

**YENİ TİYAZOL-4-ON TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Burak YAVUZ

Eskişehir 2025

**YENİ TİYAZOL-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK
ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Burak YAVUZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışman: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Anadolu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ocak 2025

Eskişehir

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Burak YAVUZ'un “Yeni Tiyazol-4-on Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etkinliklerinin Araştırılması” başlıklı tezi 13.01.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek “Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği”nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>		<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı) :	Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN	
Üye :	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI	
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Betül KAYA	

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Enstitü Müdürü

ÖZET

YENİ TİYAZOL-4-ON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Burak YAVUZ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak 2025

Danışman: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

Yaşlılığa bağlı ve progresif bir profil çizen nörodejeneratif hastalık olan ve ülkelere ciddi bakım maliyetleri yükümlülüğünü de beraberinde getiren Alzheimer hastalığının (AH) popülasyonundaki artış sebebiyle ileriki dönemde kanserden daha yaygın hale gelebileceği düşünülmektedir. Bu hastalığın tedavisi için yapılan çalışmalar etiyolojisindeki belirsizlikler nedeniyle rasyonel tedavi bağlamında amacına ulaşamamıştır.

Bu yüksek lisans tezi kapsamında donepezilden ve literatür taraması sonucunda elde edilen hedef bileşiklerin yapılarında bulunan ve AChE, BChE, MAO-A veya MAO-B inhibisyon aktivitelerine sahip olduğu gösterilen tiyazol, morfolin, hidrazon ve şalkon yapılarından hareketle bir dizi yeni tiyazol-4-on türevi bileşik tasarlanıp sentezlenmiş ve IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR yöntemleriyle yapıları tanımlanmıştır.

Referans bileşiklerle birlikte yapılan ve değerlendirilen biyolojik aktivite sonuçlarına göre en güçlü inhibitör aktiviteyi başta AChE, BChE ve MAO-B enzimleri için ‘4-metoksi benziliden’ türevi **4c** bileşiği ve buna en yakın profili sergileyen ve MAO-A’ya karşı en etkili bileşik olan ‘4-dimetilamin benziliden’ türevi’ **4e** bileşiği göstermiştir. AChE enzimi için moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik analizine tabi tutulan ve enzimin aktif bölgeleriyle olan etkileşimleri incelenen bu bileşikler AH tedavisinde rol üstlenebilecek sonuçlar göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, Kolinesteraz inhibitörleri, Monoamin oksidaz inhibitörleri, Şalkon, Moleküler dinamik

ABSTRACT

SYNTHESIS OF NEW THIAZOL-4-ONE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Burak YAVUZ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Pharmaceutical Chemistry Master's Program with Thesis

Graduate School of Anadolu University, January 2025

Supervisor: Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN

It is thought that Alzheimer's disease (AD), which is a neurodegenerative disease that is progressive and age-related and brings serious care cost obligations to countries, may become more common than cancer in the future due to the increase in its population. Studies conducted for the treatment of this disease have not achieved their goal in the context of rational treatment due to uncertainties in its etiology.

In this master's thesis, a series of new thiazol-4-one derivative compounds were designed and synthesized based on thiazole, morpholine, hydrazone and chalcone structures found in the structures of donepezil and target compounds obtained as a result of literature review and shown to have AChE, BChE, MAO-A or MAO-B inhibitory activities and their structures were identified by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR methods.

According to the biological activity results performed and evaluated with reference compounds, the most potent inhibitory activity was shown by the '4-methoxy benzylidene' derivative compound 4c for AChE, BChE and MAO-B enzymes, and the '4-dimethylamine benzylidene' derivative compound 4e, which exhibits the closest profile and is the most effective compound against MAO-A. These compounds, which were subjected to molecular docking and molecular dynamics analysis for the AChE enzyme and whose interactions with the active sites of the enzyme were examined, showed results that could play a role in the treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Cholinesterase inhibitors, Monoamine oxidase inhibitors, Chalkon, Molecular dynamics

TEŞEKKÜR

15/12/2024

Lisans eğitiminden sonra ilk 8 yılını hastane eczacısı olarak geçirdiğim meslek hayatımı akademik yolda devam ettirme hevesimi görerek beni dinleyip gerek hayat tecrübeleriyle gerekse akademik donanımlarıyla bana yol gösteren, desteklerini en ciddi manada içten ve samimi duygularla her aşamada hissettiğim hocalarımdan saygıdeğer hocam ve danışmanım Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU-KARABURUN'a ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ'ya,

Tez çalışma sürecimde, her konuda bana karşı desteğini eksik etmeyen, beni saygıyla ve sabırla dinleyip hangi durumda nasıl yol izlemem gerektiğini kendi yoğun çalışma temposunu bir kenara bırakarak sahiplenici bir tavırla aktarmaya çalışan, yoğunlaştığım dönemlerde nefes aldıracak alternatif yolları açmaya her zaman hazır olan sevgili hocam Öğr. Gör. Dr. Asaf Evrim EVREN'e,

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına,

Laboratuvar çalışmalarında hangi konuda olursa olsun yardımını esirgemeyen iyi niyetli meslektaşım Aybüke Züleyha KAYA'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tezimi, belki birçok şeyden ödün verme pahasına meslek hayatımı akademik yolda devam ettirme kararımı saygı ve hoşgörüyle karşılayan, bana tez çalışma sürecim boyunca katlanarak her zaman özverili davranan, her şeyimi paylaştığım, fedakar, sevgili eşim Ayşegül YAVUZ'a ve tabiki miniklerim Selim Ege ve Kerem Han'a; bugünlere kadar gelmemde sonsuz emeği olan, karşılıksız sevgileriyle her zaman destekçim olmuş ve yanımda durmuş canım annem Remziye YAVUZ ve canım babam Ahmet YAVUZ'a sonsuz sevgilerimle atfediyorum.

11/12/2024

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ,

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

.....

Burak YAVUZ

11/12/2024

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT, Gemini, DALL-E vb. üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....
Burak YAVUZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ KULLANIM BEYANI.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR DİZİNİ	xxiii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Alzheimer Hastalığında Klinik ve Patolojik Bulgular	1
1.2 Alzheimer Hastalığında Geliştirilen Hipotezler ve Diğer Faktörler	2
1.3 Alzheimer Hastalığında Kolinergik Hipotezin Yeri.....	4
1.3.1 Asetilkolin sentezi, depolanması, salgılanması ve inaktivasyonu	4
1.3.2 Alzheimer hastalığında kolinesterazların rolü ve kolinesteraz inhibitörleri	6
1.3.2.1 Takrin	7
1.3.2.2 Donepezil	8
1.3.2.3 Rivastigmin	9
1.3.2.4 Galantamin.....	11
1.4 Alzheimer Hastalığında Monoamin Oksidaz Aktivitesinin Rolü.....	12
1.4.1 Monoamin oksidaz enzimi ve fonksiyonu	12

1.4.2 Alzheimer hastalığında monoamin oksidazların rolü ve MAO inhibisyonu	13
1.5 Alzheimer Hastalığının Tedavisi İçin FDA'dan Onay Almış Diğer İlaçlar	14
2 KAYNAK BİLGİSİ.....	16
2.1 Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler.....	16
2.2 Tiyazol Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri.....	17
2.2.1 α -Halokarbonil bileşiklerinden sentez.....	17
2.2.1.1 Tiyoamidlerle reaksiyonlar	17
2.2.1.2 N-süstitüe tiyoüre ile reaksiyonlar.....	17
2.2.1.3 Tiyokarbamik asit esterleriyle reaksiyon.....	18
2.2.2 α -Aminonitril bileşiklerinden sentez	18
2.2.2.1 Karbon disülfür ile reaksiyon	18
2.2.2.2 Ditiyoasitlerin esterleri ve tuzları ile reaksiyon.....	18
2.2.3 Açilaminokarbonil bileşikleri ve fosfor pentasülfür ile reaksiyon ve ilgili yoğunlaşma	19
2.2.4 Nitro-olefinlerin tiyobenzamidlerle reaksiyonu	19
2.3 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi.....	20
2.4 Morfolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler	32
2.5 Morfolin Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri	33
2.5.1 Aminoalkoller üzerinden yürüyen reaksiyonlarla morfolin aldesi .	33
2.5.2 SnAP (Stannyl Amin Protokolü) yöntemiyle morfolin eldesi	34
2.5.3 SLAP (Silikon Amin Protokolü) yöntemiyle morfolin eldesi	35
2.6 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Morfolin Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi.....	36
2.7 Hidrazon Fonksiyonel Grubu Hakkında Genel Bilgiler	40
2.8 Hidrazon Fonksiyonel Grubunun Bazı Sentez Yöntemleri	42

2.8.1 Aldehit ve ketonların hidrazinler ile kondensasyonu sonucu hidrazon eldesi	42
2.8.2 Japp-Klingemann reaksiyonu ile hidrazon eldesi	43
2.8.3 Michael katılması reaksiyonu ile hidrazon eldesi	43
2.9 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Hidrazon Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi....	44
2.10 Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler.....	50
2.11 Şalkon Fonksiyonel Grubunun Bazı Sentez Yöntemleri	51
2.11.1 Claisen Schmidt kondensasyonu ile (CSC) şalkonların sentezi....	51
2.11.1.1 Katalizör olarak NaOH ve KOH'ın kullanıldığı şalkon sentezi	51
2.11.1.2 H ₂ SO ₄ ve HCl'nin kullanıldığı şalkon sentezi	52
2.11.1.3 Heterojen ve çevre dostu yöntemler kullanarak şalkon sentezi	53
2.11.2 Diğer yöntemlerle şalkonların sentezi.....	54
2.11.2.1 'Suzuki Reaksiyonu' ile şalkonların sentezi.....	55
2.11.2.2 'Wittig Reaksiyonu' ile şalkonların sentezi.....	55
2.12 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Şalkon Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi	56
3 GEREÇLER	64
3.1 Kullanılan Maddeler	64
3.2 Kullanılan Cihazlar	65
4 YÖNTEMLER	67
4.1 Sentez Çalışmaları	67
4.1.1 4-(Morfolin-4-il)benzaldehit sentezi (Yöntem A)	67
4.1.2 2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (Yöntem B)	67

4.1.3 2-[2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on sentezi (Yöntem C)	67
4.1.4 5-Süstitüe benziliden-2-[2-(4- morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on türevlerinin sentezi (Yöntem D)	67
4.2 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları	68
4.3 Erime Noktalarının Tayini	69
4.4 Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması	69
4.5 ¹ H-Nükleer Magnetik Rezonans (¹ H-NMR) Spektrumlarının Alınması..	69
4.6 ¹³ C- Nükleer Magnetik Rezonans (¹³ C-NMR) Spektrumlarının Alınması.....	69
4.7 Kütle Spektrumlarının Alınması.....	69
4.8 Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	70
4.8.1 Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları.....	70
4.8.1.1 AChE ve BChE enzim çözeltilerinin hazırlanması	70
4.8.1.2 Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin (0,075 M) hazırlanması.....	71
4.8.1.3 Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin (0,075 M) hazırlanması.....	71
4.8.1.4 5,5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) çözeltisinin (0,01 M) hazırlanması	71
4.8.1.5 Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması (pH= 8.0).....	71
4.8.1.6 AChE ve BChE için inhibisyon çalışması.....	71
4.8.2 MAO enzimleri için inhibisyon çalışması	72
4.9 Moleküler Yerleştirme Çalışmaları	74
4.10 Moleküler Dinamik Simülasyon (MDS) Çalışmaları	74
5 BULGULAR ve TARTIŞMALAR	76
5.1 Sentez Çalışmaları	76

5.1.1 4-(Morfolin-4-il)benzaldehit sentezi (1).....	76
5.1.2 2-(4-morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (2)	77
5.1.3 2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on sentezi (3)78	
5.1.4 5-Süstitüe benziliden-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on türevlerinin sentezi (4a-4h)	79
5.1.4.1 5-Benziliden-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4a)	80
5.1.4.2 5-(4-metilbenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4b)	84
5.1.4.3 5-(4-metoksibenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4c).....	88
5.1.4.4 5-(4-izopropilbenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4d)	92
5.1.4.5 5-(4-(dimetilamino)benziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol -4(5 <i>H</i>)-on (4e).....	96
5.1.4.6 5-(4-hidroksibenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4f)	100
5.1.4.7 5-(4-florobenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4g)	104
5.1.4.8 5-(4-klorobenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on (4h)	107
5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi.....	110
5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	110
5.2.2 ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	110
5.2.3 ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	111
5.3 Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	111
5.3.1 AChE ve BChE enzimlerinin aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi	112

5.3.2 MAO-A ve MAO-B enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi	113
5.4 Moleküler Yerleştirme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	114
5.4.1 AChE enzimi üzerinde yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarının değerlendirilmesi	114
5.4.2 MAO-B enzimi üzerinde yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarının değerlendirilmesi.....	117
5.5 MDS Çalışmalarının Değerlendirilmesi	120
6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER	124
KAYNAKÇA.....	126
ÖZ GEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 5.1 Elde Edilen Bileşiklerin AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B Enzimlerine Karşı IC ₅₀ (μM) Değerleri	113
--	-----



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1	1,2,3,4-Tetrahidroakridin-9-amin (Takrin)	8
Şekil 1.2	2-[(1-Benzilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoksi-2,3-dihidroinden-1-on (Donepezil).....	8
Şekil 1.3	[3-[(1S)-1-(Dimetilamino)etil]fenil] <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilkarbammat (Rivastigmin)..	10
Şekil 1.4	(4aS,6R,8aS)-3-Metoksi-11-metil-4a,5,9,10,11,12-heksahidro-6 <i>H</i> - benzo[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-ol (Galantamin)	12
Şekil 1.5	(1r,3R,5S,7r)-3,5-Dimetiladamantan-1-amin (Memantin).....	15
Şekil 2.1	Tiyazol ve İzotiyazolün Yapı Formülleri	16
Şekil 2.2	Dihidrotiyazol ve Tetrahidrotiyazol Yapı Formülleri	16
Şekil 2.3	2-, 4-, 5-Trisüstitüe Tiyazolün Sentezi	17
Şekil 2.4	Süstitüe Edilmiş Aminotiyazollerin Sentezi.....	17
Şekil 2.5	2-Hidroksitiyazol Türevlerinin Sentezi	18
Şekil 2.6	5-Aminotiyazol Türevlerinin Sentezi	18
Şekil 2.7	5-Aminotiyazol Türevlerinin Sentezi	19
Şekil 2.8	2-Fenil-5-Alkiltiyazol Türevlerinin Sentezi	19
Şekil 2.9	Nitro-Olefinlerden Tiyazol Sentezi	20
Şekil 2.10	(E)-3-(2-(2-(3-Bromobenziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2 <i>H</i> -kromen-2-on (sol) ve (E)-3-(2-(2-(2-Benziloksibenziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2 <i>H</i> - kromen-2-on (sağ).....	20
Şekil 2.11	Radyoaktif Etiketli Bir Ligand Olarak Sentezlenen γ -Sekretaz İnhibitörü Türev	21
Şekil 2.12	(<i>N</i> -[3-($\{2-[(2E)-2-Benzilidenhidrazino]-2-oksoetil\}$ sülfanil)-5-($\{2-[(2-kloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il\}$ metil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il]-4- klorobenzamid) (üst) ve (<i>N</i> -[3-($\{2-[(2E)-2-Benzilidenhidrazino]-2-oksoetil\}$ sülfanil)-5-($\{2-[(asetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il\}$ metil)-4 <i>H</i> -1,2,4- triazol-4-il]-4-klorobenzamid) (alt)	22
Şekil 2.13	(E)-1-(Süstitüefenil)- <i>N</i> -(5-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2- il)metanimin (R: 2,4-dikloro; 4-nitro; 4-triflorometil; 2-hidroksi-4-floro)..	23
Şekil 2.14	(E)- <i>N</i> -(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-4-(4-klorofeniltiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden)- 3,4-dietoksibenzamid	23

Şekil 2.15 2-Metil-6-((4-nitrobenzil)oksi)benzo[d]tiyazol (sol) ve 5-((4-Klorobenzil)oksi)-2-metilbenzo[d]tiyazol (sağ)	24
Şekil 2.16 4-Metil-N-(5-metil-4-feniltiyazol-2-il)benzensülfonamit (sol) ve N-(4-Feniltiyazol-2-il)benzamid (sağ).....	25
Şekil 2.17 2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamit	25
Şekil 2.18 N-(Süstitüe)-2-(2-(2,5-dimetiltiyazol-4-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit	26
Şekil 2.19 2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazol, 2-Amino-4-(4-bromofenil)tiyazol ve 2-Amino-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol	26
Şekil 2.20 4-(6-(4-(Triflorometil)fenil)-(1,2,4)triazolo[3,4-b](1,3,4)tiyadiazol-3-il)benzen-1,2-diol.....	27
Şekil 2.21 (E)-4-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksistiril)tiyazol	28
Şekil 2.22 (E)-2-((2-(3,4-Diklorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)etil)tiyo)benzo[d]oksazol (sol) ve (E)-4-(2-(2-(Benzo[d]oksazol-2-iltiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etiliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenol (sağ).....	28
Şekil 2.23 1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3a); 1-[4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3d) ve 1-[4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3f)	29
Şekil 2.24 1-(2-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il)amino)bütanamido)metil)piridin-1-yum klorür (sol) ve 1-(2-Bromobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il)amino)bütanamido)metil)-1-piridinyum bromür (sağ).....	30
Şekil 2.25 2-[4-(1 <i>H</i> -İmidazol-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol	30
Şekil 2.26 2-[(5-(Süstitüe)-1,3,4-oksadiazol-2-il)sülfanil]-N-(4-metil-1,3-tiyazol-2-il)asetamit (R: 3-nitrofenil; 2-nitrofenil; 3-klorofenil; 2-metil-3,5-dinitrofenil)	31
Şekil 2.27 2-(4-Metoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-il)asetamit	31
Şekil 2.28 5-((Z)-4-(Benziloksi)benziliden)-3-((2-((E)-1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)metil)tiyazolidin-2,4-dion (sol) ve 5-((Z)-4-(Benziloksi)benziliden)-3-((2-((E)-1-(tiyofen-2-il)etiliden)hidrazinil)metil)tiyazolidin-2,4-dion (sağ)	32

Şekil 2.29 Morfolin Halkası Genel Yapısı ve Numaralandırılması.....	32
Şekil 2.30 a) DEAD, Ph ₃ P, toluen; b) 4 N HCl/dioksan, sonra 5 % NaOH	33
Şekil 2.31 a) Kloroasetil klorit, NaOH, H ₂ O, DCM, rt, 30 dk., sonra aq. KOH, IPA, rt, 2 saat; b) BH ₃ · THF, reflux, 3 saat, sonra aq. HBr, reflux, 1 saat	33
Şekil 2.32 Reaksiyon koşulları: Aseton, rt	34
Şekil 2.33 SnAP Yöntemiyle Morfolin Sentezi; a) 4 Å MS, DCM (0.2 M), rt, 2 saat; b) Cu(OTf) ₂ (1.0 eq.), 2,6-lutidin (1.0 eq.), 4 : 1 CH ₂ Cl ₂ /HFIP (0.05 M), rt, 12 saat	34
Şekil 2.34 SnAP Yöntemiyle Spirosiklik N-Heterosiklikler ve α-Triflorometil Morfolin Analoglarının Sentezi; a) 3 Å MS, C ₆ H ₆ , 82 °C, 12 saat; b) Cu(OTf) ₂ (1.0 eq.), 2,6-lutidin (1.0 eq.), 3 : 1 HFIP/DCE (0.05 M), rt, 14 saat; c) polimer bağlı trifenilfosfin, THF, 55 °C, 12 saat.. ..	35
Şekil 2.35 SLAP Yöntemiyle Morfolin Sentezi; a) 4 Å MS, MeCN, rt; b) 2,4,6-Trifenilpirilyum tetrafloroborat (5 mol %), TMSOTf (1.30 eq.), MeCN/HFIP 10 : 1, mavi ışık.	35
Şekil 2.36 (2E)-1-(4-Florofenil)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (sol) ve (2E)-1-(3-Klorofenil)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil] prop-2-en-1-on (sağ).....	36
Şekil 2.37 Dibromo[1-(2-kloro-4-florobenzil)-3- metilbenzimidazol-2-iliden] morfolin palladyum(II)	37
Şekil 2.38 3-Morfolino-2-(((3-(triflorometil)benzil)amino)metil)propannitril	37
Şekil 2.39 4-(2-(m-Tolil)pirimidin-4-il)morfolin	38
Şekil 2.40 2-(Morfolinoimino)-3-fenil-5-(4-(pirolidin-1-il)benziliden)tiyazolidin-4-on.....	39
Şekil 2.41 (2E)-3-(3-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on	39
Şekil 2.42 4-[2-(Morfolin-4-il)etoksi]-2H-kromen-2-on; 7-[2-(Piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on ve 4-Metil-7-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on40	
Şekil 2.43 Hidrazonların Genel Yapısı.....	40
Şekil 2.44 Asetaldehit hidrazon (sol) ve 2-Hidrazono-1-sikloheksankarboksilik asit (sağ).....	41
Şekil 2.45 Bütanon dimetilhidrazon (sol); p-İzopropilidenhidrazinobenzoik asit (orta) ve 4-Dimetilhidrazono-1- sikloheksankarboksilik asit (sağ)	41
Şekil 2.46 Benzilidenhidrazin (sol) ve N'-(1-feniletilden)benzohidrazit (sağ)	42
Şekil 2.47 Wolff-Kishner İndirgenme Tepkimesi	42

Şekil 2.48 Aldehit veya Ketonların Hidrazinlerle Kondensasyonu ile Hidrazon Eldesi.....	43
Şekil 2.49 β -Keto asit veya β -Keto ester ile Diazonyum Tuzlarından Aromatik Hidrazonların Sentezi.....	43
Şekil 2.50 Nitrostirenler ‘Michael Katılması’ Yoluyla Benzil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi.....	43
Şekil 2.51 <i>N'</i> -(5-Kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit.....	44
Şekil 2.52 (E)- <i>N'</i> -(2,3-Diklorobenziliden)benzo[d][1,3]dioksol-5-karbohidrazit.....	45
Şekil 2.53 4-((4-Nitrobenziliden)hidraziniliden)-1-(3-fenilpropil)-1,4-dihidropiridin (sol) ve 4-((Naftalen-1-ilmetilen)hidraziniliden)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,4-dihidropiridin (sağ)	45
Şekil 2.54 4-(5-(((2-Kloro-4-hidroksifenil)imino)metil)furan-2-il)benzonitril (sol) ve 4-(2-((3-Metoksifenil) metiliden)hidrazinil)benzen-1-sülfonamid (sağ).....	46
Şekil 2.55 <i>N'</i> -[(E)-(6-Floro-4-okso-4 <i>H</i> -kromen-3-il)metiliden]-4-metilbenzensülfonohidrazit (sol) ve <i>N'</i> -[(E)-(6-kloro-4-okso-4 <i>H</i> -kromen-3-il)metiliden]-4-metilbenzensülfonohidrazit (sağ)	46
Şekil 2.56 (E)- <i>N'</i> -((5-(4-Nitrofenil)furan-2-il)metilen)benzensülfonohidrazit.....	47
Şekil 2.57 2-(2-Klorofenil)-2-(6,7-dihidrotiyeno[3,2- <i>c</i>]piridin-5(4 <i>H</i>)-il)- <i>N'</i> -(2-bromobenziliden)asetohidrazit.....	48
Şekil 2.58 4-Metil-1-(4-(((1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazono)metil)fenil)piperidin (sol) ve 4-Metil-1-(4-(((1-(4-siyanofenil)etiliden)hidrazono)metil)fenil)piperidin (sağ).....	48
Şekil 2.59 (E)- <i>N'</i> -(2-Hidroksibenziliden)-4-((4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)metil)benzohidrazid.....	49
Şekil 2.60 <i>N'</i> -(4-Hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-4-nitrobenzohidrazit.....	50
Şekil 2.61 Konfigürasyonuna Göre Şalkon İskelet Yapıları	50
Şekil 2.62 NaOH Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi	51
Şekil 2.63 KOH Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi.....	52
Şekil 2.64 Absolü Etanolde HCl Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi	52
Şekil 2.65 K ₂ CO ₃ , PEG-400 Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi	53
Şekil 2.66 Yeniden Kullanılabilir Hidroksiapatit Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi.....	54

Şekil 2.67 Sülfonik Asit Fonksiyonlu TSIL Katalizli Şalkon Sentezi	54
Şekil 2.68 ‘Suzuki Reaksiyonu’ ile Şalkon Sentezi	55
Şekil 2.69 Wittig Reaksiyonu’ ile Şalkon Sentezi.....	55
Şekil 2.70 3-(4-Klorobenzoil)-2-(4-klorofenil)benzotiyofen (sol) ve 3-(4-Aminobenzoil)-2-(4-aminofenil)benzotiyofen (sağ)	56
Şekil 2.71 (E)-3-(4-(4-Benzilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-bromofenil) prop-2-en-1-on....	57
Şekil 2.72 (E)-1-(4-(Benziloksi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on	57
Şekil 2.73 1- (2,4,6-Trimetoksifenil)-3-(4’-(2’’-(p-metilpiperazinil)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on	58
Şekil 2.74 (E)-1-(2,3-Dihidrobenezofuran-5-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on.....	58
Şekil 2.75 (2E)-1-(4-Hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on	59
Şekil 2.76 (E)-1-(3-Bromo-2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (sol) ve (E)-1-(3-Bromo-2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)- 3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (sağ)	59
Şekil 2.77 (E)-4-Metil-7-(4-(4-(3-(tiyofen-2-il)-akriloil)-fenoksi)-bütoksi)-2H-kromen-2-on.....	60
Şekil 2.78 (E)-1-(3,6-Dihidroksi-2,4-dimetoksifenil)-3-(4-((6-(etil-(2-metoksibenzil)amino)hekzil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on	60
Şekil 2.79 Metil (E)-2-(2-floro-4’-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloil)-[1,1’-bifenil]-4-il) propanoat.....	61
Şekil 2.80 (E)-3-(3-(2-Hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat (sol) ve (E)-3-(3-(2-((Etil(metil)karbamoil)oksi)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat (sağ)	62
Şekil 2.81 3-(4-Klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (sol) ve 1-(5-Bromotiyofen-2-il)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (sağ).....	62
Şekil 2.82 (E)-3-(3-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2H-kromen-2-on.....	63
Şekil 2.83 1-(3-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (sol) ve 2-Kloro-8-metil-3-(3-(5-metiltiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)kinolin (sağ).....	63
Şekil 4.1 Bileşiklerin Genel Sentez Şeması.....	68
Şekil 5.1 4-(Morfolin-4-il)benzaldehit Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	76

Şekil 5.2 2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	77
Şekil 5.3 2-[2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	78
Şekil 5.4 Hedef Bileşikler için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması	79
Şekil 5.5 Bileşik 4a'ya Ait IR Spektrumu	81
Şekil 5.6 Bileşik 4a'ya Ait ¹ H-NMR Spektrumu	82
Şekil 5.7 Bileşik 4a'ya Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	83
Şekil 5.8 Bileşik 4b'ye Ait IR Spektrumu	85
Şekil 5.9 Bileşik 4b'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	86
Şekil 5.10 Bileşik 4b'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	87
Şekil 5.11 Bileşik 4c'ye Ait IR Spektrumu	89
Şekil 5.12 Bileşik 4c'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	90
Şekil 5.13 Bileşik 4c'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	91
Şekil 5.14 Bileşik 4d'ye Ait IR Spektrumu	93
Şekil 5.15 Bileşik 4d'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	94
Şekil 5.16 Bileşik 4d'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	95
Şekil 5.17 Bileşik 4e'ye Ait IR Spektrumu	97
Şekil 5.18 Bileşik 4e'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	98
Şekil 5.19 Bileşik 4e'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu	99
Şekil 5.20 Bileşik 4f'ye Ait IR Spektrumu.....	101
Şekil 5.21 Bileşik 4f'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu.....	102
Şekil 5.22 Bileşik 4f'ye Ait ¹³ C-NMR Spektrumu.....	103
Şekil 5.23 Bileşik 4g'ye Ait IR Spektrumu	105
Şekil 5.24 Bileşik 4g'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	106
Şekil 5.25 Bileşik 4h'ye Ait IR Spektrumu	108
Şekil 5.26 Bileşik 4h'ye Ait ¹ H-NMR Spektrumu	109
Şekil 5.27 Bileşik 4c'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	115
Şekil 5.28 Bileşik 4c'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü	115
Şekil 5.29 Bileşik 4e'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	116

Şekil 5.30 Bileşik 4e'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü	116
Şekil 5.31 Aktif Bileşikler 4c ve 4e'nin AChE Aktif Yöresindeki Üst Üste Çakışık Pozu.....	117
Şekil 5.32 Bileşik 4c'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	118
Şekil 5.33 Bileşik 4c'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü.....	118
Şekil 5.34 Bileşik 4e'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	119
Şekil 5.35 Bileşik 4e'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü.....	120
Şekil 5.36 AChE ve 4c Kompleksinin MDS Sonucu 4c'ye Ait Fizikokimyasal Özellikler.....	120
Şekil 5.37 AchE ve 4c Kompleksine Ait RMSD Grafiği	121
Şekil 5.38 AchE ve 4c Kompleksine Ait RMSF Grafiği.....	121
Şekil 5.39 AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu Gözlemlenen Toplam Bağ Sayısı ve Rezidü Fraksiyonu	122
Şekil 5.40 AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu Gözlemlenen Bağ Tipleri-Rezidü Grafiği	122
Şekil 5.41 AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu 2B Gösterimi	123

KISALTMALAR DİZİNİ

Å	: Angstrom
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolin esteraz
ATC	: Asetiltiyokolin iyodür
BACE-1	: β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1
BChE	: Bütirilkolin esteraz
BTC	: Bütiriltiyokolin iyodür
^{13}C -NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
2D	: İki boyut
3D	: Üç boyut
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO- d_6	: Dötorodimetilsülfoksit
DTNB	: 5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
E.N.	: Erime noktası
ESI	: Elektrosprey iyonlaştırma
^1H -NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
IC ₅₀	: İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: Kızılötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMDAR	: N-metil-D-aspartat reseptörü
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
ROS	: Reactive oxygen species (Reaktif oksijen türleri)
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Alman psikiyatrist Alois Alzheimer'dan adını alan ve en yaygın demans türü olan Alzheimer hastalığı (AH) beynin en çok etkilenen medial temporal lob ve neokortikal yapılarda amiloid beta ($A\beta$) peptidinin birikmesi sonucu oluşan nöritik plaklar ve nörofibriler yumaklarla karakterize yavaş ilerleyen bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanabilir (De-Paula vd., 2012). Alzheimer hastalığına sahip kişiler, bilgi ve depolama işleminden sorumlu olan sinir hücrelerinin ilerleyici işlev bozukluğu ve ölümünden kaynaklanan bilişsel fonksiyonlarda gerilemenin yanında derin kişilik değişiklikleri yaşarlar (Mattson, 2004). Daha çok yaşlı nüfusu etkilediği düşünülen AH'nin genetik mutasyondan kaynaklı bir türde patolojilerini gösterdiği ailesel AH durumunda erken ölümlere neden olabilmektedir ki bu şekilde 28 yaşında bir kişide ölüme neden olduğu görülmüştür (Kabir vd., 2021; Macha vd., 2021). Günümüzde sadece semptomatik tedavisi mevcut olan AH bireyleri aileleriyle birlikte etkilemekte ve ülkelere de belli bir ekonomik yük getirmektedir. Yıllık tahmini küresel maliyeti 1 trilyon Amerika Birleşik Devletleri (ABD) doları olan bu hastalığa sahip hasta sayısının her 5 yılda bir iki katına çıkması ve 2050 yılına kadar da 152 milyona ulaşması öngörülmektedir (Livingston vd., 2020; Yiannopoulou and Papageorgiou, 2020). Başka bir raporda AH'lı insanların sayısının dünya genelinde 74,7 milyona ulaştığı ve 2030 yılına kadar tahmini 2 trilyon ABD doları bakım maliyeti yükü getireceği düşünülmektedir (Bhushan vd., 2018). Bununla birlikte Dünya Sağlık Örgütü AH'nin önümüzdeki yüzyılda Edinilmiş Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS), kardiyovasküler sistem (KVS) hastalıkları ve kanserden daha yaygın hale gelebileceğini bildirmiştir (Kabir vd., 2021; Macha vd., 2021).

1.1 Alzheimer Hastalığında Klinik ve Patolojik Bulgular

Alzheimer hastalığının seyri ve semptomları hakkında bilgi sağlayan nöropatolojik değişiklikler; amiloid plaklar, nörofibriler yumaklar, distrofik nöritler, nöropil iplikleri ve beyindeki diğer birikimlerle karakterize pozitif lezyonlar ve nöral, nöropil ve sinaptik kayba bağlı büyük atrofiyle karakterize edilen negatif lezyonlardır (Serrano-Pozo vd., 2011; Spires-Jones and Hyman, 2014; Singh vd., 2016). Bunlardan β sekretaz ve γ -sekretaz proteolitik parçalama enzimlerinin amiloid öncü proteinlerini (APP) birkaç aminoasit parçasına ayırmasıyla son formu $A\beta$ 40 ve $A\beta$ 42 olan ekstraselüler birikintiler şeklindeki amiloid plaklar, nöral perikaryal sitoplazmada, aksonlarda ve dendritlerde

birikebilen; sitoskeletal mikrotübüllerin ve tübülünle ilişkili proteinlerin kaybına yol açan hiperfosforile edilmiş tau proteinlerinin anormal filamentleri olan nörofibriler yumaklar (NFTs) ve sinaptik kayıp ilk sayılabilecek histopatolojik bulgularındandır (Cras vd., 1991; Brion, 1998; Armstrong, 2009; Perl, 2010; Metaxas and Kempf, 2016; Breijyeh and Karaman, 2020).

AH'de demans öncesi evredeki sosyal geri çekilme, karmaşık iş görevlerinde performans düşüklüğü, zorluklardan kaçınma gibi bulgular klinik tanı konulmadan yaklaşık beş yıl önce mevcut olabilir (Jost and Grossberg, 1995). Hafif evrede hastanın işlerini organize etme yeteneğinin azalması sadece karmaşık görevlerde değil banka işleri gibi rutin ve yemek hazırlama gibi gündelik hayat işlerinde de kendini göstermeye başlar. Mekansal hafıza bozuklukları, kelime dağarcığının azalması, kelime oluşturmada semantik bozukluklar da bu evrenin karakteristik bulgularıdır (Chobor and Brown, 1990; Locascio vd., 1995; Trobe vd., 1996). Yakın hafızanın ciddi bir şekilde bozulduğu orta dereceli demans evresinde muhakame, planlama ve organize etme işlevleri önemli ölçüde azalır; kelime bozuklukları daha belirgin hale gelir (Beatty vd., 1988; Romero vd., 1995).

Hastalığın ileri evresinde ise hasta en temel ihtiyaçlarını dahi ifade etmekte ve yapmakta zorlanır. Hatta hastalarda bazen bakım müdahaleleri dahil çoğu durumu yanlış anlayıp yorumlama, agresif tepkilerde bulunma, anlamsız bağırımlar ve saldırganlık durumu gelişebilir (Franssen vd., 1993). Yaşam beklentisi AH tanısı konulduktan sonraki süreçte üçte bir oranında azalır ve en sık ölüm nedeni miyokard infarktüsü ve sepsisemi sonrası ortaya çıkan zatürredir (Heyman vd., 1987; Förstl and Hewer, 1993).

1.2 Alzheimer Hastalığında Geliştirilen Hipotezler ve Diğer Faktörler

Etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış olan AH'da histopatolojik çalışmalar A β , NFTs ve sinaptik kayıp gibi multifaktöriyel bozuklukları ortaya koymuş ve bunlara ilişkin kolinerjik hipotez, amiloid kaskad hipotezi, tau hipotezi, mitokondriyal kaskad hipotezi, oksidatif stres hipotezi, eksitotoksisite hipotezi, nöroinflamatuvar hipotez ve diğerleri (genetik ve çevresel faktörler) şeklinde hipotezler öne sürülmüştür (Abdallah, 2024).

Peter Davies tarafından AH'nin hafıza kaybı gibi bilişsel bozukluklarla beyindeki spesifik kolinerjik eksiklikler arasındaki korelasyonun 1976 yılında keşfedilmesi modern nörokimyaya kapı açan bir dönüm noktası olmuştur (Katzman and Bick, 2000). 70'lerin başlarından itibaren Alzheimer hastalarının beyinlerinde bazal ön beyin kolinerjik nöronlarının erken kaybının gözlemlenmesi sonucu geliştiğini söyleyebileceğimiz

kolinerjik hipotez, merkezi sinir sistemi (MSS)'nin kolinerjik nöronlarında ciddi hasar ve kolinerjik nörotransmisyonunda azalma gözlemine dayanan ve AH'nin nedenlerini açıklayan ilk hipotezdir (Davies and Maloney, 1976; Bartus vd., 1982). Asetilkolin (ACh) seviyelerinin yanı sıra kolinasetiltransferaz (ChAT), muskarinik ACh reseptörleri (mAChR) ve nikotinik ACh reseptörleri (nAChR) bağlanması gibi kolinerjik belirteçlerdeki azalmalarla klinik demans dereceleri arasındaki korelasyon, kolinerjik hipofonksiyonla bilişsel bozukluk arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve AH ve yaşlılıkta kolinerjik hipotezin formüle edilmesine yol açmıştır (Nordberg, 1992; Bierer vd., 1995; Bartus, 2000; Gsell vd., 2004).

Amiloid öncü proteinlerinden (APP) β sekretaz ve γ -sekretaz ile türetilen $A\beta$ 'nin parçalanmasının yaş ve patolojik faktörler nedeniyle azalmasının özellikle $A\beta_{40}$ ve $A\beta_{42}$ başta olmak üzere $A\beta$ peptitlerinin agregasyonuna yol açtığını öne süren ayrıca kalıtsal AH için en fazla kabul gören patolojik mekanizmalardan biri olmaya devam eden amiloid kaskad hipotezi kapsamında (Ricciarelli and Fedele, 2017; Kametani and Hasegawa, 2018; Paroni vd., 2019) onlarca yıl boyunca tüm AH patolojik değişikliklerin ana nedeni olarak $A\beta$ agregasyonu görülmüş; bunların nörotoksisite, nöronal inflamasyon ve nöron kaybına sebep olduğu düşünülmüştür (Chen, 2018; Zhang vd., 2023). Bu kapsamda $A\beta$ 'yi hedef alan anti alzheimer ilaçlar geliştirilmeye çalışılmıştır (Sun vd., 2021; Liu vd., 2022).

Tau hipotezi kapsamında da tübülün topluluğunu ve işlevlerini inhibe ederek hücre içi taşınmayı bozan ek olarak da mitokondriyal membranın bütünlüğüne zarar vererek mitokondriyal şişme ve fonksiyonel kusurlara yol açan hiperfosforile tau proteinleri bu yüzden sitotoksik etki gösterir (Chen, 2018; Arnsten vd., 2021; Iqbal, 2024). Alzheimer hastalarının beyinlerinde bulunan bu hiperfosforile tau proteinlerinin oluşturduğu nörofibriler yumaklar ekstraselüler olarak kümelenen amiloid plakların aksine nöronal hücrelerin içinde birikir ve sonuçta nöronal ölüme neden olur (Maccioni vd., 2010; Kametani and Hasegawa, 2018; Arnsten vd., 2021).

Oksidatif stres hipotezi kapsamında da Alzheimer hastalarının beyinleri reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) aracılı hasara ilişkin sürekli kanıtlar sunmaktadır (Praticò, 2008). Genetik ve/veya çevresel faktörler özellikle de oksidatif stres altında mitokondriyal fonksiyonlarda meydana gelen değişikliklerle (Wang vd.,

2008; Swerdlow vd., 2014) amiloidoz ve tau fosforilasyonu arasında artan bir şekilde korelasyon tespit edilmiştir (Swerdlow vd., 2010).

Bir diğer hipotez olan eksitotoksisite hipotezi de A β 'lerden özellikle A β ₄₂ oligomerlerinin, iyonotropik glutamat reseptörlerinden (iGluR) özellikle kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliği nedeniyle başta (Guo vd., 2017; Hansen vd., 2017) N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) ve metabotropik glutamat reseptörleri (mGluR) üzerinden hem nöronlardan hem de astrositlerden glutamat salımını artırıp, ekstrasinaptik NMDAR'lerinin (eNMDAR) ve dolayısıyla nöronal ölüme yol açan yolların aktivasyonuna bağlı olarak eksitotoksisiteye neden olabileceğiyle ilgilidir (Brito-Moreira vd., 2011; Talantova vd., 2013).

Bazı çalışmalar AH'nin %80 oranında genetik faktörlerden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Ailesel AH'da APP, presenilin-1 ve presenilin-2'de genetik mutasyonlar tanımlanmıştır ki A β 'nin çözünmeyen türünün üretimiyle ilişkili enzimlerden biri olan γ -sekretaz presenilin-1 ve presenilin-2 tarafından kodlanmaktadır. Sporadik AH'da da en temel risk faktörlerinden biri olarak görülen; 34 ve 32 varyantlarında polimorfizm taşıyan apolipoprotein E (APOE) geni de dahil olmak üzere birden fazla gende polimorfizm tanımlanmıştır (Bertram vd., 2010; Tanzi, 2012; Andrade-Guerrero vd., 2023).

1.3 Alzheimer Hastalığında Kolinergik Hipotezin Yeri

1.3.1 Asetilkolin sentezi, depolanması, salgılanması ve inaktivasyonu

Kolinergik hipotezin kavranması söz konusu nörotransmitter olan ACh'nin fizyolojisine eğilmeyi gerektirmektedir.

Tanımlanan ilk nörotransmitter olan ve periferik ve merkezi sinir sistemlerinde önemli ve kritik bir rol oynayan ACh (asetilkolin), periferik sinir sistemi kapsamında bakıldığında otonom sinir sistemine ait tüm pregangliyonik parasempatik ve sempatik lifler (adrenal medullayı inerve eden ve norepinefrin/epinefrin (NE/E) salgısını uyaran lifler dahil), tüm postgangliyonik parasempatik lifler ve ter bezleri, piloerektör kaslar ve bazı kan damarlarına giden postgangliyonik sempatik liflerden salgılanır ki bu lifler kolinergik lifler olarak adlandırılır. Yine periferik sinir sistemi odağında bakıldığında ACh somatik sinir sisteminde motor sinir lifleriyle iskelet kası arasındaki nöromusküler kavşakta istemli kas hareketlerini sağlayan nörotransmitter olarak görev yapar (Loewi, 1921; McCorry, 2007; H Ferreira-Vieira vd., 2016; Sam and Bordoni, 2023).

MSS odağında bakıldığında ise hemen hemen beynin tüm bölgelerini inerve eden kolinerjik lifler dikkat, motivasyon, hafıza, öğrenme, uyku ve uyanıklık gibi önemli fizyolojik olaylarda kritik rol oynarlar (Voytko vd., 1994; Bucci vd., 1998; Woolf and Butcher, 2011; H Ferreira-Vieira vd., 2016; Sam and Bordoni, 2023).

Presinaptik nöronların sitozolünde (aksonların terminal uçlarında) mitokondriden sağlanan Asetil Co-A'nın, çoğu diyet kaynaklı kolinle reaksiyonunun, ana lokasyonu akson terminali olan kolin asetil transferaz (ChAT) enzimi tarafından katalizlenmesi sonucu ACh'nin sentezi gerçekleşir ki bu önemli süreçte hız sınırlayıcı basamak kolinin presinaptik nörona geri alımıdır (Leuzinger, 1969; Dey and Ray, 2018).

Sitozolde sentezlenen ACh moleküllerinin, gradient oluşturmada kullanılan, enerjiye bağımlı H-ATP_{az} protein pompasıyla daha önce asitleştirilen veziküllere veziküler asetil kolin taşıyıcısı (VACHT) tarafından transferi sağlanır ki burada iki veziküler proton taşınan her bir ACh molekülüne karşılık gelecek şekilde bir değiş tokuş sistemiyle sinaptik veziküllerin, nörotransmitterle dolması sağlanır (Rebois vd., 1980; Whittaker, 1987; Muramatsu vd., 2018).

Aksiyon potansiyelinin oluşmasıyla meydana gelen depolarizasyon sonrası voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılması kalsiyum akışına sebep olur. Daha sonra veziküler füzyon adımlarında rol oynayan N-etilmaleimid duyarlı faktör bağlanma protein reseptörü (soluble NSF attachment protein receptor, SNARE) proteinlerinin konformasyonel değişikliklerini etkileyen, kalsiyum sensörü olarak görev yapan, bu akışı algılayıp kalsiyum bağlayan sinaptotagmin bir diğer konformasyonel düzenleyici kompleksin proteinlerinin yerinden oynatılmasına sebep olur ve presinaptik zar ile vezikülün füzyonunun gerçekleşip nörotransmitter ACh'nin sinaptik yarığa salınmasına olanak sağlar (Han and Jackson, 2006; Krishnakumar vd., 2011; Ramakrishnan vd., 2012).

Kendine özgü nikotinik veya muskarinik reseptörlere kısa süreliğine bağlanıp reseptörü aktive ettikten sonra ayrılan ACh'nin etkisi, başta postsinaptik hücre yüzeyinde serbest olarak veya glikozilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı protein olarak yer alan asetilkolin esterazlar (AChE)'lar olmak üzere kolinesterazlar tarafından hidroliz işlemiyle sonlandırılır (Blotnick-Rubin and Anglister, 2018). Nöromusküler kavşak ve sinaptik yarıқта hızla gerçekleşen bu işlemle ACh kolin ve asetata hidroliz edilir. Burada nörotransmitterlerin presinaptik nörona alınıp spesifik enzimlerle daha sonra inaktive edilmesine karşılık ACh'nin salgılandığı yerde çok hızlı bir şekilde (1 sn'de 5000 ACh

molekölü bir AChE tarafından hidroliz edilebilir) inaktive edilmesi bu mekanizmayı benzersiz kılar (Potter vd., 1984).

Kolin esterlerini parçalayan yaygın bir serin hidrolaz sınıfı olan kolinesteraz (ChE)'ler öncelikle MSS'deki kolinerjik sinapslarda, nöromusküler kavşaklarda, kanda yer alan AChE ve öncelikle karaciğerde bulunan bütirilkolin esteraz (BuChE)'dir ki bunların katalitik aktiviteleri benzer olsa da iyonik veya hidrofobik etkileşimlerde ayrıldıkları noktalar mevcuttur (Talesa, 2001; Eckroat vd., 2020). ACh hidrolizinden dolayısıyla inaktivasyonundan esas olarak nöronal kökenli olan AChE sorumludur ve yüksek katalitik verimlilikle çalışır. Spesifik olmayan kolinesteraz veya psödokolinesteraz olarak da bilinen BuChE ise esas olarak glial hücrelerde yer alır ve daha çok hidrolizde destekleyici işlev görür (Lane vd., 2006; Li vd., 2017).

1.3.2 Alzheimer hastalığında kolinesterazların rolü ve kolinesteraz inhibitörleri

Bilişsel bozulmayla ilintili olan kolinerjik aktivitedeki azalma ACh, ChAT seviyelerinin azalmasıyla ve AChE enzim seviyeleriyle ilişkilidir ki kolinesteraz inhibisyonunun, nikotinik veya muskarinik reseptörleri tonik olarak uyarmaya kıyasla ACh salımını doğal uzaysal ve zamansal model olarak daha fazla güçlendirmesi nedeniyle doğrudan reseptör agonisti tedavisine göre daha tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu belgelenmiştir (Mesulam vd., 2002a; Mesulam vd., 2002b; Perrier vd., 2002; Glick vd., 2003). Bu yüzden hafif ve orta evre AH'nin bilişsel ve davranışsal semptomlarının tedavisinde palyatif olarak hala ana yaklaşım kolinerjik nörotransmisyonu artırmaktır (Nordberg vd., 2013).

AH tedavisini domine eden asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI)'nin sadece palyatif olmaktan çıkıp hastalığın seyrini etkileyen ajanlar olarak hareket edebileceğini düşündüren ve patogeneze etki eden AChE'nin nonklasik fonksiyonları ve katkıda bulunduğu kolinerjik modifikasyonlar ile ilgili bulgular mevcuttur (Rees and Brimijoin, 2003).

AChE'nin A β 'ye pro-agregasyon aktivitesinin bulunması, amiloid plakların ve nörofibriler yumakların oluşumunda kısmen yer alması, tek başına β amiloid fibrillerden daha sitotoksik olduğu gösterilen komplekslerin oluşumuna katılması gibi nonkatalitik eylemlerden sorumlu tutulması da kolinerjik hipotezin bu enzimin artan aktivitesi üzerine yoğunlaşmasına neden olmuş ve AChE inhibisyonu AH'nin etkili tedavi yönetimi için kritik bir strateji haline gelmiştir (Alvarez vd., 1997; Alvarez vd., 1998). A β üretiminde

rol oynayan PS-1'e (presenilin-1) doğrudan bağlanan AChE bu enzimin ekspresyonunu dolayısıyla bilişsel işlev bozukluğuna sebep olan ve hızlandıran Aβ seviyesini artırır (Ramos-Rodriguez vd., 2013; Campanari vd., 2014). Aβ birikimini teşvik eden çekirdekletirici bir faktör olarak rol oynayan AChE'nin bu amiloid plaklar içerisinde yer aldığı söylenebilir (Alvarez vd., 1997; Rees vd., 2003). Ayrıca AChE'nin; periferik anyonik bölgesinde (peripheral anionic site, PAS) bulunan korunmuş bir triptofan (W279) içeren küçük peptidinin katılmasının başlattığı etkileşim sonucu Aβ peptitleriyle meydana getirdiği kompleksler oldukça toksiktir ve fibrillerin uzamasını uyararak teşvik eder (Alvarez vd., 1998; Inestrosa vd., 2008; Dinamarca vd., 2010; Carvajal and Inestrosa, 2011; Price vd., 2020). Bu sebeplerden ötürü PAS bölgesine yönlendirilen AChEI'lerinin katalitik aktif bölgeye (catalytic active site, CAS) yönlendirilenlerin aksine AChE'nin Aβ filamentlerinin bir araya gelmesi üzerindeki etkisini azaltabildiği *in vitro* çalışmalarla gösterilmiştir (Carvajal and Inestrosa, 2011).

AH'nin patofizyolojisi için geliştirilen hipotezlerden kolinerjik hipotez temelinde geliştirilen AChEI'leri kapsamında ACh hidrolizinde esas olan AChE terapötik hedef olarak rol oynasa da AH'nin geç evrelerinde beyin ACh seviyelerinin düşmesine karşın BuChE seviyelerinin %120 oranında yükselerek katalitik aktivitesinin artması ve tıpkı AChE gibi klasik fonksiyonlarının yanında Aβ plakların ve nörofibriler yumakların oluşmasını teşvik edecek nonklasik işlevlere sahip olmasından ötürü son dönemde hem AChE hem de BuChE'e etkili yani dual inhibisyona sahip AChEI'leri geliştirmek için araştırmalar yapılmaktadır (Mesulam vd., 2002b; Anand and Singh, 2013; Li vd., 2017).

AH tedavisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ilaçlardan dört tanesi AH tedavisi için önerilen ilk ve en gelişmiş ilaç grubu AChEI'lerinden olan takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamindir, ancak bunlardan takrin hepatotokisite başta olmak üzere çeşitli yan etkilerinden dolayı daha sonrasında piyasadan çekilmiştir. Bu AChEI ilaçların etkilerinin sinaptik yarıktaki ACh nörotransmitterinin hem etki süresi hem de konsantrasyonunun artmasıyla ilişkili olduğu, bunun sonucunda da AH'de azalan kolinerjik reseptörlerin aktivasyonunu güçlendirdiği düşünülmektedir (Wright vd., 1993; Giacobini, 1994; Herrmann vd., 2011).

1.3.2.1 Takrin

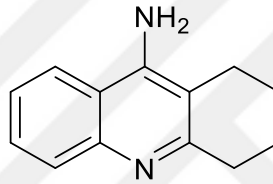
AChE ve BuChE'nin güçlü, nonkompetitif, reversibl inhibitörü olan ve bu inhibisyonu enzimin CAS bölgesiyle etkileşime girerek gerçekleştiren akrinin türevi

takrin, 1993 yılında FDA tarafından AH tedavisinde onaylanan ilk jenerasyon ilaçtır (Horak vd., 2017; Przybyłowska vd., 2019; Sharma, 2019). Nöbetler ve senkop dahil çeşitli yan etkilere sebep olabilmesi ve kısa yarı ömre sahip olmasından kaynaklı günlük sık doz rejimi nedeniyle zaten kullanımı sınırlı olan ilaç, BuChE afinitesinden kaynaklandığı düşünülen karaciğer toksisitesinden ötürü piyasadan çekilmiştir (Tumiatti vd., 2010; Mehta vd., 2012).

Şekil 1.1'de de gösterilen tetrahidroakridin (THA) yapısındaki takrinin sahip olduğu akridin kısmının enzimin aktif bölgesindeki Trp84'ün indol halkasına bağlandığı iyi bir şekilde belgelenmiştir (Harel vd., 1993).

Şekil 1.1

1,2,3,4-Tetrahidroakridin-9-amin (Takrin)

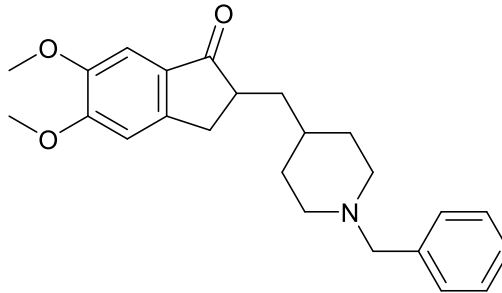


1.3.2.2 Donepezil

FDA tarafından hafif ila orta şiddette AH tedavisi için 1996 yılında onaylanan hatta 2006 yılında ileri evre AH'yi de kapsayacak şekilde endikasyonu genişletilen ikinci jenerasyon ilaç olan donepezil reversibl, nonkompetitif ve AChE için oldukça selektif ayrıca plazma kolinesterazlarına göre daha potent, selektif santral kolinesteraz inhibitörü olarak görev yapan ve **Şekil 1.2**'de de kimyasal yapısı gösterilen piperidin türevi bir AChEI'dir (Kosasa vd., 2000; Winblad, 2009).

Şekil 1.2

2-[(1-Benzilpiperidin-4-il)metil]-5,6-dimetoksi-2,3-dihidroinden-1-on (Donepezil)



AChE'nin hem CAS hem de PAS bölgelerini aynı anda inhibe edebilen donepezil bunu, yapısındaki *N*-benzilpiperidin gruplarıyla CAS'taki anyonik alt bölgenin Trp84'ünün indol halkasıyla ve yapısındaki indanon gruplarıyla da PAS'taki Trp279'un indol halkasıyla girdiği etkileşimlerle gerçekleştirir (Villalobos vd., 1994; Silva vd., 2020).

AChE inhibisyonu amaçlı kullanılan donepezilin ek olarak AH'nin seyrinde rol oynayan glutamat toksisitesine karşı kortikal nöronları koruma, A β üretimi ve toksisitesini azaltma, apoptotik hücre ölümünü önleme, inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltma, nikotinik reseptörlerin ekspresyonunu artırma ve AChE'nin nöroprotektif bir izoformunu indüklemeye gibi moleküler ve hücresel seviyede fonksiyonlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Takada vd., 2003; Jacobson and Sabbagh, 2008; Mangialasche vd., 2010).

Donepezil %100'lük relatif oral biyoyararlanıma sahip olması, eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 70 saat gibi bir süre olması sebebiyle günde tek doz uygulanabilmesine olanak tanınması ve hepatotoksikite riski olmadan mükemmel tolere edilebilirliği nedeniyle AH'de en etkili ilaç durumundadır (Shigeta and Homma, 2001; Seltzer, 2005; Atri, 2019).

1.3.2.3 Rivastigmin

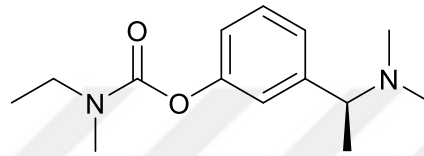
Nikotinik veya muskarinik reseptörlere karşı seçiciliğinin olmaması, kimyasal ve enzimatik hidrolize karşı dayanıksız olmasına bağlı olarak etki süresinin çok kısa olması gibi gerekçelerle ACh'nin üzerinde yapılan modifikasyonlar sonucu elde edilen karbakol ve betanekol gibi kolinerjik agonistler; sahip olduğu azot atomunun üzerindeki lokalize elektronları sayesinde elektrofil, karbonil karbonunu zayıf nükleofil olan suya karşı ilgisini azaltıp daha az elektrofil hale getirerek hidrolize karşı direncini artıran karbamoil grubuyla, ACh'nin yapısındaki asetil grubunun değiştirilmesiyle oluşturulan alkil karbamat yapılı bileşiklerdir. AChE'yi yarışmalı olarak inhibe eden bu karbamik asit ve alkol esterleri muskarinik agonist etkilerinin yanında AChE'yi karbamilleyerek ve belli bir süre inaktif durumda tutarak zayıf da olsa AChE inhibitör işlevi görürler (Nogady and Weaver, 2005; Balkan, 2021).

Bunun yanı sıra terapötik olarak etkili AChEI'lerinin keşfi *Physostigma venenosum*'dan izole edilen ve glokom tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmakta olan fizostigmin ile ortaya çıkmıştır. Stedman'ın 1929 yılında fizostigminin parasempatomimetik etki mekanizmasının AChE'yi inhibe etmesinden kaynaklı olduğunu ispatlaması sonucu, rezonans yoluyla stabilize edilen fenoksit anyonlarının alkoksit anyonlarına kıyasla daha

kolay serbest kaldığı ve böylece karbamat grubunun serine daha kolay transfer olduğu fizostigmin ve diğer aril karbamatların AChE'ye daha fazla afinite gösterdiği kanıtlanmış ancak ciddi yan etkiler, kısa yarı ömür ve dar terapötik indeks nedeniyle kullanımı sınırlandırılan fizostigmin daha sonraki çalışmalar için bir prototip bileşik olarak işlev görmüştür (Nogrady and Weaver, 2005; Balkan, 2021).

Şekil 1.3

[3-[(1S)-1-(Dimetilamino)etil]fenil] N-etil-N-metilkarbamat (Rivastigmin)



ACh'de ve fizostigminde aktivite için bulunması gerekli özellikler ışığında yapılan çalışmalar sonucunda yeni AChEI'leri geliştirilmiştir. Neostigmin, pridostigmin, distigmin ve rivastigmin geliştirilen bu AChEI'lerine örnek olarak verilebilir ki bunlardan kimyasal yapısı Şekil 1.3'de gösterilen rivastigmin AH tedavisinde kullanılan santral etkili, aril karbamat yapılı, psödo-geri dönüşümsüz AChEI'dir (Nogrady and Weaver, 2005; Balkan, 2021).

Enzimin esteratik bölgesindeki serin aminoasitinin hidroksil grubu sayesinde elektrofİL karbonil karbonuna nükleofilik atakta bulunarak kovalent bağlanmasıyla asetil grubunu koparması sonucu karboksilat esteri yapısındaki molekülün parçalanması ve sonuçta asetillenmiş enzim ve kolin molekülünün oluşması şeklinde ilerleyen ACh hidroliz süreci; AChE enziminin yeni ACh moleküllerini bağlayabilmesi için, oluşan bu asetillenmiş enzimin hidrolizle deaçilasyonu yani serbest kalması şeklinde devam eden bir mekanizmadır. Bu mekanizmada enzimin ACh gibi bir karboksilik asit esteri yerine bir aril karbamat analogu olan rivastigmin ile açılmesi sonucu asetillenmiş enzime göre hidrolize daha dayanıklı ve enzimin çok daha uzun süre inaktif durumda kalmasına sebep olan karbamillenmiş enzim oluşur. ACh seviyelerine bu mekanizmayla etki etmesi ve plazma konsantrasyonları düşse bile etkisini uzun süre devam ettirmesi nedeniyle rivastigmin psödo-geri dönüşümsüz AChEI olarak isimlendirilir (Polinsky, 1998; Balkan, 2021).

FDA tarafından 2000 yılında hafif ila orta şiddette AH tedavisi için 2006 yılında da hafif ila orta şiddette parkinson demansının tedavisi için onaylanmış olan rivastigmin AChE ve BuChE'nin ikisinin de nonkompetitif inhibitörü konumundadır (Grossberg and Desai, 2003). Santral kolinerjik sistem için iyi bir selektivite gösteren ve kan beyin bariyerini kolayca geçebilen küçük bir molekül olan rivastigmin ayrıca AChE izoformlarından AH'nın ileri evresinde artan ve kolinerjik sinapslarda ACh hidrolizinde önemli bir rol oynayan G₁ izoformu için de ayrı bir seçiciliğe sahiptir. Bu şekilde rivastigmin AChE ile birlikte AH'nın ileri evrelerinde AChE'nin aksine aktivitesinde artış olduğu gösterilen BuChE içinde inhibitör etki göstermesi; yine hastalığın ilerleyen safhasında hidrolizde rolü artan AChE'nin G₁ izoformuna ve santral kolinerjik sisteme olan selektivitesi nedeniyle iyi bir farmakolojik profil çizmektedir (Gottwald and Rozanski, 1999; Jann, 2000; Farlow vd., 2005; Eldufani and Blaise, 2019; Marucci vd., 2021).

CYP450'lerle minimal düzeyde metabolize edilen ve plazma proteinlerine önemli ölçüde bağlanmayarak ilaç ilaç etkileşimlerine daha az dahil olan ancak oral yoldan alındığında mide-bağırsakta (gastrointestinal, GI) çeşitli yan etkilere yol açabilen rivastigminin bu yan etkilerini ve plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanmaları azaltan, günde bir kez uygulanabilmesi sayesinde hasta uyuncunu artıran transdermal yama formülasyonu FDA tarafından 2007 yılında onaylanmıştır (Polinsky, 1998; Singh vd., 2013; Szeto and Lewis, 2016; Kandiah vd., 2017).

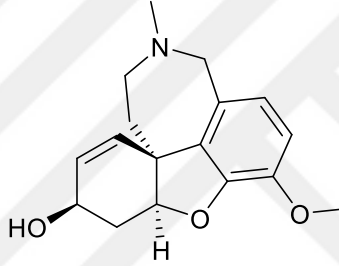
1.3.2.4 Galantamin

Amaryllidaceae ailesine mensup *Galanthus woronowii* bitkisinden izole edilen üçüncül bir alkaloid olan galantamin hafif ila orta şiddette AH tedavisi için ilk olarak FDA tarafından 2001 yılında onaylanmış BuChE yerine AChE için selektif, reversibl ve kompetitif AChEI'dir (Darvesh vd., 2003; Loy and Schneider, 2006; Colović vd., 2013; Marucci vd., 2021). Ek olarak periferik dokulardan ziyade MSS selektivitesi gösteren özellikle serebral kortekste ACh düzeylerini, yıkımını yavaşlatarak artıran galantaminin bu AChE inhibisyonu özelliğinin yanında nAChR'lerinin allosterik olarak modülasyonunda görev alarak bu reseptörleri ACh'ye karşı daha duyarlı hale getirmesi ve salınımını artırması sonucu benzersiz bir dual etki mekanizmasına sahip olduğu gösterilmiştir. Dahası galantaminin glutamat ve serotonin düzeylerini de artırdığı bildirilenler arasındadır (Seltzer, 2010; Marucci vd., 2021).

Şekil 1.4'de kimyasal yapısı gösterilen ve küçük boyutu nedeniyle AChE'nin CAS bölgesine bağlanabilen, PAS bölgesini bloke edemeyen galantaminin, etkileşimini yapısındaki tersiyer amin grubuyla anyonik bölgedeki Trp84 ve Phe330 aminoasitleri arasında oluşturduğu su köprüsü aracılığıyla; hidroksil grubuyla Glu199 arasında oluşturduğu hidrojen bağı aracılığıyla ve açıl bağlama cebi (Phe288, Phe290) ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (Pilger vd., 2001; Woodruff-Pak vd., 2002; Stavrakov vd., 2020).

Şekil 1.4

(4aS,6R,8aS)-3-Metoksi-11-metil-4a,5,9,10,11,12-heksahidro-6H-benzo[2,3]benzofuro[4,3-cd]azepin-6-ol (Galantamin)



1.4 Alzheimer Hastalığında Monoamin Oksidaz Aktivitesinin Rolü

1.4.1 Monoamin oksidaz enzimi ve fonksiyonu

Mitokondriyal dış zara bağlı olarak konumlanmış demir içeren flavoenzimler olan, biyojenik monoamin yapıları nörotransmitterlerin oksidatif deaminasyonu ile bunların seviyelerinin modülasyonunda ve metabolizmasında önemli rol oynayan böylece dolaylı yoldan da çeşitli nörodejenereatif hastalıklarda bir çarpan konumunda olan monoamin oksidaz (MAO) enzimleri, substrat özgüllüğü ve dağıldıkları doku çeşitlilikleri bakımından farklılık gösteren MAO-A ve MAO-B olmak üzere iki izoformda bulunurlar (Chen vd., 2004; Youdim vd., 2006). Daha çok beyinde adrenerjik sinir terminallerinde bulunan bu izoformlardan substrat özgüllüğü bağlamında norepinefrin, serotonin ve epinefrin gibi daha büyük hacimli aminlerin deaminasyonundan sorumlu olan MAO-A kalp, plasenta ve bağırsaklarda lokalize iken β -fenil etilamin, benzilamin gibi görece daha küçük yapıya sahip aminlere özgüllüğü olan MAO-B ise beyin glial hücrelerinde, karaciğerde ve trombositlerde özellikle dağılım göstermektedir. Substrat özgüllüğü

açısından dopamin ve tiramin gibi bazı aminler her iki izoformun da oksidatif deaminasyon aktivitesi için ortak substrat durumundadır (Ramsay, 2012; Tripathi vd., 2018; Yoshimoto vd., 2019).

MSS dışındaki dokularda da bulunarak oksidatif deaminasyon yoluyla vücudu koruyan veya bu aminlerin kan dolaşımına girmesini engelleyen MAO'ların aynı zamanda intranöronal yerleşimli olanlarının sinir hücrelerinde eksojen aminlere karşı protektif özellik gösterdiği ve MAO-B izoformunun da ek olarak kan-beyin bariyerinin kılcal damarlarında aynı koruyucu işleve sahip olduğu tespit edilmiştir (Manzoor and Hoda, 2020; Behl vd., 2021).

1.4.2 Alzheimer hastalığında monoamin oksidazların rolü ve MAO inhibisyonu

Çeşitli amin yapıları nörotransmitterlerin metabolizmasının ve serebral seviyelerinin modülasyonunda rol oynaması nedeniyle çeşitli nörodejeneratif bozukluklarla doğrudan ilişkili olan MAO enzimlerinin artan aktiviteleri AH'nin ilerlemesini teşvik eden süreçlere katkı sağlaması nedeniyle önem arz etmektedir (Behl vd., 2021). Şöyle ki AH'de hipokampüste ve serebral kortekste, beyinde bulunan ana izoform olan aktif MAO-B'nin β -amiloid agregelerini çevreleyen reaktif astrositlerde 3 kattan fazla olacak şekilde ekspresyonunun artması; enzimin fizyolojik fonksiyonu olan oksidatif deaminasyonu sonucu oluşan H_2O_2 (hidrojen peroksit), aldehitler ve süstitüe aminler veya amonyak gibi nörotoksik moleküllerin üretiminin artmasına neden olur. H_2O_2 başta olmak üzere bunlar, AH'de nörodejeneratif süreci tetikleyen ROS'un oluşumunda rol oynarlar (Emilsson vd., 2002; Rahman, 2007; Gulyás vd., 2011). Bu aşamada aktivitesi artmış MAO'nun oluşturduğu oksidatif stresin NFT'lerin oluşumuna da katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Menazza vd., 2010). Ek olarak ise frontal kutup ve hipotalamusta arttığı gösterilen MAO-A'nın aktivitesinin AH hastalarında, *locus ceruleus*ta nispeten düşme eğiliminde olduğu ve bunun da nöron sayısının %80 oranında azalmasıyla sonuçlandığı tespit edilmiştir (Burke vd., 1999).

A β peptitlerinin APP (amiloid öncü proteini)'den oluşum mekanizmasında rol oynayan β ve γ -sekretaz enzimlerinin yine AH'de artmış MAO aktivitesiyle daha aktif hale gelmesi ve bunun da klasik histopatolojik bulgulardan olan amiloid plak oluşumunu tetiklemesi de MAO'ların AH'ye katkısı olarak bildirilmiştir (Cochet vd., 2013; Behl vd., 2021).

AH tedavisinde moleküler biyoloji ve farmakoloji alanındaki araştırmaların bir araya getirilmesiyle oluşturulan terapötik bakış açısı kapsamında MAOI'lerin; demir şelatlayıcı

ve antioksidan aktivitelerinin iletilmesi yoluyla sırasıyla tau proteininin hiperfosforilasyonunu ve oksidatif stresi önlemenin amaçlanması, bilişsel bozukluklarda nörotransmitter dengesinin sağlanması yoluyla iyileşme elde edilmesi, A β ve APP gen ifadesinin düzenlenerek nonamiloidojenik yola teşvik edilmesi gibi nöroprotektif işlevlere sahip olduğu ortaya koyulmaktadır (Zheng vd., 2010; Weinreb vd., 2011). Selektif MAO inhibitörleri selegilin ve rasagilinin, p42/44 mitojenle aktive edilen protein kinaz (mitogen-activated protein kinase 1, p42/44 MAPK) ve protein kinaz C (PKC)'nin dahil olduğu belirli sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla nörodejeneratif hastalıkların hücre kültürlerinde ve hayvan modellerinde kanıtlanan nöroprotektif aktivitesi buna örnektir (Cai, 2014).

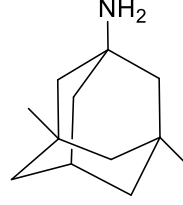
Multifaktöriyel bir patojeniteye sahip nörodejeneratif bir hastalık olan AH'nin , tek bir terapötik hedef yerine çok hedefli yönlendirilmiş ligand (MTDL) stratejisi geliştirilerek daha etkin bir şekilde tedavi edilmeye ve hastalığın seyrinin değiştirilmeye çalışılmasıyla bu tasarım stratejisi kapsamında son dönemde, Sterling ve arkadaşları tarafından karbamat yapılı bir AChE inhibitörü olan rivastigmininin inhibitör kısmı ve bir MAO inhibitörü olan rasagilinin farmakoforunu içeren yeni bir dual AChE ve santral selektif MAO-A/B inhibitörü olan ladostigil sentezlenmiş ve faz II aşamasında olan bu bileşiğin monoamin ve kolin ester düzeylerini artırarak AH'deki bilişsel işlevleri iyileştirebildiği ve semptomları hafifletebildiği bildirilmiştir (Sterling vd., 2002; Wang vd., 2016; Ibrahim and Gabr, 2019; Oh vd., 2021).

1.5 Alzheimer Hastalığının Tedavisi İçin FDA'dan Onay Almış Diğer İlaçlar

AH tedavisi için FDA'dan onay almış ilaçlardan biri eksitotoksisite, sinaptik disfonksiyon, nöronal hücre ölümü ve bilişsel işlev bozukluğu oluşmasına sebep olan NMDAR (*N*-metil-D-aspartat reseptörü)'lerinin AH için onay alan tek antagonisti olan ve kimyasal yapısı **Şekil 1.5**'te gösterilen memantindir (Huang vd., 2012; Liu vd., 2019; Companys-Aleman vd., 2020).

Şekil 1.5

(1*r*,3*R*,5*S*,7*r*)-3,5-Dimetiladamantan-1-amin (Memantin)



Diğer onay almış ilaç grubu olan ve son dönemde amiloid plaklar üzerindeki anti-amiloid etkileri nedeniyle hastalığın seyrini değiştiren dolayısıyla AH’de hastalığı modifiye edici tedavi (DMT) kapsamında ilk ilaçlar olarak FDA tarafından onay alan monoklonal antikörler ise hastalığın patogenezinde rol oynayan tau fosforilasyonu, nöroinflamasyon vs. bulguları hedefleyen ilaçların geliştirilmesini teşvik etme anlamında yeni bir dönemin kapısını aralamıştır (Abe vd., 2017; Paganoni vd., 2020; Cummings, 2023; Leisher vd., 2023). Bunlardan biri 2021’de FDA tarafından geçici onay niteliğinde hızlandırılmış onay alan ancak aynı şekilde tasarlanmış iki faz III denemesinde elde edilen çelişkili sonuçlar nedeniyle sonlandırılmış aducanumabtır (Budd Haeberlein vd., 2022; Cummings vd., 2024). Diğer ilaç FDA tarafından öncelikli olarak Ocak 2023’te Faz IIB çalışmaları sonucunda hızlandırılmış onay alan ve ardından da Faz III çalışmaları sonrası standart onayı verilen iki DMT ilaçtan biri olan lecanemabtır (Logovinsky vd., 2016; van Dyck vd., 2023; Cummings vd., 2024). 2 Temmuz 2024’te FDA tarafından son onaylanan monoklonal antikör ise en etkili anti-amiloid monoklonal antikör olarak kabul edilmiş donanemab olmuştur (Demattos vd., 2012; Lowe vd., 2021; Leisher vd., 2023; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2024).

2 KAYNAK BİLGİSİ

2.1 Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Bir tür 1,3-azol yapısında, bazlığı zayıf, azot ve kükürt taşıyan en önemli beşli halka sistemi sayılabilen tiyazol halkası, azot atomunun halkanın 2.konumunda yer alması durumunda 1,2-azol yapısındaki izotiyazol adını almaktadır. Düzlemsel yapıda ve aromatik bir bileşik olan tiyazol halkası Hantzsch-Widman adlandırma yöntemine göre elektronegatiflik sırası da dikkate alınarak **Şekil 2.1**'deki gibi numaralandırılmakta ve isimlendirmesi yapılmaktadır.

Şekil 2.1

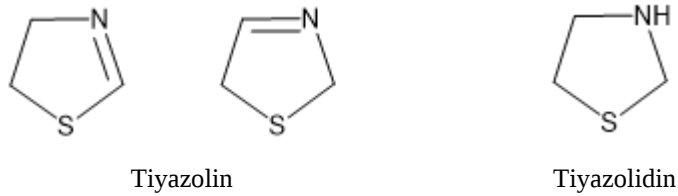
Tiyazol ve İzotiyazolün Yapı Formülleri



Şekil 2.2'de gösterildiği üzere iki karbon atomunun doyurulmasıyla dihidrotiyazol ya da tiyazolin; üç karbon atomu ve azotun da doyurulmasıyla tetrahidrotiyazol ya da tiyazolidin adını almaktadır.

Şekil 2.2

Dihidrotiyazol ve Tetrahidrotiyazol Yapı Formülleri



Antibakteriyel etkili penisilin G (tiyazolidin), sülfatiyazol (tiyazol) gibi ilaçlarda ve B₁ vitamini (tiyamin) gibi fonksiyonel organik moleküllerde yer alması nedeniyle hem biyolojik hem de farmasötik olarak heterosiklik kimyada önemli bir yer edinmiş ve araştırma konusu olmuştur (Tuncer, 2019).

2.2 Tiyazol Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

2.2.1 α -Halokarbonil bileşiklerinden sentez (Hantzsch sentezi; Tip I)

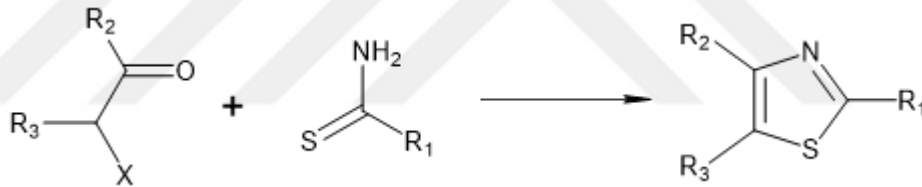
Tiyoamid ve tiyoüre gibi nükleofilik reaktanlarla α -halokarbonil bileşiklerinin siklizasyonu sonucu tiyazollerin elde edildiği en yaygın yöntemdir (İbrahim and Rizk, 2020).

2.2.1.1 Tiyoamidlerle reaksiyonlar

Tiyoamidler ve çeşitli α -halokarbonil bileşikleri **Şekil 2.3**'te de gösterildiği üzere, 2., 4. veya 5. pozisyonunda birkaç fonksiyonel grubun alkil, aril, arilalkil veya heteroariliyle çok sayıda tiyazol vermek üzere reaksiyona sokulmaktadır (Willstätter and Wirth, 1909; İbrahim and Rizk, 2020).

Şekil 2.3

2-, 4-, 5-Trisübstitüe Tiyazolün Sentezi

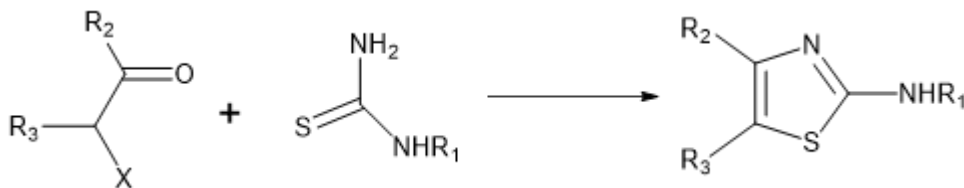


2.2.1.2 N-sübstitüe tiyoüre ile reaksiyonlar

2-Monosübstitüe veya disübstitüe aminotiyazoller **Şekil 2.4**'te gösterildiği üzere halokarbonil bileşiklerinin N-sübstitüe tiyoüre bileşikleriyle reaksiyonuyla elde edilmektedir (Sarkis and Al-Azawe, 1973).

Şekil 2.4

Sübstitüe Edilmiş Aminotiyazollerin Sentezi

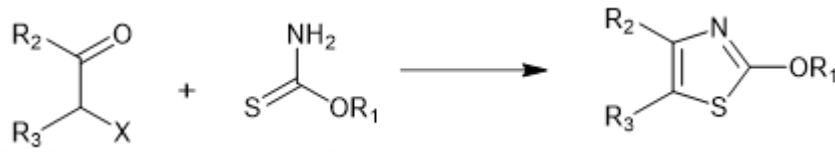


2.2.1.3 Tiyokarbamik asit esterleriyle reaksiyon

α -Halokarbonil bileşiklerinin tiyokarbamatlarla kondensasyonunun **Şekil 2.5**'teki gibi 2-hidroksitiazol türevlerini verdiği reaksiyonlardır (Erian vd., 2003; Pola, 2016).

Şekil 2.5

2-Hidroksitiazol Türevlerinin Sentezi



2.2.2 α -Aminonitril bileşiklerinden sentez (Cook-Heilbron sentezi; Tip II)

Bu sentez sınıfı, aminonitrilin ditiyoasitlerin ve karbon disülfürün tuzları ve esterleri ile hafif koşullarda etkileşimi yoluyla 2. pozisyonda farklı süstitüe edilmiş 5-aminotiyazol verdiği reaksiyonlardır (Cook vd., 1949b; Cook vd., 1949a; Tomassetti vd., 2019).

2.2.2.1 Karbon disülfür ile reaksiyon

Karbon disülfürün α -aminonitrillerle kondansasyonu, **Şekil 2.6**'da gösterildiği gibi 2-merkapt-5-amino tiyazollerini verir ki, bu 2. pozisyonda süstitüe edilmemiş 5-amino tiyazollere dönüştürülebilmektedir (Cook vd., 1947; Cook vd., 1948).

Şekil 2.6

5-Aminotiyazol Türevlerinin Sentezi



2.2.2.2 Ditiyoasitlerin esterleri ve tuzları ile reaksiyon

Hem ditiyoformik hem de ditiyofenasetik asitlerin tuzları veya esterlerinin, daha iyi bir verimle 5-aminotiyazoller vermek üzere **Şekil 2.7**'deki gibi α -aminonitrillerle girdiği reaksiyonlardır (Hoggarth, 1947).

Şekil 2.7

5-Aminotiyazol Türevlerinin Sentezi

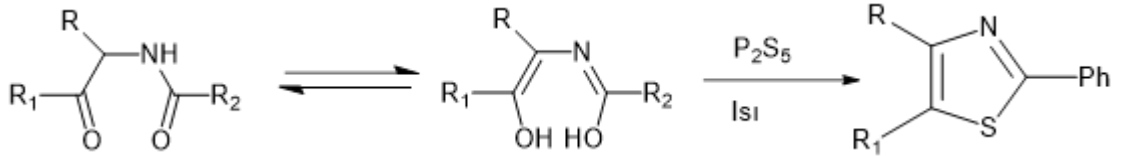


2.2.3 Açilaminokarbonil bileşikleri ve fosfor pentasülfür ile reaksiyon ve ilgili yoğunlaşma (Gabriel sentezi) (Tip III)

İlk olarak 1910 yılında Gabriel tarafından tanımlanan ve yüksek sıcaklıkta yürütülen bu reaksiyonda Şekil 2.8’de gösterildiği gibi fosfor pentasülfür, açilaminoketon ile iyi bir verimle 2-fenil-5-alkiltiyazol vermektedir (Jacques, 1979).

Şekil 2.8

2-Fenil-5-Alkiltiyazol Türevlerinin Sentezi

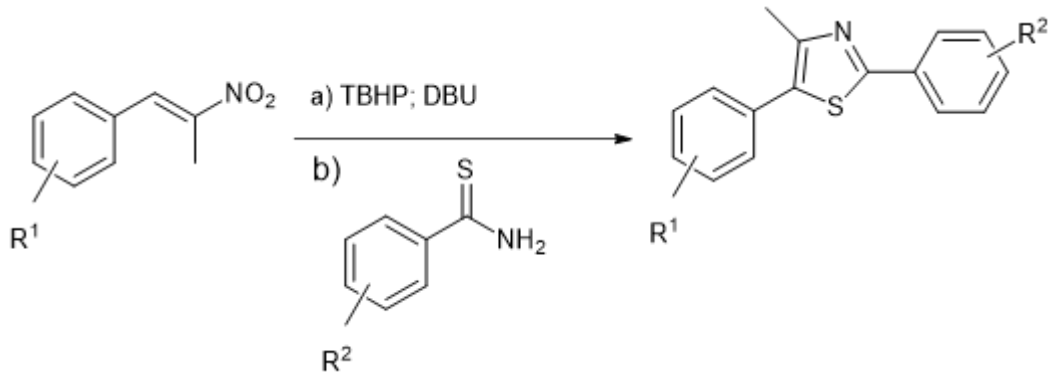


2.2.4 Nitro-olefinlerin tiyobenzamidlerle reaksiyonu

Son zamanlarda, organokatalizör amaçlı ticari olarak temin edilebilen 1,8-diazabisikloundek-7-en (DBU) kullanılarak nitro-olefinlerden 1,3-tiyazollerin oluşumu için geliştirilen bu yöntem, Şekil 2.9’da gösterildiği üzere nitro-olefinlerin tert-bütill hidroperoksit (TBHP) ile tek kapta epoksidasyonunu ve ardından tiyobenzamidlerle reaksiyonunu içermektedir (Weiß vd., 2011; Frija vd., 2016).

Şekil 2.9

Nitro-Olefinlerden Tiyazol Sentezi

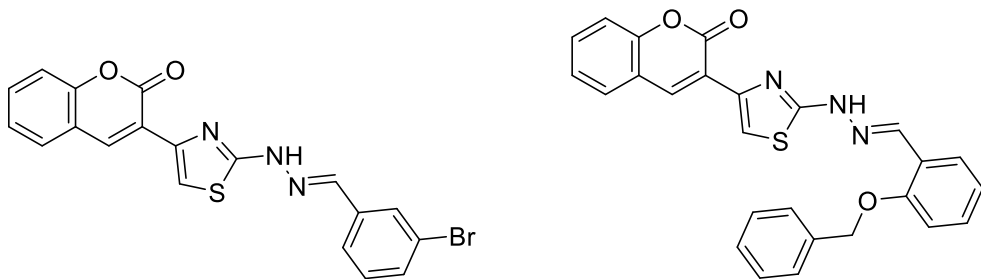


2.3 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Raza ve arkadaşları, 2012 yılında yeni AChE inhibitörleri arayışında kumarinlerin daha önce gözlemlenmiş biyolojik aktivitesi baz alınarak 3-tiyazolokumarinil Schiff-baz türevlerini tasarlamışlar ve yeni sentezlenen tiyazol türevlerinin tümünün, AChE ve BChE'nin güçlü rekabetçi inhibitörleri olduğunu tespit etmişlerdir. **Şekil 2.10'**da gösterilen 3-bromo türevinin (R = 3-Br), AChE'ye karşı en güçlü bileşik olduğu (k_i değeri = $1,05 \pm 0,3 \mu\text{M}$) ve ek olarak, 2-benziloksi türevinin de (R = 2-OCH₂Ph), BChE'ye karşı mükemmel inhibisyon gösterdiği bulunmuştur (k_i değeri = $0,041 \pm 0,002 \mu\text{M}$) (Raza vd., 2012).

Şekil 2.10

(E)-3-(2-(2-(3-Bromobenziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (sol) ve (E)-3-(2-(2-(2-Benziloksibenziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (sağ)

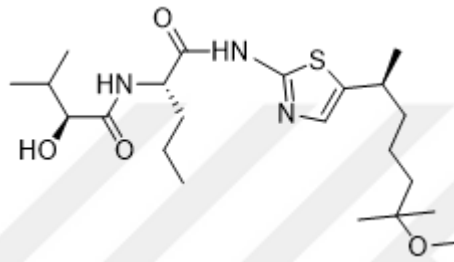


Chen ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmasında tiyazol-diamid türevlerinin Alzheimer'ın ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla γ -sekretaz inhibitör aktivitesi

değerlendirilmiş ve tiyazollerin C-5'teki uzun yan zincirinin tüm hücre gücünde önemli bir yere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Neredeyse tüm bileşiklerin, IC₅₀'leri 100'den az olan iyi γ -sekretaz inhibitör aktivitesi gösterdiği saptanmış olan bu çalışmada γ -sekretaz bağlanma denemeleri için radyoaktif etiketli bir ligand olarak sentezlenen bileşik **Şekil 2.11**'de gösterilmiştir (Chen vd., 2007).

Şekil 2.11

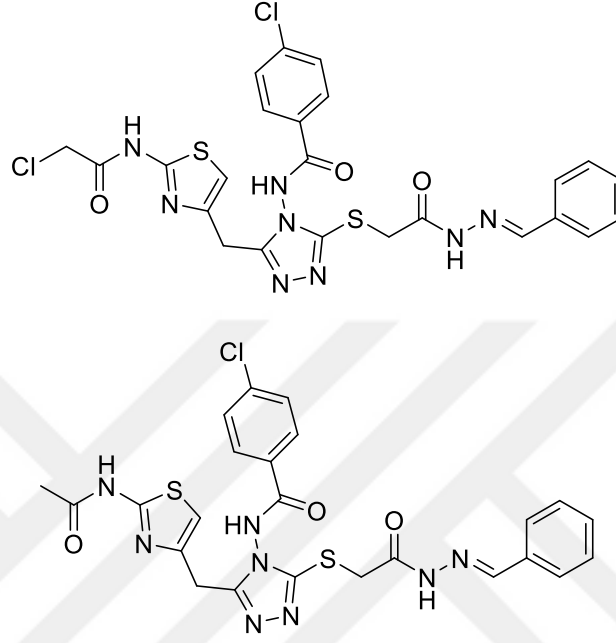
Radyoaktif Etiketli Bir Ligand Olarak Sentezlenen γ -Sekretaz İnhibitörü Türev



Shiradkar ve diğerleri 2007 yılı çalışmasında triazolil tiyazol türevlerinin AH tedavisi için yeni siklin-bağımlı kinaz 5/p25 inhibitörleri (cdk5/p25) olarak sentezini tanımlamıştır. Bileşiklerin potansiyel inhibitör aktiviteleri sintilasyon yakınlık analizlerinde (SPA) değerlendirilmiş ve tiyazolün C-2'sinde asetilamino veya kloro-asetilamino sübstitüentleri taşıyan ve **Şekil 2.12**'de gösterilen iki 4-klorobenzamit türevlerinin en yüksek güce sahip olduğu gösterilmiştir (sırasıyla cdk5 IC₅₀ 30 ve 42 nM) (Shiradkar vd., 2007).

Şekil 2.12

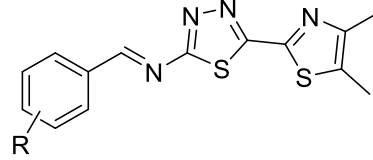
(N-[3-({2-[(2E)-2-Benzilidenhidrazino]-2-oksoetil}sülfanil)-5-({2-[(2-kloroasetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}metil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4-klorobenzamid) (üst) ve (N-[3-({2-[(2E)-2-Benzilidenhidrazino]-2-oksoetil}sülfanil)-5-({2-[(asetil)amino]-1,3-tiyazol-4-il}metil)-4H-1,2,4-triazol-4-il]-4-klorobenzamid) (alt)



2024 yılında Khan ve diğerleri tarafından yeni bir tiyazol-tiyadiazol bazlı Schiff baz türevleri serisi (1–16) sentezlenmiş ve bu bileşikler asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BuChE)'ye karşı inhibitör profilleri açısından incelenmiştir. Tüm bileşikler, standart ilaç donepezil ile karşılaştırıldığında (AChE ve BuChE için sırasıyla $IC_{50} = 3.87 \pm 1.14 \mu M$ ve $3.56 \pm 2.52 \mu M$) AChE için $IC_{50} = 1.87 \pm 1.47$ ila $27.4 \pm 2.45 \mu M$ ve BuChE için 1.72 ± 1.43 ila $29.4 \pm 1.87 \mu M$ aralığında mükemmel inhibitör aktivite göstermiştir. Tüm serinin üyeleri arasında, **Şekil 2.13**'te sahip oldukları ortak ana iskeleti ve süstitüentleri belirtilen R=2,4-dikloro ($IC_{50} = 3,49 \pm 1,20 \mu M$, $3,18 \pm 0,27 \mu M$), R=4-nitro ($IC_{50} = 3,20 \pm 1,14 \mu M$, $3,21 \pm 0,49 \mu M$), R=4-triflorometil ($IC_{50} = 1,87 \pm 1,47 \mu M$, $1,72 \pm 1,43$) ve R=2-hidroksi-4-floro ($IC_{50} = 2,18 \pm 1,02 \mu M$, $2,02 \pm 0,49 \mu M$) türevleri AChE ve BChE'ye karşı dikkate değer bir potent göstermiş ve anti-Alzheimer ajanları olarak ortaya çıkmıştır (Khan vd., 2025).

Şekil 2.13

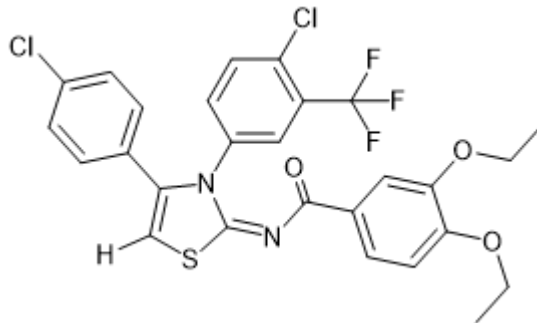
(E)-1-(Süstitüefenil)-N-(5-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metanimin (R: 2,4-dikloro; 4-nitro; 4-triflorometil; 2-hidroksi-4-floro)



Mahmood ve diğerlerinin 2024 yılında yürüttüğü ve potansiyel anti-Alzheimer ajanları olarak 3, 4-dietoksi süstitüe tiyoürel ve tiyazol analoglarını geliştirmeyi amaçlayan araştırma projesi kapsamında toplamda on türev sentezlenmiştir. Hedeflenen enzimlerin aktif ceplerindeki bileşiklerin elektronik özelliklerini ve anti-Alzheimer potansiyelini değerlendirmek için gerekli hesaplamalar ve moleküler modellemeler gerçekleştirilmiştir. *In vitro* testler sırasında, tüm analogların belirli bir derecede inhibe edici potansiyel sergilediği belirlenmiş ve bazı analogların Alzheimer hastalığıyla ilişkili enzimleri, yani monoamin oksidaz-A, monoamin oksidaz-B, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesterazı (BChE) inhibe etmede mükemmel bir potansiyele sahip olduğu bulunmuştur. Bu analoglardan Şekil 2.14'te de gösterilen tiyazol türevi N-(4-kloro-3-(triflorometil)fenil)-4-(4-klorofeniltiyazol-2(3H)-iliden)-3,4-dietoksibenzamid bileşiği BChE için $0,51 \pm 0,01 \mu\text{M}$ 'lik bir IC_{50} değeri ve donepezil ile karşılaştırılabilir bir potansiyel göstermiştir (Mahmood vd., 2024).

Şekil 2.14

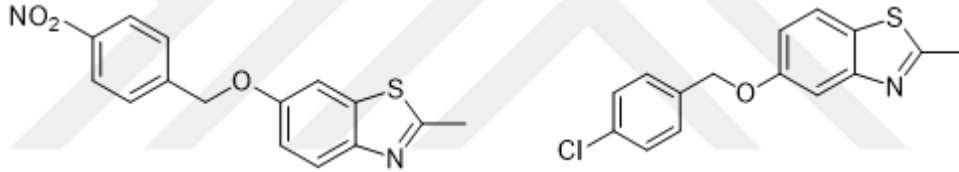
(E)-N-(4-Kloro-3-(triflorometil)fenil)-4-(4-klorofeniltiyazol-2(3H)-iliden)-3,4-dietoksibenzamid



Shaw ve diğerlerinin 2024 yılında yaptığı çalışma benzotiyazol türevlerinin güçlü MAO inhibitörleri olarak etki ettiğini göstermiştir. Bu bulgulara dayanarak, mevcut çalışma grubu on üç 2-metilbenzo[d]tiyazol türevini sentezlemiş ve bunların *in vitro* MAO inhibisyon özelliklerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, benzotiyazol türevlerinin insan MAO-B'nin güçlü ve seçici inhibitörleri olduğunu, tüm bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin < 0,017 µM olduğunu göstermiştir. **Şekil 2.15**'te de kimyasal yapısı verilen en güçlü MAO-B inhibitörünün (6. konumundan süstitüe olan benzo[d] tiyazolün 4-nitrobenziloksi türevi) IC₅₀ değeri 0,0046 µM iken, en güçlü MAO-A inhibitörünün (5. konumundan süstitüe olan benzo[d] tiyazolün 4-klorobenziloksi türevi) IC₅₀ değerinin 0,132 µM olduğu gösterilmiştir (Shaw vd., 2024).

Şekil 2.15

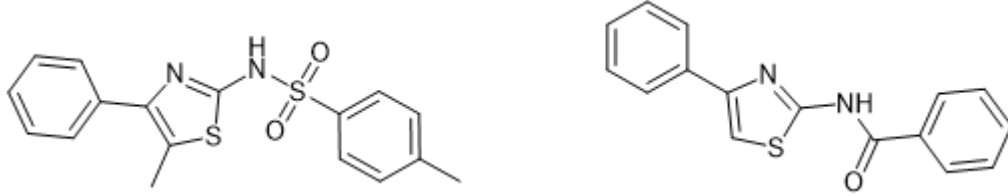
2-Metil-6-((4-nitrobenzil)oksi)benzo[d]tiyazol (sol) ve 5-((4-Klorobenzil)oksi)-2-metilbenzo[d]tiyazol (sağ)



Biçer ve diğerleri tarafından yapılan 2024 yılı çalışmasında, 5-metil-4-fenil-2-aminotiyazol ve 4-fenil-2-aminotiyazolün serbest amino gruplarını korumak için sülfonamid, amid ve fenil amino grupları içeren tiyazol türevleri sentezlenmiş ve *N*-korumalı tiyazol türevlerinin halojenlenmiş reaksiyonları araştırılmıştır. Bu türevlendirme çalışmaları genelinde *N*-korumalı tiyazol türevlerinin insan karbonik anhidraz I, II (hCA I, hCA II) ve asetilkolinesteraz (AChE) üzerindeki inhibisyon etkileri araştırılmış ve bunlar arasında en iyi sonuçlar, **Şekil 2.16**'da kimyasal yapıları verilen, hCA I'e karşı 46.85 ± 7.18 nM k_i değeriyle *N*-(4-feniltiyazol-2-il)benzamid bileşiğinden; hCA II ve AChE enzimlerine karşı da sırasıyla 35.01 ± 8.33 nM ve 19.58 ± 3.28 nM k_i değerleriyle 4-metil-*N*-(5-metil-4-feniltiyazol-2-il)benzensülfonamid bileşiğinden alınmıştır. Ayrıca, *in silico* çalışmalarda en iyi sonuçları veren bu türevlerin hedef enzimin aktif bölgeleriyle etkileşime girdiği gözlenmiştir (Biçer vd., 2024).

Şekil 2.16

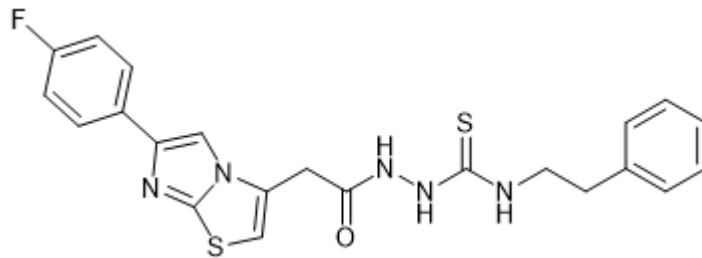
4-Metil-N-(5-metil-4-feniltiyazol-2-il)benzensülfonamid (sol) ve N-(4-Feniltiyazol-2-il)benzamid (sağ)



Dincel ve diğerleri tarafından 2023 yılında yapılan çalışmada tiyosemikarbazid kısmı taşıyan ve çeşitli spektral yöntemlerle karakterize edilen imidazo[2,1-b]tiyazol türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktiviteleri *in vitro* olarak incelenmiş ve aktivite mekanizmasıyla ilgili öngörü sağlamak için *in silico* çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu türevler arasında en iyi biyolojik aktiviteyi %69,92 enzim inhibisyon değeri (0,08 mg/mL'lik son konsantrasyonda) ve 0,0245 mg/mL IC₅₀ değeriyle **Şekil 2.17**'deki 2-(2-(6-(4-florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamid bileşiği göstermiştir (Dincel vd., 2024).

Şekil 2.17

2-(2-(6-(4-Florofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il)asetil)-N-fenetilhidrazin-1-karbotiyoamid

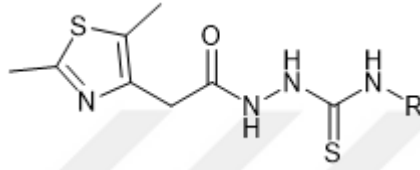


Ullah ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada tiyazol taşıyan on dört adet tiyoüre türevi sentezlenerek karakterize edilmiş, asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri test edilmiştir. Tüm türevler, standart ilaç olan eserin'e (AChE için IC₅₀ = 0,85 ± 0,0001 ve BChE için 0,04 ± 0,0001 µM) kıyasla 2,10 ± 0,02 ila 109,40 ± 0,04 µM (AChE için) ve 3,10 ± 0,01 ila 102,20 ± 0,04 µM (BChE için) arasında değişen çeşitli IC₅₀ değerlerine sahip inhibitör aktivitesi ortaya koymuş ve bunlar arasında **Şekil 2.18**'de ortak yapıları ve sübstitüentleri verilen R: 2,3- diklorofenil,

R: 3,4- diklorofenil, R: 2- metoksifenil ve R: 3- metoksifenil türevleri asetilkolinesteraza karşı mükemmel inhibitör aktivitesi gösterirken, R: 4-nitrofenil türevinin ise $IC_{50} = 3,10 \pm 0,01 \mu M$ değeriyle bütirilkolinesteraza karşı en etkili inhibisyon derecesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Ullah vd., 2023).

Şekil 2.18

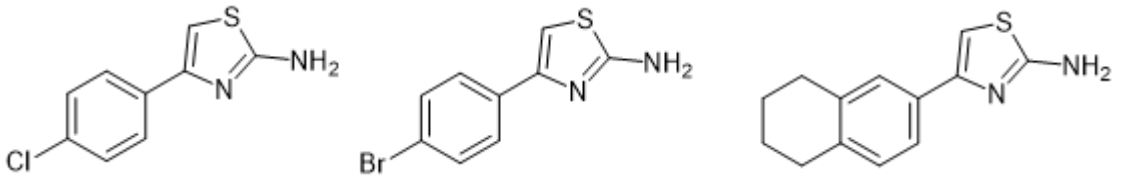
N-(Sübstitüe)-2-(2-(2,5-dimetiltiyazol-4-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamit (R: 2,3- diklorofenil; 3,4- diklorofenil; 2- metoksifenil; 3- metoksifenil; 4-nitrofenil)



Korkmaz ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada 2-aminotiyazol türevlerinin karbonik anhidraz I–II izoenzimleri, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütiril-kolinesteraz (BChE) inhibisyon aktivite potansiyelleri incelenmiştir. Bu türevlerden hCA I'e karşı en iyi inhibisyonu Şekil 2.19'da da gösterilen $0.008 \pm 0.001 \mu M$ k_i değeriyle 2-amino-4-(4-klorofenil)tiyazol bileşiği ve hCA II, AChE ve BChE'ye karşı sırasıyla $0,124 \pm 0,017$, $0,129 \pm 0,030$ ve $0,083 \pm 0,041 \mu M$ k_i değerleriyle en iyi inhibisyonu da 2-amino-4-(4-bromofenil)tiyazol bileşiği göstermiştir. Moleküler yerleştirme analizi sonuçlarına göre de sırasıyla -6,75, -7,61, -7,86, -7,96 kcal/mol tahmini bağlanma enerjisi ile hCA I, hCA II, AChE, BChE'ye karşı en yüksek inhibitör potansiyeline sahip bileşiğin, 2-amino-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol olduğu belirlenmiştir (Korkmaz, 2023).

Şekil 2.19

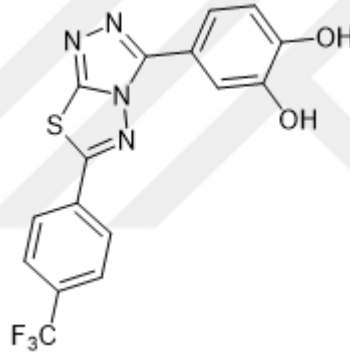
2-Amino-4-(4-klorofenil)tiyazol, 2-Amino-4-(4-bromofenil)tiyazol ve 2-Amino-4-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)tiyazol



Khan ve diğeri tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, 14 adet kaynaşmış triazol tiyazol türevi sentezlenmiş ve AChE ve BChE'ye karşı inhibitör potansiyelleri araştırılmıştır. Standart ilaç olarak AChE için $10.60 \pm 0.20 \mu\text{M}$ ve BChE için $11.80 \pm 0.49 \mu\text{M}$ IC_{50} değerlerine sahip olan donepezilin kullanıldığı bu çalışmada serideki tüm analoglar, geniş bir inhibitör potansiyel aralığı göstermiş (AChE için $\text{IC}_{50} = 7.20 \pm 0.10$ ila $17.50 \pm 0.10 \mu\text{M}$ ve BuChE için $\text{IC}_{50} = 8.10 \pm 0.20$ ila $18.20 \pm 0.10 \mu\text{M}$) ve bunların arasında, AChE ve BChE için sırasıyla 7.20 ± 0.10 ve $8.10 \pm 0.20 \mu\text{M}$ IC_{50} değerlerine sahip olan ve **Şekil 2.20**'de gösterilen 4-(6-(4-(triflorometil)fenil)-(1,2,4)triazolo[3,4-b](1,3,4)tiyadiazol-3-il)benzen-1,2-diol bileşiği, p- trifloro metil grubu sayesinde çok iyi bir inhibisyon gücü göstermiştir (Khan vd., 2024).

Şekil 2.20

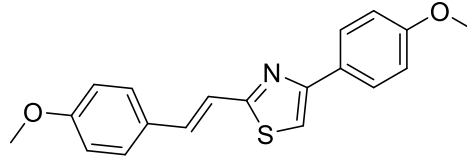
4-(6-(4-(Triflorometil)fenil)-(1,2,4)triazolo[3,4-b](1,3,4)tiyadiazol-3-il)benzen-1,2-diol



Gouleni ve diğeri tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada, tiyazol ve sinamoil gruplarının birleştirilmesiyle elde edilmiş bir seri yeni stil-tiyazol hibriti (6a–p) rasyonel olarak tasarlanıp sentezlenmiş ve Alzheimer hastalığının (AH) tedavisi için potansiyel adaylar olarak çoklu hedefli ligand stratejisiyle $\text{A}\beta_{1-42}$ agregasyonu ve AChE inhibisyon özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Bu hibritler arasında en umut verici olan, $\text{A}\beta_{1-42}$ 'ye maruz kalan insan nöroblastoma hücre hattında hücre canlılıklarını önemli ölçüde artıran iki hibrit sırasıyla, $375,6 \pm 18,425 \text{ mU mL}^{-1}$ ve $397,6 \pm 32,152 \text{ mU mL}^{-1}$ 'de yüksek AChE inhibitör özellikleri sergilemiş ve bu ikisi arasında da **Şekil 2.21**'de gösterilen 4-(4-metoksifenil)-2-(4-metoksistiril)tiyazol hibritinin sonuçlara göre %80'in üzerinde önleyici aktivite ile $\text{A}\beta_{1-42}$ agregasyonuna karşı en yüksek inhibisyon profiline sahip olduğu görülmüştür (Gouleni vd., 2023).

Şekil 2.21

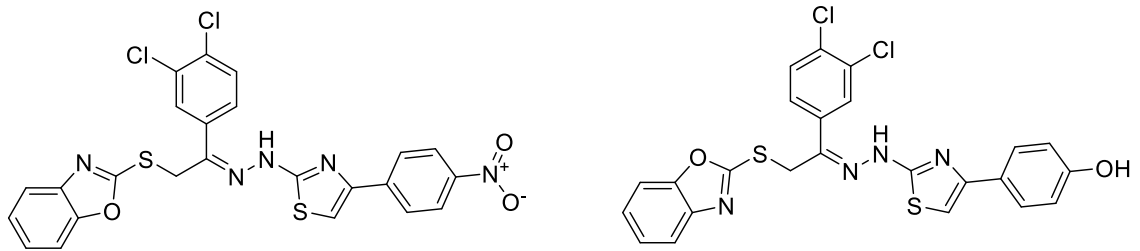
(E)-4-(4-Metoksifenil)-2-(4-metoksistiril)tiyazol



Hussain ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisi için hedef olan asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon potansiyellerinin tespiti için yeni bir benzoksazol bazlı 20 adet 1,3-tiyazol hibrit serisi sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasında, **Şekil 2.22**'de de gösterilen; AChE'e karşı $IC_{50} = 0.38 \pm 0.016 \mu M$ değeriyle 2-((2-(3,4-diklorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)etil)tiyo)benzo[d]oksazol bileşiği ve BChE'e karşı $IC_{50} = 1.33 \pm 0.05 \mu M$ değeriyle 4-(2-(2-(2-(benzo[d]oksazol-2-iltiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etiliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenol bileşiği en güçlü inhibisyon profiline sahip bileşikler olarak tespit edilmiştir ve yürütülen moleküler yerleştirme çalışma sonuçlarıyla bu veriler desteklenmiştir (Hussain vd., 2023).

Şekil 2.22

(E)-2-((2-(3,4-Diklorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenil)tiyazol-2-il)hidrazono)etil)tiyo)benzo[d]oksazol (sol) ve (E)-4-(2-(2-(2-(Benzo[d]oksazol-2-iltiyo)-1-(3,4-diklorofenil)etiliden)hidrazinil)tiyazol-4-il)fenol (sağ)

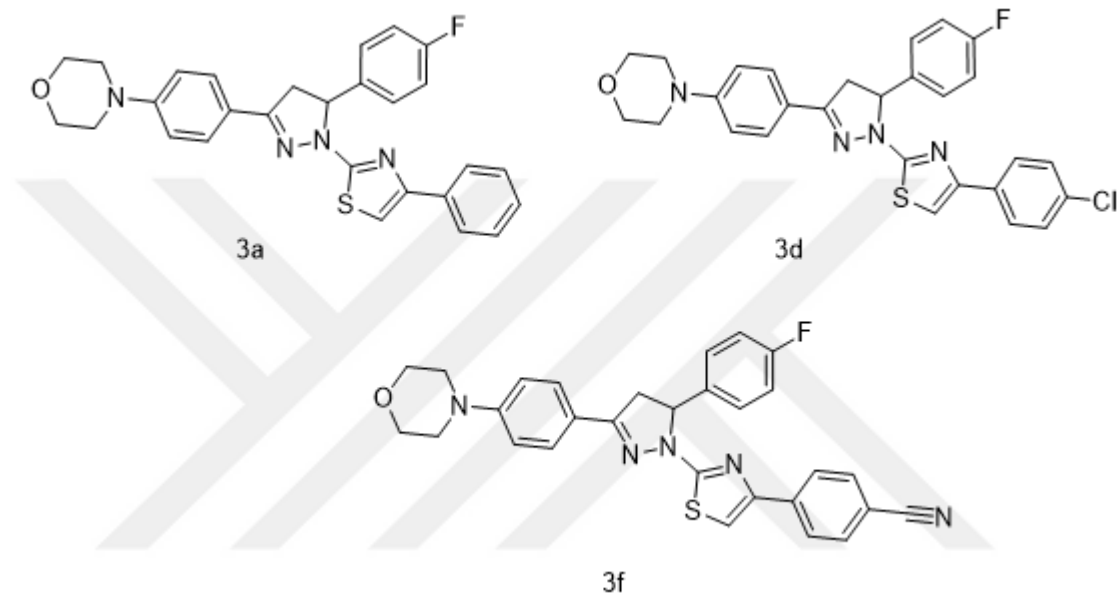


Sever ve diğerleri tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli hedefler olan asetilkolinesteraza ve ek olarak insan karbonik anhidrazlarına karşı inhibisyon potansiyellerini belirlemek üzere tiyazol ve pirazolinin moleküler hibridizasyonuna dayalı olarak yeni tiyazolil-pirazolinler tasarlanmıştır ve Claisen-Schmidt reaksiyonu, 2-pirazolin halka sisteminin oluşumu ve Hantzsch tiyazol sentezi olmak üzere üç basamaklı bir sentetik yol ile bu bileşikler sentezlenmiştir. *İn vitro* ve *in silico* çalışmaların ardından AChE, hCA I ve hCA II üzerine inhibisyon etkileri bakımından bu sentezlenen türevler arasında **Şekil 2.23**'te de gösterildiği üzere sırasıyla

‘fenil’ türevi (3a), ‘4-siyanofenil’ türevi (3f) ve ‘4-klorofenil’ türevi (3d) bileşiklerinin, en umut verici türevler olduğu ortaya koyulmuştur (Sever vd., 2020).

Şekil 2.23

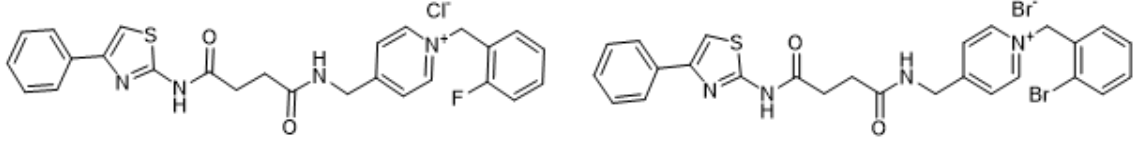
1-(4-Feniltiyazol-2-il)-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3a); 1-[4-(4-Klorofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3d) ve 1-[4-(4-Siyanofenil)tiyazol-2-il]-3-(4-morfolinofenil)-5-(4-florofenil)-2-pirazolin (3f)



Ghotbi ve diğerleri tarafından 2020 yılında yapılan bir çalışmada, Alzheimer hastalığında terapötik hedefler olan asetilkolinesteraz ve β -amiloid agregasyonu ($A\beta$) inhibisyonunu araştırmak üzere yeni bir tiyazol-piridinyum hibrit serisi tasarlanıp sentezlenmiştir. Tümünün AChE için selektif olduğu bu bileşiklerden **Şekil 2.24**'te de gösterilen ‘2-florobenzil’ türevi ve ‘2-bromobenzil’ türevi sırasıyla 0,40 ve 0,69 μM IC_{50} değerleriyle standart ilaç donepezilden daha az ancak buna benzer olarak en iyi AChE inhibitör gücü gösterse de, buna ilave olarak bu bileşiklerin, sırasıyla %20,38 ve %42,66 değerleriyle, 10 μM konsantrasyonda test edilen donepezile (%14,70) göre daha güçlü β -amiloid agregasyonu ($A\beta$) inhibisyon özelliklerine sahip olduğu tespit edilmiştir (Ghotbi vd., 2020).

Şekil 2.24

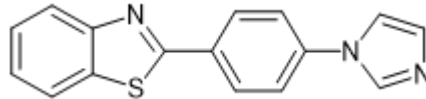
1-(2-Florobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il)amino)bütanamido)metil)piridin-1-yum klorür (sol) ve 1-(2-Bromobenzil)-4-((4-okso-4-((4-feniltiyazol-2-il)amino)bütanamido)metil)piridin-1-yum bromür (sağ)



Zengin ve diğerleri tarafından 2018 yılında amiloid- β ($A\beta$) agregasyonu ve asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon profillerinin araştırılması amacıyla azol/piperazin kısımlarıyla süstitüe edilmiş bir seri yeni 2-fenilbenzo[d]tiyazol potansiyel ikili inhibitörler olarak tasarlanıp sentezlenmiştir. Tüm türevler hem asetilkolinesteraza (AChE) hem de bütirilkolinesteraza (BChE) karşı zayıf inhibisyon özellikleri göstermesine karşın imidazol halkası içeren ve Şekil 2.25'te de gösterilen 2-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol bileşiğinin %49,2 değeriyle $A\beta_{1-40}$ ve %60,6 değeriyle de $A\beta_{1-42}$ agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (Zengin vd., 2019).

Şekil 2.25

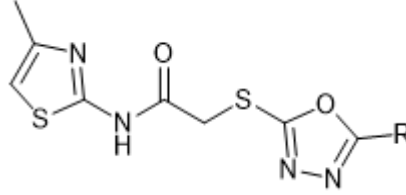
2-[4-(1H-İmidazol-1-il)fenil]benzo[d]tiyazol



Ramzan ve diğerleri tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada 1,3-tiyazol ve 1,3,4-oksadiazol içeren yeni bi-heterosiklik bileşikler Alzheimer hastalığı ve diyabetin terapötik hedefleri doğrultusunda ChE'lere (kolinesterazlar), üreaza ve α -glukozidaza karşı enzim inhibitör aktivitesi açısından tasarlanıp sentezlenmiş ve test edilmiştir. Bu türevler arasında en yüksek inhibitör etkilere, Şekil 2.26'da ortak iskeletleri ve süstitüentleri belirtilen, AChE'ye karşı $17,25 \pm 0,07 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle 3-nitrofenil türeві; BChE'ye karşı $56,23 \pm 0,09 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle 2-nitrofenil türeві; üreaza karşı $161,26 \pm 0,23 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle 3-klorofenil türeві ve α -glukozidaz için de $57,35 \pm 0,17 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle 2-metil-3,5-dinitrofenil türevinin sahip olduğu gösterilmiştir (Ramzan vd., 2018).

Şekil 2.26

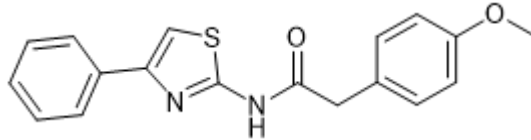
2-[(5-(Sübstitüe)-1,3,4-oksadiazol-2-il)sülfanil]-N-(4-metil-1,3-tiyazol-2-il)asetamid (R: 3-nitrofenil; 2-nitrofenil; 3-klorofenil; 2-metil-3,5-dinitrofenil)



Sun ve diğerleri tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada çok iyi bir verimle sentezlenen ve spektroskopik ve elementel analizlerle karakterize edilen yeni bir tiyazol asetamid serisi *in vitro* asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirilkolinesteraz (BChE) inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen türevler arasında $IC_{50} = 3,14 \pm 0,16$ μ M değeriyle en güçlü AChE inhibisyon profiline sahip bileşik, aynı zamanda BChE'ye karşı da 2,94'lük bir seçicilik indeksi (SI) göstermiş ve Şekil 2.27'de kimyasal yapısı verilen bu bileşiğin ayrıca AH'ye karşı olası öncü molekül olarak farmakolojik profilini örneklemek için toksisite ve yerleştirme çalışması da gerçekleştirilmiştir (Sun vd., 2016).

Şekil 2.27

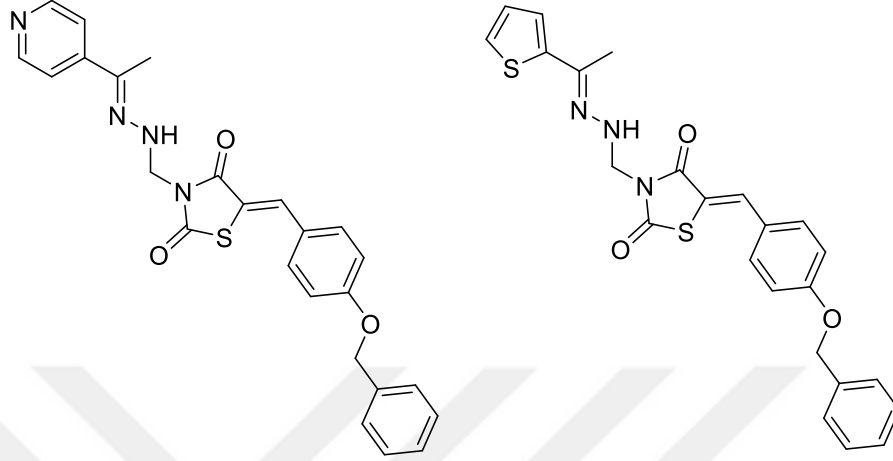
2-(4-Metoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-il)asetamid



Jadoon ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada monoamin oksidazın iki izoformuna (MAO-A / MAO-B) karşı inhibisyon potansiyelleri açısından değerlendirilmek üzere tiyazolidin-2,4-dion bazlı analoglar tasarlanıp sentezlenmiştir. Sonuçlara göre Şekil 2.28'de gösterilen bu bileşiklerden MAO-B izoformu için sırasıyla 0.013 ± 0.01 μ M ve 0.008 ± 0.01 μ M IC_{50} değerlerine ve sırasıyla 228 ve 226 seçicilik indeksi değerlerine sahip piridinil hidrazon türevi bileşik ve tiyofenil hidrazon türevi bileşiğin referans ilaç olan safinamidden daha yüksek bir aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur. Moleküler yerleştirme çalışmaları, hem MAO-A hem de MAO-B izoformlarına karşı bağlanma enerjisi değerlerini karşılaştırarak *in vitro* deneysel sonuçları ve seçiciliği desteklemiştir (Jadoon vd., 2022).

Şekil 2.28

5-((Z)-4-(Benziloksi)benziliden)-3-((2-((E)-1-(piridin-4-il)etiliden)hidrazinil)metil)tiyazolidin-2,4-dion (sol) ve 5-((Z)-4-(Benziloksi)benziliden)-3-((2-((E)-1-(tiyofen-2-il) etiliden)hidrazinil)metil)tiyazolidin-2,4-dion (sağ)

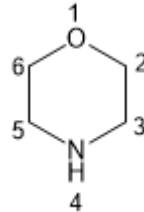


2.4 Morfolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Amin ve halkalı eter fonksiyonel gruplarına sahip altı üyeli heterosiklik bir kimyasal bileşik olan morfolin, yapısındaki amin nedeniyle bazik özellik göstermekte ve eşlenik (konjuge) asidi de morfolinyum olarak adlandırılmaktadır. C_4H_9NO kapalı formülüne sahip olan morfolin halkasının genel yapısı ve IUPAC kurallarına göre isimlendirmesi Şekil 2.29’da verilmiştir.

Şekil 2.29

Morfolin Halkası Genel Yapısı ve Numaralandırılması



Analjezik, antienflamatuvar, antikanser, antidepresan, antimikrobiyal ajanlar vb. olarak yaygın kullanımı bulunan morfolin türevlerinin endüstriyel uygulamalarda katalizör, yüzey aktif ajanlar, kauçuk kimyasalı vb. olarak da kullanımları mevcuttur (Kumar and Kapur).

2.5 Morfolin Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

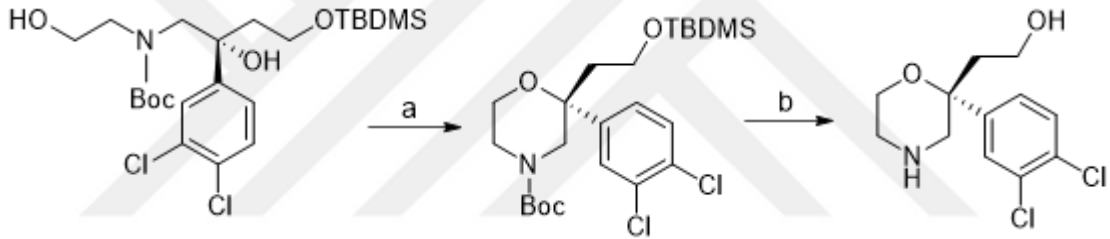
2.5.1 Aminoalkoller üzerinden yürüyen reaksiyonlarla morfolin aldesi

Değişik koşullar altında gerçekleştirilebilen bir molekül içi siklizasyonu içeren morfolin halkasının sentezinde siklizasyon aşaması genellikle baz aracılı bir SN_2 reaksiyonu veya bir geçiş metali aracılı alilik sübstitüsyonu geçirmiş sübstitüe 1,2-amino alkolü temelli olmuştur (Chrysselis vd., 2000; Blagg vd., 2007).

Değişen reaktiflere ve koşullara göre amino alkoller üzerinden morfolin eldesi **Şekil 2.30**, **Şekil 2.31** ve **Şekil 2.32**' de gösterilmeye çalışılmıştır.

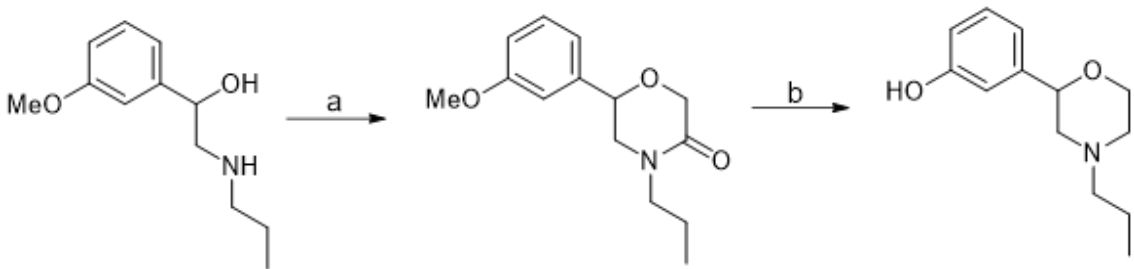
Şekil 2.30

a) DEAD, Ph_3P , toluen; b) 4 N HCl/dioksan, sonra 5 % NaOH (Nishi vd., 2000). (Boc: tersiyer-bütüloksikarbonil, DEAD: dietil azodikarboksilat, TBDMS: tersiyer-bütildimetilsilil)



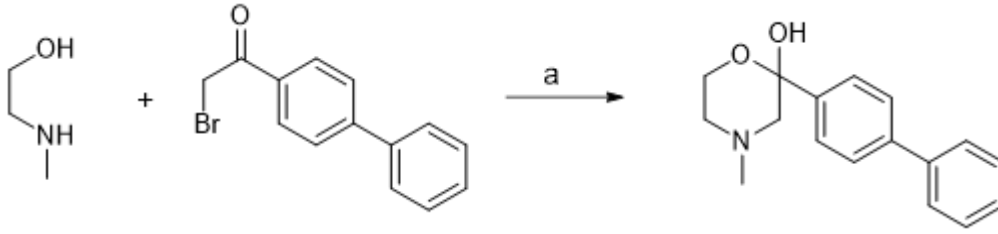
Şekil 2.31

a) Kloroasetil klorit, NaOH, H_2O , DCM, rt, 30 dk., sonra aq. KOH, IPA, rt, 2 saat; b) $BH_3 \cdot THF$, reflux, 3 saat, sonra aq. HBr, reflux, 1 saat (Blagg vd., 2007). (DCM: diklorometan, IPA: izopropil alkol)



Şekil 2.32

Reaksiyon koşulları: Aseton, rt (Chrysselis vd., 2000).

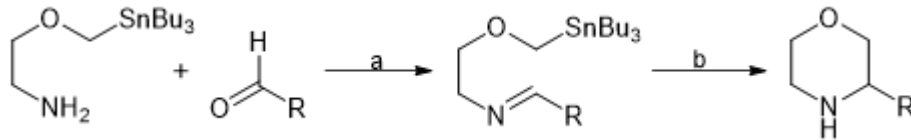


2.5.2 SnAP (Stannyl Amin Protokolü) yöntemiyle morfolin eldesi

Son dönemde morfolinlerin sentezinde en önemli adımın Bode grubu tarafından geliştirilen stannyl amin protokolü (SnAP) olduğu muhtemeldir (Vo vd., 2013; Luescher vd., 2014). SnAP reaktifinin (2-((tribütilstannil)metoksi) etan-1-amin veya türevleri) bir aldehitte reaksiyona girmesi ve ardından radikal bazlı stokiometrik Cu^{II} aracılı siklizasyonun yapılması sonucu morfolinlerin elde edildiği; **Şekil 2.33** ve **Şekil 2.34**'te de reaksiyon örnekleri verilen bu yöntem çok geniş substrat kapsamına sahip olması (alifatik, aromatik ve heteroaromatik aldehitler kullanılabilir), koruyucu gruplara ihtiyaç duymaması ve genel olarak veriminin iyi olması nedeniyle dikkat çekmektedir (Vo vd., 2013).

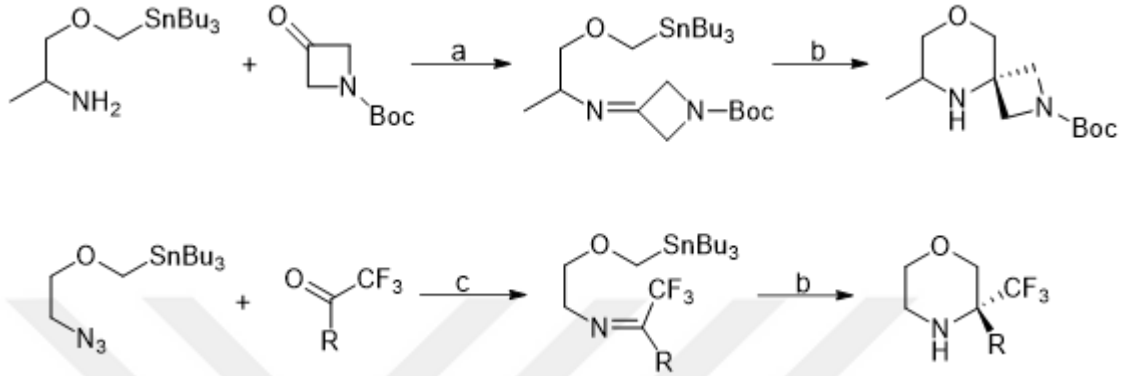
Şekil 2.33

SnAP Yöntemiyle Morfolin Sentezi; a) 4 Å MS, DCM (0.2 M), rt, 2 saat; b) Cu(OTf)₂ (1.0 eq.), 2,6-lutidin (1.0 eq.), 4 : 1 CH₂Cl₂/HFIP (0.05 M), rt, 12 saat (Luescher vd., 2014). (MS: moleküler elekler, OTf: triflat, HFIP: hekzafloroizopropanol)



Şekil 2.34

SnAP Yöntemiyle Spirosiklik N-Heterosiklikler ve α -Triflorometil Morfolin Analoglarının Sentezi; a) 3 Å MS, C₆H₆, 82 °C, 12 saat; b) Cu(OTf)₂ (1.0 eq.), 2,6-lutidin (1.0 eq.), 3 : 1 HFIP/DCE (0.05 M), rt, 14 saat; c) polimer bağlı trifenilfosfin, THF, 55 °C, 12 saat (Siau and Bode, 2014). (DCE: 1,2-dikloroetan).

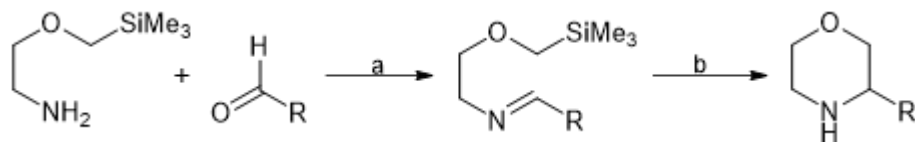


2.5.3 SLAP (Silikon Amin Protokolü) yöntemiyle morfolin eldesi

Bode grubu tarafından SnAP'ye eşdeğer olarak organotin reaktiflerinden kaçınmak amacıyla geliştirilen bir diğer protokol de kalay reaktifleri yerine silikon kullanan silikon amin protokolü (SLAP) dır (Jackl vd., 2017). Akış koşulları altında gerçekleştirilebilme özelliğide olan ve Şekil 2.35'te de reaksiyon denklemi gösterilen bu protokolde dönüşüm için organik fotoredoks katalizörü 2,4,6-trifenilpirilyum tetrafloroborat ve mavi ışık gerekmektedir (Kourounakis vd., 2020).

Şekil 2.35

SLAP Yöntemiyle Morfolin Sentezi; a) 4 Å MS, MeCN, rt; b) 2,4,6-Trifenilpirilyum tetrafloroborat (5 mol %), TMSOTf (1.30 eq.), MeCN/HFIP 10 : 1, mavi ışık (Jackl vd., 2017). (TMSOTf: trimetilsililtriflorometansülfonat).

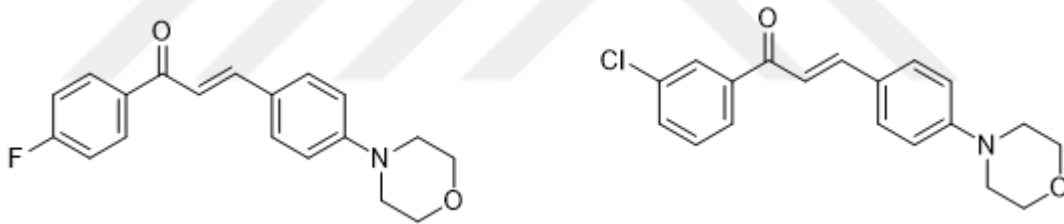


2.6 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Morfolin Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Lee ve diğerleri tarafından 2023 yılında dokuz adet morfolin türevi halojenli şalkon türevi sentezlenmiş ve monoamin oksidaza (MAO) karşı inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. MAO-B'ye karşı en yüksek inhibitör aktiviteyi **Şekil 2.36**'da gösterilen bileşiklerden 0.065 μM 'lik bir IC_{50} değeriyle '3-klorofenil' türevi göstermek üzere '4-florofenil' türevi de $\text{IC}_{50} = 0.095 \mu\text{M}$ değeriyle yeterli derecede güçlü inhibitör aktivite göstermiştir. Yine seçicilik indeksi değerleri sırasıyla 66.15 ve 80.11 olmak üzere MAO-B için MAO-A'ya göre yüksek olan bu türevler sırasıyla $0,024 \pm 0,00062$ ve $0,041 \pm 0,0028 \mu\text{M}$ 'lik k_i değerlerine sahip rekabetçi MAO-B inhibitörleri olarak tespit edilmiştir (Lee vd., 2024).

Şekil 2.36

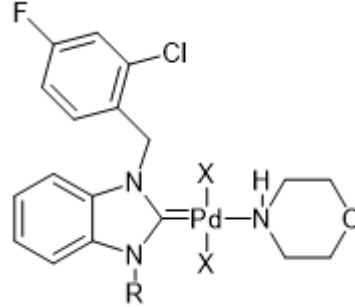
(2E)-1-(4-Florofenil)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on (sol) ve (2E)-1-(3-Klorofenil)-3-[4-(morfolin-4-il)fenil] prop-2-en-1-on (sağ)



Aktaş ve diğerleri tarafından, 2-kloro-4-florobenzil grubu taşıyan NHC ligandı içeren yeni bir paladyum bazlı (NHC)Pd(II)(Morp) kompleksi (NHC: N-heterosiklik karben, Morp: morfolin) hazırlanmış ve bu kompleksler ^1H , ^{13}C NMR, FTIR spektroskopik ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca, tüm kompleksler asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzimleri üzerinde oldukça güçlü inhibisyon etkileri göstermiştir (k_i değerleri sırasıyla AChE ve BChE için 97.84 ± 8.97 ila $132.28 \pm 11.63 \mu\text{M}$ ve 18.24 ± 2.08 ila $39.08 \pm 5.28 \mu\text{M}$ aralığındadır). Moleküler yerleştirme çalışmasıyla moleküler düzeyde hedef AChE ve BChE enzimlerine karşı potansiyel aktiviteye sahip kompleks türevleri **Şekil 2.37**'de gösterilmiştir. (Aktaş vd., 2024).

Şekil 2.37

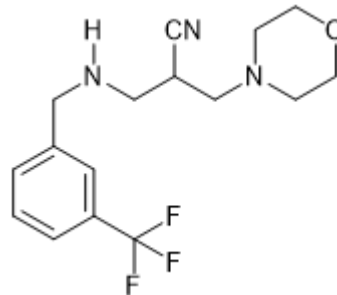
Dibromo[1-(2-kloro-4-florobenzil)-3- metilbenzimidazol-2-iliden] morfolin palladyum(II) (R:metil; benzil; 2- metilbenzil; 2,3,5,6- tetrametilbenzil ve X:Cl veya Br)



Abdelli ve diğerleri tarafından nitril, amin, ester, fosfonat veya keton fonksiyonel gruplarını taşıyan yeni morfolin türevlerinin sentezleri açıklanmıştır. Tüm bileşikler, kolay ulaşılabilir reaktanlardan başlayarak, hafif koşullar altında bir Mannich reaksiyonunu takiben Michael katılma reaksiyonunu içeren iki adımlı bir işlemle yüksek verimlerde başarıyla sentezlenmiştir. Bu morfolin içeren bileşik sınıfının insan legumain (AEP) ve kolinesteraz (AChE ve BChE) enzimlerine karşı potansiyel inhibitör aktivitesini araştırmak için *in silico* bir değerlendirme yapılmıştır. Moleküler yerleştirme çalışması, tüm bileşiklerin üç enzimle orta ila yüksek afinite ile etkileşime girdiğini göstermiştir. Bunların arasında Şekil 2.38’de gösterilen 3-morfolino-2-(((3-(triflorometil)benzil) amino)metil)propannitril’in karşılık gelen referans ürünlere kıyasla üç enzime karşı en iyi bağlanma afinitesini uyguladığı görülmüştür (Abdelli vd., 2024).

Şekil 2.38

3-Morfolino-2-(((3-(triflorometil)benzil)amino)metil)propannitril

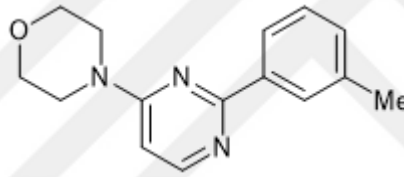


Zaib ve diğerlerinin yaptığı çalışmada pirimidin-morfolin hibritlerinin güçlü kolinesteraz inhibitörleri olarak tasarımı ve keşfi araştırılmıştır. Pirimidin heterosiklik çekirdeğinde yapısal çeşitliliği tanıtmak için paladyum katalizli Suzuki-Miyaura çapraz bağlantı

reaksiyonu kullanılmış ve ticari olarak temin edilebilen bir dizi boronik asit, yüksek işlevsel grup toleransı göstererek başarılı bir şekilde birleştirilmiştir. 2 konumundan bir 'm-tolil' ile sübsititüe edilmiş pirimidin halkası taşıyan 4-(2-(m-tolil)pirimidin-4-il)morfolin , neostigmin'den ($IC_{50} = 16,3 \pm 1,12 \mu M$) ~38 kat daha güçlü bir değer olan $0,43 \pm 0,42 \mu M$ 'lik bir inhibitör potansiyeliyle AChE'ye karşı öncü bir aday olarak ortaya çıkmış ve **Şekil 2.39**'da gösterilen bu bileşik $2,5 \pm 0,04 \mu M$ 'lik bir IC_{50} değeriyle BChE'ye karşıda öncü inhibisyon göstermiştir. Sonuç olarak, araştırılan pirimidin-morfolin iskeleti, Alzheimer tedavisinde geliştirilmeye değer bir potansiyel ortaya koymaktadır (Zaib vd., 2023).

Şekil 2.39

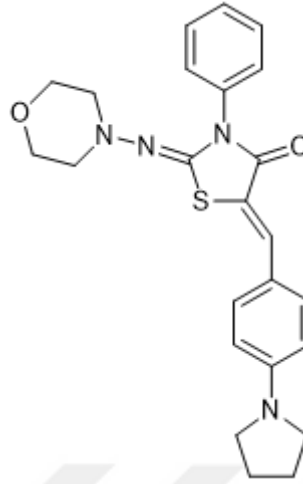
4-(2-(m-Tolil)pirimidin-4-il)morfolin



Sıcak ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, morfolin ve tiyazolidin bazlı yeni 5-(sübsititüe)benziliden)-2-(morfolinoimino)-3-feniltiyazolidin-4-on bileşikleri sentezlenip antikolinesteraz, tirozinaz ve üreaz inhibisyon aktiviteleri ile antioksidan aktiviteleri SAR (yapı aktivite ilişkileri) ile birlikte değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden kolinesteraz inhibisyonunda, **Şekil 2.40**'da gösterilen 2-(morfolinoimino)-3-fenil-5-(4-(pirolidin-1-il)benziliden)tiyazolidin-4-on (IC_{50} : $17.41 \pm 0.22 \mu M$) AChE'ye karşı en aktif bileşik olarak ön plana çıkmıştır (Sıcak vd., 2023).

Şekil 2.40

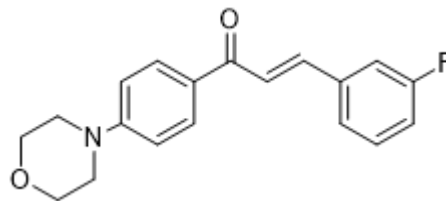
2-(Morfolinoimino)-3-fenil-5-(4-(pirolidin-1-il)benziliden)tiyazolidin-4-on



Mathew ve diğerleri tarafından morfolin ve imidazol bazlı bileşikler içeren iki seri florlu şalkon sentezlenmiş ve rekombinant insan monoamin oksidaz MAO-A/B'ye ek olarak asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tüm morfolin bazlı bileşikler, 24 ile 54 μM arasında değişen IC_{50} değerleriyle asetilkolinesteraza karşı orta düzeyde inhibisyon göstermiştir. MAO inhibitör aktivitesi temelinde de morfolin içeren şalkonların, en başta **Şekil 2.41**'de de gösterilen 3-(3-florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on bileşiğinin, 517.2'lik yüksek seçicilik indeksi (SI) ile rekombinant insan MAO-B ($\text{IC}_{50} = 0.087 \mu\text{M}$) için güçlü inhibitör aktivitesi olmak üzere, geri dönüşümlü oldukça seçici MAO-B inhibisyon etkinliğine sahip olduğu ancak imidazol bazlı tüm florlu şalkonların ise her iki izoformda da zayıf MAO inhibisyon aktivitesi gösterdiği sonucuna varılmıştır (Mathew vd., 2019).

Şekil 2.41

(2E)-3-(3-Florofenil)-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]prop-2-en-1-on

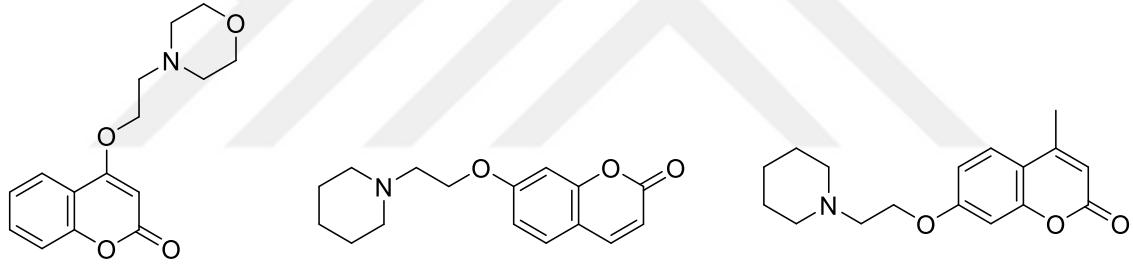


Repsold ve diğerleri tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada asetilkolinesteraz (AChE) ve monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibisyon özelliklerine sahip olan kumarin iskeletine dayalı çok hedefli yönlendirilmiş öncü yapılar tasarlamak amacıyla bu iskelete

dayalı yeni morfolino, piperidino, tiyofen ve erusik asit konjugatları sentezlenmiştir. Bu sentezlenen konjugatlar arasında **Şekil 2.42**'de gösterilen hMAO-B için $IC_{50} = 0,372 \mu M$ değerine sahip olan kumarin-morfolin eter konjugatı 4-[2-(morfolin-4-il)etoksi]-2H-kromen-2-on bileşiğinin kumarin kısmının enzimin aktif bölgesinin substrat boşluğunu, morfolin kısmının ise giriş boşluğunu işgal ederek en güçlü hMAO-B inhibisyon aktivitesine sahip olduğu; eeAChE için ise sırasıyla $100 \mu M$ 'de %57,43 ve $1 \mu M$ 'de %30,90'lık değere sahip olan kumarin-piperidin konjugatları 4-metil-7-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on bileşiği ve 7-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on bileşiğinin en güçlü AChE inhibisyon aktivitesine sahip olduğu ortaya konulmuştur (Repsold vd., 2018).

Şekil 2.42

4-[2-(Morfolin-4-il)etoksi]-2H-kromen-2-on; 7-[2-(Piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on ve 4-Metil-7-[2-(piperidin-1-il)etoksi]-2H-kromen-2-on

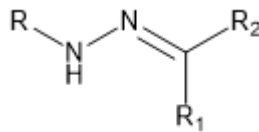


2.7 Hidrazon Fonksiyonel Grubu Hakkında Genel Bilgiler

Azinler (aldazinler ve ketazinler) olarak bilinen ve aynı zamanda Schiff bazı ailesine ait özel bir bileşik sınıfı olan hidrazonlar **Şekil 2.43**'te gösterildiği üzere ($R_1R_2-C=N-NH$) genel formülüne sahiptir (Kajal vd., 2014).

Şekil 2.43

Hidrazonların Genel Yapısı



Adlandırılmaları **Şekil 2.44**'te görüldüğü üzere $RCH=N-NH_2$ ve $R_1R_2-C=N-NH_2$ bileşikleri karşılık gelen aldehit veya ketonun adının ardından "-hidrazon" sözcüğü eklenerek yapılabilmektedir. Eğer bileşiğin ana grup olabilecek öncelikli bir süstitüenti varsa "hidrazono-" öneki eklenerek isimlendirilebilirler (IUPAC, 1993).

Şekil 2.44

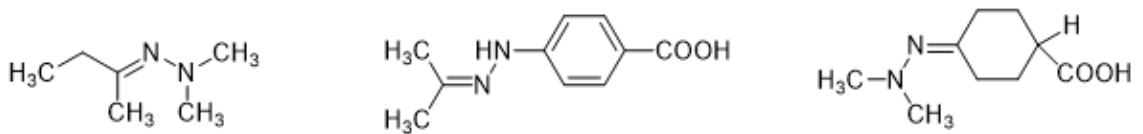
Asetaldehit hidrazon (sol) ve 2-Hidrazono-1-sikloheksankarboksilik asit (sağ)



Şekil 2.45'te görüldüğü üzere $X=N-NHR$ veya $X=N-NR^1R^2$ yapısında olanlarda: başka hiç bir grup birincil grup olarak önceliğe sahip değilse, süstitüe edilmiş hidrazonlar olarak; eğer R süstitüenti birincil grup önceliğe sahipse, bivalan bir radikal $=X$ ile süstitüe edilmiş bileşik RH'nin hidrazino türevleri olarak; X birincil grup olarak önceliğe sahipse, bileşik XH_2 'nin hidrazono türevleri olarak isimlendirilmektedirler (IUPAC, 1993).

Şekil 2.45

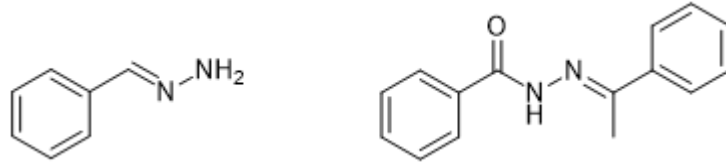
Bütanon dimetilhidrazon (sol); p-İzopropilidenhidrazinobenzoik asit (orta) ve 4-Dimetilhidrazono-1-sikloheksankarboksilik asit (sağ)



Ayrıca **Şekil 2.46**'da gösterildiği gibi yapıdaki radikalın ismine -hidrazin son ekinin ve karbonil grubu içermesi durumunda da -hidrazit son ekinin getirilmesiyle de isimlendirme yapılabilmektedir.

Şekil 2.46

Benzilidenhidrazin (sol) ve N'-(1-feniletiliden)benzohidrazit (sağ)

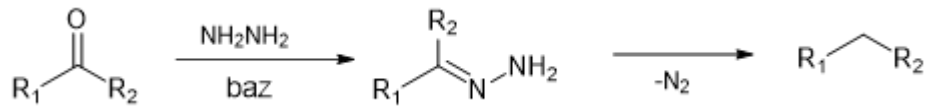


Tüberküloz, cüzzam ve ruhsal bozukluklar gibi hastalıkların tedavisinde mantar öldürücü ve ilaç olarak kullanılan ve boya endüstrisinde de oldukça önemli bir yere sahip olan hidrazonların yapısındaki her iki azot atomu da amino tipi azot daha reaktif olmakla birlikte nükleofilik ve karbon atomu da hem nükleofilik hem de elektrofilik özellik göstermektedir (Syeda vd., 2018).

Kishner ve Wolff tarafından ilk defa 1911 yılında aldehit ve ketonun, hidrazin (NH₂=NH₂) ile potasyum hidroksit (KOH) ortamındaki muamelesi sonucu keşfedilen, uçtaki azot atomu üzerindeki serbest elektron çiftinin elektrofil karbonil grubuna nükleofilik saldırısı sonucu meydana gelen ve Şekil 2.47’de denklemi verilen reaksiyonda ara ürün olarak hidrazonların oluştuğu görülmüştür (Kishner, 1911; Wolff, 1912).

Şekil 2.47

Wolff-Kishner İndirgenme Tepkimesi



2.8 Hidrazon Fonksiyonel Grubunun Bazı Sentez Yöntemleri

2.8.1 Aldehit ve ketonların hidrazinler ile kondensasyonu sonucu hidrazon eldesi

Aldehit ve ketonların alkanlara dönüştürülmesi reaksiyonu olan Wolff-Kishner indirgenme tepkimesinde ara ürün olarak elde edilebilen hidrazonlar; metanol, etanol bütanol, tetrahidrofuran (THF) vb. uygun çözücü ortamında uygun keton ya da aldehitlerin hidrazin/hidrazitler ile geri soğutucu altında kondenzasyonu sonucu

Şekil 2.48’de gösterildiği gibi sentezlenebilmektedir (Uppal vd., 2011).

Şekil 2.48

Aldehit veya Ketonların Hidrazinlerle Kondensasyonu ile Hidrazon Eldesi (Day and Whiting, 1988).



2.8.2 Japp-Klingemann reaksiyonu ile hidrazon eldesi

Şekil 2.49’da gösterildiği gibi diazonyum tuzlarından ve bir β-keto-asitten (veya β-keto-esterden) veya bir enaminden aromatik hidrazonlar sentez edilebilmektedir (Japp and Klingemann, 1887).

Şekil 2.49

β-Keto asit veya β-Keto ester ile Diazonyum Tuzlarından Aromatik Hidrazonların Sentezi

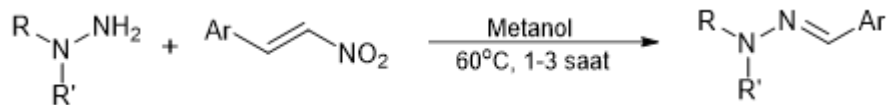


2.8.3 Michael katılması reaksiyonu ile hidrazon eldesi

Amin ve hidrazinlerin nitrostirenlerle ‘Michael Katılması’, hafif, katalitik olmayan koşullar altında retro-aza-Henry tipi bir işlemle Şekil 2.50’de de gösterildiği üzere N-metil/fenil sübtitüe benzil hidrazonlar sentezlenebilmektedir (Kallitsakis vd., 2018).

Şekil 2.50

Nitrostirenlerle ‘Michael Katılması’ Yoluyla Benzil Hidrazon Bileşiklerinin Sentezi

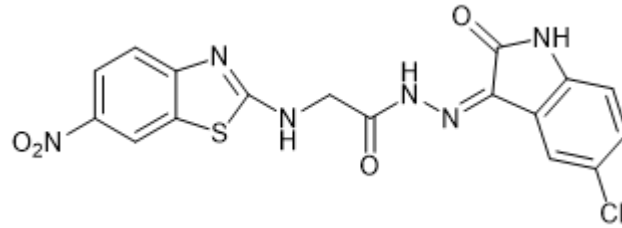


2.9 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Hidrazon Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Tripathi ve diğerleri tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada bir seri 2-amino-6-nitrobenzotiyazol türevi genişletilmiş hidrazonlar tasarlanıp sentezlenmiş ve MAO-A ve MAO-B inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. MAO-B inhibitör aktivitesi en yüksek olan bileşiğin $IC_{50} = 1,8 \pm 0,3$ nm, seçicilik indeksi $[SI] = 766,67$ değerleriyle *N'*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit, buna karşın en aktif MAO-A inhibitörü olan bileşiğin de $IC_{50} = 0,42 \pm 0,003$ mm değeriyle *N'*-(1-(4-bromofenil)etiliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları, güç için önemli olan birkaç yapısal yönü ve etilen ara parçasının MAO-B inhibitör gücüne katkısını, minimal veya hiç nörotoksisite olmadan ortaya koymuştur. Bu kapsamda **Şekil 2.51**'de de yapısı gösterilen (*N'*-(5-kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit)'in, daha ileri optimizasyon çalışmaları, bu bileşikler MAO-B ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklar için potansiyel terapötik ajanlar olarak geliştirmek için önemli hale gelmiştir (Tripathi and Ayyannan, 2016).

Şekil 2.51

N'-(5-Kloro-2-oksoindolin-3-iliden)-2-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilamino)asetohidrazit

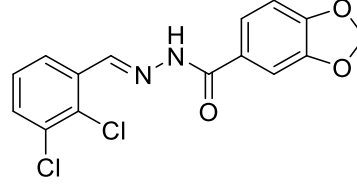


Kumar ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada değişken aril grubuna sahip bir dizi piperonilik asit türevi hidrazon sentezlenmiş ve ChE'ler ve MAO'lara karşı aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçlar hidrazonların mükemmel kolinesteraz inhibisyon profili sergilediğini ek olarak da *N'*-(2,3-diklorobenziliden)benzo[d][1,3]dioksol-5-karbohidrazit bileşiğinin, AChE ($0,048 \pm 0,007$ μ M), BChE ($0,89 \pm 0,018$ μ M) ve MAO-B ($0,95 \pm 0,12$ μ M) enzimlerine karşı umut verici dual inhibitör profili çizdiğini göstermiştir. Farmakokinetik çalışmalar, **Şekil 2.52**'de gösterilen bileşiğin AChE enzimini rekabetçi bir şekilde geri dönüşümlü olarak inhibe ettiğini ($k_i = 8.0 \pm 0.076$ nM) ve MAO-B'ye karşı

rekabetçi olmayan ve geri dönüşümlü bir inhibisyon profili sergilediğini ortaya koymuştur ($k_i=9.6\pm0.021 \mu\text{M}$) (Kumar vd., 2023).

Şekil 2.52

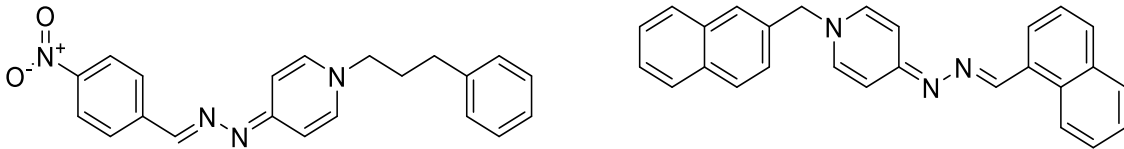
(E)-N'-(2,3-Diklorobenziliden)benzo[d][1,3]dioksol-5-karbohidrazit



Prinz ve diğerleri tarafından Alzheimer hastalığına neden olan faktörler konusunda güçlü hipotezlerden biri olan kolinerjik hipotez doğrultusunda sinaptik aralıktaki asetilkolin konsantrasyonunu artırmak için hem asetil hem de bütirikolinesterazın inhibisyonuna ek olarak amiloid β fibrillerinin oluşumunun inhibisyonunu sağlamak amaçlı 2013 yılında yapılan çalışmada 1,4-süstitüe 4-(1*H*)-piridilen-hidrazon iskeletine sahip yakın zamanda tanımlanmış bir AChE inhibitörüne dayanarak, bir madde kütüphanesi oluşturulmuş ve bunlar AChE, BChE ve fibril oluşumu inhibisyon testlerine tabi tutulmuştur. **Şekil 2.53**'te gösterilen p-nitrosüstitüe bileşik, nanomolar konsantrasyon aralığında ($\text{IC}_{50} = 90 \text{ nM}$) anti-AChE aktivitesi gösterirken, bisnaftil süstitüe bileşiğin AChE/BChE'nin en iyi genel inhibitörü olduğu ve fibril yıkımını artırdığı bulunmuştur (Prinz vd., 2013).

Şekil 2.53

4-((4-Nitrobenziliden)hidraziniliden)-1-(3-fenilpropil)-1,4-dihidropiridin (sol) ve 4-((Naftalen-1-ilmetilen)hidraziniliden)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,4-dihidropiridin (sağ)

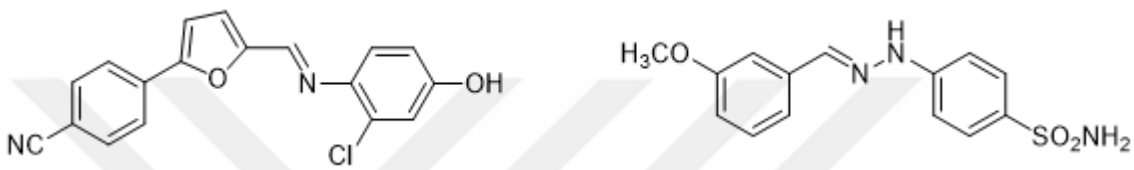


Bolognino ve diğerlerinin 2021 yılında yaptığı bir çalışmada asıl olarak malign hipertermi tedavisinde kullanılan ancak Alzheimer hastalığının da içinde bulunduğu nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için bir potansiyel teşkil ettiği son dönemlerde değerlendirilmiş olan dantrolenin 21 adet kendine benzer hidrazit ve hidrazon analogu, hedef enzimler olan MAO ve AChE inhibisyonu için yapı-aktivite ilişkilerini (SAR'ler) keşfetme amacıyla sentezlenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin çoğu MAO A veya AChE'ye nispeten

MAO B'ye karşı seçicilik göstermiş olup bunlardan **Şekil 2.54**'te gösterilen sekonder aldimin ve fenilhidrazon türevleri sırasıyla 0,68 ve 0,81 μM 'lik IC_{50} değerlerine ulaşmış; bu bileşikler aynı zamanda oksidatif hasardan hücre korumasında ve karnitin/açilkarnitin taşıyıcısının aktivasyonunda etkili bir sonuç ortaya koymuştur (Bolognino vd., 2021).

Şekil 2.54

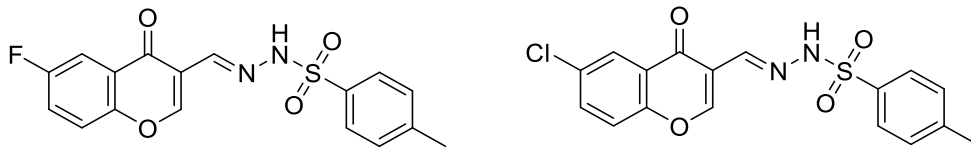
(4-(5-(((2-Kloro-4-hidroksifenil)imino)metil)furan-2-il)benzonitril (sol) ve 4-(2-((3-Metoksifenil)metiliden)hidrazinil)benzen-1-sülfonamid (sağ)



Abid ve diğerleri tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada 3-formilkromon'dan türetilen bir dizi sülfonil hidrazon sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin tümünün IC_{50} değerlerinin düşük mikromolar aralıkta olduğu tespit edilmiş olup (IC_{50} = MAO-A için 0,33–7,14 μM ve MAO-B için 1,12–3,56 μM) bunların arasında **Şekil 2.55**'te de gösterildiği üzere en aktif MAO-B inhibitörünün (rekabetçi inhibisyon moduna sahip) $1,12 \pm 0,02 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine sahip '6-floro' türevi ve $0,33 \pm 0,01 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine sahip '6-kloro' türevinin ise en aktif MAO-A inhibitörü (rekabetçi olmayan inhibisyon modu) olduğu belirlenmiştir (Abid vd., 2017).

Şekil 2.55

N'-[(E)-(6-Floro-4-okso-4H-kromen-3-il)metiliden]-4-metilbenzensülfonohidrazit (sol) ve N'-[(E)-(6-kloro-4-okso-4H-kromen-3-il)metiliden]-4-metilbenzensülfonohidrazit (sağ)

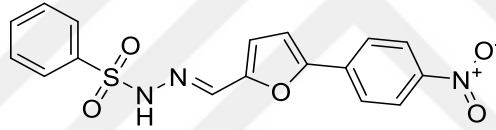


Yang ve diğerleri tarafından yapılan 2022 yılı çalışmasında Alzheimer hastalığının ilerlemesinde birer çarpan olan bozulmuş nöronal Ca^{2+} homeostazından kaynaklı kalsiyum düzensizliği ve düşük asetilkolin seviyelerini regüle etme temelli bir yaklaşımla kalsiyum salınımlarının (depo aşırı yüklenmesi kaynaklı Ca^{2+} salınımı [SOICR]) ve

asetilkolinesterazın (AChE) eş zamanlı olarak engellenmesi hedeflenmiş ve bu amaçla bazı dantrolen türevleri ryanodin reseptörü ve AChE'nin ikili inhibitörleri olarak tanımlanmıştır. Bu hedef doğrultusunda aromatik gruplu iki seri asilhidrazon/sülfonilhidrazon türevi sentezlenmiştir. Hedef bileşikler, pozitif kontroller olarak dantrolen ve donepezil kullanılarak *in vitro* SOICR ve AChE'yi inhibe etme kabiliyetleri açısından değerlendirilmiş ve **Şekil 2.56**'da yapısı gösterilen *N'*-((5-(4-nitrofenil)furan-2-il)metilen)benzensülfonohidrazit bileşiği, SOICR'ye (inhibisyon (%) = 90,1, IC₅₀ = 0,162 µM) ve AChE'ye (inhibisyon (%) = 93,5, IC₅₀ = 0,372 µM) karşı güçlü ve dengeli bir inhibisyon sağlamış, ayrıca beyin dilimlerinde hipokampal uzun vadeli potansiyasyonu (LTP) ölçerek sinaptik gücü artırabileceği ortaya koyulmuştur (Yang vd., 2023).

Şekil 2.56

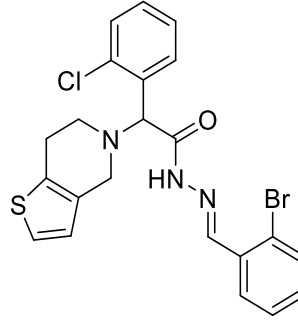
(E)-N'-((5-(4-Nitrofenil)furan-2-il)metilen)benzensülfonohidrazit



Tok ve diğerleri tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada antioksidan ve kolinesteraz aktiviteleri değerlendirilmek üzere klopidoğrel bisülfat bazlı bazı yeni hidrazon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerden 4-metoksi türevi bileşiğin en yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve **Şekil 2.57**'de gösterilen 2-bromo türevi bileşiğinde AChE ve BChE'ye karşı sırasıyla 8,540 ± 0,015 µM ve 7,980 ± 0,026 µM IC₅₀ değerleriyle serideki en yüksek inhibisyon profiline sahip olduğu gösterilmiş ve Alzheimer hastalığına karşı mücadelede yeni ajanlar geliştirmek üzere daha ileri çalışmalar için umut vadeci bir aday olarak değerlendirilmiştir (Tok vd., 2024b).

Şekil 2.57

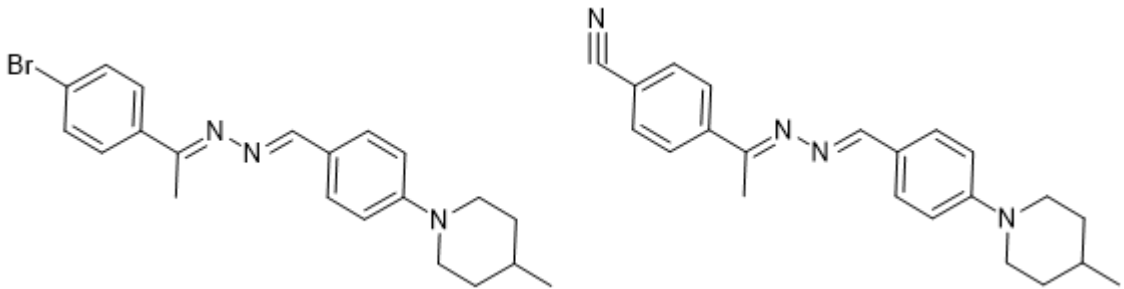
2-(2-Klorofenil)-2-(6,7-dihidrothieno[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-N'-(2-bromobenziliden)asetohidrazit



Tok ve diğerleri tarafından 2024 yılında yapılan bir çalışmada, ‘donepezil’ yapısına dayanan piperidin kalıntısı içeren bir dizi hidrazon türevi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Çeşitli spektroskopik tekniklerle karakterize edilen ve *in vitro* antioksidan ve kolinesteraz aktiviteleri değerlendirilen bu bileşikler arasında en yüksek antioksidan aktiviteyi ‘5-metilfuran’ grubu taşıyan bileşik; ‘donepezil’den de iki kattan daha fazla olacak şekilde (Donepezil için $IC_{50} = 38.842 \pm 0.053 \mu M$) en yüksek AChE inhibisyonunu da Şekil 2.58’de yapıları verilen 14.124 ± 0.084 ve $17.968 \pm 0.072 \mu M$ ’lik IC_{50} değerleriyle sırasıyla ‘4-siyanofenil’ ve ‘4-bromofenil’ türevi bileşikler göstermiştir. Ek olarak ‘4-bromofenil’ türevi bileşik $13.505 \mu M$ ’lik IC_{50} değeriyle donepezil’den yaklaşık üç kat daha yüksek olacak şekilde serideki en yüksek BChE inhibisyon aktivitesini göstermiştir (Tok vd., 2024a).

Şekil 2.58

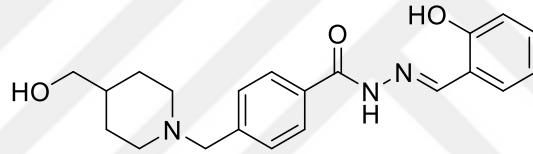
4-Metil-1-(4-(((1-(4-bromofenil)etiliden)hidrazono)metil)fenil)piperidin (sol) ve 4-Metil-1-(4-(((1-(4-siyanofenil)etiliden)hidrazono)metil)fenil)piperidin (sağ)



Macedo ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada daha önce bildirilen *N*-benzil-(3-hidroksi)piperidin-açıl-hidrazon türevlerinin daha önce sentezlenen serisine kıyasla geliştirilmiş çok hedefli AChE inhibitörleri olarak tasarlanan yeni seri 13 adet *N*-benzil-(4-hidroksimetil)piperidin açıl-hidrazon türevi sentezlenmiş ve bu türevler, AChE enzimi ile etkileşim biçimleri açısından *in silico* olarak ve kolinesterazların seçici inhibisyonu, hücrel antioksidan ve nöroprotektif aktiviteler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için *in vitro* olarak incelenmiştir. Bu türevler arasında $IC_{50} = 5,9 \mu M$, $SI > 5,1$ değeriyle en iyi ve seçici AChE inhibitör aktivitesinin yanı sıra en iyi antioksidan etkiye sahip ‘2-hidroksi’ süstitüsüyonu taşıyan ve **Şekil 2.59**’da kimyasal yapısı verilen bileşiğin aynı zamanda nöroprotektif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Vaz vd., 2022).

Şekil 2.59

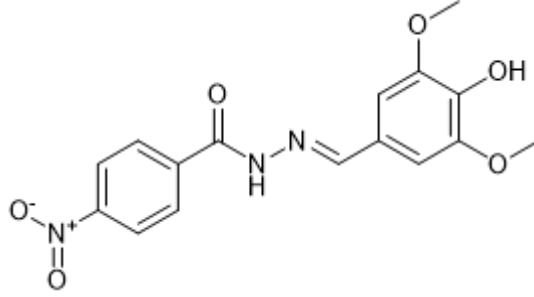
(*E*)-*N*'-(2-Hidroksibenziliden)-4-((4-(hidroksimetil)piperidin-1-il)metil)benzohidrazid



Kurşun-Aktar ve diğerleri tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada hidrazonların antikolinesteraz, tirozinaz, üreaz gibi enzim inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri açısından yüksek potansiyel taşıması kapsamında 3,5-dimetoksi-4-hidroksibenzaldehitten başlanarak bir seri benzoil hidrazon bileşiği sentezlenmiştir. Bu sentezlenen türevlerin arasında antioksidan aktivite değerlendirmesinde β -karoten-linoleik asit ve ABTS katyon radikal süpürücü aktivitelerinde, üç adet bileşik öne çıkmış ve AChE ve BChE enzimlerine karşı da sırasıyla $40.07 \pm 0.25 \mu M/mL$ ve $52.39 \pm 0.49 \mu M/mL$ IC_{50} değerleriyle en iyi inhibitör aktiviteyi **Şekil 2.60**’da yapısı verilen ‘4-nitro’ türevi bileşik göstermiştir (Aktar vd., 2022).

Şekil 2.60

N'-(4-Hidroksi-3,5-dimetoksibenziliden)-4-nitrobenzohidrazit

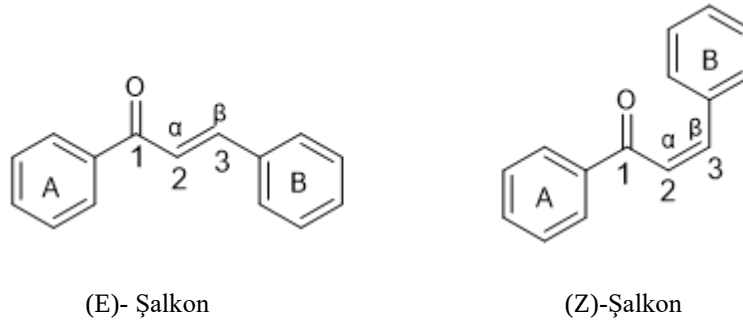


2.10 Şalkonlar Hakkında Genel Bilgiler

Şekil 2.61’de gösterildiği üzere üç karbonlu bir alkenon ünitesiyle birbirine bağlanan iki aromatik halkadan oluşan α , β doymamış ketonlar olan şalkonların çekirdeği ya da iskeleti benzil asetofenon veya benziliden asetofenon şeklinde kimyasal olarak isimlendirilebilirse de IUPAC adı 1,3-difenil-prop-2-en-1-on ya da 1,3-difenil-2-propen-1-on olarak belirtilmektedir (Jasim vd., 2021).

Şekil 2.61

Konfigürasyonuna Göre Şalkon İskelet Yapıları



Flavanoid ailesine mensup doğal bitkisel kaynaklı ya da sentetik olan ve flavanoidlerin biyosentezinde ara ürün olarak bulunan bu bileşikler antibakteriyel, antienflamatuvar, antikanser, antioksidan, antidiyabetik, antiparazitik olmak üzere geniş biyolojik aktivite spektrumu göstermektedirler (Jasim vd., 2021).

2.11 Şalkon Fonksiyonel Grubunun Bazı Sentez Yöntemleri

2.11.1 Claisen Schmidt kondensasyonu (CSC) şalkonların sentezi

Temel olarak, ilk defa 1880-81'de L. Claisen (Cabrera vd., 2007) ve J. G. Schmidt (Lv vd., 2010)'in, bir aldehit ve bir keton arasındaki baz katalizli yoğunlaşma ile ortaya çıkardıkları ve raporunu yazdıkları 'Claisen Schmidt kondensasyonu (CSC)' metoduyla sentezlenmektedirler. Aldol kondensasyonu bir enol veya bir enolat iyonunun, bir karbonil bileşiğiyle reaksiyona girerek bir β -hidroksil aldehit veya β -hidroksil keton oluşturduğu ve ardından dehidratasyonla konjuge bir enonun elde edildiği bir reaksiyon olmakla birlikte CSC'de temelde yalnızca bir α -hidrojeni olan bir keton ile α -hidrojeni olmayan bir aldehit arasındaki çapraz bir aldol kondensasyonudur (Mulugeta, 2022).

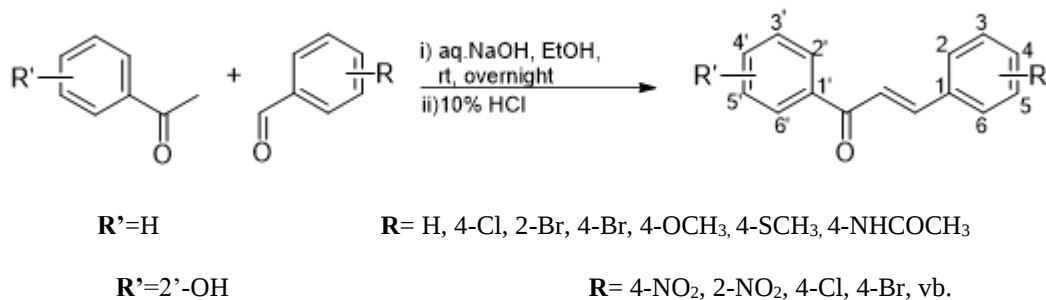
Farklı katalizör veya reaksiyon koşulları (homojen veya heterojen) kullanılarak oluşturulan farklı CSC varyasyonları arasında şalkon sentezi için en yaygın olanı CSC'nin sulu baz katalizli metodudur (Lakshmi Kantam vd., 2005).

2.11.1.1 Katalizör olarak NaOH ve KOH'ın kullanıldığı şalkon sentezi

Cabrera ve arkadaşları, Şekil 2.62'de gösterildiği üzere anhidro etanolde katalizör olarak NaOH (3.0 eşdeğer) kullanarak bir dizi süstitüe şalkon sentezlemiş ve daha sonra reaksiyon karışımı seyreltik HCl ile nötrale edilip ürünlerin çoğu metanolden yeniden kristallendirilmiştir (Cabrera vd., 2007).

Şekil 2.62

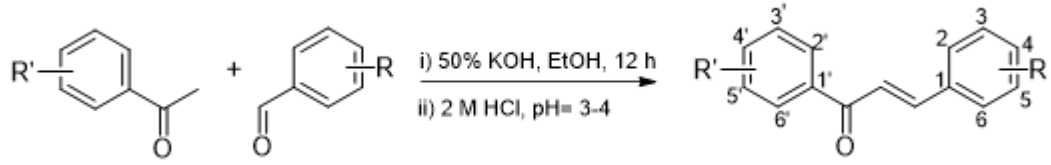
NaOH Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi



Katalizör olarak CSC'de yaygın olarak kullanılan bir diğer baz olan sulu KOH kullanılarak Şekil 2.63'te gösterildiği üzere süstitüe edilmiş şalkonlar sentezlenmiştir (Corma and Garcia, 2003).

Şekil 2.63

KOH Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi



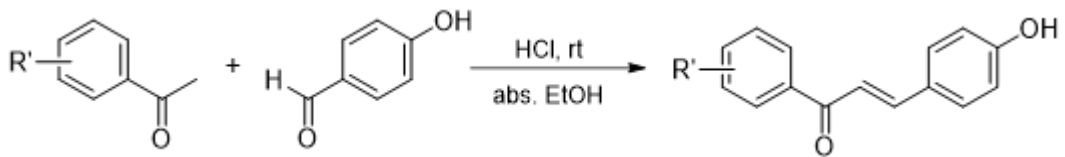
R'	R
	H
	4-OMe
H	3,4-O-CH ₂ -O-
	3,4,5-OMe
3-OMe, 4-OH	3,4,5-OMe, etc.

2.11.1.2 *H₂SO₄ ve HCl'nin kullanıldığı şalkon sentezi*

Sipos ve diğerleri Şekil 2.64'te de verildiği üzere mutlak etanolde doymuş HCl gazı kullanarak 4-hidroksi benzaldehitin farklı süstitüe edilmiş asetofenonlarla yoğunlaştırılmasını sağlamış ve şalkon türevleri sentezlemişlerdir (Sipos and Sirokman, 1964).

Şekil 2.64

Absolü Etanolde HCl Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi



R' = 3-NO₂, 2-OH, 4-NO₂, 3-OH, 4-NO₂, 3-OH, 6-NO₂

2.11.1.3 Heterojen ve çevre dostu yöntemler kullanarak şalkon sentezi

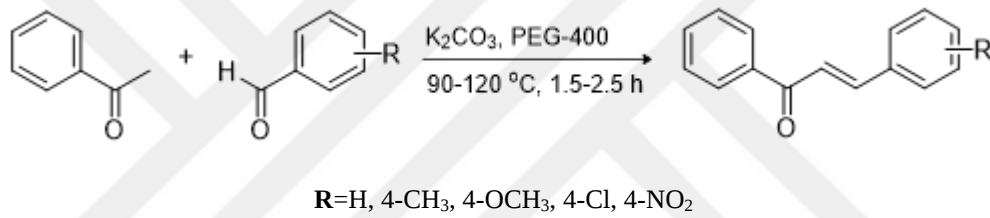
Büyük miktarda sulu atık üreten diğer homojen olarak katalizli organik sentez yöntemlerinin aksine çevresel olarak zararsız reaksiyon koşulları altında şalkon sentezlemek için yöntemler geliştirilmiştir (Mulugeta, 2022).

2.11.1.3.1 Mikrodalga ışıınımlı kullanarak şalkon sentezi

Şekil 2.65'te gösterildiği üzere şalkon sentezi amacıyla PEG-400'deki katı K_2CO_3 (%10 mol) karışımı 90-120°C'de 1,5-2,5 saat karıştırılmış ve ürün, katalizörün soğuk sulu yıkama ile çıkarılmasından sonra yeniden kristallendirilmiştir (Mulugeta, 2022).

Şekil 2.65

K_2CO_3 , PEG-400 Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi

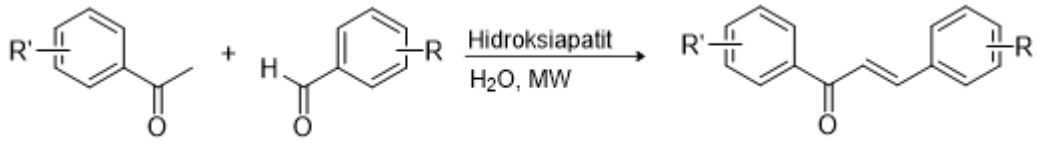


2.11.1.3.2 Ultrasonik ışıınımlı kullanarak şalkonların sentezi

Solhy ve arkadaşları, suyla birlikte yardımcı katalizör olarak kullanmak üzere yeniden kullanılabilir hidroksiapatit [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$] sentezlemiş ve Şekil 2.66'da görüldüğü üzere bunu on beş süstitüe edilmiş şalkonun sentezi için kullanmışlardır (Dong vd., 2008).

Şekil 2.66

Yeniden Kullanılabilir Hidroksiapatit Kullanılarak Yapılan Şalkon Sentezi



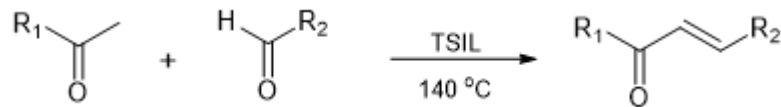
R'	R	R'	R	R'	R
	H		H		H
	4-Cl		4-Cl		4-Cl
H	3-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	4-OMe	3-NO ₂
	4-OMe		4-OMe		4-OMe
	4-OH		4-OH		4-OH

2.11.1.3.3 İyonik sıvılar kullanılarak şalkonların sentezi

Son yıllarda, geri kazanım, yeniden kullanım kolaylığı gibi geleneksel organik çözücülere nispeten daha avantajlı özellikleri nedeniyle iyonik sıvılar uçucu organik çözücülere göre daha yeşil bir alternatif haline gelmeye başlamıştır (Al-Masum vd., 2011). Bu doğrultuda Dong ve diğerleri, şalkonları sentezlemek için **Şekil 2.67**'de gösterildiği üzere CSC'yi katalize etmek amacıyla bazı sülfonik asit fonksiyonelleştirilmiş göreve özgü iyonik sıvılar (TSIL) kullanmıştır. Yedi TSIL incelenmiş ve CSC'yi etkili bir şekilde katalize ettiği bulunmuştur (Dong vd., 2008).

Şekil 2.67

Sülfonik Asit Fonksiyonlu TSIL Katalizli Şalkon Sentezi



2.11.2 Diğer yöntemlerle şalkonların sentezi

Claisen-Schmidt kondensasyonu haricinde şalkonların sentezi için geliştirilen bazı reaksiyonlarla da şalkonlar elde edilebilmiştir.

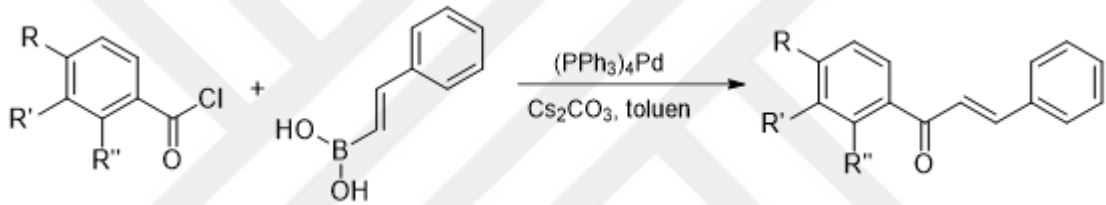
2.11.2.1 ‘Suzuki Reaksiyonu’ ile şalkonların sentezi

En güçlü C-C bağ-oluşum reaksiyonları arasında olan paladyum katalizli çapraz-bağlanma reaksiyonları (Suzuki reak.) da şalkon sentezinde uygulanabilmektedir (Mulugeta, 2022).

Eddarir ve diğerleri tarafından sinamoil klorürler ile fenilboronik asitler veya benzoil klorürler ile fenil vinil boronik asitler arasındaki Suzuki reaksiyonu baz alınarak şalkonların sentezi için **Şekil 2.68**’de gösterildiği gibi bir yöntem geliştirilmiştir (Al-Masum vd., 2011).

Şekil 2.68

‘Suzuki Reaksiyonu’ ile Şalkon Sentezi

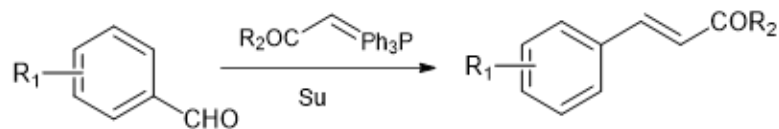


2.11.2.2 ‘Wittig Reaksiyonu’ ile şalkonların sentezi

C-C çift bağlarının regio ve stereokontrollü yapımı için güçlü bir yöntem olan ‘Wittig reaksiyonu’ ayrıca şalkonların sentezlenmesinde de kullanılmıştır (Chen vd., 2005; Kumar vd., 2008). Bu yöntemlerde, **Şekil 2.69**’da da gösterildiği üzere kararlı bir ylid'in aldehitlerle reaksiyonu, istenen şalkonların sentezlenmesinde kullanılmıştır (Mulugeta, 2022).

Şekil 2.69

Wittig Reaksiyonu’ ile Şalkon Sentezi

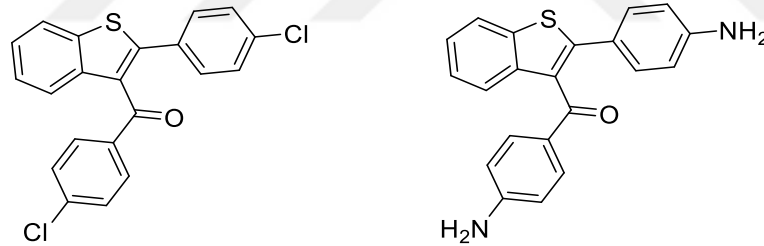


2.12 Anti-Alzheimer Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Şalkon Türevlerinin AChE ve MAO İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Delogu ve diğerlerinin 2024 yılında yaptığı çalışmada benzotiyofen iskeletine sahip heterosiklik bileşikler tasarlanıp sentezlenmiş ve kolinesterazlara (ChE) karşı inhibitör aktiviteleri ve SH-SY5Y hücrelerinin yaşayabilirliği değerlendirilmiştir. Benzotiyofenler ve benzotiyofen-şalkon hibritleri hem asetilkolinesteraza hem de bütirilkolinesteraza karşı test edilmiş ve ilginç yapı-aktivite ilişkileri ortaya çıkarılmıştır. Sonuç olarak, benzotiyofen-şalkon hibritlerinden **Şekil 2.70**'de gösterilen 3-(4-klorobenzoil)-2-(4-klorofenil)benzotiyofen'in $IC_{50} = 62,10 \mu M$ değeriyle en iyi AChE inhibitörü ve 3-(4-aminobenzoil)-2-(4-aminofenil)benzotiyofen'in de $IC_{50} = 24,35 \mu M$ (referans bileşik olan galantamininkine ($IC_{50} = 28,08 \mu M$) benzerdir) değeriyle en iyi BChE inhibitörü olduğu ortaya konmuştur (Delogu vd., 2024).

Şekil 2.70

3-(4-Klorobenzoil)-2-(4-klorofenil)benzotiyofen (sol) ve 3-(4-Aminobenzoil)-2-(4-aminofenil)benzotiyofen (sağ)

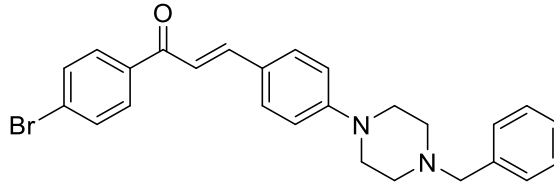


Bajad ve diğerlerinin yaptığı 2023 yılı çalışmasında heterojen ve çok faktörlü yapıya sahip Alzheimer hastalığının tedavisi için son dönemde geliştirilen çoklu hedefli yönlendirilmiş ligand (MTDL) keşfi büyük ilgi görmektedir. Bu doğrultuda *N*-aril piperazin kısmı taşıyan çoklu hedeflenebilir şalkon türevleri tasarlanmış, sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE), β -sekretaz-1 (BACE-1) ve amiloid β ($A\beta$) agregasyonunun inhibisyonu açısından taranmıştır. Tüm türevler arasında, **Şekil 2.71**'de gösterilen şalkon iskeletinde süstitüe edilmemiş benzilpiperazin parçası ve para-bromo süstitüenti taşıyan şalkon iskeleti içeren bileşik, seçilen hedeflere karşı dengeli bir inhibitör profili ortaya koymuştur. Bulgular, ayrıcalıklı bir şalkon iskeleti içeren bileşiğin AH

terapötiklerinin geliştirilmesinde öncü bir molekül olarak hareket edebileceğini öne sürmüştür (Bajad vd., 2024).

Şekil 2.71

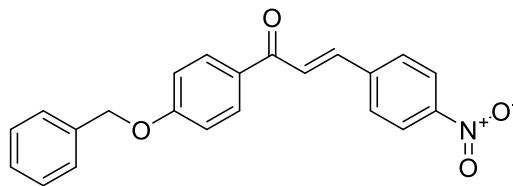
(E)-3-(4-(4-Benzilpiperazin-1-il)fenil)-1-(4-bromofenil) prop-2-en-1-on



Abdalla ve diğerleri 2023 yılında yaptığı bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli bir hedef haline gelen AChE'nin inhibisyonunda güçlü bir potansiyele dönüşen şalkon bazlı bir dizi bileşiğin sentezine odaklanmış ve çeşitli spektroskopik yöntemlere dayanarak bu bileşikler karakterize etmiştir. AChE'ye karşı taranan bu şalkon türevlerinin çoğu, AChE'ye karşı güçlü bir inhibitör aktivite göstermiştir. Bu türevlerden **Şekil 2.72**'de kimyasal yapısı verilen 1-(4-(benziloksi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on bileşiği, pozitif bileşik galantamin ile karşılaştırıldığında asetilkolinesteraza karşı en güçlü inhibitör aktiviteyi göstermiştir (Abdalla Ali vd., 2024).

Şekil 2.72

(E)-1-(4-(Benziloksi)fenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-on

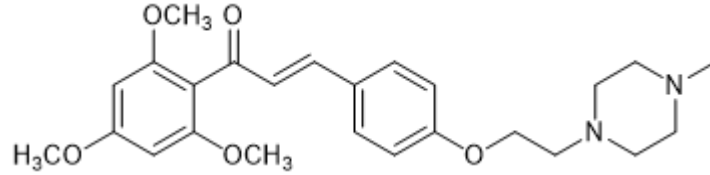


Sharma ve diğerleri tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisinde birden fazla işleve sahip olması hedefiyle sentezlenen N-metilpiperazinil ve piperidinil alkil-O-şalkon türevleri asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi, AGE'ler ve serbest radikal oluşumunun inhibisyonu için *in vitro* deneylerle değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden AChE'nin hem CAS hem de PAS bölgesi ile aynı anda çift bağlanma özelliği yerleştirme çalışmalarıyla ortaya çıkarılmış ve kimyasal yapısı **Şekil 2.73**'te verilmiş 1-(2,4,6-trimetoksifenil)-3-(4'-(2''-(p-metilpiperazinil)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiği IC₅₀ = 11.6 nM değeriyle IC₅₀ = 15.68 nM değerine sahip

referans bileşik donepezil'den daha güçlü AChE inhibitör aktivitesi göstermiş ve AGE'ler ve serbest radikal oluşumu inhibisyonu için iyi bir profil çizmiştir.(Sharma vd., 2023).

Şekil 2.73

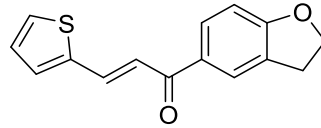
1-(2,4,6-Trimetoksifenil)-3-(4'-(2''-(p-metilpiperazinil)etoksi)fenil)prop-2-en-1-on



Li ve diğerleri tarafından 2023 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisi için birden fazla işleve sahip ajanlar geliştirmek amacıyla son dönemde ilgi gören çok hedefli yönlendirilmiş ligandlar olarak bir dizi yeni şalkon türevi geliştirilmiş ve bunların MAO inhibisyon aktiviteleri, anti-inflamasyon özellikleri ve nöroprotektif etkileri *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Çoğunun iyi seçici MAO-B inhibitör aktivitesi gösterdiği bu çalışmada 0,092 μM 'lik IC_{50} değerleriyle en iyi MAO-B inhibisyon aktivitesi gösteren, buna ek olarak $\text{A}\beta_{1-42}$ agregasyonunu önemli ölçüde inhibe eden, ayrıca Glu-/ $\text{A}\beta_{25-35}$ 'in indüklediği PC12 hücre hasarı üzerinde önemli antiinflamasyon özelliği ve iyi nöroprotektif etkiler gösteren **Şekil 2.74**'teki 1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on bileşiği aynı zamanda olumlu emilim, dağıtım, metabolizma ve atılım (ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion) özellikleri de göstermiştir (Li vd., 2024).

Şekil 2.74

(E)-1-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-il)-3-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on

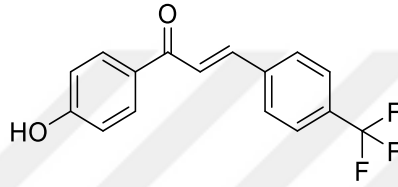


Mathew ve diğerleri tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, daha önce 'F' fonksiyonel grubuna sahip bir seri metoksillenmiş şalkonun monoamin oksidaz-B'ye (hMAO-B) karşı bağlanma afinitesi üzerinde yaptıkları ve yüksek bağlanma afinitesi sonucuna vardıkları çalışmanın devamı olarak yine Alzheimer ve parkinson gibi çeşitli nörodejeneratif bozuklukların tedavisi kapsamında, yapı-aktivite ilişkilerinin daha iyi

anlaşılmasını sağlamak için hMAO inhibisyonları açısından beş yeni şalkon türevi incelenmiştir. Sonuçlar, bu bileşiklerin rekabetçi bir inhibisyon moduna sahip geri dönüşümlü ve seçici hMAO-B inhibitörleri olduğunu ve en aktif bileşiğin 26,36'lık bir seçicilik indeksi ve hMAO-B'ye karşı $0.33 \pm 0.01 \mu\text{M}$ 'lık bir k_i değeri ile **Şekil 2.75**'te gösterilen 1-(4-hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on bileşiği olduğunu ortaya koymuştur (Mathew vd., 2016).

Şekil 2.75

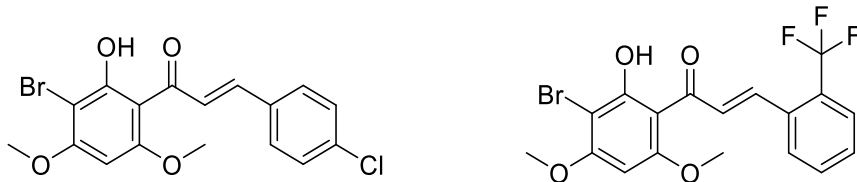
(2E)-1-(4-Hidroksifenil)-3-[4-(triflorometil)fenil]prop-2-en-1-on



Anil ve diğerleri tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri ve insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II (hCA I ve II) izoenzimleri açısından değerlendirilmek üzere bromobenzil ve metoksifenil gruplarına sahip yeni halojenli şalkonlar sentezlenmiştir. AChE inhibisyonu açısından $1,83 \pm 0,21$ – $11,19 \pm 0,96 \text{ nM } k_i$ ve BChE inhibisyonu açısından da $3,35 \pm 0,91$ – $26,70 \pm 4,26 \text{ nM } k_i$ değer aralıklarına sahip oldukça güçlü inhibisyon profili gösteren bu türevler arasında **Şekil 2.76**'da gösterilen '4-klorofenil' ve '2-(triflorometil)fenil' türevlerinin AChE ve BChE'ye karşı en aktif bileşikler olduğu tespit edilmiştir (Anil vd., 2022).

Şekil 2.76

(E)-1-(3-Bromo-2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (sol) ve (E)-1-(3-Bromo-2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-(2-(triflorometil)fenil)prop-2-en-1-on (sağ)

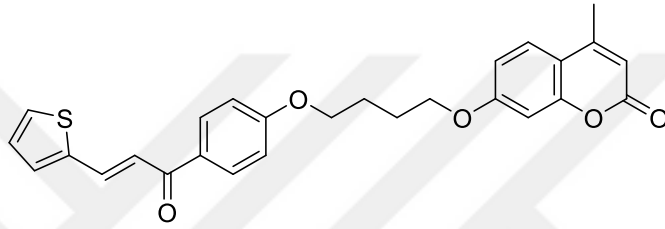


Hasan ve diğerleri tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalığının tedavisi için AChE inhibitörü olarak değerlendirilmek üzere sekiz yeni şalkon bazı

kumarin türevi tasarlanıp sentezlenmiştir. Standart ilaç olan ve $1,142 \pm 0,027 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine sahip galantamine göre, ikisi haricinde daha üstün bir AChE inhibitör aktivitesi gösteren bu türevler arasında en güçlü inhibisyon profiline sahip türevin $0,42 \pm 0,019 \mu\text{M}$ 'lik IC_{50} değeriyle **Şekil 2.77**'de gösterilen türev olduğu ve ek olarak bunun, moleküler yerleştirme çalışmalarına göre AChE'nin hem CAS hem de PAS'ı ile ikili yöre etkileşimine girerek enzimi işgal ettiği ortaya koyulmuştur (Hasan vd., 2022).

Şekil 2.77

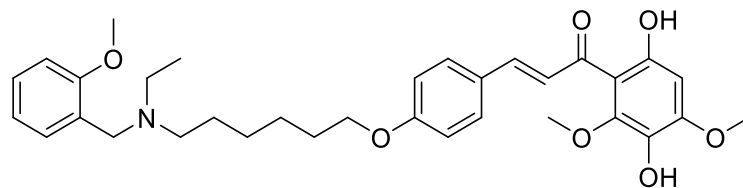
(E)-4-Metil-7-(4-(4-(3-(tiyofen-2-il)-akrilolil)-fenoksi)-bütoksi)-2H-kromen-2-on



Sang ve diğerleri tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada Alzheimer tedavisi için çoklu hedef yönlendirilmiş ligandlar (MTDL'ler) stratejisi temelinde yeni bir seri şalkon-E vitamini-donepezil hibriti tasarlanmış ve geliştirilmiştir. Bu hibrit türevler arasında ratAChE $\text{IC}_{50} = 0,41 \mu\text{M}$; eeAChE $\text{IC}_{50} = 1,88 \mu\text{M}$ değerleriyle ve AChE'nin hem CAS hem de PAS'ı ile ikili yöre etkileşimine girerek en iyi AChE inhibisyon profillerinden birini gösteren **Şekil 2.78**'deki bileşiğin ayrıca $25 \mu\text{M}$ 'de kendi kendine ve Cu^{2+} -indüklenen $\text{A}\beta_{1-42}$ agregasyonunun inhibisyon potansiyeli olarak sırasıyla %78.0 ve %93.5; kendi kendine ve Cu^{2+} -indüklenen birikmiş $\text{A}\beta_{1-42}$ fibrillerinin parçalanma potansiyeli olarak sırasıyla %72.3 ve %84.5 oranlarına sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Ek olarak bu bileşiğin H_2O_2 -indüklenen PC12 hücre hasarı üzerinde iyi bir nöroprotektif etki göstermesi de önemini artırmıştır (Sang vd., 2022).

Şekil 2.78

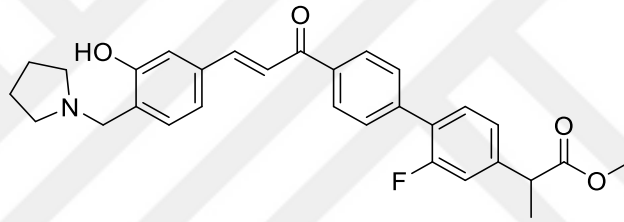
(E)-1-(3,6-Dihidroksi-2,4-dimetoksifenil)-3-(4-((6-(etil-(2-metoksibenzil)amino)hekzil)oksi)fenil)prop-2-en-1-on



Tian ve diğeri tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada flurbiprofen-şalkon hibrit Mannich baz türevi Alzheimer hastalığına karşı çok fonksiyonlu ajanlar olarak tasarlanıp sentezlenmiş ve bu türevler arasında **Şekil 2.79**'da gösterilen 'pirolidin' grubu taşıyan türev $IC_{50} = 7.15 \pm 0.23 \mu M$ değeriyle AChE'nin en önemli inhibitörlerinden biri olarak; $IC_{50} = 0.43 \pm 0.02 \mu M$ değeriyle MAO-B ve 25,0 μM 'de sırasıyla %70,65 ve %54,89 değerleriyle kendi kendine ve Cu^{2+} -indüklenen $A\beta_{1-42}$ agregasyon inhibisyonu açısından da en yüksek inhibitör etkiyi gösteren bileşik olarak ön plana çıkmıştır. Ek olarak bu bileşik güçlü bir antioksidan, anti-nöroinflamatuvar aktivite ve metal şelatlama özelliği göstermiştir (Tian vd., 2020).

Şekil 2.79

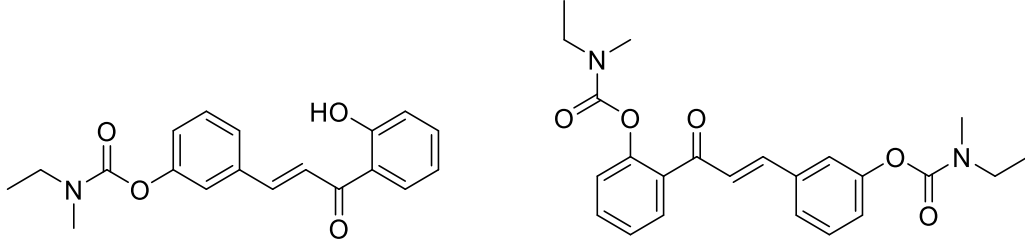
Metil (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil) fenil)akrilol)-[1,1'-bifenil]-4-il) propanoat



Sang ve diğeri tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada çok hedefli yönlendirilmiş ligandlar stratejisi temel alınarak AChE/BChE ve MAO-A/MAO-B gibi hedef enzim inhibisyonu, antioksidan aktiviteler, $A\beta_{1-42}$ agregasyon inhibisyonu, metal şelatlama özellikleri ve H_2O_2 kaynaklı PC12 hücre hasarına karşı nöroprotektif etkiler gibi *in vitro* aktiviteleri değerlendirilmek üzere bir seri şalkon-O-karbamat türevi tasarlanıp sentezlenmiştir. Bu türevler arasında **Şekil 2.80**'de gösterilen '2-Hidroksifenil' türevi ve '(Etil(metil)karbamoyl)oksi' türevi bileşikler selektif BChE inhibitör aktivitesi için sırasıyla 3,1 μM ve 1,2 μM IC_{50} değerlerine; selektif MAO-B inhibitör aktivitesi için sırasıyla 1,3 μM ve 3,7 μM IC_{50} değerlerine ve sırasıyla %63,9 ve %53,1 kendiliğinden indüklenen $A\beta_{1-42}$ agregasyon inhibisyon oranlarına sahip olmakla birlikte, bu iki bileşik arasında da özellikle '2-hidroksifenil' türevinin $ORAC = 1,3$ eq değeriyle güçlü antioksidan aktivite ve nöroprotektif etki gösterdiği ek olarak da Cu^{2+} -indüklenen $A\beta_{1-42}$ agregasyonunu inhibe edip parçalayabildiği ortaya konulmuştur (Sang vd., 2019).

Şekil 2.80

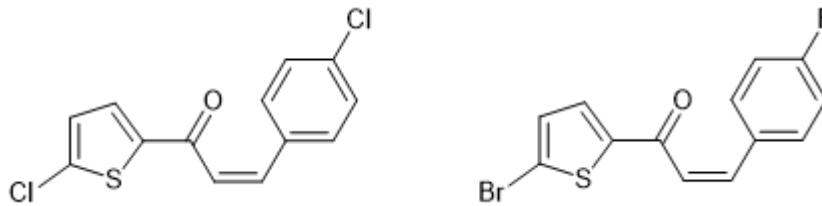
(E)-3-(3-(2-Hidroksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat (sol) ve (E)-3-(3-(2-((Etil(metil)karbamoyl)oksi)fenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)feniletil(metil)karbamat (sağ)



Parambi ve diğerleri tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada daha önce selektif hMAO-B inhibitörleri olduğu bilinen bir dizi halojenli tiyofen şalkon bazlı bileşik ChE inhibisyon yeteneği bakımından değerlendirilmek üzere tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu sentezlenen türevlerin 14-70 μM aralığındaki IC_{50} değerleriyle ChE'yi orta derecede inhibe ettiği ve bunlar arasında da Şekil 2.81’de gösterilen 3-(4-klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on bileşiği ve 1-(5-bromotiyofen-2-il)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin, sırasıyla AChE ($\text{IC}_{50}= 14,76 \mu\text{M}$) ve BChE'ye ($\text{IC}_{50}= 52.29 \mu\text{M}$) karşı en güçlü inhibisyon profiline sahip olduğu gösterilmiştir (Parambi vd., 2019).

Şekil 2.81

3-(4-Klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (sol) ve 1-(5-Bromotiyofen-2-il)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (sağ)

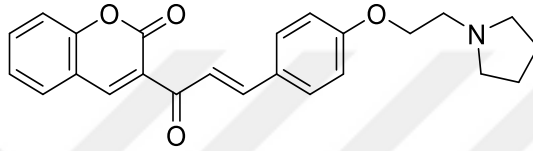


Kang ve diğerleri tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada amino-alkil, alkil, alkenil ve amid yan zincirleri içeren 36 yeni kumarin-şalkon hibridi sentezlenmiş; AChE ve BChE'ye karşı inhibisyon profilleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar genel olarak, para-süstitüe amino-alkil gruplarına sahip bileşiklerin en güçlü ve AChE için selektif aktiviteye sahip iken orto-süstitüe analogların zıt bir etki gösterdiğini ve terminal amin gruplarının amid, alkil veya alkenil gruplarıyla değiştirilmesiyle oluşan bileşiklerin

çoğunun çok zayıf aktiviteye (AChE'ye karşı $IC_{50} > 500 \mu\text{mol/L}$) sahip olduğunu göstermiştir. Bu türevler arasında moleküler yerleştirme sonuçlarına göre AChE'nin hem CAS'ına hem de PAS'ına bağlanabileceği gösterilmiş olan **Şekil 2.82**'deki 3-(3-(4-(2-(pirolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2H-kromen-2-on bileşiği, $0,15 \pm 0,01 \mu\text{mol/L}$ IC_{50} değeriyle AChE'ye karşı en iyi aktiviteyi, BChE'e kıyasla yüksek seçicilik (27,4) oranıyla ortaya koymuştur (Kang vd., 2018).

Şekil 2.82

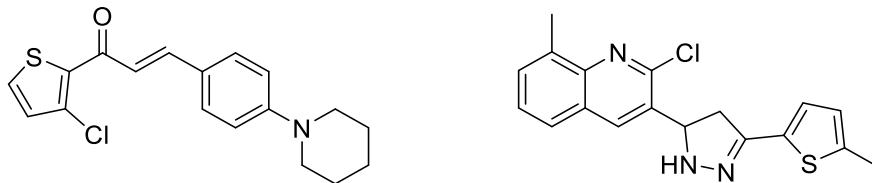
(E)-3-(3-(4-(2-(Pirolidin-1-il)etoksi)fenil)akriloil)-2H-kromen-2-on



Shah ve diğerleri tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada kolinesteraz (AChE ve BChE) inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmek üzere Alzheimer hastalığında terapötik potansiyeli olan bir dizi yeni piperidil-tiyenil ve 2-pirazolin şalkon türevi sentezlenmiş ve bunların tümünün AChE'nin selektif inhibitörü olduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden **Şekil 2.83**'te de gösterildiği üzere piperidil şalkon türevlerinden $0,16 \pm 0,008 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine sahip '3-klorotiyofen-2-il' türevi ve 2-pirazolin şalkon türevlerinden $0,13 \pm 0,006 \mu\text{M}$ IC_{50} değerine sahip '5-metiltiyofen-2-il' türevi bileşiğin; referans inhibitör olan $IC_{50} \pm \text{SEM} = 22,2 \pm 3,2 \mu\text{M}$ değerine sahip 'neostigmin' e kıyasla yaklaşık 142 ve 173 kat daha fazla inhibitör potansiyeli sergileyen, AChE'nin en etkili inhibitörleri olduğu ortaya konulmuştur (Shah vd., 2017).

Şekil 2.83

1-(3-Klorotiyofen-2-il)-3-(4-(piperidin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (sol) ve 2-Kloro-8-metil-3-(3-(5-metiltiyofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)kinolin (sağ)



3 GEREÇLER

3.1 Kullanılan Maddeler

Morfolin	: Merck, Almanya
4-Florobenzaldehit	: Merck, Almanya
Tiyosemikarbazit	: Merck, Almanya
Etil bromoasetat	: Merck, Almanya
Benzaldehit	: Merck, Almanya
4-Metilbenzaldehyt	: Merck, Almanya
4-Metoksibenzaldehyt	: Merck, Almanya
4-İzopropilbenzaldehyt	: Merck, Almanya
4-(Dimetilamino)benzaldehyt	: Merck, Almanya
4-Hidroksibenzaldehyt	: Merck, Almanya
4-Florobenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Klorobenzaldehit	: Merck, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	: Merck, Almanya
Etanol	: Merck, Almanya
Dimetilformamit	: Merck, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
Etil asetat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Merck, Almanya
BChE-E.C. 3.1.1.8, equine serum	: Merck, Almanya
Dimetilsülfoksit	: Merck, Almanya
Jelatin	: Merck, Almanya

Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	: Merck, Almanya
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	: Merck, Almanya
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	: Merck, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Merck, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck, Almanya
Potasyum hidroksit	: Merck, Almanya
Donepezil	: Merck, Almanya
Takrin	: Merck, Almanya
Monoamine Oxidase-A human	: Merck, Almanya
Monoamine Oxidase-B human	: Merck, Almanya
Horseradish Peroksidaz	: Merck, Almanya
Ampliflu™ Red	: Merck, Almanya
Triamin	: Merck, Almanya
Moklobemid	: Merck, Almanya
Klorjilin	: Merck, Almanya
Selejilin	: Merck, Almanya

3.2 Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Mettler Toledo, ABD
Erime derecesi tayin cihazı	: Barnstead Electrothermal, Birleşik Krallık
Etüv	: Heraeus, Almanya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore

Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Güney Kore
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Preccision XS ABD
Mikroplate okuyucu	: BioTek-Synergy H1 ABD



4 YÖNTEMLER

4.1 Sentez Çalışmaları

4.1.1 4-(Morfolin-4-il)benzaldehit sentezi (Yöntem A)

Morfolin (0,057 mol, 5,0 g) ve 4-florobenzaldehyt (0,057 mol, 7,07 g) tek boyunlu bir balon içine alınarak, K₂CO₃ (0,086 mol, 11,82 g) varlığında dimetilformamit (DMF) içinde 10 dk boyunca mikrodalgada reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon bitimi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile kontrol edilip buzlu suya dökülerek alınmıştır. Sudan ayrılan kısım suyla yıkanarak süzölmüştür.

4.1.2 2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (Yöntem B)

Elde edilen 4-(morfolin-4-il)benzaldehyt (0,04 mol, 7,65 g), etanol içerisinde tiyosemikarbazit (0,04 mol 3,65 g) ile kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edilip çöken kısım süzölmekle alınmıştır. Elde edilen ürün etanolden kristallendirilmiştir.

4.1.3 2-[2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on sentezi (Yöntem C)

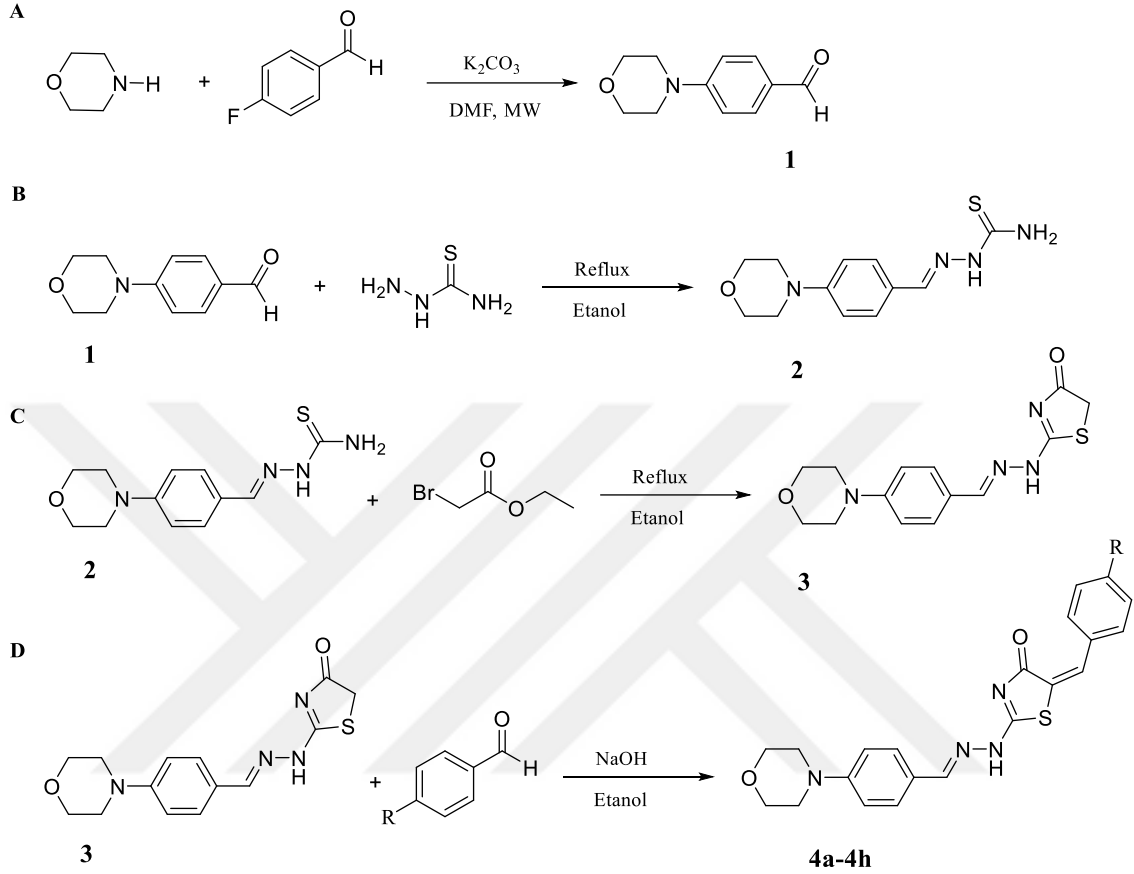
Yöntem B’de elde edilen 2-(4-morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (0,032 mol, 8,46 g) ile etil bromoasetat (0,032 mol, 5,34 g) etanol içerisinde kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edilip çöken kısım süzölmekle alınmıştır. Elde edilen ürün etanolden kristallendirilmiştir.

4.1.4 5-Sübstitüe benziliden-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on türevlerinin sentezi (Yöntem D)

Her bir türev için, 2N sodyum hidroksitin etanoldeki çözeltisi (50 ml) hazırlanıp yöntem C’de elde edilen 3 nolu bileşik (0,026 mol, 7,91 g) çözeltiye eklenip üzerine porsiyonlar halinde benzaldehyt türevleri (0,026 mol) ilave edilip kaynatılarak karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edilip çöken kısım süzölmekle alınmıştır. Elde edilen sonuç ürünleri etanolden kristallendirilmiştir.

Şekil 4.1

Bileşiklerin Genel Sentez Şeması



Bileşik	R
4a	-H
4b	-CH ₃
4c	-OCH ₃
4d	-CH ₂ (CH ₃) ₂
4e	-N(CH ₃) ₂
4f	-OH
4g	-F
4h	-Cl

4.2 İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Sentez basamaklarındaki reaksiyonların devam edip etmediği hakkında bilgi sahip olmak amaçlı kontroller İTK uygulamalarıyla yapılmıştır. Bu İTK çalışmaları kapsamında her bir basamaktaki sentezlerde kullanılan reaktantların ve reaksiyon ortamından belli periyotlarla alınan sonuç ürünlerinin etanoldeki çözeltileri, kılcal borular kullanılarak adsorban özellikli silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile

doğurulmuş alüminyum plakalara belli kurallar çerçevesinde uygulanmıştır. Ardından plakalar, bu uygulamalarda daha çok kullanılan petrol eteri:etil asetat (3:1) ve bileşiklerin sürüklenme durumuna göre bazen tercih edilebilen petrol eteri:etil asetat (1:1) veya çeşitli oranlardaki çözücü karışımları gibi hareketli fazlarının bulunduğu tanklara yerleştirilmiş ve bileşiklerin bu fazlar içinde adsorban yüzeyde sürüklenmesi sağlanmıştır. Yeterli sürüklenme süresi sonunda 254 nm ve 366 nm olmak üzere çift dalga boyunda çalışan UV lamba kabini içinde plakalardaki lekelerin tayini sonrası ilgili reaksiyonların devam durumu belirlenmeye çalışılmıştır.

4.3 Erime Noktalarının Tayini

Sentezlerin sonucunda elde edilen bileşikler bir ucu açık kapiler borulara ½ cm olacak şekilde doldurularak erime cihazının ilgili haznelere yerleştirilmiş ve işlemin bitmesinin ardından cihaz tarafından kaydedilen videolar izlenerek ilgili bileşiklerin erime noktaları kaydedilmiştir.

4.4 Infrared (IR) Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin Shimadzu IRAffinity-1S cihazının ATR bölümüne tatbiki sonrası yürüyen işlemlerle IR spektrumları alınmıştır.

4.5 ¹H-Nükleer Magnetik Rezonans (¹H-NMR) Spektrumlarının Alınması

Tüm sentezler kapsamında elde edilen ürünlerin her birinin, döteryumlu dimetilsülfoksit (DMSO-*d*₆) içinde hazırlanmış çözeltileri halinde tetrametilsilanın (TMS) referans standart olarak kullanıldığı işlemle Bruker 300 MHz spektrometresine uygulanması sonucu ¹H-NMR spektrumları elde edilmiştir.

4.6 ¹³C- Nükleer Magnetik Rezonans (¹³C-NMR) Spektrumlarının Alınması

Tüm sentezler kapsamında elde edilen ürünlerin her birinin, döteryumlu dimetilsülfoksit (DMSO-*d*₆) içinde hazırlanmış çözeltileri halinde TMS'nin referans standart olarak kullanıldığı işlemle Bruker 300 MHz spektrometresine uygulanması sonucu ¹³C-NMR spektrumları elde edilmiştir.

4.7 Kütle Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamında elde edilen hedef bileşiklerin kütle spektrumları, metanol:asetonitril (1:1) içerisindeki çözeltilerinin “LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya)” cihazına

enjekte edilerek elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniğinin kullanılması yoluyla negatif ve pozitif modda elde edilmiştir.

4.8 Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Tez bütününde sentezi yapılan bileşiklerin kolinesteraz AChE, BuChE ve MAO inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır. Aşamaların tümünde kullanılan ultra saf suyun Milipor/Milli-Q Synthesis A10 adlı saflaştırma cihazından temin edilmiş olması, biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılması gereken tüm çözeltilerin yeni hazırlanmış olması ve 1 hafta içerisinde tüketilmesi göz önünde bulundurulmuştur. Enzim inhibisyon çalışması için hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar şeklinde ayrılması, 96 kuyucuklu plakalara test edilecek bileşiklerin ve enzim substrat çözeltilerinin uygulanması gibi işlemlerde BioTek-Precision Power (Amerika Birleşik Devletleri) robotik pipetleme sisteminden faydalandığı bu aktivite çalışmalarında enzim protokolünün oluşturulması, izlemi ve spektrofotometrik absorbans ölçümlerinin yapılmasında da BioTek-Synergy H1 Microplate Reader (Amerika Birleşik Devletleri) cihazı kullanılmıştır. Tüm bileşiklerin %2'lik dimetilsülfoksit (DMSO) içinde 10^{-3} M ve 10^{-4} M olmak üzere iki farklı konsantrasyonda hazırlanan çözeltileri kullanılmış ve her bir bileşik için %0 ile %100 arasında değişen ve inhibisyon oranını temsil eden aktivite değerleri tespit edilmiştir.

4.8.1 Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri modifiye Ellman metodu ile araştırılmıştır (Ellman vd., 1961; Sağlık vd., 2014; Özkay vd., 2016; Sağlık vd., 2016; Acar Cevik vd., 2017; Levent vd., 2017; Özkay vd., 2017; Hussein vd., 2018; Turan-Zitouni vd., 2018; Acar Cevik vd., 2019; Osmaniye vd., 2019; Tok vd., 2019).

4.8.1.1 AChE ve BChE enzim çözeltilerinin hazırlanması

Liyofilize halde bulunan AChE / BChE enzimlerinin çözeltisini hazırlamak için daha önce hazırlanmış %1'lik jelatin çözeltisi çözücü olarak kullanılmıştır. 1 mL'de 500U AChE / BChE enzimi olacak şekilde konsantrasyonu ayarlanan bu enzim çözeltisinden 1 mL alınmış ve 100 mL'lik bir balon jöjeye aktararak hacmi suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Daha sonra 5 U/mL enzim konsantrasyonundaki bu stok enzim çözeltisi 0.7 mL'lik porsiyonlar halinde bölünerek -20°C'de muhafaza edilmiştir. Aktivite çalışmalarından önce oda sıcaklığına getirilen daha sonrada her biri 1.4 mL'ye su ile

tamamlanarak 2,5 U/mL’lik konsantrasyona seyreltilen enzim çözeltileri aktivite çalışmaları için kullanıma hazır hale getirilmiştir.

4.8.1.2 Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin (0,075 M) hazırlanması

0,217 g kadar tartılan ATC bir miktar suda çözülerek çözeltisi hazırlandıktan sonra suyla 10 mL’ye tamamlanıp seyreltilmiş ve 0,4 mL’lik porsiyonlara bölünerek aktivite çalışmalarına kadar -20° C’de muhafaza edilmiştir.

4.8.1.3 Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin (0,075 M) hazırlanması

0,237 g kadar tartılan BTC bir miktar suda çözülerek çözeltisi hazırlandıktan sonra suyla 10 mL’ye tamamlanıp seyreltilmiş ve 0,4 mL’lik porsiyonlara bölünerek aktivite çalışmalarına kadar -20° C’de muhafaza edilmiştir.

4.8.1.4 5,5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) çözeltisinin (0,01 M) hazırlanması

0,396 g kadar tartılan DTNB bir miktar suda çözülerek çözeltisi hazırlandıktan sonra 0,15 g NaHCO₃ eklenmesinin ardından suyla 100 mL’ye seyreltilmiş ve 3 mL’lik porsiyonlara bölünerek aktivite çalışmalarına kadar -20°C’de saklanmıştır.

4.8.1.5 Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması (pH= 8.0)

13.61 g kadar tartılan potasyum dihidrojen fosfatın 1 L suda çözülmesiyle hazırlanan ve daha sonra 0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi ile bir pH metre yardımıyla, pH’ı 8±0.1’e ayarlanan bu tampon çözelti 0.22 µm gözeneklere sahip filtrelerden süzölmüş ve ihtiyaç duyulana kadar 4°C’de saklanmıştır.

4.8.1.6 AChE ve BChE için inhibisyon çalışması

Sentezler sonucu elde edilen hedef bileşiklerin AChE ve BChE enzimlerini inhibe etme kapasitesi, modifiye edilmiş kolorimetrik Ellman metodu kullanılarak araştırılmıştır (Ellman vd., 1961; Sağlık vd., 2014; Özkay vd., 2016; Sağlık vd., 2016; Acar Cevik vd., 2017; Levent vd., 2017; Özkay vd., 2017; Hussein vd., 2018; Turan-Zitouni vd., 2018; Acar Cevik vd., 2019; Osmaniye vd., 2019; Tok vd., 2019). Kullanılacak tüm çözeltilerin 20-25°C’ye getirilmesiyle başlayan inhibisyon aktivite çalışmaları 96 adet kuyucuğa sahip plakalar kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada her bir kuyucuğa 20 µL enzim çözeltisi, 20 µL DTNB çözeltisi ve 70 µL fosfat tamponu içeren birinci test çözeltisiyle birlikte 20 µL inhibitör çözeltisi ve ardından 10 µL ATC/BTC ve 70 µL fosfat tamponu içeren ikinci test çözeltisi ilavesi yapılmış ve son durumda her bir kuyucukta 10 µL

ATC/BTC, 20 µL enzim çözeltisi, 20 µL inhibitör çözelti, 20 µL DTNB çözeltisi, 140 µL fosfat tamponu olmak üzere 210 µL hacim elde edilmiştir.

Başlangıçta 110 µL birinci test çözeltisi ve değişik konsantrasyonlarda, her biri 4 tekrarlı olarak plakalara uygulanacak şekilde alınan 20 µL hacimli inhibitör bileşik çözeltileri Biotek Precision XS (Amerika Birleşik Devletleri) robotik sistemi kullanılarak 96 kuyucuklu plakalara ilave edilmiştir. İlk adımda BioTek-Synergy H1 (Amerika Birleşik Devletleri) adlı mikrolaka okuyucusuna yerleştirilip 5 dakikalık bir karıştırma işlemine tabi tutulan plakalar sonrasında 25°C’de 15 dakika inkübasyon sürecine bırakılmıştır.

Bu inkübasyon süresinin sonunda her bir kuyucuğa mikrolaka okuyucusunun dispenser haznesinin içerisinde yer alan ikinci test çözeltisi stoğundan 80 µL hacimlerde çözelti eklenmiş ve 30 saniyelik bir hızlı karıştırma işlemine tabi tutulmuştur. Bu aşamada 412 nm dalga boyunda birinci absorbans okuması ve reaksiyonun devamı için gerçekleştirilen 5 dakikalık bir karıştırma işleminin sonunda da ikinci absorbans okuması yapılmıştır. Okunan iki absorbans değeri arasındaki fark kullanılarak aşağıdaki **Formül (1)**’e göre bileşiklerin % inhibisyon oranları hesaplanmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{[(A(K) - A(B)) - (A(I) - A(B))]}{(A(K) - A(B))} \times 100 \quad (1)$$

B: Blank (İnhibitör bileşik ve substratın ilave edilmediği kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece inhibitör bileşik ilave edilmemiş kuyucuk)

A(B): Blank kuyucuğuna ait absorbans değerleri arasındaki fark

A(K): Kontrol kuyucuğuna ait absorbans değerleri arasındaki fark

A(I): İnhibitör maddelere ait absorbans değerleri arasındaki fark

Söz konusu bileşiklere ait değerler yardımıyla Microsoft Office Excel-2013 programının non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden bu bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin hesaplaması yapılmıştır.

4.8.2 MAO enzimleri için inhibisyon çalışması

Tez bütününde sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim inhibisyon profilleri fluorometrik metod ile araştırılmıştır (Tok vd., 2019). Bu metod kapsamında

gerçekleştirilen enzim inhibisyon deneyinde günlük bazda hazırlanan üç farklı çözeltiden ilki, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan sentezler sonucunda elde edilen hedef bileşikler ve referans bileşiklerin çözeltileridir. İkincisi rekombinant hMAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant hMAO-B (0.64 U/mL) enzimlerinin fosfat tamponu içinde çözündürülmesi sonrası hacimleri 10 mL'ye tamamlanan enzim çözeltileridir. Son olarak üçüncü çözelti ise Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu TM Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL), fosfat tamponu içinde çözündürülmesi ve hacminin 10 mL'ye tamamlanmasıyla hazırlanan çalışma çözeltileridir.

Siyah renkli düz tabanlı 96 kuyucuklu mikro test plakasındaki her bir kuyucuğa inhibitör çözeltileriyle (20 µL) birlikte hMAO-A (100 µL) veya hMAO-B (100 µL)'lerden biri eklenmiş ve 30 dakika boyunca 37°C'de olmak üzere inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon süresinin bitiminde reaksiyonu başlatmak üzere çalışma çözeltileri (100 µL) eklenmiş ve karışım tekrar 37°C'de 30 dakika olacak şekilde, her 5 dakikada bir flüoresan (Ex/Em=535/587 nm) ölçümünün yapıldığı, bir inkübasyon işlemine tabi tutulmuştur. İnhibitör solüsyonu yerine %2'lik DMSO kullanılarak gerçekleştirilen kontrol deneyine ek olarak horseradish peroksidaz üzerine inhibitör etkisini tahlil etmek için de enzim çözeltileri yerine %3 H₂O₂ (20 mM) kullanılarak paralel okuma yapılmış ve dörtlü tekrar şeklinde uygulamaları gerçekleştirilen blank, kontrol ve değişik konsantrasyonlardaki inhibitör bileşiklerinden alınan verilere göre aşağıdaki **Formül (2)** üzerinden söz konusu bileşiklerin yüzde inhibisyon oranları hesaplanmıştır:

$$\% \text{İnhibisyon} = \frac{(FC_{t2} - FC_{t1}) - (FI_{t2} - FI_{t1})}{FC_{t2} - FC_{t1}} \times 100 \quad (2)$$

FC_{t2}: Kontrolün t₂ zamanında ölçülen flüoresans değeri

FC_{t1}: Kontrolün t₁ zamanında ölçülen flüoresans değeri

FI_{t2}: İnhibitörün t₂ zamanında ölçülen flüoresans değeri

FI_{t1}: İnhibitörün t₁ zamanında ölçülen flüoresans değeri

Söz konusu bileşiklere ait değerler yardımıyla Microsoft Office Excel-2013 programının non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden bu bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin hesaplaması yapılmıştır.

4.9 Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

Tez bütününde sentezi gerçekleştirilen söz konusu hedef bileşiklerin içinde AChE, BChE ve MAO B enzimlerine karşı en etkili bileşik olarak ön plana çıkan **4c** ve MAO-A'ya karşı en etkili bileşik olan ve kolinesterazlara da **4c**'nin ardından en yüksek aktiviteyi gösteren **4e** kodlu bileşiğin ilgili enzimlerin aktif bölgeleriyle potansiyel bağlanma ve etkileşim noktalarını tespit etmek için yapı temelli *in silico* yerleştirme metodu kullanılmıştır. Bu amaçla AChE enzimi için PDB: 4EY7 (Cheung vd., 2012) ve MAO-B enzimi için de PDB: 2V5Z (Binda vd., 2007) kristal yapıları üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma için öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de (Schrödinger, 2016b) mevcut olan *Protein Preparation Wizard* protokolünün uygulanmasıyla kristal yapısı yerleştirme çalışmaları için hazır hale getirilmiş, bağ uzunluklarını değiştirmek veya düzenlemek için OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılmış, yüklü amino asitler üzerindeki atomların belirtilen ortam koşulları altındaki potansiyel yüklerinin otomatik olarak hesaplanması sağlanmıştır. LigPrep 3.8 (Release, 2016) modülü ile yerleştirme çalışmalarına dahil edilecek bileşikler yerleştirme için hazırlanmıştır. Gridler Glide 7.1 (Schrödinger, 2016a) ile oluşturulmuş ve yerleştirme işlemi yine aynı modülün single precision (SP) yerleştirme sürümüyle gerçekleştirilmiştir.

4.10 Moleküler Dinamik Simülasyon (MDS) Çalışmaları

Bir ilaç-reseptör kompleksinin aktif bir bölgesinde bir ligandın zamana bağlı kararlılığını değerlendirmek için temel bir hesaplama yöntemi olarak kabul edilen moleküler dinamik (MD) simülasyonları (Liu vd., 2018), bu tez kapsamında etkili bulunan **4c** bileşiği için uygulanmıştır. Yerleştirme çalışmaları sonucunda tespit edilen komplekslerin kararlılığını sağlamak için 100 ns süren MD simülasyonları gerçekleştirilmiştir. MD çalışması kapsamında Schrodinger Suite'in standart kuvvet alanı (OPLS3e) ve üç noktalı aktarılabılır moleküller arası potansiyel (TIP3P) su modeliyle Desmond uygulaması gerçekleştirilmiş ve ardından karmaşık enerji indirgemesi yapılmıştır (Sureshkumar vd., 2018). Sistem tek değerlikli iyonların fizyolojik konsantrasyonunu taklit etmek için, 0,15 M'lik bir son tuz konsantrasyonu elde etmek üzere Na⁺ ve Cl⁻ iyonlarıyla nötrleştirilmiştir (Release, 2017). Sistem kurulumunun tamamlanması sonrasında, MD simülasyonu belirtilen ayarlarla çalıştırılmış ve Desmond uygulaması tarafından Rg

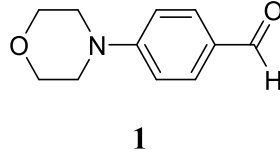
(jirasyon yarıçapı), RMSF (kök ortalama kare dalgalanması) ve RMSD (kök ortalama kare sapması) hesaplaması yapılmıştır.



5 BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1 Sentez Çalışmaları

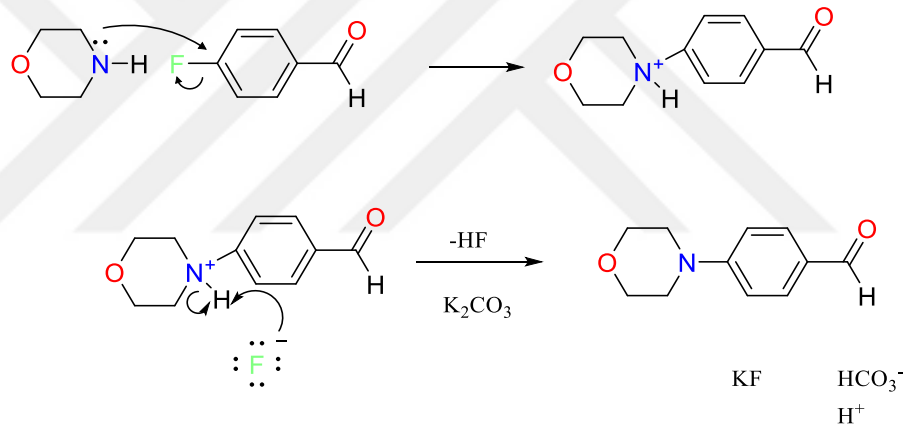
5.1.1 4-(Morfolin-4-il)benzaldehit sentezi (1)



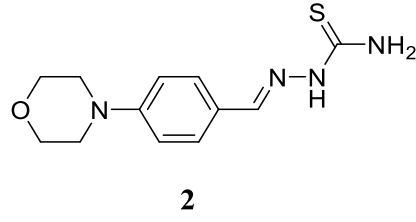
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.

Şekil 5.1

4-(Morfolin-4-il)benzaldehit Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



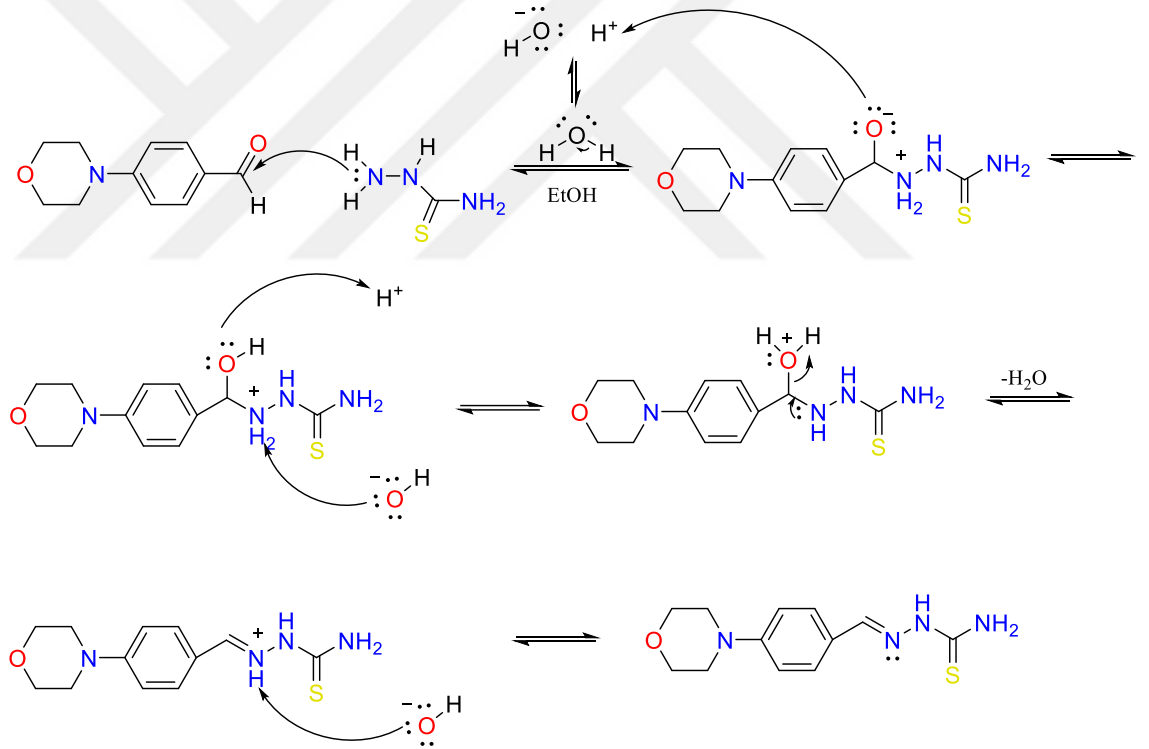
5.1.2 2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (2)



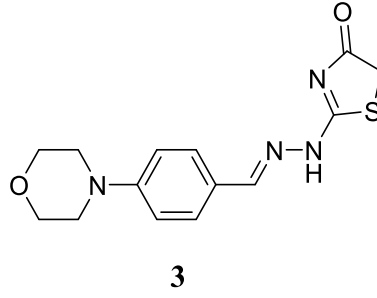
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir.

Şekil 5.2

2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazin-1-karbotiyoamit Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



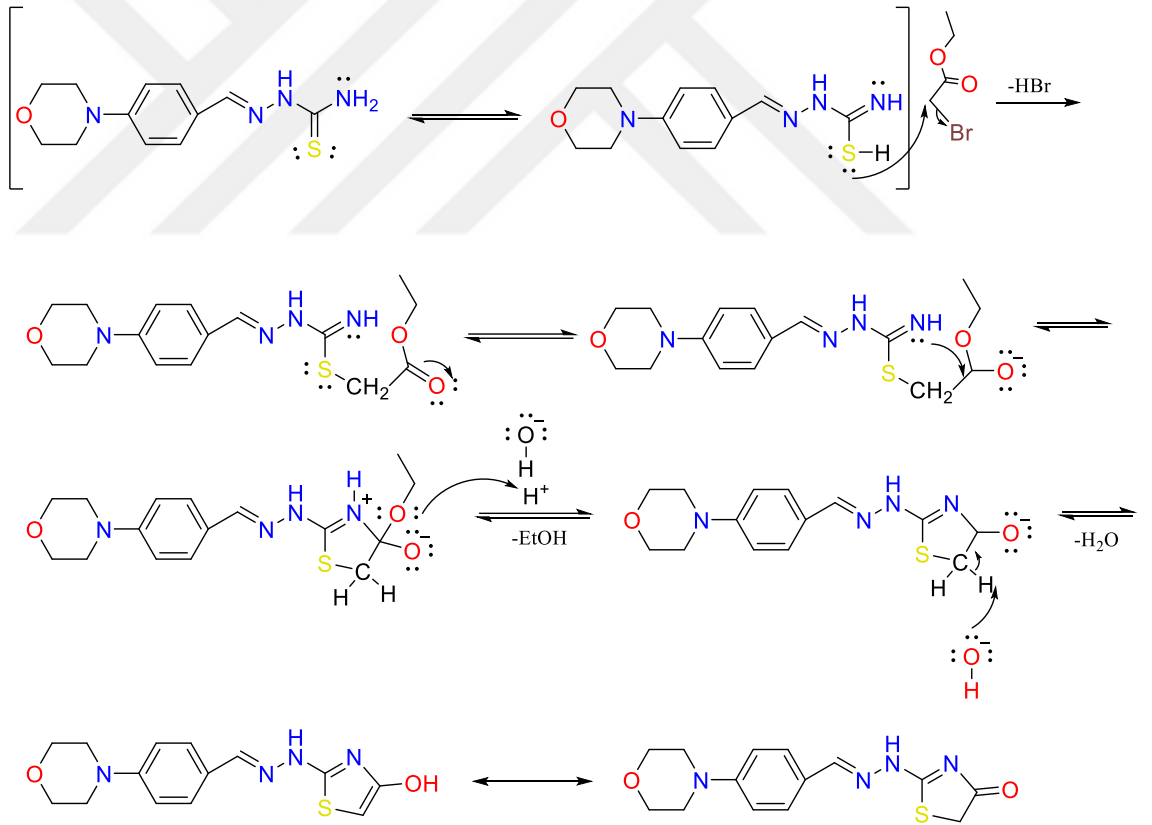
5.1.3 2-[2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on sentezi (3)



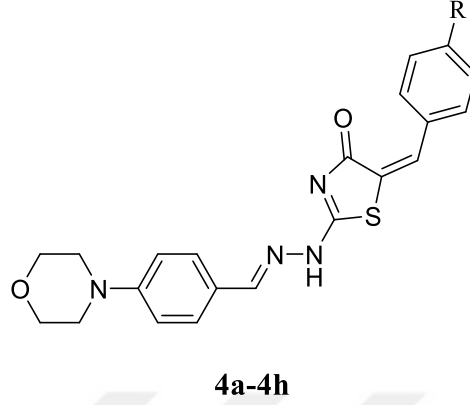
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.

Şekil 5.3

2-[2-(4-Morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on Elde Edilmesi için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması

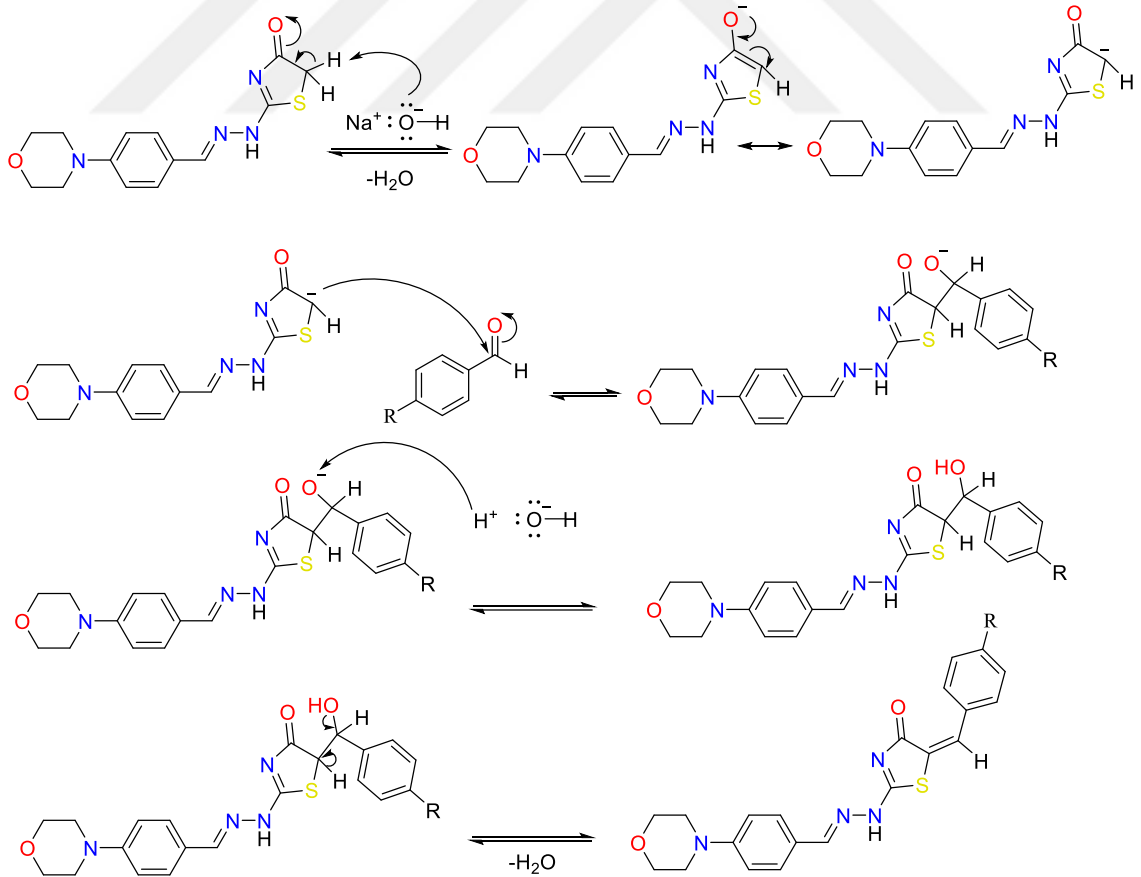


5.1.4 5-Sübstitüe benziliden-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on türevlerinin sentezi (4a-4h)

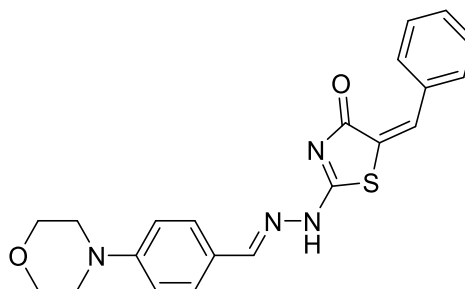


Şekil 5.4

Hedef Bileşikler için Öngörülen Reaksiyon Mekanizması



5.1.4.1 5-Benziliden-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4a)



4a

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 234-236 °C. Görünüm: Koyu sarı toz
Verim: %83.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2972 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2899 (C-H gerilim bandı), 1707 (Şalkon C=O yapısına ait gerilim bandı), 1600 ve 1573 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1494 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1228 (C-N gerilim bandı), 1049 (C-O gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı), 746 (monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 3.37 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.82 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 7.26-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.63 (d, $J=9.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.79-7.83 (m, 2H, Ar-H), 8.35 (s, H, HN-N=CH).

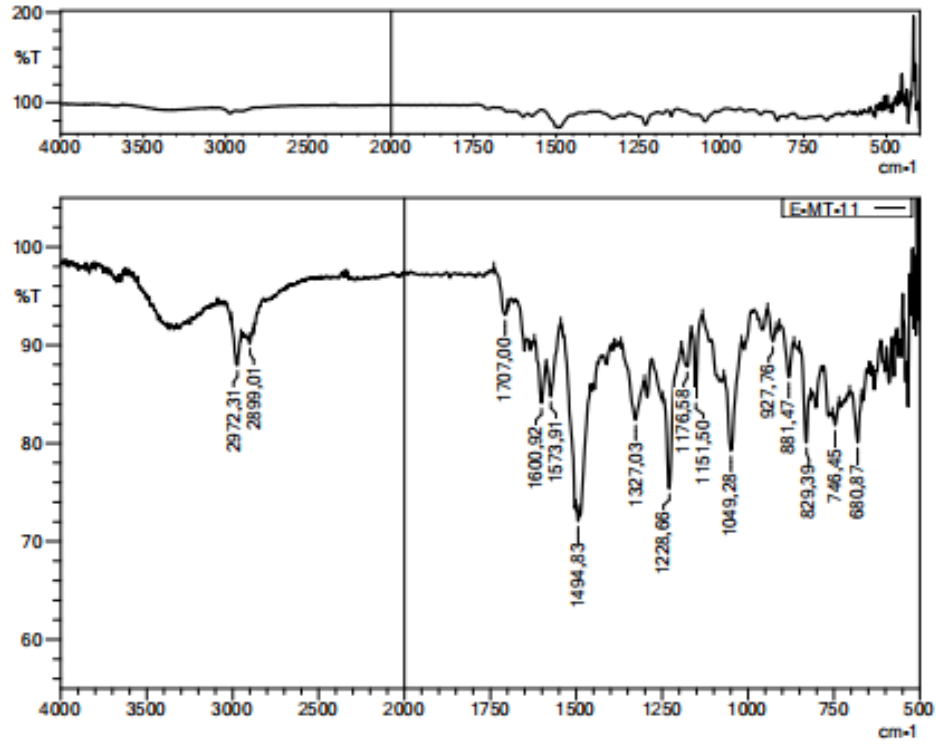
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 49.94 (Morfolin N-CH₂), 66.43 (Morfolin O-CH₂), 116.06, 116.35, 122.32, 128.14, 129.30, 132.73, 132.87, 136.50, 149.76, 161.54, 164.80, 174.69, 179.72 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.5

Bileşik 4a'ya Ait IR Spektrumu

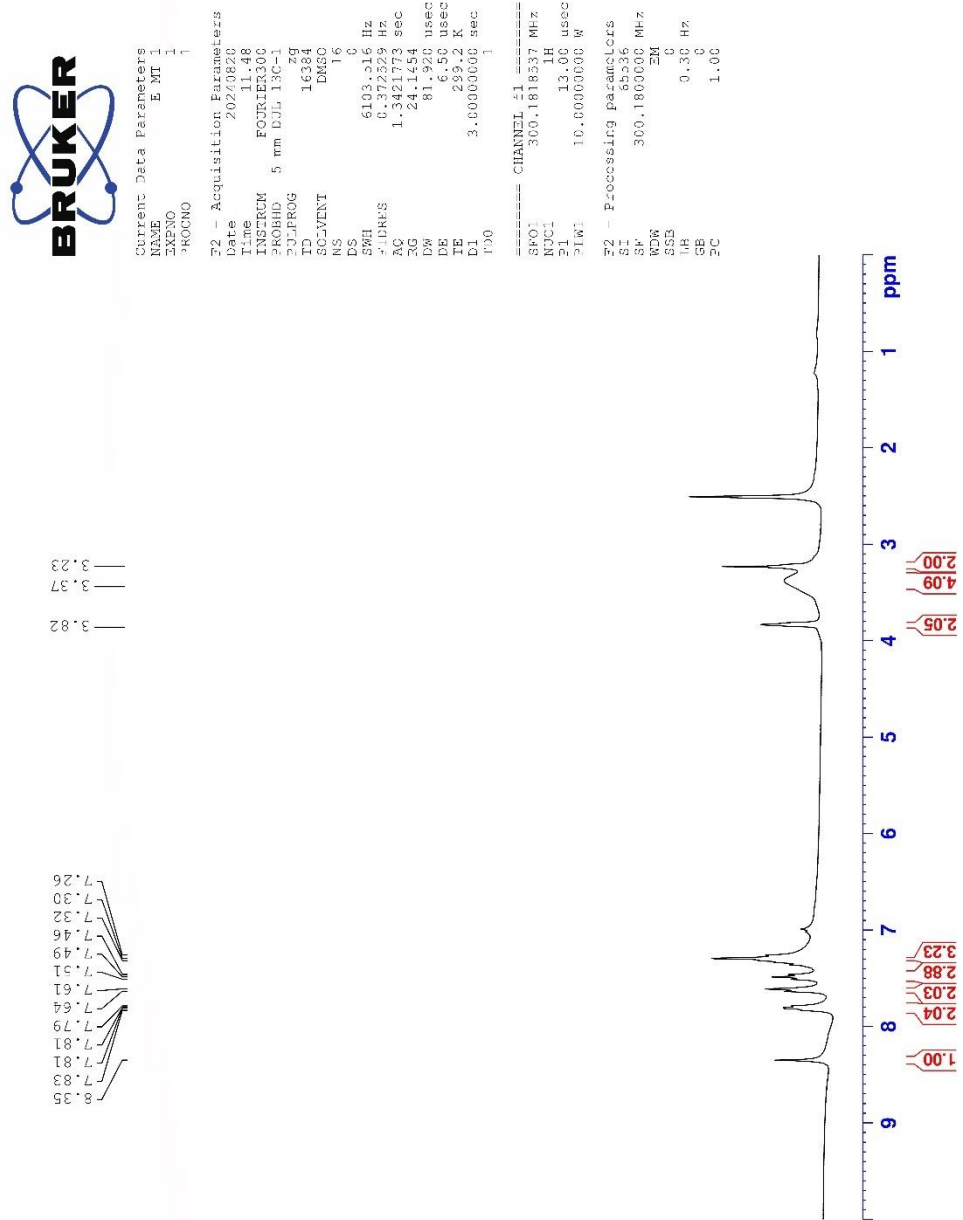
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 14:23:34
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnala\Desktop\WASAUS TUNLEYLA YURTDASIE-MTE-MT-1.jpgd
Spectrum name	E-MT-11
Sample name	E-MT-1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



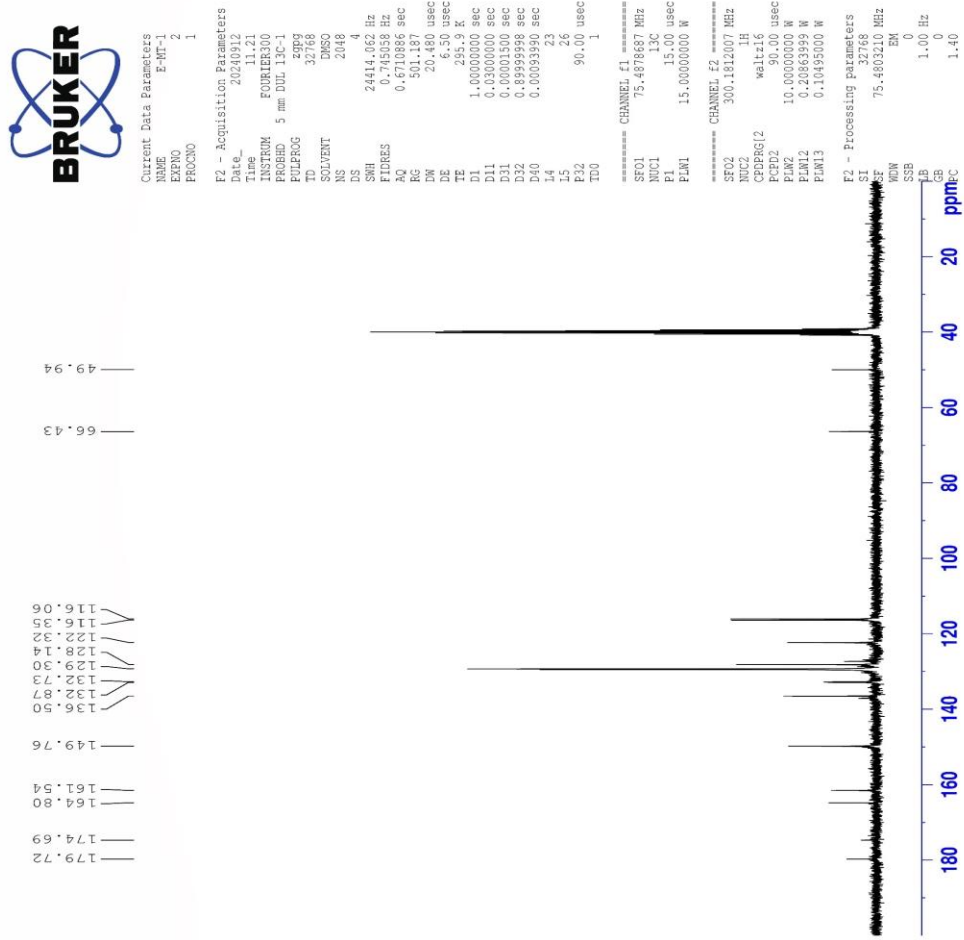
Bileşik 4a'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu

Bileşik 4a'ya Ait ¹H-NMR Spektrumu

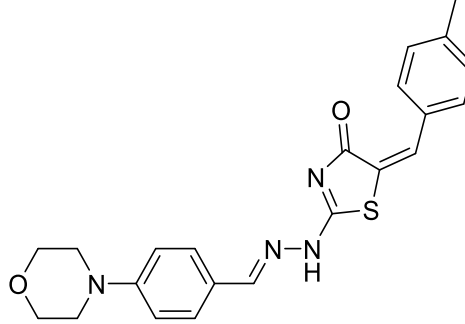


Şekil 5.7

Bileşik 4a'ya Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.2 5-(4-metilbenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4b)



4b

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 186-189 °C. Görünüm: Koyu kahverengi toz. Verim: %79.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2980 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2899 (C-H gerilim bandı), 1710 (Şalkon C=O yapısına ait gerilim bandı), 1600 ve 1573 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1487 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1226 (C-N gerilim bandı), 1049 (C-O gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.22 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 3.42 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.75 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 7.24-7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.51 (d, $J=6.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.79-7.81 (m, 2H, Ar-H), 8.33 (s, H, HN-N=CH).

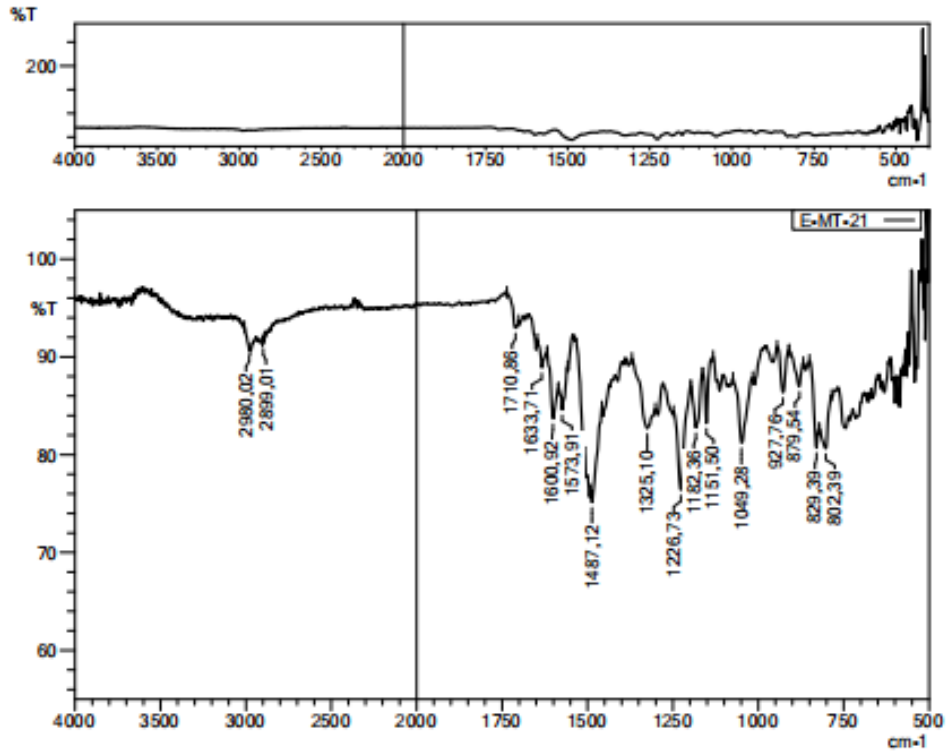
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 21.43 (Ar-CH₃), 47.95 (Morfolin N-CH₂), 66.42 (Morfolin O-CH₂), 116.08, 116.30, 129.50, 129.91, 132.69, 133.58, 137.89, 149.92, 161.96, 164.41, 173.68 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.8

Bileşik 4b'ye Ait IR Spektrumu

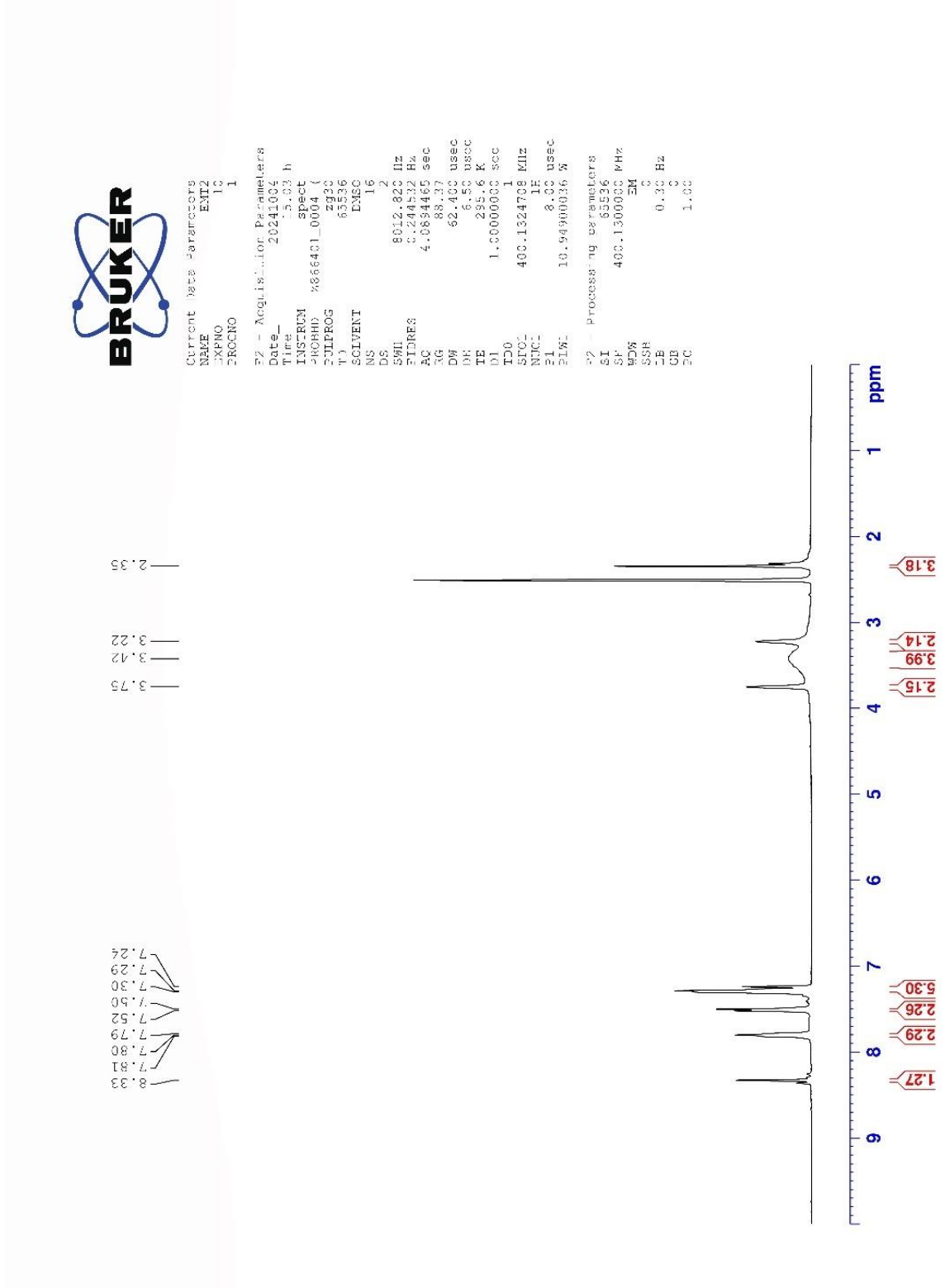
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date& Time	13.12.2024 14:21:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MA SAU' ST ÜLEYLEA YURTDIŞI E-MT E-MT-2.isp
Spectrum name	E-MT-21
Sample name	E-MT-2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 (cm-1)
Apodization	Happ-Genzel



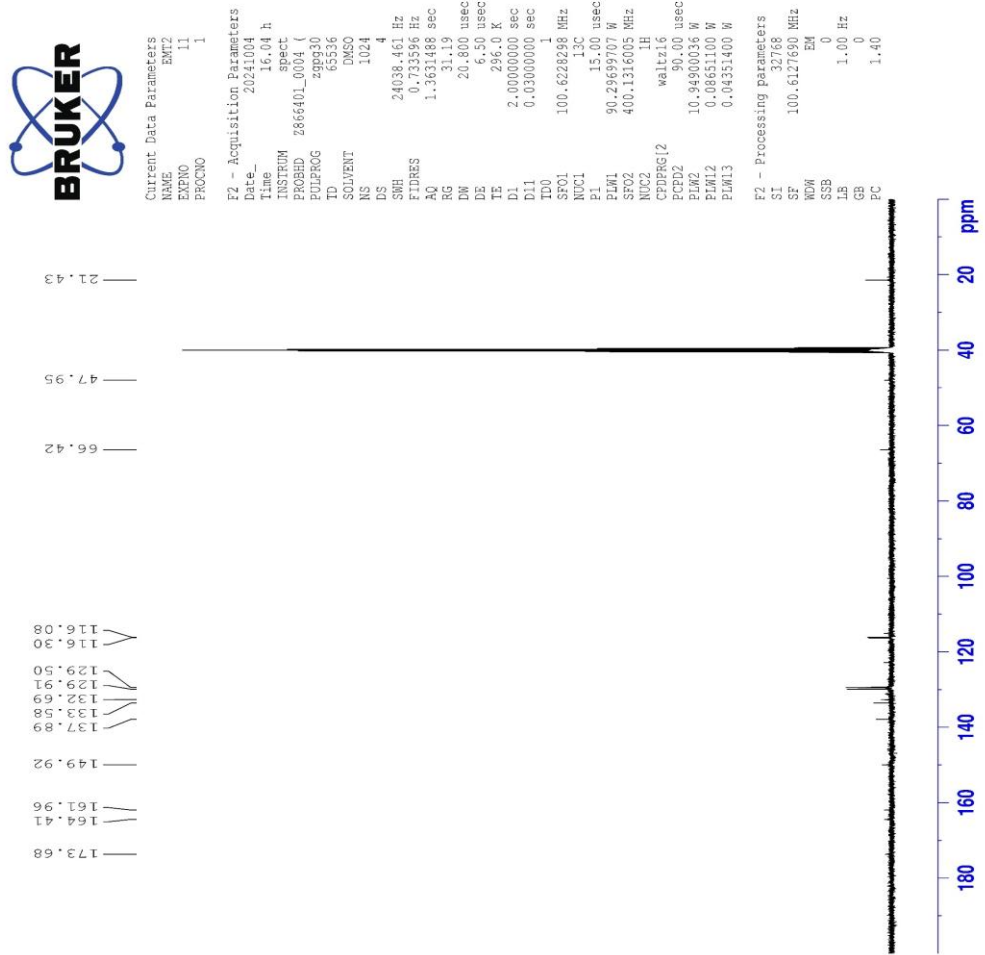
Şekil 5.9

Bileşik 4b'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

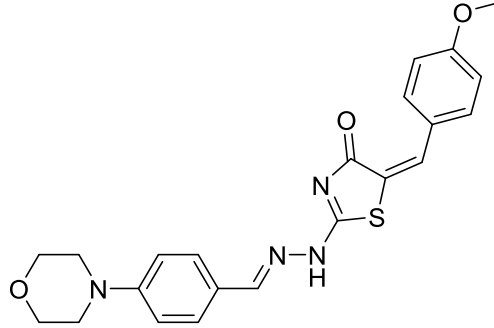


Şekil 5.10

Bileşik 4b'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.3 5-(4-metoksibenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4c)



4c

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 188-190°C. Görünüm: Açık kahverengi toz. Verim: %78.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2933 (C-H gerilim bandı), 1598 (C=C gerilim bandı), 1487 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1253 (C-O gerilim bandı), 1226 (C-N gerilim bandı), 1031 ve 1174 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 3.37 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.76 (brt, $J=9.00$ Hz, 2H, morfolin-CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 7.07 (d, $J=9.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.25-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.57 (d, $J=9.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.78-7.83 (m, 2H, Ar-H), 8.33 (s, H, HN-N=CH).

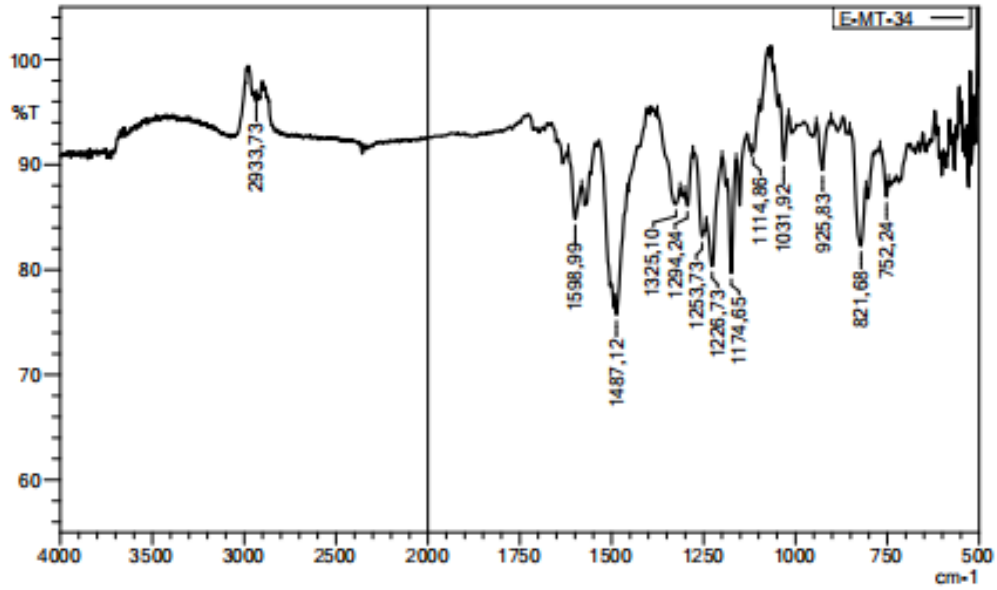
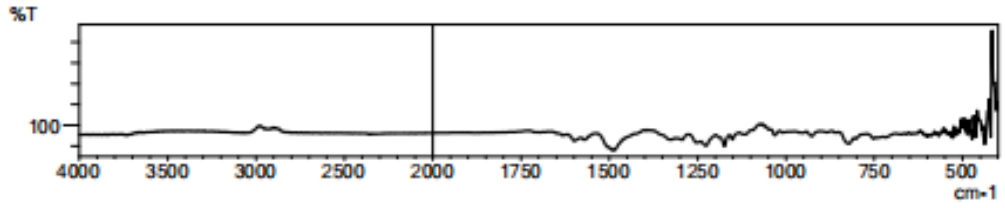
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 47.94 (Morfolin N-CH₂), 55.70 (-OCH₃), 66.42 (Morfolin O-CH₂), 114.90, 116.07, 116.37, 123.21, 128.74, 129.39, 131.18, 132.62, 150.22, 151.14, 159.52, 161.60, 164.86 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.11

Bileşik 4c'ye Ait IR Spektrumu

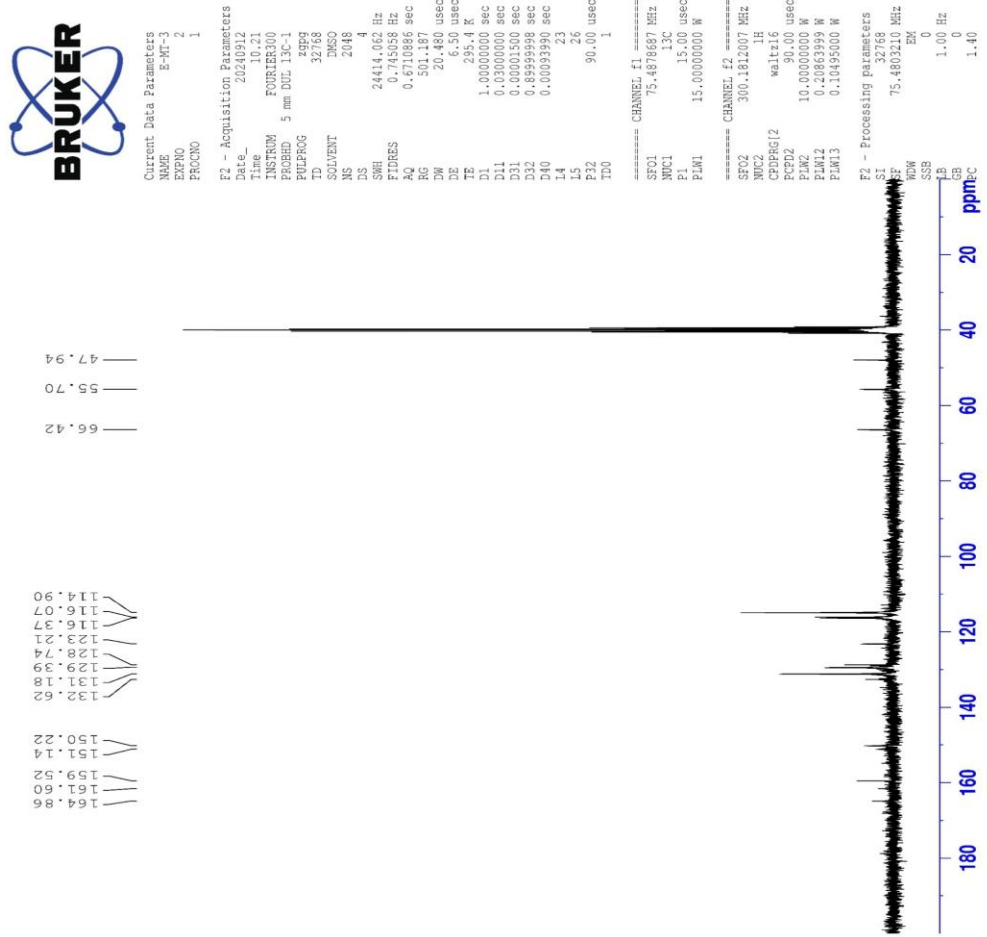
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 15:47:36
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MA SAUSTÜLEYLA YURTDAŞE-MTNE-MT-34.jp
Spectrum name	E-MT-34
Sample name	E-MT-3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel

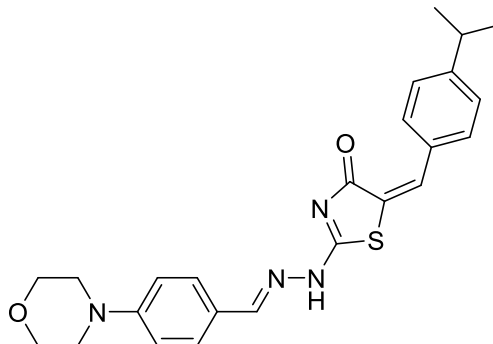


Şekil 5.13

Bileşik 4c'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.4 5-(4-izopropilbenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4d)



4d

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 179-181 °C. Görünüm: Kızıl renkli toz. Verim: %83.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2958 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2900 (C-H gerilim bandı), 1598 ve 1573 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1487 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1226 (C-N gerilim bandı), 1047 (C-O gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.23 (d, $J=6.00$ Hz, 6H, CH-CH₃), 2.87-2.94 (m, H, CH-CH₃), 3.19 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 3.36 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.76 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 7.18-7.25 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.54 (d, $J=9.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.76-7.81 (m, 2H, Ar-H), 8.29 (s, H, HN-N=CH).

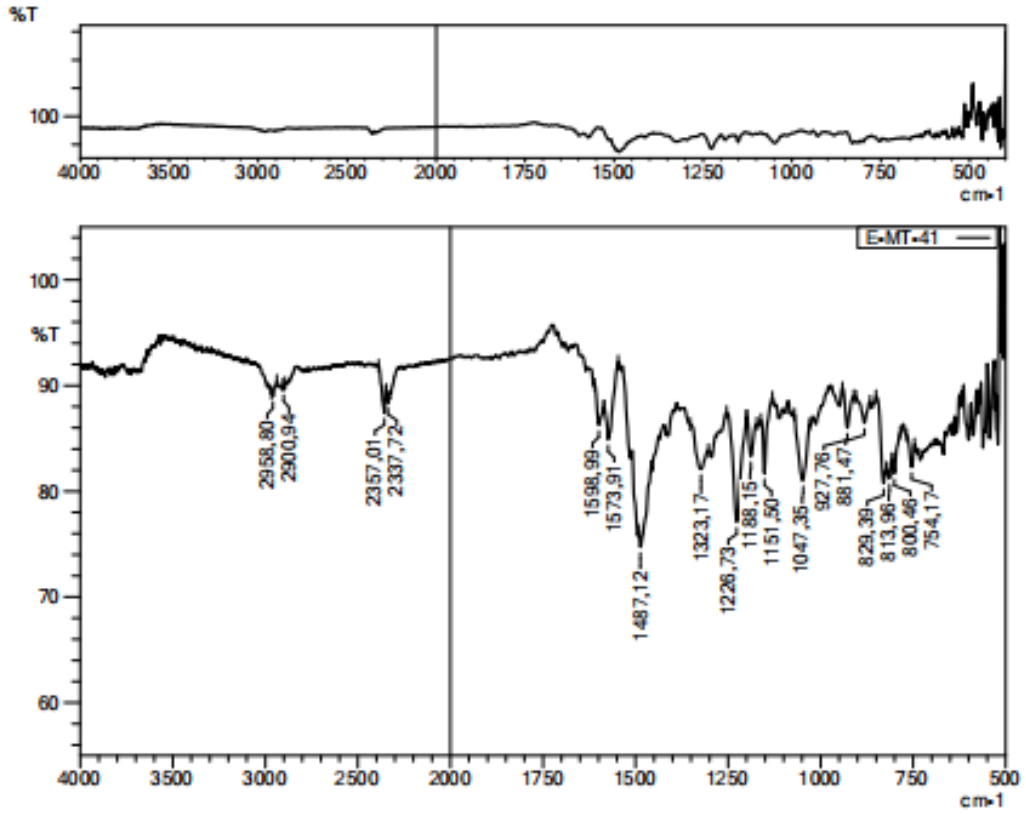
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.23 (Ar-CH-CH₃), 33.74 (Ar-CH-CH₃), 48.22 (Morfolin N-CH₂), 66.47 (Morfolin O-CH₂), 115.19, 116.00, 121.52, 127.19, 129.43, 132.91, 134.44, 148.34, 150.61, 161.39, 164.65, 176.37, 180.99 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.14

Bileşik 4d'ye Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 14:14:59
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnlab\Desktop\MASADUSTOLEYLA YURTDAŞE-MTE-MT-4 (1).japd
Spectrum name	E-MT-41
Sample name	E-MT-4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.15

Bileşik 4d'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Current Data Parameters
NAME_1 -NI-4
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20240820
Time 11:55
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm BBO 13C-1
PULPROG zgpg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 22.1151
DW 81.920 usec
DE 6.550 usec
TE 299.3 K
D1 3.0000000 sec
CDO 1

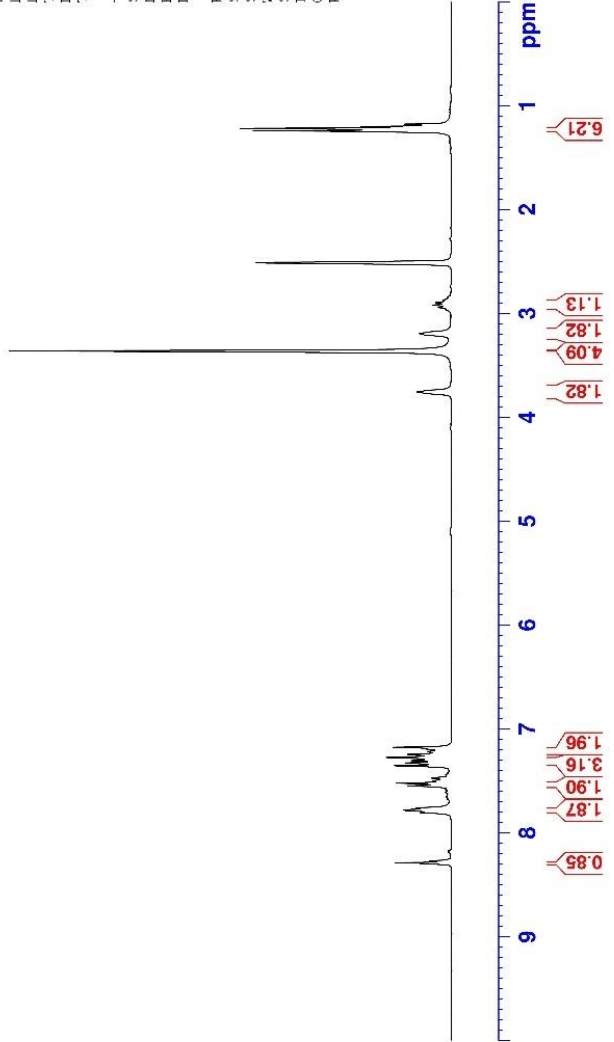
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 300.1319537 MHz
NUC1 13C
P1 13.00 usec
P2W1 13.0000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

1.24
1.22

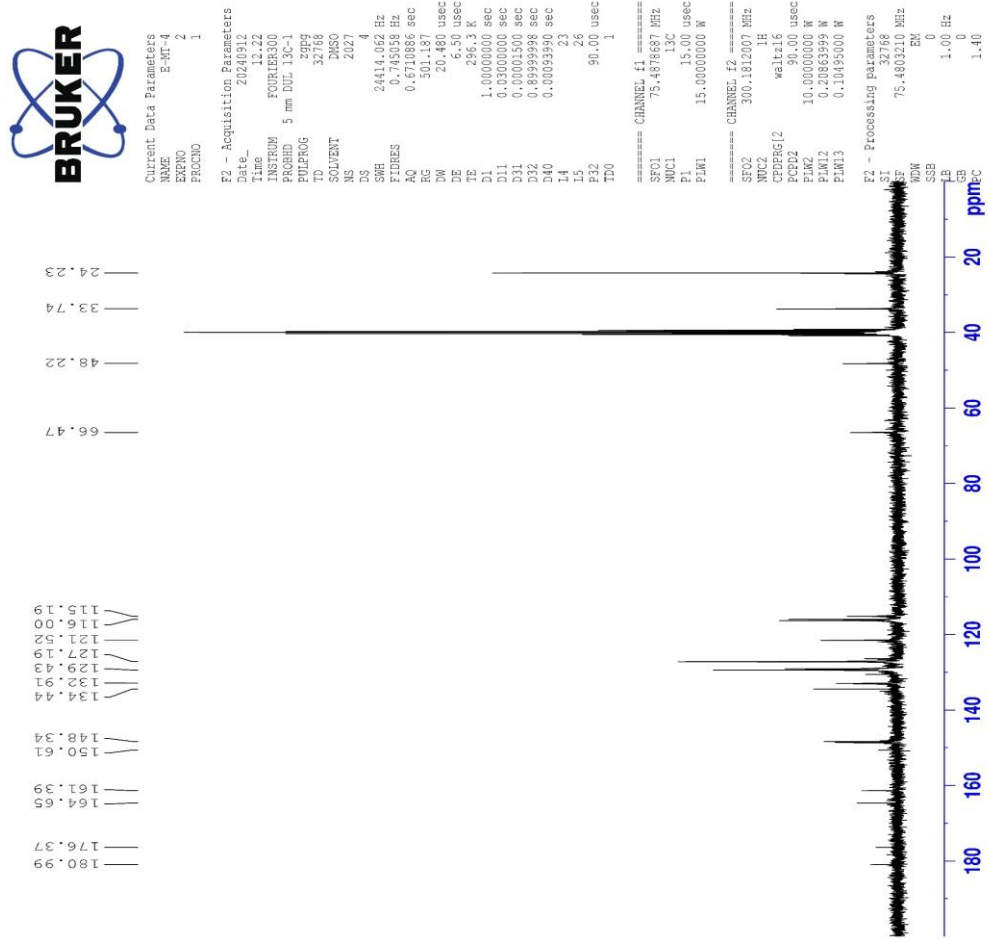
3.76
3.36
3.19
2.94
2.92
2.90
2.87

8.29
7.81
7.80
7.79
7.78
7.77
7.76
7.52
7.35
7.33
7.30
7.27
7.25
7.22
7.19
7.18

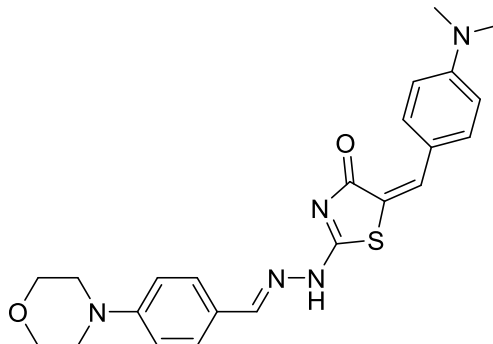


Şekil 5.16

Bileşik 4d'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.5 5-(4-(dimetilamino)benziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil] tiyazol -4(5H)-on (4e)



4e

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 311-313 °C. Görünüm: Açık kahverengi toz. Verim: %80.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2922 (Aromatik C-H gerilim bandı, 1587 (C=C gerilim bandı), 1487 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1224 (C-N gerilim bandı), 1047 (C-O gerilim bandı), 812 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.98 (s, 6H, CH₃), 3.21 (s, 4H, morfolin-CH₂), 3.75 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 7.18-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.45-7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.80 (d, $J=6.00$ Hz, 2H, Ar-H), 8.30 (s, H, HN-N=CH).

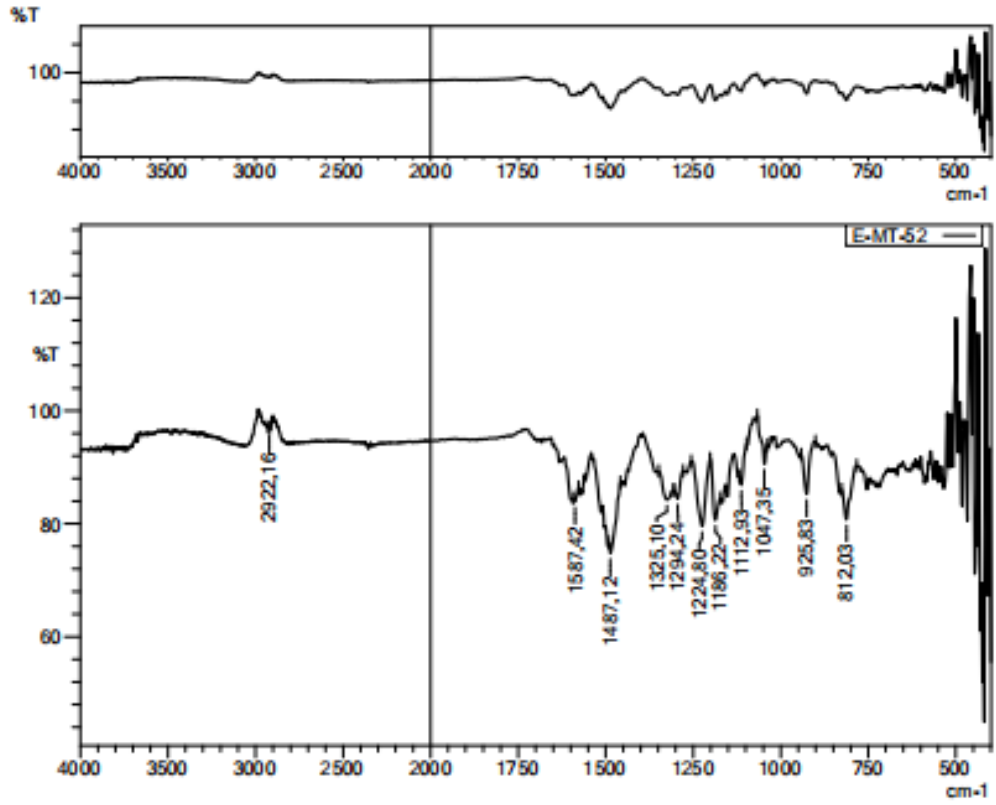
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 41.43 (Ar-N-CH₃), 48.06 (Morfolin N-CH₂), 66.43 (Morfolin O-CH₂), 111.52, 112.60, 115.12, 116.07, 116.33, 123.33, 126.67, 129.35, 130.77, 131.17, 150.84, 161.51, 173.93 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.17

Bileşik 4e'ye Ait IR Spektrumu

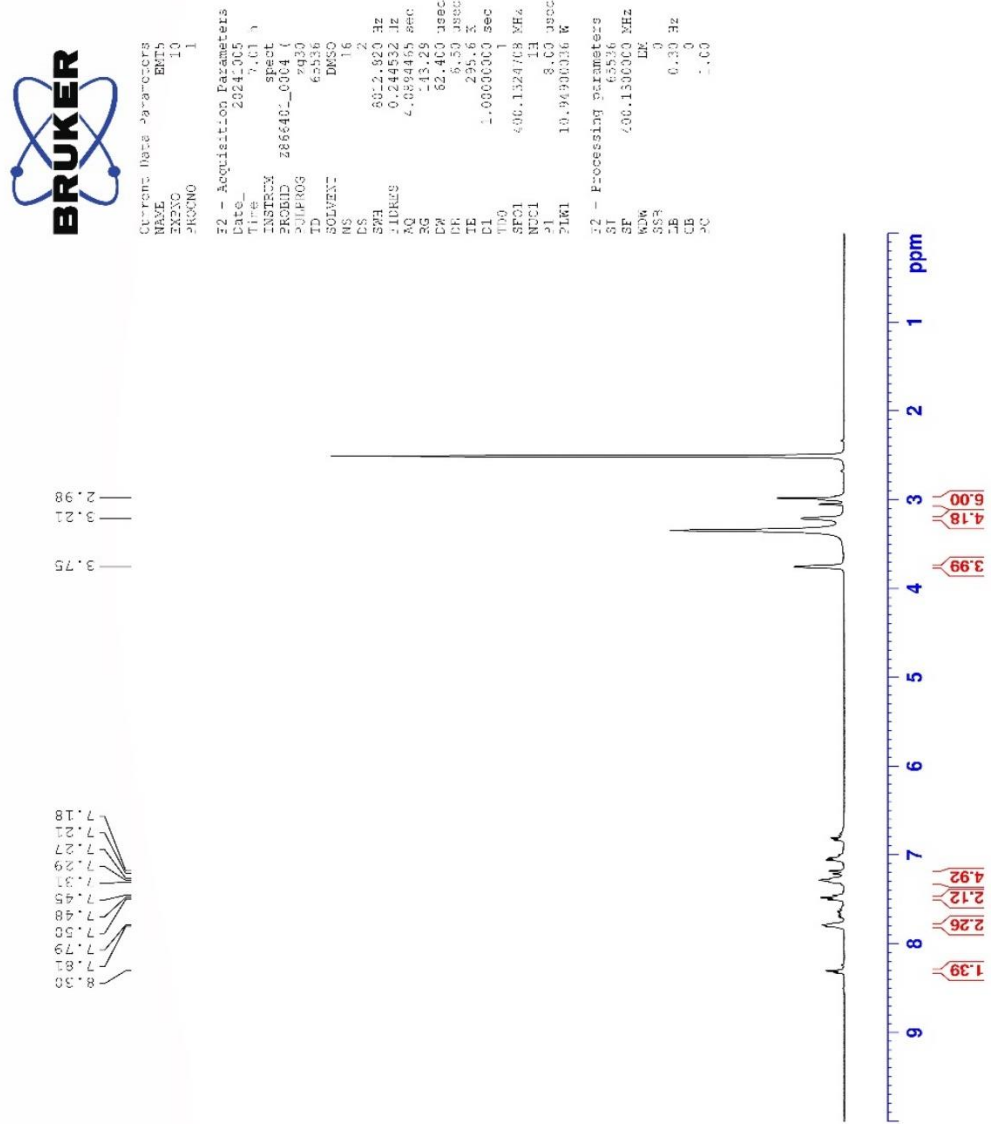
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 15:32:18
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnala\Desktop\MASADUSTONLEYLA YURTDASIE-MT-E-MT-52.spd
Spectrum name	E-MT-52
Sample name	E-MT-5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 (cm-1)
Apodization	Happ-Genzel



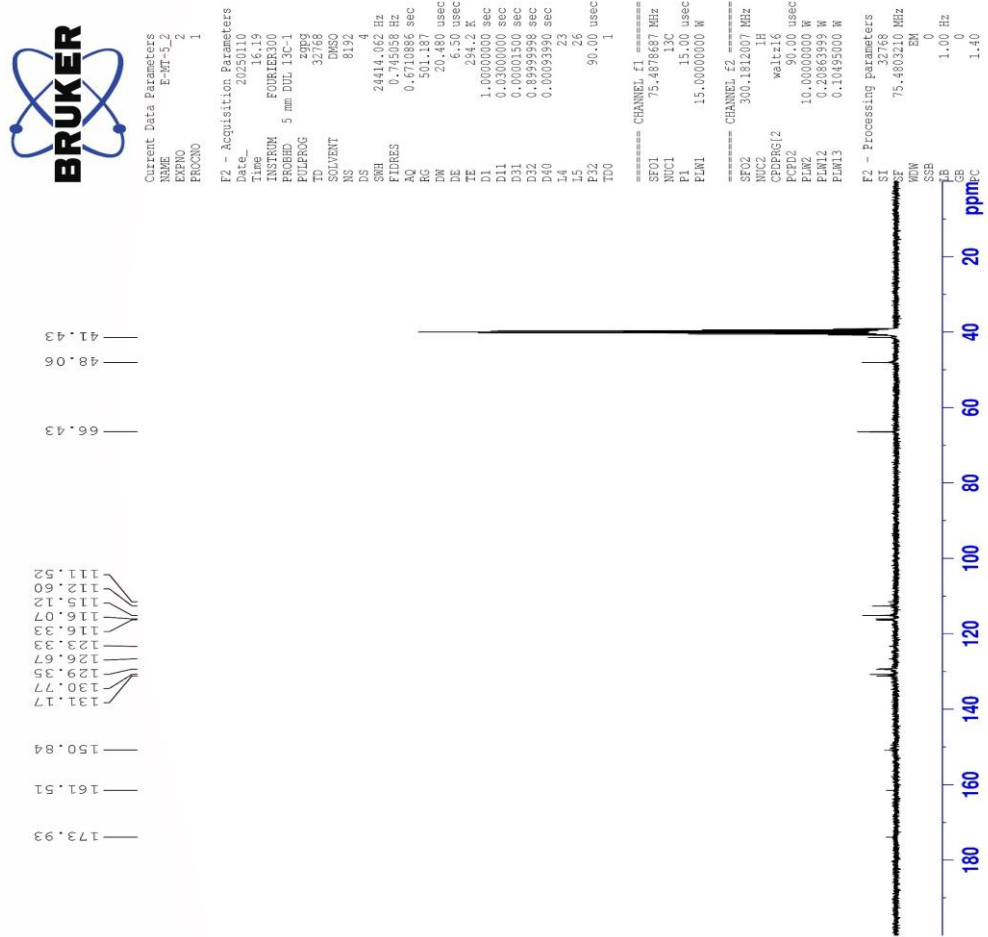
Şekil 5.18

Bileşik 4e'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

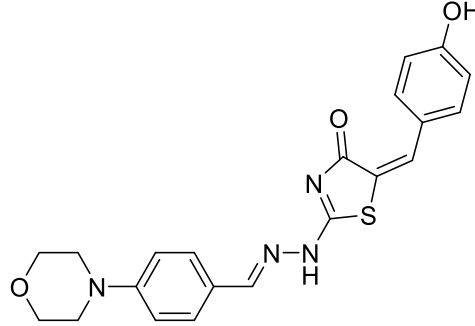


Şekil 5.19

Bileşik 4e'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.6 5-(4-hidroksibenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4f)



4f

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 271-273 °C. Görünüm: Açık kahverengi toz. Verim: %81.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2956 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1641 ve 1600 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1427 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1118 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.23 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 3.43 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.75 (brs, 2H, morfolin-CH₂), 7.23-7.32 (m, 5H, Ar-H), 7.50 (d, $J=9.00$ Hz, 2H, Ar-H), 7.79-7.82 (m, 2H, Ar-H), 8.33 (s, H, HN-N=CH).

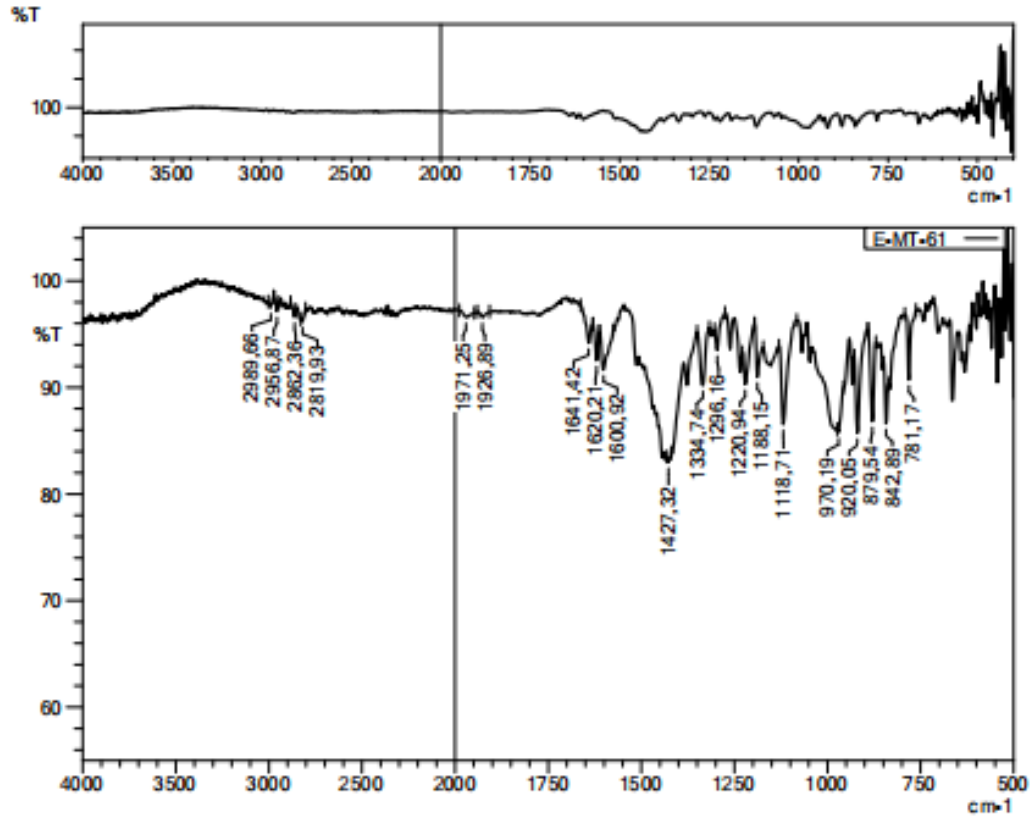
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 47.70 (Morfolin N-CH₂), 66.38 (Morfolin O-CH₂), 114.62, 129.93, 138.13, 138.89, 151.11, 160.66, 169.42, 173.12 (tiyazolinon C=O).

Şekil 5.20

Bileşik 4f'ye Ait IR Spektrumu

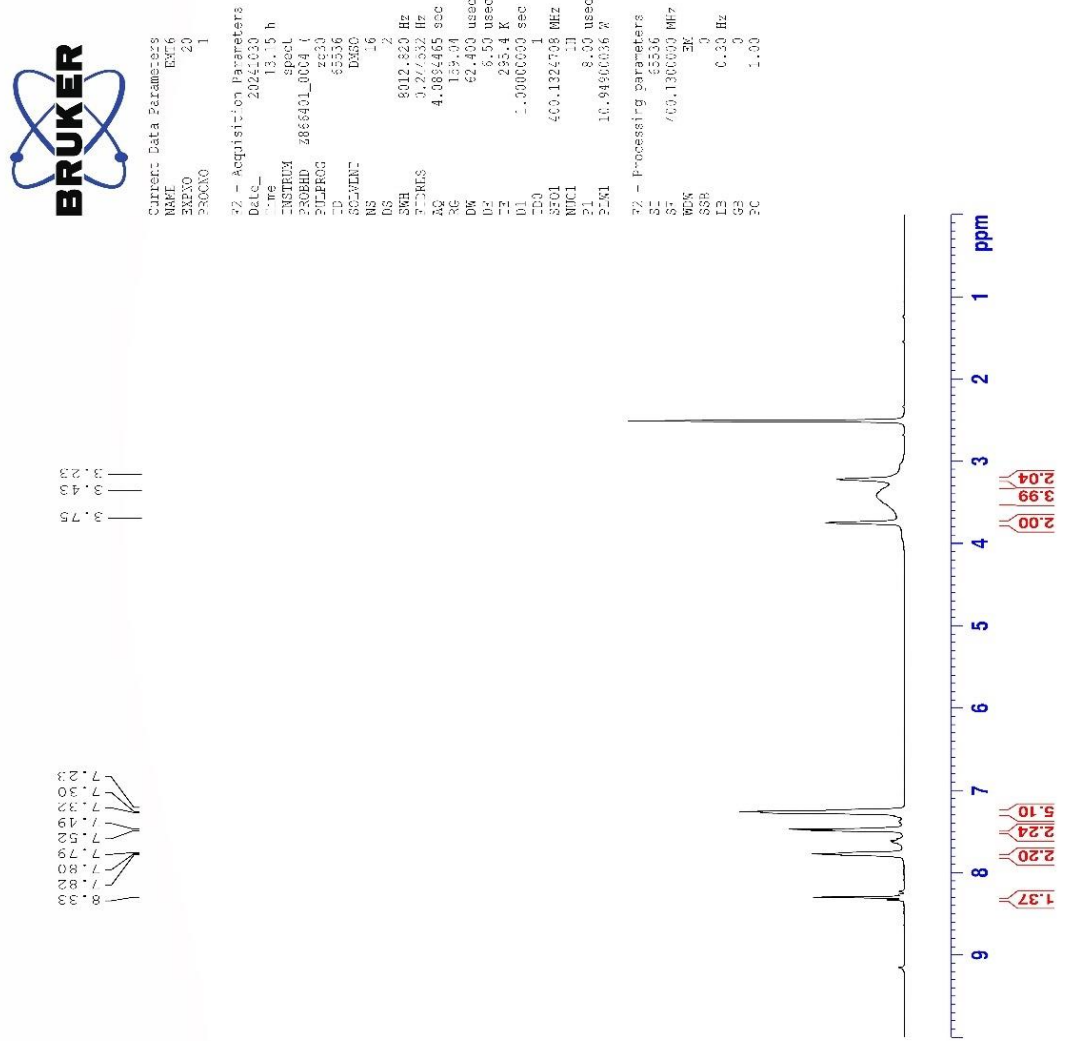
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 14:00:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\MASAUŞTÜLEYLA YURTDAŞE-MT6-MT-6(1).ispd
Spectrum name	E-MT-61
Sample name	E-MT-6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



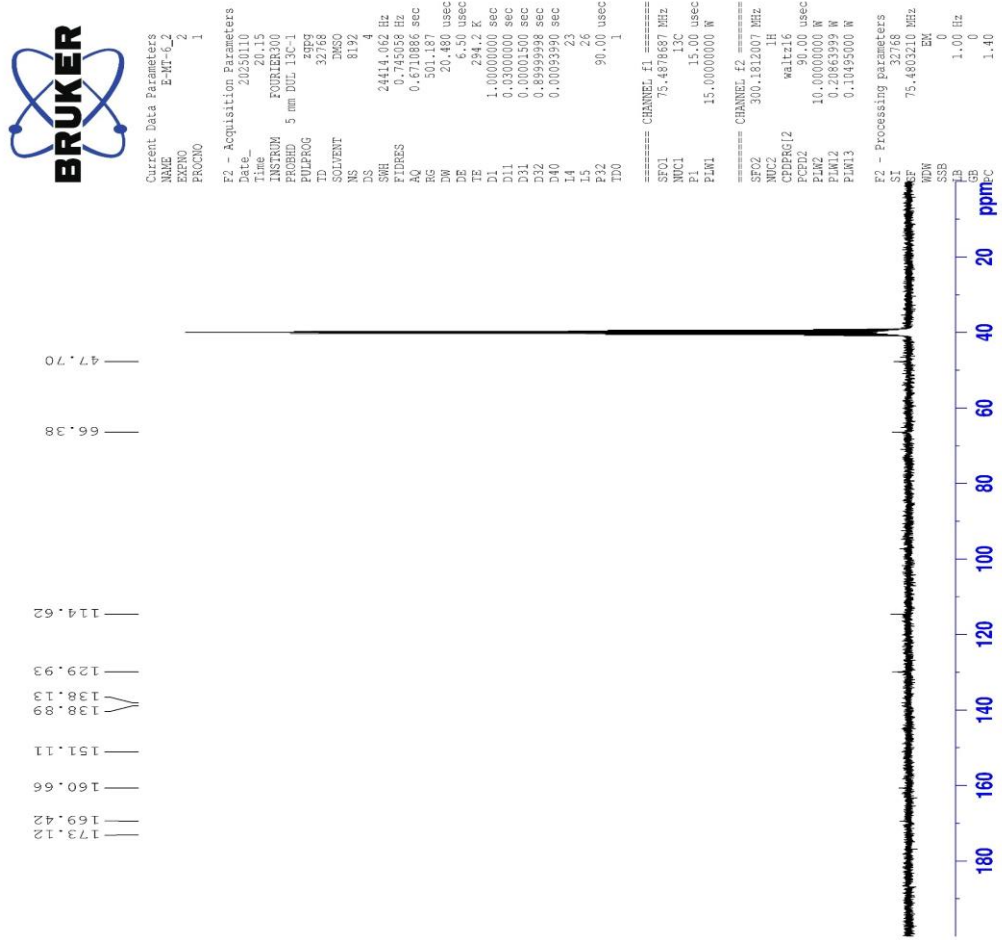
Şekil 5.21

Bileşik 4f'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu

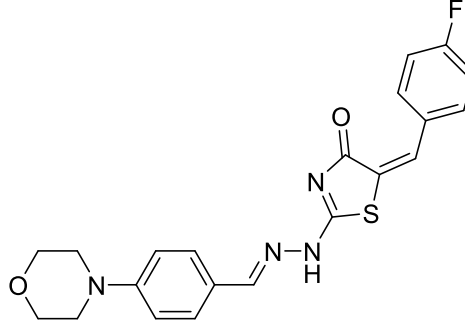


Şekil 5.22

Bileşik 4f'ye Ait ^{13}C -NMR Spektrumu



5.1.4.7 5-(4-florobenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4g)



4g

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 350 (+) °C. Görünüm: Sarı toz.

Verim: %82.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2968 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1598 ve 1556 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1494 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1222 (C-N gerilim bandı), 1045 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

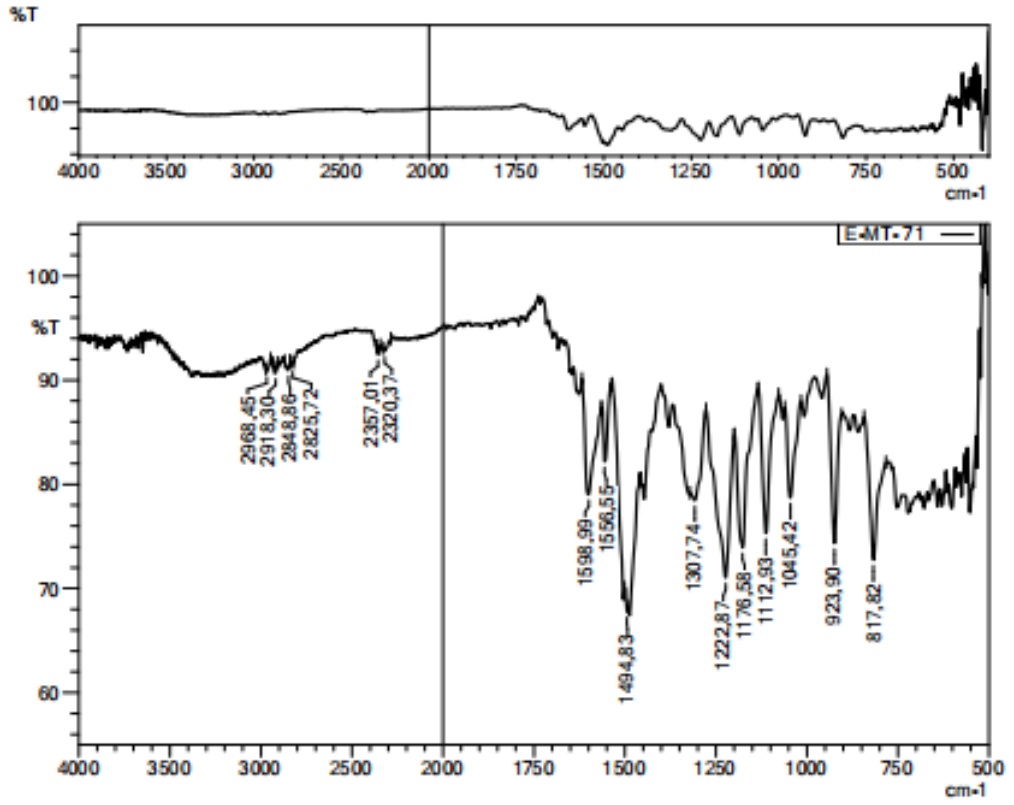
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.18 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 3.74 (brs, 4H, morfolin-CH₂), 6.97-7.04 (m, 3H, Ar-H), 7.16 (s, H, Ar-H), 7.46-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.59 (d, J=6.00 Hz, 3H, Ar-H), 8.19 (s, H, HN-N=CH).

Şekil 5.23

Bileşik 4g'ye Ait IR Spektrumu

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date& Time	13.12.2024 14:04:38
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnab\Desktop\MAŞAUSTULEYLA YURTDASIE-MT-E-MT- 7.lspd
Spectrum name	E-MT- 71
Sample name	E-MT- 7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.24

Bileşik 4g'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



Current Data Parameters
 NAME: 7-M-7
 EXNO: 3
 PROCNO: 1

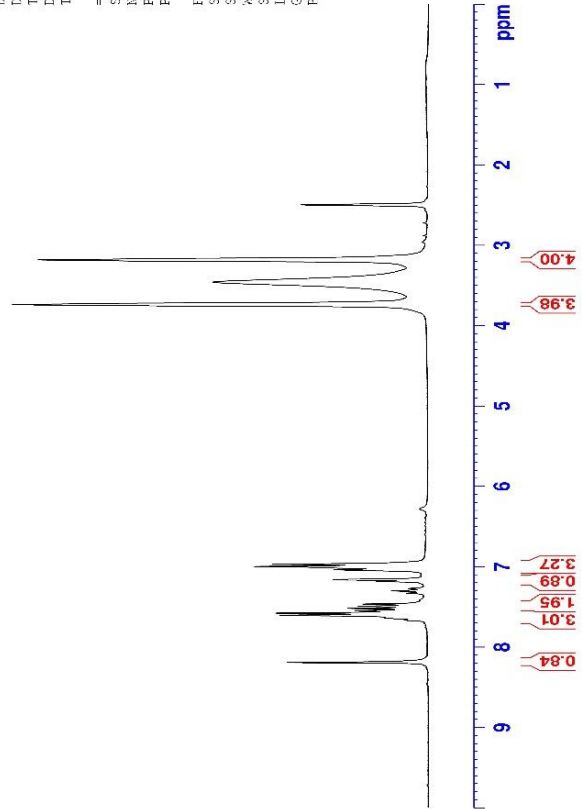
F2 - Acquisition Parameters

Date_: 20241211
 Time: 13.08
 INSTRUM: FOURIER300
 PROBD: 5 mm BBI 13C-1
 PULPROG: zg
 TD: 16384
 SCALF1: 16384
 NS: 16
 DS: 0
 SWH: 6133.516 Hz
 FIDRES: 0.372629 Hz
 AQ: 1.5421773 sec
 RG: 3.981
 DM: 81.920 usec
 DR: 5.50 usec
 TR: 286.6 sec
 D1: 3.0000000 sec
 TD0: 1

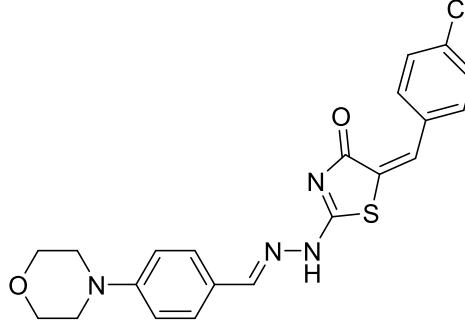
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1: 300.136357 MHz
 NUCL1: 1H
 P1: 13.00 usec
 PLW1: 10.0000000 W

F2 - Processing parameters
 SI: 65536
 SF: 300.1300000 MHz
 WDW: EM
 SSF: 0
 LB: 0.30 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00

8.19
 7.56
 7.50
 7.49
 7.46
 7.44
 7.42
 7.40
 7.38
 7.36
 7.34
 7.32
 7.30
 7.28
 7.26
 7.24
 7.22
 7.20
 7.18
 7.16
 7.14
 7.12
 7.10
 7.08
 7.06
 7.04
 7.02
 7.00
 6.98
 6.96
 6.94
 6.92
 6.90
 6.88
 6.86
 6.84
 6.82
 6.80
 6.78
 6.76
 6.74
 6.72
 6.70
 6.68
 6.66
 6.64
 6.62
 6.60
 6.58
 6.56
 6.54
 6.52
 6.50
 6.48
 6.46
 6.44
 6.42
 6.40
 6.38
 6.36
 6.34
 6.32
 6.30
 6.28
 6.26
 6.24
 6.22
 6.20
 6.18
 6.16
 6.14
 6.12
 6.10
 6.08
 6.06
 6.04
 6.02
 6.00
 5.98
 5.96
 5.94
 5.92
 5.90
 5.88
 5.86
 5.84
 5.82
 5.80
 5.78
 5.76
 5.74
 5.72
 5.70
 5.68
 5.66
 5.64
 5.62
 5.60
 5.58
 5.56
 5.54
 5.52
 5.50
 5.48
 5.46
 5.44
 5.42
 5.40
 5.38
 5.36
 5.34
 5.32
 5.30
 5.28
 5.26
 5.24
 5.22
 5.20
 5.18
 5.16
 5.14
 5.12
 5.10
 5.08
 5.06
 5.04
 5.02
 5.00
 4.98
 4.96
 4.94
 4.92
 4.90
 4.88
 4.86
 4.84
 4.82
 4.80
 4.78
 4.76
 4.74
 4.72
 4.70
 4.68
 4.66
 4.64
 4.62
 4.60
 4.58
 4.56
 4.54
 4.52
 4.50
 4.48
 4.46
 4.44
 4.42
 4.40
 4.38
 4.36
 4.34
 4.32
 4.30
 4.28
 4.26
 4.24
 4.22
 4.20
 4.18
 4.16
 4.14
 4.12
 4.10
 4.08
 4.06
 4.04
 4.02
 4.00
 3.98
 3.96
 3.94
 3.92
 3.90
 3.88
 3.86
 3.84
 3.82
 3.80
 3.78
 3.76
 3.74
 3.72
 3.70
 3.68
 3.66
 3.64
 3.62
 3.60
 3.58
 3.56
 3.54
 3.52
 3.50
 3.48
 3.46
 3.44
 3.42
 3.40
 3.38
 3.36
 3.34
 3.32
 3.30
 3.28
 3.26
 3.24
 3.22
 3.20
 3.18
 3.16
 3.14
 3.12
 3.10
 3.08
 3.06
 3.04
 3.02
 3.00
 2.98
 2.96
 2.94
 2.92
 2.90
 2.88
 2.86
 2.84
 2.82
 2.80
 2.78
 2.76
 2.74
 2.72
 2.70
 2.68
 2.66
 2.64
 2.62
 2.60
 2.58
 2.56
 2.54
 2.52
 2.50
 2.48
 2.46
 2.44
 2.42
 2.40
 2.38
 2.36
 2.34
 2.32
 2.30
 2.28
 2.26
 2.24
 2.22
 2.20
 2.18
 2.16
 2.14
 2.12
 2.10
 2.08
 2.06
 2.04
 2.02
 2.00
 1.98
 1.96
 1.94
 1.92
 1.90
 1.88
 1.86
 1.84
 1.82
 1.80
 1.78
 1.76
 1.74
 1.72
 1.70
 1.68
 1.66
 1.64
 1.62
 1.60
 1.58
 1.56
 1.54
 1.52
 1.50
 1.48
 1.46
 1.44
 1.42
 1.40
 1.38
 1.36
 1.34
 1.32
 1.30
 1.28
 1.26
 1.24
 1.22
 1.20
 1.18
 1.16
 1.14
 1.12
 1.10
 1.08
 1.06
 1.04
 1.02
 1.00
 0.98
 0.96
 0.94
 0.92
 0.90
 0.88
 0.86
 0.84
 0.82
 0.80
 0.78
 0.76
 0.74
 0.72
 0.70
 0.68
 0.66
 0.64
 0.62
 0.60
 0.58
 0.56
 0.54
 0.52
 0.50
 0.48
 0.46
 0.44
 0.42
 0.40
 0.38
 0.36
 0.34
 0.32
 0.30
 0.28
 0.26
 0.24
 0.22
 0.20
 0.18
 0.16
 0.14
 0.12
 0.10
 0.08
 0.06
 0.04
 0.02
 0.00



5.1.4.8 5-(4-klorobenziliden)-2-[2-(4-morfolinobenziliden)hidrazinil]tiyazol-4(5H)-on (4h)



4h

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.N: 350 (+) °C. Görünüm: Sarı toz.

Verim: %81.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 2966 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1625 (Şalkon C=O yapısına ait gerilim bandı), 1602 ve 1554 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1494 (Aromatik C=C gerilim bandı), 1224 (C-N gerilim bandı), 1049 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

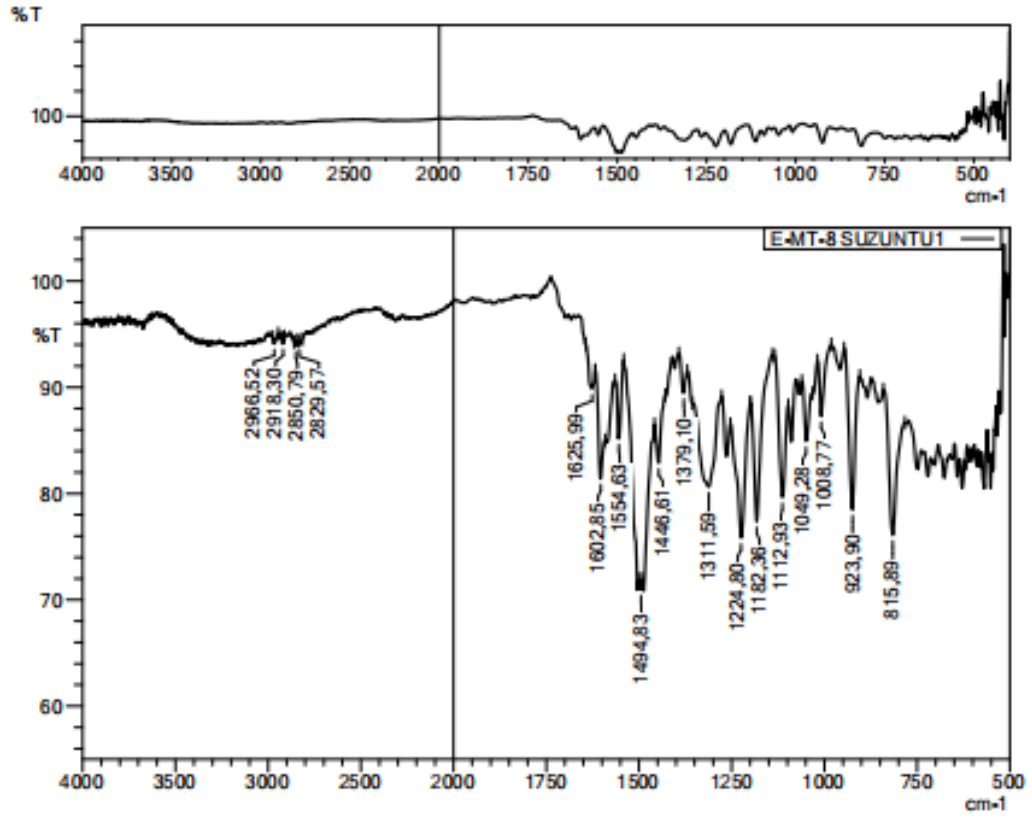
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.19 (brt, $J= 9.00$ Hz, 4H, morfolin- CH_2), 3.74 (brt, $J= 9.00$ Hz, 4H, morfolin- CH_2), 6.90-7.07 (m, 3H, Ar-H), 7.19 (s, H, Ar-H), 7.48-7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.63 (m, 3H, Ar-H), 8.21 (s, H, HN-N=CH).

Şekil 5.25

Bileşik 4h'ye Ait IR Spektrumu

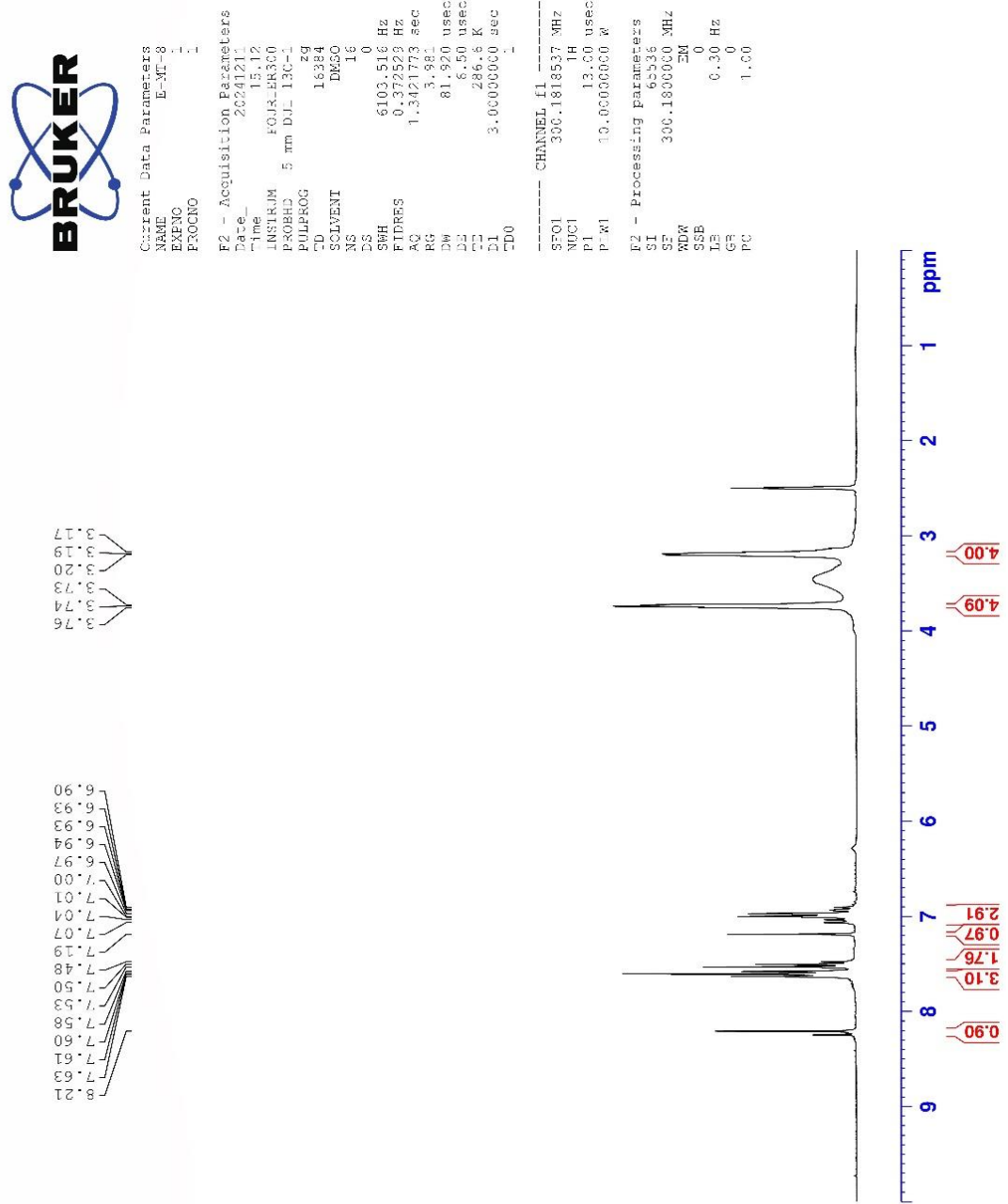
DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	13.12.2024 13:59:51
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnala\Desktop\WASA\ÜSTÜNLEYLA YURTDAŞE-MTE-MT-8 SUZUNTU1.spd
Spectrum name	E-MT-8 SUZUNTU1
Sample name	E-MT-8 SUZUNTU
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	30
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.26

Bileşik 4h'ye Ait ^1H -NMR Spektrumu



5.2 Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1 IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerde IR spektrumunun fonksiyonel grup bölgesine düşen bandlar incelenecek olursa; ortak aromatik yapılar olarak bulunan benzen halkalarındaki C-H gerilim bandları 2922-2980 cm^{-1} aralığında, alifatik yapılara ait C-H gerilim bandları da 2899-2900 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Hedef bileşiklerde bulunan aromatik yapılardaki C=C gerilim bandları 1427-1494 cm^{-1} ve diğer C=C ve C=N gerilim bandları da 1554-1641 cm^{-1} aralığında gelmiştir. C-N gerilim bandı 1220-1228 cm^{-1} ve C-O gerilim bandı da 1031-1174 cm^{-1} aralığında gelmiştir. Şalkon yapısındaki C=O grubuna ait gerilim bandı 1625—1707 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir.

IR spektrumunun parmak izi bölgesine düşen bandlardan hedef bileşiklerin yapılarında ortak olarak bulunan 1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı 812-842 cm^{-1} aralığında ve **4a** bileşiğine ait monosüstitüe benzen halkasına ait band da 746 cm^{-1} 'de elde edilmiştir.

5.2.2 ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerde ortak kimyasal yapıda yer alan gruplardan morfolinin yapısındaki protonlar genel itibarıyla 3,17-3,82 ppm aralığında pikler vermiştir. Bu pikler genellikle yayvan singlet ve yayvan triplet şeklinde olup eşdeğer sayılabilecek protonları genelde birlikte pik verirken kısmen de olsa etkileşimlerden ötürü bazıları farklı frekanslarda pikler vermiştir. Ortak yapıda yer alan hidrazon yapısındaki azota çifte bağla bağlı karbona ait proton, hedef bileşiklerin genelinde 8,19-8,35 ppm aralığında singlet şeklinde pikler vermiştir.

4a bileşiğinin yapısındaki monosüstitüe benzen ve tüm türevlerdeki 1,4-disüstitüe benzen yapılarına ait protonlar; şalkon yapısında bulunan, fenil halkasıyla tiyazol halkası arasındaki metiliden karbonuna ait protonun pikiyle birlikte 6,90-7,83 ppm aralığında pikler vermiştir. Bu pikler dublet ve diğer piklerle karıştığından çoğunlukla multipler şeklinde gözlenmiştir.

Benziliden yapısının para konumunda farklı süstitüentler taşıyan hedef bileşiklerden **4b** bileşiğinin bu konumda bulundurduğu metil grubuna ait protonlar 2,35 ppm'de singlet şeklinde; **4c** bileşiğinin bu konumda bulundurduğu metoksi grubuna ait protonlar da daha düşük perdeleme etkisinden dolayı öngörüldüğü üzere daha yüksek bir kimyasal kayma

değeriyle 3,81 ppm’de singlet şeklinde pik vermiştir. **4d** bileşiğinin ise bu konumda taşıdığı izopropil grubunun terminal karbonlarına bağlı protonları 1,23 ppm’de dublet şeklinde ve orta karbonuna bağlı protonu da 2,87-2,94 ppm’de multipler şeklinde pikler vermiştir. **4e** bileşiğinin bu konumda bulundurduğu dimetilamin yapısındaki terminal karbonlara bağlı protonlar ise heteroatoma (azot) komşuluklarından dolayı düşük perdeleme etkisiyle 2,98 ppm gibi daha yüksek kimyasal kayma değerine sahip olmuş ve singlet şeklinde pik vermiştir.

5.2.3 ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Hedef bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde iskelet yapı içerisinde yer alan morfolin, tiyazolinon, benzen halkaları ve hidrazon yapısındaki toplam karbon sayısına göre öngörülen sayıda pik elde edilmiştir. Morfolin halkasındaki azota bağlı karbonlara ait pikler 47.70 - 49.94 ppm ve bu halkadaki oksijene bağlı karbonlara ait pikler de 66.38 – 66.47 ppm aralıklarında elde edilmiştir. **4b** bileşiğinde benzilidene para konumundan bağlı metil grubundaki karbona ait ve **4d** bileşiğinde benzilidene para konumundan bağlı izopropildeki metilen grubundaki karbona ait pikler sırasıyla 21.43 ve 33.74 ppm’de elde edilmiştir. **4d** bileşiğinde benzilidene para konumundan bağlı izopropildeki terminal karbonlara ait pik de 24.23 ppm’de gözlenmiştir. **4c** bileşiğinin yapısında bulunan metoksi grubundaki karbona ait pik de 55.70 ppm’de elde edilmiştir. Ek olarak **4e** bileşiğindeki dimetil amin grubundaki metil karbonlarına ait pik de 41.43 ppm’de gözlenmiştir.

Aromatik karbonlara ait pikler 111.52-176.37 ppm aralığında ve tiyazolinon karbonil grubuna ait pikler de literatür verileriyle uyumlu olarak 164.86-180.99 ppm’de elde edilmiştir.

5.3 Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Referans bileşikler olarak AChE için donepezil, BChE için takrin, MAO-A için moklobemid ve klorjilin son olarak MAO-B için de selejilinin kullanıldığı ve ilgili hedef bileşiklerle birlikte biyolojik aktivite profillerinin belirlendiği çalışmalar dahilinde ilk basamakta 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında hazırlanan bu sonuç ve referans bileşiklerinden 10⁻⁴ M konsantrasyonda $\geq$ %50 inhibisyon oranına sahip olan bileşikler, 10⁻³ -10⁻⁹ M aralıklarındaki seyreltilmiş konsantrasyonlarında inhibisyon oranları hesaplanmak üzere ikinci basamak için seçilmiştir. İkinci basamakta da 10⁻³ -10⁻⁹ M konsantrasyonları aralığındaki inhibisyon oranlarının hesaplanması sonrası doğrusal

olmayan regresyon analizi yardımıyla çizilen inhibisyon eğrilerinden bu bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin hesaplaması yapılmıştır.

5.3.1 AChE ve BChE enzimlerinin aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

Tablo 5.1'de verildiği üzere 8 adet sonuç bileşiği (**4a-4h**) ve 2 adet referans bileşik (donepezil ve takrin) üzerinde yapılan kolinesteraz enzim inhibisyonu aktivite çalışmasında sonuç bileşikler arasında AChE ve BChE için en düşük IC₅₀ değerleriyle en yüksek inhibitör aktiviteyi **4c** göstermiştir. AChE ve BChE için sırasıyla 0.065±0.002 µM ve 0.380±0.017 µM'lik IC₅₀ değerlerine sahip olan **4c**, AChE inhibisyon aktivitesi için referans bileşik olan donepezilin 0.0201±0.0014 µM olan IC₅₀ değerinin biraz üzerinde bir sonuç gösterse de inhibitör aktivite bağlamında donepezile yakın bir profil çizmiştir. Ek olarak bu bileşik BChE inhibisyon aktivitesi için referans bileşik olarak seçilen takrinin 0.0064±0.0002 µM olan IC₅₀ değerinin üzerinde hesaplanmış IC₅₀ değeriyle takrine kıyasla daha düşük BChE inhibitör aktivitesi ortaya koymuştur. Ayrıca BChE inhibisyonu için sahip olduğu IC₅₀ değeriyle mukayese edildiğinde AChE'ye görece selektivite gösterdiği görülmüştür.

AChE inhibisyonu bağlamında **4c**'den sonra en yüksek inhibitör aktiviteyi 0.077±0.003 µM'lik IC₅₀ değeriyle gösteren **4e** bileşiği ve ilgili enzim için 0.128±0.005 µM'lik IC₅₀ değerine sahip **4a** bileşiği BChE inhibisyonu için düşük aktivite (IC₅₀>100) göstermiş böylece AChE inhibisyonu için seçici bir profil ortaya koymuştur. Yine bu bileşiklerden **4d** ve **4f** sırasıyla AChE için 0.174±0.007 µM ve 0.235±0.010 µM; BChE içinde 0.521±0.023 µM ve 0.411±0.017 µM'lik IC₅₀ değerleriyle her iki kolinesteraz enzimine karşı yeterli inhibitör aktivite göstermiştir.

Bu hedef bileşiklerden AChE enzim inhibisyonu için düşük inhibitör aktiviteye (IC₅₀>100) sahip olan **4b** ve **4g** bileşikler BChE içinde oldukça düşük inhibitör etki (IC₅₀>1000) göstermiştir. **4h** ise her iki kolinesteraz enzimi içinde oldukça düşük inhibitör etkiye (IC₅₀>1000) sahip bileşik olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5.1*Elde Edilen Bileşiklerin AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B Enzimlerine Karşı IC₅₀ (μM) Değerleri*

Bileşik	AChE	BChE	MAO-A	MAO-B
4a	0.128 ±0.005	>100	>100	0.311 ±0.014
4b	>100	>1000	>1000	>100
4c	0.065 ±0.002	0.380 ±0.017	0.212 ±0.009	0.088 ±0.003
4d	0.174 ±0.007	0.521 ±0.023	>100	0.115 ±0.004
4e	0.077 ±0.003	>100	0.184 ±0.008	0.107 ±0.003
4f	0.235 ±0.010	0.411 ±0.017	>1000	0.239 ±0.009
4g	>100	>1000	>1000	>100
4h	>1000	>1000	>1000	>1000
Donepezil	0.0201 ±0.0014	-	-	-
Takrin	-	0.0064 ±0.0002	-	-
Moklobemid	-	-	6.0613 ±0.2625	-
Klorjilin	-	-	0.0625 ±0.0028	-
Selejilin	-	-	-	0.0374 ±0.0016

5.3.2 MAO-A ve MAO-B enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

Tablo 5.1'de verildiği üzere 8 adet sonuç bileşiği (**4a-4h**) ve 3 adet referans bileşik (moklobemid, klorjilin ve selejilin) üzerinde yapılan monoamin oksidaz enzim inhibisyonu aktivite çalışmasında en düşük IC₅₀ değeriyle en yüksek inhibitör aktiviteyi MAO-A enzimi için **4e** ve MAO-B enzimi için de **4c** bileşiği göstermiştir.

MAO-A inhibisyon aktivitesi için 0.184±0.008 μM'lik IC₅₀ değeriyle hedef bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi gösteren **4e**'ten sonra yalnızca **4c** bileşiği 0.212±0.009 μM'lik IC₅₀ değeriyle yeterli inhibitör aktivite gösterebilmiş, ilgili enzim inhibisyon aktivite çalışmaları için referans bileşik olarak seçilen moklobemid ve klorjilin inhibitör aktivitelerini sırasıyla 6.0613±0.2625 ve 0.0625±0.0028 μM'lik IC₅₀ değerleriyle ortaya koymuştur. Böylece **4e** ve **4c** bileşiklerinin moklobemide göre yaklaşık 30 kat daha iyi MAO-A inhibisyon profili sergilediği ortaya koyulmuştur. **4a** ve **4d** bileşikler $IC_{50}>100$

değerleriyle düşük aktivite ve **4b**, **4f**, **4g**, **4h** bileşikleri de $IC_{50} > 1000$ değerleriyle oldukça düşük aktivite göstermiştir.

MAO-B enzimi için 0.088 ± 0.003 - 0.311 ± 0.014 μM aralığında IC_{50} değerleri gösteren **4a**, **4c**, **4d**, **4e** ve **4f** bileşikleri inhibitör aktivite ortaya koymuş; 0.088 ± 0.003 μM 'lik IC_{50} değeriyle en yüksek inhibitör aktiviteyi **4c** göstermiştir. İlgili enzim inhibisyon aktivite çalışmaları için referans bileşik olarak seçilen ve inhibitör aktivitesini 0.0374 ± 0.0016 μM 'lik IC_{50} değeriyle ortaya koyan selejiline göre **4c** yakın ancak görece daha düşük aktivite sergilemiştir. **4b** ve **4g** bileşikleri $IC_{50} > 100$ değerleriyle düşük aktivite; $IC_{50} > 1000$ değeriyle **4h** bileşiği ise oldukça düşük aktivite göstermiştir.

MAO enzimleri kapsamında sonuç olarak **4c** ve **4e** her iki izoenzime karşı da inhibitör aktivite gösterebilmiş; **4a**, **4d** ve **4f** MAO-B enzimine karşı seçici inhibisyon aktivitesi ortaya koymuş; **4b**, **4g** ve **4h** bileşikleri de her iki enzime karşı da düşük veya oldukça düşük aktivite göstermiştir.

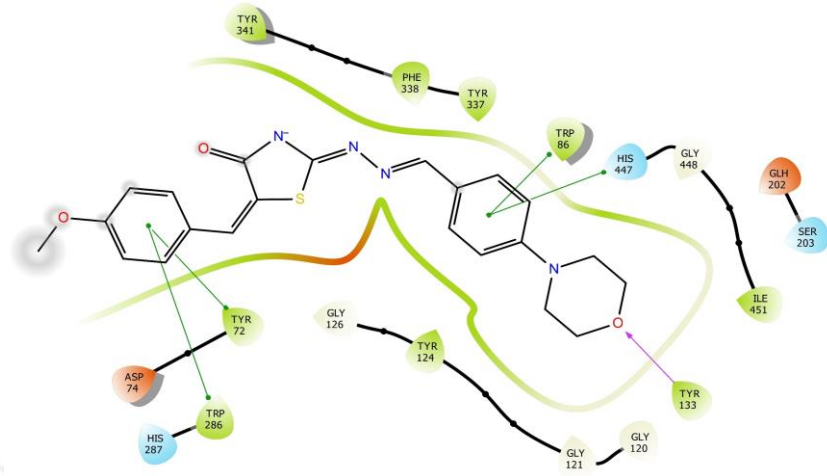
5.4 Moleküler Yerleştirme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.4.1 AChE enzimi üzerinde yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarının değerlendirilmesi

4c'ye yerleştirme sonuçları, AChE aktif tübülündeki yerleşimleri (**Şekil 5.27-Şekil 5.31**), fenil halkaları ile PAS bölgesinin Tyr72 ve Trp286 döngü bölgesi rezidüleri ile ve CAS bölgesinin Trp86 ve His447 döngü bölgesi rezidüleri ile π - π etkileşimi yaptığını göstermiştir. Bununla beraber, Tyr133 (döngü bölgesi aminoasidi) ile morfolin oksijeni, yine CAS bölgesinde hidrojen bağı oluşturmuştur. Ek olarak, **4c** ile Tyr337 (α -heliks) ve Tyr341 (döngü aminoasidi) aminoasitleri arasında da aromatik hidrojen bağları gözlemlenmiştir.

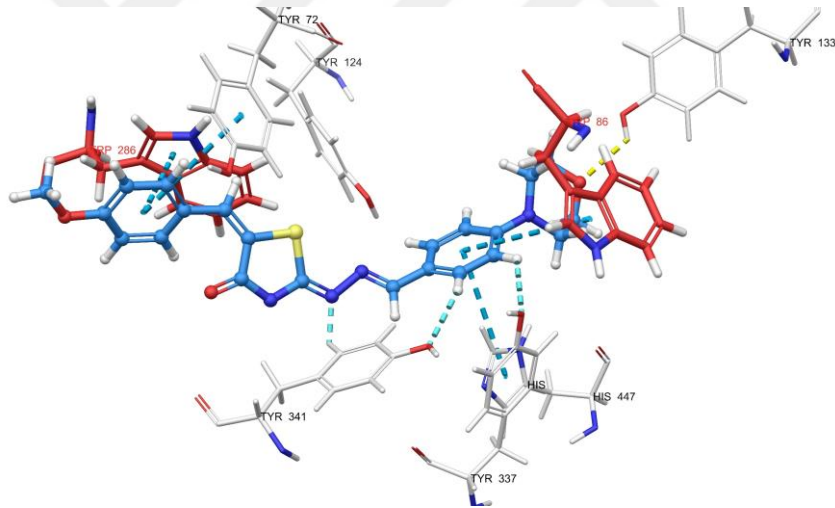
Şekil 5.27

Bileşik 4c'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 5.28

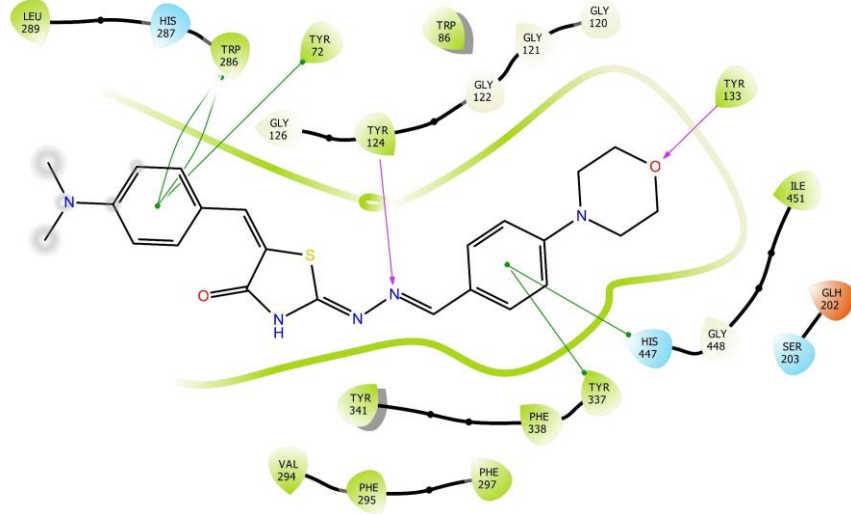
Bileşik 4c'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü



4c'ye ait yerleştirme sonuçlarına göre, şalkon yapısına ait fenil parçası ile Tyr72 ve Trp286 ve hidrazon ucuna bağlı fenil halkası ile de Tyr337 ve His447 arasında π - π etkileşimleri gözlemlenirken, Tyr124 ile N1 hidrazon ve Tyr133 ile morfolin oksijeni arasında hidrojen bağı gözlemlenmiştir.

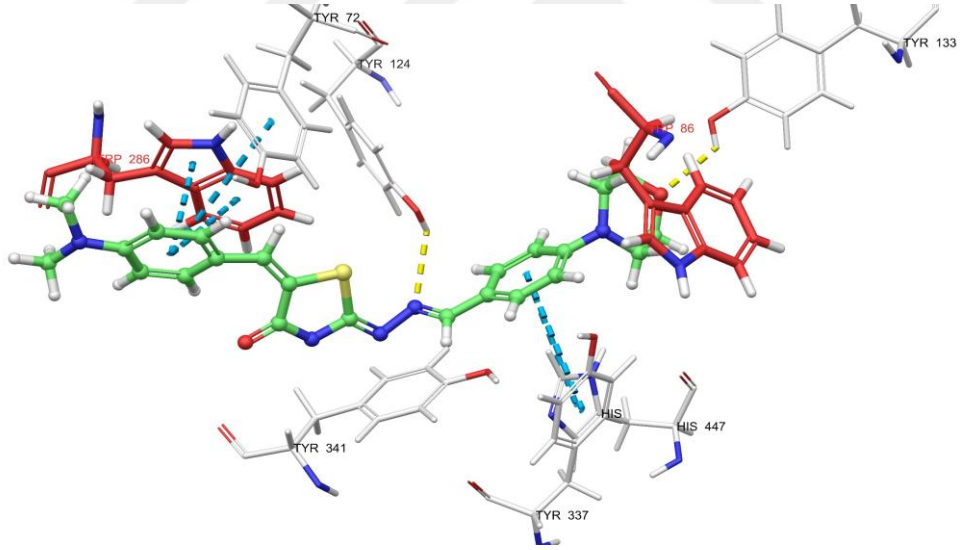
Şekil 5.29

Bileşik 4e'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 5.30

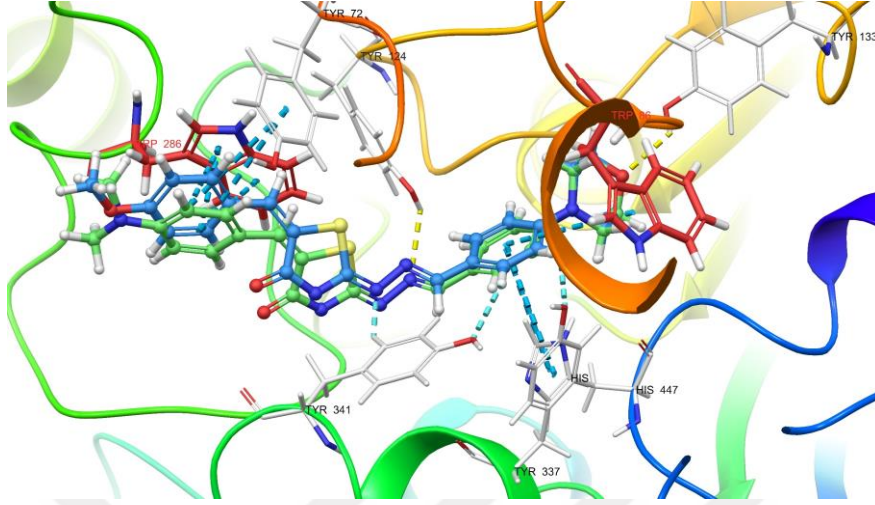
Bileşik 4e'nin AChE Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü



Tüm bu etkileşimler, aktif bileşiklerin morfolin ucunun katyonik-anyonik bölgeye iyi bir şekilde yaklaştığını ve güçlü bağlar oluşturduğunu gösterirken, periferik bölgede de enzim girişine uyum sağladığını ve burayı kapadığını göstermiştir. Ek olarak şalkon-tiyazolon-hidrazon köprüsü orta bölge kısmında hidrojen bağları oluşturarak enzimin inaktif halde kalmasını sağlamakta, böylelikle enzim inhibe olmaktadır. Daha önceki çalışmalara (Evren vd., 2024; Nuha vd., 2024; Tutuş vd., 2024a; Tutuş vd., 2024b) benzer şekilde bu tip bir yerleşme beklenen bir gözlemdir.

Şekil 5.31

Aktif Bileşikler 4c ve 4e'nin AChE Aktif Yöresindeki Üst Üste Çakışık Pozu

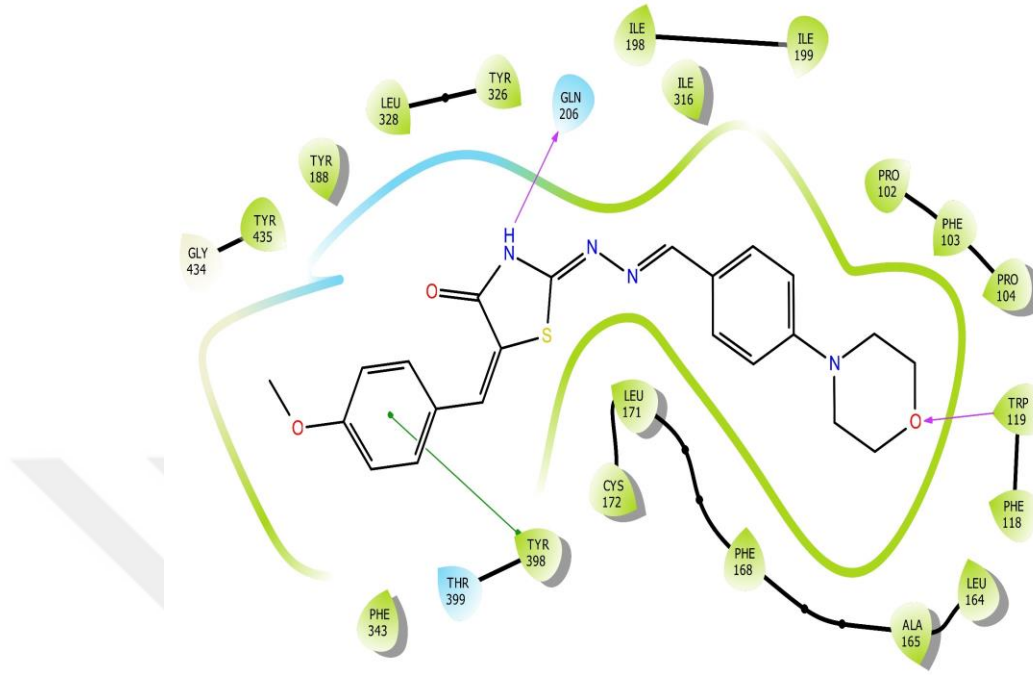


5.4.2 MAO-B enzimi üzerinde yapılan moleküler yerleştirme çalışmalarının değerlendirilmesi

Aktif bileşiklerin (**4c** ve **4e**) MAO-B enzim aktif yöresindeki moleküler yerleştirme sonuçları **4c** bileşiği için (Şekil 5.32-Şekil 5.33) incelendiğinde, şalkon parçası FAD proteinine yakın konumlanmış olup benzen halkası ile Tyr188 (aromatik H bağı) ve Tyr398 (π - π) etkileşimi gözlenmiştir. Bu etkileşimlerin yanında, tiyazolon azotu ile Gly206 arasında H-bağı oluşurken aktif bölgenin girişine konumlanan fenilmorfolin parçası Pro102 (π - π) ve Trp119 (H-bağı) ile etkileşimler göstermiştir. Fenilmorfolin parçasının bu şekilde konumlanması enzim girişinde hidrofobik bir bariyer oluşturduğu önerilmektedir. Tüm etkileşimler, enzimin inaktif formunun kararlı kalmasında önemli bir rol üstlenmiştir.

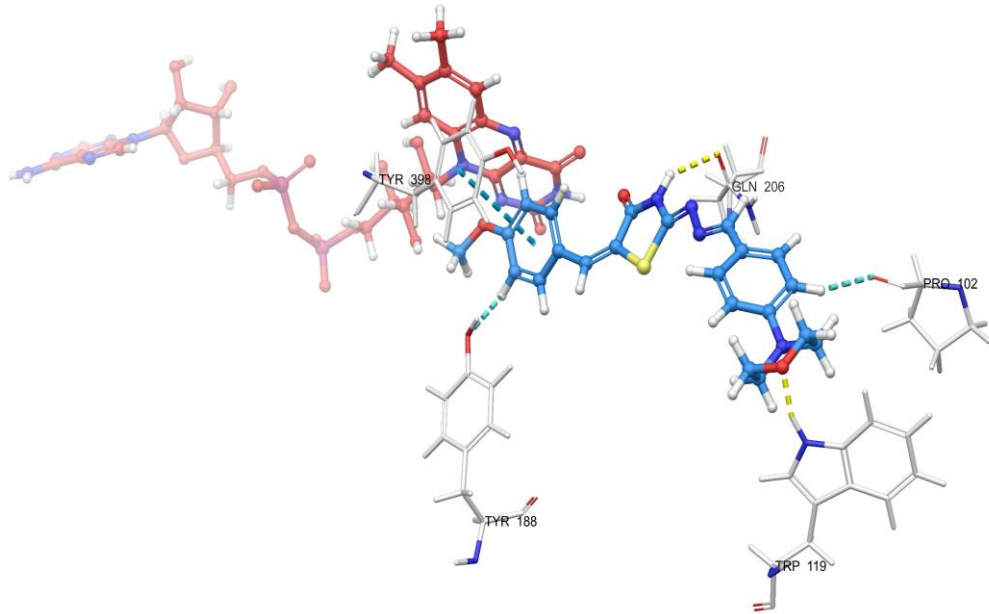
Şekil 5.32

Bileşik 4c'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 5.33

Bileşik 4c'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü

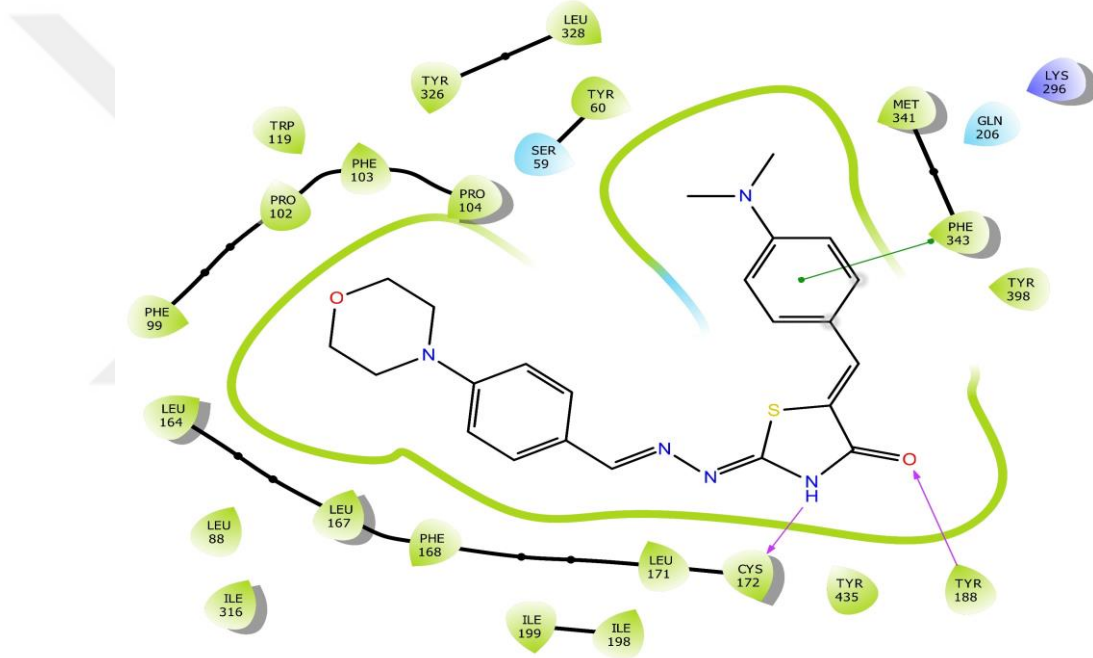


4e bileşiği için (Şekil 5.34-Şekil 5.35) ise, benzer şekilde, şalkon parçası Cys172 (H bağı), Tyr188 (H bağı) ve Tyr398 (aromatik H bağı) ile etkileşim göstermiş olup ayrıca Phe343 (π - π) aminoasidi ile etkileşim göstermiştir. Ortak yapı olan fenilmorfolin kısmı,

Phe168 (π - π) ve Ile199 (π - π) aminoasitleri ile etkileşim göstermiştir, bu nedenle bu bölgede hidrofobik bir bariyer oluşturmuştur. Tüm bu etkileşimler, **4c** bileşiğinde olduğu gibi enzimin inaktif formunun kararlı kalmasını sağlamıştır. Sonuçta, iki aktif bileşiğin yerleştirme pozları incelendiğinde, Tyr188 ve Tyr398 ile olan etkileşimler bağlanma biçiminde önemli bir rol oynamaktadır. Fenilmorfin kısmının enzim aktif bölgesinde hidrofobik bir bariyer oluşturması ise substart ve su gibi moleküllerin enzimin aktif bölgesine girişini engellediği düşünülmektedir.

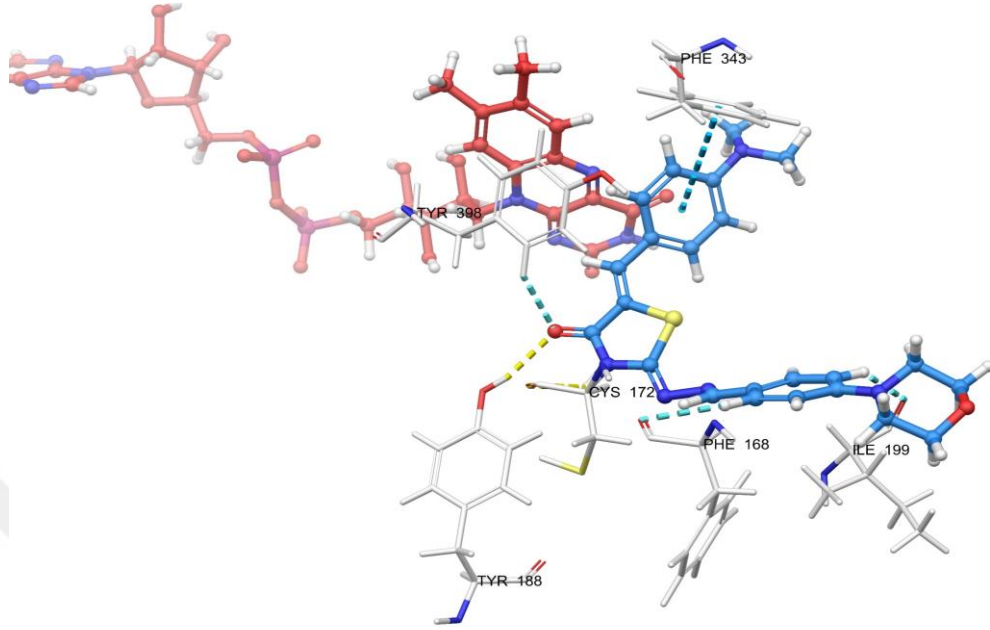
Şekil 5.34

Bileşik 4e'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 5.35

Bileşik 4e'nin MAO-B Enziminin Aktif Bölgesiyle Olan Etkileşiminin Üç Boyutlu Görünümü

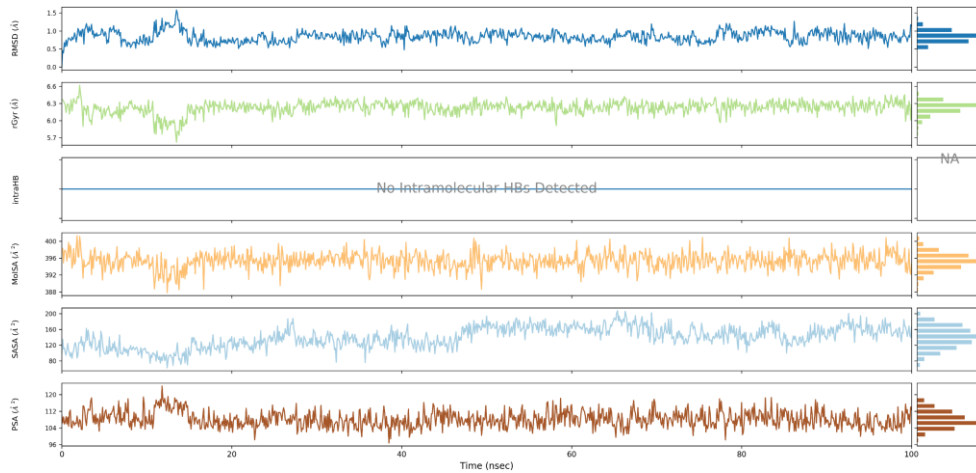


5.5 MDS Çalışmalarının Değerlendirilmesi

MDS çalışmaları 100 ns boyunca yürütülerek enzim ile sentez bileşiği arasındaki etkileşimler, etkileşim kararlılıkları ve çevresel faktörlerin kompleks üzerindeki etkinlikleri incelenmiştir. Enzim-molekül kararlılıklarına ait bulgular (Şekil 5.36-Şekil 5.38)'de paylaşılmıştır.

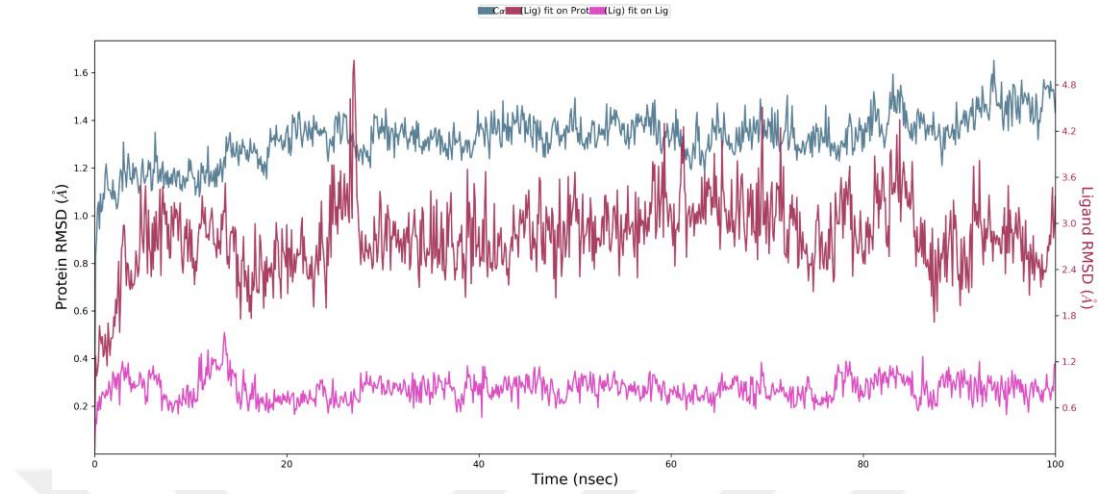
Şekil 5.36

AChE ve 4c Kompleksinin MDS Sonucu 4c'ye Ait Fizikokimyasal Özellikler



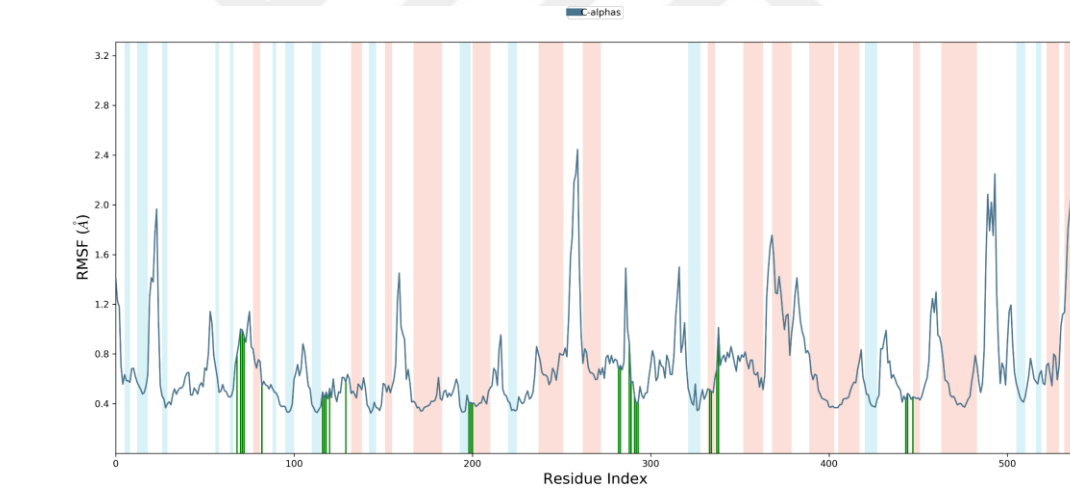
Şekil 5.37

AchE ve 4c Kompleksine Ait RMSD Grafiği



Şekil 5.38

AchE ve 4c Kompleksine Ait RMSF Grafiği



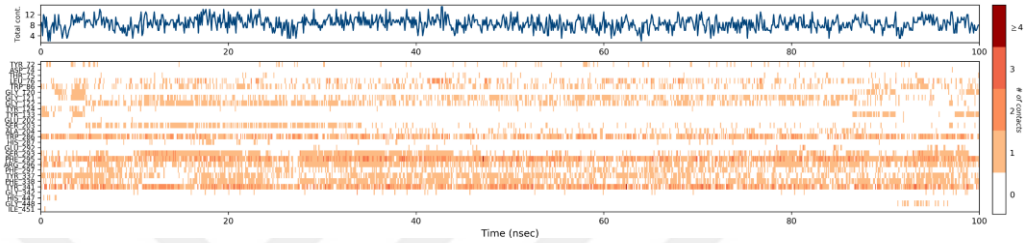
Bulgular göstermiştir ki Rg değerleri 0.5 Å değişikliğinde, RMSD değerleri literatüre uygun olarak 1-3 Å aralığında (en yüksek pik değeri 1.63 Å) ve RMSF değerleri ise rijit yapılar ve **4c** ile bağ yapan döngü aminoasitleri için 1 Å değerinin altında pikler vermiştir. Bu veriler, sistem kararlılığının simülasyon boyunca korunduğunu göstermektedir.

Simülasyon boyunca sistem kararlılığı korunduğundan ötürü, elde edilen etkileşimler (Şekil 5.39, Şekil 5.40, Şekil 5.41 ve (http-1)'deki **video** (2024, Aralık)) analiz edilmiştir. Bu verilere göre, yerleştirme sonuçlarında olduğu gibi PAS bölgesinde şalkon yapısının ve buna bağlı fenil halkasının iyi lokalize olduğu, buradaki döngü aminoasitleriyle π - π etkileşimini devam ettirdiği gözlemlenmiştir. Enzimin orta vadi bölgesindeki döngü aminoasitleriyle su ve metal (sodyum) iyonu aracılıklı güçlü etkileşimler oluşturduğu

tespit edilmiştir. Bu sebeple tiyazolinon-hidrazon kalıntısının sistem kararlılığı için anahtar bir rol üstlendiği önerilmektedir. Son olarak, fenil-morfolin yapısının yine π - π etkileşimleri ve su aracılıklı hidrojen bağı oluşturma yeteneği sayesinde CAS bölgesine iyi lokalize olduğu gözlemlenmiştir. En güçlü etkileşimler enzimin orta vadisi (Phe295) ile hidrazon arasında tespit edilmiştir.

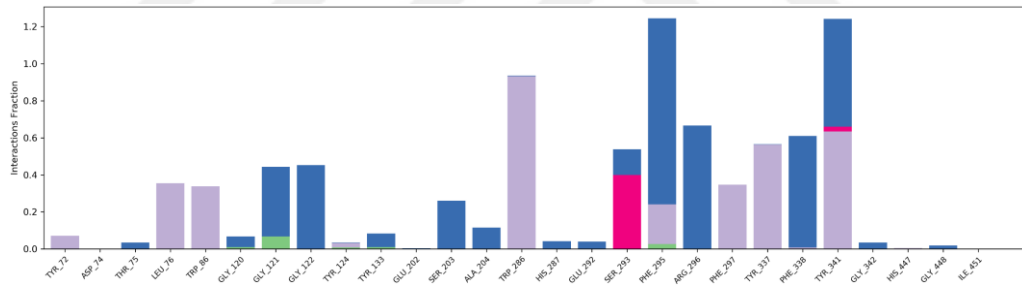
Şekil 5.39

AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu Gözlemlenen Toplam Bağ Sayısı ve Rezidü Fraksiyonu

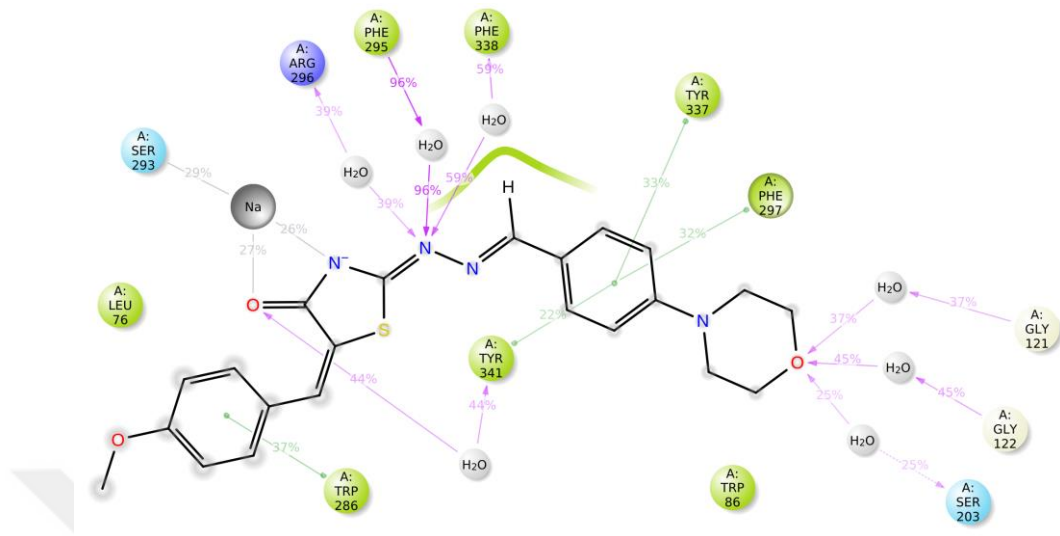


Şekil 5.40

AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu Gözlemlenen Bağ Tipleri-Rezidü Grafiği



AChE ve 4c'ye Ait MDS Sonucu 2B Gösterimi



⁺ Bağ kuvvetleri %20'den daha yüksek olan etkileşimler pozlamada gösterilmiştir.

Sonuç olarak, AChE-4c kompleksine ait MDS bulgularından yola çıkarak şalkon-tiyazolinon-hidrazon-morfolin birleşiminin potansiyel inhibisyon özelliği taşıdığını, şalkon üzerindeki sübstitüentlerin hidrojen bağı yapmaya uygun olup fenil halkasını aktif eden gruplardan olduğu durumda (hidroksi ve dimetilamin) diğer gruplara göre daha aktif bir inhibitör etkileşim gösterdiğini söylemek mümkündür. MDS çalışması ile bu durumun temel nedeninin PAS bölgesindeki aminoasitlerle π - π etkileşimini güçlendirmesi ve ayrıca çözücü maruziyetinin bu gruplarla bertaraf edilmesi olduğu düşünülmüştür.

6 SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tezi kapsamında AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B inhibisyon profilleri incelenmek üzere bir dizi yeni 'tiyazol-4-on' türevi bileşik tasarlanıp sentezlenmiş ve IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR yöntemleriyle yapıları tanımlanmıştır. Daha sonra bu bileşikler referans bileşiklerle birlikte biyolojik aktivite çalışmalarına ardından da etkili bulunan bileşikler moleküler modelleme çalışmalarına tabi tutulmuştur.

İki adet referans bileşik (donepezil ve takrin) birlikte yapılan kolinesteraz enzim inhibisyonu aktivite çalışmasında AChE ve BChE için en yüksek inhibitör aktiviteye en düşük IC₅₀ değerlerine sahip olan **4c** bileşiği; bu değerleriyle referans bileşik donepezile yakın bir profil sergilemiştir, ancak BChE inhibisyon aktivitesi için referans bileşik olarak seçilen takrinin IC₅₀ değerinin üzerinde hesaplanmış IC₅₀ değeriyle takrine kıyasla daha düşük BChE inhibitör aktivite ortaya koymuştur. Bu özelliği yönüyle inhibisyon aktivitesi açısından AChE'ye görece selektivite gösterdiği düşünülmektedir.

Kolinesterazların inhibisyonunda **4c**'den sonra en yüksek inhibitör aktiviteyi yine BChE'e karşı olan yüksek IC₅₀ değeriyle AChE'ye karşı seçici bir profil sergileyen **4e** bileşiği göstermiştir.

Üç adet referans bileşik (moklobemid, klorjilin ve selejilin) ile birlikte yapılan monoamin oksidaz enzim inhibisyonu aktivite çalışmasında ise en düşük IC₅₀ değeriyle en yüksek inhibitör aktiviteyi MAO-A enzimi için **4e** ve MAO-B enzimi için de **4c** bileşiği göstermiştir.

MAO-A inhibisyon aktivitesi için hedef bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi gösteren **4e**'ten sonra yalnızca **4c** bileşiği yeterli inhibitör aktivite gösterebilmiş, ayrıca bu bileşiklerin referans bileşik olan moklobemide göre yaklaşık 30 kat daha iyi MAO-A inhibisyon profili sergilediği ortaya koyulmuştur.

MAO-B enzimi için en yüksek inhibitör aktiviteyi gösteren **4c** referans bileşik olarak seçilen selejiline yakın ancak görece daha düşük aktivite sergilemiştir.

Kolinesterazlar ve monoaminoksidaz enzimlerine karşı en iyi inhibitör aktiviteyi gösteren iki bileşik olan **4c** ve **4e** bileşiklerinin AChE için yapılan moleküler yerleştirme çalışma sonuçları; bu bileşiklerin sahip oldukları morfolin yapısıyla katyonik anyonik bölgeye iyi bir şekilde yaklaşacak ve bağlanacak şekilde, periferik bölgede de enzim girişine olan uyumuyla burayı kapatacak şekilde AChE ile etkileştiğini; ek olarak bulundurdıkları şalkon-tiyazolon-hidrazon köprüsüyle de orta bölge kısmında hidrojen bağları

oluşturarak enzimin inaktif halde kalmasını sağladıklarını ve böylece enzimin hem CAS hem de PAS bölgeleriyle etkileşerek inhibitör aktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur. Aktivite ve moleküler modelleme sonuçlarına göre sentezlenen hedef bileşiklerden en iyi inhibitör aktiviteyi gösteren bu bileşiklerle benzer kimyasal yapılara sahip bileşiklerin tasarlanıp, sentezlenmesi ve yapılan modifikasyonlarla daha yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşiklerin elde edilmesi adına araştırmalara yön vermek amaçlanmıştır.



KAYNAKÇA

- Abdalla Ali, A., Mhamad, S.A., Hasan, A.H., Ahmad, I., Abdullah, S.A., Jamil, S., Patel, H., Murugesan, S., Jamalis, J. (2024). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of modulated benzyloxychalcones as potential acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42 (7), 3604-3615.
- Abdallah, A.E. (2024). Review on anti-alzheimer drug development: approaches, challenges and perspectives. *RSC advances*, 14 (16), 11057-11088.
- Abdelli, A., Ouni, S., M'rabet, H., Efrit, M.L., Prim, D. (2024). Conception, Synthesis and In silico Assessment of New Morpholine-Containing Compounds Against Human Legumain and Cholinesterase Enzymes. *Chemistry Africa*, 7 (2), 605-619.
- Abe, K., Aoki, M., Tsuji, S., Itoyama, Y., Sobue, G., Togo, M., Hamada, C., Tanaka, M., Akimoto, M., Nakamura, K. (2017). Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16 (7), 505-512.
- Abid, S.M.A., Younus, H.A., Al-Rashida, M., Arshad, Z., Maryum, T., Gilani, M.A., Alharthi, A.I., Iqbal, J. (2017). Sulfonyl hydrazones derived from 3-formylchromone as non-selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Synthesis, molecular modelling and in-silico ADME evaluation. *Bioorganic Chemistry*, 75, 291-302.
- Acar Cevik, U., Levent, S., Nurpelin Sağlık, B., Ozkay, Y., Asım Kaplancıklı, Z. (2017). Synthesis of novel 4-(dimethylaminoalkyl) piperazine-1-carbodithioa te derivatives as cholinesterase inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, 14 (5), 528-539.
- Acar Cevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Cavaşoglu, B., Ozkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2019). Synthesis and AChE-inhibitory activity of new benzimidazole derivatives. *Molecules*, 24 (5), 861.
- Aktar, B.S.K., Sicak, Y., Tatar, G., EMRE, E.E. (2022). Synthesis of benzoyl hydrazones having 4-hydroxy-3, 5-dimethoxy phenyl ring, theirbiological activities, and molecular modeling studies on enzyme inhibition activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 46 (1), 236-252.
- Aktaş, A., Taslimi, P., Bal, S., Celepci, D.B., Gök, Y., Taskin-Tok, T., Aygün, M., Gülçin, İ. (2024). Synthesis, characterization, crystal structure, biological activities, and molecular docking study of the (NHC) Pd (II)(Morp)(NHC: N-heterocyclic carbene, Morp: Morpholine) complexes. *Polyhedron*, 257, 117016.
- Al-Masum, M., Ng, E., Wai, M.C. (2011). Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides—A one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Letters*, 52 (9), 1008-1010.
- Alvarez, A., Opazo, C., Alarcón, R., Garrido, J., Inestrosa, N.C. (1997). Acetylcholinesterase promotes the aggregation of amyloid- β -peptide fragments by forming a complex with the growing fibrils. *Journal of molecular biology*, 272 (3), 348-361.
- Alvarez, A., Alarcon, R., Opazo, C., Campos, E.O., Munoz, F.J., Calderon, F.H., Dajas, F., Gentry, M.K., Doctor, B.P., De Mello, F.G. (1998). Stable complexes

- involving acetylcholinesterase and amyloid- β peptide change the biochemical properties of the enzyme and increase the neurotoxicity of Alzheimer's fibrils. *Journal of Neuroscience*, 18 (9), 3213-3223.
- Anand, P., Singh, B. (2013). A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Archives of pharmacal research*, 36 (4), 375-399.
- Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar, P., Vargas-Rodríguez, I., Cadena-Suárez, A.R., Sánchez-Garibay, C., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C.F., Cardenas-Aguayo, M.-d.-C., Diaz-Cintra, S. (2023). Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics. *International journal of molecular sciences*, 24 (4), 3754.
- Anil, D.A., Polat, M.F., Saglamtas, R., Tarikogullari, A.H., Alagoz, M.A., Gulcin, I., Algul, O., Burmaoglu, S. (2022). Exploring enzyme inhibition profiles of novel halogenated chalcone derivatives on some metabolic enzymes: Synthesis, characterization and molecular modeling studies. *Computational Biology and Chemistry*, 100, 107748.
- Armstrong, R.A. (2009). The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 47 (4), 289-299.
- Arnsten, A.F., Datta, D., Del Tredici, K., Braak, H. (2021). Hypothesis: Tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 17 (1), 115-124.
- Atri, A. (2019): Current and future treatments in Alzheimer's disease. *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, pp. 227-240.
- Bajad, N.G., Singh, R.B., Gajendra, T., Gutti, G., Kumar, A., Krishnamurthy, S., Singh, S.K. (2024). Development of multi-targetable chalcone derivatives bearing N-aryl piperazine moiety for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 143, 107082.
- Balkan, A. (2021). Kolinerjik Sinir Sistemini Etkileyen İlaçlar, P. D. C. Şafak ve P. D. E. Palaska (Eds.), *Farmasötik ve Medisinal Kimya I* içinde (s. 579-597). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Bartus, R.T., Dean III, R.L., Beer, B., Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217 (4558), 408-414.
- Bartus, R.T. (2000). On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental neurology*, 163 (2), 495-529.
- Beatty, W.W., Salmon, D.P., Butters, N., Heindel, W.C., Granholm, E.L. (1988). Retrograde amnesia in patients with Alzheimer's disease or Huntington's disease. *Neurobiology of aging*, 9, 181-186.
- Behl, T., Kaur, D., Sehgal, A., Singh, S., Sharma, N., Zengin, G., Andronie-Cioara, F.L., Toma, M.M., Bungau, S., Bumbu, A.G. (2021). Role of Monoamine Oxidase Activity in Alzheimer's Disease: An Insight into the Therapeutic Potential of Inhibitors. *Molecules*, 26 (12)
- Bertram, L., Lill, C.M., Tanzi, R.E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*, 68 (2), 270-281.

- Bhushan, I., Kour, M., Kour, G., Gupta, S., Sharma, S., Yadav, A. (2018). Alzheimer's disease: Causes & treatment—A review. *Ann Biotechnol*, 1 (1), 1002.
- Biçer, A., Çağlayan, C., Demir, Y., Türkeş, C., Altundaş, R., Akyıldız, H., Beydemir, Ş. (2024). Synthesis of N-substituted 4-phenyl-2-aminothiazole derivatives and investigation of their inhibition properties against hCA I, II, and AChE enzymes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 761, 110159.
- Bierer, L.M., Haroutunian, V., Gabriel, S., Knott, P.J., Carlin, L.S., Purohit, D.P., Perl, D.P., Schmeidler, J., Kanof, P., Davis, K.L. (1995). Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of the cholinergic deficits. *Journal of neurochemistry*, 64 (2), 749-760.
- Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2007). Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *Journal of medicinal chemistry*, 50 (23), 5848-5852.
- Blagg, J., Allerton, C.M., Batchelor, D.V., Baxter, A.D., Burring, D.J., Carr, C.L., Cook, A.S., Nichols, C.L., Phipps, J., Sanderson, V.G. (2007). Design and synthesis of a functionally selective D3 agonist and its in vivo delivery via the intranasal route. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17 (24), 6691-6696.
- Blotnick-Rubin, E., Anglister, L. (2018). Fine Localization of Acetylcholinesterase in the Synaptic Cleft of the Vertebrate Neuromuscular Junction. *Front Mol Neurosci*, 11, 123.
- Bolognino, I., Giangregorio, N., Tonazzi, A., Martínez, A.L., Altomare, C.D., Loza, M.I., Sablone, S., Cellamare, S., Catto, M. (2021). Synthesis and Biological Evaluation of Dantrolene-Like Hydrazide and Hydrazone Analogues as Multitarget Agents for Neurodegenerative Diseases. *ChemMedChem*, 16 (18), 2807-2816.
- Breijyeh, Z., Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25 (24), 5789.
- Brion, J.-P. (1998). Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *European neurology*, 40 (3), 130-140.
- Brito-Moreira, J., C. Paula-Lima, A., R. Bomfim, T., F. Oliveira, F., J. Sepulveda, F., G. De Mello, F., G. Aguayo, L., Panizzutti, R., T. Ferreira, S. (2011). Aβ oligomers induce glutamate release from hippocampal neurons. *Current Alzheimer Research*, 8 (5), 552-562.
- Bucci, D.J., Holland, P.C., Gallagher, M. (1998). Removal of cholinergic input to rat posterior parietal cortex disrupts incremental processing of conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience*, 18 (19), 8038-8046.
- Budd Haeberlein, S., Aisen, P.S., Barkhof, F., Chalkias, S., Chen, T., Cohen, S., Dent, G., Hansson, O., Harrison, K., von Hehn, C., Iwatsubo, T., Mallinckrodt, C., Mummery, C.J., Muralidharan, K.K., Nestorov, I., Nisenbaum, L., Rajagovindan, R., Skordos, L., Tian, Y., van Dyck, C.H., Vellas, B., Wu, S., Zhu, Y., Sandroek, A. (2022). Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 9 (2), 197-210.

- Burke, W.J., Li, S.W., Schmitt, C.A., Xia, P., Chung, H.D., Gillespie, K.N. (1999). Accumulation of 3,4-dihydroxyphenylglycolaldehyde, the neurotoxic monoamine oxidase A metabolite of norepinephrine, in locus ceruleus cell bodies in Alzheimer's disease: mechanism of neuron death. *Brain Res*, 816 (2), 633-637.
- Cabrera, M., Simoens, M., Falchi, G., Lavaggi, M.L., Piro, O.E., Castellano, E.E., Vidal, A., Azqueta, A., Monge, A., de Cerain, A.L. (2007). Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure–activity relationships. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (10), 3356-3367.
- Cai, Z. (2014). Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease (Review). *Molecular medicine reports*, 9 (5), 1533-1541.
- Campanari, M.L., García-Ayllón, M.S., Belbin, O., Galcerán, J., Lleó, A., Sáez-Valero, J. (2014). Acetylcholinesterase modulates presenilin-1 levels and γ -secretase activity. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 41 (3), 911-924.
- Carvajal, F.J., Inestrosa, N.C. (2011). Interactions of AChE with A β Aggregates in Alzheimer's Brain: Therapeutic Relevance of IDN 5706. *Front Mol Neurosci*, 4, 19.
- Chen, D.-U., Kuo, P.-Y., Yang, D.-Y. (2005). Design and synthesis of novel diphenacoum-derived, conformation-restricted vitamin K 2, 3-epoxide reductase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15 (10), 2665-2668.
- Chen, K., Holschneider, D.P., Wu, W., Rebrin, I., Shih, J.C. (2004). A Spontaneous Point Mutation Produces Monoamine Oxidase A/B Knock-out Mice with Greatly Elevated Monoamines and Anxiety-like Behavior*♦. *Journal of Biological Chemistry*, 279 (38), 39645-39652.
- Chen, L. (2018): Hypotheses of alzheimer's disease pathogenesis. Proceedings of the 1st International Conference on Health Big Data and Intelligent Healthcare, Sanya, China.
- Chen, Y.L., Cherry, K., Corman, M.L., Ebbinghaus, C.F., Gamlath, C.B., Liston, D., Martin, B.-A., Oborski, C.E., Sahagan, B.G. (2007). Thiazole-diamides as potent γ -secretase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17 (20), 5518-5522.
- 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. *Journal of medicinal chemistry*, 55 (22), 10282-10286.
- Chobor, K., Brown, J. (1990). Semantic deterioration in Alzheimer's: the patterns to expect. *Geriatrics*, 45 (10), 68-70, 75.
- Chrysselis, M.C., Rekka, E.A., Kourounakis, P.N. (2000). Hypocholesterolemic and hypolipidemic activity of some novel morpholine derivatives with antioxidant activity. *Journal of medicinal chemistry*, 43 (4), 609-612.
- Cochet, M., Donneger, R., Cassier, E., Gaven, F., Lichtenthaler, S.F., Marin, P., Bockaert, J., Dumuis, A., Claeysen, S. (2013). 5-HT₄ receptors constitutively promote the non-amyloidogenic pathway of APP cleavage and interact with ADAM10. *ACS chemical neuroscience*, 4 (1), 130-140.

- Colović, M.B., Krstić, D.Z., Lazarević-Pašti, T.D., Bondžić, A.M., Vasić, V.M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*, 11 (3), 315-335.
- Company-Alemany, J., Turcu, A.L., Bellver-Sanchis, A., Loza, M.I., Brea, J.M., Canudas, A.M., Leiva, R., Vázquez, S., Pallàs, M., Griñán-Ferré, C. (2020). A novel NMDA receptor antagonist protects against cognitive decline presented by senescent mice. *Pharmaceutics*, 12 (3), 284.
- Cook, A., Heilbron, I., Stern, E. (1948). 412. Studies in the azole series. Part X. Some 5-amino-2-mercapto-4-alkylthiazoles and 2: 4-dithio-5-alkylhydantions. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 2031-2033.
- Cook, A., Heilbron, I., Mahadevan, A. (1949a). 225. Studies in the azole series. Part XI. The interaction of α -amino-nitriles, hydrogen sulphide, and ketones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1061-1064.
- Cook, A., Heilbron, I., Macdonald, S., Mahadevan, A. (1949b). 226. Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1064-1068.
- Cook, A.H., Heilbron, I., Levy, A.L. (1947). 319. Studies in the azole series. Part II. The interaction of α -amino-nitriles and carbon disulphide. *J. Chem. Soc.*, 0 (0), 1598-1609.
- Corma, A., Garcia, H. (2003). Lewis acids: from conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis. *Chemical Reviews*, 103 (11), 4307-4366.
- Cras, P., Kawai, M., Lowery, D., Gonzalez-DeWhitt, P., Greenberg, B., Perry, G. (1991). Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88 (17), 7552-7556.
- Cummings, J. (2023). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies are Transformative Treatments that Redefine Alzheimer's Disease Therapeutics. *Drugs*, 83 (7), 569-576.
- Cummings, J., Osse, A.M.L., Cammann, D., Powell, J., Chen, J. (2024). Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease. *BioDrugs*, 38 (1), 5-22.
- Darvesh, S., Walsh, R., Kumar, R., Caines, A., Roberts, S., Magee, D., Rockwood, K., Martin, E. (2003). Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 17 (2), 117-126.
- Davies, P., Maloney, A. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *The Lancet*, 308 (8000), 1403.
- Day, A., Whiting, M. (1988). Acetone hydrazone. *Organic Syntheses*, 50, 10-12.
- De-Paula, V.J., Radanovic, M., Diniz, B.S., Forlenza, O.V. (2012). Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*, 65, 329-352.
- Delogu, G.L., Begala, M., Matos, M.J., Crucitti, D., Sogos, V., Era, B., Fais, A. (2024). A New Class of Benzo [b] thiophene-chalcones as Cholinesterase Inhibitors: Synthesis, Biological Evaluation, Molecular Docking and ADME Studies. *Molecules*, 29 (16), 3748.

- Demattos, R.B., Lu, J., Tang, Y., Racke, M.M., Delong, C.A., Tzaferis, J.A., Hole, J.T., Forster, B.M., McDonnell, P.C., Liu, F., Kinley, R.D., Jordan, W.H., Hutton, M.L. (2012). A plaque-specific antibody clears existing β -amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*, 76 (5), 908-920.
- Dey, S., Ray, K. (2018). Cholinergic activity is essential for maintaining the anterograde transport of Choline Acetyltransferase in *Drosophila*. *Scientific reports*, 8 (1), 8028.
- Dinamarca, M.C., Sagal, J.P., Quintanilla, R.A., Godoy, J.A., Arrázola, M.S., Inestrosa, N.C. (2010). Amyloid-beta-Acetylcholinesterase complexes potentiate neurodegenerative changes induced by the A β peptide. Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 5, 4.
- Dincel, E.D., Hasbal-Celikok, G., Yılmaz-Ozden, T., Ulusoy-Güzeldemirci, N. (2024). Synthesis, in vitro acetylcholinesterase inhibitory activity and molecular modeling studies of imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives bearing thiosemicarbazide moiety. *Journal of Research in Pharmacy*, 28 (1)
- Dong, F., Jian, C., Zhenghao, F., Kai, G., Zuliang, L. (2008). Synthesis of chalcones via Claisen–Schmidt condensation reaction catalyzed by acyclic acidic ionic liquids. *Catalysis Communications*, 9 (9), 1924-1927.
- Eckroat, T.J., Manross, D.L., Cowan, S.C. (2020). Merged Tacrine-Based, Multitarget-Directed Acetylcholinesterase Inhibitors 2015-Present: Synthesis and Biological Activity. *Int J Mol Sci*, 21 (17)
- Eldufani, J., Blaise, G. (2019). The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 5, 175-183.
- Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres Jr, V., Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7 (2), 88-95.
- Emilsson, L., Saetre, P., Balciuniene, J., Castensson, A., Cairns, N., Jazin, E.E. (2002). Increased monoamine oxidase messenger RNA expression levels in frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, 326 (1), 56-60.
- Erian, A.W., Sherif, S.M., Gaber, H.M. (2003). The chemistry of α -haloketones and their utility in heterocyclic synthesis. *Molecules*, 8 (11), 793-865.
- Evren, A.E., Nuha, D., Özkan, B.N., Kahraman, Ç., Gönülalan, E.M., Yurttaş, L. (2024). Design and synthesis of phenoxy methyl-oxadiazole compounds against Alzheimer's disease. *Archiv der Pharmazie*, e2400115.
- Farlow, M.R., Small, G.W., Quarg, P., Krause, A. (2005). Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 20 (2-3), 192-197.
- Förstl, H., Hewer, W. (1993). Medical Morbidity in Alzheimer's disease. *Ageing and Dementia. London: Edward Arnold*, 275-284.
- Franssen, E.H., Kluger, A., Torossian, C.L., Reisberg, B. (1993). The neurologic syndrome of severe Alzheimer's disease: Relationship to functional decline. *Archives of neurology*, 50 (10), 1029-1039.

- Frija, L.M., Pombeiro, A.J., Kopylovich, M.N. (2016). Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles. *Coordination Chemistry Reviews*, 308, 32-55.
- Ghotbi, G., Mahdavi, M., Najafi, Z., Moghadam, F.H., Hamzeh-Mivehroud, M., Davaran, S., Dastmalchi, S. (2020). Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of novel dual-acting thiazole-pyridiniums inhibiting acetylcholinesterase and β -amyloid aggregation for Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 103, 104186.
- Giacobini, E. (1994). Therapy of Alzheimer disease: symptomatic or neuroprotective? *Journal of Neural transmission. Supplementum*, 43, 211-217.
- Glick, D., Ben Moyal, L., Soreq, H. (2003). Genetic variation in butyrylcholinesterase and the physiological consequences for acetylcholinesterase function. *Butyrylcholinesterase: Function and Inhibition*, 55-67.
- Gottwald, M.D., Rozanski, R.I. (1999). Rivastigmine, a brain-region selective acetylcholinesterase inhibitor for treating Alzheimer's disease: review and current status. *Expert opinion on investigational drugs*, 8 (10), 1673-1682.
- Gouleni, N., Di Rienzo, A., Yılmaz, A., Selvitopi, H., Arslan, M.E., Mardinoglu, A., Turkez, H., Di Stefano, A., Vassiliou, S., Cacciatore, I. (2023). Novel styryl-thiazole hybrids as potential anti-Alzheimer's agents. *RSC Medicinal Chemistry*, 14 (11), 2315-2326.
- Grossberg, G.T., Desai, A.K. (2003). Management of Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58 (4), M331-M353.
- Gsell, W., Jungkunz, G., Riederer, P. (2004). Functional neurochemistry of Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*, 10 (3), 265-293.
- Gulyás, B., Pavlova, E., Kása, P., Gulya, K., Bakota, L., Várszegi, S., Keller, E., Horváth, M.C., Nag, S., Hermecz, I., Magyar, K., Halldin, C. (2011). Activated MAO-B in the brain of Alzheimer patients, demonstrated by [¹¹C]-L-deprenyl using whole hemisphere autoradiography. *Neurochemistry international*, 58 (1), 60-68.
- Guo, H., Camargo, L.M., Yeboah, F., Digan, M.E., Niu, H., Pan, Y., Reiling, S., Soler-Llavina, G., Weihofen, W.A., Wang, H.-R. (2017). A NMDA-receptor calcium influx assay sensitive to stimulation by glutamate and glycine/D-serine. *Scientific reports*, 7 (1), 11608.
- H Ferreira-Vieira, T., M Guimaraes, I., R Silva, F., M Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology*, 14 (1), 101-115.
- Han, X., Jackson, M.B. (2006). Structural transitions in the synaptic SNARE complex during Ca²⁺-triggered exocytosis. *The Journal of cell biology*, 172 (2), 281-293.
- Hansen, K.B., Yi, F., Perszyk, R.E., Menniti, F.S., Traynelis, S.F. (2017). NMDA receptors in the central nervous system. *NMDA receptors: Methods and protocols*, 1-80.
- Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Bouet, F., Goeldner, M., Hirth, C., Axelsen, P.H., Silman, I., Sussman, J.L. (1993). Quaternary ligand binding to aromatic residues

- in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90 (19), 9031-9035.
- Hasan, A.H., Murugesan, S., Amran, S.I., Chander, S., Alanazi, M.M., Hadda, T.B., Shakya, S., Pratama, M.R.F., Das, B., Biswas, S. (2022). Novel thiophene Chalcones-Coumarin as acetylcholinesterase inhibitors: Design, synthesis, biological evaluation, molecular docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulation. *Bioorganic Chemistry*, 119, 105572.
- Herrmann, N., Chau, S.A., Kircanski, I., Lancot, K.L. (2011). Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*, 71, 2031-2065.
- Heyman, A., Wilkinson, W., Hurwitz, B., Helms, M., Haynes, C., Utley, C., Gwyther, L. (1987). Early-onset Alzheimer's disease: clinical predictors of institutionalization and death. *Neurology*, 37 (6), 980-980.
- Hoggarth, E. (1947). 29. The rearrangement of 2-benzenesulphenamidothiazoles. Part II. Thiazole compounds substituted in position 4. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 114-118.
- Horak, M., Holubova, K., Nepovimova, E., Krusek, J., Kaniakova, M., Korabecny, J., Vyklicky, L., Kuca, K., Stuchlik, A., Ricny, J., Vales, K., Soukup, O. (2017). The pharmacology of tacrine at N-methyl-d-aspartate receptors. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 75, 54-62.
- Huang, Y.-J., Lin, C.-H., Lane, H.-Y., E Tsai, G. (2012). NMDA neurotransmission dysfunction in behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*, 10 (3), 272-285.
- Hussain, R., Rahim, F., Rehman, W., Shah, S.A.A., Khan, S., Khan, I., Rasheed, L., Imran, S., Wadood, A., Abdellatif, M.H. (2023). Benzoxazole based thiazole hybrid analogs: Synthesis, in vitro cholinesterase inhibition, and molecular docking studies. *Computational Toxicology*, 25, 100253.
- Hussein, W., Sağlık, B.N., Levent, S., Korkut, B., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2018). Synthesis and biological evaluation of new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Molecules*, 23 (8), 2033.
- Ibrahim, M.M., Gabr, M.T. (2019). Multitarget therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res*, 14 (3), 437-440.
- Ibrahim, S.A., Rizk, H.F. (2020). Synthesis and biological evaluation of thiazole derivatives, *Azoles-Synthesis, Properties, Applications and Perspectives* içinde (s. IntechOpen London, UK).
- Inestrosa, N.C., Dinamarca, M.C., Alvarez, A. (2008). Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease. *The FEBS journal*, 275 (4), 625-632.
- Iqbal, K. (2024). Tau and Alzheimer's disease: Past, present and future. *Cytoskeleton*, 81 (1), 116-121.
- IUPAC, A. (1993): Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993). Oxford, Blackwell Scientific publications.

- Jackl, M.K., Legnani, L., Morandi, B., Bode, J.W. (2017). Continuous flow synthesis of morpholines and oxazepanes with silicon amine protocol (SLAP) reagents and Lewis acid facilitated photoredox catalysis. *Organic letters*, 19 (17), 4696-4699.
- Jacobson, S.A., Sabbagh, M.N. (2008). Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 4 (10), 1363-1369.
- Jacques, V. (1979). General synthetic methods for thiazole and thiazolium salts. *The chemistry of heterocyclic compounds. In: Thiazole and Its Derivatives*, 34
- Jadoon, R., Javed, M.A., Jan, M.S., Ikram, M., Mahnashi, M.H., Sadiq, A., Shahid, M., Rashid, U. (2022). Design, synthesis, in-vitro, in-vivo and ex-vivo pharmacology of thiazolidine-2, 4-dione derivatives as selective and reversible monoamine oxidase-B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 76, 128994.
- Jann, M.W. (2000). Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 20 (1), 1-12.
- Japp, F.R., Klingemann, F. (1887). Ueber Benzolazo-und Benzolhydrazofettsäuren. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 20 (2), 2942-2944.
- Jasim, H.A., Nahar, L., Jasim, M.A., Moore, S.A., Ritchie, K.J., Sarker, S.D. (2021). Chalcones: Synthetic chemistry follows where nature leads. *Biomolecules*, 11 (8), 1203.
- Jost, B.C., Grossberg, G.T. (1995). The natural history of Alzheimer's disease: a brain bank study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43 (11), 1248-1255.
- Kabir, M.T., Uddin, M.S., Jeandet, P., Emran, T.B., Mitra, S., Albadrani, G.M., Sayed, A.A., Abdel-Daim, M.M., Simal-Gandara, J. (2021). Anti-Alzheimer's molecules derived from marine life: Understanding molecular mechanisms and therapeutic potential. *Marine Drugs*, 19 (5), 251.
- Kajal, A., Bala, S., Sharma, N., Kamboj, S., Saini, V. (2014). Therapeutic Potential of Hydrazones as Anti-Inflammatory Agents. *International journal of medicinal chemistry*, 2014 (1), 761030.
- Kallitsakis, M.G., Tancini, P.D., Dixit, M., Mpourmpakis, G., Lykakis, I.N. (2018). Mechanistic studies on the Michael addition of amines and hydrazines to nitrostyrenes: nitroalkane elimination via a retro-aza-Henry-type process. *The Journal of organic chemistry*, 83 (3), 1176-1184.
- Kametani, F., Hasegawa, M. (2018). Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12
- Kandiah, N., Pai, M.C., Senanarong, V., Looi, I., Ampil, E., Park, K.W., Karanam, A.K., Christopher, S. (2017). Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. *Clinical interventions in aging*, 12, 697-707.
- 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. *Molecular diversity*, 22, 893-906.

- Katzman, R., Bick, K. (2000). The cholinergic story: Hope for the patient and family. *Alzheimer Disease*, 167-210.
- Khan, S., Iqbal, T., Hussain, R., Khan, Y., Ullah, H., Jamal, U., Iqbal, R., Alfarraj, S., Alharbi, S.A. (2024). Structure based design, synthesis of novel fused triazole-thiazole derivatives and their comparative study on Alzheimer disease along with in silico modeling. *Results in Chemistry*, 101590.
- Khan, S., Chinnam, S., Iqbal, T., Hussain, R., Rehman, M.U., Khan, Y., Iqbal, J., Dera, A.A. (2025). A novel class of thiazole based thiadiazole hybrids: The privileged scaffolds of potent anti-Alzheimer's activity along with molecular docking and ADME analysis. *Journal of Molecular Structure*, 1321, 139775.
- Kishner, N. (1911). Wolff–Kishner reduction; Huang–Minlon modification. *J. Russ. Phys. Chem. Soc*, 43, 582-595.
- Korkmaz, I.N. (2023). 2-Amino thiazole derivatives as inhibitors of some metabolic enzymes: An in vitro and in silico study. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 70 (2), 659-669.
- Kosasa, T., Kuriya, Y., Matsui, K., Yamanishi, Y. (2000). Inhibitory effect of orally administered donepezil hydrochloride (E2020), a novel treatment for Alzheimer's disease, on cholinesterase activity in rats. *European journal of pharmacology*, 389 (2-3), 173-179.
- Kourounakis, A.P., Xanthopoulos, D., Tzara, A. (2020). Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Medicinal Research Reviews*, 40 (2), 709-752.
- Krishnakumar, S.S., Radoff, D.T., Kümmel, D., Giraudo, C.G., Li, F., Khandan, L., Baguley, S.W., Coleman, J., Reinisch, K.M., Pincet, F. (2011). A conformational switch in complexin is required for synaptotagmin to trigger synaptic fusion. *Nature structural & molecular biology*, 18 (8), 934-940.
- Kumar, D., Patel, G., Mishra, B.G., Varma, R.S. (2008). Eco-friendly polyethylene glycol promoted Michael addition reactions of α , β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*, 49 (49), 6974-6976.
- Kumar, R., Kapur, S. The Biodegradation of Environmental Pollutant “Morpholine”. *International E-Publication*, 49.
- Kumar, V.P., Vishnu, M., Kumar, S., Jaiswal, S., Ayyannan, S.R. (2023). Exploration of a library of piperonylic acid-derived hydrazones possessing variable aryl functionalities as potent dual cholinesterase and monoamine oxidase inhibitors. *Molecular Diversity*, 27 (6), 2465-2489.
- Lakshmi Kantam, M., Veda Prakash, B., Venkat Reddy, C. (2005). Efficient synthesis of chalcones by a solid base catalyst. *Synthetic communications*, 35 (14), 1971-1978.
- Lane, R.M., Potkin, S.G., Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 9 (1), 101-124.
- Lee, J., Parmbil, S.K., Pandit, N.K., Kumar, S., Syed, A., Elgorban, A.M., Wong, L.S., Ranjana, Kim, H., Mathew, B. (2024). Development of morpholine ring-bearing

- halogenated α , β -unsaturated ketones as selective monoamine oxidase-B inhibitors. *Applied Biological Chemistry*, 67 (1), 6.
- Leisher, S., Bohorquez, A., Gay, M., Garcia, V., Jones, R., Baldaranov, D., Rafii, M.S. (2023). Amyloid-Lowering Monoclonal Antibodies for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *CNS Drugs*, 37 (8), 671-677.
- Leuzinger, W. (1969). Structure and function of acetylcholinesterase. *Progress in brain research*, 31, 241-245.
- Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Can, Ö.D., Özkay, Ü.D., Uçucu, Ü. (2017). Anticholinesterase activity screening of some novel dithiocarbamate derivatives including piperidine and piperazine moieties. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192 (4), 469-474.
- Li, Q., Yang, H., Chen, Y., Sun, H. (2017). Recent progress in the identification of selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*, 132, 294-309.
- Li, X., Li, Y., Liu, Z., Zhang, Q., Zhou, Y., Yu, L., Liu, W., Sang, Z. (2024). Development of novel chalcone derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Medicinal Chemistry Research*, 33 (3), 548-561.
- Liu, J., Chang, L., Song, Y., Li, H., Wu, Y. (2019). The role of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Frontiers in neuroscience*, 13, 43.
- Liu, X., Shi, D., Zhou, S., Liu, H., Liu, H., Yao, X. (2018). Molecular dynamics simulations and novel drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13 (1), 23-37.
- Liu, X., Che, R., Liang, W., Zhang, Y., Wu, L., Han, C., Lu, H., Song, W., Wu, Y., Wang, Z. (2022). Clusterin transduces Alzheimer-risk signals to amyloidogenesis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7 (1), 325.
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The lancet*, 396 (10248), 413-446.
- Locascio, J.J., Growdon, J.H., Corkin, S. (1995). Cognitive test performance in detecting, staging, and tracking Alzheimer's disease. *Archives of neurology*, 52 (11), 1087-1099.
- Loewi, O. (1921). Über humorale übertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 189 (1), 239-242.
- Logovinsky, V., Satlin, A., Lai, R., Swanson, C., Kaplow, J., Osswald, G., Basun, H., Lannfelt, L. (2016). Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody. *Alzheimer's research & therapy*, 8 (1), 14.
- Lowe, S.L., Duggan Evans, C., Shcherbinin, S., Cheng, Y.J., Willis, B.A., Gueorguieva, I., Lo, A.C., Fleisher, A.S., Dage, J.L., Ardayfio, P., Aguiar, G., Ishibai, M., Takaichi, G., Chua, L., Mullins, G., Sims, J.R. (2021). Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8 (4), 414-424.

- Loy, C., Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane database of systematic reviews*, (1)
- Luescher, M.U., Vo, C.-V.T., Bode, J.W. (2014). SnAP reagents for the synthesis of piperazines and morpholines. *Organic letters*, 16 (4), 1236-1239.
- Lv, P.-C., Sun, J., Luo, Y., Yang, Y., Zhu, H.-L. (2010). Design, synthesis, and structure–activity relationships of pyrazole derivatives as potential FabH inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 20 (15), 4657-4660.
- Maccioni, R.B., Farías, G., Morales, I., Navarrete, L. (2010). The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, 41 (3), 226-231.
- Macha, B., Kulkarni, R., Garige, A.K., Pola, S., Akkinapally, R., Garlapati, A. (2021). Design and friedlander reaction based synthesis of new cycloalkyl ring fused quinolines as multifunctional agents for Alzheimer's treatment: In silico studies. *ChemistrySelect*, 6 (9), 1947-1957.
- Mahmood, M., Hussain, Z., Ullah, M.Z., Ejaz, S.A., Fayyaz, A., Rashid, U., Iqbal, J., Mumtaz, A. (2024). Evaluation of 3, 4-diethoxy substituted Thioureas and Their Thiazole Derivatives as Potent anti-Alzheimer's agents: Synthesis, DFT, Biological Activity and Molecular Modeling Investigations. *Journal of Molecular Structure*, 138760.
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., Kivipelto, M. (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet. Neurology*, 9 (7), 702-716.
- Manzoor, S., Hoda, N. (2020). A comprehensive review of monoamine oxidase inhibitors as Anti-Alzheimer's disease agents: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206, 112787.
- Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D.D., Lambertucci, C., Volpini, R., Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.
- Mathew, B., Mathew, G.E., Uçar, G., Baysal, I., Suresh, J., Mathew, S., Haridas, A., Jayaprakash, V. (2016). Potent and selective monoamine oxidase-B inhibitory activity: Fluoro-vs. trifluoromethyl-4-hydroxylated chalcone derivatives. *Chemistry & biodiversity*, 13 (8), 1046-1052.
- Mathew, B., Baek, S.C., Thomas Parambi, D.G., Lee, J.P., Mathew, G.E., Jayanthi, S., Vinod, D., Rapheal, C., Devikrishna, V., Kondarath, S.S. (2019). Potent and highly selective dual-targeting monoamine oxidase-B inhibitors: Fluorinated chalcones of morpholine versus imidazole. *Archiv der Pharmazie*, 352 (4), 1800309.
- Mattson, M.P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430 (7000), 631-639.
- McCorry, L.K. (2007). Physiology of the autonomic nervous system. *American journal of pharmaceutical education*, 71 (4)
- Mehta, M., Adem, A., Sabbagh, M. (2012). New Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012 (1), 728983.

- Menazza, S., Blaauw, B., Tiepolo, T., Toniolo, L., Braghetta, P., Spolaore, B., Reggiani, C., Di Lisa, F., Bonaldo, P., Canton, M. (2010). Oxidative stress by monoamine oxidases is causally involved in myofiber damage in muscular dystrophy. *Human molecular genetics*, 19 (21), 4207-4215.
- Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Quinn, B. (2002a). Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiology of disease*, 9 (1), 88-93.
- Mesulam, M.M., Guillozet, A., Shaw, P., Levey, A., Duysen, E.G., Lockridge, O. (2002b). Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*, 110 (4), 627-639.
- Metaxas, A., Kempf, S.J. (2016). Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. *Neural regeneration research*, 11 (10), 1579-1581.
- Mulugeta, D. (2022). A review of Synthesis methods of chalcones, flavonoids, and coumarins. *Science journal of Chemistry*, 10 (2), 41-52.
- Muramatsu, I., Masuoka, T., Uwada, J., Yoshiki, H., Yazama, T., Lee, K.-S., Sada, K., Nishio, M., Ishibashi, T., Taniguchi, T. (2018). A new aspect of cholinergic transmission in the central nervous system. *Nicotinic Acetylcholine Receptor Signaling in Neuroprotection [Internet]*. Springer, 45-58.
- Nishi, T., Ishibashi, K., Takemoto, T., Nakajima, K., Fukazawa, T., Iio, Y., Itoh, K., Mukaiyama, O., Yamaguchi, T. (2000). Combined tachykinin receptor antagonist: synthesis and stereochemical structure–activity relationships of novel morpholine analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 10 (15), 1665-1668.
- Nogady, T., Weaver, D.F. (2005). *Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach*. Oxford University Press.
- Nordberg, A. (1992). Neuroreceptor changes in Alzheimer disease. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 4 (4), 303-328.
- Nordberg, A., Ballard, C., Bullock, R., Darreh-Shori, T., Somogyi, M. (2013). A review of butyrylcholinesterase as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease. *The primary care companion for CNS disorders*, 15 (2), 26731.
- Nuha, D., Evren, A.E., Özkan, B.N.S., Gundogdu-Karaburun, N., Karaburun, A.Ç. (2024). Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling simulations of new phthalazine-1, 4-dione derivatives as anti-Alzheimer's agents. *Archiv der Pharmazie*, 357 (10), e2400067.
- Oh, J.M., Jang, H.J., Kang, M.G., Song, S., Kim, D.Y., Kim, J.H., Noh, J.I., Park, J.E., Park, D., Yee, S.T., Kim, H. (2021). Acetylcholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitory activities by ellagic acid derivatives isolated from *Castanopsis cuspidata* var. *sieboldii*. *Sci Rep*, 11 (1), 13953.
- Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Turan, G. (2019). Synthesis and AChE inhibitory activity of novel thiazolylhydrazone derivatives. *Molecules*, 24 (13), 2392.

- Özkay, Ü.D., Can, Ö.D., Sağlık, B.N., Çevik, U.A., Levent, S., Özkay, Y., Ilgın, S., Atlı, Ö. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole–piperazines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26 (22), 5387-5394.
- Özkay, Ü.D., Can, Ö.D., Sağlık, B.N., Turan, N. (2017). A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacological Reports*, 69 (6), 1349-1356.
- Paganoni, S., Macklin, E.A., Hendrix, S., Berry, J.D., Elliott, M.A., Maiser, S., Karam, C., Caress, J.B., Owegi, M.A., Quick, A. (2020). Trial of sodium phenylbutyrate–taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 383 (10), 919-930.
- Parambi, D.G., 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. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)*, 19 (1), 67-71.
- Paroni, G., Bisceglia, P., Seripa, D. (2019). Understanding the amyloid hypothesis in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 68 (2), 493-510.
- Perl, D.P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 77 (1), 32-42.
- Perrier, A.L., Massoulié, J., Krejci, E. (2002). PRiMA: the membrane anchor of acetylcholinesterase in the brain. *Neuron*, 33 (2), 275-285.
- Pilger, C., Bartolucci, C., Lamba, D., Tropsha, A., Fels, G. (2001). Accurate prediction of the bound conformation of galanthamine in the active site of Torpedo californica acetylcholinesterase using molecular docking. *Journal of molecular graphics & modelling*, 19 (3-4), 288-296, 374-288.
- Pola, S. (2016). Significance of thiazole-based heterocycles for bioactive systems. *Scope of selective heterocycles from organic and pharmaceutical perspective*, 1, 13-62.
- Polinsky, R.J. (1998). Clinical pharmacology of rivastigmine: a new-generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical therapeutics*, 20 (4), 634-647.
- Potter, P.E., Hadjiconstantinou, M., Meek, J.L., Neff, N.H. (1984). Measurement of acetylcholine turnover rate in brain: an adjunct to a simple HPLC method for choline and acetylcholine. *J Neurochem*, 43 (1), 288-290.
- Praticò, D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends in pharmacological sciences*, 29 (12), 609-615.
- Price, D., Dorandish, S., Williams, A., Iwaniec, B., Stephens, A., Marshall, K., Guthrie, J., Heyl, D., Evans, H.G. (2020). Humanin Blocks the Aggregation of Amyloid- β Induced by Acetylcholinesterase, an Effect Abolished in the Presence of IGFBP-3. *Biochemistry*, 59 (21), 1981-2002.
- Prinz, M., Parlar, S., Bayraktar, G., Alptüzün, V., Erciyas, E., Fallarero, A., Karlsson, D., Vuorela, P., Burek, M., Förster, C. (2013). 1, 4-Substituted 4-(1H)-pyridylene-hydrazone-type inhibitors of AChE, BuChE, and amyloid- β aggregation crossing

- the blood–brain barrier. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49 (4), 603-613.
- Przybyłowska, M., Kowalski, S., Dzierzbicka, K., Inkielewicz-Stepniak, I. (2019). Therapeutic Potential of Multifunctional Tacrine Analogues. *Curr Neuropsychopharmacol*, 17 (5), 472-490.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical interventions in aging*, 2 (2), 219-236.
- Ramakrishnan, N.A., Drescher, M.J., Drescher, D.G. (2012). The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 50 (1), 58-69.
- Ramos-Rodriguez, J.J., Pacheco-Herrero, M., Thyssen, D., Murillo-Carretero, M.I., Berrocoso, E., Spires-Jones, T.L., Bacskaï, B.J., Garcia-Alloza, M. (2013). Rapid β -amyloid deposition and cognitive impairment after cholinergic denervation in APP/PS1 mice. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 72 (4), 272-285.
- Ramsay, R.R. (2012). Monoamine oxidases: the biochemistry of the proteins as targets in medicinal chemistry and drug discovery. *Current topics in medicinal chemistry*, 12 (20), 2189-2209.
- Ramzan, M.S., Abbasi, M.A., Siddiqui, S.Z., Shah, S.A., Ashraf, M., Lodhi, M.A., Khan, F.A., Mirza, B. (2018). Synthesis of 2-{[5-(aralkyl/aryl)-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl] sulfanyl}-N-(4-methyl-1, 3-thiazol-2-yl) acetamides: Novel bi-heterocycles as potential therapeutic agents. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17 (5), 913-926.
- Raza, R., Saeed, A., Arif, M., Mahmood, S., Muddassar, M., Raza, A., Iqbal, J. (2012). Synthesis and biological evaluation of 3-thiazolocoumarinyl schiff-base derivatives as cholinesterase inhibitors. *Chemical biology & drug design*, 80 (4), 605-615.
- Rebois, R.V., Reynolds, E.E., Toll, L., Howard, B.D. (1980). Storage of dopamine and acetylcholine in granules of PC12, a clonal pheochromocytoma cell line. *Biochemistry*, 19 (6), 1240-1248.
- Rees, T., Hammond, P., Soreq, H., Younkin, S., Brimijoin, S. (2003). Acetylcholinesterase promotes beta-amyloid plaques in cerebral cortex. *Neurobiology of aging*, 24 (6), 777-787.
- Rees, T.M., Brimijoin, S. (2003). The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 39 (1), 75-83.
- Release, S. (2016). LigPrep, version 3.8 (2016) Schrödinger. LLC, New York, NY.
- Release, S. (2017). 3: Desmond molecular dynamics system, DE Shaw research, New York, NY, 2017. *Maestro-Desmond Interoperability Tools*, Schrödinger, New York, NY,
- Repsold, B., Malan, S.F., Joubert, J., Oliver, D. (2018). Multi-targeted directed ligands for Alzheimer's disease: Design of novel lead coumarin conjugates. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 29 (3), 231-255.
- Ricciarelli, R., Fedele, E. (2017). The amyloid cascade hypothesis in Alzheimer's disease: it's time to change our mind. *Current neuropharmacology*, 15 (6), 926-935.

- Romero, B., Pulvermüller, F., Haupt, M., Kurz, A. (1995). Pragmatische Sprachstörungen in frühen Stadien der Alzheimer Krankheit: Analyse der Art und Ausprägung. *Zeitschrift für Neuropsychologie*, 6 (1), 29-42.
- Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir Özkay, Ü., Karaca Gençer, H. (2014). Synthesis and biological evaluation of some novel dithiocarbamate derivatives. *Journal of Chemistry*, 2014 (1), 387309.
- Sağlık, B.N., Ilgın, S., Özkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *European journal of medicinal chemistry*, 124, 1026-1040.
- Sam, C., Bordoni, B. (2023): Physiology, Acetylcholine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
- Sang, Z., Wang, K., 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. *European journal of medicinal chemistry*, 178, 726-739.
- Sang, Z., Song, Q., Cao, Z., Deng, Y., Zhang, L. (2022). Design, synthesis, and evaluation of chalcone-Vitamin E-donepezil hybrids as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 37 (1), 69-85.
- Sarkis, G.Y., Al-Azawe, S. (1973). Preparation and spectral characterization of substituted 2-aminothiazoles. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 18 (1), 99-102.
- Schrödinger, L. (2016a). Glide, version 7.1. Schrödinger, LLC: New York, NY, USA.
- Schrödinger, L. (2016b). New York, NY, USA, 2012. *LigPrep. version*, 3
- Seltzer, B. (2005). Donepezil: a review. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 1 (3), 527-536.
- Seltzer, B. (2010). Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*, 1-6.
- Serrano-Pozo, A., Frosch, M.P., Masliah, E., Hyman, B.T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1 (1), a006189.
- Sever, B., Türkeş, C., Altıntop, M.D., Demir, Y., Beydemir, Ş. (2020). Thiazolyl-pyrazoline derivatives: In vitro and in silico evaluation as potential acetylcholinesterase and carbonic anhydrase inhibitors. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 1970-1988.
- 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. *Biochemical and biophysical research communications*, 482 (4), 615-624.
- Sharma, K. (2019). Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular medicine reports*, 20 (2), 1479-1487.
- Sharma, P., Singh, V., Singh, M. (2023). N-methylpiperazinyl and piperdinyllalkyl-O-chalcone derivatives as potential polyfunctional agents against Alzheimer's

- disease: Design, synthesis and biological evaluation. *Chemical Biology & Drug Design*, 102 (5), 1155-1175.
- Shaw, M., Petzer, J.P., Cloete, T.T., Petzer, A. (2024). Synthesis and evaluation of 2-methylbenzothiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 33 (10), 1829-1837.
- Shigeta, M., Homma, A. (2001). Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drug Reviews*, 7 (4), 353-368.
- Shiradkar, M.R., Akula, K.C., Dasari, V., Baru, V., Chiningiri, B., Gandhi, S., Kaur, R. (2007). Clubbed thiazoles by MAOS: a novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors as a potential treatment for Alzheimer's disease. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15 (7), 2601-2610.
- Siau, W.-Y., Bode, J.W. (2014). One-step synthesis of saturated spirocyclic N-heterocycles with stannyl amine protocol (SnAP) reagents and ketones. *Journal of the American Chemical Society*, 136 (51), 17726-17729.
- Sıcak, Y., Aktar, B.S.K.u., Yılmaz, G.T., Öztürk, F.A.m., Öztürk, M., Tok, T.b.T.k., Emre, E.E.O. (2023). Design, synthesis, pharmacological activities, structure–activity relationship, and in silico studies of novel 5-Substituted-2-(morpholinoimino)-thiazolidin-4-ones. *ACS omega*, 8 (41), 38641-38657.
- Silva, M.A., Kiametis, A.S., Treptow, W. (2020). Donepezil Inhibits Acetylcholinesterase via Multiple Binding Modes at Room Temperature. *Journal of chemical information and modeling*, 60 (7), 3463-3471.
- Singh, M., Kaur, M., Kukreja, H., Chugh, R., Silakari, O., Singh, D. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European journal of medicinal chemistry*, 70, 165-188.
- Singh, S.K., Srivastav, S., Yadav, A.K., Srikrishna, S., Perry, G. (2016). Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting A β by using several synthetic and herbal compounds. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016 (1), 7361613.
- Sipos, G., Sirokman, F. (1964). Chalcon formation of different substituted acetophenones and p-hydroxy-benzaldehyde. *Nature*, 202 (4931), 489-489.
- Spires-Jones, T.L., Hyman, B.T. (2014). The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*, 82 (4), 756-771.
- Stavrovskiy, G., Philipova, I., Lukarski, A., Atanasova, M., Zheleva, D., Zhivkova, Z.D., Ivanov, S., Atanasova, T., Konstantinov, S., Doytchinova, I. (2020). Galantamine-curcumin hybrids as dual-site binding acetylcholinesterase inhibitors. *Molecules*, 25 (15), 3341.
- Sterling, J., Herzig, Y., Goren, T., Finkelstein, N., Lerner, D., Goldenberg, W., Miskolczi, I., Molnar, S., Rantal, F., Tamas, T., Toth, G., Zagayva, A., Zekany, A., Finberg, J., Lavian, G., Gross, A., Friedman, R., Razin, M., Huang, W., Kraus, B., Chorev, M., Youdim, M.B., Weinstock, M. (2002). Novel dual inhibitors of AChE and MAO derived from hydroxy aminoindan and phenethylamine as potential treatment for Alzheimer's disease. *J Med Chem*, 45 (24), 5260-5279.

- Sun, B.-l., Chen, Y., Fan, D.-y., Zhu, C., Zeng, F., Wang, Y.-j. (2021). Critical thinking on amyloid-beta-targeted therapy: challenges and perspectives. *Science China Life Sciences*, 64, 926-937.
- Sun, Z.-Q., Tu, L.-X., Zhuo, F.-J., Liu, S.-X. (2016). Design and discovery of Novel Thiazole acetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26 (3), 747-750.
- Sureshkumar, B., Mary, Y.S., Resmi, K., Suma, S., Armaković, S., Armaković, S.J., Van Alsenoy, C., Narayana, B., Sobhana, D. (2018). Spectroscopic characterization of hydroxyquinoline derivatives with bromine and iodine atoms and theoretical investigation by DFT calculations, MD simulations and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1167, 95-106.
- Swerdlow, R.H., Burns, J.M., Khan, S.M. (2010). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20 (s2), S265-S279.
- Swerdlow, R.H., Burns, J.M., Khan, S.M. (2014). The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842 (8), 1219-1231.
- Syeda, H.H.Z., Abdul, H., R Abo Nawar, B. (2018). Properties and Uses of Substituted Hydrazones. *Journal of Pharmaceutical and Applied Chemistry*, 4 (1), 17-21.
- Szeto, J.Y., Lewis, S.J. (2016). Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuropsychopharmacol*, 14 (4), 326-338.
- Takada, Y., Yonezawa, A., Kume, T., Katsuki, H., Kaneko, S., Sugimoto, H., Akaike, A. (2003). Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 306 (2), 772-777.
- Talantova, M., Sanz-Blasco, S., Zhang, X., Xia, P., Akhtar, M.W., Okamoto, S.-i., Dzieczapolski, G., Nakamura, T., Cao, G., Pratt, A.E. (2013). A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110 (27), E2518-E2527.
- Talesa, V.N. (2001). Acetylcholinesterase in Alzheimer's disease. *Mechanisms of ageing and development*, 122 (16), 1961-1969.
- Tanzi, R.E. (2012). The genetics of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2 (10), a006296.
- 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. *Bioorganic chemistry*, 94, 103477.
- Tok, F., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 84, 41-50.
- Tok, F., Baltaş, N., Abas, B.İ., Tatar Yılmaz, G., Kaya, S., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Çevik, Ö. (2024a). Design, synthesis, molecular modeling, in vitro evaluation of

- novel piperidine-containing hydrazone derivatives as cholinesterase inhibitors. *Drug Development Research*, 85 (5), e22240.
- Tok, F., Çelikçi, T., Acar, A.B., Baltaş, N., Başoğlu, F., Karakuş, S. (2024b). Synthesis, in-vitro inhibition of cholinesterase and in silico studies of new hydrazide-hydrazones derived from Clopidogrel. *Journal of Molecular Structure*, 138763.
- Tomassetti, M., Lupidi, G., Piermattei, P., Rossi, F.V., Lillini, S., Bianchini, G., Aramini, A., Ciufolini, M.A., Marcantoni, E. (2019). Catalyst-free synthesis of polysubstituted 5-acylamino-1, 3-thiazoles via hantzsch cyclization of α -chloroglycinates. *Molecules*, 24 (21), 3846.
- Tripathi, A.C., Upadhyay, S., Paliwal, S., Saraf, S.K. (2018). Privileged scaffolds as MAO inhibitors: Retrospect and prospects. *Eur J Med Chem*, 145, 445-497.
- Tripathi, R.K., Ayyannan, S.R. (2016). Design, Synthesis, and Evaluation of 2-Amino-6-nitrobenzothiazole-Derived Hydrazones as MAO Inhibitors: Role of the Methylene Spacer Group. *ChemMedChem*, 11 (14), 1551-1567.
- Trobe, J.D., Waller, P.F., Cook-Flannagan, C.A., Teshima, S.M., Bieliauskas, L.A. (1996). Crashes and violations among drivers with Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 53 (5), 411-416.
- Tumiatti, V., Minarini, A., Bolognesi, M.L., Milelli, A., Rosini, M., Melchiorre, C. (2010). Tacrine derivatives and Alzheimer's disease. *Current medicinal chemistry*, 17 (17), 1825-1838.
- Tuncer, E. (2019): Oksim grupları içeren sübtitüe tiyazollerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Necmettin Erbakan University (Turkey).
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, B.N., Baysal, M., Kaplancikli, Z.A. (2018). Fighting Against Alzheimer's Disease: Synthesis of New Pyrazoline and Benzothiazole Derivatives as New Acetylcholinesterase and MAO Inhibitors. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15 (4), 414-427.
- Tutuş, B., Evren, A.E., Sağlık Özkan, B.N., Yurttaş, L. (2024a). New 2-hydrazinethiazole derivatives as potential MAO-A, MAO-B, AChE, and BChE inhibitors. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1-12.
- Tutuş, B., Kaya, A.Z., Baz, Y., Evren, A.E., Sağlık Özkan, B.N., Yurttaş, L. (2024b). Synthesis of new N-(5, 6-methylenedioxybenzothiazole-2-yl)-2-[(substituted) thio/piperazine] acetamide/propanamide derivatives and evaluation of their AChE, BChE, and BACE-1 inhibitory activities. *Drug Development Research*, 85 (4), e22214.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2024): FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease.(News & Events for Human Drugs).02.07.2024.<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>.
- Ullah, H., Jabeen, M., Rahim, F., Hussain, A., Khan, F., Perviaz, M., Sajid, M., Uddin, I., Khan, M.U., Nabi, M. (2023). Synthesis, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential and molecular docking study of thiazole bearing thiourea analogues. *Chemical Data Collections*, 44, 100988.

- Uppal, G., Bala, S., Kamboj, S., Saini, M. (2011). Therapeutic review exploring antimicrobial potential of hydrazones as promising lead. *Der Pharma Chemica*, 3 (1), 250-268.
- van Dyck, C.H., Swanson, C.J., Aisen, P., Bateman, R.J., Chen, C., Gee, M., Kanekiyo, M., Li, D., Reyderman, L., Cohen, S., Froelich, L., Katayama, S., Sabbagh, M., Vellas, B., Watson, D., Dhadda, S., Irizarry, M., Kramer, L.D., Iwatsubo, T. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 388 (1), 9-21.
- Vaz, S.M., de Freitas Silva, M., Franco, G.d.R.R., Guimarães, M.J.R., da Silva, F.M.R., Castro, N.G., Guedes, I.A., Dardenne, L.E., Alves, M.A., da Costa, R.G. (2022). Synthesis and biological evaluation of 4-hydroxy-methylpiperidinyl-N-benzyl-acylarylhydrazone hybrids designed as novel multifunctional drug candidates for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 71, 116952.
- Villalobos, A., Blake, J.F., Biggers, C.K., Butler, T.W., Chapin, D.S., Chen, Y.L., Ives, J.L., Jones, S.B., Liston, D.R., Nagel, A.A., et al. (1994). Novel benzisoxazole derivatives as potent and selective inhibitors of acetylcholinesterase. *J Med Chem*, 37 (17), 2721-2734.
- Vo, C.V.T., Mikutis, G., Bode, J.W. (2013). SnAP Reagents for the Transformation of Aldehydes into Substituted Thiomorpholines-An Alternative to Cross-Coupling with Saturated Heterocycles. *Angewandte Chemie*, 125 (6)
- Voytko, M.L., Olton, D.S., Richardson, R.T., Gorman, L.K., Tobin, J.R., Price, D.L. (1994). Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory [published erratum appears in J Neurosci 1995 Mar; 15 (3): following table of contents]. *Journal of Neuroscience*, 14 (1), 167-186.
- Wang, X., Su, B., Fujioka, H., Zhu, X. (2008). Dynamin-like protein 1 reduction underlies mitochondrial morphology and distribution abnormalities in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients. *The American journal of pathology*, 173 (2), 470-482.
- Wang, Y., Sun, Y., Guo, Y., Wang, Z., Huang, L., Li, X. (2016). Dual functional cholinesterase and MAO inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, pharmacological analysis and molecular modeling of homoisoflavonoid derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31 (3), 389-397.
- Weinreb, O., Mandel, S., Bar-Am, O., Amit, T. (2011). Iron-chelating backbone coupled with monoamine oxidase inhibitory moiety as novel pluripotent therapeutic agents for Alzheimer's disease: a tribute to Moussa Youdim. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 118 (3), 479-492.
- Weiβ, K.M., Wei, S., Tsogoeva, S.B. (2011). Novel one-pot process for the synthesis of 1, 3-thiazoles via organocatalysed epoxidation of nitro-olefins. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9 (9), 3457-3461.
- Whittaker, V. (1987). Cholinergic synaptic vesicles from the electromotor nerve terminals of Torpedo: composition and life cycle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 493 (1), 77-91.

- Willstätter, R., Wirth, T. (1909). Über Thioformamid. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 42 (2), 1908-1922.
- Winblad, B. (2009). Donepezil in severe Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 24 (3), 185-192.
- Wolff, L. (1912). Chemischen institut der Universität Jena: methode zum ersatz des sauerstoffatoms der ketone und aldehyde durch wasserstoff.[Erste Abhandlung.]. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 394 (1), 86-108.
- Woodruff-Pak, D.S., Lander, C., Geerts, H. (2002). Nicotinic cholinergic modulation: galantamine as a prototype. *CNS drug reviews*, 8 (4), 405-426.
- Woolf, N.J., Butcher, L.L. (2011). Cholinergic systems mediate action from movement to higher consciousness. *Behavioural brain research*, 221 (2), 488-498.
- Wright, C.I., Geula, C., Mesulam, M.M. (1993). Protease Inhibitors and Indolamines Selectively Inhibit Cholinesterases in the Histopathologic Structures of Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 695 (1), 65-68.
- Yang, F., Zhao, J., Chen, G., Han, H., Hu, S., Wang, N., Wang, J., Chen, Y., Zhou, Z., Dai, B. (2023). Design, synthesis, and evaluation of hydrazones as dual inhibitors of ryanodine receptors and acetylcholinesterases for Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 133, 106432.
- Yiannopoulou, K.G., Papageorgiou, S.G. (2020). Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. *Journal of central nervous system disease*, 12, 1179573520907397.
- Yoshimoto, M., Hirata, M., Kagawa, S., Magata, Y., Ohmomo, Y., Temma, T. (2019). Synthesis and characterization of novel radiofluorinated probes for positron emission tomography imaging of monoamine oxidase B. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals*, 62 (9), 580-587.
- Youdim, M.B., Edmondson, D., Tipton, K.F. (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nature reviews. Neuroscience*, 7 (4), 295-309.
- Youtube (2024, Aralık): *Hybridization of thiazolone-chalcone-morpholine-hydrazine acts as an inhibitor of AChE enzyme* (Video). Youtube. <https://youtu.be/LWPCAXBuBVE>.
- Zaib, S., Younas, M.T., Khan, I., Ali, H.S., McAdam, C.J., White, J.M., Jaber, F., Awwad, N.S., Ibrahim, H.A. (2023). Pyrimidine-morpholine hybrids as potent druggable therapeutics for Alzheimer's disease: Synthesis, biochemical and in silico analyses. *Bioorganic Chemistry*, 141, 106868.
- Zengin, M., Unsal-Tan, O., Küçükkılınç, T.T., Ayazgok, B., Balkan, A. (2019). Design and Synthesis of 2-Substitutedphenyl Benzo [D] Thiazole Derivatives and Their β -Amyloid Aggregation and Cholinesterase Inhibitory Activities. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53, 322-328.
- Zhang, Y., Chen, H., Li, R., Sterling, K., Song, W. (2023). Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: Challenges, successes and future. *Signal transduction and targeted therapy*, 8 (1), 248.

Zheng, H., Fridkin, M., Youdim, M.B. (2010). Site-activated chelators derived from anti-Parkinson drug rasagiline as a potential safer and more effective approach to the treatment of Alzheimer's disease. *Neurochemical research*, 35 (12), 2117-2123.



ÖZ GEÇMİŞ

Adı Soyadı : Burak YAVUZ

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Bilgileri

2023-2025, Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Farmasötik Kimya
Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans

2009-2015, Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

Mesleki Deneyimi

(2024-.....), Araştırma Görevlisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

(2023-2024), Eczacı, Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Eczane Birimi

(2016-2023), Eczacı, Vezirköprü Devlet Hastanesi, Eczane Birimi

(2015-2016), Eczane Sahibi ve Mesul Müdürü