

Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2024;17(3):496-510

doi:10.26559/mersinsbd.1552533

Antimikrobiyal dirençle mücadelede yeni stratejiler: İmidazol içeren moleküllerin antibakteriyel potansiyeli

 Samet Poyraz¹

¹Bağımsız Araştırmacı, Güzelyurt Mahallesi, Nevşehir, Türkiye

Öz

Hastalıklar hem doğal hem de sentetik kaynaklı ilaçlarla tedavi edilirken tedavilerde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğunu sentetik ilaç formülasyonları oluşturmaktadır. Enfeksiyon hastalıklarına neden olan mikroorganizmaların tedavisinde antibiyotiklerin bilinçsizce kullanılması, çoklu ilaca dirençli bakteriler de dahil olmak üzere yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre günümüzde ve yakın gelecekte karşılaşılabilecek en ciddi sağlık sorunlarından biri de antimikrobiyal dirençtir. Bu sorunun bertaraf edilebilmesi için farklı antimikrobiyal etki mekanizmalarına sahip yeni ilaç adaylarının keşfedilmesi önem arz etmektedir. Bu yüzden, önemli antibakteriyel özellikleriyle bilinen farklı heterosikliklerin yanısıra önemli antibakteriyel etkileri olan ve yapısında bir ya da daha fazla azot atomu bulunan beş üyeli heterosiklik yapılardan olan imidazol halkasını taşıyan yeni ilaç adaylarının geliştirilmesi ve pazarlanması önemlidir. Araştırmacılar, son yıllarda yapısında imidazol halkası ve önemli heterosiklik yapılar taşıyan bileşikler tasarlayıp sentezlemiş ve bunların antibakteriyel etkilerini mevcut ilaçlara karşı direnç geliştirmiş olan çeşitli Gram negatif ve Gram pozitif bakterilere karşı araştırmıştır. Bu çalışmada, antimikrobiyal dirence neden olan faktörler, heterosiklik bileşiklerin bu direnci ortadan kaldırmadaki rolü ve son beş yılda (2020-2024) sentezlenen imidazol halkası içeren moleküllerin antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal direnç, antibakteriyel, heterosiklik bileşikler, imidazole türevleri

Yazının geliş tarihi:18.09.2024

Yazının kabul tarihi:08.10.2024

Sorumlu Yazar: Samet Poyraz, Güzelyurt Mahallesi, Nevşehir/Türkiye. Tel: 0553 5942756,
E-posta: s.poyraz88@gmail.com

New strategies in combating antimicrobial resistance: Antibacterial potential of imidazole-containing molecules

Abstract

Diseases are treated with pharmaceuticals derived from both natural and synthetic sources, with synthetic formulations predominating. The indiscriminate use of antibiotics in treating microorganisms responsible for infectious diseases has resulted in the emergence of novel resistance mechanisms including multidrug-resistant bacteria. The World Health Organization identifies antimicrobial resistance as one of the most critical health challenges currently and in the foreseeable future. To resolve this issue, it is essential to identify novel medication candidates with diverse antibacterial modes of action. Therefore, it is essential to develop and promote novel drug candidates containing the imidazole ring, a five-membered heterocyclic structure featuring one or more nitrogen atoms, alongside various heterocycles recognized for their notable antibacterial efficacy. In recent years, researchers have designed and synthesized molecules containing imidazole rings and significant heterocyclic structures, examining their antibacterial efficacy against diverse Gram-negative and Gram-positive bacteria that have acquired resistance to current pharmaceuticals. This study evaluates the factors contributing to antimicrobial resistance, the function of heterocyclic compounds in combating this resistance, and the antibacterial properties of imidazole ring-containing molecules synthesized in the past five years (2020-2024).

Keywords: Antimicrobial resistance, antibacterial, heterocyclic compounds, imidazole derivatives

Giriş

Antimikrobiyal direnç (AMD), antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımından kaynaklanan dirençli mikroorganizmaların gelişmesi nedeniyle dünya çapında bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmıştır. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlardaki artış, küresel çapta sağlık sistemleri için önemli zorluklar ortaya koymaktadır.¹ İnsan ve hayvan sağlığında ve tarımda kullanılan antibiyotiklerin aşırı ve bilinçsiz kullanımı, direnç genlerinin iletilmesine neden olmakta ve bu da mikrobiyal direnç kaynaklı ölüm sayılarını diğer ölüm nedenlerinin önüne geçirmektedir.² Mikroorganizmalar, enzimatik modifikasyon ve biyofilm oluşturma dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla antibiyotikleri etkisizleştirmektedir (Şekil 1).³ Günümüzde tedavi için kullanılan antibiyotiklerin yetersiz etkinliği sebebiyle rutin tıbbi operasyonlar bile riskli hale gelmekte hatta ölümlere neden olabilmektedir.² Mevcut antibiyotiklere dirençli bakteriyel

hastalıkların küresel olarak artması, yeni ilaçlara, aşılar ve teşhis araçlarına yatırım yapmanın ve bunlara erişim sağlamanın önemini daha da artırmaktadır.⁴ İlaç geliştirmeye yapılan yatırımlar tarihsel olarak önemli getiri beklentisine dayanmıştır; ancak bu ekonomik açıdan uygulanabilir değildir ve teşviklerin olmaması durumunda başarısızlıkla sonuçlanması muhtemeldir.⁴ Antibiyotik etkinliğinin korunması enfeksiyonların kesin ve hızlı bir şekilde tanımlanmasına dayanır. Bununla birlikte, tanı tekniklerinin yaygın olarak benimsenmesi teknoloji, ekonomi ve insan davranışıyla ilgili engellerle karşılaşmaktadır.⁵ Hasta bakımında tanı prosedürlerinin daha iyi kullanılması, COVID-19 salgını sırasında yeni teknolojiler ortaya çıkmış olsa da pazar, hekim ve tüketici davranışının daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir.⁶ Antibiyotiklerin uzun vadeli bulunabilirliğini sağlamak için enfeksiyonlara karşı rasyonel tedavinin uygulanması gerekir.⁷ Aşılar, birçok ilaca dirençli bakteri ve virüslerin neden olduğu hastalıkları önleme yeteneğine sahiptir; yine de bu alandaki aşılar üzerine yapılan

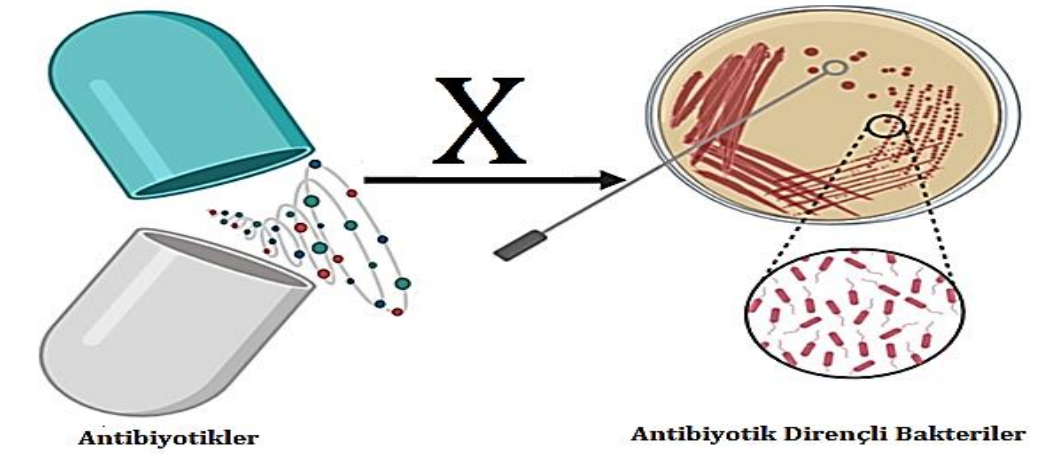
araştırmalar için çok az finansman sağlanmıştır.⁸ AMD ile etkili bir şekilde mücadele etmek için, insan, hayvan ve çevresel bileşenler arasındaki etkileşimi hesaba katan entegre bir yaklaşım benimsemek gerekir.² Antimikrobiyal dirençle mücadele etmek ve antibiyotiklerin gelecekte de etkili olmaya devam etmesini sağlamak için kamuoyunun farkındalığını artırmak, halkı bilinçlendirmek ve uluslararası toplumla koordineli çalışmak esastır.⁵

Bu çalışmada, antibiyotik dirençli bakteriler, direnç mekanizmaları ve antimikrobiyal direncin kökenleri ile ilgili en son bulgular sunulmaktadır. Ayrıca, antibiyotik direnciyle mücadelede önemli olan farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesinde heterosiklik bileşiklerin önemi vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca, güçlü antimikrobiyal aktiviteleriyle tanınan imidazol halkaları içeren bileşiklerin antibakteriyel özelliklerini değerlendiren son literatür araştırmaları (2020-2024) tartışılmaktadır.

Antimikrobiyal Direnç (AMD)

AMD'nin nedenleri arasında doğal seçilim, antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı, temiz suya ve sağlık hizmetlerine yetersiz erişim, yetersiz tedavi, yanlış reçete uygulamaları ve reçete edilmeden kendi

kendine ilaç kullanma yer alır.⁹ Terapi sürecinde antibiyotiklerin tedavi tamamlanmadan eksik kullanılması da bakteriyel direncin gelişmesine yol açabilir.¹⁰ Dahası, viral hastalıkların tedavisinde etkisi olmayan antibiyotiklerin reçete edilmesi, bir doktora danışmadan kendi kendine ilaç alma veya uygun tıbbi gözetim olmadan kalan ilaçları kullanma, AMD'nin artışına katkıda bulunan faktörlerdir.¹¹ Antibiyotik direncinin gelişmesi, uygunsuz sağlık hizmetleri ve hijyen uygulamaları nedeniyle bu ilaçlara olan bağımlılığın artmasının doğrudan bir sonucudur ve bu da bulaşıcı hastalıkların yayılmasına sebep olur.² Kötü hijyen ve yetersiz temizlik uygulamaları, bulaşıcı hastalıkların bulaşmasına katkıda bulunur ve bu da antibiyotiklere daha fazla güvenilmesine ve direncin ortaya çıkmasına yol açar.¹² Bunun yanı sıra, düşük kaliteli ilaçlar da yetersiz etken madde konsantrasyonu veya yanlış dozaj nedeniyle terapötik başarısızlığa ve sonunda dirence sebep olabilir.¹³ Zamanla mikroorganizmalar, eskiden etkili olan ilaçlara karşı direnç kazanmak için çeşitli ve yeni sistemler geliştirirler.¹⁴ Bu sistemler, mikroorganizmaların antibiyotiklerin ve diğer antimikrobiyal ajanların etkilerinden kaçmasına yardımcı olarak etkisizleşmesine neden olur.⁵ Yapılarını değiştirerek ve bilinmeyen metabolik yollar uygulayarak, bakteriler ve diğer parazitler bu ilaçları nötralize etme kapasitelerini artırır.¹⁵



Şekil 1. Antimikrobiyal direnç

Antibiyotik dirençli öncelikli patojenler

Antibiyotik direnci küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelmiş olup 2019 yılında 4,95 milyon ölüme neden olmuştur. DSÖ, *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve Enterobacter türlerini içeren ESKAPE patojenleri adı

verilen bir bakteri grubu tanımlamıştır. Bu mikroorganizmalar, birden fazla ilaca direnç geliştirdikleri ve acil ve etkili tedaviler gerektirdikleri için 2017 yılında öncelikli patojenler olarak listelenmiştir.¹⁶ DSÖ tarafından 2017 yılında hazırlanan öncelikli patojenler listesi (Şekil 2) 2024 yılında güncellenmiştir.¹⁷

Kritik

- *Acinetobacter baumannii*
Karbapenem-dirençli
- Enterobacterales
Üçüncü nesil sefalosporin-dirençli
- Enterobacterales
Karbapenem-dirençli

Yüksek

- *Salmonella Typhi*
Florokinolon-dirençli
- *Shigella spp*
Florokinolon-dirençli
- *Enterococcus faecium*
Vankomisin-dirençli
- *Pseudomonas aeruginosa*
Karbapenem-dirençli
- Non-typhoidal *Salmonella*
Florokinolon-dirençli
- *Neisseria gonorrhoeae*
Üçüncü nesil sefalosporin-dirençli ve/veya
Florokinolon-dirençli
- *Staphylococcus aureus*
Metisilin-dirençli

Orta

- Group A Streptococci
Makrolid-dirençli
- *Streptococcus pneumoniae*
Makrolid-dirençli
- *Haemophilus influenzae*
Ampisilin-dirençli
- Group B Streptococci
Penisilin-dirençli

Şekil 2. Güncel öncelikli patojen listesi

Direnç genlerini yayabilen ve ciddi hastalıklara neden olabilen Gram negatif bakteriler ve rifampisin dirençli *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenler, temel öncelikler olarak kabul edilir. *Salmonella* ve *Shigella*, mevcut tedavilere karşı daha dirençli hale geldikleri ve önemli sayıda enfeksiyona neden oldukları için yüksek öncelikli patojenler olarak sınıflandırılmaktadır. 2024 öncelikli patojenler listesi ayrıca yüksek öncelikli enfeksiyonlar olan antibiyotik dirençli *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'u da içermektedir. Bu patojenler özellikle sağlık ortamlarında ve dünya çapında tehlikeler oluşturmaktadır. Dahası, halk sağlığı açısından büyük önem taşıyanlar arasında antimikrobiyal dirençli *E.*

faecium ve çoklu ilaca dirençli (Multi Drug Resistance; MDR) *Neisseria gonorrhoeae* bulunmaktadır ve bu nedenle tedavi seçenekleri kısıtlanmaktadır. Orta öncelikli grupta Grup A ve B Streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* yer almaktadır; özellikle düşük gelirli coğrafyalarda bu enfeksiyonların halk sağlığı sonuçlarına en fazla dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.¹⁷

Yeni antibiyotikler ve β -laktamaz inhibitörleri gibi antibiyotik destekleyiciler geliştirilmiştir, ancak bu enfeksiyonlar hala önemli tedavi sorunlarına yol açmaktadır¹. Bu bakteriler arasındaki ortak biyolojik özellikler arasında direnç belirteçleri elde

etme mekanizmaları, modern sağlık hizmet ortamı için hayatta kalma stratejileri ve yüksek riskli suşların uluslararası dağılımı yer almaktadır.¹⁸ Yeni nesil dizileme teknolojisi belirli mikroorganizmaların yayılmasını izlemek ve durdurmak için yeni yöntemler sunulmasına rağmen geleneksel olmayan antibiyotiklere olan ilgi artarak devam etmektedir.¹⁹

Antimikrobiyal direnç mekanizmaları

Direnç mekanizmaları tipik olarak antibiyotiklerin enzimatik modifikasyonunu veya parçalanmasını içerir, hücrelere girmelerini engeller ve birikimlerini önler.¹⁴ Diğer mekanizmalar arasında metabolik yolları değiştirmek, ilaçların etkisini en aza indirmek için ribozomlar gibi bağlanma yerlerini değiştirmek ve antibiyotikleri hücrelerden yok eden efluks pompalarının aktivitesini artırmak yer alır.²⁰ Bakterilerin dalgalanan beslenme seviyeleri ve sınırlı antibiyotik geçirgenliği olan ortamlarda oluşturdukları biyofilmler ekstra bir koruma katmanı sunar.²¹ Plazmidler ve diğer geçici genetik bileşenler kullanılarak yapılan yatay gen transferi, bakterilerin komşu hücrelerden veya diğer türlerden direnç genleri edinmesine olanak tanır.²² Çoklu ilaça dirençli bakterilerinin hızlı çoğalmasını sağlayan bu genler, tipik olarak birçok direnç mekanizmasını bünyesinde barındıran karmaşık kompleksler şeklini alır.²² Mikroorganizmalar, yatay gen transferi yoluyla tıbbi tedavilere dayanmak için çeşitli direnç mekanizmaları oluşturabilir.²³

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, çok sayıda bakteri çeşitli yollarla AMD edinmiştir.¹ mecA ve mecC genlerindeki *S. aureus* mutasyonları ve yatay gen transferi, *S. aureus*'un metisiline ve çeşitli antibiyotiklere dirençli hale gelmesini sağlamıştır.²⁴ Karbapenemaz genleri kazanarak, *K. pneumoniae* ve *Escherichia coli* (*E. coli*) dahil olmak üzere Enterobacteriaceae karbapenem ilaçlarına dirençli hale gelmiştir.²⁵ Plazmidler aracılığıyla, geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E. coli*, penisilinler ve sefalosporinler dahil olmak üzere çok sayıda antibiyotiğe direnç kazandıran geniş spektrumlu beta-laktamaz genleri kazanır.²⁶ Bu bakterilerin hızla direnç geliştirmesi, zararlı bakterilerin, virüslerin,

mantarların ve protozoaların tedavi direnci yoluyla onları yok etme çabalarından kaçabileceği endişelerini de beraberinde getirmektedir.²⁷

Yeni Antimikrobiyal Ajanların Keşfinde Heterosikliklerin Rolü

Doğada antibiyotiklerin her yerde bulunması, antibiyotik direncinin kendiliğinden gelişmesine neden olur.²⁸ Sonuç olarak, ilaç tasarımı, doğal ligandlardan ilham alan geleneksel yaklaşıma geri dönmek zorunludur.²⁹ Tamamen sentetik moleküllerin kullanılması, antibakteriyel ilaçların keşfi için daha uygun bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.³⁰ Ancak son yıllarda yarı sentetik teknikler de ön plana çıktığından, tamamen sentetik antibakteriyel ilaçların keşfi için yeterli araştırma yapılmamıştır.³¹ Araştırmacılar, yeni antibakteriyel ilaç adayları bulmak için bakteri yaşamı veya tüm bakteri hücresi için hayati önem taşıyan proteinleri hedefleyen sentetik bileşiklerin listelerini taramışlardır.³² Bu konuda medisinal kimya, büyük umut vaat eden potansiyel antibakteriyel adayların yaratılmasına olanak sağlayan çeşitlilik odaklı sentez ve kombinatoriyal kimya gibi tekniklerin kullanımıyla daha da önem kazanmıştır.³³ Heterosiklik bileşikler, organik, farmakolojik, analitik ve medisinal kimya alanlarında araştırmacılar arasında verimli bir iş birliğini kolaylaştırarak ilaç endüstrisinde oldukça kullanılan yapı taşları olarak ortaya çıkmıştır.³⁴

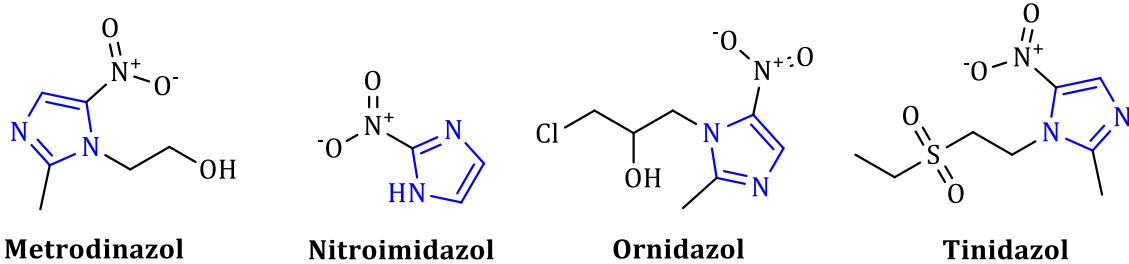
Farklı ilaçların sergilediği antibakteriyel etki çoğunlukla ilgili bileşiklerin moleküler yapısında bulunan organik gruplar olan farmakoforlar sayesinde.³⁵ β -laktam halkası ve tiyazolidin heterosiklik grubu olan ilk antibiyotik olan penisilin yapısı, antimikrobiyal ilaçlar için farmakolojik adaylarda heterosiklik grubun önemini açıkça göstermektedir.³⁶ Fermantasyon ve molekülün yapay olarak değiştirilmesiyle büyük ölçekte penisilin üretilmesi, yarı sentetik penisilinlerin etkili antibiyotikler olarak geliştirilmesine olanak sağlamıştır.³⁷ İstatistikler, biyolojik olarak aktif kimyasal

bileşiklerin %85'inden fazlasının heterosikliklerden oluştuğunu göstermektedir.³⁴ Medisinal kimya araştırması genellikle heterosiklikleri simüle etmeye odaklanır, çünkü bunlar nükleik asitler, amino asitler, karbonhidratlar, vitaminler ve alkaloidler gibi birçok doğal ürünün temel bileşenleridir.³⁸ Ayrıca, moleküldeki heterosiklik grubu değiştirerek kolayca değiştirilebilen özellikler arasında, güç, seçicilik, lipofilité, polarite, hidrojen bağı oluşturma yeteneği ve ilacın çözünürlüğü gibi özellikler yer alır ve böylece terapötik adayların absorpsiyon, dağılım, metabolize olma, emilim ve toksisite özellikleri iyileştirilir.³⁵ Medisinal kimya araştırmacıları, sentetik analoglar arayışlarında muazzam ilerlemeler kaydettiler ve mikrobiyal hastalıklarla mücadelede antimikrobiyal etkileri için bir dizi organik grup geliştirdiler ve etkinliklerini incelediler.⁵

İmidazoller ve antimikrobiyal aktivite açısından önemleri

İmidazoller, düzlemsel bir yapıya, güçlü polariteye, suda çözünürlük özelliklerine ve beş üyeli halkalarında azot atomlarına sahip bileşiklerdir.³⁹ İlk imidazol 1858 yılında Alman kimyager Heinrich

Debus tarafından glioksal, formaldehit ve amonyağın kondenzasyonu ile sentezlenmiştir.³⁹ İmidazoller, 1950'de B₁₂ vitamininin yapısında benzimidazol grubunun bulunmasının ardından bilim camiasında büyük ilgi görmüştür.⁴⁰ DNA, B₁₂ vitamini, histamin ve hemoglobin gibi biyomoleküllerin hepsi doğal olarak imidazol halkasını içerir; bu bileşikler birçok fizyolojik süreç için gereklidir.⁴¹ İmidazolün asidik ve bazik özellikleri, onu biyolojik moleküllerle etkileşime girmek için ideal bir yapı haline getirir. Zayıf etkileşimler sonucunda, imidazol içeren moleküller biyolojik sistemlerde gözlenen çok çeşitli enzimlere ve reseptörlere bağlanabilir.⁴² İmidazol halkaları içeren bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda artmaktadır; bu nedenle, sentezlenen ve potansiyel olarak antimikrobiyal özelliklere sahip moleküllerin antimikrobiyal direnci ortadan kaldırmaya yardımcı olması beklenmektedir.⁴³ Şu anda, kimyasal bileşimlerinde imidazol halkası bulunan ve tedavide kullanılan terapötik antibakteriyel ilaçlar bulunmaktadır (Şekil 3). Bakterilerin, imidazol halkaları içeren moleküller tarafından farklı mekanizmalar yoluyla etkisiz hale getirilebilmesi beklenmektedir.⁴⁴



Şekil 3. İmidazol halkası içeren antibakteriyel ilaçlar

İmidazol halkası taşıyan potansiyel antibakteriyel moleküller

Son yıllarda imidazol türevlerinin antibakteriyel etkileri üzerine çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Burada, farklı bakteri suşlarına karşı, yakın zamanda sentezlenen ve yapılarında imidazol halkası olan veya imidazol halkası ile birlikte farmakolojik olarak önemli heterosiklik gruplar içeren bileşiklerin antibakteriyel özellikleri değerlendirilmiştir (Şekil 4,5).

Gurav ve arkadaşları tetrasubstitüe 1H-imidazoller 1 hazırlamış ve tüp seyreltme yöntemini kullanarak bunların *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına karşı antibakteriyel etkilerini değerlendirmiştir. Elde edilen MİK değerleri referans antibiyotik kloramfenikol ile karşılaştırıldığında tüm bileşiklerin 64-100 µg/mL aralığında aktivite gösterdiği görülmüştür. Özellikle yapılarında piridil veya tiyeni grupları bulunan 1a, 1c, 1d ve 1g molekülleri analoglar arasında en yüksek

antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. 1b, 1f, 1e ve 1h bileşikleri ayrıca belirli bakteri hedef enzimleriyle yapılan moleküler doking çalışmalarında en iyi doking puanlarına sahip olduğu görülmüştür.⁴⁵

Dziduch ve arkadaşları, antibakteriyel özellikleriyle bilinen nitroimidazollerden imidazol halkalı tiyosemikarbazid **2** ve hidrazon **3** türevlerini sentezlemiş ve daha sonra bileşik serisini çeşitli Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri suşlarına (Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Micrococcus luteus* (*M. luteus*), *B. subtilis*, *B. cereus*) karşı broth mikrodilüsyon yöntemini kullanarak antibiyotik amoksisilin ile karşılaştırarak test etmiştir. İmidazol tiyosemikarbazid türevlerinin gram-pozitif bakteri suşlarına karşı minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) 31.25-1000 µg/mL arasında bulunmuştur. Buna karşılık, hidrazon imidazol türevleri dikkate değer bir etki göstermemiştir. *B. subtilis*'e karşı en güçlü aktiviteye sahip bileşikler, her ikisi de yapılarındaki klorofenil kısmında klor atomları içeren **2a** (62.5 µg/mL) ve **2b** (62.5 µg/mL) bileşikler ve fenil halkasının 4. pozisyonunda -CF₃ sübstitüenti bulunan ve MİK değeri 31.25 µg/mL olan **2c** bileşiği olmuştur.⁴⁶

Agili, imidazol halkalı tiyazol türevlerini sentezlemiş ve disk difüzyon agar tekniği ile *E. coli* ve *S. aureus* patojenlerine karşı antimikrobiyal özelliklerini değerlendirmiştir. Neomisin referans antibiyotik olarak kullanılmıştır. Furan halkası ve fenil halkasının 4. pozisyonunda bir metil grubu bulunan bileşik **4**, hem *S. aureus* (28 ± 0.29 mm) hem de *E. coli* (27 ± 0.24 mm) bakterilerine karşı önemli aktivite göstermiştir. Bu molekülün zon çapı, hem *S. aureus* (29 ± 0.21 mm) hem de *E. coli* (26 ± 0.23 mm) için referans neomisinin zon çapından daha büyük görülmüştür. Yapısında furan, tiyazol ve imidazol halkaları bulunan bileşik **5**, 28 ± 0.40 mm'lik bir zon çapıyla *E. coli*'ye karşı en aktif bileşik olmuştur. Dahası, moleküler doking çalışmaları, bileşiklerin DNA giraz A ve B enzimlerine karşı önemli bağlanma afinitesi

gösterdiğini kanıtlayarak deneysel bulguları doğrulanmıştır.⁴⁷

Mahmoodi ve arkadaşları bir dizi 1-*H*-fenantro[9,10-*d*] imidazol türevinin sentezini gerçekleştirmiş ve Well difüzyon yöntemini kullanarak *B. subtilis* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyel özelliklerini değerlendirmiştir. Elde edilen sonuçlar daha sonra antibiyotik eritromisin ile karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar ayrıca moleküller ile insan topoizomeraz II alfa (5GWK) ve asetilkolinesteraz (7AIX) arasındaki potansiyel etkileşimleri incelemek için moleküler doking doking analizi yapılmıştır. Yapıdaki fenil halkasının 3. pozisyonunda bir -OH grubu bulunan bileşik **6** (*B. subtilis*: 15 mm, *E. coli*: 18 mm), bileşik serileri arasında her iki bakteriye karşı referans eritromisinden (11 mm) daha fazla etki göstermiştir. Doking çalışmaları, moleküllerin 7AIX'in TYR-70, PHE-330 ve TRP-84 kısımlarıyla aynı anda etkileşime girebileceğini ortaya koymuştur.⁴⁸

Slassi ve arkadaşları yapılarında imidazol halkası bulunan triazol türevlerini 7 sentezleyerek bunların antibakteriyel etkilerini Gram pozitif *S. aureus*, üç gram negatif bakteri *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *Pseudomonas putida*'ya (*P. putida*) karşı değerlendirmiştir. Referans antibiyotik olarak kloramfenikol kullanılmıştır. Taranan bileşikler 18-24 saatlik inkübasyon sonucunda %90 oranında bakteriyel inhibisyon tespit edilmiştir. Bileşik **7b**, *S. aureus*'a karşı maksimum aktivite görülmüş (MİK: 28.84 µg/mL), sentezlenen moleküller ise 14.7-61.92 µg/mL MİK aralığında antibakteriyel aktivite göstermiştir.⁴⁹

Liu ve arkadaşları imidazol içeren 2-pirazol-oksadiazol türevlerini 8 sentezlemiş ve bunların *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* (*Xoo*), *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* (*Xac*) ve *Pseudomonas syringae* pv. *actinidiae* (*Psa*) suşlarına karşı *in vitro* fitopatogenik bakteriyel aktivitelerini değerlendirmiştir. Standart antibakteriyel ajanlar tiadiazol bakır ve bizmertiazol ile karşılaştırıldığında, 7.40 (*Xoo*), 5.44 (*Xac*) ve 12.85 (*Psa*) EC₅₀ değerlerine sahip bileşikler **8a**, **8b** ve **8c** çok yüksek aktivite göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkilerinin analizi, pirazol halkasındaki alkil zincirlerinin, R1 ve R2 sübstitüentlerinin

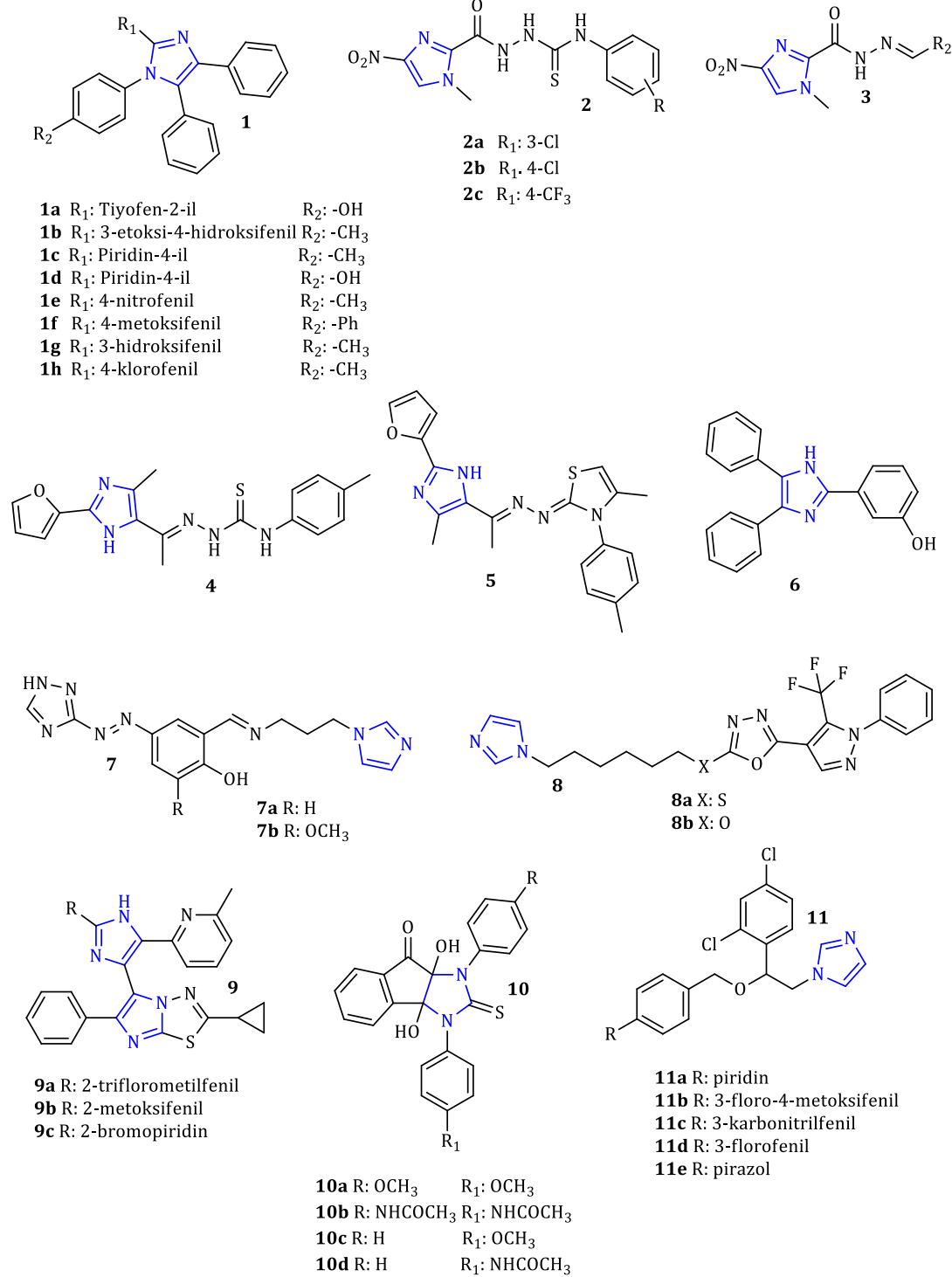
türü ve yerleşiminin biyolojik aktiviteleri büyük ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur. Deneysel testler, bileşik 8a'nın pirinç bakteriyel yaprak yanıklığını önleme ve tedavi etmede üstün bir etkinliğe sahip olduğunu, bileşik 8b'nin ise ticari olarak temin edilebilen bakteri öldürücülere kıyasla kivi bakteriyel kanserine karşı gelişmiş performans gösterdiğini göstermiştir. Ayrıca, büyüme etkisi deneyleri, SEM gözlemleri ve propidyum iyodür boyama deneyleriyle doğrulanan bu bileşiklerin fitopatogenik bakterilerin hücre zarı üzerinde olumsuz etkileri vardır ve bu da bakterilerin ölümüne ve iç bileşenlerin sızmasına neden olur.⁵⁰

Xu ve arkadaşları yeni imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol türevlerini 9 sentezlemiş ve bunların *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *S. aureus* ile çoklu ilaca dirençli gram pozitif bakterilere (MRSA, QRSA) karşı antibakteriyel etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmada gatifloksasin referans antibiyotik olarak kullanılmıştır. Moleküllerin %50'sinden fazlası ortadan güçlüye kadar değişen önemli antibakteriyel aktivite göstermiştir. Elektron veren gruplar içeren bileşikler, elektron çeken gruplar içeren bileşiklerden daha yüksek aktivite tespit edilmiştir. Aromatik heterosiklik gruplara sahip bileşikler de karşılaştırılabilir aktivite düzeyleri görülmüştür. Yapısında 2-bromopiridin bulunan bileşik 9c (0.5 µg/mL) *S. aureus* suşuna karşı referansla aynı aktiviteyi gösterirken, 2-(triflorometil) fenil yapısını taşıyan bileşik 9a (2 µg/mL) ve 2-metoksifenol içeren bileşik 9b (2 µg/mL) QRSA'ya karşı kontrolden (8 µg/mL) dört kat daha iyi aktivite göstermiştir. Sonuçlar, imidazol halkasının 2-pozisyonuna aromatik bir halka veya aromatik heterosiklik grup eklemenin antibakteriyel özelliklerin etkinliğini artırabileceğini göstermektedir.⁵¹ Saeed ve arkadaşları, bir dizi indeno[1,2-d]imidazol türevlerini 10 sentezleyerek disk difüzyon yöntemiyle referans ampisiline kıyasla *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* patojenlerine karşı antibakteriyel etkinliklerini değerlendirmiştir. Bileşikler arasında yapısındaki fenil halkalarında -OCH₃ grubu süstitüent olarak bulunan bileşik 10a (*B. subtilis*: 19 ± 0,3 mm, *S. aureus*: 21 ± 0.5 mm; *P. aeruginosa*: 20 ± 0.7 mm, *E.*

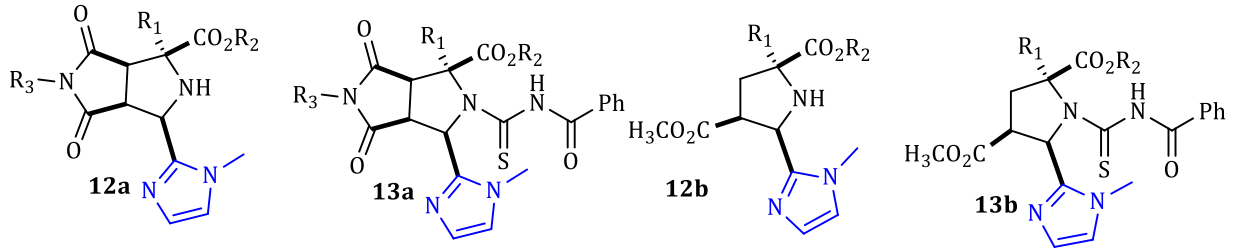
coli: 15 ± 0.4 mm) ve yapısında asetamidofenil yapısı bulunan bileşik 10b (*B. subtilis*: 20 ± 0.5 mm, *S. aureus*: 21 ± 0.4; *P. aeruginosa*: 22 ± 0.3 mm, *E. coli*: 19 ± 0.5 mm), referans antibiyotik ampisilin (*B. subtilis*: 23 ± 0.3 mm, *S. aureus*: 24 ± 0.2; *P. aeruginosa*: 25 ± 0.1 mm, *E. coli*: 23 ± 0.2 mm) ile karşılaştırıldığında en yüksek antibakteriyel aktivite gösteren bileşikler olmuştur. Ek olarak, *E. coli* (PDB ID: 1KZN) ile yürütülen doking testleri, 10a-d bileşiklerinin reseptöre uygun bağlanma enerjisi sergilediğini göstermiştir.⁵² Reddy ve arkadaşları *N*-süstitüe imidazol türevlerini 11 sentezleyerek disk difüzyon tekniğiyle *B. subtilis* ve *S. aureus* suşlarına karşı antibakteriyel etkinliklerini değerlendirmiştir. Bulgular referans antibiyotik streptomisin (*B. subtilis*: 16 mm, *S. aureus*: 18 mm) ile karşılaştırıldığında, 11a (*B. subtilis*: 18 mm, *S. aureus*: 18 mm), 11b (*B. subtilis*: 24 mm, *S. aureus*: 19 mm), 11c (*B. subtilis*: 18 mm, *S. aureus*: 23 mm), 11d (*B. subtilis*: 20 mm, *S. aureus*: 15 mm) ve 11e (*B. subtilis*: 26 mm, *S. aureus*: 22 mm) bileşiklerinin her iki suşa karşı da referanstan daha etkili olduğu bulunmuştur. Yapısında R grubu olarak pirazol halkası bulunan 11e, serinin en aktif bileşiği olmuştur.⁵³ Poyraz ve arkadaşları iki seri imidazol halkası taşıyan *N*-benzoiltiyoüre-pirolidin karboksilik asit türevlerini 12, 13 sentezlemiş ve bunların *E. coli*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *B. subtilis* ve *A. hydrophila* suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini broth mikrodilüsyon yöntemi ile test etmiştir. Elde edilen sonuçlar referans ampisilin ile karşılaştırılmıştır. 12a-12b bileşikleri hariç tüm pirolidin türevi bileşikler, *A. baumannii* hariç diğer bakterilere karşı minimal aktivite gösterse de, *A. baumannii*'ye karşı referans ampisilin (125 µg/ml) ile aynı aktiviteyi göstermiştir. Karboksilik asit türevleri olan bileşikler 13a-13b ile de benzer sonuçlar görülmüştür. Bileşikler 13aa ve 13ba, *A. baumannii* suşuna karşı referans ampisiline (125 µg/ml) kıyasla aktivitede iki kat artış bulunmuş ve MIC değeri 62.5 µg/ml olmuştur. Bu sonuçlara dayanarak, yapıdaki 3-indolilmetil grubunun varlığının aktiviteyi artırdığı sonucuna varılabilir.⁵⁴ Aziz ve arkadaşları bir dizi *N*-Açıl-1*H*-imidazol-1-karbotiyoamid türevlerini 14 sentezleyerek

disk difüzyon yöntemiyle *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *K. pneumoniae* bakterilerine karşı antibakteriyel etkilerini değerlendirmiştir. Bileşikler arasında *S. aureus*'e karşı en etkili bileşik 14a olurken, yapısında R grubu olarak fenil, hekzil ve heptil sübstitüentleri bulunan 14a (12.6 ± 1.4 mm), 14c (11.4 ± 1.2 mm) ve

14d (11.4 ± 1.8 mm) sırasıyla en yüksek zon inhibisyonunu indüklemiştir. Ayrıca, bileşik 14c (7.9 ± 0.58 mm) *K. pneumoniae*'ye karşı en büyük zon inhibisyonunu göstermiştir. Yapısında bütül sübstitüenti bulunan 14b molekülünün zon oluşumu göstermemesi nedeniyle en az etkili madde olduğu görülmüştür.⁵⁵

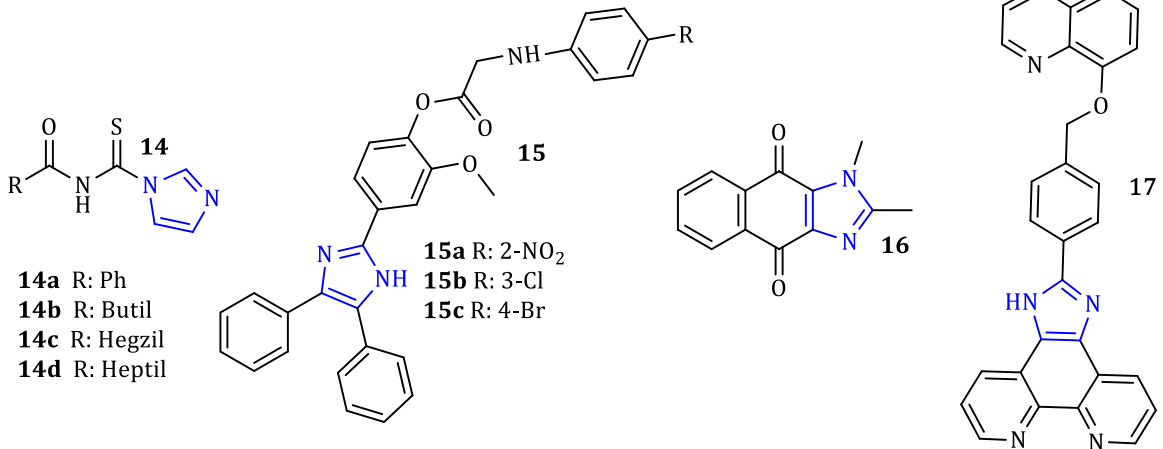


Şekil 4 Antibakteriyel etki gösteren imidazol türevleri



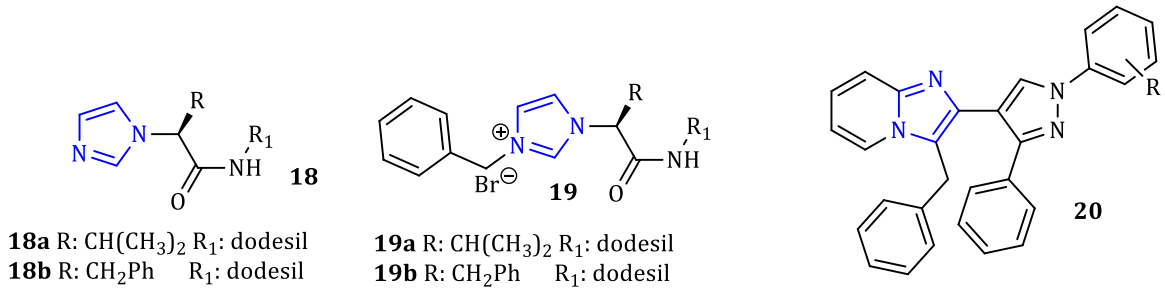
12aa: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= CH₃ R₃=Ph
12ab: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= CH₃ R₃=-CH₃
12ac: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= CH₃ R₃=-CH₃CH₂
12ad: R₁= -CH₂Ph R₂= CH₃ R₃=Ph
12ae: R₂= Ph R₂= CH₃ R₃=Ph
13aa: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= H R₃=Ph
13ab: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= H R₃=-CH₃
13ac: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= H R₃=-CH₃CH₂
13ad: R₁= -CH₂Ph R₂= H R₃=Ph
13ae: R₂= Ph R₂= H R₃=Ph

12ba: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= -CH₃
12bb: R₁= -CH₂Ph R₂= -CH₃
13ba: R₁= -CH₂(3-indolil) R₂= -H
13bb: R₁= -CH₂Ph R₂= -H



14a R: Ph
14b R: Butil
14c R: Hegzil
14d R: Heptil

15a R: 2-NO₂
15b R: 3-Cl
15c R: 4-Br



18a R: CH(CH₃)₂ R₁: dodesil
18b R: CH₂Ph R₁: dodesil

19a R: CH(CH₃)₂ R₁: dodesil
19b R: CH₂Ph R₁: dodesil

20a R: diOCH₃
20b R: 4-F
20c R: 2-OH
20d R: 2-Cl
20e R: 4-Cl

Şekil 5 Antibakteriyel etki gösteren imidazol türevleri (devamı)

Khanage ve arkadaşları 1*H*-imidazol aminoasetat türevlerini 15 sentezleyerek, bunların *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel özelliklerini araştırmış ve elde ettikleri bulguları referans metronidazol ile karşılaştırmıştır. Bileşikler referansa kıyasla her iki bakteriye karşı da orta düzeyde aktivite gösterirken (6.25 µg/mL), yapısında fenil halkasının *meta* pozisyonunda -NO₂ süstitüenti bulunan 15a (15.62 µg/mL) ve yine yapısında *meta* pozisyonunda -Cl süstitüenti bulunan 15b (15.62 µg/mL) *S. aureus*'a karşı en aktif bileşikler olarak bulunmuştur. Ayrıca yapısında *para* pozisyonunda -Br taşıyan bileşik 15b ve bileşik 15c, 15.62 µg/mL'lik bir MİK değeri ile *E. coli*'ye karşı en iyi etkiyi gösteren moleküller olarak belirlenmiştir.⁵⁶

Choudhari ve arkadaşları imidazol-naftokinon türevlerini sentezleyerek *P. vulgaris*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerini araştırmıştır. Tüm moleküller tüm bakteri suşlarına karşı geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite göstermiştir. Yapıdaki imidazol kısmında -CH₃ grubu bulunan bileşik 16, tüm bakteri suşlarına karşı 64-256 µg/mL aralığında bir MİK ile tüm molekül serileri arasında en aktif bileşik olmuştur. Ayrıca, bileşik 16 (128 µg/mL) *P. Aeruginosa*'ya karşı referanslardan (ampoksin 1024 µg/mL, amoksisilin 1024 µg/mL, setriakson 128 µg/mL, kloramfenikol 512 µg/mL) çok daha yüksek aktivite göstermiştir.⁵⁷

Obalı ve arkadaşları imidazo-fenantrolin türevlerini sentezlemiş ve yedi farklı mikroorganizmaya (*B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. typhimurium*, *Streptococcus mutans* ve *S. aureus*) karşı antibakteriyel aktivitelerini test etmiştir. Bileşik 17'nin test edilen tüm bakterilere karşı MİK değeri 156.25 µM olarak belirlenmiştir. SAR ile ilgili ilk araştırmalar antibakteriyel etkinliğin fenil halkasında bulunan süstitüentlere bağlı olduğunu göstermiştir. Elektron çekici -Cl içeren bileşik 17, en düşük konsantrasyonlarda bile diğer bileşiklere kıyasla en güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemiştir.⁵⁸

Valls ve arkadaşları, L-valin ve L-fenilalanin türevlerinden elde edilen farklı

hidrofobik gruplar içeren imidazol ve imidazolyum tuzları hazırlamış ve bunların *E. coli* ve *B. subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemiştir. Sonuçlar, antibakteriyel aktivite elde etmek için alkil zincirinin ve amino asit yan zincirlerinin uygun lipofiliteye sahip olması gerektiğini göstermektedir. Bileşikler, *E. coli* ile kıyaslandığında *B. subtilis*'e karşı daha iyi antibakteriyel aktivite sergilemiş ve 18a-b ve 19a-b bileşikleri, bu çalışmada 16 µg/mL veya daha düşük MBC değerlerinde *B. subtilis*'e karşı en aktif antibakteriyel aktivite görülmüştür.⁵⁹

Ebenezer ve arkadaşları, 3-benzil-2-(N-fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il) imidazo [1,2- α]piridin türevlerinin 20 MRSA ve *S. aureus*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel potansiyelini araştırmıştır. Özellikle 20a-e bileşiklerinin bazıları, MRSA hariç diğer tüm bakterilere karşı 0,02-1,25 µg/mL aralığında siprofloksasinden daha yüksek bakterisidal aktivite göstermiştir. *E. coli*, *S. typhimurium*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*, bu bileşiklere karşı en yüksek dirence sahip bakteriler olarak tanımlanmıştır. Moleküler doking analizi, bu aktif bileşiklerin GlcN-6-P sentazın bağlanma bölgelerine bağlanma ve ilaç benzeri özelliklerine yönelik değişken afinitelerini doğrulamıştır. Hem biyolojik hem de hesaplamalı araştırmalar, sentezlenen bu hibrit bileşiklerin, yaşayan organizmalarda ilaca dirençli bakterilerin virülansını ve patojenitesini azaltabilen yenilikçi antibakteriyel ajanlar olarak kullanılabileceğini göstermektedir.⁶⁰

Sonuç ve Öneriler

Dünya çapında sağlık için önemli bir tehlike olan AMD uygulanabilir tedavi seçeneklerinin azalmasına yol açmaktadır. Antibiyotiğe dirençli bakteriler, mevcut ilaçların etkinliğini azaltır, tedavi prosedürünü uzatır ve ölüm oranlarını yükseltir. Bu senaryoda halk sağlığını korumak için yeni ve etkili antibakteriyel ilaçların geliştirilmesi hayati önem taşır. Bu çalışmada, imidazol içeren bileşiklerin antimikrobiyal dirence karşı mücadeledeki olası katkısı değerlendirilmiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu ve tedaviye dirençli

mikroorganizmalara karşı oldukça etkili olma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. İmidazol halkasının moleküler yapısı nedeniyle, bu moleküller çeşitli biyokimyasal hedeflere bağlanabilir ve enfeksiyonların büyümesini etkili bir şekilde engelleyebilir. İmidazol ile yeni bileşikler sentezleme potansiyelini keşfetmek ve biyolojik etkilerini kapsamlı bir şekilde araştırmak, antimikrobiyal direnç sorununu ele almada önemli bir rol oynayabilir. Dahası, ilaç geliştirme prosedürleri büyük ölçüde bu bileşiklerin çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerine yapılan araştırmalara bağlı olacaktır. Özellikle, bu tür moleküllerin terapötik amaçlarla kullanılabilirliğini artırmak için güvenlik ve etkinlik konusunda kapsamlı araştırmalar gereklidir. İmidazol içeren bileşikler antimikrobiyal dirençle mücadelede oldukça ümit vericidir. Bu alanda artan çalışmalar gelecekte etkili ve yaratıcı tedavi seçeneklerinin keşfedilmesine yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*. 2023;11(13)doi:10.3390/healthcare11131946
2. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024;2doi:10.1016/j.jgmedi.2024.100081
3. Aransiola SA, Selvaraj B, Maddela NR. Bacterial biofilm formation and anti-biofilm strategies. *Research in Microbiology*. 2024;175(3)doi:10.1016/j.resmic.2023.104172
4. Laxminarayan R, Impalli I, Rangarajan R, et al. Expanding antibiotic, vaccine, and diagnostics development and access to tackle antimicrobial resistance. *The Lancet*. 2024;403(10443):2534-2550. doi:10.1016/s0140-6736(24)00878-x
5. Muteeb G, Rehman MT, Shahwan M, Aatif M. Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11)doi:10.3390/ph16111615
6. Cruz-Cárdenas J, Zabelina E, Guadalupe-Lanas J, Palacio-Fierro A, Ramos-Galarza C. COVID-19, consumer behavior, technology, and society: A literature review and bibliometric analysis. *Technological Forecasting and Social Change*. 2021;173doi:10.1016/j.techfore.2021.121179
7. Mendelson M, Lewnard JA, Sharland M, et al. Ensuring progress on sustainable access to effective antibiotics at the 2024 UN General Assembly: a target-based approach. *The Lancet*. 2024;403(10443):2551-2564. doi:10.1016/s0140-6736(24)01019-5
8. Costanzo V, Roviello GN. The Potential Role of Vaccines in Preventing Antimicrobial Resistance (AMR): An Update and Future Perspectives. *Vaccines*. 2023;11(2)doi:10.3390/vaccines11020333
9. Endale H, Mathewos M, Abdeta D. Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infection and Drug Resistance*. 2023;Volume 16:7515-7545. doi:10.2147/idr.S428837
10. Helmy YA, Taha-Abdelaziz K, Hawwas HAE-H, et al. Antimicrobial Resistance and Recent Alternatives to Antibiotics for the Control of Bacterial Pathogens with an Emphasis on Foodborne Pathogens. *Antibiotics*. 2023;12(2)doi:10.3390/antibiotics12020274
11. Sachdev C, Anjankar A, Agrawal J. Self-Medication With Antibiotics: An Element Increasing Resistance. *Cureus*. 2022;doi:10.7759/cureus.30844
12. Essack S. Water, sanitation and hygiene in national action plans for antimicrobial resistance. *Bulletin of the World Health Organization*. 2021;99(08):606-608. doi:10.2471/blt.20.284232
13. Hoellein L, Kaale E, Mwalwisi YH, Schulze MH, Vetye-Maler C, Holzgrabe U. Emerging Antimicrobial Drug Resistance in Africa and Latin America: Search for Reasons. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2022;Volume 15:827-843. doi:10.2147/rmhp.S205077
14. Munita JM, Arias CA, Kudva IT, Zhang Q. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016;4(2)doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015

15. Stokes JM, Lopatkin AJ, Lobritz MA, Collins JJ. Bacterial Metabolism and Antibiotic Efficacy. *Cell Metabolism*. 2019;30(2):251-259. doi:10.1016/j.cmet.2019.06.009
16. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
17. Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
18. De Oliveira DMP, Forde BM, Kidd TJ, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(3)doi:10.1128/cmr.00181-19
19. Aljeldah MM. Antimicrobial Resistance and Its Spread Is a Global Threat. *Antibiotics*. 2022;11(8)doi:10.3390/antibiotics11081082
20. Zhang F, Cheng W. The Mechanism of Bacterial Resistance and Potential Bacteriostatic Strategies. *Antibiotics*. 2022;11(9)doi:10.3390/antibiotics11091215
21. Mirghani R, Saba T, Khaliq H, et al. Biofilms: Formation, drug resistance and alternatives to conventional approaches. *AIMS Microbiology*. 2022;8(3):239-277. doi:10.3934/microbiol.2022019
22. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal Gene Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Biofilms. *Antibiotics*. 2023;12(2)doi:10.3390/antibiotics12020328
23. Tao S, Chen H, Li N, Wang T, Liang W, Kaushik S. The Spread of Antibiotic Resistance Genes In Vivo Model. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2022;2022:1-11. doi:10.1155/2022/3348695
24. Wielders CLC, Fluit AC, Brisse S, Verhoef J, Schmitz FJ. mecA Gene Is Widely Disseminated in Staphylococcus aureus Population. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(11):3970-3975. doi:10.1128/jcm.40.11.3970-3975.2002
25. Ma J, Song X, Li M, et al. Global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiological Research*. 2023;266doi:10.1016/j.micres.2022.127249
26. Husna A, Rahman MM, Badruzzaman ATM, et al. Extended-Spectrum β -Lactamases (ESBL): Challenges and Opportunities. *Biomedicines*. 2023;11(11)doi:10.3390/biomedicines1112937
27. Ramos-Martín F, D'Amelio N. Drug Resistance: An Incessant Fight against Evolutionary Strategies of Survival. *Microbiology Research*. 2023;14(2):507-542. doi:10.3390/microbiolres14020037
28. Gros M, Mas-Pla J, Sánchez-Melsió A, et al. Antibiotics, antibiotic resistance and associated risk in natural springs from an agroecosystem environment. *Science of The Total Environment*. 2023;857doi:10.1016/j.scitotenv.2022.159202
29. Du J, Guo J, Kang D, et al. New techniques and strategies in drug discovery. *Chinese Chemical Letters*. 2020;31(7):1695-1708. doi:10.1016/j.ccllet.2020.03.028
30. Hoffman PS. Antibacterial Discovery: 21st Century Challenges. *Antibiotics*. 2020;9(5)doi:10.3390/antibiotics9050213
31. Stojković D, Petrović J, Carević T, Soković M, Liaras K. Synthetic and Semisynthetic Compounds as Antibacterials Targeting Virulence Traits in Resistant Strains: A Narrative Updated Review. *Antibiotics*. 2023;12(6)doi:10.3390/antibiotics12060963
32. Miethke M, Pieroni M, Weber T, et al. Towards the sustainable discovery and development of new antibiotics. *Nature Reviews Chemistry*. 2021;5(10):726-749. doi:10.1038/s41570-021-00313-1
33. Liu R, Li X, Lam KS. Combinatorial chemistry in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2017;38:117-126. doi:10.1016/j.cbpa.2017.03.017
34. Jampilek J. Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*. 2019;24(21)doi:10.3390/molecules24213839
35. Rusu A, Moga I-M, Uncu L, Hancu G. The Role of Five-Membered Heterocycles in the Molecular Structure of Antibacterial Drugs Used in Therapy. *Pharmaceutics*. 2023;15(11)doi:10.3390/pharmaceutics15112554

36. Pancu DF, Scurtu A, Macasoi IG, et al. Antibiotics: Conventional Therapy and Natural Compounds with Antibacterial Activity—A Pharmacotoxicological Screening. *Antibiotics*. 2021;10(4)doi:10.3390/antibiotics10040401
37. Lin X, Kück U. Cephalosporins as key lead generation beta-lactam antibiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022;106(24):8007-8020. doi:10.1007/s00253-022-12272-8
38. Gattu R, Ramesh SS, Nadigar S, D CG, Ramesh S. Conjugation as a Tool in Therapeutics: Role of Amino Acids/Peptides-Bioactive (Including Heterocycles) Hybrid Molecules in Treating Infectious Diseases. *Antibiotics*. 2023;12(3)doi:10.3390/antibiotics12030532
39. Tolomeu HV, Fraga CAM. Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Molecules*. 2023;28(2)doi:10.3390/molecules28020838
40. Brishty SR, Hossain MJ, Khandaker MU, Faruque MRI, Osman H, Rahman SMA. A Comprehensive Account on Recent Progress in Pharmacological Activities of Benzimidazole Derivatives. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12doi:10.3389/fphar.2021.762807
41. Kumar N, Goel N. Recent development of imidazole derivatives as potential anticancer agents. *Physical Sciences Reviews*. 2023;8(10):2903-2941. doi:10.1515/psr-2021-0041
42. Poyraz S, Yıldırım M, Ersatir M. Recent pharmacological insights about imidazole hybrids: a comprehensive review. *Medicinal Chemistry Research*. 2024;33(6):839-868. doi:10.1007/s00044-024-03230-2
43. Andrei GŞ, Andrei BF, Roxana PR. Imidazole Derivatives and their Antibacterial Activity - A Mini-Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(11):1380-1392. doi:10.2174/1389557520999201209213648
44. Rossi R, Ciofalo M. An Updated Review on the Synthesis and Antibacterial Activity of Molecular Hybrids and Conjugates Bearing Imidazole Moiety. *Molecules*. 2020;25(21)doi:10.3390/molecules25215133
45. Gurav SS, Jadhav SR, Mali SN, Raskar SV, Lotlikar OA, Waghmode KT. Efficient Silica-OSO₃H (SSA)-Catalyzed One-Pot Multicomponent Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted 1H-Imidazoles: Molecular Docking, Antibacterial Activity, and Plausible Mechanism. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2024;60(3):530-538. doi:10.1134/s1070428024030229
46. Dziduch K, Janowska S, Andrzejczuk S, et al. Synthesis and Biological Evaluation of New Compounds with Nitroimidazole Moiety. *Molecules*. 2024;29(13)doi:10.3390/molecules29133023
47. Agili F. Novel Thiazole Derivatives Containing Imidazole and Furan Scaffold: Design, Synthesis, Molecular Docking, Antibacterial, and Antioxidant Evaluation. *Molecules*. 2024;29(7)doi:10.3390/molecules29071491
48. Mahmoodi NO, Rajabi A, Nyaki HY, Nahzomi HT. Synthesis, Characterization, Molecular Docking, and Investigation of Antibacterial Properties of New Derivatives of 1-H-Phenanthro [9,10-d] Imidazole. *Chemistry & Biodiversity*. 2024;21(6)doi:10.1002/cbdv.202400325
49. Slassi S, Aarjane M, Amine A. Novel triazole derivatives possessing imidazole: Synthesis, spectroscopic characterization (FT-IR, NMR, UV-Vis), DFT studies and antibacterial in vitro evaluation. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1276doi:10.1016/j.molstruc.2022.134788
50. Liu H, Yang S, Li T, et al. Design, Synthesis and Bioactivity Evaluation of Novel 2-(pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles Containing an Imidazole Fragment as Antibacterial Agents. *Molecules*. 2023;28(6)doi:10.3390/molecules28062442
51. Xu WB, Meng YQ, Sun J, et al. Synthesis and Antibacterial Activity Evaluation of Imidazole Derivatives Containing 6-Methylpyridine Moiety. *Chemistry & Biodiversity*. 2023;20(5)doi:10.1002/cbdv.202300105
52. Saeed A, Soliman AM, Al-Taisan KM, et al. Synthesis and molecular docking of new indeno[1,2-d]imidazole, indeno[1,2-e]triazine, indeno[1,2-c]pyrazole, and indeno[1,2-b]pyrrole polycyclic compounds

- as antibacterial and antioxidant agents. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1289doi:10.1016/j.molstruc.2023.135763
53. Sudheer Reddy V, Reddy NR, Reddy AV, Padma M, Reddy LK. Synthesis of Some New N-Substituted Imidazole Derivatives and Their In Vitro Antibacterial Investigation. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2022;48(3):643-650. doi:10.1134/s1068162022030189
54. Poyraz S, Döndaş HA, Sansano JM, et al. N-Benzoylthiourea-pyrrolidine carboxylic acid derivatives bearing an imidazole moiety: Synthesis, characterization, crystal structure, in vitro ChEs inhibition, and antituberculosis, antibacterial, antifungal studies. *Journal of Molecular Structure*. 2023;1273doi:10.1016/j.molstruc.2022.134303
55. Aziz H, Saeed A, Khan MA, et al. Novel N-Acyl-1H-imidazole-1-carbothioamides: Design, Synthesis, Biological and Computational Studies. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(3)doi:10.1002/cbdv.201900509
56. Khanage S, Mohite P, Pandhare R. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of 4-(4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)-2-methoxyphenyl-N-substituted aminoacetate Derivatives. *Analytical Chemistry Letters*. 2020;10(4):517-523. doi:10.1080/22297928.2020.1838319
57. Choudhari D, Salunke-Gawali S, Chakravarty D, et al. Synthesis and biological activity of imidazole based 1,4-naphthoquinones. *New Journal of Chemistry*. 2020;44(17):6889-6901. doi:10.1039/c9nj04339j
58. Obalı AY, Akçaalan S, Arslan E, Obalı İ. Antibacterial activities and DNA-cleavage properties of novel fluorescent imidazo-phenanthroline derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 2020;100doi:10.1016/j.bioorg.2020.103885
59. Valls A, Andreu JJ, Falomir E, et al. Imidazole and Imidazolium Antibacterial Drugs Derived from Amino Acids. *Pharmaceuticals*. 2020;13(12)doi:10.3390/ph13120482
60. Ebenezer O, Awolade P, Koorbanally N, Singh P. New library of pyrazole-imidazo[1,2- α]pyridine molecular conjugates: Synthesis, antibacterial activity and molecular docking studies. *Chemical Biology & Drug Design*. 2019;95(1):162-173. doi:10.1111/cbdd.13632