



**YENİ KOLİNESTERAZ VE MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM
İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Doktora Tezi

Bilge UZUN POLAT

Eskişehir 2022

**YENİ KOLİNESTERAZ VE MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM
İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Bilge UZUN POLAT

DOKTORA TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2022

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1906S123 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ÖZET

YENİ KOLİNESTERAZ VE MONOAMİN OKSİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Bilge UZUN POLAT

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2022

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Demansın en yaygın nedeni olarak görülen Alzheimer hastalığı, bilişsel fonksiyonları etkileyen progresif ve dejeneratif bir hastalıktır. Halen kullanılmakta olan tedaviler azalmış kolinerjik aktiviteyi artırmaya yönelik semptomatik tedavilerdir. Hasta sayılarında öngörülen artışlar, tedavi maliyetlerindeki artış ve tedavi sürecinin uzun olması nedeniyle dünya çapında Alzheimer hastalığı tedavisinde yeni ilaçların geliştirmesine büyük oranda ihtiyaç duyulmaktadır.

Parkinson hastalığı, beyinde dopaminerjik nöron kaybına bağlı olarak hareketlerin yavaşlamasına ve istem dışı hareket bozukluklarına neden olan kronik ve progresif bir hastalıktır. Hastalığa neden olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamadığından mevcut tedaviler hastaların yaşam kalitesini artırmaya yönelik semptomatik tedavilerden oluşmaktadır. Farklı sosyal ve ekonomik koşullarda görülebilmesi nedeniyle bu alanda ilaç geliştirme çalışmaları tüm dünyada önem kazanmıştır.

Bu doktora tezinde, şalkon yapısını içeren benzazol türevleri sentezlenmiş ve yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin ChE ve MAO enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Serideki bileşiklerin BChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde önemli bir aktivite göstermediği; ancak bütün bileşiklerin AChE enzimine karşı yüksek oranda aktivite sergilediği saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden **3f** ve **3l** kodlu bileşiklerin AChE enzimi üzerine güçlü inhibitör aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. En aktif bileşikler olan **3f** ve **3l** için moleküler modelleme çalışmaları yapılarak ilgili enzim ile etkileşimleri belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Benzazol, Kolinesteraz, Monoamin oksidaz, Şalkon.

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF NEW CHOLINESTERASE AND MONOAMINE OXIDASE ENZYME INHIBITORS

Bilge UZUN POLAT

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2022

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Alzheimer's disease, which is considered the most common cause of dementia, is a progressive and degenerative disease that affects cognitive functions. Currently used treatments are symptomatic treatments aimed at increasing reduced cholinergic activity. Due to the predicted increases in the number of patients, the increase in the cost of treatment and the long duration of the treatment process, there is a great need for the development of new drugs in the treatment of Alzheimer's disease worldwide.

Parkinson's disease is a chronic and progressive disease that causes slowing of movements and involuntary movement disorders due to the loss of dopaminergic neurons in the brain. Since the pathophysiological mechanisms causing the disease have not been fully elucidated, the current treatments consist of symptomatic treatments aimed at improving the quality of life of patients. Due to the fact that it can be seen in different social and economic conditions, drug development studies in this field have gained importance all over the world.

In this PhD thesis, benzazole derivatives containing chalcone structure were synthesized and their structure was elucidated by ^1H NMR, ^{13}C NMR and mass spectroscopy. The inhibitory activities of the compounds on the ChE and MAO enzymes have been tested. The compounds in the series do not show significant activity on BChE, MAO-A and MAO-B enzymes; however, it was determined that all compounds exhibited high activity against the AChE enzyme. It was determined that **3f** and **3l** coded compounds among the synthesized compounds showed strong inhibitory activity on AChE enzyme. Molecular modeling studies were performed for the most active compounds, **3f** and **3l**, and their interactions with the corresponding enzyme were determined.

Keywords: Benzazole, Cholinesterase, Monoamine oxidase, Chalcone.

TEŞEKKÜR

15.12.2021

Lisans ve lisansüstü eğitim hayatımın her aşamasında, yardımını ve desteğini her an hissettiğim, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana her zaman sabırla ve içtenlikle yol gösteren, çok sevdiğim Farmasötik Kimya alanında ilerlememi sağlayan, benim için çok değerli ve kıymetli danışman hocam, Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisans ve lisansüstü eğitimimde bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, laboratuvar çalışmalarını büyük ilgiyle izlediğim, samimiyeti ve güler yüzü ile laboratuvar çalışmalarını daha çok sevmeme neden olan sayın hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca bana destek veren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın saygıdeğer hocalarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım süresince her an yanımda olan; bana moral ve destek veren, dertlerimi dinleyen ve yardımlarını esirgemeyen çok sevgili arkadaşlarım Doç. Dr. B. Nurpelin SAĞLIK, Doç. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK ve Araş. Gör. Dr. Derya OSMANİYE'ye,

Hayatım boyunca her an onların çocuğu olduğum için şükrettiğim, her anımda yanımda olup bana sonsuz güvenlerini ve sevgilerini hissettiren ve her zaman onlarla gurur duyduğum babam Seyit UZUN ve annem Pakize UZUN'a,

Bu dünyadaki maddi manevi en büyük destekçim olan, bana her zaman sevgi ve ilgiyle yaklaşan, kendinden çok bizi düşünen canım abim Mehmet Erdem UZUN'a,

Hep en yakınımda olan, yüzümü güldüren, çocukluğumun en güzel şahidi, dert ortağım ve sırdaşım canım kardeşim Duygu UZUN'a,

Her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve anlayışı esirgemeyen, hayatıma anlam katan biricik eşim Fırat POLAT'a

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xxvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Alzheimer Hastalığı	5
1.1.1. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri	5
1.1.2. Alzheimer hastalığının patogenezi	6
1.1.2.1. Kolinergik hipotez	6
1.1.2.2. Amiloid kaskad hipotezi	7
1.1.2.3. Tau protein hipotezi	8
1.1.2.4. Oksidatif stres hipotezi	9
1.1.2.5. Patojenik genetik mutasyonlar	10
1.1.3. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları	11
1.1.3.1. Kolinergik tedavi	12
1.1.3.2. NMDA reseptör antagonisti	20
1.2. Parkinson Hastalığı	21
1.2.1. Parkinson hastalığı için risk faktörleri	23
1.2.2. Parkinson hastalığının patogenezi	23
1.2.2.1. Anormal protein homeostazi	23
1.2.2.2. Mitokondriyal disfonksiyon	24
1.2.2.3. Oksidatif stres	25

	<u>Sayfa</u>
1.2.2.4. Patojenik genetik mutasyonlar	25
1.2.2.5. Mikroglial aktivasyon ve inflamasyon	27
1.2.2.6. Eksitotoksisite	28
1.2.2.7. Çevresel faktörler	28
1.2.3. Parkinson hastalığında tedavi yaklaşımları	29
1.2.3.1. Parkinson hastalığında semptomatik yaklaşımlar	30
1.2.3.2. Gen tedavisi	30
1.2.3.3. Cerrahi tedavi	30
1.2.3.4. Farmakoterapi	30
2. KAYNAK BİLGİSİ	51
2.1. Benzotiyazol Halka Sisteminin Genel Özellikleri	51
2.1.1. Benzotiyazol halkasının genel sentez yöntemleri	54
2.1.1.1. 2-Aminotiyofenol ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları	54
2.1.1.2. 2-Aminotiyofenol ile ketonların kondenzasyon reaksiyonları	56
2.1.1.3. 2-Aminotiyofenol ile karboksilik asitlerin kondenzasyon reaksiyonları	57
2.1.1.4. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin kondenzasyon reaksiyonları	57
2.1.1.5. 2-Aminotiyofenol ile nitrillerin kondenzasyon reaksiyonları	58
2.2. Benzoksazol Halka Sisteminin Genel Özellikleri	59
2.2.1. Benzoksazol halkasının genel sentez yöntemleri	60
2.3. Şalkon Yapısının Genel Özellikleri	61

	<u>Sayfa</u>
2.3.1. Şalkonların genel sentez yöntemleri	63
2.4. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Türevleri	65
2.5. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri	71
2.6. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri	74
2.7. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Türevleri	91
2.8. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri	93
2.9. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri	94
3. GEREÇLER	115
3.1. Kullanılan Maddeler	115
3.2. Kullanılan Cihazlar	117
4. YÖNTEMLER	118
4.1. Sentez Çalışmaları	118
4.1.1. 4-(Benzazol-2-iltiyo)benzaldehit (1a-1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A).....	118
4.1.2. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (2a-2f) sentezi (Yöntem B).....	118
4.1.3. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4- (4süstitüepiperazin-1-il) fenil)prop-2-en-1-on (3a-3l) türevlerinin sentezi (Yöntem C)	119
4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları	119
4.3. Erime Noktalarının Tespiti	120
4.4. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması	120
4.5. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması	120
4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması	120

	<u>Sayfa</u>
4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	121
4.7.1. Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları	121
4.7.1.1. AChE ve BChE enzim çözeltilerinin hazırlanması	121
4.7.1.2. Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)	121
4.7.1.3. Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)	122
4.7.1.4. 5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoikasıit) (DTNB) çözeltisinin hazırlanması (0.01 M)	122
4.7.1.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)	122
4.7.1.6. İnhibitör bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması	122
4.7.1.7. AChE ve BChE inhibisyon çalışmaları	122
4.7.2. Monoamin oksidaz enzim inhibisyon çalışmaları	124
4.8. Moleküler Docking Çalışmaları	125
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	126
5.1. Sentez Çalışmaları	126
5.1.1. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3a)	126
5.1.2. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3b)	130
5.1.3. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3c)	134
5.1.4. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3d)	138
5.1.5. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop -2-en-1-on (3e)	142
5.1.6. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il) fenil)prop-2-en-1-on (3f)	146

	<u>Sayfa</u>
5.1.7. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3g)	150
5.1.8. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3h)	154
5.1.9. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3i)	158
5.1.10. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (3j)	162
5.1.11. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (3k)	166
5.1.12. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il) fenil)prop-2-en-1-on (3l)	170
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	174
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	175
5.3.1. ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	175
5.3.2. ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	176
5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	176
5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi	176
5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	179
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	182
KAYNAKÇA	183
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Elde edilmesi planlanan bileşiklerin R grupları	4
Tablo 5.1. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-süstitüe piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3a-3l) türevlerinin R grupları	175
Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklere ait % AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B inhibisyon potansiyelleri	178
Tablo 5.3. Bileşik 3f , 3l ve Donepezilin AChE enzimine karşı IC ₅₀ değerleri	179

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	Elde edilmesi planlanan bileşiklere ait genel sentez şeması 3
Şekil 1.2.	Elde edilmesi planlanan sentez ürünleri 4
Şekil 1.3.	Amiloidojenik yolak 8
Şekil 1.4.	Sağlıklı ve hasta bir nöronun Tau proteinleri 9
Şekil 1.5.	Asetilkolin sentezi 13
Şekil 1.6.	Asetilkolin hidrolizi 13
Şekil 1.7.	Asetilkolinesteraz enziminin yapısı 15
Şekil 1.8.	Fizostigmin molekülünün kimyasal yapısı 17
Şekil 1.9.	Takrin molekülünün kimyasal yapısı 17
Şekil 1.10.	Donepezil molekülünün kimyasal yapısı 18
Şekil 1.11.	Rivastigmin molekülünün kimyasal yapısı 19
Şekil 1.12.	Galantamin molekülünün kimyasal yapısı 19
Şekil 1.13.	Eptastigmin molekülünün kimyasal yapısı 20
Şekil 1.14.	Memantin molekülünün kimyasal yapısı 21
Şekil 1.15.	Normal nigrostriatal yolak ve Parkinson hastalığında dejenere olmuş nigrostriatal yolak 22
Şekil 1.16.	Dopamin sentezi 31
Şekil 1.17.	Dopaminin metabolizasyon reaksiyonu (I) 32
Şekil 1.18.	Dopaminin metabolizasyon reaksiyonu (II) 33
Şekil 1.19.	Levodopa molekülünün kimyasal yapısı 34
Şekil 1.20.	Melevodopa molekülünün kimyasal yapısı 34
Şekil 1.21.	Etilevodopa molekülünün kimyasal yapısı 34
Şekil 1.22.	Benserazid molekülünün kimyasal yapısı 35
Şekil 1.23.	Karbidopa molekülünün kimyasal yapısı 35

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.24. Bromokriptin molekülünün kimyasal yapısı	36
Şekil 1.25. Kabergolin molekülünün kimyasal yapısı	37
Şekil 1.26. Lisurid molekülünün kimyasal yapısı	37
Şekil 1.27. Pergolid molekülünün kimyasal yapısı	38
Şekil 1.28. Apomorfin molekülünün kimyasal yapısı	38
Şekil 1.29. Pramipeksol molekülünün kimyasal yapısı	39
Şekil 1.30. Ropinirol molekülünün kimyasal yapısı	39
Şekil 1.31. Piribedil molekülünün kimyasal yapısı	40
Şekil 1.32. Tolkapon molekülünün kimyasal yapısı	41
Şekil 1.33. Entakapon molekülünün kimyasal yapısı	41
Şekil 1.34. Flavın-adenin dinükleotit molekülünün kimyasal yapısı	42
Şekil 1.35. MAO enzimlerinin oksidasyon reaksiyonu	42
Şekil 1.36. FAD grubu ile aminlerin oksidasyon reaksiyonu	43
Şekil 1.37. Aminlerin elektrokimyasal oksidasyon mekanizması	43
Şekil 1.38. İnsan MAO-A ve MAO-B enzimlerinin üç boyutlu şerit diyagramı	44
Şekil 1.39. hMAO-A ve hMAO-B'nin bağlanma bölgelerinin ağ şeklinde gösterimi	45
Şekil 1.40. Selejilin molekülünün kimyasal yapısı	46
Şekil 1.41. Rasajilin molekülünün kimyasal yapısı	46
Şekil 1.42. Safinamid molekülünün kimyasal yapısı	47
Şekil 1.43. Biperiden molekülünün kimyasal yapısı	48
Şekil 1.44. Bornaprin molekülünün kimyasal yapısı	48
Şekil 1.45. Triheksifenidil molekülünün kimyasal yapısı	49

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.46. Benztropin mezilat molekülünün kimyasal yapısı	49
Şekil 1.47. Orfenadrin molekülünün kimyasal yapısı	50
Şekil 1.48. Amantadin molekülünün kimyasal yapısı	50
Şekil 2.1. Benzotiyazol halkasının kimyasal yapısı	51
Şekil 2.2. Benzotiyazol halkasının numaralandırılma sistemi	51
Şekil 2.3. Sabeluzol molekülünün kimyasal yapısı	52
Şekil 2.4. Riluzol molekülünün kimyasal yapısı	52
Şekil 2.5. Tiyoflavin T (ThT) ve Pittsburgh Bileşik-B (PIB) moleküllerinin kimyasal yapıları	53
Şekil 2.6. Flutemetamol molekülünün kimyasal yapısı	53
Şekil 2.7. Lubeluzol molekülünün kimyasal yapısı	53
Şekil 2.8. Pramipeksol molekülünün kimyasal yapısı	54
Şekil 2.9. 2-Aminotiyofenol ile 5-formil-süstitüe bistiyoferin kondenzasyon reaksiyonu	54
Şekil 2.10. 2-Aminotiyofenol ve benzaldehitin kondenzasyon reaksiyonu	55
Şekil 2.11. 2-Aminotiyofenol ve aldehit türevlerinin mikrodalga şartlarında kondenzasyon reaksiyonu	55
Şekil 2.12. 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehitlerin NH_4Cl katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu	55
Şekil 2.13. 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehitlerin SnP_2O_7 katalizörlüğünde reaksiyonu	56
Şekil 2.14. 2-Aminotiyofenol ile 2,2-disüstitüe ketonların kondenzasyon reaksiyonu	56
Şekil 2.15. 2-Aminotiyofenol ile aromatik ketonların kondenzasyon reaksiyonu	56
Şekil 2.16. 2-Aminotiyofenol ile karboksilik asitlerin reaksiyonu	57

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.17. 2-Aminotiyofenol ile benzoik asit türevlerinin reaksiyonu	57
Şekil 2.18. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin çözücüsüz ortamda kondenzasyon reaksiyonu	57
Şekil 2.19. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin reaksiyonu	58
Şekil 2.20. 2-Aminotiyofenol ile nitril grubunun kondenzasyon reaksiyonu ...	58
Şekil 2.21. 2-Aminotiyofenol ile malononitrilin kondenzasyon reaksiyonu	58
Şekil 2.22. Benzoksazol halkasının kimyasal yapısı	59
Şekil 2.23. Benzoksazol halkasının numaralandırılma sistemi	59
Şekil 2.24. o-aminofenol ve asit anhidritlerinden benzoksazol eldesi	60
Şekil 2.25. o-aminofenol ve açıl klorürlerinden benzoksazol sentezi	60
Şekil 2.26. Fenilasetik asit ve o-aminofenolden benzoksazol eldesi	61
Şekil 2.27. 2-Aminofenol ve benzaldehit türevlerinden benzoksazol sentezi ..	61
Şekil 2.28. Şalkon bileşiğinin kimyasal yapısı	61
Şekil 2.29. Şalkon bileşiğinde cis ve trans izomeri	62
Şekil 2.30. <i>Claisen-Schmidt</i> kondenzasyonu ile şalkon sentezi	63
Şekil 2.31. <i>Friedel-Crafts</i> açılasyonu ile şalkon sentezi	63
Şekil 2.32. <i>Suzuki</i> reaksiyonu ile şalkon sentezi	64
Şekil 2.33. 2-Bromoasetofenon ile benzaldehitin mikrodalga şartlarında reaksiyonu	64
Şekil 2.34. Asetofenon ile aromatik aldehitlerin reaksiyonu	64
Şekil 2.35. Heck reaksiyonu ile şalkon sentezi	65
Şekil 2.36. 1-(4-İzopropilfenil)-3-[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il) etil]imidazolidin-2,4,5-trion (I) ve 1-(4-Klorofenil)-3-[(1 <i>R</i>)-1-(6- floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]imidazolidin-2,4,5-trion (II) bileşikleri	65

Şekil 2.37.	1-[(1 <i>R</i>)-1-(6-Floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]-3-fenilüre (I) ve 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil] üre (II) bileşikleri	66
Şekil 2.38.	<i>N</i> -(4-(4-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)fenoksi)bütıl)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin bileşiğı	66
Şekil 2.39.	<i>N</i> -(3-(Alliltiyo)-1-(benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-ilamino)-1-okzopropan-2-il)-6-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)hekzanamit (I) ve <i>N</i> -(1-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-ilamino)-1-okzo-3-(prop-2-iniltiyo)propan-2-il)-4-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)bütanamit (II) bileşikleri	67
Şekil 2.40.	4-[Dimetilaminoetil]piperazin-1-il- <i>N</i> -(5,6-dimetoksi benzotiyazol-2-il)asetamit (I) ve 4-[Dimetilaminopropil]piperazinil- <i>N</i> -(5,6-dimetoksibenzotiyazol-2-il)asetamit (II) bileşikleri	67
Şekil 2.41.	Etil[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (I), 2,2,3,3-Tetrafloropropil[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (II), 2-Kloro-2,2-difloroetil[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (III), Bütıl[(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (IV) ve 2,2,2-Trikloroetil [(1 <i>R</i>)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (V) bileşikleri	68
Şekil 2.42.	<i>N</i> -Piperidinometil benzotiyazolin-2-tiyon bileşiğı	69
Şekil 2.43.	<i>N</i> -(6-etoksibenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)piperazinil]asetamit bileşiğı	69
Şekil 2.44.	<i>N'</i> -(5-kloro-2-okzindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-il amino)asetohidrazit bileşiğı	70
Şekil 2.45.	2-[(((4-(Dietilamino)bütıl)amino)metil)tiyo]- <i>N</i> -(5,6-dimetilbenzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)asetamit bileşiğı	70
Şekil 2.46.	2-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil]benzo[<i>d</i>]tiyazol bileşiğı	70
Şekil 2.47.	2-(4-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-2-metoksifenoksi)- <i>N</i> -(2-((6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)etil)asetamit bileşiğı	71

	Sayfa
Şekil 2.48. 4-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-1-benzilpiridinyum bromür bileşiği	71
Şekil 2.49. <i>N</i> -(metoksietoksi)metil-benzoksazolin-2-tiyon (I), <i>N</i> - dietilaminometilbenzoksazolin-2-tiyon (II) ve <i>N</i> - morfolinometilbenzoksazolin-2-tiyon bileşikleri (III)	72
Şekil 2.50. 2-(4-((Piperidin-1-il)metil)fenil)benzo[<i>d</i>]oksazol (I) ve 2-(4- ((Pirolidin-1-il)metil)fenil)benzo[<i>d</i>]oksazol (II) bileşikleri	72
Şekil 2.51. 5-Kloro-3-(((2-hidroksifenil)amino)metil)benzo[<i>d</i>]oksazol-2(3 <i>H</i>) -on (I) ve 3-((Benzilamino)metil)-5-klorobenzo[<i>d</i>]oksazol- 2(3 <i>H</i>)-on (II) bileşikleri	73
Şekil 2.52. (4-(5-Aminobenzo[<i>d</i>]oksazol-2-il)piperazin-1-il)(4-bromofenil) metanon bileşiği	73
Şekil 2.53. 1-((4-(Benzoksazol-2-il)fenil)amino)-3-((4-klorofenil)amino) propan-2-ol bileşiği	74
Şekil 2.54. 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi-β- <i>D</i> -glukopiranozil) amino-4-metil-1,3-benzoksazol (I) ve 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri- O-asetil-2-deoksi-β- <i>D</i> -glukopiranozil)amino-5-kloro-1,3- benzoksazol (II) bileşikleri	74
Şekil 2.55. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(2'-hidroksifenil)-2-propen-1-on (I) ve 3-(2-Hidroksifenil)-1-fenil -2-propen-1-on (II) bileşikleri	75
Şekil 2.56. 1-((3-Dietilaminometil)fenil)-3-((4-fenil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	75
Şekil 2.57. (<i>E</i>)-1-(4-(2-(Dimetilamino)etoksi)fenil)-3-fenil prop-2-en-1-on bileşiği	76
Şekil 2.58. 3-(4-((4-Bromobenzil)oksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1- on bileşiği	76
Şekil 2.59. (<i>E</i>)-3-fenil-1-(3-(4-(piperidin-1-il)bütoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	77
Şekil 2.60. (<i>E</i>)-1-(2-Bromobenzil)-3-((7-metoksibenzofuran-2-il)-3- okzoprop-1-en-1-il)piridinyum bromür bileşiği	77

Şekil 2.61.	(<i>E</i>)-3-(4-klorofenil)-1-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	78
Şekil 2.62.	(<i>E</i>)-3-(3-Metoksi-4-((6-(piperidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)- <i>N</i> -fenilakrilamit (I) ve (<i>E</i>)-3-(3-Metoksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)- <i>N</i> -fenilakrilamit (II) bileşikleri	78
Şekil 2.63.	(<i>E</i>)-1-(4-(2-((1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il)amino)etoksi)fenil) - 3-fenil prop-2-en-1-on bileşiği	79
Şekil 2.64.	(<i>E</i>)-1-(4-(3-(3-Metoksifenil)akriloil)fenil)-1 <i>H</i> -pirol-2,5-dion bileşiği	79
Şekil 2.65.	(2 <i>E</i>)-3-(2,4-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil) prop-2-en-1-on bileşiği	80
Şekil 2.66.	1-(3-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	80
Şekil 2.67.	(<i>E</i>)-3-(3-(4-Hidroksifenil)akriloil)fenil dimetilkarbamat bileşiği	80
Şekil 2.68.	(<i>E</i>)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenil pirolidin-1-karboksilat bileşiği	81
Şekil 2.69.	(<i>E</i>)-3-(3-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2 <i>H</i> -kromen-2-on bileşiği	81
Şekil 2.70.	(<i>E</i>)-1-(4-Kloro-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-metoksifenil) propenon (I), (<i>E</i>)-1-(4-Bromo-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-florofenil)propenon (II) ve (<i>E</i>)-3-(4-Florofenil)-1-(2-hidroksi-5-iyodo-4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (III) bileşikleri	82
Şekil 2.71.	3-(4-((7-(Benzil(metil)amino)heptil)oksi)fenil)-1-(3-(2-(dietil amino)etoksi)fenil)-prop-2-en-1-on bileşiği	82
Şekil 2.72.	3-(1-(2,5-Dimetilfuran-3-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin (I) ve 3-(1-(2,3-Dihidrobenzo[<i>b</i>][1,4]dioksin-6-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin (II) bileşikleri	83
Şekil 2.73.	1-(2,6-Dimetokspiridin-3-il)-3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)prop-2-en-1-on bileşiği	83
Şekil 2.74.	(<i>E</i>)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	84

Şekil 2.75.	(2 <i>E</i> ,2' <i>E</i> ,2'' <i>E</i>)-1,1',1''-(2,4,6-Trimetoksibenzen-1,3,5-triil)tri(3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on)bileşiği	84
Şekil 2.76.	1-(3-Metoksi-4-hidroksi-5-(dietilaminometil))-3-(3-hidroksi-4-(dietilaminometil))-2-propen-1-on bileşiği	85
Şekil 2.77.	(2 <i>E</i>)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (I) ve (2 <i>E</i>)-1-(4-Etoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	85
Şekil 2.78.	(2 <i>E</i>)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (I) ve (2 <i>E</i>)-3-(2,4-dimetilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (II) bileşikleri	86
Şekil 2.79.	1-Fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği	86
Şekil 2.80.	2-(3-(4-Klorofenil)akriloil)-5-klorotiyofen (I) ve 2-(3-(4-Florofenil)akriloil)-5-bromotiyofen (II) bileşikleri	86
Şekil 2.81.	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-(3-(piridin-3-il)akriloil)fenil)kinolin-3-karboksamit bileşiği	87
Şekil 2.82.	Etil <i>N</i> -4-(3-(4-metoksifenil)akriloil)fenoksietanimidat bileşiği	87
Şekil 2.83.	1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	88
Şekil 2.84.	(<i>E</i>)-3-(3-(2-((Etil(metil)karbamoyl)oksi)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamoyl bileşiği	88
Şekil 2.85.	(<i>E</i>)-1-(4-((6-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1 <i>H</i>)-il)hekzil)oksi)-2-hidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-on (I) ve (<i>E</i>)-3-(3-(4-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1 <i>H</i>)-il)bütoksi)fenil)-1-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	89
Şekil 2.86.	(<i>E</i>)-3-(4-((Dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3-((dietilamino)metil)-4-hidroksi-5-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	89
Şekil 2.87.	Metil (<i>E</i>)-2-(4'-(3-(4-((dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)akriloil)-2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat (I) ve Metil (<i>E</i>)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoat (II) bileşikleri	90
Şekil 2.88.	1-[(4-Klorofenil)-(fenil)metilen]-4-(6-nitrobenzotiyazol-2-il)semikarbazit bileşiği	91

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.89. 2-((5-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)tiyo)- <i>N</i> -(4-florofenil)- <i>N</i> -(3-nitrobenzil)asetamit bileşiği	91
Şekil 2.90. <i>N'</i> -(1-(4-Bromofenil)etiliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit (I) ve <i>N'</i> -(5-Kloro-2-okzoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit (II) bileşikleri	92
Şekil 2.91. 2-((5-Metoksibenzotiyazol-2-il)tiyo)- <i>N'</i> -(5-nitrotiyofen-2-il)metilen)asetohidrazit bileşiği	92
Şekil 2.92. 2-((2-(2-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazinilidene)-2-feniletil)tiyo)benzotiyazol bileşiği	93
Şekil 2.93. 2-(4-Florofenil)-6-(piperidin-1-il)benzo[d]oksazol bileşiği	93
Şekil 2.94. 6-Floro-2-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-5-il)benzo[d]oksazol bileşiği	94
Şekil 2.95. 1-(2-Hidroksi-4-Metoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (I) ve 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	94
Şekil 2.96. (<i>E</i>)-3-(6-Metoksi-2 <i>H</i> -kromen-3-il)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	95
Şekil 2.97. (2 <i>E</i>)-3-(5-Klorofuran-2-il)-1-(3-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiği	95
Şekil 2.98. (<i>E</i>)-1-(4-Metoksifenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	96
Şekil 2.99. (<i>E</i>)-1-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenil)-3- <i>m</i> -tolilprop-2-en-1-on bileşiği	96
Şekil 2.100. (2 <i>E</i>)-1-(4-Metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği	96
Şekil 2.101. 1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)prop-2-en-1-on (I) ve 1-(1 <i>H</i> -Pirrol-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	97
Şekil 2.102. (<i>E</i>)-3-(4-Bromo-2,5-dimetoksifenil)-1-(2-hidroksi-5-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	97

Şekil 2.103.	1-(3-Bromotiyenil-2-il)-3-(2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)prop-2-en-1-on (I) ve 1-(1H-Pirol-2-il)-3-(2-kloro-6-metilkinolin-3-il)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	98
Şekil 2.104.	3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(4-metiltiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on (I) ve 3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(5-iyodotiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	98
Şekil 2.105.	(E)-3-(Benzo[d][1,3]diokzolo-4-il)-1-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	99
Şekil 2.106.	(2E)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (I) ve (2E)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	99
Şekil 2.107.	1-(3-Klorofenil)-3-(5-kloro-2-furanil)-prop-2-en-1-on bileşiği	100
Şekil 2.108.	(2E)-1-(4-Hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği	100
Şekil 2.109.	(2E)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on bileşiği	100
Şekil 2.110.	1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)-prop-2-en-1-on bileşiği	101
Şekil 2.111.	(2E)-3-(4-Bromofenil)-1-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği ..	101
Şekil 2.112.	(2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	102
Şekil 2.113.	(2E)-1-(2,4-Diklorotiyofen-3-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği	102
Şekil 2.114.	(E)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenil piriolidin-1-karboksilat bileşiği	103
Şekil 2.115.	2-(Piridiniliden-3-il)-1-indanon (I), 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon (II), (3E)-3-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on (III) ve (2E)-2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (IV) bileşikleri	104

Şekil 2.116.	(<i>E</i>)-2-(3'-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit (I), (<i>E</i>)-2-(3'-(3-(4-(Dietilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit (II) ve (<i>E</i>)-2-(2-Floro-4'-hidroksi-3'-(3-(piridin-3-il) akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoik asit (III) bileşikleri	105
Şekil 2.117.	1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-prop-2-en-1-on (I), 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon (II) ve (2 <i>E</i>)-3-(3-Bromofenil)-1-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)prop-2-en-1-on (III) bileşikleri	106
Şekil 2.118.	(2 <i>E</i>)-3-(3-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği	107
Şekil 2.119.	(2 <i>E</i>)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-on (I) ve (2 <i>E</i>)-1-[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil]-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	107
Şekil 2.120.	(2 <i>E</i> , 4 <i>E</i>)-1-(Furan-2-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on bileşiği	108
Şekil 2.121.	1-[4-(6,7,8-Trimetoksikinazolin-4-il)aminofenil]-3-(3,5,6-trimetilpirazin)prop-2-en-1-on bileşiği	108
Şekil 2.122.	(<i>E</i>)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi) fenil)prop-2-en-1-on bileşiği	109
Şekil 2.123.	(2 <i>E</i>)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiği	109
Şekil 2.124.	[(2 <i>E</i>)-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksi-3-(3-metilbüt-2-en-1-il)fenil)prop-2-en-1-on] bileşiği	109
Şekil 2.125.	1-(4-Klorofenil)-3-(2-kloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on (I) ve 1-Fenil-3-(4-dimetilaminofenil) prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	110
Şekil 2.126.	(2 <i>E</i>)-1-(2 <i>H</i> -1,3-benzodiokzolo-5-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (I) ve (2 <i>E</i>)-1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	110

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.127. 1-(4-Florofenil)-3-(4-etilaseto hidroksamat)prop-2-en-1-on (I) ve 1-(4-Etilaseto hidroksamat)-3-(3,4-dimetoksifenil) prop-2-en-1-on (II) bileşikleri	111
Şekil 2.128. (E)-3-(3-(2-Hidroksifenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenildimetil karbamat bileşiği	111
Şekil 2.129. (E)-3-(3-((5-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1H)-il)pentil)oksi)fenil)-1-(2hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	112
Şekil 2.130. (E)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği	112
Şekil 2.131. (Z)-2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiği	113
Şekil 2.132. (E)-1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-(((2-(dimetilamino)benzil)(etil amino)metil)-3-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği	113
Şekil 2.133. (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil) akrilol)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiği	114
Şekil 4.1. 4-(Benzazol-2-iltiyo)benzaldehyd (1a-1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A)	118
Şekil 4.2. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (2a-2f) sentezi (Yöntem B)	118
Şekil 4.3. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-süstitüepiperazin-1-il) fenil)prop-2-en-1-on (3a-3l) türevlerinin sentezi (Yöntem C)	119
Şekil 5.1. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il) fenil)prop-2-en-1-on (3a) molekülünün kimyasal yapısı	126
Şekil 5.2. Bileşik 3a'ya ait ¹ H NMR spektrumu	127
Şekil 5.3. Bileşik 3a'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	128
Şekil 5.4. Bileşik 3a'ya ait kütle spektrumu	129
Şekil 5.5. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (3b) molekülünün kimyasal yapısı	130
Şekil 5.6. Bileşik 3b'ye ait ¹ H NMR spektrumu	131

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.7. Bileşik 3b 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	132
Şekil 5.8. Bileşik 3b 'ye ait kütle spektrumu	133
Şekil 5.9. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3c) molekülünün kimyasal yapısı	134
Şekil 5.10. Bileşik 3c 'ye ait ^1H NMR spektrumu	135
Şekil 5.11. Bileşik 3c 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	136
Şekil 5.12. Bileşik 3c 'ye ait kütle spektrumu	137
Şekil 5.13. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3d) molekülünün kimyasal yapısı	138
Şekil 5.14. Bileşik 3d 'ye ait ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 5.15. Bileşik 3d 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	140
Şekil 5.16. Bileşik 3d 'ye ait kütle spektrumu	141
Şekil 5.17. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3e) molekülünün kimyasal yapısı	142
Şekil 5.18. Bileşik 3e 'ye ait ^1H NMR spektrumu	143
Şekil 5.19. Bileşik 3e 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	144
Şekil 5.20. Bileşik 3e 'ye ait kütle spektrumu	145
Şekil 5.21. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3f) molekülünün kimyasal yapısı	146
Şekil 5.22. Bileşik 3f 'ye ait ^1H NMR spektrumu	147
Şekil 5.23. Bileşik 3f 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	148
Şekil 5.24. Bileşik 3f 'ye ait kütle spektrumu	149
Şekil 5.25. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3g) molekülünün kimyasal yapısı	150
Şekil 5.26. Bileşik 3g 'ye ait ^1H NMR spektrumu	151

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.27. Bileşik 3g 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	152
Şekil 5.28. Bileşik 3g 'ye ait kütle spektrumu	153
Şekil 5.29. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (3h) molekülünün kimyasal yapısı	154
Şekil 5.30. Bileşik 3h 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	155
Şekil 5.31. Bileşik 3h 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	156
Şekil 5.32. Bileşik 3h 'ye ait kütle spektrumu	157
Şekil 5.33. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3i) molekülünün kimyasal yapısı	158
Şekil 5.34. Bileşik 3i 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	159
Şekil 5.35. Bileşik 3i 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	160
Şekil 5.36. Bileşik 3i 'ye ait kütle spektrumu	161
Şekil 5.37. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allylpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3j) molekülünün kimyasal yapısı	162
Şekil 5.38. Bileşik 3j 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	163
Şekil 5.39. Bileşik 3j 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	164
Şekil 5.40. Bileşik 3j 'ye ait kütle spektrumu	165
Şekil 5.41. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3k) molekülünün kimyasal yapısı	166
Şekil 5.42. Bileşik 3k 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	167
Şekil 5.43. Bileşik 3k 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	168
Şekil 5.44. Bileşik 3k 'ye ait kütle spektrumu	169
Şekil 5.45. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3l) molekülünün kimyasal yapısı	170
Şekil 5.46. Bileşik 3l 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	171

	<u>Sayfa</u>
Şekil 5.47. Bileşik 3l 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	172
Şekil 5.48. Bileşik 3l 'ye ait kütle spektrumu	173
Şekil 5.49. Bileşik 3a-3l 'ye ait sentez şeması	174
Şekil 5.50. Ellman metodu reaksiyon mekanizması	177
Şekil 5.51. Bileşik 3f 'nin AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi ve etkileşimi	181
Şekil 5.52. Bileşik 3l 'nin AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi ve etkileşimi	181



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
Å	: Angström
β	: Beta
ε	: Epsilon
γ	: Gama
π	: Pi
AADC	: Aromatik aminoasit dekarboksilaz
A β	: Amiloid beta
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
ADH	: Alkol dehidrojenaz
ADP	: Adenozin difosfat
AH	: Alzheimer Hastalığı
ALDH	: Aldehit dehidrojenaz
APCI-MS	: Atmosferik Basınç Kimyasal İyonizasyon Kütle Spektrometresi
APOE	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
ATC	: Asetiltiyokolin iyodür
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BTC	: Bütiriltiyokolin iyodür
^{13}C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
ChAT	: Kolin asetiltransferaz
ChE	: Kolinesteraz
CMA	: Şaperon aracılı otofaji
COMT	: Kateşol-O-metil transferaz
CoQ	: Koenzim Q
CYP450	: Sitokrom P450
DMF	: Dimetilformamit

DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Döterodimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DOPA	: Dihidroksifenilalanin
DOPAC	: 3,4-Dihidroksifenilasetik asit
DOPAL	: 3,4-Dihidroksifenilasetaldehit
DOPET	: 3,4-Dihidroksifeniletanol
DTNB	: 5,5 '-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
E.N	: Erime noktası
ER	: Endoplazmik retikulum
FAD	: Flavın adenin dinükleotit
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Dairesi)
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GCase	: Glukoserebrozidaz
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
hMAO-A	: İnsan monoamin oksidaz A enzimi
hMAO-B	: İnsan monoamin oksidaz B enzimi
HVA	: Homovanilik asit
IC ₅₀	: % 50 İnhibitör konsantrasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
L-DOPA	: L-3,4-dihidroksifenilalanin
MAO	: Monoamin oksidaz
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
MPTP	: 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MTT	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)
m/z	: Kütle/yük
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat

PH	: Parkinson hastalığı
PIB	: Pittsburgh Bileşik-B
PPA	: Polifosforik asit
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SI	: Selektivite indeksi
SNpc	: Substantia nigra pars compacta
TEA	: Trietilamin
TH	: Tirozin hidroksilaz
ThT	: Tiyoflavin T
TMS	: Tetrametilsilan
UPS	: Ubikuitin-proteozom sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) biliş, davranış ve fonksiyonel durumu etkileyerek kademeli olarak ilerleyen nörodejeneratif bir hastalık olarak ilk defa 1907 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Hastalığa neden olan patofizyolojik mekanizmalar tümüyle bilinmemektedir. Kesin bir tedavisi olmayan hastalıkta, tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar hastalığın belirtilerini belli bir süre için azaltmasına rağmen hastalık ölümle sonuçlanmaktadır. Alzheimer hastalarının çoğu 65 yaş ve üstü kişilerden oluşurken hastaların %4'ü 65 yaşının altındadır. Tanı alan hastaların hayatta kalma süresi sıklıkla 4-8 yıl kadardır (DiPiro vd., 2020). AH, batı ülkelerinde ölüm nedeni olarak dördüncü sırada yer almaktadır (Cereda vd., 1994). Dünyada her sene 7.7 milyon yeni Alzheimer vakası tespit edilmektedir ve bu hastalıktan etkilenen insan sayısının 2030 yılında 75 milyona, 2050 yılında ise 145 milyona ulaşılacağı öngörülmektedir (Cacabelos, 2020).

AH, nöronların fonksiyon kaybı ve hasarına bağlı olarak beyinde çeşitli nörotransmitter maddelerin miktarının azalması sonucu kolinergik aktivite kaybı ile kendini göstermektedir. Hipokampus ve kortekste nikotinik reseptör kaybı sonucu önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin (ACh) seviyesi azalmaktadır. Sinapslarda nörotransmisyonun artması ile hastalığın semptomlarının azaltılması amaçlanmaktadır (DiPiro vd., 2020).

Dünyada FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ve günümüzde kullanılmakta olan takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikleri asetilkolinin metabolizmasından sorumlu olan asetilkolinesterazı (AChE) inhibe ederek sinaptik aralıktaki ACh seviyesini artırmaktadır (Budson ve Solomon, 2017).

AH'nin tedavisi için medisinal kimya araştırmalarındaki ilaç tasarım ve sentezinde asıl hedef farmakolojik açıdan kolinesterazın (ChE) inhibisyonuna dayalı bileşiklerin geliştirilmesidir (Mishra, Kumar ve Panda, 2019). AChE enziminin katalitik ve periferik bölgeleriyle etkileşime giren bileşikler güçlü inhibisyon sağlamaktadırlar. Yeni ilaç araştırma ve geliştirme süreçlerinde, enzimin hem katalitik hem de periferik bölgelerine bağlanma özelliğinin dikkate alınması gerekmektedir.

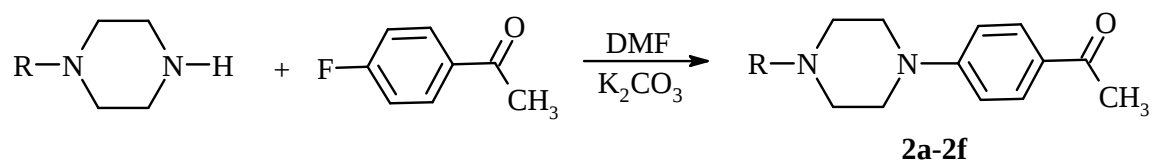
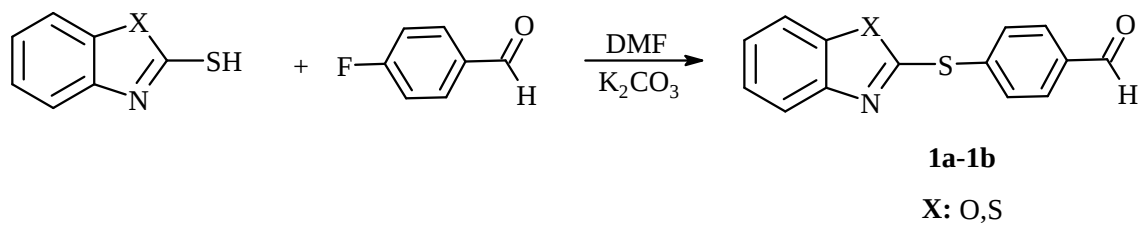
Parkinson hastalığı (PH) ilk defa 1817 yılında İngiliz bilim insanı James Parkinson tarafından ‘Titreyen felç üzerine bir deneme’ adlı ünlü monografında nörolojik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Samii, Nutt ve Ransom, 2004). PH, en yaygın görülen ikinci nörodejeneratif hastalıktır (Ellis ve Fell, 2017), genel nüfusun %0.3’ünü ve 65 yaş üstü nüfusun %1-3’ünü etkilemektedir. Dünya çapında hastalığa yakalanan kişi sayısının 2030 yılında 8.7 milyondan 9.3 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019).

Parkinson hastaları, hastalığın ortaya çıktığı yaşa bağlı olarak 20 ya da daha fazla sene yaşayabilirler ve ölüm oranı aynı yaştaki normal bireylere göre 1.5 kat daha fazladır. Semptomlar sinsice başlar ve zaman içinde yavaş yavaş kötüleşir. Genel olarak tek taraflı başlar ve görülen ilk belirti istirahat halinde el ya da ayakta görülen titremedir (Nass ve Przedborski, 2008).

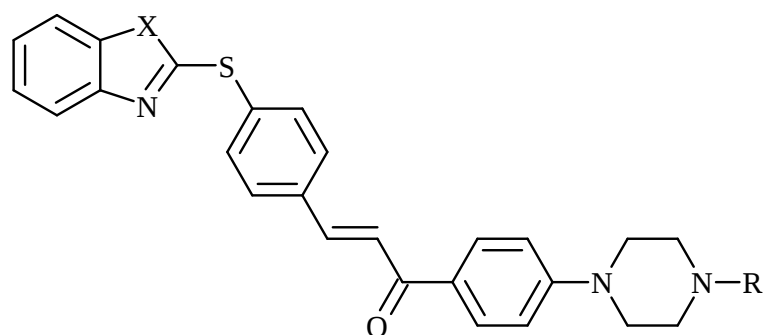
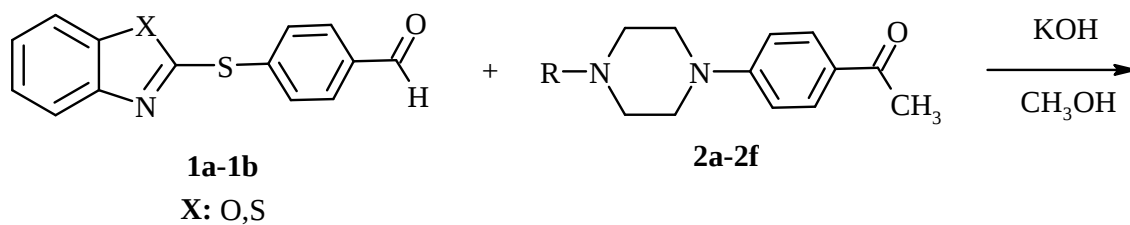
Hastalık beyinde çeşitli nedenlere bağlı nöronal kayıp sürecine bağlı dopamin azalması ile karakterizedir ve nedeni tam olarak bilinemediğinden sadece semptomatik olarak tedavisi mevcuttur (Dexter ve Jenner, 2013). Monoamin oksidaz B (MAO-B) beyinde önemli bir nörotransmitter madde olan dopaminin metabolizmasından sorumlu olan enzimdir ve hastalığın tedavisinde MAO-B enziminin inhibisyonu ile dopaminerjik nörotransmisyonun artırılması hedeflenmektedir (Rojas vd., 2015). Günümüzde semptomatik tedavide MAO-B enzimini seçici olarak inhibe eden ilaçlar olarak selejilin ve rasajilin kullanılmaktadır (Finberg, 2014).

PH’nin tedavisinde yeni terapötik ajanlarla farmakolojik açıdan bir ya da birden fazla duruma etki edebilen nörotransmisyon artışıyla semptomların kontrolü ve hastalığın yavaşlamasını sağlamak amaçlanmaktadır (Mandel vd., 2005). PH tedavisinde MAO-B enziminin aktif bölgesi ile etkileşime giren bileşikler enzimi güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Yeni ilaç araştırma ve geliştirme aşamalarında bu özellik göz önünde tutulmalıdır.

Bu doktora tez çalışmasında potansiyel ChE ve MAO enzim inhibisyon aktiviteleri ve enzimlerin aktif bölgelerine bağlanma özellikleri göz önünde bulundurularak; şalkon yapısı, benzazol ve piperazin halka sistemlerini aynı kimyasal yapıda içeren, on iki yeni bileşiğin tasarımı, sentezi, bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin araştırılması ve moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

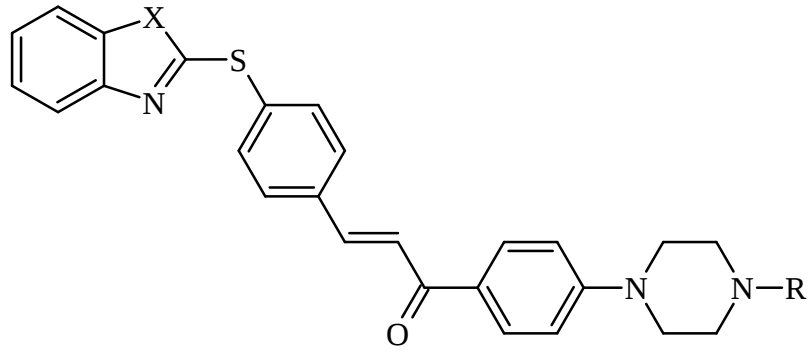


R: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CHCH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂



3a-3l

Şekil 1.1. Elde edilmesi planlanan bileşiklere ait genel sentez şeması



Şekil 1.2. Elde edilmesi planlanan sentez ürünleri

Tablo 1.1. Elde edilmesi planlanan bileşiklerin R grupları

Bileşik	X	R
3a	S	-CH ₃
3b	S	-CH ₂ CH ₃
3c	S	-CH(CH ₃) ₂
3d	S	-CH ₂ CHCH ₂
3e	S	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
3f	S	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3g	O	-CH ₃
3h	O	-CH ₂ CH ₃
3i	O	-CH(CH ₃) ₂
3j	O	-CH ₂ CHCH ₂
3k	O	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
3l	O	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

1.1. Alzheimer Hastalığı

AH, progresif dejeneratif bir beyin hastalığıdır ve bunamanın en yaygın nedenidir (Burns, Byrne ve Maurer, 2002). AH ile ilgili çalışmalar yirminci yüzyılın başlarında başlamıştır. İlk defa Alman hekim Alois Alzheimer tarafından bu patolojinin ilk vakası Auguste Deter adlı 51 yaşındaki kadın hastada tanımlanmıştır (Ettcheto vd., 2019). Hastanın beş yıllık geçmişinde ilerleyici bilişsel bozukluk, halüsinasyonlar ve ciddi şekilde bozulmuş sosyal işlevsellik tanımlanmıştır (Ferri vd., 2005).

AH beyinde orta temporal lob ve kortikal alanlarda bulunan amiloid plaklar, hiperfosforillenmiş tau proteinleri, nörofibriler düğümler, nöronal kayıp ve nörotransmitter disfonksiyonu ile karakterizedir. (Tayeb vd., 2012).

AH üç aşamalı olarak meydana gelmektedir. İlk aşamada bilişsel fonksiyon bozukluğu amnezi (hafıza kaybı), afazi (dil bozukluğu), apraksi (sağlam motor fonksiyonuna rağmen motor görevleri yapamama), agnozi (sağlam duyuşsal işlevlere rağmen tanıyamama) ortaya çıkmasına rağmen bu evre başlıca hafızada azalma ile karakterizedir. İkinci aşamada çeşitli psikiyatrik bozukluklar (depresyon, halüsinasyon, kişilik ve davranış bozuklukları, yanlış karar verme) görülmektedir. Üçüncü aşamada kişiler yeteneklerini, ilgi alanlarını ve becerilerini kaybederler. Bu son dönem banyo yapma, giyinme, yemek yeme ve tuvalet ihtiyacı gibi günlük yaşamsal faaliyetler ile temel ihtiyaçları karşılamada zorluk ve destek ihtiyacı ile kendini göstermektedir. Hastalar son aşamadan çok önce çocuklarını, eşlerini ve kardeşlerini tanıyamaz duruma gelir ve onları birey olarak nitelendiren kişilik özelliklerini kaybederler (Banks, 2012; Burns, Byrne ve Maurer, 2002).

Alzheimer hastalığının günümüzde tanımlanmış iki tipi bulunmaktadır. Bunlar; Ailesel AH ve Sporadik AH'dir. Ailesel AH, erken başlangıçlıdır ve tamamen genetik nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Sporadik AH, ileri yaşlarda ortaya çıkar ve vakaların çoğunu oluşturmaktadır. Ailesel AH'deki ilerleme hızı ve ortaya çıkma yaşı dışında nöropatolojisi hepsinde benzer şekildedir (Cuello, 2007).

1.1.1. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri

AH genetik faktörler ile ilişkilidir ancak bu hastalığın oluşmasında tek başına yeterli değildir. Ailesel AH'nin meydana gelmesinde PSEN1 (Presenilin 1) ve PSEN2 (Presenilin 2) genleri ile Apolipoprotein E (APOE) ve Amiloid Prekürsör Protein (APP)

genlerinin etkili olduğu düşünölmektedir. APOE 4 geni AH için başlıca genetik risk faktörüdür. Hastalığın ortaya çıkışında bu genlere birlikte çevresel faktörler ve yaş etkilidir. AH'nin meydana gelişinde diğerk risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, sigara, zihinsel aktivite, beslenme, yaşam şekli, obezite, kranioensefalik travmalar, kardiyovasküler hastalıklar, yüksek kolesterol, düşük folat düzeyi ve tip 2 diyabet sayılmaktadır (Ettcheto, 2019; Farooqui, 2017; Scheltens, 2016).

1.1.2. Alzheimer hastalığının patogenezi

AH'nin fizyopatolojisini açıklamak üzere çeşitli hipotezler geliştirilmiştir. Bu hipotezlerden en önemlileri kolinerjik hipotez, amiloid plak hipotezi, tau protein hipotezi ve oksidatif stres hipotezidir. Bununla birlikte bazı genetik mutasyonlar ailesel AH'nin gelişmesine neden olmaktadır.

1.1.2.1. Kolinerjik hipotez

Kolinerjik hipotez AH'nin fizyopatolojisini açıklamak için geliştirilmiş en eski hipotezdir (Cavalli vd., 2008). Kolinerjik hipoteze göre; nörotransmitter bir madde olan asetilkolinin (ACh) öğrenme ve bellek üzerinde etkili olduğu düşünölmektedir (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

ACh presinaptik aralıktan salgılandıktan sonra difüzyon ile ilerleyerek postsinaptik aralıkta nikotinik reseptörlerine doğrudan bağlanır. Muskarinik reseptörlere ise G proteini aracılığı ile bağlanarak ikinci mesajcılar ile etkisini göstermektedir. Nikotinik etkilerin sonucunda hücrenin uyarılabilirliği artar ve dikkat tonusu artar. Muskarinik etkilerle ise yeni bilginin depolanması gerçekleşir (Öztürk ve Karan, 2009).

ACh sentezinden sorumlu olan kolin asetiltransferaz (ChAT) enziminin miktar ve aktivitesinin düşük olması, kolin geri alımının azalması ve ACh'nin metabolizmasından sorumlu enzim olan asetil kolinesterazın (AChE) miktarının ve aktivitesindeki artış AH'ye neden olmaktadır (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011). ChAT seviyesi hipokampus ve neokortekste %58-90 oranında azalmıştır (Öztürk ve Karan, 2009).

Bu hipoteze göre kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu sonucunda artmış kolinerjik aktiviteye bağlı olarak hastalığın ilerlemesinin önüne geçileceği öne sürölmüştür. Bu bilgiler önemli etkinliğe sahip bileşiklerin geliştirilmesi açısından umut verici olmuştur (Woltjer ve Milatovic, 2006).

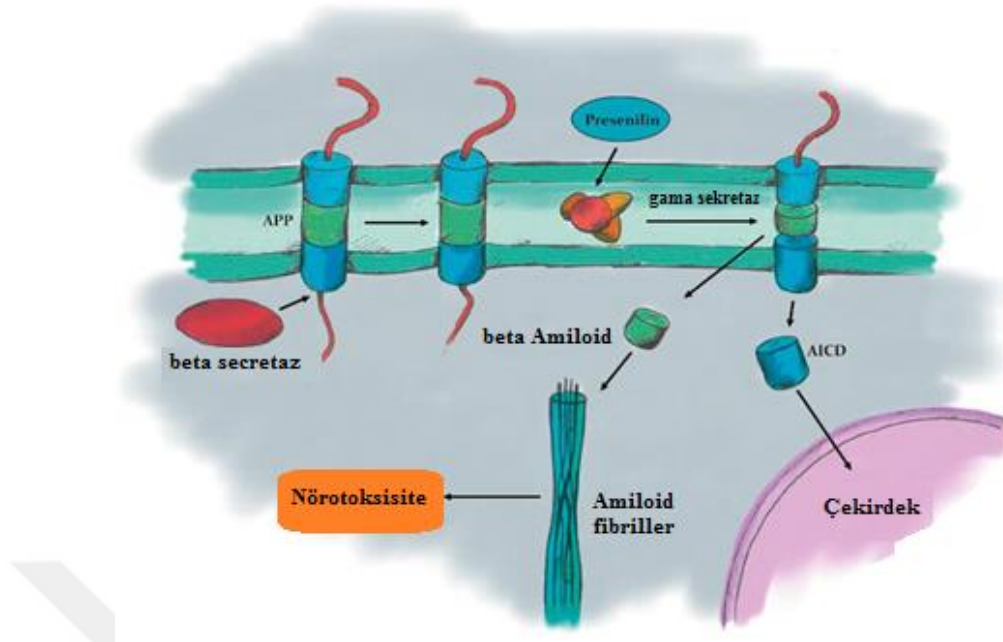
1.1.2.2. Amiloid kaskad hipotezi

Amiloid beta ($A\beta$) peptitleri; beyinde nöroproteksiyon, iyon transportu, sinaps oluşumu ve transkripsiyon sinyallerinde önemli rol oynayan Amiloid Prekürsör Proteininin (APP) proteolitik bölünmesiyle üretilir (Farooqui, 2017). $A\beta$ monomerleri sulu ortamda kolaylıkla toplanarak oligomerler, protofibriller ve amiloid fibriller olmak üzere farklı izoformlara dönüşürler. $A\beta$ oligomerleri suda çözünür ve beyne yayılabilirken, daha büyük olan amiloid fibriller suda çözünmez ve plaklar halinde birleşerek AH'ye neden olan histolojik lezyonlara dönüşürler (Ferreira, 2015).

$A\beta$ plakları beyinde birikerek nöronlarda, glial hücrelerde ve sinapslarda oksidatif hasara, mitokondriyal disfonksiyona, kalsiyum düzensizliğine, inflamasyona, nörodejenerasyona neden olabilecek endoplazmik retikulum (ER) stresine ve apoptoz ile nöronların ölmesine neden olur (Farooqui, 2017).

APP iki yol ile metabolize olmaktadır. İlk yolda α -sekretaz ve γ -sekretaz proteolitik enzimler tarafından görev aldığı non-amiloidojenik yoldur. Bu yolda oluşan ürünler toksik değildir. İkinci yolda ise β -sekretaz ve γ -sekretaz enzimlerinin görev aldığı amiloidojenik yoldur. Bu yolda meydana gelen 40 ve 42 aminoasit uzunluğundaki $A\beta_{1-40}$ ve $A\beta_{1-42}$ peptitlerinin Alzheimer hastalığına neden olduğu düşünülmektedir (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011; Kolev vd., 2009). Bu peptitlerin yaklaşık %90'ını $A\beta_{1-40}$ peptitleri oluştururken, fibriller halinde toplanmaya eğilimli olan $A\beta_{1-42}$ peptitleri ise $A\beta$ plak oluşumuna yol açan majör bileşendir (Silvestrelli vd., 2006).

$A\beta$ kaskat hipotezine göre APOE, APP, PSEN1 ve PSEN2 genlerinde meydana gelen mutasyon, çevresel uyaranlar ve yaş faktörleri ile $A\beta$ 'nin üretimi ve temizlenmesi arasında oluşan bir dengesizlik sonucunda oligomerik yapıdaki nörotoksik proteinler beyindeki birikir ve AH'nin gelişmesine neden olur (Cavalli vd., 2008; Farooqui, 2017).

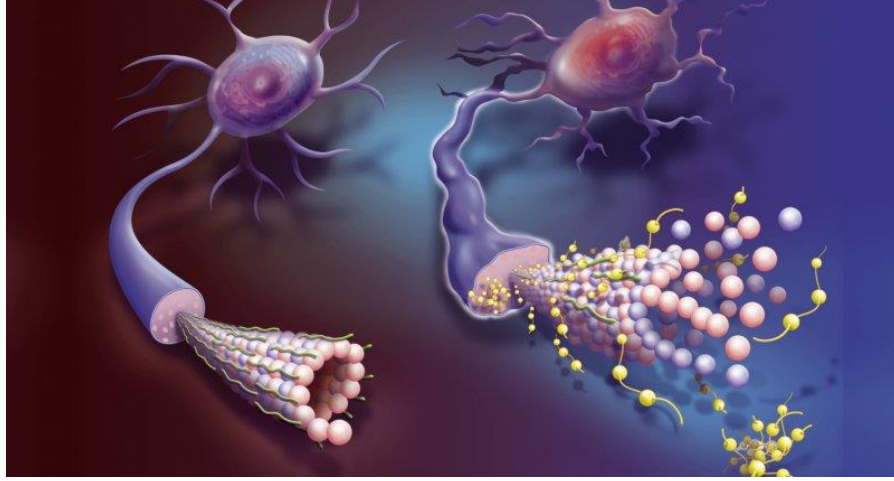


Şekil 1.3. Amiloidojenik yolak (Korabecny vd., 2018)

1.1.2.3. Tau protein hipotezi

Mikrotübül ile ilişkili tau proteini, nöronal hücre iskeletinin organizasyonu ve bütünlüğünü sağlamakla görevlidir (Sjöberg vd., 2006). Akson mikrotübüllerinde yapısal olarak bulunan tau proteini çözünebilir durumda iken hücre içi nörofibriler yumaklarda biriken hiperfosforillenmiş şekilde çözünür değildir. Bu birikim hücrenin sağlıklı iskelet yapısını bozarak iletinin bozulmasına ve ilerleyen süreçlerde nöron ölümüne neden olurlar (Kandemir Erdoğan ve Sütlaş, 2004).

Hiperfosforillenmiş tau proteinleri AH'nin ayırt edici özelliklerinden birini oluşturmaktadır (Sjöberg vd., 2006). Tau proteinleri beynin hafıza merkezlerinde ortaya çıktıktan sonra AH sırasında sinir lifleri boyunca diğer alanlara yayılmaktadır. Yaşın bu yayılımda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Ak, 2019).



Şekil 1.4. Sağlıklı ve hasta bir nöronun Tau proteinleri (Solda sağlıklı nöronun Tau proteinleri yeşil renkle gösterilmiştir. Sağda sarı renkle belirtilen hiperfosforile Tau proteinlerinin birikmesiyle oluşan nöronal dejenerasyonun gösterilmiştir.)(http-1)

1.1.2.4. Oksidatif stres hipotezi

Oksidatif stres hipotezinde artan oksidatif strese bağlı olarak nöronlarda dejenerasyon ve ölüm görülmesinin sonucunda AH'nin meydana geldiği ileri sürülmüştür. Oksidatif hasar Alzheimer hastalarının beyinde nükleik asitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar dâhil olmak üzere her sınıf biyolojik makro molekül içinde gözlenmektedir (Cavalli vd., 2008).

Alzheimer hastalarının beyinlerinde demir, bakır, cıva ve alüminyum metallerinin artmış miktarına bağlı olarak, serbest radikal oluşumunu tetiklediği mekanizma sonucunda lipit peroksidasyonunda, protein ve Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) oksidasyonunda meydana gelen artış enerji metabolizmasının ve sitokrom oksidaz C miktarının azalmasına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak nörofibriler yumak ve amiloid plaklarda artmış oksidatif strese bağlı nörodejenerasyon oluşmaktadır (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011; Farooqui, 2017).

Antioksidan tedavisi, serbest radikal üretimini neredeyse tamamen engellediği için hem nörofibriler yumak ve A β plaklarının birikimini hem de nöronal ölümün meydana gelmesini önlemektedir (Farooqui, 2017). Alzheimer hastalarında selejilin tedavisine ek olarak antioksidan bir ajan olan E vitamini (α -tokoferol) eklenmesinin hastalığın seyrini yavaşlattığı ve hastaların hastaneye daha az yatırıldığı sonucuna ulaşılmıştır (Doody vd., 2001).

Koenzim Q (CoQ) ve farklı benzokinon türevlerinin A β plaklarının birikimini engellediği bildirilmiştir (Cavalli vd., 2008). Östrojen hormonu, beyinde antioksidan aktivite göstererek sinir hücrelerini oksitadif strese karşı korumaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre menopoza sonrası östrojen kullanan kadınlarda AH riskinin %30 civarında azaldığı tespit edilmiştir (Solmaz ve Taştan, 2012).

1.1.2.5. Patojenik genetik mutasyonlar

1.1.2.5.1. APP geni

APP geni 21. kromozom üzerinde yer almaktadır. APP geninin sinaptik gelişim ve nöronal göçten sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu gen ile ilgili en az 25 patojenik genetik mutasyon bildirilirken meydana gelen mutasyona bağlı olarak beyinde A β peptit seviyelerinde artış bildirilmiştir (Ridge, Ebbert ve Kauwe, 2013).

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik bir hastalık olan Down sendromunda görülen 21. kromozom trizomisinin, aşırı APP üretilmesine neden olarak amiloid plak birikmesine yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır (Santoro vd., 2021).

1.1.2.5.2. PSEN1 geni

PSEN1 geni 14. kromozom üzerinde yer almaktadır ve APP'nin metabolize olmasında görev yapan γ -sekretaz enziminin bir bileşenidir. Bu gende 180'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyonların çoğunda A β ₁₋₄₂ peptit seviyelerinde göreceli bir artış rapor edilmiştir. PSEN1 geninde görülen mutasyonlar erken başlangıçlı AH'nin başlıca sebebidir. Erken başlangıçlı AH vakalarının %18-50'sinde bu gende mutasyon tespit edilmiştir (Vilatela, Lopez-Lopez ve Yescas-Gomez, 2012).

1.1.2.5.3. PSEN2 geni

PSEN2 geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir ve PSEN 1 geni ile benzer fonksiyonu olduğu düşünülmektedir. PSEN2 geninde 12 patojenik mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar patolojik A β ₁₋₄₂ peptit seviyelerinde artışa neden olarak erken başlangıçlı AH'nin görülmesine yol açmaktadır. PSEN 2 geninde görülen mutasyonların görülme sıklığı PSEN1 geninde görülen mutasyonlara kıyasla daha azdır ve hastalığın başlangıç yaşı daha yüksektir (Ridge, Ebbert ve Kauwe, 2013).

1.1.2.5.4. APOE geni

APOE, merkezi sinir sisteminde astrositler, mikroglia hücreleri ve bazı koşullarda nöronlar tarafından üretilen 299 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. Lipit taşınması ve beyin hasarının onarımında rol oynayan başlıca kolesterol taşıyıcısıdır. İnsan APOE geni için tespit edilen bazı tekli nükleotid polimorfizmleri APOE'nin yapısının ve fonksiyonunun değişmesine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarla, Aβ plak ve amiloid anjiyopati oluşumuna yol açan APOE epsilon 4 (ε4) alelinin, AH gelişiminde başlıca genetik risk faktörü olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Kim, Basak ve Holtzman, 2009; Liu vd., 2013).

1.1.3. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları

Günümüzde AH'nin yaş ortalamasının düşmesi ve ileriki yıllarda görülebilecek dil ve hafıza ile ilgili beyin fonksiyonlarındaki ciddi problemler nedeniyle bu hastalıkla ilgili tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır. Dünya çapında AH ile ilgili tedavi ve ilaç araştırma çalışmaları birçok ülkede devam etmektedir (Dembitsky vd., 2020). Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri ile AH'yi kesin olarak tedavi etmek henüz mümkün değildir (Etcheto vd., 2019).

Alzheimer hastalarında görülen duyu durum bozuklukları, bilişsel bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklar tedavi edilerek hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak amacıyla semptomatik tedaviler günümüzde tüm dünyada kullanılmaktadır (Demir Özkay, Öztürk ve Can, 2011).

AH tedavisinde; kolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik agonistler, α-sekretaz aktivatörleri, β ve γ-sekretaz inhibitörleri, amiloid birikim inhibitörleri, tau proteini birikim inhibitörleri, MAO-B inhibitörleri, kolesterol sentez inhibitörleri (sitatinler), fitoterapi, hormon tedavisi (östrojen tedavisi), antioksidan takviyesi, antiinflamatuvar ilaçlar, immunoterapi tedavi yöntemleri günümüzde halen kullanılmakta ve geliştirilmektedir (Akdağ vd., 2019; Doody vd., 2001; Farooqui, 2017; Yiannopoulou ve Papageorgiou, 2013).

Günümüzde AH'nin semptomatik tedavisinde iki çeşit yaklaşım bulunmaktadır:

1. Kolinerjik tedavi
2. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonisti

1.1.3.1. Kolinergik tedavi

Kolinergik hipotez AH'nin fizyopatolojisini açıklamak için geliştirilmiş en eski hipotez olması ve klinik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından en güçlü etkiye sahiptir (Cavalli vd., 2008). Bu hipoteze göre beyin bölgelerinde kolinergik hücre kaybı sonucunda bilişsel yıkımın meydana geldiği kabul edilmektedir. Kolinergik tedavi yaklaşımında, kolinergik ajanlar kullanılarak beyinde kolinergik aktivitenin artırılması amaçlanmaktadır (Aksaray ve Kaptanoğlu, 1999).

AH'nin tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin bilişsel faaliyetleri iyileştirme yeteneklerinin olduğu bildirilmiştir. Kolinesteraz inhibitörleri, dikkat ve hafıza için önemli olan asetilkolinin sinaptik aralıktaki seviyesini artırmaktadır (Whitehouse, 1999).

1.1.3.1.1. Kolinesteraz enzimleri

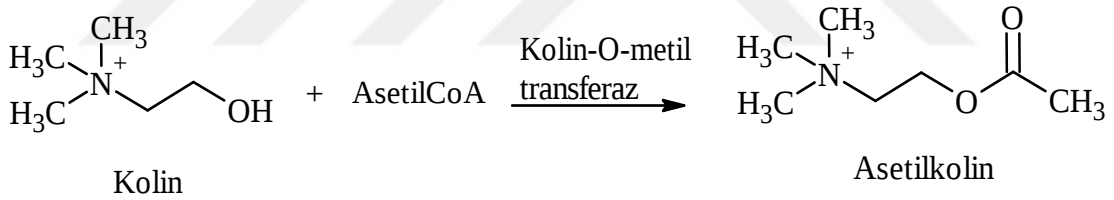
1940 yılına gelindiğinde Alles ve Hawes tarafından ChE'nin iki ana formunun bulunduğu keşfedilmiştir. Bu formlar asetilkolinesteraz (AChE; asetilkolin asetil hidrolaz; EC 3.1.1.7) ve bütirikolinesteraz (açilkolin açıl hidrolaz; EC 3.1.1.8) olarak adlandırılmıştır. AChE insanda 7. kromozom tarafından BChE 3. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Bu iki enzimin substrat özgüllükleri ve seçici inhibitörlere duyarlılıkları farklılık göstermektedir. Biyokimyasal özelliklerinden dolayı her iki enzim de tip B karboksipeptidaz grubundadır. Ayrıca birden çok moleküler formda bulunmalarına rağmen AChE daha fazla çeşitlilik sergilemektedir. ChE'ler kas lifleri ve nöronlar dışında pek çok doku ve hücre tipinde bulunmaktadır. Eritrositler, adrenal medulla, ovaryum hücreleri ve megakaryositlerde miktarı fazladır. Ayrıca embriyonik hücrelerde bulunduğu rapor edilmiştir. Biyokimyasal analizler kolinesterazların aktif bir serin kalıntısı içerdiğini göstermektedir (Lane, Potkin ve Enz, 2006; Soreq ve Zakut, 1993).

Sağlıklı bir beyinde kolinesteraz aktivitesinin %80'i AChE, %20'si BChE tarafından gerçekleştirilmektedir. AChE esas olarak nöronlarda bulunurken BChE öncelikle glial hücreler ile ilişkilidir. AChE, ACh molekülüne yüksek selektivite gösterirken BChE çeşitli nöroaktif peptit moleküllerine ACh'den daha fazla seçici davranmaktadır (Greig vd., 2001).

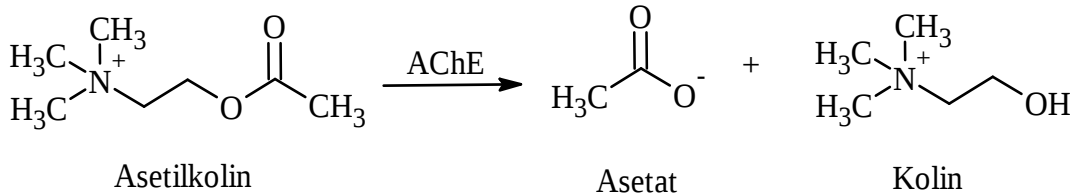
AChE aktivitesinin tamamına yakını bazal ön beyinden gelen aksonlar ve kolinoseptör nöronlarının hücre gövdelerinden gelen kolinerjik aksonlarda tespit edilmektedir (Mesulam vd., 2002).

Asetilkolinin mekanizması

ACh, kolin ve Asetil-CoA'dan kolin-O-metiltransferaz enzimi aracılığıyla sentezlendikten sonra presinaptik terminalde veziküller halinde paketlenmektedir. Presinaptik nöronun terminaline ulaşan aksiyon potansiyeli, voltaj kapılı Ca^{+2} kanallarının açılmasını tetikler. Sitozole giren Ca^{+2} iyonları, vezikülleri ekzositoz yoluyla sinaptik boşluğa ACh'yi serbest bırakmaları için uyarır. Sinaptik boşluğa dağılan ACh postsinaptik reseptörlere bağlanarak onları aktive eder ve hücre depolarize olur. Eş zamanlı olarak AChE ACh'yi asetat ve koline hızla hidrolize eder, reseptörü deaktif eder ve iletilen sinir impulsunu daraltır. Kolin, ACh'nin resentezi için presinaptik terminal tarafından hücreye tekrar alınır (Shen vd., 2002).



Şekil 1.5. *Asetilkolin sentezi*



Şekil 1.6. *Asetilkolin hidrolizi*

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi

AChE, periferik sinir sistemi ve merkezi sinir sistemini içeren kolinerjik sinir sisteminde yer alan önemli bir enzimdir. Asetilkolini kolin ve asetat iyonlarına katalizlemekten sorumlu enzimdir (Sharma, 2019). AChE plazmada, eritrositlerde, kolinerjik nöronlarda ve nöromusküler kavşakta postsinaptik uç kısmında yüksek konsantrasyonda bulunur (Islam ve Tabrez, 2017).

AChE, α/β protein sınıfında bulunmaktadır. AChE, 15 α -heliks yapısı ile çevrilmiş büyük merkezi β yapraklarından oluşmaktadır. AChE'nin üç boyutlu yapısı 1991 yılında *Torpedo californica* üzerinde yapılan X-ışını analiz yöntemi ile belirlenmiştir. Üç boyutlu yapının keşfi ile nörotransmitter olan ACh için protein bağlama cebinin görselleştirilmesi mümkün kılınmıştır (Massoulie vd., 1993).

Katalitik aktif bölge (CAS)

AChE'nin aktif bölgesi derin ve dar geçidin dibine yakın 20 Å (Angström) derinliğinde bulunan Ser200, Glu327 ve His440 aminoasitlerinden ve 14 aromatik aminoasit kalıntısı taşıyan katalitik üçlüden oluşmaktadır ve bu üçlü kısım ester bağının hidroliziden sorumludur (Koçancı ve Aslım, 2016; Massoulie vd., 1993).

AChE aktif bölgesi; aktif serin aminoasitini içeren bir esteratik bölge, ACh'nin pozitif kutbunu içeren anyonik bölge ve aril substratlarını, diğer yüksüz ligandları ve açıl kısmının alkil kısmını bağlayan hidrofobik bölge olmak üzere üç ana bölgeden oluşmaktadır (Ordentlich vd., 1993).

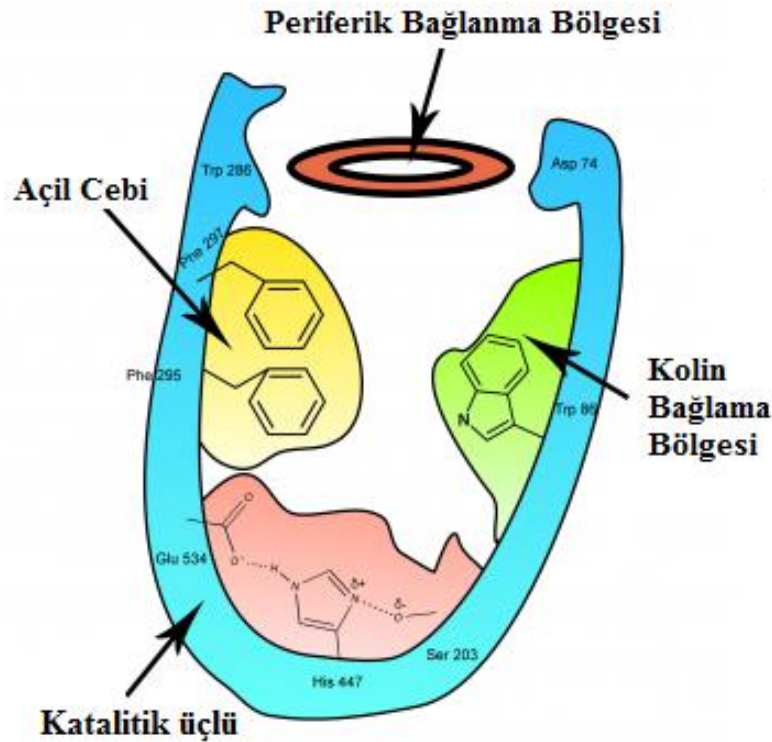
Trp84, Tyr130, Gly199, His441 ve His444 aminoasitleri CAS'nin anyonik kısmını oluşturur (Koçancı ve Aslım, 2016). Trp84, substratın katyonik amonyum kısmı ile etkileşime giren ve katyonik substratların moleküler tanınmasından sorumlu anahtar moleküldür (Tougu, 2001). ACh'ye substrat penetrasyonu katyon ve π bağı etkileşimleri ile gerçekleşmektedir. ACh'nin kuaterner amonyum atomu ile fenilalanin, triptofan ve tirozinin aromatik halkalarının π elektronları arasında etkileşim olmaktadır (Pohanka, 2011).

Periferik anyonik bölge (PAS)

β -anyonik bölge olarak adlandırılan PAS, AChE'nin yüzeyindeki boşluğun çevresinde lokalizedir. Tyr70, Asp72, Tyr121, Trp279 ve Tyr334 aminoasit kalıntılarından oluşmaktadır. Trp 279 bağlanma bölgesinin ana bileşeni olup geçidin tepesine yakın ve 14 Å uzunluğundadır (Pohanka, 2011).

Anyonik bölge ACh'nin kuaterner amonyum atomu ile etkileşime girmesinden ve doğru yönlendirilmesinden sorumludur. Aromatik bölgede halkasal yapılar bulunur ve iyi konformasyonel esnekliğe sahiptir. Aromatik geçitten oluşan boşluk aracılığı ile aktif bölgeye girişi ACh için yüksek seçicilik sağlamaktadır (Pohanka, 2011).

PAS'nin amiloid β peptit ile etkileşime girerek amiloid plakların oluşması sonucu kolinerjik nöronlara zarar verdiği ve AH'nin meydana gelmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (Pohanka, 2011). Periferik anyonik bölge, AH tedavisi için ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında ilaçların stratejik hedefi olarak yer almaktadır (Castro ve Martinez, 2001).



Şekil 1.7. Asetilkolinesteraz enziminin yapısı (<http-2>)

Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi

BChE, serin esteraz ailesine ait bir glikoprotein enzimidir. İnsanlarda plazma, beyin, karaciğer, böbrek ve çok sayıda dokuda bulunmaktadır (Manoharan vd., 2007). Pseudo kolinesteraz olarak da bilinmektedir. Kolinergik aktivite ile ilişkili enzim esas olarak AChE iken BChE düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır ancak düz kaslarda kolinergik iletimi modüle ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Mesulam vd., 2002).

BChE'nin aminoasit dizisi AChE ile %65 oranında benzerlik göstermektedir (Lane, Potkin ve Enz, 2006). AChE ile benzer katalitik mekanizma göstermesine rağmen farklı substrat özgüllüğü ve inhibitör duyarlılığı göstermektedir (Masson, Carletti ve Nachon, 2009).

BChE'nin aktif bölge geçidi AChE'den daha büyüktür ve derin dar bir geçit yerine bir çanak oluşturmaktadır. BChE geçidi, AChE'den yaklaşık olarak %40 daha az aromatik kalıntı içermektedir. Aromatik kalıntıların küçük alifatik veya polar kalıntılarla süstitüe edilmesi BChE'nin spesifik katalitik özelliklerinin çoğunu açıklamaktadır (Masson, Carletti ve Nachon, 2009).

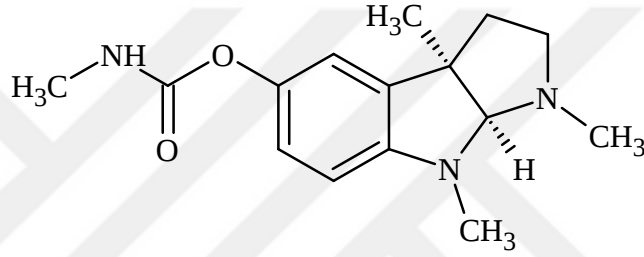
Aktif bölge geçidi; katalize karışan kalıntıları içeren açılasyon bölgesi, kolin bağlama cebi, açıl bağlama cebi ve pozitif yüklü substratlar ve inhibitörler için ilk karşılaşma bağlanma bölgesi olan geçidin kenarında bulunan periferik anyonik bölge olarak dört bölgeden oluşmaktadır. Katalitik reaksiyonların meydana geldiği katalitik üçlü Ser198, His438 ve Glu325'ten oluşur ve geçidin dibinde, protein yüzeyinden yaklaşık 20 Å uzaklıktadır. Kolin bağlama cebi yalnızca katyon- π etkileşimlerinde yer alan bir anahtar kalıntısı olan Trp82 içermektedir. Bu, AChE'den farklı olarak ek katyon- π etkileşimi sağlamaktadır (Masson, Carletti ve Nachon, 2009).

1.1.3.1.2. Kolinesteraz inhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri ile tedavide sinaptik aralıkta azalmış olan ACh miktarını artırarak replasman tedavisi amaçlanmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri iki kuşak altında incelenmektedir. Birinci kuşak ChE inhibitörleri fizostigmin ve takrindir. İkinci kuşak ChE inhibitörleri; donepezil, rivastigmin, galantamin ve eptastigmindir (Soylu ve Karalı, 2017). Kolinesteraz inhibitörleri, çoğunlukla hafif ve orta dereceli AH tedavisi için kullanılmaktadır (Bassil ve Grossberg, 2009).

Fizostigmin (Eserin)

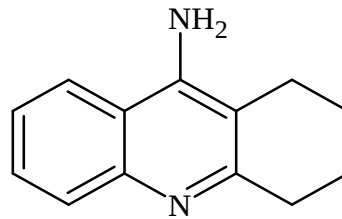
Fizostigmin *Physostigma venenosum* adlı bakla türünün çekirdeklerinde bulunan oldukça toksik bir alkaloidtir. İlk defa 1893 yılında izole edilmiştir. Uzun yıllar boyunca Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisi için kullanılan karbamat türevi bir bileşiktir (Woltjer ve Milatovic, 2006). AChE üzerindeki inhibitör etkisi reversible ve kısa sürelidir. Fizostigmin pseudo-substrat olarak davranır ve stereoselektif bir inhibisyon sağlar. Enzimin aktif bölgesine karbamat grubunu transfer eder (Saify ve Sultana, 2014). Gastrointestinal sistem üzerindeki ciddi yan etkileri sebebiyle sınırlı olarak kullanılmaktadır (Soylu ve Karalı, 2017).



Şekil 1.8. Fizostigmin molekülünün kimyasal yapısı

Takrin

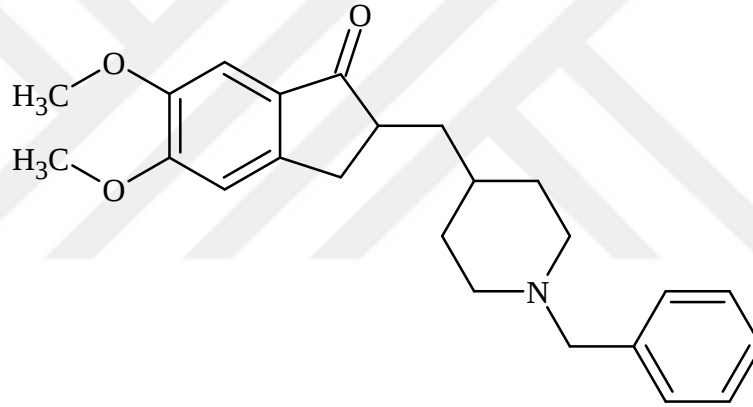
Takrin, ilk geliştirilen non-selektif reversible ChE inhibitörüdür (Korabecny vd., 2018). İlk defa 1945'te Sidney Üniversitesi'nden Adrian Albert tarafından sentezlenmiş ve Alzheimer hastalığını tedavi etmek için kullanılmıştır. Merkezi olarak etkisini gösterir. Monoaminlere ve iyon kanallarına karşı etkilidir (Dembitsky vd., 2020). Takrin hafif ve orta şiddetteki AH'de kullanılmıştır (Soylu ve Karalı, 2017). Non-selektif özellikte olması, hepatotoksikite ve gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir (Korabecny vd., 2018).



Şekil 1.9. Takrin molekülünün kimyasal yapısı

Donepezil

Donepezil, FDA tarafından 1996 yılında AH tedavisi için onaylanmış ikinci ilaçtır (Soylu ve Karalı, 2017). Donepezil piperidin türevi bir ilaçtır. Reversible ve non-kompetitif özellikte olup AChE'ye yüksek selektivite göstermektedir (Woltjer ve Milatovic, 2006). Santral sinir sistemindeki seçiciliği, kardiyak doku veya bağırsak düz kası gibi periferik dokulardaki aktivite eksikliği ile vurgulanmaktadır (McGleenon, Dynan ve Passmore, 1999). Hafif ila şiddetli AH'nin tedavisinde kullanılmaktadır (Bassil ve Grossberg, 2009). Yaklaşık 70 saatlik yarı ömrünün olması günde tek doz kullanımına avantaj sağlamaktadır (Soylu ve Karalı, 2017). İlacın eliminasyonu yavaştır ve eliminasyon böbrek ve karaciğer sitokrom P450 (CYP450) sistemi yoluyla gerçekleşmektedir (McGleenon, Dynan ve Passmore, 1999).



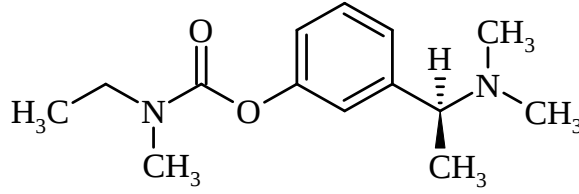
Şekil 1.10. Donepezil molekülünün kimyasal yapısı

Rivastigmin

Rivastigmin, karbamat türevi AChE inhibitörüdür. Karbamilenmiş bir kompleks oluşturan AChE enzimine ile bağlanıp ve asetilkolini taklit ettiğinden dolayı 'pseudo-irreversible inhibitör' olarak adlandırılır (McGleenon, Dynan ve Passmore, 1999). 2000 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Woltjer ve Milatovic, 2006).

Rivastigmin, AChE ile birlikte BChE'yi de inhibe etmektedir ve beyin bölgesi seçici inhibitörü olarak da bilinmektedir. Plazma eliminasyon süresi kısadır ve yarı ömrü 1 saattir (Saify ve Sultana, 2014). Rivastigmin 1997'den beri mevcuttur ve birçok ülkede hafif-orta şiddette AH tedavisinde kullanılmaktadır (Bassil ve Grossberg, 2009).

Rivastigmin hepatik yoldan metabolizasyona uğramaz, AChE'ye bağlı iken hidrolize uğrar ve renal yoldan atılır (Soylu ve Karalı, 2017).

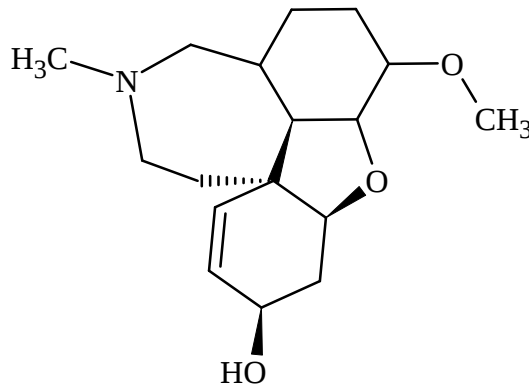


Şekil 1.11. Rivastigmin molekülünün kimyasal yapısı

Galantamin

Amaryllidaceae familyasından *Galanthus woronowii* adlı kardelen bitkisinin soğan ve çiçeklerinden izole edilen galantamin alkaloidi AChE'ye karşı gösterdiği inhibe edici etkisi nedeniyle FDA tarafından ilaç olarak onaylanmıştır (Saify ve Sultana, 2014). AChE'yi reversible, kompetitif ve selektif bir şekilde inhibe eder (Soylu ve Karalı, 2017). Galantamin AChE'yi inhibe eder ve presinaptik nikotinik reseptör aktivasyonunu düzenleyerek sinaptik aralıkta artan nörotransmitter konsantrasyonunu artırır (Bassil ve Grossberg, 2009).

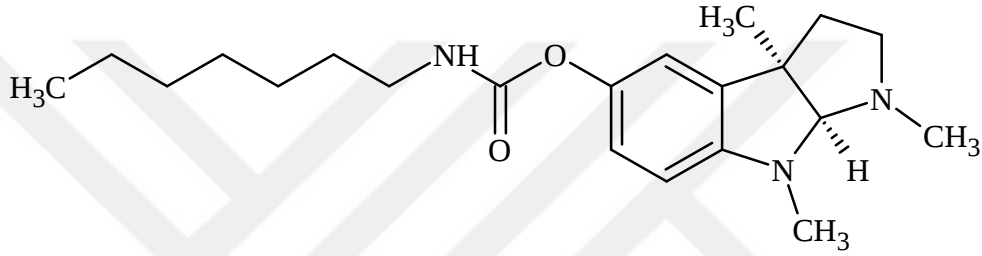
Nikotinik AChE reseptörlerinin zayıf pozitif allosterik modülatörüdür. Hafif-orta şiddette AH tedavisinde kullanılmaktadır (Saify ve Sultana, 2014). Plazma yarı ömrü 5-7 saattir. Karaciğerde CYP450 2D6 ve CYP450 3A4 enzimleri tarafından metabolize edilir (Budson ve Solomon, 2017).



Şekil 1.12. Galantamin molekülünün kimyasal yapısı

Eptastigmin

Eptastigmin ilk olarak 1985 yılında sentezlenmiştir. Eptastigmin fizostigmin türevi bir bileşiktir. Fizostigmin yan zincirinin 5. pozisyonundaki karbamoilmetil grubunun bir karbamoilheptil grubu ile süstitüe edilmiş türevidir. *İn vivo* çalışmalarda serebral AChE'yi inhibe ettiği ve doza bağlı olarak serebral ACh seviyelerini %2500-3000 oranında artırdığı bildirilmiştir (Braida ve Sala, 2001). 2000 yılında başlatılan prelinik çalışmalarda AChE'ye karşı selektivitesinin BChE'den 200 kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Saify ve Sultana, 2014).



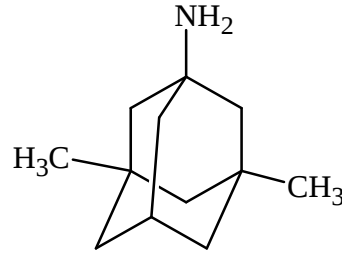
Şekil 1.13. Eptastigmin molekülünün kimyasal yapısı

1.1.3.2. NMDA reseptör antagonisti

NMDA reseptör aracılı uyarıcı glutamaterjik nörotransmisyon, sinaptik plastisite ve nöronların hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Ayrıca öğrenme ve hafıza oluşum mekanizmalarında önemli rol oynamaktadır. Ancak NMDA reseptörlerinin aşırı aktivitesi eksitotoksisiteye yol açmakta ve hücre ölümünü teşvik etmektedir. Nörodejenerasyon sonucunda meydana gelen AH'nin oluşum mekanizmasının altında yatan potansiyel bir neden olarak görülmektedir (Wang ve Reddy, 2017). Klinik çalışmalarda NMDA reseptör antagonisti ile nöroprotektif aktivitenin artırılması amaçlanarak AH'nin ilerlemesinin önlenmesi planlanmaktadır (Danysz ve Parsons, 2003).

Memantin

Memantin non-kompetitif ve orta düzeyde afiniteye sahip NMDA reseptör antagonistidir. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Orta ve şiddetli seyreden AH tedavisinde kullanılmaktadır (Bassil ve Grossberg, 2009).



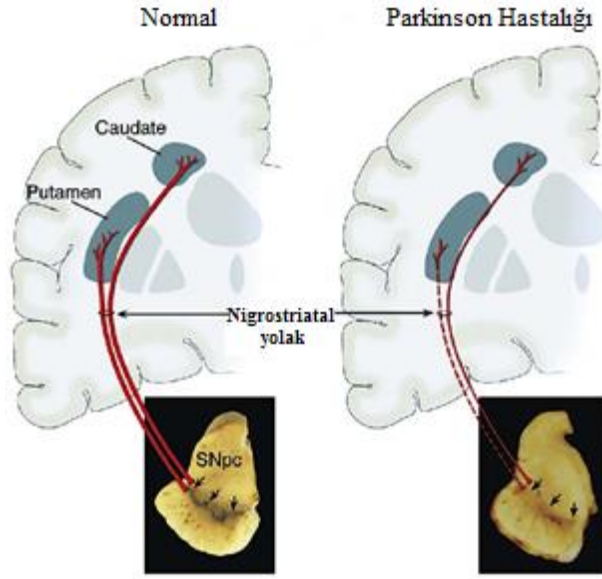
Şekil 1.14. Memantin molekülünün kimyasal yapısı

1.2. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı ilk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından klinik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (Jankovic, 2008). 1861 ve 1862 yıllarında Jean-Martin Charcot ve Alfred Vulpian James Parkinson'un klinik tanımına daha fazla semptom ekleyerek bütün bu semptomlar için 'Parkinson hastalığı' terimini icat ederek tıp tarihine kazandırmışlardır (Paul ve Yadav, 2020). James Parkinson'un hastalığı tanımlamasından yaklaşık bir asır sonra 1919 yılında hastalığın patolojik özelliğinin, substantia nigra pars compacta (SNpc) bölgesindeki nöronların kaybı olduğu bulunmuştur. 1957 yılında İsveçli bilim insanı Arvid Carlsson memeli beyinde bulunan bir nörotransmitter madde olan dopamini keşfetmiş ve PH ile ilgili çalışmalar yapmıştır (Dauer ve Przedborski, 2003).

PH, santral sinir sisteminde meydana gelen kronik ve progresif bir nörodejeneratif durum olarak kabul edilmektedir (Paul ve Yadav, 2020). PH'nin başlıca oluşum nedeni substantia nigra bölgesinde yer alan dopaminerjik nöronların ölümüdür (Dauer ve Przedborski, 2003).

Merkezi sinir sisteminde başlıca dört dopamin yolağı vardır. Bunlar nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak, tuberoinfundibular yolak ve mezolimbik yolaktır. Bu dopaminerjik yolakların en büyüğü nigrostriatal yolak olup substantia nigradan dorsal striatuma uzanmaktadır. İnsan beynindeki toplam dopaminin yaklaşık %75'i striatuma uzanan uç kısımda bulunmaktadır. Bu yolağın kesilmesiyle birlikte striatum bölgesinde dopamine karşı oluşan aşırı duyarlılık sonucunda reseptör yoğunluğunda artış meydana gelmektedir. Striatumdaki uçların dejenere olması durumunda ise Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır (Deniz ve Uzbay, 1988; Sayın, 2008).



Şekil 1.15. Normal nigrostriatal yolak ve Parkinson hastalığında dejenere olmuş nigrostriatal yolak (Dauer ve Przedborski, 2003)

PH Avrupa, Kuzey Amerika ve Güney Amerika ülkelerinde diğer kıtalara oranla yüksek yayılım göstermektedir (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018). PH erkekleri kadınlara göre 1.5 kat daha fazla etkilemektedir (Paul ve Yadav, 2020). Hastalık tremor, bradikinezi-hipokinezi-akinezi, rijidite, postüral refleks kaybı, boyun, gövde ve uzuvların bükülmüş duruş bozukluğu, yürüyüşte donma semptomları ile karakterizedir. PH semptomları sinsi bir şekilde başlayıp ve yavaş yavaş ilerlemektedir. Genellikle başlangıçta vücudun tek tarafını etkilerken hastalık ilerledikçe etkisi bilateral olarak görülmektedir. Hasta tarafından fark edilen en yaygın ilk belirti el ya da ayakta görülen tremordur. Dinlenme halindeki tremor frekansı genellikle 4 Hz'dir (Fahn, 2008).

PH'nin motor semptomları arasında; tremor, bradikinezi, rijidite, postüral zorluk, hipomimi, dizatri, disfaji, siyalore, kol salınmasında azalma, ayakları sürüyerek yürüme, blefarospazm, distoni, kamptokormi, skolyoz, mikrografi, beslenme ve hijyen gibi günlük aktivitelerde yavaşlık, yataktan ve sandalyeden kalkmada zorluk sayılmaktadır. Non-motor semptomlar olarak ise hastalarda bilişsel bozukluk, bradifreni, yorgunluk, depresyon, hayattan zevk alamama, omuz ve sırtta ağrı, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, üriner işlev bozukluğu, terleme, kilo kaybı, uyku bozuklukları, canlı rüyalar, uyuşukluk ve huzursuz bacak sendromu görülebilmektedir (Jankovic, 2008).

1.2.1. Parkinson hastalığı için risk faktörleri

Parkinson hastalarının %5'inde hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörler etkilidir. Hastaların %90'dan fazlasında hastalık idiyopatik nedenlerle ortaya çıkmaktadır (Lill ve Klein, 2017).

PH'nin oluşumunda riski artırdığı düşünülen 26 bağımsız gen lokusu belirlenmiştir. Ailesel PH'ye neden olan otozomal dominant genler SNCA, LRRK2, VPS35; otozomal resesif genler Parkin (PARK2), DJ-1, PINK1, DNAJC6 genleridir. Genetik açıdan risk oluşturan diğer genler ise ATP13A2, FBXO7, PLA2G6, SYNJ1, MAPT ve EIF4G1 genleridir (Lill, 2016).

İdiyopatik PH'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir ancak bazı çevresel faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler, genetik risk varyantları, kafa travması, pestisitler, herbisitler, ağır metaller (demir, mangan, kurşun vb.), siyanür, sigara kullanımı, kahve tüketimi, yaşam tarzı, cinsiyet, yaşlanma ve bazı ilaçlar PH gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Akbayır vd., 2017; Lill ve Klein, 2017; Rajput vd., 1986).

1.2.2. Parkinson hastalığının patogenezi

PH'de SNpc bölgesindeki nöronal kayıpların altında yatan temel nedenler; anormal protein homeostazı, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres mekanizmalarıdır. Ayrıca patojenik genetik mutasyonlar, mikrogial aktivasyon ve inflamasyon, eksitotoksikite ve çeşitli çevresel faktörler hastalığın gelişmesine katkıda bulunmaktadır (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019).

1.2.2.1. Anormal protein homeostazı

Anormal protein birikimi, yaşa bağlı olarak pek çok nörodejeneratif hastalıkta görülen ortak bir özelliktir. Protein agregatlarının yapısı ve birikim yeri (hücre içi veya hücre dışı) her hastalıkta farklı olmakla beraber nöronlar için toksiktir. Protein agregatları, hücreyi deforme ederek veya nöronlarda hücre içi iletişimi engelleyerek doğrudan hasara yol açmaktadır (Dauer ve Przedborski, 2003).

Protein homeostazı hücrede ubiquitin-proteozom sistemi (UPS) ve otofaji-lizozom sistemi adı verilen iki ana mekanizma ile kontrol edilmektedir. Hücrelerde oluşan hatalı proteinler bu sistemler aracılığı ile tespit edildikten sonra elimine edilmekte ve hücrede birikimi engellenmektedir. UPS sistemi esas olarak hatalı proteinleri parçalamaktan

sorumludur. Oluşan hatalı proteinleri ubiquitin ile sıkıca bağlayarak yıkılmak üzere proteozoma taşır. Otofaji-lizozom sistemi ise makrootofaji, mikrootofaji ve şaperon aracılı otofajiden (CMA) oluşur. Makrootofaji ile hücre içi bileşenler ve sitozolik proteinler dâhil otofagozom tarafından parçalanır. Mikrootofaji ile sitoplazmik bileşenler lizozomlar aracılığı ile imha edilir. CMA ise monomer yapılı α -sinüklein proteininin yıkımından sorumludur. Yanlış katlanmış proteinlerin uzaklaştırılması için bu sistemlerin aşırı aktivasyonu sonucunda ER’de stres meydana gelir ve bu stres süresi uzadığı zaman hücre apoptoz sürecine girer ve nöronal kayıplar oluşur (Stoker, Torsney ve Barker, 2018). Bu sistemlerde meydana gelen hasarlar sonucunda yok edilemeyen hatalı üretilen proteinler ise hücre içinde birikerek PH’nin oluşumuna neden olmaktadır (Akbayır vd., 2017; Kouli, Torsney ve Kuan, 2018; Raza, Anjum ve Shakeel, 2019).

GBA1, lizozomal enzim glukoserebrozidazı (GCase) kodlayan gendir. GCase, lizozomda glukozilseramid ve glikosfingolipitlerin seramid ve glikoza hidrolizinden sorumludur. Endoplazmik retikulumda sentezlendikten sonra golgi aracılığı ile lizozoma taşınır. PH ile GBA1 geninde oluşan mutasyonlar arasındaki ilişkiye en temel kanıt otofaji-lizozom sisteminde meydana gelen disfonksiyon sonucu parçalanamayan α -sinüklein proteinlerinin birikmesi oluşturmaktadır. Parkinson hastalarının %5’ini GBA1 geninde mutasyon gerçekleşen hastalar oluşturmaktadır (Stoker, Torsney ve Barker, 2018).

1.2.2.2. Mitokondriyal disfonksiyon

Mitokondri hücrede enerji üretiminde, kalsiyum regülasyonunda ve metabolik faaliyetlerin gerçekleşmesinde görevli olan organeldir. Ayrıca zararlı serbest oksijen türlerinin üretildiği ana merkezdir (Hewitt ve Whitworth, 2017). Parkinson hastalarında SNpc bölgesinde bulunan mitokondrielerde elektron taşıma sisteminde hayati öneme sahip bileşen olan mitokondriyal kompleks-1’in eksik olduğu bildirilmiştir. Mitokondriyal kompleks-1 bileşeninin eksikliği ve yapısında meydana gelen hatalar PH’de mitokondriyal disfonksiyona ve enerji depleksyonu sonucunda dopaminerjik nöronların ölümüne neden olmaktadır. Çeşitli nörotoksinler ile Parkin ve PINK1 genlerinde meydana gelen mutasyonlar mitokondriyal disfonksiyona yol açmaktadırlar (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018).

1.2.2.3. Oksidatif stres

Serbest radikaller, eşlenmemiş elektrona sahip kimyasal türlerdir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak ikiye ayrılmaktadır. Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) reaktif oksijen türlerini; NO (nitrik oksit) , $ONOO^-$ (peroksinitrit) ve NO_2 (azot dioksit) reaktif nitrojen türlerini oluşturmaktadır (Cadet ve Brannock, 1998; Dias, Junn ve Mouradian, 2013).

ROS ve RNS'ler vücutta antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon) ve çeşitli antioksidan maddeler (albümin, seruloplazmin, ürik asit, ubikinon, α -tokoferol, askorbik asit, polifenoller, β -karoten) aracılığı ile uzaklaştırılırlar (Akbayır vd., 2017; Cadet ve Brannock, 1998; Steckert vd., 2010).

Üretilen ROS ve RNS seviyeleri ile biyolojik sistemin bu reaktif maddeleri detoksifiye etme yeteneği arasında bir dengesizlik sonucu oluşan patolojik süreç olarak oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Bu dengesizlik sonucu reaktif maddelere maruz kalan hücrelerde nükleik asitler, proteinler ve lipitlerde hasar meydana gelmektedir (Cadet ve Brannock, 1998; Dias, Junn ve Mouradian, 2013).

PINK-1 ve DJ-1 genlerinde mutasyon, yaş, demir iyonları, nörotoksinler ve ağır metaller çeşitli mekanizmalarla serbest radikal oluşturarak hücrede oksidatif strese neden olmaktadır. Bunun sonucunda dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon ve hücre ölümü meydana gelmektedir (Cadet ve Brannock, 1998; Dias, Junn ve Mouradian, 2013).

1.2.2.4. Patojenik genetik mutasyonlar

1.2.2.4.1. LRRK2 (PARK8) geni

LRRK2 (Lösin açısından zengin tekrar kinaz 2) geninde meydana mutasyonlar otozomal dominant PH'ye neden olan en yaygın patojenik değişikliklerdir. Ailesel PH vakalarının %3-41'ini oluştururlar. Bu genin mutasyonu sonucu artmış otofosforilasyon ve kinaz aktivitesinin PH oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (Lill ve Klein, 2017). Nöronlarda mitokondri morfolojisi ve otofaji bu gen tarafından düzenlenir (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019).

1.2.2.4.2. SNCA (*PARK1*) geni

SNCA geni üzerinde meydana gelen duplikasyon, triplikasyon ve multiplikasyonlar şeklindeki hatalı protein katlanması sonucu PH meydana gelmektedir. İdiopatik PH’de görülen Lewy cisimciklerinin oluşmasına neden olan α -sinüklein proteinlerinden sorumlu olan gendir (Lill, 2016).

1.2.2.4.3. VPS35 (*PARK17*) geni

VPS35 geninde oluşan mutasyonlar ailesel PH’nin meydana gelmesinden sorumludur (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019). Hücrede endozomlardan golgi cisimciklerine retrograd taşıma yapmakla görevlidir (Lill, 2016). Bu gende oluşan mutasyonlar sonucunda oluşan mitokondri işlev bozuklukları, bozulmuş otofaji ve lizozomal fonksiyonlar PH’nin oluşumunda etkilidir (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019).

1.2.2.4.4. Parkin (*PARK2*) geni

Parkin mutasyonları erken yaşta görülen PH’nin başlıca nedenidir. Hastalık tipik olarak otuzlu veya kırklı yaşlarda başlar, yavaş ilerler ve dopaminerjik tedaviye olumlu cevap verir. Mutasyonlar tekli nükleotit değişimleri, küçük delesyonlar ve duplikasyon şeklinde görülmektedir (Lill ve Klein, 2017). Parkin otofajide görev almaktadır (Raza, Anjum ve Shakeel, 2019). Parkin mutasyonu sonucu nöronlar sitotoksik etkilere karşı savunmasız kalmaktadır. Parkin mutasyonundan kaynaklanan Parkinson hastalarının çoğunda en önemli kriter Lewy cisimciğine rastlanmamasıdır (Akbayır vd., 2017).

1.2.2.4.5. DJ-1 (*Daisuke-Junko-1*) geni

Erken yaşta meydana gelen PH’nin meydana gelmesinden sorumlu otozomal resesif gendir. PARK7 olarak da bilinir. Erken başlangıçlı vakaların %1-2’sinde bu gende mutasyon görülmektedir (Lill ve Klein, 2017). DJ-1 geni nöronların oksidatif stresten korunmasında ve mitokondriyal fonksiyonda görevlidir (Lill, 2016). Bu gende meydana gelen mutasyonlar sonucunda hücrenin antioksidan cevabı azalmaktadır (Lill ve Klein, 2017).

1.2.2.4.6. *PINK1* geni

PINK1 (PTEN ile indüklenen kinaz 1) geni PH'ye neden olan otozomal resesif olarak görülen en yaygın ikinci gendir (Kurman, 2018). Erken yaşta görülen Parkinson vakalarının %1-9'unu oluşturmaktadır. PARK6 geni de denmektedir. Mitokondri kontrol yolağında görev alır ve mutasyonu sonucunda mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak PH'nin oluşmasında rol oynamaktadır (Akbayır vd., 2017).

1.2.2.4.7. *DNAJC6* geni

DNAJC6 geninde görülen mutasyonlar sonucunda atipik ve tipik erken yaş PH ortaya çıkmaktadır. Semptomlar erken görülmektedir (Lill, 2016). Bu gen tarafından sentezlenen Auxilin proteini hücrede endozomal ve lizozomal yollarda görevlidir (Edvardson vd., 2012).

1.2.2.4.8. *Diğer genler*

ATP13A2 (PARK9) geninde oluşan mutasyon lizozomal ve mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır ve genç yaşlarda oluşan PH ile ilişkilidir (Suleiman, Hamwi ve El-Hattab, 2018). FBXO7 (PARK15) geninden kodlanan F-box proteini ubiquitin-proteozom sisteminde görevlidir. Oluşan mutasyonlar mitokondride protein agregasyonunu teşvik eder ve mitofajiyi inhibe eder. Erken yaşta ortaya çıkan PH'ye neden olmaktadır. PLA2G6 (PARK14) geninde meydana gelen mutasyonlar hücrede lipid peroksidasyonuna ve mitokondriyal disfonksiyona yol açar (Tranchant, Koob ve Anheim, 2017). SYNJ1 (PARK20) geni sinir sisteminde fosfoinositid metabolizmasında düzenleyici bir enzim olarak görev yapar. Ayrıca sinaptik veziküllerin geri dönüşümünden sorumludur (Krebs vd., 2013). EIF4G1 (PARK18) geninden mRNA translasyonunu başlatan faktör 4-gama 1 proteini sentezlenir. Bu genin mutasyonu sonucunda mRNA'da hatalar görülür. PH'nin oluşmasında toksinler ve viral ajanlarla indüklenmiş olabileceği düşünülmektedir (Chartier-Harlin vd., 2011).

1.2.2.5. *Mikroglial aktivasyon ve inflamasyon*

Mikroglia hücreleri merkezi sinir sisteminde bulunan makrofaj hücreleridir ve fagositozdan sorumludur. Mikrogliaların aşırı aktivasyonu ile artmış fagositoza bağlı olarak inflamasyona yol açan maddelerin sentezinde artış meydana gelmektedir (Akbayır

vd., 2017). Mikroglia hücreleri prostaglandinler, serbest oksijen radikalleri ve nitrojen türleri ile proinflatuar sitokinlerin üretimine bağlı olarak oluşan ilk toksik saldırıyı takiben devam eden hücre ölümüne katılabilmektedir. Antiinflatuar ilaçların (ibuprofen, naproksen, indometasin vb.) kullanılması PH'nin başlangıcını geciktirebilmekte veya önleyebilmektedir (Allain, Bentue-Ferrer ve Akwa, 2008).

1.2.2.6. Eksitotoksisite

Glutamat vücuttaki en belirgin nörotransmitterlerden biridir. Sinir dokusunun %50'sinden fazlasında bulunur ve nöronal eksitasyonda önemli rol üstlenir. Bu eksitasyon normal şartlarda kısa süreli gerçekleşmektedir. Ancak enerji eksikliği, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, aşırı kalsiyum yüklenmesi gibi birden fazla anormal tetikleyici nöronal uyarılma sürecinde sapmalara neden olmaktadır. Nöronların baş edemediği sinyal süreçleri nöronların ölümüne yol açmaktadır (Mehta vd., 2013).

Glutamat ve benzer nörotransmitter maddelerin nöronları aşırı uyarması sonucunda nöronların hasara uğrayıp öldüğü patolojik süreç eksitotoksisite olarak adlandırılır. Bu süreçte glutamatın aşırı uyarılması sonucunda postsinaptik uçtaki reseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak kalsiyum iyonu homeostazında düzensizlik görülmektedir. Eksitotoksisite omurilik yaralanması, felç, travmatik beyin hasarı, işitme kaybı, epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Mehta vd., 2013).

1.2.2.7. Çevresel faktörler

Kurşun, bakır, çinko, demir ve alüminyum gibi metallerin katyonları serbest radikal oluşum sürecini tetikleyerek hücrede peroksidatif hasara neden olmaktadır (Coon vd., 2006). Demir iyonları substantia nigra'da birikerek oksidatif stres oluşturur ve PH'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018; Wypijewska vd., 2010).

Organofosfat ve organoklorür yapısındaki pestisit kullanımına bağlı olarak PH oluşma riski iki kat fazla olmasına rağmen, karbamat türevi pestisit kullanımında bu risk %455'e kadar artmaktadır. Fungisitlerin, herbisitlerin ve insektisitlerin mesleki alanda kullanımına bağlı olarak PH görülme riski %110-211'e kadar arttığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (Narayan vd., 2017).

MPTP (1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) çevresel bir nörotoksindir. Gerçekleştirdiği mitokondri hasarı sonucunda substantia nigradaki dopaminerjik hücrelere zarar vererek PH'nin gelişiminde etkili olmaktadır (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018).

1.2.3. Parkinson hastalığında tedavi yaklaşımları

Tremor, bradikinezi, rijidite ve postüral dayanıksızlık gibi klinik semptomlar PH'nin olası teşhisine izin vermektedir. Hastalığın kesin teşhisi ise α -sinüklein proteini içeren Lewy cisimciklerinin histopatolojik olarak tespiti ile sağlanmaktadır (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018).

PH orta beyindeki SNpc ve striatum bölgesinde bulunan dopaminerjik nöronların progresif kaybının sonucu olarak ortaya çıkan dopamin eksikliği nedeniyle oluşmaktadır (Fahn, 2008). PH teşhisi substantia nigra bölgesindeki nöron kaybının %40-60 oranında ve striatal dopamin deplesyonunun %60-70 oranında olduğu patolojik süreci içermektedir (Poewe, 2020). PH tedavisinde dopaminerjik aktiviteyi geri kazanmaya yönelik farmakolojik girişimlerle hastalığın semptomlarında iyileşme amaçlanmaktadır (Goldenberg, 2008). PH gelişimini önleyen kesin bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Tedavi ilaçlarla ya da cerrahi yöntemlerle yapılmaktadır (Erer ve Zarifoğlu, 2008).

PH'de kullanılan en yaygın tedavi ilaç tedavisidir. Etkili farmakolojik tedavi ile çoğu durumda semptomlarda iyileşme gözlenmekte ve hastanın yaşam kalitesi artmaktadır (Goldenberg, 2008). Son yıllarda nanoteknoloji alanındaki ilaç geliştirme çalışmalarıyla kan-beyin bariyeri ile etkileşime giren biyolojik sistemler geliştirilmektedir. Nanoteknoloji çalışmaları günümüzde PH için ilacın dağılımı, moleküler düzeyde teşhisi ve biyobelirteçleri ile birlikte ilaç geliştirme alanında kullanılmaktadır (Paul ve Yadav, 2020).

PH'nin patogenezi ile ilgili yeni bilgilerin keşfedilmesiyle beraber yeni terapötik hedefler geliştirilmektedir (Kouli, Torsney ve Kuan, 2018). PH'nin en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalık olması (Schapira, 2008); sosyal, ekonomik ve coğrafi koşullardan bağımsız olarak tüm dünyayı etkilemesi (Goldenberg, 2008), erken ya da ileri yaşlarda ortaya çıkabilmesi ve progresif olma özelliği göstermesi nedeniyle son yıllarda bu alanda ilaç geliştirme çalışmaları tüm dünyada önem kazanmıştır.

1.2.3.1. *Parkinson hastalığında semptomatik yaklaşımlar*

PH tedavisinde günümüzde kullanılan mevcut tedaviler hastaların yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olan semptomatik tedavileri içermektedir. Bu tedaviler arasında gen tedavisi, cerrahi tedavi ve farmakoterapi yer almaktadır (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

1.2.3.2. *Gen tedavisi*

PH'de gen tedavisi umut verici bir potansiyel tedavi yolu sunmaktadır (Axelsen ve Woldbye, 2018). Geleneksel farmakolojik yaklaşımlara bir alternatif olarak geliştirilmiştir (Stayte ve Vissel, 2014). Viral vektör aracılı terapötik genlerin eklenmesi ile hatalı genlerin değiştirilmesi veya düzeltilmesi esasına dayanan yöntem tedavi için kullanılmaktadır. Aromatik aminoasit dekarboksilaz (AADC), tirozin hidroksilaz (TH), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimlerini kodlayan genlerin viral vektör aracılı gen tedavisi teknolojisi PH tedavisinde kullanılmaktadır (Axelsen ve Woldbye, 2018; Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

1.2.3.3. *Cerrahi tedavi*

PH'de ilaçla tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda düşük riskli ve etkili bir tedavi şekli olan cerrahi uygulamalar yapılmaktadır (Savaş ve Akbostancı, 2014). PH ilişkili tremor tedavisi 1997 yılında, PH tedavisinde kullanımı ise 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Bolluk Kılıç ve Peker, 2014). Derin beyin stimülasyonu adı verilen bu tedavi şeklinde, tedavi edilen semptomlara göre beyinde belirli bölgelere elektrik akımını ileten elektrotlar yerleştirilmektedir (http-3). Bu elektrotlar bağlandığı pil aracılığı ile beyni uyarmaktadır. Beyin pili yardımıyla dopamin eksikliği nedeniyle gereğinden fazla aktif olan beyin bölgelerinin kontrolü sağlanmaktadır (Yiğit ve Arıcıoğlu, 2015).

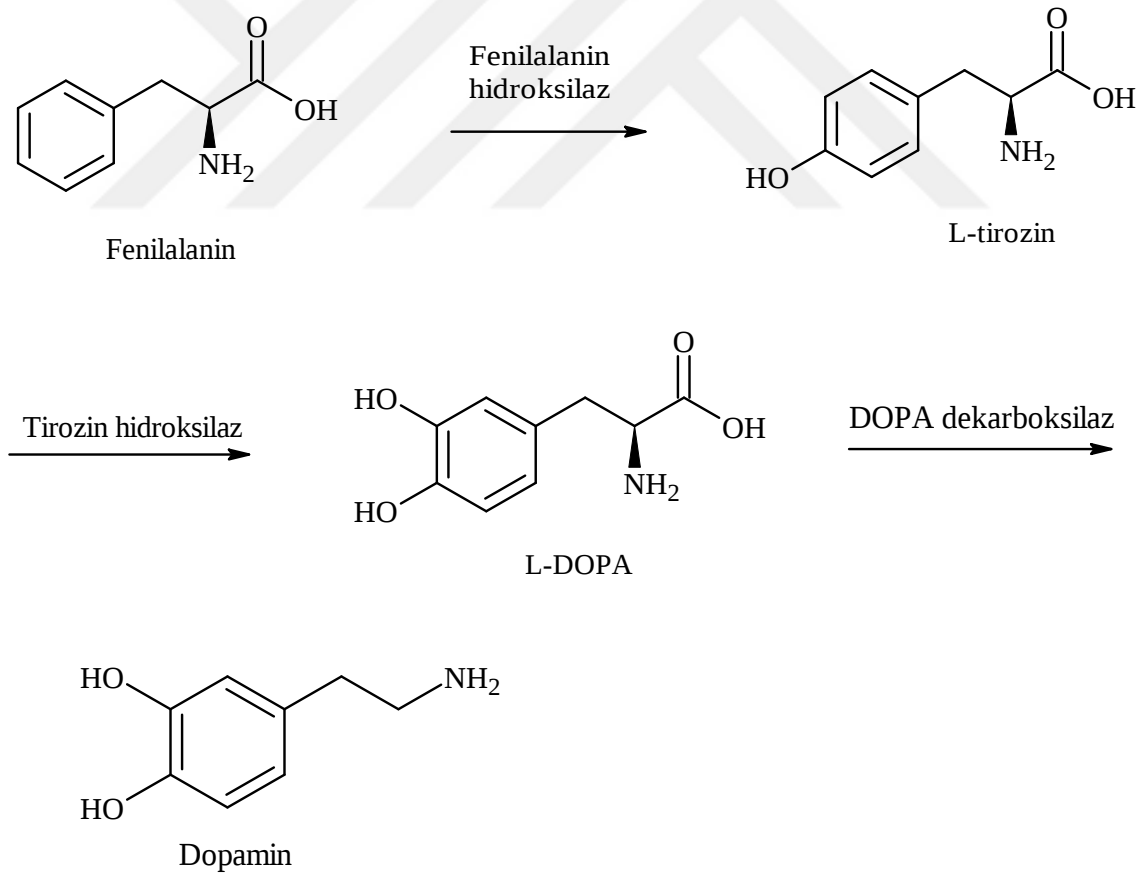
1.2.3.4. *Farmakoterapi*

PH farmakolojik tedaviye en başarılı yanıtın alındığı nörodejeneratif hastalıktır (Çakmur, 2011). Farmakoterapide kullanılan başlıca ilaç grupları; dopamin prekürsörleri, DOPA dekarboksilaz inhibitörleri, dopamin agonistleri, COMT (kateşol-O-metil transferaz) inhibitörleri, MAO-B inhibitörleri, antikolinergik ajanlar ve antiviral ajanlar olarak sınıflandırılmaktadır.

1.2.3.4.1. Dopamin Prekürsörleri

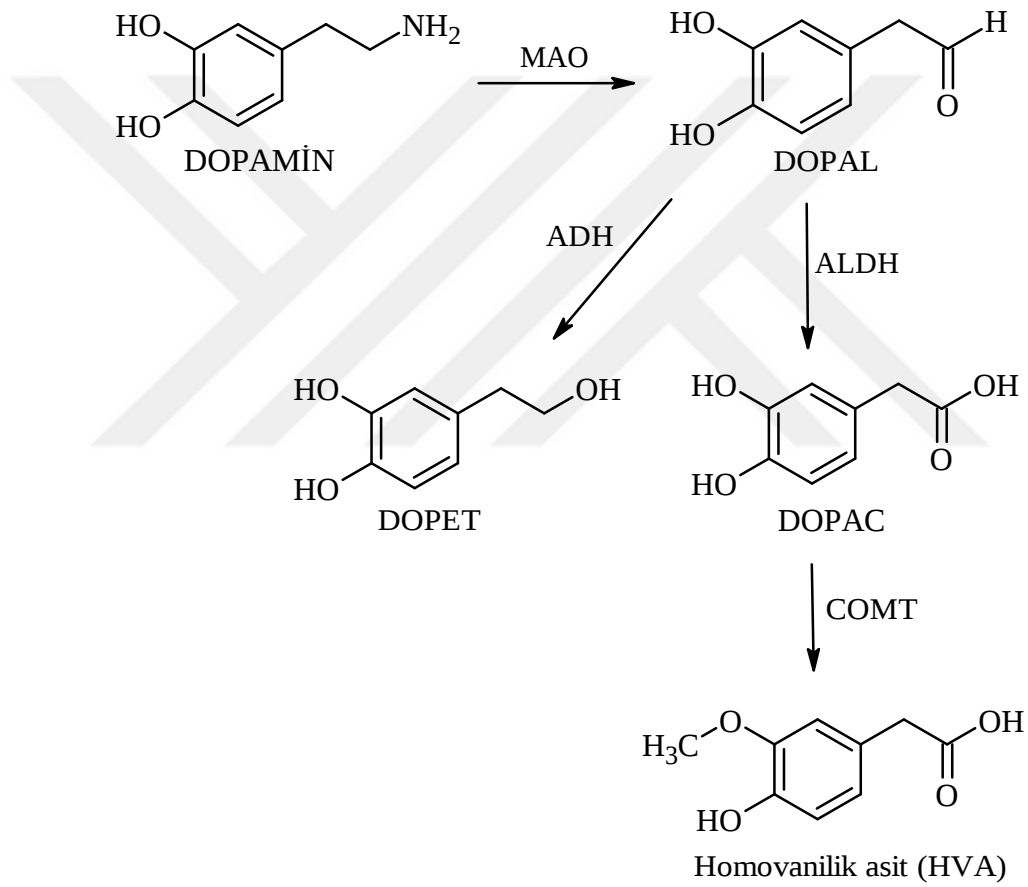
Dopamin

Beyinde dopaminerjik nöronlardan sentezlenen bir nörotransmitter maddedir. Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden sinir sisteminde üretilmesi gerekmektedir. Öncül maddesi olan L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA, Levodopa) direkt olarak tirozin aminoasitinden ya da dolaylı olarak esansiyel bir aminoasit olan fenilalanininden sentezlenir. L-fenilalanin, karaciğerde kofaktör olarak oksijen, demir ve tetrahidrobiopterin varlığında fenilalanin hidroksilaz enzimi ile L-tirozine dönüştürülür ve aktif taşıma mekanizması ile beyindeki dopaminerjik nöronlara taşınır. Tirozin hidroksilaz enzimi ile fenil halkasının hidroksilasyonu sonucunda L-DOPA sentezlenir ve presinaptik terminalde DOPA-dekarboksilaz [Aromatik-L-aminoasit dekarboksilaz (AADC)] enzimi ile dopamine dönüştürülür (Zahoor, Shafi ve Haq, 2018).



Şekil 1.16. Dopamin sentezi

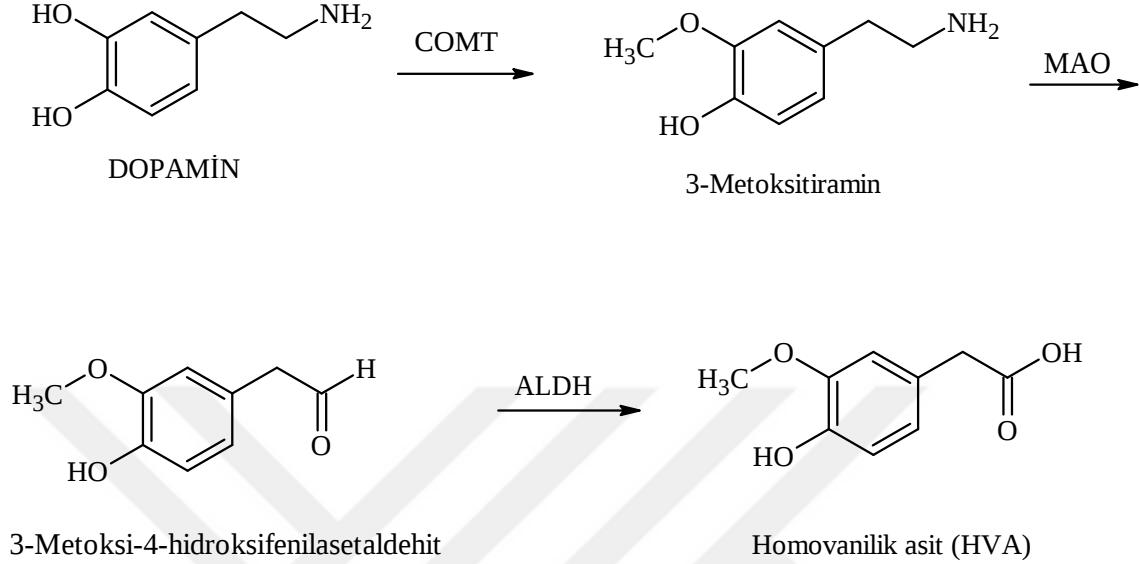
Dopamin, dopaminerjik nöronlara ve glial hücrelere geri alındıktan sonra metabolizasyona uğrar. Flavin adenin dinükleotit (FAD) varlığında MAO enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon sonucunda oksidatif deaminasyona uğrayarak 3,4-Dihidroksifenilasetaldehite (DOPAL) dönüşür. DOPAL alkol dehidrojenaz (ADH) ile 3,4-Dihidroksifeniletanole (DOPET) veya aldehit dehidrojenaz (ALDH) ile 3,4-Dihidroksifenilasetik asite (DOPAC) dönüştürülerek inaktive edilir. DOPAC daha sonra COMT enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon ile biyolojik olarak inaktif metabolit olan homovanilik asite (HVA) indirgenir (Zahoor, Shafi ve Haq, 2018).



Şekil 1.17. Dopaminin metabolizasyon reaksiyonu (I)

Dopaminin diğer bir metabolizasyon reaksiyonu kateşol-O-metil transferaz (COMT) tarafından 3-Metoksitiramine katalizlenerek gerçekleştirilir. Oluşan bu madde MAO enzimi tarafından 3-Metoksi-4-hidroksifenilasetaldehite dönüştürülür. Metabolizasyon sonucunda oluşan DOPAC COMT tarafından, 3-Metoksi-4-

hidroksiasetaldehit ise aldehit dehidrogenaz (ALDH) ile homovanilik asite dönüştürülür. HVA idrar ile uzaklaştırılır (Zahoor, Shafi ve Haq, 2018).



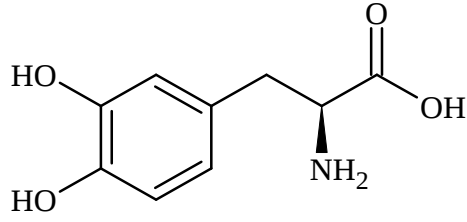
Şekil 1.18. Dopaminin metabolizasyon reaksiyonu (II)

Dopamin reseptörlerinin 5 tipi vardır. Bunlar D₁ benzeri (D₁, D₅) ve D₂ benzeri (D₂, D₃, D₄) reseptörlerdir. Reseptörlerin fonksiyonel özellikleri farklılık göstermektedir (Hurley ve Jenner, 2006). D₁ ve D₅ reseptörleri eksitator etki, D₂, D₃ ve D₄ inhibitör etki göstermektedir (Cools ve Rossum, 1976). PH’de striatum bölgesindeki D₂ reseptörlerinin kaybına bağlı olarak bu reseptörlerin uyardığı bölgeler etkilenmektedir (Politis, vd., 2017). Genel olarak uzun yıllardan beri D₂ reseptörü PH ilaçları için tek hedef olarak kabul edilmektedir (Perachon, Schwartz ve Sokoloff, 1999).

PH’nin önemli bir biyokimyasal özelliği olan striatumdaki dopamin eksikliğinden kaynaklandığının keşfedilmesi dopamin prekürsörü olan L-DOPA’nın PH tedavisinde başlıca farmakolojik strateji olarak kullanılmasına yol açmıştır (Gunzler ve Riley, 2014).

Levodopa (L-DOPA)

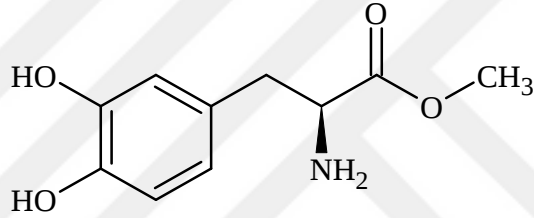
PH semptomlarını hafifleten en etkili ve en güvenilir ilaçtır (Stayte ve Vissel, 2014). Farmakolojik etkisini beyinde dopamine dönüşerek göstermektedir. Periferde dopamine dönüşmesini engellemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörü (karbidopa, benserazid) ile birlikte verilmektedir. Bu sayede periferde dopamine dönüşümü azalır ve sonuç olarak kan-beyin bariyerini geçen miktarı artar (Çakmur, 2011).



Şekil 1.19. Levodopa molekülünün kimyasal yapısı

Melevodopa

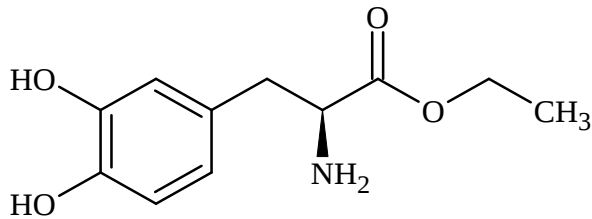
Melevodopa, L-DOPA molekülünün metil esteridir. L-DOPA'nın ön ilacıdır ve çözünürlüğü oldukça yüksektir. Hızlı emilim potansiyeline sahiptir ve bu özelliği ile standart oral L-DOPA preparatına göre daha hızlı etki sağlamaktadır (Stocchi vd., 2010).



Şekil 1.20. Melevodopa molekülünün kimyasal yapısı

Etilevodopa

Etilevodopa, ön ilaç olan L-DOPA'nın molekülünün etil esteridir. Gastrointestinal sistemde hızlıca Levodopa ve etanole hidrolize edilir. Midede çözünme hızı L-DOPA'dan daha fazladır. İnce bağırsağa geçişi hızlıdır ve kısa sürede maksimum Levodopa konsantrasyonuna ulaşmaktadır (Parkinson Study Group, 2006).



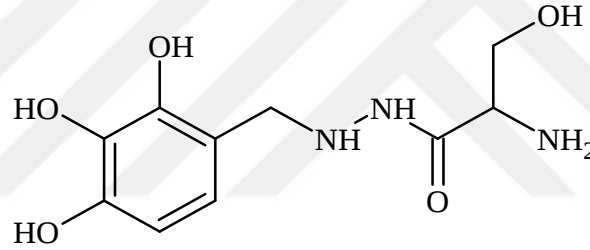
Şekil 1.21. Etilevodopa molekülünün kimyasal yapısı

1.2.3.4.2. DOPA dekarboksilaz inhibitörleri

AADC özellikle bağırsak mukozasında, karaciğerde, beyinde ve beyin kılcal damarlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzimdir (Nutt, Woodward ve Anderson, 1985). L-DOPA'nın presinaptik terminalde dopamine dönüştürülmesinden sorumludur (Zahoor, Shafi ve Haq, 2018). DOPA dekarboksilaz inhibitörleri L-DOPA'nın periferde dopamine dönüşmesini engelleyerek kan-beyin bariyerini geçen miktarını artırmaktadır (Nutt, Woodward ve Anderson, 1985).

Benserazid

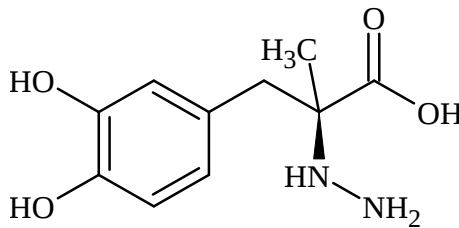
Benserazid bir AADC inhibitörüdür. L-DOPA'nın klinik olarak beyne geçen miktarını artırmak için kullanılmaktadır. Genellikle L-DOPA ile birlikte verilmektedir (Jonkers vd., 2001).



Şekil 1.22. Benserazid molekülünün kimyasal yapısı

Karbidopa

Karbidopa bir dekarboksilaz inhibitörüdür ve çok yüksek dozlarda uygulanmadığı takdirde beyne geçememektedir. Genellikle Levodopa ile kombine halde uygulanmaktadır. Klinik bir yanıt için gerekli olan Levodopa dozunu %60 ila 80 oranında azalttığı rapor edilmiştir (Nutt, Woodward ve Anderson, 1985).



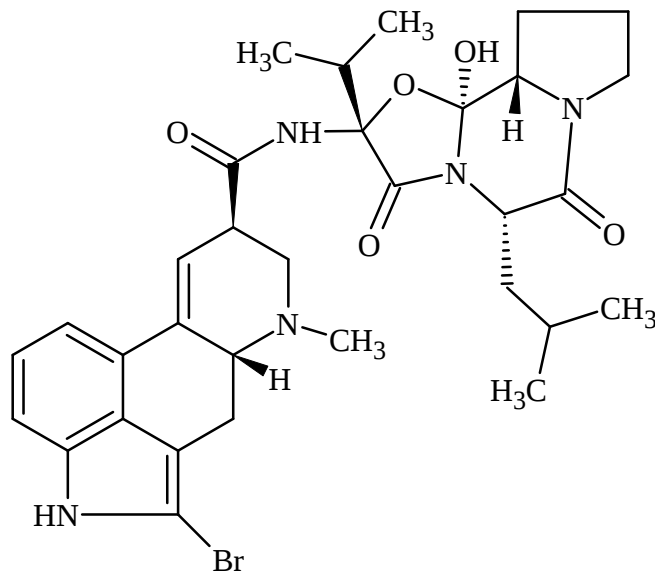
Şekil 1.23. Karbidopa molekülünün kimyasal yapısı

1.2.3.4.3. Dopamin agonistleri

1960 yılından beri PH'de azalmış olan dopamin seviyelerini artırılması ile hastalığın semptomatik olarak tedavisi amaçlanmaktadır (Stayte ve Vissel, 2014). PH'nin tedavisinde kullanılan bu ajanların etkinliği, post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyarak dopaminerjik aktiviteyi düzenlemektir. Genç başlangıçlı PH tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmektedir (Çakmur, 2011). Etkinlikleri semptomları geri çevirmeye ve semptomların neden olduğu istenmeyen motor etkilerini tedavi etmeye yöneliktir. PH'yi tedavi etmek için kullanılan dopamin agonistlerinin birçoğu tercihen D₂ benzeri reseptörler için seçicilik göstermektedir (Hurley ve Jenner, 2006). Dopamin agonisti olarak kullanılan ilaçlardan bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergot türevi; apomorfin, piribedil, pramipeksol ve ropinirol non-ergot türevi dopamin agonistleridir (Çakmur, 2011; Montastruc vd., 2017).

Bromokriptin

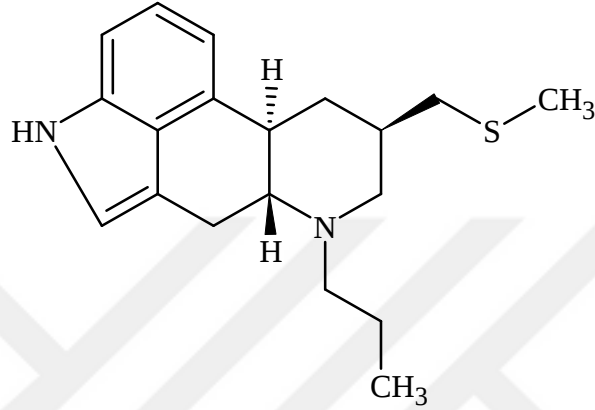
Ergot alkaloidi türevi dopamin agonisti olan bir bileşiktir (Paul ve Yadav, 2020). Post- sinaptik D₂ reseptörlerini seçici olarak aktive ederken D₃ reseptörlerini de aktive etmektedir (Çakmur, 2011; Perachon, Schwartz ve Sokoloff, 1999). Diğer ergot türevlerine göre kardiyovasküler sistem üzerinde daha az yan etkiye sahiptir (Auriemma vd., 2019).



Şekil 1.24. Bromokriptin molekülünün kimyasal yapısı

Pergolid

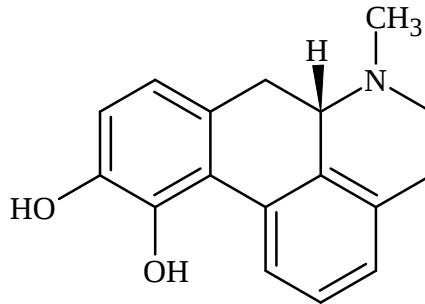
Pergolid sentetik bir ergot alkaloidi türevidir. Bromokriptin ile benzer farmakolojik etki gösterir. 2000’li yılların başında Pergolid kullanan Parkinson hastalarının %33’ünde görülen kalp kapak hastalığı bulgusu nedeniyle PH tedavisinde kullanımı sona ermiştir (Auriemma vd., 2019).



Şekil 1.27. Pergolid molekülünün kimyasal yapısı

Apomorfin

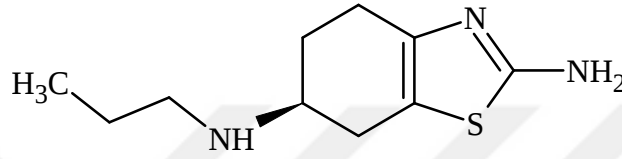
PH tedavisinde kullanılan ilk dopamin reseptör agonistidir. D₁ ve D₂ reseptör agonisti olan olup etkisi kısa sürelidir. Subkutan olarak ani, beklenmedik ve inatçı levodopa kaynaklı durumlar ile dalgalanan Parkinson hastalarında aralıklı enjeksiyon veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır (Deleu, Hanssens ve Northway, 2004). En yaygın görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır (Paul ve Yadav, 2020).



Şekil 1.28. Apomorfin molekülünün kimyasal yapısı

Pramipeksol

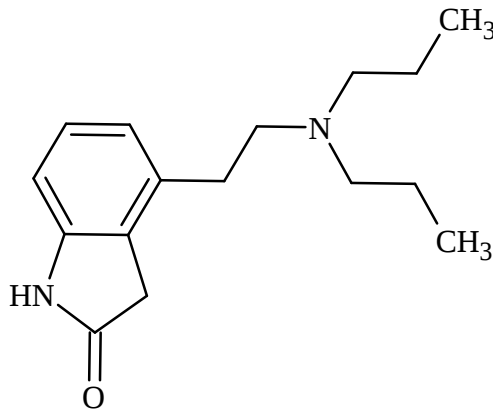
PH'nin semptomatik tedavisi için 1997 yılında piyasaya sürülen pramipeksol non-ergot yapısında bir bileşiktir (Möller vd., 2005). Yapısında benzotiyazol halkası taşımaktadır. Pre-sinaptik ve post-sinaptik dopamin D₂ ve D₃ reseptörlerine bağlanır ancak D₃ reseptörü için en yüksek afiniteye sahiptir (Dooley ve Markham, 1998). Erken PH'de mono terapi olarak onaylanmıştır. Levodopaya yanıtın azaldığı ilerlemiş PH'de yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır (Möller vd., 2005).



Şekil 1.29. Pramipeksol molekülünün kimyasal yapısı

Ropinirol

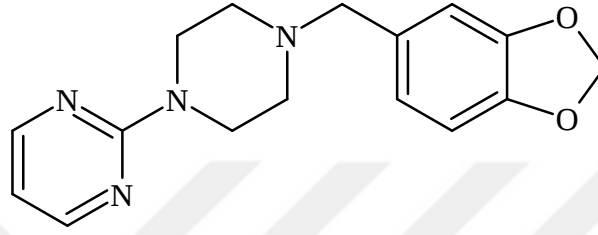
Ropinirol selektif D₂ reseptör agonisti olmakla beraber D₃ reseptörlerini de aktive eder. Non-ergot yapısında bir bileşik olan ropinirol erken başlangıçlı PH tedavisinde mono terapi olarak kullanılmaktadır. İleri PH'de ise L-DOPA'ya ek tedavi olarak eklenmektedir (Matheson ve Spencer, 2000). Oral olarak alındığında tamamına yakını hızlı bir şekilde absorbe edilmektedir (Kaye ve Nicholls, 2000).



Şekil 1.30. Ropinirol molekülünün kimyasal yapısı

Piribedil

Piribedil dopamin D₂ ve D₃ reseptörlerine agonist etki gösteren non-ergot yapısında bir bileşiktir (Rascol vd., 2006; Thobois vd., 2013). Piribedil, yüksek lipofiliteye sahiptir bu sayede kan-beyin bariyerini kolayca aşmaktadır (Demirel ve Yazan, 2001). Yapılan kontrollü çalışmalarda PH'de tremor semptomlarının tedavisinde aktif olduğu bildirilmiştir (Rondot ve Ziegler, 1992).



Şekil 1.31. Piribedil molekülünün kimyasal yapısı

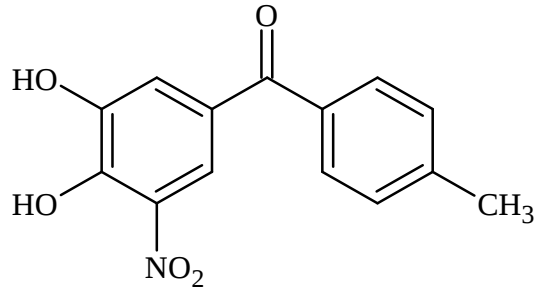
1.2.3.4.4. COMT (*Kateşol-O-metil transferaz*) inhibitörleri

COMT enzimi dopaminerjik O-metilasyondan sorumludur. İnsanda yaygın olarak beyinde bulunurken periferik dokularda da (uterus, prostat ve adrenal bezi hücrelerinde) bulunmaktadır (Myöhanen, Schendzielorz ve Mannistö, 2010).

COMT enzimi L-DOPA'yı 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize etmektedir. PH tedavisinde L-DOPA'nın etkinliğini gösterebilmesi için periferik dokularda metabolize olmadan beyne geçmesini sağlamak gerekmektedir. Bu amaçla L-DOPA ile kombine edilen COMT inhibitörleri levodopanın periferde metabolize olmasını engelleyerek beyne geçen levodopa miktarının artırır ve etkisinin daha uzun sürmesini sağlar (Çakmur, 2011; Erer ve Zarifoğlu, 2008).

Tolkapon

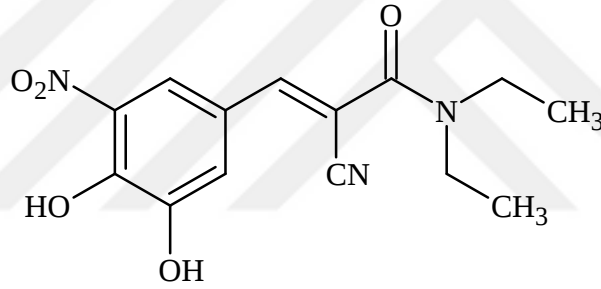
Tolkapon seçici ve reversible COMT inhibitörüdür. Hepatotoksik yan etkileri nedeniyle 1998 yılında piyasadan çekilmiştir (Keating ve Lyseng-Williamson, 2005).



Şekil 1.32. Tolkapone molekülünün kimyasal yapısı

Entakapon

Seçici ve reversible özelliğe sahip olan entakapon klinikte kullanılan ana COMT inhibitörüdür. Levodopa ile kombinasyonu motor dalgalanmaları olan PH için etkili ve güvenli bir tedavi olarak tercih edilmektedir (Schrag vd., 1999).



Şekil 1.33. Entakapon molekülünün kimyasal yapısı

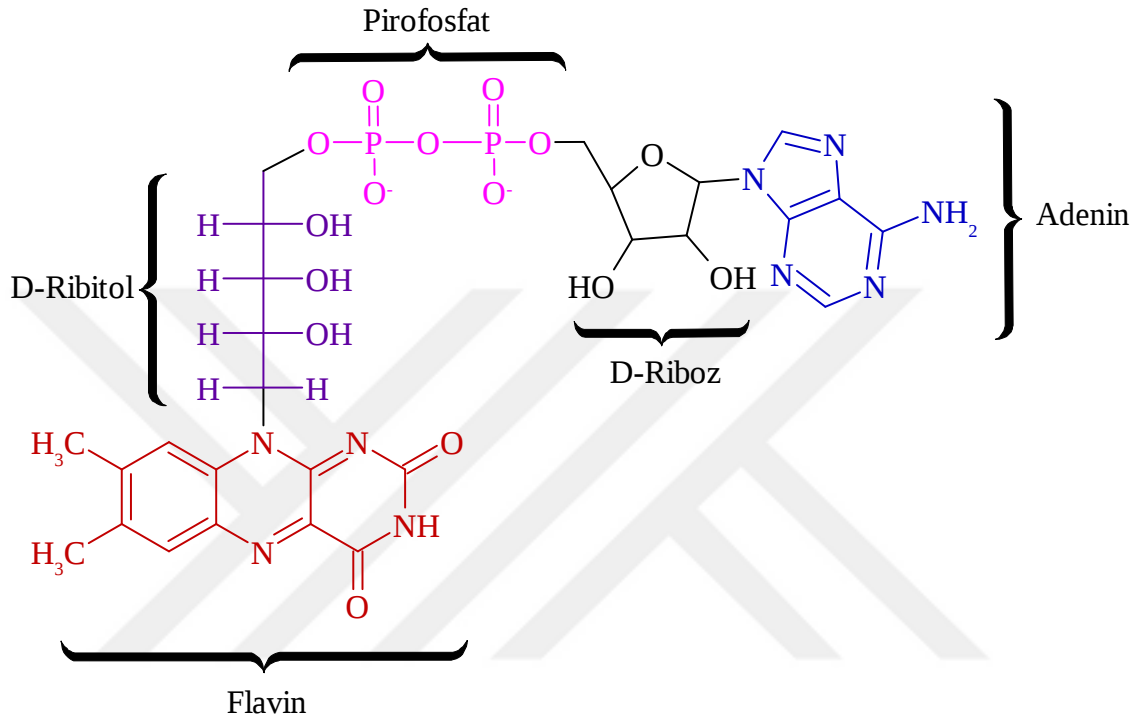
1.2.3.4.5. MAO-B inhibitörleri

MAO-B dopaminin metabolizmasında rol oynayan ana enzimlerden biridir. MAO-B enziminin aktivitesinin azaltılması striatum bölgesinde endojen dopamin ile ilişkili artan dopaminerjik aktivite ile sonuçlanmaktadır. MAO-B inhibitörleri, başlangıç tedavisi olarak kullanılmakta olup Parkinson hastalarında motor semptomları hafifletmektedir (Zahoor, Shafi ve Haq, 2018).

Monoamin oksidaz enzimleri (MAO enzimleri)

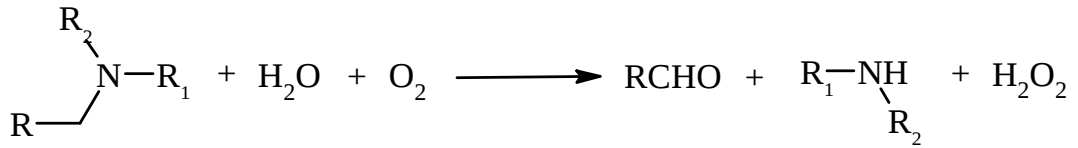
Ökaryotik monoamin oksidaz enzimleri (amin-oksijen oksidoredüktaz; EC 1.4.3.4), oksijenin hidrojen peroksite indirgenmesini sağlayarak, birincil, ikincil ve üçüncül aromatik aminlerin iminlere oksidatif deaminasyonunu katalizleyen dış mitokondriyal membran proteinleridir. Yapılarında bir sistein kalıntısına kovalent olarak bağlanmış

Flavin-adenin dinükleotit (FAD) grubunu bulundururlar. Nöroaminlerin, monoamin yapılı nörotransmitterlerin, vazoaktif ve ekzojen aminler ile birlikte ksenobiyotik aminlerin oksidatif deaminasyonunda görev yaparlar (Binda vd., 2004; Gaweska ve Fitzpatrick, 2011; Tripathi ve Ayyannan, 2019).



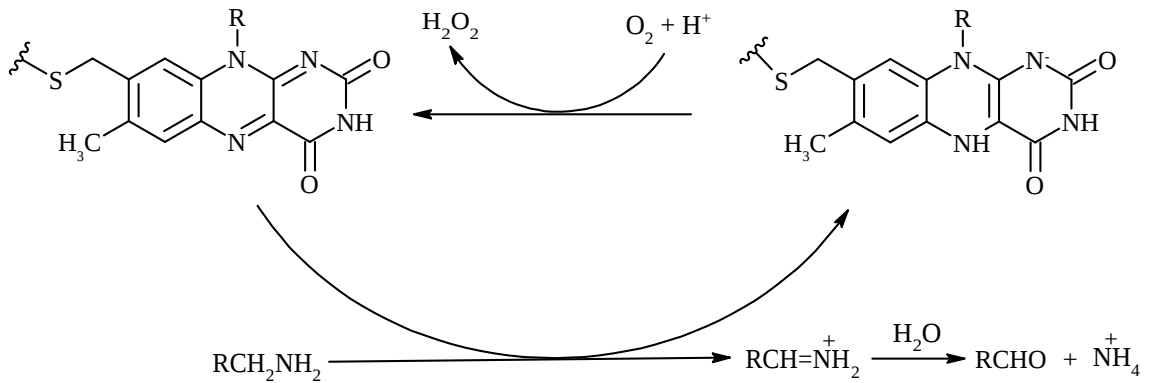
Şekil 1.34. Flavin-adenin dinükleotit molekülünün kimyasal yapısı

MAO enzimleri tarafından katalizlenen reaksiyon, çoğu substrat için şekildeki denklemden olduğu gibi gerçekleşmektedir (Holt vd., 1997)



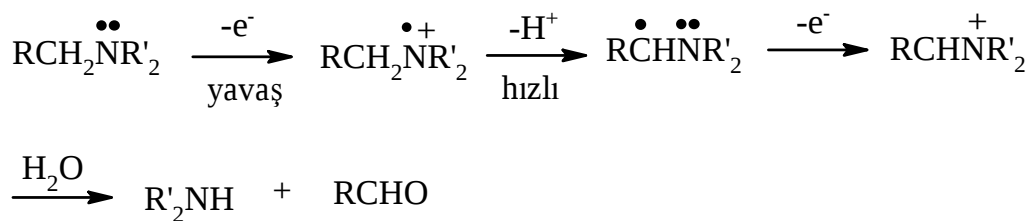
Şekil 1.35. MAO enzimlerinin oksidasyon reaksiyonu

FAD grubu amin azotundan oksijene elektronların transfer ederek amin substratlarının oksidatif deaminasyonuna uğramasından sorumlu moleküldür. Amin grubu reaksiyonda aktif bölgeden salınan protonlanmış iminyum türüne dönüşür ve sonrasında aldehit ve amonyum iyonuna hidroliz edilir. MAO substratları için, aminlerdeki R-karbon üzerindeki iki hidrojen atomunun varlığı en önemli yapısal özelliği oluşturmaktadır (Kalgutkar vd., 2001).



Şekil 1.36. FAD grubu ile aminlerin oksidasyon reaksiyonu (Kalgutkar vd., 2001).

MAO tarafından gerçekleştirilen oksidasyon mekanizmasının birkaç basamaktan oluştuğu tahmin edilmektedir. İlk basamakta substrattan flavine iki tek elektron transferi ile gerçekleşmektedir. En yüksek enerjiye sahip süreci içeren basamakta ilk elektronun substrattan flavine transfer edilmesiyle amin radikal katyonu oluşmaktadır. Bu reaksiyon aminin α protonlarını daha asidik hale getirdiğinden proton kaybı daha kolay olmaktadır. Daha sonra flavine ikinci elektron transferi sonucunda iminyum iyonu oluşmaktadır. Son basamakta iminyum iyonunun aldehite hidroliz edilmesiyle birlikte indirgenmiş flavin moleküler oksijen ile enzimatik yoldan yeniden oksitlenmektedir (Silverman, Hoffman ve Catus III, 1980).



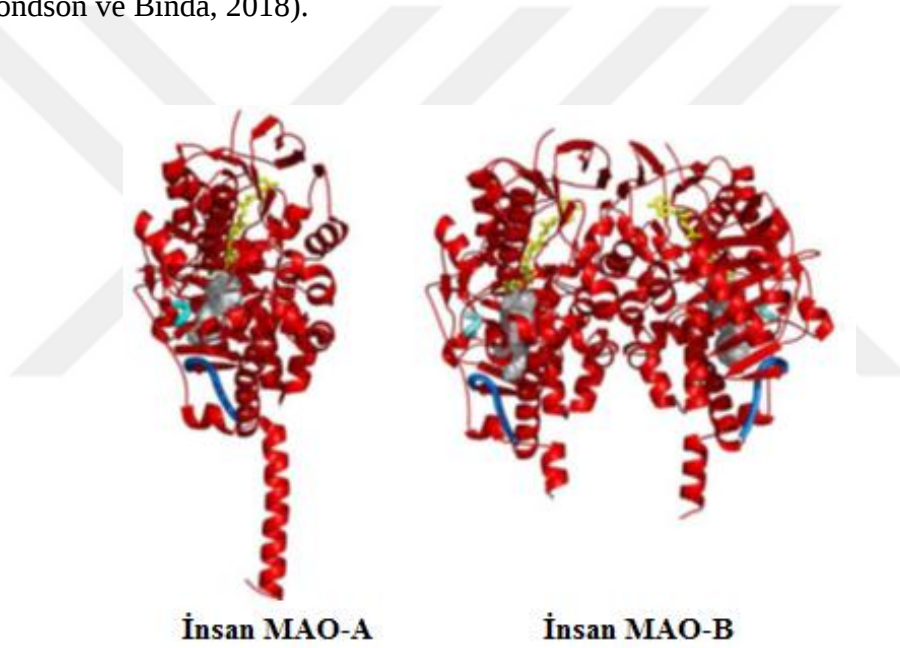
Şekil 1.37. Aminlerin elektrokimyasal oksidasyon mekanizması (Silverman, Hoffman ve Catus III, 1980).

MAO enzimlerinin çoğunlukla nöronal, glial ve diğer hücrelerin dış mitokondri zarında bulunan MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoformu mevcuttur. MAO-A enzimi 527, MAO-B enzimi 520 aminoasit kalıntısından oluşmakta ve %70 aminoasit benzerliği göstermektedir. Tamamlayıcı DNA yapılarından enzimlerin aktif formlarının sırasıyla yaklaşık olarak 59 700 ve 58 800 alt birim molekül ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir (Tripathi ve Ayyannan, 2019).

Enzimlerin dokulardaki dağılımı, substrat seçiciliği, inhibitör duyarlılığı ve enzimleri kodlayan genlerde farklılıklar mevcuttur. MAO izozimlerinin dokulardaki dağılımı ve substrat seçiciliği insan beyninin yaklaşık olarak %80'inin MAO-B izoformu içerdiğine işaret etmektedir (Tripathi ve Ayyannan, 2019).

MAO-A enzimi bağırsak, karaciğer, böbrekte ve beyinde; MAO-B enzimi beyinde ve trombositlerde bulunmaktadır. MAO-A serotonin, adrenalin ve noradrenaline, MAO-B ise dopamine yüksek afinite göstermektedir (Thase, Trivedi ve Rush, 1995).

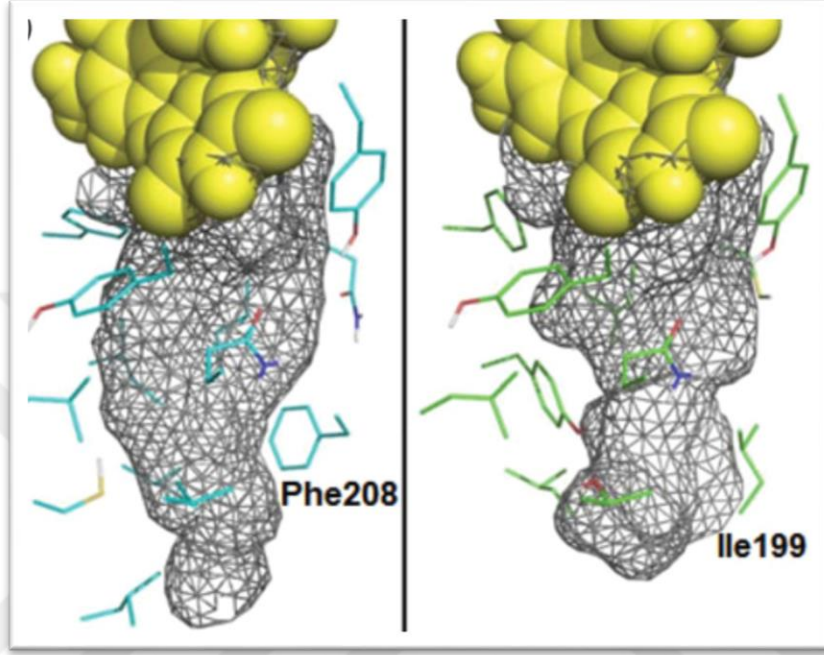
MAO-A monomerik, MAO-B ise dimerik yapıdadır (Hong ve Li, 2019). Hem MAO-A hem de MAO-B'nin enzim aktif bölgesi, substrat ve inhibitör özgülüğünü belirleyen birkaç ayrıntı dışında iki izozimde korunan hidrofobik bir boşluktan oluşur (Edmondson ve Binda, 2018).



Şekil 1.38. İnsan MAO-A ve MAO-B enzimlerinin üç boyutlu şerit diyagramı (Edmondson vd., 2009)

hMAO-A ve hMAO-B'nin X-ışını kristal yapılarının incelenmesiyle hMAO-A'nın 500 Å³ hacminde tek bir substrat boşluğuna, hMAO-B'nin 300 Å³ hacminde giriş boşluğu olarak tanımlanan hidrofobik boşluğa ve 400 Å³ hacminde ikili boşluğa sahip olduğu belirlenmiştir. Bu boşluklar Ile199 ve Tyr326 aminoasitlerinin yan zincirleriyle ayrılmıştır. Substrat ve inhibitör spesifikliğini belirleyen anahtar molekül olan Tyr326 inhibitörün enzime bağlanması ile ilişkili konformasyonel değişiklikler sergileyerek hMAO-B enzimine belirli inhibitörlerin bağlanmasını sınırlamaktadır (Shalaby vd., 2019). Yapılan çeşitli çalışmalarda MAO-B'nin yapısında bulunan His382 ve Thr158'in

kataliz için gerekli olduğu, MAO-A'daki Phe208 ve MAO-B'deki Ile199'un substrat seçiciliğinin temel belirleyicisi olduğuna kanıtlar oluşturmaktadır (Hubalek vd., 2005). Phe208, Ile199'dan daha hacimli olduğundan cebin ortasında darboğaz oluşturarak cebin boyutunu küçültmektedir (Shalaby vd., 2019).



Şekil 1.39. hMAO-A ve hMAO-B'nin bağlanma bölgelerinin ağ şeklinde gösterimi (Shalaby vd., 2019)

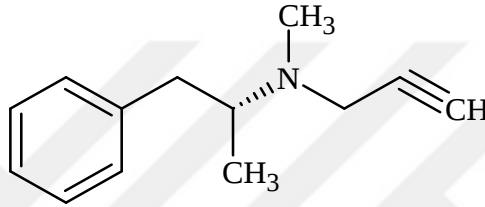
MAO izozimleri; ADP (Adenozin difosfat) bağlayıcı birim, substrat bağlama alanı, FAD kovalent bağlanma bölgesi ve transmembran ile ilişkili α -helix yapısının olduğu öngörülen C-terminal bölgesi olmak üzere yüksek oranda korunan dört bölgeden oluşmaktadır (Kalgutkar vd., 2001).

Merkezi sinir sistemindeki MAO-B aktivitesinin insanlarda ve hayvanlarda yaşa bağlı nöronal kayıpla ilişkili glial hücre proliferasyonuna bağlı olarak arttığı ifade edilmiştir. 50-60 yaşlarında başlayan bu artışın substantia nigra'da görülmezken, AH plaklarında, AH ve PH hastalarının trombositlerinde ispat edildiği bildirilmiştir (Tripathi ve Ayyannan, 2019).

MAO-A inhibisyonu ile serotonin miktarında, MAO-B inhibisyonu ile dopamin miktarında artış meydana gelmektedir. Bu amaçla geliştirilen MAO-A inhibitörleri depresyon tedavisinde, MAO-B inhibitörleri ise PH tedavisinde kullanılmaktadır (Concu, Gonzalez-Durruthy ve Cordeiro, 2020).

Selejilin

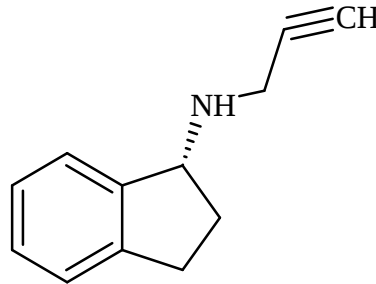
Selejilin FDA tarafından PH tedavisi için onaylanan ilk MAO-B inhibitörüdür. MAO-B'yi seçici ve irreversible olarak inhibe ederek etkisini gösterir. Mono terapi olarak ya da orta şiddetli PH tedavisinde yardımcı tedavi olarak tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Selejilinin L-DOPA ile semptomatik tedavi ihtiyacını 9 aya kadar geciktirdiği bildirilmiştir. Selejilin, L-metamfetamin ve L-amfetamine metabolize edilmektedir. Selejilinin en belirgin yan etkisi amfetamin metabolitlerine bağlı olarak gelişen uykusuzluktur (Robakis ve Fahn, 2015).



Şekil 1.40. Selejilin molekülünün kimyasal yapısı

Rasajilin

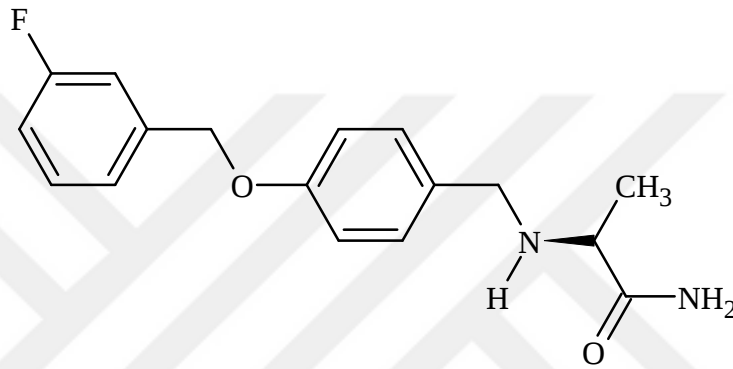
Rasajilin seçici ve irreversible bir MAO-B inhibitörüdür. 2006 yılında FDA tarafından PH tedavisi için onaylanmıştır (Robakis ve Fahn, 2015). Tek başına ya da kombine şekilde erken başlangıçlı ve ileri PH tedavisinde günde tek doz olarak kullanılmaktadır. Yürütülen çalışmalarda MAO-B'yi Selejilinden 5 kat daha güçlü şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir (Thebault, Guillaume ve Levy, 2004). Metabolizasyonu sonrasında amfetamin ve metamfetamin metabolitleri oluşmadığından yan etki profili bakımından Selejilinden daha avantajlıdır (Leegwater-Kim ve Bortan, 2010).



Şekil 1.41. Rasajilin molekülünün kimyasal yapısı

Safinamid

Safinamid, PH tedavisi için 2017 yılında FDA tarafından onaylanan yeni bir MAO-B inhibitörüdür (Gupta, Lyons ve Pahwa, 2019). MAO-B'yi aktif, seçici ve reversible olarak inhibe ederek etkisini göstermektedir. Orta ve ileri şiddetteki PH için tek başına ya da kombine şekilde PH tedavisinde kullanılmaktadır (Blair ve Dhillon, 2017). Anti-glutamat aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen antidiskenetik etki Safinamide potansiyel üstünlük sağlamaktadır (Robakis ve Fahn, 2015).



Şekil 1.42. Safinamid molekülünün kimyasal yapısı

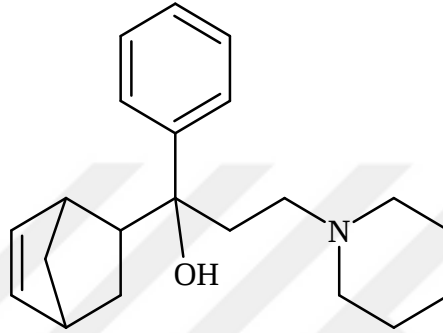
1.2.3.4.6. Antikolinerjik ajanlar

Antikolinerjik ajanlar PH tedavisinde yaklaşık 100 yılı aşkın bir süredir özellikle tremoru azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Schrag vd., 1999). PH gibi patolojik durumlarda striatumdaki dopamin ve ACh etkileşimi arasında dengesizlik meydana gelmektedir (Ztaou ve Amalric, 2019). Antikolinerjik ilaçlar muskarinik reseptörlere kompetitif bağlanarak asetilkolinin etkisini bloke etmektedir. Terapötik etkisini dopamin ve ACh arasında oluşan dengesizliği düzelterek göstermektedirler (Boran vd., 2016). Genellikle PH'nin erken evrelerinde, semptomların hafif olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Mono terapi ya da kombine halde kullanımı mevcuttur (Rajan vd., 2020).

Antikolinerjik ilaçlarla tedavi sırasında en çok görülen periferik yan etkiler midriyazis, ağız kuruluğu, kabızlık, taşikardi, kuru cilt ve idrar retansiyonu; santral yan etkiler ise konfüzyon, doza bağlı halüsinasyon, ajitasyon ve artmış bilişsel bozukluktur (Boran vd., 2016; Joung, Shin ve Cho, 2019). 70 yaş üzerindeki hastalarda yan etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir (Rao, Hofmann ve Shakıl, 2006).

Biperiden

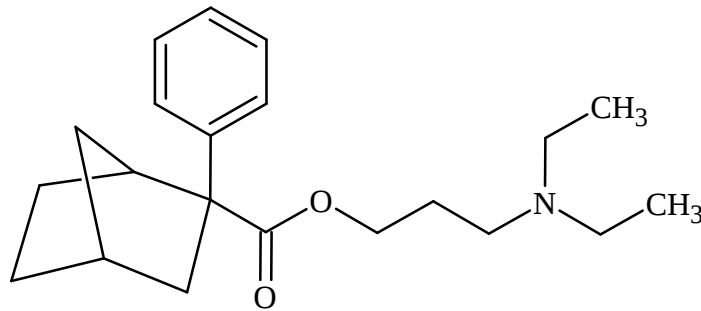
Biperiden, muskarinik reseptörlere kompetitif olarak bağlanarak etki gösteren antikolinergik bir ajandır. Gastrointestinal sistemden yüksek oranda emilir ve karaciğerde metabolize edilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 18 saattir (Ramos, Dieckmann ve Galduroz, 2017). Yürütülen bir çalışmada tremor üzerinde apomorfine kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Schrag vd., 1999).



Şekil 1.43. Biperiden molekülünün kimyasal yapısı

Bornaprin

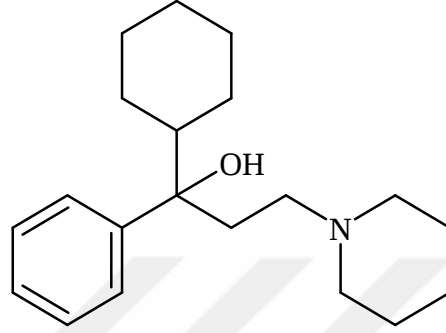
Bornaprin tersiyer amin yapısında güçlü bir antikolinergik ajandır. PH'nin semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. Asıl etkisini tremor üzerinde gösterdiği düşünülmektedir. Ağız kuruluğu en sık görülen yan etkiler arasındadır (Cantello vd., 1986).



Şekil 1.44. Bornaprin molekülünün kimyasal yapısı

Triheksifenidil

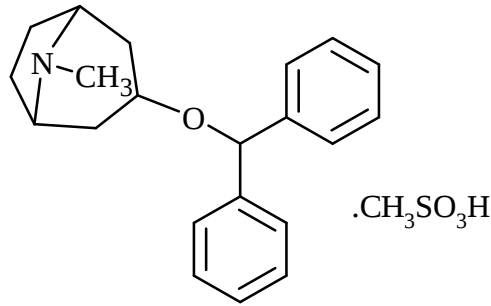
Triheksifenidil doğrudan parasempatik sinir sistemini inhibe eden antikolinerjik bir ilaçtır. Rijidite, diskinezi, tremor ve diğer semptomlar üzerinde iyileştirici etkileri nedeniyle klinik olarak PH tedavisinde kullanılmaktadır (Zhao vd., 2020).



Şekil 1.45. *Triheksifenidil molekülünün kimyasal yapısı*

Benztropin mezilat

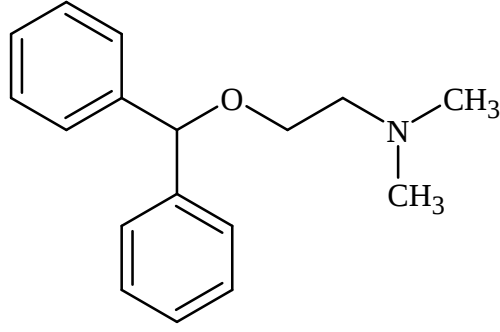
Benztropin mezilat yüksek afiniteli dopamin geri alım inhibitörü ve güçlü bir antikolinerjik ajandır (Fengyi vd., 2004) Günümüzde hafif ve orta şiddette PH tedavisinde kullanılmaktadır (Gorukanthi, Li ve Kim, 1999).



Şekil 1.46. *Benzotropin mezilat molekülünün kimyasal yapısı*

Orfenadrin

Orfenadrin muskarinik reseptörleri non selektif ve kompetitif bir şekilde inhibe eder (Namali, 2007). 1960 yılından beri PH tedavisinde kullanılmaktadır (Sureda vd., 1999).

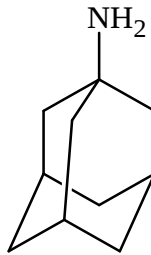


Şekil 1.47. Orfenadrin molekülünün kimyasal yapısı

1.2.3.4.7. Antiviral ajanlar

Amantadin

Amantadin PH tedavisinde kullanılan antiviral bir ajandır. Amantadin motor aktiviteyi uyarmaktadır. Bu etkiyi striatumdaki dopaminerjik sistem üzerindeki uyarıcı aktivite ile oluşturduğu düşünülmektedir. Glutamik asitin nöronlar üzerinde oluşturduğu toksisiteye karşı koruyucu etki göstermektedir. Bu nöroprotektif etkiyi NMDA reseptörlerini inhibe ederek elde etmektedir (Spasov vd., 2000). İlerlemiş PH’de diskinezilerin azaltılmasında en faydalı olan ilaçtır (Fahn, 2008). Merkezi sinir sisteminde en çok görülen yan etkiler baş dönmesi, aşırı uyarılma, uykusuzluk, anksiyete ve dikkat eksikliğidir (Spasov vd., 2000). Ciltte oluşturduğu livedo retikularis yaygın görülen yan etkiler arasındadır (Quaresma vd., 2015).



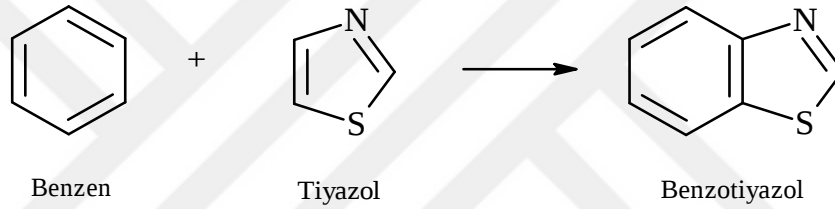
Şekil 1.48. Amantadin molekülünün kimyasal yapısı

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Benzotiyazol Halka Sisteminin Genel Özellikleri

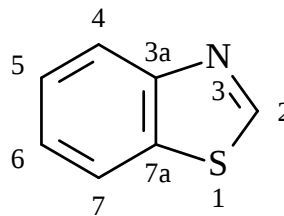
Benzotiyazol, benzen ve tiyazol halkasının kondenzasyonu sonucu oluşan bisiklik yapıdaki heterosiklik halka sistemidir. Yapısında azot ve kükürt bulundurur (Hroch vd., 2015). 1887 yılında ilk defa August Wilhelm von Hofmann tarafından 2-süstitüe benzotiyazol türevi elde edilmiştir (Gupta ve Rawat, 2010).

Benzotiyazol renksiz ve hafif viskoz özelliktedir. Erime noktası 2°C, kaynama noktası 228°C'dir (Ali ve Siddiqui, 2013). Benzotiyazol kendini oluşturan tiyazol halkasından daha asidik özelliktedir. Tiyazol halkasının pKa değeri 2.44 iken benzotiyazol halkasının pKa değeri 1.83'tür (Catallo ve Junk, 2005).



Şekil 2.1. Benzotiyazol halkasının kimyasal yapısı

Süstitüe benzotiyazoller çok çeşitli biyolojik ve farmasötik aktivite gösteren heterosiklik halka sistemleridir. En önemli biyoaktivite gösteren bileşikler ikinci konumdan süstitüe edilmiş benzotiyazol halkasını taşıyanlar olarak bulunmuştur. Fizikokimyasal özellikleri etkilemek için en uygun konum halkanın ikinci konumudur. Benzotiyazoller deneysel ilaç tasarımında benzersiz ve çok yönlü iskelet yapıyı oluşturur (Pejchal vd., 2011).



1,3-Benzotiyazol

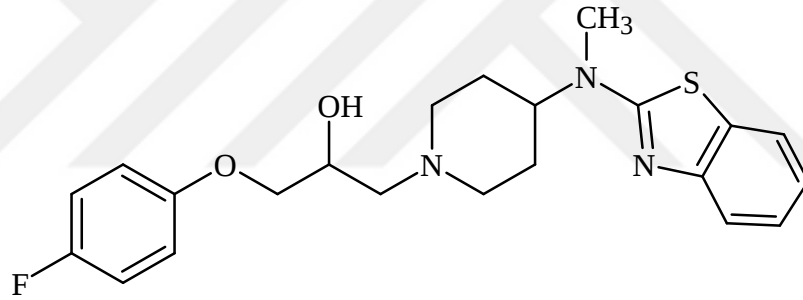
Şekil 2.2. Benzotiyazol halkasının numaralandırılma sistemi

Yapı-etki çalışmalarında 2. konumdaki süstitüsyonun değişmesi genellikle biyoaktivitenin değişmesine yol açmaktadır. 2. konumundan flor ile süstitüe edilmiş

benzotiyazol türevleri potansiyel biyoaktiviteleri nedeniyle farmasötik kimya alanında büyük ilgi görmektedir (Gupta ve Rawat, 2010).

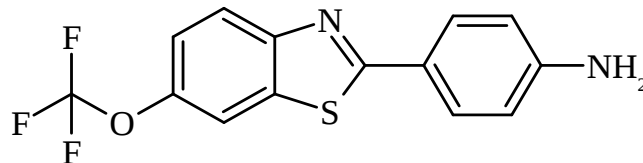
Farmasötik kimya alanında önemli rol oynayan benzotiyazol halka sistemi; antikanser, antibakteriyel, antitüberküloz, antidiyabetik, antihelmintik, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar, antiparkinsonizm, antikonvülzan, miyorelaksan ve nöroprotektif faaliyetleri ile geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi sunmaktadır (Gao vd., 2020).

Benzotiyazol analogları merkezi sinir sisteminde biyolojik olarak aktif olduklarından dolayı çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Hroch vd., 2015). AH'nin ilaç keşif çalışmalarında kullanılan önemli bir halka sistemidir (Demir Özkay vd., 2019). AH'nin klinik seyrini yavaşlatan Sabeluzol bileşiğinin yapısında benzotiyazol halkası bulunmaktadır (Geerts vd., 1996).



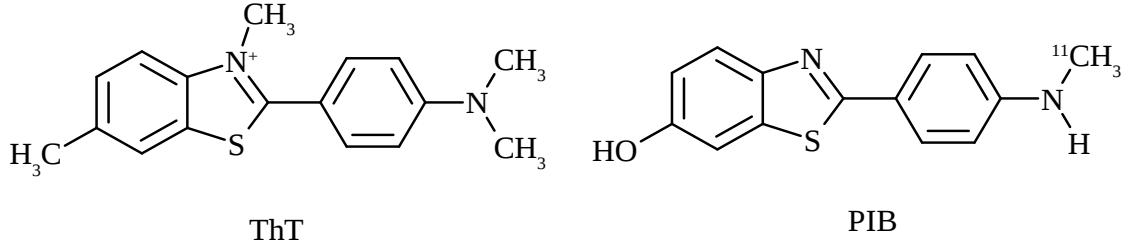
Şekil 2.3. Sabeluzol molekülünün kimyasal yapısı

Benzotiyazol halkası taşıyan Riluzol nöroprotektif etkisi bulunan glutamat salınım inhibitörüdür ve sinir sistemi hastalığı olan Amyotrofik Lateral Skleroz tedavisinde endikedir (Ishiyama vd., 2004).



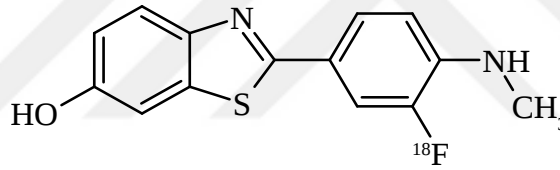
Şekil 2.4. Riluzol molekülünün kimyasal yapısı

AH'de A β plaklarının *in vivo* teşhisinde kullanılmak amacıyla, yapısında benzotiyazol halkası taşıyan Tiyoflavin T (ThT) protip olarak esas alınarak Pittsburgh Bileşik-B (PIB) sentezlenmiştir (Serdons vd., 2009).



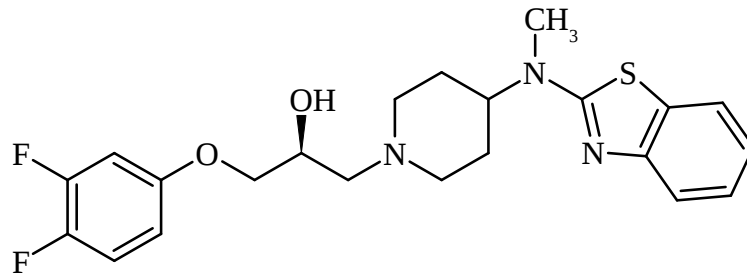
Şekil 2.5. Tiyoflavin T (ThT) ve Pittsburgh Bileşik-B (PIB) moleküllerinin kimyasal yapıları

[^{18}F] Flutemetamol bileşiği A β plaklarının teşhisinde radyofarmasötik ajan olarak kullanılmaktadır (Thal vd., 2015).



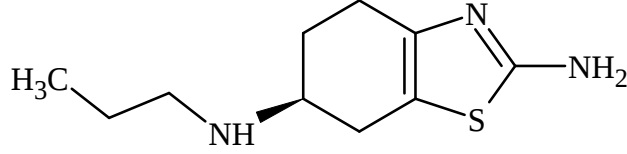
Şekil 2.6. Flutemetamol molekülünün kimyasal yapısı

Yürütülen çalışmalarda ekstraselüler glutamat konsantrasyonundaki artışı engellediği ve glutamat kaynaklı nitrik oksitle ilişkili nörotoksisiteyi önlediği tespit edilen Lubeluzol bileşiğinin yapısında benzotiyazol halkası bulunmaktadır (Diener vd., 1996).



Şekil 2.7. Lubeluzol molekülünün kimyasal yapısı

Yapısında benzotiyazol halka sistemini taşıyan Pramipeksol bileşiği dopamin agonisti olarak PH tedavisinde kullanılmaktadır (Pawar vd., 2013).



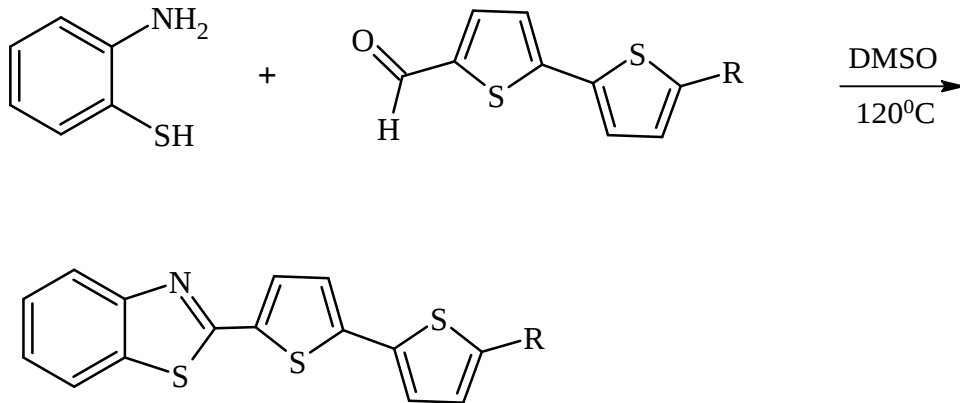
Şekil 2.8. Pramipeksol molekülünün kimyasal yapısı

2.1.1. Benzotiyazol halkasının genel sentez yöntemleri

Benzotiyazoller çeşitli halka kapatma yöntemleri ile yüksek verimle sentezlenmektedir. En yaygın kullanılan yöntem 2-aminotiyofenolün aldehit, keton, karboksilik asit, açıl klorür ve nitril grubu içeren bir maddeyle kondenzasyon reaksiyonudur (Gao vd., 2020).

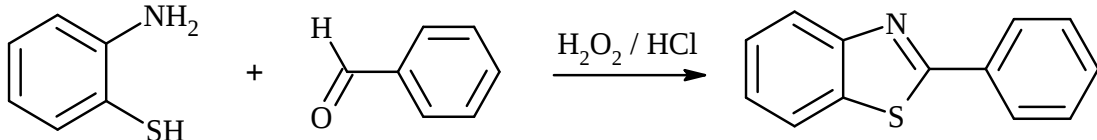
2.1.1.1. 2-Aminotiyofenol ile aldehitlerin kondenzasyon reaksiyonları

2-Aminotiyofenol ile 5-formil-süstitüe bistiyoferen 120°C’de DMSO (dimetilsülfoksit) içinde 30-60 dakika geri çeviren soğutucu altında karıştırıldığında ikinci konumdan bistiyoferen ile süstitüe edilmiş benzotiyazol türevleri elde edilmiştir (Batista, Costa ve Raposo, 2004).



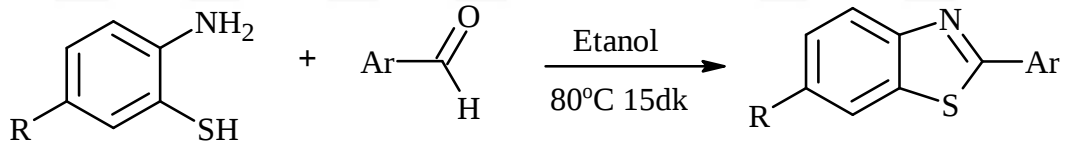
Şekil 2.9. 2-Aminotiyofenol ile 5-formil-süstitüe bistiyoferenin kondenzasyon reaksiyonu

Guo, Li ve Shang (2009) 2-Aminotiyofenol ve aldehit türevlerini etanol içerisinde H_2O_2 / HCl katalizör karışımı kullanılarak oda sıcaklığında 1 saat karıştırarak benzotiyazol elde etmişlerdir. Reaksiyon süresinin kısa olması, ürünlerin kolay izolasyonu ve yüksek verim bu yöntemin avantajlarıdır.



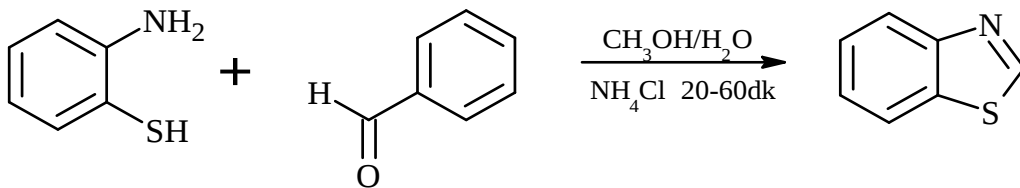
Şekil 2.10. 2-Aminotiyofenol ve benzaldehitin kondenzasyon reaksiyonu

Praveen vd., (2012), 2-Aminotiyofenol ve aldehit türevlerini oksidan ajan olarak Bis(trifloroasetoksi)iyodo)benzeni kullanarak mikrodalga şartlarında etanol içerisinde kondenzasyon reaksiyonu ile benzotiyazol türevi bileşikler sentezlemiş ve reaksiyonun geleneksel sentez yöntemlerine göre daha kısa sürede ve yüksek verimle gerçekleştiği sonucuna ulaşmışlardır.



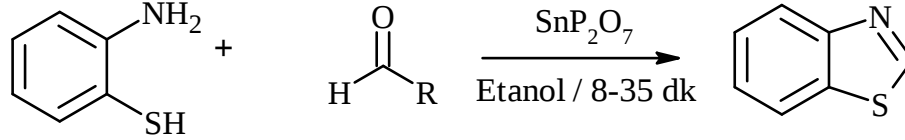
Şekil 2.11. 2-Aminotiyofenol ve aldehit türevlerinin mikrodalga şartlarında kondenzasyon reaksiyonu

Maleki ve Salehabadi (2010) NH_4Cl katalizörlüğünde 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehitlerin reaksiyonu sonucu oda sıcaklığında ve kısa sürede yüksek verimle benzotiyazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir.



Şekil 2.12. 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehitlerin NH_4Cl katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu

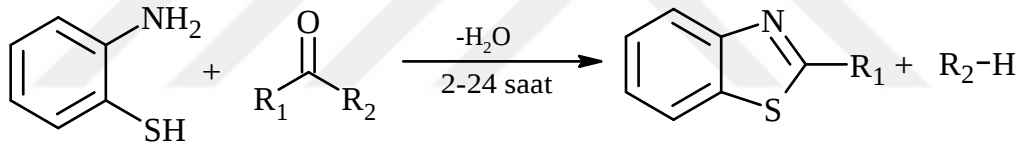
Merroun vd., (2019) etkili, kısa süren ve yüksek verimle sonuçlanan bir reaksiyonla 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehytler kullanarak SnP_2O_7 katalizörlüğünde benzotiyazol elde etmişlerdir.



Şekil 2.13. 2-Aminotiyofenol ile aromatik aldehytlerin SnP_2O_7 katalizörlüğünde reaksiyonu

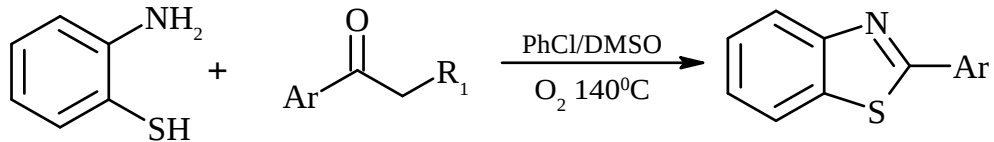
2.1.1.2. 2-Aminotiyofenol ile ketonların kondenzasyon reaksiyonları

Elderfield ve McClenachan (1960) 2-Aminotiyofenol türevlerinin çeşitli 2,2-disüstitüe ketonlarla kondenzasyonu ile 2-süstitüe benzotiyazol türevleri elde etmişlerdir.



Şekil 2.14. 2-Aminotiyofenol ile 2,2-disüstitüe ketonların kondenzasyon reaksiyonu

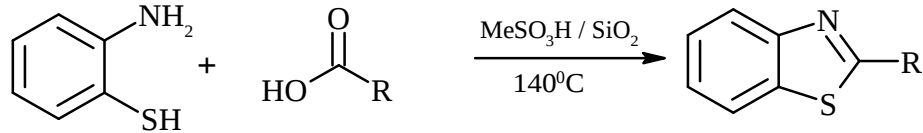
Liao vd., (2012) 2-Aminotiyofenol ile aromatik ketonların DMSO ve klorobenzen karışımı içinde kondenzasyonu ile benzotiyazol halkası sentezlenmiştir.



Şekil 2.15. 2-Aminotiyofenol ile aromatik ketonların kondenzasyon reaksiyonu

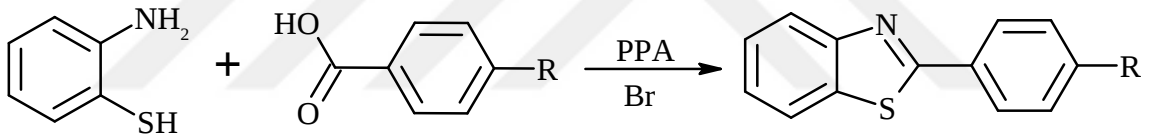
2.1.1.3. 2-Aminotiyofenol ile karboksilik asitlerin kondenzasyon reaksiyonları

2-Aminotiyofenol ve çeşitli alifatik ve aromatik karboksilik asitlerin metan sülfonik asit ve SiO₂ katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu 2-süstitüe benzotiyazol halkası elde etmişlerdir (Sharghi ve Asemani, 2009).



Şekil 2.16. 2-Aminotiyofenol ile karboksilik asitlerin reaksiyonu

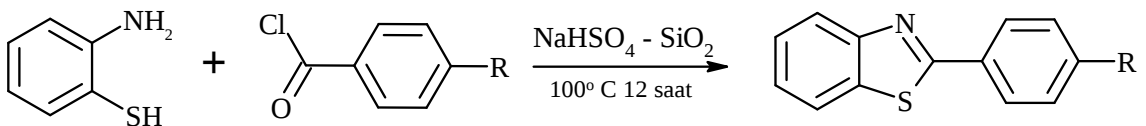
Gupta, Singh ve Moorthy (2007) 2-Aminotiyofenol ve benzoik asit türevlerini polifosforik asit varlığında brom katalizörlüğünde mikrodalga koşullarında kondenzasyonu reaksiyonu ile benzotiyazol halkası sentezlemişlerdir.



Şekil 2.17. 2-Aminotiyofenol ile benzoik asit türevlerinin reaksiyonu

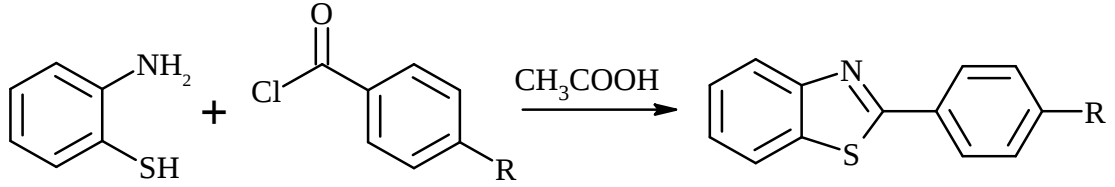
2.1.1.4. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin kondenzasyon reaksiyonları

Kumar, Satyanarayana ve Reddy, (2012) 2-Aminotiyofenol ve açıl klorür kullanarak NaHSO₄-SiO₂ varlığında çözücü kullanmadan benzotiyazol halkası elde etmişlerdir.



Şekil 2.18. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin çözücüsüz ortamda kondenzasyon reaksiyonu

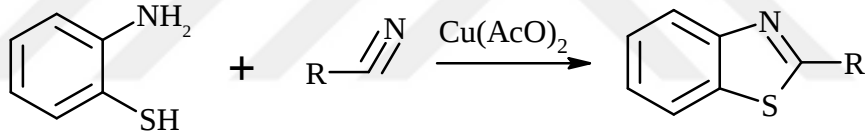
Racane vd., (2010) 2-Aminotiyofenol ve açıl klorür asetik asit içinde 4 saat geri çeviren soğutucu altında kondenzasyon reaksiyonu ile benzotiyazol türevleri üretmişlerdir.



Şekil 2.19. 2-Aminotiyofenol ile açıl klorürlerin reaksiyonu

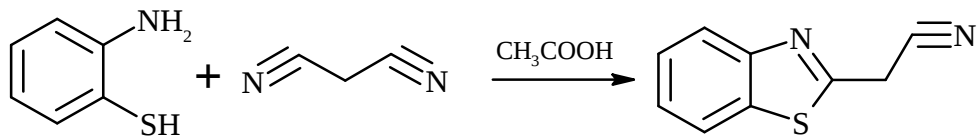
2.1.1.5. 2-Aminotiyofenol ile nitrillerin kondenzasyon reaksiyonları

Sun vd., (2013) 2-Aminotiyofenol ve nitril grubunun etanol içinde bakır katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu benzotiyazol sentezlemiştir.



Şekil 2.20. 2-Aminotiyofenol ile nitril grubunun kondenzasyon reaksiyonu

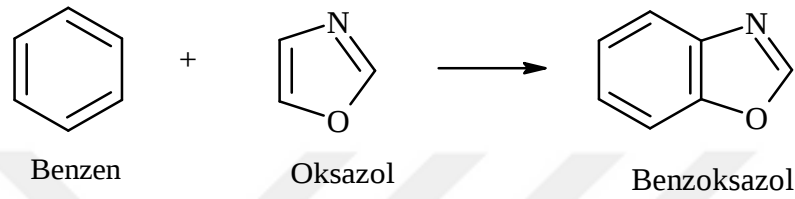
2-Aminotiyofenol ile malononitrilin glasiyel asetik asit varlığında reaksiyonu sonucu benzotiyazol halkası oluşmuştur (Mokhir vd., 1999).



Şekil 2.21. 2-Aminotiyofenol ile malononitrilin kondenzasyon reaksiyonu

2.2. Benzoksazol Halka Sisteminin Genel Özellikleri

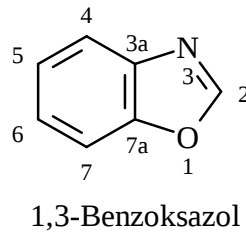
Benzoksazol, benzen ve oksazol halkasının kondenzasyonu sonucu oluşan heterosiklik halka sistemidir (Wong ve Yeong, 2021). Benzoksazol sarı-turuncu renkli katı halde bulunur ve suda çözünürlüğü azdır (http-5). Erime noktası 27-30°C, kaynama noktası 182°C'dir (Kamal, Javed ve Arun, 2020) ve piridine benzer bir kokuya sahiptir (Lokwani, vd., 2011).



Şekil 2.22. Benzoksazol halkasının kimyasal yapısı

Benzoksazol, konjuge π elektronlarına sahip düzlemsel bir moleküldür. Azot üzerinde bulunan elektron çifti heterosiklik halka ile aynı düzlemde yer aldığından delokalizasyona katılmaz ve benzoksazole zayıf bazik özellik kazandırır (Aggarwal vd., 2017).

Benzoksazol halkasının süstitüsyonunda yapılan küçük değişiklikler, farmakolojik aktivitelerde belirgin bir farklılığa yol açmaktadır (Aggarwal vd., 2017). Benzoksazol halkası ile ilgili günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda 2. konumdaki süstitüsyonun etki şekli (Bywater vd., 1945; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumdaki süstitüsyonun ise etki şiddeti üzerinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Dunwell, Evans ve Hicks, 1975).



Şekil 2.23. Benzoksazol halkasının numaralandırılma sistemi

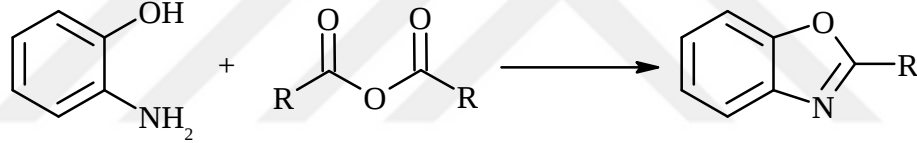
Benzoksazol halka sisteminin, nükleik asitlerin yapısında bulunan adenin ve guanin bazlarının biyoizosteri olması nedeniyle canlı biyopolimerleri ile kolayca etkileşim kurdukları düşünülmektedir (Imramovsky vd., 2014).

Lipofilik karaktere sahip olması nedeniyle hidrofobik etkileşim görülebilmektedir. Buna ek olarak 1. konumdaki oksijen ve 3. konumdaki azot atomlarının hidrojen bağı yapabilmesi ve düzlemsel yapıya sahip olmasından dolayı π - π ve kation- π etkileşimleri mümkün olmaktadır (Demmer ve Bunch, 2015).

Biyoaktif bileşiklerin sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılmakta olan benzoksazol türevleri; antihelmintik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, analjezik, antifungal, antikonvülzan, antikanser, antitüberküloz ve anti-Alzheimer gibi farklı biyolojik aktiviteler göstermektedir (Laeq, Sırbaiya ve Sıddıqui, 2013; Aggarwal vd., 2017).

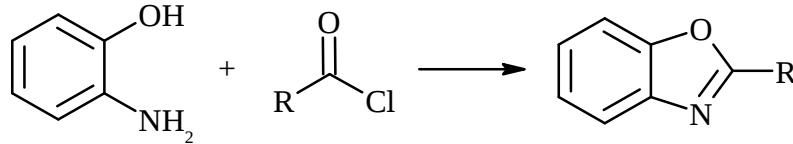
2.2.1. Benzoksazol halkasının genel sentez yöntemleri

Ladenburg 1876 yılında, *o*-aminofenol ve asit anhidritlerini benzoksazol halkası sentezlemek için kullanmıştır (Ladenburg, 1876).



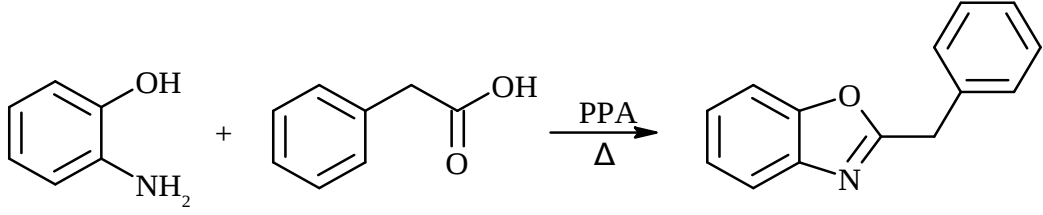
Şekil 2.24. *o*-aminofenol ve asit anhidritlerinden benzoksazol eldesi

Henrich (1921), *o*-aminofenol ve açıl klorürleri kullanarak benzoksazol halkası elde etmiştir.



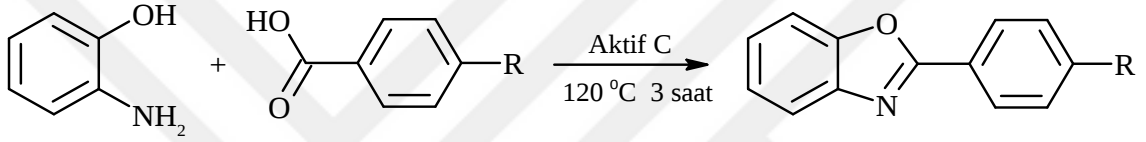
Şekil 2.25. *o*-aminofenol ve açıl klorürlerinden benzoksazol sentezi

Higginbottom ve Suschitsky (1962), fenilasetik asit ve *o*-aminofenolün 150°C'de polifosforik asit (PPA) içinde ısıtılması sonucunda benzoksazol halkası elde etmişlerdir.



Şekil 2.26. Fenilasetik asit ve o-aminofenolden benzoksazol eldesi

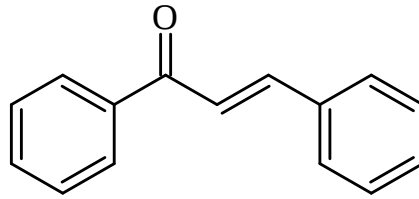
Kawashita vd., (2003), 2-Aminofenol ve benzaldehit türevlerinin 120°C’de m-ksilen içerisinde aktif karbon katalizörlüğünde reaksiyonu sonucunda benzoksazol türevleri sentezlemişlerdir.



Şekil 2.27. 2-Aminofenol ve benzaldehit türevlerinden benzoksazol sentezi

2.3. Şalkon Yapısının Genel Özellikleri

Şalkon terimi ilk olarak Kostanecki ve Tambor tarafından kullanılmıştır (Jaiswal, 2018). Şalkonlar 1,3-difenil-2-propen-1-on yapısını içeren α,β doymamış karbonil bileşikleridir (Aljohani, 2020).

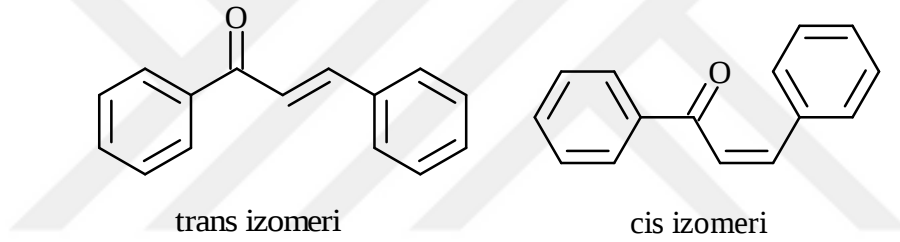


Şekil 2.28. Şalkon bileşiğinin kimyasal yapısı

Benzalasetofenon, benziliden asetofenon ve doymamış α,β ketonlar olarak da bilinen şalkonlar; meyve, sebze, baharat, çay gibi pek çok bitkinin yapısında doğal olarak bulunmaktadır. Şalkonlar yapısında bulundurduğu delokalize konjuge çift bağlar ve π - elektron sistemine sahip iki aromatik halka, şalkonlara nispeten düşük redoks potansiyeli ve elektron transfer reaksiyonlarına girmede daha yüksek şans kazandırmaktadır (Gaonkar ve Vignesh, 2017).

Şalkonlar trans ve cis izomeri gösterirler. Bu izomerlerden trans izomeri termodinamik olarak daha karardır (Zhuang vd., 2017). Şalkonlar bitkilerde cis ve trans izomeri şeklinde doğal olarak mevcut olan yapılardır ve birçok maddenin sentezi için öncül maddelerdir (Dan ve Dai, 2020). Bitkilerde şalkon izomeraz enzimi ile katalizlenen stereo spesifik bir reaksiyon sonucu bitkilerin aktivitelerinden sorumlu doğal bir bileşen olan flavonoidlere dönüştürülürler (Yazdan, Sagar ve Shaik, 2015). Doğal olarak pek çok bitkinin yapısında bulunması ve sahip olduğu biyolojik aktivite çeşitliliğinden dolayı binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Zhuang vd., 2017).

Şalkonlar ve türevlerinin antidiyabetik, antineoplastik, antihipertansif, antiretroviral, antiinflamatuvar, antihistaminik, antioksidan, antimalaryal, antifungal, antiparazitik ve nöroprotektif gibi farklı birçok farmakolojik aktivitesi bulunmaktadır (Mahapatra, Bharti ve Asati, 2015; Salehi vd, 2021).



Şekil 2.29. Şalkon bileşiğinde cis ve trans izomeri

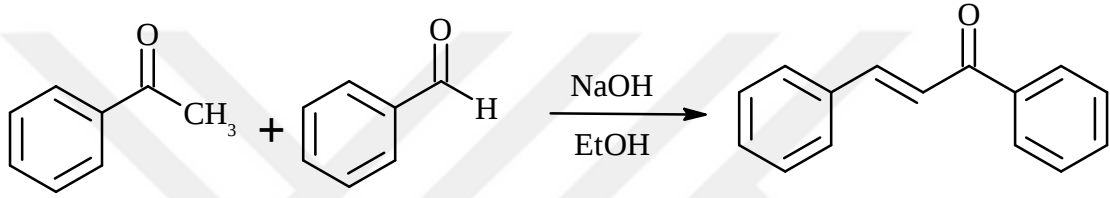
α,β doymamış karbonil sistemi şalkonların biyolojik olarak aktif olmasını sağlamaktadır. Karbonil grubunun çıkarılması şalkonları biyolojik olarak etkisiz duruma getirmektedir. Hem cis hem de trans formlarında stabilitenin sağlanması için karbonil grubunun varlığı gereklidir. Şalkon bileşiklerindeki renkten sorumlu olan kromofor grup reaktif $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ keto-etilenik grubudur (Gaonkar ve Vignesh, 2017).

Karbonil grubu ile konjugasyonda çift bağın varlığının biyolojik aktivitelerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsan vücudunda gösterdiği maksimum toleransı ve yüksek biyoyararlanımları klinik çalışmalarda ispat edilmiştir (Singh, Anand ve Kumar, 2014).

Şalkonlar farklı farmakolojik ve biyolojik yanıtlar oluşturabilmesi nedeniyle farmakolojik açıdan ilgi odağı olmuştur. Özellikle kimyasal yapılar olduğundan Farmasötik Kimya alanında farklı ve etkili ilaç araştırma ve geliştirme çalışmalarında dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Zhuang vd., 2017).

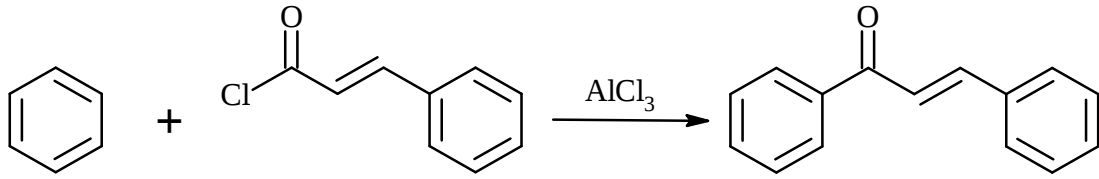
2.3.1. Şalkonların genel sentez yöntemleri

Claisen-Schmidt kondenzasyonu, şalkonların sentezi için en kullanışlı yöntemdir. *Claisen-Schmidt* tepkimeleri bir aldehit ve bir ketonun bazik ortamda reaksiyona girerek oluşturdukları aldol tepkimeleridir. Eş molar miktarlarda asetofenon ve aldehitlerin bazik ortamda etanol içerisinde reaksiyona girmesiyle şalkonlar meydana gelmektedir. Kullanılan bazın konsantrasyonu, genellikle %10-60 arasında değişmektedir. Reaksiyon, 50°C'de 12-15 saatte ya da bir hafta boyunca oda sıcaklığında gerçekleşmektedir (Jaiswal, 2018).



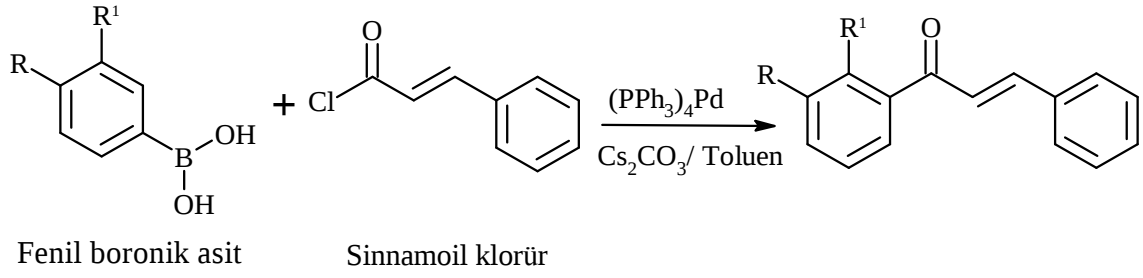
Şekil 2.30. *Claisen-Schmidt* kondenzasyonu ile şalkon sentezi

Şalkon sentezi için kullanılan yaygın bir yöntem *Friedel-Crafts* açılasyonudur. Batt vd., (1993) sübtitüe sinnamoil klorür türevleri ile sübtitüe aromatik bileşiklerinin Lewis asidi katalizörlüğünde reaksiyona girmesi ile şalkon türevleri sentezlemiştir.



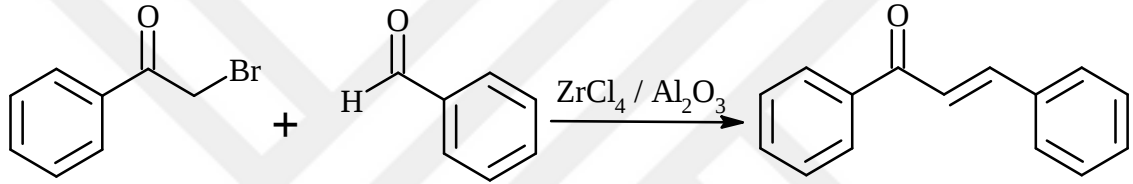
Şekil 2.31. *Friedel-Crafts* açılasyonu ile şalkon sentezi

Eddarir vd., (2003) *Suzuki* reaksiyonu ile sinnamoil klorür ve çeşitli fenilboronik asitlerin Pd katalizörlüğünde tepkimesi sonucunda şalkon türevleri elde etmişlerdir.



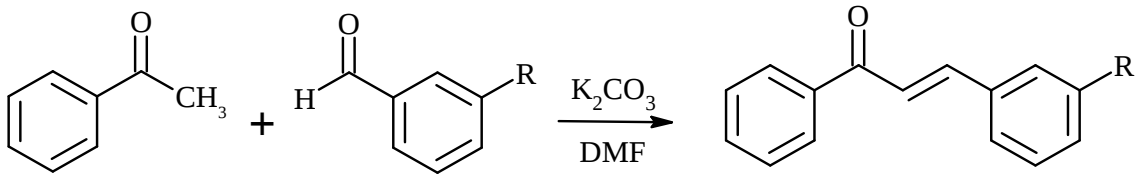
Şekil 2.32. Suzuki reaksiyonu ile şalkon sentezi

Bora, Saikia ve Boruah (2005) 2-Bromoasetofenon ve benzaldehitin ZrCl_4 katalizörlüğünde 6 dakika boyunca mikrodalga şartları altında reaksiyona girmesiyle şalkon sentezlemişlerdir.



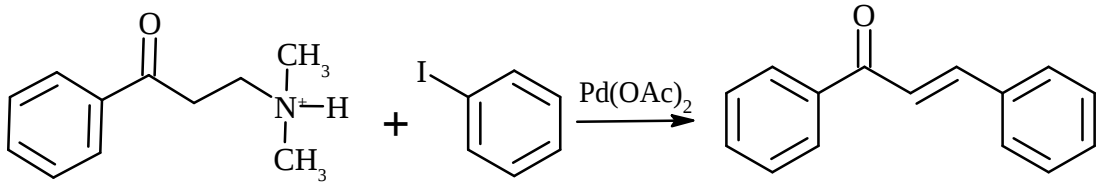
Şekil 2.33. 2-Bromoasetofenon ile benzaldehitin mikrodalga şartlarında reaksiyonu

Selvakumar vd., (2007) asetofenon ve aromatik aldehytlerin dimetilformamit (DMF) içerisinde ve potasyum karbonat katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyonundan şalkon elde etmişlerdir.



Şekil 2.34. Asetofenon ile aromatik aldehytlerin reaksiyonu

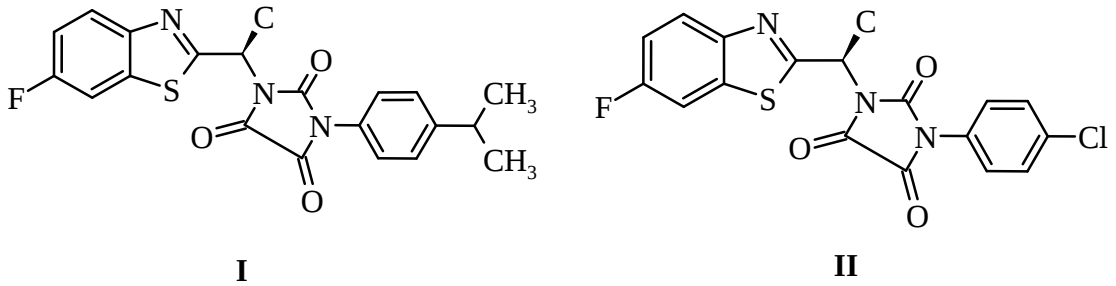
Reichwald vd., (2008) Heck reaksiyonu ile şalkon sentezlemişlerdir. Mannich bazlarının iyodoarenler ile 5 mol % Pd(OAc)_2 katalizörlüğünde DMF ve trietilamin (TEA) varlığında 140°C 'de 30 dakika reaksiyonu sonucunda şalkonlar oluşmaktadır.



Şekil 2.35. Heck reaksiyonu ile şalkon sentezi

2.4. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Türevleri

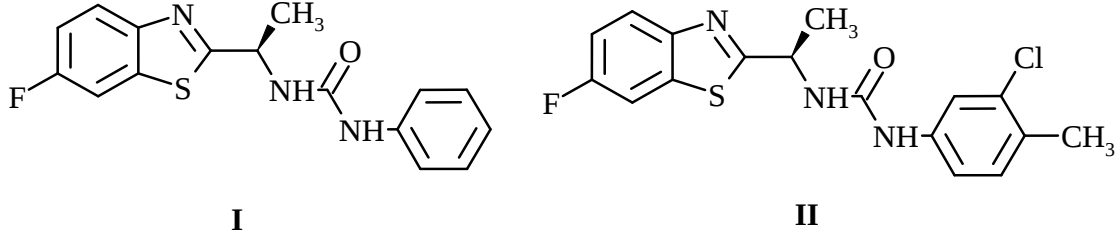
2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol halkası içeren çeşitli bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(4-Klorofenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]imidazolidin-2,4,5-trion bileşiğinin 13.8 µmol/L IC₅₀ değeriyle AChE enzimi üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı çalışmada serideki 1-(4-İzopropilfenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]imidazolidin-2,4,5-trion bileşiğinin BChE enzimi üzerinde 1.66 µmol/L IC₅₀ değeriyle standart bileşik galantamine (IC₅₀ 7.96 µmol/L) göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Pejchal vd., 2011).



Şekil 2.36. 1-(4-İzopropilfenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]imidazolidin-2,4,5-trion (I) ve 1-(4-Klorofenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]imidazolidin-2,4,5-trion (II) bileşikleri

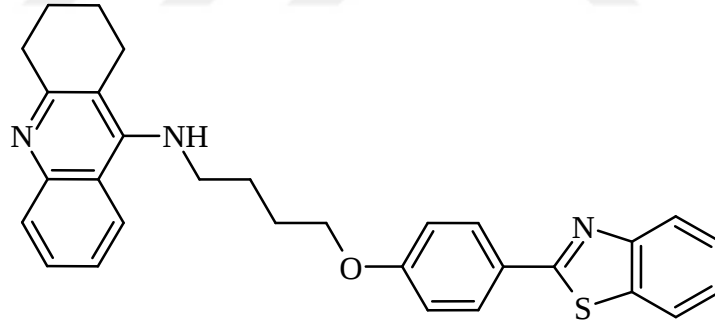
Pejchal, Stepankova ve Drabina (2011) tarafından yapılan bir çalışmada 1-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]-3-süstitüe fenil üre türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerindeki aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda 1-[(1R)-1-(6-Floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]-3-fenilüre bileşiğinin 3.65 µmol/L IC₅₀ değeriyle BChE enzimi üzerinde en etkili bileşik olduğu sonucuna varılmış, serideki 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-

benzotiyazol-2-il)etil]üre bileşiğinin 15.2 µmol/L IC₅₀ değeriyle AChE enzimi üzerinde aktivite gösteren en etkili bileşik olduğu rapor edilmiştir.



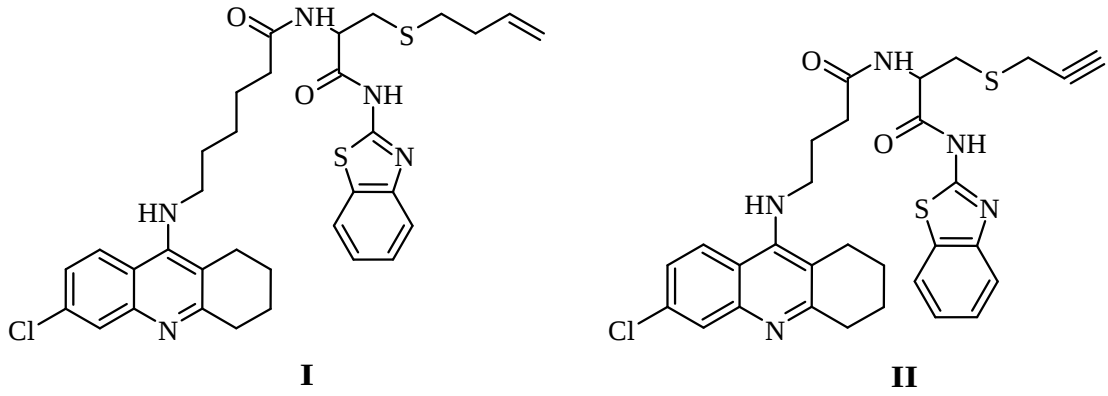
Şekil 2.37. 1-[(1R)-1-(6-Floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]-3-fenilüre (**I**) ve 1-(3-Kloro-4-metilfenil)-3-[(1R)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]üre (**II**) bileşikleri

2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada fenilbenzoheterosiklik halka yapısını taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda AChE enzimi üzerinde etkili en aktif bileşiğin 0.017 µM IC₅₀ değeriyle *N*-(4-(4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenoksi)bütıl)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Huang vd., 2012).



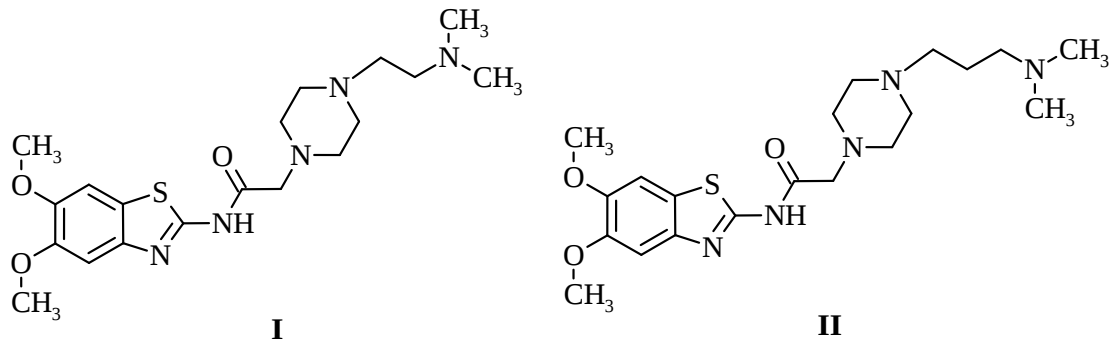
Şekil 2.38. *N*-(4-(4-(Benzo[*d*]tiyazol-2-il)fenoksi)bütıl)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin bileşiği

Hiremathad vd., (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada benzotiyazol halkasını içeren bileşikler sentezlenmiş ve asetilkolin esteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiklerin 0.25 µM IC₅₀ değeriyle *N*-(1-(Benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-1-okso-3-(prop-2-iniltiyo)propan-2-il)-4-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)bütan amit ve 0.28 µM IC₅₀ değeriyle *N*-(3-(Alliltiyo)-1-(benzo[*d*]tiyazol-2-ilamino)-1-okzopropan-2-il)-6-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)hekzanamit olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



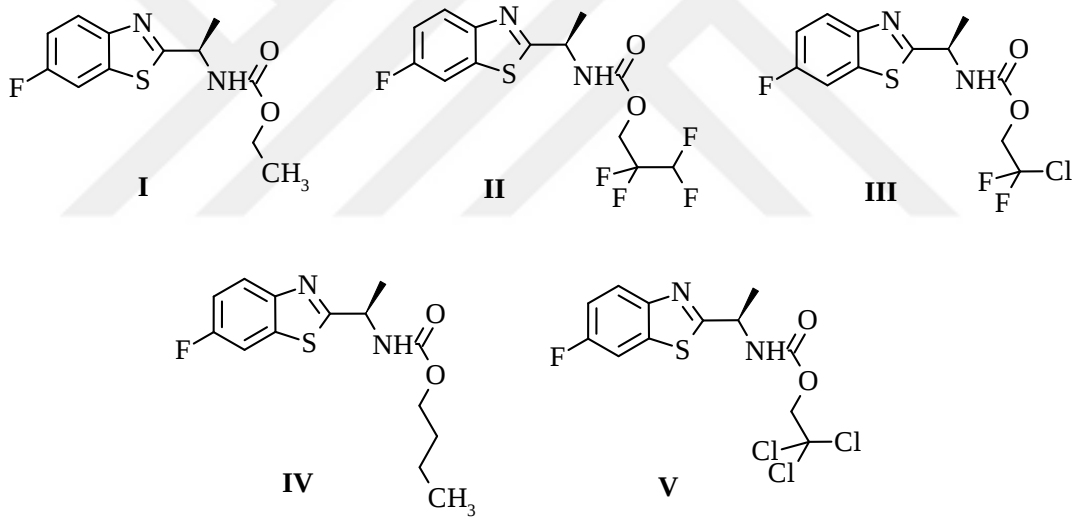
Şekil 2.39. *N*-(3-(Aliltiyo)-1-(benzo[d]tiyazol-2-ilamino)-1-okzopropan-2-il)-6-(6-kloro-1,2,3,4-tetra hidroakridin-9-ilamino)hekzanamit (**I**) ve *N*-(1-(Benzo[d]tiyazol-2-ilamino)-1-okzo-3-(prop-2-iniltiyo)propan-2-il)-4-(6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-ilamino)bütan amit (**II**) bileşikleri

2016 yılında yapılan bir çalışmada 1-süstitüe piperazin-*N*-(benzotiyazol-2-il) asetamit türevleri bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 4-[Dimetilaminoetil]piperazin-1-il- *N*-(5,6-dimetoksibenzotiyazol-2-il)asetamit ve 4-[Dimetilaminopropil]piperazinil-*N*-(5,6-dimetoksibenzotiyazol-2-il)asetamit bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yapılan toksisite çalışmaları sonucunda bu bileşiklerin non toksik olduğu, moleküler modelleme çalışmalarında ise asetilkolin esteraz enzimi ile güçlü etkileşim yaptığı sonucuna ulaşılmıştır (Özkay vd., 2016).



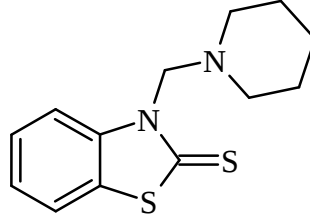
Şekil 2.40. 4-[Dimetilaminoetil]piperazin-1-il- *N*-(5,6-dimetoksibenzotiyazol-2-il) asetamit (**I**) ve 4-[Dimetilaminopropil]piperazinil-*N*-(5,6-dimetoksibenzotiyazol-2-il) asetamit (**II**) bileşikleri

Pejchal vd., (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada 1-[(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]-3-alkil karbamat türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin AChE ve BChE üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki Etil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat ($IC_{50} = 6.06 \pm 0.02 \mu M$), 2,2,3,3-Tetrafloropropil[(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat ($IC_{50} = 6.75 \pm 0.02 \mu M$), 2-Kloro-2,2-difloroetil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat ($IC_{50} = 8.14 \pm 0.04 \mu M$) ve Bütil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat ($IC_{50} = 9.26 \pm 0.04 \mu M$) bileşiklerinin AChE enzimi üzerinde standart ilaç rivastigmininden ($IC_{50} = 56.10 \pm 1.41 \mu M$) 10 kat daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada BChE enzimi üzerinde aktivite gösteren en aktif bileşiğin 2,2,2-Trikloroetil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat ($IC_{50} = 8.31 \pm 0.03 \mu M$) bileşiği olduğu tespit edilmiştir.



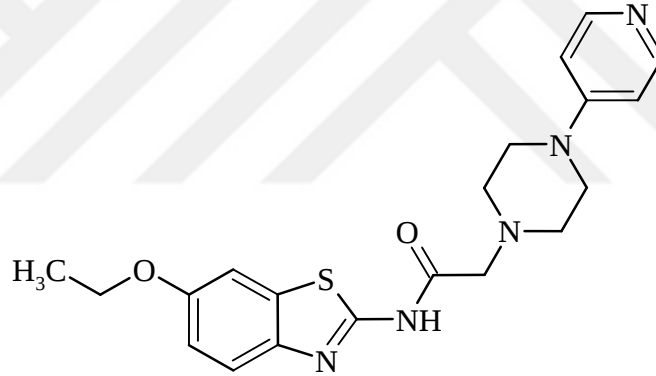
Şekil 2.41. Etil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (**I**), 2,2,3,3-Tetrafloropropil[(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (**II**), 2-Kloro-2,2-difloroetil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (**III**), Bütil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (**IV**) ve 2,2,2-Trikloroetil [(1*R*)-1-(6-floro-1,3-benzotiyazol-2-il)etil]karbamat (**V**) bileşikleri

2017 yılında yapılan bir çalışmada benzotiyazol halkası taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda en aktif bileşiğin *N*-Piperidinometil benzotiyazolin-2-tiyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Gülçin vd., 2017).



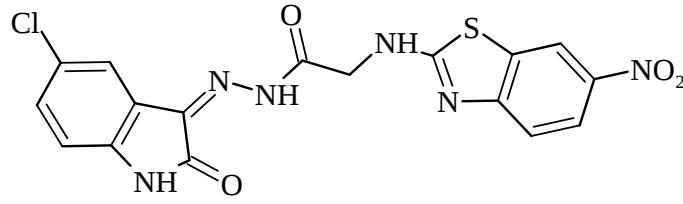
Şekil 2.42. *N-Piperidinometil benzotiyazolin-2-tiyon bileşiği*

Gürdal vd., (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol-piperazin yapısını içeren bileşikler sentezlemiş ve antikolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Referans bileşik olarak donepezil ile karşılaştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda en aktif bileşiğin *N*-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)piperazinil]asetamit olduğu ve bu bileşiğin moleküler modelleme çalışmalarında donepezilden daha seçici olduğu rapor edilmiştir.



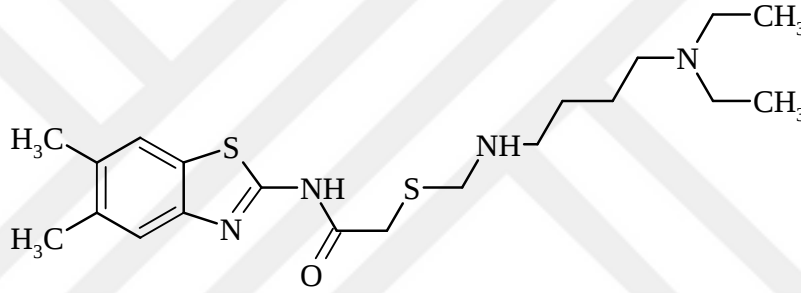
Şekil 2.43. *N*-(6-etoksibenzotiyazol-2-il)-2-[4-(piridin-4-il)piperazinil]asetamit bileşiği

2018 yılında yürütülen bir çalışmada 2-amino-6-nitrobenzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve asetilkolin estera inhibitasyonu aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki *N'*-(5-kloro-2-okzindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit bileşiğinin ($IC_{50} = 0.0035 \pm 0.005 \mu M$) standart bileşik donepezilden 0.6 kat diğer standart bileşik takrinden 6.43 kat daha aktif olduğu sonucuna varılmıştır (Tripathi ve Ayyannan, 2018).



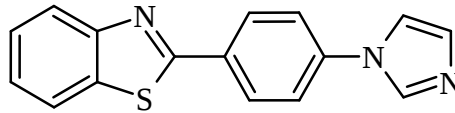
Şekil 2.44. *N'-(5-kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit bileşiği*

2018 yılında yapılan bir çalışmada benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve AChE inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin 2-[(((4-(Dietilamino)bütıl)amino)metil)tiyo]-*N*-(5,6-dimetilbenzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamit ($IC_{50} = 15.26 \mu M$) olduğu ve standart ilaç donepezil ile önemli oranda benzer aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Turan-Zitouni vd., 2018).



Şekil 2.45. *2-[(((4-(Dietilamino)bütıl)amino)metil)tiyo]-N-(5,6-dimetilbenzo[*d*]tiyazol-2-il)asetamit bileşiği*

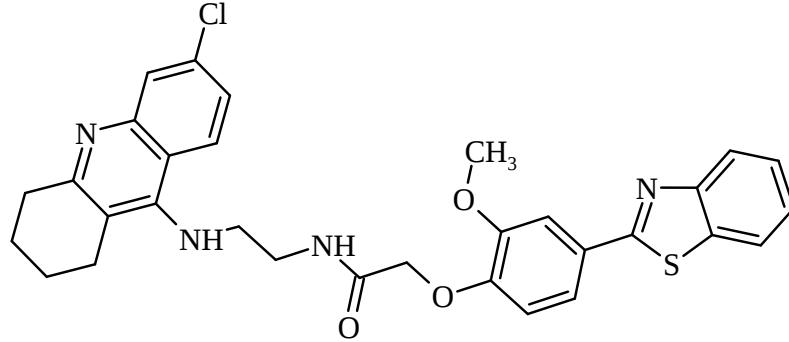
Zengin vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada 2-sübstitüefenil benzo[*d*]tiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol bileşiğinin en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.46. *2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]benzo[*d*]tiyazol bileşiği*

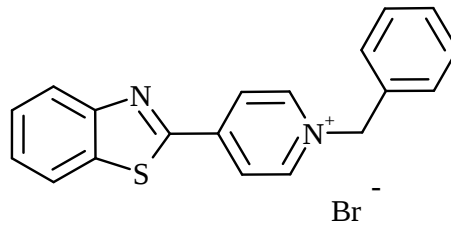
Rajeshwari vd., (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 2-fenil benzotiyazol yapısını taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin 0.06

μM IC_{50} değeriyle 2-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-metoksifenoksi)-N-(2-((6-kloro-1,2,3,4-tetra hidroakridin-9-il)amino)etil)asetamit olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.47. 2-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-metoksifenoksi)-N-(2-((6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il) amino)etil)asetamit bileşiği

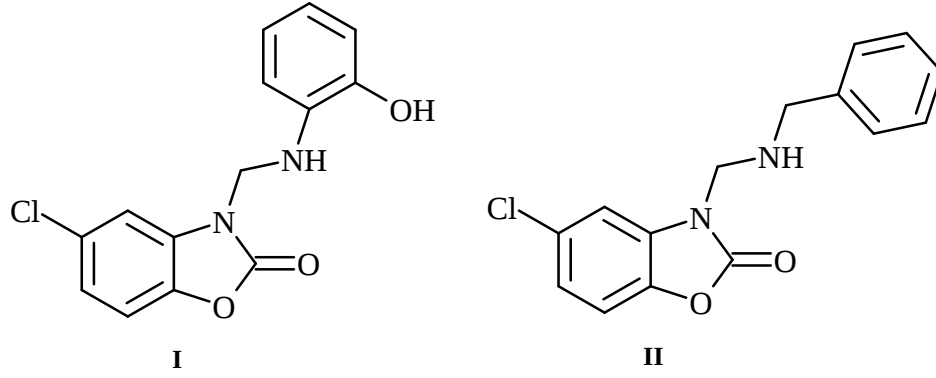
Salehi vd., (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada N-benzil piridinyum yapısını içeren benzoheterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz üzerindeki inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda seri içindeki 4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-1-benzilpiridinyum bromür bileşiğinin AChE üzerinde en etkili bileşik olduğu ve BChE üzerinde ise ($\text{IC}_{50} = 182\text{-}2200 \text{ nM}$) standart ilaç donepezilden ($\text{IC}_{50} = 3400 \pm 23 \text{ nM}$) 18 kat daha güçlü olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.48. 4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-1-benzilpiridinyum bromür bileşiği

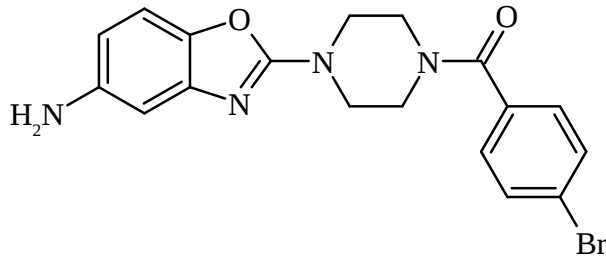
2.5. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri

Gülçin vd., (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada benzoksazoltiyon yapısını taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki N-(metoksietoksi)metilbenzoksazolin-2-tiyon bileşiğinin AChE enzimini, N-dietilaminometilbenzoksazolin-2-tiyon ve N-morfolinometilbenzoksazolin-2-tiyon bileşiklerinin BChE enzimini güçlü şekilde inhibe ettiği sonucuna varılmıştır.



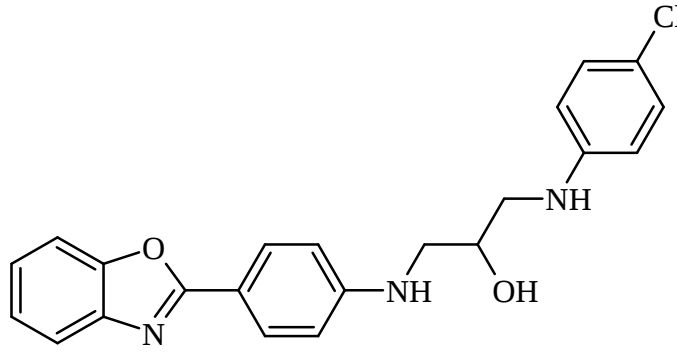
Şekil 2.51. 5-Kloro-3-(((2-hidroksifenil)amino)metil)benzo[d]oksazol-2(3H)-on (**I**) ve 3-((Benzilamino)metil)-5-klorobenzo[d]oksazol-2(3H)-on (**II**) bileşikleri

2019 yılında yürütülen bir çalışmada 2-süstitüe benzo[d]oksazol-5-amin türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (4-(5-Aminobenzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)(4-bromofenil)metanon bileşiğinin AChE enzimini inhibe eden en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Gutti vd., 2019).



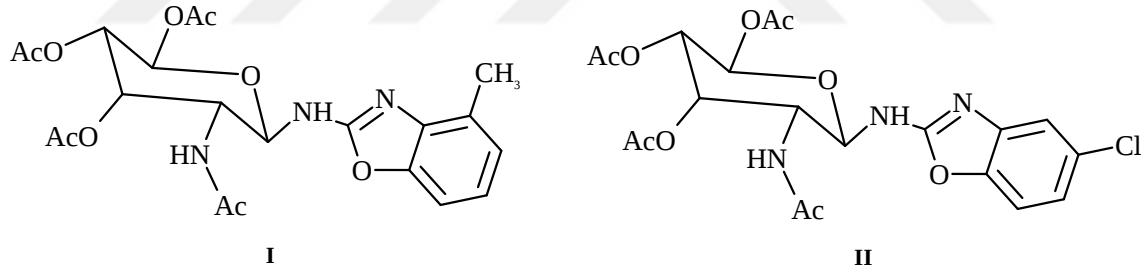
Şekil 2.52. (4-(5-Aminobenzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)(4-bromofenil)metanon bileşiği

Srivastava vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada bazı fenil benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda 1-((4-(Benzoksazol-2-il)fenil)amino)-3-((4-klorofenil)amino)propan-2-ol bileşiğinin (AChE $IC_{50} = 0.363 \pm 0.017 \mu M$) serideki en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.53. 1-((4-(Benzoksazol-2-il)fenil)amino)-3-((4-klorofenil)amino)propan-2-ol bileşiği

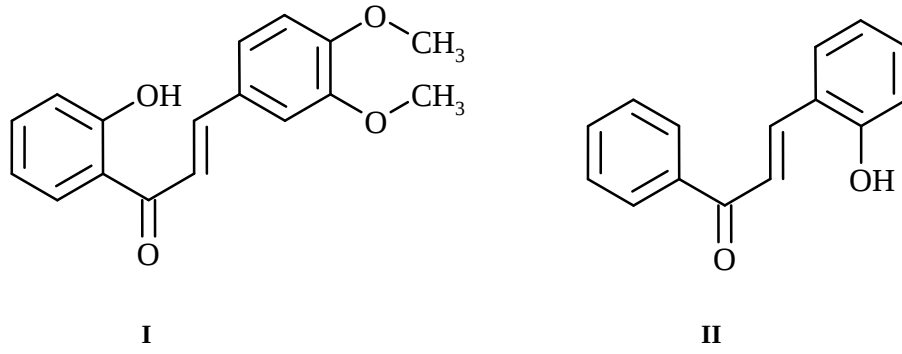
2020 yılında yürütülen bir çalışmada yeni glikozil benzoksazol halka sistemlerini içeren bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite test sonuçlarına göre serideki 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi-β-D-glukopiranozil)amino-4-metil-1,3-benzoksazol bileşiğinin AChE üzerinde en iyi inhibitör aktivite gösteren bileşik olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada BChE'ye karşı en aktif bileşiğin ise 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi-β-D-glukopiranozil)amino-5-kloro-1,3-benzoksazol bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Wu v., 2020).



Şekil 2.54. 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi-β-D-glukopiranozil)amino-4-metil-1,3-benzoksazol (I) ve 2-(2-Asetamido-3,4,6-tri-O-asetil-2-deoksi-β-D-glukopiranozil)amino-5-kloro-1,3-benzoksazol (II) bileşikleri

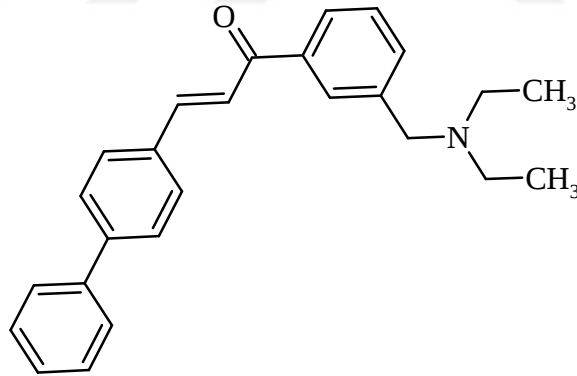
2.6. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri

2005 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve AChE ve BChE enzimlerini inhibe edici potansiyelleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(2'-hidroksifenil)-2-propen-1-on ve 3-(2-Hidroksifenil)-1-fenil -2-propen-1-on bileşiklerinin sırasıyla AChE ve BChE üzerinde en etkili bileşikler olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hasan vd., 2005).



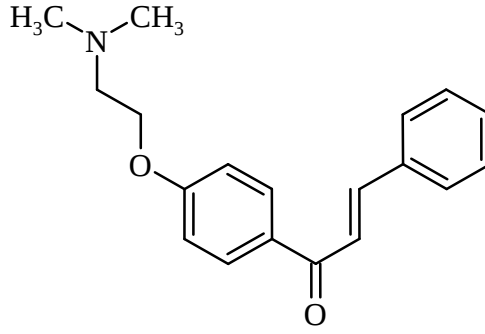
Şekil 2.55. 3-(3,4-Dimetoksifenil)-1-(2'-hidroksifenil)-2-propen-1-on (**I**) ve 3-(2-Hidroksifenil)-1-fenil -2-propen-1-on (**II**) bileşikleri

Bag vd., (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimi üzerindeki aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşikler BChE enzimi üzerinde standart ilaç galantamine ($IC_{50} = 10 \mu M$) benzer aktivite göstermiştir. En aktif bileşiğin ise 1-((3-Dietilaminometil)fenil)-3-((4-fenil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği ($IC_{50} = 8.27 \mu M$) olduğu bildirilmiştir.



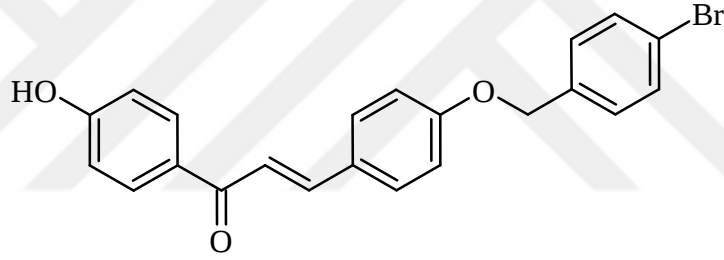
Şekil 2.56. 1-((3-Dietilaminometil)fenil)-3-((4-fenil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği

2014 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki (*E*)-1-(4-(2-(Dimetilamino)etoksi)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiğinin standart ilaç rivastigminin 2 kat daha güçlü olduğu ve AChE enzimi üzerinde yüksek derecede seçici özellik gösterdiği bildirilmiştir (Liu vd., 2014).



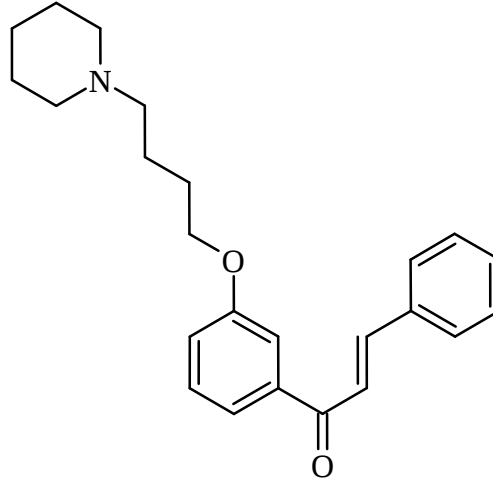
Şekil 2.57. (E)-1-(4-(2-(Dimetilamino)etoksi)fenil)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiği

Liargkova vd., (2015) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve AChE enzimi üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 3-(4-((4-Bromobenzil)oksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.



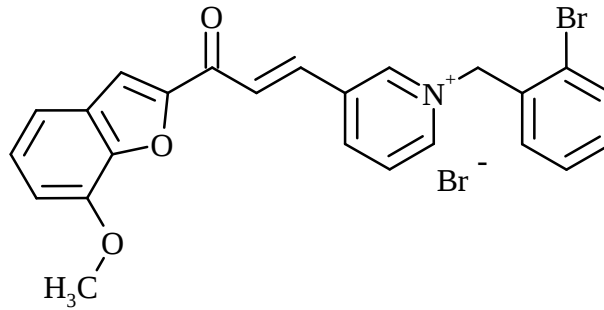
Şekil 2.58. 3-(4-((4-Bromobenzil)oksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Liu vd., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada azot içeren şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş, bu bileşiklerin AChE ve BChE üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (E)-3-fenil-1-(3-(4-(piperidin-1-il)bütoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.85 \mu M$) referans bileşik rivastigmin ($IC_{50} = 10.54 \mu M$) daha güçlü etki gösterdiği bildirilmiş, aynı çalışmada bu bileşiğin AChE enzimine karşı serideki en seçici bileşik olduğu rapor edilmiştir.



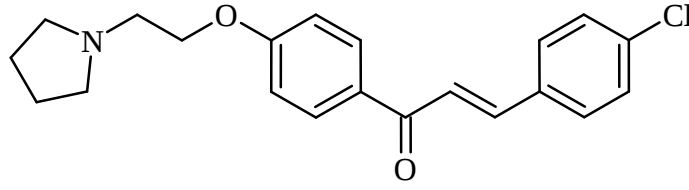
Şekil 2.59. *(E)-3-fenil-1-(3-(4-(piperidin-1-il)bütoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

2015 yılında yürütülen bir çalışmada benzofuran ve benzilpiridinyum yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin AChE inhibitör aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda *(E)-1-(2-Bromobenzil)-3-((7-metoksibenzofuran-2-il)-3-okzoprop-1-en-1-il)piridinyum bromür* bileşiğinin standart ilaç donepezil kadar güçlü aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Mostofi vd., 2015).



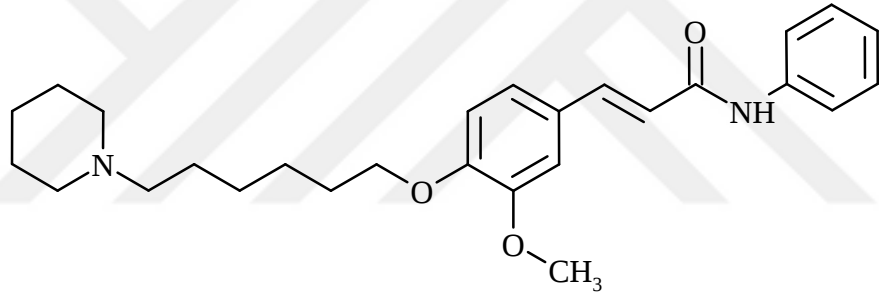
Şekil 2.60. *(E)-1-(2-Bromobenzil)-3-((7-metoksibenzofuran-2-il)-3-okzoprop-1-en-1-il)piridinyum bromür bileşiği*

Gao vd., (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada kloro şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki *(E)-3-(4-klorofenil)-1-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on* bileşiğinin ($IC_{50} = 0.17 \mu\text{mol/L}$) standart ilaç rivastigmininden daha aktif olduğu ($IC_{50} = 10.54 \mu\text{mol/L}$) bildirilmiştir. Aynı aktivite çalışmasında BChE üzerinden AChE için seçiciliğin 667.2 kat olduğu rapor edilmiştir.

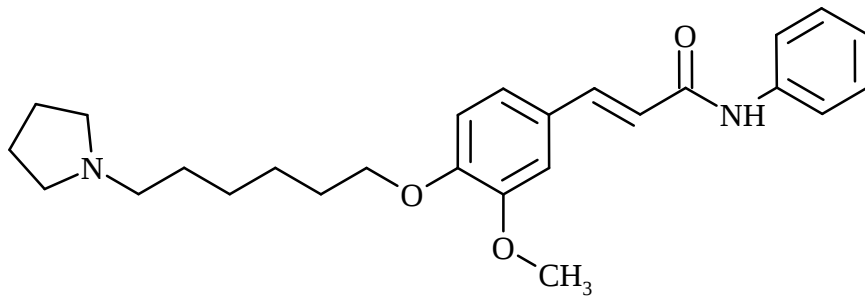


Şekil 2.61. *(E)-3-(4-klorofenil)-1-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon yapısı taşıyan bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki *(E)-3-(3-Metoksi-4-((6-(piperidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-N-fenilakrilamit* ($IC_{50} = 0.71 \pm 0.09 \mu\text{mol/L}$) ve *(E)-3-(3-Metoksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-N-fenilakrilamit* ($IC_{50} = 1.11 \pm 0.17 \mu\text{mol/L}$) bileşiklerinin standart ilaç rivastigmininden ($IC_{50} = 10.54 \pm 0.86 \mu\text{mol/L}$) sırasıyla 15 ve 9 kat daha etkili olduğu rapor edilmiştir (Liu vd., 2016).



I

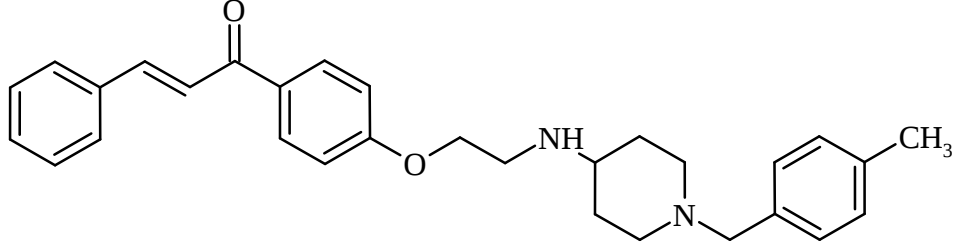


II

Şekil 2.62. *(E)-3-(3-Metoksi-4-((6-(piperidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-N-fenilakrilamit (I) ve (E)-3-(3-Metoksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-N-fenilakrilamit (II) bileşikleri*

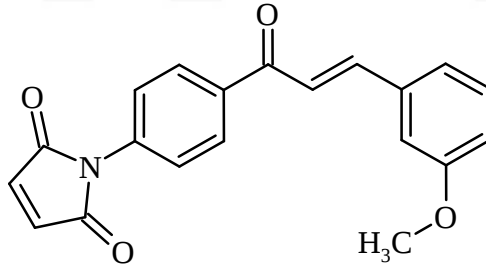
2016 yılında yürütülen bir çalışmada yeni şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan *in vitro* aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin BChE enzimine göre AChE enzimi üzerinde daha seçici olduğu

rapor edilen (E)-1-(4-(2-((1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il)amino)etoksi)fenil)-3-fenil prop-2-en-1-on bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Zhao, Wu ve Song, 2016).



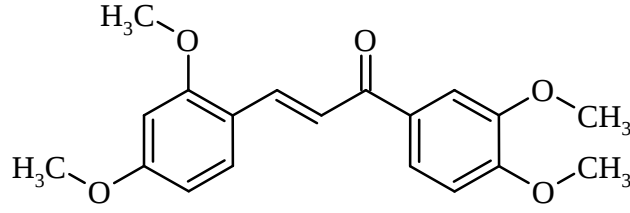
Şekil 2.63. (E)-1-(4-(2-((1-(4-metilbenzil)piperidin-4-il)amino)etoksi)fenil)-3-fenil prop-2-en-1-on bileşiği

2017 yılında yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve AChE enzimi üzerindeki inhibisyon profilleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (E)-1-(4-(3-(3-Metoksifenil)akriloil)fenil)-1H-pirol-2,5-dion olduğu rapor edilmiştir (Koçyiğit vd., 2017).



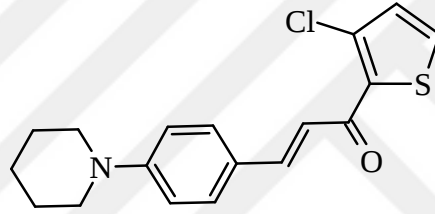
Şekil 2.64. (E)-1-(4-(3-(3-Metoksifenil)akriloil)fenil)-1H-pirol-2,5-dion bileşiği

2017 yılında yapılan bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (2E)-3-(2,4-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil) prop-2-en-1-on olduğu rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada bu bileşik ile AChE enziminin aktif bölgesi arasında iyi derecede etkileşim olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Sakata vd., 2017).



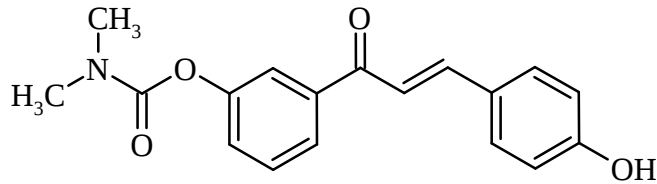
Şekil 2.65. (2E)-3-(2,4-dimetoksifenil)-1-(3,4-dimetoksifenil) prop-2-en-1-on bileşiği

2017 yılında yapılan bir çalışmada şalkon yapısında piperidil-tiyenil türevi bileşikler sentezlenmiş kolinesteraz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(3-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.16 \pm 0.008 \mu M$) referans bileşik neositigmininden ($IC_{50} = 22.2 \pm 3.2 \mu M$) daha iyi inhibitör aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Shah vd., 2017).



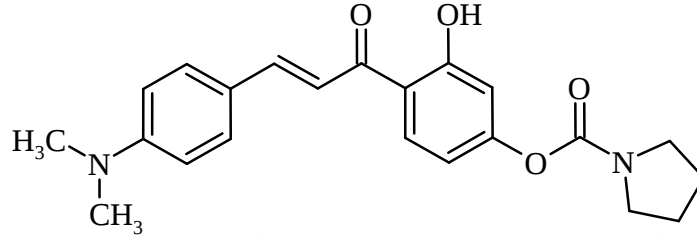
Şekil 2.66. 1-(3-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Wang vd., (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri rivastigminin kontrol bileşik olarak kullanıldığı aktivite çalışmalarında incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki (E)-3-(3-(4-Hidroksifenil)akriloil)fenil dimetilkarbamat bileşiğinin AChE enzimi ($IC_{50} : 0.87 \pm 0.19 \mu M$) ve BChE enzimi ($IC_{50} : 0.36 \pm 0.01 \mu M$) üzerinde rivastigmininden daha etkili olduğu rapor edilmiştir.



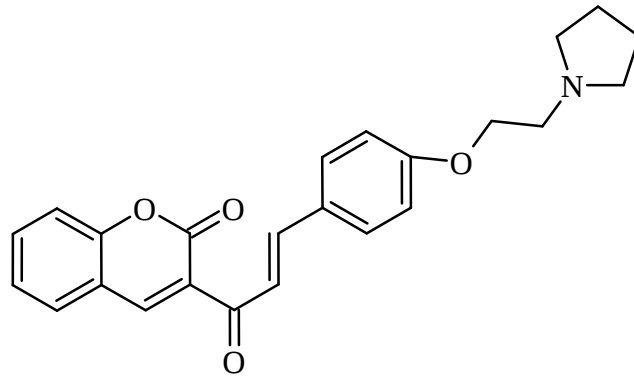
Şekil 2.67. (E)-3-(3-(4-Hidroksifenil)akriloil)fenil dimetilkarbamat bileşiği

Xiao vd., (2017) tarafından yapılan bir çalışmada 4-aminoşalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve AChE üzerindeki potansiyel inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda seri içindeki (*E*)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenilpirolidin-1-karboksilat bileşiğinin ($IC_{50} = 4.91 \mu M$) standart ilaç rivastigmininden ($IC_{50} = 9.94 \mu M$) daha aktif olduğu bildirilmiştir.



Şekil 2.68. (*E*)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenilpirolidin-1-karboksilat bileşiği

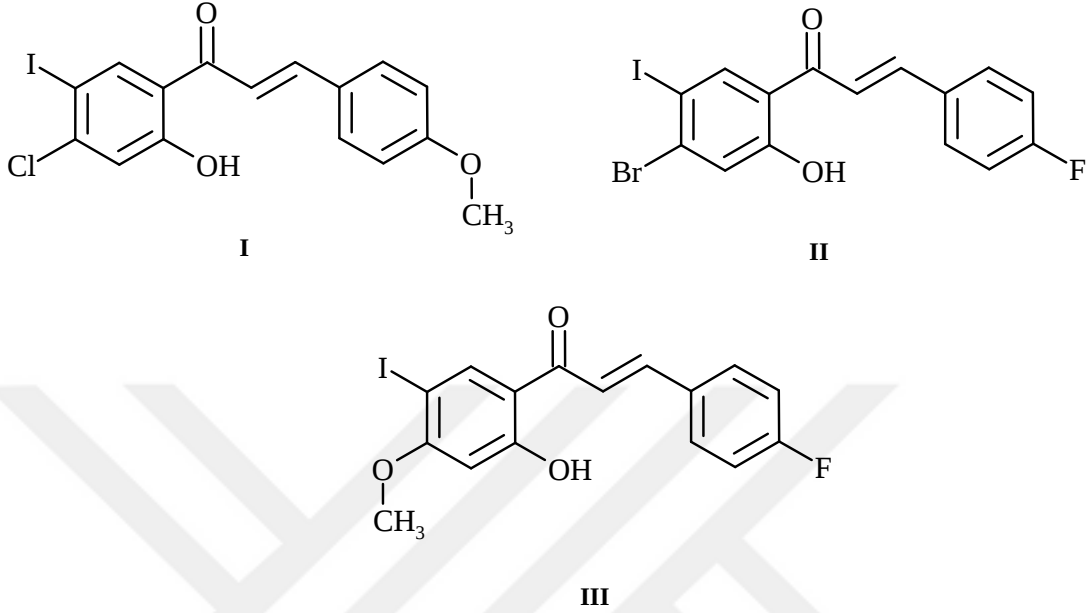
2018 yılında yapılan bir çalışmada kumarin ve şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin AChE ve BChE enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (*E*)-3-(3-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2*H*-kromen-2-on ($IC_{50} = 0.15 \mu mol/L$) bileşiğinin AChE üzerinde standart ilaç rivastigmininden ($IC_{50} = 10.54 \mu mol/L$) daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Kang vd., 2018).



Şekil 2.69. (*E*)-3-(3-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2*H*-kromen-2-on bileşiği

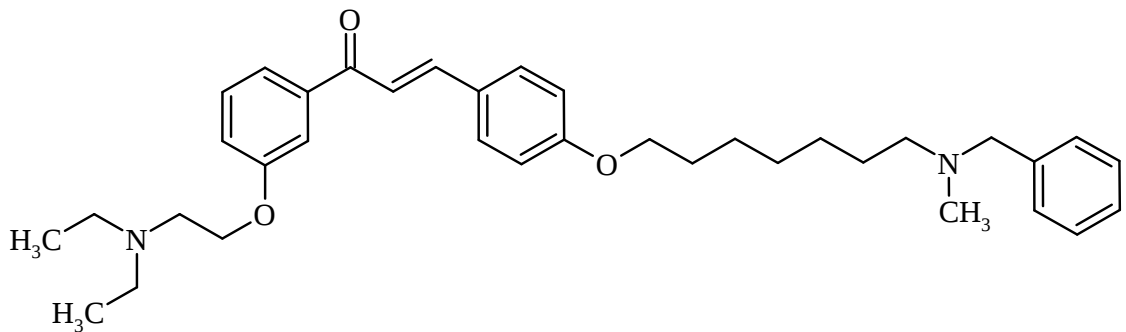
Mphahlele, Agbo ve Gildenhuys (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada 2-Hidroksi-5-iyodoşalkon türevi bileşikler ve bu bileşiklerin 6-İyodoflavonol türevleri sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki (*E*)-1-(4-Kloro-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-metoksifenil)propenon, (*E*)-1-(4-Bromo-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-florofenil)propenon ve (*E*)-3-

(4-Florofenil)-1-(2-hidroksi-5-iyodo-4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiklerinin BChE enzimi üzerinde belirgin derecede inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir.



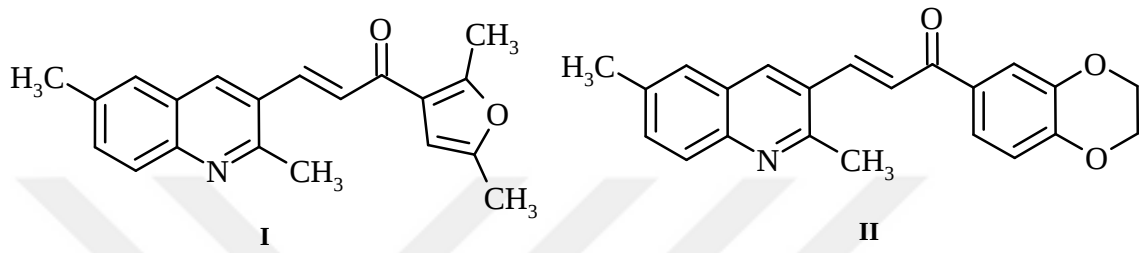
Şekil 2.70. (E)-1-(4-Kloro-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-metoksifenil) propenon (**I**), (E)-1-(4-Bromo-2-hidroksi-5-iyodofenil)-3-(4-florofenil)propenon (**II**) ve (E)-3-(4-Florofenil)-1-(2-hidroksi-5-iyodo-4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**III**) bileşikleri

Rampa vd., (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda AChE ($IC_{50} = 1.47 \pm 0.11 \mu M$) ve BChE enzimi üzerinde ($IC_{50} = 0.92 \pm 0.04 \mu M$) üzerinde etki gösteren en aktif bileşiğin 3-(4-((7-(Benzil(metil)amino)heptil)oksi)fenil)-1-(3-(2-(dietilamino)etoksi)fenil)-prop-2-en-1-on bileşiği olduğu sonucuna varılmıştır.



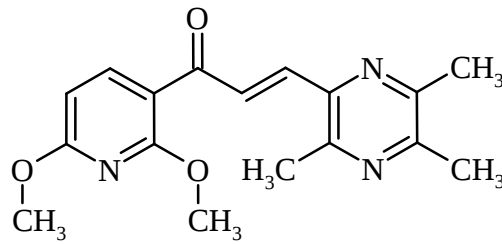
Şekil 2.71. 3-(4-((7-(Benzil(metil)amino)heptil)oksi)fenil)-1-(3-(2-(dietilamino) etoksi)fenil)-prop-2-en-1-on bileşiği

2018 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada kinolin yapısını içeren şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş kolinesteraz enzimleri üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 3-(1-(2,5-Dimetilfuran-3-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin bileşiğinin AChE üzerinde en etkili bileşik olduğu, 3-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin bileşiğinin ise BChE üzerinde en aktif bileşik olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Shah vd., 2018).



Şekil 2.72. 3-(1-(2,5-Dimetilfuran-3-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin (**I**) ve 3-(1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioksin-6-il)akriloil)-2,6-dimetilkinolin (**II**) bileşikleri

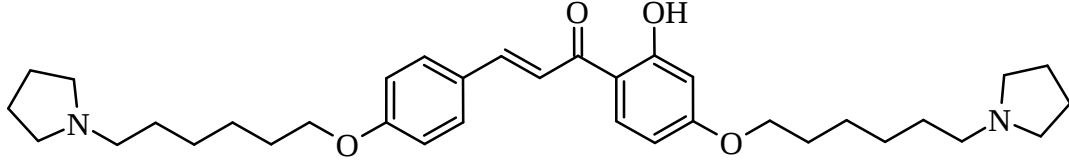
2018 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada yeni tetrametilpirazin yapısını bulunduran şalkon türevleri sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Serideki 1-(2,6-Dimetoksipiridin-3-il)-3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin AChE ve BChE enzimleri üzerinde etkili en aktif bileşik olduğu aynı zamanda standart bileşik olarak kullanılan donepezilden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Wang vd., 2018).



Şekil 2.73. 1-(2,6-Dimetoksipiridin-3-il)-3-(3,5,6-trimetilpirazin-2-il)prop-2-en-1-on bileşiği

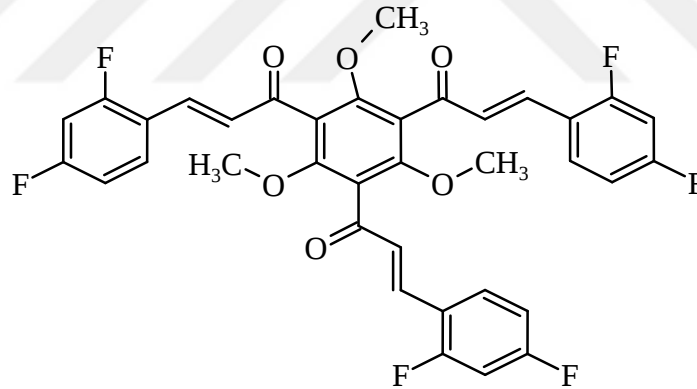
Bai vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon-O-alkilamin türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (E)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin AChE

(IC₅₀ = 1.30 ± 0.01 µM) ve BChE (IC₅₀ = 1.20 ± 0.09 µM) enzimleri üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



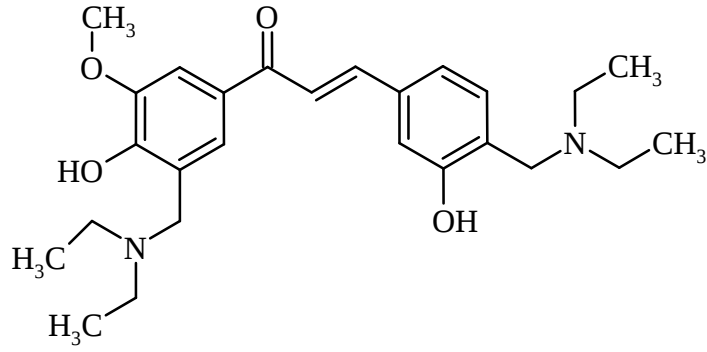
Şekil 2.74. *(E)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)heksil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)heksil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

2019 yılında yapılan bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2*E*,2'*E*,2''*E*)-1,1',1''-(2,4,6-Trimetoksibenzen-1,3,5-triil)tri(3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiğinin AChE (IC₅₀ : 1.09 ± 0.20 nM) ve BChE (IC₅₀ : 5.24 ± 1.71 nM) üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Burmaoğlu vd., 2019).



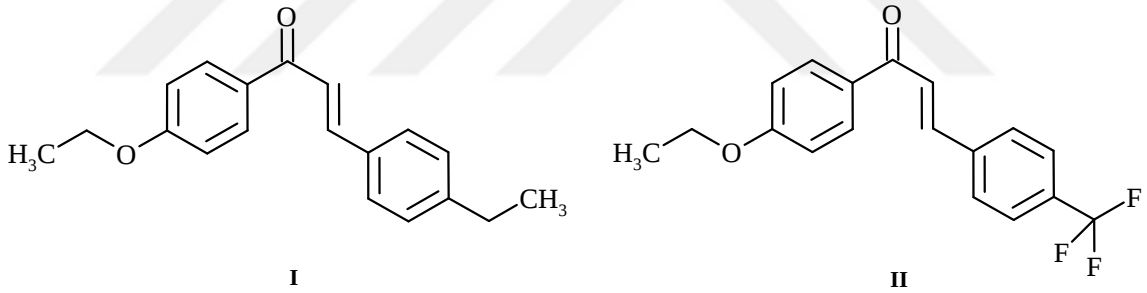
Şekil 2.75. *(2E,2'E,2''E)-1,1',1''-(2,4,6-Trimetoksibenzen-1,3,5-triil)tri(3-(2,4-diflorofenil)prop-2-en-1-on) bileşiği*

2019 yılında yapılan bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenmiş bileşikler arasından 1-(3-Metoksi-4-hidroksi-5-(dietilaminometil))-3-(3-hidroksi-4-(dietilaminometil))-2-propen-1-on bileşiğinin, AChE üzerinde referans bileşik olarak kullanılan donepezilden iki kat daha güçlü inhibitör aktivite sergilediği sonucuna varılmıştır (Dorababu, 2019).



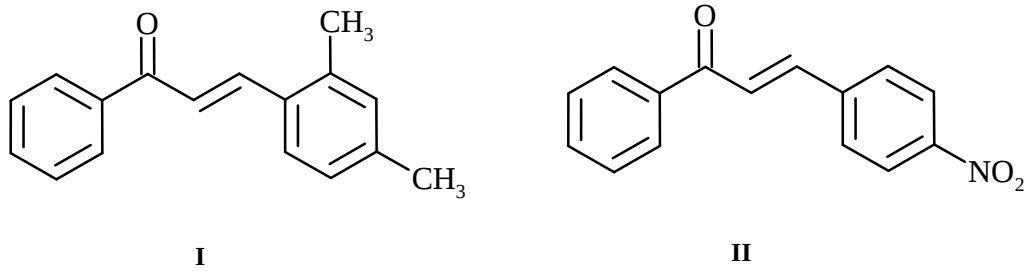
Şekil 2.76. 1-(3-Metoksi-4-hidroksi-5-(dietilaminometil))-3-(3-hidroksi-4-(dietilaminometil))-2-propen-1-on bileşiği

Lakshminarayanan vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada etoksil grubu taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve AChE enzimi üzerindeki aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on ve (2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiklerinin AChE'ye karşı en iyi inhibitör aktiviteyi sergilediği sonucuna varılmıştır.



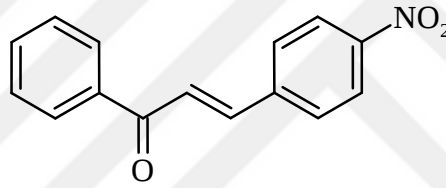
Şekil 2.77. (2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (I) ve (2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil] prop-2-en-1-on (II) bileşikleri

2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş antikolinesteraz aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on bileşiğinin AChE üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu rapor edilirken, BChE üzerindeki en aktif bileşiğin (2E)-3-(2,4-dimetilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-on olduğu sonucuna varılmıştır (Murtaza vd., 2019).



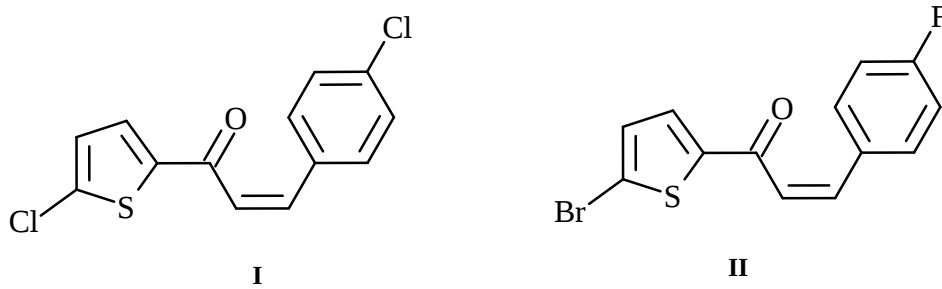
Şekil 2.78. (2E)-3-(4-nitrofenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (**I**) ve (2E)-3-(2,4-dimetilfenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

Oh vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve AChE enzimi üzerindeki aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite testleri sonucunda serideki 1-Fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin AChE üzerinde inhibitör etki gösteren en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



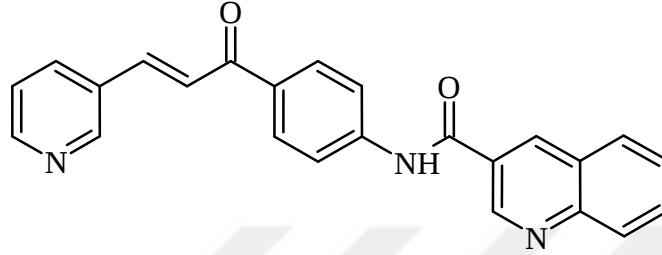
Şekil 2.79. 1-Fenil-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Parambi vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada halojen ve tiyofen içeren şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerindeki aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda 2-(3-(4-Klorofenil)akriloil)-5-klorotiyofen ve 2-(3-(4-Florofenil)akriloil)-5-bromotiyofen bileşiklerinin sırasıyla AChE ve BChE üzerinde en aktif bileşikler olduğu rapor edilmiştir.



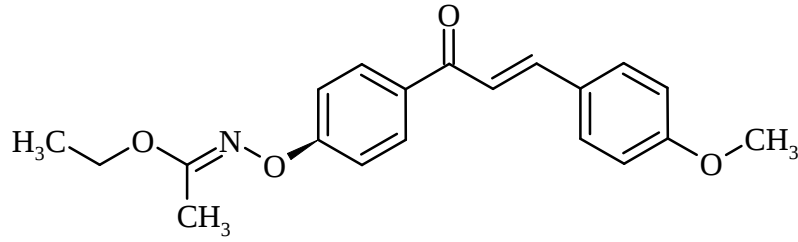
Şekil 2.80. 2-(3-(4-Klorofenil)akriloil)-5-klorotiyofen (**I**) ve 2-(3-(4-Florofenil)akriloil)-5-bromotiyofen (**II**) bileşikleri

Polo vd., (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikolinesteraz aktivitesi araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (E)-N-(4-(3-(piridin-3-il)akriloil)fenil)kinolin-3-karboksamit bileşiğinin ($IC_{50} = 7.50 \mu M$) AChE üzerinde etkili en aktif bileşik olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



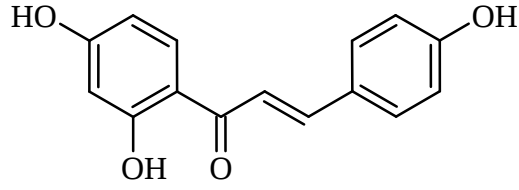
Şekil 2.81. (E)-N-(4-(3-(piridin-3-il)akriloil)fenil)kinolin-3-karboksamit bileşiği

Reeta vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada etil asetohidroksamat yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve asetilkolinesteraz enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin Etil N-4-(3-(4-metoksifenil)akriloil)fenoksietanimidat bileşiği ($IC_{50} = 0.30 \pm 0.061 \mu M$) olduğu rapor edilmiştir.



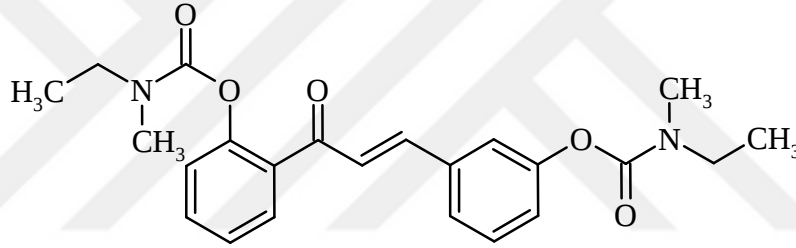
Şekil 2.82. Etil N-4-(3-(4-metoksifenil)akriloil)fenoksietanimidat bileşiği

Rosa vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş antikolinesteraz aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin BChE üzerinde standart bileşik olarak kullanılan donepezil ile benzer aktivite gösterdiği ve BChE enzimi üzerinde %96 oranında inhibisyon yaptığı bildirilmiştir.



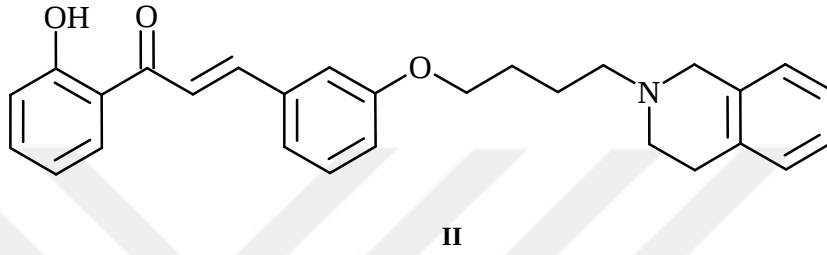
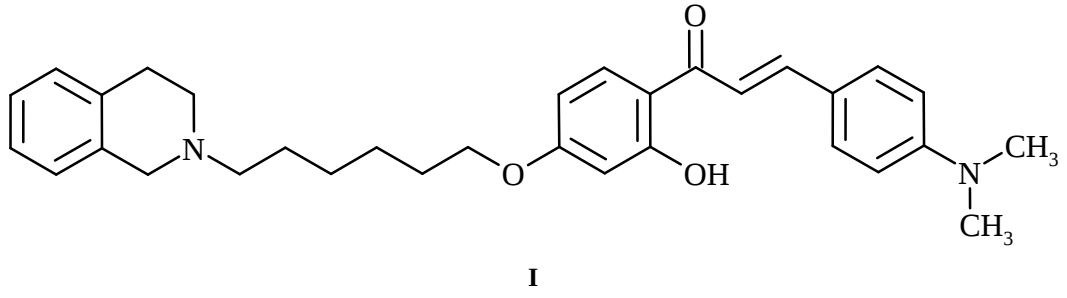
Şekil 2.83. 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada bir seri şalkon-O-karbamat türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimlerine etkileri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (E)-3-(3-(2-((Etil(metil)karbamoyl)oksi)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat olduğu ve at serumundan elde edilen BChE enzim üzerinde $1.2 \pm 0.05 \mu\text{M}$ IC_{50} değeriyle etki gösterdiği rapor edilmiştir (Sang vd., 2019).



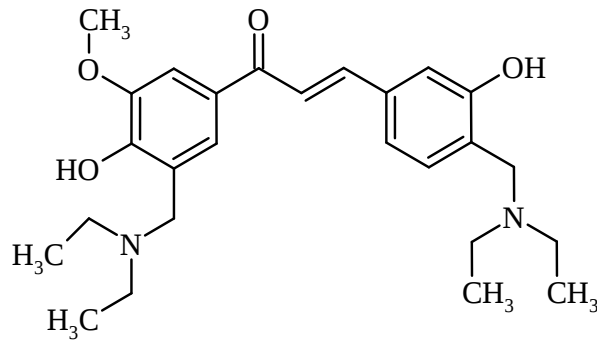
Şekil 2.84. (E)-3-(3-(2-((Etil(metil)karbamoyl)oksi)fenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat bileşiği

Sang vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada bir seri şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Yapılan aktivite test çalışmaları sonucuna göre sentezlenmiş bileşiklerden AChE enzimine karşı en aktif bileşiğin (E)-1-(4-((6-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1H)-il)hekzil)oksi)-2-hidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-on olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada BChE enzimini inhibe eden en aktif bileşiğin serideki (E)-3-(3-(4-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1H)-il)bütoksi)fenil)-1-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



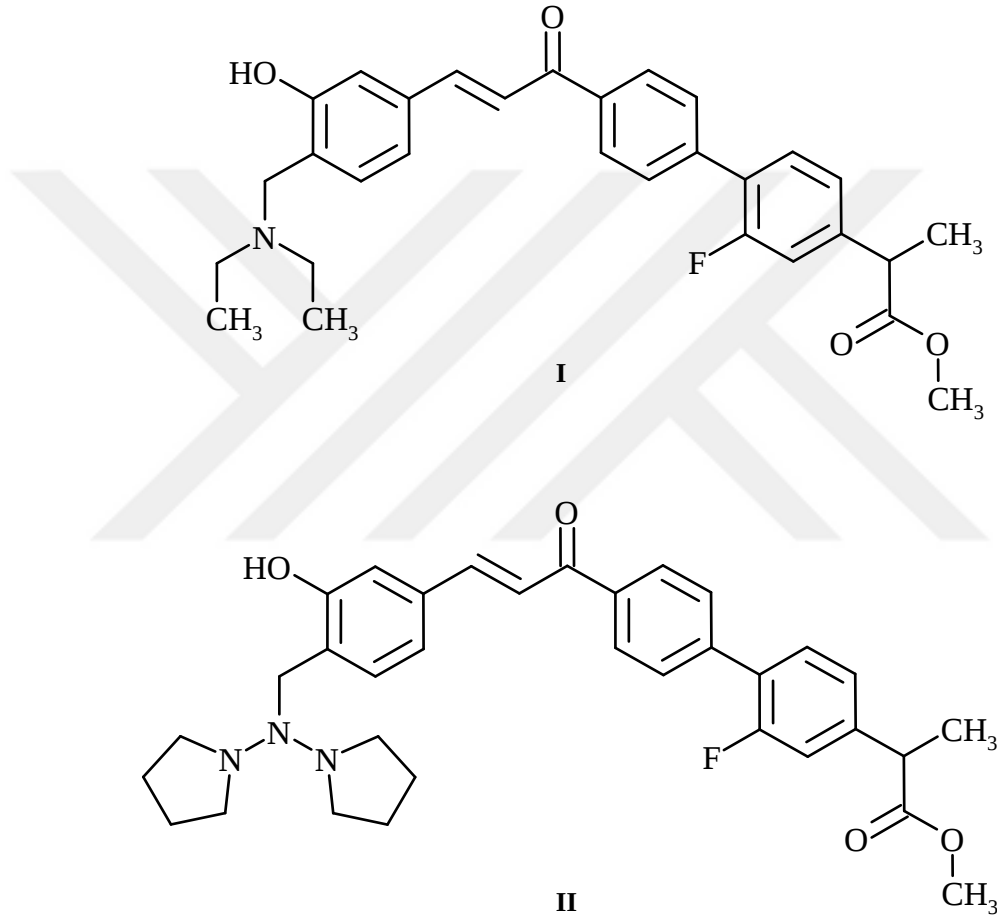
Şekil 2.85. *(E)-1-(4-((6-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1H)-il)heksil)oksi)-2-hidroksifenil)-3-(4-(dimetilamino)fenil) prop-2-en-1-on (I) ve (E)-3-(3-(4-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1H)-il)bütoksi)fenil)-1-(2-hidroksifenil) prop-2-en-1-on (II) bileşikleri*

2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon-Mannich bazı türevi bileşikler sentezlenmiş ve kolinesteraz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenmiş bileşikler arasından AChE enzimini en iyi inhibe eden ve standart bileşik olarak kullanılan donepezilden daha iyi aktivite gösteren bileşiğin *(E)-3-(4-((Dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3-((dietilamino)metil)-4-hidroksi-5-metoksifenil) prop-2-en-1-on* olduğu rapor edilmiştir (Zhang vd., 2019).



Şekil 2.86. *(E)-3-(4-((Dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3-((dietilamino)metil)-4-hidroksi-5-metoksifenil) prop-2-en-1-on bileşiği*

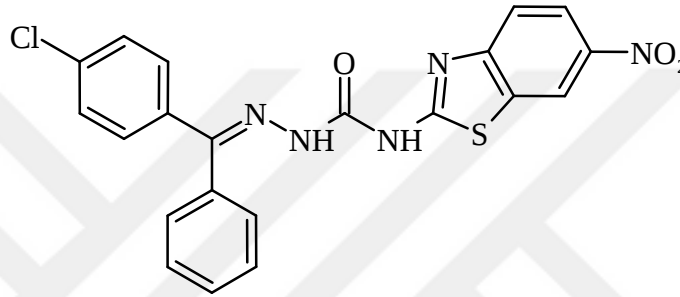
2020 yılında yürütülen bir çalışmada flurbiprofen-şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve AChE enzim aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki Metil (E)-2-(4'-(3-(4-((dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)akriloil)-2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat ve Metil (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoat bileşiklerinin standart bileşik olarak kullanılan rivastigminde daha aktif olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tian vd., 2020).



Şekil 2.87. Metil (E)-2-(4'-(3-(4-((dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)akriloil)-2-floro-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat (**I**) ve Metil (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoat (**II**) bileşikleri

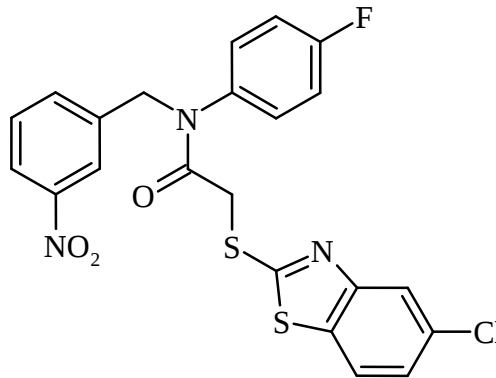
2.7. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Türevleri

Tripathi, Goshain ve Ayyannan (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada bazı 6-nitrobenzotiyazol içeren semikarbazon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz-B inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Yürütülen *in vitro* aktivite test çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin 1-[(4-Klorofenil)-(fenil)metilen]-4-(6-nitrobenzotiyazol-2-il)semikarbazit olduğu ve standart bileşik olarak kullanılan selejilinden daha iyi aktivite sergilediği rapor edilmiştir.



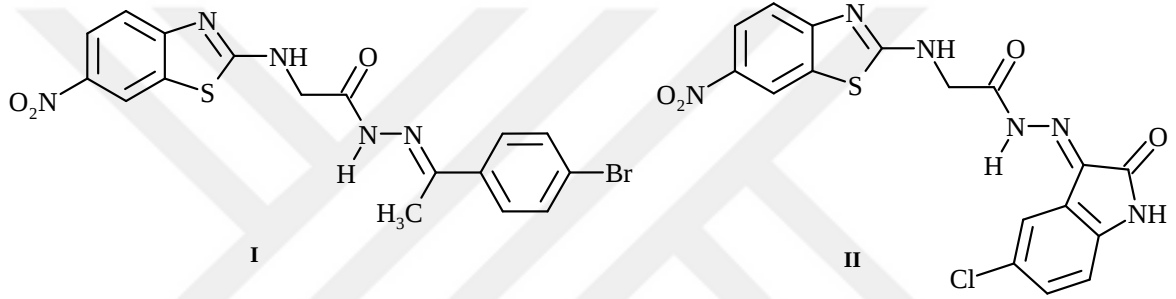
Şekil 2.88. 1-[(4-Klorofenil)-(fenil)metilen]-4-(6-nitrobenzotiyazol-2-il)semikarbazit bileşiği

2016 yılında yürütülen bir çalışmada benzilamin yapısı taşıyan yeni 2-süstitüe benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimlerine karşı inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-((5-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)tiyo)-N-(4-florofenil)-N-(3-nitrobenzil)asetamit bileşiğinin monoamin oksidaz-A ve monoamin oksidaz-B üzerinde birlikte etkili olan en aktif bileşik olduğu ve karışık tipte inhibisyon yaptığı sonucuna varılmıştır (Kaya vd., 2016).



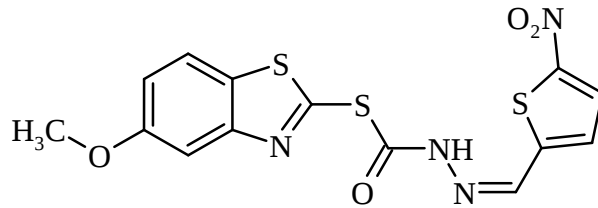
Şekil 2.89. 2-((5-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)tiyo)-N-(4-florofenil)-N-(3-nitrobenzil)asetamit bileşiği

Tripathi ve Ayyannan (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 2-amino-6-nitrobenzotiyazol türevi hidrazon yapısında bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz A ve B üzerindeki aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki MAO-A inhibisyonu yapan en aktif bileşiğin *N'*-(1-(4-Bromofenil)etiliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit olduğu ve standart bileşik olarak kullanılan selejilinden daha iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan aynı aktivite çalışmasına göre MAO-B'ye karşı en aktif bileşiğin *N'*-(5-Kloro-2-okzoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit olduğu ve standart bileşik olarak kullanılan selejilinden daha iyi inhibisyon yaptığı sonucuna ulaşılmıştır.



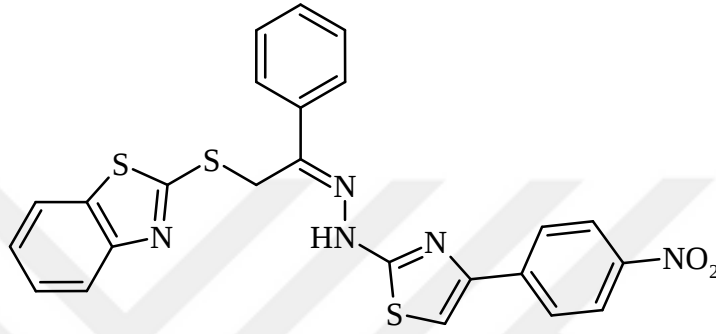
Şekil 2.90. *N'*-(1-(4-Bromofenil)etiliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit (**I**) ve *N'*-(5-Kloro-2-okzoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit (**II**) bileşikleri

2017 yılında yapılan bir çalışmada yeni benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerden hMAO-B enzimi üzerinde etkili en aktif bileşiğin 0.060 μ M IC_{50} değerine sahip 2-((5-Metoksibenzotiyazol-2-il)tiyo)-*N'*-(5-nitrotiyofen-2-il)metilen)asetohidrazit olduğu sonucuna ulaşılmıştır (İlgın vd., 2017).



Şekil 2.91. 2-((5-Metoksibenzotiyazol-2-il)tiyo)-*N'*-(5-nitrotiyofen-2-il)metilen)asetohidrazit bileşiği

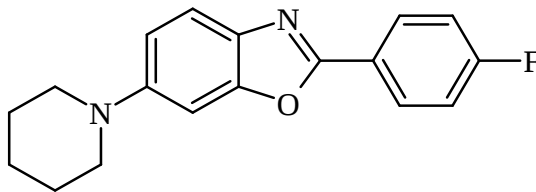
2020 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada benzotiyazol-tiyazolilhidrazin türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki etkinlikleri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin hMAO-A enzimi üzerinde $0.095 \pm 0.004 \mu\text{M}$ IC_{50} değeriyle etki gösteren 2-((2-(2-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazinilidene)-2-feniletil)tiyo)benzotiyazol bileşiği olduğu bildirilmiştir (Turan vd., 2020).



Şekil 2.92. 2-((2-(2-(4-(4-Nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazinilidene)-2-feniletil)tiyo)benzotiyazol bileşiği

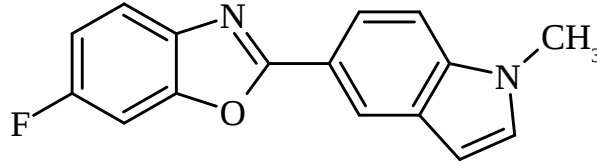
2.8. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzoksazol Türevleri

2019 yılında yapılan bir çalışmada benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-(4-Florofenil)-6-(piperidin-1-il)benzo[d]oksazol bileşiğinin MAO-B'ye karşı en güçlü ve selektif bileşik olduğu, standart bileşik olarak kullanılan Safinamid ile benzer inhibitör profili gösterdiği sonucuna varılmıştır (Sawant vd., 2019).



Şekil 2.93. 2-(4-Florofenil)-6-(piperidin-1-il)benzo[d]oksazol bileşiği

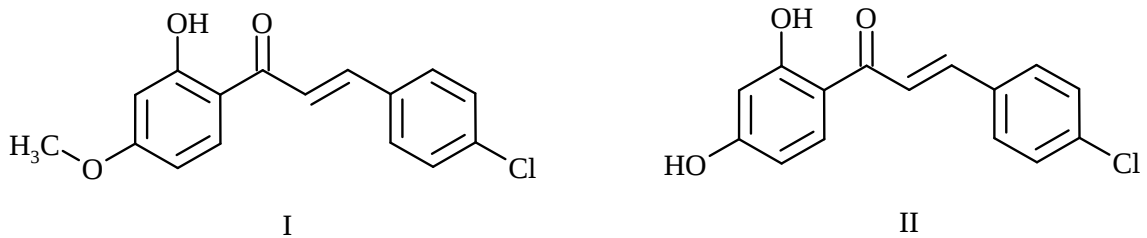
Nam vd., (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada benzoksazol halkası taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 6-Floro-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)benzo[d]oksazol bileşiğinin MAO-B'yi güçlü şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.



Şekil 2.94. 6-Floro-2-(1-metil-1*H*-indol-5-il)benzo[d]oksazol bileşiği

2.9. Monoamin Oksidaz Enzim Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri

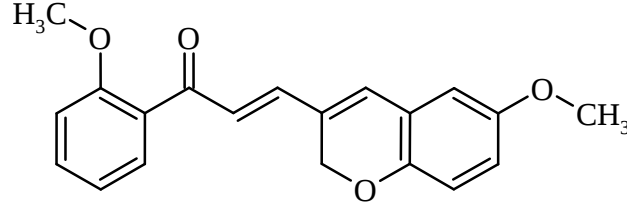
Chimenti vd., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada bir seri süstitüe şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz A and B enzimlerini (hMAO-A ve hMAO-B) *in vitro* ortamda inhibe etme özellikleri açısından test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bütün bileşiklerin hMAO-B enzimi üzerinde mikro ve nanomolar aralıklarda seçici aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır. En iyi sonuçlar klor, hidroksil veya metoksil süstitüenti taşıyan bileşiklerde elde edilmiştir. 1-(2-Hidroksi-4-Metoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 0.0044 \pm 0.00027 \mu M$) ve 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 0.0051 \pm 0.00019 \mu M$) bileşiklerinin serideki en aktif bileşikler olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 2.95. 1-(2-Hidroksi-4-Metoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (**I**) ve 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

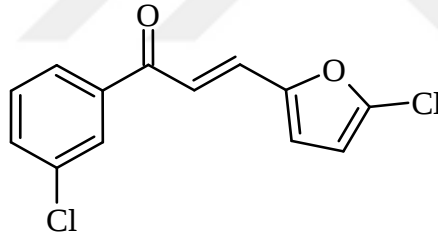
2013 yılında yürütülen bir çalışmada kromenil şalkon türevleri sentezlenmiş ve MAO-B inhibitör aktivitesi değerlendirilmiştir. Serideki en yüksek inhibitör etki gösteren

bileşiğın (E)-3-(6-Metoksi-2H-kromen-3-il)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on olduğu sonucuna varılmıştır (Jo vd., 2013).



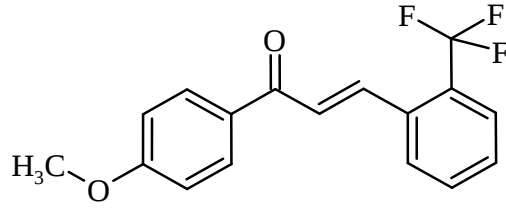
şekil 2.96. (E)-3-(6-Metoksi-2H-kromen-3-il)-1-(2-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Robinson vd., (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada furan yapısı taşıyan şalkon turevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimi üzerindeki inhibitör aktivite test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşik olan 2E-3-(5-Klorofuran-2-il)-1-(3-klorofenil) prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-B enzimini 0.174 μM 'lik IC_{50} değeri, MAO-A enzimini 28.6 μM IC_{50} değeri ile inhibe ettiği bildirilmiştir.



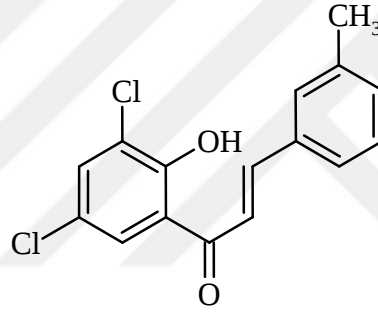
şekil 2.97. (2E)-3-(5-Klorofuran-2-il)-1-(3-klorofenil) prop-2-en-1-on bileşiği

2015 yılında yürütülen bir çalışmada α,β -doymamış karbonil yapısını içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibitör aktivite araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda α,β -doymamış keton yapısı taşıyan (E)-1-(4-Metoksifenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-B enzimini inhibe eden en güçlü ve en seçici bileşik olduğu bildirilmiştir. Aynı bileşiğin, MAO-B enzimini geri dönüşümsüz şekilde inhibe eden standart ilaç selejiline kıyasla daha iyi geri dönüşüm davranışı sergilediği sonucuna ulaşılmıştır (Choi vd., 2015).



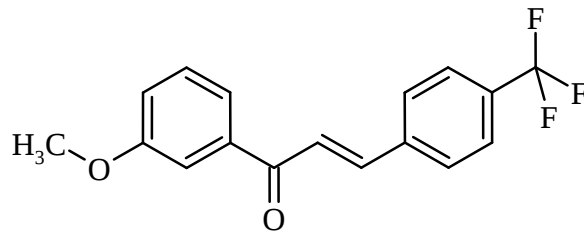
Şekil 2.98. *(E)-1-(4-Metoksifenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 2-Pirazolin ve Hidrazon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-A inhibitör etkileri araştırılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda *(E)-1-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenil)-3-m-tolilprop-2-en-1-on* bileşiğinin serideki en yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Evranos-Aksöz vd., 2015).



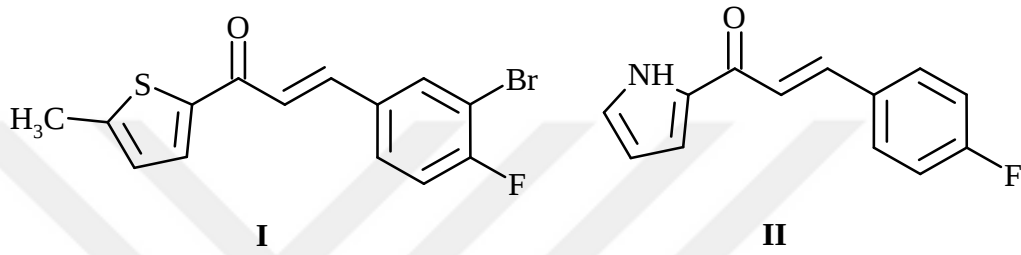
Şekil 2.99. *(E)-1-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenil)-3-m-tolilprop-2-en-1-on bileşiği*

Mathew vd., (2015) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada floro ve triflorometil türevlerine sahip bir dizi şalkon türevi sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz A ve B enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden *(2E)-1-(4-Metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on* bileşiğinin hMAO-B enzimi üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu bildirilirken ve standart ilaç selejilin ile kıyaslanabilir seviyede seçicilik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



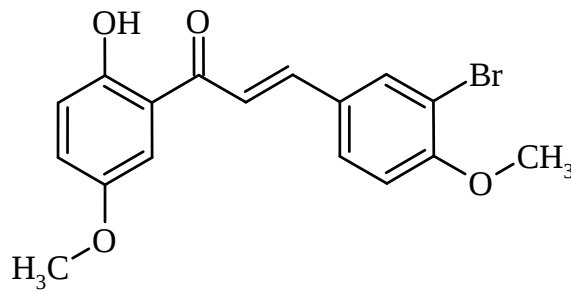
Şekil 2.100. *(2E)-1-(4-Metoksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği*

Minders vd., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada heterosiklik şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibisyon aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin 0.067 μM IC_{50} değeriyle MAO-B'yi inhibe eden en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada MAO-A enzimi üzerinde inhibisyon yapan en aktif bileşiğin ise 3.81 μM IC_{50} değeriyle 1-(1H-Pirol-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu sonucuna varılmıştır.



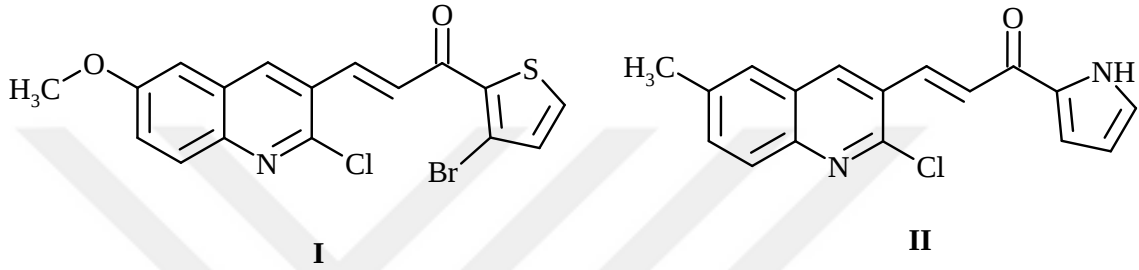
Şekil 2.101. 1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)prop-2-en-1-on (**I**) ve 1-(1H-Pirol-2-il)-3-(4-triflorometilfenil)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

Morales-Camilo vd., (2015) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve *in vitro* monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (*E*)-3-(4-Bromo-2,5-dimetoksifenil)-1-(2-hidroksi-5-metoksifenil)prop-2-en-1-on olduğu ve bu bileşiğin MAO-B enzimi üzerinde $\text{IC}_{50} = 2.8 \pm 0.2$ μM değeriyle inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



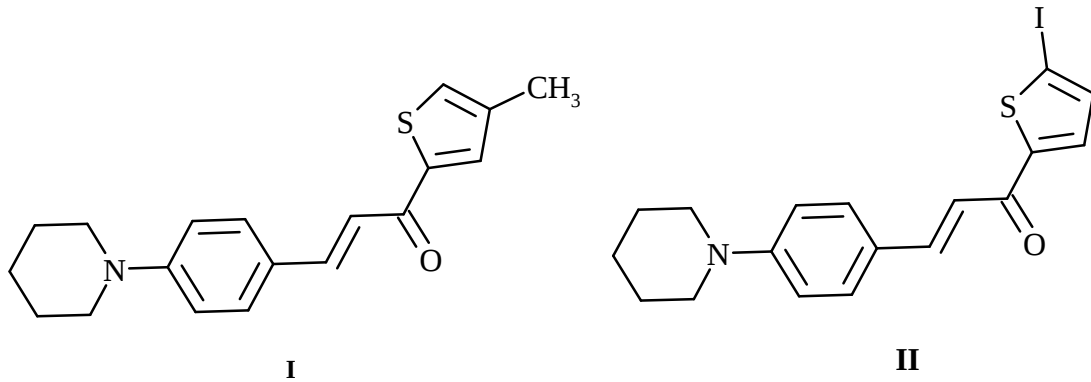
Şekil 2.102. (*E*)-3-(4-Bromo-2,5-dimetoksifenil)-1-(2-hidroksi-5-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

2015 yılında yürütülen bir çalışmada kinolinil-tiyenil şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(3-Bromotiyenil-2-il)-3-(2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 0.0047 \mu M$ değeriyle MAO-A üzerinde inhibisyon yapan en aktif bileşik olduğu, 1-(1H-Pirol-2-il)-3-(2-kloro-6-metilkinolin-3-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin ise $IC_{50} = 0.063 \mu M$ değeriyle MAO-B enzimini en güçlü şekilde inhibe eden bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Zaib vd., 2015).



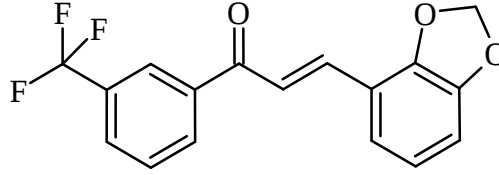
Şekil 2.103. 1-(3-Bromotiyenil-2-il)-3-(2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)prop-2-en-1-on (**I**) ve 1-(1H-Pirol-2-il)-3-(2-kloro-6-metilkinolin-3-il)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

Zaib vd., (2015) tarafından yapılan bir çalışmada piperidil-tiyenil yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda seride MAO-A inhibisyonu yapan en aktif bileşiğin $IC_{50} = 0.062 \mu M$ değeriyle 3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(4-metiltiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on, MAO-B inhibisyonu yapan en aktif bileşiğin ise $IC_{50} = 0.088 \mu M$ değeriyle 3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(5-iyodotiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on olduğu rapor edilmiştir.



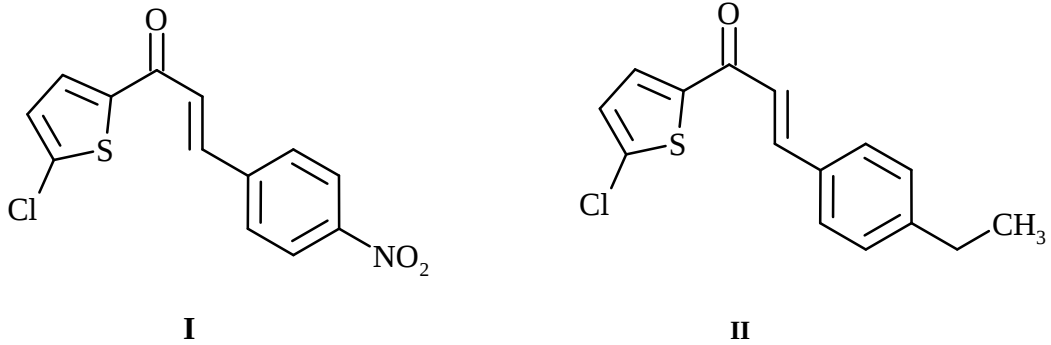
Şekil 2.104. 3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(4-metiltiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on (**I**) ve 3-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-1-(5-iyodotiyofen-2-il)]prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

2016 yılında yapılan bir çalışmada şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz-B enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda (*E*)-3-(Benzo[*d*][1,3]diokzolo-4-il)-1-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 0.55 \mu M$ değeriyle serideki en aktif bileşik olduğu ve $10 \mu M$ konsantrasyonda MAO-B enzimin %96 oranında inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (Hammuda vd., 2016).



Şekil 2.105. (*E*)-3-(Benzo[*d*][1,3]diokzolo-4-il)-1-(3-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği

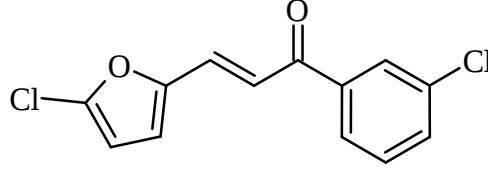
2016 yılında yapılan bir çalışmada klorlu tiyenil yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkinlikleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda MAO-A üzerinde etki gösteren en aktif bileşiğin (*2E*)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu bildirilmiştir. MAO-B üzerinde etki gösteren en aktif bileşiğin (*2E*)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu rapor edilmiştir (Mathew vd., 2016).



Şekil 2.106. (*2E*)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on (**I**) ve (*2E*)-1-(5-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

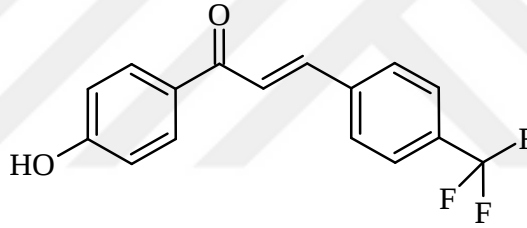
Mathew vd., (2016) tarafından yapılan bir çalışmada furonoşalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda en aktif bileşiğin fenil ve furan halkaları

üzerinde hidrofobik klor atomu içeren 1-(3-Klorofenil)-3-(5-kloro-2-furanil)-prop-2-en-1-on bileşiği olduğu bildirilmiştir.



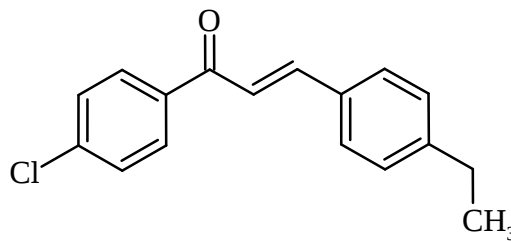
Şekil 2.107. 1-(3-Klorofenil)-3-(5-kloro-2-furanil)-prop-2-en-1-on bileşiği

2016 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada floro ve triflorometil-4-hidroksil yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B enzimi üzerindeki inhibitör etkinliği açısından test edilmiştir. Yapılan aktivite testleri sonucunda serideki en aktif bileşiğin (2E)-1-(4-Hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği olduğu bildirilmiştir (Mathew vd., 2016).



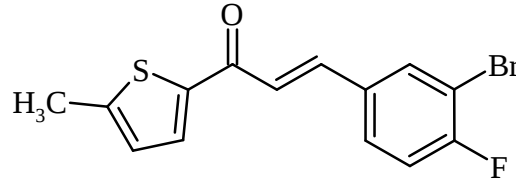
Şekil 2.108. (2E)-1-(4-Hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği

Mathew vd., (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada metil ve klor yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (2E)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu ve MAO-B enzimi üzerinde standart ilaç olarak kullanılan selejilinden daha iyi aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



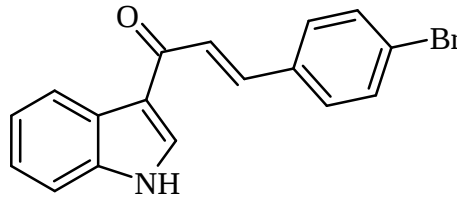
Şekil 2.109. (2E)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Nel vd., (2016) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve rekombinant insan monoamin oksidaz A ve B inhibisyon aktiviteleri test edilmiştir. *İn vitro* yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin 1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)-prop-2-en-1-on olduğu ve MAO-B'yi spesifik olarak inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.110. 1-(5-Metiltiyofen-2-il)-3-(3-bromo-4-florofenil)-prop-2-en-1-on bileşiği

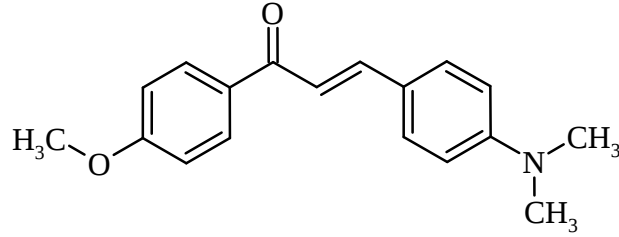
2016 yılında yapılan bir çalışmada yapısında indol halkası taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenmiş bileşiklerden (2E)-3-(4-Bromofenil)-1-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-B enzimi üzerinde standart ilaç selejilinden daha iyi inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Sasidharan vd., 2016).



Şekil 2.111. (2E)-3-(4-Bromofenil)-1-(1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on bileşiği

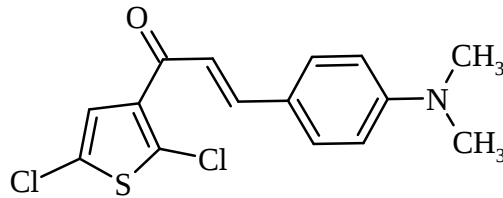
Mathew vd., (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada metoksi süstitüe şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yapılan aktivite testleri sonucunda standart bileşik olarak kullanılan selejilin MAO-B'yi $IC_{50} = 0.31 \pm 0.01 \mu M$ değeriyle geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken, serideki (2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-B enzimini $IC_{50} = 0.14 \pm 0.01 \mu M$ değeriyle geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada Selejilinin MAO-B için selektivite indeksi değeri 18.10

bulunurken (2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği için selektivite indeksi değerin 19.29 olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



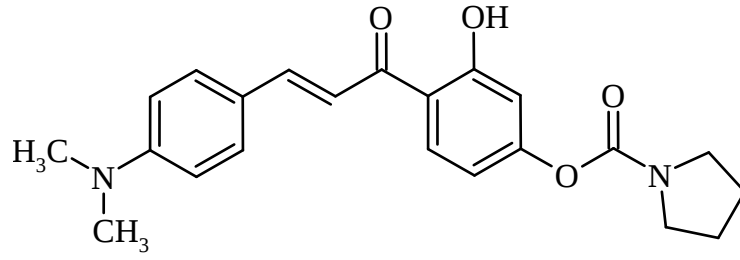
Şekil 2.112. (2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

2017 yılında yapılan bir çalışmada tiyenişalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2E)-1-(2,4-Diklorotiyofen-3-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 0.041 \pm 0.002 \mu M$) bileşiğinin MAO-B enzimi üzerinde standart ilaç selejilinden ($IC_{50} = 0.302 \pm 0.012 \mu M$) daha aktif olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada bu bileşiğin MAO-B'yi geri dönüşümlü olarak inhibe ettiği, standart ilaç selejilinin ise MAO-B üzerinde geri dönüşümsüz inhibisyon yaptığı rapor edilmiştir (Mathew vd., 2017).



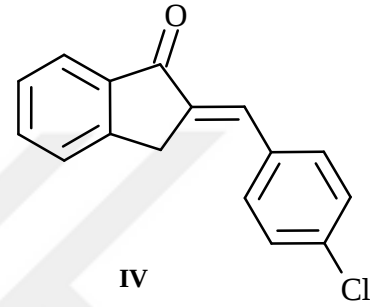
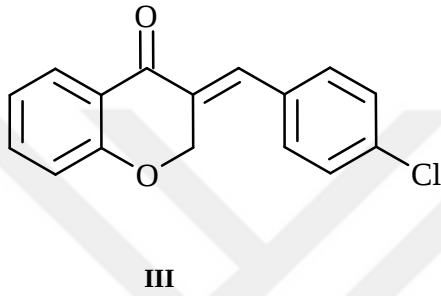
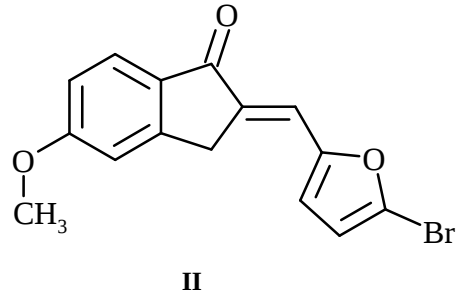
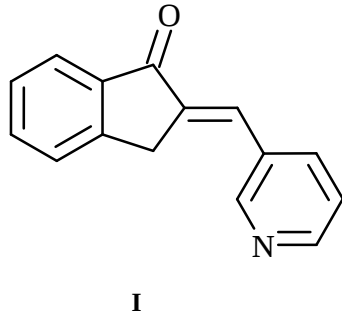
Şekil 2.113. (2E)-1-(2,4-Diklorotiyofen-3-il)-3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği

Xiao vd., (2017) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 4-aminoşalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda göre MAO-B enzimini en iyi inhibe eden bileşiğin (E)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenil pirolidin-1-karboksilat olduğu bildirilmiştir.



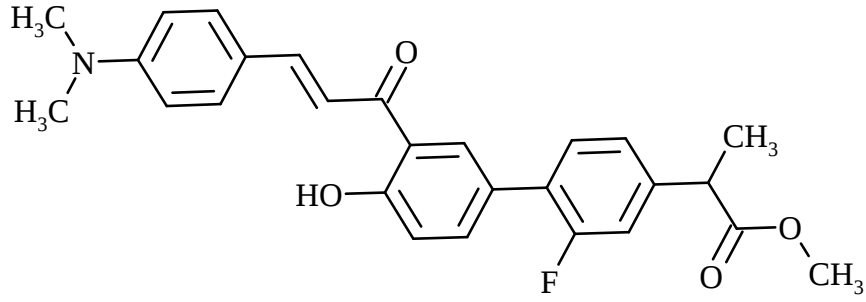
Şekil 2.114. (E)-4-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-3-hidroksifenil pirolidin-1-karboksilat bileşiği

Amakali vd., (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon ve siklik şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz A ve B üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda şalkon yapısı taşıyan ve MAO-A enzimi üzerinde inhibitör aktivite gösteren en aktif bileşiğin 2-(Piridiniliden-3-il)-1-indanon ($IC_{50} = 0.061 \mu M$) olduğu, MAO-B enzimi üzerinde inhibitör aktivite gösteren en aktif bileşiğin ise 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon ($IC_{50} = 0.0044 \mu M$) bileşiği olduğu rapor edilmiştir. Sentezlenmiş siklik şalkon yapısı taşıyan bileşiklerden (3E)-3-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on ($IC_{50} = 0.156 \pm 0.053 \mu M$) bileşiği MAO-B üzerinde inhibisyon yaptığı sonucuna ulaşılmıştır. (2E)-2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin MAO-A enzimi ($IC_{50} = 0.346 \pm 0.041 \mu M$) ve MAO-B enzimi ($IC_{50} = 0.420 \pm 0.138 \mu M$) üzerinde aktivite gösterdiği bildirilmiştir.

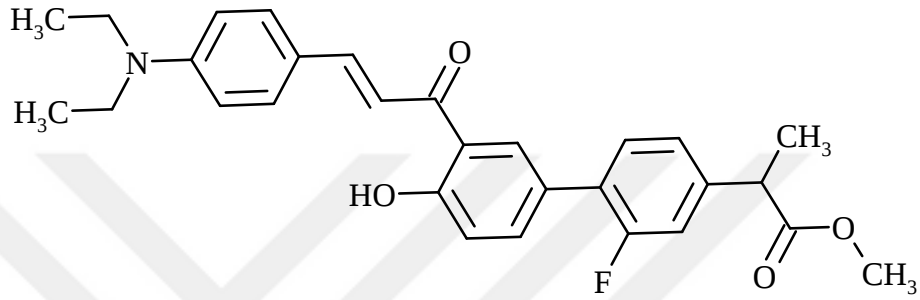


Şekil 2.115. 2-(Piridiniliden-3-il)-1-indanon (**I**), 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon (**II**), (3E)-3-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-4H-kromen-4-on (**III**) ve (2E)-2-(4-Klorobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**IV**) bileşikleri

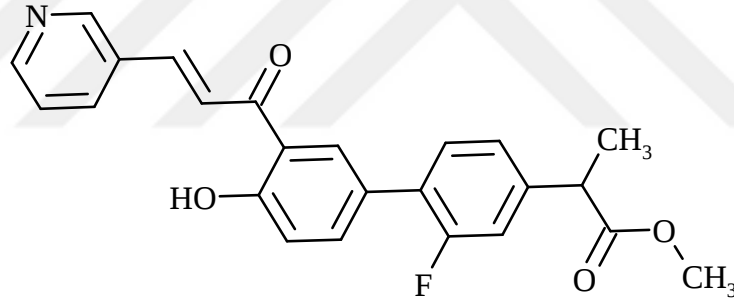
2018 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 4'-OH-flurbiprofen-şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite test çalışmaları sonucunda serideki bileşiklerden (E)-2-(3'-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit ve (E)-2-(3'-(3-(4-(Dietilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit bileşiklerinin MAO-A enzimini sırasıyla %73,1 ve %75,5 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir. Sentezlenmiş bileşikler arasında MAO-B enzimi üzerinde etkili en aktif bileşiğin %70.7 inhibisyon oranıyla (E)-2-(2-Floro-4'-hidroksi-3'-(3-(piridin-3-il)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Cao vd., 2018).



I



II

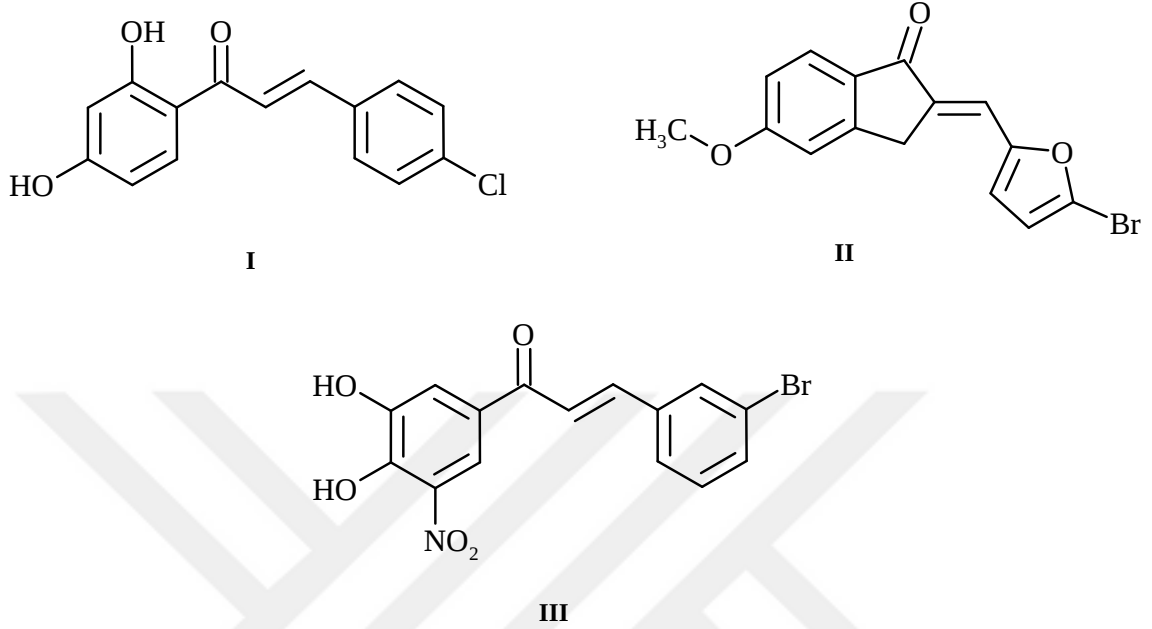


III

Şekil 2.116. (E)-2-(3'-(3-(4-(Dimetilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit (**I**), (E)-2-(3'-(3-(4-(Dietilamino)fenil)akriloil)-2-floro-4'-hidroksi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit (**II**) ve (E)-2-(2-Floro-4'-hidroksi-3'-(3-(piridin-3-il) akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoik asit (**III**) bileşikleri

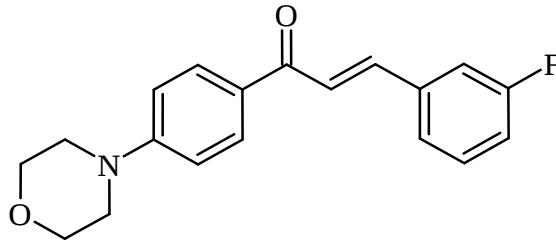
2018 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada şalkon ve nitrokateşol yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 0.0051 \mu M$) ve siklik şalkon yapısındaki 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon ($IC_{50} = 0.0044 \mu M$) bileşiklerinin MAO-B enzimi üzerinde etki gösteren aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada sentezlenmiş olan nitrokateşol yapısı taşıyan (2E)-3-(3-Bromofenil)-1-(3,4-dihidroksi-

5-nitrofenil)prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 13.9 \pm 0.89 \mu M$) bileşiğinin de MAO-B üzerinde aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Engelbrecht vd., 2018).



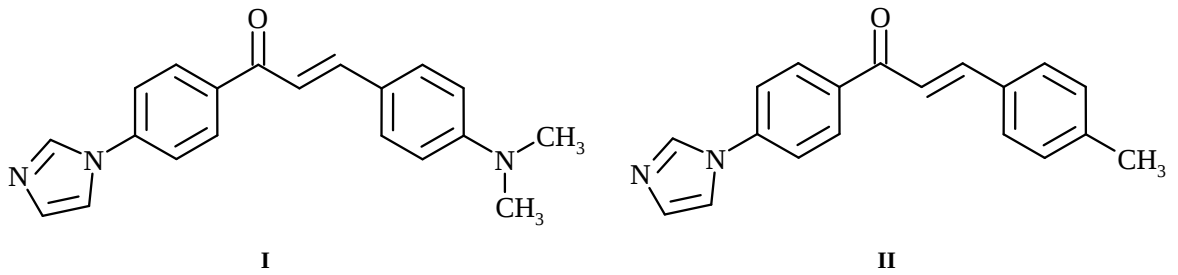
Şekil 2.117. 1-(2,4-Dihidroksifenil)-3-(4-klorofenil)-prop-2-en-1-on (**I**), 2-(5-Bromofuriliden-2-il)-5-metoksi-1-indanon (**II**) ve (2E)-3-(3-Bromofenil)-1-(3,4-dihidroksi-5-nitrofenil)prop-2-en-1-on (**III**) bileşikleri

Mathew vd., (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada morfolin heterosiklik halkası ve flor atomu taşıyan şalkon yapısında bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin insan monoamin oksidaz-A ve monoamin oksidaz-B enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite test çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin insan MAO-B enzimi üzerinde $IC_{50} = 0.087 \mu M$ değeriyle (2E)-3-(3-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu bileşiğin MAO-B üzerindeki selektivite indeksinin 517.2 olduğu bildirilmiştir.



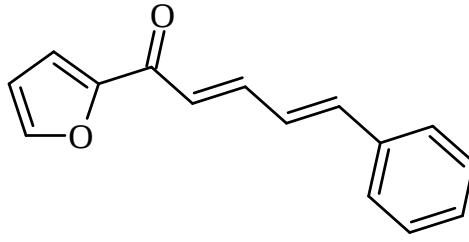
Şekil 2.118. (2E)-3-(3-Fluorofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği

2018 yılında yürütülen bir çalışmada (2E)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)süstitüe fenil] - 3-fenilprop-2-en-1-on türevleri sentezlenmiş ve rekombinant insan monoamin oksidaz (MAO) A ve B üzerindeki inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-A ve MAO-B üzerinde sırasıyla 0.30 ± 0.010 ve 0.40 ± 0.017 μM IC_{50} değerleriyle inhibitör aktivite gösterdiği ve bu etkinin geri dönüşümlü ve seçici olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada serideki (2E)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-A ve MAO-B üzerinde sırasıyla 1.06 ± 0.090 ve 0.32 ± 0.021 μM IC_{50} değerleriyle inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan kinetik çalışmalarda bu iki bileşiğin reseptörlerde yarışmalı inhibisyon yaptığı sonucuna ulaşılmıştır (Sasidharan vd., 2018).



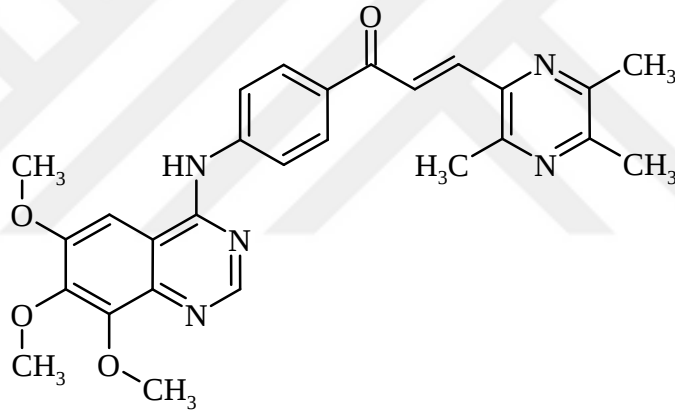
Şekil 2.119. (2E)-3-[4-(Dimetilamino)fenil]-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]prop-2-en-1-on (**I**) ve (2E)-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

Suresh vd., (2018) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada furanoşalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda serideki (2E, 4E)-1-(Furan-2-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on bileşiğinin $\text{IC}_{50} = 0.0041$ μM değeriyle en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada bu bileşiğin en yüksek seçicilik indeksine ($\text{SI} = 172.4$) sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



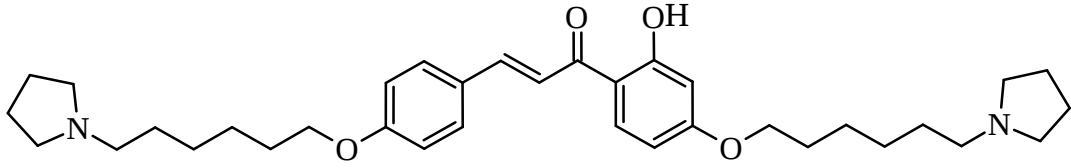
Şekil 2.120. (2E, 4E)-1-(Furan-2-il)-5-fenilpenta-2,4-dien-1-on bileşiği

Wang vd., (2018) tarafından yürütülen bir çalışmada yeni tetrametilpirazin yapısını bulunduran şalkon türevleri sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimi üzerindeki etkileri test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-[4-(6,7,8-Trimetoksikinazolin-4-il)aminofenil]-3-(3,5,6-trimetilpirazin)prop-2-en-1-on bileşiğinin MAO-B enzimini inhibe eden en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



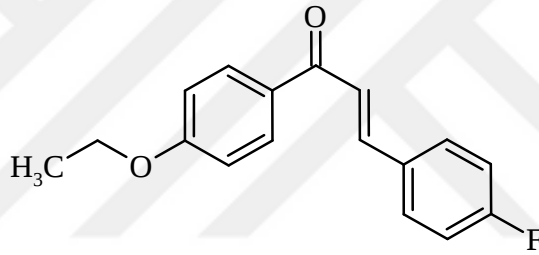
Şekil 2.121. 1-[4-(6,7,8-Trimetoksikinazolin-4-il)aminofenil]-3-(3,5,6-trimetilpirazin)prop-2-en-1-on bileşiği

Bai vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon-O-alkilamin türevi bileşikler sentezlenmiş ve rekombinant insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenmiş bileşiklerden (E)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.57 \pm 0.01$ μM) MAO-B enzimi üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır.



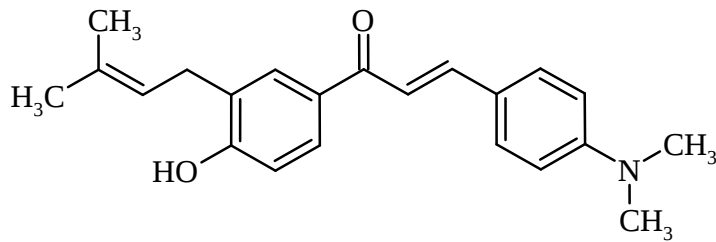
Şekil 2.122. *(E)-1-(2-Hidroksi-4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(pirolidin-1-il)hekzil)oksi) fenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

Lakshminarayanan vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada etoksil grubu taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO enzim aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki (2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.053 \pm 0.003 \mu M$) MAO-B enzimini inhibe eden en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır.



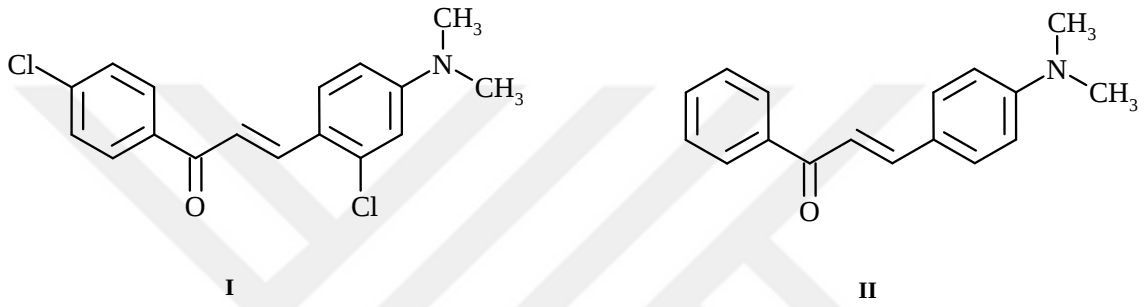
Şekil 2.123. *(2E)-1-(4-Etoksifenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiği*

2019 yılında yapılan bir çalışmada şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO-B inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin $IC_{50} = 8.19 \mu M$ değeri ile [(2E)-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksi-3-(3-metilbüt-2-en-1-il)fenil) prop-2-en-1-on] olduğu rapor edilmiştir (Mellado vd., 2019).



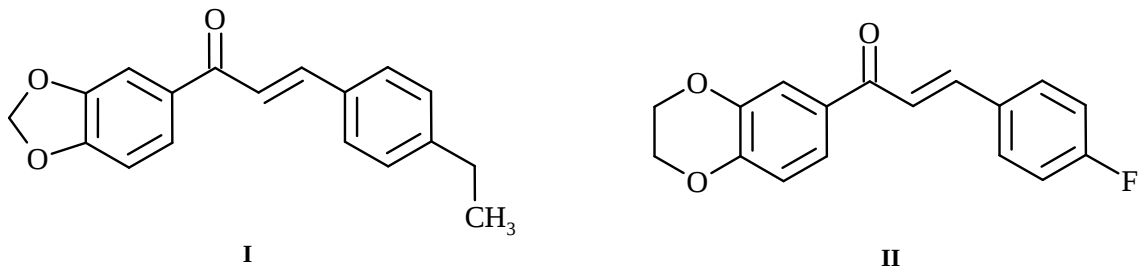
Şekil 2.124. *[(2E)-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-hidroksi-3-(3-metilbüt-2-en-1-il)fenil) prop-2-en-1-on] bileşiği*

Oh vd., (2019) tarafından yürütülen bir çalışmada şalkon yapısı taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(4-Klorofenil)-3-(2-kloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.18 \mu M$) MAO-A enzimi üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir. Aynı aktivite çalışmasında serideki 1-Fenil-3-(4-dimetilaminofenil) prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.029 \mu M$) ise MAO-B enzimi üzerinde etki gösteren en aktif bileşik olduğu ve MAO-B için seçicilik indeksinin 113.1 olduğu sonucuna varılmıştır.



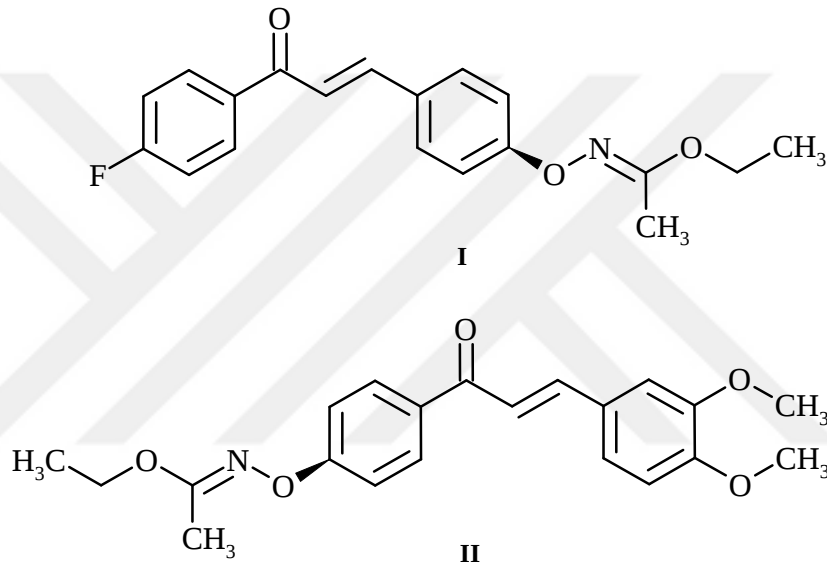
Şekil 2.125. 1-(4-Klorofenil)-3-(2-kloro-4-dimetilaminofenil)prop-2-en-1-on (I) ve 1-Fenil-3-(4-dimetilaminofenil) prop-2-en-1-on (II) bileşikleri

Parambi vd., (2019) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada oksijenli şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki bileşiklerden MAO-A enzimini $0.029 \mu M$ IC_{50} değeriyle en güçlü şekilde inhibe eden bileşiğin (2E)-1-(2H-1,3-benzodioksolo-5-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on olduğu rapor edilmiştir. MAO-B enzimini en güçlü şekilde inhibe eden bileşiğin ise $0.0021 \mu M$ IC_{50} değeriyle (2E)-1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on olduğu bildirilmiştir.



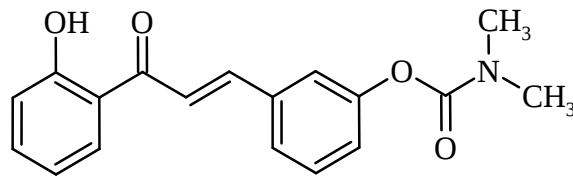
Şekil 2.126. (2E)-1-(2H-1,3-benzodioksolo-5-il)-3-(4-etilfenil)prop-2-en-1-on (I) ve (2E)-1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioksin-6-il)-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on (II) bileşikleri

2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada etil asetohidroksamat yapısı taşıyan şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan monoamin oksidaz enzimleri üzerindeki aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(4-Florofenil)-3-(4-etilasetohidroksamat)prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 0.028 \pm 0.0016 \mu M$) bileşiğinin hMAO-B enzimi üzerinde etkili en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada 1-(4-Etilasetohidroksamat)-3-(3,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin ($IC_{50} = 0.51 \pm 0.051 \mu M$) hMAO-A üzerinde inhibitör aktivite gösteren en etkili bileşik olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Reeta vd., 2019).



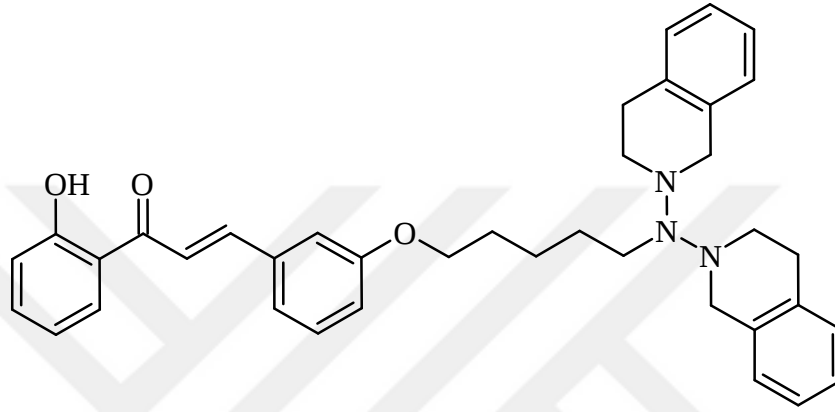
Şekil 2.127. 1-(4-Florofenil)-3-(4-etilasetohidroksamat)prop-2-en-1-on (**I**) ve 1-(4-Etilasetohidroksamat)-3-(3,4-dimetoksifenil)prop-2-en-1-on (**II**) bileşikleri

2019 yılında yürütülen bir çalışmada bir seri şalkon-O-karbamat türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz enzimlerine etkileri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda hMAO-B enzimini en iyi inhibe eden (*E*)-3-(3-(2-Hidroksifenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenildimetilkarbamat bileşiğinin serinin en aktif bileşiği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Sang vd., 2019).



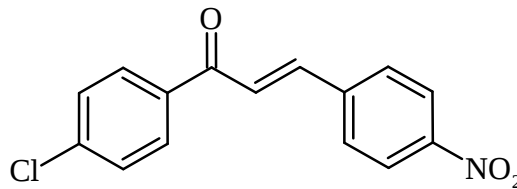
Şekil 2.128. (*E*)-3-(3-(2-Hidroksifenil)-3-okzoprop-1-en-1-il)fenildimetilkarbamat bileşiği

2019 yılında yürütülen bir çalışmada bir seri şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO enzimleri üzerindeki inhibitör etkinlikleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite test çalışmaları sonucunda serideki (*E*)-3-(3-((5-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1*H*)-il)pentil)oksi)fenil)-1-(2hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin rekombinant insan MAO-B enzimini inhibe eden en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Sang vd., 2019).



Şekil 2.129. (*E*)-3-(3-((5-(3,4-Dihidroizokinolin-2(1*H*)-il)pentil)oksi)fenil)-1-(2hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

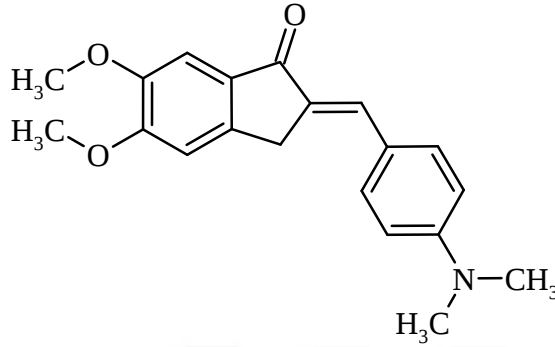
2019 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada bir seri şalkon türevi bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen şalkon türevlerinin çoğu MAO-B'ye karşı daha iyi seçici özellik göstermiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif ve en yüksek seçicilik indeksine (SI >1668) sahip (*E*)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on ($IC_{50} = 34$ nM) bileşiği olduğu bildirilmiştir (Shalaby vd., 2019).



Şekil 2.130. (*E*)-1-(4-Klorofenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği

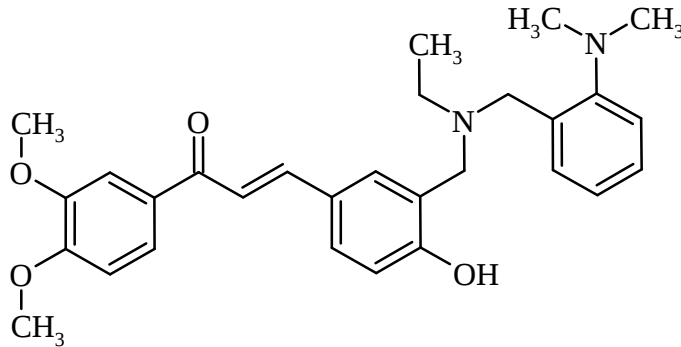
Wang vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada indanon-şalkon yapısında bileşikler sentezlenmiş ve monoamin oksidaz-B enzimi üzerindeki inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki en aktif bileşiğin (*Z*)-2-

(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on olduğu ve bu bileşiğin standart bileşik olarak kullanılan klorjilin, rasajilin ve iproniazidden daha iyi aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.



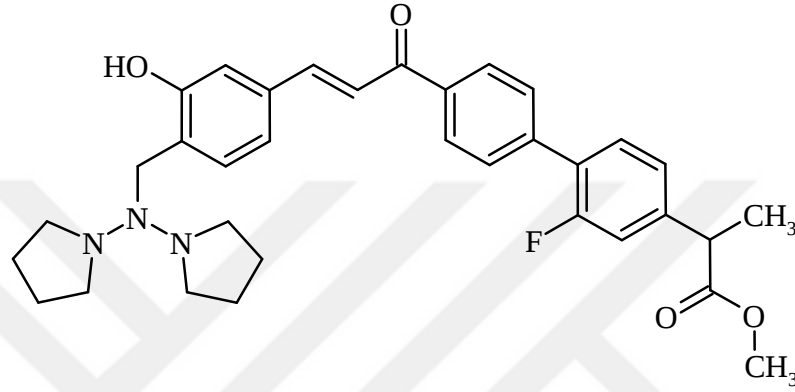
Şekil 2.131. (Z)-2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiği

Zhang vd., (2019) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon-Mannich bazı türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO enzimleri için inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmalarına göre sentezlenen bileşiklerin MAO-B enzimini seçici olarak mükemmel şekilde inhibe ettikleri ancak MAO-A enzimine karşı zayıf şekilde inhibisyon yaptıkları sonucuna varılmıştır. Serideki en aktif bileşiğin $0.14 \pm 0.01 \mu\text{M}$ IC₅₀ değeriyle (E)-1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-(((2-(dimetilamino)benzil)(etil)amino)metil)-3-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği olduğu ve standart bileşik olarak kullanılan iproniazid ve klorjilinden daha iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



Şekil 2.132. (E)-1-(3,4-Dimetoksifenil)-3-(4-(((2-(dimetilamino)benzil)(etil)amino)metil)-3-hidroksifenil)prop-2-en-1-on bileşiği

Tian vd., (2020) tarafından yapılan bir çalışmada şalkon yapısı içeren bileşikler sentezlenmiş ve MAO enzim aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki Metil (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiğinin ($IC_{50} = 0.43 \pm 0.02 \mu M$) MAO-B enzimine karşı standart bileşik olarak kullanılan iproniazid ve klorjilinden daha iyi inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 2.133. (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiği

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Merkaptobenzotiyazol	: Merck, Almanya
2-Merkaptobenzoksazol	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Dimetilformamit (DMF)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol	: Tekkim, Türkiye
Petrol eteri	: Merck, Almanya
4-Florobenzaldehit	: Merck, Almanya
Potasyum hidroksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
1-Metilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Etilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Allilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-İzopropilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-(2-Metoksietil)piperazin	: Merck, Almanya
1-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin	: Merck, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
DMSO-d ₆	: Merck, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Sigma, Almanya
BChE-E.C. 3.1.1.8, equine serum	: Sigma, Almanya
Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	: Fluka, Almanya
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	: Fluka, Almanya

5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	: Sigma, Almany
Potasyum dihidrogen fosfat	: Sigma, Almany
Dimetilsülfoksit (DMSO)	: Sigma, Almany
Sodyum bikarbonat	: Sigma, Almany
Donepezil	: Sigma, Almany
Takrin	: Sigma, Almany
Monoamine Oxidase-A human	: Sigma, Almany
Monoamine Oxidase-A human	: Sigma, Almany
Moklobemid	: Sigma, Almany
Selejilin	: Sigma, Almany
Horseradish Peroksidaz	: Sigma, Almany
Ampliflu™ Red	: Sigma, Almany
Tiramin	: Sigma, Almany
Hidrojen Peroksit	: Sigma-Aldrich, Almany

3.2. Kullanılan Cihazlar

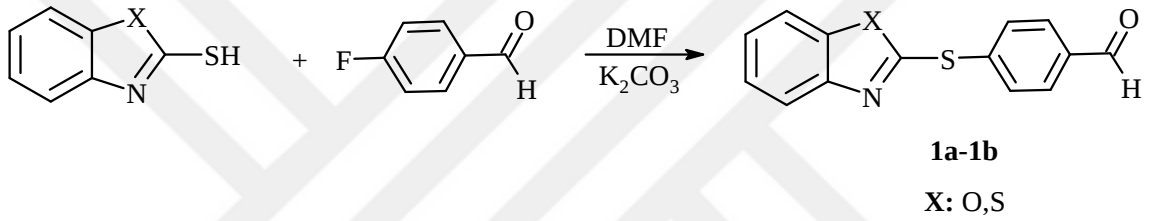
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	:Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, APCI-MS, Japonya
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Preccision XS, ABD
Mikroplate okuyucu	: BioTek-Synergy H1, ABD
Vortex	: Wisemix, Güney Kore
Steril Kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 4-(Benzazol-2-iltiyo)benzaldehit (1a-1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A)

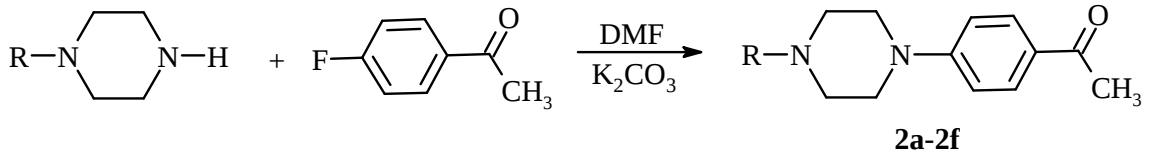
Bir deney balonuna benzazol türevi (0.03 mol) konulmuş ve DMF (10 mL) içerisinde çözündürülmüştür. Daha sonra reaksiyon içeriğine 4-Florobenzaldehit (0.03 mol, 3.72 g) ilave edilerek potasyum katalizörlüğünde kaynatılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüştür. Süzülerek alınmış ham ürün su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.1. 4-(Benzazol-2-iltiyo)benzaldehit (1a-1b) türevlerinin sentezi (Yöntem A)

4.1.2. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (2a-2f) sentezi (Yöntem B)

Deney balonuna alınan 1-süstitüe-piperazin türevi (10 mmol) ve 1-(4-Florofenil)etan-1-on (10mmol), DMF (10 mL) içerisinde çözündürüldükten sonra çözeltiye piperazin türevi / 1-(4-florofenil)etan-1-on ile eşdeğer miktar K_2CO_3 (10 mmol) ilave edilmiştir. Hazırlanan karışım manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerine alınarak sıcaklığın $300^\circ C$ 'ye çıkması sağlanmış ve 36 saat boyunca kaynatılmıştır. İTK ile reaksiyonun bitimi kontrol edildikten sonra karışıma buzlu su eklenmiş ve katılaşan ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuştur.

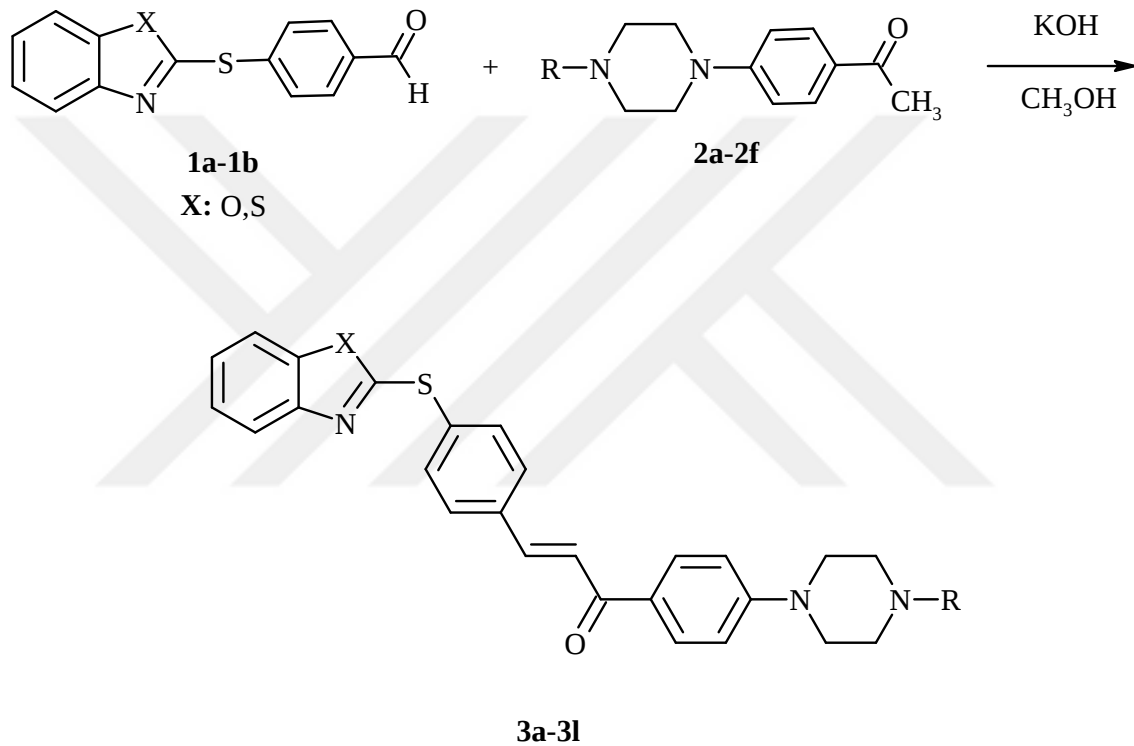


R : $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHCH_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$

Şekil 4.2. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (2a-2f) sentezi (Yöntem B)

4.1.3. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3a-3l) türevlerinin sentezi (Yöntem C)

Heterosiklik aldehit türevleri (**1a-1b**) (2 mmol) deney balonuna alınarak metanol içerisinde çözündürülmüştür. Reaksiyon içeriğine eşdeğer miktarda (2 mmol) 1-(4-(piperazin-1-il) fenil)etan-1-on türevi (**2a-2f**) ve KOH (2.4 mmol, 0.134 g) ilave edildikten sonra 24 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyona İTK kontrolü ile son verilmiş ve çöken ürün süzülerek alındıktan sonra eter ile yıkanmıştır.



Şekil 4.3. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3a-3l) türevlerinin sentezi (Yöntem C)

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Sentez çalışmalarının tümünde, reaksiyonun devamına ya da sonlandırılmasına yönelik kararlar İTK uygulamaları ile kontrol edilerek verilmiştir. Sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin ve belli zaman dilimlerinde reaksiyon ortamından alınan örneklerin etanoldeki çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler kılcal borular kullanılarak adsorban olarak silika jel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara uygulanmış ve çeşitli çözücü sistemlerinde belli sürelerde bekletilerek uygulanan maddelerin hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi

sağlanmıştır. Plaklarda oluşan lekeler 254 nm ve 366 nm dalga boylarındaki ultraviyole ışıkları kullanılarak belirlenmiştir. İTK plaklarında maddelerin vermiş olduğu lekeler yorumlanarak reaksiyonların devam etmesine ya da reaksiyonlara son verilmesine karar verilerek bir sonraki aşamaya geçilmiştir. Tez kapsamındaki her bir sentez reaksiyonunun kontrolünde kullanılan en uygun hareketli fazlar, polarlık kademeli olarak artırılarak deneme yöntemiyle belirlenmiştir. Yöntem A ve B'deki sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1), yöntem C'deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları (E.N) Mettler Toledo MP90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı ile tespit edilmiştir. Sentezlenen bileşikler bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak cihazın haznelerine yerleştirilmiş ve süreç sona erdiğinde cihazın kaydettiği videolar izlenerek bileşiklerin erime noktaları tespit edilmiştir.

4.4. ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamında sentezlenen orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.5. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamında sentezlenen orijinal bileşiklerin ¹³C NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 75 MHz NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen orijinal bileşiklerin kütle spektrumları, metanol içinde hazırlanmış çözeltilerinin APCI-MS (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında kimyasal iyonizasyon (CI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

4.7. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin ChE ve MAO inhibisyon aktiviteleri test edilmiştir. Enzim aktivite çalışmalarının tamamında Milipor, Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilen distile su kullanılmıştır. Çalışmada kullanılacak bütün çözeltiler taze olarak hazırlanmış ve 1 hafta içinde tüketilmesi sağlanmıştır.

Enzim inhibisyon çalışmalarında BioTek-Precision Power robotik pipetleme sisteminden yararlanılarak hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar halinde ayrılması, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanması, enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmesi işlemleri gerçekleştirilmiştir. BioTek-Synergy H1 Microplate Reader cihazı ile enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri gerçekleştirilmiştir.

4.7.1. Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktiviteleri kolorimetrik Ellman metodu ile incelenmiştir (Ellman, vd., 1961; Hussein, vd., 2018; Sağlık, Ilgın ve Özkay, 2016; Tok, vd., 2019).

4.7.1.1. AChE ve BChE enzim çözeltilerinin hazırlanması

Liyofilize haldeki AChE/BChE enzimini çözmek için %1'lik jelatin çözeltisi hazırlanmıştır. AChE/BChE enzimi jelatin çözeltisinde 500 U/mL konsantrasyonda hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltiden 1 mL alınarak balon joje içerisinde hacim 100 mL olacak şekilde suyla tamamlanmıştır. Böylece 5 U/mL'ye seyreltilmiş stok enzim çözeltisi 0,7 mL'lik porsiyonlar halinde -20 °C'de saklanmış, aktivite çalışması öncesinde oda ısısına getirilmiş ve kullanılmak üzere metot konsantrasyonu olan 2,5 U/mL'ye seyreltmek için suyla 1.4 mL'ye tamamlanmıştır.

4.7.1.2. Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

ATC'nin (0.217 g) bir miktar suda çözülerek suyla 10 mL'ye tamamlanan çözeltisi kullanılıncaya kadar 0,4 mL'lik porsiyonlar halinde -20°C'de saklanmıştır.

4.7.1.3. Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

BTC'nin (0.237 g) bir miktar suda çözülerek suyla 10 mL'ye tamamlanan çözeltisi kullanılıncaya kadar 0,4 mL'lik porsiyonlar halinde -20°C'de saklanmıştır.

4.7.1.4. 5,5 '-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) çözeltisinin hazırlanması (0.01 M)

DTNB'nin (0.396 g) bir miktar suda çözülerek hazırlanmış çözeltisine sodyum bikarbonat (0.15 g) ilave edilerek, toplam hacim 100 mL olacak şekilde suyla tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti kullanılıncaya kadar 3 mL'lik porsiyonlar halinde -20°C'de saklanmıştır.

4.7.1.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)

1 L suda çözülerek hazırlanan KH_2PO_4 (potasyum dihidrojen fosfat) (13.61 g), çözeltisinin pH'sı 0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi ile pH metre kullanılarak 8.0±0.1'e ayarlanmıştır. Por çapı 0.22 µm olan tek kullanımlık filtrelerden süzülerek kullanıma hazır hale getirilen tampon çözelti, kullanılıncaya kadar 4°C'de saklanmıştır.

4.7.1.6. İnhibitör bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşikler %2'lik DMSO içerisinde 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Bileşiklerin 10^{-3} M konsantrasyondaki çözeltilerinden 1/10'luk seri seyreltmeler ile diğer konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanmıştır.

4.7.1.7. AChE ve BChE inhibisyon çalışmaları

Tez kapsamındaki bileşiklerin kolinesteraz enzim inhibitör aktiviteleri, öncelikli olarak ön tarama özelliğinde olan 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda %2'lik dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanarak yorumlanmıştır. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon biçiminde değerlendirilmiştir. Bileşiklerde 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve üstündeki değerlerde inhibisyon görüldüğü zaman 10^{-9} M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

Biyoaktivite çalışmalarında kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek enzim inhibisyonu incelemesi yapılmıştır (Ellman, vd., 1961; Hussein, vd., 2018; Sağlık, Ilgın

ve Özkay, 2016; Tok, vd., 2019). Kullanılacak bütün çözeltiler işlem öncesinde 20-25 °C'ye getirilmiş ve çalışmalarda 96 kuyucuklu plaklar kullanılmıştır. Her bir hücre içinde 140 µL fosfat tamponu (pH=8.0), 20 µL enzim solüsyonu (2.5 U/mL), 20 µL inhibitör çözelti, 20 µL DTNB (0.01 M) çözeltisi, 10 µL ATC/BTC (0.075 M) çözeltisi olacak şekilde toplam hacim 210 µL'ye ulaşılmıştır. İki farklı test çözeltisi oluşturacak şekilde karıştırılan çözeltiler 96 kuyucuğa yetecek miktarlarda hazırlanmıştır. Birinci test çözeltisi; 1 kuyucukta 70 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim çözeltisi ve 20 µL DTNB çözeltisini, ikinci çözelti ise; 1 kuyucukta 70 µL fosfat tamponu ve 10 µL ATC/BTC çözeltisini içerecek şekilde hazırlanmıştır.

İlk olarak birinci test çözeltisi ve farklı konsantrasyonlardaki inhibitör bileşiği çözeltileri (20 µL) Biotek Precision XS robotik sistemi kullanılarak 96 kuyucuklu plakalara eklenmiştir. İnhibitör bileşiklerinin her konsantrasyonu 4 tekrarlı olacak şekilde plakalara uygulanmıştır. Plakalar, önce 5 dakika süreyle BioTek-Synergy H1 mikropilaya okuyucusuna konarak karıştırılmış ve daha sonra 15 dakika boyunca 25 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda mikropilaya okuyucusu dispenser haznesinde bulunan ikinci test çözeltisinden her bir kuyucuğa 80 µL ilave edilmiş ve 30 saniye hızlı bir karıştırma işlemi yapıldıktan sonra bu basamakta 412 nm'de birinci absorbans okuması yapılmıştır. Reaksiyonun devamı için mikropilakalar 5 dakika daha karışmaya bırakılmış ve bu süre bitiminde ikinci absorbans okuması gerçekleştirilmiştir.

İki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle göre % inhibisyon oranları hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{[(A(K)-A(B))-(A(I)-A(B))]}{(A(K)-A(B))} \times 100$$

B: Blank (İnhibitör bileşik ve substratın eklenmediği kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece inhibitör bileşiğin eklenmediği kuyucuk)

A(B): Blank kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(K): Kontrol kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(I): İnhibitör maddelere ait absorbans okuma farkı

Graphad Prism (Graphad Software, San Diego, CA, USA) programında non-linear regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

4.7.2. Monoamin oksidaz enzim inhibisyon çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin MAO enzim inhibitör aktiviteleri çalışmalarında fluorometrik metot kullanarak test edilmiştir (D.Ö. Can, vd., 2017; Kaya Çavuşoğlu, vd., 2018; N.Ö. Can, vd., 2018; Tok, vd., 2019).

İnhibisyon çalışmalarında üç farklı çözelti kullanılmış ve bu çözeltiler günlük olarak hazırlanmıştır. İlk çözelti için, referans bileşikler ve sentezlenen sonuç bileşikleri hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri için rekombinant *h*MAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant *h*MAO-B (0.64 U/mL) enzimleri fosfat tamponu içinde çözündürülmüş ve hacimleri 10 mL'ye tamamlanmıştır. Çalışma çözeltileri; Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL) fosfat tamponu içinde çözündürülmüş ve hacmi 10 mL'ye tamamlanmıştır.

*h*MAO-A (100 µL) ya da *h*MAO-B (100 µL) ve inhibitör çözeltilerinden (20 µL) siyah renkli düztabanlı 96 kuyucuklu mikro test plakasına konulmuş ve 37°C'de 30 dakika inkübasyona tabi tutulmuştur. Bu süre sonunda çalışma çözeltileri (100 µL) eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Elde edilen karışım 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edilmiş ve her 5 dakikada bir fluoresan (Ex/Em=535/587 nm) ölçümü gerçekleştirilmiştir. Kontrol deneylerinde inhibitör solüsyonu yerine %2'lik DMSO çözeltisi kullanılmıştır. İnhibitörlerin Horseradish Peroksidaz üzerindeki inhibitör etkisini denetlemek için %3 H₂O₂ (20 mM) çözeltisi, enzim solüsyonu yerine kullanılmış ve paralel okuma gerçekleştirilmiştir.

Blank, kontrol ve tüm inhibitör konsantrasyonları dörtlü kontrol şeklinde yapılmış ve aşağıda verilen denkleme göre yüzde inhibisyonları hesaplanmıştır:

$$\%Inhibition = \frac{(FCt_2 - FCt_1) - (Flt_2 - Flt_1)}{FCt_2 - FCt_1} \times 100$$

FCt₂: Kontrolün t₂ zamanında ölçülen fluoresansı

FCt₁: Kontrolün t₁ zamanında ölçülen fluoresansı

FIt₂: İnhibitörün t₂ zamanında ölçülen fluoresansı

FIt₁: İnhibitörün t₁ zamanında ölçülen fluoresansı

Microsoft Office Excel-2013 programı ile non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

4.8. Moleküler Docking Çalışmaları

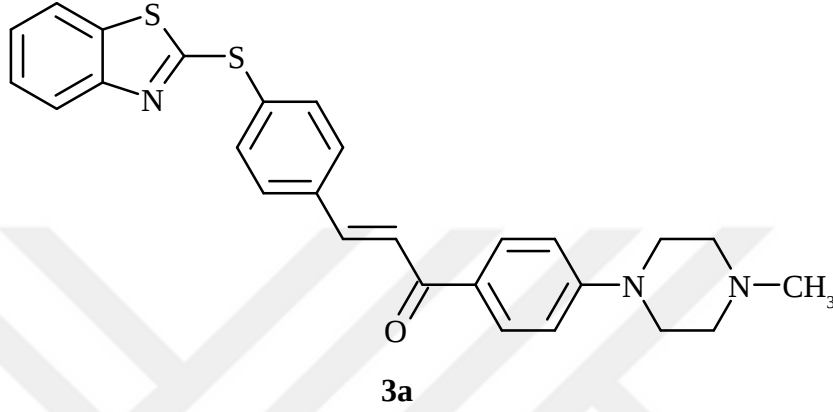
Sentezlenen orijinal bileşiklerden AChE enzimi üzerinde etkili bulunan **3f** ve **3l** kodlu bileşiklerin, ilgili enzim aktif bölgeleriyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarının tespiti yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Bu hedefle AChE enzimi için PDB: 4EY7 (Cheung, 2012) kristal yapıları üzerinde protein-ligand etkileşim analizi yapılmıştır.

Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de (Schrödinger, 2016a) yer alan *Protein Preparation Wizard* protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak saptanmıştır. Dock edilecek bileşikler *LigPrep 3.8* (Release, 2016) modülü kullanılarak docking için hazır hale getirilmiştir. *Glide 7.1* (Schrödinger, 2016b) ile grid oluşturulmuş ve aynı modül ile single precision (SP) ile docking işlemi yapılmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3a)



Şekil 5.1. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3a**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N.:** 146.1-148.8 °C **Verim:** %80.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.22 (3H, s, -CH₃), 2.43-2.46 (4H, m, piperazine), 3.27-3.31 (4H, m, piperazine), 6.97-7.00 (2H, m, Ar-H), 7.13-7.19 (1H, m, Ar-H), 7.31-7.36 (1H, m, Ar-H), 7.61-7.66 (2H, m, Ar-H), 7.70-7.73 (2H, m, Ar-H), 7.79-7.82 (1H, m, Ar-H), 7.88-7.92 (3H, m, Ar-H), 8.14-8.17 (2H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.21, 46.82, 54.76, 113.59, 121.96, 124.75, 127.02, 128.72, 130.63, 130.86, 130.98, 130.99, 131.25, 133.69, 135.73, 137.82, 140.95, 153.79, 154.47, 168.62, 186.68.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 472.7.



Current Data Parameters
NAME BILGE
EXPNO 2
PROCNO 1

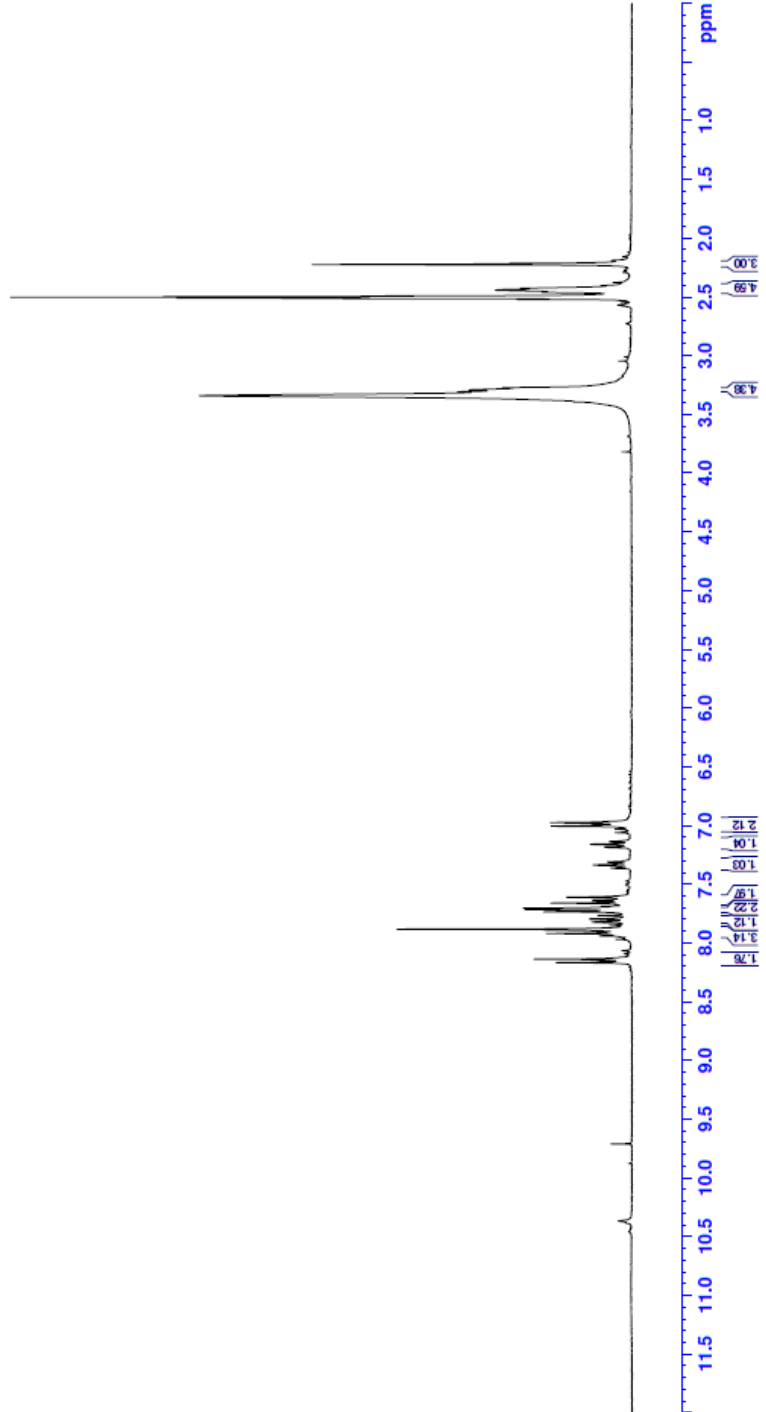
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20201005
Time 13.57
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.321773 sec
RG 48.480
RW 816.50 usec
DE 6.50 usec
TE 294.8 K
D1 3.0000000 sec
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 13.00 usec
PL1 10.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

3.24
3.29
3.27
2.52
2.51
2.50
2.49
2.46
2.44
2.43
2.22

8.17
8.14
7.92
7.89
7.88
7.82
7.80
7.73
7.71
7.70
7.66
7.64
7.61
7.36
7.33
7.31
7.31
7.19
7.18
7.16
7.13
7.00
6.97



Şekil 5.2. Bileşik 3a'ya ait ^1H NMR spektrumu



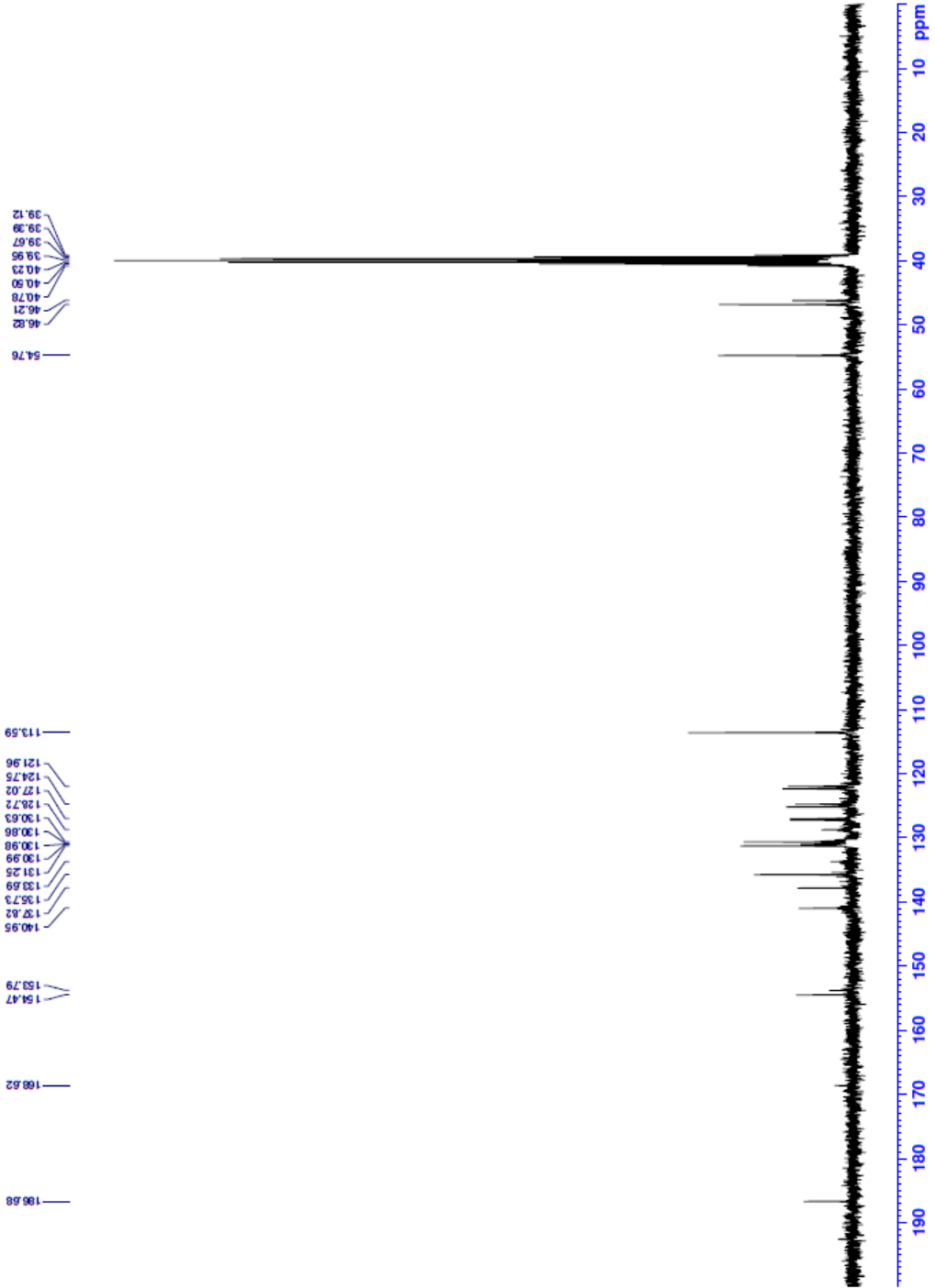
Current Data Parameters
NAME: BILGE-S1
EXPNO: 1
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20211129
Time: 9.31
INSTRUM: FOURIER300
PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
PULPROG: zgpg
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 2048
DS: 4
SWH: 24414.062 Hz
FIDRES: 0.745058 Hz
AQ: 0.6710886 sec
RG: 501.187
RW: 20.61000000 sec
TE: 300.2 K
D1: 1.00000000 sec
D11: 0.03000000 sec
D31: 0.00015000 sec
D32: 0.89999998 sec
P40: 0.00093999 sec
P41: 1.4
P42: 26
P32: 90.00 usec
TD0: 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1: 75.4878687 MHz
NUC1: 13C
P1: 15.00 usec
PL1: 15.00000000 W

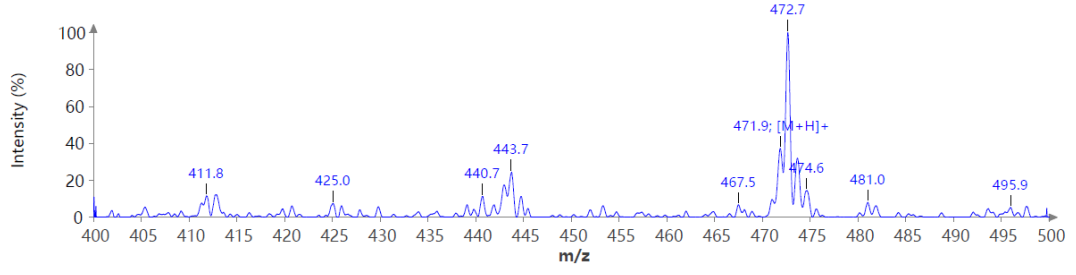
==== CHANNEL f2 =====
SFO2: 300.1812007 MHz
NUC2: 1H
P2: 15.00 usec
PL2: 15.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.4803210 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40



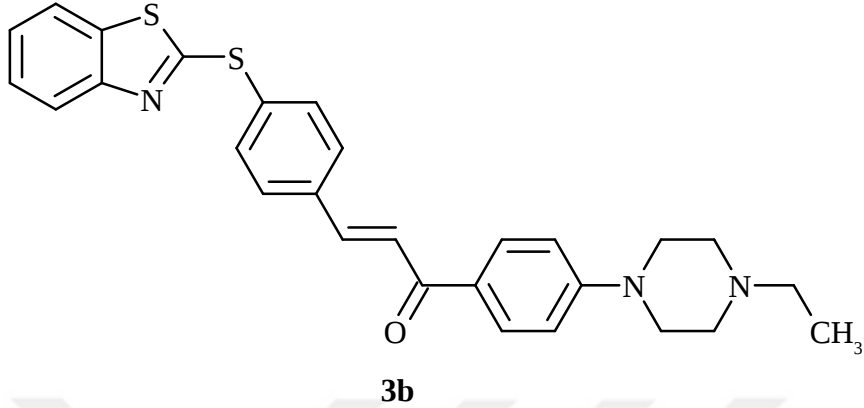
Şekil 5.3. Bileşik 3a'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.51 - 0.54 (3 scans) - Background Subtracted 0.09 - 0.11
Bilge-S1_2_Scan1.is1;
APCI + Max: 1.3E7



Şekil 5.4. Bileşik 3a'ya ait kütle spektrumu

5.1.2. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3b)



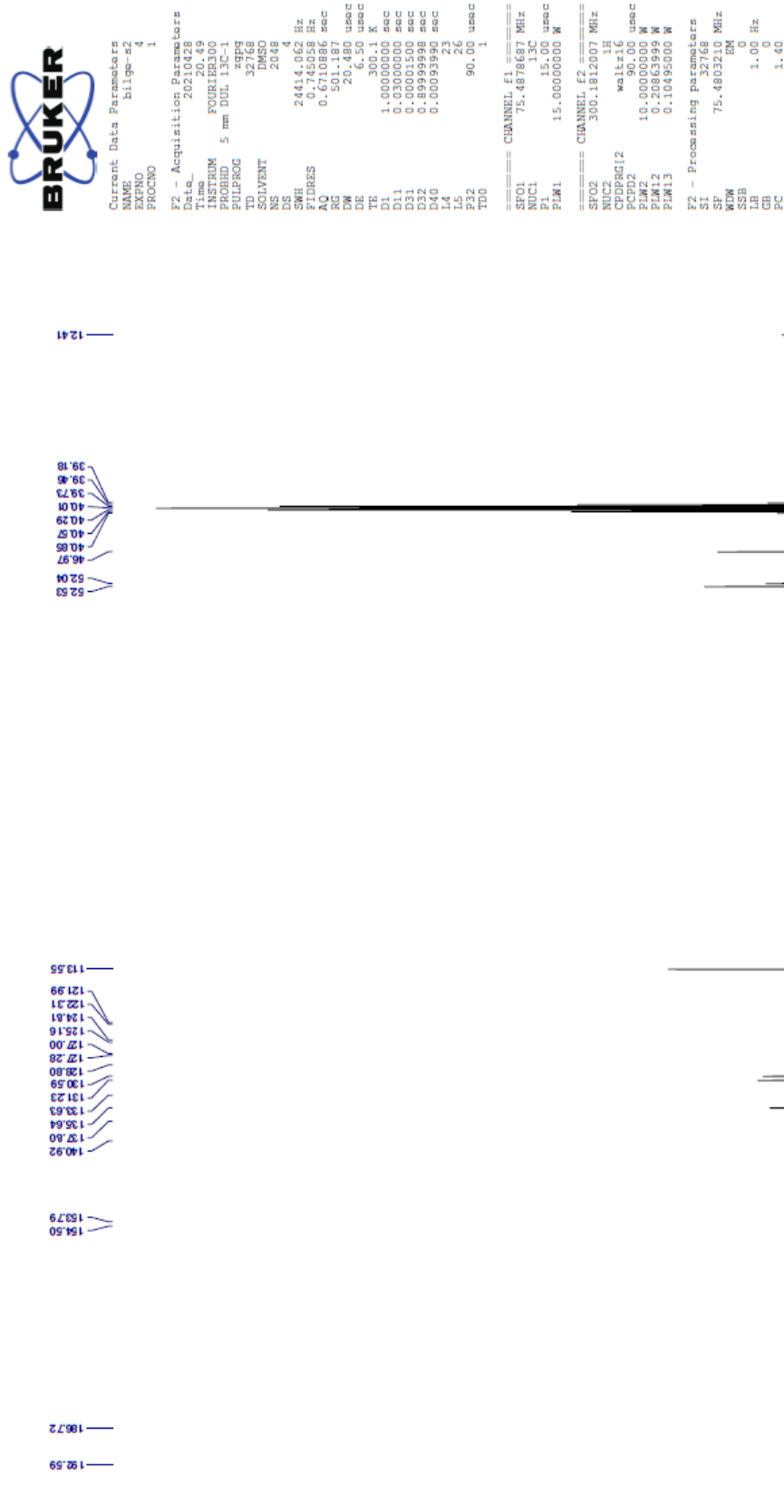
Şekil 5.5. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3b**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N.:** 135.2-137.6 °C . **Verim:** %81.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.04 (3H, t, *J*=7.1 Hz, -CH₃), 2.33-2.41 (2H, m, -CH₂-), 2.50-2.51 (4H, m, piperazine), 3.36-3.38 (4H, m, piperazine), 6.99-7.04 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.43 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.48 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.78-7.81 (1H, m, Ar-H), 7.84-7.88 (2H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (1H, m, Ar-H), 8.01-8.09 (4H, m, Ar-H).

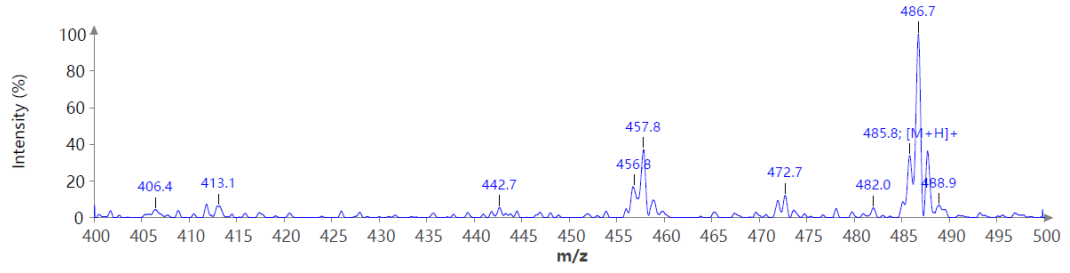
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.41, 46.97, 52.04, 52.53, 113.55, 121.99, 122.31, 124.81, 125.16, 127.00, 127.28, 128.80, 130.59, 131.23, 133.63, 135.64, 137.80, 140.92, 153.79, 154.50, 186.72, 192.59.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 486.7



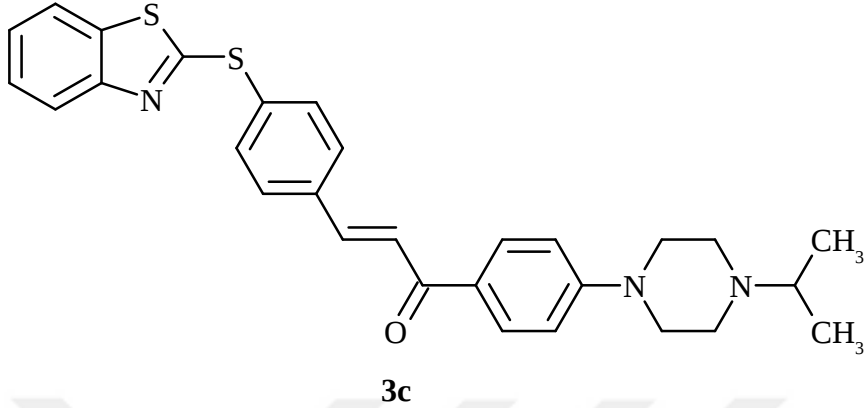
Şekil 5.7. Bileşik **3b**'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.43 - 0.45 (4 scans) - Background Subtracted 0.14 - 0.17
Bilge-S2_2;
APCI + Max: 1.4E6



Şekil 5.8. Bileşik 3b'ye ait kütle spektrumu

5.1.3. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3c)



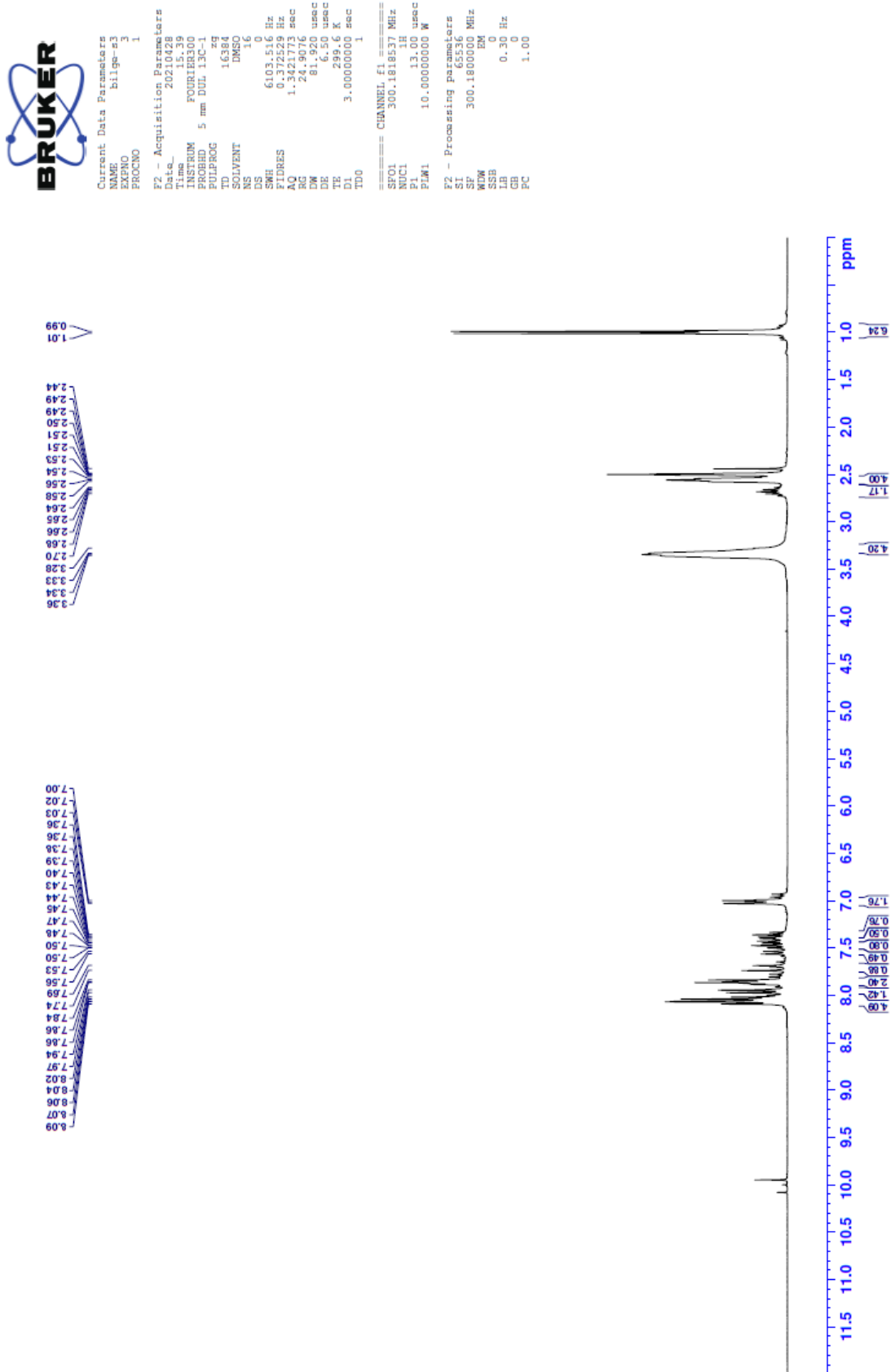
Şekil 5.9. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3c) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N.:** 149.5-151.3°C **Verim:** %79.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.00 (6H, d, *J*=6.5 Hz, -CH₃), 2.52-2.58 (4H, m, piperazine), 2.64-2.70 (1H, m, -CH-), 3.28-3.34 (4H, m, piperazine), 6.99-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.39 (1H, m, Ar-H), 7.40-7.43 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.50 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.84-7.86 (2H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (1H, m, Ar-H), 8.02-8.09 (4H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.66, 47.36, 48.32, 54.13, 113.49, 121.99, 122.32, 124.82, 125.16, 127.01, 127.21, 128.80, 130.58, 131.23, 133.64, 135.65, 137.81, 140.89, 141.23, 154.52, 186.69, 192.57.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 500.7



Şekil 5.10. Bileşik 3c'ye ait ^1H NMR spektrumu



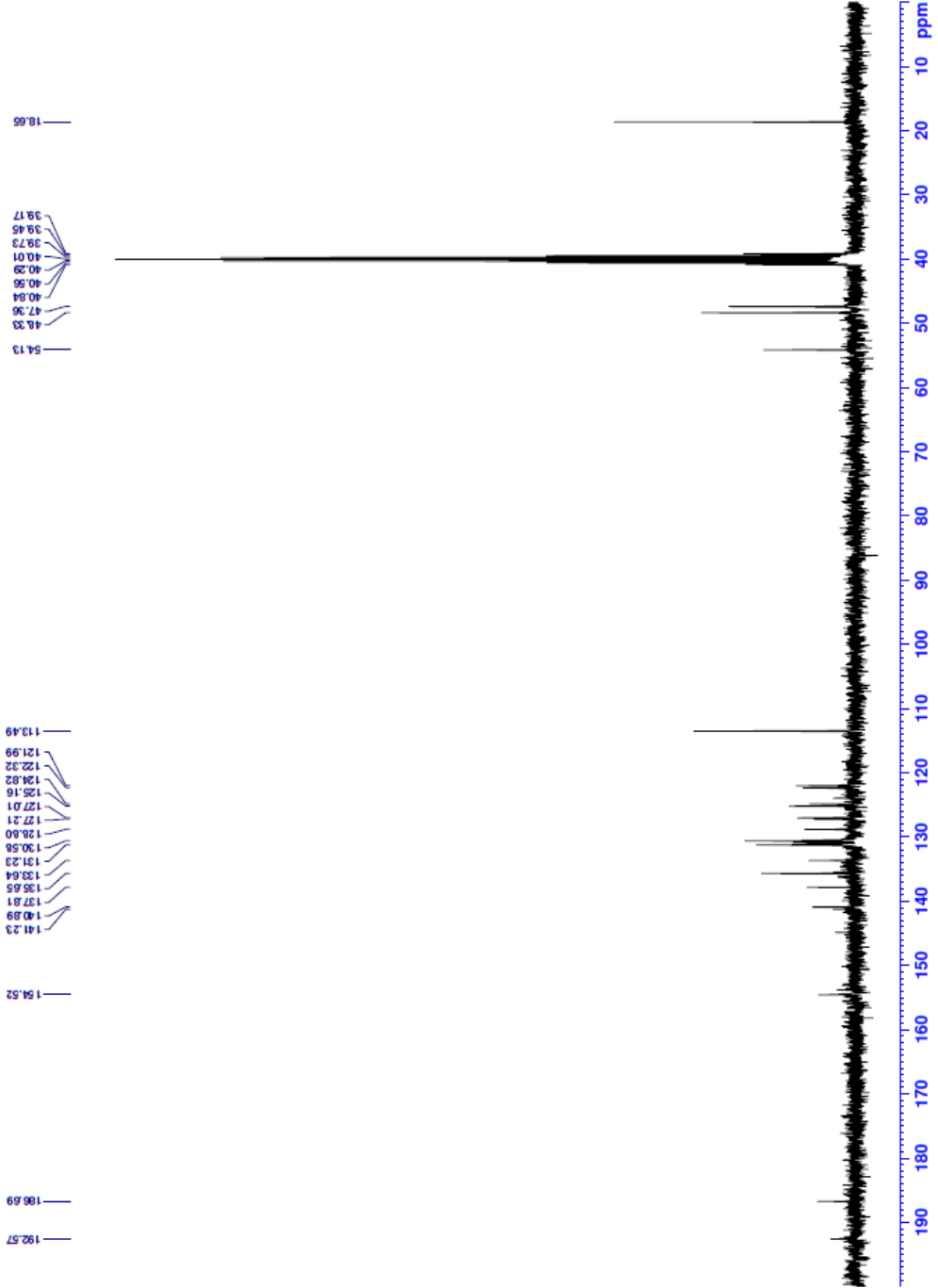
Current Data Parameters
NAME: Bileşik-3c
EXPNO: 4
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20210428
Time: 14.00
INSTRUM: PULPROG
PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
PULPROG: zgpg
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 2048
DS: 4
SWH: 24414.062 Hz
FIDRES: 0.745058 Hz
AQ: 0.6710886 sec
RG: 501.187
DM: 20.460 usec
DE: 6.50 usec
TE: 300.2 K
D1: 1.00000000 sec
D11: 0.03000000 sec
D31: 0.00001500 sec
D32: 0.89999998 sec
D40: 0.00000000 sec
L4: 0.00035593 sec
L5: 26
L6: 26
P32: 90.00 usec
TD0: 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1: 75.487687 MHz
NUC1: 13C
P1: 15.00 usec
PLW1: 15.00000000 W

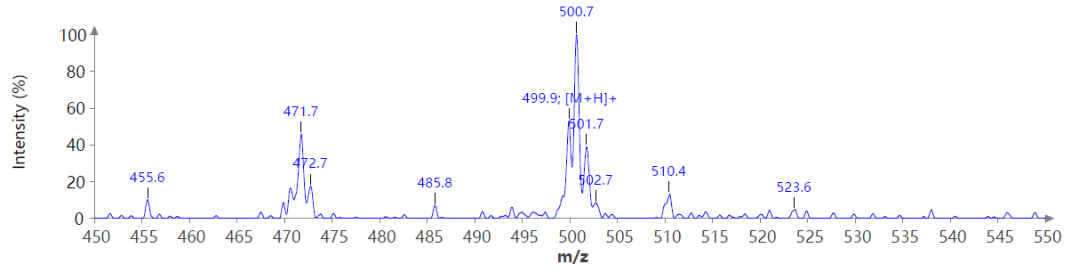
===== CHANNEL f2 =====
SFO2: 300.1812007 MHz
NUC2: 1H
PCPDG12: waltz16
PCPD2: 90.00 usec
PLW2: 10.00000000 W
PLW12: 0.20863995 W
PLW13: 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.4803210 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40



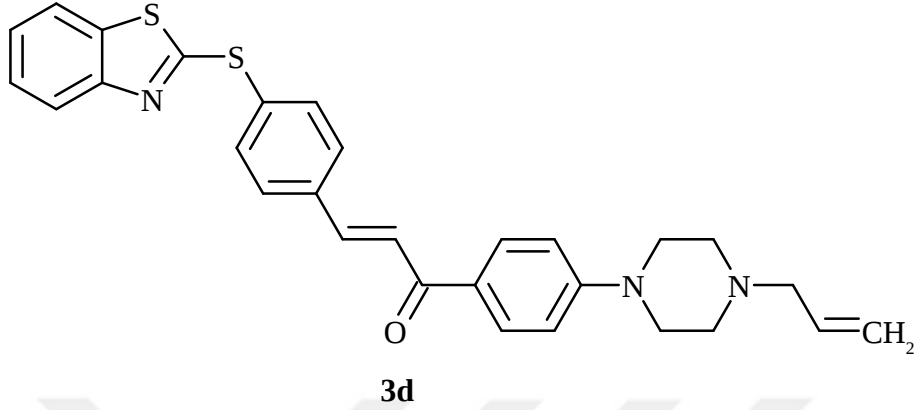
Şekil 5.11. Bileşik 3c'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.58 - 0.61 (5 scans) - Background Subtracted 0.17 - 0.22
Bilge-S3 2;
APCI + Max: 5.2E4



Şekil 5.12. Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu

5.1.4. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3d)



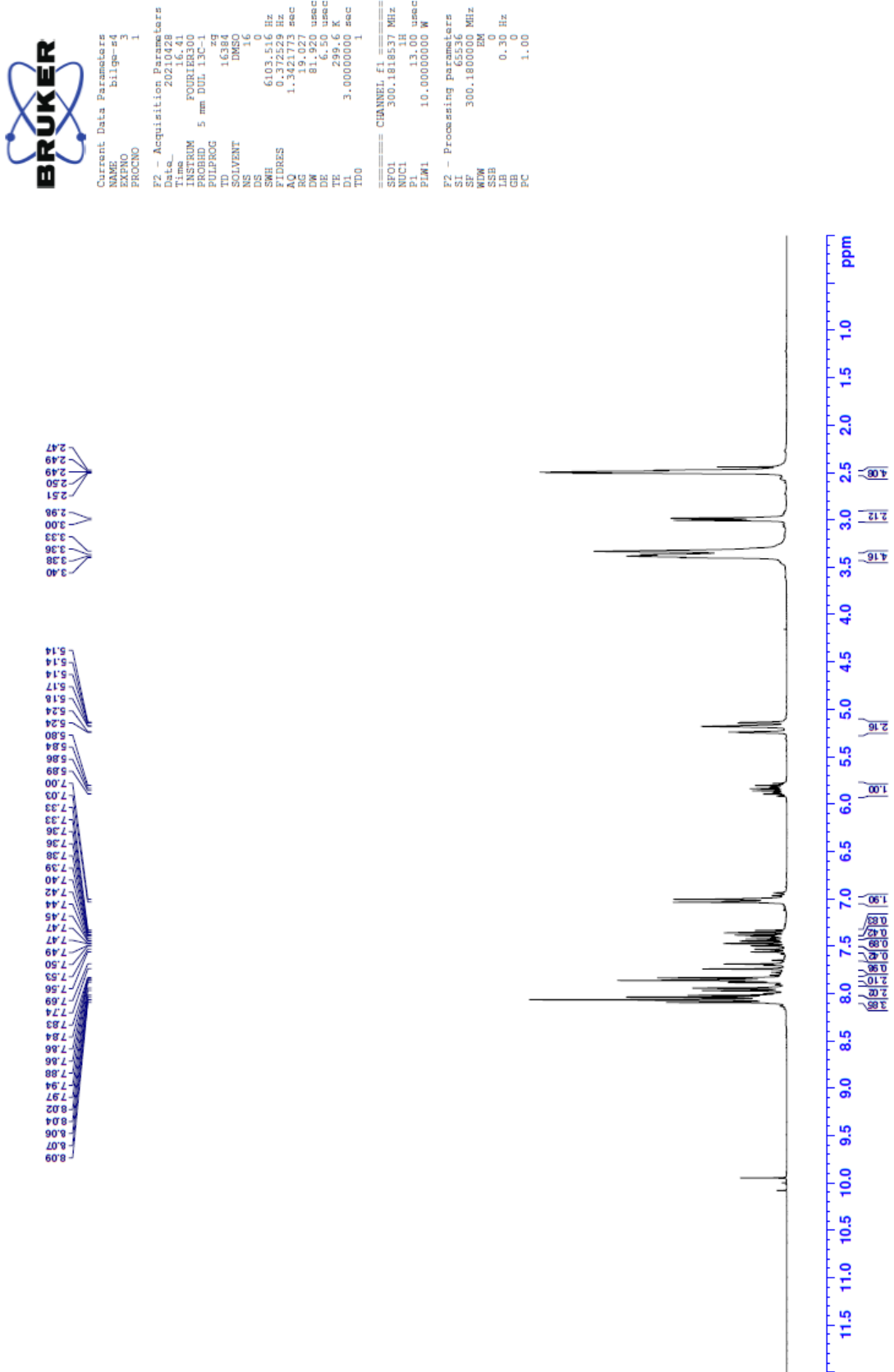
Şekil 5.13. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3d**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneyisel E.N.:** 136.3-138.9°C - **Verim:** %75.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.49-2.51 (4H, m, piperazine), 2.99 (2H, d, *J*=6.3 Hz, Allil-H), 3.36-3.40 (4H, m, piperazine), 5.14-5.24 (2H, m, Allil-H), 5.80-5.89 (1H, m, Allil-H), 7.00-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.33-7.38 (1H, m, Ar-H), 7.40-7.42 (1H, m, Ar-H), 7.44-7.50 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.83-7.88 (2H, m, Ar-H), 7.94-8.02 (2H, m, Ar-H), 8.06-8.09 (4H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.95, 52.67, 61.22, 113.59, 118.21, 121.99, 122.30, 124.80, 125.16, 127.00, 127.31, 128.79, 130.58, 131.22, 133.63, 135.64, 135.76, 137.79, 140.93, 153.79, 154.48, 168.46, 186.72, 192.57.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 498.7



Şekil 5.14. Bileşik 3d'ye ait ¹H NMR spektrumu



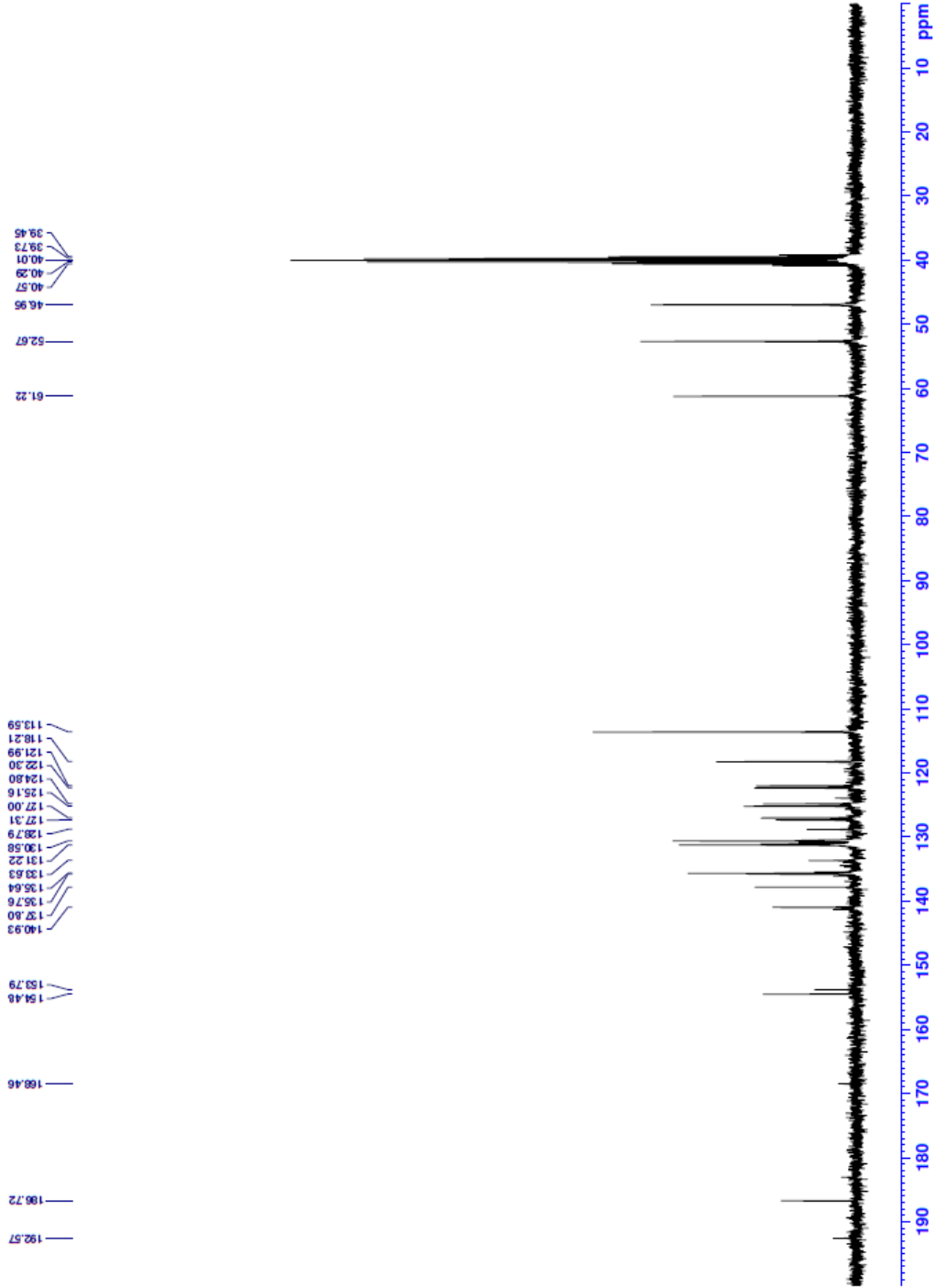
Current Data Parameters
NAME bilge-s4
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20210428
Time 16.42
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.010887 sec
RG 500.487
DM 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 300.1 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00015000 sec
D40 0.00039900 sec
L4 23
L5 26
F32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.487687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.0000000 W

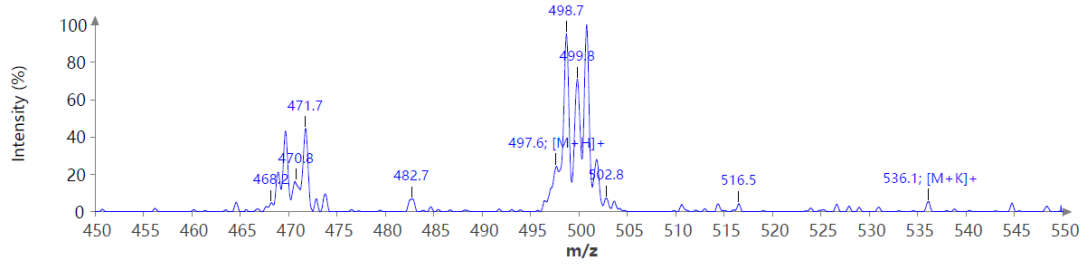
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 500.182007 MHz
NUC2 1H
PCPDPRG12 wait-16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 10.0000000 W
PLW12 0.20863999 W
PLW13 0.10495000 W

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



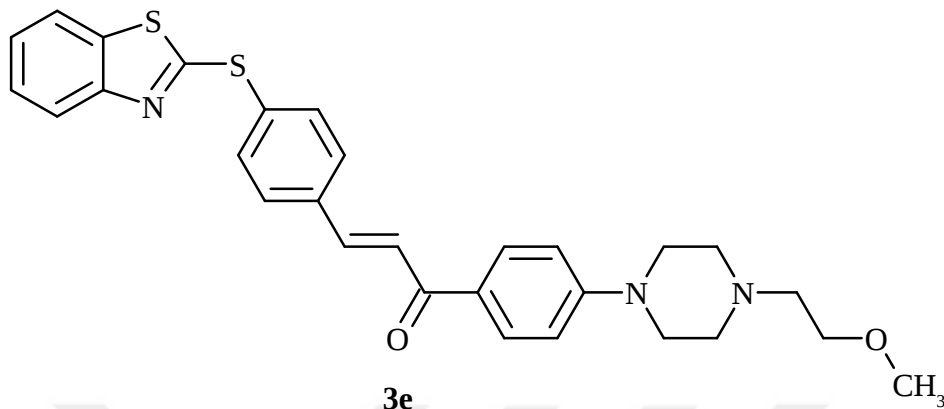
Şekil 5.15. *Bileşik 3d*'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.75 - 0.78 (5 scans) - Background Subtracted 0.15 - 0.19
Bilge-S4 2;
APCI + Max: 1.7E6



Şekil 5.16. Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu

5.1.5. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3e)



Şekil 5.17. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3e**) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N.:** 128.9-131.1°C - **Verim:** %83.

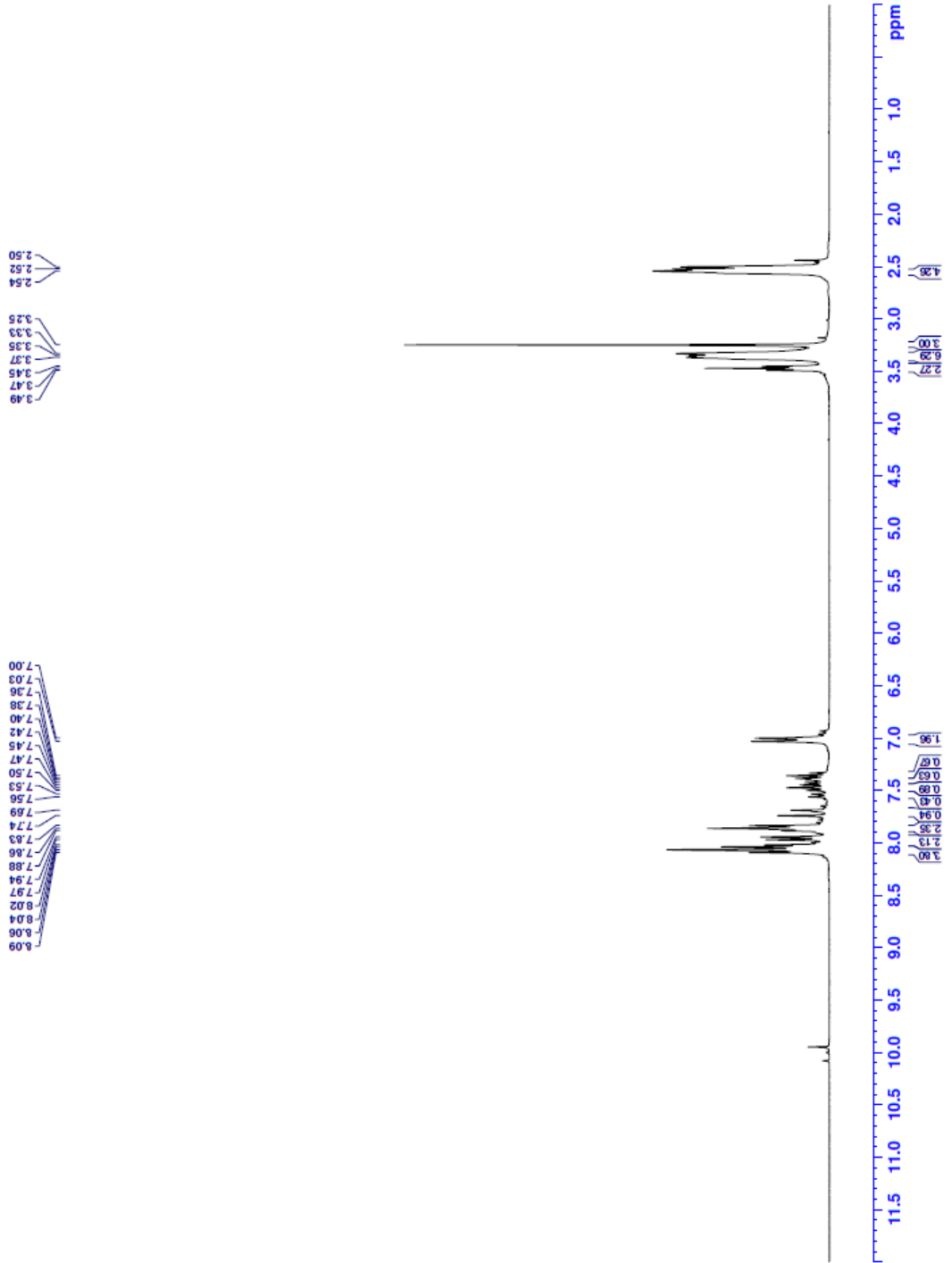
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.52-2.54 (4H, m, piperazine), 3.25 (3H, s, -OCH₃), 3.33-3.37 (6H, m, piperazine+CH₂), 3.47 (2H, t, *J*=5.7 Hz, -CH₂-), 7.00-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.35-7.38 (1H, m, Ar-H), 7.39-7.42 (1H, m, Ar-H), 7.45-7.50 (1H, m, Ar-H), 7.53-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.83-7.88 (2H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (2H, m, Ar-H), 8.02-8.09 (4H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.97, 53.28, 57.44, 58.48, 70.46, 113.55, 121.99, 122.31, 124.81, 125.16, 127.00, 127.29, 128.80, 130.58, 131.22, 133.63, 135.65, 137.80, 140.91, 153.79, 154.47, 168.47, 186.71.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 516.9.



Current Data Parameters
NAME: Bilge-45
EXPNO: 3
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20210428
Time: 17.42
INSTRUM: FOURIER300
PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
PULPROG: zgpg30
TD: 16384
SOLVENT: DMSO
NS: 16
DS: 0
SWH: 6103.516 Hz
FIDRES: 0.372529 Hz
AQ: 1.357773 sec
RG: 18.2205
DW: 81.920 usec
DE: 6.50 usec
TE: 299.8 K
D1: 3.0000000 sec
TD0: 1
===== CHANNEL f1 =====
SFO1: 300.13618537 MHz
NUC1: 1H
P1: 13.00 usec
PLW1: 10.0000000 W
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 300.13618537 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00



Şekil 5.18. Bileşik 3e'ye ait ^1H NMR spektrumu



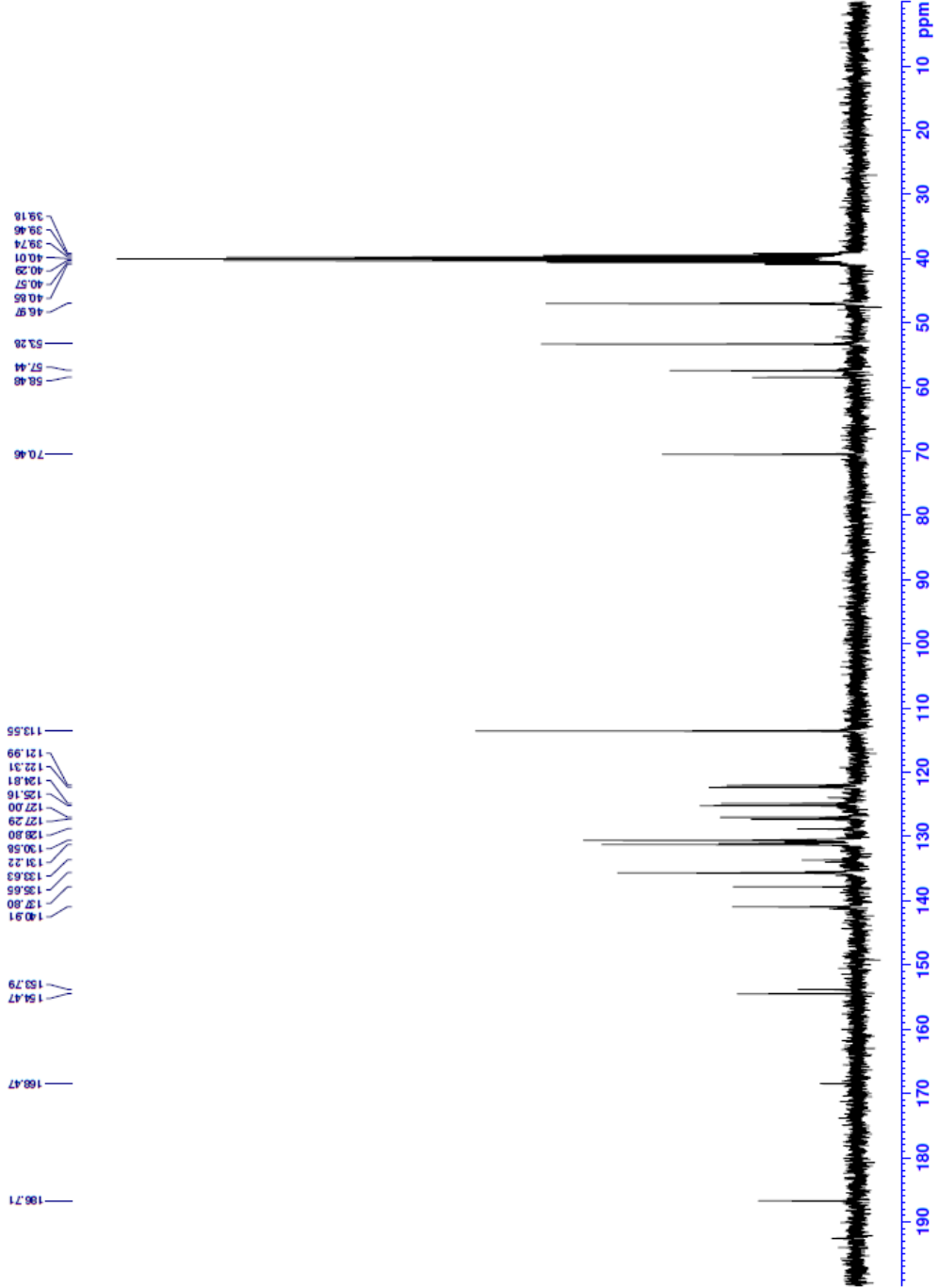
Current Data Parameters
NAME bilge-#5
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Data 20210428
Time 17.44
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.000000 sec
RG 501.187
RW 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 299.9 K
D1 1.0000000 sec
d11 0.000000 sec
D31 0.000000 sec
D32 0.8999998 sec
D40 0.0009399 sec
L4 23
L5 26
F2 90.00 usec
TD9 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PL1 15.0000000 W

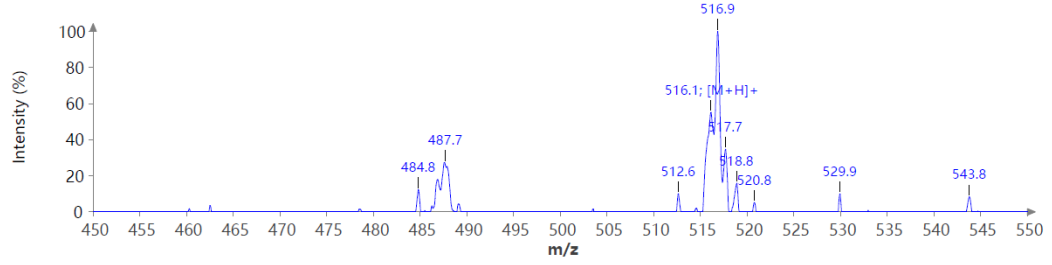
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
P2 15.00 usec
PL2 15.0000000 W
P1M2 0.20863999 W
P1M3 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803200 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



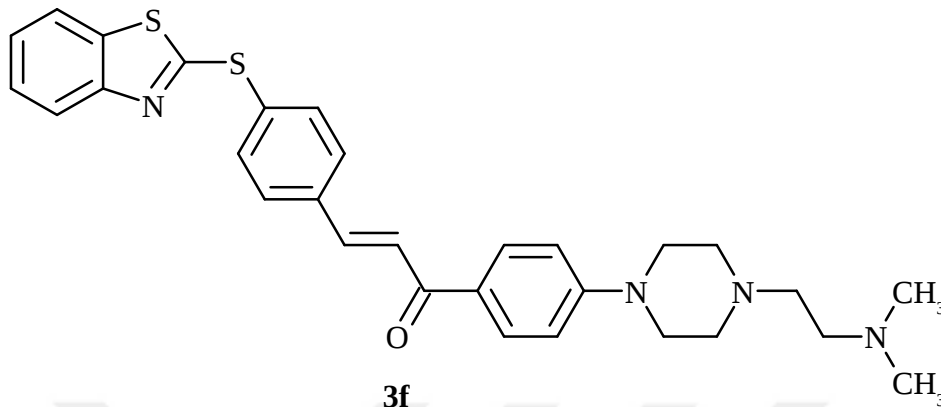
Şekil 5.19. Bileşik 3e'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.95 - 0.99 (6 scans) - Background Subtracted 0.30 - 0.39
Bilge-S5_2;
APCI + Max: 1.2E6



Şekil 5.20. Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu

5.1.6. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (3f)



Şekil 5.21. 3-(4-(Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (**3f**) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N:** 126.1-128.7°C - **Verim:** %77.

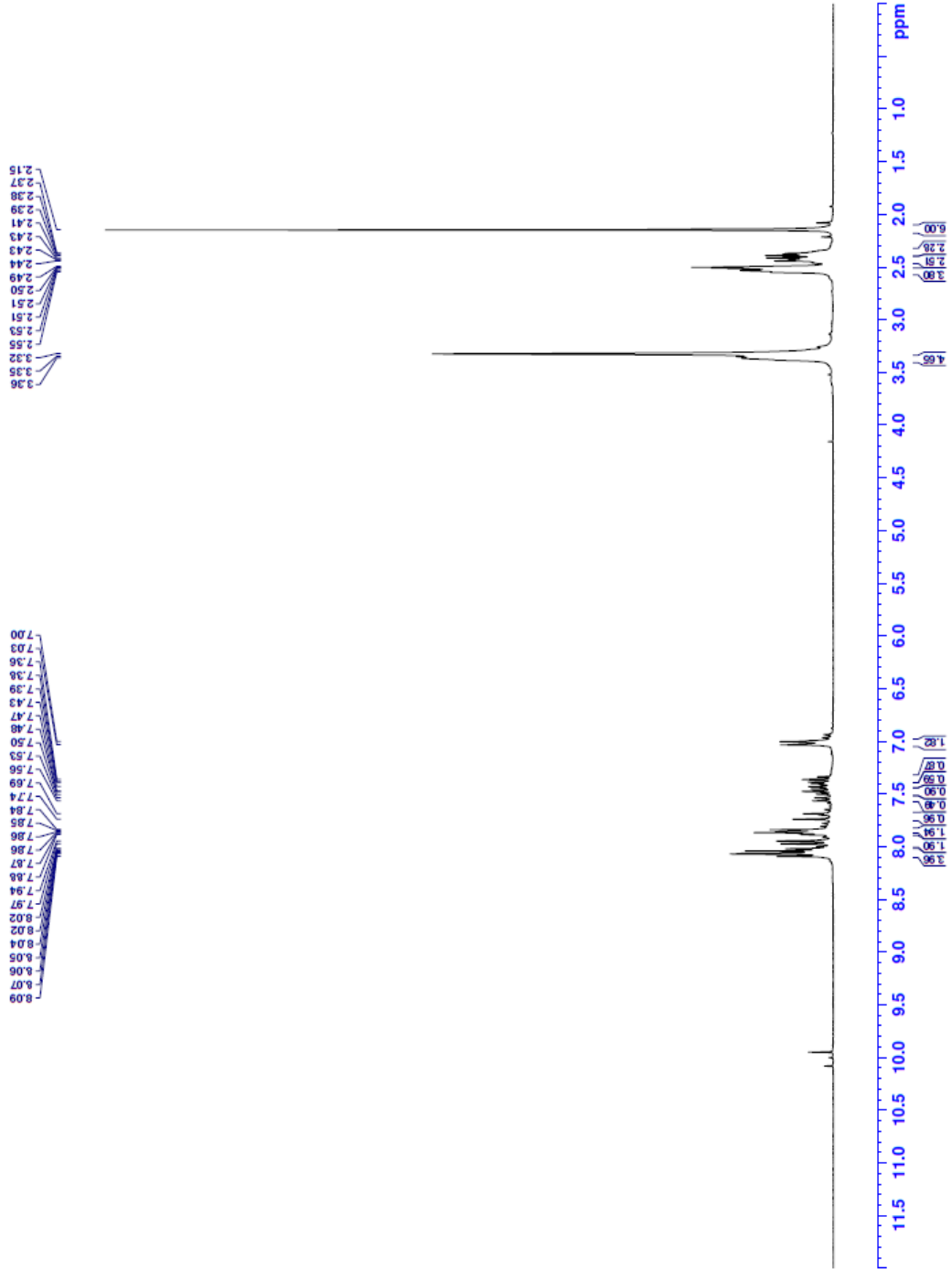
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.15 (6H, s, -CH₃), 2.37-2.39 (2H, m, -CH₂-), 2.41-2.44 (2H, m, -CH₂-), 2.51-2.55 (4H, m, piperazine), 3.35-3.36 (4H, m, piperazine), 7.00-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.39 (1H, m, Ar-H), 7.39-7.42 (1H, m, Ar-H), 7.47-7.51 (1H, m, Ar-H), 7.54-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.84-7.88 (2H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (2H, m, Ar-H), 8.02-8.09 (4H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.01, 46.98, 53.25, 56.25, 57.14, 113.54, 121.99, 122.31, 124.81, 125.16, 127.01, 127.27, 128.80, 130.58, 131.22, 133.63, 135.64, 136.06, 137.80, 140.91, 153.79, 154.48, 186.71.

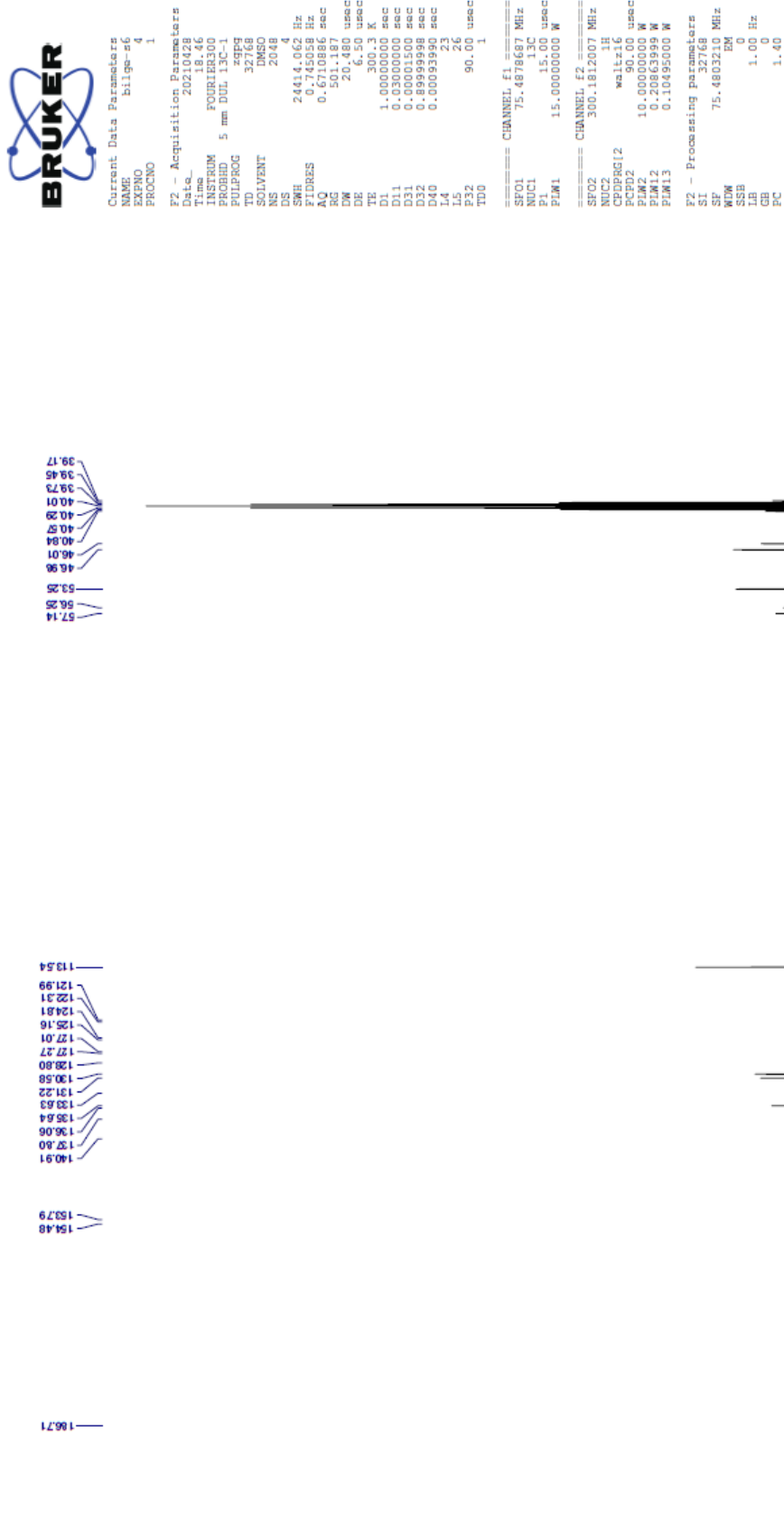
APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 529.8.



Current Data Parameters
 NAME: 3f
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20210428
 Time: 14:44
 INSTRUM: PULPROG
 PROBD: 5 mm DUL 13C-1
 PULPROG: zg
 TD: 16384
 SOLVENT: DMSO
 NS: 16
 DS: 4
 SWH: 6103.516 Hz
 FIDRES: 0.372529 Hz
 AQ: 1.3421773 sec
 RG: 23.3613
 DW: 81.920 usec
 DE: 6.50 usec
 TE: 299.9 K
 TR: 2.0000000 sec
 TDO: 1
 ===== CHANNEL f1 =====
 SF01: 300.1818537 MHz
 NUC1: 13
 P1: 13.00 usec
 PLW1: 10.00000000 W
 F2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 300.1800000 MHz
 SW: 60000.000 Hz
 SS: 0.30 Hz
 LB: 0
 GB: 0
 PC: 1.00

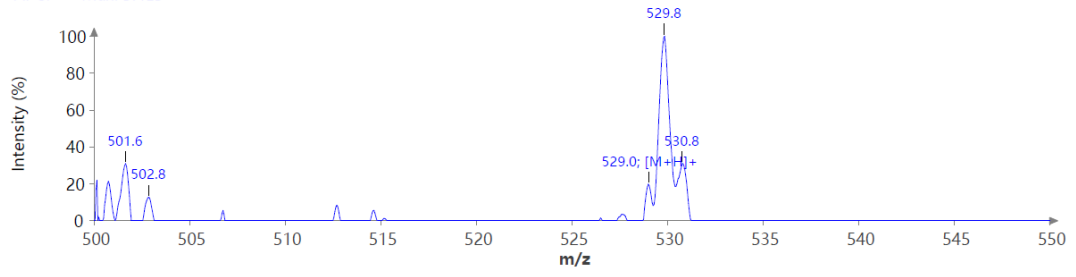


Şekil 5.22. Bileşik 3f'ye ait ^1H NMR spektrumu



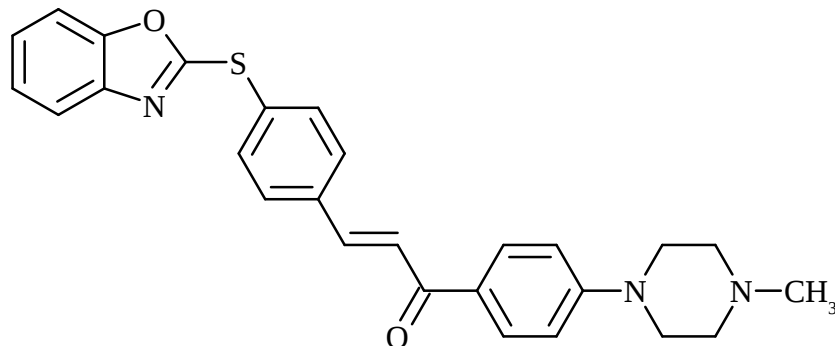
Şekil 5.23. Bileşik 3f'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.81 - 0.85 (6 scans) - Background Subtracted 0.28 - 0.36
Bilge-S6_2;
APCI + Max: 5.4E5



Şekil 5.24. Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu

5.1.7. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3g)



3g

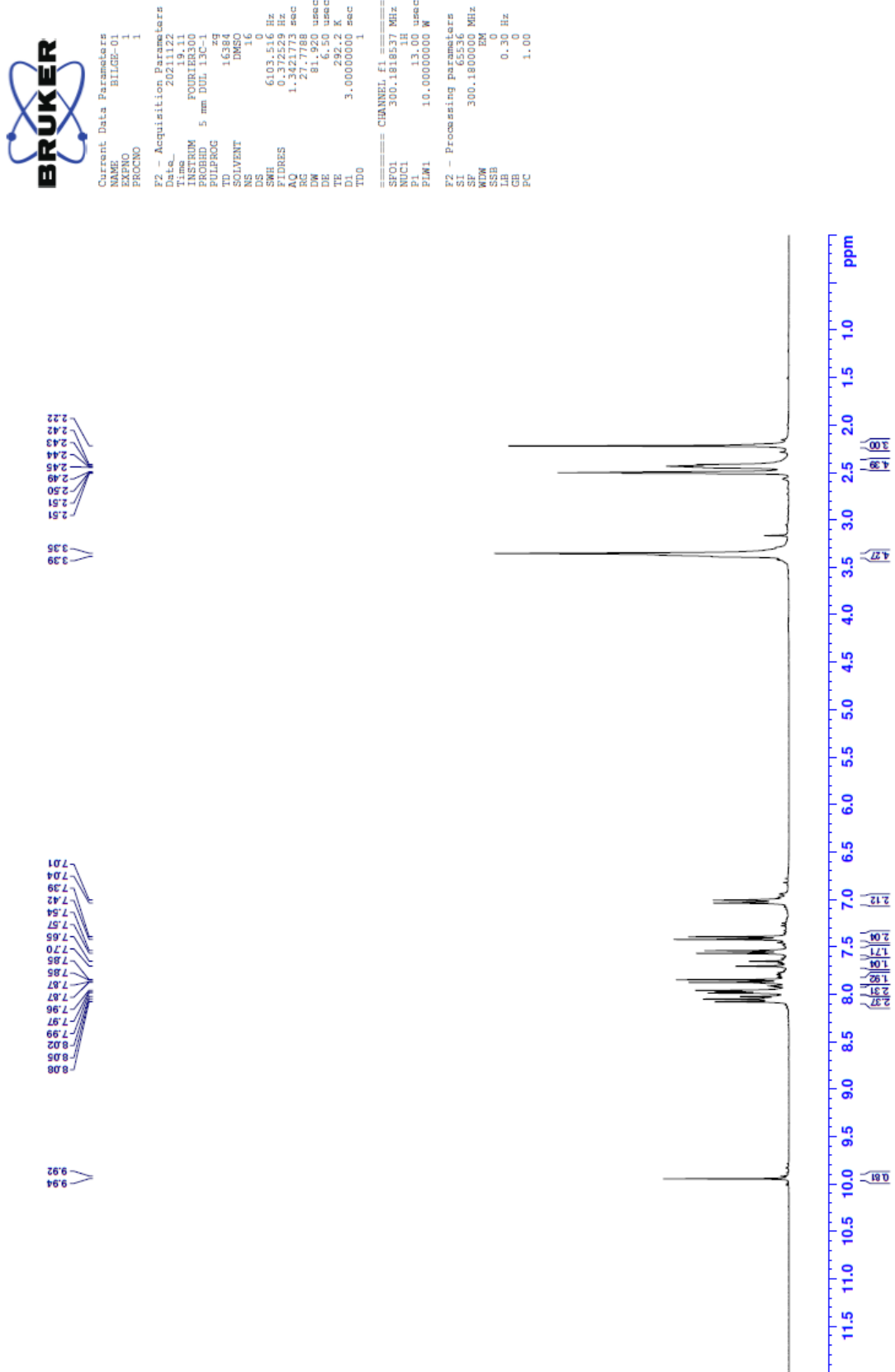
Şekil 5.25. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3g**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneyisel E.N:** 147.1-149.7°C - **Verim:** %85.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.22 (3H, s, -CH₃), 2.42-2.45 (4H, m, piperazine), 3.35-3.38 (4H, m, piperazine), 7.02 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.55 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.85-7.87 (2H, m, Ar-H), 7.96-7.99 (2H, m, Ar-H), 8.02-8.08 (2H, m, Ar-H), 9.91-9.94 (1H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.17, 46.82, 54.76, 113.59, 123.84, 127.32, 128.71, 130.25, 130.51, 130.86, 131.17, 133.70, 133.89, 134.63, 136.07, 141.29, 144.88, 154.43, 186.69, 192.62.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 478.1



Şekil 5.26. Bileşik 3g'ye ait ^1H NMR spektrumu



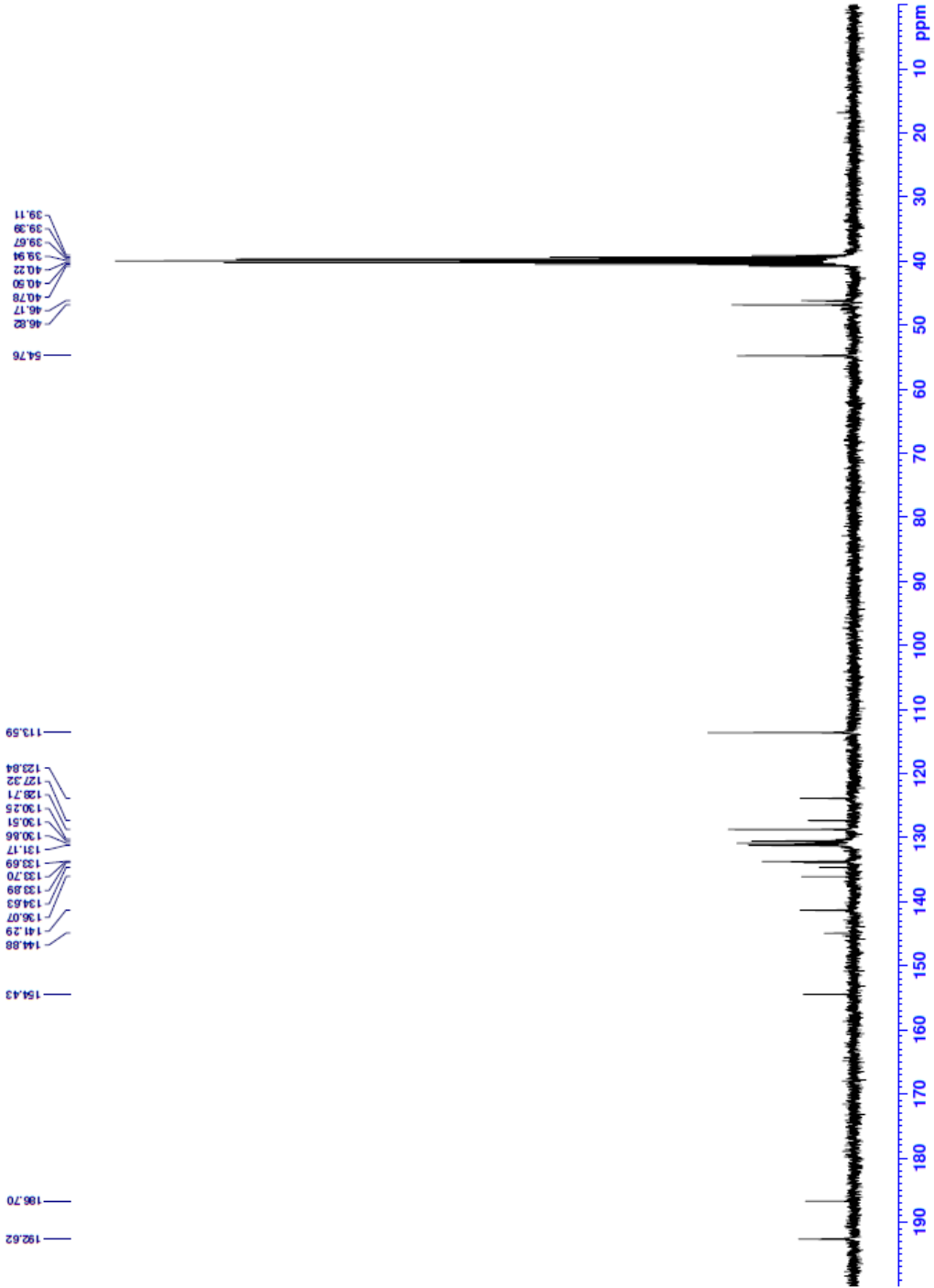
Current Data Parameters
NAME BILGE-01
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20211122
Time 19.13
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DW 20.480 usec
DE 6.00 usec
TE 300.2 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
LE 26
L5 26
P32 90.00 usec
P33 1
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.487687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PL1 15.00000000 W

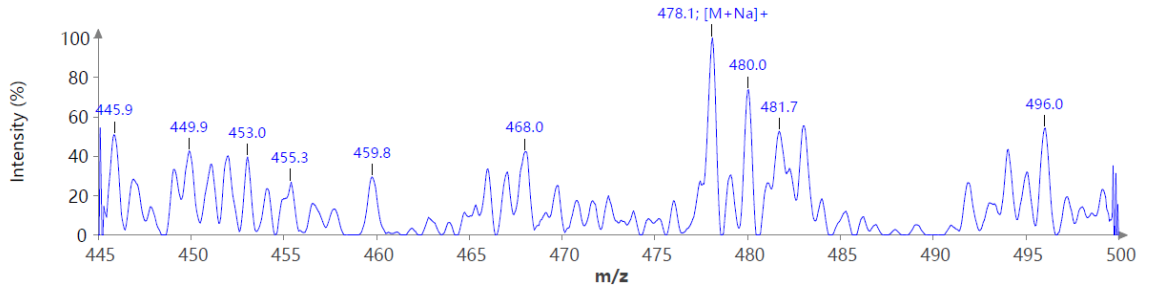
==== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPCPRG12 waltz16
PCPD 10.00000000 usec
PLM2 0.20863999 W
PLM3 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



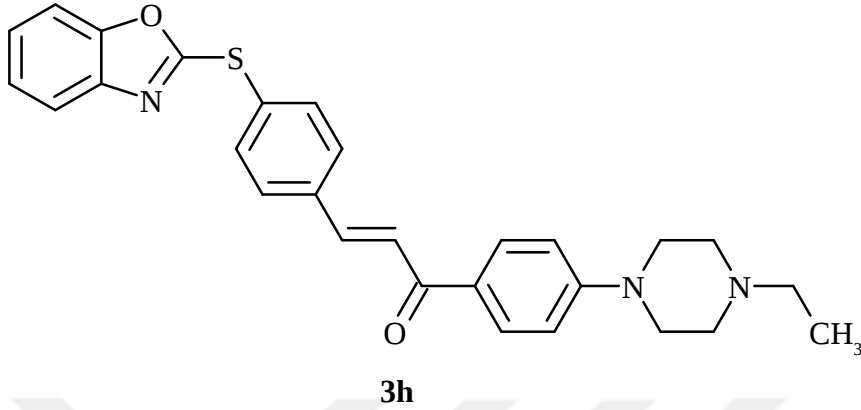
Şekil 5.27. Bileşik 3g'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.32 - 0.33 (3 scans) - Background Subtracted 0.10 - 0.19
Bilge-O1_2;
APCI + Max: 6.5E5



Şekil 5.28. Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu

5.1.8. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3h)



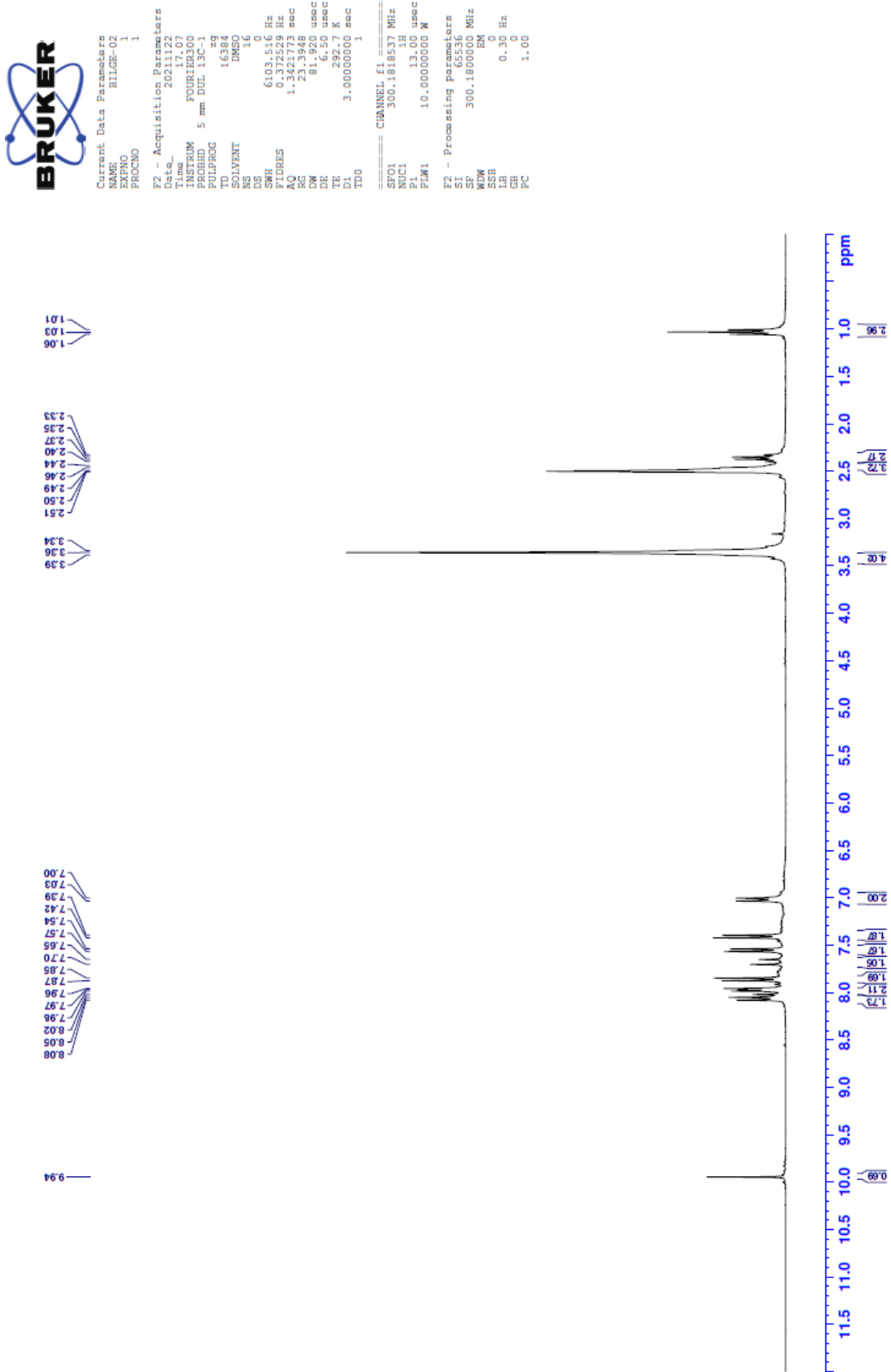
Şekil 5.29. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3h**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneyisel E.N.:** 146.8-148.2°C - **Verim:** %83.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.03 (3H, t, *J*=7.1 Hz, -CH₃), 2.36 (2H, q, *J*=7.1 Hz, -CH₂-), 2.44-2.46 (4H, m, piperazine), 3.36-3.39 (4H, m, piperazine), 7.02 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.55 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 7.96-8.02 (2H, m, Ar-H), 8.06 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 9.94 (1H, y, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 12.44, 46.93, 52.05, 52.54, 113.54, 123.84, 127.31, 128.72, 130.50, 130.86, 130.87, 131.17, 131.64, 133.69, 133.89, 134.63, 136.06, 141.29, 144.88, 154.45, 186.70, 192.65.

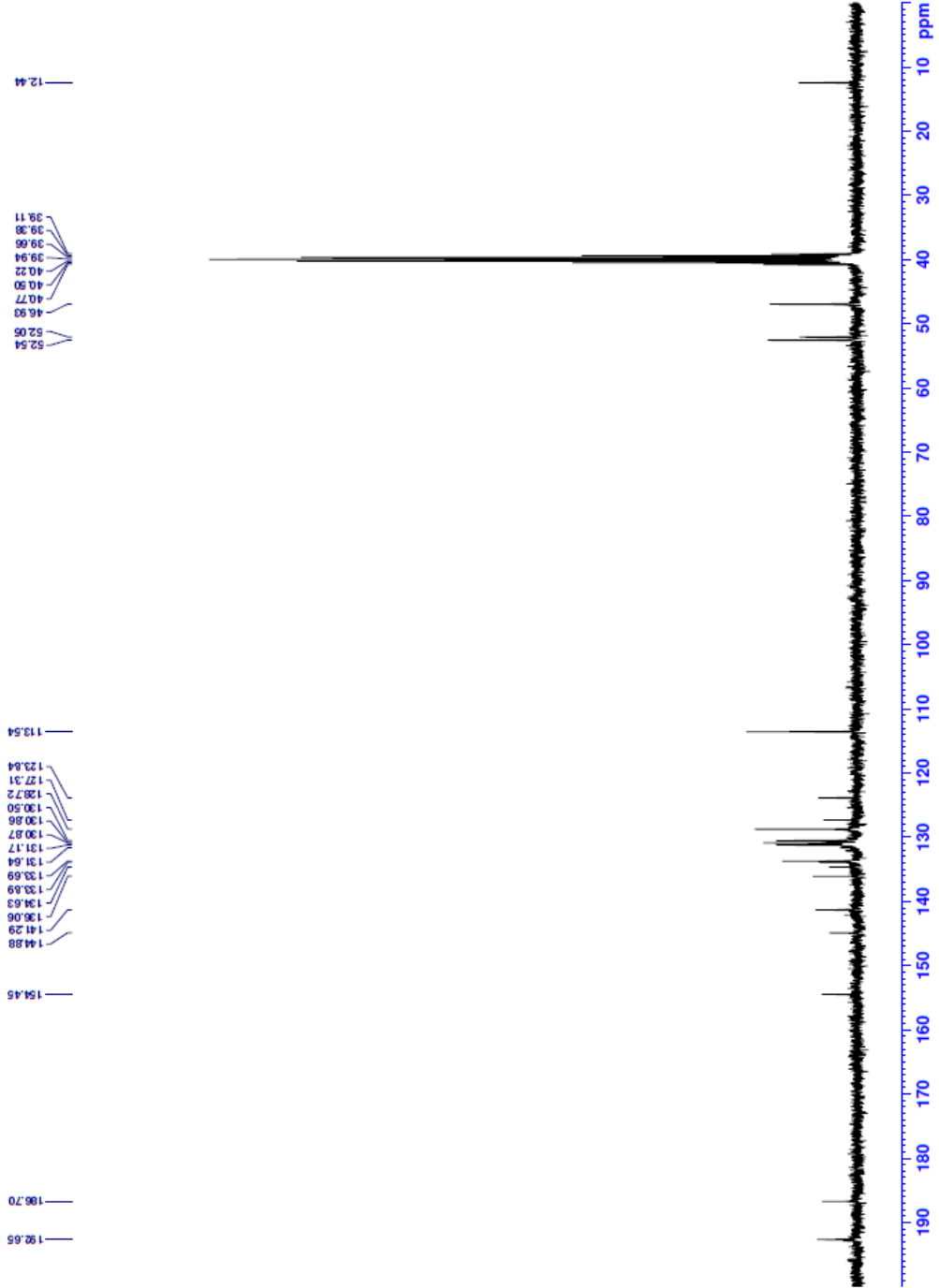
APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 470.7.



Şekil 5.30. Bileşik 3h'ye ait ^1H NMR spektrumu

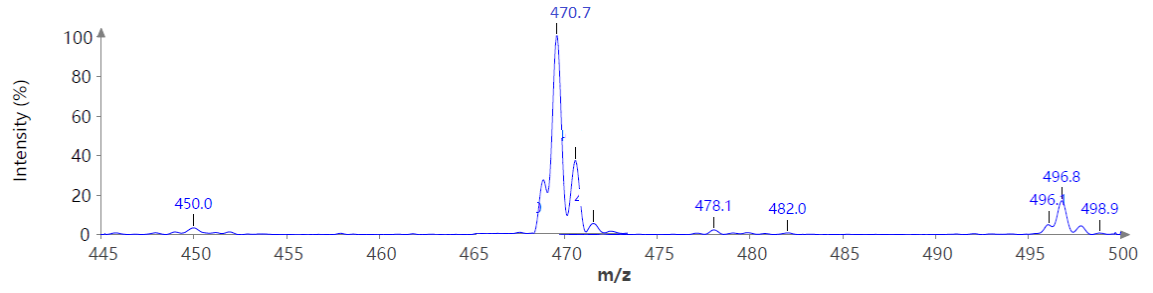


Current Data Parameters
NAME BILGE-02
EXPNO 2
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Data_ 20211122
Time 17.09
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 320
DE 26.480 usec
TE 292.7 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D12 0.03000000 sec
D32 0.03000000 sec
D40 0.00033990 sec
L4 23
L5 26
P2 90.00 usec
P32 26
TD0 1
===== CHANNEL F1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PLW1 15.00000000 W
===== CHANNEL F2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPCPRG12 waitz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 10.00000000 W
PLW3 0.10000000 W
PLW13 0.10000000 W
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40



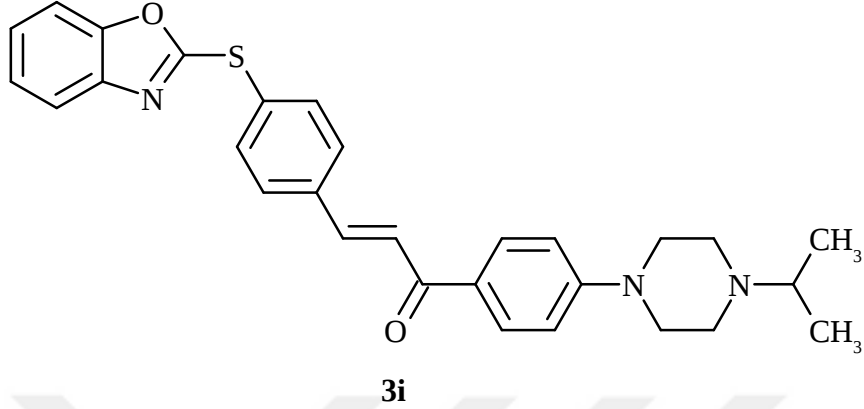
Şekil 5.31. Bileşik 3h'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.23 - 0.26 (5 scans) - Background Subtracted 0.07 - 0.16
Bilge-O2_2;
APCI + Max: 9.1E6



Şekil 5.32. Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu

5.1.9. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3i)



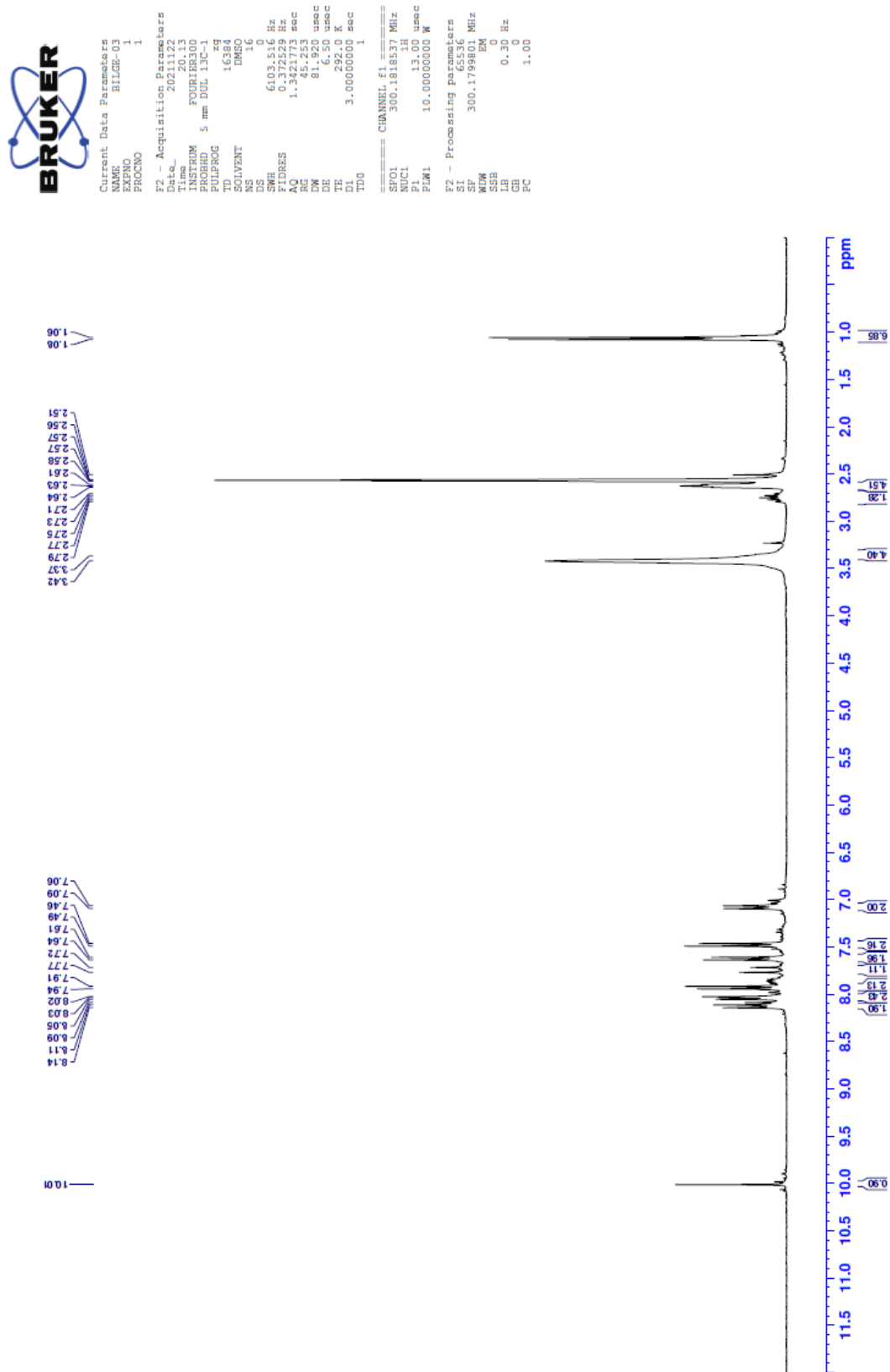
Şekil 5.33. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3i) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N:** 146.5-149.8°C - **Verim:** %78.

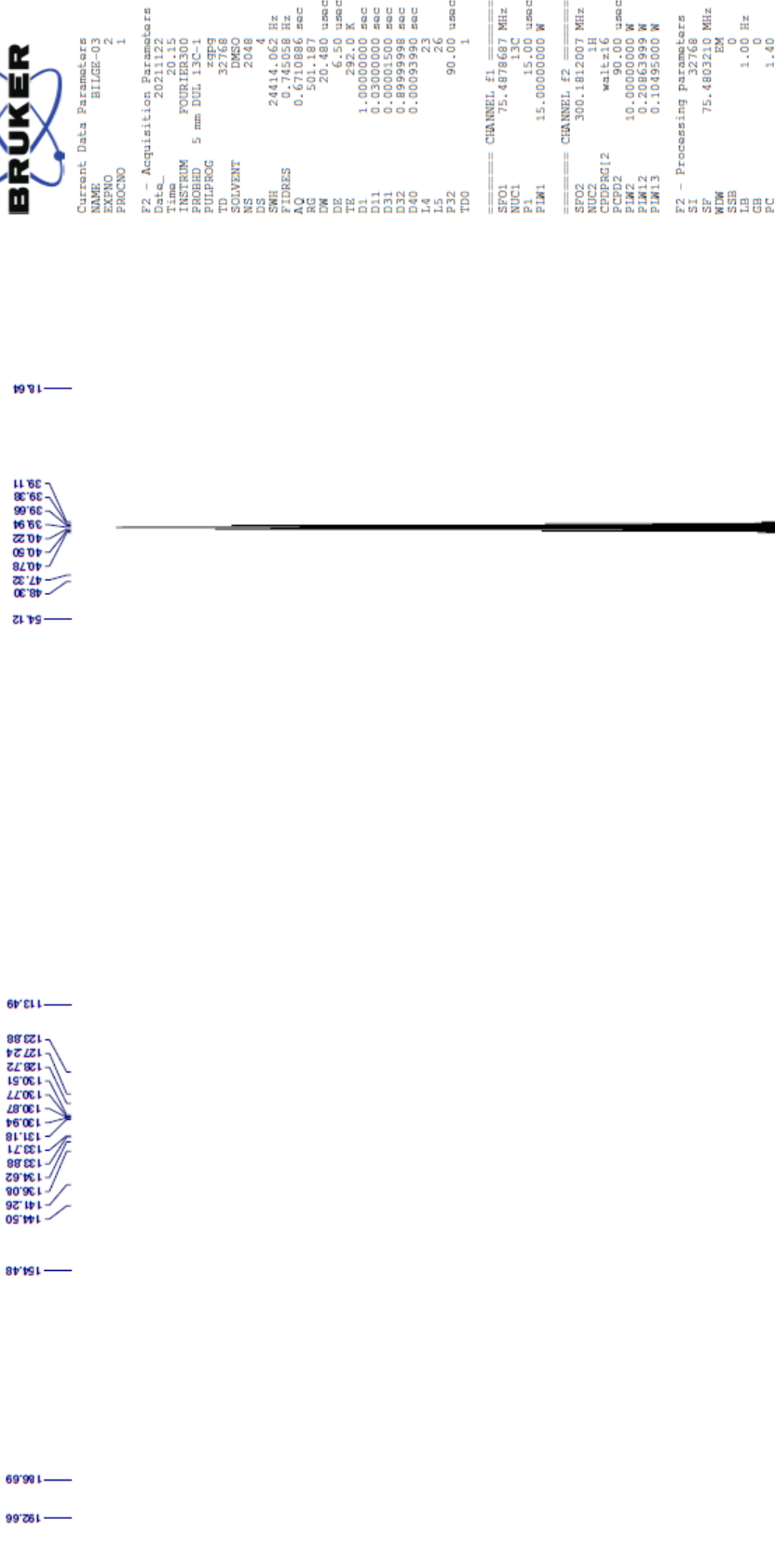
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.07 (6H, d, *J*=6.5 Hz, -CH₃), 2.61-2.64 (4H, m, piperazine), 2.71-2.79 (1H, m, -CH-), 3.36-3.42 (4H, m, piperazine), 7.08 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 7.48 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, *J*=8.2 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.93 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 8.02-8.09 (2H, m, Ar-H), 8.13 (2H, d, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 10.01 (1H, y, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 18.64, 47.32, 48.30, 54.12, 113.49, 123.88, 127.24, 128.72, 130.51, 130.77, 130.87, 130.94, 131.18, 133.71, 133.88, 134.62, 136.08, 141.26, 144.50, 154.48, 186.69, 192.66.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 484.7

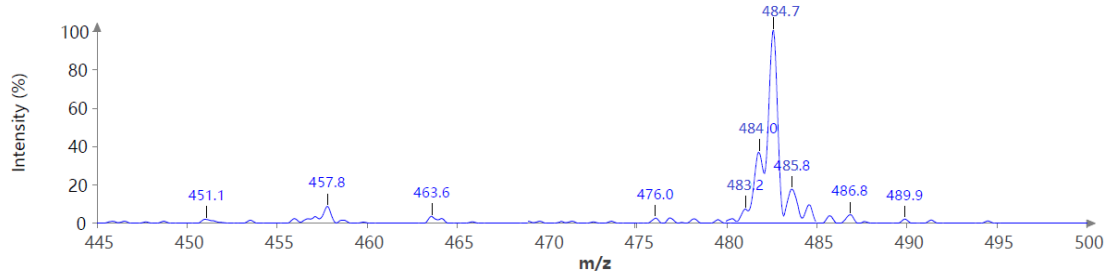


Şekil 5.34. Bileşik 3i'ye ait ^1H NMR spektrumu



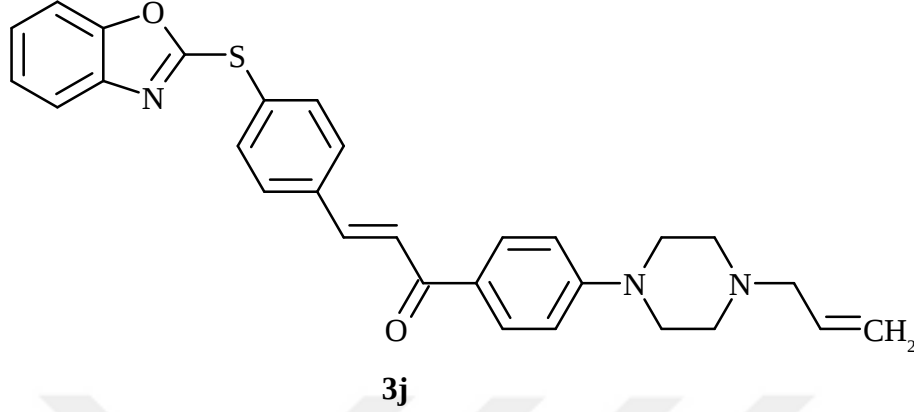
Şekil 5.35. Bileşik 3i'ye ait ¹³C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.43 (1 scans)
Bilge-O3_2;
APCI + Max: 6.2E6



Şekil 5.36. *Bileşik 3i'ye ait kütle spektrumu*

5.1.10. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3j)



Şekil 5.37. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-allilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3j**)
molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneyisel E.N:** 126.7-128.2°C - **Verim:** %78.

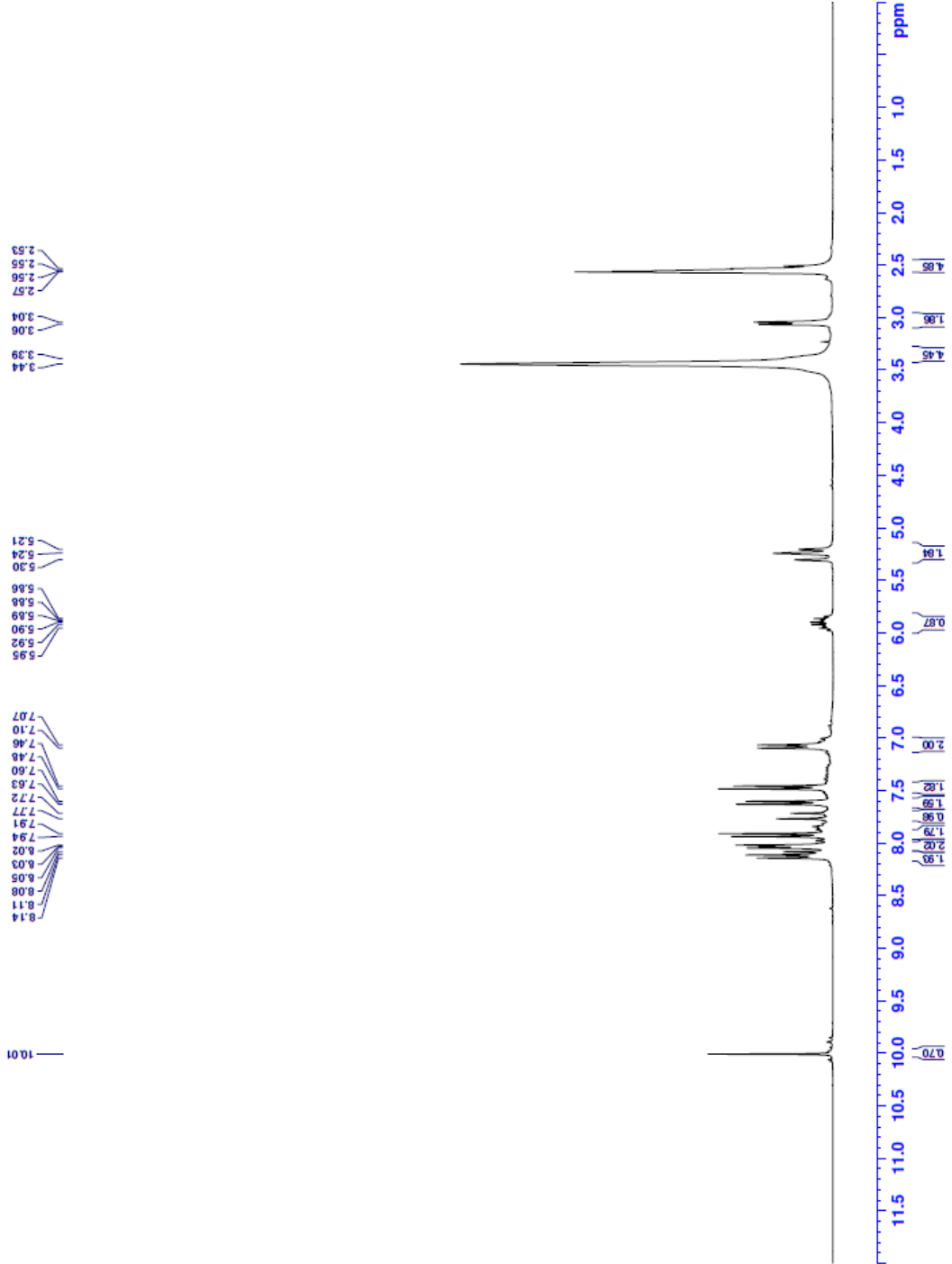
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.53-2.56 (4H, m, piperazine), 3.05 (2H, d, *J*=6.3 Hz, Allil-H), 3.39-3.44 (4H, m, piperazine), 5.20-5.30 (2H, m, Allil-H), 5.86-5.95 (1H, m, Allil-H), 7.08 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 7.47 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.62 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.92 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 8.02-8.08 (2H, m, Ar-H), 8.13 (2H, d, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 10.01 (1H, y, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ =46.91, 52.67, 61.25, 113.58, 113.59, 118.28, 123.83, 127.34, 128.72, 130.51, 130.86, 130.87, 131.17, 133.68, 133.90, 134.62, 135.77, 136.05, 141.30, 144.87, 154.43, 186.71, 192.64.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 482.9



Current Data Parameters
NAME: BILGE-04
EXPNO: 1
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ Time: 2021122 18.09
INSTRUM: FOURIER300
PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
PULPROG: zg
TD: 16384
FIDRES: 0.372529 Hz
AQ: 1.3421773 sec
RG: 17.2552
RW: 81.920 usec
DE: 6.600 usec
TE: 292.3 K
D1: 3.00000000 sec
TD0: 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 13.00 usec
PL1: 0.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI: 65536
SF: 300.1799803 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 0.30 Hz
GB: 0
PC: 1.00



Şekil 5.38. Bileşik 3j'ye ait ^1H NMR spektrumu



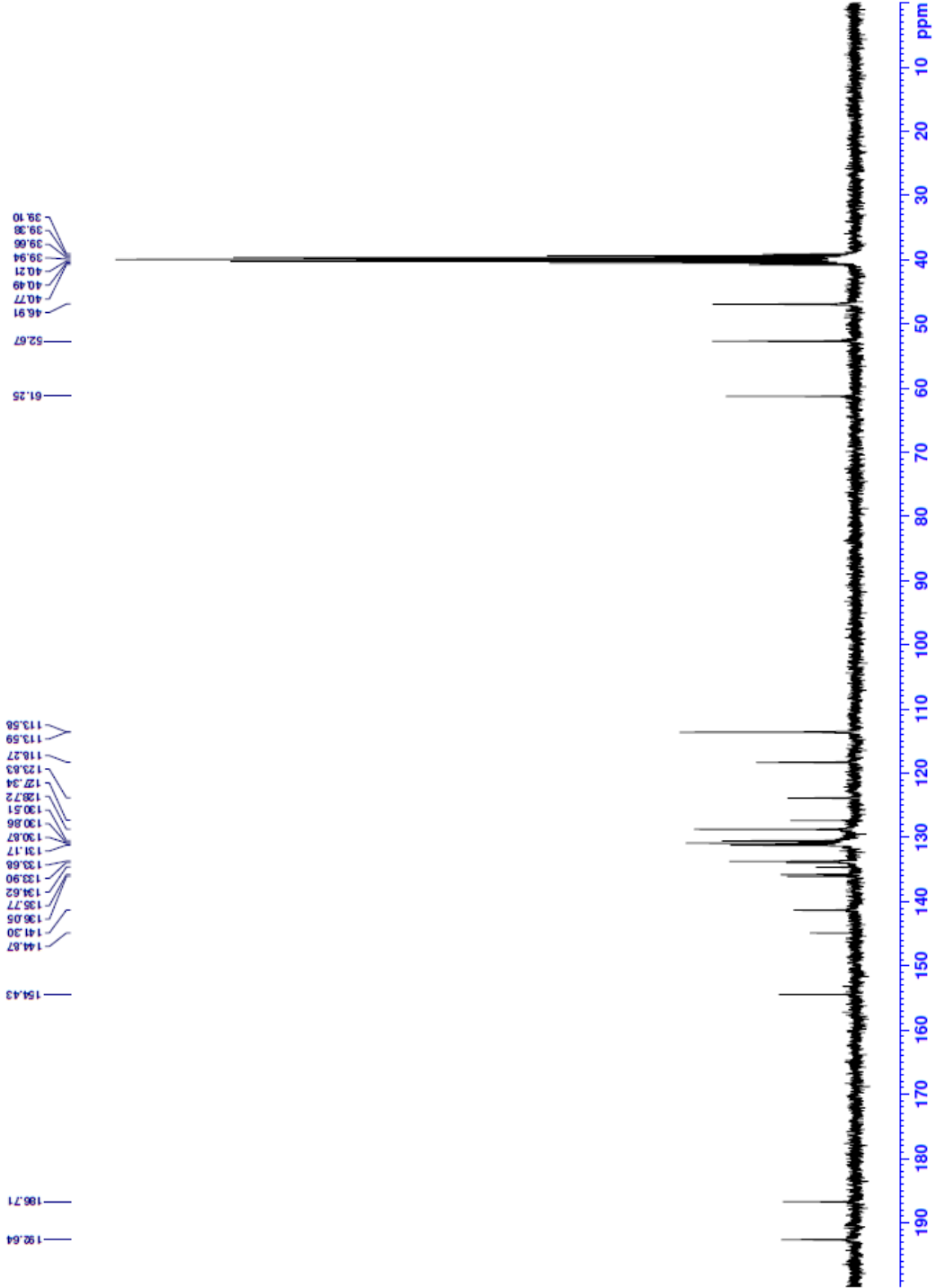
Current Data Parameters
NAME: BILGE-04
EXPNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20211122
Time: 18.11
INSTRUM: FOURIER300
PROBHD: 5 mm DUL 13C-1
PULPROG: zgpg
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 2048
DS: 4
SWH: 24414.062 Hz
FIDRES: 0.745058 Hz
AQ: 0.6710886 sec
RG: 501.187
RW: 206.480 usec
TE: 282.3 K
D1: 1.00000000 sec
D11: 0.03000000 sec
D31: 0.00001500 sec
D32: 0.89999998 sec
D40: 0.00093990 sec
L4: 23
L5: 23
PC: 1.40
P32: 90.00 usec
TDO: 1

==== CHANNEL f1 =====
SFO1: 75.4878687 MHz
NUC1: 13C
P1: 15.00 usec
PLW1: 15.00000000 W

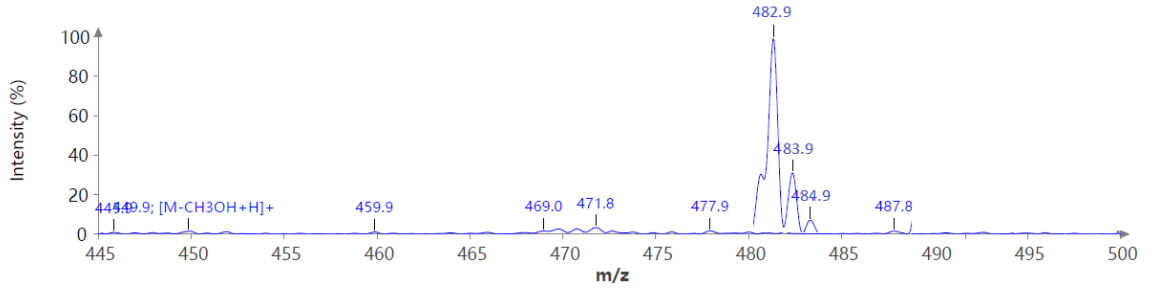
==== CHANNEL f2 =====
SFO2: 300.1812007 MHz
NUC2: 1H
PCPD2: waltz16
PLW2: 10.00000000 W
PLW12: 0.20863999 W
PLW13: 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 75.4803210 MHz
WDW: EM
SSB: 0
LB: 1.00 Hz
GB: 0
PC: 1.40



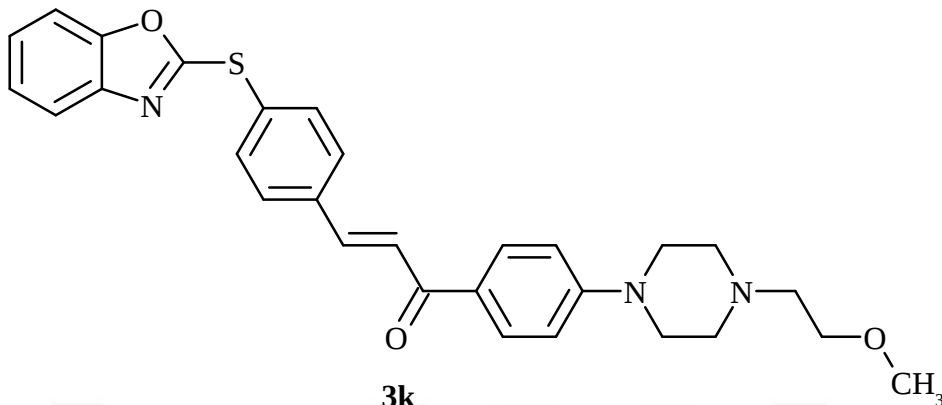
Şekil 5.39. Bileşik 3j'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RT 0.32 - 0.36 (5 scans)
Bilge-O4_2;
APCI + Max: 7.3E6



Şekil 5.40. Bileşik 3j'ye ait kütle spektrumu

5.1.11. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3k)



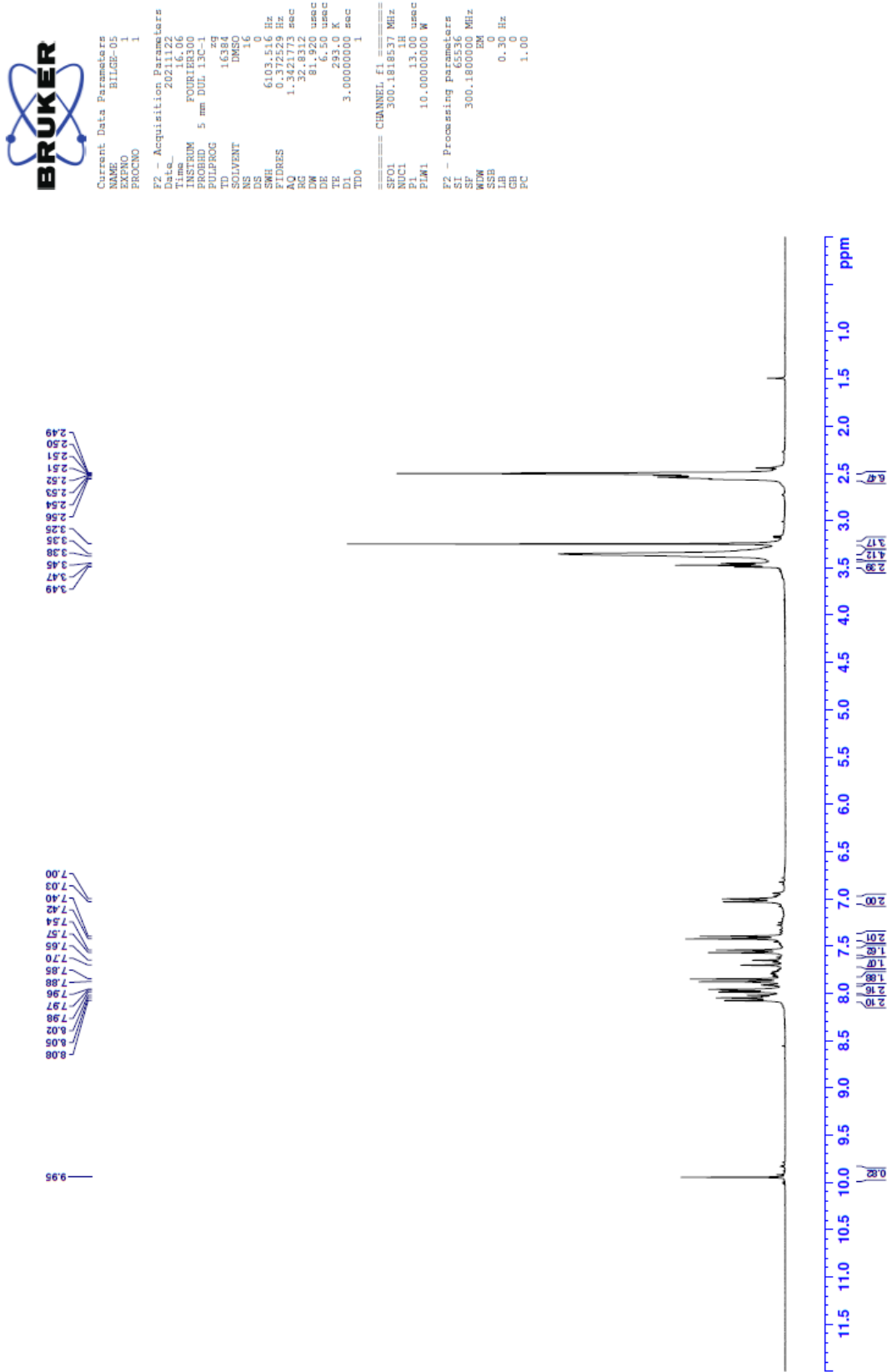
Şekil 5.41. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3k**) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneyisel E.N:** 112.6-114.2°C -. **Verim:** %87.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.53-2.56 (6H, m, piperazine+CH₂), 3.25 (3H, s, -OCH₃), 3.35-3.38 (4H, m, piperazine), 3.47 (2H, t, *J*=5.7 Hz, -CH₂-), 7.01 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 7.41 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.55 (2H, d, *J*=8.3 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.86 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 7.96-8.02 (2H, m, Ar-H), 8.06 (2H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ =46.94, 53.30, 57.44, 58.49, 70.44, 113.55, 123.85, 127.31, 128.72, 130.51, 130.52, 130.87, 131.17, 131.18, 133.70, 133.89, 134.63, 136.07, 141.29, 144.89, 154.44, 186.70, 192.64.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 500.8

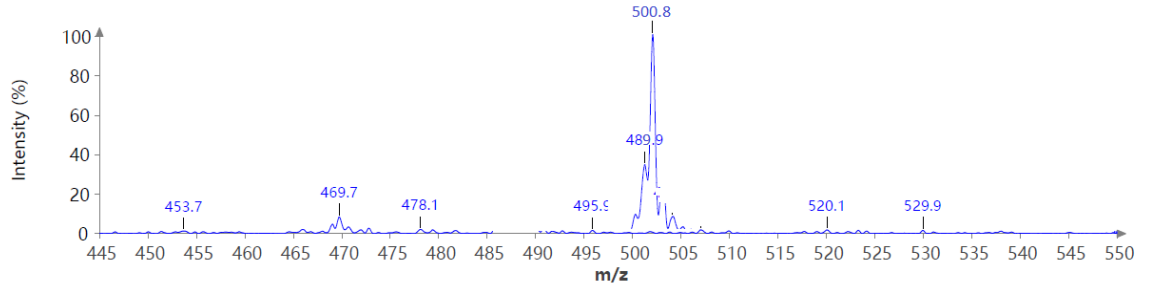


Şekil 5.42. Bileşik 3k'ye ait ^1H NMR spektrumu



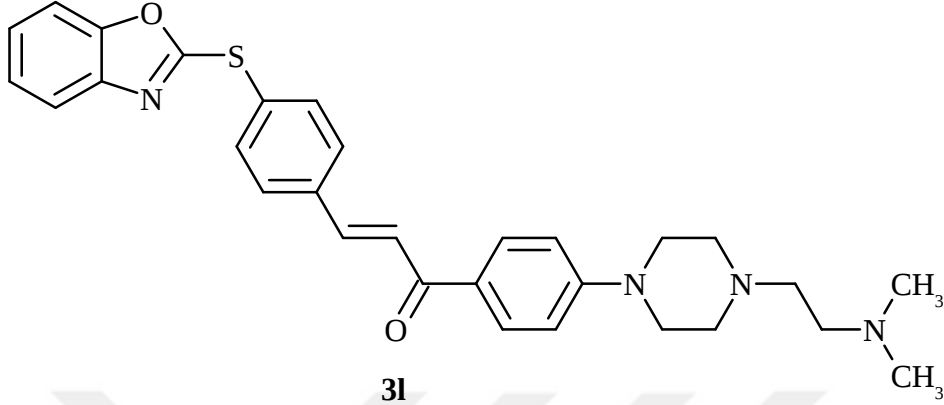
Şekil 5.43. Bileşik 3k'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Spectrum RP0.68 - 0.71 (5 scans)
Bilge-05_3;
APCI + Max: 6.6E6



Şekil 5.44. Bileşik 3k'ye ait kütle spektrumu

5.1.12. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (3l)



Şekil 5.45. 3-(4-(Benzoksazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3l**) molekülünün kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. **Deneysel E.N:** 129.3-131.7°C - **Verim:** %79.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.15 (6H, s, -CH₃), 2.37-2.39 (2H, m, -CH₂-), 2.41-2.44 (2H, m, -CH₂-), 2.51-2.55 (4H, m, piperazine), 3.35-3.36 (4H, m, piperazine), 7.00-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.39 (1H, m, Ar-H), 7.39-7.42 (1H, m, Ar-H), 7.47-7.51 (1H, m, Ar-H), 7.54-7.56 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.74 (1H, m, Ar-H), 7.84-7.88 (2H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (2H, m, Ar-H), 8.02-8.09 (4H, m, Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 46.01, 46.98, 53.25, 56.25, 57.14, 113.54, 121.99, 122.31, 124.81, 125.16, 127.01, 127.27, 128.80, 130.58, 131.22, 133.63, 135.64, 136.06, 137.80, 140.91, 153.79, 154.48, 186.71.

APCI-MS (m/z): [M+H]⁺: 513.3



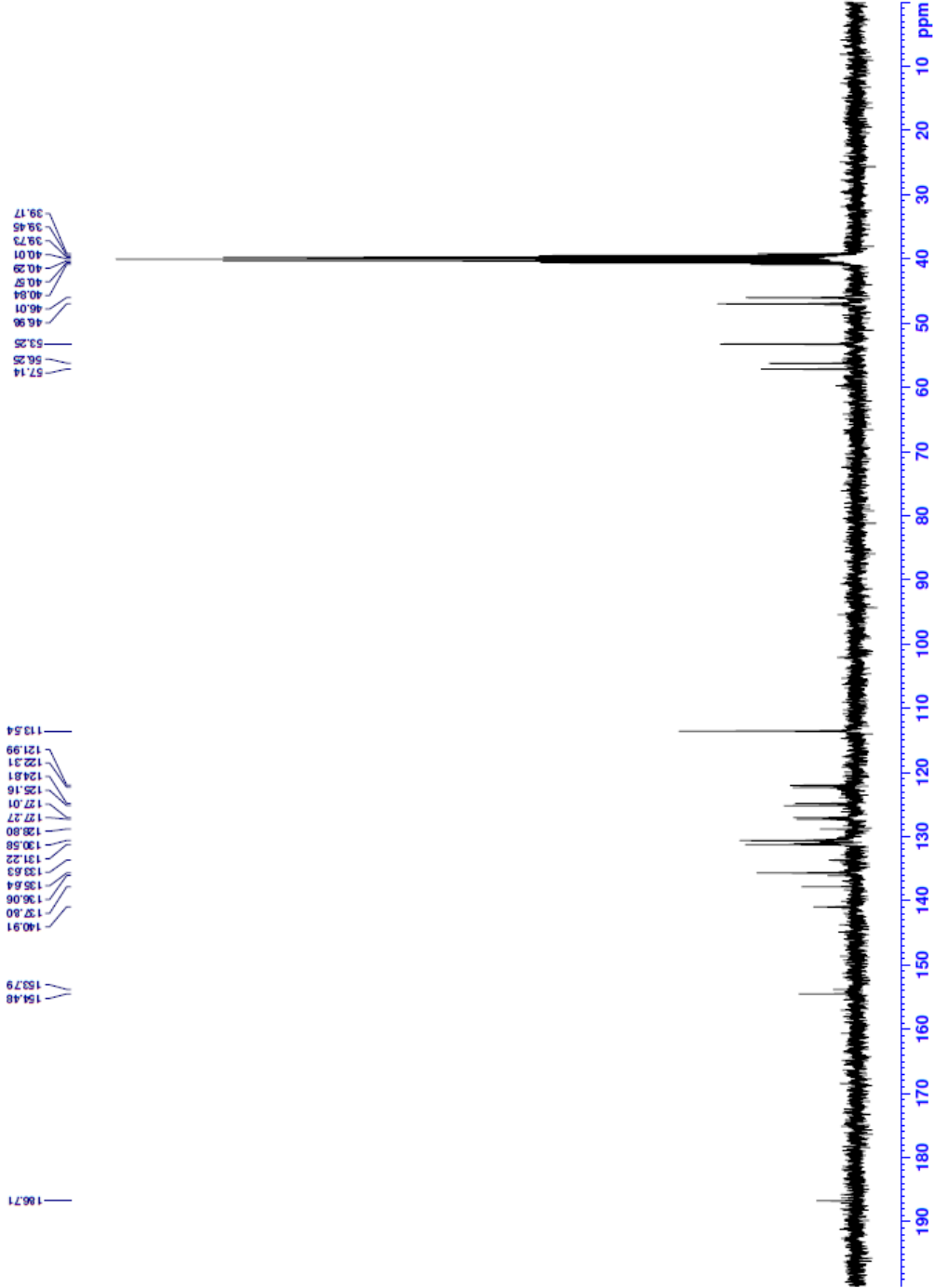
Current Data Parameters
NAME bilge-s6
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20210428
Time 18.46
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048
DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 320
DM 20.1480 usec
DE 6.50 usec
TE 300.3 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
D31 0.00015000 sec
D72 0.00000000 sec
D40 0.00039900 sec
L4 23
L5 26
L6 26
P32 90.00 usec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.487687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PL1 15.0000000 W

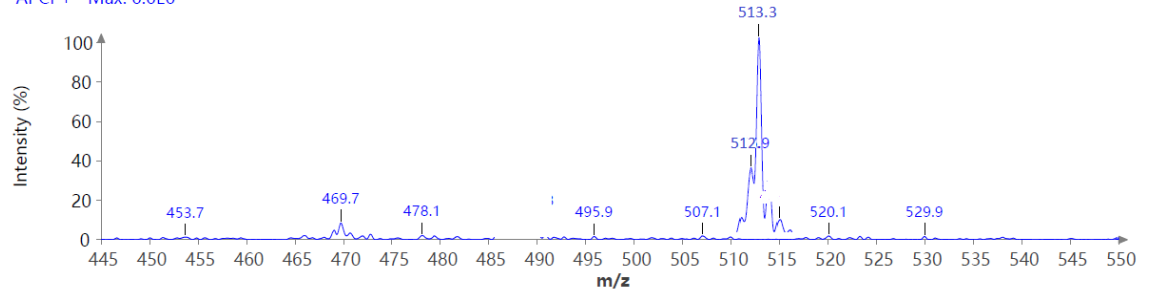
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPOPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PL12 10.0000000 W
PL13 0.20863999 W
PL14 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 1.00
PC 1.40



Şekil 5.47. Bileşik 31'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

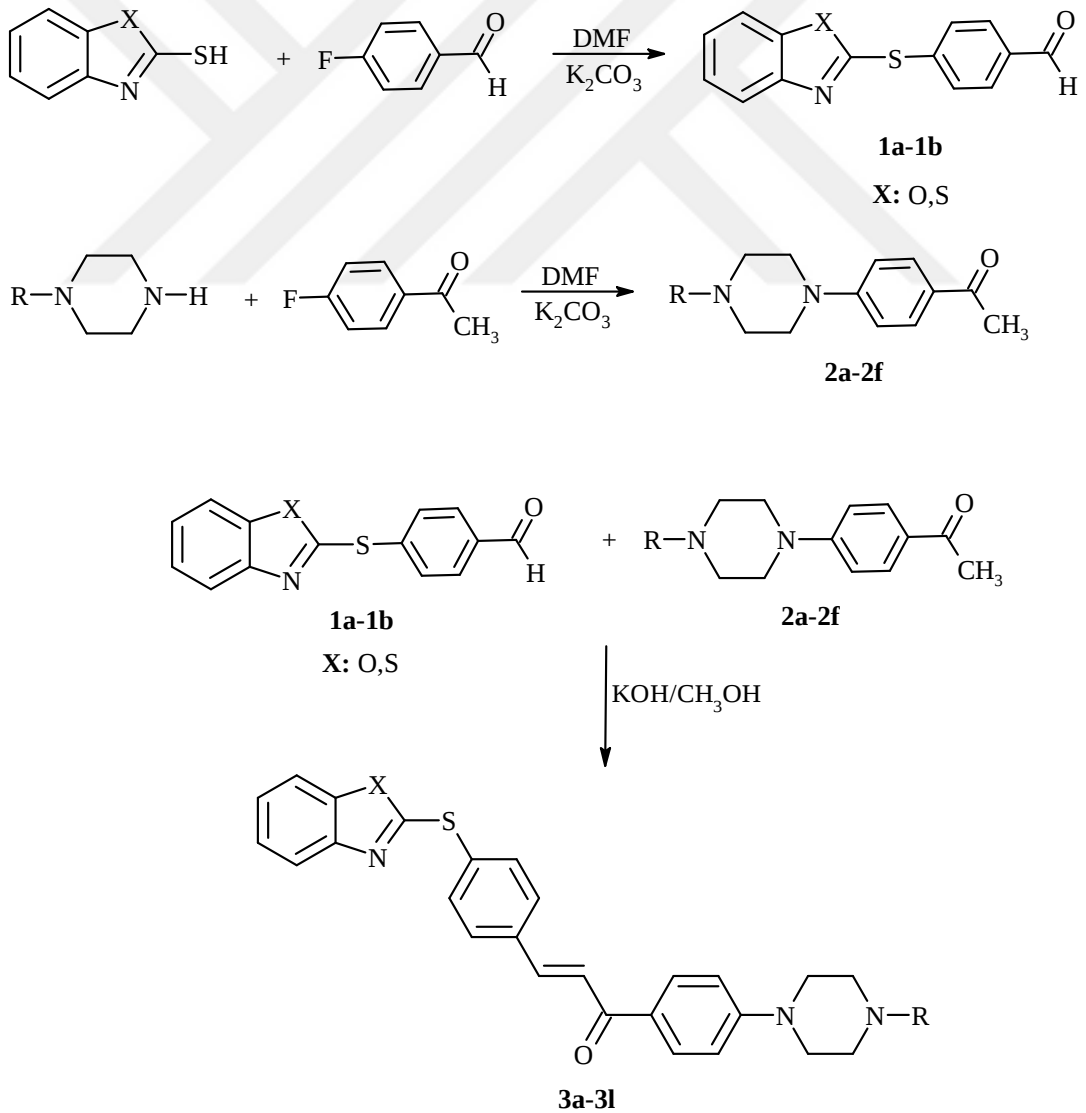
Spectrum RT 0.68 - 0.71 (5 scans)
Bilge-O6_3;
APCI + Max: 6.6E6



Şekil 5.48. Bileşik 3I'ye ait kütle spektrumu

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşikler şalkon yapısı temel alınarak tasarlanmış ve üç basamaklı reaksiyon yöntemi ile elde edilmiştir. **3a-3l** bileşiklerinin sentez şeması Şekil 5.49'da sunulmuştur. Birinci basamakta, aldehit türevleri (**1a-1b**), Benzazol-2-tiyol ve 4-Florobenzaldehit arasındaki reaksiyon sonucu elde edilmiştir. İkinci reaksiyon basamağında 4-Floroasetofenon ve uygun bir sekonder amin arasındaki reaksiyon sonucunda keton türevleri (**2a-2f**) elde edilmiştir. Son basamakta, aldehit türevleri (**1a-1b**) ve uygun keton türevleri (**2a-2f**) potasyum hidroksit katalizörlüğünde *Claisen-Schmidt* kondenzasyonuna tabi tutularak hedef bileşiklerin (**3a-3l**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve APCI-MS spektroskopik yöntemleri ile ispatlanmıştır.



Şekil 5.49. Bileşik **3a-3l**'ye ait sentez şeması

Tablo 5.1. 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-süstitüepiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (**3a-3l**) türevlerinin R grupları

Bileşik	X	R
3a	S	-CH ₃
3b	S	-CH ₂ CH ₃
3c	S	-CH(CH ₃) ₂
3d	S	-CH ₂ CHCH ₂
3e	S	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
3f	S	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
3g	O	-CH ₃
3h	O	-CH ₂ CH ₃
3i	O	-CH(CH ₃) ₂
3j	O	-CH ₂ CHCH ₂
3k	O	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃
3l	O	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezlenen **3a-3l** kodlu, 12 adet orijinal bileşiğin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve APCI-MS spektroskopik yöntemleri verileri ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

5.3.1. ¹H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarında ortak olarak piperazin halkası ve α,β-doymamış karbonil yapısı bulunmaktadır. Piperazin halkasına ait protonlar 2.42-2.64 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik triplet ve 3.27-3.42 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik triplet şeklinde gözlemlenmiştir.

Piperazin halkası haricinde allil grubu içeren bileşiklerde (3d ve 3j), bu gruba ait protonlar 2.99-3.05 ppm değerleri arasında 2 hidrojenlik dublet; 5.14-5.30 ppm değerleri arasında 2 hidrojenlik multiplet ve 5.80-5.95 ppm değerleri arasında 1 hidrojenlik multiplet pikler şeklinde gözlemlenmiştir.

Bileşiklerin yapısında aromatik bölgede pik verebilecek benzotiyazol-benzoksazol halkaları ve fenil halkası bulunmaktadır. Bu bölgede bulunan pikler ise tahmin edildiği şekilde 6.97-10.01 ppm değerleri arasında gözlemlenmiştir.

5.3.2. ¹³C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruplardan α,β -doymamış karbonil (C=O) sistemine ait karbonlar 186.68-192.66 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisindedir (Uzgören Baran, 2013). Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 12.41-70.46 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 113.49-192.66 ppm aralığında tespit edilmiştir.

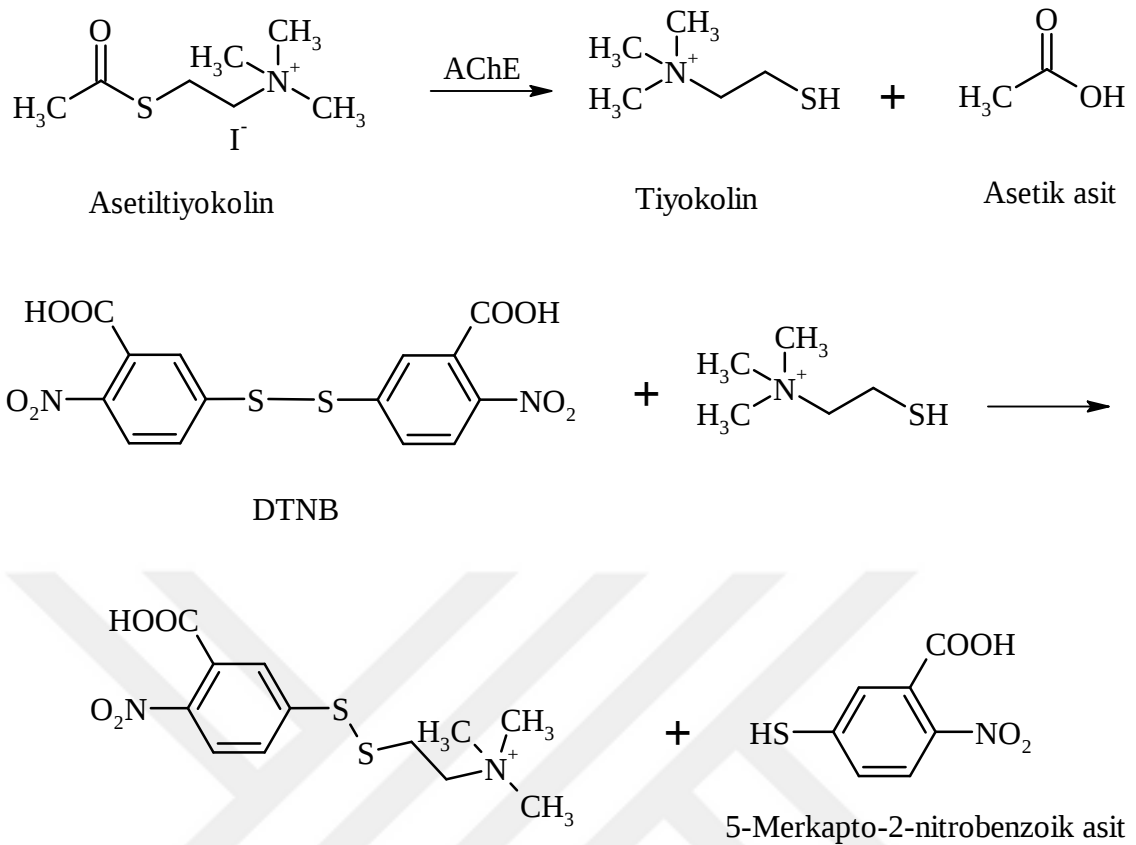
5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları, kimyasal iyonlaştırma yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Bu nedenle, spektrumlarda molekül ağırlıklarının hesaplanan değerden bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) gözlenmesi beklenir. Kütle spektrumları incelendiğinde beklendiği gibi, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile gözlemlenen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Doktora tezi kapsamında sentezlenen bileşiklerin ChE enzimleri üzerindeki inhibitör aktiviteleri, Ellman vd., (1961) tarafından geliştirilen kolorimetrik metot (Ellman, vd., 1961; Hussein, vd., 2018; Sağlık, Ilgın ve Özkay, 2016; Tok, vd., 2019) kullanılarak; MAO enzimleri üzerindeki inhibisyon profilleri fluorometrik yöntem kullanılarak (D.Ö. Can, vd., 2017; Kaya Çavuşoğlu, vd., 2018; N.Ö. Can, vd., 2018; Tok, vd., 2019) değerlendirilmiştir.

Kolorimetrik metot, substrat olarak kullanılan asetiltiyokolin ve bütiriltiyokolinin ilgili enzimle parçalanması sonucu meydana gelen tiyokolinin, 5,5'-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)(DTNB) ile reaksiyona girmesiyle oluşan sarı renkli 5-Merkapto-2-nitrobenzoik asitin 412 nm dalga boyunda yaptığı absorpsiyonun ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Ellman, vd., 1961).



Şekil 5.50. Ellman metodu reaksiyon mekanizması

Tablo 5.2 ve **5.3**'te tez kapsamındaki tüm bileşiklerin sırasıyla ilgili enzimler üzerindeki % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri verilmiştir. Biyolojik aktivite sonuçları incelendiğinde sentezi tamamlanan ve biyolojik etkinliği araştırılan bileşiklerin hiçbirinin 10^{-3} M konsantrasyonda BChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde %50'nin üzerinde aktivite göstermediği tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak final bileşiklerinin bahsedilen enzimler üzerinde herhangi bir seçici inhibisyon etkilerinin olmadığı görülmektedir.

AChE enzim inhibisyon sonuçları incelendiğinde, 10^{-3} M konsantrasyonda serideki bileşiklerin hepsinin yüksek oranda aktivite göstererek %50'den fazla oranda inhibisyon sergilediği tespit edilmiştir. 10^{-4} M konsantrasyonda ise **3f** ve **3l** kodlu bileşikler %50 ve üzerinde inhibisyon göstererek enzim aktivite deneyinin ikinci aşaması için seçilmiştir. Referans bileşik Donepezil ise 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda sırasıyla 99.254 ± 2.104 ve 97.426 ± 1.890 oranlarında aktivite göstermiştir ve ikinci deney aşaması için konsantrasyonları seri seyreltmeler ile hazırlanmıştır.

Tablo 5.2. Sentezlenen bileşiklere ait % AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B inhibisyon potansiyelleri

Bileşik	AChE % İnhibisyon		BChE % İnhibisyon		MAO-A % İnhibisyon		MAO-B % İnhibisyon	
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M
3a	71.465 ±1.056	41.648 ±0.845	30.265 ±0.754	24.328 ±0.759	28.597 ±0.723	18.499 ±0.621	31.445 ±0.865	23.612 ±0.765
3b	85.195 ±1.104	40.195 ±0.901	27.778 ±0.821	26.764 ±0.854	30.721 ±0.839	21.678 ±0.776	38.962 ±0.747	25.464 ±0.732
3c	78.735 ±1.007	46.743 ±0.867	29.995 ±0.733	28.412 ±0.662	29.468 ±0.858	20.224 ±0.869	34.218 ±0.952	24.814 ±0.874
3d	86.482 ±1.106	42.648 ±0.830	32.414 ±0.875	29.697 ±0.727	25.115 ±0.774	17.762 ±0.748	36.397 ±0.900	27.185 ±0.658
3e	80.913 ±1.114	47.102 ±0.936	30.320 ±0.958	23.985 ±0.865	29.037 ±0.820	24.221 ±0.821	30.735 ±0.898	28.095 ±0.795
3f	94.912 ±1.025	85.674 ±1.022	26.664 ±0.829	25.064 ±0.846	32.495 ±0.975	22.037 ±0.691	34.026 ±0.975	26.967 ±0.714
3g	76.497 ±1.305	46.495 ±0.891	29.452 ±0.754	26.423 ±0.722	34.946 ±0.962	21.414 ±0.754	38.114 ±0.864	28.202 ±0.824
3h	87.034 ±1.498	41.034 ±0.802	33.875 ±0.685	20.518 ±0.631	31.018 ±0.711	20.951 ±0.887	36.878 ±0.828	29.734 ±0.665
3i	72.645 ±1.102	46.497 ±0.933	30.495 ±0.861	28.787 ±0.747	33.861 ±0.827	23.075 ±0.735	38.294 ±0.975	27.177 ±0.875
3j	83.486 ±1.132	48.664 ±0.956	34.845 ±0.875	21.666 ±0.858	36.720 ±0.902	24.711 ±0.846	33.346 ±0.802	26.098 ±0.702
3k	75.037 ±1.479	45.054 ±0.912	31.020 ±0.934	23.179 ±0.759	31.577 ±0.831	20.302 ±0.748	34.954 ±0.931	24.465 ±0.734
3l	95.588 ±1.102	90.108 ±1.034	32.134 ±0.954	25.348 ±0.810	37.281 ±0.855	27.297 ±0.799	39.788 ±0.745	28.901 ±0.628
Donepezil	99.254 ±2.104	97.426 ±1.890	-	-	-	-	-	-
Takrin	-	-	98.255 ±1.895	95.465 ±1.344	-	-	-	-
Moklobemid	-	-	-	-	94.121 ±2.760	82.143 ±2.691	-	-
Selejilin	-	-	-	-	-	-	99.387 ±1.385	95.629 ±1.456

Seçilen bileşikler **3f** ve **3l**'nin alt konsantrasyonları hazırlanarak ikinci aşama enzim inhibisyon deneyi yapılmıştır. Elde edilen inhibisyon oranları ile bileşiklerin ve Donepezilin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Donepezilin IC₅₀ değeri 0.021 ± 0.001 µM olarak hesaplanmıştır. **3f** ve **3l** kodlu bileşiklerin IC₅₀ değerleri ise sırasıyla 0.035 ± 0.001

ve $0.026 \pm 0.001 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur. Bu bileşikler referans bileşik Donepezil ile benzer oranda inhibitör aktivite gösteren en etkili türevler olarak bulunmuştur.

Tablo 5.3. Bileşik 3f, 3l ve Donepezilin AChE enzimine karşı IC_{50} değerleri

Bileşik	AChE % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
3f	94.912 ± 1.025	85.674 ± 1.022	78.975 ± 1.102	71.657 ± 1.302	65.178 ± 1.022	45.038 ± 0.715	25.921 ± 0.702	0.035 ± 0.001
3l	95.588 ± 1.102	90.108 ± 1.034	83.624 ± 1.248	79.921 ± 1.525	71.647 ± 1.055	43.686 ± 0.802	26.155 ± 0.765	0.026 ± 0.001
Donepezil	99.254 ± 2.104	97.426 ± 1.890	92.258 ± 1.510	90.318 ± 1.104	81.365 ± 1.104	43.875 ± 0.601	21.418 ± 0.548	0.021 ± 0.001

5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi tamamlanan ve AChE enzim inhibisyon aktivitesi yüksek olarak tespit edilen **3f** ve **3l** kodlu bileşikler ile enzimin aktif bölgesi arasındaki olası etkileşimlerini saptamak için AChE enzimine ait (PDB Kodu: 4EY7) (Cheung vd., 2012) kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları yapılmıştır.

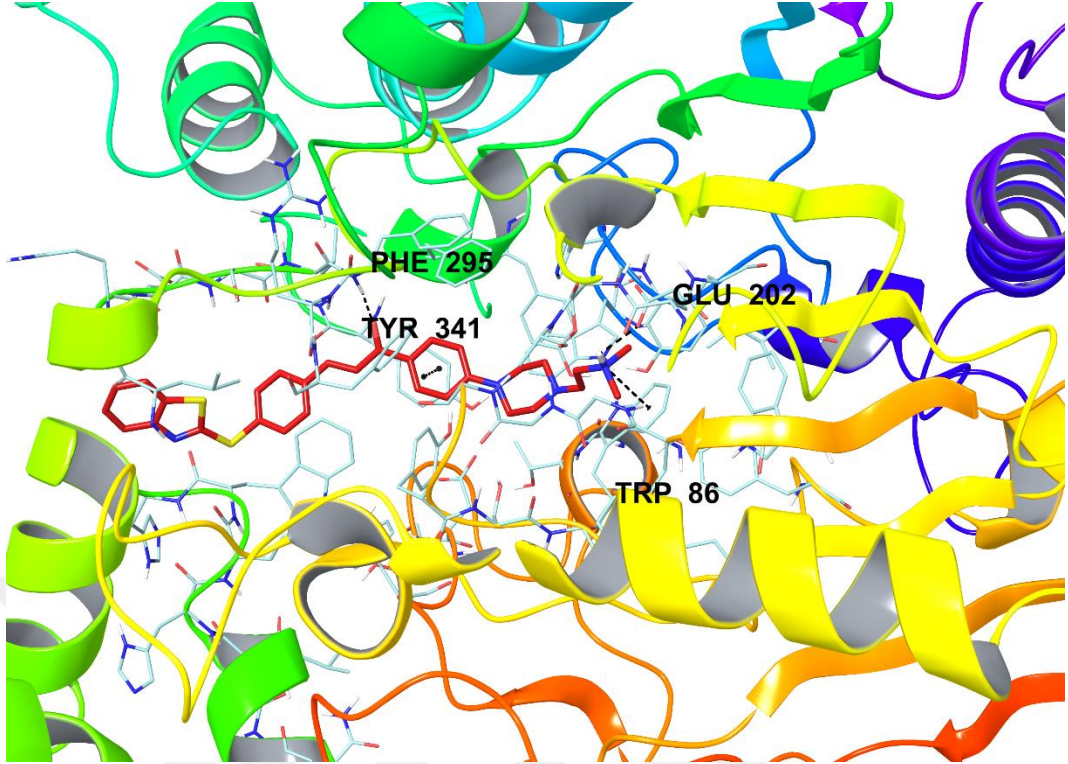
Modelleme çalışmaları sırasında güncel literatür bilgileri araştırılmış ve aktivite çalışmalarında kullandığımız enzim yapısına uygun kristal yapının *Homo sapiens* sınıfı olduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak; yapısında enzim aktif bölgesinin iki paketinin var olması, içinde donepezil ligandının bulunması ve insan vücudundan elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması nedeniyle bu tip kristal yapısı tercih edilmiştir.

Modelleme çalışmalarında *Glide 7.1* (Schrödinger, 2016b) programı kullanılarak gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar oluşturulmuştur.

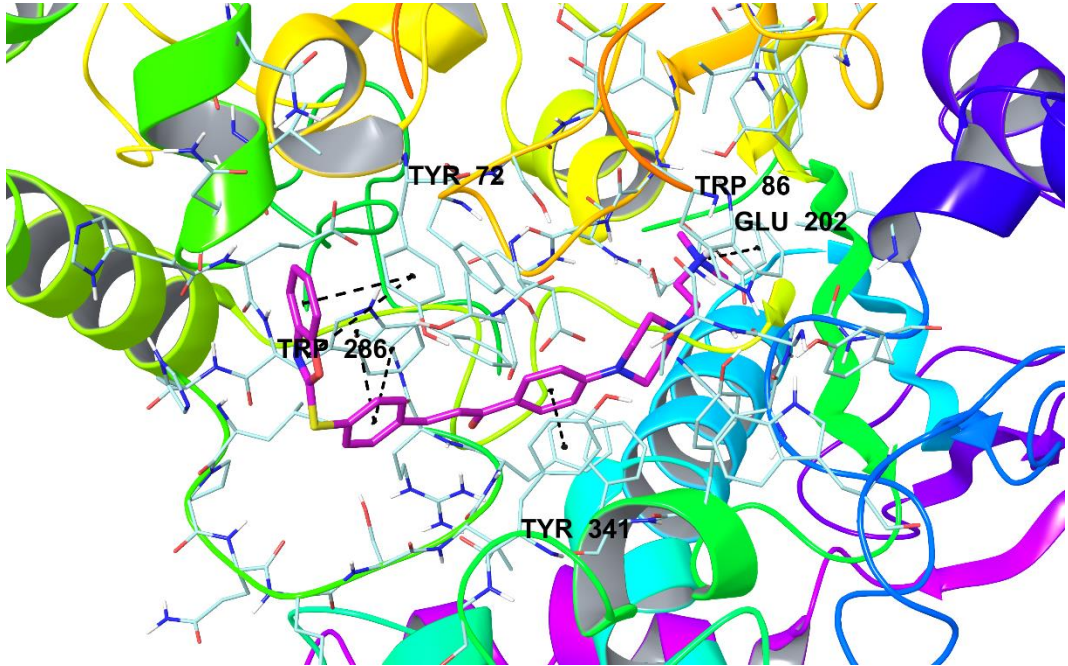
Tez kapsamında sentezi yapılan bileşikler arasında en yüksek aktiviteye sahip **3f** ve **3l** kodlu bileşiklerin **Şekil 5.50** ve **5.51.**'de verilen enzim aktif bölgesiyle olan bağlanma pozları incelendiğinde donepezile benzer bir konumda AChE enzimine bağlandıkları görülmüştür. Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin Donepezilde olduğu gibi enzimin

hem CAS hem PAS bölgelerine bağlanarak geçide yerleştiği ve böylece çift bölgeye bağlanma (dual binding side-DBS) özellikleri sayesinde enzim ile tam bir etkileşim kurabildikleri görülmektedir.

Bileşiklerin docking pozları incelendiğinde hem **3f** hem de **3l** kodlu bileşikler için ortak gözlenen etkileşimler dikkat çekmektedir. Ortak kimyasal yapıda yer alan piperazin halkasına komşu fenil halkasının Tyr341 aminoasitinin fenili ile π - π etkileşimi kurduğu görülmektedir. Her iki bileşikte piperazin halkasına bağlı olan dimetilaminoetil sübstitüentinin de polar etkileşimler açısından önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu parçacığın terminal N atomu Trp86 aminoasitinin indol halkası ile katyon- π etkileşimi kurarken; Glu202'nin karbonili ile hidrojen bağı oluşturmaktadır. Gözlenen bu üç ortak etkileşimlerden farklı olarak **3f** kodlu bileşikte yapının orta kısmında bulunan karbonilin Phe295 aminoasitinin amino grubuyla hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir. Bileşik **3l**'nin docking pozu incelendiğinde ise yukarıda bahsedilen ortak etkileşimler haricinde yapıda bulunan benzoksazol ve buna komşu fenil halkaları üzerinden ilave etkileşimlere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşik **3l**'de bulunan benzoksazol halkasının hem fenil hem de oksazol halkaları ayrı ayrı Tyr72 aminoasitinin fenili ile iki π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Benzer şekilde, benzoksazole komşu fenil halkası Trp286'nın indol halkası ile aynı etkileşimi göstermiştir. Bileşik **3l**'de **3f**'den farklı olarak gözlenen ilave etkileşimler ilgili bileşiğin enzim aktif bölgesine daha güçlü bağlanma profiline sahip olduğunu göstermektedir. Elde edilen bu bulgu bileşik **3l**'nin **3f**'den enzim inhibitör aktivitesi yönünden daha aktif olmasını da açıklamaktadır.



Şekil 5.51. Bileşik 3f'nin AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi ve etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler turkuaz renkli, bileşik 3f ise kırmızı renkli gösterilmiştir.)



Şekil 5.52 Bileşik 3l'nin AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi ve etkileşimi (Enzim aktif bölgesindeki amino asitler turkuaz renkli, bileşik 3l ise pembe renkli gösterilmiştir.)

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışmasında, şalkon yapısı, benzazol ve piperazin halka sistemlerini aynı kimyasal yapı üzerinde taşıyan 12 adet orijinal bileşiğin tasarım ve sentezi gerçekleştirilerek literatüre kazandırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve APCI-MS kütle spektroskopik yöntemleri doğrulanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin ChE inhibitör aktiviteleri kolorimetrik Ellman metodu ile MAO enzim inhibitör aktiviteleri fluorometrik metot kullanarak test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda final bileşiklerinin hiçbirinin BChE, MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde belirgin bir aktivite göstermediği tespit edilmiştir. AChE enzim inhibisyon sonuçları incelendiğinde bileşiklerinin tamamının AChE enzimine karşı dikkate değer bir aktivite sergilediği saptanmıştır. Özellikle yapısında dimetilaminoetil sübstitüentini taşıyan **3f** ve **3l** kodlu bileşikler inhibitör aktivite açısından ön plana çıkmıştır. Bu bileşiklerin IC_{50} değerleri ise sırasıyla 0.035 ± 0.001 ve 0.026 ± 0.001 μM olarak bulunmuştur. Referans ilaç olan Donepezil'in IC_{50} değeri ise 0.021 ± 0.001 μM olarak hesaplanmıştır. Bu durum Donepezil ile benzer aktivite gösteren **3f** ve **3l** kodlu bileşiklerin AChE inhibitörü olarak kullanılabilirmeleri yolunda umut verici olmuş ve moleküler modelleme çalışmaları ile bu bileşiklerin AChE enziminin aktif bölgesi ile olası etkileşimleri detaylı olarak araştırılmıştır. Moleküler modelleme çalışmaları incelendiğinde; bileşiklerin Donepezil ile benzer şekilde enzimin CAS ve PAS bölgelerine bağlanarak geçide yerleştiği ve enzim ile tam bir etkileşim kurabildikleri görülmektedir. Her iki bileşikte ortak etkileşimler göze çarparken, kimyasal yapıda piperazin halkasında ortak olarak bulunan dimetilaminoetil sübstitüentinin polar etkileşimler açısından aktiviteye olumlu yönde katkı sağladığı tespit edilmiştir. **3l** kodlu bileşiğin yapısında bulunan benzoksazol halkasının bileşiğe kattığı ek etkileşimler, enzimin aktif bölgesine daha güçlü bağlanmasını sağlamaktadır.

Bu çalışma ile AChE enzimi üzerinde inhibitör etkinliğinin olduğu belirlenen 3-(4-(Benzoksazol/Benzotiyazol-2-iltiyo)fenil)-1-(4-(4-sübstitüepiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on türevlerinin ve bu etkinlikleri moleküler modelleme çalışmaları ile desteklenmiştir.

Gerçekleştirilen aktivite ve moleküler modelleme çalışmaları sonucunda elde edilen bilgiler kapsamında ileriki çalışmalarda benzer kimyasal yapılara sahip daha aktif bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Aggarwal, N., Kaur, A., Anand, K., Kumar, H., Wakode, S.R. (2017). Biologically active Benzoxazole: A comprehensive review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 2 (2), 1-5.
- Ak, Ö. (2019). Alzheimer Mercek Altında - Beyni Harap Eden Hastalık. *Bilim ve Teknik*, 624, 14-31.
- Akbayır, E., Şen, M., Ay, U., Şenyer, S., Tüzün, E., Küçükali, C.İ. (2017). PARKİNSON HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİ. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 7 (13), 1-23.
- Akdağ, M., Ergün, M., Özçelik, A.B., Uysal, M. (2019). Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12 (2), 1149-1159.
- Aksaray, G. ve Kaptanoğlu, C. (1999). Alzheimer Hastalığının ilaç Tedavisinde Yenilikler. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 12 (1), 35-41.
- Ali, R. and Siddiqui, N. (2013). Biological Aspects of Emerging Benzothiazoles: A Short Review. *J. Chem.*, 2013, 1-12.
- Aljohani, G., Ali, A.A.S., Said, M.A., Hughes, D.L., Alraqa, S.Y., Amran, S., Farediah Ahmad, F., Basar, N. (2020). 2-Benzyloxynaphthalene aminoalkylated chalcone designed as acetylcholinesterase inhibitor: Structural characterisation, *in vitro* biological activity and molecular docking studies. *J. Mol. Struct.*, 1222, 1-10.
- Allain, H., Bentue-Ferrer, D. and Akwa, Y. (2008). Disease-modifying drugs and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 84, 25-39.
- Amakali, K.T., Legoabe, L.J., Petzer, A., Petzer, J.P. (2018). Synthesis and Evaluation of 2-benzylidene-1-tetralone Derivatives for Monoamine Oxidase Inhibitory Activity. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 18, 136-149.
- Auriemma, R.S., Pirchio, R., Alcubierre, D., Pivonello, R., Colao, A. (2019). Dopamine Agonists: From the 1970s to Today. *Neuroendocrinology*, 109, 34-41.
- Axelsen, T.M. and Woldbye, D.P.D. (2018). Gene Therapy for Parkinson's Disease, An Update. *J. Parkinsons Dis.*, 8, 195-215.

- Bag, S., Ghosh, S., Tulsan, R., Sood, A., Zhou, W., Schifone, C., Foster, M., LeVine, H., Török, B., Török, M. (2013). Design, synthesis and biological activity of multifunctional α,β -unsaturated carbonyl scaffolds for Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 2614-2618.
- Bai, P., Wang, K., Zhang, P., Shi, J., Cheng, X., Zhang, Q., Zheng, C., Cheng, Y., Yang, J., Lu, X., Sang, Z. (2019). Development of chalcone-O-alkylamine derivatives as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 183, 111737.
- Banks, W.A. (2012). Drug delivery to the brain in Alzheimer's disease: Consideration of the blood–brain barrier. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64, 629-639.
- Bassil, N. and Grossberg, G.T. (2009). Novel Regimens and Delivery Systems in the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*, 23 (4), 293-307.
- Batista, R.M.F., Costa, S.P.G. and Raposo, M.M.M. (2004). Synthesis of new fluorescent 2-(2',2''-bithienyl)-1,3-benzothiazoles. *Tetrahedron Lett.*, 45, 2825-2828.
- Batt, D.G., Goodman, R., Jones, D.G., Kerr, J.S., Mantegna, L.R., McAllister, C., Newton, R.C., Nürnberg, S., Welch, P.K., Covington, M.B. (1993). 2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis. *J. Med. Chem.*, 36, 1434-1442.
- Binda, C., Hubalek, F., Li, M., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2004). Crystal structure of human monoamine oxidase B, a drug target enzyme monotonically inserted into the mitochondrial outer membrane. *FEBS Lett.*, 564, 225-228.
- Blair, H.A. and Dhillon, S. (2017). Saffinamide: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 31, 169-176.
- Bolluk Kılıç, B. ve Peker, S. (2014). Derin Beyin Stimülasyonu (DBS): Tarihçesi, Etki Mekanizmaları, Kullanım Alanları. *Türk Nöroşir. Derg.*, 24 (3), 250-256.
- Bora, U., Saikia, A. and Boruah, R.C. (2005). A new protocol for synthesis of α,β -unsaturated ketones using zirconium tetrachloride under microwave irradiation. *Indian J. Chem.*, 44, 2526-2526.

- Boran, Ö.F., Büyükfırat, E., Elibol, F.E., Dolu, H., Dalyan, M.A., Karadağ, S. (2016). Biperiden Intoksikasyonunda Fizostigmin Kullanımı: Olgu Sunumu. *KSU Tıp Fak. Der.*, 11 (1), 20-21.
- Braida, D. and Sala, M. (2001). Eptastigmine: Ten Years of Pharmacology, Toxicology, Pharmacokinetic, and Clinical Studies. *CNS Drug Rev.*, 7, 369-386.
- Budson, A.E. and Solomon, P.R. (2017). *MEMORY LOSS, ALZHEIMER's DISEASE AND DEMENTIA A Practical Guide for Clinicians*. (2.baskı). Edinburgh: Elsevier.
- Burmaoğlu, S., Yılmaz, A.O., Polat, M.F., Kaya, R., Gülçin, İ., Algül, Ö. (2019). Synthesis and biological evaluation of novel tris-chalcones as potent carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and α -glycosidase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 85, 191-197.
- Burns, A., Byrne, E.J. and Maurer, K. (2002). Alzheimer's disease. *Lancet*, 360, 163-165.
- Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H. (1945). Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of Some Benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, 67, 905-907.
- Cacabelos, R. (2020). Pharmacogenomics of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurosci. Lett.*, 726, 133807.
- Cadet, J.L. and Brannock, C. (1998). Free radicals and the pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochem. Int.*, 32, 117-131.
- Can, N.O., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlik, B.N., Korkut, B., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Design, synthesis and biological assessment of new thiazolylhydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 68-81.
- Can, O.D., Osmaniye, D., Demir Ozkay, U., Sağlik, B.N., Levent, S., Ilgin, S., Baysal, M., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *Eur. J. Med. Chem.*, 131, 92-106.

- Cantello, R., Riccio, A., Gilli, M., Delsedime, M., Scarzella, L., Aguggia, M., Bergamasco, B. (1986). Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 7, 139-143.
- Cao, Z., Yang, J., Xu, R., Song, Q., Zhang, X., Liu, H., Qiang, X., Li, Y., Tan, Z., Deng, Y. (2018). Design, synthesis and evaluation of 4'-OH-flurbiprofen-chalcone hybrids as potential multifunctional agents for Alzheimer's disease treatment. *Bioorg. Med. Chem.*, 26, 1102-1115.
- Castro, A. and Martinez, A. (2001). Peripheral and Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors: Implications in treatment of Alzheimer's Disease. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 1, 267-272.
- Catallo, W.C. and Junk, T. (2005). Transformation of Benzothiazole in Estuarine Sediments. *J. Environ. Qual.*, 34, 1746-1754.
- Cavalli, A., Bolognesi, M.L., Minarini, A., Rosini, M., Tumiatti, V., Recanatini, M., Melchiorre, C. (2008). Multi-target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases. *J. Med. Chem.*, 51, 347-372.
- Cereda, E., Brambilla, A., Ezhaya, A., Gaida, W., Mendla, K., Monferini, E., Pitsikas, N., Schiavi, G.B., Sagrada, A. (1994). Medicinal chemistry of muscarinic agonists for the treatment of dementia disorders. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 3, 179-183.
- Chartier-Harlin, M.C., Dachsel, J.C., Vilarino-Güell, C., Lincoln, S.J., Leprete, F., Hulihan, M.M., Kachergus, J., Milnerwood, A.J., Tapia, L., Song, M., Rhun, E.L., Mutez, E., Larvor, L., Duflot, A., Vanbesien-Mailliot, C., Kreisler, A., Ross, O.A., Nishioka, K., Soto-Ortolaza, A.I., Cobb, S.A., Melrose, H.L., Behrouz, B., Keeling, B.H., Bacon, J.A., Hentati, E., Williams, L., Yanagiya, A., Sonenberg, N., Lockhart, P.J., Zubair, A.C., Uitti, R.J., Aasly, J.O., Krygowska-Wajs, A., Opala, G., Wszolek, Z.K., Frigerio, R., Maraganore, D.M., Gosal, D., Lynch, T., Hutchinson, M., Bentivoglio, A.R., Valente, E.M., Nichols, W.C., Pankratz, N., Foroud, T., Gibson, R.A., Hentati, F., Dickson, D.W., Destee, A., Farrer, M.J. (2011). Translation Initiator EIF4G1 Mutations in Familial Parkinson Disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 89, 398-406.

- Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *J. Med. Chem.*, 55 (22), 10282-10286.
- Chimenti, F., Fioravanti, R., Bolasco, A., Chimenti, P., Secci, D., Rossi, F., Yanez, M., Orallo, F., Ortuso, F., Alcaro, S. (2009). Chalcones: A Valid Scaffold for Monoamine Oxidases Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 52, 2818-2824.
- Choi, J.W., Jang, B.K., Cho, N.C., Park, J.H., Yeon, S.K., Ju, E.J., Lee, Y.S., Han, G., Pae, A.N., Kim, D.J., Park, K.D. (2015). Synthesis of a series of unsaturated ketone derivatives as selective and reversible monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 6486-6496.
- Concu, R., Gonzalez-Durruthy, M. and Cordeiro, M.N.D.S. (2020). Developing a Multi-target Model to Predict the Activity of Monoamine Oxidase A and B Drugs. *Curr. Top. Med. Chem.*, 20, 1593-1600.
- Cools, A.R. and Van Rossum, J.M. (1976). Excitation-Mediating and Inhibition-Mediating Dopamine-Receptors: A New Concept towards a Better Understanding of Electrophysiological, Biochemical, Pharmacological, Functional and Clinical Data. *Psychopharmacology*, 45, 243-254.
- Coon, S., Stark, A., Peterson, E., Gloi, A., Kortsha, G., Pounds, J., Chettle, D., Gorell, J. (2006). Whole-Body Lifetime Occupational Lead Exposure and Risk of Parkinson's Disease. *Environ. Health Perspect.*, 114 (12), 1872-1876.
- Corea, N. (2007). Orphenadrine. S.J. Enna ve D.B. Bylund (Editörler), *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* içinde (s. 1-4). Amsterdam: Elsevier.
- Cuello, A.C. (2007). Overview of the Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapeutic Targets. A.C. Cuello (Ed.), *Pharmacological Mechanisms in Alzheimer's Therapeutics* içinde (s. 10). New York: Springer.
- Çakmur, R. (2011). Parkinson Hastalığı ve Medikal Tedavisi. *Klin. Gelişim*, 1, 53-60.
- Dan, W. and Dai, J. (2020). Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 187, 111980.

- Danysz, W. and Parsons, C.G. (2003). The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 18, 23-32.
- Dauer, W. and Przedborski, S. (2003). Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron*, 39, 889-909.
- Deleu, D., Hanssens, Y. and Northway, M.G. (2004). Subcutaneous Apomorphine An Evidence-Based Review of its Use in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 21 (11), 687-709.
- Dembitsky, V.M., Dzhemileva, L., Gloriovova, T., D'yakonov, V. (2020). Natural and synthetic drugs used for the treatment of the dementia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 524, 772-783.
- Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y. ve Can, Ö.D. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 18, 35-42.
- Demir Özkay, Ü., Üçel, U.İ., Turan Yücel, N., Can, Ö.D. (2019). Antinociceptive and Anxiolytic-Like Effects of Some Compounds Carrying Benzothiazole Ring. *Kocatepe Vet. J.*, 12 (2), 122-129.
- 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. *Bioorg. Med. Chem.*, 26, 5387-5394.
- Demirel, M. ve Yazan, Y. (2001). Biyoyararlanım Dosyası: Piribedil. *J. Pharm. Sci.*, 26, 205-217.
- Demmer, C.S. and Bunch, L. (2015). Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies. *Eur. J. Med. Chem.*, 97, 778-785.
- Deniz, G. ve Uzbay, İ.T. (1988). BAZAL GANGLİYONLAR, DOPAMİNERJİK SİSTEM VE PARKİNSON SENDROMU FARMAKOLOJİK BİR YAKLAŞIM. *TEB Haberler*, 36, 43-52.
- Dexter, D.T. and Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radical Biol. Med.*, 62, 132-144.
- Dias, V., Junn, E. and Mouradian, M.M. (2013). The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *J. Parkinsons Dis.*, 3 (4), 461-491.
- Diener, H.C., Hacke, W., Hennerici, M., Radberg, J., Hantson, L., De Keyser, J. (1996). Lubeluzole in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 27, 76-81.

- DiPiro, J.T., Yee, G.C., Posey, L.M., Haines, S.T., Nolin, T.D., Ellingrod, V. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. (11.baskı). USA: McGraw Hill Education.
- Doody, R.S., Stevens, J.C., Beck, C., Dubinsky, R.M., Kaye, J.A., Gwyther, L., Mohs, R.C., Thal, L.J., Whitehouse, P.J., DeKosky, S.T., Cummings, J.L. (2001). PRACTICE PARAMETER: MANAGEMENT OF DEMENTIA (AN EVIDENCE -BASED REVIEW). *Neurology*, 56, 1154-1166.
- Dooley, M. and Markham, A. (1998). Pramipexole A Review of its Use in the Management of Early and Advanced Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 12 (6), 495-514.
- Dorababu, A. (2019). Critical evaluation of current Alzheimer's drug discovery (2018–19) & futuristic Alzheimer drug model approach. *Bioorg. Chem.*, 93, 103299.
- Dunwell, D.W. and Evans, D. (1977). Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives. *J. Med. Chem.*, 20, 797-801.
- Dunwell, D.W., Evans, D. and Hicks, T.A. (1975). 2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Antiinflammatory Activity. *J. Med. Chem.*, 18, 53-58.
- Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C. (2003). An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Lett.*, 44, 5359-5363.
- Edmondson, D.E. ve Binda, C. (2018). Monoamine Oxidases. J. R. Harris ve E.J. Boekema (Editörler), *Membrane Protein Complexes: Structure and Function* içinde (s. 117-139). Singapore: Springer.
- Edmondson, D.E., Binda, C., Wang, J., Upadhyay, A.K., Mattevi, A. (2009). Molecular and Mechanistic Properties of the Membrane-Bound Mitochondrial Monoamine Oxidases. *Biochemistry*, 48 (20), 4220-4230.
- Edvardson, S., Cinnamon, Y., Ta-Shma, A., Shaag, A., Yim, Y., Zenvirt, S., Jalas, C., Lesage, S., Brice, A., Taraboulos, A., Kaestner, K.H., Greene, L.E., Elpeleg, O. (2012). A Deleterious Mutation in DNAJC6 Encoding the Neuronal-Specific Clathrin-Uncoating Co-Chaperone Auxilin, Is Associated with Juvenile Parkinsonism. *PLoS One*, 7 (5), 1-5.
- Elderfield, R.C. and McClenachan, E.C. (1960). Pyrolysis of the Products of the Reaction of o-Aminobenzenethiols with Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 82 (8) 1982-1988.

- Ellis, J.M. and Fell, M.J. (2017). Current approaches to the treatment of Parkinson's Disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 27, 4247-4255.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Feather-Stone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 7 (2), 88-95.
- Engelbrecht, I., Petzer, J.P. and Petzer, A. (2018). Nitrocatechol Derivatives of Chalcone as Inhibitors of Monoamine Oxidase and Catechol-O-Methyltransferase. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 18, 115-127.
- Erer, S. ve Zarifoğlu, M. (2008). Parkinson Hastalığında Güncel Medikal Tedavi Yaklaşımları. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*, 11 (1), 45-56.
- Ettcheto, M., Cano, A., Busquets, O., Manzine, P.R., Sanchez-Lopez, E., Castro-Torres, R.D., Beas-Zarate, C., Verdaguer, E., Garcia, M.L., Olloquequi, J., Auladell, C., Folch, J., Camins, A. (2019). A metabolic perspective of late onset Alzheimer's disease. *Pharmacol. Res.*, 145, 104255.
- Evrano-Aksöz, B., Baysal, İ., Yabanoğlu-Çiftçi, S., Djikic, T., Yelekçi, K., Uçar, G., Ertan, R. (2015). Synthesis and Screening of Human Monoamine Oxidase-A Inhibitor Effect of New 2-Pyrazoline and Hydrazone Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 348, 743-756.
- Fahn, S. (2008). CLINICAL ASPECTS OF PARKINSON DISEASE. R. Nass ve S. Przedborski (Editörler), *Parkinson's Disease Molecular and Therapeutic Insights From Model Systems* içinde (s. 1-8). New York: Elsevier Academic Press.
- Farooqui, A.A. (2017). *Neurochemical Aspects of Alzheimer's Disease Risk Factors, Pathogenesis, Biomarkers, and Potential Treatment Strategies*. (1.Baskı). Amerika Birleşik Devletleri: Academic Press.
- Fengyi, L., Boli, L., Zhaoxing, M., Shijun, Z. (2004). Conformational and electrostatic potential study of the benztropine analogs at the dopamine transporter. *J. Mol. Struct.*, 712, 207-214.

- 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. *Front. Cell. Neurosci.*, 9 (191), 1-17.
- Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E., Scazufca, M. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112-2117.
- 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. *Pharmacol. Ther.*, 143, 133-152.
- Gao, X., Liu, J., Zuo, X., Feng, X., Gao, Y. (2020). Recent Advances in Synthesis of Benzothiazole Compounds Related to Green Chemistry. *Molecules*, 25, 1-16.
- Gao, X.H., Zhou, C., Liu, H.R., Liu, L.B., Tang, J.J., Xia, X.H. (2017). Tertiary amine derivatives of chlorochalcone as acetylcholinesterase (AChE) and buthylcholinesterase (BuChE) inhibitors: the influence of chlorine, alkyl amine side chain and α,β -unsaturated ketone group. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32, 146-152.
- Gaonkar, S.L. and Vignesh, U.N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. *Res. Chem. Intermed.*, 43, 6043-6077.
- Gaweska, H. and Fitzpatrick, P.F. (2011). Structures and Mechanism of the Monoamine Oxidase Family. *Biomol Concepts*, 2 (5), 365-377.
- Geerts, H., Nuydens, R., Jong, M., Cornelissen, F., Nuyens, R., Wouters, L. (1996). Sabeluzole Stabilizes the Neuronal Cytoskeleton. *Neurobiol. Aging*, 17 (4), 573-581.
- Glide, version 7.1; Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, 2016.
- Goldenberg, M.M. (2008). Medical Management of Parkinson's Disease. *Pharm. Ther.*, 33 (10), 590-606.
- Gorukanti, S.R., Li, L. and Kim, K.H. (1999). Transdermal delivery of antiparkinsonian agent, benztropine. I. Effect of vehicles on skin permeation. *Int. J. Pharm.*, 192, 159-172.

- Greig, N.H., Utsuki, T., Yu, Q.S., Zhu, X., Holloway, H.W., Perry, T., Lee, B., Ingram, D.K., Lahiri, D.K. (2001). A New Therapeutic Target in Alzheimer's Disease Treatment: Attention to Butyrylcholinesterase. *Curr. Med. Res. Opin.*, 17 (3), 159-165.
- Gulçin, I., Abbasova, M., Taslimi, P., Huyut, Z., Safarova, L., Sujayev, A., Farzaliyev, V., Beydemir, Ş., Alwasel, S.H., Supuran, C.T. (2017). Synthesis and biological evaluation of aminomethyl and alkoxymethyl derivatives as carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32 (1), 1174-1182.
- Gunzler, S.A. ve Riley, D.E. (2014). Basal Ganglia, Diseases of. R. Daroff ve M. Aminoff (Editörler), *Encyclopedia of the Neurological Sciences* içinde (s. 393-396). USA: Academic Press.
- Guo, H.Y., Li, J.C. and Shang, Y.L. (2009). A simple and efficient synthesis of 2-substituted benzothiazoles catalyzed by H₂O₂ /HCl. *Chin. Chem. Lett.*, 20, 1408-1410.
- Gupta, A. and Rawat, S. (2010). Synthesis and Cyclization of Benzothiazole: Review. *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 3 (1), 13-23.
- Gupta, S.D., Singh, H.P. and Moorthy, N. S. H. N. (2007). Iodine-Catalyzed, One-Pot, Solid-Phase Synthesis of Benzothiazole Derivatives. *Synth. Commun.*, 37, 4327-4329.
- Gupta, H.V., Lyons, K.E. and Pahwa, R. (2019). Old Drugs, New Delivery Systems in Parkinson's Disease. *Drugs Aging*, 36, 807-821.
- Gurdal, E.E., Turgutalp, B., Gulcan, H.O., Ercetin, T., Sahin, M.F., Durmaz, I., Cetin-Atalay, R., Nguyen, Q.D., Sippl, W., Yarim M. (2017). Synthesis of Novel Benzothiazole-Piperazine Derivatives and Their Biological Evaluation as Acetylcholinesterase Inhibitors and Cytotoxic Agents. *Anticancer agents Med. Chem.*, 17, 1837-1845.
- Gutti, G., Kakarla, R., Kumar, D., Beohar, M., Ganeshpurkar, A., Kumar, A., Krishnamurthy, S., Kumar Singh, S. (2019). Discovery of novel series of 2-substituted benzo[d]oxazol-5-amine derivatives as multi-target directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 182, 111613.

- Hammuda, A., Shalaby, R., Rovida, S., Edmondson, D.A., Binda, C., Khalil, A. (2016). Design and synthesis of novel chalcones as potent selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 114, 162-169.
- Hasan, A., Khan, K.M., Sher, M., Maharvi, G.M., Nawaz, S.A., Choudhary, M.I., Atta-Ur-Rahman, A.U., Supuran, C.T. (2005). Synthesis and inhibitory potential towards acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and lipoxygenase of some variably substituted chalcones. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 20, 41-47.
- Henrich, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, 54B, 2492-2511.
- Hewitt, V.L. and Whitworth, A.J. (2017). Mitochondrial Fission and Fusion. P. Verstreken (Ed.), *Parkinson's Disease Molecular Mechanisms Underlying Pathology* içinde (s. 77-98). Londra: Academic Press.
- Higginbottom, R. and Suschitzky, H. (1962). Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part II. Cyclisation of o- Nitrophenyl Oxygen Ethers. *J. Ame. Chem. Soc.*, 2367-2370.
- Hiremathad, A., Chand, K., Esteves, A.R., Cardoso, S.M., Ramsay, R.R., Chaves, S., Keri, R.S., Santos, M.A. (2016). Tacrine-allyl/propargylcysteine–benzothiazole trihybrids as potential anti-Alzheimer's drug candidates. *R. Soc. Chem.*, 6, 53519-53532.
- Holt, A., Sharman, D.F., Baker, G.B., Palcic, M.M. (1997). A continuous spectrophotometric assay for monoamine oxidase and related enzymes in tissue homogenates. *Anal. Biochem.*, 244, 384-392.
- Hong, R. and Li, X. (2019). Discovery of monoamine oxidase inhibitors by medicinal chemistry approaches. *Med. Chem. Commun.*, 10, 10-25.
- Hroch, L., Aitken, L., Benek, O., Dolezal, M., Kuca, K., Gunn-Moore, F., Musilek, K. (2015). Benzothiazoles - scaffold of interest for CNS targeted drugs. *Curr. Med. Chem.*, 22 (6), 730-747.
- Huang, L., Su, T., Shan, W., Luo, Z., Sun, Y., He, F., Li, X. (2012). Inhibition of cholinesterase activity and amyloid aggregation by berberine-phenyl-benzoheterocyclic and tacrine-phenylbenzoheterocyclic hybrids. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 3038-3048.

- Hubalek, F., Binda, C., Khalil, A., Li, M., Mattevi, A., Castagnoli, N., Edmondson, D.E. (2005). Demonstration of isoleucine 199 as a structural determinant for the selective inhibition of human monoamine oxidase B by specific reversible inhibitors. *J. Biol. Chem.*, 280 (16), 15761-15766.
- Hurley, M.J. and Jenner, P. (2006). What has been learnt from study of dopamine receptors in Parkinson's disease? *Pharm. Ther.*, 111, 715-728.
- Hussein, W., Saglik, B.N., Levent, S., Korkut, B., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of New Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 23 (8), 2033.
- Ilgin, S., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Design and Synthesis of New Benzothiazole Compounds as Selective hMAO-B Inhibitors. *Molecules*, 22, 2187.
- Imramovsky, A., Kozic, J., Pesko, M., Stolarikova, J., Vinsova, J., Kralova, K., Jampilek, J. (2014). Synthesis and Antimycobacterial and Photosynthesis-Inhibiting Evaluation of 2-[(E)-2-Substituted-ethenyl]-1,3-benzoxazoles. *Sci. World J.*, 2014, 1-11.
- Ishiyama, T., Okada, R., Nishibe, H., Mitsumoto, H., Nakayama, C. (2004). Riluzole slows the progression of neuromuscular dysfunction in the wobbler mouse motor neuron disease. *Brain Res.*, 1019, 226-236.
- Islam, B. and Tabrez, S. (2017). Management of Alzheimer's disease-An insight of the enzymatic and other novel potential targets. *Int. J. Biol. Macromol.*, 97, 700-709.
- Jaiswal, P., Pathak, D.P., Bansal, H., Agarwal, U., (2018). Chalcone and their Heterocyclic Analogue: A Review Article. *J. Chem. Pharm. Res.*, 10 (4), 160-173.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79, 368-376.
- Jo, G., Ahn, S., Kim, B.G., Park, H.R., Kim, Y.H., Choo, H.A., Koh, D., Chong, Y., Ahn, J.H., Lim, Y. (2013). Chromenylchalcones with inhibitory effects on monoamine oxidase B. *Bioorg. Med. Chem.*, 21, 7890-7897.

Jonkers, N., Sarre, S., Ebinger, G., Michotte, Y. (2001). Benserazide decreases central AADC activity, extracellular dopamine levels and levodopa decarboxylation in striatum of the rat. *J. Neural Transm.*, 108, 559-570.

Joung, K., Shin, J.Y. and Cho, S. (2019). Features of anticholinergic prescriptions and predictors of high use in the elderly: Population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 28, 1591-1600.

Kalgutkar, A.S., Dalvie, D.K., Castagnoli, N.JR., Taylor, T.J. (2001). Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with Monoamine Oxidase (MAO) isozymes A and B: SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chem. Res. Toxicol.*, 14 (9), 1139-1162.

Kamal, U., Javed, N.M. and Arun, K. (2020). BIOLOGICAL POTENTIAL OF BENZOXAZOLE DERIVATIVES: AN UPDATED REVIEW. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 13 (8), 28-41.

Kandemir Erdoğan, M. ve Sütlaş, P. (2004). Santral Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıklarında BOS Tau Düzeylerinin Bir Belirteç Olarak Kullanımı: Bir Gözden Geçirme Yazısı. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 7 (2), 126-130.

Kang, L., Gao, X.H., Liu, H.R., Men, X., Wu, H.N., Cui, P.W., Oldfield, E., Yan, J.Y. (2018). Structure–activity relationship investigation of coumarin–chalcone hybrids with diverse side-chains as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. *Mol. Divers.*, 22, 893-906.

Kawashita, Y., Nakamichi, N., Kawabata, H., Hayashi, M. (2003). Direct and Practical Synthesis of 2-Arylbenzoxazoles Promoted by Activated Carbon. *Org. Lett.*, 5 (20), 3713-3715.

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. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, 31, 1654-1661.

Kaya Cavusoglu, 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. *Bioorg. Chem.*, 76, 177-187.

- Kaye, C.M. and Nicholls, B. (2000). Clinical Pharmacokinetics of Ropinirole. *Clin. Pharmacokinet.*, 39 (4), 243-254.
- Keating, G.M. and Lyseng-Williamson, K.A. (2005). Tolcapone A Review of its Use in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 19 (2), 165-184.
- Kim, J., Basak, J.M. and Holtzman, D.M. (2009). The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 63 (3), 287-303.
- Kocyigit, U.M., Budak, Y., Gürdere, M.B., Ertürk, F., Yencilek, B., Taslimi, P., Gülçin, İ., Ceylan, M. (2017). Synthesis of chalcone-imide derivatives and investigation of their anticancer and antimicrobial activities, carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles. *Arch. Physiol. Biochem.*, 124, 61-68.
- Koçancı, F.G. and Aslım, B. (2016). Structure and Functions of Acetylcholinesterase and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Plants. *MJAL*, 6 (1), 19-35.
- Kolev, M.V., Ruseva, M.M., Harris, C.L., Morgan, B.P., Donev, R.M. (2009). Implication of Complement System and its Regulators in Alzheimer's Disease. *Curr. Neuropharmacol.*, 7, 1-8.
- Korabecny, J., Spilovska, K., Soukup, O., Dolezal, R., Kuca K. (2018). Amiloid Beta Hypothesis: Attention to β - and γ -Secretase Modulators. J. Dorszewska ve W. Kozubski (Editörler), *Alzheimer's Diseases The 21st Century Challenge* içinde (s. 2). Londra: IntechOpen.
- Korabecny, J., Nepovimova, E., Cikankova, T., Spilovska, K., Vaskova, L., Mezeiova, E., Kuca, K., Hroudova, J. (2018). Newly Developed Drugs for Alzheimer's Disease in Relation to Energy Metabolism, Cholinergic and Monoaminergic Neurotransmission. *Neuroscience*, 370, 191-206.
- Kouli, A., Torsney, K.M. ve Kuan, W.L. (2018). Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. T.B. Stoker ve J.C. Greenland (Editörler), *Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects* içinde (s. 3-26). Brisbane, Avusturalya: Codon Publications.
- Krebs, C.E., Karkheiran, S., Powell, J.C., Cao, M., Makarov, V., Darvish, H., Paolo, G.D., Walker, R.H., Shahidi, G.A., Buxbaum, J.D., Camilli, P.D., Yue, Z., Paisan-Ruiz, C.

(2013). The Sac1 Domain of SYNJ1 Identified Mutated in a Family with Early-Onset Progressive Parkinsonism with Generalized Seizures. *Hum. Mutat.*, 34 (9), 1200-1207.

Kumar, K.R., Satyanarayana, P. V. V. and Reddy, B.S. (2013). NaHSO₄-SiO₂-Promoted Solvent-Free Synthesis of Benzoxazoles, Benzimidazoles, and Benzothiazole Derivatives. *J. Chem.*, 2013, 1-10.

Kurman, Y. (2018). Parkinson Hastalığı ve İlişkili Olduğu Genler. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6, 231-239.

Ladenburg, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, 9, 1525-1530.

Laeq, S., Sırbaiya, A.K. and Siddiqui, H.H. (2013). BENZOXAZOLE: PROGRESS REPORT ON CHEMISTRY, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES. *Indo Am. J. Pharm.*, 3 (12), 1600-1682.

Lakshminarayanan, B., Baek, S.C., Lee, J.P., Kannappan, N., Mangiatordi, G.F., Nicolotti, O., Subburaju, T., Kim, H., Mathew, B. (2019). Ethoxylated Head of Chalcones as a New Class of Multi-Targeted MAO Inhibitors. *Chemistry Select*, 4, 6614-6619.

Lane, R.M., Potkin, S.G. and Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 9, 101-124.

Leegwater-Kim, J. and Bortan, E. (2010). The role of rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. *Clin. Interv. Aging*, 5, 149-156.

Liao, Y., Qi, H., Chen, S., Jiang, P., Wang Zhou, W., Deng, G.J. (2012). Efficient 2-Aryl Benzothiazole Formation from Aryl Ketones and 2-Aminobenzenethiols under Metal-Free Conditions. *Org. Lett.*, 14 (23), 6004-6007.

Liargkova, T., Hadjipavlou-Litina, D.J., Koukoulitsa, C., Voulgari, E., Avgoustakis, C. (2015). Simple chalcones and bis-chalcones ethers as possible pleiotropic agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31, 302-313.

LigPrep, version 3.8; Schrödinger. LLC: New York, NY, USA, 2016.

Lill, C.M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Mol. Cell. Probes*, 30, 386-396.

- Lill, C.M. and Klein, C. (2017). The Neurogenetics of Parkinson's Disease and Putative Links to Other Neurodegenerative Disorders. P. Verstreken (Ed.), *Parkinson's Disease Molecular Mechanisms Underlying Pathology* içinde (s. 1-40). Londra: Academic Press.
- Liu, C.C., Kanekiyo, T., Xu, H., Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat. Rev. Neurol.*, 9 (2), 106-118.
- Liu, H.R., Liu, X.J., Fan, H.Q., Tang, J.J., Gao, X.H., Liu, W.K. (2014). Design, synthesis and pharmacological evaluation of chalcone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 6124-6133.
- Liu, H., Fan, H., Gao, X., Huang, X., Liu, X., Liu, L., Zhou, C., Tang, J., Wang, Q., Liu, W. (2016). Design, synthesis and preliminary structure–activity relationship investigation of nitrogen-containing chalcone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: a further study based on Flavokawain B Mannich base derivatives. *J. Enzym Inhib. Med. Chem.*, 31, 580-589.
- Liu, H., Liu, L., Gao, X., Liu, Y., Xu, W., He, W., Jiang, H., Tang, J., Fan, H., Xia, X. (2017). Novel ferulic amide derivatives with tertiary amine side chain as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: The influence of carbon spacer length, alkylamine and aromatic group. *Eur. J. Med. Chem.*, 126, 810-822.
- Lokwani, P., Nagori, B.P., Batra, N., Goyal, A., Gupta, S., Singh, N. (2011). Benzoxazole: The molecule of diverse biological activities. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3 (3), 302-311.
- Mahapatra, D.K., Bharti, S.K. and Asati, V. (2015). Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.*, 98, 69-114.
- Maleki, B. and Salehabadi, H. (2010). Ammonium chloride; as a mild and efficient catalyst for the synthesis of some 2-arylbenzothiazoles and bisbenzothiazole derivatives. *Eur. J. Chem.*, 1 (4), 377-380.
- Mandel, S., Weinreb, O., Amit, T., Youdim, M.B.H. (2005). Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Res. Rev.*, 48, 379-387.

- Manoharan, I., Kuznetsova, A., Fisk, J.D., Boopathy, R., Lockridge, O., Darvesh, S. (2007). Comparison of cognitive functions between people with silent and wild-type butyrylcholinesterase. *J. Neural Transm.*, 114, 939-945.
- Masson, P., Carletti, E. and Nachon, F. (2009). Structure, Activities and Biomedical Applications of Human Butyrylcholinesterase. *Protein Pept. Lett.*, 16, 1215-1224.
- Massoulié, J., Sussman, J., Bon, S., Silman, I. (1993). Structure and functions of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Prog. Brain Res.*, 98, 139-146.
- Matheson, A.J. and Spencer, C.M. (2000). Ropinirole A Review of its Use in the Management of Parkinson's Disease. *Drugs*, 60 (1), 115-137.
- Mathew, B., Mathew, G.E., Uçar, G., Baysal, İ., Suresh, J., Vilapurathu, J.K., Prakasan, A., Suresh, J.K., Thomas, A. (2015). Development of fluorinated methoxylated chalcones as selective monoamine oxidase-B inhibitors: Synthesis, biochemistry and molecular docking studies. *Bioorg. Chem.*, 62, 22-29.
- Mathew, B., Dev, S., Suresh, J., Mathew, G.E., Lakshmanan, B., Haridas, A., Fathima, F., Krishnan, G.K. (2016). Pharmacophore Modeling, 3D-QSAR and Molecular Docking of Furanochalcones as Inhibitors of Monoamine Oxidase-B. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 16, 105-111.
- Mathew, B., Mathew, G.E., Uçar, G., Baysal, İ., Suresh, J., Mathew, S., Haridas, A., Jayaprakash, V. (2016). Potent and Selective Monoamine Oxidase-B Inhibitory Activity: Fluoro- vs. Trifluoromethyl-4-hydroxylated Chalcone Derivatives. *Chem. Biodiversity*, 13, 1046-1052.
- Mathew, B., Uçar, G., Mathew, G.E., Mathew, S., Purapurath, P.K., Moolayil, F., Mohan, S., Gupta, S.V. (2016). Monoamine Oxidase Inhibitory Activity: Methyl- versus Chlorochalcone Derivatives. *Chem. Med. Chem.*, 11, 2649-2655.
- Mathew, B., Haridas, A., Uçar, G., Baysal, İ., Adeniyi, A.A., Soliman, M.E.S., Joy, M., Mathew, G.E., Lakshmanan, B., Jayaprakash, V. (2016). Exploration of chlorinated thienyl chalcones: A new class of monoamine oxidase-B inhibitors. *Int. J. Biol. Macromol.*, 91, 680-695.

- Mathew, B., Mathew, G.E., Uçar, G., Joy, M., Nafna, E.K., Lohidakshan, K.K., Suresh, J. (2017). Monoamine oxidase inhibitory activity of methoxy-substituted chalcones. *Int. J. Biol. Macromol.*, 104, 1321-1329.
- Mathew, B., Uçar, G., Rapheal, C., Mathew, G.E., Joy, M., Machaba, K.E., Soliman, M.E.S. (2017). Characterization of Thienylchalcones as hMAO-B Inhibitors: Synthesis, Biochemistry and Molecular Dynamics Studies. *Chemistry Select*, 2, 11113-11119.
- Mathew, B., Baek, S.C., Parambi, D.G.T., Lee, J.P., Mathew, G.E., Jayanthi, S., Devaraji, V., Rapheal, C., Vinod, D., Kondarath, S.S., Uddin, Md.S., Kim, H. (2018). Potent and highly selective dual-targeting monoamine oxidase-B inhibitors: Fluorinated chalcones of morpholine versus imidazole. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 352, 1-11.
- McGleenon, B.M., Dynan, K.B. and Passmore, A.P. (1999). Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 48, 471-480.
- Mehta, A., Prabhakar, M., Kumar, P., Deshmukh, R., Sharma, P.L. (2013). Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders. *Eur. J. Pharmacol.*, 698, 6-18.
- Mellado, M., Salas, C.O., Uriarte, E., Vina, D., Jara-Gutiérrez, C., Matos, M.J., Cuellar, M. (2019). Design, Synthesis and Docking Calculations of Prenylated Chalcones as Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors with Antioxidant Activity. *Chemistry Select*, 4, 7698-7703.
- Merroun, Y., Chehab, S., Tourya Ghailane, T., Akhazzane, M., Souizi, A., Ghailane, R. (2019). Preparation of tin-modified mono-ammonium phosphate fertilizer and its application as heterogeneous catalyst in the benzimidazoles and benzothiazoles synthesis. *React. Kinet. Mech. Catal.*, 126, 249-264.
- Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Quinn, B. (2002). Widely Spread Butyrylcholinesterase Can Hydrolyze Acetylcholine in the Normal and Alzheimer Brain. *Neurobiol. Dis.*, 9, 88-93.
- Minders, C., Petzer, J.P., Petzer, A., Lourens, A.C.U. (2015). Monoamine oxidase inhibitory activities of heterocyclic chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 5270-5276.

- Mishra, P., Kumar, A. and Panda, G. (2019). Anti-cholinesterase hybrids as multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease (1998–2018). *Bioorg. Med. Chem.*, 27, 895-930.
- Mokhir, A.A., Domasevich, K.V., Dalley, N.K., Kou, X., Gerasimchuk, N.N., Gerasimchuk, O.A. (1999). Syntheses, crystal structures and coordination compounds of some 2-hetarylcyanoximes. *Inorg. Chim. Acta*, 284, 85-98.
- 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. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 73, 99-103.
- Morales-Camilo, N., Salas, C.O., Sanhueza, C., Espinosa-Bustos, C., Sepulveda-Boza, S., Reyes-Parada, M., Gonzalez-Nilo, F., Caroli-Rezende, M., Fierro, A. (2015). Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Simulation of Chalcones and Aurones as Selective MAO-B Inhibitors. *Chem. Biol. Drug Des.*, 85, 685-695.
- Mostofi, M., Ziarani, G.M., Mahdavi, M., Moradi, A., Nadri, H., Emami, S., Alinezhad, H., Foroumadi, A., Shafiee, A. (2015). Synthesis and structure-activity relationship study of benzofuranbased chalconoids bearing benzyropyridinium moiety as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 103, 361-369.
- Möller, J.C., Oertel, W.H., Köster, J., Pezzoli, G., Provinciali, L. (2005). Long-Term Efficacy and Safety of Pramipexole in Advanced Parkinson's Disease: Results From a European Multicenter Trial. *Mov. Disord.*, 20, 602-610.
- Mphahlele, M.J., Agbo, E.N. and Gildenhuis, S. (2018). Synthesis and Evaluation of the 4-Substituted 2-Hydroxy-5-Iodochalcones and Their 7-Substituted 6-Iodo flavonol Derivatives for Inhibitory Effect on Cholinesterases and β -Secretase. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 4112.
- Murtaza, S., Mir, K.Z., Tatheer, A., Ullah, R.S. (2019). Synthesis and Evaluation of Chalcone and its Derivatives as Potential Anticholinergic Agents. *Lett. Drug Des. Discov.*, 16, 322-332.
- Myöhanen, T.T., Schendzielorz, N. and Mannistö, P.T. (2010). Distribution of catechol - O-methyltransferase (COMT) proteins and enzymatic activities in wild-type and soluble COMT deficient mice. *J. Neurochem.*, 113, 1632-1643.

- Nam, M.H., Park, M., Park, H., Kim, Y., Yoon, S., Sawant, S.V., Choi, J.W., Park, J.H., Park, K.D., Min, S.J., Lee, C.J., Choo, H. (2017). Indole-Substituted Benzothiazoles and Benzoxazoles as Selective and Reversible MAO-B Inhibitors for Treatment of Parkinson's Disease. *ACS Chem. Neurosci.*, 8, 1519-1529.
- Narayan, S., Liew, Z., Bronstein, J.M., Ritz, B. (2017). Occupational pesticide use and Parkinson's disease in the Parkinson Environment Gene (PEG) study. *Environ. Int.*, 107, 266-273.
- Nel, M.S., Petzer, A., Petzer, J.P., Legoabe, L.J. (2016). 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Chem.*, 69, 20-28.
- Nutt, J.G., Woodward, W.R. and Anderson, J.L. (1985). The Effect of Carbidopa on the Pharmacokinetics of Intravenously Administered Levodopa: The Mechanism of Action in the Treatment of Parkinsonism. *Ann. Neurol.*, 8, 537-543.
- Oh, J.M., Kang, M.G., Hong, A., Park, J.E., Kim, S.H., Lee, J.P., Baek, S.C., Park, D., Nam, S.J., Cho, M.L., Kim, H. (2019). Potent and selective inhibition of human monoamine oxidase-B by 4-dimethylaminochalcone and selected chalcone derivatives. *Int. J. Biol. Macromol.*, 137, 426-432.
- Ordentlich, A., Barak, D., Kronman, C., Flashner, Y., Leitner, M., Segall, Y., Ariel, N., Cohen, S., Velan, B., Shafferman, A. (1993). Dissection of the Human Acetylcholinesterase Active Center Determinants of Substrate Specificity. *J. Biol. Chem.*, 268, 17083-17095.
- Öztürk, G.B. ve Karan, M.A. (2009). Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim*, 22, 36-45.
- Parambi, D.G.T., Aljoufi, F., Murugaiyah, V., Mathew, G.E., Dev, S., Lakshminarayanan, B., Hendawy, O.M., Mathew, B. (2019). Cholinesterase Inhibitory Activities of Selected Halogenated Thiophene Chalcones. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 19, 67-71.

- Parambi, D.G.T., Oh, J.M., Baek, S.C., Lee, J.P., Tondo, A.R., Nicolotti, O., Kim, H., Mathew, B. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of oxygenated chalcones as potent and selective MAO-B inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 93, 103335.
- Parkinson Study Group. (2006). A Randomized Controlled Trial of Etilevodopa in Patients With Parkinson Disease Who Have Motor Fluctuations. *Arch. Neurol.*, 63, 210-216.
- Paul, A. and Yadav, K.S. (2020). Parkinson's disease: Current drug therapy and unraveling the prospects of nanoparticles. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 58, 101790.
- Pawar, S.M., Khatal, L.D., Gabhe, S.Y., Dhaneshwar, S.R. (2013). Establishment of inherent stability of pramipexole and development of validated stability indicating LC–UV and LC–MS method. *J. Pharm. Anal.*, 3 (2), 109-117.
- Pejchal, V., Stepankova, S. and Drabina, P. (2011). Synthesis of 1-[(1R)-1-(6-Fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-substituted Phenyl Ureas and Their Inhibition Activity to Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase. *J. Heterocyclic Chem.*, 48, 57- 62.
- Pejchal, V., Stepankova, S., Padelkova, Z., Imramovsky, A., Jampilek, J. (2011). 1,3-Substituted Imidazolidine-2,4,5-triones: Synthesis and Inhibition of Cholinergic Enzymes. *Molecules*, 16, 7565-7582.
- Pejchal, V., Stepankova, S., Pejchalova, M., Kralovec, K., Havelek, R., Ruzickova, Z., Ajani, H., Lo, R., Lepsik, M. (2016). Synthesis, structural characterization, docking, lipophilicity and cytotoxicity of 1-[(1R)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]-3-alkyl carbamates, novel acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase pseudo-irreversible inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 24, 1560-1572.
- Perachon, S., Schwartz, J.C. and Sokoloff, P. (1999). Functional potencies of new antiparkinsonian drugs at recombinant human dopamine D1 , D2 and D3 receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 366, 293-300.
- Poewe, W., Seppi, K., Marini, K., Mahlknecht, P. (2020). New hopes for disease modification in Parkinson's Disease. *Neuropharmacology*, 171 (108085), 1-11.

Pohanka, M. (2011). CHOLINESTERASES, A TARGET OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*, 55 (3), 219-230.

Politis, M., Wilson, H., Wu, K., Brooks, D.J., Piccini, P. (2017). Chronic exposure to dopamine agonists affects the integrity of striatal D₂ receptors in Parkinson's patients. *NeuroImage Clin.*, 16, 455-460.

Polo, E., Ibarra-Arellano, N., Prent-Penaloza, L., Morales-Bayuelo, A., Henao, J., Galdamez, A., Gutierrez, M. (2019). Ultrasound-assisted synthesis of novel chalcone, heterochalcone and bischalcone derivatives and the evaluation of their antioxidant properties and as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 90, 103034.

Pouramiri, B., Moghimi, S., Mahdavi, M., Nadri, H., Moradi, A., Tavakolinejad-Kermani, E., Firoozpour, L., Asadipour, A., Foroumadi, A. (2017). Synthesis and anticholinesterase activity of new substituted benzo[d]oxazole-based derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.*, 89, 783-789.

Praveen, C., Nandakumar, A., Dheenikumar, P., Muralidharan, D., Perumal, P.T. (2012). Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents. *J. Chem. Sci.*, 124 (3), 609-624.

Quaresma, M.V., Gomes, A.C.D., Serruya, A., Vendramini, D.L., Braga, L., Buçard, A.M. (2015). Amantadine-induced livedo reticularis - Case report. *An. Bras. Dermatol.*, 90 (5), 745-747.

Racane, L., Kralj, M., Suman, L., Stojkovic, R., Tralic-Kulenovic, V., Karminski-Zamola, G. (2010). Novel amidino substituted 2-phenylbenzothiazoles: Synthesis, antitumor evaluation *in vitro* and acute toxicity testing *in vivo*. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 1038-1044.

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. *Mov. Disord. Clin. Pract.*, 7 (7), 803-809.

- Rajeshwari, R., Chand, K., Candeias, E., Cardoso, S.M., Chaves, S., Santos, M.A. (2019). New Multitarget Hybrids Bearing Tacrine and Phenylbenzothiazole Motifs as Potential Drug Candidates for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 24, 587-601.
- Rajput, A.H., Uitti, R.J., Stern, W., Laverty, W. (1986). Early Onset Parkinson's Disease in Saskatchewan – Environmental Considerations for Etiology. *Can. J. Neurol. Sci.*, 13, 312-316.
- Ramos, A.C., Dieckmann, L.H.J. and Galduroz, J.C.F. (2017). Biperiden in the Treatment of Cocaine/Crack Dependence: Clinical Perspectives. V.R. Preedy (Ed.), *The Neuroscience of Cocaine: Mechanisms and Treatment* içinde (s. 655-662). Londra: Elsevier Academic Press.
- Rampa, A., Bartolini, M., Pruccoli, L., Naldi, M., Iriepa, I., Moraleda, I., Belluti, F., Gobbi, S., Tarozzi, A., Bisi, A. (2018). Exploiting the Chalcone Scaffold to Develop Multifunctional Agents for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 23, 1902.
- Rao, S.S., Hofmann, L.A. and Shakil, A. (2006). Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician*, 74, 2046-2054.
- Rascol, O., Dubois, B., Caldas, A.C., Senn, S., Signore, S.D., Lees, A., Parkinson REGAIN Study Group. (2006). Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study. *Mov. Disord.*, 21 (12), 2110-2115.
- Raza, C., Anjum, R. and Shakeel, N.A. (2019). Parkinson's disease: Mechanisms, translational models and management strategies. *Life Sci.*, 226, 77-90.
- Reeta, Baek, S.C., Lee, J.P., Rangarajan, T.M., Ayushee, Singh, R.P., Singh, M., Mangiatordi, G.F., Nicolotti, O., Kim, H., Mathew, B. (2019). Ethyl Acetohydroxamate Incorporated Chalcones: Unveiling a Novel Class of Chalcones for Multitarget Monoamine Oxidase-B Inhibitors Against Alzheimer's Disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 18, 643-654.
- Reichwald, C., Shimony, O., Sacerdoti-Sierra, N., Jaffe, C.L., Kunick, C. (2008). A new Heck reaction modification using ketone Mannich bases as enone precursors: Parallel synthesis of anti-leishmanial chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 1985-1989.

Ridge, P.G., Ebbert, M.T.W. and Kauwe, J.S.K. (2013). Genetics of Alzheimer's Disease. *Biomed. Res. Int.*, 2013, 254954.

Rinne, U.K., Bracco, F., Chouza, C., Dupont, E., Gershanik, O., Masso, J.F.M., Montastruc, J.L., Marsden, C.D. (1998). Early Treatment of Parkinson's Disease with Cabergoline Delays the Onset of Motor Complications. *Drugs*, 55 (1), 23-30.

Robakis, D. and Fahn, S. (2015). Defining the Role of the Monoamine Oxidase-B Inhibitors for Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 29, 433-441.

Robinson, S.J., Petzer, J.P., Petzer, A., Bergh, J.J., Lourens, A.C.U. (2013). Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 4985-4989.

Rojas, R.J., Edmondson, D.E., Almos, T., Scott, R., Massari, M.E. (2015). Reversible and irreversible small molecule inhibitors of monoamine oxidase B (MAO-B) investigated by biophysical techniques. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 770-778.

Rondot, P. and Ziegler, M. (1992). Activity and acceptability of piribedil in Parkinson's disease: a multicentre study. *J. Neurol.*, 239, 28-34.

Rosa, G.P., Seca, A.M.L., Barreto, M.C., Silva, A.M.S., Pinto, D.C.G.A. (2019). Chalcones and Flavanones Bearing Hydroxyl and/or Methoxyl Groups: Synthesis and Biological Assessments. *Appl. Sci.*, 9, 2846.

Saglik, B.N., Ilgin, S. and Ozkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *Eur. J. Med. Chem.*, 124, 1026-1040.

Saify, Z.S. ve Sultana, N. (2014). Role of Acetylcholinesterase Inhibitors and Alzheimer Disease. A.Rahman ve M.I. Choudhary (Editörler), *Drug Design and Discovery in Alzheimer's Disease* içinde (s. 387-425). Sharjah: Bentham Science Publishers.

Sakata, R.P., Figueiro, M., Kawano, D.F., Almeida, W.P. (2017). Effect on Acetylcholinesterase and Anti-oxidant Activity of Synthetic Chalcones having a Good Predicted Pharmacokinetic Profile. *Med. Chem.*, 13, 654-663.

Salehi, N., Mirjalili, B.B.F., Nadri, H., Abdolahi, Z., Forootanfar, H., Samzadeh-Kermani, A., Tüylü Küçükılınç, T., Ayazgök, B., Emami, S., Haririan, I., Sharifzadeh,

M., Foroumadi, A., Khoobi, M. (2019). Synthesis and biological evaluation of new N-benzylpyridinium-based benzoheterocycles as potential anti-Alzheimer's agents. *Bioorg. Chem.*, 83, 559-568.

Salehi, B., Quispe, C., Chamkhi, I., Omari, N.E., Balahbib, A., Sharifi-Rad, J., Bouyahya, A., Akram, M., Iqbal, M., Docea, A.O., Caruntu, C., Leyva-Gómez, G., Dey, A., Martorell, M., Calina, D., López, V., Les, F. (2021). Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanisms and Clinical Evidence. *Front. Pharmacol.*, 11, 592654.

Samii, A., Nutt, J.G. and Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363, 1783-93.

Sang, Z., Wang, K., Zhang, P., Shi, J., Liu, W., Tan, Z. (2019). Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone derivatives as multi-function agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 180, 238-252.

Sang, Z., Wang, K., Zhang, P., Shi, J., Liu, W., Tan, Z. (2019). Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone-O-carbamate derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 178, 726-739.

Santoro, J.D., Pagarkar, D., Chu, D.T., Rosso, M., Paulsen, K.C., Levitt, P., Raf, M.S. (2021). Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J. Neurol.*, 268, 4495-4509.

Sasidharan, R., Baek, S.C., Manju, S.L., Kim, H., Mathew, B. (2018). Imidazole bearing chalcones as a new class of monoamine oxidase inhibitors. *Biomed. Pharmacother.*, 106, 8-13.

Sasidharan, R., Manju, S.L., Uçar, G., Baysal, İ., Mathew, B. (2016). Identification of Indole-Based Chalcones: Discovery of a Potent, Selective, and Reversible Class of MAO-B Inhibitors. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 349, 627-637.

Savaş, A. ve Akbostancı, C. (2014). Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu. *Türk Nöroşir. Derg.*, 24 (2), 168-172.

- Sawant, V.S., Park, H., Baek, S.Y., Lee, J., Choi, J.W., Park, K.D., Choi, K.I., Seong, J., Lee, S., Choo, H. (2019). Benzoxazoles as Selective Monoamine Oxidase B (MAO-B) Inhibitors. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 40, 457-460.
- Sayın, A. (2008). Dopamin Reseptörleri ve Sinyal İletim Özellikleri. *Klin. Psikiyatri Derg.*, 11, 125-134.
- Schapira, A.H.V. (2008). Neurobiology and treatment of Parkinson's disease. *Trends Pharmacol. Sci.*, 30 (1), 41-47.
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M.M.B., Strooper, B., Frisoni, G.B., Salloway, S., Flier, W.M.F. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, 388, 505-517.
- 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. *Mov. Disord.*, 14 (2), 252-255.
- Silvestrelli G, Lanari A, Parnetti L, Tomassoni D, Amenta F. (2006). Treatment of Alzheimer's disease: From pharmacology to a better understanding of disease pathophysiology. *Mech. Ageing Dev.*, 127 (2), 148-57.
- Schrödinger, L. (2016). New York, NY, USA, 2012. *LigPrep. version*, 3.
- Selvakumar, N., Kumar, G.S., Azhagan, A.M., Rajulu, G.G., Sharma, S., Kumar, M.S., Das, J., Iqbal, J., Trehan, S. (2007). Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids. *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 538-543.
- Serdons, K., Verduyck, T., Vanderghinste, D., Cleynhens, J., Borghgraef, P., Vermaelen, P., Terwinghe, C., Van Leuven, F., Van Laere, K., Kung, H., Bormans, G., Verbruggen, A. (2009). Synthesis of ^{18}F -labelled 2-(4'-fluorophenyl)-1,3-benzothiazole and evaluation as amyloid imaging agent in comparison with ^{11}C PIB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 602-605.
- Shah, M.S., Khan, S.U., Ejaz, S.A., Afridi, S., Rizvi, S.U.F., Najam-ul-Haq, M., Iqbal, J. (2017). Cholinesterases inhibition and molecular modeling studies of piperidyl-thienyl and 2-pyrazoline derivatives of chalcones. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 482, 615-624.

- Shah, M.S., Najam-ul-Haq, M., Shah, H.S., Rizvi, S.U.F., Iqbal, J. (2018). Quinoline containing chalcone derivatives as cholinesterase inhibitors and their in silico modeling studies. *Comput. Biol. Chem.*, 76, 310-317.
- 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. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 34 (1), 863-876.
- Sharghi, H. and Asemani, O. (2009). Methanesulfonic Acid/SiO₂ as an Efficient Combination for the Synthesis of 2-Substituted Aromatic and Aliphatic Benzothiazoles from Carboxylic Acids. *Synth. Commun.*, 39, 860-867.
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.*, 20, 1479-1487.
- Shen, T., Tai, K., Henchman, R.H., Mccammon, J.A. (2002). Molecular Dynamics of Acetylcholinesterase. *Acc. Chem. Res.*, 35, 332-340.
- Silverman, R.B., Hoffman, S.J. and Catus III, W.B. (1980). A Mechanism for Mitochondrial Monoamine Oxidase Catalyzed Amine Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7128-7129.
- Singh, P., Anand, A. and Kumar, V. (2014). Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758-777.
- Sjöberg, M.K., Shestakova, E., Mansuroğlu, Z., Maccioni, R.B., Bonnefoy, E. (2006). Tau protein binds to pericentromeric DNA: a putative role for nuclear tau in nucleolar organization. *J. Cell Sci.*, 119, 2025-2034.
- Solmaz, Y. and Taştan, H. (2012). Molecular Basis of Alzheimer Disease. *Gazi Univ. J. Sci.*, 25 (2), 289-299.
- Soreq, H. and Zakut, H. (1993). *Human Cholinesterases and Anticholinesterases*. (1.baskı). Londra: Academic Press.
- Soylu, Ö. ve Karalı, N. (2017). Alzheimer Hastalığı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J. Pharm. Sci.*, 6 (2), 94-109.

Spasov, A.A., Khamidova, T.V., Bugaeva, L.I., Morozov, I.S. (2000). MOLECULAR-BIOLOGICAL PROBLEMS OF DRUG DESIGN AND MECHANISM OF DRUG ACTION ADAMANTANE DERIVATIVES: PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL PROPERTIES (REVIEW). *Pharm. Chem. J.*, 34, 1-7.

Srivastava, P., Tripathi, P.N., Sharma, P., Rai, S.N., Singh, S.P., Srivastava R.K., Shankar, S., Shrivastava, S.K. (2019). Design and development of some phenyl benzoxazole derivatives as a potent acetylcholinesterase inhibitor with antioxidant property to enhance learning and memory. *Eur. J. Med. Chem.*, 163, 116-135.

Stayte, S. and Vissel, B. (2014). Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. *Front. Neurosci.*, 8, 1-29.

Steckert, A.V., Valvassori, S.S., Moretti, M., Dal-Pizzol, F., Quevedo, J. (2010). Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem. Res.*, 35, 1295-1301.

Stocchi, F., Zappia, M., Dall'Armi, V., Kulisevsky, J., Lamberti, P., Obeso, J.A. (2010). Melevodopa/Carbidopa Effervescent Formulation in the Treatment of Motor Fluctuations in Advanced Parkinson's Disease. *Mov. Disord.*, 25 (12), 1881-1887.

Stoker, T.B., Torsney, K.M. ve Barker, R.A. (2018). Pathological Mechanisms and Clinical Aspects of GBA1 Mutation-Associated Parkinson's Disease. T.B. Stoker ve J.C. Greenland (Editörler), *Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects* içinde (s. 45-64). Brisbane, Avusturalya: Codon Publications.

Suleiman, J., Hamwi, N. and El-Hattab, A.W. (2018). ATP13A2 novel mutations causing a rare form of juvenile-onset Parkinson disease. *Brain Dev.*, 40, 824-826.

Sun, Y., Jiang, H., Wu, W., Zeng, W., Wu, X. (2013). Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzothiazoles via Condensation of 2-Aminobenzenethiols with Nitriles. *Org. Lett.*, 15 (7), 1598-1601.

Sureda, F.X., Gabriel, C., Pallas, M., Adan, J., Martinez, J.M., Escubedo, E., Camarasa, J., Camins, A. (1999). *In vitro* and *in vivo* protective effect of orphenadrine on glutamate neurotoxicity. *Neuropharmacology*, 38, 671-677.

- Suresh, J., Baek, S.C., Ramakrishnan, S.P., Kim, H., Mathew, B. (2018). Discovery of potent and reversible MAO-B inhibitors as furanochalcones. *Int. J. Biol. Macromol.*, 108, 660-664.
- Tayeb, H.O., Yang, H.D., Price, B.H., Tarazi, F.I. (2012). Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, 134, 8-25.
- Thal, D.R., Beach, T.G., Zanning, M., Heurling, K., Chakrabarty, A., Ismail, A., Smith, A.P.L., Buckley, C. (2015). [^{18}F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: Specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimers Dement*, 11, 975-985.
- Thase, M.E., Trivedi, M.H. and Rush, A.J. (1995). MAOIs in the Contemporary Treatment of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 12, 185-219.
- Thebault, J.J., Guillaume, M. and Levy, R. (2004). Tolerability, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rasagiline: A Potent, Selective, and Irreversible Monoamine Oxidase Type B Inhibitor. *Pharmacotherapy*, 24 (10), 1295-1305.
- Thobois, S., Lhomme, E., Klinger, H., Ardouin, C., Schmitt, E., Bichon, A., Kistner, A., Castrioto, A., Xie, J., Fraix, V., Pelissier, P., Chabardes, S., Mertens, P., Quesada, J.L., Bosson, J.L., Pollak, P., Broussolle, E., Krack, P. (2013). Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain*, 136, 1568-1577.
- Tian, C., Qiang, X., Song, Q., Cao, Z., Ye, C., He, Y., Deng, Y., Zhang, L. (2020). Flurbiprofen-chalcone hybrid Mannich base derivatives as balanced multifunctional agents against Alzheimer's disease: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Chem.*, 94, 103477.
- Tok, F., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 84, 41-50.
- Tougu, V. (2001). Acetylcholinesterase: Mechanism of Catalysis and Inhibition. *Curr. Med. Chem.: Cent. Nerv. Syst. Agents*, 1 (2), 155-170.

- Tranchant, C., Koob, M. and Anheim, M. (2017). Parkinsonian-Pyramidal syndromes: A systematic review. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 39, 1-13.
- Tripathi, R.K.P. and Ayyannan, S.R. (2016). Design, Synthesis, and Evaluation of 2-Amino-6-nitrobenzothiazole-Derived Hydrazones as MAO Inhibitors: Role of the Methylene Spacer Group. *Chem. Med. Chem.*, 11, 1551-1567.
- Tripathi, R.K.P. and Ayyannan, S.R. (2018). Evaluation of 2-amino-6-nitro benzothiazole derived hydrazones as acetylcholinesterase inhibitors: *in vitro* assays, molecular docking and theoretical ADMET prediction. *Med. Chem. Res.*, 27, 709-725.
- Tripathi, R.K.P. and Ayyannan, S.R. (2019). Monoamine oxidase-B inhibitors as potential neurotherapeutic agents: An overview and update. *Med. Res. Rev.*, 39, 1603-1706.
- Tripathi, R.K.P., Goshain, O. and Ayyannan, S.R. (2013). Design, Synthesis, *in vitro* MAO-B Inhibitory Evaluation, and Computational Studies of Some 6-Nitrobenzothiazole-Derived Semicarbazones. *Chem. Med. Chem.*, 8, 462-474.
- Turan, G., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Demir Özkay, Ü., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2020). Synthesis and monoamine oxidase A/B inhibitory evaluation of new benzothiazole-thiazolylhydrazine derivatives. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 195, 491-497.
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, B.N., Baysal, M., Kaplancıklı, Z.A. (2018). Fighting Against Alzheimer's Disease: Synthesis of New Pyrazoline and Benzothiazole Derivatives as New Acetylcholinesterase and MAO Inhibitors. *Lett. Drug Des. Discov.*, 15, 414-427.
- Uysal, S., Parlar, S., Tarikogullari, A.H., Aydin Kose, F., Alptuzun, V., Soyer, Z. (2018). Synthesis, biological evaluation, and docking studies of some 5-chloro-2(3H)-benzoxazolone Mannich bases derivatives as cholinesterase inhibitors. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 351 (3-4), 1700273.
- Uzgoren Baran, A. (2013). Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone derivatives. *Turk. J. Chem.*, 37, 927-935.

- Vilatela, M.E.A., Lopez-Lopez, M. and Yescas-Gomez, P. (2012). Genetics of Alzheimer's Disease. *Arch. Med. Res.*, 43, 622-631.
- Wang, K., Yu, L., Shi, J., Liu, W., Sang, Z. (2019). Multifunctional indanone–chalcone hybrid compounds with anti- β -amyloid (A β) aggregation, monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition and neuroprotective properties against Alzheimer's disease. *Med. Chem. Res.*, 28, 1912-1922.
- Wang, L., Wang, Y., Tian, Y., Shang, J., Sun, X., Chen, H., Wang, H., Tan, W. (2017). Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of chalcone-rivastigmine hybrids as cholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 360-371.
- Wang, M., Qin, H.L., Leng, J., Aameeduzzafar, Amjad, M.W., Raja, M.A.G., Hussain, M.A., Bukhari, S.N.A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new tetramethylpyrazine-based chalcone derivatives as potential anti-Alzheimer agents. *Chem. Biol. Drug Des.*, 92, 1859-1866.
- Wang, R. and Reddy, P.H. (2017). Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 57 (4), 1041-1048.
- Whitehouse, P.J. (1999). Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Are they Worth the Cost ?. *CNS Drugs*, 11 (3), 167-173.
- Woltjer, R.L. ve Milatovic, D. (2006). Therapeutic uses of cholinesterase inhibitors in neurodegenerative diseases. R.C. Gupta (Ed.), *Toxicology of Organophosphate & Carbamate Compounds* içinde (s. 25-33). Boston: Academic Press.
- Wong, X.K. and Yeong, K.Y. (2021). A Patent Review on the Current Developments of Benzoxazoles in Drug Discovery. *Chem. Med. Chem.*, 16, 3237-3262.
- Wu, Y.R., Ren, S.T., Wang, L., Wang, Y.X., Liu, S.H., Liu, W.W., Shi, D.H., Cao, Z.L. (2020). Synthesis and anticholinesterase activities of novel glycosyl benzoxazole derivatives. *J. Chem. Res.*, 44 (7-8), 363-366.
- Wypijewska, A., Galazka-Friedman, J., Bauminger, E.R., Wszolek, Z.K., Schweitzer, K.J., Dickson, D.W., Jaklewicz, A., Elbaum, D., Friedman, A. (2010). Iron and reactive oxygen species activity in parkinsonian substantia nigra. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 16, 329-333.

- Xiao, G., Li, Y., Qiang, X., Xu, R., Zheng, Y., Cao, Z., Luo, L., Yang, X., Sang, Z., Su, F., Deng, Y. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of 4'-aminochalconerivastigmine hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.*, 25, 1030-1041.
- Yazdan, S.K., Sagar, D.V. and Shaik, A.B. (2015). Chemical and Biological Potentials of Chalcones: A Review. *Organic & Medicinal Chem. IJ*, 1 (1), 1-9.
- Yiannopoulou, K.G. and Papageorgiou, S.G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther. Adv. Neurol. Disord.*, 6 (1) 19-33.
- Yiğit, G. ve Arıcıoğlu, F. (2015). Günümüz ve Gelecekte Parkinson Hastalığı için Farmakolojik Tedavi Yaklaşımları. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5 (4), 265-273.
- Zahoor, I., Shafi, A. ve Haq, E. (2018). Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. T.B. Stoker ve J.C. Greenland (Editörler), *Parkinson's Disease Pathogenesis and Clinical Aspects* içinde (s. 129-144). Brisbane, Avustralya: Codon Publications.
- Zaib, S., Rizvi, S.U.F., Aslam, S., Ahmad, M., Abid, S.M.A., Al-Rashida, M., Iqbal, J. (2015). Monoamine Oxidase Inhibition and Molecular Modeling Studies of Piperidyl-thienyl and 2-Pyrazoline Derivatives of Chalcones. *Med. Chem.*, 11, 497-505.
- Zaib, S., Rizvi, S.U.F., Aslam, S., Ahmad, M., Abid, S.M.A., Al-Rashida, M., Iqbal, J. (2015). Quinoliny-Thienyl Chalcones as Monoamine Oxidase Inhibitors and their In Silico Modeling Studies. *Med. Chem.*, 11, 580-589.
- Zengin, M., Ünsal-Tan, O., Tüylü Küçükkılınç, T., Ayazgök, B., Balkan, A. (2019). Design and Synthesis of 2-Substitutedphenyl Benzo[D]Thiazole Derivatives and Their β -Amyloid Aggregation and Cholinesterase Inhibitory Activities. *Pharm. Chem. J.*, 53, 322-328.
- Zhang, X., Song, Q., Cao, Z., Li, Y., Tian, C., Yang, Z., Zhang, H., Deng, Y. (2019). Design, synthesis and evaluation of chalcone Mannich base derivatives as multifunctional agents for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Chem.*, 87, 395-408.

Zhao, F.C., Wu, Y. and Song, X.J. (2017). Design and Development of a Novel Chalcone Derivative as an Anticholinesterase Inhibitor for Possible Treatment of Dementia. *Med. Sci. Monit.*, 23, 3311-3317.

Zhao, J., Xu, G., Feng, C., Chen, Y., Kang, Y., Liu, F., Ma, W. (2020). Trihexyphenidyl induced malignant hyperthermia in a patient with Parkinson's disease complicated with pneumonia. *Medicine*, 99 (20), 20129.

Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev.*, 117, 7762-7810.

Ztaou, S. and Amalric, M. (2019). Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem. Int.*, 126, 1-10.

http-1: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/108560/Tau-Proteine-schon-nach-einer-schlaflosen-Nacht-bei-jungen-Erwachsenen-im-Blut-erhoeht>

(Erişim tarihi: 11.12.2021)

http-2: <https://www.bosterbio.com/acetylcholinesterase-activity-assay-kit-100-assays-ar4001-boster.html>

(Erişim tarihi: 12.12.2021)

http-3: <https://d3djccaurgtij4.cloudfront.net/pe-dbs.pdf>

(Erişim tarihi: 09.10.2020)

http-4: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cabergoline>

(Erişim tarihi: 12.10.2020)

http-5: https://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB3232042_EN.htm

(Erişim tarihi: 08.12.2021)