

VII. ULUSAL FARMASÖTİK KİMYA KONGRESİ

BİLDİRİ ÖZETLERİ KİTABI

26-28 EKİM 2024 / İZMİR

KONGRE BAŞKANI

Prof. Dr. Zeynep ALAGÖZ

KONGRE EŞ BAŞKANI

Prof. Dr. Varol PABUÇÇUOĞLU

KONGRE SEKRETERİ

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut GÖZELLE

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. İlkay Küçükgülzel

Doç. Dr. Çiğdem Karaaslan KIRMIZIOĞLU

Doç. Dr. Keriman ÖZADALI SARI

Doç. Dr. Zühal KILIÇ KURT

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KILIÇ

YEREL DÜZENLEME KURULU

Prof.Dr. Hande GÜRER ORHAN (Eczacılık Fakültesi Dekanı)

Prof. Dr. Vildan ALPTÜZÜN

Prof. Dr. Zeynep SOYER

Doç. Dr. Özlem AKGÜL

Doç. Dr. Güneş ÇOBAN

Doç. Dr. Sülünay PARLAR ÇOŞKUN

Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Hande TARIKOĞULLARI DOĞAN

Dr. Öğr. Üyesi Şirin UYSAL OL

Öğr. Gör. Dr. Murat ÇİZMECİOĞLU

Arş. Gör. Dr. Görkem FİDAN

Arş. Gör. Dr. Gülşah BAYRAKTAR

Arş. Gör. Dr. İrem TATAR

BİLİM KURULU

Prof. Dr. Hülya AKGÜN

Prof. Dr. Mehmet TANOL

Prof. Dr. Mehmet Varol PABUÇÇUOĞLU

Prof. Dr. Mine YARIM YÜKSEL

Prof. Dr. Mustafa Orhan PÜSKÜLLÜ

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Prof. Dr. Nesrin GÖKHAN KELEKÇİ

Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR

Prof. Dr. Özlen GÜZEL AKDEMİR

Prof. Dr. Semra UTKU

Prof. Dr. Sultan BAYTAŞ

Doç. Dr. Esra TATAR

Doç. Dr. İnci Selin DOĞAN

Doç. Dr. Mehmet KOCA

AÇILIŞ SUNUMLARI

VII. Ulusal Farmasötik Kimya Kongresi | 26-28 Ekim 2024 | İzmir
ufmkk2024.ege.edu.tr

A NEW DUAL MODE OF ACTION TO TREAT PAIN – FROM SCRATCH TO PRE-CLINICAL CANDIDATE

Luc Van Hijfte^b, Anita Wegert^b, Menno Monnee^b, Wouter de Graaf^b, Frank van Holst^b,
Carmen Almansa^a, Jose Luis Díaz^a, Albert Dordal^a, Enrique Portillo^a, Raquel F. Reinoso^a,
Antoni Torrens^a

^[a] WELAB, Parc Científic Barcelona, C/ Baldori Reixac 4-8, 08028 Barcelona, Spain

^[b] Symeres, Kerkenbos 1013, 6546 BB Nijmegen, The Netherlands

Pain involves multiple mediators and signaling pathways, both central and peripheral, so it is today accepted that multimodal analgesic approaches have the potential to offer improved treatment options [1]. Opposed to drug combinations, it is considered that treatment with single compounds with multimodal activity may be advantageous. Rational multitargeted ligands likely offer better efficacy, improved compliance (one instead of various pills at potentially different dosage intervals/frequency), reduced risk of drug-drug interactions, simpler pharmacokinetics and less variability among patients, both in exposure and level of effect [2]. Based on this view, we decided to embark on the exploration of dual ligands acting at the $\alpha 2\delta$ -1 subunit of voltage-gated calcium channels ($\text{Ca}_v\alpha 2\delta$ -1) and at the μ -opioid receptor (MOR), two mechanisms that have been reported to be of benefit in pain indications. Based on a broad variety of reported ligands in the literature, a careful pharmacophore mapping exercise led to the definition of the required structural elements for both activities. After several rounds of optimization, we managed to combine both pharmacophores within the same molecule, a molecule that showed good in vivo efficacy in rodent pain models and an improved side effect profile.

References

- [1] Raffa, R. B.; Pergolizzi, J. V.; Tallarida, R. J. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J. Pain* 2010, 11, 701–709.
- [2] Morphy, R.; Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6523–6543.

STIMULATION OF THE GUT MICROFLORA PERFORMANCE OR ANTIBACTERIAL EFFECTS THROUGH SELECTIVE CARBONIC ANHYDRASE MODULATORS

Simone Carradori

Department of Pharmacy, "G. d'Annunzio" University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

simone.carradori@unich.it

With the advent of the post-antibiotic era, the overuse/abuse/misuse of antibiotics has driven the rapid development of multidrug-resistant pathogens. It is important to design anti-bacterial drugs with novel mechanisms of action or improve our innate immune system. The carbonic anhydrase (CA) superfamily represents a novel target for the treatment or prevention of infectious diseases. Until recently, only α - and β -CAs were considered to be present in *Helicobacter pylori* working in a complex interplay with urease. Thus, CA inhibition can be an innovative approach to tackle antibiotic resistance. The synthesis of several inhibitors was accomplished via classical and microwave-assisted procedures keeping into consideration the presence of specific functional groups. We then used four strains of *H. pylori*, the commercial strain NCTC 11637 and three clinical isolates, which were characterized using metronidazole, clarithromycin, and amoxicillin as benchmarks. Different chemical scaffolds (phenols, sulfonamides, coumarins) were designed and investigated in order to assess inhibitory potency and isoform selectivity. Further microbiological (MIC/MBC, anti-biofilm effect, checkerboard test) investigations in vitro, in silico and in vivo were performed on the best-in-class derivatives.

Interestingly, there are convincing literature data, which prove that interference with the CA activity from various bacteria leads to an impairment of the bacterial growth and virulence, which in turn gives a significant anti-infective effect. Conversely, the probiotic CA activation could be an alternative strategy to stimulate the performance of our gut microflora in the prevention and treatment of infectious diseases.

Acknowledgements

I acknowledge financial support under the National Recovery and Resilience Plan (NRRP), Mission 4, Component 2, Investment 1.1, Call for tender n. 1409 published on 14/09/2022 by the Italian Ministry of University and Research (MUR), funded by the European Union – NextGenerationEU – Concession Decree No. 1409 of 14-09-2022 adopted by the Italian Ministry of University and Research, Project title "Activation of Carbonic Anhydrases encoded by the human probiotics to enhance gut microbiota performance against dysbiosis and microbial infections" - CUP: D53D23017140001 – Project code: P2022LX2RM.

SÖZLÜ SUNUMLAR

VII. Ulusal Farmasötik Kimya Kongresi | 26-28 Ekim 2024 | İzmir
ufmkk2024.ege.edu.tr

ALDEHYDE DEHYDROGENASES, HIGHLY EXPLOITABLE ENZYMES FOR INNOVATIVE ANTICANCER DRUG DESIGN: A JOURNEY AROUND IMIDAZOPYRIDINE INHIBITORS

Ilaria D'Agostino

Department of Pharmacy, University of Pisa, Pisa, Italy

ilaria.dagostino@unipi.it

Aldehyde Dehydrogenases (ALDHs, EC: 1.2.1.3) are NAD(P)⁺-dependent enzymes involved in converting aldehydes into carboxylic acids, such as retinal in retinoic acid, thereby acting as detoxifying systems for the cell by preventing oxidative damage and regulating gene expression. A specific isoform belonging to the ALDH1A subfamily, namely 1A3, was found to be overexpressed in several cancer types, *e.g.*, glioblastoma, mesothelioma, breast and prostate cancers, and identified as biomarkers for certain cancer stem cells, a subset of cells within the tumor responsible for stemness, plasticity, aggressivity, and chemotherapy resistance. Interestingly, the high conservation degree of its catalytic site and druggability make ALDH1A3 a promising pharmacological target for the development of innovative and efficient anticancer treatments [1].

In this context, we have recently reported a library of imidazo[1,2-*a*]pyridine compounds able to selectively inhibit ALDH1A3 over the other 1A1 and 1A2 isoforms in the low micromolar range, and showing antiproliferative activity on glioblastoma cancer cells overexpressing the isoenzyme. Notably, one compound, namely GA11 (Figure 1) was demonstrated to reduce the growth of glioblastoma *in vivo* in xenograft orthotopic model in mice [2]. *In silico* and crystallographic studies guided a lead optimization process that allowed the identification of safe and highly potent inhibitors effective in breast cancer brain metastasis or breast cancer models [3,4].

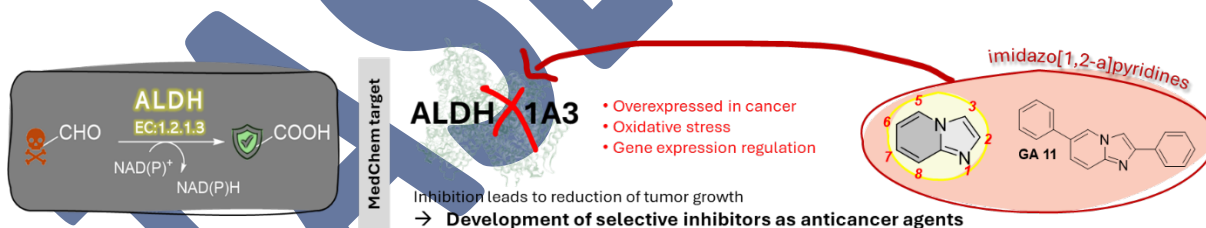


Figure 1. Overview of the reaction catalyzed by ALDH enzymes and 1A3 isoform's exploitation as pharmacological target for developing anticancer agents, *i.e.*, GA11 as representative of imidazopyridine inhibitors.

References

- [1] Marcato, P.; Dean, C.A.; Giacomantonio, C.A.; Lee, P.W.K. *Cell Cycle*. 2011,10(9), 1378–84.
- [2] Cheng, P.; Wang, J.; Waghmare, I.; Sartini, S.; Coviello, V.; Zhang, Z., et al. *Cancer Res*. 2016, 76(24), 7219–30.
- [3] Yamashita, D.; Minata, M.; Ibrahim, A.N.; Yamaguchi, S.; Coviello, V.; Bernstock, J.D., et al. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2020, 19(5), 1134–47.
- [4] Marcato, P.; Fernando, W.; MacLean, M.; Leigh, C.D.; Petrarolo, G.; Bernardoni, B.L.; D'Agostino, I.; La Motta C. Composto Medicale per l'inibizione di Aldeide Deidrogenasi Sottotipo 1A. Italian Patent Application No: 102023000013581, Filing date: 29.06.2023.

DRUG DESIGN TAIL-APPROACH OF NOVEL COUMARIN-VANILLOID DERIVATIVES AS HUMAN CARBONIC ANHYDRASE IX AND XII INHIBITORS AND ANTICANCER AGENTS

Francesco Melfi

Department of Pharmacy, University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

francesco.melfi@unich.it

Carbonic Anhydrases (CAs, EC 4.2.1.1) are ubiquitous metalloenzymes that catalyze the interconversion of carbon dioxide (CO_2) and water (H_2O) to bicarbonate (HCO_3^-) and protons (H^+) [1]. They are involved in several physiopathological processes, e.g., cancer. Indeed, the continuous division and growth of cancer cells prevent access to oxygen through blood vessels in solid and metastatic tumors and shift the cell metabolism to alternative pathways (Warburg effect). Cancer cells can adapt to pH changes by controlling the synthesis of pH-regulating factors. Among them, human CAs IX and XII are overexpressed in hypoxic cancerous tissues and influence necrosis around the tumor, controlling pH [2]. Coumarin scaffold has been shown to act as CA inhibitor, because it can occlude the entrance of the active site and anchor to the zinc-bound water molecule/hydroxide ion after the hydrolysis of lactone ring.

In this context, we report a library of coumarin-based molecules, selective on human CA IX and XII. The coumarin scaffold was added to a terminal lipophilic tail, composed by vanillin, isovanillin, ethylvanillin or *o*-vanillin (vanilloid moiety), through an aliphatic (2-6 methylene functions) or a triazole linker (Figure 1), following the drug design tail-approach [3]. All the synthesized derivatives showed nanomolar K_i values on the two cancer-correlated isoforms and *in silico* studies guided us to the comprehension of the interaction between the coumarin derivatives and the enzyme. Moreover, we have tested the most potent derivatives on adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells (A549 cells) to corroborate *in vitro* enzymatic data.

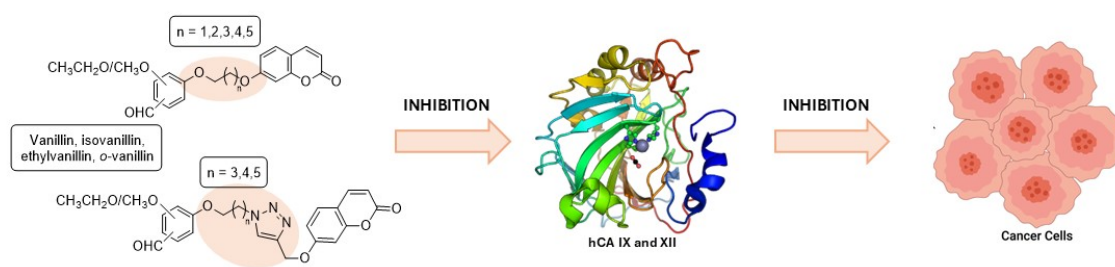


Figure 1. Overview of the library of coumarin-based vanilloid derivatives able to inhibit the activity of human Carbonic Anhydrase (hCA) IX and XII, as potential anticancer agents.

References

- [1] Occhipinti, R.; Boron, W.F. R. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, 20(15), 3841.
- [2] Supuran, C.T. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* 2023, 93, 129411.
- [3] Zengin Kurt, B., Celebi, G., Ozturk Civelek, D., Angeli, A., Akdemir, A., Sonmez, F., Supuran, C.T. *ACS Omega* 2023, 8(6), 5787-5807.

YENİ İLAÇ TEKNOLOJİSİ PROTAC'LAR VE PROTAC TASARIMI İÇİN ÖRNEK BİR İN SİLİKO ÇALIŞMA

İsmail Çelik ^{a,b}, Wolfgang Sippl ^b

^a Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, 38280 Kayseri, Türkiye

^b Medisinal Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Enstitüsü, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06120 Halle, Almanya

ismailcelik@erciyes.edu.tr

Proteoliz-hedefleyen kimera (PROTAC'lar), hücrenin ubiquitin-proteazom sistemini kullanarak hedef proteinlerin seçici yıkımını teşvik eden yenilikçi terapötik ajanlardır. PROTAC'lar, proteinleri sadece inhibe etmek yerine yıkarak geleneksel inhibitörlere göre avantajlar sunar ve potansiyel olarak ilaç direncinin üstesinden gelebilir [1]. Son çalışmalarda, quizartinib, gilteritinib, sunitinib ve dovitinib'e dayanan ve etkinliklerini optimize etmek için farklı cereblon (CRBN) E3 ligaz ligandları ve bağlayıcı stratejileri kullanan FLT3'ü hedefleyen PROTAC'lar araştırılmıştır [2,3]. Akut Miyeloid Lösemi (AML), genellikle FLT3 mutasyonları ile ilişkili, son derece agresif bir kanser türüdür. Bu mutasyonlar, hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve kötü prognoz ve yüksek nüks oranlarına katkıda bulunur. Midostaurin ve gilteritinib gibi mevcut FLT3 inhibitörleri olmasına rağmen, direnç ve hedef dışı etkiler, yeni terapötik stratejilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır [4]. Bu araştırmanın amacı, FLT3-CRBN kompleksi içinde etkileşimlerini ve stabilitesini optimize etmek için hesaplamalı teknikler kullanarak FLT3'ü hedefleyen PROTAC'lar tasarlamak ve değerlendirmektir.

Protein-protein moleküler docking çalışmaları kapsamında, HADDOCK, HDock ve diğer araçlar kullanılarak FLT3 ve CRBN arasındaki etkileşimler tahmin edilmiş ve etkili bağlanma için kritik kalıntılar tespit edilmiştir. PROTAC'ların tasarımı ve test edilmesi sürecinde, dovitinib, sunitinib, gilteritinib ve quizartinib'e dayanan yayınlanmış PROTAC'lar, yerleştirme yöntemlerini doğrulamak ve umut vadeden tasarımları belirlemek amacıyla FLT3-CRBN komplekslerine karşı karşılaştırılmıştır. Moleküler dinamik simülasyonlarında, Gromacs ve Desmond kullanılarak yapılan stabilite değerlendirmeleri sonucunda, PROTAC komplekslerinin RMSD, Rg, SASA ve RMSF gibi önemli parametreleri analiz edilmiştir. Ayrıca, FLT3 ve CK1α'nın kristal yapılarının (PDB ID'leri 5FQD, 6GZD, 4XUF) yapısal analizleri, bağlanma arayüzü farklılıkları nedeniyle zorluklar içerse de benzerlikleri ortaya koymuştur. Marbotinib tabanlı PROTAC'ların tasarımı esnasında, CRBN'deki His378 ve Glu377 ile FLT3'teki Glu692 ve Cys694 gibi kritik kalıntılarla uyumlu bağlanmalar gözlenmiş ve bu sonuçlar yerleştirme ile moleküler dinamik simülasyonlarıyla doğrulanmıştır. Son olarak, PROTAC 116'nın MMPBSA analizleri, güçlü hidrofobik ve elektrostatik etkileşimler sergilediğini ortaya koymuştur.

Kaynakça

- [1] Hesham, H.M.; Dokla, E.M.; Elrazaz, E.Z.; Lasheen, D.S.; Abou El Ella, D.A. European Journal of Medicinal Chemistry 2024, 277, 116717.
- [2] Cao, S.; Ma, L.; Liu, Y.; Wei, M.; Yao, Y.; Li, C.; et al. Journal of Medicinal Chemistry 2021, 64(22), 16497-16511.
- [3] Wang, J.; Rong, Q.; Ye, L.; Fang, B.; Zhao, Y.; Sun, Y.; et al. Journal of Medicinal Chemistry 2024, 67(9), 7197-7223.
- [4] Antar, A. I.; Otrick, Z. K.; Jabbour, E.; Mohty, M.; Bazarbachi, A. Leukemia 2020, 34(3), 682-696.

DESIGN, SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF NEW OLEANOLIC ACID DERIVATIVES AS POTENT ABL-BASED ANTI-CML AGENTS

Nefise Demir^a, Belgin Sever^{b,c}, Masami Otsuka^{c,d}, Mikako Fujita^c, Mustafa Can^a, Halilibrahim Ciftci^{a,c,d}

^a Department of Bioengineering Sciences, Izmir Katip Celebi University, Izmir 35620, Türkiye

^b Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskisehir 26470, Türkiye

^c Medicinal and Biological Chemistry Science Farm Joint Research Laboratory, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 862-0973, Japan

^d Department of Drug Discovery, Science Farm Ltd., Kumamoto 862-0976, Japan

demir.nefise53@gmail.com

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm that results from the malignant transformation of a pluripotent stem cell. The recognition of the importance of Abelson tyrosine kinase (Abl) inhibition in the treatment of CML led to the approval of the first Abl inhibitor, imatinib, which binds to the ATP-binding cleft of Abl. Second and third generation of Abl inhibitors, including dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib, were subsequently developed to overcome imatinib resistance. However, persistent resistance and toxicity problems have also been observed with these drugs, so new Abl inhibitors are needed to be effective in the treatment of CML.

In our previous work, we showed that oleanolic acid benzyl ester (PT5) [1] (Figure 1) exhibited remarkable and selective cytotoxicity against K562 CML cells with an IC₅₀ value of 5.46 ± 1.51 µM and significantly inhibited Abl (IC₅₀ = 1.44 ± 0.12 µM). This result encouraged us to synthesize new oleanolic acid benzyl ester derivatives. In the current study, four new oleanolic acid benzyl esters (OA1-4) (Figure 1) were initially prepared by the reaction of oleanolic acid with 4-iodobenzyl bromide, 4-chlorobenzyl bromide, 3,4-dichlorobenzyl bromide and 4-chloro-3-fluorobenzyl bromide. Then, new oleanolic acid derivatives (NOA1-12) (Figure 1) were obtained by reaction of OA1-4 with various aromatic acids in the presence of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDCI) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP). Biological assays are underway for OA1-4 and NOA1-12 compared to imatinib.

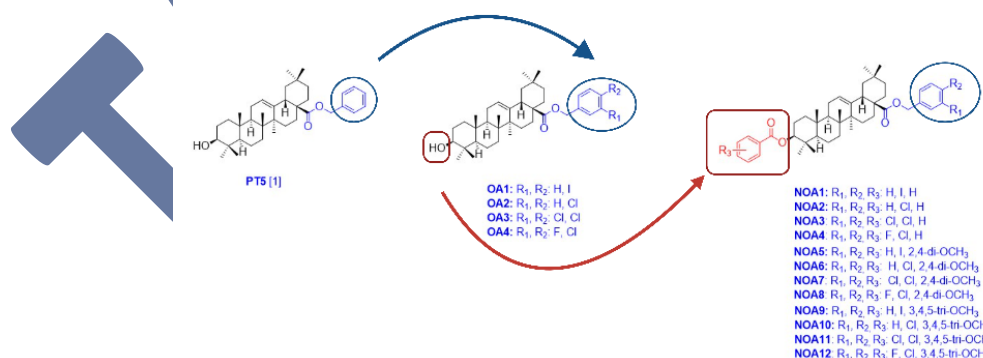


Figure 1. The chemical structures of PT5, OA1-4 and NOA1-12.

This study was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) under the Grant Number 123Z040. The authors thank to TUBITAK for their supports.

Reference

[1] Ciftci H.I.; Radwan, M.O.; Ozturk S.E.; Ulusoy, N.G.; Sozer, E.; Ellakwa, D.E.; Ocak, Z.; Can, M.; Ali, T.F.S.; Abd-Alla, H.I.; Yayli, N.; Tateishi, H.; Otsuka, M.; Fujita, M. *Molecules* 2019, 24(19), 3535.

İBUPROFEN TÜREVİ TİYOSEMİKARBAZİT, TRIAZOL VE TİYOETERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ

Yağmur Biliz^{a,b}, Özgür Yılmaz^a

^a TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri, Gebze, Kocaeli, Türkiye

^b İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği Beyoğlu, İstanbul, Türkiye

yagmur.biliz@istun.edu.tr

Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİD) arasında ibuprofen, kanser hücreleri üzerindeki potansiyel anti-proliferatif etkileriyle bilimsel literatürde sıkça yer bulmaktadır [1]. Yapılan araştırmalar, ibuprofenin karboksilik asit üzerinden siklizasyon modifikasyonlarının hem ülserojenik etkisini azalttığını hem de anti-enflamatuar aktivitesini artırdığını göstermektedir [2-3]. Ayrıca, bu siklizasyon ürünleri, azot içeren heterosiklik bileşiklerin önemli farmakolojik etkilere sahip olması nedeniyle, antioksidan özelliklere sahip yeni moleküller geliştirilmesinde sentetik antioksidanlar olarak değerlendirilmektedir [4].

Bu çalışmada, biyolojik öneme sahip ibuprofen türevi tiyosemikarbazit, triazol ve tiyoeterlerin sentezlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Tiyosemikarbazit sentezinden ilk olarak ibuprofen metil esteri elde edilmiş daha sonra hidrazitine dönüştürülmüştür. Bir sonraki aşamada siklizasyona uğrayan tiyosemikarbazitler, 1,2,4- triazollerin eldesinde öncü molekül olarak kullanılmıştır. Son aşamada farklı sübstitüe benzil klorürlerle triazollerin reaksiyonu sonucu tiyoeterlerin eldesi sağlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerinin yapıları FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış, antioksidan aktivitelerinin tayini için DPPH yöntemi kullanılmış, yapı ve antioksidan aktiviteleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bu çalışma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) (Proje no: 4235) tarafından desteklenmiştir

Kaynakça

- [1] Varrassi, G.; Pergolizzi, J.V.; Dowling, P.; Paladini, A. *Advances in Therapy* 2020, 37 (1), 61-82.
- [2] Kalgutkar, A.S.; Marnett, A.B.; Crews, B.C.; Rimmel, R.P.; Marnett, L.J. *Journal of Medicinal Chemistry* 2000, 43 (15), 2860-2870.
- [3] Duflos, M.; Nourrisson, M.R.; Brelet, J.; Courant, J.; LeBaut, G.; Grimaud, N.; Petit, J.Y. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2001, 36 (6), 545-553.
- [4] Saadaoui, I.; Krichen, F.; Salah, B.B.; Mansour, R.B.; Miled, N.; Bougatef, A.; Kossentini, M. *Journal of Molecular Structure* 2019, 1180, 344 – 354.

FLURBİPROFEN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecem Gökoğlan^a, Ş. Güniz Küçükgülzel^a

^a Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Fenerbahçe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ecem.gokoglan@fbu.edu.tr

Anormal hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize edilen kanser, insan sağlığı üzerinde hayati önemini korumaktadır. Kadınlar arasında en çok gözlenen kanser çeşidi meme kanseri olmakla beraber triple negatif meme kanseri en agresif ve en zor tedavi edilen meme kanseri türüdür [1]. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçların bilinen farmakolojik etkilerinin yanında kanser tedavisinde kullanılması ve özellikle siklooksijenaz-2 (COX-2) enzim inhibisyonunun kanser gelişimini önlediğine yönelik çalışmalar mevcuttur [2]. Bununla birlikte makromoleküler hedeflere yönelik ilaç geliştirmede tiyosemikarbazit [3], triazol [4] ve tiyoeter [5] heterosiklik halkaları içeren bileşiklerin antikanser aktivite gösterdiği saptanmıştır. Bu kapsamda non-steroidal bir etken madde olan ve literatürde antikanser aktivitesi bildirilmiş olan flurbiprofen bileşiğinden hareketle, antikanser aktivite göstermesi beklenen yeni 1,2,4-triazol ve tiyoeter bileşiklerinin tasarımı, sentezlenmesi ve in-vitro triple negatif meme kanserine karşı antikanser aktivite çalışmalarının yapılması amaçlanmıştır.

Bileşiklerin sentezi, (±)(R,S)-Flurbiprofen bileşiğinden hareketle, derişik sülfirik asit katalizörlüğünde metanol ile reaksiyonu sonucu (±)(R,S)-metil 2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propanoat (1), metil esterinin hidrazin hidrat ile reaksiyonu ile (±)(R,S)-2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propan hidrazit bileşiği (2) elde edilmiştir. Sentezlenen hidrazit bileşiğinin metil izotiyosiyanat ile reaksiyonu ile (±)(R,S)-1-[2-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]propanoil]-4-metiltiyosemikarbazit (3) bileşiği ve bu bileşiğin 4N NaOH ile ısıtılması yoluyla siklizasyon sonucu (±)(R,S)-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iyon (4) bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin çeşitli benzil klorür türevleri ile bazik ortamda reaksiyona girmesiyle ise tiyoeter bileşikler (±)(R,S)-4-metil-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-3-[(süstitübenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol (5a-r) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri ince tabaka kromatografisi ve elementel analiz; yapı karakterizasyonları ise FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ile ¹⁹F NMR (bileşik 5I) spektral analiz metotları aracılığıyla kanıtlanmıştır. Yapıları aydınlatılan bileşiklerin in-vitro antikanser aktivite çalışmaları, meme kanseri hücre hattı (MDA-MB231) üzerinde WST-1 kolorimetrik metodu kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca bileşiklerin metiyonin aminopeptidaz 2 (MetAP2) enzimine karşı bağlanma enerjileri (ΔG Kcal/mol) ve inhibisyon sabitleri (K_i) hesaplanmıştır.

İn-vitro çalışmalar sonucunda bileşik 3 ve bileşik 5a, MDA-MB231 üzerinde sırasıyla 15 µg/ml ve 20 µg/ml'de sitotoksik etki göstermiştir. Bileşik 5I'nin 20 µg/ml konsantrasyonda sitostatik etkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, bileşik 5I-doksorubisin kombinasyonu çalışılmış, kombinasyon sonucunda hücre canlılığı %7 olarak tespit edilmiştir. MetAP2 enzimine karşı bileşiklerin nanomolar düzeyde inhibisyon yaptığı modellenme çalışmaları sonucunda belirlenmiştir. Sonuç olarak, neoadjuvan kemoterapi uygulanan triple negatif meme kanserine karşı orijinal bileşik 5I ((±)(R,S)-4-metil-5-[1-[(3-fluoro-4-fenil)fenil]etil]-3-[(2-trifluorometilbenzil)tiyo]-4H-1,2,4-triazol), etkili bir bileşik olarak değerlendirilmiştir.

Kaynakça

- [1] Tao, Z.; Shi, A.; Lu, C.; Song, T.; Zhang, Z.; Zhao. Cell Biochemistry and Biophysics 2015, 72(2), 333–338.
- [2] Harris, R.E. Inflammopharmacology 2009, 17(2), 55–67.
- [3] Küçükgülzel, Ş.G.; Coşkun, G.P. Anticancer Agents in Medicinal Chemistry 2016, 16(10), 1288–1300.
- [4] Küçükgülzel, Ş.G.; Çıkla-Süzgün, P. European Journal of Medicinal Chemistry 2015, 97, 830–870.
- [5] Han, M.İ.; Küçükgülzel, Ş.G. Current Drug Targets 2022, 23(2), 170–219.

BAZI 3(2H)-PİRİDAZİNON HALKA SİSTEMİNE SAHİP BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mevlüt Akdağ^a, Yeliz Demir^b, Şükrü Beydemir^c, Azime Berna Özçelik^d

^a Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD

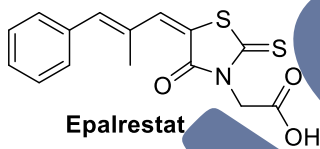
^b Ardahan Üniversitesi, Nihat Delibalta Gölü Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı

^c Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AbD

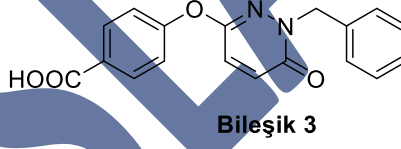
^d Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD

mevlut.akdag@afsu.edu.tr

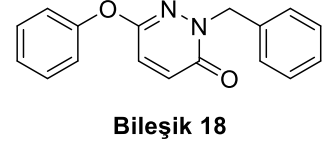
Diabetes mellitus (DM) retinopati, nöropati, nefropati gibi patolojilere sebep olabilen kronik bir hastalıktır [1]. DM'nin gelişen bu komplikasyonlarına karşı poliol yolağının inhibisyonu faydalı bir farmakolojik yaklaşım olarak düşünülmüş bu amaçla bu yolağın ilk ve hız kısıtlayıcı enzimi aldoz redüktazı inhibe eden çeşitli ajanlar geliştirilmiştir[2]. Bu ajanlar arasında en potent olanlar genellikle karboksilik asit türevleridir [3]. Karboksilik asit yapısında olup klinik aşamalara kadar gelmiş bir grup bileşik rapor edilmiştir [4]. Yaptığımız çalışma kapsamında bu bileşiklerden hareketle tasarlanan bir dizi piridazinon bileşiği sentezlenerek *in vitro* enzim inhibisyonu ve kinetik çalışmaları değerlendirilmiştir. Karboksilik asit yapısında olan ve olmayan 25 yeni inhibitör tasarlanmış ve bu inhibitörlerin IC₅₀ değerleri 2 µM'ın altında bulunmuştur. Ayrıca çoğu bileşik piyasadaki inhibitör olan epalrestattan daha iyi inhibisyon yapmıştır. *In vitro* çalışmalar sonucunda 2-süstitüe-6-arilokso-piridazinon yapısının aldoz redüktaz inhibisyonu için uygun bir iskelet yapısı olduğu görülmüş olup en iyi inhibitör etki gösteren bileşik 3 ve karboksilik asit türevi olmayan bileşik 18 ileri optimizasyon için seçilmiştir.



IC₅₀=0.289 µM
Ki=0.813±0.032 µM



IC₅₀=0.188 µM
Ki=0.024±0.001 µM



IC₅₀=0.879 µM
Ki=0.330±0.097 µM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen 02/2020-15 kodlu araştırma projesinin bir parçasıdır.

Kaynakça

- [1] Zheng, Y.; Ley, S.H.; Hu, F.B. Nature Reviews Endocrinology 2018, 14(2), 88–98.
- [2] Quattrini, L.; La Motta, C. Expert opinion on therapeutic patents 2019, 29(3), 199-213.
- [3] Maccari, R.; Ottanà, R. Journal of Medicinal Chemistry 2015, 58(5), 2047–2067.
- [4] Balestri, F.; Moschini, R.; Mura, U.; Cappiello, M.; Del Corso, A. Biomolecules 2022, 12(4), 485.

ARİLOKSİARİL ASETAMİT YAPISINDA SİRTUİN İNHİBİTÖRÜ OLABİLECEK BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Selen Gözde KAYA^a, Yeşim ÖZKAN^b, Filiz BAKAR-ATEŞ^c, Erva ÖZKAN^d, Gökçen EREN^a

^aGazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06330 Ankara, Türkiye

^bGazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 06330 Ankara, Türkiye

^cAnkara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 06560 Ankara, Türkiye

^dAnkara Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 06050 Ankara, Türkiye

selenkaya@gazi.edu.tr

Sirtuin (SIRT) enzim ailesi, histon ve histon olmayan protein substratlarındaki lizin kalıntılarındaki ε-amino gruplarında deasetilasyon reaksiyonunu katalizleyen nikotinamid adenin dinükleotit (NAD⁺) bağımlı histon deasetilazlardır. İlk olarak mayalarda keşfedilen sirtuinlerin, günümüze kadar yedi memeli homoloğu (SIRT1-7) tanımlanmıştır. İzofomlar arasında sitozolik izoform olarak bilinen SIRT2'nin inhibisyonu, kanser, kardiyovasküler, metabolik ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere farklı patolojilerin tedavisinde potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu doğrultuda yürüttüğümüz doktora tez çalışmamızda, ilk olarak farmakofor-temelli sanal tarama çalışmasının çıktısı olan iki bileşik üzerinde öncü bileşik optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilerek *N*-ariloksiairil-2-(ariltiyo)asetamit yapısında yirmi üç adet yeni türeve ulaşılmıştır. Çalışmanın ilk serisini oluşturan bu bileşikler arasından **S1.12** (SIRT2 IC₅₀=9.97 μM) iyi bir selektif SIRT2 inhibitör profili sergileyerek ön plana çıkmıştır. Devamında, birinci seri bileşiklere ait yapı-etki ilişkileri değerlendirilerek SIRT2 inhibitör etkiyi destekleyen sübstituentler ve ara zincirler belirlenmiş ve bu grupların bir arada yer aldığı yedi adet yeni bileşik tasarlanmıştır. Çalışmanın ikinci serisini oluşturan bu bileşiklerden **S2.2** (SIRT2 IC₅₀=5.74 μM) ile daha güçlü bir selektif SIRT2 inhibitör etkiye ulaşılmıştır. Çalışmanın üçüncü bölümünde ise, toplamda otuz adet sonuç bileşiğin yapı-etki ilişkileri değerlendirilmiş, SIRT2 aktif bölgesine daha iyi bağlanma için gerekliliği vurgulanan yeni etkileşimlerin kurulmasına olanak sağlayacak değişiklikleri içeren 1,1'-(9-okso-9H-floren-2,7-diil)bis(3-(aril)üre) genel yapısında dört adet yeni bileşik elde edilmiştir. Üçüncü seri bileşiklerinden **S3.3** (SIRT2 IC₅₀=2.04 μM) çalışma kapsamında yer alan tüm bileşikler arasında SIRT2 aktivitesine karşı en güçlü selektif inhibitör etkiyi gösteren bileşik olmuştur. Etkin selektif SIRT2 inhibisyon gösteren bileşiklerin MCF-7 insan meme kanseri hücre hattına karşı *in vitro* antiproliferatif etkileri belirlenmiş, elde edilen sonuçlara göre seçilen bileşiklerin ise SIRT2 inhibitör profili ile antiproliferatif etkileri arasındaki ilişki Western blot analizi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca, seçilen bileşiklerin SIRT2 enzim aktif bölgesindeki bağlantı modlarının ve SIRT2-ligand kompleksi stabilitelerinin belirlenmesi amacıyla moleküler docking, moleküler dinamik simülasyonu çalışmaları ve serbest bağlanma enerjisi hesaplamaları (MM-GBSA) gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde verdiği desteklerden ötürü Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK Proje No: 118S673) ve Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı'na (TÜSEB Proje No: 16743) teşekkür ederim.

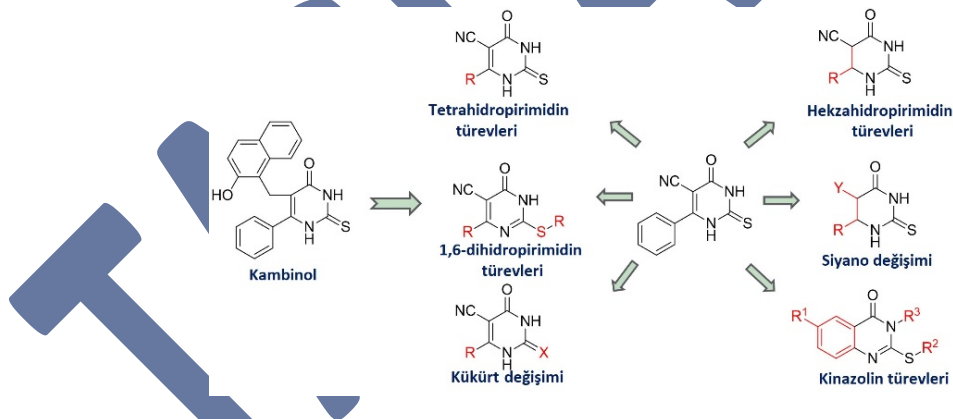
KAMBİNOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE NÖTRAL SFİNGOMİYELİNAZ, ASETİLKOLİNESTERAZ VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Özge Kuyrukçu Öztürk, Yasemin Dündar

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ozgekuyrukcu@gazi.edu.tr

Nötral sfingomiyelinaz 2 (nSMaz2) enzimi, Alzheimer hastalığı için terapötik hedefler arasında yer almaktadır [1]. Özellikle beyinde yoğun olarak bulunan nSMaz2 enziminin, Alzheimer hastalarında aktivitesinin arttığı ve hastalığın ilerleyişini hızlandığı belirlenmiştir. Bu nedenle nSMaz2 enzim inhibitörü bileşikler tasarlanmış ve bu bileşiklerin bilişsel hasarı azalttığı bildirilmiştir [2]. nSMaz2 enzim inhibitörü olarak tanımlanan Kambinol'un ($K_i=7 \mu\text{M}$) hücre ölümünü ve hipokampal nöronlarda dendrit hasarını engellediği ortaya konulmuştur [3]. Doktora tez çalışmamızda, yeni nSMaz inhibitörlerine ulaşmak için tetrahidropirimidin, hekzahidropirimidin ve kinazolin türevi doksan iki bileşik sentezlenmiş (Şekil 1) ve *Bacillus cereus* nSMaz üzerine inhibitör etkileri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler arasından 6-(4-florofenil)-4-okso-2-tiyoksohekzahidropirimidin-5-karbonitril, $1.85 \mu\text{M}$ IC_{50} değeriyle en aktif bileşik olarak bulunmuştur. Ayrıca tüm bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BuChE) inhibitör aktiviteleri de test edilmiştir. 2-(Benziltiyo)-6-okso-4-oktil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril ($\text{IC}_{50}=3.60 \mu\text{M}$) ve 2-((fenetil)tiyo)-6-okso-4-oktil-1,6-dihidropirimidin-5-karbonitril ($\text{IC}_{50}=1.65 \mu\text{M}$) bileşiklerinin selektif BuChE inhibitörü olduğu bulunmuş ve enzim kinetiği çalışmasıyla inhibisyon modlarının karışık tip olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 6-kloro-2-tiyokso-2,3-dihidrokinazolin-4(1H)-on, hem *B. cereus* nSMaz ($\text{IC}_{50}=6.43 \mu\text{M}$) hem de BuChE ($50 \mu\text{M}$ konsantrasyonda %59) inhibisyonu göstermiştir. Son olarak, seçilen bileşiklerin biyometaller ile etkileşimleri incelenmiştir.



Şekil 1. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel formülleri.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK Proje No: 222S676) ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (GAZİ BAP 02/2019-28) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

- [1] Sang, Z.; Wang, K.; Dong, J.; Tang, L. European Journal of Medicinal Chemistry 2022, 238, 114464.
- [2] Šála, M.; Hollinger, K. R.; Thomas, A. G.; Dash, R. P.; Tallon, C.; Veeravalli, V.; Lovell, L.; Kögler, M.; Hřebabeký, H.; Procházková, E.; Nešuta, O.; Donoghue, A.; Lam, J.; Rais, R.; Rojas, C.; Slusher, B. S.; Nencka, R. Journal of Medicinal Chemistry 2020, 63(11), 6028-6056.
- [3] Figuera-Losada, M.; Stathis, M.; Dorskind, J. M.; Thomas, A. G.; Bandaru, V. V. R.; Yoo, S.-W.; Westwood, N. J.; Rogers, G. W.; McArthur, J. C.; Haughey, N. J.; Slusher, B. S.; Rojas, C. Plos One 2015, 10(5), e0124481.

BİR GRUP HETEROSİKLİK BİLEŞİĞİN HİDRAZİT VE HİDROKSAMİK ASİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

İrem Tatar^a, Fadime Aydın Köse^b, Güneş Çoban^a, Aysun Pabuççuoğlu^c, Varol Pabuççuoğlu^a

^a Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

^b İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

^c Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

irem.tatar@ege.edu.tr

Miyeloperoksidaz (MPO, E.C. 1.11.2.2), yapısında demir (hem) bulunan, peroksidaz enzim ailesine dahil bir enzimdir. MPO'nun temel fizyolojik rolü, üretimini katalizlediği oksidan ürünlerin mikroorganizmaların yok edilmesine aracılık etmesidir [1]. Bu oksidan ürünlerin kontrolden çıkarak ekstraselüler sıvılara dökülmesi konağın biyomoleküllerinde de hasara neden olabilir. Bu nedenle MPO başta kronik enflamatuvar hastalıklar olmak üzere pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiş ve MPO enzimi ilgi çeken bir ilaç hedefi haline gelmiştir [2,3].

Çalışmamızda yeni MPO inhibitör moleküllerin geliştirilmesi amacıyla potansiyel MPO inhibitörü bir grup 2(3H)-Benzoksazolon türevi bileşik tasarlanmış, sentezlenmiş, yapılarının doğrulanmasını takiben MPO inhibitör etkinlikleri saptanmıştır. Serinin en etkin bileşiklerinin enzimle muhtemel etkileşimleri moleküler modelleme çalışmalarıyla değerlendirilmiştir. Tasarlanan bileşiklerin sentezinde, ilk basamakta 2(3H)-Benzoksazolon halkası etil bromoasetat ile tepkimeye tabi tutularak ara ürünler hazırlanmış, sonrasında uygun reaktiflerle hedeflenen hidroksamik asit ve hidrazit türevlerine dönüştürülmüştür. Hidrazit türevleri ek bir tepkime basamağıyla çeşitli sübstitüe aldehit bileşikleriyle etkileştirilerek oluşturulan bir grup hidrazit hidrazonu bileşik de çalışmaya dahil edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MPO inhibitör aktiviteleri, öncelikle taurin kloramin yöntemiyle yüzde inhibisyon cinsinden ölçülmüş ve %60 üzerinde aktivite gösterdiği belirlenen 8 bileşiğin IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Bu 8 bileşikle ayrıca Amplex Red ve HOCl süpürme aktivitesi deneyleri de gerçekleştirilmiştir [4,5]. Yapılan çalışmalar sonucunda N'-[(furan-2-il)metilen]-2-(2,3-dihidro-5-kloro-2-okso-2-benzoksazol-3-il)asetohidrazit bileşiği, taurin kloramin deneyinde IC₅₀=0.42 ± 0.06 µM değeriyle en aktif bileşik olarak tespit edilmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları biyoaktivite çalışmalarıyla belirlenen 8 bileşik için yürütülmüştür. En aktif bileşik için hem docking hem moleküler dinamik çalışmaları, geri kalan 7 bileşik için ise sadece docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Çalışma kapsamında elde edilen veriler, hidrazit işlevsel grubu taşıyan 2(3H)-benzoksazolon türevi bileşiklerin MPO inhibitör aktivite açısından ümit vadeden yapılar olduklarını ve bu alanda gerçekleştirilecek yeni çalışmalar için iyi bir başlangıç noktası olabileceklerini ortaya koymuştur.

Bu çalışma, E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje No:17/ECZ/015) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) (Proje No:319S004) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

- [1] Klebanoff, S.J. Journal of Leukocyte Biology 2005, 77(5), 598–625.
- [2] Lazarevi-Pati, T.; Leskovac, A.; Vasic, V. Current Drug Metabolism 2015, 16, 168–190.
- [3] Soubhye, J. et al. Current Medicinal Chemistry 2016, 23, 1–34.
- [4] Zeraik, M.L. et al. Current Medicinal Chemistry 2012, 19, 5405–5413.
- [5] Debski, D. et al. Free Radical Biology and Medicine 2016, 95, 323–332.

5-FLORO-1-(NAFTALEN-1-İL/2-İL)METİL-2-İNDOLİNON TÜREVLERİNİN DİZAYNI, SENTEZİ VE ANTİ-İTERLÖKİN-1 AKTİVİTELERİ

Zekiye Şeyma Sevinçli^a, Betül Ersoy^{b,c}, Bahar Hasanusta^{c,d}, Uğur Gatifar^e, Nathan A. Lack^{c,f,g}
Burak Erman^h, Ahmet Güllü, Hakan S. Ozer^{c,f}, Nilgün Karalı

^a Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van

^b Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hücresel ve Moleküler Tıp Bölümü, İstanbul

^c Koç Üniversitesi, Translasyonel Tıp Araştırma Merkezi (KUTTAM), İstanbul

^d Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim, İstanbul

^e Koç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik, İstanbul

^f Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul

^g British Columbia Üniversitesi, Vancouver Prostat Merkezi, Ürolojik Bilimler Bölümü, Vancouver

^h Koç Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya ve Biyoloji Mühendisliği Bölümü, İstanbul

ⁱ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul

^j İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

seymasevincli@yyu.edu.tr

İnterlökin 1 (IL-1) doğal bağışıklıkta görev yapan, birçok hücre tarafından üretilen protein yapısında bir sitokindir. Vücudun bütünlüğünü bozmaya çalışan değişik uyarılar sonucunda oluşan inflamasyon yanıtında önemli görevleri bulunmaktadır. Artmış ve kontrolsüz olarak üretilen IL-1 sitokini otoinflamatuvar hastalıkların (Behçet hastalığı, gut, Ailevi Akdeniz Ateşi vb.) patogeneizinden sorumludur. Ayrıca romatoid artrit, kanser, Alzheimer gibi hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir. IL-1 reseptörleri (IL-1R) inflamasyonda önemli rolü olan proteinlerdir. IL-1'in IL-1R'e bağlanması ile inflamasyon sinyali başlamış olur. Bu nedenle IL-1R'nin inhibisyonu, inflamasyonu önlemek için uygun bir hedeftir. Protein yapısına sahip Anakinra, günümüzde IL-1R antagonisti olarak bilinmektedir [1,2]. İndol halkası hem doğal ürünlerin hem de sentetik bileşiklerin yapısında bulunun, farmakolojik öneme sahip bir halka sistemidir. 2-indolinon halkasına sahip tenidap molekülünün COX, 5-LOX enzim inhibisyonlarına ek olarak, makrofajlarda lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı IL-1 sentezini de inhibe ettiği belirlenmiştir. Araştırma grubumuz daha önce, tenidap molekülünden hareketle 2-indolinon halkasına bağlı sübtstitüentlerin değiştirilmesiyle yeni moleküller geliştirmiştir. Hem 2-indolinon hem de tiyosemikarbazon yapısının IL-1R inhibitör etki için önemli olduğunu tespit etmiştir [3]. Bu çalışmada daha önceki bulgulardan hareketle, 1- konumunda naftalen-1-il/2-il artığı taşıyan yeni bileşikler tasarlanmıştır. Moleküler modelleme çalışmalarında IL-1R1' in kristal yapısı (kod: 1ITB.pdb) kullanılmıştır [4]. Moleküler modelleme çalışmaları neticesinde, 1-konumunda naftalen-1/2-il sübtstitüenti taşıyan 8 adet 5-floro-1-(naftalen-1-il/ 2-il)-1H-indol-2,3-dion 3-(4-feniltiyosemikarbazon türevi (**6a-d**, **7a-d**) sentezlenmiş ve *in vitro* IL-1R inhibitör etkileri, HEK-Blue IL-1R hücre hatları kullanılarak test edilmiştir. Pozitif kontrol için anakinra kullanılmıştır. **6c** (IC₅₀= 0.3 µM), **7a** (IC₅₀= 0.3 µM), ve **7d** (IC₅₀= 1.1 µM) bileşiklerinin en güçlü inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir. Hücre canlılığının değerlendirilmesi MTS [3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sülfenil)-2H-tetrazolyum bromür] metodu ile yapılmış ve serideki tüm bileşiklerin nontoksik olduğu belirlenmiştir.

Kaynakça

- [1] Dinarello, C.A. Blood 2011, 117(14), 3720-3732.
- [2] Schett, G.; Dayer, J.M.; Manger, B. Nature Reviews Rheumatology 2016, 12(1), 14.
- [3] Soylu-Eter, Ö.; Sevinçli, Z. Ş.; Ersoy, B.; Hasanusta, B.; et al. Archiv der Pharmazie 2023, 356(12), 2300217.
- [4] Vigers, G.P.A.; Anderson, L.J.; Caffes, P.; Brandhuber, B.J. Nature 1997, 386(6621), 190.

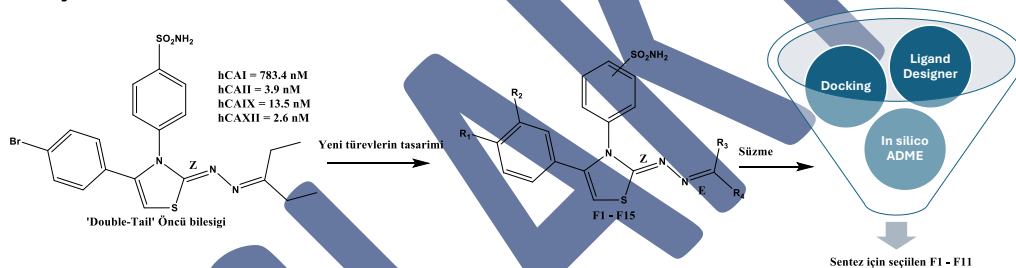
4-TİYAZOLİN TÜREVLERİ: KOLON VE MEME KANSERİ TEDAVİSİ İÇİN POTANSİYEL ADAYLAR OLARAK TÜMÖRLE İLİŞKİLİ HCA IX/XII İNHİBİTÖRLERİ

Muhammed Trawally, Özlen Güzel-Akdemir

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

trawallymuhammad@hotmail.com

Hipoksi ve asidozla karakterize olmuş kanser hücresi mikroçevresinin heterojen yapısı, kemoterapi ve radyoterapi direncine katkıda bulunan ana faktörlerden biridir [1]. Karbonik anhidrazlar (CA'lar), CO_2 ve HCO_3^- 'ün reversibl dönüşümünü katalize eden metaloenzimlerdir [2]. Tümör-ilişkili insan CA'ları, CA IX (hCAIX) ve XII (hCAXII), meme ve kolon kanserleri gibi kanserlerde upregüle edilerek hipoksi kaynaklı asidoz, metastaz ve kemorezistansa neden olur [1,3]. Bu nedenle, bu enzimlerin inhibitörleri asidozla mücadele ederek kanser hücrelerinin kemoterapi ve radyoterapiye karşı duyarsızlığını azaltmak amacıyla kanser tedavilerinde kullanılma potansiyeline sahiptir [4]. CADD yaklaşımları kullanılarak, grubumuz tarafından daha önce "çift kuyruk" yaklaşımıyla geliştirilen bir öncü bileşikten türetilmiş bir bileşik kütüphanesi tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Bu öncü bileşik, hCAIX ve hCAXII'ye karşı güçlü nanomolar inhibitör aktivite göstermiş ancak hCAII'ye karşı seçicilikten yoksun kalmıştır. Tasarlanan bileşikler, moleküler docking çalışmaları ve ADME özelliklerinin değerlendirilmesi yoluyla filtrelemeye tabi tutulmuştur.



Şekil 1. F1 – F11 Bileşiklerinin Tasarımı ve Seçimi

Bileşikler, basit çok aşamalı bir reaksiyonda 3/4-benzensülfonamiddan sentezlenmiştir. Yapıları ve saflıkları, elementel ve spektroskopik analizlerle doğrulanmıştır. Geometrik izomerizmi belirlemek amacıyla, F3 bileşiği üzerinde tek kristal X-ışını difraktometri çalışmaları yürütülmüştür. Bileşikler, hCA IX ve hCA XII'nin yanı sıra "hedef dışı" olan hCA I ve hCA II'ye karşı inhibitör özellikleri test edilmiştir. Ayrıca, bileşikler hCA IX/XII enzimlerin (aşırı) eksprese olduğu kolon (HT-29) ve meme (MCF-7) kanser hücre hatlarının yanı sıra sağlıklı HUVEC hücre hattına karşı sitotoksik etkileri test edilmiştir. Bu çalışmalar, tiyazolin halkasına bağlı C=N grubundaki ikili bağın Z, diğer ikili bağın ise E konfigürasyonunda olduğunu ortaya koymuştur. F1 - F11 bileşikler, nanomolar düzeyde hCA IX ve hCAXII'yi selektif olarak inhibe etmiştir. Ayrıca, F10 bileşiği, MCF-7 ve HT-29 hücre hatlarına karşı güçlü ve seçici sitotoksikite göstererek referans olan 5-FU'ye göre üstünlük göstermiştir. F1- F11 bileşiklerinin inhibisyon verilerini ve SAR'ını anlamak için moleküler docking ve moleküler dinamik simülasyon çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ligandların bağlanma modu, önemli amino asitleriyle etkileşimleri ve seçicilik profilleri hakkında önemli bilgileri sunmuştur.

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından (Proje Numarası 118S580) desteklenmiştir. Ayrıca Dr. Kübra Demir-Yazıcı, Prof. Atilla Akdemir, Prof. Claudiu T. Supuran ve Prof. Pınar Aksoy-Sağırlı hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Kaynakça

- [1] Mboge M.Y. et al. PloS one 2018, 13(11), e0207417.
- [2] Akdemir A. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry 2013, 21(17), 5228–5232.
- [3] Parkkila S. In Chegwiddden W.R., Carter N.D. (Eds) Springer International 2021, (75), 13–36.
- [4] Supuran C.T. Expert Opinion on Investigational Drugs 2018, 27(12), 963–970.

YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE MİKROZOMAL PROSTAGLANDİN E₂ SENTAZ-1 (mPGES-1) İNHİBİTÖRÜ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Azize Gizem Ergül^a, Paul M. Jordan^b, Nur Banu Bal^c, M. Orhan Uludağ^c, Oliver Werz^b, Erden Banoglu^a, Burcu Çalışkan^a

^a Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı, 06560, ANKARA

^b Jena Friedrich-Schiller Üniversitesi, Farmasötik/Medisinal Kimya Ana Bilim Dalı, 07743, ALMANYA

^c Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Ana Bilim Dalı, 06560, ANKARA

azizegizem.uslu@gazi.edu.tr

Prostaglandinler, pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynayan yağ asidi türevleridir. Prostaglandin E₂ (PGE₂), özellikle ağrı, ateş ve enflamasyonda önemli bir rol oynar. Siklooksijenazlar (COX) arasıdonik asiti (AA), prostaglandin H₂ (PGH₂)'ye dönüştürür ve mPGES-1 enzimi tarafından PGH₂, PGE₂'ye dönüştürülür. Enflamatuvar hastalıklarda mPGES-1 ekspresyonu ve PGE₂ üretiminin rol aldığı belirlendiği için, mPGES-1 terapötik hedef olarak dikkat çekmektedir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), siklooksijenaz enzimlerinin inhibisyonu sonucu diğer prostaglandinler ve tromboksan biyosentezini engelledikleri için ciddi kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal yan etkilere sahiptir.

Bu çalışmada, mPGES-1 enzimini selektif olarak inhibe eden ve NSAEİ'nin yan etkilerini taşımayan yeni bileşikler geliştirilmiştir. Bu amaçla, benzimidazol ana iskeletine sahip iki seri bileşik sentezlenmiş, yapı etki ilişkileri incelenmiştir. Elde edilen türevler içinden, BRP-661, *in vitro* çalışmalarda IL-1β ile uyarılan A549 hücre mikrozomlarında güçlü bir mPGES-1 inhibitörü olarak tanımlanmıştır (IC₅₀ = 0.22 nM). Yapılan ileri *in vitro* çalışmalar sonucunda; BRP-661'in PGE₂'nin biyosentezini selektif olarak inhibe ettiği belirlenmiştir. Ancak düşük biyoyararlanımı (%16) nedeniyle, *in vivo* testler için oral biyoyararlanımı yüksek (%60.8) olan bir diğer potent inhibitör bileşik BRP-654 (IC₅₀ = 2.9 nM) seçilmiştir. Gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarda, BRP-654'ün kobaylarda etkili bir antienflamatuvar, antipiretik ve analjezik ajan olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlara göre BRP-654, prelinik çalışmalara aday ilaç geliştirmek için uygun bir analog olarak belirlenmiştir [1,2].

Bu çalışmaya destek veren Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK- 1001 Proje No: 218S555), bursiyeri olduğum TÜBİTAK-BİDEB'e ve Yükseköğretim Kurulu'na (YÖK, 100/2000 Doktora Programı) teşekkür ederim.

Kaynakça

- [1] Ergul, A.G., Maz, T.G., Kretzer, C., Olgac, A., Jordan, P.M., Caliskan, B., Werz, O., and Banoglu, E. European Journal of Medicinal Chemistry 2022, 231, 114167.
- [2] Ergul, A.G., Maz, T.G., Jordan, P.M., Caliskan, B., Werz, O., and Banoglu, E. WO2024/112287A1.

2-PYRAZOLINE DERIVATIVES AS POTENT α -GLUCOSIDASE AND α -AMYLASE INHIBITORS: THEIR SYNTHESIS AND MOLECULAR DOCKING STUDIES

Zefine Uğraş^a, Fatih Tok^b, Cansel Çakır^c, Kübra Tuna^c, Mehmet Öztürk^c, Gizem Tatar Yılmaz^d, Bedia Kaymakçioğlu^e

^a *Abdulhamid Khan Educational and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

^b *Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, İstanbul, Turkey*

^c *Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey*

^d *Department of Biostatistics and Medical Informatics, Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey*

^e *Department of Pharmaceutical Chemistry, Biruni University, İstanbul, Türkiye,*

zefineugras@outlook.com

Heterocyclic compounds carrying nitrogen atoms have always been the focus of attention of researchers due to their diverse and versatile bioactivities. Pyrazolines, for example, have various pharmacological activities [1].

In the scope of this study, it was embarked on the synthesis of 2-pyrazoline derivatives carrying piperidine ring as a result of the cyclocondensation of phenylhydrazine hydrochloride and chalcone derivatives. The potential antidiabetic activities of the synthesized compounds were also investigated. ADME and pharmacokinetic parameters of the compounds were assessed using the SwissADME free tool. Spectral studies were used to confirm the structures of the compounds. The results were presented with a specific focus on the potent antidiabetic activity of the synthesized pyrazoline derivatives [2].

The alarming global surge in diabetes and its associated complications necessitate the exploration of innovative antidiabetic agents [3]. Our investigation into the antidiabetic potential of the synthesized pyrazoline derivatives revealed remarkable and potent activity. Considering the results of the activity studies, all of the synthesized compounds exhibited stronger activity with lower % inhibitory concentration values ranging from $28.97 \pm 0.80 \mu\text{M}$ to $42.67 \pm 0.73 \mu\text{M}$ when their amylase inhibitory activities were compared to acarbose ($\text{IC}_{50}: 72.57 \pm 3.16 \mu\text{M}$). Similarly, most compounds (values ranging from 15.05 ± 5.64 to $143.23 \pm 0.23 \mu\text{M}$) showed stronger efficacy against α -glucosidase than the reference standard acarbose ($\text{IC}_{50}: 207.08 \pm 12.20 \mu\text{M}$). Through a systematic approach, encompassing in vitro assays and molecular docking studies which were used to better understand the structure-activity relationships of the compounds, we elucidated the mechanisms underlying their antidiabetic effects. These findings underscore the potential of these derivatives as promising candidates for further therapeutic development.

This work was supported by Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK). Grant No: 221S850.

Kaynakça

- [1] Ahmad, A.; Husain, A.; Khan, S.A.; et al. Journal of Saudi Chemical Society 2016, 20 (5), 577–584.
- [2] Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. Scientific Reports 2017, 7, 42717.
- [3] Khan, I.; Rehman, W.; Rahim, F.; Hussain, R.; Khan, S.; Rasheed, L.; Alanazi, M. M.; Alanazi, A. S.; Abdellattif, M. H. ACS Omega 2023, 8(25), 22508–22522.

YENİ BENZOTİYAZOL TÜREVİ MİKROZOMAL PROSTAGLANDİN E₂ SENTAZ-1(mPGES-1) İNHİBİTÖRLERİ

Tansu Yalçın^a, Tuğçe Gür Maz ^a, Christian Kretzer ^b, Burcu Çalışkan^a, Oliver Werz^b, Erden Banoğlu^a

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Gazi University, Etiler, 06330,

Ankara, Turkey

^b Chair of Pharmaceutical/Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, Friedrich-Schiller-University Jena, Philosophenweg 14, D-07743 Jena, German

tnsyalcin@gmail.com

Mikrozomal prostaglandin E₂ sentaz-1 (mPGES-1), enflamatuar hastalıklar ve kanser için umut verici bir tedavi hedefidir. mPGES-1 enzimi, siklooksijenaz yolundaki son adımda seçici olarak Prostaglandin E₂'nin sentezini katalize eder ve bunu homeostatik prostaglandin seviyelerini etkilemeden gerçekleştirir. Bu nedenle, mevcut nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların bilinen gastrointestinal veya kardiyovasküler yan etkileri olmadan yeni nesil anti-enflamatuar ilaçlar geliştirmek için biyolojik bir hedef olarak ilgi çekmektedir.

mPGES-1'in terapötik potansiyelinden yola çıkarak, daha önce gerçekleştirdiğimiz bir sanal tarama çalışması kapsamında, mPGES-1 inhibitör aktivitesine sahip bir benzotiyazol bileşiği keşfettik. Bu bileşik, hücresiz testlerde 1.3 μ M IC₅₀ değeri göstermiştir [1]. Bu çalışma kapsamında grubumuz tarafından keşfedilen benzotiyazol yapısında mPGES-1 inhibitörü bir öncü bileşikten hareketle yeni mPGES-1 inhibitörlerinin geliştirilmesi ve yapı aktivite ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sunumda benzotiyazolün 5. ve 6. konumları, sülfonamid grubu ve terminal fenil halkasındaki yapısal değişikliklere odaklanan yapı-aktivite ilişkilerini anlatıyoruz. Bu çalışmalar sonucunda bir dizi benzotiyazol sentezledik ve bunların mPGES-1 inhibe edici aktivitelerini değerlendirdik. Elde edilen bileşikler içinde mPGES-1 ürün oluşumunu IC₅₀ değerleri 0.19-3.5 μ M aralığında iyileştirilmiş aktiviteleri olan yeni bileşikler ile inhibe ettiği bulunmuştur. Sonuçlarımız, bu yeni iskeletin daha iyi mPGES-1 inhibitörlerinin geliştirilmesi için kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız, bir dizi benzotiyazol türevinin hücre serisi koşullarında geliştirilebilir mPGES-1 inhibitör potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, bu benzotiyazol türevleri, mevcut nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların alternatifleri olarak daha güvenli ve etkili anti-enflamatuar ilaçların geliştirilmesi için uygun olabilir.

Kaynakça

[1] Shekfeh, S.; Caliskan, B.; Fischer, K.; Yalcin, T.; Garscha, U.; Werz, O.; and Banoglu, E. ChemMedChem 2019, 14(2), 273-281.

BAZI 1,3-BENZAZOL-2(3H)-ON HALKA SİSTEMİNE SAHİP BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Gülnur Arslan Karahan^a, Azime Berna Özçelik^b

^a Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 32000,

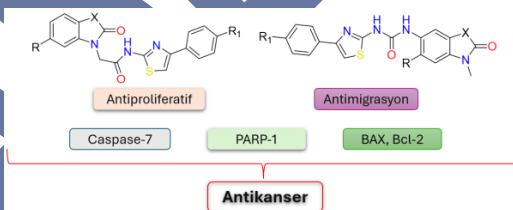
Isparta, Türkiye

^b Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06330, Ankara, Türkiye

gulnurarslan@sdu.edu.tr

Kanser, dünyanın her yerinde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüme neden olan ikinci sağlık sorunudur [1, 2]. Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ile standart kanser tedavisinden sonra hastalığın nüksü ve malign hücrelerin metastazı çok yaygındır. Tümör invazyonu ve metastazında rol oynayan moleküler sinyal ağlarının belirlenmesine ve bu yolları etkin bir şekilde bloke edebilecek etkili farmakolojik bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır [3]. 1,3-Benzazol-2(3H)-on ve 2-aminotiyazol halka sistemleri antikanser bileşik geliştirme çalışmalarında sıklıkla karşılaştığımız yapılardır [4, 5]. Amit ve üre fonksiyonel grupları da antikanser etki başta olmak üzere bir çok biyoaktif bileşiğin yapısında bulunmaktadır [6, 7].

Literatür bilgilerinden yola çıkarak, bu çalışmada 1,3-Benzazol-2(3H)-on ve 2-aminotiyazol halka sistemleri antikanser bileşik geliştirmek amacıyla seçilmiştir. Benzotiyazolon ve benzoksazolon türevleri ile 2-aminotiyazol yapısı taşıyan halkaları amit veya üre bağıyla birleştirerek yeni bileşikler sentezlenmiştir ve karakterize edilmiştir. Bileşikler hem geleneksel hem mikrodalga ısıma yöntemiyle sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin MCF-7 ve A549 kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkileri incelenmiştir, ayrıca antiproliferatif etki gösteren bileşiklerin antimigrasyon etkisi ve apoptozdan sorumlu proteinler olan kaspaz-7, PARP-1, Bcl-2 ve BAX proteinleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.



Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen TDK-2022-7949 kodlu tez projesinin bir parçasıdır. Bu bağlamda bilimsel çalışmalarımıza sağladıkları destekten ötürü teşekkür ederim.

Kaynakça

- [1] Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. CA. A Cancer Journal for Clinicians 2018, 68(6), 394–424.
- [2] Montana, M.; Mathias, F.; Terme, T.; Vanelle, P. European Journal of Medicinal Chemistry 2019, 163, 136–147.

NÜKLEOZİD YAPILI OLMAYAN YENİ HCV-NS5B RNA POLİMERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Merve Camcı^{a, b}, Halil Şenol^c, Aytekin Köse^d, Mohammed Alayoubi^e, Berin Karaman Mayack^f, Nilgün Karalı^a, Mikail H. Gezginci^a

^a İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

^b İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

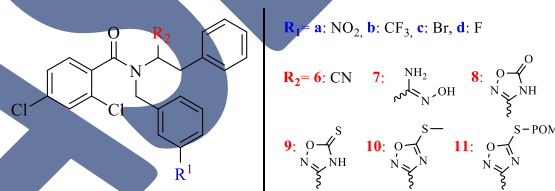
^c Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

^d Aksaray Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Aksaray, Türkiye

^e Sabancı Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

^f Kaliforniya Davis Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Bölümü, Kaliforniya, ABD
mervecamci@istanbul.edu.tr

Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte bireylerin büyük çoğunluğunda kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom gelişmektedir [1]. Virüslere karşı en etkin korumayı aşılar sağlamaktadır. Ancak, HCV'ne karşı etkili bir aşı henüz geliştirilememiştir. Günümüzde kullanılan anti-HCV ajanlardan NS3/4A proteaz inhibitörlerine karşı direnç gelişmesi NS5B RNA-polimeraz inhibitörlerini önemli bir hedef haline getirmiştir [2,3]. Bu çalışmada, bilinen non-nükleozit yapılı HCV-NS5B RNA-polimeraz inhibitörü bileşiklerin yapılarında bulunan karboksilik asit gruplarının biyoizosteri olarak davranması beklenen nitril, hidroksamidin, 5-okso-1,2,4-oksadiazol ve 5-tiyokso-1,2,4-oksadiazol grupları ile değişimi sağlanarak *N*-(1-süstitüe 2-feniletil)-*N*-(3-süstitüe benzil)-2,4-diklorobenzamid türevleri (**6-11**) tasarlanmış, karboksilik asit gruplarının metabolizmasına bağlı meydana gelebilecek toksik etkileri ortadan kaldırmaları öngörülmüştür [4-6] (Şekil 1). Bu modifikasyonlarla sentezlenen, *in silico* ADME profilleri değerlendirilen **6-11** bileşiklerinin HCV-NS5B RNA polimeraz inhibitörü etkileri incelenmiştir. En etkili bileşiğin $R_1=F$ ve $R_2=CN$ süstitüe bileşik **6d** ($EC_{50}= 3,72 \mu M$, $CC_{50}= >50 \mu M$) olduğu belirlenmiştir. Moleküler dinamik (MD) simülasyonlarında **6d** ligandının tersiyer amit karbonili aracılığıyla enzimdeki (PDB: 1NHV, 4TLR) Tyr477 ve Ser476 rezidüleri ile doğrudan ya da su aracılı H-bağı etkileşimleri kurduğu gözlenmiştir.



Şekil 1. Bileşik 6-11'in genel formülleri

Bu çalışma, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 2232-A Uluslararası Lider Araştırmacılar Programı çerçevesinde 118C312 numaralı proje ile desteklenmiştir. Projeye verdiği destekten ötürü TÜBİTAK'a teşekkürlerimizi sunarız.

Kaynakça

- [1] Wei, Y.; Li, J., Qing, J., Huang, M., Wu, M., Gao, F. ve ark. PLoS One 2016, 11(2), e0148181.
- [2] Patil, V.M., Masand, N. ve Gupta, S.P. Current Topics in Medicinal Chemistry 2016, 16(12), 1402-1409.
- [3] Ganta, N.M., Gedda, G., Rathnakar, B., Satyanarayana, M., Yamajala, B., Ahsan, M.J. ve ark. European Journal of Medicinal Chemistry 2019, 164, 576-601.
- [4] Chan, L.; Reddy, T.J.; Proulx, M.; Das, S.K.; Pereira, O.; Wang, W. ve ark. Journal of Medicinal Chemistry 2003, 46(8), 1283-1285.
- [5] Ding, A.; Ojingwa, J.C.; McDonagh, A.F.; Burlingame, A.L. ve Benet, L.Z. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1993, 90(9), 3797-3801.
- [6] Ballatore, C.; Huryn, D.M. ve Smith, A.B. ChemMedChem 2013, 8(3), 385-395

FARMAKOFOR HİPOTEZ YÖNTEMİ İLE YENİ EGFR İNHİBİTÖRÜ KİNOLİN/KİNAZOLİN TÜREVLERİNİN TASARIMI VE ETKİ PROFİLLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Asaf Evrim Evren^{a,b}, Begüm Nurpelin Sağlık Özkan^b, Gülşen Akalın Çiftçi^c, Leyla Yurttaş^b

^a Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Eczane Hizmetleri Bölümü, Gülümbe Yerleşkesi, Merkez, Bilecik

^b Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, Yunus Emre Kampüsü, Tepebaşı, Eskişehir

^c Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, Yunus Emre Kampüsü, Tepebaşı, Eskişehir

asafevrimevren@anadolu.edu.tr, asafevrim.evren@bilecik.edu.tr

Kanser, ortalama yaşam süresinin artmasıyla beraber görülme sıklığının buna bağlı olarak ölüm oranın da arttığı, günümüzdeki önemli sağlık problemlerinden biri olarak değerlendirilmektedir [1, 2]. Kanser çeşitleri içerisinde en hızlı ilerleyen ve teşhisi güç olan akciğer kanserlerinde ölüm oranı diğer türlerine göre daha yüksektir. İlk jenerasyon erlotinib ve gefitinibin geliştirilmesiyle birlikte, akciğer kanserinin tedavisi için geliştirilen Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörlerine olan ilgi 2004 yılından günümüze dek artarak gelmiştir [3-5]. Bu doktora tez çalışmasında, mevcut ilaç direnç gelişimine alternatif olabilecek, kanser hücrelerine daha seçici yeni moleküllerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla mevcut EGFR inhibitörlerinden ve literatürden hareketle iki farklı yöntemle yeni on bir farmakofor hipotez geliştirilmiş olup ekip içi molekül bankası taranarak öncü moleküller belirlenmiş ve geliştirilmiştir. Daha sonrasında bu öncü moleküllerden hareketle dört farklı serinin (üç kinazolin ve bir tane kinolin serisi) sentezi ve analizi gerçekleştirilmiş olup bunların antikanser etkinliği araştırılmıştır. Nihayetinde moleküler yerleştirme ve dinamik simülasyon yöntemlerinden yararlanarak bağlanma şekilleri ile yapı-etki ilişkileri ortaya konmuştur. Kinazolin-4-(3H)-on türevlerinden halojen içerenler aktif bulunurken en iyi EGFR inhibisyonu ve apoptoz indüksiyonu yapanların N-aminotriazol yapısı içeren türevler olduğu belirlenmiştir. EGFR inhibisyonu için nM düzeyde aktivite elde edilmiş olması tezin amacına ulaştığını göstermektedir.

Kaynakça

- [1] Evren, A.E.; Ekselli, B.; Yurttaş, L.; Temel, H.E.; Akalın Çiftçi, G. Journal of Molecular Structure 2025, 1320, 139732.
- [2] Yurttaş, L.; Evren, A.E.; AlChaib, H.; Temel, H.E.; Akalın Ciftci, G. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics 2025, 1-16.
- [3] Voldborg, B.R.; Damstrup, L.; Spang-Thomsen, M.; Poulsen, H.S. Annals of Oncology 1997, 8 (12), 1197-1206.
- [4] Scalvini, L.; Castelli, R.; La Monica, S.; Tiseo, M.; Alfieri, R. Biochemical pharmacology 2021, 190, 114643.
- [5] Yun, C.H.; Mengwasser, K.E.; Toms, A.V.; Woo, M.S.; Greulich, H.; Wong, K.K.; Meyerson, M.; Eck, M.J. The Proceedings of the National Academy of Sciences 2008, 105 (6), 2070-2075.

POSTER SUNUMLAR

VII. Ulusal Farmasötik Kimya Kongresi | 26-28 Ekim 2024 | İzmir
ufmkk2024.ege.edu.tr

ANTİKANSER ETKİLİ YENİ KİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arzu Hıdır^a, Derya Osmaniye^{a,c}, Begüm Nurpelin SAĞLIK Özkan^{a,c}, Serkan Levent^{b,c}, Yusuf Özkay^{a,c}, Zafer Asım Kaplancıklı^{a,d}

^a Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

^b Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, TÜRKİYE

^c Merkezi Laboratuvar (MERLAB), Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, TÜRKİYE

^d Eczacılık Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik, TÜRKİYE

arzu_hidir@anadolu.edu.tr

Kanser özellikle değişen yeni yaşam şartlarıyla birlikte her yıl insidansı artan ve maalesef yakalanan kişilerin ise %20'sinin hayatını kaybettiği bir hastalıktır. Konvansiyonel kemoterapötiklerle kanser tedavisinde radikal tedavi henüz mümkündür değildir ve günümüzde küçük inhibitör moleküller ve monoklonal antikorlar radikal tedavi yapabilmek için öne çıkan önemli gruplardır. Küçük inhibitör moleküller arasında ise sinyal iletiminin her noktasında görev alan ve kolaylıkla inhibe edilebilen protein kinazları inhibe eden kinaz inhibitörleri öne çıkmaktadır. Bu tez kapsamında alpelisib molekülünden yola çıkılarak 20 adet tiyadiazol yapısı taşıyan yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerde öncü bileşikteki piridin halkasının biyoizosteri benzen halkası kullanılmış ve aktiviteyi etkileyebilecek modifikasyonları gözlemlemek amacıyla farklı sübstitüent içeren türevleri kullanılmıştır. Ayrıca kanser tedavisinde kombine tedavilerin daha efektif olduğu bilindiği için bazı bileşiklere sülfonamid sübstitüsyonu eklenerek EGFR-COX-2 dual inhibisyon yapabilecek bileşikler tasarlanmaya çalışılmıştır. Bileşiklerin sentezi literatürle uyumlu olacak şekilde gerçekleştirilmiş ve bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektral analizleri ile doğrulanmıştır. Antikanser aktiviteyi ölçebilmek için A549 ve MCF-7 hücre hatları kullanılmış ve testler *in-vitro* olarak gerçekleştirilmiştir. **3j** ve **3o** bileşikleri için ise ileri aktivite çalışmaları ve moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin EGFR ve COX-2 inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır [1].

Kaynakça

[1] Hıdır, A. (2024). Antikanser Etkili Yeni Kinaz İnhibitörlerinin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi).

YENİ BÜTANOİK ASİT TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE SİTOTOKSİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Aybüke Züleyha Kaya^{a,b}, Derya Osmaniye^a Asaf Evrim Evren^{a,c}, Leyla Yurttaş^a

^a Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir, Türkiye

^b Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi, 26470 Eskişehir, Türkiye

^c Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri, Bilecik, Türkiye

aybukezuleyhakaya@anadolu.edu.tr

Kanser bugün dünyanın en ölümcül hastalıklarından biridir. Amerikan Kanser Derneği, 2024 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 2 milyon kişiye kanser teşhisi konulduğunu ve 600 bin kişinin bu nedenle hayatını kaybettiğini bildirmiştir [1]. Dünya çapında en fazla gözlenen kanser türleri arasında meme, karaciğer ve akciğer kanseri bulunmaktadır. Kanser tedavisi sırasında çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Bunlar arasında uzun süreli tedavinin hastayı yıpratıcı etkisi, mevcut ilaçların yan etkileri ve ilaç direnci yer almaktadır [2]. Bu sorunların üstesinden gelmek için 4-okso-4-(4-(2-okso-2-(2-(sübstitüekarbamotiyoil)hidrazinil)etoksi)fenil)bütanoik asit türevlerinin sentezi planlanmıştır ve aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir [3]. Sonuç bileşiklerin (**3a-3f**) yapısal analizleri NMR spektroskopi tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksikite çalışmaları NIH3T3 (sağlıklı fare embriyonik fibroblastı) ve A549 (insan akciğer karsinomu) hücre hatlarında yürütülmüştür. **3e** ve **3f** bileşiklerinin IC₅₀ değeri sırasıyla 8.495±0.367 ve 10.248±0.161 µM olarak tespit edilmiştir. Ayrıca **3e** bileşiğinin kanserli hücrelere karşı seçici sitotoksik aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. *In silico* çalışmalar, potent bileşikler kullanılarak yürütülecek ve bileşiklerin bağlanma modelleri belirlenecektir.

Kaynakça

- [1] Siegel, R.L.; Giaquinto, A.N.; Jemal, A. CA: A Cancer Journal for Clinician 2024, 74, 12-49.
- [2] Yurttaş, L.; Evren, A.E.; Kubilay, A. et al. ACS Omega 2023, 8, 49311-49326.
- [3] Kozyra, P.; Adamczuk, G.; Karczmarzyk, Z. et al. Toxicology and Applied Pharmacology 2023, 475, 116634.

AZOL HALKASI TAŞIYAN COX İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe Karagüzel^{a,b}, Sümeyye Buran Uğur^c, Yasin Çetinkaya^d, Şengül Dilem Doğan^c, Milena Stevanovic^e, Jasmina Nikodinovic-Runic^e, Miyase Gözde Gündüz^a

^a Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye

^b Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya ABD, Bağlıca, 06790, Ankara, Türkiye

^c Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Temel Bilimler ABD, 38039, Kayseri, Türkiye

^d Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya ABD, 25240, Erzurum, Türkiye

^e Belgrad Üniversitesi Moleküler Genetik ve Genetik Mühendislik Enstitüsü, 11000, Belgrad, Sırbistan

ayse.karaguzel3461@gmail.com

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek inflamasyon ve başta ağrı olmak üzere ilişkili semptomlara karşı terapötik etkilerini gösterirler [1]. Bu terapötik kullanımlarının yanı sıra, NSAİİ'lerin orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdikleri ve bazı antimikrobiyal ajanlarla birlikte uygulandığında antimikrobiyal etkinliği artırdıkları bildirilmiştir [2-4]. Bu çalışmada, moleküler hibridizasyon yaklaşımına dayanarak ticari COX inhibitörleri (ibuprofen, flurbiprofen, naproksen) ve dört farklı azol halkası (pirazol, imidazol, triazol, benzimidazol) hidrazon yapısıyla bağlanarak potansiyel antimikrobiyal etkili yeni bileşikler tasarlanmıştır.

NSAİİ'lerden elde edilen hidrazitler ile azol halkası taşıyan benzaldehitlerin reaksiyonu sonucu hidrazon grubu yapıya eklenmiş ve hedef bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS analizleri ile doğrulanmıştır. Ayrıca NOESY spektrumları ve DFT yöntemi kullanılarak stereokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal etkileri çeşitli bakteri (*S. aureus*, *P. aeruginosa*) ve *Candida* türleri (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, and *C. parapsilosis*) üzerinde değerlendirilmiştir. *Candida albicans* filamentasyonu ve quorum sensing olarak bilinen bakteriyel iletişim sistemi üzerinde inhibitör etkileri de araştırılmıştır.

DMSO-*d*₆ içinde alınan NMR spektrumlarında stereoizomeriden kaynaklanan çift pikler gözlenmiş ve bunlardan *E*_{C=N}, *E*_{N-N}, *antiperiplanar* ve *E*_{C=N}, *E*_{N-N}, *sinperiplanar* konformerlerinin sorumlu olduğu NOESY ve DFT yöntemleri kullanılarak kanıtlanmıştır. Bileşikler genel olarak *Candida* türlerinin büyümesini etkili bir şekilde inhibe etmemiş olsa da naproksen türevlerinin büyümeyi düşük oranda durdurduğu gözlenmiştir. Ayrıca, ibuprofen türevleri hariç bazı türevlerin *C. albicans* filamentların uzunluğunu azalttığı bulunmuştur. Bileşikler, test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerinde etkili bir inhibisyon göstermemişlerdir. Azol halkası olarak benzimidazol taşıyan bileşiklerin dışında bazı türevlerin ise quorum sensing sistemi üzerinde orta derecede inhibitör etki gösterdiği bulunmuştur.

Kaynakça

- [1] Khan, S.; Andrews, K.L.; Chin-Dusting, J.P.F. International Journal of Molecular Sciences 2019, 20(17), 4262.
- [2] Obad, J.; Šuško, J.; B. Kos, B. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2015, 71, 93-98.
- [3] Elias, R.; Basu, P.; Fridman, M. Journal of Medicinal Chemistry 2022, 65(3), 2361–2373.
- [4] Chan, E.W.L.; Yee, Z.Y.; Raja, I.; Yap, J.K.Y. Journal of Global Antimicrobial Resistance 2017, 10, 70-74.

YENİ HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİN ESTERAZ VE MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖR ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Berkant Kurban^{a,b}, Begüm Nurpelin Sağlık Özkan^{c,d}, Derya Osmaniye^{c,d}, Serkan Levent^{d,e}, Yusuf Özkay^{c,d}, Zafer Asım Kaplancıklı^{c,f}

^a Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

^b Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Anadolu Üniversitesi

^c Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Anadolu Üniversitesi

^d Merkezi Laboratuvar (MERLAB), Anadolu Üniversitesi

^e Analitik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Anadolu Üniversitesi

^f Eczacılık Hizmetleri Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

berkant.kurban@afsu.edu.tr

Alzheimer Hastalığı (AH) başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar insan yaşamının kalitesini düşürmekle beraber yüksek mortaliteye sahip hastalıklardır. AH'nın patofizyolojisinin tam olarak açıklanamamış olması, AH tedavisinde henüz istenilen seviyede olunamaması gibi sebeplerle birlikte AH ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki gelişmeler oldukça önemlidir[1,2].

AH başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde asetilkolin esteraz (AChE) ve monoamin oksidaz (MAO) enzim inhibitörlerinin büyük önem arz ettiği bilinmektedir[3–5]. Bu nedenle FDA tarafından onaylanmış ve halihazırda kullanımda olan Donepezil'den hareketle 14 yeni ve özgün bileşik tasarlanmıştır. Çoklu etkiye sahip bileşiklerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde sağladığı avantajlar göz önünde bulundurularak bileşiklerin tasarımı esnasında AChE ve MAO B enzimlerinin çoklu inhibisyonu hedeflenmiştir[6–10]. Piperazin halka sistemi ve şalkon yapısı içeren bu bileşikler sırasıyla şalkon eldesi, hidroliz, asetilleme ve piperazin halka sistemlerinin süstitüsüyonu ile elde edilmişlerdir. Bileşiklerin yapıları aydınlatılırken IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS yöntemlerinden faydalanılmıştır. Elde edilen bileşiklerin AChE, bütirilkolin esteraz, MAO A ve MAO B enzimlerine karşı inhibisyon potansiyelleri *in vitro* testler ile araştırılmıştır. *In vitro* çalışmalar sonucunda en yüksek inhibitör potansiyeli sahip olan bileşik **4g** AChE enzime karşı IC₅₀=0.027±0.001 µM, MAO B enzime karşı IC₅₀=0.114±0.003 µM değerlerine sahip olarak öne çıkmıştır. Aynı zamanda bileşik **4g** yapılan moleküler docking ve moleküler dinamik çalışmalarında AChE enzime karşı yüksek afinite göstermiştir. Gerek *in silico* gerekse *in vitro* çalışmalarda diğer bileşiklerden sıyrılan bileşik **4g** referans ilaç olan Donepezile en yakın inhibitör potansiyeli sergileyen bileşik olmuştur.

Kaynakça

- [1] Livingston, G.; Sommerlad, A.; Orgeta, V.; Costafreda, S.G. et al. The Lancet 2017, 390(10113), 2673-2734.
- [2] Reitz, C.; Mayeux, R. Biochemical Pharmacology 2014, 88(4), 640-651.
- [3] Thomas, T. Neurobiology of Aging 2000, 21(2), 343-348.
- [4] Pohanka, M. Biomedical Papers, 2011, 155(3), 219-230.
- [5] Walczak-Nowicka, Ł.J.; Herbet, M. International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(17), 9290.
- [6] Shrivastava, S.K.; Nivrutti, A.A.; Bhardwaj, B. et al. Journal of Molecular Structure 2022, 1262, 132979.
- [7] Soria Lopez, J.A. et al. In: Dekosky, ST, Asthana, S (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, 167, 231-255.
- [8] Zhang, P.; Xu, S.; Zhu, Z.; Xu, J. European Journal of Medicinal Chemistry 2019, 176, 228-247.
- [9] Uddin, M.S. et al. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2020, 72(8), 1001-1012.
- [10] Mathew, B.; Parambi, D.G.T.; Mathew, G.E.; Uddin, Md.S.; et al. Archiv der Pharmazie 2019, 352(11), 1900177.

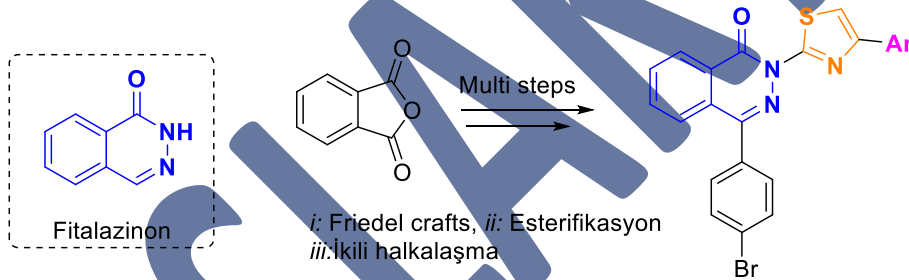
PARP-1 İNHİBİTÖRÜ OLARAK TİYAZOL SÜBSTİTÜE YENİ FİTALAZİNON TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Beyza Nur Karcı, Burak Kuzu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

byznrkrc00@gmail.com

Poli[ADP-riboz] polimeraz olarak PARP-1, DNA hasarıyla aktive edilen nükleer enzimdir ve DNA hasarının onarımında ilk aracı olarak görev alır. PARP-1 enziminin seçimli inhibisyonu, kanser araştırmalarında yeni bir stratejiyi temsil etmektedir ve PARP-1 antagonistlerinin keşfinde fitalazinon türevleri başlangıç rotası olmuştur [1]. Fitalazinon ve türevleri, heterosiklik yapı iskeleleri olarak geniş bir tıbbi uygulama potansiyeline sahiptir [2]. Bu bileşikler antidiyabetik, antikonvülsan, antiinflamatuvar, antihipertansif ve analjezik aktiviteler gibi çeşitli biyolojik özellikler sergileyerek, ilaç geliştirme süreçlerinde önemli bir rol oynarlar [3]. Ayrıca, fitalazinon türevleri özellikle antikanser ajanları olarak önemli bir yere sahiptir. Örneğin olaparib, azelastin, vatalanib ve zopolrestat gibi ticari ilaçlarda aktif bileşikler olarak bulunur [2]. Fitalazinonların yanı sıra, tiyazol iskeleti de geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir. Tiyazol türevleri, antiretroviral, antimikrobiyal, antitiroid, antifungisidal ve antikanser aktiviteler gibi geniş bir biyolojik özellikler sergileyerek, farmasötik araştırmalarda önemli bir yer tutar [4].



Şekil 1. Fitalazinon yapısı ve bu çalışmada geliştirilen tiyazol sübstitüe fitalazinon türevleri

Literatürdeki bu bilgilerden hareketle, PARP-1 inhibisyonu için fitalazinon ve tiyazol halka sistemlerini içeren bir seri bileşiğin tasarımı yapılmıştır. Tasarlanan bileşiklerin sentezi, fitalik anhidritten başlayarak Friedel Crafts, Esterifikasyon, Hansch tiyazol sentezi ve ardından halkalaşma reaksiyonları ile tamamlanmıştır. Moleküler docking çalışmaları neticesinde, sentezlenen bileşiklerin PARP-1 enzime karşı güçlü bağlanma afinitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin çeşitli kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif etkisi ve bu kanser hücrelerindeki PARP-1 enzime karşı *in vitro* inhibisyon potansiyeli çalışmaları devam etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma ile tiyazol sübstitüe fitalazinon bileşiklerinin eşsiz sentezi ve bu sentez yöntemi ile üretilen bileşiklerin PARP-1 enzime karşı inhibisyon potansiyeli ilk kez araştırılmaktadır. *In silico* test sonuçlarının *in vitro* olarak da doğrulanması ile kanserin hücresel tedavisinde önemli bir hedef olan PARP-1 inhibisyonu sağlayabilecek yeni ilaç adaylarının geliştirilmesi hedeflenmektedir.

Kaynakça

- [1] Loh, V.M.; Cockcroft, X. L.; Dillon, K.J.; et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(9), 2235-2238.
- [2] Malik, M.S.; Asghar, B. H.; Syed, R.; et al. Frontiers in Chemistry 2021, 9, 666573.
- [3] Vila, N.; Besada, P.; Costas, T.; et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2015, 97, 462-482.
- [4] Chhabria, M.T.; Patel, S.; Modi, P.; et al. Current Topics in Medicinal Chemistry 2016, 16(26), 2841-2862.

4-(SÜBSTİTÜE ARİL)-2-(2-(4-(4-(4-METİL/METOKSİFENİL)PİPERAZİN-1-İL)BENZİLİDEN)HİDRAZİNİL)TİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SİTOTOKSİK AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Beyzanur Tutuş^{a,b,d}, Aybüke Züleyha Kaya^{a,b}, Asaf Evrim Evren^{a,c}, Derya Osmaniye^a, Leyla Yurttaş^a

^a Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye,

^bAnadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye,

^c Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri, Bilecik, Türkiye,

^d Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kırıkhan Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Bölümü, Hatay, Türkiye.

beyzanurtutus@anadolu.edu.tr

Kanser, vücut hücrelerinin hızlı, kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla oluşan bir patolojidir [1]. Ayrıca, dünyada en önemli sağlık sorunu olan kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedenidir [2]. Akciğer kanseri ise 2020 yılında tahmini 2,2 milyon yeni vaka ve 1,8 milyon ölümle kanserden kaynaklanan ölümün en önde gelen sebebidir [3]. Bu nedenle, henüz radikal bir tedavi yöntemi olmayan ve dünya çapında en önemli ölüm nedenlerinden biri olan kanser için çeşitli etkin moleküller aramak gereklidir.

Tiyazol halkası medisinal kimyada sıklıkla kullanılan çeşitli farmakolojik etkilere sahip olan önemli bir halkadır [4]. Piperazin halkası ise birçok önemli doğal ve sentetik antikanser bileşiğinin kritik temel yapı taşlarından biri olarak kabul edilen heterosiklik bir yapıdır. Ayrıca tiyazol halkasına piperazin halka sisteminin dahil edilmesinin anti-proliferatif aktivitede farklılaşmanın güçlü bir indükleyicisi olduğu bulunmuştur [1]. Her iki halka sisteminin de A549 hücre hattına karşı gösterdiği yüksek aktivitelerine dair çeşitli çalışmalar ortaya konmuştur [2,4]. Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmada 1-(4-sübstitüe fenil)piperazin türevlerinden başlanarak 3 basamakta yeni 4-(sübstitüe aril)-2-(2-(4-(4-(4-metil/metoksifenil)piperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen final bileşikler ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS yöntemleri ile doğrulanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin A549 akciğer kanseri hücre hattına karşı antikanser aktivitesi incelenmiştir. Ek olarak sağlıklı hücre hattı olan NIH/3T3 üzerinde çalışıldı. Ayrıca *in vitro* çalışmalar sonucunda belirlenen en aktif bileşik için moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilecektir.

Kaynakça

- [1] Al-Ghorbani, M.; Gouda, M.A.; Baashen, M.; Alharbi, O.; Almalki, F.A.; Ranganatha, L. V. Pharmaceutical Chemistry Journal 2022, 56(1), 29-37.
- [2] Zhang, H.; Li, M.; Zhou, X.; Tang, L.; Chen, G.; Zhang, Y. European Journal of Medicinal Chemistry 2024, 272, 116497.
- [3] Bi, J. H., Tuo, J. Y., Xiao, Y. X., Tang, D. D., Zhou, X. H., Jiang, Y. F., Ji, X. V., Tan, Y. T., Yuan H. Y., Xiang, Y. B. Thoracic Cancer 2024, 15(2), 142-151.
- [4] Evren, A.E.; Yurttaş, L.; Ekselli, B.; Akalin-Ciftci, G. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2019, 194(8), 820-828.

DESIGN, DOCKING STUDIES, SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Hind M.^{a,b} Osman, Canan Kus^a

^a Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Türkiye,

^b Omdurman Islamic University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Khartoum, Sudan.

Canan.kus@pharmacy.ankara.edu.tr.

Among the several forms of NSAIDs, imidazole and fused imidazole with six-membered rings hold a prominent role as analgesic and anti-inflammatory medicines. The benzimidazole moiety meets the minimum structural requirements for anti-inflammatory drugs. It has been reported that many molecules containing benzimidazole moiety have significant anti-inflammatory as well as analgesic activity [1]. The aim of this study to design, synthesize, characterize, docking Studies and investigate the anti-inflammatory activity of new benzimidazole derivatives **C1-C5** (**C1**; 6-chloro-2-(2,5-difluorophenyl)-1-ethyl-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazole, **C2**; 6-chloro-2-(2,4-dimethoxyphenyl)-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazole, **C3**; 6-chloro-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazole, **C4**; 6-chloro-2-(2,6-dichlorophenyl)-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazole, **C5**; 6-chloro-2-(2,4-dichlorophenyl)-5-fluoro-1*H*-benzo[d]imidazole)

5-chloro-4-fluoro-2-nitroaniline was dissolved in ethanol and reduced with SnCl₂/HCl to give 4-chloro-5-fluorobenzene-1,2-diamine [2]. 1 mmol of sodium metabisulphite salt of the corresponding substituted benzaldehydes and 1 mmol of 4-chloro-5-fluorobenzene-1,2-diamine were refluxed in DMF at 135 °C for 12 hours. The end of the reaction was checked by TLC and the reaction was terminated. The reaction medium was cooled and poured into cold water [3]. The precipitate was filtered and dried and purified by column chromatography to obtained pure compounds **C1-C5**. The chemical structures of the final **C1-C5** compounds were determined using various spectral methods (MS, ¹H NMR and ¹³C NMR). The synthesized compounds were tested for anti-inflammatory activity using Human Red Blood Cell Membrane Stabilization Capacity. Docking study was performed against COX-2 enzyme using Cresset Flare software and the corresponding scores were recorded.

The highest activity in stabilisation capacity of human red blood cell membranes was found in **C1** and **C3** with 51.74 ± 2.63% and 36.88 ± 0.44% stabilisation capacity, respectively, compared to the standard anti-inflammatory drug indomethacin, which showed 27.38 ± 1.48% inhibition. The docking study against the COX-2 (PDB; 5IKQ) enzyme showed that all synthesized compounds showed a lower energy score (**C1**=-8.60, **C2**=-8.29, **C3**=-8.80, **C4**=-9.52, **C5**=-9.60) than indomethacin (-7.98 kcal/mol). This indicates a more stable binding interaction of compounds **C1-C5** when bound to the COX-2 enzyme.

The compounds **C1-C5** could be good drug candidates with anti-inflammatory properties and can be used as lead compounds for discovery a new anti-inflammatory drug.

Kaynakça

- [1] El-Feky, S.A.H.; Abd El-Samii, Z.K.; Osman, N.A.; Lashine, J.; Kamel, M.A.; Thabet, H.K. Bioorganic Chemistry 2015, 58, 104-116.
- [2] Kus, C.; Göker, H.; Altanlar, N. Archiv Der Pharmazie 2001, 334(11), 361-365.
- [3] Karataş, H.; Alp, M.; Yildiz, S.; Göker, H. Chemical Biology and Drug Design 2012, 80(2), 237-244.

HİBRİT METAL KOMPLEKSİ-DNA SİSTEMLERİN HAZIRLANMASI VE ASİMETRİK ORGANİK SENTEZLERDE KATALİTİK PERFORMANSININ ARAŞTIRILMASI

Damla Nur Kaya^a, Begüm Çağla Filiz^a, Zeynep Kanlıdere^a

^a Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, İstanbul, 34752, Türkiye

Damla.Kaya@acibadem.edu.tr

Farmasötik kimyada enantiyoseçicilik sağlayabilen verimli katalitik sistemlerin geliştirilmesi etkin ve güvenli ilaç tasarımı için büyük bir önem taşımaktadır. Biyolojik sistemlerde birçok ilaç molekülü enantiyomerik formda farklı biyolojik ve farmakolojik etkiler gösterebildiğinden, sentetik kimyada enantiyomerlerin seçici üretimi, özellikle klinik önemi olan bileşiklerin sentezinde kritik bir araştırma alanıdır [1]. Bu tür enantiyoseçici dönüşümler, çoğunlukla enzimler, değerli metaller veya kiral ligandlar gibi özel katalizörler kullanılarak gerçekleştirilir. Yapay hibrit biyokatalizörler, kiral özelliklere sahip biyomoleküllerin katalitik olarak aktif metal kompleksleriyle bağlanmasıyla elde edilir ve bu sayede yüksek seviyede enantiyoseçicilik sağlayabilir.

Güçlü kiral özellik gösteren sağa dönüşlü DNA çift sarmal yapısından yararlanılarak geliştirilen biyokatalizörler, organik kimyada yeni bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır [2]. DNA'nın kendine özgü kiral yapısı ve katalitik olarak aktif metal kompleksleri birlikte kullanılarak, özellikle ilaç sentezine yönelik olarak katalitik sistemler geliştirilebilir [3].

Çalışmamızda, bakır metali bağlayabilen ligandlar kovalent olmayan etkileşimler yoluyla DNA çift sarmalının içine yerleştirilmiştir. Böylece, metal kompleksin katalitik gücü ile DNA'nın kiral yapısı birleştirilmiştir. Bu sistemin katalitik performansı farmasötik açıdan önemli enantiyoseçimli Diels-Alder tepkimesinde araştırılmıştır. Tepkimede kiral olmayan bakır katalizörlerin varlığında rasemik karışımlar olarak ürün elde edilirken, kiral hibrit bakır-DNA biyokatalizörlerin kullanımında iki enantiyomerden birinin daha elverişli olarak elde edilmesi sağlanmıştır. Bu bulgular, farmasötik kimya ve ilaç geliştirme alanlarında yeni ve daha etkin terapötik ajanların geliştirilmesine yönelik önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Bu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir, Proje Numarası 119Z172.

Kaynakça

- [1] Patel, R. N. Biomolecules 2013, 3(4), 741-777.
- [2] Boersma, A.J.; Feringa, B.L.; Roelfes, G. Angewandte Chemie International Edition 2009, 48(18), 3346-3348.
- [3] Kanlıdere, Z. ChemBioChem 2023, 24(4), e202200554.

YENİ TRİSÜBSTİTÜE PİRAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI, SENTEZİ VE ANJİYOGENİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

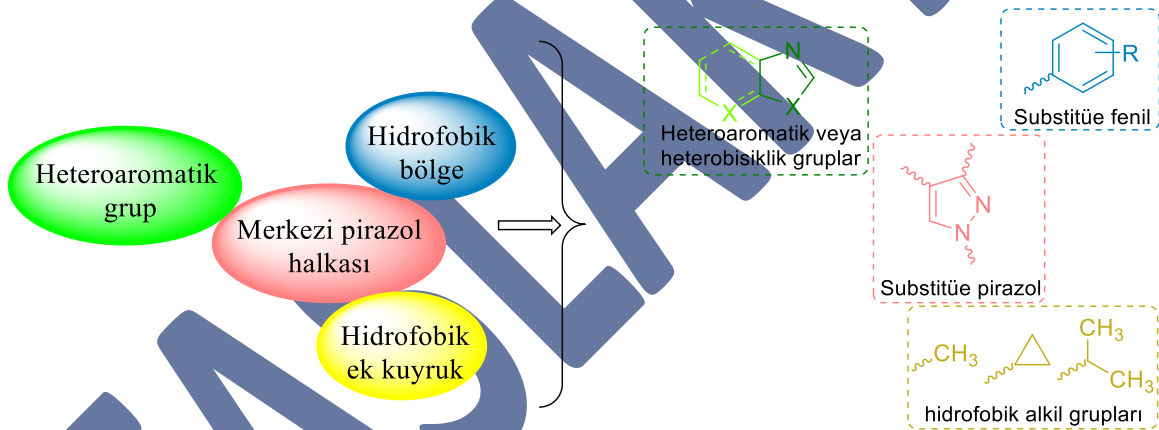
Elif Deniz, Burak Kuzu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

eelifddenizz04@gmail.com

Neredeyse tüm dünyayı etkileyen kanser, insanlığın yaşam kalitesini, psikolojisini ve sosyoekonomik durumunu etkileyen ölümcül, küresel ve devasa sağlık yüküdür [1]. Mevcut tedavide kullanılan antikanser ilaçların istenmeyen yan etkileri güvenli, seçici ve hedef odaklı yeni kemoterapötik ajanların geliştirilme ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır [2].

Kanserin hücrel boyutta tedavisindeki önemli bir hedef olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), yeni dolaşım sisteminin oluşmasında ve var olan damar sisteminin büyümesinde (anjyogenez) bir sinyal proteini olarak görev yapmaktadır. Ayrıca, VEGF reseptörleri arasında VEGFR-2'nin, hücrel yanıtların neredeyse tamamına aracılık ettiği ve VEGF sinyallerini ileten ana reseptör olması sebebiyle kanser tedavisinde önemli bir hedef olduğu bilinmektedir [3]. Burdan hareketle bu çalışmada, VEGFR-2 inhibitörü potansiyele sahip bileşikler araştırılmıştır.



Şekil 1. VEGFR-2 inhibitörü potansiyele sahip trisübstitüe pirazol türevlerinin tasarımı

Literatürdeki VEGFR-2 inhibitörü potansiyele sahip çeşitli pirazol türevleri ile oluşturduğumuz moleküler topoloji Şekil 1'de sunulmuştur. Buna göre Pirazol halkasının 4-konumunda heteroaromatik gruplar, 3-konumunda bulunan hidrofobik bölge için aril grupları ve 1-konumunda hidrofobik alkil grupları tasarlanmıştır. Kurgulanan topolojiye göre tasarlanan bileşiklerin sentezi ve VEGFR-2 inhibisyon potansiyeli *in vitro* ve *in silico* olarak incelenmektedir.

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi BAP (Proje kodu: TYL-2024-11268) birimi tarafından desteklenmektedir.

Kaynakça

- [1] Harding M. C.; Sloan, C.D.; Merrill, R.M. et al. Preventing Chronic Disease 2018, 15, 1999-2016.
- [2] Persidis, A. Nature Biotechnology 1999, 17(1), 94-95.
- [3] Holmes, K.; Roberts, O.L.; Thomas, A.M.; Cross, M.J. Cellular Signalling 2007, 19(10), 2003-2012.

BAZI YENİ NİMESÜLİD TÜREVİ İZOÜRELERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİ

Elif Kuloğlu^{a,c}, Yağmur Biliz^{a,b}, Özgür Yılmaz^a, Gani Koza^c, Ş. Güniz Küçükgülzel^d

^a TÜBİTAK, Marmara Araştırma Merkezi, Yaşam Bilimleri, Gebze, Kocaeli, Türkiye

^b İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Kimya Mühendisliği Beyoğlu, İstanbul, Türkiye

^c Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Nilüfer, Bursa, Türkiye

^d Fenerbahçe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Bölümü, Ataşehir, İstanbul, Türkiye

elifkuuuloglu@gmail.com

Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAİD) sınıfında yer alan nimesülidin, düşük toksisiteye sahip olmasının yanı sıra yüksek anti-enflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri olduğu bilinmektedir [1,2]. Ayrıca, nimesülidin seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörü olması, onu antiproliferatif etkiye sahip potansiyel bir molekül olarak öne çıkarmaktadır [3].

Bu çalışmada, biyolojik öneme sahip nimesülid türevi izoürelerin sentezlenmesi ve antioksidant aktivitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda ilk aşama nimesülid'in asidik ortamda SnCl_2 katalizörlüğünde redüksiyonunu içermektedir. İkinci aşamada indirgenmiş nimesülid ile süstitüe aromatik izosiyanatların dibüttiltin dilaurat (DBTL) katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucu nimesülid türevi izoüreler yüksek verimle elde edilmiştir. Sentezlenen nimesülid türevi izoüre bileşiklerinin yapıları FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatılmış, antioksidan aktivitelerinin tayini için 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) yöntemi kullanılmış, yapı ve antioksidan aktiviteleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bu çalışma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) (Proje no: 4235) tarafından desteklenmiştir

Kaynakça

- [1] Dannhardt, G.; Kiefer, W. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2001, 36(2), 109-126.
- [2] Piel, G.; Pirotte, B.; Delneuve, I.; Neven, P.; Llabres, G.; Delarge, J.; Delattre, L. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1997, 86(4), 475-480.
- [3] Buecher, B.; Broquet, A.; Bouancheau, D.; Heymann, M.F.; Jarry, A.; Denis, M.G.; Blottiere, H.M. *Digestive and Liver Disease* 2003, 35(8), 557-565.

EVALUATION OF TYROSINASE ACTIVITY OF NEW CHALCONE DERIVATIVES

Ezgi Pehlivanlar^a, Didem Akkaya^b, Prof.Dr.Arzu Özel^b, Prof.Dr. Rahime Şimşek^a

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turkey

^b Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Karadeniz Technical University Eczacılık Fakültesi, Trabzon, Turkey

ezgipehlivanlar@hacettepe.edu.tr

Chalcones (α,β -unsaturated ketones, 1,3-diaryl-2-propen-1-one) are secondary metabolites of plant flavonoids and isoflavonoids. Chalcone derivatives are known to have anti-tumour, scavenging, anti-inflammatory, antimicrobial, anti-tuberculosis, antidiabetic and neuroprotective activities [1].

Tyrosinase is a copper-containing enzyme with monophenolase and diphenolase activity leading to the formation of o-phenols and o-quinones. Inhibition of tyrosinase has gained importance due to its role in various dermatologic diseases [2].

In this study the chalcone derivatives having substitute phenyl rings linked with 2-propen-1-one structure to each other were synthesized and their in vitro tyrosinase inhibitory activity was evaluated. The ten synthesised compounds were mixed with various acetophenone derivatives and tri-disubstituted aldehydes in ethanol with 40% NaOH at room temperature. It was washed 2-3 with petroleum ether and crystallised in ethanol.

Tyrosinase inhibitory activity was determined by spectrophotometric method. Various concentrations of 20 μ l of sample were mixed with 100 μ l of phosphate buffer pH 6.8 at 0.1 M concentration, 20 μ l of tyrosinase solution in each well of a 96-well plate and incubated at room temperature for 10 min. At the end of the time, 20 μ l of a substrate solution of L-dopa was added, mixed thoroughly, incubated for 10 min at room temperature, and then the absorbance was measured at 475 nm with a microplate reader [3].

Ten compounds synthesized in this study were tested for in vitro tyrosinase activity by enzyme inhibition method. Further activity studies are in progress for all compounds.

Kaynakça

- [1] Ullah, S.; Park, C.; Ikram, M.; Kang, D.; Lee, S.; Yang, J.; Moon, H. R. Bioorganic Chemistry 2019, 87, 43-55.
- [2] Nerya, O.; Musa, R.; Khatib, S.; Tamir, S.; Vaya, J. Phytochemistry 2004, 65(10), 1389-1395.
- [3] Yalazan, H.; Akkaya, D.; Seyhan, G.; Barut, B.; Kantekin, H. Applied Organometallic Chemistry 2023, 37(4), e7040.

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ASSESSMENT OF IMIDAZOLE-CONTAINING COMPOUNDS: A COMPREHENSIVE STUDY INTEGRATING EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL TECHNIQUES

Gresa Halimi Syl^{a,b}, Derya Osmaniye^{a,c}, Serkan Levent^{c,d}, Begüm Nurpelin Sağlık Özkan^{a,c}, Yusuf Özkay^{a,c}, Zafer Asım Kaplancıklı^{a,e}

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University

^b Institute of Graduate Education, Anadolu University

^c Central Analysis Laboratory, Faculty of Pharmacy, Anadolu University

^d Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University

^e Department of Pharmacy Services, Vocational School of Health Services, Bilecik Seyh Edebali University

ghalimi@anadolu.edu.tr

The emergence of resistant fungal strains has necessitated the development of new antifungal agents with improved efficacy and safety profiles. In this study, we report the design, synthesis, and comprehensive evaluation of a novel series of imidazole-containing compounds as potential antifungal agents. A rational design strategy was employed to incorporate imidazole moieties, known for their broad-spectrum antifungal properties, into the molecular framework of these compounds. The synthesized molecules were characterized using high-resolution mass spectrometry (HRMS) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy to confirm their chemical structures and purity.

The antifungal activity of the newly synthesized imidazole derivatives was assessed in vitro against a panel of clinically relevant fungal pathogens, including *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, and *Candida krusei*. To understand the molecular basis of their antifungal action, molecular docking studies were performed, which predicted the binding affinity and interactions of the compounds with key fungal enzymes, such as lanosterol 14 α -demethylase.

These docking studies revealed favorable interactions between the imidazole rings and the heme group of the fungal enzyme, suggesting a potential mechanism of inhibition. Molecular dynamics (MD) simulations were subsequently conducted to evaluate the stability of the compound-enzyme complexes over time, further supporting the docking results and highlighting the dynamic behavior of the interactions in a physiological environment. Additionally, ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) properties of the synthesized compounds were predicted using in silico models to assess their drug-likeness and pharmacokinetic profiles. The ADME predictions indicated that several compounds possessed favorable oral bioavailability, metabolic stability, and low toxicity, making them promising candidates for further development.

Overall, this integrated approach combining synthesis, structural characterization, in vitro antifungal activity assessment, molecular docking, molecular dynamics simulations, and ADME predictions has led to the identification of a new series of imidazole-containing compounds with potent antifungal properties. These findings lay the groundwork for further optimization and preclinical evaluation of these compounds as potential antifungal therapeutics.

DESIGN, SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY AND MOLECULAR DOCKING STUDIES ON 2-(3-(((1H-INDOL-3-YL)METHYLENE)HYDRAZONO)-2-OXOINDOLIN-1-YL)-N-PHENYLACETAMIDE

Gulcin Karakoc^a, Merve Ari^b, Zeynep Soyer^b, Ayse H. Tarikogullari^b

^a Department of Pharmacy Services, Elbistan Vocational School of Health Services, Kahramanmaraş İstiklal University, 46060 Kahramanmaraş, Türkiye

^b Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Ege University, 35040 İzmir, Türkiye

krkcgulcin@gmail.com

Endogenous compounds are often used as the core or structural components of pharmacologically active compounds [1]. Indole, a bicyclic endogenous compound, is found in various natural products and is one of the most privileged structural skeletons within the alkaloid category [2]. Compounds bearing indole pharmacophore group play roles in a wide range of biological activities—such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-HIV, antituberculosis, anticonvulsant, antidiabetic, antihypertensive, analgesic, antidepressant, anticancer, antiviral, antifungal, antibacterial, and antimalarial [3,4].

Hydrazone is also an organic compound not only is utilized in a wide range of biological activities but also is used as a linker for the synthesis of heterocyclic compounds, which are considered significant in terms of their biological and pharmacological properties [5].

In this study, compound containing indole ring, linked to isatin that is also an indole derivative by hydrazone group, were designed. Literature studies revealed that some derivatives with an indole core possess α -glucosidase enzyme activity, and the interactions of the three compounds within our project with the active site of the α -glucosidase enzyme were examined [6-8]. Based on the results obtained, the biological activity studies of the synthesized compounds were evaluated.

Kaynakça

- [1] Khan, F.; Maalik, A. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2015, 14(10), 1937-1942.
- [2] Kerzare, D.R.; Khedekar, P.B. Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research 2016, 6(1), 144-156.
- [3] Girgis, A.S.; Panda, S.S.; Kariuki, B.M.; Bekheit, M.S.; Barghash, R.F.; Aboshouk, D.R. Molecules 2023, 28(18), 6603.
- [4] Kumari, A.; Singh, R.K. Chemistry & Biodiversity 2022, 19(9), e202200290.
- [5] Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Ali, M. R.; Alam, M.M. Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences 2014, 6(2), 69-80.
- [6] Islam, M.S.; Al-Majid, A.M.; Sholkamy, E.N. et al. Journal of Molecular Structure 2022, 1269, 133843.
- [7] Shah, S.; Javaid, K.; Zafar, H.; et al. Bioorganic chemistry 2018, 78, 269-279.
- [8] Sravanthi, T.V.; Sajitha Lulu, S.; Vino, S.; Jayasri, M.A.; Mohanapriya, A.; Manju, S.L. Medicinal Chemistry Research 2017, 26, 1306-1315.

1,3,4-OKSADIAZOL TÜREVLERİNİN TASARIMI VE ANTİMİKROBİYAL ETKİ POTANSİYELLERİNİN ARAŞTIRILMASI

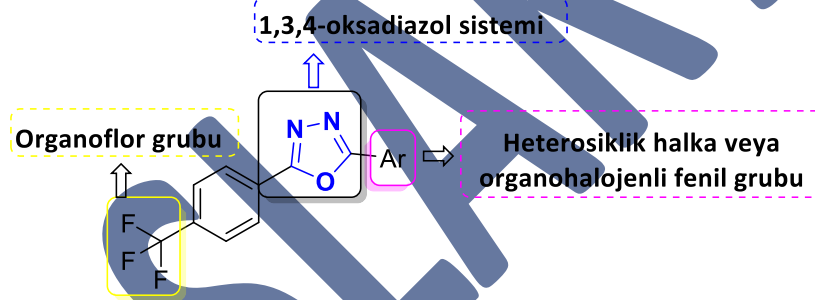
İbrahim Pınar, Burak Kuzu

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ibrahim.pinar75@gmail.com

Heterosiklik bileşikler, günümüzde ticarileşen ilaçların büyük bir bölümünü oluşturmakta ve biyoaktif kimyasal bileşenlerin %85'inden fazlasında yer almaktadır. Bu durum, ilaç tasarımında heterosiklik bileşiklerin önemli bir yer edinmesini sağlamaktadır. Heterosiklik bileşikler arasında, oksadiazol yapısı çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan birçok ilacın etken maddesinde bulunmaktadır. Örneğin, raltegravir (Anti-HIV), furamizole (antibiyotik), zibotentan (antikanser), tiodazosin (alfa-adrenerjik antagonist), oksolamin (öksürük kesici) ve nesapidil (antihipertansif) gibi ilaçlar oksadiazol halka sistemi içermektedir [1,2].

Oksadiazol halka sistemleri içerisinde 1,3,4-oksadiazol izoformu, kararlı yapısı ve biyolojik aktivitesi nedeniyle ilaç geliştirmede daha da önemli bir noktadadır. Literatürde 1,3,4-oksadiazol sistemi içeren bileşikler araştırıldığında özellikle organohalojenli türevlerinin antimikrobiyal etki potansiyelinin oldukça dikkat çekici olduğuna ulaşılmıştır [3]. Bu verilerden hareketle bu çalışmada organohalojenli 1,3,4-oksadiazol halka sisteminin kolay ve pratik sentezine odaklanılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Organohalojenli 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Tasarımı

Tasarlanan bileşiklerin sentezi, aromatik aldehit gruplarının triflorofenil hidrazit ile kondenzasyonu ve ardından elde edilen hidrazon türevlerinin moleküler iyot katalizörü ile halkalaştırılmasını içermektedir. Uygulanan prosedür, aromatik ve heteroaromatik 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi için etkili bir yöntem sunmaktadır. Bu çalışma kapsamında, organohalojenli 1,3,4-oksadiazol sistemine sahip bileşiklerin sentezi, yapı-karakterizasyonu ve *in silico* antimikrobiyal etki potansiyeli araştırılmaktadır. Sonuç olarak, 1,3,4-oksadiazol türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal aktiviteleri, antibiyotik ilaç geliştirme çalışmaları için önemi bir anahtar rol üstlenmektedir.

Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi BAP (Proje kodu: TLO-2024-11247) birimi tarafından desteklenmektedir.

Kaynakça

- [1] de Miguel, R.; Montejano, R.; Stella-Ascariz, N.; Arribas, J.R. Expert Opinion on Drug Safety 2018, 17(2), 217-223.
- [2] Banik, B. K.; Sahoo, B.M.; Kumar, B.V.V.R.; Panda, K.C.; Jena, J.; Mahapatra, M.K.; Borah, P. Molecules 2021, 26(4), 1163.
- [3] Faleye, O. S.; Boya, B. R.; Lee, J. H.; Choi, I.; Lee, J. Pharmacological Reviews 2024, 76(1), 90-141.

TOFASİTİNİB SAFSIZLIKLARININ TAYİNİ İÇİN STABİLİTE GÖSTERİR BİR UHPLC YÖNTEMİNİN VALİDASYONU ve LC-MS/MS ÇALIŞMALARI

Cemil Caner Arıkan^{a,b}, İlkey Küçükgülzel^c

^a Atabay Kimya Sanayi Ticaret A.Ş., Acıbadem Tesis, Kadıköy, 34718 İstanbul.

^b Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34865 İstanbul.

^c Fenerbahçe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34758 İstanbul.

ilkay.kucukguzel@fbu.edu.tr

Bu çalışmada, tofasitinib 5 mg film kaplı tablet ve tofasitinib 10 mg film kaplı tablet ürünlerinde safsızlık tayini yöntemi, UHPLC sisteminde stabilite gösterir bir şekilde ICH Q2(R2)'ye [1] göre valide edilmiştir. Ayrıca valide edilen UHPLC yöntemi kullanılarak oluşan bozunma ürünlerinin yapıları LC-MS/MS sisteminde doğrulanmıştır.

Bu bozunma ürünlerinin yapıları şu şekildedir: **TFB-A:** 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oksopropanamit; **TFB-F:** 3-((3R,4R)-4-metil-3-(metil(7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-3-oksopropanoik asit; **TFB-V:** N-metil-N-((3R,4R)-4-metilpiperidin-3-il)-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-amin. Valide edilen UHPLC yöntemi, Shimadzu Nexera X2 UHPLC sistemi kullanılarak geliştirilmiştir. Kromatografik ayırım, Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18 (2,1x100 mm, 1,7 µm partikül boyutu) ters fazlı kolonda, çözücü A: 1 mM Amonyum Asetat Tamponu-Metanol (95:5, h/h), çözücü B: Metanol, olmak üzere değişken elüsyon kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yeni UHPLC yöntemi, tofasitinib safsızlıkları tayini için valide edilmiştir. Tofasitinib ayrıca asidik hidroliz, alkali hidroliz, oksidatif bozunma, termal bozunma ve fotolitik bozunma şartlarında stres testine tabi tutulmuştur. Stres çalışması sonucu oluşan bozunma ürünleri üzerinden UHPLC yönteminin seçici olduğu kanıtlanmıştır. Farklı derişim düzeylerinde tofasitinib örneklerine eklenen her bir safsızlık molekülünün ayrı ayrı ortalama geri kazanımları % LOQ ile % 150 arasında hesaplanmıştır.

Tofasitinib 5 mg film kaplı tablet ve tofasitinib 10 mg film kaplı tablet için UHPLC'de safsızlık tayin yöntemi çalışması sonucunda tüm bulguların kabul kriterleri dahilinde olduğu görülmüş ve ICH Q2(R2) kılavuzuna göre valide edilmiştir.

Bu çalışmada ilaç hammaddesi, şahit maddeler ve cihaz konusunda destek olan Atabay Kimya Sanayi Ticaret A.Ş.'ne teşekkür ederiz.

Kaynakça

[1] INTERNATIONAL Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Validation of Analytical Procedures Q2(R2) 2024.

PİRAZOL TÜREVLERİ VE ANTİKANSER AJAN GELİŞTİRMEDEKİ ROLLERİ: HALKA KAPANMA REAKSİYONLARI İÇİN ENERJİ HESAPLAMALARI

Melik Fırat Menges^a, Meltem Tan-Uygun^a

^a Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Türkiye

firatmenges20@gmail.com

Pirazol türevleri, özellikle de kaynaşmış halka sistemlerine sahip olanlar, antikanser ajanları olarak potansiyelleri de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle büyük ilgi çekmiştir. Özellikle, Celecoxib ve Rimonabant gibi pirazol halkası içeren ilaçlar, bu iskenin terapötik çok yönlülüğünü göstermiştir [1]. Pirazol içeren bileşikler üzerine yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, pirazolo-pirazinonlar nispeten keşfedilmemiş kalmıştır ve pirazolo [1,5-*a*] pirazinlerin sentezinde yüksek verim elde eden hiçbir yöntem bildirilmemiştir.

Çalışmamız, altı ve yedi üyeli halka kapanma reaksiyonlarıyla ilişkili enerji hesaplamalarına odaklanarak ve özellikle pirazol halkasının hidrazin hidrat ile reaksiyonunu inceleyerek bu boşluğu gidermektedir. Daha önce keşfedilmemiş olan bu yol, pirazolo-pirazinonların sentezlenmesi için yeni bir yaklaşım sunmaktadır [2].

Araştırma, *N*-propargil-pirazol-5-karboksilat türevlerinin hidrazin hidrat ile reaksiyonundan pirazolo-pirazinon iskeletine sahip çeşitli bileşiklerin sentezlenmesini içermektedir. Ayrıca, ortaya çıkan heksasiklik pirazin veya heptasiklik triazepin sistemlerinin kararlılığını aydınlatmak için *in silico* çalışmalar yürütülmüş ve bu halka kapanma reaksiyonlarının enerjik fizibilitesine ışık tutulmuştur. Bu çalışma sadece pirazolo-pirazinonların bilimsel olarak anlaşılmasını ilerletmekle kalmayıp, aynı zamanda lider lisans araştırmacısının mesleki gelişimine katkıda bulunarak araştırma çabamızın geniş etkisini göstermektedir.

Tablo 1: Altı Üyeli ve Yedi Üyeli Halkaların Kapanma Enerjileri

Süstituent	Altı üyeli kapanma Enerji (hartree/particle)	Yedi üyeli kapanma Enerji(hartree/particle)	Enerji farkı (kcal/mol)
Yok (H)	-792.156978	-792.133407	14,79
Klor (Cl)	-1249.560204	-1249.536397	14,94
Brom (Br)	-3353.372337	-3353.348609	14,91
Triflorometil (CF ₃)	-1127.362622	-1127.338699	15,01
Metoksi (OCH ₃)	-906.017363	-905.989875	17,25

Bu proje TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Destek No: [1919B012218899]). Sağladıkları önemli katkılar için teşekkür ederiz.

Kaynakça

- [1] Uygun, M. T.; Amudi, K.; Turaçlı, İ. D.; Menges, N. *Molecular Diversity* 2022, 26, 113.
 [2] Tan-Uygun, M.; Amudi, K.; Menges, N. 8. Uluslararası İlaç Kimyası Konferansı, 27 Şubat-01 Mart 2020, Kemer, Antalya.

BAZI YENİ TİYAZOL-2-İMİN TÜREVLERİNİN KLİK SENTEZİ ve ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ

Meriç Şengün^a, Meltem Çetinkaya^a, Ecem Gökoğlan^{a,b}, İnci Deniz^c, Meriç Köksal^a

^a Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

^b Fenerbahçe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İstanbul

^c Yeditepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yağmur Sönmez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

meric.sengunn@gmail.com

Bu çalışmada, aromatik α -bromoketonlar, birinci derece aromatik aminler ve fenil izotiyosiyanatın, katalitik miktarda trietilamin varlığında reaksiyona sokulmasıyla tiyazol-2-iminlerin sentezi için oldukça basit ve verimli bir tek kap, üç bileşenli bir yöntem tanımlanmıştır. Literatürde, tiyazol-2-imin halka sistemi taşıyan bileşiklerin antiplatelet, antifungal, melanin üretimi inhibisyonu, antiinflamatuvar, analjezik, antitümör ve antibakteriyel özellikler gösterdiği bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında, bazı yeni tiyazol-2-imin türevleri sentezlenmiş, saflaştırılmış ve yapıları spektral yöntemler yardımıyla karakterize edilmiştir. Bileşiklerin sentezi hem konvansiyonel hem de mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirilmiş olup reaksiyon verimleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, mikrodalga yöntemiyle sentezlenen bileşiklerin, daha yüksek verimle elde edildiğini göstermiştir. Ayrıca, bu yöntem, kısa reaksiyon süresi, düşük enerji tüketimi ve minimum atık üretimi ile çevre dostu bir sentez yaklaşımı sağlamıştır. Sonuç olarak, elde edilen yeni tiyazol-2-imin türevleri (**1a-1j**) fizikokimyasal parametreleri ile tanımlanmış, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR spektroskopisi ve eleman analiz ile yapıları aydınlatılmıştır. Sentezlenen moleküllerin antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek amacıyla, iki gram pozitif; *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), iki gram negatif bakteri; *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) ve mantar türleri *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404) ve *Candida albicans* (ATCC 10231) karşı disk difüzyon ve minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar, seri içerisinde **1b** ve **1h** bileşiklerinin 19±0.00 değeri ile en yüksek etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Kaynakça

- [1] Sayed A.R. et al. Drug Design, Development and Therapy 2020, 14, 1363-1375.
- [2] Hameed, A. et al. Handbook of Greener Synthesis of Nanomaterials and Compounds, Elsevier, 2021, Chapter 5, 137-176.
- [3] Sondhi, S. et al. Medicinal Chemistry 2005, 13, 4291-4299.
- [4] Bueno, L.M. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2016, 26(16), 3938-3944.
- [5] Jain, S. et al. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2018, 18(8), 640-655.

DIYABET TEDAVİSİNDE POTANSİYEL α -GLUKOZİDAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ OLARAK KİNOKSALİN TÜREVLERİ: SENTEZ, BİYOLOJİK AKTİVİTE, MOLEKÜLER MODELLEME VE ADME ÇALIŞMALARI

Merve Arı, Zeynep Soyer

Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

maervea@gmail.com

Diyabet, günümüzde en hızlı artış gösteren hastalıklar arasındadır [1]. Diyabet hastalarının yaklaşık %90'ı tip 2 diyabet tanısı almakta olup, tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanan ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir [2]. Diyabet tedavisinde kullanılan α -glukozidaz inhibitörleri, bağırsakta karbonhidratların parçalanmasını geciktirerek, kan glukoz seviyelerini kontrol altında tutarlar [3]. Şu an klinikte, α -glukozidaz inhibitörü olarak akarboz, vogliboz ve miglitol bileşikler kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların etkinliği genellikle sınırlıdır; ayrıca, şeker türevleri olmaları ve uzun süreli kullanımları gastrointestinal sistemde diyare ve şişkinlik gibi istenmeyen yan etkilere yol açmaktadır [4]. Bu açıdan daha geniş bir inhibitör yelpazesinin araştırılması ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi kritik öneme sahiptir. Potansiyel aktif yeni moleküllerin keşfinde kinoksalin heterosiklik halkası araştırılmış ve pek çok anti-diyabetik etkili molekülün yapısında bulunduğu tespit edilmiştir.

Bu araştırmada, diyabet tedavisinde etkili bir yaklaşım olan α -glukozidaz enzim inhibitörü olabilecek potansiyel bir kinoksalin türevinin literatür verilerinden yola çıkarak tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın amacı, tasarlanan ve sentezlenen bileşiğin α -glukozidaz enzim inhibitör aktivitesini ve enzim kinetiğini *in vitro* olarak değerlendirmek, ayrıca *in silico* yöntemlerle ADME (absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım) ve moleküler docking analizlerini yapmaktır.

Tasarlanan kinoksalin türevi bileşik üç basamakta sentezlendi. Sentezlenen bileşiğin yapısı IR ve ^1H NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. Tasarlanan bileşiğin kinetik çalışmaları için final bileşiğin DMSO içindeki çözeltisi hazırlandı. Substratların azalan konsantrasyonları tampon çözeltisi içinde hazırlanmış ve ardından enzim çözeltisi eklenerek 405 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümler yapıldı. Kontrol olarak DMSO ve referans bileşik olarak akarboz kullanıldı. Deneyler üç kez tekrarlandı. Standart ve test bileşikler için elde edilen absorbans değerleri ile karşılık gelen hız değerleri, GraphPad Prism programı kullanılarak grafiğe aktarıldı ve Michaelis-Menten ve Lineweaver-Burk grafikleri oluşturuldu. Ek olarak final bileşiğin moleküler docking çalışması MOE programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hedef moleküller; Egan, Ghose, Muegge, Veber ve Lipinski kriterleri baz alınarak ADME parametreleri değerlendirildi. (<http://swissadme.ch>)

Akarboz ile karşılaştırıldığında daha iyi bir IC_{50} değerine sahip olduğu bulunan final bileşiğin, α -glukozidaz enzimini inhibisyon tipi Lineweaver-Burk eğrisi ile *in-vitro* olarak tayin edildi. Yapılan ADME ve moleküler docking çalışmaları ile final bileşiğin etkililiğinin iyileştirilebilmesi için yapılması gereken modifikasyonlar tartışıldı.

Kaynakça

- [1] Missioui, M.; Mortada, S.; Guerrab, W.; Serdaroğlu, G.; Kaya, S.; Mague, J.T.; Essassi, E.M.; Faouzi, M.E.A.; Ramli, Y. Journal of Molecular Structure 2021, 1239, 130484.
- [2] Liu, Z.; Ma, S. ChemMedChem 2017. 12, 11, 819-829.
- [3] TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2017. Türkiye Diyabet Vakfı.
- [4] Li, X.; Bai, Y.; Jin, Z.; Svensson, B. Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie 2022. 153, 112455.

ANALYTICAL METHOD DEVELOPMENT AND VALIDATION OF N-NITROSO-DICLOFENAC NITROSAMINE RELATED SUBSTANCE IN DICLOFENAC DIETHYLAMINE ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT WITH LC-MS/MS

Uğur Karaçiçek, Rıdvan Sert, Cihat Öztürk, Murat Kepür

Nobel Pharmaceuticals, Research and Development Department, Düzce, Turkey

murat.kepur@nobel.com.tr

N-nitrosamines are organic compounds with the general structure $R_2N-N=O$. They are carcinogenic impurities and facile in formation and are often formed by the reaction of secondary and tertiary amines, amides, carbamates, and urea derivatives with nitrites or nitrogenous groups [1]. Firstly in 2018, NDMA and NDEA were detected in the Valsartan Active Pharmaceutical Ingredient produced by Zeijiang Huahai Pharmaceutical (ZHP), a Chinese manufacturer. Then, nitrosamines were announced as a new class of impurities by the European Medicines Agency (EMA) [2]. The aim of this study is to detect and quantify the impurity of N-Nitroso Diclofenac, a nitrosamine specific to the Diclofenac Diethylamine Active Pharmaceutical Ingredient. N-Nitroso Diclofenac molecule is formed as an amine group because of the interaction of any nitrate or nitrite source with the Diclofenac Diethylamine Active Pharmaceutical Ingredient. According to the nitrosamine guideline published by EMA, the limit of N-Nitroso Diclofenac is determined as a maximum of 1500 nanograms per day [2].

The analytical method was developed in-house by using Waters TQ-S Micro Mass Spectrometer and H-Class Acquity HPLC connected together. Firstly, N-Nitroso Diclofenac was infused the Mass Spectrometer system and optimal Mass Spectrometric conditions were assessed according to parent and daughter ion. It was observed that the N-Nitroso Diclofenac molecule is unstable under thermal conditions and loses NO- compounds. Hence, N-Nitroso Diclofenac molecule was ionized at 295.1 Da like Diclofenac under positive conditions using ElectroSpray Ionization probe. Thereafter, N-Nitroso Diclofenac and Diclofenac Diethylamine peaks were separate from each other with using CSH FP 1.7 μm 2.1 $\times$ 100 mm UPLC column with in-house developed analytical method. UV detector data at 254 nm were used for developing to the method. Then, developed analytical method was validated for Active Pharmaceutical Ingredient by guidance of International Council for Harmonisation (ICH) Q2(R2) Validation of Analytical Procedure Guideline [3].

As a result, 3 batches of Diclofenac Diethylamine Active Pharmaceutical Ingredients that were kept for two years in 40°C temperature and 75% Relative Humidity conditions were analysed with the validated method and the N-Nitroso Diclofenac amount was found below the detection limit. It was observed that the Diclofenac Diethylamine is suitable in terms of N-Nitroso Diclofenac and is stable for two years under thermal and relative humidity conditions.

Kaynakça

- [1] Harshita A., Ritik T., et al. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2023, 139, 105355.
- [2] European Medicines Agency, Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products, European Medicines Agency (2024).
- [3] International Council for Harmonisation (ICH), ICH Q2(R2) Guideline: Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, (2022).

DEVELOPMENT OF CHITOSAN-Fe₃O₄-COATED NEW L-HIPPO DERIVATIVES TO BE EFFECTIVE AGAINST HIV-1/AIDS

Nefise Demir^a, Belgin Sever^{b,c}, Masami Otsuka^{c,d}, Mikako Fujita^c, Halilibrahim Ciftci^{a,c,d}

^a Department of Bioengineering Sciences, Izmir Katip Celebi University, Izmir 35620, Türkiye

^b Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskisehir 26470, Türkiye

^c Medicinal and Biological Chemistry Science Farm Joint Research Laboratory, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 862-0973, Japan

^d Department of Drug Discovery, Science Farm Ltd., Kumamoto 862-0976, Japan

demir.nefise53@gmail.com

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), caused by infection with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1), is a major global public health problem. Due to the major challenges in HIV-1 treatment, new approaches for the complete elimination of HIV-1 from the body need to be implemented, in particular targeting the matrix antigen (MA) domain of Gag polyprotein precursor (Pr55^{Gag}) based on the fact that the MA domain regulates membrane binding through its interaction with phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphate (PI(4,5)P₂). To this end, we have previously developed an inositol hexaphosphate (IP₆) derivative, L-HIPPO, and demonstrated its stronger membrane binding potential with the MA domain compared to IP₆ and PI(4,5)P₂ [1]. We designed new L-HIPPO derivatives with respect to the modification of the diheptanoylglycerol moiety, which could potentiate MA binding. Up to now, we completed the 10 steps of intermediate L-1,2,4,5,6-penta-O-dibenzylphosphoryl-*myo*-inositol (compound (–)-7) synthesis starting from the reaction of *myo*-inositol with cyclohexanone in the presence of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate. The synthesis of new L-HIPPO derivatives is ongoing *via* the reaction of compound (–)-7 with proper diacylglycerol derivatives. On the other hand, the pharmacokinetic properties of L-HIPPO and L-HIPPO derivatives are insufficient to be membrane-permeable due to their dense negative phosphate charges. Therefore, the use of a suitable carrier is necessary. In the present work, we also completed the synthesis of chitosan (CS) coated iron oxide (Fe₃O₄) nanoparticles (NPs). Then, the crystallite size, iron phase abundance, morphology and magnetic properties of these NPs were characterised by X-ray diffraction (XRD). The characteristic peaks were observed in the XRD pattern at 2θ of 9.6°, 30.1°, 35.5°, 43.1°, 54.5°, 57.6° and 63.6°, corresponding to the diffraction of 220°, 311°, 400°, 422°, 511° and 440° crystal faces of Fe₃O₄ spinel structure. The Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrum of Fe₃O₄ showed peaks at wave numbers of 578 and 464 cm⁻¹, which are attributed to Fe-O bands in tetrahedral and octahedral sites, confirming the spinel-type structure of Fe₃O₄. Besides, CS-Fe₃O₄-coated L-HIPPO nanocomposites were prepared in the presence of TPP solution under magnetic stirring (1000 rpm) to ensure uniform coating of NPs. Dynamic light scattering (DLS) was used to determine the particle size distribution of Fe₃O₄, CS-coated Fe₃O₄, and CS-Fe₃O₄-coated L-HIPPO. The results showed that CS-coated Fe₃O₄ particles possessed a size distribution of 100-280 nm with a mean of approximately 210 nm, whereas the size distribution of CS-Fe₃O₄-coated L-HIPPO was determined to be 160-570 nm with a mean of 310 nm.

Kaynakça

[1] Tateishi, H.; Monde, K.; Anraku, K.; Koga, R.; Hayashi, Y.; Ciftci, H.I.; DeMirici, H.; Higashi, T.; Motoyama, K.; Arima, H.; Otsuka, M.; Fujita, M. Scientific Reports 2017, 7(1), 8957.

BAZI TİYAZOL HALKASI İÇEREN 1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nurdan Ebru Irmak^{a,b}, Begüm Nurpelin Sağlık^c, İsmail Çelik^d, Hasan Tahsin Şen^b, Yusuf Özkay^c, Gülgün Ayhan-Kılıçgil^a

^aAnkara Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara

^bAnkara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara

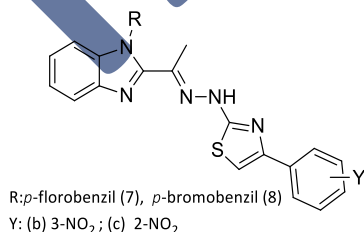
^cAnadolu Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir

^dErciyes Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Kayseri

neirmak@ankara.edu.tr

Enflamatuar prostaglandinlerin oluşumundan sorumlu olan COX-2 enzimi, kronik enflamasyon ile ilişkili Alzheimer, Multipl Skleroz, ateroskleroz, romatoid artrit, diyabet, astım, bakteriyel/viral enfeksiyonlar ve kanser [1, 2] gibi birçok hastalığın temel nedenidir ve enflamasyonun kontrolü bu durumların yönetilmesi için oldukça önemlidir [3, 4]. Bu yüksek lisans tez çalışmasında; antienflamatuar etkili ilaç adayı olabilecek, tiyazol halkası içeren benzimidazol türevi yeni moleküllerin tasarlanıp sentezlenmesi, kimyasal yapılarının ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılması, *in vitro* COX-1/2 enzimini inhibe etme potansiyellerinin saptanması ve moleküler doking çalışmaları ile hedef-yapı etkileşmelerinin gösterilmesi hedeflenmiştir. Tez kapsamındaki türevlerin sentezi için ilk olarak, *o*-fenilendiamin bileşiği laktik asitle reaksiyona sokularak benzimidazol halkasının siklasyonu gerçekleştirilmiştir. 2. konumdaki 1-hidroksi etil grubunun oksidasyonu ile 2-asetilbenzimidazol türevine ulaşılmıştır. Benzimidazol halkası 1. konumundan metil, *p*-floro ve *p*-bromo benzil ile türevlendirilmiştir. Bu türevlerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazon türevlerinin α -bromoasetofenon türevleri ile reaksiyonu da sonuç ürünler (6a-e, 7a-e ve 8a-e) elde edilmiştir.

Çalışma sonucunda toplam 23 bileşik sentezlenmiş olup bunlardan 20 adeti daha önce literatürde kaydı olmayan orijinal bileşiklerdir. COX-2 enzim inhibisyonunda 6e hariç bileşiklerin tümünün iyi aktivite gösterdiği ve en etkili bileşiğin 8c olduğu saptanmıştır. Bileşik 8c (2-(2-(1-(1-(4-bromobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol), 0,215 μ M ile selekoksib'e (IC₅₀ 0,132 μ M) yakın IC₅₀ değerine sahiptir. COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı inhibitör özellikleri karşılaştırıldığında, elde edilen bileşiklerin, çok daha düşük IC₅₀ değerleri ile, COX-2 enzimine karşı daha selektif olduğu gözlenmiştir. Doking sonuçları, *in vitro* bulguları desteklemekte ve 7b, 7c, 8b ve 8c bileşiklerinin, güçlü ve seçici COX-2 inhibitörleri olarak hareket etme potansiyeline sahip olabileceğini öne sürmektedir. ADME parametreleri açısından değerlendirildiğinde ise, uygun fizikokimyasal parametreler sergilemeleri nedeniyle sentezlenen bileşikler arasında ilaç adayı olabilecek bileşikler olduğu görülmüştür.



COX-2 inhibisyon IC₅₀ (μ M)

7b	0.297±0.011
7c	0.311±0.010
8b	0.279±0.012
8c	0.215±0.009
ibuprofen	5.326±0.218
Selekoksib	0.132±0.005
Nimesulid	1.684±0.079

Kaynakça

- [1] Hanahan, D.; Weinberg, R.A. Cell 2011, 144, 646-674.
- [2] Zappavigna, S.; Cossu, A.M.; Grimaldi, A. et al. International Journal of Molecular Sciences 2020, 21, 2605.
- [3] Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. European Journal of Medicinal Chemistry 2014, 76, 494-505.
- [4] Harshitha, B.T.; Jayashankar, J.; Anand, A.P.; Sandeep, S.; Jayanth, H.S.; Karthik, C. S.; Mallu, P.; Haraprasad, N.; Krishnamurthy, N.B. Asian Journal of Chemistry 2022, 34, 1893-1920.

SEKONDER AMİN GRUBU TAŞIYAN TAURİN TÜREVLERİNİN KARBONİK ANHİDRAZ ENZİM İNHİBİTÖR AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Özlem Akgül^a, Sema Yılmaz^a, Gioele Renzo^b, Fabrizio Carta^b, Claudiu T. Supuran^b

^a Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 35100 İzmir, Türkiye.

^b Floransa Üniversitesi, NEUROFARBA Bölümü, Polo Scientifico, 50019 Floransa, İtalya.

ozlem.akgul@ege.edu.tr

Karbonik anhidraz enzimi (KA), metaloenzim ailesine ait olup, karbondioksitin bikarbonat iyonuna ve protona geri dönüşümlü hidrasyonundan sorumludur. İnsanlarda bugüne kadar on altı izoformu saptanmış ve bunlardan 13'ünün katalitik olarak aktif olduğu bildirilmiştir. Bu izoformların farklı organ ve dokuda yerleşim gösterdiği ve çeşitli fizyolojik ve patolojik yollarda görev aldıkları bildirilmektedir. KA izoformlarının anormal aktivasyonu glokom, epilepsi, kanser ve obezite gibi ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Bu nedenle KA izoformları, ilaç tasarımı çalışmalarında önemli hedefler haline gelmiştir [1]

Taurin (2-aminoetansülfonik asit), vücutta yer alan tek serbest amino asittir ve herhangi bir peptit sentezine katılmamaktadır. Biyolojik sistemlerdeki önemli rollerine rağmen, sınırlı geçirgenliği, belirsiz farmakokinetiği, hidrofilik yapısı ve kısa etki süresi nedeniyle ilaç olarak kullanılamamaktadır. Taurinin ilaç olarak kullanılabilmesi için daha lipofilik taurin türevlerinin hazırlanması gerekmektedir. Bugüne kadar sınırlı sayıda taurin analogu rapor edilmiş ve bunların antikonvülzan, antikanser, anti-alkol ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu bildirilmiştir [2,3].

Bu çalışmada, KA inhibitörü bileşiklerin elde edilebilmesi amacıyla "kuyruk yaklaşımı" stratejisi kullanılarak 3 adet taurin türevi tasarlanmıştır. Taurinin amino grubu sekonder amin ve sülfonik asit grubu sülfonamit olarak türevlendirilmiştir. Final bileşiklerin kimyasal yapıları spektral analizlerle doğrulanmıştır. Bileşiklerin KA inhibitör aktiviteleri, CO₂ hidrasyon testi kullanılarak test edilmiştir [4,5].

Enzim inhibisyon testi sonuçlarına göre, benzilamin ile türevlendirilen final ürünün kanserle ilişkili KA XII izoenzimine 30.8 µM IC₅₀ değeri ile selektif olarak etki gösterdiği ve *p*-metoksibenzilamin ile süstitüe edilen türevin ise KA II, IX ve XII izoenzimlerini sırasıyla 79.2, 43.1 ve 62.9 µM IC₅₀ değerleri ile inhibe ettiği saptanmıştır.

KA enzim aktif yoresine hedeflendirilmiş sekonder amin grubuna sahip taurin türevi ile kanserle ilişkili KA XII izoenziminin selektif olarak inhibe edildiği gözlenmiştir. Bununla beraber final ürünler karşılık geldikleri sultam halkasına sahip analogları ile karşılaştırıldığında KA IX ve KA XII izoenzimine karşı afinitelerinin artmış olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK 117S516) ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü (16-ECZ-012) tarafından desteklenmiştir.

Kaynakça

- [1] Supuran, C.T. Clinical Science 2021, 135 (10), 1233-1249.
- [2] Vanitha, M.K. et al. International Journal of Pharma Research and Health Sciences 2015, 3(3), 680-686.
- [3] Rais, N.; Ved, A.; Shadab, M.; Ahmad, R.; Shahid, M. Arab Gulf Journal of Scientific Research 2023, 41(1), 48-66.
- [4] Akgül, Ö.; Lucarini, E.; Mannelli, L.D.C. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2022, 227, 113956.
- [5] Akgül, Ö.; Angeli, A.; Vullo, D.; Carta, F.; Supuran, C.T. Bioorganic Chemistry 2020, 103, 104236.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL N-SUBSTITUTED-3-METHYLINDOLE DERIVATIVES

Rawan Albhaisi^a, Hülya Akgün^a, Burçin Güngör^b, Dilruba Tırpanlar^b, İnci Deniz^c

^a Pharmaceutical Chemistry Department, Faculty of Pharmacy, Yeditepe University, Istanbul, Türkiye

^b Biochemistry Department, Faculty of Pharmacy, Yeditepe University, Istanbul, Türkiye

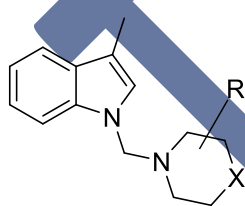
^c Microbiology Department, Yagmur Sonmez Microbiology Laboratory, Faculty of Pharmacy, Yeditepe University, Istanbul, Türkiye

rawanalbohise@gmail.com

In this study, ten novel compounds with the general structure of 1-[(substituted-1-piperidinyl)methyl]-3-methyl-1H-indole and 1-[(4-(substituted-1-piperazinyl)methyl)]-3-methyl-1H-indole, were synthesized using one-pot reaction method. In order to obtain the desired compounds a mixture of 3-methylindole, formaldehyde and various substituted piperidine and piperazine derivatives were reacted in ethanol under reflux condition for 4-6 hr [1]. the synthesized compounds were evaluated for their anticancer and antimicrobial activities.

The antimicrobial activity of the compounds was assessed using the disc diffusion method, the results indicated that compounds **1**, **2**, **7** and **10** revealed the highest antibacterial activity against *Enterococcus hirae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* with inhibition zone of 20 mm, and the highest anti-fungal activity against *Candida albicans* with inhibition zone of 15 mm. Reference compounds used were ofloxacin for the antibacterial study and nystatin for the antifungal study [2].

In vitro cytotoxic activity screening of the compounds was performed against breast cancer cell (MCF-7) and noncancerous Human Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC) cell lines. Compounds **1**, **2**, **3**, **9** and **10** exhibited selective inhibitory effect on MCF-7 cells with an IC₅₀ values of 27, 53, 35, 32 and 31 µM respectively. Using tamoxifen as reference drug [3]., General formula of the ten novel compounds is given below.



R, X=C

4-phenyl

4-hydroxy-4-phenyl

3,5-dimethyl

4-methyl

R, X=N

Bis(4-fluorophenyl)methyl

4-trifluoromethylphenyl

4-bromophenyl

4-methoxyphenyl

2,3-dichlorophenyl

4-tert butoxycarbonyl

Kaynakça

- [1] Akkoç, M.; Yüksel, M.; Durmaz, İ.; Atalay, R. Turkish Journal of Chemistry 2012, 36(4), 515-525.
- [2] Liu, T.; Yao, X.; Zhang, R. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2023, 89, 129320.
- [3] Devi, N.; Kaur, K.; Biharee, A.; Jaitak, V. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 2021, 21(14), 1802-1824.

SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY, MOLECULAR DOCKING AND ADME STUDIES OF NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES CARRYING METHYL SULFONYL GROUP AS BCL-2 INHIBITORS

Sarah Gado^a, Ayşe Nur Baylav^a, Damla Nur Pariltı^b, Pelin Mutlu^b, Tuğba Somay Doğan^c, Zeynep Ates-Alagoz^a

^aAnkara University, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ankara, Turkey,

^bAnkara University, Biotechnology Institution, Ankara, Turkey, pmutlu@ankara.edu.tr

^cMiddle East Technical University, Central Laboratory, Molecular Biology and Biotechnology R&D Centre, Ankara, Turkey,

sarahosamagado@gmail.com

The main objective of this study is to design new methyl sulfonyl-substituted 2-aryl benzimidazole derivatives with effective anticancer activity and to obtain new target compounds. Our previous studies suggested that the activity was high with cyclic aliphatic or aryl halides at the 1st position of the benzimidazole ring. Additionally, benzene ring isosteres such as trimethoxy benzene or pyrrole, thiophene, furan or benzene rings substituted with different halogens at different positions were selected as the aryl ring at the 2nd position of the benzimidazole ring. The anticancer activities of the synthesized compounds were tested by comparing them with Venetoclax, which has been determined to have an apoptotic effect on TNBC cells as a Bcl-2 inhibitor in the literature. In order to explain the mechanism of anticancer activity, molecular docking, structure-activity studies and cytotoxicity analysis were performed to determine the critical targets of the activity.

The synthesis of the designed compounds started with 1-chloro-4-(methylsulfonyl)benzene. In order to nitrate from the meta position, it was treated with potassium nitrate and sulfuric acid [1]. After the chloride at the p-position was substituted with appropriate alkyl or aryl amines, p-alkyl or aryl amine derivatives were obtained, then the nitro group was reduced by catalytic hydrogenation to obtain the corresponding o-phenylenediamines. Benzimidazole cyclization was achieved by treating the o-phenylenediamine derivatives with appropriately substituted benzaldehydes or aryl aldehydes with NaHSO₃ salts [2]. The synthesized compounds' cytotoxic effects were analyzed on MDA-MB-231 cell line using MTT analysis for 48h. Venetoclax, was evaluated as a reference drug, which its IC₅₀ value for MDA-MB-231 cells was known as approximately 60µM in the literature [3]. Based on its toxicity, 13 of the compounds showed cytotoxic effect on MDA-MB-231 cells at concentrations higher than 100 µM. On the other hand, compounds #16, 13, 18 and 15 showed cytotoxic effect at 37µM, 47µM, 55µM and 91µM respectively. The results showed that among 18 benzimidazole derivative compounds, compound #16 was the most cytotoxic one for MDA-MB-231 cells with respect to Venetoclax. Based on the biological activity results, Molecular docking, detailed interaction examination, and ADME studies were performed on the most active compounds. The crystallographic structure of the BCL-2 enzyme (PDB ID: 6o0k) was obtained from the RCSB Protein Database. AutoDockTools 1.5.6 was used to remove water molecules then the binding site, gridbox, polar hydrogens, and Gasteiger charges were determined. The analysis of pharmacokinetic properties and druggability criteria was performed using the SwissADME online program.

This study was supported by a grant of TÜBİTAK 1001 (123S795)

References

- [1] Ates-Alagoz, Z.; Coleman, N.; Martin M.; et al. Chemical Biology and Drug Design 2012, 80, 853-861.
- [2] Ates-Alagoz, Z.; Buyukbingol, E. Heterocyclic Communications 2001, 7(5), 455-460.
- [3] Alhoshani, A.; Alatawi, F.O.; Al-Anazi, F.E.; et al., OncoTargets and Therapy 2020, 13, 13357-13370

4,5-DİARİL-1H-İMİDAZOL-2-TİYON TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE BAZI BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Sena Derya Kesik Ak^a, Erol Akgün^b, Büşra Işıl Tok^a, Zafer Şahin^c, Barkın Berk^d, Leyla Yurttaş^e, Şeref Demirayak^f

^aAltınbaş Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

^bMarmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

^cEmory Üniversitesi

^dOkan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

^eAnadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

^fİstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD

senaderyakesik@gmail.com

İmidazol, tiyazol ve benzotiyazol halka sistemleri birçok biyoaktif molekülün iskeletinde yer alan ve antikanser [1,2], antienflamatuar [3], antibakteriyel [4], ve antifungal [5] gibi farmakolojik aktiviteler gösteren aromatik bileşiklerdir [6,7]. Farmakoforik özelliklerini geliştirmek amacıyla, geniş bir aktivite yelpazesine sahip imidazol, tiyazol ve benzotiyazol aromatik halka sistemleri asetamid bağlayıcı ile birleştirilerek 12 hibrit bileşik sentezlendi.

5 aşamalı sentez prosedürü sonucunda *N*-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-((4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)asetamid ve 2-((4,5-Difenil-1*H*-imidazol-2-il)tiyo)-*N*-(tiyazol-2-il)asetamid türevleri elde edildi. Sentezlenen son bileşiklerin IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS sonuçları yapıları ile uyumluydu. Proenflamatuar mediatörlerin üretildiği birçok yolda önemli rol oynayan bir enzim sınıfı olarak bilinen PDE4 (Fosfodiesteraz 4) enzimi [8], her üç halka sisteminin de ortak aktivitesine sahip olan antienflamatuar aktivite için hedef olarak seçildi. Çalışma kapsamında nihai bileşiklerin PDE4 enzim izoformları için elde edilen docking sonuçları, PDE4 enziminin bir izoformu olan PDE4B'ye karşı yüksek seçiciliğe sahip rolipram ve seçici olmayan IBMX ile karşılaştırıldı.

Docking sonuçları; 5d ve 5i'nin, rolipram ve 3-izobütil-1-metilksantine (IBMX) kıyasla daha iyi skorlara sahip olduğunu gösterdi. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksitesi, NIH3T3 hücre hatlarında (normal fibroblast hücresi) (ATCC-CRL-1658) doksorubisin referans ilacı kullanılarak MTT deneyi ile kontrol edildi [9,10].

Kaynakça

- [1] Kiselyov, A.S.; Semenova, M.; et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2006, 16(5), 1440–44.
- [2] Brantley, E.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; et al. Cancer Chemotherapy And Pharmacology 2006, 58(1), 62–72.
- [3] Rodrigues C.J.; de Castro, S.L. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 2002, 97(1), 3–24.
- [4] Brogden, R.N.; Heel, R.C.; Speight, T.M.; et al. Pharmacokinetics and Therapeutic Use 1978, 16(5), 387–417.
- [5] Di Santo, R.; Tafi, A.; Costi, R.; Botta, M. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48(16), 5140–5153.
- [6] Niu, Z.X.; Wang, Y.T.; Zhang, S.N.; Li, Y.; et al. European Journal Of Medicinal Chemistry 2023, 250, 115172.
- [7] Rouf, A.; Tanyeli, C. European Journal Of Medicinal Chemistry 2015, 97, 911–927.
- [8] Munera-Campos, M.; Carrascosa, J.M. Actas Dermo-Sifiliograficas 2020, 111(3), 205–221.
- [9] Osmaniye, D.; Levent, S.; et al. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements 2018, 193, 249–256.
- [10] Osmaniye, D.; Çelikeş, B.K.; Sağlık, B.N. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 210, 112979.

YENİ TİYAZOLO[5,4-*d*]PİRİMİDİN-2-BENZAMİT TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, SİTOTOKSİK VE ANTİ-OKSİDAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Şerife Ezgi Çetin^a, Hatice Soyarslan^b, Fadime Aydın Köse^b, Hüseyin İstanbullu^a

^a İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AbD, İzmir, Türkiye

^b İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya AbD, İzmir, Türkiye

s.ezgicetin2@gmail.com

Tiyazolo[5,4-*d*]pirimidin heterosiklik halka sistemini içeren moleküller, medisinal kimyada önemli biyoaktivitelere sahip bileşik gruplarından biridir. Bu aktiviteler arasında Tümör Nekroz Faktör (TNF) inhibisyonu üzerinden anti-inflamatuar etki, adenozin A₂ reseptör agonisti etki, anti-leishmanial ve antikanser etkiler sayılabilir [1-4].

Çalışmamızda tiyazolo[5,4-*d*]pirimidin çekirdeği içeren bir grup yeni bileşikler tasarladık ve sentezledik. Bu bileşikler, halka sisteminin yanı sıra sübstitüe benzamit ve sübstitüe amin bileşikler de içermektedir. Elde ettiğimiz 3 bileşiğin yapıları FT-IR, NMR, MS gibi spektroskopik yöntemlerle doğrulanmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerini incelemek amacıyla Trolox eşdeğer antioksidan kapasite yöntemi (TEAK) ve 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürücü aktivite yöntemlerini kullandık. Sitotoksik aktivitelerini ise [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid] (MTT) hücre canlılık ajanı kullanılarak nöroblastoma (SH-SY5Y) ve sağlıklı fibroblast hücre hattına (NIH-3T3) karşı test ettik ve yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) değerleri hesapladık.

Bulgularda test edilen bileşiklerden etil piperazin-1-karboksilat sübstitüsyonu taşıyan T3 bileşiğinin TEAK yöntemi ile aktivitesini 0.16 mM ve DPPH radikale karşı % 18.91 radikal süpürücü aktivite gösterdiği tespit ettik. Diğer taraftan 72 saatlik inkübasyon sürecinin sonunda T3 bileşiğinin nöroblastoma hücre hattındaki 4.27 μ M $\pm$ 0.02 IC₅₀ değeri ile, sağlıklı hücre hattına kıyasla 7 kat (31.71 μ M) daha seçici sitotoksik aktiviteye sahip olduğu tespit ettik. Kontrol olarak kullanılan doksorubisin bileşiğinin SH-SY5Y ve NIH-3T3 hücrelerindeki IC₅₀ değerleri ise sırasıyla 0.012 μ M $\pm$ 0.001 ve 2.402 μ M $\pm$ 0.09 μ M olarak belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar ile tiyazolo[5,4-*d*]pirimidin türevlerinin nöroblastoma hücrelerindeki seçici anti-kanser özellikleri bu çalışmada edilmektedir. Bulgulardan yola çıkarak daha aktif ve daha seçici anti-kanser bileşikler üzerine çalışmalarımız devam etmektedir.

Kaynakça

- [1] İstanbullu, H et al. Archiv der Pharmazie 2020, 6(2), e1900325
- [2] Baljinder, S. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2013,70, 864-874
- [3] Flavia, V. et al. Pharmaceuticals (Basel) 2020, 13(8), 161.
- [4] Hu, X.; Li, J.; Fu, M.; Zhao, X.; Wang, W. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021, 26, 6(1), 402.

SÜLFONAMİTLERDEN HAREKETLE BAZI YENİ 2-PIRAZOLİN-5-ON VE 2-İZOKSAZOLİN-5-ON BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ANTİLİPAZ ETKİNLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Sevda Türk^a, Şeyda Kanbolat^b, Merve Badem^b

^aKaradeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

^bKaradeniz Teknik Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

sevdaturk61@gmail.com

Dünya sağlık örgütüne göre obezite sağlık açısından risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır. Vücut kütle indeksi (BMI) 25'in üzerinde olan bireyler aşırı kilolu, 30'un üzerinde olan bireyler ise obez olarak kabul edilirler. 1975 yılından 2016 yılına kadar geçen süreçte 5-19 yaş aralığındaki kilolu veya obez bireylerin dünya çapındaki oranı dört katın üzerinde artarak %4'ten %18'e kadar ulaşmıştır (https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1). Obezite tüm dünyada hızla artmaktadır ve sağlık sistemlerine önemli bir yük getirmektedir. 2030 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %39'unun aşırı kilolu, %20'sinin obez olacağı tahmin edilmektedir [1]. Obezite tedavisinde diyet ile birlikte alınan lipitlerin sindiriminin inhibisyonunu ve lipitlerin absorpsiyonunun inhibisyonunu gerçekleştiren pankreatik lipaz inhibitörleri günümüzde geçerliğini koruyan sınırlı tedavi yaklaşımlarından biridir. Pankreasta üretilen pankreatik lipazın, trigliseritlerin bağırsakta yağ asitlerine hidroliz olmasını katalize ettiği bilinmektedir [2].

Sülfonamitlerin klinikteki kullanımları 1930'lu yıllarda Prontosil'in antimikrobiyal etkinliğinin Domagk tarafından keşfi ile başlamıştır. Sonrasında antiviral, antikanser etkinliklerinin görülmesi, karbonik anhidraz ve siklooksijenaz gibi çeşitli enzimler üzerinde inhibitör özelliklerinin bulunması sebebiyle günümüzde halen çalışmakta ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar [3]. Pirazolin ve izoksazolin gruplarının farklı farmakolojik etkinliklere sahip oldukları ve tedavide kullanılan birçok ilaç molekülünün yapısında bulundukları bilinmektedir [4].

Bu bağlamda, çalışmamız kapsamında çeşitli sülfonamitlerden hareketle elde edilen kenetlenme ürünlerinin siklizasyonu ile 2-pirazolin-5-on ve 2-izoksazolin-5-on türevi bileşikler sentez edilmiş ve antilipaz etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Kaynakça

- [1] Kurt, K. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi 2019, 11(2), 55-60.
- [2] Ordovas, J.M. Nutrition Reviews 1999, 57(9), 284-287.
- [3] El-Gaby, M.S.A.; Ammar, Y.A.; El-Qalie, M.I.H. et al. Egyptian Journal of Chemistry 2020, 63(12), 5289-5327.
- [4] Oral, B.; Rollas, S. Marmara Pharmaceutical Journal 2012, 16, 222-228

POTANSİYEL AKTİF N-HETEROAROMATİK SÜBSTİTÜE SÜLFONAMİT TÜREVİ BİLEŞİK SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTENİN ARAŞTIRILMASI

Sultan Yaren Çetiner^a, Şirin Uysal Ol^b

^aEge Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Bornova-İZMİR, TÜRKİYE

^bEge Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR, TÜRKİYE

sirin.uysal.ol@ege.edu.tr

Diyabet, insülin sekresyonundaki eksiklik ve/veya dokulardaki insülin direncinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır [1]. Diyabet tedavisinde hipergliseminin etkin bir şekilde kontrol altına alınması, yaşam kalitesini artırmak ve ölümcül komplikasyonları minimuma indirmek bakımından önemlidir [2]. Bu amaçla farklı etki mekanizmalarına sahip oral antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır [3]. Bu ilaçlar arasında yer alan α -glukozidaz inhibitörleri hipergliseminin kontrol edilmesinde etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir [4]. Günümüzde mevcut α -glukozidaz inhibitörü (α -GI) bileşik sayısı üç adetle sınırlı olup (akarboz, vogliboz, miglitol) tedavide orta derecede etkinlik göstermeleri, gastrointestinal yan etkileri ve yüksek üretim maliyeti gibi dezavantajları bulunmaktadır. Dolayısıyla daha güvenilir ve daha etkili terapötik profile sahip yeni (α -GI) ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [5]. Bu amaçla, α -GI özellik göstermesi hedeflenen çeşitli heterosiklik halka yapılarına sahip bileşikler üzerinde yürütülen birçok araştırma arasında ftalimit heterosiklik çekirdeği ve de sülfonamit işlevsel grubu taşıyan türevler de yer almaktadır [6].

Yukarıdaki bilgilerden hareketle çalışmamızda, potansiyel α -GI etkili olması hedeflenen 4-ftalimido-N-2-tiyazolil-benzensülfonamit türevi bileşiğin sentezi, spektral analizi (IR, ¹H NMR ve kütle) ve α -glukozidaz enzim inhibisyonunun spektrofotometrik olarak *in vitro* tayini amaçlanmıştır. Final bileşik literatürde belirtilen prosedüre göre üç aşamada sentezlenmiştir [7]. α -GI özelliğinin test edilmesinde DMSO standart; akarboz bileşiği ise referans olarak kullanılmış ve ölçümler üç kez tekrarlanmıştır [8]. Biyolojik aktivite sonuçlarına göre, final bileşik çalışılan en yüksek konsantrasyon değerinde (200 μ M) α -glukozidaz enzimini %57.83 değeri ile inhibe ederken akarboz bileşiğine ait inhibisyon değeri %20.38 olarak bulunmuştur. Final bileşiğimizin 171.8 $\pm$ 4.9 μ M IC₅₀ değeri ile referans bileşik akarbozdan (IC₅₀ = 1211.0 $\pm$ 0.1 μ M) yaklaşık 6 kat daha yüksek α -glukozidaz inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda N-heteroaromatik sübstitüe sülfonamit türevi bileşiğin sentez, spektral analiz ve biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Aktivite sonuçları final bileşiğin akarbozdan daha yüksek α -glukozidaz inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Elde edilen ön çalışma verileri, bu genel yapıya sahip yeni potansiyel α -glukozidaz inhibitörü bileşiklerin geliştirilmesi bakımından umut vadecici olup araştırmalarımız devam etmektedir.

Kaynakça

- [1] Shrivastava, S.R.; Shrivastava, P.S.; Ramasamy, J. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders 2013, 12(14), 1-5.
- [2] Stein, S.A.; Lamos, E.M.; Davis, S.N. Expert Opinion on Drug Safety 2013, 12, 153-175.
- [3] Gourgari, E.; Wilhelm, E.E.; Hassanzadeh, H. et al. Journal of Diabetes and Its Complications 2017, 31(12), 1719-1727.
- [4] Ghani, U. European Journal of Medicinal Chemistry 2015, 103, 133-162.
- [5] Simone, M.I.; Wood, A.; Campkin, D.; Kiefel, M.J.; Houston, T.A. European Journal of Medicinal Chemistry 2022, 235, 114282.
- [6] Bian, X.; Wang, Q.; Ke, C.; Zhao, G.; Li, Y. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 2022-2026.
- [7] Uysal, S.; Soyer, Z.; Saylam, M. et al. European Journal of Medicinal Chemistry 2021, 209, 12890.
- [8] Ayan, E.K.; Soyer, Z.; Uysal, S. Letters in Drug Design and Discovery 2021, 18, 1-10.

DİMETİLAMİN HİDROKLORÜR ÇÖZELTİSİ (%70) İÇİNDE İYON KROMATOĞRAFİSİ YÖNTEMİ İLE SAFSIZLIK TAYİNİ

Umut Baştürk^a, Ezgi Nur Bulut^a, Esra Kulavuz^a, Semih Şahan^a, Nagihan Bozkan Acar^a,

^a Akkim Kimya San. ve Tic. A.Ş., Laboratuvarlar Müdürlüğü, Akkim Sokak No:7 Çiftlikköy, Yalova, Türkiye

umut.basturk@akkim.com.tr

İlaç ve Kimya Endüstrisinde Regülasyon kapsamında yapılan sıkı düzenlemelere uyum sağlamak için safsızlık analizi yapmak zorunludur. İlaç Endüstrisinde yaygın olarak kullanılan Dimetilamin Hidroklorür (%70) çözeltisi içinde olması muhtemel Amonyum, Monometilamonyum ve Trimetilamonyum safsızlıklarının üretim esnasında belli limitler altında tutulması ve bu safsızlıkların hassas ve ileri analitik metotlarla tespiti büyük önem taşımaktadır. Safsızlıklar ürünün raf ömrünü etkileyebilecek, formülasyon stabilitesini etkileyebilecek, doğru dozajın sağlanmasının engelleyebilecek, üretim sürecinde kalitenin sürekliliğini bozabilecek ve toksik etkiler yaratabilecek etkilere sahip olabilmektedir. Bu amaçla Akkim Kimya A.Ş. Laboratuvarlarında bu ihtiyaca cevap vermek için yeni ve bağımsız bir analitik yöntem geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Metotta Metrohm 930 Compact IC Flex Oto örnekleyicili sistem kullanılmıştır. Detektör olarak iletkenlik detektörü ile çalışılmıştır. Doğrusallık çalışmasından elde edilen R^2 (Korelasyon Kaytsayısı) değeri Amonyum, Monometil amonyum ve Trimetilamonyum için 0.995'den büyüktür. Kromatografik yöntemin sahip olduğu yüksek hassasiyet sayesinde diğer yöntemlere göre daha hassas sonuçlar elde edilmiştir. Geliştirilen metot sayesinde Dimetilamin Hidroklorürün safsızlığı belirlenip uygulama alanı için uygunluğu ve regülasyon kapsamına uyumu test edilebilmektedir.

TASLAK

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TEDAVİSİNDE POTANSİYEL ANTIÖKSİDAN VE ANTIİNFLAMATUAR BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Mustafa Aydın^a, Muhammet Can Sekman^a, Merve Saylam^b

^a İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir

^b İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, İzmir

mstfaydiin09@gmail.com

Oksidatif stres, hücrelerde serbest radikalleri oluşturan oksidan sistem ile bu radikalleri kontrol altına alan antioksidan sistem arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkar [1]. İnflamasyon ve oksidatif stres yakından ilişkili olduğu düşünülen ve birbirini olumsuz yönde tetikleyebilen iki süreçtir [2]. Oksidatif stres, inflamasyon sürecini başlatabilir veya inflamasyonun oluşması oksidatif stresi artırabilir [3]. Bu dengesizlik durumu hücrede bağırsak bariyerindeki işlev bozukluğuyla ilişkili değişikliklere, bağırsak geçirgenliğinin artmasına ve sonuç olarak makrofajların, nötrofillerin ve diğer savunma hücrelerinin infiltrasyonuna neden olur [4]. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) geçtiğimiz son 10 yıl içerisinde ölümcül sonuçları olmasa da yaşam kalitesini düşüren bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır [1].

Yapılan literatür taramaları sonucunda, İBH'na karşı potansiyel etkin bileşik tasarlamak amacıyla, primer alkol grubu taşıyan heterosiklik halkalar, antioksidan etkinliği daha önce tespit edilmiş tiyoüre fonksiyonel grubuyla sübtitüe edilmiştir [5]. Tasarlanan bileşikler, piperazin türevleri ve farklı sübtitüe izotiyosiyanatlar kullanılarak sentezlenmiş, kolon kromatografisi ile saflaştırılmış, yapıları NMR spektroskopisi ile teyit edilmiştir. Bileşiklerin potansiyel antiinflamatuvar aktiviteleri ve sitotoksiteleri, DCFDA, Griess ve MTT yöntemleri kullanılarak belirlenecektir.

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı kapsamında 1919B012326727 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Kaynakça

- [1] Sies, H. Journal of Biological Chemistry 2014, 289(13), 8735-8741.
- [2] Reuter, S.; Gupta, S.C.; Chaturvedi, M.M.; Aggarwal, B.B. Free Radical Biology and Medicine 2010, 49(11), 1603-1616
- [3] Chaudhari, N.; Talwar, P.; Parimisetty, A. et al. Frontiers in Cellular Neuroscience 2014, 8.
- [4] Jena, G.; Trivedi, P.P.; Sandala, B. Free Radical Research 2012, 46(11), 1339-1345.
- [5] Kilic, B.; Bardakkaya, M.; İlkci Sagkan, R.; Aksakal, F.; Shakila, S.; Dogruer, D.S. Bioorganic Chemistry 2023, 131, 106322.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL HYDRAZONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

Sazan Haji Ali^{a,b}, and Zafer Asım Kaplançıklı^b

^a Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hawler Medical University, Erbil 44000, Iraq

^b Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Anadolu University, Eskişehir 26470, Turkey

sazan.hajiali@hmu.edu.krd

In recent years, Alzheimer's disease has been addressed as a silent epidemic neurodegenerative disorder. Due to its complex pathophysiology, there is significant scientific interest in developing effective treatments that go beyond symptomatic relief. The goal is to raise the patient's quality of living and reduce the mortality rate associated with Alzheimer's, a goal that has not yet been fully realized, thus keeping Alzheimer's research in focus. In this PhD thesis, we designed a set consisting of 27 hybrid molecules based on the molecular structure of donepezil, as an acetylcholinesterase inhibitor (AChEI). The hybrid molecules feature dihydrothiazolyl hydrazone and phenyl piperidine moieties. The produced compounds were assessed for their biological activity and cytotoxicity using IR, NMR, and HRMS spectroscopy. The biological activity studies comprise that the compound coded **D1.f** was the most active one among the other 27 derivatives against AChE enzyme. The inhibitory activities (IC₅₀ values) of this compound on the relevant enzymes ranges from **0.039 ± 0.001** μM, and its IC₅₀ values in the NIH3T3 fibroblast cell line value as **3.324 ± 0.155** μM with the highest value of selectivity index SI **85.231** among other derivatives. Among all derivatives, **D1.f** demonstrated the best AChEI activity and optimal docking poses and stability in the molecular dynamics studies. based on obtained data, molecule **D1.f** was a candidate for further investigations.

TASLAKTIR

SPONSORLARIMIZ

VII. Ulusal Farmasötik Kimya Kongresi | 26-28 Ekim 2024 | İzmir
ufmkk2024.ege.edu.tr



drog san

Sağlıya Saygı



Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği
Association of Research-Based Pharmaceutical Companies



ATABAY
KİMYA SANAYİ ve TİCARET A.Ş.



İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

gemini
Bilgi Teknolojileri



ELSEVIER

lab marker

BERKO
PHARMACEUTICALS

pharmateks
Sağlıklı Yaşamın Destekçisi

VEFA
İLAÇ

VEFA
İLAÇ



@ vefailac f vefailac m vefailac

www.vefailac.com.tr



VeNatura®



venatura venatura.tr

venaturaturkiye

www.venatura.com.tr



Alınan her VeNatura® ürünü ile eczacılık ve sağlıkla ilgili diğer bölümlerde okuyan öğrencilerimize Türk Eğitim Vakfı iş birliği ile burs sağlıyoruz.



TÜRK EĞİTİM VAKFI
1997

