

AKÜ FEMÜBİD 22 (2022) 021201 (268-274)

AKU J. Sci. Eng. 22 (2022) 021201 (268-274)

DOI: 10.35414/akufemubid.946219

Araştırma Makalesi / Research Article

# Monoaminoksidaz İnhibitörü Olarak Propargil Yan Zinciri Taşıyan Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Moleküler Modelleme Çalışmaları

Derya OSMANİYE<sup>1,2\*</sup>, Begüm Nurpelin SAĞLIK<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 26470, Eskişehir, Türkiye<sup>2</sup>Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Doping ve Narkotik Maddeler Laboratuvarı, 26470, Eskişehir, TürkiyeSorumlu yazar e-posta: dosmaniye@anadolu.edu.tr\* ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0499-436X>  
bnsaglik@anadolu.edu.tr ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0151-6266>

Geliş Tarihi: 01.06.2021

Kabul Tarihi: 10.03.2022

## Öz

Monoamin oksidazlar (MAO), endojen ve ekzojen aminlerin oksidatif deaminasyonundan sorumlu enzim ailesidir. MAO-A ve MAO-B olarak isimlendirilen iki izoformdan oluşan MAO enzimi nörotransmitterlerin metabolizmasındaki rollerinden dolayı nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için ilaçların geliştirilmesinde önemli hedeflerdir. Özellikle MAO-B inhibitörlerinin Parkinson hastalığı (PH) ve Alzheimer hastalığı (AH) gibi en sık görülen nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edildiği bilinmektedir. Bu amaçla, bu çalışma kapsamında yeni propargil-şalkon türevleri sentezlenmiş ve yapı tayinleri <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi (HRMS) metotları kullanılarak aydınlatılmıştır. *In vitro* aktivite testleri sonucunda elde edilen veriler **2c** kodlu bileşiğin MAO-B inhibitörü olarak umut vaat edici olduğunu ortaya koymuştur. Gerçekleştirilen moleküler modelleme çalışmaları ile bileşik **2c**'nin hMAO-B enzim aktif bölgesindeki bağlanma ve etkileşim noktaları belirlenmiştir.

### Anahtar kelimeler

Monoaminoksidaz;  
Şalkon; Propargil; *In vitro* enzim inhibisyonu; Moleküler docking

## Synthesis, Characterization and Docking Studies of New Chalcone Derivatives Carrying Propargyl Side Chain as a Monoaminoxidase Inhibitor

### Abstract

Monoamine oxidases (MAO) are a family of enzymes responsible for the oxidative deamination of endogenous and exogenous amines. The MAO enzyme, which consists of two isoforms named MAO-A and MAO-B, are important targets in the development of drugs for the treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative disorders due to their role in the metabolism of neurotransmitters. It is known that MAO-B inhibitors are frequently preferred in the treatment of the most common neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD). For this purpose, within the scope of this study, new propargyl-chalcone derivatives were synthesized and the structure determinations were elucidated using <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and high-resolution mass spectroscopy (HRMS) methods. The data obtained as a result of *in vitro* activity tests showed that the compound **2c** is promising as a selective MAO-B inhibitor. With the molecular modelling studies carried out, the binding and interaction points of the compound **2c** in the hMAO-B enzyme active site were determined.

### Keywords

Monoaminoxidase;  
Chalcone; Propargyl; *In vitro* enzyme inhibition; Molecular docking

### 1. Giriş

Monoamin oksidazlar (MAO'lar), hem merkezi hem de periferel dokulardaki çeşitli ekzojen ve ksenobiyotik aminlerinin oksidatif deaminasyonunu katalize eden enzim ailesidir (Guglielmi *et al.* 2020).

MAO ailesi, seçicilikleri substratlara ve inhibitörlere göre farklılık gösteren MAO-A ve MAO-B olarak isimlendirilen iki izoenzimden oluşur. Serotonin ve nöradrenalin, tercihen A izoformu tarafından deamine edilirken; 2-feniletilamin ve benzilamin

MAO-B'nin substratlarıdır (Distinto *et al.* 2016). Nörotransmitterlerin metabolizmasındaki rollerinden dolayı, MAO'lar nöropsikiyatrik ve nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için ilaç geliştirilmesinde önemli hedefler olmuşlardır. MAO-A ve MAO-B inhibitörleri bu nedenle sırasıyla depresyon ve Parkinson hastalığının (PH) tedavisi için kullanılmaktadır. Depresyonda, MAO-A inhibitörleri, serotonin ve nörepinefrinin merkezi metabolizmasını bloke ederek hareket ederken; PH'de MAO-B inhibitörleri, dopaminin merkezi sinir sisteminde parçalanmasını önleyerek etki etmektedir (Van der Walt *et al.* 2017). Glial hücrelerde MAO-B'nin baskın ekspresyonu nedeniyle insan beynindeki MAO-B aktivitesi yaşla birlikte artmaktadır. MAO-B aktivitesinin seviyesinin kontrol edilmesi, AH ve PH dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklara duyarlılığı etkileyebilir. Yaşlılarda MAO-B'nin neden olduğu artan dopaminin oksidasyon seviyesi, substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı ile ilişkilidir ve PH'li hastalarda gözlenmektedir (Lee *et al.* 2017). Bunlara ek olarak seçici MAO-B inhibitörleri, ör. selegilin, rasajilin ve yakın zamanda onaylanmış safinamidin PH tedavisinde bağımsız bir monoterapi olarak veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanıldığı bilinmektedir (Jismy *et al.* 2021). Şalkonların veya propargil yan zinciri taşıyan yapı iskeletinin MAO-B'yi seçici olarak inhibe ettiği ve umut verici nöroprotektif özellikler sergilediği bildirilmiştir (Guglielmi *et al.* 2020; Hammuda *et al.* 2016; Zindo *et al.* 2019; Kumar *et al.* 2019; Sang *et al.* 2019; Mezeiova *et al.* 2021). Ek olarak, MAO-B inhibitörleri kısa enamid, doymamış keton, çoklu konjuge keton, amitler veya hidrazon gibi ayırıcılar ile ayrılmış iki aril veya heteroaril hidrofobik halka yapısının olduğu rapor edilmiştir (Çeçen *et al.* 2020). Yukarıda aktarılan bilgiler ışığında bu çalışmada şalkon ve propargil gruplarını birlikte içeren yeni bileşikler sentezlenmiş ve *in vitro* MAO enzim inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Biyolojik aktivite sonucunda elde edilen bilgiler ışığında aktif türev ile moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiş ve MAO-B enzim aktif bölgesi ile bağlanma özellikleri incelenmiştir.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmadaki bileşiklerin sentezi Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Araştırma Laboratuvarında, bileşiklerin analizi ve aktivitesi ise Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doping ve Narkotik Maddeler Analiz Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### 2.1 Sentez Çalışmaları

#### 2.1.1. 1-(4-(4-(Prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil)etan-1-on sentezi (1)

1-(4-(Piperazin-1-il) fenil)etan-1-on (0,008 mol) 100 ml hacimli balon içerisine alınmış, üzerine 30 ml aseton, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,008 mol) ve propargil bromür (0,008 mol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı, oda ısısında yaklaşık 10 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon süresi bitiminde aseton uçurulmuş ve kalan bakiye su ile yıkanmıştır. Elde edilen ürün 3 defa etil asetat (20 ml) ile ekstre edilmiştir. Etil asetatlı fazlar birleştirilmiş ve alçak basınç altında etil asetat uzaklaştırılmıştır. Kalan bakiye kazınarak alınmıştır.

#### 2.1.2. Hedef bileşiklerin sentezi (2a-2e)

1-(4-(4-(Prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil)etan-1-on (0,001 mol) metanol içerisinde çözülmüştür. Hazırlanan çözeltinin içerisine KOH (0,0012 mol) ilave edilmiş ve 20 dakika oda ısısında karıştırılmıştır. Elde edilen bu reaksiyon karışımının üzerinde aldehit türevleri (0,001 mol) ilave edilmiş ve 24 saat boyunca oda ısısında karıştırılmıştır. Reaksiyon bitimi İTK ile karar verildikten sonra, reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş ve elde edilen bakiye süzülerek alınmıştır, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

#### 3-(4-Metoksifenil)-1-(4-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil) prop-2-en-1-on (2a)

Verim: 79 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.55-2.60 (4H, m, piperazin), 3.18-3.20 (1H, m, prop-2-en), 3.35 (2H, s, prop-2-en), 3.37-3.40 (4H, m, piperazin), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 6.83-6.86 (1H, m, Ar-H), 6.95-7.03 (3H, m, Ar-H), 7.45 (1H, d, *J*=8.8 Hz, Ar-H), 7.63 (1H, d, *J*=15.5 Hz, Ar-H), 7.76-7.84 (3H, m, Ar-H), 8.04 (1H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 46.42, 46.80, 46.93, 51.22, 76.45, 79.55, 113.63, 125.61, 127.81, 128.11, 130.94, 131.54, 137.03, 142.58, 154.18, 161.47, 186.87.

HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan; C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 361.1991; bulunan: 361.1896.

*3-(4-Florofenil)-1-(4-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil) prop-2-en-1-on (2b)*

Verim: 79 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.54-2.60 (4H, m, piperazin), 3.18-3.21 (1H, m, prop-2-en), 3.35 (2H, s, prop-2-en), 3.37-3.42 (4H, m, piperazin), 6.89 (1H, d, *J*=12.9 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, d, *J*=9.1 Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, *J*=9.1 Hz, Ar-H), 7.12 (1H, t, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 7.29 (1H, t, *J*=8.9 Hz, Ar-H), 7.47 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=5.6 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.7 Hz, Ar-H), 7.66 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.84 (1H, d, *J*=15.5 Hz, Ar-H), 7.92-7.98 (1H, m, Ar-H), 8.06 (1H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =46.40, 46.87, 51.22, 76.45, 79.55, 113.69, 116.17, 122.58, 127.49, 128.25, 131.11, 131.81, 135.68, 141.39, 154.31, 186.81. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan; C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 349.1771; bulunan: 349.1695.

*3-(4-Siyanofenil)-1-(4-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil) prop-2-en-1-on (2c)*

Verim: 79 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.56-2.60 (4H, m, piperazin), 3.20-3.21 (1H, m, prop-2-en), 3.35 (2H, s, prop-2-en), 3.40-3.43 (4H, m, piperazin), 7.03 (2H, d, *J*=9.1 Hz, Ar-H), 7.69 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 7.91 (2H, d, *J*=8.4 Hz, Ar-H), 8.06-8.11 (5H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =46.41, 46.80, 51.24, 76.46, 79.53, 112.34, 113.64, 119.20, 126.06, 127.15, 129.72, 131.33, 133.14, 140.13, 140.41, 154.44, 186.57. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan; C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: 356.1757; bulunan: 356.1740.

*3-(4-Nitrofenil)-1-(4-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil) prop-2-en-1-on (2d)*

Verim: 79 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.56-2.60 (4H, m, piperazin), 3.19-3.20 (1H, m, prop-2-en), 3.35 (2H, s, prop-2-en), 3.41-3.44 (4H, m, piperazin), 7.03 (2H, d, *J*=9.1 Hz, Ar-H), 7.73 (1H, d, *J*=15.6 Hz, Ar-H), 8.07-8.16 (5H, m, Ar-H), 8.27 (2H, d, *J*=8.9 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =46.42, 46.79, 51.24, 76.46, 79.53, 113.63, 124.37, 126.87, 127.09, 130.11, 131.37, 139.80, 142.10, 148.27, 154.47, 186.50. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan; C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 376.1656; bulunan: 376.1638.

*3-(2,4-Diklorofenil)-1-(4-(4-(prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil) prop-2-en-1-on (2e)*

Verim: 79 %, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.56-2.60 (4H, m, piperazin), 3.19-3.20 (1H, m, prop-2-en), 3.35 (2H, s, prop-2-en), 3.40-3.44 (4H, m, piperazin), 7.02-7.05 (2H, m, Ar-H), 7.23-7.31 (1H, m, Ar-H), 7.54 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>=2.0 Hz, *J*<sub>2</sub>=8.5 Hz, Ar-H), 7.73-7.76 (1H, m, Ar-H), 7.89 (1H, d, *J*=15.5 Hz, Ar-H), 8.02 (1H, d, *J*=15.5 Hz, Ar-H), 8.07 (1H, d, *J*=9.0 Hz, Ar-H), 8.26 (1H, d, *J*=8.6 Hz, Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ =46.41, 46.78, 51.23, 76.46, 79.53, 113.63, 126.06, 127.04, 128.35, 130.21, 131.34, 132.19, 133.46, 135.36, 135.60, 135.96, 154.46, 186.36. HRMS (m/z): [M+H]<sup>+</sup> hesaplanan; C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OCl<sub>2</sub>: 399.1025; bulunan: 399.1010.

## 2.2 Monoaminoksidaz İnhibitör Aktivite

Elde edilen bileşiklerin *h*MAO-A ve *h*MAO-B enzimlerine karşı inhibe edici aktiviteleri, önceki çalışmalarımızda tanımlanan yöntemlerde olduğu gibi siyah tabanlı 96 kuyucuklu plakalarda değerlendirilmiştir (Can *et al.* 2018, Ilgın *et al.* 2017, Can *et al.* 2017, Sağlık *et al.* 2019). Enzim inhibisyon deneyindeki tüm pipetleme prosedürleri, bir robotik sistem olan Biotek Precision XS (Winooski, VT) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Selegilin ve moklobemid referans ilaçlar olarak kullanılmıştır.

## 2.3 Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışma kapsamında sentezi gerçekleştirilen ve enzim inhibitör potansiyelleri araştırılan bileşiklerin (2a-2e) biyolojik aktivite sonuçlarının moleküler modelleme çalışmaları ile kıyasını yapılabilmek ve bu bileşiklerin *h*MAO-B enzim aktif bölgesindeki bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. *h*MAO-B kristal yapısı (PDB Kodu:2V5Z) (Binda *et al.* 2007) üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir. İnsan orijinli bir kristal olması, enzim aktif bölgelerinin detaylı bir şekilde aydınlatılmış olması ve aynı zamanda yüksek çözünürlüğe sahip olması sebebiyle bu kristal yapı tercih edilerek moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

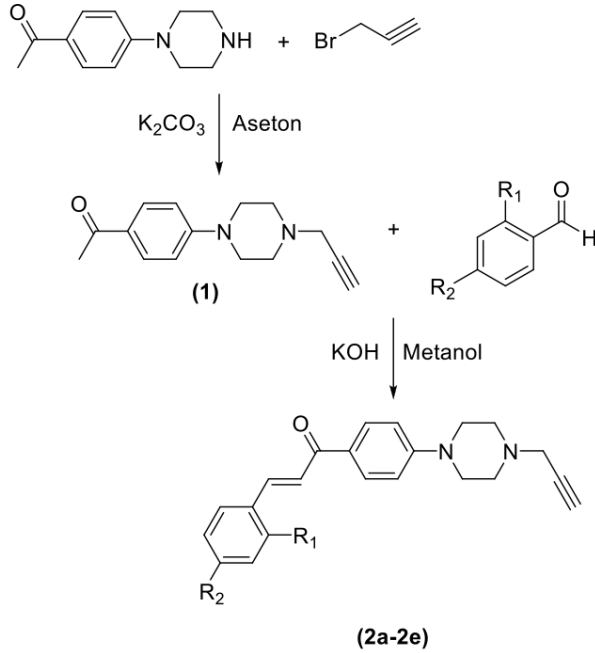
Protein Data Bank veri tabanından ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)) elde edilen kristal yapıları öncelikle *Schrödinger Maestro* ara yüzünü kullanarak (Maestro 2016) *Schrödinger Suite 2016 Update 2*'de (Schrödinger 2016) yer alan *Protein Preparation Wizard* protokolü

uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiştir. OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş ve yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Bileşikler *LigPrep 3.8* (LigPrep 2016) modülü ile docking için hazırlanmıştır. *Glide 7.1* (Glide 2016) modülü ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak *single precision (SP)* ara yüzü ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

### 3. Bulgular

#### 3.1. Sentez Çalışmaları

Bu çalışma kapsamında 5 adet şalkon türevi bileşik sentezlenmiş ve MAO inhibitör etkinlikleri incelenmiştir. Hedef bileşiklere ait sentez şeması **Şekil-1'**de sunulmuştur. İlk olarak 1-(4-(4-(Prop-2-in-1-il) piperazin-1-il) fenil)etan-1-on (**1**) bileşiğini elde etmek amacıyla propargil bromür kullanılarak bir sübtitüsyon reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. İkinci olarak, elde edilen bileşik (**1**) aldehit türevleri ile reaksiyona sokularak Claisen Schmidt kondenzasyonu gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma kapsamında sentezi gerçekleştirilen 5 adet yeni şalkon türevinin yapıları  $^1\text{H}$ NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR ve HRMS spektroskopisi verileri yardımıyla aydınlatılmıştır.



Bileşik	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2a</b>	-H	-OCH <sub>3</sub>
<b>2b</b>	-H	-F

<b>2c</b>	-H	-CN
<b>2d</b>	-H	-NO <sub>2</sub>
<b>2e</b>	-Cl	-Cl

**Şekil 1:** Hedef bileşiklerin (**2a-2e**) sentez şeması

#### 3.2. Monoamin Oksidaz İnhibitör Aktivite

Elde edilen bileşiklerin hMAO-A ve hMAO-B inhibitör aktivitelerini değerlendirmek için *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Selegilin ve moklobemid, referans bileşikler olarak kullanılmıştır. % inhibisyon olarak elde edilen sonuçlar **Çizelge 1'**de sunulmuştur. *In vitro* aktivite çalışmaları kapsamında sentezlenen bileşikler  $10^{-3}$  ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda hazırlanmış ve MAO-A ve MAO-B inhibisyon değerleri hesaplanmıştır.

Elde edilen verilere göre çoğu bileşik her iki konsantrasyon ( $10^{-3}$  M ve  $10^{-4}$  M) değerinde %50 değerinin altında aktivite göstermiştir. Fakat bileşik **2c** umut verici aktivite sonuçları sergilemiştir. Bu bileşik sırasıyla  $10^{-3}$  M ve  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarında MAO-B enzime karşı %80,25 ve %60,38 inhibisyon değerleri ile aktivite göstermiştir. Ayrıca bu bileşiğin MAO-B enzime karşı seçicilik göstermesi dikkat çekmektedir. Bu bilgiler ışığında propargil-şalkon türevi bileşiklerin MAO-B enzime karşı seçici inhibisyon potansiyeli gösterdikleri görülmektedir. Seçici MAO-B enzim inhibitörlerinin PH tedavisi için önemli olduğu bilinmektedir. Ayrıca aktif bileşiğin sübtitüentine bakıldığında siyano (CN) grubu dikkat çekmektedir. Bu grubun aktiviteye katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu katkının hangi şekilde gerçekleştiğini belirlemek amacıyla *in silico* moleküler docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

**Çizelge 1.** 2a-2e Kodlu Bileşiklere Ait %MAO-A ve %MAO-B İnhibisyon Değerleri

Bileşik	MAO-A % İnhibisyonu		MAO-B % İnhibisyonu	
	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M	$10^{-3}$ M	$10^{-4}$ M
	<b>2a</b>	49.24 ± 0.23	35.48 ± 0.41	65.25 ± 0.32
<b>2b</b>	21.38 ± 0.61	15.35 ± 0.58	49.96 ± 0.36	25.39 ± 0.25
<b>2c</b>	45.45 ± 0.68	29.35 ± 0.15	<b>80.25</b> ± <b>0.35</b>	<b>60.38</b> ± <b>0.45</b>
<b>2d</b>	39.58 ± 0.45	21.68 ± 0.38	60.25 ± 0.28	30.38 ± 0.29

<b>2e</b>	36.20 ± 0.58	22.36 ± 0.55	50.39 ± 0.36	38.86 ± 0.59
<b>Selejilin</b>	38.68 ± 0.15	34.36 ± 0.22	98.36 ± 0.19	89.35 ± 0.25
<b>Moklobemid</b>	83.38 ± 0.33	68.68 ± 0.28	22.27 ± 0.11	18.25 ± 0.14

### 3.3 Moleküler Modelleme Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin (**2a-2e**) hMAO-B enzim aktif bölgesi ile olası etkileşimlerini belirlemek için hMAO-B enzimine ait (PDB Kodu:2V5Z) (Binda *et al.* 2007) kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmada *Glide 7.1* (Glide 2016) programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve *GlideScore SP* ile en olası pozlar üretilmiştir.

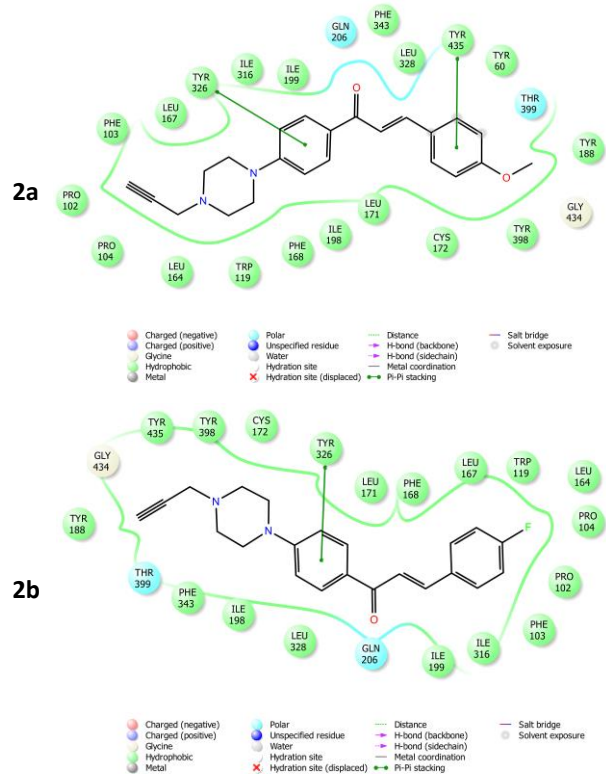
**Şekil 2**'de bileşik **2a-2e**'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle oluşturdukları etkileşimlerin iki boyutlu etkileşim pozları verilmiştir. Elde edilen bu docking sonuçları analiz edildiğinde tüm bileşiklerin ortak yapısında yer alan piperazine komşu fenil halkasının Tyr326'nın fenili ile bir  $\pi-\pi$  etkileşimi kurduğu görülmektedir. **2a** ve **2d** kodlu bileşiklerde ise yapıda bulunan sübstitüe fenil halkası ile Tyr435'in fenili arasında bir diğer  $\pi-\pi$  etkileşimi tespit edilmiştir. Ayrıca yine bu amino asit ile **2d** kodlu bileşiğin fenil halkasının 4. konumunda bulunan nitro grubu arasında katyon- $\pi$  etkileşimi görülmektedir. Docking çalışmaları neticesinde **2a-2e** kodlu bileşiklerin enzim aktif yöresine gösterdikleri bağlanma affiniteleri **Çizelge 2**'de verilmiştir.

**Çizelge 2.** Sentezlenen Bileşiklerin (**2a-2e**) MAO-B Enzimine Göre Bağlanma Affiniteleri

Bileşik	Bağlanma affinitesi (Kcal/mol)		
	Docking skor	Glide gskor	Glide emodel
<b>2a</b>	-9.231	-9.260	-43.842
<b>2b</b>	-8.224	-8.256	-20.135
<b>2c</b>	-9.344	-9.376	-59.576
<b>2d</b>	-9.269	-9.301	-47.769
<b>2e</b>	-8.430	-8.482	-35.244
<b>Safinamid</b>	-11.247	-11.331	-86.584

Elde edilen türevler arasında MAO-B enzime karşı en yüksek inhibisyon potansiyeli gösteren bileşik **2c**'nin enzim aktif yöresiyle olan bağlanma noktalarının iki (**Şekil 2**) ve üç boyutlu (**Şekil 3**) görüntüleri incelendiğinde bu bileşiğin enzim aktif

bölgesine uygun bir şekilde bağlandığı görülmektedir. Yukarıda bahsedilen ortak etkileşimler haricinde **2c** kodlu bileşiğin ilave bağlanma noktalarına sahip olduğu görülmektedir. Yapıda bulunan 4-siyanofenil halkası, Tyr60 ve Phe 343 amino asitlerinin fenil halkaları ile iki  $\pi-\pi$  etkileşimi kurmaktadır. Ayrıca bu halka üzerinde bulunan CN grubu ise Lys 296 amino asidi ile H bağı oluşturarak etkileşmektedir. Siyano grubunun enzim aktif bölgesinde gösterdiği bu güçlü etkileşim bu grubun aktiviteyi arttırmasının sebebinin açıklanmaktadır. Ayrıca **Çizelge 2**'den de anlaşılacağı üzere **2c** kodlu bileşiğin bağlanma affinitesi (docking skorları) serideki diğer bileşiklerden daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak; bileşik **2c** ile ilgili tespit edilen ve seri içerisindeki diğer türevlerde görülemeyen bu ilave etkileşimler, **2c** kodlu bileşiğin diğer türevlerden daha yüksek MAO-B enzim inhibitör aktivite göstermesini açıklamaktadır.





- Çeçen, M., Oh, J. M., Özdemir, Z., Büyüktuncel, S. E., Uysal, M., Abdelgawad, M. A., ... and Kim, H. 2020. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pyridazinones Containing the (2-Fluorophenyl) Piperazine Moiety as Selective MAO-B Inhibitors. *Molecules*, **25(22)**, 5371.
- Distinto, S., Meleddu, R., Yanez, M., Cirilli, R., Bianco, G., Sanna, M. L., ... and Maccioni, E. 2016. Drug design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of selective monoaminoxidase B inhibitors based on 3-acetyl-2-dichlorophenyl-5-aryl-2, 3-dihydro-1, 3, 4-oxadiazole chemical scaffold. *European journal of medicinal chemistry*, **108**, 542-552.
- Glide, Version 7.1, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, 2016.
- Guglielmi, P., Mathew, B., Secci, D. and Carradori, S. 2020. Chalcones: Unearthing their therapeutic possibility as monoamine oxidase B inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **112650**.
- Hammuda, A., Shalaby, R., Rovida, S., Edmondson, D. E., Binda, C. and Khalil, A. 2016. Design and synthesis of novel chalcones as potent selective monoamine oxidase-B inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, **114**, 162-169.
- İlgin, S., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B. N., Acar Çevik, U., Çavuşoğlu, B. K., Özkay, Y. and Kaplancıklı, Z. A. 2017. Design and synthesis of new benzothiazole compounds as selective hMAO-B inhibitors. *Molecules*, **22(12)**, 2187.
- Jismy, B., El Qami, A., Pišlar, A., Kos, J., Gobec, S., Knez, D. and Abarbri, M. 2021. Pyrimido [1, 2-b] indazole derivatives: Selective inhibitors of human monoamine oxidase B with neuroprotective activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **209**, 112911.
- Kumar, B., Kumar, V., Prashar, V., Saini, S., Dwivedi, A. R., Bajaj, B., ... and Kumar, V. 2019. Dipropargyl substituted diphenylpyrimidines as dual inhibitors of monoamine oxidase and acetylcholinesterase. *European journal of medicinal chemistry*, **177**, 221-234.
- Lee, J., Lee, Y., Park, S. J., Lee, J., Kim, Y. S., Suh, Y. G., and Lee, J. 2017. Discovery of highly selective and potent monoamine oxidase B inhibitors: Contribution of additional phenyl rings introduced into 2-aryl-1, 3, 4-oxadiazin-5 (6H)-one. *European journal of medicinal chemistry*, **130**, 365-378.
- LigPrep, Version 3.8, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, 2016.
- Maestro, Version 10.6, Schrödinger, LLC: New York, NY, USA, 2016.
- Mezeiova, E., Janockova, J., Andrys, R., Soukup, O., Koblrova, T., Muckova, L., ... and Korabecny, J. 2021. 2-Propargylamino-naphthoquinone derivatives as multipotent agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **211**, 113112.
- Sağlık, B. N., Çavuşoğlu, B. K., Osmaniye, D., Levent, S., Çevik, U. A., İlgin, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. and Öztürk, Y. 2019. In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, **85**, 97-108.
- Sang, Z., Wang, K., Shi, J., Liu, W. and Tan, Z. 2019. Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone-O-carbamate derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, **178**, 726-739.
- Sang, Z., Wang, K., Zhang, P., Shi, J., Liu, W. and Tan, Z. 2019. Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel chalcone derivatives as multi-function agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, **180**, 238-252.
- Schrödinger, Version 2016-2, LLC: New York, NY, USA, 2016
- Tzvetkov, N. T., Stammer, H. G., Neumann, B., Hristova, S., Antonov, L. and Gastreich, M. 2017. Crystal structures, binding interactions, and ADME evaluation of brain penetrant N-substituted indazole-5-carboxamides as subnanomolar, selective monoamine oxidase B and dual MAO-A/B inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, **127**, 470-492.
- Van der Walt, M. M., Terre'Blanche, G., Petzer, J. P. and Petzer, A. 2017. Benzyloxynitrostyrene analogues—A novel class of selective and highly potent inhibitors of monoamine oxidase B. *European journal of medicinal chemistry*, **125**, 1193-1199.
- Zindo, F. T., Malan, S. F., Omoruyi, S. I., Enogieru, A. B., Ekpo, O. E. and Joubert, J. 2019. Design, synthesis and evaluation of pentacycloundecane and hexacycloundecane propargylamine derivatives as multifunctional neuroprotective agents. *European journal of medicinal chemistry*, **163**, 83-94.

#### İnternet kaynakları

1-[http:// www.pdb.org](http://www.pdb.org), (07.05.2021)