

Antitüberküler Bileşiklerde Piperazin Yapısı

Piperazine in Antitubercular Agents

Merve ZENGİN^{1*}
ORCID: 0000-0003-1586-5448
Seyitcan DOĞANEL¹
ORCID: 0009-0000-6191-1535
Oya UNSAL TAN¹
ORCID: 0000-0002-4152-069X

¹Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara,
Türkiye

Corresponding author:

Merve ZENGİN
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
06100, Ankara, Türkiye
E-mail: merveozdagli@hacettepe.edu.tr
Tel: 0312 305 1872

Received date : 20.07.2024
Accepted date : 12.08.2024

DOI: [10.52794/hujpharm.1519545](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1519545)

ÖZET

Tüberküloz, *Mycobacterium tuberculosis* basiline sebep olduğu öldürücü, bulaşıcı bir hastalıktır. Çoklu ilaca dirençli tüberküloz suşlarının ortaya çıkması hastalığın tedavisini zorlaştırmıştır. Bu nedenle ilaç direncinin üstesinden gelebilecek ve düşük yan etkili güçlü antitüberküler bileşiklerin geliştirilmesi acil bir ihtiyaçtır. Piperazin, iki adet azot atomu ile birbirine bağlı iki metilen grubundan oluşan bir siklik yapıdır. FDA tarafından onaylanan ilaçlarda piperazin yapısı en çok kullanılan heterosiklik halkalardan biridir. Piperazin ve türevleri, çeşitli farmakolojik etkilere sahip birçok bileşimin yapısında yer almaktadır. Rifampisin, siprofloksasin ve ofloksasin yapısında piperazin taşıyan antitüberküler ilaçlardan bazılarıdır. Bu derleme, piperazin halkası içeren antitüberküler ilaçlar üzerinde yapılan son araştırmaları gözden geçirmekte ve yenilikçi antitüberküler bileşiklerin tasarımına yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: piperazin, antitüberküler, lipofilite, rifampisin

ABSTRACT

Tuberculosis is a deadly, contagious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. The emergence of multidrug-resistant tuberculosis strains has made the treatment of the disease challenging. Therefore, developing potent antitubercular compounds that can overcome drug resistance with low side effects is an urgent need. Piperazine is a cyclic structure composed of two methylene groups linked by two nitrogen atoms. In drugs approved by the FDA, the piperazine structure is one of the most commonly used heterocyclic rings. Piperazine and its derivatives are found in the structure of many compounds with various pharmacological effects. Rifampicin, ciprofloxacin, and ofloxacin are some antitubercular drugs that contain a piperazine structure. This review explores recent research on piperazine-based drugs for tuberculosis treatment and aims to foster the development of innovative antitubercular agents.

Keywords: piperazine, antitubercular, lipophilicity, rifampicin

1. Giriş

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* basili-nden kaynaklanan bulaşıcı bir hastalıktır [1]. Nadi-ren *M. canettii*, *M. bovis*, *M. pinnipedii*, *M. africanum*, *M. caprae* ve *M. microtivor* gibi *Mycobacterium* türle-rinden de kaynaklanabilmektedir. Enfeksiyon, hasta kişilerin bu bakterileri hava yoluyla (örneğin öksürme yoluyla) yayması sonucunda bulaşmaktadır [2].

2022 yılında TB, korona virüs hastalığından (CO-VID-19) sonra, dünyada tek bir enfeksiyon etkenin-den kaynaklanan ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olmuş ve Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Send-romu (AIDS) hastalığının neredeyse iki katı ölüme sebep olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2023 raporuna göre, dünya genelinde 2022 yılında yeni tanı alan kişi sayısı 7,5 milyona ulaşmış ve küresel TB verilerinin izlemeye başladığı 1995 yılından beri karşılaşılan en yüksek sayı olmuştur. DSÖ veri-lerine göre, 2022 yılında yaklaşık 1,3 milyon kişi TB hastalığı sebebiyle hayatını kaybetmiştir [1]. Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte birinin *M. tuberculosis* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyonu takiben TB hastalığına yakalanma riski ilk 2 yılda en yüksek (yaklaşık %5) olup, sonrasında çok daha düşüktür. Her yıl tüberküloz hastalığına yakalanan toplam insan sayısının yaklaşık %90'ı yetişkinlerden oluşmaktadır ve erkeklerde kadınlardan daha fazla vaka görülmektedir. Hastalığın tipik olarak akciğer-leri etkilediği bilinir, ancak tüberküloz bakterisi beyin ve omurilik, böbrekler ve karaciğer gibi vücudun diğer bölgelerini de etkileyebilir [1, 3].

Tüberkülozda ilaç tedavisinin temel ilkeleri; stan-dart tedavi rejimlerinin seçilmesi, ilaçların doğrudan gözetimli tedavi ile düzenli ve yeterli sürede kullanılmasından oluşmaktadır [4]. Tedavide direnç gelişim riskini azaltmak için, en az altı ay süre ile kombinasyon tedavileri gerekmektedir. Kombinasyon tedavilerinde yer alan ilaçlar; birinci sıra ve ikinci sıra olarak iki grupta toplanmaktadır. Birinci sıra ilaç grubunda yer alan izoniazit (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) ve etambutol (EMB) tedavide 2 ay süre ile kullanılmaktadır. Sonrasında 4-6 ay kadar INH ve RIF veya alternatif ilaç kombi-nasyonları ile tedavi süreci devam eder. Birinci sıra ilaçların etkinlikleri yüksek ve toksisiteleri kabul edilebilir düzeydedir. İkinci sıra ilaç grubunda yer alan kinolonlar, streptomisin, makrolidler, aminoglikozidler, sikloserin, linezolid, para-aminosalisilik asit ve etionamidin etkinlikleri düşük, toksisiteleri

ise daha yüksektir. İkinci sıra ilaçlar genellikle; ilk sıra ilaçlara direnç varsa, konvansiyonel tedaviye yanıt alınmıyorsa veya ciddi advers etkilerin görül-mesi durumunda tercih edilmektedir [4]. Mevcut TB tedavi rejiminde; zayıf terapötik etkinlik, ilaç toksisitesi ve tedavi süresinin nispeten uzun olması gibi çeşitli dezavantajlar bulunmaktadır. Ayrıca tedavinin karmaşık olması nedeniyle hasta uyuncunun az olması, ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Mevcut tedavilerdeki sınırlamalar, zayıf hasta uyuncu, yetersiz terapötik rejim, çoklu ilaca dirençli TB (MDR-TB: Hem INH hem de RIF'e direnç), yaygın olarak ilaca dirençli TB (XDR-TB: RIF ve INH'in yanı sıra herhangi bir florokinolon ve en-jekte edilebilir üç adet ikinci basamak ilaçtan en az birine (örn: kapreomisin, kanamisin veya amikasin) direnç) ve son zamanlarda tüm ilaçlara dirençli TB vakaları (XXDR-TB: Tüm birinci basamak ve ikinci basamak TB ilaçlarına direnç) insanlık için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Bu gerçekler, dünya çapında tüberkülozu kontrol altına almanın yanı sıra yönetme konusunda da hala büyük bir zorluk olduğunu açıkça göstermektedir [5].

Medisinal kimyanın önemli bir parçası olan hetero-siklik bileşikler, laboratuvarında sentezlenebilen ve doğ-al kaynaklardan elde edilebilen yapılardır. Halkalar karbon atomlarına ek olarak oksijen (O), azot (N) ve kükürt (S) gibi en az bir heteroatom içerirler ve bu yapılar ilaçların biyolojik aktivitesini düzenlemede hayati bir rol oynar. Bu, çoğunlukla moleküller arası hidrojen bağları gibi etkileşimler yoluyla biyolojik hedeflere bağlanarak, ilaç moleküllerinin lipid çözü-nürlüğünü düzenleyerek veya sudaki çözünürlüğünü artırarak gerçekleşir. Heterosiklik bileşikler arasında piperazinler, birçok ilaç molekülünün yapısında yer almaktadır [6, 7]. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilaçlar arasında piperazin halkası piperidin ve piridinden sonra en çok tercih edilen heterosiklik yapıdır [8]. Piperazin yapısı hem simetrik hem de asimetric bile-şiklerin türetilmesine imkân sağlaması ile ilaç tasarı-mında sıklıkla tercih edilmektedir. 2011-2023 yılları arasında mono-/di-süstitüe veya bisiklik piperazin yapısı taşıyan 40 bileşik FDA tarafından onay almış-tır [9]. Doğal ürünlerin yapısal değişikliğinde pipe-razin iskeleti kullanılması popüler bir yaklaşımdır [10]. Piperazin halkasının kendisinin kıl kurdu ve yuvarlak solucana karşı güçlü bir antihelmintik ajan olduğu uzun zamandır bilinmektedir [11].

Piperazin, aynı zamanda 1,4-diazasikloheksan, dietilendiamin veya heksahidropirazin olarak da bilinen altı üyeli doymuş bir heterosiklik bileşiktir. Piperazin terimi yapı olarak benzeyen ve *Piper nigrum*'dan elde edilen alkaloidten esinlenerek isimlendirilmiş piperidinden gelmektedir. Ek bir azot atomu içerdiğini ifade etmek amacıyla piperidin adını “-azin” son ekiyle birleştirilerek isimlendirilmiştir. Uçucu ve renksiz bir bileşik olup hem sulu hem de organik ortamlarda yüksek çözünürlük sergiler. 25 °C sıcaklıkta, piperazin iki pKb değeri (9.73 ve 5.35) ile zayıf bazik özelliğe sahiptir (Tablo 1). İlaç geliştirme çalışmalarında karşılaşılan en önemli sorundan biri bileşiğin suda düşük çözünürlüğe sahip olmasıdır. Piperazin yapısında bulunan proton alıcı özellikteki iki amin grubundan dolayı piperazin taşıyan bileşiklerin tuz formu oluşturulabilir [12].

Geçtiğimiz yıllarda güçlü anti-TB etki gösteren farmakofor gruplar hakkında yapılan araştırmalarda piperazin türevleri büyük ilgi görmüştür [5, 13]. Rapor edilen bu bileşiklerin önemli bir kısmı MDR-MTB ve XDR-MTB suşlarına karşı da potansiyel aktivite sergilemişlerdir [5]. Bu derlemede, literatürde kayıtlı piperazin yapısı içeren güçlü anti-TB bileşiklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. Piperazin Halkası Taşıyan Antitüberküler İlaçlar

2.1. Rifamisinler

Mikobakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek bakterisidal etki gösteren Rifamisinler, 1960'larda geliştirildiklerinde TB tedavisi için büyük bir dayanak olmuşlardır. Rifamisinler, genellikle iyi tolere edilseler de hepatotoksisite ve grip benzeri yan etkilere sebep olabilirler (Şekil 1) [14].

Rifampisin, rifamisin grubunda yer alan bir antibiyotiktir. Tüberküloz tedavisinde INH'den sonra ikinci önemli ilaçtır. Hem hızlı çoğalan hem de

dormant duruma geçmiş mikobakterilere karşı bakterisidal etki göstermektedir [14]. Mikobakterilerde rifampisine karşı direnç gelişmesi diğer bakterilere nazaran daha yavaştır. Direnç gelişimini önlemek için genellikle, tedavide kullanılan birinci sıra ilaçlar (INH, PZA, EMB) ile kombine tedavi şeklinde kullanılmaktadır. Tedavi uygulanırken tek doz şeklinde kullanılabilmesi, diğer ilaçlara dirençli suşlara karşı etkili olması, etki gücü bakımından INH'ye en yakın ilaç olması ve yan etkilerinin INH'den daha az olması rifampisini değerli kılmaktadır [14].

Antimikobakteriyel etkisi kanıtlanmış ve yapısında piperazin halkası taşıyan bir diğer ilaç Rifapentin'dir. Rifapentin, rifampisinin aktif analogudur ve yarılanma ömrü rifampisinden daha uzundur. Tedavi süresini kısaltmak amacıyla kullanılabilir. 1998 yılında onay alan bu ilaç, tüberküloz tedavisinde genellikle haftada iki kez, günlük tedavide ise genellikle INH ile kombine olarak kullanılmaktadır.

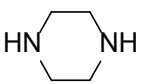
Rifalazil, uzun bir yarılanma ömrüne sahip yeni bir semi-sentetik rifamisin türevidir. Rifalazil yüksek etkinliğe sahip olmasına rağmen ciddi yan etkileri olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır [14, 15].

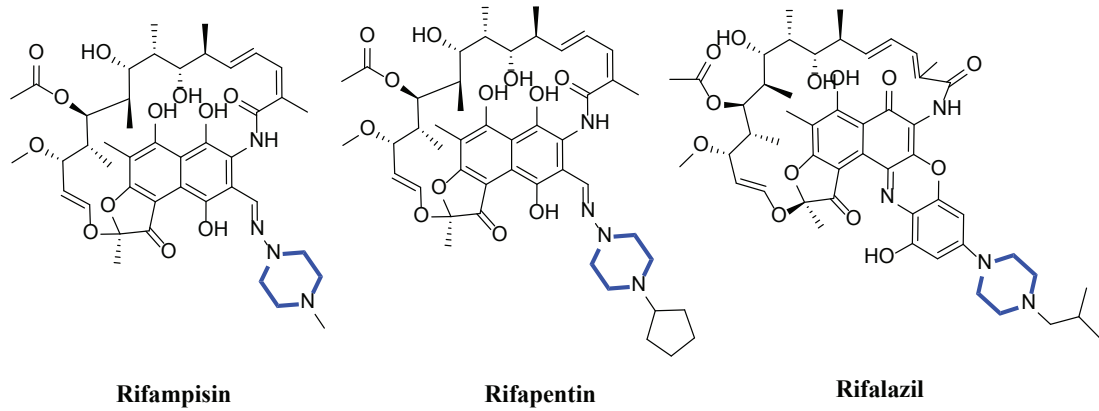
2.2 Florokinolonlar

Florokinolonlar, mikobakterilerdeki DNA giraz enzimini inhibe ederek etki gösteren bakterisidal antibiyotiklerdir. Çoklu ilaca dirençli-TB tedavisinde ikinci kuşak anti-TB ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca, rifamisinler dışındaki diğer anti-TB ilaçlar arasında tedavide kullanılan en etkili bileşik sınıfıdır [14, 16]. Florokinolonlara karşı gelişen direncin ana mekanizması DNA giraz enzimini kodlayan *gyrA* ve *gyrB* genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır [17].

Piperazin taşıyan antimikobakteriyel etki gösteren florokinolonlar; siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, grepafloksasin, lomefloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve norfloksasin'dir (Şekil 2) [14, 16].

Tablo 1. Piperazinin fizikokimyasal özellikleri

| Formül | Molekül ağırlığı | Yoğunluk | Erime derecesi | Kaynama derecesi | Refraktif indeks | Çözünürlük |
|---|------------------|-------------------------------|----------------|------------------|------------------|----------------------|
|  <chem>C4H10N2</chem> | 84,14 | 1,1 g/cm ³ (20 °C) | 109-112 °C | 145-146 °C | 1,4460 | su, etilen glikol |



Şekil 1. Piperazin halkası taşıyan rifampisin türevleri

Piperazin halkasının yapıya dâhil edilmesiyle florokinolonların gram negatif bakterilere karşı etkinliğinin güçlendiği bildirilmiştir. Piperazin halkasının alkil süstitüsyonuyla ise çözünürlüğün iyileştirildiği belirtilmiştir [18].

2.3. Ranbezolid (Rbx 7644)

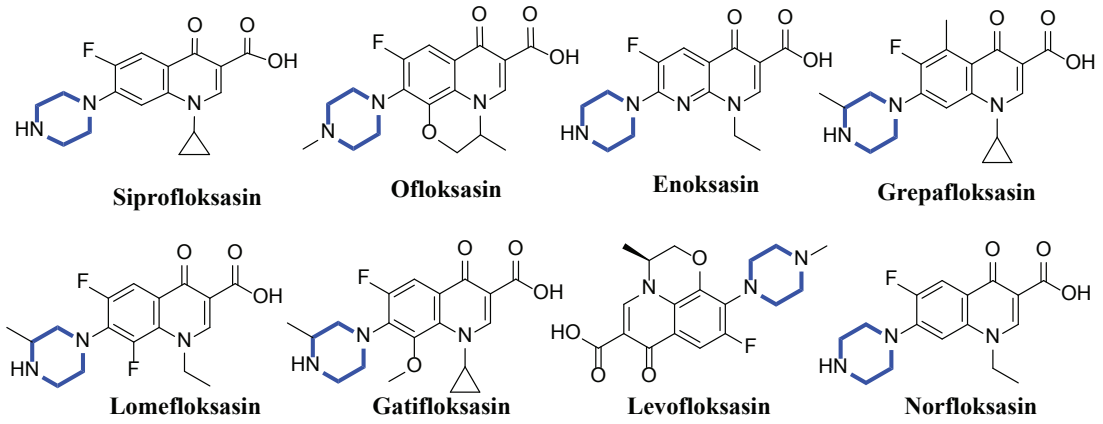
Ranbezolid, gram pozitif bakterilere karşı etkili oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir (Şekil 3). Yapılan bir çalışmada *in vitro* ortamdaki ranbezolid, INH ve RIF'in minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ile kıyaslanmış ve ranbezolidin orta düzeyde antimikobakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [19].

3. Literatür Bulguları

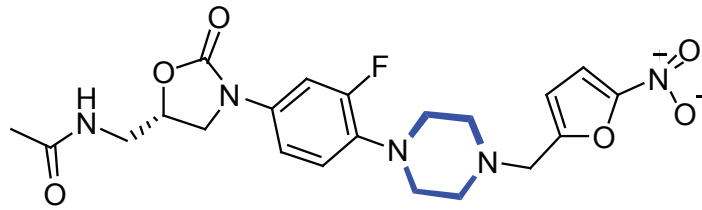
Zayıf terapötik etkinlik, toksisitesi ve efluks (dış atım) pompalarına substrat olması gibi dezavantajlardan dolayı mevcut TB ilaçları bazı durumlarda yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple etkili bir tedavi için yeni ve daha güvenilir anti TB-ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır [20]. Bu amaçla geliştirilen anti-TB etkiye sahip yeni piperazin türevleri literatürde dikkate değer yer tutmaktadır [21, 22]. Bu derleme kapsamında, 2013'ten günümüze literatürde yer alan ve antimikobakteriyel etkileri araştırılmış piperazin taşıyan bileşikler üzerinde durulmuştur.

2013 yılında Agrawal ve Talele [23], sentezledikleri yeni *N*-piperazinilflorokinolon türevlerinin *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı etkilerini INH (MİK = 1,5 µg/mL) ve RIF (MİK = 1 µg/mL) ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bileşik 1, 0,5 µg/mL MİK değeri ile referans ilaçlardan daha güçlü anti-TB etki gös-

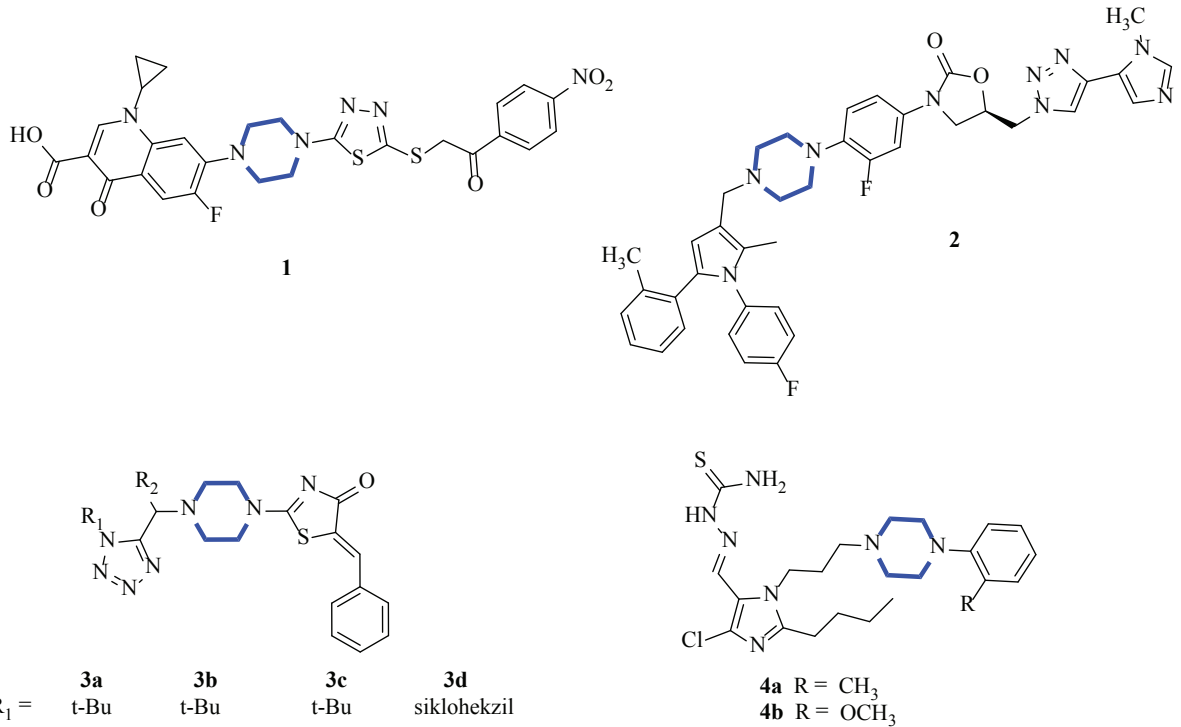
termiştir. Çalışmada ayrıca bileşiğin Vero hücreleri üzerinde sitotoksik etki göstermediği vurgulanmıştır. Kamal ve arkadaşları [24], anti-TB etkili BM212 (mikobakteriyel membran proteini 3 inhibitörü), Linezolid ve PH-027 bileşiklerinin yapılarını esas alarak *MTB H₃₇Rv*, *MTB R₁f^R* ve *MTB XDR*'ye karşı etki göstermesi hedeflenen diarilpirol-oksazolidinon yapısında hibrit bileşikler sentezlemişler ve *in vitro* aktivite çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bileşik 2 *MTB H₃₇Rv*'ye karşı 2 µg/mL MİK değeri ile serideki en aktif bileşik olurken, *MTB R₁f^R* ve *MTB XDR* suşlarına karşı sırasıyla 4 ve 8 µg/mL MİK değerleri ile kayda değer aktivite sergilemiştir. Bir diğer çalışmada piperazin taşıyan tiyazolon-tetrazol türevlerinin anti-TB aktiviteleri *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı incelenmiştir. Araştırmacılar, 3a-d bileşiklerinin sırasıyla 3,08, 3,01, 2,62 ve 2,51 µM MİK değerlerinde EMB (MİK = 9,78 µM) ve PZA (MİK = 101,53 µM) dan daha güçlü anti-TB aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Bileşiklerin Vero hücrelerine ve fare kemik iliğinden türetilen makrofajlara (MBMDMφ) karşı sitotoksikite göstermediği belirtilmiştir. SAR çalışmaları ile ferrosen (C₁₀H₁₀Fe) ve *p*-süstitüefenil grubu taşıyan türevlerin heteroaril taşıyan türevlere göre daha iyi anti-TB aktivite gösterdiği ortaya konmuştur [25]. Jallapally ve arkadaşları [26], üç farklı farmakofor grubu bir araya getirerek anti-TB aktivite göstermesi hedeflenen 2-bütül-4-kloroimidazol taşıyan piperazin-tiyosemikarbazon bileşiklerini tasarlamışlar ve agar dilüsyon yöntemi kullanılarak *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı etkilerini değerlendirmişlerdir. Bileşiklerden 4a ve 4b, 3,13 µg/mL MİK değerleri ile *MTB H₃₇Rv* suşuna etkili en aktif bileşikler olarak bildirilmiştir. Piperazine bağlı fenil halkası üzerindeki elektron sunan grupların anti-TB aktiviteyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür (Şekil 4).



Şekil 2. Piperazin halkası taşıyan florokinolon türevleri



Şekil 3. Ranbezolid yapısı



R₁ = t-Bu t-Bu t-Bu sikloheksil

R₂ = 4-FC₆H₄ 4-OCH₃C₆H₄ C₁₀H₁₀Fe C₁₀H₁₀Fe

Şekil 4. Bileşik 1-4'ün kimyasal yapısı

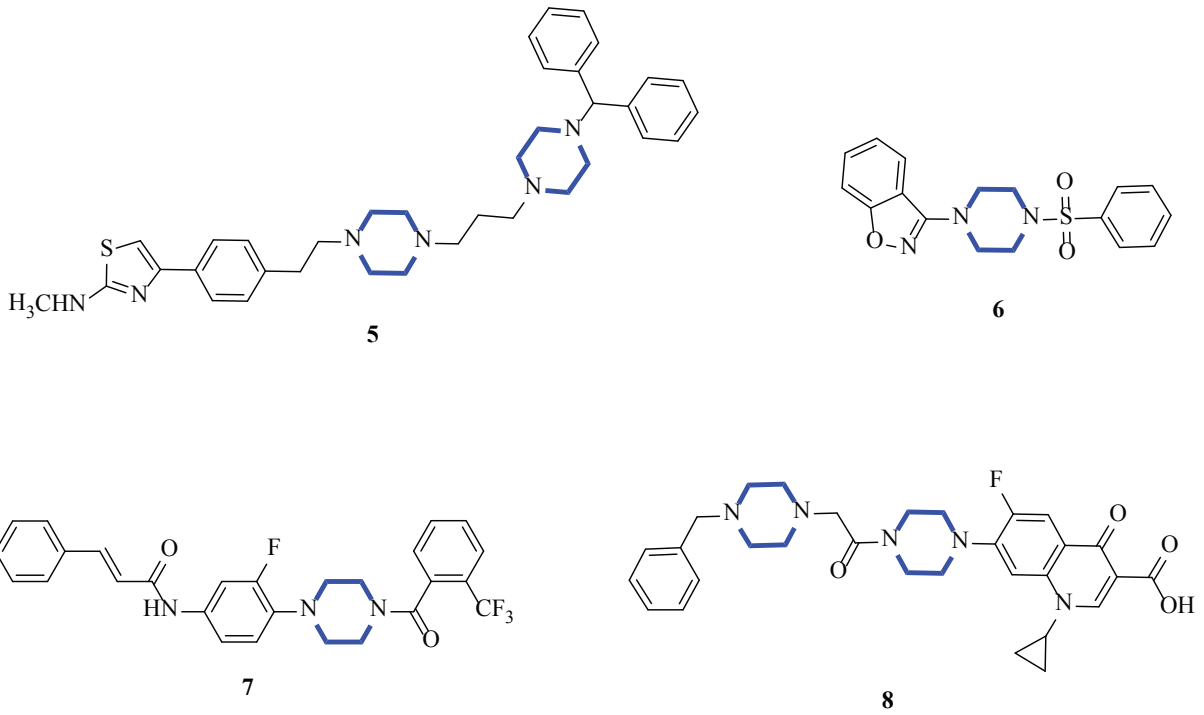
Tiyazol-dipiperazin türevlerinin *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı anti-TB etkilerinin ve fare makrofaj (RAW264.7) hücrelerine karşı sitotoksik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada ise bileşik 5 1,56 µg/mL MİK değeri ile serideki en güçlü ve sitotoksik olmayan bileşik olarak rapor edilmiştir [27]. Bir başka çalışmada ise, piperazin ve izoksazol taşıyan bileşiklerin *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı 3,125 ila >50 µg/mL gibi geniş bir MİK aralığında inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir. Serideki en aktif bileşik 3,125 µg/mL MİK değeri ile 6 olmuştur, yapısındaki nonsübsitüefenil ile piperazin grubunu bağlayan sülfonil yapısının aktivitede önemli olduğu vurgulanmıştır [28]. Patel ve Telvekar [29], *N*-[4-(piperazin-1-il)fenil]sinnamit türevi bir seri bileşiğin *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı etkilerini referans bileşik INH ile karşılaştırarak incelemişler ve 7 numaralı bileşiğin 3,125 µg/mL MİK değeri ile serinin en aktif üyesi olduğunu bildirmişlerdir. Siprofloksasin türevi yeni bileşikler üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, bileşik 8'in 7,32 µM MİK değeri ile *MTB H₃₇Rv* suşuna etki ettiği aynı zamanda MTB DNA giraz enzimini (IC₅₀ = 7 µM) inhibe ederek serideki en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir (Şekil 5). Benzil grubunun anti-TB aktivite üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [30].

4-Aminokinolin ve piperazin halkaları taşıyan bileşikler üzerinde anti-TB aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiş ve bileşik 9 *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı 3,3 µM MİK değeriyle bu serinin öncü bileşiği olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, bileşiğin MTB DNA Giraz B enzimini 0,63 µM IC₅₀ değeriyle inhibe ettiği bildirilmiştir. Piperazin halkası üzerindeki etil grubu aktivite için en uygun süstitüent olarak bulunmuştur [31]. Bir diğer çalışmada ise piperazin taşıyan bileşik 10'un 1,56 µg/mL MİK değeri ile *MTB H₃₇Rv* suşuna güçlü inhibitör aktivite sergilediği ortaya konmuştur. Ayrıca bileşik 11 ile PA-824'ün (mikolik asit sentez inhibitörü) birlikte uygulandığı kombinasyon tedavisinin MDR-MTB'ye karşı üstün etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [32]. Chollet ve arkadaşları [33], bir enoil-ACP redüktaz enzim inhibitörü olan Genz-10850 bileşiğinin yapısına benzer yeni türevler sentezlemişlerdir. Bileşik 11, 0,20 µM IC₅₀ değeri ile enoil-ACP redüktaz enzimini inhibe eden en güçlü bileşik olarak rapor edilmiştir. Penta ve arkadaşları [34], indol ve diarilpiperazin halkalarının bir araya getirilmesiyle tasarlanan hibrit bileşiklerin anti-TB aktivitelerini incelemiş, piperazine bağlı fenil halkasının *orto* ve *meta* pozisyonlarında

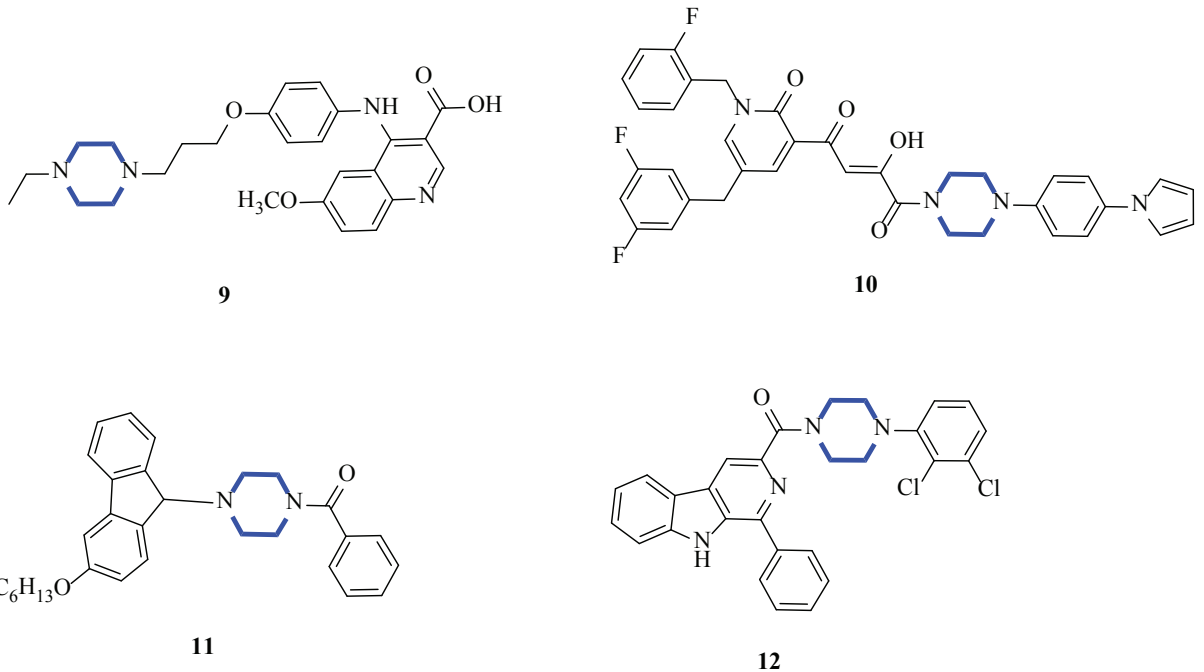
klor taşıyan türevin (12) 1,5 µg/mL MİK değeri ile serideki en güçlü inhibitör olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 6).

Bir diğer çalışmada ise Rotta ve arkadaşları [35] tarafından sentezlenen piperazin türevlerinin *MTInhA* (NADH'a bağlı enoil-açıl taşıyıcı protein redüktaz) enzimi üzerindeki inhibitör etkileri taranmıştır. Bileşik 13, 0,22 µM IC₅₀ değeriyle serideki en güçlü inhibitör olarak bildirilmiştir. Piperazin taşıyan benzotiyazinon türevlerinin anti-TB etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada ise 104 µg/mL suda çözünürlüğe sahip bileşik 14 (MİK = 0,008 µM) *MTB H₃₇Ra* suşuna güçlü etki göstererek serideki en aktif bileşik olarak değerlendirilmiştir [36]. Bir diğer çalışmada ise 7-klorokinolin ve piperazin türevlerinin *MTB H₃₇Ra* suşuna karşı etkileri taranmıştır. Elde edilen veriler ile bileşik 15'in *MTB H₃₇Ra* suşuna (MİK = 7,8 µM), DNA Giraz B (IC₅₀ = 2,5 µM) ve *MTB* DNA süper sarmalına (IC₅₀ = 2,7 µM) karşı kayda değer anti-TB etkiler gösterdiği belirlenmiştir [37]. Piperazin taşıyan 1,5-naftiridin-2(1*H*)-on türevlerinin anti-TB aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmada, bileşik 16'nın *MTB H₃₇Ra* suşuna (MİK = 3,45 µM) karşı kayda değer inhibisyon gösterdiği, ayrıca MTB DNA Giraz enzimini (IC₅₀ = 0,29 µM) güçlü bir şekilde inhibe ederek serideki en güçlü bileşik olduğu bildirilmiştir. Fenil halkasının 4 numaralı konumunda klor ve brom taşıyan türevlerin de MTB DNA giraz enzimi üzerinde kayda değer inhibisyona sahip oldukları belirtilmiştir [38]. De Vita ve arkadaşları [39], Asinex ve Zinc veri tabanlarını kullanarak yeni bir anti-TB farmakofor modeli geliştirmiş ve sanal tarama yoluyla seçilen bileşiklerin *MTB H₃₇Ra* suşuna karşı etkilerini taramışlardır. Piperazin taşıyan bileşikler içerisinden 17'nin 4 µg/mL MİK değeri ile güçlü anti-TB etki gösterdiği bildirilmiştir. Majewski ve arkadaşları [40], piperazin-1,3-benzotiyazin-4-on ve sefalosporin yapılarını esas alarak anti-TB etki göstermesi beklenen yeni hibrit bileşikler tasarlamışlardır. Bileşik 18, iki farklı mikobakteriyel büyüme ortamında (7H12 ve GAS) yapılan değerlendirmelerde RIF (MİK = 0,05 ve 0,04 µM, 7H12 ve GAS) ile karşılaştırıldığında 2,03 µM (7H12) ve 1,51 µM (GAS) MİK değerleri ile iyi bir aktivite sergilemiştir (Şekil 7).

2016 yılında Moraski ve arkadaşları [41], potansiyel anti-TB ajanları olarak yeni imidazo[2,1-*b*]tiyazol-5-karboksamit türevleri tasarlamış ve sentezlemişlerdir. Bileşikler ilaca dirençli *MTB* suşuna karşı iki mikobakteriyel büyüme ortamında (7H12 ve GAS) <10 nM MİK değerleri ile anti-TB aktivite sergilerken,



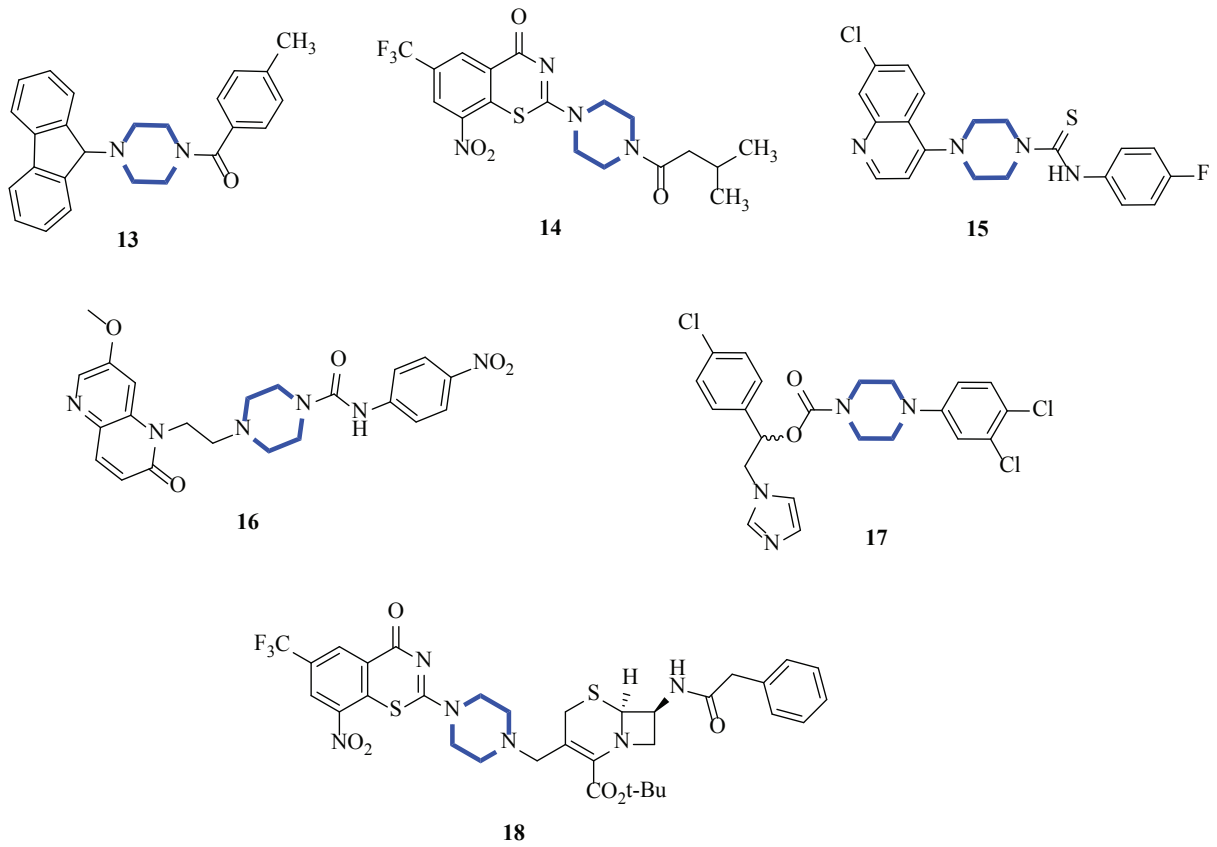
Şekil 5. Bileşik 5-8'in kimyasal yapısı



Şekil 6. Bileşik 9-12'nin kimyasal yapısı

yapısında piperazin taşıyan bileşik 19 4 nM MİK değeri ile serideki en güçlü bileşiklerden biri olmuştur. Anti-TB aktivite göstermesi beklenen piperazin taşıyan benzo[d]izoksazol bileşikleri üzerinde yapılan

çalışmalarda, bileşik 20 *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı 6,16 μ M MİK değeri ile INH (MİK = 91,14 μ M) kıyasla daha iyi bir aktivite gösterirken test edilen bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi sergilemiştir. Araş-

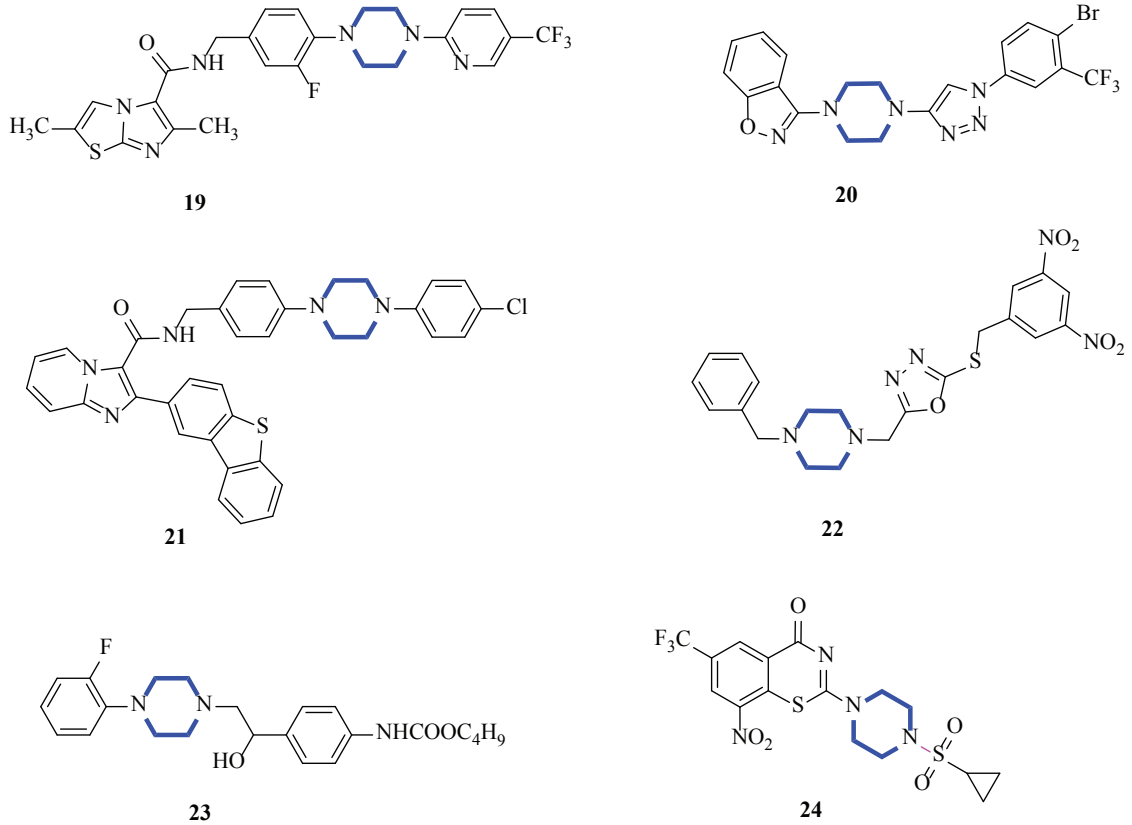


Şekil 7. Bileşik 13-18'in kimyasal yapısı

tırmacılar, fenil halkası üzerindeki elektron çeken grupların anti-TB aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir [42]. Pulipati ve arkadaşları [43], dibenzo[b,d]tiyofen ve imidazo[1,2-a]piridin-3-karboksamid farmakofor gruplarını taşıyan bileşiklerin anti-TB aktivite çalışmalarını gerçekleştirmişler ve piperazin taşıyan bileşik 21'in (MİK = 1,56 µg/mL), standart ilaçlar olan EMB ve PZA'ye (MİK değerleri sırasıyla 3,13 ve 50 µM) kıyasla çok iyi derecede anti-TB aktivite sergilediğini ortaya koymuşlardır. Roh ve arkadaşları [44], yapısında 3,5-dinitrofeniltetrazol veya oksadiazol taşıyan farklı bileşiklerin anti-TB aktivitelerini taramışlardır. *N*-Benzilpiperazin bulunduran oksadiazol türevi 22, *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı 0,125 µM'lık MİK değeri ile INH ve RIF'den (MİK değerleri sırasıyla 0,5 ve 0,25 µM) daha iyi aktivite göstermiştir. Araştırmacılar, *N*-benzilpiperazin lipofilikliğini artırarak anti-TB aktiviteye pozitif katkı yaptığını ortaya koymuşlardır. Bir başka çalışmada ise Gonç ve arkadaşları [45], *N*-arilpiperazin türevlerinin anti-TB aktivitelerini başta *MTB H₃₇Rv* olmak üzere farklı suşlara karşı değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda 23'ün ofloksasin ve EMB

(MİK değerleri sırasıyla 1,0 ve 1,1 µM) ile kıyaslandığında, 8 µM'lık MİK değeri ile *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı en güçlü aktivite gösteren bileşik olduğu belirtilmiştir. *N*-Arilpiperazin lipofilik özelliğinin anti-TB aktiviteye katkısı vurgulanmıştır. Anti-TB etkili PBTZ169 bileşiğinden daha iyi çözünürlük ve biyoyararlanıma sahip yeni 2-sülfonilpiperazin-8-nitro-6-triflorometil-1,3-benzotiyazin-4-on türevleri üzerinde anti-TB aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada bileşik 24'ün *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı 0,003 µg/mL MİK₉₉ değerinde anti-TB aktivite sergilediği bildirilmiştir (Şekil 8). Bileşiğin etkinliği kronik TB fare modelinde *in vivo* olarak değerlendirilmiş ve tedavi dozu 50 mg/kg olarak belirlenmiştir [46].

Zhao ve arkadaşları [47], sentezledikleri nitro-ferriyanid pirolidin ve piperazin türevlerinin farklı *MTB* suşları (*MTB H₃₇Rv*, *MDR-MTB 16833* ve *MDR-MTB 16995*) üzerindeki etkilerini *in vitro* ortamda değerlendirmişlerdir. Sonuçlara göre, bileşik 25a ve 25b INH ve RIF'e kıyasla güçlü anti-TB aktivite sergilemişlerdir. El-wahab ve arkadaşları [48],



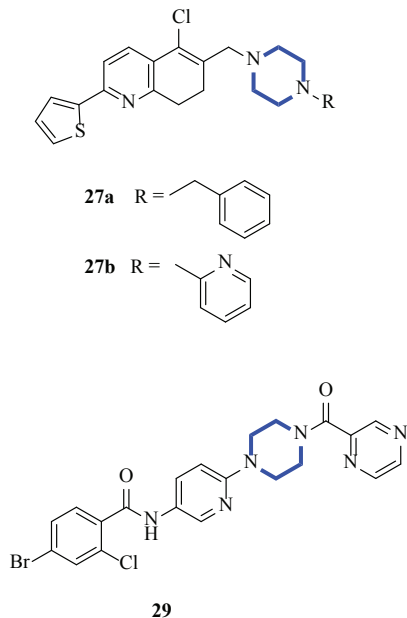
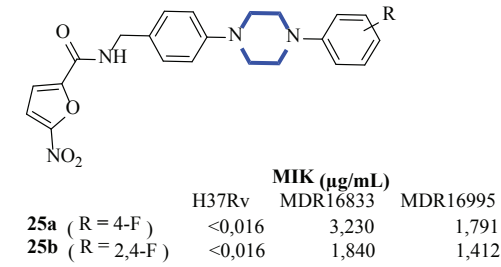
Şekil 8. Bileşik 19-24'ün kimyasal yapısı

moleküler kenetleme çalışmalarına dayanarak *MTB CYP121A1*'i hedef alan disiklotirozin yapısına benzer azol-piperazin türevlerini sentezlemişler ve bunların *in vitro* ortamdaki anti-TB aktivitelerini *MTB H₃₇Rv* suşuna karşı değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar bileşik 26'nın, standart ilaçlar olan flukonazol, klotrimazol ve disiklotirozin (MIK₉₀ değerleri sırasıyla 8,6 µg/mL, 0,07 µg/mL, 5,82 µg/mL) ile kıyaslandığında 12,5 µg/mL MIK₉₀ değeri ile orta derecede inhibitör aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. Marvadi ve arkadaşları [49], yapısında morfolin, tiyomorfolin veya piperazin grupları bulunduran yeni 2-(tiyofen-2-il)-dihidrokinolin türevlerinin anti-TB aktivitelerini değerlendirmişler ve piperazin taşıyan 27a ve 27b'nin, 1,56 µg/mL MİK değerleri ile *MTB H₃₇Rv* suşu üzerinde en iyi aktiviteyi gösteren bileşikler olduğu bildirilmiştir. Yapılan SAR çalışmalarında; piperazin, *N*-süstitübenzil ve piridin halkalarının anti-TB aktivite üzerinde olumlu etkiye sahip olduğu görülmüştür. Sirim ve arkadaşları [50], benzimidazol-akrilonitril türevi bir seri bileşiğin anti-TB aktivite çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bileşik 28, *MTB H₃₇Rv* 'e karşı EMB'den (MİK = 1,56 µg/

mL) daha yüksek antimikobakteriyel etki göstererek 0,78 µg/mL MİK değeri ile serinin en aktif türevi olmuştur. Ayrıca bu bileşiğin besin açlık modeli deneyinde referans ilaçlar olan INH, siprofloksasin, RIF ve moksifloksasinden daha aktif olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, 28'in *M. tuberculosis*'in aktif ve latent formlarıyla savaşmak için umut verici bir bileşik olduğunu belirtmiştir. *N*-(6-(4-(Pirazin-2-karbonil)piperazin/homopiperazin-1-il)piridin3-il)benzamid türevlerinin *MTB H₃₇Ra*'ya karşı etkilerinin değerlendirildiği çalışmada, bileşik 29 1,35 µM IC₅₀ ve 4 µM IC₉₀ değerleri ile serideki en yüksek antimikobakteriyel aktiviteyi gösteren bileşik olarak bildirilmiştir. Fenil halkasının *meta* konumuna süstitüent getirilmesi veya fenil yerine heterosiklik bir yapının getirilmesi ile aktivitenin azaldığı bildirilmiştir [51]. Bir diğer çalışmada ise Chitti ve arkadaşları [52], imidazo-[2,1-b]-tiyazol ve benzo-[d]-imidazo-[2,1-b]-tiyazol halkalarının piperazin ve 1,2,3-triazol yapıları ile kombinasyonlarından oluşan bir seri bileşik sentezlemişler ve *in vitro* ortamda anti-TB aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. 30a (IC₅₀ = 2,32 µM ve IC₉₀ = 7,05 µM) ve 30b (IC₅₀ = 2,03 µM ve IC₉₀ =

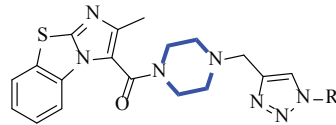
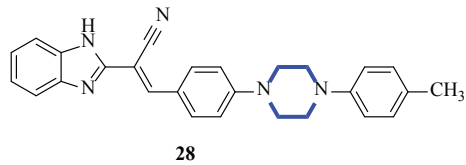
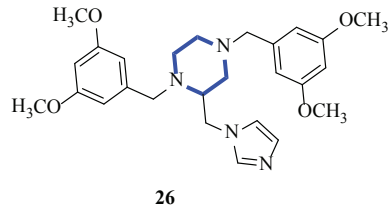
15,22 μM) *MTB H₃₇Ra* 'ya karşı kayda değer aktivite gösterirken, MRC-5 akciğer fibroblast hücre hattına karşı akut hücrel toksisite göstermemişlerdir (IC₅₀ = >128 μM) (Şekil 9).

Bi ve arkadaşları [53], izoksazol sübtitüe piperazin türevlerinin *M. smegmatis*'e karşı aktiviteleri hakkında yaptıkları çalışmada, 31a (MİK = 2,60 $\mu\text{mol/L}$) ve 31b'nin (MİK = 4,35 $\mu\text{mol/L}$) RIF'den (MİK = 19,40 $\mu\text{mol/L}$) çok daha iyi antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. İndol-piperazin hibrit bileşikleri üzerinde yapılan çalışmada, 32 ve 33a-d (MİK = 1,6 $\mu\text{g/mL}$) bileşiklerinin PZA'dan (MİK = 3,2 $\mu\text{g/mL}$) iki kat güçlü INH (MİK = 1,6 $\mu\text{g/mL}$) ile ise eş antimikobakteriyel etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (Şekil 10) [54].

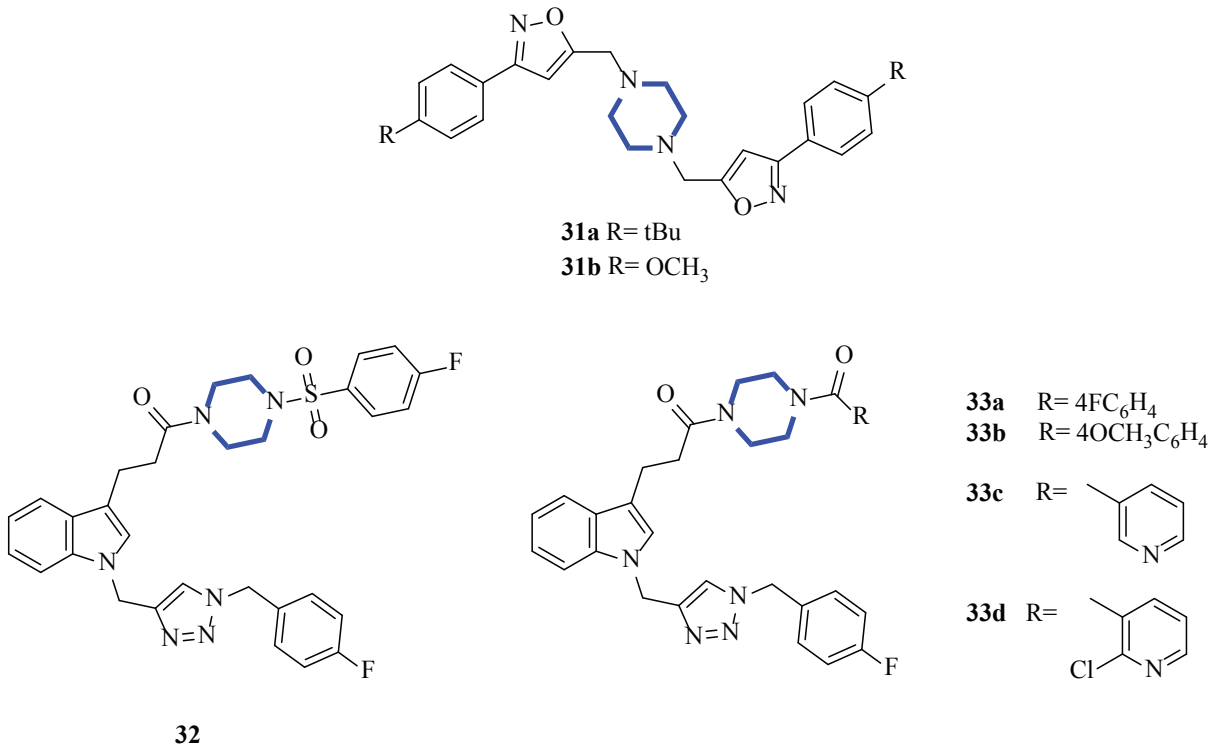


4. Sonuç

Bulaşıcı bir hastalık olan TB, insanlık için en büyük tehditlerden biridir. Özellikle dirençli TB'nin ortaya çıkmasıyla birlikte TB tedavisi ve yönetimi daha da karmaşık hale gelmiştir. Bu derleme, 2013 yılından itibaren literatür bulgularına dayanarak, antimikobakteriyel aktiviteye sahip piperazin türevlerini incelemektedir. Piperazin halkasının aktiviteye etkisinin yanı sıra bileşiğin çözünürlüğünü arttırmak için yapıya dahil edildiği görülmektedir. Aynı şekilde yapıya fenilpiperazinlerin getirilmesiyle bileşiğin lipofilitesinin artırılması sağlanmaktadır. Dolayısıyla bir bileşiğin fizikokimyasal özelliklerinin düzenlenmesi amacıyla da değerlendirilebilecek heterosiklik bir yapı olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar, piperazine sülfonil veya karbonil gruplarının getirilmesinin anti-TB aktiviteyi artırdığını göstermektedir. Hali hazırda piyasada bulunan veya klinik deneme



Şekil 9. Bileşik 25-30'un kimyasal yapısı



Şekil 10. Bileşik 31-33'ün kimyasal yapısı

aşamasında olan anti-TB aktiviteye sahip piperazin içeren birçok ilaç molekülü bulunmaktadır. Bu derleme yenilikçi anti-TB bileşiklerin tasarımında rehberlik sağlamak için önemli ipuçları sunmaktadır.

Finansal Kaynak

Herhangi bir finansal kaynak bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Fikir ve Tasarım-O.U.T., M.Z.; Literatür tarama-S.D., M.Z.; Yazma- S.D., M.Z.; Yorumlama, Eleştirel inceleme, Düzenleme- O.U.T., M.Z.

Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO), Global tuberculosis report (2023). <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>. 2023
2. Somoskovi A, Dormandy J, Parsons LM, Kaswa M, Goh KS, Rastogi N, et al. Sequencing of the pncA gene in members of the Mycobacterium tuberculosis complex has important diagnostic applications: Identification of a species-specific pncA mutation in "Mycobacterium canettii" and the reliable and rapid predictor of pyrazinamide resistance. J Clin Microbiol. 2007;45(2):595-9. <https://doi.org/10.1128/jcm.01454-06>
3. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central Nervous System Tuberculosis. Clin Neuroradiol. 2019;29(1):3-18. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0726-9>
4. Alsayed SSR, Lun S, Payne A, Bishai WR, Gunosewoyo H. Facile synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid, pyrazinamide and ciprofloxacin derivatives. Chem Biol Drug Des. 2021;97(6):1137-50. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13836>
5. Singh V, Pacitto A, Donini S, Ferraris DM, Boros S, Illies E, et al. Synthesis and Structure-Activity relationship of 1-(5-isoquinolinesulfonyl)piperazine analogues as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis IMPDH. Eur J Med Chem. 2019;174:309-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.027>

6. Patel VR, Park Won S. An Evolving Role of Piperazine Moieties in Drug Design and Discovery. *Mini-Rev Med Chem.* 2013;13(11):1579-601. <http://dx.doi.org/10.2174/13895575113139990073>
7. Shaquiquzzaman M, Verma G, Marella A, Akhter M, Akhtar W, Khan MF, et al. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. *Eur J Med Chem.* 2015;102:487-529. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.026>
8. Vitaku E, Smith DT, Njardarson JT. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J Med Chem.* 2014;57(24):10257-74. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
9. Romanelli MN, Braconi L, Gabellini A, Manetti D, Marotta G, Teodori E. Synthetic Approaches to Piperazine-Containing Drugs Approved by FDA in the Period of 2011–2023. *Molecules* [Internet]. 2024; 29(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules29010068>.
10. Zhang R-H, Guo H-Y, Deng H, Li J, Quan Z-S. Piperazine skeleton in the structural modification of natural products: a review. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2021;36(1):1165-97. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1931861>
11. Rachelson MH, Ferguson WR. Piperazine in the treatment of enterobiasis. *AMA Am J Dis Child.* 1955;89(3):346-9. doi:10.1001/archpedi.1955.02050110412013
12. Fang Z, Zhang B, Xing W, Yu H, Xing C, Gong N, et al. An Evolving Role of Aqueous Piperazine to Improve the Solubility of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Pharm Sci.* 2022;111(10):2839-47. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.05.009>
13. Girase PS, Dhawan S, Kumar V, Shinde SR, Palkar MB, Karpoomath R. An appraisal of anti-mycobacterial activity with structure-activity relationship of piperazine and its analogues: A review. *Eur J Med Chem.* 2021;210:112967. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112967>
14. EVRANOS-AKSÖZ B. New drug candidates in tuberculosis treatment. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2014;71:207-16. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2014.35492>
15. O'Brien RJ, Spigelman M. New Drugs for Tuberculosis: Current Status and Future Prospects. *Clin Chest Med.* 2005;26(2):327-40. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.013>
16. Biltekin N, Ülger M. Tüberküloz tedavisinde kullanılan anti-tüberküloz ilaçlar Antituberculosis drugs used in the treatment of tuberculosis. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2023;3:525-42. <https://doi.org/10.26559/mersinsbd.1213832>
17. Maruri F, Sterling TR, Kaiga AW, Blackman A, van der Heijden YF, Mayer C, et al. A systematic review of gyrase mutations associated with fluoroquinolone-resistant Mycobacterium tuberculosis and a proposed gyrase numbering system. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(4):819-31. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr566>
18. Zhanel GG, Walkty A, Vercaigne L, Karlowsky JA, Embil J, Gin AS, et al. The new fluoroquinolones: A critical review. *Can J Infect Dis.* 1999;10(3):207-38. <https://doi.org/10.1155/1999/378394>
19. Sood R, Rao M, Singhal S, Rattan A. Activity of RBx 7644 and RBx 8700, new investigational oxazolidinones, against Mycobacterium tuberculosis infected murine macrophages. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;25(6):464-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.01.021>
20. Emanuele P, Mario CR, Giovanni Battista M. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *European Respiratory Review.* 2019;28(152):190035. <https://doi.org/10.1183/16000617.0035-2019>
21. Kilbile JT, Tamboli Y, Gadekar SS, Islam I, Supuran CT, Sappal SB. An insight into the biological activity and structure-based drug design attributes of sulfonylpiperazine derivatives. *J Mol Struct.* 2023;1278:134971. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.134971>
22. Rizwan M, Noreen S, Asim S, Liaqat Z, Shaheen M, Ibrahim H. A comprehensive review on the synthesis of substituted piperazine and its novel bio-medicinal applications. *Chemistry of Inorganic Materials.* 2024;2:100041. <https://doi.org/10.1016/j.cinorg.2024.100041>
23. Agrawal KM, Talele GS. Synthesis and antibacterial, antimycobacterial and docking studies of novel N-piperazinyl fluoroquinolones. *Med Chem Res.* 2013;22(2):818-31. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0074-2>
24. Kamal A, Swapna P, Shetti RVCRCNC, Shaik AB, Narasimha Rao MP, Sultana F, et al. Anti-tubercular agents. Part 7: A new class of diarylpyrrole-oxazolidinone conjugates as antimycobacterial agents. *Eur J Med Chem.* 2013;64:239-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.027>
25. Chauhan K, Sharma M, Trivedi P, Chaturvedi V, Chauhan PMS. New class of methyl tetrazole based hybrid of (Z)-5-benzylidene-2-(piperazin-1-yl)thiazol-4(5H)-one as potent antitubercular agents. *Bioorg Med Chem.* 2014;24(17):4166-70. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.07.061>
26. Jallapally A, Addla D, Yogeewari P, Sriram D, Kantevari S. 2-Butyl-4-chloroimidazole based substituted piperazine-thiosemicarbazone hybrids as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorg Med Chem.* 2014;24(23):5520-4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.09.084>
27. Nagesh HN, Suresh A, Sairam SDSS, Sriram D, Yogeewari P, Chandra Sekhar KVG. Design, synthesis and antimycobac-

- terial evaluation of 1-(4-(2-substitutedthiazol-4-yl)phenethyl)-4-(3-(4-substitutedpiperazin-1-yl)alkyl)piperazine hybrid analogues. *Eur J Med Chem.* 2014;84:605-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.07.067>
28. Naidu KM, Suresh A, Subbalakshmi J, Sriram D, Yogeewari P, Raghavaiah P, et al. Design, synthesis and antimycobacterial activity of various 3-(4-(substitutedsulfonyl)piperazin-1-yl)benzo[d]isoxazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2014;87:71-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.043>
 29. Patel KN, Telvekar VN. Design, synthesis and antitubercular evaluation of novel series of N-[4-(piperazin-1-yl)phenyl]cinnamamide derivatives. *Eur J Med Chem.* 2014;75:43-56. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.024>
 30. Suresh N, Nagesh HN, Renuka J, Rajput V, Sharma R, Khan IA, et al. Synthesis and evaluation of 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-(4-substitutedpiperazin-1-yl)acetyl)piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives as anti-tubercular and antibacterial agents. *Eur J Med Chem.* 2014;71:324-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.055>
 31. Medapi B, Suryadevara P, Renuka J, Sridevi JP, Yogeewari P, Sriram D. 4-Aminoquinoline derivatives as novel Mycobacterium tuberculosis GyrB inhibitors: Structural optimization, synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem.* 2015;103:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.032>
 32. Nair V, Okello MO, Mangu NK, Seo BI, Gund MG. A novel molecule with notable activity against multi-drug resistant tuberculosis. *Bioorg Med Chem.* 2015;25(6):1269-73. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.01.050>
 33. Chollet A, Mori G, Menendez C, Rodriguez F, Fabing I, Pasca MR, et al. Design, synthesis and evaluation of new GEQ derivatives as inhibitors of InhA enzyme and Mycobacterium tuberculosis growth. *Eur J Med Chem.* 2015;101:218-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.035>
 34. Penta A, Franzblau S, Wan B, Murugesan S. Design, synthesis and evaluation of diarylpiperazine derivatives as potent anti-tubercular agents. *Eur J Med Chem.* 2015;105:238-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.10.024>
 35. Rotta M, Pissinate K, Villela AD, Back DF, Timmers LFSM, Bachega JFR, et al. Piperazine derivatives: Synthesis, inhibition of the Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase and SAR studies. *Eur J Med Chem.* 2015;90:436-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.034>
 36. Peng C-T, Gao C, Wang N-Y, You X-Y, Zhang L-D, Zhu Y-X, et al. Synthesis and antitubercular evaluation of 4-carbonyl piperazine substituted 1,3-benzothiazin-4-one derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2015;25(7):1373-6. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.02.061>
 37. Jeankumar VU, Reshma RS, Vats R, Janupally R, Saxena S, Yogeewari P, et al. Engineering another class of anti-tubercular lead: Hit to lead optimization of an intriguing class of gyrase ATPase inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2016;122:216-31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.042>
 38. Bobesh KA, Renuka J, Srilakshmi RR, Yellanki S, Kulkarni P, Yogeewari P, et al. Replacement of cardiotoxic aminopiperidine linker with piperazine moiety reduces cardiotoxicity? Mycobacterium tuberculosis novel bacterial topoisomerase inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(1):42-52. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.039>
 39. De Vita D, Pandolfi F, Cirilli R, Scipione L, Di Santo R, Friggeri L, et al. Discovery of in vitro antitubercular agents through in silico ligand-based approaches. *Eur J Med Chem.* 2016;121:169-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.032>
 40. Majewski MW, Tiwari R, Miller PA, Cho S, Franzblau SG, Miller MJ. Design, syntheses, and anti-tuberculosis activities of conjugates of piperazino-1,3-benzothiazin-4-ones (pBTZs) with 2,7-dimethylimidazo [1,2-a]pyridine-3-carboxylic acids and 7-phenylacetyl cephalosporins. *Bioorg Med Chem.* 2016;26(8):2068-71. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.076>
 41. Moraski GC, Seeger N, Miller PA, Oliver AG, Boshoff HI, Cho S, et al. Arrival of Imidazo[2,1-b]thiazole-5-carboxamides: Potent Anti-tuberculosis Agents That Target QcrB. *ACS Infect Dis.* 2016;2(6):393-8. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00154>
 42. Naidu KM, Srinivasarao S, Agnieszka N, Ewa A-K, Kumar MMK, Chandra Sekhar KVG. Seeking potent anti-tubercular agents: Design, synthesis, anti-tubercular activity and docking study of various ((triazoles/indole)-piperazin-1-yl/1,4-diazepan-1-yl)benzo[d]isoxazole derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2016;26(9):2245-50. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.059>
 43. Pulipati L, Sridevi JP, Yogeewari P, Sriram D, Kantevari S. Synthesis and antitubercular evaluation of novel dibenzo[b,d]thiophene tethered imidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxamides. *Bioorg Med Chem.* 2016;26(13):3135-40. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.04.088>
 44. Roh J, Karabanovich G, Vlčková H, Carazo A, Němeček J, Sychra P, et al. Development of water-soluble 3,5-dinitrophenyl tetrazole and oxadiazole antitubercular agents. *Bioorg Med Chem.* 2017;25(20):5468-76. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.08.010>
 45. Gonč T, Malík I, Csöllei J, Jampílek J, Stolaříková J, Solovič I, et al. Synthesis and In Vitro Antimycobacterial Activity of Novel N-Arylpiperazines Containing an Ethane-1,2-diyl Connecting Chain. *Molecules [Internet].* 2017; 22(12). <https://doi.org/10.3390/molecules22122100>

46. Piton J, Vocat A, Lupien A, Foo Caroline S, Riabova O, Makarov V, et al. Structure-Based Drug Design and Characterization of Sulfonyl-Piperazine Benzothiazinone Inhibitors of DprE1 from *Mycobacterium tuberculosis*. *AAC* 2018;62(10):10.1128/aac.00681-18. <https://doi.org/10.1128/aac.00681-18>
47. Zhao SJ, Lv ZS, Deng JL, Zhang GD, Xu Z. Pyrrolidine-containing or Piperazine-containing Nitrofuranylamides: Design, Synthesis, and In Vitro Anti-mycobacterial Activities. *J Heterocycl Chem*. 2018;55(12):2996-3000. <https://doi.org/10.1002/jhet.3340>
48. El-wahab HAAA, Accietto M, Marino LB, McLean KJ, Levy CW, Abdel-Rahman HM, et al. Design, synthesis and evaluation against *Mycobacterium tuberculosis* of azole piperazine derivatives as dicyclotyrosine (cYY) mimics. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(1):161-76. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.11.030>
49. Marvadi SK, Krishna VS, Sriram D, Kantevari S. Synthesis of novel morpholine, thiomorpholine and N-substituted piperazine coupled 2-(thiophen-2-yl)dihydroquinolines as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Med Chem*. 2019;164:171-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.043>
50. Sirim MM, Krishna VS, Sriram D, Unsal Tan O. Novel benzimidazole-acrylonitrile hybrids and their derivatives: Design, synthesis and antimycobacterial activity. *Eur J Med Chem*. 2020;188:112010. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.112010>
51. Srinivasarao S, Nandikolla A, Suresh A, Calster KV, De Vogt L, Cappoen D, et al. Seeking potent anti-tubercular agents: design and synthesis of substituted-N-(6-(4-(pyrazine-2-carbonyl)piperazine/homopiperazine-1-yl)pyridin-3-yl)benzamide derivatives as anti-tubercular agents. *RSC Advances*. 2020;10(21):12272-88. <https://doi.org/10.1039/D0RA01348J>
52. Chitti S, Van Calster K, Cappoen D, Nandikolla A, Khetmalis YM, Cos P, et al. Design, synthesis and biological evaluation of benzo-[d]-imidazo-[2,1-b]-thiazole and imidazo-[2,1-b]-thiazole carboxamide triazole derivatives as antimycobacterial agents. *RSC Advances*. 2022;12(35):22385-401. <https://doi.org/10.1039/D2RA03318F>
53. Bi Y, Chen X, Xue Y, Liu K, Zhang Y, Gu Q. Effective Synthesis and Anti-Mycobacterial Activity of Isoxazole-Substituted Piperazine Derivatives. *ChemistrySelect*. 2023;8(18):e202300551. <https://doi.org/10.1002/slct.202300551>
54. Reddyrajula R, Etikyala U, Manga V, kumar Dalimba U. Discovery of 1,2,3-triazole incorporated indole-piperazines as potent antitubercular agents: Design, synthesis, in vitro biological evaluation, molecular docking and ADME studies. *Bioorg Med Chem*. 2024;98:117562. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117562>