

Heterosiklik Bileşiklerde Yeni Nesil Antimikrobiyal Ajan Tasarımı: Açık Problemler ve Gelecek Yönelimlerine Yönelik Bir Derleme

Yıldız Uygun Cebeci¹

Özet

Antimikrobiyal direnç, küresel ölçekte halk sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biri olup, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin giderek azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, kısa-sık tek hedefli antimikrobiyal ajanların ötesine geçen, daha rasyonel ve çok boyutlu tasarım stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Heterosiklik bileşikler; yapısal çeşitlilikleri, elektronik özellikleri ve biyolojik hedeflerle güçlü etkileşim kurabilme kapasiteleri nedeniyle modern antimikrobiyal ilaç tasarımında “ayrıcalıklı iskeletler” olarak öne çıkmaktadır. Bu kitap bölümü, heterosiklik bileşik temelli yeni nesil antimikrobiyal ajan tasarımına ilişkin güncel yaklaşımları kapsamlı bir biçimde ele almakta; sentez, moleküler tasarım, mekanizma, hesap-lamalı yöntemler ve biyolojik değerlendirme boyutlarını bütüncül bir perspektifle tartışmaktadır.

Bölüm kapsamında; benzimidazol, triazol, oksadiazol ve azol türevleri başta olmak üzere heterosiklik sistemlerin antimikrobiyal tasarımdaki stratejik rolleri incelenmiş, hibrit farmakofor yaklaşımlarının çok hedefli etki potansiyeli ve direnç gelişimini baskılama avantajları değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, docking–deneysel sonuç uyumsuzlukları, hedef özgüllüğü problemleri, biyofilm formasyonuna karşı sınırlı etkinlik, ADME/Toksosite uyumsuzlukları ve ölçek büyütmeyle ilişkin zorluklar literatür destekli olarak ayrıntılı biçimde analiz edilmiştir. Ayrıca, moleküler dinamik simülasyonların sınırlılıkları ve mevcut hesaplamalı modellerin klinik gerçekliği yansıtmadaki yetersizlikleri ele alınmıştır.

Son olarak, yapay zekâ ve derin öğrenme destekli molekül keşfi, mekanizmaya dayalı hibrit molekül tasarımı ve teorik–deneysel verilerin entegre edildiği yeni nesil tasarım döngülerinin, gelecekte heterosiklik antimikrobiyal ajan

1 Doç. Dr., Kırklareli Üniversitesi, y.uyguncebeci@klu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7712-8625

geliştirme süreçlerini nasıl dönüştürebileceği tartışılmıştır. Bu bölüm, heterosiklik bileşikler üzerinden yürütülecek disiplinler arası çalışmalar için hem mevcut açık problemleri ortaya koymayı hem de geleceğe yönelik bilimsel yol harita-ları sunmayı amaçlamaktadır.

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMR), modern tıbbın en önemli tehditlerinden biri olarak değerlendirilmektedir ve her yıl artan vaka sayıları, bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde giderek daha güçlü farmasötik ajanlara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır (Bassetti et al., 2021). Antibiyotiklerin geliştirilmesindeki klasik stratejiler, mikroorganizmaların genetik adaptasyon hızına ayak uyduramamakta; direnç genlerinin hızlı yayılımı, dünya genelinde etkili tedavi seçeneklerinin daralmasına neden olmaktadır (De Oliveira et al., 2020). Bu nedenle, moleküler tasarımda köklü bir paradigma değişikliğine gidilmekte ve özellikle heterosiklik yapılar temelinde yeni nesil antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı hâline gelmektedir.

Heterosiklik bileşikler, farmasötik kimyada “privileged scaffold” olarak tanımlanan moleküler iskeletlerin başında gelmektedir. Yapılarında bir veya birden fazla heteroatom bulundurmaları, yüksek rezonans stabilitesi, farklı elektronik dağılımlar oluşturabilmeleri ve çok sayıda fonksiyonel grup ile türevlenebilmeleri, bu bileşiklerin biyolojik hedeflere yüksek afiniteli bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (Aatif, 2022). Aromatik karakter ile heteroatomların elektron çiftleri arasında kurulan denge, hem enzim hedeflerine hem de DNA yüzeylerine bağlanmayı mümkün kılmakta; bu nedenle triazoller, benzimidazoller, oksadiazoller ve azol türevleri gibi heterosiklik halkalar, çok yönlü etki profilleriyle dikkat çekmektedir.

Modern antimikrobiyal tasarımın temel sorunlarından biri, tek hedefli ajanların bakteriler tarafından hızla tolere edilebilmesidir. Bu durum, araştırmacıları hibrit farmakofor stratejilerine yönlendirmiş ve iki veya daha fazla heterosiklik halkayı aynı molekül üzerinde birleştiren yapılar geliştirilmiştir (Singh & Kumar & 2023). Bu hibrit sistemler, aynı anda birden fazla biyolojik hedefi etkileyebilmekte, örneğin bir bölüm enzim inhibisyonu sağlarken bir diğer bölüm DNA'ya bağlanarak çift yönlü bir antimikrobiyal mekanizma oluşturabildiği literatürde bildirilmiştir (Rasras, 2022).

Bu bölümün amacı, heterosiklik bileşik temelli antimikrobiyal ajan tasarımında karşılaşılan bilimsel sorunları ayrıntılı biçimde tartışmak, literatürde hâlen çözülemeyen boşlukları tanımlamak ve geleceğin araştırma yönelimlerini bilimsel kanıtlar ışığında ortaya koymaktır. Özellikle hedef

özgüllüğü, moleküler dinamik simülasyonların sınırlılıkları, biyofilm tabakalarına karşı yetersiz etki, ADME/Tox uyumsuzlukları ve ölçek büyütme problemleri, yeni nesil ilaç tasarımı dikkate alınması gereken çok önemli alanlardır.

2. HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN ANTİMİKROBİYAL TASARIMDAKİ STRATEJİK KONUMU

Heterosiklik bileşikler farmasötik kimyada benzersiz bir yere sahiptir. Bunun temel nedeni, heteroatomların molekül içindeki elektronik dağılımı köklü şekilde değiştirmesidir. Azot, oksijen, kükürt gibi heteroatomlar, ligand-hedef etkileşimlerinde kritik rol oynayan hidrojen bağı oluşumu, dipol-dipol etkileşimleri, koordinatif bağlanma ve aromatik yüzeylerle $\pi-\pi$ etkileşimleri gibi mekanizmaları güçlendirir (Miroslaw, 2020). Bu nedenle heterosiklik yapılar, antimikrobiyal ajan tasarımı en fazla çalışılan molekül sınıflarından biridir.

Benzimidazol türevleri, DNA interkalasyonu ve topoizomera enzimlerinin inhibisyonu gibi mekanizmalarla güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir (P Barot, 2013). Triazoller ise moleküler düzeyde hem enzimlerin aktif bölgelerine hem de hücre zarındaki sterollere güçlü bağlanma yeteneği sunmaktadır; bu nedenle pek çok antifungal ilacın çekirdeğini oluştururlar (Singh, 2023). Oksadiazoller, yüksek elektrofilik karakterleri ve güçlü rezonans stabiliteyi sayesinde, lipofilik membran bölgelerine ve enzim hedeflerine etkin şekilde etkileşim sağlayabilmektedir (Aragón-Muriel, 2025).

Hibrit farmakofor stratejileri, heterosiklik bileşiklerin biyolojik etkinliğini artırmak için kullanılan en önemli modern yaklaşımlardan biridir. Örneğin triazol-benzimidazol hibritleri, hem DNA ile güçlü bir etkileşim sağlayan benzimidazol halkasını hem de enzim inhibitörü olarak işlev gören triazol çekirdeğini aynı molekül üzerinde birleştirerek üstün biyolojik performans sergileyebilmektedir (Keri et al., 2015). Bu hibrit yapılar, klasik antibiyotiklerin aksine, direnç gelişimine neden olan tek bir moleküler yolu değil, birden fazla biyolojik süreci aynı anda hedefleme kapasitesine sahiptir.

Heterosiklik bileşiklerin antimikrobiyal tasarımındaki bir diğer önemli özelliği, membran geçirgenliği üzerinde yüksek kontrol sunmalarıdır. Lipofilisite-polarite dengesinin ayarlanması, özellikle Gram negatif bakterilerin çift katmanlı zar yapısını aşabilmek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle heterosiklik halkaların türevlenme kapasitesi, moleküllerin hücre içine girişini optimize etmede önemli avantajlar sağlamaktadır (Nikaido, 2003).

3. ANTİMİKROBİYAL TASARIMDA KARŞILAŞILAN YAPISAL VE MEKANİSTİK PROBLEMLER

3.1 Sentez Odaklı Yaklaşımın Sınırları

Modern heterosiklik kimya araştırmalarının büyük kısmı yeni yapıların sentezlenmesine odaklanmaktadır; ancak bu sentezlerin önemli bir bölümü biyolojik hedeflere yönelik kapsamlı bir rasyonel tasarımdan yoksundur. Pek çok çalışma yalnızca yapısal çeşitlilik üretmeyi amaçlamakta ve sentezlenen bileşiklerin moleküler düzeyde hangi biyolojik mekanizmalara etki ettiği yeterince açıklanmamaktadır (Faisal, 2019). Bu durum, sentezlenen bileşiklerin optimizasyon sürecinin gecikmesine ve aynı iskelet üzerinde verimli SAR ilişkilerinin kurulmasını zorlaştırmaktadır.

3.2 Docking–DeneySEL Sonuçların Uyuşmaması

Docking analizleri teorik olarak hızlı ve maliyeti düşük bir tarama yöntemi sunsa da, heterosiklik bileşiklerde gözlenen rotasyonel esneklik ve çoklu konformasyon durumları, docking sonuçlarının doğruluğunu ciddi biçimde etkilemektedir (Prieto-Martínez, 2018). Bununla birlikte proteinlerin kristal yapı modellerinin çoğu statik modellerdir ve biyolojik ortamdaki dinamik davranışlarını yansıtmaz. Bu nedenle docking skorlarının laboratuvar sonuçlarıyla uyumlu olmaması sık rastlanan bir durumdur (Choudhuri, 2023).

3.3 ADME ve Toksikolojik Problemler

Heterosiklik bileşiklerin biyoyararlanımı, kararlılığı ve toksikolojik profili tasarım aşamasında büyük belirsizlikler içerebilir. Bazı benzimidazol ve triazol türevleri yüksek karaciğer metabolizmasına uğramakta; bazı oksadiazol türevleri ise plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanarak serbest fraksiyonun azalmasına neden olmaktadır (Daina, 2017). Bu nedenle yalnızca in silico modellerle yapılan ADME tahminleri çoğu zaman klinik gerçeklikle örtüşmemektedir.

3.4 Biyofilm Formasyonuna Karşı Yetersiz Etki

Bakterilerin biyofilm oluşturmaları, klasik antimikrobiyal ajanların etkinliğini baskılayan en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Heterosiklik hibrit bileşiklerin biyofilm matriksine nüfuz mekanizması yeterince aydınlatılamamış, özellikle quorum sensing baskılanması ve matriks polimerlerinin bozunması konularında literatürde hâlâ büyük boşluklar bulunmaktadır (Nadar, 2022).

4. AÇIK PROBLEMLERİN DERİNLEMESİNE BİLİMSEL ANALİZİ

Heterosiklik bileşikler üzerine yapılan modern antimikrobiyal tasarım çalışmalarında, literatürde hâlâ çözülmemiş olan ve yeni molekül geliştirme süreçlerini sınırlayan çok sayıda bilimsel problem bulunmaktadır. Bu problemler yalnızca deneysel tasarımı değil, hesaplamalı kimya ve farmasötik modelleme yaklaşımlarını da doğrudan etkilemektedir. Bu bölüm, heterosiklik farmakoforların tasarımında araştırmacıların karşılaştığı temel zorlukları literatür destekli biçimde tartışmaktadır.

4.1 Hedef Özgüllüğü Problemi

Heterosiklik hibrit bileşiklerin çok hedefli etki profili bazı durumlarda avantaj sağlasa da, kontrolsüz hedef çeşitliliği toksisite riskini artırabilmektedir. Özellikle benzimidazol ve triazol türevlerinin DNA'ya bağlanma eğilimi, yalnızca bakteriyel DNA'yı değil konak DNA'sını da etkileyebildiğinden terapötik aralığın daralmasına yol açabilmektedir (Singh, 2021).

Ayrıca tek bir molekülün birden fazla enzime bağlanması, istenmeyen metabolik yolların etkilenmesine neden olarak yan etki profilini genişletebilmektedir. Bu nedenle hedef özgüllüğünün yalnızca docking skorlarına dayalı olarak değerlendirilmesi yeterli değildir; bağlanma etkileşimlerinin protonasyon durumu, su molekülleri ve yan zincir esnekliği gibi faktörler dikkate alınarak çok boyutlu biçimde analiz edilmesi gerekmektedir (Agarwal, 2016).

4.2 Docking–Moleküler Dinamik–Deneysel Uyum Sorunu

Heterosiklik bileşiklerin elektron dağılımı ve konformasyonel esnekliği, tek bir docking skorunun gerçek bağlanma davranışını temsil etmesini çoğu zaman yetersiz kılmaktadır. Moleküler dinamik (MD) simülasyonları bu sınırlılığı aşmak için önemli bir araç olmakla birlikte, yaygın olarak kullanılan 50–100 ns süreler proteinlerin tam dinamik davranışını yakalamakta çoğu zaman yetersiz kalmakta ve yüksek hesaplama maliyeti nedeniyle uygulamada sınırlamalar ortaya çıkmaktadır (Markwick, 2011). Bu durum, heterosiklik tasarımın hesaplamalı boyutunda önemli metodolojik boşluklara işaret etmektedir.

Literatürde docking sonuçları ile in vitro MIC değerleri arasında sık görülen uyumsuzluklar rapor edilmiştir; bu durum özellikle triazol–oksadiazol hibritlerinde belirgindir (Shah, 2022). Söz konusu uyumsuzluklar, sterik sıkışma, metal iyonlarıyla koordinasyon ve su köprüleri gibi etkileşimlerin docking algoritmaları tarafından yeterince hesaba

katılamamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle gelecekte docking, MD ve QM/MM yaklaşımlarını birleştiren hibrit yöntemlerin kullanımı kaçınılmaz görünmektedir.

4.3 Biyofilm Üzerinde Etki Mekanizmalarının Belirsizliği

Biyofilm formasyonu, klinik enfeksiyonların büyük çoğunluğunda gözlenen direnç mekanizmasının merkezinde yer almaktadır. Biyofilmin yoğun polisakkarit matriksi, antimikrobiyal ajanların difüzyonunu engelleyerek etkin konsantrasyonun hedef bölgeye ulaşmasını zorlaştırmaktadır (Melandar, 2014). Heterosiklik hibrit bileşiklerin biyofilm tabakasına nasıl nüfuz ettiği, hangi kimyasal özelliklerin difüzyon hızını etkilediği ve hücre-hücre iletişimde (quorum sensing) nasıl bir baskılama mekanizması oluşturduğu hâlen tam olarak anlaşılmamıştır (Yan, 2020).

Bazı çalışmalar triazol-türevli ajanların quorum sensing sinyallerini bozabildiğini göstermiş olsa da, mekanizma hücre yüzeyi reseptör düzeyinde tam olarak açıklanamamıştır (Kovács, 2020). Ayrıca biyofilm ortamında oluşan düşük pH ve hipoksik koşulların heterosiklik bileşiklerin stabilitesi üzerindeki etkisi de yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle biyofilm inhibitörü olarak kullanılacak hibrit farmakoforların tasarımında iyonizasyon profili, pKa değerleri ve lipofiliklik dengesi optimizasyon gerektiren kritik parametrelerdir.

4.4 ADME/Tox Verilerinin Klinik Gerçeklikle Uyumsuzluğu

Yeni antimikrobiyal ajanların klinik başarı oranının düşük olmasının başlıca nedenlerinden biri, mevcut ADME/Tox modellerinin heterosiklik bileşiklerin biyolojik davranışlarını yeterli doğrulukla öngörememesidir. Örneğin oksadiazol türevlerinin yüksek lipofilik yapıları plazma proteinlerine bağlanmayı artırarak serbest fraksiyonu azaltmakta ve oral biyoyararlanımı düşürmektedir (Pires et al., 2015). Benzer şekilde triazol ve benzimidazol türevlerinde karaciğer metabolizmasına bağlı hızlı eliminasyon, etkin konsantrasyonun kısa sürede azalmasına yol açmaktadır (Daina et al., 2017).

Mevcut ADME modelleri çoğunlukla lineer yaklaşımlara dayandığından, çok halkalı heterosiklik yapıların karmaşık metabolik yollarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Özellikle çözünürlük-permeabilite dengesi ile CYP450 inhibisyonu, mitokondriyal toksisite ve reaktif ara ürün oluşumu gibi toksikolojik risklerin güvenilir biçimde öngörülmesi, literatürde hâlen önemli bir açık problem olarak varlığını sürdürmektedir.

5. GELECEKTE ANTİMİKROBİYAL TASARIMI ŞEKİLLENDİRECEK BİLİMSEL YÖNELİMLER

5.1 Yapay Zekâ ve Derin Öğrenme Destekli Molekül Keşfi

Son yıllarda kimya ve ilaç keşfi alanında yapay zekâ destekli molekül üretimi önemli bir ivme kazanmıştır. Derin öğrenme modelleri, geniş kimyasal uzayda milyonlarca potansiyel heterosiklik bileşiği saniyeler içinde tarayabilmekte ve spesifik enzim hedeflerine uygun farmakofor profilleri üretebilmektedir (Merk, 2018). Bu yaklaşımlar, ligand tabanlı ve yapı tabanlı tasarımın birlikte kullanıldığı hibrit modellerin gelişmesini sağlamıştır. Özellikle graf tabanlı yapay zekâ modelleri, benzimidazol, triazol ve oksadiazol gibi halkaların elektronik özelliklerini yüksek doğrulukla tahmin edebilmektedir.

Gelecekte heterosiklik bileşikler üzerinde yapılacak tasarımlarda yapay zekâ ile optimizasyon döngüsünün standart bir süreç hâline gelmesi beklenmektedir:

- (i) yapay zekâ destekli aday üretimi,
- (ii) docking–MD doğrulaması,
- (iii) hızlı sentez,
- (iv) mekanistik biyolojik testler,
- (v) ADME/Tox değerlendirmesi.

Bu entegrasyon, klasik ilaç geliştirme döngüsünü önemli ölçüde hızlandıracaktır.

5.2 Mekanizmaya Dayalı Hibrit Molekül Tasarımı

Hibrit farmakofor yaklaşımı artık rastgele iki halkayı birleştirme aşamasını geride bırakmış, mekanizmaya dayalı tasarım dönemine geçmiştir. Örneğin DNA'ya bağlanma eğilimi yüksek bir benzimidazol çekirdeği ile enzim inhibitörü özelliği taşıyan triazol halkasının kombinasyonu, çift yönlü antimikrobiyal etki oluşturmak için rasyonel bir stratejidir (Bérubé, 2016). Hibrit molekül tasarımına yönelik başarılı örneklerden biri, indol, azol ve florokinolon farmakoforlarının tek bir moleküler iskelet üzerinde birleştirildiği indol–azol–florokinolon hibritleridir. Bu yaklaşımda, her bir heterosiklik yapı farklı biyolojik etkileşimlere katkı sağlayarak antimikrobiyal etkinliğin artırılması hedeflenmiştir. Özellikle florokinolon çekirdeğinin DNA giraz/topoizomera IV inhibisyonu üzerindeki güçlü etkisi, azol ve indol birimlerinin eklenmesiyle genişletilmiş bir etki profili kazanmıştır. Söz konusu hibrit molekül tasarımının genel yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

esneklikleri sayesinde hem enzim hedeflerine hem DNA'ya hem de hücre zarı bileşenlerine güçlü bir şekilde bağlanabilmektedir (Brown, 2016). Bu nedenle heterosiklik iskeletler, hem yüksek aktivite hem de türevlenebilirlik açısından benzersiz avantajlar sunmaktadır.

Bununla birlikte, literatürde giderek artan sayıda heterosiklik türev raporlanmasına rağmen, bu bileşiklerin yalnızca küçük bir kısmının klinik adaya dönüşmesi, antimikrobiyal ilaç geliştirme sürecinde hâlâ çözülmesi gereken çok sayıda temel bilimsel sorun bulunduğunu göstermektedir. Sentezin tek başına yeterli olmadığı; mekanizmanın, hedefin, ADME profilinin, biyofilm davranışının ve toksikolojik özelliklerin moleküler düzeyde anlaşılmasının zorunlu hâle geldiği açıktır (Hall, 2017). Ayrıca docking–deneysel uyumsuzluğu, biyofilm penetrasyonu, metabolik kararlılık ve pilot ölçeğe uygunluk gibi konular, yeni nesil tasarım süreçlerinin karşısında duran önemli engellerdir (Cournia, 2017).

Geleceğin antimikrobiyal tasarım stratejileri, bu problemlere yönelik geliştirilecek bütünsel çözümler üzerine kurulacaktır. Yapay zekâ destekli molekül keşfi, hibrit farmakofor tasarımlarının mekanizmaya dayalı rasyonelleştirilmesi, sürekli akış kimyası gibi sürdürülebilir sentez yöntemlerinin yaygınlaşması ve teorik–deneysel verilerin entegre edildiği yeni nesil tasarım döngüleri, farmasötik araştırmaların yönünü belirleyecektir (Jumper, 2021). Bu yaklaşımlar sayesinde yalnızca yüksek aktivite gösteren değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerde kararlı, toksikolojik açıdan güvenli ve klinik başarı şansı yüksek olan heterosiklik antimikrobiyal adayları geliştirilebilecektir.

Sonuç olarak, heterosiklik bileşikler geleceğin antimikrobiyal ajanlarını oluşturma potansiyeline sahip en güçlü moleküler platformlardan biridir. Bu platform üzerinde yapılacak araştırmaların başarısı, yalnızca sentez yöntemlerinin değil; biyolojik mekanizmaların, hesaplamalı modellerin, farmakokinetik süreçlerin ve endüstriyel üretim gereksinimlerinin birlikte ele alındığı disiplinler arası bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu bütüncül perspektif, antimikrobiyal direnç sorunuyla mücadelede bilimsel ilerlemeyi hızlandıracak ve yeni nesil etkili terapötik ajanların geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

- Aatif, M., Raza, M. A., Javed, K., Nashre-ul-Islam, S. M., Farhan, M., & Alam, M. W. (2022). Potential nitrogen-based heterocyclic compounds for treating infectious diseases: a literature review. *Antibiotics*, 11(12), 1750.
- Agarwal, S., & Mehrotra, R. J. J. C. (2016). An overview of molecular docking. *JSM chem*, 4(2), 1024-1028.
- Aragón-Muriel, A., Ausili, A., Lima, L. S., Santos, C. B., Morales-Morales, D., & Polo-Cerón, D. (2025). Heteroaromatic Hybrid Benzimidazole/Oxadiazole (BZ/OZ) Ligand and Its Sm (III) Complex: Study of Their Antibacterial Activity, Toxicological Prediction and Interaction with Different Model Membranes. *Biomolecules*, 15(11), 1568.
- Bassetti, M., & Garau, J. (2021). Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(Supplement_4), iv23-iv37.
- Bérubé, G. (2016). An overview of molecular hybrids in drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 11(3), 281-305.
- Brown, E. D., & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, 529(7586), 336-343.
- Choudhuri, S., Yendluri, M., Poddar, S., Li, A., Mallick, K., Mallik, S., & Ghosh, B. (2023). Recent advancements in computational drug design algorithms through machine learning and optimization. *Kinases and Phosphatases*, 1(2), 117-140.
- Cournia, Z., Allen, B., & Sherman, W. (2017). Relative binding free energy calculations in drug discovery: recent advances and practical considerations. *Journal of chemical information and modeling*, 57(12), 2911-2937.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ES-KAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), 10-1128.
- Faisal, M., Saeed, A., Hussain, S., Dar, P., & Larik, F. A. (2019). Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives. *Journal of Chemical Sciences*, 131(8), 70.
- Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS microbiology reviews*, 41(3), 276-301.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *nature*, 596(7873), 583-589.

- Keri, R. S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., & Nagaraja, B. M. (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chemical biology & drug design*, 86(1), 19-65.
- Kovács, R., & Majoros, L. (2020). Fungal quorum-sensing molecules: a review of their antifungal effect against *Candida* biofilms. *Journal of Fungi*, 6(3), 99.
- Markwick, P. R., & McCammon, J. A. (2011). Studying functional dynamics in bio-molecules using accelerated molecular dynamics. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(45), 20053-20065.
- Melander, R. J., & Melander, C. (2014). Innovative strategies for combating biofilm-based infections. *Biofilm-based Healthcare-associated Infections: Volume II*, 69-91.
- Merk, D., Friedrich, L., Grisoni, F., & Schneider, G. (2018). De novo design of bioactive small molecules by artificial intelligence. *Molecular informatics*, 37(1-2), 1700153.
- Mirowslaw, B. (2020). Homo-and hetero-oligonuclear complexes of platinum group metals (PGM) coordinated by imine Schiff base ligands. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3493.
- Nadar, S., Khan, T., Patching, S. G., & Omri, A. (2022). Development of anti-biofilm therapeutics strategies to overcome antimicrobial drug resistance. *Microorganisms*, 10(2), 303.
- Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(4), 593-656.
- P Barot, K., Nikolova, S., Ivanov, I., & D Ghate, M. (2013). Novel research strategies of benzimidazole derivatives: a review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(10), 1421-1447.
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Rasras, A. J., El-Naggar, M., Safwat, N. A., & Al-Qawasmeh, R. A. (2022). Cholesteryl 1, 3, 4-oxadiazole hybrid compounds: design, synthesis and antimicrobial assessment. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 18(1), 631-638.
- Sajini, T., & Joseph, J. (2025). Microwave-assisted synthesis of nanomaterials: a green chemistry perspective and sustainability assessment. *RSC Sustainability*, 3(11), 4911-4935.
- Shah, A., & Jain, M. (2022). Limitations and future challenges of computer-aided drug design methods. In *Computer aided drug design (CADD)*:

- From ligand-based methods to structure-based approaches (pp. 283-297). Elsevier.
- Sharma, U. K., & Van der Eycken, E. V. (Eds.). (2018). Flow chemistry for the synthesis of heterocycles.
- Singh, P., & Kumar, V. (2023). Special Issue "Hybrid Drugs: Design and Applications". *Pharmaceutics*, 16(10), 1358.
- Singh, A., Singh, K., Sharma, A., Joshi, K., Singh, B., Sharma, S., & Mohinder Singh Bedi, P. (2023). 1, 2, 3-Triazole Derivatives as an Emerging Scaffold for Antifungal Drug Development against *Candida albicans*: A Comprehensive Review. *Chemistry & Biodiversity*, 20(5), e202300024.
- Singu, P. S., Chilakamarthi, U., Mahadik, N. S., Keerti, B., Valipenta, N., Moka-le, S. N., Kumbhare, R. M. (2021). Benzimidazole-1, 2, 3-triazole hybrid molecules: Synthesis and study of their interaction with G-quadruplex DNA. *RSC medicinal chemistry*, 12(3), 416-429.
- Uygun Cebeci, Y. (2023). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of indole-azole-fluoroquinolone hybrids with highly functionalized functional groups. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20(5), 1085-1094.
- Yan, L., Xia, K., Yu, Y., Miliakos, A., Chaturvedi, S., Zhang, F., Linhardt, R. J. (2020). Unique cell surface mannan of yeast pathogen *Candida auris* with selective binding to IgG. *ACS infectious diseases*, 6(5), 1018-1031.