



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS

AMİT KÖPRÜSÜ TAŞIYAN BENZAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİTÜBERKÜLOZ
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif Şevval ÖZTÜRK

Danışman: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN

Haziran 2024

Her Hakkı Saklıdır.

Elif Şevval ÖZTÜRK

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS

2024

Kapak Sırtı

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS

AMİT KÖPRÜSÜ TAŞIYAN BENZAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Elif Şevval ÖZTÜRK

Danışman: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI

ERZİNCAN
Haziran 2024
Her Hakkı Saklıdır.

Bu tez BAP Komisyonu tarafından TYL-2023-944 proje numarası ile desteklenmiştir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Amid Köprüsü Taşıyan Benzazol Türevlerinin Sentezi ve Antitüberküloz Aktivitelerinin Araştırılması” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımda intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 03/06/2024

(İmza)

Elif Şevval ÖZTÜRK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AMİD KÖPRÜSÜ TAŞIYAN BENZAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif Şevval ÖZTÜRK

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

Amaç: Günümüzde, toplum sağlığını ciddi şekilde etkileyen başlıca hastalıklardan biri tüberküloz olarak kabul edilmektedir. Tüberküloz özellikle enfektif ajanların neden olduğu en sık görülen ve mortalite oranı en yüksek hastalıklardan biridir. Tedavisinde etkin ilaçlar bulunmakla birlikte özellikle dirençli suşların gelişiminin ciddi sorunlar oluşturduğu görülmektedir. Bu nedenle yeni ve etkin ilaç moleküllerinin geliştirilmesinin önemi artmaktadır.

Materyal ve Metot: Benzimidazol ve izoster yapıları taşıyan bileşiklerin antimikobakteriyel etkilere sahip olduğu literatür bilgisinden hareketle tasarlanan 6 adet benzazol türevi bileşik polifosforik asit (PPA) ve kondenzasyon yöntemleri ile iki basamaklı reaksiyonla sentezlenmiştir. Ardından sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve IR spektrumları ile gerçekleştirilmiştir. Son aşamada bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) standart suşu üzerinde agar proporsiyon yöntemi ile belirlenmiştir.

Bulgular: Uygun verimle (%38-62) sentezlenmiş olan benzazol türevi bileşiklerin antitüberküloz aktivite çalışmaları sonucunda 10⁻² dilüsyonda bileşiklerin 0,97- 15,62 µg/ml MİK değeri ile *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı etkili oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmada elde edilen sonuçlara göre özellikle 4-metoksifenil (Bileşik 5) ve nonsüstitüefenil taşıyan benzotiyazol (Bileşik 4) türevlerinin en aktif bileşikler olduğu ve bu özelliklere sahip bileşiklerin yeni geliştirilecek antitüberküloz ilaçlara temel oluşturulabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

2024, 107 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Amid Yapısı, Antitüberküloz Aktivite, Benzazol, Sentez, Yapı-Aktivite İlişkisi.

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES BEARING AMIDE BRIDGE AND INVESTIGATION OF THEIR ANTI-TUBERCULOSIS ACTIVITIES

Elif Şevval ÖZTÜRK

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL

Aim: Tuberculosis is considered one of the major diseases severely impacting public health today. It is notably the most prevalent disease caused by infectious agents with high mortality rates. While effective drugs for its treatment exist, the emergence of drug-resistant strains poses significant challenges. Therefore, the importance of developing new and effective drug molecules has increased.

Material and Method: Six benzazole derivative compounds designed based on literature information indicating that compounds carrying benzimidazole and isoster structures have antimycobacterial effects were synthesized using polyphosphoric acid (PPA) and condensation methods in a two-step reaction. The synthesized compounds were structurally characterized using $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and IR spectra. Subsequently, the antitubercular activities of the compounds were determined against the *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) standard strain using the agar proportion method.

Results: Benzazole derivative compounds synthesized with reasonable yields (38-62%) exhibited antitubercular activity. The compounds were found effective against the *M. tuberculosis* H37Rv standard strain with MIC values ranging from 0.97 to 15.62 $\mu\text{g/ml}$ at a 10^{-2} dilution.

Conclusion: According to the results obtained from the study, especially the 4-methoxyphenyl (Compound 5) and non-substituted phenyl benzothiazole (Compound 4) derivatives were identified as the most active compounds. Compounds with these characteristics could serve as a basis for the development of new antituberculosis drugs.

2024, 107 Page

Keywords: Amid Structure, Antitubercular Activity, Benzazole, Structure-Activity Relationship, Synthesis.

TEŞEKKÜR

Bu tez alıőmasının gerekleőtirilmesinde, engin tecrübeleri ve değerli bilgileriyle bana yol gösteren, kendisine ne zaman danıősam kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve bŸyŸk bir ilgiyle bana faydalı olabilmek iin elinden gelenden fazlasını sunan, yŸnlendirme ve bilgilendirmeleriyle alıőmamı bilimsel temeller ıőıęında Őekillendiren, deneyimlerini ve fikirlerini benden esirgemeyen, desteğini her zaman ŸstŸmde hissettiğim, Ÿęrencisi olmaktan onur duyduğum değerli tez danıőşmanım Prof. Dr. Ÿztekin AlgŸl'e sonsuz teőekkŸrlerimi ve minnetlerimi sunarım.

Elif Şevval ŸZTŸRK

Haziran, 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kabul ve Onay	i
Bilimsel Etiğe Uygunluk	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	xi
SİMGELER / KISALTMALAR	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Tüberküloz.....	6
2.1.1. Tüberküloz ve Tarihçesi	6
2.1.2. Tüberkülozun Tedavisi.....	6
2.1.3. Antitüberküloz İlaçlar.....	8
2.1.4. Yeni Nesil Antitüberküloz İlaçlar.....	17
2.2. Benzazollerin Genel Özellikleri.....	19
2.2.1. Benzimidazoller.....	20
2.2.2. Benzoksazoller.....	27
2.2.3. Benzotiyazoller	29
2.3. Medisinal Kimya ve İlaç Tasarımında Amid Bağının Önemi.....	46
2.3.1. Antitüberküloz Etkili Bileşiklerde Amid Bağı.....	47
2.3.2. Amid Bağı İçeren Benzazol Bileşiklerinin Antitüberküloz Aktiviteleri.....	51
3. MATERYAL Ve METOT	56
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	56
3.1.1. Materyal.....	56
3.1.2. Yöntem.....	56
3.1.3. Analitik Çalışmalar.....	57
3.1.4. Spektroskopik Çalışmalar.....	58
3.2. Aktivite Çalışmaları.....	59

3.2.1. Çalışılan Bakteri Suşu	59
3.2.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	59
3.2.3. Yöntemler.....	61
4. BULGULAR	63
4.1. Kimyasal Bulgular	63
4.1.1. 2-Aminometil Benzotiyazol/Benzoksazollerin Sentez Mekanizması	63
4.1.2. Benzazol-2-Karboksamid Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	64
4.1.3. N-(Benzo[D]Oksazol-2-İlmetil)-2-Fenilasetamid (Bileşik 1).....	66
4.1.4. N-(Benzo[D]Oksazol-2-İlmetil)-2-(4-Metoksifenil)Asetamid (Bileşik 2)	67
4.1.5. N-(Benzo[D]Oksazol-2-İlmetil)-2-(Tiofen-2-İl) Asetamid (Bileşik 3)	68
4.1.6. N-(Benzo[D]Tiyazol-2-İlmetil)-2-Fenilasetamid (Bileşik 4)	69
4.1.7. N-(Benzo[D]Tiyazol-2-İlmetil)-2-(4-Metoksifenil) Asetamid (Bileşik 5) ...	70
4.1.8. N-(Benzo[D]Tiyazol-2-İlmetil)-2-(Tiofen-2-İl) Asetamid (Bileşik 6)	71
4.2. Antitüberküloz Aktivite Bulguları	72
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ	74
KAYNAKLAR.....	75
EKLER.....	89
Ek-1. Bileşik 1'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	90
Ek-2. Bileşik 1'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	91
Ek-3. Bileşik 1'in IR Spektrumu	92
Ek-4. Bileşik 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu	93
Ek-5. Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	94
Ek-6. Bileşik 2'nin IR Spektrumu.....	95
Ek-7. Bileşik 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu	96
Ek-8. Bileşik 3'ün ¹³ C-NMR Spektrumu	97
Ek-9. Bileşik 3'ün IR Spektrumu.....	98
Ek-10. Bileşik 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu	99
Ek-11. Bileşik 4'ün ¹³ C-NMR Spektrumu	100
Ek-12. Bileşik 4'ün IR Spektrumu	101
Ek-13. Bileşik 5'in ¹ H-NMR Spektrumu	102
Ek-14. Bileşik 5'in ¹³ C-NMR Spektrumu	103
Ek-15. Bileşik 5'in IR Spektrumu	104

Ek-16. Bileşik 6'nın ^1H -NMR Spektrumu.....	105
Ek-17. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR Spektrumu.....	106
Ek-18. Bileşik 6'nın IR Spektrumu.....	107
ÖZGEÇMİŞ	108



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Çeşitli Farmakolojik Etkilere Sahip Benzazol Türevi İlaçlar	3
Şekil 1.2. Antimikobakteriyel Etkiye Sahip Benzazol Türevleri	4
Şekil 2.1. İzoniazid	8
Şekil 2.2. Rifampisin	8
Şekil 2.3. Pirazinamid	9
Şekil 2.4. Etambutol	9
Şekil 2.5. Streptomisin	10
Şekil 2.6. Amikasin ve Kanamisin	10
Şekil 2.7. Kapreomisin	11
Şekil 2.8. Etiyonamid	11
Şekil 2.9. Protiyonamid	12
Şekil 2.10. Sikloserin	12
Şekil 2.11. Terizidon	13
Şekil 2.12. p-Aminosalisilik Asit (PAS)	13
Şekil 2.13. Florokinolonlar	14
Şekil 2.14. Rifamisin Türevleri	14
Şekil 2.15. Tedaviye Tekrar Giren Eski İlaçlar	15
Şekil 2.16. FDA Onayı Alan Yeni Geliştirilmiş İlaçlar	16
Şekil 2.17. Benzazol Halka Yapısı	19
Şekil 2.18. Benzimidazol Halka Yapısı	20
Şekil 2.19. B ₁₂ Vitamini ve N-Ribosil-Dimetil Benzimidazol	20
Şekil 2.20. Benzimidazol Ana Yapısı Taşıyan Aktif İlaç Moleküllerinin Yapısı	21
Şekil 2.21. Benzoksazol Halka Yapısı	27
Şekil 2.22. Benzoksazol Ana Yapısı Taşıyan Aktif İlaç Molekülleri	28
Şekil 2.23. Benzotiyazol Halka Yapısı	29
Şekil 2.24. Benzotiyazol Halka Sistemi Numaralandırılması	29
Şekil 2.25. Benzotiyazollerin Genel Sentez Yöntemi	30
Şekil 2.26. Tiyoflavin ve Lusiferin	30
Şekil 2.27. Amid Bağının Rezonans Yapıları	47
Şekil 2.28. Amid Bağı Bulunan ve Çeşitli Terapötik Aktivitelere Sahip İlaçlar	47
Şekil 2.29. Amid Bağı İçeren Antitüberküloz İlaçlar	28

Şekil 2.30. Amid Köprüsü Taşıyan Benzazol Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı	55
Şekil 4.1. 2-Aminometil Benzotiyazol/Benzoksazol Sentez Mekanizması	47
Şekil 4.2. Bileşiklerin Amid Sentez Mekanizması	65
Şekil 4.3. Benzazol-2-Karboksamid Türevi Bileşiklerin Eldesi.....	65
Şekil 4.4. Bileşik 1'in Molekül Yapısı	71
Şekil 4.5. Bileşik 2'nin Molekül Yapısı	67
Şekil 4.6. Bileşik 3'ün Molekül Yapısı	68
Şekil 4.7. Bileşik 4'ün Molekül Yapısı	69
Şekil 4.8. Bileşik 5'in Molekül Yapısı	70
Şekil 4.9. Bileşik 6'nın Molekül Yapısı	71
Şekil 5.1. Sırasıyla Mtb'ye Karşı Aktif Olduğu Gösterilen Bileşikler.....	73
Şekil Ek-1.1. Bileşik 1'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	90
Şekil Ek-2.1. Bileşik 1'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	91
Şekil Ek-3.1. Bileşik 1'in IR Spektrumu	92
Şekil Ek-4.1. Bileşik 2'nin ¹ H-NMR Spektrumu.....	93
Şekil Ek-5.1. Bileşik 2'nin ¹³ C-NMR Spektrumu.....	94
Şekil Ek-6.1. Bileşik 2'nin IR Spektrumu	95
Şekil Ek-7.1. Bileşik 3'ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	96
Şekil Ek-8.1. Bileşik 3'ün ¹³ C-NMR Spektrumu.....	97
Şekil Ek-9.1. Bileşik 3'ün IR Spektrumu.....	98
Şekil Ek-10.1. Bileşik 4'ün ¹ H-NMR Spektrumu.....	99
Şekil Ek-11.1. Bileşik 4'ün ¹³ C-NMR Spektrumu.....	100
Şekil Ek-12.1. Bileşik 4'ün IR Spektrumu.....	101
Şekil Ek-13.1. Bileşik 5'in ¹ H-NMR Spektrumu.....	102
Şekil Ek-14.1. Bileşik 5'in ¹³ C-NMR Spektrumu.....	103
Şekil Ek-15.1. Bileşik 5'in IR Spektrumu	104
Şekil Ek-16.1. Bileşik 6'nın ¹ H-NMR Spektrumu.....	105
Şekil Ek-17.1. Bileşik 6'nın ¹³ C-NMR Spektrumu.....	106
Şekil Ek-18.1. Bileşik 6'nın IR Spektrumu	107

TABLULAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Tüberküloz Tedavisinde Önemli Gelişmeler	7
Tablo 2.2. 2023 Yılı İtibariyle Yeni Nesil Anti-TB İlaçların Klinik Aşamaları.....	18
Tablo 4.1. Sentezlenen Sonuç Bileşiklerinin Yapıları	65
Tablo 4.2. Bileşik 1'in Verileri	66
Tablo 4.3. Bileşik 2'nin Verileri	67
Tablo 4.4. Bileşik 3'ün Verileri	68
Tablo 4.5. Bileşik 4'ün Verileri	69
Tablo 4.6. Bileşik 5'in Verileri	70
Tablo 4.7. Bileşik 6'nın Verileri	71
Tablo 4.8. Amid Köprüsü Taşıyan Benzazol Bileşiklerinin Anti-TB Aktiviteleri	65

SİMGELER / KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde İşareti
°C	Santigrad Derece
cm ⁻¹	Santimetre Başına Dalga Sayısı
g	Gram
Hz	Hertz
ml	Mililitre
mmol	Milimol
µg	Mikrogram
nm	Nanometre
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ppm	Milyonda Bir
δ	Delta

Kısaltmalar

Alr	D-Alanin Rasemaz
Anti-TB	Antitüberküloz
ARB	Aside Dirençli Basil
BM	Birleşmiş Milletler
BMRC	İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi
ÇİD-TB	Çoklu İlaç Dirençli Tüberküloz
DCM	Diklorometan
Ddl	D-Alanin:D-Alanin Ligaz
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamin
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DprE1	Dekaprenilfosforil-β-D-Ribofuranoz 2'epimeraz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EMB	Etambutol
EZN	Ehrlich-Ziehl-Neelsen
FDA	ABD Devletleri Gıda Ve İlaç Dairesi
HCl	Hidroklorik Asit

HisG	Atp Fosforibosiltransferaz
HTS	Yüksek Verimli Tarama
INH	İzoniazit
InhA	Enoil-Asil-Taşıyıcı Protein-Redüktaz
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LAT	Lizin-E-Aminotransferaz
LJ	Lowenstein Jensen Besiyeri
LORA	Düşük Oksijen Geri Kazanım Testi
MABA	Mikroplaka Alamar Mavisı Testi
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Magnezyum Sülfat
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
Mtb	Mycobacterium Tuberculosis
MurF	Mur Enzimi
NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
OADC	Oleik Asit - Albümin - Dekstroz - Katalaz
PABA	P-Aminobenzoik Asit
PAM	Peptidoglikan-Arabinogalaktan-Mikolik Asit
PAS	Para Amino Salisilik Asit
PPA	Polifosforik Asit
PS	Pantotenat Sentetaz
RİF	Rifampisin
SF	Serum Fizyolojik
SM	Streptomisin
TB	Tüberküloz
TEA	Trietilamin
THF	Tetrahidrofur
TMS	Tetrametilsilan
YAI	Yapı Aktivite İlişkisi

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), 2022 yılında tek bir enfektif ajanın neden olduğu ölüm oranları bakımından dünyada ikinci sırada olan ve HIV/AIDS'den yaklaşık iki kat daha fazla ölüme neden olan bir hastalıktır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), TB vakalarında yıllık yaklaşık % 1,1 büyümenin olduğunu ve her yıl 10 milyondan fazla yeni TB vakasının ortaya çıktığını öngörmektedir (WHO, 2023).

Birleşmiş Milletler (BM) ve DSÖ tarafından 2030 yılı, küresel TB salgınını sona erdirmeye hedefi için acil eylem planının gerekli olduğu yıl olarak belirlenmiştir. TB, *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) adlı basil tarafından oluşturulmaktadır ve TB hastalığı olan kişiler, bakterinin hava yoluyla yayılmasına neden olmaktadır. Küresel nüfusun yaklaşık dörtte birinin TB ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyondan sonra, TB hastalığına yakalanma riski ilk 2 yıl içinde %5 oranla en yüksek düzeyindedir ve sonrasında risk daha düşük seviyelerde olmaktadır. TB hastalığı gelişen bireylerin yaklaşık %90'ı yetişkinlerden oluşmaktadır ve vakaların kadınlarda daha fazla olduğu görülmektedir. Hastalık genellikle akciğerleri etkilemekle birlikte başka organları da etkileyebilir. Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm oranı yüksektir. DSÖ tarafından günümüzde önerilen antitüberküloz (anti-TB) ilaçlarla tedaviler 4-6 ay sürmekte ve TB'ye yakalananların yaklaşık %85'i iyileşebilmektedir. Ancak, Mtb'nin çoklu dirençli suşları, yüksek TB enfeksiyon oranlarına sahip ülkelerden göç veya Mtb'nin replikatif ve dormant (uyku) durumları arasında değişim gösteren özellikleri gibi nedenlerle, yeniden ortaya çıkışı, TB için en büyük sorunu oluşturmaktadır (Riccardi ve Pasca, 2014). Bu nedenle, özellikle dirençli suşlar için yeni ve etkin ilaç moleküllerinin tasarımının önemi her geçen gün artmaktadır.

TB olgularının standart tedavilerinde kullanılan izoniazit (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB), streptomisin (SM) birinci seçenek ilaçlar olarak adlandırılmaktadır. İlk TB ilacı olarak SM'nin keşfedilmesi ve monoterapi olarak kullanılmaya başlanmasının ardından bu ilaca karşı edinsel direnç sorunu ortaya çıkmıştır. 1952 yılında INH'nin

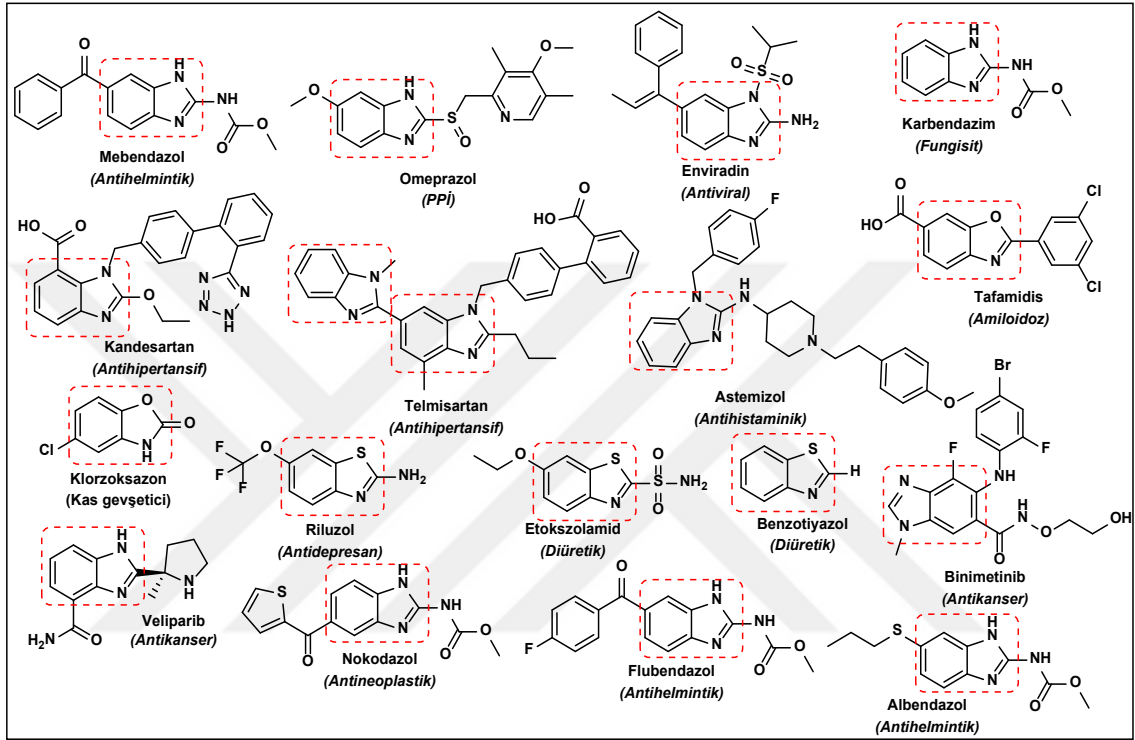
keşfedilmesi ve çalışmalarda monoterapi olarak kullanılması edinsel ilaç direnci kavramını ve TB’de kombine ilaç tedavisinin önemini daha belirgin hale getirmiştir. RIF’in keşfinden önceki dönemde TB tedavisi 18-24 ay sürmekte iken, RIF’in keşfi ile birlikte tedavi süresi 9 aya inmiş ve standart kısa süreli tedavi rejimleri kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra kullanılan kombinasyonlar geliştirilerek tedavi süreci kısalmıştır (Iseman, 2002).

Antimikrobiyal etkili ilaçların düzensiz kullanımı ile artan direnç gelişimi ve immün yetmezliği olan hastaların sayısındaki artış gibi nedenlere bağlı olarak, son yıllarda bakteriyel, fungal enfeksiyonlarda olduğu gibi TB enfeksiyonlarının tedavisindeki başarısızlık giderek artmaktadır. Son çeyrek asırda TB’ye karşı yeni etkili bir ilacın geliştirilememiş olması ve insidansın artma eğilimi diğer antimikrobiyal ilaçlar da olduğu gibi yeni ve etkin antitüberküloz (anti-TB) ilaçlara olan ihtiyacı daha da acil bir konu haline dönüştürmüştür (Evranoş, 2014).

Özellikle TB tedavi süresinin uzunluğu, Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz (ÇİD-TB) olgularında başarının yüksek olmaması ve latent tüberkülozlu olguların tedavisinde daha etkin tedavi sağlamak hedefiyle yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bunun için kısa tedavi süresi sağlayabilecek, daha etkin ve nüks riskini azaltacak, çapraz veya doğrudan dirence sebep olmayacak, toksik etkisi düşük, ilaç geliştirme çalışmaları yürütülmektedir (Sevim, 2003).

Son yıllarda ise farklı hedeflere karşı farklı yapıda ilaçlar geliştirilmiş ve geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu ilaçlar arasında Dekaprenilfosforil- β -D-ribofuranoz 2’epimeraz (DprE1) inhibitörleri öne çıkmaktadır. Mtb hücre duvarı, bakterinin önemli bir dizi temel işlevini gerçekleştirir ve böylece antitüberküloz ilaç keşfi için ana hedef noktalarından biri haline gelmektedir. Mtb hücre duvarının benzersiz bileşenleri PAM kompleksi (peptidoglikan-arabinogalaktan-mikolik asit) ve lipoarabinomannandır. Lipoarabinomannan ve arabinogalaktan oluşumunda DprE1 enzimi önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, DprE1 Mtb'nin mikobakteriyel hücre duvarının büyümesi ve hayatta kalması için gereklidir, bu da DprE1’i uygun bir ilaç hedefi yapmaktadır (Chikhale ve ark., 2018).

Günümüzde farklı farmakolojik etkileri (antitüberküloz, antitümör, antihipertansif, antibakteriyel, antiülseratif, antihelmintik, antiviral, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan vb.) nedeniyle tedavide kullanılmakta olan benzazol türevi (benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol gibi) ilaçlar bulunmaktadır (Şekil 1.1) (Jauhari ve ark., 2008).



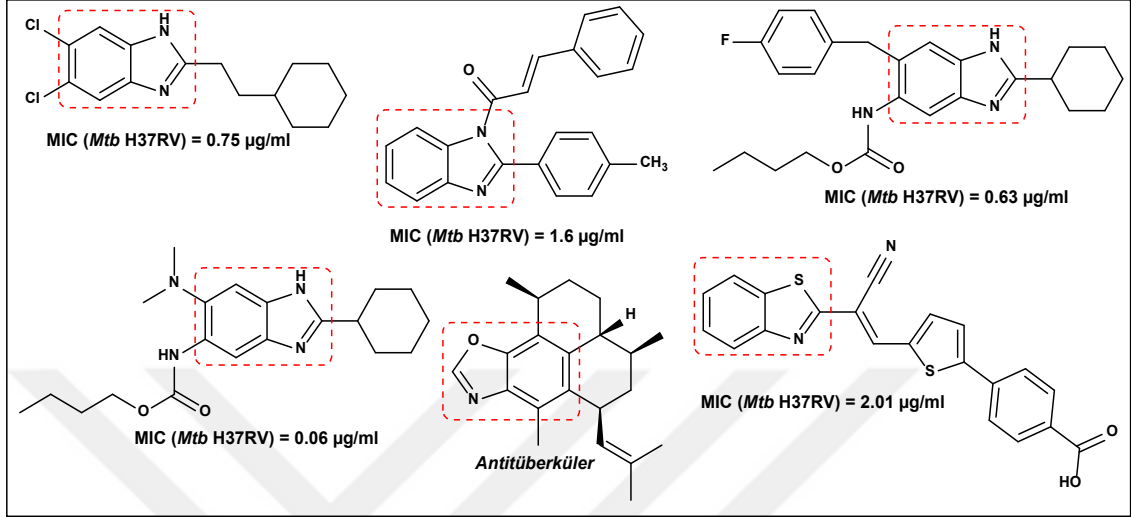
Şekil 1.1. Çeşitli Farmakolojik Etkilere Sahip Benzazol Türevi İlaçlar

Benzazol halkaları, DNA bazlarının (pürin ve pirimidin çekirdekleri) temel yapılarının izosteri olduğundan ve triptofan gibi aminoasitlerin doğal olarak yapısında bulunduğundan canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır (Mahurkar ve ark., 2023).

Benzimidazol ve biyoizoster yapıları ve bu yapıların süstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, amid köprüsü taşıyan benzazol türevi bileşikler üzerinde yapılmış çalışmaya literatürde az rastlanmaktadır. Özellikle literatürde kayıtlı olan bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları ile bu tez çalışmasında tasarlanan bileşiklerin antitüberküloz aktiviteye sahip olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Literatür verileri benzimidazol iskeleti taşıyan birçok bileşiğin (Akhtar ve ark., 2017; Bansal ve Silakari, 2012; Keri ve ark., 2016) özellikle C-2 pozisyonunda alkil ve aril gibi

gruplarla substitüe edilmiş olan yapıların (Şekil 1.2) etkileyici antimikobakteriyel etkilere sahip olduğu bulunmuştur (Awasthi ve ark., 2013; Gobis ve ark., 2015; Kalalbandi ve ark., 2014; Park ve ark., 2014).



Şekil 1.2. Antimikobakteriyel Etkiye Sahip Benzazol Türevleri

Benzazol yapısına sahip bileşiklerin, antitüberküloz aktivitelere sahip olduğu bilinmekle birlikte bu bileşiklerin doğrudan antitüberküloz ilaç olarak kullanılan temsilcileri bulunmamaktadır (Bhat ve Belagali, 2020; Hemeda ve ark., 2023; Kamal ve ark., 2020; Parwani ve ark., 2021).

Ayrıca, benzazol türevi bileşikler genellikle antiparaziter aktivite için kullanılır ve tüberküloz tedavisi için standart ilaç rejimlerinin bir parçası değildir ve bu bileşiklerin doğrudan antitüberküloz tedavisinde kullanıldığına dair bir veri yoktur. Sonuç olarak, benzazol yapısına sahip bileşiklerin antitüberküloz aktiviteye sahip olduğu gösterilmiş olsa da henüz bu ana yapıyı taşıyan bileşiklerin tüberküloz tedavisinde aktif ilaç olarak kullanımı bulunmamaktadır. Ancak son yıllarda bu grup bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmalar dikkat çekici oranda artmaktadır (Sabale ve ark., 2018; Šlachtová ve Brulíková, 2018; Soni ve ark., 2016; Yadav ve ark., 2023).

Tez çalışmasının temel amacı güçlü antitüberküloz aktiviteye sahip olabilecek yeni benzazol türevi bileşikleri geliştirmektir. Tez çalışmamızda, tedavide kullanılan mevcut antikanser, antimikrobiyal ve antihelmintik aktiviteli ilaçlardan biyoizoster yaklaşımıyla tasarlanan yeni benzazol türevi bileşiklerin geliştirilmesi ve bu bileşiklerin antitüberküloz etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Belirlenen hedeflere ulaşabilmek için amid grupları ile süstitüe edilmiş benzazol türevlerinin sentezlenmesi öncelikli olarak planlanmış ardından aktiviteleri incelenmiştir. Sonuç olarak tez çalışması kapsamındaki yaklaşımımız;

- Tasarlanan bileşikleri yüksek verimle sentezlemek için yöntemler geliştirilmesi ve uygulanması,
- Bileşiklerin farklı Mtb üzerine *in vitro* aktivitelelerinin sık kullanılan, referans ilaçlar ile karşılaştırması ve antitüberküloz aktivitelelerinin belirlemesi,
- Yapı-etki ilişkilelerinin değeriendirilmesi olarak gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışması sonuçlarının benzazol ana yapısı taşıyan yeni antitüberküloz etkili öncü bileşik(ler) ve ana yapılar belirlenerek literatüre katkı sağlanabilmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışma neticesinde güçlü aktiviteye sahip öncü bileşik(ler)in geliştirilebilmesi tez çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu tez çalışmasında, çalışma grubumuzun üzerinde yoğun olarak çalıştığı ana yapıları taşıyan yeni amid köprüsü taşıyan benzazol türevi bileşiklerinin antitüberküloz aktiviteleleri konusunda bilime önemli katkı sağlanmış olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz

2.1.1. Tüberküloz ve Tarihçesi

Tüberküloz, her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka ve 1,5 milyon insanın ölümüyle sonuçlanan, '*Mycobacterium tuberculosis*' adı verilen basilin neden olduğu, öncelikle akciğerler olmak üzere lenf bezleri, beyin zarı, kalp zarı, kemik ve böbrek gibi birçok organ sistemini de etkileyebilen bulaşıcı ve ölümcül bir hastalıktır. Tüberküloz, günümüzde COVID-19'dan sonra bulaşıcı özelliğiyle en fazla kişiyi etkileyen ve dünyada ölüm nedenleri arasında 13. sırada yer alan ciddi bir halk sağlığı sorunudur (WHO, 2021).

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan tüberküloz hakkında ilk bilgiler; M.Ö. 3000 yılında Nil nehri kenarındaki Dra Abu-El Naga isimli kasabada kanlı balgam çıkararak ölen genç bir kızdan edinilmiştir. Tüberküloz hastalığının kliniğine dair ilk bilgiler ise; Roma imparatorluğu döneminde hekimlik yapmış olan Dr. Aretaus ve Bergamalı Galen tarafından sunulmuştur. "Beyaz Veba" isimli kitabın yazarı Rene Debois, tüberkülozun ortaya çıkmasında sadece tüberküloz basilinin yeterli olmadığını, sağlıksız barınma koşulları, yetersiz beslenme, aşırı nüfus artışı, göç ve hava kirliliğinin de katkısı olduğunu bildirmiştir (Barış, 2010).

Bu tarihsel bilgi birikimi sonucunda, Robert Koch 4 Mart 1882 tarihinde tüberküloz hastalığından sorumlu etken olan "*Mycobacterium tuberculosis (Mtb)*" isimli basili keşfetmiştir. Aynı yüzyılın sonlarında, 1895 yılının bir kasım gecesinde, W. K. Roentgen karanlık bir laboratuvarda çalışırken tıbbın kaderini sonsuza dek değiştirecek olan X ışınlarını keşfetmiştir. Yirminci yüzyılın ortalarında tüberküloz ilaçları ve BCG aşısı da bulunarak, bu amansız hastalığa yeni tedavi yöntemleri sağlanmıştır (Barış, 2002).

2.1.2. Tüberkülozun Tedavisi

1944 yılında Waksman'ın actinomyces türü mantardan elde ettiği Streptomisin'i tanımlaması ile tüberküloz tedavisinde ilk adım atılmıştır (Tablo 2.1). Aynı yıl, Lehman

salisilik asidin para-amino tuzunu (PAS) sentezlemiştir. Hızla kullanıma sunulan bu iki antitüberküloz ajanın tüberküloza karşı aktivitelerinin olduğu görülmüştür. İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi (BMRC), PAS ve streptomisin kombinasyonunun hem tüberkülozu tedavi etmede hem de ilaç direncini önlemede daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler, gelecekteki tedavi denemelerini büyük ölçüde şekillendirmiştir. 1952 yılında antitüberküloz aktiviteye sahip izoniazitin keşfedilmesi ile tüberküloz tedavisinde önemli bir ilerleme olmuştur. İzoniazit'in, PAS ve streptomisine kombinasyonuna eklenerek "üçlü tedavi" uygulaması ile hastaların % 90-95'inde öngörülebilir iyileşmeler görülmüştür ancak tedavi süresinin uzun olması (24 ay) büyük bir dezavantaj oluşturmuştur. 1960'larda etambutolün zor tolere edilen PAS'ın yerini alması, tedavi süresinin 18 aya indirilmesine olanak sağlamıştır. Tüberküloz tedavisindeki bir sonraki büyük ilerleme rifampisin ve pirazinamidin kullanıma sunulması ile olmuştur. Pirazinamid'in izoniazit ve rifampisin ile kombinasyonu, iyileşme oranını artırmış ve tedavi süresini kısaltmıştır (Iseman, 2002).

Tablo 2.1. Tüberküloz Tedavisinde Önemli Gelişmeler

Tarih	Dönüm Noktası
1944	Streptomisin ve PAS'ın keşfi
1948	Streptomisin ve PAS kombinasyonu
1952	Üçlü tedavi, İzoniazit/Streptomisin/PAS, 24 ay
1960'lar	Etambutol, PAS'ın yerini aldı, 18 ay
1970'ler	İzoniazit/Etambutol/Streptomisin'e Rifampisin eklendi, 9 ay
1980'ler	Pirazinamid İzoniazit/Rifampisin'e eklendi, 6 ay

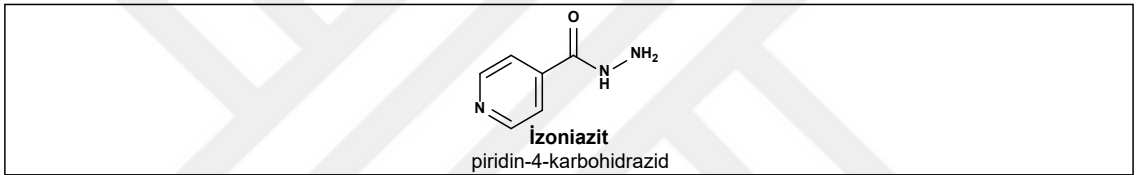
Tüberküloz tedavisi, birinci basamak ilaçlar olan izoniazit, rifampisin, pirazinamid ve etambutolün iki ay boyunca verilmesi ile başlangıç tedavisi, devamında dört ay daha izoniazit ve rifampisin ile idame tedavisi olarak iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Başlangıç döneminde hızlı çoğalan basiller temizlenirken, idame döneminde aralıklı çoğalan basiller temizlenerek sterilizasyon sağlanmaktadır. İlaç direnci gibi nedenlerle tedavinin başarısız olması durumunda daha az etkili, daha pahalı veya daha toksik olup ciddi yan etkilere sahip olan PAS, kanamisin, florokinolonlar, kapreomisin, etiyonamid, sikloserin gibi ikinci basamak ilaçlar kullanılmaktadır (Blumberg ve ark., 2003).

2.1.3. Antitüberküloz İlaçlar

Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci basamak ilaçlar (izoniazit, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin) ile dirençli TB tedavisinde kullanılan ikinci basamak ilaçlar (kanamisin, amikasin, kapreomisin, etiyonamid, protiyonamid, sikloserin, terizidon, PAS, ofloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin), rifampisin türevleri (rifapentin, rifabutin) ve tedaviye tekrar giren eski ilaçlar (klofazimin, tiasetazon, linezolit) ile FDA onayı alan yeni geliştirilmiş ilaçlar (delamanid, bedakulin) bulunmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019).

Birinci Basamak İlaçlar

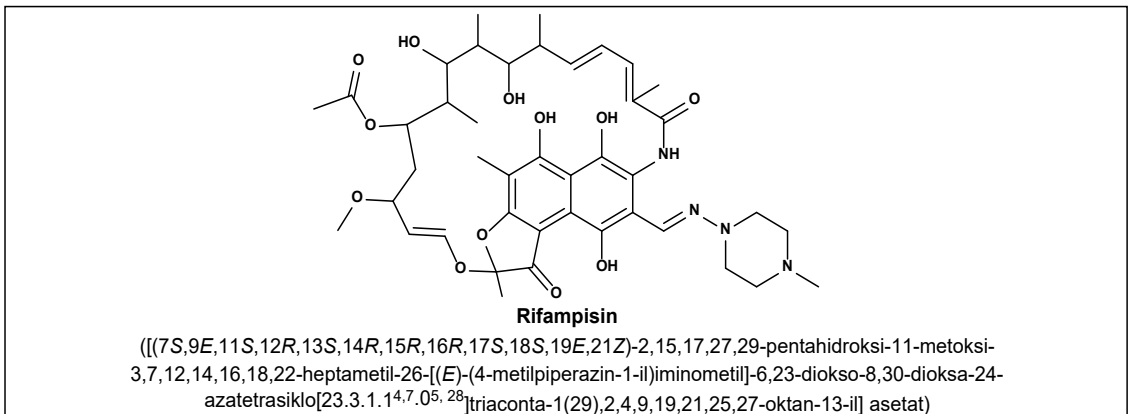
İzoniazit



Şekil 2.1. İzoniazit

İzoniazit veya izonikotinic asit hidrazid (Şekil 2.1), tüberküloz tedavisinde kullanılan temel yapılardır. İzoniazit, bölünmeyen basiller için bakteriyostatik, hızlı bölünen mikroorganizmalar için ise bakterisidal etkilidir. İzoniazit'in birincil etki mekanizması, mikobakteriyel hücre duvarının benzersiz bileşenlerinden biri olan mikolik asitin biyosentezini inhibe etmektir (Mukherjee ve ark., 2019).

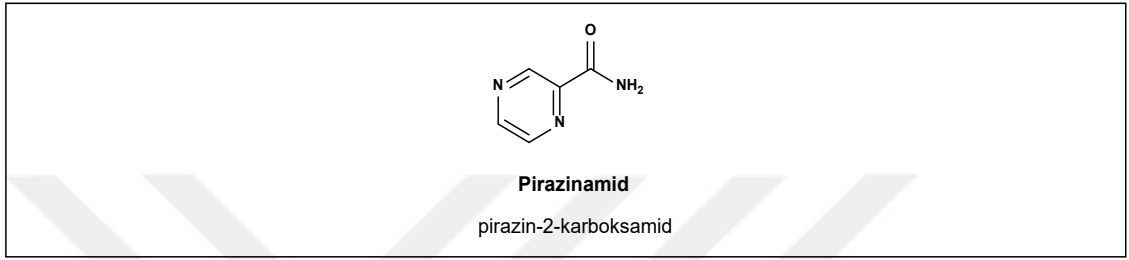
Rifampisin



Şekil 2.2. Rifampisin

Rifampin olarak da bilinen rifampisin (Şekil 2.2), Mtb'nin neden olduğu ilaca duyarlı tüberküloz ile mücadelede, çoklu ilaç tedavisinin bir temel taşı olarak kabul edilmektedir. Rifampisin, DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek antimikobakteriyel etki göstermektedir. Bu inhibisyon, memeli RNA polimeraz enzimini etkilemez, bu da insanlarda olası yan etkilerin aralığını en aza indirmektedir (Suresh ve ark., 2022).

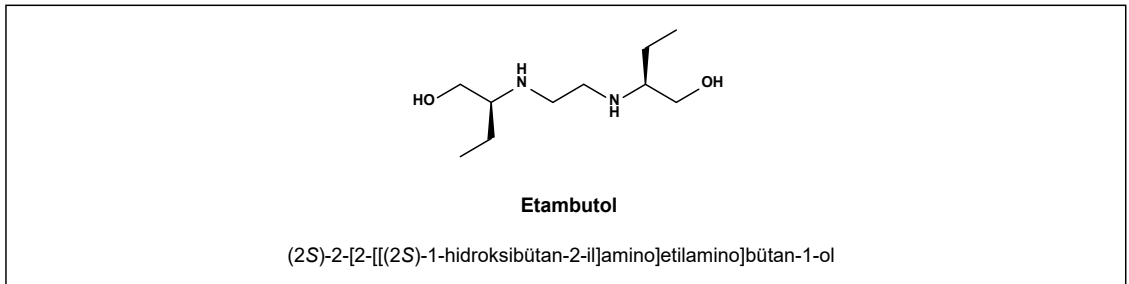
Pirazinamid



Şekil 2.3. Pirazinamid

Pirazinamid (Şekil 2.3), tüberküloz tedavi süresinin kısaltılmasında anahtar rol oynayan, *pncA* geni tarafından kodlanan pirazinamidaz/nikotinamidaz enzimleri tarafından aktif formdaki pirazinoik asite dönüştürülen bir antitüberküloz etkili ilaçtır. Bu ilaç, enerji üretimi, trans-translasyon ve pantotenat/koenzim A gibi birden fazla hedefi inhibe ederek yaygın antibiyotiklerden farklı davranmaktadır (Zhang ve ark., 2014).

Etambutol

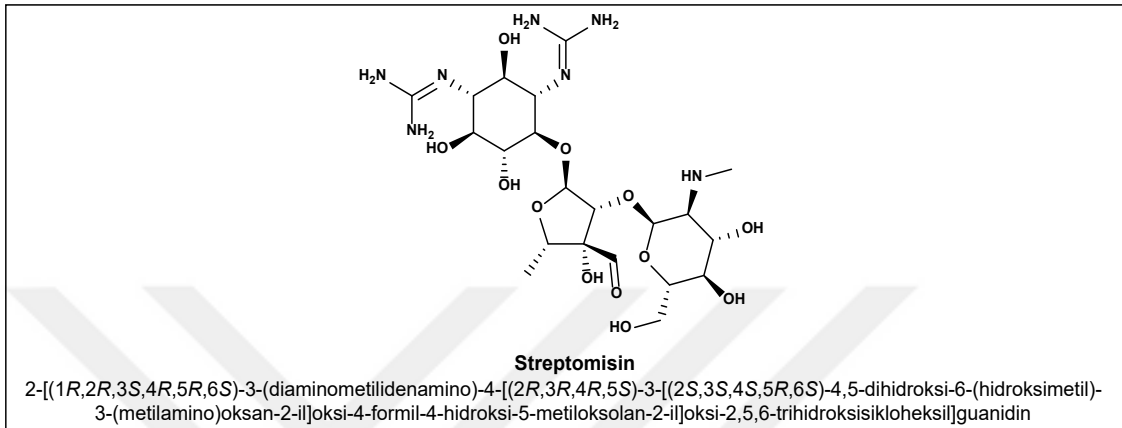


Şekil 2.4. Etambutol

Etilendiamin'in bir türevi olan etambutol (Şekil 2.4), sadece mikobakterilere karşı etkilidir ve hücre duvarı arabinogalaktan sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki göstermektedir. Etambutol ilk tedavide veya yeniden tedavide tek başına kullanılmamalı, izoniazit gibi en az bir başka antitüberküloz ilaçla birlikte kombine edilmelidir (Biltekin ve Ülger, 2023). Etambutolün ana işlevi, kombinasyon tedavisinde diğer antitüberküloz

ilaçlara karşı direncin ortaya çıkmasını önlemektir. Etambutolün moleküler hedefi ile etkileşimi çok stereospesifik görünmektedir. Dört enantiyomerden sadece biri olan (S, S) - etambutol, Mtb'ye karşı aktiftir (Ma ve ark., 2006).

Streptomisin

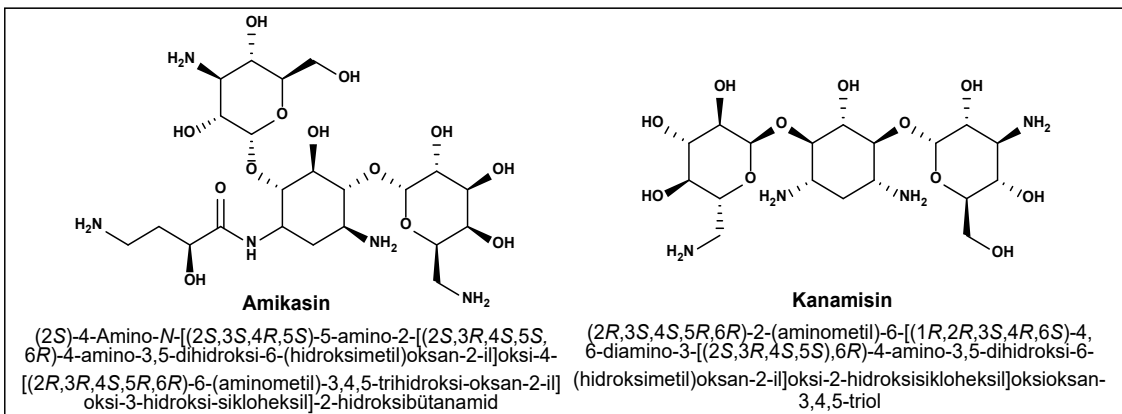


Şekil 2.5. Streptomisin

Streptomisin (Şekil 2.5), aminoglikozit sınıfına ait olan bir aminosiklitol glikozit antibiyotiktir. Etki mekanizması, bakteriyel ribozomun 30S alt biriminin 16S rRNA'sına bağlanarak protein sentezinin inhibisyonuna yol açmaktadır. (Grosset ve Singer, 2013). Streptomisin, keşfinden kısa bir süre sonra 1948'de tüberküloz tedavisi için tanıtılmıştır. İzoniazit, PAS ve etambutol gibi ajanlarla birlikte kombine kullanımının tüberküloz tedavisinde oldukça faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Jones-Lopez ve Ellner, 2011).

Dirençli TB Tedavisinde Kullanılan İkinci Seçenek İlaçlar

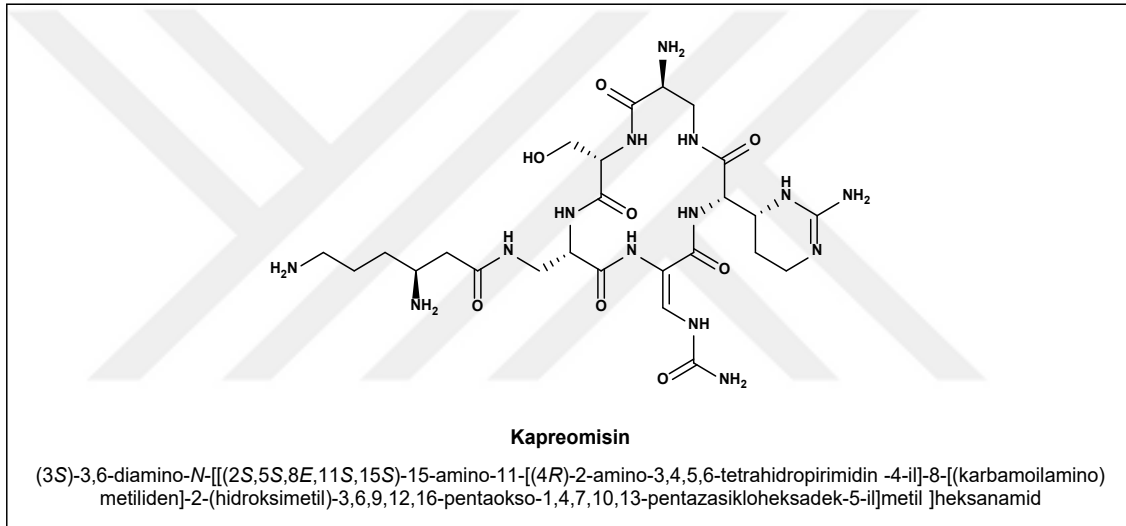
Amikasin ve Kanamisin



Şekil 2.6. Amikasin ve Kanamisin

Amikasin ve kanamisin aminoglikozitleri (Şekil 2.6), ÇİD-TB (Çoklu İlaça Dirençli Tüberküloz) tedavisinde kullanılan ikinci basamak enjekte edilebilir ilaçlardır. Bu ilaçlar, 30S küçük ribozomal alt biriminde 16S rRNA'ya bağlanıp protein sentezini inhibe ederek etkilerini göstermektedir (Sowajassatakul ve ark., 2014). Bu aminoglikozitler, florokinolonlarla kombinasyon halinde, DSÖ tarafından tavsiye edildiği gibi ÇİD-TB tedavisinin çatısını oluşturmaktadır. Aminoglikozitlerin önemli bir güvenlik endişesi, özellikle ÇİD-TB tedavisinde uzun süreli kullanımları sırasında ototoksisiteyi indükleyebilmeleridir (Sagwa ve ark., 2015).

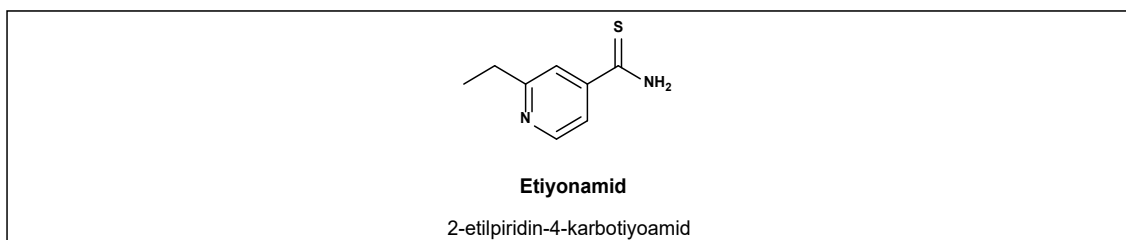
Kapreomisin



Şekil 2.7. Kapreomisin

Kapreomisin (Şekil 2.7), özellikle mikobakterilere karşı aktif olan ve ÇİD-TB için ideal ikinci basamak antitüberküloz ilacı olarak kabul edilen siklik bir peptid antibiyotiktir (Lin ve ark., 2014). Kapreomisin etkisini 30S ve 50S ribozomal alt birimlerine bağlanıp bakteriyel protein sentezini inhibe ederek göstermektedir (Donald ve McIlleron, 2009).

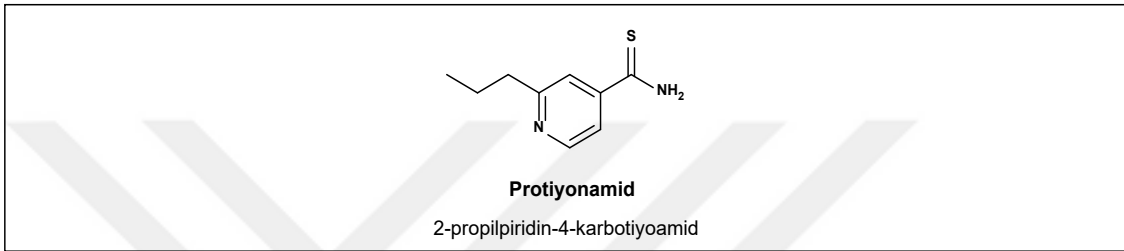
Etiyonamid



Şekil 2.8. Etiyonamid

Etiyonamid (Şekil 2.8), 1952 yılında D. Liberman tarafından sentezlenen ve 1955'ten itibaren tüberküloz tedavisinde kullanıma giren bir ön ilaçtır. Etiyonamidin aktif radikallere dönüşümünü sağlayan ve ayrıca NADH ile toksik bir eklentiye dönüşmesini sağlayan ana enzim monooksijenaz EthA'dır. Etiyonamid etkisini, hücre duvarı mikolik asit sentez döngüsünün önemli bir enzimi olan enoil asil taşıyıcı protein redüktaz (InhA)'yı inhibe ederek göstermektedir (Ushtanit ve ark., 2022).

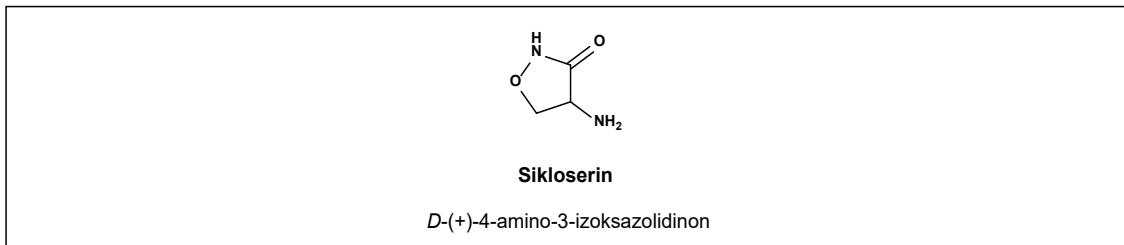
Protiyonamid



Şekil 2.9. Protiyonamid

Tiyoamidlerin bir üyesi olan protiyonamid (Şekil 2.9), tüberküloz tedavisinde uzun yıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmalar protiyonamidin Mtb'ye karşı iyi bakterisidal etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Tiyoamidlerin başka bir üyesi olan etiyonamid ile karşılaştırıldığında, daha düşük yan etki prevalansına neden olmaktadır ve daha iyi tolere edilmektedir. Etki mekanizması etiyonamid ile benzer olup, monooksijenaz EthA tarafından aktive edilerek Mtb'nin mikolik asit sentezini inhibe etmektedir (Tan ve ark., 2017).

Sikloserin

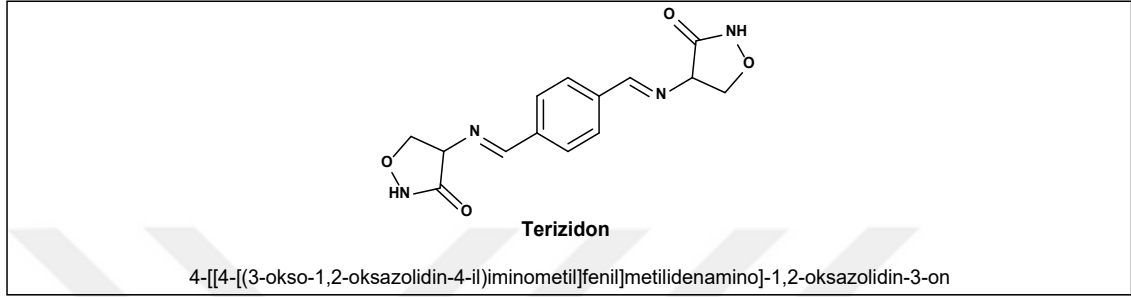


Şekil 2.10. Sikloserin

Sikloserin (Şekil 2.10), geniş spektrumlu bir antimikobakteriyel ajandır ve ilaca dirençli tüberküloz tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan birisidir (Chiara ve ark., 2020). Mikobakterilerdeki peptidoglikan biyosentezinin D-alanin dalında yer alan üç enzim

vardır: *D*-alanin rasemaz (Alr), *D*-alanin:*D*-alanin ligaz (Ddl) ve Mur enzimi (MurF). Sikloserin, *D*-alanin'in yapısal bir analogu olarak hareket ederek Mtb Alr ve Ddl enzimlerini inhibe etmektedir. Bu durum mikobakterilerdeki hem Alr hem de Ddl enzimlerinin sikloserinin hedefleri olduğunu gösterir (Feng ve Barletta, 2003).

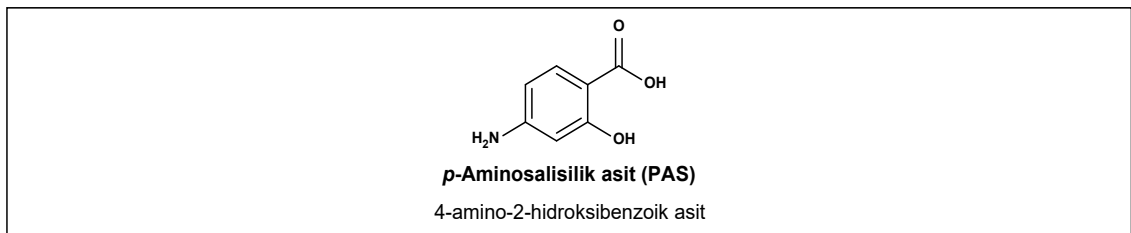
Terizidon



Şekil 2.11. Terizidon

Terizidon (Şekil 2.11), ÇİD-TB için kullanılan bakteriyostatik ikinci basamak bir ajandır. İki sikloserin molekülünün bir kombinasyonudur ve sikloserin ile ilişkili dezavantajları büyük ölçüde iyileştiren geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Etki şekli sikloserine benzerdir, *L*-alanin rasemaz ve *D*-alanin ligazı ve dolayısıyla hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki eder. Böylece terizidon, bakteri hücre duvarı sentezi için gerekli olan peptidoglikan oluşumunu engeller (Vora, 2010).

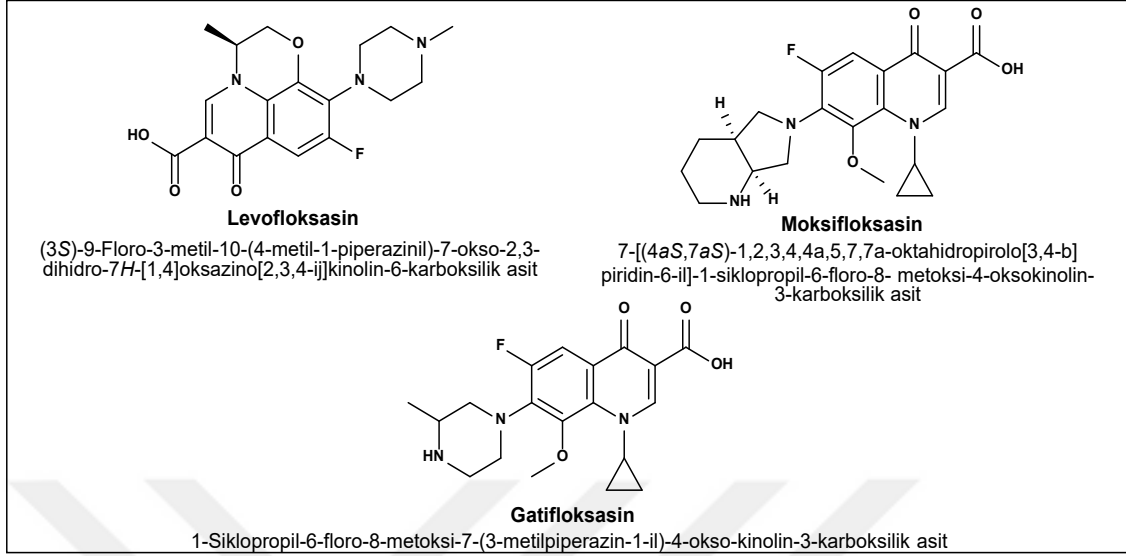
p-Aminosalisilik Asit (PAS)



Şekil 2.12. *p*-Aminosalisilik Asit (PAS)

PAS (Şekil 2.12), 1940'larda tüberküloz tedavisinde etkili olduğu bulunan ikinci basamak bir anti-TB ilaçtır. *p*-aminobenzoik asitin (PABA) yapısal bir analogu olarak, dihidrofolat redüktaz ile rekabetçi bağlanma yoluyla folat metabolizmasını bozar, böylece Mtb basilinin büyümesini engeller. Hem *in vitro* hem de klinik deneylerde TB'ye karşı mükemmel etkinliğe sahip olmasına rağmen, PAS kullanımıyla ilişkili gastrointestinal rahatsızlık nedeniyle zamanla yerini etambutol almıştır (Zhang ve ark., 2019).

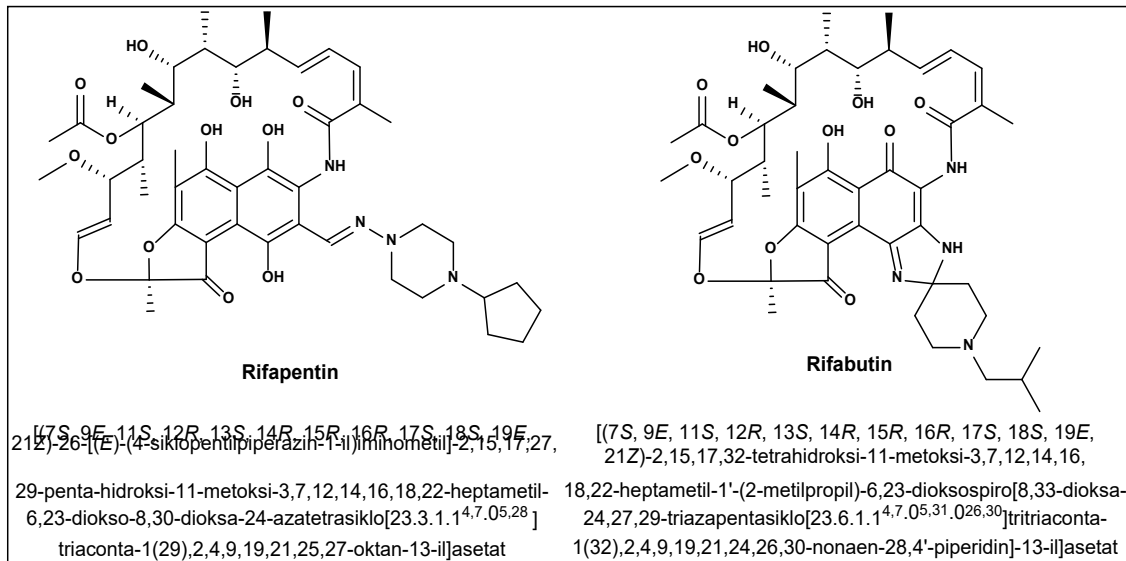
Florokinolonlar



Şekil 2.13. Florokinolonlar

Florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin; (Şekil 2.13)), bakterideki DNA sentezini inhibe ederek bakterisit özellik gösteren ve ÇİD-TB tedavisinde önemli bir rol oynayan antimikobakteriyel etkili bir grup bileşiktir. Etkilerini bakteri DNA giraz enzimini inhibe ederek gösterirler. Bu grup ilaçlar genellikle iyi tolere edilmektedir ve uzun süreli uygulamada iyi bir güvenlik geçmişine sahiptir, ancak Q-T aralığını uzatma potansiyelleri vardır, bu kullanımlarındaki endişeleri artırmıştır (Schluger, 2013).

Rifamisin Türevleri



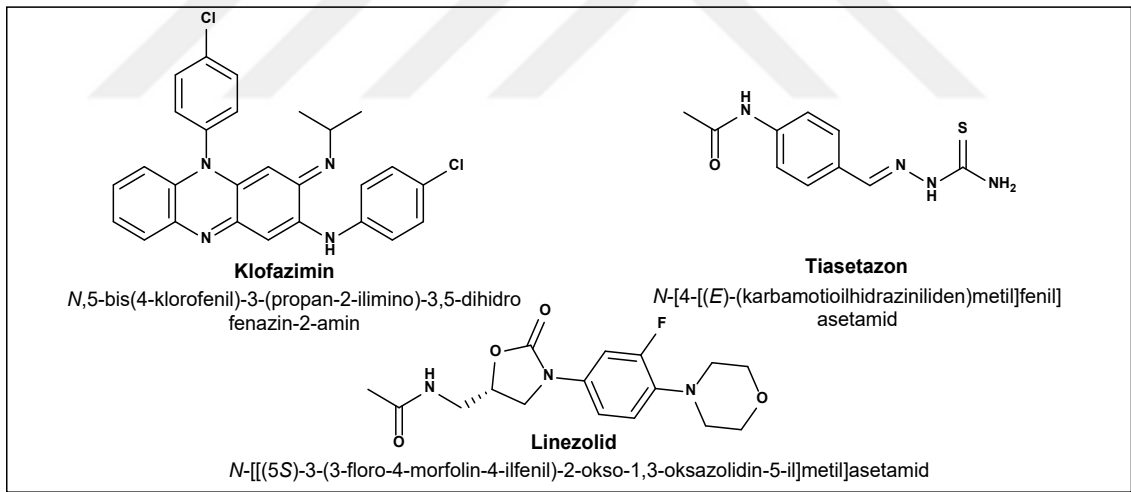
Şekil 2.14. Rifamisin Türevleri

Rifamisinler (Şekil 2.14), Mtb enfeksiyonlarının tedavisinde ve diğer ilaçlarla kombinasyon tedavilerinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Rifamisinler, aktif olarak transkripsiyon yapan RNA polimerazın DNA'ya bağlı bir alt birimine yüksek afinite ile bağlanır ve bu şekilde DNA'ya bağlı transkripsiyonu inhibe ederek etkilerini gösterirler (Valsamatzi-Panagiotou ve ark., 2020).

Rifapentin, ilk kez 1965 yılında sentezlenen siklopentil sübstitüentli yarı sentetik bir rifamisindir. Diğer rifamisinler gibi, rifapentin de bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazı (β -alt birimi) inhibe etmektedir (Munsiff ve ark., 2006).

Rifabutin, oral yoldan aktif olan Rifamisin S'nin yarı sentetik bir spiroperidil türevidir. Rifabutin, rifampisine dirençli bazı Mtb dahil mikobakterilere karşı aktiftir. Rifampisine göre daha uzun yarılanma ömrü, daha iyi doku penetrasyonu ve daha az enzim induksiyonuna sahiptir (Aronson, 2016).

Tedaviye Tekrar Giren Eski İlaçlar



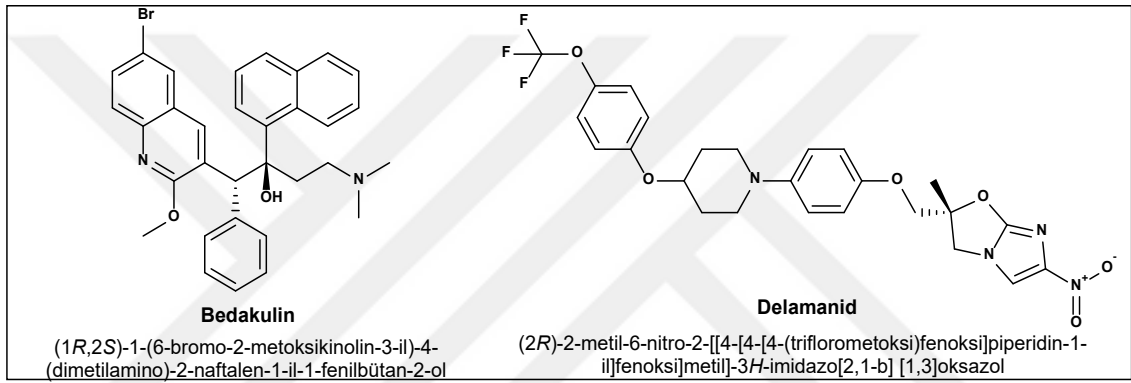
Şekil 2.15. Tedaviye Tekrar Giren Eski İlaçlar

Klofazimin (Şekil 2.15), 1957'de TB'yi tedavi etmek için geliştirilmiş bir lipofilik riminofenazin olarak tanımlanmıştır. Klofazimin bir fenazin çekirdeğidir ve bu çekirdeğe fenil sübstitüentleri ile bir *R*-imino grubu eşlik etmektedir. *R*-imino grubu, mikobakterilere karşı aktivitede kritik yapısal özelliklere sahiptir (Nugraha ve ark., 2021). Klofazimin'in, O₂ ile reoksidasyonu ile reaktif oksijen türlerini serbest bırakmak için tip 2 NADH-kinon oksidoredüktaz (NDH-2) tarafından indirgenen bir ön ilaç olarak hareket ettiği düşünülmektedir (Lechartier ve Cole, 2015).

Tiasetazon (Şekil 2.15), Afrika ve Güney Amerika'daki kaynakların kısıtlı olduğu ortamlarda eskiden izoniazit ile kombinasyon halinde kullanılan ucuz bir bakteriyostatik ajandır. Tiasetazonun etki mekanizması mikolik asit siklopropan sentezinin inhibisyonunu içermektedir (Kastrinsky ve ark., 2010).

Linezolid (Şekil 2.15), ÇİD-TB tedavisinde ilgi duyulan oksazolidinon sınıfına ait bir ajandır. Bakteriyel ribozomların 70S başlatma kompleksine bağlanarak ve protein sentezini bozarak antitüberküloz etkisini gösterir (Sloan ve Lewis, 2015).

FDA Onayı Alan Yeni Geliştirilmiş İlaçlar



Şekil 2.16. FDA Onayı Alan Yeni Geliştirilmiş İlaçlar

Bedakulin (Şekil 2.16), bir diarilkinolindir; etki mekanizması adenozin trifosfat sentaz inhibisyonudur. Mtb'ye karşı güçlü aktiviteye sahiptir (Fitzgerald ve ark., 2015). Bedakulin'in, mikobakteriyel ATP sentazını hedef alması önem taşır, çünkü ATP üretimi, hem prokaryotik hem de ökaryotik hücrelerin hücre hayatta kalması için önemlidir. Hücre ölümü, hem replike olan hem de replike olmayan mikobakterilerde ATP üretimini bloke ederek ve pH homeostazında bir değişiklik yaparak meydana gelir ve bu durum Bedakulin'i bakterisit bir antibiyotik yapmaktadır (Kumar ve ark., 2021).

Delamanit (Şekil 2.16), mikolik asit biyosentezini inhibe eden bir dihidroimidazooksazol türevidir. Antibakteriyel aktivitesi mikobakterilere özgüdür, hem metoksimikolik asit hem de ketomikolik asit üretimini inhibe etmektedir. Mikobakteriyel F420 sistemi tarafından aktivasyonu gerektiren bir ön ilaçtır. Delamanit'in temel güvenlik endişesi QT aralığını uzatmasıdır; bu durum, başta florokinolonlar olmak üzere, bu etkiye sahip olabilecek diğer TB ilaçlarıyla eşleştirildiğinde klinik açıdan endişe vericidir (Szumowski ve Lynch, 2015).

Günümüzde kullanılmakta olan tüberküloz tedavi yaklaşımları aslında etkili, nüks oranları düşük, ucuz, ulaşılabilir yöntemlerdir. Ancak çok sayıda ilacın uzun süre kullanılmak zorunda olması ilaçların oluşturacağı yan etkiler açısından risk oluşturmakta, hastanın tedaviye uyumunu zorlaştırmakta ve bazen de hastanın tedaviyi bırakmasına neden olmaktadır. Bu durumlar ise tedavi başarısızlığı, kronik TB ve ilaç direnci gelişimi gibi ciddi sorunlara sebebiyet vermektedir. Bu nedenlerle daha kısa sürede etkili olabilen, kullanımı kolay, direnç gelişmemiş veya yan etkileri az olan yeni ilaç ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi çalışmaları günümüzde devam etmektedir (Sevim, 2003).

2.1.4. Yeni Nesil Antitüberküloz İlaçlar

İlaca duyarlı TB için mevcut tedavi, dört ilaçtan oluşan 2 aylık yoğun bir aşamadan oluşan bir başlangıç tedavi programı gerektirmektedir: Rifampisin, izoniazit, etambutol ve pirazinamid. Bunu, 4 aylık bir süre boyunca rifampisin ve izoniazit olmak üzere iki ilaçla idame aşaması takip etmektedir. ÇİD-TB durumunda tedavi daha karmaşık hale gelir ve 18-24 ay veya daha uzun süre uygulanması gereken ikinci basamak ilaçlara dayanır. Bu ilaçlar genellikle daha az etkili, daha pahalı ve hastalar için daha toksiktir. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda, yeni anti-TB ilaçların geliştirilmesi için mevcut önceliklerden biri, tedavi süresini 4 aydan fazla olmayacak şekilde kısaltan yeni tedavi yaklaşımları tasarlamaktır. Yeni ilaçların geliştirilmesine yönelik iyi bilinen zorluklara ve ilaç endüstrisindeki mevcut mali kısıtlamalara rağmen, geliştirilmekte olan yeni anti-TB ilaçlar umut verici görünmektedir (Palomino ve Martin, 2013).

2023 yılı Yeni Nesil Anti-Tb İlaçları Raporunda, mevcut tedaviyi kısaltma konusundaki son gelişmeler ve TB için klinik geliştirme aşamasında olan yirmi iki yeni veya yeniden tasarlanmış bileşiğin durumu incelenmiştir. 2023'te sutezolid (linezolid benzeri bir oksazolidinon), TBAJ-876 (bedakuilin benzeri bir diarilkinolin) ve TBA-7371 (bir DprE1 inhibitörü) dahil olmak üzere çeşitli faz II denemeleri sonuçları bildirilmiştir. DprE1 inhibitörü olan Quabodepistat (eski adıyla OPC-167832) faz IIb/c çalışmasındadır (Tablo 2.2) (McKenna, 2023).

MK-7762, delpazolit, sutezolit, TBI-223, tedizolit, kontezolit ve linezolit oksazolidinon antibiyotik sınıfına ait antitüberküloz etkili bileşiklerdir. Bu bileşikler spesifik olarak 50S RNA'ya bağlanarak (Kontezolid 23S RNA) protein sentezini inhibe etmektedirler. DprE1

inhibitörü olan BTZ-043, makozinon, TBA-7371 ve quabodepistat bileşikleri etkilerini hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterirler. TBAJ-587, TBAJ-876, sudapiridin ve bedakulin bileşikleri diarilkoinolin sınıfına ait olup ATP sentezini inhibe etmektedirler. Sitafloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin florokinolonları bakteriyel DNA sentezini inhibe ederler (McKenna, 2023).

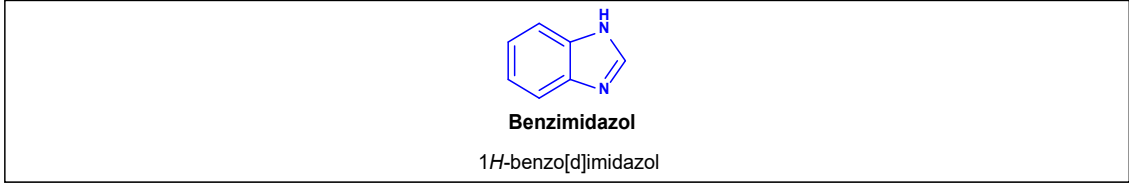
Tablo 2.2. 2023 Yılı İtibariyle Yeni Nesil Anti-TB İlaçların Klinik Aşamaları

FAZ I	FAZ II	FAZ III	FDA Onayı Alanlar
TBAJ-587	TBAJ-876	Sudapiridin (WX-081)	Bedakulin
MK-7762 (TBD09)	TBI-223	Sitafloksasin	Delamanid
GSK-286	Delpazolid	Kontezolid	Pretomanid
SPR720	Sutezolid		Linezolid
	Tedizolid		Klofazimin
	BTZ-043		Moksifloksasin
	Makozinon (PBTZ-169)		Levofloksasin
	TBA-7371		
	Quabodepistat (OPC-167832)		
	Pirifazimin (TBI-166)		
	Ganfaborole (GSK656)		
	Telacebec(Q203)		
	Alpibectir (BVL-GSK098)		
	Sanfetrinem		
	SQ-109		

Herhangi bir endikasyon için bilinen kimyasal sınıflar renklendirilmiştir: florokinolon, okzasolidinon, DprE1 inhibitör, nitroimidazol, riminofenazin

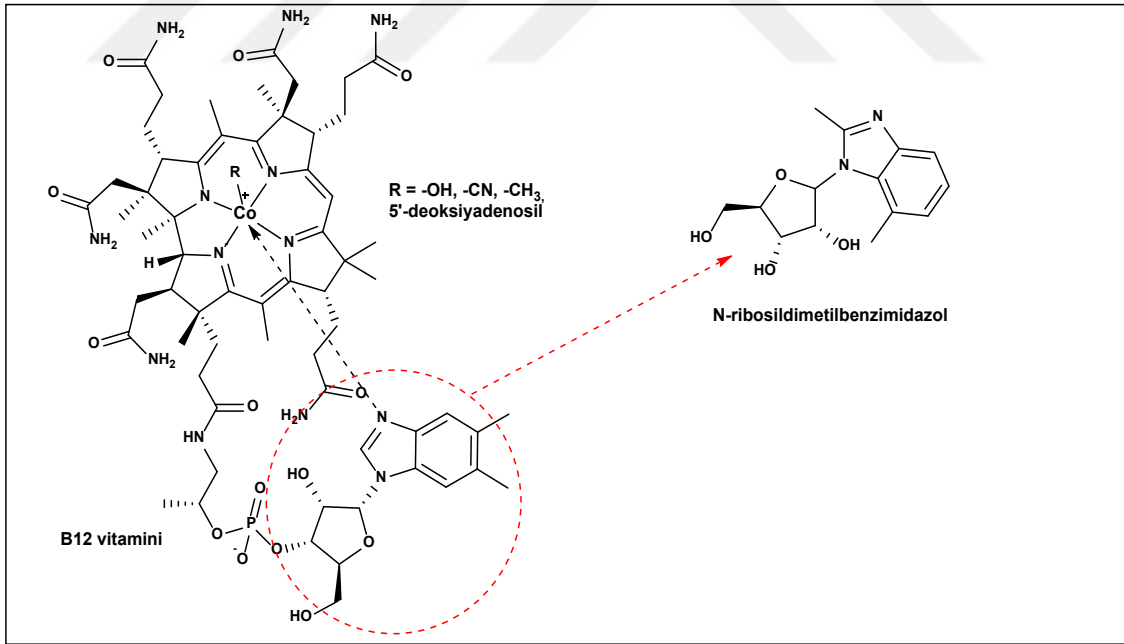
Yeni antitüberküloz ilaç arayışlarının başlıca üç nedeni bulunmaktadır; Mevcut tedavi süresini daha da kısaltabilmek, ÇİD tüberkülozlu olgularda başarı sağlamak ve latent tüberkülozlu olguların tedavisinde daha etkin tedavi sağlamaktır. Tedavi süresini kısaltabilecek, çapraz veya doğrudan dirence sebep olmayacak, daha az miktarda ilaç ile tedaviyi mümkün kılacak, toksik ve/veya yan etki oluşturmayacak, hastalığın nüks etme riskini de ortadan kaldırabilecek bir tüberküloz ilacı hedeflenerek, bu doğrultuda çalışmalar yapılmaktadır (Kiraz, 2003).

2.2.1. Benzimidazoller



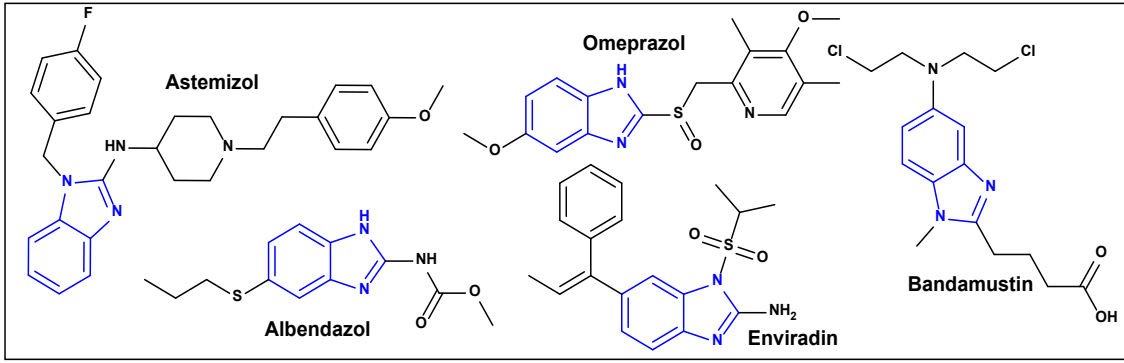
Şekil 2.18. Benzimidazol Halka Yapısı

Benzimidazol, beyaz katı, aromatik heterosiklik bir organik bileşiktir. Aromatik benzen halkasının heterosiklik imidazol aromatik halkası ile füzyonu ile oluşur. Aynı zamanda 1H-1,3-benzimidazol veya 1H-benzo[d]imidazol olarak da adlandırılır ve $C_7H_6N_2$ genel formülüne sahiptir (Şekil 2.18) (Grimmett, 1997). Benzimidazol bileşiğinden türetilen organik bileşiklerin ayırt edici özellikleri ve iyi bilinen biyolojik uygulamaları ve birçok önemli tıbbi özelliği nedeniyle, son yıllarda araştırma ve uygulamada araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Doğada bulunan en belirgin benzimidazol formlarından biri, B₁₂ vitaminindeki kobalt elementini koordine eden temel bağlantı olan N-ribosil-dimetil benzimidazoldür (Şekil 2.19) (Palit ve ark., 2017).



Şekil 2.19. B₁₂ Vitamini ve N-Ribosil-Dimetil Benzimidazol

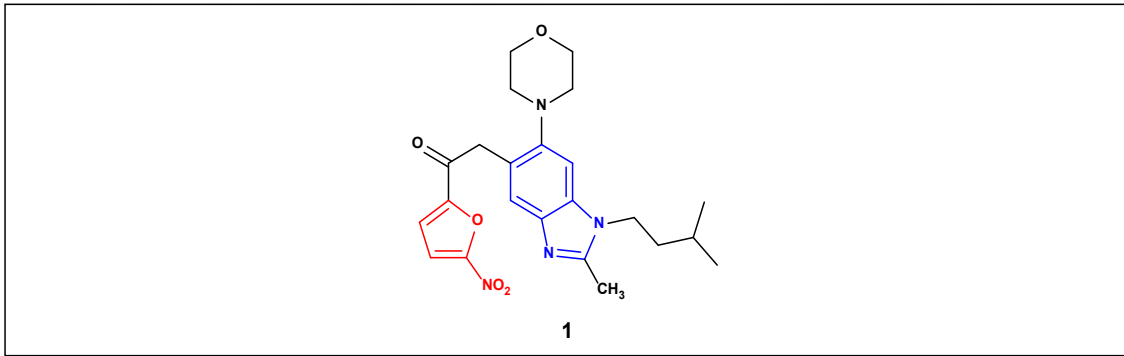
Albendazol, astemizol gibi bazı farmakolojik olarak biyoaktif ilaçların yapısal çerçevelerinde bir benzimidazol bileşeni bulunmaktadır (Şekil 2.20) (Hussain ve ark., 2022).



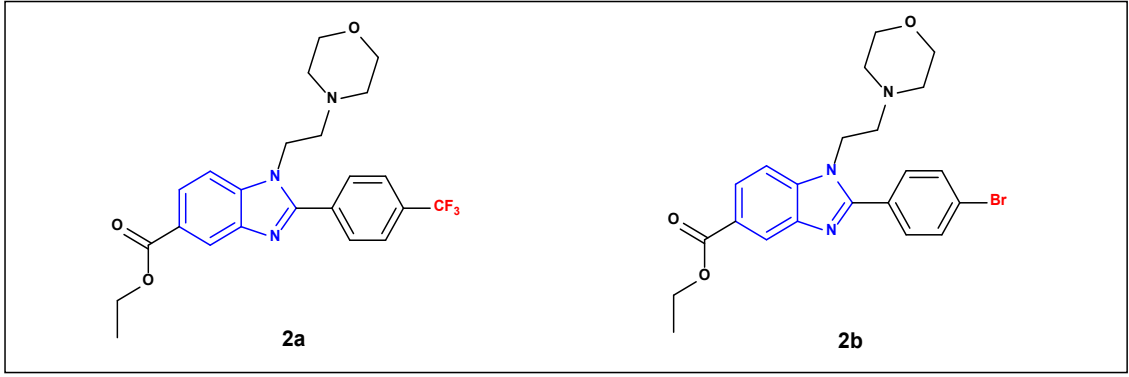
Şekil 2.20. Benzimidazol Ana Yapısı Taşıyan Aktif İlaç Moleküllerinin Yapısı

Benzimidazollerin Antitüberküloz Aktiviteleri

Benzimidazol-furan bileşikleri sentezlenerek bu bileşiklerin Mtb'ye karşı anti-TB aktivitesi üzerinde çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Nitro-furanilbenzimidazoller mikobakteriler için seçici olarak bakterisidal etki göstermiştir ve birincil insan makrofajlarında Mtb'yi inhibe etmiştir. Bileşik 1, minimum sitotoksisite ve iyi intramakrofaj inhibisyonu ile iyi bir anti-TB aktivite göstermiştir. Benzimidazolün 6-pozisyonunda 5-nitrofuran farmakoforu bulunan bileşiğin anti-TB aktivitesinin arttığı görülmüştür (Gong ve ark., 2014).

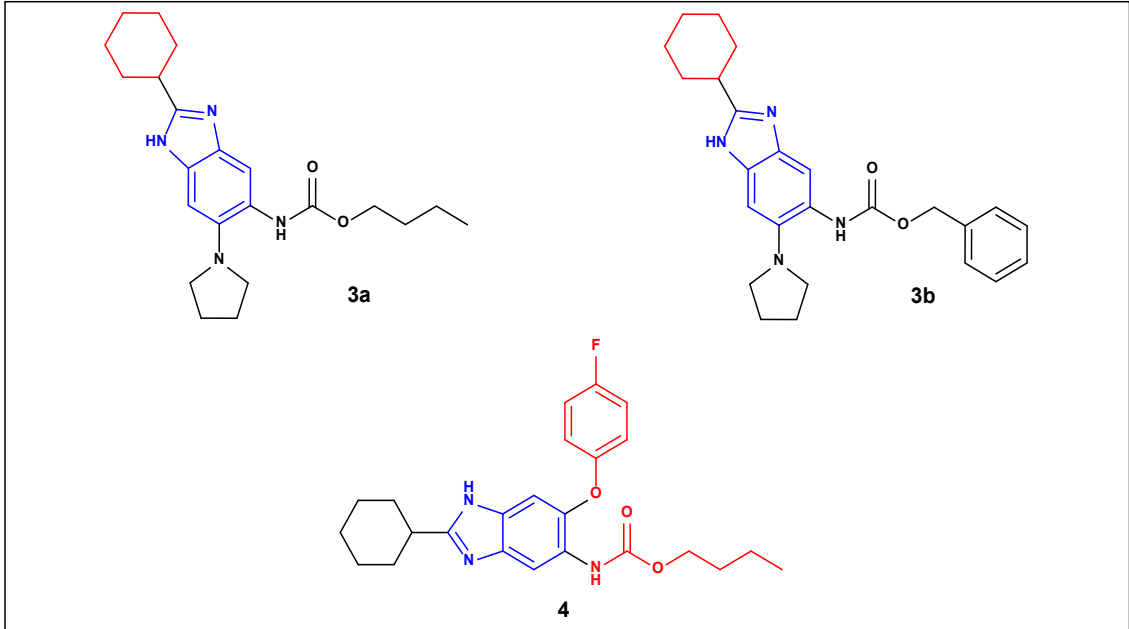


Çalışma grubu, yüksek verimli bir tarama (HTS) sonucunda belirledikleri benzimidazol aminoesterleri yapısındaki bileşiklerin Mtb'ye karşı anti-TB aktivitesini belirlemişlerdir. Bileşik 2a ve 2b'nin standart ilaçlar olan sikloserin ve pirimetaminden daha aktif olduğunu tespit etmiş, ancak mevcut türevlerde taranan bileşiklerin hiçbirinin, kullanılan diğer standart ilaçlardan daha güçlü olduğunu tespit edememişlerdir. Bu durum, fenil halkasının 4-pozisyonunda elektron veren grup varlığının, antimikobakteriyel aktivitede belirgin bir iyileşmeye neden olduğunu açıkça göstermiştir (Yoon ve ark., 2015).



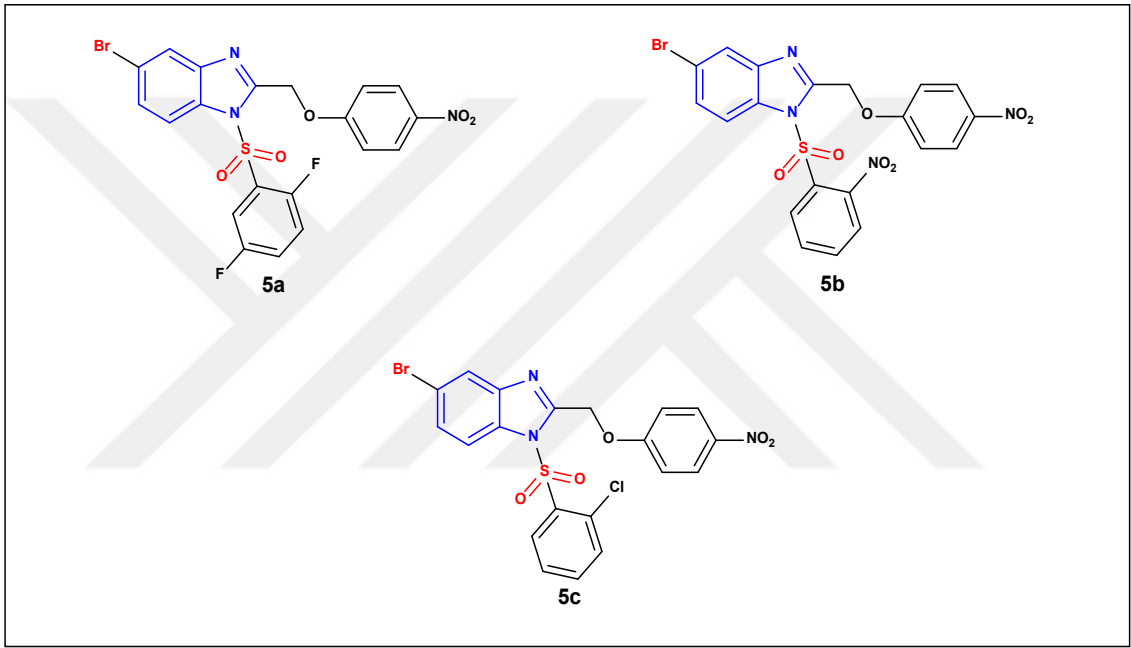
Çalışma grubu, 2,5,6-trisüstitüe benzimidazollerin sentezini gerçekleştirerek Mikroplaka Alamar Mavisi Testi (MABA) yöntemiyle Mtb'ye karşı potansiyel anti-TB aktivitelerini belirlemişlerdir. Tüm bileşikler, umut verici aktivite sergilerken, bileşik 3a ve 3b'de, 2-pozisyonundaki sikloheksil grubunun anti-TB aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir (Kumar ve ark., 2011).

Çalışma grubu başka bir çalışmada, 6 pozisyonunda eter/tiyoeter bağlantısı taşıyan benzimidazollerin sentezini gerçekleştirmiş ve MABA yöntemi kullanılarak ilaca duyarlı Mtb'ye karşı tarama yapmışlardır. Bileşik 4, Mtb'ye karşı en iyi etkiyi sergilemiştir. 6-pozisyonunda bir 4-florofenoksi grubu ve 5-pozisyonunda bir karbamat grubu taşıyan bileşiklerin, anti-TB aktivitelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Park ve ark., 2014).

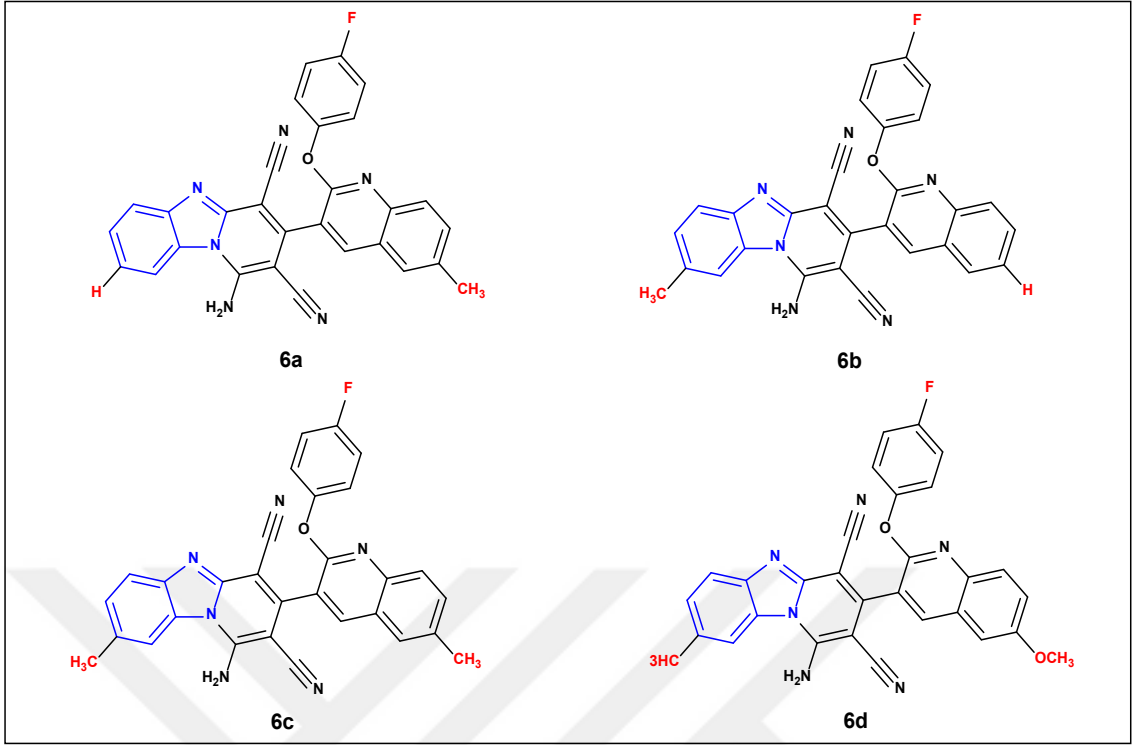


Çalışma grubu, sülfonil içeren benzimidazol türevlerinin sentezini ve bunların anti-TB aktivitesini incelemişlerdir. 5a, 5b ve 5c bileşiklerinin, Mtb'ye karşı kayda değer aktivite

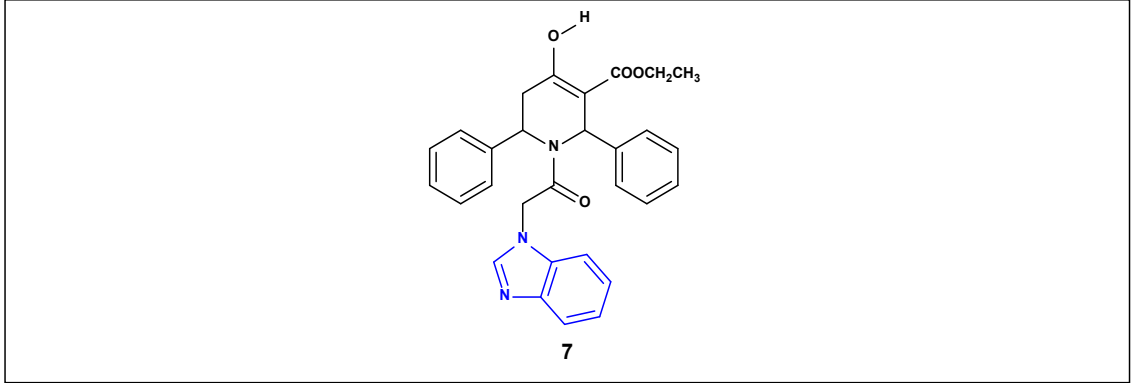
gösterdiği gözlemlenmiştir. Halojenle süstitüe edilmiş aromatik bileşiklerin, bileşiğin lipofilik doğasını geliştirirken aynı zamanda metil, metoksiyle süstitüe edilmiş bileşiğin, bir elektron donörü olarak görev yapacağını belirtmişlerdir. Ayrıca merkezi benzimidazolün birinci pozisyonunda bir sülfonil grubunun ve 5. veya 6. pozisyonunda bromun varlığı biyolojik aktivite için temel unsur olarak belirlenmiştir. Bu farmakoforların yukarıda belirtilen özellikleri, öncü bileşiklerin umut verici faaliyetlerinden sorumlu tutulmuştur. Araştırma çalışmasında sentezlenen bu iskelenin, sentezlenecek yeni türevlerde öncü olacağı düşünülmektedir (Ranjith ve ark., 2013).



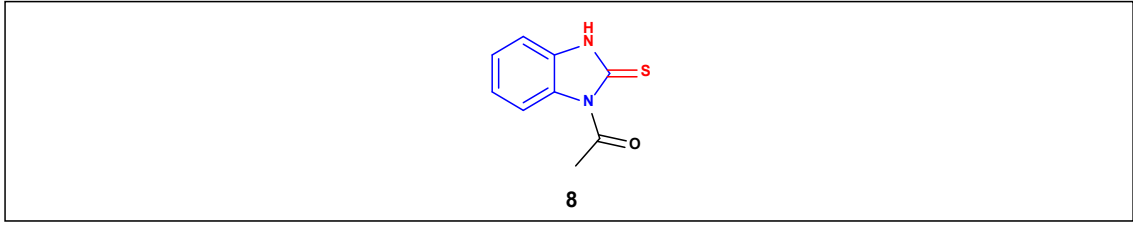
Çalışma grubu, bir dizi pirido[1,2-a]benzimidazol türevi geliştirmişler ve L-J ortam yöntemini kullanarak bunları Mtb'ye karşı *in vitro* anti-TB aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Antitüberküloz aktivitenin yapı-aktivite ilişkisinin değerlendirilmesi sonucunda, kinoline eklenen eter bağlantılı aril halkasında F grubuna sahip bileşikler ve benzimidazol ünitesinde CH₃ grubuna sahip bileşikler 6a, 6b, 6c ve 6d'nin, Mtb'ye karşı daha fazla etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Sangani ve ark., 2013).



Çalışma grubu, Mtb'ye karşı anti-TB ajanlar geliştirmek için 2,6-diarilpiperidin-4-on benzimidazol türevlerini üzerine çalışmışlardır. Sentezlenen türevler arasında bileşik 7'nin standart rifampisin ilacıyla karşılaştırıldığında %200 anti-TB potens sergilediğini belirlemişlerdir (Aridoss ve ark., 2008).



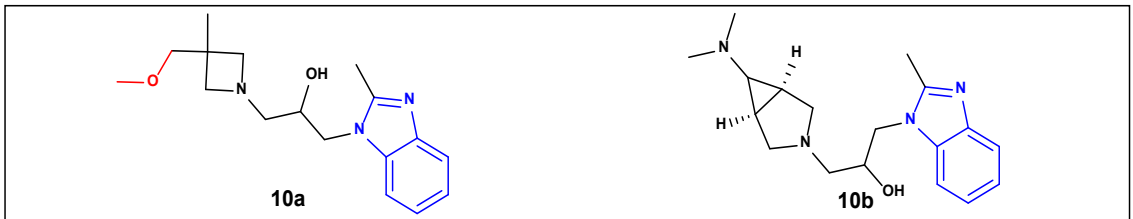
Çalışma grubu, 2-tiyon süstitüeli benzimidazol türevi olan bileşik 8'i tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Güçlü geri dönüşümlü inhibisyonu nedeniyle bileşik 8 en umut verici inhibitör olarak ortaya çıkmıştır. Yapı-aktive ilişkisi (YAI) çalışması, NH'nin H-bağı donör kapasitesinin yanı sıra bileşik 8'deki 2-tiyon grubunun aktivite için gerekli olduğunu ortaya koymuştur (Vasan ve ark., 2010).



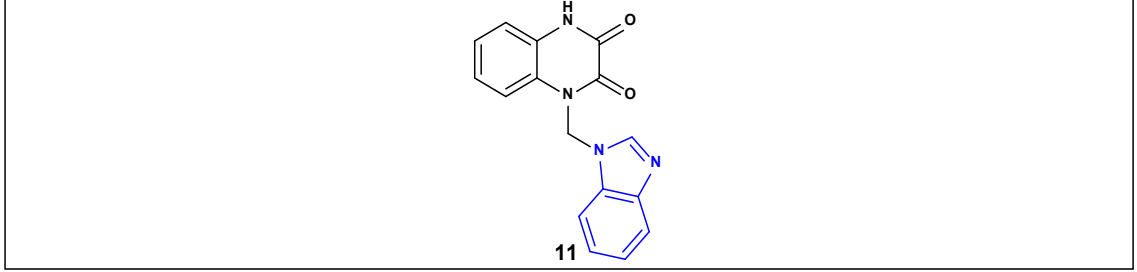
Çalışma grubu, alkil sübtitüeli benzimidazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişler ve bu yapıların farklı konsantrasyonlarda Mtb'ye karşı potansiyel anti-TB etkinliklerini incelemişlerdir. İmidazol sübtitüentlerin, karşılık gelen benzimidazol türevleri 9a ve 9b ile karşılaştırıldığında daha yüksek aktivite sergilediği belirlenmiştir. Bileşikler 9a ve 9b, benzimidazolün sırasıyla benzil bromür ve 3,4-diklorbenzil bromit ile benzilasyonu yoluyla hazırlanmıştır (Pandey ve ark., 2009).



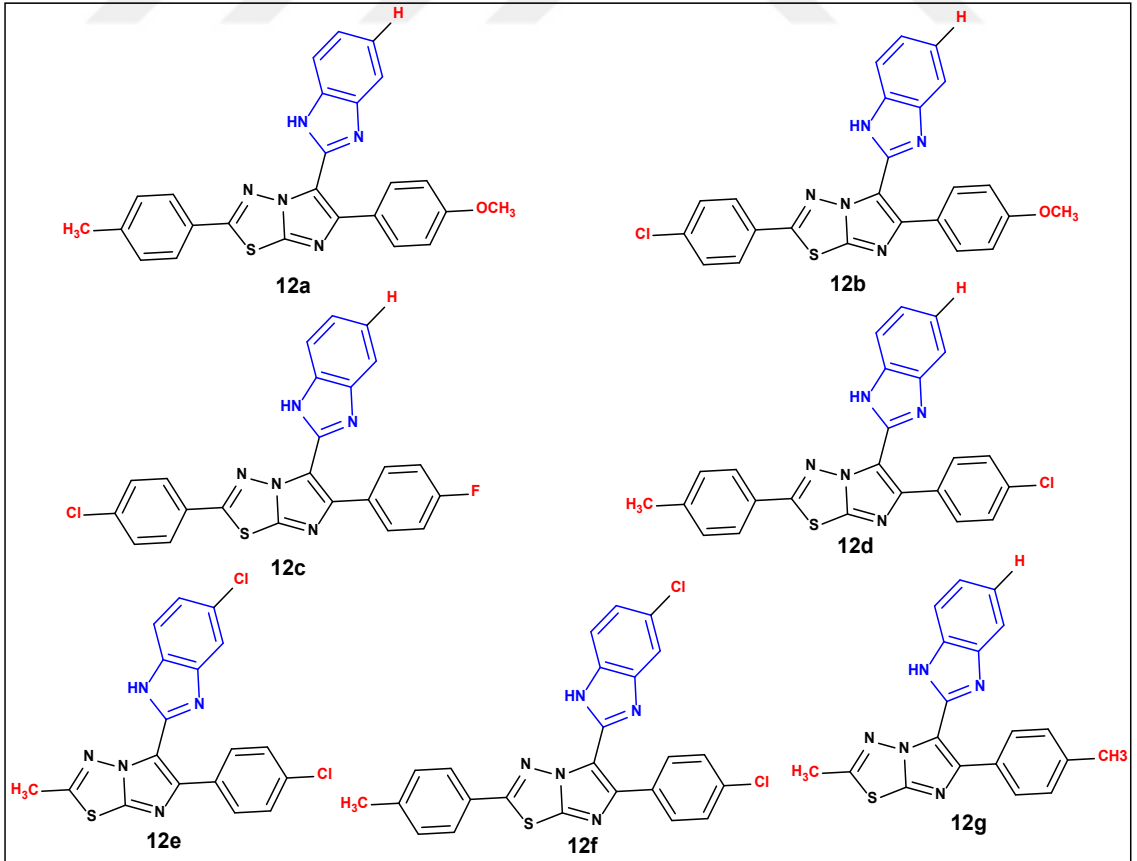
Çalışma grubu, 2-metil benzimidazol sentezini gerçekleştirmişlerdir. MABA yöntemiyle Mtb'ye karşı potansiyel anti-TB aktivitelerini değerlendirmişler ve sonuçları standart ilaç olan INH ile karşılaştırmışlardır. Yapı-aktivite ilişkisi çalışması sonucunda, azetidin halkasının 2. Pozisyonunda elektron çekici grup $-CN$ ve $-CONH_2$ 'nin kullanılmasıyla büyük bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir. Bir sonraki yapısal değişiklik, beş üyeli siklik aminler, 3 ve 3,4 sübtitüeli pirolidin kullanılarak yapılmıştır. Pirolidin halkasının 3. pozisyonunda $-Cl$, $-F$, $-COOH$, $-CN$ gibi elektron çekici gruplar eklendiğinde biyolojik aktivitede herhangi bir gelişme olmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca 3, 4 pozisyonlarında iki elektron çekici grup $-OCH_3$ ve $-F$ 'yi tanımlanmıştır. Metoksi ve floro sübtitüentlere sahip bileşikler, biyolojik aktivitede dikkate değer bir gelişme göstermiştir. Bileşik 10a ve 10b, orta düzeyde anti-TB potansiyeli gösterdiği tespit edilmiştir (Birajdar ve ark., 2013).



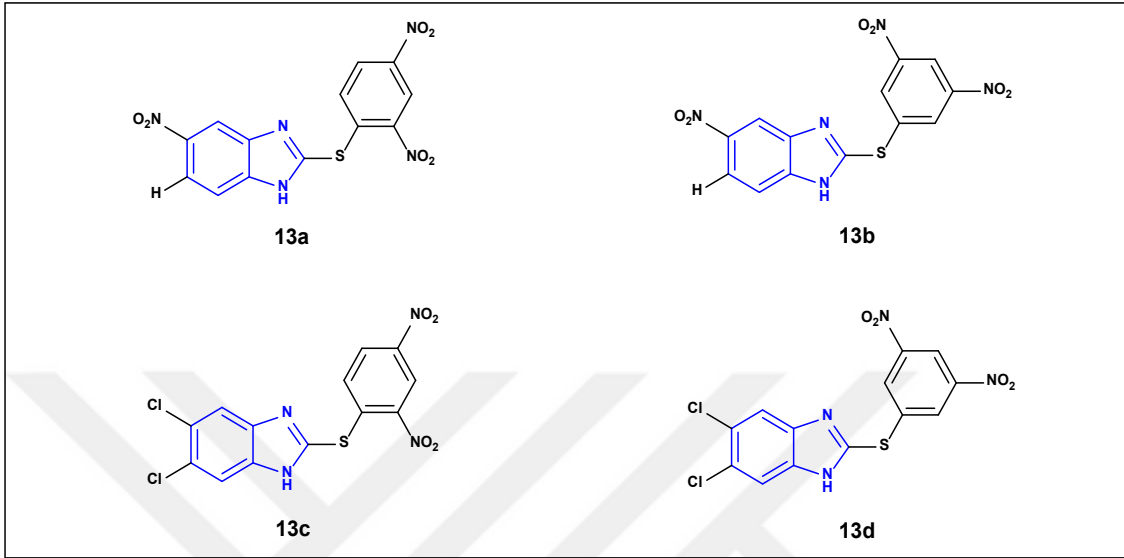
Çalışma grubu, benzimidazol ve ayrıca diğer heterosiklik bileşiklerle konjüge edilmiş kinoksalin-2,3(1*H*,4*H*)-dion türevlerini incelemiştir. Mtb'ye karşı anti-TB taramasında bileşik 11 orta derecede aktivite göstermiştir (Ramalingam ve ark., 2010).



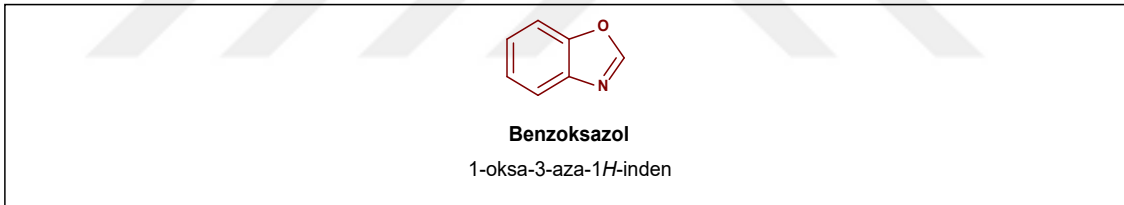
Çalışma grubu, bir dizi imidazo [2,1-b] [1,3,4]tiadiazolo-benzimidazol türevleri hazırlamışlar ve bunları Mtb'ye karşı anti-TB aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bileşik 12a, 12b, 12c, 12d, 12e, 12f ve 12g, güçlü anti-TB aktivitesi göstermiştir. YAI çalışması, anti-TB aktivitesi için imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol halkasındaki para-süstitüe fenil grubunun (*p*-tolil veya *p*-klorofenil) ve benzimidazol halkasındaki bir kloro grubunun sorumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Benzimidazol halkasındaki bir nitro grubunun ise aktiviteyi azalttığı belirtilmiştir (Ramprasad ve ark., 2015).



Çalışma grubu, merkaptobenzimidazol türevlerini anti-TB adayları olarak bildirmiştir. 5-nitro- ve 5,6-dikloro-2-merkaptobenzimidazol içeren bileşik 13a, 13b, 13c ve 13d önemli ölçüde antimikobakteriyel aktivite göstermiştir (Górska ve ark., 2006).



2.2.2. Benzoksazoller

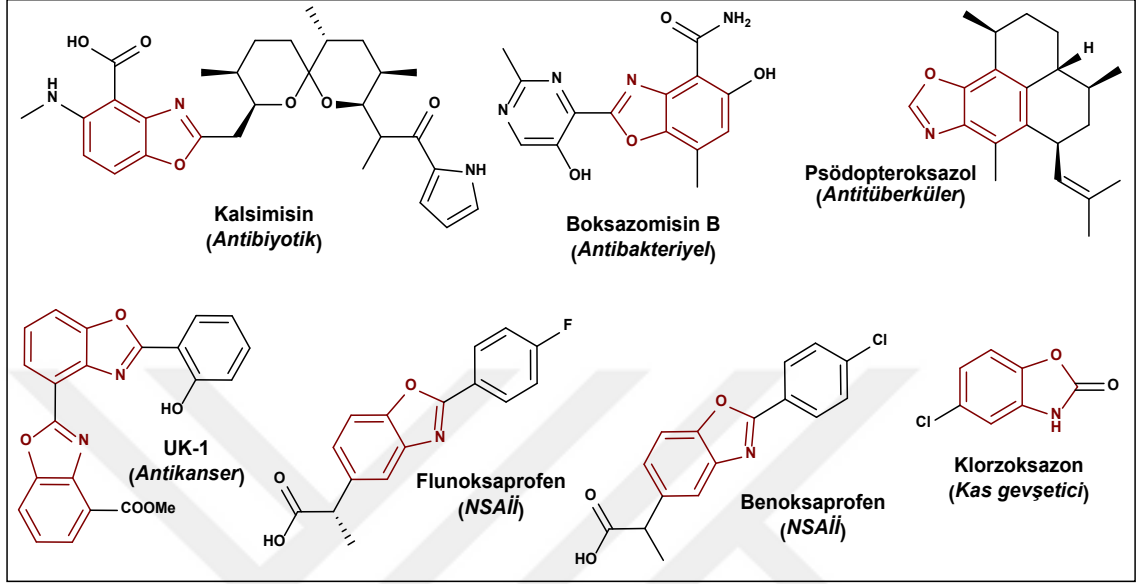


Şekil 2.21. Benzoksazol Halka Yapısı

Benzoksazol (Şekil 2.21), C_7H_5NO molekül formülüne sahip, erime noktası $29-30^{\circ}C$ ve kaynama noktası $182^{\circ}C$ olan 1-oksa-3-aza-1H-inden'dir (Aggarwal ve ark., 2017). Benzoksazoller, sentetik organik kimyayı tıbbi, farmasötik ve endüstriyel alanlara bağlayan heteroarenlerin önemli bir üyesidir. Benzoksazol, benzen ve 1,3-oksazol halka yapısını içeren kaynaşmış bir bisiklik aromatik düzlemsel heterosikldir. Benzen halkası düzlemseldir ve altı karbon atomundan oluşur; 1,3-oksazol halkası ise her biri oksijen (O) ve azottan (N) oluşan birer atom içerir. Bu halkaların füzyonu, aromatik özelliklere sahip kaynaşmış bir bisiklik sistemle sonuçlanan bir köprü yapısı oluşturur (Soni ve ark., 2023).

Benzoksazoller, insan vücudundaki biyolojik reseptörlerle kolayca etkileşime girmelerine yardımcı olan guanin ve adenin nükleik asit bazlarının izosterleridir (Lokwani ve ark., 2011). Ana bileşen olarak benzoksazol içeren çeşitli ilaçlar mevcuttur: Kalsimisin,

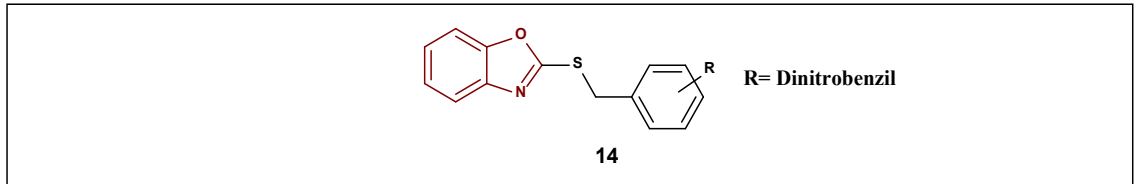
boksazomisin B, UK-1, flunoksaprofen, benoksaprofen, klorzoksazon ve psödopteroksazol (Şekil 2.22) (Davidson ve ark., 2003; Kakkar ve ark., 2018; Ueki ve ark., 1993).



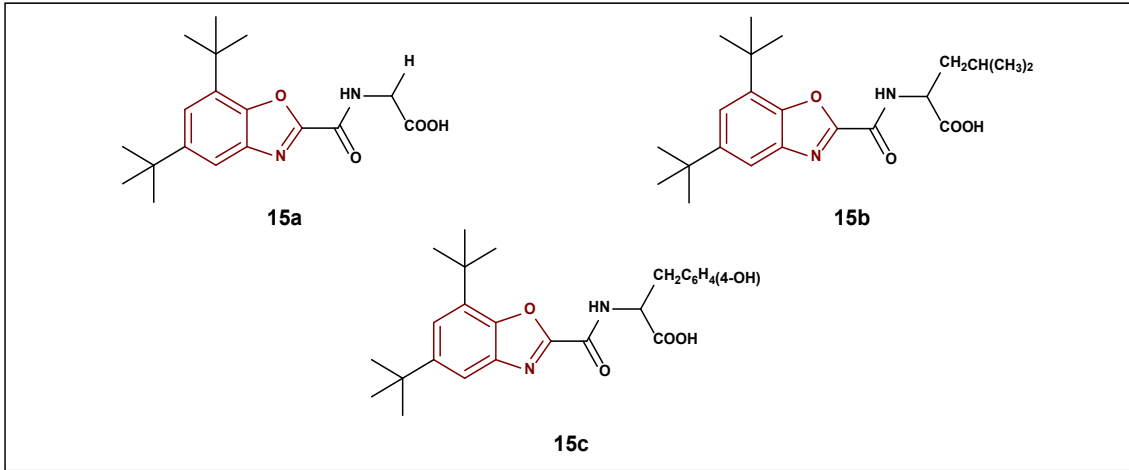
Şekil 2.22. Benzoksazol Ana Yapısı Taşıyan Aktif İlaç Molekülleri

Benzoksazollerin Antitüberküloz Aktiviteleri

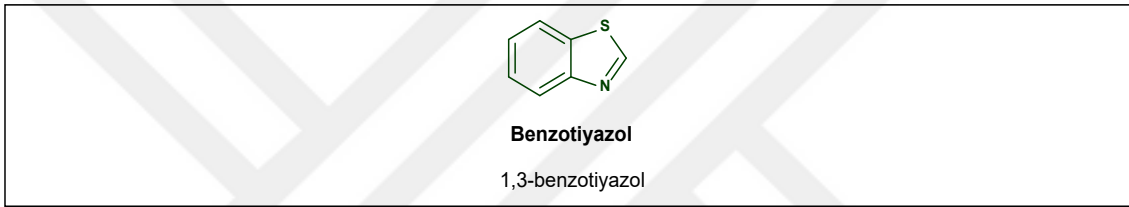
Çalışma grubu, benzoksazolün bir dizi 2-benzilsülfanil türevlerini sentezlemişlerdir. Bu türevleri, tüberküloz dışı mikobakteriler ve çoklu ilaca dirençli Mtb'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirmeleri sonucu benzoksazolün dinitrobenzilsülfanil türevi olan bileşik 14'ün, umut verici küçük molekülü sentetik antimikobakteriyelleri temsil ettiğini tespit etmişlerdir (Laeq ve ark., 2013).



Çalışma grubu, 3,5-di-tert-bütil-1,2-benzokininonun *N*-terminal glisin taşıyan amino asitler ve dipeptitler ile reaksiyonu yoluyla bir dizi 5,7-di-tert-bütilbenzoksazol sentezlemişler ve 5,7-di-tert-bütilbenzoksazollerin (bileşik 15a, 15b ve 15c), Mtb'ye ve izoniazitin aktif olmadığı bazı tüberküloz dışı suşlara karşı aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir (Vinšová ve ark., 2005).

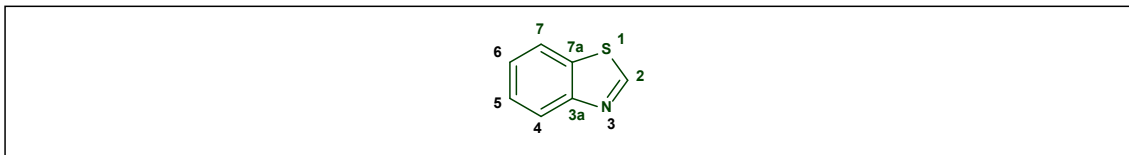


2.2.3. Benzotiyazoller



Şekil 2.23. Benzotiyazol Halka Yapısı

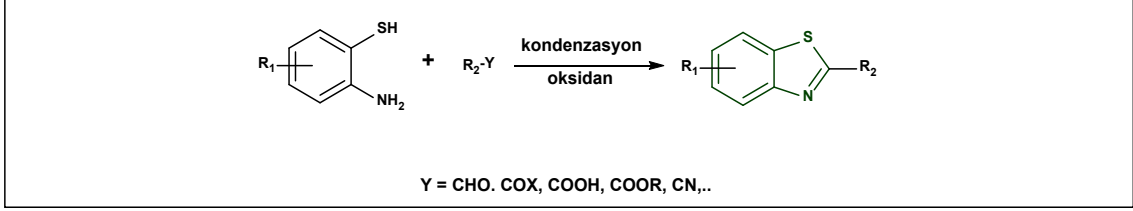
Benzotiyazol (Şekil 2.23), terapötik açıdan yararlı birçok bileşikte bulunan ortak bir yapı iskelesidir. Benzotiyazol bazlı bileşikler, bir tiyazol halkasıyla kaynaşmış bir benzen halkası içeren heterosiklik sistemlerdir. Tiyazol kısmındaki azot ve kükürt atomlarının, benzotiyazollerin birçok farmakolojik aktivitesi için önemli elementler olduğu gösterilmiştir. Benzotiyazol iskeleti halkaların birçok pozisyonunda süstitüe edilebilmekte ve sentetik olarak gelişmiş biyolojik aktiviteler gösterebilecek yeni türevler sentezlenebilmektedir. Benzotiyazol iskelesinin en yaygın süstitüentleri 2 numaralı konumundan (Şekil 2.24) olmaktadır (Gjorgjieva ve ark., 2018).



Şekil 2.24. Benzotiyazol Halka Sistemi Numaralandırılması

Güçlü, önemli biyolojik aktiviteleri ve büyük farmasötik değerleri nedeniyle benzotiyazollerin sentezi oldukça ilgi çekicidir. Benzotiyazol türevlerinin hazırlanması için farklı sentetik yollar geliştirilmiştir. Bunlar arasında 2-aminobenzotiyolün karbonil

veya siyano grubu içeren bir madde ile yoğunlaşma reaksiyonu en yaygın kullanılan yöntemdir (Şekil 2.25) (Gao ve ark., 2020).



Şekil 2.25. Benzotiyazollerin Genel Sentez Yöntemi

Benzotiyazoller, biyolojik olarak aktif doğal ürünler olarak, ayrıca pazarlanan ilaçlar veya ilaç adayları şeklinde yaygın olarak ortaya çıkan bileşiklerin son derece önemli bir parçasıdır. Sonuç olarak, benzazollerin sentezlenmesi için etkili ve genel bir metodolojinin geliştirilmesi, ilaç endüstrisindeki pratik uygulamalar için büyük potansiyele sahip, anlamlı bir araştırma sorunudur. C-2 pozisyonundan yapılan uygun süstitüsyonlar ile benzotiyazoller, antitüberküloz, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antelmintik gibi çeşitli farmakolojik özellikler sergilemektedir. Son çalışmalar ile önemli antitüberküloz aktiviteler sergilediğini görülen benzotiyazol iskeletinin, yeni antitüberküloz ajanların geliştirilmesi için mükemmel bir öncü bileşik olduğu görülmektedir (Sarkar, 2018).

Benzotiyazol türevi bileşikler, termal olarak stabildir ve tiyoflavin gibi boyalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Ateşböceklerinde ışık yayan madde olan lusiferin de benzotiyazollerin bir türevidir (Şekil 2.26) (Assad ve ark., 2024).

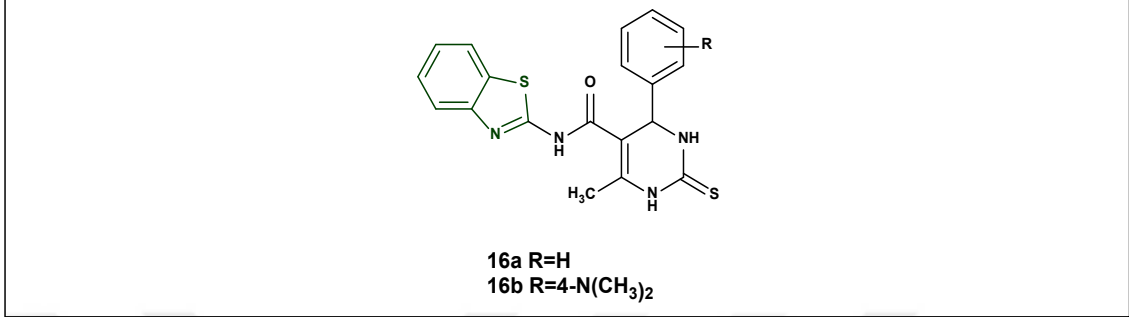


Şekil 2.26. Tiyoflavin ve Lusiferin

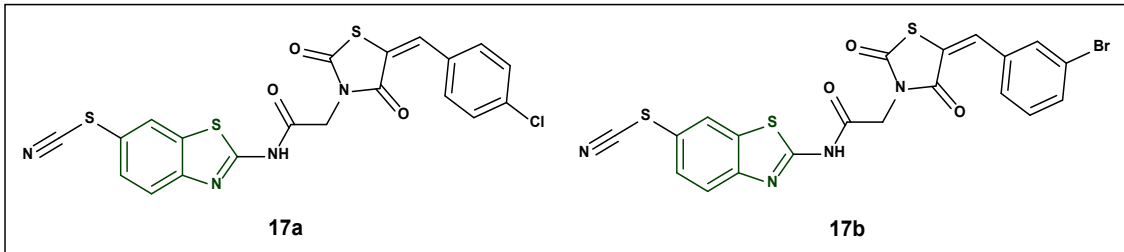
Benzotiyazollerin Antitüberküloz Aktiviteleri

Çalışma grubu, anti-TB ilaçların oluşturulması için olası bir terapötik hedef olarak DprE1'ı almışlar ve benzotiyazolilpirimidin-5-karboksamidlerin yeni türevlerini sentezlemişlerdir. Bileşikler antitüberküloz aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde

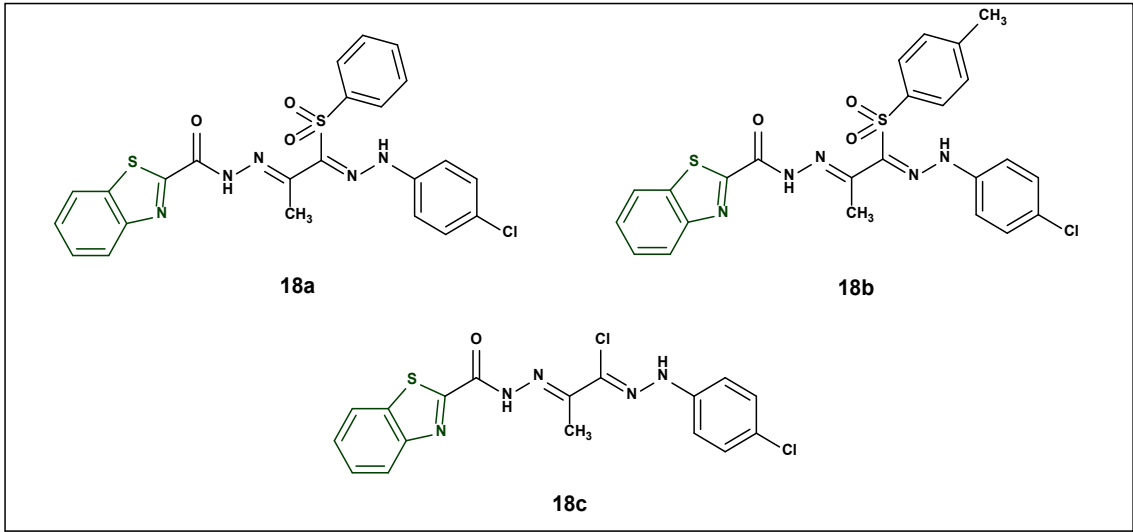
bileşik 16a ve 16b'nin INH'den karşılaştırmalı olarak daha iyi aktiviteye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Daha iyi antitüberküloz aktivite ve DprE1 inhibisyonu için aromatik, alifatik karbon merkezi ve hidrojen bağı donörünün varlığının gerekli olduğu ileri sürülmüştür (Chikhale ve ark., 2015).



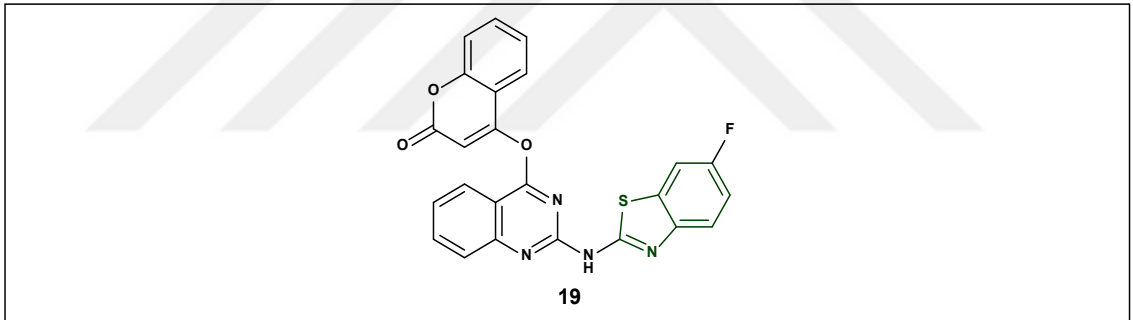
Çalışma grubu, bazı bir dizi (*E*)-2-(5-sübstitüentli benziliden-2,4-dioksotiazolidin-3-il)-*N*-(6-tiyosiyanatobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamid bağlantılı benzotiyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin anti-TB aktiviteleri açısından değerlendirmesi sonucunda referans ilaç rifampisin ile Mtb'ye karşı orta ile iyi bir antitüberküloz aktivite gösterdiği görülmüştür. Bileşik 17a ve 17b'nin en iyi antitüberküloz aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Shaikh ve ark., 2015).



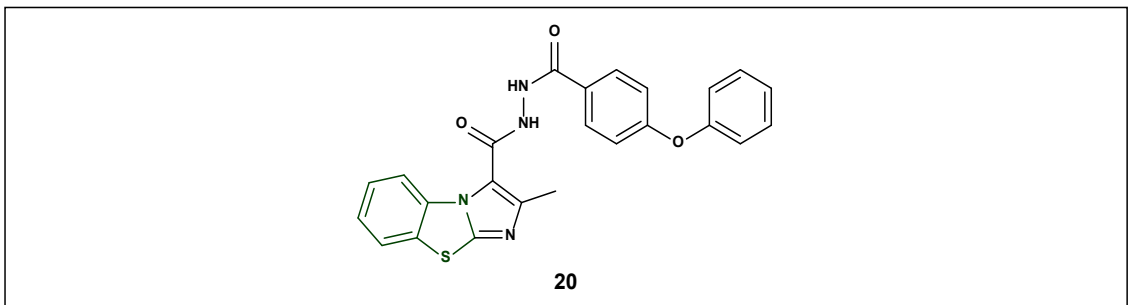
Çalışma grubu, benzotiyazol bazlı halofenil bis-hidrazon ve bunların sülfon türevlerini sentezlemişlerdir. Bu benzotiyazol bazlı halofenil bis-hidrazon türevlerinin (bileşik 18a, 18b ve 18c), izoniazit ve pirazinamid ile karşılaştırıldığında Mtb'ye karşı daha az aktif olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda sentezlenen moleküllerin, yeni antimikobakteriyel ajanların geliştirilmesi için iyi birer yol gösterici olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Abdel-aziz ve ark., 2015).



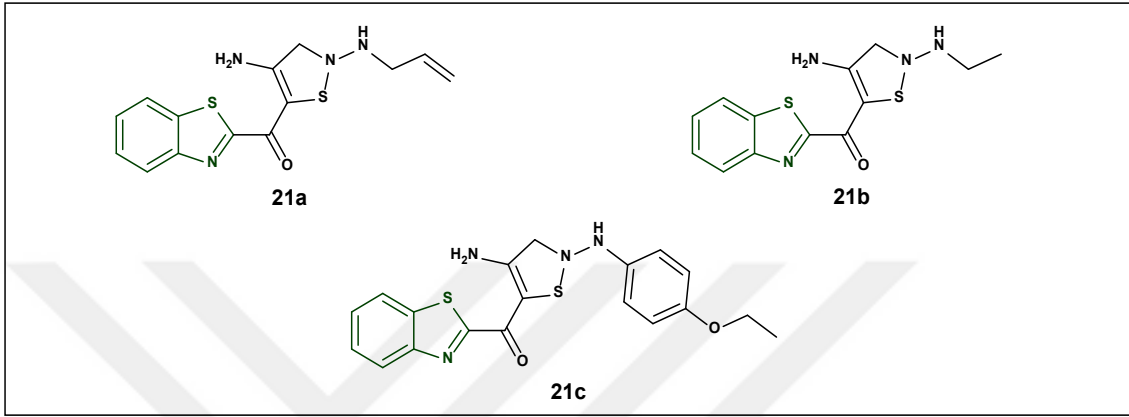
Çalışma grubu, kumarinle süstitüe edilmiş kinazolinlerin benzotiyazol bazlı türevlerini sentezlemiştir. Lowenstein-Jensen MIC yöntemi kullanılarak yapılan biyolojik taramanın sonuçlarına göre, benzotiyazol halkasına floro grubu bağlı olan bileşik 19'un, Mtb'ye karşı en iyi inhibisyona sahip olduğu görülmüştür (Patel ve Raval, 2015).



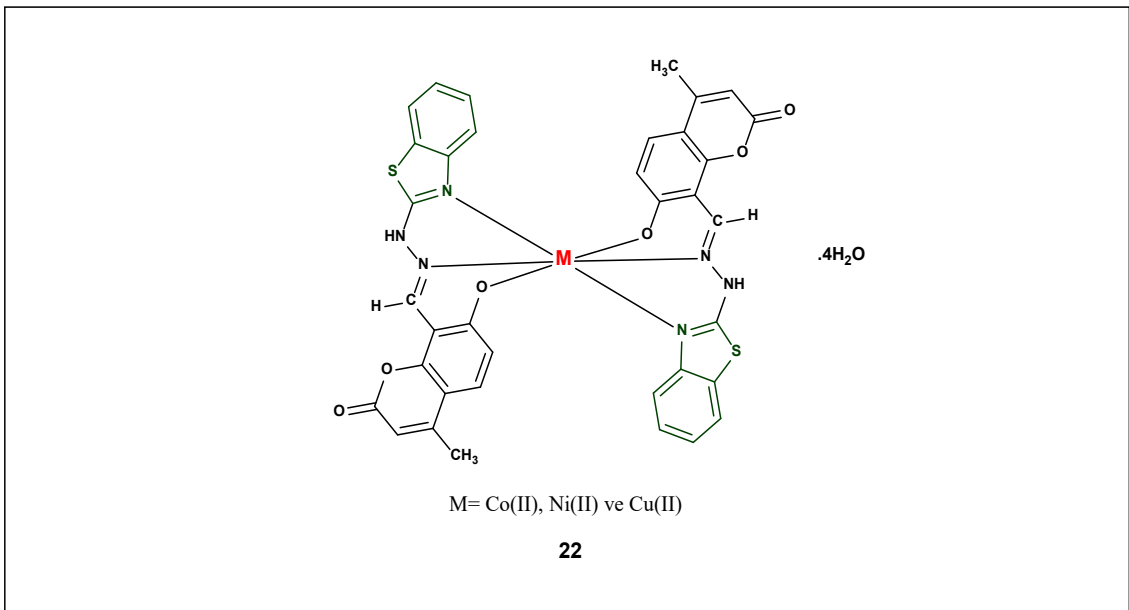
Çalışma grubu, imidazo[1,2-a]piridin bazlı Mtb pantotenat sentetaz (PS) inhibitörlerinden imidazo[2,1-b]tiyazol ve benzo[d]imidazo[2,1-b]tiyazol türevlerini tasarlamışlardır. Bu tasarlanan bileşikler arasında bileşik 20, Mtb PS'ye karşı en aktif bileşik olarak ortaya çıkmıştır (Samala ve ark., 2016).



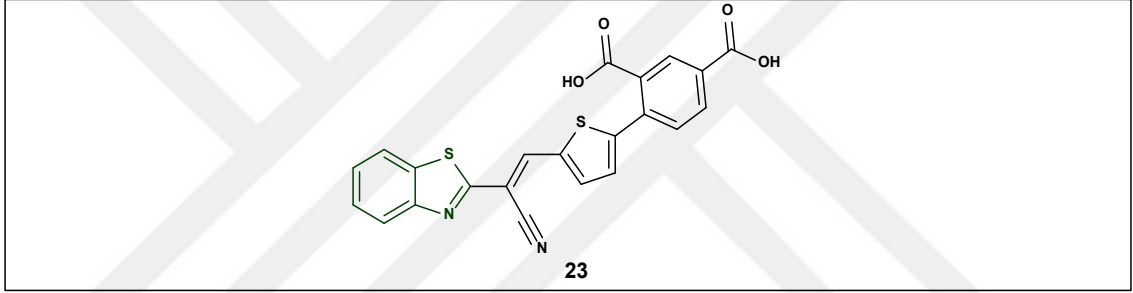
Çalışma grubu, 2-(4-amino-2-aril/alkil aminotiyazol-5-ol) benzotiyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler, aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde bileşik 21a, 21b ve 21c'nin, Mtb'ye karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği görülmüştür. Bu çalışma sonucunda, yeni ilaçların geliştirilmesinde büyük ilgi uyandırabilecek benzotiyazol türevlerinin değeri ortaya çıkmıştır (Yardily ve ark., 2016).



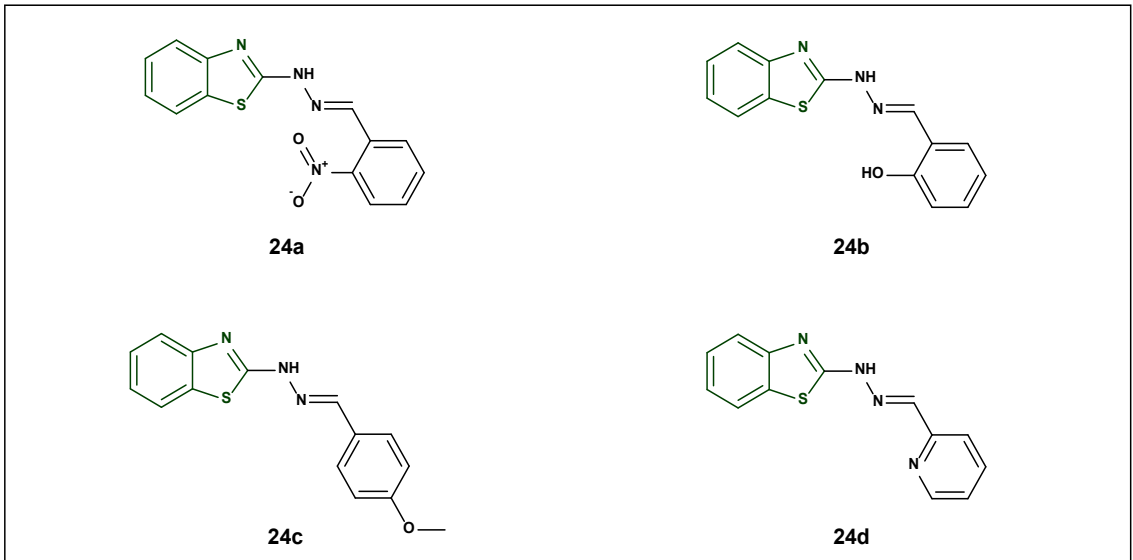
Çalışma grubu, etkili biyoaktif bileşikler arayışında 8-formil-7-hidroksi-4-metilkumarin ve 2-hidrazino benzotiyazolden türetilmiş Schiff bazının yeni Co(II), Ni(II) ve Cu(II) komplekslerini sentezlemişlerdir. MABA tahlili ile antitüberküloz aktivite testi yapıldığında elde edilen veriler, metal komplekslerinin (bileşik 22) standart ilaç olan streptomisine kıyasla artmış antitüberküloz aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Sentezlenen bileşikler arasında Cu(II) kompleksi, diğer metal kompleksleriyle karşılaştırıldığında iyi bir parçalama yeteneği sergilemiştir (Jawoor ve ark., 2018).



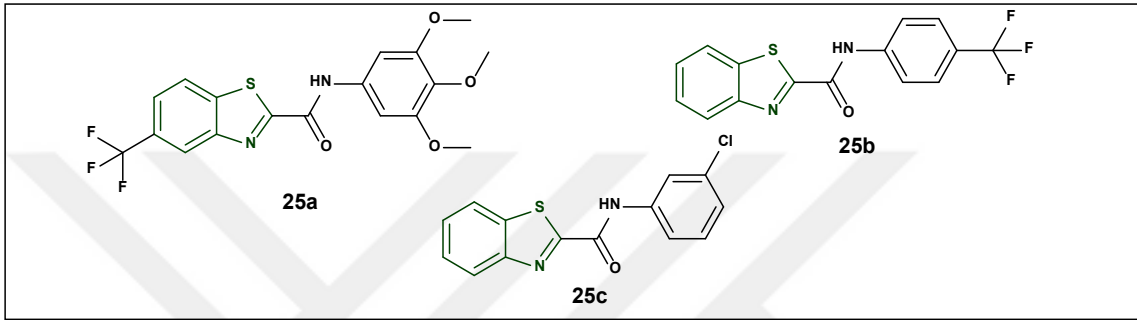
Çalışma grubu, Mtb lizin-e-aminotransferaz (LAT)'a karşı güçlü bir molekül oluşturmak amacıyla bazı benzotiyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Mtb LAT'ın persistens (bakterilerin antibiyotiklerle karşılaşması sonucunda bazı fonksiyonel değişiklikler geçirmelerine bağlı olarak gelişen "reversible" direnci tanımlamak için kullanılan bir terim) ve antibiyotik toleransında çok önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. LAT, latent tüberkülozun tedavisinde potansiyel bir hedef görevi görmektedir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda bileşik 23'ün Mtb'ye karşı en güçlü bileşik olduğu belirlenmiştir. YAI analizi sonucunda, izoftalik asitle bağlanan heterosikllerin, benzoik asitle bağlanan heterosikllerden daha umut verici sonuçlar verdiği görülmüştür. Benzotiyazol çekirdeğinin benzoksazol halkasıyla değiştirilmesine yönelik girişimlerde bulunulduğunda, aktivite tamamen kaybolmuştur (Reshma ve ark., 2017).



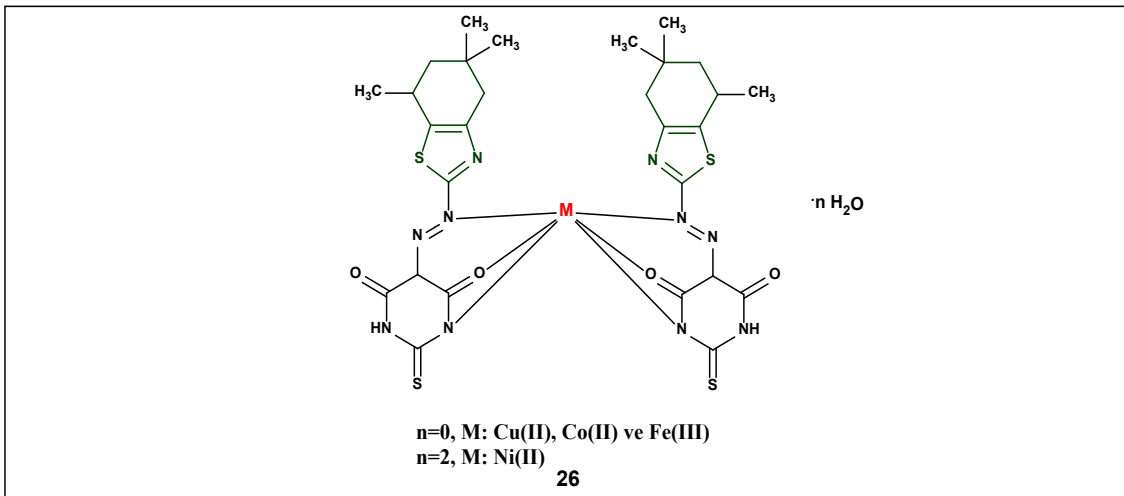
Çalışma grubu, bir dizi 2-ariliden-benzilidenhidrazinil benzotiyazol türevinin sentezini, anti-TB aktivitesini, kristal yapılarını ve ligand yeteneklerini araştırmıştır. Bileşik 24a, 24b, 24c ve 24d standart ilaç olan etambutol ile karşılaştırıldığında daha iyi antimikobakteriyel aktivite göstermiştir (Pinheiro ve ark., 2019).



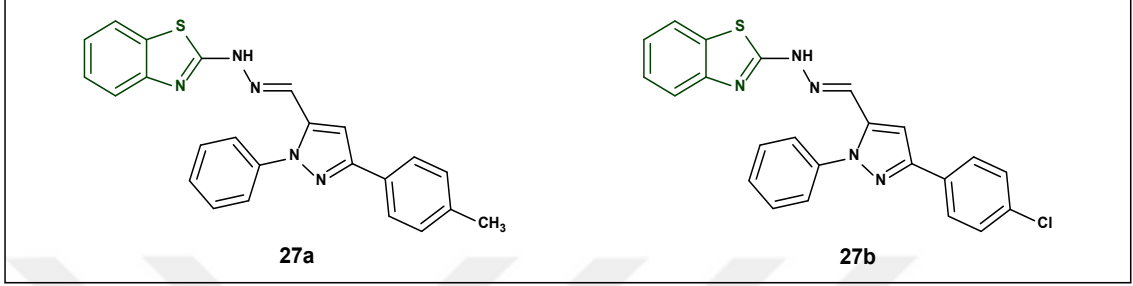
Çalışma grubu, benzo[d]tiyazol-2-karbanilid türevi bileşikleri sentezlemişlerdir. Bileşikler, Mtb'ye karşı antitüberküloz aktivitesi açısından *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda *N*-arilbenzo[d]tiyazol-2-karboksamidlerin antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. En güçlü bileşiklerin (25a, 25b ve 25c) moleküler yerleştirmesi, bunların ATP Fosforibosiltransferaz (HisG) enziminin katalitik bölgesine bağlandıklarını ve bu bağlanmanın bu moleküllerin anti-TB aktivitesinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Dhameliya ve ark., 2018).



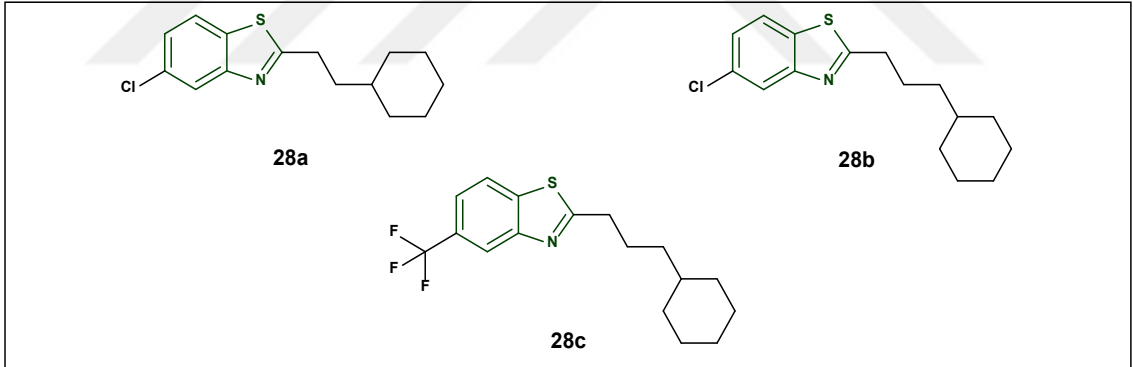
Çalışma grubu, yeni dispersiyon azo boya ligandını ve bunun biyoaktif Cu(II), Co(II), Ni(II) ve Fe(III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin anti-TB aktivitelerinin değerlendirilmesi sonucunda, metal şelatların (bileşik 26) ana ligandan nispeten daha güçlü olduğu gözlenmiştir. İncelenen bileşikler arasında Fe(III) kompleksi, tüm standart bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Cu(II) ve Co(II) kompleksleri kayda değer aktivite sergilerken Ni(II) kompleksi için orta düzeyde aktivite gözlenmiştir (Matada ve Jathi, 2019).



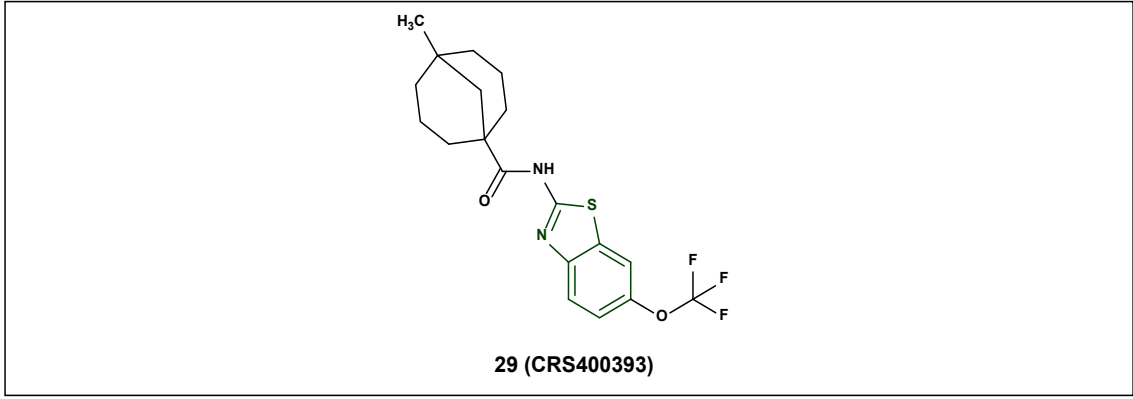
Çalışma grubu, benzotiyazol ve pirazollerin iki önemli farmakofor olduğunu ve bunların konjuge edilmesiyle etkinliklerinin artırılabilirliğini düşünmüşlerdir. Böylece pirazol-konjuge benzotiyazol türevlerinin iki yeni serisini sentezlemişlerdir. Antitüberküloz aktivite çalışmalarında sonucunda, bileşik 27a ve 27b'nin yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Bhat ve Belagali, 2018).



Çalışma grubu, bazı benzotiyazol türevlerini sentezleyerek bu türevleri Mtb'ye karşı antitüberküloz aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda bazı benzotiyazol analoglarının (bileşik 28a, 28b ve 28c), orta düzeyde antitüberküloz aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Krause ve ark., 2018).



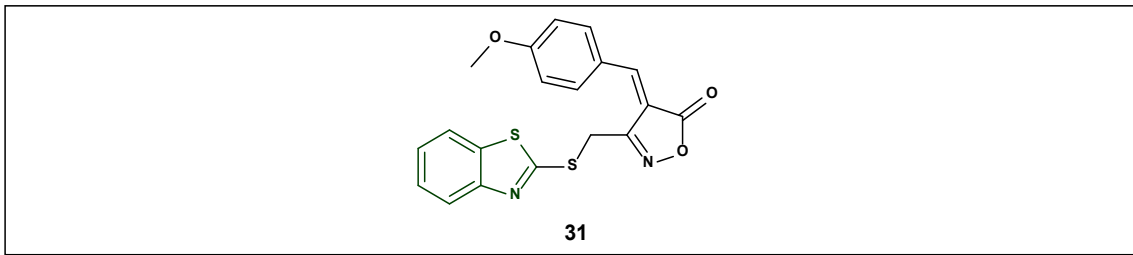
Çalışma grubu, bir dizi güçlü benzotiyazol-amid türevi antimikobakteriyel ajanın geliştirilmesi üzerinde çalışmışlardır. Adamantil grubunun sikloheksil türevleri ile değiştirilmesi sonucunda elde edilen serinin geliştirilmesi ile iyi bir etki ve mikobakterilere özgü aktivite spektrumu sergileyen gelişmiş bir öncü bileşik olan bileşik 29'u (CRS400393) elde etmişlerdir. Ön etki mekanizması çalışmaları, bu ajanın mikobakteriyel bir mikolik asit taşıyıcısı olan MmpL3'ü hedef alabileceğini öne sürmüştür. Benzotiyazol-amid serisi, geniş antimikobakteriyel aktiviteye sahip yeni bir terapötik ajanın geliştirilmesi için umut vaat etmiştir (Graham ve ark., 2018).



Çalışma grubu, 2-amido sübstitüentli benzotiyazollerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bazı bileşiklerde (bileşik 30a ve 30b) Mtb'ye karşı aktivite gözlenmiştir (Deng ve ark., 2019).

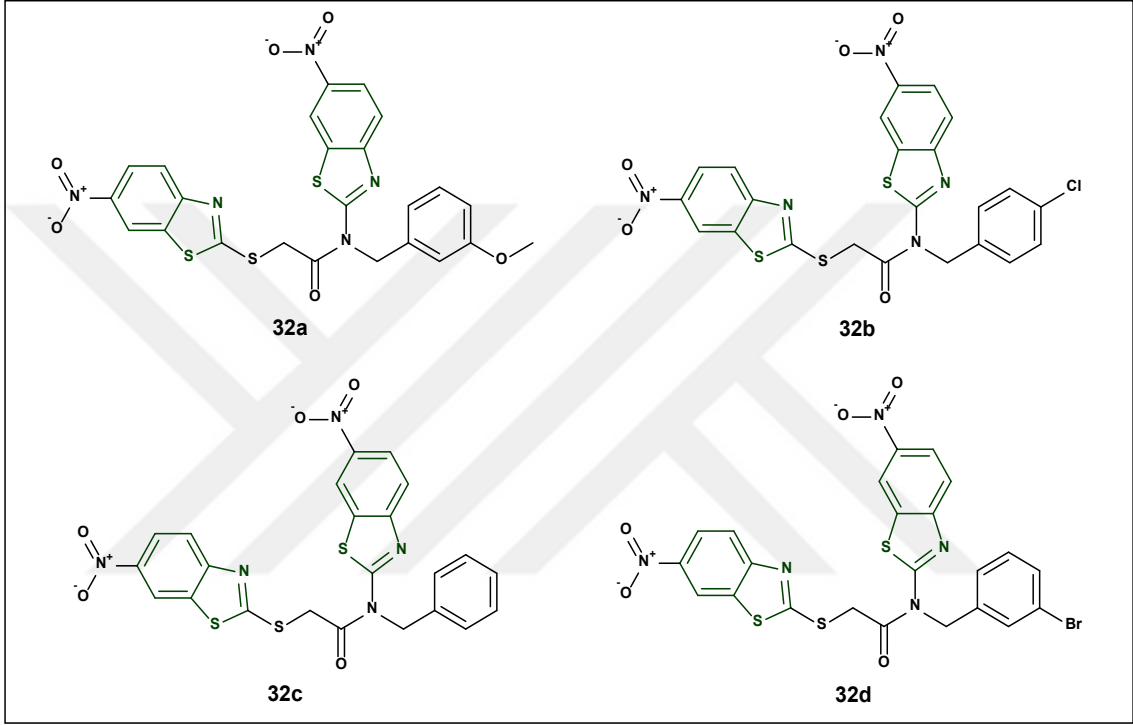


Çalışma grubu, 4-(sübtitüe edilmiş benziliden)-3-((benzo[d]tiazol-2-iltiyo)metil)izoksazol-5(4*H*)-on türevlerini sentezlenmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler, Mtb'ye karşı antitüberküloz aktivite açısından taranmıştır ve benzotiyazoil tiyoeter türevleri arasında, 31 numaralı bileşik mükemmel antimikobakteriyel aktivite göstermiştir. Sentezlenen bileşikler ayrıca HCT 116 ve HeLa kanser hücre dizilerine karşı sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde benzotiyazoil tiyoeter türevlerinin sitotoksikite göstermediği belirlenmiştir (Chavan ve ark., 2019).



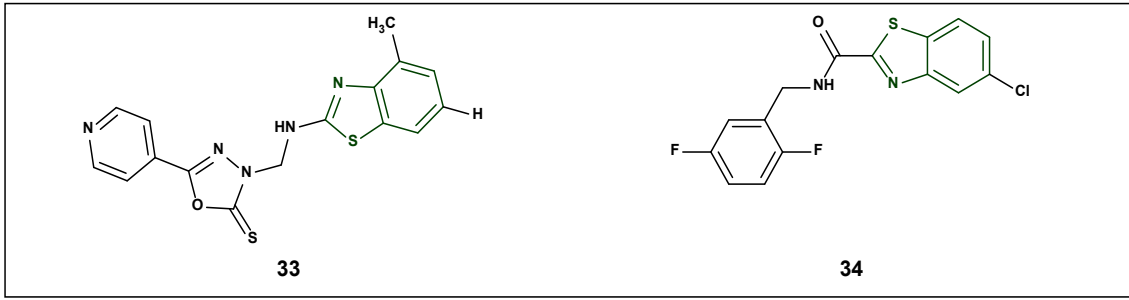
Çalışma grubu, DprE1 inhibitör etkisine neden olan temel unsurları dikkate alarak, ligand bazlı ilaç keşif yöntemi ile bir farmakofor modeli oluşturmuşlardır. Farmakofor modelinden hareketle bir dizi 2-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-iltiyo)-*N*-benzil-*N*-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)asetamid türevlerini sentezlemişlerdir. Yeni sentezlenen bileşikler, Mtb üzerindeki *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri açısından analiz edilmiştir.

Bu bileşikler arasında dördü (bileşik 32a, 32b, 32c ve 32d) nispeten yüksek aktivite göstermiştir. Bu en aktif dört bileşik, DprE1 enzimine spesifik çalışmalar için analiz edildiğinde ilginç bir şekilde iki bileşik (bileşik 32b ve 32d), DprE1 inhibisyonu göstermiştir. Alifatik ve aromatik karbon merkezlerini değiştirerek gelecekte daha güçlü DprE1 inhibitörleri tasarlanabileceği bu çalışma ile bildirilmiştir (Gawad ve Bonde, 2019).

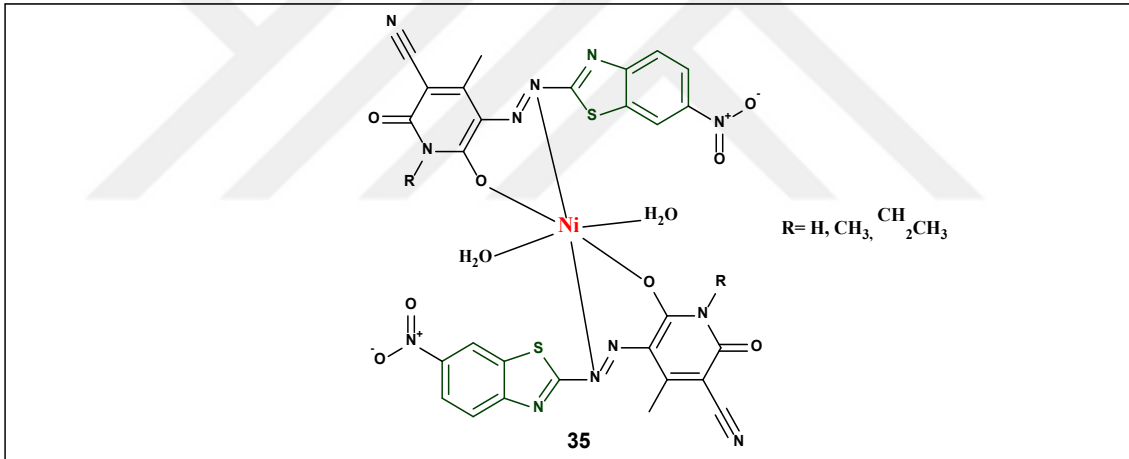


Çalışma grubu, bir dizi 5-(piridin-4-il)-1,3,4-oksadiazol-2(3H)-tanyonun bir dizi türevini sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler Mtb'ye karşı antimikobakteriyel aktiviteleri açısından değerlendirildiğinde, aromatik halka üzerinde orto pozisyonunda metil grubu içeren bileşik 33 daha iyi aktivite göstermiştir. Benzo[d]tiyazol halkası üzerindeki süstitüentlerin çeşitli elektron salan ve elektron çeken süstitüentlerle modifikasyonu aktiviteyi etkilemiştir (Sahoo ve ark., 2020).

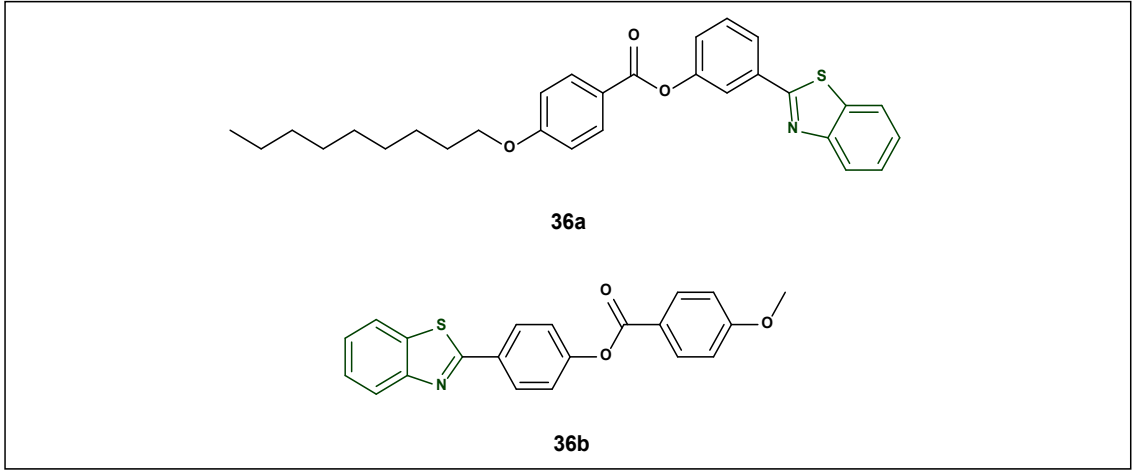
Çalışma grubu aynı çalışmada, benzotiyazol-2-karboksi-arilalkil-amidlerin yeni bir güçlü anti-TB ajan sınıfı olduğunu rapor etmişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında en umut verici olan bileşik 34'ün moleküler yerleştirme çalışmaları, tüberküloz için varsayılan ilaç hedefi olan Mtb HisG için bir ligand olduğunu öngörmüştür (Sahoo ve ark., 2020).



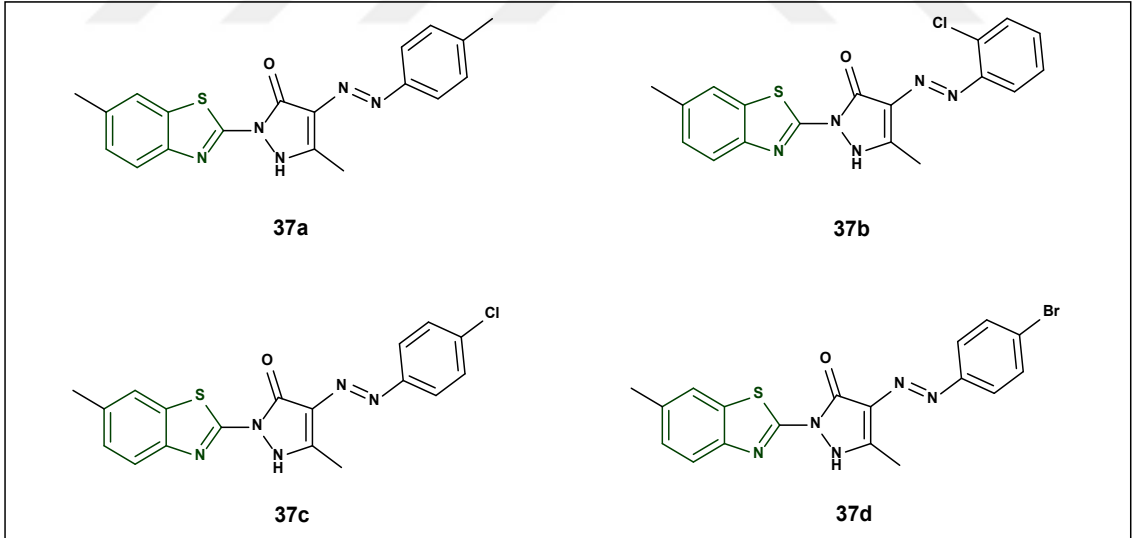
Çalışma grubu, 6-nitro-1,3-benzotiyazol içeren azo boyalardan türetilen biyoaktif Ni(II) komplekslerinin sentezini açıklamışlardır. Azo boya ligandlarının ve bunların Ni(II) komplekslerinin (Bileşik 35) antitüberküloz aktivitesi, MABA ile Mtb'ye karşı değerlendirilmiştir. Ligandın yörüngelerinin üst üste binmesinin ve metal iyonunun pozitif yükünün donör atomlarla kısmen paylaşılmasının neden olduğu metal iyonunun artan lipofilitesi, metal şelatlarının ligandan daha yüksek aktiviteye sahip olmasına neden olmuştur (Ravi ve ark., 2020).



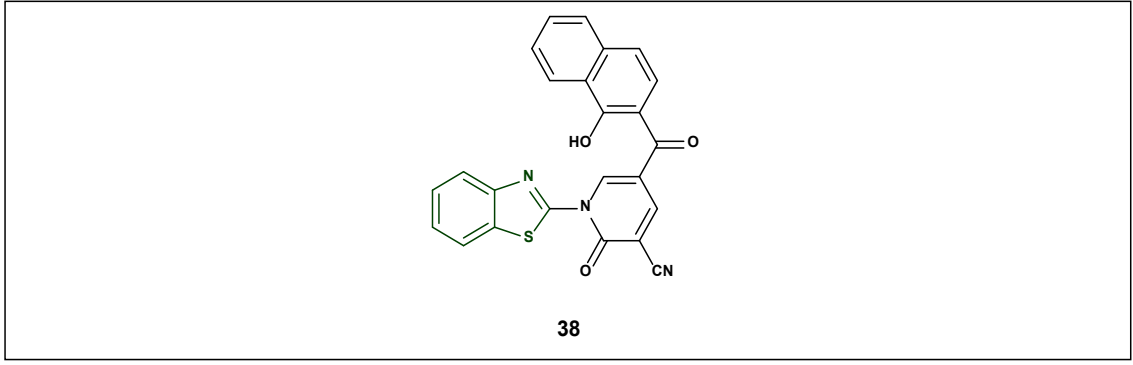
Çalışma grubu, 2-aril benzotiyazol bazlı çift hedefli bileşikleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri, Mtb'nin replike formu için MABA ve non-replike formu için Düşük Oksijen Geri Kazanım Testi (LORA) kullanılarak kontrol edilmiştir. 9 karbonlu alkil zincirine sahip bileşik 36a'nın, non-replike Mtb'ye karşı en aktif bileşik olduğu bulunmuştur. Alkil zincirinin uzunluğu arttıkça meta-izomerlerin replike Mtb'ye karşı aktivitesinin azaldığını ve en iyi aktivitenin bir metil zinciri ile bileşik 36b için gözlemlendiğini keşfetmişlerdir. Mtb'nin replike ve non-replike formlarına karşı etkinliklerinin, izomerlerinden (meta veya para) ve aromatik halkadaki heteroatomların varlığından önemli ölçüde etkilendiği sonucuna varılmıştır (Velappan ve ark., 2020).



Çalışma grubu, anilin türevleri ile 5-metil-2-(6-metil-1,3-benzotiyazol-2-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-on arasında düşük sıcaklıklarda geleneksel diazo-bağlama reaksiyonu yoluyla dört heterosiklik azo boyası sentezlemişler ve fiziko-kimyasal tekniklerle karakterize etmişlerdir. Azo boyalarının antitüberküloz aktivitesi, toksik olmayan, modifiye edilmiş MABA yöntemi kullanılarak Mtb'ye karşı test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden 37a ve 37b, 37c ve 37d'den daha iyi aktivite göstermiştir (Maliyappa ve ark., 2020).



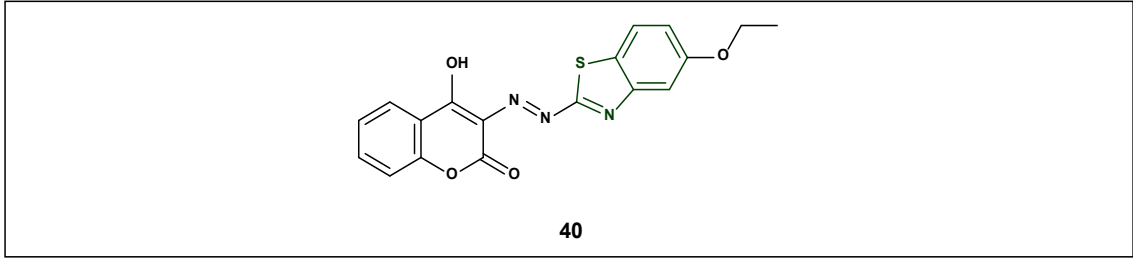
Çalışma grubu, benzotiyazol bazlı naftil keton iskelesini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşik 38, izoniazit kullanılarak Mtb'ye karşı *in vitro* test edilmiştir. Bileşik 38'in Mtb'ye karşı antitüberküloz aktivite gösterdiği bulunmuştur (Abozeid ve ark., 2020).



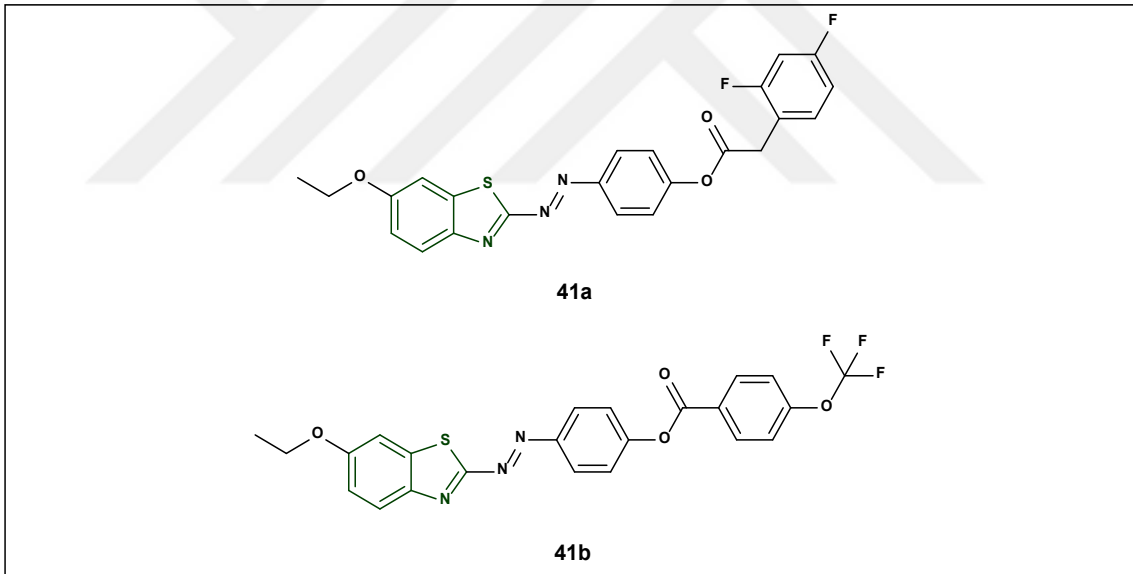
Çalışma grubu, aralarında basit bir yoğunlaşma reaksiyonu kullanarak iki benzotiyazol Schiff bazı türevi, bileşik 39a ve 39b'yi sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi, Mtb'ye karşı değerlendirilmiştir. Bileşik 39a'nın orta düzeyde aktivite gösterdiği, bileşik 39b'nin ise pirazinamid, streptomisin ve siprofloksasinden daha iyi aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Benzotiyazol Schiff bazlarının biyolojik olarak aktif olduğu kanıtlanmıştır ve toksik olmadığı kanıtlanırsa tıbbi alanda iyi bir öncü bileşik olabileceği ayrıca toksik metal iyonları için duyuşal materyal olarak da kullanılabilceği öngörölmüştür (Suyambulingam ve ark., 2020).



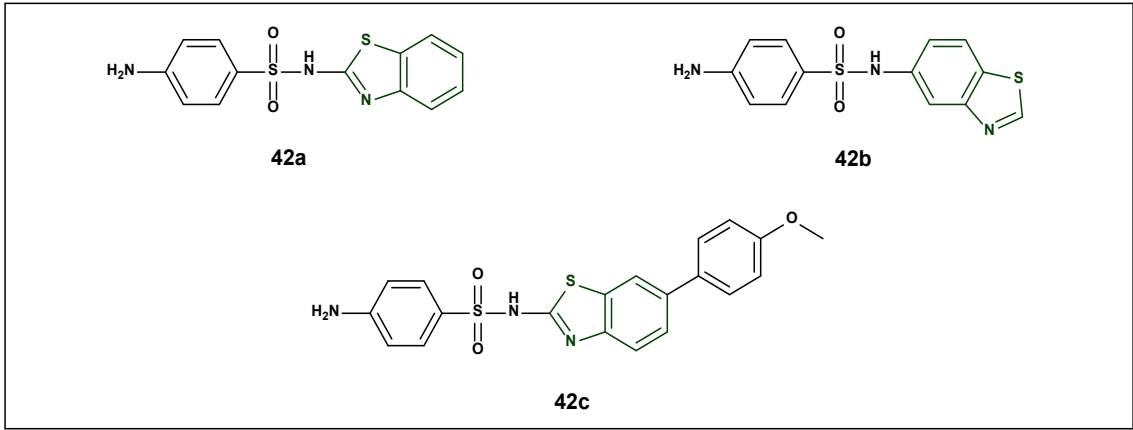
Çalışma grubu, diazo-bağlama reaksiyonu ile benzotiyazol bazlı azo boyası içeren 4-hidroksi kumarini sentezlemişlerdir. MABA yöntemi kullanılarak bileşik 40, Mtb'ye karşı antitüberküloz aktivitesi açısından test edilmiştir. Sonuç, standart ilaçlar olan pirazinamid, siprofloksasin ve streptomisin ile karşılaştırılmıştır. Sentezlenen bileşiğin etkin inhibitör etki gösterebildiği ve standart ilaçların Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (MİK) değerlerine hemen hemen eşit olduğu görölmüştür. Aktivite sonuçları, bileşikteki biyoaktif kumarin çekirdeğinin, kayda değer farmakolojik özellikler gösterebildiğini göstermiştir. Böylece yeni sentezlenen azo bileşiğinin ilaç tasarımında faydalı olabileceği öngörölmüştür (Nagaraja ve ark., 2020).



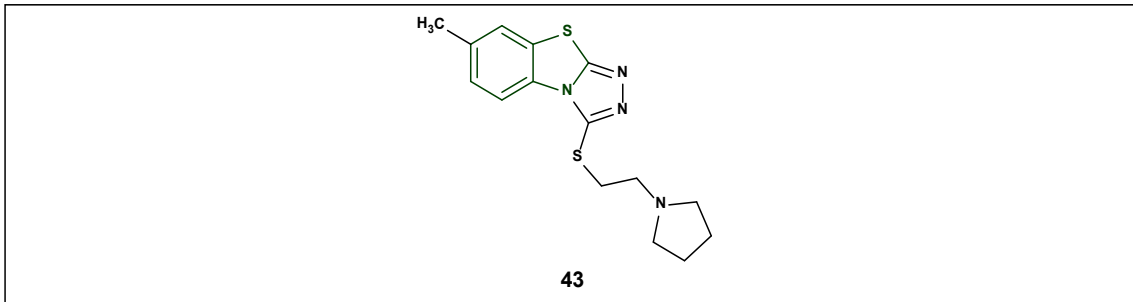
Çalışma grubu, Steglich esterifikasyon reaksiyonu yoluyla benzotriazol azo-ester türevi sentezlemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, Mtb'ye karşı *in vitro* MABA yöntemiyle antitüberküloz aktiviteleri açısından taranmıştır. Bileşikler 41a ve 41b, standart ilaçlar olan streptomisin, pirazinamid ve siprofloksasin ile karşılaştırıldığında üstün aktivite göstermiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin, Mtb enoil asil taşıyıcı redüktaz (InhA) ve dekaprenil fosforil-D-riboz oksidaz (DprE1) ile moleküler yerleştirme çalışması gerçekleştirilmiştir. Molekül serisinin DprE1 ile değil, büyük ölçüde InhA ile etkileşime girmekte olduğu belirlenmiştir (Bhat ve Belagali, 2019).



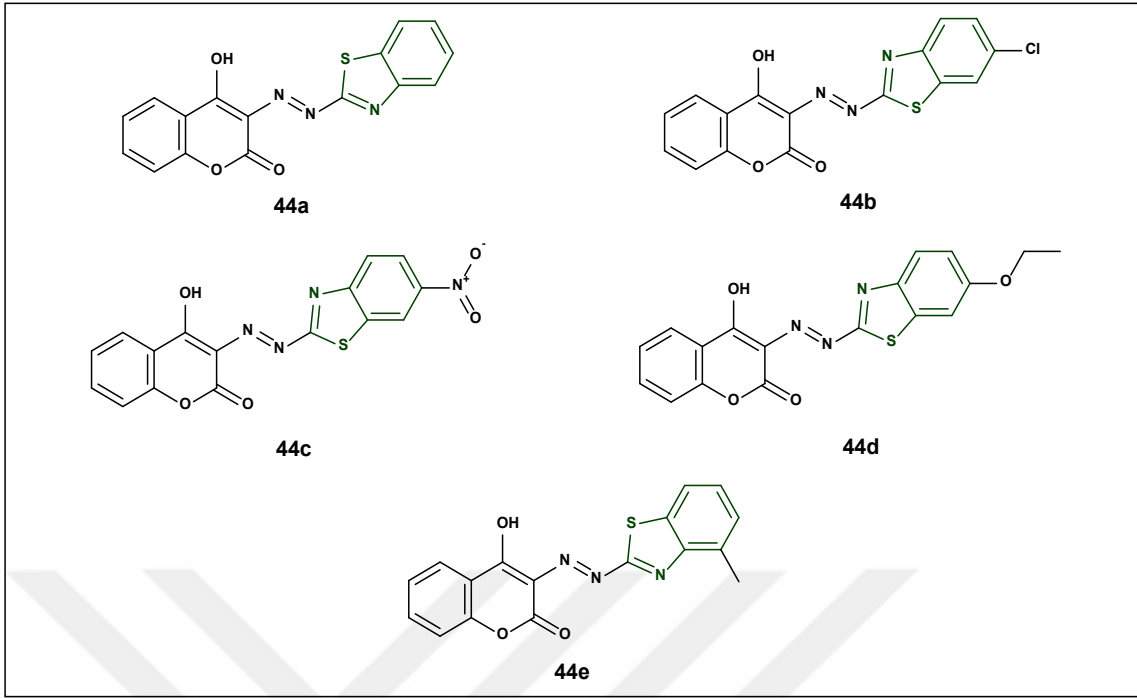
Çalışma grubu, benzotriazol bazlı sülfonamid bileşiklerinin tasarımını, sentezini ve YAI'lerini rapor etmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler, Mtb'ye karşı *in vitro* aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz değerlendirmesinde referans standartlar olarak izoniazit ve sülfafenazol kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında bileşik 42a mütevazı bir aktivite sergilemiştir. Konumunun değiştirilmesi ve fenil grubunun benzotriazol kısmına eklenmesi, bileşik 42b ve 42c bileşiklerinin antitüberküloz aktivitesinde azalmaya yol açmıştır (Chen ve ark., 2021).



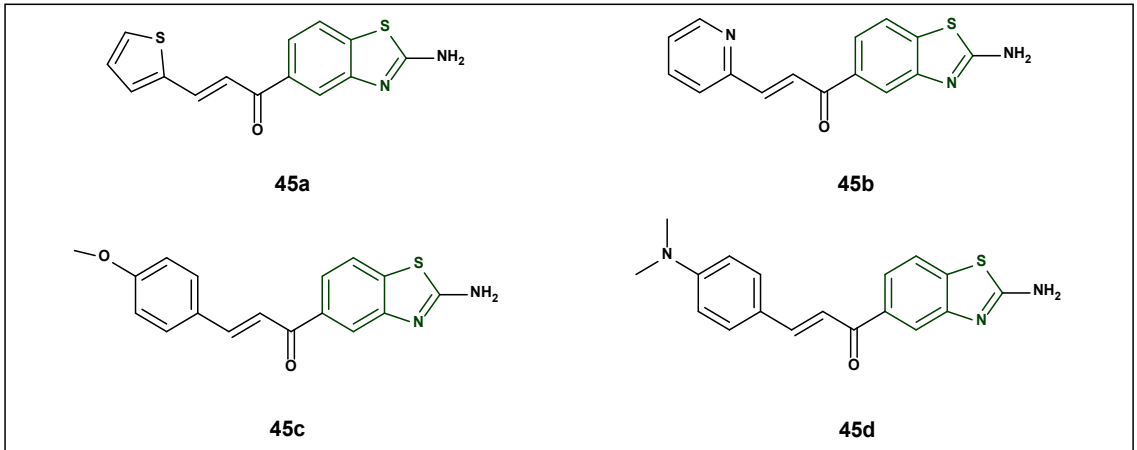
Benzotiyazoller; anti-inflamatuar, antibakteriyel aktiviteler de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite alanına sahipken, triazololler; antimikrobiyal ve antitüberküloz aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik özellikler sergilemektedir. Bu nedenle çalışma grubu, yeni bir dizi benzotiyazol eklenmiş triazol türevlerini sentezlemişler ve biyolojik olarak değerlendirmişlerdir. Sentezlenen tüm bileşikler Mtb'ye karşı aktif iken, piperidin ve piperidin eklenen benzotiyazoliltriazololler üstün aktivite göstermiştir. İki CH₂ grubuna bağlı bir piperidin grubuna sahip bir benzotiyazoliltriazol ve benzotiyazol halkasının 7. pozisyonunda metil süstitüenti olan bileşik 43, in vitro antitüberküloz aktivite gösteren yeni ve umut verici bir molekül olarak sunulmuştur (SV ve ark., 2019).



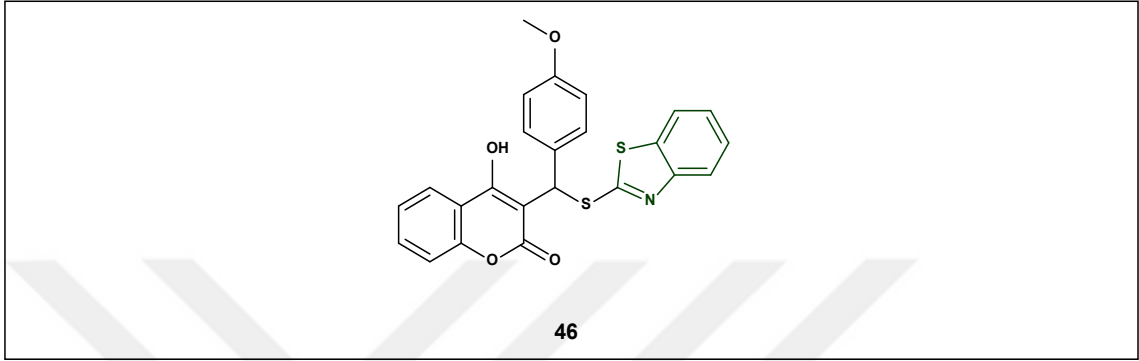
Çalışma grubu, kumarin-benzotiyazol bazlı bazı azo boyaların (bileşik 44a-44e) sentezini bildirmişlerdir. Sentezlenen boyaların etkinliği Mtb'ye karşı kontrol edilmiştir ve sonuçlar MABA yöntemi kullanılarak standart ilaçlarla karşılaştırılmıştır. Antitüberküloz aktivite sonuçları, 44a, 44b, 44c ve 44e bileşiklerinin standart streptomisine göre mükemmel ve benzer hassasiyet sergilediğini ortaya çıkarmıştır. Ancak benzotiyazolün 6. pozisyonunda etoksi substitüsyonu olan 44d bileşiği sentezlenen boyalar arasında daha az duyarlılık göstermiştir (B ve ark., 2021).



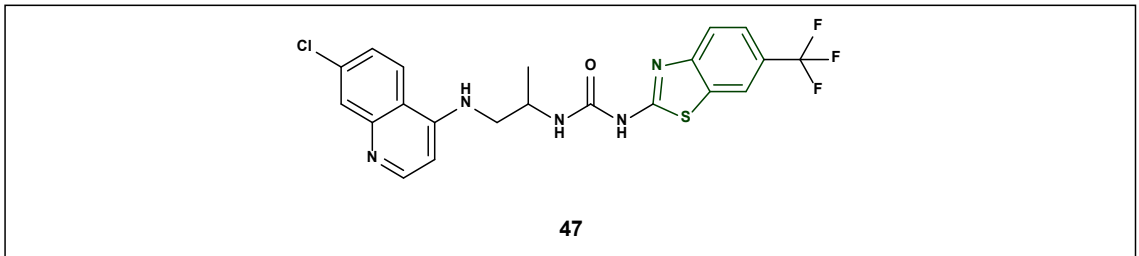
Çalışma grubu, bir dizi benzotiyazol bağlantılı kalkonlar sentezleyerek benzotiyazol bağlantılı kalkon analoglarının, Mtb üzerinden MABA analitik yöntemi kullanılarak antitüberküloz aktiviteleri açısından incelemiştir. Antitüberküloz aktivite sonuçlarına göre klor, flor, azot gibi elektron çekici gruplar içeren bileşiklerin serideki diğer bileşiklerden daha iyi aktivite gösterdiği görülmüştür. Bileşiklerin etki mekanizması, peptidoglikan sentezini inhibe ederek veya mikolik asit sentezini inhibe ederek hücre duvarı bozulmasına yönelik olduğu üzerinde durulmuştur. *In vitro* Mtb inhibitör aktivite tarama verilerinin incelenmesi sonucunda 45a ve 45b bileşiklerinin en güçlü inhibitör aktiviteyi gösterdiği ortaya çıkmıştır. 45c ve 45d bileşiklerinin de kayda değer inhibitör aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Satyadev ve ark., 2021).



Çalışma grubu, 3-[(1,3-benzotiyazol-2-ilsülfanil)(fenil)metil]-2H-kromen-4-ol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitesi, MABA yöntemi kullanılarak Mtb'ye karşı gerçekleştirilmiştir. Taşıdığı –OCH₃ grubunun varlığı nedeniyle bileşik 46'nın, referans ilaç olan streptomisin ile karşılaştırıldığında iyi bir aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Kadam ve ark., 2022).

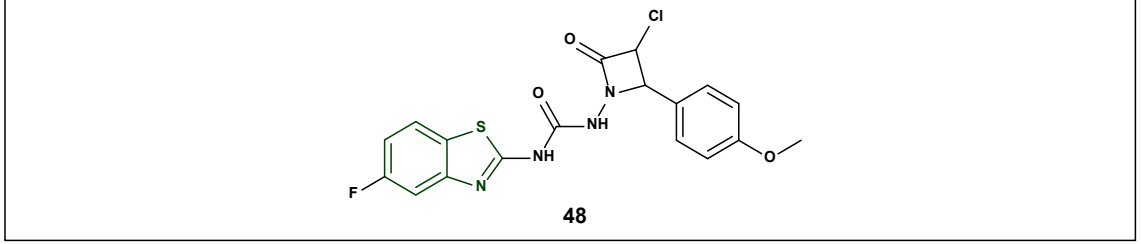


Çalışma grubu, amidasyon birleştirme reaksiyonunu içeren üç aşamalı bir sentetik işlem yoluyla bir dizi yeni benzotiyazol-üre-kinolin hibrit molekülünü sentezlemişlerdir. Bu hibrit bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri incelendiğinde, bileşik 47'nin en aktif olduğu bildirilmiştir. Sitotoksite analizinde ise bileşik 47'nin, en yüksek hücre canlılığını sergilediği gözlemlenmiştir. Kinolin, üre ve benzotiyazol yapı iskelelerinin hibridizasyonu, sinerjistik bir ilişki göstermiştir. *In silico* ADME tahminleri, bu bileşiklerin çoğunluğunun ilaca benzer özelliklere sahip olduğunu ve potansiyel olarak kardiyotoksiteye neden olma ihtimalinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, sentezlenen bileşiklerin çoğunluğunun, yeni antimikobakteriyel ajanlar olarak gelecekteki optimizasyonlar için değerli başlangıç noktaları olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (Moodley ve ark., 2022).



Çalışma grubu yaptığı çalışmada, 2-amino-süstitüe edilmiş benzotiyazol türevlerinin önemli antitüberküloz aktivite sergilediğini göstermiştir. Sarkar, benzotiyazol içeren azetidion türevlerinin yeni bileşiklerini tasarlamış ve sentezlemiştir. Azetidion

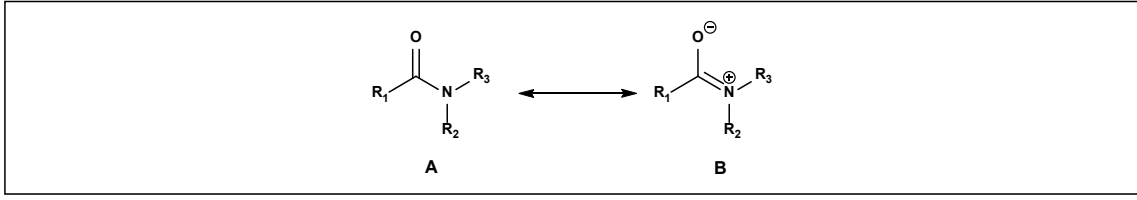
çekirdeğine bağlı fenil halkasının C-4 pozisyonundaki OCH₃ grubuna sahip bileşik 48'in, hidrofobikliğinde bir artış olduğu ve bunun sonucunda antitüberküloz etkinliğinin arttığı doğrulanmıştır. Bileşik 48, referans ilaçlar olan izoniazit ve rifampisin ile karşılaştırıldığında Mtb'ye karşı anlamlı antitüberküloz aktivite sergilemiştir (Sarkar, 2018).



2.3. Medisinal Kimya ve İlaç Tasarımında Amid Bağının Önemi

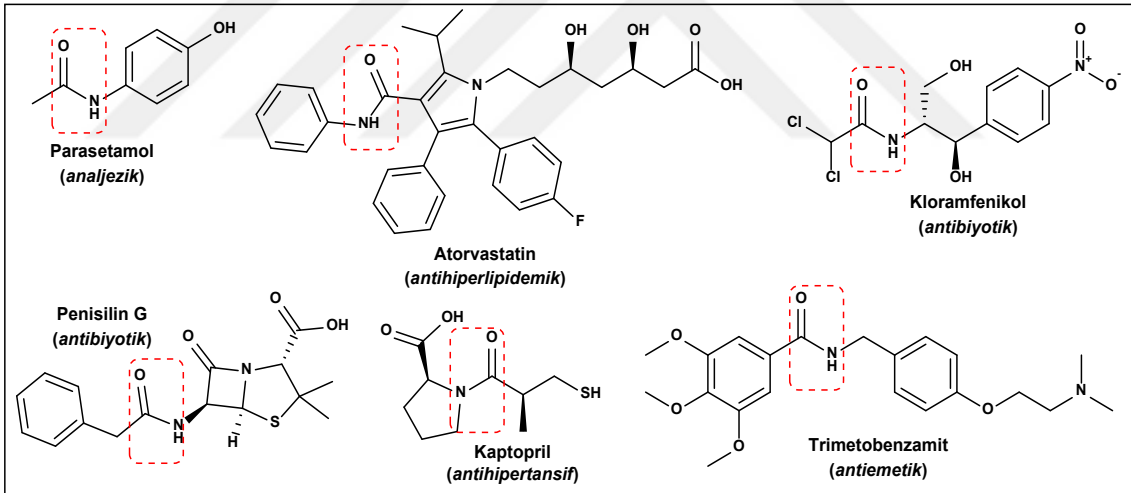
Amid grubu peptitlerin, proteinlerin ve diğer birçok biyomolekülün omurgasını oluşturan kritik bir bağıdır. Tıbbi açıdan da bu grup önemli bir yere sahiptir; amid sentez reaksiyonlarının ilaç endüstrisinde gerçekleştirilen en yaygın reaksiyon olduğu tahmin edilmektedir ve pazarlanan tüm ilaçların yaklaşık dörtte biri (ve tüm ilaç adaylarının üçte ikisi) en az bir tane amid bağı içermektedir. Amidlerin biyolojik hedeflerle (özellikle N-H pKa ve hidrojen bağı açısından) nasıl etkileşime girdiğinin dikkate alınması da ilaç keşfinin önemli bir yönüdür. Ayrıca, inorganik kimyacılar, şelasyon ve ligand tasarımındaki özellikleri için ilişkili anizotropi ile amidlerden yararlanmışlardır ve sonuç olarak amid motifi, çeşitli uygulamalar için çok sayıda koordinasyon kompleksinde ortaya çıkmaktadır (Seavill ve Wilden, 2020).

Amid grubu genel olarak, azot ortaklanmamış elektron çiftinin azot ve komşu karbonil arasında delokalize olduğu rezonans yapıları ile tanımlanabilmektedir (Şekil 2.27). Bu olgunun koşulu, amid grubunun düzlemsel bir yapıya sahip olmasıdır. Rezonans yapısı B için, gruba nükleofilik saldırı çok daha az mümkündür, böylece genel bir amid dirençli ve reaktif olmayan bir grup haline gelir. Kimyasal ve biyokimyasal kararlılık ve reaktivite, karbon ve azot atomları arasında bir çift bağı olduğu minör rezonans yapısının katkısıyla belirlenmektedir (B, Şekil 2.27) (Kovács ve ark., 2018).



Şekil 2.27. Amid Bağının Rezonans Yapıları

Amidlerin hazırlanması için yaygın yöntem, klorürler, anhidritler veya esterler gibi aktive edilmiş karboksilik asit türevlerinin aminlerle reaksiyonunu veya alternatif olarak, karboksilik asitlerin, karbodiimidler veya 1*H*-benzotriazol türevleri gibi stokiometrik miktarlarda birleştirme reaktifleri ile desteklenen aminlerle doğrudan birleşmesini içermektedir. Kimyada üç tip amid mevcuttur: (i) karboksamid olarak da adlandırılan organik bir amid, (ii) bir sülfonamid ve (iii) bir fosforamid. Amidler genellikle hidroksil grubunun bir amin veya amonyakla değiştirildiği karboksilik asitlerin türevleri olarak kabul edilmektedir. Piyasada çekirdeğinde amid bağı bulunan ve çeşitli terapötik aktivitelere sahip birçok ilaç bulunmaktadır (Şekil 2.28) (Rajput ve Sharma, 2018).



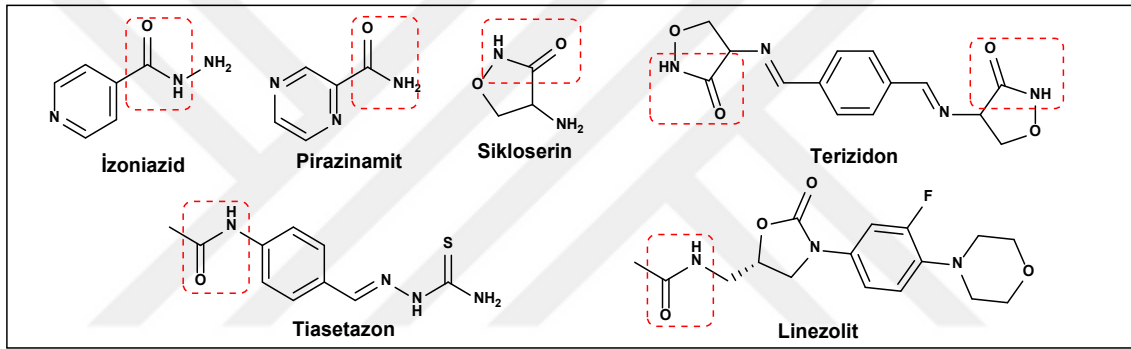
Şekil 2.28. Amid Bağı Bulunan ve Çeşitli Terapötik Aktivitelere Sahip İlaçlar

2.3.1. Antitüberküloz Etkili Bileşiklerde Amid Bağı

Son yıllarda, amid işlevsel grubuna sahip moleküller, ilaç keşfinde önemli bir rol oynamaktadır. Amid bağları, organizmalarda bulunan çeşitli aktif bölgelerle kovalent olmayan etkileşimler (yani elektrostatik etkileşimler, π - π , hidrofobik, Vander Waals kuvveti, hidrojen bağları ve metal ile koordinasyon vb) gösterme, toksisiteyi azaltma ve tedavi süresini kısaltma yetenekleri nedeniyle medisinal kimyada önemli bir konuma sahiptir (Puri ve Negi, 2022).

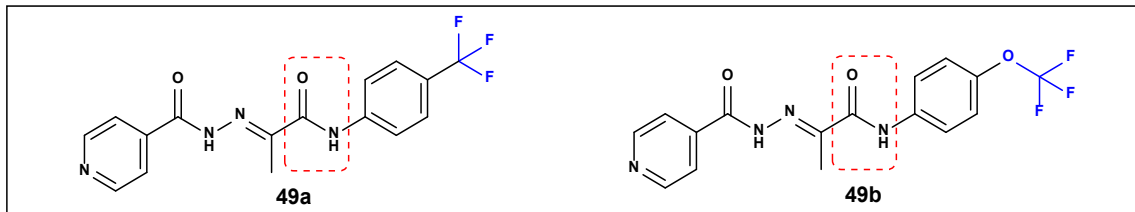
Amid bağı içeren ilaçların veya öncü bileşiklerin, birçok biyoaktif bileşikte birincil farmakofor olarak hareket eden ve antitüberküloz, antiinflamatuvar, antiHIV, antimalaryal, antikonvülsan, antihipertansif, antidiyabetik, antidepresan, analjezik antikanser, antifungal, antioksidan, antimikrobiyal ve benzeri çeşitli biyolojik aktivitelere sahip ayrıcalıklı motifler olduğu bulunmuştur (Puri ve Negi, 2022).

Literatür taraması, antitüberküloz etkili ilaçların çoğunun amid bağlayıcılardan oluştuğunu ortaya çıkarmıştır. İzoniazit, pirazinamid, sikloserin, terizidon, tiasetazon, linezolit gibi birçok antitüberküloz bileşiklerinde amid bağı yapısı gözlenmektedir (Şekil 2.29). Amid bağlantısının fonksiyonel grup benzerliği dikkate alınarak güçlü ve seçici yeni antitüberküloz ajanlar geliştirilmiştir (Anguru ve ark., 2017).

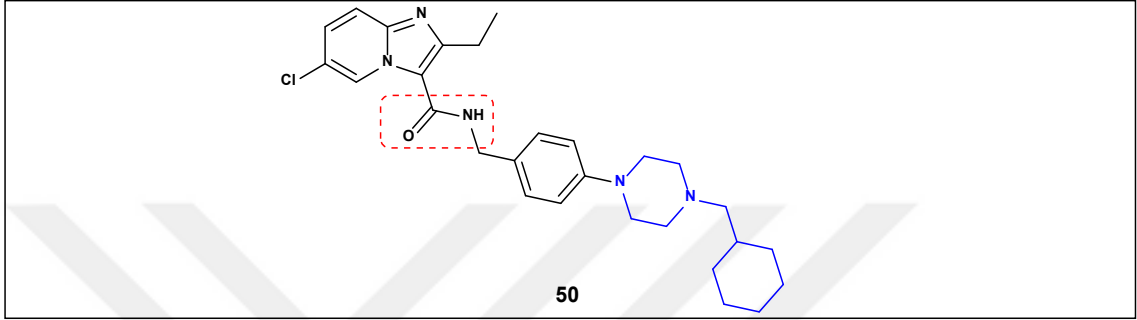


Şekil 2.29. Amid Bağı İçeren Antitüberküloz İlaçlar

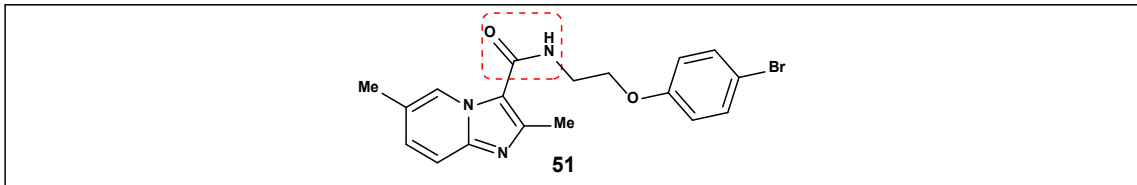
Çalışma grubu, antitüberküloz izoniazit iskeletine dayanarak, bu ilacın bir köprü olarak pirüvik asit yoluyla süstitüe edilmiş anilinlerle bağlandığı bir kombinasyonla "mee-too" analoglarını tasarlamışlardır. Pirüvik asit toksik olmayan bir bileşendir ve imin veya amid bağlarına uygun bağlantılara izin vermektedir. En aktif anti-TB moleküllerin, anilin halkası üzerinde 4 pozisyonunda 4-CF₃ ve 4-OCF₃ süstitüentlerine sahip 49a ve 49b bileşikler olduğu gözlenmiştir. Amidlerin, referans izoniazit bileşiğinden daha iyi antimikrobiyal özelliklere ve önemli ölçüde iyileştirilmiş farmakotoksikolojik profile sahip olduğu bulunmuştur ve antitüberküloz ilaç keşfi için umut verici bir iskele olabileceği düşünülmüştür (Pflégr ve ark., 2021).



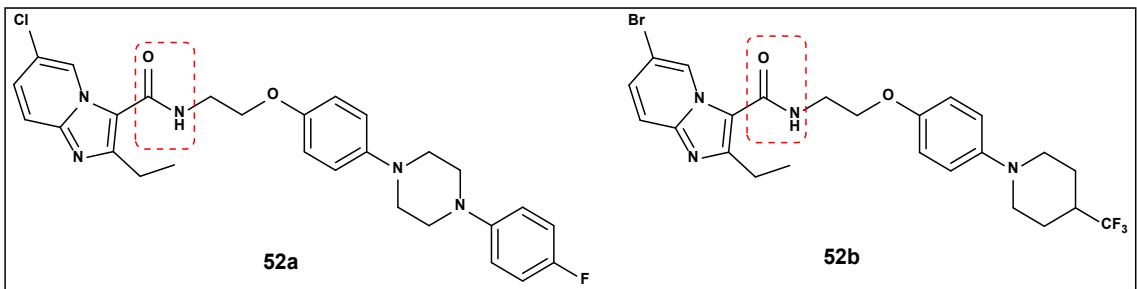
Çalışma grubu tarafından, çeşitli yan zincirlere sahip bir dizi indirgenmiş lipofilik *N*-benzilik imidazo[1,2-*a*]piridin karboksamid türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında sikloheksilmetil piperazin kısmına sahip 50 bileşiğinin *Mtb*'ye karşı mükemmel *in vitro* ve kabul edilebilir farmakokinetik özellikler sergilediği gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda 50 bileşiğinin, daha ileri antitüberküloz ilaç keşfi için umut verici bir öncü bileşik olarak hizmet edebileceği çıkarımında bulunulmuştur (Wang ve ark., 2019).



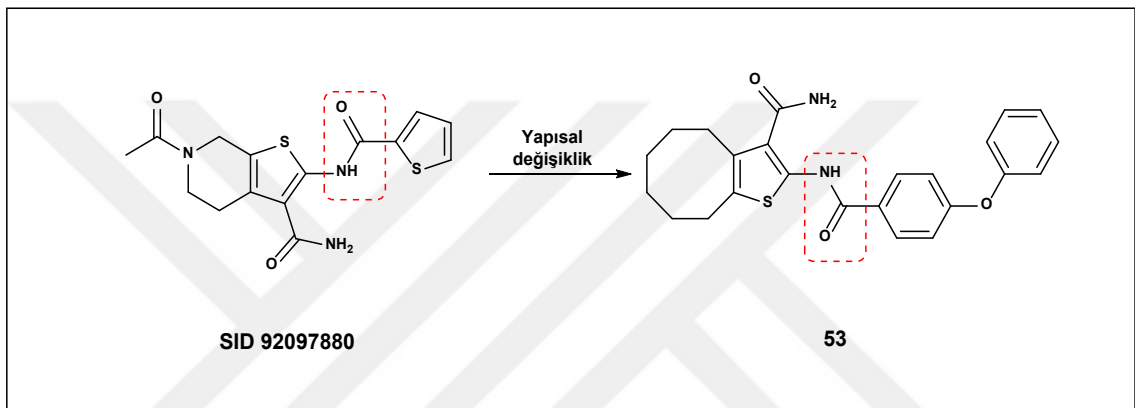
N-(2-fenoksietil) kısmı taşıyan bir dizi imidazo[1,2-*a*]piridin karboksamid türevi, anti-TB ajan olarak tasarlanıp sentezlenmiştir. Kabul edilebilir güvenlik ve farmakokinetik özellikler sergileyen bileşik 51'in, antitüberküloz ilaç keşfi için yeni ve umut verici bir öncü bileşik olarak hizmet edebileceği öngörülmüştür (Wu ve ark., 2016).



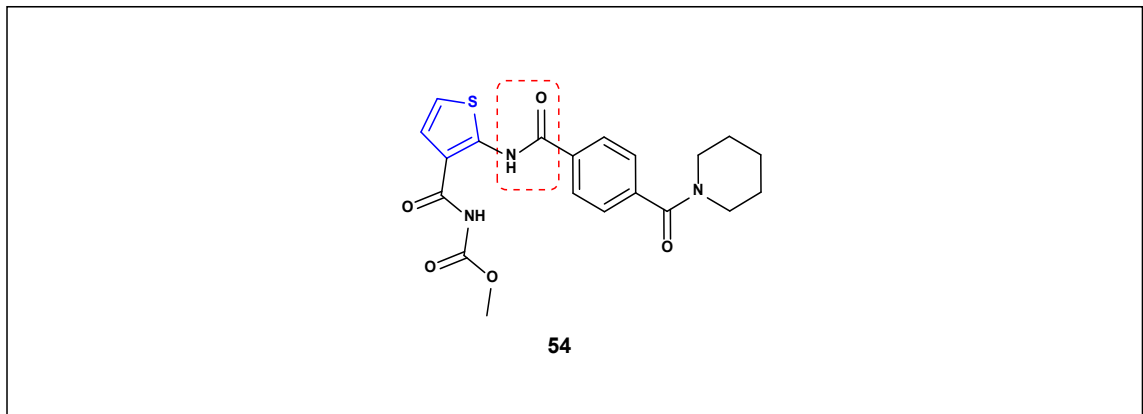
Çalışma grubu tarafından, bir dizi *N*-(2-fenoksi)etil imidazo[1,2-*a*]piridin-3-karboksamid türevi yeni anti-TB ajanları olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler arasından 52a ve 52b, iyi güvenlik ve farmakokinetik özellikler sergilemişlerdir; bu durum bu iki bileşiğin, gelecekteki antitüberküloz ilaç keşifleri için öncü bileşikler olma potansiyelini öne sürmüştür (Wang ve ark., 2019).



2-Süstitüe 4,5,6,7,8,9-heksahidrosiklookta[b]tiyofen-3-karboksamid türevleri, bilinen bir antimikobakteriyel molekülün (SID 92097880) moleküler modifikasyonu ile çalışma grubu tarafından sentezlenmiştir. Bileşikler arasında 53'ün, Mtb'ye karşı en aktif bileşik olduğu ve etambutol, siprofloksasin ve standart öncü bileşik SID 92097880'den daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bu çalışma ile, öncü bileşikten daha iyi etki gücüne sahip bileşikler elde etmek ve ayrıca çeşitli Mtb temel enzimlerine karşı olası etki mekanizmasını araştırmak için ilerleyen zamanlarda daha fazla yapısal optimizasyon gerçekleştirilebileceği öngörülmüştür (Nallangi ve ark., 2014).

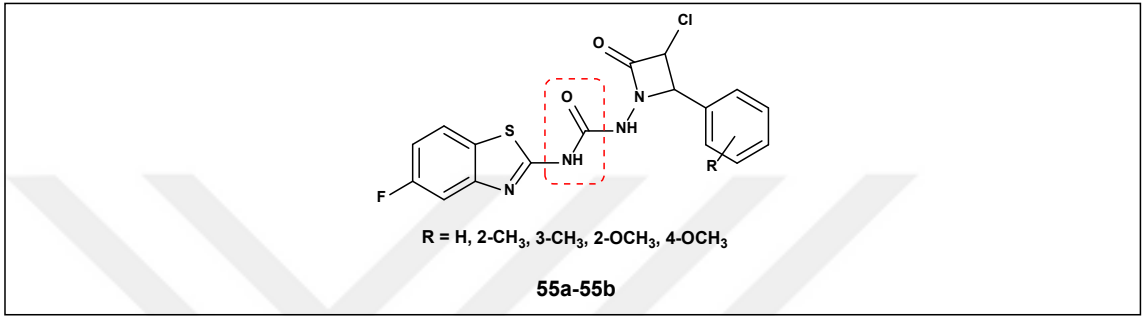


Çalışma grubu, TCA1-DprE1 kompleksinin kristal yapısına dayanarak, bir dizi yeni tiyofen-arilamid bileşiğinin tasarımını, sentezini ve YAİ çalışmasını bildirmiştir. Bu yeni tiyofen-arilamid bileşiklerinden 54'ün DprE1'i hedeflediği, iyi DprE1 inhibisyonu sergilediği ve kabul edilebilir farmakokinetik profillere sahip olduğu belirlenmiştir. DprE1'i hedef alan anti-TB ajanların, daha umut verici adaylar geliştirmek amacıyla bu iyi antitüberküloz aktivitelerini sürdürerek tiyofen-arilamid bileşiği serisinin profillerini iyileştirmeye yönelik çabaların devam edeceği öngörülmüştür (Wang ve ark., 2021).

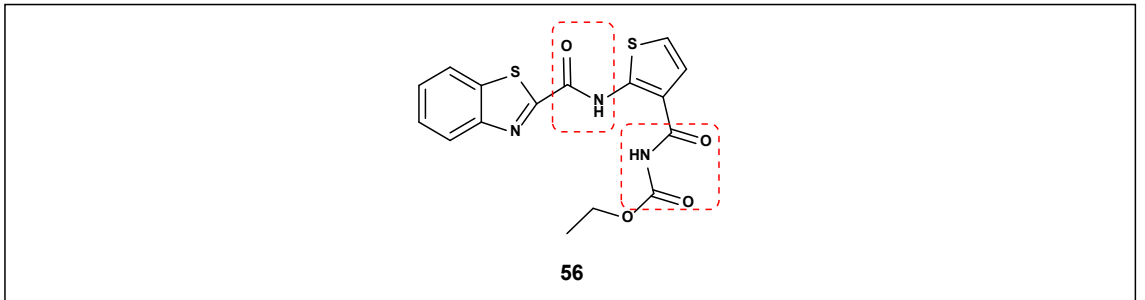


2.3.2. Amid Bağı İçeren Benzazol Bileşiklerinin Antitüberküloz Aktiviteleri

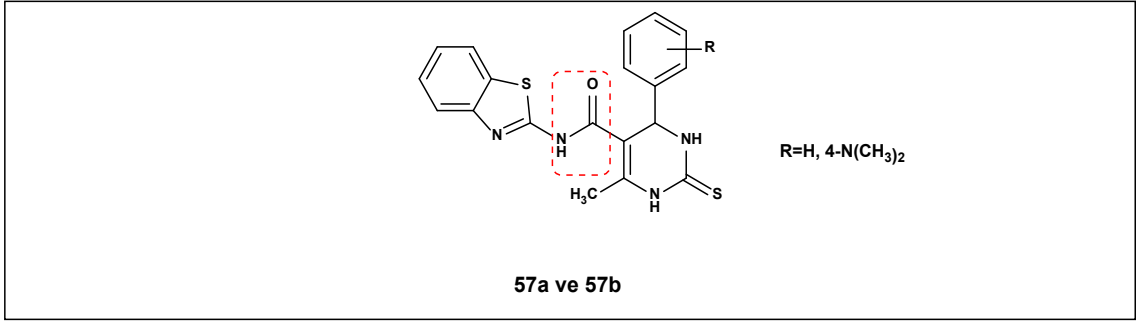
2-amino-sübstitüe edilmiş benzotiyazol türevlerinin önemli antitüberküloz aktivite sergilemesinden yola çıkan Sarkar 2018 yılındaki çalışmasında, benzotiyazol içeren azetidion türevlerinin yeni bileşiklerini sentezlemiştir. İn vitro tarama verileri, tasarlanan ve sentezlenen 55a-55e bileşiklerinin Mtb'nin büyümesini engelleme yeteneği sergilediğini ortaya çıkarmıştır (Sarkar, 2018).



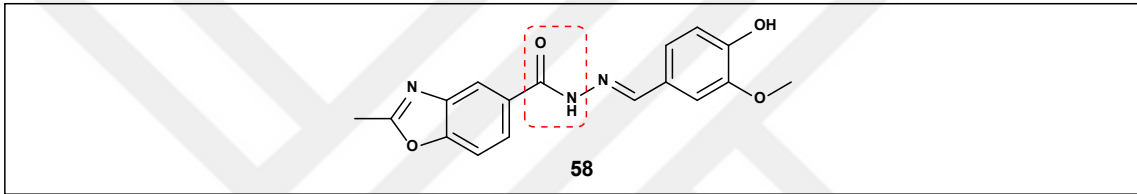
Çalışma grubu tarafından, hem ilaca duyarlı hem de dirençli Mtb'ye karşı bakterisidal aktiviteye sahip olan 56 (TCA1) tanımlanmıştır. TCA1'in, hücre duvarı ve molibden kofaktör biyosentezinde yer alan enzimleri inhibe eden benzersiz bir mekanizma ile işlev gördüğü belirlenmiştir. Bu keşif, kalıcı ve ilaca dirençli TB'yi tedavi etmek için yeni ajanların araştırılmasında önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir (Wang ve ark., 2013).



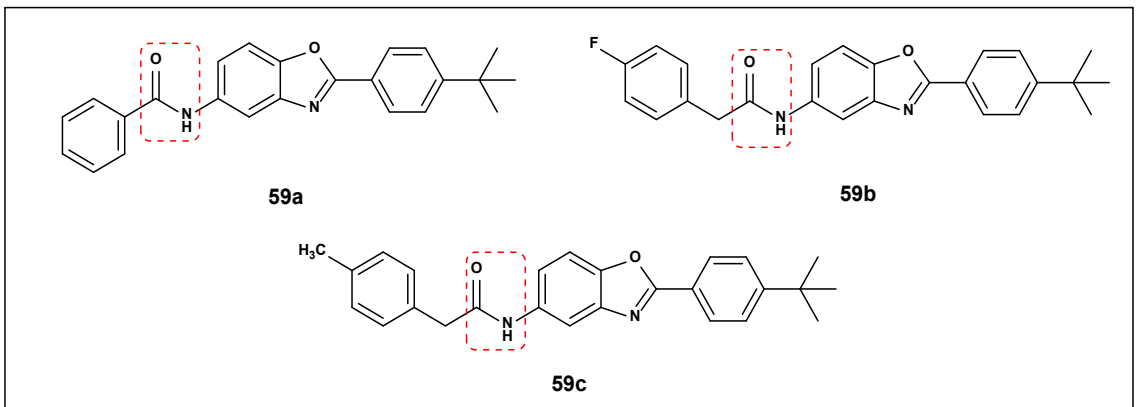
Bir dizi *N*-(1,3-benzotiyazol-2-il)-6-metil-4-sübstitüe fenil-2-tiokso-1,2-dihidropirimidin-5-karboksamid türevleri TCA1 ve BTZ043 bileşikleri referans alınarak tanımlanmıştır. Bileşik 57a ve 57b'nin Mtb'ye karşı potansiyel olarak aktif olduğu ve bu bileşiklerin DprE1'a seçiciliği olduğu bulunmuştur. Yeni DprE1 seçici inhibitörlerinin geliştirilmesi için aromatik, alifatik karbon merkezi ve hidrojen bağı donörünün gerekliliğini öne süren bir farmakofor modeli oluşturulmuştur (Chikhale ve ark., 2015).



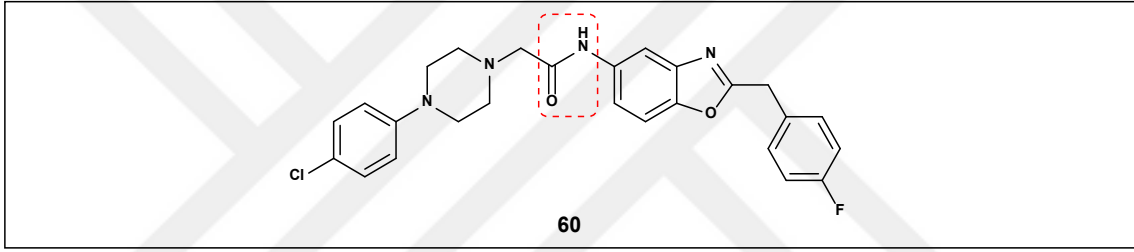
Çalışma grubu yaptıkları çalışmada, benzoksazolün biyolojik aktivitesinin 2. pozisyonda küçük bir süstitüe (yani 3. karbona kadar) ile artırılabilceğini düşünerek çeşitli bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen analoglar arasında 58'in (BZ24) önemli bir antitüberküloz etkinliğine sahip olduğu bulunmuştur (Sankar ve ark., 2013).



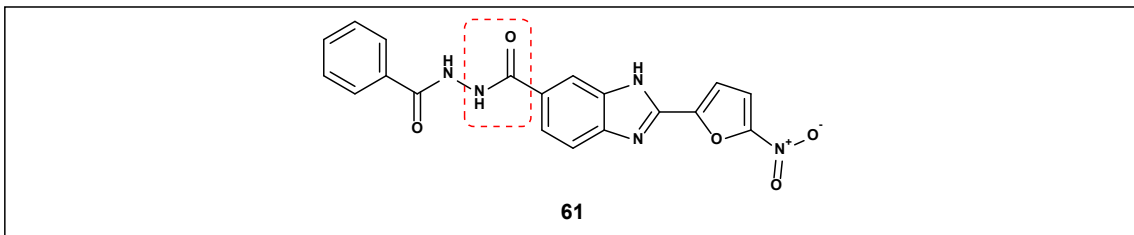
Yeni bir 5-(p-süstitüe benzamido/fenilasetamido)-2-(p-tert-butilfenil)benzoksazol serisi Çalışma grubu tarafından sentezlenip antimikobakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin Mtb'ye karşı *in vitro* aktiviteye sahip olduğu ve serideki en aktif bileşiklerin 59a, 59b ve 59c olduğu belirlenmiştir. Benzamido veya fenilasetamido kısmının R süstitüesi olarak bir hidrojen atomu, flor atomu veya bir metil grubuna sahip bileşiklerin, Mtb'ye karşı artan güce sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmanın, daha ileri antimikrobiyal ve antitüberküloz ilaçların tasarımı ve geliştirilmesi için başlangıç noktası olarak hizmet edebileceği öngörülmüştür (Arisoy ve ark., 2013).



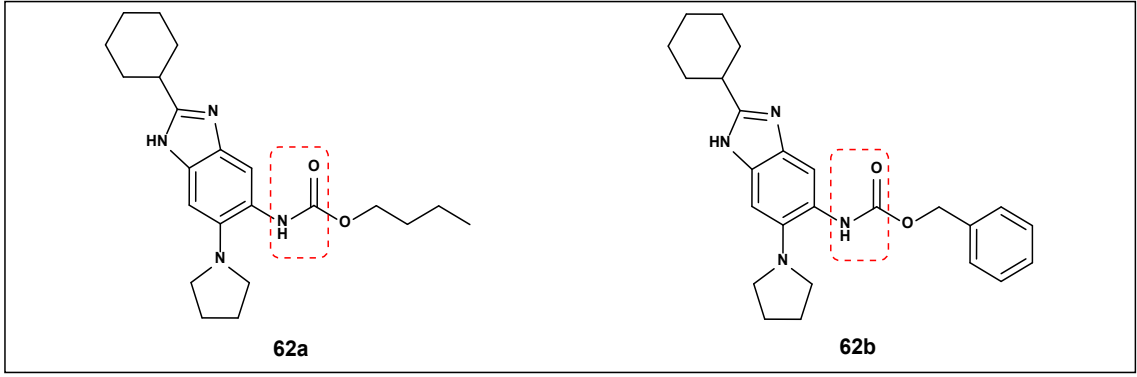
Çalışma grubu tarafından yapılan başka bir çalışmada, bir 2-(p-sübstitüe-benzil)-5-[[4-(p-kloro/floro-fenil)piperazin-1-il]asetamido]benzoksazol serisi sentezlenmiş ve Mtb'ye karşı aktiviteleri incelenmiştir. Benzoksazol halkasının beşinci pozisyonundaki 4-(p-kloro/floro-fenil)piperazin-1-il]asetamido kısmının, antitüberküloz aktivite için gerekli olduğu ve lipofilik mikobakteriyel hücre duvarına daha kolay nüfuz etmesine izin vereceği sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca test edilen bileşiklerin, benzil grubunun para pozisyonunda ve benzoksazol halkasının ikinci pozisyonunda, antimikobakteriyel aktivite açısından tartışılacak çeşitli elektron verme/çekme ve sterik etkilere sahip farklı sübstitüentlere sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışma sonucunda 60 bileşiğinin, tüm türevler arasında en yüksek aktiviteye sahip bileşik olduğu görülmüştür (Arisoy ve ark., 2010).



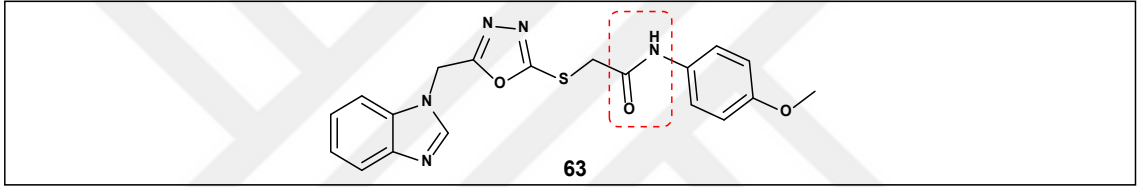
Benzimidazol, 5-nitrofuran ve sübstitüe edilmiş aril asit hidrazidlerden elde edilen üçlü hibritlerin sentezi ve antimikobakteriyel aktiviteleri, çalışma grubu tarafından 2011 yılında sunulmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında 61, ÇİD-TB türlerine karşı Rifampin'e kıyasla daha iyi antitüberküloz aktivite göstermiştir (Camacho ve ark., 2011).



Çalışma grubu, akılcı ilaç tasarımı yoluyla üç sübstitüentli yeni benzimidazol türevlerini sunmuşlardır. Bu benzimidazollerin önemli bir kısmı, Mtb suşuna karşı umut verici antimikobakteriyel aktiviteleri sergilemiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 62a ve 62b, iyi antitüberküloz aktivite göstermiştir (Kumar ve ark., 2011).



Çalışma grubu, iki seri benzimidazol bazlı 1,3,4-oksadiazol sentezleyerek antitüberküloz aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. *N*-fenil asetamid kısmında metoksi gruplu türev olan 63'ün, Mtb'ye karşı en yüksek inhibisyonu sergilediği sonucuna varılmıştır (Patel ve ark., 2012).

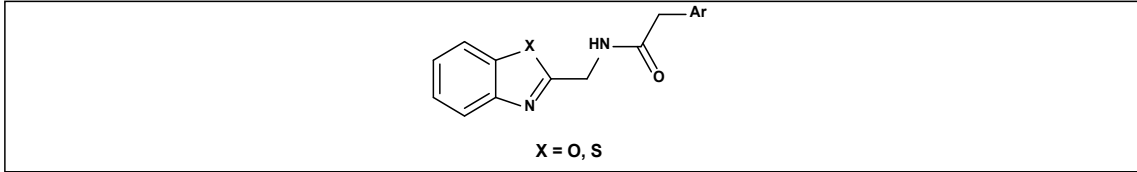


Küresel tüberküloz sorunu son yıllarda ilaca dirençli organizmaların ortaya çıkmasıyla daha da kötüleşmiştir ve yeni ilaçlara açıkça ihtiyaç duyulmaktadır. Kapsamlı literatür taramasının faydalı olacağı ve daha aktif, daha az toksik antitüberküloz ilaçların amid işlevselliğine dayalı akılcı tasarımlarına yönelik arayışta yeni bir yol açacağı umulmaktadır.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, benzazol halkası taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal ve anti-TB aktiviteleri olduğu belirlenmiştir ve bu grup bileşiklerin geniş etki spektrumuna sahip oldukları literatürde kayıtlıdır. Bu yapıdaki bileşiklerin geniş biyolojik aktiviteye sahip olmaları, yeni türevlerinin geliştirilmesi ve bu yapıların aktivite üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi yeni ve etkin bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde kayıtlı olan bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, grubumuzun uzun yıllardır çeşitli ilaç etken maddeleri geliştirmek amacıyla üzerinde çalıştığı benzimidazol ve izosteri grupların antitüberküloz ilaç adayı moleküller geliştirmek için iyi bir başlangıç noktası olabileceği sonucuna ulaşmıştır.

Literatürde yer alan aktif bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilerek bu projede planlanan yeni amid köprüsü taşıyan benzazol türevi bileşiklerin sentezi ve anti-TB aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır. Elde edilen literatür ön bilgilerden hareketle aşağıda ana yapısı verilen bileşiklerin güçlü antitüberküloz aktiviteye sahip olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.30. Amid Köprüsü Taşıyan Benzazol Türevi Bileşiklerin Kimyasal Yapısı

Sonuç olarak bu proje kapsamında, yukarıda kimyasal yapısı verilen amid köprüsü taşıyan benzazol türevi bileşikler sentezlenerek anti-TB aktiviteleri araştırılacaktır.

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Tez kapsamında kullanılan tüm çözücü, reaktant ve katalizörler analitik saflıktadır. Çözücü olarak; kloroform, diklorometan (DCM), etanol, aseton, tetrahidrofuran (THF), metanol (MeOH), etil asetat, petrol eteri, dietil eter ve *n*-heksan (Acros Organics, Sigma-Aldrich, Fluka ve ISO LAB) kullanılmıştır. Başlangıç aminleri; 2-aminofenol (%99) ve 2-aminotiyofenol (%99) (Sigma-Aldrich) ile asetil klorür türevleri; fenilasetil klorür (%98), 4-metoksifenilasetil klorür (%98) ve 2-tiyofenasetil klorür (%98) (Acros Organics) kullanılmıştır. Sentez için polifosforik asit (PPA) ve glisin (Sigma-Aldrich) kullanılmıştır. Acros firmasından ise trietilamin (TEA) (%99), magnezyum sülfat (MgSO₄) ve sodyum bikarbonat (NaHCO₃) satın alınmıştır. Hidroklorik asit (HCl) (%36-38) (Merck) kullanılmıştır.

3.1.2. Yöntem

Genel Sentez Yöntemi - I

2-Aminofenol veya 2-aminotiyofenol (1 mmol) ve glisin (1.2 mmol, 0.082 g) homojen bir karışım elde etmek için yeterli miktarda PPA (5 g) ile karıştırıldı. Karışım, yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 48-72 saat sürelerde magnetik karıştırıcı ile ısıtılması ile elde edilecektir. Reaksiyonun tamamlanmasının ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlenmesinin ardından, reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğuması sağlandı ve ardından su içerisine aktarıldı. Buz banyosunda, NaHCO₃'ün eklenmesiyle (pH = 8) nötralize edildi. 30 ml DCM (3x15 mL) kullanılarak ekstraksiyon yapıldı. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile muamele edilip süzüldü ve düşük vakumda çözücüsü buharlaştırıldı. Katı ürün, daha fazla saflaştırılmadan hemen amid oluşturması için kullanıldı.

Genel Sentez Yöntemi – II

Sentez yöntemi I'de elde edilen ürünler; 2-aminometilbenzotiyazol/2-aminometil benzoksazol (1.1 mmol) ve 15 ml diklorometan içerisinde 20 dakika karıştırılarak çözüldü. Daha sonra çözeltiliye buz banyosunda fenilasetil klorür veya türevleri/ 2-(tiyofen-2-il)asetil klorür (1mmol) karışıma ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Daha sonra çözeltiliye 10 damla trietilamin (TEA) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 48 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun tamamlanması İTK yardımıyla kontrol edildikten sonra reaksiyon sonlandırıldı ve çözeltiliye DCM (45 mL) ilave edildi. Organik faz 1N HCl (3 x20 mL), daha sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (2 x15 ml) ve 15 ml saf su ile yıkandı. Organik faz ayrılarak MgSO₄ ile muamele edilip süzüldü ve düşük vakumda çözücüsü buharlaştırıldı. Daha sonra uygun *n*-heksan/etil asetat mobil fazında kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırıldı. Elde edilen ürünler uygun çözücü kullanılarak yeniden kristallendirildi.

3.1.3. Analitik Çalışmalar

Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Mettler Toledo MP90 erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Erime noktası aralığı, erime başlama sıcaklığı ile erimenin tamamlandığı sıcaklık değerleri olarak belirlendi. Erime sıcaklığı, 0,1 - 0,25 °C artan değerleri ile sentezlenen bileşiklerin sıcaklığa karşı hal değişimi kontrol edilerek belirlendi.

İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

İnce Tabaka Kromatografisi çalışmalarında Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 2 mm kalınlığında kaplanmış hazır aluminyum plaklar (Merck) kullanıldı. Sentez kademesinde ve saflık kontrolünde, bileşikler uygun çözücülerde çözülerek (metanol, etilasetat, kloroform ve heksan) ince plakalara yüklendi ve çözücünün oda sıcaklığında uzaklaşması sağlandı. Sentezleri yapılan bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki mobil fazları içeren çözücü sistemleri kullanıldı.

1. Kloroform-metanol (95:5)
2. Kloroform-metanol (90:10)
3. Hekzan-etilasetat (80:20)
4. Hekzan-etilasetat (70:30)

Uygulama yapılan ince tabaka kromatogramlarındaki sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait spotları belirlemek için el tipi UV ışığı (360 nm ve 254 nm) kullanıldı.

3.1.4. Spektroskopik Çalışmalar

¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, CDCl₃ (Merck) veya MeOD (Merck) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 NMR spektrofotometrisinde alınıp kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Kimyasal kayma değerleri, TMS (tetrametilsilan) iç standardına göre ppm (milyonda bir) skalasında değerlendirildi. Elde edilen nmr piklerindeki etkileşimler, s (singlet), d (dublet), dd (dubletin dubleti), ddd (dubletin dubletin dubleti), t (triplet), m (multiplet) olarak Hertz (Hz) cinsinden yorumlandı. ¹H-NMR Spektrumları, *Mestronova* yazılımı kullanılarak kaydedildi.

¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları veya MeOD (Merck), içindeki çözeltileri ile Bruker 100 NMR spektrofotometrisi kullanılarak kaydedildi. Kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. ¹³C-NMR Spektrumları, *Mestronova* yazılımı kullanılarak verildi.

FT-IR Spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier Spektrofotometresi (32 scan, 4000-650 cm⁻¹ dalga sayısı aralığı) kullanılarak analiz edildi ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi. Spekturumlar, *Spectrum v2.0 Software* yazılımı kullanılarak yorumlandı.

3.2. Aktivite Çalışmaları

3.2.1. Çalışılan Bakteri Suşu

Bu tez çalışmasında, sentezlenen amid köprüsü taşıyan bisbenzazol türevi bileşiklerin anti-TB aktivitesi *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) standart suşu üzerinde araştırıldı. Bu standart suş Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'ndan temin edildi. Çalışmada standart anti-TB ilaç olarak izoniazit ve rifampisin kullanıldı.

3.2.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Kullanılan Cihazlar

- Güvenlik Kabini (Heraeus-HERA safe)
- Derin Dondurucu (Uğur)
- Etüv (Memmert)
- Otoklav (Nüve-OT 020)
- Hassas Terazisi (Scaltec)
- Buzdolabı (Indesit)
- Vortex (NM-110)
- Su Banyosu (Memmert)
- Distile su cihazı (Nüve NS 108)
- Mikropipet Seti (Gilson-Pipetman-P 10-P100-P1000)
- Manyetik ısıtıcı karıştırıcı
- Rota evaporatör
- Flash kromatografi

Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Lowenstein Jensen besiyeri (Merck 01256-03)
- Middlebrook 7H10 Agar (Difco 262710 Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA)
- Oleik asit, albümin, dekstroz, katalaz (OADC) (BBL 212240 Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA)

- İzoniazit (Sigma-Aldrich I3377)
- Rifampisin (Sigma-Aldrich R7382)
- Dimetil sülfoksit (DMSO) (Sigma D8418)
- Bazik fuksin (Sigma C-4165)
- %95'lik etil alkol (Sigma E-285)
- Metilen mavisi (Sigma 6900)
- Hidroklorik asit (Sigma 920-01)
- Gliserol (Sigma G516)
- Distile Su

Kullanılan Boyalar

- Karbolfuksin Hazırlanması 0,3 gr bazik fuksin tartılarak 10 ml %95'lik etil alkolde çözüldü. 5 gr fenol kristalleri tartılarak 100 ml distile suda çözüldü. Hazırlanan bu solüsyonlar 1/1 oranında karıştırıldı.
- Metilen Mavisi Hazırlanması 0,3 gr metilen mavisi tartılarak 100 ml distile suda çözüldü.
- %3'lük Asit Alkol Hazırlanması 3 ml hidroklorik asit üzerine 97 ml %95'lik etil alkol ilave edildi.

Kullanılan Besiyeri

Lowenstein Jensen Besiyerinin Hazırlanması

Toz Lowenstein Jensen (LJ) besiyeri (37,5) gr tartılarak cam balona aktarıldı. Üzerine 600 ml distile su ve 12 ml gliserol eklendi. 121°C'de 15 dakika 1 atmosfer basınçta otoklavlandı. Otoklavdan çıkan besiyeri benmaride 50°C'ye kadar soğutuldu. Yumurtaların uç tarafı önce %2'lik iyotla daha sonra alkol (%70'lik etil alkol) ile silindi. Steril pens ile yumurtalar uç tarafından kırılarak, öncelikle içerisinde steril cam boncuk bulunan steril cam balona aktarıldı. Cam balon sürekli karıştırılarak yumurtaların tamamen homojenize olması sağlandı. Daha sonra ağız kısmı iki kat steril gazlı bez ile kaplanan steril cam mezüre son hacim 1000 ml olacak şekilde aktarıldı. Homojenize edilen yumurta, hazırlanmış olan besiyeri üzerine ilave edilerek iyice karıştırıldı. Hazırlanan besiyerinden steril tüplere 5'er ml dağıtıldı. Tüpler koagülatörde, 80°C'de

eğik bir şekilde, 45 dakika koagüle edildi. Besiyerlerinin sterilite kontrolü için ekim yapılmamış bir adet LJ besiyeri 37°C’de inkübatörde 2-3 gün bekletildi. Yine hazırlanan bu besiyerinin kalite kontrolü standart suşlarla [*M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294), *M. fortuitum* (ATCC 6841), *M. kansasii* (ATCC12478)] yapıldı.

Middlebrook 7H10 Agar Besiyerinin Hazırlanması

Ticari olarak temin edilen Middlebrook 7H10 Agar toz haldeki besiyerinin 19 gr’ı bir cam balona aktarılarak, üzerine 5 ml gliserol ve 900 ml distile su eklendi. Otoklavda 121°C’de 15 dakika 1 atmosfer basınçta tutularak steril edildi. Otoklavdan çıkarılan besiyeri benmaride 50-55°C’ye kadar soğutulduktan sonra içerisine 100 ml 32 Oleik asit - albümin - dekstroz - katalaz (OADC) supplement eklendi. Herhangi bir madde içermeyen (kontrol) besiyeri steril vida kapaklı tüplere 5’er ml olacak şekilde dağıtıldı ve eğik bir şekilde katılaşması için beklendi. Aynı şekilde anti-TB aktivitesi araştırılacak olan maddelerin olduğu besiyeri hazırlanırken otoklavdan çıkan ve OADC eklenmiş olan besiyerine son konsantrasyonu 5, 10, 20, 40 ve 80 µg/ml olacak şekilde steril edilen maddeler eklendi ve daha sonra steril vida kapaklı tüplere 5’er ml olacak şekilde dağıtılarak yine eğik bir şekilde katılaşması beklendi. Çalışmada standart ilaç olarak INH (0,2 ve 1 µg/ml) ve EMB (5 ve 10 µg/ml) kullanıldı. Hazırlanan besiyerleri kullanılıncaya kadar +4°C’de muhafaza edildi.

3.2.3. Yöntemler

Anti-TB Aktivitesi Araştırılacak Olan Maddelerin Hazırlanması

Sentezlenen maddelerin her birinden 2 miligram tartılarak 2 ml’lik ependorf tüplere aktarıldı. Daha sonra bu maddeler 2 ml dimetil sülfoksit (DMSO) ile sulandırıldı. Maddelerin çözünmesi için bu karışım vortekslendi. Daha sonra bu çözölen maddeler enjektöre çekilerek 0,2 µm çapındaki filtrelerden geçirilerek steril edildi. Bu maddelerin hazırlanması besiyerinin hazırlandığı gün yapıldı.

Agar Proporsiyon Yöntemi İçin İnokülumun Hazırlanması

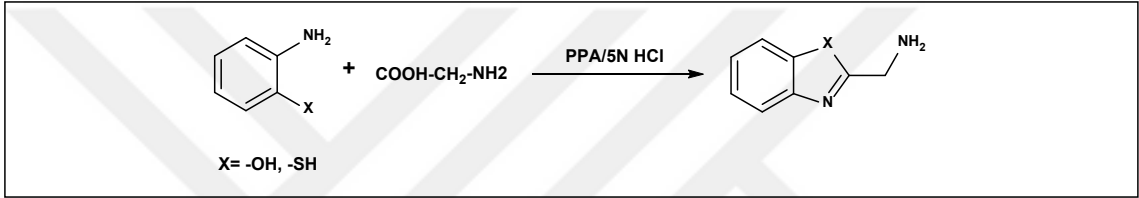
Çalışmada kullanılan *M. tuberculosis* H37Rv standart suşunun +4°C’de saklanan LJ besiyeri kültüründen yapılan pasajda 2-3 hafta içerisinde üreme olduğu göröldü. Üreyen

standart suşun saflığı Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemiyle kontrol edildi. LJ besiyerinde saf olarak üremiş olan koloniler, öze ile alındı ve içerisinde 5 ml steril %0,85'lik serum fizyolojik (SF) ve cam boncuk bulunan 10 ml'lik steril tüpün içerisinde süspansiyon edildi. Daha sonra tüpün ağzı kapatılıp 1 dakika boyunca vorteks ile iyice çalkalandı. Bu işlemden sonra vortekslenen tüp hareket ettirilmeden 30-33 dakika bekletilerek büyük partiküllerin ve besiyeri kalıntılarının dip kısma çökmesi sağlandı. Bekleme süresinin sonunda hazırlanan süspansiyonun üst kısmından steril pipet ile 1 ml yeni bir temiz tüpe alınarak SF ile McFarland 1.0 bulanıklık değerinde süspansiyon elde edildi. Bu süspansiyondan 10^{-2} dilüsyonda hazırlandı. Anti-TB aktivite testi için ekim, standart suşun 10^{-2} sulandırımı için sentezlenen maddeleri içeren ve içermeyen (kontrol) besiyerine 100 µl olacak şekilde insülin enjektörü ile inoküle edildi. Kontaminasyon kontrolü için çalışılan standart suş aynı zamanda çikolata agar besiyerine de ekildi. Tüplerin içerisindeki inokülasyonun besiyeri yüzeyine tamamen yayılması sağlanarak, 37°C'de inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun birinci ve ikinci gününde çikolata agar ve ekim yapılan tüpler kontaminasyon yönünden incelendi. Kontaminasyon saptanması durumunda çalışma tekrar edildi. Değerlendirmede, anti-TB aktivitesi araştırılan maddeleri içeren ve içermeyen (kontrol) besiyerlerinde üremeler ikinci haftadan sonra kontrol edildi ve üçüncü hafta sonunda üreme olan tüplerdeki koloniler sayıldı. Koloniler EZN yöntemiyle boyanarak aside dirençli basil (ARB) varlığı doğrulandı. Herhangi bir madde içermeyen (kontrol) besiyerinde üreyen *M. tuberculosis* kolonileri sayıldıktan sonra koloni sayısının %1'i hesaplandı. Anti-TB aktivitesi araştırılan her bir maddenin beş farklı konsantrasyonunu içeren her bir besiyerinde üreme olup olmadığına bakıldı. Üreme yoksa sentezlenen maddenin o konsantrasyonunun standart suş üzerinde anti-TB aktivitesi olduğu yönünde değerlendirildi. Eğer üreme oldu ise üreme olan konsantrasyondaki koloni sayısı, hesaplanan %1'lik sayıdan fazla ise sentezlenen maddenin o konsantrasyonunun standart suş üzerinde anti-TB aktivitesinin olmadığı, az ise aktivitesinin olduğu yönünde değerlendirildi. Bu çalışmanın bütün aşamaları Sınıf II biyogüvenlik kabini içinde gerçekleştirildi.

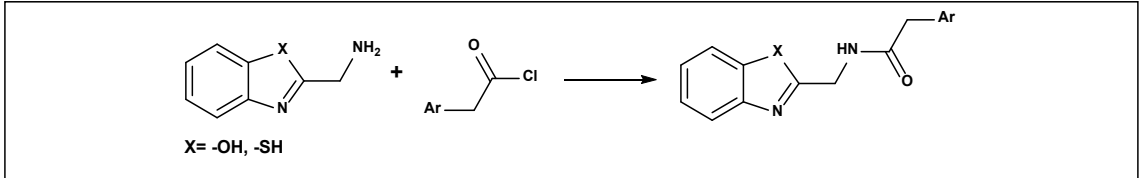
4. BULGULAR

Tez çalışmaları üç aşamalı olmaktadır:

1. Aşama başlangıç bileşiklerin sentezi ve yapılarının belirlenmesi: 2-Aminofenol ve 2-aminotiyofenolden hareketle PPA yöntemleri ile hedeflenen 2-aminometil benzotiyazol/benzoksazoller bileşiklerin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması (Genel Sentez Yöntemi I)



2. Aşama final bileşiklerinin sentezi ve yapılarının belirlenmesi: Sentez edilen başlangıç bileşiklerinin (2-aminometilbenzotiyazol/benzoksazol) asetil klorür türevleriyle kondenzasyon reaksiyonu ile hedef bileşiklere ulaşılması (Genel Sentez Yöntemi II)



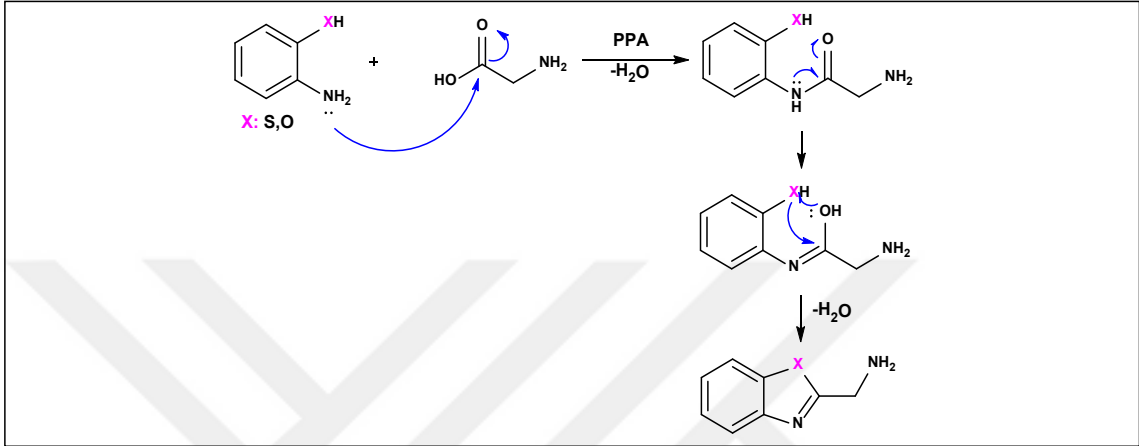
3. Aşama: Sentezlenen bileşiklerin antitüberküloz aktivitelerinin *in vitro* çalışmalar ile belirlenmesi

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. 2-Aminometil Benzotiyazol/Benzoksazollerin Sentez Mekanizması

1. 2-Aminofenol/2-aminotiyofenol amin grubu (-NH₂), bir amid bağı oluşturmak için dehidratasyon ajanı olan PPA varlığında glisinin karboksilik asit grubu (-COOH) ile reaksiyona girerek kondenzasyon reaksiyonu sonucu su ortamdan uzaklaşır.

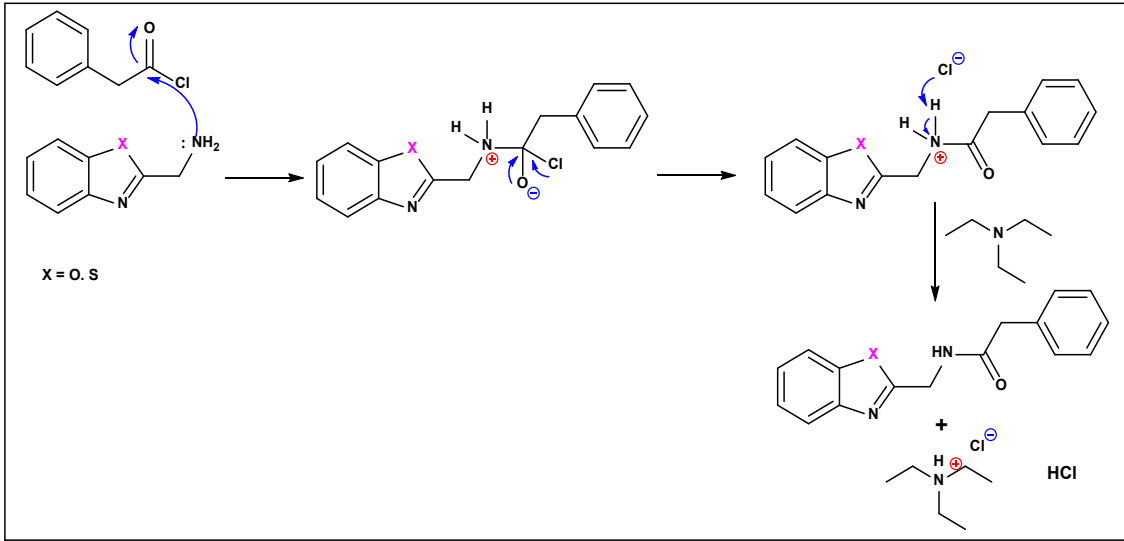
- İlk aşamada oluşan bu ara ürün, aromatik bir halka oluşturmak için molekül içi siklizasyona uğrar. Bu siklizasyon tipik olarak amin grubunun komşu karbona atağı ile yeni bir karbon-azot bağı oluşturmasıyla meydana gelir.
- Reaksiyon, ortamdaki fazla PPA'nın nötrleştirilmesi ile tamamlanır ve hedeflenen ürünün saflaştırılması ile tamamlanır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. 2-Aminometil Benzotiyazol/Benzoksazol Sentez Mekanizması

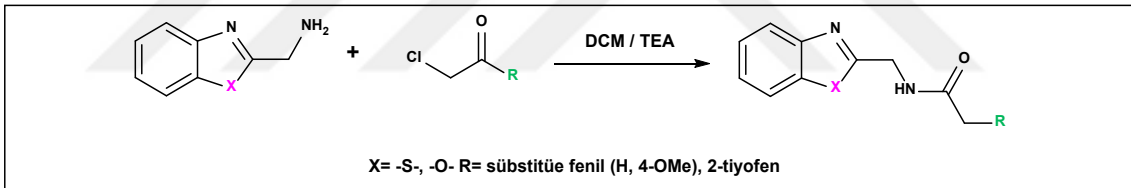
4.1.2. Benzazol-2-Karboksamid Türevi Bileşiklerin Sentezi

Amid yapıdaki hedeflenen ürünlerin sentezi, nükleofilik katılma ve eliminasyon reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir. Şekil 4.2’de sunulan ilk basamakta olduğu gibi reaksiyonun katılma aşamasıdır. 2-Aminobenzazollerdeki azot atomundaki ortaklanmamış elektron çifti, asetil klorür yapısındaki kısmi pozitif karbonil grubunun karbon atomuna nükleofilik bir atak gerçekleştirir. Eliminasyon aşaması olan ikinci aşama iki basamakta gerçekleşir. Öncelikle, karbon-oksijen çift bağı yeniden oluşurken klor iyonu ayrılır. Bunu azot atomundan bir hidrojen iyonunun ayrılması takip eder. Bu klorür iyonu tarafından çıkarılması ve HCl asit oluşumuyla gerçekleşir. HCl hemen bir baz olan trietilamin (TEA) ile reaksiyona girerek trietilamonyum klorür tuzu formu oluşur. Reaksiyonun sonuç ürünü, yeni oluşmuş bir C-N bağı içeren bir amiddir. Bu amid ürünü reaksiyon tamamlandıktan sonra izole edilebilir.



Şekil 4.2. Bileşiklerin Amid Sentez Mekanizması

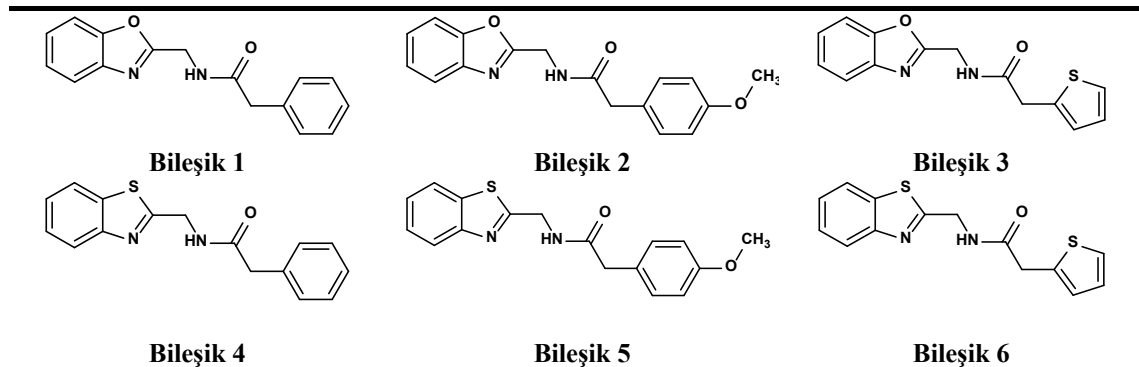
Tez çalışmaları kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin son basamak sentez reaksiyonu Şekil 4.3’te sunulmuştur. 2-aminometilbenzazollerin, sübtitütle fenil asetil klorür ile, tek basamaklı nükleofilik katılma eliminasyon reaksiyonu yoluyla açilasyon reaksiyonuyla elde edilmiştir.



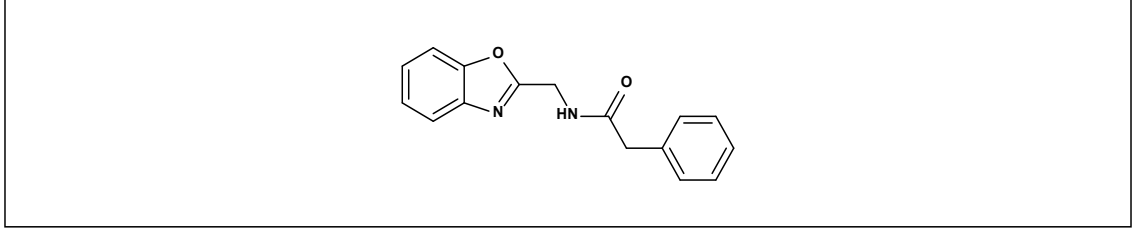
Şekil 4.3. Benzazol-2-Karboksamid Türevi Bileşiklerin Eldesi

Sonuç olarak, çalışmada toplam 6 adet bileşik sentezlenerek yapıları kanıtlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ile yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları aşağıda yer almaktadır.

Tablo 4.1. Sentezlenen Sonuç Bileşiklerinin Yapıları



4.1.3. N-(benzo[d]oksazol-2-ilmetil)-2-fenilasetamid (Bileşik 1)



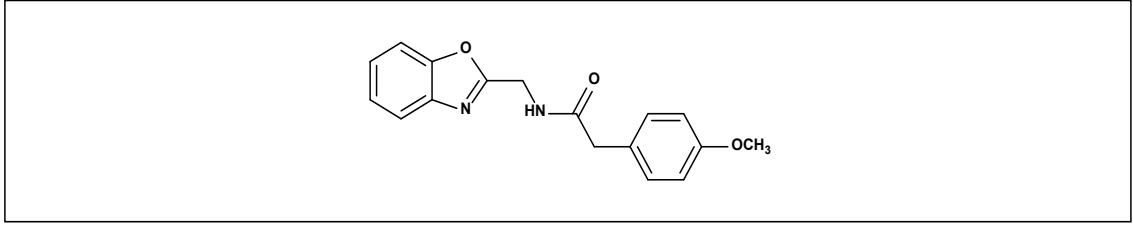
Şekil 4.4. Bileşik 1'in Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometilbenzoksazol (1.1 mmol; 0.1628g) ve 10 ml diklorometan birlikte 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda fenilasetilklorür (1mmol, 0.1546g) karışıma ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı ve TEA 10 damla eklendi. Reaksiyon karışımı 48 saat oda sıcaklığında tutuldu. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 20 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırasıyla 1N HCl (20ml x 3), doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün su ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Bileşik 1'in Verileri

Verim	:	53.2%
Renk	:	Beyaz kristaller
Erime Noktası	:	215°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) (Ek-1)	:	δ = 7.48 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.23 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.20 – 7.16 (m, 3H, Ar-H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.29 (s, 2H, -CH ₂ N-), 3.57ppm (d, J = 2.1 Hz, 2H, -CH ₂ CO-).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) (Ek-2)	:	δ = 172.29, 148.55, 138.22, 133.23, 129.32, 128.75, 127.46, 123.18, 115.52, 60.38, 40.88 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-3)	:	3450, 3028, 2969, 2946, 1739, 1543, 1496, 1444, 1432, 1365, 1274, 1216, 1142, 698.

4.1.4. N-(benzo[d]oksazol-2-ilmetil)-2-(4-metoksifenil)asetamid (Bileşik 2)



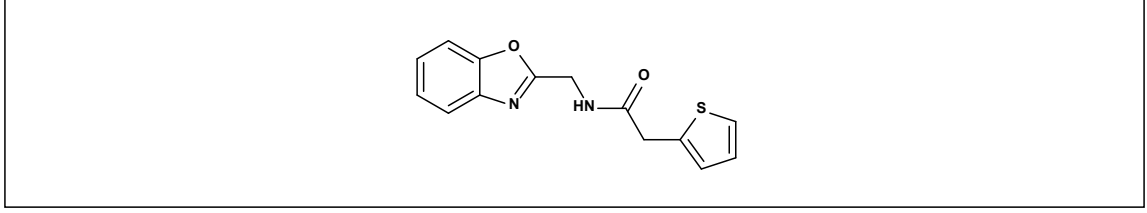
Şekil 4.5. Bileşik 2'nin Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometilbenzoksazol (1.1 mmol; 0.1628g) ve 10 ml diklorometan birlikte 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda 4-metoksi fenilasetilklorür (1mmol, 0.185g) karışıma ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından 10 damla TEA eklendi. Reaksiyon karışımı 48 saat oda sıcaklığında tutuldu. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 20 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırasıyla 1N HCl (20ml x 3), doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün dietileter ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bileşik 2'nin Verileri

Verim	:	61.6%
Renk	:	Açık sarı kristaller
Erime Noktası	:	218°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.49 Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) (Ek-4)	:	δ= 7.52 – 7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.22 – 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.10 – 7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.78 – 6.74 (m, 2H, Ar-H), 5.30 (s, 2H, -CH ₂ N-), 3.70 (s, 3H, -OCH ₃), 3.53ppm (s, 2H, -CH ₂ CO-).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) (Ek-5)	:	δ= 172.76, 159.02, 148.49, 137.99, 137.95, 130.45, 130.38, 125.22, 123.27, 115.50, 115.47, 114.22, 60.27, 55.29, 40.03 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-6)	:	3450, 3065, 2969, 2945, 1737, 1600, 1550, 1468, 1440, 1365, 1228, 1216, 1204.

4.1.5. N-(benzo[d]oksazol-2-ilmetil)-2-(tiofen-2-il) asetamid (Bileşik 3)



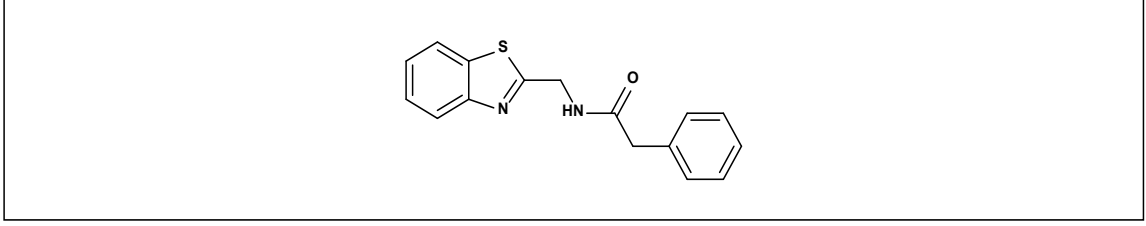
Şekil 4.6. Bileşik 3'ün Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometilbenzoksazol (1.1 mmol; 0.163g) ve 10 ml diklorometan birlikte 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda 2-tiofen asetil klorür (1mmol, 0.309g) karışıma ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Daha sonra 10 damla TEA ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 48 saat boyunca oda sıcaklığında bırakıldı. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 35 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırayla, 1N HCl (20ml x 3), sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün, su:etanol ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Bileşik 3'ün Verileri

Verim	: 18.8%
Renk	: Beyaz sarı kristaller
Erime Noktası	: 192.8°C
Çözücü	: Metanol, kloroform
Rf	: 0.50 Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) (Ek-7)	: δ= 7.51 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.23 – 7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 5.5, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.87 (dt, <i>J</i> = 5.5, 2.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.84 – 6.79 (m, 1H, Ar-H), 5.33 (s, 2H, -NCH ₂ -), 3.81ppm (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H-COCH ₂).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, CDCl ₃) (Ek-8)	: δ= 171.33, 148.20, 134.02, 127.33, 127.02, 125.43, 123.25, 115.59, 115.55, 115.26, 60.73, 35.03 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-9)	: 3015, 2965, 2945, 1738, 1579, 1546, 1460, 1432, 1375, 1274, 1217, 1078, 751, 689, 680.

4.1.6. N-(benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)-2-fenilasetamid (Bileşik 4)



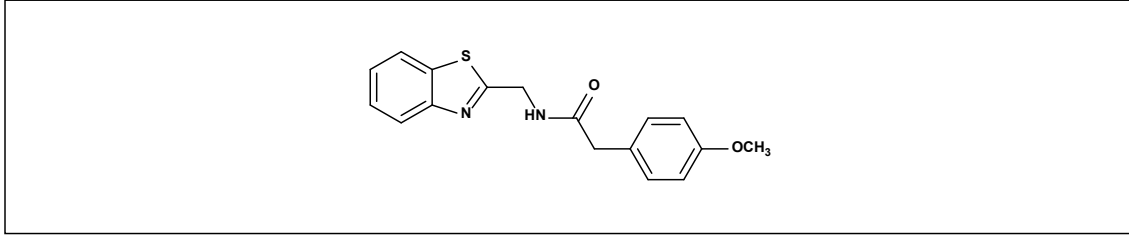
Şekil 4.7. Bileşik 4'ün Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometilbenztiyazol (1.1 mmol; 0.18g) ve 10 ml diklorometan birlikte 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda fenilasetilklorür (1mmol, 0.1546g) karışıma ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Sonra 10 damla TEA eklendi. Reaksiyon karışımı 48 saat oda sıcaklığında tutuldu. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 20 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırayla 1N HCl (20ml x 3), daha sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün, su-etanol ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Bileşik 4'ün Verileri

Verim	:	45%
Renk	:	Beyaz kristaller
Erime Noktası	:	193°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.53 Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, MeOD) (Ek-10)	:	δ = 7.87 – 7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.34 – 7.29 (m, 1H, Ar-H), 7.24 – 7.16 (m, 4H, Ar-H), 7.14 – 7.09 (m, 1H, Ar-H), 4.69 (s, 2H, -CH ₂ -N), 3.85ppm (s, 2H, -CH ₂ CO-).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, MeOD) (Ek-11)	:	δ = 174.67, 172.23, 172.14, 154.02, 136.62, 136.27, 130.31, 129.62, 127.98, 127.44, 126.48, 123.40, 123.03, 43.75, 42.45 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-12)	:	3253, 3015, 2969, 2945, 1738, 1679, 1640, 1541, 1492, 1365, 1228, 1216, 755.

4.1.7. N-(benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)-2-(4-metoksifenil) asetamid (Bileşik 5)



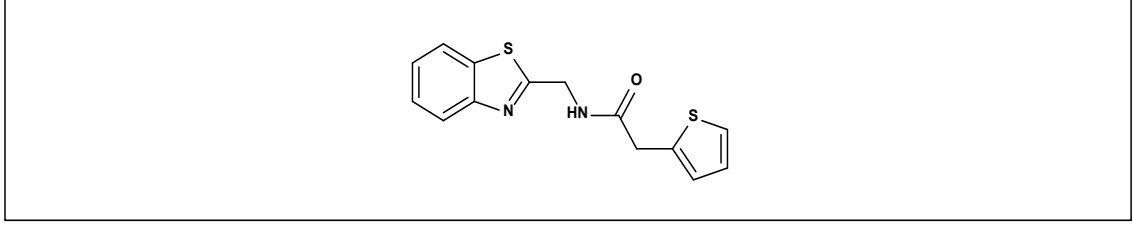
Şekil 4.8. Bileşik 5'in Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometilbenztiyazol (1.1 mmol; 0.18g) ve 10 ml diklorometan birlikte 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda 4-metoksi fenilasetilklorür (1mmol, 1846g) karışıma ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı, ardından 10 damla TEA eklendi. Reaksiyon karışımı 48 saat oda sıcaklığında tutuldu. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 20 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırayla 1N HCl (20ml x 3), doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün, su ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bileşik 5'in Verileri

Verim	:	38%
Renk	:	Beyaz kristaller
Erime Noktası	:	203°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.44 Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, MeOD) (Ek-13)	:	δ= 7.83 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 1.2, 0.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.40 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 7.3, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 – 7.27 (m, 1H, Ar-H), 7.15 – 7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.79 – 6.67 (m, 2H, Ar-H), 4.69 (s, 2H, -CH ₂ N-), 3.84 (s, 2H, -CH ₂ CO-) 3.64 ppm (s, 3H, -OCH ₃).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, MeOD) (Ek-14)	:	δ= 175.09, 172.17, 160.27, 154.01, 136.26, 131.36, 128.53, 127.44, 126.49, 123.40, 123.04, 115.10, 55.73, 43.76, 42.44 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-15)	:	3450, 3255, 3001, 2969, 2945, 1739, 1679, 1608, 1543, 1507, 1435, 1365, 1216, 755.

4.1.8. N-(benzo[d]tiyazol-2-ilmetil)-2-(tiofen-2-il) asetamid (Bileşik 6)



Şekil 4.9. Bileşik 6'nın Molekül Yapısı

Sentez Yöntemi-II'te verilen reaksiyon yöntemi uygulanarak elde edildi. 2-Aminometil benzotiyazol (1.1 mmol; 0.357g) ve 15 ml diklorometan birlikte 20 dakika karıştırıldı. Daha sonra buz banyosunda 2-tiofen asetil klorür (1mmol, 0.309g) karışıma ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Daha sonra 10 damla TEA ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 48 saat boyunca oda sıcaklığında bırakıldı. İTK'nın analizine göre reaksiyon sonlandırıldı. Daha sonra 45 ml diklorometan eklendi ve organik faz sırayla 1N HCl (20ml x 3), sonra doymuş NaHCO₃ çözeltisi (15ml x 2) ve 15 ml saf su ile yıkandı. MgSO₄ üzerinde kurutuldu ve süzüldü. Elde edilen ürün, etil asetat: heksan (1:6) ile çöktürülerek saflaştırıldı. Son olarak kloroform ile yeniden kristallendirildi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bileşik 6'nın Verileri

Verim	:	30%
Renk	:	Beyaz kristaller
Erime Noktası	:	237.1°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.52 Kloroform /Metanol (9.5:0.5) ve UV aktif.
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, MeOD) (Ek-16)	:	δ= 7.82 (dd, <i>J</i> = 2.8, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.80 – 7.78 (m, 1H, Ar-H), 7.40 – 7.35 (m, 1H Ar-H), 7.32 – 7.26 (m, 1H, Ar-H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.4 Hz, 1H, Ar-H), 4.67 (s, 2H, -NCH ₂ -), 3.74 ppm(s, 2H, -COCH ₂ -).
¹³ C NMR spektrumu (100 MHz, MeOD) (Ek-17)	:	δ= 173.28, 172.27, 154.00, 137.51, 136.22, 127.96, 127.92, 127.43, 126.48, 126.01, 123.41, 123.02, 42.73, 37.73 ppm.
FT-IR spektrumu (cm ⁻¹) (Ek-18)	:	3450, 3291, 3015, 2969, 2946, 1739, 1655, 1540, 1507, 1454, 1433, 1425, 1365, 1229, 1216, 752.

4.2. Antitüberküloz Aktivite Bulguları

Çalışmada ilk aşamada sentezlenen 6 adet amid köprüsü taşıyan benzazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada izoniazit ve rifampisin referans bileşikler olarak kullanılarak, *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) standart suşu üzerinde aktiviteleri agar proporsiyon yöntemi ile belirlenmiştir. Anti-TB aktivitesi araştırılan bileşiklerin aktivite sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Amid Köprüsü Taşıyan Benzazol Bileşiklerinin Anti-TB Aktiviteleri

		<i>M. tuberculosis</i> H37Rv
1	Bileşik 1	15,62 µg/ml
2	Bileşik 2	7,81 µg/ml
3	Bileşik 3	15,62 µg/ml
4	Bileşik 4	3,90 µg/ml
5	Bileşik 5	0,97 µg/ml
6	Bileşik 6	7,81 µg/ml
	İzoniazit	0,12 µg/ml
	Rifampisin	0,97 µg/ml

Yapılan çalışmalar sonucunda 10^{-2} dilüsyonda bileşik 1 ve 3’ün 15,62 µg/ml; Bileşik 2 ve 6’nın 7,81 µg/ml; bileşik 4’ün 3,90 µg/ml ve bileşik 5 ise 0,97 µg/ml MİK değeri ile *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı etkili oldukları tespit edildi.

Standart ilaç olarak çalışılan INH’nin 10^{-2} dilüsyonda 0,12 µg/ml konsantrasyonunda, rifampisinin ise 10^{-2} dilüsyonda 0,97 µg/ml MİK değeri ile *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı etkili oldukları bulundu.

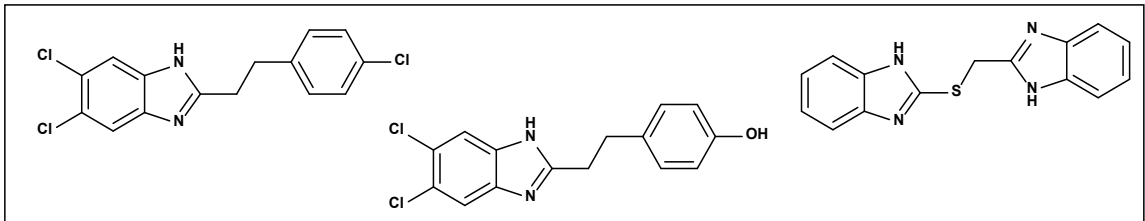
Çalışmada elde edilen sonuçlara göre özellikle 4-metoksifenil grubu (Bileşik 5) ve nonsüstitüefenil taşıyan benzotiyazol (Bileşik 4) türevlerinin sırasıyla 0,97 e 3,90 µg/ml MİK değeri ile en aktif bileşikler olduğu ve bu özelliklere sahip bileşiklerin yeni geliştirilecek anti-TB ilaçlara temel oluşturacağı sonucuna varıldı (Tablo 4.2).

5. TARTIŞMA

Bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu gibi *Mycobacterium tuberculosis*'e bağlı enfeksiyonların tedavisinde de ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle daha selektif, daha az toksik ve daha aktif yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu aktiviteye sahip yeni antitüberküloz etkili ilaç geliştirme araştırmalarında yeni etki mekanizmalarına sahip bileşiklerin keşfedilmesi, her geçen gün önemli bir sağlık sorunu haline gelen tüberkülozun tedavisinde önemli bir noktadır. Bu tez çalışmasının temel amacı da yeni potent antitüberküloz etkili öncü bileşiklerin geliştirilmesidir.

Farklı farmakolojik aktivitelere sahip olan ve tedavide aktif olarak kullanılmakta olan, özellikle DNA bazlarının temel yapılarına olan benzerliklerinden dolayı canlı organizmalar tarafından tanınabilen benzazol türevi bileşikleri, bu tez çalışmasında yeni öncü ilaç adayı bileşiklerin geliştirilmesinde kullanılmıştır.

Benzazol yapısındaki farklı bileşiklerin güçlü antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları grubumuzun daha önceki çalışmalarında, 5,6-dikloro-2-(4-klorofenetil)-1*H*-benzo[d]imidazol, 4-(2-(5,6-dikloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etil)fenol ve 2-(((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)tiyo)-1*H*-benzo[d]imidazol gibi bileşiklerin *M. tuberculosis*'e karşı aktif bileşikler olduğunun gösterilmesiyle ortaya konulmuştur (Şekil 5.1). Bu aktif bileşiklere ulaşılmasının ardından farklı yapıdaki benzazol türevlerinin bu tez çalışması kapsamında tasarımı gerçekleştirilmiştir. Daha sonra iki basamaklı sentez yöntemi ile amid köprülü farklı aromatik halka sistemleri taşıyan 6 adet benzazol türevi bileşik sentezlenmiş ve agar proporsiyon yöntemi ile antitüberküloz aktiviteleri araştırılmıştır.



Şekil 5.1. Sırasıyla Mtb'ye Karşı Aktif Olduğu Gösterilen Bileşikler

6. SONUÇ

Bu çalışma, aşağıdaki aşamalarla gerçekleştirilmiştir:

1. Tasarlanan benzazol türevi bileşiklerin iki basamaklı sentez yöntemi ile sentez çalışmalarının yapılması,
2. Benzazol türevi bileşiklerin antitüberküloz etkilerinin belirlenmesi,
3. Benzazol türevi bileşiklerin aktivite sonuçlarının referans bileşik olarak kullanılan izoniyazit ve rifampisin bileşiklerinin aktivite sonuçları ile karşılaştırılması,
4. Benzazol yapılarındaki ana halkalar ile yan grupların aktivite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi

Çalışma kapsamında, benzazol türevi bileşikler konvansiyonel ısıtma sentez yöntemi ile sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon şartları ve elde edilen verimleri Araştırma Bulguları bölümünde verilmiştir.

Tez çalışması kapsamında güçlü antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları belirlenen bileşiklerin yeni süstitüe ve farklı ara zincir taşıyan türevlerinin ileri çalışmalarla aktivitelerinin incelenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Çalışmalarımız sonucunda aktif oldukları belirlenen bileşiklerin etki mekanizma çalışmalarının etkilerini araştırma çalışmaları sürdürülmektedir. Elde edilen aktivite sonuçlara bağlı olarak bileşiklerin *in vivo* ortamda daha ileri çalışmalarla aktivitelerinin incelenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz, H. A., Eldehna, W. M., Fares, M. and Al-Rashood, S. T. A. (2015). Synthesis , Biological Evaluation and 2d-Qsar Study of Halophenyl Bis-Hydrazones as Antimicrobial and Antitubercular Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 8719–8743.
- Abozeid, M. A., El-Sawi, A. A., Abdelmoteleb, M., Awad, H., Abdel-Aziz, M. M., Hassan Abdel-Rahman, A. R. and Ibrahim El-Desoky, E. S. (2020). Synthesis of Novel Naphthalene-Heterocycle Hybrids with Potent Antitumor, Anti-Inflammatory and Antituberculosis Activities. *Rsc Advances*, 10(70), 42998–43009.
- Aggarwal, N., Kaur, A., Anand, K., Kumar, H. and Wakode, S. (2017). Biologically Active Benzoxazole: A Comprehensive Review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 2(2), 1–5.
- Akhtar, W., Khan, M. F., Verma, G., Shaquiquzzaman, M., Rizvi, M. A., Mehdi, S. H., Akhter, M., Alam, M. M. (2017). Therapeutic Evolution of Benzimidazole Derivatives In the Last Quinquennial Period. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 705–753.
- Al-Harthy, T., Zoghaib, W. and Abdel-Jalil, R. (2020). Importance of Fluorine in Benzazole Compounds. *Molecules*, 25(20), 4677.
- Anguru, M. R., Taduri, A. K., Bhoomireddy, R. D., Jojula, M. and Gunda, S. K. (2017). Novel Drug Targets for Mycobacterium Tuberculosis: 2-Heterostyrylbenzimidazoles as Inhibitors of Cell Wall Protein Synthesis. *Chemistry Central Journal*, 11(68), 1–11.
- Aridoss, G., Amirthaganesan, S., Ashok Kumar, N., Kim, J. T., Lim, K. T., Kabilan, S. and Jeong, Y. T. (2008). A Facile Synthesis, Antibacterial, and Antitubercular Studies of Some Piperidin-4-One and Tetrahydropyridine Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18(24), 6542–6548.
- Arisoy, M., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F. and Ozgen, S. (2010). Antimycobacterial Properties of Some 2, 5-Disubstituted-Benzoxazole Derivatives. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 39(2), 155–162.
- Arisoy, M., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F. and Ozgen, S. (2013). Novel Benzoxazoles : Synthesis and Antibacterial, Antifungal, and Antitubercular Activity Against Antibiotic-Resistant and -Sensitive. *Zeitschrift Für Naturforschung C*,

68(11–12), 453–460.

- Aronson, J. (2016). Rifamycins. *Meyler's Side Effects of Drugs*, 132–170.
- Assad, H., Saha, S. K., Kang, N., Kumar, S., Sharma, P. K., Dahiya, H., Kumar, A. (2024). Electrochemical and Computational Insights Into the Utilization of 2,2-Dithio Bisbenzothiazole as a Sustainable Corrosion Inhibitor For Mild Steel In Low Ph Medium. *Environmental Research*, 242, 117640.
- Awasthi, D., Kumar, K., Knudson, S. E., Slayden, R. A. and Ojima, I. (2013). SAR Studies On Trisubstituted Benzimidazoles as Inhibitors of Mtb Ftsz for the Development of Novel Antitubercular Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(23), 9756–9770.
- B, M., Bodke, Y. D., O, N., N, L. T., G, N. and Ma, S. (2021). Coumarin-Benzothiazole Based Azo Dyes: Synthesis, Characterization, Computational, Photophysical and Biological Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1246, 131170.
- Bansal, Y. and Silakari, O. (2012). the Therapeutic Journey of Benzimidazoles : A Review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 20(21), 6208–6236.
- Barış, Y. İ. (2002). Dünyada Tüberkülozun Tarihçesi. *Toraks Dergisi*, 3(3), 338–340.
- Barış, Y. İ. (2010). Dünyada Tüberküloz'un Tarihi. *Konuralp Tıp Dergisi*, 3(2), 1–4.
- Bhat, M. and Belagali, S. L. (2018). Synthesis, Characterization and Biological Screening of Pyrazole-Conjugated Benzothiazole Analogs. *Future Medicinal Chemistry*, 10(1), 71–87.
- Bhat, M. and Belagali, S. L. (2019). Synthesis, In Vitro and In Silico Studies of Benzothiazole Azo-Ester Derivatives as Anti-Tb Agents. *Anti-Infective Agents*, 18(1), 15–23.
- Bhat, M. and Belagali, S. L. (2020). Structural Activity Relationship and Importance of Benzothiazole Derivatives in Medicinal Chemistry: A Comprehensive Review. *Mini-Reviews In Organic Chemistry*, 17(3), 323–350.
- Biltekin, N. ve Ülger, M. (2023). Tüberküloz Tedavisinde Kullanılan Antitüberküloz İlaçlar. *Mersin Univ Sağlık Bilim Dergisi*, 16(3), 525–542.
- Birajdar, S. S., Hatnapure, G. D., Keche, A. P. and Kamble, V. M. (2013). Synthesis and Biological Evaluation of Amino Alcohol Derivatives of 2-Methylbenzimidazole as Antitubercular and Antibacterial Agents. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(11), 583–589.
- Blumberg, H. M., Burman, W. J., Chaisson, R. E., Daley, C. L., Etkind, S. C., Friedman,

- L. N., Vernon, A. A. (2003). American Thoracic Society/Centers For Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(4), 603–662.
- Camacho, J., Barazarte, A., Gamboa, N., Rodrigues, J., Rojas, R., Vaisberg, A., Charris, J. (2011). Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole-5-Carbohydrazide Derivatives as Antimalarial, Cytotoxic and Antitubercular Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(6), 2023–2029.
- Chavan, A. P., Deshpande, R. R., Borade, N. A., Shinde, A., Mhaske, P. C., Sarkar, D. and Bobade, V. D. (2019). Synthesis of New 1,3,4-Oxadiazole and Benzothiazolythioether Derivatives of 4-Arylmethylidene-3-Substituted-Isoxazol-5(4h)-One as Potential Antimycobacterial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 28(11), 1873–1884.
- Chen, H., Wang, B., Li, P., Yan, H., Li, G., Huang, H. and Lu, Y. (2021). the Optimization and Characterization of Functionalized Sulfonamides Derived From Sulfaphenazole Against Mycobacterium Tuberculosis with Reduced Cyp 2c9 Inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 40(December 2020), 1–6.
- Chiara, C. De, Homšak, M., Prosser, G. A., Douglas, H. L., Garza-Garcia, A., Kelly, G., Carvalho, L. P. S. De. (2020). D-Cycloserine Destruction by Alanine Racemase and the Limit of Irreversible Inhibition. *Nature Chemical Biology*, 16(6), 686–694.
- Chikhale, R., Menghani, S., Babu, R., Bansode, R., Bhargavi, G., Karodia, N., Khedekar, P. (2015). Development of Selective Dpre1 Inhibitors: Design, Synthesis, Crystal Structure and Antitubercular Activity of Benzothiazolympyrimidine-5-Carboxamides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 96, 30–46.
- Chikhale, R. V., Barmade, M. A., Murumkar, P. R. and Yadav, M. R. (2018). An Overview of the Development of Dpre1 Inhibitors for Combating the Menace of Tuberculosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(19), 8563–8593.
- Davidson, J. P. and Corey, E. J. (2003). First Enantiospecific Total Synthesis of the Antitubercular Marine Natural Product Pseudopteroxazole. Revision of Assigned Stereochemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 125(44), 13486–13489.
- Deng, S., Chen, H., Ma, X., Zhou, Y., Yang, K., Lan, Y. and Song, Q. (2019). S8-Catalyzed Triple Cleavage of Bromodifluoro Compounds For the Assembly of N-

- Containing Heterocycles. *Chemical Science*, 10(28), 6828–6833.
- Dhameliya, T. M., Tiwari, R., Banerjee, A., Pancholia, S., Sriram, D., Panda, D. and Chakraborti, A. K. (2018). Benzo[D]Thiazole-2-Carbanilides as New Anti-Tb Chemotypes: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Structure-Activity Relationship. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 155, 364–380.
- Donald, P. R. and McIlleron, H. (2009). *Antituberculosis Drugs. Tuberculosis* (1. Bs., C. 7). Elsevier Inc.
- Ebenezer, O., Oyetunde-Joshua, F., Omotoso, O. D. and Shapi, M. (2023). Benzimidazole and Its Derivatives: Recent Advances (2020–2022). *Results In Chemistry*, 5(April), 100925.
- Evranos, B. (2014). Tüberküloz Tedavisinde Yeni İlaç Adayları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 71(4), 207–220.
- Feng, Z. and Barletta, R. G. (2003). Roles of Mycobacterium Smegmatis D -Alanine : D -Alanine Ligase and D -Alanine Racemase in the Mechanisms of Action of and Resistance to the Peptidoglycan Inhibitor D -Cycloserine †. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(1), 283–291.
- Fitzgerald, D. W., Sterling, T. R. and Haas, D. W. (2015). Mycobacterium Tuberculosis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases İçinde* (C. 2, Ss. 2787–2818).
- Gao, X., Liu, J., Zuo, X., Feng, X. and Gao, Y. (2020). Recent Advances In Synthesis of Benzothiazole Compounds Related to Green Chemistry. *Molecules*, 25, 1675.
- Gawad, J. and Bonde, C. (2019). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Some 2-(6-Nitrobenzo[D]Thiazol-2-Ylthio)-N-Benzyl-N-(6-Nitrobenzo[D]Thiazol-2-Yl)Acetamide Derivatives as Selective Dpre1 Inhibitors. *Synthetic Communications*, 49(20), 2696–2708.
- Gjorgjieva, M., Tomašič, T., Kikelj, D. and Mašič, L. P. (2018). Benzothiazole-Based Compounds in Antibacterial Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 25, 5218–5236.
- Gobis, K., Foks, H., Serocki, M., Augustynowicz-Kopeć, E. and Napiórkowska, A. (2015). Synthesis and Evaluation of In Vitro Antimycobacterial Activity of Novel 1hbenzo[D]Imidazole Derivatives and Analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 13–20.

- Gong, Y., Somersan Karakaya, S., Guo, X., Zheng, P., Gold, B., Ma, Y., Liu, G. (2014). Benzimidazole-Based Compounds Kill Mycobacterium Tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 75, 336–353.
- Górska, A., Chomicz, L., Zebrowska, J., Myjak, P., Augustynowicz-Kopeć, E., Zwolska, Z., Kazimierczuk, Z. (2006). Synthesis and Antimycobacterial and Antiprotozoal Activities of Some Novel Nitrobenzylated Heterocycles. *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences*, 61(1), 101–107.
- Graham, J., Wong, C. E., Day, J., Mcfaddin, E., Hoang, T., Young, C. L., Sun, X. (2018). Discovery of Benzothiazole Amides as Potent Antimycobacterial Agents Mycobacteria Research Laboratories , Department of Microbiology , Immunology and. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*.
- Grimmett, M. R. (1997). *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press.
- Grosset, J. H. and Singer, T. (2013). Streptomycin. *Brenner's Encyclopedia of Genetics* İçinde (C. 4, Ss. 1890–1891).
- Hemeda, L. R., Hassab, M. El, Abdelgawad, M. A., Khaleel, E. F., Abdülaziz, M. M., Binjubair, F. A., El-Ashrey, M. K. (2023). Discovery of Pyrimidine-Tethered Benzothiazole Derivatives as Novel Anti-Tubercular Agents Towards Multi- and Extensively Drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 38(1), 2250575.
- Hussain, R., Iqbal, S., Shah, M., Rehman, W., Khan, S., Rasheed, L., Alsaab, H. O. (2022). Synthesis of Novel Benzimidazole-Based Thiazole Derivatives as Multipotent Inhibitors of A-Amylase and A-Glucosidase: In Vitro Evaluation Along with Molecular Docking Study. *Molecules*, 27(19).
- Iseman, M. D. (2002). Tuberculosis Therapy: Past, Present and Future. *European Respiratory Journal*, 20(36), 87–94.
- Jauhari, P. K., Bhavani, A., Varalwar, S., Singhal, K. and Raj, P. (2008). Synthesis of Some Novel 2-Substituted Benzoxazoles as Anticancer , Antifungal , and Antimicrobial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 17(2–7), 412–424.
- Jawoor, S. S., Patil, S. A. and Toragalmath, S. S. (2018). Synthesis and Characterization of Heteroleptic Schiff Base Transition Metal Complexes: A Study of Anticancer, Antimicrobial, Dna Cleavage and Anti-Tb Activity. *Journal of Coordination Chemistry*, 71(2), 271–283.

- Jones-Lopez, E. C. and Ellner, J. J. (2011). Tuberculosis and Atypical Mycobacterial Infections. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice* İçinde (Thrid Edit., Ss. 228–247). Elsevier Inc.
- Kadam, P. R., Bodke, Y. D., Naik, M. D., Nagaraja, O. and Manjunatha, B. (2022). Results In Chemistry One-Pot Three-Component Synthesis of Thioether Linked 4-Hydroxycoumar - In-Benzothiazole Derivatives Under Ambient Condition and Evaluation of Their Biological Activity. *Results In Chemistry*, 4, 100303.
- Kakkar, S., Tahlan, S., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V., Shah, S. A. A. and Narasimhan, B. (2018). Benzoxazole Derivatives: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 1–16.
- Kalalbandi, V. K. A., Seetharamappa, J., Katrahalli, U. and Bhat, K. G. (2014). Synthesis , Crystal Studies , Anti-Tuberculosis and Cytotoxic Studies of 1-[(2e)-3-Phenylprop-2-Enoyl]-1h-Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 79, 194–202.
- Kamal, U., Javed, N. M. and Arun, K. (2020). Biological Potential of Benzoxazole Derivatives: An Updated Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 13(8), 28–41.
- Kastrinsky, D. B., McBride, N. S., Backus, K. M., Leblanc, J. J. and Barry, C. E. (2010). Mycolic Acid/Cyclopropane Fatty Acid/Fatty Acid Biosynthesis and Health Relations. *Comprehensive Natural Products Ii: Chemistry and Biology* İçinde (C. 1, Ss. 65–145). Elsevier Ltd.
- Keri, R. S., Rajappa, C. K. and Patil, S. A. (2016). Benzimidazole-Core as An Antimycobacterial Agent. *Pharmacological Reports*, 68(6), 1254–1265.
- Kiraz, N. (2003). Antitüberküloz İlaçlara Direnç Mekanizmaları ve Yeni İlaçlar. *21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve Ii. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu*.
- Kovács, E., Rózsa, B., Csomos, A., Csizmadia, I. G. and Mucsi, Z. (2018). Amide Activation In Ground and Excited States. *Molecules*, 23, 2859.
- Krause, M., Foks, H., Augustynowicz-Kopeć, E., Napiórkowska, A., Szczesio, M. and Gobis, K. (2018). Synthesis and Tuberculostatic Activity Evaluation of Novel Benzazoles with Alkyl, Cycloalkyl Or Pyridine Moiety. *Molecules*, 23(4), 1–15.
- Kumar, A., Karkara, B. B. and Panda, G. (2021). Novel Candidates In the Clinical

- Development Pipeline For Tb Drug Development and Their Synthetic Approaches. *Chemical Biology & Drug Design*, 98(5), 787–827.
- Kumar, K., Awasthi, D., Lee, S. Y., Zanardi, I., Ruzsicska, B., Knudson, S., Ojima, I. (2011). Novel Trisubstituted Benzimidazoles, Targeting Mtb Ftsz, as A New Class of Antitubercular Agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(1), 374–381.
- Küpeli, E. M. (2018). Antifungal Aktiviteye Sahip Olabilecek Bisbenzazol Türevi Bileşiklerin Tasarlanması, Sentezi ve Yapı-Etki İlişkilerinin Belirlenmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin*.
- Laeq, S., Sirbaiya, A. K. and Siddiqui, H. H. (2013). Benzoxazole: Progress Report On Chemistry, Synthesis and Biological Activities. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3(December), 1660–1682.
- Lechartier, B. and Cole, S. T. (2015). Mode of Action of Clofazimine and Combination Therapy with Benzothiazinones Against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(8), 4457–4463.
- Lin, Y., Li, Y., Zhu, N., Han, Y., Jiang, W., Wang, Y., Jiang, J. (2014). the Antituberculosis Antibiotic Capreomycin Inhibits Protein Synthesis by Disrupting Interaction Between Ribosomal Proteins L12 and L10. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(4), 2038 –2044.
- Lokwani, P., Nagori, B. P., Batra, N., Goyal, A., Gupta, S. and Singh, N. (2011). Benzoxazole: the Molecule of Diverse Biological Activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(3), 302–311.
- Ma, Z., Ginsberg, A. M. and Spigelman, M. (2006). Antimycobacterium Agents. *Comprehensive Medicinal Chemistry II İçinde (C. 7, Ss. 699–730)*.
- Mahurkar, N. D., Gawhale, N. D., Lokhande, M. N., Uke, S. J. and Kodape, M. M. (2023). Benzimidazole: A Versatile Scaffold For Drug Discovery and Beyond – A Comprehensive Review of Synthetic Approaches and Recent Advancements In Medicinal Chemistry. *Results In Chemistry*, 6, 101139.
- Maliyappa, M. R., Keshavayya, J., Mallikarjuna, N. M. and Pushpavathi, I. (2020). Novel Substituted Aniline Based Heterocyclic Dispersed Azo Dyes Coupling with 5-Methyl-2-(6-Methyl-1, 3-Benzothiazol-2-Yl)-2, 4-Dihydro-3h-Pyrazol-3-One: Synthesis, Structural, Computational and Biological Studies. *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127576.

- Matada, M. N. and Jathi, K. (2019). A Novel Azo Metal Complexes of 5, 5, 7-Trimethyl-4, 5, 6, 7-Tetrahydro-1, 3-Benzothiazol as Potential Pharmacological Agents: Synthesis and Spectroscopic Characterization. *Journal of Molecular Structure*, 1180, 196–208.
- Mckenna, L. (2023). *Tuberculosis Treatment Pipeline Report*.
- Moodley, R., Mashaba, C., Rakodi, G. H., Ncube, N. B., Maphoru, M. V, Balogun, M. O., Tukulula, M. (2022). New Quinoline – Urea – Benzothiazole Hybrids as Promising Antitubercular Agents : Synthesis , In Vitro Antitubercular Activity , Cytotoxicity Studies , and In Silico Adme Profiling. *Pharmaceuticals*, 15(5), 576.
- Mukherjee, A., Lodha, R. and Kabra, S. K. (2019). Pharmacokinetics of First-Line Anti-Tubercular Drugs. *the Indian Journal of Pediatrics*, 86, 468–478.
- Munsiff, S. S., Kambili, C. and Ahuja, S. D. (2006). Rifapentine For the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, 43, 1468–1475.
- Nagaraja, O., Bodke, Y. D., Pushpavathi, I. and Ravi Kumar, S. (2020). Synthesis, Characterization and Biological Investigations of Potentially Bioactive Heterocyclic Compounds Containing 4-Hydroxy Coumarin. *Heliyon*, 6(6).
- Nallangi, R., Samala, G., Sridevi, J. P., Yogeewari, P. and Sriram, D. (2014). Development of Antimycobacterial Tetrahydrothieno[2,3-C]Pyridine-3-Carboxamides and Hexahydrocycloocta[B]Thiophene-3-Carboxamides: Molecular Modification From Known Antimycobacterial Lead. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76, 110–117.
- Nugraha, R. V., Yunivita, V., Santoso, P., Aarnoutse, R. E. and Ruslami, R. (2021). Clofazimine as A Treatment For Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Review. *Scientia Pharmaceutica*, 89(2), 19.
- Palit, R., Kumar, R., Saraswat, N., Wal, A. and Upadhyaya, P. K. (2017). Benzimidazole: An Overview. *International Journal of Research In Ayurveda & Pharmacy*, 7(6), 68–73.
- Palomino, J. C. and Martin, A. (2013). Tmc207 Becomes Bedaquiline, A New Anti-Tb Drug. *Future Microbiology*, 8(9), 1071–1080.
- Pandey, J., Tiwari, V. K., Verma, S. S., Chaturvedi, V., Bhatnagar, S., Sinha, S., Tripathi, R. P. (2009). Synthesis and Antitubercular Screening of Imidazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(8), 3350–3355.

- Park, B., Awasthi, D., Chowdhury, S. R., Melief, E. H., Kumar, K., Knudson, S. E., Ojima, I. (2014). Design, Synthesis and Evaluation of Novel 2,5,6-Trisubstituted Benzimidazoles Targeting FtsZ as Antitubercular Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(9), 2602–2612.
- Parwani, D., Bhattacharya, S., Rathore, A., Mallick, C., Asati, V., Agarwal, S., Kashaw, S. K. (2021). Current Insights into the Chemistry and Antitubercular Potential of Benzimidazole and Imidazole Derivatives. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(5), 643–657.
- Patel, A. B. and Raval, R. M. (2015). Discovery of New Coumarin Substituted Quinazolines as Potential Bioactive Agents. *Research on Chemical Intermediates*.
- Patel, R. V, Patel, P. K., Kumari, P., Rajani, D. P. and Chikhaliya, K. H. (2012). Synthesis of Benzimidazolyl-1,3,4-Oxadiazol-2ylthio-N-Phenyl (Benzothiazolyl) Acetamides as Antibacterial, Antifungal and Antituberculosis Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 41–51.
- Pflégr, V., Horváth, L., Stolaříková, J., Pál, A., Korduláková, J., Bösze, S., Krátký, M. (2021). Design and Synthesis of 2-(2-Isonicotinoylhydrazineylidene)Propanamides as Inha Inhibitors with High Antitubercular Activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 223, 113668.
- Pinheiro, A. C., De Souza, M. V. N., Lourenço, M. C. S., Da Costa, C. F., Baddeley, T. C., Low, J. N., Wardell, J. L. (2019). Synthesis, Potent Anti-Tb Activity Against M. Tuberculosis Attc 27294, Crystal Structures and Complex Formation of Selected 2-Arylidenehydrazinylbenzothiazole Derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1178, 655–668.
- Puri, S. and Negi, D. S. (2022). Simple To Complex Amide Derivatives as Potent Anti-Tuberculosis Agents: A Literature Survey of the Past Decade. *Chemistryselect*, 7(43), 1–24.
- Rajput, P. and Sharma, A. (2018). Synthesis and Biological Importance of Amide Analogues. *Journal of Pharmacology and Medicinal Chemistry*, 2(1), 22–31.
- Ramalingam, P., Ganapaty, S. and Rao, C. B. (2010). In Vitro Antitubercular and Antimicrobial Activities of 1-Substituted Quinoxaline-2,3(1h,4h)-Diones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(1), 406–408.
- Ramprasad, J., Nayak, N., Dalimba, U., Yogeewari, P., Sriram, D., Peethambar, S. K.,

- Kumar, H. S. S. (2015). Synthesis and Biological Evaluation of New Imidazo[2,1-B][1,3,4]Thiadiazole-Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 95, 49–63.
- Ranjith, P. K., Rajeesh, P., Haridas, K. R., Susanta, N. K., Guru Row, T. N., Rishikesan, R. and Suchetha Kumari, N. (2013). Design and Synthesis of Positional Isomers of 5 and 6-Bromo-1-[(Phenyl) Sulfonyl]-2-[(4-Nitrophenoxy)Methyl]-1h-Benzimidazoles as Possible Antimicrobial and Antitubercular Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(18), 5228–5234.
- Ravi, B. N., Keshavayya, J. and Mallikarjuna, N. M. (2020). Synthesis, Spectral Characterization and Pharmacological Evaluation of Ni(II) Complexes of 6-Nitro-Benzothiazole Incorporated Azo Dyes. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 30(9), 3781–3796.
- Reshma, R. S., Jeankumar, V. U., Kapoor, N., Saxena, S., Bobesh, K. A., Vachaspathy, A. R., Sriram, D. (2017). Mycobacterium Tuberculosis Lysine-ε-Aminotransferase A Potential Target in Dormancy: Benzothiazole Based Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(10), 2761–2771.
- Riccardi, G. and Pasca, M. R. (2014). Trends In Discovery of New Drugs For Tuberculosis Therapy. *the Journal of Antibiotics*, 67(9), 655–659.
- Sv, M., Belagali, S. L. and Bhat, M. (2019). Synthesis and Sar Evaluation of Mercapto Triazolobenzothiazole Derivatives as Anti-Tuberculosis Agents. *Anti-Infective Agents*, 18(4), 362–374.
- Sabale, P., Bhagwat, D. and Sabale, V. (2018). Synthesis and Anti-Tubercular Activity of Substituted Phenylpyrazole Having Benzimidazole Ring. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11(8), 3599.
- Sagwa, E. L., Ruswa, N., Mavhunga, F., Rennie, T., Leufkens, H. G. M. and Mantel-Teeuwisse, A. K. (2015). Comparing Amikacin and Kanamycin-Induced Hearing Loss in Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Under Programmatic Conditions in A Namibian Retrospective Cohort. *Bmc Pharmacology and Toxicology*, 16(36), 1–9.
- Sahoo, B. M., Banik, B. K., Mahato, A. K., Shanthi, C. N. and Mohantad, B. C. (2020). *Microwave-Assisted Synthesis of Antitubercular Agents: A Novel Approach. Green Approaches In Medicinal Chemistry For Sustainable Drug Design*. Elsevier Inc.

- Samala, G., Devi, P. B., Saxena, S., Meda, N., Yogeeswari, P. and Sriram, D. (2016). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-B]Thiazole and Benzo[D]Imidazo[2,1-B]Thiazole Derivatives as Mycobacterium Tuberculosis Pantothenate Synthetase Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(6), 1298–1307.
- Sangani, C. B., Jardosh, H. H., Patel, M. P. and Patel, R. G. (2013). Microwave-Assisted Synthesis of Pyrido[1,2-A]Benzimidazole Derivatives of B-Aryloxyquinoline and Their Antimicrobial and Antituberculosis Activities. *Medicinal Chemistry Research*, 22(6), 3035–3047.
- Sankar, S. P., Mathew, A., T., J., Chand, S. and Mathew, C. (2013). In-Silico Design, Synthesis and Biological Evaluation of N'-[(E)-(4-Hydroxy3-Methoxyphenyl) Methylidene] -2-Methyl-1,3-Benzoxazole-5-Carbohydride. *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*, 3(1), 661–676.
- Sarkar, S. (2018). Design, Synthesis, and Evaluation of Antitubercular Activity of A Novel Benzothiazole-Containing an Azetidinone Ring. *İstanbul Journal of Pharmacy*, 48(2), 28–31.
- Satyadev, S. A., Prava, R. K., Mantha, S., Koduru, A. and Gowtami, T. (2021). Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel Benzothiazole Analogs as Potential Antitubercular Agents. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 12(1), 576–586.
- Schluger, N. W. (2013). Fluoroquinolones In the Treatment of Tuberculosis: Which is Best? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(7), 768–769.
- Seavill, P. W. and Wilden, J. D. (2020). the Preparation and Applications of Amides Using Electrosynthesis. *Green Chemistry*, 22, 7737–7759.
- Sevim, T. (2003). Yeni Geliştirilen Tüberküloz İlaçları. 9. *Ulusal İç Hastalıkları Kongresi*, (6), 143–147.
- Shaikh, F. M., Patel, N. B., Sanna, G., Busonera, B., La Colla, P. and Rajani, D. P. (2015). Synthesis of Some New 2-Amino-6-Thiocyanato Benzothiazole Derivatives Bearing 2,4-Thiazolidinediones and Screening of Their in Vitro Antimicrobial, Antitubercular and Antiviral Activities. *Medicinal Chemistry Research*, 24(8), 3129–3142.

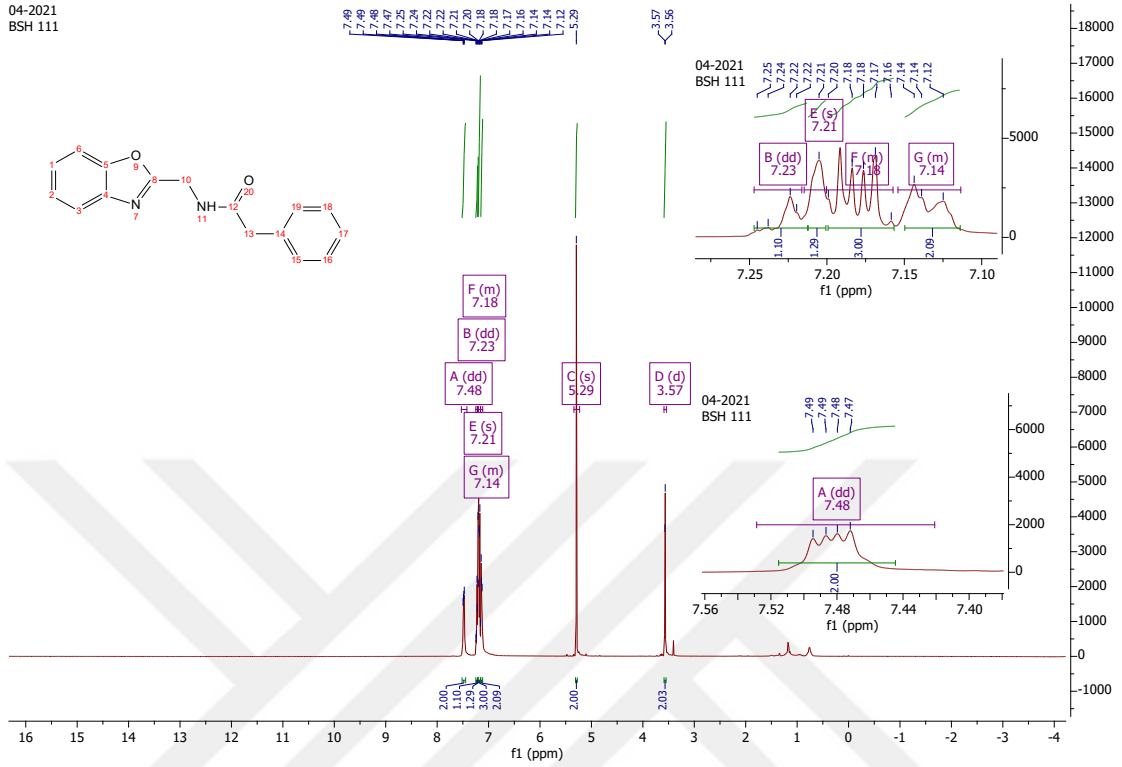
- Šlachtová, V. and Brulíková, L. (2018). Benzoxazole Derivatives as Promising Antitubercular Agents. *Chemistry Select*, 3(17), 4653–4662.
- Sloan, D. J. and Lewis, J. M. (2015). Management of Multidrug-Resistant Tb: Novel Treatments and Their Expansion To Low Resource Settings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 110(3), 163–172.
- Soni, H. M., Patel, P. K., Chhabria, M. T., Patel, A. K., Rana, D. N. and Brahmshatriya, P. S. (2016). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Antitubercular Agents By Combining Pyrazoline and Benzoxazole Pharmacophores. *International Journal of Organic Chemistry*, 6(3), 157–176.
- Soni, S., Sahiba, N., Teli, S., Teli, P., Agarwal, L. K. and Agarwal, S. (2023). Advances In the Synthetic Strategies of Benzoxazoles Using 2-Aminophenol as A Precursor: An Up-To-Date Review. *Rsc Advances*, 13(34), 24093–24111.
- Sowajassatakul, A., Prammananan, T., Chaiprasert, A. and Phunpruch, S. (2014). Molecular Characterization of Amikacin, Kanamycin and Capreomycin Resistance In M/Xdr-Tb Strains Isolated in Thailand. *Bmc Microbiology*, 14(165), 1–7.
- Suresh, A. B., Rosani, A., Patel, P. and Wadhwa, R. (2022). *Rifampin*.
- Suyambulingam, J. K., Karvembu, R., Bhuvanesh, N. S. P., Enoch, I. V. M. V., Selvakumar, P. M., Premnath, D., Chung, I. M. (2020). Synthesis, Structure, Biological/Chemosensor Evaluation and Molecular Docking Studies of Aminobenzothiazole Schiff Bases. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 34(23), 2590–2612.
- Szumowski, J. D. and Lynch, J. B. (2015). Profile of Delamanid For the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 677–682.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (S. Yayın No: 1129, Ankara).
- Tan, Y., Su, B., Zheng, H., Song, Y., Wang, Y. and Pang, Y. (2017). Molecular Characterization of Mycobacterium Tuberculosis Isolates in Southern China. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1–8.
- Ueki, M., Ueno, K., Shibata, K., Oi, S., Miyadoh, S., Abe, K. and Taniguchi, M. (1993). Uk-1, A Novel Cytotoxic Metabolite From Streptomyces Sp. 517-02: I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *Journal of*

- Antibiotics*, 46(7), 1089–1094.
- Ushtanit, A., Kulagina, E., Mikhailova, Y., Makarova, M., Safonova, S. and Zimenkov, D. (2022). Molecular Determinants of Ethionamide Resistance in Clinical Isolates of Mycobacterium Tuberculosis. *Antibiotics (Basel)*, 11(2), 133.
- Valsamatzi-Panagiotou, A., Traykovska, M. and Penchovsky, R. (2020). Mechanisms of Antibacterial Drug Resistance and Approaches to Overcome. *Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria İçinde* (Ss. 9–37). Academic Press.
- Vasan, M., Neres, J., Williams, J., Wilson, D. J., Teitelbaum, A. M., Remmel, R. P. and Aldrich, C. C. (2010). Inhibitors of the Salicylate Synthase (MbtI) From Mycobacterium Tuberculosis Discovered By High-Throughput Screening. *Chemmedchem*, 5(12), 2079–2087.
- Velappan, A. B., Datta, D., Ma, R., Rana, S., Ghosh, K. S., Hari, N., Debnath, J. (2020). 2-Aryl Benzazole Derived New Class of Anti-Tubercular Compounds: Endowed To Eradicate Mycobacterium Tuberculosis in Replicating and Non-Replicating Forms. *Bioorganic Chemistry*, 103(May), 104170.
- Vinšová, J., Horák, V., Buchta, V. and Kaustová, J. (2005). Highly Lipophilic Benzoxazoles with Potential Antibacterial Activity. *Molecules*, 10(7), 783–793.
- Vora, A. (2010). Terizidone. *the Journal of the Association of Physicians of India*, 58, 267–268.
- Wang, A., Lv, K., Li, L., Liu, H., Tao, Z., Wang, B., Lu, Y. (2019). Design , Synthesis and Biological Activity of N-(2-Phenoxy)Ethyl Imidazo[1,2-A] Pyridine-3-Carboxamides as New Antitubercular Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 715–725.
- Wang, F., Sambandan, D., Halder, R., Wang, J., Batt, S. M., Weinrick, B., Schultz, P. G. (2013). Identification of A Small Molecule with Activity Against Drug-Resistant and Persistent Tuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(27), E2510–E2517.
- Wang, H., Wang, A., Gu, J., Fu, L., Lv, K., Ma, C., Lu, Y. (2019). Synthesis and Antitubercular Evaluation of Reduced Lipophilic Imidazo[1,2-A]Pyridine-3-Carboxamide Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 165, 11–17.
- Wang, P., Batt, S. M., Wang, B., Fu, L., Qin, R., Lu, Y., Huang, H. (2021). Discovery of Novel Thiophene-Arylamide Derivatives as Dpre1 Inhibitors with Potent

- Antimycobacterial Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 6241–6261.
- Who. (2021). Global Tuberculosis Report 2021. *World Health Organization*.
- Who. (2023). Global Tuberculosis Report 2023. *World Health Organization*.
<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>
Adresinden Erişildi.
- Wu, Z., Lu, Y., Li, L., Zhao, R., Wang, B., Lv, K., You, X. (2016). Identification of N-(2-Phenoxyethyl)Imidazo[1,2- A]Pyridine-3-Carboxamides as New Anti-Tuberculosis Agents. *Acs Medicinal Chemistry Letters*, 7(12), 1130–1133.
- Yadav, R., Meena, D., Singh, K., Tyagi, R., Yadav, Y. and Sagar, R. (2023). Recent Advances in the Synthesis of New Benzothiazole Based Anti-Tubercular Compounds. *Rsc Advances*, 13, 21890–21925.
- Yardily, A., Anu Danie, V., Rosy, B. A. and Abbs Fen Reji, T. F. (2016). Antimicrobial Evaluation of Diaminothiazoloylbenzothiazoles. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(3), 278–281.
- Yoon, Y. K., Ali, M. A., Wei, A. C., Choon, T. S. and Ismail, R. (2015). Synthesis and Evaluation of Antimycobacterial Activity of New Benzimidazole Aminoesters. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 93, 614–624.
- Zhang, T., Jiang, G., Huo, F., Wang, F., Huang, H. and Pang, Y. (2019). Para-Aminosalicylic Acid Increases the Susceptibility to Isoniazid In Clinical Isolates of Mycobacterium Tuberculosis. *Infection and Drug Resistance*, 12, 825–829.
- Zhang, Y., Shi, W., Zhang, W. and Mitchison, D. (2014). Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. *Microbiology Spectrum*, 2(4), 10–1128.

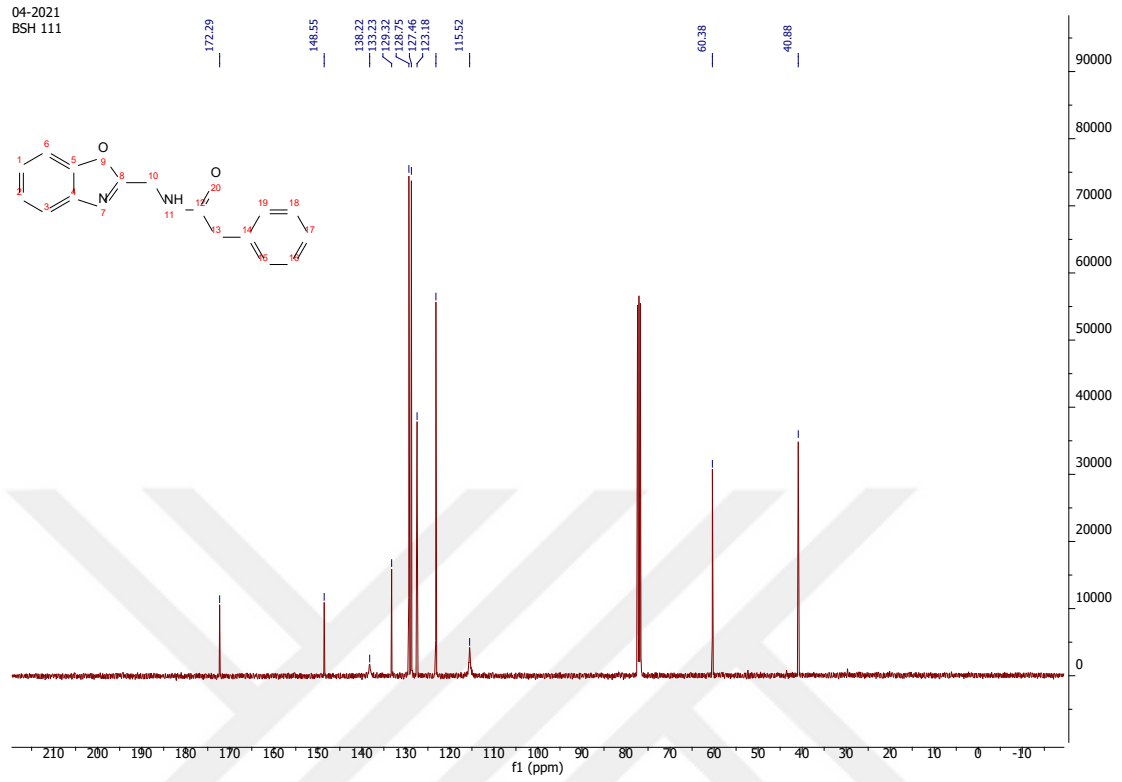


Ek-1. Bileşik 1'in ¹H-NMR Spektrumu



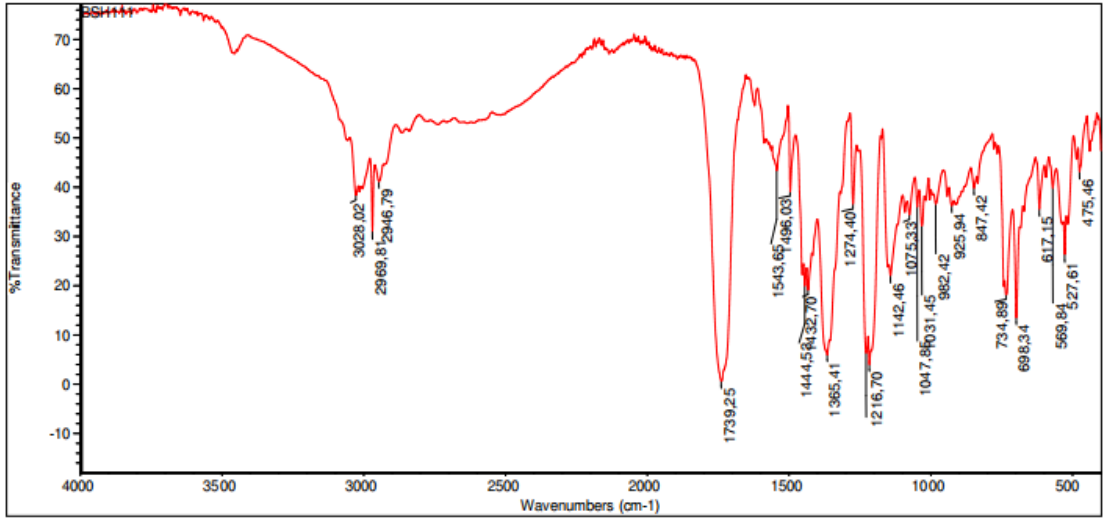
Şekil Ek-1.1. Bileşik 1'in ¹H-NMR Spektrumu

Ek-2. Bileşik 1'in ¹³C-NMR Spektrumu



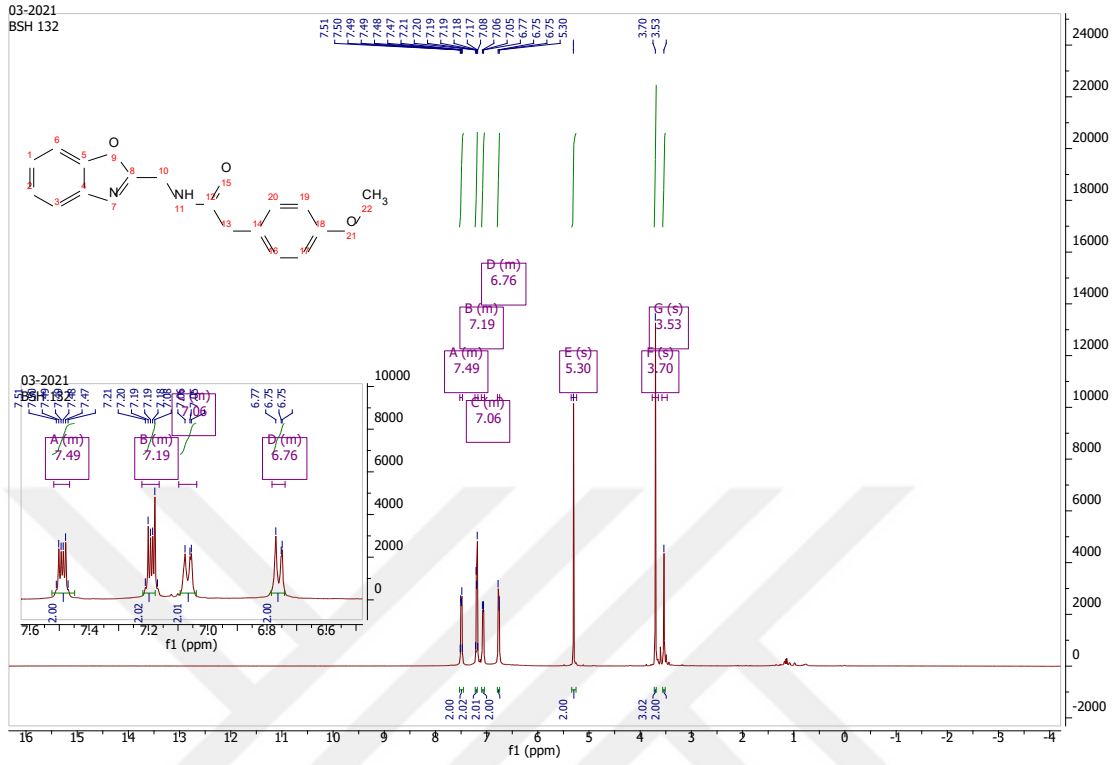
Şekil Ek-2.1. Bileşik 1'in ¹³C-NMR Spektrumu

Ek-3. Bileşik 1'in IR Spektrumu



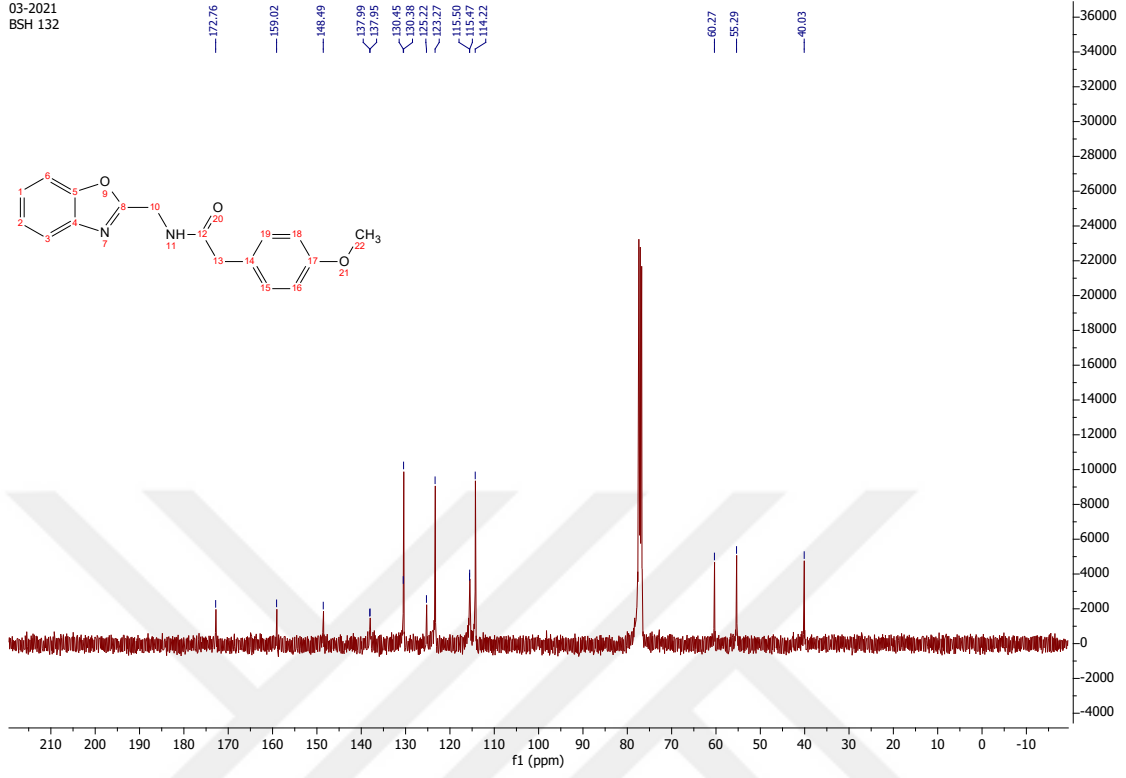
Şekil Ek-3.1. Bileşik 1'in IR Spektrumu

Ek-4. Bileşik 2'nin ¹H-NMR Spektrumu



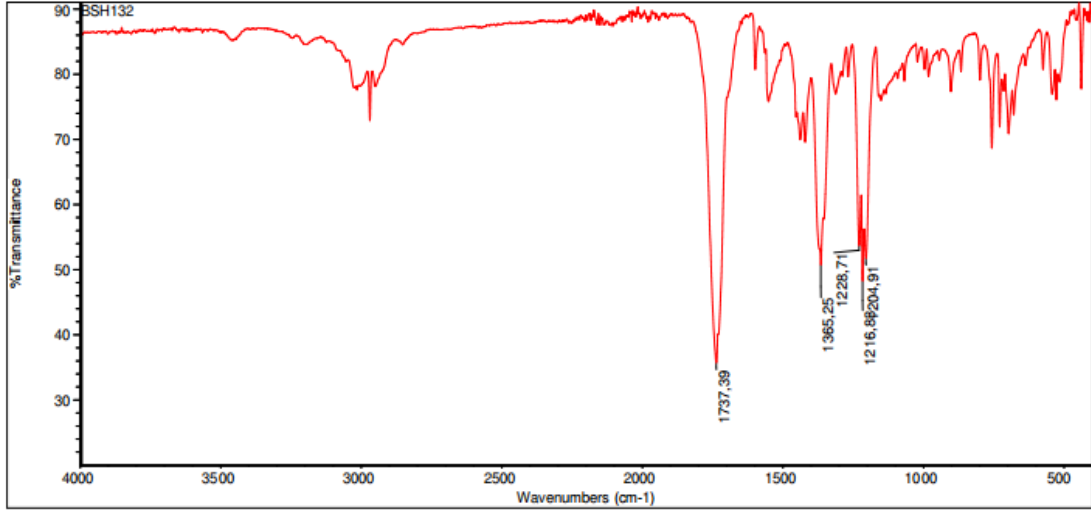
Şekil Ek-4.1. Bileşik 2'nin ¹H-NMR Spektrumu

Ek-5. Bileşik 2'nin ¹³C-NMR Spektrumu



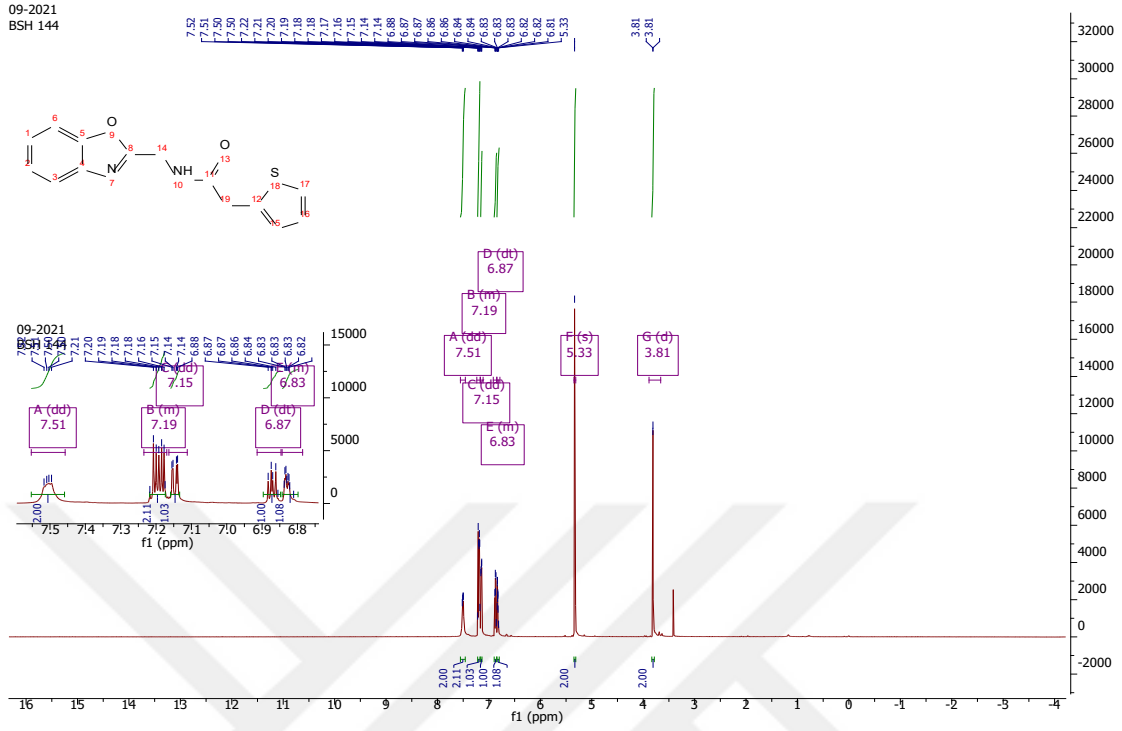
Şekil Ek-5.1. Bileşik 2'nin ¹³C-NMR Spektrumu

Ek-6. Bileşik 2'nin IR Spektrumu



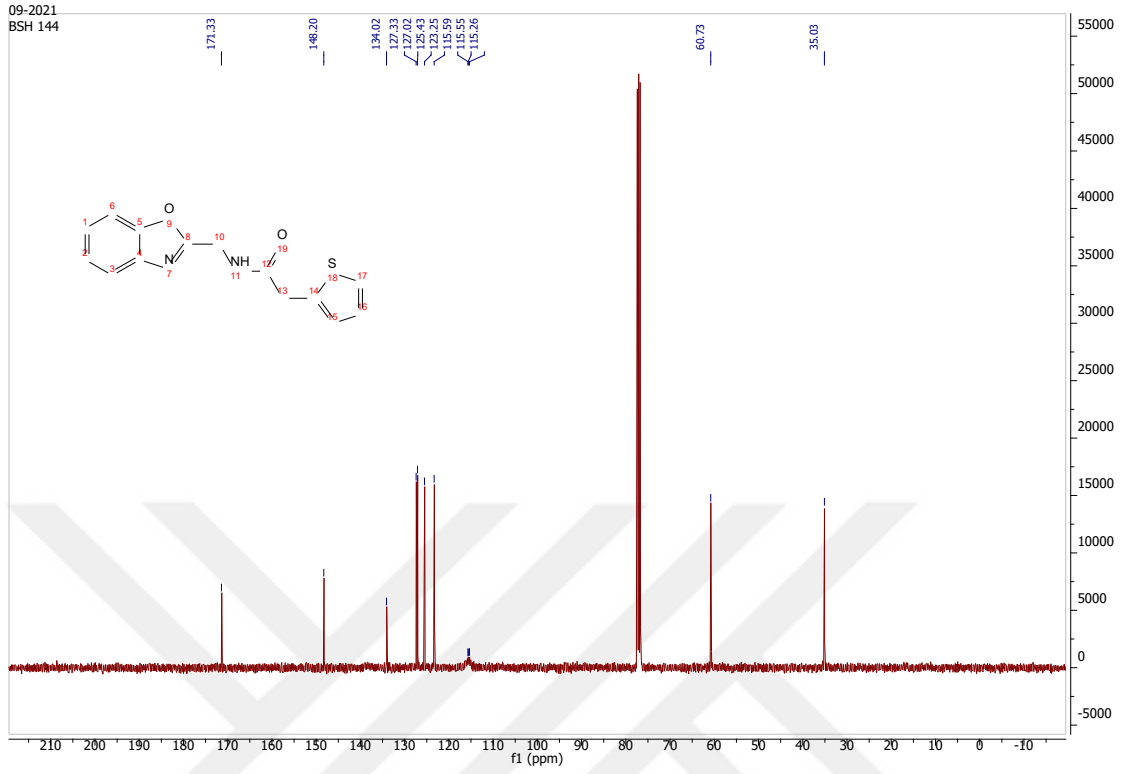
Şekil Ek-6.1. Bileşik 2'nin IR Spektrumu

Ek-7. Bileşik 3'ün ¹H-NMR Spektrumu



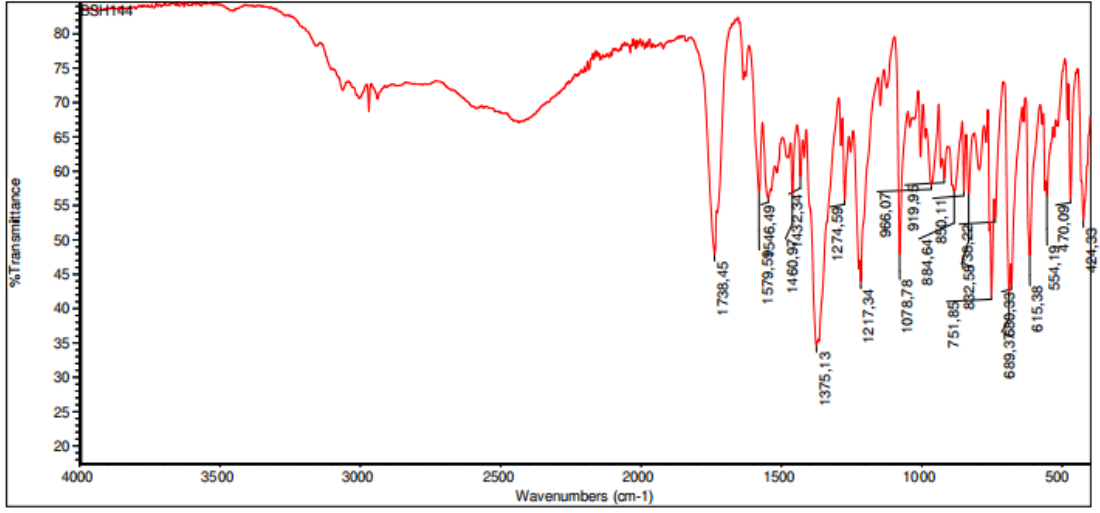
Şekil Ek-7.1. Bileşik 3'ün ¹H-NMR Spektrumu

Ek-8. Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR Spektrumu



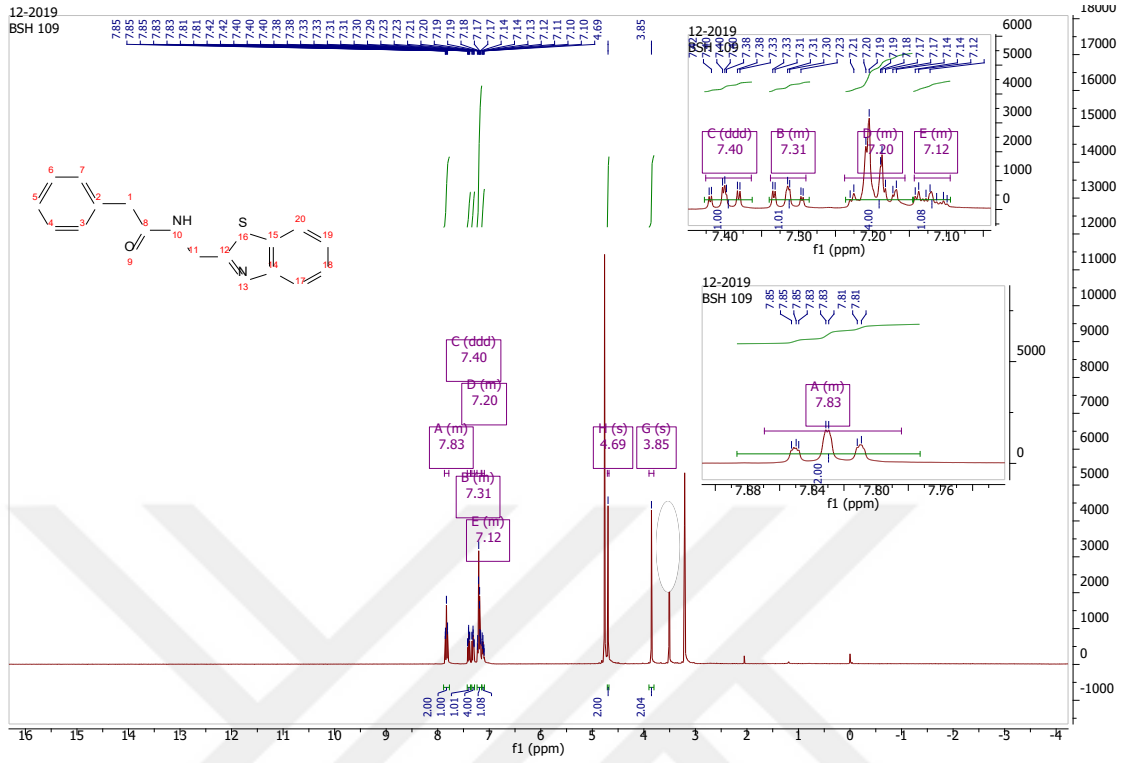
Şekil Ek-8.1. Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR Spektrumu

Ek-9. Bileşik 3'ün IR Spektrumu



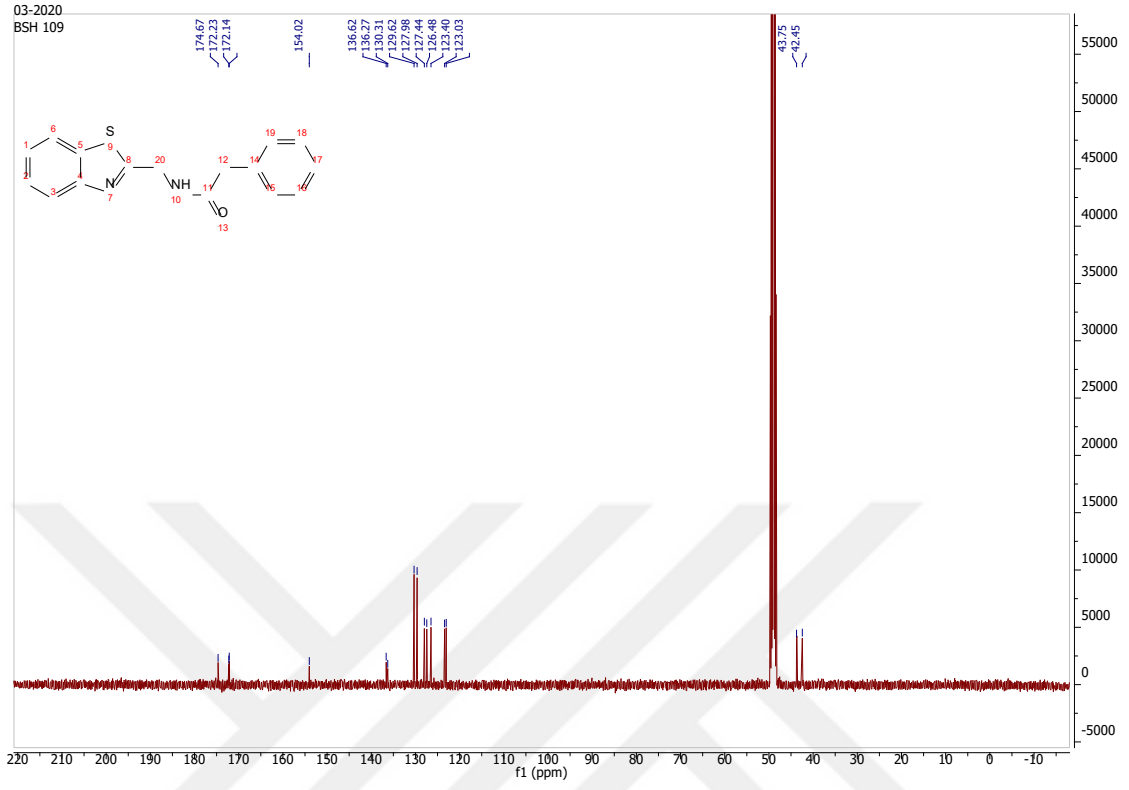
Şekil Ek-9.1. Bileşik 3'ün IR Spektrumu

Ek-10. Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



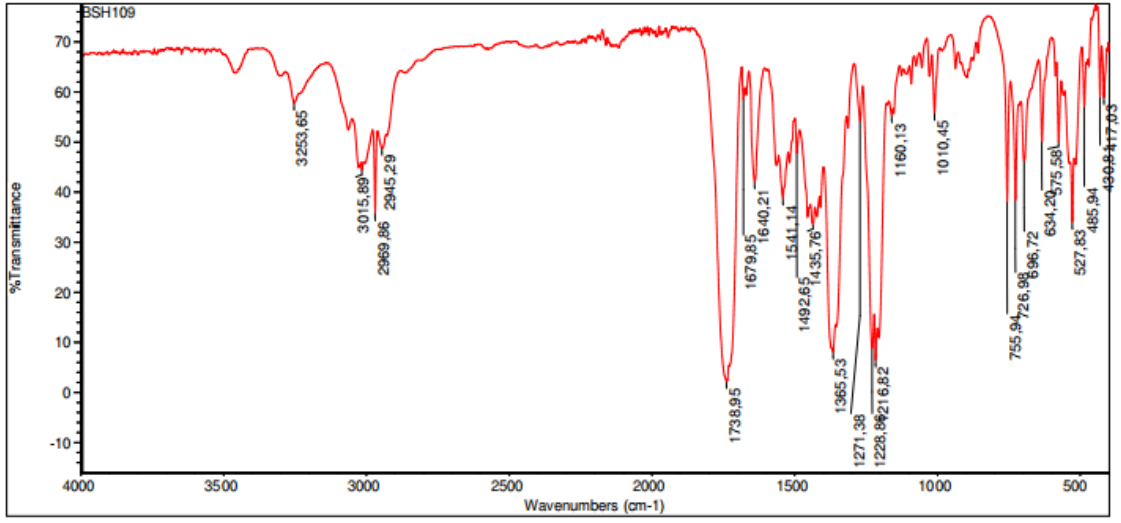
Şekil Ek-10.1. Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

Ek-11. Bileşik 4'ün ¹³C-NMR Spektrumu



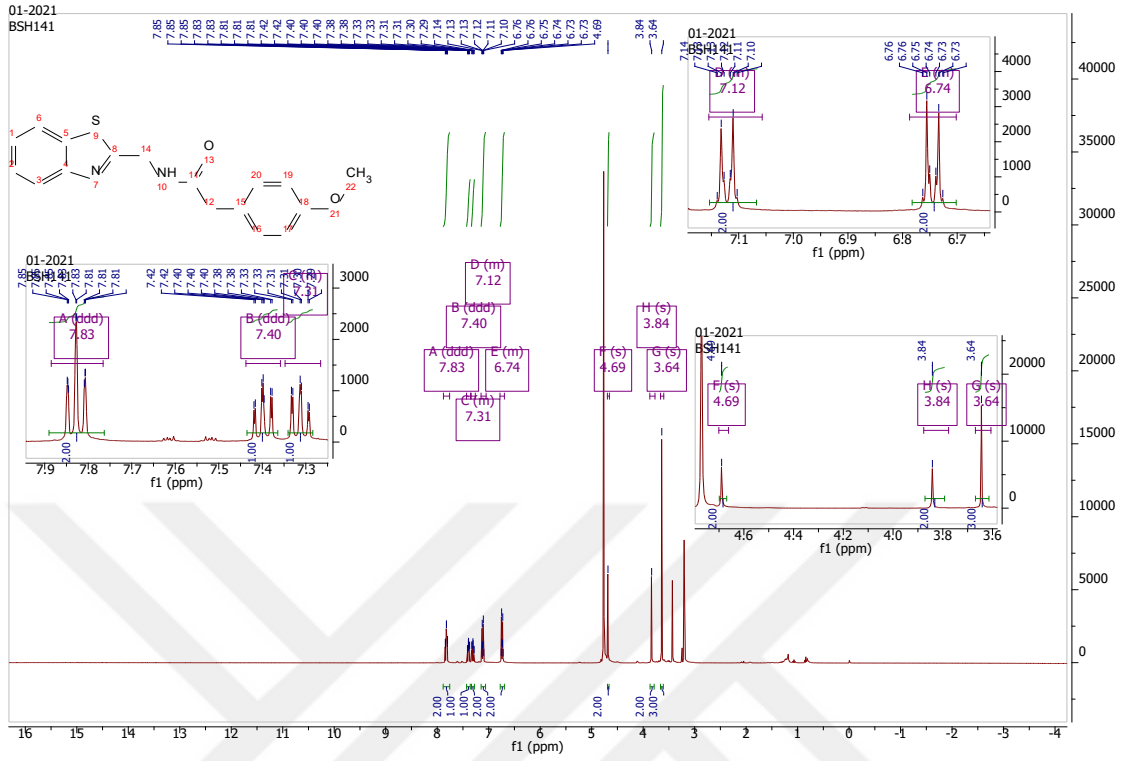
Şekil Ek-11.1. Bileşik 4'ün ¹³C-NMR Spektrumu

Ek-12. Bileşik 4'ün IR Spektrumu



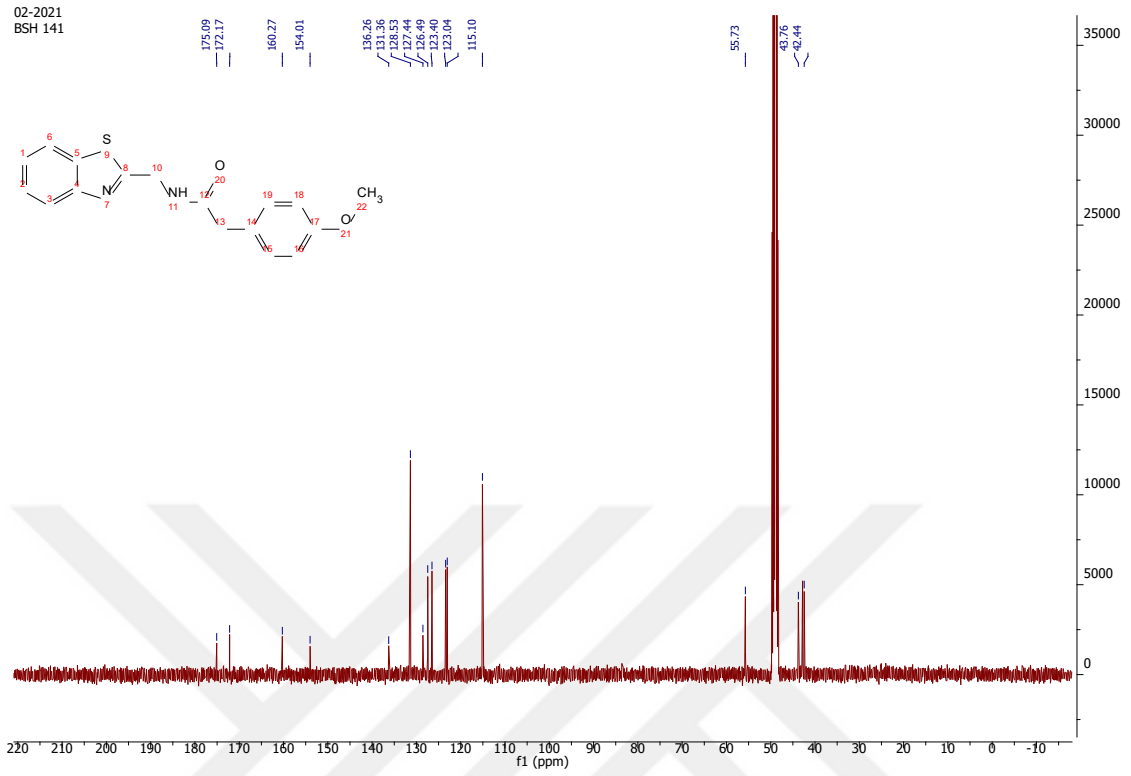
Şekil Ek-12.1. Bileşik 4'ün IR Spektrumu

Ek-13. Bileşik 5'in ¹H-NMR Spektrumu



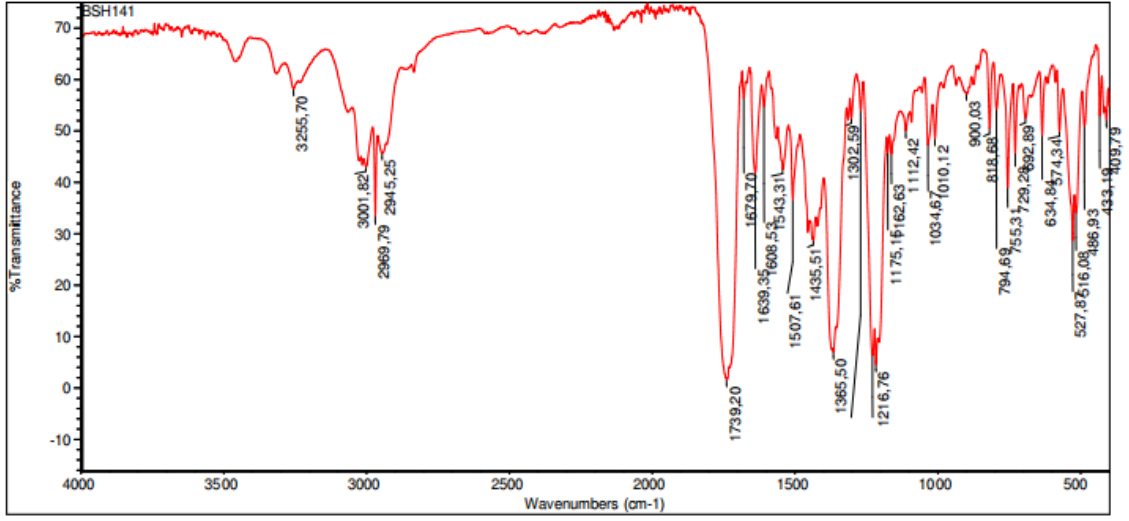
Şekil Ek-13.1. Bileşik 5'in ¹H-NMR Spektrumu

Ek-14. Bileşik 5'in ¹³C-NMR Spektrumu



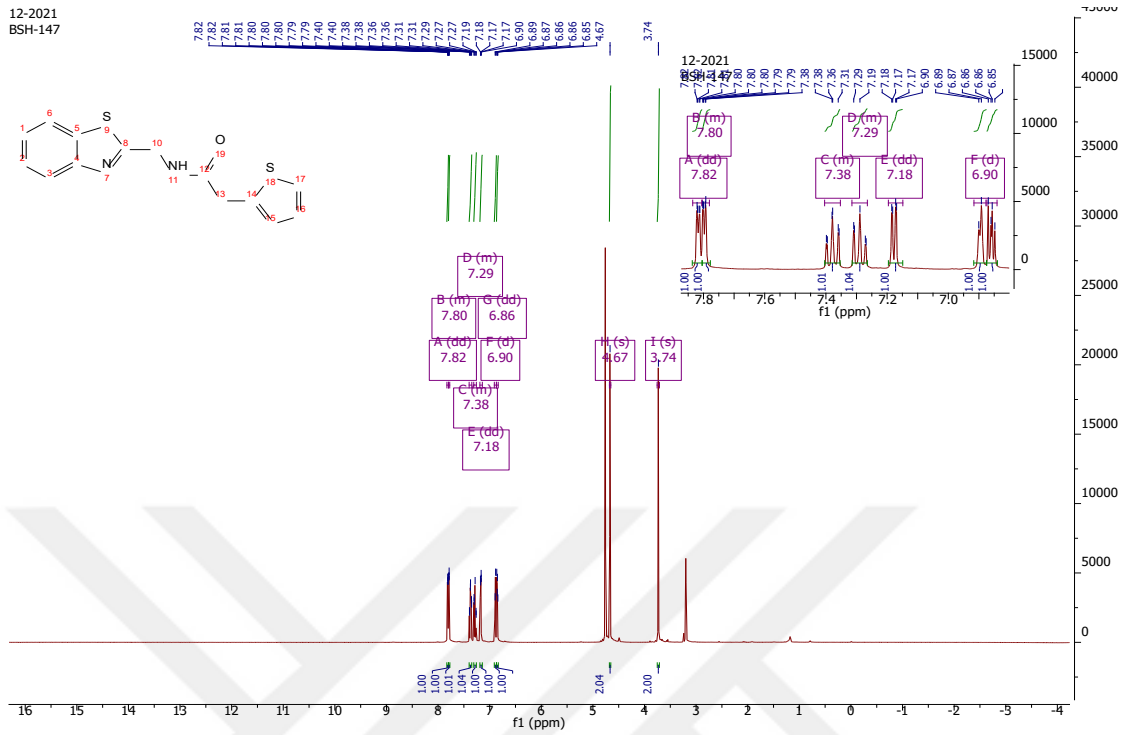
Şekil Ek-14.1. Bileşik 5'in ¹³C-NMR Spektrumu

Ek-15. Bileşik 5'in IR Spektrumu



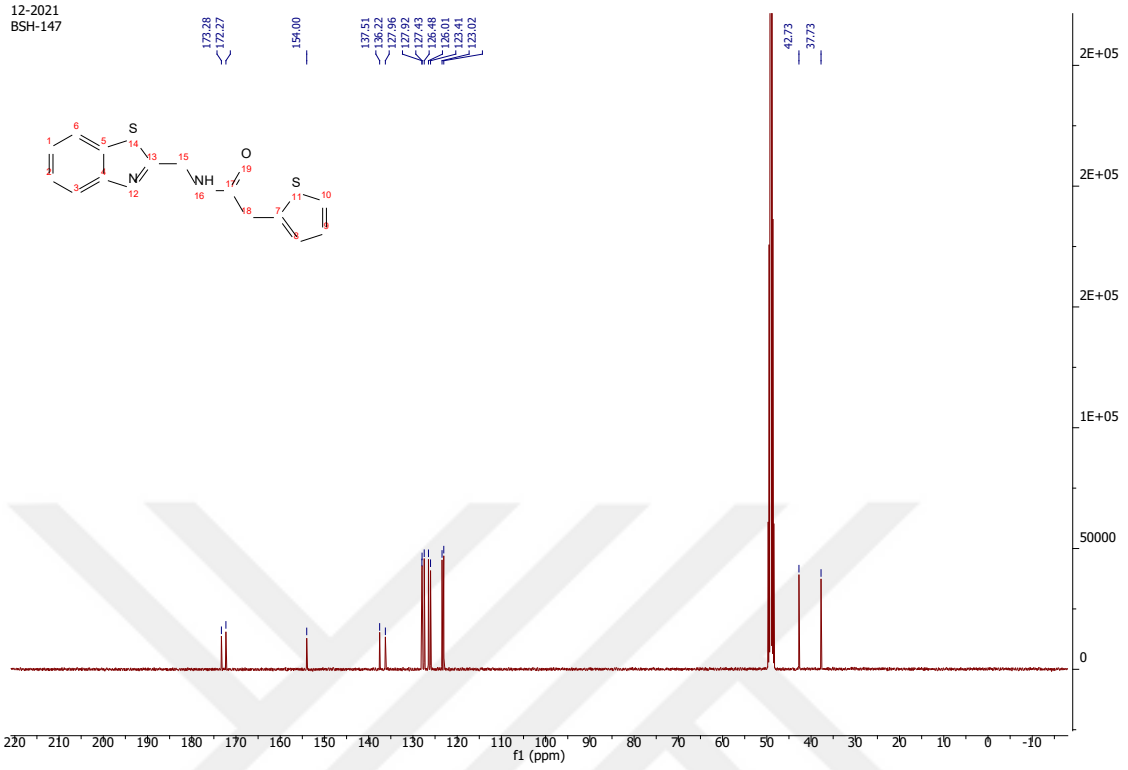
Şekil Ek-15.1. Bileşik 5'in IR Spektrumu

Ek-16. Bileşik 6'nın ¹H-NMR Spektrumu



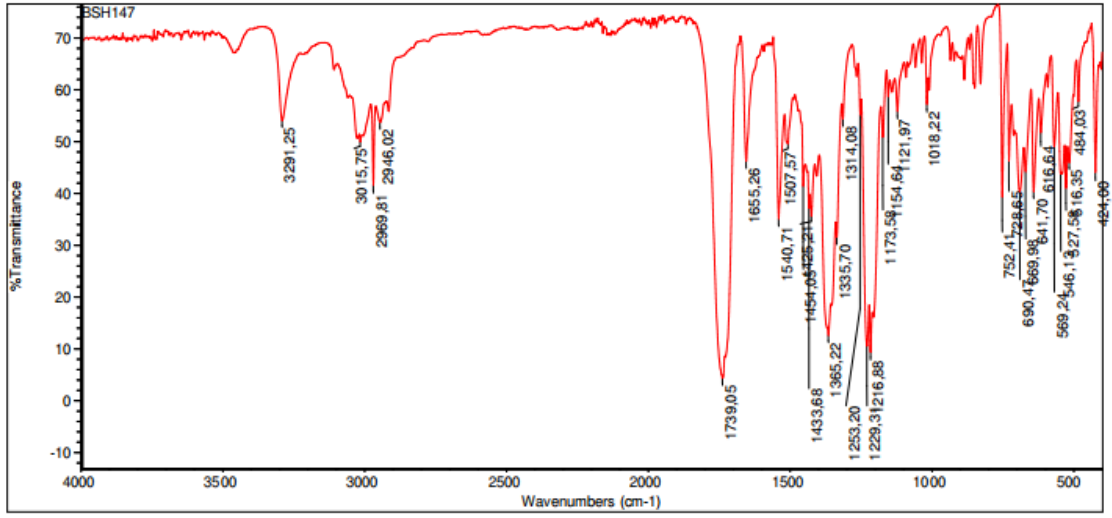
Şekil Ek-16.1. Bileşik 6'nın ¹H-NMR Spektrumu

Ek-17. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil Ek-17.1. Bileşik 6'nın ^{13}C -NMR Spektrumu

Ek-18. Bileşik 6'nın IR Spektrumu



Şekil Ek-18.1. Bileşik 6'nın IR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Elif Şevval Öztürk 17.01.1997 yılında Aksaray’da doğdu. Lisans eğitimini 2017-2022 yılları arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde birincilikle tamamladı. 2022 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda başladığı Yüksek Lisans Eğitimi’ne devam etmektedir. 2023 yılında Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi’e Eczacı ünvanı ile atandı ve halen görevini sürdürmektedir.

