

## Tiyazol Türevlerinin Glutasyon Redüktaz Üzerindeki İnhibitör Etkilerinin Belirlenmesi

Arzu ÖZTÜRK KESEBİR<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Erzurum, Türkiye.

arzuozturk\_20@hotmail.com ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2603-7509>

Geliş Tarihi: 04.11.2021

Kabul Tarihi: 16.12.2021

### Öz

Glutasyon redüktaz (GR), oksitlenmiş glutatyondan (GSSG) indirgenmiş glutasyonun (GSH) geri kazanımını katalize ederek GSH/GSSG oranını korumak için gerekli olan önemli bir antioksidan enzimdir. Bu hayati görev nedeniyle, GR'nin inhibisyonu birçok hastalığın tedavisinde önemli bir hedeftir, bu nedenle ilaç tasarımında yol gösterici olacak yeni GR inhibitörlerini belirlemeyi amaçladık. Daha önce, farklı 2-aminotiyazol analoglarının in vitro antikanser değerlendirme çalışmaları, meme, lösemi, akciğer, kolon, CNS, melanom, yumurtalık, böbrek ve prostat gibi çok çeşitli insan kanserli hücre hatlarına karşı güçlü ve seçici nanomolar inhibitör aktiviteleri sergiledikleri çalışmalarla doğrulandı. Çalışmamızda taze insan eritrositlerinden izole edilen GR üzerine, C-2 pozisyonunda amino grubu içeren ve terapötik uygulamalarda çekirdek yapı olarak kullanılan tiyazol türevi altı maddenin inhibisyon etkisini araştırdık. 2-amino-4-(2,4-diflorofenil)tiyazol, 2-amino-4-(4-bromofenil)tiyazol, 2-amino-5-metil-4-feniltiyazol, 2-amino-4-(5,6),7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol, 2-amino-4-(4-klorofenil)tiyazol, 4-(3,4-diflorofenil)-1,3-tiyazol-2-amino bileşiklerinin sırasıyla IC<sub>50</sub> değerleri 0,64 µM, 3,69 µM, 42,8 µM, 0,91 µM, 0,63 µM ve 21 µM olarak belirledik. Ki değerleri ise sırasıyla 0,006±0,00048 µM, 0,33±0,11 µM, 63,61±0,33 µM, 0,905±0,073 µM, 0,89±0,47 µM, 97,44 µM olarak hesaplandı. En yüksek inhibisyon etkisini 2-amino-4-(2,4-diflorofenil) tiyazol, en düşük inhibisyon etkisini ise 4-(3,4-diflorofenil)-1,3-tiyazol-2-aminonun gösterdiği görüldü. Sadece 2-Amino-4-(2,4-diflorofenil) tiyazolün yarışmalı inhibisyon sergilediği, diğer bileşiklerin yarışmasız inhibisyon sergilediği görüldü. Çalışmamız, bu tiyazol türevlerinin güçlü GR inhibitörleri olduğunu, yeni ilaç adayların belirlenmesi için yol gösterici olarak kullanılabilceğini göstermektedir.

### Anahtar kelimeler

Tiyazol; glutasyon redüktaz; inhibisyon; enzim; ilaç tasarımı; antioksidan

## Determination of Inhibitory Effects of Thiazole Derivatives on Glutathione Reductase

### Abstract

Glutathione reductase enzyme (GR) is an important enzyme that catalyzes the formation of reduced glutathione (GSH) from oxidized glutathione (GSSG) and undertakes the task of maintaining the GSH/GSSG ratio in the body. This important task has made the inhibition of GR an important target in the treatment of many diseases. Therefore, it is very important to identify new GR inhibitors that can be used in drug design. In vitro anticancer studies of different 2-aminothiazole analogs have been shown to have potent inhibitory activities against a wide variety of human cancer cell lines, including lung, leukemia, breast, ovarian, kidney, melanoma, colon, CNS, and prostate. We investigated the inhibition effect of six thiazole derivatives, which contain an amino group at the C-2 position and used as a core structure in therapeutic applications, on GR isolated from fresh human erythrocytes. We determined the IC<sub>50</sub> values of compounds 2-amino-4-(2,4-difluorophenyl) thiazole, 2-amino-4-(4-bromophenyl)thiazole, 2-amino-5-methyl-4-phenylthiazole, 2-amino-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)thiazole, 2-amino-4-(4-chlorophenyl)thiazole, 4-(3,4-difluorophenyl)-1,3-thiazole-2-amino 0,64 µM, 3,69 µM, 42,8 µM, 0,91 µM, 0,63 µM ve 21 µM respectively. Ki values were calculated as 0,006±0,00048 µM, 0,33±0,11 µM, 63,61±0,33 µM, 0,905±0,073 µM, 0,89±0,47 µM, 97,44 µM respectively. It was observed that 2-amino-4-(2,4-difluorophenyl) thiazole had the highest inhibition effect and 4-(3,4-difluorophenyl)-1,3-thiazol-2-amino had the lowest inhibition effect. It was observed that only 2-amino-4-(2,4-difluorophenyl)thiazole exhibited competitive inhibition, while other compounds exhibited non-competitive inhibition. Our study shows that these thiazole derivatives are potent GR inhibitors and can be used as a guide for the identification of new drug candidates.

### Keywords

Thiazole; Glutathione Reductase; Inhibition; Enzyme; Drug Design; Antioxidant

## 1. Giriş

Son yörüngesinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran atomlara veya moleküllere serbest radikaller adı verilmektedir (Karabulut ve Gülay 2016). Süperoksit, alkoksit, peroksit, hidroksit, nitrik asit ve nitrojen dioksitler serbest radikaldir ve oksijenden türetilmişlerdir. Bu yapılar vücutta dış etkilerle ya da metabolik yollarla vasıtasıyla oluşurlar ve DNA'ya geri dönüşümsüz bağlanabilirler (Özaslan vd. 2017). Serbest radikaller proteinlere, enzimlere ve lipitlere kovalent bağla bağlanabilir, koenzimlerin, nükleik asitlerin ve hücre zarının yapısını bozarak metabolik hastalıklara neden olabilirler. Enzimler biyolojik katalizörlerdir, bazı metabolik enzimler vücuda giren ilaç veya kimyasallardan doğrudan etkilenirler (Demir vd. 2018).

Reaktif oksijen türleri (ROS), serbest radikallerin oldukça önemli bir bileşenidirler. Yapılarında eşleşmemiş elektronlar bulundururlar (Güller vd. 2014). Vücutta işlevsel aktiviteler ve metabolizma olayları esnasında üretilirler, gen ekspresyonunda, hücrelerin sinyalizasyon işlerinde, iyonların taşınmasında ve apoptozda görev alırlar. Proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin oksidatif bozunması sonucu aşırı ROS birikimi ve oksidatif stres meydana gelebilir (Özaslan vd. 2018).

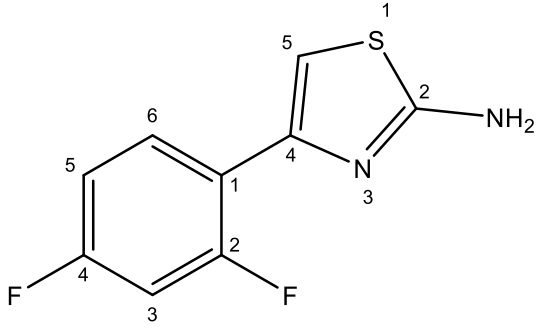
Glutatyon (GSH) hücrede en çok bulunan ve protein yapısında olmayan bir moleküldür. Hücrelerde serbest radikallerin giderilmesi ve enzimatik olmayan yollarla koruma görevlerini üstlenir. Bağışıklık sistemi için önemli olan fibrojeniz, hücre proliferasyonu ve apoptozda önemli rol oynar (Demir vd. 2017).

Glutatyon redüktaz (GR), oksidoredüktaz aileden NADP'ye bağımlı bir enzimdir. Glutatyon disülfidin, sülfidril form glutatyonla indirgenmesini katalize eder. GR, protein ve DNA biyosentezi, reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin detoksifikasyonu gibi hücrenin çeşitli önemli işlerini yerine getirir (Demir 2019).

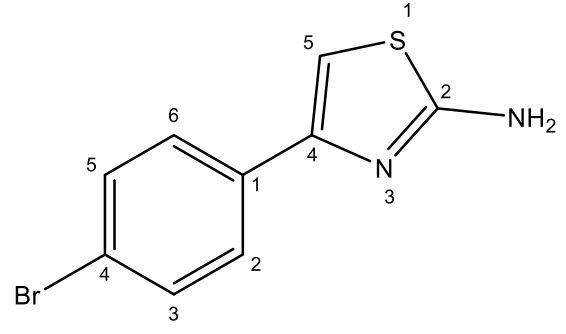
Tiyazoller, çok sayıda tıbbi öneme sahip molekülün farmakoforlarının bileşen etkisine sahiptirler.

Antibakteriyel (Oh *et al.* 2002) antiprotozoal (Tapia *et al.* 2003), antitüberküler (Kumar *et al.* 2010), antifungal (Samadhiya *et al.* 2012, Sonwane and Srivastava 2008), ve antelmintik (Srivastava *et al.* 2004) potansiyel tıbbi uygulamalarında özellikle tercih edilmektedirler. Tiyazol türevleri, kardiyotonik, fungusidal, sedatif, anestetik, bakterisidal ve antiinflamatuvar gibi çok çeşitli biyolojik aktiviteler sergiler (Khalifa 2018, Kumar *et al.* 2012). Bu özelliklerinden dolayı tiyazol türevleri, farmasötikler alanındaki geniş uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür.

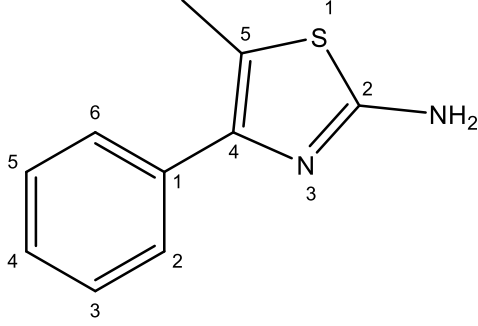
2 konumlu benzotiyazoller çeşitli terapötik uygulamalarda çekirdek yapı olarak ortaya çıkmaktadır. (Masoudi *et al.* 2014, Kaur *et al.* 2010, Priyanka *et al.* 2010, Gajdos *et al.* 2009, Nadeem *et al.* 2009, Singh *et al.* 2009, Chavan and Pai 2007). Aktivite çalışmaları, yapıda C-2 pozisyonundaki sübstitüent grubunun yapısının değişmesinin genellikle biyoaktivitesinin değişmesiyle sonuçlandığını ortaya koymaktadır. 2-amino tiyazoller özellikle antiviral (Ghaemmaghami *et al.* 2010), antimikrobiyal (Siddiqui *et al.* 2007), antikanser (Kesicki *et al.* 2016) ve anti-inflamatuvar aktivitelerine (Lin *et al.* 2009) sahip bir heterosiklik halka sistemi sınıfını temsil ederler. Daha önce, farklı 2-aminotiyazol analoglarının in vitro antikanser değerlendirme çalışmaları, meme, lösemi, akciğer, kolon, CNS, melanom, yumurtalık, böbrek ve prostat gibi çok çeşitli insan kanserli hücre hatlarına karşı güçlü ve seçici nanomolar inhibitör aktiviteleri sergiledikleri çalışmalarla doğrulanmıştır (Gorczyński *et al.* 2004, Kayagil ve Demirayak 2009). Bu çalışmada GR enzim aktivitesi üzerine C-2 pozisyonunda amino grubu bulunduran altı adet tiyazol türevinin (2-amino-4-(2,4-difluorophenyl)thiazole, 2-amino-4-(4-bromophenyl)thiazole, 2-amino-5-methyl-4-phenylthiazole, 2-amino-4-(5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)thiazole, 2-amino-4-(4-chlorophenyl)thiazole, 4-(3,4-difluorophenyl)-1,3-thiazole-2-amino) (Şekil 1) etkileri incelenmiştir.



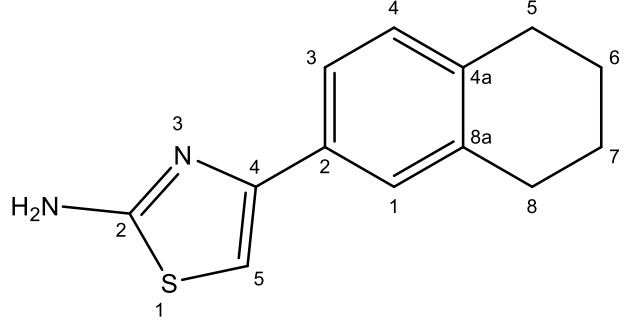
2-amino-4-(2,4-diflorofenil) tiyazol



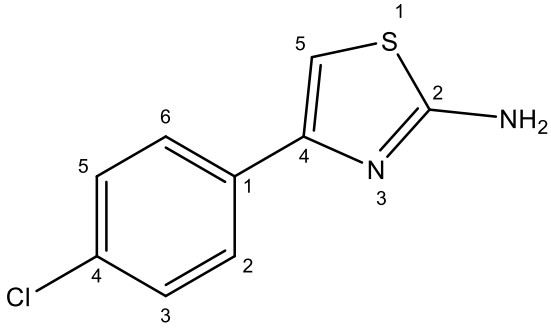
2-amino-4-(4-bromofenil)tiyazol



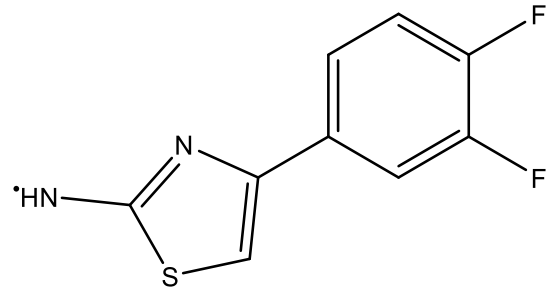
2-amino-5-metil-4-feniltiyazol



2-amino-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol



2-amino-4-(4-klorofenil)tiyazol



4-(3,4-diflorofenil)-1,3-tiyazol-2-amino

Şekil 1. Çalışmada kullanılan tiyazol türevi bileşiklerin molekül yapıları

## 2. Materyal ve Metot

### 2.1 Kimyasallar

Tüm kimyasallar Sigma&Aldrich (Taufkirchen, Germany) firmasından temin edilmiştir. Çalışmada kullanılan eritrosit Atatürk Üniversitesi Araştırma hastanesi kan merkezinden taze olarak temin edilmiştir.

### 2.2 GR'nin Saflaştırılması ve Aktivite Ölçümü

Taze insan eritrositleri buzlu hemoliz çözeltisi ile hemoliz edildi. 13000 xg'de santrifüj edilen hemolizat, 2'5'-ADP Sepharose-4B afinite kolonuna uygulandı. Kolon 0,1 M potasyum asetat içeren 0,1 M pH 6.0 potasyum fostat tamponu ile yıkandı. 1 mM EDTA içeren pH 7.0 olan potasyum tamponu ile ilave yıkama yapıldı. Elüsyon 1,5 mL'lik örnekler şeklinde alındı ve enzim aktivitesi 340 nm'de ölçüldü (Şentürk vd. 2008).

1 EU, 1 dakikada 1 µM substratı ürüne dönüştüren enzim miktarı olarak hesaplandı.

### 2.3 Tiyazol türevi bileşiklerin GR aktivitesi üzerine etkileri

Tiyazollerin GR aktivitesi üzerine etkilerinin araştırılması amacıyla aktivite ölçüm ortamına en az 5 farklı konsantrasyonda tiyazol türevi eklendi ve aktivite ölçümü yapıldı. Enzimi inhibe eden maddeler için Ki değerleri ve inhibisyon türleri Lineweaver ve Burk eğrileri (1934) ile bulundu.

## 3. Bulgular

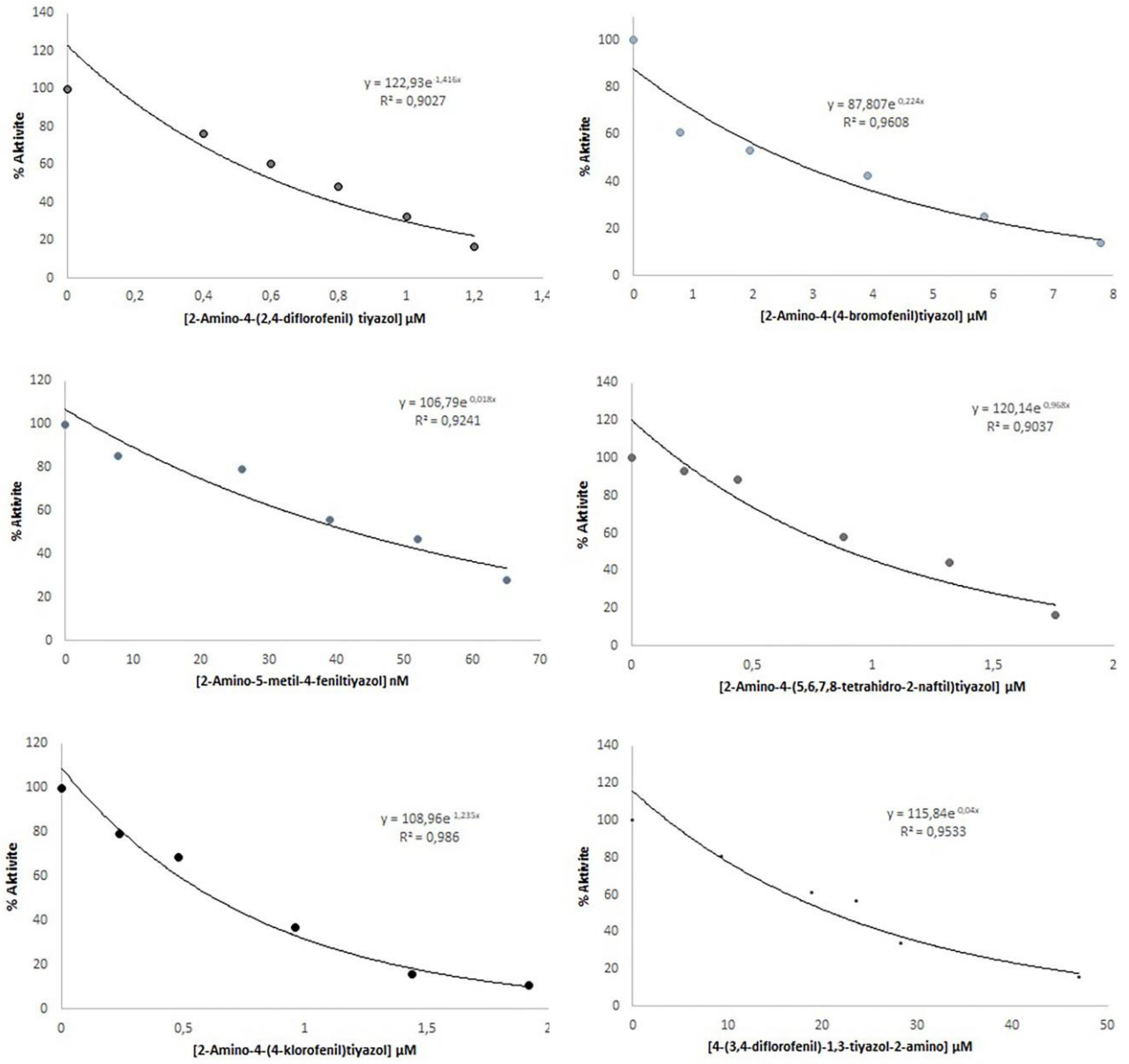
GR enzimi insan eritrositlerinden 2'5'-ADP Sepharose-4B afinite kolonu kullanılarak % 44,8 verim ve 17,57 EU/mg spesifik aktivite ile 2281.82 kat saflaştırma sağlanmıştır (Çizelge 1). C-2 atomunda amino grubu ihtiva eden bazı tiyazol türevlerinin, İnsan eritrositlerinden izole edilen GR üzerine etkilerinin görülmesi amacıyla aktivite ortamına 5 farklı konsantrasyonda eklenen tiyazol türevi bileşiklerin GR'yi inhibe ettiği gözlemlendi. %100 enzim aktivitesine sahip kontrol küvetine herhangi bir tiyazol türevi eklenmedi. IC<sub>50</sub>, %50 inhibisyona neden olan inhibitör konsantrasyonu olarak tanımlandı ve çizilen % Aktivite-[Tiyazol] grafikleri üzerinden her bir bileşik için ayrı ayrı hesaplandı (Şekil 2). Ki değerleri ve inhibisyon tipleri Lineweaver-Burk eğrileri ile belirlendi (Şekil 3, Çizelge 2).

En düşük IC<sub>50</sub> değeri 0,63 µM ile 5 numaralı bileşik, en yüksek IC<sub>50</sub> değeri ise 42,8 µM ile 3 numaralı bileşik için elde edildi. IC<sub>50</sub> değeri için sıralama 3>6>2>4>1>5 şeklindedir (Çizelge 2).

Ki değerleri ise 6>3>4>5>2>1 şeklindedir. 1 numaralı bileşik yarışmalı inhibisyon sergilemiş, diğer bileşikler yarışmasız inhibisyon sergilemişlerdir (Çizelge 2).

Çizelge 1. İnsan eritrositlerinden GR enzimi saflaştırma grafiği

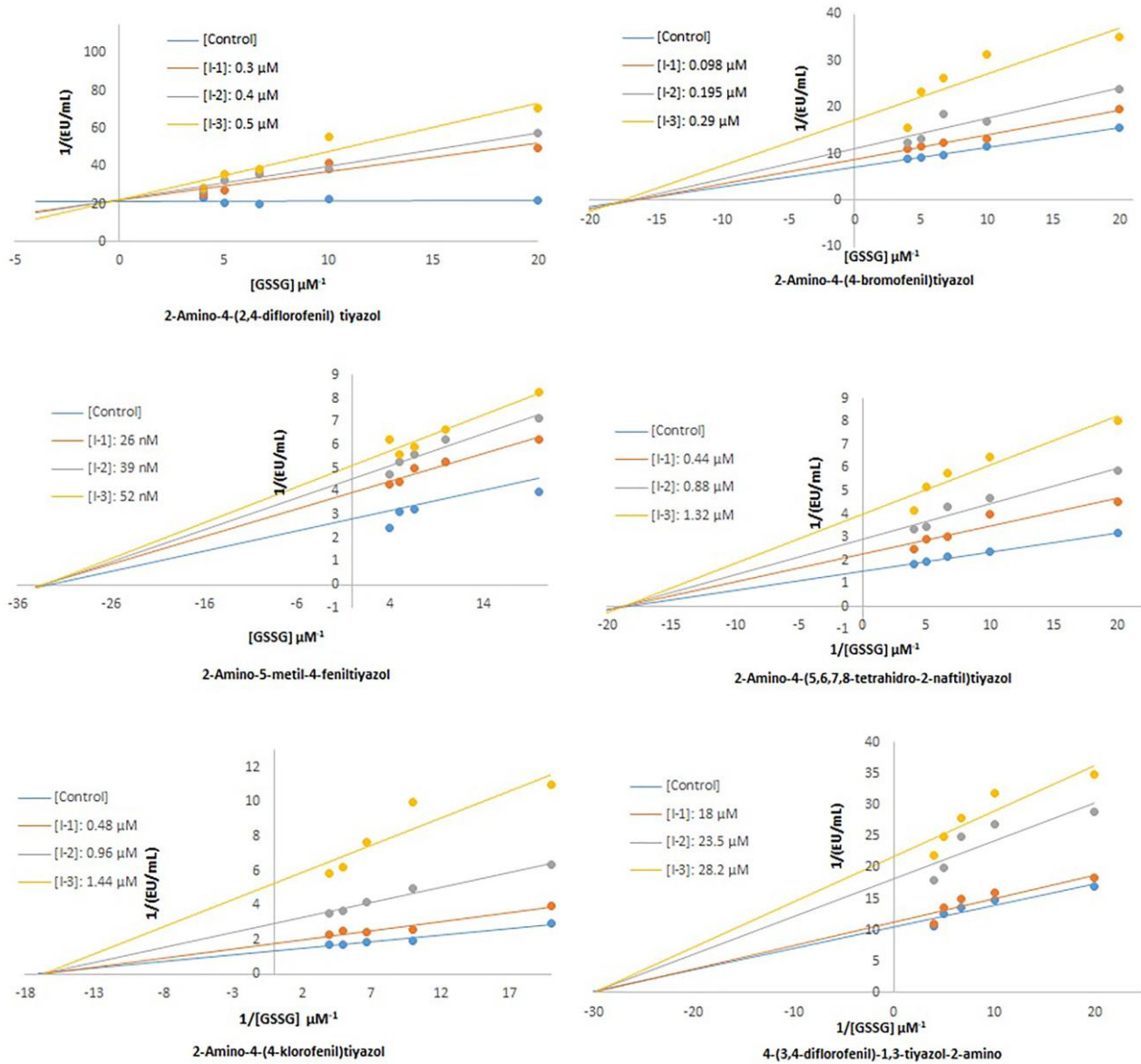
Saflaştırma Basamağı	Toplam hacim (mL)	Toplam protein (mg)	Toplam aktivite (EU)	Spesifik aktivite (EU/mg)	Saflaştırma katsayısı	Verim (%)
Hemolizat	25	565	4.35	7.7x10 <sup>-3</sup>	1	100
2'-5' ADP- sepharose 4B afinite kolonu	5	0.111	1.95	17.57	2281.82	44.83



Şekil 2. İnsan eritrositlerinden izole edilen GR'nin % Aktivite- [I] grafikleri

**Çizelge 2.** İnsan eritrositlerinden izole edilen GR'nin tiyazol türevi bileşiklerle inhibisyon çalışması sonuçları (IC<sub>50</sub> ve K<sub>i</sub> değerleri, inhibisyon türleri)

Bileşik Numarası	CAS Numarası	Tiyazol türevi	IC <sub>50</sub> (μM)	K <sub>i</sub> (μM)	İnhibisyon türü
1	105512-80-9	2-amino-4-(2,4-diflorofenil) tiyazol	0,64	0,006±0,0004	Yarışmalı
2	2103-94-8	2-amino-4-(4-bromofenil)tiyazol	3,69	0,33±0,11	Yarışmasız
3	30709-67-2	2-amino-5-metil-4-feniltiyazol	42,8	63,61±0,33	Yarışmasız
4	87999-04-0	2-amino-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol	0,91	0,905±0,073	Yarışmasız
5	2103-99-3	2-amino-4-(4-klorofenil)tiyazol	0,63	0,89±0,47	Yarışmasız
6	175135-32-7	4-(3,4-diflorofenil)-1,3-tiyazol-2-amino	21	97,44	Yarışmasız



**Şekil 8.** K<sub>i</sub> ve inhibisyon tipinin belirlenmesi için üç farklı bileşik konsantrasyonu kullanan tiyazol türevlerinin Lineweaver-Burk grafiği

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Birçok ilaç ve kimyasal madde enzimlerin yapısını etkiler, belirli bir enzimin aktivitesini durdurur veya artırır. Günümüzde kullanılan terapötik olarak kullanılan aktif maddelerin önemli bir kısmını enzim inhibitörleri olarak işlev gören ilaçlar oluşturmaktadır. Bu nedenle, tıbbi olarak aktif bileşiklerin metabolik enzimler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi ilaç tasarım çalışmaları için çok önemlidir.

Çalışmamızda 1 numaralı bileşiğin yarışmalı inhibisyon gösterdiği,  $K_i$  değerinin ise 0,006  $\mu\text{M}$  tespit edilmiştir. Diğer inhibitörler yarışmasız inhibisyon sergilemiştir, GR'nin aktif bölgesinin dışında bir yere bağlanan bu inhibitörlerden en iyi inhibisyonu 2 numaralı bileşik 0,33  $\mu\text{M}$   $K_i$  değeri ile sergilemiştir. Çalışmada elde edilen tüm sonuçlar  $\mu\text{M}$  seviyesindedir, bu nedenle 6 tiyazol türevinin de ilaç tasarım çalışmaları için potansiyel oluşturabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif stres, serbest radikallerin ve oksidanların aşırı üretimi ile vücutta homeostaziye neden olur ve ciddi dengesizliklere yol açar. Kronik hiperglisemi veya ketozis atakları, aşırı besin alımı ve uyku bozukluğu gibi farklı yaşam tarzlarından ve hastalık durumlarından kaynaklanır (Demir 2020). Antioksidanlar ve oksidanlar arasındaki dengesizlik lipidleri, DNA'yı ve proteinleri bozar ve bu da hücre ölümüne ve hücrelerin fizyolojik işlev bozukluğuna neden olur. Oksidatif stresin, Alzheimer ve epilepsi gibi nörodejeneratif bir hastalık olan kardiyovasküler hastalıkta da çok önemli katkı maddesi olduğu düşünülmektedir (Işık vd. 2015, Demir vd. 2016, Taşlımı vd. 2018).

Enzimatik savunma, DNA onarım enzimleri glutasyon redüktaz, glutasyon S-transferaz, aldo-ketoreduktaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi bir dizi enzim sistemi tarafından sağlanmaktadır (Alım vd. 2019). NADPH varlığında GR, oksitlenmiş glutasyonun indirgenmesini katalize eder. İndirgenmiş glutasyon, hücre içi proteinlerin tiyol gruplarının korunmasında, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda, oksidatif olayların önlenmesinde,  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve diğer organik peroksitlerin temizlenmesinde kullanılır (Erat vd. 2005).

Bu çalışmada incelenen tiyazol türevlerinin çok düşük konsantrasyonlarda ( $\mu\text{M}$ ) GR üzerinde güçlü inhibitör etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. En güçlü inhibitör etkisi 1 numaralı bileşikte, en düşük inhibitör etkisi ise 6 numaralı bileşikte görülmüştür (Çizelge 2).

İlaçlar ve çeşitli kimyasalların GR inhibisyonu hakkında çeşitli raporlar bulunmaktadır. GR üzerine etkisi araştırılan 5 farklı maddenin (metotreksat, dakarbazin, pantoprazol sodyum, 5-florourasil tiyokolşikosid ve olanzapin) inhibitör etkisi gösterdiği, en güçlü inhibisyon etkisini dakarbazinin gösterdiği bildirilmiştir (Akkemik vd. 2011). Schiff bazı türevlerinin ekmeke mayasından elde edilen GR üzerindeki etkilerini incelediği çalışmada bu bileşiklerin etkili inhibisyon profilleri olduğu gösterilmiş (Balaydın vd. 2018). Anti-epileptik ilaçların GR aktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada bileşiklerin insan eritrositlerinden saflaştırılmış GR'ye karşı  $K_i$  değerleri sıralamasının fenitoin ( $0.15 \pm 0.03$  mM) > gabapentin ( $0.19 \pm 0.05$  mM) > primidon ( $5.74 \pm 1.14$  mM) olduğu rapor edilmiş, fenitoin ve gabapentinin yarışmalı inhibisyon etkisi gösterdiği, primidon'un yarışmalı olmayan inhibisyon gösterdiği bulunmuş, aktif bölgenin amino asitleri ile etkileşime girebileceği belirtilmiştir (Demir 2020). Doğal olarak oluşan izotiyosiyanatları umut verici GR inhibitörleri olarak değerlendiren çalışmada inhibisyon etki mekanizmaları aydınlatılmış, benzil izotiyosiyanat (BITC) ve fenetil izotiyosiyanatın (PEITC), maya GR'sini (yGR) ve insan GR'sini (hGR) zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. BITC'nin yGR'ye karşı  $K_i$  değeri 259.87 mM olarak belirlenmiş, GR inhibisyonunun sadece NADPH varlığında meydana geldiği ve diyalizden sonra da devam ettiği rapor edilmiştir (Li *et al.* 2020).

Sonuç olarak GR enzimi insan eritrositlerinden saflaştırılmıştır. Daha sonra bu enzim aktivitesi üzerinde 2 nolu karbon atomunda amino grubu ihtiva eden tiyazol türevlerinin in vitro inhibisyon çalışmaları yapılmış. Tiyazol türevlerinin GR üzerinde etkili olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmadan elde edilen bulgular literatüre çeşitli katkılar sağlamaktadır. Ancak bu maddelerin tedavide kullanımından önce gen ekspresyonu ve in

vivo deney gibi daha ileri biyolojik çalışmalar yapılmalıdır.

## 5. Kaynaklar

- Akkemik, E., Şentürk, M., Özgeriş, F.B., Taşer, P., Çiftçi, M., 2011. In vitro effects of some drugs on human erythrocyte glutathione reductase. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **41(2)**, 235-241.
- Akkemik, E., Güller, P., Bayındır, A., Budak, H., Çiftçi, M., 2012. Purification and characterization of glutathione S-transferase from turkey liver and inhibition effects of some metal ions on enzyme activity. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **34(3)**, 1382-6689.
- Alım, Z., Kılıç, D., Demir, Y., 2018. Some indazoles reduced the activity of human serum paraoxonase 1, an antioxidant enzyme: in vitro inhibition and molecular modeling studies. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **125(5)**, 387-395.
- Balaydın, H.T., Özil, M., Şentürk, M., 2018. Synthesis and glutathione reductase inhibitory properties of 5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one's aryl Schiff base derivatives. *Archiv der Pharmazie*, e1800086.
- Chavan A. A. and Pai, N. R., 2007. Synthesis and biological activity of N-substituted-3-chloro-2-azetidinones. *Molecules*, **12(11)**, 2467-2477.
- Demir, Y., Oruç, E., Topal, A., 2016. Carbonic Anhydrase Activity Responses and Histopathological Changes in Gill and Liver Tissues after Acute Exposure to Chromium in Brown Trout Juveniles. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, **44(4)**, 515-523.
- Demir, Y., 2019. Purification of Glutathione Reductase from Human Erythrocytes: Inhibition Profile of Some Anti-Epileptic Drugs. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **9(4)**, 2140-2147.
- Erat, M., Şakiroğlu, H., Çiftçi, M., 2005. Effects of some antibiotics on glutathione reductase activities from human erythrocytes in vitro and from rat erythrocytes in vivo. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **20**, 69-74.
- Gajdoš, P., Magdolen, P., Zahradník, P., Foltínová, P., 2009. New conjugated benzothiazole-N-oxides: synthesis and biological activity. *Molecules*, **14(12)**, 5382-5388.
- Ghaemmaghani, S., May, B.C.H., Renslo, A.R., Prusiner, S.B., 2010. Discovery of 2-aminothiazoles as potent antiprion compounds. *Journal of Virology*, **84(7)**, 3408-3412.
- Gorczyński, M.J., Leal, R.M., Mooberry, S.L., Bushweller, J.H., Brown, M.L., 2004. Synthesis and evaluation of substituted 4-aryloxy- and 4-arylsulfanyl- phenyl-2-aminothiazoles as inhibitors of human breast cancer cell proliferation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **12(5)**, 1029-1036.
- Işık, M., Demir, Y., Kırıcı M., Demir, R., Şimşek F., Beydemir, Ş., 2015. Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. *Archives of Physiology and Biochemistry*, **121**, 97-102.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş., 2016. Serbest radikaller. *MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **4(1)**, 50-59.
- Kaur, H., Kumar, S., Singh, I., Saxena K.K., Kumar, A., 2010. Synthesis, characterization and biological activity of various substituted benzothiazole derivatives. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures*, **5(1)**, 67-76.
- Kayagil, I., Demirayak, S., 2009. Synthesis and anticancer activities of some thiazole derivatives. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **184(9)**, 2197-2207.
- Kesicki, E.A., Bailey, M.A., Ovechkina Y., Early, J.V., Alling, T., Bowman, J., Zuniga, E.S., Dalai, S., Kumar, N., Masquelin, T., Hipsking, P.A., Odingo, J.O., Parish, T., 2016. Synthesis and evaluation of the 2-aminothiazoles as anti-tubercular agents. *Plos One*, **11(5)**.
- Khalifa, M.E., 2018. Recent developments and biological activities of 2-aminothiazole derivatives. *Acta Chimica Slovenica*, **65(1)**, 1-22.
- Kumar, G.V.S., Rajendraprasad Y., Mallikarjuna, B.P., Chandrashekar, S.M., Kistayya, C., 2010. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45(5)**, 2063-2074.
- Kumar, K., Sagar, S., Esau, L., Kaur, M., Kumar, V., 2012. Synthesis of novel 1H-1,2,3- triazole tethered C-5 substituted uracil-isatin conjugates and their



- cytotoxic evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **58**, 153-159.
- Lia, X, Ni, M, Xu, X, Chen, W, 2020. Characterisation of naturally occurring isothiocyanates as glutathione reductase inhibitors. *Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry*, **35(1)**, 1773–1780. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1822828>.
- Lin, P., Hou, R., Wang, H., Kang, I., Chen, L., 2009. Efficient Synthesis of 2-Aminothiazoles and Fanetizole in Liquid PEG-400 at Ambient Conditions. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **56(3)**, 455–458.
- Masoudi, N.A., Pfeleiderer, W., Pannecouque, C., 2014. Nitroimidazoles part 7. synthesis and anti-HIV activity of new 4- nitroimidazole derivatives. *Zeitschrift für Naturforschung B*, **67(8)**, 835–842.
- Nadeem, S., Arpana, R., Suroor A.K., Haque, S.E., Arshad, M.F., Ahmed, S., Ahsan, W., 2009. Synthesis and preliminary screening of benzothiazol-2-yl thiadiazole derivatives for anticonvulsant activity. *Acta Pharmaceutica*, **59(4)**, 441–451.
- Oh, C.H., Cho, H.W., Baek, D., Cho, J.H., 2002. Synthesis and antibacterial activity of 1 $\beta$ -methyl-2-(5-substituted thiazole pyrrolidin-3-ylthio) carbapenem derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 743–754.
- Priyanka, Neeraj, K.S., Keshari, K.J., 2010. Benzothiazole: the molecule of diverse biological activities. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, **2**, 1.
- Samadhiya, P., Sharma, R., Srivastava, S.K., Srivastava, S.D., 2012. Synthesis of 2-oxoazetidine derivatives of 2-aminothiazole and their biological activity. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **77(5)**, 599–605.
- Siddiqui, H.L., Zia-Ur-Rehman, M., Ahmad, N., Weaver, G.W., Lucas, P.D., 2007. Synthesis and antibacterial activity of bis[2- amino-4-phenyl-5-thiazolyl] disulfides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **55(7)**, 1014–1017.
- Singh, H. P., Sharma, C. S. Gautam, C. P., 2009. Synthesis and pharmacological screening of some novel 2-arylhydrazino and 2-aryloxy-pyrimido [2,1-b] benzothiazole derivatives. *American-Eurasian Journal of Scientific Research*, **4(4)**, 222–228.
- Sonwane, S.K., and Srivastava, S.D., 2008. Synthesis and biological significance of 2-amino-4-phenyl-1,3-thiazole derivatives. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India*, **78(2)**, 129–136.
- Srivastava, S.K., Yadav, R., Srivastava, S.D., 2004. Synthesis and biological activity of 4-oxothiazolidines and their 5-arylidenes. *Indian Journal of Chemistry*, **43B(2)**, 399–405.
- Taslimi, P., Aslan, H.E., Demir, Y., Oztaskin, N., Maraş, A., Gülçin, İ., Beydemir, S., Göksu, S., 2018. Diarylmethanon, bromophenol and diarylmethane compounds: Discovery of potent aldose reductase,  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glycosidase inhibitors as new therapeutic approach in diabetes and functional hyperglycemia. *International Journal of Biological Macromolecules*, **119**, 857-863.
- Tapia, R.A., Prieto, Y., Pautet F., Walchshofer, N., Fillion, H., Fenet B., Sarciron, M.E., 2003. Synthesis and antiprotozoal evaluation of benzothiazolopyrroloquinolones, analogues of kuanoniamine A. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **11(16)**, 3407–3412.