

Yeni tiyazol-hidrazinil türevlerinin sentezi, karakterizasyonu, moleküler doking ve kolinesteraz inhibisyon çalışmaları

Ulviye ACAR ÇEVİK^{1*}, Ayşen IŞIK², İsmail ÇELİK³, Tuğba ERCETİN⁴

¹Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

²Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Konya, TÜRKİYE

³Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya ABD, Kayseri, TÜRKİYE

⁴Doğu Akdeniz Üniversitesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Kıbrıs

Geliş Tarihi (Received Date): 06.05.2022

Kabul Tarihi (Accepted Date): 12.04.2023

Öz

Alzheimer hastalığı (AD), beyinde asetilkolin üreten veya kullanan kolinerjik hücrelerin yıkımı veya kaybindan kaynaklanmaktadır. Bundan dolayı, AD için ana tedavi stratejisi beyindeki asetilkolin seviyesini arttırmaktır. Bu çalışmada, kolinesteraz inhibitörleri olarak yeni tiyazol-hidrazinil türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısı ¹H-NMR ve ¹³C-NMR verileri ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen hedef bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibitör etkileri Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Moleküler doking çalışması Autodock Vina ile yapılmıştır. Sentezlenen bütün bileşiklerin AChE karşı düşük etkinlik sergilediği bulunmuştur. Sentezlenen bileşikler arasında sadece bileşik 3j seçici olarak BuChE inhibe ettiği bulunmuştur. Dokingden elde edilen verilere göre bileşik 3j, BuChE aktif sitesinde 10.0 kcal/mol etkileşim enerjisi ve Trp82 ile anahtar pi-pi staked etkileşimleri oluşturmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma Alzheimer hastalığının tedavisinde seçici BuChE inhibitörü ajan geliştirmede yol göstericidir.

Anahtar kelimeler: Tiyazol, Hidrazin, Asetilkolinesteraz, Butirilkolinesteraz, Doking.

*Ulviye ACAR ÇEVİK, uacar@anadolu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0003-1879-1034>

Ayşen IŞIK, isik.aysen@selcuk.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-1280-0019>

İsmail ÇELİK, celikismail66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8146-1663>

Tuğba ERCETİN, tugba.ercetin@emu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-7774-7266>

Synthesis, characterization, molecular docking and cholinesterase inhibition studies of new thiazole-hydrazinyl derivatives

Abstract

Alzheimer's disease (AD) results from the destruction or loss of cholinergic cells in the brain that produce or use acetylcholine. Therefore, the main treatment strategy for AD is to increase the level of acetylcholine in the brain. In this study, the synthesis of new thiazole-hydrazinyl derivatives as cholinesterase inhibitors was carried out. The structures of the synthesized compounds were elucidated by ¹H-NMR and ¹³C-NMR data. Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitory effects of synthesized target compounds were evaluated using the Ellman method. Molecular docking was performed with Autodock Vina. All synthesized compounds were found to exhibit low activity against AChE. Among the synthesized compounds, only compound 3j was found to selectively inhibit BuChE. According to data from molecular docking, compound 3j formed 10.0 kcal/mol interaction energy at the BuChE active site and key pi-pi staked interactions with Trp82. In conclusion, this study guides the development of selective BuChE inhibitory agents for the treatment of Alzheimer's disease.

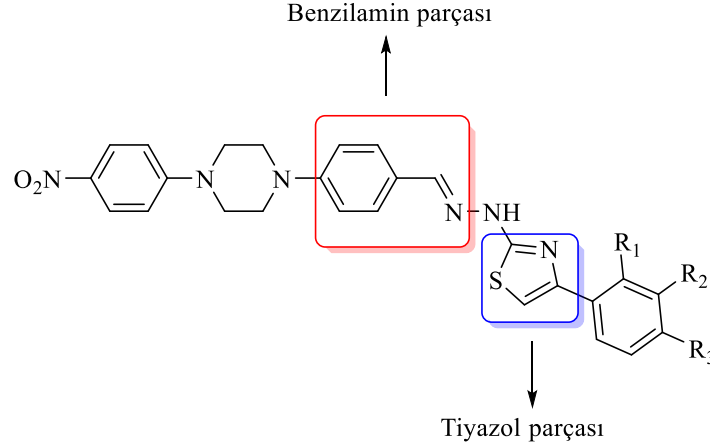
Keywords: Thiazole, Hydrazine, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Docking.

1. Giriş

Alzheimer hastalığı (AH), daha çok yaşlıları etkileyen demansın en yaygın şekli olan nörodejeneratif hastalıktır. AD etiolojisinde birçok faktör rol oynamaktadır. Üzerinde en çok durulan kolinerjik hipotez, beyindeki seçici kolinerjik nöron kaybı ve azalmış asetilkolin (ACh) seviyesi ile ilişkilidir. Bu hipotez, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin (AChEI), asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek Alzheimer hastalarında asetilkolin seviyesini artırabileceğini ve böylece AD hastalarının yaşadığı bazı semptomları hafifletebileceğini ileri sürmüştür [1-2]. Kolinesterazlar, AChE ve butirilcholinesteraz (BuChE) olmak üzere iki tiptir. Asetilkolinin yaklaşık %80'i AChE tarafından hidrolize edilirken BuChE, asetilkolinin hidrolizinde tamamlayıcı bir rol oynar. Alzheimer hastalarında AChE seviyeleri %45'e kadar düşerken BuChE seviyeleri %90'a kadar yükselir, bu da BuChE'nin AChE'nin işlevini kompanse ettiği anlamına gelir. Bu nedenle, AChE/BuChE'nin çift hedefli inhibitörleri olarak işlev gören ChEs inhibitörlerinin geliştirilmesi zorunludur [3].

Tiyazol, antikolinesteraz aktivitesi dahil biyolojik etkileri olan önemli bir heterosiklik bileşikler sınıfıdır [4-7]. Örneğin, tiyazol halkası taşıyan seçici bir AChEI olan akotiamid hidroklorür, klinik çalışmaların ileri aşamalarında [8]. Bir farmakofor grup olarak benzilamin parçasına sahip donepezil analogları üzerinde birçok çalışma bulunmaktadır [9-11].

Bu bulgulara dayanarak, benzilamin kısmı taşıyan yeni tiyazol türevlerinin tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir ve bunların AChE ve BChE üzerindeki etkileri incelenmiştir (Şekil 1.). BChE karşı en aktif bileşik olan 3j'nin moleküler doking çalışması gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Hedef bileşiklerin genel yapısı.

2. Deneysel çalışmalar

2.1. Sentez çalışmaları

4-(4-Nitrofenil-piperazinil) benzaldehit türevinin sentezi (1): 4-Floro benzaldehid, piperazin ve potasyum karbonat (K_2CO_3) DMF içerisinde geri çeviren soğutucu altında 24 saat kaynatılır. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra karışım, buzlu su (50 mL) içerisine dökülür, çöken ürün süzülerek alınır.

4-(4-Nitrofenil-piperazinil) tiyosemikarbazon türevinin sentezi (2): 4-Nitrofenil-piperazinil- benzaldehit ve tiyosemikarbazit etanol içerisinde çözündürülür. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 3 saat karıştırılır. Reaksiyon bitiminde karışım buz banyosunda soğutulur. Çöken ürün süzülerek alınır.

Hedef bileşiklerin sentezi (3a-3l): 4-(Nitrofenil-piperazinil) tiyosemikarbazon (2) ve uygun 2-bromoasetofenon türevi etanol içerisinde çözülür. Daha sonra geri çeviren soğutucu altında 4 saat karıştırılır. Reaksiyon bitiminde karışım buz banyosunda soğutulur. Çöken ürün süzülerek alınır. Kurutulur ve etanolden kristallendirilir.

4-Fenil-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3a): Verim: % 74, E.n. = 228.3-230.4 °C. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.56 (3H, br.s., piperazin), 3.66 (5H, br.s., piperazin), 6.87 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.94 (2H, d, $J=8.46$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.23 (1H, s, tiyazol), 7.49-7.54 (3H, m, aromatik CH), 7.65 (2H, d, $J=7.83$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.73-7.83 (2H, m, aromatik CH), 8.01 (1H, s, -CH=N-), 8.18 (2H, d, $J=8.37$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.01 (1H, s, -NH). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 46.31, 47.18, 103.61, 104.19, 113.01, 115.15, 125.10, 125.97, 126.23, 127.96, 129.05, 135.18, 137.40, 139.41, 142.27, 151.45, 154.92, 162.05.

4-(4-Florofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3b): Verim: %77, E.n. = 262.4-264.4 °C. 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.43 (4H, br.s., piperazin), 3.65 (4H, br.s., piperazin), 6.96-7.10 (5H, m, aromatik CH), 7.23-7.26 (2H, m, aromatik CH), 7.65 (2H, d, $J=8.85$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.85-7.86 (2H, m,

aromatik CH), 7.94 (1H, s, aromatik CH), 8.07-8.10 (2H, m, aromatik CH), 11.25 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 46.98, 47.17, 112.98, 112.54, 114.78, 124.53, 126.24, 127.96, 129.04, 132.17, 132.63, 134.77, 136.99, 141.26, 143.10, 146.08, 154.90, 160.21.

4-(4-Nitrofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3c): Verim: % 74, E.n. = 249.6-251.3 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.56 (4H, br.s., piperazin), 3.65 (4H, br.s., piperazin), 6.87 (2H, d, *J*=8.9 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.95 (2H, d, *J*=8.84 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.03 (1H, s, tiyazol), 7.65 (2H, d, *J*=8.91 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.83 (2H, d, *J*=8.91 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.98 (2H, d, *J*=8.91 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.16-8.19 (3H, m, aromatik CH), 12.68 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 46.21, 48.13, 108.46, 110.60, 113.38, 118.30, 124.29, 125.36, 127.07, 131.56, 133.60, 134.58, 135.95, 142.14, 143.97, 149.81, 153.53, 161.91.

4-(4-Klorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3d): Verim: %78, E.n. = 265.1-267.4 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.54 (4H, br.s., piperazin), 3.66 (4H, br.s., piperazin), 6.87 (2H, d, *J*=8.91 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.96 (1H, s, tiyazol), 7.43 (2H, d, *J*=8.58 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.49 (2H, d, *J*=8.73 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.63 (2H, d, *J*=8.70 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.72 (2H, d, *J*=8.67 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.94 (1H, s, -CH=N-), 8.18 (2H, d, *J*=8.56 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.52 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 46.21, 48.13, 108.46, 110.60, 113.38, 118.30, 124.29, 125.36, 127.07, 131.56, 133.60, 134.58, 135.95, 142.14, 143.97, 149.81, 153.53, 161.91.

4-(4-Metilfenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3e): Verim: % 71, E.n. = 228.3-230.1 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.26 (3H, s, CH₃), 3.53 (4H, br.s., piperazin), 3.66 (4H, br.s., piperazin), 6.72 (1H, s, tiyazol), 6.88 (2H, d, *J*=8.28 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.93 (2H, d, *J*=8.25 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.60-7.69 (4H, m, Aromatik CH), 7.90 (2H, d, *J*=8.67 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.97 (1H, s, -CH=N-), 8.19 (2H, d, *J*=8.57 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.68 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 23.32, 46.28, 46.99, 112.63, 112.97, 144.78, 115.15, 124.62, 126.24, 127.94, 129.04, 129.62, 137.34, 140.12, 143.11, 148.03, 151.81, 154.89, 161.51.

4-(4-Metoksifenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3f): Verim: %75, E.n. = 205.1-206.8 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.66 (3H, s, OCH₃), 3.88 (4H, br.s., piperazin), 3.90 (4H, br.s., piperazin), 6.86 (1H, s, tiyazol), 6.96 (2H, d, *J*=8.64 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.99-7.03 (4H, m, aromatik CH), 7.67 (2H, d, *J*=8.62 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.95 (1H, s, -CH=N-), 7.98 (2H, d, *J*=8.43 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.18 (2H, d, *J*=8.43 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.54 (1H, s, -NH). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 45.79, 47.02, 55.48, 112.60, 113.21, 113.99, 114.42, 114.80, 115.15, 124.67, 126.22, 127.34, 127.99, 129.04, 137.38, 143.17, 151.75, 154.87, 159.28.

4-(4-Bromofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3g): Verim: % 68, E.n. = 220.8-221.7 °C. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.55 (4H, br.s., piperazin), 3.67 (4H, br.s., piperazin), 6.80 (1H, s, tiyazol), 6.87 (2H, d, *J*=8.67 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.94 (2H, d, *J*=8.62 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.61-7.64 (4H, m, aromatik CH), 7.86 (2H, d, *J*=8.58 Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.02 (1H, s, -CH=N-),

8.18 (2H, d, $J=8.54$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.68 (1H, s, -NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 46.28, 47.16, 104.56, 112.62, 113.01, 114.78, 115.14, 120.91, 125.03, 126.23, 127.98, 129.04, 131.97, 134.41, 137.40, 151.47, 154.91, 168.95$.

4-(1,1'Bifenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3h): Verim: % 66, E.n. = 244.9-246.3 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.57$ (4H, br.s., piperazin), 3.67 (4H, br.s., piperazin), 6.77 (1H, s, tiyazol), 6.87 (2H, d, $J=8.67$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.94 (2H, d, $J=8.50$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.47-7.50 (3H, m, aromatik CH), 7.64-7.66 (2H, m, aromatik CH), 8.03 (1H, s, -CH=N-), 7.73 (2H, d, $J=8.49$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.82 (2H, d, $J=8.58$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.08 (2H, d, $J=8.46$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.17 (2H, d, $J=8.54$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.56 (1H, s, -NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 46.21, 49.20, 105.89, 113.03, 117.66, 120.44, 121.72, 122.79, 125.14, 126.26, 126.94, 127.43, 128.76, 129.44, 129.58, 133.06, 134.98, 139.90, 148.25, 159.37, 160.23, 162.58$.

4-(4-Cyanofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3i): Verim: % 69, E.n. = 257.8-259.4 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.52$ (4H, br.s., piperazin), 3.67 (4H, br.s., piperazin), 6.88 (1H, s, tiyazol), 6.97 (2H, d, $J=8.62$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.63 (2H, d, $J=8.41$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.73 (2H, d, $J=8.62$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.82 (2H, d, $J=8.54$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.92 (1H, s, -CH=N-), 8.09 (2H, d, $J=8.70$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.17 (2H, d, $J=8.47$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.68 (1H, s, -NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 45.99, 47.49, 108.03, 111.45, 113.00, 115.12, 119.80, 121.29, 122.15, 126.26, 126.56, 128.03, 133.15, 136.27, 137.98, 138.84, 142.26, 150.60, 163.01$.

4-(2,4-Diklorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3j): Verim: % 64, E.n. = 259.6-261.7 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.56$ (4H, br.s., piperazin), 3.67 (4H, br.s., piperazin), 6.86 (1H, s, tiyazol), 6.94 (2H, d, $J=8.70$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.06 (2H, s, aromatik CH), 7.34-7.42 (3H, m, aromatik CH), 7.84 (1H, s, -CH=N-), 7.72 (2H, d, $J=8.45$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 8.19 (2H, d, $J=8.45$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.53 (1H, s, -NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 46.30, 47.15, 109.19, 113.01, 115.14, 118.55, 121.39, 125.00, 126.24, 128.00, 130.23, 131.98, 132.69, 132.85, 137.40, 142.78, 143.94, 151.51, 154.92, 164.51$.

4-(3,4-Diklorofenil)-2-(2-(4-(4-nitrofenilpiperazin-1-il)benziliden)hidrazinil)tiyazol (3k): Verim: % 62, E.n. = 199.4-201.6 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.53$ (4H, br.s., piperazin), 3.67 (4H, br.s., piperazin), 6.83 (1H, s, tiyazol), 6.90 (2H, d, $J=8.57$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 6.99 (2H, d, $J=8.59$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 7.55-7.64 (3H, m, aromatik CH), 7.80-7.86 (2H, m, aromatik CH), 7.99 (1H, s, -CH=N), 8.17 (2H, d, $J=8.42$ Hz, 1,4-disübstitüebenzen), 12.52 (1H, s, -NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 46.28, 47.13, 111.35, 112.62, 112.99, 114.78, 115.11, 118.36, 119.38, 120.58, 122.29, 123.23, 124.68, 125.95, 126.23, 128.02, 129.04, 137.39, 154.89, 166.13$.

2.2. AChE ve BuChE inhibisyon çalışması

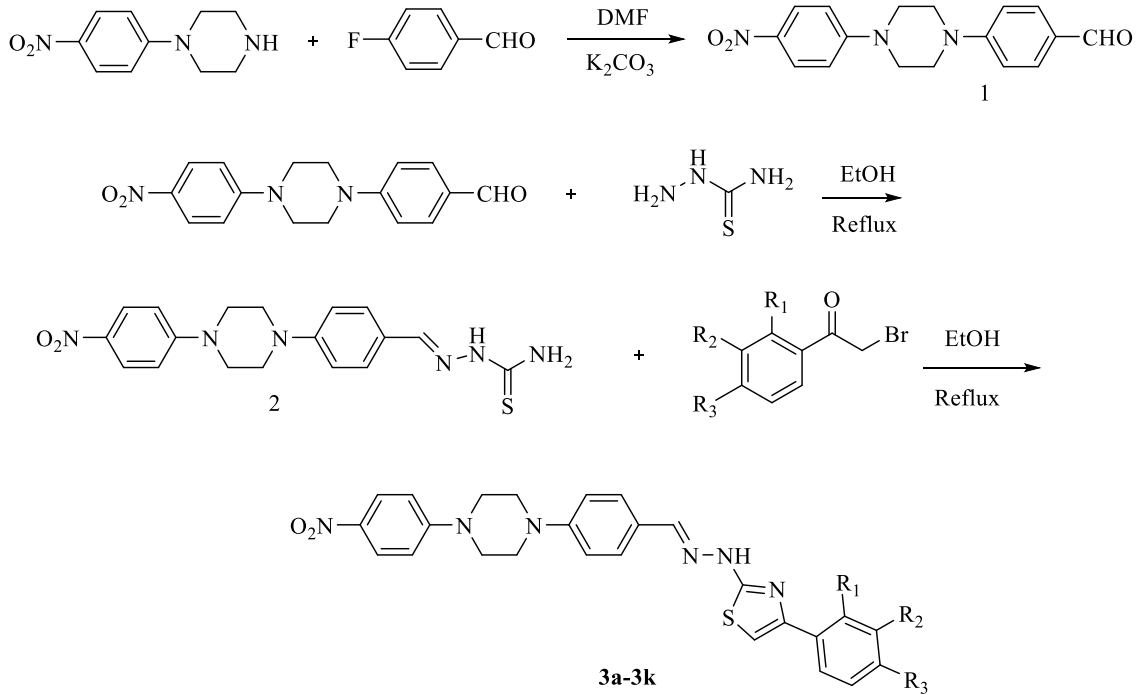
Elde edilen bileşiklerin enzim inhibitör aktiviteleri 40 μM konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri % inhibisyon şeklinde değerlendirilmiştir. Biyoaktivite çalışmalarında kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek enzim inhibisyonu incelemesi yapılmıştır [12].

2.3. Moleküler doking çalışması

CB-Dock server vasıtasıyla Autodock Vina ile moleküler doking çalışması gerçekleştirilmiştir [13, 14]. BuChE için PDB ID: 4BDS olan yapı seçilmiştir [15]. **3j** bileşiğinin yapısı Chem3D 17.0 ile minimize edilmiştir. Sonuç analizi ve görselleştirilmesi BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21 ile gerçekleştirilmiştir.

3. Sonuçlar ve tartışma

Bileşiklerin sentez şeması Şekil 2’de gösterilmiştir. Bileşiklere ait fonksiyonel gruplar Tablo 1’de verilmiştir. Sentezin ilk basamağında, 4-florobenzaldehid ve piperazin dimetilformamit içerisinde potasyum karbonat ile reaksiyona sokularak 4-(4-nitrofenil-piperazinil) benzaldehit (**1**) türevi elde edilmiştir. Bileşik **1**, etanol içinde tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak tiyosemikarbazon türevi elde edilir. Hedef bileşiklerinin sentezi için, 4-(4-nitrofenil-piperazinil) tiyosemikarbazon bileşiği 2-bromoasetofenon türevleri ile reaksiyona tabi tutularak tiyazol halkası kapatılmıştır.



Şekil 2. Hedef bileşiklere (**3a-3k**) ait sentez şeması.

Tablo 1. Sentezlenen türevlerinin (**3a-3k**) fonksiyonel grupları.

Bileşik	R_1	R_2	R_3
3a	H	H	H
3b	H	H	F

Tablo 1. (devamı)

3c	H	H	NO ₂
3d	H	H	Cl
3e	H	H	CH ₃
3f	H	H	OCH ₃
3g	H	H	Br
3h	H	H	Fenil
3ı	H	H	CN
3j	Cl	H	Cl
3k	H	Cl	Cl

Sentezlenen hedef bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) inhibitör etkileri Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 40 µM konsantrasyonda yüzde inhibisyon değerleri Tablo 2’ de verilmiştir. Seride en etkili olduğu bulunan 3j bileşiği, 40 uM konsantrasyonda BuChE üzerinde % 55.27 ± 0.006 inhibisyona neden olmuştur. Bileşik 3j’nin kimyasal yapısı incelendiğinde fenil halkası üzerinde 2. ve 4. konumlarda klor süstitüenti taşıdığı görülmektedir.

Tablo 2. Sentezlenen türevlerin (3a-3k) AChE ve BuChE enzimlerine karşı inhibitör aktivite sonuçları.

Bileşik	% İnhibisyon (AChE)	% İnhibisyon (BuChE)
	40 µM	40 µM
3a	NA	NA
3b	12.66 ± 0.045	13.66 ± 0.095
3c	15.69 ± 0.014	17.09 ± 0.157
3d	7.72 ± 0.057	NA
3e	NA	NA
3f	NA	NA
3g	NA	NA
3h	NA	6.77 ± 0.031

Kaynaklar

- [1] Ozten, O., Kurt, B.Z., Sonmez, F., Dogan, B. ve Durdagi, S., Synthesis, molecular docking and molecular dynamics studies of novel tacrine-carbamate derivatives as potent cholinesterase inhibitors, **Bioorganic Chemistry**, 115, 105225i (2021).
- [2] Wu, J., Kou, X., Ju, H., Zhang, H., Yang, A. ve Shen, R., Design, synthesis and biological evaluation of naringenin carbamate derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, **Bioorganic Chemistry Letters**, 49, 128316, (2021).
- [3] Shaikh, S., Dhavan, P., Uparkar, J., Singh, P., Vaidya, S.P., Jadhav, B.L. ve Ramana, M.M.V., Synthesis, characterization, in vitro cholinesterase and hRBCs hemolysis assay and computational evaluation of novel 2,3,4,5-tetrahydrobenzothiazepine appended α -aminophosphonates, **Bioorganic Chemistry**, 116, 105397, (2021).
- [4] Xu, Y., Jian, M.M., Han, C., Yang, K., Bai, L.G., Cao, F. ve Ma, Z.Y., Design, synthesis and evaluation of new 4-arylthiazole-2-amine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors, **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, 30(6), 126985, (2020).
- [5] Haroon, M., Khalid, M., Shahzadi, K., Akhtar, T., Saba, S., Rafique, J., Ali, S., Irfan, M., Alam, M.M. ve Imran, M., Alkyl 2-(2-(arylidene) alkylhydrazinyl) thiazole-4-carboxylates: Synthesis, acetyl cholinesterase inhibition and docking studies, **Journal of Molecular Structure**, 1245, 131063, (2021).
- [6] Ghotbi, G., Mahdavi, M., Najafi, Z., Moghadam, F.H., Hamzeh-Mivehroud, M., Davaran, S. ve Dastmalchi, S., Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of novel dual-acting thiazole-pyridiniums inhibiting acetylcholinesterase and β -amyloid aggregation for Alzheimer's disease, **Bioorganic Chemistry**, 103, 104186, (2020).
- [7] Makhaeva, G.F., Boltneva, N.P., Lushchekina, S.V., Serebryakova, O.G., Stupina, T.S., Terentiev, A.A., Serkov, I.V., Proshin, A.N., Bachurin, S.O. ve Richardson, R.J., Synthesis, molecular docking and biological evaluation of N,N-disubstituted 2-aminothiazolines as a new class of butyrylcholinesterase and carboxylesterase inhibitors, **Bioorganic Medicinal Chemistry**, 24(5), 1050-1062, (2016).
- [8] Matsueda, K., Hongo, M., Tack, J., Aoki, H., Saito, Y. ve Kato, H., Clinical trial: dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia—100 mg tid is an optimal dosage, **Neurogastroenterology & Motility**, 22(6), 618-e173, (2010).
- [9] Matsunaga, Y., Tanaka, T., Yoshinaga, K., Ueki, S., Hori, Y., Eta, R., Kawabata, Y., Yoshii, K., Matsumura, T., Furuta, S., Takei, M., Tack, J. ve Itoh, Z., Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: comparison with cisapride, itopride, and mosapride, **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 336, 791, (2011).
- [10] Sang, Z., Qiang, X., Li, Y., Xu, R., Cao, Z., Song, Q., Wang, T., Zhang, X., Liu, H., Tan, Z. ve Deng, Y., Design, synthesis and evaluation of scutellarein-O-acetamidoalkylbenzylamines as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 135, 307-323, (2017).
- [11] Sang, Z., Qiang, X., Li, Y., Yuan, W., Liu, Q., Shi, Y., Ang, W., Luo, Y., Tan, Z. ve Deng, Y., Design, synthesis and evaluation of scutellarein-O-alkylamines as

- multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 94, 348, (2015).
- [12] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. ve Feather-Stone, R.M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, **Biochemical Pharmacology**, 7, 88-95, (1961).
- [13] Liu, Y., Grimm, M., Dai, W., Hou, M., Xiou, Z.X. ve Cao, Y., CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein–ligand blind docking, **Acta Pharmacologica Sinica**, 41(1), 138-144, (2019).
- [14] Trott, O. ve Olson, A.J., AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, **Journal of Computational Chemistry**, 31(2), 455-461, (2010).
- [15] Nachon, F., Carletti, E., Ronco, C., Trovaslet, M., Nicolet, Y., Jean, L. ve Renard, P.Y. Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-Alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyryl-cholinesterase, **Biochemical Journal**, 453(3), 393-399, (2013).