur. Benzazollerin pek çok alanda güçlü aktiviteye sahip olmaları ve bis yapıları üzerinde az da olsa yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, bu yapılar üzerindeki çalışmaların son yıllarda daha da hızlanmasına neden olmuştur. Literatürlerde diğer bisbenzazollere oranla bisbenzimidazol yapısındaki çalışmalara daha çok rastlanır. Ancak bisbenzazol türevleri olan halkalar izoster olduklarından

aktivitelerinin de benzer olacağı düşünülmekte ve bisbenzoksazol ve bisbenzotiyazol halkaları üzerindeki çalışmalar da artırılmaktadır.

Tüm bu literatür verileri, daha etkili antifungal aktiviteye sahip yeni bisbenzazol türevi bileşiklerin geliştirilmesi konusunda grubumuzun çalışmalarını desteklemektedir. Tez çalışmamızda, 2,2'- amit ve metil amit ara zincirli bisbenzazol türevi bileşiklerin sentezi, yapı karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılarak yapı aktivite ilişkileri aydınlatılmıştır.

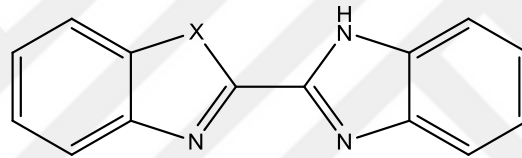


2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Benzazoller ve Bisbenzazollerin Genel Özellikleri

Benzazoller; benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol halkalarının yer aldığı halka sistemlerinin genel adıdır. Benzazoller, pürin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapı izosterleridir (Şekil 1.1.). Bu grup bileşikler geniş bir biyolojik aktivite gösteren heterosiklik bileşiklerdir ve potansiyel farmakofor olarak da kullanılmaları nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Bu yapılar birçok farklı ilaç gruplarının yapısında da yer almaktadır. Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan benzazol yapılarının oldukça güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir [36, 37].

Bisbenzazol yapıları, iki benzazol çekirdeği içeren yapılardır (Şekil 2.1.). Bisbenzazol yapılarının farmakoforik grup olarak taşıdığı benzazol yapılarının çoğalmasıyla hedef bölgelere daha güçlü bir ilaç-reseptör etkileşimi sağladığı düşünülmektedir. Daha etkin formlar oluşturacağı öngörüsüyle yeni geliştirilecek ilaç moleküllerinde bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır.



Şekil 2.1. Bisbenzazol yapısına örnek bir bileşik (X= NH,O,S).

Bisbenzazolleri oluşturan benzazoller genellikle kristal yapıdadırlar. Yüksek erime ve kaynama noktasına sahiptirler. Polar çözücülerde yüksek oranda çözünürler. Bazı karakterde yapılardır. Bu özelliklerini yapılarında taşıdıkları tersiyer azot atomu ve heteroatomlarında bulunan ortaklanmamış elektron çiftinden alırlar. Ancak farklı olarak benzimidazol yapısı imino hidrojeni taşıması nedeniyle asidik karakter de göstermektedir.

Benzimidazol bileşikleri, bazı özelliği asidik özelliğinden daha baskın amfoterik bileşiklerdir. Metaller ve asitlerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine AgNO_3 ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur ve bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözünür. Benzimidazollerde 1 numaralı konumdaki azot atomuna bağlı serbest hidrojen atomu tautomerizm gösterir. Tautomerleşme, halka dayanıklılığını artırır ve azotun bazı karakterini azaltır [38-41].

Benzoksazol bileşikleri, termal kararlılığı fazla olan bileşiklerdir. Bazı benzoksazoller çözelti içerisinde floresans özellik gösterirler. Benzoksazoller zayıf bazlardır ve derişik asitlerle tuz oluştururlar. Seyreltik asit içerisinde çözünürler. Serbest halde kararsız oldukları için büyük

çoğunluğu kristal tuzları halinde bulunur. Bazı benzoksazollerin ise kuaterner tuzları hazırlanmıştır.

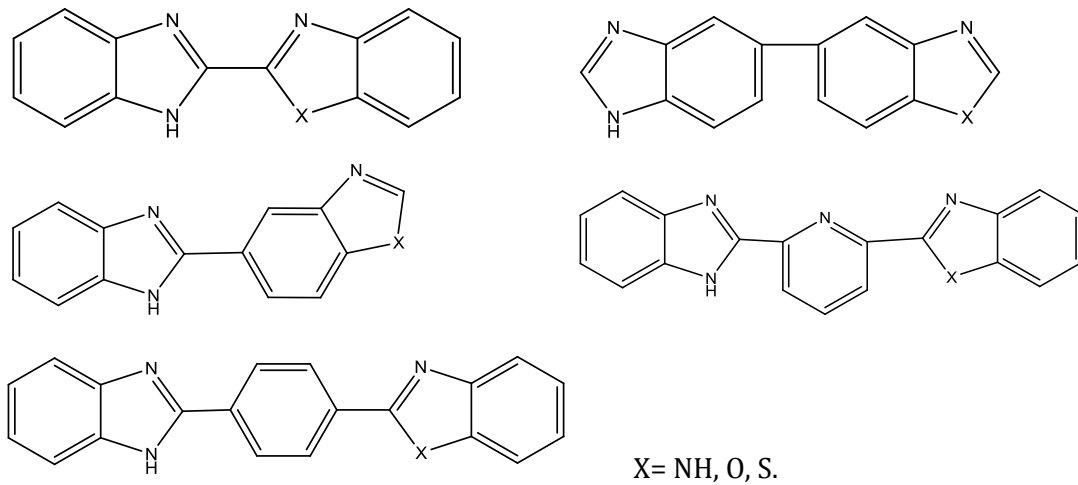
Benzotiyazoller, yüksek oluşma eğilimi gösteren bir halka kapanma reaksiyonu sonucu oluşurlar. 2 konumundan sübstüsyonları biyolojik aktiviteyi belirlerken diğer konumlardaki sübstüsyonları etki şiddetini belirlemektedir. Benzotiyazol türevleri antimikrobiyal, antiallerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici kullanımlarının yanı sıra boyalar içerisinde ara reaktif, bitki koruyucusu, histamin H₂ reseptör antagonisti ve fotoğrafik hassaslaştırıcı olarak da kullanılırlar [42].

Bisbenzazol yapılarının da bu yapıların temel özelliklerini taşıyacağı düşünülmektedir.

2.1.1. Bisbenzazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Bisbenzazol türevi bileşikler, iki benzazol çekirdeğinin çeşitli bağlayıcılar ve bağlanma noktaları kullanılarak bir araya getirildiği yapılardır. Bu yapısal kombinasyonlar farmakolojik ve biyolojik araştırmalar için çok sayıda farklı bisbenzazol bileşiği elde edilmesini sağlamıştır. Ancak son yıllarda bisbenzazollerin biyolojik aktiviteleri üzerine az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Bununla beraber, bu bileşiklerin sentezindeki genel stratejileri kapsayan herhangi bir rapor bulunamamıştır [43].

Yeni aktif ilaçların keşfi için yeni bisbenzazollerin sentezlenmesi önem taşımaktadır çünkü bu bileşiklerin kimyasal yapılarına ait özellikler biyolojik açıdan da aktif olabileceğini öngörmektedir. Literatürler incelendiğinde, çoğu zaman bisbenzazol sentezi için iki benzazol çekirdeği doğrudan veya alkil/alifatik, aromatik ve heteroaromatik bağlayıcılarla birbirine bağlandığı görülmektedir. Bazı durumlarda ise bisbenzazoller, benzazollerin tekrar eden birimleri halindedir (Şekil 2.2.).

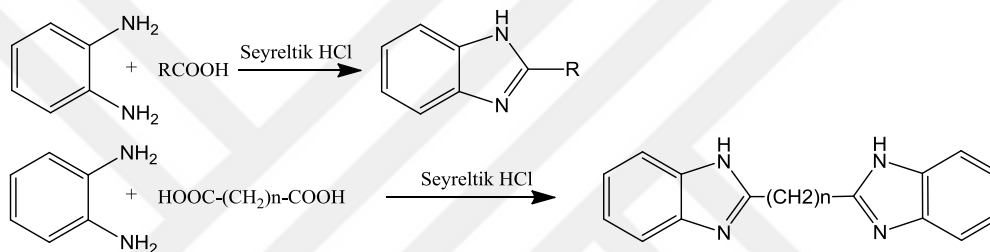


Şekil 2.2. Bisbenzazollerin genel bağlantı şekilleri.

Bisbenzazollerin genel sentez yöntemleri bisbenzazollerin halka yapılarına göre sunulmuştur.

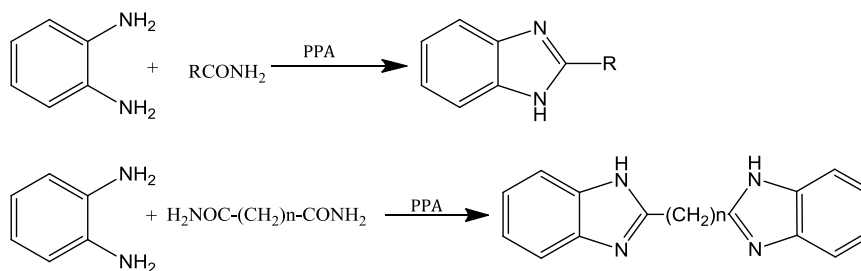
2.1.1.1. Bisbenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

1928 yılında Philips, kendi adını verdiği sentez yöntemini kullanarak, 2 konumunda metil, etil, hidroksimetil, hidroksietil, α -hidroksibenzil ve fenil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini; *o*-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitin (sırasıyla asetik asit, propiyonik asit, glükolik asit, laktik asit, mandelik asit ve benzoik asit) 4M hidroklorik asit çözeltisi içerisinde 30-40 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtarak elde etmiştir [44]. Philips bu yöntemde mono karboksilik asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilik asitlerin kullanılması ile de bisbenzimidazol türevlerinin elde edileceğini bildirmiştir (Şekil 2.3.).



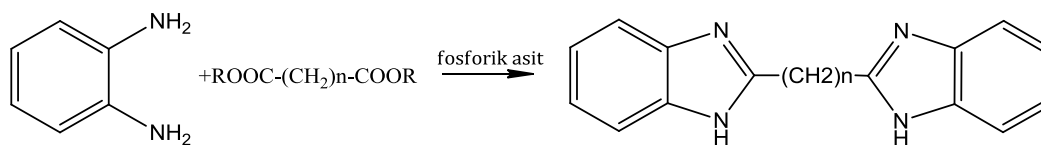
Şekil 2.3. Philips yöntemiyle benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi.

1,2-diaminobenzen ve karboksilik asit türevi karboksamitlerin PPA'lı ortamda reaksiyonuyla 2-sübstitüe-1*H*- benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilebilmektedir (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenle halka kapanması reaksiyonu

1,2-Diaminobenzen ile diesterlerin fosforik asit içinde azot altında yüksek sıcaklıkta ısıtılmasıyla bisbenzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 2.5.).

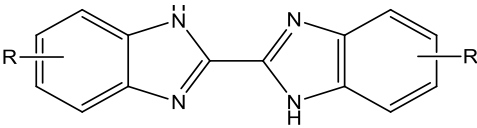


Şekil 2.5. Diesterlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu.

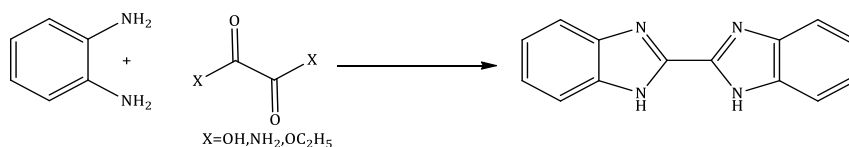
2.1.1.1.1. Doğrudan Bağlı Bis Yapılar (Head to Head, Tail to Tail)

Bisbenzimidazoller, imidazol halkalarının birbirlerine bağlanmasından oluşursa bu simetrik yapı “head to head” olarak adlandırılır. 2 mol o-Fenilendiamin’in diasitler, diesterler, diimidoatlar, diamidler ile uygun koşullarda reaksiyona sokulmasıyla hazırlanmıştır (Tablo 2.1.) [43].

Tablo 2.1. o-Fenilenediamin'in Oksalik Asit ve Türevleri ile Reaksiyonu İle Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi.

		
Sentez No	Tepkime Koşulları	Verim %
1	R: HCl; S: H ₂ O ve CH ₃ COCH ₃ ; reflaks; 10s	82
2	R: PPA; MWI; 6 dk	80
3	S: (CH ₂ OH) ₂ ; reflaks; 24 s	17
4	S: (CH ₂ OH) ₂ ; MWI; 1.5 dk	92
5	R: 0.1 mL %45 HBF ₄ ; 150°C	80

Hou ve ark., oldukça asidik bir ortamda o-fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bis-lH-benzimidazol sentezlemişlerdir [43,45]. Tepkime %82 verimle gerçekleştirilmiştir (Tablo 2.1. Sentez No 1) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. o-Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bis-lH-benzimidazol sentezi.

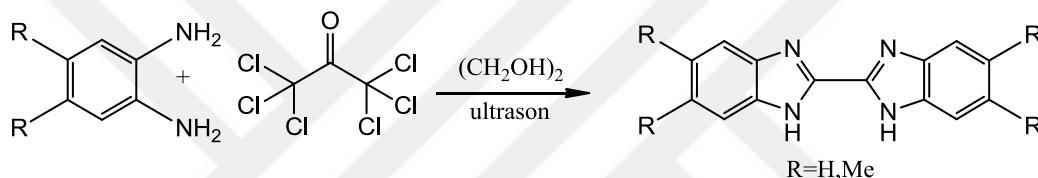
Ninan ve ark., o-fenilendiamin ve etandiamitten etilen glikol içinde, 24 saat ısıtmak suretiyle, %17 verimle 2,2'-bis-lH-benzimidazol sentezini rapor etmişlerdir (Tablo 2.1. Sentez No 3) [43,46].

Başka bir çalışmada, polifosforik asit varlığında mikrodalga ışın altında 6 dakika boyunca %80 verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol sentezlendiğinden bahsedilmiştir (Tablo 2.1. Sentez No 2) [43,47].

Jing ve ark., etilen glikol içinde *o*-fenilendiamin ve dietil etandioattan mikrodalga yardımıyla 1.5 dakikada %92 verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol elde etmişlerdir. (Tablo 2.1. Sentez No 4) [43,48].

Mukhopadhyay ve ark., 0.2, 0.3 ve 0.5 mL'ye kıyasla 0.1 mL %45'lik floroborik asit kullanarak ve mikrodalga ışınlaması altında (150°C, 840W) 20 saatte %60' lık bir verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol elde etmişlerdir (Tablo 2.1. Sentez No 5) [43,49].

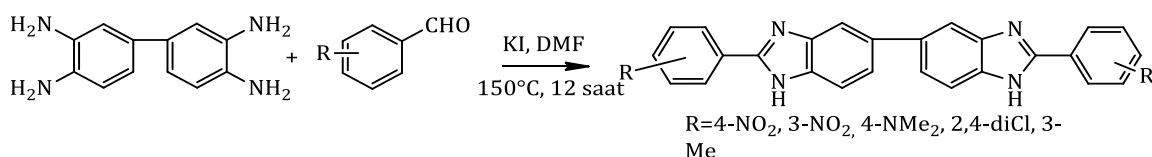
Rezende ve ark., *o*-fenilendiamin ve 1,1,1,3,3,3-heksakloro-2-propanon'un glikol içinde 1 saat boyunca ultrasonikasyonu ile %82 verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol sentezini (Şekil 2.7.) gerçekleştirmişlerdir [43,50,51].



Şekil 2.7. *o*-Fenilendiamin ve 1,1,1,3,3,3-heksakloro-2-propanondan 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol sentezi.

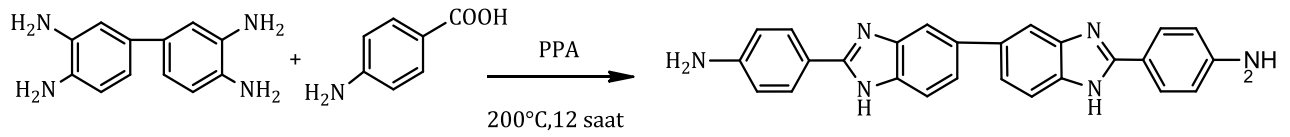
“Tail to tail” olarak adlandırılan benzo-benzo bağlantılı 5,5'-bisbenzimidazoller ve “head to tail” olarak adlandırılan benzo-azol bağlantılı 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşikler de literatürlerde yer almaktadır. Bu bisbenzimidazollerin sentez yöntemleri aşağıda sunulmuştur:

Li ve ark., [1,1'-bifenil]-3,3',4,4'-tetramin ile benzaldehitleri potasyum iyodür varlığında, 150 °C'de, DMF içinde, 12 saatlik reaksiyonda %58-98 verimle bazı bisbenzimidazollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.8.) [43,52].



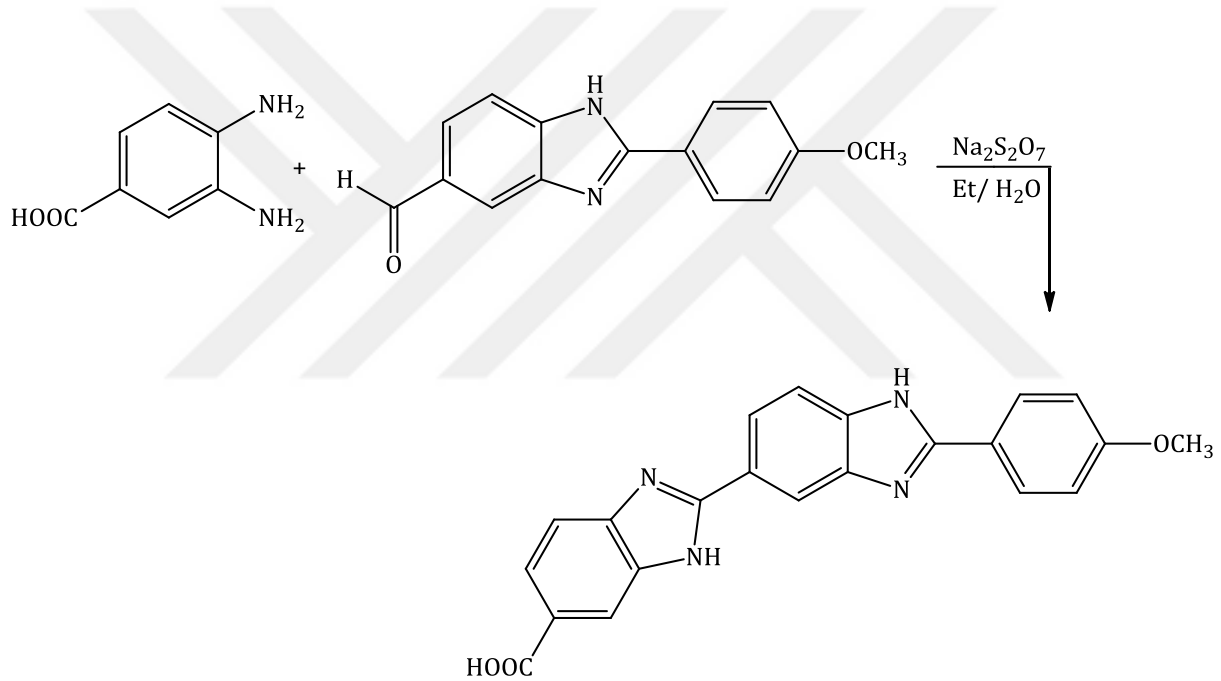
Şekil 2.8. Li ve ark.'ın bisbenzimidazol sentezi.

Wilson ve ark., [1,1'-bifenil]-3,3',4,4'-tetramin ve 4-aminobenzoik asidi, polifosforik asit içinde, 200°C'de 2 saat ısıtarak 4- [2'-fenil[6,6'-bi-1*H*-benzimidazol]-2-il]-benzenamin sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.9.) [43,53].



Şekil 2.9. Wilson ve ark.'ın bisbenzimidazol sentezi.

Emrah ve ark.'ın yaptıkları çalışmada; 3,4-diaminobenzoik asitin, sodyum piro sülfat varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit ile reaksiyonuyla “head to tail” bağlantılı bisbenzimidazol türevi bileşik (Şekil 2.10.) sentezlenmiştir.

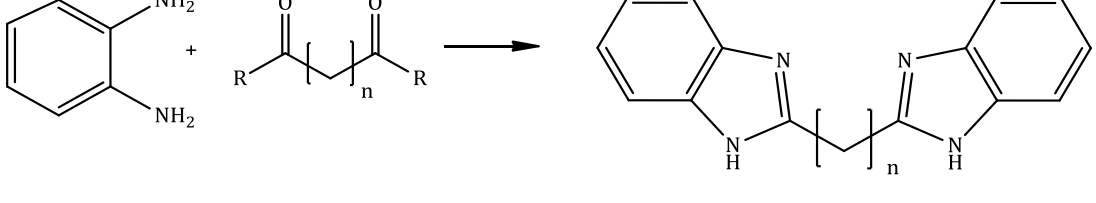


Şekil 2.10. Emrah ve ark.'ın bisbenzimidazol sentezi.

2.1.1.1.2. Alifatik Bağlayıcı Bis Yapılar

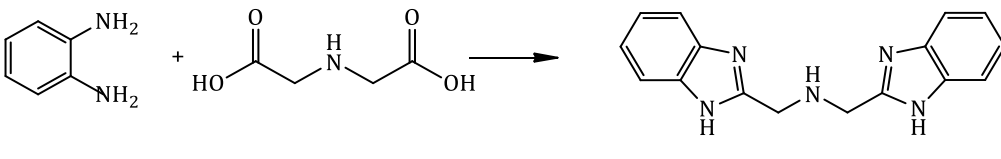
Direkt bağlanmış bis yapıların yanı sıra bunların çeşitli bağlayıcılar ile bağlanmak suretiyle sentezlendiği bis yapılar da mevcuttur. Burada, çeşitli zincir uzunlukları ve farklı ikameleri olan alkil ara zinciri kullanılmıştır. Tablo 2.2’de *o*-fenilendiaminin diasit, diester ve diamitler ile reaksiyonu sonucu bisbenzimidazol türevlerinin sentezi verilmiştir [43].

Tablo 2.2. *o*-Fenilendiaminin Diasitler, Diester ve Diamid ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

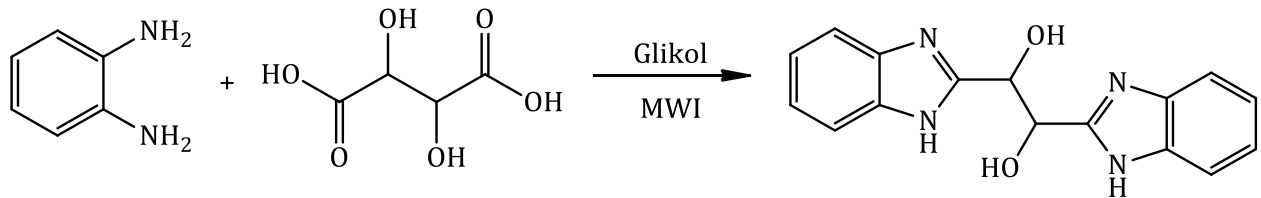
				
R	N	Tepkime Koşulları	Verim	Kaynak
-OH	2.4	R:HCl; 2.5 dk; mikrodalga	85	[43]
-OEt	1	S:6 M HCl; reflaks; 48 saat	70	[43]
-OH	4	S: H ₂ O; C:HCl; reflaks; 9 saat	70	[43]
-OH	16	C: Polifosforik asit; 4 dk; mikrodalga	95	[43]
-NH ₂	1	12 dk; mikrodalga	92	[43]
-OH	2	30 dk; 130°C	90	[43]
-OH	3	S:H ₂ O; R:HCl; 130-140°C; 14saat	69	[43]
-OH	1.3	S:4N HCl; 135°C	-	[43]
-OH	4	S: H ₂ O; C:HCl; 135°C; 13saat	93	[43]
-OH	12	C: Polifosforik asit; 2 dk; mikrodalga	90	[43]
-OH	6	C: Polifosforik asit; 2 dk; mikrodalga	-	[43]

Çeşitli araştırmacılar tarafından farklı reaksiyon koşullarında, *o*-fenilendiamin ve dikarboksilik asit türevinden bis(1*H*-benzimidazol-2-il)metil)aminler sentezlenmiştir (Tablo 2.3.)[43].

Tablo 2.3. *o*-Fenilendiaminin Dikarboksilli Asit Türeviyle Reaksiyonundan Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi.

		
Tepkime Şartları	Verim %	Kaynak
S: H ₂ O; S: (CH ₂ OH) ₂ ; C: HCl; 17 dk; MWI	75	[43]
180-190°C; R: KOH; S: H ₂ O; reflüks	-	[43]
S: (CH ₂ OH) ₂ ; reflüks; 24 saat	-	[43]
S: EtOH; reflüks; 24 saat	68	[43]
S: (CH ₂ OH) ₂ ; R: HCl reflüks; 24 saat	68	[43]

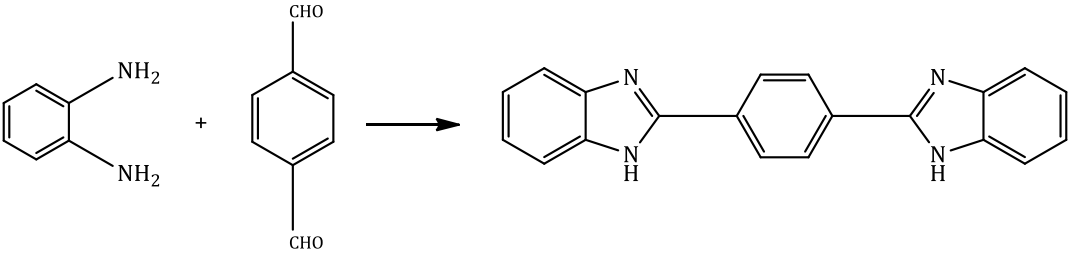
Feng ve ark., *o*-Fenilendiamin ve tartarik asitten mikrodalga ışınları altında (350W) ve glikol içinde, 1,2-di(1*H*-benzimidazol-2-il)etan-1,2-diol bileşiğini sentez etmişlerdir (Şekil 2.11.) [43,54].

**Şekil 2.11.** Feng ve ark.'ın 1,2-di(1*H*-benzimidazol-2-il)etan-1,2-diol sentezi.

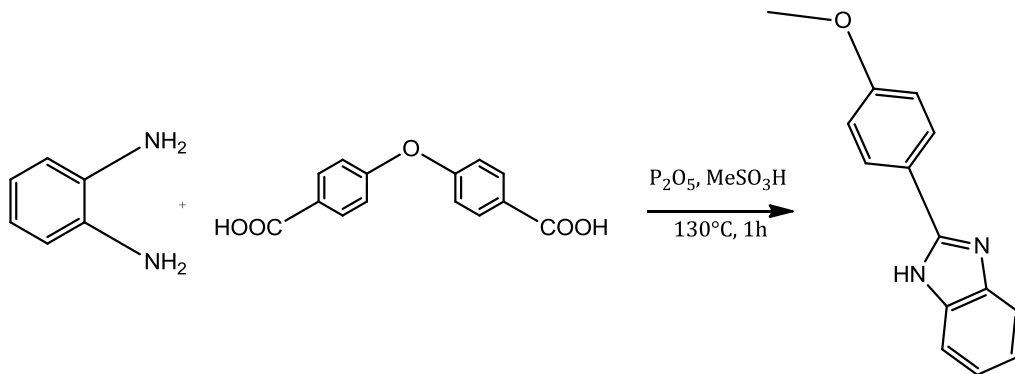
2.1.1.1.3. Aromatik Bağlayıcı Bis Yapılar

Bir grup araştırmacı, bazı aromatik bağlayıcı bisbenzimidazol bileşiklerinin telomerik G-quadruplex DNA'yı stabilize ettiğini ve telomeraz inhibisyonunu indüklediğini belirtmişlerdir [43,55]. Bu yüzden araştırmacıların aromatik bağlantılı bisbenzimidazollere ilgisi artmıştır. *o*-Fenilendiamin ve aromatik aldehytlerden bisbenzimidazol sentezi Tablo 2.4 'te verilmiştir [43].

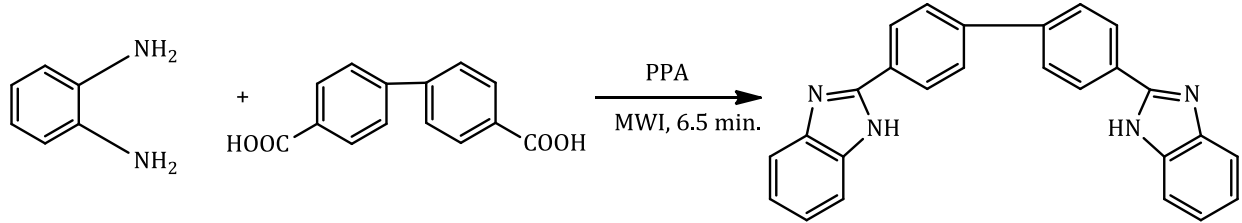
Tablo 2.4. *o*-Fenilendiaminin aromatik aldehitlerle reaksiyonundan bisbenzimidazol türevlerinin sentezi.

		
Tepkime Türü	Verim	Kaynak
R: <i>N,N'</i> -Diiyodo- <i>N,N'</i> -1,2-etandiilbis(4-toluensülfonamit); oda sıcaklığı; 45 dk	90	[43]
R: FeCl ₃ , PANI; S: Etanol; oda sıcaklığı; 20 dk	97	[43]
R: KI; S: DMF; 40 s; MWI (800 W)	88	[43]
R: DDQ; S: NMP; 60°C; 0.5- 1.5 saat	95	[43]
R: CoCl ₂ ; S: CH ₃ CN; oda sıcaklığı; 2 saat	80	[43]
R: H ₂ O ₂ , Fe(NO ₃) ₂ ; 25-30dk	95	[43]
R: PEG-400, 140°C; 3-9 saat	85	[43]
R: CAN, 30% H ₂ O ₂ ; 50°C; 20-32 dk	93	[43]
R: H ₂ O ₂ , HCl; S: CH ₃ CN; oda sıcaklığı; 75-90dk	93	[43]
R: KI; 100°C; 3saat	93	[43]

Jouanneau ve ark., *o*-fenilendiamin ve 4,4'-oksbisbenzoik asidi P₂O₅ ve metilsülfonik asit varlığında 130°C'de 1 saat süre ile ısıtarak 2,2'-(oksi-4,1-fenilen)bis-1*H*-benzimidazolü sentezlemişlerdir (Şekil 2.12.) [43,56].

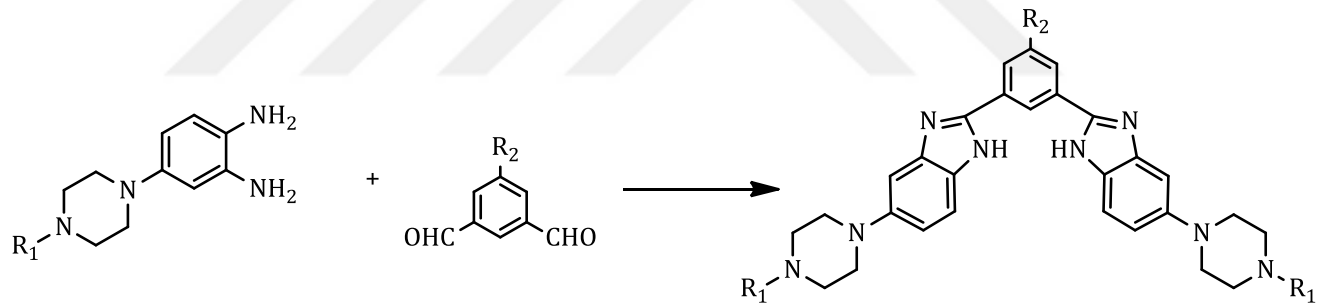
**Şekil 2.12.** *o*-Fenilendiamin ve 4,4'-oksbis-benzoik asit'ten 2,2'-(oksi-4,1-fenilen)bis-1*H*-benzimidazolü eldesi.

Yu ve ark., *o*-fenilendiamin ve [1,1'-bifenil]-4,4'-dikarboksilik asitten, polifosforik asit içinde mikrodalga ışınlamasıyla 6.5 dakikada 2,2'-[1,1'-bifenil]-4,4'-di-il bis-1*H*-benzimidazol sentezlemişlerdir (Şekil 2.13.)[43,57].



Şekil 2.13. Yu ve ark.'ın 2,2'-[1,1'-bifenil]-4,4'-di-il-bis-1*H*-benzimidazol sentezi.

Literatürlerde piperazin ikame edilmiş bisbenzimidazollerin de varlığı bilinmektedir. Araştırmacılar (4-ikameli-1-piperazinil)-1,2-benzendiamin ve 1,3-benzendikarboksaldehitlerin sodyum metabisülfid varlığında etanol içinde geri akış koşullarında 7-8 saatte %60-62 saflıkta 4,4'-[(5-süstitüe-1,3-fenilen)bis(1*H*-benzimidazol-2,6-diil)bis-1-piperazinleri elde etmişlerdir (Şekil 2.14.)[43,58].

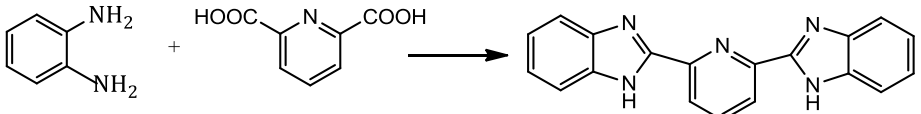


Şekil 2.14. Jain ve ark.'ın piperazin ikame edilmiş bisbenzimidazol sentezi.

2.1.1.1.4. Heteroaromatik Bağlayıcı Bis Yapılar

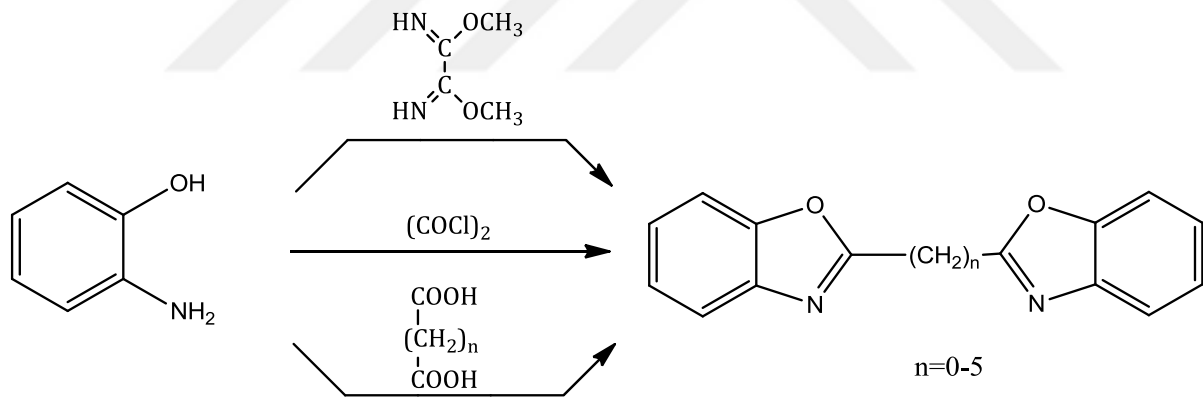
Heteroaromatik bağlayıcı olarak piridin bağlanmış bileşiklerin güçlü antimikrobiyal etkiye sahip oldukları bilinmektedir [43,59]. *o*-Fenilendiamin ile piridin-2,6-dikarboksilik asit varlığında 2,6-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)piridin sentezi ve farklı koşullarda elde edilen ürünlerin verimleri Tablo 2.5 'te verilmiştir.

Tablo 2.5. 2, *o*-Fenilendiamin ve piridin-2,6-dikarboksilik asit varlığında bisbenzimidazol sentezi

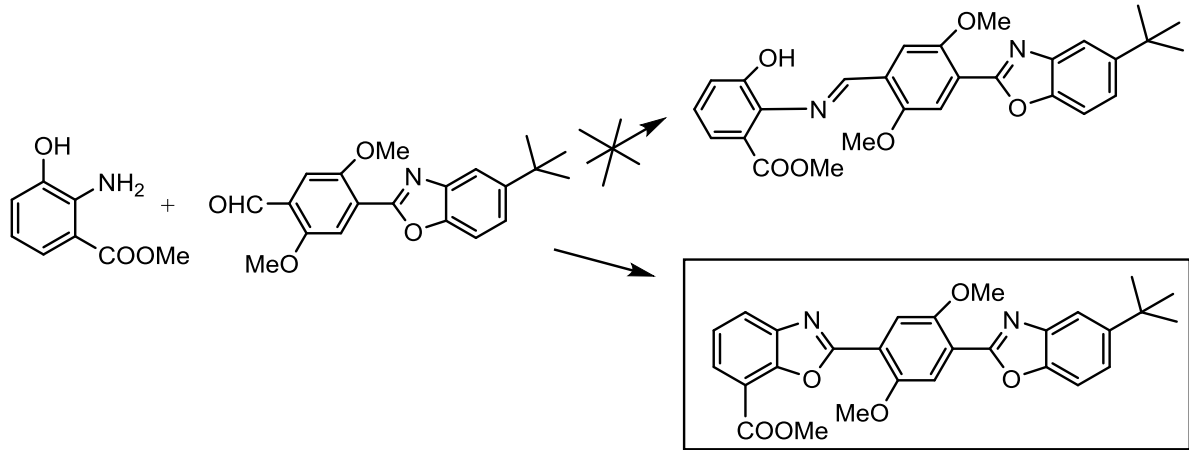
		
Reaksiyon Koşulları	Verim %	Kaynak
R: H ₃ PO ₄ ; S: H ₂ O; 230°C; 4s	55	[43]
R: H ₃ PO ₄ ; ; 230°C; 4s	53	[43]
R: PPA; 230°C; 4s	52	[43]
R: H ₃ PO ₄ ; 230°C; 6 dk; MWI (450 W)	-	[43]

2.1.1.2. Bisbenzoksazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Weidinger ve Kranz (1964), *o*-aminofenolün okzaldiimidazolidimetil esteriyile kondensasyonu ile, Hünig ve ark. (1972) *o*-aminofenolü, okzalilklorür ile reaksiyona sokarak, Çakır ve ark. (1989) ise *o*-aminofenolü PPA varlığında dikarboksilliasitlerle muamele ederek bisbenzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Şekil 2.15).

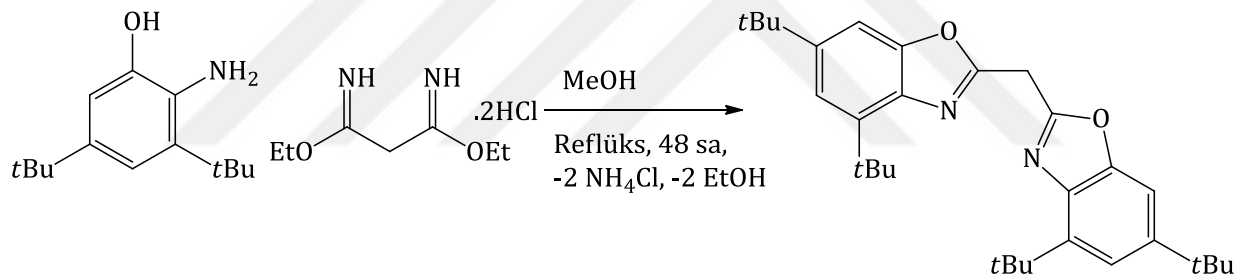
**Şekil 2.15.** Bisbenzoksazol eldesi.

Wang ve Pang halka kapama reaksiyonu ile bisbenzoksazol türevi bileşiğin sentez edilmesini 2013 yılında yaptıkları bir çalışma ile göstermişlerdir (Şekil 2.16.).



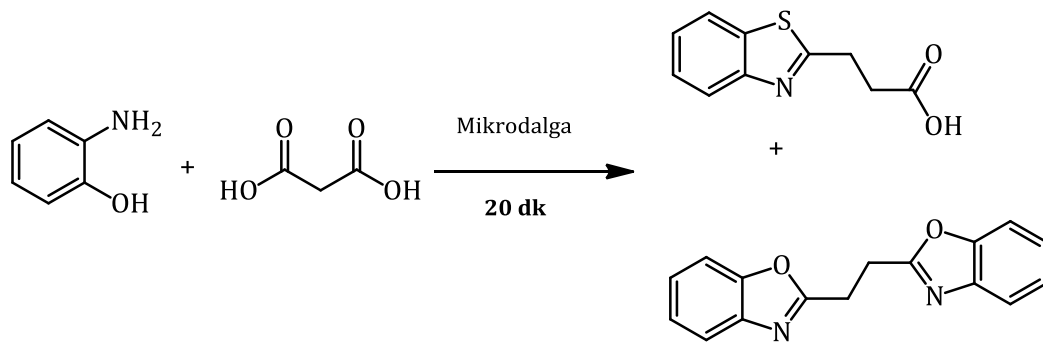
Şekil 2.16. Wang ve Pang'ın halka kapama reaksiyonu.

Koehne ve ark., 2017 yılında Almanya'da yaptıkları bir çalışmada 3,5-di-tert-butil-2-amino-fenolden hareketle etil-bisimidat HCl ve metanollü ortamda gerçekleştirilen reaksiyonla düşük verimle de olsa bis(4,6-tert-butilbenzoksazol-2-il)metan bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.17.)[60].



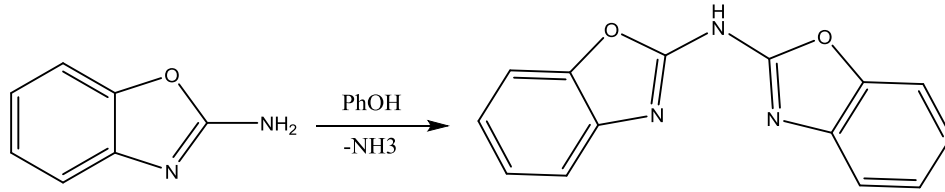
Şekil 2.17. Koehne ve ark.'ın bis(4,6-tert-butilbenzoksazol-2-il)metan bileşiğini sentezi.

Literatürlerde yer alan sentez yöntemlerinden biri de Şekil 2.18 'de gösterilmiştir [61].



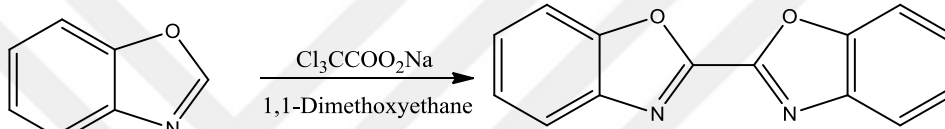
Şekil 2.18. 2-aminofenol ve melonik asitten mikrodalga yöntemiyle bisbenzoksazol eldesi.

Yine literatürlerde benzo[d]oksazol-2-amin'den hareketle fenollü ortamda uygun Skoşullarda bisbenzo[d]oksazol-2-ilamin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.19.)[62].



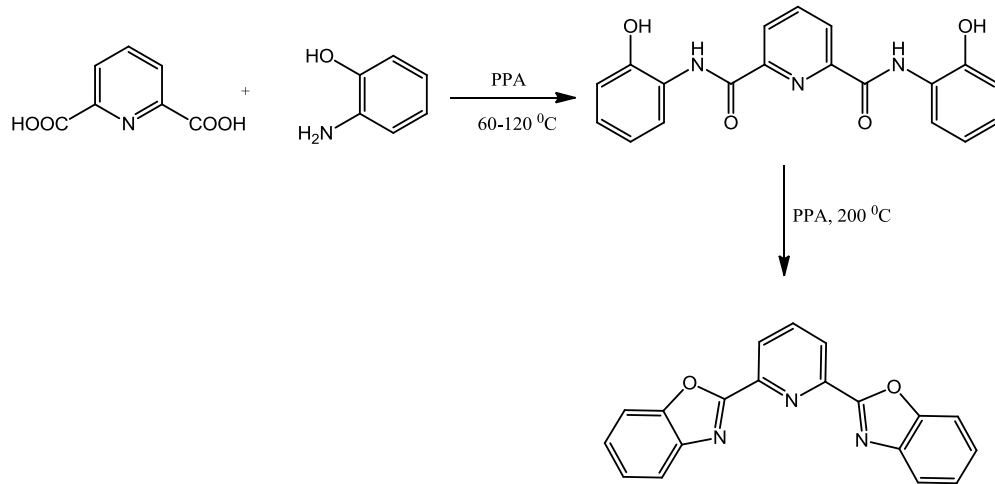
Şekil 2.19. Bisbenzo[d]oksazol-2-ilamin sentezi.

Benzo[d]oksazolden sodyumtrikloroasetat ve 1,1-dimetoksietanlı ortamda 2,2'-bisbenzo[d]oksazol eldesi de literatürlerde kayıtlıdır (Şekil 2.20.)[63].

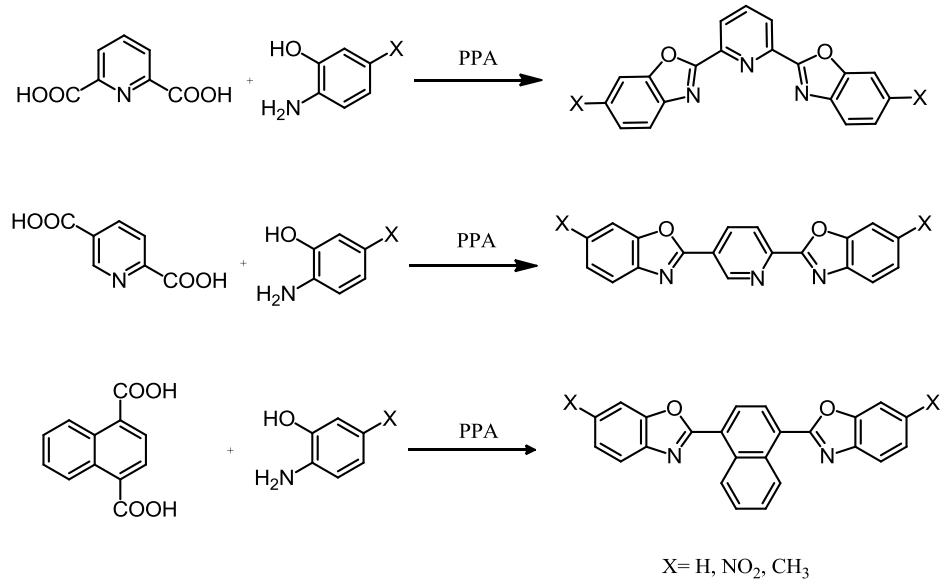


Şekil 2.20. 2,2'-bisbenzo[d]oksazol eldesi.

Literatürlerde yer alan başka bir sentez yöntemi ise piridin-2,6-dikarboksilik asit ile 2-aminofenolden PPA varlığında 2,6-bisbenzo[d]oksazol-2-ilpiridin bileşiğinin sentez yöntemidir (Şekil 2.21.). Aynı sentez yöntemi Şekil 2.22 'deki reaksiyonlarda da kullanılmıştır [64].



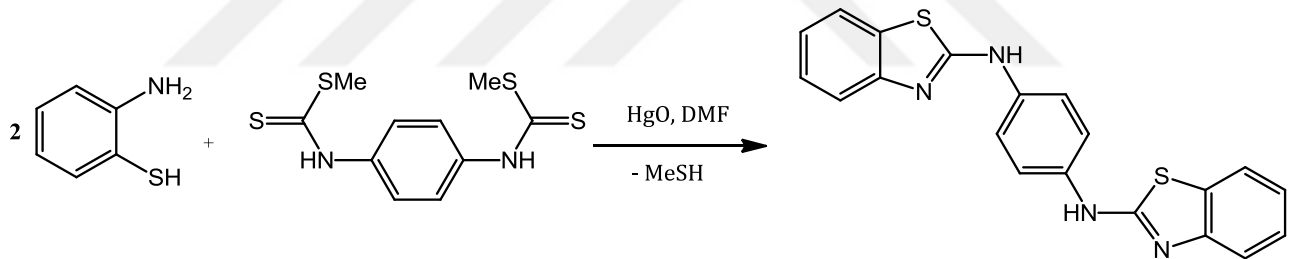
Şekil 2.21. Piridin-2,6-dikarboksilik asit ile 2-aminofenolden PPA'lı ortamda 2,6-bisbenzo[d]oksazol-2-ilpiridin sentezi.



Şekil 2.22. Farklı ara bağlantılı bisbenzoksazol türevlerinin sentezi.

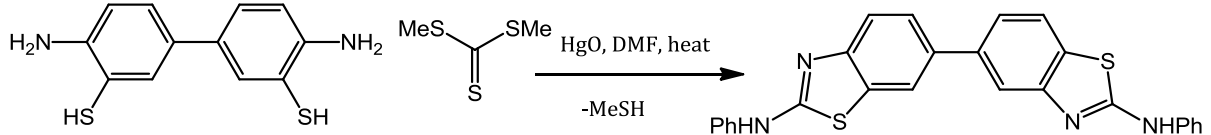
2.1.1.3. Bisbenzotiyazollerin genel sentez yöntemleri

Garin ve arkadaşları 2 mol 2-aminobenzenetiyol ile dimetil-1,4-fenilendikarbamoditiyoatı kullanarak bisbenzotiyazol-2-il-1,4-fenilendiamin elde etmişlerdir [65].



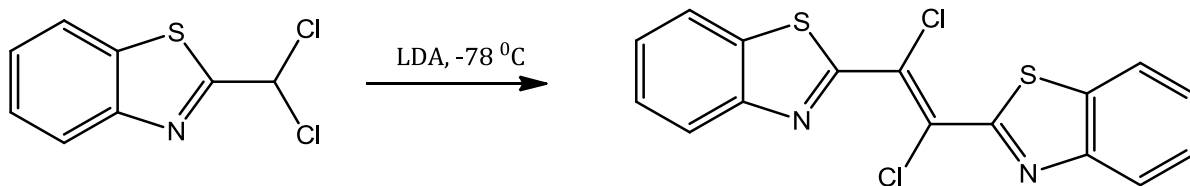
Şekil 2.23. Garin ve ark.'ın bisbenzotiyazol-2-il-1,4-fenilendiamin eldesi.

Garin ve ark., 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada da 4,4'-diamino-[1,1'-bifenil]-3,3'-ditiyol ile dimetilkarbonotritiyooattan uygun koşullarda %60 verimle 2,2'-dianilino-6,6'-bisbenzotiyazol elde etmişlerdir (Şekil 2.24.)[66].



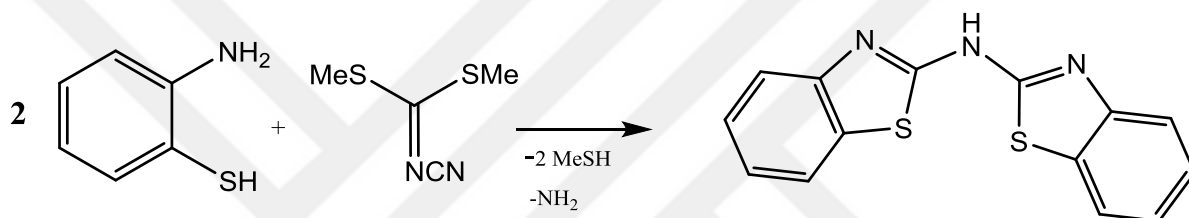
Şekil 2.24. Garin ve ark.'ın 2,2'-dianilino-6,6'-bisbenzotiyazol eldesi.

2-diklorometilbenzotiyazol ile lityumdiisopropilamit (LDA) uygun koşullarda %60 verimle 1,2-bisbenzotiyazol-2-il-1,2-dikloroeten bileşiğini vermişlerdir (Şekil 2.25.)[67].



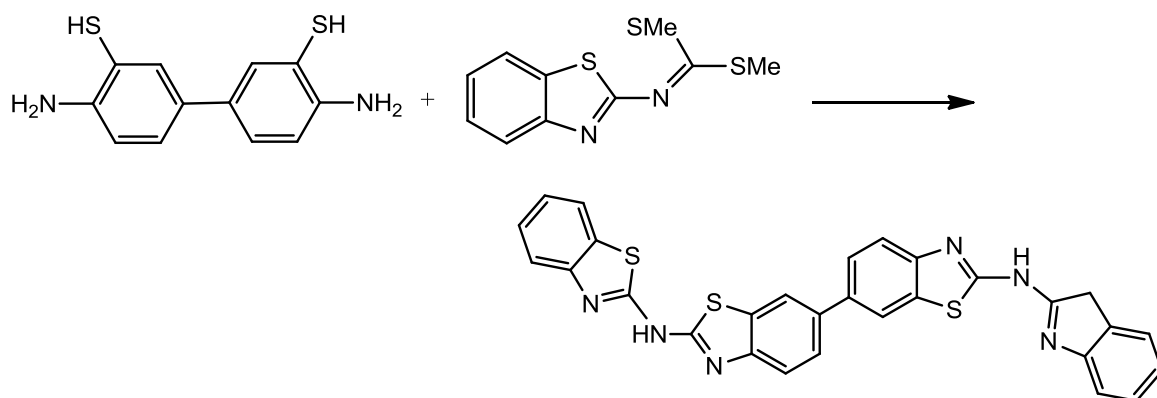
Şekil 2.25. 2-bis(benzotiyazol-2-il)-1,2-dikloroeten bileşiğinin eldesi.

2-aminobenzenetiyoil ve dimetilsiyanonokarbonimidoditiyoat, etanol içinde geri akış koşullarında tutulduğunda, %80 verimle 2,2'-iminobisbenzotiyazol elde edilmiştir. Bu reaksiyondaki ara madde benzotiyazol-2-il-siyanamittir (Şekil 2.26)[68].



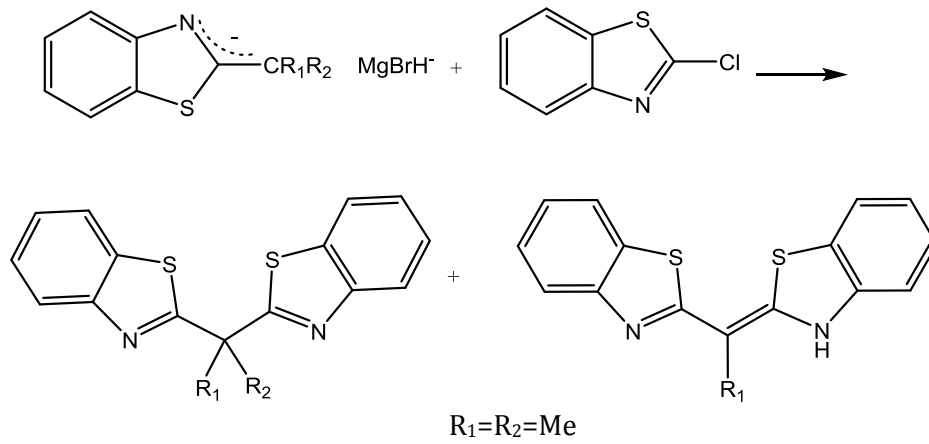
Şekil 2.26. 2,2'-iminobisbenzotiyazol eldesi.

4,4'-diamino-3,3'-disülfanilbifenil ile dimetilbenzo[d]tiyazol-2-ilkarbonimidoditiyoat reaksiyona girdiklerinde %90 verimle 2,2'-bisbenzotiyazol-2-ilamino-6,6'-bisbenzotiyazol elde edilmektedir (Şekil 2.27.)[65].



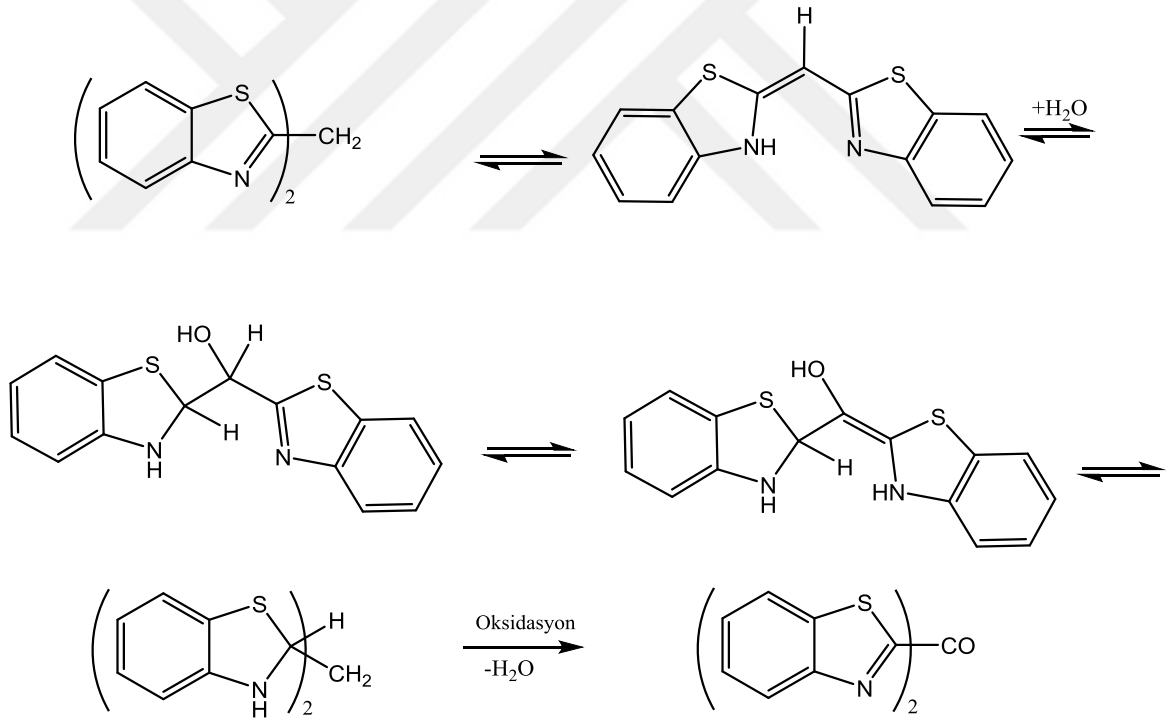
Şekil 2.27. 2,2'-bisbenzotiyazol-2-ilamino-6,6'-bisbenzotiyazol bileşiğinin eldesi.

2-alkilbenzotiyazol ve bütilmagnezyumbromit ile oluşturduğu magnezyum tuzunun, 2-klorobenzotiyazol ile reaksiyonundan karışım halinde 2,2'-bisbenzotiyazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.28.)[69].



Şekil 2.28. Karışım halinde elde edilen bisbenzotiyazol türevleri.

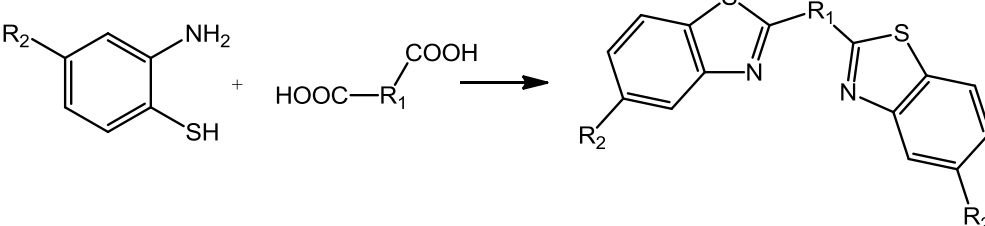
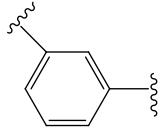
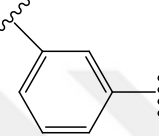
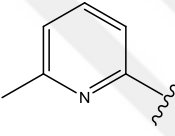
Forlani ve ark., 2003 yılında karbonil grubunu ara zincir olarak içeren yeni bir grup bisbenzotiyazol bileşiğin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.29.)[70].



Şekil 2.29. Forlani ve ark.'ın bisbenzotiyazol sentezi.

Bisbenzotiyazol sentezinde kullanılan yöntemlerden biri de Tablo 2.6 'da verilmiştir [71-73].

Tablo 2.6. Bisbenzotiyazol sentez yöntemi.

				
R ₁	R ₂	Verim %	°C	Kaynak
	H	84	201	[71]
	NH ₂	100	290-292	[72]
	H	66	>220	[73]

2.2. Antifungal Aktiviteye Sahip Bileşiklerin Geliştirilmesi

Mantarların hastalık etkeni olarak tanınması bakterilerden önceye dayanır ve antifungal kemoterapi antibakteriyel kemoterapiden önce başlamıştır. Bununla beraber etkili antifungal ilaçların geliştirilmesi oldukça yavaş olmuştur. 17. Yüzyılda bir oral *Candida albicans* enfeksiyonu belirtisi olan pamukçuk öldürücü bir hastalık olarak kaydedilmiştir [74]. 19. Yüzyılda Bassi de Lodi tarafından Muscardine yani ipek böceklerinin hastalık etkeninin bir mantar olduğu bildirilmiştir. Bassi, ipekböceği hastalığının etiyolojisi ile ilgili çalışmalarıyla parazit enfeksiyonu kavramının kurucusu kabul edilmiştir [75]. Böylece bilimsel olarak hastalık etkeni kabul edilen ilk organizma bir mantardır. Sporotrikozun potasyum iyodür ile 1903'te tedavisi, antifungal tedavinin ilk kayıtları arasındadır [76]. Bunlara karşın ilk önemli antifungal ilaç nistatinin bulunuşu 1949 yılında olmuştur. Griseofulvin ilk kez 1939'da izole edilmiştir ancak antifungal aktivitesinin bulunuşu 1958 yılındadır. Azol antifungal ilaçlar 1969'a kadar klinik olarak kullanıma girememişlerdir (Tablo 2.7.)[75].

Tablo 2.7. Antifungal ilaç sınıfında yer alan bileşiklerin keşfi.

	Polipeptitler	Polienler	Azoller	Pirimidinler	Ekinokandinler	Allilaminler
1950'ler	Griseofulvin	Amfoterisin B Nistatin	Klormidazol			
1960'lar			Topikal imidazoller	Flusitozin		
1970'ler			Sistemik imidazoller		Cilofungin	
1980'ler			Sistemik triazoller			Naftifin Terbinafin
1990'lar					Geniş spektrumlu ekinokandinler	

Yakın yıllara kadar mantarların neden olduğu enfeksiyonlara gereken önem verilmemiştir. Bu nedenle geçmişteki insidanslarını ve bu alandaki uygulamaları kayıtlarda bulmak zordur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar; kanser kemoterapisi, AIDS, organ transplantasyonu ve uzun süren antimikrobiyal tedavi sonucu immün sistemi baskılanmış hastaların sayısındaki artışa paralel olarak fırsatçı mantar enfeksiyonlarının ve etkeni mantar olan hastane enfeksiyonlarının önemli ölçüde arttığını ve direnç gelişiminden dolayı tedavisinin gittikçe güçleştiğini göstermektedir. Buna karşın tedavide kullanılabilecek antifungallerin sayısı aynı hızda artmamaktadır. Çünkü mantarlar ökaryottur, yani biyokimyasal açıdan insan hücrelerine benzerler. Söz gelimi bakterilerle meydana gelen enfeksiyonlarda ökaryot bir konak, prokaryot bir parazit ile infekte olduğundan bu fark tedavide bakterilere etkili birçok antibiyotiğin kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Oysa fungal enfeksiyonlarda ökaryot bir canlı (mantar), yine ökaryot bir konağa saldırdığından tedavi edici maddelerin üretimi, biyokimya ve fizyoloji farklılıklarına bağlı olarak sınırlı kalmaktadır [75].

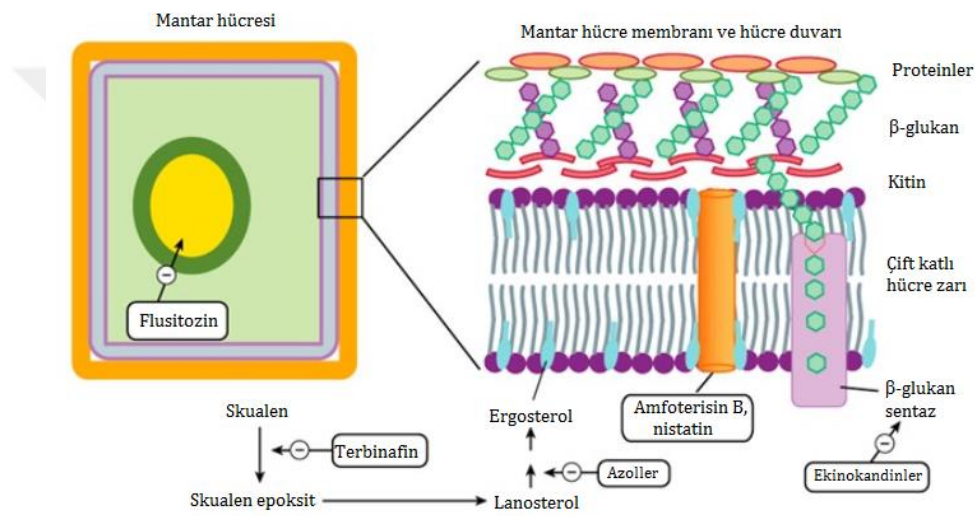
Amfoterisin B, uzun yıllar sistemik kullanım için etkili tek antifungal ilaç olmuştur. Çok ciddi enfeksiyonlarda oldukça etkili olmakla birlikte, oldukça da toksiktir. Sonrasında, azol grubu ilaçların piyasaya girişiyle mantar hastalığının farmakoterapisi daha hedefe yönelik ve nispeten toksik olmayan ilaçlarla yeni bir boyut kazanmıştır. Azol grubu antifungaller daha da geliştirilmiş ve klinik kullanımda geniş bir yer edinmiştir. Yeni azol geliştirme devrinin sonlarına gelmesine rağmen, bu sınıftaki bileşiklerin kullanımı etki spektrumlarının geniş olması, oral biyoyararlanımlarının iyi olması ve toksisitelerinin düşük olması nedeniyle halen büyük bir yer tutmaktadır.

Antifungal tedavide diğer bir gelişmeyi amfoterisin B'nin daha az toksik olan lipid formülasyonları oluşturmuştur. Hazırlanan formülasyonlarda, orijinal deoksikolat formülasyonuna nazaran böbrek toksisitesinin belirgin oranda azalmış olduğu gözlenmesine rağmen yüksek derişimde kullanıldığında bile terapötik açıdan daha etkili bulunmamıştır. En

son geliştirilen antifungal ilaç sınıfı olan ekinokandinler, oral biyoyararlanımının az oluşu nedeniyle parenteral kullanılır ve dar bir etki spektrumuna sahiptirler [77,78].

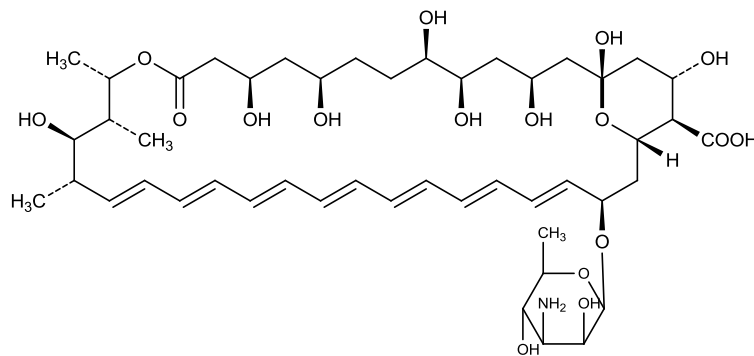
2.3. Antifungal Aktiviteli Bileşikler

Antifungal etki gösteren ilaçların birçoğunun hedef bölgeleri ve beraberinde etki mekanizmaları Şekil 2.30'da gösterilmiştir. Flusitozin ve griseofulvin hariç mevcut tüm antifungaller mantar hücre membranını veya hücre duvarını hedeflerler. Flusitozin mantarda RNA ve DNA sentezini inhibe eder. Griseofulvin ise mantarda mikrotübüllere bağlanmak suretiyle mitoz bölünmeyi engeller [77].



Şekil 2.30. Antifungal ilaçların Hedefleri.

Amfoterisin B:



Şekil 2.31. Amfoterisin B'nin kimyasal yapısı.

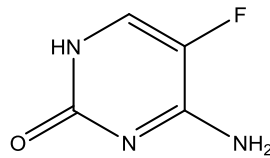
1956 yılında *Streptomyces nodosus*'tan izole edilmiştir. Polien makrolid yapıda kompleks doğal bir antibiyotiktir. Birden fazla çifte bağa (heptaen) ve büyük bir lakton halkasına sahiptir. Suda çözünmez. Amfoterisin, duyarlı mantar türlerinin membranlarındaki sterol kısmına

bağlanarak membran permeabilitesini ve transport fonksiyonlarını değiştirir. Hücre içi bütünlüğün bozulmasına neden olur. Funguslara spesifitesi, membrandaki sterolün kolesterolden ziyade ergosterol oluşu ve ilacın ergosterole olan afinitesine bağlıdır. Fungusit ve fungustatik etkiye sahiptir. Sistemik ve lokal kandidiyazis tedavisinde kullanılır ve cilt dışı sporotrikoziste en tercih edilen ilaçtır. Kriptokokozis, aspergillozis, histoplazmozis, mukormikozis, koksidioidomikozis, blastomikozis ve hayatı tehdit eden sistemik mikoz tedavilerinde önemlidir. Penisiline dirençli aktinomikozise etkilidir. Mantar enfeksiyonlarından başka Leishmania enfeksiyonu tedavisinde de kullanılır. Ayrıca cilt ve mukozanın yüzeysel mantar enfeksiyonlarında da harici kullanımı vardır [79].

Barsaktan absorbe edilmez, oral kullanımı yoktur. Suda çözünmediği için enjeksiyonluk preparatı sodyum deoksikolat tuzu şeklinde hazırlanır ve parenteral formu yavaş iv infüzyonla verilir. Tedaviye düşük dozla başlanır, bu dönemde ateş ve rigor gibi yan etkiler görülür. Karaciğerde metabolize olmak suretiyle elimine edilir. En toksik antibiyotiklerden biridir, en ciddi yan etkisi nefrotoksitedir. Sonradan amfoterisin B'nin lipozomlar içine konulmuş preparatları (Ambisome) yapılmıştır ve bu form böbreklerde daha düşük derişimlerde toplandığından daha az nefrotoksiktir. Plazmada proteinlere bağlanır, kan beyin engelini geçemez. Bu yüzden fungal menenjitte intratekal enjeksiyon yapılmalıdır [80,81].

Flusitozin (5-Florositozin):

Sentetik florlu bir pirimidin antimetabolitidir. Duyarlı mantarlar flusitozini 5-florourasile sonrasında 5-florouridilik asite dönüştürür. Bu son metabolit kısmen RNA molekülü sentezine katılıp onun yapı ve fonksiyonunu bozarak, kısmen de 5-florodeoksiridilik aside dönüşerek timidilat sentezini ve sonuçta DNA sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Sonuçta hem nükleik asit, hem de protein sentezi engellenmiş olur. Fungustatik etkilidir. Bazı mantarlar bu ilaca doğal olarak dirençliken bazıları da hızla direnç oluştururlar. Bu nedenle florositozin tedavide tek başına kullanılmaz. Sıklıkla amfoterisin B ile birlikte kullanılır. Amfoterisin B hücre permeabilitesini artırır ve flusitozinin hücre içine girişini kolaylaştırır. Böylece sinerjistik etki oluştururlar. Bu şekilde *Cryptococcus neoformans* ve *Candida albicans*'a bağlı sistemik mikoz ve menenjitte etkilidirler. İtrakonazol ile birlikte kullanımında ise kromblastomikoziste en tercih edilen tedavidir [79,80].



Şekil 2.32. Flusitozin'in kimyasal formülü.

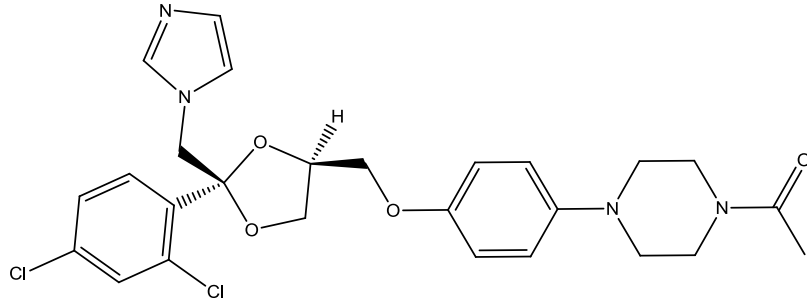
Oral alındığında absorpsiyonu iyidir. Tüm vücut sıvılarına dağılır ve beyin omurilik sıvısına yüksek konsantrasyonda geçer. Absorbe edilen miktarın %85'i değişmeden böbreklerden atılır. Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. En önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur. Nötropeni, lökopeni ve trombositopeni yapar. Geçici karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Bulantı, kusma, diyare gibi yan etkilerinin yanında şiddetli enterokolit de görülebilir. İstenmeyen etkilerinin bir kısmı ilacın barsak bakterilerince metabolize edilmesi sonucu oluşan 5- florourasile bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [79,80].

Ketokonazol:

İmidazol ve triazol türevi antifungallere “azoller” denir. Azol türevi ilaçların ilk üyesi ketokonazoldür. Mantar hücre membranındaki başlıca sterol olan lanosterolün ergosterole demetilasyonunu bir sitokrom P450 enzimi olan 14 α -demetilazı inhibe etmek suretiyle engellerler. Mantar hücreleri azollere maruz kaldığında biriken 14 α -metilsteroller membran fosfolipitlerinin açıl zincirlerinin normal düzenini ve membrana bağlı belirli enzimlerin fonksiyonlarını bozarlar ve böylece mantar hücrelerinin büyümesi engellenir. Ancak ketokonazolün hedefini seçiciliği, grubun sonradan geliştirilen üyelerine göre daha düşüktür. Fungal ergosterol sentezini bloke ederken insanda gonadal ve adrenal steroid sentezini de inhibe eder, testosteron ve kortizol üretimini azaltır. Ayrıca ketokonazol sitokrom P450 bağımlı ilaç metabolizması yolağındaki enzimleri de inhibe eder. Bu enzimlerle metabolize olan ilaçların (Varfarin, siklosporin, fenitoin, tolbutamid vs.) serum konsantrasyonlarını ve dolayısıyla toksik etkilerini artırır. Rifampin gibi sitokrom P450 enzimlerini indükleyen ilaçlar, ketokonazol ve diğer azollerin yarılanma ömrünü kısaltır [79,80].

Ketokonazol, *Candida* türlerine, *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ve dermatofitlerin çoğuna karşı etkiliyken *Aspergillus*'a karşı etkisizdir. Ciltteki Leishmania tedavisinde de kullanılır [81].

Ketokonazol sadece oral yolla uygulanır. Mide-barsak kanalından çabuk absorbe olur. Yemek sırasında alındığında mide asiditesinin artmasına bağlı olarak absorpsiyonu artar. Bu yüzden antasitler, H₂ reseptör blokerleri ve PPI gibi asit sekresyonunu bozan ilaçlar emilimini etkiler. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. BOS hariç diğer dokulara geçişi vardır. Akciğerler, kemik, cilt ve yumuşak dokudaki histoplazma enfeksiyonlarında etkilidir. Esas olarak karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir, az bir kısmı değişmeden safra ile atılır [80].



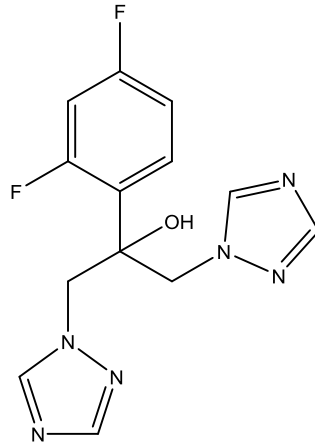
Şekil 2.33. Ketokonazol'ün kimyasal yapısı.

En sık görülen yan etkiler; cilt döküntüsü, kaşıntı gibi belirtiler gösteren alerjiler ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Ketokonazolün ciddi yan etkileri arasında steroid sentezini baskılaması sonucu oluşan libido azalması, jinekomasti, impotens ve adet düzensizlikleri gibi endokrin yan etkileri bulunmaktadır. Ayrıca nadiren de olsa hepatit gelişebilir ve bu durumda tedavi hemen kesilmelidir. Hayvanlarda teratojeniktir. Hamilelerde ve emzirenlerde kullanılmamalıdır [79-81].

Flukonazol:

Florlanmış bis-triazol türevidir. Ketokonazol ile aynı etki mekanizmasına sahip olup mantar hücre zarındaki ergosterol sentezini engeller. Antifungal etki spektrumu ketokonazole benzer ama ondan daha az toksiktir. Ketokonazolün endokrin sistem üzerindeki istenmeyen etkilerine sahip değildir. Ayrıca BOS'a yüksek konsantrasyonlarda geçebilir. Bu yüzden bazı fungal menenjit olgularında tercih edilebilir. *Candida neoformans*, kandidemi ve koksidioidomikozis tedavisinde tercih edilen ilk ilaçtır. Mukokütanöz kandidiyazisin tüm formlarına karşı etkilidir ancak bazı HIV hastalarında direnç geliştiği saptanmıştır. Kriptokokozis, histoplazmozis, blastomikozis, sporotrikoz ve saçkırande etkilidir. Aspergilloziste etkili değildir [79,80].

Oral ve parenteral olarak kullanılabilir. Mide-barsak kanalından tama yakın absorbe edilir. Mide asiditesinden etkilenmez. Plazma proteinlerine düşük derecede bağlanır. SSS ve dokulara kolayca dağılır. Düşük oranda metabolize edilir. Böbrekler yoluyla atılır. Oral alındığında ilacın %80'i idrarla değişmeden atıldığından idrar yollarında güçlü antifungal etki gösterir. Böbrek fonksiyonları bozuk olduğunda doz azaltılmalıdır. En önemli yan etkileri gastrointestinal bozuklardır. Cilt döküntüleri gibi alerjik reaksiyonlar görülebilir. Alopesi yapabilir. Hepatotoksik etki potansiyeli ketokonazolden düşüktür. Sitokrom P450 sistemini inhibe etmediğinden steroid hormonların sentezini bozmaz. Ancak fenitoin, varfarin, siklosporin, tolbutamid, zidovudin ve sülfonilüreleri metabolize eden sitokrom P450 enzimlerini inhibe ettiğinden bu ilaçların plazma düzeylerini artırır. Gebelerde kullanılmamalıdır [79,80].



Şekil 2.34. Flukonazol'un kimyasal formülü.

İtrakonazol:

İtrakonazol, azol grubu antifungallerin yeni sayılabilecek üyelerindendir. Flukonazol gibi sentetik bir triazoldür. Etki mekanizması diğer azollerle aynıdır. Ketokonazolden daha geniş spektruma ve daha az istenmeyen etkiye sahip oluşuyla çoğu kullanımda ketokonazolün yerini almıştır. Blastomikoz, aspergilloz, sporotrikoz, parakoksidiodomikoz ve histoplazmoz tedavisinde ilk tercihtir. Ketokonazolden farklı olarak, AIDS'e bağlı histoplazmozda etkindir [80].

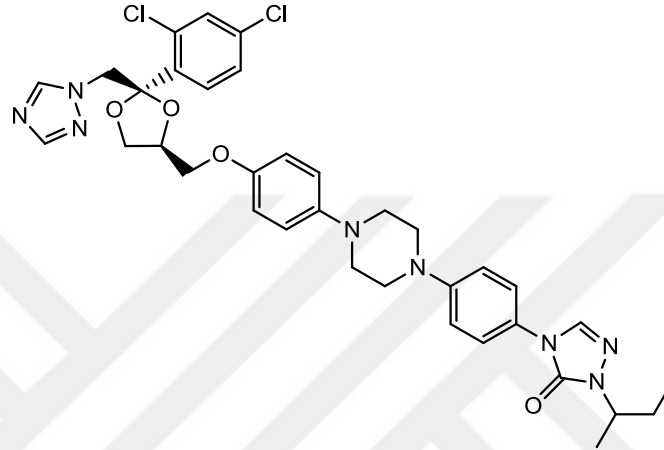
Oral yoldan alındığında emilimi iyidir, asidik ortamda çözünürlüğü artar ve dolayısıyla besinler absorpsiyonunu artırır. Plazma proteinlerine %90'dan fazlası bağlanır. Birçok dokuya dağılımı iyidir ancak SSS'ye yeterli miktarda geçemez. Karaciğerde yoğun şekilde metabolize edilir ama ketokonazol gibi androjen sentezine engel olmaz. Ciddi karaciğer hastalığı durumunda itrakonazolün plazma konsantrasyonu artar. Yarılanma ömrü oldukça uzundur (30-40 saat). Böbreklerden çok az miktarda atılır, böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek duyulmaz. Ancak itrakonazolün intravenöz formülasyonunda bulunan hidroksipropil- β -siklodekstrinin %80-90'ı idrarla atılır ve bu maddenin toksisite sorunu yüzünden kreatinin klerensi 30mL/dk'nın altında olan hastalarda kontrendikedir [78-80].

İtrakonazol, plazmada aktif metaboliti hidroksiitrakonazol ile yaklaşık olarak eşit derişimde bulunur. İtrakonazol ve hidroksiitrakonazolün kararlı plazma düzeyine bir hafta gibi kısa sürelerde ulaşamaz, bu yüzden derin mikozların tedavisinde yükleme dozu yapılması önerilir [78].

İtrakonazol tedavisinin istenmeyen etkileri arasında bulantı, kusma, karın ağrısı ve baş ağrısı sayılabilir. Nadiren hepatit, hipokalemi, hipertansiyon, ödem ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda alerjik deri reaksiyonları (Stevens-Johnson sendromu dahil) görülebilir. Hepatotoksisite belirtileri görülürse ilaç kesilmelidir. İtrakonazol, ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda konjestif kalp yetmezliğine neden olabilen doza bağlı

inotropik etkiye neden olur. Çoğu istenmeyen etki, dozun azaltılması ile ortadan kalkmaktadır. İlaç etkileşimi olmadığında itraconazol günlük 200 mg kullanımda iyi tolere edilir. Günlük 400 mg ve üzeri dozlarda uzun süreli kullanımı önerilmez [78].

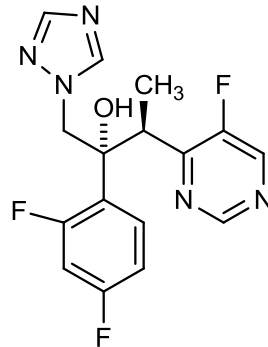
Sitokrom P450 enzimlerini indükleyen ilaçlar ile gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar, itraconazol etkinliğini azaltırlar. İtraconazol, substratı olduğu sitokrom P450 enzimi CYP3A4'ün aynı zamanda güçlü bir inhibitörü de olduğundan bu enzimle metabolize edilen antikoagülanlar, statinler ve kinidin gibi ilaçların metabolizmasını inhibe edip plazma derişimlerini yükseltir [78-80].



Şekil 2.35. İtraconazol'un kimyasal yapısı.

Vorikonazol:

Vorikonazol, 2. kuşak triazollerin ilkidir. FDA tarafından 2002 yılında onay almıştır. Yapısal olarak flukonazole benzer, ancak *in vitro* etkisi artırılmış ve spektrumu genişletilmiştir. Etki mekanizması kendinden önceki azollerle aynıdır [78,82].



Şekil 2.36. Vorikonazol'un kimyasal yapısı.

Vorikonazol, invazif aspergillozun tedavisinde ilk seçenek olmuştur [83]. *Scedosporium apiospermum* ile *Fusarium* türlerine bağlı ciddi enfeksiyonların tedavisinde etkilidir.

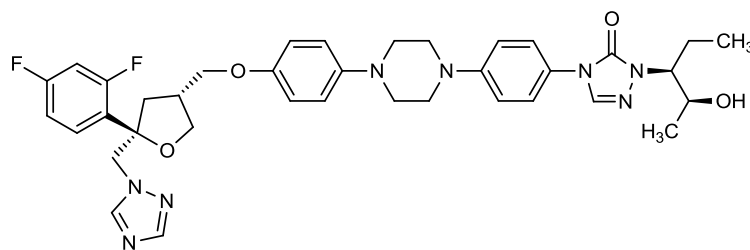
Vorikonazol özofageal kandidiyazis tedavisinde flukonazolle karşılaştırılmış ve bu tedavide kullanılmak üzere onaylanmıştır [84].

Vorikonazol ağızdan alındığında iyi emilir. Gastrik asit emilim için gerekli değildir. SSS de dahil tüm dokulara dağılır. Karaciğerde metabolize edilir. Yapılan bir çalışmada idrar ve feçeste değişmeden kalan vorikonazol miktarı %2 olarak saptanmıştır, verilen vorikonazol dozunun büyük çoğunluğu (%98) metabolitleri halinde olmak üzere 48 saat içerisinde atılır. Oral veya iv verilen vorikonazolün yaklaşık %80'i böbrek yolu ile itrah edilir. Geriye kalan yaklaşık %20'lik kısım ise feçesle atılır [85]. İlacın atılımı azotemi ve hemodiyaliz durumlarından etkilenmez ancak vorikonazolün intravenöz preparatı sülfobutil eter β -siklodekstrin (SBECD) içerir ve bu bileşik tamamen böbreklerden atılır. SBECD'nin ciddi birikimi, kreatinin klerensi 50 mL/dk ve altında olduğunda ortaya çıkar ve toksisite görülür. Bu nedenle azotemik hastalarda oral vorikonazol tercih edilmelidir [78]. Karaciğerde yoğun şekilde metabolize edildiğinden kronik karaciğer hastalığı olanlarda vorikonazolün dozunun azaltılması önerilir. Sirozlu hastalarda (Child-Pugh sınıfı C olanlar) kullanımı kontrendikedir. Vorikonazol çoğunlukla CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Bu 3 enzimin inhibitörleri ve indükleyicileri vorikonazol plazma konsantrasyonlarını etkiler. Ek olarak vorikonazol bu enzimlerle metabolize olan diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Böyle ilaçların kullanımı söz konusu olduğunda dikkatli olunmalı ve plazma konsantrasyonları izlenmelidir [86].

Vorikonazolün istenmeyen etkileri diğer azollerinki gibidir. Farklı olarak vorikonazol uygulanan hastaların %30'unda, uygulamadan sonra başlayan bulanık görme, renk algılamasının değişimi, fotofobi gibi geçici görme bozuklukları bildirilmiştir. Ayrıca ilacı intravenöz infüzyon şeklinde alan hastalarda bayılma, bulantı, kızarıklık, ateş ve döküntü şeklinde anafilaktik reaksiyonlar gözlenebilir. Bu durumda infüzyon kesilmelidir [78].

Posakonazol:

Yapısal olarak itrakonazole benzeyen bir ilaçtır. İlk olarak Avrupa'da 2005 yılında kullanılmaya başlanmış, 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır [87]. Piyasada sadece oral preparatı bulunmaktadır.



Şekil 2.37. Posakonazol 'ün kimyasal yapısı.

Posakonazol de diğer triazoller gibi bir etki mekanizması gösterir. Geniş bir spektruma sahiptir. Posakonazol, orofaringeal kandidiyaziste ilk tercih edilen ilaçtır ve diğer antifungal ilaçlara dirençli invazif aspergillozis, fusariozis, kromoblastomikozis, mycetoma ve koksidiodomikozis enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış bir antifungaldır [87]. Posakonazol, *Aspergillus* türlerine karşı amfoterisin B'den 4-16 kez daha aktiftir ancak aspergillus türlerinin ilaca duyarlılığı farklılık gösterebilir [88]. Posakonazol, zigomikoziste amfoterisin B'den daha az aktif, diğer azollere göre ise daha aktiftir [89]. Posakonazol *in vitro* ortamda *Trichosporon*, *Rhinocladiella* türlerine ve *Exophiala jeanselmei*'ye karşı etkilidir [90-92]. Posakonazolün invazif fusarioziste %48, kriptokokal menenjit ve diğer santral sinir sistemi mantar enfeksiyonlarında %50 oranında başarı sağladığı gösterilmiştir [93,94].

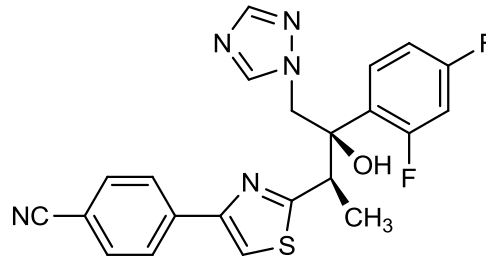
Posakonazol tedavisine genellikle yükleme dozu ile başlanır, bir haftadan sonra idame tedavisine geçilir. Posakonazol absorpsiyonu mide asiditesinden etkilenmez. Ancak posakonazolün mide boşken biyoyararlanımı %8-47 iken, yağca yüksek öğün sonrası biyoyararlanımı %400 artmaktadır. Yarı ömrüne uzudur. Dokulara dağılımı iyidir [95-98]. BOS içerisine geçişi zayıf olsa da SSS'deki mantar enfeksiyonlarında etkilidir [94,99,100]. İlacın metabolizasyonu esasen karaciğerde gerçekleşir. Metabolitleri inaktiftir. Bu metabolitler %70,6-77 oranında feçesle atılır. Renal atılım, minör eliminasyon yolu olduğundan böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda amfoterisin B'ye uygun bir alternatif oluşturur. Ayrıca hemodiyaliz ile de uzaklaştırılmaz [101]. Posakonazol, vorikonazole kıyasla daha dar bir ilaç etkileşim profiline sahiptir.

Posakonazol ile tedavide en sık görülen yan etkiler mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, abdominal ağrı ve diyaredir [102]. Genellikle posakonazol tedavisi iyi tolere edilir ve tedavinin kesilmesi nadirdir [103].

Ravukonazol:

Halen Faz II klinik deneme aşamasında triazol türevi bir bileşiktir. Flukonazole dirençli suşlar, *Candida neoformans* ve diğer *Candida* türlerini içine alan geniş bir mantar grubuna karşı *in vitro* ortamda aktivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır [104,105]. *Fusarium*, *Scedosporium prolificans* ve bazı *Mucorales* türlerine etkisi yoktur. Zigomisetler üzerine inhibitör aktiviteye sahiptir. *Aspergillus spp.*'ye karşı ise oldukça aktiftir [106].

Ravukonazol, sadece oral yoldan kullanımı araştırılan bir bileşiktir. Ayakta tedavi için ilgi çeken yanı 100 saatten fazla yarı ömre sahip olmasıdır [107].

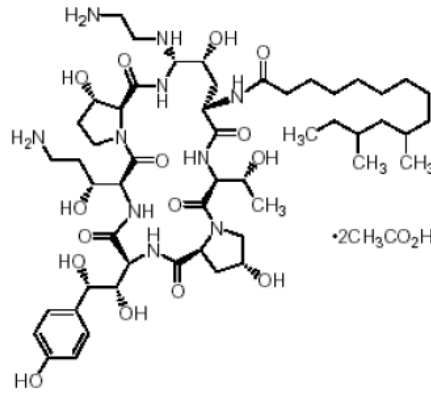


Şekil 2.38. Ravukonazol'un kimyasal yapısı.

Kaspofungin:

Ekinokandin sınıfı antifungallerden ilk kullanıma giren ajandır. Ekinokandinler, 1970'lerde mantar fermentasyonunun doğal ürünlerinin taranması ve bunların *Candida*'ya karşı etkin olmasıyla keşfedilmiştir. Etki mekanizmaları diğer antifungallerden farklıdır. Ekinokandinler, özellikle *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.* gibi birçok patojenik mantarın hücre duvarının önemli bir biyopolimeri olan β -(1,3)-D-glukan sentezini sağlayan β -(1,3)-D-glukan sentaz enzimini inhibe ederler. Böylece, hücre duvarı sentezi bozulur ve bu durum duyarlı maya hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır. β -(1,3)-D-glukan sentaz enzimi memeli hücrelerinde bulunmadığından ekinokandinlerin insan hücrelerine toksisitesi azdır. Ekinokandin yapısındaki antifungaller, fungostatik olmaktan ziyade fungusit özellik gösterirler. Ekinokandinlere karşı mantarlarda direnç gelişme olasılığı düşüktür. Ekinokandinler genel olarak, nefrotoksik etkilerinin azlığı ve ilaç etkileşimlerinin daha az olmasıyla antifungal tedavide ön plana çıkarlar. Bu ilaçlar, azol yapısına dirençli suşların neden olduğu fungal enfeksiyonlarda yararlı olabilirler [87,108].

Amfoterisin B (lipozomal formülasyonlar dahil) veya itrakonazol tedavisine refrakter ya da toleransı olmayan invazif aspergillozis tedavisinde kullanılması 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Sonrasında özofageal kandidiyazis, intra-abdominal apseler, peritonit ve plevra boşluğu enfeksiyonları, kandidemi tedavisi ve nötropenili hastalardaki ateşin ampirik tedavisinde de onay almıştır [87]. Kaspofungin, *Aspergillus* türlerine karşı fungostatik, birçok *Candida* türüne karşı fungusit etki gösterir [109]. Bazı *Candida* türlerinde ise direnç geliştiği bildirilmiştir [110-112]. İnvazif *Candida* enfeksiyonu tedavisi için kaspofungin ve amfoterisin B karşılaştırılmış, ilaçların etkinlikleri eşdeğer bulunmuş, hatta kaspofunginin daha iyi tolere edildiği saptanmıştır [113].



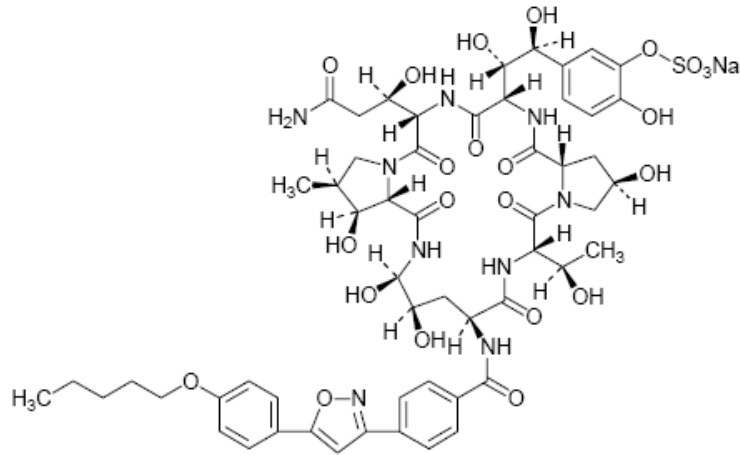
Şekil 2.39. Kaspofungin'in kimyasal yapısı.

İlacın oral uygulaması yoktur. Serum proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Yarılanma ömrü 9-11 saattir. Kaspofungin başlıca karaciğerde metabolize edilir. İlaç etkileşimi nispeten azdır. En önemli etkileşimi siklosporinle olandır, beraber kullanımından kaçınılmalıdır. Böbrekler üzerine toksik etkisi yoktur. Hepatik yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Eşit oranlarda idrar ve feçesle atılır [78].

En sık rastlanan istenmeyen etkisi baş ağrısıdır. Ateş, bulantı, kaşıntı, infüzyon yerinde flebit ve hepatik enzim seviyelerinde geçici yükselme yapabilir [110]. Hızlı infüzyonda histamin benzeri etkiler gözlenmiştir. Kaspofungin, amfoterisin B veya itrakonazolü tolere edemeyen hastalarda ikinci seçenek olmalıdır, çünkü oldukça pahalıdır [78,80,114].

Mikafungin:

Semisentetik bir lipopeptid olup, *Coleophoma empetri*'nin fermentasyon ürünüdür. FDA tarafından 2005 yılında özofageal kandidiyaz tedavisi ve hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalarda profilaksi için onaylanmıştır. Türkiye'de mikafungin içeren ilk preparat 2014'te ruhsat almıştır. Kaspofungin ile aynı etki spektrumuna sahiptir [87]. Yapılan çalışmalar, özofageal kandidiyaz tedavisinde mikafunginin flukonazol kadar etkili olduğunu göstermiştir [115]. İnvazif aspergillozis gelişmiş lösemili hastalarda da mikafungin tedavisinin başarılı olduğu görülmüştür [116-118].



Şekil 2.40. Mikafunginin kimyasal yapısı.

Kaspofungin gibi intravenöz kullanılır. Karaciğerde metabolize edilir [119]. Mikafunginin antifungal olarak aktif 2 metaboliti vardır. Bu metabolitler, safra içerisine itrah edilir [109]. İlacın %1'den daha az bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır. Mikafungin, kaspofungine göre daha az ilaç etkileşimi yapar. Mikafungin de siklosporinle etkileşir ve birlikte kullanıldığında siklosporin düzeylerinin izlenmesi gereklidir [119]. Mikafungin genel olarak iyi tolere edilir. İstenmeyen etkileri arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, diyare, flebit ve lökopeni sayılabilir. Kaşıntı, kızarıklık, yüz şişmesi ve vazodilatasyon gibi histamin benzeri etkiler, anafilaksi ve hemoliz de gelişebilir [87].

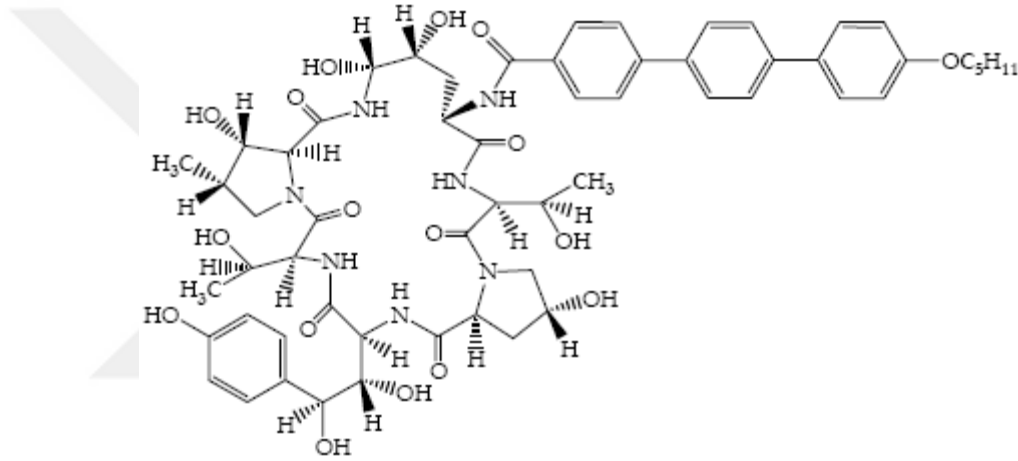
Anidulafungin:

Anidulafungin, *Aspergillus nidulans*'ın fermentasyon ürünüdür. İlk keşfedilen ve FDA onayı almış son ekinokandindir. Potent bir fungusittir. *In vitro* klinik öncesi çalışmalarda anidulafungine 5 dakika maruz bırakılan *Candida* popülasyonu üzerinde, flukonazole dirençli suşlar da dahil, %99 oranında öldürücü etkisi olduğu bildirilmiştir. 2006 yılında FDA tarafından özofageal kandidiyaz, kandidemi, peritonit ve intra-abdominal apselerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır [87]. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nca invazif kandidiyaziste kullanılmak üzere 2009 yılında ruhsatlandırılmıştır.

Kaspofungin ve mikafungin ile antifungal spektrumu, etki mekanizması ve metabolizması benzer. *Aspergillus* ve *Candida* türlerine etkilidir. Azol grubu antifungallere dirençli *Candida krusei*, amfoterisin B'ye dirençli *Candida lusitanae* veya diğer ekinokandinlere dirençli *C. parapsilosis*'e de *in vitro* etkili bulunmuştur [120,121]. *Cryptococcus* ve Zigomisetlere karşı etkinliği zayıftır [109,122]. Yapılan çalışmalarla özofageal kandidiyaz tedavisinde flukonazol kadar etkili olduğu ve yine invazif kandidiyazisi tedavi ettiği görülmüştür [123].

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Anidulafungin, insan plazmasında yavaş bir şekilde biyotransformasyona uğrar. Yarı ömrü 25 saattir, oysa inaktif bozunma ürünlerinin yarı ömürleri yaklaşık 4 gündür. Bozunma ürünlerinin çoğu safra ile feçese geçer, çok az bir kısmı da idrarda belirlenmiştir. İlacın az bir kısmı da değişmeden atılır. Böbrek veya karaciğer yetmezlikli hastalarda dozaj ayarlamasına ihtiyaç yoktur. Önemli ilaç etkileşimleri görülmez. Diğer ekinokandin türevi ilaçlardan farklı olarak siklosporin ile etkileşmemesi önemli bir noktadır [124-126].

Anidulafungin genellikle iyi tolere edilir. En sık karşılaşılan istenmeyen etkiler, bulantı, kusma, kabızlık, ateş, hipokalemi, hipotansiyon ve hepatik enzim düzeylerinde yaptığı artıştır [126].



Şekil 2.41. Anidulafunginin kimyasal yapısı.

Antifungal tedavi konusunda kaydedilen bu ilerlemelere rağmen, invazif mantar enfeksiyonlarından kaynaklanan mortalite oranları belli hasta gruplarında halen yüksektir. Antifungal tedavi alanında yeni seçeneklerin sunulabilmesi için mantarlara karşı son derece etkili, farklı fungal yapıları hedefleyen farklı etki mekanizmalarına sahip, hem oral hem de parenteral yolla alınabilen formülasyonları olan, son derece güvenli ve mümkün olabildiğince ekonomik ilaçlara gereksinim vardır. Dolayısıyla, sözü edilen bu özellikleri taşıyan antifungal ilaçların geliştirilmesi güncelliği olan bir konudur ve önümüzdeki yıllarda bu hedefler doğrultusunda yoğun bir çaba sarfedilmesi kaçınılmaz görünmektedir.

Trikomisin:

Heptaen yapısında bir antibiyotiktir. Sistemik kullanılır. Mide-barsak kanalından absorpsiyonu azdır. Kandidiyazis ve *Trichomonas vaginalis* tedavisinde etkilidir [79].

Pimarisin:

Tetraen yapısındadır. Oral kullanımda absorpsiyonu iyidir. Merhem ve ovül şeklinde preparatları da vardır. Kriptokokozis, kandidiyazis, histoplazmozis, koksidioidomikozis tedavisinde kullanılabilir [79].

Potasyum İyodür:

Sporotrikozis tedavisinde tercih edilir. *Actinomyces* tedavisinde penisiline yardımcıdır. Oral kullanılır. Tedavi aylarca sürebilir. Uzun süren iyodür tedavisi sonucu yan etki olarak gözyaşı ve tükürük salgısında aşırı artış, tükürük bezlerinde şişme, ciltte akneiform döküntüler görülebilir [79].

Hidroksistilbamidin:

İzetionat bileşiği halinde *Blastomyces dermatitis* ve *Nocardia asteroides* enfeksiyonlarında parenteral kullanılır. Hızlı infüzyon hipotansiyon yapar. Baş ağrısı, bulantı, kırıklık, alerjik döküntüler ve karaciğer bozukluğu yan etkileri arasındadır [79].

Mikonazol:

İmidazol türevi sentetik bir antifungaldir. Fungostatik etkilidir. Yarı ömrü kısa olup SSS'ye geçemez. Bu yüzden fungal menenjitte intratekal yoldan verilmelidir. Karaciğerde metabolize edilir. Başlıca endikasyonu vajinal kandidiyazis ve dermatofit enfeksiyonlardır. Sistemik enfeksiyonlarda iv infüzyonla, ağız ve bağırsaktaki enfeksiyonların tedavisinde oral yoldan uygulanabilir. Krem (%2), losyon, sprey ve ovül şeklinde lokal uygulamaya özgü preparatları da vardır. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal bozukluklardır. Kaşıntı, kan diskrazileri, hiponatremiye ve parenteral verilisinde anafilaktik reaksiyonlara neden olabilir. Terfenadin ve astemizolle etkileşir, beraber kullanımından kaçınılmalıdır [79].

Griseofulvin:

Penicillium griseofulvum kültürlerinden izole edilen dar spektruma sahip bir antifungaldir. Topikal tedavinin uygun görülmediği veya başarısız kaldığı deri, saçlı deri, el ve ayak ayası, saç ve tırnak gibi bölgelerde *Microsporum*, *Trichophyton* ve *Epidermophyton*'ların neden olduğu yüzeysel mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır ve en etkili ilaçlardan biridir. Cilt altı ve derin mikozların tedavisinde etkili değildir. Fungus hücresinde mitoz bölünmeyi mikrotübül proteinlerine bağlanarak inhibe eder. Ayrıca RNA molekülüne bağlandığı ve nükleik asit sentezini inhibe ettiği de gösterilmiştir [79].

Oral kullanıma sahiptir. Emilimi, preparat içeriğindeki griseofulvinin partikül büyüklüğüne göre değişir ve çok ince partiküllü olanın daha yüksek derecede absorplandığı

gözlenmiştir. Dokulara dağılımı iyidir. Ciltte epidermiste birikir ve bu hücrelerin keratinize olarak *stratum corneum*, kıl ve tırnaklara katılımları sırasında griseofulvin keratinize yapıların içinde kalır. Böylece bu yapılarda mantarların gelişmesi önlenir [79].

Yan etkiler nadirdir. Gastrointestinal bozukluklar ve kullananların %15'inde baş ağrısı gözlenir. Ciltt alerjik döküntüler yapabilir. Hepatotoksik etki gözlenebilir. Diğer yan etkileri arasında porfiri, fotosensibilite, kemik iliği depresyonu, proteinüri, vertigo, mental konfüzyon, bulanık görme sayılabilir. Yüksek dozlarda deney hayvanlarında karsinojenik ve teratojeniktir, bu yüzden sadece lokal tedaviye yanıt vermeyen dermatofitozlarda kullanılmalıdır. Gebelerde kullanılmamalıdır [79].

Terbinafin:

Allilamin türevi bir antifungaldir. Fungusit etkilidir. Funguslarda ergosterol sentezini skualen epoksidazı selektif şekilde inhibe ederek engeller. Hücre içinde skualen birikir ve bu hücre membran fonksiyonunu bozar [79].

Dermatofitlere bağlı onikomikozis tedavisinde oral olarak kullanılır ve diğer antifungallere göre daha kısa sürede klinik ve mikolojik iyileşme sağlar. Mide-barsak kanalından hızlı bir şekilde emilir. Dermis, epidermis ve yağ dokusunda birikir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir. Karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri idrarla atılır. Yüzeyel dermatofitozlarda %1' lik kremi tercih edilebilir [79].

Yan etkileri arasında gastrointestinal bozukluklar, alerjik cilt reaksiyonları, eklem ve kas ağrıları sayılabilir. Hepatit nadiren gözlenir [79].

Nistatin:

Streptomyces noursei kültürlerinden izole edilen tetraen yapıda makrolit bir antibiyotiktir. Yapı ve etki mekanizması bakımından amfoterisin B'ye benzer ama ondan daha toksiktir ve bu yüzden sistemik kullanılmaz [79].

Gastrointestinal kanaldan emilimi çok azdır. Oral alındığı zaman büyük kısmı emilmeden barsak lümeninde kalır. Böylelikle cilt, ağız, özofagus, barsak ve vajinanın *Candida* enfeksiyonlarında lokal kullanılabilir. Feçesle atılır. Yan etki nadir görülür [79].

Klotrimazol:

Metilimidazol türevi sentetik antifungal bir ilaçtır. Dermatofitler ve *Candida*'lara karşı etkilidir. *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonlarında da kullanılır. Çeşitli dermatofitlere bağlı yüzeyel cilt enfeksiyonlarında %1'lik kremi, losyon veya solüsyonu, vajinal kandidiyazise karşı %1'lik vajinal krem veya 100 mg'lık vajinal tablet şeklinde kullanılır [79].

Topikal olarak uygulanan diğer azoller ekonazol, terkonazol, tiyokonazol, oksikonazol ve bütokonazoldür. Bu imidazol ve triazol türevlerinin cilt kremi, losyon, vajinal krem, ovül ve solüsyon gibi lokal uygulamaya yönelik preparatları bulunmaktadır. Dermatofitozis ve yüzeyel kandidiyazis tedavisinde kullanılırlar [79].

Klotrimazol ve diğer bu azollerin başlıca yan etkileri uygulama bölgesinde eritem, kaşıntı ve içnelenmedir [79].

Tolnaftat:

Tiyokarbamat türevi sentetik bir ilaçtır. Dermatofitlere karşı etkindir ama *Candida*'lara etkisi yoktur. *Tinea pedis*'in tedavisinde %80 oranında başarı sağlamıştır. Merhem, toz veya solüsyon şeklinde kullanılır. Toksisiteye ve alerjiye neden olmaz [79].

Haloprojin:

Halojenli fenolik eter yapısında bir ilaçtır. Dermatofitler ve *Candida*'lara karşı etkilidir. *Tinea corporis* ile *Tinea versicolor*'a etkilidir. *Tinea pedis*'in tedavisinde %80 oranında başarı sağlamıştır. Deriden emilimi çok azdır, topikal uygulandığında sistemik toksisitesi çok azdır. Vücutta triklorofenole çevrilir. Uygulama bölgesinde irritasyon, yanma duygusu ve veziküller oluşturabilir [79].

Naftifin:

Terbinafin gibi bir allilamin türevidir. Etki mekanizması terbinafine benzer. Dermatofit enfeksiyonlarda lokal olarak uygulanır. *Tinea corporis* ve *Tinea cruris* tedavisinde %1'lik merhemi kullanılmaktadır. Uygulama bölgesinde irritasyon ve temas dermatiti yapabilir [79].

Undesilenik Asit:

Undesilenik asit veya tuzları(undesenoatlar) dermatofit mantarların neden olduğu *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris* tedavisinde öncelikle kullanılan topikal ajanlardır. FDA tarafından 1946 yılında onaylanmıştır. Krem, pomat ve losyon şeklinde preparatları vardır. Bu ilaçlar ya tek başına ya da %10-25 konsantrasyonlarda kombine kullanılmaktadır [79].

Propiyonik Asit:

Serbest asit şeklinde veya sodyum tuzu olarak kullanılır. Sodyum propiyonat preparatlarında %1-5 oranında bulunur [79].

Benzoik Asit ve Salisilik Asit:

Benzoik asit fungustatik, salisilik asit keratolitik etkilidir. Her ikisini de içeren merhem Whitfield merhemidir. Başlıca *Tinea pedis* tedavisi için kullanılır [79].

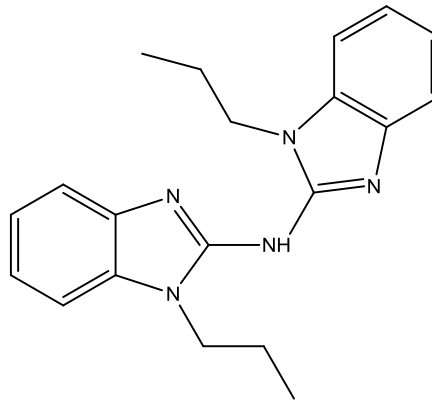
İyot:

Alkol içindeki %1-2'lik solüsyonu *Tinea pedis* tedavisinde cilde lokal uygulanarak kullanılır [79].

2.4. Bisbenzazol Türevi Bileşiklerin Antifungal Aktivite Çalışmaları

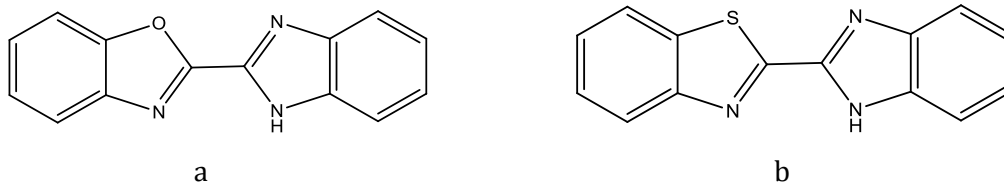
Antifungal ilaçlara karşı direnç gelişiminin antibakteriyel ilaçlara benzer şekilde artması araştırmacıları yeni antifungal ilaç geliştirme çalışmalarına yönlendirmektedir. Araştırmacılar direnç gelişimini engellemek için en önemli yaklaşımın mevcut ilaçlardan farklı yapıya sahip yeni moleküllerin geliştirilmesi olduğunu belirtmektedirler. Bu yaklaşıma göre de farklı yapıdaki çok sayıda bileşik üzerinde araştırmalar yapıldığı görülmektedir [127-136].

Literatürlerde yapılan çalışmalara bakıldığında yapısında bisbenzimidazol içeren bileşiklerin genel olarak güçlü antimikrobiyal ve antiviral etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Hu ve ark., [137-139] amino grubu ile 2 konumundan birbirine bağlanmış bis-benzimidazol türevi bileşiklerin (Şekil 2.42.) albendazolden daha iyi bir antifungal aktiviteye sahip olduğunu saptamışlardır [140].



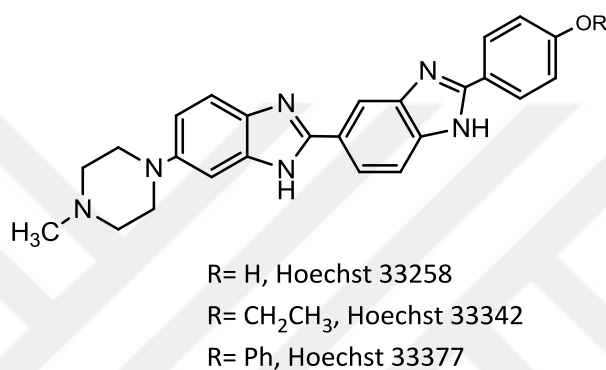
Şekil 2.42. Güçlü antifungal etkili bisbenzimidazol türevi bileşik yapısı.

1982 yılında yapılan bir çalışmada ise 2 konumundan benzimidazolil, benzoksazolil ve benzotiyazolil grupları taşıyan bisbenzazol türevi bileşikler (Şekil 2.43.) sentezlenmiş ve bunların anlamlı antifungal etkiye sahip olduğu saptanmıştır [141].



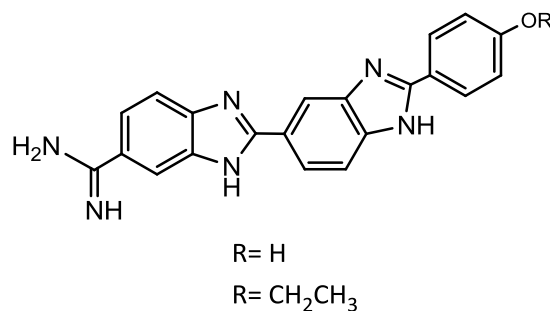
Şekil 2.43. 2. Konumdan bağlantılı bisbenzazol türevi bileşikler.

Bisbenzimidazol türevi olan Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 (Şekil 2.44.) DNA minör kavitedeki AT baz çiftine spesifik olarak bağlanan ve Topoizomeraz I inhibisyonu yapan bileşikler olarak bilinmektedir [142].



Şekil 2.44. Bisbenzimidazol türevi Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 bileşiklerinin yapısı.

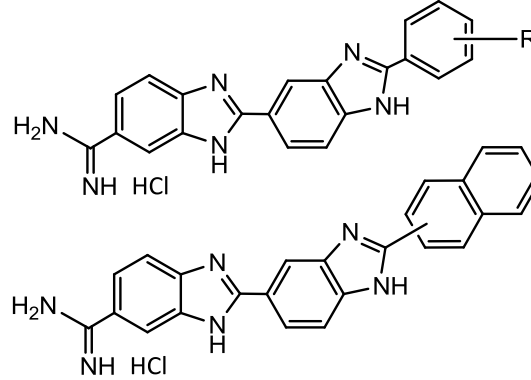
Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşiklerinin N-metil piperazin grubu yerine amidin grubu içeren türevlerinin (Şekil 2.45.) *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans* türlerine karşı güçlü antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmektedir [143].



Şekil 2.45. Amidin grubu içeren Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşikleri.

Hoechst 33258 ve türevlerinin ve benzer kimyasal yapıdaki bileşiklerin DNA bağlanma afinitelerinin yüksek olması, dikatyonik benzimidazol türevi bileşiklerin güçlü antiplazmodiyal ve antitripanosomal aktivite göstermesi ve monokatyonik bisbenzimidazol türevi bileşiklerin *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı güçlü antifungal aktivite göstermesi göz önünde bulundurularak, amidin grubu içeren bir seri yeni monokatyonik bisbenzimidazol

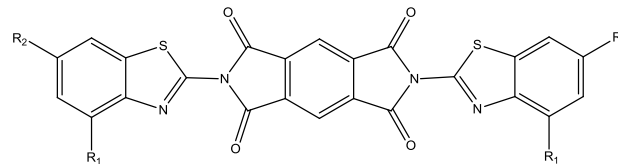
türevi bileşiğin (Şekil 2.46.) sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve mikroorganizmalara karşı *in vitro* aktivitelerinin saptanması çalışmalarında antimikrobiyal aktivitelerinin oldukça yüksek olduğu ve *Candida albicans* ve *Candida krusei*'ye karşı anlamlı antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [144,145].



Şekil 2.46. Monokasyonik bisbenzimidazol türevi bileşiklerin yapıları.

Algül ve Duran; 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, bisbenzimidazol ana yapısı taşıyan bir grup bileşik sentezlediklerini ve bu bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini Gram pozitif (*Enterococcus faecalis*, *methicillin resistant S. aureus*, *methicillin sensitive S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis RP12*), Gram negatif bakteriler (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve patojenik funguslara (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida glabrata*) karşı incelediklerini bildirmişlerdir. Ara zincir uzunluğu 2 karbon olan bisbenzimidazol türevlerinin özellikle Gram pozitif bakterilere karşı 12.5-100 µg/mL MİK değeri ile en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [146].

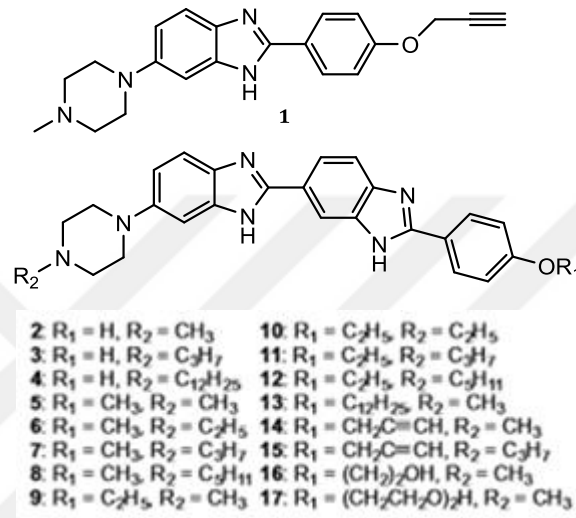
Hamed, 2015 yılında bir grup bisbenzotiyazol bileşiği (Şekil 2.47.) sentezlemiş ve bileşiklerin *Candida albicans*'a karşı *in vitro* ortamda yüksek aktivite gösterdiğini saptamıştır [147].



R ₂	0	-CH ₃	-Cl	-CH ₃	-NHCOCH ₃	-Cl	Cl
R ₁	0	0	0	-CH ₃	0	-Cl	NO ₂
<i>C. albicans</i> etkinliği	++	+	+	++	+++	+	+

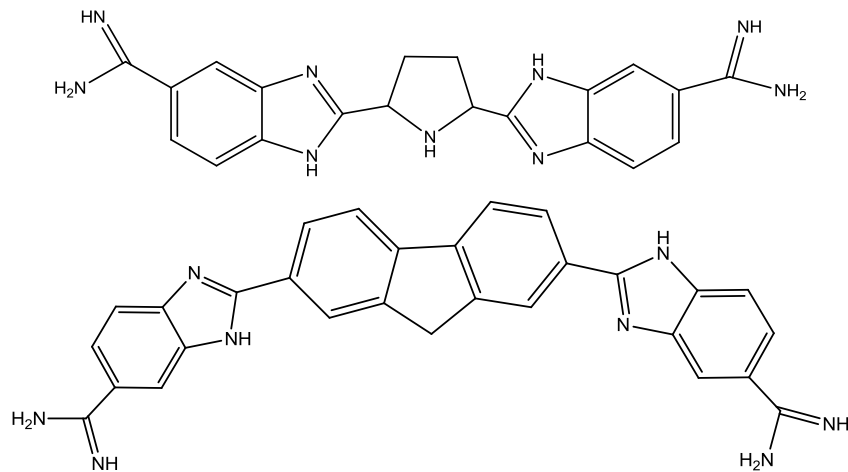
Şekil 2.47. Hamed'in sentezlediği bisbenzotiyazol bileşiklerinin *C. albicans*'a karşı etkinliği.

2016 yılında Amerika’da yayınlanan bir çalışmada alkilenmiş mono-, bis- ve trisbenzimidazol türevlerinin (Şekil 2.48.) antifungal aktiviteleri ile insan hücrelerine karşı toksisiteleri incelenmiş ve özellikle bisbenzimidazol türevlerinin 15.6-0.975 g/mL aralığında MİK değerlerine sahip oldukları belirlenmiştir. Antifungal kemoterapide kullanılan amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol ile karşılaştırıldığında en aktif molekülün 14 numaralı türev olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada bisbenzimidazol türevlerinin antifungal aktivitelerinin alkil zincir uzunluğu ile paralellik gösterdiği belirlenmiştir [148].



Şekil 2.48. Alkilenmiş mono-, bis- ve trisbenzimidazol türevi bileşik yapıları.

Poeta ve ark., 1999 yılında bisbenzimidazol türevi bileşikler (Şekil 2.49.) sentezlenmiş ve birçok *Candida* türüne karşı antifungal etki gösterdiğini rapor etmişlerdir [149].



Şekil 2.49. Poeta ve ark.’ın sentezlediği bisbenzimidazol türevi bileşikler.

Allil, krotıl, sinnamil, furfuril ve tenil grupları taşıyan bazı bisbenzimidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada bileşikler sefozin ve nistatin ile karşılaştırılmış ve bileşiklerin çoğunun referans bileşiklerle karşılaştırılabilir düzeyde aktif oldukları belirlenmiştir [150].



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak; 2-aminobenzimidazol (Acros), 2-aminobenzoksazol (Aldrich), 2-aminobenzotiyazol (Aldrich), DCC (Aldrich), trietilamin (Fluka), dimetilsülfoksit (Carlo Erba), etanol (Merck) ve metanol (Merck) kullanıldı. İTK plağı olarak Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plak kullanıldı

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. Philips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilen Benzimidazol-2-karboksilikasit Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi-I [44]

5 mmol 1,2-fenilendiamin türevi ve 8 mmol uygun dikarboksilik asit türevi 20 mL 5 M hidroklorik asit içerisinde çözüldükten sonra su banyosu içinde 41-120 saat arasında değişen sürelerde manyetik karıştırıcılı ısıtıcı ile geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyonun takibi İTK ile yapıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin tespit edilmesinde UV (ultraviyole) ışığından yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra buzlu su üzerine döküldü ve NaHCO₃ ile karıştırılarak nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve soğuk su ile yıkandı. Uygun bir solvan ile kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

3.1.2.2. 2-Ara Zincir Amit Taşıyan Bisbenzazol Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi-II [151]

1 mmol 2-aminobenzazol türevi ve 1 mmol uygun benzimidazol-2-karboksilik asit türevi 3 mL DMSO içerisinde çözüldükten sonra buz banyosu içinde 1.2 mmol DCC ve 1,5 mmol NEt₃ ilave edildi ve 30 ile 90 dk zaman aralığında mikrodalgada kalacak şekilde ayarlandı (Sıcaklık≈200°C, Güç=90). Reaksiyonun takibi İTK ile yapıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin tespit edilmesinde UV (ultraviyole) ışığından yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra etil asetat eklendi. Ayırma hunisine alındı. Üzerine doymun NaCl çözeltisi eklendi. Etil asetat fazı balona alındı, evoparatöre bağlanıp sıvısı

uçuruldu. Geriye kalan katı soğuk suyla yıkandı. Sonrasında etanolden kristellendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Electrothermal 9200 erime derecesi tayin cihazı ile saptandı.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

İnce Tabaka Kromatografisi çalışmalarında Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar (Merck) kullanıldı.

Sentezleri yapılan bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanıldı.

Çözücü sistemleri: Sentezlerini yaptığımız bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanıldı.

C-1: Heksan-etilasetat (50:50)

C-2: Kloroform-metanol (95:5)

Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirteci yararlanıldı.

3.2.3. Spektroskopik Kontroller

3.2.3.1. FT-IR Spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer FTIR/FIR Spectrometer Frontier spektrofotometresinde alındı ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi.

3.2.3.2. ¹H-NMR Spektrumu

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumu, CDCl₃ (Merck) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 NMR spektrofotometresinden alınıp kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Spektrumlar, MestReC programı kullanılarak değerlendirildi.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

3.3.1. Materyal

Antifungal etki çalışmaları Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı koleksiyonundan temin edilen aşağıdaki mantar suşları ile yapıldı:

Candida parapsilosis,

Candida tropicalis,

Candida albicans ,

Cryptococcus neoformans.

MİK değerinin saptanmasında Triptic Soy Broth besiyerleri kullanıldı. İn vitro antifungal etki denemelerinde flukonazol standart olarak kullanıldı.

3.3.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler:

- Etüv (Memmert)
- Pastör Fırını(Memmert)
- Otoklav (Nüve- OT 020)
- Hassas Terazî (Scaltec)
- Distile su cihazı (Nüve NS 108)
- Öze
- Petri kapları
- Pipet ucu
- Balon joje
- Ependorf tüpler
- Deney tüpleri

3.3.1.2. Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri

3.3.1.2.1. Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck 1.05459)

In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde genel sıvı besiyeri olarak kullanılır. Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Bileşim:

Kazein peptonu	17.0 g/L;
Soya peptonu	3.0 g/L;
D(+) Glukoz	2.5 g/L;
NaCl	5.0 g/L;
K ₂ HPO ₄	2.5 g/L.

Etki şekli:

Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Hazırlanması:

Dehidre besiyeri, 30.0 g/L olacak şekilde amaca uygun kaplara (balon, erlen vb.) eklenip, 1 litre damıtık su içinde çözündürülür. Otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilir. Hazırlanmış besiyeri berrak sarımsı renkte olup, 25°C'de pH'sı 7.3±0.2'dir. Soğuduktan sonra buzdolabında + 4°C'de muhafaza edilir.

Ürün Bilgileri

Ürün Adı	Merck Kat. No	Ambalaj
Tryptic Soy Broth (TSB)	1.05459.0500	500 g

3.4. Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 6 bileşiğin in vitro antifungal etkilerinin belirlenmesi amacıyla Mikrodilüsyon Broth Yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde antifungal etki çalışmaları için flukonazol standart maddesi seçilmiştir.

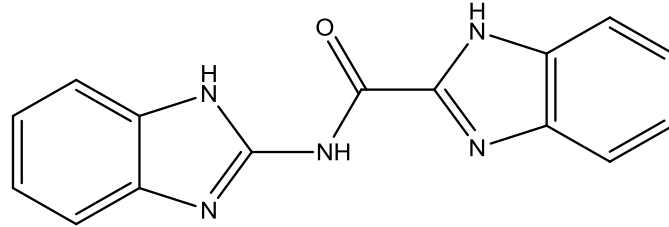
Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerden 6 µg alınıp, stok solüsyonları %98'lik dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1mL/1mL) ile 6mL'ye tamamlanmıştır.

Antifungal aktiviteleri incelenecek olan bileşikler DMSO'da çözündürüldükten sonra mayalar için hazırlanmış serinin ilk tüpünde 500 µg/mL olacak şekilde tüplere ilave edildi. Sulandırım yöntemi ile 10 dilüsyon hazırlandı (500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90 µg/mL). Bu tüplere mayaların 18–24 saatlik buyyon kültürlerinin yoğunluğu Mc Farland 0.5'e göre ayarlandıktan sonra 10 µl inoküle edildi. Bunlara ek olarak sadece bileşikleri içeren mikroorganizma içermeyen kontrol tüpleri hazırlandı. Bütün deney tüpleri 37°C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bunun sonucunda mikroorganizma üremesi sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık göstermeyen (yani üreme olmayan) tüpteki en düşük dilüsyon µg/mL cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı [152,153].

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (9) [154]



Şekil 4.1. N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.122 g) 2-aminobenzimidazol ve 1 mmol (0.162 g) benzimidazol-2-karboksilik asit türevi bir tüpe alındı. Üzerine 3 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.246 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.15 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (200 °C) ve Genel Sentez Yöntemi II'ye göre yürütülen reaksiyon ile 30 dakikada (0.064g) saf bileşik (Şekil 4.1.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3330(N-H gerilim), 3085 (aromatik =C-H gerilim), 1668 (C=O gerilim), 1595-1430 (aromatik C=C gerilimleri), 791-752 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, , CDCl₃) spektrumunda, δ = 7.28-7.21 (m, 8H, Ar-H).

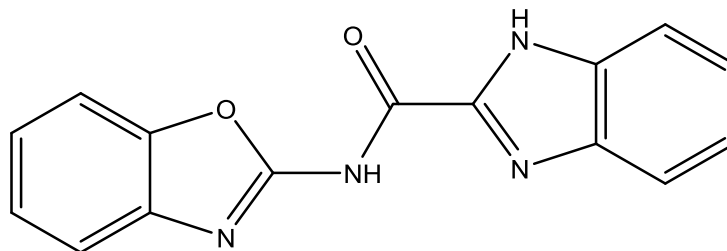
Verim : %23

Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

Rf : 0.70

Erime Noktası : 121°C

4.1.2. N-(benzo[d]oksazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (10)**Şekil 4.2.** N-(benzo[d]oksazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.134 g) 2-aminobenzoksazol ve 1 mmol (0.134 g) benzimidazol-2-karboksilik asit türevi bir tüpe alındı. Üzerine 3 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.247 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.15 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (200 °C) ve Genel Sentez Yöntemi II'ye göre yürütülen reaksiyon ile 30 dakikada (0.096 g) saf bileşik (Şekil 4.2.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3412 (N-H gerilim), 3251 (aromatik =C-H gerilim), 1601 (C=O gerilim), 1532 (aromatik C=C gerilimleri), 1239 (C-Ogerilim), 836-758 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =9.48 (s, 1H, NH), 7.27-7.21 (m, 4H, Ar-H), 7.07-6.94 (m, 4H, Ar-H).

Verim : %35

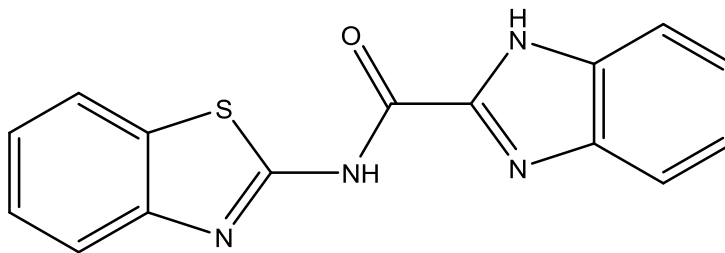
Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

R_f : 0.85

Erime Noktası : 135°C

4.1.3. N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit (11) [155]



Şekil 4.3. N-(benzo[d]tiyazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-karboksamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.15 g) 2-aminobenzotiyazol ve 1 mmol (0.122 g) benzimidazol-2-karboksilik asit türevi bir tüpe alındı. Üzerine 3 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.247 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.15 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (200 °C) ve Genel Sentez Yöntemi II'ye göre yürütülen reaksiyon ile 35 dakikada (0.116 g) saf bileşik (Şekil 4.3.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3321 (N-H gerilim), 3085 (aromatik =C-H gerilim), 1671 (C=O gerilim), 1595-1506 (aromatik C=C gerilimleri), 844-751 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, , CDCl₃) spektrumunda, δ = 7.28-7.20 (m, 8H, Ar-H).

Verim : %40

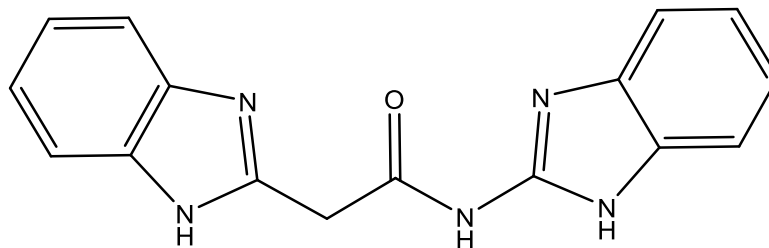
Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

R_f : 0.78

Erime Noktası : 155°C

4.1.4. N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetamit (12)



Şekil 4.4. N,2-bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.133 g) 2-aminobenzimidazol ve 1 mmol (0.176 g) 2-benzimidazol asetik asit türevi bir tüpe alındı. Üzerine 3 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.247 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.151 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (190 °C) ve Genel Sentez Yöntemi II'ye göre yürütülen reaksiyon ile 60 dakikada (0.078 g) saf bileşik (Şekil 4.4.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3440 (N-H gerilim), 3086 (aromatik =C-H gerilim), 2922-2853(alifatik -C-H gerilim), 1686(C=O gerilim), 1627 (C=N gerilim), 1596(aromatik C=C gerilimleri), 844-749cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =9.84 (s, 1H, NH), 7.46-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.12-6.79 (m, 6H, Ar-H), 3.57 (s, 2H, -CH₂).

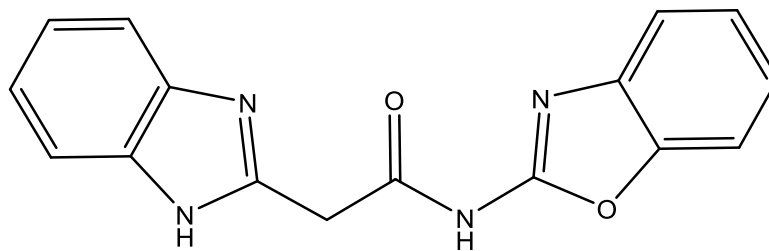
Verim : %27

Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

R_f : 0.68

Erime Noktası : 135°C

4.1.5. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]oksazol-2-il)asetamit (13)**Şekil 4.5.** 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]oksazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.134 g) 2-aminobenzoksazol ve 1 mmol (0.176 g) 2-benzimidazol asetik asit türevi bir tüpe alındı. Üzerine 3 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.247 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.151 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (180 temp.) ve Genel Sentez Yöntemi II'e göre yürütülen reaksiyon ile 30 dakikada (0.108 g) saf bileşik (Şekil 4.5.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3321 (N-H gerilim), 3118 (aromatik =C-H gerilim), 2926 (alifatik -C-H gerilim), 1612 (C=O gerilim), 1532 (C=N gerilim), 1459 (aromatik C=C gerilimleri), 1239 (C-O gerilim), 836-760 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.45 (s, 1H, NH), 7.30- 7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.20-7.15 (m, 2H, Ar-H), 7.08-6.90 (m, 4H, Ar-H), 3.14 (s, 2H, -CH₂).

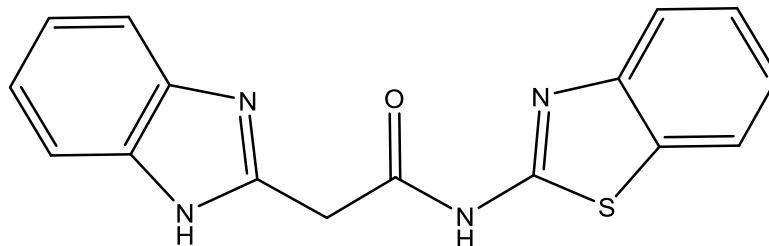
Verim : %37

Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

R_f : 0.75

Erime Noktası : 166°C

4.1.6. 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit (14)**Şekil 4.6.** 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit bileşiğinin yapısı.

1 mmol (0.15 g) 2-aminobenzotiyazol ve 1 mmol (0.176 g) 2-benzimidazol asetik asit türevibir tüpe alındı. Üzerine 4 mL DMSO ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda soğutuldu ve 1.2 mmol (0.247 g) DCC eklendi. 1.5 mmol (0.151 g) NEt₃ eklenip mikrodalgaya alındı (170 °C) ve Genel Sentez Yöntemi II'ye göre yürütülen reaksiyon ile 60 dakikada (0.154 g) saf bileşik (Şekil 4.6.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3409(N-H gerilim), 3060 (aromatik =C-H gerilim), 2926 (alifatik -C-H gerilim), 1600(C=O gerilim), 1584 (C=N gerilim), 1066 (C-S gerilim), 804-791 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =7.76-7.22 (m, 4H, Ar-H), 7.18-6.87 (m, 4H, Ar-H), 3.57 (s, 2H, -CH₂).

Verim : %50

Çözücü : Kloroform

İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

Rf : 0.81

Erime Noktası : 147°C

4.2. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen 6 bisbenzazol türevi bileşiğin, flukonazol referans alınarak, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans* ve *Cryptococcus neoformans* fungusları üzerine antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir. Bileşiklerin antifungal aktivite değerlerinin verildiği Tablo 4.1 incelendiğinde, *C. albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı bileşiklerin genellikle daha aktif oldukları görülmektedir. Aktif bileşiklerin tüm funguslara karşı referans bileşikten bir veya iki dilüsyon daha düşük aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

12'nin **15.6** mg/mL MİK değeri ile en etkili antifungal bileşik olduğu görülmektedir. Yine **10**'un *C. tropicalis*'e karşı **31.25** mg/mL MİK değeri ile en etkili diğer bir bileşik olduğu ve **12**'nin *C. parapsilosis* karşı olan **15.6** mg/mL MİK değerinden daha düşük olduğu düşünülse de her iki bileşiğin referans bileşikten bir dilüsyon daha düşük aktivite göstermelerinden dolayı **10** ve **12**'nin aynı düzeyde aktif bileşikler olarak değerlendirilebilir.

Bileşiklerin *C. albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı **9** ve **11** hariç genellikle oldukça aktif oldukları, diğer iki fungusa karşı ise birer bileşiğin aktivite gösterdiği görülmektedir. Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı olan referans bileşikten bir dilüsyon farklı MİK değerine sahip olması çok dikkat çekicidir. Bu grup bileşiklerin *C. albicans* 'a karşı olan aktivitelerinin ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerde genellikle ara zincirin uzatılması ile antifungal etkinliğin daha yüksek olduğu, bisbenzimidazol ve bisbenzotiyazol bileşiklerinin kısa ara zincirli türevlerinin ise aktivitelerinin oldukça düşük olduğu görülmektedir.

En düşük aktivite gösteren bileşiklerin **9** ve **11** numaralı bileşikler olduğu görülmektedir. *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'e karşı ise sadece birer bileşiğin aktif olduğunu ve bu bileşiklerin sırasıyla **12** ve **10** numaralı bileşikler olduğu belirlenmiştir. Bu bileşikler referans bileşikten sadece bir dilüsyon daha düşük aktiviteye sahiptir.

Bis yapılar değerlendirildiğinde ara zincirin uzatılması ile daha sonraki çalışmalarda daha etkin bileşiklerin elde edilmesinin sağlanabileceği düşünülmektedir.

Tablo 4.1. Bileşiklerin Anitfungal Aktivite Bulguları

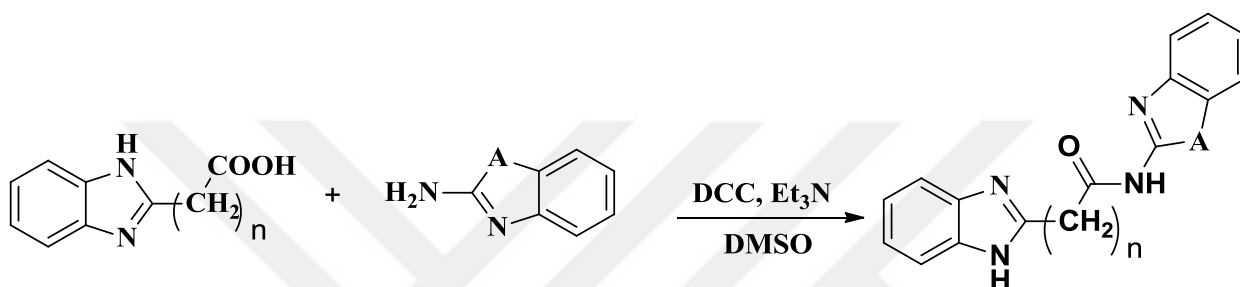
Bileşik No	cLog <i>P</i> [#]	MİK (mg/mL)			
		<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
9	3.3592	62.5	62.5	62.5	62.5
10	3.2092	62.5	31.25	31.25	31.25
11	3.8967	62.5	62.5	62.5	125
12	2.373	15.6	62.5	31.25	31.25
13	2.223	31.25	62.5	31.25	31.25
14	2.9524	31.25	62.5	31.25	31.25
Flukonazol	-0.44	7.8	15.6	15.6	-

[#]: ChemBioDraw Ultra 11.0.1 yazılım indikasyonlarına göre *n*-oktanol ve su arasındaki partisyon katsayısının logaritması.

- : Mikroorganizma üzerinde çalışılmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 2,2'-konumlarından bis yapıdaki simetrik ve asimetrik bisbenzazol türevi bileşikler tasarlanarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının 2 numaralı konumunda, ara zincir yapısı olarak amit ve metilamit grubu taşıyan bis yapıda bileşikler elde edilmiştir. Halka yapılarından biri benzimidazol halkası olarak sabit tutulmuştur. Tüm bileşiklerde bisbenzazol yapılarındaki fenil halkaları non sübstitüe durumdadır. Sentez çalışmalarından sonra yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları ile benzazol ana yapılarının ve ara zincirlerin yapı aktivitedeki rolü belirlenmiştir. Hedeflenen bileşiklerin sentezleri Genel Sentez Yöntemleri I ve II'ye göre gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1 ve Şekil 5.2) [151].



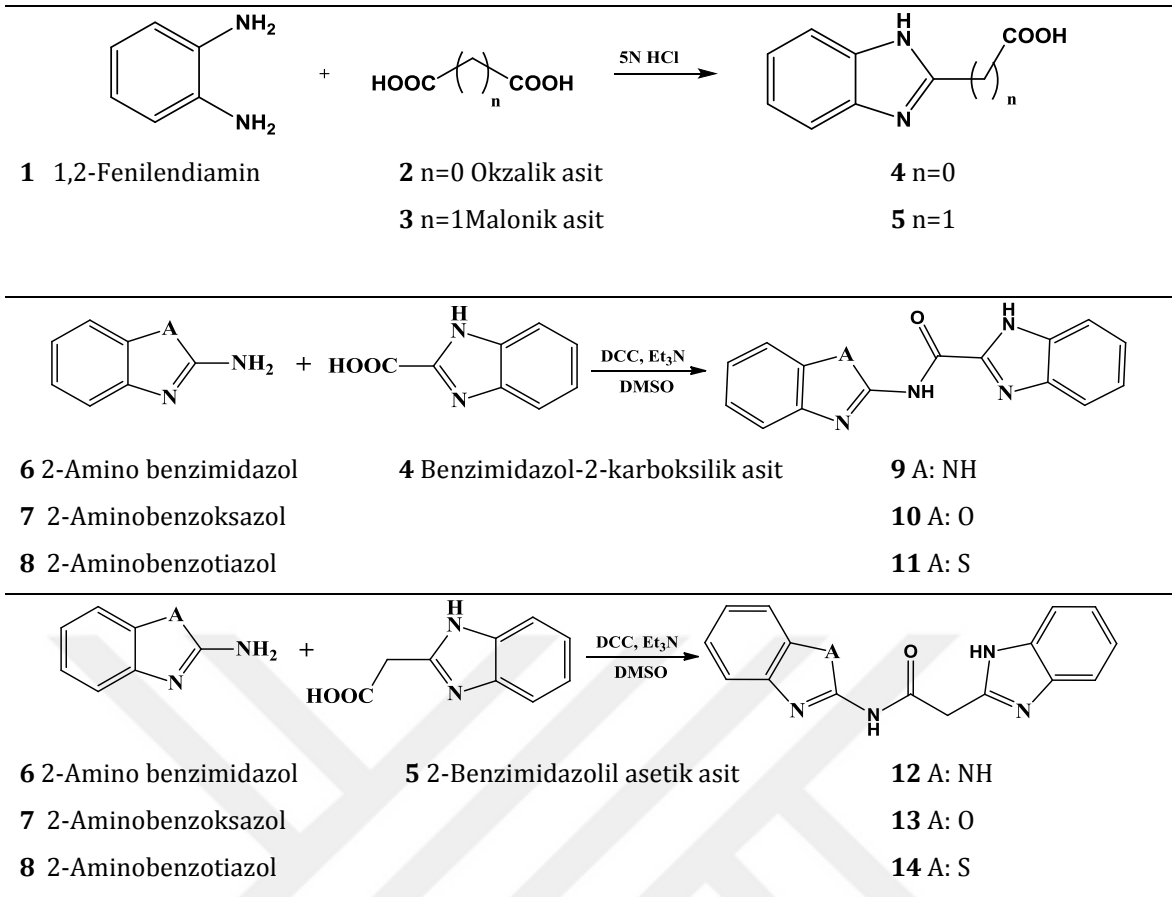
Bileşik No	n	A
9	0	NH
10	0	O
11	0	S
12	1	NH
13	1	O
14	1	S

Şekil 5.1. Genel sentez yöntemi II ile sentezlenen bisbenzazol türevi bileşikler.

Sentezlenen bileşikler genel olarak amit ve metil amit ara zincirli bisbenzazol bileşikleri olarak iki grup altında toplanabilir. Her bir grup bileşiğin sentez yöntemi ve sentezlerinde kullanılan bileşiklerin ayrıntılı yapıları Şekil 5.2'de verilmiştir. Tüm sentezlerde Genel Sentez Yöntemi II kullanılarak sonuç ürünler elde edildi [151]. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin kimyasal yapıları ayrıntılı olarak Tablo 5.1'de sunulmuştur.

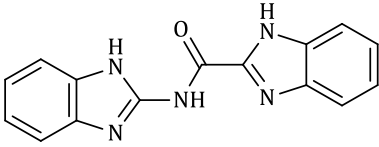
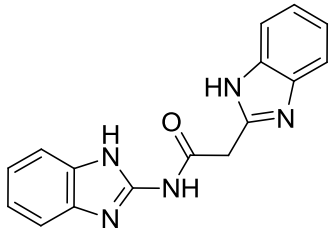
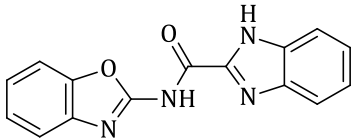
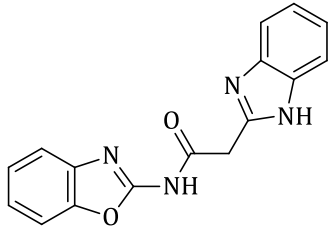
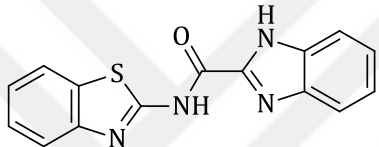
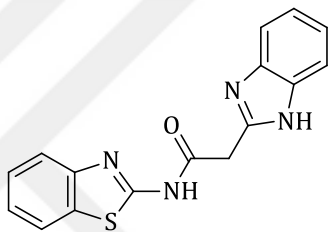
Çalışmaların ilk basamağında ikinci konumunda karboksilik asit taşıyan benzimidazol türevi bileşikler Genel Sentez Yöntemi I (Philips Yöntemi) kullanılarak sentezlenmişlerdir [44].

Bileşikler ticari olarak satın alınan 2-aminobenzimidazol (6)/ 2-aminobenzoksazol (7) ve 2-aminobenzotiyazol (8) ile sentezlenen uygun benzimidazol-2-karboksilik asit türevlerinden (4 ve 5) hareketle bazik ortamda elde edilmiştir (Şekil 5.2.). Yapılan çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopileri ile yapıları aydınlatılmıştır.



Şekil 5.2. Bileşiklerin sentez yöntemleri.

Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin yapısı

Bileşik No	Bileşik Formülü	Bileşik No	Bileşik Formülü
9		12	
10		13	
11		14	

Sentezlenen bileşikler %23 ile 50 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir. Genel olarak ise bileşikler %35'in altında verimle sentezlenmiştir. Verim yükseltme çalışması yapılmamıştır.

Bileşiklerin erime noktalarının 121 ile 166 °C aralığında değiştiği belirlenmiştir. Genel olarak bileşiklerin erime noktalarının 100 °C 'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi yardımıyla toz örneklerden alınmıştır. Bileşiklere ait spektrumlarda 3320-3409 cm⁻¹ bölgesinde NH'ye ait pikler yer almaktadır. Bazı spektrumlarda 3000 bölgesinin üzeri ile 2700 cm⁻¹ bölgesinde yayvan absorpsiyon bantları görülmektedir. Bu bölgede bisbenzazolerin ara zincirlerinde yer alan alifatik C-H gerilim bantları ile aromatik =C-H gerilim bantları bulunmaktadır. Aromatik halkalara ait =C-H gerilim bantları 3060-3118 cm⁻¹ bölgesinde değişen aralıklarda gözlenirken, ara zincirde alifatik C taşıyan bileşiklerdeki alifatik C-H gerilim bantları 2917-2927 cm⁻¹ bölgesinde görülmektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge, 1600 bölgesi olup karbonil pikinin bulunduğu bölgedir. Bileşiklerin C=O gruplarına ait pikler 1600-1686 cm⁻¹ bölgesinde görülmektedir. 1617-1239 Bölgesinde ise özellikle bileşiklerin C=N gerilim bandı, C=C gerilim bandı, C-O gerilim bandı ve C-S bantları görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları CDCl₃ içinde alınmıştır. Bisbenzazol halkalarındaki benzen halkalarına ait aromatik C-H protonu spektrumları δ 6.79 ile 7.76 ppm arasında genellikle dublet veya multiplet halinde görülmektedir. Yine bisbenzazol 2-2' numaralı konumunda metilen ara zincire ait alifatik C-H protonu spektrumu δ 3.14 ile 3.57 ppm değerleri arasında singlet halinde gözlenmektedir. Yine amit yapısına ait protonlar bazı moleküllerde tespit edilmiştir. Bu aromatik NH protonlarına ait pikler spektrumu δ 9.45-9.84 ppm değerleri arasında singlet halinde tespit edilmiştir. 5 ppm civarında da

görölmeleri beklenirken, sentez çalışmalarında kullanılan DCC katalizörünün etkisi ile $^1\text{H-NMR}$ 'da tespit edilemediği düşünülmektedir. Yine aromatik halkada yer alan NH protonları tespit edilememiştir.

Literatürde benzazol yapısı taşıyan bileşiklerin ve bu bileşiklerden hareketle tasarlanan bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları incelendiğinde, aktivitelerinin dikkate değer olduğu görölmektedir.

Test edilen altı bileşiğin *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı gösterdikleri etkiler değerlendirildiğinde **10**, **12**, **13** ve **14** nolu bileşiklerin anlamlı düzeyde aktiviteye sahip olduğu ve bu durumun ileriki çalışmalarda değerlendirilmesinin gerekliliği öngörölmüştür. Antifungal aktivite açısından sadece **9** ve **11**'in oldukça düşük düzeyde aktivite gösterdiği görölmektedir. Diğer bileşikler ise belirgin bir şekilde daha yüksek aktiviteye sahip bulunmuştur. Benzotiyazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin yüksek antifungal aktiviteye sahip olması, bu çalışmada elde edilen en önemli sonuçlardan biridir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 6 adet bisbenzazol türevi bileşiklerin modifiye mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu tez çalışması, aşağıdaki aşamalarla gerçekleştirilmiştir:

1. Benzimidazol-2-karboksilik asit bileşiklerinin Phillips sentez yöntemi kullanılarak elde edilmesi,
2. Hedeflenen bileşiklerin ise benzimidazol-2-karboksilik asit türevleri ile uygun 2-aminobenzazollerden katalizör yardımıyla bazik ortamda sentez edilmesi,
3. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin antifungal etkilerinin test edilmesi,
4. Ana yapıların aktivitede rolünün belirlenmesi,
5. Ara zincirin aktivite üzerindeki rolünün araştırılması,
6. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin yapıları ile antifungal aktiviteleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi,
7. Bisbenzazol türevi bileşiklerin antifungal aktivite sonuçlarının referans bileşik flukonazolün antifungal aktivite sonuçları ile karşılaştırılması yapılmıştır.

Çalışma kapsamında bileşikler konvansiyonel yöntemler ve mikrodalga kullanılarak iki basamakta sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon şartları ve elde edilen verimleri Bulgular bölümünde sunulmuştur.

Antifungal aktivite çalışmaları incelendiğinde, tüm seri içerisindeki bileşiklerden **10** ve **12** numaralı bileşiklerin genellikle funguslara karşı güçlü aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Seri içerisindeki en spesifik bileşik, *C. parapsilosis* için **12**, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans* için ise **10** olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin dört farklı mantar türüne karşı spesifiklik değerleri 15.6 ile 31.25 arasında değişmektedir.

Serideki tüm benzimidazol türevi bileşiklerin, referans bileşik olarak kullanılan Flukonazol ile karşılaştırılabilir aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

C. albicans, *Cryptococcus neoformans*'a karşı metilen köprülü ara zincir taşıyan bileşiklerin direkt bağlı amit ara zinciri taşıyan bileşiklere nazaran daha aktif oldukları görülmüştür.

Aktif oldukları belirlenen bileşiklerin etki mekanizmalarını araştırma çalışmaları sürdürülmektedir. Elde edilen sonuçlara bağlı olarak bileşiklerin *in vivo* ortamda daha ileri çalışmalarla aktivitelerinin incelenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1]. Edmond, M.B., Wallace, S.E., McClish, D.K., Pfaller, M.A., Jones, R.N., Wenzel, R.P., Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin. Infect. Dis*, **1999**, 29, 239-244.
- [2]. Ellis, M., Invasive fungal infections; evolving challenges for diagnosis and therapeutics. *Mol. Immunol*, **2002**, 38, 947-957.
- [3]. Rodriguez, C.A., Patrick, C.C., Current approach to invasive aspergillosis. *Pediatr. Infect. Dis*, **2001**, 20, 312-314.
- [4]. Ostrosky-Zeichner, L., Marr, K.A., Rex, J.H., Cohen, S.H., Amphotericin B: time for a new gold standard. *Clin. Infect. Dis*, **2003**, 37, 415-425.
- [5]. Chandrasekar, P.H., Cutright, J.L., Manavathu, E.K., Aspergillus: rising frequency of clinical isolation and continued susceptibility to antifungal agents 1994-1999. *Diagn. Microbial. Infect. Dis*, **2001**, 41, 211-214.
- [6]. Patterson, T.F., Current and future approaches to antifungal therapy. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2000**, 13, 579-581.
- [7]. Ernst, E.J., Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy*, **2001**, 21, 165-174.
- [8]. Wang, X.L., Wan, K., Zhou, C.H., Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, 10, 461-463.
- [9]. Aher, N.G., Pore, V.S., Mishra, N.N., Kumar, A., Shukla, P.K., Sharma, A., Bhat, M.K., Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, 19, 759-763.
- [10]. Holla, B.S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M.S., Poojary, B., Akberali, P.M., Kumari, N.S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem*, **2005**, 40, 1173-1178.
- [11]. Luo, Y., Lu, Y.H., Gan, L.L., Zhou, C.H., Wu, J., Geng, R.X., Zhang, Y.Y., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4-triazolium derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*, **2009**, 342, 386-393.
- [12]. Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **2008**, 43, 155-159.
- [13]. Mahboobi, S., Eichhorn, E., Winkler, M., Sellmer, A., Möllmann, U., Antibacterial activity of a novel series of 3-bromo-4-(1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-2,5-pyrroledione derivatives an extended structure activity relationship study. *Eur J Med Chem*, **2008**, 43, 633-656.
- [14]. Onnis, V., De Logu, A., Cocco, M.T., Fadda, R., Meleddu, R., Congiu, C., 2-Acylhydrazino-5-arylpyrrole derivatives: Synthesis and antifungal activity evaluation. *Eur J Med Chem*, **2009**, 44, 1288-1295.
- [15]. Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., İşcan, G., Khan, S., Demirci, F., Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *Eur J Med Chem*, **2010**, 45, 2080-2084.
- [16]. Zhang, F.F., Gan, L.L., Zhou, C.H., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**, 20, 1881-1884.
- [17]. Fang, B., Zhou, C.H., Rao, X.C., Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur J Med Chem*, **2010**, 45, 9, 4388-4398.
- [18]. Pathak, D., Siddiqui, N., Bhargu, B., Ahsan, W., Alam, M.S., Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities. *Der Pharmacia Lettre*, **2010**, 2, (2), 27-34.
- [19]. Meyers, F.H., Jawetz, E. and Goldfien, A., Part VII. Chemotherapeutic Agents. *Review of Medical Pharmacology*. 5th ed.; Lange Medical Publications: Los Altos, Calif., **1976**, p 470-522.
- [20]. Pawar, N.S., Dalal, D.S., Shimpi, S.R., Mahulikar, P.P., Studies of antimicrobial activity of N-alkyl and N-acyl 2-(4-thiazolyl)-1H-benzimidazoles. *Eur J Pharm Sci*, **2004**, 21, 115-118.
- [21]. Ansari, K.F., Lal, C., Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem*, **2009**, 44, 4028-4033.
- [22]. Algül, Ö., Duran, N., Gülbol, G., Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some 1,5(6)-H/or -Methyl-2-süstituted benzimidazole derivatives. *Asian J Chem*, **2007**, 19, (4), 3085-3092.
- [23]. Algül, Ö., Duran, N., Activity of bisbenzimidazoles derivatives to Staphylococcus epidermidis. *Asian J Chem*, **2007**, 19, (4), 3145-3151.
- [24]. Pathak, D., Siddiqui, N., Bhargu, B., Ahsan, W., Alam, M.S., Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities. *Der Pharmacia Lettre*, **2010**, 2, (2), 27-34.
- [25]. Saleh, M., Abbott, S., Lauzon, V.C., Penney, C., Zacharie, B., Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted [1,3,5]triazines. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**, 20, 945-949.

- [26]. Budavari, S. (Ed), *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals*. 12th ed.; Whitehouse Station, N.J. : Merck & Co. Inc., **1996**.
- [27]. Eckstein, Z., Hetnarski, B., Urbanski, T., Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo- 2- benzoxazolinones, III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2- mercaptobenzimidazoles and - 2-merkaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, **1958**, 37, 44-46, 160-161.
- [28]. Pianka, N., Studies in fungi toxicity VII. Fungicidal activity of certain ethylenes and heterocyclic compounds substituted with the 2,4-dinitrophenylthio-group. *J. Sci. Food Agr.*, **1968**, 19, 507-512.
- [29]. Heindl, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J., The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted-benzimidazoles and Benzothiazoles. *Journal of the American Chemical Society*, **1957**, 79, 427-429.
- [30]. Strehlke, P., Schroeder, E., Chemotherapeutische nitroheterocyclen XIV. 2-(5-nitro-2-thiazolyl)benzimidazole und verwandte Verbindungen. *Chim. Therapeutique.*, **1973**, 5, 571- 573.
- [31]. Hisano, T., Ichikawa, M., Tsumoto, K. and Tasaki, M., Synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles and evaluation of their antifungal , insecticidal and herbicidal activities. *Chem. Pharm. Bull*, **1982**, 30, 2996 - 3004.
- [32]. Şener, E., Yalçın, İ., Sungur, E., QSAR of some antifungal benzoxazoles and oxazolo(4,5-b)pyridines against *C. albicans*. *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **1991**, 10, 223 - 228.
- [33]. Sadasivashankar, M., Reddy, Y.D., Charya, M., Reddy, S.M., Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles. *Indian Phytopathology*, **1985**, 37, (2), 366-367.
- [34]. Göker, H., Tunçbilek, M., Ayhan, G., Altanlar, N., Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *IL Farmaco*, **1998**, 53, (6), 415-420.
- [35]. Naik, P.R., Pandeya, N.S., Pandey, A., Synthesis , antibacterial and antifungal activities of 2,4-diethyl-3,5-diarylimino-1,2,4-thiadiazolidines and related benzothiazolylquanidines. *Acta Pharm. Turcica*, **1996**, 38, (2), 37-42.
- [36]. Daidone, G., Maggio, B., Schillaci, D., Salicylanilide And Its Heterocyclic Analogues: A Comparative Study Of Their Antimicrobial Activity. *Pharmazie*, **1990**, 45,(6), 441-442.
- [37]. Yıldız-Ören, İ., Yalçın, İ., Akı-Şener, E., Uçartürk, N., Synthesis And Structure-Activity Relationships Of New Antimicrobial Active Multisubstituted-Benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 291-298.
- [38]. Konak, H.Y., 2,4-Dihidroksipirido[1,2- A]Benzimidazolün Sentezlenmesi ve Yapısının Aydınlatılması, Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur, **2013**.
- [39]. Wright, J.B., The chemistry of the benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **1951**, 48, 397-541.
- [40]. Rogers, K.S., Clayton, C.C., Effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Anal. Biochem*, **1972**, 48, 199-201.
- [41]. Day, A.R. *Electronic Mechanisms of Organic Reactions*. American Book Company, New York, **1950**, p 242-243.
- [42]. Selim, M.A., Raslan, M.A., Khalil, M.A., Sayed S.M., Synthesis and Reactivity of 2-(2,2-Dicyano-1-methylvinyl)benzothiazole in Heterocyclic Synthesis: Convenient Route to Some Pyridazinone, Hydrazonoethyl, Thiophene, Phthalic Anhydride and Benzene Derivatives Incorporating a Benzothiazole Moiety. *J.Chim. Chem. Soc.*, **2000**, 47, 527-533.
- [43]. Khanna, L., Panda, S.S., Khanna, P., Synthetic Routes To Symmetric Bisbenzimidazoles: A Review, *Mini-Reviews In Organic Chemistry*, **2012**, 9, 381-396.
- [44]. Philips, M.A. The formation of 2-methylbenzimidazoles. *J. Chem Soc.*, **1928**, 172-177.
- [45]. Hou Y.X., Ma M.Z., Synthesis Of 2,2'-Bi-1H-Benzimidazole And Its Zinc Complex. *Zhoukou Shifan Xueyuan Xuebao*, **2007**, 24, (5), 78-79.
- [46]. Ninan O., Chareyron, R., Figuereido, O., Santiago, J. Benzimidazolederived Liquid Crystals. *Revista De La Sociedad Quimica Del Peru*, **2006**, 72, (4), 178-186.
- [47]. Wang, L.Y., Han, J., Li, X.J., Shi, Z., Synthesis Of 2,2'-Bisbenzimidazoles Under Microwave Irradiation. *Huaxue Shiji*, **2005**, 27, (5), 317-318.
- [48]. Jing, X., Zhu, Q., Xu, F., Ren, X., Li, D., Yan, C., Rapid One-Pot Preparation Of 2-Substituted Benzimidazoles From Esters Using Microwave Conditions. *Synth. Commun.*, **2006**, 36, (18), 2597-2601.
- [49]. Mukhopadhyay, C., Ghosh, S., Butcher, R.J., An Efficient And Versatile Synthesis Of 2, 2'-(Alkanediyl)-Bis-1H-Benzimidazoles Employing Aqueous Fluoroboric Acid As Catalyst: Density Functional Theory Calculations And Fluorescence Studies. *ARKIVOC*, **2010**, (ix), 75-96.
- [50]. Rezende, M.C., Marques, C.A., Dall'oglio, E.L., Zucco, C., The Reaction Of Hexachloroacetone With Diamines. *Liebigs Annalen/Recueil*, **1997**, (5), 925- 929.

- [51]. Rezende, M.C., Dall'oglio, E.L., Zucco, C., Puzzling Formation Of Bisimidazole Derivatives From Hexachloroacetone And Diamines. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, (30), 5265-5268.
- [52]. Li, J., Mao, Z., Mei, W., Wang, Z., Synthesis And Characterizations Of Bis[Benzimidazole] Derivatives And Their Anticancer Activity. *Yingyong Huaxue*, **2010**, 27, (9), 1017-1020.
- [53]. Wilson, F.X., Johnson, P.D., Vickers, R., Storer, R., Wynne, G.M., Roach, A.G., De Moor, O., Dorgan, C.R., Davis, P.J., Preparation Of Bibenzo[D]imidazoles And Other Biheteroaryl Compounds As Antibacterial Agent. *PCT Int. Appl.*, **2010**, WO2010063996.
- [54]. Feng, S., Zhu, M., Lu, L., Du, L., Zhang, Y., Wang, T., Rationally Designed Chiral Ni5L6 Clusters With The *In Situ* Generated Tridentate Ligand. Hydrothermal Synthesis, Crystal Structures, Morphology And Magnetic Properties. *Dalton Trans.*, **2009**, 32, 6385-6395.
- [55]. Bhattacharya, S., Chaudhuri, P., Jain, A.K., Paul, A., Symmetrical Bisbenzimidazoles With Benzenediyl Spacer: The Role Of The Shape Of The Ligand On The Stabilization And Structural Alterations In Telomeric Gquadruplex DNA And Telomerase Inhibition. *Bioconjugate Chem.*, **2010**, 21, 1148-1159.
- [56]. Cui, W.H., Wei, T.B., Zhang, Y.M., Synthesis Of 1,1'-[1,4-Phenylenebis(Methylene)]Bis[1H-Benzimidazole] Isomers Under Microwave Irradiation Conditions. *Huaxue Shiji*, **2007**, 29, (8), 487-489.
- [57]. Yu, H., Kawanishi, H., Koshima, H., Microwave-Assisted Synthesis Of Aryl And Heteroaryl Derivatives Of Benzimidazole. *Heterocycl.*, **2003**, 60, (6), 1457-1460.
- [58]. Jain, A.K., Reddy, V.V., Paul, A., Muniyappa, K., Bhattacharya, S., Synthesis And Evaluation Of A Novel Class Of G-Quadruplex-Stabilizing Small Molecules Based On The 1,3-Phenylene-Bis(Piperazinyl Benzimidazole) System. *Biochemistry*, **2009**, 48, 10693-10704.
- [59]. Guo, C.Y., Wang, Y.Y., Xu, K.Z., Zhu, H.L., Liu, P., Shi, Q.Z., Peng, S.M., Crystal Structures, Bioactivities And Fluorescent Properties Of Four Diverse Complexes With A New Symmetric Benzimidazolic Ligand. *Polyhedron*, **2008**, 27, 3529-3536.
- [60]. Koehne, I., Bachman, S., Niklas, T., Irmer, R.H., Stalke, D., A novel bulky heteroaromatic-substituted methanide mimicking NacNac:Bis(4,6-tert-butylbenzoxazol-2-yl)methanide in s-block metal coordination. *Chemistry a European Journal*, **2017**, 23, 13141-13149.
- [61]. Kumar, A.R., Selvam, C., Kaur, G., Chakraborti, A.K., Microwave-Assisted Direct Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from Carboxylic Acids under Catalyst and Solvent-Free Conditions Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from Carboxylic. *Synlett*, **2005**, 9, 1401-1404.
- [62]. Papenfuhs, T., Hoechst, A.G., Verfahren zur Herstellung von 2,2'-Imino-bis-benzothiazol, **1979**, Verbindungen, <https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US4369323.pdf> (Erişim Tarihi: 20.05.2018).
- [63]. Taschner, M. J., Sodium Trichloroacetate. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001**, 1-2.
- [64]. Um, S., The synthesis and properties of benzoxazole fluorescent brighteners for application to polyester fibers. *Dyes and Pigments*, **2007**, 75, 185-188.
- [65]. Garin, J., Melendez, E., Merchan, F.L., Merino, P., Orduna, J., Tejedor, R., Tejero, T., Diheterocyclic compounds from dithiocarbamates and derivatives thereof. I. 2,2'-(Arylenediamino)bisbenzoazoles, 2,2'-(arylenediamino)bis(imidazopyridines) and 8,8'-(arylenediamino)bisapurines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1990**, 27, (2), 221-226.
- [66]. Garin, J., Melendez, E., Merchan, F.L., Merino, P., Orduna, J., Tejero, T., Diheterocyclic compounds from dithiocarbamates and derivatives thereof. II. 2,2'-Diamino-6,6'-bibenzoazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1990**, 27, (2), 321-326.
- [67]. Florio, S., Capriati, V., Solimini, M.C., Troisi, L., Self-condensation of benzothiazolylchloromethylolithiums. *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, (45), 8481-8484.
- [68]. Neidlein, R., Reuter, H., 2,2'-Imino-bis-[benzo-1,3-thiazole] aus Cyanoimido-dithiokohlensäureestern. *Synthesis*, **1971**, 10, 540-541.
- [69]. Babudri, F., Florio, S., Ingrosso, G., Turco, A.M., Cross-coupling of 2-chlorobenzothiazole with (benzothiazolylalkyl)magnesium bromide: synthesis of bis(2-benzothiazolyl)alkanes. *Heterocycles*, **1986**, 24, (8), 2215-2218.
- [70]. Forlani, L., Boga, C., Vecchio, E.D., Padovani, M., Spontaneous oxidation of bis(heteroaryl)methanes and bis(heteroaryl)carbinols to ketones. *ARKIVOC*, **2003**, (xv), 75-91.
- [71]. Tsai, T.T., Arnold, F.E., US 4 785 115. **1988**. *Chem. Abstr.*, **1988**, 109, 171065.
- [72]. Preston, J., DeWinter, W., Hofferbert, W.L., Heterocyclic intermediates for the preparation of thermally stable polymers. II. Benzoxazoles and benzothiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1968**, 5, (2), 269-273.

- [73]. Addison, A.W., Rao, T.N., Wahlgren, C.G., Synthesis of some benzimidazole- and benzothiazole-derived ligand systems and their precursory diacids. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1983**, 20, (6), 1481-1484.
- [74]. D'Arey, P.F., Scott, E.M., Antifungal Agents. *Prog. Drug Res*, **1978**, 22, 93.
- [75]. Johansson, C.B., Antifungal İlaçlar. *Antibiyotikler*. 2. Baskı; İstanbul Eczacı Odası Yayınları, **1990**, ss. 68-97, http://e-kutuphane.teb.org.tr/arsiv.php?anabelge_no=559.
- [76]. Van Cauteren, H., Heykants, J., De Coster, R., Cauwenbergh, G., Itraconazole: Pharmacologic studies in animals and humans. *Rev. Infect. Dis*, **1987**, 9, (1), 43.
- [77]. Katzung, B.G., Trevor, A.J., Masters, S.B., *Basic& Clinical Pharmacology*. 12th ed., The McGraw-Hill Companies, Inc., **2012**, p 849-858.
- [78]. Goodman, L.S., Gilman, A., *Goodman&Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli*. 11. basım, Nobel Tıp Kitabevleri, **2005**, ss. 1225-1241.
- [79]. Tuncer, M., Bölüm 11.7 Antifungal İlaçlar. Bökesoy, T.A., Çakıcı, İ., Melli, M. (Ed), *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Gazi Kitabevi, Ankara, 2000, ss. 613-617.
- [80]. Howland, R.D., Mycek, M.J., *Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, **2009**, ss. 403-412.
- [81]. Kayaalp, S.O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 13. Baskı, Pelikan Kitabevi, **2005**, 1, 259-267.
- [82]. Girmenia, C., Luzi, G., Monaco, M., Martino, P., Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report. *J. Clin. Microbiol*, **1998**, 36, 1436-1438.
- [83]. Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F., Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.*, **2002**, 347, 408-415.
- [84]. Ally, R., Schurmann, D., Kreisel, W., for the Esophageal Candidiasis Study Group, A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin. Infect. Dis.*, **2001**, 33, 1447-1454.
- [85]. Roffey, S.J., Cole, S., Comby, P., Gibson, D., Jezequel, S.G., Nedderman, A.N., Smith, D.A., Walker, D.K., Wood, N., The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab. Dispos*, **2003**, 31, 731-741.
- [86]. Venkatakrishnan, K., Von Moltke, L.L., Greenblatt, D.J., Effects of antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin. Pharmacokinet*, **2000**, 38, 111-180.
- [87]. Petrikos, G., Skiada, A., Recent advances in antifungal chemotherapy: review. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, 30, 108-117.
- [88]. Marco, F., Pfaller, M.A., Messer, S.A., Jones, R.N., In vitro activity of a new triazole antifungal agent, SCH 56592, against clinical isolates of filamentous fungi. *Mycopathologia*, **1998**, 141, 73-77.
- [89]. Sun, Q.N., Fothergill, A.W., McCarthy, D.I., Rinaldi, M.G., Graybill, J.R., In vitro activities of posaconazole, itraconazole, voriconazole, amphotericin B, and fluconazole against 37 clinical isolates of zygomycetes. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2002**, 46, 1581-1582.
- [90]. Espinel-Ingroff, A., In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev. Iberoam. Micol*, **2003**, 20, 121-136.
- [91]. Paphitou, N.I., Ostrosky-Zeichner, L., Paetznick, V.L., Rodriguez, J.R., Chen, E., Rex, J. H., In vitro antifungal susceptibilities of *Trichosporon* species. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2002**, 46, 1144-1146.
- [92]. Nucci, M., Akiti, T., Barreiros, G., Silveira, F., Revankar, S.G., Sutton, D.A., Patterson, T.F., Nosocomial fungemia due to *Exophiala jeikei* var. *jeikei* and a *Rhinocladiella* species: newly described causes of bloodstream infection. *J. Clin. Microbiol*, **2001**, 39, 514-518.
- [93]. Raad, I.I., Hachem, R.Y., Herbrecht, R., Graybill, J.R., Hare, R., Corcoran, G., Kontoyiannis, D.P., Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin. Infect. Dis*, **2006**, 42, 1398- 1403.
- [94]. Pitisuttithum, P., Negroni, R., Graybill, J.R., Bustamante, B., Pappas, P., Chapman, S., Hare, R.S., Hardalo, C.J., Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J. Antimicrob. Chemother*, **2005**, 56, 745-755.
- [95]. Ezzet, F., Wexler, D., Courtney, R., Krishna, G., Lim, J., Laughlin, M., Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin. Pharmacokinet*, **2005**, 44, 211-220.
- [96]. Courtney, R., Radwanski, E., Lim, J., Laughlin, M., Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2004**, 48, 804-808.

- [97]. Courtney, R., Pai, S., Laughlin, M., Lim, J., Batra, V., Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2003**, 47, 2788-2795.
- [98]. Herbrecht, R., Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole anti-fungal for the treatment of serious fungal infections. *Int. J. Clin. Pract*, **2004**, 58, 612-624.
- [99]. Perfect, J.R., Cox, G.M., Dodge, R.K., Schell, W.A., In vitro and in vivo efficacies of the azole SCH56592 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother*, **1996**, 40, 1910-1913.
- [100]. Al-Abdely, H.M., Alkhunaizi, A.M., Al-Tawfiq, J.A., Hassounah, M., Rinaldi, M.G., Sutton, D.A., Successful therapy of cerebral phaeohyphomycosis due to *Ramichloridium mackenziei* with the new triazole posaconazole. *Med. Mycol*, **2005**, 43, 91-95.
- [101]. Courtney, R., Sansone, A., Smith, W., Marbury, T., Statkevich, P., Martinho, M., Laughlin, M., Swan, S., Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J. Clin. Pharmacol*, **2005**, 45, 185-192.
- [102]. Raad, I.I., Graybill, J.R., Bustamante, A.B., Cornely, O.A., Gaona-Flores, V., Afif, C., Graham, D.R., Greenberg, R.N., Hadley, S., Langston, A., Negroni, R., Perfect, J.R., Pitisuttithum, P., Restrepo, A., Schiller, G., Pedicone, L., Ullmann, A.J., Safety of longterm oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin. Infect. Dis*, **2006**, 42, 1726-1734.
- [103]. Segal, B.H., Barnhart, L.A., Anderson, V.L., Walsh, T.J., Malech, H.L., Holland, S.M., Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin. Infect. Dis*, **2005**, 40, 1684-1688.
- [104]. Yamazumi, T., Pfaller, M.A., Messer, S.A., Houston, A., Hollis, R.J., Jones, R.N., In vitro activities of ravuconazole (BMS-207147) against 541 clinical isolates of *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2000**, 44, 2883-2886.
- [105]. Pfaller, M.A., Messer, S.A., Hollis, R.J., Jones, R.N., Diekema, D.J., In vitro activities of ravuconazole and voriconazole compared with those of four approved systemic antifungal agents against 6,970 clinical isolates of *Candida* spp. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2002**, 46, 1723-1727.
- [106]. Cuenca-Estrella, M., Gomez-Lopez, A., Mellado, E., Garcia-Effron, G., Monzon, A., Rodriguez-Tudela, J.L., In vitro activity of ravuconazole against 923 clinical isolates of nondermatophyte filamentous fungi. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2005**, 49, 5136-5138.
- [107]. Neely, M.N., Ghannoum, M.A., The exciting future of antifungal therapy. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, **2000**, 19, 897-914.
- [108]. Onishi, J., Meinz, M., Thompson, J., Curotto, J., Dreikorn, S., Rosenbach, M., Douglas, C., Abruzzo, G., Flattery, A., Kong, L., Cabello, A., Vicente, F., Pelaez, F., Diez, M.T., Martin, I., Bills, G., Giacobbe, R., Dombrowski, A., Schwartz, R., Morris, S., Harris, G., Tsiouras, A., Wilson, K., Kurtz, M.B., Discovery of novel antifungal (1,3)- β -D-glucan synthase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2000**, 44, 368-377.
- [109]. Denning D.W., Echinocandin antifungal drugs. *Lancet*, **2003**, 362, 1142-1151.
- [110]. Moudgal, V., Little, T., Boikov, D., Vazquez, J.A., Multiechinocandin- and multiazoleresistant *Candida parapsilosis* isolates serially obtained during therapy for prosthetic valve endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2005**, 49, 767-769.
- [111]. Hernandez, S., Lopez-Ribot, J.L., Najvar, L.K., McCarthy, D.I., Bocanegra, R., Graybill, J.R., Caspofungin resistance in *Candida albicans*: correlating clinical outcome with laboratory susceptibility testing of three isogenic isolates serially obtained from a patient with progressive *Candida* esophagitis. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2004**, 48, 1382-1383.
- [112]. Krogh-Madsen, M., Arendrup, M.C., Heslet, L., Knudsen, J.D., Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin. Infect. Dis*, **2006**, 42, 938-944.
- [113]. Mora-Duarte, J., Betts, R., Rotstein, C., Colombo, A.L., Thompson-Moya, L., Smietana, J., Lupinacci, R., Sable, C., Kartsonis, N., Perfect, J., Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med*, **2002**, 347, 2020-2029.
- [114]. *Candidas prescribing information*. **2004**, Merck&Co, Whitehouse Station, NJ: Merck.
- [115]. de Wet, N., Llanos-Cuentas, A., Suleiman, J., Baraldi, E., Krantz, E.F., Della Negra, M., Diekmann-Berndt, H., A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIVpositive patients. *Clin. Infect. Dis*, **2004**, 39, 842-849.
- [116]. Ota, S., Tanaka, J., Kahata, K., Toubai, T., Kondo, K., Mori, A., Toyoshima, N., Musashi, M., Asaka, M., Imamura, M., Successful micafungin (FK463) treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia in a phase II study. *Int. J. Hematol*, **2004**, 79, 390-393.

- [117]. Yokote, T., Akioka, T., Oka, S., Fujisaka, T., Yamano, T., Hara, S., Tsuji, M., Hanafusa, T., Successful treatment with micafungin of invasive pulmonary aspergillosis in acute myeloid leukemia, with renal failure due to amphotericin B therapy. *Ann. Hematol*, **2004**, 83, 64-66.
- [118]. Singer, M.S., Seibel, N.L., Vezina, G., Choi, S.S., Dinndorf, P.A., Successful treatment of invasive aspergillosis in two patients with acute myelogenous leukaemia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*, **2003**, 25, 252-256.
- [119]. Hebert, M.F., Townsend, R.W., Austin, S., Balan, G., Blough, D.K., Buell, D., Keirns, J., Bekersky, I., Concomitant cyclosporine and micafungin pharmacokinetics in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol*, **2005**, 45, 954-960.
- [120]. Arévalo, M.P., Carrillo-Muñoz, A.J., Salgado, J., Cardenes, D., Brio, S., Quindos, G., Espinel-Ingroff, A., Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J. Antimicrob. Chemother*, **2003**, 51, 163-166.
- [121]. Zhanel, G.G., Karlowisky, J.A., Harding, G.A., Balko, T.V., Zelenitsky, S.A., Friesen, M., Kabani, A., Turik, M., Hoban, D.J., In vitro activity of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against systemic isolates of *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, and *Aspergillus* species. *Antimicrob. Agents Chemother*, **1997**, 41, 863-865.
- [122]. Ernst, E.J., Klepser, M.E., Pfaller, M.A., Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2000**, 44, 1108-1111.
- [123]. Pfaller, M.A., Diekema, D.J., Boyken, L., Messer, S.A., Tendolkar, S., Hollis, R.J., Goldstein, B.P., Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2005**, 49, 4795-4797.
- [124]. Krause, D.S., Reinhardt, J., Vazquez, J.A., Reboli, A., Goldstein, B.P., Wible, M., Henkel, T., Anidulafungin Invasive Candidiasis Study Group, Phase 2, randomized, doseranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob. Agents Chemother*, **2004**, 48, 2021-2024.
- [125]. Dowell, J.A., Knebel, W., Ludden, T., Stogniew, M., Krause, D., Henkel, T., Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J. Clin. Pharmacol*, **2004**, 44, 590-598.
- [126]. Triessel, L., Ogundele, A., Compatibility of anidulafungin with other drugs during simulated Y-site administration. *Am. J. Health Syst. Pharm*, **2005**, 62, 834-837.
- [127]. Wang, X.L., Wan, K., Zhou, C.H., Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**, 45, (10), 4631-463.
- [128]. Aher, N.G., Pore, V.S., Mishra, N.N., Kumar, A., Shukla, P.K., Sharma, A., Bhat, M.K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, 19, 759-763.
- [129]. Holla, B.S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M.S., Poojary, B., Akberali, P.M., Kumari, N.S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem*, **2005**, 40, 1173-1178.
- [130]. Luo, Y., Lu, Y.H., Gan, L.L., Zhou, C.H., Wu, J., Geng, R.X., Zhang, Y.Y., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4-triazolium derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*, **2009**, 342, 386-393.
- [131]. Kaplancıklı, Z.A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **2008**, 43, 155-159.
- [132]. Shamsuzzaman, M., Shaheen, K., Mahboob, A., Zishan, T., Anis, A., Asad, U.K., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 6,5 fused steroidal oxazoles in cholestane series. *Eur J Med Chem*, **2010**, 45, 1094-1097.
- [133]. Onnis, V., De Logu, A., Cocco, M.T., Fadda, R., Meleddu, R., Congiu, C., 2-Acylhydrazino-5-arylpyrrole derivatives: Synthesis and antifungal activity evaluation. *Eur J Med Chem*, **2009**, 44, 1288-1295.
- [134]. Özdemir, A., Turan-Zitouni, G., Kaplancıklı, Z.A., İşcan, G., Khan, S., Demirci, F., Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *Eur J Med Chem*, **2010**, 45, 2080-2084.
- [135]. Zhang, F.F., Gan, L.L., Zhou, C.H. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**, 20, 1881-1884.
- [136]. Fang, B., Zhou, C.H., Rao, X.C., Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-



- azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur J Med Chem*, **2010**, 45, (9), 4388-4398
- [137]. He, Y., Yang, J., Wu, B., Risen, L., Swayze, E.E., Synthesis and biological evaluations of novel benzimidazoles as potential antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 14, 1217-1220.
- [138]. Hu, L., Kully, M.L., Boykin, D.W., Abood, N., Synthesis and in vitro activity of dicationic bis-benzimidazoles as a new class of anti-MRSA and anti-VRE agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 19, 1292-1295.
- [139]. Hu, L., Kully, M.L., Boykin, D.W., Abood, N., Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-MRSA and anti-VRE agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, 19, 3374-1220.
- [140]. Franco, J.L.M., Giulianotti, M.A., Yu, Y., Shen, L., Yao, L., Singh, N., Discovery of a novel protein kinase B inhibitor by structure-based virtual screening. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, 19, 4626-1220.
- [141]. Ueki, M., Ueno, K., Miyadoh, S., Abe, K., Shibata, K., Tanguchi, M., UK-1, A novel cytotoxic metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and biological properties. *J. Antibiot.*, **1993**, 46, (7), 1089-1094.
- [142]. Czarny, A., Boykin, D.W., Wood, A.A., Nunn, C.M., Neidle, S., Zhao, M., Wilson, W.D., Analysis of van der Waals and Electrostatic Contributions in the Interactions of Minor Groove Binding Benzimidazoles with DNA. *Journal of American Chemical Society*, **1995**, 117, 4716-4717.
- [143]. Czarny, A., Wilson, W.D., Boykin, D.W., Synthesis of mono-cationic and dicationic analogs of Hoechst 33258. *J. Heterocyclic Chem.*, **1996**, 33, 1393-1397.
- [144]. Saleh, M., Abbott, S., Lauzon, V.C., Penney, C., Zacharie, B., Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted [1,3,5]triazines. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**, 20, 945-949.
- [145]. *An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals*. 12th Ed., Merck & Co, The Merck Index, Whitehouse Station NJ, USA, **1996**.
- [146]. Algül, Ö., Duran, N., Gülbol, G., Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some 1,5(6) H/or - Methyl-2-süstituted benzimidazole derivatives. *Asian J Chem*, **2007**, 19, (4), 3085-3092.
- [147]. Hamed, A.S., Synthesis, Characterization and Evaluation of Antibacterial Activity of Several New pyromillitimides Containing Benzothiazole Moiety. *J. of Applicable Chem.*, **2015**, 4, (2), 450-455.
- [148]. Chandrika, N.T., Shrestha, S.K., Ngo, H.X., Garneau-Tsodikova, S., Synthesis and investigation of novel benzimidazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chem.*, **2016**, 24, (16), 3680-3686.
- [149]. Poeta, M., Bixel, A.S., Barchiesi, F., Tidwell, R.R., In-vitro Activity of Dicationic Compounds and Fluconazole Against *Cryptococcus Neoformans* and *Candida SPP*. *Antimicrobial Chemotherapy*, **1999**, 22, 223-228.
- [150]. Küçükbay, H., Yılmaz, Ü., Şireci, N., Önganer, A.N., Synthesis and antimicrobial activities of some bridgedbis-benzimidazole derivatives. *Turk. J. Chem.*, **2001**, 35, 561- 571.
- [151]. 31N-Arylalkylbenzo[d]thiazole-2-carboxamides as anti-mycobacterial agents: design, new methods of synthesis and biological evaluation† Parth Shah,^a Tejas M. Dhameliya,^a Rohit Bansal,^a Manesh Nautiyal,^a Damodara N. Kommi,^a Pradeep S. Jadhavar,^a Jonnalagadda Padma Sridevi,^b Perumal Yogeewari,^b Dharmarajan Sriramb and Asit K. Chakraborti^{*a} *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 1489.
- [152]. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2015-2016 Catalog. Erişim: clsi.org/wp-content/uploads/sites/14/2013/07/CLSI-2015-Catalog.pdf. Erişim tarihi: 31 Mart 2018.
- [153]. Wayne, P.A., Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically Approved Standart, (M7A5), *National Committee for Clinical Laboratory Standards*. 5th. ed., **2000**, Methods for Dilution.
- [154]. Rastogi, R., Sharma, S., Iyer, R.N., Synthesis of benzimidazole-2-carboxamides as potential anthelmintic agents. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1979**, 18B, 5, 464-467.
- [155]. Sharma, P., Mandloi, A., Pritmani, S., Synthesis of new 2-(substituted benzothiazolyl)carbamoyl benzimidazoles as potential CNS depressants. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **1999**, 38B, 11, 1289-1294.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Emine Merve KÜPELİ

Doğum Tarihi : 04.05.1991

E-mail : mervekpl91@gmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	ECZACILIK	MERSİN ÜNİVERSİTESİ	2009-2014
Yüksek Lisans	FARMASÖTİK KİMYA	MERSİN ÜNİVERSİTESİ	2016-Devam
Doktora	-	-	-

