



**MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ
OLARAK TİYAZOL HALKASI İÇEREN YENİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZ VE BİYOLOJİK ETKİ
ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Narmin KHALİLOVA

Eskişehir 2022

**MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ OLARAK TİYAZOL
HALKASI İÇEREN YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ VE BİYOLOJİK
ETKİ ÇALIŞMALARI**

Narmin KHALİLOVA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

İkinci Danışman: Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Haziran 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Narmin KHALİLOVA'nın "Monoamin Oksidaz Enzim İnhibitörleri Olarak Tiyazol Halkası İçeren Yeni Bileşiklerin Sentez ve Biyolojik Etki Çalışmaları" başlıklı tezi 15.06.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY	
Üye	: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Fatih TOK	

Prof.Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ OLARAK TİYAZOL HALKASI İÇEREN YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZ VE BİYOLOJİK ETKİ ÇALIŞMALARI

Narmin Khalilova

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Haziran 2022

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

İkinci Danışman: Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK

Alzheimer hastalığı genellikle yaşlı popülasyonda görülen, davranışsal semptomlar ile bilişsel ve fiziksel işlev kaybı ile karakterize ilerleyici, nedeni bilinmeyen ölümcül bir demans türüdür. Her geçen yıl Alzheimer hastalığı daha da artmaktadır. Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmediği için tedavi genellikle semptomları hafifletmek, ileri evreye geçmenin karşısına almak yönünde sürdürülüyor. Çeşitli AChE ve MAO inhibitörleri AH'nın semptomatik tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Bu çalışmada; tiyazol-hidrazon türevi 10 bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR, Mass spektroskopik yöntemleri ile analizleri yapılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin kolinesteraz ve monoaminoksidaz (MAO) enzimleri üzerinde olan inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin hiçbirinde butirilkolinesteraz (BChE) enzimine karşı önemli bir aktivite tespit edilmemiştir. Fakat **3b**, **3e**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler; AChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde kayda değer etki göstermişlerdir.

Tez kapsamında moleküler modelleme çalışmalarıyla AChE, MAO-A ve MAO-B enzim aktif bölgelerinin yapısı aydınlatılmış, aktif bileşiklere *docking* çalışmaları yapılmış ve enzim aktif bölgesi ile bağlanma noktaları tespit edilmiştir. AChE, MAO-A ve MAO-B enzim aktif bölgeleri ile en güçlü etkileşimin **3b** kodlu bileşik ile gözlemlendiği ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: Tiyazol-hidrazon, Alzheimer, Monoaminoksidaz,
Asetilkolinesteraz, Docking

ABSTRACT
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EFFECTS STUDIES OF NEW COMPOUNDS
CONTAINING THIAZOLE RING AS MONOAMINE OXIDASE ENZYME
INHIBITORS

Narmin KHALILOVA

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, June 2022

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Co-supervisor: Assoc. Prof. Dr. Begum Nurpelin SAĞLIK

Alzheimer's disease is a progressive, fatal form of dementia of unknown cause, usually seen in the elderly population, characterized by behavioral symptoms and loss of cognitive and physical function. Alzheimer's disease is increasing every year. Since the etiology of the disease is not fully known, the treatment is usually continued to alleviate the symptoms and to counteract the progression to the advanced stage. Various AChE and MAO inhibitors are used in the symptomatic treatment of AD.

In this study; 10 thiazole-hydrazone derivative compounds were synthesized. The obtained compounds were analyzed by ¹H-NMR, Mass spectroscopic methods. Inhibitory effects of synthesized compounds on cholinesterase and monoaminoxidase (MAO) enzymes were investigated. No significant activity was detected against the butyrylcholinesterase (BChE) enzyme in any of the synthesized compounds. But **3b**, **3e**, **3i** and **3j** coded compounds; They showed remarkable effects on AChE, MAO-A and MAO-B enzymes.

Within the scope of the thesis, the structure of AChE, MAO-A and MAO-B enzyme active sites was clarified with molecular modeling studies, docking studies were performed on active compounds, and enzyme active site and binding points were determined. It was revealed that the strongest interaction with AChE, MAO-A and MAO-B enzyme active sites was observed with the **3b** coded compound.

Keywords: Thiazole-hydrazone, Alzheimer's, Monoaminoxidase, Acetylcholinesterase, Docking.

TEŞEKKÜR

06.06.2022

Hazırlamış olduğum bu yüksek lisans tezinin her aşamasında değerli bilgi ve tavsiyeleriyle bana yol gösteren, tüm samimiyeti ve sabrıyla sorularımı yanıtlayan, ilgisini ve anlayışını hiç eksik etmeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a; yoğun çalışmalarına rağmen kıymetli zamanını ayırıp tezim konusunda yardımlarını esirgemeyen, her zaman güler yüzlü ve samimi olan değerli hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ'ya; her zaman bana değerli bilgileriyle yardımcı olan, bu tez çalışmasını yaparken bana hep pozitif yaklaşmayı öğreten sevgili ikinci danışmanım Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a; kıymetli bilgi ve deneyimlerini bana seve seve öğreten, tez konusunda beni motive eden sevgili hocam Araş. Gör. Dr. Derya OSMANİYE'ye; her zaman pozitif enerjisiyle laboratuvar çalışmalarım sırasında bana yardımcı olan kıymetli hocam Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bana yardım eden, desteklerini her zaman hiss ettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Sazan HAJİ ALİ, Şevval KARACA ve Berkant KURBAN'a teşekkür ederim.

Yaşamış olduğum hayat boyunca sevgilerini, hem maddi, hem manevi desteklerini benden esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim, aramızda mesafeler olsa da her zaman yanımda hissettiğim annem Fargana KHALİLOVA ve babam Javid KHALİLOV'a; her zaman kavga edip barışsak da beni çok sevdiğine inandığım sevimli kardeşim İsrail KHALİLOV'a; her zaman yanımda olup bana destek çıkan değerli teyzem Matanat HUSEYNOVA'ya; desteklerini benden esirgemeyen değerli büyük ailemin diğer üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Türkiyede olduğum zamanda tanıştığım, bu sürede hayatımı birlikte paylaştığım, bu tezi yazmamda bana hep destek olan, her zaman yanımda olan arkadaşlarım Zehra GÜNDAY; Aygül AYDIN ve Sumru AVCI'ya sonsuz teşekkürlerimi iletiyorum.

Yıllardır hep bana destek olan, tüm kararlarıma saygı duyan, ne kadar birbirimizden uzakta olsak da; sevgisini her zaman hiss ettiğim değerli erkek arkadaşım Rufat MAMMADOV'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

06.06.2022

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”nda tarandığını beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkabilecek tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Narmin KHALİLOVA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1.1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK BİLGİSİ.....	2
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	2
2.1.1. Alzheimer hastalığının tanımı	2
2.1.2. Alzheimer hastalığının belirtileri.....	2
2.1.3. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri.....	3
2.1.4. Alzheimer hastalığının patogenezi	4
2.1.5. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları.....	5
2.1.5.1. Kolinesteraz inhibitörleri.....	5
2.1.5.2. NMDA reseptör antagonizması.....	8
2.1.5.3. Monoamin oksidaz enzimi ve inhibitörleri	8
2.2. Antikolinesteraz ve Monoamin Oksidaz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Tiyazol-Hidrazon Türevleri.....	25
3. GEREÇLER	34
3.1. Kullanılan Maddeler	34
3.2. Kullanılan Cihazlar	36

4. YÖNTEMLER	37
4.1. Sentez Çalışmaları	37
4.1.1. 4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit sentezi (1).....	37
4.1.2. 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazin-1-	
karbotiyoamit sentezi (2).....	37
4.1.3. Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-3j)	37
4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması.....	38
4.3. Erime Noktalarının Tespiti.....	39
4.4. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması.....	39
4.5. Kütle Spektrumlarının Alınması.....	39
4.6. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	39
4.6.1 Antikolinesterazaktivite çalışmaları.....	40
4.6.1.1 AChE ve BChEenzim solüsyonunun hazırlanması	40
4.6.1.2 Asetiltiyokolinyodür [ATC] solüsyonunun hazırlanması	
(0.075 M).....	40
4.6.1.3 Bütiriltiyokolinyodür (BTC) solüsyonunun hazırlanması	
(0.075 M).....	40
4.6.1.4 DTNB (5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)) kromojenik	
ajanın çözeltisinin hazırlanması (0.01 M)	40
4.6.1.5 Tampon çözeltisinin hazırlanması (pH=8.0)	41
4.6.1.6 Test edilecek bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması	41
4.6.1.7 AChE ve BChEinhibisyon çalışması	41
4.6.2 Monoaminoksidaz enzim aktivite çalışmaları	42
4.7. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	43
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	44
5.1 Sentez Çalışmaları.....	44
5.1.1. 2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-	
4-(p-tolil)tiyazol (3a)	44

5.1.2. 2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (3b)	47
5.1.3. 4-(2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)benzonitril (3c)	50
5.1.4. 4-(4-flörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3d)	53
5.1.5. 4-(4-klörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3e)	56
5.1.6. 4-(4-bromofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3f)	59
5.1.7. 4-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3g).....	62
5.1.8. 4-(2,4-diflörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3h)	65
5.1.9. 4-(2,4-diklörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3i).....	68
5.1.10. 4-(3,4-diklörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3j)	71
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	74
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	75
5.3.1. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	75
5.3.2. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi.....	76
5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	76
5.4.1. ChE enzimleri üzerine aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi	76
5.4.2. MAO enzimleri üzerine aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi	78
5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	79
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	83

KAYNAKÇA.....	84
----------------------	-----------

ÖZGEÇMİŞ



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlar	19
Tablo 2.2. Parkinson Hastalığının semptomları.....	21
Tablo 5.1. Test bileşikleri (3a-3j) ve referans maddelerin AChE ve BChE enzimlerine göre % inhibisyon oranları (10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında) ve IC_{50} (μ M) değerleri.....	78
Tablo 5.2. Test bileşikleri (3a-3j) ve referans maddelerin MAO-A ve MAO-B enzimlerine göre % inhibisyon oranları (10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında) ve IC_{50} (μ M) değerleri.....	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Takrin'in Kimyasal Yapısı.....	6
Şekil 2.2. Galantamin'in Kimyasal Yapısı.....	6
Şekil 2.3. Rivastigmin'in Kimyasal Yapısı.....	7
Şekil 2.4. Donepezil'in Kimyasal Yapısı.....	7
Şekil 2.5. Memantin'in Kimyasal Yapısı.....	8
Şekil 2.6. Flavin-adenin dinükleotit molekülünün Kimyasal Yapısı.....	9
Şekil 2.7. FAD grubu ile aminlerin oksidasyon reaksiyonu	9
Şekil 2.8. Monoamin oksidazlar (MAO'lar) A ve B tarafından katalize edilen monoaminlerin oksidatif deaminasyonu (A). İndirgeme yoluyla ilgili aldehit ve amonyağı vermek üzere bir monoaminin (nörotransmitter) flavoenzime (E-FAD) bağlanmasını gösteren genel reaksiyon şeması flavin adenin dinükleotit (FAD) kofaktörünün FADH ₂ 'ye (adım 1), ardından aldehitin (adım 2) aldehit dehidrojenaz (ALDH) yoluyla karboksilik aside veya aldehit redüktaz (ALR) ile alkole (glükol) dönüştürülmesi (B) MAO'ların mitokondriyal dış zar üzerindeki lokalizasyonu ve monoamin nörotransmitterlerinin oksidatif deaminasyonundaki özellikleri	10
Şekil 2.9. Monoamin oksidaz A ve Monoamin oksidaz B kimyasal yapıları	11
Şekil 2.10. (A) Hem hMAO-A (yeşil) hem de hMAO-B'nin (camgöbeği) bağlanma bölgelerinin üst üste binmesi, farklı kalıntıları gösteriyor. (B) Ağ gösteriminde hem hMAO-A hem de hMAO-B'nin bağlanma yeri. hMAO-A'daki Phe208, hMAO-B'deki Ile199'dan daha hacimlidir ve cebin ortasında bir "darboğaz" oluşturarak boyutu küçültür.	12
Şekil 2.11. Fenelzin'in kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2.12. Klorgilin'in kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.13. Selejilin ve Rasajilin'in kimyasal yapısı.....	15
Şekil 2.14. Moklobemid'in kimyasal yapısı.....	16
Şekil 2.15. Safinamid'in kimyasal yapısı.....	17
Şekil 2.16. Levodopa ve Karbidopa'nın kimyasal yapısı.....	22

Şekil 2.17. Bromokriptin, Kabergolin, Lisurid, Pergolid, Apomorfin, Pramipeksol, Piribedil ve Ropinirol'un kimyasal yapıları	23
Şekil 2.18. Tolkapon ve Entakapon'nın kimyasal yapısı	23
Şekil 2.19. Biperiden, Bornaprin, Triheksifenidil, Benztropin ve Orfenadrin'in kimyasal yapıları.....	24
Şekil 2.20. Amantadin'in kimyasal yapısı	24
Şekil 2.21. 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)-1-(tiyofen-2-il)etan-1-imin ve 4-(3- nitrofenil)tiyazol-2-il)-1-(tiyofen-3-il)etan-1-imin bileşiklerinin kimyasal yapıları.....	25
Şekil 2.22. 2-(2-(4-(4-(4-flörofenil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4- feniltiyazol türevleri kimyasal yapısı.....	25
Şekil 2.23. 3-((2-(4-(4-(triflörömetil)fenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)- substitüefeni türevleri kimyasal yapısı	26
Şekil 2.24. 4-(4-yodofenil)-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol ve 4-(3- bromofenil)-2-(2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı	26
Şekil 2.25. 4-fenil-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı	27
Şekil 2.26. Etil-2-(2-(1-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat ve etil-2-(2-((1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat bileşiklerinin kimyasal yapısı	27
Şekil 2.27. 4-(4-florofenil)-2-(2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol ve 4-(4-florofenil)-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı	28
Şekil 2.28. 4-(4-florofenil)-2-(2-(2-metilbenziliden)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı	28
Şekil 2.29. 2-(2-(1-(furan-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı	29
Şekil 2.30. 2-(2-siklopentilidenhidrazinil)-5-metil-4-feniltiyazol ve 5-metil- 4-fenil-2-(2-(1-(tiyazol-2-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı	29
Şekil 2.31. 4-(2,4-diflorofenil)tiyazol-2-il)siklopentanimin bileşiğinin kimyasal yapısı	29

Şekil 2.32. 3-(2-(2-sikloheksilidenehidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on ve 3-(2-(2-(2-metilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on bileşiklerinin kimyasal yapısı	30
Şekil 2.33. 2-(2-(2-metilsikloheksiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı	30
Şekil 2.34. 2-(2-benzilidenhidrazinil)-4-metiltiyazol ve 2-(2-benzilidenhidrazinil)- 4-feniltiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 2.35. 4,5-dibromo-N'-(4-florobenziliden)-1-metil-1H-pirrol-2-karbohidrazid ve 4,5-dibromo-N'-(4-klorobenziliden)-1-metil-1H-pirrol- 2-karbohidrazid bileşiklerinin kimyasal yapısı.....	31
Şekil 2.36. 1-(4-klorofenil)-3-(m-tolil)alliliden)-4-metil-1,2,3-tiyadiazol- 5-karbohidrazid ve 1-(4-hidroksifenil) 3-(p-tolil)alliliden)- 4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-karbohidrazid bileşiklerinin kimyasal yapısı	32
Şekil 2.37. 2-(5-metil-2-oksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)-N'-(3,4,5- trimetoksibenziliden)asetohidrazid bileşiğinin kimyasal yapısı	32
Şekil 2.38. (4-(benziloksi)benziliden)-N-(2-sianoetil)asetohidrazid.....	33
Şekil 4.1. 4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit sentezi	37
Şekil 4.2. 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazin-1- karbotiyoamit sentezi.....	37
Şekil 4.3. Hedef bileşiklerin sentezi	38
Şekil 5.1. 3a bileşiğinin kimyasal yapısı	44
Şekil 5.2. ¹ H-NMR spektrumu (3a).....	45
Şekil 5.3. Kütle spektrumu (3a)	46
Şekil 5.4. 3b bileşiğinin kimyasal yapısı.....	47
Şekil 5.5. ¹ H-NMR spektrumu (3b)	48
Şekil 5.6. Kütle spektrumu(3b)	49
Şekil 5.7. 3c bileşiğinin kimyasal yapısı	50
Şekil 5.8. ¹ H-NMR spektrumu (3c).....	51
Şekil 5.9. Kütle spektrumu (3c)	52
Şekil 5.10. 3d bileşiğinin kimyasal yapısı.....	53
Şekil 5.11. ¹ H-NMR spektrumu (3d)	54
Şekil 5.12. Kütle spektrumu (3d)	55
Şekil 5.31. 3e bileşiğinin kimyasal yapısı	56

Şekil 5.14. ^1H -NMR spektrumu (3e).....	57
Şekil 5.15. Kütle spektrumu (3e)	58
Şekil 5.16. 3f bileşiğinin kimyasal yapısı	59
Şekil 5.17. ^1H -NMR spektrumu (3f)	60
Şekil 5.18. Kütle spektrumu (3f).....	61
Şekil 5.19. 3g bileşiğinin kimyasal yapısı.....	62
Şekil 5.20. ^1H -NMR spektrumu (3g)	63
Şekil 5.21. Kütle spektrumu (3g)	64
Şekil 5.22. 3h bileşiğinin kimyasal yapısı.....	65
Şekil 5.23. ^1H -NMR spektrumu (3h)	66
Şekil 5.24. Kütle spektrumu (3h)	67
Şekil 5.25. 3i bileşiğinin kimyasal yapısı.....	68
Şekil 5.26. ^1H -NMR spektrumu (3i)	69
Şekil 5.27. Kütle spektrumu (3i)	70
Şekil 5.28. 3j bileşiğinin kimyasal yapısı.....	71
Şekil 5.29. ^1H -NMR spektrumu (3j)	72
Şekil 5.30. Kütle spektrumu (3j)	73
Şekil 5.31. Hedef bileşiklerin sentezi.....	74
Şekil 5.1. Ellman metodu reaksiyon mekanizması.....	76
Şekil 5.33. Bileşik 3b'in AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	81
Şekil 5.34. Bileşik 3b'in iki boyutlu olarak AChE enzim aktif yoresiyle etkileşimi.	82
Şekil 5.35. Bileşik 3b'in üç boyutlu olarak AChE enzim aktif yoresiyle etkileşimi (Enzim aktif yoresindeki amino asitler mavi renkli, bileşik 3b ise pembe renkli gösterilmiştir).....	82

KISALTMALAR DİZİNİ

A β	: Beta amiloid
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer Hastalığı
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BTC	: Bütiriltiyokolin iyodür
COMT	: Kateşol-O-metil transferaz
ChEI	: Kolinesteraz inhibitörü
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötorodimetilsülfoksit
DTNB	: 5-5'-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
E.n.	: Erime noktası
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
IC ₅₀	: %50 İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: Kırmızı ötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Eşleşme sabiti
m/z	: Kütle/yük
MAO	: Monoaminoksidaz
MAO-A	: Monoaminoksidaz A
MAO-B	: Monoaminoksidaz B
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NFY	: Nörofibriler yumak
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
PAS	: Periferik bağlanma bölgesi

PEA	: Feniletilamin
PH	: Parkinson Hastalığı
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
Vmaks	: Maksimum frekans
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



1.1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı, bilişsel bozukluk, hafıza kaybı ve fonksiyonel düşüş ile karakterize edilen nörodejeneratif hastalıktır. AH için bilinen en önemli risk faktörü yaştır ve risk, 65 yaşından sonra geçen her beş yıldan bir yaklaşık iki katına çıkmaktadır [1]. Alzheimer hastalığının patolojisinin temel özellikleri β -amiloid ($A\beta$) ekstraselüler plaklar, nörofibriller yumaklar, kolinerjik nöronların kaybı ve oksidatif strestir [2,3]. Alzheimer hastalığının tedavilerinde reseptör agonistleri, kolinesteraz enzimleri inhibitörleri (ChE), monoamin oksidaz inhibitörleri kullanılmaktadır [4]. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri olarak kullanılmak üzere takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikler FDA tarafından onaylanmıştır [5,6]. Donepezil, Alzheimer hastalığının tüm evrelerinde en sık kullanılan ve en olumlu tedavi yanıtının alındığı bir ilaçtır.

Monoamin oksidaz enziminin her iki formunun da katalizinden yaranan ve yan ürün olan hidrojen peroksit (H_2O_2), mitokondride toksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) yaranmasına neden olur. Bu nedenle monoamin oksidaz enzimi oksidatif stresin artmasına sebep olur. Her iki izoenzimin inhibitörleri, bu enzimler tarafından üretilen oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif etki gösterir. Bu nedenle monoamin oksidaz inhibitörleri AH tedavisinde kullanılabilmektedir [7].

Bu yüksek lisans tezi çalışmasında ChE ve MAO enzimlerinin aktif bölgelerine bağlanma özellikleri göz önünde bulundurularak potansiyel etkili tiyazol-hidrazon türevi yeni on bileşiğin tasarımı, sentezi, enzim inhibitör aktivite çalışmaları ve moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Alzheimer hastalığının tanımı

Demans dünya çapında 47 milyondan fazla insanı etkiliyor [8]. Demans vakalarının %60-70'inin nedeni Alzheimer hastalığıdır. Alzheimer hastalığı (AH) yavaş başlayıp zamanla kötüleşen ilerleyici nörodejeneratif hastalıktır [http-1]. Alzheimer hastalığı adını 20. yüzyılın başlarında 4 Kasım 1906'da hastalığa ilk tanı koyan Alman hekim Alois Alzheimer'dan almıştır. Bu nörodejeneratif hastalık moleküler seviyede yanlış protein katlanması, agregasyonu, oksidatif stres, mitokondriyal bozukluklar ve nöroinflamatuvar prosesler ile karakterize olunuyor [9,10]. En sık görülen erken semptom, son olayları hatırlamakta güçlük çekmektir [11]. Hastalığın ilerlediği zamanlarda belirtiler arasında dil ile ilgili problemler, yönelim bozuklukları, ruh halinde ve davranışta değişiklikler, dikkatsizlik, motivasyon eksikliği, kendini ihmal etme ve davranışta sorunlar ola bilir. Zamanla, fiziksel işlevler kaybolur ve sonuçta mortaliteye sebep olur. Hastalığın ilerleme hızı kişiye göre değişebilir, ama teşhis konulduktan sonra yaşam beklentisi üç ila dokuz yıl arasındadır [http-2].

2.1.2. Alzheimer hastalığının belirtileri

Alzheimer hastalığı 3 evreye ayrılmaktadır [http-2]. Bu evreler erken, orta ve ileri evre olarak tanınmaktadır [12]. Hastalığa kesin teşhis koyulduğu zaman artık hastalığın başlamasından 5 yıl geçmiştir. Yeni bilgileri unutma, planlı eylem gerçekleştirememek hastalığın ilk görünür belirtileridir [13,14]. Hastalık ilerlediği zaman hafıza bozukluğunun derecesi de artıyor [http-2]. Öğrenme ve hatırlama kaybı, kelime dağarcığında kayıplar, akıcı konuşmanın yok olması, dikkat eksikliği erken evrelerde görülebilir[14]. Depresyon ve apati de bu aşamada görülebilir ve tüm hastalık boyunca en kalıcı semptom olarak kalır [15]. Orta aşamada günlük yaşamın en yaygın aktivitelerini gerçekleştirememeye ile ortaya çıkar [16]. Sözcükleri hatırlayamama nedeniyle konuşma güçlükleri belirginleşir, okuma ve yazma becerileri de giderek kaybolur [16,17]. Bu evrede bellek sorunları daha kötüleşir ve Alzheimer hastası çevresindeki insanları tanıyamaz hale gelir. Daha önce bozulmamış olan uzun süreli bellekte bozukluklar yaranır. Günlük yaşam yeteneklerinde bozukluklar ve nöropsikiyatrik değişiklikler daha çok kendini belli eder. Bu evrede yaygın belirtiler,

gezinme, sinirlilik halı ve duygusal kararsızlıklardır. Bu safhada hastada ağlama, önceden planlanmamış saldırganlık patlamaları, bakıma karşı direnç ortaya çıka bilir [16]. İleri aşama olarak bilinen son aşamada, konuşma tek kelimelik cümlelere kadar basitleşir, ihtiyaçlarını anlatamaz duruma gelinir [16,17]. Sözel dil becerileri olmasa da Alzheimer hastası duygusal sinyalleri kavraya biliyor ve sinyallere duygusal cevaplar vere biliyor. En yaygın semptomlar bitkinlik ve aşırı ilgisizlik olarak bilinir. Hastalık kendisi genellikle ölüm nedeni olmuyor, ama hastalığın fonunda yaranan akciğer embolisi, akciğer enfeksiyonu, yatak yarası enfeksiyonları, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının neden olduğu yan etkiler ölüme sebep oluyor [18].

Sınırlı tedaviler nedeniyle, asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI'ler) ve memantin, özellikle Alzheimer hastalığı (AH) için şimdilik demans tedavisinde hala ilk seçeneklerdir[19]. Monoterapinin veya bunların birlikte kullanımının, AH'nin farklı evrelerinde veya bilişsel, aktivite ve genel işlevsellik dahil olmak üzere diğer demanslarda demansla ilişkili semptomları iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır [20–23]. Demansa bağlı nöropsikiyatrik semptomlar açısından, antipsikotikler ve antidepresanların kullanımı önerildi, ancak bu arada yan etkiler nedeniyle endişeler arttı [21,22].

Alzheimer hastalığının AH ve Sporadik AH diye tanımlanmış iki tipi bulunmaktadır. Ailesel AH tamamen genetik nedenlerden dolayı meydana çıkar ve erken başlangıçlıdır. Vakaların çoğunu oluşturan Sporadik AH ise ileri yaşlarda ortaya çıkar. Ailesel AH ve sporadik AH hastalığın ortaya çıkma yaşı ve ilerleme hızı ile birbirinden farklıdır.

2.1.3. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri

Alzheimer hastalığının net bir sebebi henüz anlaşılmamıştır,ama bu hastalık için risk faktörleri belirlenmiştir[23]. Genetik faktörler büyük faktördür ama çoğu zaman tek başına yeterli değil [24]. AH genetik olarak apolipoprotein E'nin e4 alelinin 7 (ApoE e4) varlığına bağlıdır [25–28]. AH'nin meydana gelişinde diğer risk faktörleri olarak yaş, zihinsel aktivite, kardiyovasküler hastalıklar, beyin hasarı, travma, depresyon, sigara kullanımı, düşük folat ve vitamin B12 düzeyleri, plazmada yüksek kolesterol, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, fiziksel aktivite eksikliği ve obezite Alzheimer'ın diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu faktörler aynı zamanda farklı demans alt tiplerinin etyopatogenezinde ve diğer hastalıklarda da etkili olabilmektedir [29–33].

2.1.4. Alzheimer hastalığının patogenezi

AH'nin etiyolojisinin hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın patogenezinin açıklamak için çeşitli hipotezler belirlenmiştir. Bunlardan kolinerjik hipotez, amiloid hipotezi, tau hipotezi ve oksidatif stres hipotezi en önemli hipotezlerdir.

Birçok ilaç tedavisinin dayandığı en eski hipotez, kolinerjik hipotezdir. Bu hipotezde nörotransmitter asetilkolinin azaltılmış seviyede olan sentezinden AH'nin kaynaklandığını öne sürülmektedir [34]. Limbik sistem ve serebral kortekste gözlenen kolinerjik nöronların kaybı, AH'nin ilerlemesinde önemli bir özelliktir [35,36]. Önemli nöromedyatörlerden biri olan ACh eksikliğinin sebepleri nöromedyatörün üretiminin azalması ve ya artan asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesidir [37].

Amiloid kaskat hipotezi, AH'nin A β 'nin aşırı üretimi nedeniyle meydana geldiğini ileri sürmektedir [38]. Amiloid hipotezinde, hücre ölümüne beyinde depolanan yanlış katlanmış A β formunun sebep olduğu bilinmektedir. Amiloid prekürsör proteininin (APP) proteolitik bölünmesi neticesinde amiloid beta (A β) peptitleri üretilir. Monomerik amiloid β proteinler normal metabolizmada üretilen proteinler olup nöronlara kötü etki göstermemektedir [39]. A β monomerleri farklı izoformlara dönüşebilirler. Monomerler sulu ortamda kolayca toplanarak oligomerlere, protofibrillere ve amiloid fibrillere çevrilirler. A β oligomerleri suda çözünabilir özelliğe sahiptir ve beyne yayılabilir. Amiloid fibriller A β oligamerinden oldukça büyük yapıdadır ve dolayısıyla suda çözünme yetenekleri bulunmamaktadır. Bu fibriller birleşerek plakları oluşturmakta ve neticede AH'ye neden olan histolojik lezyonlara dönüşmektedirler [40]. A β plakları beyinde birikim göstererek nöronlarda, glial hücrelerde ve sinapslarda mitokondriyal disfonksiyona, oksidatif hasara, inflamasyona, kalsiyum düzensizliğine, nörodejenerasyona neden olabilecek endoplazmik retikulum (ER) stresine ve apoptoz ile nöronların ölmesine neden olur.

Tau proteinleri hücre iskeletini oluşturarak mikrotübüllerin düzenlenmesinde rolü olan proteinlerdir. Tau proteinlerinin miktarı beyin hücrelerinde vücut hücrelerine oranla daha fazladır. Genellikle insanın yaşlandığı zaman protein yapısına olması gerekenden daha çok fosfor eklenmesi sonucunda hiperfosforillenir, bu proteinlere nörofibriler yumaklar adı verilmiştir ve onlar beyinde birikmeye başlarlar. Bu birikme nörofibriler yumak oluşumuna neden olur ve hücreleri toksik olarak etkiler [http-3].

Oksidatif stress hipotezinde oksidatif stress nedeniyle nöron dejenerasyonuna ve ölümüne sebep olmakla AH meydana gelmesi ileri sürülüyor. AH'de oksidatif stresi oluşturan çeşitli etmenler mevcuttur. Bunlardan bazıları şu şekildedir: Serbest radikal oluşumunu stimüle eden demir, bakır, cıva ve alüminyum metallerinin beyinde artması [41,42], lipit peroksidasyonun artışı ve çoklu doymamış yağ asitlerinin beyinde azalışı [43], beyinde protein ve DNA oksidasyonunun artması [44], beyinde enerji metabolizmasının azalması ve sitokrom C oksidazın artması [49], glikoliz ve nihai ürünlerinin artması [41], A β proteinin serbest radikal oluşturabilme özellikleri şeklindedir [46,47].

2.1.5. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları

Günümüzde AH kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Geliştirilen tedavi yöntemleri hastalığı önleme, gerilemeyi azaltma, azalmış kognitif fonksiyonları düzenleme şeklindedir. Kullanılan yöntemlere ChE inhibitörleri, kolinerjik agonistler, amiloid birikim inhibitörleri, α -sekretaz aktivatörleri, β ve γ -sekretaz inhibitörleri, tau proteini birikim inhibitörleri, MAO-B inhibitörleri, kolesterol sentez inhibitörleri (sitatinler), fitoterapi, östrojen tedavisi, antioksidan takviyesi, antiinflamatuvar ilaçlar, immunoterapi tedavi yöntemleri dahildir [48,49].

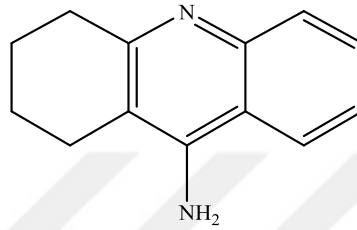
2.1.5.1. Kolinesteraz inhibitörleri

AH tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar kolinesteraz inhibitörleridir. Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ve bütirikolinesteraz enzimi (BChE) inhibe ederek etki gösterirler. Bu ilaçlar asetilkolin seviyesini düzenleyerek kognitif konksiyonları arttırmakla etki ederler. Bu ilaçlara takrin, galantamin, rivastigmin, donepezil aittir.

Takrin

Takrin bir aminoakridin türevidir. Takrin ilk olarak 1949'da Sidney Üniversitesi'nde Adrien Albert tarafından sentezlendi. Takrin Alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanan ilk merkezi etkili kolinesteraz inhibitörüydü ve Cognex ticari adı altında pazarlandı [50]. Takrin hematoensefalik bariyerini rahatlıkla geçebilen, AChE ve BChE enzimlerine karşı nanomolar düzeyde inhibisyon gösterir. Takrinin yan

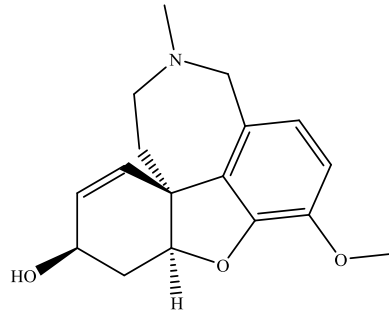
etkilerinden olan yüksek hepatotoksisite ve kötü kullanım özellikleri (günde 4 kez kullanım) bu ilacın artık klinik olarak kullanılmamasına yol açmıştır. Takrin ChE inhibisyonuna ek olarak, H₂O₂ tarafından indüklenmiş apoptotik yolağı antagonize etme [51], reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltma [52] , Aβ tarafından indüklenmiş oksidatif stresi azaltma [53] ve tau proteinin fosforilasyonunun önleme [54] gibi etkilere de sahiptir. Takrin ayrıca zihinsel uyanıklığı artırmak için kullanılan bir analeptik ajan olarak tanımlandı.



Şekil 2.1. Takrin'in Kimyasal Yapısı

Galantamin

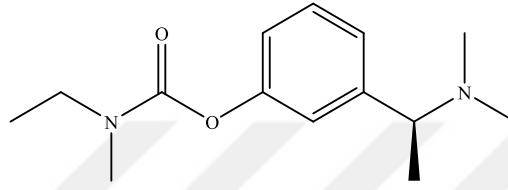
Galantamin (Reminyl®) hafif-orta şiddetli AH'nin tedavisinde kullanılmak üzere 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [55]. Galantamin, Kafkas kardeleninden (*Galanthus woronowii*) ve Amaryllidaceae familyasının çeşitli türlerinin soğanlarından izole edilmiş bir alkaloiddir. Galantamin merkezi sinir sistemine etki eden, elektif, reversibl ve kompetitif AChE inhibitörüdür ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (nAChR) allosterik modülatörü özelliklerini taşıyan tek ajandır [55,56]. AChE'ye BChE'den 53 kat daha seçici olması, periferel dağılımlı BChE enzim inhibisyonundan kaynaklı yan etkilerin gözlenmemesini sağlar [55].



Şekil 2.2. Galantamin'in Kimyasal Yapısı

Rivastigmin

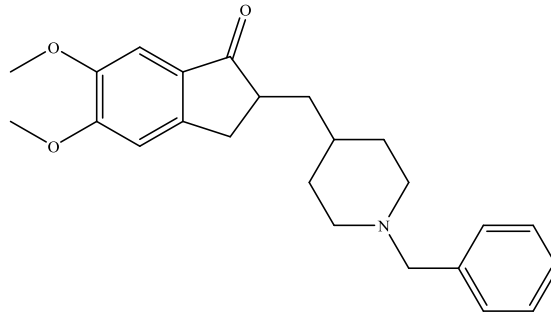
Rivastigmin (Exelon®) 2000 yılında FDA tarafından hafif-orta şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış bir kolinesteraz inhibitörüdür [57,58]. Rivastigmin uzun etki süreli bir ilaçtır ve kan beyin bariyerini kolayca geçer. Santral sinir sistemine dağılımı, periferel dağılımından daha yüksek olduğu için periferel yan etkileri azdır [59]. Rivastigmin AChE ve BChE enzimlerini inhibe eder. Rivastigmin içeren ilaçlar kapsül, sıvı ve transdermal bant formlarında olmaktadır.



Şekil 2.3. Rivastigmin'in Kimyasal Yapısı

Donepezil

Donepezil (Aricept®) FDA tarafından 1996 yılında onaylanmış piperidin sınıfı AChE inhibitörüdür ve AH tüm evrelerinde kullanılmaktadır. Reversibl ve non-kompetitif olarak AChE'yi BChE'den 100 kat fazla inhibe etmektedir [60]. Donepezil AChE seçiciliği sayesinde plazma BChE enzimlerini etkilemediği için BChE aracılıklı yan etkiler gözlenmez [61]. Donepezil kan beyin bariyerini kolayca geçmekte ve in vivo ortamda plazma kolinesterazına kıyasla beyin kolinesterazını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe etmektedir [62].

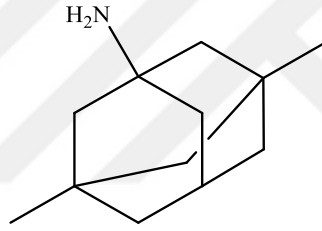


Şekil 2.4. Donepezil'in Kimyasal Yapısı

2.1.5.2. NMDA reseptör antagonizması

Memantin

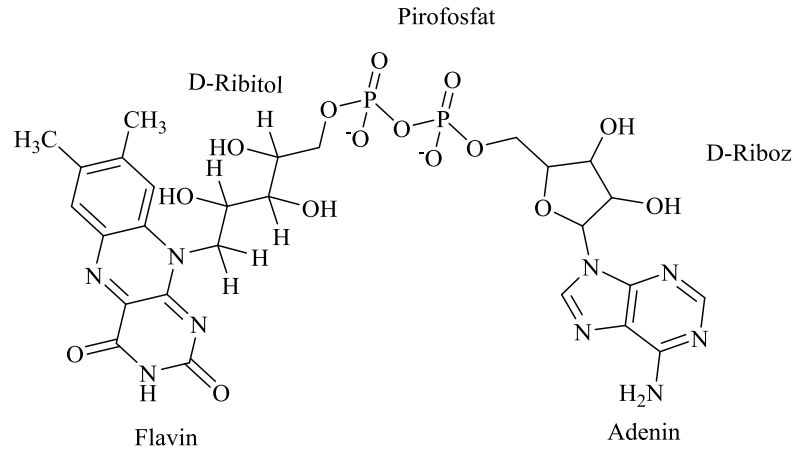
Memantin (Ebixa®) 1960'lı yıllarda Eli Lilly ve Co. tarafından antihiperglisemik olarak sentezlenmiş ancak bu molekülde antihiperglisemik aktiviteye rastlanmamıştır [63]. Daha sonra memantinın nonkompetitif NMDA reseptör antagonist etkisi araştırılmış, 2003 yılında da orta ve ileri derecede Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır [64]. Memantin glutamat reseptörlerini hiperpolarize membran potansiyelinde konsantrasyon bağımlı olarak inhibe eder. Memantin donepezil ile kombine edilmiştir ve hafıza ve bilişsel fonksiyonlar üzerinde sinerjik etki gösterdiği ortaya çıkmıştır. Donepezil ile ikili kombinasyon (Namzeric©) formunda ilaç tasarlanmıştır.



Şekil 2.5. Memantin'in Kimyasal Yapısı

2.1.5.3. Monoamin oksidaz enzimi ve inhibitörleri

Monoamin oksidazlar 1928 yılında Mary L.C. Hare (daha sonra Mary Bernheim olarak bilinir) tarafından bulunmuştur [65]. Başlangıçta tiramin oksidaz olarak adlandırılan ilk MAO'nun keşfi, araştırmacıların MAO'ların biyolojik hedefler olarak potansiyelini ve esas olarak nörolojik hastalıklarla ilgili terapötiklerin geliştirilmesini incelemenin yolunu açmıştır [66][67–69]. MAO'lar, endojen ve ksenobiyotik monoaminlerin oksidasyonunu katalize eden mitokondriyal dış zar üzerinde lokalize olan flavin adenin dinükleotid (FAD) kofaktör bağımlı enzimlerdir. Bir sistein amino asidine (MAO-A'da Cys406 ve MAO-B'de Cys397) kovalent olarak bağlı bir kofaktörflavin-adenindinükleotidi (FAD), monoaminoksidazın katalitik aktivitesinden sorumludur [70].

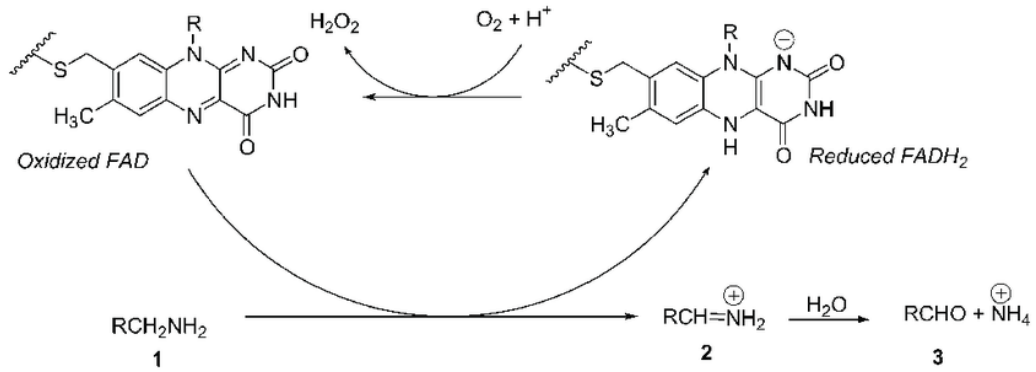


Şekil 2.6. Flavin-adenin dinükleotit molekülünün Kimyasal Yapısı

MAO'nun genel enzim reaksiyonu, aşağıdaki denklemde olduğu gibi gerçekleşmektedir



FAD grubunun işlevi amin azotunda olan elektronları oksijene transfer etmekle amin substratlarını oksidatif deaminasyona uğratmaktır. Protonlanmış iminyum türüne dönüşen amin grubu, sonra aldehit ve amonyum iyonuna hidroliz edilir. Aminlerdeki R-karbon üzerinde iki hidrojen atomunun olması MAO substratlarının en önemli yapısal özelliğini oluşturmaktadır [71].

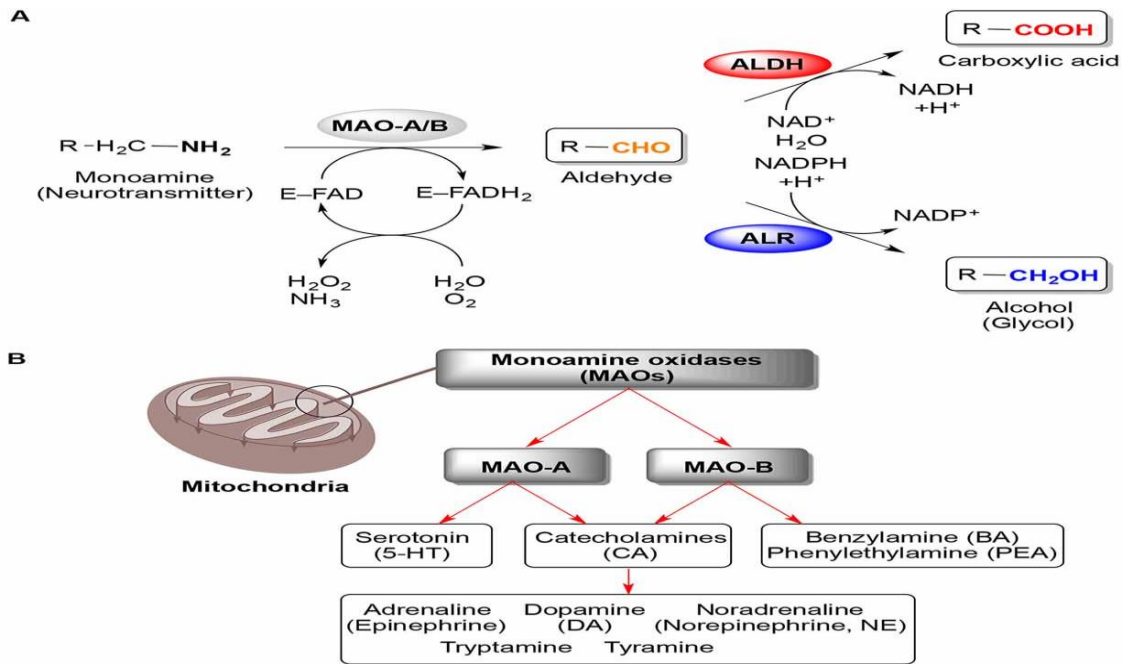


Şekil 2.7. FAD grubu ile aminlerin oksidasyon reaksiyonu [71]

Birkaç basamaktan oluşan oksidasyon mekanizması MAO tarafından gerçekleştirilmektedir. En yüksek enerjiye sahip olan ilk basamakta substrattan flavine ilk elektron transferi edilmesi sonucunda amin radikal katyonu oluşmaktadır. Sonra substrattan flavine ikinci elektron transfer edilmesiyle iminyum iyonu oluşmaktadır. Sonuncu basamakta iminyum iyonu aldehite hidroliz edilir ve bununla birlikte

indirgenmiş olan flavin moleküler oksijen ile enzimatik yoldan yeniden oksitlenmektedir [72].

MAO'nun etkisiyle üretilen aldehitler, aldehit dehidrojenaz ve aldehit redüktaz tarafından daha da metabolize edilerek glikoller ve karboksilik asitlerin oluşumuna yol açar [73]. Başlangıçta reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturabilen H_2O_2 ile birlikte bir aldehit oluşması gerçeği, MAO'nun etki ürünlerinin nörotoksik olabileceği olasılığına dikkat çekmiştir [74].

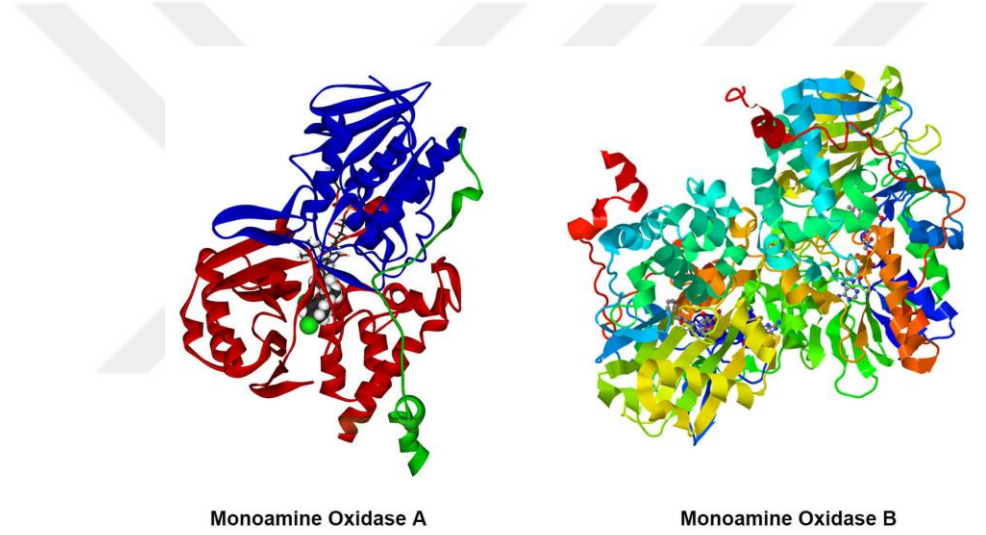


Şekil 2.8. Monoamin oksidazlar (MAO'lar) A ve B tarafından katalize edilen monoaminlerin oksidatif deaminasyonu (A). İndirgeme yoluyla ilgili aldehit ve amonyağı vermek üzere bir monoaminin (nörotransmitter) flavoenzime (E-FAD) bağlanmasını gösteren genel reaksiyon şeması flavin adenin dinükleotit (FAD) kofaktörünün FADH₂'ye (adım 1), ardından aldehitin (adım 2) aldehit dehidrojenaz(ALDH) yoluyla karboksilik aside veya aldehit redüktaz (ALR) ile alkole (glikol) dönüştürülmesi (B) MAO'ların mitokondriyal dış zar üzerindeki lokalizasyonu ve monoamin nörotransmitterlerinin oksidatif deaminasyonundaki özellikleri [75].

Bildiğiniz gibi MAO, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotoninerjik sinir uçları ile akciğer, karaciğer ve bağırsak çeperlerinde rastlanan, farklı izoformları olan, nöronal, glial ve başka hücre zarlarının dış mitokondrilerinde bulunan flavoenzimdir. 1960'ların sonunda önemli bir bulgu MAO'nun tek bir enzim olmadığı ancak farklı pH optimumlarına ve ısı inaktivasyonuna karşı duyarlılığa sahip en az iki formda bulunabileceği idi. Bu izoformların, farmakolojik önemi olan iki farklılık vardır: substrat ve inhibitör spesifitesi. Beyinde MAO-A ve MAO-B olarak adlandırılan iki izoformun

varlığı ilk kez 1968 yılında Johnston tarafından kanıtlanmıştır. X kromozomu üzerinde bulunan ve ~73% özdeş exon-intron organizasyonu nedeniyle ortak bir genden türetilen farklı genler tarafından kodlanırlar. MAO-A enzimi 527 aminoasit kalıntısından, MAO-B enzimi ise 520 aminoasit kalıntısından oluşmaktadır. Yaklaşık olarak MAO-A enziminin 59 700 ve MAO-B enziminin 58 800 alt birim molekül ağırlığına sahip olduğu tamamlayıcı DNA yapıları yardımıyla belirlenmiştir [76].

MAO-A monomerik yapıya, MAO-B ise dimerik yapıya sahiptir [77]. Her iki enzimin aktif bölgeleri korunan hidrofobik bir boşluktan oluşur. Bu izozimler substrat, enzim aktif bölgesi ve inhibitör özgüllüğünü belirleyen birkaç ayrıntıyla birbirinden farklıdır [78].

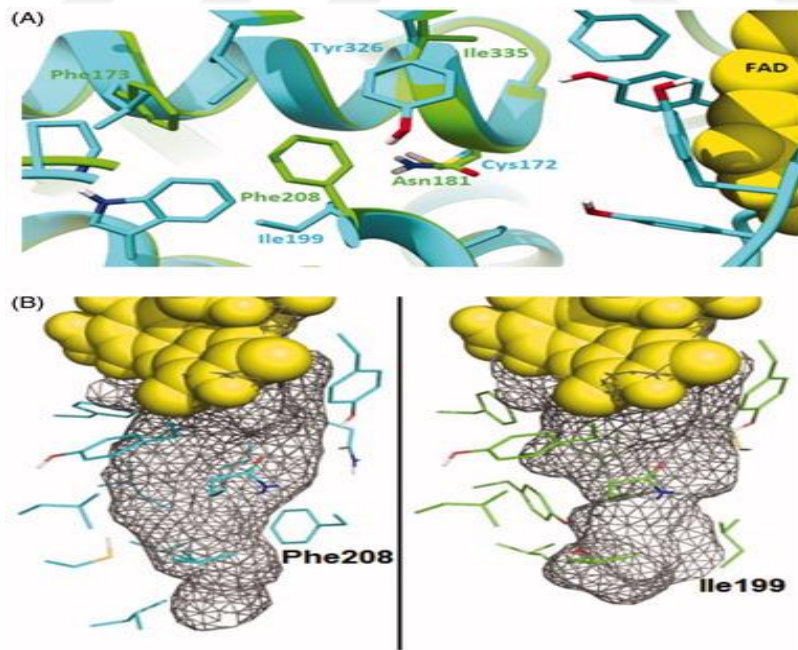


Şekil 2.9. Monoamin oksidaz A ve Monoamin oksidaz B kimyasal yapıları

İnsan MAO-A ve MAO-B'nin X-ışını kristal yapılarının incelenmesi insan MAO-A'sının ~500Å³ hacimli tek bir substrat boşluğuna sahip olduğunu, insan MAO-B'sinin ~300Å³ hacimli bir giriş boşluğun ve ~400 Å³ hacimli iki parçalı bir boşluk yapısına sahip olduğunu ortaya çıkardı. Bu iki boşluk, Ile199 ve Tyr326 yan zincirleriyle ayrılır. İnsan MAO-B mutanıtı Ile199Phe ile yapılan mutajenez deneyleri, hacimli Phe yan zincirinin MAO-B'deki bu kalıntının konformasyonel esnekliğini azalttığını ve sonuç olarak, daha büyük kaviteye yayılan MAO-B seçici inhibitörlerinin her ikisine de bağlanmasını engellediğini göstermiştir. Ile199 tortusunun daha küçük yan zinciri, sırayla, boşluğa yayılan inhibitörlerin bağlanmasına izin vermek için aktif bölge

boşluğundan dönebilir. Böylece, Ile199, MAO-B15 tarafından substrat ve inhibitör tanınması için geçit kalıntısı ve yapısal bir belirleyici olarak hizmet eder. MAO-B'ye yönelik tek bir Ile199Ala mutasyonu, “kapıyı” kalıcı olarak açar. Substrat ve inhibitör özgüllüğünü belirleyen bir diğer önemli kalıntı olan Tyr326, aynı zamanda inhibitör bağlanması üzerinde konformasyonel değişiklikler sergiler ve belirli inhibitörlerin [örn., harmin) insan MAO-B'sine bağlanmasını kısıtlar. MAO-A'da karşılık gelen kalıntı, çok daha küçük olan Ile335'tir ve bu, harmin gibi inhibitörlerin bağlanmasına izin verir. MAO-B'deki Ile199Ala-Tyr326Ala çift mutasyonları, MAO-B'den ziyade MAO-A'ninkine benzer inhibitör bağlanma özellikleri sergiler [79].

Bu analiz, MAO-B'nin iki parçalı boşluk yapısının substrat ve inhibitör tanıma için ve özgünlüklerini MAO-A'ninkilerden ayırt etmedeki önemini gösterir. Ile199 ve Tyr326'nın insan MAO-B'sinde geçit artıkları olarak hareket edebildiği bildirilmiştir. Uzun inhibitörlerle, Ile 199'un yan zinciri, uzun inhibitörü yerleştirmek için yaklaşık 700Å³'lük büyük bir boşluk oluşturmak üzere iki boşluğun birleşmesine yol açan açık bir konformasyona döner. Bu bilgi, seçici MAO-A ve MAO-B inhibitörlerinin tasarlanmasında yardımcı olacaktır [79].

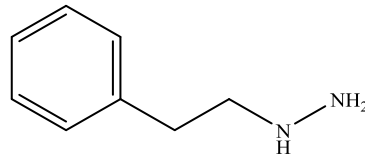


Şekil 2.10. (A) Hem hMAO-A (yeşil) hem de hMAO-B'nin (camgöbeği) bağlanma bölgelerinin üst üste binmesi, farklı kalıntıları gösteriyor. (B) Ağ gösteriminde hem hMAO-A hem de hMAO-B'nin bağlanma yeri. hMAO-A'daki Phe208, hMAO-B'deki Ile199'dan daha hacimlidir ve cebin ortasında bir "darboğaz" oluşturarak boyutu küçültür [79]

MAO enzimleri beyinde, karaciğerinde, kan trombositlerinde, plasentada ve gastrointestinal yolda bulunabilir, ancak bu dokulardaki etki ve konsantrasyonları farklıdır. MAO-A aktivitesi plasentada ve bağırsakta baskınken, buna karşılık kan plateletlerindeki MAO-B, karaciğer ve insan temel gangliyonunda baskındır. Biyokimyasal açıdan, MAO izoformları, substrat ve inhibitör özgüllükleri ile bir birinden farklıdır; MAO-A, hidroksillenmiş aminler karşı (noradrenalin ve serotonin) daha fazla afiniteye sahipken, MAO-B ise hidroksillenmemiş aminler(benzilamin ve beta-feniletilamin) için daha fazla afiniteye sahiptir [80]. Tiramin, dopamin ve triptamin her iki izozim için de substrattır [81]. MAO izozimleri, monoaminlerin düzenlenmesi ve devrine katılır ve bunların inhibitörleri, ilaç keşfinde büyük ilgi görür [9,http-1,11]. MAO-A enzim inhibisyonu sonucunda serotonin miktarında artış, MAO-B inhibisyonu ile dopamin miktarında artış meydana gelmektedir. Bu sebeple geliştirilen MAO-A inhibitörleri psikiyatrik durumlar ve depresyonda, MAO-B inhibitörleri MAO-B ise nörolojik bozukluklarda, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi hastalıklarda rol oynar [84]. MAO'nun inhibisyonunun tiramin içeren gıdaların alımından sonra gözlenilem “peynir etkisi” olarak adlandırılan ciddi bir kardiyovasküler olaya yol açabileceğinin bulunmasından sonra MAOI'lerin majör depresif bozuklukları tedavi etmek için kullanımı keskin bir şekilde azaldı. Çalışmalar düşük tiramin güçlendirme özelliklerine sahip yeni seçici ve geri dönüşümlü MAOI'leri geliştirmeye odaklandı [85].

2.1.5.3.1. *Monoamin oksidaz inhibitörleri ilaç grupları*

Fenelzin (β -feniletildrazin)

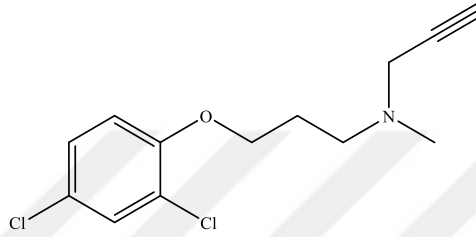


Şekil 2.11. *Fenelzin'in kimyasal yapısı*

Hidrazinler ilk MAO inhibitörlerdi ve tüberküloz ilacı olan izoniazidin iproniazide kimyasal modifikasyonundan tesadüfen keşfedilmiştir. Fenelzin 1956'da peynir reaksiyonunun ilk yayınına kadar yaygın olarak depresyon tedavisinde kullanılıyordu. Fenelzin, şu anda diğer tedavilere dirençli depresyon ve ayrıca bazı anksiyete

bozukluklarının tedavisinde sınırlı klinik kullanımdadır [86]. Fenelzinin ek özellikleri olarak GABA- ve alanin-transaminazların inhibisyonu yoluyla sıçanlarda GABA ve alaninin beyin seviyelerinde doza bağlı bir artışın yanı sıra vasküler adezyon proteini 1 (VAP1) olarak da bilinen primer amin oksidazın (PrAO) inhibisyonunu içerdiği biliniyor. [(87–89)]. Fenelzinin hidrazin yapısı, nörotoksisite ve hepatotoksisite yan etkilere neden olma eğilimi ile bağlantılıdır [90].

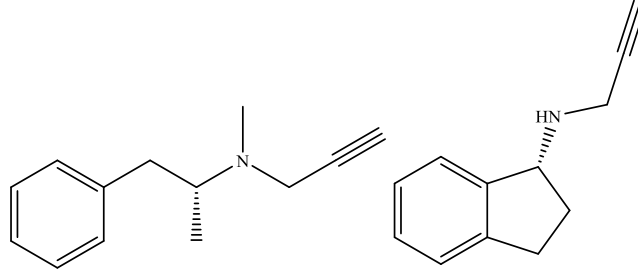
Klorgilin



Şekil 2.12. *Klorgilin'in kimyasal yapısı*

1950'lerde May ve Baker seçici bir MAO-A-inhibitörü olarak sınıflandıran bir propargilamin tipi geri dönüşü olmayan inhibitör üretti [91]. Klorgilin, seçici MAO-A inhibisyonunun MNT metabolizması ve salınımı üzerindeki etkisini incelemek için farmakolojik bir araç olarak yaygın olarak kullanılmıştır. MAO-A'nın MAO-B'ye karşı inhibisyonu için geniş bir konsantrasyon/doz seçiciliği marjına sahiptir ve MAO-A'nın inhibisyonu için yüksek potens gösterir. Klorgilin, MAO reaksiyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azaltabilir, ancak serbest DA seviyelerini arttırabilir, bu da artan DA otooksidasyonuna yol açar ve sonuç, bu karşıt etkilerin ayrılmaz bir parçasıdır. Sıçanların striatumunun hücre dışı bölmesinde seçici olarak oksidatif stres seviyesinin ölçümü [92], ayrıca klorgilin uygulamasının oksidatif stres seviyesinde bir azalmaya neden olduğunu gösterdi, ancak bu, serbest DA seviyelerinde artış oksidatif stresin artmasıyla dengelendi.

Selejilin ve Rasajilin



Şekil 2.13. Selejilin ve Rasajilin'in kimyasal yapısı

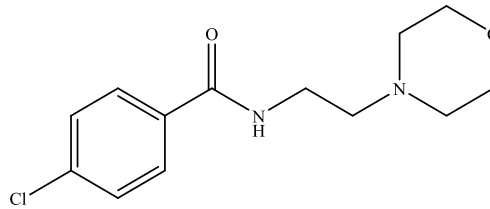
Selejilin, deprenilin molekülünün R-(-)-izomeridir. Selegilin sentezi, 1965 yılında Knoll ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [93]. Deprenil ilk sentezlendiği zaman psişik bir enerji verici olarak kullanılması planlanmıştır [94]. Antidepresan etkileri için test edildi ve daha sonra 1960'larda geri dönüşü olmayan bir MAO inhibitörü olarak tanımlandı. Magyar ve Knoll daha sonra selegilinin seçici bir inhibitör olduğunu ve MAO-B izoformu etkilediğini bulmuştur [95]. Selejilin merkezi sinir sisteminde dopamin yıkımını azalttığı için, 1975'ten itibaren Parkinson hastalığının tedavisinde önem kazanmıştır [96,97]. Selejilin'in metabolitleri L-metamfetamin ve L-amfetamindir. Bu nedenle ortaya çıkan uykusuzluk Selejilin bileşiğinin en sık rastlanılan yan etkisidir [98].

Selegilin'in oksidatif stresi azaltabildiği [99] ve nörotoksin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) dopamin tüketen etkisini önleyebildiği bulunduğu beri [100,101], farmakolojik özelliklerini netleştirmek için daha ileri çalışmalar başlatılmıştır. Bu deneylerin sonuçları, olası MAO-B inhibisyonundan bağımsız nöro-koruyucu, antiapoptotik, nöro-kurtarma aktiviteleri ve bu etkilerde propargilamin parçasının önemini gösterdi. Yaklaşık 30 yıl sonra, propargilamin yapılı bir başka MAO-B inhibitörü olan Rasagilin, Parkinson hastalığının tedavisine dahil edildi. Yapılan çalışmalar sonucunda Rasagilin'in MAO-B enzimini Selejilin'den 5 kat daha güçlü olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir [102].

Selegilin ve rasajilin, MAO-B inhibisyonu için nispeten seçici olmasına rağmen, yine de her iki inhibitörün daha yüksek dozları MAO-A'nın inhibisyonuna neden olabilmektedir. PD tedavisi için sistemik olarak uygulandığında, selegilin için günde 10 mg ve rasajilin için günde 1 mg doğru dozaj kullanılarak her iki inhibitörle de beyinde ve periferde MAO-B'nin selektif inhibisyonu, diyet kontrolüne gerek kalmadan korunabilir.

Her iki inhibitörün MAO-B-seçici dozları, duygudurum bozukluklarının tedavisi için etkilidir, ancak selegilin dozunun günde 30 mg'a yükseltilmesi, MSS'de MAO-A'nın etkili bir şekilde inhibisyonu ve antidepresan etki sağlar [103], ancak MAO seçici olmayan inhibitörlerde olduğu gibi, tiramin güçlenmesi durumu ortaya çıkabilir. Depresyon tedavisi için selegilin kullanımı yeni bir gelişme, transdermal bir plaster şeklinde uygulanmasıdır. Bu dozaj formu, selegilin yüksek derecede ilk geçiş hepatik metabolizmasından yararlanır, çünkü transdermal yol, ilacın doğrudan dolaşıma emilimini ve CNS'ye erişimi sağlarken, periferik dokulardaki ilacın fraksiyonu hepatik ilaç metabolize edici sistem tarafından metabolize edilir[104]. İnsan deneyleri, oral tiramin tehdidine verilen sistemik kan basıncı tepkisinin, yaklaşık 20 mg/24 saat olan selegilin transdermal flaster uygulamasını takiben sadece 1.85 faktör arttığını göstermiştir [105–107]. Bukkal uygulama için ilave bir selegilin doz formu geliştirilmiştir [108]. Bu hızlı çözünen tabletin yutmadan ağızda çözülmesine izin vererek, bu uygulama yolu ilk geçiş metabolizmasını önler ve dozun 1/8'i ve plazma metamfetamin ve amfetamin seviyelerinin 1/10'u ile benzer plazma selegilin seviyelerine ulaşılmasına izin verir.

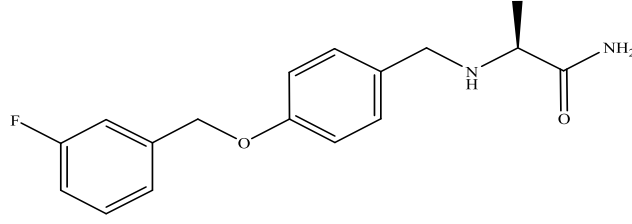
Moklobemid



Şekil 2.14. Moklobemid'in kimyasal yapısı

Moklobemid, depresyon ve sosyal kaygıyı tedavi etmek için kullanılan monoamin oksidaz A (RIMA) ilacının geri dönüşümlü bir inhibitörüdür [109]. Antikolinerjik, kardiyovasküler, bilişsel ve psikomotor bozuklukların olmaması nedeniyle, moklobemid yaşlılarda olduğu kadar kardiyovasküler hastalığı olanlarda da avantajlıdır.

Safinamid



Şekil 2.15. Safinamid'in kimyasal yapısı

Safinamid, orta ve ileri şiddetteki Parkinson hastalığı için tek başına ya da kombine olarak kullanılan bir ilaçtır. MAO-B'nin inhibisyonu da dahil olmak üzere birçok etki şekline sahiptir [110]. Avrupa'da 2015'te, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017'de ve Kanada'da 2019'da onaylanmıştır.

2.1.5.3.2. Monoamin oksidaz inhibitörlerinin kullanıldığı hastalıklar

2.1.5.3.2.1. Depresyon

Depresyon yaygın olarak görülen ciddi bir psikolojik hastalıktır. Depresyon günlük fiziksel ihtiyaçları, düşünceleri, çalışmaları etkileyen semptomlara sahiptir. Bu semptomlar en az iki hafta boyunca mevcutsa, kişiye depresyon tanısı konulabilir. Depresyon dünya çapında yaygın bir hastalıktır ve dünyada yaklaşık 280 milyon kişi depresyona sahiptir [http-4]. Depresyon, ola bilecek ani ruh hali bozukluklarından ve rutin hayattaki zorlukların karşısında ortaya çıkan kısa süreli duygusal reaksiyonlardan farklıdır. Tekrarlanan, orta veya şiddetli depresyon çok önemli sağlık sorununa çevrilebilir. En kötü halde depresyon intihara sebebi olabilmektedir. Her yıl intihar nedeniyle ölen insan sayısı 700 000'den fazladır. 15-29 yaş aralığında insanların ölüm nedenlerinden dördüncüsü intihardır. Ruhsal bozukluklar için çeşitli etkili tedaviler olsa da, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanların %75'inden fazlası tedavi görmemektedir [111].

Depresyonun sebepleri.

Çeşitli faktörler depresyona neden olabilir. Beyin kimyasal seviyelerindeki anormallikler, genetik, stres, travma, devam eden fiziksel ağrı ve hastalıklar depresyona neden olabilir

Depresyon belirtileri.

Depresif bir dönemde olan insan en az iki haftalık süreçte, sürekli üzgün, sinirli, günlük aktivitelere karşı ilgisiz ve zevk almayan bir ruh hali gösterir. İlave olarak, konsantrasyon eksikliği, kendini değersiz ve suçlu hissetme, uykuya dalmada zorluk, sık uyanma veya aşırı uyuma, umutsuzluk, ölüm veya intihar düşünceleri, aşırı yeme veya iştahsızlık, sürekli yorgun hissetme, konuşma ve hareketlerde yavaşlık gibi belirtiler gözlemlenebilir [http-4].

Depresyonun türleri.

Depresyonun iki yaygın şekli şunlardır: Majör depresyon-çoğu zaman en az 2 hafta süren ve kişinin çalışma, uyuma, ders çalışma ve yemek yeme becerilerini etkileyen depresyon belirtilerini içeren depresyon. Kalıcı depresif bozukluk (distimi)-genellikle 2 yıldan çok süren, genellikle daha az şiddetli depresyon belirtilerini içeren depresyon. Çok yaygın olmayan mevsimsel depresyon, bipolar bozukluk, psikoz semptomları olan depresyon türleri de vardır [http-5].

Depresyon tedavisi.

Depresyon tedavisinde antidepresan ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar 3 nesil olarak ayrılıyor.

Tablo 2.1. Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlar.

Birinci nesil antidepresanlar	İkinci nesil antidepresanlar	Üçüncü nesil antidepresanlar
Trisiklik antidepresanlar (TCA) ve monoamin oksidaz inhibitörleridir (MAOI)	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), norepinefrin geri alım inhibitörleri (NRI), serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), seçici serotonin reseptör modülatörü ilaçları	Venlafaksin, reboksetin, nefazodon ve mirtazapin [83,112–114]

Depresyon tedavisinde kullanılan MAOI'nin, monoaminoksidaz enzimini inhibe ederek dopamin, noradrenalin ve serotonin seviyelerini arttırıyor. Bu antidepresan etkileri nedeniyle seçici MAO-A inhibitörleri antidepresan olarak kabul edilmiştir [113].

2.1.5.3.2.2. Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı, kronik ve ilerleyici bir nörodejeneratif durum olan, beyin ve merkezi sinir sistemi (CNS) bozukluğu olarak kabul edilir. Bu tip nörodejeneratif hastalıklar(NH'ler, substantia nigra'nın pars compacta'sını dorsal striatum ile birleştiren dopaminerjik bir yol olarak iyi tanımlanan nigrostriatal demette meydana gelir ve sonuçta orta beyinde dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile sonuçlanır [115]. 1817 yılında nörolog James Parkinson, bu hastalığı Shaking Palsy/felç ajitanları terimleriyle tanımlamıştır. Daha sonra, Jean-Martin Charcot ve Alfred Vulpian 1861-1862 yıllarında hastalığın klinik tanımına daha fazla belirtiler ekleyerek Parkinson hastalığı (PH) terimini oluşturmuştur [http-6].

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en tanınmış ikinci NH hastalıktır. 30-40 yaş aralığında bu hastalığın yaygınlık aralığı 100.000 kişide yaklaşık 41 kişidir ve 80 yaş ve üzeri yaş kriterleri arasında 100.000 kişide yaklaşık 1900 kişiye yükselir[116].

Erkeklerin PH'dan kadınlardan 1,5 kat daha fazla etkilenmesi beklenmektedir. Küresel olarak yaklaşık 10 milyon insan PH'dan muzdariptir [116].

Parkinson hastalığının belirtileri

En erken belirtiler hareket (motor) ile ilgiliyken, otonomik disfonksiyon, nöropsikiyatrik problemler ve uyku güçlükleri dahil motor olmayan semptomlar genellikle daha sonraki aşamalarla ilişkilidir, ancak erken dönemde de ortaya çıkabilir [117].



Tablo 2.2. Parkinson Hastalığının semptomları

Motor semptomlar	Non-motor semptomlar
PH'da dört önemli motor semptom vardır: tremor, harekette yavaşlama, rijidite ve postural instabilite. En çok raslanan semptom, etkilenen kolun hareketzamanı ve dinlenme halinde olan elin kabaca, yavaş titremesidir. Bu tipik olarak ilk önce bir elde meydana gelir ve sonra hastalık ilerlediğinde iki elde de görülür. PH titremesinin frekansı saniyede 4 ila 6 hertz arasındadır. PH'da dört motor semptomdan ilave olarak dizatri, hipomimi, distoni, siyalore, disfaji, blefarospazm, kol salınmasında azalma, sürüme şeklinde yürüme, kamptokormi, skolyoz, mikrografi, gündelik gerçekleştirilen rutin işlemlerde (beslenme, temizlik gibi) yavaşlık, oturulan bir yerden kalkma sırasında yaşanan zorluk semptomları da görülür. PH semptomları bilinmeyen bir şekilde başlar ve yavaş yavaş ilerler. Genellikle hastalığın başlangıç evrelerinde vücudun bazı bölgelerini etkilerken; ileri evrelerde tüm vücuda yayılan bir etki görülmektedir [117].	PH, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıklara sebep olur. Bunlar biliş, ruh hali, davranış ve düşünce bozukluklarını içerir. Bilişsel bozukluklar ilk evrelerde veya bazı durumlarda tanı konulmadan daha önce ortaya çıkabilir. Hastalarda bilişsel bozukluk, bradifreni, yorgunluk, depresyon, kilo kaybı, omuz ve sırtta ağrı, uyku bozuklukları, hayattan zevk alamama, canlı rüyalar, üriner işlev bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, terleme, uyuşukluk ve huzursuz bacak sendromu görülebilmektedir[117].

Parkinson hastalığının nedenleri.

Parkinson hastalığının monogenik bir formuna, yani alfa-sinüklein'e (SNCA),1 neden olan ilk genin keşfinden yirmi yıl sonra, klasik PH'nın etiyolojisi, genler ve

çevreden oluşan, kusurlu bir şekilde anlaşılmış karmaşık bir bulmaca olarak kalır. Vakaların yaklaşık %5'i iyi tanımlanmış genetik nedenlere bağlı olsa da, %90'ı idiyopatik Parkinson hastalığıdır [118].

Pestisitlere maruz kalma, kafa travması, manganez ve karbon disülfid dahil bazı toksinler, çok fazla kahve tüketimi her biri PH riskini artırabilir [119–121]. Hayvan modeli araştırmalarında yaygın olarak kullanılan 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) geri dönüşü olmayan parkinsonizme neden olan ilaçtır [122,123].

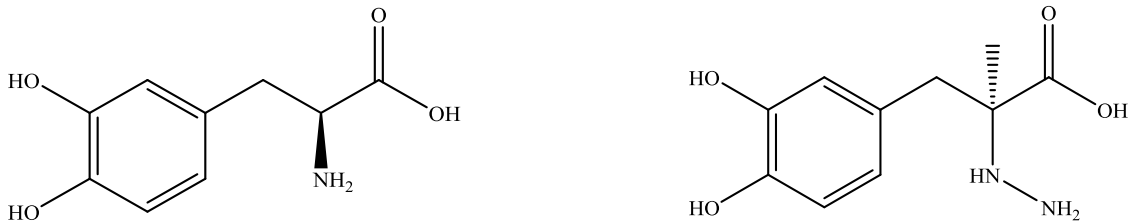
Parkinson hastalığı için ilaçlar

İlaçlar, Parkinson semptomlarının tedavisine şu yollarla yardımcı olabilir:

1. Beyindeki dopamin seviyesini arttırmak
2. Beyin hücreleri arasında bilgi aktaran nörotransmitterler gibi diğer beyin kimyasalları üzerinde bir etkiye sahip olmak
3. Hareketsizlik semptomlarının kontrolüne yardımcı olmak

Levodopa

Parkinson hastalığının ana tedavisi levodopadır. Dopaminin kan-beyin bariyerini geçememesine rağmen levodopa bu bariyeri geçebiliyor. Bu nedenle PH'da kullanılıyor. İlaç tedavisinde levodopa genellikle karbidopa adlı başka bir etken madde ile birlikte kombine ediliyor. Karbidopa, levodopa tedavisinde ortaya çıkan bazı yan etkileri (bulantı, kusma, düşük tansiyon ve huzursuzluk) önlemek, azaltmak ve semptomları azaltmak için gereken levodopa miktarını azaltır.

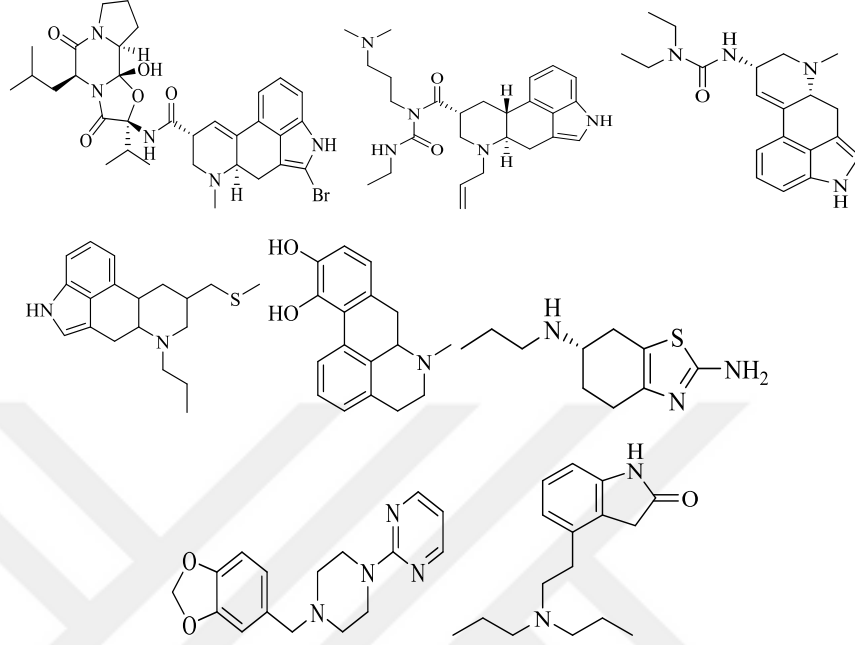


Şekil 2.16. Levodopa ve Karbidopa'nın kimyasal yapısı

Dopamin agonistleri

Beyinde dopamin üretimini uyarmak için dopamin agonistleri PH tedavisinde kullanılır [124]. Genç başlangıçlı PH tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmektedir [125]. İlaç semptomları durdurmaya ve ortaya çıkan motor etkileri durdurmaya yöneliktir. Dopamin agonistleri ergot ve non-ergot türevler olarak ikiye ayrılır. Ergot türevi dopamin

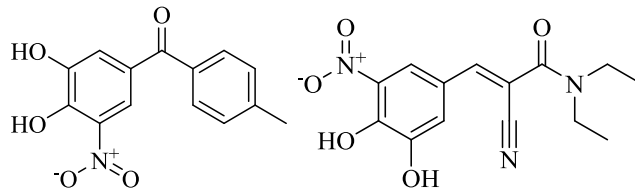
agonistleri bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergoliddir. Apomorfin, piribedil, pramipeksol ve ropinirol non-ergot türevi dopamin agonistleridir [125,126]. Günümüzde lisurid ve pergolid yan etkilerinden dolayı PH kullanılmamaktadır [127, 128].



Şekil 2.17. Bromokriptin, Kabergolin, Lisurid, Pergolid, Apomorfin, Pramipeksol, Piribedil ve Ropinirol'un kimyasal yapıları

Enzim inhibitörleri

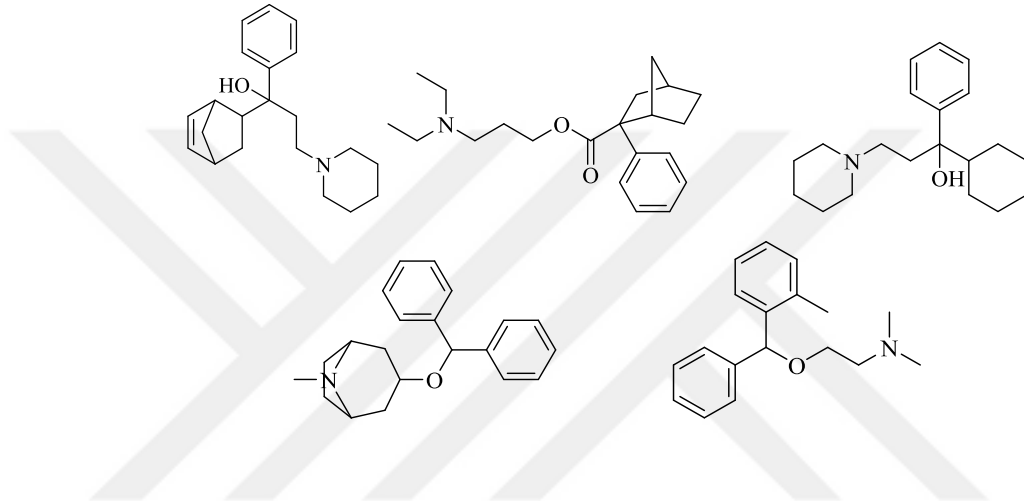
Beyindeki dopamini parçalayan enzimleri yavaşlatarak dopamin miktarını artırmak için enzim inhibitörleri kullanılmaktadır. Bunlara MAO-B inhibitörleri ve COMT(Kateşol-O-metil transferaz) inhibitörleri aittir. COMT inhibitörleri LDOPA ile kombine edilerek periferde levodopanin metabolize olmasını engelleyerek beyin-kan bariyerini geçen levodopanin miktarını artırıyor ve etkisinin daha uzun sürmesini sağlıyor[125]. Bu ilaçlara tolkapon ve entakapon dahildir.



Şekil 2.18. Tolkapon ve Entakapon'nun kimyasal yapısı

Antikolinerjik ilaçlar

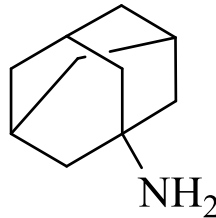
Yaklaşık 100 yılı aşkın bir süredir titreme ve kas sertliğini azaltmak için antikolinerjik ajanlar kullanılmaktadır [129]. PH erken evrelerinde mono terapi ya da kombine halde kullanılıyor [130]. Antikolinerjik ilaçlarla tedavide en çok görülen yan etkiler taşikardi, midriyazis, kabızlık, ağız kuruluğu, kuru cilt ve idrar retansiyonu, konfüzyon, ajitasyon, doza bağlı halüsinasyon ve artmış bilişsel bozukluktur [131,132]. Yan etkilerin çok olması nedeniyle 70 yaş üzerindeki hastalarda tercih edilmemektedir [133]. Biperiden, bornaprin, triheksifenidil, benztropin mezilat ve orfenadrin antikolinerjik ilaçlara aittir.



Şekil 2.19. Biperiden, Bornaprin, Triheksifenidil, Benztropin ve Orfenadrin'in kimyasal yapıları

Antiviral ajanlar

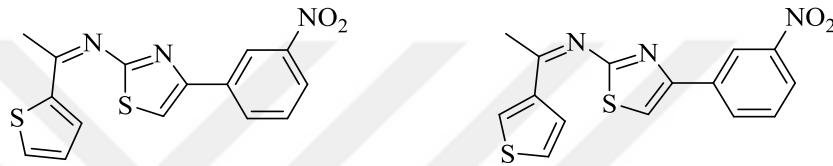
Amantadin PH tedavisinde kullanılan antiviral bir ajandır. Amantadin, istemsiz hareketleri azaltmaya yardımcı olur. Diskinezilerin azaltılmasında ilerlemiş PH'da en faydalı ilaçtır [134]. En sık rastlanan yan etkilere aşırı uyarılma, uykusuzluk, baş dönmesi, anksiyete ve dikkat eksikliği aittir [135]. Yaygın görülen yan etkisi ciltte oluşturduğu livedo retikularisdir [136].



Şekil 2.20. Amantadin'in kimyasal yapısı

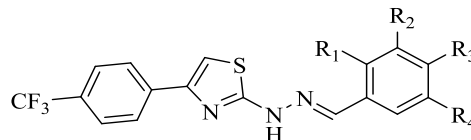
2.2. Antikolinesteraz ve Monoamin Oksidaz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Tiyazol-Hidrazon Türevleri

2019'da yayınlanan bir çalışmada 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-ilhidrazon türevleri sentezlenmiş, bunlar MAO-A ve MAO-B inhibitör aktivitesi için *in vitro* olarak test edilmiştir. Araştırmada 37 potensiyel MAO inhibitörü sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden bileşik 4 ve bileşik 5 en aktif olarak etki göstermiştir. Her iki bileşiğin X kısmında metil grubu, Y kısmında ise sırası ile tiyofen-2-il ve tiyofen-3-il olmuştur. Bileşik 4 MAO-B'ye karşı $IC_{50}=0,0018\mu M$ dozda, bileşik 5 MAO-B'ye karşı $IC_{50}=0,0025\mu M$ dozda inhibitör etki göstermiştir.[137]



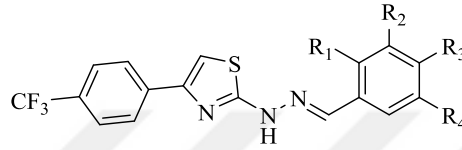
Şekil 2.21. 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)-1-(tiyofen-2-il)etan-1-imin ve 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-il)-1-(tiyofen-3-il)etan-1-imin bileşiklerinin kimyasal yapıları

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada 2-(2-(4-(4-(4-flörofenil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4-feniltiyazol türevleri AchE ve MAO inhibitörleri olarak tasarlanmıştır. Tasarlanan bileşiklerden 3a, 3c ve 3i bileşiklerinin IC_{50} değerleri AchE için sırasıyla 0.0496 ± 0.002 uM, 0.0317 ± 0.001 uM ve 0.2158 ± 0.010 uM olarak hesaplandı. 3a, 3c ve 3i bileşikleri, sırasıyla fenil halkası üzerinde ikame edilmemiş, metoksi ve triflorometil ikame edicilerini içerir. En güçlü AchE inhibitör aktivitesi, 0.0317 uM IC_{50} değerleri ile benzen halkasının (3c) para pozisyonunda metoksili bileşikler için gözlemlendi. Elde edilen bileşikler, MAO-B enzimine karşı genel olarak orta düzeyde aktivite gösterdi. Bileşikler 3a, 3c ve 3d, sırasıyla 2.107 ± 0.086 uM, 1.015 ± 0.042 uM ve 5.204 ± 0.153 uM IC_{50} değerleri ile inhibisyon profilleri gösterdi [138].



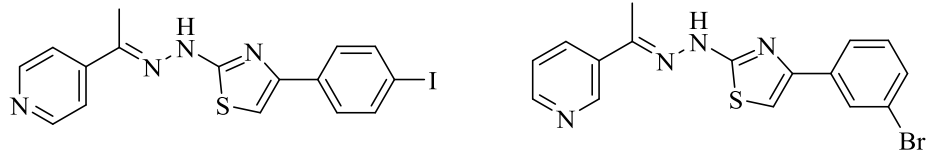
Şekil 2.22. 2-(2-(4-(4-(4-flörofenil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4-feniltiyazol türevleri kimyasal yapısı

2020 yılında yayınlanan çalışmada 3-((2-(4-(4-(triflörömetil)fenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)-substitüefeni türevleri Ache ve BChE inhibitörleri olarak tasarlanmıştır. Çalışmada BChE enzimine karşı 2ci adımda aktivite görülmemiştir. AChE enzimine karşı 2a, 2b, 2d, 2e, 2g, 2i ve 2j bileşikleri 2ci adımda da aktivite göstermiştir. Bu türevler arasında, bileşik 2i'nin, 0.028 ± 0.001 uM IC₅₀ değeri ile serideki en aktif ajan olduğu bulundu. En aktif 2a, 2b, 2e, 2g ve 2i bileşikleri kimyasal olarak incelendiğinde, bu bileşiklerin fenil halkasının 3. veya 4. veya 3./4. konumlarında süstitüentleri taşıdığı görüldü [139].



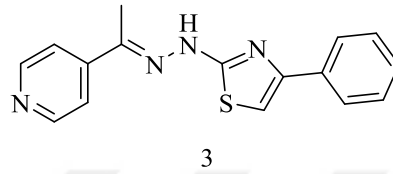
Şekil 2.23. 3-((2-(4-(4-(triflörömetil)fenil)tiyazol-2-il)hidraziniliden)metil)-substitüefeni türevleri kimyasal yapısı

2015’de yayınlanan bir çalışmada 2-, 3- ve 4-asetilpiridinden çeşitli (tiyazol-2-il)hidrazon türevi sentezlenmiştir, bunlar MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı test edilmiştir. Bileşiklerin çoğu düşük mikromolar/yüksek nanomolar aralıkta inhibitör etki göstermiştir. Moleküler modelleme çalışmaları ile teyit edilen yapı-aktivite ilişkisi, hidrazonik azota bağlı pirindin halkası ve tiyazol halkasının 4.C’ dakisüstitüearil grubunun MAO enzimlerine karşı inhibitör etki kazandırdığını kanıtlamıştır. Tasarlanan 36 potansiyel MAO inhibitöründen, bileşik 1 MAO-A’ya karşı IC₅₀= 0.49 ± 0.03 µM dozda ve bileşik 2MAO-B’ye karşı IC₅₀= 1.51 ± 0.11 µM dozda inhibitör etki göstererek en aktif bileşikler olarak belirlenmiştir[140].



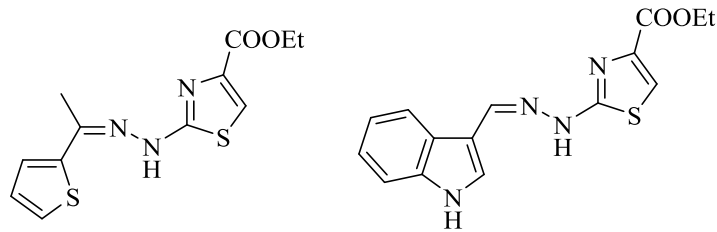
Şekil 2.24. 4-(4-yodofenil)-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol ve 4-(3-bromofenil)-2-(2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı

2013'te yayınlanan bir çalışmada bir seri 4-süstitüe-2-tiyazolilhidrazon türevi sentezlenmiş ve MAO-A ve MAO-B inhibitör aktivitesi için *in vitro* olarak test edilmiştir. Araştırma bulguları, tiyazol halkasının C4'deki, substitüsyonun nanomolar aralıkta IC₅₀ değerlerine sahip oldukça kuvvetli ve seçici MAOB inhibitörleri elde etmek için önemli olduğunu doğrulamıştır. Ayrıca bu türevler reversible enzim inhibisyonu yapmaktadır. Her iki izoenzime karşı en yüksek aktiviteyi bileşik 3 (MAO-A IC₅₀= 2.67 ± 0.082 µM, MAO-B IC₅₀= 0.013 ± 0.0012 µM) göstermiştir [141].



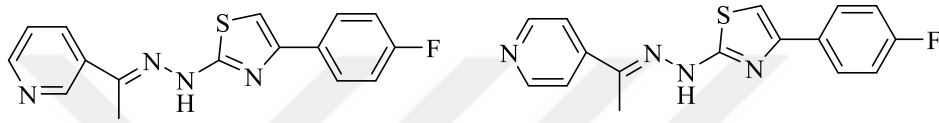
Şekil 2.25. 4-fenil-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı

2013'te yayınlanan bir çalışmada iproniazidin-hidrazin grubu ve glitazonların tiyazol çekirdeği birleştirilerek elde edilen hidrazotiyazol yapı iskeleti, MAO inhibitörü olarak tasarlanmıştır. Tasarlanan türevler, MAO-A ve MAO-B inhibitörü aktiviteleri değerlendirilmek üzere sentezlenmiştir. Tüm bileşiklerin, düşük mikromolar/ yüksek nanomolar aralıkta IC₅₀ değerlerine sahip seçici MAO-B inhibitörleri olduğu gösterilmiştir. Hiçbiri MAO-A'yı inhibe edememiştir. En aktif bileşikler 4 ve 5'in MAO-B'ye karşı sırasıyla IC₅₀= 350.03 ± 26.12 nM ve IC₅₀= 851.32 ± 64.78 nM dozda aktif olduğu ve MAO-B'ye karşı referans ilaçlar olan iproniazid ve isatine göre daha iyi seçicilik gösterdiği rapor edilmiştir [142].



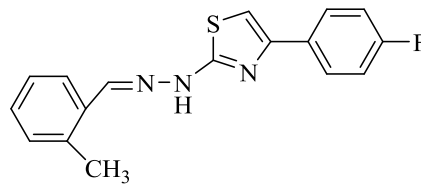
Şekil 2.26. Etil-2-(2-(1-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat ve etil-2-(2-(1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil)tiyazol-4-karboksilat bileşiklerinin kimyasal yapısı

2012’de yayınlanan bir çalışmada çok sayıda 4-sübstitüe-tiyazol-2-il hidrazin türevi iyi bir verimle sentezlenmiştir ve bileşiklerin *in vitro* MAO inhibitör aktivitesi ve seçiciliği test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu nanomolar aralıkta inhibitör aktivite göstermiştir ve MAO-B seçici inhibisyonu referans ilaçlardan daha yüksek bulunmuştur. En aktif bileşikler 4-florofenil ve 2,4-difluorofenil serisine aittir ve N1-hidrazin üzerinde bir piridin-3-il sübstitüenti ve α -karbon üzerinde bir metil grubu bulundurmaktadır. Test edilen tüm bileşikler, MAO-A’ya karşı ya zayıf inhibitör aktivite göstermiştir veya hiç aktivite göstermemiştir. MAO-B’ye karşı bileşik 6 $IC_{50} = 1.70 \pm 0.12$ nM, bileşik 7 ise 2.54 ± 0.17 nM dozda inhibitör etki göstermiştir [143].



Şekil 2.27. 4-(4-florofenil)-2-(2-(1-(piridin-3-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol ve 4-(4-florofenil)-2-(2-(1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı

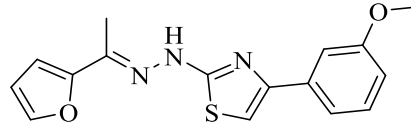
2012’de yayınlanan bir çalışmada 1-ariliden-2-(4-feniltiazol-2-il)hidrazinlerin halojenli türevlerinin sentezi ve biyolojik değerlendirmesi rapor edilmiştir. Florlanmış seriler, MAO-B izoformuna karşı yüksek aktivite ($IC_{50} = 0.19 \pm 0.01$ μ M) ve seçicilik göstermiştir (bileşik 8)[144].



Şekil 2.28. 4-(4-florofenil)-2-(2-(2-metilbenziliden)hidrazinil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı

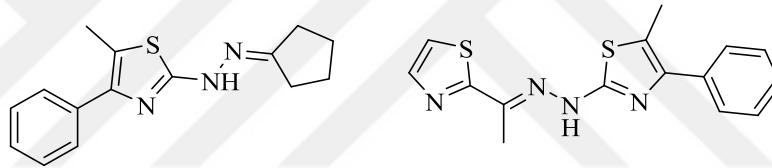
2010’da yayınlanan bir çalışmada yeni bir seri [4-(3-metoksifenil)-tiyazol-2-il]hidrazin türevi iyi verimle (% 71-99) sentezlenmiştir. Bileşikler elemental analiz ve ^1H NMR çalışmaları ile analiz edilmiştir. Bileşikler, *in vitro* MAO inhibitör aktivitesi ve seçiciliği bakımından değerlendirilmiş ve bunların çoğunun, nanomolar aralıkta IC_{50}

değerlerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bileşik9, en aktif MAO-B inhibitörü olarak belirlenmiştir ($IC_{50} = 1.68 \pm 0.06 \mu M$) [145].



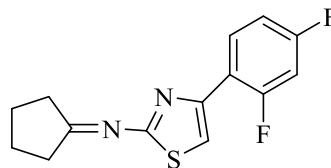
Şekil 2.29. 2-(2-(1-(furan-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı

2010'da yayınlanan bir çalışmada bir seri (4,5-substitüe-tiyazol-2-il) hidrazon türevi iyi verimle (%82-99) sentezlenmiştir ve MAO inhibitör aktivitesi ve seçiciliği açısından denenmiştir. Sentezlenen bileşikler elemental analiz ve ^1H NMR çalışmaları ile karakterize edilmiştir. Bileşik 10, MAO-A'ya karşı ($IC_{50} = 0.55 \pm 0.02 \mu M$), bileşik 11 MAO-B'ye karşı ($IC_{50} = 0.28 \pm 0.01 \mu M$) en aktif olarak bulunmuştur [146].



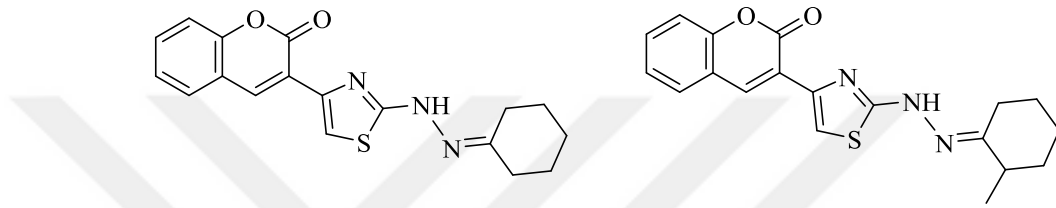
Şekil 2.30. 2-(2-siklopentilidenhidrazinil)-5-metil-4-feniltiyazol ve 5-metil-4-fenil-2-(2-(1-(tiyazol-2-il)etiliden)hidrazinil)tiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı

2010'da yayınlanan bir çalışmada yüksek verimle (%70-99) sentezlenen (4-aril-tiyazol-2-il) hidrazon serisinin MAO enzimine karşı inhibitör aktivitesi rapor edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çoğu, mikromolar veya nanomolar aralıkta MAO-B izoformuna güçlü ve seçici inhibitör etki göstermiştir. Bileşik 12 MAO-B'ye karşı $IC_{50} = 3 \pm 0.2$ Nm dozda inhibitör etki ederek en aktif bileşik olduğu ortaya çıkmıştır [147].



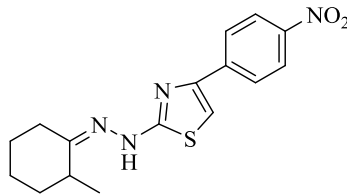
Şekil 2.31. 4-(2,4-diflorofenil)tiyazol-2-il)siklopentanimin bileşiğinin kimyasal yapısı

2009'da yayınlanan bir çalışmada 7 adet yeni 2,4-substitüe tiyazol sentezlenmiş ve bir takım biyolojik aktivite açısından araştırılmıştır. Bu yapılar, farklı farmakolojik (antimikrobik aktivite, sitotoksikite ve MAO inhibisyonu) ve endüstriyel özellikler sergilemiştir. Bileşikler muhtemelen aktif bölgedeki hacimli kumarin çekirdeğinin sterik engellemesinden etkilenen orta düzeyde selektif MAO-A inhibisyonu sergilemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 13'ün, MAO-A için en yüksek pIC₅₀ değerine (5.28); 14'ün MAO-B için en yüksek pIC₅₀ değerine (5.12) sahip olduğu görülmüştür [148].



Şekil 2.32. 3-(2-(2-sikloheksilidenehidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on ve 3-(2-(2-(2-metilsikloheksiliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on bileşiklerinin kimyasal yapısı

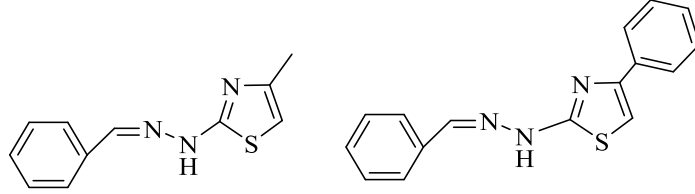
2008'de yayınlanan bir çalışmada bir seri 2-metilsikloheksiliden-(4-ariltiyazol-2-il) hidrazon türevinin MAO-A ve MAO-B izoformlarını seçici olarak inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır. Tüm bileşikler MAO-B'ye karşı $26.81 \pm 2.74 \mu\text{M}$ ve $14.20 \pm 0.26 \text{ nM}$ aralığındaki IC₅₀ değerleri ile yüksek aktivite göstermiştir. Bileşik 15, MAO-B'ye karşı en seçici bileşik olarak bulunmuştur (IC₅₀ = $32.33 \pm 2.22 \text{ nM}$) [149].



Şekil 2.33. 2-(2-(2-metilsikloheksiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol bileşiğinin kimyasal yapısı

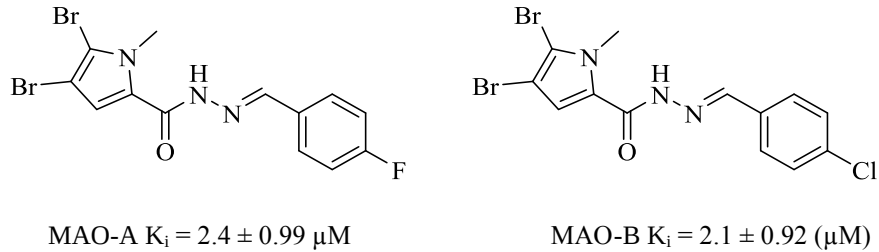
2007'de yayınlanan bir çalışmada bir dizi 2-tiyazolilhidrazon türevi MAO-A ve MAO-B izoformlarının inhibe etme yeteneği açısından araştırılmıştır. Tüm bileşikler hem MAO-A hem de MAO-B izoformlarına karşı yüksek aktivite göstermiştir. Araştırılan 18

bileşiğin pKi değerleri MAO-A için 5.92 ile 8.14 arasında ve MAO-B izoformları için 4.69 ile 9.09 arasında değişmektedir. Bileşiklerden en aktif MAO-A inhibitörü, bileşik 16 (pKi= 8.14); en aktif ve seçici MAO-B inhibitörü bileşik 17'dir (pKi= 9.09) [150].



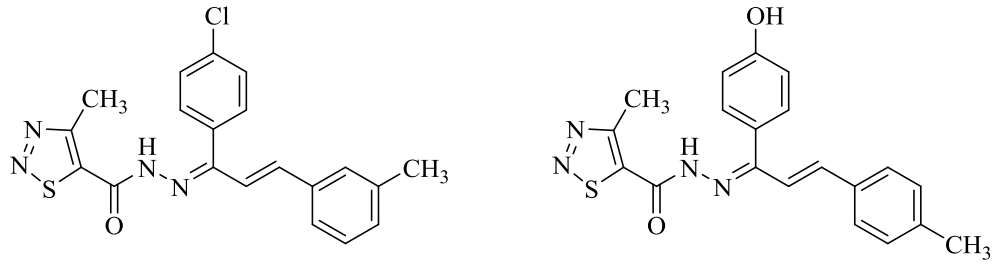
Şekil 2.34. 2-(2-benzilidenhidrazinil)-4-metiltiyazol ve 2-(2-benzilidenhidrazinil)-4-feniltiyazol bileşiklerinin kimyasal yapısı

2014'de yayınlanan bir çalışmada bir seri bromopirrol halkası içeren aroilhidrazon sentezlenmiştir ve sentezlenen 20 bileşik antidepresan aktiviteleri için araştırılmıştır. Bileşik 18, MAO-A'ya yüksek inhibitör etki ve seçicilik göstermiştir. Bileşik 19, MAO-B'ye karşı en yüksek seçicilik göstermiştir. Çalışma, fenil halkasının orto ve / veya para konumunda klor ve flor gibi halojen atomlarının varlığının ve pirrol halkasının N-alkilasyonunun antidepresan aktivite için avantajlı olduğunu ortaya çıkarmıştır [151].



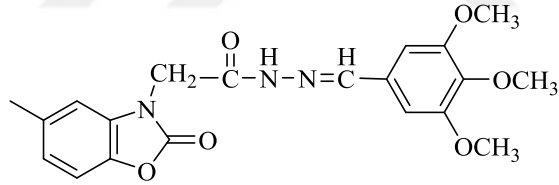
Şekil 2.35. 4,5-dibromo-N'-(4-florobenziliden)-1-metil-1H-pirrol-2-karbohidrazid ve 4,5-dibromo-N'-(4-klorobenziliden)-1-metil-1H-pirrol-2-karbohidrazid bileşiklerinin kimyasal yapısı

2014'de yayınlanan bir çalışmada bir seri yeni 2-pirazolin ve hidrazon türevleri sentezlenmiştir ve bunların MAO inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Tüm bileşikler, MAO izoformlarını kompetitif ve reversibleinhibe etmiştir. Deneysel K_i değerlerine göre, bileşik 20 ($K_i = 0.010 \pm 0.001 \mu\text{M}$) ve 21 ($K_i = 0.010 \pm 0.001 \mu\text{M}$), MAO-A'ya karşı en yüksek inhibitör aktivite sergilemiştir [152].



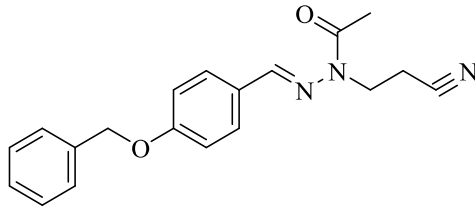
Şekil 2.36. 1-(4-klorofenil)-3-(*m*-tolil)alliliden)-4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-karbohidrazid ve 1-(4-hidroksifenil) 3-(*p*-tolil)alliliden)-4-metil-1,2,3-tiyadiazol-5-karbohidrazid bileşiklerinin kimyasal yapısı

2013'te yayınlanan bir çalışmada 13 tane 2-[2-(5-metil-2-benzoksazolinon-3-il)asetil]-3/4/5-substitüe benzilidenhidrazin türevi sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, *in vitro* testlerle MAO izoformlarının inhibe etme yeteneği araştırılmıştır ve tümünün MAO-B'yi seçici, reversible ve kompetitif bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Bileşik 22'nin ($K_i = 24.2 \pm 3$ nM), deneysel olarak bulunan K_i değerlerine göre L-deprenil'den daha seçici ve daha etkili bir MAO-B inhibitörü olduğu bulunmuştur [153].



Şekil 2.37. 2-(5-metil-2-oksobenzo[d]oksazol-3(2H)-il)-N'-(3,4,5-trimetoksibenziliden)asetohidrazid bileşiğinin kimyasal yapısı

1995'te yayınlanan bir çalışmada 21 adet yeni substitüe açilhidrazon ve dört adet substitüesemikarbazon sentezlenmiş ve MAO-A ve MAO-B inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Yüksek lipofilikliğe katkıda bulunan 4-(benziloksi)fenil grubu, aktivitesi yüksek bileşiklerin oluşumuna katkı sağlamıştır. Bunlardan biri olan bileşik 23'ün ($IC_{50} = 0.003 \mu M$), reversible bir inhibitör olduğu görülmüştür [154].



Şekil 2.38. (4-(benziloksi)benziliden)-N-(2-sianoetil)asetohidrazid

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

1-(2-Metoksietil)piperazin	: Merck, Almanya
2-Bromo-4' metilasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-4' metoksiasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-4' sianoiasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-4' floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2- Bromo-4' kloroasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-2',4' difloroasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-2',4' dimetilasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-2',4' dikloroasetofenon	: AcrosOrganics, Almanya
2- Bromo-3',4' difloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Bromo fenalik bromid	: Merck, Almanya
4- Florobenzaldehit	: Merck, Almanya
Asetonitril	: FlukaChemika, İsviçre
AChE (E.C.3.1.1.7, electric eel) enzimi	: Sigma-Aldrich, Almanya
BChE (E.C. 3.1.1.8, equine serum) enzimi	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetiltiyokoliniyodür (ATC)	: Fluka, Almanya
Bütiriltiyokoliniyodür (BTC)	: Fluka, Almanya
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyumdihidrojenfosfat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilformamid (DMF)	: Merck, Almanya
Dimetilsülfoksit (DMSO)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Donepezil	: Sigma-Aldrich, Almanya
Takrin	: Sigma-Aldrich, Almanya

Monoamine Oxidase-A (human) enzimi	: Sigma-Aldrich, Almanya
Monoamine Oxidase-B (human) enzimi	: Sigma-Aldrich, Almanya
Horseradish peroksidaz	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ampliflu TM Red florometrik ajan	: Sigma-Aldrich, Almanya
Moklobemid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Selejilin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Beta Amyloid 1-42 (A β 42) Ligand Screening Assay kit	: Biovision, USA
PBS	: Gibco, Birleşik Krallık
Etanol	: Merck, Almanya
Etil asetat	: Carlo Erba Reagents, Fransa
Petrol eteri	: VWR Chemicals, Fransa
Potasyum karbonat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

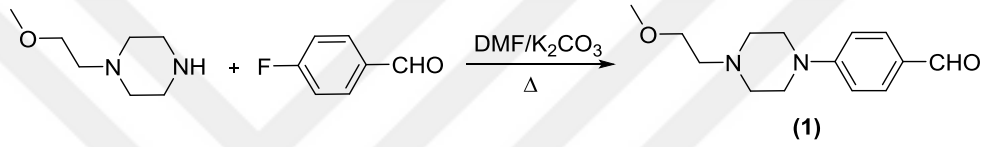
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi ölçme cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz,400 MHz ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore
Mikro plaka okuyucu	: BioTek-Synergy H1 ABD
Robotik pipetleme cihazı	:BioTek-Preccision XS, ABD

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit sentezi (1)

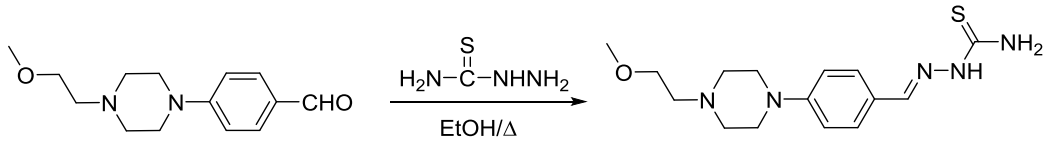
1-(2-Metoksietil)piperazin(5 g, 0,035mol) DMF (20 mL) içerisinde çözülecektir. Elde edilen karışıma katalitik miktarda K_2CO_3 ilave edilecektir. Elde edilen karışım üzerine 4-florobenzaldehit (4,34 g, 0,035 mol) ilave edilecektir. Reaksiyon içeriği 36 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında ısıtılacaktır. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabakalı kromatogarafi ile kontrol edilecektir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım buzlu suya dökülecektir. Çöken ürün süzülerek alınacak, kurutulacak ve uygun çözücünde kristallendirilecektir.



Şekil 4.1. 4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit sentezi

4.1.2. 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (2)

4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit (5g, 0.015mol) ve tiyosemikarbazid (1.36 g, 0.015mol) etanolde çözülecektir. Bu karışım geri çeviren soğutucu altında 3 saat reflux edilecektir. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra reaksiyon ortamı soğutulacak ve çöken ürün süzülerek alınacaktır. Kalıntı kristallendirmeden alınarak diğer sentez basamağına geçilecektir.

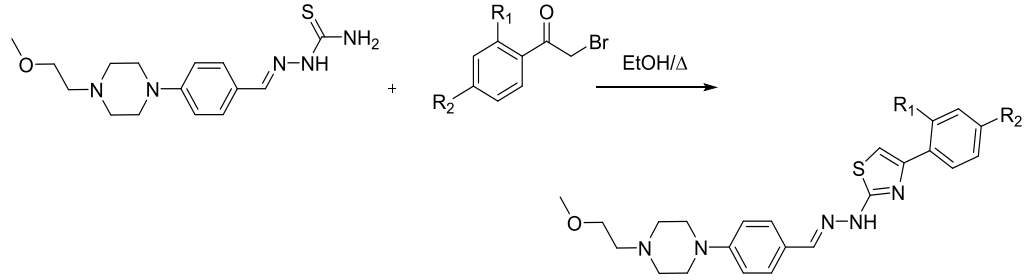


Şekil 4.2. 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi

4.1.3. Hedef Bileşiklerin Sentezi (3a-3j)

2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit(2)(0.001 mol) ve uygun 2-bromoasetofenon türevleri (0.001 mol) etanol içerisinde çözülecektir. Elde edilen karışım 4 saat boyunca geri çeviren soğutucu altında

kaynatılacaktır. İTK kontrolü ile reaksiyonun bitişi kontrol edilecektir. Reaksiyon kabı soğutulacak ve çöken ürünler süzülerek ortamdan alınacaktır (3).



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
3a	-H	-CH ₃	-H
3b	-H	-OCH ₃	-H
3c	-H	-CN	-H
3d	-H	-F	-H
3e	-H	-Cl	-H
3f	-H	-Br	-H
3g	-CH ₃	-CH ₃	-H
3h	-F	-F	-H
3i	-Cl	-Cl	-H
3j	-H	-Cl	Cl

Şekil 4.3. Hedef bileşiklerin sentezi

4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Sentez kısmında yapılan tüm reaksiyonlar İTK uygulanarak kontrol edilmiştir. Tez kapsamında yapılan bu çalışmada adsorban olarak slikajel 60 F₂₅₄ kaplı, daha evvelden uygun çözücü kullanılarak doyurulmuş alüminyum plaklar kullanılmıştır. Sentez aşamasında kullandığımız başlangıç maddeler ve reaksiyonlardan alınan numuneler etanolde çözülmüş, kılcal borular yardımıyla plaklara uygulanarak hareketli fazlar içerisinde sürüklendirilmiştir. Plaklarda olan lekeler ultraviyole ışığı(254 nm ve 366 nm) yardımıyla belirlenmiştir. Reaksiyonların sonlandırılmasına ya da devam etmesine karar verirken İTK uygulamaları baz alınmıştır. Denemeler yapılarak belirlenen farklı çözücü karışımları ve uygun hareketli fazlar sentez basamaklarının her birinde uygulanmıştır. A,

B, ve C yöntemlerinde sentezlenen bileşikler kontrol etmek için hareketli faz petrol eteri:etil asetat (3:1) olarak belirlenmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Sentezi gerçekleştirilen hedef bileşikler Mettler Toledo-MP90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı kullanılarak erime noktaları (E.n) bulunmuştur. Sentezlenen maddeleri cihazın haznelerine yerleştirmek için bir ucu açık kapiller borular kullanılmıştır. Bileşikler kapiller borulara ½ cm kadar konulmuştur. Erime işlemi bittiği zaman cihazdan alınan videolar izlenilerek bileşiklerin erime noktaları bulunmuştur.

4.4. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen maddeler dimetilsülfoksit-*d*₆ (DMSO-*d*₆) içinde çözündürülerek Bruker 400 MHz NMR spektrometresinde tetrametilsilana (TMS) karşı ¹H-NMR spektrumları alınmıştır.

4.5. Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezi tamamlanan moleküllerin kütle spektrumları, LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında, numunelerin asetonitril içinde çözündürülmesinden sonra negatif ve pozitif metotta gerçekleştirilen elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma yöntemi kullanılarak elde edilmiştir.

4.6. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Tez çalışmasında sentezi tamamlanan bileşiklerin ChE ve MAO enzimleri üzerinde inhibisyon etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan distile suyu Milipor, Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilmiştir. Çalışmalar zamanı kullanılan tüm çözeltiler yeni hazırlanmış ve 1 hafta içerisinde tüketilmiştir. BioTek-Precision Power (Amerika Birleşik Devletleri) robotik pipetleme sistemi kullanılarak enzim inhibisyon çalışması için hazırlanmış solusyonların porsiyonlar şeklinde ayrılmış, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanmış, enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmiştir. BioTek-Synergy H1 Microplate Reader (Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanılarak enzim protokolü oluşturulmuş, izlenmiş ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri yapılmıştır.

4.6.1 Antikolinesterazaktivite çalışmaları

Sentezlenen maddelerin AChE ve BChE enzim inhibitör aktivitelerinin araştırılması modifiye Ellman metodu ile yapılmıştır [140,155–164] .

4.6.1.1 AChE ve BChE enzim solüsyonunun hazırlanması

Liyofilize toz halde olan AChE/BChE enzimini çözmek için 500 U/mL konsantrasyonda %1'lik jelatin çözeltisi hazırlanmıştır. Enzim çözeltisinin 1 mL'i 100 mL'ye tamamlamak için balon joje içinde hacim su kullanılmıştır. Bu işlem sonrasında stok enzim çözeltisi 5 U/mL'ye seyreltilmiştir. Elde edilen stok enzim solüsyonu 0.7 mL'lik porsiyonlar şeklinde -20°C'de muhafaza edilmiştir. Enzim deneyine geçmeden hemen önce enzim çözümleri oda ısısına getirilmiş ve suyla 1.4 mL'ye tamamlanarak metod konsantrasyonu olan 2.5U/mL'ye seyreltilmiştir.[155].

4.6.1.2 Asetiltiyokoliniodür [ATC] solüsyonunun hazırlanması (0.075 M)

Asetiltiyokoliniodür (0.217 g) bir miktar suda çözündürüldükten sonra 10 mL'ye tamamlamak için su kullanılmıştır. Hazırlanan solüsyon, kullanılabilecek kadar 0.4 mL'lik hacimler şeklinde -20°C'de muhafaza edilmiştir [155].

4.6.1.3 Bütiriltiyokoliniodür (BTC) solüsyonunun hazırlanması (0.075 M)

Bütiriltiyokoliniodür (0.237 g) bir miktar suda çözündürüldükten sonra 10 mL'ye tamamlamak için su kullanılmıştır. Hazırlanan solüsyon, kullanılabilecek kadar 0.4 mL'lik hacimler şeklinde -20°C'de muhafaza edilmiştir [155].

4.6.1.4 DTNB (5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)) kromojenik ajanın çözeltisinin hazırlanması (0.01 M)

5-5-5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (0.396 g) tartılmış ve bir miktar suyla çözündürüldükten sonra sodyum bikarbonat (0.15 g) eklenmiştir. Toplam hacim suyla 100 mL'e tamamlanmıştır. Elde edilen solüsyon, 3 mL'lik hacimler şeklinde 20°C'de muhafaza edilmiştir.

4.6.1.5 Tampon çözeltisinin hazırlanması (pH=8.0)

Potasyum dihidrojen fosfatın (13.61 g) suda çözülmesi için 1 L su kullanılmıştır. Hazırlanan solüsyonun pH'sı pH metre kullanılarak 0.1 N potasyum hidroksit solüsyonu ile kontrollü biçimde 8.0±0.1'e getirilmiştir. Ayarlı tampon solüsyonunu süzmek için çapı 0.22 µm'por olan tek kullanımlık filtreler kullanılmıştır. Hazırlanan solüsyon, kullanılabileceği kadar 4°C'de muhafaza edilmiştir.

4.6.1.6 Test edilecek bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması

Test edilecek bileşiklerin ön tarama niteliğindeki enzim inhibitör aktivite çalışmaları %2'lik DMSO içinde hazırlanmış 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnhibisyon oranları %0-100 aralığında değerlendirilmiştir. İkinci aşama enzim inhibisyon deneyinde ise 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla oranda inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin seri seyreltmelerle 10^{-9} M konsantrasyona kadar konsantrasyonları hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Böylelikle seçilen bileşiklerin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyon aralıklarında % inhibisyon oranları belirlenmiş ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır [155].

4.6.1.7 AChE ve BChE inhibisyon çalışması

Anti-ChE enzim aktivite çalışmalarında kolorimetrik metoda dayalı absorbans değişiminin ölçülmesi esas alınan modifiye Ellman enzim inhibisyon yöntemi kullanılmıştır. İşlemlere başlamadan önce tüm solüsyonlar oda sıcaklığına getirilmiştir. Çalışmalar zamanı 96 kuyucuklu plakalar kullanılmıştır. Her hücre 140 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim çözeltisi, 20 µL inhibitör solüsyonu, 20 µL DTNB solüsyonu, 10 µL ATC/BTC solüsyonundan oluşmuştur ve toplam hacim 210 µL olmuştur. Solüsyonlar, 96 kuyucuğa da yetecek miktarda iki farklı test solüsyonu olmak üzere karıştırılmıştır. İlk test solüsyonu; bir kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim solüsyonu ve 20 µL DTNB solüsyonu, ikinci solüsyon ise; bir kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu ve 10 µL ATC/BTC solüsyonu içerecek halde hazırlanmıştır [155].

BioteK Precision XS robotik sistemi kullanılarak ilk test solüsyonu ve farklı konsantrasyonlardaki inhibitör bileşiği solüsyonları (20 µL), 4 tekrarlı olacak şekilde 96 kuyucuklu mikropalakalara eklenmiştir. Bu aşamada plakalarda bir araya gelen tüm çözelti 25 °C'de 15 dakika inkübasyonda bırakılmak için BioTek-Synergy H1 (USAA

merika Birleşik Devletleri) mikrolaka okuyucusuna alınmıştır. Süre tamamlandığında cihazdan çıkarılan plakalara reaksiyonu sonlandırmak için 80 µL ikinci test solüsyonundan ilave edilmiştir. Tekrar mikrolaka okuyucuya yerleştirilen plate 30 saniyelik hızlı bir karıştırma işlemine alınmış ve bu basamakta 412 nm’de ilk absorbans okuması kaydedilmiştir. Mikrolakalar, reaksiyonun devam etmesi için 5 dakika daha karıştırılmış ve bu süre bittiğinde ikinci absorbans okuması gerçekleştirilmiştir [155]. Alınan ölçümler arasındaki farklar belirlenerek % inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. Seçilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, Microsoft Office Excel-2013 programında uygulanan non-lineer regresyon incelemesinin sigmoid doz-yanıt yöntemi yardımıyla elde edilen inhibisyon eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır.

4.6.2 Monoaminoksidaz enzim aktivite çalışmaları

Yapılan tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin MAO izoenzimleri üzerindeki inhibisyon profilleri fluorometrik metod ile araştırılmıştır [164–174].

Enzim inhibitör aktivite deneyinde taze hazırlanan üç farklı solüsyon kullanılmıştır. Birinci solüsyon için, sentezlenmesi tamamlanan sonuç bileşikleri ve referans bileşikler hazırlanmıştır. Enzim solüsyonları için fosfat tamponu içinde çözündürülerek rekombinant hMAO-A enziminin 0.50 U/mL konsantrasyonunda, rekombinant hMAO-B enziminin ise 0.64 U/mL konsantrasyonunda çözeltileri hazırlanmıştır. Son aşamada çalışma çözeltileri; Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL) solüsyonları bir araya getirilerek bir miktar fosfat tamponu içinde çözündürülmüş ve toplam hacim 10 mL’ye tamamlanmıştır

96 kuyucuklu, düz tabanlı, opak ve siyah renkli mikro test plakasına inhibitör solüsyonlarından 20 µL hacimde ve 100 µL hMAO-A veya 100 µL hMAO-B ilave edilmiş ve 30 dakika boyunca 37°C’de inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyonun bitişinde 100 µL çalışma solüsyonları eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Yapılan karışım 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiş ve 535/587 nm eksitasyon/emisyon değerlerinde 5’er dakika aralıklarla florometrik olarak okumalar gerçekleştirilmiştir. Alınan ölçümler arasındaki farklar belirlenerek % inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. Seçilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli yardımıyla Microsoft Office Excel-2013 programında elde edilen inhibisyon eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır.

4.7. Moleküler Modelleme Çalışmaları

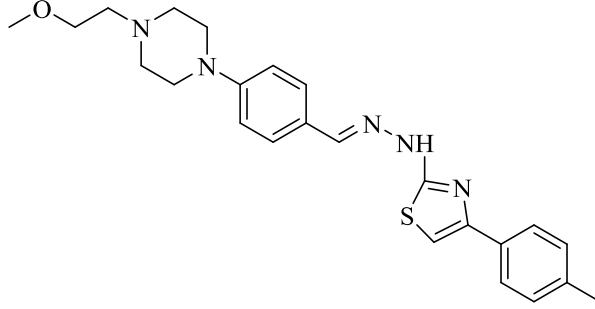
Yapılan tez çalışmasında yapı temelli *in silico* docking metodu kullanılarak sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerden AChE enzimi üzerinde en etkili olan **3b** kodlu türevin ilgili enzim aktif yörensiyle göstreceği olası bağlanma ve etkileşim noktaları belirlenmiştir. Bu amaçla, protein-ligand etkileşim analizi temel alınarak AChE enzimi için PDB: 4EY7 [180] kristali üzerinde moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Docking prosedürü daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda yürütölen protokol esas alınarak aynı şekilde uygulanmıştır.

Seçilen enzim kristal yapısı ilk olarak *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de [181] bulunan *Protein Preparation Wizard* modölüne uygun olarak docking çalışmaları için hazır forma getirilmiştir. Bağ uzunlukları ve açıları OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak düzenlenmiş ve ortam koşullarına göre yüklü amino asitlerdeki atomların olası yükleri otomatize edilmiştir. Docking analizi gerçekleştirilecek bileşikler *LigPrep 3.8* [181] modölü ile protokol için hazır hale getirilmiştir. Son olarak enzim aktif bölgesinde grid oluşturulması *Glide 7.1* [182] ile tamamlanmış Single Precision (SP) ile docking metodu uygulanmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1 Sentez Çalışmaları

5.1.1. 2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4-(p-tolil)tiyazol (3a)

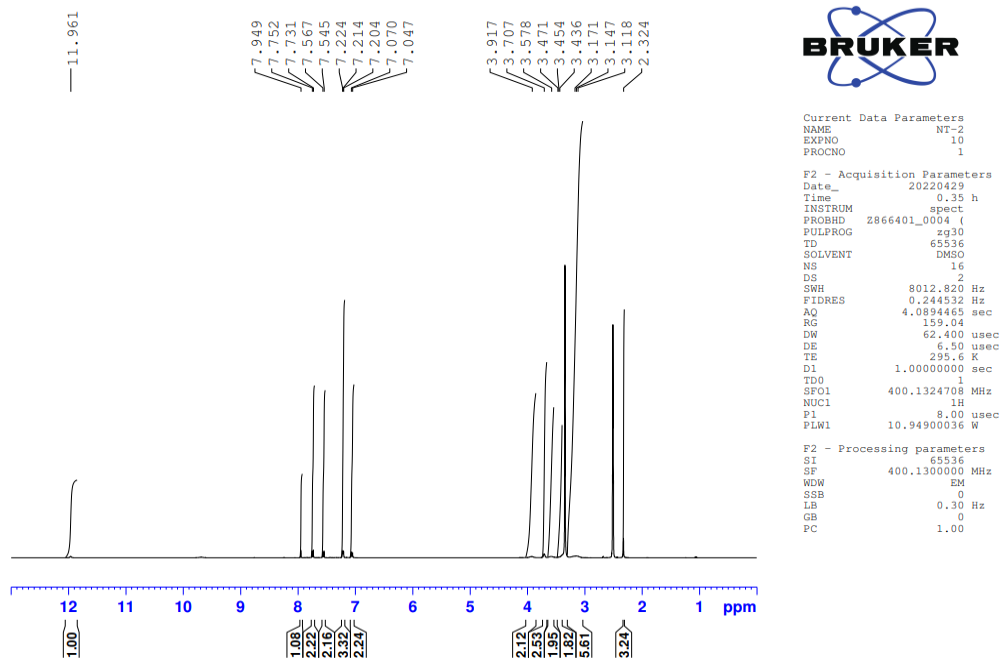


Şekil 5.1. 3a bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 143.5-146.7°C. Verim: %87.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ + hesaplanan: C₂₄H₂₉N₅OS: 436.2166; bulunan: 436.2160.

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ = 2.32 (3H, s, -CH₃), 3.11 (2H, t, *J*=9.82 Hz, -CH₂), 3.14-3.17 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.57 (2H, m, piperazin-CH₂), 3.91 (2H, s, piperazin-CH₂), 3.70 (3H, s, metoksi-CH₃), 7.04-7.06 (2H, dd, *J*=8.86 Hz, benzilidin -H), 7.20 (1H, s, tiyazolil-CH), 7.21-7.22 (2H, dd, *J*=4.05 Hz, tolil-CH), 7.54-7.56 (2H, dd, *J*=8.84 Hz, benzilidin -H), 7.73-7.75 (2H, dd, *J*=8.11 Hz, tolil, -CH), 7.94 (H, s, -metil) 11.96 (1H, s, hidrazinil-NH).



Şekil 5.2. ^1H -NMR spektrumu (3a)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-2_153 lod

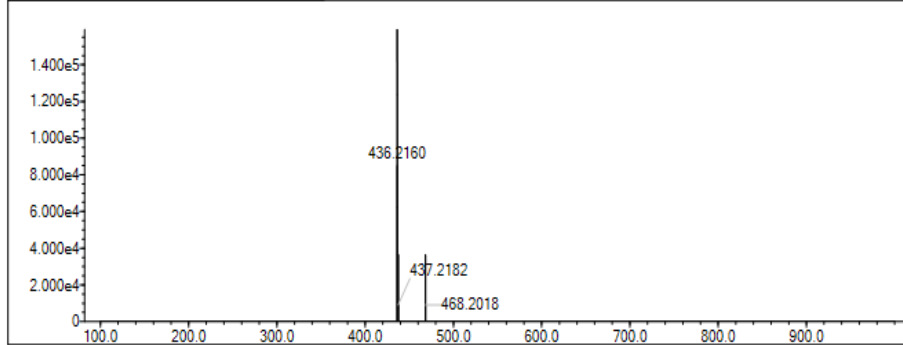
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

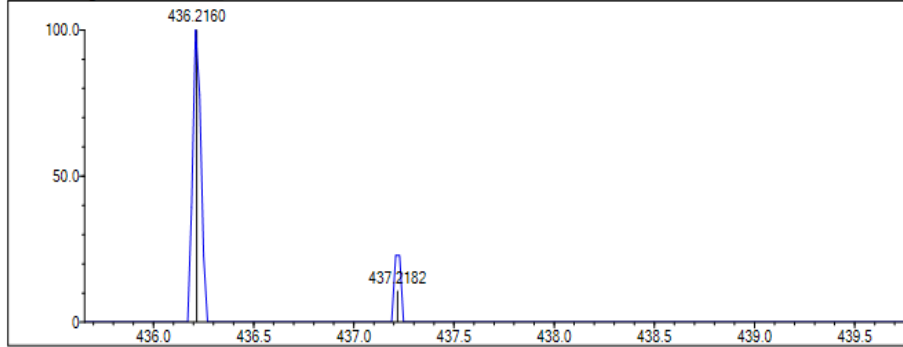
DBE Range: 5.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

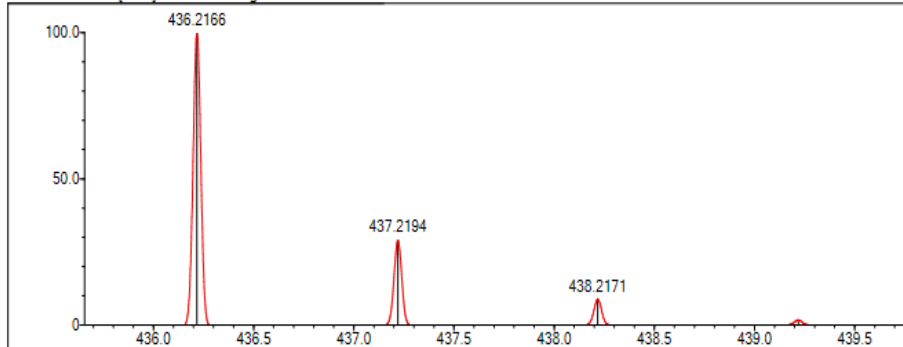
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 3.013 Scan#: 453



Measured region for 436.2160 m/z



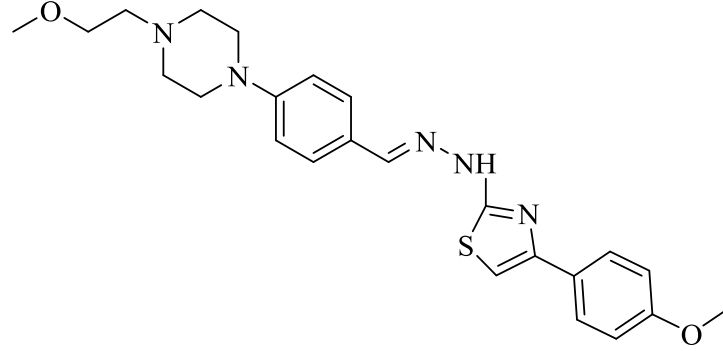
C24 H29 N5 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2166 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C24 H29 N5 O S	[M+H] ⁺	436.2160	436.2166	-0.6	-1.38	0.00	13.0

Şekil 5.3. Kütle spektrumu (3a)

5.1.2. 2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (3b)

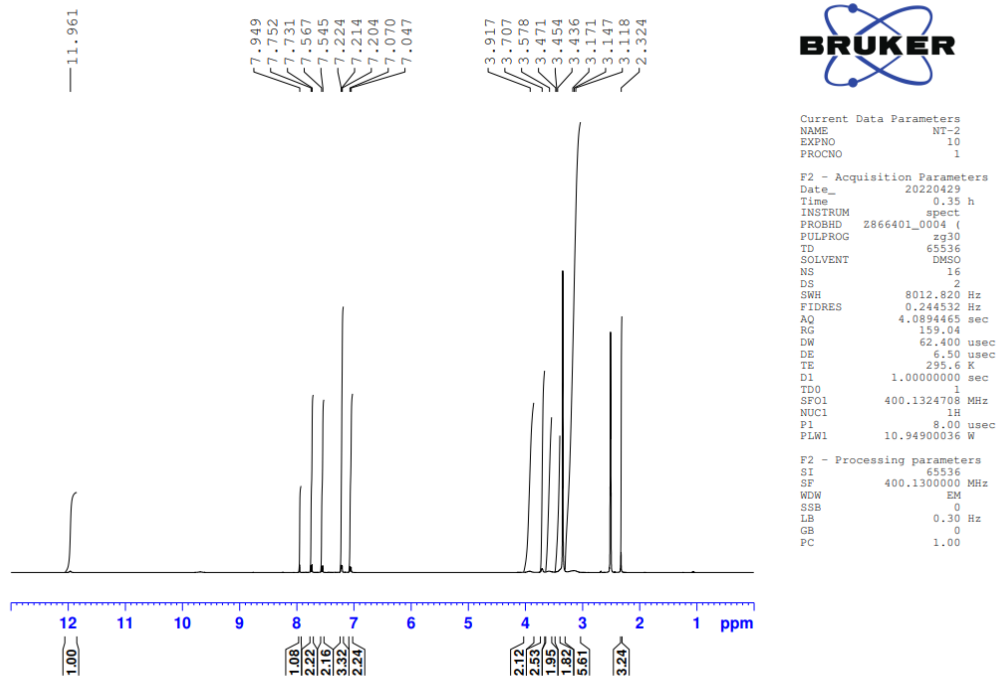


Şekil 5.4. 3b bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 169.3-172.6 oC. Verim: %95.

HRMS (m/z): [M+H]⁺hesaplanan: C₂₄H₂₉N₅O₂S: 452.2115; bulunan: 452.2113

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ = δ = 2.57 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.22 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.25 (2H, s, -CH₂), 3.47-3.50 (2H, t, *J*=5.69 Hz, -CH₂), 3.43 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.78 (3H, s, metoksi-CH₃), 6.95-6.98 (4H, m, benzilidin-H), 7.48-7.50 (2H, d, *J*=8.90 Hz, tolil-H), 7.76-7.79 (2H, d, *J*=8.83 Hz, tolil-H) 7.10 (1H, s, tiyazolil-CH), 7.91 (H, s, -metilen) 11.87 (1H, s, hidrazinil-NH).



Şekil 5.5. ^1H -NMR spektrumu (3b)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\denya\NT-3_154.lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

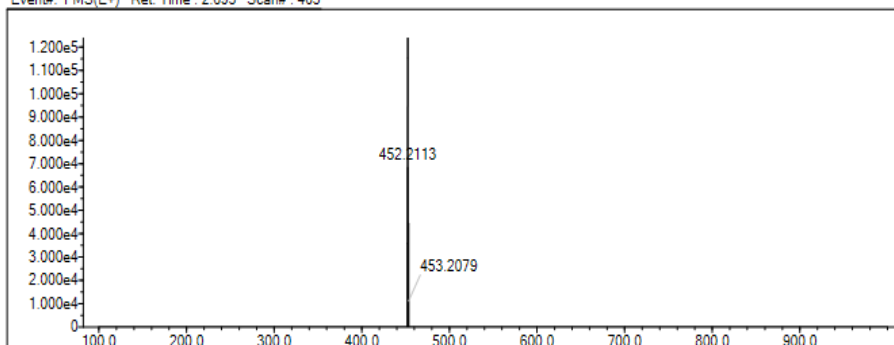
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

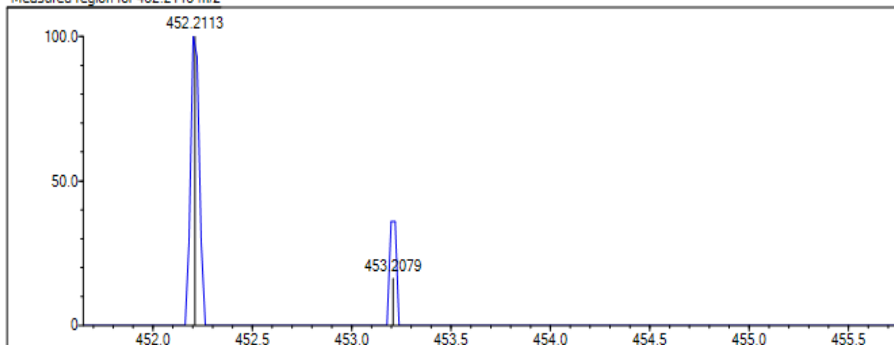
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

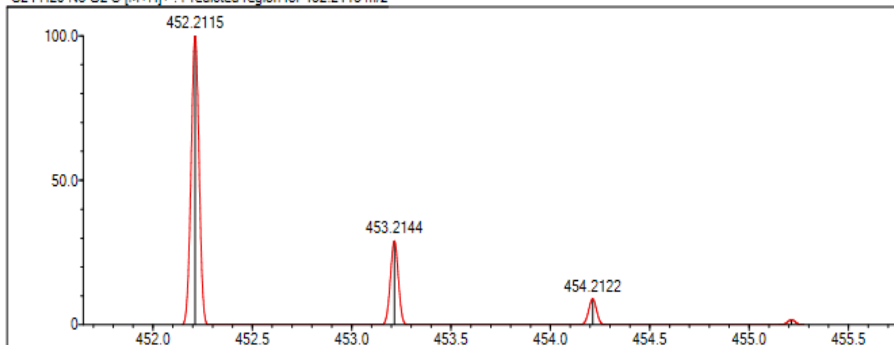
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 2.693 Scan#: 405



Measured region for 452.2113 m/z



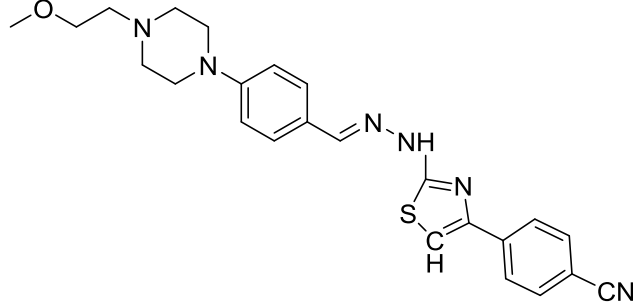
C24 H29 N5 O2 S [M+H]⁺ : Predicted region for 452.2115 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C24 H29 N5 O2 S	[M+H] ⁺	452.2113	452.2115	-0.2	-0.44	0.00	13.0

Şekil 5.6. Kütle spektrumu(3b)

5.1.3. 4-(2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)benzonitril (3c)

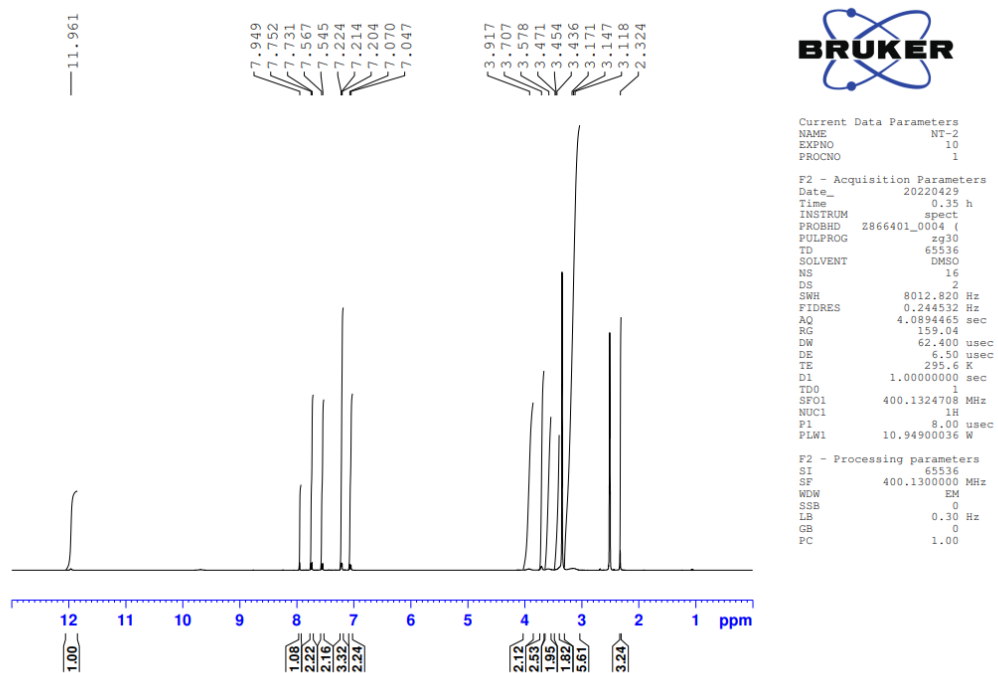


Şekil 5.7. 3c bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 198.4°C. Verim: %87.

HRMS (m/z): [M+H]⁺hesaplanan: C₂₄H₂₆N₆OS:447.1962 bulunan: 447.1958

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ = 2.54(2H, s, -CH₂), 2.54-2.57 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.20-3.22 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.25 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.46-3.49 (2H, t, J=5.76 Hz, -CH₂), 6.96-6.98(2H, d, J=8.93 Hz, benzilidin -H), 7.48-7.51(2H, d, J=8.86 Hz, benzilidin-H) 7.85-7.87 (2H, d, J=8.51 Hz, benzonitril-H), 8.02-8.04(2H, d, J=8.47 Hz, benzonitril-H) 7.60 (1H, s, tiyazolil-CH), 7.94(H, s, -metilen) 11.99(1H, s, hidrazinil-NH).



Şekil 5.8. ^1H -NMR spektrumu (3c)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-4_155.lod

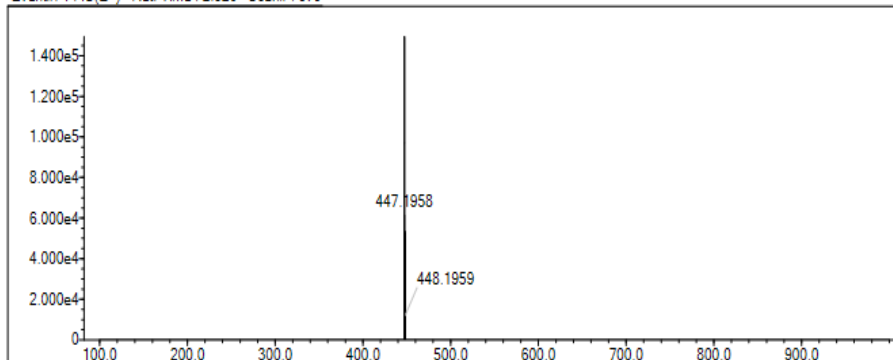
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

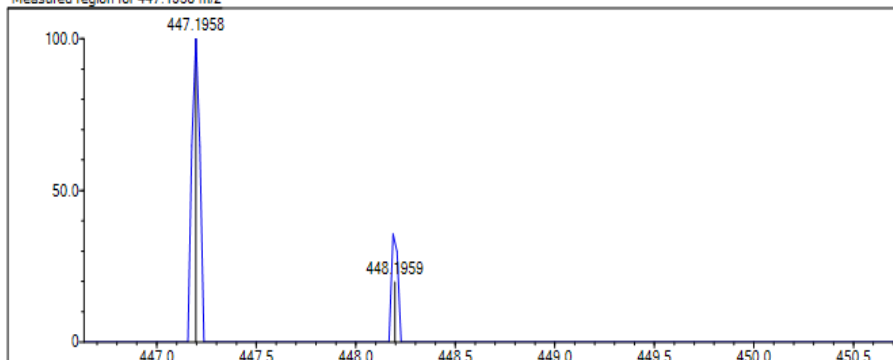
DBE Range: 5.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

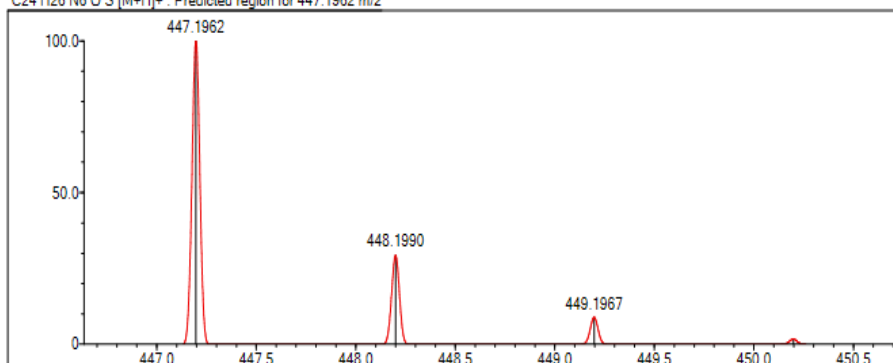
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 2.520 Scan#: 379



Measured region for 447.1958 m/z



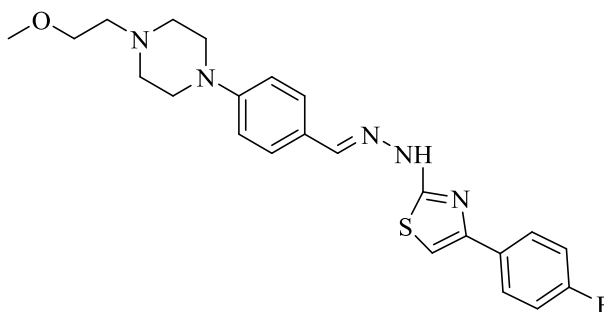
C24 H26 N6 O S [M+H]⁺ - Predicted region for 447.1962 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C24 H26 N6 O S	[M+H] ⁺	447.1958	447.1962	-0.4	-0.89	0.00	15.0

Şekil 5.9. Kütle spektrumu (3c)

5.1.4. 4-(4-flörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3d)

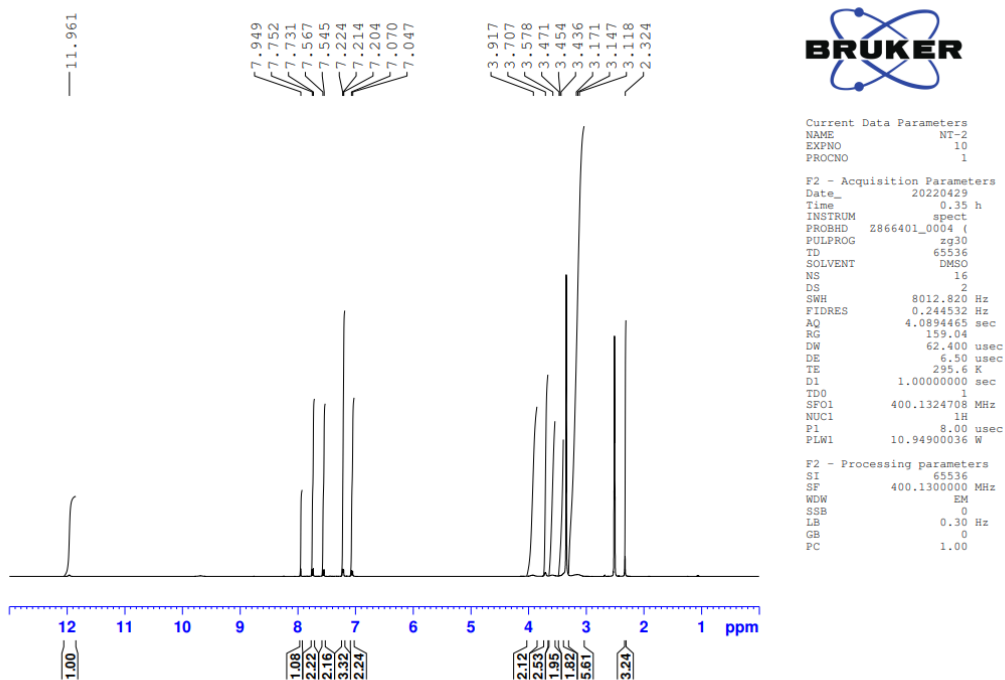


Şekil 5.10. 3d bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 246.2-249.3°C. Verim: %90.

HRMS (m/z): [M+H]⁺+hesaplanan: C₂₃H₂₆N₅OFS:440.1915 bulunan: 440.1926

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ =3.14-3.15 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.19(2H, t, J=14.91 Hz, -CH₂), 3.59(4H, m, piperazin-CH₂), 3.68 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.92(2H, s, -CH₂), 7.03-7.05(2H, d, J=8.17 Hz, benzilidin -H), 7.24(1H, s, tiyazolil-CH), 7.26-7.27(2H, dd, J=15.44 Hz, benzilidin-H) 7.53-7.56 (2H, d, J=8.42 Hz, fenil-H), 7.87-7.90(2H, m, fenil-H), 7.95(H, s, -metilen), 11.98(1H, s, hidrazinil-NH).



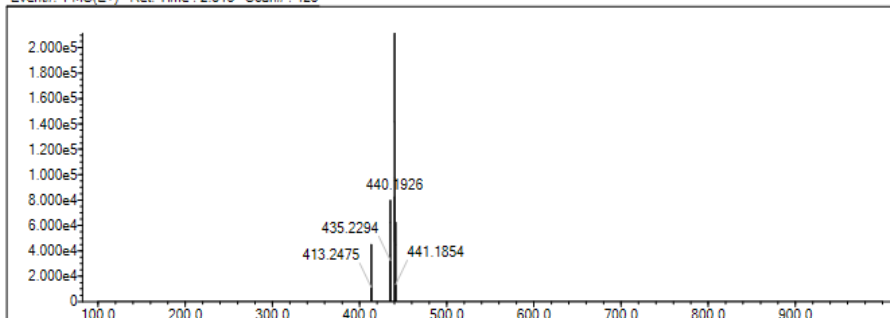
Şekil 5.11. ^1H -NMR spektrumu (3d)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-6_157.lod

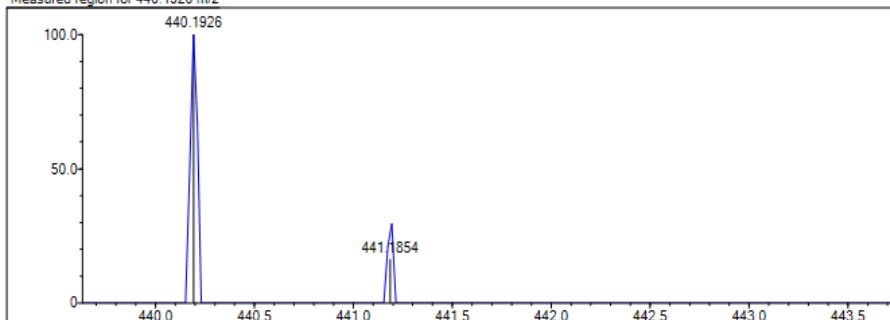
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	1	1	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5 DBE Range: 5.0 - 20.0 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited Apply N Rule: yes Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3 Isotope RI (%): 1.00 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00 MSn Logic Mode: AND Max Results: 200

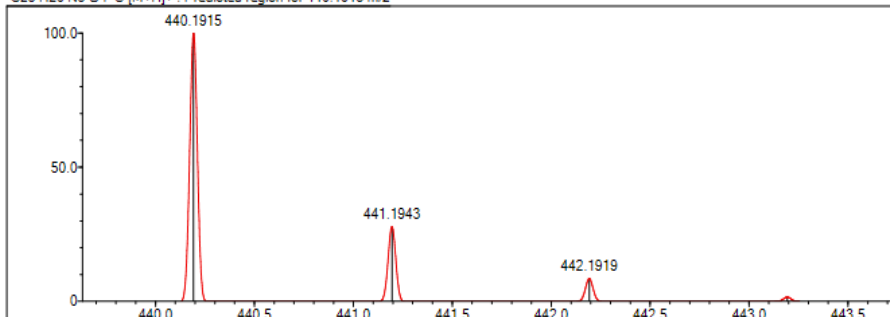
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.813 Scan#: 423



Measured region for 440.1926 m/z



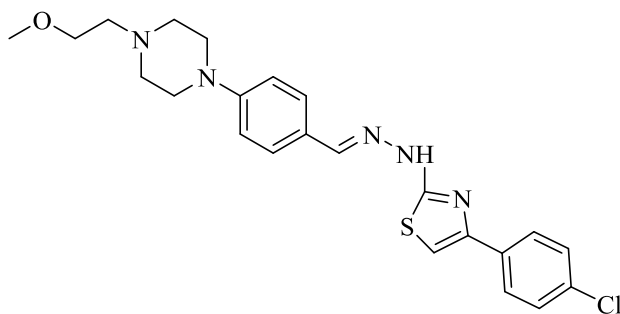
C23 H26 N5 O F S [M+H]⁺ : Predicted region for 440.1915 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C23 H26 N5 O F S	[M+H] ⁺	440.1926	440.1915	1.1	2.50	0.00	13.0

Şekil 5.12. Kütle spektrumu (3d)

5.1.5. 4-(4-klörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3e)



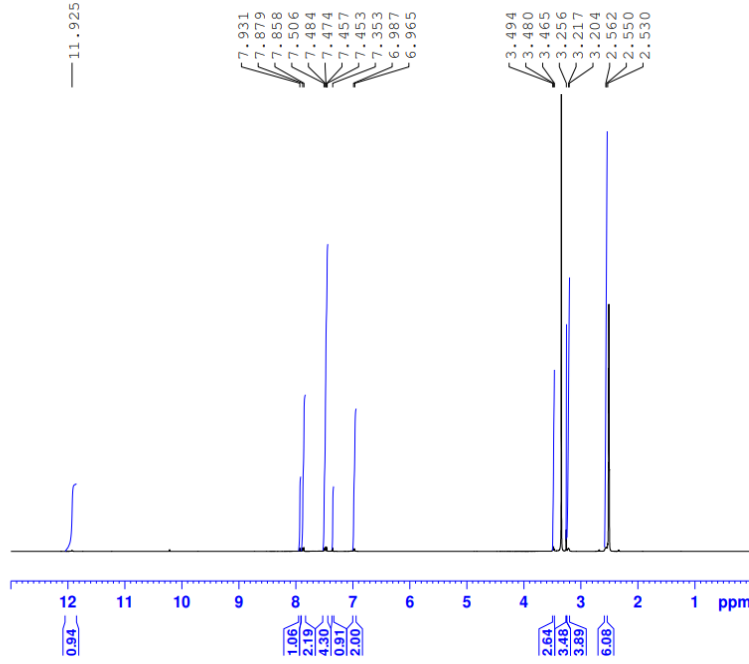
Şekil 5.31. 3e bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 197.3-200.8°C. Verim: %86.

HRMS (m/z): [M+H]⁺+hesaplanan: C₂₃H₂₆N₅OSCl:456.1619 bulunan: 456.1618

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ =2.53(2H, s, -CH₂), 3.20-3.21(4H, d, J=5.07 Hz, piperazin-CH₂), 3.25 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.46-3.49(2H, t, J=5.74 Hz, -CH₂), 3.54-3.56 (4H, m, piperazin-CH₂) 6.96-6.98(2H, d, J=8.93 Hz, benzilidin -H), 7.35(1H, s, tiyazolil-CH), 7.45-7.48(2H, m, benzilidin-H), 7.50 (2H, d, J=12.49 Hz, fenil-H), 7.85-7.87(2H, m, fenil-H), 7.93(H, s, -metilen), 11.92(1H, s, hidrazinil-NH).

PROTON DMSO {D:\spectra_automation} nmrsu 30



Current Data Parameters
NAME NT-7
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20220428
Time 16.05 h
INSTRUM spect
PROBHD Z866401_0004 (I
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 159.04
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 295.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SF01 400.1324708 MHz
NUC1 1H
P1 8.00 usec
PLW1 10.94900036 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Şekil 5.14. ^1H -NMR spektrumu (3e)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\denya\NT-7_158.lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

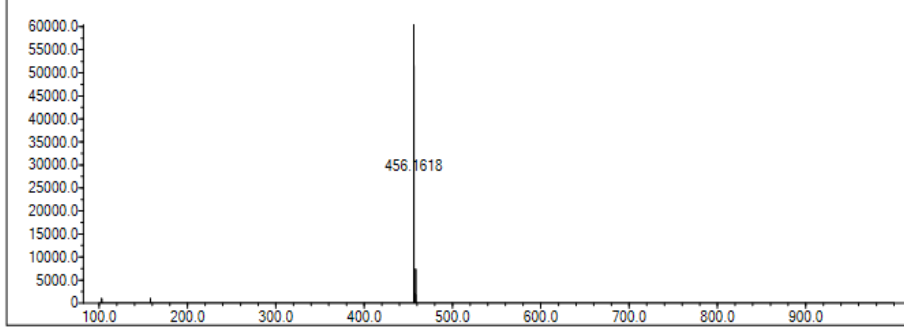
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

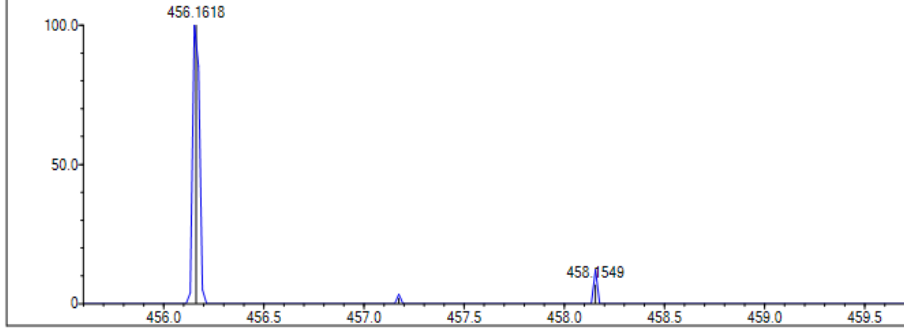
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

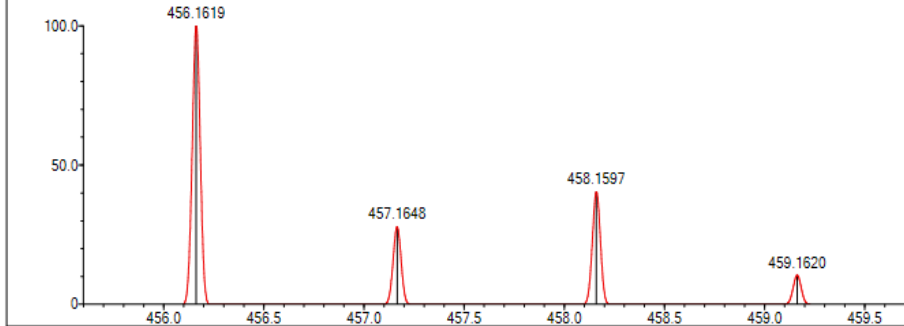
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.133 -> 3.587 Scan#: 471 -> 539



Measured region for 456.1618 m/z



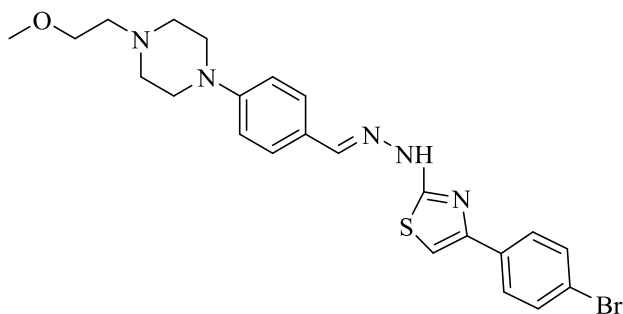
C23 H26 N5 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 456.1619 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	29.99	C23 H26 N5 O S Cl	[M+H] ⁺	456.1618	456.1619	-0.1	-0.22	29.99	13.0

Şekil 5.15. Kütle spektrumu (3e)

5.1.6. 4-(4-bromofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3f)



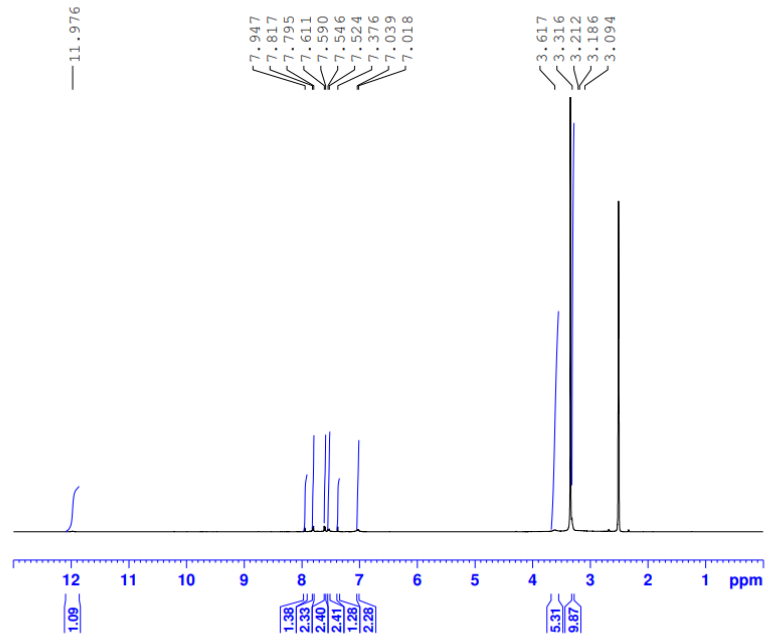
Şekil 5.16. 3f bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 205.6-208.1°C. Verim: %88.

HRMS (m/z): [M+H]⁺+hesaplanan: C₂₃H₂₆N₅OSBr: 500.1114 bulunan: 500.1113

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ =3.09-3.21 (8H, m, piperazin-CH₂), 3.31(2H, m, -CH₂), 3.61(2H, m, -CH₂), 3.61 (3H, m, metoksi-CH₃), 7.01-7.03(2H, d, J=8.55 Hz, benzilidin -H), 7.37(1H, s, tiyazolil-CH), 7.52-7.54(2H, d, J=8.72 Hz, benzilidin-H) 7.59-7.61 (2H, d, J=8.58 Hz, fenil-H), 7.79-7.81 (2H, d, J=8.54 Hz, fenil-H) 7.94 (H, s, -methylene) 11.97(1H, s, hidrazinil-NH).

PROTON DMSO {D:\spectra_automation} nmrsu 32



Current Data Parameters
NAME NT-9
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20220428
Time 18.12 h
INSTRUM spect
PROBHD Z866401_0004 (4
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 159.04
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 295.6 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 400.1324708 MHz
NUC1 1H
P1 8.00 usec
PLW1 10.94900036 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

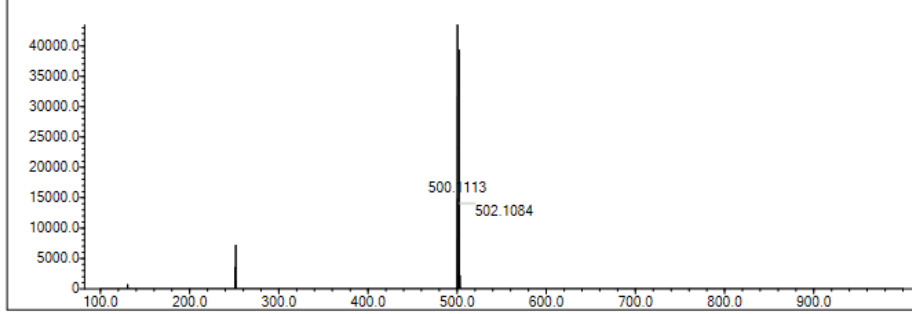
Şekil 5.17. ^1H -NMR spektrumu (3f)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-8_159.lod

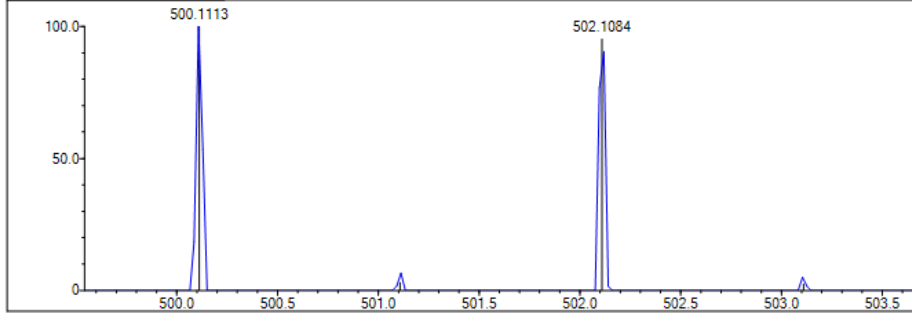
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	1	1	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 5.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 Isotope Res: 9000
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 200

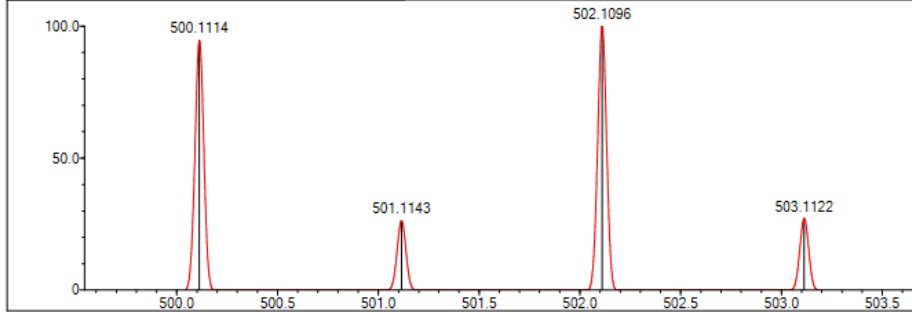
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.253 -> 3.920 Scan#: 489 -> 589



Measured region for 500.1113 m/z



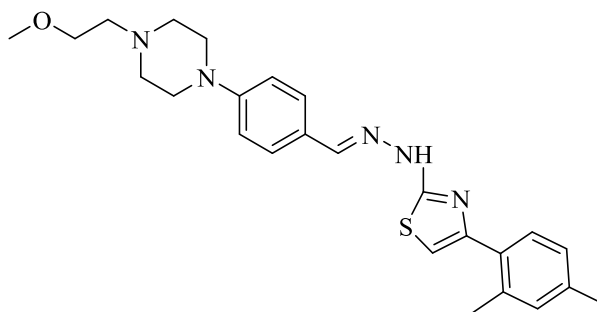
C23 H26 N5 O S Br [M+H]⁺ : Predicted region for 500.1114 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	37.48	C23 H26 N5 O S Br	[M+H] ⁺	500.1113	500.1114	-0.1	-0.20	37.48	13.0

Şekil 5.18. Kütle spektrumu (3f)

5.1.7. 4-(2,4-dimetilfenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3g)



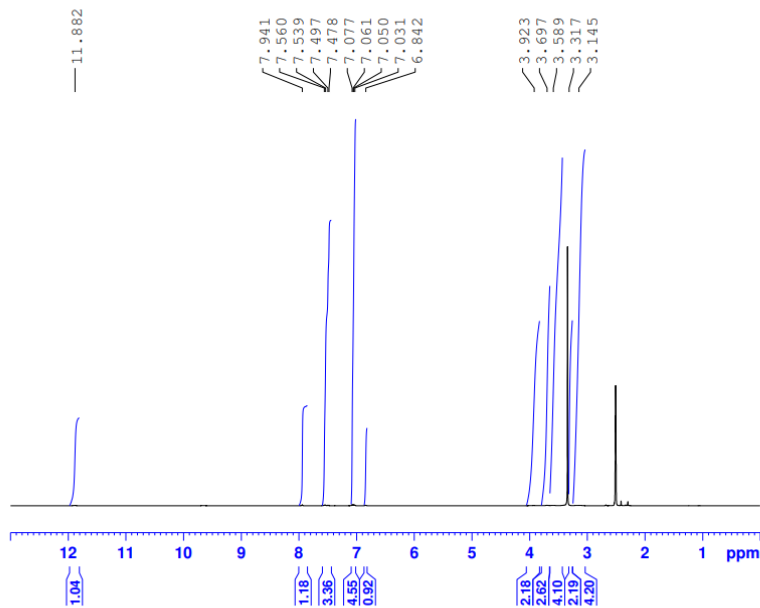
Şekil 5.19. 3g bileşiğinin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 230.7-232.5°C. Verim: %91.

HRMS (m/z): [M+H]⁺hesaplanan: C₂₅H₃₁N₅OS:450.2322 bulunan: 450.2323

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit): δ = 2.29 (3H, s, -CH₃), 2.41 (3H, s, -CH₃) 3.31 (2H, s, -CH₂), 3.14 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.58 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.69 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.92 (2H, s, -CH₂), 6.84 (1H, s, tiyazolil-CH), 7.03-7.07 (4H, m, benzilidin -H), 7.47-7.55 (4H, m, fenil,-H), 7.94 (H, s, -metilen) 11.88 (1H, s, hidrazinil-NH).

PROTON DMSO {D:\spectra_automation} nmrsu 31



Current Data Parameters
NAME NT-8
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20220428
Time 17.08 h
INSTRUM spect
PROBHD Z866401_0004 (zg30)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.244532 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 176.94
DW 62.400 usec
DE 6.50 usec
TE 295.5 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 400.1324708 MHz
NUC1 1H
P1 8.00 usec
PLW1 10.94900036 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Şekil 5.20. ^1H -NMR spektrumu (3g)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deya\NT-9_160.lod

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

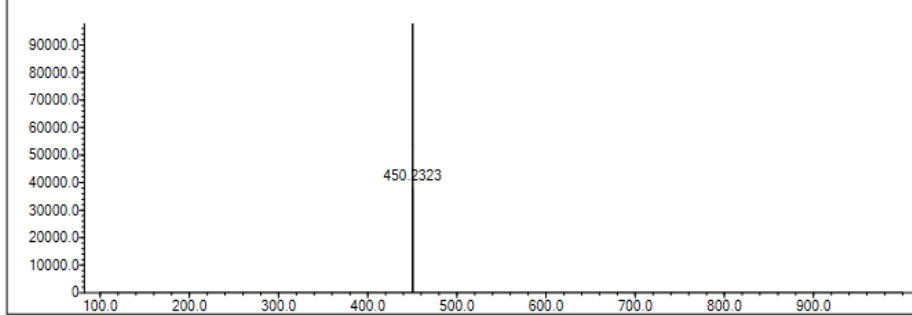
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

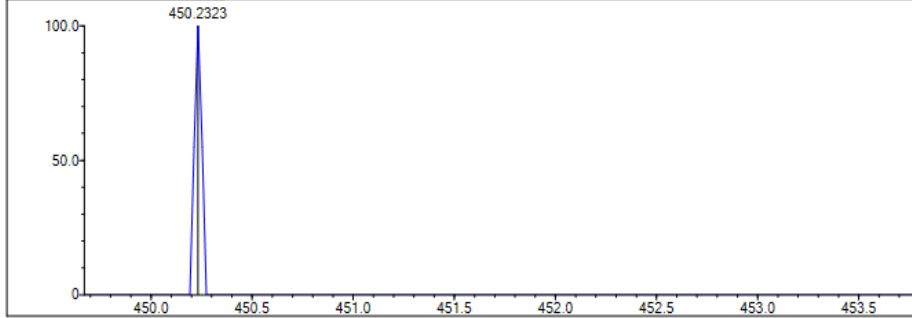
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

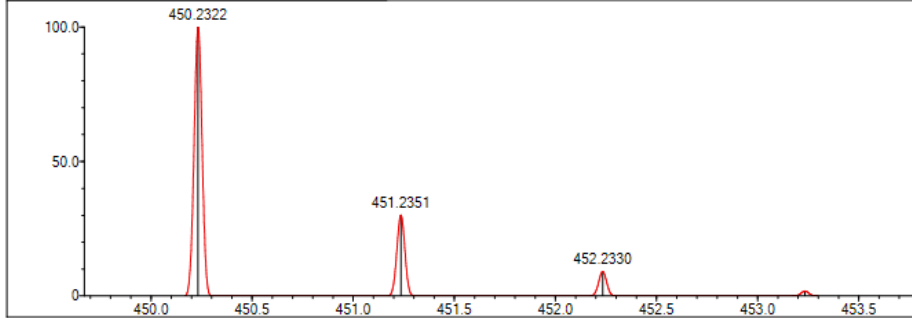
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.627 Scan#: 545



Measured region for 450.2323 m/z



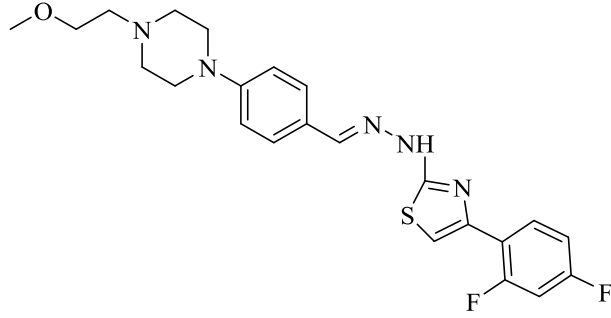
C25 H31 N5 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2322 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C25 H31 N5 O S	[M+H] ⁺	450.2323	450.2322	0.1	0.22	0.00	13.0

Şekil 5.21. Kütle spektrumu (3g)

5.1.8. 4-(2,4-difl rofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3h)



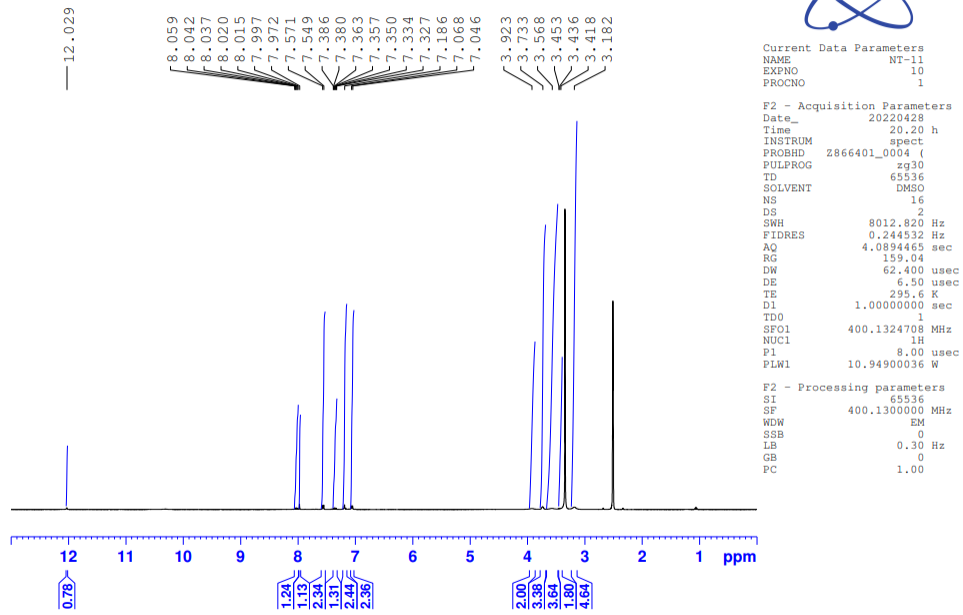
 ekil 5.22. 3h bile i inin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 227.3-229.8 C. Verim: %89.

HRMS (m/z): [M+H]⁺+hesaplanan: C₂₃H₂₅N₅OF₂S: 458.1821 bulunan: 458.1819

¹H-NMR (400 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit):   = 3.18 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.41-3.45 (2H, t, J=7.04 Hz, -CH₂), 3.56 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.73 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.92 (2H, s, -CH₂), 7.04-7.06 (2H, d, J=8.85 Hz, benzilidin -H), 7.18 (2H, m, fenil-H), 7.32-7.38 (1H, m, tiyazolil-CH), 7.54-7.57(2H, d, J=8.83 Hz, benziliden-H), 7.97 (H, s, -metilen), 7.99-8.05 (H, m, fenil-H), 12.02(H, s, hidrazinil-H).

PROTON DMSO {D:\spectra_automation} nmrsu 34



Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-11_161.lod

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	2	2	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 5.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

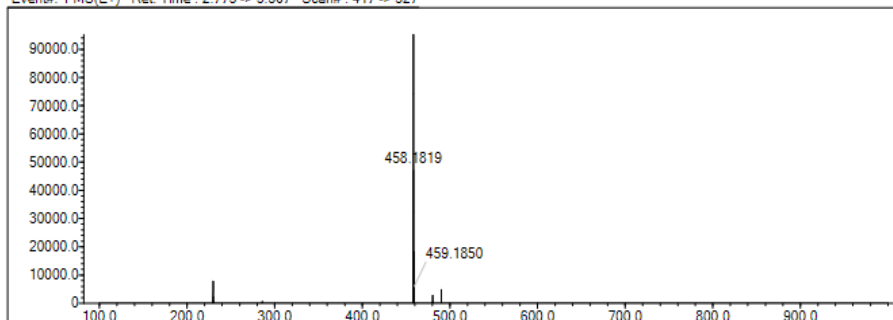
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

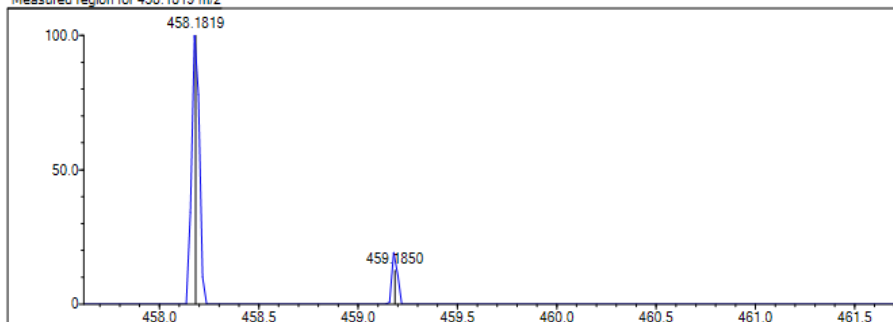
Isotope Res: 9000

Max Results: 200

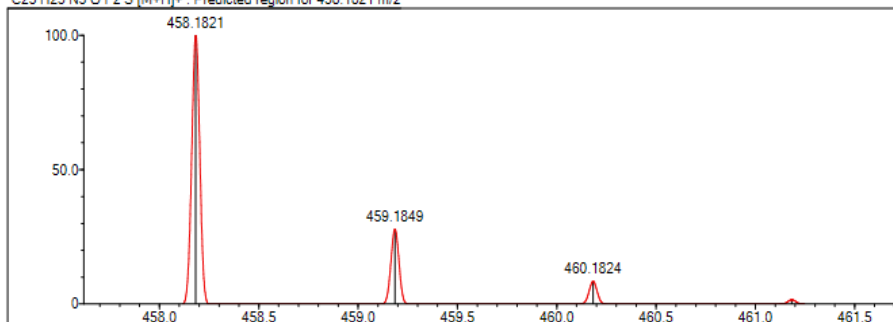
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.773 -> 3.507 Scan#: 417 -> 527



Measured region for 458.1819 m/z



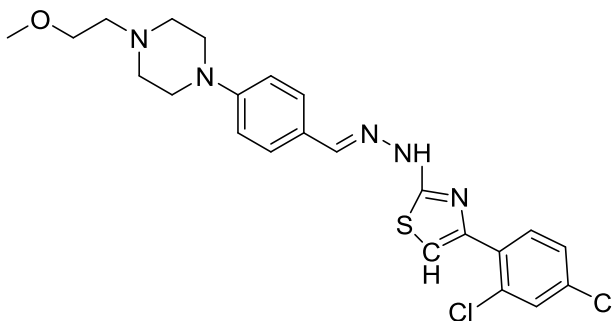
C23 H25 N5 O F2 S [M+H]⁺ : Predicted region for 458.1821 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C23 H25 N5 O F2 S	[M+H] ⁺	458.1819	458.1821	-0.2	-0.44	0.00	13.0

Şekil 5.24. Kütle spektrumu (3h)

5.1.9. 4-(2,4-diklörofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3i)

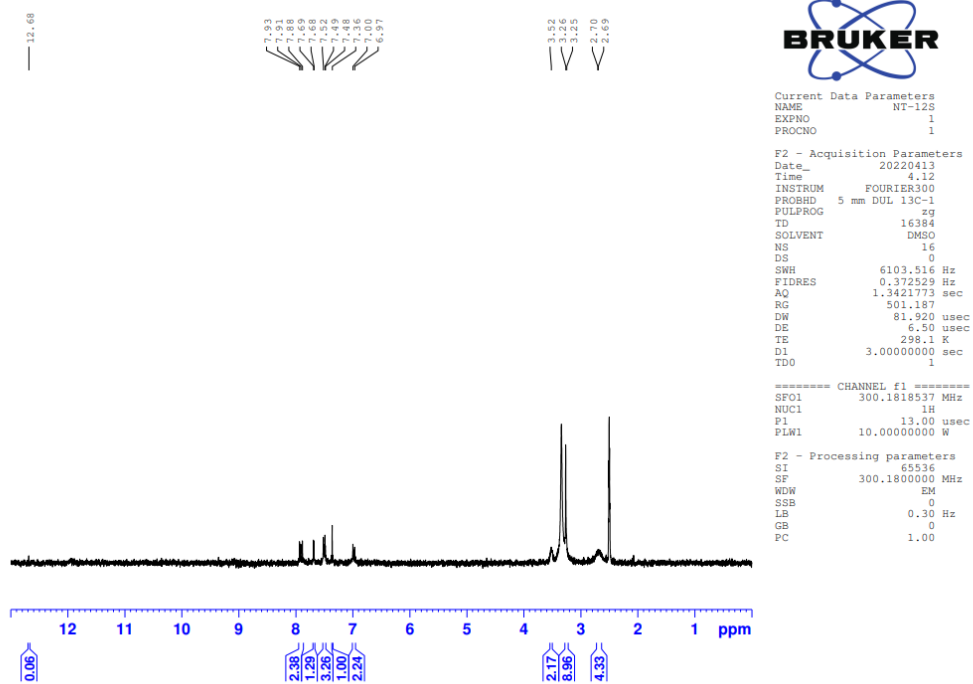


 ekil 5.25. 3i bile i inin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 185.6-187.8 C. Verim: %93.

HRMS (m/z): [M+H]⁺+hesaplanan: C₂₃H₂₅N₅OSCl₂:490.1230 bulunan: 490.1214

¹H-NMR (300 MHz, Dötoro-dimetilsülfoksit);   = 2.69-2.70 (4H, dd, J=2.90 Hz, piperazin-CH₂), 3.24-3.26 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.24-3.26 (2H, m -CH₂), 3.24-3.26 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.51 (2H, s, -CH₂), 6.96-6.99(2H, dd, J=9,21 Hz, benzilidin -H), 7.36 (1H, s, tiyazolil-CH), 7.48-7.51(2H, dd, J=15.39 Hz, benziliden-H), 7.51 (H, m, fenil-H), 7.68 (H, d, J=2.33 Hz, fenil-H), 7.88 (H, s, -metilen), 7.91-7.93(H, m, fenil-H) 12.68 (H, s, hidrazinil-H).



Şekil 5.26. ^1H -NMR spektrumu (3i)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deya\NT-12_162.lcd

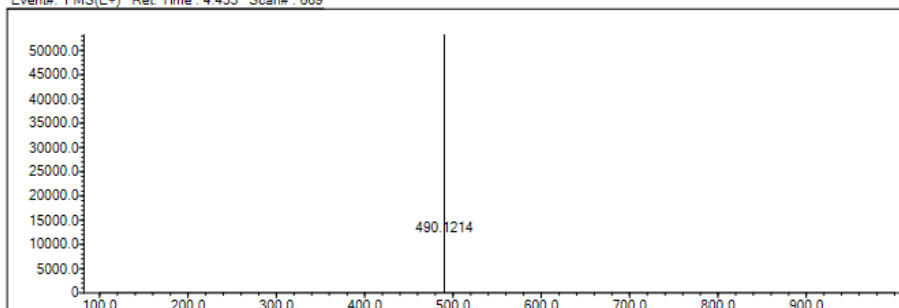
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

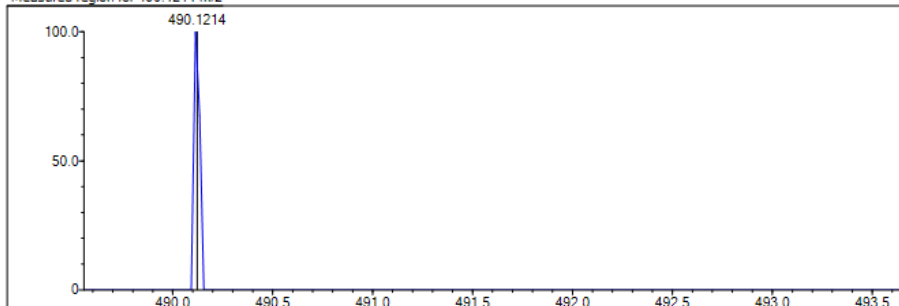
DBE Range: 5.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

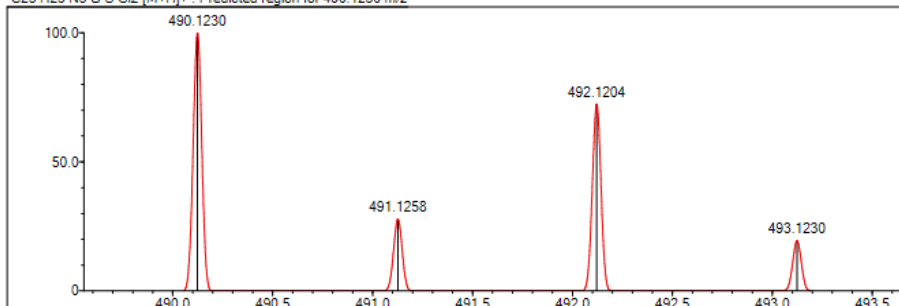
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.453 Scan#: 669



Measured region for 490.1214 m/z



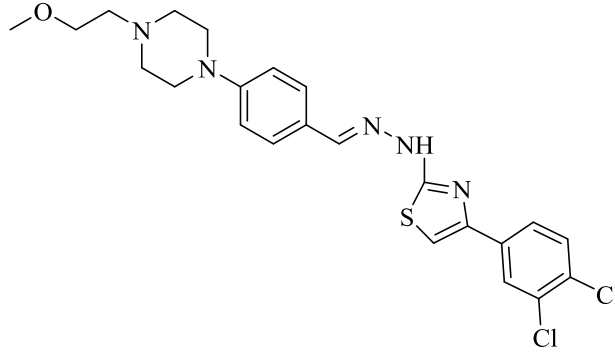
C23 H25 N5 O S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 490.1230 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C23 H25 N5 O S Cl2	[M+H] ⁺	490.1214	490.1230	-1.6	-3.26	0.00	13.0

Şekil 5.27. Kütle spektrumu (3i)

5.1.10. 4-(3,4-dikl6rofenil)-2-(2-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3j)

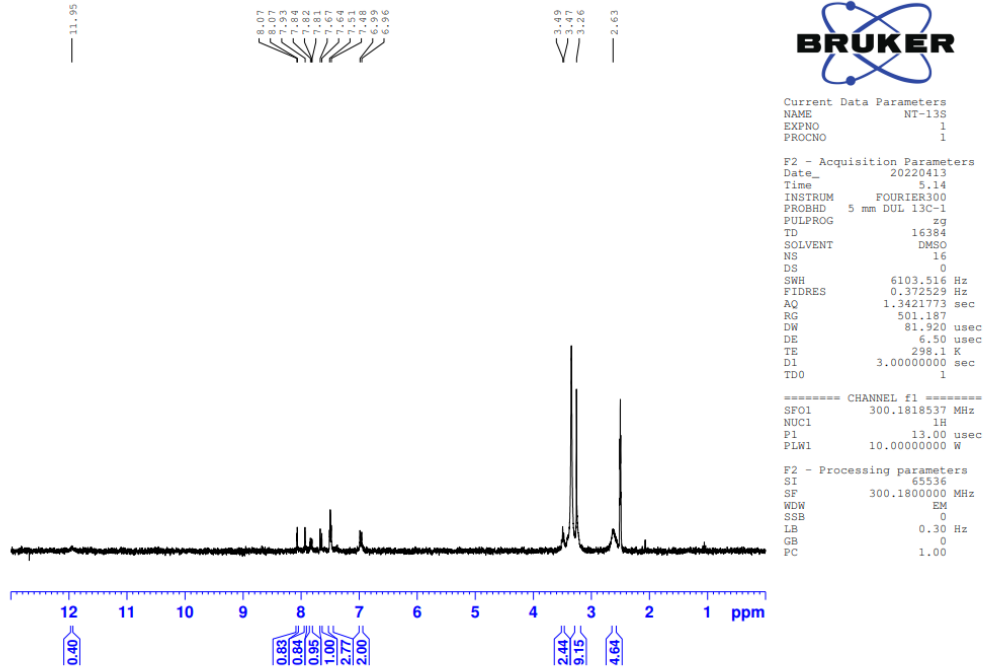


Şekil 5.28. 3j bileşiminin kimyasal yapısı

DeneySEL E.N: 159.2-162.5°C. Verim: %94.

HRMS (m/z): [M+H]⁺ hesaplanan: C₂₃H₂₅N₅OSCl₂:490.1230 bulunan: 490.1235

¹H-NMR (300 MHz, D6toro-dimetils6lfoksit): δ = 2.62(4H, m, piperazin-CH₂), 3.25 (2H, m, -CH₂), 3.25 (4H, m, piperazin-CH₂), 3.25 (3H, s, metoksi-CH₃), 3.47-3.49(2H,d,J=5.60 Hz, -CH₂), 6.95-6.98 (2H,d, J=9.10 Hz, benzilidin -H), 7.47-7.50(2H, d, J=8.87 Hz, benziliden,-H), 7.64-7.66(1H, d, J=8.47 Hz, tiyazolil-CH), 7.47-7.50(1H,d, J=8.87 Hz, fenil-H), 7.81-7.83(1H, d, J=6.26 Hz, fenil-H), 7.93(H, s, metilen-H), 8.06-8.08 (1H, d, -fenil), 11.94(1H, s, hidrazinil-NH).



Şekil 5.29. ^1H -NMR spektrumu (3j)

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\NT-13_163.lod

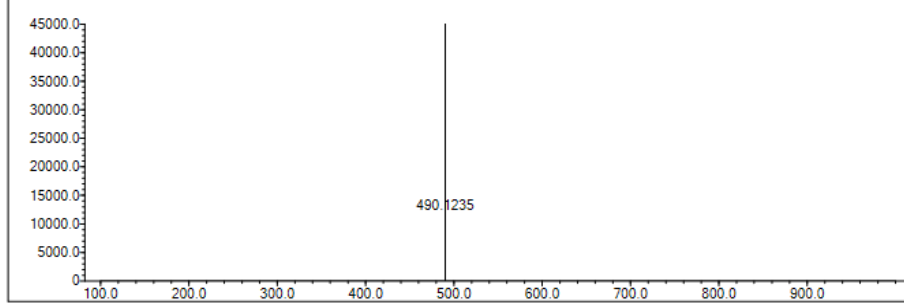
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	10	40	O	2	0	3	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	10	40	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	6	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

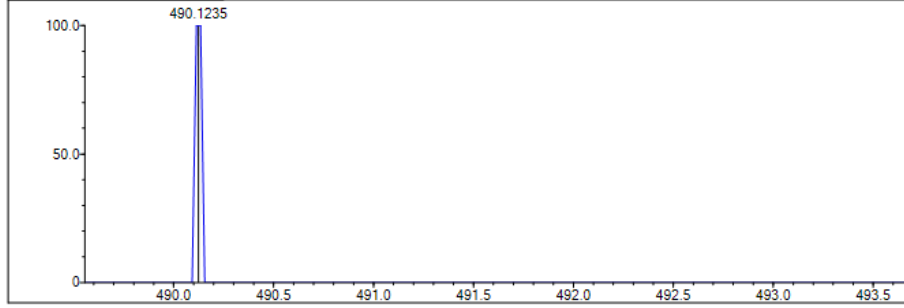
DBE Range: 5.0 - 20.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 200

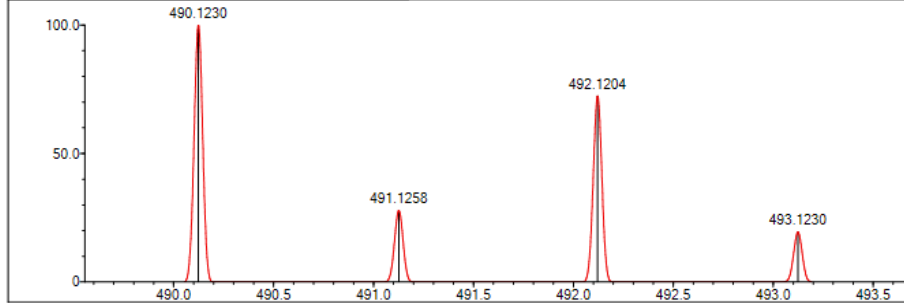
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.267 Scan#: 641



Measured region for 490.1235 m/z



C23 H25 N5 O S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 490.1230 m/z

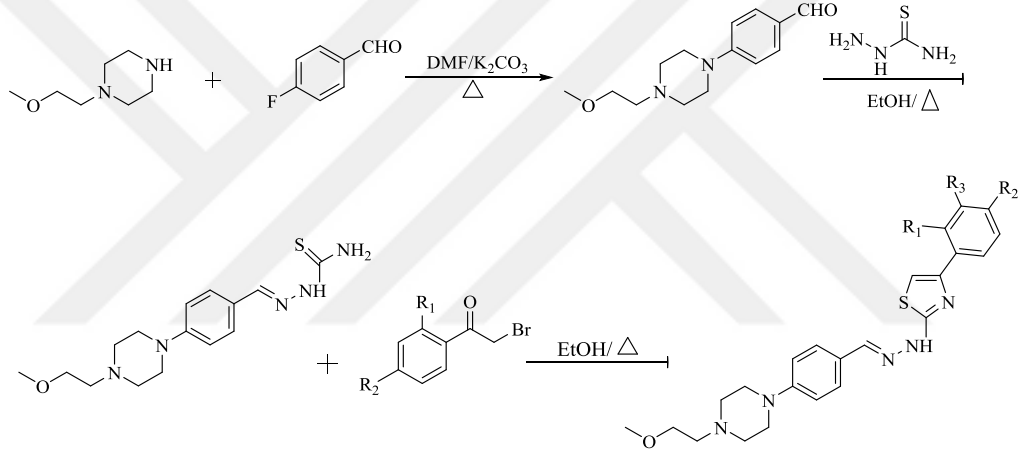


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C23 H25 N5 O S Cl2	[M+H] ⁺	490.1235	490.1230	0.5	1.02	0.00	13.0

Şekil 5.30. Kütle spektrumu (3j)

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yapılan tez çalışması kapsamında tiyazol ve hidrazin yapısı içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 10 yeni bileşik sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentez şeması **Şekil 5.31**'de gösterilmektedir. Başlangıçta 4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)benzaldehit sentezlenmiştir. İkinci olarak tiyosemikarbazid ile reaksiyona sokmak üzere 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)1-hidrazin-1-karbotiyoamit sentezlenmiştir. Son basamakta hedef bileşikler sentezlenmek üzere 2-(4-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)benziliden)1-hidrazin-1-karbotiyoamit ve uygun 2-bromoasetofenon türevleri arasında reaksiyon yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve HMRS spektroskopik teknikler yardımıyla aydınlatılmıştır.



Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
3a	-H	-CH ₃	-H
3b	-H	-OCH ₃	-H
3c	-H	-CN	-H
3d	-H	-F	-H
3e	-H	-Cl	-H
3f	-H	-Br	-H
3g	-CH ₃	-CH ₃	-H
3h	-F	-F	-H
3i	-Cl	-Cl	-H
3j	-H	-Cl	-Cl

Şekil 5.31. Hedef bileşiklerin sentezi

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen **3a-3j** kodlu 10 adet orijinal bileşikten oluşan serinin yapıları ^1H -NMR, HRMS spektroskopik yöntemleri verileri ile aydınlatılmıştır. Spektrumların değerlendirilmesi aşağıda gösterildiği gibidir .

5.3.1. ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Yapılan tez çalışması kapsamında sentezlenmiş bileşiklerin yapısında olan alifatik ve aromatik protonlar ^1H -NMR spektrumları genellikle beklendiği şekilde pikler vermiştir. Sentezi gerçekleştirilen maddelerin spektrumlarında, bejkenen toplam hidrojen sayısı hesaplanmış ve buna göre karşılaştırma yapılmıştır. Spektrumlarda tespit edilen piklerin beklenen sayıda piklerle uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak kimyasal yapıda tiyazol ve hidrazin yapılarının yer aldığı türevlerin (**3a-3j**) ^1H -NMR sonuçları incelendiği zaman göze çarpan detaylar şunlardır; bileşiklerin kimyasal yapılarında ortak olarak piperazin halkası, tiyazol yapısı ve 1,4-disübstitübenzenhalkası bulunmaktadır. Piperazin halkasına ait protonlar, 3f kodlu bileşikte 3.09-3.21 ppm değerlerinde 8 hidrojenlik multiplet; 3a, 3b, 3c, 3d, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j kodlu bileşiklerde 2.54-3.59 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik yaygın multiplet; 3e, 3i kodlu bileşiklerde 2.69-3.56 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik yaygın dubletin dubleti; 3a kodlu bileşikte 3.57 ppm değerinde 2 hidrojenlik multiplet, 3.91 ppm değerinde ise 2 hidrojenlik singlet gözlenmiştir. Tiyazol halkasına ait protonlar, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3i kodlu bileşiklerde 6.84-7.60 ppm değerleri arasında 1 hidrojenlik singlet; 3h kodlu bileşikte 7.32-7.38 ppm değerleri arasında multiplet; 3j kodlu bileşikte 7.64-7.66 ppm değerleri arasında dublet gözlenmiştir. Hidrazinil proton ise 11.87-12.68 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir.

3a, 3i kodlu bileşiklerde bulunan 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait protonlar 6.96-7.56 ppm değerlerinde 2 hidrojenlik dubletin dubleti; 3b ve 3g kodlu bileşiklerde 6.95-7.07 ppm değerlerinde 4 hidrojenlik multiplet; 3c, 3d, 3e, 3f, 3h, 3j kodlu bileşiklerde 6.95-7.57 ppm değerlerinde 2 hidrojenlik dublet, dubletin dubleti ve ya da multiplet gözlenmiştir.

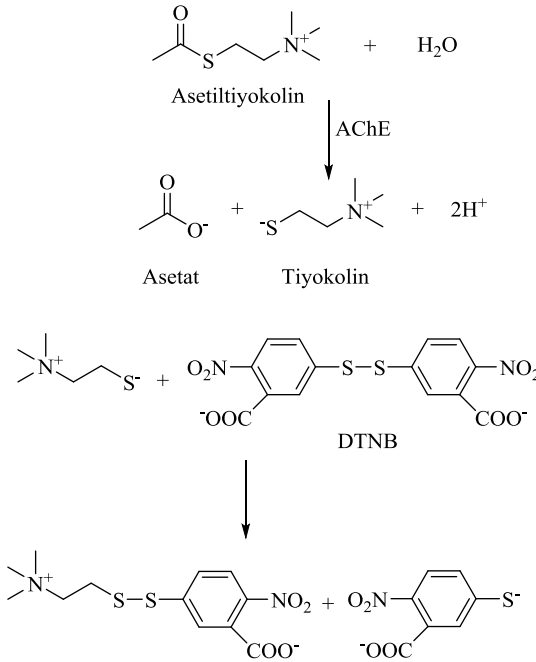
5.3.2. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin kütle spektrumları pozitif iyonlaştırma metodu ile elektron spray yöntemi aracılığıyla elde edilmiştir. Yapılan teknik nedeniyle incelenen spektrumlarda moleküler iyon pikleri-M+1 piklerinin (hesaplanan molekül ağırlıklarının sayısal olarak bir değer fazlası) gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiği zaman beklendiği gibi, bileşiklerin hesaplanmış molekül ağırlıkları ile gözlenen M+1 moleküler iyon piklerinin uyumluluk içinde olduğu tespit edilmiştir.

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.4.1. ChE enzimleri üzerine aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen moleküllerin ChE enzimlerine göre inhibisyon profilleri, Ellman ve arkadaşları tarafından 1961’de geliştirilen kolorimetrik metot modifiye edilerek incelenmiştir [165]. Bu methodda gerçekleşen kimyasal reaksiyon sonucunda oluşan absorbands değişiminin ölçülmesi esas alınmaktadır. Bu yöntemde asetiltiyokolin iyodür substratı tiyokolin ve asetata AChE enzimi aracılığıyla parçalanmaktadır. Bu reaksiyon neticesinde tiyokolin molekülü, DTNB denilen özel kromojnik ajanı nitrobenzoata dönüştürmekte ve bu oluşan madde de 412 nm’de absorbands vermektedir.



Şekil 5.1. Ellman metodu reaksiyon mekanizması

Elde edilen tüm tiyazol-hidrazon türevlerinin (**3a-3j**) ChE enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri, daha önce tarif edilen *in vitro* modifiye Ellman'ın spektrofotometrik yöntemi [169] kullanılarak değerlendirilmiştir. Enzim inhibisyon deneyleri iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Enzim aktivite sonuçları, test bileşiklerinin ve referans maddelerinin IC₅₀ değerleri **Tablo 5.1**'de sunulmuştur. Tablodaki BChE enzim sonuçlarına bakıldığında referans bileşik takrinin 10⁻³ ve 10⁻⁴M konsantrasyonlarında sırasıyla %99.827±1.378 ve %98.651±1.402 oranında aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ancak bileşiklerin hiçbiri, söz konusu bu konsantrasyonlarda BChE'ye karşı anlamlı inhibitör aktivite sergilememiştir[163] . Tabloya bakıldığında elde edilen tüm bileşiklerin AChE enzimine karşı daha seçici inhibisyon profili gösterdikleri görülmektedir.

Enzim inhibisyon testi sonucunda tüm bileşiklerin 10⁻³ M konsantrasyonda AChE'ye %50'den fazla oranda inhibisyon göstermiştir. 10⁻⁴ M konsantrasyonda ise **3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler %50 ve üzerinde inhibisyon göstererek enzim aktivite deneyinin ikinci aşaması için seçilmiştir. **3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3i** ve **3j** kodlu bileşiklerinin IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.031±0.001 µM, 0.390±0.017µM, 0.217±0.010 µM, 0.043±0.002 µM, 0.089±0.040 µM, 0.129±0.005 µM olarak hesaplanmıştır. Bu bileşikler donepezile çok yakın IC₅₀ değerlerine sahip oldukları için ön plana çıkmışlardır. Bu türevler arasından **3b** kodlu bileşiğin 0.031±0.001 µM IC₅₀ değeri ile serideki en etkili türev olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Test bileşikleri (3a-3j) ve referans maddelerin AChE ve BChE enzimlerine göre % inhibisyon oranları (10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında) ve IC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	AChE % İnhibisyon		AChE IC_{50} (μM)	BChE % İnhibisyon		BChE IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M	
3a	78.319 ± 1.865	46.083 ± 0.927	>100	29.441 ± 0.921	23.622 ± 0.845	> 1000
3b	95.375 ± 2.103	91.268 ± 1.622	0.031 ± 0.001	31.865 ± 0.880	27.114 ± 0.997	> 1000
3c	86.047 ± 1.920	83.576 ± 2.047	0.390 ± 0.017	38.175 ± 0.946	20.765 ± 0.912	> 1000
3d	80.435 ± 2.006	48.921 ± 0.763	>100	25.697 ± 0.774	21.291 ± 0.757	> 1000
3e	93.750 ± 2.647	90.375 ± 2.065	0.043 ± 0.002	27.763 ± 0.890	22.532 ± 0.894	> 1000
3f	79.055 ± 1.714	47.763 ± 0.857	>100	34.045 ± 1.045	31.608 ± 1.066	> 1000
3g	82.367 ± 1.328	45.588 ± 0.889	>100	36.984 ± 1.157	29.455 ± 0.932	> 1000
3h	85.248 ± 1.929	48.902 ± 1.020	>100	29.103 ± 0.862	21.814 ± 0.814	> 1000
3i	91.344 ± 2.317	89.182 ± 1.798	0.089 ± 0.040	24.121 ± 0.733	20.962 ± 0.950	> 1000
3j	89.039 ± 1.211	86.918 ± 1.039	0.129 ± 0.005	28.244 ± 0.958	24.014 ± 0.821	> 1000
Donepezil	99.156 ± 1.302	97.395 ± 1.255	0.0201 ± 0.0014	-	-	-
Takrin	-	-	-	99.827 ± 1.378	98.651 ± 1.402	0.0064 ± 0.0002

5.4.2. MAO enzimleri üzerine aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde gerçekleştirilen biyolojik aktivite sonuçları **Tablo 5.2'**de verilmiştir. MAO-A enzim aktivitesindeki referans bileşik olan moklobemid 10^{-3} M konsantrasyonda 94.121 ± 2.760 oranında aktivite göstermiştir. Bu konsantrasyonda elde edilen bileşiklerden **3b**, **3c**, **3e**, **3f**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler 10^{-3} M konsantrasyonda %50'nin üzerinde inhibisyon göstermiştir. 10^{-4} konsantrasyonda ise **3b**, **3e** ve **3i** kodlu bileşikler %50 ve üzerinde inhibisyon göstererek enzim aktivite deneyinin ikinci aşaması için seçilmiştir. Bileşiklerden **3b**, **3e** ve **3i** kodlu türevlerin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.438 ± 0.020 μM , 0.926 ± 0.031 μM , 1.354 ± 0.065 μM olarak bulunmuştur.

MAO-B enzimine karşı elde edilen enzim inhibisyon sonuçlarına bakıldığında ise 10^{-3} M konsantrasyonda tüm bileşikler %50'den fazla oranda aktivite göstermiştir. 10^{-4} M konsantrasyonda **3b**, **3e**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler %50 ve üzerinde inhibisyon göstererek enzim aktivite deneyinin ikinci etabı için seçilmiştir. Bileşiklerden **3b**, **3e**, **3i** ve **3j** kodlu türevlerin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.118 ± 0.004 μM , 0.343 ± 0.014 μM , 0.761 ± 0.033 μM ,

0.957±0.041 μM olarak bulunmuştur. MAO-B enzim aktivitesinde referans bileşik selejilinin IC_{50} değeri 0.0374±0.0016 μM olarak hesaplanmıştır. Buna göre elde edilen moleküllerden **3b** kodlu türev selejiline en yakın IC_{50} değeri ile en etkili ajan olarak ön plana çıkmaktadır. Elde edilen tüm sonuçların neticesinde **3b** kodlu türev AChE, MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı değişen güçlü düzeylerde inhibisyon potansiyeli sergileyerek AH tedavisinde etkili olabilecek dual hatta çoklu etkili inhibitör olarak belirlenmiştir [159].

Tablo 5.2. Test bileşikleri (**3a-3j**) ve referans maddelerin MAO-A ve MAO-B enzimlerine göre % inhibisyon oranları (10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında) ve IC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	MAO-A % İnhibisyon		MAO-A IC_{50} (μM)	MAO-B % İnhibisyon		MAO-B IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M		10^{-3} M	10^{-4} M	
3a	36.925 ±0.812	29.034 ±0.722	>1000	72.241 ±1.847	41.348 ±0.822	>100
3b	87.227 ±1.792	82.153 ±2.054	0.438 ±0.020	90.514 ±2.366	86.468 ±1.127	0.118 ±0.004
3c	52.346 ±1.247	41.468 ±0.961	>100	75.757 ±1.390	44.036 ±0.976	>100
3d	39.919 ±0.835	30.308 ±0.863	>1000	73.021 ±2.133	39.316 ±0.875	>100
3e	83.162 ±1.536	80.657 ±1.820	0.926 ±0.031	87.675 ±1.820	83.648 ±1.936	0.343 ±0.014
3f	61.457 ±1.133	37.059 ±0.814	>100	68.334 ±1.047	42.024 ±0.663	>100
3g	42.963 ±0.847	27.311 ±0.657	>1000	75.447 ±1.658	38.117 ±0.957	>100
3h	47.108 ±0.765	31.274 ±0.957	>1000	80.558 ±1.957	42.633 ±1.034	>100
3i	82.065 ±2.057	75.127 ±1.847	1.354 ±0.065	88.098 ±1.467	81.067 ±1.067	0.761 ±0.033
3j	53.033 ±0.989	32.397 ±0.822	>100	84.936 ±1.902	80.345 ±2.075	0.957 ±0.041
Moklobemid	94.121 ±2.760	82.143 ±2.691	6.0613 ±0.2625	-	-	-
Selejilin	-	-	-	98.589 ±2.055	94.850 ±1.114	0.0374 ±0.0016

5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yapılan tez çalışmasında sentezi gerçekleştirilen, AChE enzimi üzerine inhibitör etkinliği en yüksek bulunan **3b** kodlu bileşiğin ilgili enzim aktif bölgesiyle olması muhtemel etkileşimleri AChE enzimine ait (PDB Kodu: 4EY7) [180] kristal yapısı kullanılarak docking çalışmaları ile araştırılmıştır. Çalışmalar zamanı *Glide 7.1* [182] programı ile yapılan docking metodu uygulanarak, GlideScore SP ile en muhtemel

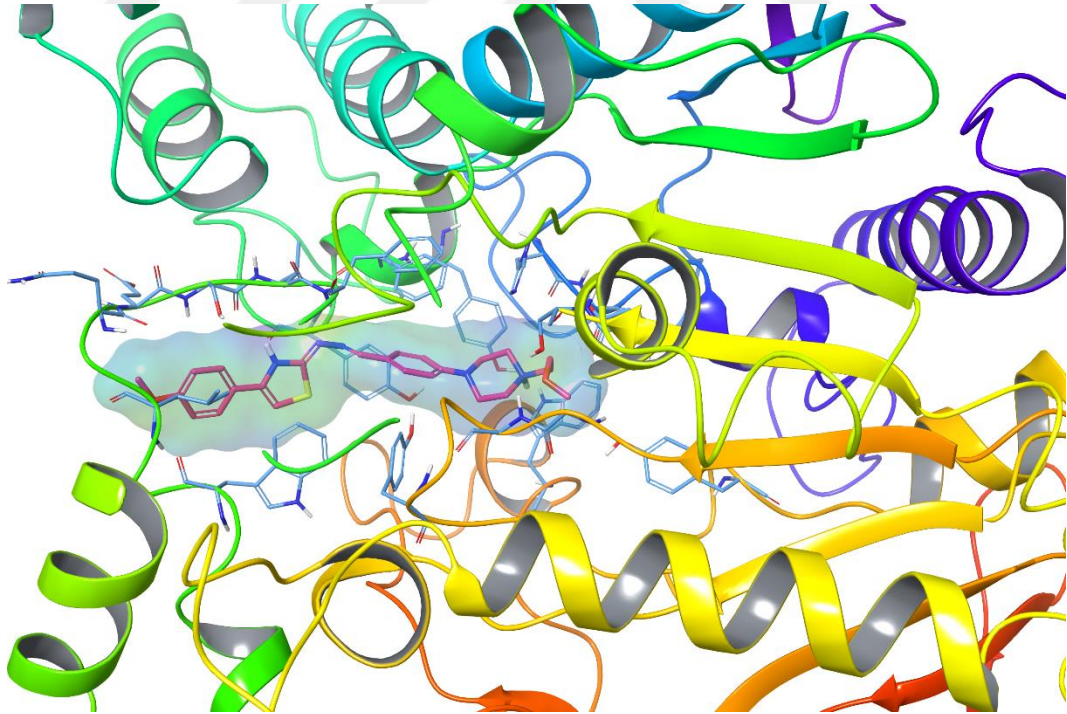
docking pozları elde edilmiştir. Yapılan çalışma sonucunda kazanılan docking pozları **Şekil 5.33-5.35**'te gösterilmiştir [159].

Yapılan birçok modelleme çalışmasında donepezilin çift bağlanma bölgesi özelliği (dualbindingside-DBS) ile AChE enziminin her iki bölgesi ile de etkileşerek geçide çok iyi yerleştiği belirlenmiştir [183–185]. 2012 yılında Cheung ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada donepezilin AChE enzim aktif bölgelerine bağlanma noktaları analiz edilerek donepezilin aktif bölgelerle olan etkileşimleri açıklanmıştır. Enzim aktif yöreni CAS ve PAS olarak nitelendirilen iki bölümden oluşmaktadır. Donepezilin yapısında yer alan benzil halkası ile Trp86 amino asidinin indol halkası arasında tespit edilen π - π etkileşimi CAS bölgesinde görülen bir etkileşimdir. Kimyasal yapıda bulunan karbonil oksijeni önemli bir etkileşime sahiptir. İndanon halkasında yer alan karbonil oksijeninin Phe338'in amino grubu ile bir hidrojen bağı oluşturduğu tespit edilmiştir. PAS bölgesi incelendiğinde ise indanon halkası ile Trp286'daki indol halkası arasında bir π - π etkileşimi oluşturduğu görülmektedir. Kimyasal yapının orta kısmında bulunan piperidin halkasının hem CAS hem de PAS bölgeleriyle van der Waals etkileşimi yaparak enzim aktif bölgesine bağlanmada katkı sağladığı belirlenmiştir [180].

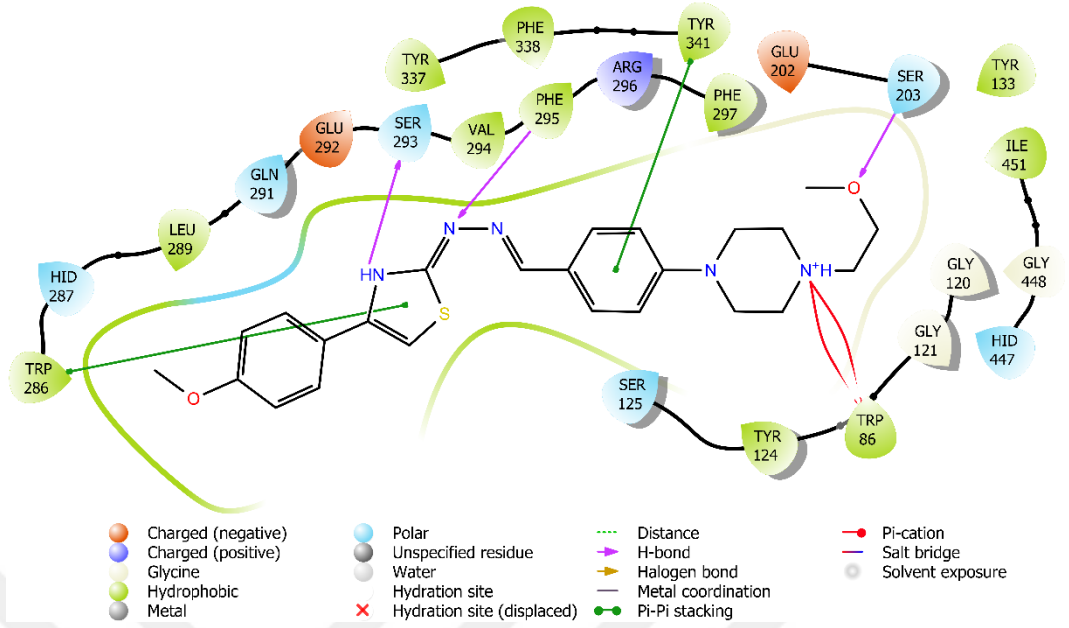
Sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında en yüksek enzim inhibisyon profili gösteren bileşik **3b**'nin AChE enzimi ile yapılmış moleküler modelleme çalışması analiz edildiğinde söz konusu bileşiğin çok sayıda ve çeşitte bağlanma noktaları oluşturarak donepezile benzer bir pozisyonda enzim aktif bölgesine oldukça güçlü derecede bağlandığı görülmektedir. **3b** kodlu bileşiğin donepezil molekülünde tespit edildiği gibi hem CAS hem de PAS bölgelerine bağlanarak enzim aktif geçidine yerleştiği ve aynı zamanda çift bölgeye bağlanma özellikleri (dual binding side-DBS) sayesinde enzimle tam bir etkileşim kurabildiği tespit edilmiştir.

Şekil 5.34 ve **Şekil 5.34**'te görülebildiği gibi, bileşik **3b**'de bulunan tiyazol halkası Trp286 amino asidinin indol halkası ile iki π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Tiyazolhalkasında yer alan azotun Ser293 ile hidrojen bağı kurduğu görülmektedir. Ayrıca tiyazol halkasına komşu 4-metoksi fenilin de Ser293'ün karbonilleri ve Gln291'in karbonili ile aromatik hidrojen bağları oluşturdıkları tespit edilmiştir. Tiyazol halkasının diğer komşuluğunda bulunan hidrazon grubunun polar etkileşimler açısından oldukça önemli olduğu görülmektedir. Söz konusu hidrazon grubundaki azot atomu Phe295'in

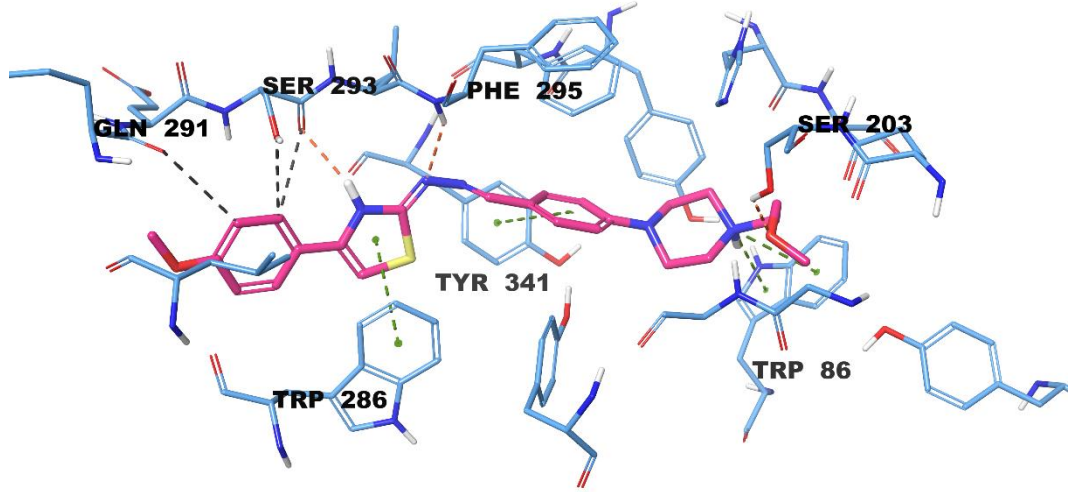
amino grubuyla bir hidrojen bağı kurmaktadır. Bileşik **3b**'in kimyasal yapısının başlangıç kısmında yer alan 4-metoksi fenil ve tiyazol halkaları ile hidrazon grubuna ait bahsedilen bu etkileşimler, bileşik **3b**'in donepezilde olduğu gibi PAS bölgesine oldukça güçlü düzeyde yerleştiğini göstermektedir. Kimyasal yapının orta bölümünde yer alan benzen halkası ile Tyr341'in fenili arasında bir π - π etkileşimi belirlenmiştir. Benzen halkasına bağlı piperazin halkasında yer alan azot atomunun Trp86 amino asidinin indolü ile hem benzen hem de indol halkaları üzerinden iki katyon- π etkileşimi kurduğu görülmektedir. Son olarak, piperazin halkasına bağlı metoksietil sübstitüentinde bulunan oksijen atomu ile Ser203'ün hidroksili arasında bir hidrojen bağı kurulduğu belirlenmiştir. Bileşik **3b**'de gözlemlenen Trp86, Ser203 ve Tyr341 amino asit kalıntılarıyla olan etkileşimler söz konusu türevin AChE enzim aktif bölgesinin CAS kısmına oldukça güçlü ve uygun bir pozisyonda bağlandığını göstermektedir. Çalışmalar sonucunda bulunan bütün veriler **3b** kodlu bileşiğin AChE enzimi üzerinde gösterdiği güçlü inhibitör aktiviteyi onaylamaktadır. Elde edilen bulgular neticesinde söz konusu bileşiğin gelecekte AH tedavisinde kullanılabilir bir ilaç olabileceği görülmektedir [159].



Şekil 5.33. Bileşik 3b'in AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi.



Şekil 5.34. Bileşik 3b'in iki boyutlu olarak AChE enzim aktif yoresiyle etkileşimi.



Şekil 5.35. Bileşik 3b'in üç boyutlu olarak AChE enzim aktif yoresiyle etkileşimi (Enzim aktif yoresindeki amino asitler mavi renkli, bileşik 3b ise pembe renkli gösterilmiştir).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tez çalışmasında AH tedavisinde etkili olabilecek yeni 10 tiyazol-hidrazon türevinin tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, kütle spektroskopik yöntemleri doğrulanmıştır. Final bileşiklerinin referans maddelerle birlikte biyolojik aktivite çalışmaları ve moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. AChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde seri içerisinde **3b**, **3c**, **3d**, **3f**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler oldukça etkili türevler olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden **3b** kodlu bileşik en aktif etki göstermiştir. Yapılan moleküler docking çalışmaları neticesinde enzim aktif bölgesine donepezile benzer şekilde ikili bağlanma özelliği görülmüştür.

BChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde sentezlenen yeni tiyazol-hidrazon türevi bileşiklerden hiçbirisi BChE'ye karşı anlamlı inhibitör aktivite sergilememiştir.

3b, **3e** ve **3i** kodlu bileşikler MAO-A enzimine karşı en aktif bulunan bileşiklerdir. Ama docking çalışmaları bu bileşiklerin MAO-A enzim aktif bölgesine etkili bir yerleşim yapamadığını göstermektedir.

MAO-B enzimi üzerinde **3b**, **3e**, **3i** ve **3j** kodlu bileşikler en güçlü inhibitör aktiviteye sahip bileşikler olarak belirlenmiştir. Ama docking çalışmaları bu bileşiklerin MAO-B enzim aktif bölgesine etkili bir yerleşim yapamadığını göstermektedir.

AChE ve MAO-B enzim inhibitörleri AH tedavisinde ayrı ayrı etkili olabilen bileşiklerdir. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen seri içerisinde **3b** kodlu bileşik AChE enzimi üzerinde en aktif etkinlik göstererek AH tedavisinde etkili olabilecek önemli bileşik olmuştur. Yapılan aktivite çalışmaları ve moleküler modelleme çalışmalarının sonucunda, gelecekte yapılacak çalışmalarda daha yüksek aktivite gösterebilecek bileşikleri elde edebilmek için sentezlenen bileşiklere benzer yapıya sahip yeni bileşiklerin tasarlanarak sentezlenmesi ve biyolojik etkinliklerinin araştırılması hedeflenmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Bossaerts, L., Cacace, R., Van Broeckhoven, C. (2022). The role of ATP-binding cassette subfamily A in the etiology of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 17, 31.
- [2] Hardy, J., Bogdanovic, N., Winblad, B., Portelius, E., Andreasen, N., Cedazo-Minguez, A., Zetterberg, H. (2014). Pathways to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 296–303
- [3] Hardy, J., Bogdanovic, N., Winblad, B., Portelius, E., Andreasen, N., Cedazo-Minguez, A., Zetterberg, H. (2014). Pathways to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 296–303.
- [4] Samadi, A., Estrada, M., Pérez, C., Rodríguez-Franco, M.I., Iriepa, I., Moraleda, I., Chioua, M., Marco-Contelles, J. (2012). Pyridonepezils, new dual AChE inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, biological assessment, and molecular modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 296–301.
- [5] Holzgrabe, U., Kapková, P., Alptüzün, V., Scheiber, J., Kugelmann, E. (2007). Targeting acetylcholinesterase to treat neurodegeneration. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 11(2), 161–179.
- [6] Colombres, M., Sagal, J.P., Inestrosa, N.C. (2004). An overview of the current and novel drugs for Alzheimer's disease with particular reference to anti-cholinesterase compounds. *Current Pharmaceutical Design*, 10(25), 3121–3130.
- [7] Contestabile A. (2011). The history of the cholinergic hypothesis. *Behavioural Brain Research*, 221(2), 334–340.
- [8] Kozioł, E., Luca, S.V., Ağalar, H.G., Sağlık, B.N., Demirci, F., Marcourt, L., Wolfender, J., Jóźwiak, K., Skalicka-Woźniak, K. (2020). Rutamarin: Efficient Liquid–Liquid Chromatographic Isolation from *Ruta graveolens* L. and Evaluation of Its In Vitro and In Silico MAO-B Inhibitory Activity. *Molecules*, 25(11), 2678.
- [9] Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, A.M., Winblad, B., Jönsson, L., Liu, Z., Prince, M., (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's and Dementia*, 13, 1–7.
- [10] Rampa, A., Piazzzi, L., Belluti, F., Gobbi, S., Bisi, A., Bartolini, M., Andrisano, V., Cavrini, V., Cavalli, A., Recanatini, M., Valenti, P., (2001). Acetylcholinesterase inhibitors: SAR and kinetic studies on omega-[N-methyl-N-(3-alkylcarbamoyloxyphenyl)methyl]aminoalkoxyaryl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* 44, 3810–3820.
- [11] Utku, S., Gökçe, M., Orhan, I., Sahin, M.F., (2011). Synthesis of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(substituted/-nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives and acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities in vitro. *Arzneimittelforschung*, 61, 1–7.

- [12] Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Ch  telat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., Nixon, R.A., Jones, D.T.(2021). Alzheimer disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 33.
- [13] Khalid, H., Rehman, A.U., Abbasi, M.A., (2014). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking of N' -(Aryl/alkylsulfonyl)-1-(phenylsulfonyl) piperidine-4-carbohydrazide derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 38, 189–201.
- [14] B  ckman, L., Jones, S., Berger, A.-K., Laukka, E.J., Small, B.J.(2004). Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer’s disease. *Journal of Internal Medicine*, 256, 195–204.
- [15] Arn  iz, E., Almkvist, O., (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer’s disease. *Acta Neurologica Scandinavica: Supplementum*, 179, 34–41.
- [16] Deardorff, W.J., Grossberg, G.T., (2019). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer’s dementia and vascular dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 165, 5–32.
- [17] F  rstl, H., Kurz, A., (1999). Clinical features of Alzheimer’s disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 288–290.
- [18] Frank, E.M., (1994). Effect of Alzheimer’s disease on communication function. *Journal of the South Carolina Medical Association*, 90, 417–423.
- [19] Pratic  , D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer’s disease: a reappraisal. *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(12), 609–15.
- [20] Pink, J., O’Brien, J., Robinson, L., Longson, D., Guideline Committee, (2018). Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 361, k2438
- [21] Wimo, A., Norlund, A., (2007). Cost-effectiveness of treatments for Alzheimer’s dementia. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 7, 83–90.
- [22] Lin, JS., O’Connor, E., Rossom, RC., Perdue, LA., Burda, BU., Thompson, M., Phil, D., Eckstrom, E. (2013). Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Evidence Syntheses*, 107
- [23] Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S.G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Kivim  ki, M., Larson, E.B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selb  k, G., Teri, L., Mukadam, N., (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 396, 413–446.
- [24] Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 25(1), 5593.

- [25] Terry, RD. (1963). The Fine Structure Of Neurofibrillary Tangles In Alzheimer's Disease. *Journal of Neuropathology And Experimental Neurology*, 22, 629–642.
- [26] Bertram, L., Tanzi, RE. (2012). The genetics of Alzheimer's disease. *Progress in Molecular Biology And Translational Science*, 107, 79–100.
- [27] Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Rimmler, J.B., Locke, P.A., Conneally, P.M., Schmechel, K.E., (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature genetics*, 7, 180–184
- [28] Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261, 921–923.
- [29] Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 1467–1472.
- [30] Clarke, R., Smith, A.D., Jobst, K.A., Refsum, H., Sutton, L., Ueland, P.M., (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55, 1449–1455.
- [31] Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W.A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P.A., Friedland, R.P., Bachman, D., Farrer, L., (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of Neurology*, 60, 753–759
- [32] Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kåreholt, I., Winblad, B., Helkala, E.-L., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62, 1556–1560.
- [33] Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L.A., Brayne, C., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., Hofman, A., (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52, 78–84..
- [34] Whitmer, R.A., Gustafson, D.R., Barrett-Connor, E., Haan, M.N., Gunderson, E.P., Yaffe, K., (2008). Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, 71, 1057–1064.
- [35] Breijyeh, Z., Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- [36] Petersen, R.C., Lopez, O., Armstrong, M.J., Getchius, T.S.D., Ganguli, M., Gloss, D., Gronseth, G.S., Marson, D., Pringsheim, T., Day, G.S., Sager, M., Stevens, J.,

- Rae-Grant, A., (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90, 126–135
- [37] Perry, E.K., Tomlinson, B.E., Blessed, G., Perry, R.H., Cross, A.J., Crow, T.T., (1981). Noradrenergic and cholinergic systems in senile dementia of Alzheimer type. *Lancet*, 2, 149.
- [38] Arce, M.P., Rodríguez-Franco, M.I., González-Muñoz, G.C., Pérez, C., López, B., Villarroja, M., López, M.G., García, A.G., Conde, S., (2009). Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 7249–7257.
- [39] Saxena, H.O., Faridi, U., Srivastava, S., Kumar, J.K., Darokar, M.P., Luqman, S., Chanotiya, C.S., Krishna, V., Negi, A.S., Khanuja, S.P.S., (2008). Gallic acid-based indanone derivatives as anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 18, 3914–3918..
- [40] Shoji, M., Golde, T.E., Ghiso, J., Cheung, T.T., Estus, S., Shaffer, L.M., Cai, X.D., McKay, D.M., Tintner, R., Frangione, B., (1992). Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science*, 258, 126–129.
- [41] Ferreira, S.T., Lourenco, M.V., Oliveira, M.M., De Felice, F.G., (2015). Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 191.
- [42] Smith, M.A., Taneda, S., Richey, P.L., Miyata, S., Yan, S.D., Stern, D., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., (1994). Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91, 5710–5714.
- [43] Sayre, L.M., Zelasko, D.A., Harris, P.L., Perry, G., Salomon, R.G., Smith, M.A., (1997). 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 68, 2092–2097.
- [44] Olanow, C.W., (1993). A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends Neurosciences*, 16(11), 439–44.
- [45] Mecocci, P., MacGarvey, U., Beal, M.F. (1994)/ Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 36(5), 747–51.
- [46] Simonian, N.A., Hyman, B.T., (1994). Functional alterations in Alzheimer's disease: selective loss of mitochondrial-encoded cytochrome oxidase mRNA in the hippocampal formation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 53, 508–512.
- [47] Nunomura, A., Tamaoki, T., Tanaka, K., Motohashi, N., Nakamura, M., Hayashi, T., Yamaguchi, H., Shimohama, S., Lee, H., Zhu, X., Smith, M.A., Perry, G.,

- (2010). Intraneuronal amyloid beta accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease*, 37, 731–737.
- [48] Özkay, ÜD., Öztürk, Y., Can, ÖD., (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(1), 35-42
- [49] Özçelik, A.B., Akdağ, M., Ergün, M., Uysal, M., (2019). Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. *Erzincan University Journal of Science and Technology*, 12, 1149–1159
- [50] Yiannopoulou, K.G., Papageorgiou, S.G., (2013). Current and future treatments for Alzheimer’s disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6, 19–33.
- [51] Taraschenko, O.D., Barnes, W.G., Herrick-Davis, K., Yokoyama, Y., Boyd, D.L., Hough, L.B., (2005). Actions of tacrine and galanthamine on histamine-N-methyltransferase. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27, 161–165.
- [52] Wang, R., Zhou, J., Tang, X.C., (2002). Tacrine attenuates hydrogen peroxide-induced apoptosis by regulating expression of apoptosis-related genes in rat PC12 cells. *Brain research. Molecular Brain Research*, 107, 1–8.
- [53] Ezoulin, M.J.M., Liu, Z., Dutertre-Catella, H., Wu, G., Dong, C.Z., Heymans, F., Ombetta, J.E., Rat, P., Massicot, F., (2007). A new acetylcholinesterase inhibitor with anti-PAF activity modulates oxidative stress and pro-inflammatory mediators release in stimulated RAW 264.7 macrophage cells. Comparison with tacrine. *International Immunopharmacology*, 7, 1685–1694
- [54] Xiao, X.Q., Wang, R., Tang, X.C., (2000). Huperzine A and tacrine attenuate beta-amyloid peptide-induced oxidative injury. *Journal of Neuroscience Research*, 61, 564–569.
- [55] Shevtsov, P.N., Shevtsova, E.F., Burbaeva, G.S., (2008). Effect of tacrine, amiridine, akatinol memantine, and triazolam on phosphorylation, structure, and assembly of microtubules from brain microtubular proteins in Alzheimer diseases. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 145, 218–222
- [56] Lilienfeld, S., (2002). Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer’s disease. *CNS Drug Reviews*, 8, 159–176.
- [57] Thomsen, T., Bickel, U., Fischer, J.P., Kewitz, H., (1990). Stereoselectivity of cholinesterase inhibition by galanthamine and tolerance in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 39, 603–605.
- [58] Jann, MW. (2000). Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer’s disease. *Pharmacotherapy*, 20(1), 1–12.

- [59] Singh, M., Kaur, M., Kukreja, H., Chugh, R., Silakari, O., Singh, D., (2013). Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70, 165–188.
- [60] Polinsky, R.J., (1998). Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, 20, 634–647
- [61] Misson, J., Kendall, M.J., (1997). Therapeutic advances: donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 22, 251–255.
- [62] Kawakami, Y., Inoue, A., Kawai, T., Wakita, M., Sugimoto, H., Hopfinger, A.J., (1996). The rationale for E2020 as a potent acetylcholinesterase inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 4, 1429–1446.
- [63] Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Limura, Y., Yamanishi, Y., (2002). Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Japanese Journal of Pharmacology*, 89, 7–20..
- [64] Gerzon, K., Krumkalns, E.V., Brindle, R.L., Marshall, F.J., Root, M.A., (1963). The Adamantyl Group In Medicinal Agents. I. Hypoglycemic N-Arylsulfonyl-N'-Adamantylureas. *Journal of Medicinal Chemistry*, 6, 760–763.
- [65] Kornhuber, J., Bormann, J., Retz, W., Hübers, M., Riederer, P., (1989). Memantine displaces [3H]MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. *European Journal of Pharmacology*, 166, 589–590
- [66] Hare, M.L.C., (1928). Tyramine oxidase. *Biochemistry Journal*, 22, 968–979.
- [67] Zeller, E.A., Barsky, J., (1952). In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 81, 459–461
- [68] Slotkin, T.A., (1999). Mary Bernheim and the discovery of monoamine oxidase. *Brain Research Bulletin*, 50, 373.
- [69] Youdim, M.B.H., Bakhle, Y.S., (2006). Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British Journal of Pharmacology*, 147(1), 287-296
- [70] Jo, G., Sung, S.H., Lee, Y., Kim, B.-G., Yoon, J., Lee, H.O., Ji, S.Y., Koh, D., Ahn, J.-H., Lim, Y., (2012). Discovery of Monoamine Oxidase A Inhibitors Derived from in silico Docking. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33, 3841–3844
- [71] Kalgutkar, AS., Dalvie, DK., Castagnoli, N., Taylor, TJ. (2001). Interactions of nitrogen containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chemical Research in Toxicology*, 14(9), 1139-1162

- [72] Finberg, J.P.M., (2014). Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacology & Therapeutics*, 143, 133–152.
- [73] Silverman, R.B., Hoffman, S.J., Catus, W.B., (1980). A mechanism for mitochondrial monoamine oxidase catalyzed amine oxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 102, 7126–7128..
- [74] Finberg, J.P.M., Rabey, J.M., (2016). Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Frontiers in Pharmacology*, 7
- [75] Westfall, T.C., Westfall, D.P., (2015). Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems, in: Brunton, L.L., Chabner, B.A., Knollmann, B.C. (Eds.), Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Education, New York, NY.
- [76] Jenner, P., (2003). Oxidative stress in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 53(3), S26-36; discussion, S36-38.
- [77] Yeung, A.W.K., Georgieva, M.G., Atanasov, A.G., Tzvetkov, N.T., (2019). Monoamine Oxidases (MAOs) as Privileged Molecular Targets in Neuroscience: Research Literature Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12.
- [78] Tripathi, R.K.P., Ayyannan, S.R., (2019). Monoamine oxidase-B inhibitors as potential neurotherapeutic agents: An overview and update. *Medicinal Research Reviews*, 39, 1603–1706.
- [79] Hong, R., Li, X., (2019). Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches. *Medicinal Chemistry Communications*, 10, 10–25.
- [80] Edmondson, D.E., Binda, C., (2018). Monoamine Oxidases. *Subcellular Biochemistry*, 87, 117–139.
- [81] Shalaby, R., Petzer, J.P., Petzer, A., Ashraf, U.M., Atari, E., Alasmari, F., Kumarasamy, S., Sari, Y., Khalil, A., (2019). SAR and molecular mechanism studies of monoamine oxidase inhibition by selected chalcone analogs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34, 863–876.
- [82] Finberg, J.P.M., Rabey J.M. (2016). Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 340.
- [83] Youdim, M.B.H., Edmondson, D., Tipton, K.F., (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 295–309.
- [84] Bolasco, A., Carradori, S., Fioravanti, R., (2010). Focusing on new monoamine oxidase inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 20, 909–939.
- [85] Mallajosyula, J.K., Chinta, S.J., Rajagopalan, S., Nicholls, D.G., Andersen, J.K., (2009). Metabolic Control Analysis in a Cellular Model of Elevated MAO-B: Relevance to Parkinson's Disease. *Neurotoxicity Research*, 16, 186–193.

- [86] Concu, R., González-Durruthy, M., Cordeiro, M.N.D.S., (2020). Developing a Multi-target Model to Predict the Activity of Monoamine Oxidase A and B Drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20, 1593–1600.
- [87] Salgin-Goksen, U., Telli, G., Erikci, A., Dedecengiz, E., Tel, B.C., Kaynak, F.B., Yelekci, K., Ucar, G., Gokhan-Kelekci, N., (2021). New 2-Pyrazoline and Hydrazone Derivatives as Potent and Selective Monoamine Oxidase A Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*.
- [88] Paykel, E.S., West, P.S., Rowan, P.R., Parker, R.R., (1982). Influence of Acetylator Phenotype on Antidepressant Effects of Phenelzine. *The British Journal of Psychiatry*, 141, 243–248
- [89] Wong, J.T.F., Baker, G.B., Coutts, R.T., Dewhurst, W.G., (1990). Long-lasting elevation of alanine in brain produced by the antidepressant phenelzine. *Brain Research Bulletin*, 25, 179–181.
- [90] Baker, G.B., Wong, J.T.F., Yeung, J.M., Coutts, R.T., (1991). Effects of the antidepressant phenelzine on brain levels of γ -aminobutyric acid (GABA). *Journal of Affective Disorders*, 21, 207–211.
- [91] Matveychuk, D., Nunes, E., Ullah, N., Velázquez-Martinez, C.A., MacKenzie, E.M., Baker, G.B., (2013). Comparison of phenelzine and geometric isomers of its active metabolite, β -phenylethylidenehydrazine, on rat brain levels of amino acids, biogenic amine neurotransmitters and methylamine. *Journal of Neural Transmission*, 120, 987–996.
- [92] Gillman, P.K., (2011). Advances Pertaining to the Pharmacology and Interactions of Irreversible Nonselective Monoamine Oxidase Inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 66–74.
- [93] Johnston, J.P., (1968). Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochemical Pharmacology*, 17, 1285–1297
- [94] Aluf, Y., Vaya, J., Khatib, S., Loboda, Y., Finberg, J.P.M., (2013). Selective inhibition of monoamine oxidase A or B reduces striatal oxidative stress in rats with partial depletion of the nigro-striatal dopaminergic pathway. *Neuropharmacology*, 65, 48–57
- [95] Knoll, J., Ecseri, Z., Kelemen, K., Nievel, J., Knoll, B., (1965). Phenylisopropylmethylpropinylamine (E-250), a new spectrum psychic energizer. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 155, 154–164
- [96] Varga, E., Tringer, L., (1967). Clinical trial of a new type promptly acting psychoenergetic agent (phenyl-isopropyl-methylpropinyl-HCl, “E-250”). *Acta medica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 23, 289–295.
- [97] Knoll, J., Magyar, K., (1972). Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 5, 393–408.

- [98] Birkmayer, W., Riederer, P., Youdim, M.B., Linauer, W., (1975). The potentiation of the anti akinetik effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, Deprenil. *Journal of Neural Transmission*, 36, 303–326
- [99] Birkmayer, W., Riederer, P., Ambrozi, L., Youdim, M.B., (1977). Implications of combined treatment with “Madopar” and L-deprenil in Parkinson’s disease. A long-term study. *Lancet*, 1, 439–443
- [100] Robakis, D., Fahn, S., (2015). Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson’s Disease. *CNS Drugs*, 29, 433–441
- [101] Cohen, G., Spina, M.B., (1989). Deprenyl suppresses the oxidant stress associated with increased dopamine turnover. *Annals of Neurology*, 26, 689–690.
- [102] Langston, J.W., Irwin, I., Langston, E.B., Forno, L.S., (1984). Pargyline prevents MPTP-induced parkinsonism in primates. *Science*, 225, 1480–1482.
- [103] Cohen, G., Pasik, P., Cohen, B., Leist, A., Mytilineou, C., Yahr, M.D., (1984). Pargyline and deprenyl prevent the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in monkeys. *European Journal of Pharmacology*, 106, 209–210.
- [104] Thébault, J.J., Guillaume, M., Levy, R., (2004). Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy*, 24, 1295–1305.
- [105] Mann, J.J., Aarons, S.F., Wilner, P.J., Keilp, J.G., Sweeney, J.A., Pearlstein, T., Frances, A.J., Kocsis, J.H., Brown, R.P., (1989). A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (-)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Archives of General Psychiatry*, 46, 45–50.
- [106] Azzaro, A.J., Ziemniak, J., Kemper, E., Campbell, B.J., VanDenBerg, C., (2007). Pharmacokinetics and absolute bioavailability of selegiline following treatment of healthy subjects with the selegiline transdermal system (6 mg/24 h): a comparison with oral selegiline capsules. *Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 1256–1267.
- [107] Bodkin, J.A., Amsterdam, J.D., (2002). Transdermal Selegiline in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study in Outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1869–1875.
- [108] Amsterdam, J.D., (2003). A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 208–214.
- [109] Feiger, A.D., Rickels, K., Rynn, M.A., Zimbroff, D.L., Robinson, D.S., (2006). Selegiline transdermal system for the treatment of major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose titration trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 1354–1361.

- [110] Clarke, A., Brewer, F., Johnson, E.S., Mallard, N., Hartig, F., Taylor, S., Corn, T.H., (2003). A new formulation of selegiline: improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 110, 1241–1255.
- [111] Fulton, B., Benfield, P., (1996). Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 52, 450–474.
- [112] Perez-Lloret, S., Olivier, Rascol. (2016). The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(3), 245-258
- [113] Evans-Lacko, S., Aguilar-Gaxiola, S., Al-Hamzawi, A., Alonso, J., Benjet, C., Bruffaerts, R., Chiu, W.T., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., He, Y., Hu, C., Karam, E.G., Kawakami, N., Lee, S., Lund, C., Kovess-Masfety, V., Levinson, D., Navarro-Mateu, F., Pennell, B.E., Sampson, N.A., Scott, K.M., Tachimori, H., Ten Have, M., Viana, M.C., Williams, D.R., Wojtyniak, B.J., Zarkov, Z., Kessler, R.C., Chatterji, S., Thornicroft, G., (2018). Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Psychological Medicine*, 48, 1560–1571
- [114] Mai, A., Artico, M., Valente, S., Cerbara, I., Befani, O., Turini, P., Dalla Vedova, L., Agostinelli, E., (2004). Synthesis and biochemical evaluation of (R)-5-acyloxymethyl- and (S)-5-acylaminomethyl-3-(1H-pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinones as new anti-monoamine oxidase (anti-MAO) agents. *Arkivoc*, 2004, 32–43.
- [115] UĞUZ, Ş., YURDAGÜL, E., (2002). Noradrenerjik Sistem ve Depresyon. *Journal of Clinical Psychiatry*, 5, 19–23.
- [116] Valente, S., Tomassi, S., Tempera, G., Saccoccio, S., Agostinelli, E., Mai, A., (2011). Novel reversible monoamine oxidase A inhibitors: highly potent and selective 3-(1H-pyrrol-3-yl)-2-oxazolidinones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 8228–8232.
- [117] Singh, D., Kapahi, H., Rashid, M., Prakash, A., Majid. A.B.A., Mishra, N. (2016). Recent prospective of surface engineered Nanoparticles in the management of Neurodegenerative disorders. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 44, 780-791.
- [119] Pankratz, N., Foroud, T., (2007). Genetics of Parkinson disease. *Genetics in Medicine*, 9, 801–811.
- [120] Jankovic, J., (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79, 368–376.
- [121] Lill, C.M., Klein, C., (2017). Chapter 1 - The Neurogenetics of Parkinson's Disease and Putative Links to Other Neurodegenerative Disorders, in: Verstreken, P. (Ed.), *Parkinson's Disease*. Academic Press, San Diego, pp. 1–40.

- [122] Kwakye, G.F., Paoliello, M.M.B., Mukhopadhyay, S., Bowman, A.B., Aschner, M., (2015). Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12, 7519–7540.
- [123] Guilarte, T.R., Gonzales, K.K., (2015). Manganese-Induced Parkinsonism Is Not Idiopathic Parkinson's Disease: Environmental and Genetic Evidence. *Toxicological Sciences*, 146, 204–212.
- [124] Kim, E.-A., Kang, S.-K., (2010). Occupational Neurological Disorders in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 25, S26–S35.
- [125] Langston, J.W., (2017). The MPTP Story. *Journal of Parkinson's Disease*, 7, S11–S19.
- [126] Song, L., Xu, M.-B., Zhou, X.-L., Zhang, D., Zhang, S., Zheng, G. (2017). A Preclinical Systematic Review of Ginsenoside-Rg1 in Experimental Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017,2163053
- [127] Stayte, S., Vissel, B., (2014). Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 113
- [128] Çakmur R. (2010). Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klinik Gelişim*, 23, 53-60.
- [129] Montastruc, F., Moulis, F., Araujo, M., Chebane, L., Rascol, O., Montastruc, J.-L., (2017). Ergot and non-ergot dopamine agonists and heart failure in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 99–103.
- [130] Auriemma, R.S., Pirchio, R., De Alcubierre, D., Pivonello, R., Colao, A., (2019). Dopamine Agonists: From the 1970s to Today. *Neuroendocrinology*, 109, 34–41.
- [131] Gupta, H.V., Lyons, K.E., Pahwa, R., (2019). Old Drugs, New Delivery Systems in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 36, 807–821.
- [132] Schrag, A., Schelosky, L., Scholz, U., Poewe, W., (1999). Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Movement Disorders*, 14, 252–255.
- [133] Rajan, R., Saini, A., Verma, B., Choudhary, N., Gupta, A., Vishnu, V.Y., Bhatia, R., Singh, M.B., Srivastava, A.K., Srivastava, M.V.P., (2020). Anticholinergics May Carry Significant Cognitive and Gait Burden in Parkinson's Disease. *Movement Disorders Clinical Practice*, 7, 803–809.
- [134] Boran, Ö.F., Büyükfırat, E., EliBol, F.E., Dolu, H., Dalyan, M.A., Karadağ, S., (2016). Biperiden İntoksikasyonunda Fizostigmin Kullanımı: Olgu Sunumu 2. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 11(1), 20-21
- [135] Joung, K.-I., Shin, J.-Y., Cho, S.-I., (2019). Features of anticholinergic prescriptions and predictors of high use in the elderly: Population-based study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 28, 1591–1600.

- [136] Rao, S.S., Hofmann, L.A., Shakil, A., (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 74, 2046–2054.
- [137] Spasov, A. A., Khamidova, T. V., Bugaeva, L. I., Morozov I. S. (2000). Adamantane derivatives: Pharmacological and toxicological properties (review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 4, 1–7
- [138] Quaresma, M.V., Gomes, A.C.D., Serruya, A., Vendramini, D.L., Braga, L., Buçard, A.M., (2015). Amantadine-induced livedo reticularis - Case report. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 90, 745–747.
- [139] Secci, D., Carradori, S., Petzer, A., Guglielmi, P., D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Bagetta, D., Alcaro, S., Zengin, G., Petzer, J.P., Ortuso, F., (2019). 4-(3-Nitrophenyl)thiazol-2-ylhydrazones derivatives as antioxidants and selective hMAO-B inhibitors: synthesis, biological activity and computational analysis. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34, 597–612.
- [140] Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Turan, G., (2019). Synthesis and AChE Inhibitory Activity of Novel Thiazolyldiazones Derivatives. *Molecules*, 24, 2392.
- [141] Sağlık, B.N., Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2020). Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationships of Thiazole Analogs as Anticholinesterase Agents for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 25, 4312
- [142] D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Gidaro, M.C., De Monte, C., De Vita, D., Granese, A., Scipione, L., Di Santo, R., Costa, G., Alcaro, S., Yáñez, M., Carradori, S., (2015). (Thiazol-2-yl)hydrazones derivatives from acetylpyridines as dual inhibitors of MAO and AChE: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *Journal Of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 30, 908–919.
- [143] Chimenti, P., Petzer, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Silvestri, R., Alcaro, S., Ortuso, F., Petzer, J.P., Secci, D., (2013). Exploring 4-substituted-2-thiazolyldiazones from 2-, 3-, and 4-acetylpyridine as selective and reversible hMAO-B inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 221–227.
- [144] Carradori, S., D'Ascenzio, M., De Monte, C., Secci, D., Yáñez, M., 2013. Synthesis and selective human monoamine oxidase B inhibition of heterocyclic hybrids based on hydrazine and thiazole scaffolds. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 346, 17–22.
- [147] Secci, D., Bolasco, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Nescatelli, R., Yáñez, M., (2012). Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors: (hetero)arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl)hydrazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58, 405–417.
- [148] Distinto, S., Yáñez, M., Alcaro, S., Cardia, M.C., Gaspari, M., Sanna, M.L., Meleddu, R., Ortuso, F., Kirchmair, J., Markt, P., Bolasco, A., Wolber, G., Secci, D., Maccioni, E., (2012). Synthesis and biological assessment of novel 2-

thiazolylhydrazones and computational analysis of their recognition by monoamine oxidase B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 284–295.

- [149] Chimenti, F., Bolasco, A., Secci, D., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Yáñez, M., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S., (2010). Investigations on the 2-thiazolylhydrazine scaffold: synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18, 5715–5723
- [150] Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Yáñez, M., Orallo, F., (2010). Synthesis and selective inhibition of human monoamine oxidases of a large scaffold of (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazones. *Medicinal Chemistry Communications*, 1, 61–72
- [151] Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Maccioni, E., Cardia, M.C., Yáñez, M., Orallo, F., Alcaro, S., Ortuso, F., Cirilli, R., Ferretti, R., Distinto, S., Kirchmair, J., Langer, T., (2010). Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18, 5063–5070.
- [152] Chimenti, F., Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Bizzarri, B., (2009). Synthesis and biological evaluation of novel conjugated coumarin-thiazole systems. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46, 575–578
- [153] Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., Alcaro, S., Ortuso, F., Yáñez, M., Orallo, F., Cirilli, R., Ferretti, R., La Torre, F. (2008) Synthesis, Stereochemical Identification, and Selective Inhibitory Activity against Human Monoamine Oxidase-B of 2-Methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(16), 4874–4880
- [154] Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Befani, O., Turini, P., Alcaro, S., Ortuso, F., Cardia, M.C., Distinto, S., (2007). Selective inhibitory activity against MAO and molecular modeling studies of 2-thiazolylhydrazone derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 707–712.
- [155] Rane, R.A., Napahde, S., Bangalore, P.K., Sahu, N.U., Shah, N., Kulkarni, Y.A., Barve, K., Lokare, L., Karpoomath, R., (2014). Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid-based derivatives as potential antidepressant agents. *Chemical Biology & Drug Design*, 84, 593–602
- [156] Evranos-Aksöz, B., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Uçar, G., Yelekçi, K., Ertan, R., (2014). Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: monoamine oxidase inhibitory activities and docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24, 3278–3284.
- [157] Salgin-Gökşen, U., Gökhan-Kelekçi, N., Yabanoglu-Çiftci, S., Yelekçi, K., Uçar, G., (2013). Synthesis, molecular modeling, and in vitro screening of monoamine

- oxidase inhibitory activities of some novel hydrazone derivatives. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 120, 883–891.
- [158] Bernard, S., Paillat, C., Oddos, T., Seman, M., Milcent, R. (1995). Selective and potent monoamine oxidase type B inhibitors: substituted semicarbazones and acylhydrazones of aromatic aldehydes and ketones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(6), 471–482
- [159] Sağlık BN. Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılacak yeni bileşiklerin tasarımı, sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- [160] Sağlık, B.N., Ilgın, S., Özkay, Y., (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 1026–1040.
- [161] Acar Çevik, U., Levent, S., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., (2017). Synthesis of Novel 4-(Dimethylaminoalkyl)piperazine-1-carbodithioate Derivatives as Cholinesterase Inhibitors. *Letters in Drug Design and Discovery*, 14, 528–539.
- [162] Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Cavuşoglu, B., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., (2019). Synthesis and AChE-Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, 24, 861.
- [163] Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Özkay, Y., Ilgın, S., Atlı, Ö., (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole-piperazines. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26, 5387–5394.
- [164] Demir Özkay, Ü., Can, Ö.D., Sağlık, B.N., Turan, N. (2017). A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacological Reports*, 69(6), 1349–56.
- [165] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Feather-Stone, R.M., (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 7, 88–95.
- [166] Hussein, W., Sağlık, B.N., Levent, S., Korkut, B., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., (2018). Synthesis and Biological Evaluation of New Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 23, E2033.
- [167] Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Can, Ö.D., Özkay, Ü.D., Uçucu, Ü., (2017). Anticholinesterase activity screening of some novel dithiocarbamate derivatives including piperidine and piperazine moieties. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192, 469–474.
- [168] Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir Özkay, Ü., Karaca Gençler, H. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Dithiocarbamate Derivatives. *Journal of Chemistry*, 2014, 9.

- [169] Tok, F., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 84, 41–50.
- [170] Can, N.Ö., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Korkut, B., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2018). Design, synthesis and biological assessment of new thiazolyldiazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 68–81.
- [171] Altıntop, M.D., Sever, B., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Özdemir, A., (2018). Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new pyrrole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*, 351, e1800082
- [172] Can, Ö.D., Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü., Sağlık, B.N., Levent, S., Ilgın, S., Baysal, M., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 131, 92–106..
- [173] Çavuşoğlu, B.K., Sağlık, B.N., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Çevik, U., Karaduman, A.B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New Thiosemicarbazone Derivative Schiff Bases as Monoamine Oxidase Inhibitory Agents. *Molecules*, 23, E60.
- [174] Ilgın, S., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Çavuşoğlu, B.K., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2017). Design and Synthesis of New Benzothiazole Compounds as Selective hMAO-B Inhibitors. *Molecules*, 22, E2187
- [175] Kaya, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2016). Synthesis of some novel 2-substituted benzothiazole derivatives containing benzylamine moiety as monoamine oxidase inhibitory agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31, 1654–1661.
- [176] Kaya, B., Yurttaş, L., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., (2017). Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl)piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32, 193–202.
- [177] Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Özkay, Y., İnci, B., Kaplancıklı, Z.A., (2018). Design, synthesis, monoamine oxidase inhibition and docking studies of new dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety. *Bioorganic Chemistry*, 76, 177–187.
- [178] Sağlık, B.N., Kaya Çavuşoğlu, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Çevik, U., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Öztürk, Y., (2019). In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 85, 97–108.
- [179] Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, B.N., Tabbi, A., Korkut, B., (2018). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-Pyridyl-Hydrazone

Derivatives as Potential Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors. *Molecules*, 23, E113.

- [180] Cheung, J., Rudolph, MJ., Burshteyn, F., Cassidy, MS., Gary, EN., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(22), 10282–10286.
- [181] Release, S., (2016). 2: LigPrep, version 3.8 (2016) Schrödinger. LLC, New York, NY.
- [182] Schrödinger, L., (2016). Glide, version 7.1. Schrödinger, LLC: New York, NY, USA.
- [183] Alipour, M., Khoobi, M., Foroumadi, A., Nadri, H., Moradi, A., Sakhteman, A., Ghandi, M., Shafiee, A. (2012). Novel coumarin derivatives bearing N-benzyl pyridinium moiety: potent and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(24), 7214–22.
- [184] Al-Rashid, Z.F., Hsung, R.P. (2015). A computational view on the significance of E-ring in binding of (+)-arisugacin A to acetylcholinesterase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(21), 4848-4853
- [185] David Genest, D., Rochais, C., Lecoutey, C., Santos, J.S.O., Ballandonne, C., Butt-Gueulle, S., Legay, R., Sinceab, M., Dallemagne, P. (2013) Design, synthesis and biological evaluation of novel indano- and thiaindano-pyrazoles with potential interest for Alzheimer's disease. *Medicinal Chemistry Communication*, 4(6), 925-931

http-1: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

(Erişim tarihi: 08.03.2022)

http-2: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>

(Erişim tarihi: 08.04.2022)

http-3:<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>

(Erişim tarihi: 19.02.2022)

http-4: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>

(Erişim tarihi: 10.05.2022)

http-5: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression> 2021

(Erişim tarihi: 05.03.2022)

http-6: <https://viartis.net/parkinsons.disease/history.html>

(Erişim tarihi: 17.05.2022)