

Tiyöürelerin tüberküloz tedavisinde kullanımı

Esra KALEM¹
Erbil AĞAR²

Geliş tarihi / Received: 21.09.2021

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 19.11.2021

Kabul tarihi / Accepted: 21.10.2021

DOI: 10.17932/IAU.ABMYOD.2006.005/abmyod_v16i64001

Özet

İnsan sağlığı için tüberküloz prevalansı, özellikle *immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu* ve *AIDS* oldukça ciddi sorunlardandır. Aynı derecede ciddi bir halk sağlığı sorunu çoklu ilaca karşı direncin tüberküloz oranını artırmasıdır. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz hastaları arasındaki oranlar incelendiğinde şu anda sadece birkaç alternatif kemoterapötik rejim mevcut olup düşük terapötik sonuçlar ve yüksek ölüm oranı ile sonuçlanmaktadır. Tüberkülozun tedavisinde kullanılan birinci kuşak ilaçlar izoniazid, etambutol, pirazinamid ve rifampindir. Tüberküloz basili ilaç direnci kazanmaktadır. Buna karşın ikinci kuşak ilaçlar olarak tiyöüre türevlerinden etiyonamid (ETA), protiyonamid (PTA), tiasetazon (TAZ) ve izoksil (ISO), flurokinolonlar, amikasin, kanamisin, kapreomisin ve benzeri ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlara da direnç gelişimi gözlemlenmektedir. Bunlardan farklı bakterisidal mekanizmalara sahip yeni, etkili antitüberküloz ilaçları geliştirmeye acil ihtiyaç duyulmaktadır. Tiyöüreler, olağanüstü biyolojik uygulamalara sahip çok yönlü kimyasallardır. Tiyöürelerin en belirgin biyolojik uygulamaları enfeksiyon tedavisidir. Antioksidan, karınca alerjenleri, anti bakteriyel ajanlar, anti-

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, SAMSUN/TÜRKİYE
esrakalem055@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6277-3880>

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, SAMSUN/ TÜRKİYE
erbagar@omu.edu.tr , <https://orcid.org/0000-0003-4328-1669>

inflamatuar, anti-tiroid ilaçları, anti-epileptik ilaçlar, anti-hipertansif, rodentisit, kanser önleyici ilaç, DNA bağlayıcı ve üreaz inhibitörleri olarak kullanılmaktadırlar. Çalışmalar; bu bileşiklerin mikrobiyal enfeksiyonlar, tüberküloz, karsinomlar, sıtma, üreaz inhibitörleri ve anti-inflamatuar gibi insan hastalıklarını tedavi etmek için ilaç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Az sayıda çalışmada bunların metal kompleksleri denenmiş ve etkinlikleri ligandlarıncıyla kıyaslanmıştır. Yapılan literatür taramasında benzoiltiyöre türevlerinin özellikle diğer soy metal komplekslerinin anti-tüberküloz özelliklerinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Özellikle tüberküloz etkin yeni benzoiltiyöre ligandları ve bunların geçiş metali kompleksleriyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme konuya dikkat çekmek amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: *tiyöre, tiyöre türevi kompleksler, tüberküloz, M. tuberculosis.*

The use of thioureas in the treatment of tuberculosis

Abstract

The prevalence of tuberculosis, especially immunodeficiency virus infection and AIDS, are serious problems for human health. An equally serious public health concern is that multidrug resistance increases the rate of tuberculosis. Examining the proportions among multidrug-resistant tuberculosis patients, only a few alternative chemotherapeutic regimens are currently available, resulting in low therapeutic outcomes and high mortality. First generation drugs used in the treatment of tuberculosis are isoniazid, ethambutol, pyrazinamide and rifampin. Tuberculosis bacillus is gaining drug resistance. On the other hand, thiourea derivatives such as ethionamide (ETA), prothionamide (PTA), thioacetazone (TAZ) and isoxyl (ISO), fluoroquinolones, amikacin, kanamycin, capreomycin and similar drugs are used as second generation drugs. However, resistance to these drugs is also observed. There is an urgent need to develop new, effective antituberculosis drugs with different bactericidal mechanisms than these. Thioureas are versatile chemicals with extraordinary biological applications.

The most prominent biological applications of thioureas are the treatment of infections. They are used as antioxidants, ant allergens, antibacterial agents, anti-inflammatory, anti-thyroid drugs, anti-epileptic drugs, anti-hypertensive, rodenticide, anti-cancer drug, DNA binding and urease inhibitors. Studies have shown that these compounds can be used as drugs to treat human diseases such as microbial infections, tuberculosis, carcinomas, malaria, urease inhibitors and anti-inflammatory. Few studies have tried their metal complexes and compared their efficacy with that of ligands. In the literature review, no studies were found that investigated the anti-tuberculosis properties of benzoylthiourea derivatives, especially other noble metal complexes. More studies are needed, especially on tuberculosis-active new benzoylthiourea ligands and their transition metal complexes. This review has been prepared to draw attention to the subject.

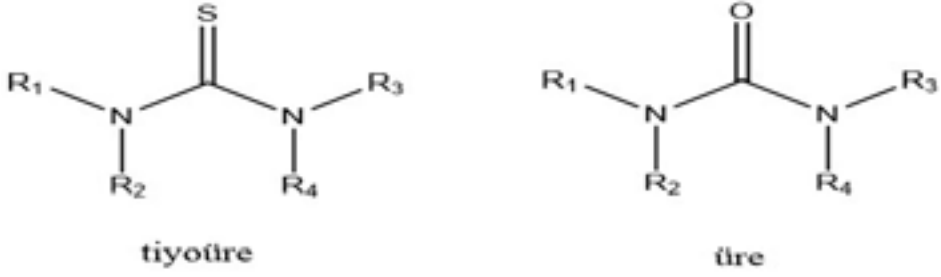
Keywords: thiourea, thiourea derivative complexes, tuberculosis, M. tuberculosis

Giriş

Tiyöürelere, olağanüstü biyolojik uygulamalara sahip çok yönlü kimyasallardır. Tiyöürelere en belirgin biyolojik uygulamaları enfeksiyon tedavisidir. Antioksidan, karınca alerjenleri, anti bakteriyel ajanlar, anti-inflamatuar, anti-tiroid ilaçları, anti-epileptik ilaçlar, anti-hipertansif, rodentisit, kanser önleyici ilaç, DNA bağlayıcı ve üreaz inhibitörleri olarak kullanılmaktadırlar. Bu ligandlar, oksijen, nitrojen ve kükürt atomları aracılığıyla bir dizi metal merkezini koordine etme konusunda belirgin bir yetenek göstermektedir. Bu türevler, nötral tek dişli (S), monobazik iki dişli (O,S) ve iki dişli (N,S) gibi çeşitli bağlanma modlarına sahiptir. Sert ve yumuşak donör bölgelerinin varlığından dolayı seçici bağlayıcılar olarak iyi bilinmektedir.

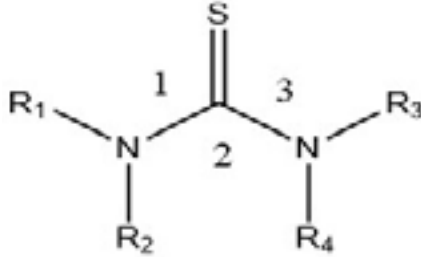
Tiyöürelere

Tiyöüre, $(R_1R_2N)(R_3R_4N)C=S$ genel formülüne sahip yapısında kükürt bulunduran organik bileşik sınıfıdır. Bunlar oksijen dışında ürelere yapısal benzerlik gösterirler. Oksijen atomunun yerini bir kükürt atomu alır; kimyasal olarak üre ve tiyöürenin özellikleri birbirinden oldukça farklıdır.



Şekil 1. Tiyöüre ve üre yapısı (Riguady ve ark., 1979)

Sülfürün oksijenle ikame edilmesiyle üre, izoüre veya türevlerinden üretilen bileşikler, üreden önce bir thio öneki eklenerek adlandırılır. S sübtitüe tiyoürelere izotiyöürelere olarak adlandırılır. Tiyöüre sistemi Şekil 2’de gösterildiği gibi numaralandırılmıştır (Riguady ve ark., 1979). Şekil 3’de bazı tiyoüre türevi bileşiklere örnek verilmiştir.



Şekil 2. Tiyöüre yapısının numaralandırılması
(Riguady ve ark., 1979)



Şekil 3. Bazı tiyoüre türevi bileşikler (Koc ve ark., 2002)

Tiyoüre türevi ligand ve metal komplekslerinde, merkez metal atomu veya ligandlardaki azot atomuna bağlı hidrojenler farklı grup/gruplarla yer değiştirilerek farklı özelliklere sahip yeni bileşikler sentezlenebilmektedir. Tiyoüre ligandlarının en önemli avantajı, belirtildiği gibi azota bağlı hidrojen atomunun farklı atom ya da gruplarla yer değiştirmesiyle çözünürlük ve kararlılıkları farklı ligandlar oluşturulabilmesi ve bu ligandlardan faydalanarak yeni kompleksler sentezlenebilmesidir (Mansuroğlu, 2007).

Tiyoürelerin genel özelliği

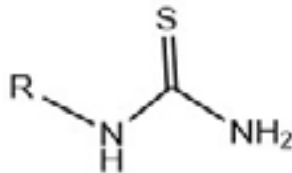
Beyaz ve parlak kristaller halinde bulunur. Sülfokarbamid, sülfüre veya tiyokarbamid olarak da isimlendirilir. Erime noktası 172 °C'dir. Suda ve sıcak alkolde çözünmektedir. Reçine üretiminde, pestisit öldürücülerde, tekstil ve boya sanayinde, ilaç sektöründe kullanılır. Acı bir tada sahip zehirli bir maddedir. Tiyoüre ve türevleri, elektronegatifliği yüksek atomlar buldukları için (N ve S, türevlerinde O) genelde H bağı yapmaktadırlar (Zhou ve ark., 2004).

Tiyöre türevi bileşiklerin genel özellikleri

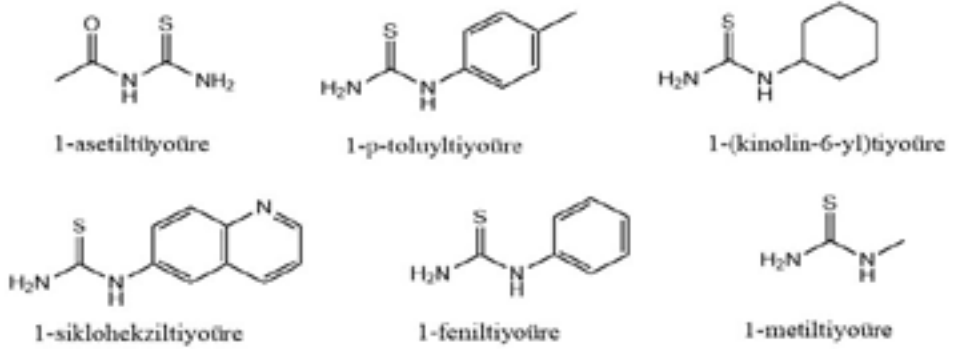
Koordinasyon kimyasında tiyöre bileşiklerinin ligand olarak kullanımı Kurnakow'un tiyöre platin komplekslerini sentezlemesiyle başlamış ve günümüze kadar artarak devam etmiştir (Kurnakow, 1895). İlk sentezi 1873 yılında Neucki tarafından olan benzoiltiyöreler ligand olarak uzun süredir bilinen ve kullanılan bileşiklerdir (Neucki, 1873). Neucki tarafından N,N-dialkil-N'-aroiltiyörelerin sentezlenmesinin ardından geçiş metal komplekslerini hazırlamışlardır (Beyer ve ark., 1975; Beyer ve Widera, 1982; Mühl ve ark., 1986). Daha sonra aynı tür ligandların platin grubu metallerle kompleksleri ve ekstraksiyon çalışmaları incelemiştir (König ve ark., 1985; Vest ve ark., 1991). Tiyöre bileşiğinde bulunan hidrojenlerin başka gruplarla yer değiştirmesi sonucunda birçok farklı özellikte tiyöre bileşiği ve bunların metal kompleksleri sentezlenebilmektedir (Koch ve Miller, 2002).

- Tek N-substitue olmuş tiyöreler

Bunlar, NH₂'nin H'si R ile değiştirilirse elde edilir. Genel tek N-ikameli tiyöre formülü Şekil 4'te gösterilmiştir. R= fenil, aril, alkil, sikloalkil, heterosiklik, açıl vb. dir. Şekil 4'de tek N-substitue olmuş tiyörelerin genel gösterimi, Şekil 5'de tek N-substitue olmuş tiyöreler'e örnekler verilmiştir (Shakeel ve ark., 2016).



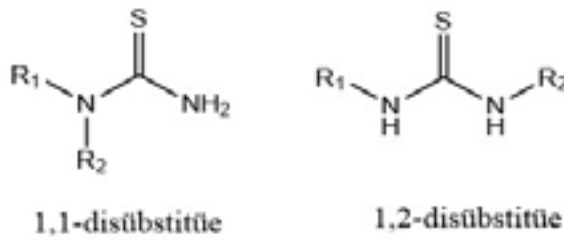
Şekil 4. Tek N-substitue olmuş tiyörelerin genel gösterimi
(Shakeel ve ark., 2016)



Şekil 5. Tek N-substitue olmuş tiyüüreler'e örnekler
(Shakeel, 2016)

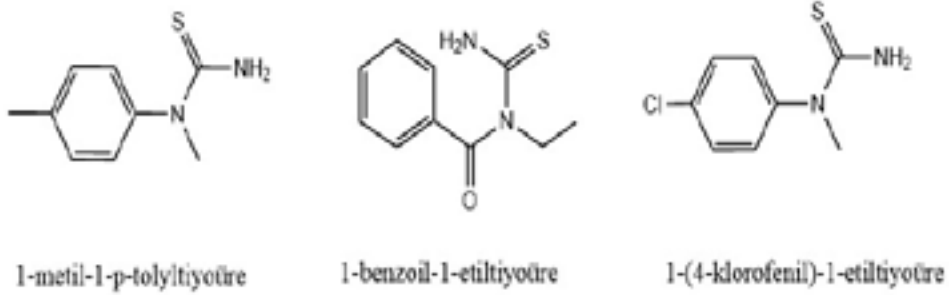
- Disüstitüe Tiyüüreler

Bunlar, aynı NH_2 grubunun iki H atomunun R_1 ve R_2 ile değiştirilmesi veya bir NH_2 grubunun H atomunun R_1 ile ve diğer NH_2 grubunun H atomunun R_2 ile değiştirilmesi durumunda elde edilir. Disüstitüe tiyüüreler ya 1,1-ya da 1,3- ikamelidir, Şekil 6'da genel gösterimi verilmiştir (Beyer ve Widera, 1982).



Şekil 6. Disüstitüe tiyüüreler genel gösterimi
(Beyer ve Widera, 1982)

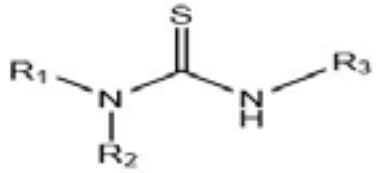
Bu tip tüyüürelere bazı örnekler verilmiştir. R_1 ve R_2 = fenil, aril, alkil, sikloalkil, heterosiklik, açıl veya herhangi bir süstitüentdir. Şekil 7'de bazı disüstitüe tiyüürelere örnekler verilmiştir (Shakeel ve ark., 2016).



Şekil 7. Bazı Disübstitüe tiyöreler (Shakeel ve ark., 2016)

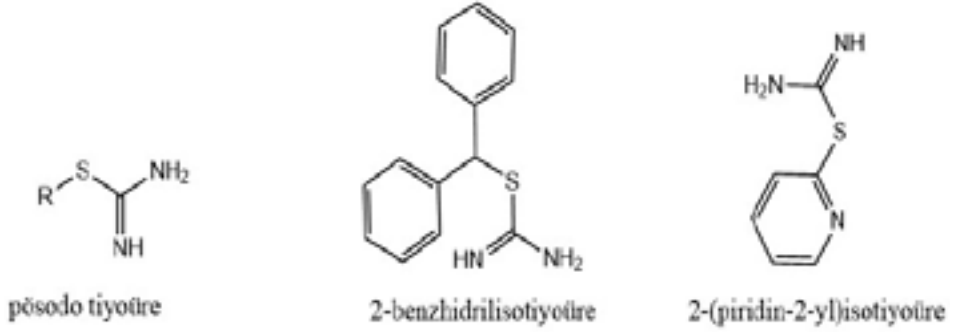
- Trisübstitüe tiyöreler

Üç ikameli tiyöreler, bir amino grubunun iki H atomunun R_1 , R_2 ile ve diğer amino grubunun bir H atomunun R_3 ile değiştirilmesiyle elde edilir. Bunların genel formülü aşağıda verilmiştir. Şekil 8’de trisübstitüe tiyörelerin genel gösterimi görülmektedir (Shakeel ve ark., 2016).



Şekil 8. Trisübstitüe tiyörelerin genel gösterimi (Shakeel ve ark., 2016)

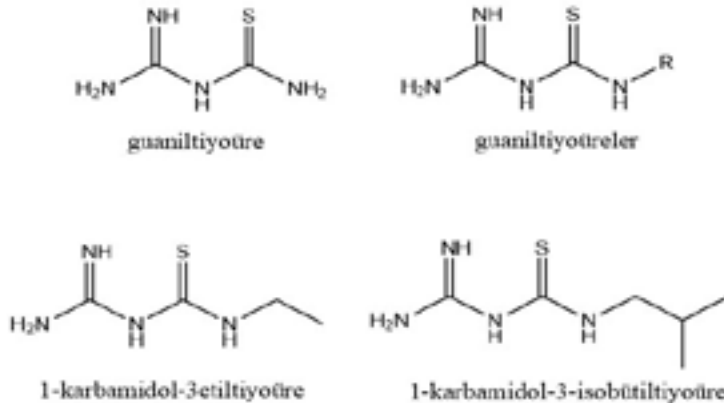
R_1 , R_2 ve R_3 = fenil, aril, alkil, sikloalkil, heterosiklik, açıl olduğunda Şekil 9'daki örnekler verilebilir.



Şekil 9. Bazı trisüstitüe tiyoüreler (Shakeel ve ark., 2016)

- Guanil tiyoüreler

Guanil tiyoüreler, guanidin ve tiyoüre arasında ortak bir nitrojen atomuna sahip guanidin türevleridir. R= fenil, aril, alkil, sikloalkil, heterosiklik, açıl vb. dir. Şekil 10'da bazı guanil tiyoüreler verilmiştir (Crowther ve ark., 1948).

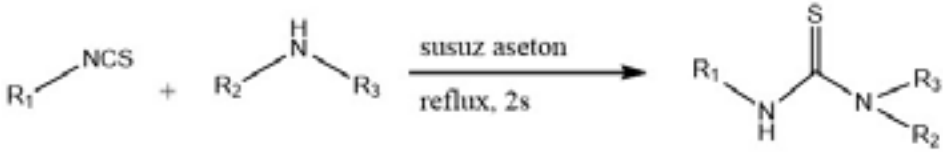


Şekil 10. Guanil tiyoürelere örnekler (Crowther ve ark., 1948)

Tiyörelerin Sentez Yöntemleri

- İzotiyosiyanatlardan Tiyöreler

Alkil İzotiyosinatlar birincil ve ikincil aminler ile reaksiyona girerek tiyöre türevlerini verir. Şekil 11’de elde edilme yöntemi gösterilmiştir (Miyabe ve Takemoto, 2008).

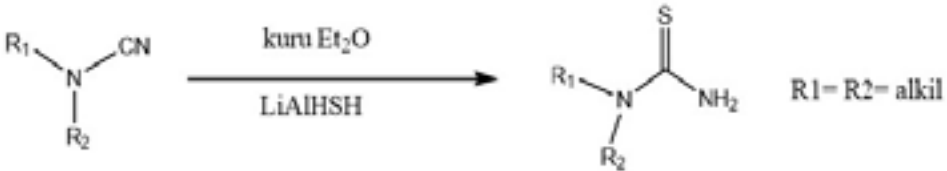


R₁ = alkil, aril veya benzoil, R₂ = alkil veya fenil, R₃ = alkil, fenil veya H

Şekil 11. İzotiyosiyanattan tiyöre sentezi için genel yöntem
(Miyabe ve Takemoto, 2008)

- Siyanamid'den Tiyöreler

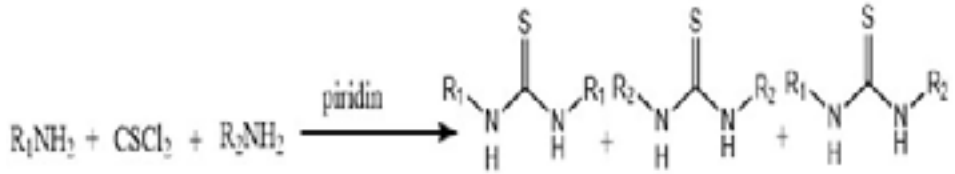
Siyanamidler ile *N,N*-iki ikameli tiyöre üretmek için kuru dietil eter içinde LiAlHSH ile reaksiyonu ortamı oluşturulur (Koketsu ve ark., 2003). Sentez reaksiyonu Şekil 12’de görülmektedir.



Şekil 12. Siyanamiddenden tiyöre sentezi (Koketsu ve ark., 2003)

- *Tiyosfenden tiyoüreler*

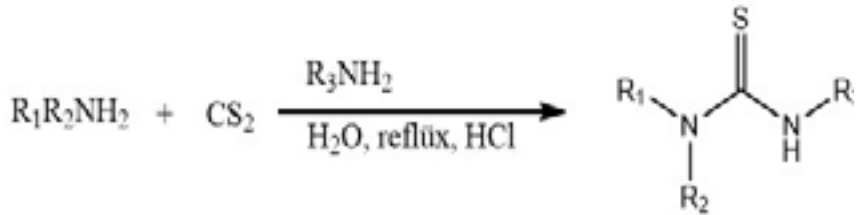
Piridin varlığında Şekil 12'deki gibi tiyoüre sentezlenebilmektedir. Tek bir amin kullanılırsa simetrik tiyoüreler elde edilir ($R_1NH-CS-NHR_1$). Amin karışımı kullanılarak kromatografi ile ayrılabilen bir tiyoüre karışımı sentezlenmektedir. Şekil 13'de gösterilmiştir (Huang ve ark., 2012).



Şekil 13. Tiyosfenden tiyoüre sentezi (Huang ve ark., 2012)

- *Karbon disülfürden tiyoüreler*

Şekil 14'de gösterildiği gibi simetrik ve simetrik olmayan tiyoüreler hazırlanabilir. Bu durumda reaksiyon ara maddesi izotiyosiyanat yerine amino ditiol türevi olur (Maddani ve Kandikere, 2010).

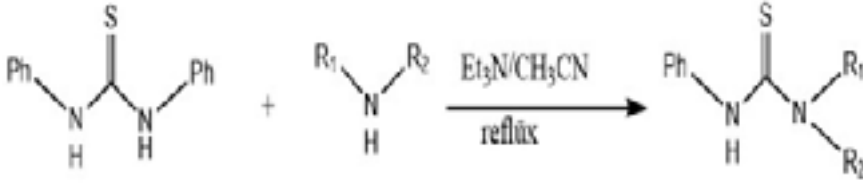


$R_1=R_2=R_3$ =alkil veya aril

Şekil 14. Karbon disülfürden tiyoüre sentezi
(Maddani ve Kandikere, 2010)

- *Tiyoürelerden*

Simetrik tiyoüreler, simetrik olmayan tiyoürelerin öncüsüdür. Bu yöntem, iki ikameli ve üç ikameli tiyoüre türevlerini hazırlamak için kullanılmaktadır (Ramadas ve ark., 1993). Şekil 15'de gösterilmiştir.



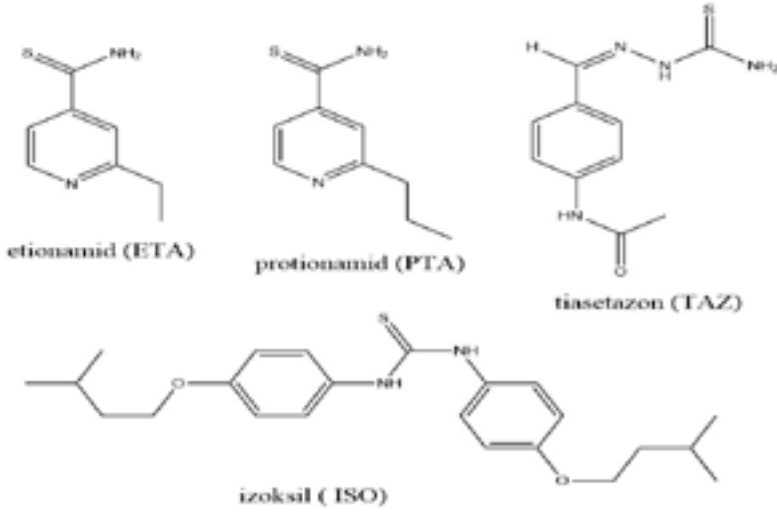
Şekil 15. Tiyöüreden tiyöüre sentezi (Ramadas ve ark., 1993)

Tiyöürelere tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanımı

Tüberküloz özellikle son yıllardaki önemli bir sosyal sorun olarak bilinmektedir. Tiyöüre yapısı içeren bileşikler antitüberküloz aktivite göstermektedir (Buu-Hoi ve ark., 1955; Doub ve ark., 1958; Ricciari ve ark., 1967; Winkelmann ve ark., 1969; Wisterowicz ve ark., 1989).

Tüberküloz enfeksiyonlarına karşı ilaç direncinin gelişmesini önlemek için başlangıçta bir kokteyl ile tedavi edilir. İlaça duyarlı tüberküloz için bu kokteyilde normalde kullanılan ilaçlar izoniazid (1952), etambutol (1961), pirazinamid (1952) ve rifampindir (1966). Enfeksiyon genellikle bir veya daha fazla ajana karşı direncin gelişmesinin bir sonucu olarak birinci basamak ilaçlarla tedaviye yanıt vermediğinde ikinci basamak ilaçlar devreye girer. Direnç tüm birinci basamak ilaçlar ve aslında birçok ikinci sıra ilaçlar da söz konusudur (Sharma ve Mohan, 2006).

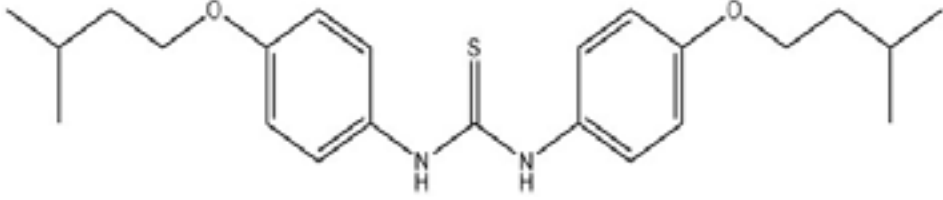
Klinik olarak kullanılan ikinci sıra ilaçların önemli bir sınıfı, etionamid (ETA), protionamid (PTA), tiasetazon (TAZ) ve izoksilden (ISO) oluşur. Şekil 16'da bu bileşiklerin molekül yapıları gösterilmiştir. Tioamid veya tiyöüre işlevi ve özellikleri ile bu ilaçları ayırt eder ve sınıflandırır. Bunların dördü de mikobakteriler enzimler tarafından metabolik olarak dönüştürülmeleri gerektiği için ön ilaçlardır. Bu bakımdan tamamen farklı bir sınıftan bir ilaç olan izoniazid gibidirler (INH). İzoniazid aynı zamanda *M. tuberculosis*'in bir enzimi tarafından aktif formudur. Bununla birlikte, INH ve tiyoamid ilaçlarını aktive eden dönüşümler onları katalize eden enzimler gibi farklıdır (Nishida ve Montellano, 2011).



Şekil 16. ETA, PTA, TAZ ve ISO yapısı
(Nishida ve Montellano, 2011)

Bu bileşikler antitüberküloz ilacı olmasa da enzimin küçük organik moleküllerde tiyoamid grubunu oksitlediği görülmüştür. EtaA tarafından bu isoksilin ilacının oksidasyonunun tanımlanamayan bir ürün verdiği tespit edilmiştir. Sonraki çalışmada izoksil kısmen saflaştırılmış EtaA ile birkaç ürüne oksitlenmiştir. GC-MASS analizi, sülfoksitin, kükürtten arındırılmış ürenin ve daha az iyi tanımlanmış diğer metabolitlerin varlığını ortaya koymuştur. İzoksilin aktivasyonu kesinlikle EtaA tarafından aktivasyona bağlıdır. Özetle EtaA, tiyoamid ve tiyoüre antitüberküloz ilaçlarının oksidatif metabolizmasında genel bir rol oynar ve onların bireysel yapılarına bağlı olarak ara ürünler üretmektedir (Kordulákova ve ark., 2007)

Tiyoüre isoksilin (tiokarlid; 4,4-diizoamiloksidifeniltiyoüre) etkili bir anti-tüberküloz ilacı olduğu, *Mycobacterium tuberculosis*' in bir dizi çoklu ilaca dirençli olmasına karşı aktif olduğu bilinmektedir ve klinik olarak kullanılmaktadır. İzoksil (ISO)1 (tiokarlid) 1960' larda tüberküloza karşı kullanılan etkili bir tiyoüre türevidir. Şekil 17' de İzoksil (ISO)1 (tiokarlid) yapısı gösterilmiştir (Phetsuksiri ve ark., 2003).

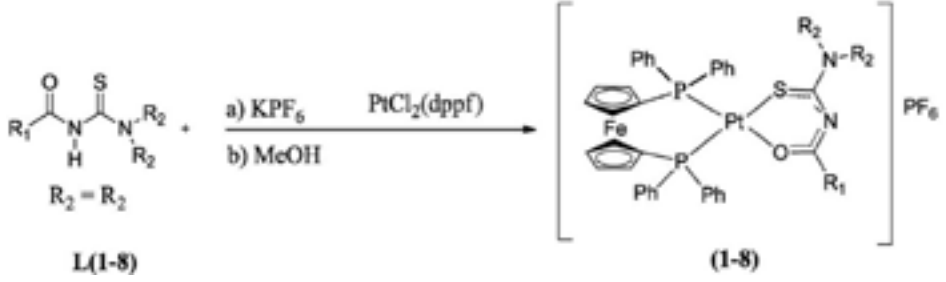


Şekil 17. İzoksil (ISO)1 (tiokarlid) yapısı (Phetsuksiri ve ark., 1999)

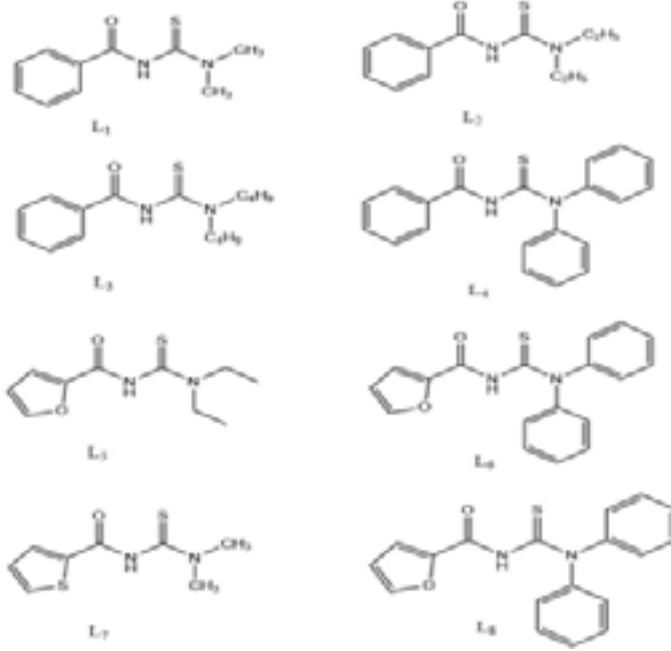
Son zamanlarda, ISO'nun 1-10 g/ml aralığında *M. tuberculosis*' in çoklu ilaca dirençli suşlarının çeşitli klinik izolatlarına karşı etkili olduğu ve in vitro olarak önemli bir antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Phetsuksiri ve ark., 1999). Diğer bir çalışma izoniazid (INH) ve etionamid (ETH) gibi ISO'nun mikolik asitlerin sentezini güçlü bir şekilde engellediğini bildirmiştir (Winder ve Collins, 1970). Ayrıca ISO, INH ve ETH' ye göre daha kısa zincirli yağ asidi sentezini etkili inhibite etmektedir. Bu durum çoklu ilaca dirençli tüberküloza karşı yeni ilaç geliştirme için yararlanılabilecek yeni biyosentetik yağ asidi hedeflerinin sentezlenmesi umutlarını arttırmaktadır (Winder ve ark., 1971).

Oda sıcaklığında 1:2 oranda $[Pd(C_2,N-dmba)(\mu-X)]$ (dmba= *N,N*-dimetilbenzilamin; X=Cl, Br) ile tiyöre (tu) arasındaki reaksiyonlarla mononükleer $[Pd(C_2,N-dmba)(Cl)(tu)]$ (1) ve $[Pd(C_2,N-dmba)(Br)(tu)]$ (2) bileşikleri sentezlenerek *M. tuberculosis*' e karşı etkisi incelenmiştir ve MIC değerleri belirlenmiştir (Morove ark., 2009).

1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrosen ve *N,N*-disübstitüe edilmiş-*N'*-asil tiyöre ligandları ve onların yeni platin(II) komplekslerinin anti-Mykobakterium tüberküloz aktivitesi incelenmiştir. Kullanılan *N,N*-disübstitüe-*N'*-asil tiyöre ligandları daha önce Plutin ve ark. tarafından sentezlenmiştir. Şekil 18'de ligandan platin(II) kompleksinin sentezlenmesi gösterilmiştir. Sentezlenen kompleksler ayrıntılı bir şekilde Şekil 19'da verilmiştir (O'Reiley ve ark., 2012).



Şekil 18. Pt(II)/N,N-disüstitüe edilmiş-N'-asil tiyoüre komplekslerinin sentezi (O'Reiley ve ark., 2012)



Şekil 19. N,N-disüstitüe edilmiş-N'-asil tiyoüre komplekslerinin yapıları (O'Reiley ve ark., 2012)

Bu çalışmada ligandlar (L1–L8) ve kompleksler (1–8) için REMA tarafından *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır ve değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu sonuçlar incelendiğinde bazı bileşiklerin düşük MİK değerleri ile antiM tüberküloz aktivitesi sergilediği görülmektedir (O'Reiley ve ark., 2012).

Tablo 1. Pt(II) komplekslerinin, serbest ligandların ve referansın antimikobakteriyel aktivitesinin MIC değerleri (O'Reiley ve ark., 2012)

Bileşik	µg/mL	µmol/L
L ₁	>25	119.61
L ₂	>25	107.30
L ₃	>25	85.62
L ₄	>25	75.30
L ₅	>25	110.62
L ₆	>25	75.30
L ₇	>25	116.82
L ₈	>25	73.96
(1)[Pt(dppf)(L ₁)]PF ₆	5.49 ± 0.27	5.73 ± 0.28
(2)[Pt(dppf)(L ₂)]PF ₆	6.51 ± 0.64	6.63 ± 0.65
(3)[Pt(dppf)(L ₃)]PF ₆	23.66 ± 0.48	22.74 ± 0.46
(4)[Pt(dppf)(L ₄)]PF ₆	>25	23.14
(5)[Pt(dppf)(L ₅)]PF ₆	4.62 ± 0.06	4.74 ± 0.06
(6)[Pt(dppf)(L ₆)]PF ₆	>25	23.14
(7)[Pt(dppf)(L ₇)]PF ₆	5.76 ± 0.27	5.99 ± 0.28
(8)[Pt(dppf)(L ₈)]PF ₆	>25	23.01
[Pt(dppf)(Cl ₂)]	>25	30.47
Ethambutol	5.00	5.62

Tablo 1 sonuçlarına bakıldığında bazı bileşikler düşük MIC değerleri ile antiM tüberküloz aktivitesi sergilediği görülmektedir. Serbest *N,N*-disübstitüe edilmiş-*N'*-açil tiyoürenin MİK değerlerinin kompleksler için elde edilen değerlerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Yani metalin varlığında tüberküloz aktivitesi artmaktadır. (1), (2), (5) ve (7) nolu kompleksler serbest *N,N*-disübstitüe edilmiş-*N'*-açil tiyoüreden yaklaşık olarak 10 kat ve 20 kat daha yüksek aktiviteler göstermiştir (O'Reiley ve ark., 2012).

N-allil-*N*-{4-[3-[(2,4-diklorobenzil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-5-il]fenil}tioürenin 6.25 g/ml MİK değeri ile *M. tuberculosis* H37Rv ye karşı güçlü bir inhibitör aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Küçükgül ve ark., 2001). Daha sonra farklı heterosiklik halka sistemine sahip aynı tiyoüre farmakoforunu taşıyan sekiz bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin primer antitüberküloz aktivite taraması yapılmıştır (Karakus ve Rollas, 2002).

Plutin ve ark. tarafından Pd(II)'nin *N,N*-disübstitüe edilmiş-*N'*-asiltiyoüreler ile yeni komplekslerini ([(1) [Pd(dppf)(*N,N*-dimetil-*N'*-benzoiltiyoüreato- k^2O,S)]PF₆, (2) [Pd(dppf)(*N,N*-dietil-*N'*-benzoylthioureato- k^2O,S)] PF₆, (3) [Pd(dppf)(*N,N*-dibutyl-*N'*-benzoylthioureato- k^2O,S)]PF₆, (4) [Pd(dppf)(*N,N*-difenil-*N'*-benzoiltiyoüreato- k^2O,S)]PF₆, (5) [Pd(dppf)(*N,N*-dietil-*N'*-furoiltiyoüreato- k^2O,S)]PF₆, (6) [Pd(dppf)(*N,N*-difenil-*N'*-furoylthioureato- k^2O,S)]PF₆, (7) [Pd(dppf)(*N,N*-dimetil-*N'*-tiyofeniltioureato- k^2O,S)]PF₆ ve (8) [Pd(dppf)(*N,N*-difenil-*N'*-tiofeniltioureato- k^2O,S)]PF₆) sentezlemişlerdir. Bu komplekslerin *anti-M. tuberculosis* H37Rv ATCC27294' e karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Hastalığın tedavisi için mevcut referans ilaçlardan daha iyi sonuçlar alınmıştır.

2-Piridil veya 4-(1-fenil-2,3-dimetil)-5-pirazolon gibi halkalara sahip tiyöürelerin alkil ya da p-alkoksifenil ile substitue olanlarının aktiviteleri incelenmiştir. 2-Piridil serisinde fenil ve n-oktil türevleri, 5-pirazolon serilerinde izopropoksifenil türevleri maksimum aktivite göstermiştir (Rollas, ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, 2003).

Scarim ve ark. 2011-2020 yılları arasında potansiyel olarak yaşamı tehdit eden ve son derece bulaşıcı olan *M. tuberculosis* üzerine sentezlenmiş metal kompleksleri hakkında bir derleme yayınlamıştır.

Sonuç

Yüzyıllardır bilinen ve mücadele edilen ve halen daha küresel sağlığı tehdit eden önemli bir sorun olmaya devam Tüberküloz (TB), *M. tuberculosis* önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 raporuna göre 2019 yılında dünyada 10 milyon kişi tüberküloz hastalığına yakalanmış, tahmini olarak HIV negatif 1,2 milyon ve HIV pozitif 208.000 kişi tüberkülozdan ölmüştür. Covid-19 salgını nedeniyle ölümlerin 1.66 milyon olacağı tahmin edilmektedir. 2019 yılında yaklaşık yarım milyon kişide rifampisine dirençli tüberküloz gelişmiş olup, bunların %78'i çoklu ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB/isoniazid ve rifamoisine dirençli) olgusudur. Ülkemizde DSÖ 2020 verilerine göre toplam 13.000 tüberküloz olgusu saptanmış olup bunların %65'i akciğer tüberkülozudur (World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2020). Günümüzde çoklu ilaca dirençli tüberküloz, isoniazid ve rifampisine direçli izolatlar olarak tanımlanmakta olup, 2020 verilerine göre yaklaşık 375.000 kişi çok ilaca direçli tüberküloz tanısı almıştır. Son yıllarda çoklu ilaca dirençli tüberküloz olgularına ilave olarak bir flurokinolon (moksifloksasin, levofloksasin) ve bir enjeksiyonluk ajana (kanamisin, kapreomisin, amikasin, ofloksasin, siprofloksasin) direnç olarak tanımlanan yaygın ilaç dirençli tüberküloz olgularının 2020 raporuna göre yaklaşık 12.350 olduğu

belirlenmektedir (World Health Organization. Drug- Resistant TB Report, 2020). Günümüzde bu hastaların tedavisinde kullanılmak üzere bedakulin ve delamanid gibi kullanımı onaylanmış ilaçlar olmasına rağmen bunlara da direnç gözlenmektedir. Bu nedenlerle, bu hastalığı etkin bir şekilde tedavi etmek için yeni ilaçlara ve stratejilere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Heterosiklik, fosfinler, schiff bazları, tiyo ve semikarbazonlar, alifatik aminler, siklopaladatl, siyanometallatlar ve çeşitli dahil olmak üzere çok sayıda ligand, ilaç tasarımında umut verici yapı bileşiklerdir. Ayrıca, bulaşıcı hastalıklar da dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın tedavisi için çeşitli metal bazlı kompleksler üzerinde çalışılmaktadır. Bu bileşikler arasında tiyoürelerin ilaca duyarlı ve dirençli *M. tuberculosis* suşlarına karşı antimikobakteriyel aktivite sergilediği bilinmektedir ve bunlar arasında klinik olarak kullanılan önemli bir ikinci kuşak ilaç sınıfı, etiyonamid (1, ETA), protiyonamid (2, PTA), tiasetazon (3, TAZ) ve izoksilin (4, ISO) ticari tüberküloz ilaçları olarak satılmakta ve kullanılmaktadır. Tiyoüre türevleri arasında benzoiltiyoüre türevleri ve bunların metal kompleksleri önemli yer tutmaktadır. Bu ligandlar, oksijen, azot ve kükürt atomları aracılığıyla bir dizi metal merkezini koordine etme konusunda belirgin bir yetenek göstermektedir. Bu türevler, nötr mono-dentat (S), monobazik iki dişli (O, S) ve iki dişli (N, S) gibi çeşitli bağlanma modlarına sahiptir. Bu ligandlar, sert ve yumuşak verici bölgelerin varlığından dolayı seçici bağlayıcılar olarak iyi bilinir, yani hem karbonil hem de tiyokarbonil grupları metale koordine olabilir. Benzoiltiyoüre türevi ligand ve bunların metal kompleksleri antifungal, (Larik ve ark., 2018), antiviral, (Mishra ve ark., 2005), anti-tüberküloz (Nishida ve Montellano, 2011), herbisit ve böcek öldürücü (Zhao ve ark., 2013), antikanser aktiviteleri (Ruswanto ve ark., 2015) dahil olmak üzere farmakolojik ve biyolojik aktivite göstermektedir. Buna rağmen benzoiltiyoüre türevi ligandlarının antitüberküloz özellikleri ile az sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Az sayıda çalışmada bunların metal kompleksleri denenmiş ve etkinlikleri

ligandlarıinkiyle kıyaslanmıştır. Bu amaçla Pt(II), Pd(II) ve Ni(II) kasyonlarının kullanıldığı anlaşılmaktadır. Yapılan literatür taramasında benzoiltiyöüre türevlerinin özellikle diğere soy metal komplekslerinin anti-tüberküloz özelliklerinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Özellikle tüberküloz etkin yeni benzoiltiyöüre ligandları ve bunların geçiş metali kompleksleriyle ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- [1] Beyer, L., Hoyer, H., Hennig, H., Kirmse, R., Hartmann, J., Liebscher, J. (1975). "Synthese und Charakterisierung Neuartiger Übergangsmetall-chelate von 1,1-dialkyl-3- benzoyl-thioharnstoffen". *Journal für Praktische Chemie*, 317(5), 829-839.
- [2] Beyer, L., Hoyer, E., Liebscher, J., Hartmann, H. (1981). "Formation of complexes with Nacylthioureas". *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 21(3), 81-91.
- [3] Beyer, L., Widera, R. (1982). "Reactions of metal-coordinated N-acylthioureas with acidchlorides - a simple path to new thiourea derivatives". *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 22(9), 345-346.
- [4] Buu-Hoi, P., Xuong, D., Nam, H. (1955). N,N -Diarylthioureas and related compounds of potential biological interest. *Journal of the Chemical Society*, 1573-1581.
- [5] Crowther, A.F., Curd, F.H.S., Richardson, (Miss)D.N. and Rose, F.L. (1948). Synthetic antimalarials. Part XXIX. The preparation of some N1-aryl-N2-alkyl-N5-alkyl- and -dialkyl-diguanides. *Journal of the Chemical Society*, 333.
- [6] Doub, L., Richardson, L. M., Herbst, D.R., Black, M. L., Stevenson, O.L., Bambas, L.L., Youmans, G.P., Youmans, A.S. (1958). Some phenylthiourea derivatives and their antituberculous activity. *Journal of the American Chemical Society*, 80, 2205-2217.
- [7] Huang, Y.-B.; Yi, W.-B.; Cai, C. (2012). Thiourea based fluorous organocatalyst. *Fluorous Chemistry*, Springer, 191-212.
- [8] Karakus, S., Rollas, S. (2002). Synthesis and antituberculosis activity of new

N-phenylN-[4-(5-alkyl/arylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)phenyl]thioureas. *Il Farmaco*, 57, 577–581.

[9] Koch, K.R., Miller, J., Sieldemann, O. (2002). “Determination of the nucleophilic reactivity constants for a series of N-(N-propyl)-N’-(para-R-benzoyl)thioureas towards transPt(pyridine)₂Cl₂]. *Inorganica Chimica Acta*, 331, 136-142.

[10] Koketsu, M., Kobayashi, C., Ishihara, H. (2003). *Heteroatom Chemistry*. 14, 374-8.

[11] Kordulákova, J., Janin, Y.L., Liav, A., Barilone, N., Vultos, T.D., Rauzier, J., Brennan, P.J., Gicquel, B., Jackson, M. (2007). Isoxyl activation is required for bacteriostatic activity against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51, 3824–3829.

[12] König, K.H., Schuster, M., Steinbrech, B., Schneeweis, G., Schlodder, R. (1985). “N,N-Dialkyl-N’-benzoylthioharnstoffe als selektive Extraktionsmittel zur Abtrennung und Anreicherung von Platinmetallen”. *Fresenius’ Zeitschrift für Analytische Chemie*, 321(5), 457-460.

[13] Kurnakow, N. (1895). “Ueber complex metallbasen. Erste abhandlung”. *Journal für Praktische Chemie*, 51, 234.

[14] Küçükgülzel, I., Küçükgülzel, S.G., Rollas, S., Kiraz, M. (2001). Some 3-thioxo/alkylthio-1, 2, 4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 11, Issue 13, Pages 1703-1707.

[15] Larik, F.A., Saeed, A., Faisal, M., Channar, P.A., Azam, S.S., Ismail, H., Dilshad, E., Mirza, B. (2018). “Synthesis, Molecular Docking and Comparative Efficacy of Various Alkyl/Aryl Thioureas as Antibacterial, Antifungal and α -Amylase Inhibitors”. *Computational Biology and Chemistry*, 77, 193–198.

[16] Maddani, M.R., Kandikere, R.P. (2010). A concise Synthesis of Substituted Thiourea Derivatives in Aqueous Medium. *The Journal of Organic Chemistry*, 75, 7, 2327–2332.

[17] Mansuroğlu, D.S. (2007). “Yeni tiyoüre türevi ligand ve metal komplekslerinin sentezlenmesi ve karakterizasyonu”. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Mersin.

- [18] Mishra, B., Hassan, P.A., Priyadarsini, K.L., Mohan, H. (2005). "Reactions of Biological Oxidants with Selenourea: Formation of Redox Active Nanoselenium". *Journal of Physical Chemistry B*, 109 (26), 12718–12723.
- [19] Miyabe, H., Takemoto, Y. (2008). *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 81, 785-95.
- [20] Moro, A.C., Mauro, A. E., Netto, A.V.G., Ananias, S. R., Quilles, M.B., Carlos, I.Z., Pavan, F R., Leite, C.Q.F., Hörnerd, M. (2009). Antitumor and antimycobacterial activities of cyclopalladated complexes: X-ray structure of [Pd(C2,N-dmba)(Br)(tu)] (dmba = N,N-dimethylbenzylamine, tu = thiourea). *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 44, Issue 11, Pages 4611-4615.
- [21] Mühl, P., Gloe, K., Dietze, F., Hoyer, E., Beyer, L. (1986). "N-Acylthioharnstoffe – effektive Extraktionsmittel für die Flüssig-Flüssig-Extraktion von Metallionen". *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 26(3), 81-94.
- [22] Neucki, E. (1873). Zur Kenntniss des Sulfoharnstoffs, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.*, 6, 598-600.
- [23] Nishida, C.R., Montellano, P.R.O. (2011). Chemico-Biological Interactions, Bioactivation of antituberculosis thioamide and thiourea prodrugs by bacterial and mammalian flavin monooxygenases. *Chem Biol Interact*, 192, 21-25.
- [24] O'Reilly, B., Plutín, A.M., Pérez, H., Calderón, O., Ramos, R., Martínez, R., Toscano, R.A., Duque, J., Rodríguez-Solla, H., Martínez-Alvarez, R., Suárez, M., Martín, N. (2012). Synthesis and structural characterization of cobalt(II) and copper(II) complexes with N,N-disubstituted-N'-acylthioureas. *Polyhedron*, 36, pp. 133-140.
- [25] Phetsuksiri, B., Baulard, A., Cooper, A. M., Minnikin, D.E., Douglas, J.D., Besra, G.S., and Brennan, P. J. (1999). *Antimicrob. Agents Chemother*, 43, 1042–1051.
- [26] Plutín, A.M., Alvarez, A., Mocelo, R., Ramos, R., Castellano, E.E., Silva, M. M., Villarreal, W., Pavan, F.R., Meira, C.S., Filho, J. S. H.R., Moreira, D.R.M., Soares, M.M.P., Batista, A.A. (2017). Palladium(II)/N,N-disubstituted-N'-acylthioureas complexes as anti-Myco bacterium tuberculosis and anti-Trypanosoma cruzi agents. *Polyhedron*, Volume 132, Pages 70-77.
- [27] Ramadas, K., Srinivasan, N., Janarthanan, N. (1993). A facile conversion of symmetrical to unsymmetrical thioureas. *Tetrahedron Letters*, Volume 34, Issue

40, 6447-6450.

[28] Riccieri, F.M., Parcelli, G.A., Castellani, P. (1967). Thiourea derivatives and their antitubercular activity. *Farmaco Sci journal*, 22, 114–120.

[29] Rigaudy, J., Klesney, S.; Rigaudy, J. (1979). *Nomenclature of Organic Chemistry: Sections A, B, C, D, E, F and H*. Pergamon Press Oxford.

[30] Rollas, S. ve Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B. (2003). “Biological Activity Of Disubstituted Thiourea Derivatives”. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 3, 121- 134.

[31] Ruswanto, Miftah, A.M., Tjahjono, D.H., Siswandono (2013). “Synthesis and in Vitro Cytotoxicity of 1-Benzoyl-3-Methyl Thiourea Derivatives”. *Procedia Chemistry*, 17, 157–161.

[32] Scarim, C.B., Farias, R.L., Netto, A.V.G., Chin, C.M., Santos, J.L., Pavana, F. R. (2021). Recent advances in drug discovery against Mycobacterium tuberculosis: Metal-based complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 214.

[32] Shakeel, A., Altaf, A.A., Qureshi, A.M., Badshah, A. (2016). Thiourea Derivatives in Drug Design and Medicinal Chemistry. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*; 2(1): 10-20.

[33] Sharma, S.K., Mohan, A. (2006). Multidrug-resistant tuberculosis. A menace that threatens to destabilize tuberculosis control. *Chest*, 136, 261–272.

[34] Vest, P., Schuster, M., König, K. H. (1991). “Solvent extraction of gold with N-substituted benzoylthioureas”. *Fresenius' Zeitschrift für Analytische Chemie*, 341(9), 566-568.

[35] Winder, F.G., and Collins, P. B. (1970). *The Journal of General Microbiology*, 63, 41–48.

[36] Winder, F.G., Collins, P.B., and Whelan, D. (1971). *The Journal of General Microbiology*, 66, 379–380.

[37] Winkelmann, V.E., Wagner, W.H., Hilmer, H. (1969). Tuberkulostatisch wirksame N,N -diaryl-thioharnstoffe. *Arzneimittel Forschung*, 12, 543–558.

[38] Wisterowicz, K., Foks, H., Janowiec, M., Zwolska-Kwiek, Z. (1989). Studies on pyrazine derivatives. XXVI. Synthesis and tuberculostatic activity of N-pyrazinylthiourea. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 46, 101–113.

[39] World Health Organization (2020). “World Health Organization Global

Tuberculosis Report 2020.” *World Health Organization* , 232.

[40] *World Health Organization* (2020). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment-drug-resistant tuberculosis treatment.

[41] Zhao, M.M., Dong, X.Y., Li, G., Yang, Y.H., Zhang, Y.J., Yang, X.Q. (2013). “Antituberculosis and Antifungal Activities of Synthesized, Benzoylthiourea Derivatives”. *Asian Journal of Chemistry*, 25 (13), 7548–7550.

[42] Zhoua, W., Lua, J., Zhanga, Z., Zhanga, Y., Caoa, Y., Lub, L., Yang, X. (2004). “Structure and vibration spectra of N-4-chlorobenzoyl-N0-4-methoxyphenylthiourea”. *Vibrational Spectroscopy*, 34, 199–204.