

## 5-Sülfosalisik Asit İle 2-Aminopiridin Türevlerinin Proton Transfer Tuzlarının Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Halil İlkimen<sup>1\*</sup>, Cengiz Yenikaya<sup>1</sup> ve Aysel Gülbandılar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Türkiye

<sup>2</sup>Gıda Mühendisliği Bölümü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Türkiye

\*(halil.ilkimen@dpu.edu.tr)

**Özet** – 5-Sülfosalisilik asit antifungal, antioksidan, antibakteriyel, antikanser, antitubercular, antiinfluenza, antiinflamatuvar, analjezik, antidiyabetik, antikoagülan, antitümör, antiobezite, antitripanozomal, antimalarial, antikor, kepek önleyici, kan proteinleri için bir sabitleme maddesi, idrar proteini için bir ölçüm aracı ve enzim inhibisyonu olarak kullanılmaktadır. 5-Sülfosalisilik asit ve iyonlaşmış formları ( $H_2ssa^-$ ,  $Hssa^{2-}$  ve  $ssa^{3-}$ ) ile birçok çalışma yapılmaktadır. 2-Aminopiridin türevlerinin farmakolojik etkileri arasında antihistaminik, antibakteriyel, antiviral, antiparazitik, anti-alzheimer, kardiyotonik, antifungal, antiinflamatuvar, antikonvülsan ve analjezik özellikler yer alır. 2-Aminopiridinler piroksikam, tenoksikam, sülfasalazin, sülfapiridin, tripelenamin ve delavirdin ilaçlarının üretiminde kullanılır. Bu çalışmada, 5-sülfosalisilik asit ile 2-aminopiridin, 2,3-diaminopiridin, 2,3-diamino-5-bromopiridin ve 2,3-diamino-5-kloropiridin'in proton transfer tuzları literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve proton transfer tuzlarının *Listeria monocytogenes* (ATCC 7644), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *Candida Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antibakteriyel ve anti fungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Sefepim, Levofloksasin ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır. Deneyde kullanılan ve sentezlenen bileşikler bakteri ve mayalara karşı aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler** – 5-Sülfosalisilik Asit, 2-Aminopiridin, Proton Transfer Tuzu, Antibakteriyel Aktivite, Anti Fungal Aktivite

### I. GİRİŞ

Bir asit ve baz arasındaki proton transfer reaksiyonları, tuzların varlığından, yaşama uygun ortamlardaki yaygın amino asitlerin zwitteriyonik doğasına veya proteinler ve substratlar arasındaki etkileşimlere kadar birçok doğal olaylarında gözükmektedir [1,2]. Proton transfer tuzları, asitin hidrojeni bazın ortaklaşmamış elektronu ile transfer edilerek artı ve eksi yükleri içeren bileşiklerdir. Aktif farmasötik bileşenlerin tuzlarda iyonizasyonu, ilaçların formülasyonunda çok önemli bir rol oynar [2,3]. Tuzlar ve tuzlardan elde edilen metal kompleksleri genellikle karşılık gelen iyonize olmayan formlarından daha fazla çözünür, bu nedenle gelişmiş farmakokinetiklere sahip ilaçlar sağlar [4]. Son yıllarda hastalıklara neden olan

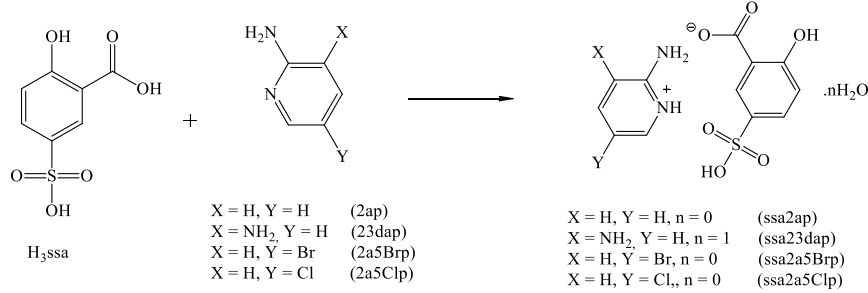
mikroorganizmaların kullanılan ilaçlara duyarlılığı azalmasından dolayı hastalıklara karşı aktivite gösteren yeni kimyasal maddelere ihtiyaç vardır. İnsan sağlığı için ölümcül olabilen hastalıkları yok edilmesi için ucuz yollardan elde edilebilen daha etkili yeni kimyasallara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın bazik bileşeni olan 2-aminopiridin türevlerinin antikonvülsan, antihistaminik, antibakteriyel, antidiyabetik, antiparaziter, antifungal, kardiyotonik, analjezik, antiviral ve antiinflamatuvar gibi biyolojik aktivite çalışmaları vardır [5]. 2-Aminopiridinler, çeşitli inorganik ve organo-metalik uygulamalarda yararlı şelatlayıcı ligandlar olarak kullanılır [6]. Çoğu durumda aromatik nitrojen yoluyla metal iyonlarını koordine eden tek dişli ligandlar olarak işlev görürken [7,8].

Bazı durumlarda amino grubunun da koordinasyona katıldığı 2-aminopiridin kompleksleri hakkında birkaç rapor vardır [9-11].

Bu çalışmada asit bileşeni olan 5-sülfosalisilik asit ( $H_3ssa$ ), proton vermiş formları ( $H_2ssa^-$ ,  $Hssa^{2-}$  ve  $ssa^{3-}$ ) ve asit türevlerinin antiülser, antiinflamatuvar, antimütajen, süperoksit giderici, antimikrobiyal, antidiyabetik ve antitümör gibi aktiviteye sahip oldukları literatürde bulunan çalışmalar sonucunda bulunmuştur [12-16]. Bu çalışmalarda elektron verici oksijen atomları ( $-SO_3H$ ,  $-COOH$  ve  $-OH$ ) bulunan  $H_3ssa$  ve proton vermiş yapılarının yaygın olarak bir, iki, üç veya daha yüksek dişli olarak metal iyonlarına bağlandıkları gözlenmiştir [16]. Literatürde 5-sülfosalisilik asit ile bazların bulunduğu proton transfer tuzu ve metal kompleksleri sentezlenmektedir [13-22].

Bu çalışmada, 5-sülfosalisilik asit ile 2-aminopiridin (ap), 2,3-diaminopiridin (23dap), 2-amino-5-bromopiridin (2a5Brp) ve 2-amino-5-kloropiridin (2a5Clp) proton transfer tuzları (ssa2ap [23], ssa23dap [24], ssa2a5Brp [25] ve ssa2a5Clp [26]) literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve proton



Şekil 1. Tuzların sentezi

## B. Antimikrobiyal Aktivite

Bileşiklerin antimikrobiyal değerlendirilmesi için Mikrodilüsyon duyarlılık testi mikrodilüsyon yöntemi ile MİK (minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerleri bulundu. Antimikrobiyal çalışmaları literatürde bulunan yöntemler dikkate alınarak yapıldı [26-29].

## III. BULGULAR

Bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

transfer tuzlarının *E. faecalis* (ATCC 29212), *L. monocytogenes* (ATCC 7644), *B. subtilis*, *S. aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *E. coli* (ATCC 25922) ve *P. aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *C. Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antibakteriyel ve anti fungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Levofloksasin, Sefepim ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır. Deneyde kullanılan ve sentezlenen bileşikler bakteri ve mayalara karşı aktiviteye sahiptir.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### A. Proton Transfer Tuzlarının Sentezi

10 mmol 5-sülfosalisilik asit ile 10 mmol 2-aminopiridin türevleri {2-aminopiridin, 2,3-diaminopiridin, 2-amino-5-(Br, Cl)piridin} 50 mL saf etanolde çözülerek karıştırılmaya bırakıldı. Yaklaşık üç gün içinde reaksiyon ortamında çöken beyaz katılar süzülerek kurutuldu (Verim: ssa2ap için %90, ssa23dap için %85, ssa2a5Brp için %80 ve ssa2a5Clp için %90).

## IV. TARTIŞMA

### A. Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bu çalışmada, başlangıç maddeleri (5-sülfosalisilik asit ve 2-aminopiridin türevleri) ve sentezlenen proton transfer tuzlarının mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları incelenmiştir. Elde edilen MİK değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Antibakteriyel sonuçlar Vankomisin, Levofloksasin ve Sefepim antibiyotikleri ile antifungal sonuçlar ise Flukonazol ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (µg/mL).

	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>
Vankomisin	31,25	31,25	62,50	125,00	250,00	62,50	-
Levoflaksasin	31,25	31,25	31,25	31,25	62,50	62,50	-
Sefepim	62,50	62,50	31,25	31,25	62,50	31,25	-
Fluconazole	-	-	-	-	-	-	62,50
H <sub>3</sub> ssa	62,50	250,00	62,50	62,50	62,50	125,00	125,00
2ap	62,50	15,60	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50
23dap	62,50	31,25	31,25	31,25	31,25	62,50	31,25
2a5Brp	31,25	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	125,00
2a5Clp	62,50	31,25	31,25	62,50	31,25	62,50	62,50
ssa2ap	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	31,25
ssa23dap	125,00	62,50	62,50	62,50	31,25	62,50	62,50
ssa2a5Brp	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	62,50	31,25
ssa2a5Clp	62,50	62,50	62,50	31,25	31,25	62,50	31,25

*S. aureus* ve *E. coli* bakterilerine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksasin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında, 2ap bileşiği *E. Coli* için en iyi aktiviteye (15,60 µg/mL) sahiptir. *S. aureus* için 2a5Brp bileşiği ve *E. Coli* için 23dap ve 2a5Clp bileşikleri aynı aktiviteyi (31,25 µg/mL) gösterirken diğer bileşikler daha az aktivite göstermiştir {*S. aureus* için H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 23dap, 2a5Clp, ssa2ap, ssa2a5Brp, ssa2a5Clp (62,50 µg/mL) > ssa23dap (125,00 µg/mL) ve *E. Coli* için 2a5Brp, ssa2ap, ssa23dap, ssa2a5Brp, ssa2a5Clp (62,50 µg/mL) > H<sub>3</sub>ssa (250,00 µg/mL)}. Sefepim ile kıyaslandığında ise; *S. aureus* için 2a5Brp bileşiği (31,25 µg/mL) ve *E. Coli* için 2ap (15,60 µg/mL), 23dap ve 2a5Clp (31,25 µg/mL) bileşikleri daha iyi aktiviteye sahip iken, *S. aureus* için H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 23dap, 2a5Clp, ssa2ap, ssa2a5Brp, ssa2a5Clp ve *E. Coli* için 2a5Brp, ssa2ap, ssa23dap, ssa2a5Brp, ssa2a5Clp bileşikleri aynı aktiviteye (62,50 µg/mL) sahip olduğu ve diğer maddelerin ise *S. aureus* için ssa23dap (125,00 µg/mL) ve *E. Coli* için H<sub>3</sub>ssa (250,00 µg/mL) daha az aktiviteye sahip (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

*P. aeruginosa* ve *L. monocytogenes* bakterilerine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Sefepim ve Levoflaksasin (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında, *P. aeruginosa* için 23dap, 2a5Clp bileşikleri ve *L. monocytogenes* için 23dap ve ssa2a5Clp bileşikleri aynı etkiyi (31,25 µg/mL) gösterirken diğer bileşikler daha az etki göstermiştir {*P. aeruginosa* H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 23dap, 2a5Brp, ssa2ap, ssa23dap ssa2a5Brp, ssa2a5Clp (62,50 µg/mL) ve *L. monocytogenes* için H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 2a5Brp, 2a5Clp, ssa2ap, ssa23dap, ssa2a5Brp (62,50 µg/mL)}.

Vankomisin ile kıyaslandığında ise; *P. aeruginosa* için 23dap, 2a5Clp bileşikleri (31,25 µg/mL) bileşikleri daha iyi etkiye sahip iken, *P. aeruginosa* için H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 23dap, 2a5Brp, ssa2ap, ssa23dap ssa2a5Brp, ssa2a5Clp bileşikleri aynı etkiye (62,50 µg/mL) sahip olduğu göstermiştir. *L. monocytogenes* bakterisinde ise tüm bileşikler daha iyi etki göstermiştir {23dap, ssa2a5Clp (31,25 µg/mL) > H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 2a5Brp, 2a5Clp, ssa2ap, ssa23dap, ssa2a5Brp (62,50 µg/mL)}.

*B. subtilis* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Sefepim ve Levoflaksasin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 23dap, 2a5Clp, ssa23dap ve ssa2a5Clp bileşikleri daha iyi aktivite (31,25 µg/mL) gözlenirken, diğer bileşikler ise benzer aktivite (62,50 µg/mL) gözlenmiştir. Vankomisin (250,00 µg/mL) ile kıyaslandığında ise tüm bileşikler daha iyi aktivite gözlenmiştir {23dap, 2a5Clp, ssa23dap, ssa2a5Clp (31,25 µg/mL) > H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 2a5Brp, ssa2ap, ssa2a5Brp 62,50 µg/mL)}.

*E. faecalis* bakterisine karşı bileşiklerin MİK değerlerinin Vankomisin ve Levoflaksasin (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; H<sub>3</sub>ssa hariç diğer bileşikler aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili iken, H<sub>3</sub>ssa ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir. Sefepim (31,25 µg/mL) ile kıyaslandığında ise tüm bileşiklerin daha az derecede etkili olduğu gözlenmiştir.

*Candida Albican* mayasına karşı bileşiklerin MİK değerleri Flukonazol (62,50 µg/mL) ile kıyaslandığında; 23dap, ssa2ap, ssa2a5Brp ve ssa2a5Clp bileşikleri daha iyi derecede (31,25 µg/mL) etkili iken H<sub>3</sub>ssa, 2ap, 2a5Clp ve ssa23dap

bileşikleri aynı derecede (62,50 µg/mL) etkili olduğu, H<sub>3</sub>ssa ve 2a5Brp bileşikleri ise daha az etkili (125,00 µg/mL) olduğu gözlenmiştir.

#### V. SONUÇLAR

Bu çalışmada, 5-sülfosalisilik asit ile 2-aminopiridin (ap), 2,3-diaminopiridin (23dap), 2,3-diamino-5-bromopiridin (2a5Brp) ve 2,3-diamino-5-kloropiridin (2a5Clp) proton transfer tuzları (ssa2ap, ssa23dap, ssa2a5Brp ve ssa2a5Clp) literatürde bulunan yöntemlerle sentezlenmiştir. Başlangıç maddeleri ve proton transfer tuzlarının *E. faecalis* (ATCC 29212), *L. monocytogenes* (ATCC 7644), *B. subtilis*, *S. aureus* (NRRL-B 767) (Gram pozitif), *E. coli* (ATCC 25922) ve *P. aeruginosa* (ATCC 27853) (Gram negatif) bakterilerine ve *C. Albicans* (ATCC 14053) mayasına karşı antibakteriyel ve anti fungal aktiviteleri incelenmiştir. Antifungal aktiviteler Flukonazol ile kıyaslanırken, antibakteriyel aktiviteleri ise Sefepim, Levofloksasin ve Vankomisin ile kıyaslanmıştır.

Sentezlenen tuzlar DMSO, etanol,su, DMF’de çözünmektedir.

Başlangıç maddeleri, tuz ve karışımların aktivite çalışmaları sonucunda bakteri ve mayaya karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşikler de en iyi aktiviteyi

*S. aureus* bakterisinde 2a5Brp (31,25 µg/mL), *E. coli* bakterisinde 2ap (15,60 µg/mL), *P. aeruginosa* bakterisinde 23dap ve 2a5Clp (31,25 µg/mL), *L. monocytogenes* bakterisinde 23dap ve ssa2a5Clp (31,25 µg/mL),

*B. subtilis* bakterisinde 23dap, 2a5Clp, ssa23dap ve ssa2a5Clp (31,25 µg/mL), *E. faecalis* bakterisinde tüm maddeler (H<sub>3</sub>ssa hariç) (62,50 µg/mL) ve *C. albicans* mayasında 23dap, ssa2ap, ssa2a5Brp ve ssa2a5Clp (31,25 µg/mL)’de gözlenmiştir.

#### TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon’unca, 2023/23 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Katkılarından dolayı komisyona teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

[1] D. D. Perrin, B. Dempsey, and E. P. Serjeant. *pK<sub>a</sub> prediction for organic acids and bases*. Springer, 1981.

- [2] D. A. Haynes, W. Jones, and W. D. S. Motherwell, “Occurrence of pharmaceutically acceptable anions and cations in the Cambridge Structural Database,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 94, pp. 2111-2120, 2005.
- [3] S. M. Berge L. D. Bighley, and D. C. Monkhouse, “Pharmaceutical salts,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 66, pp. 1-19, 1977.
- [4] A. T. Serajuddin, “Salt formation to improve drug solubility”. *Adv. Drug Del. Rev.*, vol. 59, pp. 603-616, 2007.
- [5] M. Marinescu, “2-aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore,” *Inter. J. Pharm. Bio. Sci.*, vol. 8(2), pp. 338-355, 2017.
- [6] H. Fuhrmann, S. Brenner, P. Arndt, and R. Kempe, “Octahedral group 4 metal complexes that contain amine, amido, and aminopyridinato ligands: synthesis, structure, and application in  $\alpha$ -olefin oligo- and polymerization,” *Inorg. Chem.*, vol. 35, pp. 6742-6745, 1996.
- [7] C. Yenikaya, N. Büyükkıdan, M. Sarı, R. Keşli, H. İlkimen, M. Bülbül, and O. Büyükgüngör, “Synthesis, characterization, and biological evaluation of Cu(II) complexes with the pro-ton transfer salt of 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-amino-4-methylpyridine,” *J. Coord. Chem.*, vol. 64, pp. 3353–3365, 2011.
- [8] S. Mistri, E. Zangrando, and S. C. Manna, “Cu(II) complexes of pyridine-2,6-dicarboxylate and N-donor neutral lig-ands: Synthesis, crystal structure, thermal behavior, DFT calculation and effect of aromatic compounds on their fluorescence,” *Inorg. Chim. Acta*, vol. 405, pp. 331–338, 2013.
- [9] A. G. Raso, J. J. Fiol, A. L. Zafra, A. Cabrero, I. Mata, and E. Molins, “Crystal structures of the *N*-salicylidene–*L*-serinatoaquacopper(II) monohydrate and its ternary de-rivative with 2-aminopyridine,” *Polyhedron*, vol. 18, pp. 871–878, 1999.
- [10] C. Yenikaya, M. Poyraz, M. Sarı, F. Demirci, H. İlkimen, and O. Büyükgüngör, “Synthesis, characterization and biological evaluation of a novel Cu(II) complex with the mixed lig-ands 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminopyridine,” *Polyhedron*, vol. 28, pp. 3526-3532, 2009.
- [11] C. Yenikaya, M. Sarı, M. Bülbül, H. İlkimen, H. Çelik, and O. Büyükgüngör, “Synthesis, characterization and antiglaucoma activity of a novel proton transfer compound and a mixed-ligand Zn(II) complex,” *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 18, pp. 930-938, 2010.
- [12] P. V. Khadikar, S. Joshi, S. G. Kashkhedikar, and B. D. Heda, “Metal-complexes of 5-sulfosalicylic acid and their antimicrobial activity,” *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 46(6), pp. 209-211, 1984.
- [13] P. V. Khadikar, S. M. Ali, B. Pol, and B. D. Heda, “Effect of metal ions on the antimicrobial activity of 5-sulphosalicylic acid,” *Acta Microbio. Immun. Hung.*, vol. 33, pp. 97-102, 1986.
- [14] C. Yenikaya, M. Sarı, H. İlkimen, M. Bülbül, and O. Büyükgüngör, “Synthesis, structural and antiglaucoma activity studies of a novel amino salicylato salt and its

- Cu(II) complex,” *Polyhedron*, vol. 30, pp. 535-541, 2011.
- [15] H. İlkimen, Y. Tekşen, C. Yenikaya, İ. Turhan, T. Tunç, and M. Sarı, “Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of the proton transfer salts of 2-aminobenzothiazole derivatives with 5-sulfosalicylic acid and their Cu(II) complexes,” *J. Coord. Chem.*, vol. 71(16-18), pp. 2831-2842, 2018.
- [16] S. R. Fan, and L. G. Zhu, “Structural diversity and fluorescent properties of copper(II) complexes constructed by 5-sulfosalicylate and 2,2'-bipyridine”. *J. Mol. Struct.*, vol. 827, pp. 188-194, 2007.
- [17] G. Smith, U. D. Wermuth, and D. S. Sagatys, “Hydrogen bonding in proton-transfer compounds of 5-sulfosalicylic acid with a series of aliphatic nitrogen lewis bases,” *J. Chem. Cryst.*, vol. 41(1), pp. 17-25, 2011.
- [18] G. Smith, “Pseudo-merohedral twinning in the structure of the hydrated 1:1 proton-transfer compound of 5-sulfosalicylic acid with 4-aminopyridine,” *J. Chem. Cryst.*, vol. 41, pp. 359–363, 2011.
- [19] D. J. Yang, and S. H. Qu, “Bis(2-aminopyridinium)-5-sulfonatosalicylate,” *Acta Cryst.*, vol. E62, pp. o5127–o5129, 2006.
- [20] X. G. Meng, C. S. Zhou, L. Wang, and C. L. Liu, “Two salts of 5-sulfosalicylic acid and 3-aminopyridine,” *Acta Cryst.*, vol. C63, pp. o667-o670, 2007.
- [21] M. Hemamalini, and H. K. Fun, “2-Amino-4-methylpyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate monohydrate,” *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. o2095–o2096, 2010.
- [22] Z. H. Li, and K. M. Su, “Piperazine-1,4-dium bis(3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate) dehydrate,” *Acta Cryst.*, vol. E63, pp. o4744-o4744, 2007.
- [23] G. Smith, U. D. Wermuth, and P. C. Healy, “Hydrogen bonding in proton-transfer compounds of 5-sulfosalicylic acid with ortho-substituted monocyclic heteroaromatic Lewis bases,” *J. Chem. Cryst.*, vol. 36(12), pp. 841-849, 2006.
- [24] M. Hemamalini, J. H. Goh, and H. K. Fun, 2,3-Diaminopyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate monohydrate. *Acta Cryst.*, vol. E67, pp. o3122, 2010.
- [25] M. Hemamalini, and H. K. Fun, “2-Amino-5-bromopyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate. *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. o2408–o2409, 2010.
- [26] M. Hemamalini, and H. K. Fun, “2-Amino-5-chloropyridinium 3-carboxy-4-hydroxybenzenesulfonate,” *Acta Cryst.*, vol. E66, pp. o2323–o2324, 2010.
- [27] Z.A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, and Güven, K. “Synthesis and study of antibacterial and antifungal activities of novel 2-[(benzoxazole/benzimidazole2yl)sulfanyl] acetylamino]thiazoles,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 27(11), pp. 1081-1085, 2004.
- [28] Z. A. Kaplancıklı, G. Turan-Zitouni, A. Özdemir, G. Reval, and K. Güven, “Synthesis and antimicrobial activity of some thiazoly-pyrazoline derivatives,” *Phosp., Sulfur, Silicon Rel. Elem.*, vol. 182(4), pp. 749-764, 2007.
- [29] İ. Avan, A. Güven, and K. Güven, “Synthesis and antimicrobial investigation of some 5H-pyridazino[4,5-b]indoles,” *Turkish J. Chem.*, vol. (37), pp. 271-291, 2013.